

ในการค้นหาโครงสร้างตันแบบตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ดีในการจับกับ allosteric sites ที่ muscarinic receptors ได้มีการออกแบบ pentacyclic ring systems ที่มีชื่อว่า 6,7,14,15-terahydro-15aH-azocino[1,2-a:6,5-b']diindole ใน การสังเคราะห์สารตัวนี้ต้องใช้การสังเคราะห์หลายขั้นตอน ดังนั้นคณะผู้วิจัยได้พยายามออกแบบวิธีการสังเคราะห์ใหม่ที่สั้นกว่าวิธีเดิมในการสังเคราะห์สารตัวกลางที่สำคัญที่มีชื่อว่า 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารที่ออกแบบ เริ่มต้นด้วยการสังเคราะห์ 2-(1H-Indol-2-yl)ethanol ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นของ 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate โดยหลายวิธี วิธีแรกคือการทำปฏิกิริยา lithiation ที่ C2 ของ *N*-tosylindole ตามด้วยการทำปฏิกิริยา กับ ethylene oxide ที่อุณหภูมิต่ำ ปรากฏว่า สารตั้งต้นไม่มีการเปลี่ยนแปลง วิธีต่อไปคือการทดลองใช้ปฏิกิริยา Sonogashira cross coupling และ intermolecular cyclization กับ 2-iodoaniline และ 3-butyn-1-ol ในขั้นตอนของ intermolecular cyclization จะเกิดปฏิกิริยาคู่แข่งคือ elimination reaction ทำให้สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนใหญ่คืออนุพันธ์ของ 2-vinyl indole การ protect หมู่ alcohol ที่ปลายสายโซ่และหมู่ amino ใน indole ring สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยา elimination และได้เปอร์เซ็นต์ของผลผลิตของสารที่ต้องการต่ำ ได้มีการทดลองใช้ปฏิกิริยา Anti-Markovnikov addition กับ 2-vinyl indole โดยใช้ diborane ใน THF เป็น reagent พบว่าปฏิกิริยานี้สามารถเปลี่ยนเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ในปริมาณน้อย นอกจากนี้ยังมีการทดลองใช้เบสและตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่างๆ ในขั้นตอนของปฏิกิริยา Sonogashira ซึ่งพบว่า tetrabutylammonium fluoride ใน tetrahydrofuran สามารถทำให้เกิด indole alcohol ที่ต้องการได้ภายในขั้นตอนเดียวโดยไม่ต้องทำ intermolecular cyclization สำหรับปฏิกิริยา Sonogashira เปสที่ควรใช้คือ triethylamine ใน dimethylformamide ทั้งนี้ เพราะจะให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่สูง (85%) หลังจากนั้นได้มีการเตรียม 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate ซึ่งได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตประมาณ 45% อนุพันธ์ 4 ตัว ของ brucine คือ methyl ethyl allyl และ propagyl ได้ถูกเตรียมขึ้นเพื่อใช้เป็นสารเปรียบเทียบในการทดสอบฤทธิ์ allosteric activity

In search of new lead structures for potent allosteric enhancers binding to muscarinic receptors, the pentacyclic ring system, 6,7,14,15-tetrahydro-15aH-azocino[1,2-a:6,5-b']diindole has been designed. In order to obtain this desired pentacyclic ring system, several steps in synthesis were taken. Therefore, we tried to develop a shorter synthetic pathway of a key intermediate, 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate, which was used as a precursor for the desired compound. 2-(1H-Indol-2-yl)ethanol, the precursor for 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate was prepared firstly by various attempts. The first attempt was carried out by C-2 lithiation of *N*-tosylindole followed by reaction with ethyleneoxide at low temperature. Unfortunately, only starting material was obtained. The further attempt was investigated by mean of Sonogashira reaction and intermolecular cyclization of 2-iodoaniline and 3-butyn-1-ol. In the intramolecular cyclization steps, due to the competitive elimination reaction, most of product was 2-vinyl-indole derivatives. Protection of either alcohol group at the side chain or amino group in indole ring could prohibit this elimination reaction, but the corresponding product was obtained only low yields. Anti-Markovnikov addition of by-product was also investigated by using diborane in THF as a reagent. It could be produced the corresponding product in low yield. Several bases and solvents were examined in Sonogashira reaction. It was found that the corresponding indole alcohol could be obtained simultaneously without the intramolecular cyclization step by using tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran as base. Triethylamine in dimethylformamide should be recommended to use in Sonogashira step, due to the occurrence in high yield (85%) of the corresponding product. Thereafter, the 2-(1H-Indol-2-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate was prepared in a fair yield (45%). Four derivatives of brucines, methyl, ethyl, allyl, and propagyl, were also prepared as a reference compounds for allosteric activity test.