



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์  
โครงการเรื่อง “การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์  
3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมิโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดลเป็นสารยับยั้ง  
เอนไซม์แอลฟาอะไมเลสและแอลฟาไกลูโคซิเดสชนิดใหม่  
เพื่อพัฒนาเป็นยารักษาโรคเบาหวาน”

Synthesis and biological evaluation of 3-(*N,N*-dimethyl-aminophenylaryl(methyl)indole derivatives as new  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for potential development into anti-diabetic drugs

โดย  
รศ.ดร. จเร จรัสจรรยาพงศ์  
และ  
ดร. อนันต์ อธิพรชัย

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้  
จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน)  
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561  
มหาวิทยาลัยบูรพา

## รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเรื่อง “การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์  
3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมีโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดลเป็นสารยับยั้ง  
เอนไซม์แอลฟาอะไมเลสและแอลฟาไกลูโคซิเดสชนิดใหม่  
เพื่อพัฒนาเป็นยารักษาโรคเบาหวาน”

Synthesis and biological evaluation of 3-(*N,N*-dimethyl-  
aminophenylaryl)methyl)indole derivatives as new  
 $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for potential  
development into anti-diabetic drugs

โดย

รศ.ดร. จเร จรัสจรรยาพงศ์

และ

ดร. อนันต์ อธิพรชัย

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมิโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดล (4) แบบขั้นตอนเดียวด้วยปฏิกิริยาควบคู่ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และอะโรมาติกเอมีนชนิดเทอร์เทียรภายใต้สภาวะที่มีปิริมัสไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากการศึกษาพบว่าสภาวะการทดลองที่ใช้ปิริมัสไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนได้สาร 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดล (4) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในร้อยละปานกลางถึงสูง งานวิจัยได้ศึกษาผลของอนุพันธ์เบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่บนวงเบนซีนตำแหน่งที่ 4 ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น ผลการศึกษาพบว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (เช่น คลอรีน โบรมีน ไนโตร) บนวงเบนซีนให้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละที่สูงกว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน (เช่น เมทอกซี ไฮดรอกซี) นอกจากนี้ได้ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ที่ได้จากงานวิจัยและพบว่าสาร 4g แสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสองในเกณฑ์ดี (% การยับยั้งที่ความเข้มข้น 1 มิลลิโมลาร์ เท่ากับ  $65.47 \pm 0.22\%$ ) ดังนั้น สามารถใช้สาร 3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมิโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดล (4g) เป็น Lead compound เพื่อนำไปพัฒนาไปเป็นเป็นสารยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสชนิดใหม่เพื่อพัฒนาเป็นยารักษาโรคเบาหวานต่อไป

**คำสำคัญ :** 3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมิโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดล, สารยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส, ยารักษาโรคเบาหวาน

## ABSTRACT

In this research, a one-step synthesis of 3-(*N,N*-Dimethylaminophenylaryl-methyl)indoles (**4**) via Bi(OTf)<sub>3</sub>-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)<sub>3</sub> 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  $\alpha$ -glucosidase inhibition and the 3-(*N,N*-Dimethylaminophenylaryl(methyl)indole **4g** exhibited promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity (65.47  $\pm$  0.22% of inhibition at 1.0 mM). Thus, the 3-(*N,N*-Dimethylaminophenylaryl(methyl)indole (**4g**) would be a lead compound for the development of  $\alpha$ -glucosidase inhibitory agent for the treatment of diabetics.

**Keywords:** 3-(*N,N*-Dimethylaminophenylaryl(methyl)indole,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, anti-diabetic drug

## กิตติกรรมประกาศ

รายงานนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 54/2561

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยความช่วยเหลือด้านต่างๆ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา สำหรับความอนุเคราะห์เครื่องมือและอุปกรณ์ในการทำวิจัย ขอขอบคุณ มหาวิทยาลัยบูรพาสำหรับเงินทุนอุดหนุนการวิจัยในโครงการวิจัยนี้ สุดท้ายขอขอบคุณ นายวัชระ กังฮวด นางสาวประภาพร บุญเพ็ง และ นางสาวชญาমন สำหรับความช่วยเหลือทางเทคนิค

## สารบัญเรื่อง

	หน้า
บทคัดย่อ	1
ABSTRACT	2
กิตติกรรมประกาศ	3
บทที่ 1 บทนำ	5
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	5
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	12
1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย	12
1.4 ทฤษฎี สมมุติฐาน และกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย	13
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	23
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	24
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	27
บทที่ 4 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	49
บรรณานุกรม	50
ผลผลิตของโครงการวิจัย (Output)	52

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

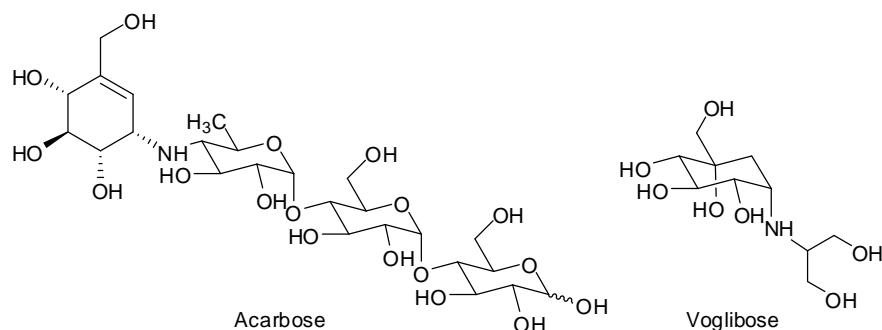
โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus หรือ DM หรือ Diabetes) เป็นโรคหนึ่งที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากในปัจจุบันและจำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยโรคเบาหวานจัดเป็นกลุ่มโรคที่เกี่ยวกับการเผาผลาญอาหารซึ่งมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานานทำให้เกิดอาการปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำและหิวบ่อย ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis หรือ DKA) และ hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) นอกจากนี้โรคเบาหวานยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง เช่น จอประสาทตาเสื่อม เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ติดเชื้อง่าย โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ไตวาย และแผลหายช้า เป็นต้น (ณัฐรุช สิบหมู่, 2552)

โรคเบาหวานเกิดจากตับอ่อนผลิตอินซูลินไม่เพียงพอหรือเซลล์ในร่างกายไม่ตอบสนองอย่างเหมาะสมต่ออินซูลินที่ผลิต โดยอินซูลินทำหน้าที่ควบคุมการเปลี่ยนน้ำตาลที่ถูกดูดซึมเข้าร่างกายไปเป็นพลังงาน หากอินซูลินมีปัญหาจะส่งผลให้เซลล์ไม่สามารถดึงน้ำตาลไปใช้ได้ น้ำตาลจึงตกค้างในกระแสเลือดมาก ไตจึงขับของเสียออกมาทางปัสสาวะ เป็นเหตุให้ปัสสาวะหวาน โรคเบาหวานแบ่งได้เป็น 3 ชนิดหลัก ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes) หรือเรียกอีกชื่อว่าเบาหวานที่ต้องพึ่งพาอินซูลิน (insulin-dependent diabetes) ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดนี้มีประมาณ 10-20% และส่วนใหญ่อยู่ในวัยเด็กหรือวัยรุ่น เกิดจาก  $\beta$ -cell ของตับอ่อนถูกทำลายทำให้ขาดอินซูลิน (insulin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนชนิดโปรตีน ส่งผลให้กลูโคสในกระแสเลือดสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าเบาหวานที่ไม่พึ่งพาอินซูลิน (non-insulin-dependent diabetes) ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดนี้มีประมาณ 80-90% และส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป เกิดจากมีการดื้อต่ออินซูลินในเซลล์เป้าหมาย เช่น เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ตับ เซลล์ไขมัน เป็นต้น และโรคเบาหวานชนิดที่ 3 เป็นโรคเบาหวานที่เกิดกับหญิงมีครรภ์ซึ่งไม่เคยมีประวัติเบาหวานมาก่อน (ณัฐรุช สิบหมู่, 2552)

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน มีหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด (oral hypoglycemic agents) ตัวอย่างเช่น ยาซัลฟา (Sulfonylurea) ยากลุ่มที่ไม่ใช่กลุ่มซัลฟา (Rapid acting non-sulfonylureal insulin secretagogue) กลุ่มที่ 2 ได้แก่ ยาที่เพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin sensitizer) ตัวอย่างเช่น Metformin Thiazolidinedione ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มข้างต้นส่วนใหญ่จะมีผลข้างเคียง เช่น ยา chlorpropamide ซึ่งเป็นยากลุ่มยาซัลฟา เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยาว ทำให้เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ SIADH ส่งผลให้เกิด hyponatremia รวมทั้งทำให้เกิด hypoglycemia ในผู้สูงอายุ ยา Metformin มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ เบื่ออาหาร ลื่นไม่รับรส คลื่นไส้ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดนี้กับผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis เช่น โรคตับ โรคหัวใจล้มเหลว ยา Rosiglitazone (Avandia) และ Pioglitazone (Actos) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Thiazolidinedione มีผลเสียได้แก่ ทำให้ผู้ป่วยน้ำหนักเพิ่มขึ้นประมาณ 4-5 กิโลกรัม เนื่องจากการคั่งของน้ำ และพบว่าทำให้ระดับ hemoglobin ลดลงและทำให้เกิดตับอักเสบได้

ยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน ได้แก่ ยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่ผนังลำไส้ทำให้การดูดซึมกลูโคสลดลงและช้าลง มีผลในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร (postprandial glucose) เป็นส่วนใหญ่ ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมเข้าร่างกายน้อยมากทำให้ไม่มี systemic side

effects ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องอืด ผายลมบ่อย ถ่ายเหลว ปวดท้อง โดยเฉพาะถ้าได้รับยาในระดับสูง การเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำๆ และค่อยๆ ปรับเพิ่มขึ้นจะช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงได้ ยากลุ่มนี้ได้แก่ acarbose (Glucobay) และ voglibose (Basen)



**รูปที่ 1** โครงสร้างของ Acarbose และ Voglibose ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้

เนื่องจากมีผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มได้พยายามหาและพัฒนาตัวยาใหม่ๆ ที่ใช้รักษาโรคเบาหวานให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น และมีผลข้างเคียงลดลง หรือไม่มีผลข้างเคียงเลย โดยเฉพาะการหายาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ ได้มีรายงานการค้นพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่ผนังลำไส้หลายชนิดทั้งจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์หลายชนิด (Ghani, U., 2015) ตัวอย่างแสดงได้ดังนี้

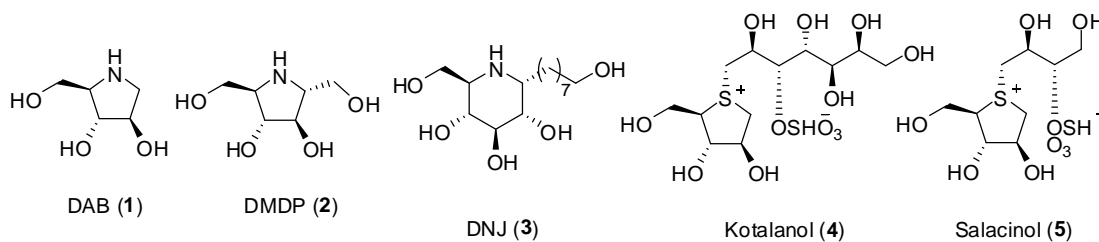
#### 1. โครงสร้างสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ $\alpha$ -glucosidase

สารผลิตภัณฑ์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่เคยมีรายงานแบ่งตามกลุ่มโครงสร้างได้ดังนี้

##### 1.1 สารที่มีโครงสร้างเลียนแบบน้ำตาล (sugar mimic)

สารที่พบในธรรมชาติกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่น่าสนใจเนื่องจากมีโครงสร้างคล้ายโมเลกุลน้ำตาล และมีแนวโน้มที่จะใช้รักษาโรคเบาหวานได้ สารกลุ่มนี้ได้แก่ iminosugar ตัวอย่างเช่น 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (DAB) (1) 2R,5R-dihydroxymethyl-3R,4R-dihydroxypyrrolidine (DMDP) (2) ซึ่งสกัดได้จากผลของ *Angylocalyx boutiqueanus* โดย DAB (1) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ ( $IC_{50} = 0.15 \mu M$ ) ได้ดีกว่า (DMDP) (2) ( $IC_{50} = 0.71 \mu M$ ) (Kato et al., 2008) เมื่อเร็วๆ นี้ได้มีการรายงานว่าสารอนุพันธ์ของ DNJ (3) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในระดับปานกลาง ( $IC_{50} = 5.53 \mu M$ ) (Yan et al., 2013) นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่ม thiosugar โดยในโครงสร้างมีอะตอมซัลเฟอร์แทนที่อะตอมไนโตรเจน ตัวอย่างเช่น kotalanol (4) และ salacinol (5) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase พบในส่วนสกัดน้ำร้อนของก้ามพวงเจ็ดชั้น (*Salacia chinensis*) ซึ่งในตำรับยาแผนโบราณของชาวเอเชียใช้ส่วนสกัดนี้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน (Yoshikawa et al., 1998)

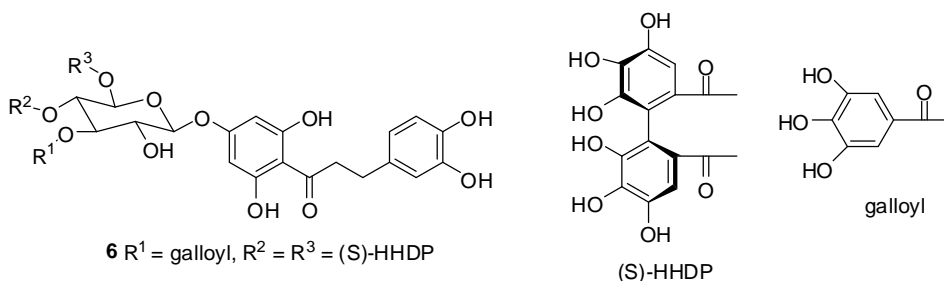




รูปที่ 2 โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่ม sugar mimic ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase

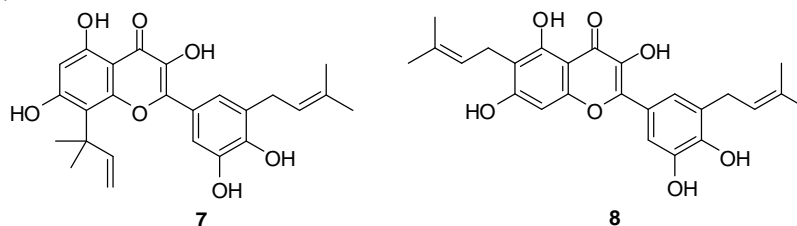
### 1.2 สารกลุ่ม chalcone glucosides

สารประกอบ chalcone ที่ต่ออยู่กับโมเลกุลน้ำตาลด้วยพันธะ glycosidic เช่น สาร 6 ซึ่งแยกได้จากเนื้อเยื่อของพืช *Balanophora tobiracola* ) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ ( $IC_{50} = 0.4 \mu M$ ) (Tanaka et al., 2005)

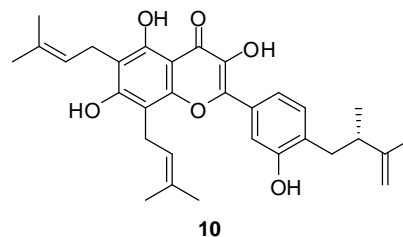
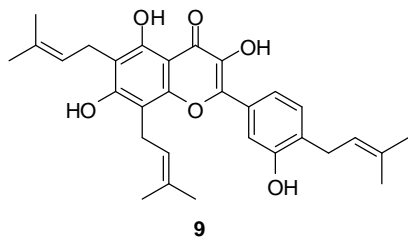


### 1.3 สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (Flavonoids)

เมื่อปี 2010 Ryo และคณะ (2010) ได้แยกสารกลุ่ม polyphenol จำนวน 12 โครงสร้างได้จากต้น ปอกระสา ซึ่งมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Broussonetia papyrifera* โดยพบว่า สาร dimethylallyltetrahydroxyflavanol (7) และ papyriflavonol A (8) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยมีค่า  $K_i = 4.2 \mu M$  และ  $2.3 \mu M$  ตามลำดับ โดยพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้งจะเพิ่มขึ้นเมื่อโครงสร้างมีหมู่ prenyl เพิ่มขึ้น

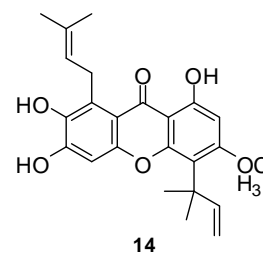
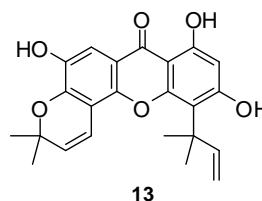
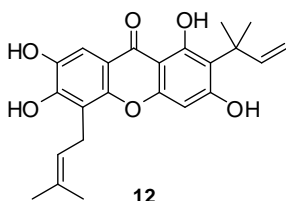
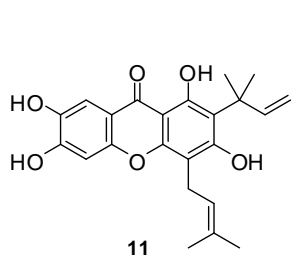


พืชที่อยู่ในจีนัส *Dorstenia* ส่วนใหญ่จะประกอบด้วยสารกลุ่ม coumarin และ flavonoids โดยเฉพาะ flavonoid ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ prenyl หรือ geranyl โดยในประเทศแถบแอฟริกา อเมริกา กลาง และอเมริกาใต้ได้ใช้พืชกลุ่มนี้เป็นยาต้านพิษ ด้านการติดเชื้อ และรักษาโรคไขข้อ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าสาร 9 และ สาร 10 ซึ่งแยกได้จากพืช Cameroonian *Dorstenia psilurus* ซึ่งอยู่ในจีนัส *Dorstenia* มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยมีค่า  $IC_{50} = 4.13 \mu M$  และ  $7.51 \mu M$  ตามลำดับ (Tabopda, 2008)



#### 1.4 สารกลุ่มแซนโทน (Xanthenes)

สารกลุ่ม Xanthone ที่แยกได้จาก *Cundrania tricuspidata* ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ด้านการแข็งตัวของเส้นเลือดหัวใจและฤทธิ์ต้านอักเสบ ต่อมาในปี 2007 Seo และคณะ (2007) ได้รายงานว่ามีสาร *macluraxanthone B* (**11**) *cudraxanthone L* (**12**) *1,3,7-trihydroxy-4-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-5,6-(2-2-dimethylchromeno)xanthone* (**13**) และ *cudraticus-xanthone F* (**14**) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ( $K_i$  ประมาณ 5.8-8.9  $\mu\text{M}$ )



#### 2. โครงสร้างสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ $\alpha$ -glucosidase

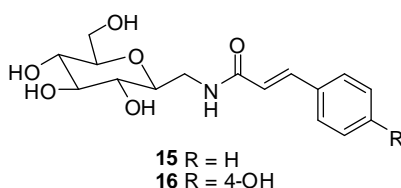
เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติส่วนใหญ่จะได้สารบริสุทธิ์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในปริมาณน้อยมาก ทำให้มีนักวิจัยได้พยายามสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ ขึ้นมา สำหรับสารสังเคราะห์ที่มีรายงานว่า มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase มีตัวอย่างต่อไปนี้

##### 2.1 สารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างเลียนแบบน้ำตาล (sugar mimic)

สารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างเลียนแบบน้ำตาลและมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase จำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม

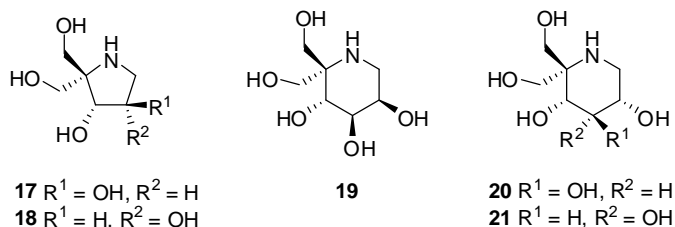
##### 1) สารสังเคราะห์กลุ่ม Aminosugars

สารสังเคราะห์ *N*-substituted 1-aminomethyl- $\beta$ -D-glucopyranosides เป็นสารสังเคราะห์กลุ่มหนึ่งที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยมีค่า  $IC_{50}$  ประมาณ 2.3  $\mu\text{M}$  ถึง 2.0 mM ตัวอย่างเช่น สารประกอบ amido sugar ที่มีหมู่แทนที่เป็น cinnamide **15** และ **16** มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ โดยมีค่า  $IC_{50} = 2.3 \mu\text{M}$  และ 5.6  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่บนวงอะโรมาติกของ cinnamide มีผลต่อฤทธิ์การยับยั้ง โดยฤทธิ์การยับยั้งจะมีค่าที่ดีที่สุดเมื่อตำแหน่งที่ 4 เป็นหมู่ไฮดรอกซี (Bian et al., 2013)



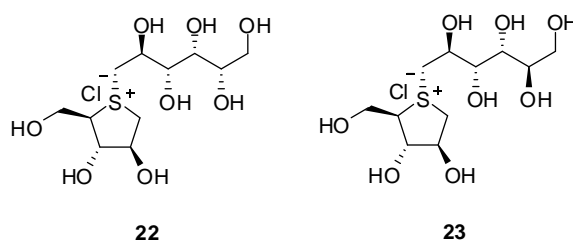
### 2) สารสังเคราะห์กลุ่ม Azasugars (Iminosugars)

เมื่อเร็วๆ นี้ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ชนิดใหม่ของ  $\alpha$ -geminal dihydroxymethyl piperidine และ pyrrolidine iminosugar เพื่อใช้ในการยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยสาร pyrrolidine iminosugars (**17** และ **18**) และ piperidine iminosugars (**19**, **20** และ **21**) มีค่า  $IC_{50}$  อยู่ในช่วง 0.028-5.0  $\mu$ M (Pawar et al., 2012)



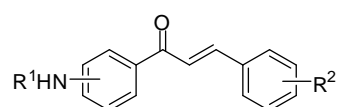
### 3) สารสังเคราะห์กลุ่ม Thiosugars

ในปี 2010 Eskandari และคณะ (2010) ได้สังเคราะห์สาร de-O-sulfonated ponkoranol (**22**) และสเตอริโอไอโซเมอร์ที่ตำแหน่ง 5' สาร **23** ซึ่งพบว่ามียุทธียับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ดีกว่าสารกลุ่ม thiosugar ที่พบในธรรมชาติ



### 2.2 สารสังเคราะห์กลุ่ม Chalcones

Chalcones เป็นองค์ประกอบสำคัญที่พบได้ในพืชส่วนใหญ่ และเป็น precursor ที่สำคัญสำหรับการสังเคราะห์ flavonoids และ isoflavonoids ในพืชและสารสังเคราะห์ จากงานวิจัยที่เคยมีรายงานมาพบว่า Chalcones มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย เช่น ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV ฤทธิ์ต้านมะเร็ง และฤทธิ์ต้านอนุมูลิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น เมื่อเร็วๆ นี้ได้มีการสังเคราะห์ Chalcones ชนิดใหม่ทั้งที่มีหมู่อะมิโนและชนิดที่ไม่มีหมู่อะมิโน (Seo et al., 2005) จากการศึกษาพบว่า sulfonamide chalcones มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ โดยสาร sulfonamide chalcones (**24a**) (**24b**) (**24c**) และ (**24d**) มีค่า  $IC_{50} = 12.4, 15.6, 0.98$  และ  $0.4 \mu$ M ตามลำดับ



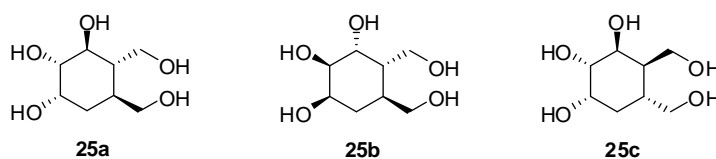
- 24a**  $R^1 = 3\text{-p-tosyl}, R^2 = 4\text{-hydroxy}$   
**24b**  $R^1 = 3\text{-p-tosyl}, R^2 = 3,4\text{-dihydroxy}$   
**24c**  $R^1 = 4\text{-p-tosyl}, R^2 = 4\text{-hydroxy}$   
**24d**  $R^1 = 4\text{-p-tosyl}, R^2 = 3,4\text{-dihydroxy}$

นอกจากนี้ ผลการทดลองนี้พบว่า สาร sulfonamide chalcones เป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีความสามารถในการใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเป็นยาที่ในโครงสร้างไม่มีน้ำตาลอยู่ในโมเลกุล

### 2.3 สารสังเคราะห์กลุ่มอนุพันธ์ Cyclitol

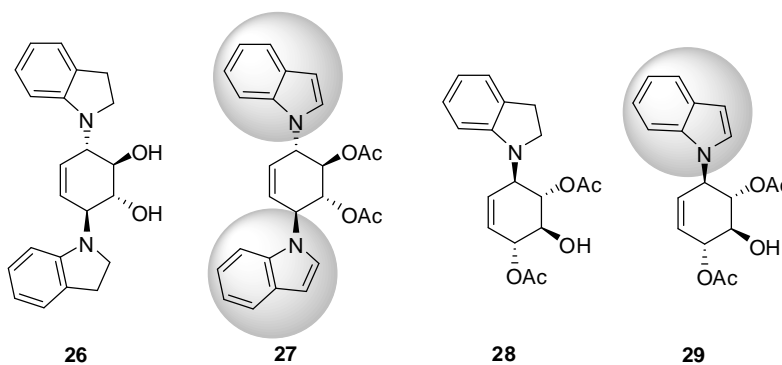
#### 1) Inositols

Cyclitol คือสารประกอบ polyol ที่เป็นวง หรือโมเลกุลที่เป็นวงและมีหมู่ไฮดรอกซี (OH) เกาะอยู่หลายหมู่ ขณะที่ Inositols เป็นสารที่พบเป็นส่วนใหญ่ในกลุ่ม Cyclitol จากการศึกษาพบว่าสาร Myo-inositol ซึ่งเป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ของ Cyclitol จะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเผาผลาญอาหาร (Berridge, 1984) โครงสร้าง Inositols ที่เคยมีรายงานว่ามียุทธวิธียับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ ได้แก่ สาร (25a) (25b) และ (25c) มีค่า  $IC_{50} = 16, 18.5,$  และ  $6.5 \mu M$  ตามลำดับ



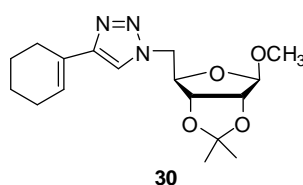
#### 2) Conduritols

เมื่อเร็วๆ นี้ ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ Conduritols ชนิดใหม่ซึ่งในโมเลกุลประกอบด้วย indoline หรือ indole (26-29) โดยสารกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย (*B. stearotherophilus*) อีกทั้งยังพบว่ามียุทธวิธียับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase อยู่ในช่วง 11-18  $6.5 \mu M$  (Çavdar et al., 2012)

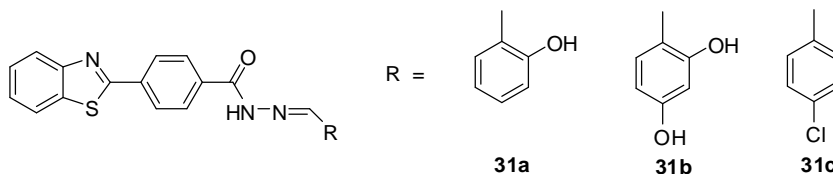


### 2.4 สารสังเคราะห์กลุ่ม Thiadiazoles และอนุพันธ์

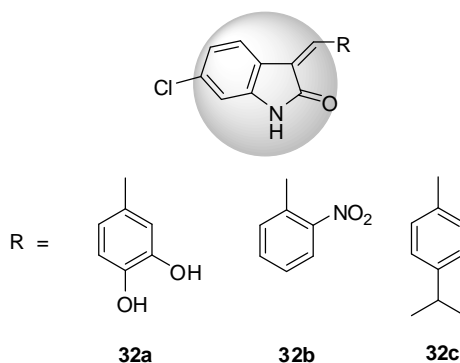
สารประกอบ 1,2,3-triazoles ที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 4 และในโมเลกุลต่ออยู่กับน้ำตาล D-glucose, D-xylose, D-galactose, D-allose, และ D-ribose ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาโดย Ferreira และคณะ (2010) และได้้นำสารที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase พบว่าสารกลุ่มนี้มีฤทธิ์ โดยมีค่า  $IC_{50}$  อยู่ในช่วง 3.8-24.7  $\mu M$  โดยสาร (30) มีฤทธิ์ที่ดีที่สุด



เมื่อเร็วๆ นี้ Taha และคณะ (2015) ได้รายงานว่าการประกอบ Benzothiazole ที่ต่ออยู่กับ benzohydrazide มีฤทธิ์ยับยั้ง  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ โดยมีค่า  $IC_{50}$  อยู่ในช่วง 5.31-53.34  $\mu M$  โดยสารประกอบ (31a), (31b) และ (31c) จะมีฤทธิ์สูงสุด โดยมีค่า  $IC_{50} = 5.55, 5.58,$  และ  $5.31 \mu M$  ตามลำดับ

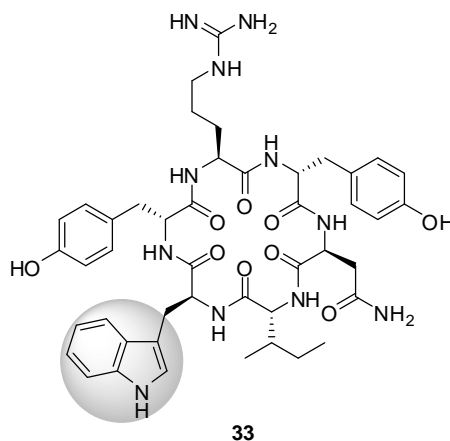


Khan และคณะ (2014) ได้ศึกษาการสังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในยีสต์ของอนุพันธ์ oxindole จากการศึกษาคพบว่าสาร (32a), (32b) และ (32c) จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยมีค่า  $IC_{50} = 2.71, 11.41,$  และ  $14.2 \mu M$  ตามลำดับ



### 2.5 สารสังเคราะห์กลุ่ม Peptides

Eichler และคณะ (1995) ได้สังเคราะห์สาร cyclic hexapeptide lactam จำนวน 26 ชนิด และพบว่า สาร (33) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ดีที่สุด โดยมีค่า  $K_i = 1.7 \mu M$  ซึ่งมีฤทธิ์ดีกว่า N-methyl DNJ ( $K_i = 6.75 \mu M$ )



จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่านักวิทยาศาสตร์ได้ศึกษาและพัฒนาหาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์ชนิดใหม่ๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -amylase และเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase เพื่อใช้ประโยชน์เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติส่วนใหญ่ที่ออกฤทธิ์ได้ดีจะมีอยู่ในธรรมชาติปริมาณน้อยและโครงสร้างซับซ้อน และสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง

เอนไซม์  $\alpha$ -amylase และเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่เคยรายงานไว้ส่วนใหญ่ต้องใช้ในการสังเคราะห์หลายขั้นตอน หรือต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีราคาแพงและใช้สภาวะการทดลองที่รุนแรง งานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole โดยใช้วิธีการที่ง่าย ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีราคาถูกและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม ทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรงและนำสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -amylase และเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ซึ่ง การศึกษาเบื้องต้น พบว่า 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl(4-nitrophenyl)methyl)indole มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ได้ดี ผู้วิจัยจึงหวังว่าถ้างานวิจัยนี้ได้ศึกษาและพัฒนาต่อไปน่าจะค้นพบสารสังเคราะห์กลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -amylase และเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่สามารถต่อยอดพัฒนาไปเป็นยารักษาโรคเบาหวานได้ต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

- 1) เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-indole
- 2) ศึกษาผลของหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ บนโครงสร้างของอนุพันธ์ของ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole เพื่อให้ได้สารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่ดีที่สุด สามารถนำไปสู่การค้นพบยารักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ได้
- 3) เพื่อสร้างและพัฒนานิสิตระดับปริญญาตรีและระดับบัณฑิตศึกษาให้มีศักยภาพในการคิดและทำวิจัยที่เป็นองค์ความรู้ใหม่และสามารถนำองค์ความรู้ที่ได้ไปต่อยอดให้เกิดประโยชน์ต่อการพัฒนาองค์กรและประเทศชาติได้

## 1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1) การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole สังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole จำนวน 15-20 สาร โดยใช้สารตั้งต้นเป็นอินโดล และอนุพันธ์ของอินโดล เช่น *N*-methylindole 6-methoxyindole 6-fluoroindole 6-bromoindole 6-chloroindole เป็นต้น ทำปฏิกิริยากับแอลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ บนวงอะโรมาติก และ *N,N*-dimethylaniline และอนุพันธ์

2) วิเคราะห์ พิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้โดยวิธีทางสเปกโทรสโกปี วิเคราะห์หาหน้าหนักโมเลกุลของสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิค High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) วิเคราะห์หาหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค Infrared Spectroscopy (IR) พิสูจน์เอกลักษณ์และยืนยันโครงสร้างสารด้วยเทคนิค Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) ทั้ง  $^1\text{H-NMR}$  และ  $^{13}\text{C-NMR}$

3) การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase  
นำสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole และอนุพันธ์ ที่สังเคราะห์ได้จากหัวข้อ 1) มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase โดยใช้วิธี *p*-nitrophenol colorimetric เป็นวิธีที่ดัดแปลงจาก Matsui, Yoshimoto, Osajima, Oki, และ Osajima (1996) โดยใช้ อคาร์โบส (Acarbose) เป็นสารมาตรฐาน และทุกๆ การทดลองจะทำซ้ำ 3 ครั้ง

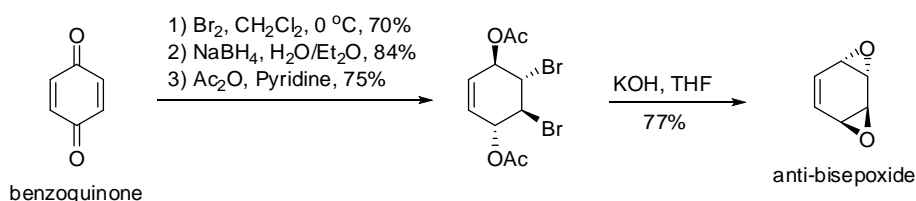
- 4) ปรับเปลี่ยนโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase เพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งที่ดีที่สุด

จากผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ของอนุพันธ์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ในการดำเนินการต่อไปจะเลือกโครงสร้างที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งสูงสุดมาเป็นโครงสร้างหลักเพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งสูงขึ้นใกล้เคียงหรือดีกว่า acarbose และสามารถนำไปสู่การค้นพบยารักษาโรคเบาหวาน

#### 1.4 ทฤษฎี สมมติฐาน และกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย

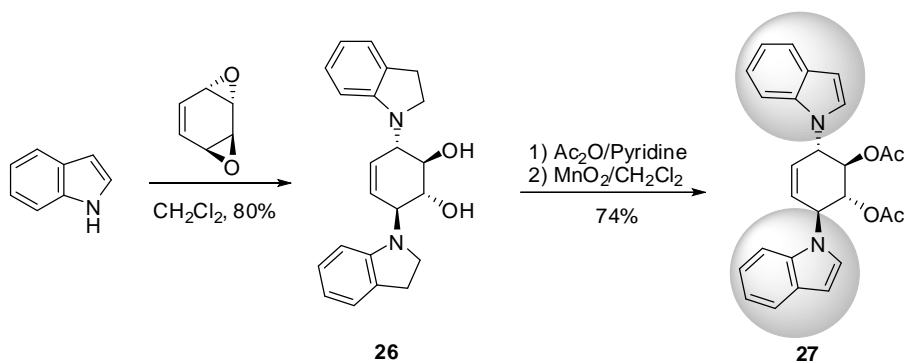
ปัจจุบันมีผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานเป็นจำนวนมาก ทำให้มีการคิดค้นยาใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ยากลุ่มหนึ่งที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ ได้แก่ ยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่ผนังลำไส้ทำให้การดูดซึมกลูโคสลดลงและช้าลง มีผลในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร (postprandial glucose) เป็นส่วนใหญ่ ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมเข้าร่างกายน้อยมากทำให้ไม่มี systemic side effects ยาที่ใช้ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ในปัจจุบัน มีทั้งที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์ เนื่องจากสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะได้ในปริมาณน้อย ดังนั้นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase จึงเป็นทางเลือกที่ช่วยแก้ปัญหาดังกล่าว เนื่องจากสามารถสังเคราะห์ได้ในปริมาณมาก สารสังเคราะห์ที่เคยมีรายงานว่ามียาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase มีหลายกลุ่ม เมื่อเร็วๆ นี้ ได้มีงานวิจัยพบว่าสารประกอบอินโดลเป็นสารกลุ่มหนึ่งที่สามารถยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ได้ดี ตัวอย่างการสังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ของสารประกอบอินโดล มีดังนี้

ในปี 2012 Cavdar และคณะ (2012) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ indole conduritol (26-29) ซึ่งเป็นอนุพันธ์อินโดลชนิดใหม่ขึ้นมา เริ่มต้น Cavdar และคณะได้สังเคราะห์สารประกอบ anti-bisepoxide โดยการนำ benzoquinone มาทำปฏิกิริยา 3 ขั้นตอน คือ 1) ปฏิกิริยาโบรมิเนชัน 2) ปฏิกิริยารีดักชัน และ 3) ปฏิกิริยา acetylation ได้เป็น 5,6-dibromocyclohex-2-ene-1,4-diyl diacetate จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อกับเบสโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ในตัวทำละลาย THF ได้ผลิตภัณฑ์เป็น anti-bisepoxide ดังรูปที่ 3

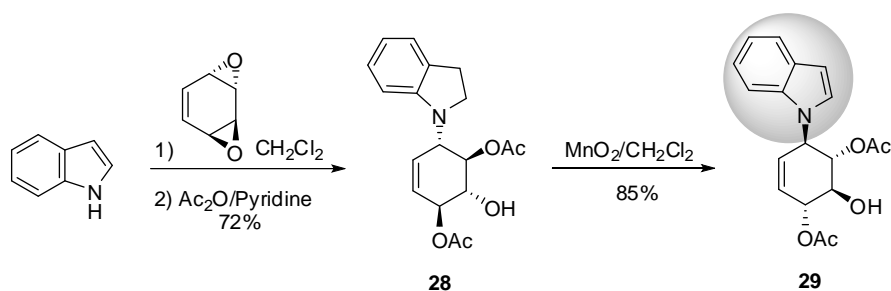


รูปที่ 3

จากนั้นนำ indoline (2 equiv) มาทำปฏิกิริยากับ anti-bisepoxide (1 equiv) ได้เป็น indole conduritol (26) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยา acetylation โดยใช้ acetic anhydride ใน pyridine ต่อด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันวง indoline ไปเป็นวง indole ด้วย manganese dioxide (MnO<sub>2</sub>) ได้เป็นสาร (27) (รูปที่ 4) ขณะที่ถ้านำ indoline (1 equiv) มาทำปฏิกิริยากับ anti-bisepoxide (1 equiv) ตามด้วยทำปฏิกิริยากับ acetic anhydride จะได้สาร (28) เป็นผลิตภัณฑ์ ซึ่งเมื่อออกซิเดชันต่อด้วย manganese dioxide (MnO<sub>2</sub>) จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร (29) (รูปที่ 5)



รูปที่ 4



รูปที่ 5

นอกจากนี้ Cavdar และคณะ ได้นำสาร indole conduritols (26-29) ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\beta$ -glucosidase พบว่า indole conduritols (29) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ - และ  $\beta$ -glucosidase ได้ดีที่สุด โดยสามารถยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ได้เกือบจะดีพอกับ Acarbose ที่ใช้เป็นสารมาตรฐาน แต่สามารถยับยั้งเอนไซม์  $\beta$ -glucosidase ได้ดีกว่า Acarbose ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่า  $IC_{50}$  ( $\mu$ M) ในการยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ - และ  $\beta$ -glucosidase ของ indole conduritols

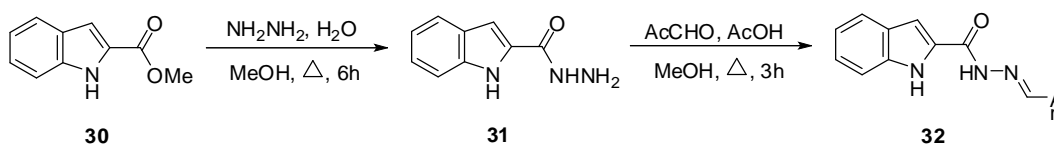
Inhibitor	$IC_{50}$ $\alpha$ -glucosidase	$IC_{50}$ $\beta$ -glucosidase
Acarbose <sup>a</sup>	9.24	103.13
indole conduritols (26)	18.1	67.7
indole conduritols (27)	19.3	52.8
indole conduritols (28)	12.4	24.3
indole conduritols (29)	11.6	23.1

<sup>a</sup> From Koz et al., *Planta Med.* **2011**, *77*, 1443.

เมื่อเร็วๆ นี้ Taha และคณะ (Taha et al., 2015) ได้รายงานการสังเคราะห์และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ของอนุพันธ์ 2-indolcarbohydrazones โดยเริ่มต้น Taha และคณะได้สังเคราะห์อนุพันธ์ 2-indolcarbohydrazones จาก methyl-1*H*-indole-2-carboxylate (30) โดยการนำ methyl-1*H*-indole-2-carboxylate มาทำปฏิกิริยากับ hydrazine hydrate ในตัวทำละลาย methanol โดยรีฟลักซ์เป็นเวลา 6 ชั่วโมง พบว่าจะได้ของแข็งซึ่งเมื่อตกผลึกด้วย methanol จะได้อนุพันธ์

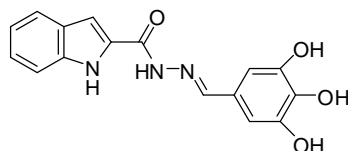


ของ hydrazine (31) จากนั้นนำของแข็งที่ได้ไปทำปฏิกิริยา condensation กับอะโรมาติกแอลดีไฮด์ชนิดต่างๆ จะได้อนุพันธ์ 2-indolcarbohydrazones (32) เป็นผลิตภัณฑ์ ดังรูปที่ 6



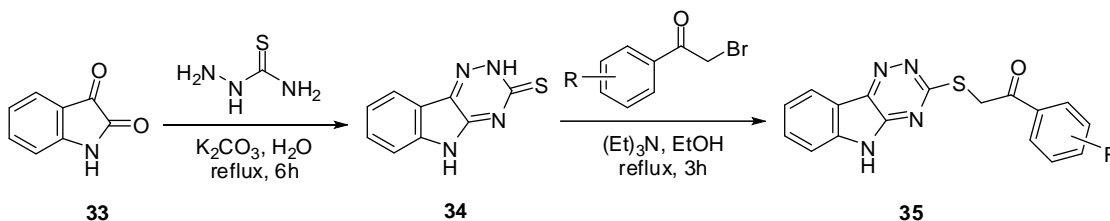
รูปที่ 6

สารประกอบ 2-indolcarbohydrazones (32) ที่สังเคราะห์ได้ถูกนำไปศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ในการยับยั้งอยู่ในช่วง  $2.3 \pm 0.11 - 226.4 \pm 6.8 \mu\text{M}$  (ค่าการยับยั้งของ Acarbose ภายใต้สภาวะการทดลองเดียวกับที่ทดสอบสาร พบว่า Acarbose มีฤทธิ์ยับยั้ง =  $906.0 \pm 6.3 \mu\text{M}$  โดยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งดีที่สุดมีโครงสร้างดังนี้



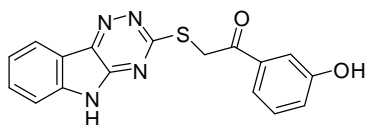
$\alpha$ -glucosidase  $\text{IC}_{50} = 2.3 \pm 0.11 \mu\text{M}$   
(Acarbose  $\text{IC}_{50} = 906.0 \pm 6.3 \mu\text{M}$ )

ต่อมา Rahim และคณะ (2015) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์อินโดลชนิดใหม่ คือ trizinoindole (35) โดยนำ Isatin (33) ทำปฏิกิริยากับ thiosemicarbazide ในน้ำ ภายใต้สภาวะเบส potassium carbonate พบว่าจะได้ triazinoindolthione (34) ซึ่งสามารถตกผลึกให้บริสุทธิ์ได้โดยใช้ methanol เป็นตัวทำละลาย จากนั้นนำ triazinoindolthione (34) มาทำปฏิกิริยากับ phenacyl bromide ในเอทานอล ภายใต้สภาวะเบสของ triethylamine ได้ผลิตภัณฑ์เป็น trizinoindole (35) ดังรูปที่ 7



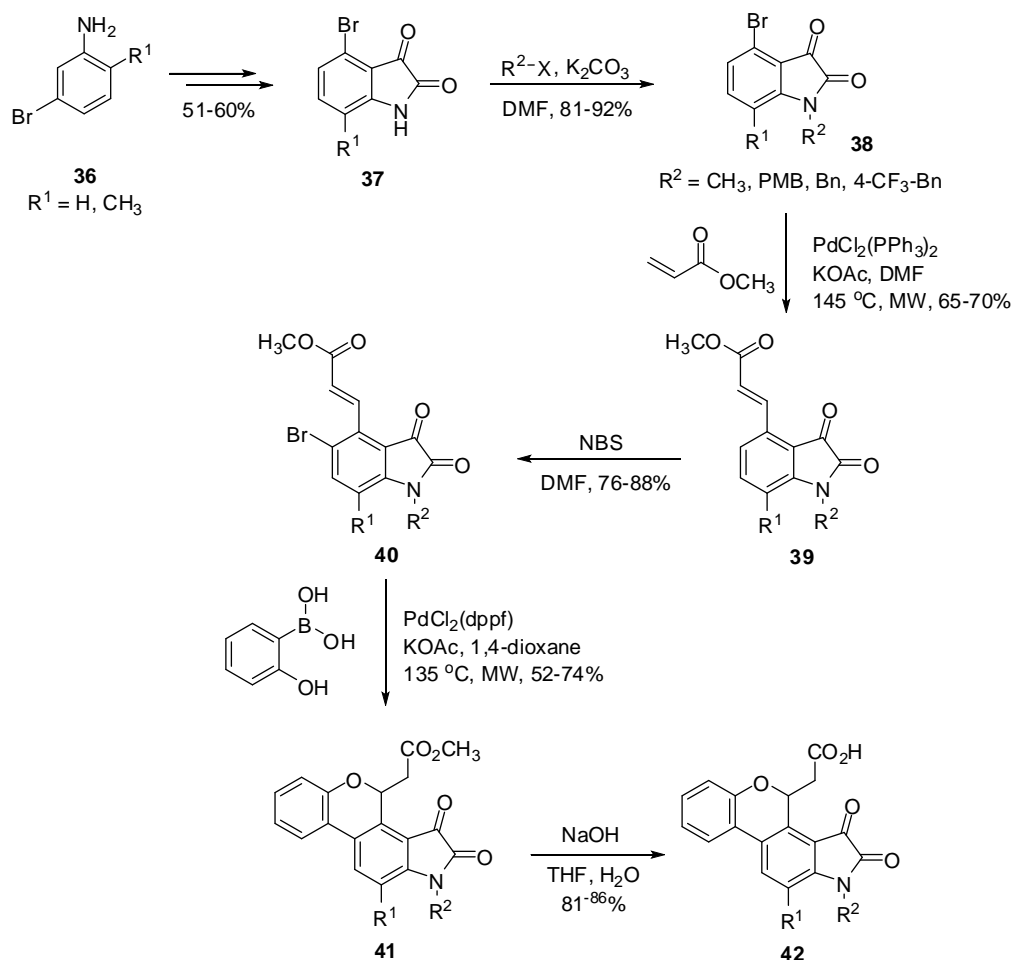
รูปที่ 7

สารประกอบ trizinoindole (35) มีฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase อยู่ในช่วง  $2.46 \pm 0.008 - 312.79 \pm 0.06 \mu\text{M}$  (ค่าการยับยั้งของ Acarbose ภายใต้สภาวะการทดลองเดียวกับที่ทดสอบสาร พบว่า Acarbose มีฤทธิ์ยับยั้ง  $\text{IC}_{50} = 38.25 \pm 0.12 \mu\text{M}$  โดยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งดีที่สุดมีโครงสร้างดังนี้



$\alpha$ -glucosidase  $IC_{50} = 2.46 \pm 0.008 \mu M$   
 (Acarbose  $IC_{50} = 38.25 \pm 0.12 \mu M$ )

นอกจากนี้ได้มารายงานการสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase tetracyclic oxindole (Han et al., 2015) ซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างคล้ายอนุพันธ์อินโดลชนิดหนึ่ง อย่างไรก็ตามวิธีการสังเคราะห์ค่อนข้างซับซ้อน ดังแสดงในรูปที่ 8



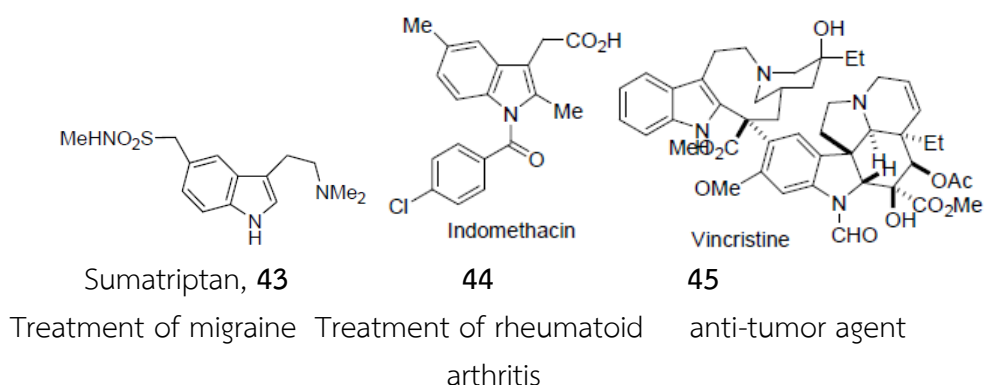
รูปที่ 8

เมื่อนำ tetracyclic oxindole **41a-f** และ **42a-c** ไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase พบว่าสารสังเคราะห์ tetracyclic oxindole ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ได้ดีกว่า Acarbose โดย tetracyclic oxindole **42c** แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ได้ดีที่สุด คือ มีค่า  $IC_{50} = 4.8 \mu M$  ซึ่งดีกว่าฤทธิ์การยับยั้งของ Acarbose มาก (ค่า  $IC_{50} = 115.8$ )

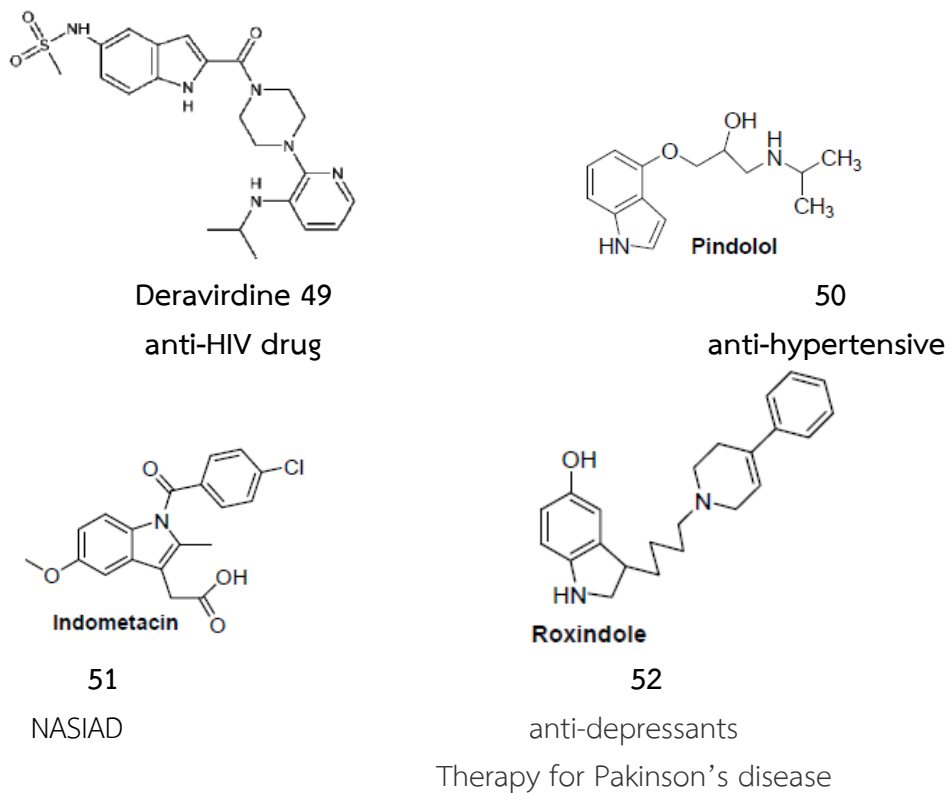
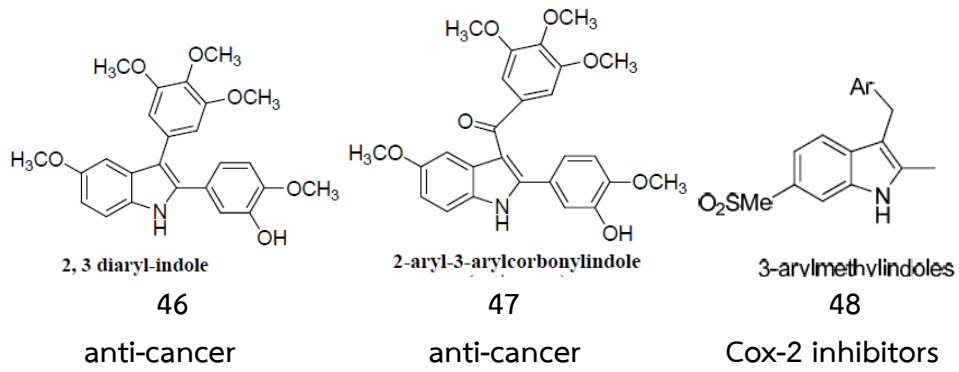
ตารางที่ 2 ค่า IC<sub>50</sub> (μM) ในการยับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase ของ tetracyclic oxindole

Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)
41a	H	CH <sub>3</sub>	104.7
41b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	34.8
41c	H	PMB	32.3
41d	H	Bn	12.1
41e	H	4-CF <sub>3</sub> -Bn	15.7
41f	CH <sub>3</sub>	Bn	39.3
42a	H	CH <sub>3</sub>	29.0
42b	H	Bn	16.0
42c	H	4-CF <sub>3</sub> -Bn	4.8
Acarbose			115.8

เมื่อเร็วๆ นี้ Kaushik และคณะ (2013) ได้ตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับสารประกอบ indole ที่มีฤทธิ์ทางยา พบว่าสารประกอบมีฤทธิ์ทางยามากมายหลายชนิด ตัวอย่างเช่น Sumatripta (**43**) มีฤทธิ์รักษาโรคไมเกรน Indomethacin (**44**) ใช้รักษาโรครูมาตอยด์ซึ่งเป็นโรคข้ออักเสบที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำลายข้อตัวเอง ทำให้เกิดการอักเสบของข้อ เนื้อเยื่อรอบข้อ อาการที่สำคัญคือปวดข้อและอาการนอกข้อ Vincristine (**45**) เป็นสารยับยั้งเนื้องอก สาร 2,3-diarylindole **46** และ **47** มีฤทธิ์รักษาโรคมะเร็ง สาร 3-arylmethylindole **48** มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ชนิด Cox-2 inhibitor สาร Deravirdine (**49**) เป็นยารักษาโรคเอดส์ Pindolol (**50**) มีฤทธิ์เป็นยาลดความดันเลือด (anti-hypertensive) สาร Indometasin (**51**) เป็นยาระงับอาการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ หรือ NASIAD (non-steroidal anti-inflammatory drug) ยา Roxindole (**52**) ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้รักษาโรคจิตเภท (Schizophrenia) แต่พบว่ามีฤทธิ์มีฤทธิ์เป็นยารักษาโรคซึมเศร้า (anti-depressants) และสามารถใช้รักษาโรคพาคินสัน (Therapy for Parkinson's disease) ดังแสดงในรูปที่ 9 และรูปที่ 10

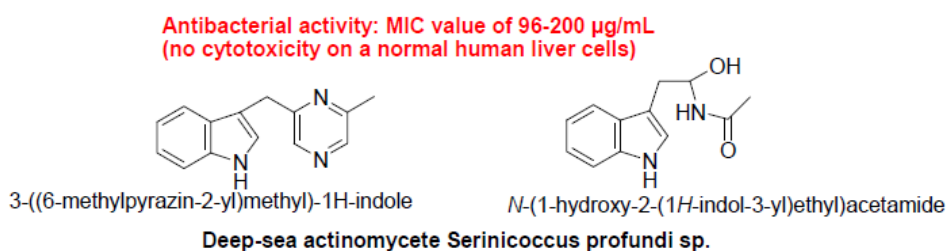


รูปที่ 9 สารประกอบ indole ที่มีฤทธิ์ทางยาชนิดต่างๆ

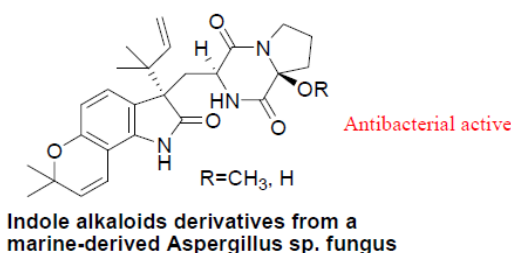


**รูปที่ 10** สารประกอบ indole ที่มีฤทธิ์ทางยาชนิดต่างๆ

นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบ indole ที่แยกได้จากสัตว์และพืชในทะเลลึก และ indole ที่แยกได้จากราทะเลยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียอีกด้วย ดังแสดงในรูปที่ 11 และ 12 ตามลำดับ (Kaushik et.al. 2013)



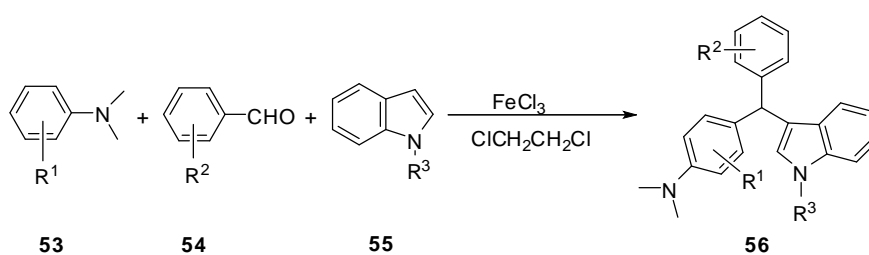
**รูปที่ 11** สารประกอบ indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลลึก



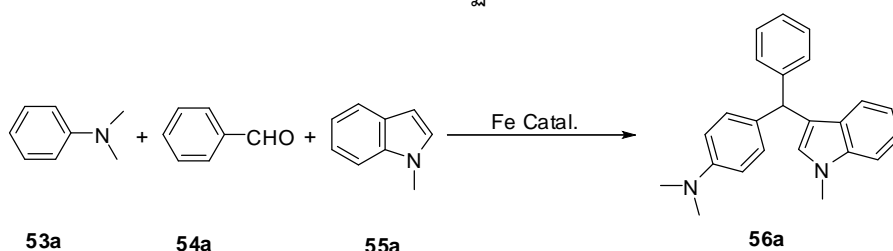
รูปที่ 12 สารประกอบ indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากราทะเล

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าอนุพันธ์ของอินโดลพบได้ทั้งในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์อีกทั้งยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจอย่างมาก โดยเฉพาะฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่เคยมีรายงานมายังมีอยู่น้อย นอกจากนี้การสังเคราะห์ต้องใช้หลายขั้นตอนและสภาวะที่รุนแรง ในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาการสังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase ของสารอนุพันธ์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ซึ่งยังเป็นสารอินโดลชนิดใหม่ที่ยังไม่มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase โดยวิธีการสังเคราะห์แบบขั้นตอนเดียวภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง สำหรับตัวอย่างการสังเคราะห์สารประกอบ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ที่เคยรายงานไว้แสดงได้ดังนี้

Jie Liu และคณะ (2011) ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ผ่านปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts โดยใช้สารตั้งต้นเป็นสารประกอบอินโดลอัลดีไฮด์ และ tertiary aromatic amine (รูปที่ 13) โดยทำการทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมและใช้สารประกอบเหล็ก (Fe) ชนิดต่างๆเพื่อใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และพบว่าเมื่อใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น  $FeCl_3$  ในตัวทำละลาย  $ClCH_2CH_2Cl$  จะให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูงที่สุด ดังตารางที่ 3



รูปที่ 13 แสดงปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ผ่านปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts

ตารางที่ 3 แสดงการหาสภาวะที่เหมาะสมต่อการเกิดปฏิกิริยา<sup>a</sup>

Entry	Iron Source	Additive	Solvent	Temp (°C)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	FeCl <sub>3</sub>	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	65
2	FeCl <sub>3</sub>	-	Toluene	100	48
3	FeCl <sub>3</sub>	-	DMSO	100	46
4	FeCl <sub>3</sub>	-	DMF	100	40
5	FeCl <sub>3</sub>	-	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	100	35
6	FeCl <sub>3</sub>	-	THF	68	24
7	FeCl <sub>3</sub>	-	CH <sub>3</sub> OH	68	Trace
8	FeCl <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	Trace
9	FeCl <sub>3</sub>	-	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	100	Trace
10	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	22
11	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	15
12	Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	18
13	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	31
14	Fe(acac) <sub>3</sub>	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	26
15	FeCl <sub>2</sub>	-	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	45
16	FeCl <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	64
17	FeCl <sub>3</sub>	Phen <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	36
18	FeCl <sub>3</sub>	DPPF <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	38
19	FeCl <sub>3</sub>	TMHD <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	28
20	FeCl <sub>3</sub>	TMEDA <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	Trace
21	FeCl <sub>2</sub>	TBHP <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	32
22	FeCl <sub>2</sub>	DTBP <sup>c</sup>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100	38

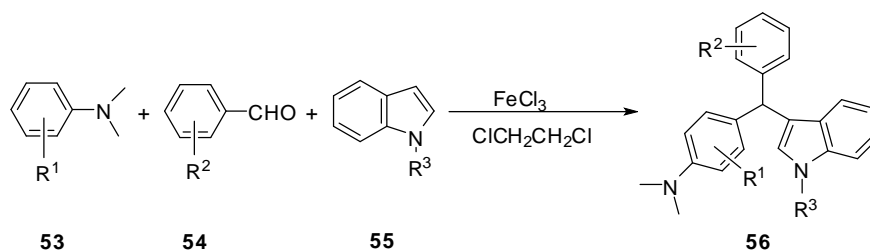
<sup>a</sup> Reaction conditions: *N,N*-dimethylaniline (1.1 mmol), benzaldehyde (1.0 mmol), 1-methyl-1*H*-indole (1.0 mmol), Fe source (0.10 mmol), additive (0.20 mmol) if added, solvent (2.0 mL), N<sub>2</sub>, 24 h.

<sup>b</sup> Isolated yields.

<sup>c</sup> Phen = 1,10-phenanthroline, DPPF = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, TMHD = 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione, TMEDA = *N,N'*-dimethylethylenediamine, TBHP = tert-butyl hydroperoxide, DTBP = di-tert-butyl peroxide, DCP = dicumyl peroxide.

หลังจากได้ตัวเร่งปฏิกิริยาและตัวทำละลายที่เหมาะสมแล้ว ในงานวิจัยต่อไป Jie Liu และคณะจึงได้นำสภาวะการทดลองนี้ไปทำปฏิกิริยาระหว่างอินโดล อัลดีไฮด์ และ tertiary aromatic amine พบว่าสารประกอบที่มีหมู่อะโรมาติกอัลดีไฮด์จะได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงสูง โดยผลของความเกะกะของหมู่แทนที่แต่ละชนิดจะมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา ส่วนสารประกอบอะลิฟาติกอัลดีไฮด์จะได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์น้อยถึงปานกลาง แสดงดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ผลการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole โดยใช้ FeCl<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา<sup>a</sup>



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Product (56)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56a</b>	65
2	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>56b</b>	71
3	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56c</b>	68
4	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>56d</b>	71
5	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56e</b>	72
6	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>56f</b>	70
7	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56g</b>	64
8	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>56h</b>	67
9	H	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56i</b>	62
10	H	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>56j</b>	61
11	H	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>56k</b>	53
12	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	<b>56l</b>	58

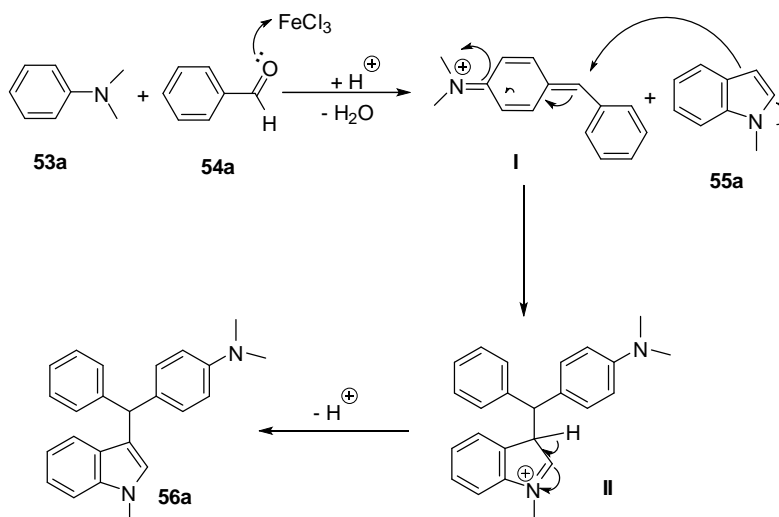
**ตารางที่ 4** ผลการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole โดยใช้  $\text{FeCl}_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา<sup>a</sup> (ต่อ)

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Product ( <b>56</b> )	Yield <sup>b</sup> (%)
13	H	H	H	<b>56m</b>	48
14	H	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	H	<b>56n</b>	51
15	3-CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56o</b>	52

<sup>a</sup> Reaction conditions: *N,N*-dimethylaniline (1.1 mmol), aldehyde (1.0 mmol), indole (1.0 mmol),  $\text{FeCl}_3$  (0.10 mmol),  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (2.0 mL),  $\text{N}_2$ , 100 °C, 24 h.

<sup>b</sup> Isolated yield, R<sup>1</sup> = tertiary aromatic amine, R<sup>2</sup> = สารประกอบอัลดีไฮด์, R<sup>3</sup> = indole

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังได้เสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังรูปที่ 14 โดยเริ่มต้นออกซิเจนของอัลดีไฮด์จะเกิดโคออร์ดิเนชันกับ  $\text{FeCl}_3$  ซึ่งมีสมบัติเป็น Lewis acid จากนั้น *N,N*-dimethylaniline จะเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts Alkylation กับคาร์บอนในหมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์ได้เป็น *N,N*-dimethyldiarylalcohol ซึ่งสามารถเกิดการกำจัดโมเลกุล alcohol ออกได้เป็น intermediate I จากนั้น *N*-methylindole จะเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts Alkylation กับ intermediate I ได้เป็น intermediate II ซึ่งเมื่อเกิดปฏิกิริยาการกำจัดโปรตอนก็จะได้ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole **13a** เป็นผลิตภัณฑ์



**รูปที่ 14** แสดงกลไกการสังเคราะห์ *N,N*-dimethyl-4-((1-methyl-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)aniline โดยใช้  $\text{FeCl}_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ด้านสังคมและชุมชน รวมถึงการเผยแพร่ในวารสาร จดสิทธิบัตร ฯลฯ และหน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

#### 1) เป็นองค์ความรู้ในการวิจัยต่อไป

องค์ความรู้ใหม่ที่ได้จะเป็นการค้นพบสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)indole ซึ่งเป็นสารอินทรีย์กลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase ซึ่งสังเคราะห์ได้ด้วยปฏิกิริยา condensation ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ indole *N,N*-dimethylaniline และ aldehyde ซึ่งเป็นวิธีการสังเคราะห์ที่สังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)indole แบบขั้นตอนเดียว ภายใต้สภาวะการทดลองที่ไม่รุนแรงและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้สารที่สังเคราะห์ได้และมีฤทธิ์ยับยั้งแอลฟาไกลูโคซิเดสที่ดีจะสามารถนำไปเป็นข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่สามารถตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานทางวารสารวิชาการเป็นการสร้างชื่อเสียงให้แก่ประเทศไทย เป็นพื้นฐานและองค์ความรู้ที่สามารถนำไปต่อยอด และผลิตเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ได้

#### 2) บริการความรู้แก่ประชาชน

องค์ความรู้ใหม่ที่ได้จะเป็นการค้นพบสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)indole ซึ่งเป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase ซึ่งสามารถนำไปพัฒนาเป็นยารักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สองได้ และสามารถให้ความรู้ความเข้าใจแก่ประชาชนทั่วไปโดยทำการเผยแพร่ผ่านสื่อต่างๆ เช่น รายการวิทยุเพื่อประชาชน จดนิทรรศการเผยแพร่ในงานสัปดาห์วันวิทยาศาสตร์หรือเผยแพร่ทางวารสารทางวิชาการ

#### 3) บริการความรู้แก่ภาคธุรกิจ และนำไปสู่การผลิตเชิงพาณิชย์

อนุพันธ์ของสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)indole ที่สังเคราะห์ได้อาจจะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase ในระดับเดียวกันหรือสูงกว่า Acarbose ซึ่งเป็นยารักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานในกลุ่มยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน แต่มีผลข้างเคียงลดลงหรือไม่มีผลข้างเคียง ทำให้สามารถใช้สารกลุ่มนี้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน หลังจากจดสิทธิบัตรแล้วสามารถให้ข้อมูลแก่ภาคธุรกิจได้แก่ องค์การเภสัชกรรม หรือ บริษัทฯ เพื่อนำไปผลิตเป็นสูตรยาในเชิงพาณิชย์ต่อไป

#### 4) เป็นประโยชน์ต่อประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ประชากรทั่วไปของประเทศไทยโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเบาหวานสูง จะสามารถใช้ยาที่มีคุณภาพมากกว่าเดิม และผลข้างเคียงน้อยลง นอกจากนี้ในโครงการวิจัยนี้เมื่อแล้วเสร็จคาดว่าจะสามารถผลิตนักวิจัยรุ่นใหม่ภายใต้การศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาและเป็นโครงการวิจัยย่อยแก่นิสิตระดับปริญญาตรี

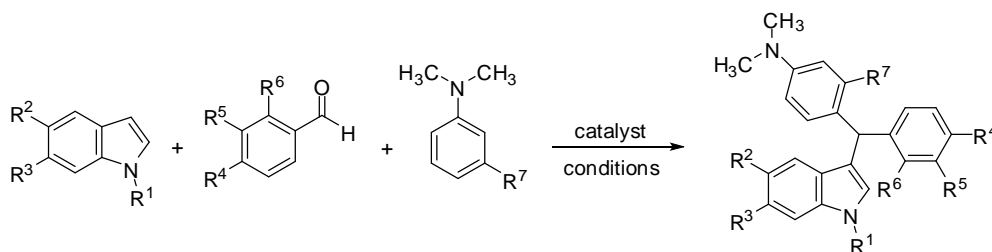
หน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ได้แก่ สถาบันการศึกษาวิจัย ทั้งในด้านชีวเคมี เภสัชเคมี เช่น คณะวิทยาศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ ในการนำผลการศึกษาไปศึกษาต่อยอด และองค์การเภสัชกรรม หรือ หน่วยงาน บริษัทอุตสาหกรรมยา ในการนำไปพัฒนาเป็นสูตรยา

## บทที่ 2 วิธีการทดลอง

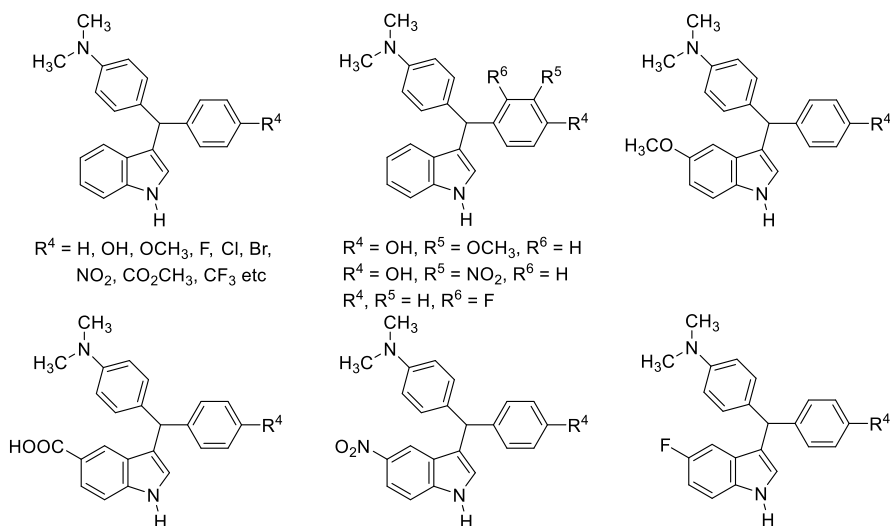
วิธีการดำเนินการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ส่วน

**กิจกรรมส่วนที่ 1** การสังเคราะห์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ชนิดต่าง ๆ

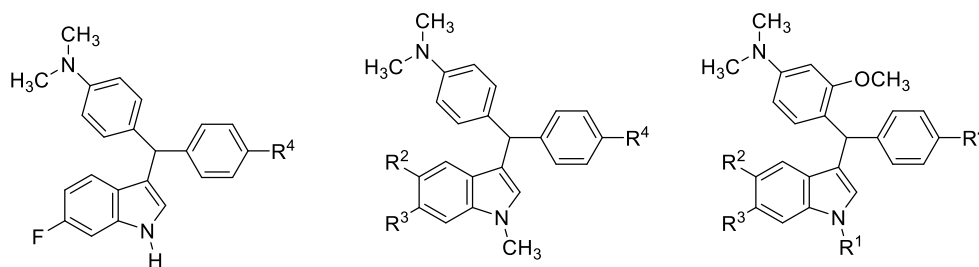
ในงานวิจัยเริ่มต้นจะสังเคราะห์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ชนิดต่าง ๆ ด้วยปฏิกิริยา condensation ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดลและอนุพันธ์ของอินโดลชนิดต่างๆ อะโรมาติกแอลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่บนวงเบนซีนชนิดต่างๆ และ *N,N*-dimethylaniline และอนุพันธ์ ภายใต้สภาวะที่มีตัวเร่งปฏิกิริยา ดังรูปที่ 15 และคาดว่าจะได้สารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ประมาณ 20 ชนิด ซึ่งมีโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 16



**รูปที่ 15** การสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ปฏิกิริยา condensation ของ indole, aromatic aldehyde และ *N,N*-dimethylaniline



**รูปที่ 16** โครงสร้างของ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยา condensation ของ indole, aromatic aldehyde และ *N,N*-dimethylaniline



**รูปที่ 16** โครงสร้างของ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยา condensation ของ indole, aromatic aldehyde และ *N,N*-dimethylaniline (ต่อ)

วิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ชนิดต่าง ๆ

- 1) เติมสารตั้งต้นที่เป็นสารประกอบอินโดล *N,N*-dimethylaniline และอัลดีไฮด์ (1 mmol) ลงไปในหลอดทดลองที่มี magnetic stirrer และตัวทำละลาย จากนั้นกวนสารละลายด้วยเครื่องกวนสาร (stirrer) ที่อุณหภูมิห้อง
- 2) เติมตัวเร่งปฏิกิริยาลงไปในสารละลายข้อหนึ่ง และกวนสารต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ตรวจสอบปฏิกิริยาจนปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ด้วย thin layer chromatography
- 3) เมื่อปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์โดยสังเกตจากจุดสารตั้งต้นหายไป ให้หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลายอิ่มตัวของ sodium hydrogen carbonate ( $\text{NaHCO}_3$ )
- 4) สกัดผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยกรวยแยกโดยใช้ methylene chloride ล้างส่วนสกัดด้วยน้ำ ทำชั้นตัวทำละลายอินทรีย์ให้แห้งด้วยการเติม anhydrous sodium sulfate กรองและนำตัวทำละลายที่ได้ไประเหยเอาตัวทำละลายออกด้วยเครื่อง rotary evaporator
- 5) แยก crude product ให้บริสุทธิ์ด้วย column หรือ radial chromatography
- 6) นำสารบริสุทธิ์ที่ได้ไปหาและยืนยันโครงสร้างด้วย NMR spectroscopy, IR spectroscopy, Mass spectroscopy และ elemental analysis

### **กิจกรรมส่วนที่ 2** การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้

ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อให้ทราบถึงโครงสร้างที่แท้จริงโดยใช้วิธีทางสเปกโทรสโกปี ได้แก่  $^1\text{H}$ - และ  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy IR spectroscopy High Resolution Mass spectroscopy และ อื่นๆ

### **กิจกรรมส่วนที่ 3** การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส ของสารที่สังเคราะห์ได้

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase โดยใช้วิธี *p*-nitrophenol colorimetric เป็นวิธีที่ดัดแปลงจาก Matsui, Yoshimoto, Osajima, Oki, และ Osajima (1996) โดยใช้ อคาร์โบส (Acarbose) เป็นสารมาตรฐาน โดยผสมสารละลายมาตรฐาน หรือสารตัวอย่างที่ต้องการทดสอบ ปริมาตร 20 ไมโครลิตร กับสารละลาย sodium phosphate buffer (pH 6.8) ความเข้มข้น 50 mM ปริมาตร 100 ไมโครลิตร และสารละลายเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส หรือ เอนไซม์แอลฟา-อะไมเลส ความเข้มข้น 10.0 U/mL ใน sodium phosphate buffer (pH 6.8) ปริมาตร 20 ไมโครลิตร ลงในงานหลุม (96-well plate) บ่มที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นเติมสารละลาย *p*-nitrophenyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside

(pNPG) สำหรับเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส หรือเติมสารละลาย 2-chloro-4-nitrophenol  $\alpha$ -D-maltotriose สำหรับเอนไซม์แอลฟา-อะไมเลส ความเข้มข้น 2.0 mM ปริมาตร 20  $\mu$ L ลงในแต่ละหลุม เขย่าให้เข้ากัน บ่มที่อุณหภูมิห้องต่อเป็นเวลา 10 นาที สุดท้ายเติมสารละลายโซเดียม คาร์บอเนต ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ความเข้มข้น 1.0 mM ปริมาตร 40 ไมโครลิตร แล้ววัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 405 nm ด้วยเครื่อง Microplate reader spectrophotometer คำนวณหาค่าร้อยละของการยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส หรือ เอนไซม์แอลฟาอะไมเลส จากสูตร % inhibition =  $[(A-B)/A] \times 100$  เมื่อ A คือ ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่ไม่มีสารทดสอบ และ B คือ ค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่มีสารทดสอบ

**กิจกรรมส่วนที่ 4** ปรับเปลี่ยนโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase เพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งดีที่สุด

จากผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase และ  $\alpha$ -amylase ของอนุพันธ์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่ได้จากกิจกรรมส่วนที่ 3 ในการดำเนินการต่อไปจะเลือกโครงสร้างที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งสูงสุด มาเป็นโครงสร้างหลักเพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งสูงขึ้นใกล้เคียงหรือดีกว่า Acarbose แต่ไม่มีฤทธิ์ข้างเคียง

### บทที่ 3

#### ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

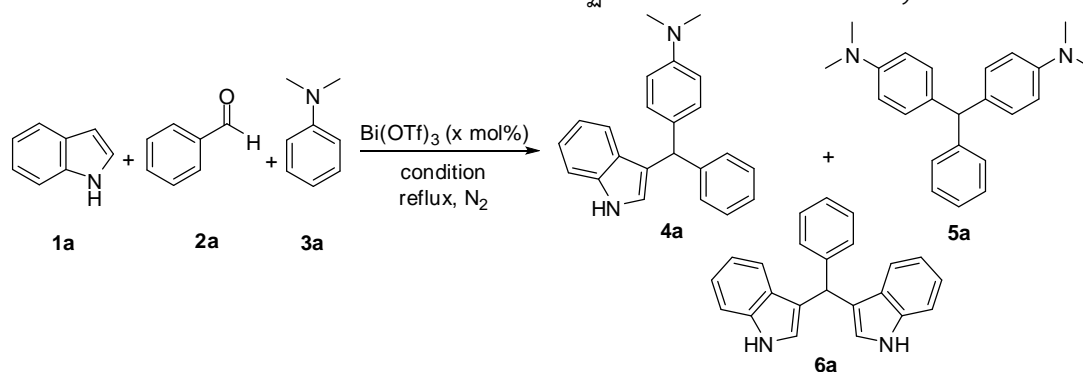
ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลองแบ่งออกเป็น 4 ส่วน

**กิจกรรมส่วนที่ 1** การสังเคราะห์สาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ชนิดต่าง ๆ

ในงานวิจัยเริ่มต้น ได้ศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ด้วยปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยเลือกใช้ indole (**1a**) benzaldehyde และ *N,N*-dimethylaniline เป็นสารตั้งต้น ศึกษาผลของตัวเร่งปฏิกิริยา ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา ตัวทำละลาย อุณหภูมิ เวลา และอัตราส่วนของสารตั้งต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 6 จากผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้น indole (**1a**) : benzaldehyde : *N,N*-dimethylaniline 1.0 : 1.0 : 1.1 ทำปฏิกิริยาโดยใช้  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  10 mol% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย dichloroethane ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ที่เกิดจากปฏิกิริยา three-component aza-Friedel-Crafts reaction 13% และได้สารประกอบ bisindolymethane **6a** 25% (ตาราง 6, entry 1) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 60 °C และทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (ตาราง 6, entry 2) พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ **6a** เพิ่มขึ้นเป็น 27% อย่างไรก็ตาม พบว่าได้สาร bisindolymethane **6a** เพิ่มสูงถึง 52% และได้สาร bis(*N,N*-dimethylphenyl)methane **5a** ในปริมาณน้อย (4%) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 100 °C พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** เพิ่มสูงขึ้นเป็น 47% โดยเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** ลดลง (37%) และผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **5a** ในปริมาณน้อย (8%) โดยใช้เวลาดทดลองเพียง 3 ชั่วโมง (ตาราง, entry 3) ในขั้นตอนต่อมาจึงศึกษาผลของปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยทำปฏิกิริยาในตัวทำละลาย dichloroethane ที่อุณหภูมิ 100 °C (ตาราง 3, entries 3-6) ผลการศึกษาพบว่า ถ้าเพิ่มปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็น 20 mol% จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (**4a**) ลดลงเพียง 29% และได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** ในปริมาณสูงขึ้น (55%) ถ้าลดปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็น 5 mol% จะได้ **4a** ลดลง และยังคงได้ **5a** และ **6a** เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 11% และ 49% ตามลำดับ ในลำดับต่อมาได้ศึกษาอัตราส่วนของสารตั้งต้น โดยเพิ่มปริมาณ benzaldehyde และ *N,N*-dimethylaniline ให้มากกว่า indole 1.5 และ 2 เท่า ตามลำดับ เนื่องจากผู้วิจัยคาดว่าถ้าหากปริมาณ อินโดล น้อยกว่าสารตั้งต้นอีก 2 ชนิด น่าจะทำให้ลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณ benzaldehyde และ *N,N*-dimethylaniline ให้มากกว่า indole 1.5 และ 2 เท่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** เพิ่มขึ้นเป็น 49% และ 56% ตามลำดับ และยังพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **5a** และ **6a** ในปริมาณน้อย (8% และ 7%) และปานกลาง (36% และ 33%) ตามลำดับ (ตาราง 6, entries 7-8) จากนั้นได้เปลี่ยนชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยา เป็น  $\text{BiCl}_3$  (10 mol%)  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10 mol%)  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (10 mol%) และ  $\text{I}_2$  (10 mol%) (ตาราง 6, entries 10-13) พบว่า ทุกตัวเร่งจะได้ผลิตภัณฑ์ 3 ชนิด คือ **4a** **5a** และ **6a** เช่นเดียวกับ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  แต่ร้อยละของผลิตภัณฑ์ **4a** ที่สูงที่สุดเมื่อใช้  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในลำดับต่อไป ได้ศึกษาผลของตัวทำละลาย โดยเปลี่ยนจาก dichloroethane เป็น toluene และ *p*-xylene ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 110 °C และ 140 °C ตามลำดับ พบว่า ในกรณีตัวทำละลาย toluene จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ลดลง เมื่อเทียบกับตัวทำละลาย dichloroethane ขณะที่ถ้าใช้ *p*-xylene จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ใกล้เคียงกับตัวทำละลาย dichloroethane (ตาราง 6, entries 14-15) ในขั้นตอนต่อมาได้ศึกษาผลของลำดับการเติมสารตั้งต้น ตัวทำละลาย และตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่า ในกรณีที่เติม benzaldehyde, *N,N*-dimethylaniline,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , indole และ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ตามลำดับ (ตาราง 6, entry 16) จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ในปริมาณเดียวกับกรณีที่เติม benzaldehyde, indole, *N,N*-dimethylaniline,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  และ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ตามลำดับ (ตาราง 6, entry 8) แต่จะได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **5a** ซึ่งเกิดจาก *N,N*-dimethylaniline 2

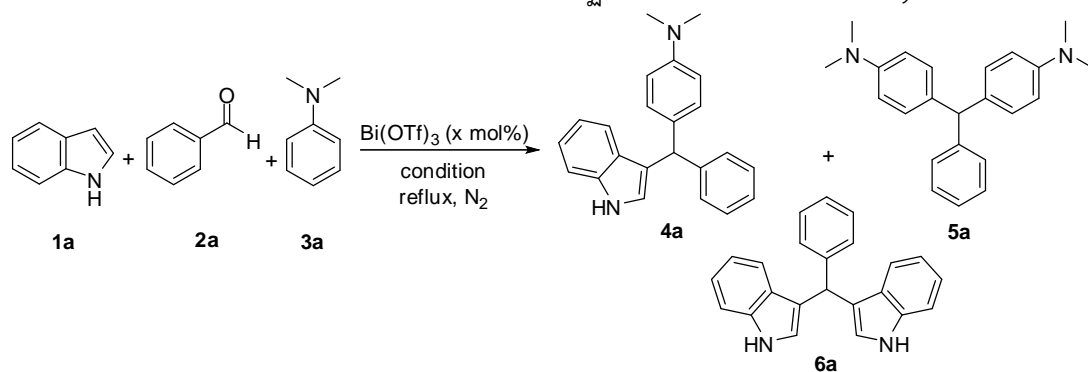
โมเลกุลทำปฏิกิริยากับ benzaldehyde สูงถึง 50% เมื่อลดปริมาณ *N,N*-dimethylaniline ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น เหลืออัตราส่วน indole (**1a**) : benzaldehyde : *N,N*-dimethylaniline เท่ากับ 1.0 : 2.0 : 1.5 (ตาราง 6, entry 17) พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** เพิ่มสูงขึ้นถึง 69% แต่ยังได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **5a** ถึง 42% ถ้าเปลี่ยนลำดับการเติมเป็น เติม indole,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , benzaldehyde, *N,N*-dimethylaniline และ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** เพียง 15% และได้ผลิตภัณฑ์ **6a** สูงถึง 80% (entry 18) จากนั้น ได้เปลี่ยนลำดับการเติม เป็นเติม  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , benzaldehyde,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , *N,N*-dimethylaniline และ indole ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts สูงถึง 80% และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** เพียง 15% (ตาราง 6, entry 19) ดังนั้นสภาวะการทดลองใน entry 19 จึงเป็นสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เกิดผ่านปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาโดยไม่ใส่ตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ **6a** เพียงเล็กน้อย

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาจำนวนโมลของสารตั้งต้นต่อการเกิดปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation



Entry	1a : 2a : 3a (mmol)	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Products (%)		
						4a	5a	6a
1 <sup>a</sup>	1.0 : 1.0 : 1.1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	rt	24	13	-	25
2 <sup>a</sup>	1.0 : 1.0 : 1.1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	60	24	27	4	52
3 <sup>a</sup>	1.0 : 1.0 : 1.1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	3	47	8	37
5 <sup>a</sup>	1.0 : 1.0 : 1.1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (20)	DCE	100	3	29	14	55
6 <sup>a</sup>	1.0 : 1.0 : 1.1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (5)	DCE	100	10	31	11	49
7 <sup>a</sup>	1.0 : 1.5 : 1.5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	3	49	8	36
8 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	3	56	7	33
9 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 1.5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	3	43	8	41
10 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{BiCl}_3$ (10)	DCE	100	5	34	6	64
11 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10)	DCE	100	5	24	15	32
12 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	5	45	16	34
13 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{I}_2$ (10)	DCE	100	5	32	3	30
14 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	Toluene	110	5	47	11	32
15 <sup>a</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	p-Xylene	140	5	54	14	39
16 <sup>b</sup>	1.0 : 2.0 : 2.0	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (10)	DCE	100	3	57	50	5

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาจำนวนโมลของสารตั้งต้นต่อการเกิดปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation



Entry	1a : 2a : 3a (mmol)	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Products (%)		
						4a	5a	6a
17 <sup>b</sup>	1.0 : 2.0 : 1.5	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	DCE	100	3	69	42	-
18 <sup>c</sup>	1.0 : 1.2 : 1.2	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	DCE	100	5	15	-	80
19 <sup>d</sup>	1.0 : 2.0 : 1.5	Bi(OTf) <sub>3</sub> (10)	DCE	100	3	80	4	15
20	1.0 : 2.0 : 1.5	-	DCE	100	3	-	-	trace

<sup>a</sup>General procedure A (เติม benzaldehyde, indole, *N,N*-dimethylaniline, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

<sup>b</sup>General procedure B (เติม benzaldehyde, *N,N*-dimethylaniline, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, indole และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

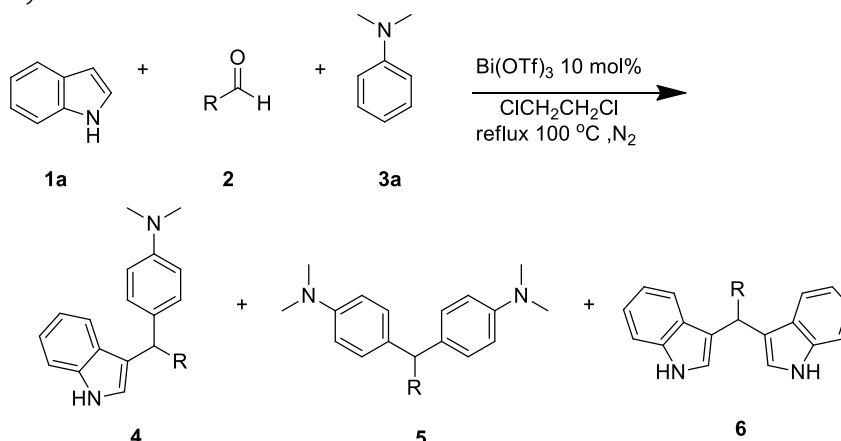
<sup>c</sup>General procedure C (เติม indole, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, benzaldehyde, *N,N*-dimethylaniline และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

<sup>d</sup>General procedure D (เติม Bi(OTf)<sub>3</sub>, benzaldehyde, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, *N,N*-dimethylaniline และ indole ตามลำดับ)

ในขั้นตอนต่อไปได้นำสภาวะการทดลองที่เหมาะสมไปใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(*N,N*-โดเมทิลอะมิโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดล (4) ด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ indole *N,N*-dimethylaniline กับ aldehyde ชนิดต่างๆ พบว่าได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 7 จากผลการทดลองพบว่าในกรณีของ aromatic aldehyde ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ Br, Cl, NO<sub>2</sub> และ CO<sub>2</sub>Me จะได้ผลิตภัณฑ์ 4b-4e ในเปอร์เซ็นต์ที่สูง และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5b-5e และ 6b-6e ในปริมาณน้อย (ตาราง 7, entries 2-5) ขณะที่ กรณีของ aromatic aldehyde ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ OH และ OMe จะได้ผลิตภัณฑ์ 4f-4h ในเปอร์เซ็นต์ปานกลาง และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6f-6h ในเปอร์เซ็นต์ที่สูงขึ้น (ตาราง 7, entries 6-8)

นอกจากนี้เมื่อทำปฏิกิริยาโดยใช้ aliphatic aldehyde ได้แก่ dihydrocinnamaldehyde, isopropionaldehyde และ cyclohexanecarbaldehyde (ตาราง 7, entries 9-11) พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4i-4k ในร้อยละผลิตภัณฑ์ที่สูง อย่างไรก็ตาม ยังพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงเกิดขึ้น

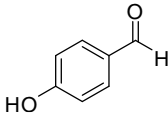
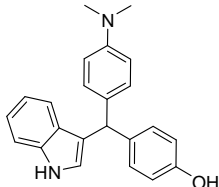
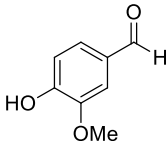
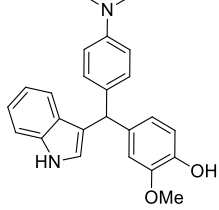
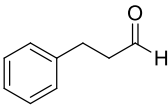
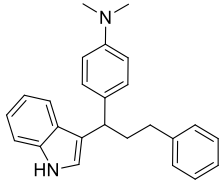

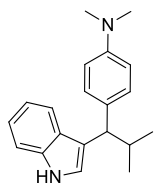
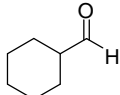
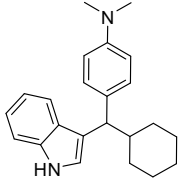
ตารางที่ 7 ผลจากการศึกษาผลของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation กับ indole และ *N,N*-dimethylaniline<sup>3</sup>



Entry	Aldehyde	Time (h)	Products (%yield)				
			4	5	6		
1		2a	3		4a (80)	5a (4)	6a (15)
2		2b	3		4b (76)	5b (1)	6b (13)
3		2c	3		4c (77)	5c (9)	6c (11)
4		2d	3		4d (83)	5d (7)	6d (10)
5		2e	3		4e (79)	5e (9)	6e (11)
6		2f	3		4f (65)	5f (16)	6f (18)

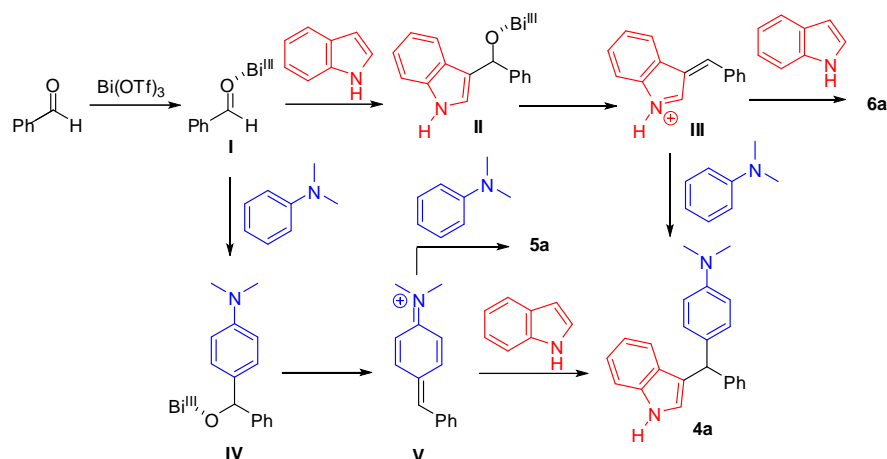


**ตารางที่ 7** ผลจากการศึกษาผลของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation กับ indole และ *N,N*-dimethylaniline<sup>a</sup> (ต่อ)

Entry	Aldehyde	Time (h)	Products (%yield)			
			4	5	6	
7		2g	12	 4g (58)	5g (15)	6g (35)
8		2h	12	 4h (56)	5h (12)	6h (39)
9		2i	3	 4i (78)	5i (9)	6i (-)
10		2j	3	 4j (75)	5j (-)	6j (19)
11		2k	3	 4k (75)	5k (-)	6k (20)

<sup>a</sup> อัตราส่วนสารตั้งต้น aldehyde : indole : *N,N*-dimethylaniline เป็น 2.0 : 1.0 : 1.5

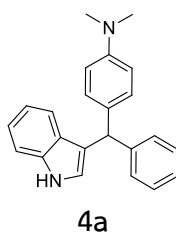
จากผลการทดลองและรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ (Liu *et al.*, 2011; Najafi & Behbahani, 2017; Kothandapani, *et al.*, 2015; และ Zhang *et al.*, 2014) สามารถเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของอินโดล *N,N*-ไดเมทิลอะนิลีนและเบนซาลดีไฮด์ภายใต้สภาวะที่มี  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แสดงได้ดังรูปที่ 17 โดยเริ่มต้น  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  จะทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบกรดลิวอิสที่ออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอนิลของเบนซาลดีไฮด์ 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



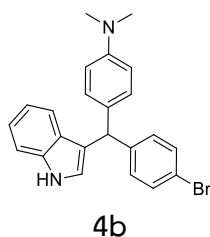
รูปที่ 17 กลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ indole N,N-dimethylaniline และ benzaldehyde ภายใต้สภาวะที่มี  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

### กิจกรรมส่วนที่ 2 การพิสูจน์หาเอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้

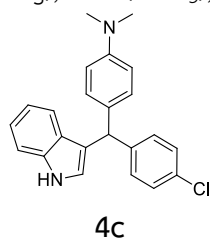
ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อให้ทราบถึงโครงสร้างที่แท้จริงโดยใช้วิธีทางสเปกโทรสโกปี ได้แก่  $^1\text{H}$ - และ  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy IR spectroscopy High Resolution Mass spectroscopy ซึ่งข้อมูลแสดงได้ดังนี้



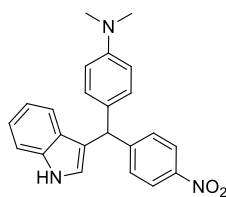
ของแข็งสีม่วง มีค่า  $R_f = 0.39$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (brs, 1H, NH), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33-7.24 (m, 5H, 5xCH, ของ aromatic), 7.24-7.15 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 6.61 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.61 (s, 1H, CH), 2.94 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.1 (C ของ aromatic), 144.7 (C ของ aromatic), 136.7 (C ของ aromatic), 132.2 (C ของ aromatic), 129.5 (2xCH ของ aromatic), 128.9 (2xC ของ aromatic), 128.1 (2xC ของ aromatic), 127.1 (C ของ aromatic), 125.9 (CH ของ aromatic), 123.9 (CH ของ aromatic), 121.9 (CH ของ aromatic), 120.7 (C ของ aromatic), 120.1 (CH ของ aromatic), 119.3 (CH ของ aromatic), 112.6 (CH ของ aromatic), 110.9 (CH ของ aromatic), 47.8 (CH), 40.7 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3417 (NH), 1614, 1513 และ 1456 (aromatic ring), 947 ( $\text{NCH}_3$ ), 741.83 (CN indole)  $\text{cm}^{-1}$



ของแข็งสีม่วง มีค่า  $R_f = 0.40$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.99 (brs, 1H, NH), 7.42–7.36 (m, 3H, 3 $\times$ 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 $\times$ 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), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.3 (C ของ aromatic), 143.9 (C ของ aromatic), 136.8 (C ของ aromatic), 131.8 (C ของ aromatic), 131.3 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 130.8 (CH ของ aromatic), 129.6 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 127.0 (C ของ aromatic), 124.0 (CH ของ aromatic), 122.2 (CH ของ aromatic), 120.0 (C ของ aromatic), 119.9 (CH ของ aromatic), 119.5 (CH ของ aromatic), 112.9 (3 $\times$ CH ของ aromatic), 111.2 (C ของ aromatic), 47.4 (CH), 40.8 (2 $\times$  $\text{CH}_3$ ); IR (Film):  $\mathbf{V}_{\max}$  3414 (NH), 1614, 1519 และ 1484 (aromatic ring), 947 ( $\text{NCH}_3$ ), 801 (CBr), 742 (CN indole)  $\text{cm}^{-1}$

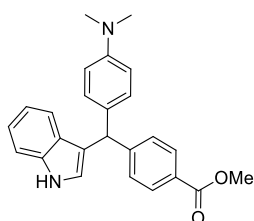


ของแข็งสีม่วง มีค่า  $R_f = 0.39$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.98 (brs, 1H, NH), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 7.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 7.03 (t,  $J = 4.50$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 6.59 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.59 (s, 1H, CH), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.2 (C ของ aromatic), 143.4 (C ของ aromatic), 136.8 (C ของ aromatic), 131.9 (C ของ aromatic), 131.7 (C ของ aromatic), 130.3 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 129.6 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 128.3 (2 $\times$  CH ของ aromatic), 127.0 (C ของ aromatic), 124.0 (CH ของ aromatic), 122.1 (CH ของ aromatic), 120.2 (CH ของ aromatic), 120.0 (CH ของ aromatic), 119.4 (C ของ aromatic), 112.8 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 111.1 (CH ของ aromatic), 47.3 (CH), 40.8 (2 $\times$  $\text{CH}_3$ ); IR (Film):  $\mathbf{V}_{\max}$  3414 (NH), 1612, 1519 และ 1488 (aromatic ring), 947 ( $\text{N-CH}_3$ ), 803 (C-Cl), 743 (CN indole)  $\text{cm}^{-1}$



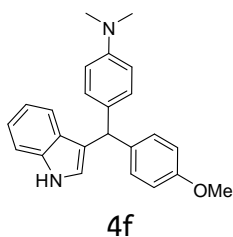
4d

ของแข็งสีเขียว มีค่า  $R_f = 0.27$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 8.06 (br s, 1H, NH), 7.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 1xCH ของ aromatic), 7.24-7.18 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.62 (sd,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.69 (s, 1H, CH), 2.95 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  152.54 (C ของ aromatic), 149.39 (C ของ aromatic), 146.37 ( $\text{CNO}_2$  ของ aromatic), 136.73 (C ของ aromatic), 130.19 (C ของ aromatic), 129.68 (2xCH ของ aromatic), 129.48 (2xCH ของ aromatic), 126.65 (C ของ aromatic), 123.99 (CH ของ aromatic), 123.53 (2xCH ของ aromatic), 122.35 (CH ของ aromatic), 119.66 (CH ของ aromatic), 119.61 (CH ของ aromatic), 19.15 (C ของ aromatic), 1112.59 (2xCH ของ aromatic), 111.17 (CH ของ aromatic), 47.79 (CH), 40.57 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

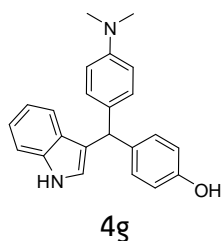


4e

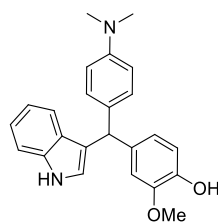
ของแข็งสีเขียวยาว มีค่า  $R_f = 0.40$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.06 (br s, 1H, NH), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.38-7.32 (m, 3H, 3xCH ของ aromatic), 7.24-7.17 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.01 (t,  $J = 7.491$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.74 (sd,  $J = 7.609$  Hz, 2H, 2x6.59 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.65 (s, 1H, CH), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  167.3 (C=O), 150.4 (C ของ aromatic), 149.4 (C ของ aromatic), 140.0 (C ของ aromatic), 131.6 (C ของ aromatic), 129.7 (3xCH ของ aromatic), 129.1 (2xCH ของ aromatic), 128.2 (CH ของ aromatic), 127.1 (C ของ aromatic), 124.0 (CH ของ aromatic), 122.2 (CH ของ aromatic), 120.0 (CH ของ aromatic), 119.9 (CH ของ aromatic), 119.5 (CH ของ aromatic), 112.9 (3xCH ของ aromatic), 111.2 (C ของ aromatic), 51.9 (CH), 48.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.7 (2x $\text{CH}_3$ ); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3411 (NH), 1719 (C=O), 1611, 14519 และ 1456 (aromatic ring), 1281 (CO), 743 (CN indole)  $\text{cm}^{-1}$



ของแข็งสีม่วงดำ มีค่า  $R_f = 0.26$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  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, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 6.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 6.59 (sd, 1H, CH ของ aromatic), 5.58 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  157.8 (C ของ aromatic), 149.0 (C ของ aromatic), 137.0 (C ของ aromatic), 136.7 (C ของ aromatic), 132.6 (C ของ aromatic), 129.8 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 129.4 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 127.0 (C ของ aromatic), 123.9 (CH ของ aromatic), 121.9 (CH ของ aromatic), 120.9 (C ของ aromatic), 120.1 (CH ของ aromatic), 119.2 (CH ของ aromatic), 113.5 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 112.6 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 111.0 (C ของ aromatic), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.0 (CH), 40.6 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

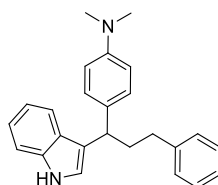


ของแข็งสีม่วง มีค่า  $R_f = 0.30$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (brs, 2H, 2 $\times$ NH), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 7.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH, ของ aromatic), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH, ของ aromatic), 6.56 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.54 (s, 1H, CH), 2.93 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  153.8 (C ของ aromatic), 149.0 (C ของ aromatic), 136.9 (C ของ aromatic), 136.7 (C ของ aromatic), 132.8 (C ของ aromatic), 130.0 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 129.8 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 127.1 (C ของ aromatic), 123.9 (CH ของ aromatic), 121.9 (CH ของ aromatic), 120.9 (C ของ aromatic), 120.1 (CH ของ aromatic), 119.2 (CH ของ aromatic), 115.0 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 112.9 (2 $\times$ CH ของ aromatic), 110.9 (CH ของ aromatic), 47.0 (CH), 40.9 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )



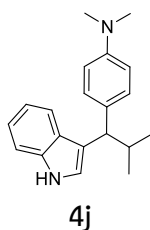
4h

ของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.1493 g (40%) มีค่า  $R_f = 0.10$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  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,  $\text{OCH}_3$ ), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.1 (C ของ aromatic), 146.6 (2×C ของ aromatic), 144.13 (2×C ของ aromatic), 137.0 (C ของ aromatic), 129.6 (2×CH ของ aromatic), 127.4 (C ของ aromatic), 123.9 (CH ของ aromatic), 122.1 (CH ของ aromatic), 121.9 (CH ของ aromatic), 121.1 (CH ของ aromatic), 120.2 (CH ของ aromatic), 119.4 (CH ของ aromatic), 114.2 (2×CH ของ aromatic), 113.1 (CH ของ aromatic), 112.2 (C ของ aromatic), 111.1 (CH ของ aromatic), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.8 (CH), 41.0 (2× $\text{CH}_3$ ); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  br s (OH), 3413 (NH), 1612, 1513 และ 1456 (aromatic ring), 1269 (C-O- $\text{CH}_3$ ), 946 ( $\text{NCH}_3$ ), 743 (CN indole)  $\text{cm}^{-1}$

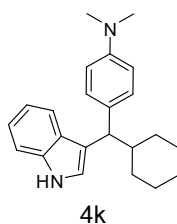


4i

ของเหลวหนืดสีน้ำตาลแดง มีค่า  $R_f = 0.31$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (br s, 1H, NH), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.35–7.28 (m, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.25–7.15 (m, 6H, 6×CH ของ aromatic), 7.07–7.03 (m, 2H, 2×CH ของ aromatic), 6.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 4.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 2.95 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.69 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58–2.49 (m, 1H, CH), 2.40–2.31 (m, 1H, CH)



ของแข็งสีน้ำตาลแดง มีค่า  $R_f = 0.38$  เมื่อใช้ 20% EtOAc/hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  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, 2xCH ของ aromatic), 7.11–7.12 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2xCH 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,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  148.8 (C ของ aromatic), 136.3 (C ของ aromatic), 133.8 (C ของ aromatic), 129.0 (2xCH ของ aromatic), 127.8 (C ของ aromatic), 121.7 (CH ของ aromatic), 120.8 (CH ของ aromatic), 120.6 (CH ของ aromatic), 119.7 (CH ของ aromatic), 119.1 (C ของ aromatic), 113.0 (2xCH ของ aromatic), 111.1 (CH ของ aromatic), 50.1 (CH), 41.0 (2x $\text{CH}_3$ ), 32.9 (CH), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ )

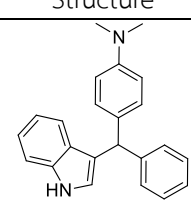
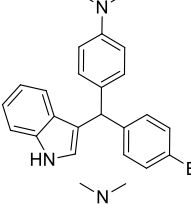
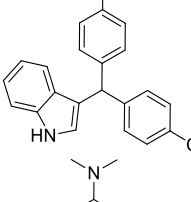
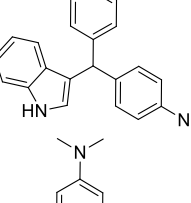
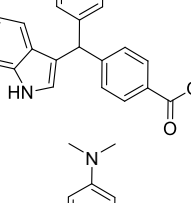
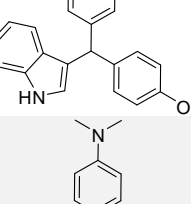
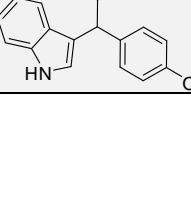


ของแข็งใสไม่มีสี มีค่า  $R_f = 0.40$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.94 (brs, 1H, NH), 7.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.12–7.05 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 6.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2xCH 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, 2x $\text{CH}_2$  ของ cyclohexane), 1.35–1.11 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , CH ของ cyclohexane), 1.08–0.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  ของ cyclohexane);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  148.7 (C ของ aromatic), 136.2 (C ของ aromatic), 133.2 (C ของ aromatic), 128.9 (2xCH ของ aromatic), 127.7 (C ของ aromatic), 121.6 (CH ของ aromatic), 120.7 (CH ของ aromatic), 120.2 (C ของ aromatic), 119.6 (CH ของ aromatic), 119.0 (CH ของ aromatic), 112.7 (2xCH ของ aromatic), 110.6 (CH ของ aromatic), 48.8 (CH), 42.6 (CH ของ cyclohexane), 40.8 (2x $\text{NCH}_3$ ), 32.5, 32.1 (2x $\text{CH}_2$  ของ cyclohexane), 26.7 ( $\text{CH}_2$  ของ cyclohexane), 26.5, 26.7 (2x $\text{CH}_2$  ของ cyclohexane)

**กิจกรรมส่วนที่ 3** การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส ของสารที่สังเคราะห์ได้

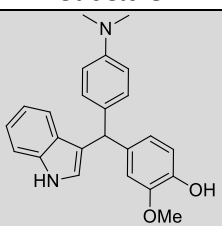
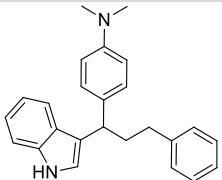
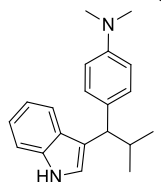
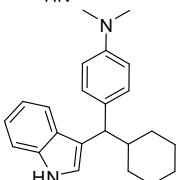
เพื่อศึกษาแนวทางการนำสารสังเคราะห์กลุ่ม 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)aryl(methyl)-indole (compound 4) ไปใช้ประโยชน์ จึงได้นำสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)aryl(methyl)-indole 4a-k ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน ผลการทดลองแสดงได้ดังตารางที่ 8

**ตารางที่ 8** ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล 4a-k

Entry	Structure	Compounds	% Inhibition of actylcholinesterase
1		4a	38.83 ± 0.22
2		4b	10.13 ± 0.86
3		4c	25.52 ± 0.49
4		4d	56.23 ± 0.27
5		4e	20.83 ± 0.32
6		4f	9.00 ± 0.40
7		4g	62.69 ± 0.32



ตารางที่ 8 ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล 4a-k (ต่อ)

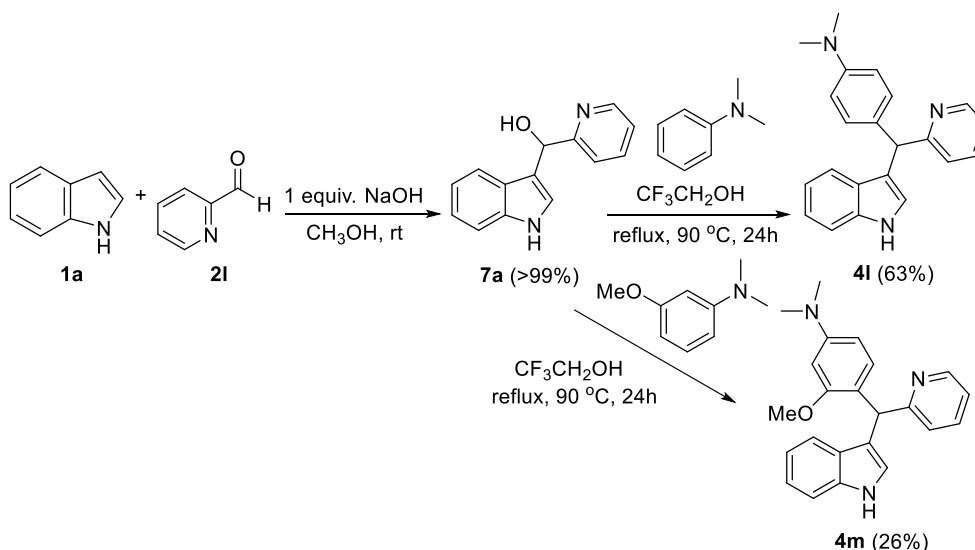
Entry	Structure	Compounds	% Inhibition of acetylcholinesterase
8		4h	65.47 ± 0.22
9		4i	22.12 ± 0.11
10		4j	7.30 ± 0.37
11		4k	ไม่ได้ทดสอบ
	Acarbose <sup>a</sup>		81.04 ± 0.10

<sup>a</sup> positive control

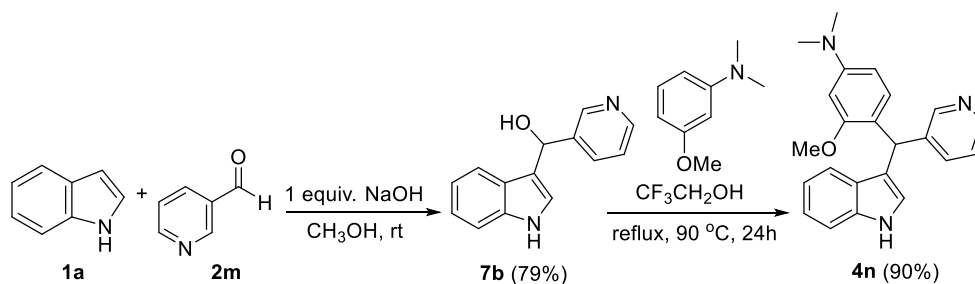
จากผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole 4a-k ดังแสดงในตารางที่ 8 พบว่า สารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole 4a-k มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสทุกสาร โดยมีร้อยละการยับยั้งอยู่ในช่วงต่ำถึงปานกลาง (7.30% ± 0.37 ถึง 65.47% ± 0.22) โดยสาร 4g และ 4h ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 โดยมีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส เท่ากับ 62.69 ± 0.32 และ 65.47 ± 0.22 ตามลำดับ ถึงแม้ว่าสารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole 4g และ 4h จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสน้อยกว่ายาต้านเบาหวาน Acarbose ซึ่งภายใต้การทดลองในสภาวะเดียวกันสามารถยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสได้ร้อยละ 81.04 ± 0.10 อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ได้ค้นพบสารกลุ่ม 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole เป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส และสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole 4g และ 4h มีศักยภาพเป็น lead compound ในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสูงขึ้นและมีโอกาสพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้ ในงานวิจัยต่อไปจึงได้ปรับเปลี่ยนโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase เพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งที่ดีที่สุด

**กิจกรรมส่วนที่ 4** ปรับเปลี่ยนโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-indole ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase เพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งที่ดีที่สุด

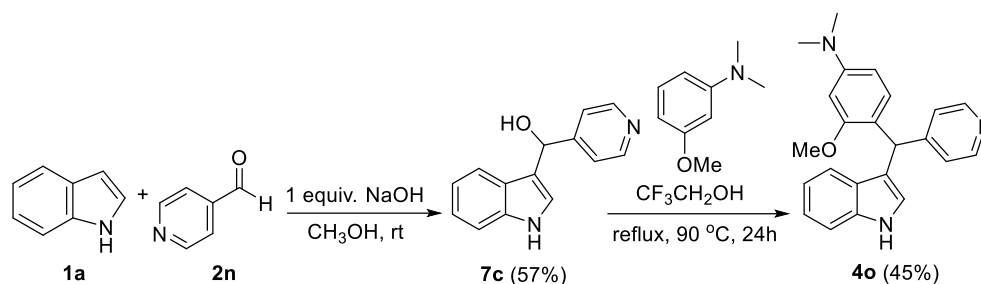
เนื่องจากสารกลุ่มที่มีวง pyridine เป็นองค์ประกอบเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจอย่างมาก ในงานวิจัยจึงได้ปรับเปลี่ยนโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole โดยการสังเคราะห์ให้มีวง pyridine เป็นองค์ประกอบ ซึ่งวิธีการสังเคราะห์สามารถทำได้โดยผ่าน 2 ขั้นตอน ดังรูปที่ 17-19 ในขั้นตอนที่ 1 จะเป็นปฏิกิริยาของ indole **1a** กับ pyridine carbaldehyde ทั้งชนิด ortho, meta และ para (**2l**, **2m** และ **2n** ตามลำดับ) ภายใต้สภาวะเบส sodium hydroxide 1 equivalent ในตัวทำละลายเมทานอลที่อุณหภูมิห้อง ขั้นตอนที่ 2 เป็นปฏิกิริยา Friedel-Crafts ของ pyridine alcohol **7a-c** กับ *N,N*-dimethylaniline หรือ 3-methoxy-*N,N*-dimethylaniline ในตัวทำละลาย 2,2,2-trifluoroethanol ภายใต้สภาวะ reflux เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละปานกลางถึงสูง



**รูปที่ 17** ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่มีวง pyridine (**4l** และ **4m**)



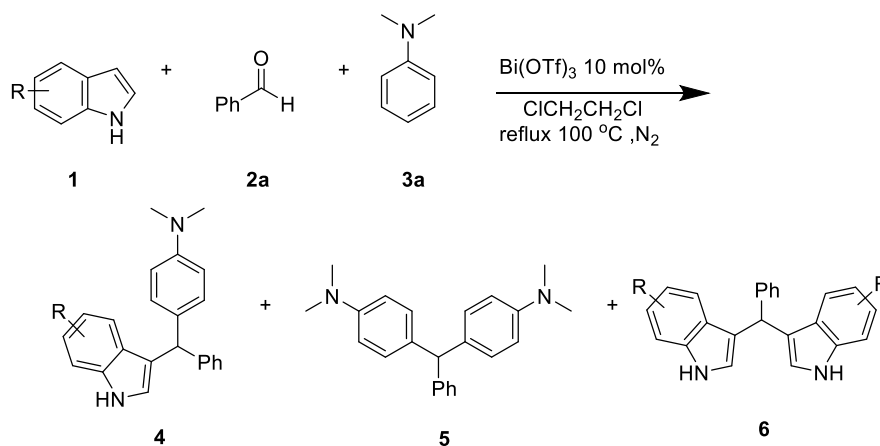
**รูปที่ 18** ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่มีวง pyridine (**4n**)



**รูปที่ 19** ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole ที่มีวง pyridine (4o)

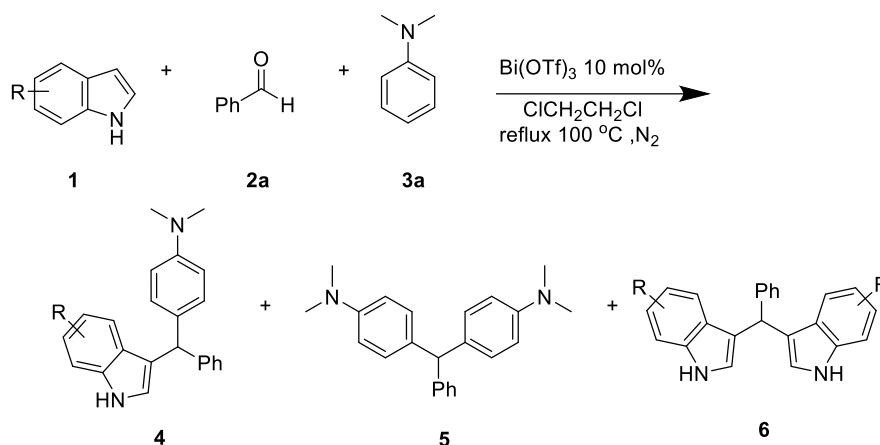
นอกจากนี้ ในงานวิจัยยังได้ปรับปรุงโครงสร้างสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole โดยการปรับเปลี่ยนสารตั้งต้น indole เป็น indole ที่มีหมู่แทนที่ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ 6-fluoro- และ 5-fluoroindole 5-methoxyindole และ 5-nitroindole โดยทำการทดลองภายใต้สภาวะการทดลองที่เหมาะสมไปใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(*N,N*-ไดเมทิลอะมีโนฟีนิลเอริลเมทิล)อินโดล (4) ด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ indole *N,N*-dimethylaniline กับ aldehyde ชนิดต่างๆ พบว่าได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** ผลจากการศึกษาผลของอินโดลชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation กับ benzaldehyde และ *N,N*-dimethylaniline<sup>a</sup>



Entry	Indole	Time (h)	Products (%yield)		
			4	5	6
1		3	 4a (80)	 5a (4)	 6a (15)

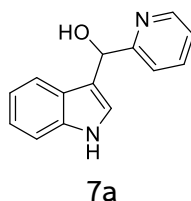
ตารางที่ 9 ผลจากการศึกษาผลของอินโดลชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation กับ benzaldehyde และ *N,N*-dimethylaniline<sup>a</sup> (ต่อ)



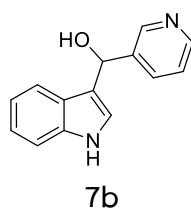
Entry	Indole	Time (h)	Products (%yield)			
			4	5	6	
2		3		4p (75)	5p (trace)	6p (7)
3		3		4q (79)	5q (trace)	6q (6)
4		3		4r (77)	5r (10)	6r (14)
5		3		4s (73)	5s (trace)	6s (trace)

จากผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 9 พบว่าเมื่อนำ indole ที่มีหมู่แทนที่ที่ทั้งหมู่ให้อิเล็กตรอน ได้แก่ หมู่ methoxy (OMe) ที่ตำแหน่ง 5 และหมู่แทนที่ที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ได้แก่ หมู่ F และ NO<sub>2</sub> พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)-1-methylindole 4p-s ในร้อยละที่ดี (73-79%)

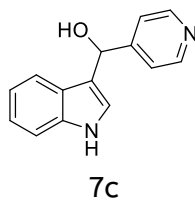
ในขั้นตอนต่อมาได้นำสาร การพิสูจน์หาเอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ ได้แก่ สาร **7a-c** และสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methyl)indole **4p-s** ที่ทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างไปทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อให้ทราบถึงโครงสร้างที่แท้จริงโดยใช้วิธีทางสเปกโทรสโกปี ได้แก่  $^1\text{H}$ - และ  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy ซึ่งข้อมูลแสดงได้ดังนี้



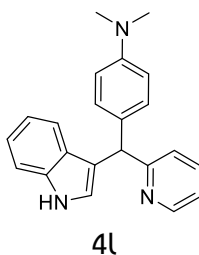
ของแข็งสีขาวเหลือง มีค่า  $R_f = 0.06$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่ 2 ครั้ง;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10.91 (s, 1H, NH), 8.45 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.78 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.22 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.15 (s, 1H, CH ของ aromatic), 7.06-6.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 5.96 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, CH), 5.79 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  164.8 (C ของ aromatic), 148.5 (CH ของ aromatic), 136.9 (2xC ของ aromatic), 126.2 (CH ของ aromatic), 123.3 (CH ของ aromatic), 122.3 (CH ของ aromatic), 121.4 (CH ของ aromatic), 120.8 (CH ของ aromatic), 119.9 (CH ของ aromatic), 118.8 (C ของ aromatic), 111.8 (CH ของ aromatic), 71.1 (CH); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3277, 1589, 1435, 1334, 1241, 1097, 998, 743  $\text{cm}^{-1}$



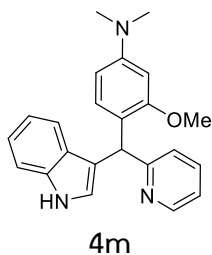
ของแข็งสีขาวเหลือง มีค่า  $R_f = 0.03$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10.98 (s, 1H, NH), 8.69 (s, 1H, CH ของ aromatic), 8.48 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.38-7.29 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.19 (s, 1H, CH ของ aromatic), 7.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.06 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, OH), 5.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, CH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  148.4 (CH ของ aromatic), 141.4 (C ของ aromatic), 137.1 (CH ของ aromatic), 134.4 (C ของ aromatic), 125.9 (C ของ aromatic), 123.3 (CH ของ aromatic), 122.4 (CH ของ aromatic), 121.6 (CH ของ aromatic), 119.9 (CH ของ aromatic), 119.0 (C ของ aromatic), 111.8 (CH ของ aromatic), 112.0 (C ของ aromatic), 67.4 (CH); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3405, 2849, 1578, 1428, 1340, 1100, 746  $\text{cm}^{-1}$



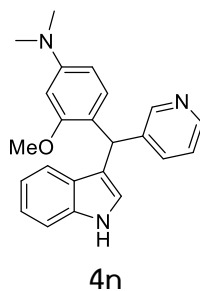
ของแข็งสีส้มเหลือง มีค่า  $R_f = 0.03$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10.97 (s, 1H, NH), 8.49 (s, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.49-7.44 (m, 3H, 3xCH ของ aromatic), 7.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.19 (s, 1H, CH ของ aromatic), 7.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.97 (s, 1H, OH), 5.84 (s, 1H, CH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  154.8 (CH ของ aromatic), 149.2 (C ของ aromatic), 137.0 (C ของ aromatic), 125.9 (2xCH ของ aromatic), 123.6 (C ของ aromatic), 123.0 (CH ของ aromatic), 118.6 (2xCH ของ aromatic), 111.9 (C ของ aromatic), 68.1 (CH); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3195, 2912, 1603, 1516, 1216, 1060  $\text{cm}^{-1}$



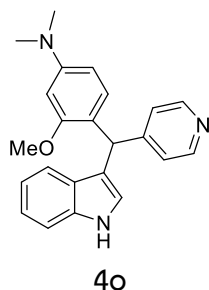
ของเหลวหนืดสีน้ำตาลแดงเข้ม มีค่า  $R_f = 0.13$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.60 (d, 1H, CH,  $J = 4.4$  Hz), 8.22 (s, 1H, NH), 7.58 (dt,  $J = 7.7$ , 1.6 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33-7.11 (m, 7H, 7xCH ของ aromatic), 6.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H, 3xCH ของ aromatic), 5.77 (s, 1H, CH), 2.94 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  164.1 (C ของ aromatic), 149.3 (CH ของ aromatic), 136.5 (C ของ aromatic), 130.9 (C ของ aromatic), 129.6 (CH ของ aromatic), 127.0 (CH ของ aromatic), 123.9 (C ของ aromatic), 123.1 (C ของ aromatic), 121.9 (CH ของ aromatic), 121.2 (CH ของ aromatic), 119.8 (CH ของ aromatic), 119.2 (CH ของ aromatic), 112.8 (CH ของ aromatic), 111.0 (CH ของ aromatic), 77.4 (2xCH ของ aromatic), 77.0 (C ของ aromatic), 76.7 (CH ของ aromatic), 50.6 (CH), 40.7 (2xC ของ CH<sub>3</sub>); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3410, 3059, 2872, 2798, 1613, 1590, 1568, 1519, 1456, 1349, 801  $\text{cm}^{-1}$



ของเหลวหนืดสีส้มน้ำตาล มีค่า  $R_f = 0.09$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, CH ของ aromatic), 7.58-7.54 (t,  $J = 7.7$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33-7.28 (t,  $J = 9.4$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.20-7.08 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 7.00-6.93 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 6.68 (s, 1H, CH ของ aromatic), 6.33-6.14 (m, 2H, 2xCH ของ aromatic), 6.15 (s, 1H, CH ของ aromatic), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) , 2.94 (s, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ); IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3405, 3053, 2925, 1568, 1457, 1432, 1353, 1238, 1108, 811, 741  $\text{cm}^{-1}$

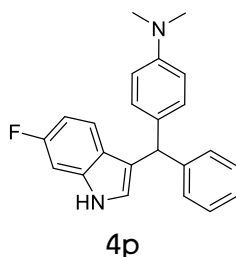


ของเหลวหนืดสีส้มน้ำตาล มีค่า  $R_f = 0.09$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.55 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, ArH), 8.45 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, NH), 7.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, ArH), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 7.31-7.14 (m, 2H, ArH), 7.23-7.14 (m, 2H, ArH), 7.01 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.58 (brd,  $J = 0.8$  Hz, 1H, ArH), 6.32 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, ArH), 6.22 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H, ArH), 5.98 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (s, 6H, 2x $\text{NCH}_3$ )



ของเหลวหนืดสีส้มน้ำตาล มีค่า  $R_f = 0.09$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H, ArH), 8.06 (s, 1H, NH), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.31-7.24 (m, 2H, ArH), 7.23-7.13 (m, 2H, ArH), 7.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.60 (s, 1H, ArH), 6.31 (brd,  $J = 2.1$  Hz, 1H,

ArH), 6.23 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 5.94 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>)



ของแข็งสีส้มเข้ม มีค่า  $R_f = 0.24$  เมื่อใช้ 20% EtOAc ใน hexane เป็นตัวเคลื่อนที่; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.94 (brs, 1H, NH), 7.33-7.19 (m, 5H, 5xCH ของ aromatic), 7.17-7.07 (m, 3H, 3xCH ของ aromatic), 7.03 (dd,  $J = 9.4, 2.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.76 (td,  $J = 9.4, 2.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2xCH ของ aromatic), 6.57 (sd,  $J = 1.0$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.56 (s, 1H, CH), 2.94 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  159.9 (d,  $J = 236$  Hz, CF ของ aromatic), 144.4 (CN ของ aromatic), 136.8 (C ของ aromatic), 136.6 (C ของ aromatic), 129.5 (2xCH ของ aromatic), 128.8 (2xCH ของ aromatic), 128.2 (2xCH ของ aromatic), 126.0 (2xCH ของ aromatic), 124.2 (CH ของ aromatic), 124.1 (CH ของ aromatic), 123.7 (C ของ aromatic), 120.8 (CH ของ aromatic), 120.7 (CH ของ aromatic), 112.6 (C ของ aromatic), 108.0 (d,  $J = 24$  Hz, CH ของ aromatic), 97.2 (d,  $J = 24$  Hz, CH-CF ของ aromatic), 47.8 (CH), 40.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

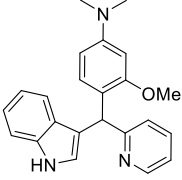
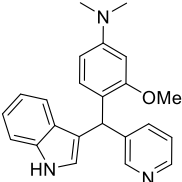
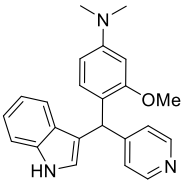
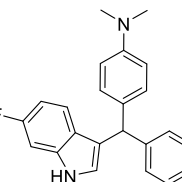
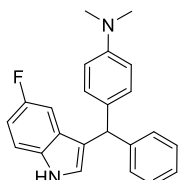
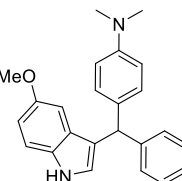
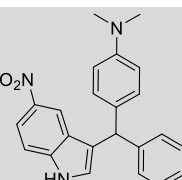
จากนั้นได้นำสาร 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)methylindole **4l-s** ที่ได้ปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ดีขึ้น ไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 10

**ตารางที่ 10** ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล **4a** และ **4l-s**

Entry	Structure	Compounds	% Inhibition of acetylcholinesterase
1		<b>4a</b>	38.83 ± 0.22
2		<b>4l</b>	19.59 ± 0.34



ตารางที่ 10 ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล 4a และ 4l-s (ต่อ)

Entry	Structure	Compounds	% Inhibition of actylcholinesterase
3		4m	10.17 ± 0.21
4		4n	39.97 ± 0.73
5		4o	19.77 ± 0.28
6		4p	23.10 ± 0.06
7		4q	50.48 ± 0.18
8		4r	34.32 ± 0.37
9		4s	50.76 ± 0.22
	Acarbose <sup>a</sup>		81.04 ± 0.10

<sup>a</sup> positive control

จากผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl)aryl(methyl)indole สาร 4l-o ที่มีวง Pyridine เป็นส่วนประกอบ และสาร 4p-s ที่มีหมู่แทนที่บนวงอินโดล ดังแสดงในตารางที่ 10 พบว่า สารสังเคราะห์ 3-(*N,N*-dimethylaminophenyl-aryl(methyl)indole 4l-o ที่มีวง Pyridine เป็นส่วนประกอบ มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสทุกสาร แต่มีร้อยละการยับยั้งน้อยกว่าร้อยละ 40 โดยสาร 4n ที่มีหมู่ Pyridine ตำแหน่ง meta จะมี

ฤทธิ์สูงสุดเมื่อเทียบกับวง Pyridine ตำแหน่งอื่น (ตารางที่ 10 entry 2-5) อย่างไรก็ตามพบว่า สาร **4n** ที่มีวง Pyridine ตำแหน่ง meta แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในร้อยละใกล้เคียงกันกับสาร **4a** ที่มีวงเบนซีนแทนที่วง Pyridine ในกรณีของสาร **4p-s** ที่มีวงเบนซีนในโครงสร้าง 1 วง และวง N,N-dimethylphenyl 1 วง แต่มีความแตกต่างกันตรงวงอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 5 หรือ 6 (ตารางที่ 10, entry 6-9) ผลการทดลองพบว่า ในกรณีที่วงอินโดลมีหมู่ดึงอิเล็กตรอนตำแหน่งที่ 5 ได้แก่ สาร **4q** กับ **4s** ที่มีหมู่ Fluoro และ Nitro บนวงอินโดลตำแหน่งที่ 5 ตามลำดับ จะแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสที่ดีที่สุด แต่ก็เพียงร้อยละปานกลาง คือ มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส เท่ากับ  $50.48 \pm 0.18$  และ  $50.76 \pm 0.22$  ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าสาร **4g** และ **4h** ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 โดยมีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส เท่ากับ  $62.69 \pm 0.32$  และ  $65.47 \pm 0.22$  ตามลำดับ ถึงแม้ว่าผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(N,N-dimethylaminophenylmethyl)indole ที่สังเคราะห์ได้จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสน้อยกว่ายาต้านเบาหวาน Acarbose ซึ่งภายใต้การทดลองในสถานะเดียวกันสามารถยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสได้ร้อยละ  $81.04 \pm 0.10$  เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์อยู่ในระดับปานกลาง ในงานวิจัยจึงไม่ได้นำสารไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ได้ค้นพบสารกลุ่ม 3-(N,N-dimethylaminophenylmethyl)indole เป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส และสาร 3-(N,N-dimethylaminophenylmethyl)indole **4g** และ **4h** มีศักยภาพเป็น lead compound ในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสูงขึ้นและมีโอกาสพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

## บทที่ 4

### สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ 3-(*N,N*-dimethyl-aminophenyl)methylindole **4a-s** และอนุพันธ์ชนิดต่างๆ จำนวน 22 โครงสร้าง แบบขั้นตอนเดียว ด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และ *N,N*-ไดเมทิลอะนิลีนภายใต้สภาวะที่มีบิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน ข้อดีของวิธีการนี้ คือ เป็นวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล (**4**) ที่ง่าย สังเคราะห์ภายในขั้นตอนเดียว ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและได้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละปานกลางถึงสูง ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ดีเมื่อใช้สารตั้งต้นเป็นแอลดีไฮด์ ทั้งชนิดอะโรมาติกและชนิดอะลิฟาติก นอกจากนี้ ในงานวิจัยพบว่าสาร 3-(*N,N*-dimethyl-aminophenyl)methylindole **4g** และ **4h** ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ที่อยู่ในระดับปานกลาง ในงานวิจัยจึงไม่นำสารไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส อย่างไรก็ตามสารกลุ่มนี้จึงเป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีศักยภาพเป็น lead compound ในการพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

#### ข้อเสนอแนะ การทำวิจัยในขั้นตอนต่อไป ตลอดจนประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลงานวิจัยที่ได้

งานวิจัยที่เสร็จล่าช้ากว่ากำหนดเวลามีปัจจัยสำคัญ 2 ประการ คือ 1 สารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์ส่วนใหญ่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศทำให้มีความล่าช้าในการจัดส่ง ประการที่ 2 คือ การปรับปรุงโครงสร้างสารกลุ่ม 3-(*N,N*-dimethyl-aminophenyl)methylindole เพื่อให้ได้โครงสร้างที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสใกล้เคียงหรือดีกว่า Acarbose ต้องมีการทดสอบฤทธิ์และปรับปรุงโครงสร้าง บางครั้งผลการทดลองไม่ได้เป็นไปตามแผนการที่คาดไว้ ทำให้นักวิจัยได้พยายามออกแบบและปรับปรุงโครงสร้างสาร ทำให้ต้องขยายระยะเวลาทำงานวิจัยออกไป โดยโครงสร้างสารกลุ่ม 3-(*N,N*-dimethyl-aminophenyl)methylindole **4g** และ **4h** ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 ซึ่งอยู่ในระดับดี ดังนั้นสารกลุ่มนี้จึงเป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีศักยภาพเป็น lead compound ในการพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

## บรรณานุกรม

- ณัฐรุจ สิบหมู่ (2553) เกสัชวิทยา เนื้อหาสำคัญและแบบฝึกหัด, โฮลิสติก บลิตซิ่ง จำกัด พิมพ์ครั้งที่ 2 หน้า 473-488
- Berridge, M.J.; Irvine, R.F. (1984) Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction, *Nature* 312, 315-321.
- Bian, X.; Fan, X.; Ke, C.; Luan, Y.; Zhao, G.; Zeng, A. (2013) Synthesis and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity evaluation of N-substituted aminomethyl- $\beta$ -D-glucopyranosides, *Bioorg. Med. Chem.* 21, 5442-5450.
- Çavdar, H.; Talaz, O.; Ekinçi, D. (2012) Synthesis of novel mono and bis-indole conduritol derivatives and their a/b-glycosidase inhibitory effects, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 7499-7503.
- Eichler, J.; Lucka, A.W.; Pinilla, C.; Houghten, R.A. (1995) Novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors identified using multiple cyclic peptide combinatorial libraries, *Mol. Divers.* 1, 233-240.
- Ferreira, S.B.; Soderro, A.C.R.; Cardoso, M.F.C.; Lima, E.S.; Kaiser, C.R.; Silva F.P. Jr.; Ferreira, V.F. (2010) Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as a-glucosidases inhibitors, *J. Med. Chem.* 53, 2364-2375.
- Ghani, U. (2015) Re-exploring promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for potential development into oral anti-diabetic drugs: Finding needle in the haystack. *Eur. J. Med. Chem.* 103, 133-162.
- Kato, A.; Kato, N.; Miyauchi, S.; Minoshima, Y.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Asano, N.; Watson, A.A.; Nash, R.J. (2008) Iminosugars from *Baphia nitida* Lodd, *Phytochemistry* 69 1261-1265.
- Kaushik, N. K., Kaushik, N., Attri, P., 1, Kumar, N., Kim, C. H., Verma, A. K., Choi, E. H. (2013) Biomedical Importance of Indoles. *Molecules* 18, 6620-6662.
- Khan, M.; Yousaf, M.; Wadood, A. (2014) et al., Discovery of novel oxindole derivatives as potent a-glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 22, 3441-3448.
- Liu, J., He, T., & Wang, L. (2011). FeCl<sub>3</sub> as Lewis acid catalyzed one-pot three-component aza-FriedeleCrafts reactions of indoles, aldehydes, and tertiary aromatic amines. *Tetrahedron*, 61, 3420-3426.
- Pawar, N.J.; Parihar, V.S.; Chavan, S.T.; Joshi, R.; Joshi, P.V.; Sabharwal, S.G.; Puranik, V.G.; Dhavale, D.D. (2012)  $\alpha$ -Geminal dihydroxymethyl piperidine and pyrrolidine iminosugars: synthesis, conformational analysis, glycosidase inhibitory activity, and

- molecular docking studies, *J. Org. Chem.* 77, 7873-7882.
- Rahim, F.; Ullah, K.; Ullah, H.; Wadood, A. et al. (2015) Trizinoindole analogs as potent inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.* 58, 81-87.
- Ryu, H.W.; Lee, B.W.; Curtis-Long, L.J.; Jung, S.; Ryu, Y.B.; Lee, W.S.; Park, K.H. (2010) Polyphenols from *Broussonetia papyrifera* displaying potent  $\alpha$ -glucosidase inhibition, *J. Agric. Food Chem.* 58, 202-208.
- Seo, E.J.; Curtis-Long, Marcus J.; Lee, B.W.; Kim, H.Y.; Ryu, Y.B.; Jeong, T.S.; Leec, W.S.; Park, K.H. (2007) Xanthones from *Cudrania Tricuspidata* displaying potent  $\alpha$ -glucosidase inhibition, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 6421-6424.
- Seo, W.D.; Kim, J.H.; Kang, J.E. et al., (2005) Sulfonamide chalcone as a new class of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 5514-5516.
- Tabopda, T.K.; Ngoupayo, J.; Awoussong, P.K.; Mitaine-Offer, A.; Ali, M.S.; Ngadjui, B.T. Lacaille-Dubois, M. (2008) Triprenylated flavonoids from *Dorstenia psilurus* and their  $\alpha$ -glucosidase inhibition properties, *J. Nat. Prod.* 71, 2068-2072.
- Tanaka, T.; Uehara, R. Nishida, K. Kouno, I. (2005) Galloyl, caffeoyl and hexahydroxy-Diphenoyl esters of dihydrochalcone glucosides from *Balanophora tobiracola*, *Phytochemistry* 66 675-681.
- Taha, M.; Ismail, N.H.; Lalani, S.; Fatmi, M.Q. et al., (2015) Synthesis of novel inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase based on the benzothiazole skeleton containing benzohydrazide moiety and their molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 92, 387-400.
- Taha, M.; Ismail, N. H.; Javaid, K.; Imran, S. et al., (2015) Evaluation of 2-indolcarbohydrazones as potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, in *silco* studies and DFT based stereochemical predicitions. *Bioorg. Chem.* 63, 24-35.
- Yan, R.-Y.; Wanga, H.-Q.; Liu, C.; Kang, J.; Chen, R.-Y. (2013)  $\alpha$ -Glucosidase-inhibitory iminosugars from the leaves of *suregada glomerulata*, *Bioorg. Med. Chem.* 21 6796-6803.
- Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H.; Kotalanol, H. (1998) A potent alpha-glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic ayurvedic medicine *Salacia reticulata*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 46, 1339-1340.

## ผลผลิตของโครงการวิจัย

1. ชญามน จันทนา, อนันต์ อธิพรชัย และจเร จรัสจรรยาพงศ์. (2562). การสังเคราะห์และฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของอนุพันธ์ 3-ไดเอริลเมธิลอินโดล. ใน งานประชุมวิชาการระดับชาติ “วิทยาศาสตร์วิจัย ครั้งที่ 11” (CH-P-53). กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร. (Poster Presentation)
2. ชญามน จันทนา, วิชระ กังฮวด, ประภาพร บุญเพ็ญ, อนันต์ อธิพรชัย และจเร จรัสจรรยาพงศ์. (2562). การสังเคราะห์อนุพันธ์ 3-ไดเอริลเมธิลอินโดลแบบขั้นตอนเดียวเพื่อใช้ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส วารสารวิทยาศาสตร์ ปีที่ ๒๔ (ฉบับที่ ๓) กันยายน-ธันวาคม (Accepted).
3. ผลิตนักวิจัยรุ่นใหม่ ระดับปริญญาโท 1 คน สาขาเคมี คือ นางสาวชญามน จันทนา และระดับปริญญาตรี สาขาเคมี จำนวน 2 คน คือ นายวิชระ กังฮวด และนางสาวประภาพร บุญเพ็ญ,

# ABSTRACT BOOK

THE 11<sup>TH</sup> NATIONAL SCIENCE RESEARCH CONFERENCE

**Smart Science Smart World**

Faculty of science Srinakharinwirot university

SCIENCE  
**RESEARCH 11**<sup>th</sup>  
CONFERENCE



CH-P-53

## Synthesis and $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity evaluation of 3-(diarylmethyl)indole derivatives

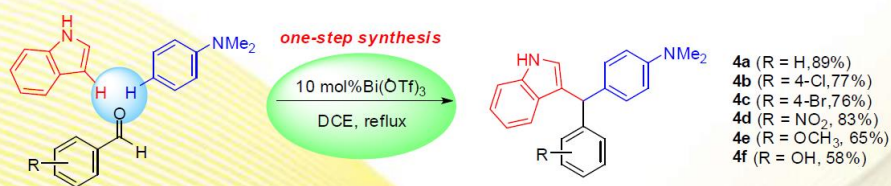
Chayamon Chantana<sup>1</sup>, Anan Athipornchai<sup>1</sup> and Jaray Jaratjaroonphong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Saensook, Chonburi, 20131, Thailand.

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

### ABSTRACT

3-(Diarylmethyl)indoles are important class of bioactive metabolites. Many of natural and synthetic 3-(diarylmethyl)indole derivatives are found to exhibit a broad range of biological activities. Although the synthesis of 3-(diarylmethyl) indoles has been studied extensively, the synthesis of other unsymmetrical 3-(diarylmethyl)indoles is still highly desirable in synthetic community due to it need more practical procedures and mild reaction conditions. Herein, we wish to develop a simple synthesis of 3-(diarylmethyl)-indoles (4) via Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed one-pot three-component coupling reaction of indoles, aldehydes and tertiary aromatic amines. The reaction was optimized using indole, benzaldehyde and *N,N*-dimethylaniline as a model substrate. After an extensive study, we found that the reaction employing 10 mol% of Bi(OTf)<sub>3</sub> under refluxing dichloroethane gave the desired product in 80% yield. The scope of benzaldehyde derivatives with both electron-withdrawing and electron-donating substituents at C-4 position was also examined. Moreover, all of synthesized compounds was also evaluated for their  $\alpha$ -glucosidase inhibition and compound 4f showed promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity (62.69  $\pm$  0.32 % of inhibition at 1.0 mM).



**Keywords:** 3-(Diarylmethyl)indoles, Bi(OTf)<sub>3</sub>,  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity





## บันทึกข้อความ

ส่วนงาน คณะวิทยาศาสตร์ คณะกรรมการจัดทำวารสารวิทยาศาสตร์บูรพา โทร. ๓๐๓๔  
ที่ ววบ/๒๕๖๒-๐๐๓๗ วันที่ ๒๘ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๒  
เรื่อง แจ้งผลตอบรับบทความเพื่อออกเผยแพร่ในวารสารวิทยาศาสตร์บูรพา  
เรียน คุณชฎามาน จันทร์นา, คุณวัชระ กังฮวด, คุณประภาพร บุญเพ็ง, ดร.อนันต์ อธิพรชัย  
และ รองศาสตราจารย์ ดร.จเร จรัสจรรยาพงศ์

ตามที่ท่านได้ส่งบทความวิจัยเพื่อเข้ารับการพิจารณาครั้งกรองคุณภาพบทความในวารสาร  
วิทยาศาสตร์บูรพา บัดนี้ขั้นตอนได้ดำเนินการเสร็จสิ้นเรียบร้อยแล้ว จึงขอแจ้งผลการตอบรับบทความ ดังนี้  
บทความ ID : 2879

ชื่อเรื่องภาษาไทย : การสังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียว  
เพื่อใช้ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

ชื่อเรื่องภาษาอังกฤษ : One-step synthesis of 3-(diarylmethyl)indole derivatives  
as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors

ฉบับที่ออกเผยแพร่ : วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา ปีที่ ๒๔ (ฉบับที่ ๓)  
กันยายน - ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๖๒

และในโอกาสนี้กองบรรณาธิการ ฯ ขอขอบคุณที่ท่านได้ให้ความไว้วางใจในการส่งบทความ  
เพื่อเข้ารับการพิจารณา และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านจะให้ความสนใจส่งบทความในโอกาสต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิภูษิต มั่นทะจิตร)  
บรรณาธิการวารสารวิทยาศาสตร์บูรพา

1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียวเพื่อใช้ยับยั้งเอนไซม์  
2 แอลฟาไกลูโคซิเดส

3 One-step synthesis of 3-(diarylmethyl)indole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors

4  
5 ชยามอน จันทนา<sup>1</sup>, วุชระ กังฮวด<sup>1</sup>, ประภาพร บุญเพ็ง<sup>1</sup>, อนันต์ อธิพรชัย<sup>1</sup> และ จเร จรัสจรรยาพงศ์<sup>1\*</sup>

6 Chayamon Chantana<sup>1</sup>, Watchara Kungnaud<sup>1</sup>, Prapaporn Boonpeng<sup>1</sup>, Anan Athipornchai<sup>1</sup> and

7 Jaray Jaratjaroonphong<sup>1\*</sup>

8 <sup>1</sup>ภาควิชาเคมีและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

9 <sup>1</sup>Department of Chemistry and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Burapha University

10  
11 **บทคัดย่อ**

12 ในงานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดล (4) แบบขั้นตอนเดียวด้วยปฏิกิริยาคัปปลิงของสาร  
13 ตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และอะโรมาติกเอมีนชนิดเทอร์ติเอรีภายใต้สภาวะที่มีบิสมีลไตรฟลูออโรมีเทน  
14 ซัลโฟเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากการศึกษาพบว่าสภาวะการทดลองที่ใช้บิสมีลไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็น  
15 ตัวเร่งปฏิกิริยา ภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนได้สาร 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดล (4) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ  
16 ในร้อยละปานกลางถึงสูง งานวิจัยได้ศึกษาผลของอนุพันธ์เบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่บนวงเบนซีนตำแหน่งที่ 4 ที่ใช้เป็นสาร  
17 ตั้งต้น ผลการศึกษาพบว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (เช่น คลอรีน โบรมีน ไนโตร) บนวงเบนซีนให้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละ  
18 ที่สูงกว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน (เช่น เมทอกซี ไฮดรอกซี) นอกจากนี้ได้ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิ  
19 เดสของสารสังเคราะห์ที่ได้จากงานวิจัยและพบว่าสาร 4g แสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสองในเกณฑ์ดี (% การ  
20 ยับยั้งที่ความเข้มข้น 1 มิลลิโมลาร์ เท่ากับ  $65.47 \pm 0.22\%$ ).

21  
22 \*Corresponding author. E-mail : [jaray@buu.ac.th](mailto:jaray@buu.ac.th)

23  
24 **คำสำคัญ** : 3-(ไดเอริลเมทิล)อินโดล, บิสมีลไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนต และ ฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

25  
26 **Abstract**

27 In this research, a one-step synthesis of 3-(diarylmethyl)indoles (4) via Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed one-pot  
28 three-component coupling reaction of indoles, aldehydes and tertiary aromatic amines was developed. After an  
29 extensive study, we found that the reaction employing 10 mol% of Bi(OTf)<sub>3</sub> under refluxing dichloroethane gave  
30 the corresponding 3-(diarylmethyl)indoles (4) in moderate to high yields. The effect of substituents at C-4  
31 position of benzaldehyde derivatives was also studied. The results showed that benzaldehyde derivatives with  
32 electron-withdrawing substituents at C-4 position of benzene ring such as Cl, Br and nitro gave the desired  
33 products in higher chemical yields than those of electron-donating substituents such as OMe and OH).

34 Furthermore, the synthesized compounds were also evaluated for their  $\alpha$ -glucosidase inhibition and the  
 35 compound **4g** exhibited promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity ( $65.47 \pm 0.22\%$  of inhibition at 1.0 mM).

36

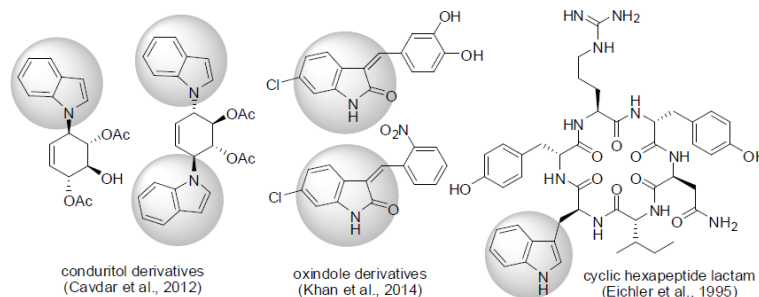
37 **Keywords :** 3-(Diarylmethyl)indoles, Bi(OTf)<sub>3</sub>,  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity

38

39 **บทนำ**

40 โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus หรือ DM หรือ Diabetes) เป็นโรคหนึ่งที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากในปัจจุบันและ  
 41 จำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ทำให้มีนักวิทยาศาสตร์มีความพยายามคิดค้นและพัฒนาาาใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษา  
 42 โรคเบาหวาน ยากลุ่มหนึ่งที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน ได้แก่ ยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตใน  
 43 ลำไส้ ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส ( $\alpha$ -glucosidase) ที่ผนังลำไส้  
 44 ทำให้การดูดซึมกลูโคสลดลงและช้าลง มีผลในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร (postprandial glucose) (Sibmooh, 2010)  
 45 ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมเข้าร่างกายน้อยมากทำให้มีผลข้างเคียงน้อยมาก ยาที่ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในปัจจุบัน มีทั้ง  
 46 สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์ เนื่องจากสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสที่ได้จากผลิตภัณฑ์  
 47 ธรรมชาติจะได้ในปริมาณน้อย ดังนั้นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส จึงเป็นทางเลือกที่ช่วยแก้ปัญหา  
 48 ดังกล่าว เนื่องจากสามารถสังเคราะห์เพิ่มได้ในปริมาณมาก สารสังเคราะห์ที่เคยมีรายงานว่ามีความยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโค  
 49 ซิเดส มีหลายกลุ่ม เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีงานวิจัยพบว่าสารประกอบอินโดลเป็นสารกลุ่มหนึ่งที่สามารถยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโค  
 50 ซิเดสได้ดี เช่น อนุพันธ์ของ conduritols (Çavdar *et al.*, 2012) อนุพันธ์ oxindole (Khan *et al.*, 2014) และ อนุพันธ์ cyclic  
 51 heptapeptide lactam (Eichler *et al.*, 1995) (ภาพที่ 1) อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ  
 52 เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารประกอบอินโดลยังมีอยู่น้อย ในงานวิจัยนี้จึงสนใจสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการ  
 53 ทำงานของเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสาร 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดลซึ่งอาจนำไปสู่การค้นพบสารกลุ่มใหม่ที่ใช้เป็นยารักษา  
 54 ผู้ป่วยโรคเบาหวานต่อไปในอนาคตได้

55



56

57

58

59

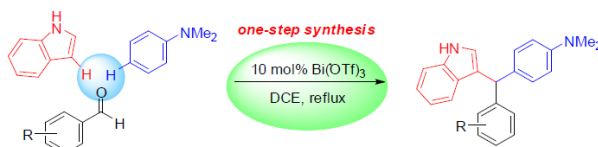
60

ภาพที่ 1 ตัวอย่างสารประกอบอินโดลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

61 การสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลที่เคยมียางานมาก่อนหน้านี้มีหลายวิธี แต่วิธีการสังเคราะห์ส่วนใหญ่ต้อง  
 62 ใช้ขั้นตอนการสังเคราะห์หลายขั้นตอน (Kumar et al., 2009) นอกจากนี้บางวิธีต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีราคาแพง บางวิธีต้อง  
 63 ใช้สภาวะการทดลองที่รุนแรง เป็นต้น เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีรายงานการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล โดยวิธีการ  
 64 สังเคราะห์แบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล อะโรมาติกแอลดีไฮด์และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน  
 65 ภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ โดยมี FeCl<sub>3</sub> (Liu et al., 2011) Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> (Najafi & Behbahani, 2017) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O  
 66 (Kothandapani, et al., 2015) และคอมเพล็กซ์ของ (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cp)<sub>2</sub>ZrCl/C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>SO<sub>3</sub>Ag (Zhang et al., 2014) เป็นตัวเร่ง  
 67 ปฏิกิริยา อย่างไรก็ตามยังไม่มียางานการนำสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ  
 68 ของเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

69 ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีรายงานการนำสารบิสมีลไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต (Bi(OTf)<sub>3</sub> ไปใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาใน  
 70 เคมีอินทรีย์สังเคราะห์อย่างมากมาย (Ollevier, 2012, 2013; Suzuki & Matano, 2002) เนื่องจากบิสมีลไตรฟลูออโรโรมีเทน  
 71 ซัลโฟเนตสามารถใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ ทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูง  
 72 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มีเสถียรภาพสูงภายใต้สภาวะที่มีน้ำอยู่ในปฏิกิริยา เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีขายใน  
 73 ราคาไม่แพงมากหรือสามารถเตรียมได้ง่าย เพื่อต่อยอดความสนใจของกลุ่มวิจัยของเราในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์  
 74 สารอินทรีย์ด้วยวิธีการที่ง่ายและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอินทรีย์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อหาสารที่  
 75 มีฤทธิ์ทางยาใหม่ ในงานวิจัยนี้จึงสนใจพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล แบบขั้นตอนเดียวของสารตั้ง  
 76 ต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ภายใต้สภาวะการทดลองที่มีบิสมีลไตรฟลูออโรโรมีเทน  
 77 ซัลโฟเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังภาพที่ 2

78



79  
80

81 **ภาพที่ 2** การสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ

82

83 **วิธีดำเนินการวิจัย**

84 ขั้นตอนทั่วไปในการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ  
 85 เดิมแอลดีไฮด์ (2) ปริมาณ 2 มิลลิโมล อินโดล (1) ปริมาณ 1 มิลลิโมล และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 1.5 มิลลิโมล  
 86 ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติมหุ่นทำละลายไดคลอโรอีเทน 2 มิลลิลิตร และเติมบิสมีลไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต  
 87 ปริมาณ 10 โมล% นำไปทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศแก๊สไนโตรเจน และกว  
 88 สารทดลองด้วยเครื่องกวสารละลาย ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี (Thin layer chromatography  
 89 หรือ TLC) โดยเปรียบเทียบกับสารตั้งต้น เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดเติมสารละลายอิมมูบิลิซิงโซเดียมไบคาร์บอเนต (NaHCO<sub>3</sub>) ปริมาณ 10  
 90 มิลลิลิตร เพื่อหยุดปฏิกิริยา ทำการสกัดสารอินทรีย์ที่สังเคราะห์ได้ด้วยตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน (3×10 มิลลิลิตร) ตามด้วยน้ำ

91 กลั่น (10 มิลลิลิตร) และสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมคลอไรด์ (10 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำชั้นตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนมาเติม  
 92 โซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำเพื่อดูดน้ำออกชั้นตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน นำชั้นตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนไประเหยตัวทำ  
 93 ละลายด้วยเครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุนภายใต้สุญญากาศ ได้ crude product  
 94 นำ crude product ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค radial chromatography โดยใช้ตัวทำละลายเฮกเซน (50 มิลลิลิตร)  
 95 ตามด้วย 5%, 10%, 20%, และ 30% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน ตามลำดับ เพื่อแยกสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้บริสุทธิ์ นำ fraction ของ  
 96 ผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุนภายใต้สุญญากาศ จากนั้นทำให้แห้งด้วยเครื่องดูด  
 97 สุญญากาศ

98

99

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

100 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้เบนซาลดีไฮด์ (**2a**) 0.20 มิลลิลิตร (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม  
 101 (1 มิลลิโมล) และ *N,N*-ไดเมธิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะ  
 102 เป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((1*H*-indol-3-  
 103 yl)(phenyl)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (**4a**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2905 กรัม (89%) มีค่า  $R_f = 0.39$  เมื่อใช้ 20%  
 104 เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

105  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (brs, 1H, NH), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33-7.24  
 106 (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  
 107 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  
 108 ของ aromatic), 5.61 (s, 1H, CH), 2.94 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.1, 144.7, 136.7, 132.2,  
 109 129.5, 128.9, 128.1, 127.1, 125.9, 123.9, 121.9, 120.7, 120.1, 119.3, 112.6, 110.9, 47.8, 40.7; IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  3417  
 110 (NH), 1614, 1513 และ 1456 (aromatic ring), 947, 741.83  $\text{cm}^{-1}$

111

112

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

113 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-คลอโรเบนซาลดีไฮด์ (**2b**) 0.2811 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
 114 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ *N,N*-ไดเมธิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
 115 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้  
 116 4-((4-chlorophenyl)(1*H*-indol-3-yl)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (**4b**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2778 กรัม (77%)  
 117 มีค่า  $R_f = 0.39$  เมื่อใช้ 20% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

118  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.98 (brs, 1H, NH), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (t,  $J =$   
 119 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  
 120 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,  
 121 CH ของ aromatic), 5.59 (s, 1H, CH), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.2, 143.4, 136.8,

122 131.9, 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, 40.8; IR (Film):

123  $V_{\max}$  3414 (NH), 1612, 1519 และ 1488 (aromatic ring), 947, 803, 743  $\text{cm}^{-1}$

124

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

126 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-โบรมอโรเบนซาลดีไฮด์ (2c) 0.3700 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
127 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
128 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลจากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-  
129 bromophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (**4c**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.3080 กรัม (76%) มีค่า  
130  $R_f = 0.39$  เมื่อใช้ 20% เฮกซะนิตเตนในเอกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

131  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.99 (brs, 1H, NH), 7.42–7.36 (m, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.25 (d,  $J =$   
132 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),  
133 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  
134 ของ aromatic), 5.57 (s, 1H, CH), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  149.3, 143.9, 136.8, 131.8,  
135 131.3, 130.8, 129.6, 127.0, 124.0, 122.2, 120.0, 119.9, 119.5, 112.9, 111.2, 47.4, 40.8; IR (Film):  $V_{\max}$  3414 (NH),  
136 1614, 1519 และ 1484 (aromatic ring), 947, 801, 742  $\text{cm}^{-1}$

137

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

139 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไนโตรเบนซาลดีไฮด์ (2d) 0.3022 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
140 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
141 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองน้ำตาลจากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้  
142 4-((1H-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methyl)-N,N-dimethylaniline (**4d**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเสี้ยว น้ำหนัก 0.3082 กรัม (83%) มี  
143 ค่า  $R_f = 0.27$  เมื่อใช้ 20% เฮกซะนิตเตนในเอกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

144  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 8.06 (br s, 1H, NH), 7.42 (d,  
145  $J = 8.5$  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  
146 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,  $J = 8.6$   
147 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.62 (sd,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.69 (s, 1H, CH), 2.95 (s, 6H,  
148  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  152.5, 149.4, 146.4, 136.7, 130.2, 129.7, 129.5, 126.7, 124.0, 123.5,  
149 122.4, 119.7, 119.6, 19.2, 1112.6, 111.2, 47.8, 40.6

150

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

152 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-เมทอซอกซีเบนซาลดีไฮด์ (2e) 0.24 มิลลิลิตร (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
153 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
154 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองซีวจากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-

155 ((1*H*-indol-3-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (**4e**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงดำ น้ำหนัก 0.2317 กรัม  
156 (65%) มีค่า  $R_f = 0.26$  เมื่อใช้ 20% เฮกซะอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลือบที่

157  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (brs, 1H, NH), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.30 (d,  $J =$   
158 7.8 Hz, 1H, CH, ของ aromatic), 7.23-7.16 (m, 3H, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ  
159 aromatic), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 6.72 (d,  $J =$   
160 8.6 Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 6.59 (sd, 1H, CH ของ aromatic), 5.58 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (s,  
161 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  157.8, 149.0, 137.0, 136.7, 132.6, 129.8, 129.4, 127.0, 123.9, 121.9,  
162 120.9, 120.1, 119.2, 113.5, 112.6, 111.0, 55.2, 47.0, 40.6

163

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

165 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไฮดรอกซีเบนซาลดีไฮด์ (**2f**) 0.2442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
166 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ *N,N*-ไดเมทิลอะมีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
167 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-  
168 (dimethylamino)phenyl)(1*H*-indol-3-yl)methyl)phenol (**4f**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.1986 กรัม (65%) มีค่า  $R_f =$   
169 0.30 เมื่อใช้ 40% เฮกซะอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลือบที่

170  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (brs, 2H, 2 $\times$ NH), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (d,  
171  $J = 7.5$  Hz, H, CH ของ aromatic), 7.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ  
172 aromatic), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH ของ aromatic), 7.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d,  $J = 8.6$   
173 Hz, 2H, 2 $\times$ CH, ของ aromatic), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2 $\times$ CH, ของ aromatic), 6.56 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.54  
174 (s, 1H, CH), 2.93 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  153.8, 149.0, 136.9, 136.7, 132.8, 130.0, 129.8,  
175 127.1, 123.9, 121.9, 120.9, 120.1, 119.2, 115.0, 112.9, 110.9, 47.0, 40.9

176

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

178 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไฮดรอกซี-3-เมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (**2g**) 0.2442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล  
179 (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ *N,N*-ไดเมทิลอะมีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้  
180 crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้  
181 4-((4-(dimethylamino)phenyl)(1*H*-indol-3-yl)methyl)-2-methoxyphenol (**4g**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2086  
182 กรัม (56%) มีค่า  $R_f = 0.10$  เมื่อใช้ 20% เฮกซะอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลือบที่

183  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.98 (br s, 1H, NH), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.28 (t,  $J =$   
184 3.9 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.19-7.12 (m, 3H, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 7.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH ของ aromatic),  
185 6.82 (t,  $J = 9.6$  Hz, 3H, 3 $\times$ CH ของ aromatic), 6.70 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.60 (s, 1H, CH ของ  
186 aromatic), 5.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH และ OH), 3.78 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$

187 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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,  
 188 113.1, 112.2, 111.1, 56.1, 47.8, 41.0; IR (Film): V<sub>max</sub> br s (OH), 3413 (NH), 1612, 1513 และ 1456 (aromatic ring),  
 189 1269 (C-O-CH<sub>3</sub>), 946, 743 cm<sup>-1</sup>

190

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

192 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 2-methylpropanol (2h) 0.1442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172  
 193 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มี  
 194 ลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-(1-(1H-indol-  
 195 3-yl)-2-methylpropyl)-N,N-dimethylaniline (4h) มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลแดง น้ำหนัก 0.2193 กรัม (75%) มีค่า R<sub>f</sub> = 0.20  
 196 เมื่อใช้ 20% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

197 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.96 (br s, 1H, NH), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.31 (t, J =  
 198 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  
 199 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  
 200 Hz, 1H, CH), 2.92 (d, J = 12.6 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53–2.44 (m, 1H, CH), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, J =  
 201 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 148.8, 136.3, 133.8, 129.0, 127.8, 121.7, 120.8, 120.6, 119.7,  
 202 119.1, 113.0, 111.1, 50.1, 41.0, 32.9, 24.8, 21.9

203

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

205 ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ cyclohexancarbaldehyde (2i) 0.2244 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ  
 206 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude  
 207 product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-  
 208 (cyclohexyl(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4i) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว น้ำหนัก 0.2494 กรัม (75%) มีค่า R<sub>f</sub> =  
 209 0.40 เมื่อใช้ 20% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

210 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.94 (brs, 1H, NH), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.31 (t, J =  
 211 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  
 212 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  
 213 Hz, 1H, CH), 2.91 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.17-2.05 (m, 1H, CH ของ cyclohexane), 1.78-1.62 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub> ของ  
 214 cyclohexane), 1.35-1.11 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH ของ cyclohexane), 1.08-0.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ของ cyclohexane); <sup>13</sup>C-NMR  
 215 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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,  
 216 42.6, 40.8, 32.5, 32.1, 26.7, 26.5, 26.7

217

218



219

220 การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล  
 221 การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสใช้วิธีการที่ประยุกต์มาจากวิธีของ Matsui และคณะ เริ่มต้นโดย  
 222 นำสารตัวอย่างละลายในตัวทำละลายเมทานอลที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ความเข้มข้นสุดท้ายของสารตัวอย่างในตัวทำละลายเม  
 223 ทานอล เท่ากับ 1.0 มิลลิโมลาร์  
 224 การเตรียมตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์ด้วยชุดเครื่องอ่านปฏิกิริยาไมโครเพลต แบบ 96 หลุม ทำได้โดยผสมสารละลาย  
 225 ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ความเข้มข้น 50 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 120 ไมโครลิตร สารตัวอย่างในตัวทำละลายเมทานอล ความ  
 226 เข้มข้นเท่ากับ 1.0 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร และ เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8)  
 227 ความเข้มข้น 10 ยูนิต์/มิลลิลิตร ปริมาณ 20 ไมโครลิตร ทำการบ่มที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นเติม  
 228 สาร *p*-nitrophenyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (pNPG) ความเข้มข้น 2.0 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร และบ่มต่อที่  
 229 อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 5 นาที หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมโซเดียมคาร์บอเนต ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ความเข้มข้น 1.0 มิลลิโม  
 230 ลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร จากนั้นวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายสีเหลืองของ *p*-nitrophenol (pNP) ที่เกิดขึ้นด้วย  
 231 เครื่องอ่านปฏิกิริยาไมโครเพลต แบบ 96 หลุม ที่ความยาวคลื่น 404 นาโนเมตร ในแต่ละการทดลองทำ 3 ซ้ำ และใช้  
 232 acarbose เป็น positive control เปรียบเทียบการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสคำนวณได้จากสูตร  $\alpha$ -glucosidase inhibition  
 233 (%) =  $\frac{[(A-B)-(C-D)]}{(A-B)} \times 100$  โดยที่ A คือ ค่า absorbance ของคอนโทรลกับเอนไซม์ B คือ ค่า absorbance ของ  
 234 คอนโทรลที่ไม่มีเอนไซม์ C คือ ค่า absorbance ของสารตัวอย่างที่นำมาทดสอบกับเอนไซม์ และ D คือ ค่า absorbance ของ  
 235 สารตัวอย่างที่นำมาทดสอบที่ไม่มีเอนไซม์

236

237 **ผลการวิจัย**

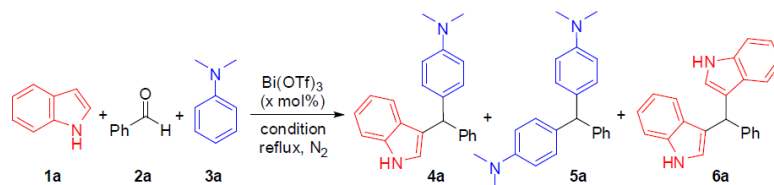
238 ในงานวิจัยเริ่มต้น ได้ศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล ด้วยปฏิกิริยาแบบขั้นตอน  
 239 เดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยเลือกใช้อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) เป็นสารตั้งต้น  
 240 ศึกษาผลของตัวเร่งปฏิกิริยา ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา ตัวทำละลาย อุณหภูมิ เวลา และอัตราส่วนของสารตั้งต้น ได้ผลการ  
 241 ทดลองแสดงดังตารางที่ 1 จากผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้นอินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ (2a) : N,N-ได  
 242 เมทิลอะนิลีน (3a) เท่ากับ 1.0 : 1.0 : 1.1 ทำปฏิกิริยาโดยใช้  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  10 mol% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย dichloroethane ที่  
 243 อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่า ได้ผลิตภัณฑ์ 4a ที่เกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ เท่ากับ  
 244 ร้อยละ 13 และได้สารประกอบ bisindolymethane 6a ร้อยละ 25 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 1) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยาเป็น 60 °C และทำ  
 245 ปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 2) พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 27 อย่างไรก็ตาม พบว่าได้สาร  
 246 bisindolymethane 6a เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 52 และได้สาร bis(N,N-dimethylphenyl)methane 5a ในปริมาณน้อย (ร้อยละ 4) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิ  
 247 สูงขึ้นเป็น 100 °C และทำปฏิกิริยาเป็นเวลาดังเพียง 3 ชั่วโมง พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 47 โดยเกิดผลิตภัณฑ์  
 248 ข้างเคียง 6a ลดลง (ร้อยละ 37) และได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ในปริมาณน้อย (ร้อยละ 8) (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 3) ในลำดับต่อมาจึงศึกษาผล  
 249 ของปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  ที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนที่อุณหภูมิ 100 °C (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 3-6)  
 250 ผลการศึกษาพบว่า ถ้าเพิ่มปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็น 20 mol% จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (4a) ลดลงเพียงร้อยละ 29 และได้ผลิตภัณฑ์  
 251 ข้างเคียง 6a ในปริมาณสูงขึ้น (ร้อยละ 55) ถ้าลดปริมาณ  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็น 5 mol% จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (4a) ลดลง และยังคงได้

252 ผลิตภัณฑ์ 5a และ 6a เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงร้อยละ 11 และร้อยละ 49 ตามลำดับ ในลำดับต่อมาได้ศึกษาอัตราส่วนของสารตั้งต้น โดย  
 253 เพิ่มปริมาณ เบนซาลดีไฮด์ และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ให้มากกว่า อินโดล 1.5 และ 2 เท่า ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นเป็น  
 254 ร้อยละ 49 และร้อยละ 56 ตามลำดับ และยังพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a และ 6a ในปริมาณน้อย (8% และ 7%) และปานกลาง  
 255 (36% และ 33%) ตามลำดับ (ตาราง 1, ลำดับที่ 7-8) จากนั้นได้ศึกษาผลของตัวทำละลาย โดยเปลี่ยนจากไดคลอโรอีเทนเป็น  
 256 โทลูอีนและ พารา-ไซลีน ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 110 °C และ 140 °C ตามลำดับ พบว่า ในกรณีตัวทำละลาย toluene จะได้  
 257 ผลิตภัณฑ์ 4a ลดลง เมื่อเทียบกับตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน ขณะที่ถ้าใช้ พารา-ไซลีน จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ใกล้เคียงกับตัวทำ  
 258 ละลายไดคลอโรอีเทน (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 9-10) ในขั้นตอนต่อมาได้ศึกษาผลของลำดับการเติมสารตั้งต้น ตัวทำละลายและ  
 259 ตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่า ในกรณีที่เติม เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน, อินโดล และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ  
 260 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 11) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ในปริมาณใกล้เคียงกับกรณีที่เติมเบนซาลดีไฮด์ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ได  
 261 คลอโรอีเทน และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ (ตาราง 1, ลำดับที่ 8) แต่จะได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ซึ่งเกิดจาก N,N-ไดเมทิลอะนิลีน  
 262 2 โมเลกุลทำปฏิกิริยากับเบนซาลดีไฮด์สูงถึงร้อยละ 50 เมื่อลดปริมาณ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น เหลือ  
 263 อัตราส่วน อินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ : N,N-ไดเมทิลอะนิลีน เท่ากับ 1.0 : 2.0 : 1.5 (ตาราง 1, ลำดับที่ 12) พบว่า จะได้  
 264 ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นถึง ร้อยละ 69 แต่ยังได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ถึงร้อยละ 42 ถ้าเปลี่ยนลำดับการเติมเป็น เติม อินโดล  
 265 ไดคลอโรอีเทน เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพียง 15% และได้  
 266 ผลิตภัณฑ์ 6a สูงถึงร้อยละ 80 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 13) จากนั้น ได้เปลี่ยนลำดับการเติม เป็นเติม Bi(OTf)<sub>3</sub> เบนซาลดีไฮด์ ได  
 267 คลอโรอีเทน N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และอินโดล ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts  
 268 สูงถึง 80% และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a เพียง 15% (ตาราง 1, ลำดับที่ 14) ดังนั้นสภาวะการทดลองใน ลำดับที่ 14 จึงเป็น  
 269 สภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เกิดผ่านปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาโดย  
 270 ไม่ใส่ตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ 6a เพียงเล็กน้อย

271 ในขั้นตอนต่อมาได้นำสภาวะการทดลองที่เหมาะสมในตารางที่ 1 ลำดับที่ 14 ไปใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(ไดเอซิล  
 272 เมทิล)อินโดล (4) ด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ  
 273 แอลดีไฮด์ชนิดต่างๆ พบว่าได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 2 จากผลการทดลองพบว่าในกรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโร  
 274 มาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน ได้แก่ โบรม (Br), คลอโร (Cl), และไนโตร  
 275 (NO<sub>2</sub>) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4b-4d ในร้อยละที่สูง (76-83%) และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงในปริมาณน้อย (ตาราง 2, ลำดับที่ 2-4)  
 276 ขณะที่ กรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ ไฮดรอกซี (OH) และเมทอกซี  
 277 (OMe) จะให้ผลิตภัณฑ์ 4e-4g ในร้อยละปานกลาง แม้ว่าจะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นจาก 3 ชั่วโมงเป็น 12 ชั่วโมง  
 278 (ตาราง 4, ลำดับที่ 5-7) นอกจากนี้ในงานวิจัยได้ศึกษาผลปฏิกิริยาที่ใช้สารตั้งต้นเป็นแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติก พบว่าภายใต้  
 279 สภาวะการทดลองที่เหมาะสมของงานวิจัยนี้สามารถใช้ Bi(OTf)<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสาม  
 280 องค์ประกอบของ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติก ได้แก่ 2-เมทิลไพโรฟานาล (2h) และไซโคล  
 281 เฮกเซนคาร์บาลดีไฮด์ (2i) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และได้ผลิตภัณฑ์ 4h และ 4i ในร้อยละที่สูง (ตาราง 2, ลำดับที่ 8-9)

282  
 283  
 284

285 ตารางที่ 1 ผลการศึกษาจำนวนโมลของสารตั้งต้นต่อการเกิดปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation



286

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

287 \*วิธีการทดลองแบบ A (เติม เบนซาลดีไฮด์ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

288 \*วิธีการทดลองแบบ B (เติม เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน อินโดล และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

289 \*วิธีการทดลองแบบ C (เติม อินโดล ไดคลอโรอีเทน, เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ Bi(OTf)<sub>3</sub> ตามลำดับ)

290 \*วิธีการทดลองแบบ D (เติม Bi(OTf)<sub>3</sub>, เบนซาลดีไฮด์ ไดคลอโรอีเทน N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ อินโดล ตามลำดับ)

291

292

293

294


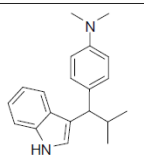
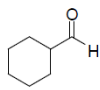
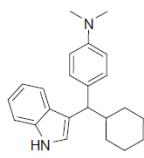
295

296

297 ตารางที่ 2 การศึกษาของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation<sup>a</sup>

ลำดับที่	แอลดีไฮด์	1a	2	3a	เวลา (ชั่วโมง)	ผลิตภัณฑ์ 4 (ร้อยละผลิตภัณฑ์)
1			2a		3	4a 80
2			2b		3	4b 76
3			2c		3	4c 77
4			2d		3	4d 83
5			2e		3	4e 65
6			2f		12	4f 58
7			2g		12	4g 56

299 ตารางที่ 2 การศึกษาผลของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation<sup>a</sup> (ต่อ)

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

300 <sup>a</sup> อัตราส่วนสารตั้งต้น aldehyde : indole : *N,N*-dimethylaniline เป็น 2.0 : 1.0 : 1.5

301

302 เพื่อศึกษาแนวทางการนำสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดลไปใช้ประโยชน์ จึงได้นำสาร 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล 4a-i ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน

303 ผลการทดลองแสดงได้ดังตารางที่ 3

304

305 ตารางที่ 3 ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)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 <sup>a</sup>	81.04 ± 0.10

307 <sup>a</sup> positive control

308

309 **วิจารณ์ผลการวิจัย**

310 จากผลการวิจัยในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล ด้วย

311 ปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยใช้สารตั้งต้นเป็น อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ *N,N*-ได

312 เมทิลอะนิลีน (3) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยา ได้แก่ ตัวเร่งปฏิกิริยา โดยผลการทดลองภายใต้สภาวะการทดลองที่มี

313  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  10 mol% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย dichloroethane ที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จะได้ 3-(ไดเอทิลเมทิล)

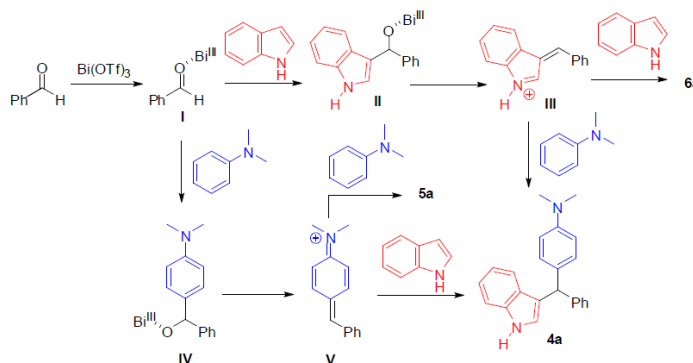
314 อินโดล 4a ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ เท่ากับร้อยละ 80 และได้สาร

315 bis(*N,N*-dimethylphenyl)methane 5a และสาร bisindolylmethane 6a เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงร้อยละ 4 และ 15 ตามลำดับ ซึ่งสาร 5a

316 เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่าง *N,N*-ไดเมทิลอะนิลีน (3) สองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับ เบนซาลดีไฮด์ (2a) 1 โมเลกุล ขณะที่สาร

317 bisindoylmethane 6a เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่างอินโดล (1) สองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับ เบนซาลดีไฮด์ (2a) 1 โมเลกุล (ตาราง 1,  
318 ลำดับที่ 14) ขณะที่ทำปฏิกิริยาโดยไม่มี Bi(OTf)<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (ตาราง 1, ลำดับที่ 15) พบว่า จะไม่เกิดผลิตภัณฑ์ 4a  
319 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ โดยจะเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ได้เป็นสาร 6a ในปริมาณที่น้อยมาก ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็น  
320 ว่าการใช้ Bi(OTf)<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ  
321 นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าปริมาณการใช้ Bi(OTf)<sub>3</sub> มีผลต่อร้อยละการเกิดผลิตภัณฑ์ 4a ดังแสดงให้เห็นจากผลการ  
322 ทดลองในตารางที่ 1 ลำดับที่ 3-5 พบว่าภายในสภาวะการทดลองอื่นๆ ที่คล้ายกัน แต่ต่างกันที่ปริมาณ Bi(OTf)<sub>3</sub> ที่ใช้เป็นตัวเร่ง  
323 ปฏิกิริยา โดยถ้าใช้ Bi(OTf)<sub>3</sub> 10 mol% จะได้สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4a เป็นผลิตภัณฑ์ในร้อยละสูงสุด (ตารางที่ 1 ลำดับ  
324 ที่ 3) ขณะที่ถ้าเพิ่มปริมาณตัวเร่งเป็น 20 mol% จะได้สาร 4a ลดลง แต่จะเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1  
325 ลำดับที่ 4) ทั้งนี้เนื่องจากมาจากปริมาณตัวเร่งที่เพิ่มขึ้นจะไปเพิ่มความเป็นอิเล็กโทรไฟล์ของเบนซาลดีไฮด์ ทำให้ทำปฏิกิริยา  
326 กับอินโดลโมเลกุลที่หนึ่งได้ว่องไวขึ้น เกิดเป็นสารมัธยันต์อินโดลิลเมทิลแอลกอฮอล์ ซึ่งสามารถถูกเร่งปฏิกิริยาต่อยด้วย  
327 Bi(OTf)<sub>3</sub> และทำปฏิกิริยาต่อกับอินโดลโมเลกุลที่สอง ได้เป็นผลิตภัณฑ์ 6a ขณะที่ถ้าลดปริมาณตัวเร่งเป็น 5 mol% พบว่าที่  
328 เวลาเท่ากัน คือ 3 ชั่วโมง ปฏิกิริยาจะเกิดได้ไม่เต็มที่ เมื่อเพิ่มเวลาเป็น 10 ชั่วโมง พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์หลักเป็น bisindoyl-  
329 methane 6a (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 5) ทั้งนี้เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาที่น้อยเกินไป อาจจะทำให้เบนซาลดีไฮด์ที่ถูกเร่งด้วยตัวเร่งมี  
330 ปริมาณน้อย จึงเกิดปฏิกิริยาได้ช้า และเมื่อเกิดเป็นสารมัธยันต์อินโดลิลเมทิลแอลกอฮอล์ ก็จะมีการแทนที่ด้วยอินโดลได้  
331 ดีกว่า N,N-ไดเมทิลอะนิลีน เนื่องจากอินโดลมีความเป็นนิวคลีโอไฟล์สูงกว่า ปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาได้แก่ อุณหภูมิ จาก  
332 ผลการศึกษาในตารางที่ 1 ลำดับที่ 1-3 พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง จะเกิดปฏิกิริยาช้ามาก โดยเมื่อทำปฏิกิริยาเป็นเวลา  
333 24 ชั่วโมง พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a และ 6a ในปริมาณน้อย เมื่อเพิ่มอุณหภูมิปฏิกิริยาเป็น 60 °C และใช้เวลาในการทำปฏิกิริยา  
334 24 ชั่วโมงเท่ากัน พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a และ 6a ในปริมาณเพิ่มขึ้น และเกิดผลิตภัณฑ์ 5a ในปริมาณเล็กน้อย เมื่อเพิ่ม  
335 อุณหภูมิเป็น 100 °C พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ คือ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4a ในปริมาณที่สูงที่สุด จากผลการทดลอง  
336 แสดงให้เห็นว่า ปฏิกิริยาของสารตั้งต้นของสารสามองค์ประกอบจะต้องใช้พลังงานความร้อนที่ค่อนข้างสูง จึงจะสามารถทำให้  
337 ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ดี นอกจากนี้ ในการทดลองยังได้เพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยาเป็น 110 °C และ 140 °C โดยการเปลี่ยนชนิด  
338 ตัวทำละลายจาก dichloroethane เป็น toluene และ p-xylene ตามลำดับ (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 7, 9 และ 10) จะได้ผลิตภัณฑ์  
339 4a ในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิที่สูงกว่า 100 °C ไม่ได้ทำให้ผลิตภัณฑ์เกิดมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จาก  
340 ผลการทดลองในตารางที่ 1 พบว่า นอกจากสาร 4a ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการแล้ว ปฏิกิริยายังได้สาร 5a และ 6a เป็น  
341 ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ซึ่งเกิดจาก N,N-ไดเมทิลอะนิลีน สองโมเลกุลหรืออินโดลสองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับเบนซาลดีไฮด์หนึ่งโมเลกุล  
342 ตามลำดับ ในงานวิจัยจึงได้ศึกษาผลของอัตราส่วนของ อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) และลำดับขั้น  
343 ในการเติมสารตั้งต้นเพื่อทำปฏิกิริยา ผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้นอินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ (2a) : N,N-  
344 ไดเมทิลอะนิลีน (3a) เท่ากับ 1.0 : 2.0 : 1.5 และลำดับการเติมสารตั้งต้นทำปฏิกิริยา เป็นเติม Bi(OTf)<sub>3</sub> เบนซาลดีไฮด์ ไดคลอโรอี  
345 เทน N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และอินโดล ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts สูงถึง  
346 80% และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a เพียง 15% (ตาราง 1, ลำดับที่ 14) ซึ่งสามารถอธิบายได้โดย อินโดลเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่  
347 ว่องไวกว่า N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ดังนั้น ถ้าเติมอินโดลในปริมาณน้อยกว่าเบนซาลดีไฮด์และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน จะเป็นการลดหรือ  
348 ชะลอการเติมอินโดลโมเลกุลที่สอง จึงเกิดสาร 6a ลดลง ขณะที่ขั้นตอนการเติมเนื่องจากอินโดลเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า N,N-  
349 ไดเมทิลอะนิลีน ดังนั้น การเติมอินโดลเป็นลำดับสุดท้าย จึงช่วยลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a ให้ลดลง

350 จากผลการทดลองและรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ (Liu *et al.*, 2011; Najafi & Behbahani, 2017; Kothandapani, *et al.*, 2015; และ Zhang *et al.*, 2014) สามารถเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสาม  
 351 องค์ประกอบของอินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีนและเบนซาลดีไฮด์ภายใต้สภาวะที่มี Bi(OTf)<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แสดงได้ดัง  
 352 ภาพที่ 3 โดยเริ่มต้น Bi(OTf)<sub>3</sub> จะทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบกรดลิวอิสที่ออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอนิลของเบนซาลดี  
 353 ไฮด์ ได้เป็นสาร I จากนั้นสาร I จะทำปฏิกิริยากับอินโดลได้เป็นสาร II ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาต่อเป็นสาร III โดยสาร III จัดเป็น  
 354 สารมัธยันต์ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาเมื่อทำปฏิกิริยากับ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ขณะที่ถ้าสาร III ทำปฏิกิริยากับ  
 355 อินโดลโมเลกุลที่สองจะได้สาร 6a เป็นผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ 4a สามารถเกิดปฏิกิริยาได้อีกทางหนึ่ง โดยสาร I ทำ  
 356 ปฏิกิริยากับ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ได้เป็นสาร IV และ V ตามลำดับ เมื่อสาร V ทำปฏิกิริยากับอินโดลจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a แต่ถ้า  
 357 สาร V ทำปฏิกิริยากับ N,N-dimethylaniline โมเลกุลที่สองจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร 5a  
 358  
 359



360  
361

362 ภาพที่ 3 กลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ indole N,N-dimethylaniline  
 363 และ benzaldehyde ภายใต้สภาวะที่มี Bi(OTf)<sub>3</sub> เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

364

365 นอกจากการศึกษาสภาวะการทดลองที่เหมาะสม ในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล ด้วยปฏิกิริยาแบบ  
 366 ชั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยใช้สารตั้งต้นเป็น อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3)  
 367 ในงานวิจัยยังได้นำสภาวะการทดลองที่ได้ไปศึกษาขอบเขตและข้อจำกัดในการใช้สารตั้งต้นชนิดต่างๆ ดังผลการทดลองใน  
 368 ตารางที่ 2 จากผลการทดลองพบว่า ในกรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอน  
 369 ตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน ได้แก่ โบรโม (Br), คลอโร (Cl), และไนโตร (NO<sub>2</sub>) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4b-4d ในร้อยละที่สูง (76-83%)  
 370 และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงในปริมาณน้อย (ตาราง 2, ลำดับที่ 2-4) ขณะที่ กรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็น  
 371 เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ ไฮดรอกซี (OH) และเมทอกซี (OMe) จะให้ผลิตภัณฑ์ 4e-4g ในร้อยละปานกลาง  
 372 แม้ว่าจะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นจาก 3 ชั่วโมงเป็น 12 ชั่วโมง (ตาราง 2, ลำดับที่ 5-7) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากแอลดีไฮด์  
 373 ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน จะช่วยเพิ่มความเป็นอิเล็กโตรไฟล์  
 374 ของแอลดีไฮด์ จึงเกิดปฏิกิริยาได้ดี และเมื่อเกิดเป็นสารมัธยันต์ III หรือ V ในภาพที่ 3 หมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบน

375 คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีนของแอลดีไฮด์ ยังทำให้ลดความว่องไวของสารมัธยันต์ III หรือ V ทำให้ทำปฏิกิริยากับ  
 376 นิวคลีโอไฟล์ชนิดใหม่ได้ดีกว่าทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ชนิดเดิม นอกจากนี้ในงานวิจัยได้ศึกษาผลปฏิกิริยาที่ใช้สารตั้งต้น  
 377 เป็นแอลดีไฮด์ชนิดอะลิฟาติกซึ่งแอลดีไฮด์กลุ่มนี้มีแอลฟาโปรตอนทำให้ภายใต้สภาวะกรดหรือเบสสามารถเกิดปฏิกิริยา  
 378 อัลดอลคอนเดนเซชันภายใต้โมเลกุลได้ อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองพบว่าภายใต้สภาวะการทดลองที่เหมาะสมของ  
 379 งานวิจัยนี้สามารถใช้  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ อินโดล N,N-ได-  
 380 เมทิลอะนิลีน และแอลดีไฮด์ชนิดอะลิฟาติก ได้แก่ 2-เมทิลไพโรพานาล (2h) และไซโคลเฮกเซนคาร์บาลดีไฮด์ (2i) ได้โดยมี  
 381 ประสิทธิภาพ และได้ผลิตภัณฑ์ 4h และ 4i ในร้อยละที่สูง (ตาราง 2, ลำดับที่ 8-9)

382 ในขั้นตอนการดำเนินการวิจัยขั้นสุดท้าย ได้นำสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้ง  
 383 เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน ผลการทดลองแสดงได้ดังตารางที่ 3 จากผลการ  
 384 ทดสอบศึกษา พบว่า สารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4a-h มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสทุกสาร โดยมี  
 385 ร้อยละการยับยั้งอยู่ในช่วงต่ำถึงปานกลาง ( $7.30\% \pm 0.37$  ถึง  $65.47\% \pm 0.22$ ) โดยสาร 4f และ 4g ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ใน  
 386 โมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 โดยมีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส  
 387 เท่ากับ  $62.69 \pm 0.32$  และ  $65.47 \pm 0.22$  ตามลำดับ ถึงแม้ว่าสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4f และ 4g จะมีฤทธิ์  
 388 ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสน้อยกว่ายาด้านเบาหวาน Acarbose ซึ่งภายใต้การทดลองในสภาวะเดียวกันสามารถยับยั้ง  
 389 เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสได้ร้อยละ  $81.04 \pm 0.10$  อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ได้ค้นพบสารกลุ่ม 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลเป็น  
 390 สารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส และสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล มีศักยภาพเป็น lead compound ใน  
 391 การปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสูงขึ้นและมีโอกาสพัฒนาเป็นยาด้านเบาหวานชนิดใหม่  
 392 ในอนาคตได้

393

#### 394 สรุปผลการวิจัย

395 งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล (4) แบบขั้นตอนเดียวด้วย  
 396 ปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีนภายใต้  
 397 สภาวะที่มีบีสมัลไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาภายใต้การรบกวนในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน  
 398 ข้อดีของวิธีการนี้ คือ เป็นวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล (4) ที่ง่าย สังเคราะห์ภายใต้ขั้นตอนเดียว ใช้ตัวเร่ง  
 399 ปฏิกิริยาที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและได้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละปานกลางถึงสูง ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ดีเมื่อใช้สารตั้งต้นเป็น  
 400 แอลดีไฮด์ ทั้งชนิดอะโรมาติกและชนิดอะลิฟาติก นอกจากนี้ในงานวิจัยพบว่าสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4f และ 4g ซึ่งมี  
 401 หมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 สารกลุ่มนี้จึงเป็นสารกลุ่มใหม่ที่มี  
 402 ศักยภาพเป็น lead compound ในการพัฒนาเป็นยาด้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

403

#### 404 กิตติกรรมประกาศ

405 งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.  
 406 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 54/2561 ขอขอบคุณภาควิชาเคมี และศูนย์  
 407 ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา



- 408 **เอกสารอ้างอิง**
- 409 Çavdar, H., Talaz, O., & Ekinci, D. (2012), Synthesis of novel mono and bis-indole conduritol derivatives and their  
410  $\alpha/\beta$ -glycosidase inhibitory effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 7499-7503.
- 411 Eichler, J., Lucka, A.W., Pinilla, C., & Houghten, R.A. (1995). Novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors identified using  
412 multiple cyclic peptide combinatorial libraries. *Molecular Diversity*, 1, 233-240.
- 413 Liu, J., He, T., & Wang, L. (2011). FeCl<sub>3</sub> as Lewis acid catalyzed one-pot three-component aza-Friedel-Crafts  
414 reactions of indoles, aldehydes, and tertiary aromatic amines. *Tetrahedron*, 67, 3420-3426.
- 415 Khan, M., Yousaf, M., & Wadood, A. (2014). Discovery of novel oxindole derivatives as potent  $\alpha$ -glucosidase  
416 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 3441-3448.
- 417 Kothandapani, J., Ganesan, A., Vairaprakash, P., & Ganesan, S.S. (2015). Copper(II) chloride assisted aryl  
418 exchange in arylmethanes: a simple and efficient route to triarylmethane derivatives. *Tetrahedron Letters*.  
419 56, 2238-2242.
- 420 Kumar, A., Sharma, S., & Maurya, R.A. (2009). A novel multi-component reaction of indole, formaldehyde, and  
421 tertiary aromatic amines. *Tetrahedron Letters*, 50, 5937-5940.
- 422 Najafi, E& Behbahani, F.K. (2017). Three-component synthesis of 3-(diarylmethyl)indoles using Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> as  
423 catalyst. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 53, 454-458.
- 424 Ollevier, T. (2012). In *Bismuth-mediated organic reaction*; Springer-Verlag: Heidelberg.
- 425 Ollevier T. (2013). New trends in bismuth-catalyzed synthetic transformations, *Organic & Biomolecular Chemistry*.  
426 11, 2740-2755.
- 427 Sibmoo, N. (2010). *Pharmacology: Principles and Exercises*. (2) Bangkok: Mahdol University. (in Thai)
- 428 Suzuki, H., & Matano, Y. (2002). In *Organobismuth Chemistry*; Elsevier: Amsterdam.
- 429 Zhang, X., Zhang, X., Li, N., Xu, X., Qiu, R., & Yin, S. (2014). Synthesis and structure of an air-stable binuclear  
430 complex of bis(ethylcyclopentadienyl)zirconium perfluorooctanesulfonate and its catalytic application in  
431 one-pot three-component aza-Friedel-Crafts reactions. *Tetrahedron Letters*, 55, 120-123.
- 432
- 433

### รายงานการเงิน

เลขที่โครงการระบบบริหารงานวิจัย (NRMS 13 หลัก).....2561A10802194.....สัญญาเลขที่...54/2561.....

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้จากเงินอุดหนุนรัฐบาล (งบประมาณแผ่นดิน)

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561

มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ 3-(N,N-ไดเมทิลอะมิโนฟีนิล เอริลเมทิล)อินโดลเป็นสารยับยั้งเอนไซม์แอลฟาอะไมเลสและแอลฟาไกลูโคซิเดส ชนิดใหม่เพื่อพัฒนาเป็นยารักษาโรคเบาหวาน

(ภาษาอังกฤษ) Synthesis and biological evaluation of 3-(N,N-dimethylamino-phenylarylmethyl)indole derivatives as new  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for potential development into anti-diabetic drugs

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ผศ.ดร. จเร จรวัสจรรณพวงค์

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562

ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี 10 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560

#### รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ

งวดที่ 1 (50 %)	280,000 บาท	เมื่อวันที่ 27 ตุลาคม พ.ศ. 2560
งวดที่ 2 (40 %)	224,400 บาท	เมื่อวันที่ 15 พฤษภาคม พ.ศ. 2561
งวดที่ 3 (10 %)	56,000 บาท	เมื่อวันที่
รวม	560,000 บาท	

#### รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าตอบแทน	50,000 บาท	50,000 บาท	- บาท
2. ค่าจ้าง	100,500 บาท	100,500 บาท	- บาท
3. ค่าวัสดุ	342,500 บาท	342,500 บาท	- บาท
4. ค่าใช้สอย	83,000 บาท	83,000 บาท	- บาท
5. ค่าครุภัณฑ์	- บาท	- บาท	- บาท
6. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ได้แก่ ค่าสาธารณูปโภค โดยสนับสนุนให้มหาวิทยาลัยเป็นจำนวน 10 %	64,000 บาท	64,000 บาท	- บาท
รวม	560,000 บาท	560,000 บาท	- บาท

(.....)

หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน