การสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้

โดย
นายสุทธินันต์ วิจารณ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แบบ 1.1 ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้

โดย
นายสุทธินันต์ วิจารณ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แบบ 1.1 ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

SYNTHESIS AND BIOACTIVITY EVALUATION OF 2-SUBSTITUTED INDOLES

By

MR. Suttinun VICHARN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for Doctor of Philosophy ORGANIC CHEMISTRY

Department of CHEMISTRY

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2019

Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	การสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้
โดย	สุทธินันต์ วิจารณ์
สาขาวิชา	เคมีอินทรีย์ แบบ 1.1 ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธวงศ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ
(อาจารย์ ดร.เกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วยา พุทธวงศ์)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธงชัย เตโชวิศาล)

58302805 : เคมีอินทรีย์ แบบ 1.1 ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
คำสำคัญ : อินโดล

นาย สุทธินันต์ วิจารณ์: การสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธวงศ์

อินโดลเป็นสารประกอบเฮเทอโรไซลคลิกอะโรมาติกประกอบด้วยวงไพร์โรลเป็นวง 5 เหลี่ยมมีไนโตรเจน 1 อะตอม เชื่อมกับวงเบนซีน ในตำแหน่งอัลฟ่า และบีต้า เป็นสารประกอบที่พบทั่วไปในสารจำพวกแอลคาลอยด์ มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายเช่น ฤทธิ์ยับยั้งมะเร็ง ฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านการอักเสบ เป็นต้น ในช่วง 100 ปีที่ผ่านมามีสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์อินโดลที่มีความสำคัญทำให้นำไปสู่การพยายามปรับปรุง และสังเคราะห์สารในกลุ่มนี้กันอย่างแพร่หลาย และสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ยังคงมีความน่าสนใจในฤทธิ์ทางชีวภาพดังกล่าวมาข้างต้น

ในงานวิจัยนี้สนใจสังเคราะห์สารประกอบในกลุ่มอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ด้วยปฏิกิริยาการสังเคราะห์ของ Fisher โดยใช้สารตั้งต้นเป็น แอริลเมทิลคีโตน หรือแอลลิลเมทิลคีโตน ทำปฏิกิริยากับฟีนิ่วไฮดระสีน โดยมีกรด Lewis เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์เฉลี่ยปานกลาง

มหาวิทยาลัยศิลปากร

58302805 : Major ORGANIC CHEMISTRY
Keyword : Indole, Fisher

MR. SUTTINUN VICHARN : SYNTHESIS AND BIOACTIVITY EVALUATION OF 2-SUBSTITUTED INDOLES THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR WAYA PHUTDHAWONG

Indoles are heterocylic compounds. It containing pyrrole ring and benzene ring fused to α,β position. Indoles are common substructure in many alkaloids, a biologically accepted pharmacophore, for example, anticancer, antibacterial, anti-inflammatory and so on. During the past 100 years, different indole derivatives important attention had been directed towards the functionalization and synthesis of compound containing indole skeleton. Here, 2-substituted indoles still represent a significant important biological properties. It could possess interesting and useful bioactivity.

In this work, synthesis of 2-substituted indole from Fisher synthesis converts aryl or allyl methylketone and phenylhydrazine to indole derivatives with different condition in presence of Lewis acid. The yields obtained in our synthesis of the indole nucleus appear moderate to the average yields obtained by the Fischer method.

มหาวิทยาลัยศิลปากร

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทธวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างสูงสำหรับความเมตตากรุณาที่ให้แนวความคิด ความรู้ คำปรึกษา และคำแนะนำตลอดการทำวิทยานิพนธ์เป็นอย่างยิ่งช่วยเหลือตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ของวิทยานิพนธ์ด้วยความดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดียิ่งตลอดจนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ดร. เกษศิรินทร์ เอกสินิทธ์กุล ประธานกรรมการในการสอบ วิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธงชัย เตโชวิศาล อาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้เกียรติเป็นกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ และให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์เป็นอย่างมาก ทำให้วิทยานิพนธ์นี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ตลอดจนตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณอาจารย์ และเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ ที่ให้ความช่วยเหลือคำแนะนำตลอดจนอำนวยความสะดวกทางด้านสารเคมี เครื่องมือ และอุปกรณ์ อันเป็นประโยชน์ต่อการทำงานวิจัยเป็นอย่างยิ่ง

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ เป็นอย่างสูงที่ให้ความช่วยเหลือเอื้อเฟื้อทางด้านสถานที่ อุปกรณ์ เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

สุทธินันต์ วิจารณ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญรูปภาพ ..... ฎ

บทที่ 1 1

บทนำ 1

ที่มาและความสำคัญ 1

วัตถุประสงค์ 2

ขอบเขตการศึกษา 2

นิยามศัพท์เฉพาะ 3

บทที่ 2 5

เอกสารที่เกี่ยวข้อง 5

บทที่ 3 19

วิธีการทดลอง 19

อุปกรณ์ 19

สารเคมีที่ใช้ 20

การสังเคราะห์ 21

การสังเคราะห์ 2-phenyl-1*H*-indole 21

การสังเคราะห์ 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole 23

การสังเคราะห์ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole 24
การสังเคราะห์ 2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole 26
การสังเคราะห์ 2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole 27
การสังเคราะห์ 2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 28
การสังเคราะห์ 2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 29
การสังเคราะห์ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 30
การสังเคราะห์ 2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole 31
การสังเคราะห์ 2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole 31
การสังเคราะห์ 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole 33
การสังเคราะห์ 2-ethylene-1*H*-indole 34
การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ 34
การศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย (antibacterial activity) 34
การเตรียมเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ 35
การทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (Minimal inhibitory concentration, MIC) 35
การศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* (PDB: 4DUH) และ *S. aureus* (PDB: 5D6P) 36
บทที่ 4 37
ผลการทดลอง 37
การสังเคราะห์ 2-phenyl-1*H*-indole 37
การสังเคราะห์ 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole 39
การสังเคราะห์ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole 41
การสังเคราะห์ 2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole 42
การสังเคราะห์ 2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole 43

การสังเคราะห์ 2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 44
การสังเคราะห์ 2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 46
การสังเคราะห์ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole 47
การสังเคราะห์ 2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole 48
การสังเคราะห์ 2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole 49
การสังเคราะห์ 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole 51
การสังเคราะห์ 2-ethylene-1*H*-indole 52
ผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (Minimal inhibitory concentration, MIC) 54
ผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* (4DUH) 55
บทที่ 5 59
สรุปผลการทดลอง 59
รายการอ้างอิง 61
ประวัติผู้เขียน 65

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารที่สังเคราะห์ได้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (MIC) S. aureus E. coli B. subtilis S. typhi และ B. cereus 54

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) เป็นค่า Docking affinity ($\Delta G_{binding}$) (kcal/mol) 58

มหาวิทยาลัยศิลปากร

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Vellaisamy sridharan และคณะ 5
ภาพที่ 2 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Janine Cossy และคณะ 5
ภาพที่ 3 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Thorsten Bach และคณะ 6
ภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Shahid Shaikh และคณะ 7
ภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Carsten Bolm และคณะ 7
ภาพที่ 6 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Mark Lautens และคณะ 8
ภาพที่ 7 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Mark Lautens และคณะ 8
ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Paramasivan Thirumalai Perumal และคณะ 9
ภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Fabio Marinelli และคณะ..... 9
ภาพที่ 10 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Kou Hiroya และคณะ..... 10
ภาพที่ 11 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Norio Sakai และคณะ 10
ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Malina Michalska และคณะ 11
ภาพที่ 13 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Dawei Ma และคณะ..... 11
ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Lutz Ackermann และคณะ 12
ภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย George A. Kraus และคณะ 13
ภาพที่ 16 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Jun Deng และคณะ..... 14
ภาพที่ 17 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Prasanta Ghorai และคณะ 14

ภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Alexander Breder และคณะ 15

ภาพที่ 19 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Gajanan Rashinkar และคณะ 16

ภาพที่ 20 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Manas K. Ghorai และคณะ 16

ภาพที่ 21 แสดงกลไกปฏิกิริยา Fischer 18

ภาพที่ 22 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) ก่อนทำโมเลกุลาร์ด็อกกิง 55

ภาพที่ 23 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) ที่กำลังเตรียมทำโมเลกุลาร์ด็อกกิง ด้วยโปรแกรม Autodock vina 56

ภาพที่ 24 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) หลังทำโมเลกุลาร์ด็อกกิงกับสารลิแกนด์ (สารประกอบที่สังเคราะห์ได้) (สีเขียว) ด้วยโปรแกรม Autodock vina 57

มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

อินโดล (indole) มีลักษณะทางกายภาพเป็นของแข็งสีขาวที่อุณหภูมิห้อง ที่ความเข้มข้นสูงมีกลิ่นรุนแรง แต่จะมีกลิ่นหอมคล้ายดอกไม้ และน้ำหอมที่ความเข้มข้นต่ำ อินโดลมีสูตรโมเลกุลเป็น C_8H_7N ลักษณะเป็นสารประกอบอินทรีย์ประเภทเฮเทอโรไซลคลิกอะโรมาติก (Aromatic heterocyclic organic compounds) ประกอบด้วยวงไพร์โรล (pyrrole) เป็นวง 5 เหลี่ยมมีไนโตรเจน 1 อะตอม เชื่อมกับวงเบนซีน (benzene) ในตำแหน่งอัลฟ่า (alpha) และ บีต้า (beta) เป็นระบบเฮเทอโรไซลคลิกที่ประกอบด้วย 10 อิเล็กตรอนจาก 4 พันธะคู่ และจากอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจน

อินโดลเป็นโครงสร้างที่อยู่ในทริพโตเฟน (tryptophan) เป็นกรดอะมิโนที่จำเป็นต่อร่างกายมนุษย์ใช้ในการสังเคราะห์โปรตีน อีกทั้งเป็นโมเลกุลสารตั้งต้นในสารเมแทบอไลท์ทุติยภูมิ (secondary metabolite) ของพืช ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural product) ที่มีอะตอมของไนโตรเจนอยู่ภายในโมเลกุลเรียกว่าแอลคาลอยด์ (alkaloid)

จากข้อมูลข้างต้นทำให้อินโดลแอลคาลอยด์ (indole alkaloids) มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายดังนี้ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และแก้ปวด (anti-inflammatory and analgesic) [1] [2] ฤทธิ์ต้านเชื้อรา (antifungal) [1] [3] ฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ (antimicrobial) [4] [5] สารฆ่าแมลง (insecticidal activity) [1] [6] ฤทธิ์ยับยั้งมะเร็ง (anticancer) [1] [7] [8] [9] ฤทธิ์ยับยั้งลิโพออกซิจิเนสมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (5-lipoxygenase inhibitors) [10] ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ HIV (antiHIV) [1] [11] ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน หรือต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) [12] [13] ฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค (antitubercular) [1] [14] ฤทธิ์ต้านไวรัส (antiviral) [1] สารควบคุมการเติบโตของพืช (plant growth regulator) [1] ฤทธิ์กล่อมประสาท ยาสลบ ยากันชัก (antidepressant, tranquillizing, anticonvulsant) [1] [15] สารกระตุ้นหลอดเลือด (cardiovascular activity) [1] [16] ฤทธิ์ลดความดัน (antihypertensive) [1] ฤทธิ์ยับยั้งผลของฮิสตามีนลดอาการแพ้ คัดจมูก น้ำตาไหล หรือลมพิษ (antihistaminic) [17] สารที่เป็นคู่แข่งกับโอปิออยด์รีเซพเตอร์ป้องกันการตอบสนองกับโอปิออยด์ และเอ็นดอร์ฟิน (opioid antagonist) [18] เคมีบำบัด (photochemotherapeutic activity) [19] ฤทธิ์ต้านอาการเบาหวาน (antidiabetic activity) [20] ฤทธิ์ตอบสนองกับแอลเอ็กซ์

อาร์รีเซพเตอร์ (LXR receptor agonist) [21] ฤทธิ์ยับยั้งไอแอลวัน (IL-1 inhibitor) [22] ฤทธิ์ยับยั้งการผลิตลิวโคไตรอีนบีโฟร์ (LTB4 production inhibitor) [23] ฤทธิ์ยับยั้งสเตอรอยด์ ไฟว์อัลฟ่ารีดักเทส (steroid 5α-reductase inhibitor) [24] ฤทธิ์ยับยั้งไกลโคโปรตีน (glycoprotein IIb\IIIa inhibitor) [25] ตัวเร่งทรอมบินทำให้เลือดแข็งตัว (thrombin catalystic activity) [26] ฤทธิ์ควบคุมความดันโลหิต ระดับคลอเลสเตอรอล และระดับกลูโคสสูง (peroxisome proliferator-activated receptor agonist) [27] ฤทธิ์ยับยั้งไซโตซอลฟอสโฟลิเพสเอทูอัลฟ่า เกียวข้องกับกระบวนการอักเสบ (cytosolic phospholipase A2α inhibitors) [28] ป้องกันการตอบสนองกับกาลานีน จีเอแอลทรีรีเซพเตอร์ เกี่ยวข้องกับระบบประสาท (galanine GAL3 receptor antagonist) [29] ฤทธิ์ตอบสนองกับแคนนาบินอยด์รีเซพเตอร์ เกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางและประสาทส่วนปลาย (selective CB_2 receptor agonist) [30] ฤทธิ์ตอบสนองกับโดพามีน เป็นสารชื่อประสาท (selective dopamine agonist) [31] [32]

ปัจจุบันโรคภัยไข้เจ็บของมนุษย์ที่เกิดจาก เชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อปรสิต ทวีความรุนแรงทั้งในแง่ของอัตราการเสียชีวิต และอัตราการแพร่กระจายมากขึ้น ทำให้นักวิทยาศาสตร์พยายามค้นหายารักษาใหม่ๆ จากข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพที่กล่าวมาข้างต้นทำให้ผู้วิจัยสนใจการสังเคราะห์สารประกอบในกลุ่มอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 เพื่อทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2
2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ที่สังเคราะห์ได้
3. เพื่อศึกษาการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2
4. เพื่อศึกษาพลังงานการจับกัน (binding energy) ระหว่างสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ที่สังเคราะห์ได้ กับเอมไซม์ที่สนใจ

ขอบเขตการศึกษา

ศึกษาการสังเคราะห์ และพลังงานการจับกันของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ด้วยวิธีโมเลกุลลาร์ด็อกกิ้ง และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

นิยามศัพท์เฉพาะ

Å	=	Angstrom
Ac	=	Acetyl
Bn	=	Benzyl
br	=	Broad
Bu	=	Butyl
cp	=	Cyclopentadienyl
d	=	Doublet
DCM	=	Dichloromethane
dd	=	Doublet of doublet
DMA	=	Dimethylacetamide
DMF	=	Dimethylformamide
DMSO	=	Dimethyl sulfoxide
eq	=	Equivalent
Et	=	Ethyl
EtOH	=	ethanol
hr	=	ชั่วโมง
Hz	=	hertz (unit of frequency)
M	=	Molar
Me	=	Methyl
Ms	=	Methanesulfonyl
MW	=	Microwave
n	=	Normal
NFSI	=	N-Fluorobenzenesulfonimide
p-	=	Para
ph	=	Phenyl
phen	=	Phenanthroline
phos	=	Phosphine
PIFA	=	(*Bis*(trifluoroacetoxy)iodo)benzene
Pr	=	Proply
rt	=	room temperature

มหาวิทยาลัยศิลปากร

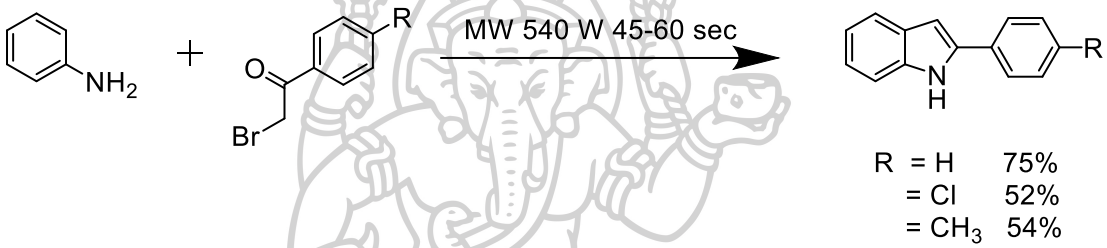
s	=	singlet
t	=	triplet
TBS	=	*tert*-Butyldimethylsilyl
t-Bu	=	*tert*-butyl
TFA	=	Trifluoroacetic acid
THP	=	Tetrahydropyran
TCL	=	Thin-layer chromatography
Ts	=	*p*-Toluenesulfonyl

บทที่ 2

เอกสารที่เกี่ยวข้อง

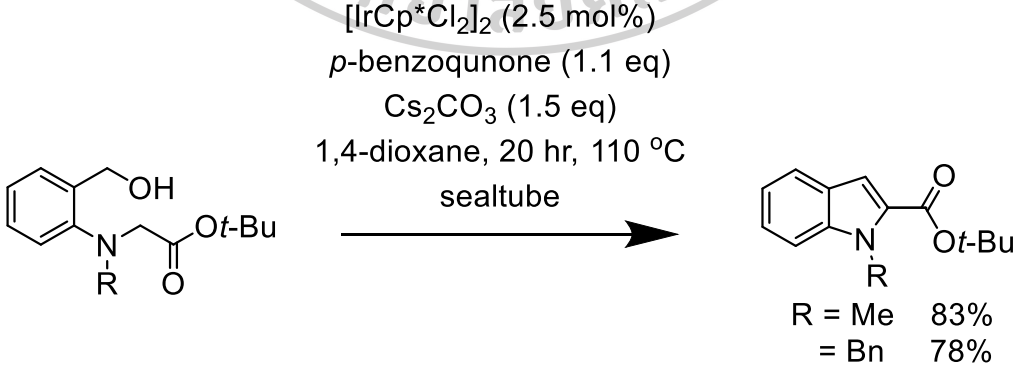
ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยศึกษาค้นคว้าการสังเคราะห์ และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 จึงรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับการสังเคราะห์มีรายละเอียดดังนี้

ในปี ค.ศ. 2005 Vellaisamy sridharan และคณะ [33] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ผ่านปฏิกิริยา Bischler Indole Synthesis โดยใช้ อะนิลีน (aniline) และ ฟีนาเอซิลโบรไมด์ (phenacylbromide) เป็นสารตั้งต้น โดยใช้รังสีไมโครเวฟที่ 540 วัตต์ เป็นเวลา 45-60 วินาที และไม่มีการเติมตัวทำละลายได้สารผลิตภัณฑ์ 52-75% ดังแสดงในภาพที่ 1



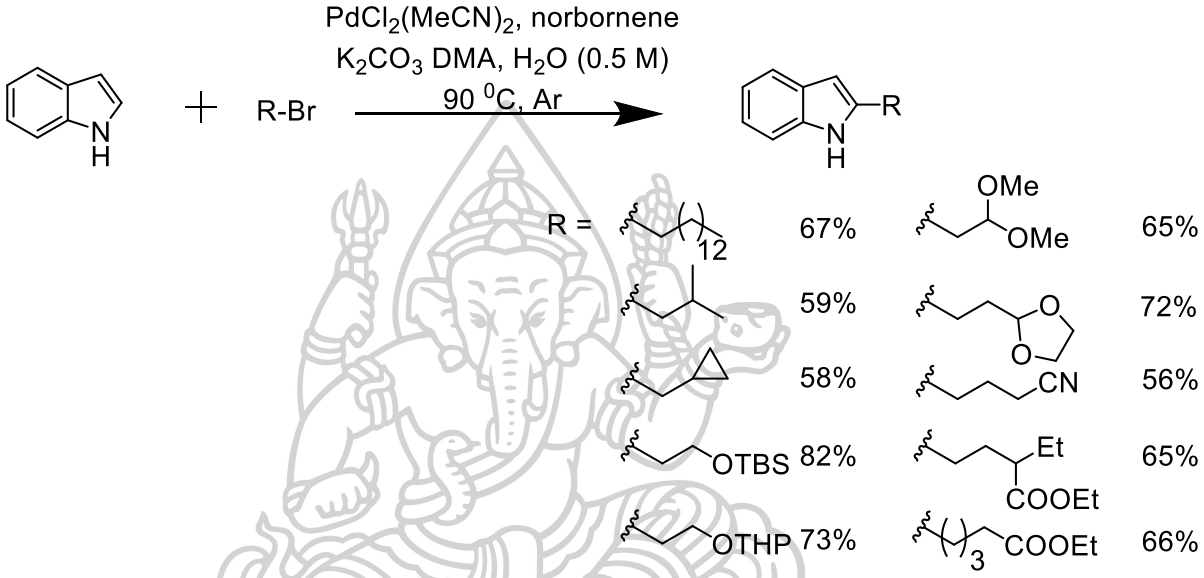
ภาพที่ 1 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Vellaisamy sridharan และคณะ

ในปี ค.ศ. 2013 Janine Cossy และคณะ [33] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ผ่านปฏิกิริยา Iridium-Catalyzed Hydrogen Transfer โดยใช้ $[IrCp^*Cl_2]_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้สารผลิตภัณฑ์ 78-83% ดังแสดงในภาพที่ 2



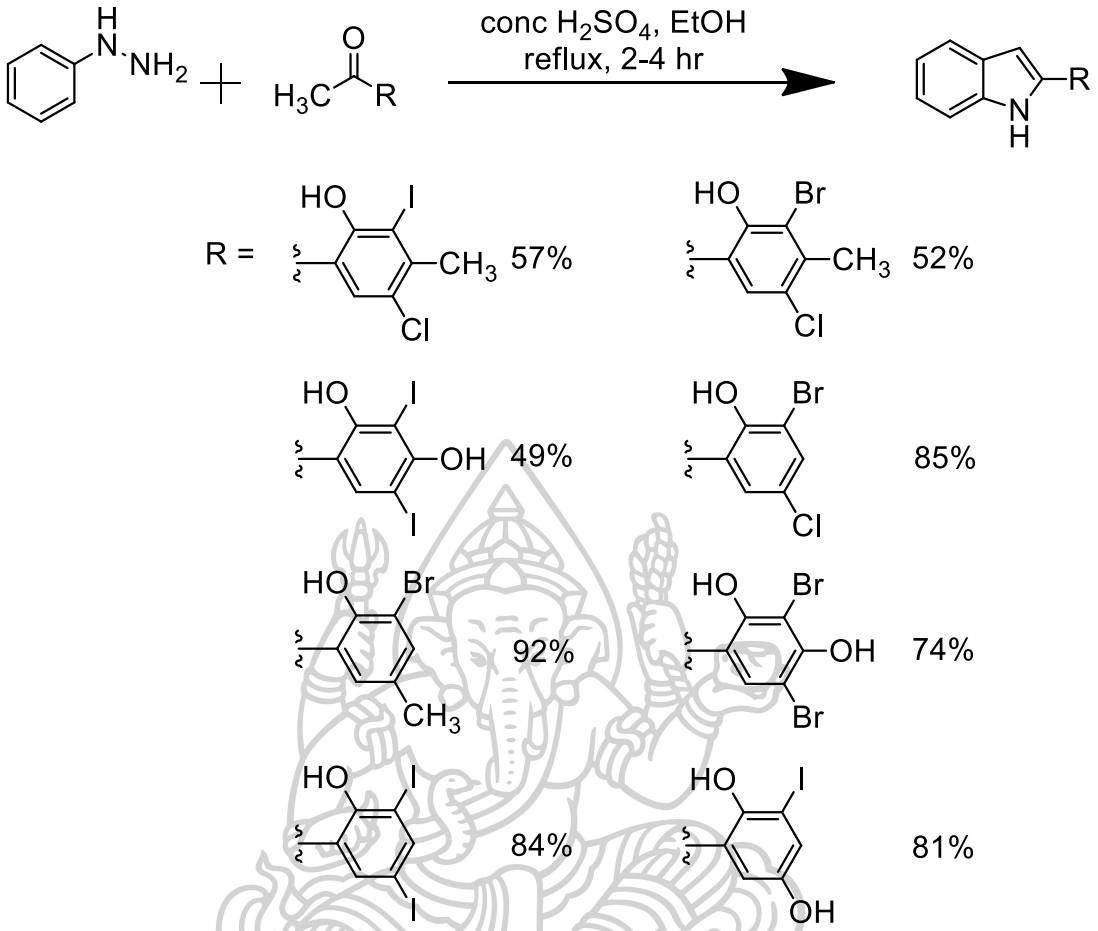
ภาพที่ 2 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Janine Cossy และคณะ

ในปี ค.ศ. 2013 Thorsten Bach และคณะ [34] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ผ่านปฏิกิริยา regioselective direct C-H alkylation โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น พาลาเดียม (palladium) และนอร์บอร์นีน (norbornene) ร่วมกัน ทำให้การเกิดแอลคิเลชัน (Alkylation) จำเพาะเจาะจงในการเกิดเพียง C-H ตำแหน่งที่ติดกับไนโตรเจนอะตอมของอินโดลเท่านั้น ได้สารผลิตภัณฑ์ 56-82% ดังแสดงในภาพที่ 3



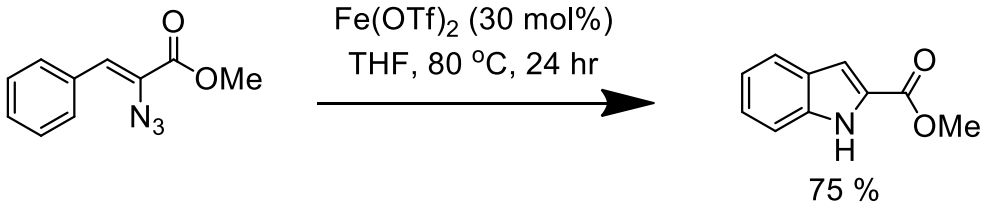
ภาพที่ 3 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Thorsten Bach และคณะ

ในปี ค.ศ. 2013 Shahid Shaikh และคณะ [35] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ผ่านปฏิกิริยา Fischer indole ใช้กรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารผลิตภัณฑ์ 52-92% ดังแสดงในภาพที่ 4



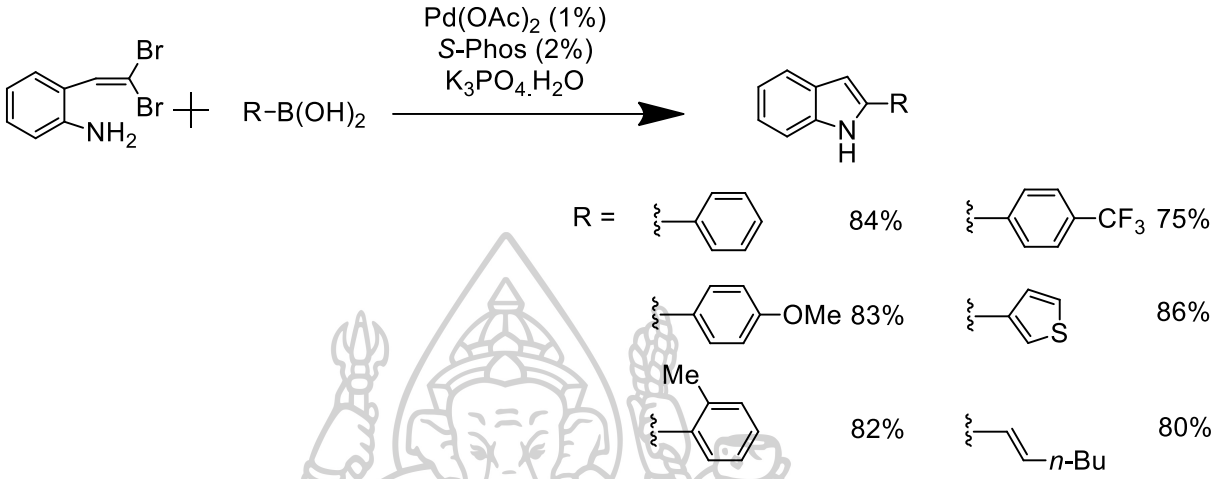
ภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Shahid Shaikh และคณะ

ในปี ค.ศ. 2011 Carsten Bolm และคณะ [36] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 เป็นหมู่เอซิล ผ่านปฏิกิริยา C-H เอมิเนชั่น (amination) ภายในโมเลกุล การปิดวงนี้ใช้ แอริล อะซิโดอะคริเลต (aryl azidoacylate) ใช้ $Fe(OTf)_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารผลิตภัณฑ์ 75% ดังแสดงในภาพที่ 5



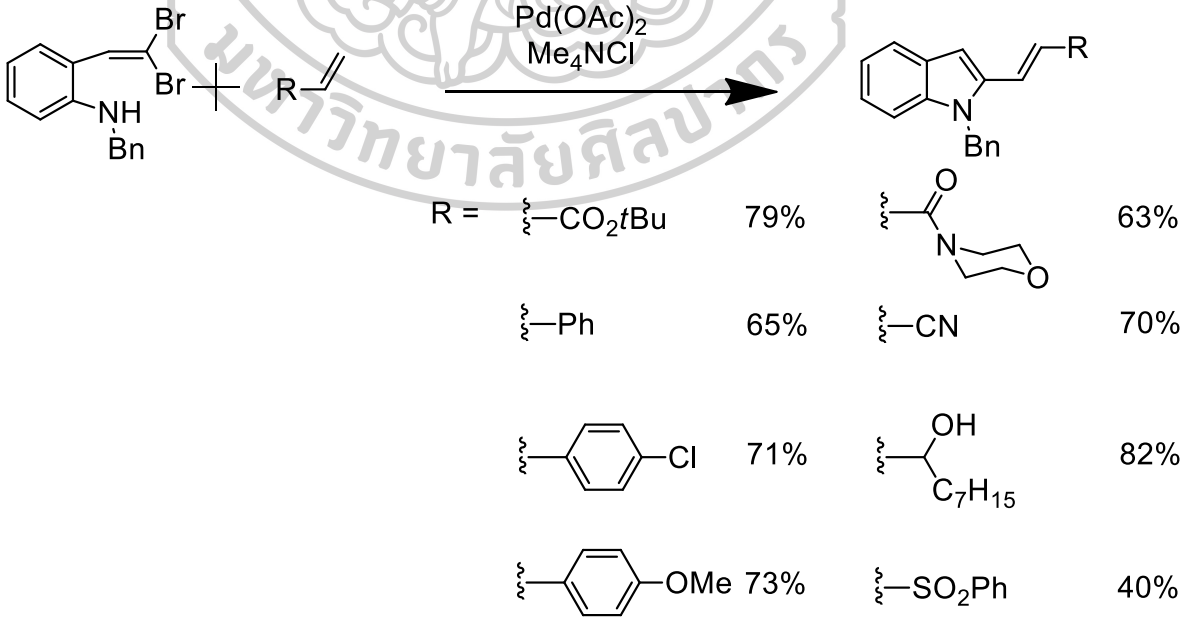
ภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Carsten Bolm และคณะ

ในปี ค.ศ. 2005 Mark Lautens และคณะ [37] สังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ด้วยปฏิกิริยา C-N/Suzuki-Miyaura โอร์กาโนโบรอน และใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น พาลาเดียม และ *S*-phos ปริมาณน้อยมาก ได้สารผลิตภัณฑ์ 75-86% ดังแสดงในภาพที่ 6



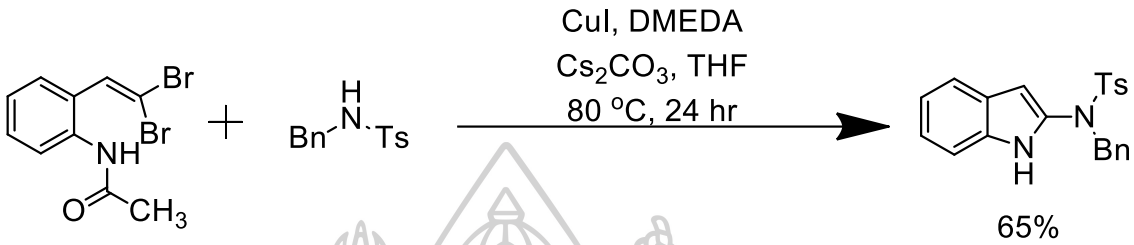
ภาพที่ 6 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Mark Lautens และคณะ

ในปีถัดมา Mark Lautens [38] พัฒนาปฏิกิริยา ใช้สารตั้งต้นที่เป็นไวนิล แทนโอร์กาโนโบรอนได้สารผลิตภัณฑ์ 40-82% ดังแสดงในภาพที่ 7



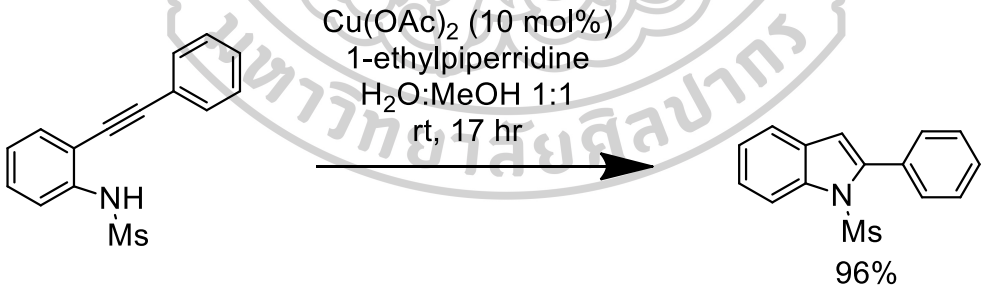
ภาพที่ 7 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Mark Lautens และคณะ

ในปี ค.ศ. 2014 Paramasivan Thirumalai Perumal [39] ใช้สารตั้งต้นชนิดเดียวกับ Mark Lautens สังเคราะห์ 2 อะมิโดอินโดล (2-amidoindoles) โดยใช้คอปเปอร์ (I) ไอโอไดด์ (CuI) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังแสดงในภาพที่ 8

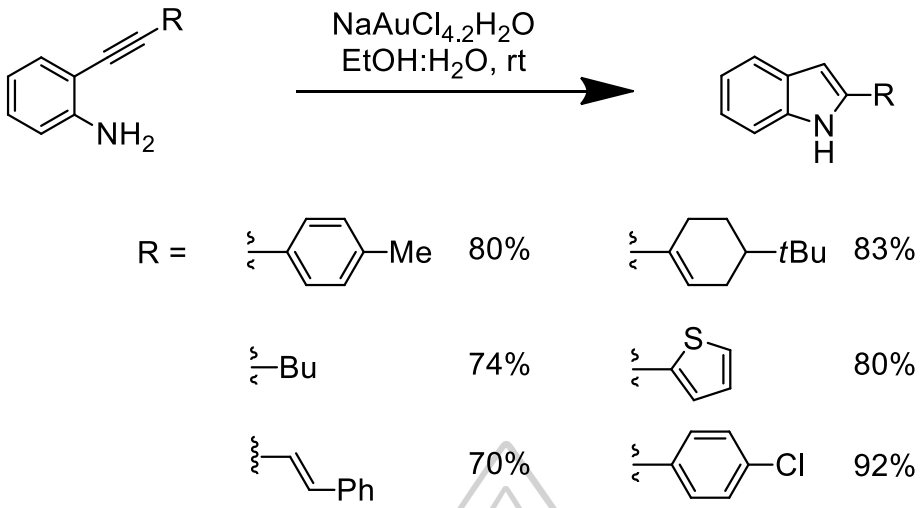


ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Paramasivan Thirumalai Perumal และคณะ

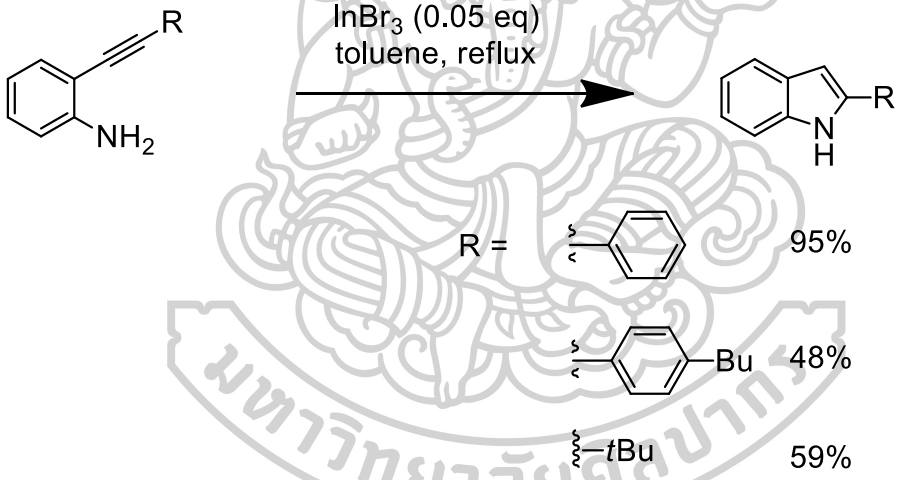
ในปี ค.ศ. 2005 Kou Hiroya [40] ปี ค.ศ. 2008 Norio Sakai [41] และปี ค.ศ. 2015 Malina Michalska [42] ใช้ปฏิกิริยาการปิดวงของอนุพันธ์ 2 เอไคน์นิลอะนีลีน (2-alkynylanilines) คล้ายกัน โดยใช้ $NaAuCl_4$ $Cu(OAc)_2$ $InBr_3$ และ IPrAuCl เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ตามลำดับดังแสดงในภาพที่ 9-12



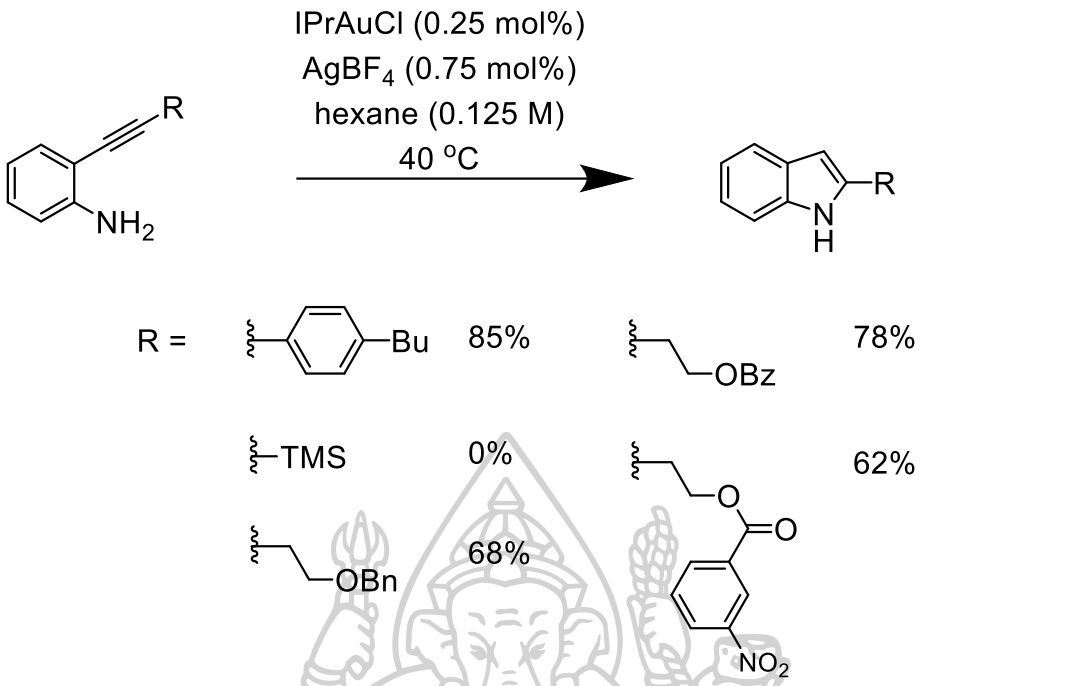
ภาพที่ 9 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Fabio Marinelli และคณะ



ภาพที่ 10 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Kou Hiroya และคณะ

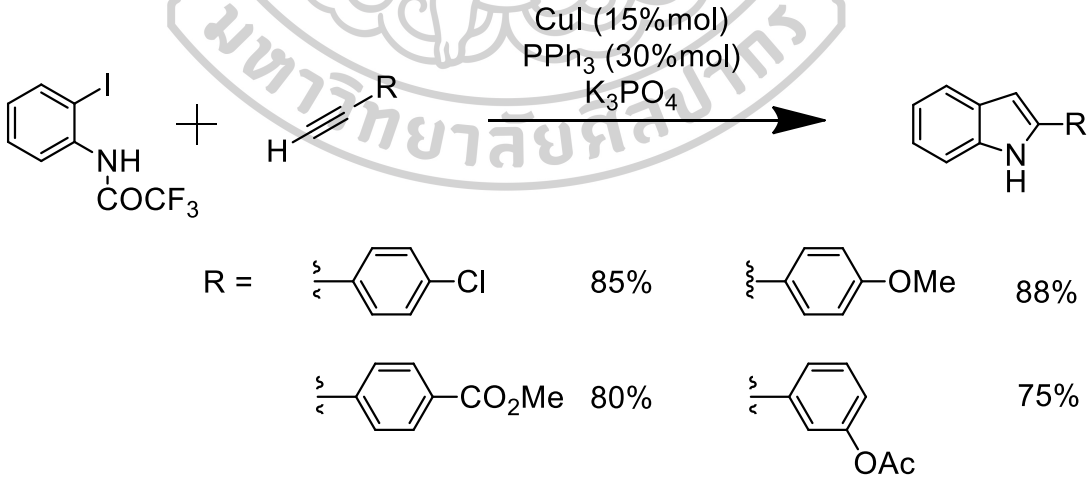


ภาพที่ 11 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Norio Sakai และคณะ



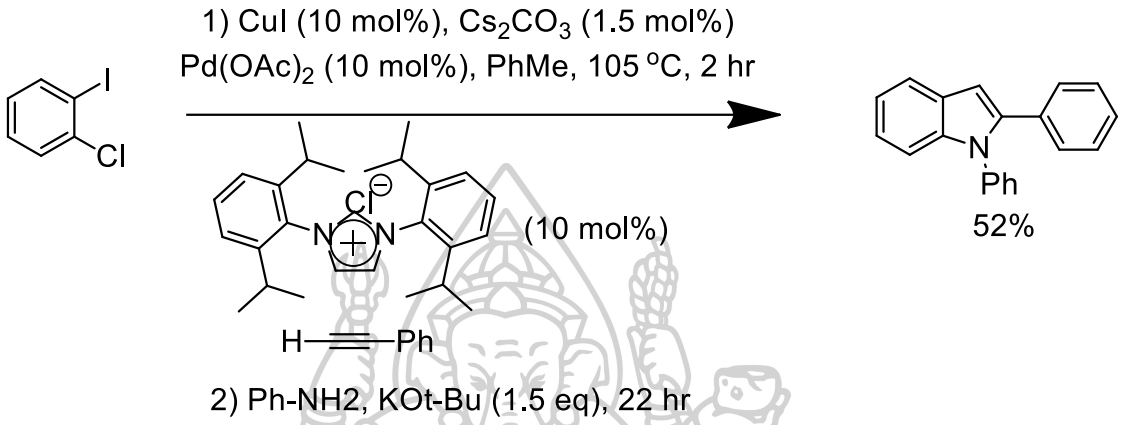
ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Malina Michalska และคณะ

ในปี ค.ศ. 2007 Dawei Ma และคณะ [43] ทำการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 คล้ายกับ Kou Hiroya [40] ก่อนหน้านี้แต่สร้างพันธะ C-C ระหว่างเบนซีน กับแอลไคล์ปลายสายผ่านปฏิกิริยา Sonogashira ก่อนแล้วจึงปิดวงอินโดลเหมือนกับ Kou Hiroya ดังแสดงในภาพที่ 13



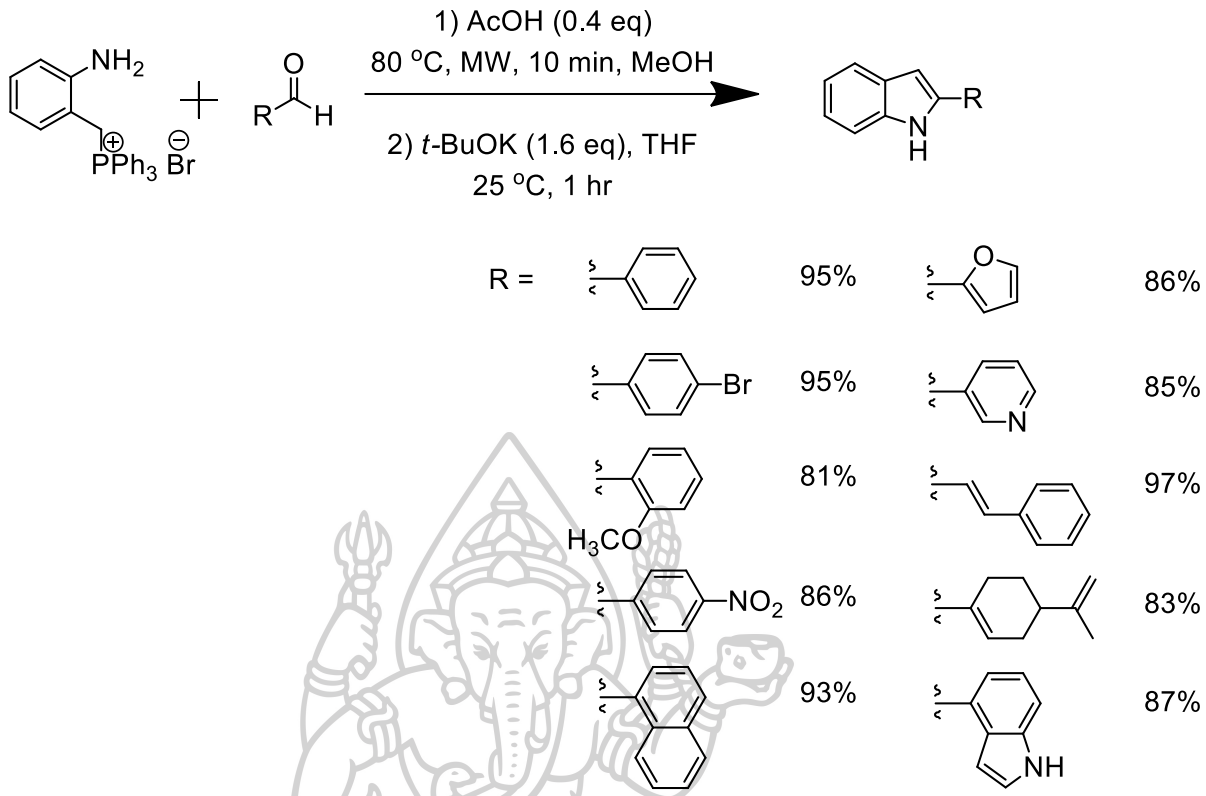
ภาพที่ 13 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Dawei Ma และคณะ

ในปี ค.ศ. 2005 Lutz Ackermann และคณะ [44] ใช้สารตั้งต้นสามตัวคือ เบนซีนที่มีหมู่แฮโลเจนสองหมู่เป็นออร์โธ (*ortho*) กับ ปฐมภูมิเอมีน (primary amine) และแอลไคล์ปลายสาย (terminal alkyne) โดยมีไนโตรเจนเฮเทอโรไซคลิกคาร์บีน (N-heterocyclic carbenes, NHC) และทองแดง เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังแสดงในภาพที่ 14



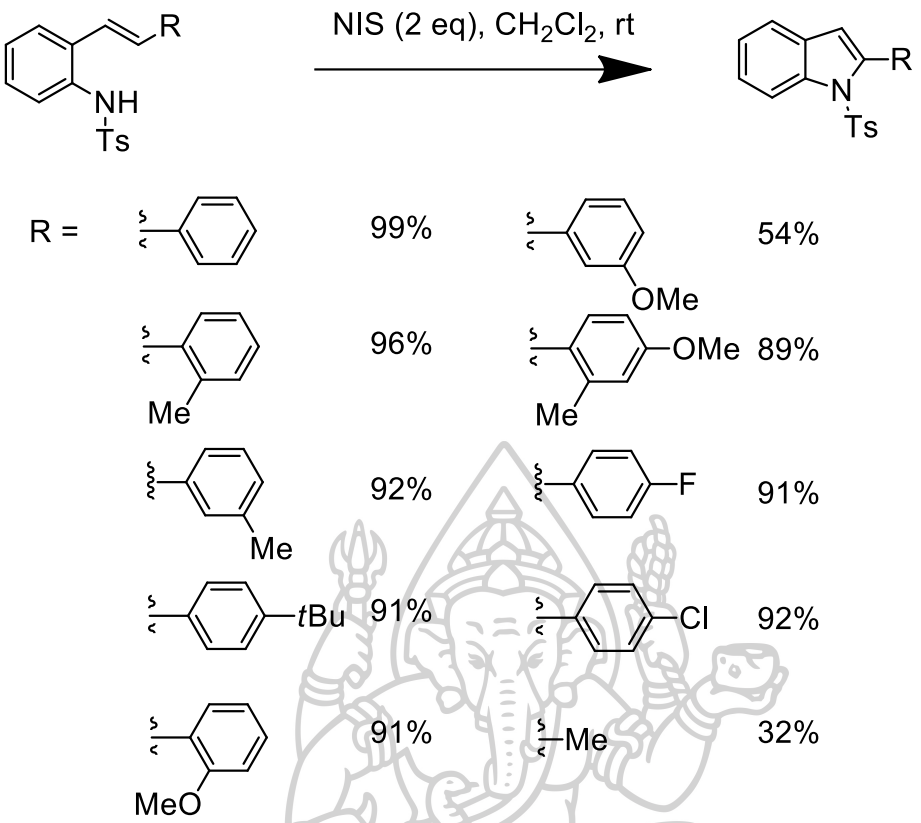
ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Lutz Ackermann และคณะ

ในปี ค.ศ. 2008 George A. Kraus และคณะ [45] ใช้ 2 อะมิโนเบนซิล ไตรฟีนิวฟอสโฟเนียมโปรไมด์ กับ อนุพันธ์ของเบนซาลดีไฮด์ ใช้ไมโครเวฟเป็นแหล่งให้ความร้อนได้สารผลิตภัณฑ์ 81-97% ดังแสดงในภาพที่ 15



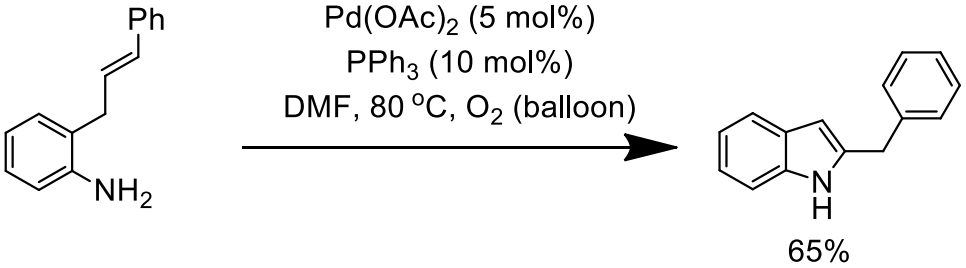
ภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย George A. Kraus และคณะ

ในปี ค.ศ. 2015 Jun Deng และคณะ [46] ได้เสนอการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ที่มีความรวดเร็วในการสังเคราะห์ โดยใช้ เอ็นไอโอโดซักซินาไมด์ (NIS) สร้างพันธะ C-N และให้ร้อยละผลผลิตที่สูงดังแสดงในภาพที่ 16

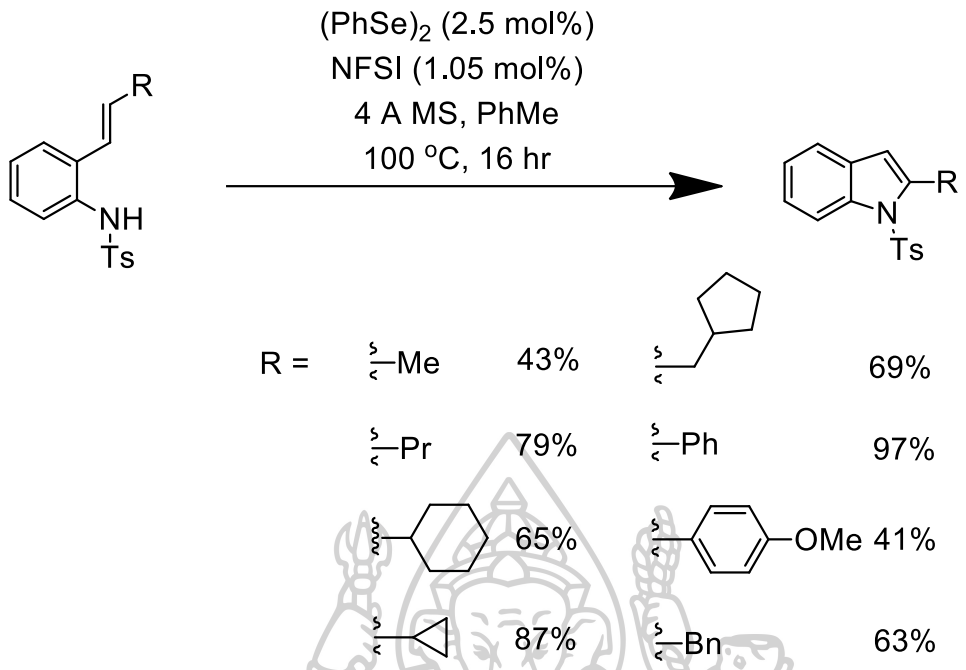


ภาพที่ 16 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Jun Deng และคณะ

ในปี ค.ศ. 2014 Prasanta Ghorai และคณะ [47] เสนอการใช้ปฏิกิริยาแอนนิวเลชันออกซิเดชัน ในโมเลกุลโดยมีพาลาเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังแสดงในภาพที่ 17 และในปีเดียวกันนี้ Alexander Breder และคณะ [48] เสนอการทำปฏิกิริยาคล้ายกันโดยใช้ซีลีเนียม (selenium) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังแสดงในภาพที่ 18

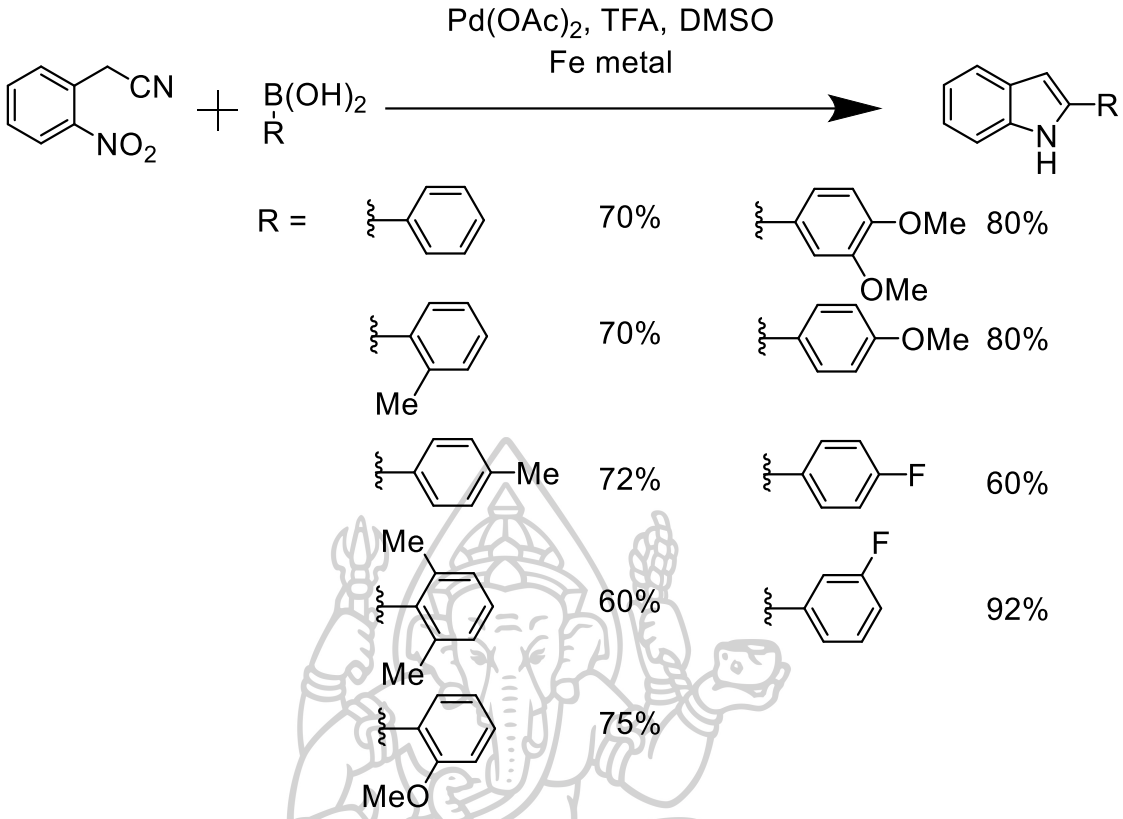


ภาพที่ 17 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Prasanta Ghorai และคณะ



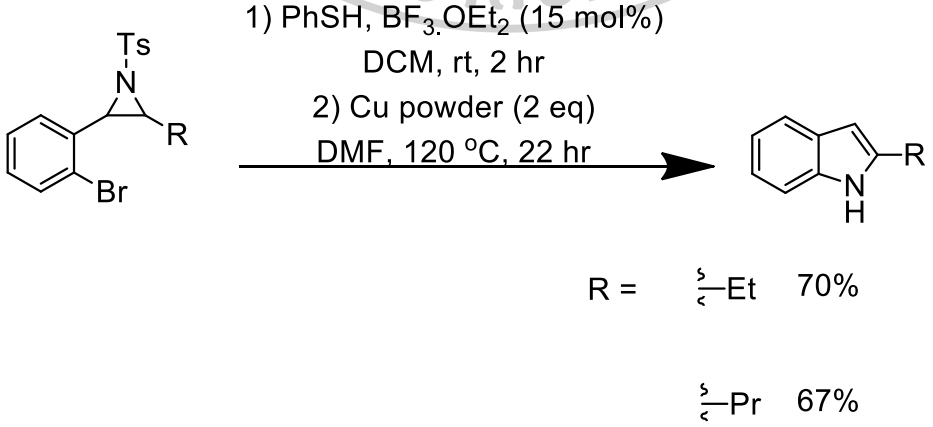
ภาพที่ 18 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Alexander Breder และคณะ

ในปี ค.ศ. 2012 Gajanan Rashinkar และคณะ [49] เสนอการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 จากออร์โธไนโตรเบนซิลไซยาไนด์ (*o*-nitrobenzyl cyanides) และฟีนิวโบโรนิกแอซิด (phenylboronic acid) ดังแสดงในภาพที่ 19



ภาพที่ 19 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Gajanan Rashinkar และคณะ

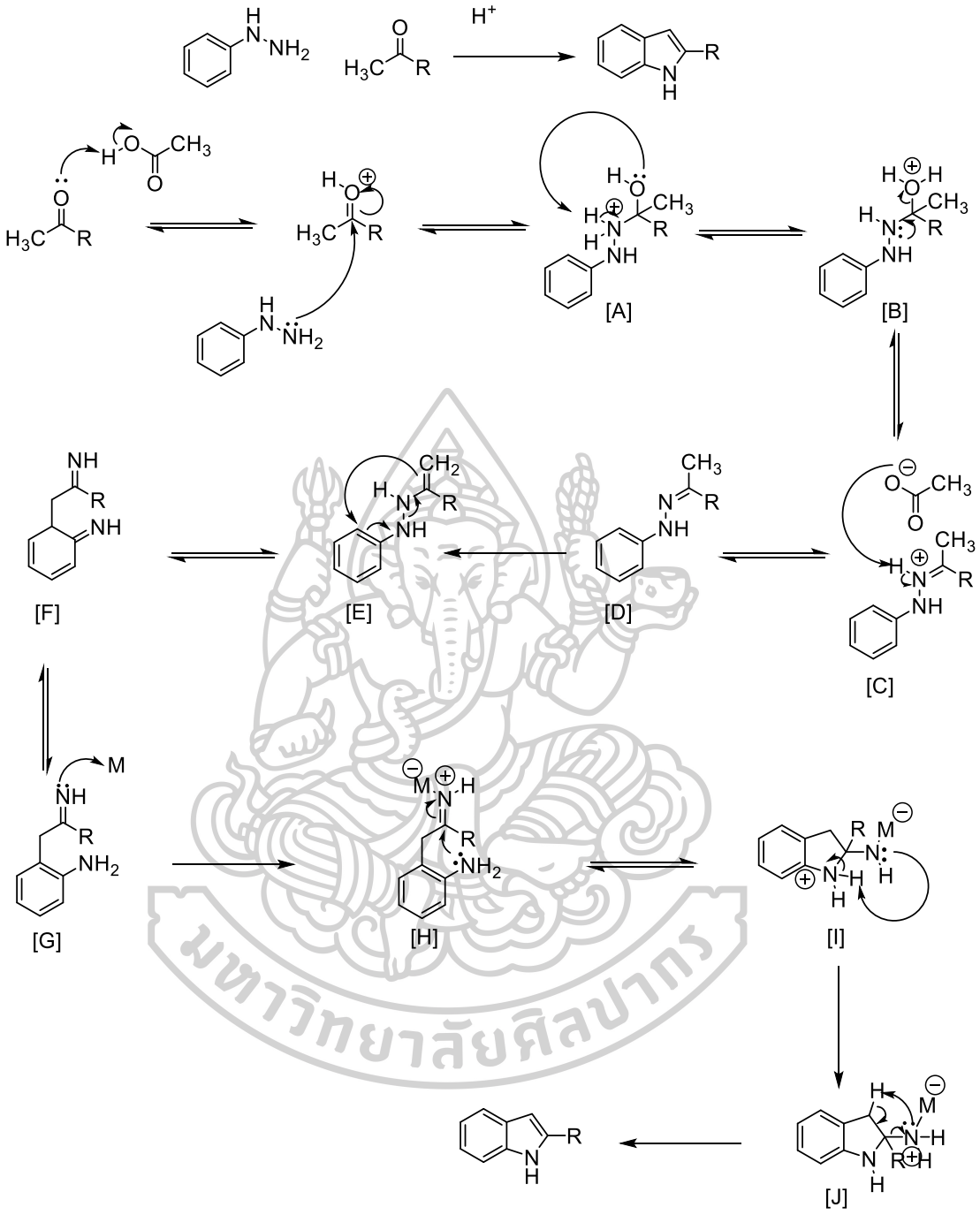
ในปี ค.ศ. 2015 Manas K. Ghorai และคณะ [50] สังเคราะห์อินโดลโดยการเปิดวงเอซิริดีน (aziridine) ด้วยทองแดง อีกทั้งยังจำเพาะเจาะจงในการเกิดปฏิกิริยาเปิดวงเอซิริดีนดังแสดงในภาพที่ 20



ภาพที่ 20 แสดงการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดย Manas K. Ghorai และคณะ

ในงานวิจัยนี้สนใจการสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ด้วยวิธี Fischer เนื่องจากสารตั้งต้นสารที่หาได้ง่าย หรือเตรียมได้ง่าย และใช้สารในการทำปฏิกิริยาที่สามารถหาได้ง่าย กลไกปฏิกิริยา Fischer indole เริ่มจากอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวบนออกซิเจนของคีโตนรับโปรตอนจากกรดแอซิติกทำให้คีโตนอยู่ในสภาวะที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยามากขึ้น จากนั้นอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวบนไนโตรเจนของฟีนิวไฮดราซีนเข้าจู่โจมที่คาร์บอนของคีโตนแล้วคืนอิเล็กตรอนไปที่ออกซิเจนจะได้สารมัธยันต์ A จากนั้นเกิดการย้ายโปรตอนจากไนโตรเจนไปที่ออกซิเจนได้สารมัธยันต์ B จากนั้นอิเล็กตรอนคู่โดดเดียวบนไนโตรเจนเคลื่อนที่ไปสร้างพันธะคู่ไล่โมเลกุลของน้ำออกเกิดเป็นสารมัธยันต์ C แล้วเบสมารับโปรตอนเกิดเป็นอิมีน D (imine) อยู่ในสมดุลกับ อีนามีน E (enamine) จากนั้นเกิด [3,3]-sigmatropic rearrangement สูญเสียความเป็นอะโรมาติกเป็นสารมัธยันต์ F จากนั้นกลับมาเป็นอะโรมาติก (rearomatization) โดยการย้ายของโปรตอนเกิดเป็นสารมัธยันต์ G จากนั้นอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนให้อิเล็กตรอนกับกรดลิวอิส จากนั้นอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของไนโตรเจนในสารมัธยันต์ H เข้าจู่โจมที่คาร์บอนของอิมีนจากนั้นสารจะทำให้มีความเป็นอะโรมาติกผ่านการเคลื่อนที่ของโรตอนจะได้เป็นอินโดล ดังแสดงในภาพที่ 21

มหาวิทยาลัยศิลปากร



ภาพที่ 21 แสดงกลไกปฏิกิริยา Fischer

การศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิง และกลศาสตร์ควอนตัมของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* (PDB: 4DUH) และ *S. aureus* (PDB: 5D6P) จากรายงานของ Martha S. Morales-Ríos ในปี 2018 ได้มีการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงและกลศาสตร์ควอนตัมของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่

ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* (PDB: 4DUH) และ *S. aureus* (PDB: 5D6P) ด้วยโปรแกรม Autodock Vina มีค่า ΔG_{bind} (kcal/mol) ของสารสังเคราะห์กับ 4DUH อยู่ในช่วง -7.4 ถึง -8.1 และกับ 5D6P -6.4 ถึง -7.4

บทที่ 3

วิธีการทดลอง

อุปกรณ์

1. เครื่อง Mass spectrometer: ESI-FT-ICR (High resolution) Bruker BioAPEX 70e spectrometer

2. เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance 300 MHz: Bruker 300

3. เครื่อง Rotary evaporator: Buchi Rotavapor R-114

4. เครื่อง Vacuum pump: Tokyo Rikakikai Co., Ltd. model A-3S

5. เครื่อง Stuart SMP2 melting point apparatus

6. เครื่องชั่งละเอียด (ทศนิยม 4 ตาแหน่ง): Mettler Toledo model AB204

7. เครื่อง Hotplate and stirrer: Heidolph MR 3001

8. เครื่อง Ultrasonic Bath : Elmasonic S 30 H

9. อุปกรณ์สาหรับเตรียมแผ่น preparative TLC: Desaga Brinkmann

10. TLC Silica gel 60 F254 aluminium sheet, Merck

11. กระดาษกรอง: Advantec ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 110 mm และ 70 mm

12. เครื่องแก้วพื้นฐาน

13. คอลัมน์

14. ชุดกรองแบบลดความดัน

15. หลอดฉีดยา และเข็มฉีดยา

16. แท่งแม่เหล็ก

17. Sealed tube

18. Parafilm

19. Clamp และ Clamp Hold

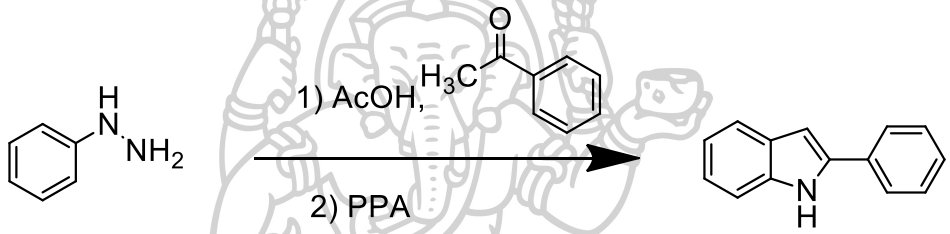
สารเคมีที่ใช้

1. Acetone: BDH (analytical reagent)
2. Acetophenone: Fluka
3. 4-aminoacetophenone: BDH (laboratory reagent)
4. Chloroform-*d* (contains 1% v/v of TMS): Sigma-Aldrich
5. Dichloromethane
6. Dimethyl sulfoxide-*d6*: Sigma-Aldrich
7. Ethanol
8. Ethyl acetate
9. 2-ethylacetonephenone: BDH
10. 4-fluoroacetonephenone: Carlo Erba
11. Glacial acetic acid: Lab-Scan
12. Hexane
13. Hydrochloric acid: Carlo Erba
14. 2-hydroxylacetonephenone: Carlo Erba
15. 3-hydroxylacetonephenone: Carlo Erba
16. 4-hydroxylacetonephenone: Carlo Erba
17. Methanol (distillation)
18. 3-methoxylacetonephenone: BDH
19. 4-methoxylacetonephenone: BDH
20. 3-nitroacetonephenone: Carlo Erba
21. 4-nitroacetonephenone: Carlo Erba
22. Phenol red
23. Phenyl hydrazine: BDH (laboratory reagent)

24. Polyphosphoric acid: Fluka
25. *p*-Toluenesulfonic acid: Carlo Erba
26. Silica gel 60 (0.063-0.200 mm) :Merck
27. Silica gel 60 F254 containing gypsum :Merck
28. Sodium bicarbonate: Sigma-Aldrich
29. Sodium hydroxide: Fluka
30. Sodium sulfate anhydrous

การสังเคราะห์

การสังเคราะห์ 2-phenyl-1*H*-indole



วิธีที่ 1

เติมอะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5 มิลลิลิตร 0.043 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 15 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 100 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 6 มิลลิลิตร 0.061 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 20 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม ในขวดก้นกลม 100 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดัน ล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5.8 มิลลิลิตร 0.05 โมล และกรดพาราโทลูอีน*ซัล*โฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส

กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้ตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5.8 มิลลิลิตร 0.05 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 30 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 100 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

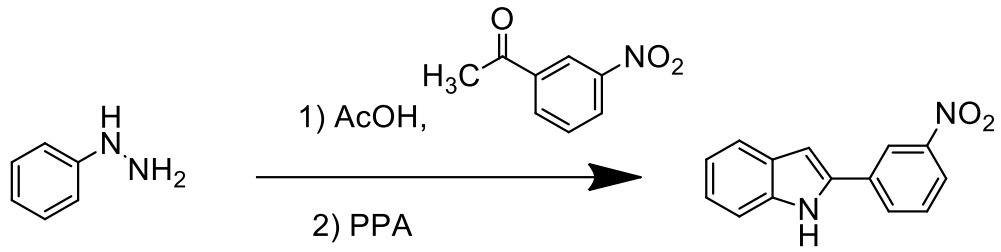
วิธีที่ 4

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 5

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม และเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ให้ความร้อนด้วยไมโครเวฟ 800 วัตต์ เป็นเวลา 3 นาทีแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole



วิธีที่ 1

เติม 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 8.2 กรัม 0.05 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้ตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้

ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

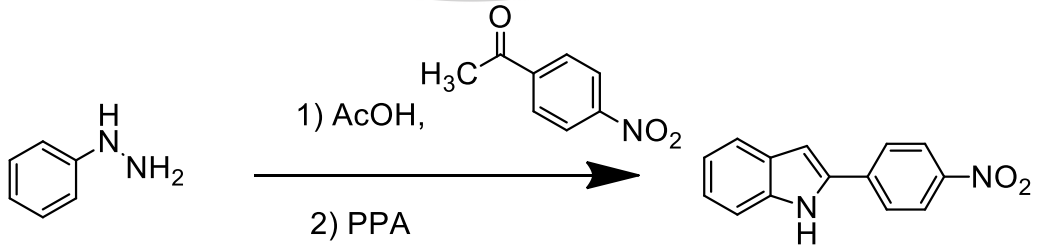
วิธีที่ 4

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 5

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม และเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ให้ความร้อนด้วยไมโครเวฟ 800 วัตต์ เป็นเวลา 3 นาทีแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole



วิธีที่ 1

เติม 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติม

สารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 8.2 กรัม 0.05 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้ตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

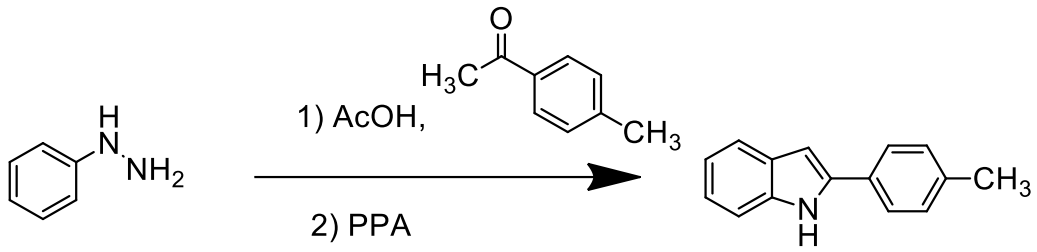
วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 4

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole



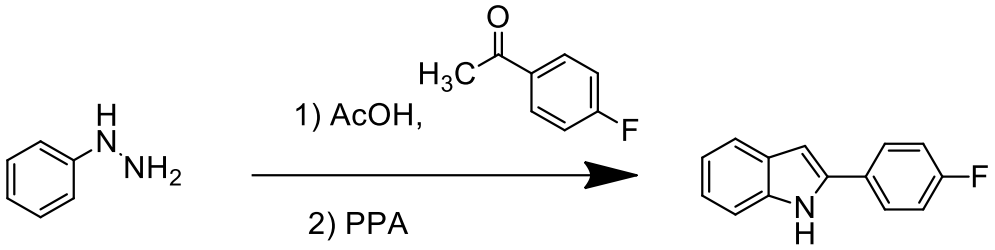
วิธีที่ 1

เติม 4 เมธิลอะซีโตนฟีโนน (4-methylacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 เมธิลอะซีโตนฟีโนน (4-methylacetonephenone) 2 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole



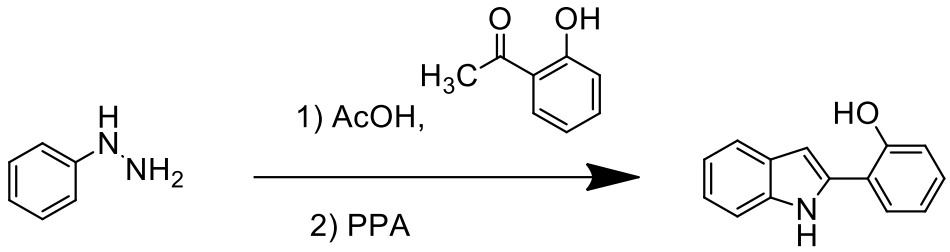
วิธีที่ 1

เติม 4 ฟลูออโรอะซีโตนฟีโนน (4-fluoroacetonephenone) 3.1 มิลลิลิตร 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ฟลูออโรอะซีโตนฟีโนน (4-fluoroacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole



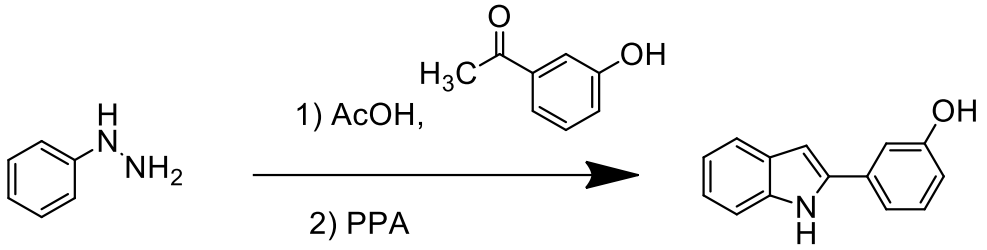
วิธีที่ 1

เติม 2 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (2-hydroxylacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 2 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (2-hydroxylacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole



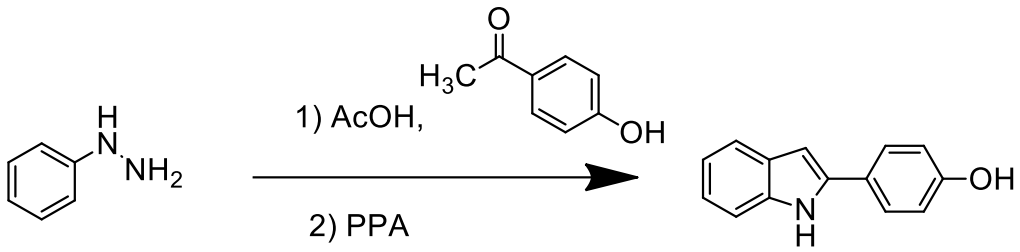
วิธีที่ 1

เติม 3 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (3-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (3-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole



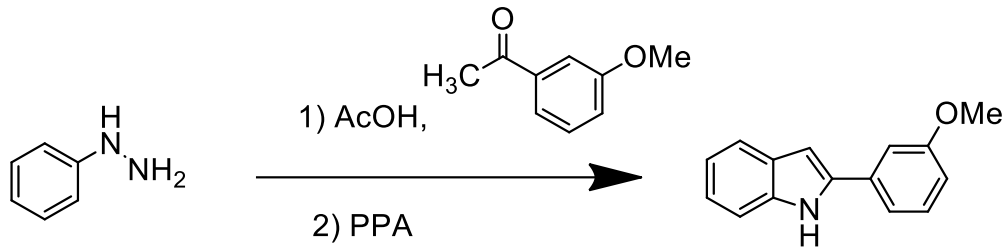
วิธีที่ 1

เติม 4 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (4-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (4-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole



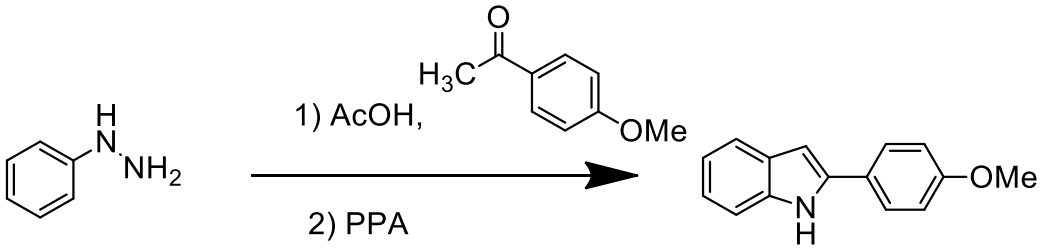
วิธีที่ 1

เติม 3 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (3-methoxylacetonephenone) 3.4 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (3-methoxylacetonephenone) 3.4 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole



วิธีที่ 1

เติม 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 1.4 กรัม 0.07 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้ตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 3

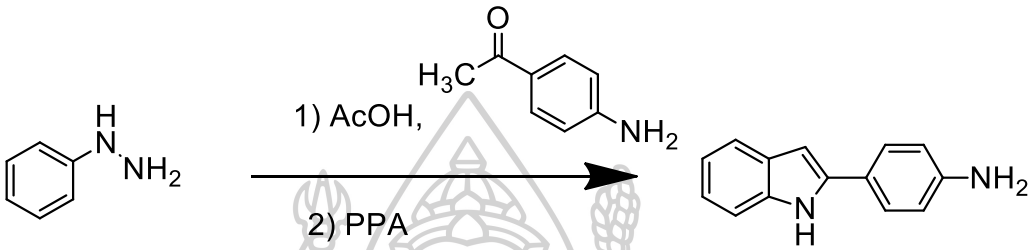
ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 2 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 4

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ใน

อ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole



วิธีที่ 1

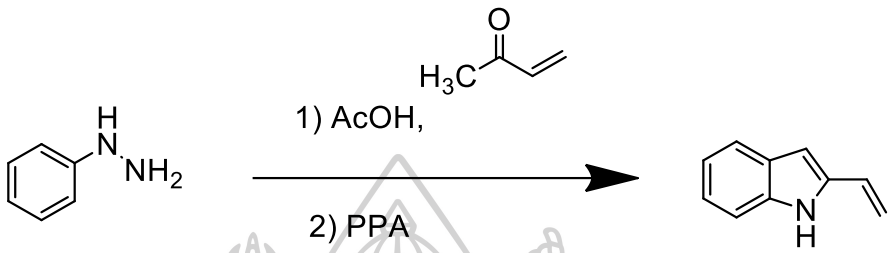
เติม 4 อะมิโนอะซีโตนฟีโนน (4-aminoacetonephenone) 1.1 กรัม 8.3 มิลลิโมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 2.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 1 มิลลิลิตร 0.01 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 2.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 10 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 0.8 มิลลิลิตร 8.3 มิลลิโมล 4 อะมิโนอะซีโตนฟีโนน (4-aminoacetonephenone) 1.1 กรัม 8.3 มิลลิโมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 5 กรัมในเอทานอล 1 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำ

เย็น 20 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การสังเคราะห์ 2-ethylene-1*H*-indole



เติม 2 เอทิลลีนอะซีโตนฟีโนน (2-ethylacetonephenone) 2.1 มิลลิลิตร 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ

การศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรีย (antibacterial activity)

ผู้วิจัยทำการศึกษาความสามารถในการต้านแบคทีเรียของอนุพันธ์ของอินโดล โดยทำการทดสอบหาบริเวณที่เชื้อแบคทีเรียถูกยับยั้งการเจริญเติบโต (inhibition zone) ด้วยวิธี Disc diffusion technique[6] เพื่อตรวจสอบว่าสารชนิดใดบ้างที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ จากนั้นทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ (Minimal inhibitory concentration, MIC) ด้วยวิธี Colorimetric broth microdilution method[7] ซึ่งทำการทดสอบกับแบคทีเรียแกรมบวก 4 ชนิด ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC7064, *Bacillus subtilis*

ATCC6633 และ *Enterococcus faecalis* TISTR379 และแบคทีเรียแกรมลบ 2 ชนิด ได้แก่ *Escherichia coli* ATCC10536 และ *Salmonella typhimurium* TISTR1469

การเตรียมเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ

1. ขีดเชื้อในจานเพาะเชื้อ (streak plate) แบบ four-way cross streak แล้วบ่มในตู้เลี้ยงเชื้อ (incubator) ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อทำให้เชื้อที่มีปริมาณมากกระจายออกจนแยกเป็นโคโลนี (colony) เดี่ยว

2. เขี่ยโคโลนีเดี่ยวของเชื้อแล้วนำมาใส่ในหลอดทดลองที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อ nutrient broth 5 ml นำ ไปบ่มในตู้เลี้ยงเชื้อแบบเขย่า (incubator shaker) ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

3. ปรับปริมาณเชื้อให้มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland (1.5x108 CFU/ml)

การทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (Minimal inhibitory concentration, MIC)

1. ปิเปตสารที่ต้องการทดสอบ (เข้มข้น 10,000 µg/ml ใน DMSO) มา 62.5 µl เจือจางด้วย Nutrient Broth Glucose Phenol red (NBGP) ปริมาตร 937.5 µL

2. ปิเปตสารทดสอบที่เจือจางแล้วในข้อ 1 ปริมาตร 160 µl ใส่ลงใน 96 well plate หลุมที่ 1

3. ทำ serial dilution โดยปิเปตสารจากหลุมที่ 1 ครึ่งหนึ่ง (80 µl) มาใส่หลุมที่ 2 ซึ่งมี NBGP 80 µl ทำเช่นนี้ซ้ำไปเรื่อย ๆ จนถึงหลุมที่ 11 เมื่อผสมสารละลายหลุมที่ 11 เข้ากันดีแล้วใช้ปิเปตดูดสารละลายทิ้งไป 80 µl

4. ปิเปตเชื้อแบคทีเรียที่มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland ปริมาตร 20 µl ใส่ลงในแต่ละหลุม จะได้หลุมทดสอบที่มีความเข้มข้นของสารในแต่ละหลุมลดลงครึ่งหนึ่ง โดยมีความเข้มข้นเริ่มต้น 500 µg/ml และใช้ penicillin ampicillin kanamycin และ tetracycline เป็น positive control

5. นำไปบ่มในตู้เลี้ยงเชื้อที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

อ่านค่าจากการสังเกตสีที่เปลี่ยนไป (จากสีแดงเป็นสีเหลือง) โดยหลุมสุดท้ายที่เป็นสีส้มจะเป็นหลุมที่มีความเข้มข้นต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้

การศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 **ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์** DNA gyrase B ATPbinding domain **จาก** *E. coli* (PDB: 4DUH) **และ** *S. aureus* (PDB: 5D6P)

1. การเตรียมเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* และ *S. aureus* ดาวน์โหลดโครงสร้างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* และ *S. aureus* เป็นโปรตีนจากธนาคารฐานข้อมูลโครงสร้างโปรตีน (Protein data bank) รหัส 4DUH และ 5D6P
2. การเตรียมลิแกนด์ (สารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2) โดยใช้โปรแกรม chem3D จัดโครงสร้างให้อยู่ในลักษณะพลังงานที่ต่ำที่สุดแล้วปรับนามสกุลไฟล์ให้เป็น pdb
3. การทำโมเลกุลาร์ด็อกกิง โดยใช้โปรแกรม autodock vina กำหนดให้ลิแกนด์ และเอนไซม์มีการยึดจับ ($\Delta G_{binding}$) มีค่าต่ำที่สุด

มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทที่ 4

ผลการทดลอง

การสังเคราะห์ 2-phenyl-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติมอะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5 มิลลิลิตร 0.043 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 15 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 100 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 6 มิลลิลิตร 0.061 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 20 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม ในขวดก้นกลม 100 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดัน ล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 5.3 กรัม คิดเป็น 64%

วิธีที่ 2

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5.8 มิลลิลิตร 0.05 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 5.8 มิลลิลิตร 0.05 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 30 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 100 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 4.18 กรัม คิดเป็น 50%

วิธีที่ 4

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 2.83 กรัม คิดเป็น 68%

วิธีที่ 5

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล อะซีโตนฟีโนน (acetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม และเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ให้ความร้อนด้วยไมโครเวฟ 800 วัตต์ เป็นเวลา 3 นาทีแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 0.88 กรัม คิดเป็น 21%

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 187.9-188.3 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.90 (1H, s), 6.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.3 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.86 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.53 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

เติม 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 75 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 10 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้มน้ำหนัก 3.87 กรัม คิดเป็น 64%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 8.2 กรัม 0.05 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100

องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง ไม่ได้ตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 4

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบตะกอนของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 5

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.58 กรัม คิดเป็น 10%

วิธีที่ 6

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 3 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (3-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัม และเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ให้ความร้อนด้วยไมโครเวฟ 800 วัตต์ เป็นเวลา 3 นาทีแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

จุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 169.2-171.3องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.06 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.70 (1H, s), 11.42 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

เติม 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 70 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้มน้ำหนัก 4.17 กรัม คิดเป็น 70%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 5 มิลลิลิตร 0.05 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 8.2 กรัม 0.05 โมล และกรด*พาราโทลูอีน*ซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 2.85 กรัม 0.15 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลาง ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 4

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 5

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไนโตรอะซีโตนฟีโนน (4-nitroacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 173.2-175.3 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.87 (1H, s), 6.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 11.42 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 เมธิลอะซีโตนฟีโนน (4-methylacetonephenone) 4.1 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 3.80 กรัม คิดเป็น 73%

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 เมธิลอะซีโตนฟีโนน (4-methylacetonephenone) 2 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองน้ำหนัก 1.55 กรัม คิดเป็น 30%

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 218.4-219.7 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.34 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.98 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.08 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 11.47 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 ฟลูออโรอะซีโตนฟีโนน (4-fluoroacetonephenone) 3.1 มิลลิลิตร 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร

จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเขียวเข้มน้ำหนัก 3.64 กรัม คิดเป็น 69%

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ฟลูออโรอะซีโตนฟีโนน (4-fluoroacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเขียวเข้มน้ำหนัก 2.32 กรัม คิดเป็น 44%

จุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 172.9-173.5 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.87 (1H, s), 6.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (2H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (2H, dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz), 11.42 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 2 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (2-hydroxylacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วย

กรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

เติม 2 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (2-hydroxylacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเขียวเข้มน้ำหนัก 2.77 กรัม คิดเป็น 53%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 2 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (2-hydroxylacetonephenone) 3 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

จุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 221.0 – 223.0 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.82-6.91 (3H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.21 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.43 (1H, s), 12.80 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 3 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (3-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีชมพูอมม่วงน้ำหนัก 0.52 กรัม คิดเป็น 10%

วิธีที่ 2

เติม 3 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (3-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 120 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีชมพูอมม่วงน้ำหนัก 3.13 กรัม คิดเป็น 60%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (3-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจน

เป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีชมพูอมม่วงน้ำหนัก 1.67 กรัม คิดเป็น 32%

จุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 220.0 – 222.0 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.07 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.67 (1H, s), 11.67 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (4-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

เติม 4 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (4-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้น

กรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลือง 2.68 กรัม คิดเป็น 51%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 4 ไฮดรอกซิลอะซีโตนฟีโนน (4-hydroxylacetonephenone) 3.4 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 240.0 – 241.5 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.68. (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.96 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.04 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.31 (1H, *s*)

การสังเคราะห์ 2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 3 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (3-methoxylacetonephenone) 3.4 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีน้ำตาลเข้มน้ำหนัก 0.39 กรัม คิดเป็น 7%

วิธีที่ 2

เติม 3 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (3-methoxylacetonephenone) 3.4 มิลลิลิตร 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีน้ำตาลเข้มน้ำหนัก 3.51 กรัม คิดเป็น 63%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล กับ 3 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (3-methoxylacetonephenone) 3.4 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์ จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีน้ำตาลเข้มน้ำหนัก 0.56 กรัม คิดเป็น 10%

จุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 128.9-130.0 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.84 (3H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.92 (1H, s), 7.00 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.10 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.53 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร

จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้มน้ำหนัก 0.30 กรัม คิดเป็น 5%

วิธีที่ 2

เติม 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้มน้ำหนัก 1.95 กรัม คิดเป็น 35%

วิธีที่ 3

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล และกรดพาราโทลูอีนซัลโฟนิค (*p*-TsOH) 1.4 กรัม 0.07 โมล ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 4

ผสมของผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 กรัม 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก

(polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 2 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตรที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.56 กรัม คิดเป็น 10%

วิธีที่ 5

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 2.5 มิลลิลิตร 0.025 โมล 4 เมทอกซีอะซีโตนฟีโนน (4-methoxylacetonephenone) 2.8 มิลลิลิตร 0.025 โมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 15 กรัมในเอทานอล 4 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 50 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลืองเข้ม น้ำหนัก 0.56 กรัม คิดเป็น 10%

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง (Melting Point) 221.0-222.5 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.83 (3H, s), 6.75 (1H, s), 6.97 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.06 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 11.42 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 4 อะมิโนอะซีโตนฟีโนน (4-aminoacetonephenone) 1.1 กรัม 8.3 มิลลิโมล ใน กรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 2.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 1 มิลลิลิตร 0.01 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 3 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 2.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็น

เวลา 60 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 10 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเขียวน้ำหนัก 1.30 กรัม คิดเป็น 74%

วิธีที่ 2

ผสมของผสมในหลอดปิดผนึก (sealtube) ระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 0.8 มิลลิลิตร 8.3 มิลลิโมล 4 อะมิโนอะซีโตนฟีโนน (4-aminoacetonephenone) 1.1 กรัม 8.3 มิลลิโมล และกรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 5 กรัมในเอทานอล 1 มิลลิลิตร ในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 180 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงแล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 20 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางนำตะกอนที่ได้มาตกผลึกซ้ำด้วยเอทอนอล (EtOH) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเขียวน้ำหนัก 0.56 กรัม คิดเป็น 37%

มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 261.4-262.8 องศาเซลเซียส

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) **δ**: 6.71 (1H, s), 6.67-7.00 (2H, br), 6.96 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.04 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.39 (1H, s)

การสังเคราะห์ 2-ethylene-1*H*-indole

วิธีที่ 1

เติม 2 เอทิลลีนอะซีโตนฟีโนน (2-ethylacetonephenone) 2.1 มิลลิลิตร 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 100 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

วิธีที่ 2

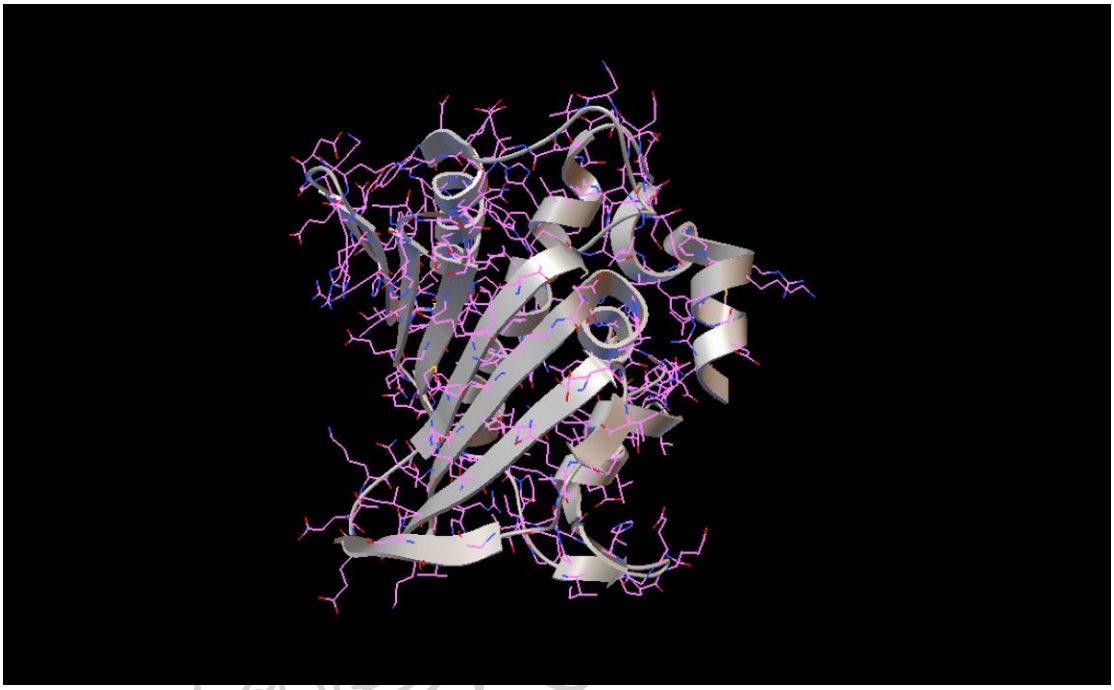
เติม 2 เอทิลลีนอะซีโตนฟีโนน (2-ethylacetonephenone) 2.1 มิลลิลิตร 0.025 โมล ในกรดแอซีติกเข้มข้น (glacial acetic acid) 7.5 มิลลิลิตร ลงในขวดรูปชมพู่ขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายที่เตรียมได้ลงในสารละลายผสมระหว่าง ฟีนิ่วไฮดระสีน (phenylhydrazine) 3 มิลลิลิตร 0.03 โมล กับ กรดแอซีติก 50% 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 15 นาที กรองตะกอนที่เกิดขึ้นด้วยกรองลดความดัน นำตะกอนที่กรองได้เติมลงใน กรดโพลีฟอสฟอริก (polyphosphoric acid) 7.5 กรัม ในขวดก้นกลม 50 มิลลิลิตร ที่อยู่ในอ่างควบคุมอุณหภูมิที่ 75 องศาเซลเซียส กวนต่อเนื่องเป็นเวลา 10 นาที แล้วเทสารละลายผสมที่ได้ลงน้ำเย็น 25 มิลลิลิตร กวนจนเกิดตะกอนสมบูรณ์จากนั้นกรองลดความดันล้างตะกอนด้วนน้ำจนเป็นกลางไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

ผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (Minimal inhibitory concentration, MIC)

สารประกอบ	MIC (μg/ml)				
	S. aureus	*E. coli*	*B. subtilis*	*S. typhi*	*B. cereus*
2-phenyl-1*H*-indole	>500	>500	31	>500	>500
2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole	>500	>500	125	>500	>500
2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole	250	250	>500	>500	>500
2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole	>500	>500	62	>500	>500
2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	31	>500	250	>500	>500
2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	>500	>500	>500	>500	>500
2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	31	250	62	500	>500
2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole	125	>500	>500	15.6	>500
2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole	62	125	125	250	125
2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole	>500	>500	250	>500	500
2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole	>500	>500	15.6	15.6	>500
kanamycin	7.8	7.8	≤1.9	7.8	7.8
chloramphenicol	31.25	≤1.9	≤1.9	≤1.9	3.9

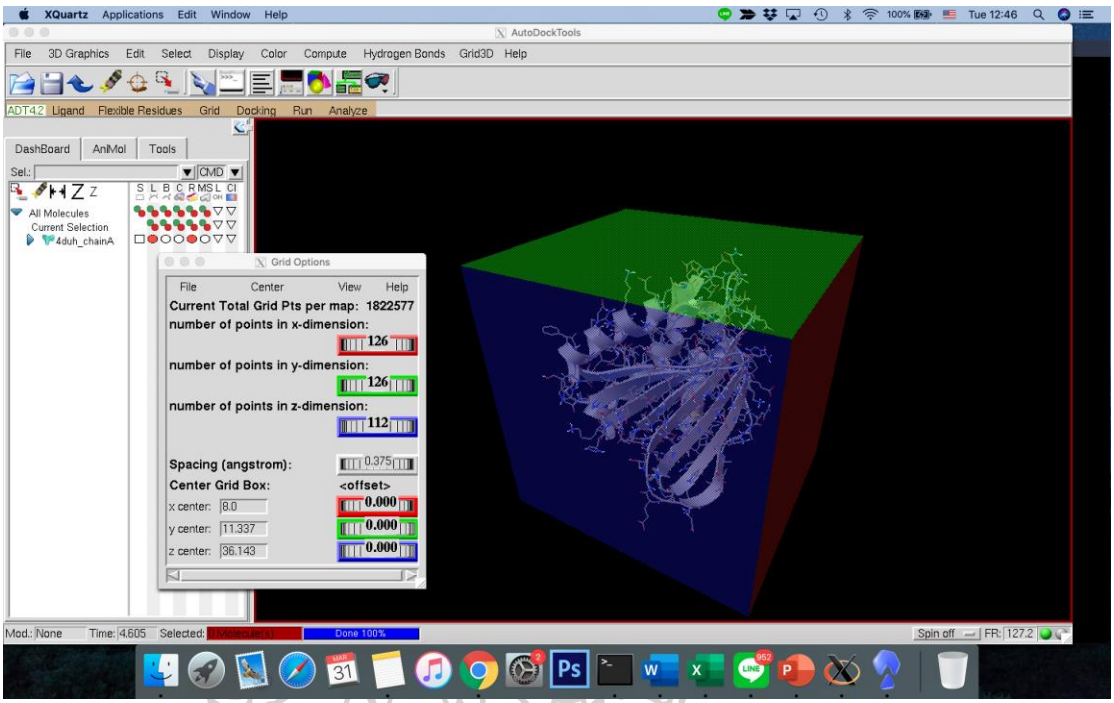
ตารางที่ 1 แสดงผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารที่สังเคราะห์ได้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (MIC) S. aureus E. coli B. subtilis S. typhi และ B. cereus

ผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 **ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์** DNA gyrase B ATPbinding domain **จาก** *E. coli* (4DUH)

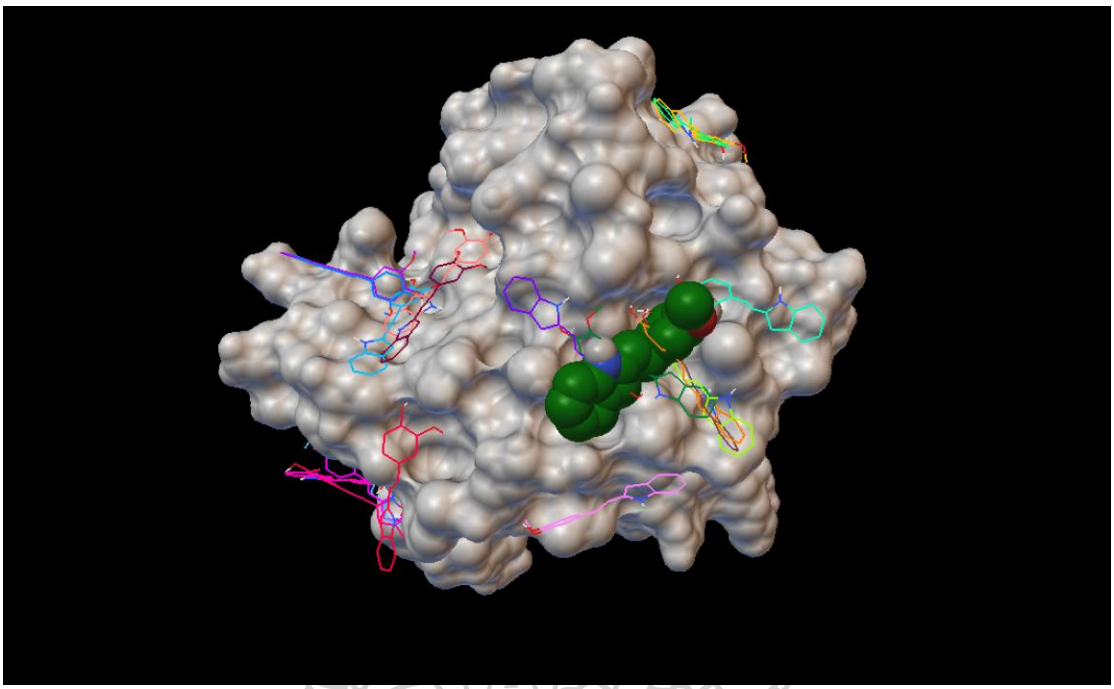


ภาพที่ 22 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) ก่อนทำโมเลกุลาร์ด็อกกิง

มหาวิทยาลัยศิลปากร



ภาพที่ 23 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) ที่กำลังเตรียมทำโมเลกุลาร์ด็อกกิง ด้วยโปรแกรม Autodock vina



ภาพที่ 24 แสดงรูปร่างของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) หลังทำโมเลกุลาร์ด็อกกิงกับสารลิแกนด์ (สารประกอบที่สังเคราะห์ได้) (สีเขียว) ด้วยโปรแกรม Autodock vina

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลิแกนด์	**Docking affinity ($\Delta G_{binding}$) (kcal/mol)**
2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	-5.5
2-(3-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	-5.5
2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole	-5.6
2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole	-5.7
2-(3-methoxylphenyl)-1*H*-indole	-5.5
2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole	-5.7
2-(4-methylphenyl)-1*H*-indole	-5.5
2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole	-5.2
2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole	-5.4
2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole	-5.7
2-(4-methoxylphenyl)-1*H*-indole	-5.4
indole	-4.1
2-phenyl-1*H*-indole	-5.3
2-(4-hydroxyl-3-methoxypheny)- 1*H*-indole	-5.9
2-ethylene-1*H*-indole	-4.3

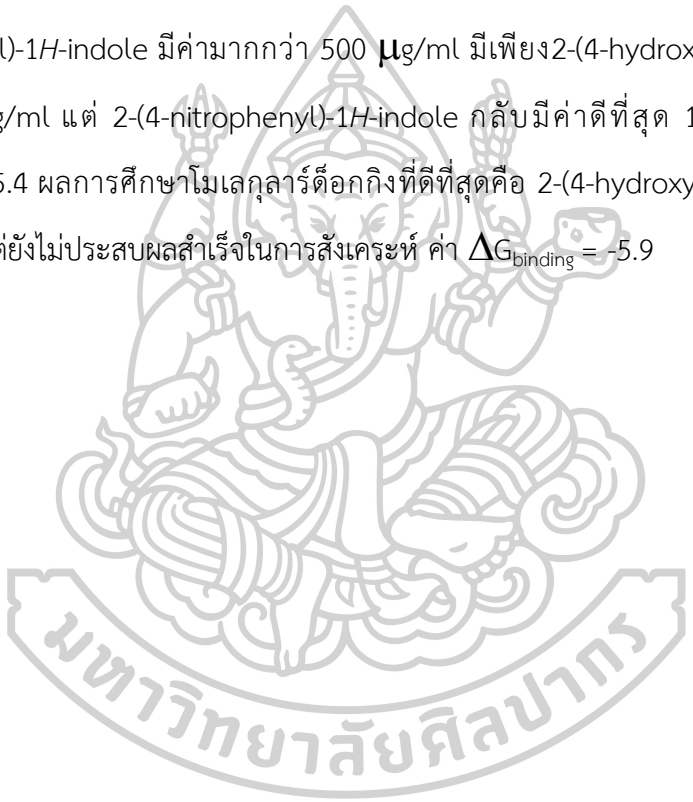
ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก E. coli (4DUH) เป็นค่า Docking affinity ($\Delta G_{binding}$) (kcal/mol)

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

สรุปผลการทดลองพบว่าการทำปฏิกิริยาสังเคราะห์อินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 โดยวิธี Fischer พบว่าการสารตั้งต้นที่เป็นคีโตนมีหมู่แทนที่บนเบนซีนต่างกันร้อยละของผลผลิตจะแตกต่างกัน โดยหมู่แทนที่ที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนจะให้ร้อยละของผลผลิตน้อยกว่าหมู่แทนที่ที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน เทียบกับคีโตนที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่เบนซีนเลย คีโตนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนที่เบนซีนในบางสภาวะจะพบสารมัธยันต์ที่เป็นอิมีนทำให้อธิบายได้ว่าสารที่เป็นอิมีนนี้มีความว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยาน้อยกว่าจึงทำให้ต้องใช้เวลาในการทำปฏิกิริยามากกว่า 30 นาที ในส่วนของคีโตนที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่เบนซีนในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูงเป็นเวลานานจะไม่พบสารตั้งต้น และสารมัธยันต์ในกลไกของปฏิกิริยาเลย ทั้งนี้การวิเคราะห์ด้วย NMR พีคที่ได้มีลักษณะที่กว้างไม่แหลมแบบปกติ และสารที่ได้สารละในตัวทำละลาย DMSO เท่านั้น ทำให้ต้องเปลี่ยนแปลงสภาวะโดยการลดเวลา และอุณหภูมิ ยกเว้นที่มีหมู่แทนที่เป็นไนโตรที่ตำแหน่งที่ 4 สารที่ได้ไม่ละลายในตัวทำละลาย DMSO กรดเจือจาง เบสเจือจางเลย ร้อยละของผลผลิตของหมู่แทนที่ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนค่อนข้างดี จากผลการทดสอบหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สารที่สังเคราะห์ได้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *S. aureus E. coli B. subtilis S. typhi* และ *B. cereus* ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า 2-(2-hydroxylphenyl)-1*H*-indole และ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *S. aureus* ได้ดีที่สุด คือ 31 μg/ml 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *e. coli* ได้ดีที่สุด คือ 125 μg/ml เป็นที่น่าสังเกตุว่าสารที่สังเคราะห์ได้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *e. coli* ได้ไม่ดี 2-phenyl-1*H*-indole มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *B. subtilis* ได้ดีที่สุด คือ 31 μg/ml 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole และ 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *S. typhi* ได้ดีที่สุด คือ 15.6 μg/ml มีเพียง 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole เท่านั้นที่มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *B. cereus* คือ 125 μg/ml สารตัวอื่นนั้นมีค่ามากกว่า 500 μg/ml ทั้งสิ้น เป็นที่น่าสนใจ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole เป็นสารตัวเดียวที่มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียทั้ง **5** ชนิดน้อยกว่า 500 μg/ml ส่วน 2-(4-aminophenyl)-1*H*-indole มีแนวโน้นของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการ

เจริญเติบโตของแบคทีเรีย *B. subtilis* และ *S. typhi* ที่ดีคือ 15.6 μg/ml ทั้ง 2 ชนิด จากผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงของสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase B ATPbinding domain จาก *E. coli* (4DUH) ดังแสดงในตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าสารประกอบอินโดลที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 2 ที่ค่า $\Delta G_{binding}$ ที่ดีกว่าอินโดล สารที่สังเคราะห์ได้มีค่า $\Delta G_{binding}$ ที่ดีที่สุดคือ 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole 2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole และ 2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole มีค่า $\Delta G_{binding}$ = -5.7 แต่จากผลค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย พบว่า 2-(3-nitrophenyl)-1*H*-indole และ2-(4-fluorophenyl)-1*H*-indole มีค่ามากกว่า 500 μg/ml มีเพียง2-(4-hydroxylphenyl)-1*H*-indole มีค่า 250 μg/ml แต่ 2-(4-nitrophenyl)-1*H*-indole กลับมีค่าดีที่สุด 125 μg/ml และมีค่า $\Delta G_{binding}$ = -5.4 ผลการศึกษาโมเลกุลาร์ด็อกกิงที่ดีที่สุดคือ 2-(4-hydroxyl-3-methoxypheny)-1*H*-indole แต่ยังไม่ประสบผลสำเร็จในการสังเคราะห์ ค่า $\Delta G_{binding}$ = -5.9



รายการอ้างอิง

1. Abele E., et al., Chem Heterocycl Compd, 2003. **39**(3).
2. Amir M., Dhar N., and T.S. K., Indian J Chem, 1997. **36B**.
3. Skii N. M. P., Magedov I. V., and D.V. N., Chem Heterocycl Compd, 1997. **33**.
4. Panwar H., et al., Indian J Chem, 2006. **45B**.
5. Hiari Y. M. A., et al., Monatshefte Fur Chemie, 2006. **137**.
6. Sharma K., Jain R., and J.K. C., Indian J Heterocycl Chem, 1992. **1**.
7. Hong, B.C., et al., J Chin Chem Soc, 2006. **53**.
8. Garcia L. C. and M. R., Eur J Med Chem, 2002. **37**.
9. Rossiter, S., L.K. Folkes, and P. Wardman, Bioorg Med Chem Lett, 2002. **12**.
10. Zheng M., et al., Bioorg Med Chem Lett 2007. **17**.
11. Merino I., et al., Il Farmaco, 1999. **54**.
12. Enein H. Y. A., et al., Luminescence, 2004. **19**.
13. Talaz O., et al., Bioorg Med Chem, 2009. **17**.
14. Karali N., et al., Bioorg Med Chem, 2007. **15**.
15. Falco J. L., et al., Eur J Med Chem, 2006. **41**.
16. Lee S., et al., Eur J Med Chem, 2003. **38**.
17. Battaglia, S., et al., Eur J Med Chem, 1999. **34**.
18. Yu, H., et al., Bioorg Med Chem, 2002. **12**.
19. Barraja, P., et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. **15**: p. 2291.
20. Li, Y.Y., et al., J Pharmacol Res, 2007. **56**.
21. Kher, S., et al., Bioorg Med Chem, 2000. **17**.
22. Tanaka, M., et al., Eur J Med Chem, 1995. **39**.
23. Caubere, C.K., et al., Eur J Med Chem, 1999. **34**.
24. Takami, H., et al., Bioorg Med Chem, 1998. **6**.
25. Grumel, V., et al., Eur J Med Chem 2002. **37**.
26. Iwanowicz, E.J., et al., Bioorg Med Chem Lett 1996. **6**.
27. Mahindroo, N., et al., J Med Chem, 2006. **49**.
28. Mckew, J.C., et al., J Med Chem, 2006. **49**.

29. Konkel, M.J., et al., J Med Chem, 2006. **49**.
30. Page, D., et al., Bioorg Med Chem Lett, 2007. **17**.
31. Mewshaw, R.E., et al., Tetrahedron 1998. **54**.
32. Song, X., et al., Eur J Med Chem, 1999. **34**.
33. Menéndez, J.C., et al., *Microwave-Assisted, Solvent-Free Bischler Indole Synthesis.* Synlett, 2006(1): p. 0091-0095.
34. Bach, T. and L. Jiao, *Regioselective Direct C–H Alkylation of NH Indoles and Pyrroles by a Palladium/Norbornene-Cocatalyzed Process.* Synthesis, 2013. **46**(01): p. 35-41.
35. Shaikh, S., et al., *Synthesis of New 2-Substituted Phenyl-1H-Indoles via Fischer Indole Reaction.* Chemical Science Transactions, 2013. **2**(2): p. 584-588.
36. C, B. and B. J, *Iron(II) Triflate as a Catalyst for the Synthesis of Indoles by Intramolecular C-H Amination.* Org. Lett., 2011. **13**(8): p. 2012-2014.
37. Lautens, M. and F. Y, *Pd-Catalyzed Tandem C-N/C-C Coupling of gem-Dihalovinyl Systems: A Modular Synthesis of 2-Substituted Indoles.* Org. Lett.,, 2005. **7**(16): p. 3549-3552.
38. Lautens, M., Aude Fayol, and Yuan-Qing Fang, *Synthesis of 2-Vinylic Indoles and Derivatives via a Pd-Catalyzed Tandem Coupling Reaction.* Org. Lett., 2006. **8**(19): p. 4203-4206.
39. Kiruthika, S.E. and P.T. Perumal, *CuI-catalyzed coupling of gem-dibromovinylanilides and sulfonamides: an efficient method for the synthesis of 2-amidoindoles and indolo[1,2-a]quinazolines.* Org Lett, 2014. **16**(2): p. 484-7.
40. Hiroya, K., S. Itoh, and T. Sakamoto, *Mild and efficient cyclization reaction of 2-ethynylaniline derivatives to indoles in aqueous medium.* Tetrahedron, 2005. **61**(46): p. 10958-10964.
41. Sakai, N., et al., J. Org. Chem., 2008. **73**: p. 4160-4165.
42. Grela, K. and M. Michalska, *Simple and Mild Synthesis of Indoles via Hydroamination Reaction Catalysed by NHC–Gold Complexes: Looking for Optimized Conditions.* Synlett, 2015. **27**(04): p. 599-603.
43. Ma, D. and F. Liu, J. Org. Chem., 2007. **72**: p. 4844-4850.
44. Kaspar, L.T. and L. Ackermann, *Three-component indole synthesis using ortho-*

dihaloarenes. Tetrahedron, 2005. **61**(48): p. 11311-11316.

45. Kraus, G.A. and H. Guo, Org. Lett., 2008. **10**(14): p. 3061-3063.
46. Li, Y.L., et al., *Metal-free synthesis of indole via NIS-mediated cascade C-N bond formation/aromatization.* J Org Chem, 2015. **80**(8): p. 3841-51.
47. Nallagonda, R., M. Rehan, and P. Ghorai, *Synthesis of functionalized indoles via palladium-catalyzed aerobic oxidative cycloisomerization of o-allylanilines.* Org Lett, 2014. **16**(18): p. 4786-9.
48. Ortgies, S. and A. Breder, *Selenium-Catalyzed Oxidative C(sp(2))-H Amination of Alkenes Exemplified in the Expedient Synthesis of (Aza-)Indoles.* Org Lett, 2015. **17**(11): p. 2748-51.
49. Rashinkar, G., et al., *Pd-Catalyzed Cascade Reaction for the Synthesis of 2-Substituted Indoles.* Synlett, 2012. **23**(17): p. 2511-2515.
50. Sayyad, M., Y. Nanaji, and M.K. Ghorai, *A Synthetic Route to 2-Alkyl Indoles via Thiophenol-Mediated Ring-Opening of N-Tosylaziridines Followed by Copper Powder-Mediated C-N Cyclization/Aromatization.* J Org Chem, 2015. **80**(24): p. 12659-67.

มหาวิทยาลัยศิลปากร

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล นายสุทธินันต์ วิจารณ์

วัน เดือน ปี เกิด 10 กันยายน 2528

สถานที่เกิด ลพบุรี