

**การสังเคราะห์ทริส(อินโดลิล)มีเทนแบบไม่ใช้โลหะ และตัวทำละลาย
ผ่านปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับไตรเมทิลออร์โทอะซีเตต**
**Metal- and Solvent-Free Synthesis of Tris(indolyl)methanes via
the Reaction of Indoles with Trimethyl Orthoacetate**

ปิยะดา ทรัพย์เกิด, อุทัยวรรณ ศิริอ่อน และ จเร จรัสจรรณพงศ์

Piyada Subgerd, Uthaiwan Sirion and Jaray Jaratjaroonphong

ภาควิชาเคมีและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ประเทศไทย

Department of Chemistry and Centre of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Thailand

Received: 5 March 2026, Received in revised form: 16 April 2026, Accepted: 20 April 2026

Available online: 11 May 2026

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์และที่มา: สารประกอบทริส(อินโดลิล)มีเทน (tris(indolyl)methanes; TIMs) เป็นโครงสร้างเฮเทอโรไซคลิกที่มีความสำคัญและพบได้ในสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด รวมทั้งวัสดุอินทรีย์เชิงหน้าที่ โครงสร้างอินโดลเป็นองค์ประกอบสำคัญที่พบในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สารเภสัชภัณฑ์ และสารเคมีทางการเกษตรจำนวนมาก อีกทั้งยังได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางเนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ต้านจุลชีพ ต้านไวรัส และต้านการอักเสบ โดยเฉพาะอนุพันธ์ของทริส(อินโดลิล)มีเทนซึ่งได้รับการศึกษาอย่างต่อเนื่องในฐานะสารที่มีศักยภาพทางเภสัชวิทยาและเป็นสารตัวกลางที่มีประโยชน์ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ นอกจากนี้ความสำคัญทางชีวภาพแล้ว สารประกอบกลุ่มนี้ยังมีบทบาทในด้านวัสดุศาสตร์ เช่น การประยุกต์ใช้ในวัสดุอิเล็กทรอนิกส์อินทรีย์และตัวรับรู้ระดับโมเลกุล ดังนั้น การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพสำหรับการเตรียมสารทริส(อินโดลิล)มีเทน จึงเป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ โดยทั่วไปการสังเคราะห์ทริส(อินโดลิล)มีเทนมักดำเนินการผ่านปฏิกิริยาแบบ Friedel–Crafts ซึ่งมีการเร่งปฏิกิริยาด้วยกรดระหว่างอินโดลกับสารให้คาร์บอนอิเล็กโตรฟิลิก เช่น ออร์โทเอสเตอร์ อย่างไรก็ตาม วิธีการที่มีรายงานจำนวนมากยังคงอาศัยกรดที่มีความแรงตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะราคาแพง อุณหภูมิสูง หรือการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในปริมาณมาก ซึ่งอาจก่อให้เกิดข้อจำกัดด้านสิ่งแวดล้อม ต้นทุนที่สูงขึ้น ขั้นตอนปฏิบัติการที่ซับซ้อน และความยุ่งยากในการทำให้บริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา แนวคิดด้านเคมีสีเขียวได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยเฉพาะการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เช่น การทำปฏิกิริยาแบบไม่ใช้ตัวทำละลายและการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่ปราศจากโลหะ ซึ่งสามารถช่วยลดของเสียจากตัวทำละลาย ลดขั้นตอนการทำงาน และเพิ่มความยั่งยืนของกระบวนการทางเคมี ดังนั้น งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ทริส(อินโดลิล)มีเทนที่มีประสิทธิภาพ โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับไตรเมทิลออร์โทอะซีเตตภายใต้สภาวะที่ไม่ใช้ตัวทำละลาย และไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะ เพื่อให้ได้กระบวนการสังเคราะห์ที่ง่าย มีประสิทธิภาพ และเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม

วิธีดำเนินการวิจัย: การสังเคราะห์อนุพันธ์ของทริส(อินโดลิล)มีเทนดำเนินการผ่านปฏิกิริยาแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์แบบ Friedel–Crafts ระหว่างอินโดลและไตรเมทิลออร์โธอะซีเตต โดยใช้กรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิก (*p*-toluenesulfonic acid; *p*-TSA) ซึ่งเป็นกรดอินทรีย์ที่มีราคาถูกและหาได้ง่ายเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ปฏิกิริยาถูกดำเนินการภายใต้สภาวะไม่ใช้ตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้อง เพื่อเพิ่มความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและลดความซับซ้อนของขั้นตอนการทดลอง โดยทั่วไป อินโดล (1 มิลลิโมล) และไตรเมทิลออร์โธอะซีเตต (1 มิลลิโมล) ถูกทำปฏิกิริยาในสภาวะที่มี *p*-TSA 30 mol% จากนั้นได้ทำการศึกษาขอบเขตของสารตั้งต้นโดยใช้อินโดลที่มีหมู่แทนที่ต่าง ๆ บนวงแหวนอะโรมาติก และทำการแยกผลิตภัณฑ์พร้อมทั้งยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี

ผลการวิจัย: วิธีการที่พัฒนาขึ้นสามารถให้ผลิตภัณฑ์ทริส(อินโดลิล)มีเทนตามต้องการภายในช่วงเวลาปฏิกิริยาประมาณ 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมง โดยให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ในระดับปานกลางถึงสูง (40–80%) ขึ้นอยู่กับลักษณะทางอิเล็กทรอนิกส์ของหมู่แทนที่บนวงแหวนอินโดล ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสารตั้งต้นอินโดลที่มีทั้งหมู่ให้อิเล็กตรอนและหมู่ดึงอิเล็กตรอนสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม แสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของสารตั้งต้นที่สามารถนำมาใช้ได้ นอกจากนี้ปฏิกิริยายังสามารถเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใต้สภาวะที่ไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะ ไม่ใช้ตัวทำละลาย และไม่ต้องใช้อุณหภูมิสูง ซึ่งช่วยลดของเสียจากกระบวนการและทำให้ขั้นตอนการทดลองง่ายขึ้น

สรุปผลการวิจัย: งานวิจัยนี้นำเสนอวิธีการสังเคราะห์ทริส(อินโดลิล)มีเทนที่สะดวกและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับไตรเมทิลออร์โธอะซีเตตภายใต้สภาวะไม่ใช้ตัวทำละลายและไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะ โดยใช้กรด *p*-toluenesulfonic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา กระบวนการนี้สามารถดำเนินการได้ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง ให้ผลได้ในระดับปานกลางถึงสูง และสามารถประยุกต์ใช้กับอินโดลที่มีหมู่แทนที่ที่หลากหลาย เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการที่มีรายงานก่อนหน้านี้ วิธีการที่พัฒนาขึ้นมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ ขั้นตอนการปฏิบัติงานง่าย สภาวะปฏิกิริยาไม่รุนแรง ลดการใช้สารเคมีที่เป็นอันตราย และมีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมากขึ้น ดังนั้น วิธีการนี้จึงเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและยั่งยืนสำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของทริส(อินโดลิล)มีเทน ซึ่งอาจมีประโยชน์ต่อการประยุกต์ใช้ในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์และเคมีทางยาในอนาคต

คำสำคัญ: ทริส(อินโดลิล)มีเทน; ไตรเมทิลออร์โธอะซีเตต; กรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิก; ปฏิกิริยาฟรีเดล–คราฟต์;

การสังเคราะห์แบบปราศจากตัวทำละลาย

Abstract

Background and Objectives: Tris(indolyl)methanes (TIMs) are important heterocyclic scaffolds widely found in biologically active molecules and functional organic materials. Indole-containing compounds are prevalent in natural products, pharmaceuticals, and agrochemicals, and exhibit diverse biological activities, including anticancer, antimicrobial, antiviral, and anti-inflammatory effects. In particular, TIM derivatives have attracted considerable attention due to their pharmacological potential and their utility as key intermediates in organic synthesis, as well as their applications in materials science such as organic electronics and molecular sensors.

TIMs are typically synthesized via acid-catalyzed Friedel–Crafts reactions between indoles and electrophilic carbon sources such as orthoesters. However, many reported methods rely on strong mineral acids, expensive metal catalysts, elevated temperatures, or large amounts of organic solvents, which pose environmental concerns and operational limitations. Although recent advances in green chemistry have promoted solvent-free and metal-free approaches, the development of simple, efficient, and environmentally benign methods for TIM synthesis remains a significant challenge. Therefore, this study aims to develop a straightforward and efficient method for the synthesis of tris(indolyl)methanes via the reaction of indoles with trimethyl orthoacetate under solvent-free and metal-free conditions, providing a practical and sustainable alternative with operational simplicity and improved environmental compatibility.

Methodology: The synthesis of tris(indolyl)methane derivatives was achieved through a Friedel–Crafts-type electrophilic substitution reaction between indoles and trimethyl orthoacetate. In this study, *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TSA) was employed as an inexpensive and readily available organic acid catalyst to promote the reaction. The reactions were carried out under solvent-free conditions at room temperature in order to enhance the environmental compatibility of the process and to simplify the experimental procedure. Typically, indole (1 mmol) and trimethyl orthoacetate (1 mmol) were mixed in the presence of 30 mol% *p*-toluenesulfonic acid, and the reaction progress was monitored over time. To evaluate the generality and applicability of the developed protocol, a variety of indole substrates bearing different substituents on the aromatic ring were examined. The corresponding tris(indolyl)methane products were isolated and characterized using spectroscopic techniques.

Main Results: The developed protocol successfully afforded the desired tris(indolyl)methane derivatives within relatively short reaction times ranging from 30 minutes to 2 hours. The products were obtained in moderate to good yields, typically ranging from 40% to 80%, depending on the electronic nature of the substituents on the indole ring. Electron-donating and electron-withdrawing substituents were generally tolerated under the optimized conditions, demonstrating the versatility of the reaction. Importantly, the transformation proceeded efficiently under mild conditions without the need for metal catalysts, external solvents, or elevated temperatures. The solvent-free reaction environment also contributed to a simpler reaction setup and reduced waste generation. These results indicate that trimethyl orthoacetate serves as an effective electrophilic partner for the formation of tris(indolyl)methane derivatives through a Friedel–Crafts-type process.

Conclusions : This study describes a convenient and environmentally friendly method for the synthesis of tris(indolyl)methane derivatives through the reaction of indoles with trimethyl orthoacetate. The protocol employs *p*-toluenesulfonic acid as an inexpensive catalyst and operates efficiently under metal-free and solvent-free

conditions at room temperature. The method provides moderate to good yields and exhibits a reasonable substrate scope with various substituted indoles. Compared with previously reported procedures, the present approach offers several advantages, including operational simplicity, mild reaction conditions, reduced use of hazardous reagents, and improved environmental compatibility. Therefore, this method represents a practical and sustainable alternative for the preparation of tris(indolyl)methane derivatives and may be useful for future applications in medicinal chemistry and organic synthesis.

Keywords: tris(indolyl)methane; trimethyl orthoacetate; *p*-toluenesulfonic acid; Friedel–Crafts-type electrophilic substitution; solvent-free synthesis

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

Introduction

สารประกอบในกลุ่มทริส(อินโดลิล)มีเทน (Tris(indolyl)methanes; TIMs) เป็นอนุพันธ์ของอินโดลที่ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางในเคมีอินทรีย์ เคมีทางยา และเคมีชีวภาพ (Shiri *et al.*, 2010; Tuengpanya *et al.*, 2018) เนื่องจากโครงสร้างอินโดลเป็นโครงสร้างหลักที่พบได้บ่อยในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด ซึ่งแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านมะเร็งและต้านจุลชีพ (Lavrenov *et al.*, 2010; Lavrenov *et al.*, 2020; Trenin *et al.*, 2022) นอกจากนี้ สารในกลุ่ม TIMs เช่น tri(1H-indol-3-yl)methylum และ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) ยังถูกค้นพบในแหล่งธรรมชาติ เช่น *Escherichia coli* และแบคทีเรียในสกุล *Corynebacterium* (Garbe *et al.*, 2000; Ramkissoon *et al.*, 2020) (Figure 1) โครงสร้างที่ประกอบด้วยวงอินโดลสามวงเชื่อมต่อกันผ่านคาร์บอนศูนย์กลางเชื้อต่อการเกิดอันตรกิริยากับชีวโมเลกุล ส่งผลให้สารกลุ่มนี้มีศักยภาพทั้งในด้านการพัฒนาเป็นยาและวัสดุเชิงหน้าที่ (Figure 2)

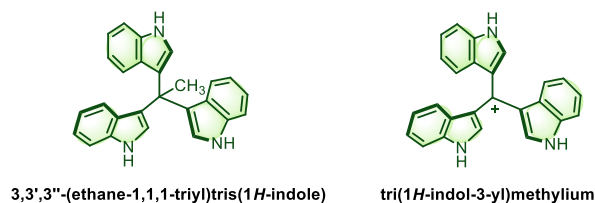


Figure 1 Chemical structures of naturally occurring tris(indolyl)methanes

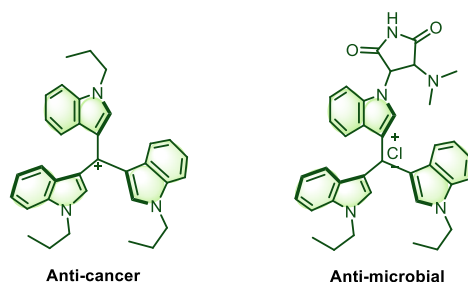


Figure 2 Chemical structures of biologically active tris(indol-3-yl)methane derivatives

โดยทั่วไป TIMs ที่มีรายงานส่วนใหญ่มักมีคาร์บอนศูนย์กลางเป็นหมู่เมทิลีน ($-\text{CH}-$) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้ค่อนข้างง่าย อย่างไรก็ตาม อนุพันธ์ที่มีคาร์บอนศูนย์กลางเป็นคาร์บอนตติยภูมิที่มีหมู่เมทิล เช่น 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) ยังมีการศึกษาอย่างจำกัด โดยเฉพาะการศึกษาผลของหมู่แทนที่บนวงอินโดลอย่างเป็นระบบ การมีหมู่เมทิลบนคาร์บอนศูนย์กลางอาจส่งผลต่อสมบัติทางอิเล็กทรอนิกส์และสเตอริกของโมเลกุล รวมถึงความสามารถในการเกิดพันธะไฮโดรเจนของหมู่ NH และอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางชีวภาพเมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้างที่ไม่มีหมู่แทนที่

ในด้านการสังเคราะห์ มีรายงานวิธีการเตรียมสารกลุ่มนี้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น Akgün & Hofmann (1983) รายงานการทำปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับ triethyl orthoacetate โดยใช้ *p*-toluenesulfonic acid เป็นตัวเร่งในตัวทำละลายเมทานอลที่อุณหภูมิ 80 °C ซึ่งให้ผลผลิตสูง แต่ต้องใช้อุณหภูมิสูง (Figure 3a) ต่อมา Akgün *et al.* (1987) รายงานการใช้ sulfosalicylic acid เป็นตัวเร่งในสภาวะรีฟลักซ์ ซึ่งให้ผลผลิตค่อนข้างต่ำและใช้เวลานาน (Figure 3b) ขณะที่ Khaksar *et al.* (2012) พัฒนาวิธีที่ไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา โดยใช้อินโดลทำปฏิกิริยากับ trimethyl orthoacetate ในตัวทำละลาย hexafluoro-2-propanol ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลผลิตสูงภายในเวลาสั้น (Figure 3c) El-Sayed *et al.*, (2016) ได้รายงานการสังเคราะห์ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) จากปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับ 3-acetylindole โดยรีฟลักซ์ในตัวทำละลายเมทานอลและกรดซัลฟูริกเข้มข้น ให้ผลผลิตในร้อยละปานกลาง และใช้เมทานอลในปริมาณมาก จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าวิธีการที่มีรายงานส่วนใหญ่ยังคงมีข้อจำกัด เช่น การใช้สภาวะที่รุนแรง ตัวทำละลายราคาแพง หรือขอบเขตของสารตั้งต้นที่จำกัด ดังนั้น การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่เรียบง่าย มีประสิทธิภาพ และเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรงจึงยังคงเป็นความท้าทายที่สำคัญ

งานวิจัยนี้จึงมุ่งพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) และอนุพันธ์ของสารดังกล่าว โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับ trimethyl orthoacetate ภายใต้การเร่งด้วย *p*-toluenesulfonic acid ในสภาวะปราศจากตัวทำละลายและที่อุณหภูมิห้อง (Figure 3d) วิธีการนี้ไม่เพียงหลีกเลี่ยงการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะและตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ยังดำเนินการได้ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง สามารถทำปฏิกิริยาได้ง่าย และสอดคล้องกับแนวคิดเคมีสีเขียว ซึ่งมีศักยภาพในการประยุกต์ใช้ในงานสังเคราะห์อินทรีย์และเคมีทางยาในอนาคต

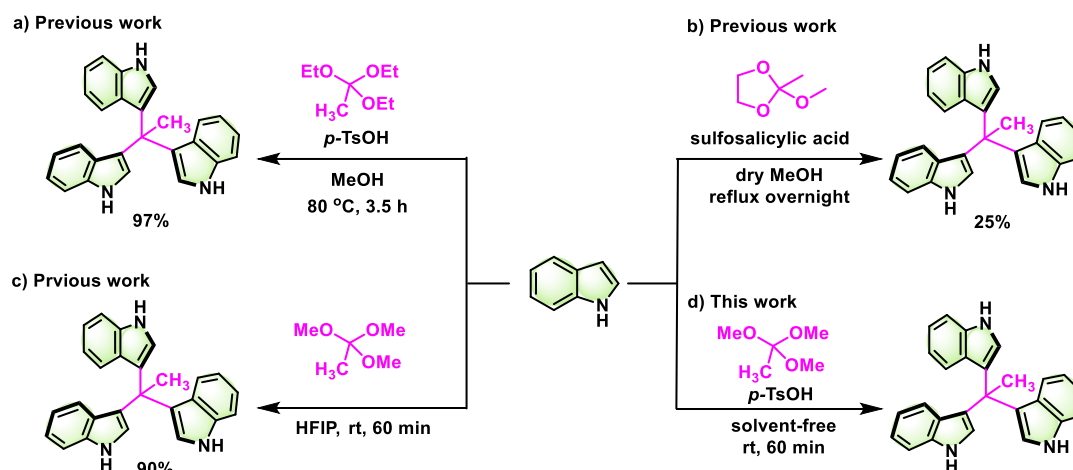


Figure 3 Previously reported methods for the synthesis of 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole)

Methodology

วิธีการทั่วไป

สารเคมีทั้งหมดที่ใช้ในการทดลองจัดซื้อจากแหล่งจำหน่ายเชิงพาณิชย์และนำมาใช้โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์เพิ่มเติม การวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ที่ความถี่ 400 เมกะเฮิร์ตซ์ และ ^{13}C NMR ที่ความถี่ 100 เมกะเฮิร์ตซ์ ดำเนินการโดยใช้เครื่อง Bruker รุ่น DPX-400 ณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา โดยบันทึกสเปกตรัมในตัวทำละลายดิคลอโรมีเทน (CDCl_3) หรือ ไดเมทิลซัลโฟกไซด์- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) สเปกตรัมอินฟราเรด (Infrared; IR) บันทึกด้วยเครื่อง PerkinElmer รุ่น System 2000 FT-IR การแยกสารให้บริสุทธิ์ดำเนินการโดยใช้เครื่องโครมาโทกราฟี (Chromatotron) บรรจุซิลิกาเจล 60 PF₂₅₄ (Merck) การติดตามความก้าวหน้าของปฏิกิริยาดำเนินการด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีแบบชั้นบาง (Thin Layer Chromatography; TLC) บนแผ่นอะลูมิเนียมเคลือบซิลิกาเจล 60 PF₂₅₄ (Merck)

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) 3a-j และ 3-acylindole 4l-k

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) (3a-j) และ 3-acylindole 4l-k ดำเนินการตามที่แสดงใน Figure 4 โดยผสมอนุพันธ์ของอินโดล (1 มิลลิโมล) กับไตรเมทิลออร์โทอะซีเตต (1 มิลลิโมล, Figure 4A และ 4B) หรือไตรเมทิลออร์โทบิววาเรต (1 มิลลิโมล, Figure 4C) ในหลอดทดลอง จากนั้นเติมกรดพารา-ทอลูอินซัลโฟนิก ($p\text{-TsOH}$) แล้วกวนสารผสมภายใต้สภาวะปราศจากตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้อง ติดตามความก้าวหน้าของปฏิกิริยาด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีแบบชั้นบาง (TLC) จนกระทั่งปฏิกิริยาลิ้นสุด จากนั้นหยุดปฏิกิริยาดังกล่าวด้วยสารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต และสกัดผลิตภัณฑ์ด้วยเอทิลอะซีเตต (3×10 มิลลิลิตร) ชั่นสารอินทรีย์ถูกล้างด้วยน้ำ (10 มิลลิลิตร) และสารละลายโซเดียมคลอไรด์ (10 มิลลิลิตร) จากนั้นรวมชั้นสารอินทรีย์ ทำแห้งด้วยโซเดียมซัลเฟตปราศจากน้ำ กรอง และระเหยตัวทำละลายออก

ภายใต้ความดันลดลงเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์หายาบ ผลิตภัณฑ์หายาบถูกทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟี โดยใช้เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน (20–30% v/v) เป็นตัวชะ เพื่อให้ได้สารประกอบ **3a–3j** (การทดลอง A) และสารประกอบ **4l** (การทดลอง B) ในรูปบริสุทธิ์

เพื่อกำหนดสภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยา ได้ทำการศึกษาผลของปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา *p*-TsOH ในช่วงความเข้มข้นต่าง ๆ (5–30 mol%) โดยพบว่าปริมาณของตัวเร่งมีผลต่อประสิทธิภาพของปฏิกิริยาอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น ในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้ *p*-TsOH ในปริมาณ 30 mol% เพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใต้สภาวะที่อุณหภูมิห้องและปราศจากตัวทำละลาย

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) (3a) ของเหลวหนืดสีน้ำตาล (80%); $R_f = 0.33$ (เฟสเคลื่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 6.98–6.94 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 6.76–6.72 (m, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 137.0, 126.2, 123.1, 122.6, 121.1, 120.2, 117.6, 111.4, 79.2, 28.2; IR-ATR: 3404, 3054, 2973, 1455, 1337 cm^{-1} (Khaksar *et al.*, 2012)

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-methoxy-1H-indole) (3b) ของเหลวหนืดสีน้ำตาลอ่อน (60%); $R_f = 0.42$ (เฟสเคลื่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 7.22–7.19 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 6.63–6.60 (m, 3H), 3.47 (s, 9H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 152.4, 132.8, 127.1, 124.4, 122.5, 112.3, 110.2, 104.1, 55.5, 38.8, 28.3; IR-ATR: 3410, 3058, 2969, 1459, 1340, 1227 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 465.2052; found, 465.2058.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-methoxy-1-methyl-1H-indole) (3c) ของเหลวหนืดสีน้ำตาลอ่อน (64%); $R_f = 0.33$ (เฟสเคลื่อนที่ = 10% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.85 (s, 3H), 6.70–6.67 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.67 (s, 9H), 3.47 (s, 9H), 2.26 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 152.6, 133.3, 128.6, 127.3, 121.5, 110.6, 110.4, 55.5, 38.8, 32.9, 24.8; IR-ATR: 2925, 1619, 1488, 1251, 1033 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 508.2595; found, 508.2593.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-fluoro-1H-indole) (3d) ของเหลวหนืดสีเหลือง (61%); $R_f = 0.43$ (เฟสเคลื่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 7.85–7.31 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 6.84–6.68 (m, 6H), 6.79 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 156.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 299.0$ Hz), 134.2, 126.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 125.7, 122.6, 112.76 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz), 109.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 105.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 38.6, 28.3 $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ -124.90 ถึง -124.96 (m, 3F); IR-ATR: 3330, 3001, 2948, 1559, 1258, 1354, 1240, 845 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$, 430.1526; found, 430.1532.

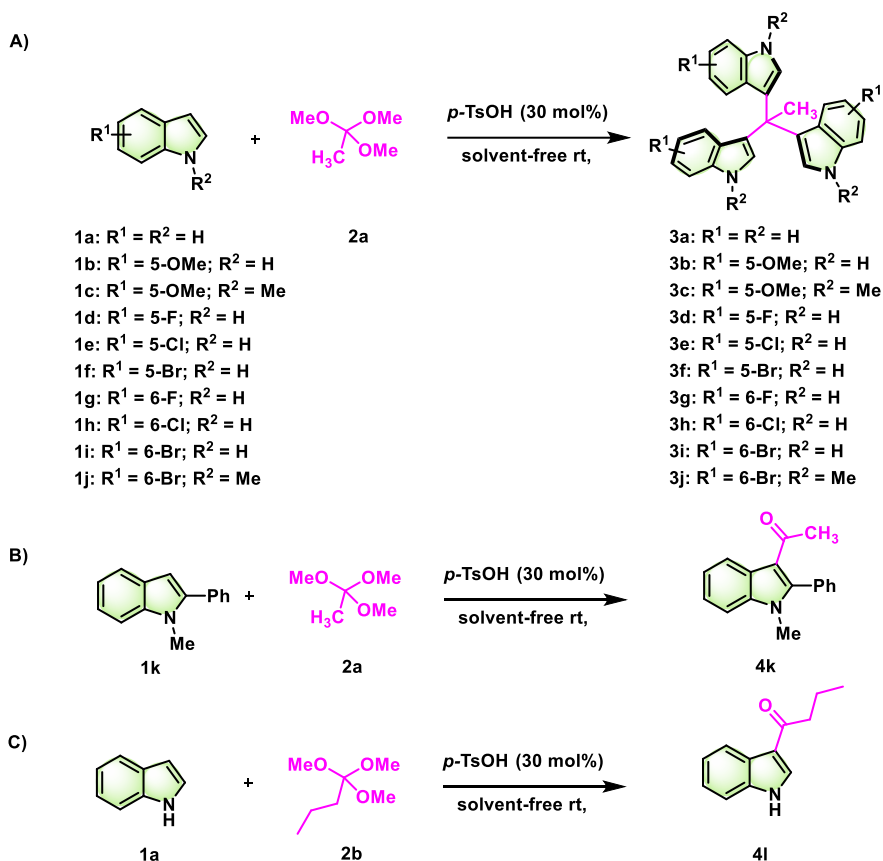


Figure 4 Synthesis of 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) derivatives (3a–j) and 3-acylindoles (4k and 4l)

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-chloro-1H-indole) (**3e**) ของเหลวหนืดสีน้ำตาลอ่อน (71%); $R_f = 0.43$ (เฟสเคลื่อนที่ = 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 6.98 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 136.0, 127.5, 125.4, 122.9, 122.2, 120.9, 120.2, 113.7, 38.7, 28.6; IR-ATR: 3368, 3081, 2912, 1590, 1330, 746, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3$, 478.0639; found, 478.0645.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-bromo-1H-indole) (**3f**) ของเหลวหนืดใสไม่มีสี (64%); $R_f = 0.43$ (เฟสเคลื่อนที่ = 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (brs, 3H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 3H), 6.93 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 170.8, 136.2, 128.2, 125.2, 123.5, 123.2, 122.1, 114.2, 111.0, 38.6, 28.2; IR-ATR: 3407, 3004, 1707, 1419, 1359, 672 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Br}_3\text{N}_3$, 609.9124; found, 609.9152.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(6-fluoro-1H-indole) (**3g**) ของเหลวหนืดใสไม่มีสี (51%); $R_f = 0.50$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 6.64-6.60 (m, 3H), 2.28 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 158.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 232.0$ Hz), 137.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 13.0$ Hz), 124.1, 122.9, 122.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz), 106.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 97.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 38.8, 28.8 $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ -122.98 ถึง -123.06 (m, 3F); IR-ATR: 3346, 3046, 2900, 1565, 1251, 1347, 1212, 856 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$, 430.1526; found, 430.1526.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(6-chloro-1H-indole) (**3h**) ของเหลวหนืดสีเหลือง (56%); $R_f = 0.66$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.86 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 6.77 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 137.9, 125.7, 124.9, 123.5, 122.8, 122.5, 118.6, 111.5, 38.7, 28.8; IR-ATR: 3396, 3002, 2880, 1554, 1250, 746, 798 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3$, 478.0639; found, 478.0632.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(6-bromo-1H-indole) (**3i**) ของเหลวหนืดใสไม่มีสี (64%); $R_f = 0.50$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.89-6.84 (m, 6H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 138.4, 126.3, 125.5, 124.6, 122.9, 122.8, 121.2, 114.5, 113.8, 38.7, 28.8; IR-ATR: 3394, 3073, 2956, 1598, 1343, 558, 867 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} - 6\text{-bromoindole} + 2]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_2^+$, 416.9420; found, 416.9450.

3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(5-bromo-1-methyl-1H-indole) (**3j**) ของเหลวหนืดใสไม่มีสี (66%); $R_f = 0.33$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 10% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 3H), 6.92 (s, 3H), 3.72 (s, 9H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170.8, 136.7, 131.2, 129.6, 128.7, 128.3, 123.7, 123.3, 121.3, 112.5, 111.4, 38.7, 33.0, 28.7; IR-ATR: 3045, 2867, 1576, 1330, 590, 876 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} - 6\text{-bromoindole} + 2]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_2^+$, 444.9733; found, 444.9745.

1-(1-methyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (**4k**) ของแข็งสีขาว (80%); $R_f = 0.33$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32-8.30 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 6H), 7.34-7.25 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 193.5, 147.1, 136.8, 132.1, 130.8, 130.1, 129.3, 126.6, 123.5, 122.8, 122.2, 115.2, 111.0, 31.3, 30.3; IR-ATR: 3008, 2850, 1669, 1598, 1348, 845 cm^{-1} (Charoensawas *et al.*, 2025)

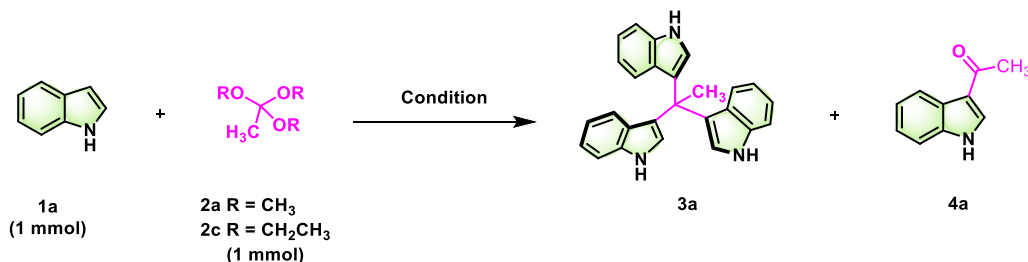
1-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (**4l**) ของแข็งสีขาว (76%); $R_f = 0.66$ (เฟลคเคิล่อนที่ = 20% เอทิลอะซีเตต/เฮกเซน); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195.9,

136.4, 131.4, 125.5, 123.7, 122.7, 122.6, 118.2, 111.5, 41.9, 18.7, 14.1; IR-ATR: 3356, 3008, 2855, 1690, 1597, 1347, 896 cm^{-1}

Results

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) เริ่มจากการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยา โดยใช้อินโดลเป็นสารตั้งต้นและทำปฏิกิริยากับไตรเอทิลออร์โทอะซีเตตและไตรเมทิลออร์โทอะซีเตต พร้อมทั้งประเมินผลของชนิดและปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา รวมถึงผลของตัวทำละลาย ดังแสดงใน Table 1 ผลการทดลองพบว่า การใช้กรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิก (*p*-TsOH) ในปริมาณ 30 mol% ภายใต้สภาวะปราศจากตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้อง ให้ประสิทธิภาพสูงสุด โดยสามารถให้ผลิตภัณฑ์ในผลผลิตสูง (80%) ภายในเวลาเพียง 30 นาที (entry 7) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสภาวะดังกล่าวเหมาะสมต่อการเกิดปฏิกิริยา Friedel–Crafts ภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรง

Table 1 Optimization of reaction conditions for the synthesis of 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole)



entry	1a (mmol)	CH ₃ C(OR) ₃ 2 (mmol)	Catalyst (mmol)	Solvent (mL)	Temp (°C)	Time (min)	3a (%)	4a (%)
1	1	TMOAc 2a (1)	Bi(OTf) ₃ (0.01)	Solvent-free	rt	1440	56	-
2	1	TMOAc 2a (1)	Bi(OTf) ₃ (0.05)	Solvent-free	rt	120	54	-
3	1	TEOAc 2c (1)	Bi(OTf) ₃ (0.05)	Solvent-free	rt	120	20	-
4	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.05)	Solvent-free	rt	180	52	-
5	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.1)	Solvent-free	rt	110	57	-
6 ^a	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.2)	Solvent-free	rt	60	77	-
7 ^a	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.3)	Solvent-free	rt	30	80	-
8 ^a	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.3)	CH ₃ CN (1)	rt	150	62	-
9 ^a	1	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.3)	Solvent-free	60	10	75	-
10 ^a	3	TMOAc 2a (1)	<i>p</i> -TsOH (0.3)	Solvent-free	rt	240	75	-

^a Isolated yield (%) after recrystallization

เมื่อได้สภาวะที่เหมาะสมแล้ว จึงนำไปประยุกต์ใช้กับสารตั้งต้นอินโดลที่มีหมู่แทนที่ที่หลากหลาย รวมถึงศึกษาผลของการเปลี่ยนชนิดของออร์โทเอสเทอร์ในฐานอะลิคไทรฟิล ดังแสดงใน Figure 5 พบว่าสารตั้งต้นที่มีทั้งหมู่ให้อิเล็กตรอนและหมู่ดึงอิเล็กตรอนสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ดี ให้ผลิตภัณฑ์ในระดับปานกลางถึงสูง แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการประยุกต์ใช้ของวิธีที่พัฒนาขึ้น

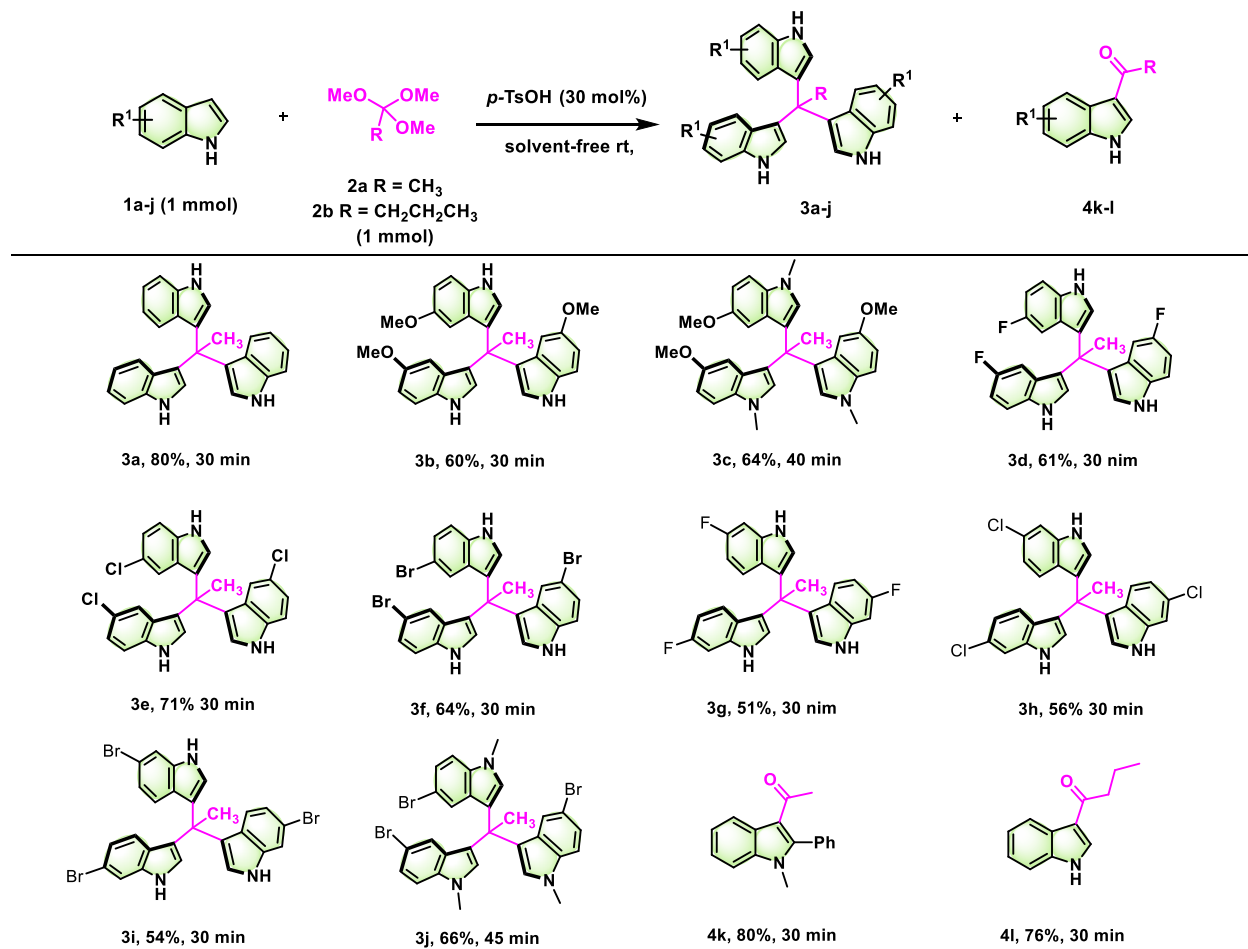


Figure 5 Synthesis of 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) derivatives (3a-j) and 3-acylindoles (4k and 4l)

ความแตกต่างของผลผลิตสามารถอธิบายได้จากผลของทั้งปัจจัยทางอิเล็กทรอนิกส์และสเตอริกของหมู่แทนที่ โดยอินโดลที่ไม่มีหมู่แทนที่บริเวณตำแหน่ง C2 สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ง่าย เนื่องจากไม่มีผลเกาะเชิงสเตอริก ส่งผลให้สามารถเกิดปฏิกิริยาแบบต่อเนื่องจนได้ผลิตภัณฑ์ tris(indolyl)methane (3a-j) อย่างมีประสิทธิภาพ ในทางตรงกันข้าม เมื่อใช้ *N*-methyl-2-phenylindole (1k) ซึ่งมีหมู่ phenyl ที่ตำแหน่ง C2 พบว่าให้ผลิตภัณฑ์เป็น 3-acylindole (4k) แทน ทั้งนี้อาจ

เนื่องมาจากผลเกาะกะเชิงสเตอริกของหมู่ phenyl ที่ขัดขวางการเข้าทำปฏิกิริยาของอินโดลโมเลกุลถัดไป ทำให้ไม่สามารถเกิด การแทนที่ต่อเนื่องจนเป็น tris-substituted product **3k** ได้

นอกจากนี้ ชนิดของอิเล็กโทรไฟล์ยังมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาอย่างมีนัยสำคัญ ดังเห็นได้จากการเปลี่ยนไตรเมทิล ออร์โทอะซีเตต (**2a**) เป็นไตรเมทิลออร์โทบิวทาเรต (**2b**) ซึ่งมีหมู่แอลคิลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 3-(1-butanoyl)indole (**4l**) แทนการเกิด tris(indolyl)methane (**3l**) ทั้งนี้อาจเนื่องจากผลเกาะกะเชิงสเตอริกของหมู่แอลคิล ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งลดความสามารถของอินโดลในการเข้าทำปฏิกิริยาเพิ่มเติม

เพื่อสนับสนุนข้อสังเกตดังกล่าว ได้ทำการทดลองควบคุมโดยใช้ 3-acetylindole **4a** และ indole **3a** ทำปฏิกิริยากับ อินโดลภายใต้สภาวะที่เหมาะสม (Table 1, entry 7) พบว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ช้ามากและต้องใช้เวลาจนถึง 24 ชั่วโมง (Figure 6) ซึ่งยืนยันว่าชนิดของอิเล็กโทรไฟล์มีบทบาทสำคัญต่อความว่องไวและประสิทธิภาพของปฏิกิริยา

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าวิธีการที่พัฒนาขึ้นไม่เพียงให้ผลผลิตที่ดีภายใต้สภาวะที่ไม่รุนแรงเท่านั้น แต่ยังมี ความยืดหยุ่นต่อชนิดของสารตั้งต้น และแสดงให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของทั้งปัจจัยทางอิเล็กตรอนิกส์และสเตอริกในการควบคุม เส้นทางของปฏิกิริยา

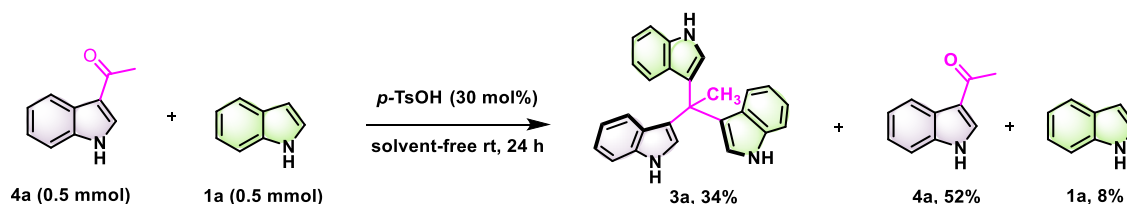


Figure 6 Control experiments

Discussion

จากผลการศึกษาสภาวะที่เหมาะสม (Table 1) พบว่าชนิดและปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยามีบทบาทสำคัญต่ออัตรา และประสิทธิภาพของปฏิกิริยา ในกรณีของบิสมาท(III) ไตรฟลูออโรโบรมิเทนซัลโฟเนต [$\text{Bi}(\text{OTf})_3$] (entries 1–2) แม้ว่าการเพิ่ม ปริมาณตัวเร่งจะช่วยเร่งอัตราการเกิดปฏิกิริยา แต่ผลผลิตยังอยู่ในระดับปานกลาง แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นด้วยกรดลิวอิส เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการสร้างอิเล็กโทรไฟล์ที่มีความไวสูงต่อการเข้าทำปฏิกิริยาของอินโดล

เมื่อพิจารณากลไกของปฏิกิริยา คาดว่าการเปลี่ยนจากออร์โทเอสเทอร์ไปเป็นตัวกลางชนิดออกโซคาร์เบเนียม (oxocarbenium ion) ภายใต้สภาวะกรดเป็นขั้นตอนสำคัญ ซึ่งตัวกลางนี้จะถูกเข้าทำปฏิกิริยาโดยอินโดลที่ตำแหน่ง C-3 ผ่าน ปฏิกิริยา Friedel–Crafts-type electrophilic substitution ดังนั้น ประสิทธิภาพของตัวเร่งปฏิกิริยาจึงขึ้นอยู่กับความสามารถ ในการสร้างและทำให้ตัวกลางดังกล่าวมีความเสถียร

การใช้กรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิก (*p*-TsOH) ซึ่งเป็นกรดบรอนสเตด (Table 1, entries 4–7) ส่งผลให้ประสิทธิภาพของปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน โดยเฉพาะเมื่อเพิ่มปริมาณเป็น 30 mol% ซึ่งสามารถส่งเสริมการเกิดออกโซคาร์เบเนียมไอออนได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ส่งผลให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาและผลผลิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกรดลิวิสภายใต้สภาวะเดียวกัน

ในส่วนของอิเล็กโทรไฟล์ พบว่าการเปลี่ยนจากไตรเมทิลออร์โทอะซีเตตเป็นไตรเอทิลออร์โทอะซีเตต (Table 1, entry 3) ทำให้ผลผลิตลดลงอย่างชัดเจน ซึ่งสามารถอธิบายได้จากผลของความกีดขวางเชิงสเตอริกของหมู่เอทอกซีที่มีขนาดใหญ่กว่า ส่งผลให้การเกิดออกโซคาร์เบเนียมไอออนและการเข้าทำปฏิกิริยาของอินโดลที่ตำแหน่ง C-3 เกิดได้ยากขึ้น นอกจากนี้ หมู่แทนที่มีขนาดใหญ่ยังอาจลดความเสถียรของตัวกลางหรือเพิ่มพลังงานกีดขวางของขั้นตอนถัดไป

ผลของตัวทำละลาย (Table 1, entry 8) แสดงให้เห็นว่าการเติมอะซีโตนไทรล์ทำให้ปฏิกิริยาเกิดช้าลงและผลผลิตลดลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากการเจือจางของระบบและการลดความถี่ในการชนกันของโมเลกุล อีกทั้งตัวทำละลายอาจมีบทบาทในการทำให้ตัวกลางไอออนิกมีเสถียรภาพมากขึ้น ส่งผลให้ความไวในการเกิดปฏิกิริยาลดลง ผลดังกล่าวสนับสนุนว่าสภาวะปราศจากตัวทำละลายเหมาะสมทั้งในเชิงประสิทธิภาพและความยั่งยืน

แม้ว่าการเพิ่มอุณหภูมิ (Table 1, entry 9) จะช่วยเร่งอัตราการเกิดปฏิกิริยา แต่การดำเนินปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องยังคงมีความได้เปรียบในเชิงการประหยัดพลังงานและความสะดวกในการปฏิบัติการ ขณะที่การเพิ่มปริมาณอินโดล (Table 1, entry 10) แม้ให้ผลผลิตสูง แต่ส่งผลให้ระบบมีความหนืดเพิ่มขึ้นและอาจลดประสิทธิภาพในการถ่ายเทมวล ส่งผลให้ปฏิกิริยาโดยรวมช้าลง

เมื่อพิจารณาผลของหมู่แทนที่บนวงอินโดล พบว่าทั้งปัจจัยทางอิเล็กทรอนิกส์และสเตอริกมีบทบาทสำคัญต่อผลการทดลอง อินโดลที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอนมักเพิ่มความหนาแน่นอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง C-3 ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้น ขณะที่หมู่ดึงอิเล็กตรอนอาจลดความไวในการเข้าทำปฏิกิริยา อย่างไรก็ตาม ระบบปฏิกิริยานี้ยังสามารถทนต่อหมู่แทนที่ได้หลากหลาย แสดงถึงความยืดหยุ่นของวิธีที่พัฒนา

ในทางกลับกัน ผลของความกีดขวางเชิงสเตอริกมีอิทธิพลอย่างเด่นชัด โดยเฉพาะเมื่อมีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ตำแหน่ง C-2 เช่นในกรณีของ *N*-methyl-2-phenylindole ซึ่งไม่สามารถให้ผลิตภัณฑ์ tris(indolyl)methane **3k** ได้ แต่ให้ผลิตภัณฑ์ 3-acylindole **4k** แทน แสดงให้เห็นว่าความกีดขวางดังกล่าวส่งผลต่อขั้นตอนการเข้าทำปฏิกิริยาของอินโดลในลำดับถัดไป

ผลการทดลองควบคุม (Figure 6) สนับสนุนกลไกที่เสนอ โดยแสดงให้เห็นว่า 3-acetylindole **4a** สามารถทำปฏิกิริยากับอินโดลต่อไปเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ tris(indolyl)methane **3a** ซึ่งบ่งชี้ว่าปฏิกิริยาอาจเกิดผ่านตัวกลางชนิด 3-acylindole หรือ oxocarbenium ion ก่อนที่จะเกิดการแทนที่ต่อเนื่อง

นอกจากนี้ ในกรณีของไตรเมทิลออร์โทบิววาเรต (**2b**) ซึ่งมีหมู่แอลคิลที่มีขนาดใหญ่กว่า พบว่าให้เพียงผลิตภัณฑ์ 3-acylindole (**4l**) โดยไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องไปเป็น tris(indolyl)methane **3l** ได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลของความกีดขวางเชิงสเตอริกที่เพิ่มขึ้นและขัดขวางการเกิดปฏิกิริยาในขั้นตอนถัดไป

จากผลการศึกษาทั้งหมด สามารถเสนอว่าปฏิกิริยานี้ดำเนินไปผ่านการเกิดออกโซคาร์เบเนียมไอออนเป็นตัวกลางสำคัญ ซึ่งถูกโจมตีโดยอินโดลที่ตำแหน่ง C-3 แบบลำดับขั้น จนนำไปสู่การสร้างผลิตภัณฑ์ tris(indolyl)methane 3 หรือหยุดที่ผลิตภัณฑ์ 3-acylindole 4 ขึ้นอยู่กับผลของปัจจัยทางอิเล็กทรอนิกส์และสเตอริก (Figure 7)

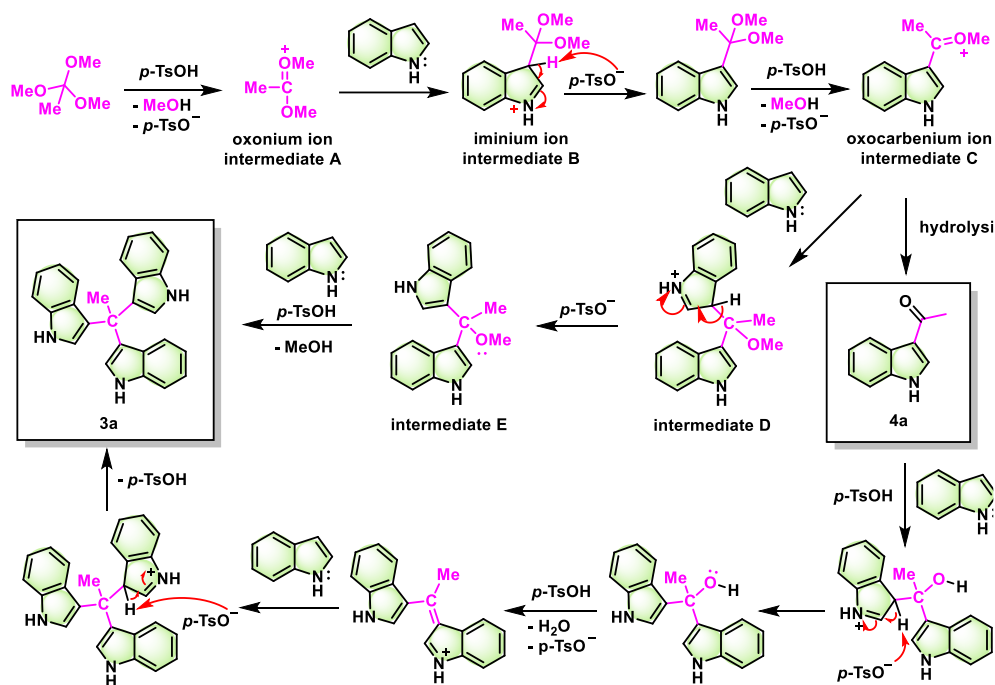


Figure 7 Proposed mechanistic pathway for the formation of tris(indolyl)methane (3a) and 3-acylindole (4a)

Conclusions

การศึกษานี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ 3,3',3''-(ethane-1,1,1-triyl)tris(1H-indole) ภายใต้สภาวะปราศจากโลหะและปราศจากตัวทำละลาย โดยพบว่าชนิดและปริมาณของตัวเร่งปฏิกิริยามีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อประสิทธิภาพของปฏิกิริยา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างบิสมีท(III) ไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนตและกรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิกพบว่ากรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิกให้ผลดีกว่า โดยเฉพาะที่ความเข้มข้น 30 mol% ภายใต้สภาวะปราศจากตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งให้ผลผลิตสูงถึง 80% ภายใน 30 นาที แม้ว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะช่วยลดเวลาปฏิกิริยาได้ แต่สภาวะอุณหภูมิห้องมีความเหมาะสมกว่าในเชิงพลังงานและการปฏิบัติการ การประยุกต์ใช้สภาวะดังกล่าวกับอนุพันธ์ 3a–3j แสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาสามารถทนต่อหมู่แทนที่ที่หลากหลายบนวงอินโดล อย่างไรก็ตาม หมู่แทนที่ขนาดใหญ่ที่ตำแหน่ง C-2 ของอินโดล หรือการใช้สารรีเอเจนต์ที่มีความกีดขวางเชิงสเตอริกสูง ส่งผลให้ปฏิกิริยาหยุดที่ผลิตภัณฑ์อะซิลอินโดลและไม่สามารถ

เกิดการควบแน่นต่อเนื่องได้ ผลการทดลองควบคุมสนับสนุนว่าปฏิกิริยาอาจดำเนินผ่านตัวกลาง 3-อะเซทิลอินโดลก่อนเข้าสู่กระบวนการควบแน่นแบบลำดับขั้น โดยรวมแล้ว วิธีการที่พัฒนาขึ้นมีประสิทธิภาพ ดำเนินการได้ภายใต้สภาวะอ่อนโยน และสอดคล้องกับหลักการเคมีสีเขียว พร้อมทั้งให้ข้อมูลเชิงกลไกที่เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาปฏิกิริยาในระบบอินโดลในอนาคต

Acknowledgments

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการพัฒนาวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (Thailand Science Research and Innovation: TSRI) ภายใต้กองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (Fundamental Fund) มหาวิทยาลัยบูรพา (Grant no. 3.3/2569) และศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมเคมี (Center of Excellence for Innovation in Chemistry: PERCH-CIC นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังได้รับการสนับสนุนบางส่วนจากหน่วยเครื่องมือวิทยาศาสตร์ เพื่อการวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา (Science Innovation Facility, Faculty of Science, Burapha University; SIF-IN-67910119)

References

- Akgün, E., Tunali, M., & Pindur, U. (1987). Proton acid-catalysed acylation of indoles by 2-alkoxy-1, 3 dioxolanes. *Archivs Pharmacy*, 320, 397–401.
- Akgün, H., & Hofmann, A. W. (1983). Reaktionen von elektronenreichen Heterocyclen mit Orthocarbonsäure-Derivaten. I. Zum Reaktionsverhalten von acyclischen Orthoestern mit Indolen unter Säurekatalyse. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20, 1135–1140.
- El-Sayed, M. T., Mahmoud, K., Hilgeroth, A., & Fakhr, I. M. (2016). Synthesis of novel indolo-spirocyclic compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(1), 188–196.
- Garbe, T. R., Kobayashi, M., Shimizu, N., Takesue, N., Ozawa, M., & Yukawa, H. (2000). Indolyl carboxylic acids by condensation of indoles with α -keto acids. *Journal of Natural Products*, 63(5), 596–598.
- Charoensawas, K., Yimyaem, J., Sirion, U., Suksai, C., Keawin, T., & Jaratjaroonphong, J. (2025). Boron-catalyzed formylation of indoles using trimethyl orthoformate as carbonyl source. *ACS Omega*, 10(20), 20497–20508.
- Khaksar, S., Vahdat, S. M., Gholizadeh, M., & Talesh, S. M. (2012). An expeditious and efficient synthesis of symmetrical tris (indolyl) methanes under catalyst-free conditions in fluorinated alcohols. *Journal of Fluorine Chemistry*, 136, 8–11.

- Lavrenov, S. N., Luzikov, Y. N., Bykov, E. E., Reznikova, M. I., Stepanova, E. V., Glazunova, V. A., Volodina, Y. L., Tatarsky Jr, V. V., Shtil, A. A., & Preobrazhenskaya, M. N. (2010). Synthesis and cytotoxic potency of novel tris(1-alkylindol-3-yl)methylum salts: Role of N-alkyl substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(18), 6905–6913.
- Lavrenov, S. N., Isakova, E. B., Panov, A. A., Simonov, A. Y., Tatarskiy, V. V., & Trenin, A. S. (2020). N-(Hydroxyalkyl) Derivatives of tris (1 H-indol-3-yl) methylum Salts as Promising Antibacterial Agents: Synthesis and Biological Evaluation. *Pharmaceuticals*, 13(12), 469.
- Ramkissoo, A., Seepersaud, M., Maxwell, A., Jayaraman, J., & Ramsubhag, A. (2020). Isolation and antibacterial activity of indole alkaloids from *Pseudomonas aeruginosa* UWI-1. *Molecules*, 25(16), 3744.
- Shiri, M., Zolfigol, M. A., Kruger, H. G., & Tanbakouchian, Z. (2010). Bis-and trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). *Chemical reviews*, 110(4), 2250–2293.
- Trenin, A. S., Isakova, E. B., Treshchalin, M. I., Polozkova, V. A., Mirchink, E. P., Panov, A. Y., Bychkova, O. P., Tatarskiy, V. V., & Lavrenov, S. N. (2022). Evaluation of New Antimicrobial Agents Based on tris (1 H-Indol-3-yl) methylum Salts: Activity, Toxicity, Suppression of Experimental Sepsis in Mice. *Pharmaceuticals*, 15(2), 118.
- Tuengpanya, S., Chantana, C., Sirion, U., Siritanyong, W., Srisook, K., & Jaratjaroonphong, J. (2018). One-pot solvent-free synthesis of triaryl- and triheteroarylmethanes by Bi(OTf)₃-catalyzed Friedel-Crafts reaction of arenes/ heteroarenes with trialkyl orthoformates. *Tetrahedron*, 74, 4373–4380.