

การสังเคราะห์ 1*H*-อินโดล-3-ไธโอเซมิคาร์บาโซน

Synthesis of 1*H*-indole 3-thiosemicarbazone

สุกัญญา ทองขัน,¹ วิชญ์ รัชตเวชกุล,² อุทัย สาขี²

Sukanya Tongkhan,¹ Widchaya Radchatawedchakoon,² Uthai Sakee²

บทคัดย่อ

อินโดลเป็นโครงสร้างสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างหลากหลาย 1*H*-อินโดล-3-ไธโอเซมิคาร์บาโซนเตรียมได้จากปฏิกิริยาควนแน่นของ 3-ฟอร์มิลอินโดล และไธโอเซมิคาร์บาไซด์ 3-ฟอร์มิลอินโดลสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาดีฟฟอร์มิลเลชันของอินโดลโดยใช้เฮกซะเมทิลีนเตตระเอมีน (HMTA) ภายใต้การรีฟลักซ์ในกรดอะซิติก ในการหาสภาวะที่เหมาะสมของการควนแน่น ได้ทำการศึกษาผลของตัวทำละลายภายใต้การรีฟลักซ์

คำสำคัญ: อินโดล, ฟอร์มิลเลชัน, ไธโอเซมิคาร์บาโซน

Abstract

The indole ring system is an important structural component in many pharmacologically active compounds. 1*H*-indole-3-thiosemicarbazone prepared by condensation of 3-formyl indole and thiosemicarbazide. 3-Formyl indole was synthesized by Duff formylation of 3*H*-indole using hexamethylenetetramine (HMTA) with refluxing in acetic acid. The optimization of the condensation condition, solvent effect was investigated under reflux condition.

Keyword: indole, formylation, thiosemicarbazone

¹ นิสิตระดับบัณฑิตศึกษา, ² อาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

บทนำ

อินโดลเป็นสารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่พบมากที่สุดในธรรมชาติ เนื่องจากว่าอินโดลเป็นส่วนหนึ่งของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็น และโปรตีนที่มีทริปโตเฟนเป็นองค์ประกอบ นอกจากนั้นแอลคาลอยด์ที่มีอินโดลเป็นส่วนประกอบยังมีอีกมากมายหลายชนิดส่วนใหญ่ถูกสร้างมาจากทริปโตเฟน เช่น ซีโรโทนิน (serotonin) เป็นสารสื่อประสาท วินคริสทีน (vincristine) เป็นสารที่ใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว แบรสสินิน (brassinin) เป็นไฟโตอะเล็กซิน (phytoalexin) หรือสารที่พืชสร้างขึ้นมาเพื่อป้องกันตนเองเมื่อถูกรุกรานจากจุลชีพ โครงสร้างสารที่กล่าวมาแสดงใน Figure 1^{1,2}

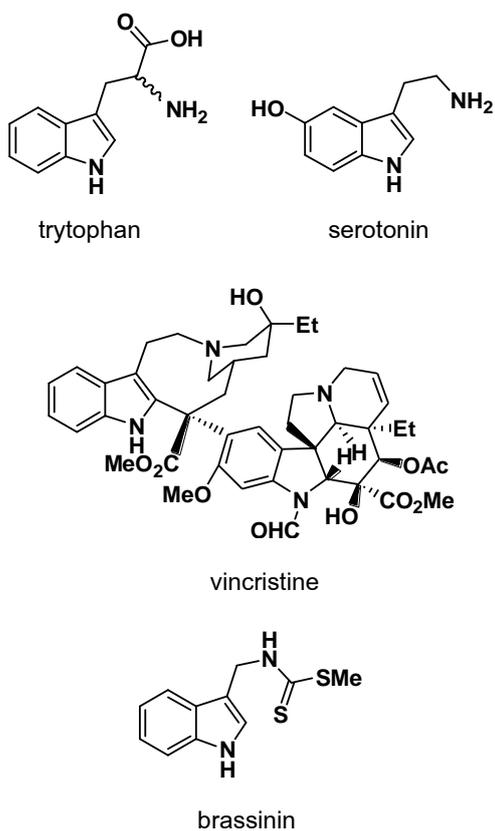


Figure 1. Biologically significant natural compounds of indole.

นอกจากนี้ยาสังเคราะห์ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้ยังมีส่วนของอินโดลเป็นองค์ประกอบอยู่หลายชนิด เช่น sumatriptan และ rizatriptan เป็น

ยาที่ใช้รักษาอาการปวดหัวไมเกรน fluvastatin เป็นยารักษาผู้ป่วยที่มีคอเรสเตอรอลสูงและป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ และ tadalafil เป็นยาที่ใช้รักษาผู้ชายที่มีสมรรถภาพเสื่อม โครงสร้างสารที่กล่าวมาแสดงใน Figure 2³

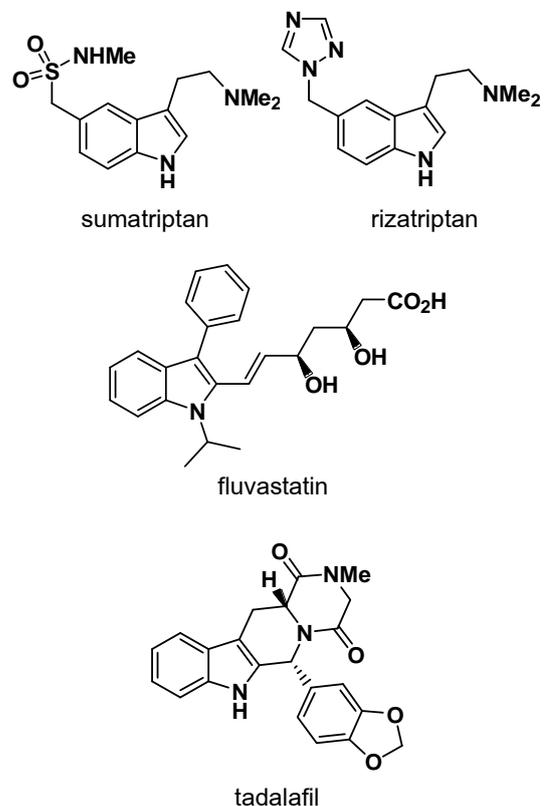


Figure 2. Synthetic drugs containing an indole moiety.

ไธโอเซมิคาร์บาโซน (thiosemicarbazone) และสารประกอบเชิงซ้อนของอนุพันธ์ไธโอเซมิคาร์บาโซนกับโลหะ (metal complex) เป็นโครงสร้างที่มีความสำคัญอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ไม่ว่าจะเป็นการยับยั้งเชื้อมะเร็งและการต่อต้านเชื้อไมโครแบคทีเรีย และนอกจากนี้ไธโอเซมิคาร์บาโซนยังเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก^{4,5,6}

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจที่จะสังเคราะห์ที่มีส่วนของอินโดลและไธโอเซมิคาร์บาโซนอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน

วิธีการศึกษา

1. การสังเคราะห์ 3-ฟอร์มิล อินโดล (3-formyl indole)

การสังเคราะห์ 3-ฟอร์มิล อินโดล ได้สังเคราะห์ตามปฏิกิริยาของ Duff ^{7, 8} โดยนำ อินโดล (indole) (1 mmol) และ HMTA (2 mmol) ใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติมกรดอะซิติก (acetic acid) 5 มิลลิลิตร แล้วทำการรีฟลักซ์จนกระทั่งเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ เมื่อปฏิกิริยาสมบูรณ์ ทำการระเหยภายใต้การลดความดันให้ปริมาณของกรดอะซิติกเหลือประมาณ ¼ ส่วน จากนั้นเติมน้ำ 10 มิลลิลิตร ทำให้เป็นกลางด้วย 5 %w/v NaOH แล้วทำการสกัดด้วยเอทิลอะซิเตต (ethyl acetate) 3 ครั้ง ครั้งละ 20 มิลลิลิตร ทำการระเหยตัวทำละลายภายใต้การลดความดันจะได้สารผลิตภัณฑ์หยาบ แล้วทำบริสุทธิ์ด้วยเฟรช-คอลัมน์โครมาโตกราฟี

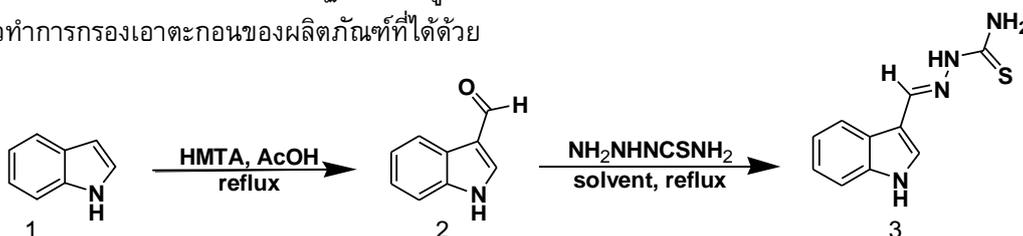
IR data (KBr) (cm^{-1}): 1521 (C=C), 1575 (C=C), 1636 (C=O), 2930 (O=C-H), 3170 (N-H)

¹H-NMR (CDCl_3) (300 Hz) δ : 7.21 (m, 2H, aromatic protons), 7.36 (d, $J=4.8$, 1H, aromatic proton), 7.78 (s, 1H, aromatic proton), 8.17 (d, $J=4.8$, 1H, aromatic proton), 9.87 (s, 1H, aldehyde proton)

¹³C-NMR (CDCl_3) (300 Hz) δ : 111.81 (C=C), 118.79 (C=C), 121.37 (C=C), 122.61 (C=C), 123.89 (C=C), 124.39 (C=C), 136.76 (N-C=C), 137.06 (N-C=C), 185.60 (C=O)

2. การสังเคราะห์ 1H-อินโดล-3-ไธโอเซมิคาร์บาโซน

นำ 3-ฟอร์มิล อินโดล (1 mmol) และ ไธโอเซมิคาร์บาไซด์ (thiosemicarbazide) (1 mmol) ใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติมน้ำทำละลาย 5 มิลลิลิตร ทำการรีฟลักซ์จนกระทั่งปฏิกิริยาสมบูรณ์ แล้วทำการกรองเอาตะกอนของผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วย



Scheme 1. Synthesis of 1H-indole-3-thiosemicarbazone.

บุษเนอร์ ตะกอนของผลิตภัณฑ์ที่ได้นำไปทำบริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกซ้ำด้วยเมทานอล (methanol)

IR data (KBr) (cm^{-1}): 1446 (C=C), 1545 (C=C), 1613 (C=N), 3039 (N=C-H), 3231 (1H-N), 3231 (N-H), 3315 (N-H)

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (300 Hz) δ : 7.11 (t, $J=7.18$, 1H, aromatic proton), 7.18 (t, $J=7.18$, 1H, aromatic proton), 7.38 (s, 1H, NH), 7.41 (d, $J=8.00$, 1H, aromatic proton) 7.79 (s, 1H, aromatic proton), 7.98 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{indole}}$), 8.19 (d, $J=8.00$, 1H, aromatic proton), 8.29 (s, 1H, N=C-H), 11.14 (s, 1H, NH), 11.57, (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (CDCl_3) (300 Hz) δ : 111.08 (C=C), 111.70 (C=C), 120.55 (C=C), 122.00 (C=C), 122.56 (C=C), 123.94 (C=C), 130.85 (N-C=C), 137.00 (N-C=C), 140.77 (C=N), 176.54 (C=S)

ผลการศึกษา

การสังเคราะห์ 3-ฟอร์มิล อินโดล (1) สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาฟอร์มิลเลชัน (formylation) ของอินโดล โดยใช้ เฮกซะเมทิลีนเตตระเอมีน (hexamethylenetetramine, HMTA) เป็นแหล่งให้หมู่ฟอร์มิล (formyl source) ภายใต้การรีฟลักซ์ในกรดอะซิติกเป็นเวลา 3 ชั่วโมง (Scheme 1) ซึ่ง 3-ฟอร์มิล อินโดล (2) ที่ได้จะนำไปใช้สังเคราะห์ 1H-อินโดล-3-ไธโอเซมิคาร์บาโซน (3) ต่อไป ดังแสดงใน Scheme 1.

1H-อินโดล-3-ไธโอเซมิคาร์บาโซน (3) สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาควบนั่นของ 3-ฟอร์มิล อินโดล (2) และไธโอเซมิคาร์บาไซด์ โดยศึกษาภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายต่างๆ พบว่าในตัวทำละลายอินทรีย์ เมทานอล (methanol) และเอทานอล (ethanol) ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีร้อยละผลิต-

พันธ์ที่สูงคือร้อยละ 86 และ 84 ตามลำดับ (Entry 1, 2, Table 1) และในตัวทำละลาย อนินทรีย์เช่นน้ำ 1*H*-อินโดล-3-ไฮโอเซมิคาร์บาโซน ก็สามารถเกิดได้เช่นเดียวกัน แต่ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีร้อยละผลิตภัณฑ์ปานกลาง (ร้อยละ 56, Entry 3) ซึ่งสาเหตุน่าจะเกิดขึ้นจากการละลายของสารตั้งต้น (3-ฟอร์มิล อินโดล) ที่สามารถละลายน้ำได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้นทำให้เกิดผลิตภัณฑ์น้อยกว่าในเมทานอลและเอทานอล

Table 1. Optimized reaction conditions of thiosemicarbazone syntheses.

Entry	Solvent	Time (Hour)	Yield (%)
1	MeOH	12	86
2	EtOH	12	84
3	H ₂ O	24	56

วิจารณ์และสรุปผล

1*H*-อินโดล-3-ไฮโอเซมิคาร์บาโซนสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาควมแน่นของ 3-ฟอร์มิลอินโดลและไฮโอเซมิคาร์บาไซด์ตัวทำละลายที่เหมาะสมคือ เมทานอลและเอทานอล ซึ่งของ 3-ฟอร์มิล อินโดลได้จากปฏิกิริยาฟอร์มิลชันของอินโดล

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม และภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยรามคำแหงสำหรับอุปกรณ์และเครื่องมือสำหรับการวิจัย ทุนเรียนดี วิทยาศาสตร์แห่งประเทศไทยและกองส่งเสริมการวิจัย มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. วิวัฒน์ หาญวงษ์. เคมีเฮเทอโรไซคลิกแอโรแมติก (Aromatic heterocyclic chemistry) ขอนแก่น:ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2550
2. Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F. Heterocyclic Chemistry. Third edition. London: Chapman&Hall; 1995. p.301-304
3. Inman, M. and Moody, C.J. Indole synthesis – something old, something new. Chemical Science 2012 Sep 5
4. Cunha, S. and Silva, T.M. One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. Tetrahedron Letters 2009;50:2090-2093
5. Leite, A.C.L., Moreira, D.R.M., Coelho, L.C.D., Menezes, F.D. and Brondani, D.J. Synthesis of aryl-hydrazones via ultrasound irradiation in aqueous medium. Tetrahedron Letters 2008;49:1538–1541
6. Saiz, C., Pizzo, C., Manta, E., Wipf, P. and Mahler, S.G. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. Tetrahedron Letters 2009; 50:901–904
7. Duff, J. C. A new general method for the preparation of o-hydroxyaldehyde from phenols and hexamethylenetetramine. Journal of Chemical Society 1941:547
8. Duff, J. C. A new method for preparation of p-dialkylaminebenzaldehyde. Journal of Chemical Society 1945:276-277.