



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΖΩΤΟΥΧΩΝ
ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Μπελέκου Βασιλική - Φαρμακοποιός
ΑΘΗΝΑ 2014

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΪΣ ΠΟΥΛΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΖΩΙΔΗΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσης διδακτορικής διατριβής, παρασκευάσθηκαν σειρές νέων ενώσεων, που ανήκουν στις κατηγορίες των N-αλκανοϋλο-10-*x*-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*α*]ισοκινολιν-12-αιθαναμινών, N-αλκανοϋλο-2-*x*-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*de*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμινών και N-αλκανοϋλο-*γ*-*x*-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*β*]ισοκινολιν-11-αιθαναμινών, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προς την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης.

Αναλυτικά, παρασκευάστηκαν οι 10-φθορο-υποκατεστημένες ενώσεις του γενικού τύπου **A**, καθώς και τα επί της πλευρικής ακυλαμινομάδας *α*-μεθυλοϋποκατεστημένα ανάλογά τους **B**. Η εισαγωγή ενός μεθυλίου σε *α*-θέση, ως προς τη χαρακτηριστική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας (Ενώσεις **B**), πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της σχετικής ακαμψίας της πλευρικής αλυσίδας στον προσανατολισμό της στο χώρο και κατά συνέπεια στη μελατονινεργική δράση αυτών των μορίων. Επίσης, συντέθηκαν τα νέα μόρια των γενικών τύπων **Γ**, **Δ** και **Ε**, όπου η συμπύκνωση του φαινυλίου πραγματοποιήθηκε μεταξύ των θέσεων N1-C7 αντί των θέσεων N1-C2 (αρίθμηση ινδολίου: ενώσεις **A** και **B**), ενώ στη C2-θέση διατηρήθηκε η υποκατάσταση, αλλά με την παρουσία μεθυλίου. Η πλευρική αλυσίδα στα παράγωγα **Γ** παραμένει εύκαμπτη, όπως στην περίπτωση της μελατονίνης, ενώ στα μόρια **Δ** εισάγεται σχετική ακαμψία στην πλευρική αλυσίδα. Στα ανάλογα του γενικού τύπου **Ε**, το μεθύλιο εισήχθη σε *β*-θέση ως προς τη χαρακτηριστική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής μεταβολής της μελατονινεργικής τους δράσης σε σχέση με τα μη μεθυλιωμένα παράγωγα **Γ**, καθώς και τα *α*-μεθυλιωμένα **Δ**. Τέλος, παρασκευάστηκαν τα 6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*β*]ισοκινολινικά παράγωγα **ΣΤ**, **Ζ** και **Η**. Στα εν λόγω μόρια παραμένει η N1-C2 συμπύκνωση του ινδολικού πυρήνα, που εμφανίζεται στα ανάλογα **A**, αλλά 1,2-*β* και όχι 2,1-*α*. Επιπλέον, η πλευρική αλυσίδα έχει μεταφερθεί στη θέση 11 (αρίθμηση των 1,2-*β* συμπυκνωμένων ισοκινολινών) σε σχέση με τη θέση 12 στα αντίστοιχα ισομερή 2,1-*α* συμπυκνωμένα ισοκινολινικά παράγωγα **A**. Η μεταφορά αυτή της πλευρικής αλυσίδας δημιουργεί οπτικώς ενεργά μόρια. Το μεθοξύλιο εισήχθη σε διάφορες θέσεις (C2: ανάλογα **ΣΤ**, C1: ανάλογα **Ζ** και C2, C3: ανάλογα **Η**) του 6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*β*]ισοκινολινικού σκελετού, για

να ερευνηθεί η πιθανή διαφορετική συνέργειά του στη μελατονινεργική τους δράση.

Η διερεύνηση της μελατονινεργικής δράσης των νέων ενώσεων βασίστηκε στο βαθμό συσσωμάτωσης που αυτές προκάλεσαν σε κόκκους μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus laevis*. Η αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση των νέων μορίων προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας ως ένωση αναφοράς για τις ενώσεις αγωνιστές τη μελατονίνη και για τους ανταγωνιστές την ένωση luzindole. Για τα πλέον δραστικά παράγωγα πραγματοποιήθηκαν μελέτες σύνδεσης με τους ratMT_1 και ratMT_2 υποδοχείς.

Όλες οι ενώσεις των γενικών τύπων **A** και **B** δεν παρουσιάζουν αγωνιστική μελατονινεργική δράση. Αντιθέτως, εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αρκετά σημαντική.

Τα C2-OMe υποκατεστημένα παράγωγα $\Gamma_1(\text{i})$ και $\Gamma_1(\text{ii})$ εμφανίζουν μερικώς αγωνιστική δράση, η οποία μετατρέπεται σε αμιγώς ανταγωνιστική στην περίπτωση του βουτυραμιδο-αναλόγου $\Gamma_1(\text{iii})$. Το ακεταμιδο-παράγωγο $\Gamma_1(\text{i})$ εμφανίζει περίπου διπλάσια χημική συγγένεια για τον ratMT_2 υποδοχέα σε σχέση με τον ratMT_1 .

Ανεξάρτητα από τη φύση του C2-υποκαταστάτη, όλα τα παράγωγα του γενικού τύπου Δ , τα οποία φέρουν μεθύλιο σε θέση α στην πλευρική αλυσίδα, είναι ανταγωνιστές. Ισχυρότερη ανταγωνιστική δράση εμφανίζει το C2-Cl υποκατεστημένο παράγωγο $\Delta_3(\text{i})$. Σχετική εκλεκτικότητα, ως προς τον ratMT_2 υποδοχέα, εμφανίζει μόνο το ακεταμιδο-παράγωγο $\Delta_1(\text{i})$ (2/1).

Η μετατόπιση του α-Μευποκαταστάτη (παράγωγα του γενικού τύπου Δ) στη β θέση της πλευρικής αλυσίδας (ενώσεις του γενικού τύπου **E**) δεν προκαλεί μετατροπή της μελατονινεργικής δράσης από ανταγωνιστική σε μερικώς αγωνιστική ή αμιγώς αγωνιστική. Σημαντικό, όμως, είναι το γεγονός ότι το προπιοναμιδο-παράγωγο $E_1(\text{ii})$ εμφανίζει 76 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον ratMT_2 υποδοχέα, ενώ το ακεταμιδο-παράγωγο $E_1(\text{i})$ μόνο 3 φορές.

Τα παράγωγα του γενικού τύπου **ΣΤ** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, η οποία, όπως και στην περίπτωση των ενώσεων του γενικού τύπου **E**, βαίνει αυξανόμενη όσο επιμηκύνεται το μήκος της πλευρικής αλυσίδας **R**.

Η μετατόπιση του μεθοξυλίου από τη θέση 2 (ενώσεις του γενικού τύπου **ΣΤ**) στη θέση 1 (παράγωγα **Z**), έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της

ανταγωνιστικής μελατονινεργικής δράσης. Συγκεκριμένα, το ακεταμιδο-παράγωγο **Z(i)** εμφανίζει 2.7 φορές ισχυρότερη δράση από το αντίστοιχο ισομερές του **ΣΤ(i)**. Το αυτό παρατηρείται και για τα ανάλογα **Z(ii)** και **Z(iii)**, τα οποία είναι κατά 19 και 3 φορές, αντίστοιχα ισχυρότεροι ανταγωνιστές απ' ό,τι τα ισομερή τους **ΣΤ(ii)** και **ΣΤ(iii)**. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι το παράγωγο **Z(ii)** εμφανίζει κατά 1.8 φορές ισχυρότερη δράση από την ένωση αναφοράς luzindole. Η εκλεκτικότητα για τον ratMT₂ υποδοχέα, την οποία εμφανίζει η ένωση **Z(ii)**, είναι περίπου πενταπλάσια αυτής που διαθέτει το ακεταμιδο-παράγωγο **Z(i)**.

Τέλος, η ταυτόχρονη παρουσία δύο μεθοξυλίων στις θέσεις 2 και 3 (παράγωγα του γενικού τύπου **H**), βελτιώνει σημαντικά την ανταγωνιστική δράση. Όμως, το πλέον σημαντικό εύρημα αφορά την ένωση **H(ii)**, η οποία, σε αντίθεση με όλα τα άλλα παράγωγα (γενικών τύπων **ΣΤ**, **Z** και **H(i)**, **H(iii)**), εμφανίζει μερικώς αγωνιστική δράση και εκλεκτικότητα περίπου 6 φορές μεγαλύτερη για τον ratMT₂ υποδοχέα σε σχέση με τον ratMT₁.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνθεση ενώσεων με αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της ορμόνης μελατονίνης.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: *N*-Αλκανοϋλο-10- α -5,6-διυδροϊνδολο[2,1- α]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνες, *N*-αλκανοϋλο-2- α -5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*de*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνες και *N*-αλκανοϋλο- γ - α -6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνες. Μελατονινεργική Δράση.

ABSTRACT

In the context of the present PhD thesis, new *N*-alkanoyl-10-*x*-5,6-dihydroindolo[2,1- α]isoquinolin-12-ethanamines, *N*-alkanoyl-2-*x*-5-methyl-7*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-4-ethanamines and *N*-alkanoyl-*y*-*x*-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinolin-11-ethanamines, were synthesized and screened for melatoninergetic action.

In detail, the 10-fluoro-substituted derivatives of general type **A** were synthesized, along with their α -methyl side chain substituted congeners **B**. Moreover, a series of *N*1-C7 (indole ring numbering) annulated tetracyclic compounds (**Γ** , **Δ** and **E**) was prepared, in order to probe the influence of this type of annulation, compared to *N*1-C2 (compounds **A** and **B**), on melatoninergetic activity. Molecules **Γ** and **Δ** , which bear an α - and β -Me group, respectively to the amide functionality of their side chains, were synthesized in an attempt to investigate whether conformational constrain affects potency. The 3rd series of compounds prepared belongs to the chemical class of 6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinolines (**Σ T**, **Z** and **H**). In this series the *N*1-C2 annulation, present in molecules **A** and **B**, is retained, but in this case is 1,2-*b* instead of 2,1-*a*. Moreover, the side case is translocated from C-12 (compounds **A**) to C-11 (1,2-*b* annulated ring numbering). This side chain movement creates an asymmetric center

The melatoninergetic activity of all new molecules, prepared in the context of this PhD thesis, was investigated by employing the *Xenopus laevis* melanophore assay. The reference compound for establishing agonist action was melatonin, whilst the antagonist activity was compared to that of luzindole. Binding studies, employing ratMT₁ and ratMT₂ receptors, were conducted for the most active melatoninergetics.

Compounds of general type **A** and **B** appear as melatonin receptor antagonists, with a noteworthy potency in some cases. Conversely, their congeners **Γ _{1(i)}** and **Γ _{1(ii)}** are partial agonists, with the exception of the butyramido-analogue **Γ _{1(iii)}**, which is an antagonist. Compound **Γ _{1(i)}** shows a two-fold selectivity for the ratMT₂ receptor compared to ratMT₁. Irrespectively of the nature of the C2-substituent, all **Δ** -molecules are antagonists. A two-fold selectivity for the ratMT₂ receptor is observed only for analogue **Δ _{1(i)}**. The movement of the Me side chain

substituent from position α (compounds **A**) to β (compounds **E**) does not alter the antagonistic activity neither to agonistic or partial agonistic. It is, however, of particular interest the fact that propanamide **E₁(ii)** is 76 times more selective for the ratMT₂ receptor. The C-2 methoxylated compounds of general type **ST** are all antagonists and so are their C1-methoxylated congeners **Z**, but much more potent. Analogue **Z(ii)** is 1.8x more active than luzindole. Last, the C-2,3-bismethoxylated compounds **H** are in general potent antagonists. Analogue **H(ii)**, however, is melatonin receptor partial agonist and 6-fold more selective for the ratMT₂ receptor.

SUBJECT AREA: Synthesis of melatonin receptor agonists and antagonists.

KEYWORDS: *N*-alkanoyl-10- α -5,6-dihydroindolo[2,1- α]isoquinolin-12-ethanamines, *N*-alkanoyl-2- α -5-methyl-7*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-4-ethanamines and *N*-alkanoyl- γ - α -6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinolin-11-ethanamines. Melatonergic action

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στον Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Ανδρέα Τσοτίνη, τον οποίο ευχαριστώ ιδιαιτέρως για την ανάθεση του ερευνητικού θέματος, την καθοριστική καθοδήγηση και συμπαράσταση του. Η υπομονή, επιμονή και στήριξή του υπήρξαν καθοριστικές καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης και συγγραφής της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τους Καθηγητές Γεώργιο Φώσκολο και Γεώργιο Φυτά, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τις εύστοχες υποδείξεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την Καθηγήτρια, Νικολαΐδα Πουλή, τον Επίκουρο Καθηγητή Ιωάννη Κωστάκη και τους λέκτορες του Πανεπιστημίου Αθηνών Γρηγόριο Ζωΐδη και Ιωάννη Παπαναστασίου που δέχθηκαν να εξετάσουν και να κρίνουν το ερευνητικό μου έργο, αλλά και για την πολύτιμη βοήθεια τους.

Ευχαριστώ τον Dr. David Sugden του King's College London για το φαρμακολογικό έλεγχο των ενώσεων ως προς την αγωνιστική και ανταγωνιστική τους δράση στον $\text{Mel}_{1\text{c}}$ υποδοχέα της μελατονίνης, καθώς και για τις μελέτες χημικής συγγένειας.

Ευχαριστώ επίσης, τα μέλη της ερευνητικής μας ομάδας και φίλους μου για την γόνιμη συνεργασία, για το φιλικό κλίμα και για το ευχάριστο εργασιακό περιβάλλον, καθώς και όλα τα μέλη του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας για τη συνεργασία και τη βοήθειά τους

Εξίσου σημαντική ήταν η συντροφιά των φίλων που γέμισαν την περίοδο αυτή με γέλιο, κέφι, διασκέδαση και ζωντάνια. Τους ευχαριστώ όλους!

Τέλος θερμές ευχαριστίες οφείλω να εκφράσω στους γονείς μου, Γιάννη και Ελένη, που με υπομονή, κουράγιο και συνεχή ενθάρυνση πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Αλλά και γιατί μου έμαθαν πως για να επιτύχω, πρέπει συνεχώς να προσπαθώ και να βελτιώνομαι.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1 Γενικά στοιχεία για την ορμόνη μελατονίνη	12
1.2. Ο ρόλος της επίφυσης στη βιοσύνθεση της μελατονίνης.....	13
1.3. Βιοσύνθεση της μελατονίνης	15
1.4. Μεταβολισμός της μελατονίνης	19
1.4.1. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ	19
1.4.2. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).....	20
1.4.3. Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα	20
1.5. Θεραπευτικές δράσεις και χρήσεις της μελατονίνης.....	21
1.5.1. Η μελατονίνη ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών	21
1.5.2. Αντικαρκινική δράση	23
1.5.3. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος	24
1.5.4. Αντιγηραντική δράση	25
1.5.5. Υπνωτική δράση	26
1.5.6. Αντιμετώπιση του jet-lag	27
1.5.7. Δράση της μελατονίνης ως αντιψυχωσικού φαρμάκου	27
1.6. Υποδοχείς της μελατονίνης	28
1.6.1. Γενικά στοιχεία για τους υποδοχείς της μελατονίνης (MT)	28
1.6.2. Ταξινόμηση των υποδοχέων	32
1.6.3. Θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης με τους υποδοχείς.....	33
1.7. Χαρτογράφηση του υποδοχέα της μελατονίνης.....	39
1.7.1 Σχέσεις δομής-δράσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης	39
1.7.2. Μόρια αγωνιστές της μελατονίνης	43
1.7.3. Μόρια ανταγωνιστές της μελατονίνης.....	45
1.7.4. Μόρια με μερικώς αγωνιστική δράση	46
1.8 Στόχοι της παρούσας διδακτορικής διατριβής	47
Ενώσεις των γενικών τύπων A και B	47

Ενώσεις των γενικών τύπων Γ, Δ και Ε	48
Ενώσεις των γενικών τύπων ΣΤ, Ζ και Η	49
2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ	51
2.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων της μελατονίνης του γενικού τύπου Α	51
2.1.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	51
2.1.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο Α	53
2.2 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων της μελατονίνης του γενικού τύπου Β	55
2.2.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	55
2.2.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο Β	56
2.3 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης του γενικού τύπου Γ	57
2.3.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	57
2.3.2 Σύνθεση των παραγώγων με γενικό τύπο Γ	59
2.4 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Δ	60
2.4.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	60
2.4.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο Δ	61
2.5 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Ε	62
2.5.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	62
2.5.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου Ε	64
2.6 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ	66
2.6.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	66
2.6.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ	68
2.7 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης με γενικό τύπο Ζ	70
2.7.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	70
2.7.2 Σύνθεση των νέων παραγώγων του γενικού τύπου Ζ	72
2.8 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Η	75
2.8.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση	75
2.8.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου Η	77
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	78
3.1 Υλικά και μέθοδοι.	78
3.2 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Α	79

3.2.1. Παρασκευή της 2-βρωμοβενζολαιθανόλης (14)	79
3.2.2. Παρασκευή του 4-μεθυλοβενζολοσουλφονικού 2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλεστέρα (15)	80
3.2.3. Παρασκευή της 5-φθορο-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (16)	80
3.2.4. Παρασκευή της 1-[2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-φθορο-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (17)	81
3.2.5. Παρασκευή της 5,6-διυδρο-10-φθοροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολινο-12-καρβοξαλδεΐδης (18)	82
3.2.6. Παρασκευή της 10-φθορο-12-[(<i>E</i>)-2-νιτρο-1-αιθενυλο]-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολίνης (19)	83
3.2.7. Παρασκευή της 10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνης (20)	84
3.2.8. Γενική μέθοδος παρασκευής των ενώσεων A(i-iii)	84
3.2.9. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (A(i))	85
3.2.10. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (A(ii))	86
3.2.11. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (A(iii))	87
3.2.12. Παρασκευή της <i>N</i> -μεθανοσουλφονυλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (A(iv))	89
3.3 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου B	91
3.3.1. Παρασκευή της 10-φθορο-12-(2-νιτροπροπ-1-ενυλο)-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολίνης (21)	91
3.3.2. Παρασκευή της 10-φθορο- <i>a</i> -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνης (22)	92
3.3.3. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων B(i-iii)	92
3.3.4. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-10-φθορο- <i>a</i> -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (B(i))	93
3.3.5. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-10-φθορο- <i>a</i> -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (B(ii))	94
3.3.6. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-10-φθορο- <i>a</i> -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (B(iii))	95
3.3.7. Παρασκευή της <i>N</i> -μεθανοσουλφονυλο-10-φθορο- <i>a</i> -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1- <i>a</i>]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (B(iv))	97
3.4 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ₁	99
3.4.1. Παρασκευή της 5-μεθοξυ-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (57)	99

3.4.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (58)	100
3.4.3. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-καρβοξαλδεΐδης (59)	101
3.4.4. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (60)	102
3.4.5. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (61)	103
3.4.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων $\Gamma_1(\text{i-iii})$	103
3.4.7. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_1(\text{i})$)	104
3.4.8. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_1(\text{ii})$)	105
3.4.9. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_1(\text{iii})$)	107
3.5 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ_2	108
3.5.1. Παρασκευή της 5-φθορο-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (62)	108
3.5.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-φθορο-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (63)	109
3.5.3. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-καρβοξαλδεΐδης (64)	110
3.5.4. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (65)	111
3.5.5. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (66)	112
3.5.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων $\Gamma_2(\text{i-iii})$	112
3.5.7. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{i})$)	113
3.5.8. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{ii})$)	114
3.5.9. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{iii})$)	116
3.5.10. Παρασκευή της <i>N</i> -μεθανοσουλφονυλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{iv})$)	117
3.6 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ_3	119
3.6.1. Παρασκευή της 5-χλωρο-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (67)	119
3.6.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-χλωρο-2-μεθυλ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (68)	120

3.6.3. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-καρβοξαλδεΐδης (69).....	121
3.6.4. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (70)	122
3.6.5. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (71).....	123
3.6.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων $\Gamma_3(i-iii)$	123
3.6.7. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(i)$)	124
3.6.8. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(ii)$)	125
3.6.9. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(iii)$)	127
3.6.10. Παρασκευή της <i>N</i> -μεθανοσουλφονυλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(iv)$)	128
3.7 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Δ_1	130
3.7.1. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (72)	130
3.7.2. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (73).....	131
3.7.3. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων $\Delta_1(i-iii)$	131
3.7.4. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Delta_1(i)$)	132
3.7.5. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Delta_1(ii)$)	133
3.7.6. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1 <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Delta_1(iii)$).....	135
3.8 Παρασκευή της ένωσης $\Delta_2(i)$	137
3.8.1. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (74)	137
3.8.2. Παρασκευή της 2-φθορο-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (75).....	138
3.8.3. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-φθορο-5,α-διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Delta_2(i)$)	138
3.9 Παρασκευή της ένωσης $\Delta_3(i)$	140
3.9.1. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδίνης (76)	140

3.9.2. Παρασκευή της 2-χλωρο-5, <i>a</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (77).....	141
3.9.3 Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-χλωρο-5, <i>a</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Δ₃(i))	141
3.10 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου E₁	143
3.10.1. Παρασκευή του 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (78).....	143
3.10.2. Παρασκευή του 2-μεθοξυ-5, <i>a</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (79).....	144
3.10.3. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (80).....	145
3.10.4. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων E₁(i-iii)	145
3.10.5. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-μεθοξυ-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (E₁(i)).....	146
3.10.6. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-μεθοξυ-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (E₁(ii)).....	147
3.10.7. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (E₁(iii)).....	149
3.11 Παρασκευή της ένωσης E₂(i)	151
3.11.1. Παρασκευή του 2-φθορο-5-μεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (78).....	151
3.11.2. Παρασκευή του 2-φθορο-5, <i>a</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (82).....	152
3.11.3. Παρασκευή της 2-φθορο-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (83).....	153
3.11.4. Παρασκευής της <i>N</i> -ακετυλο-2-φθορο-5, <i>b</i> -διμεθυλο-7 <i>H</i> -πυρρολο[3,2,1- <i>d,e</i>]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (E₂(i)).....	153
3.12 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου ΣΤ	155
3.12.1. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξαλδεϋδης (37)	155
3.12.2. Παρασκευή του (<i>E</i>)-3-(1-(2-ιωδοβενζυλο-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο)-2-προπενονιτριλίου (38)	156
3.12.3. Παρασκευή του 2-μεθοξυϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11(6 <i>H</i>)υλιδενακετονιτριλίου (39)	157
3.12.4. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων ΣΤ(i-iii)	158
3.12.5. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(i)	159

3.12.6. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(ii)	160
3.12.7. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(iii)	162
3.13 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Z	164
3.13.1. Παρασκευή του αζιδοξικού μεθυλεστέρα (41)	164
3.13.2. Παρασκευή του α-αζιδο-2-μεθοξυβενζολοπροπενοϊκού μεθυλεστέρα (42) ...	165
3.13.3. Παρασκευή του 4-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (43)	165
3.13.4. Παρασκευή της 4-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-μεθανόλης (44)	166
3.13.5. Παρασκευή της 4-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξαλδεϋδης (45)	167
3.13.6. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-4-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξαλδεϋδης (46)	167
3.13.7. Παρασκευή του (<i>E</i>)-3-[1-(2-ιωδοβενζυλο-4-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-προπενονιτριλίου) (47)	168
3.13.8. Παρασκευή του 1-μεθοξυϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11(6 <i>H</i>)-υλιδενακετονιτριλίου (48)	169
3.13.9. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Z(i-iii)	170
3.13.10. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-1-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης Z(i)	170
3.13.11. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-1-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης Z(ii)	172
3.13.12. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-1-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης Z (iii)	173
3.14 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου H	175
3.14.1. Παρασκευή του α-αζιδο-3,4-διμεθοξυβενζολοπροπενοϊκού μεθυλεστέρα (50)	175
3.14.2. Παρασκευή του 5,6-διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (51)	176
3.14.3. Παρασκευή της 5,6-διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-μεθανόλης (52)	176
3.14.4. Παρασκευή της 5,6-διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξαλδεϋδης (53)	177
3.14.5. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-5,6-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξαλδεϋδης (54)	177
3.14.6. Παρασκευή του (<i>E</i>)-3-[1-(2-ιωδοβενζυλο-5,6-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-προπενονιτριλίου) (55)	178
3.14.7. Παρασκευή του (<i>E</i>)-2-2,3-διμεθοξυϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11(6 <i>H</i>)-υλιδενακετονιτριλίου (56)	179
3.14.8. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων H (i-iii)	179

3.14.9. Παρασκευή της <i>N</i> -ακετυλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης H(i)	180
3.14.10. Παρασκευή της <i>N</i> -προπανοϋλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης H(ii)	181
3.14.11. Παρασκευή της <i>N</i> -βουτανοϋλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2- <i>b</i>]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης H(iii)	183
4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	185
4.1 Φαρμακολογικά πρωτόκολλα	185
4.1.1 Συσσωμάτωση μελανοχρωστικής ουσίας σε μελανοφόρα κύτταρα του <i>Xenopus laevis</i>	185
4.1.2 Προσδιορισμός της χημικής συγγένειας k_i (binding affinity) των νέων ενώσεων με τους ratMT ₁ και ratMT ₂ υποδοχείς	186
4.2 Αγωνιστική και Ανταγωνιστική Δράση στον Υποδοχέα Mel _{1c}	187
4.3 Χημική συγγένεια επιλεγμένων αναλόγων με τους υποδοχείς ratMT ₁ και ratMT ₂	188
4.3.1 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων των γενικών τύπων A και B	189
4.3.2 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Γ	191
4.3.3 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Δ	193
4.3.4 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου E	194
4.3.5 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ	195
4.3.6 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Z	196
4.3.7 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου H	197
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	198

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΣΧΗΜΑ 1 : Χημική δομή της ορμόνης μελατονίνης	12
ΣΧΗΜΑ 2 : Η επίφυση	13
ΣΧΗΜΑ 3 : Νευρωνικοί οδοί του ΚΝΣ	14
ΣΧΗΜΑ 4: Σχηματική απεικόνιση συσχέτισης της μελατονίνης με τους κίρκαδιανούς ρυθμούς	15
ΣΧΗΜΑ 5 : Βιοσύνθεση της μελατονίνης	16
ΣΧΗΜΑ 6.....	18
ΣΧΗΜΑ 7 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ	19
ΣΧΗΜΑ 8 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).....	20
ΣΧΗΜΑ 9 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού	21
ΣΧΗΜΑ 10 : Η δράση της μελατονίνης στο ανοσοποιητικό σύστημα	25
ΣΧΗΜΑ 11: Τρισδιάστατη απεικόνιση G-πρωτεΐνης.....	30
ΣΧΗΜΑ 12 : Τυπικό παράδειγμα μίας G-πρωτεΐνης	31
ΣΧΗΜΑ 13: Ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών και μεταγωγή σήματος	31
ΣΧΗΜΑ 14 : Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden ⁷⁵	34
ΣΧΗΜΑ 15 : Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Grof και Jansen	35
ΣΧΗΜΑ 16 : Μοντέλο Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Navajas, S: Ser, P: Phe ₉ , V: Val, A: Ala, H:His	36
ΣΧΗΜΑ 17: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov ⁷⁸	37
ΣΧΗΜΑ 18: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Chugunov ⁷⁹	39
ΣΧΗΜΑ 19: Ανταγωνιστές της μελατονίνης	45
ΣΧΗΜΑ 20 : Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου A	52
ΣΧΗΜΑ 21: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου A	53
ΣΧΗΜΑ 22: Μηχανισμός Αντίδρασης Heck.....	54
ΣΧΗΜΑ 23: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου B	56
ΣΧΗΜΑ 24: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου B	56
ΣΧΗΜΑ 25: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Γ	58
ΣΧΗΜΑ 26: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Γ	59
ΣΧΗΜΑ 27: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Δ	61
ΣΧΗΜΑ 28: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Δ	61
ΣΧΗΜΑ 29: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Ε	63
ΣΧΗΜΑ 30: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Ε	64
ΣΧΗΜΑ 31: Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοζυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC)	65
ΣΧΗΜΑ 32: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου ΣΤ ...	67
ΣΧΗΜΑ 33: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου ΣΤ	68
ΣΧΗΜΑ 34: Μηχανισμός της αντίδρασης Wittig ¹³	69
ΣΧΗΜΑ 35: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Ζ	71
ΣΧΗΜΑ 36: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Ζ	72
ΣΧΗΜΑ 37: Παρασκευή αζιδοξικού μεθυλεστέρα (41)	73

ΣΧΗΜΑ 38: Μηχανισμός μετατροπής του αζιδομεθυλεστέρα 42 προς το ινδολο-παράγωγο 43	73
ΣΧΗΜΑ 39: Εναλλακτικός μηχανισμός μετατροπής του αζιδο-παραγώγου 42 προς τον 2-ινδολομεθυλεστέρα 43	74
ΣΧΗΜΑ 40: Ρетроσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου H	76
ΣΧΗΜΑ 41: Συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου H	77
ΣΧΗΜΑ 42: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης A(i)	86
ΣΧΗΜΑ 43: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης A(ii)	87
ΣΧΗΜΑ 44: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης A(iii)	88
ΣΧΗΜΑ 45: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης A(iv)	90
ΣΧΗΜΑ 46: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης B(i)	94
ΣΧΗΜΑ 47: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης B(ii)	95
ΣΧΗΜΑ 48: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης B(iii)	97
ΣΧΗΜΑ 49: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης B(iv)	98
ΣΧΗΜΑ 50: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₁(i)	105
ΣΧΗΜΑ 51: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₁(ii)	106
ΣΧΗΜΑ 52: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₁(iii)	108
ΣΧΗΜΑ 53: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₂(i)	114
ΣΧΗΜΑ 54: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₂(ii)	115
ΣΧΗΜΑ 55: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₂(iii)	117
ΣΧΗΜΑ 56: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₂(iv)	118
ΣΧΗΜΑ 57: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₃(i)	125
ΣΧΗΜΑ 58: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₃(ii)	126
ΣΧΗΜΑ 59: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₃(iii)	128
ΣΧΗΜΑ 60: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Γ₃(iv)	129
ΣΧΗΜΑ 61: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Δ₁(i)	133
ΣΧΗΜΑ 62: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Δ₁(ii)	134
ΣΧΗΜΑ 63: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Δ₁(iii)	136
ΣΧΗΜΑ 64: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Δ₂(i)	139
ΣΧΗΜΑ 65: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Δ₃(i)	142
ΣΧΗΜΑ 66: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης E₁(i)	147
ΣΧΗΜΑ 67: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης E₁(ii)	149
ΣΧΗΜΑ 68: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης E₁(iii)	150
ΣΧΗΜΑ 69: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης E₂(i)	154
ΣΧΗΜΑ 70: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(i)	160
ΣΧΗΜΑ 71: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(ii)	161
ΣΧΗΜΑ 72: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(iii)	163
ΣΧΗΜΑ 73: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Z(i)	171
ΣΧΗΜΑ 74: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Z(ii)	173
ΣΧΗΜΑ 75: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης Z(iii)	174
ΣΧΗΜΑ 76: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης H(i)	181
ΣΧΗΜΑ 77: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης H(ii)	182
ΣΧΗΜΑ 78: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης H(iii)	184
ΣΧΗΜΑ 79: Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων	187

ΣΧΗΜΑ 80: Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων <i>Xenopus laevis</i>	188
---	-----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

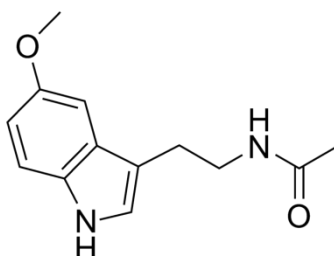
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Βιολογική δράση των αναλόγων A(i-iv) και B(i-iv) στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	189
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : Βιολογική δράση των αναλόγων Γ₁(i-iii) , Γ₂(i-iv) και Γ₃(i-iv) στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	191
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Βιολογική δράση των αναλόγων Δ₁(i-iii) , Δ₂(i) και Δ₃(i) , στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> .(nM)	193
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Βιολογική δράση των αναλόγων Ε₁(i-iii) και Ε₂(i) , στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	194
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 : Βιολογική δράση των αναλόγων ΣΤ(i-iii) στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	195
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 : Βιολογική δράση των αναλόγων Ζ(i-iii) στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	196
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 :Βιολογική δράση των αναλόγων Η(i-iii) στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i> (nM)	197

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικά στοιχεία για την ορμόνη μελατονίνη

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα πεδία έρευνας, όσον αφορά στα βιολογικά φαινόμενα, είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι οργανισμοί συγχρονίζουν τις μεταβολικές τους λειτουργίες στο χρόνο. Οι λειτουργίες αυτές είναι περιοδικές και η περιοδικότητά τους καθορίζεται από το κίρκαδιανό σύστημα (από τις λατινικές λέξεις *circa*=κύκλος και *dies*=ημέρα). Οι κίρκαδιανοί ρυθμοί αφορούν περιόδους 24 ωρών και εξαρτώνται από περιβαλλοντικές αλλαγές, όπως η θερμοκρασία, η φωτοπερίοδος ή άλλους παράγοντες, που μεταβάλλονται ανάλογα με την εποχή. Ο αποσυγχρονισμός του κίρκαδιανού συστήματος εκδηλώνεται ως αδυναμία του οργανισμού να συντονιστεί με το περιβάλλον του, γεγονός, το οποίο είναι δυνατόν να επιφέρει πολλά και ποικίλα προβλήματα, όπως αϋπνίες, ψυχολογικές διαταραχές, ανωμαλίες στο αναπαραγωγικό σύστημα και στην έκκριση των ορμονών.^{1,2}

Τα τρία βασικά όργανα του κίρκαδιανού συστήματος είναι ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, ο υπερχιασματικός πυρήνας και η επίφυση ή κωνάριο. Η ύπαρξη του κίρκαδιανού ρυθμού οφείλεται στη λειτουργία του υπερχιασματικού πυρήνα, ενώ ο αμφιβληστροειδής χιτώνας και η επίφυση εξασφαλίζουν τη διατήρησή του. Αναλυτικότερα, η διατήρησή του επιτυγχάνεται μέσω μίας ορμόνης, της μελατονίνης, η οποία βιοσυντίθεται στην επίφυση και εκκρίνεται κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας μετά από ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων της επίφυσης.³



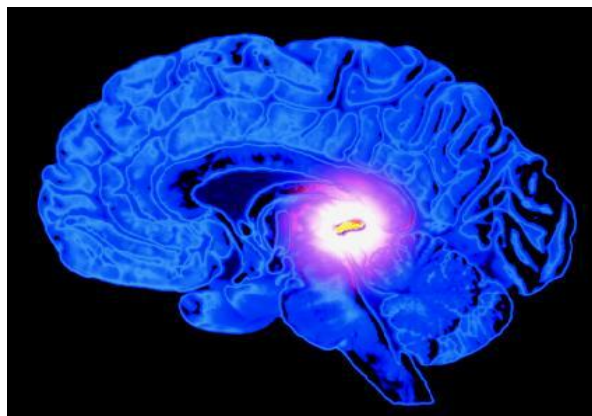
ΣΧΗΜΑ 1 : Χημική δομή της ορμόνης μελατονίνης

Η έρευνα στο πεδίο της μελατονίνης ξεκίνησε το 1917 από τους ερευνητές McCoid και Allen⁴ με την ανακάλυψη ότι εκχυλίσματα επίφυσης θηλυκού βοοειδούς προκαλούσαν λεύκανση μελανών κηλίδων στο δέρμα διαφόρων αμφιβίων. Αρκετά

χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το 1958, ο Lerner και οι συνεργάτες του⁵ απομόνωσαν ένα δραστικό συστατικό – μία ορμόνη – από εκχυλίσματα επίφυσης βοοειδών. Η ορμόνη αυτή, όπως και τα προϊόντα εκχύλισης των McCold και Allen, προκαλούσαν λεύκανση του δέρματος του βατράχου *Rana pipiens*, στο δέρμα του οποίου είχε προηγουμένως προκληθεί τεχνητώς μελάνωση με τη χορήγηση της ορμόνης α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone). Η δομή της απομονωθείσας ουσίας από τα εκχυλίσματα της επίφυσης, ταυτοποιήθηκε το 1959 από τον Lerner⁶, ως η ένωση *N*-ακετυλο-5-μεθοξυθρυπταμίνη (**1**), η οποία λόγω των ιδιοτήτων της ονομάστηκε μελατονίνη. (Σχήμα 1)

1.2. Ο ρόλος της επίφυσης στη βιοσύνθεση της μελατονίνης

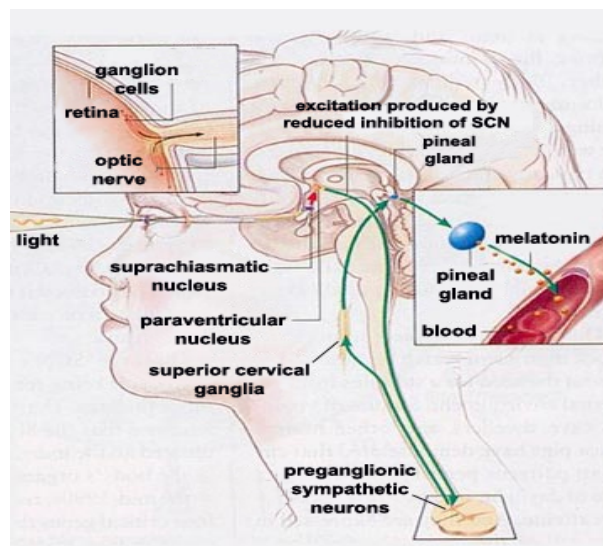
Η επίφυση είναι ένας μικροσκοπικός αδένας (στον άνθρωπο το βάρος του είναι περίπου 110 mg), ο οποίος εντοπίζεται εντός προεκβολών του συνδετικού ιστού της ραχιαίας επιφάνειας του υποθαλάμου (Σχήμα 2). Πιο συγκεκριμένα, βρίσκεται στο οπίσθιο τοίχωμα της 3^{ης} κοιλίας πάνω από το τετράδυμο και νευρώνεται από μεταγαγγλιακές ίνες του άνω αυχενικού γαγγλίου.³



ΣΧΗΜΑ 2 : Η επίφυση

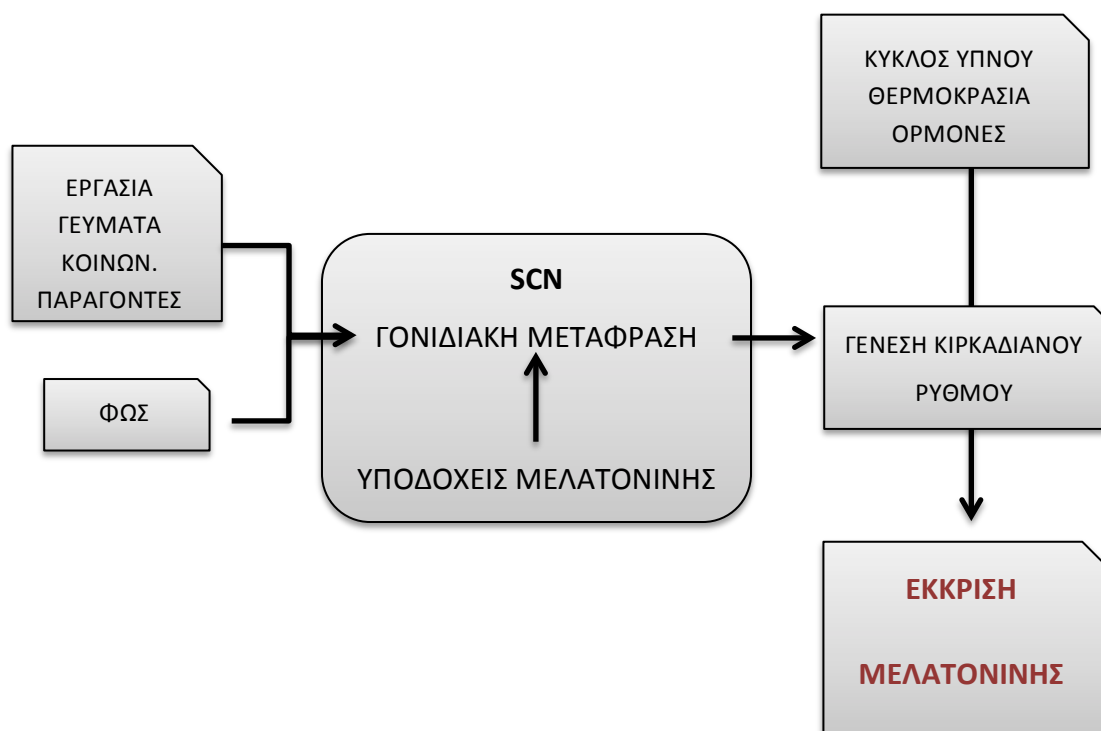
Η επίφυση είναι ένα όργανο, το οποίο διαθέτει όλα τα απαραίτητα ένζυμα για τη βιοσύνθεση της μελατονίνης. Η βιοσύνθεση αυτή επηρεάζεται άμεσα από τα φωτεινά ερεθίσματα, τα οποία δέχεται ο οφθαλμός. Συγκεκριμένα, η ποσότητα της μελατονίνης, που συντίθεται, αυξάνει κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ ελαττώνεται σημαντικά την ημέρα. Η ένταση του φωτός στο περιβάλλον ελέγχει τη σύνθεση της μελατονίνης μέσω ενός συμπαθητικού νευρωνικού μηχανισμού.⁷

Απαραίτητη προϋπόθεση για αποτελεσματική μεταγαγγλιακή συμπαθητική διέγερση στα επιφυσιοκύτταρα, ώστε να επιτυγχάνεται η βιοσύνθεση της μελατονίνης, είναι ο αμφιβληστροειδής να μην δέχεται φωτεινά ερεθίσματα. Αναλυτικά, το φως που εισέρχεται στους υποδοχείς του αμφιβληστροειδούς χιτώνα αποτελεί το ερέθισμα για την έναρξη και τη μετάδοση νευρικών ώσεων, οι οποίες μεταφέρονται στον υπερχιασματικό πυρήνα (suprachiasmatic nucleus, SCN) μέσω της αμφιβληστροειδοϋποθαλαμικής οδού. Στη συνέχεια, η πληροφορία μεταφέρεται στον παρακοιλιακό πυρήνα (paraventricular nucleus, PVN) και από εκεί, μέσω της έσω δεσμίδας του πρόσθιου εγκεφάλου, στην άνω θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού. Στη συνέχεια, μέσω του προγαγγλιακού συμπαθητικού νευρώνα το σήμα φτάνει στο άνω αυχενικό γάγγλιο και στη συνέχεια καταλήγει στην επίφυση μέσω μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων, οπότε και αναστέλλεται η παραγωγή της μελατονίνης.⁸ (Σχήμα 3)



ΣΧΗΜΑ 3 : Νευρωνικοί οδοί του ΚΝΣ

Έτσι, η βιοσύνθεση της μελατονίνης στην επίφυση επηρεάζεται άμεσα από τον ημερήσιο κύκλο φωτός-σκότους (Σχήμα 4). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι παράγοντες, όπως τα μαγνητικά πεδία⁹, οι υπέρηχοι¹⁰ και η θερμοκρασία¹¹, είναι δυνατόν να επηρεάσουν το ρυθμό σύνθεσης της ορμόνης. Εκτός από την επίφυση, η μελατονίνη βιοσυντίθεται σε πολύ μικρό ποσοστό στον αμφιβληστροειδή χιτώνα⁸, το γαστρεντερικό σωλήνα^{12,13} και στον υποθάλαμο.



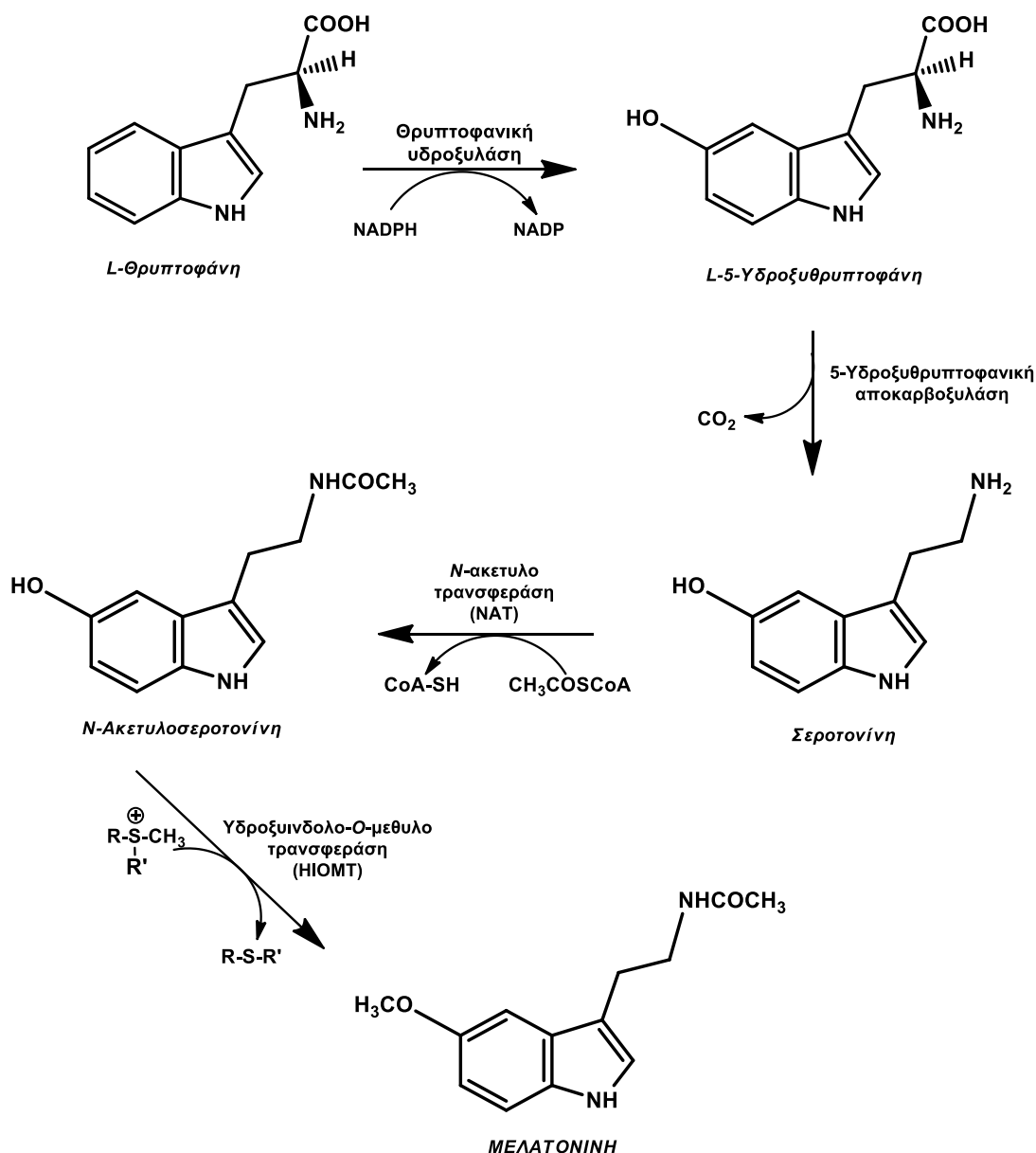
ΣΧΗΜΑ 4: Σχηματική απεικόνιση συσχέτισης της μελατονίνης με τους κιρκαδιανούς ρυθμούς

1.3. Βιοσύνθεση της μελατονίνης

Η μελατονίνη, όπως αναφέρθηκε, βιοσυντίθεται κυρίως στην επίφυση και στη συνέχεια εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η βιοσύνθεση της ορμόνης λαμβάνει χώρα και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, όπου ασκεί τοπική δράση. Τόσο η επίφυση όσο και ο αμφιβληστροειδής χρησιμοποιούν την ίδια βιοσυνθετική οδό για τη μετατροπή της σεροτονίνης σε μελατονίνη.^{14,15} Η μετατροπή αυτή περιλαμβάνει δύο στάδια, στα οποία συμμετέχουν τα ένζυμα *N*-ακετυλοτρανσφεράση και υδροξυινδολο-*O*-μεθυλοτρανσφεράση.

Πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση της μελατονίνης αποτελεί η σεροτονίνη, η οποία με τη σειρά της παράγεται από την *L*-θρυπτοφάνη.^{16,17} Η θρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, το οποίο προσλαμβάνεται στον οργανισμό μέσω των τροφών. Απαντάται σε τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα το κρέας, το ψάρι, το γάλα και το τυρί. Η *L*-θρυπτοφάνη, μέσω της θρυπτοφανικής υδροξυλάσης και παρουσία NADPH και της τετραϋδροβιοπτερίνης,

μετατρέπεται προς την *L*-5-υδροξυθρυπτοφάνη, η οποία στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται προς σεροτονίνη, μέσω μίας αποκαρβοξυλάσης παρουσία του συνενζύμου, φωσφορική πυριδοξάλη. (Σχήμα 5)



ΣΧΗΜΑ 5 : Βιοσύνθεση της μελατονίνης

Η σεροτονίνη στη συνέχεια ακετυλιώνεται από το ακετυλοσυνένζυμο-Α, παρουσία του ενζύμου *N*-ακετυλοτρανσφεράση (NAT), προς την *N*-ακετυλοσεροτονίνη (NAS). Το ένζυμο NAT βρίσκεται κυρίως στην επίφυση και σε πολύ μικρή αναλογία στον αμφιβλιστροειδή χιτώνα, ενώ παρουσιάζει πολλές διαφορές από τις *N*-ακετυλοτρανσφεράσες του ήπατος και του αίματος. Τελικά, η *N*-ακετυλοσεροτονίνη μεθυλιώνεται μέσω του ενζύμου υδροξυϊνδολο-Ο-

μεθυλοτρανσφεράση (HIOMT) προς τη μελατονίνη. Το μεθύλιο στη 5-θέση της μελατονίνης προέρχεται από την *S*-αδενοσινομεθειονίνη.

Στη διαδικασία αυτή, το καθοριστικό στάδιο για τη σύνθεση της μελατονίνης, αποτελεί η μετατροπή της σεροτονίνης προς *N*-ακετυλοσεροτονίνη παρουσία της *N*-ακετυλοτρανσφεράσης.

Κατά τη διάρκεια της νύχτας η ποσότητα της *N*-ακετυλοτρανσφεράσης στον οργανισμό είναι κατά 10-100 φορές μεγαλύτερη από ό,τι την ημέρα. Επίσης, η ποσότητα του ενζύμου υδροξυϊνδολο-*O*-μεθυλοτρανσφεράση παρουσιάζεται αυξημένη τη νύχτα.¹⁸ Η συγκέντρωση της σεροτονίνης στην επίφυση είναι πολύ υψηλή συγκριτικά με τη συγκέντρωσή της σε άλλους ιστούς του οργανισμού και αυξομειώνεται κατά τη διάρκεια του ημερονυχτίου.¹⁹ Τα μέγιστα ποσά απαντώνται κατά τη διάρκεια της ημέρας και συγκεκριμένα το μεσημέρι, ενώ τη νύχτα παρατηρείται μία σημαντική μείωση.

Η έκκριση της ορμόνης προάγεται από την επίδραση της νοραδρεναλίνης (NA), η οποία εκκρίνεται από τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του άνω αυχενικού γαγγλίου. Η νοραδρεναλίνη διεγείρει τη λειτουργία του ενζύμου *N*-ακετυλοτρανσφεράση, όπως επίσης και της υδροξυϊνδολο-*O*-μεθυλοτρανσφεράσης. Πιο αναλυτικά, η NA αλληλεπιδρά με τους β -αδρενεργικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων της επίφυσης, οι οποίοι με τη σειρά τους και με τη συμμετοχή μιας ρυθμιστικής G-πρωτεΐνης (G_s), διεγείρουν τη λειτουργία της αδενυλικής κυκλάσης και αυξάνουν τη συγκέντρωση της κυκλικής 3', 5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Το cAMP ενεργοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση του κυττάρου, η οποία φωσφορυλιώνει την NAT, ενεργοποιώντας την, και επίσης διεγείρει τη μεταγραφή του mRNA προκαλώντας έτσι την παραγωγή νέων μορίων NAT.¹⁷

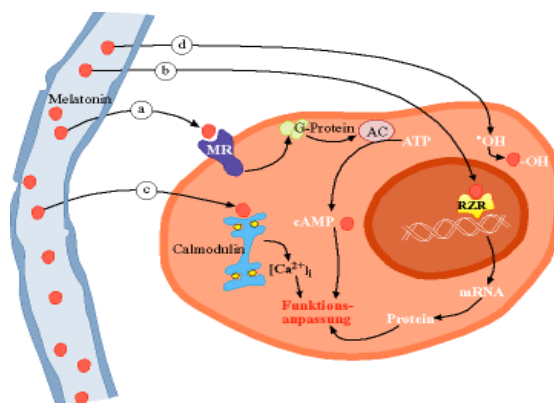
Νεώτερες μελέτες έδειξαν πως η νοραδρεναλίνη συνδέεται και με τους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς των επιφυσιακών κυττάρων. Η σύνδεση αυτή προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca^{2+} και υδρόλυση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (IP). Ακολουθεί ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), η οποία προκαλεί ταχύτατη φωσφορυλίωση με ταυτόχρονη διέγερση των συστατικών του συστήματος παραγωγής του cAMP από τους β -αδρενεργικούς υποδοχείς. Άρα, κατά τη σύνδεση της NA με τους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς δεν

εμφανίζεται άμεσο αποτέλεσμα, ενισχύεται, όμως, η δράση των β -αδρενεργικών υποδοχέων.¹⁷

Έχουν προταθεί τρεις μηχανισμοί που ελέγχουν τη δράση της NAT. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (CPK) έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση και επομένως την ενεργοποίηση των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων. Επίσης, η αύξηση της παραγωγής του cAMP προκαλεί αντίστοιχη ενεργοποίηση της ανάλογης φωσφοδιεστεράσης, του ενζύμου δηλαδή που απαιτείται για τη διάσπαση του cAMP (negative feedback mechanism). Επιπλέον, η διαρκής σύνδεση της νοραδρεναλίνης με τους β -αδρενεργικούς υποδοχείς οδηγεί στην απευαισθητοποίησή τους.¹⁷

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) ενεργοποιεί και αυτό την NAT. Παρ' όλο που η διαδικασία ενεργοποίησης των υποδοχέων του VIP προϋποθέτει επίσης αύξηση της συγκέντρωσης του cAMP και συμμετοχή της G-πρωτεΐνης, οι νευρικές ίνες που απελευθερώνουν το VIP προέρχονται από το πτερυγοϋπερώιο γάγγλιο (τμήμα του παρασυμπαθητικού συστήματος) και όχι από το άνω αυχενικό γάγγλιο. Είναι, επομένως, πιθανόν να υπάρχουν δύο διαφορετικά νευρωνικά κυκλώματα που ελέγχουν τη σύνθεση της μελατονίνης, τα οποία αλληλεπιδρούν μέσω ενός δεύτερου αγγελιαφόρου.

Η δράση της υδροξυϊνδολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (HIOMT) επηρεάζεται και αυτή από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω της NA και του cAMP, ως δεύτερου αγγελιαφόρου, όπως ακριβώς προαναφέρθηκε, ωστόσο οι αλλαγές στη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου είναι πιο βραδείες και γίνονται αισθητές μετά από ημέρες ή και εβδομάδες.¹⁷ (Σχήμα 6)



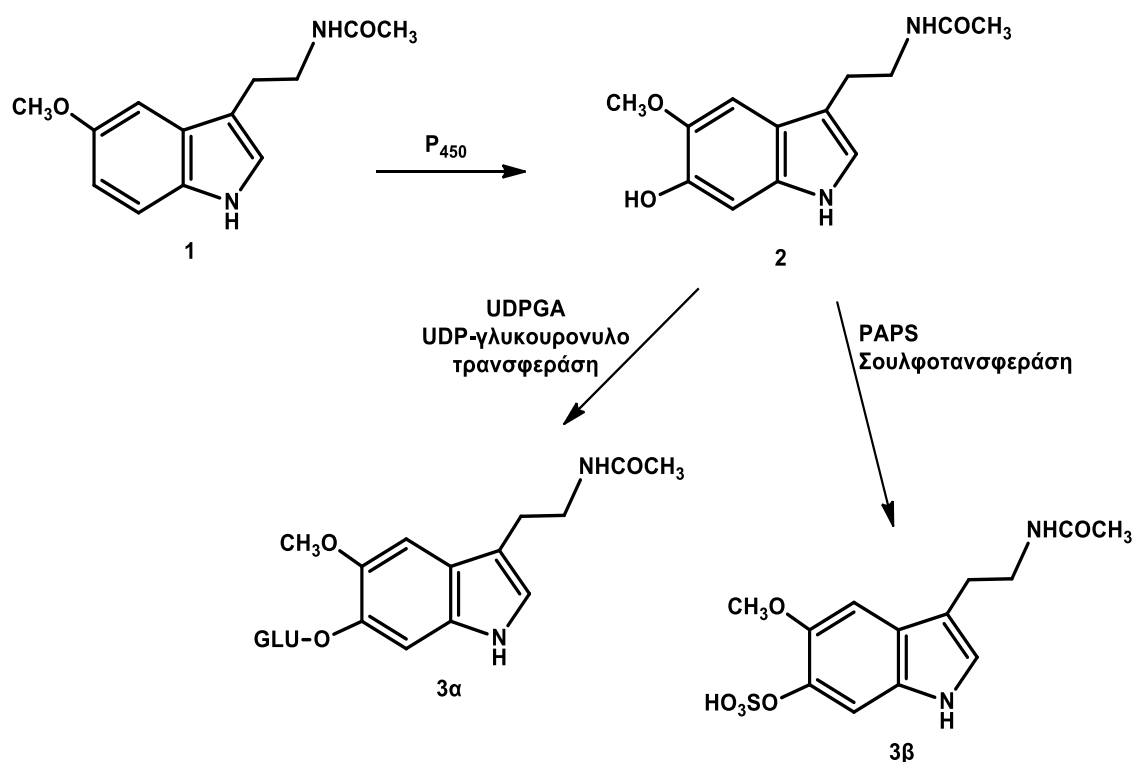
ΣΧΗΜΑ 6

1.4. Μεταβολισμός της μελατονίνης

Η μελατονίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), καθώς επίσης και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού.

1.4.1. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ

Στο ήπαρ η μελατονίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P-450, οπότε και υδροξυλιώνεται στη θέση 6 του ινδολικού πυρήνα. Στη συνέχεια, το υδροξυλιωμένο παράγωγο **2** είτε συζεύγνυται με γλυκουρονικό οξύ, οπότε προκύπτει το παράγωγο **3α**, είτε μετατρέπεται προς τον όξινο θειικό εστέρα **3β**, ο οποίος αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη που αποβάλλεται από τον οργανισμό διαμέσου της νεφρικής οδού.^{20,21} (Σχήμα 7)



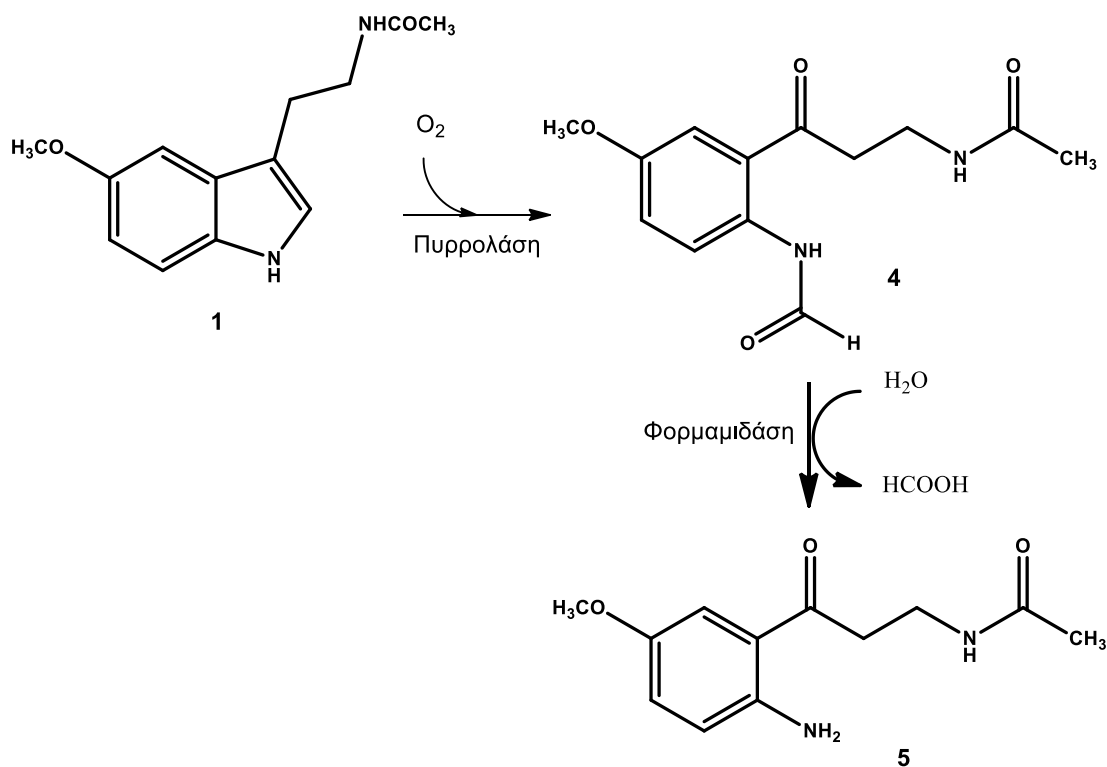
UDPGA : Ουριδινό-5'-διφωσφορικός εστέρας του
α-D-γλυκουρονικού οξέος

PAPS : 3'-φωσφοροαδενοσινό-5'-φωσφοθειϊκό οξύ

ΣΧΗΜΑ 7 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ

1.4.2. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

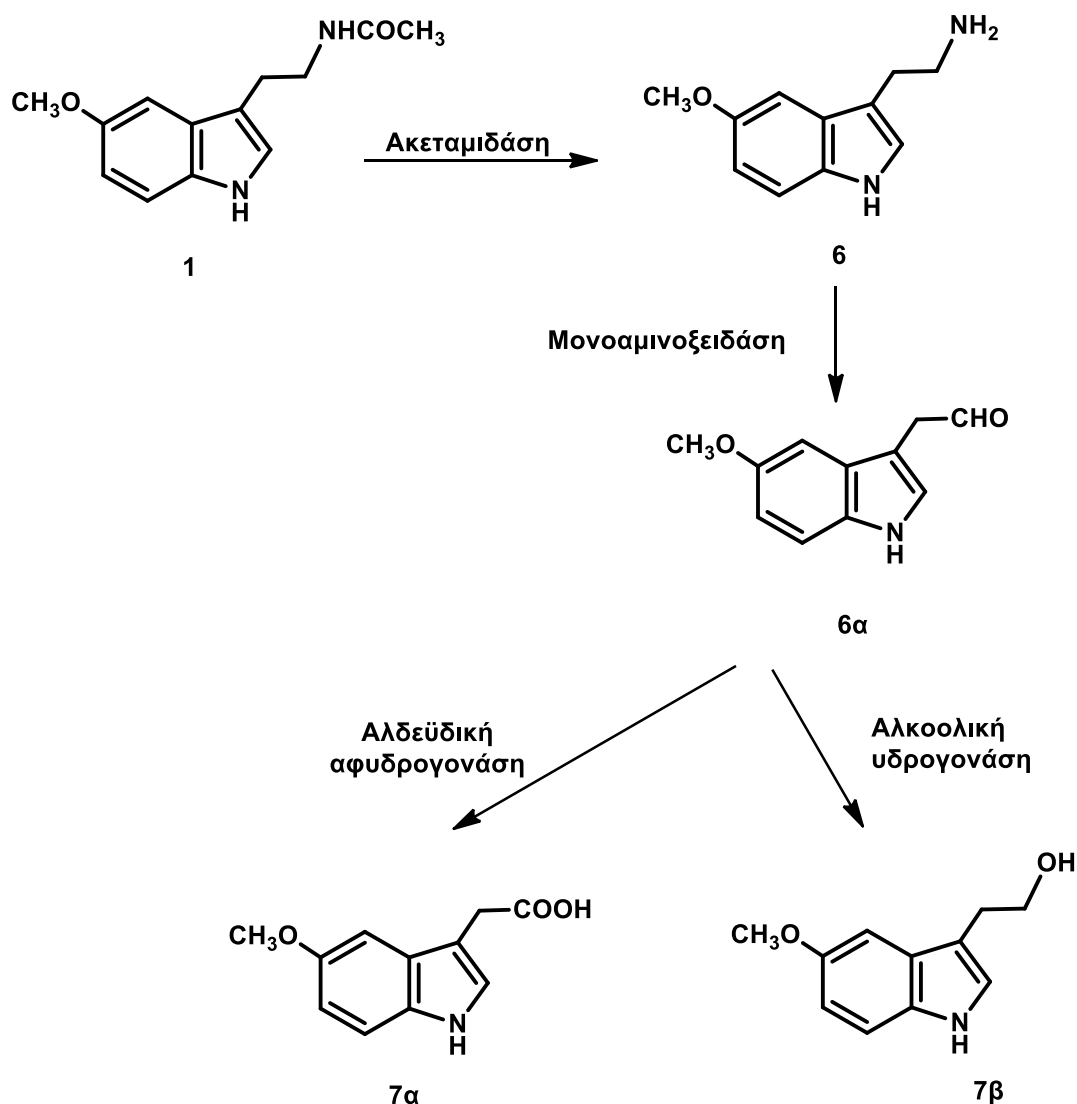
Ο μεταβολισμός της ορμόνης στο ΚΝΣ περιλαμβάνει δύο στάδια. Αρχικά, το πυρρολικό τμήμα του μορίου αποικοδομείται μεταξύ C2-C3, παρουσία της 2,3-διοξυγενάσης, οπότε σχηματίζεται η κυνουρεναμίνη **4**, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται προς το αμινοπαράγωγο **5** παρουσία μιας φορμαμιδάσης²² (Σχήμα 8).



ΣΧΗΜΑ 8 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

1.4.3. Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, η μελατονίνη, με την επίδραση μίας ακεταμιδάσης, απακετυλιώνεται προς την 5-μεθοξυθρυπταμίνη **6**, η οποία στη συνέχεια υφίσταται απαμίνωση, παρουσία μιας μονοαμινοξειδάσης, οπότε προκύπτει η (5-μεθοξυϊνδολ-3-υλ)ακεταλδεΰδη (**6α**). Ακολουθώντας, η αλδεΰδη **6α** είτε οξειδώνεται προς το (5-μεθοξυϊνδολ-3-υλ)οξικό οξύ (**7α**), παρουσία αλδεϋδικής αφυδρογονάσης, είτε ανάγεται προς την 5-μεθοξυθρυπτοφόλη **7β** με την επίδραση μιας αλκοολικής υδρογονάσης^{23,24} (Σχήμα 9).



ΣΧΗΜΑ 9 : Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού

1.5. Θεραπευτικές δράσεις και χρήσεις της μελατονίνης

1.5.1. Η μελατονίνη ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών

Μελέτες, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί επί της αντιοξειδωτικής δράσης της μελατονίνης, απέδειξαν το σημαντικό της ρόλο στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών.^{25,26} Οι ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται στο τελικό στάδιο της καύσης των σακχάρων, καθώς και άλλων μορίων υψηλής ενέργειας που βρίσκονται στα ανθρώπινα κύτταρα. Περιέχουν μονήρη ηλεκτρόνια και αποτελούν αναπόφευκτα προϊόντα του αναερόβιου μεταβολισμού. Ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα του υπεροξειδικού ανιόντος ($O_2^{\cdot-}$), η ρίζα υδροξυλίου ($HO^{\cdot}$), η ρίζα του

μονοξειδίου του αζώτου (NO[•]) και άλλες οξυγονούχες και μη ρίζες μπορούν να αντιδράσουν με βιολογικά μόρια, όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, γενετικό υλικό και να προκαλέσουν καταστροφές στους ιστούς. Από τα αποτελέσματα μεγάλου αριθμού πειραμάτων έχει αποδειχθεί ότι η μελατονίνη είναι ένας πολύ αποτελεσματικός εκκαθαριστής των ελευθέρων ριζών και ιδιαίτερα της ρίζας του υδροξυλίου (HO[•]).²⁷

Η μελατονίνη είναι ικανή όχι μόνο να παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες, αλλά και να προλαμβάνει τις καταστροφικές τους συνέπειες στον οργανισμό. Μελέτες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* απέδειξαν πως η μελατονίνη είναι ένας εκκαθαριστής εξίσου σημαντικός με τη γλουταθειόνη, τη μαννιτόλη και τη βιταμίνη Ε.²⁸ Επιπλέον, η μελατονίνη διέρχεται με σχετική ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και κατανέμεται σε όλα τα επιμέρους διαμερίσματα του εγκεφάλου, λόγω της αμφίφιλης φύσης της. Το γεγονός, άλλωστε, αυτό αποτελεί και το βασικό πλεονέκτημα της μελατονίνης συγκριτικά με τη βιταμίνη Ε, η οποία εντοπίζεται μόνο στις λιπιδικές μεμβράνες των κυττάρων, καθώς και με τη βιταμίνη C, η οποία απαντάται στο υδατικό περιβάλλον του κυτταροπλάσματος.²⁵ Επίσης, η μελατονίνη ενισχύει τη δράση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, του ενζύμου δηλαδή που μετατρέπει το βλαβερό υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό.²⁹ Τέλος, ένα άλλο πλεονέκτημα έναντι άλλων αντιοξειδωτικών είναι το γεγονός ότι όλα τα γνωστά ενδιάμεσα που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση της ορμόνης με δραστικές ρίζες είναι και αυτά αποτελεσματικοί εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «καταρράκτης εκκαθάρισης» ελευθέρων ριζών από τη μελατονίνη, και κατ' αυτόν τον τρόπο ένα μόριο μελατονίνης είναι δυνατόν να εξουδετερώνει τέσσερα ή και περισσότερα μόρια δραστικών ριζών.³⁰

Έχει διαπιστωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενειών προκαλείται από την καταστροφή οργάνων και ιστών από την επίδραση των ελευθέρων ριζών. Σε αυτές τις περιπτώσεις ανήκουν η νόσος του Parkinson, η μυϊκή δυστροφία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το εμφύσημα, η αθηροσκλήρωση και πολλές άλλες ασθένειες.³¹ Ακόμη και η καταστροφή των εγκεφαλικών κυττάρων που ακολουθεί την εγκεφαλική ισχαιμία έχει αποδοθεί στη δράση γνωστών οξειδωτικών, όπως για παράδειγμα οι ρίζες οξυγόνου και το μονοξείδιο του αζώτου. Στις ελεύθερες ρίζες έχει τη βάση της και η γήρανση των κυττάρων, γενικότερα, λόγω του οξειδωτικού στρες. Υποθετικά, λοιπόν, η μελατονίνη θα μπορούσε να δράσει θεραπευτικά σε

όλες τις παραπάνω περιπτώσεις. Όμως, μετά από σχετικά πειράματα που έγιναν για να επιβεβαιωθεί η θεραπευτική της δράση διαπιστώθηκε πως για την εκδήλωση της αντιοξειδωτικής δράσης της μελατονίνης, έναντι των παραπάνω ασθενειών, απαιτούνται συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες των φυσιολογικών εκκρινόμενων.

1.5.2. Αντικαρκινική δράση

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η μελατονίνη, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, παρουσιάζει δράση έναντι κάποιων μορφών καρκίνου.³² Χαμηλές συγκεντρώσεις μελατονίνης στον ορό έχουν παρατηρηθεί σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού και σε άντρες με καρκίνο του προστάτη. Ο μηχανισμός δράσης της ορμόνης δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα. Μία εκδοχή αποτελούν οι αντιμιτωτικές της ιδιότητες. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί αναφέρονται στην παρεμβολή της μελατονίνης στην έκφραση ογκογονιδίων, ή στην αλληλεπίδραση της με τους υποδοχείς στα καρκινικά κύτταρα. Επίσης, το γεγονός ότι η μελατονίνη αποτελεί ισχυρότατο εκκαθαριστή ελευθέρων ριζών συντελεί στην αντικαρκινική δράση. Τα αποτελέσματα της χορήγησης μελατονίνης σε καρκινοπαθείς έχουν μελετηθεί επί μακρόν. Σε αυτές τις μελέτες, η μελατονίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις σε συνδυασμό με ραδιοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα, καρκίνο του στήθους και κακώθες μελάνωμα. Αξίζει να σημειωθεί πως η μελατονίνη έδειξε ότι ενισχύει τη δράση της ιντερλευκίνης (IL-2) σε ασθενείς με κακώθεις όγκους στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το ήπαρ, το έντερο και το πάγκρεας.

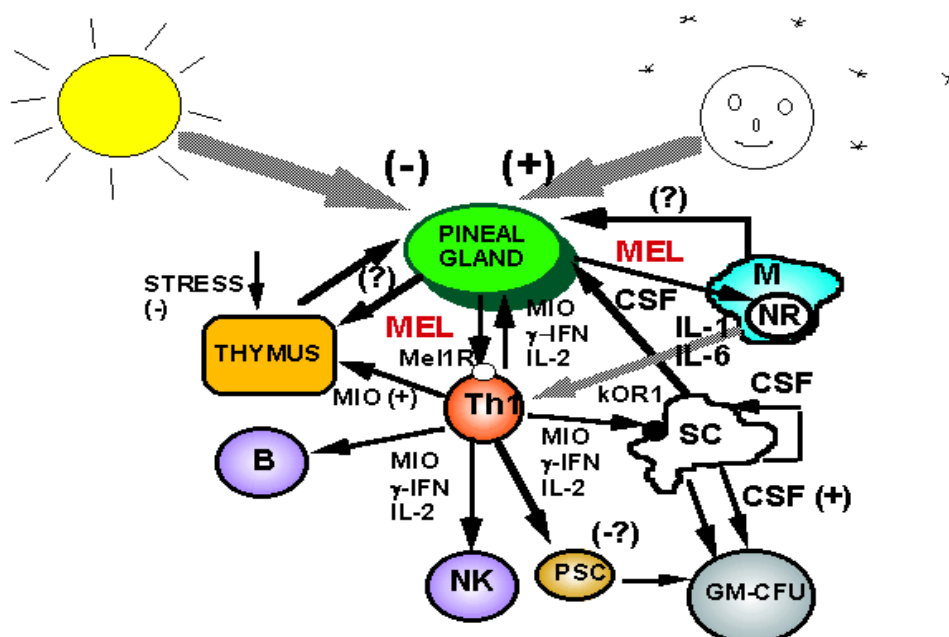
Σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο, σε αντίθεση με υγιή άτομα που έχουν προδιάθεση να νοσήσουν, τα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα τους είναι ασυνήθιστα υψηλά. Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί πως η έκκριση της μελατονίνης δρα ως ένας μηχανισμός αυτοάμυνας του οργανισμού στην ύστατη προσπάθειά του να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Άγνωστο, όμως, παραμένει ακόμα το κατά πόσο η ορμόνη δρα στα συγκεκριμένα κύτταρα μέσω υποδοχέων ή όχι, όπως ακόμα και το αν οι υποτιθέμενοι ενεργοί μελατονινεργικοί υποδοχείς είναι μεμβρανικοί ή πυρηνικοί. Το γεγονός αυτό συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι οι

έρευνες που αφορούν στην αντικαρκινική δράση της ορμόνης βρίσκονται επί του παρόντος σε πολύ αρχικό στάδιο.

1.5.3. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος

Οι πρώτες μελέτες, που αφορούσαν στην αντικαρκινική δράση της επίφυσης στα ζώα και τους ανθρώπους, έδειξαν πως η επίφυση και κατ' επέκταση η μελατονίνη, είναι πιθανό να εμπλέκονται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.³³ Σήμερα είναι πλέον αποδεδειγμένο πως η μελατονίνη δρα άμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα, ενισχύοντάς το.³⁴

Ο μηχανισμός δράσης της έχει ως εξής: Τα T-βοηθητικά κύτταρα (T-helper cells, Th) αλληλεπιδρούν με τους G-πρωτεϊνικούς μεμβρανικούς υποδοχείς της μελατονίνης. Ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ενισχύει την απελευθέρωση κυτοκινών από τα Th-κύτταρα, όπως η γ-ιντερφερόνη³⁵ και η ιντερλευκίνη-2, καθώς επίσης και άλλων οπιοειδών κυτοκινών που αλληλεπιδρούν με την ιντερλευκίνη-4 (IL-4) και τη δυνορφίνη-B.³³ Τα Th-κύτταρα, μετά από την επίδραση της μελατονίνης, εκκρίνουν μία ουσία, παρεμφερή προς την IL-4, η οποία ενεργοποιεί με τη σειρά της την έκκριση ενός δεύτερου παράγοντα απελευθέρωσης κοκκιοκυττάρων μακροφάγων από το μυελό των οστών. Αυτός ο Th-κυτταρικός παράγοντας αποτελείται από δύο κυτοκίνες που ενεργοποιούν τα Th-κύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία και αυτά με τη σειρά τους εκκρίνουν κυτοκίνες, οι οποίες ονομάζονται «Οπιοειδή Επαγόμενα από τη Μελατονίνη» (Melatonin-Induced-Opioids, MIO). Από αυτά, το MIO-15 φαίνεται να ευθύνεται τόσο για την αιμοποιητική όσο και για την ηρεμιστική δράση της ορμόνης.^{36,37} Η μελατονίνη επιπρόσθετα ενισχύει την παραγωγή της ιντερλευκίνης-6 από τα ανθρώπινα μονοκύτταρα, ενώ προστατεύει τα κύτταρα του μυελού των οστών από την απόπτωση που προκαλείται από ποικίλες κυτταροτοξικές ενώσεις³⁸⁻⁴⁰ (Σχήμα 10).



ΣΧΗΜΑ 10 : Η δράση της μελατονίνης στο ανοσοποιητικό σύστημα

Pineal Gland: Επίφυση, Thymus: Θύμος αδένας, B, NK, PS: Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, IL: Ιντερλευκίνες, CSF: Παράγοντας ενεργοποίησης μακροφάγων, SC: Κύτταρα του μυελού των οστών, M: Μακροφάγα, NR: RZR/ROR κυτταρικός μη εξειδικευμένος μελατονινεργικός υποδοχέας.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η μελατονίνη φαίνεται να αποτελεί ένα σημαντικότερο ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος. Εν τούτοις, δεν έχει προσδιορισθεί ακόμα αν η μελατονίνη δρα στα Th-1 ή στα Th-2 κύτταρα, ή και στα δύο. Για το λόγο αυτό θα πρέπει τουλάχιστον επί του παρόντος και για καθαρά προληπτικούς λόγους να αποφεύγεται η χρήση της από άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα, όπως για παράδειγμα ο ερυθηματώδης λύκος, η σκλήρυνση κατά πλάκας και άλλα, για να αποφευχθεί τυχόν επιβάρυνση της κατάστασης.⁴¹

1.5.4. Αντιγηραντική δράση

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες, για να εξακριβωθεί, αν η μελατονίνη μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην αύξηση του μέσου όρου ζωής, αλλά και στη βελτίωση της ποιότητάς της σε ηλικιωμένα άτομα. Παρόλο που η διαδικασία της γήρανσης είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της ορμόνης μειώνονται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα να είναι τέσσερις φορές

χαμηλότερα σε ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε νεαρά. Η αντιγηραντική δράση της μελατονίνης μπορεί να οφείλεται στην ικανότητά της να ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες. Οι δύο αυτοί παράγοντες θεωρούνται σημαντικοί ως προς την καθυστέρηση εμφάνισης του γήρατος.⁴²

Σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι η έκφραση μέρους του γονιδιώματος μεταβάλλεται με τη διαδικασία της γήρανσης. Η χορήγηση μελατονίνης σε άτομα προχωρημένης ηλικίας αναστρέφει αυτή τη μεταβολή, καθιστώντας τη λειτουργία των γονιδίων των ατόμων αυτών παρόμοια με αυτή των νεαρών ατόμων.⁴²

Σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της ορμόνης μπορεί να περιορίσει το οξειδωτικό στρες και τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων, καθυστερώντας έτσι τη διαδικασία της γήρανσης. Χορηγώντας μικρές ποσότητες μελατονίνης σε μικρά ποντίκια παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ζωής των πειραματόζων, γεγονός που ίσως οφείλεται στην καταπολέμηση των οξειδωτικών βλαβών και φλεγμονών, που προκύπτουν από τη δράση των ελευθέρων ριζών. Είναι όμως ανάγκη να γίνουν περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί αν η παραπάνω ιδιότητα της μελατονίνης μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικές εφαρμογές στον άνθρωπο.⁴³ Η μελατονίνη χρησιμοποιείται συχνά και σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer και τη νόσο του Parkinson. Χορήγηση της ορμόνης σε άτομα με αυτές τις παθήσεις βελτίωσε αρκετά τη μνήμη τους και γενικότερα την ποιότητα της ζωής τους.⁴³

1.5.5. Υπνωτική δράση

Οι άνθρωποι της τρίτης ηλικίας συχνά αντιμετωπίζουν προβλήματα αϋπνιών. Το γεγονός ότι η ποσότητα της παραγόμενης μελατονίνης ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου, όπως επίσης και η παρατήρηση ότι η έκκριση της μελατονίνης αυξάνεται κατά τις νυχτερινές ώρες του ύπνου, οδήγησε πολλούς ερευνητές στην προσπάθεια να συσχετίσουν τους δύο αυτούς παράγοντες. Ακόμα και οι διαταραχές στον ύπνο, οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου εκτιμάται ότι οφείλονται στα ελαττωμένα επίπεδα της ορμόνης που παρατηρούνται κατ' αυτό το χρονικό διάστημα.⁴⁴ Επίσης, μείωση της μελατονίνης παρατηρείται κατά τη διάρκεια του ήρεμου ύπνου σε ασθενείς μετά από επέμβαση.⁴⁵

Έχει πλέον αποδειχθεί πως η μελατονίνη παρουσιάζει υπνωτική δράση στον άνθρωπο και η χρήση της, ως υπνωτικού, είναι πολύ διαδεδομένη. Η ποσότητα της μελατονίνης στον οργανισμό επηρεάζει τόσο την ταχύτητα με την οποία επέρχεται ο ύπνος, όσο και τη διάρκεια και την ποιότητά του, γενικά.

Ο μηχανισμός δράσης της, όσον αφορά στον ύπνο, είναι πιθανόν να είναι ανεξάρτητος του κιρκαδιανού ρυθμού και να σχετίζεται με την υποθερμία. Παρ' όλα αυτά, οι δόσεις μελατονίνης που προκαλούν υποθερμία είναι σαφώς μεγαλύτερες απ' αυτές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αϋπνίας.

1.5.6. Αντιμετώπιση του jet-lag

Το σύνδρομο της ταχείας αλλαγής ζώνης ώρας (jet-lag) εκδηλώνεται μετά από μεγάλης διάρκειας ταξίδια με αεροπλάνο. Το κυριότερο σύμπτωμα μετά από τέτοια ταξίδια είναι ο αποσυντονισμός του βιολογικού ρολογιού, αλλά και η ανορεξία, η αδυναμία και η αδιαθεσία. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι κιρκαδιανοί ρυθμοί χρειάζονται περίπου μία ημέρα για να προσαρμοστούν σε ένα περιβάλλον με διαφορά μίας ώρας. Είναι κατανοητό, λοιπόν, ότι μετά από ένα υπερατλαντικό ταξίδι ένας οργανισμός χρειάζεται περίπου μία εβδομάδα για να συγχρονιστεί στη νέα ώρα.⁴⁶

Η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον επανασυντονισμό των κιρκαδιανών ρυθμών και στην εξάλειψη των συμπτωμάτων του jet-lag. Μελατονίνη συγχορηγούμενη με βενζοδιαζεπίνες προτείνεται ως θεραπεία σε πιλότους με έντονες διαταραχές ύπνου.⁴⁷ Χορήγηση 5 mg της ορμόνης σε μία κατηγορία ατόμων μετά από κάποιες πτήσεις επί 5 ημέρες βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου, τη διάθεση και την ενέργειά τους γενικότερα.⁴⁸

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη θεραπεία της αϋπνίας. Χορήγηση 0.3 mg της ορμόνης κατά τις απογευματινές ώρες βελτίωσε κατά πολύ τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου των ασθενών, ενώ δεν επηρεάστηκε αρνητικά η ενεργητικότητα και η διάθεσή τους κατά τις μετέπειτα πρωινές ώρες.⁴⁹

1.5.7. Δράση της μελατονίνης ως αντιψυχωσικού φαρμάκου

Ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές^{44,50} εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα μελατονίνης. Το ίδιο παρατηρείται και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν τέτοιου είδους ανωμαλία, αλλά διακατέχονται από έντονη εναλλαγή συναισθημάτων. Η εναλλαγή αυτή παρατηρείται κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου (κατάθλιψη του χειμώνα).⁴³ Τα φαινόμενα αυτά σχετίζονται με τον αποσυντονισμό των κερκαδιανών κύκλων από τις εποχιακές μεταβολές της ημέρας.⁵¹

Οι εποχιακές αδιαθεσίες, (SAD: Seasonal Affective Disorders), επηρεάζουν κυρίως το γυναικείο πληθυσμό, ιδιαίτερα μάλιστα των βορείων χωρών, όπου η διάρκεια της ημέρας κατά τους χειμερινούς μήνες είναι πολύ μικρή.

Μειωμένα επίπεδα μελατονίνης έχουν επίσης εντοπισθεί σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, ενώ αντίθετα, είναι αυξημένα τα επίπεδα της ορμόνης σε μανιακούς ασθενείς.⁵¹ Ωστόσο, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων ολοκληρωμένων πειραμάτων για να εξακριβωθεί ο ρόλος της μελατονίνης στη θεραπεία των SAD και παρόμοιων διαταραχών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η καταπραϋντική επίδραση της μελατονίνης στον οργανισμό οδήγησε στην επιτυχή χρήση της, ως φαρμάκου ελάττωσης των συμπτωμάτων στέρησης, σε ασθενείς που σταματούν το κάπνισμα.⁵²

1.6. Υποδοχείς της μελατονίνης

1.6.1. Γενικά στοιχεία για τους υποδοχείς της μελατονίνης (MT)

Ο φυσιολογικός ρόλος και η επίδραση της μελατονίνης στις λειτουργίες του οργανισμού έχει, όπως ήδη αναφέρθηκε, μελετηθεί σε αρκετά ικανοποιητικό βαθμό. Η κατανόηση του φυσιολογικού ρόλου της ορμόνης προϋποθέτει την εξερεύνηση του μηχανισμού δράσης της σε μοριακό επίπεδο.

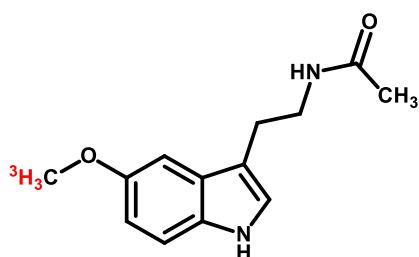
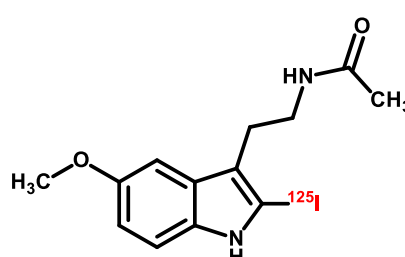
Η μελατονίνη, ως ορμόνη, εκτιμάται ότι εκδηλώνει τη δράση της είτε μέσω υποδοχέων, είτε ανεξάρτητα από υποδοχείς.

Οι ερευνητές, οι οποίοι υποστηρίζουν το μηχανισμό δράσης που δεν περιλαμβάνει τη σύνδεση της ορμόνης με υποδοχείς βασίζονται αφενός στο γεγονός ότι η μελατονίνη έχει τη δυνατότητα να διαπερνά τους ιστούς και τα κύτταρα του συνόλου του οργανισμού⁵³ και αφετέρου σε αναφορές, σύμφωνα με

τις οποίες η ορμόνη προσλαμβάνεται με ενεργητική μεταφορά από τα κύτταρα και συσσωρεύεται στο εσωτερικό τους, οπότε η ποσότητά της ανέρχεται στα επιθυμητά επίπεδα, για εκδήλωση φαρμακολογικής δράσης.⁵⁴ Τα γεγονότα αυτά έχουν σημασία, γιατί υψηλές συγκεντρώσεις μελατονίνης είναι δυνατόν να ενεργοποιούν μηχανισμούς μεταγωγής σήματος, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από αυτούς στους οποίους εμπλέκεται το κυκλικό AMP (cAMP).⁵⁵ Επιπλέον, η μελατονίνη μπορεί να συνδέεται απευθείας με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος⁵⁶ ή του πυρήνα,⁵⁷ ενεργοποιώντας κατάλληλους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος.

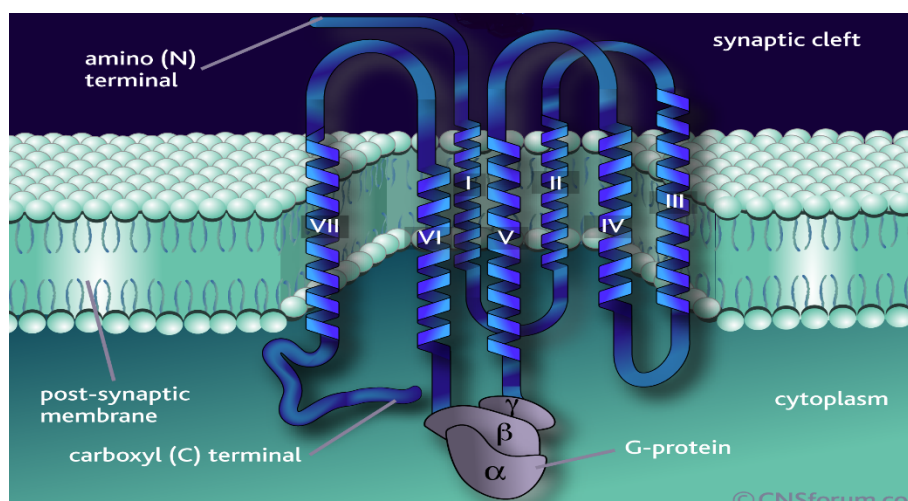
Ο επικρατέστερος, όμως, μηχανισμός δράσης της μελατονίνης περιλαμβάνει τη σύνδεση της ορμόνης με τους αντίστοιχους υποδοχείς της. Ο εντοπισμός των υποδοχέων αυτών κατέστη δυνατός κατόπιν διεξαγωγής σειράς πειραμάτων με ραδιοεπισημασμένους συνδέτες. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η τριτιωμένη μελατονίνη, ως ραδιοεπισημασμένος συνδέτης, οπότε εντοπίστηκαν υποδοχείς της ορμόνης σε διάφορους ιστούς.⁵⁸⁻⁶⁰

Η ταυτοποίηση και ο σαφής εντοπισμός των υποδοχέων αυτών στους ιστούς επιτεύχθηκε με τη μέθοδο της αυτοραδιογραφίας και τη χρησιμοποίηση της 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνης, ως επισημασμένου συνδέτη. Η 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη αποτελεί αποτελεσματικότερο συνδέτη απ' ότι η τριτιωμένη μελατονίνη,^{61,62} ενώ ο βαθμός της χημικής της συγγένειας για τους υποδοχείς είναι μεγαλύτερος ($K_i=2.5$ nM) από τον αντίστοιχο της μελατονίνης ($K_i=6.3$ nM). Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνης είναι το γεγονός ότι δεν επηρεάζει το βιολογικό αποτέλεσμα μετά τη σύνδεσή της με τους υποδοχείς της ορμόνης.^{63,64}

[³H]-melatonin2-[¹²⁵I]-iodomelatonin

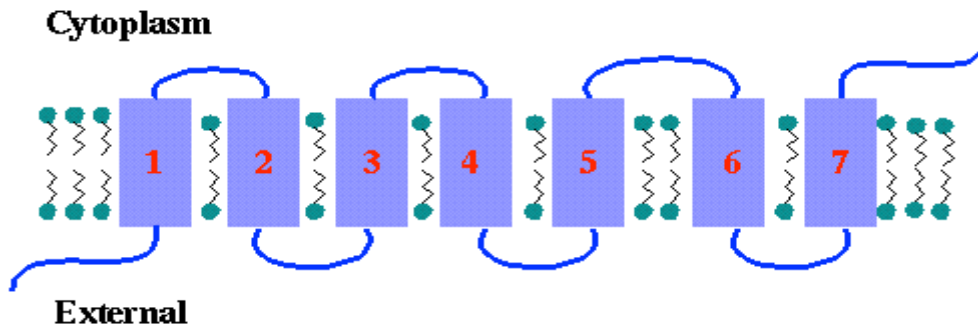
Έτσι, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της αυτοραδιογραφίας και την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη πραγματοποιήθηκε μία σειρά *in vitro* πειραμάτων σε απομονωθέντες ιστούς και όργανα διαφόρων πειραματοζώων. Έχει βρεθεί ότι ο τρόπος κατανομής των υποδοχέων της μελατονίνης διαφέρει από είδος σε είδος. Οι μελατονινεργικοί υποδοχείς ανήκουν στη μεγάλη κατηγορία των G-πρωτεϊνικών υποδοχέων.^{28,65}

Οι περισσότερες ορμόνες και πιο συγκεκριμένα η μελατονίνη, ανήκουν στην ομάδα των σχετικά υδρόφιλων ουσιών. Οι ουσίες αυτές δεν μπορούν να διαπεράσουν την κυτταροπλασματική μεμβράνη των οργάνων-στόχων τους και γι' αυτό προσδένονται σε υποδοχείς στην εξωτερική πλευρά του κυττάρου. Η δέσμευση του σήματος οδηγεί και σε μία αλλαγή της διαμορφώσεως του υποδοχέα, ο οποίος είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Το εξωκυτταρικό σήμα μεταφέρεται ενδοκυτταρικά μέσω του μεμβρανικού υποδοχέα. Η μεταγωγή σήματος στην κυτταρική μεμβράνη αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό για την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων. Από τους τρεις διαφορετικούς τύπους υποδοχέων της μεμβράνης που δέχονται σήματα (υποδοχείς με ενζυμική δράση, διάλυτοι ιόντων και ενεργοποιητές πρωτεϊνών G) η μελατονίνη χρησιμοποιεί τον τρίτο τύπο υποδοχέων (Σχήμα 11).



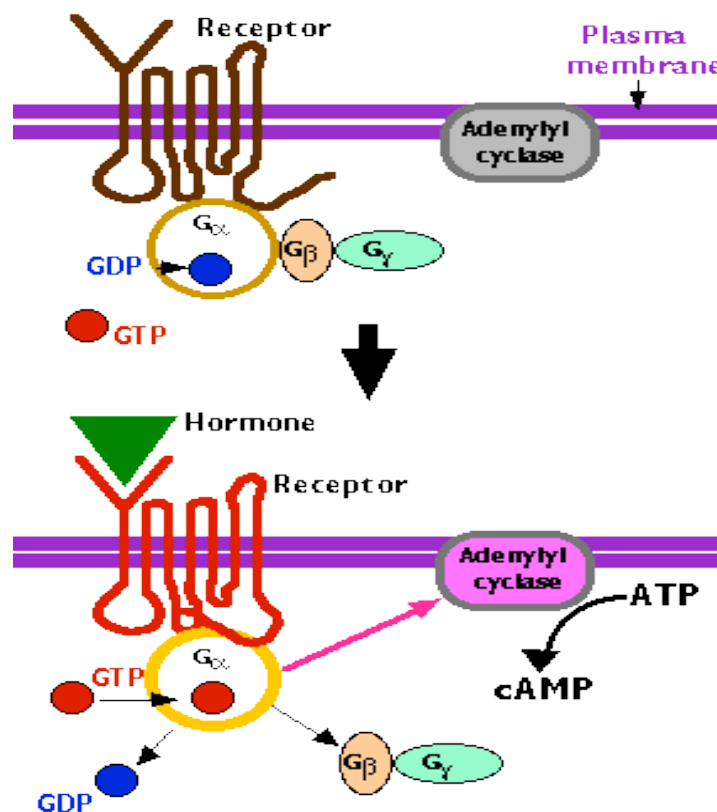
ΣΧΗΜΑ 11: Τρισδιάστατη απεικόνιση G-πρωτεΐνης

Το κοινό χαρακτηριστικό αυτής της οικογένειας των υποδοχέων είναι η ύπαρξη επτά α -ελικών που διατρέχουν τη μεμβράνη (Σχήμα 12).



ΣΧΗΜΑ 12 : Τυπικό παράδειγμα μίας G-πρωτεΐνης

Οι υποδοχείς αυτοί μπορούν μετά από την πρόσδεση με την ορμόνη να ενεργοποιήσουν G-πρωτεΐνες που βρίσκονται στο εσωτερικό τμήμα της μεμβράνης. Η εσωτερική τους πλευρά αποτελείται από τρεις υπομονάδες (G_α , G_β , G_γ). Η ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών οδηγεί σε μία ανταλλαγή της προσδεδεμένης με την G_α -υπομονάδα, διφωσφορικής γουανωσίνης (GDP) από τη GTP και οι δύο υπομονάδες, G_β και G_γ , κινούνται στη συνέχεια κατά μήκος της μεμβράνης. Η G_α -υπομονάδα, που φέρει τη GTP, ενώνεται με μία μεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία παράγει το δεύτερο αγγελιαφόρο. Ο δεύτερος αυτός αγγελιαφόρος ρυθμίζει με τη σειρά του, μέσω πρόσδεσης σε δευτερογενή εκτελεστικά συστήματα, τη δραστικότητα της μελατονίνης. (Σχήμα 13)



ΣΧΗΜΑ 13: Ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών και μεταγωγή σήματος

1.6.2. Ταξινόμηση των υποδοχέων

Αρχικά, από τα διαθέσιμα φαρμακολογικά αποτελέσματα, είχε διαπιστωθεί η ύπαρξη δύο τύπων υποδοχέων της μελατονίνης. Ο ένας ενεφάνιζε υψηλή συγγένεια σύνδεσης (10-100 pM), ενώ ο δεύτερος χαμηλή συγγένεια (1-10 nM) για την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη.⁶⁶ Ο πρώτος τύπος ονομάστηκε από την Dubocovich, ML₁ και ο δεύτερος ML₂.^{67,68} Το 1994, ο Reppert περιέγραψε την ύπαρξη υπότυπων του υποδοχέα ML₁ στα θηλαστικά. Έτσι σήμερα, είναι γνωστοί οι υπότυποι υποδοχέων της μελατονίνης, MT₁⁶⁹ και MT₂⁷⁰, και πρόσφατα, ο MT₃.⁷¹

Ο MT₁ υποδοχέας απαντάται στα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Βρίσκεται κυρίως στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, στον εγκέφαλο και τους νεφρούς και θεωρείται υπεύθυνος τόσο για την αναπαραγωγική δράση της μελατονίνης όσο και για τη ρύθμιση των κιρκαδιανών ρυθμών.³¹ Αποτελείται από 350 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 39 kDa και σχηματίζει 7 διαμεμβρανικές α -έλικες.⁷² Έχει σταθερά συγγένειας για τη μελατονίνη της τάξεως των 20-40 pM, αλλά η εν γένει δραστηριότητά του δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η προαγωγή του σήματος μέσω αυτού του υποδοχέα γίνεται κυρίως με την ελάττωση των συγκεντρώσεων του cAMP, της διακυλογλυκερόλης, της τριφωσφορικής ινοσιτόλης, του αραχιδονικού οξέος, καθώς και με τη ρύθμιση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου ([Ca²⁺]).²⁸

Ο υποδοχέας MT₂ αποτελείται από 362 αμινοξέα και παρουσιάζει ομοιότητα κατά 60% περίπου με τον υποδοχέα MT₁, ως προς την ακολουθία των αμινοξέων του. Εντοπίζεται κυρίως στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού⁷³ και λιγότερο στον εγκέφαλο, οπότε εκτιμάται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οφθαλμολογική δράση της ορμόνης και τη ρύθμιση των κιρκαδιανών ρυθμών. Εμφανίζει σταθερά χημικής συγγένειας για την ορμόνη της τάξεως των 160 pM και σε αντίθεση με τον MT₁ παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια, ως προς τους ανταγωνιστές της μελατονίνης, όπως τη 2-βενζυλοθρυπταμίνη (luzindole). Ο MT₂, παράλληλα με τον MT₁, εμποδίζει τη δημιουργία του cAMP και προάγει την υδρόλυση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης.

Ο MT₃ υποδοχέας εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ, τους νεφρούς, το ΚΝΣ, το μυοκάρδιο, στους σκελετικούς μύες και τη σπλήνα των θηλαστικών. Απομονώθηκε

αρχικά από το νεφρό ποντικού Syrian hamster. Ο υποδοχέας αυτός παρουσιάζει μικρότερη χημική συγγένεια για τη μελατονίνη απ' ότι οι υποδοχείς MT₁ και MT₂. Ο υποδοχέας MT₃ παρουσιάζει μεγάλη ομολογία με το ένζυμο αναγωγή της κινόνης 2, το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία της αποτοξίνωσης. Ένας σημαντικός εκλεκτικός αγωνιστής του MT₃ είναι η ένωση 5-μεθοξυκαρβονυλαμινο-*N*-ακετυλοθρυπταμίνη (MCA-NAT), η οποία βρέθηκε ότι μπορεί να μειώσει την ενδοοφθαλμική πίεση σε οφθαλμούς πιθήκων που πάσχουν από γλαύκωμα.⁷⁴ Ωστόσο, είναι απαραίτητες νέες μελέτες για την εξακρίβωση των ιδιοτήτων του συγκεκριμένου υποδοχέα και την εύρεση νέων αγωνιστών και ανταγωνιστών της ορμόνης με θεραπευτικές ιδιότητες.

1.6.3. Θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης με τους υποδοχείς

1.6.3.1. Γενικές πληροφορίες

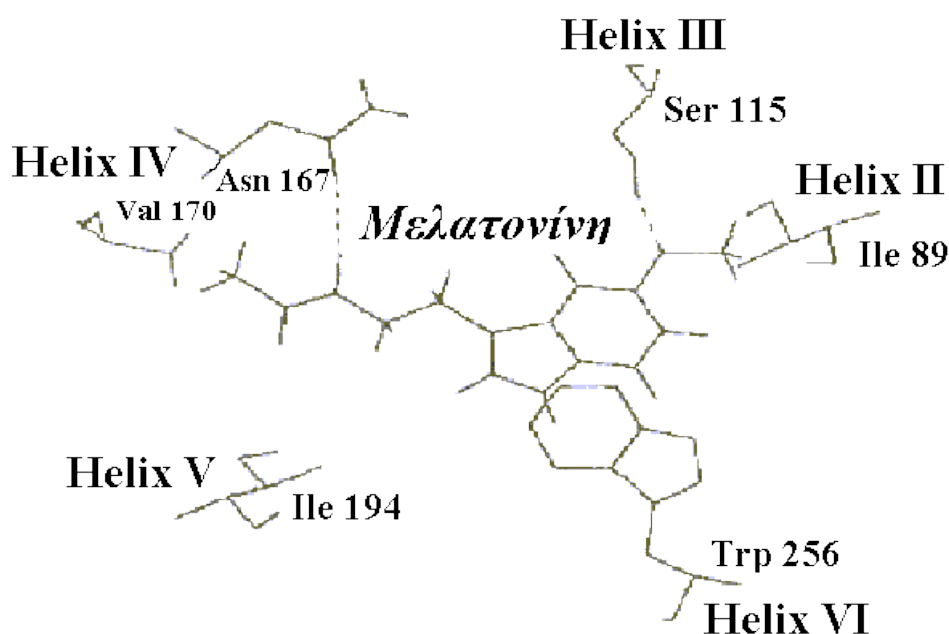
Έχουν αναπτυχθεί διάφορα θεωρητικά μοντέλα, τα οποία απεικονίζουν τον πιθανό τρόπο σύνδεσης της μελατονίνης με τον υποδοχέα της. Σε αυτή την προσπάθεια, συμβάλλουν σημαντικά τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη μελέτη σχέσεων δομής-δράσης. Έτσι, υποστηρίζεται ότι το οξυγόνο της 5-μεθοξυομάδας, το οξυγόνο του αμιδικού καρβονυλίου (CO) και το αμιδικό άτομο υδρογόνου (NH) είναι τα τμήματα του μορίου της μελατονίνης, τα οποία αλληλεπιδρούν με αμινοξέα του υποδοχέα, ενώ ο ινδολικός πυρήνας διαδραματίζει το ρόλο του «φορέα» των ομάδων αυτών, τις οποίες διατηρεί στην απαιτούμενη απόσταση και συμβάλλει ώστε να λαμβάνουν συγκεκριμένη διαμόρφωση και προσανατολισμό στο χώρο.

1.6.3.2. Θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης με τον υποδοχέα MT₁.

Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα, οκτώ είναι τα επικρατέστερα μοντέλα, τα οποία αποδίδουν τον πιθανό τρόπο σύνδεσης της μελατονίνης με τον υποδοχέα MT₁. Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα επικρατέστερα εξ αυτών.

1. Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden.⁷⁵

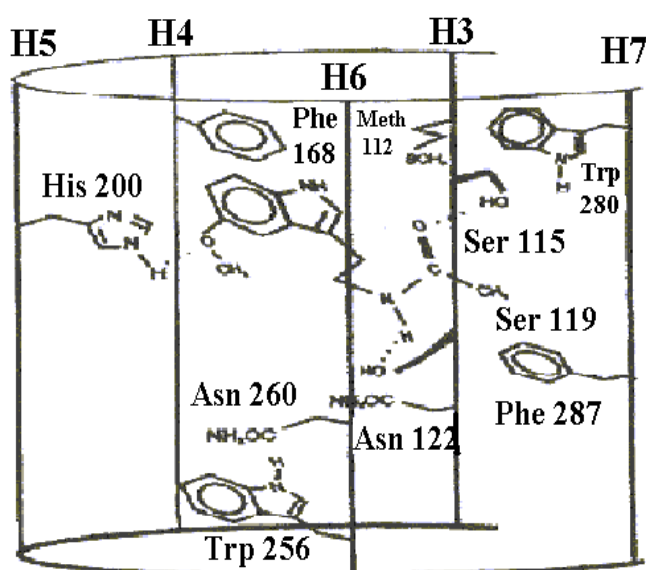
Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό (Σχήμα 14) κατά τη σύνδεση της μελατονίνης με τον υποδοχέα της σχηματίζεται δεσμός υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου της 5-μεθοξυομάδας και του αλκοολικού υδροξυλίου του αμινοξέος σερίνη 115 (Ser₁₁₅), που εντοπίζεται στην τρίτη διαμεμβρανική έλικα του υποδοχέα, καθώς και μεταξύ του υδρογόνου NH της αμιδοομάδας και του οξυγόνου της πρωτοταγούς αμιδοομάδας της ασπαραγίνης 167 (Asn₁₆₇), η οποία βρίσκεται στην τέταρτη διαμεμβρανική έλικα. Το αμινοξύ θρυπτοφάνη 256 (Trp₂₅₆) αλληλεπιδρά με τον ινδολικό πυρήνα, μέσω σχηματισμού συμπλόκων μεταφοράς φορτίου. Επίσης, αναπτύσσονται και μη πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μεθυλίου της 5-μεθοξυομάδας, των μεθυλενίων της πλευρικής αλυσίδας και του μεθυλίου της αμιδοομάδας με τα μη πολικά αμινοξέα ισολευκίνη 89 (Ile₈₉), βαλίνη 170 (Val₁₇₀) και ισολευκίνη 194 (Ile₁₉₄). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο υπάρχει επαρκής ελεύθερος χώρος για υποκατάσταση στις θέσεις 2 και 6 του ινδολικού πυρήνα, ενώ επιτρέπεται και μία μικρή αύξηση του μήκους της πλευρικής αλυσίδας της θέσης 3 του ινδολικού δακτυλίου.



ΣΧΗΜΑ 14 : Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden⁷⁵

2. Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Grol και Jansen.⁷⁶

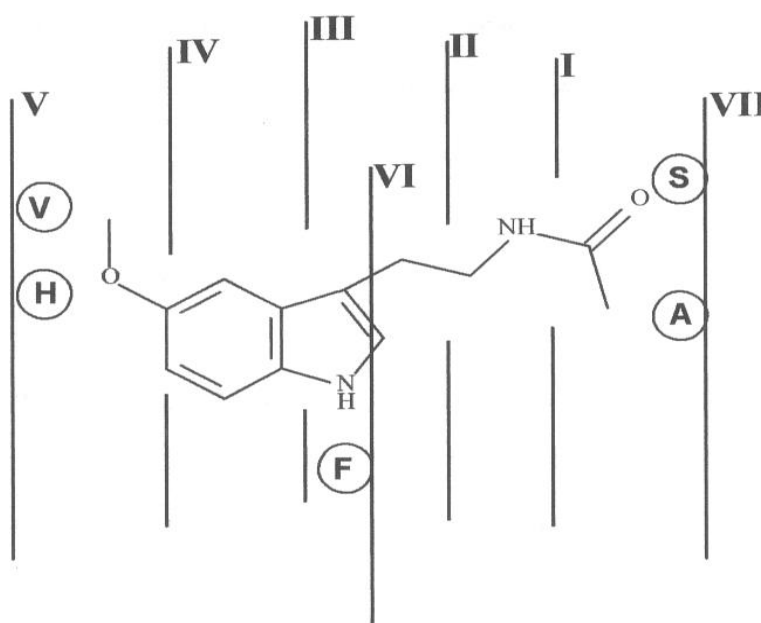
Σύμφωνα με το μοντέλο σύνδεσης κατά Grol και Jansen (Σχήμα 15), το αμιδικό οξυγόνο της μελατονίνης σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το υδρογόνο του υδροξυλίου της σερίνης 115 (Ser₁₁₅), ενώ το αμιδικό υδρογόνο (NH) σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το οξυγόνο του υδροξυλίου της σερίνης 119 (Ser₁₁₉). Τόσο η Ser₁₁₅, όσο και η Ser₁₁₉ εντοπίζονται στην τρίτη διαμεμβρανική έλικα του υποδοχέα. Το οξυγόνο της 5-μεθοξυομάδας σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το ιμιδαζολικό **H-1** της ιστιδίνης 200 (His₂₀₀), η οποία βρίσκεται στην πέμπτη έλικα του υποδοχέα. Ο ινδολικός πυρήνας αλληλεπιδρά, μέσω σχηματισμού συμπλόκων μεταφοράς φορτίου, με τα αμινοξέα φαινυλαλανίνη 168 και 287 (Phe₁₆₈ και Phe₂₈₇), καθώς και με τη θρυπτοφάνη 280 (Trp₂₈₀). Το συμπληρωματικό αμινοξύ θρυπτοφάνη 256 (Trp₂₅₆), το οποίο βρίσκεται στην έκτη έλικα, οριοθετεί την περιοχή του υποδοχέα, στην οποία δρα τόσο η μελατονίνη, όσο και τα ανάλογά της.



ΣΧΗΜΑ 15 : Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Grol και Jansen

3. Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Navaajas.⁷⁷

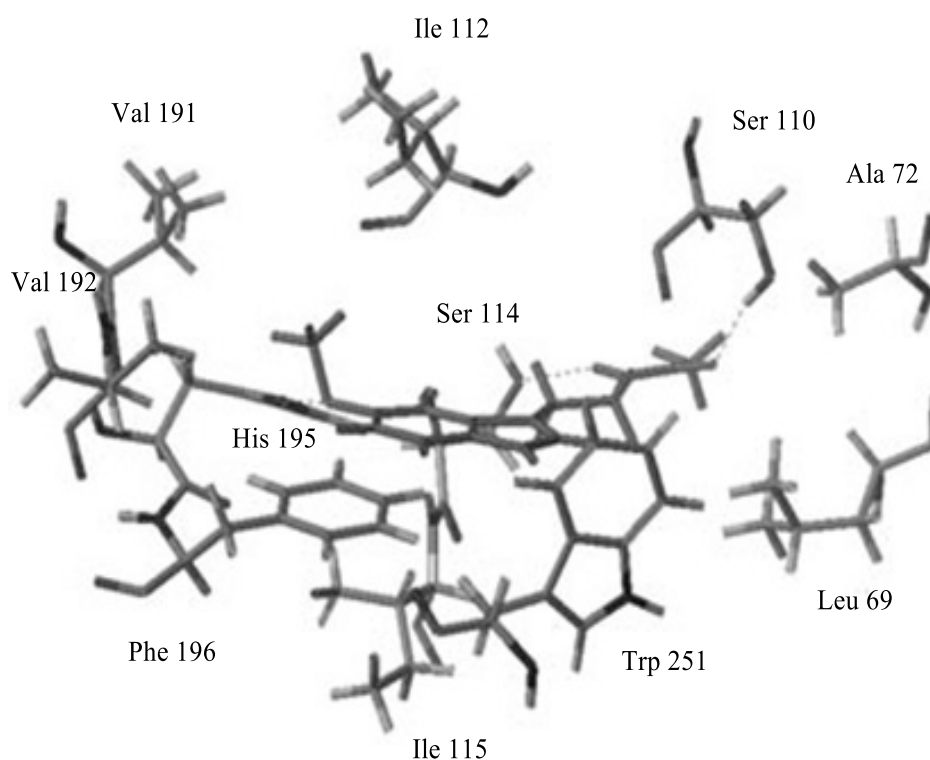
Ο Navaajas πρότεινε το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου της αμιδομάδας της μελατονίνης και του υδροξυλίου της σερίνης 6 (Ser₆) της έβδομης έλικας (Σχήμα 16). Προτείνονται επίσης π-π αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αρωματικών πυρήνων του ινδολίου της ορμόνης και της φαινυλαλανίνης 9 (Phe₉) της έκτης έλικας, καθώς και μη πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μεθυλίου της 5-μεθοξυομάδας και της βαλίνης 7 (Val₇) της πέμπτης έλικας, αλλά και του μεθυλίου της ακεταμιδομάδας με την αλανίνη 10 (Ala₁₀). Η ιστιδίνη 10 (His₁₀), καθώς και η βαλίνη 10 (Val₁₀) της πέμπτης έλικας φαίνεται να μην ευνοούν την αντικατάσταση της 5-μεθοξυομάδας με περισσότερο ογκώδεις υποκαταστάτες, ενώ η σερίνη 6 (Ser₆) και η αλανίνη 10 (Ala₁₀) της έβδομης έλικας δεν επιτρέπουν την υποκατάσταση στην ακεταμιδομάδα με αλκύλια που φέρουν περισσότερα από 4 άτομα άνθρακα. Ο Navaajas πρότεινε ότι η μεθοξυομάδα και η *N*-ακετυλομάδα βρίσκονται εκτός του επιπέδου του ινδολικού πυρήνα, ενώ η γωνία που σχηματίζουν ο ινδολικός πυρήνας με την πλευρική αλυσίδα πρέπει να είναι 90°.



ΣΧΗΜΑ 16 : Μοντέλο Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Navaajas, S: Ser, P: Phe₉, V: Val, A: Ala, H:His

4. Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ιβανον.⁷⁸

Ο Ιβανον και η ομάδα του είχαν ως στόχο να μελετήσουν με ποιό τρόπο συνδέονται οι αγωνιστές της μελατονίνης στον υποδοχέα της. Από τις μελέτες τους προέκυψε ότι η σύνδεση γίνεται μέσω του σχηματισμού τριών δεσμών υδρογόνου. (Σχήμα 17). Το οξυγόνο της μεθοξυομάδας αλληλεπιδρά με το ιμιδαζολικό υδρογόνο της ιστιδίνης 195 (His₁₉₅) και το οξυγόνο της ακεταμιδομάδας με το υδροξύλιο των σερινών 110 και 114 (Ser₁₁₀ και Ser₁₁₄). Επιπλέον, το μεθύλιο του μεθοξυλίου τοποθετείται εντός της υδρόφοβης κοιλότητας που σχηματίζουν η ισολευκίνη 115 (Ile₁₁₅), η φαινυλαλανίνη 196 (Phe₁₉₆) και η προλίνη 199 και τέλος σχηματίζεται και μία δεύτερη υδρόφοβη κοιλότητα μεταξύ της θρυπτοφάνης 251 (Trp₂₅₁) και της λευκίνης 254, η οποία επιτρέπει την εισαγωγή στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα λιπόφιλων υποκαταστατών.



ΣΧΗΜΑ 17: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ιβανον⁷⁸

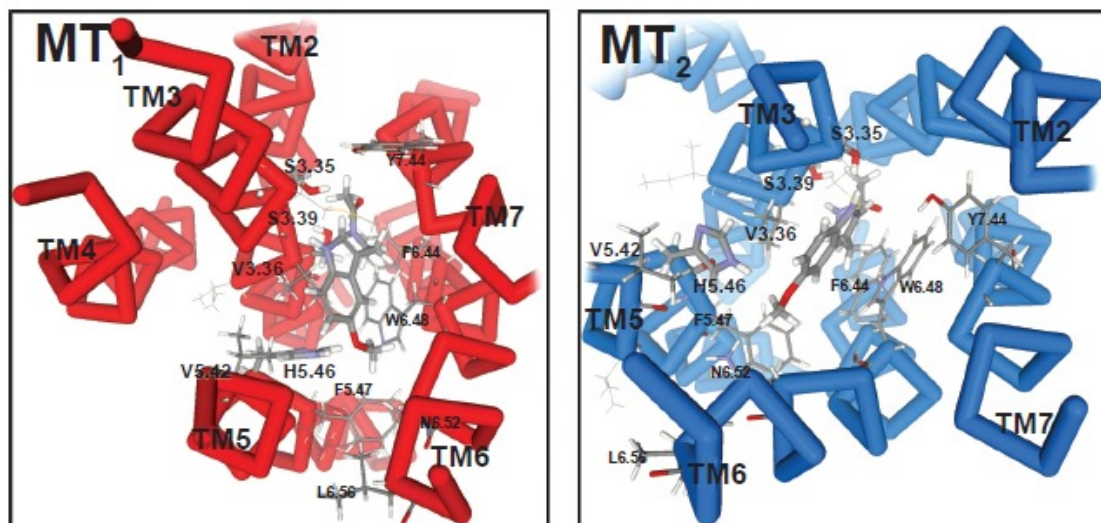
5. Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης σύνδεσης κατά Chugunov.⁷⁹

Ο Chugunov και η ερευνητική του ομάδα προτείνουν ένα μοντέλο σύνδεσης του ενεργού κέντρου των υποδοχέων MT₁ και MT₂ με τη μελατονίνη. Δεδομένου ότι το ενεργό κέντρο δεν έχει ταυτοποιηθεί κρυσταλλογραφικά, η τρίτη διαμεμβρανική έλικα TM₃ περιστράφηκε με σκοπό τη βελτιστοποίηση των πολικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μελατονίνης και των υπολειμμάτων της έλικας. Η έκταση της περιστροφής της έλικας καθορίστηκε με βάση τη βέλτιστη αλληλεπίδραση των αμινοξέων με τη βιοδραστική διαμόρφωση της μελατονίνης.

Ειδικότερα, όσον αφορά τον MT₁ υποδοχέα, η περιστροφή της έλικας είχε ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των θέσεων της σερίνης 110 (Ser₁₁₀^{3.35}) και της σερίνης 114 (Ser₁₁₄^{3.39}), που τοποθετούνται εκτός της θέσης σύνδεσης στην αρχική ευθυγράμμιση και επιτρέπουν την αλληλεπίδρασή τους με την αμιδομάδα της μελατονίνης, καθώς επίσης την τροποποίηση της θέσης της ιστοιδίνης 195 (His₁₉₅^{5.46}), η οποία αλληλεπιδρά με το μεθοξύλιο της μελατονίνης. Οι θέσεις πρόσδεσης των MT₁ και MT₂ παρουσίασαν κάποιες διαφορές, όπως για παράδειγμα ο προσανατολισμός της θρυπτοφάνης 251 (Trp₂₅₁^{6.48}), που φαίνεται να παρέχει μία εξήγηση για την MT₂ εκλεκτικότητα που επιδεικνύουν κάποιες ενώσεις. Η εκλεκτικότητα μελετήθηκε, επίσης, από την άποψη της συμπληρωματικότητας μεταξύ των λιπόφιλων/υδρόφοβων τμημάτων των μελατονινεργικών ενώσεων και των αντίστοιχων περιοχών των υποδοχέων MT₁ και MT₂. Στη περίπτωση των MT₂ υποδοχέων, το οξυγόνο του μεθοξυλίου της μελατονίνης φαίνεται να αλληλεπιδρά με την ιστοιδίνη 208 (His₂₀₈^{5.46}), ενώ το μεθύλιο με την βαλίνη (Val₂₀₄^{5.42}), συνιστώντας έτσι θεμελιώδεις αλληλεπιδράσεις με αυτόν τον υποδοχέα. Η αμιδομάδα της μελατονίνης σταθεροποιείται με δεσμό υδρογόνου με την τυροσίνη 298 (Tyr₂₉₈^{7.43}), καθώς και με μία από τις δύο σερίνες 110 και 114 (Ser₁₁₀^{3.35} ή Ser₁₁₄^{3.39}).

Στο μοντέλο αυτό, ορισμένα αμινοξέα, τα οποία είναι γνωστό ότι είναι σημαντικά για την πρόσδεση στους υποδοχείς, βρίσκονται εκτός της κοιλότητας δέσμευσης και δεν είναι σε θέση να αλληλεπιδράσουν με τη μελατονίνη. Για παράδειγμα, τα αμινοξέα ασπαραγίνη 268 (Asn₂₆₈^{6.52}) και λευκίνη 272 (Leu₂₇₂^{6.56}), τα οποία έχουν βρεθεί ότι είναι ζωτικής σημασίας^{80,81} για αγωνιστική πρόσδεση,

περιστρέφονται γύρω από τις διαμεμβρανικές έλικες, transmembrane 5 (TM5) και transmembrane 6 (TM6).



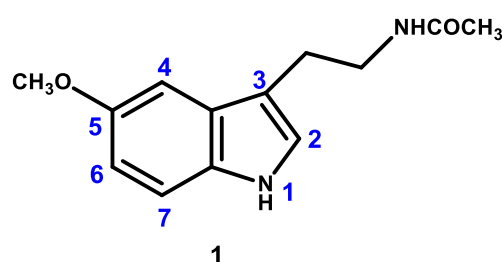
ΣΧΗΜΑ 18: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Chugunov⁷⁹

1.7. Χαρτογράφηση του υποδοχέα της μελατονίνης

1.7.1 Σχέσεις δομής-δράσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης

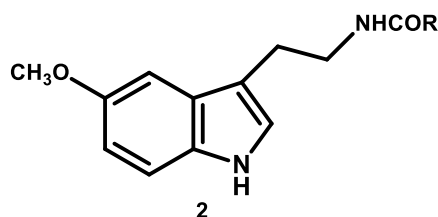
Αποτέλεσμα της προσπάθειας διερεύνησης των δομικών απαιτήσεων, οι οποίες πρέπει να πληρούνται για να εμφανίζει μία ένωση αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση, υπήρξε η σύνθεση ενός μεγάλου αριθμού αναλόγων της μελατονίνης. Ως ένωση-οδηγός χρησιμοποιήθηκε αρχικά η ίδια η ορμόνη και οι πρώτες βασικές σχέσεις δομής-δράσης προέκυψαν από χημικές τροποποιήσεις που έγιναν στο μόριο της μελατονίνης.

Έτσι, παρατηρήθηκε ότι απαραίτητα δομικά χαρακτηριστικά για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης είναι η 5-μεθοξυομάδα και η 3-ακυλαμιδο-πλευρική αλυσίδα. Η παρουσία του ινδολικού δακτυλίου δεν είναι απαραίτητη για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης.



Η αντικατάσταση της 5-μεθοξυομάδας με υδρογόνο, αλκύλιο, υδροξύλιο, αλογόνο ή κάποια άλλη αλκοξυομάδα, προκάλεσε μείωση της χημικής συγγένειας ως προς όλους τους υποδοχείς της μελατονίνης.^{82,83}

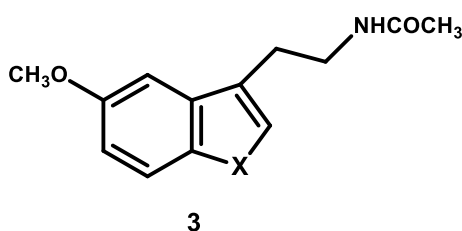
Οι υποδοχείς της μελατονίνης είναι σχετικά ανεκτικοί στην αύξηση του μεγέθους του αλκυλίου R μέχρι την ομάδα του *n*-προπυλίου. Περαιτέρω αύξηση του μεγέθους της ευθείας αλυσίδας ή εισαγωγή διακλάδωσης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της χημικής συγγένειας.



R: C₂H₅, *n*-C₃H₇, C₄H₉, *c*-C₃H₅, *c*-C₄H₇

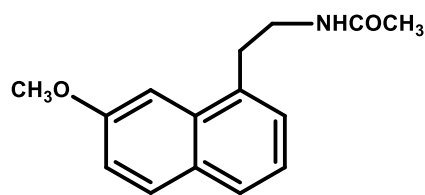
Η υποκατάσταση στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα με κάποια λιπόφιλη ομάδα, όπως αλογόνο, μεθύλιο, φαινύλιο ή βενζύλιο αυξάνει τη χημική συγγένεια για τον υποδοχέα. Αντίθετα, υποκατάσταση σε όλες τις άλλες θέσεις του ινδολικού πυρήνα, συμπεριλαμβανομένης και της θέσης 1, προκαλεί μείωση στο βαθμό συγγένειας.

Ο ινδολικός δακτύλιος μπορεί να αντικατασταθεί από το βενζοφουράνιο (**3**, X = O) ή το βενζοθειοφαίνιο (**3**, X = S) με ελάχιστη μείωση του βαθμού χημικής συγγένειας για τους υποδοχείς της μελατονίνης.



X: O, S

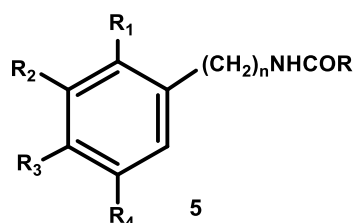
Ο ινδολικός πυρήνας έχει αντικατασταθεί και από το ναφθαλίνιο, οπότε προέκυψε η ένωση αγομελατίνη **4** (agomelatine), η οποία εμφανίζει παρεμφερή δράση με τη μελατονίνη.⁸⁴



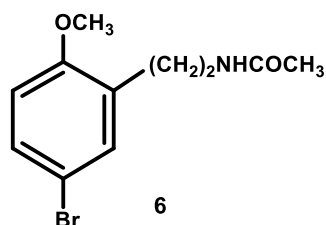
4

αγομελατίνη

Οι Garratt και Τσοτίνης στη προσπάθειά τους να προσδιορίσουν τα ελάχιστα δομικά χαρακτηριστικά, τα οποία απαιτούνται για μελατονινεργική δράση, συνέθεσαν τα φαινυλαλκυλαμίδια με γενικό τύπο **5**, καθώς και το βρωμο-παράγωγο **6**.⁸⁵



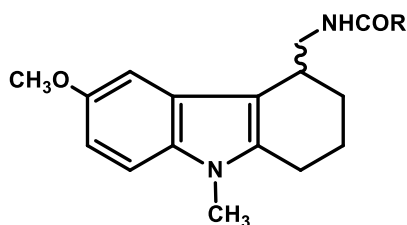
5



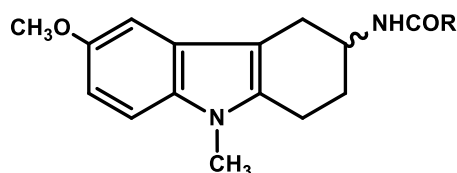
6

Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν αξιοσημείωτη μελατονινεργική δράση, ενώ το πλέον δραστικό ανάλογο βρέθηκε να είναι το *N*-[2-(5-βρωμο-2-μεθοξυφαινυλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (**6**). Το μόριο αυτό θεωρείται ότι διαθέτει τα ελάχιστα δομικά στοιχεία για σύνδεση με τον υποδοχέα της μελατονίνης.

Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν συνθέσει σημαντικό αριθμό αναλόγων, που φέρουν σχετικά άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελούν τα ανάλογα **7** και **8** που παρασκευάστηκαν από τον Garratt και την ομάδα του.⁸⁶



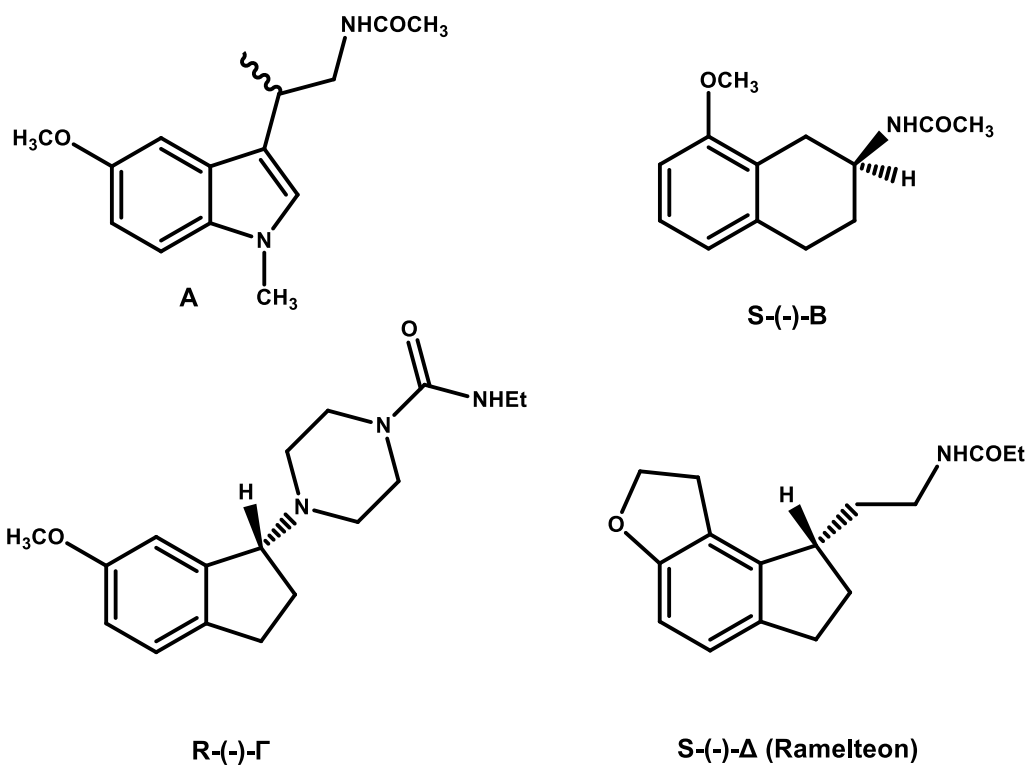
7



8

Τα ανάλογα του τύπου **8** παρουσιάζουν ελαττωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα σε σχέση με αυτά του τύπου **7**.

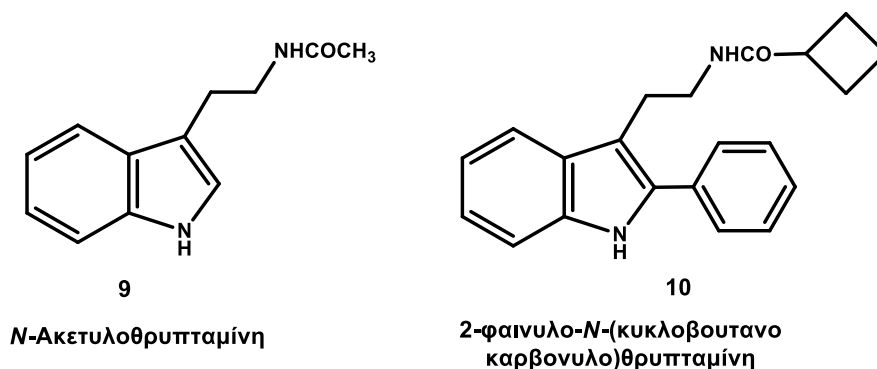
Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα ακόμα παραδείγματα οπτικά ενεργών ενώσεων με άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες και οι διαφορετικές ικανότητες σύνδεσης των εναντιομερών τους με τους υποδοχείς.



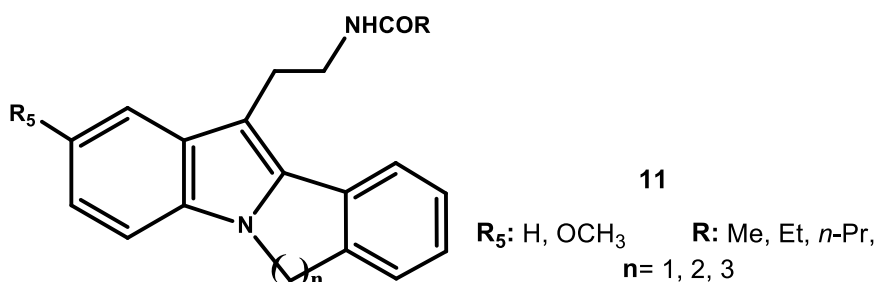
Μετά από HPLC διαχωρισμό των εναντιομερών με χρήση χειρόμορφης στήλης, το απομονωθέν (+)-εναντιομερές της β,N-διμεθυλομελατονίνης (ένωση **A**) εμφάνισε κατά δέκα περίπου φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τους υποδοχείς του *Xenopus laevis*, ενώ το (-)-εναντιομερές παρουσίασε μία εκλεκτικότητα κατά 28 φορές μεγαλύτερη για σύνδεση με τον υποδοχέα MT₂.⁸⁷ Μία ακόμη χειρόμορφη ένωση που μελετήθηκε είναι η τετραλίνη **B** και βρέθηκε ότι το S-(-)-εναντιομερές της εμφανίζει μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης από ότι το R-(+) εναντιομερές.⁸⁸ Το αντίθετο παρατηρείται για την ινδανυλοπιπεραζίνη **Γ**, όπου σε αυτή την περίπτωση το R-(-)-εναντιομερές παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης για τους υποδοχείς.⁸⁹ Τέλος, το S-(-)-εναντιομερές της ένωσης **Δ**, (S)-N-[2-(1,6,7,8-τετραϋδρο-2H-ινδενο[5,4-b]φουραν-8-υλ)αιθυλο]προπιοναμίδιο, γνωστό ως Ramelteon, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εμπορικά διαθέσιμους αγωνιστές της μελατονίνης. Το Ramelteon αποτελεί έναν ισχυρό αγωνιστή της ορμόνης και παρουσιάζει εκλεκτικότητα για τους MT₁ και MT₂ (ML-1) υποδοχείς.⁹⁰

1.7.2. Μόρια αγωνιστές της μελατονίνης

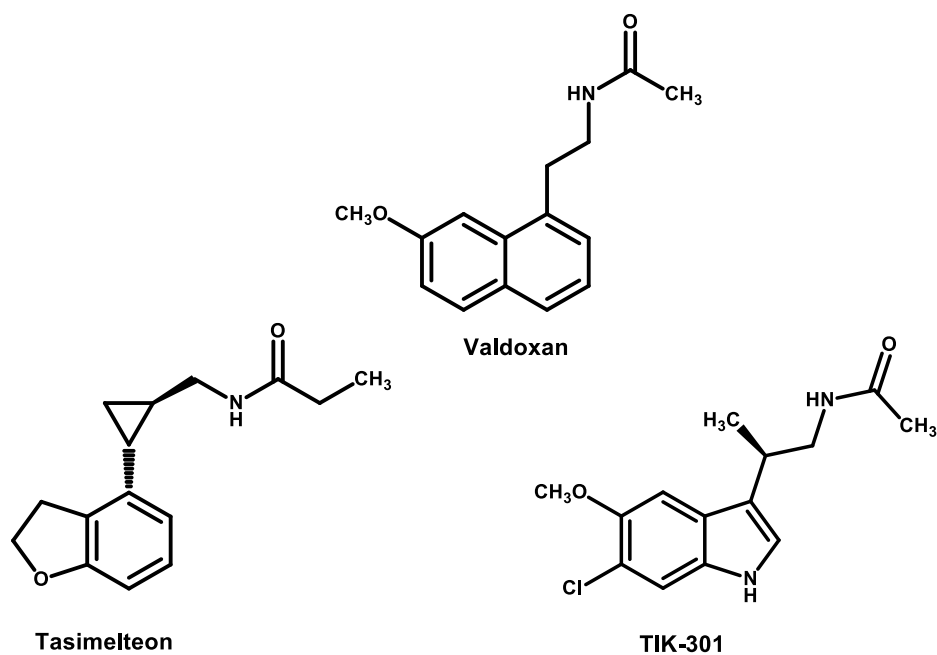
Μία σημαντική κατηγορία αγωνιστών της μελατονίνης αποτελούν τα 5-μεθοξυ-*N*-ακυλοθρυπταμινικά παράγωγα. Τα αντίστοιχα μη 5-μεθοξυλιωμένα ανάλογά τους εμφανίζουν δράση μερικώς αγωνιστική ή ανταγωνιστική.⁹¹ Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν, η *N*-ακετυλοθρυπταμίνη **9** και η 2-φαινυλο-*N*-(κυκλοβουτανοκαρβονυλο)θρυπταμίνη **10**.



Τα τελευταία χρόνια έχουν επίσης συντεθεί διάφορα τετρακυκλικά μελατονινεργικά ανάλογα **11** με αγωνιστική δράση ($n=1$), μερικώς αγωνιστική ($n=2$) ή ανταγωνιστική ($n=3$) έναντι του φαρμακολογικού μοντέλου *Xenopus leavis*.⁹²



Ένας ακόμη σημαντικός αγωνιστής της μελατονίνης στους MT₁ και MT₂ υποδοχείς αποτελεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, η αγομελατίνη (Valdoxan), η οποία έχει εγκριθεί από το 2009 στην Ευρώπη για την θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης. Η αντικαταθλιπτική της δράση οφείλεται στο συνδυασμό της ανταγωνιστικής συμπεριφοράς της στους 5-HT_{2C} υποδοχείς της σεροτονίνης και στην αγωνιστική της δράση στους μελατονινεργικούς υποδοχείς, MT₁ και MT₂.⁹³

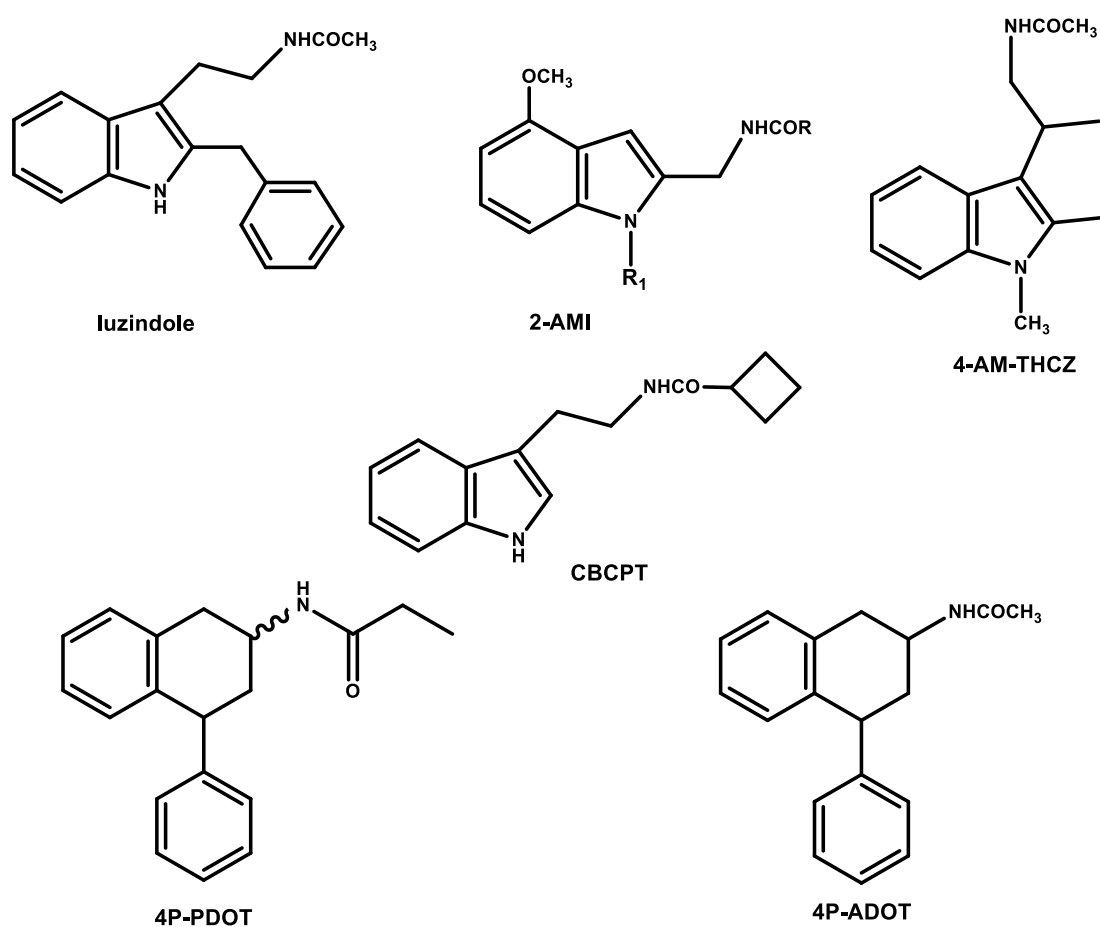


Οι ενώσεις, Tasimelteon^{94,95} και TIK-301⁹⁶ αποτελούν μη εκλεκτικούς αγωνιστές και χαρακτηρίζονται ως τα πλέον προηγμένα μελατονινεργικά υποψήφια φάρμακα, που υποβάλλονται σε κλινικές δοκιμές για την θεραπεία των διαταραχών του ύπνου. Η 6-χλωρο-β-μεθυλομελατονίνη (TIK-301) αναφέρεται ότι εκδηλώνει παράλληλα ανταγωνιστική δράση στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, 5-HT_{2C} και 5-HT_{2B} και, ως εκ τούτου, διανοίγονται νέες προοπτικές για πιθανή αντικαταθλιπτική της δράση.⁹⁷

1.7.3. Μόρια ανταγωνιστές της μελατονίνης

Οι κυριότεροι ανταγωνιστές της μελατονίνης, που προκύπτουν από χημικές τροποποιήσεις σε μόρια γνωστών αγωνιστών απεικονίζονται στο Σχήμα 19.

Η απομάκρυνση του μεθοξυλίου από τη θέση 5 του ινδολικού δακτυλίου υπήρξε μία από τις πρώτες προσπάθειες για την παρασκευή ανταγωνιστών. Σήμερα, η ένωση luzindole θεωρείται ίσως ο σημαντικότερος εμπορικά διαθέσιμος ανταγωνιστής της μελατονίνης. Πιο συγκεκριμένα, δρα ως συναγωνιστικός ανταγωνιστής της μελατονίνης, αναστέλλοντας τη δράση της. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το μόριο 4-AM-THCZ, καθώς το *R* εναντιομερές είναι ανταγωνιστής, σε αντίθεση με το *S* που είναι αγωνιστής στα κύτταρα του *Xenopus leavis*.⁸⁶ Η αντικατάσταση του μεθυλίου της *N*-ακετυλομάδας από κυκλοπροπύλιο ή κυκλοβουτύλιο μετατρέπει τον αγωνιστή σε ανταγωνιστή, όπως στην περίπτωση της ένωσης CBCPT.



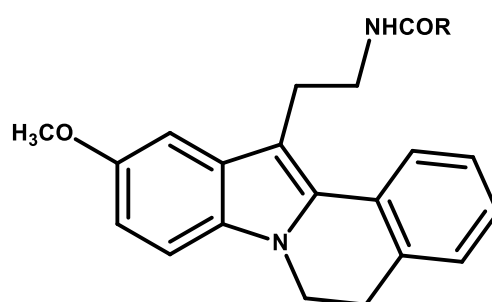
ΣΧΗΜΑ 19: Ανταγωνιστές της μελατονίνης

Σύμφωνα με την Dubocovich και τους συνεργάτες της, η εισαγωγή φαινυλίου ή βενζυλίου στη θέση 2 του ινδολίου ή στη θέση 4, όταν πρόκειται για

τετραυδ로나φθαλινικά παράγωγα, μετατρέπει το μόριο σε ανταγωνιστή, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της 4-φαινυλο-2-ακεταμιδοτετραλίνης (4P-ADOT). Επίσης, ισχυρός ανταγωνιστής της μελατονίνης είναι και η ένωση 4-φαινυλο-2-προπιοναμιδοτετραλίνη (4P-PDOT).⁹⁸

1.7.4. Μόρια με μερικώς αγωνιστική δράση

Τέλος, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν εμφανιστεί και ενώσεις, οι οποίες διαθέτουν μερικώς αγωνιστική δράση. Κυριώτεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας, όπως ήδη αναφέρθηκε, θεωρούνται οι ενώσεις του γενικού τύπου I.⁹⁹

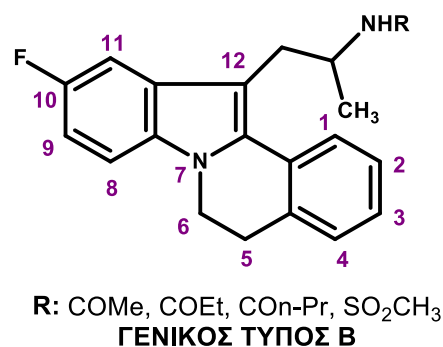
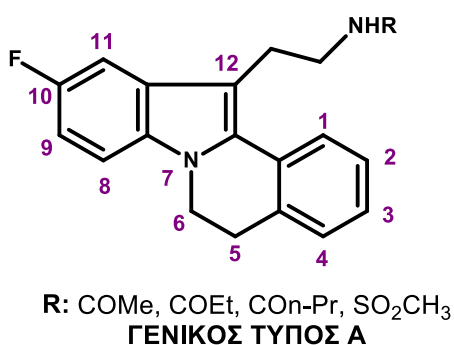


I

1.8 Στόχοι της παρούσας διδακτορικής διατριβής

Ενώσεις των γενικών τύπων A και B

Με βάση τα ευρήματα της ερευνητικής μας ομάδας, που αφορούν τα τετρακυκλικά παράγωγα του γενικού τύπου I (σελ. 34), συντέθηκαν, στα πλαίσια της παρούσης εργασίας, οι αντίστοιχες 10-φθορο-υποκατεστημένες ενώσεις **A**, καθώς και τα επί της πλευρικής ακυλαμινομάδας α -μεθυλοϋποκατεστημένα ανάλογά τους **B**.



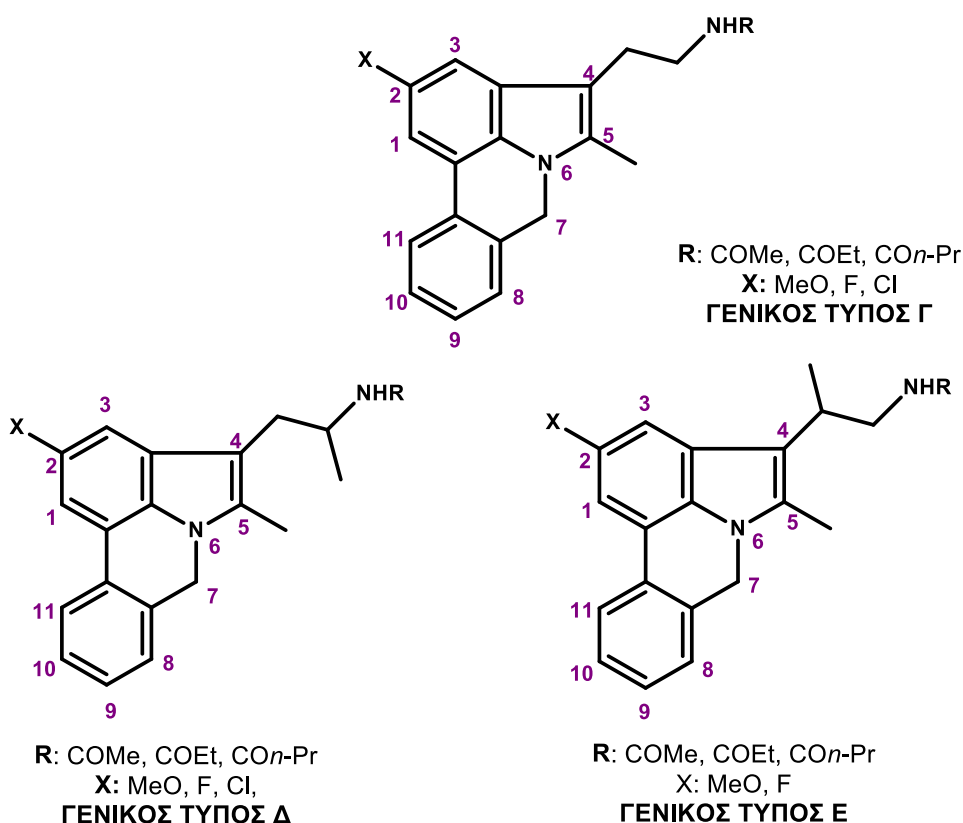
Η εισαγωγή του ατόμου του φθορίου έγινε με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της παρουσίας του στη φαρμακολογική δράση.¹⁰⁰ Το φθόριο είναι ένα στοιχείο με ενδιαφέρουσες ιδιότητες, που σχετίζονται με τη μεταβολή των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών διαφόρων ενώσεων, αυξάνοντας κυρίως τη λιποφιλικότητά τους.¹⁰¹ Η μεγάλη ηλεκτραρνητικότητα του φθορίου σε συνδυασμό με το μικρό του μέγεθος έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητά του σε σχέση με τα υπόλοιπα αλογόνα. Ασκεί ισχυρό αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο (-I) και μπορεί να επηρεάσει τη σταθερότητα των διαφόρων δομών συντονισμού μίας αρωματικής ένωσης με αποτέλεσμα να μεταβάλλει τη φαρμακολογική τους δράση.¹⁰² Επιπρόσθετα, ο δεσμός άνθρακα-φθορίου (C-F) είναι πολικός και πολύ σταθερός αναστέλλοντας έτσι το μεταβολισμό των ενώσεων που διαθέτουν άτομο φθορίου στο σκελετό τους. Τέλος, έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η σύνδεση με τα αμινοξέα των υποδοχέων.

Η εισαγωγή ενός μεθυλίου σε α -θέση, ως προς τη χαρακτηριστική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας (Ενώσεις **B**), πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της

επίδρασης της σχετικής ακαμψίας της πλευρικής αλυσίδας στον προσανατολισμό της στο χώρο και κατά συνέπεια στη μελατονινεργική δράση αυτών των μορίων.

Ενώσεις των γενικών τύπων Γ, Δ και Ε

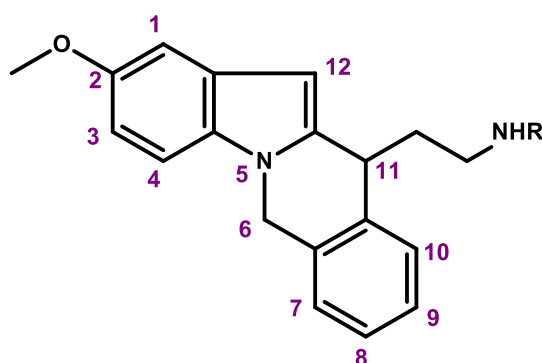
Ο σχεδιασμός των 4-υποκατεστημένων 7*H*-πυρρολοφαινανθριδινικών παραγώγων Γ, Δ και Ε έγινε με βάση παλαιότερα ευρήματα μας, καθώς και βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία 7-φαινυλο-υποκατεστημένα ινδολικά παράγωγα εμφανίζουν αξιόλογη μελατονινεργική δράση.^{103,104} Στα νέα μόρια Γ, Δ και Ε η συμπύκνωση του φαινυλίου πραγματοποιήθηκε μεταξύ των θέσεων *N*1-C7 αντί των θέσεων *N*1-C2 (αρίθμηση ινδολίου), ενώ στη C2-θέση διατηρήθηκε η υποκατάσταση, αλλά με την παρουσία μεθυλίου. Η πλευρική αλυσίδα στα παράγωγα Γ παραμένει εύκαμπτη, όπως στην περίπτωση της μελατονίνης, ενώ στα μόρια Δ εισάγεται σχετική ακαμψία στην πλευρική αλυσίδα. Στα ανάλογα του γενικού τύπου Ε, το μεθύλιο εισήχθη σε β-θέση ως προς τη χαρακτηριστική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής μεταβολής της μελατονινεργικής τους δράσης σε σχέση με τα μη μεθυλιωμένα παράγωγα Γ, καθώς και τα α-μεθυλιωμένα Δ.



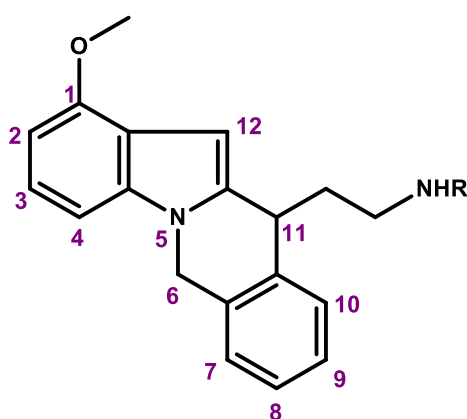
Τέλος, εκτός του μεθοξυλίου (θέση 5, αρίθμηση 7*H*-πυρρολο φαινανθριδινικού σκελετού), εισήχθησαν επίσης άτομα φθορίου και χλωρίου με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης των συγκεκριμένων αλογόνων στη μελατονινεργική δράση.

Ενώσεις των γενικών τύπων ΣΤ, Ζ και Η

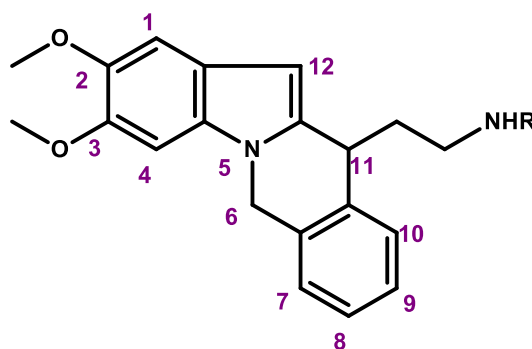
Η τελευταία σειρά ενώσεων, οι οποίες παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης διατριβής, περιλαμβάνει τα 6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολινικά παράγωγα ΣΤ, Ζ και Η. Το σκεπτικό για το σχεδιασμό των ενώσεων αυτών βασίστηκε στη διερεύνηση της μελατονινεργικής τους δράσης σε σχέση με αυτή των 5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινικών αναλόγων τους.



R: COMe, COEt, CON-Pr
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ ΣΤ



R: COMe, COEt, CON-Pr
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ Ζ



R: COMe, COEt, CON-Pr
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ Η

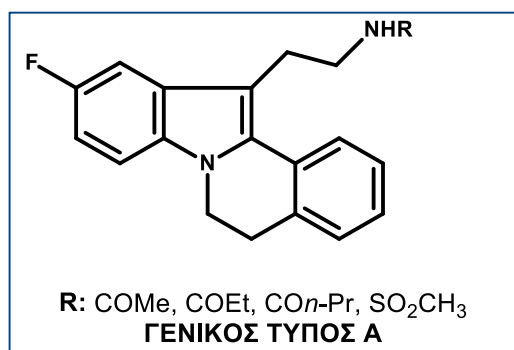
Στα εν λόγω μόρια παραμένει η *N*1-C2 συμπύκνωση του ινδολικού πυρήνα, που εμφανίζεται στα ανάλογα Α, αλλά 1,2-*b* και όχι 2,1-*a*. Επιπλέον, η πλευρική αλυσίδα έχει μεταφερθεί στη θέση 11 (αρίθμηση των 1,2-*b* συμπυκνωμένων

ισοκινολινών) σε σχέση με τη θέση 12 στα αντίστοιχα ισομερή 2,1-*a* συμπυκνωμένα ισοκινολινικά παράγωγα **A**. Η μεταφορά αυτή της πλευρικής αλυσίδας δημιουργεί οπτικώς ενεργά μόρια.

Τέλος, το μεθοξύλιο εισήχθη σε διάφορες θέσεις (C2: ανάλογα **ΣΤ**, C1: ανάλογα **Z** και C2, C3: ανάλογα **H**) του 6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολινικού σκελετού, για να ερευνηθεί η πιθανή διαφορετική συνέργειά του στη μελατονινεργική τους δράση.

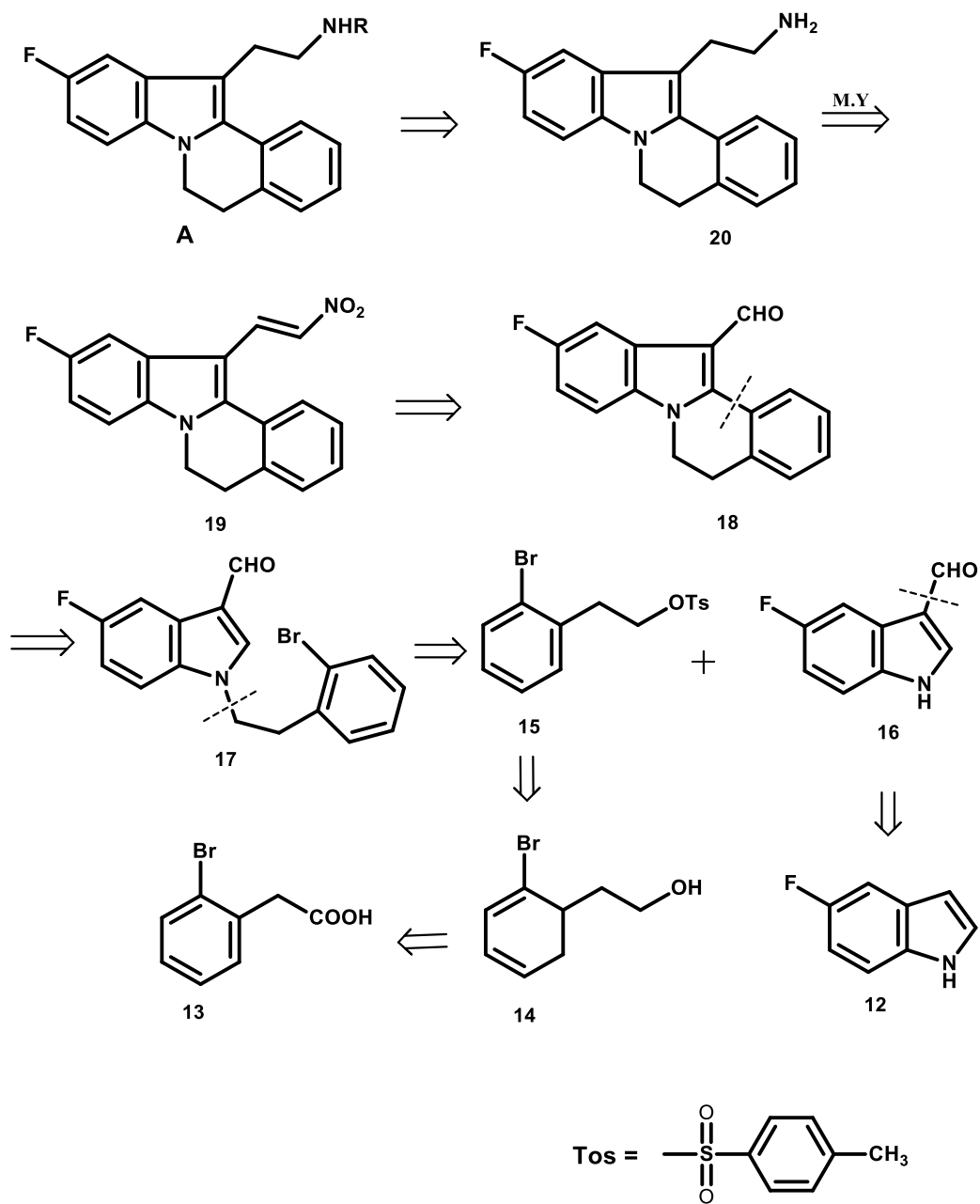
2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

2.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων της μελατονίνης του γενικού τύπου A



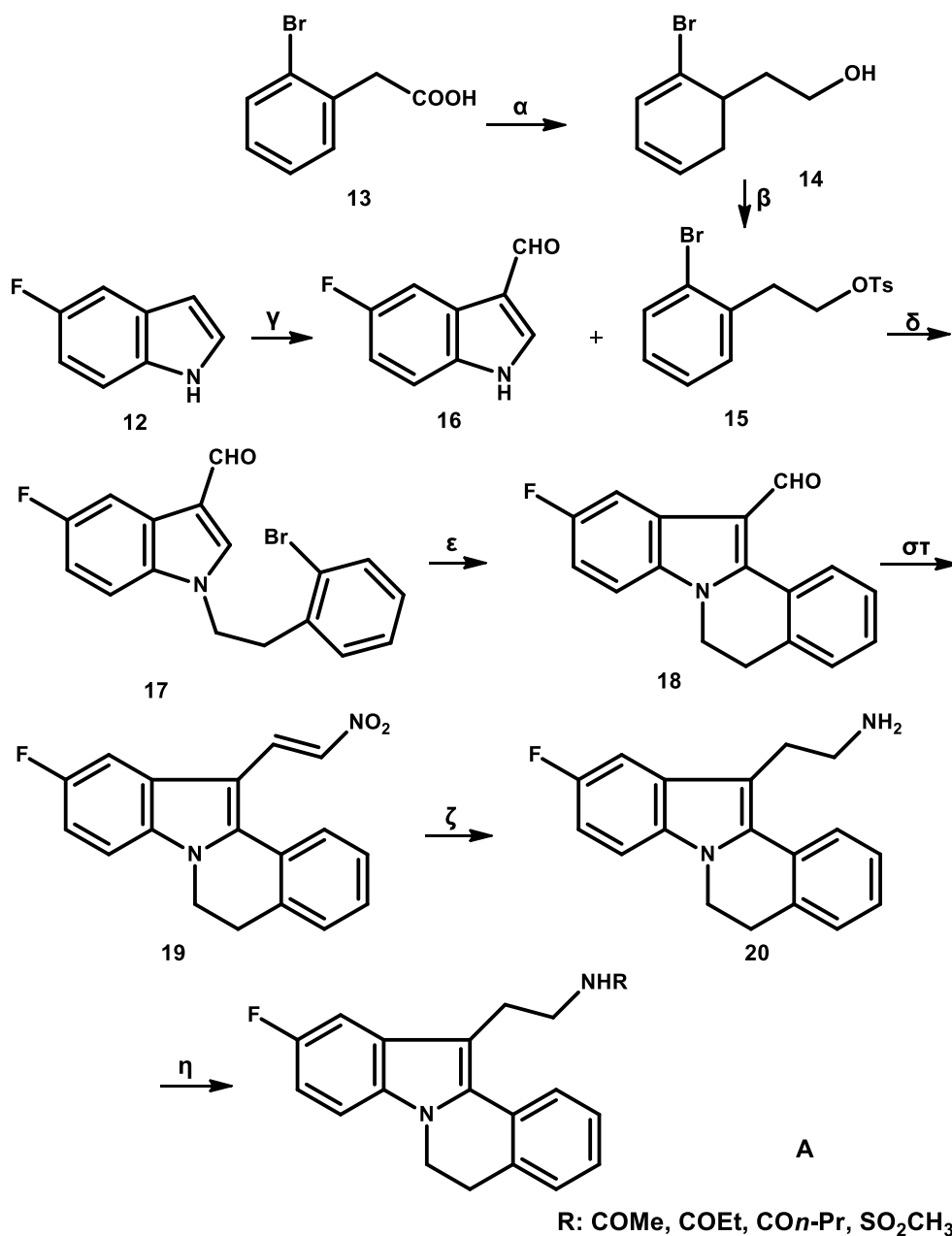
2.1.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 20, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου A προέρχονται από την 10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (**20**), της οποίας πρόδρομη ένωση είναι το α,β -ακόρεστο νιτροπαράγωγο **19**. Η ένωση **19** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **18** και του νιτρομεθανίου. Η αλδεΐδη **18** προκύπτει από το *N*-αλκυλιωμένο ινδολο-παραίγωγο **17** με εφαρμογή της αντίδρασης Heck. Η ένωση **17** λαμβάνεται από την *N*-αλκυλίωση της 5-φθορο-1*H*-ινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδης (**16**) με τον τοζυλικό εστέρα **15**. Τέλος, ο εστέρας **15** προέρχεται από την αλκοόλη **14** και αυτή από το εμπορικά διαθέσιμο 2-βρωμοφαινυλοξικό οξύ (**13**), ενώ η αλδεΐδη **16** προέρχεται από το εμπορικά διαθέσιμο 5-φθοροϊνδόλιο (**12**) με αντίδραση Vilsmeier-Haack.

ΣΧΗΜΑ 20 : Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου **A**

2.1.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο A

Η συνθετική πορεία, η οποία ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης του γενικού τύπου A, απεικονίζεται στο Σχήμα 21.



ΣΧΗΜΑ 21: α. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → 25 °C

β. *p*-TsCl, C₅H₅N, CH₂Cl₂, 0 °C → -18 °C

γ. POCl₃, NaOH (2M), DMF, 0 °C

δ. K₂CO₃, CH₃CN, 82 °C

ε. CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMF, 110 °C

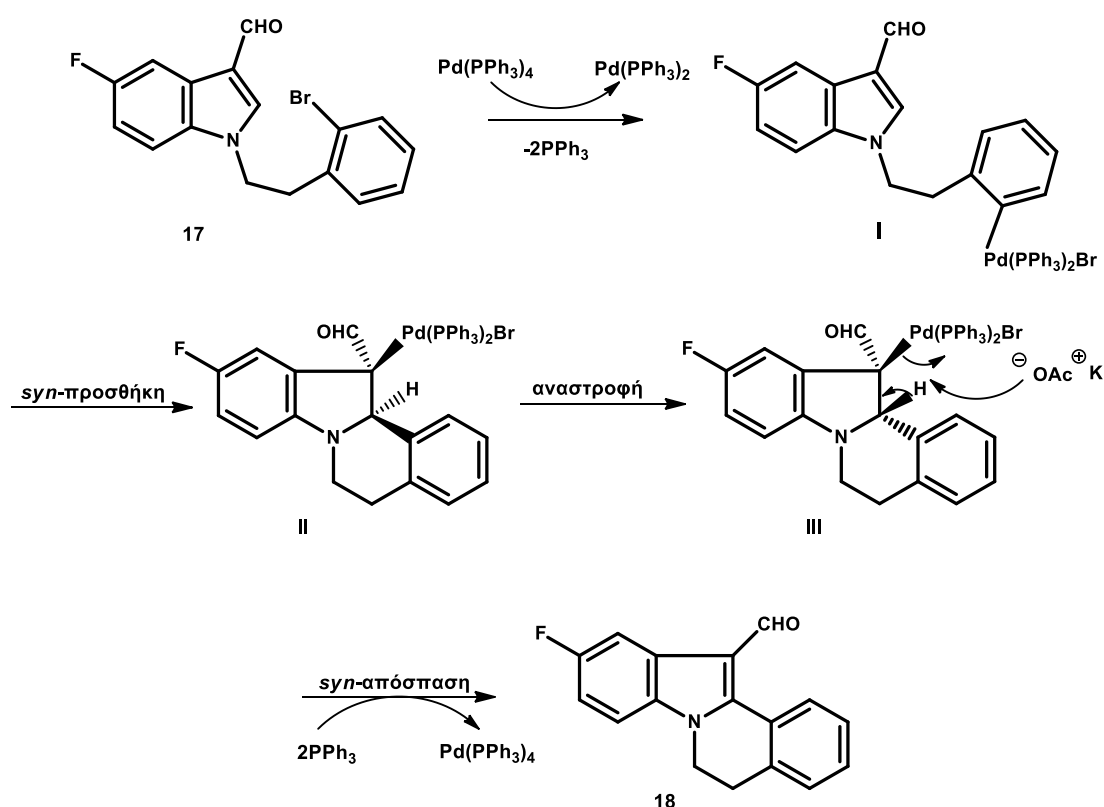
σT. CH₃NO₂, CH₃COONH₄, 100 °C

ζ. LiAlH₄, THF, Et₂O, 0 °C → Δ

η. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, θ. δωματίου ή CH₃SO₂Cl, CH₂Cl₂, πυριδίνη, θ. Δωματίου

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται ο τοζυλικός εστέρας **15**, ο οποίος παρασκευάζεται με τοζυλίωση της αλκοόλης **14**.⁹⁹ Η αλκοόλη **14** προκύπτει κατόπιν αναγωγής, με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο, του εμπορικά διαθέσιμου οξέος **13**.⁹⁹ Το εμπορικά διαθέσιμο 5-φθοροϊνδόλιο (**12**) φορμυλιώνεται στη 3-θέση με οξυχλωριούχο φωσφόρο και DMF προς την αλδεΐδη **16** (Vilsmeier-Haack).^{105,106} Ακολούθως, λαμβάνει χώρα *N*-αλκυλίωση της 5-φθορο-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**16**) με τον τοζυλικό εστέρα **15**, οπότε προκύπτει η αλδεΐδη **17**.^{99,108}

Η κύκλωση της καρβοξαλδεΐδης **17** προς το ανάλογο **18** αναφέρεται στη γνωστή αντίδραση Heck¹⁰⁸, ο μηχανισμός της οποίας απεικονίζεται στο Σχήμα 22.



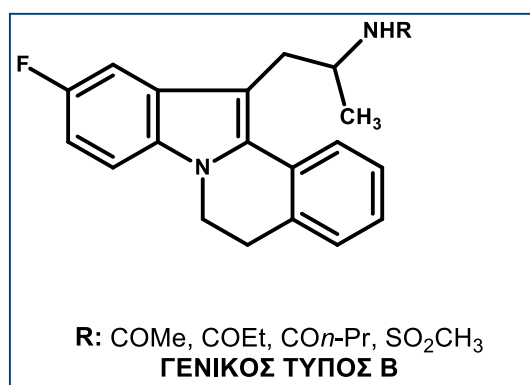
ΣΧΗΜΑ 22: Μηχανισμός Αντίδρασης Heck

Στο πρώτο στάδιο, με απομάκρυνση δύο μορίων τριφαινυλοφωσφίνης από τον καταλύτη, τετρακis(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0), προκύπτει το δις(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο, το οποίο προστίθεται οξειδωτικά στο δεσμό βρωμίου άνθρακα του αρυλοβρωμιδίου **17**, οπότε παράγεται το σ-σύμπλοκο **I**. Ακολουθεί ενδομοριακή *syn*-προσθήκη στο διπλό δεσμό $\text{C}_2\text{-C}_3$ του ινδολικού πυρήνα

και το σχηματιζόμενο ενδιάμεσο **II**, μετά από εσωτερική αναστροφή, μετατρέπεται προς το ενδιάμεσο **III**. Αυτό, στη συνέχεια, κατόπιν *syn*-απόσπασης με την επίδραση οξικού καλίου, παράγει την τετρακυκλική επιθυμητή αλδεΐδη **18**, ενώ ο καταλύτης αναγεννάται με προσθήκη δύο μορίων υποκαταστατών τριφαινυλοφωσφίνης σε ένα μόριο δις(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλαδίου.^{107,108}

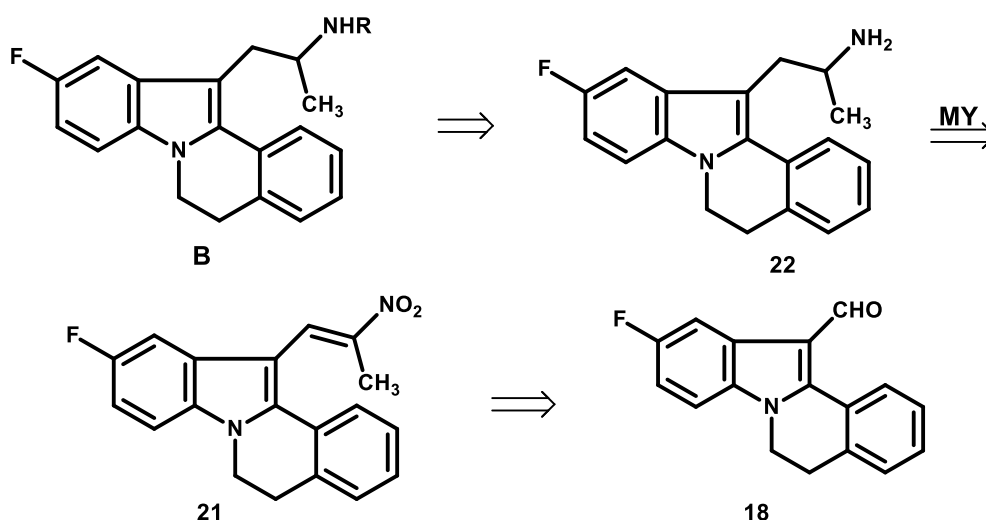
Στη συνέχεια, η αλδεΐδη **18** αντιδρά με το νιτρομεθάνιο, παρουσία οξικού αμμωνίου (αντίδραση Henry),¹⁰⁹⁻¹¹¹ οπότε λαμβάνεται η 10-φθορο-12-[(*E*)-2-νιτρο-1-αιθενυλο]-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολίνη (**19**). Με επίδραση λιθιοαργιλιοϋδριδίου επί του α,β -ακόρεστου νιτροπαραγώγου **19**, προκύπτει η αμίνη **20**, η οποία ακυλιώνεται με τον αντίστοιχο ανυδρίτη καρβοξυλικού οξέος ή μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς τα επιθυμητά αμίδια **A(i-iv)**.

2.2 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων της μελατονίνης του γενικού τύπου B



2.2.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

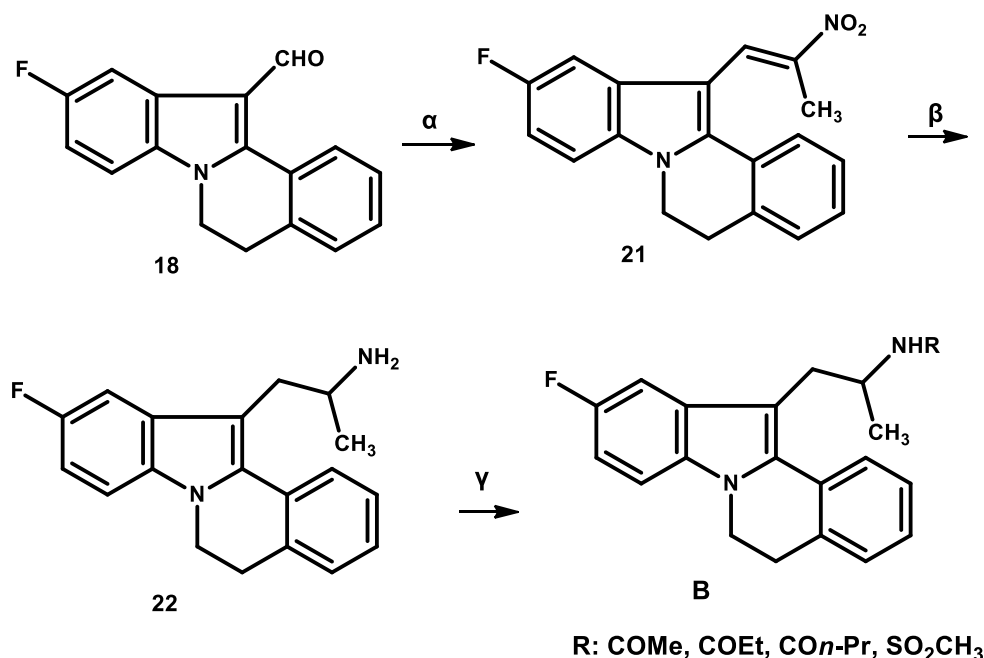
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 23, τα επιθυμητά αμίδια με γενικό τύπο **B** προέρχονται από την 10-φθορο- α -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνη (**22**), της οποίας πρόδρομη ένωση είναι το α -μονομεθυλιωμένο νιτροπαραγώγο **21**. Η ένωση **21** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **18** και του νιτροαιθανίου. Για τη σύνθεση της καρβοξαλδεΐδης **18** ακολουθείται η αλληλουχία των αντιδράσεων του Σχήματος 21.



ΣΧΗΜΑ 23: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου **B**.

2.2.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο **B**

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αλκαναμιδίων **B(i-iv)**, βασίζεται στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων **A(i-iv)** που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 2.1.2.

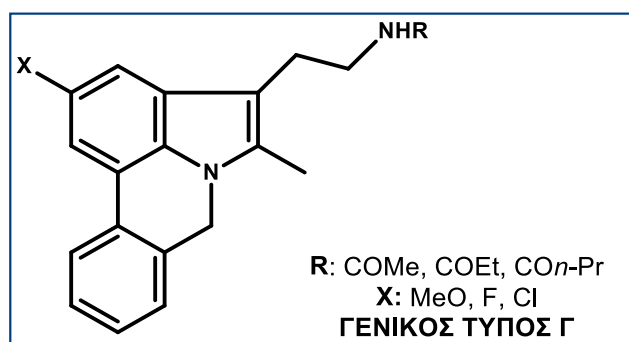


ΣΧΗΜΑ 24: α. CH₃CH₂NO₂, CH₃COONH₄, 100 °C

β. LiAlH₄, THF, Et₂O, 0 °C → Δ

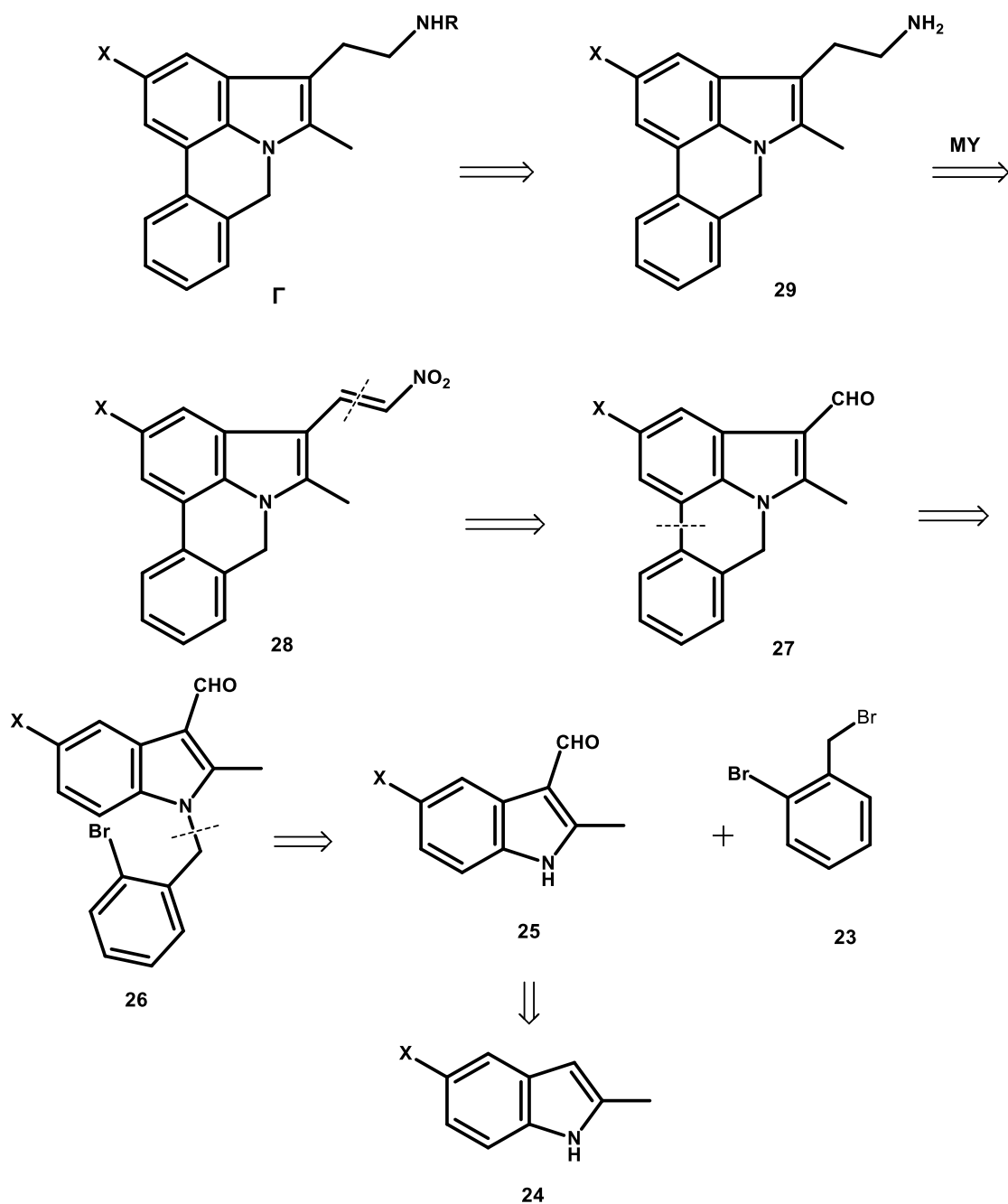
γ. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, θ. δωματίου ή CH₃SO₂Cl, CH₂Cl₂, πυριδίνη, θ. δωματίου

2.3 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης του γενικού τύπου Γ



2.3.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

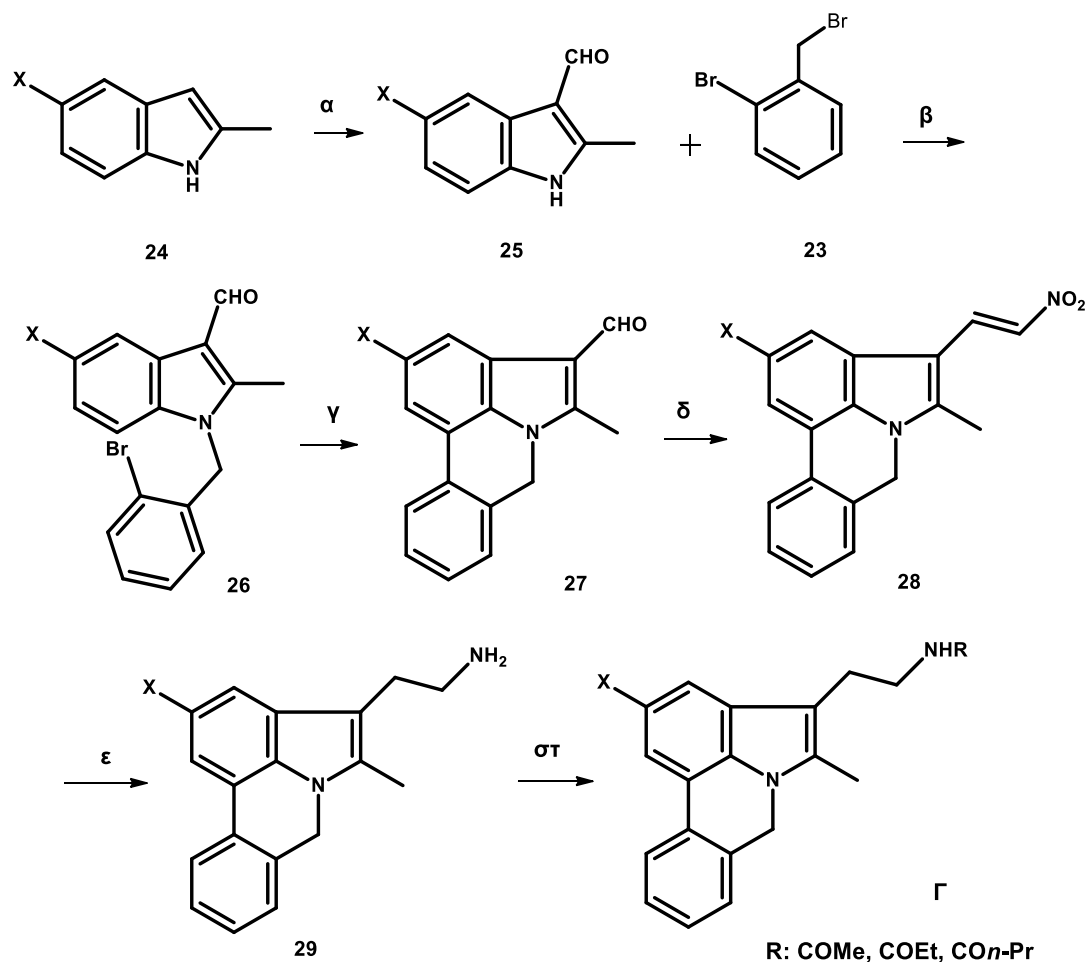
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 25, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου Γ, προέρχονται από την αμίνη **29**, της οποίας πρόδρομη ένωση είναι το α,β -ακόρεστο νιτροπαράγωγο **28**. Η ένωση **28** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **27** και του νιτρομεθανίου. Η αλδεΐδη **27** προκύπτει από την κύκλωση του *N*-αλκυλιωμένου ινδολο-παραγώγου **26** με εφαρμογή της αντίδρασης Heck. Το *N*-αλκυλιωμένο παράγωγο **26** προέρχεται από την αλδεΐδη **25** και το εμπορικά διαθέσιμο 6-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (**23**). Η αλδεΐδη **25** λαμβάνεται από το αντίστοιχο εμπορικά διαθέσιμο ινδολο-παραίγωγο **24** με αντίδραση Vilsmeier-Haack.



ΣΧΗΜΑ 25: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Γ .

2.3.2 Σύνθεση των παραγώγων με γενικό τύπο Γ

Η συνθετική πορεία, η οποία ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης του γενικού τύπου Γ, απεικονίζεται στο Σχήμα 26.

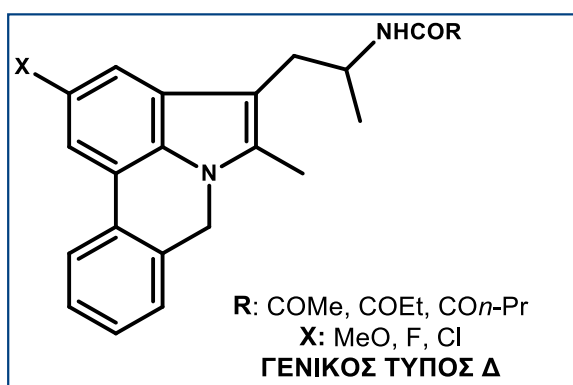


ΣΧΗΜΑ 26: α. POCl_3 , NaOH (2M), DMF, 0°C
 β. K_2CO_3 , CH_3CN , 82°C
 γ. CH_3COOK , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, DMF, 110°C
 δ. CH_3NO_2 , $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, 100°C
 ε. LiAlH_4 , THF, Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$
 στ. $(\text{RCO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , θ. δωματίου

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται το αντίστοιχο ινδολο-παράγωγο **24**, το οποίο φορμυλιώνεται στη 3-θέση με οξυχλωριούχο φωσφόρο και DMF προς την αλδεΐδη **25** (Vilsmeier-Haack).^{105,106} Ακολούθως, λαμβάνει χώρα *N*-βενζυλίωση της αλδεΐδης **25** με το 6-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (**23**), οπότε προκύπτει η καρβοξαλδεΐδη **26**.^{99,108} Ακολουθεί κύκλωση, υπό συνθήκες αντίδρασης Heck¹⁰⁸, με αποτέλεσμα την παραλαβή του τετρακυκλικού παραγώγου **27**, από το οποίο με επίδραση νιτρομεθανίου και οξικού αμμωνίου, σε συνθήκες αντίδρασης Henry,¹⁰⁹⁻¹¹¹

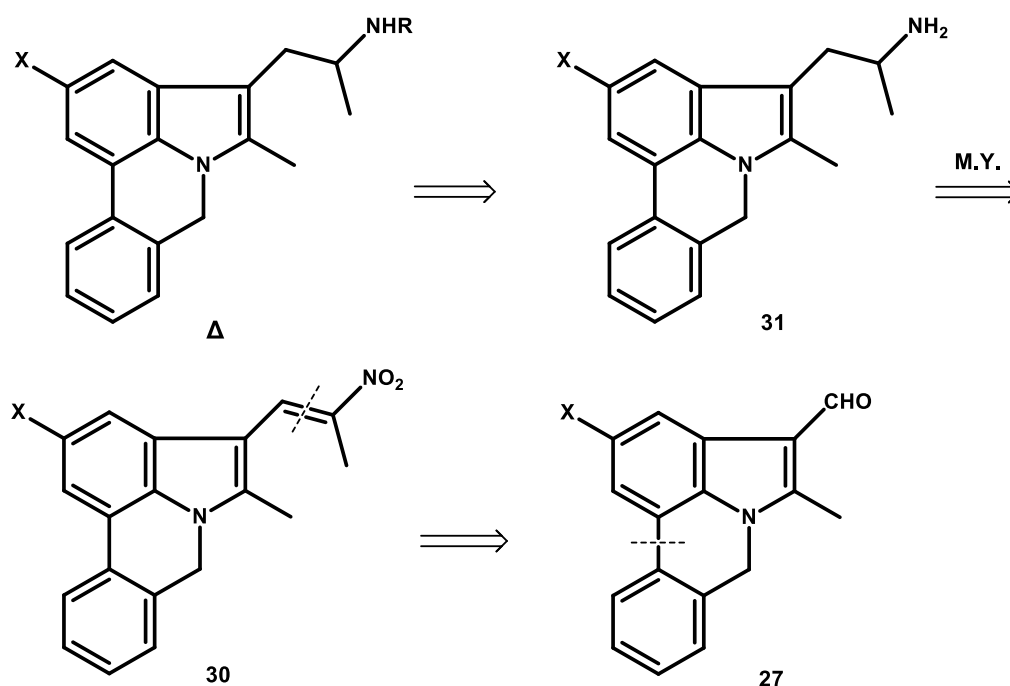
λαμβάνεται το α,β -ακόρεστο νιτροπαράγωγο **28**. Αναγωγή του **28** και στη συνέχεια ακυλίωση του παραγώγου **29** με τον κατάλληλο ανυδρίτη οξέος λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια Γ(i-iii).

2.4 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Δ



2.4.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

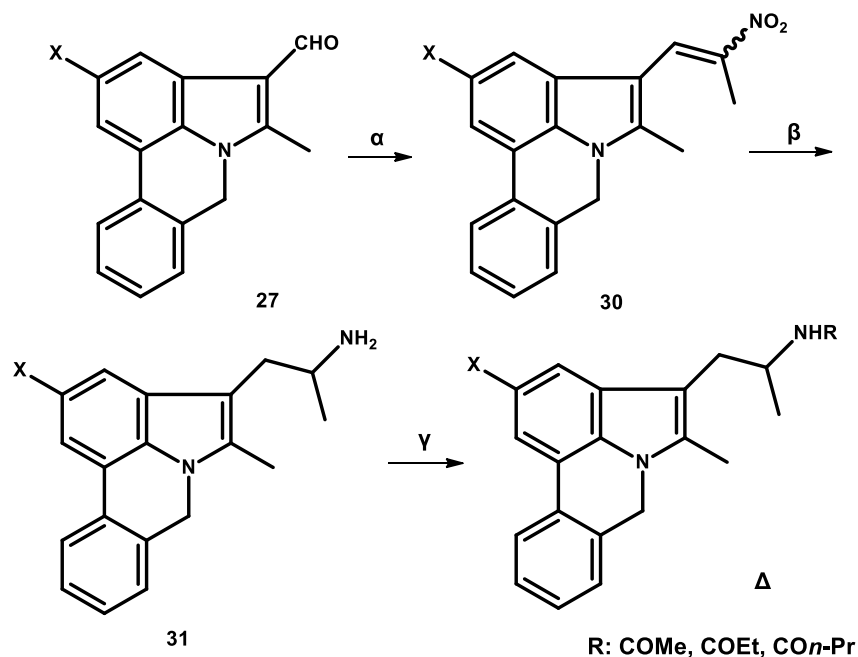
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 27, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου Δ, προέρχονται από την αμίνη **31**, της οποίας πρόδρομη ένωση είναι το α -μεθυλιωμένο νιτροπαράγωγο **30**. Η ένωση **30** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **27** και του νιτροαιθανίου. Η αλδεΐδη **27** συντίθεται σύμφωνα με την πορεία των αντιδράσεων που περιγράφονται στο Σχήμα 26.



ΣΧΗΜΑ 27: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Δ .

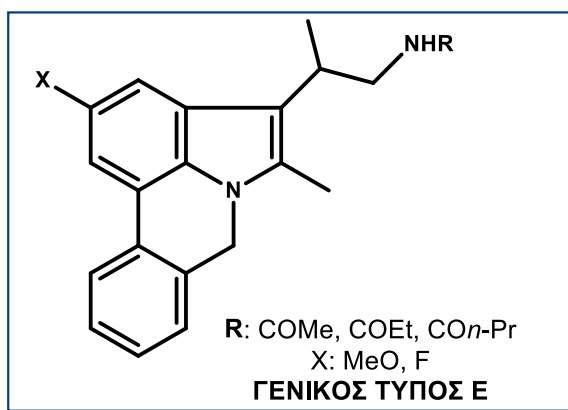
2.4.2 Σύνθεση των παραγώγων της μελατονίνης με γενικό τύπο Δ

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αλκαναμιδίων $\Delta(\text{i-iii})$, βασίζεται στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων $\Gamma(\text{i-iii})$ που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 2.3.2.



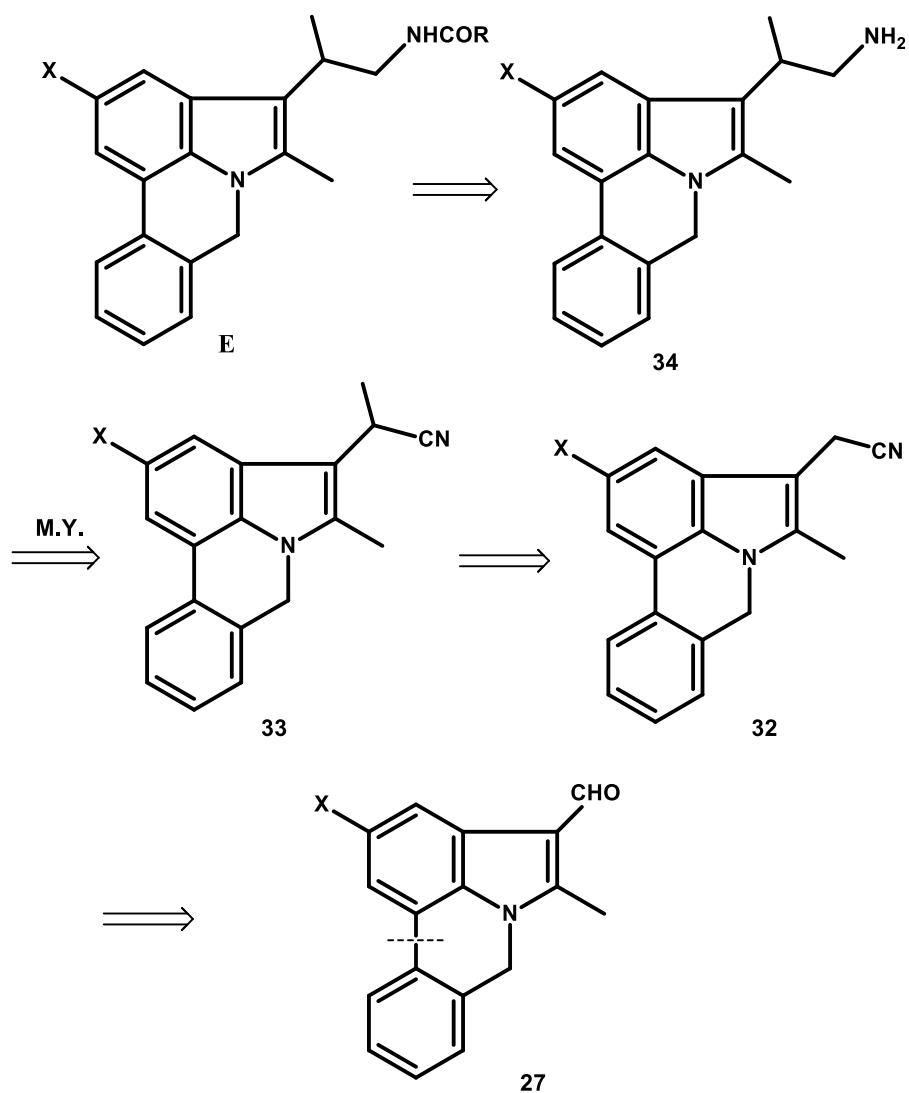
ΣΧΗΜΑ 28: α. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$, $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, 100°C
 β. LiAlH_4 , THF, Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$
 γ. $(\text{RCO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , θ. δωματίου

2.5 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Ε



2.5.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

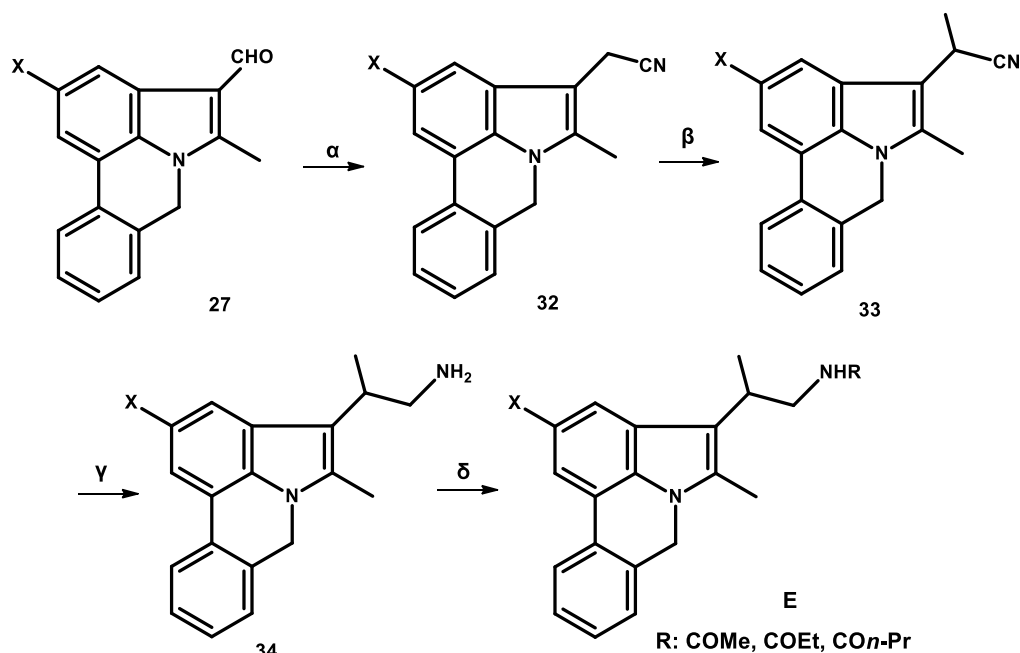
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 29, τα επιθυμητά αμίδια με γενικό τύπο Ε έχουν ως πρόδρομη ένωση την αμίνη **34**, η οποία μπορεί να προκύψει από το α -μονομεθυλιωμένο νιτρίλιο **33**. Αυτό λαμβάνεται από το ακετονιτρίλιο **32** με α -μονομεθυλίωση. Το νιτρίλιο **32** προκύπτει από την τετρακυκλική αλδεΰδη **27** με μετατροπή υποκαταστάτη. Η καρβοξαλδεΰδη **27** συντίθεται σύμφωνα με την πορεία των αντιδράσεων που περιγράφονται στο Σχήμα 26.



ΣΧΗΜΑ 29: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου **E**.

2.5.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου E

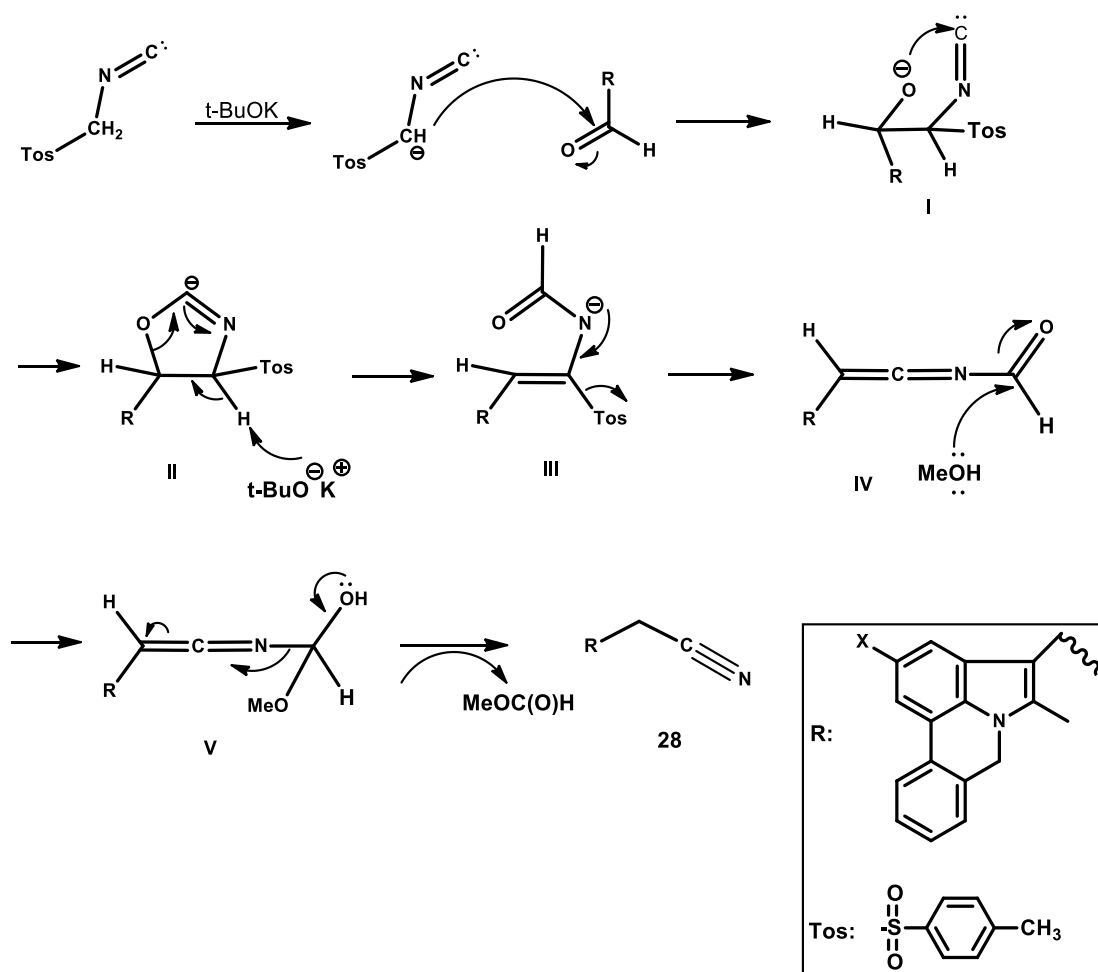
Η συνθετική πορεία, η οποία ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης του γενικού τύπου E, απεικονίζεται στο Σχήμα 30.



ΣΧΗΜΑ 30: α. *t*-BuOK, TosMIC, DME, MeOH, -30 °C → -60 °C
 β. CH₃I, NaH, DMF, 25 °C
 γ. LiAlH₄, THF, Et₂O, 0 °C → Δ
 δ (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, θ. δωματίου

Η καρβοξαλδεΰδη **27** με αναγωγική κυάνωση, με τοζυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC), μετατρέπεται προς το ακετονιτρίλιο **32**.

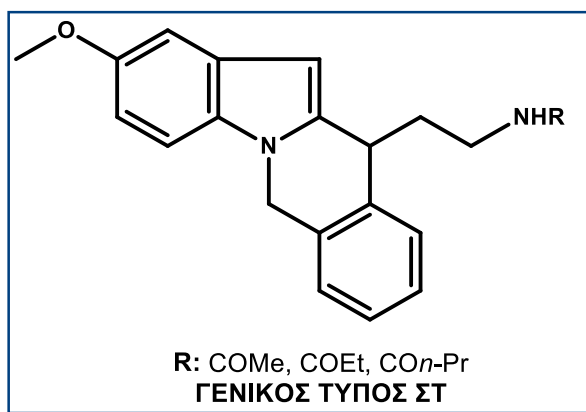
Ο προτεινόμενος μηχανισμός της συγκεκριμένης αντίδρασης απεικονίζεται στο Σχήμα 31. Αρχικά, με επίδραση του *tert*-βουτοξυκαλίου επί του τοζυλομεθυλοϊσοκυανιδίου αποσπάται ένα όξινο πρωτόνιο σε θέση α ως προς την ισοκυανομάδα, παρέχοντας το αντίστοιχο καρβανιόν. Πυρηνόφιλη προσθήκη του τελευταίου στο καρβονύλιο της αλδεΰδης οδηγεί στο σχηματισμό του ενδιάμεσου I. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο I μετατρέπεται προς το αντίστοιχο κυκλικό ανιόν II, το οποίο με απόσπαση πρωτονίου και ταυτόχρονη διάνοιξη του οξαζολικού δακτυλίου οδηγεί στο ανιόν III. Ακολουθεί αποχώρηση της τοζυλομάδας, οπότε προκύπτει το σταθερό ενδιάμεσο IV, το οποίο κατόπιν πυρηνόφιλης προσβολής από ένα μόριο μεθανόλης μετατρέπεται προς το ενδιάμεσο V. Τέλος, με αποβολή ενός μορίου μυρμηκικού μεθυλεστέρα προκύπτει το επιθυμητό ακετονιτρίλιο **28**.¹¹²



ΣΧΗΜΑ 31: Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC)

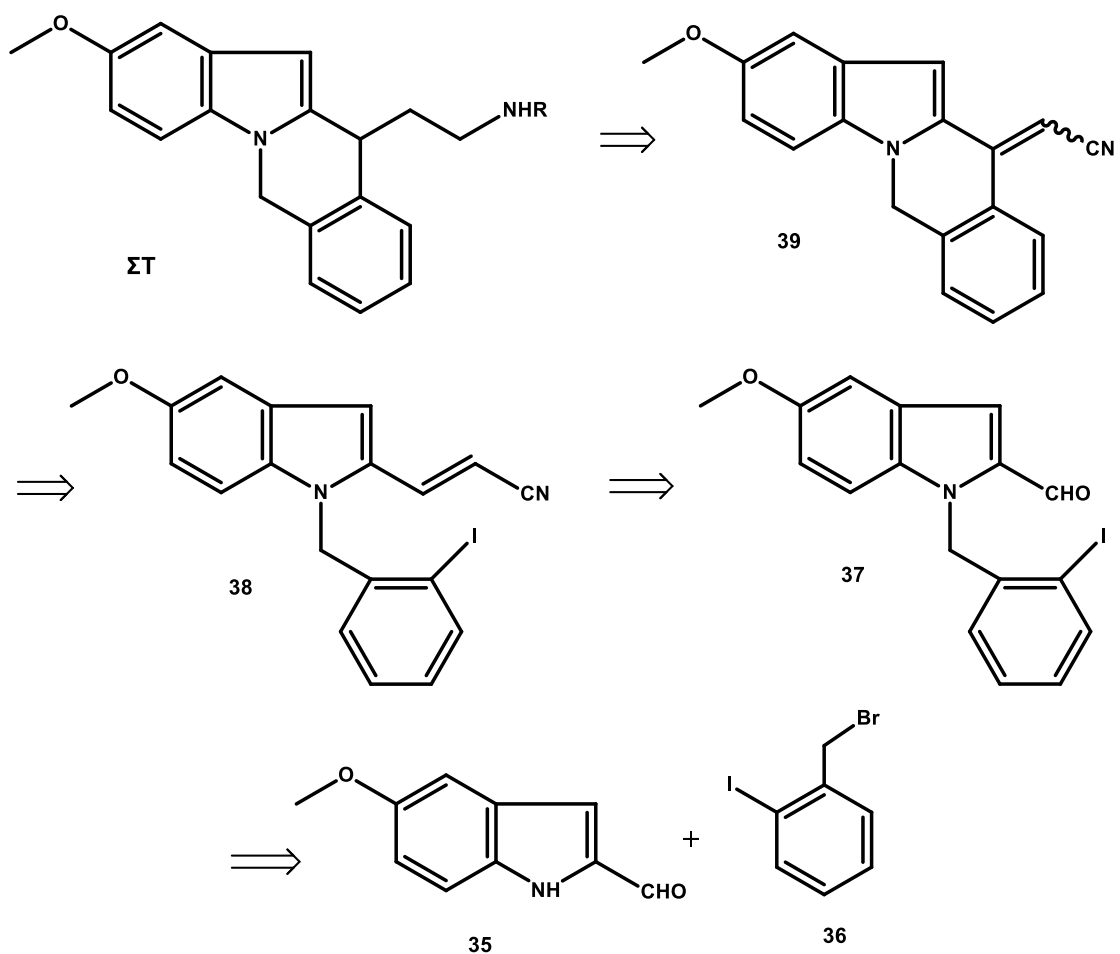
Ακολουθεί α -μονομεθυλίωση¹¹³ του ακετονιτριλίου **32** με τη χρήση υδριδίου του νατρίου και μεθυλοϊωδιδίου προς την ένωση **33**, η κυανομάδα της οποίας ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο προς την αμίνη **34**. Ακυλίωση της αμίνης **35** με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων οδηγεί στα επιθυμητά προϊόντα **E(i-iii)**.

2.6 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ



2.6.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

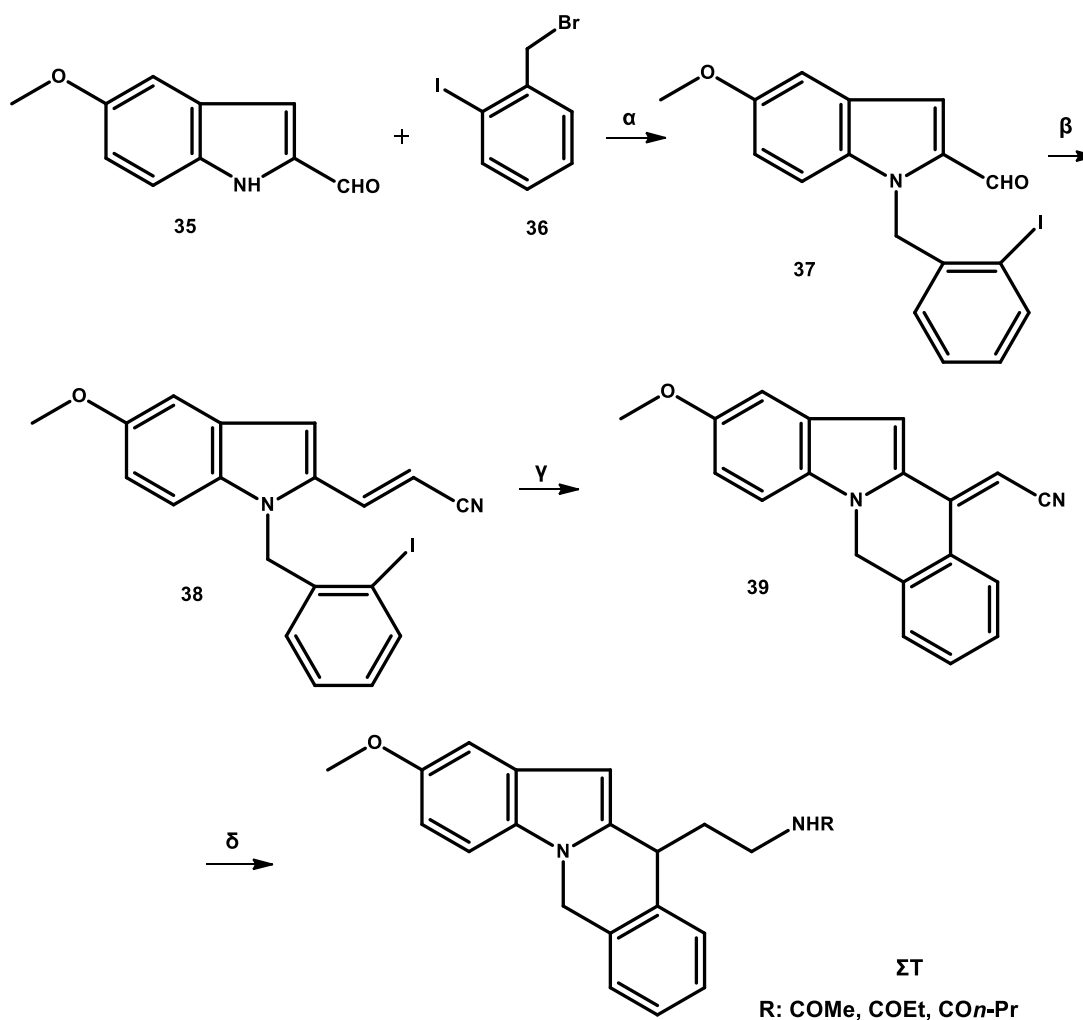
Σύμφωνα με την ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 32, τα επιθυμητά αμίδια με γενικό τύπο ΣΤ προέρχονται από το 2-μεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)-υλιδενακετονιτρίλιο (**39**), του οποίου πρόδρομη ένωση αποτελεί το ακόρεστο νιτρίλιο **38**. Η ένωση **38** προέρχεται από την αντίδραση μεταξύ της καρβοξαλδεΐδης **37** και του χλωριούχου κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφωνίου (αντίδραση Wittig), παρουσία 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ενίου (DBU). Η αλδεΐδη **37** προκύπτει από την *N*-αλκυλίωση της 5-μεθοξυ-2-ινδολοκαρβοξαλδεΐδης (**35**) με το εμπορικά διαθέσιμο 2-ιωδο-βενζυλοβρωμίδιο (**36**).



ΣΧΗΜΑ 32: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου ΣΤ

2.6.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ

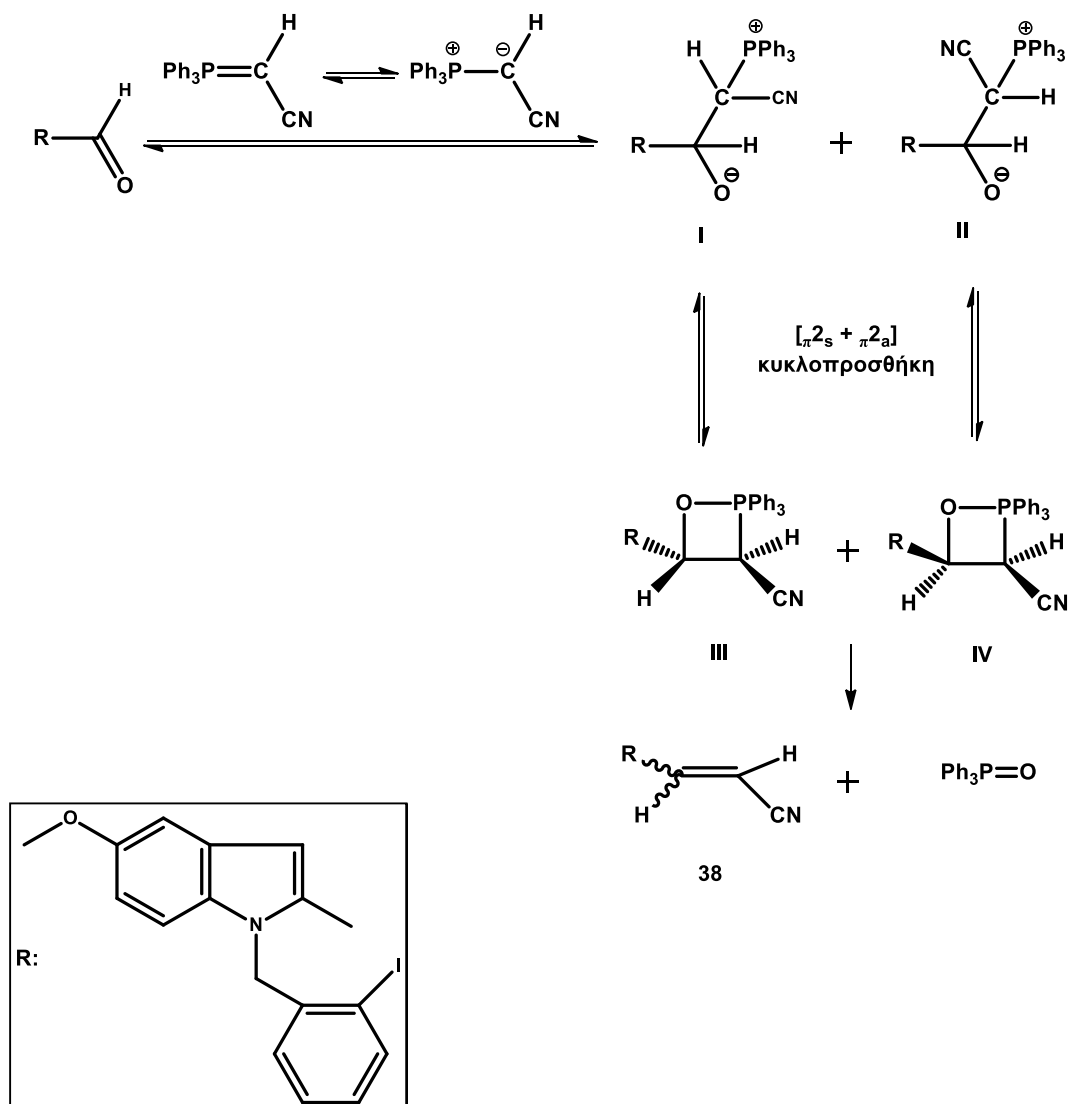
Η συνθετική πορεία, η οποία ακολουθήθηκε για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ, απεικονίζεται στο Σχήμα 33.



ΣΧΗΜΑ 33: α. NaH, DMF, 0 °C → Δ
 β. DBU, Ph₃P⁺CH₂CN, Cl⁻, τολουόλιο, 110 °C
 γ. Pd(OAc)₂, PPh₃, TIOAc, MeCN, 82 °C
 δ. (RCO)₂O, Raney-Ni, H₂ 4 atm, 50 °C

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η εμπορικά διαθέσιμη 5-μεθοξυ-2-ινδολοκαρβοξαλδεΐδη (35). *N*-αλκυλίωσή της με 2-ιωδοβενζυλοβρωμίδιο (36), παρουσία υδριδίου του νατρίου, οδηγεί στη 1-(2-ιωδοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδη (37).^{106,114} Η αλδεΐδη 37 αντιδρά με το χλωριούχο κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφωνίο, παρουσία DBU, για να δώσει το α,β-ακόρεστο

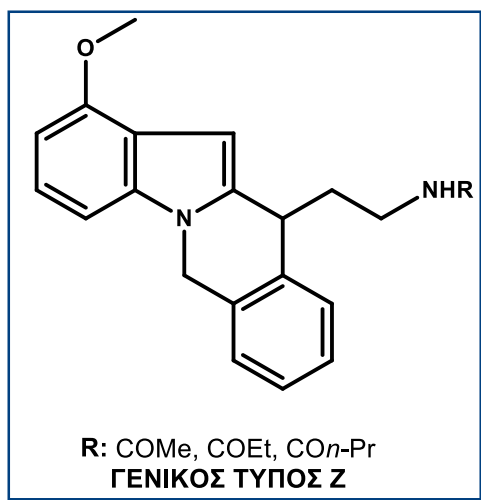
νιτρίλιο **38** ως μίγμα *cis/trans* (αντίδραση Wittig)¹¹⁵. Ο μηχανισμός της αντίδρασης Wittig απεικονίζεται στο Σχήμα 34.



ΣΧΗΜΑ 34: Μηχανισμός της αντίδρασης Wittig¹³

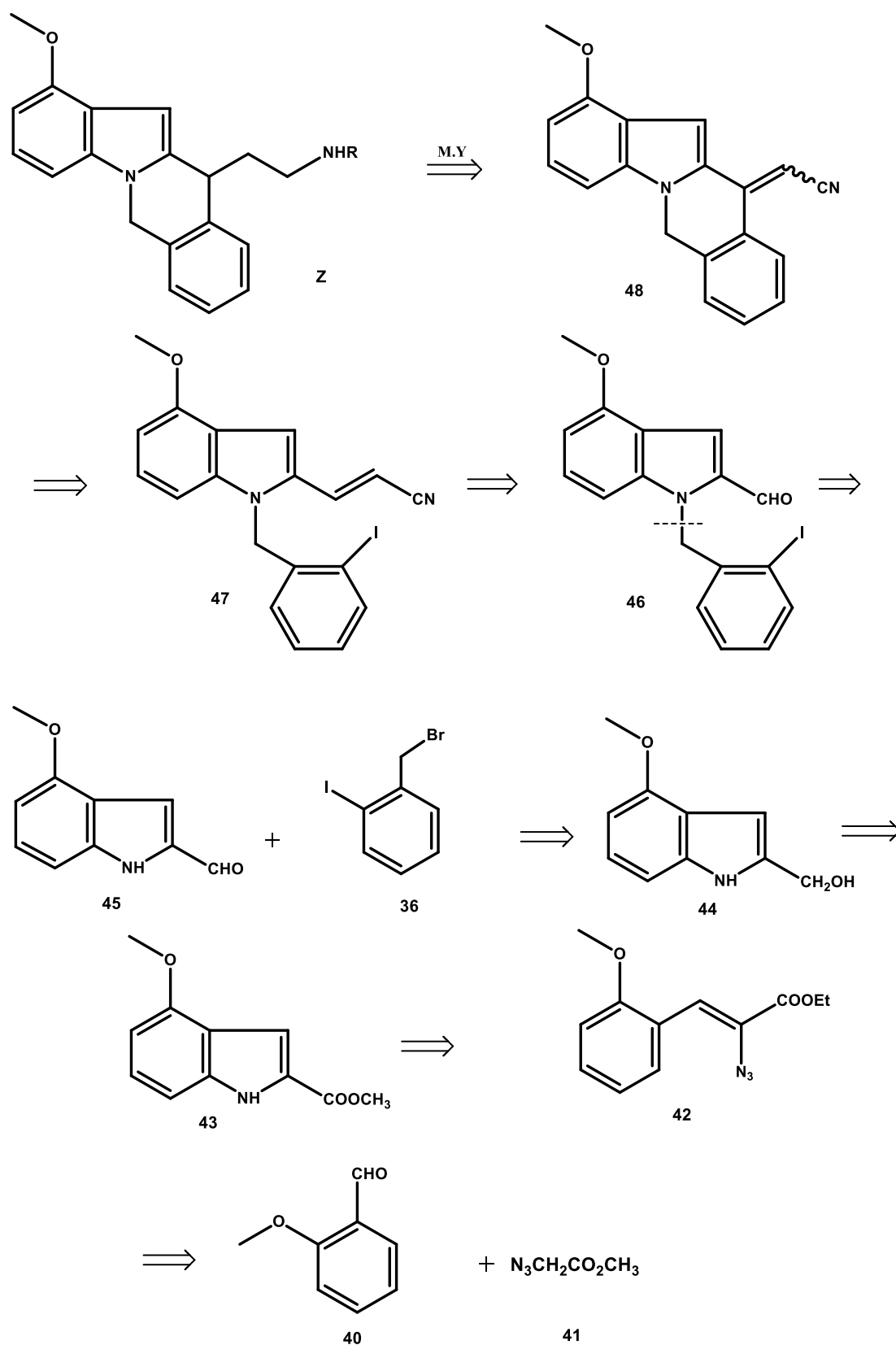
Ακολουθεί κύκλωση, υπό συνθήκες αντίδρασης Heck, με αποτέλεσμα την παραλαβή του τετρακυκλικού παραγώγου **39**.¹⁰⁶ Τέλος, το νιτρίλιο **39** υδρογονώνεται καταλυτικά (Raney-Ni), παρουσία του αντίστοιχου ανυδρίτη οξέος, για να δώσει τα επιθυμητά αμίδια ΣΤ(i-iii).^{115,117}

2.7 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των αναλόγων της μελατονίνης με γενικό τύπο **Z**.



2.7.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

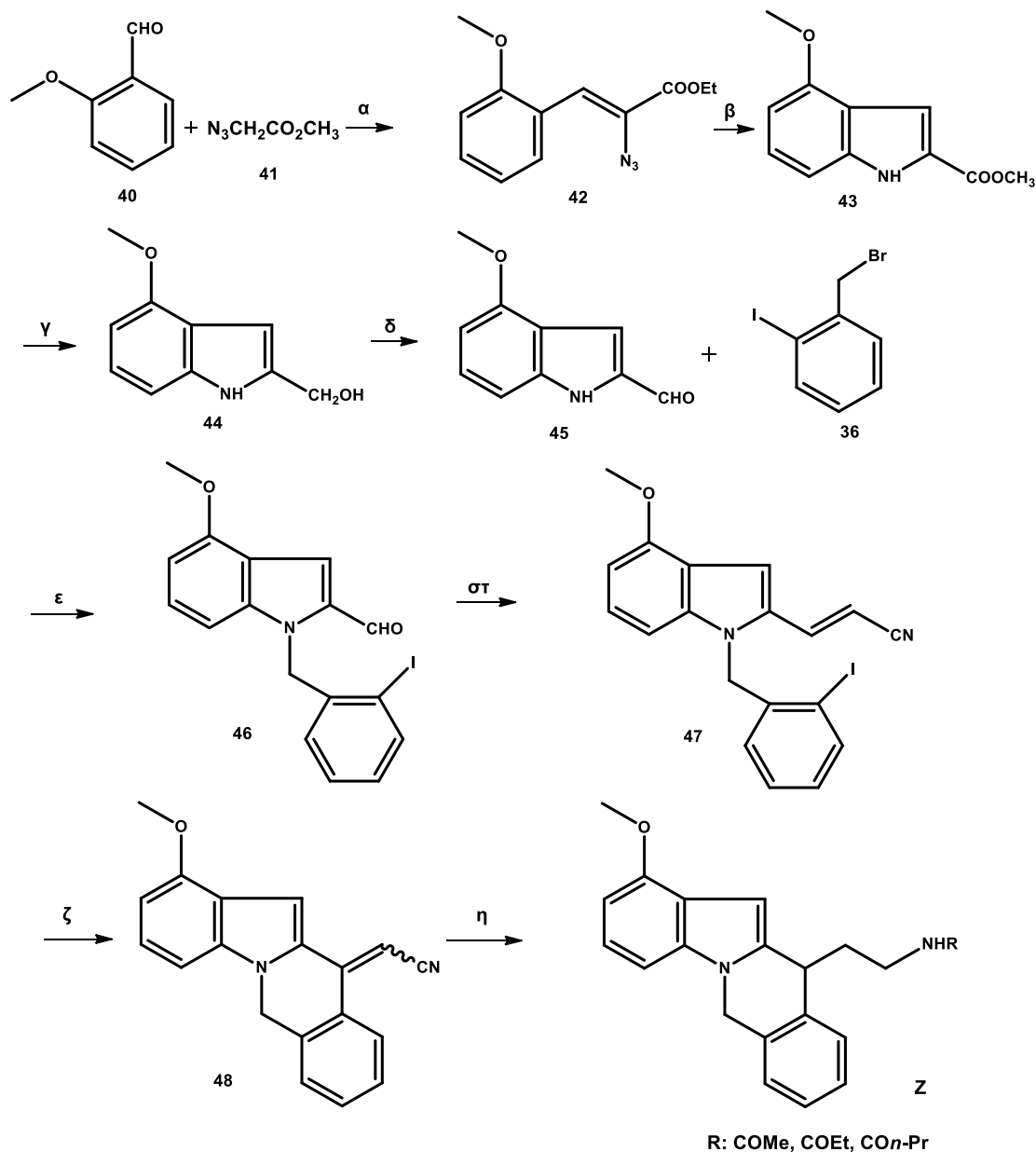
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο *Σχήμα 35*, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου **Z**, προέρχονται από το 1-μεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)-υλιδενακετονιτρίλιο (**48**), του οποίου πρόδρομη ένωση αποτελεί το ακόρεστο νιτρίλιο **47**. Η ένωση **47** προκύπτει από την αντίδραση μεταξύ της καρβοξαλδεΐδης **46** και του χλωριούχου κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφωνίου (αντίδραση Wittig), παρουσία DBU. Η αλδεΐδη **46** αποτελεί προϊόν της *N*-αλκυλίωσης της 4-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (**45**). Η αλδεΐδη **45** προκύπτει από την αλκοόλη **44**, η οποία έχει ως πρόδρομη ένωση τον εστέρα **43**, ο δε αζιδοεστέρας **42** προέρχεται από την αντίδραση μεταξύ των ενώσεων **40** και **41**.



ΣΧΗΜΑ 35: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου Z

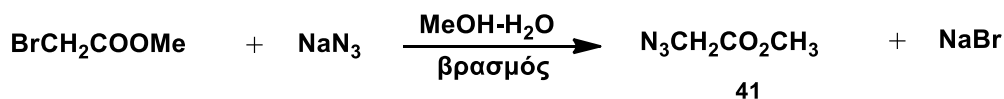
2.7.2 Σύνθεση των νέων παραγώγων του γενικού τύπου Z

Η συνθετική πορεία, η οποία ακολουθήθηκε για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Z, απεικονίζεται στο Σχήμα 36.



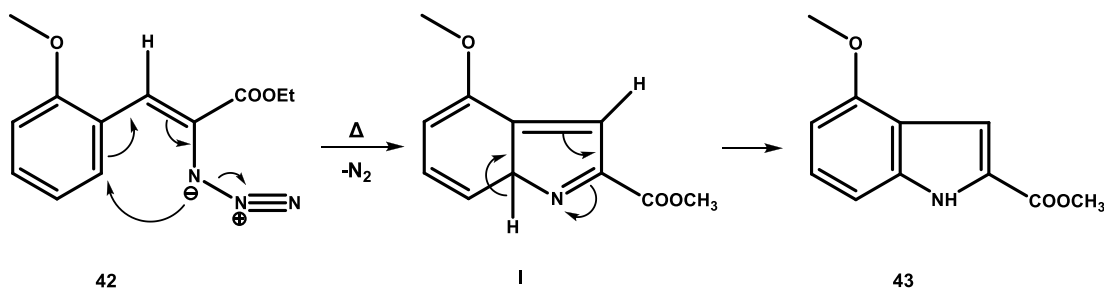
ΣΧΗΜΑ 36: α . MeONa, MeOH, -10°C
 β . Ξυλόλιο, 140°C
 γ . LiAlH_4 , THF, Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$
 δ . MnO_2 , CH_2Cl_2 , 40°C
 ϵ . NaH, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$
 $\sigma\tau$. DBU, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CN}$, Cl^- , τολουόλιο, 110°C
 ζ . $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , TIOAc, MeCN, 82°C
 η . $(\text{RCO})_2\text{O}$, Ni Raney, H_2 , 4 atm, 50°C

Για τη σύνθεση των αναλόγων του γενικού τύπου **Z**, ως πρώτες ύλες χρησιμοποιήθηκαν η εμπορικά διαθέσιμη 2-μεθοξυβενζαλδεΰδη (**40**) και ο αζιδοξικός μεθυλεστέρας (**41**). Ο αζιδοξικός μεθυλεστέρας δεν είναι εμπορικά διαθέσιμος και παρασκευάζεται από την επίδραση νατραζιδίου επί του βρωμοξικού μεθυλεστέρα σε μίγμα MeOH/H₂O 1:1.^{117,119}



ΣΧΗΜΑ 37: Παρασκευή αζιδοξικού μεθυλεστέρα (**41**)

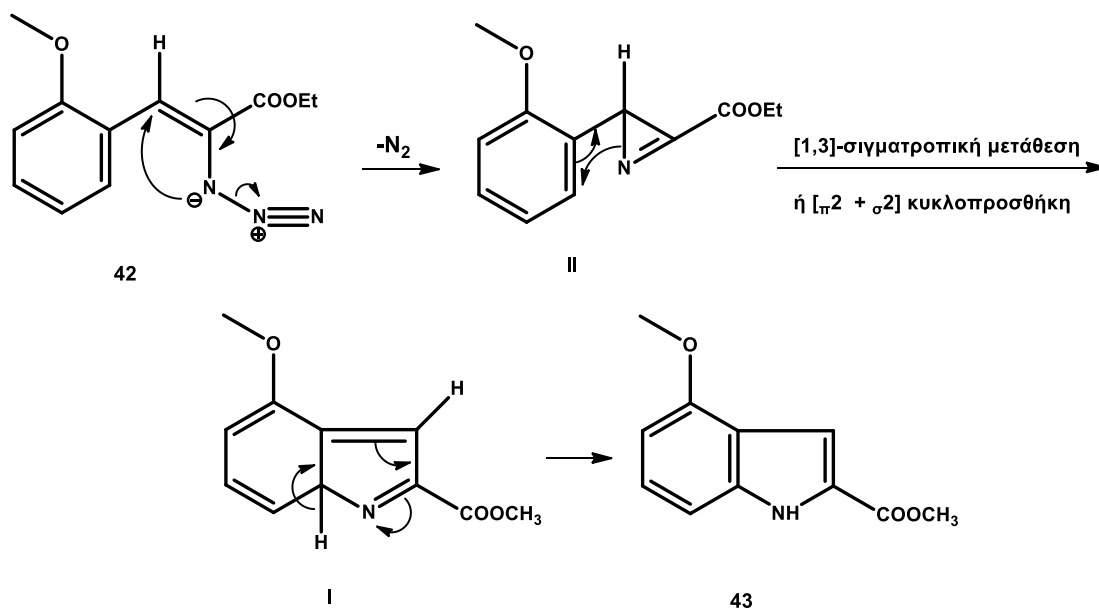
Έτσι, με επίδραση του αζιδοξικού μεθυλεστέρα **41** επί της αλδεΰδης **40** σε μεθανολικό διάλυμα μεθοξειδίου του νατρίου λαμβάνεται ο α-αζιδο-2-μεθοξυφαινυλοπροπENOϊκός μεθυλεστέρας **42**, κατόπιν πυρηνόφιλης προσβολής του σχηματιζόμενου καρβανιόντος (N₃⁻CHCO₂CH₃) επί του καρβονυλικού άνθρακα της καρβοξυαλδεΰδης **40**. Στη συνέχεια, ο εστέρας **42** υφίσταται κύκλωση και ακολούθως επαναρωματοποίηση με αποτέλεσμα τη λήψη του 2-ινδολομεθυλεστέρα **43**.¹¹⁷⁻¹²¹ Οι μηχανισμοί μετατροπής του αζιδομεθυλεστέρα **42** προς το ινδολο-παραγώγο **43** απεικονίζονται αναλυτικά στα Σχήματα 38 και 39.



ΣΧΗΜΑ 38: Μηχανισμός μετατροπής του αζιδομεθυλεστέρα **42** προς το ινδολο-παραγώγο **43**

Σύμφωνα με τον παραπάνω μηχανισμό ο α-αζιδο-2-μεθοξυφαινυλοπροπENOϊκός μεθυλεστέρας (**42**) κυκλώνεται στους 140 °C προς το ενδιάμεσο **I**, το οποίο επαναρωματοποιείται προς τον καρβοξυλικό εστέρα **43**.

Στο Σχήμα 39 απεικονίζεται ένας εναλλακτικός μηχανισμός μετατροπής του αζιδο-παραγώγου **42** προς τον 2-ινδολομεθυλεστέρα **43**.



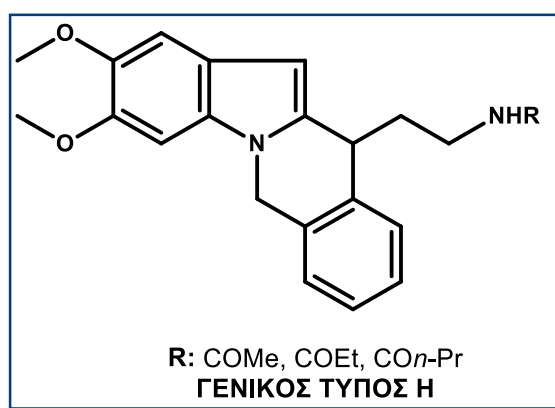
ΣΧΗΜΑ 39: Εναλλακτικός μηχανισμός μετατροπής του αζιδο-παραγώγου **42** προς τον 2-ινδολομεθυλεστέρα **43**

Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μηχανισμό, αρχικά λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός της ενδιάμεσης 2*H*-αζιρίνης **II**, από την οποία με [1,3]-σιγματοτροπική μετάθεση λαμβάνεται το κυκλικό ενδιάμεσο **I**, το οποίο επαναρωματοποιείται προς τον μεθυλεστέρα **43**. Εναλλακτικά, η μετατροπή της 2*H*-αζιρίνης **II** προς το ενδιάμεσο **I** είναι δυνατόν να πραγματοποιείται με αντίδραση $[\pi 2 + \sigma 2]$ κυκλοπροσθήκης.

Ο εστέρας **43** ανάγεται με λιθιοαργιλιούδριδιο σε διαιθυλαιθέρα και τετραϋδροφουράνιο προς την αντίστοιχη αλκοόλη **44**,¹¹⁷ η οποία οξειδώνεται με διοξείδιο του μαγγανίου προς την αλδεΐδη **45**.¹¹⁸

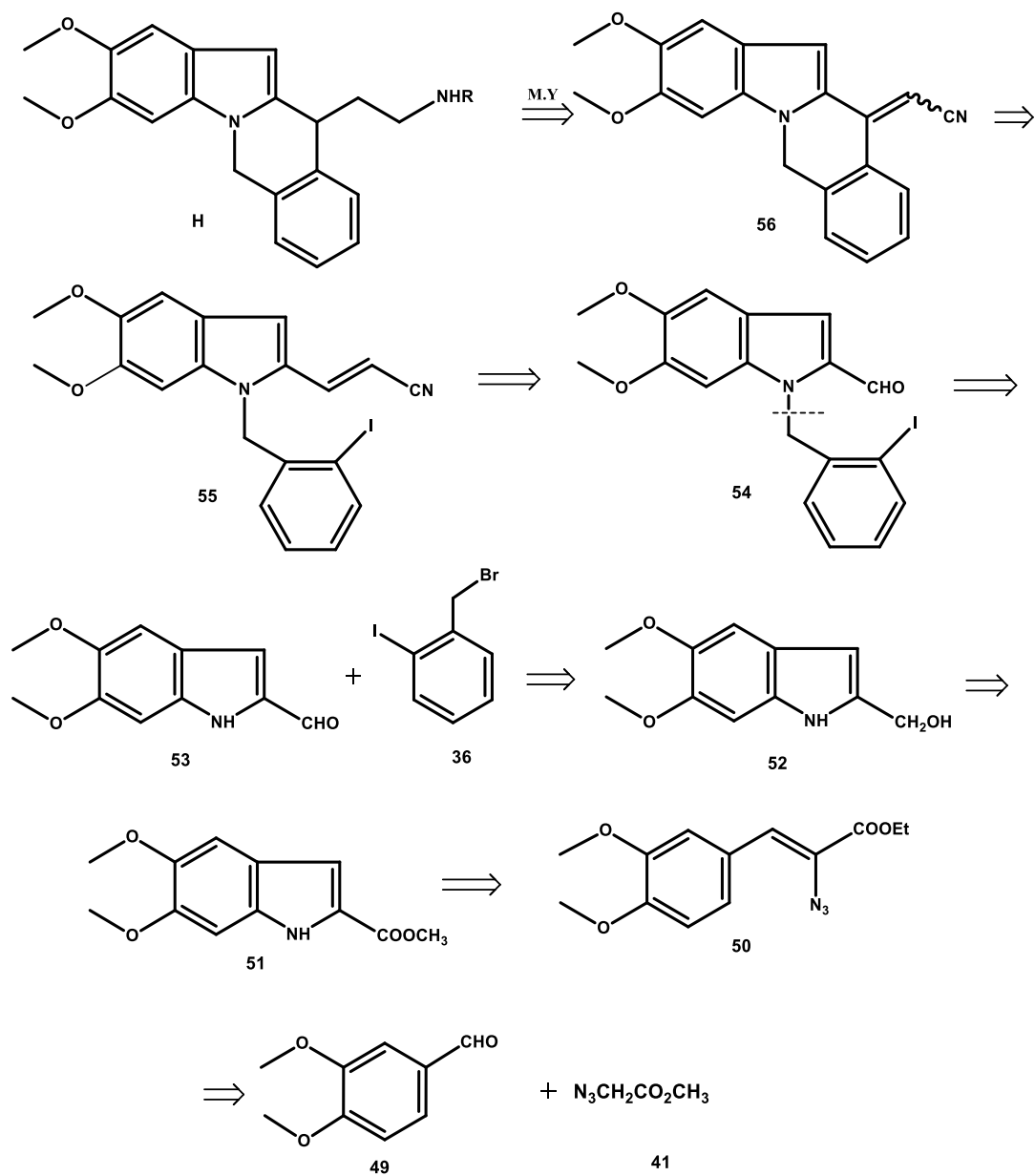
Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε, από το στάδιο της αλδεΐδης **45**, για την παρασκευή των αλκαναμιδίων **Z(i-iii)**, βασίζεται στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων **ΣΤ(i-iii)** που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο **2.7.2**.

2.8 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου Η



2.8.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

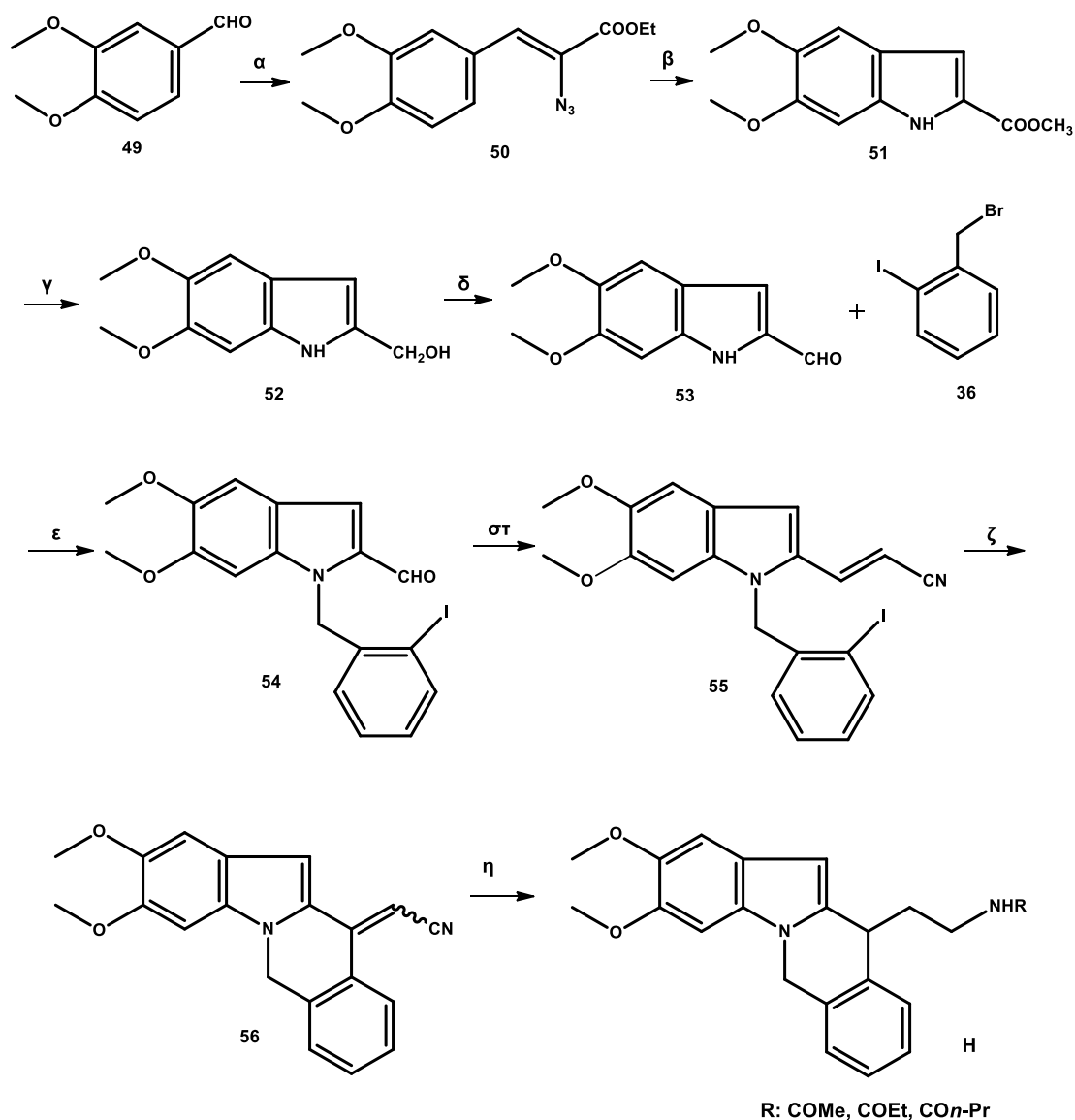
Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία που απεικονίζεται στο Σχήμα 40, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου Η, προέρχονται από το 2-(2,3-διμεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)-υλιδεν)ακετονιτρίλιο (**56**), του οποίου πρόδρομη ένωση είναι το ακόρεστο νιτρίλιο **55**. Η ένωση **55** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης μεταξύ της καρβοξαλδεΐδης **54** και του χλωριούχου κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφωνίου (αντίδραση Wittig), παρουσία DBU. Η αλδεΐδη **54** προέρχεται από την *N*-αλκυλίωση της 5,6-διμεθοxy-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (**53**). Η ένωση **53** προκύπτει από την αλκοόλη **52**, η οποία προέρχεται από τον εστέρα **51**. Η ένωση **50** παρασκευάζεται από την αντίδραση μεταξύ των πρώτων υλών **49** και **41**.



ΣΧΗΜΑ 40: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου H

2.8.2 Σύνθεση των παραγώγων του γενικού τύπου Η

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αλκαναμιδίων **H(i-iii)**, βασίζεται στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων **Z(i-iii)**, που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 2.7.2.



ΣΧΗΜΑ 41: α . $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, MeONa, MeOH, -10°C

β . Ξυλόλιο, 140°C

γ . LiAlH_4 , THF, Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$

δ . MnO_2 , CH_2Cl_2 , 40°C

ϵ . NaH, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$

$\sigma\tau$. DBU, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CN}$, Cl^- , τολουόλιο, 110°C

ζ . $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , TIOAc, MeCN, 82°C

η . $(\text{RCO})_2\text{O}$, Raney-Ni, H_2 , 4 atm, 50°C

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Υλικά και μέθοδοι

Τα φάσματα πρωτονίου Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^1H NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker DRX 400 (400 MHz). Τα φάσματα ^{13}C Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^{13}C NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker AC 200 (50.09 MHz) ή Bruker DRX 400 (100 MHz). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων (δ) μετρήθηκαν με βάση την κορυφή του δευτεριωμένου χλωροφορμίου στα 7.24 ppm ή το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο στα 2.50 ppm ή δευτεριωμένη μεθανόλη στα 3.31 ppm ή δευτεριωμένη ακετόνη στα 2.05 ppm.

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Gallenkamp Sanyo και δεν είναι διορθωμένα.

Η ξήρανση του διχλωρομεθανίου (CH_2Cl_2) και του διμεθυλοφορμαμίδιου (DMF) έγινε με τη χρήση μοριακών κοσκίνων (4 Å). Η ξήρανση του διαιθυλαιθέρα και του τετραϋδροφουρανίου (THF) έγινε με υδρίδιο του ασβεστίου.

Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Merck F254 (Art. 5554).

Για τη χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιήθηκε silica gel (200-400 mesh).

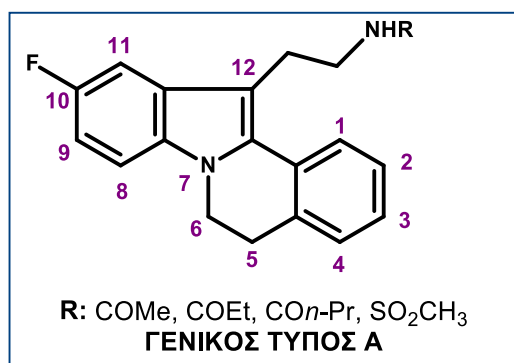
Οι στοιχειακές αναλύσεις των νέων τελικών προϊόντων πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Μικροανάλυσης του University College London, UK.

Συντομογραφίες όρων

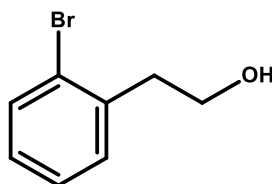
Φασματοσκοπία ^1H NMR: **s**: singlet, **brs**: broad singlet, **d**: doublet, **dd**: doublet of doublet, **bd**: broad doublet, **t**: triplet, **bt**: broad triplet, **td**: triplet of doublet, **q**: quartet, **m**: multiplet, **Harom**: αρωματικό πρωτόνιο, **J**: σταθερά σύζευξης.

Σ. Τ. : dec.: decomposition (αποσύνθεση)

3.2 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου A



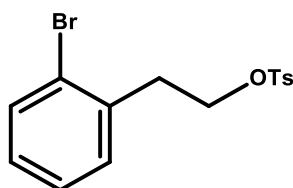
3.2.1. Παρασκευή της 2-βρωμοβενζολαιθανόλης (14)



Σε διάλυμα 2-βρωμοφαινυλοξικού οξέος (2.50 g, 11.62 mmol) σε THF (80 ml) προστίθεται αργά και σε μικρές δόσεις, στους 0 °C, λιθιοαργιλιούδριδιο (1.77 g, 46.64 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια ώρα και ακολούθως κατεργάζεται με H₂O στους 0 °C. Στη συνέχεια, το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (10 ml) και διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄, ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και η επιθυμητή αλκοόλη **14** λαμβάνεται ως άχρωμο υγρό. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση: 2.24 g (11.2 mmol, 96%)¹

3.2.2. Παρασκευή του 4-μεθυλοβενζολοσουλφονικού 2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλεστέρα (15)

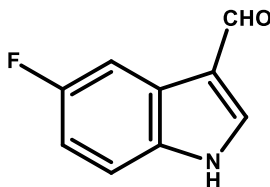


Σε διάλυμα *π*-τολουολοσουλφονυλοχλωριδίου (3.97 g, 20.9 mmol) σε πυριδίνη (7 ml, 74.20 mmol) και διχλωρομεθάνιο (3 ml) προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα της αλκοόλης **14** (1.5 g, 7.46 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (7 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους -18 °C για 12 ώρες και στη συνέχεια χύνεται σε παγόνερο. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο και η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα θειικού χαλκού (CuSO₄) μέχρι να μην παρατηρείται χρωματισμός της υδατικής φάσης (απομάκρυνση πυριδίνης). Ακολουθεί έκπλυση με νερό, ξήρανση με Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, οπότε λαμβάνεται ο επιθυμητός εστέρας **15**, ως υποκίτρινο υγρό.

Απόδοση: 2.49 g (7.09 mmol, 95%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (¹H NMR) συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.⁹⁹

3.2.3. Παρασκευή της 5-φθορο-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (16)



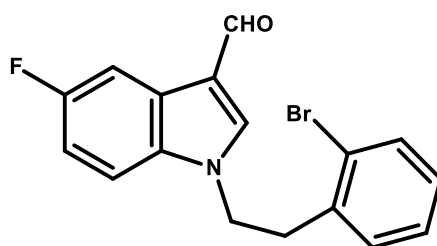
Τριχλωριούχος φωσφόρος (0.5 ml, 4.48 mmol) προστίθεται στάγδην σε άνυδρο DMF (2 ml) στους 0 °C. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-φθοροϊνδολίου (0.50 g, 3.70 mmol) σε άνυδρο DMF (2 ml) υπό ψύξη στους 0 °C. Το

μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται σε διάλυμα NaOH 2M (25 ml) στους 0 °C. Το μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό μέχρι ουδετέρου pH. Ακολούθως κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται η επιθυμητή αλδεΐδη **16**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.52 g (3.19 mmol, 86%)

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 7.08 (dt, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 2H, **H₆**), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 2H, **H₇**), 7.88 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 2H, **H₄**), 8.27 (s, 2H, **H₂**), 10.01 (s, 2H, **CHO**), 11.28 (s, 1H, **NH**)

3.2.4. Παρασκευή της 1-[2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-φθορο-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**17**)



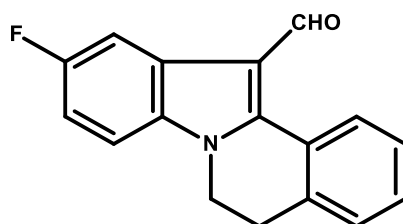
Μίγμα της 5-φθορο-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**16**) (2.0 g, 12.27 mmol), ανθρακικού καλίου (3.39 g, 24.56 mmol) και ακετονιτριλίου (40 ml) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για μισή ώρα. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος 2-[(2-βρωμοφαινυλο)αιθυλο]βρωμιδίου (4.36 g, 12.42 mmol) σε ακετονιτρίλιο (7 ml) και το μίγμα αναδεύεται υπό βρασμό για 24 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 70/30) για να δώσει την επιθυμητή ένωση **17**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 2.97 g (8.59 mmol, 70%)

Σ.Τ. : 96,6 – 97,7 °C

^1H NMR ($\text{Acetone-}d_6$) δ : 3.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 4.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 6.83 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H, *Harom*), 7.06 (dt, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H_6), 7.10 – 7.13 (m, 2H, *Harom*), 7.32 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H, H_7), 7.50 (s, 1H, H_2), 7.58 (dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz, 2H, *Harom*), 7.97 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H, H_4), 9.88 (s, 1H, CHO).

3.2.5. Παρασκευή της 5,6-διυδρο-10-φθοροϊνδολο[2,1- α]ισοκινολινο-12-καρβοξαλδεΐδης (**18**)



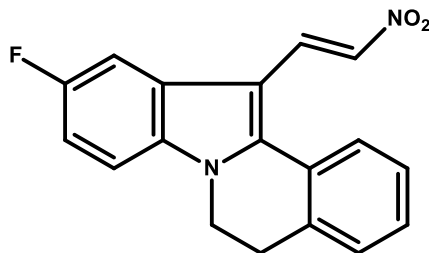
Σε διάλυμα της αλδεΐδης **17** (0.20 g, 0.58 mmol) σε DMF (2 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (0.07 g, 0.71 mmol) και τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh_3) $_4$ Pd (0.02 g, 0.02 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για 4 ώρες. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται μέχρι το μισό του όγκου του, προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 85/15). Το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **18**, ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

Απόδοση: 0.09 g (0.35 mmol, 60%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 4.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 7.08 (dt, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H_9), 7.31 (q, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H, H_8), 7.40 (dt, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H, *Harom*), 7.45 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 2H, *Harom*), 7.94 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 1H, *Harom*), 8.15 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H, H_{11}), 10.50 (s, 1H, CHO).

3.2.6. Παρασκευή της 10-φθορο-12-[(*E*)-2-νιτρο-1-αιθενυλο]-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολίνης (**19**)



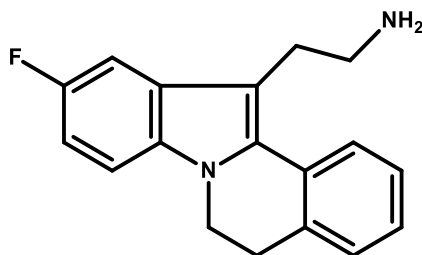
Μίγμα της αλδεΐδης **18** (0.20 g, 0.75 mmol), νιτρομεθανίου (4.8 ml, 0.09 mol) και οξικού αμμωνίου (0.41 g, 5.32 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση του οργανικού διαλύματος με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **19**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.23 g (0.74 mmol, 98%)

Σ. Τ.: $\geq 200^\circ\text{C}$ dec

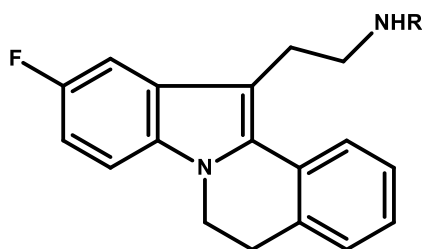
^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 3.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 4.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 7.19 (dt, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H, H_9), 7.50-7.59 (m, 3H, H_8), 7.67 (dd, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H, *Harom*), 7.78 (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 2H, *Harom*), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, *Harom*), 8.05 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CHCHNO_2), 8.69 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CHCHNO_2).

3.2.7. Παρασκευή της 10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνης (**20**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.14 g, 3.68 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (9 ml) προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα του νιτροπαραγώγου **19** (0.12 g, 0.39 mmol) σε THF (2 ml). Το μίγμα βράζεται ηπίως με κάθετο ψυκτήρα για μισή ώρα και στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ψύξη στους 0 °C, στάγδην προσθήκη νερού και προσθήκη Na₂SO₄. Το μίγμα αναδεύεται για 15 min, διηθείται από γη διατόμων (celite) και το ανόργανο στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, οπότε προκύπτει η αμίνη **20** υπό τη μορφή ελαίου (0,11 g), η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

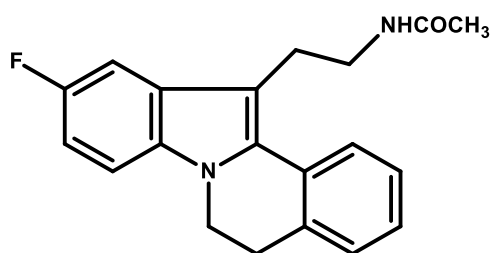
3.2.8. Γενική μέθοδος παρασκευής των ενώσεων A(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **20** (0.10 g, 0.36 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.8 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.07 ml, 0.50 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.63 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο

διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4), ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα **A(i-iii)**, ως άμορφα στερεά.

3.2.9. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**A(i)**)



Ακετυλίωση της αμίνης **20** με οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **A(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 35 mg (0.11 mmol, 30%)

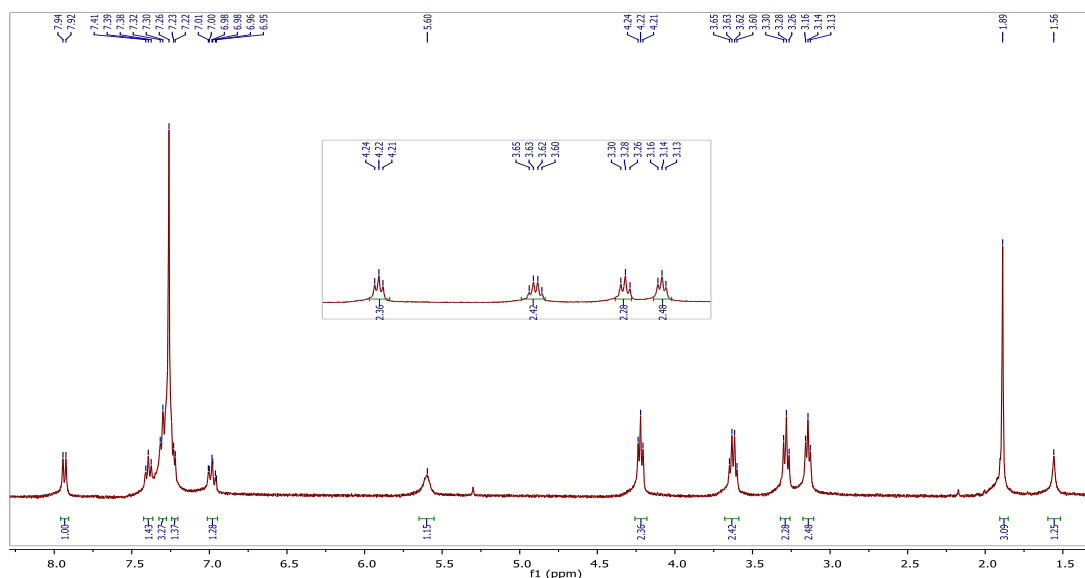
Σ. Τ.: 195,7 – 196,4°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.89 (s, 3H, ***NHCH*₃**), 3.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H, ***CH*₂*CH*₂**), 3.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H, ***CH*₂*CH*₂*NH***), 3.62 (q, J = 6.3 Hz, 2H, ***CH*₂*CH*₂*NH***), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H, ***CH*₂*CH*₂**), 5.60 (s, 1H, ***NH***), 6.98 (dt, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H, ***H*₉**), 7.23 (d, J = 4.2 Hz, 1H, ***Harom***), 7.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H, ***Harom***), 7.36 – 7.42 (m, 1H, ***Harom***), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ***H*₁₁**).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 23.1, 33.0, 41.0, 47.1, 104.5, 105.0, 110.4, 110.6, 110.8, 110.9, 126.9, 128.2, 129.4, 130.3, 133.2, 133.8, 135.0, 156.3, 160.9, 169.5.

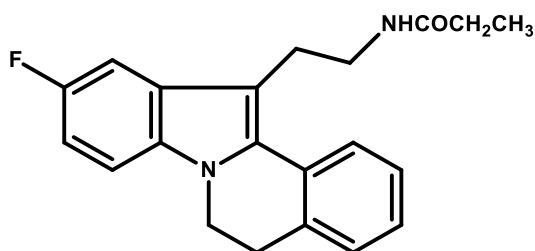
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ (322.3)

Υπολ. (%)	C: 74.51	H: 5.94	N: 8.69
Ευρ. (%)	C: 74.18	H: 5.65	N: 8.46



ΣΧΗΜΑ 42: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **A(i)**

3.2.10. Παρασκευή της *N*-προπανούλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**A(ii)**)



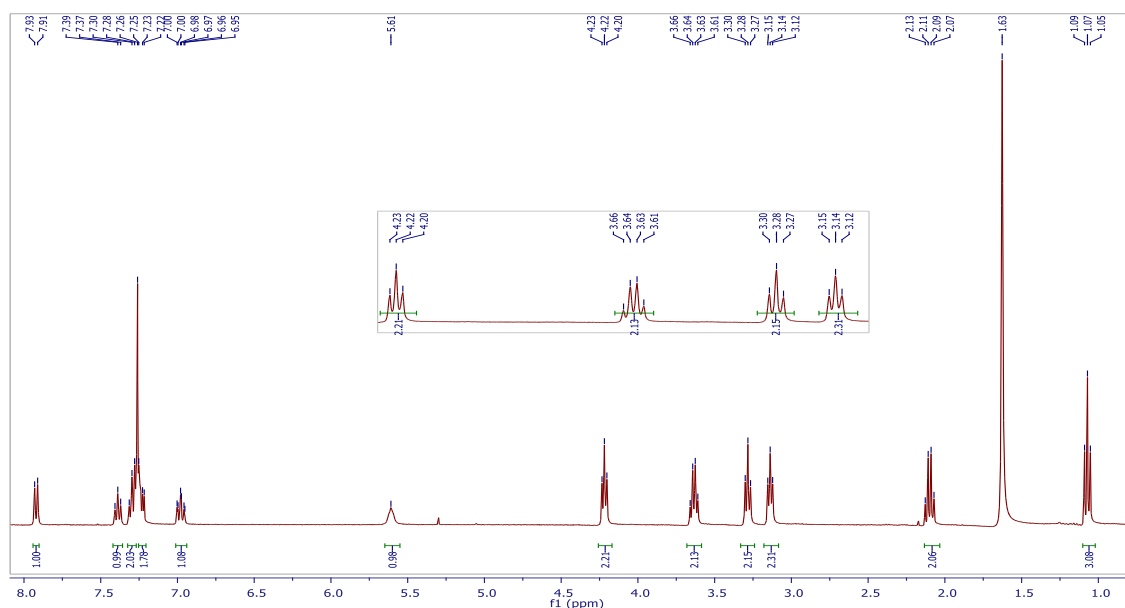
Ακυλίωση της αμίνης **20** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **A(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 6 mg (0.18 mmol, 50%)

Σ. Τ.: 183,4 – 184,8 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H, NHCH_2CH_3), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H, NHCH_2CH_3), 3.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.63 (q, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2CH_2), 5.61 (s, 1H, NH), 6.98 (dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H_9), 7.21 – 7.25 (m, 2H, Harom), 7.27 – 7.32 (m, 2H, Harom), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Harom), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10.2, 30.6, 33.1, 41.0, 47.0, 104.7, 104.9, 109.9, 110.6, 110.8, 126.8, 128.2, 129.4, 130.4, 130.8, 133.2, 133.8, 135.0, 157.8, 159.4, 173.2.

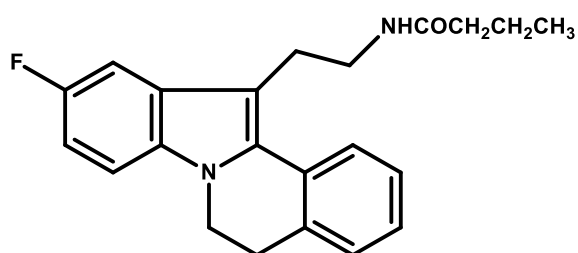


ΣΧΗΜΑ 43: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **A(ii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$ (336.4)

Υπολ. (%)	C: 74.98	H: 6.29	N: 8.33
Ευρ. (%)	C: 74.69	H: 6.01	N: 8.02

3.2.11. Παρασκευή της *N*-βουτανουόλο-10-φθορο-5,6-διδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**A(iii)**)



Ακυλίωση της αμίνης **20** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **A(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 30 mg (0.09 mmol, 25%)

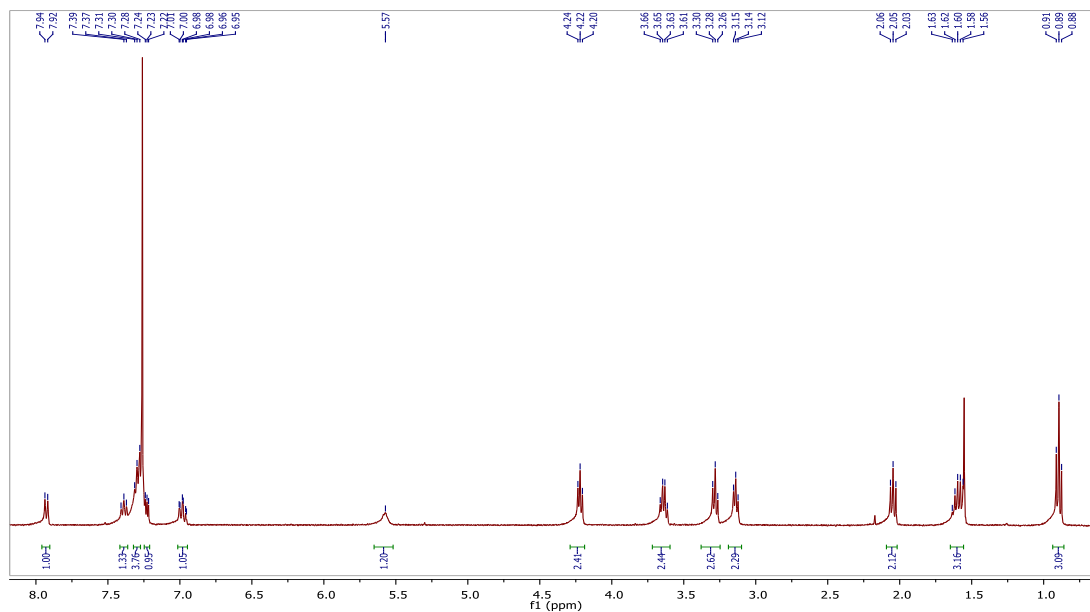
Σ. Τ.: 171,8 – 172,3 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 – 1.63 (m, 2H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.64 (q, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2CH_2), 5.57 (s, 1H, NH), 6.98 (dt, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H_9), 7.23 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H, Harom), 7.29 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 3H, Harom), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Harom), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.0, 19.7, 33.1, 38.8, 41.90, 47.0, 104.7, 104.8, 109.9, 110.0, 110.6, 110.7, 110.8, 126.8, 128.2, 129.4, 133.2, 133.8, 135.0, 157.8, 159.4, 172.3.

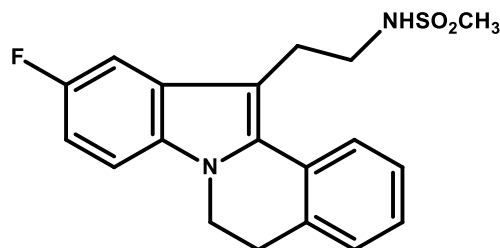
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$ (350.4)

Υπολ. (%)	C: 75.40	H: 6.62	N: 7.99
Ευρ. (%)	C: 75.09	H: 6.31	N: 7.51



ΣΧΗΜΑ 44: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **A(iii)**.

3.2.12. Παρασκευή της *N*-μεθανοσουλφονυλο-10-φθορο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**A(iv)**)



Σε διάλυμα της αμίνης **20** (0.10 g, 0.36 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.2 ml) και πυριδίνη (0.2 ml) προστίθεται μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο (0.05 ml, 0.72 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.1 ml) στους 0 °C. Μετά από ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na₂SO₄) και ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 80/20) και κατεργάζεται (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **A(iv)**, ως λευκό στερεό.

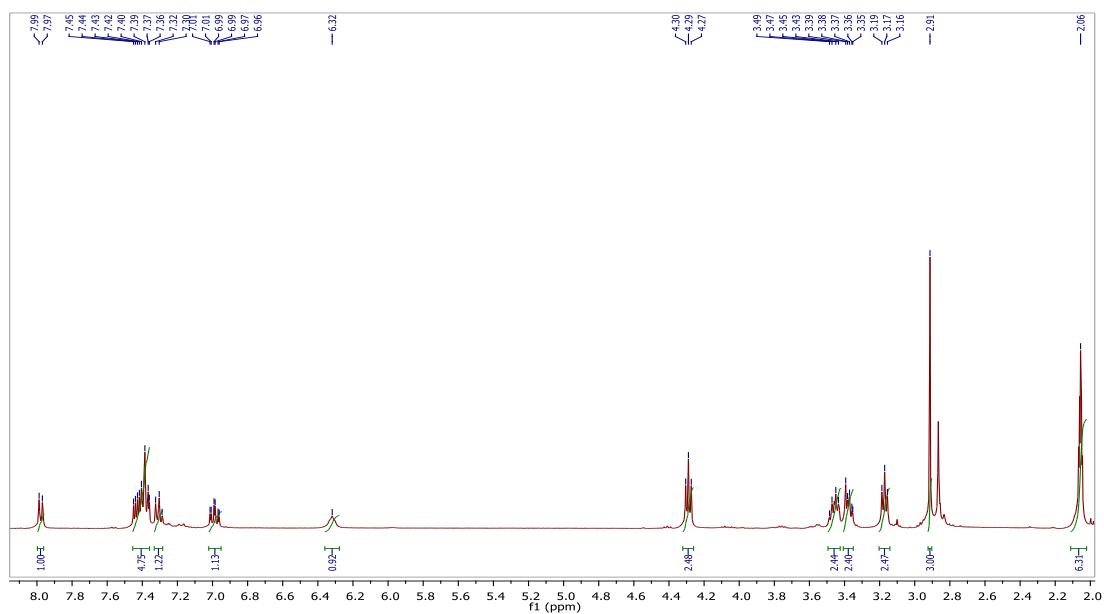
Απόδοση: 20 mg (0.05 mmol, 15%)

Σ. Τ.: 164,7- 165,6 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.91 (s, 3H, *NHSO₂CH₃*), 3.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *CH₂CH₂*), 3.35 – 3.41 (m, 2H, *CH₂CH₂NH*), 3.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, *CH₂CH₂NH*), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *CH₂CH₂*), 6.32 (bs, 1H, *NH*), 6.99 (td, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H, *H₉*), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *Harom*), 7.41 (td, *J* = 9.5, 3.5 Hz 4H, *Harom*), 7.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H₁₁*).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 23.1, 34.4, 41.0, 51.7, 104.5, 104.6, 110.4, 110.6, 109.7, 111.0, 126.3, 128.3, 130.2, 130.6, 133.2, 133.8, 135.1, 157.9, 159.5.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

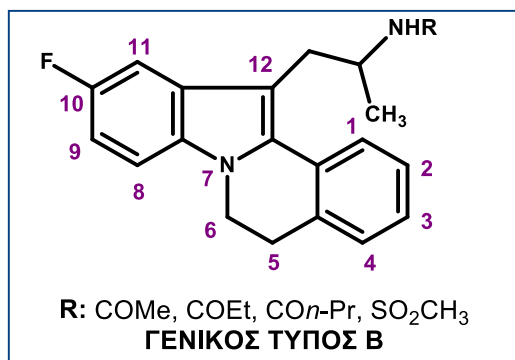
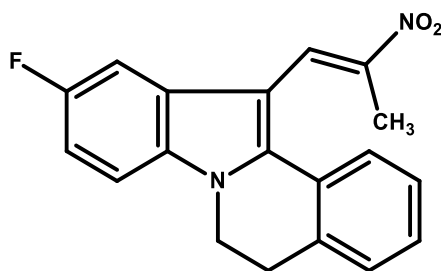


ΣΧΗΜΑ 45: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **A(iv)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ (358.4)

Υπολ. (%)	C: 63.67	H: 5.34	N: 7.82
Ευρ. (%)	C: 63.30	H: 5.09	N: 7.53

3.3 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου B

3.3.1. Παρασκευή της 10-φθορο-12-(2-νιτροπροπ-1-ενυλο)-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολίνης (21)

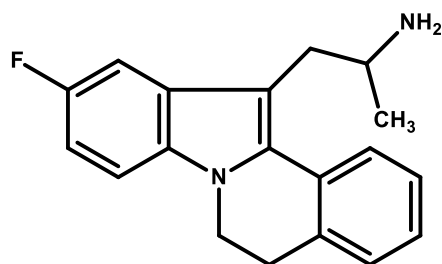
Μίγμα της αλδεΐδης **18** (0.10 g, 0.38 mmol), νιτροαιθανίου (3.5 ml, 0.05 mmol) και οξικού αμμωνίου (0.20 g, 2.60 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 2 ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση του οργανικού διαλύματος με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **21**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.12 g (0.37 mmol, 98%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

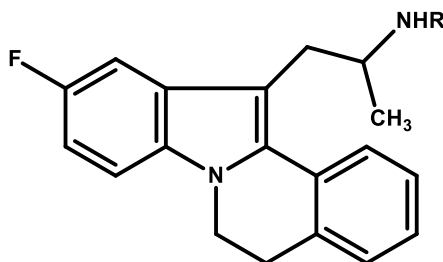
¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H, **CH₃**), 3.21 (t, *J* = 6.4, **CH₂CH₂**), 4.28 (t, *J* = 6.4, **CH₂CH₂**), 7.06 (dt, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H, **H₉**), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, **H₈**), 7.30 – 7.42 (m, 4H, **Harom**), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H₁₁**), 8.47 (s, 1H, **CH=C**).

3.3.2. Παρασκευή της 10-φθορο-*α*-μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*α*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνης (**22**)



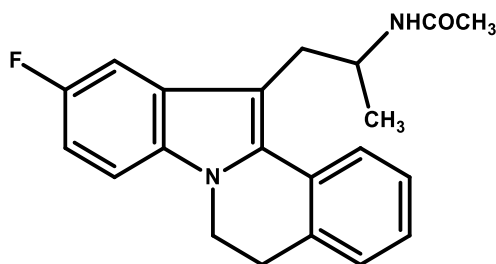
Η αμίνη **22** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **20**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτροπαράγωγο **21** (0.07 g, 0.22 mmol). Η αμίνη **22** (60 mg) προέκυψε ως ελαιώδες υγρό και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.3.3. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων B(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **22** (0.10 g, 0.34 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.7 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.07 ml, 0.50 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.61 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na₂SO₄), ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια **B(i-iii)**, ως άμορφα στερεά.

3.3.4. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-10-φθορο-*α*-μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (B(i))



Ακετυλίωση της αμίνης **22** με οξικό ανυδρίτη σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **B(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 40 mg (0.12 mmol, 35%)

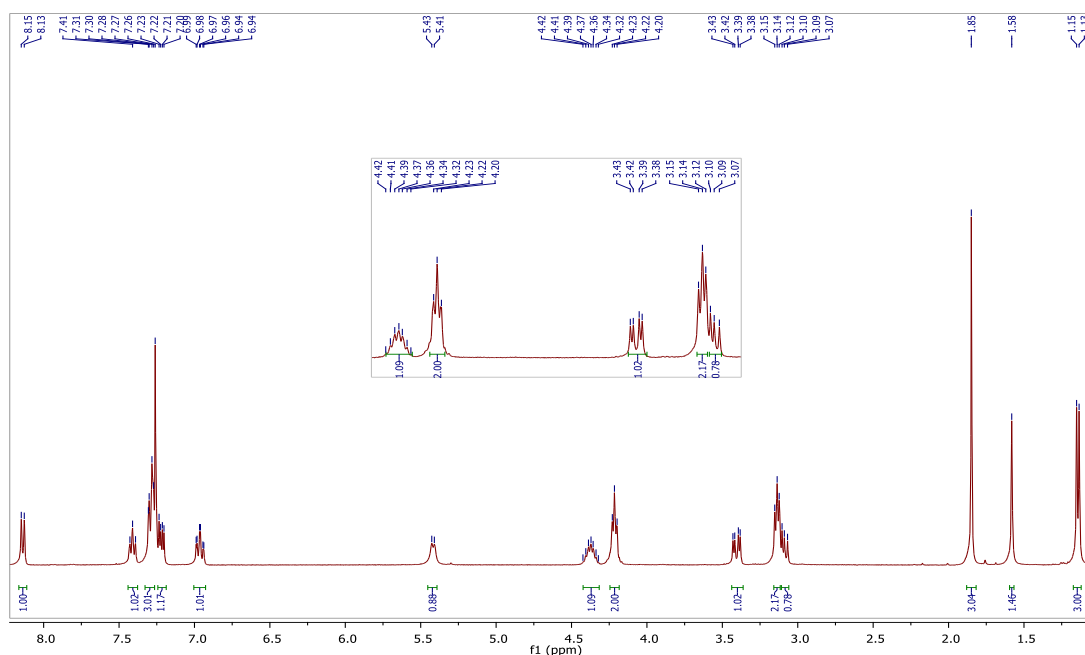
Σ. Τ.: 189,9 – 191,0 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CHCH₃NH), 1.85 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H, CH₂CHCH₃NH), 3.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂), 3.41 (dd, *J* = 14.4, 4.9 Hz, 1H, CH₂CHCH₃NH), 4.21 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂CH₂), 4.36-4.46 (m, 1H, CH₂CHCH₃NH), 5.42 (d, *J* = 6.9, 1H, NH), 6.96 (dt, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, H₉), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H, Harom), 7.29 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 3H, Harom), 7.41 (t, *J* = 7.4, 1H, Harom), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₁).

¹³CNMR (Acetone-*d*₆) δ: 20.1, 23.1, 33.0, 41.0, 47.1, 104.5, 105.0, 110.4, 110.6, 110.8, 110.9, 126.9, 128.2, 129.4, 130.3, 133.2, 133.8, 135.0, 156.3, 160.9, 169.5.

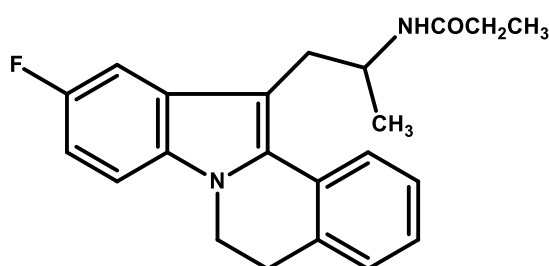
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₁H₂₁FN₂O (336.4)

Υπολ. (%)	C: 74.98	H: 6.29	N: 8.33
Ευρ. (%)	C: 74.67	H: 6.02	N: 8.01



ΣΧΗΜΑ 46: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **B(i)**

3.3.5. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-10-φθορο- α -μεθυλο-5,6-δωδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**B(ii)**)



Ακυλίωση της αμίνης **22** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **B(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

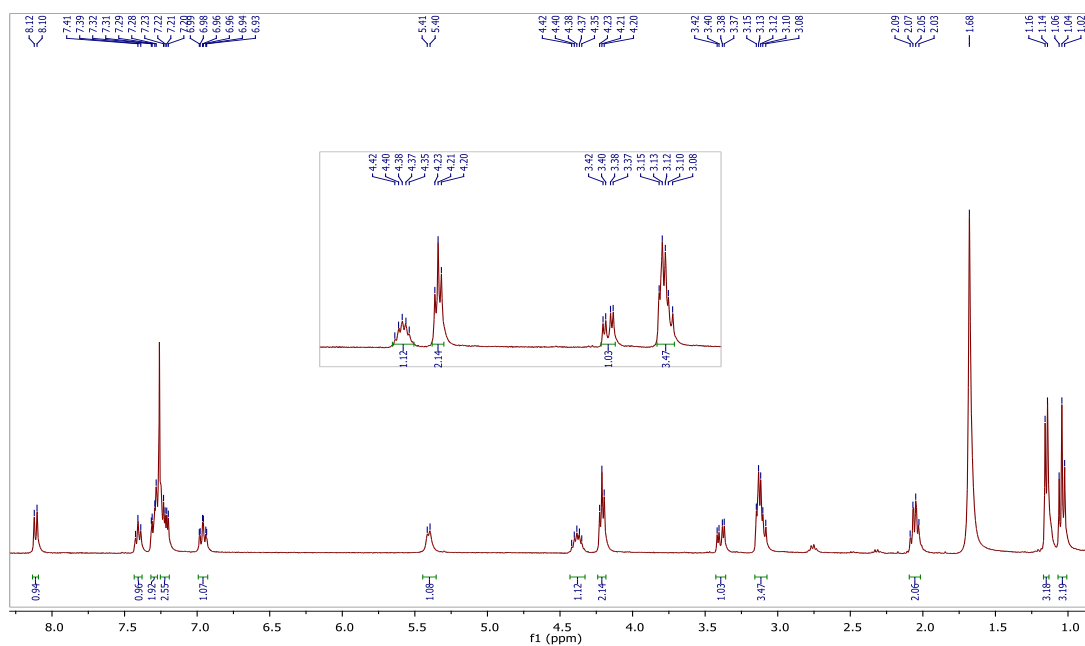
Απόδοση: 50 mg (0.15 mmol, 45%)

Σ. Τ.: 187,0 – 188,0 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$), 1.15 (d, J = 6.6Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 2.06 (q, J = 15.9, 8.3 Hz, 2H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$), 3.12-3.20 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$ + CH_2CH_2), 3.39-3.42 (dd, J = 14.4, 5.1Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 4.21 (t, J =

6.3 Hz, 2H, **CH₂CH₂**), 4.38 (m, 1H, **CH₂CHCH₃NH**), 5.41 (d, $J = 7.7$, 1H, **NH**), 6.96 (dt, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H, **H₉**), 7.22 (dd, $J = 8.9$ 4.3 Hz, 2H, **Harom**), 7.30 (dd, $J = 10.4$, 3.0 Hz, 2H, **Harom**), 7.41 (t, $J = 7.2$, 1H, **Harom**), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ : 10.2, 20.1, 30.6, 33.1, 41.0, 47.0, 104.7, 104.9, 109.9, 110.6, 110.8, 126.8, 128.2, 129.4, 130.4, 130.8, 133.2, 133.8, 135.0, 157.8, 159.4, 173.2.

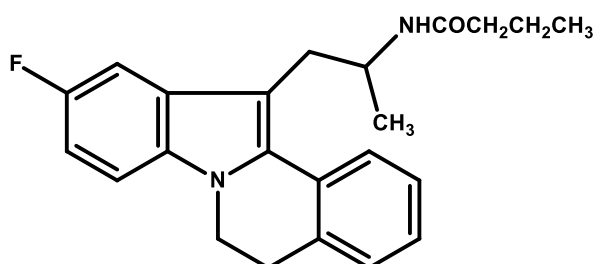


ΣΧΗΜΑ 47: Απεικόνιση φάσματος ¹H NMR (400MHz) της ένωσης **B(ii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₂H₂₃FN₂O (350.4)

Υπολ. (%)	C: 75.40	H: 6.62	N: 7.99
Ευρ. (%)	C: 75.19	H: 6.29	N: 7.68

3.3.6. Παρασκευή της *N*-βουτανουόλο-10-φθορο-*α*-μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*α*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**B(iii)**)



Ακυλίωση της αμίνης **22** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **B(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 45 mg (0.12 mmol, 35%)

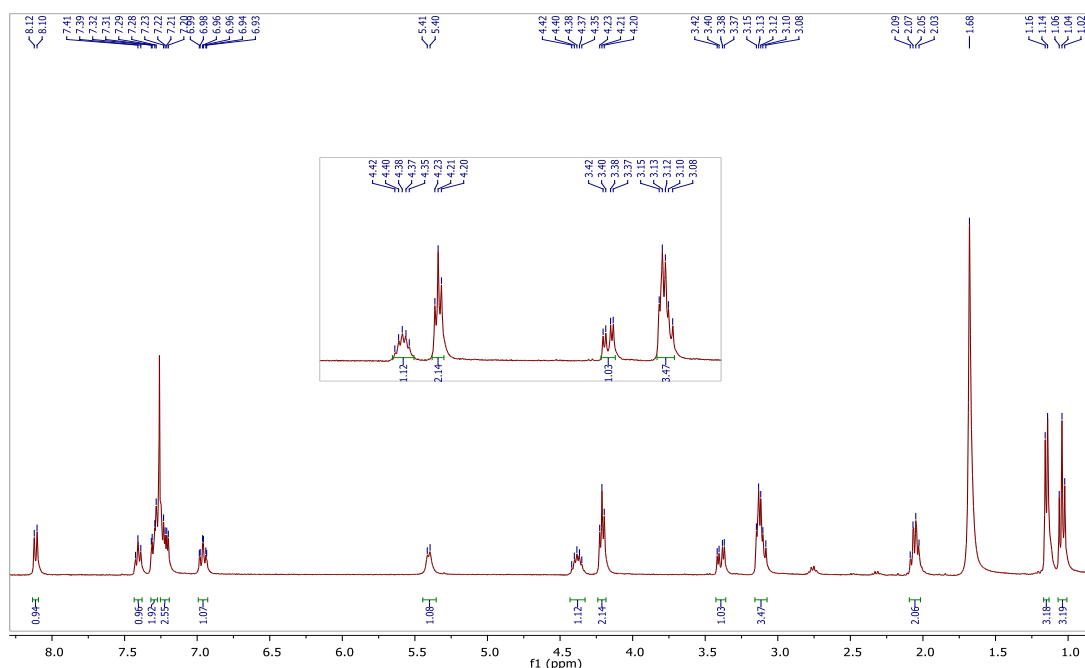
Σ. Τ.: 167,2 – 168,4 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 0.86 (t, 7.4 Hz, 3H, *NHCOCH₂CH₂CH₃*), 1.14 (d, *J* = 6.7Hz, 3H, *CH₂CHCH₃NH*), 2.06 (q, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H, *NHCOCH₂CH₂CH₃*), 2.14 – 2.06 (m, 2H, *NHCOCH₂CH₂CH₃*), 3.06 (dd, *J* = 14.2, 9.2 Hz, 1H, *CH₂CHCH₃NH*), 3.15 (t, *J* = 6.3, 2H, *CH₂CH₂*), 3.40 (dd, *J* = 14.2, 5.1Hz, 1H, *CH₂CHCH₃NH*), 4.28-4.35 (m, 3H, *CH₂CHCH₃NH* + *CH₂CH₂*), 6.96 (dt, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H, *Harom*), 7.05 (bs, 1H, *NH*), 7.26 (dd, *J* = 8.9 4.3 Hz, 1H, *Harom*), 7.34 – 7.42(m, 3H, *Harom*), 7.42 – 7.34 (dd, *J* = 8.9 4.3 Hz, 1H, *Harom*), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *Harom*).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 14.0, 19.7, 20.2, 33.1, 38.8, 41.90, 47.0, 104.7, 104.8, 109.9, 110.0, 110.6, 110.71, 110.8, 126.8, 128.2, 129.4, 133.2, 133.8, 135.0, 157.8, 159.4, 172.3.

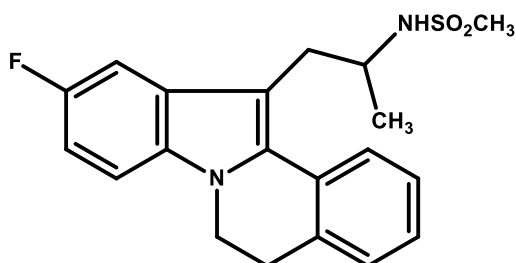
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₃H₂₅FN₂O (364.4)

Υπολ. (%)	C: 75.80	H: 6.91	N: 7.69
Ευρ. (%)	C: 75.42	H: 6.55	N: 7.35



ΣΧΗΜΑ 48: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **B(iii)**

3.3.7. Παρασκευή της *N*-μεθανοσουλφονυλο-10-φθορο- α -μεθυλο-5,6-διυδροϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολιν-12-αιθαναμίνης (**B(iv)**)



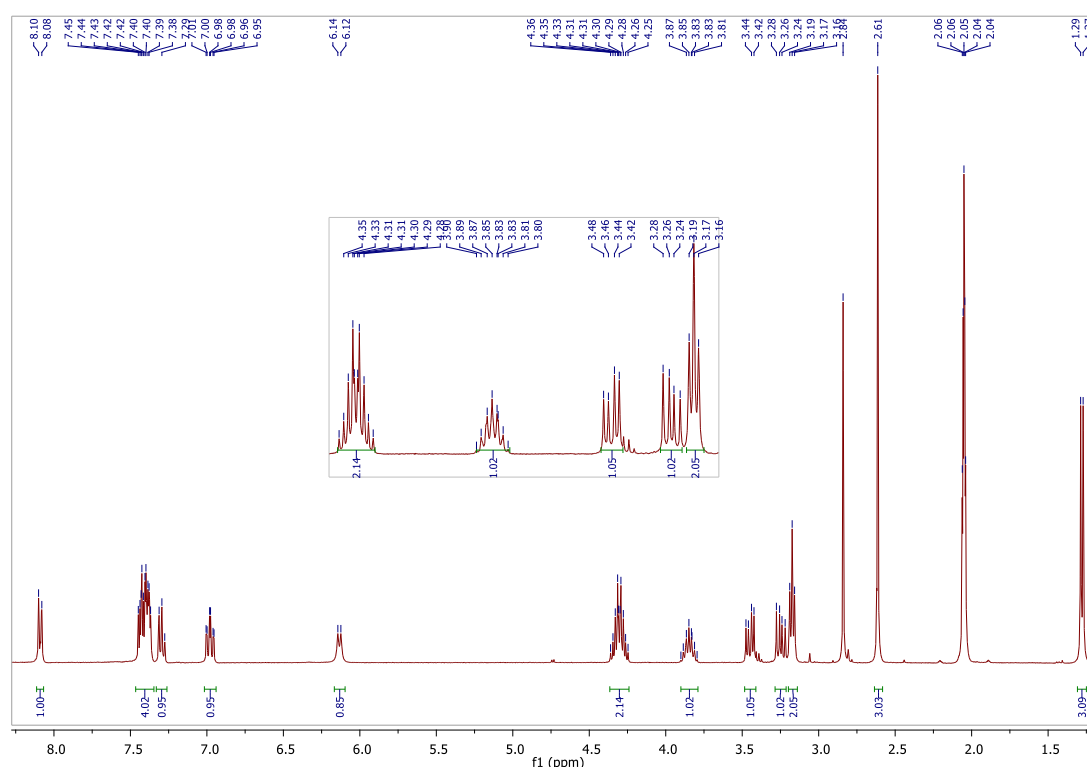
Σε διάλυμα της αμίνης **22** (0.10 g, 0.34 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.2 ml) και πυριδίνη (0.2 ml) προστίθεται μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο (0.05 ml, 0.72 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.1 ml) στους 0 °C. Μετά από ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 80/20) και κατεργάζεται (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **B(iv)**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 30 mg (0.07 mmol, 20%)

Σ. Τ.: 113 – 114 °C

^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 1.28 (d, J = 6.6Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 2.61 (s, 3H, $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$), 3.17 (t, J = 6.3Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.25 (dd, J = 14.5, 8.3Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 3.45 (dd, J = 14.5, 6.4Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 3.79 – 3.90 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 4.24 – 4.37 (m, 2H, CH_2CH_2), 6.13 (d, J = 7.9, 1H, NH), 6.98 (dt, J = 9.2, 2.5Hz, 1H, H_9), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Harom), 7.35 – 7.47 (m, 4H, Harom), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{11}).

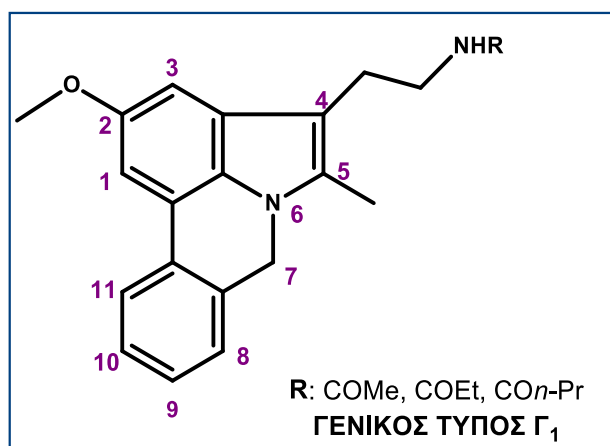
^{13}C NMR (Acetone- d_6) δ : 22.1, 23.1, 34.4, 41.0, 51.7, 104.5, 104.6, 110.4, 110.6, 109.7, 111.0, 126.3, 128.3, 130.2, 130.6, 133.2, 133.8, 135.1, 157.9, 159.5.



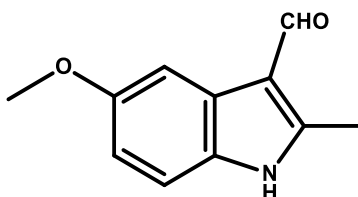
ΣΧΗΜΑ 49: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **B(iv)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ (372.5)

Υπολ. (%)	C: 64.49	H: 5.68	N: 7.52
Ευρ. (%)	C: 64.15	H: 5.39	N: 7.28

3.4 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ₁

3.4.1. Παρασκευή της 5-μεθοξυ-2-μεθυλ-1H-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (57)



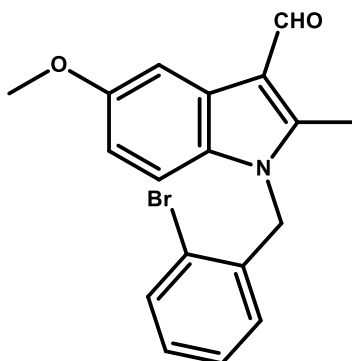
Τριχλωριούχος φωσφόρος (0.4 ml, 4.46 mmol) προστίθεται σε άνυδρο DMF (1.5 ml) στους 0 °C. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-μεθοξυ-2-μεθυλοϊνδολίου (0.50 g, 3.10 mmol) σε άνυδρο DMF (1.5 ml) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται σε διάλυμα NaOH 2M (25 ml) στους 0 °C. Το μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό μέχρι ουδετέρου pH. Ακολούθως κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται η επιθυμητή αλδεΐδη **57**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 0.50 g (2.63 mmol, 85%)

Σ. Τ.: 196-198 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα (¹H NMR) συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.¹²²

3.4.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (58)



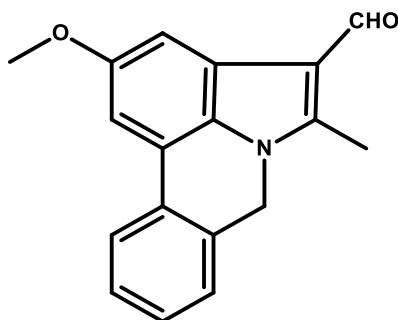
Σε μίγμα της 5-μεθοξυ-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**57**) (0.45 g, 2.38 mmol), ανθρακικού καλίου (0.75 g, 5.47 mmol) και ακετονιτριλίου (10 ml) προστίθεται σταγόην 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (0.71 g, 2.86 mmol). Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση στους 82 °C για 3 ώρες και αφού ψυχθεί σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται σε μίγμα πάγου-νερού. Το προκύπτον μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό. Ακολούθως κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **58**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.75 g (2.38 mmol, 89%)

Σ. Τ.: 190-192 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (s, 3H, **CH₃**), 3.90 (s, 3H, **CH₃O**), 5.33 (s, 2H, **CH₂**), 6.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Harom**), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, **H₆**), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **H₇**), 7.09-7.18 (m, 2H, **Harom**), 7.62 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, **Harom**), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **H₄**), 10.20 (s, 1H, **CHO**).

3.4.3. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδινο-4-καρβοξaldeΐδης (59)



Σε διάλυμα της aldeΐδης **58** (0.8 g, 2.23 mmol) σε DMF (31 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (0.22 g, 2.25 mmol) και τετρακισ(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh_3)₄Pd (0.13 g, 0.11 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για μία ώρα. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται μέχρι το μισό του όγκου του, προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω με Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) και ξηραίνεται, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **59**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.94 g (1.78 mmol, 80%)

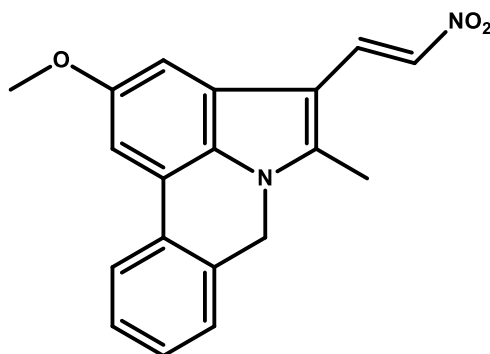
Σ. Τ.: 187-189 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.37 (s, 3H, **CH₃**), 3.81 (s, 3H, **CH₃O**), 4.90 (s, 2H, **CH₂**), 6.92 (d, J = 2.1Hz, 1H, **H₃**), 7.0 (d, J = 1.4Hz, 1H, **H₈**), 7.21 (dt, J = 7.4, 1.3Hz, 1H, **H₉**), 7.24 (dt, J = 7.2, 1.2Hz, 1H, **H₁₀**), 7.36 (d, J = 2.0Hz, 1H, **H₁**), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.0Hz, 1H, **H₁₁**), 10.09 (s, 1H, **CHO**).

DEPT NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.9 (**CH₃**), 45.3 (**CH₂**), 55.8 (**CHO**), 102.2 (**H₃**), 104.9 (**H₁**), 122.7 (**H₁₁**), 127.0 (**H₁**), 128.0 (**H₁₀**), 128.2 (**H₈**), 183.61 (**CH₃O**).

COSY NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.92 (το **H₃**σχάση με το **H₁**), 7.0 (το **H₈**σχάση με το **H₉** και **H₁₀**), 7.21 (το **H₉**σχάση με το **H₈** και **H₁₀**), 7.24 (το **H₁₀**σχάση με το **H₉** και **H₁₁**), 7.36 (το **H₁**σχάση με το **H₃**), 7.62 (το **H₁₁**σχάση με το **H₉** και **H₁₀**).

3.4.4. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδίνης (60)



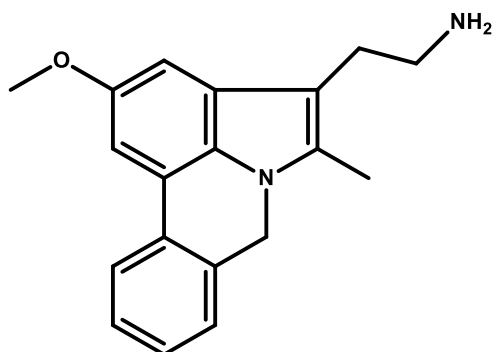
Μίγμα της αλδεΐδης **59** (0.40 g, 1.44 mmol), νιτρομεθανίου (9.0 ml, 0.17 mol) και οξικού αμμωνίου (0.78g, 10.1mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 3 ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **60**, ως πορτοκαλί στερεό.

Απόδοση: 0.45 g (1.41 mmol, 98%)

Σ. Τ.: 232 - 234 °C

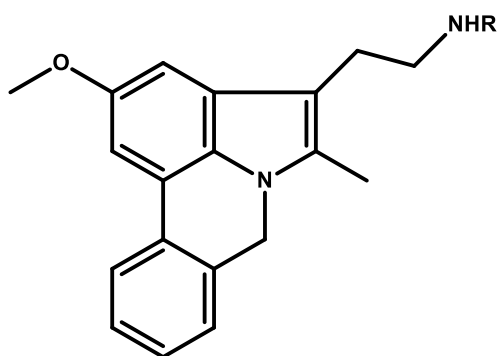
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, CH_3O), 5.41 (s, 2H, CH_2), 6.97 (d, J = 2.0Hz, 1H, H_3), 7.23 (d, J = 2.1Hz, 1H, H_8), 7.32 (dt, J = 7.6, 1.5Hz, 1H, H_9), 7.38 (dt, J = 7.9, 1.4Hz, 1H, H_{10}), 7.70 (d, J = 13.2Hz, 1H, CHCHNO_2), 7.87 (d, J = 7.8Hz, 1H, H_{11}), 8.35 (d, J = 13.2Hz, 1H, CHCHNO_2).

3.4.5. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (61)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.17 g, 4.43 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (12 ml) προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα του νιτροπαραγώγου **60** (1.82 g, 0.49 mmol) σε THF (3 ml). Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 1 ώρα και στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ψύξη στους 0 °C, στάγδην προσθήκη νερού και προσθήκη Na_2SO_4 . Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά, διηθείται από γη διατόμων (celite) και το ανόργανο στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 , και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, οπότε προκύπτει η αμίνη **61** υπό τη μορφή ελαίου (0.14 g), η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

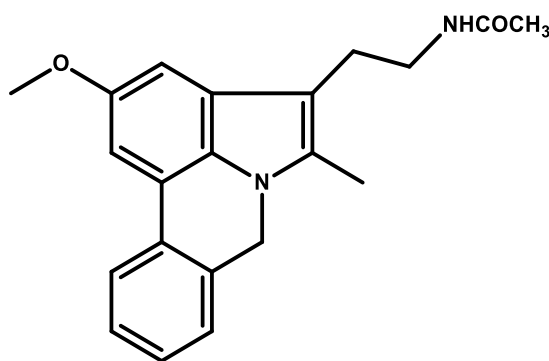
3.4.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Γ₁(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **62** (0.15 g, 0.53 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (1ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.1 ml, 0.72 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος

ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.91 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και το προκύπτον στερεό, μετά τη συμπύκνωση υπό κενό, κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμύδια $\Gamma_1(\text{i-iii})$, ως άμορφα στερεά.

3.4.7. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_1(\text{i})$)



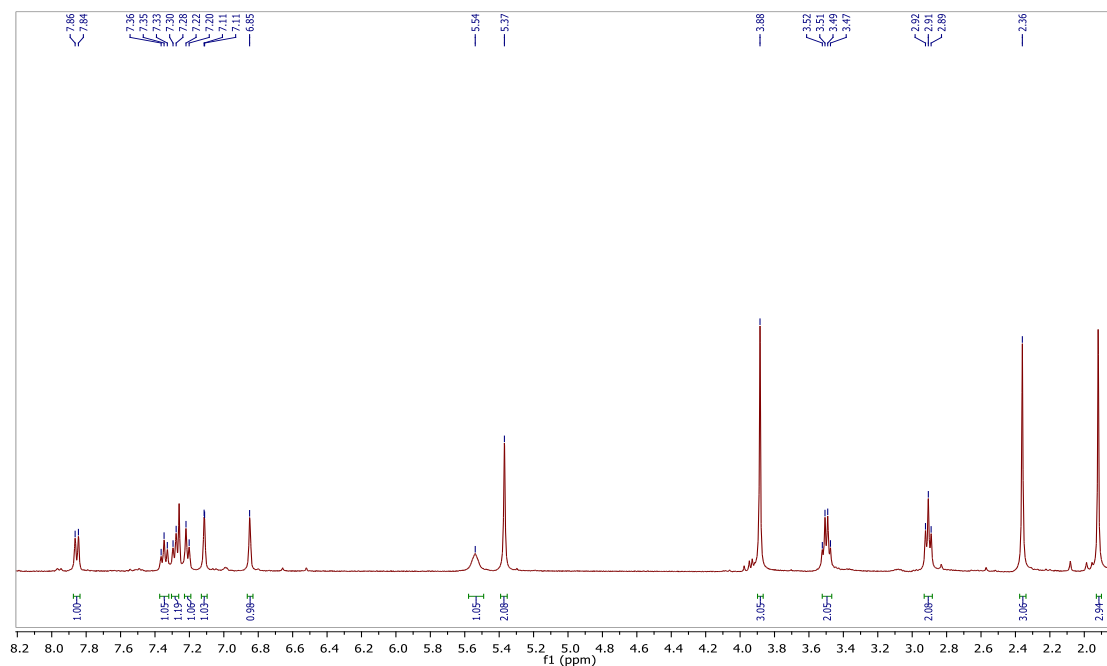
Ακετυλίωση της αμίνης **62** με οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν $\Gamma_1(\text{i})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 35 mg (0.11 mmol, 20%)

Σ. Τ.: 163 – 165 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.92 (s, 3H, COCH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.50 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.88 (s, 3H, CH_3O), 5.37 (s, 2H, CH_2), 5.54 (brs, 1H, NH), 6.85 (s, 1H, H_3), 7.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_9), 7.29 (t, $J = 7.3$, 1H, H_{10}), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_1), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 9.9, 23.5, 24.6, 40.3, 46.1, 56.4, 100.1, 103.1, 108.6, 118.5, 123.0, 126.1, 127.4, 128.0, 129.1, 129.9, 130.6, 133.4, 155.30, 170.1.



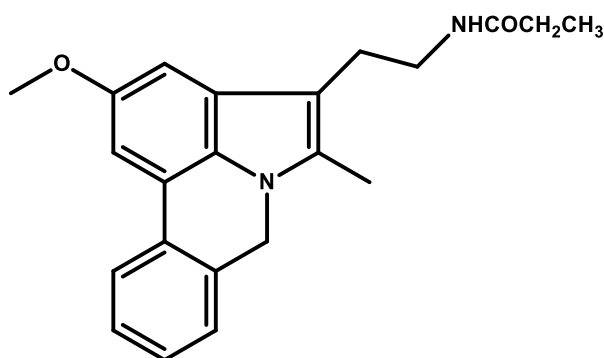
ΣΧΗΜΑ 50: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_1(\text{i})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (334.4)

Υπολ. (%) **C:** 75.42 **H:** 6.63 **N:** 8.38

Ευρ. (%) **C:** 75.05 **H:** 6.71 **N:** 8.06

3.4.8. Παρασκευή της *N*-προπανοΐλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_1(\text{ii})$)



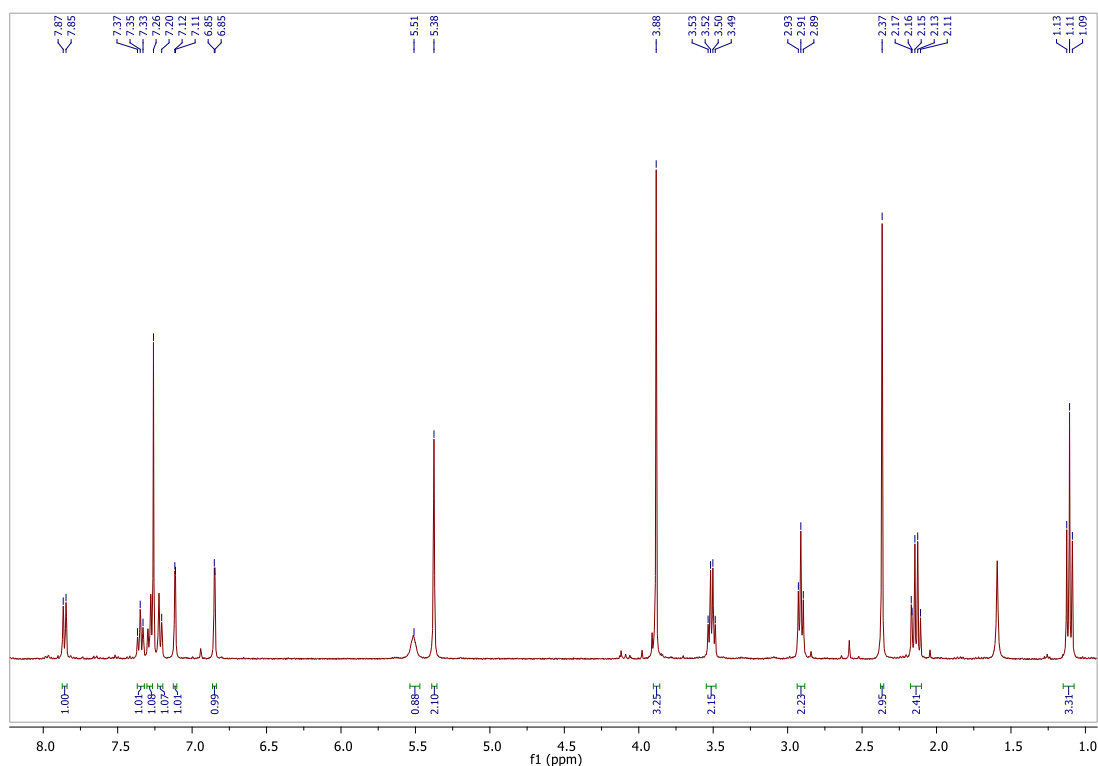
Ακυλίωση της αμίνης **62** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν $\Gamma_1(\text{ii})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 70 mg (0.21 mmol, 40%)

Σ. Τ.: 149– 151°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.13 (q, $J = 15.9$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.51 (q, $J = 12.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.88 (s, 3H, CH_3O), 5.38 (s, 2H, CH_2), 5.51 (bs, 1H, NH), 6.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_3), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_8), 7.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_7), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10}), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_1), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.6, 9.9, 24.6, 29.9, 40.1, 46.1, 56.4, 100.1, 103.2, 108.7, 118.5, 123.0, 126.1, 127.4, 128.0, 128.6, 129.9, 130.6, 133.4, 155.2, 173.8.

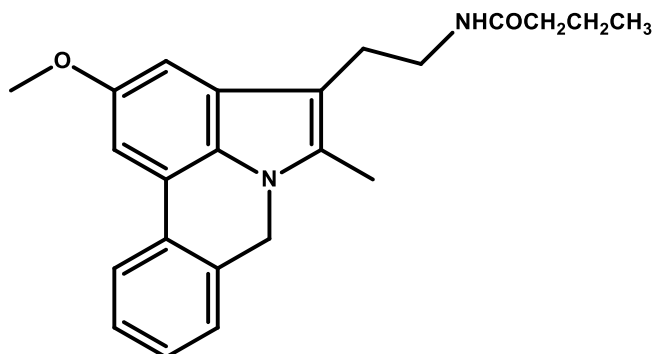


ΣΧΗΜΑ 51: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_1(\text{ii})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (348.4)

Υπολ. (%)	C: 75.83	H: 6.94	N: 8.04
Ευρ. (%)	C: 75.50	H: 6.81	N: 7.95

3.4.9. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Γ₁(iii))



Ακυλίωση της αμίνης **62** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν Γ₁(iii), το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 50 mg (0.13 mmol, 25%)

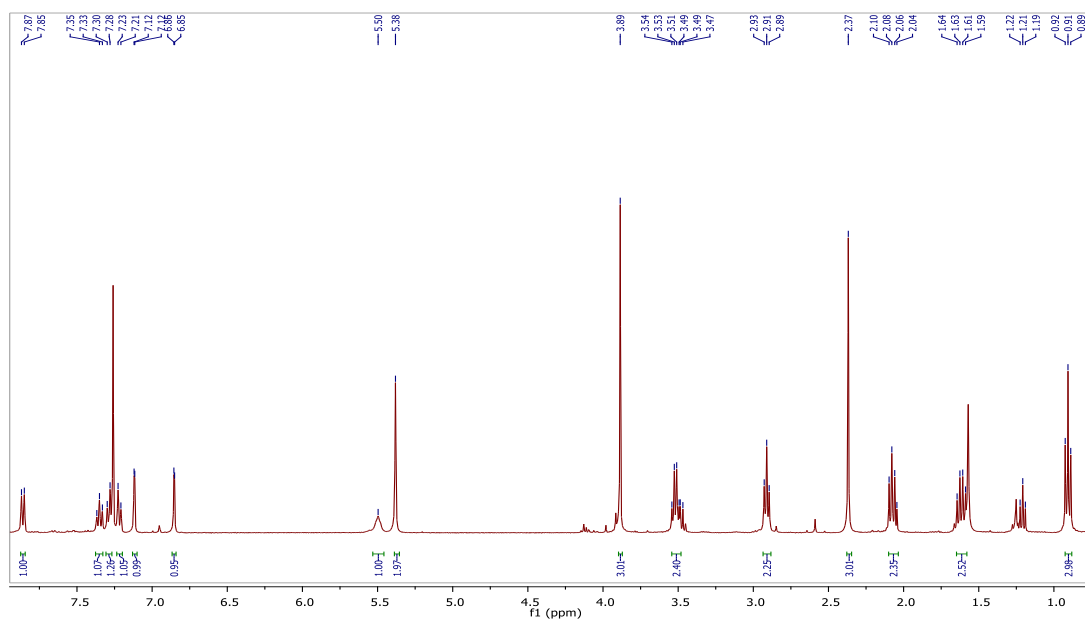
Σ. Τ.: 138 – 140°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.62-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.07 (q, *J* = 15 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.37 (s, 3H, **CH₃**), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.51-3.40 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.89 (s, 3H, **CH₃O**), 5.38 (s, 2H, **CH₂**), 5.50 (bs, 1H, **NH**), 6.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H₃**), 7.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H₈**), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₇**), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₁₀**), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₁**), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10.0, 13.9, 19.2, 24.7, 39.0, 40.0, 46.2, 56.4, 103.2, 108.7, 118.5, 123.0, 126.1, 127.4, 128.0, 129.0, 130.0, 130.7, 133.5, 137.1, 155.3, 173.0.

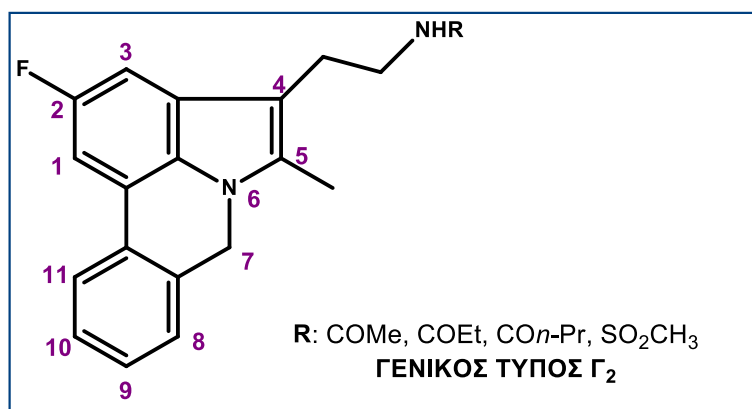
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₃H₂₆N₂O₂ (362.5)

Υπολ. (%)	C: 76.21	H: 7.2	N: 7.73
Ευρ. (%)	C: 75.89	H: 6.98	N: 7.34

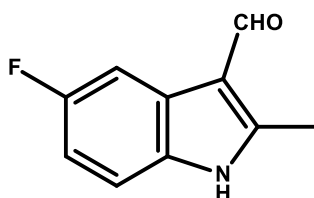


ΣΧΗΜΑ 52: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_1(\text{iii})$

3.5 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ_2



3.5.1. Παρασκευή της 5-φθορο-2-μεθυλ-1H-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (62)



Τριχλωριούχος φωσφόρος (0.4 ml, 13.42 mmol) προστίθεται σε άνυδρο DMF (6.5 ml) στους 0 °C. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 10 λεπτά στην ίδια

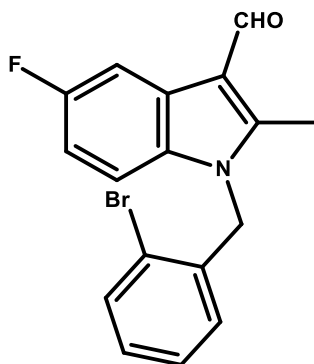
θερμοκρασία και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-φθορο-2-μεθυλοϊνδολίου (2.00 g, 13.41 mmol) σε άνυδρο DMF (1.5 ml) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται σε διάλυμα NaOH 2M (100 ml) στους 0 °C. Το μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό μέχρι ουδετέρου pH. Ακολούθως κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται η επιθυμητή αλδεΐδη **62**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 2.14 g (12.1 mmol, 90%)

Σ. Τ.: 215-217 °C (βιβλ.¹²³ 217-220 °C)

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.76 (s, 3H), 6.97 (dt, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, **H₆**), 7.40 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H, **H₇**), 7.83 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H, **H₄**), 10.14 (s, 1H, **CHO**), 11.04 (brs, 1H, **NH**).

3.5.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-φθορο-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**63**)



Σε μίγμα της 5-φθορο-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**62**) (1.00 g, 5.65 mmol), ανθρακικού καλίου (1.79 g, 12.99 mmol) και ακετονιτριλίου (22.5 ml) προστίθεται στάγδην 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (1.69 g, 6.78 mmol). Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση στους 82 °C για 3 ώρες και αφού ψυχθεί σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται σε μίγμα πάγου-νερού. Το προκύπτον μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό. Ακολούθως

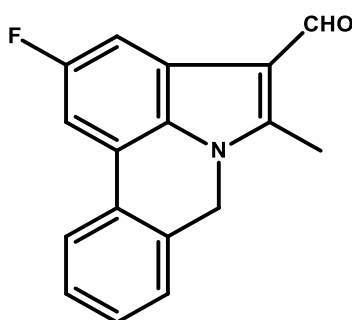
κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **63**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 1.66 g (4.80 mmol, 85%)

Σ. Τ.: 106,4 – 107,6 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.72 (s, 3H, **CH**₃), 5.56 (s, 2H, **CH**₂), 6.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **Harom**), 7.01 (dt, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, **H**₆), 7.22-7.27 (m, 2H, **Harom**), 7.38 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H, **H**₇), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, **Harom**), 7.94 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H, **H**₄), 10.23 (s, 1H, **CHO**).

3.5.3. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδινο-4-καρβοξαλδεΐδης (**64**)



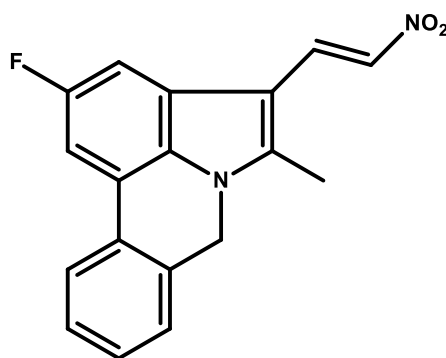
Σε διάλυμα της αλδεΐδης **63** (0.7 g, 2.02 mmol) σε DMF (28 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (0.20 g, 2.04 mmol) και τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh₃)₄Pd (0.12 g, 0.10 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για μία ώρα. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται μέχρι το μισό του όγκου του, προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) και ξηραίνεται, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **64**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.45 g (1.72 mmol, 85%)

Σ. Τ.: 193,5 – 194,8 °C

^1H NMR ($\text{Acetone-}d_6$) δ : 2.77 (s, 3H, CH_3), 5.59 (s, 2H, CH_2), 7.40 – 7.44 (m, 3H, *Harom*), 7.47 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H, H_3), 7.62 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H, H_1), 8.04 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, *Harom*), 10.16 (s, 1H, CHO).

3.5.4. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδίνης (65)



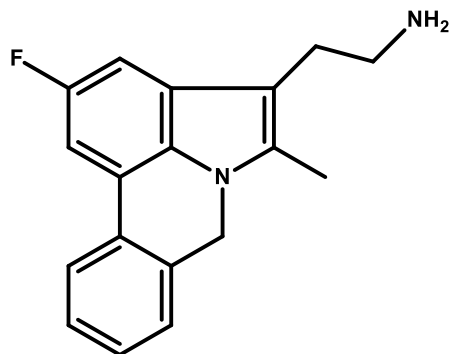
Μίγμα της αλδεΐδης **64** (0.50 g, 1.89 mmol), νιτρομεθανίου (12.0 ml, 0.23 mol) και οξικού αμμωνίου (1.02 g, 13.25 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **65**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.55 g (1.80 mmol, 95%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

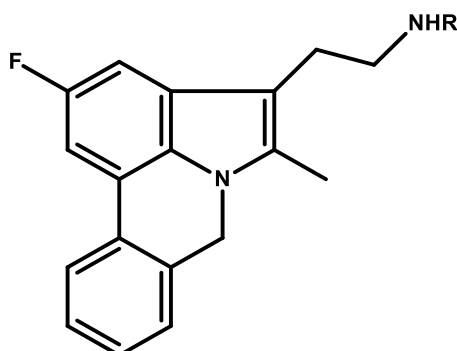
^1H NMR ($\text{Acetone-}d_6$) δ : 2.72 (s, 3H, CH_3), 5.66 (s, 2H, CH_2), 7.41 – 7.48 (m, 3H, *Harom*), 7.55 (d, $J=10.1$ Hz, 2H, *Harom*), 7.84 (d, $J=13.3$ Hz, 1H, CHCHNO_2), 8.09 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H, *Harom*), 8.37 (d, $J=13.3$ Hz, 1H, CHCHNO_2).

3.5.5. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριν-4-αιθαναμίνης (66)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.14 g, 3.68 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (9 ml) προστίθεται στάγδην στους 0 °C διάλυμα του νιτροπαραγώγου **65** (0.12 g, 0.39 mmol) σε THF (2 ml). Το μίγμα βράζεται ηπίως με κάθετο ψυκτήρα για 1 ώρα και στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ψύξη στους 0 °C, στάγδην προσθήκη νερού και προσθήκη Na_2SO_4 . Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά, διηθείται από γη διατόμων (celite) και το ανόργανο στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 , και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει η αμίνη **66** υπό τη μορφή ελαίου (0.11 g), η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

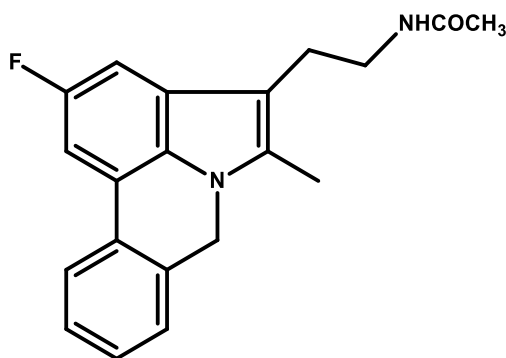
3.5.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Γ₂(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **66** (0.12 g, 0.43 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (1 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.1 ml, 0.72 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε

αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.91 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια $\Gamma_2(\text{i-iii})$, ως άμορφα στερεά.

3.5.7. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{i})$)



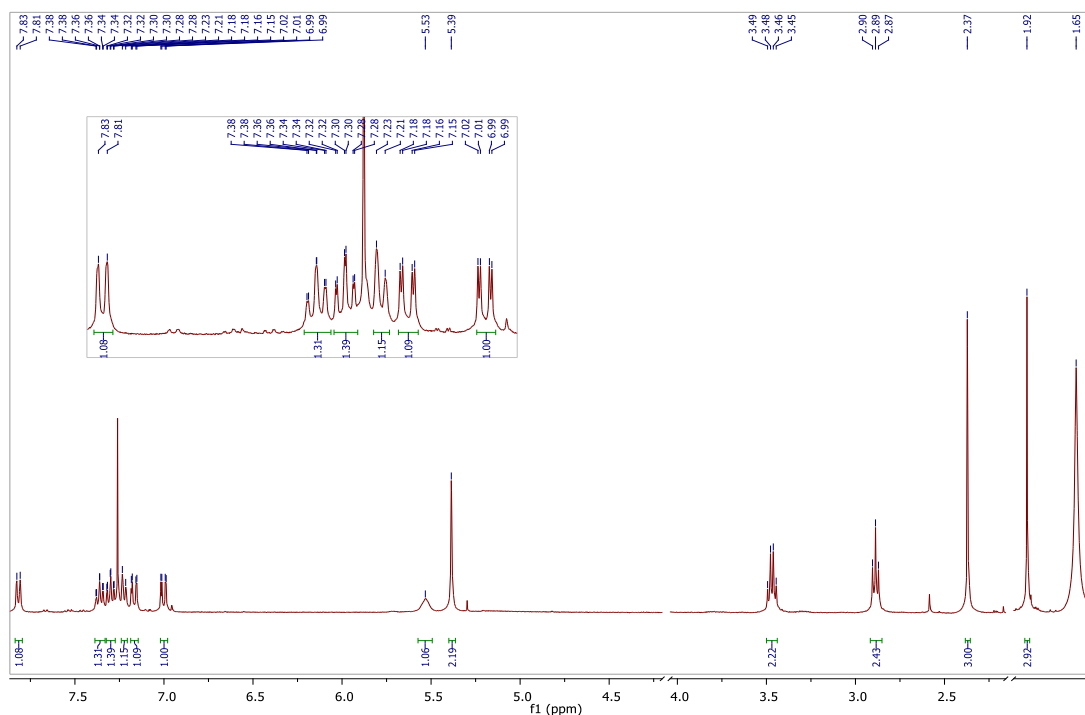
Ακετυλίωση της αμίνης **66** με οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν $\Gamma_2(\text{i})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 7 mg (0.22 mmol, 51%)

Σ. Τ.: 199 – 200 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.92 (s, 3H, COCH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.47 (q, $J = 12.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 5.39 (s, 2H, CH_2), 5.53 (bs, 1H, NH), 7.00 (dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H, H_3), 7.17 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_9), 7.30 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 7.36 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H_1), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 9.9, 23.5, 24.6, 40.31, 45.9, 56.4, 100.6, 103.0, 107.6, 118.5, 123.0, 126.5, 127.4, 128.0, 129.5, 129.9, 130.6, 133.4, 155.30, 170.1.

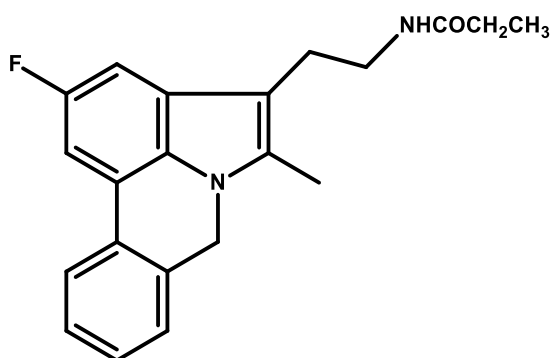


ΣΧΗΜΑ 53: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_2(\text{i})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ (322.4)

Υπολ. (%)	C: 74.51	H: 5.94	N: 8.69
Ευρ. (%)	C: 74.22	H: 5.69	N: 8.38

3.5.8. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{ii})$)



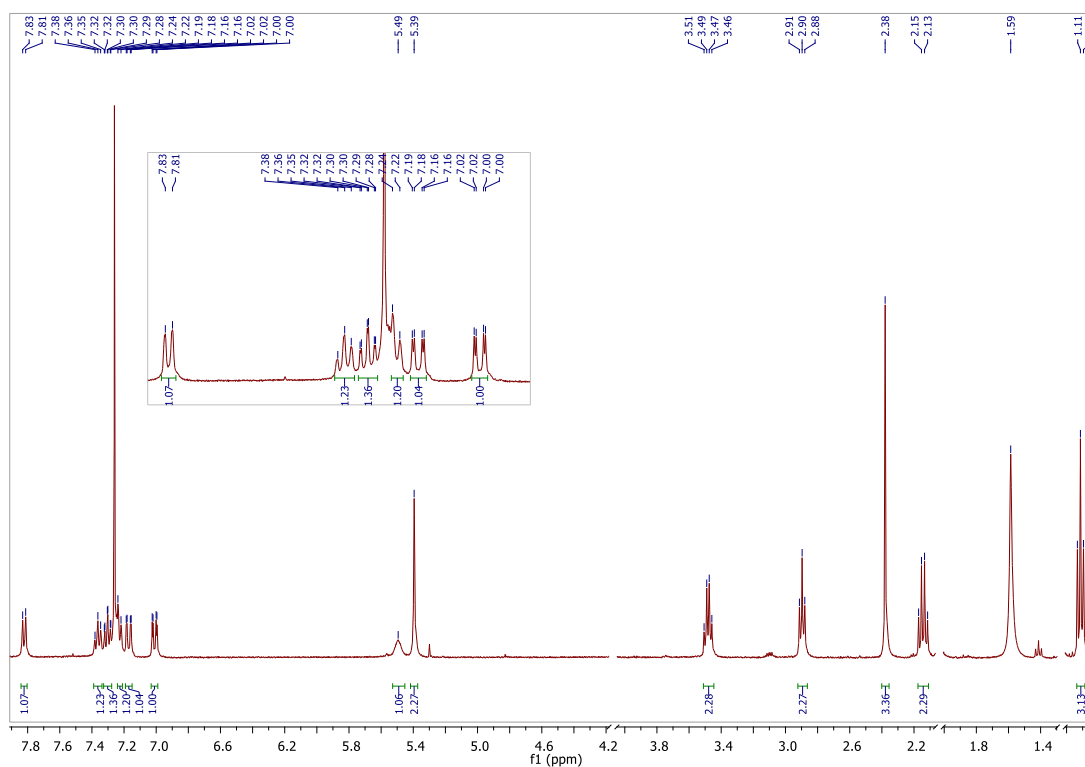
Ακυλίωση της αμίνης **66** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν $\Gamma_2(\text{ii})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 60 mg (0.17 mmol, 40%)

Σ. Τ.: 179,5 – 183,5 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.14 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.51 (q, J = 12.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 5.39 (s, 2H, CH_2), 5.49 (brs, 1H, NH), 7.01 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H, H_3), 7.17 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H, H_8), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_7), 7.29 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 7.36 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H_1), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.6, 9.9, 24.6, 29.9, 40.1, 46.1, 56.4, 100.6, 103.0, 107.6, 118.5, 123.0, 126.5, 127.4, 128.0, 129.5, 129.9, 130.6, 133.4, 155.30, 170.1.



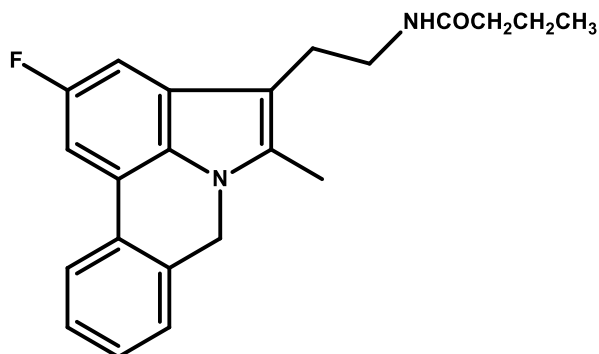
ΣΧΗΜΑ 54: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης 72(iii)

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$ (336.4)

Υπολ. (%) **C:** 74.98 **H:** 6.29 **N:** 8.33

Ευρ. (%) **C:** 74.66 **H:** 6.02 **N:** 7.99

3.5.9. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Γ₂(iii))



Ακυλίωση της αμίνης **66** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **Γ₂(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 30 mg (0.08 mmol, 20%)

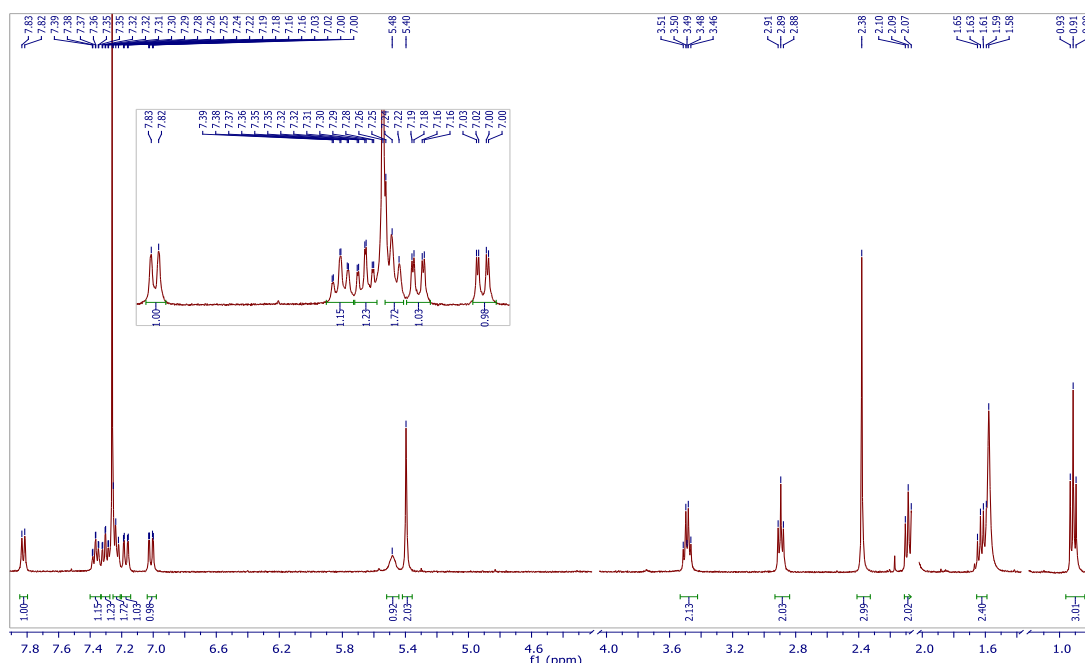
Σ. Τ.: 158,9 – 160,1 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **CH₂CH₂CH₃**), 1.62-1.54 (m, 2H, **CH₂CH₂CH₃**), 2.07 (sextet, *J* = 7.4 Hz, 2H, **CH₂CH₂CH₃**), 2.38 (s, 3H, **CH₃**), 2.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **CH₂CH₂NH**), 3.51-3.40 (m, 2H, **CH₂CH₂NH**), 5.40 (s, 2H, **CH₂**), 5.48 (brs, 1H, **NH**), 7.01 (dd, *J* = 9.8, 2.1 Hz, 1H, **H₃**), 7.17 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, **H₈**), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₇**), 7.30 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, **H₁₀**), 7.37 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, **H₁**), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10.0, 13.9, 19.2, 24.7, 39.0, 40.0, 46.2, 56.4, 103.2, 108.7, 118.5, 123.0, 126.1, 127.4, 128.0, 129.0, 130.0, 130.7, 133.5, 137.1, 155.3, 170.0.

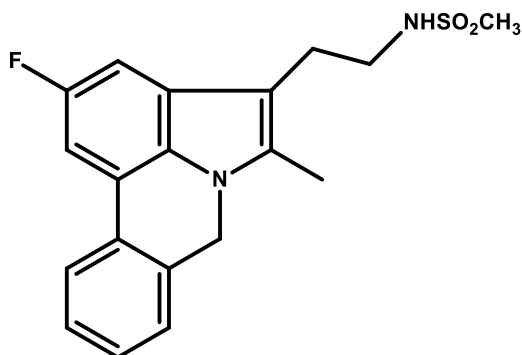
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₂H₂₃FN₂O (350.4)

Υπολ. (%)	C: 75.40	H: 6.62	N: 7.99
Ευρ. (%)	C: 75.12	H: 6.44	N: 7.48



ΣΧΗΜΑ 55: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_2(\text{iii})$

3.5.10. Παρασκευή της *N*-μεθανοσουλφονυλο-2-φθορο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_2(\text{iv})$)



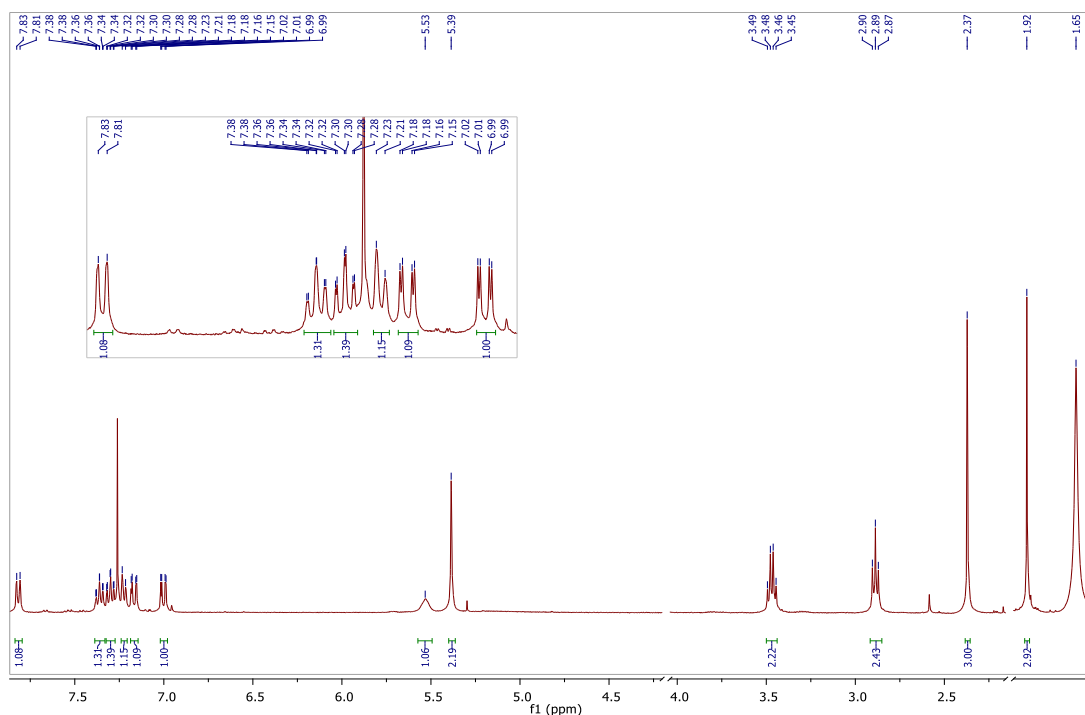
Σε διάλυμα της αμίνης **66** (0.12 g, 0.43 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.3 ml) και πυριδίνη (0.24 ml) προστίθεται μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο (0.06 ml, 0.7 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.1 ml) στους 0 °C. Μετά από ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 75/25) και κατεργάζεται (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν $\Gamma_2(\text{iv})$, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 30 mg (0.09 mmol, 20%)

Σ. Τ.: 130-132 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.92 (s, 3H, NH_2CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.47 (q, $J = 12.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 5.39 (s, 2H, CH_2), 5.53 (bs, 1H, NH), 7.00 (dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H, H_3), 7.17 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_9), 7.30 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{10}), 7.36 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H_1), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{11}).

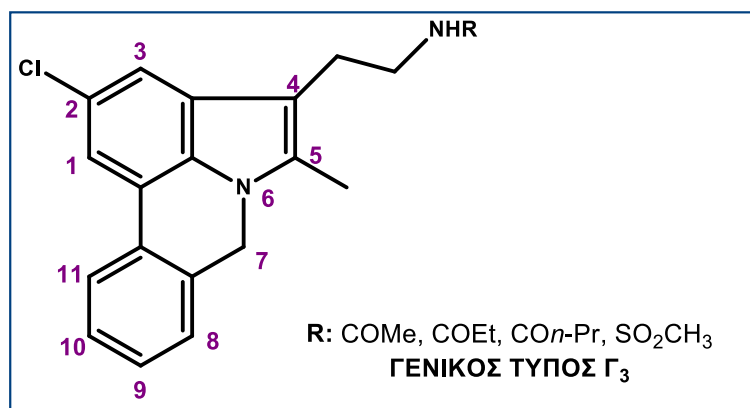
^{13}C NMR δ : 9.9, 24.6, 39.04, 40.31, 45.9, 56.4, 100.6, 103.0, 107.6, 118.5, 123.0, 126.5, 127.4, 128.0, 129.5, 129.9, 130.6, 133.4, 155.3.



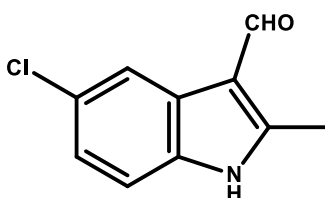
ΣΧΗΜΑ 56: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_2(\text{iv})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{OS}$ (342.4)

Υπολ. (%)	C: 63.67	H: 5.34	N: 7.82
Ευρ. (%)	C: 63.41	H: 5.09	N: 7.53

3.6 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Γ₃

3.6.1. Παρασκευή της 5-χλωρο-2-μεθυλ-1H-ινδολο-3-καρβοξaldeΐδης (67)

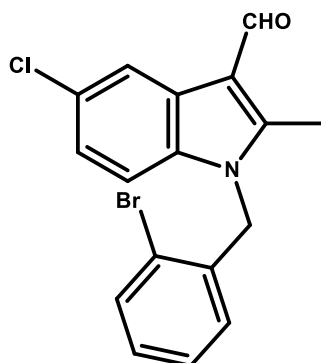


Τριχλωριούχος φωσφόρος (1.9ml, 21.7 mmol) προστίθεται σε άνυδρο DMF (7.0 ml) στους 0 °C. Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-φθορο-2-μεθυλοϊνδολίου (2.50 g, 15.2 mmol) σε άνυδρο DMF (7.0ml) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται σε παγωμένο διάλυμα NaOH 2M (100 ml). Το μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό μέχρι ουδετέρου pH. Ακολούθως κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται η επιθυμητή alδεΐδη **67**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 2.84 g (14.7 mmol, 97%)

¹HNMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.76 (s, 3H, **CH**₃), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H, **H**₆), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H**₇), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, H, **H**₄), 10.14 (s, 1H, **CHO**), 11.04 (brs, 1H, **NH**).

3.6.2. Παρασκευή της 1-(2-βρωμοβενζυλο)-5-χλωρο-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**68**)



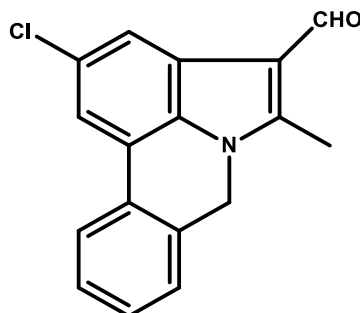
Σε μίγμα της 5-χλωρο-2-μεθυλ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**67**) (1.00 g, 5.18 mmol), ανθρακικού καλίου (1.64 g, 11.9 mmol) και ακετονιτριλίου (21 ml) προστίθεται σταγόνην 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (1.55 g, 6.21 mmol). Το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση στους 82 °C για 24 ώρες και αφού ψυχθεί σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται σε μίγμα πάγο-νερό. Το προκύπτον μίγμα διηθείται υπό κενό και το στερεό πλένεται με νερό. Ακολουθώς κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) υπό ψύξη και ξηραίνεται, οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **68**, ως υποκίτρινο στερεό.

Απόδοση: 1.78 g (4.92 mmol, 95%)

Σ. Τ.: 192 – 194 °C

¹HNMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.73 (s, 3H, **CH**₃), 5.57 (s, 2H, **CH**₂), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, **Harom**), 7.09-7.18 (m, 3H, **Harom**), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H**₇), 7.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Harom**), 8.27 (s, 1H, **H**₄), 10.24 (s, 1H, **CHO**).

3.6.3. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδινο-4-καρβοξaldeΐδης (69)



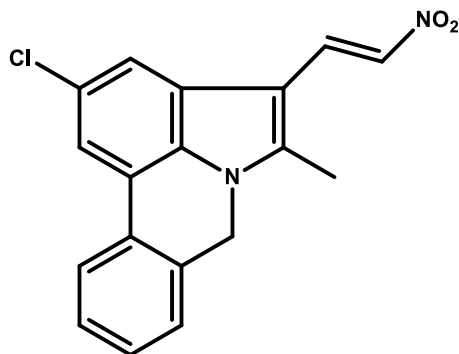
Σε διάλυμα της aldeΐδης **68** (0.70 g, 1.93 mmol) σε DMF (28 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (0.19 g, 1.94 mmol) και τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh_3)₄Pd (0.12 g, 0.10 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για 3 ώρες. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται μέχρι το μισό του όγκου, προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική φάση ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration) και ξηραίνεται, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **69**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.46 g (1.64 mmol, 85%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

¹HNMR (Acetone-*d*₆) δ: 2.78 (s, 3H, **CH**₃), 5.58 (s, 2H, **CH**₂), 7.38 – 7.51 (m, 3H, **Harom**), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**₃), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**₁), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, **Harom**), 10.16 (s, 1H, **CHO**).

3.6.4. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροαιθενυλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδίνης (70)



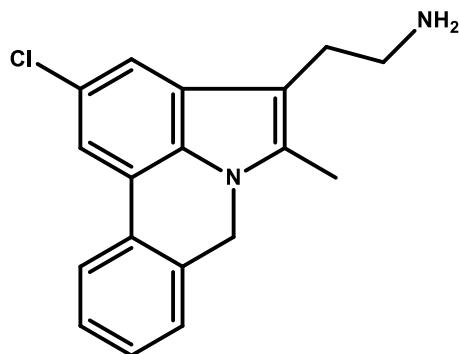
Μίγμα της αλδεΐδης **69** (0.50 g, 1.77 mmol), νιτρομεθανίου (11.3 ml, 0.21 mol) και οξικού αμμωνίου (1.06 g, 13.77 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **70**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.40 g (1.24 mmol, 70%)

Σ. Τ.: $\geq 200^\circ\text{C}$ dec

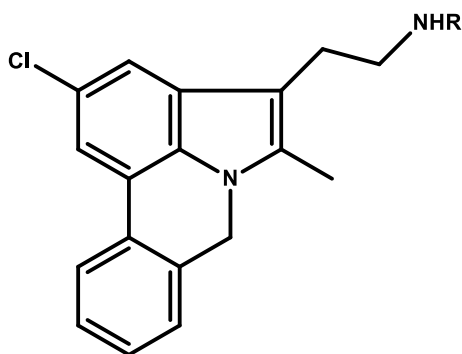
^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 2.55 (s, 3H, **CH₃**), 5.30 (s, 2H, **CH₂**), 7.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **H₃**), 7.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, **H₈**), 7.35 (dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, **H₉**), 7.42 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, **H₁₀**), 7.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, **CHCHNO₂**), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, **H₁₁**), 8.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, **CHCHNO₂**).

3.6.5. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (71)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.13 g, 3.42 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (8 ml) προστίθεται στάγδην στους 0 °C διάλυμα του νιτροπαραγώγου **70** (0.12 g, 0.37 mmol) σε THF (2 ml). Το μίγμα βράζεται ηπίως με κάθετο ψυκτήρα για 1 ώρα και στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ψύξη στους 0 °C, στάγδην προσθήκη νερού και προσθήκη Na₂SO₄. Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά διηθείται από γη διατόμων (celite) και το ανόργανο στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, οπότε προκύπτει η αμίνη **71** υπό τη μορφή ελαίου (0.11 g), η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

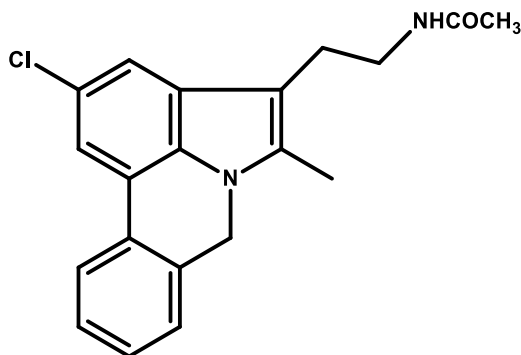
3.6.6. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Γ₃(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **74** (0.10 g, 0.34 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.7 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.07 ml, 0.50 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος

ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.91 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμύδια $\Gamma_3(\text{i-iii})$, ως άμορφα στερεά.

3.6.7. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*] φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(\text{i})$)



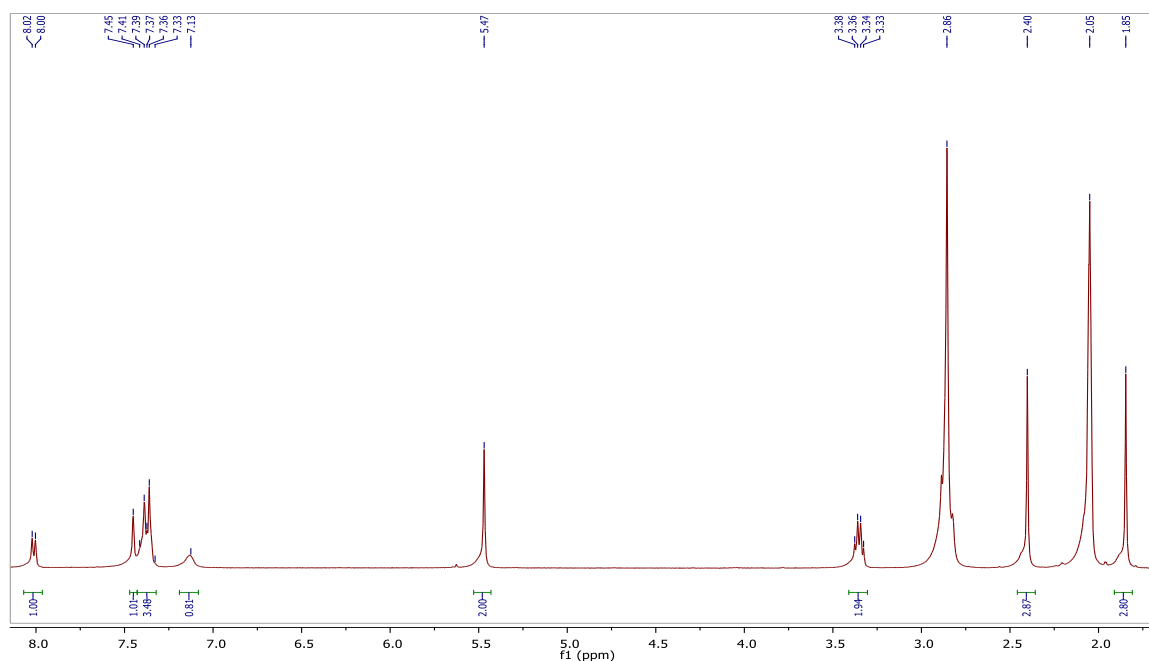
Ακετυλίωση της αμίνης **74** με οξικό ανυδρίτη σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν $\Gamma_3(\text{i})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 20 mg (0.07 mmol, 20%)

Σ. Τ.: 182,5 – 184,5 °C

^1H NMR ($\text{Acetone-}d_6$) δ : 1.85 (s, 3H, COCH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.35 (q, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 5.47 (s, 2H, CH_2), 7.13 (brs, 1H, NH), 7.32-7.43 (m, 4H, *Harom*), 7.45 (s, 1H, H_1), 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10.0, 23.6, 24.6, 40.4, 46.1, 108.8, 113.3, 117.1, 119.0, 123.1, 126.0, 127.0, 127.5, 128.2, 128.4, 129.2, 129.3, 130.3, 134.4, 170.2.

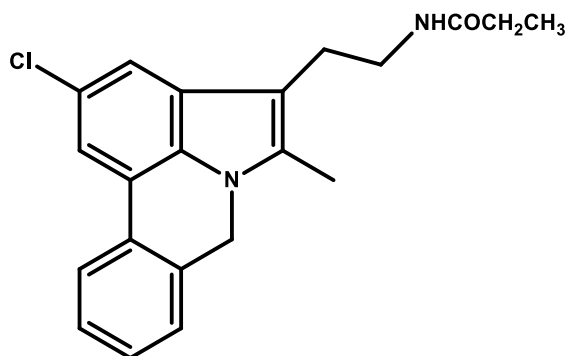


ΣΧΗΜΑ 57: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\mathbf{73(i)}$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (338.8)

Υπολ. (%)	C: 70.90	H: 5.65	N: 8.27
Ευρ. (%)	C: 70.56	H: 5.32	N: 8.02

3.6.8. Παρασκευή της *N*-προπανοΐλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\mathbf{73(ii)}$)



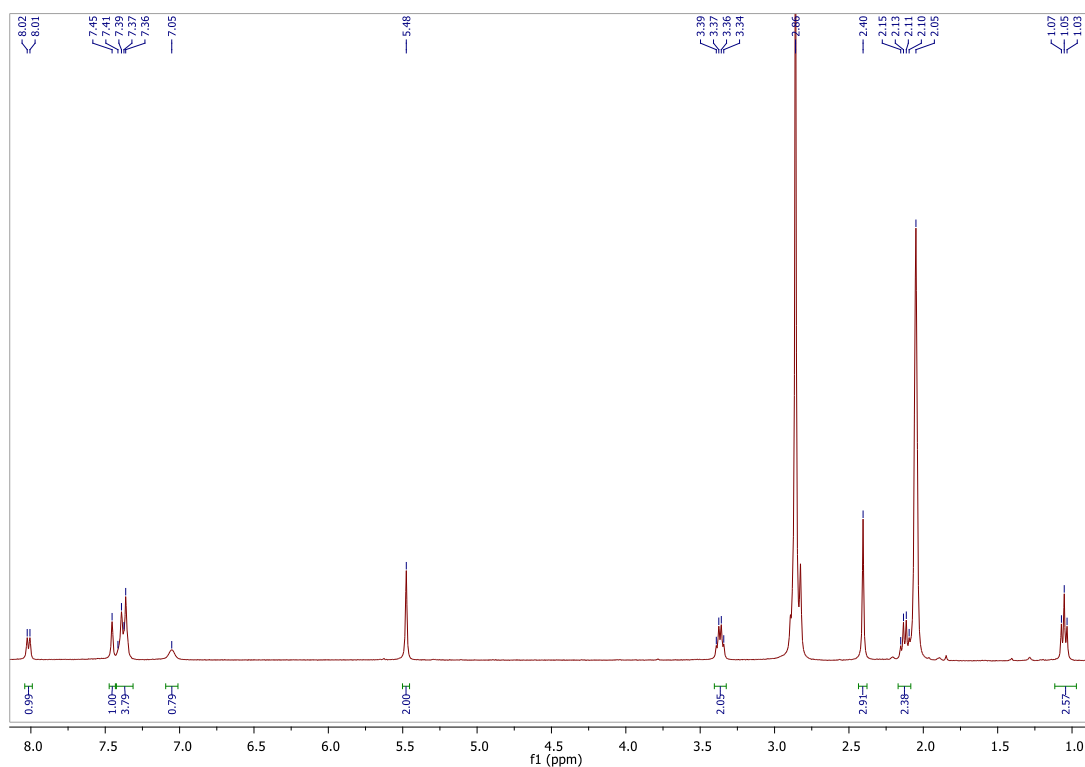
Ακυλίωση της αμίνης **74** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν $\mathbf{73(ii)}$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 20 mg (0.06 mmol, 19%)

Σ. Τ.: 196,7 – 197,8 °C

^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.12 (q, J = 15.9 Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.37 (q, J = 13.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 5.48 (s, 2H, CH_2), 7.05 (brs, 1H, NH), 7.32-7.43 (m, 4H, *Harom*), 7.45 (s, 1H, H_1), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 9.9, 10.0, 24.6, 29.9, 40.3, 46.1, 108.9, 113.3, 117.2, 119.00, 123.1, 126.0, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 129.2, 129.3, 130.4, 134.4, 173.9.

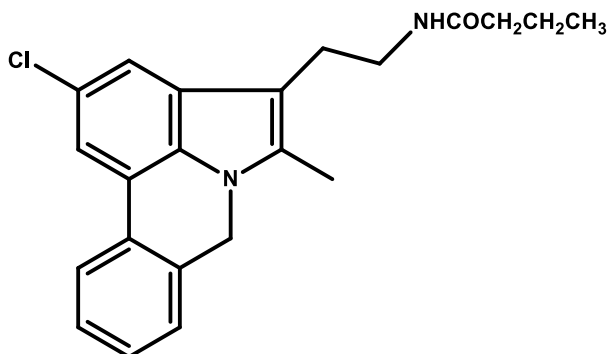


ΣΧΗΜΑ 58: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_3(\text{ii})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ (352.9)

Υπολ. (%)	C: 71.48	H: 6.00	N: 7.94
Ευρ. (%)	C: 71.12	H: 5.89	N: 7.65

3.6.9. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Γ₃(iii))



Ακυλίωση της αμίνης **74** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν Γ₃(iii), το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 20 mg (0.06 mmol, 18%)

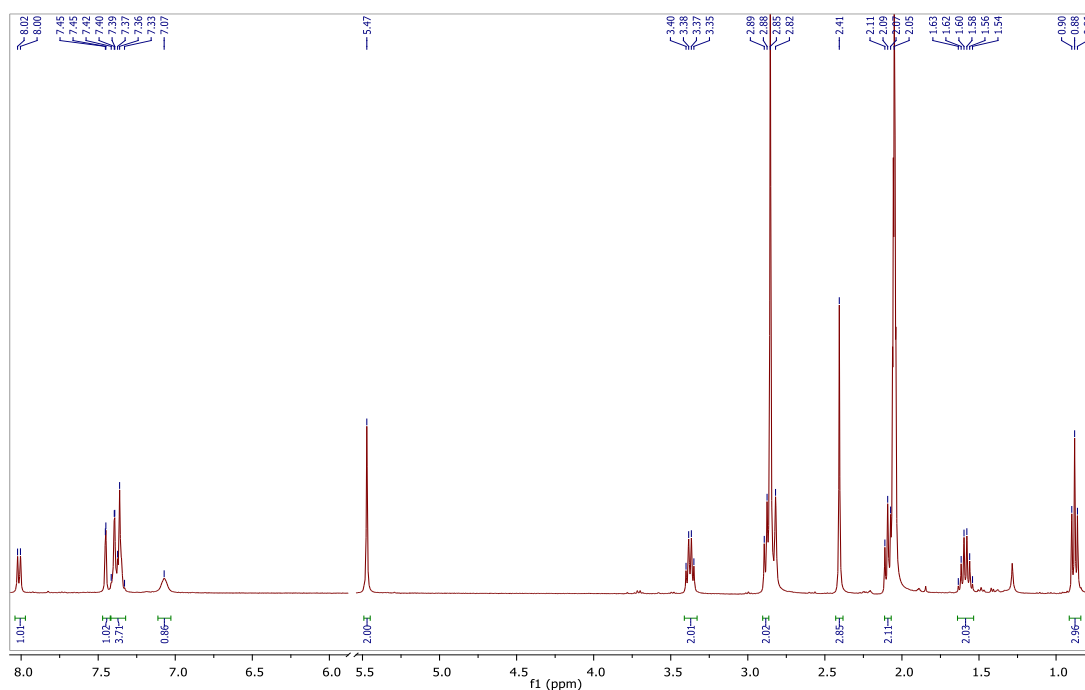
Σ. Τ.: 172,4 – 173 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.53 – 1.64 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.10 (q, *J* = 15 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.38 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 5.38 (s, 2H, CH₂), 7.07 (brs, 1H, NH), 7.01 (dd, *J* = 9.8, 2.1 Hz, 1H, H₃), 7.17 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H₈), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₇), 7.30 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H₁₀), 7.37 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H₁), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 9.9, 10.0, 18.3, 24.6, 29.9, 40.3, 46.1, 108.9, 113.3, 117.2, 119.0, 123.1, 126.0, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 129.2, 129.3, 130.4, 134.4, 173.9.

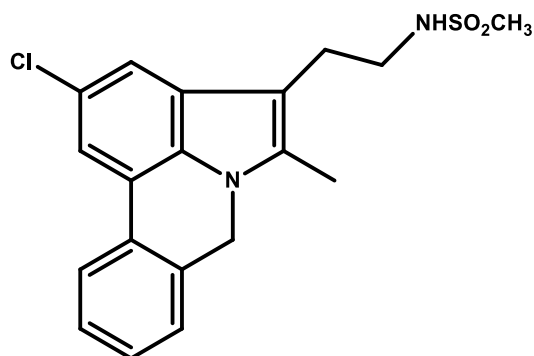
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₂H₂₃ClN₂O (366.8)

Υπολ. (%)	C: 72.02	H: 6.32	N: 7.64
Ευρ. (%)	C: 71.81	H: 6.11	N: 7.32



ΣΧΗΜΑ 59: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Gamma_3(\text{iii})$

3.6.10. Παρασκευή της *N*-μεθανοσουλφονυλο-2-χλωρο-5-μεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Gamma_3(\text{iv})$)



Σε διάλυμα της αμίνης **74** (0.10 g, 0.34 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.2 ml) και πυριδίνη (0.2 ml) προστίθεται μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο (0.05 ml, 0.72 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.1 ml) στους 0 °C. Μετά από ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 80/20) και κατεργάζεται (trituration) με μικρή

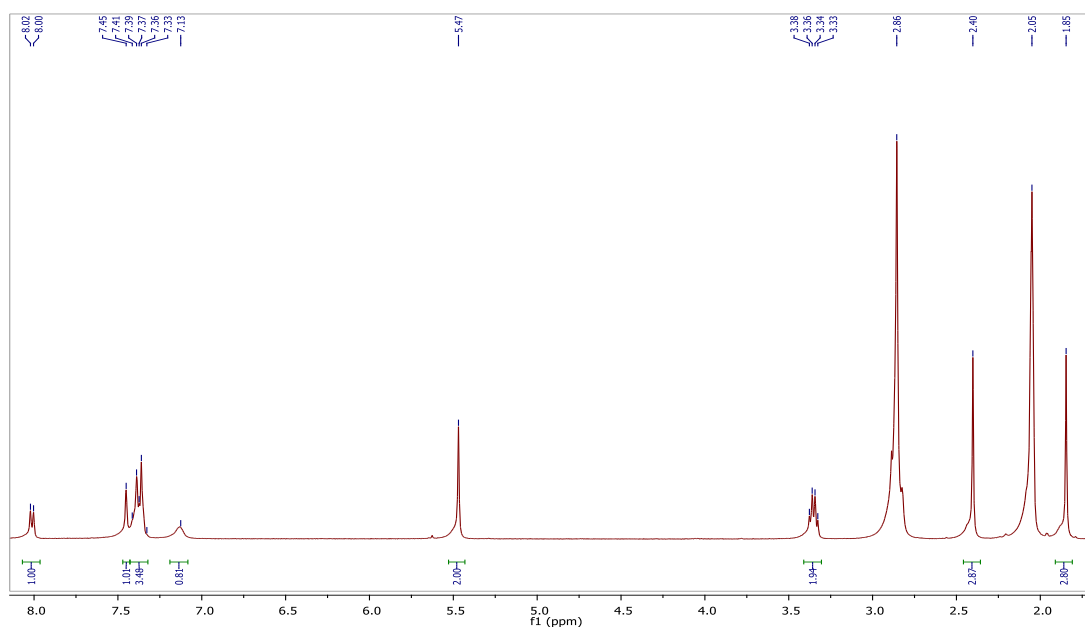
ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **Γ₂(iv)**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 20 mg (0.05 mmol, 15%)

Σ. Τ.: 142 -143,5 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 1.85 (s, 3H, **NHSO₂CH₃**), 2.40 (s, 3H, **CH₃**), 2.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, **CH₂CH₂NH**), 3.35 (q, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H, **CH₂CH₂NH**), 5.47 (s, 2H, **CH₂**), 7.13 (brs, 1H, **NH**), 7.32-7.43 (m, 4H, **Harom**), 7.45 (s, 1H, **H₁**), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H₁₁**).

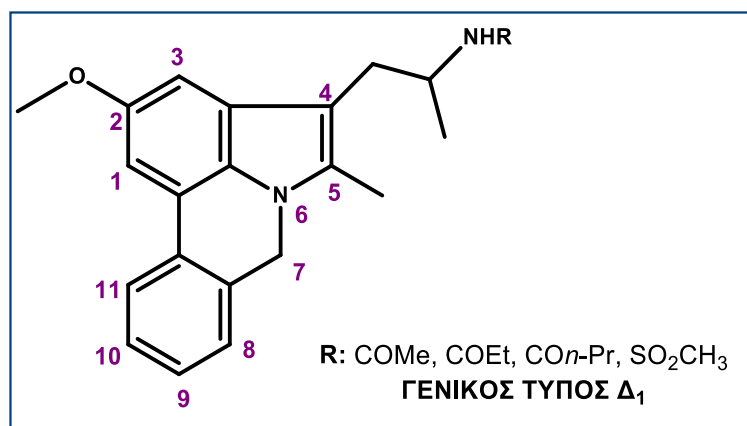
¹³C NMR δ: 9.9, 24.6, 39.04, 40.31, 45.9, 56.4, 100.6, 103.0, 107.6, 118.5, 123.0, 126.5, 127.4, 128.0, 129.5, 129.9, 130.6, 133.4, 155.3.



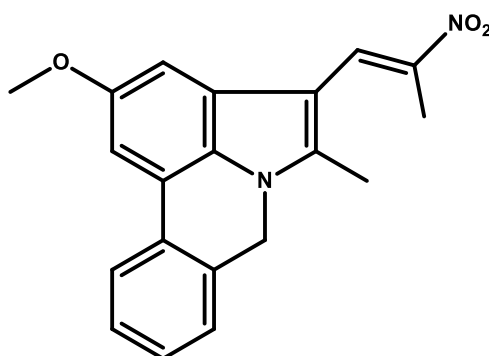
ΣΧΗΜΑ 60: Απεικόνιση φάσματος ¹H NMR (400MHz) της ένωσης **Γ₃(iv)**

Στοιχειακή Ανάλυση: C₁₉H₁₉ClN₂OS (358.9)

Υπολ. (%)	C: 60.87	H: 5.11	N: 7.47
Ευρ. (%)	C: 60.52	H: 5.02	N: 7.16

3.7 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Δ₁

3.7.1. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδίνης (72)



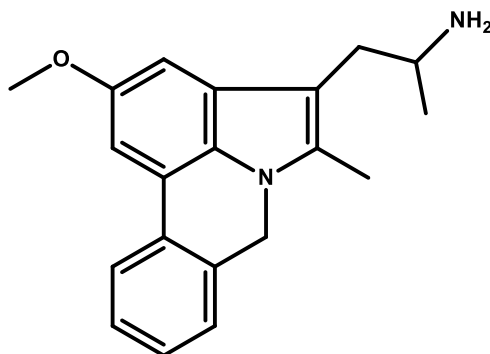
Μίγμα της αλδεΐδης **59** (0.40 g, 1.44 mmol), νιτροαιθανίου (12.0 ml, 0.17 mol) και οξικού αμμωνίου (0.78 g, 10.10 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 3 ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **72**, ως πορτοκαλί στερεό.

Απόδοση: 0.47 g (1.41 mmol, 98%)

Σ. Τ.: 185 - 187 °C

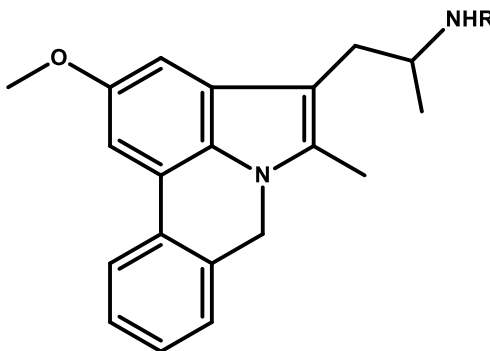
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (s, 3H, CHCCH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 5.38 (s, 2H, CH₂), 6.80 (s, 1H, H₃), 7.17 (s, 1H, H₃), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₈), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H₉), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₁₀), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₁₁), 8.34 (s, 1H, CHCCH₃).

3.7.2. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (73)



Η αμίνη **73** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **61**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτροπαράγωγο **72** (1.82 g, 0.49 mmol). Η αμίνη **73** (0.15 g) προέκυψε ως ελαιώδες υγρό και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

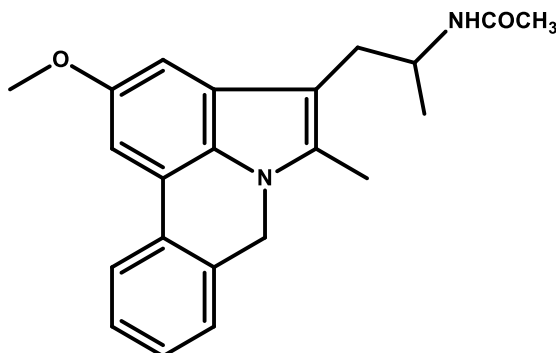
3.7.3. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Δ₁(i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **73** (0.15 g, 0.53 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (1 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.1 ml, 0.72 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.91 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με

διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια **Δ_1 (i-iii)**, ως άμορφα στερεά.

3.7.4. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-μεθοξυ-5, α -διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**Δ_1 (i)**)



Ακετυλίωση της αμίνης **73** με τον οξικό ανυδρίτη σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν **Δ_1 (i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 40 mg (0.12 mmol, 23%)

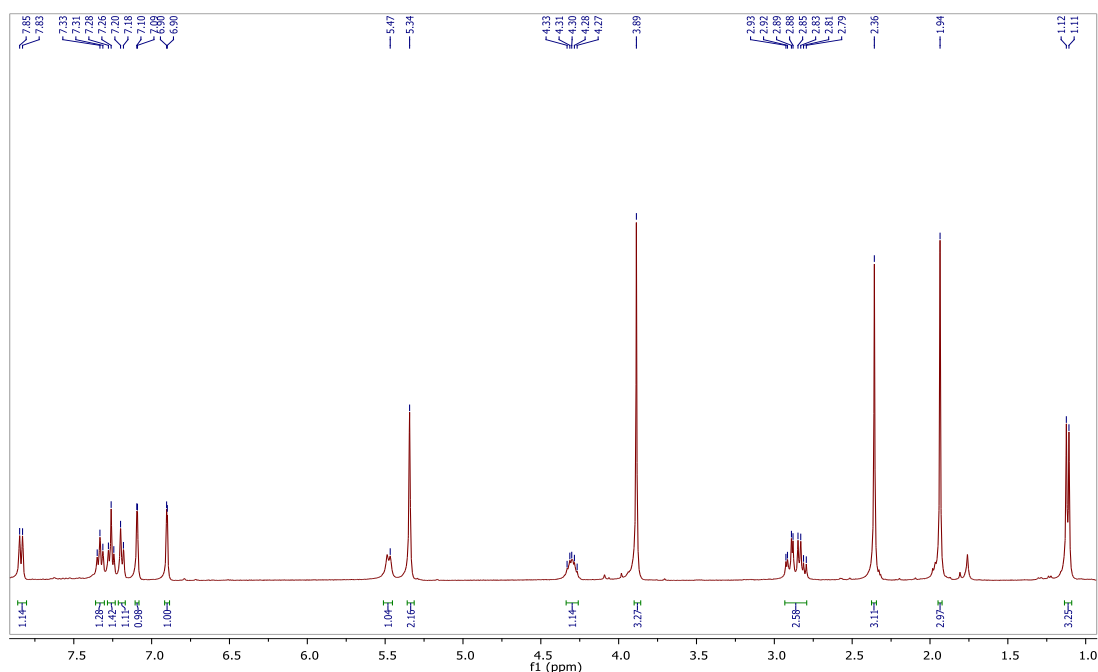
Σ. Τ.: 191 – 193 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H, **$\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$**), 1.94 (s, 3H, **$\text{COCH}_3$**), 2.36 (s, 3H, **$\text{CH}_3$**), 2.86-2.70 (m, 2H, **$\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$**), 3.89 (s, 3H, **$\text{CH}_3\text{O}$**), 4.29-4.19 (m, 1H, **$\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$**), 5.34 (s, 2H, **$\text{CH}_2$**), 5.47 (brs, 1H, **$\text{NH}$**), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **H_3**), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H, **H_8**), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **H_9**), 7.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H, **H_{10}**), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H, **H_1**), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **H_{11}**).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10.3, 20.1, 23.8, 30.9, 46.1, 46.6, 56.3, 100.6, 103.0, 107.7, 118.3, 123.0, 126.9, 127.4, 127.9, 128.5, 129.9, 130.6, 133.9, 155.2, 169.4

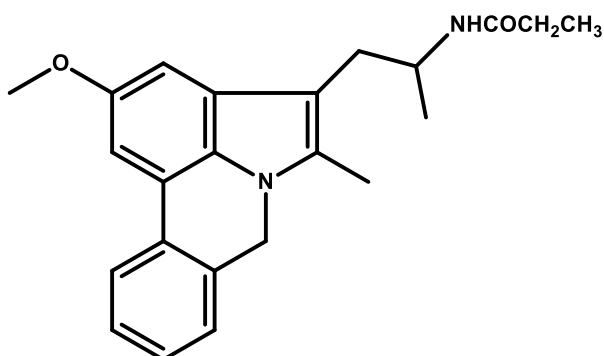
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (348.4)

Υπολ. (%)	C: 75.83	H: 6.94	N: 8.04
Ευρ. (%)	C: 75.60	H: 6.75	N: 7.75



ΣΧΗΜΑ 61: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Delta_1(\text{i})$

3.7.5. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\Delta_1(\text{ii})$)



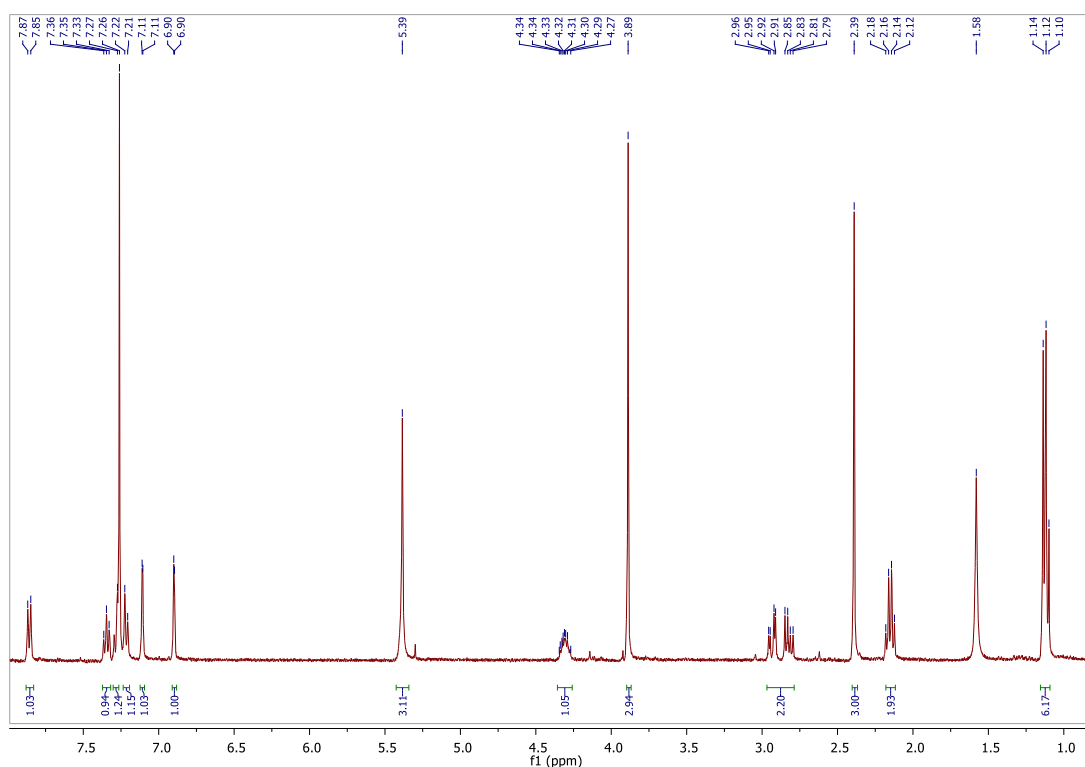
Ακυλίωση της αμίνης **73** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την προαναφερθείσα γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν $\Delta_1(\text{ii})$, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 90 mg (0.23 mmol, 45%)

Σ. Τ.: 186 – 189 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}, \text{CH}_2\text{CH}_3$) 2.14 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 4.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 5.39 (brs, 3H, CH_2NH), 6.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_3), 7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_9), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10}), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_1), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10.7, 10.1, 18.6, 29.9, 31.7, 44.8, 46.2, 56.5, 101.9, 102.8, 113.1, 118.6, 122.9, 124.5, 127.4, 128.0, 129.0, 129.9, 130.5, 133.1, 154.8, 173.7.

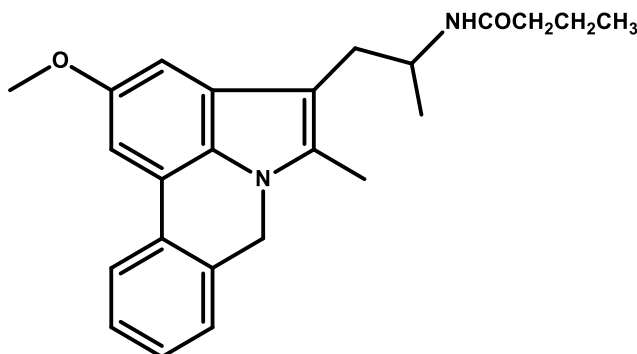


ΣΧΗΜΑ 62: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Delta_1(\text{ii})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (362.5)

Υπολ. (%)	C: 76.21	H: 7.23	N: 7.73
Ευρ. (%)	C: 75.78	H: 6.89	N: 7.42

3.7.6. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5, α -διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Δ_1 (iii))



Ακυλίωση της αμίνης **73** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **Δ_1 (iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

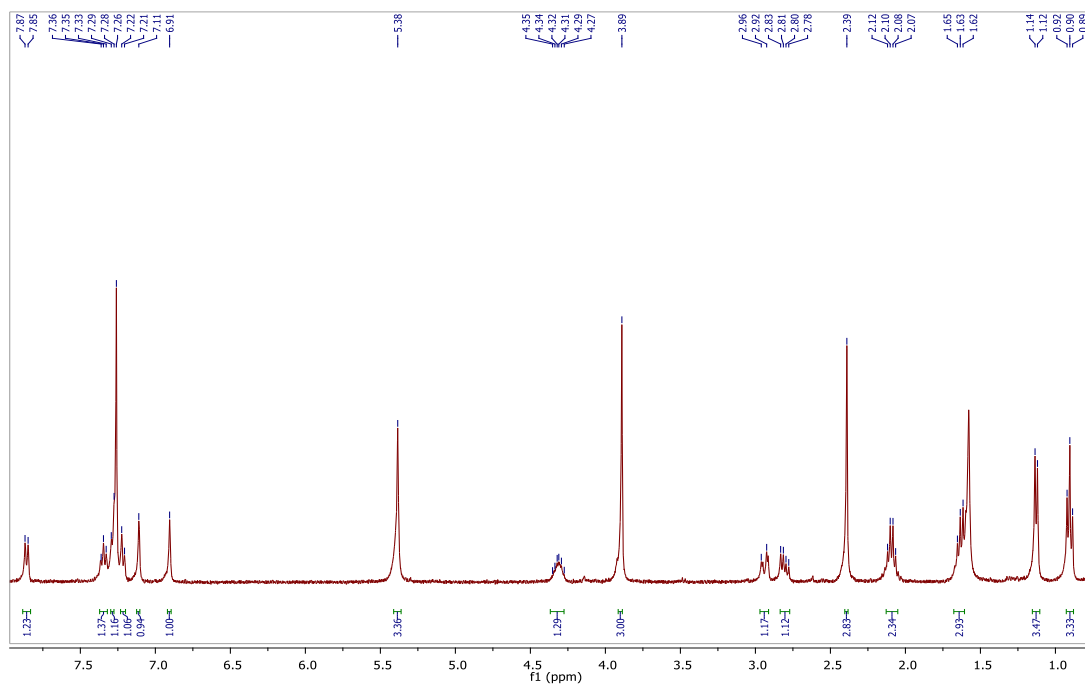
Απόδοση: 50 mg (0.13 mmol, 25%)

Σ. Τ.: 169 – 172°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (t, J = 7.3Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13 (d, J = 6.6Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 1.62-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.09 (q, J = 14.4Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.87-2.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 4.31-4.25 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 5.38 (brs, 3H, CH_2 , NH), 6.91 (s, 1H, H_3), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_9), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{10}), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 7.86 (d, J = 9.0Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 10.3, 13.8, 19.2, 20.3, 31.1, 39.1, 46.1, 46.5, 56.4, 100.7, 103.0, 107.8, 118.3, 123.0, 126.9, 127.4, 127.9, 128.6, 130.0, 130.7, 133.9, 152.5, 154.2, 171.2.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

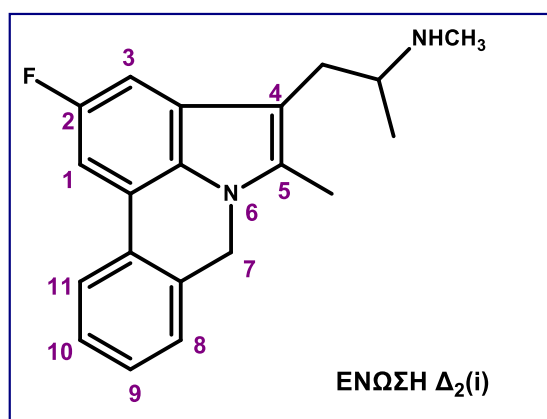


ΣΧΗΜΑ 63: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Delta_1(\text{iii})$

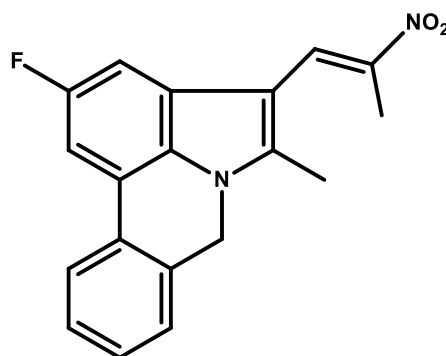
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (376.5)

Υπολ. (%) **C:** 76.56 **H:** 7.50 **N:** 7.44

Ευρ. (%) **C:** 76.17 **H:** 7.10 **N:** 7.11

3.8 Παρασκευή της ένωσης Δ₂(i)

3.8.1. Παρασκευή της 2-φθορο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδίνης (74)



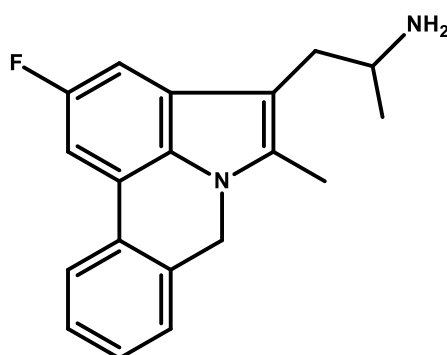
Μίγμα της αλδεΐδης **64** (0.50 g, 1.89 mmol), νιτροαιθανίου (16.0 ml, 0.22 mol) και οξικού αμμωνίου (1.02 g, 13.25 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 2 ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξήρανση υπεράνω Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 90:10) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **74**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 70 mg (0.22 mmol, 12%)

Σ. Τ.: ≥200 °C dec

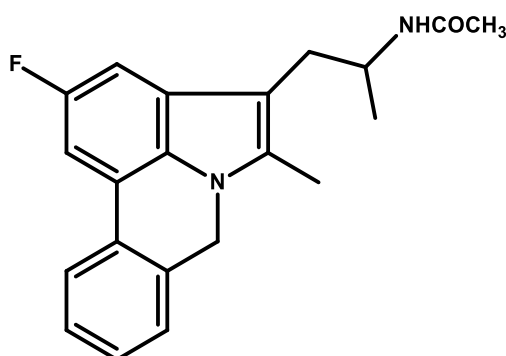
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.70 (s, 3H, CHCCH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 5.66 (s, 2H, CH_2), 7.41 – 7.48-7.38 (m, 3H, *Harom*), 7.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H, *Harom*), 8.09 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H, *Harom*), 8.34 (s, 1H, CHCCH_3).

3.8.2. Παρασκευή της 2-φθορο-5, α -διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (75)



Η αμίνη **75** παρασκευάστηκε, σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **66**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτροπαράγωγο **74** (0.07 g, 0.22 mmol). Η αμίνη **75** (0.06 g) προέκυψε ως ελαιώδες υγρό και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.8.3. Παρασκευή της N-ακετυλο-2-φθορο-5, α -διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Δ_2 (i))



Σε διάλυμα της αμίνης **75** (0.06 g, 0.20 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.4 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.04 ml, 0.29 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται οξικός

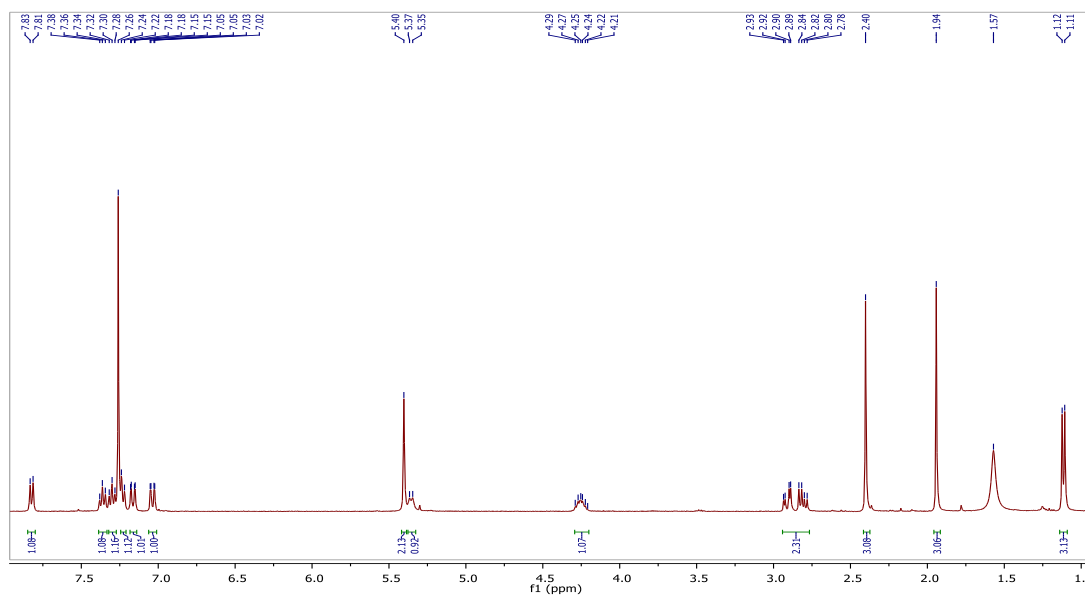
ανυδρίτης (0.05 ml, 0.60 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό αμίδιο **$\Delta_2(\text{i})$** , ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 20 mg (0.07 mmol, 35%)

Σ. Τ.: 193,5 – 195 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 1.94 (s, 3H, COCH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.86-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 4.29-4.09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 5.36 (brs, 1H, NH), 5.40 (s, 2H, CH_2), 7.04 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H, H_3), 7.16 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H, H_8), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_9), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10}), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_1), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 9.9, 20.5, 22.7, 31.9, 45.1, 45.6, 57.3, 100.6, 103.0, 107.7, 118.3, 123.0, 126.9, 127.4, 127.9, 128.5, 129.9, 130.6, 133.9, 155.2, 169.4

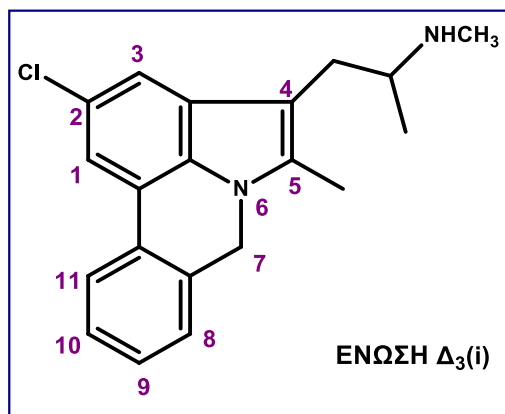


ΣΧΗΜΑ 64: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **$\Delta_2(\text{i})$**

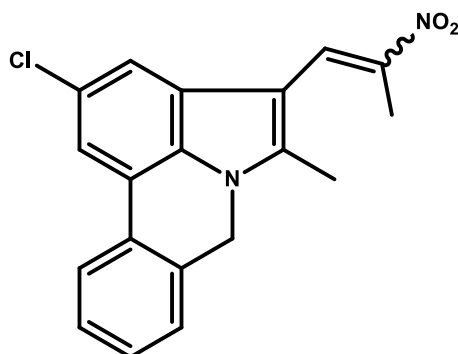
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₁H₂₁FN₂O (336.4)

Υπολ. (%)	C: 75.43	H: 5.73	N: 8.38
Ευρ. (%)	C: 75.11	H: 5.41	N: 8.14

3.9 Παρασκευή της ένωσης Δ₃(i)



3.9.1. Παρασκευή της 2-χλωρο-5-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπεν-1-υλο)-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδίνης (76)



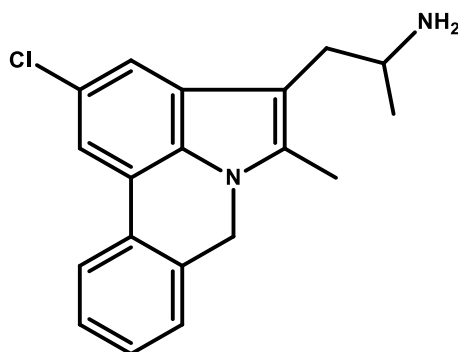
Μίγμα της αλδεΐδης **69** (0.10 g, 0.35 mmol), νιτροαιθανίου (3.0 ml, 0.04 mol) και οξικού αμμωνίου (0.19 g, 2.48 mmol) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 2 ώρες. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα παραλαμβάνεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί έκπλυση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **76** σε αναλογία ισομερών *cis/trans* 1:3, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 80 mg (0.25 mmol, 71%)

Σ. Τ.: ≥200 °C dec

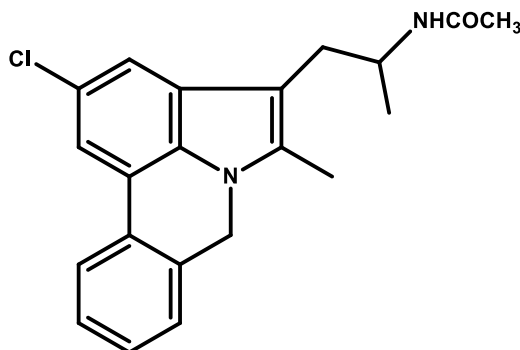
^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, 1H, CH_3 , *trans*), 2.55 (s, 3H, CH_3 , *cis*), 5.51 (s, 1H, CH_2 , *cis*), 5.60 (s, 2H, CH_2 , *trans*), 7.35-7.39 (m, 1H, *Harom*, *cis*), 7.40-7.46 (m, 4H, *Harom*, *trans*), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, *Harom*, *cis*), 7.61 (d, $J = 1.5$ Hz, *Harom*, *trans*), 8.03 (d, $J = 7.1$ Hz, *Harom*, *cis*), 8.07 (d, $J = 7.1$ Hz, *Harom*, *trans*), 8.27 (s, CH_2 , *trans*), 8.35 (s, CH_2 , *cis*).

3.9.2. Παρασκευή της 2-χλωρο-5, α -διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**77**)



Η αμίνη **77** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο, που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **71**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτροπαράγωγο **76** (0.07 g, 0.22 mmol). Η αμίνη **77** (0.06 g) προέκυψε ως ελαιώδες υγρό και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.9.3 Παρασκευή της N-ακετυλο-2-χλωρο-5, α -διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (Δ_3 (i))



Σε διάλυμα της αμίνης **77** (0.07 g, 0.22 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (0.5ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.05 ml, 0.36 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται

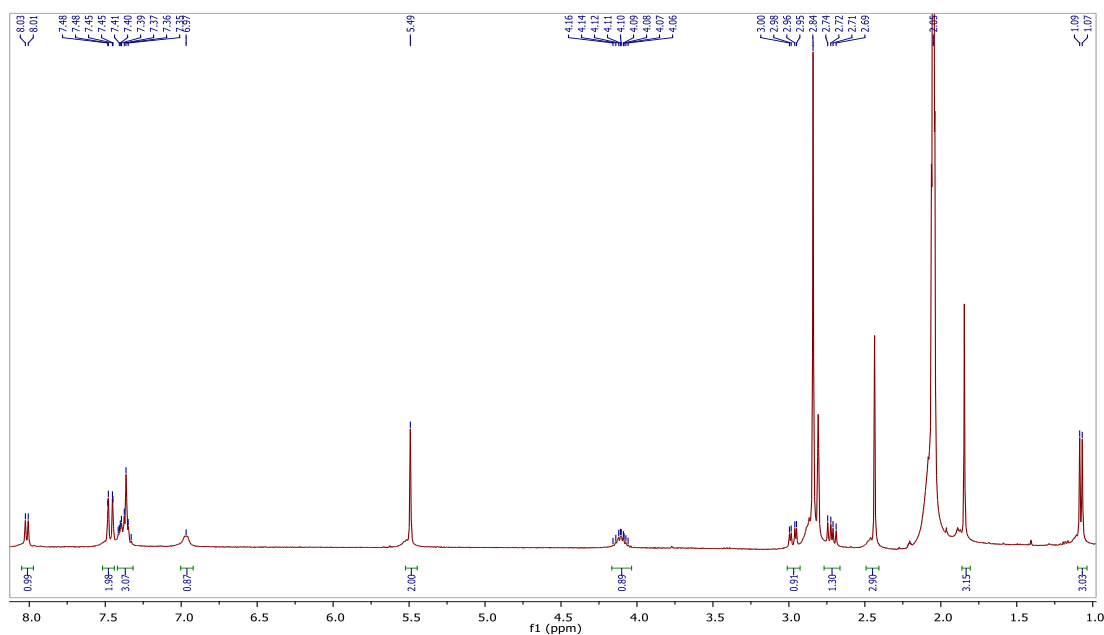
σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται οξικός ανυδρίτης (0.05 ml, 0.50 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά, στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται (Na_2SO_4) και το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό αμίδιο $\Delta_3(\text{i})$, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 14 mg (0.04 mmol, 20%)

Σ. Τ.: 189 – 191 °C

^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 1.85 (s, 3H, COCH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.72 (q, J = 14.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 2.97 (q, J = 14.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 4.00-4.11 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{NH}$), 5.49 (s, 2H, CH_2), 6.97 (brs, 1H, NH), 7.32 – 7.42 (m, 3H, *Harom*), 7.47 (dd, J = 12.1, 1.4 Hz, 2H, *Harom*), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H, *Harom*).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.8, 10.3, 20.1, 23.8, 30.9, 46.2, 46.7, 108.0, 113.2, 117.6, 118.9, 123.1, 126.0, 127.5, 127.8, 128.2, 128.4, 129.2, 130.4, 134.9, 169.5.

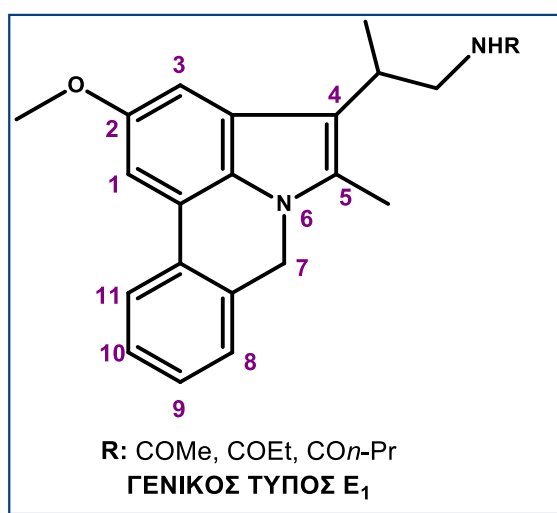


ΣΧΗΜΑ 65: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\Delta_3(\text{i})$

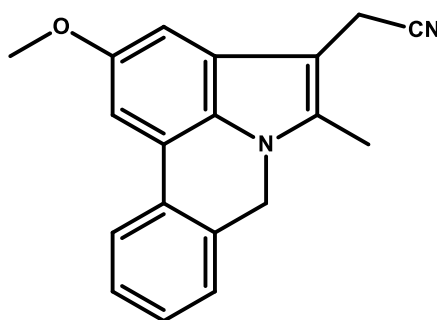
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₁H₂₁ClN₂O (352.9)

Υπολ. (%)	C: 71.48	H: 6.00	N: 9.74
Ευρ. (%)	C: 71.25	H: 5.84	N: 9.43

3.10 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου E₁



3.10.1. Παρασκευή του 2-μεθοξυ-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (78)



Διάλυμα τολουολοσουλφονυλομεθυλοϊσοκυανιδίου (TosMic) (0.37 g, 1.90 mmol) σε 1,2-διμεθοξυαιθάνιο (DME) (2 ml) προστίθεται στάγδην σε εναιώρημα *tert*-βουτοξυκαλίου (0.44 g, 3.93 mmol) σε DME (2 ml) στους -30 °C. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος της αλδεΐδης **59** (0.5 g, 1.80 mmol) σε DME (5 ml) στους -60 °C και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια, προστίθεται μεθανόλη (5 ml) και το μίγμα αφήνεται να

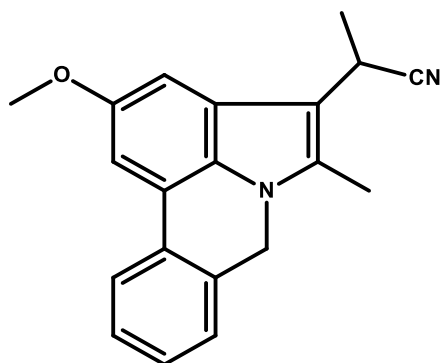
φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί θέρμανση στους 80 °C με κάθετο ψυκτήρα για δεκαπέντε λεπτά. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και προστίθεται μίγμα νερού-οξικού οξέος (6 ml / 0.5 ml). Το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο, η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 85:15). Ακολουθεί κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό νιτρίλιο **78**, ως ανοιχτόχρωμο μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.37 g (1.28 mmol, 71%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H, **CH₃**), 3.75 (s, 2H, **CH₂CN**), 3.91 (s, 3H, **CH₃O**), 5.35 (s, 2H, **CH₂**), 6.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **H₃**), 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **H₈**), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **H₉**), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **H₁₀**), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, **H₁**), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, **H₁₁**).

3.10.2. Παρασκευή του 2-μεθοξυ-5,α-διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-d,e]φαινανθριδιν-4-ακετονιτρίλιου (**79**)



Διάλυμα του ακετονιτρίλιου **78** (0.30 g, 1.04 mmol) και ιωδομεθανίου (0.15 ml, 2.58 mmol) σε DMF (2.0 ml) προστίθεται στάγδην σε εναιώρημα υδριδίου του νατρίου (NaH) (0.1 g, 2.58 mmol, 60% mineral oil) σε DMF (2.0 ml) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έλεγχος TLC) και στη συνέχεια προστίθεται 2 x 0,01 gr NaH και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλες 20

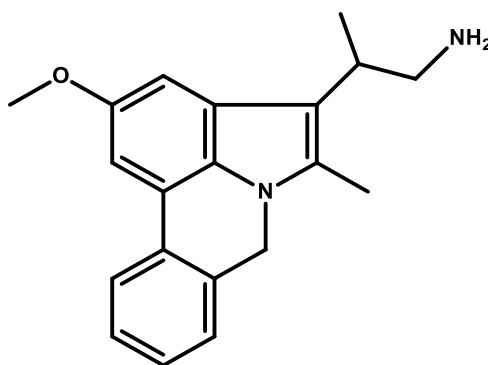
ώρες. Προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα, πλύση της οργανικής φάσης με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 90:10), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **79**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.19 g (0.63 mmol, 61%)

Σ. Τ.: 136 – 138 °C

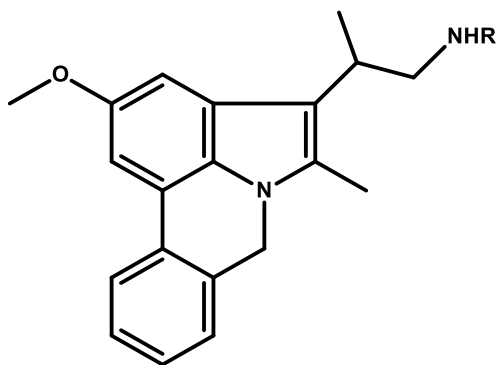
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.69 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CHCH_3CN), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, CH_3O), 4.11 (q, J = .3 Hz, 1H, CHCN), 5.36 (s, 2H, CH_2), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_9), 7.27 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{10}), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_1), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{11}).

3.10.3. Παρασκευή της 2-μεθοξυ-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαμίνης (**80**)



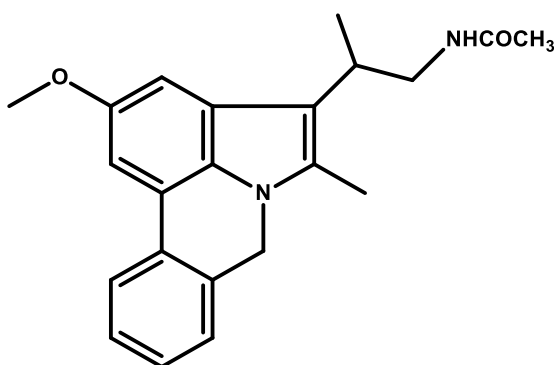
Η αμίνη **80** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **61**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτρίλιο **79** (0.50 g, 1.65 mmol). Η αμίνη **80** (0.48 g) προέκυψε ως ελαιώδες υγρό και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.10.4. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων E_1 (i-iii)



Σε διάλυμα της αμίνης **80** (0.15 g, 0.53 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (1 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.1 ml, 0.72 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (0.91 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30-60 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και το στερεό υπόλειμμα μετά από συμπύκνωση υπό κενό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια **E₁(i-iii)**, ως άμορφα στερεά.

3.10.5. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-μεθοξυ-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**E₁(i)**)



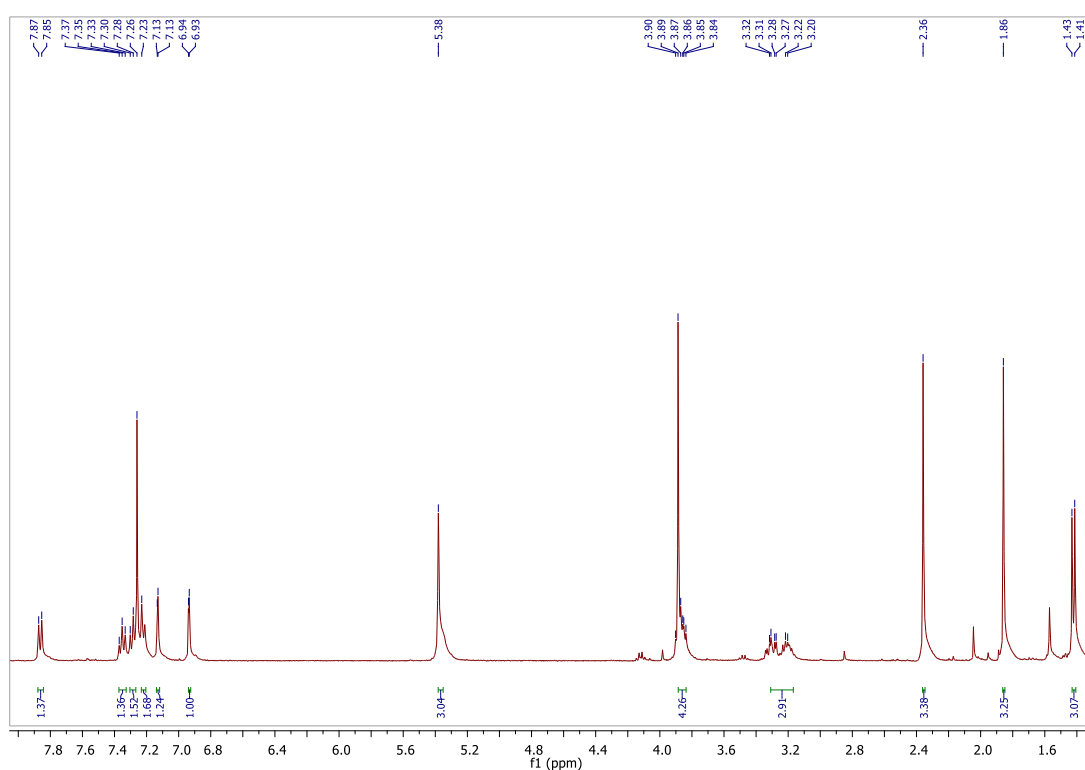
Ακετυλίωση της αμίνης **80** με οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **E₁(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 28 mg (0.08 mmol, 15%)

Σ. Τ.: 195 – 196°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}$), 1.86 (s, 3H, COCH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.17-3.31 (m, 2H, CHCH_2NH), 3.85 (q + s, 1H + 3H, $\text{CHCN} + \text{CH}_3\text{O}$), 5.38 (s + brs, 2H, $\text{CH}_2 + \text{NH}$), 6.94 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H, H_3), 7.13 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H, H_8), 7.21 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H, H_9), 7.30 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, H_{10}), 7.35 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, H_1), 7.86 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR ($\text{Acetone-}d_6$) δ : 9.9, 18.6, 22.9, 32.4, 45.7, 46.4, 56.3, 102.8, 103.0, 114.5, 118.9, 123.5, 125.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.7, 130.8, 132.0, 133.9, 155.6, 169.8.

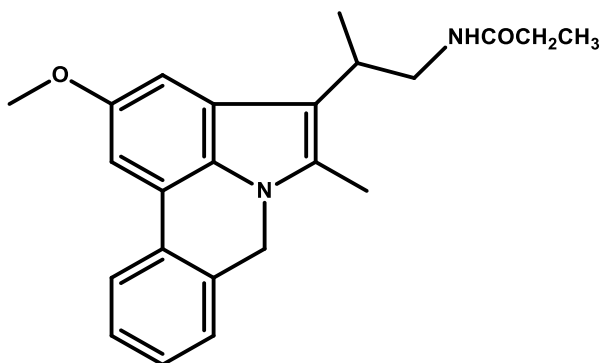


ΣΧΗΜΑ 66: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης $\text{E}_1(\text{ii})$

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (348.4)

Υπολ. (%)	C: 75.81	H: 6.94	N: 8.04
Ευρ. (%)	C: 75.52	H: 6.79	N: 7.81

3.10.6. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-2-μεθοξυ-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης ($\text{E}_1(\text{ii})$)



Ακυλίωση της αμίνης **80** με τον ανυδρίτη του προπανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **E₁(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 56 mg (0.15 mmol, 29%)

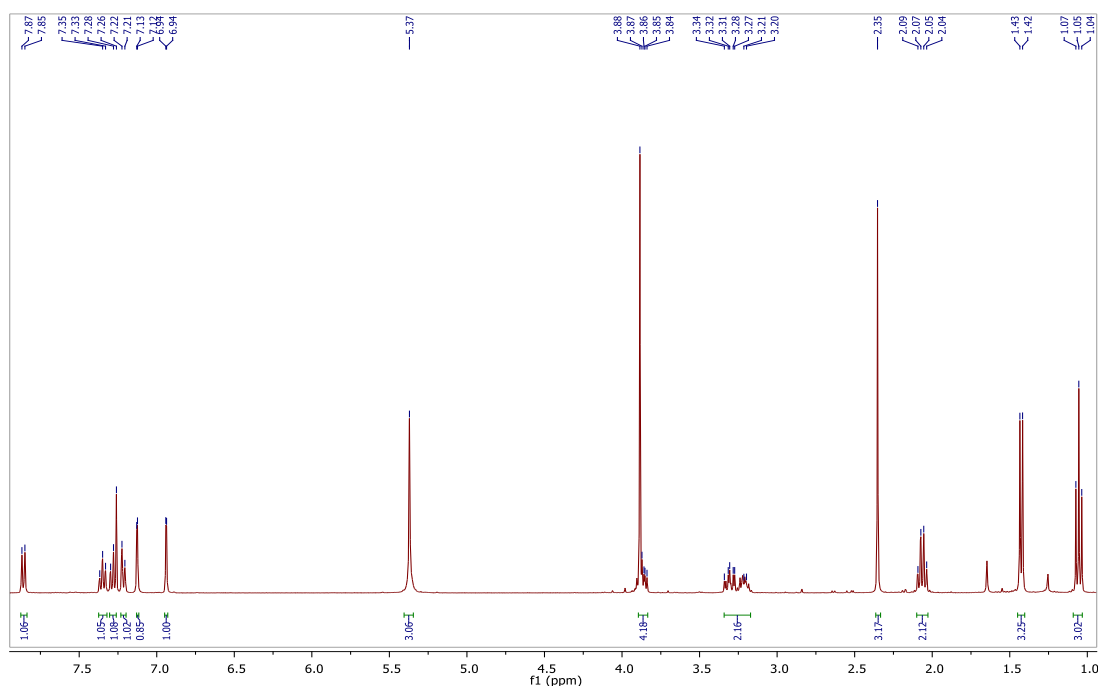
Σ. Τ.: 147– 149°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **CH₂CH₃**), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, **CHCH₃CH₂NH**), 2.06 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, **CH₂CH₃**), 2.35 (s, 3H, **CH₃**), 3.05-3.03 (m, 2H, **CHCH₂NH**), 3.86 (q + s, 1H + 3H, **CHCH₃+CH₃O**), 5.37 (brs, 3H, **CH₂ + NH**), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H₃**), 7.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, **H₈**), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H₉**), 7.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, **H₁₀**), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H₁**), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10.0, 10.1, 18.6, 29.9, 31.7, 44.8, 46.2, 56.5, 101.9, 102.8, 113.2, 118.6, 122.9, 124.6, 127.4, 128.0, 129.9, 130.5, 133.1, 154.8, 173.7.

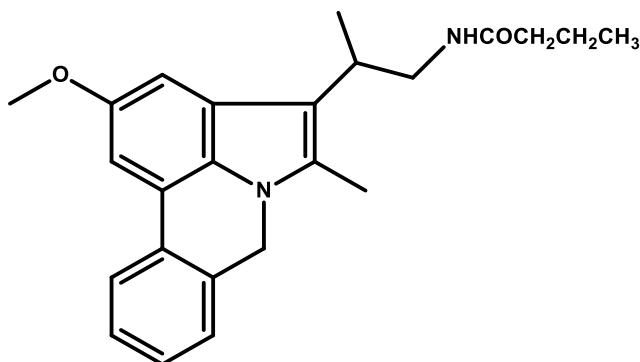
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₃H₂₆N₂O₂ (362.5)

Υπολ. (%)	C: 76.21	H: 7.23	N: 7.73
Ευρ. (%)	C: 75.92	H: 7.01	N: 7.41



ΣΧΗΜΑ 67: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **E₁(ii)**

3.10.7. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**E₁(iii)**)



Ακυλίωση της αμίνης **80** με τον ανυδρίτη του βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **E₁(iii)**, το οποίο λαμβάνεται υπό τη μορφή παχύρευστου ελαιώδους υγρού.

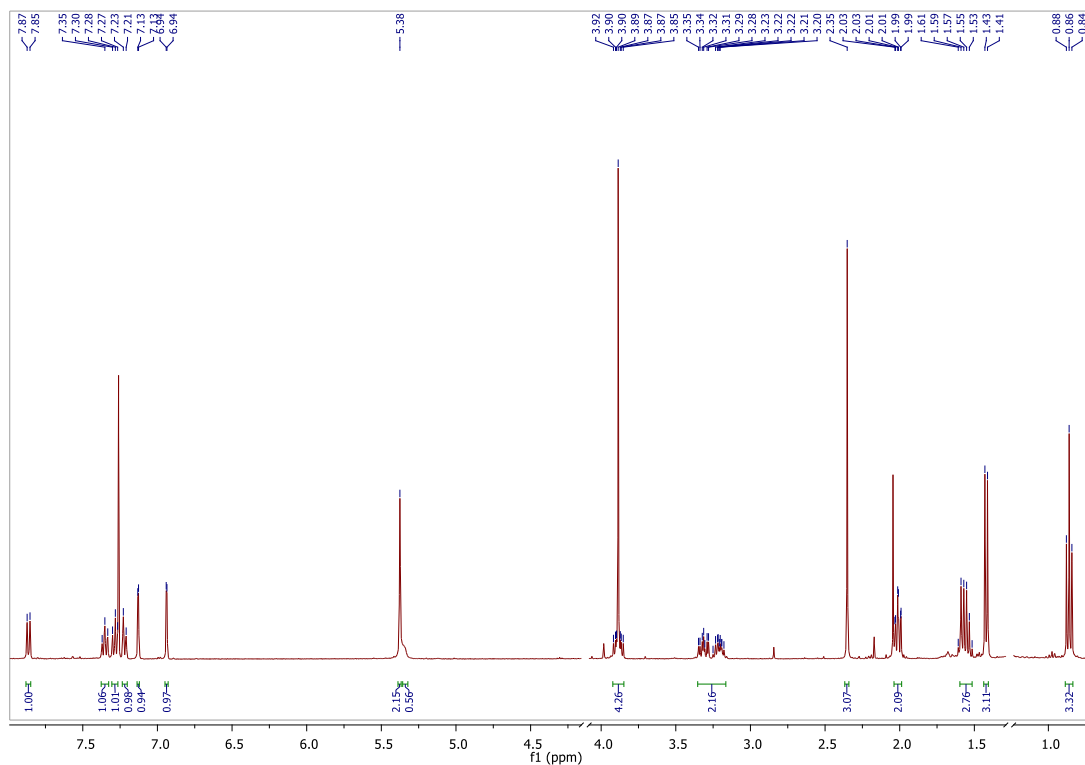
Απόδοση: 30 mg (0.09 mmol, 15%)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.856 (t, J = 7.4Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{NH}$), 1.51-1.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.80-2.01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.16-3.26 (m, 2H, CHCH_2NH), 3.85-3.92 (q + s, 1H + 3H, CHCH_3 + CH_3O), 5.38 (s + bs, 3H, CH_2 + NH), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_3), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.22 (d, J

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

= 7.6 Hz, 1H, **H₉**), 7.28 (t, *J* = 6.8Hz, 1H, **H₁₀**), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, **H₁**), 7.86 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, **H₁₁**).

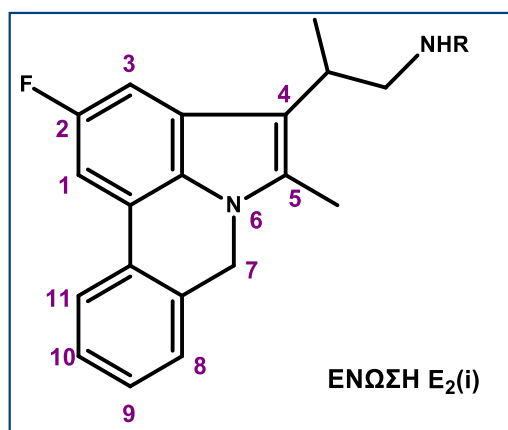
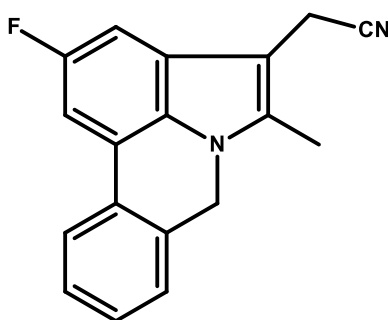
¹³C NMR (CDCl₃) δ: 10.0, 10.1, 18.6, 29.9, 31.7, 44.8, 46.2, 56.5, 101.9, 102.8, 113.2, 118.6, 122.9, 124.6, 127.4, 128.0, 129.9, 130.5, 133.1, 154.8, 173.7.



ΣΧΗΜΑ 68: Απεικόνιση φάσματος ¹H NMR (400MHz) της ένωσης **E₁(iii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₄H₂₈N₂O₂ (376.5)

Υπολ. (%)	C: 76.56	H: 7.50	N: 7.44
Ευρ. (%)	C: 76.28	H: 7.29	N: 7.25

3.11 Παρασκευή της ένωσης E₂(i)3.11.1. Παρασκευή του 2-φθορο-5-μεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-ακετονιτριλίου (78)

Διάλυμα τολουολοσουλφονυλομεθυλοϊσοκυανιδίου (TosMic) (0.58 g, 2.97 mmol) σε 1,2-διμεθοξυαιθάνιο (DME) (3 ml) προστίθεται στάγδην σε ελαιώδη *tert*-βουτοξυκαλίου (0.69 g, 6.16 mmol) σε DME (3 ml) στους -30 °C. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος της αλδεΐδης **64** (0.75 g, 2.83 mmol) σε DME (8 ml) στους -60 °C και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια, προστίθεται μεθανόλη (8 ml), το μίγμα αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθως θερμαίνεται στους 80 °C με κάθετο ψυκτήρα για δεκαπέντε λεπτά. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, προστίθεται μίγμα νερού-οξικού οξέος (10-0.3 ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση

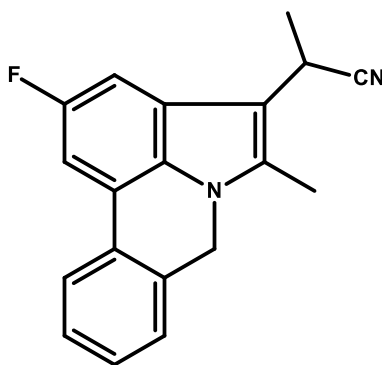
(κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 85:15). Ακολουθεί κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα, οπότε προκύπτει το επιθυμητό νιτρίλιο **81**, ως ανοιχτόχρωμο μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.20 g (0.74 mmol, 26%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H, **CH₃**), 3.73 (s, 2H, **CH₂CN**), 5.37 (s, 2H, **CH₂**), 7.08 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H, **Harom**), 7.20 (m, 2H, **Harom**), 7.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, **Harom**), 7.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, **Harom**), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, **Harom**)

3.11.2. Παρασκευή του 2-φθορο-5, α -διμεθυλο-7H-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-ακετονιτρίλιου (**82**)



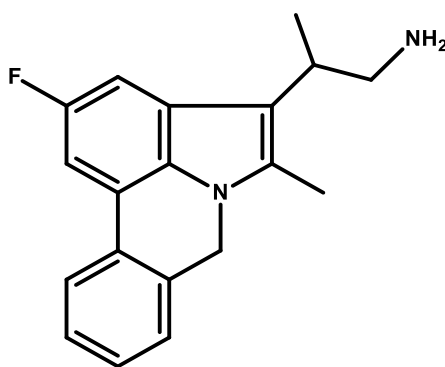
Διάλυμα του ακετονιτρίλιου **32** (0.2 g, 0.74 mmol) και ιωδομεθανίου (0.10 ml, 1.84 mmol) σε DMF (2.0 ml) προστίθεται στάγδην σε εναιώρημα υδριδίου του νατρίου (NaH) (0.07 g, 1.84 mmol, 60% mineral oil) σε DMF (2.0 ml) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έλεγχος TLC) και στη συνέχεια προστίθεται 2 x 7 mg NaH και η ανάδευση συνεχίζεται για άλλες 20 ώρες. Προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα, πλύση της οργανικής φάσης με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω Na_2SO_4 . Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 90:10), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν **82**, ως μπεζ στερεό.

Απόδοση: 0.15 g (0.50 mmol, 68%)

Σ. Τ.: 168 – 170 °C

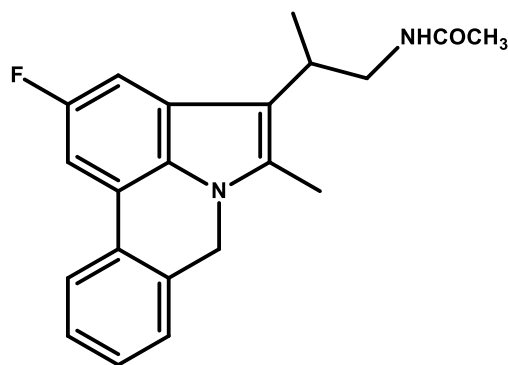
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, **CHCH₃CN**), 2.44 (s, 3H, **CH₃**), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, **CHCN**), 5.38 (s, 2H, **CH₂**), 7.16-7.24(m, 3H, **Harom**), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, **Harom**), 7.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, **Harom**), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **Harom**).

3.11.3. Παρασκευή της 2-φθορο-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**83**)



Η αμίνη **83** παρασκευάστηκε, σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αμίνης **66**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το νιτρίλιο **82** (0.15 g, 0.50 mmol). Η αμίνη **83** (0.15g), η οποία προέκυψε ως ελαιώδες υγρό χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.11.4. Παρασκευής της *N*-ακετυλο-2-φθορο-5,*b*-διμεθυλο-7*H*-πυρρολο[3,2,1-*d,e*]φαινανθριδιν-4-αιθαναμίνης (**E₂(i)**)



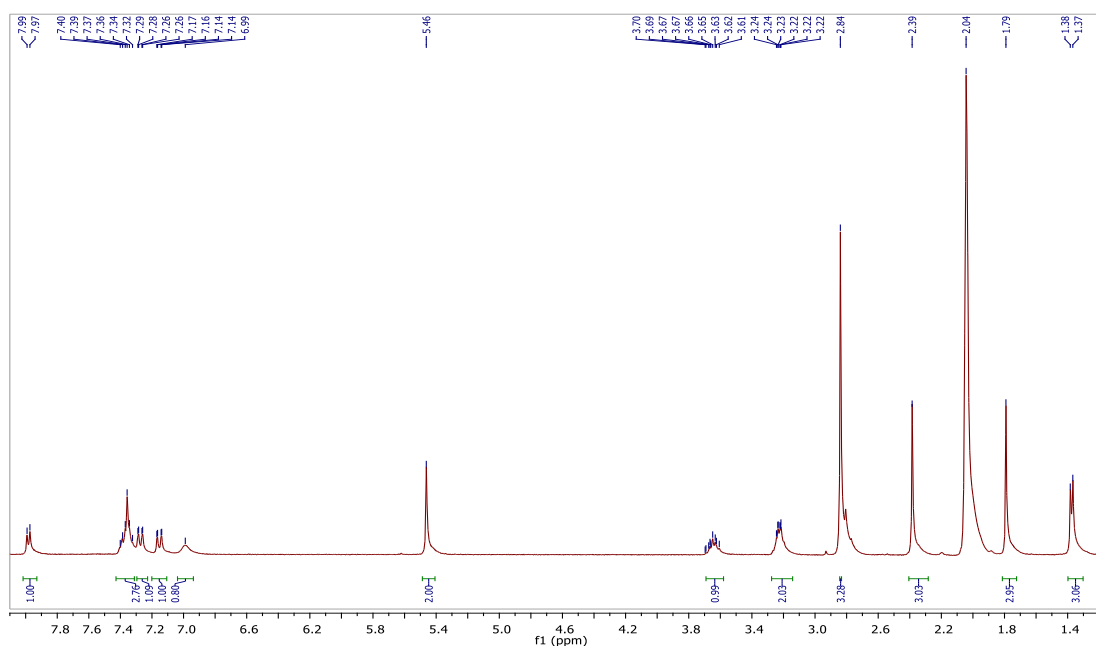
Σε διάλυμα της αμίνης **83** (0.15 g, 0.51 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (1.0ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.13 ml, 0.94 mmol) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται οξικός ανυδρίτης (0.10 ml, 1.20 mmol). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται νερό. Το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο, η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και το στερεό υπόλειμμα κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα (trituration), οπότε προκύπτει το επιθυμητό αμίδιο **E₂(i)**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 40 mg (0.13 mmol, 25%)

Σ. Τ.: 171,4 – 172,3 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 1.38 (d, *J* = 7.2Hz, 3H, **CHCH₃CH₂NH**), 1.79 (s, 3H, **COCH₃**), 2.39 (s, 3H, **CH₃**), 3.14 - 3.28 (m, 2H, **CHCH₂NH**), 3.64 (q, *J* = 10.2, 5.3 Hz 1H, **CHCN**), 5.46 (s, 3H, **CH₂**), 6.99 (bs, 1H, **NH**), 7.14 (d, *J* = 10.5Hz, 1H, **H₃**), 7.27 (d, *J* = 10.2Hz, 1H, **H₈**), 7.31 – 7.43 (m, 3H, **H₉, H₁₀, H₁₁**), 7.98 (d, *J* = 7.2Hz, 1H, **H₁₁**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 8.9, 10.3, 20.5, 22.7, 31.9, 45.1, 45.6, 57.3, 100.6, 103.0, 107.7, 118.3, 123.0, 126.9, 127.4, 127.9, 128.5, 129.9, 130.6, 133.9, 155.2, 169.0

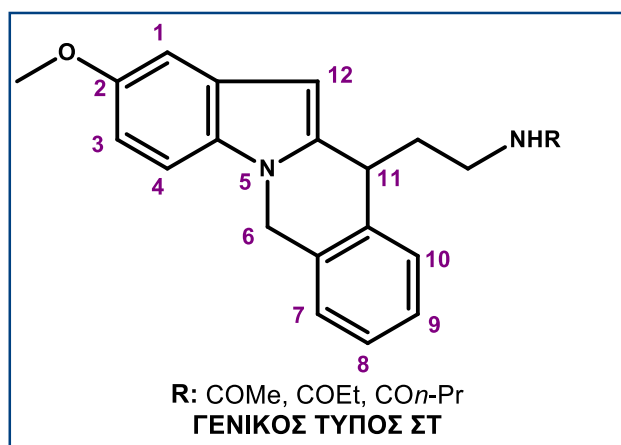


ΣΧΗΜΑ 69: Απεικόνιση φάσματος ¹H NMR (400MHz) της ένωσης **E₂(i)**

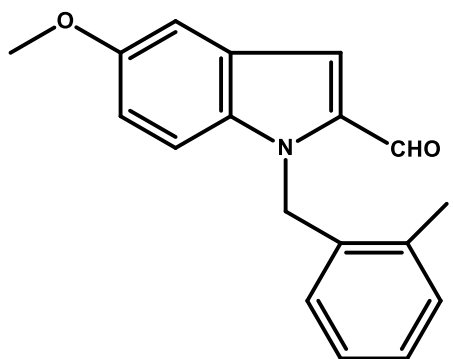
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₁H₂₁FN₂O (336.4)

Υπολ. (%)	C: 74.98	H: 6.29	N: 8.33
Ευρ. (%)	C: 74.62	H: 6.03	N: 8.04

3.12 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου ΣΤ



3.12.1. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1H-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (37)



Σε διάλυμα της 5-μεθοξυ-2-ινδολοκαρβοξαλδεΐδης (0.50 g, 2.86 mmol) σε άνυδρο DMF (6 ml) προστίθεται, στους 0 °C, υδρίδιο του νατρίου (60% mineral oil, 0.24 g, 6.0 mmol) σε μικρές δόσεις. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 15 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα 2-ιωδοβενζυλοβρωμιδίου (1.0 g, 3.42 mmol) σε άνυδρο DMF (2 ml). Μετά από ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου

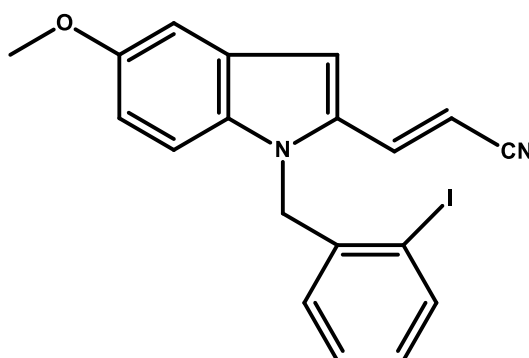
νατρίου και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 98:2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **37**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.84 g (2.15 mmol, 75%)

Σ. Τ.: 165 – 166 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (s, 3H, CH₃O), 5.69 (s, 2H, CH₂), 6.17 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, H₇), 6.91 (t, *J* = 7.6Hz, 1H, Harom), 7.02-7.07 (m, 2H, Harom), 7.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Harom), 7.15 (d, *J* = 2.2Hz, 1H, Harom), 7.29 (s, 1H, H₃), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H₆), 9.87 (s, 1H, CHO).

3.12.2. Παρασκευή του (*E*)-3-(1-(2-ιωδοβενζυλο-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο)-2-προπενονιτριλίου (**38**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα της καρβοξαλδεΐδης **37** (0.80 g, 2.05 mmol) σε τολουόλιο (40 ml) προστίθεται σε άνυδρες συνθήκες 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ένιο (DBU) (0.50 ml, 3.08 mmol) και το χλωρίδιο του κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφωνίου (0.97 g, 2.86 mmol). Το μίγμα που προκύπτει βράζεται στους 110 °C για 1 ώρα και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί προσθήκη διχλωρομεθανίου και πλύση με νερό. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών

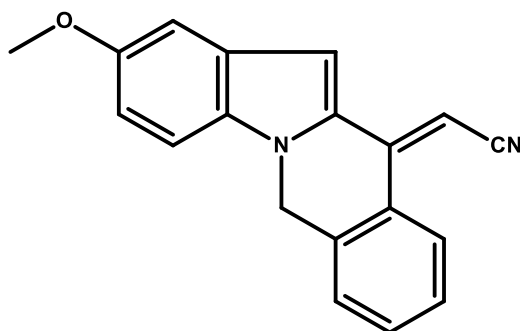
έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 98:2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **38**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.70 g (1.68 mmol, 82%)

Σ. Τ.: 180 – 181 °C

¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H, **CH₃O**), 5.28 (s, 2H, **CH₂**), 5.76 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, **CH=CH**) 6.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **CH=CH**), 6.89 – 7.02 (m, 3H, **Harom**), 7.10 (m, 3H, **Harom**), 7.20 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, **Harom**), 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, **Harom**).

3.12.3. Παρασκευή του 2-μεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)υλιδενακετονιτριλίου (**39**)



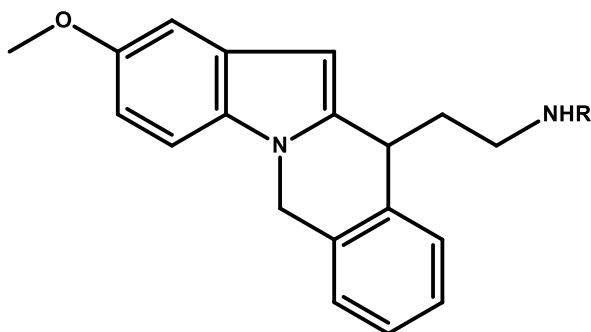
Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλδεΐδης **38** (0.70 g, 1.69 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (190 ml) προστίθεται σταδιακά και υπό άνυδρες συνθήκες palladium(II)acetate (0.04 g, 0.17 mmol), τριφαινυλοφωσφίνη (0.09 g, 0.34 mmol) και thallium(I) acetate (0.49 g, 1.85 mmol). Το μίγμα βράζεται για 3 ώρες, ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, διηθείται από γη διατόμων (celite) και το στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Στη συνέχεια τα διηθήματα συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 95:5) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **39**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.29 g (1.01 mmol, 60%)

Σ. Τ.: ≥200 °C dec

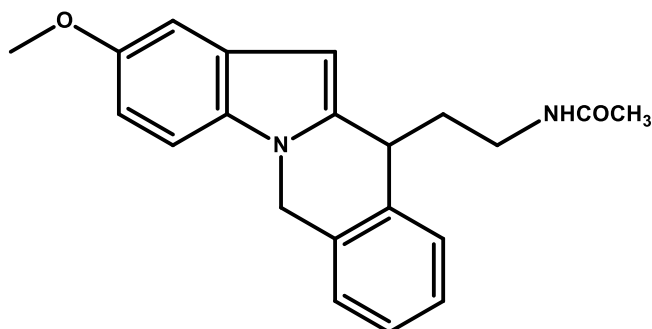
^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H, CH_3O), 5.31 (s, 2H, CH_2), 5.89 (s, 1H, CHCN), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, *Harom*), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H, *Harom*), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 3H, *Harom*), 7.41 – 7.47 (m, 2H, *Harom*), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H, *Harom*), 7.81 (t, J = 3.6, 2H, *Harom*).

3.12.4. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων ΣΤ(i-iii)



Σε διάλυμα του νιτριλίου **39** (0.15 g, 0.52 mmol) σε THF (10 ml) προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (8.62 mmol). Το μίγμα υδρογονώνεται για 7 ώρες παρουσία Ni-Raney υπό πίεση 4 atm και σε θερμοκρασία 50 °C. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση από γη διατόμων και πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, για να δώσει τα επιθυμητά αμίδια ΣΤ(i-iii).

3.12.5. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(i)



Υδρογόνωση του νιτριλίου **39** παρουσία οξικού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **ΣΤ(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 65:45) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα κυκλοεξανίου.

Απόδοση: 16 mg (0.05 mmol, 10%)

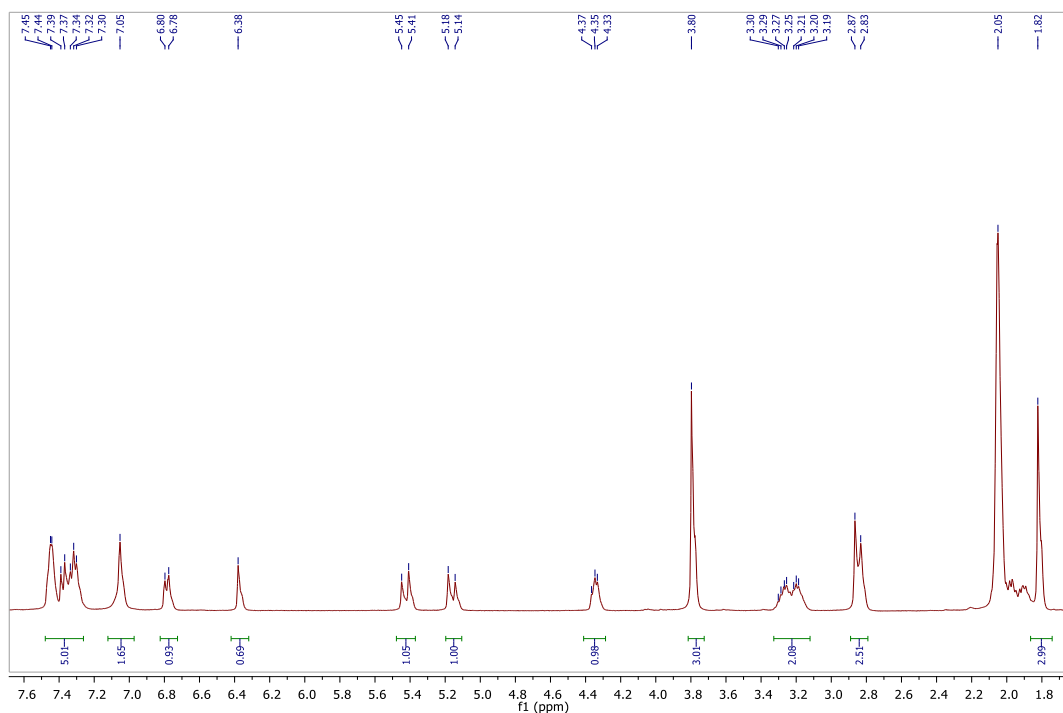
Σ. Τ.: 124 - 126°C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 1.82 (s, 3H, **COCH₃**), 2.07 – 2.15 (m, 1H, **CH₂CH₂**), 3.19 – 3.30 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.80 (s, 3H, **OCH₃**), 4.33 – 4.38 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, **CH₂**), 5.26 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **CH₂**), 6.38 (s, 1H, **Harom**), 6.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **Harom**), 7.05 (s, 2H, **Harom + NH**), 7.20 – 7.46 (m, 5H, **Harom**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 22.9, 37.5, 38.3, 38.8, 45.0, 55.8, 98.1, 102.7, 110.3, 111.1, 127.3, 127.5, 128.3, 129.1, 130.1, 132.1, 133.2, 138.2, 139.7, 155.2, 169.8.

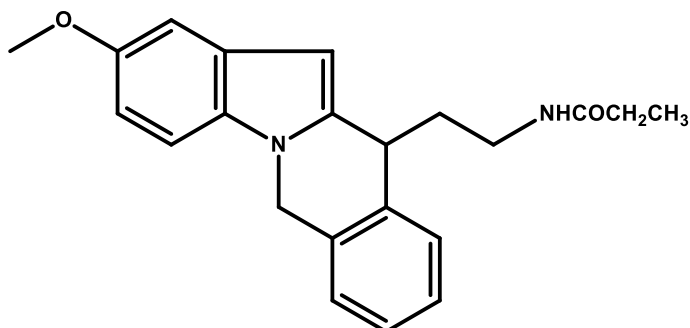
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₁H₂₂N₂O₂ (334.4)

Υπολ. (%)	C: 75.42	H: 6.63	N: 8.38
Ευρ. (%)	C: 75.13	H: 6.39	N: 8.02



ΣΧΗΜΑ 70: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(i)

3.12.6. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(ii)



Υδρογόνωση του νιτριλίου **39** παρουσία προπιονικού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **ΣΤ(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 60:40) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαλύματος κυκλοεξανίου/οξικού αιθυλεστέρα.

Απόδοση: 27 mg (0.08 mmol, 15%)

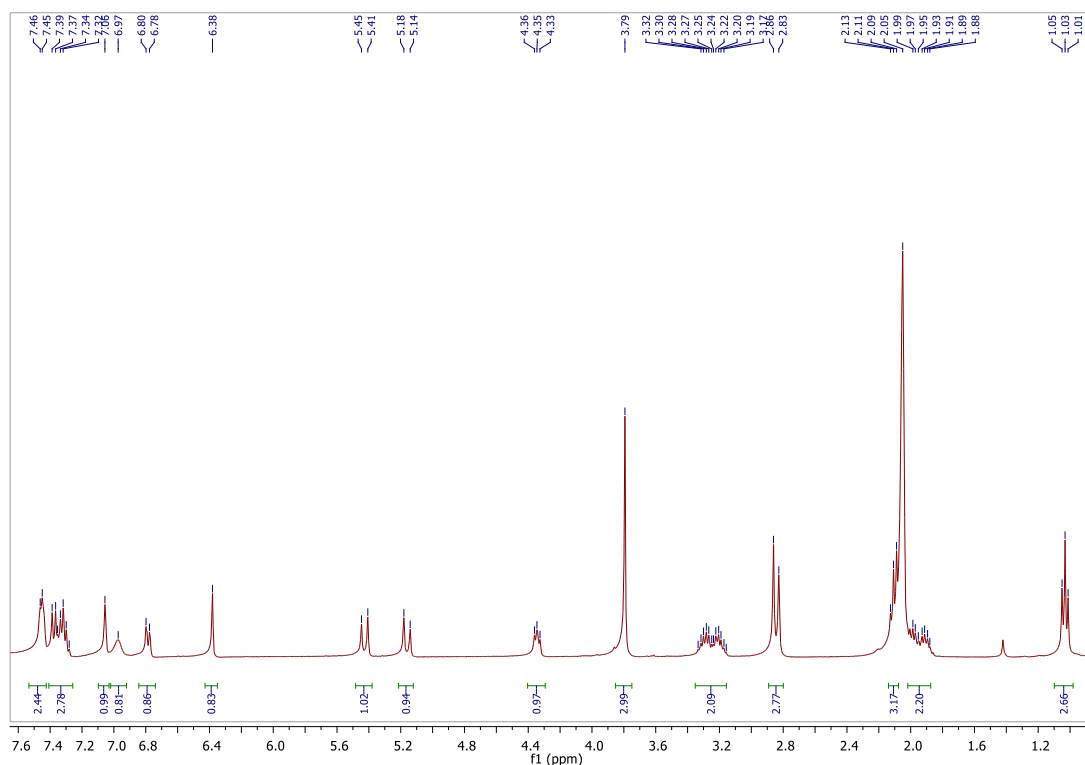
Σ. Τ.: 126 - 128°C

^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, **COCH₂CH₃**), 2.02 – 1.87 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 2.08 – 2.14 (m, 2H, **COCH₂CH₃**), 3.16 – 3.36 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.79 (s, 3H, **OCH₃**), 4.29 – 4.40 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, **CH₂**), 5.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, **CH₂**), 6.38 (s, 1H, **Harom**), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, **Harom**), 6.97 (s, 1H, **NH**), 7.06 (s, 1H, **Harom**), 7.26 – 7.41 (m, 3H, **Harom**), 7.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, **Harom**).

^{13}C NMR (Acetone- d_6) δ : 9.3, 30.0, 36.6, 37.4, 38.0, 44.1, 55.0, 97.12, 102.0, 109.4, 110.2, 121.3, 126.4, 126.6, 127.4, 128.2, 132.3, 133.2, 137.3, 138.7, 155.2, 169.8.

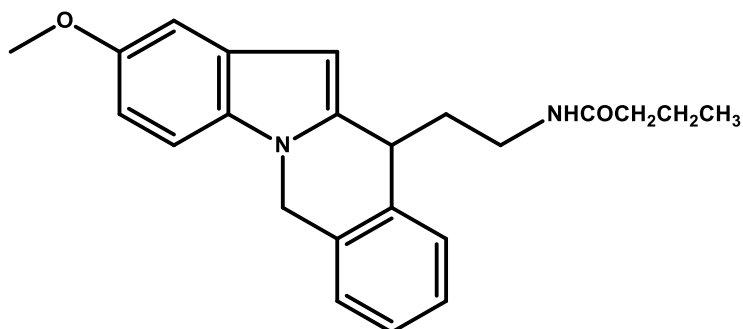
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (348.4)

Υπολ. (%)	C: 75.80	H: 6.94	N: 8.04
Ευρ. (%)	C: 75.51	H: 6.63	N: 7.81



ΣΧΗΜΑ 71: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(ii)

3.12.7. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης ΣΤ(iii)



Υδρογόνωση του νιτριλίου **39** παρουσία βουτανοϊκού οξέος, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **ΣΤ(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 70:30) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαλύματος κυκλοεξανίου/οξικού αιθυλεστέρα.

Απόδοση: 28 mg (0.08mmol, 15%)

Σ. Τ.: 134 - 135 °C

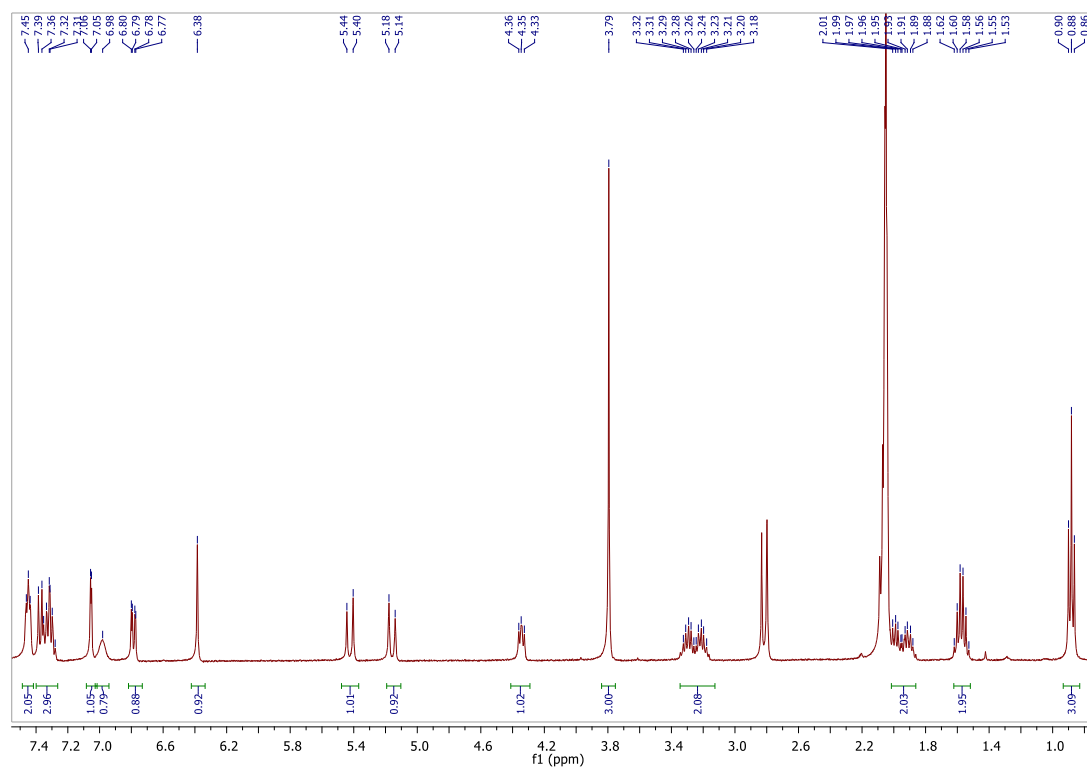
¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **COCH₂CH₂CH₃**), 1.62 – 1.52 (sextet, 2H, **COCH₂CH₂CH₃**), 1.86-2.02 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.15-3.25 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.79 (s, 3H, **OCH₃**), 4.29 – 4.41 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **CH₂**), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **CH₂**), 6.38 (s, 1H, **Harom**), 6.79 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, **Harom**), 6.98 (s, 1H, **NH**), 7.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, **Harom**), 7.20-7.33 (m, 3H, **Harom**), 7.42 – 7.49 (m, 2H, **Harom**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 14.1, 19.9, 37.5, 38.4, 38.7, 39.0, 45.0, 55.9, 98.1, 102.9, 110.3, 111.1, 127.4, 127.5, 128.4, 129.11, 130.2, 132.2, 133.3, 138.3, 139.7, 155.3, 172.9.

Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₃H₂₆N₂O₂ (362.4)

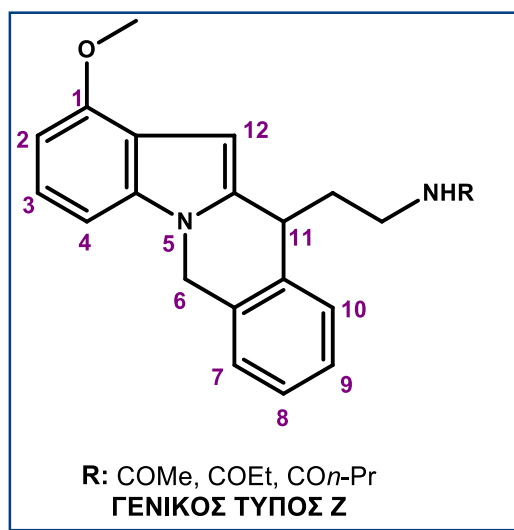
Υπολ. (%)	C: 76.21	H: 7.23	N: 7.73
Ευρ. (%)	C: 75.97	H: 7.01	N: 7.41

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

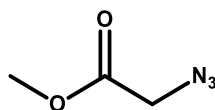


ΣΧΗΜΑ 72: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης ΣΤ(iii)

3.13 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Z



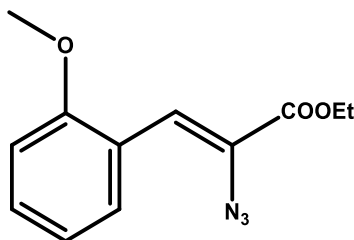
3.13.1. Παρασκευή του αζιδοξικού μεθυλεστέρα (41)



Σε διάλυμα βρωμοξικού μεθυλεστέρα (12.70g, 83.15 mmol) σε μεθανόλη (13 ml) προστίθεται εναιώρημα νατραζιδίου (6.5 g, 100.0 mmol) σε νερό (6 ml). Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα στους 70 °C για 4 ώρες και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **41**, ως κίτρινο διαυγές υγρό.

Απόδοση: 8.36 g (74.0 mmol, 89%).

3.13.2. Παρασκευή του α -αζιδο-2-μεθοξυβενζολοπροπενοϊκού μεθυλεστέρα (42)

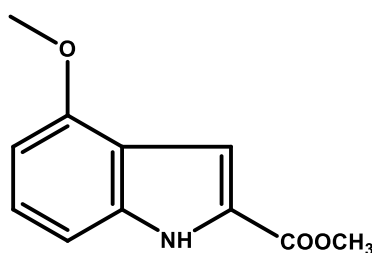


Μεταλλικό νάτριο (0.32 gr-atom) προστίθεται σε μεθανόλη (31 ml) για το σχηματισμό μεθοξειδίου του νατρίου. Στο διάλυμα που προκύπτει προστίθεται μεθανόλη (56 ml) και το μίγμα ψύχεται στους -10°C . Στο παραπάνω διάλυμα προστίθεται στάγδην μίγμα 2-μεθοξυβενζαλδεΐδης (5.44 g, 39.95 mmol), και αζιδοξικού μεθυλεστέρα **41** (18.50 g, 160.9 mmol) σε μεθανόλη (13 ml). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 2.5 ώρες στους -10°C , χύνεται σε παγόνερο και στη συνέχεια εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με χλωριούχο νάτριο και στη συνέχεια ξηραίνεται με Na_2SO_4 . Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει κίτρινο στερεό το οποίο κατεργάζεται (trituration) με μικρή ποσότητα μεθανόλης για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **42**, ως υποκίτρινο στερεό.

Απόδοση: 6.18 g (27.97 mmol, 70%)

^1H NMR (CDCl_3) δ : Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{118,119}

3.13.3. Παρασκευή του 4-μεθοξυ-1H-ινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (43)



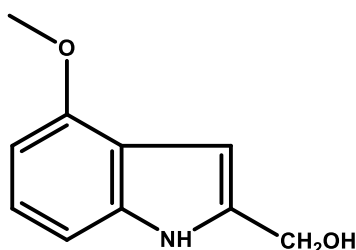
Σε ζέον ξυλόλιο (140°C) (130 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα του αζιδοεστέρα **42** (3.09 g, 13.98 mmol) σε ξυλόλιο (88 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε

αυτή τη θερμοκρασία για 1 ακόμη ώρα και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει κίτρινο στερεό, το οποίο κατεργάζεται με μικρή ποσότητα μεθανόλης (trituration) με αποτέλεσμα τη λήψη του επιθυμητού εστέρα **43**, υπό τη μορφή λευκού στερεού.

Απόδοση: 2.24 g (43.6 mmol, 78%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{118,117}

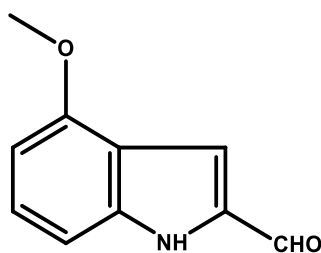
3.13.4. Παρασκευή της 4-μεθοξυ-1H-ινδολο-2-μεθανόλης (**44**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.61 g, 16.12 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (23 ml) προστίθεται στάγδην στους 0 °C διάλυμα του μεθυλεστέρα **43** (2.24 g, 10.9 mmol) σε άνυδρο THF και άνυδρο διαιθυλαιθέρα (31 ml, αναλογία THF/Et₂O: 1:1). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, ακολουθεί ψύξη στους 0 °C και προσεκτική προσθήκη νερού. Στο μίγμα προστίθεται Na₂SO₄ και στη συνέχεια διηθείται από γη διατόμων (Celite). Τα ανόργανα στερεά πλένονται με οξικό αιθυλεστέρα και το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε προκύπτει το επιθυμητό προϊόν **44**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 1.87 g (10.6 mmol, 97%)

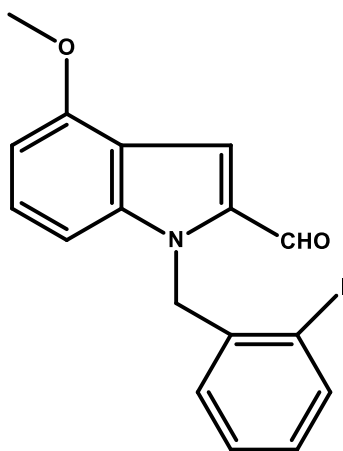
¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.¹¹⁷

3.13.5. Παρασκευή της 4-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (45)

Διάλυμα της αλκοόλης **44** (1.87 g, 10.58 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (33 ml) προστίθεται σε αναδευόμενο μίγμα διοξειδίου του μαγγανίου (10.10 g, 116.09 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (47 ml). Το μίγμα βράζεται στους 40 °C με κάθετο ψυκτήρα για 1 ώρα και στη συνέχεια διηθείται από γη διατόμων (Celite). Το ανόργανο στερεό πλένεται με θερμή ακετόνη και τα συνενωμένα διηθήματα συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού, οπότε προκύπτει σκούρο καφέ στερεό. Το στερεό αυτό κατεργάζεται με οξικό αιθυλεστέρα και κυκλοεξάνιο υπό ψύξη (trituration), με αποτέλεσμα τη λήψη της αλδεΐδης **45**, ως υποκίτρινης στερεάς ουσίας.

Απόδοση: 1.59 g (9.10 mmol, 86%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.¹¹⁷

3.13.6. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-4-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (46)

Η αλδεΐδη **46** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **37**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **45** (0.50

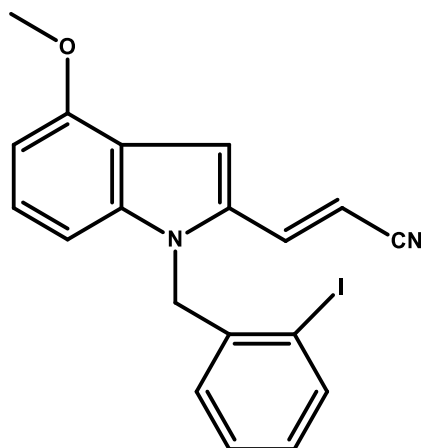
g, 2.86 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 98:2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **46**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 45 mg (1.14 mmol, 40%)

Σ. Τ.: 139 – 142 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (s, 3H, CH₃O), 5.72 (s, 2H, CH₂), 6.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *Harom*), 6.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *Harom*), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *Harom*), 6.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, *Harom*), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz 1H, *Harom*), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *Harom*), 7.45 (s, 1H, *Harom*), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *Harom*), 9.80 (s, 1H, CHO).

3.13.7. Παρασκευή του (*E*)-3-[1-(2-ιωδοβενζυλο-4-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-προπενονιτριλίου) (47)



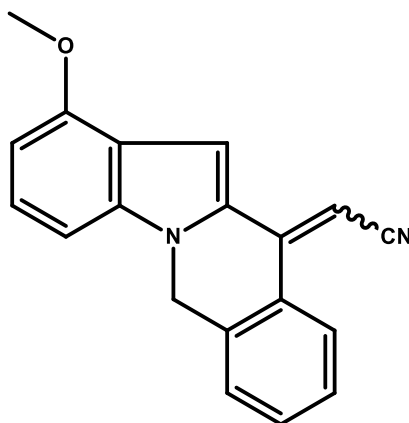
Η αλδεΐδη **47** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **38** χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την καρβοξαλδεΐδης **46** (0.80 g, 2.05 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 98:2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **47**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.78 g (1.89 mmol, 92%)

Σ. Τ.: 150 – 152 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.99 (s, 3H, CH_3O), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 6.20 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 6.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, *Harom*), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *Harom*), 6.93 – 7.06 (m, 1H, *Harom*), 7.06 – 7.31 (m, 4H, *Harom*), 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, *Harom*).

3.13.8. Παρασκευή του 1-μεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)-υλιδενακετονιτρίλιου (**48**)



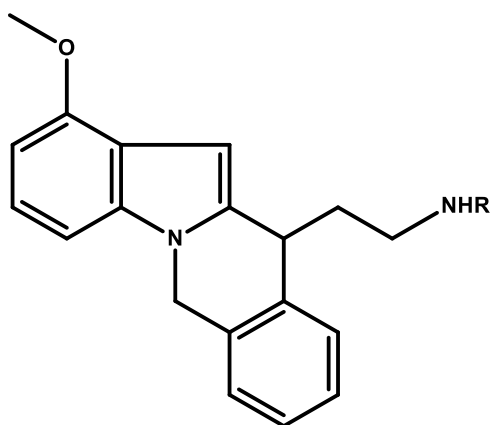
Το νιτρίλιο **48** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **39** χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **47** (0.70g, 1.69 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 98.5:1.5) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **48**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.26 g (0.93 mmol, 55%)

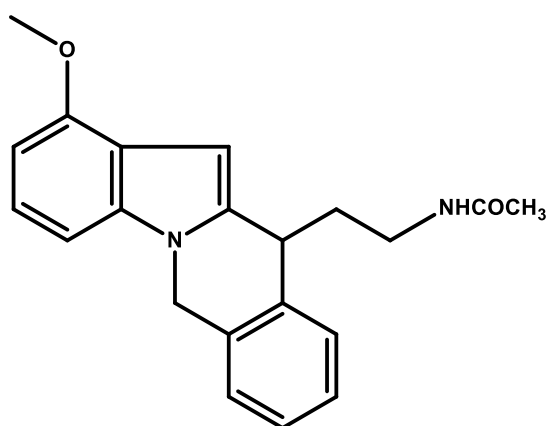
Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.98 (s, 3H, CH_3O), 5.31 (s, 2H, CH_2), 5.88 (s, 1H, CHCN), 6.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, *Harom*), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, *Harom*), 7.29 (s, 1H, *Harom*), 7.40 – 7.55 (m, 3H, *Harom*), 7.81 (d, $J = 8.4$, 1H, *Harom*), 7.98 (s, 1H, *Harom*)

3.13.9. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Z(i-iii)



Σε διάλυμα του νιτριλίου **48** (0.15 g, 0.52 mmol) σε THF (10 ml) προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (8.62 mmol). Το μίγμα υδρογονώνεται για 7 ώρες παρουσία Ni-Raney υπό πίεση 4 atm και σε θερμοκρασία 50 °C. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση από γη διατόμων και πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, για να δώσει τα επιθυμητά αμίδια **Z(i-iii)**.

3.13.10. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-1-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης **Z(i)**

Υδρογόνωση του νιτριλίου **48** παρουσία οξικού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **Z(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση

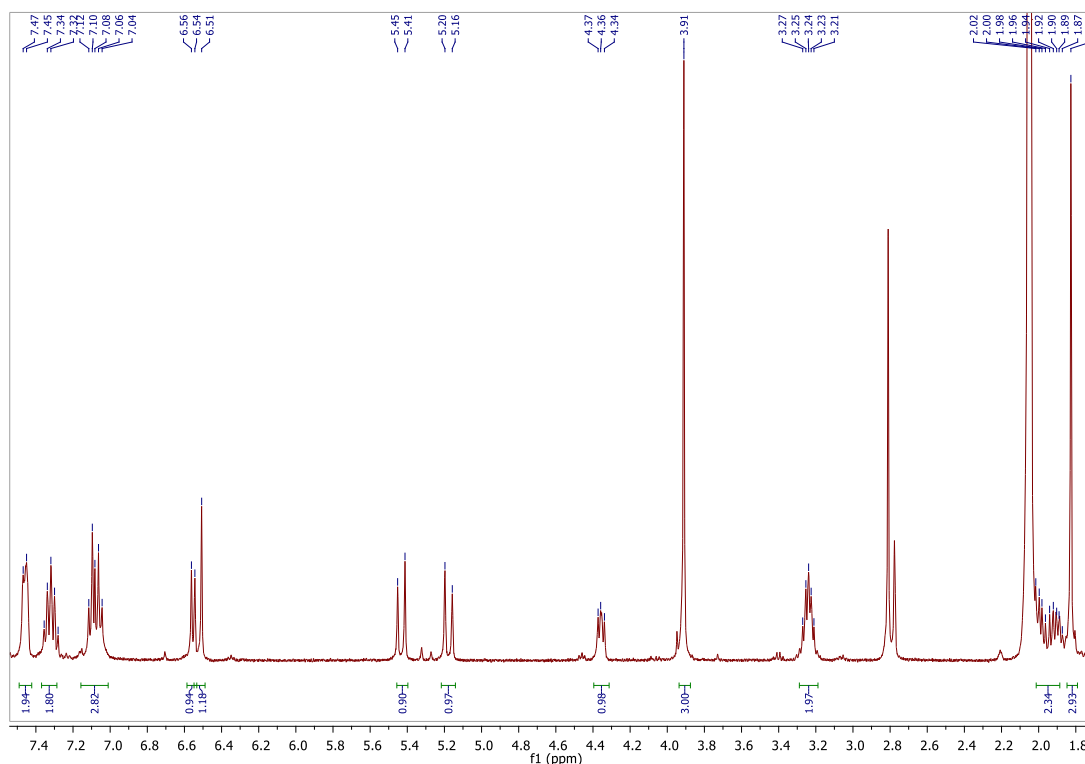
(κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 45/55) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα κυκλοεξανίου.

Απόδοση: 16 mg (0.05 mmol, 10%)

Σ. Τ.: 124 - 126°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.83 (s, 3H, **COCH₃**), 1.89 – 2.01 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.19 – 3.29 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.91 (s, 3H, **OCH₃**), 4.31 – 4.40 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.18 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H, **CH₂**), 5.43 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H, **CH₂**), 6.51 (s, 1H, **Harom**), 6.55 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, **Harom**), 7.08 (sextet, $J = 15.5, 7.7\text{ Hz}$, 3H, **Harom+NH**), 7.33 (dd, $J = 15.0, 7.4\text{ Hz}$, 2H, **Harom**), 7.47 (d, $J = 7.3$, 2H, **Harom**).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 23.2, 37.5, 37.9, 38.3, 45.0, 55.5, 94.8, 100.2, 102.5, 119.1, 121.9, 126.8, 127.0, 128.0, 128.4, 131.6, 136.4, 136.5, 147.2, 153.1, 170.1.



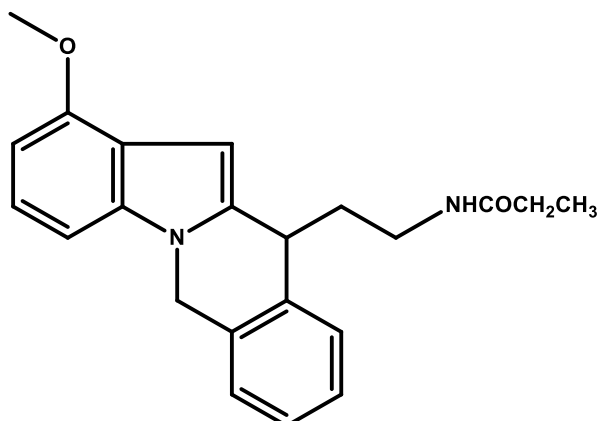
ΣΧΗΜΑ 73: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **Z(i)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (334.4)

Υπολ. (%) **C:** 75.42 **H:** 6.63 **N:** 8.38

Ευρ. (%) **C:** 75.09 **H:** 6.41 **N:** 8.02

3.13.11. Παρασκευή της N-προπανοϋλο-1-μεθοξυ-6,11-διδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11- αιθαναμίνης Z(ii)



Υδρογόνωση του νιτριλίου **48** παρουσία προπανοϊκού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν **Z(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 65:35) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαλύματος κυκλοεξανίου/οξικού αιθυλεστέρα.

Απόδοση: 27 mg (0.08 mmol, 15%)

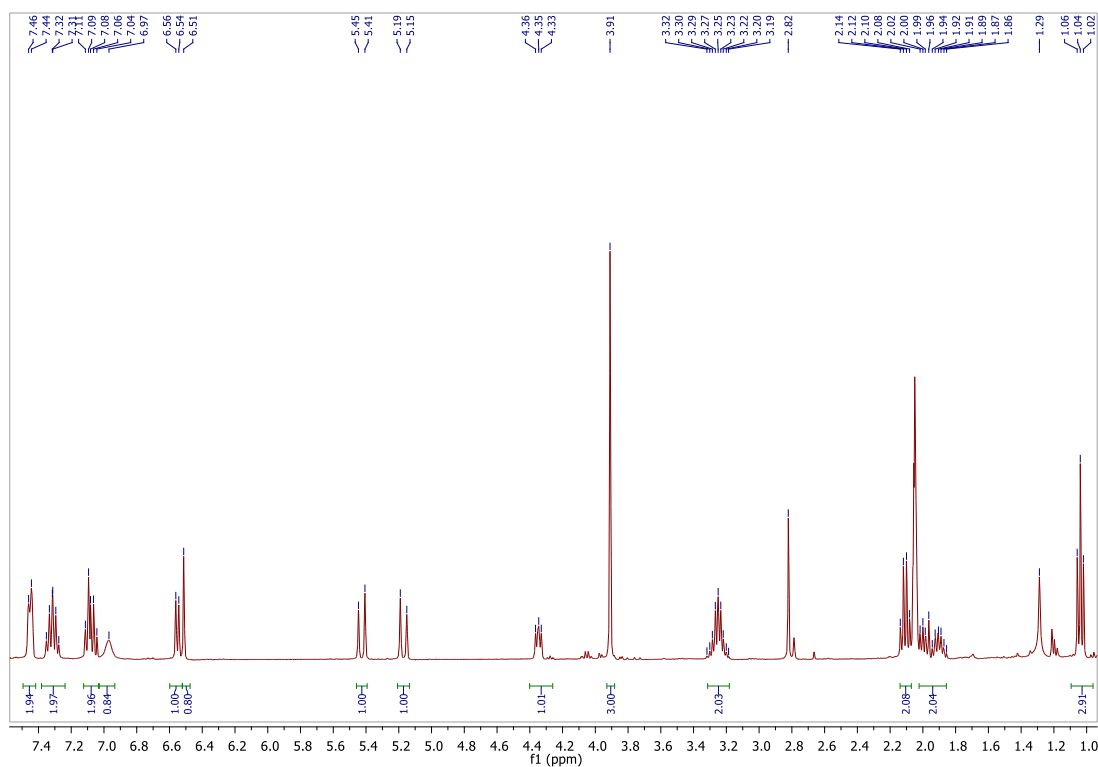
Σ. Τ.: 122 – 124 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 1.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **COCH₂CH₃**), 1.86 – 2.02 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 2.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, **COCH₂CH₃**), 3.18 – 3.31 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.91 (s, 3H, **OCH₃**), 4.26 – 4.40 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.17 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **CH₂**), 5.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **CH₂**), 6.51 (s, 1H, **Harom**), 6.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **Harom**), 6.97 (bs, 1H, **NH**), 7.08 (sextet, *J* = 15.5, 8.0 Hz, 2H, **Harom**), 7.26 – 7.41 (m, 2H, **Harom**), 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, **Harom**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 9.4, 30.1, 36.6, 37.4, 38.3, 44.5, 55.7, 97.2, 101.8, 109.4, 110.2, 121.3, 126.4, 126.6, 128.0, 128.2, 132.9, 134.2, 137.3, 137.8, 155.2, 169.8.

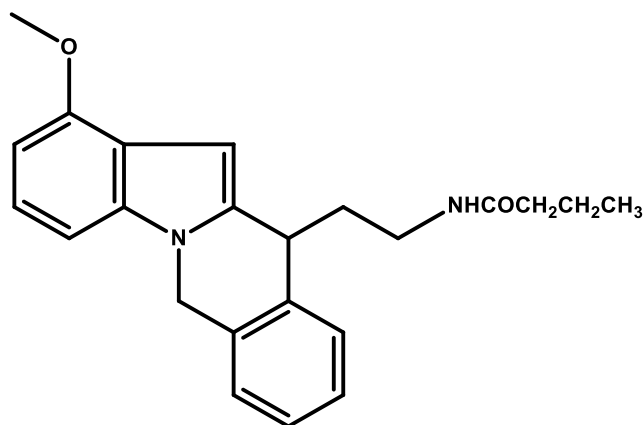
Στοιχειακή Ανάλυση: C₂₂H₂₄N₂O₂ (348.4)

Υπολ. (%)	C: 75.83	H: 6.94	N: 8.04
Ευρ. (%)	C: 75.51	H: 6.61	N: 7.82



ΣΧΗΜΑ 74: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **Z(ii)**

3.13.12. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-1-μεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης **Z (iii)**



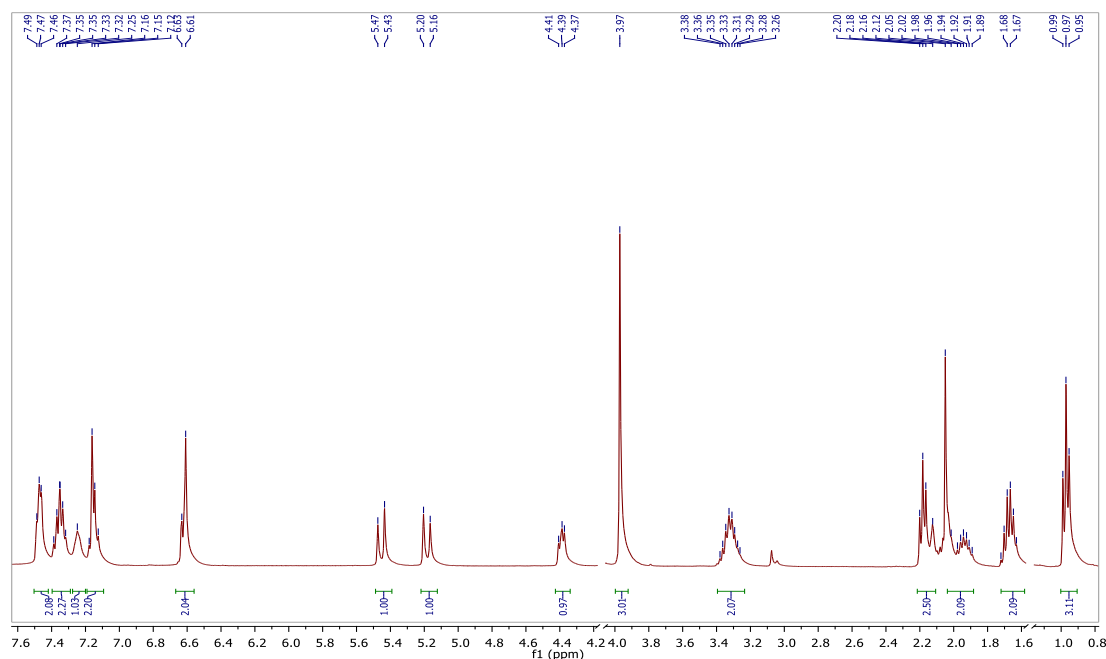
Υδρογόνωση του νιτριλίου **48** παρουσία βουτανοϊκού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **Z(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 70:30) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαλύματος κυκλοεξανίου/οξικού αιθυλεστέρα.

Απόδοση: 28 mg (0.08 mmol, 15%)

Σ. Τ.: 120 – 121 °C

^1H NMR (Acetone- d_6) δ : 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.67 (sextet, $J = 14.4$, 7.3 Hz 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.88 – 2.04 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.17 (dd, $J = 18.9$, 11.7 Hz, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.25 - 3.39 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.34 – 4.43 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 5.18 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH_2), 5.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, *Harom*), 7.09 - 7.19 (m, 2H, *Harom*), 7.25 (s, 1H, *NH*), 7.29 – 7.40 (m, 2H, *Harom*), 7.42 – 7.50 (m, 2H, *Harom*).

^{13}C NMR (Acetone- d_6) δ : 14.1, 19.8, 37.5, 38.3, 38.7, 38.9, 45.2, 55.4, 95.7, 100.5, 103.3, 120.0, 122.2, 127.4, 127.6, 128.4, 129.1, 133.2, 137.3, 138.2, 138.5, 153.9, 172.9.

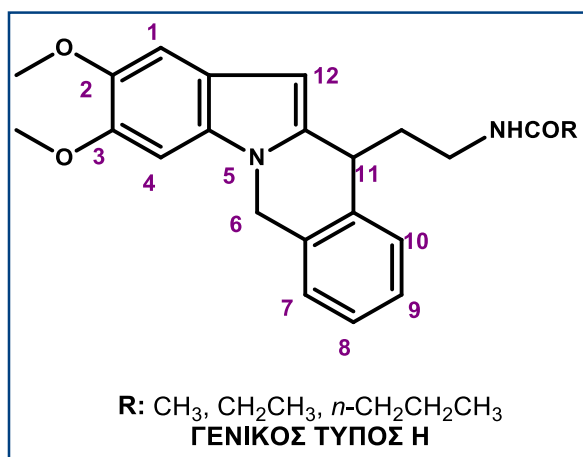


ΣΧΗΜΑ 75: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **Z(iii)**

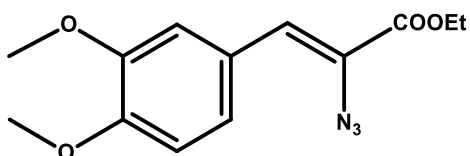
Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (362.4)

Υπολ. (%)	C: 76.21	H: 7.23	N: 7.73
Ευρ. (%)	C: 75.95	H: 6.92	N: 7.41

3.14 Παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου Η



3.14.1. Παρασκευή του α-αζιδο-3,4-διμεθοξυβενζολοπροπενοϊκού μεθυλεστέρα (50)

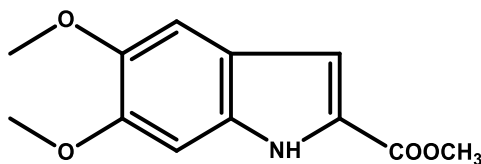


Ο αζιδοεστέρας **50** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **42**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση 3,4-διμεθοξυβενζαλδεΰδη (6.63 g, 39.95 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/ οξικός αιθυλεστέρας 98:2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **50**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 4.73 g (17.9 mmol, 45%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{4, 5}

3.14.2. Παρασκευή του 5,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (**51**)

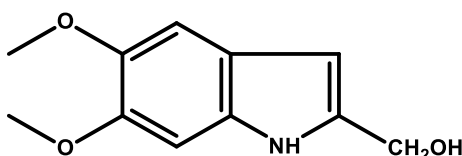


Ο εστέρας **51** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση του εστέρα **43**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον αζιδοεστέρα **50** (3.68 g, 13.98 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 85:15) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **51**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 2.56 g (10.9 mmol, 78%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{4,6}

3.14.3. Παρασκευή της 5,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-μεθανόλης (**52**)

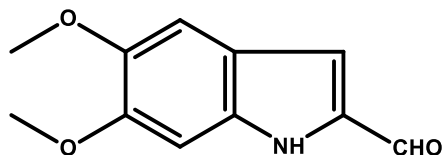


Η αλκοόλη **52** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αλκοόλης **44**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη τον εστέρα **51** (2.56 g, 10.9 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 85:15) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **52**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 2.10 g (10.1 mmol, 93%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.⁶

3.14.4. Παρασκευή της 5,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (53)

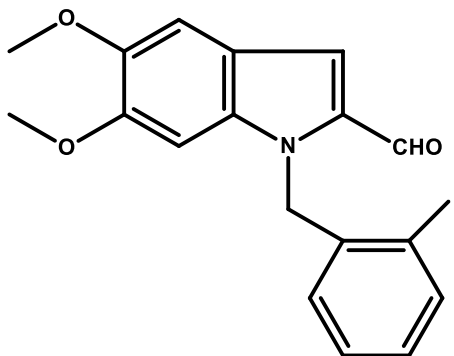


Η αλδεΐδη **53** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της αλδεΐδης **45**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την αλκοόλη **43** (2.19 g, 10.58 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 75:25) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **53**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 1.86 g (9.1 mmol, 86%)

¹H NMR (CDCl₃) δ: Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.⁶

3.14.5. Παρασκευή της 1-(2-ιωδοβενζυλο)-5,6-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαλδεΐδης (54)



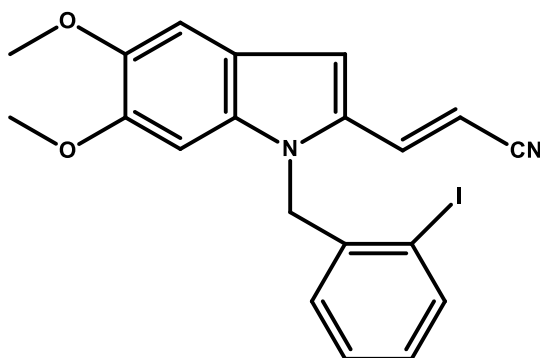
Η αλδεΐδη **54** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **46**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **53** (0.50 g, 2.44 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 85:15) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **54**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.85 g (2.02 mmol, 83%)

Σ. Τ.: 140 – 142 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 5.78 (s, 2H, CH₂), 6.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *Harom*), 6.58 (s, 1H, *Harom*), 6.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, *Harom*), 7.07 – 7.14 (m, 2H, *Harom*), 7.24 (s, 1H, *Harom*), 7.87 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H, *Harom*), 9.97 (s, 1H, *CHO*).

3.14.6. Παρασκευή του (*E*)-3-[1-(2-ιωδοβενζυλο-5,6-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-προπενονιτρίλιου (55)



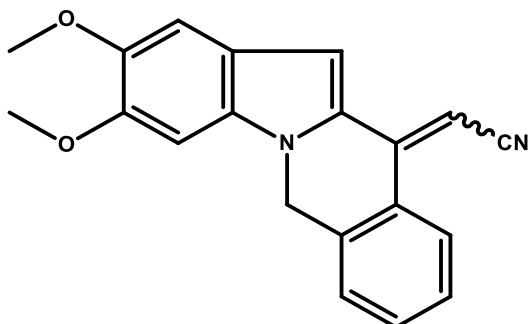
Η αλδεΐδη **55** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **47** χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την καρβοξαλδεΐδης **54** (0.86 g, 2.05 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 90:10) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **55**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.84 g (1.89 mmol, 92%)

Σ. Τ.: 155 – 157 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H, CH₃O), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 5.58 (s, 2H, CH₂), 6.11 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, *CH=CHCN*), 6.27 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, *CH=CHCN*), 7.08 (brs, 1H, *Harom*), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *Harom*), 7.22 (s, 1H, *Harom*), 7.31 (dd, *J* = 14.3, 6.6 Hz, 2H, *Harom*), 7.55 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, *Harom*), 8.03 (d, *J* = 7.5, 1H, *Harom*).

3.14.7. Παρασκευή του 2-2,3-διμεθοξυϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11(6*H*)-υλιδενακετονιτριλίου (**56**)



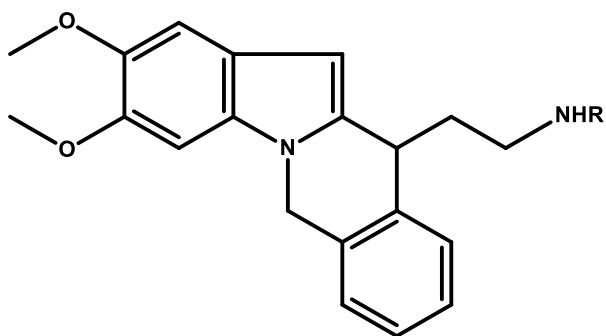
Το νιτρίλιο **56** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση της ένωσης **48**, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη την ένωση **55** (0.75g, 1.69 mmol). Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 85:15) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν **56**, ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 0.50 g (1.6 mmol, 95%)

Σ. Τ.: ≥ 200 °C dec

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H, CH_3O), 4.03 (s, 3H, CH_3O), 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.70 (s, 1H, CHCN), 6.89 (s, 1H, *Harom*), 7.02 (s, 1H, *Harom*), 7.50 – 7.37 (m, 3H, *Harom*), 7.51 (s, 1H, *Harom*), 7.78 (d, $J = 6.3$, 1H, *Harom*).

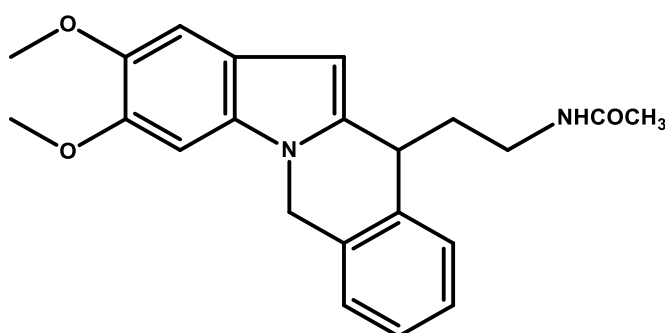
3.14.8. Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων H (i-iii)



Σε διάλυμα του νιτρίλιου **56** (1.6 g, 5.2 mmol) σε THF (100 ml) προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης καρβοξυλικού οξέος (86.2 mmol). Το μίγμα που προκύπτει

υδρογονώνεται για 10 ώρες παρουσία Ni-Raney υπό πίεση 4 atm και σε θερμοκρασία 50 °C. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση από γη διατόμων και πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, για να δώσει τα επιθυμητά αμίδια **H(i-iii)**.

3.14.9. Παρασκευή της *N*-ακετυλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης **H(i)**



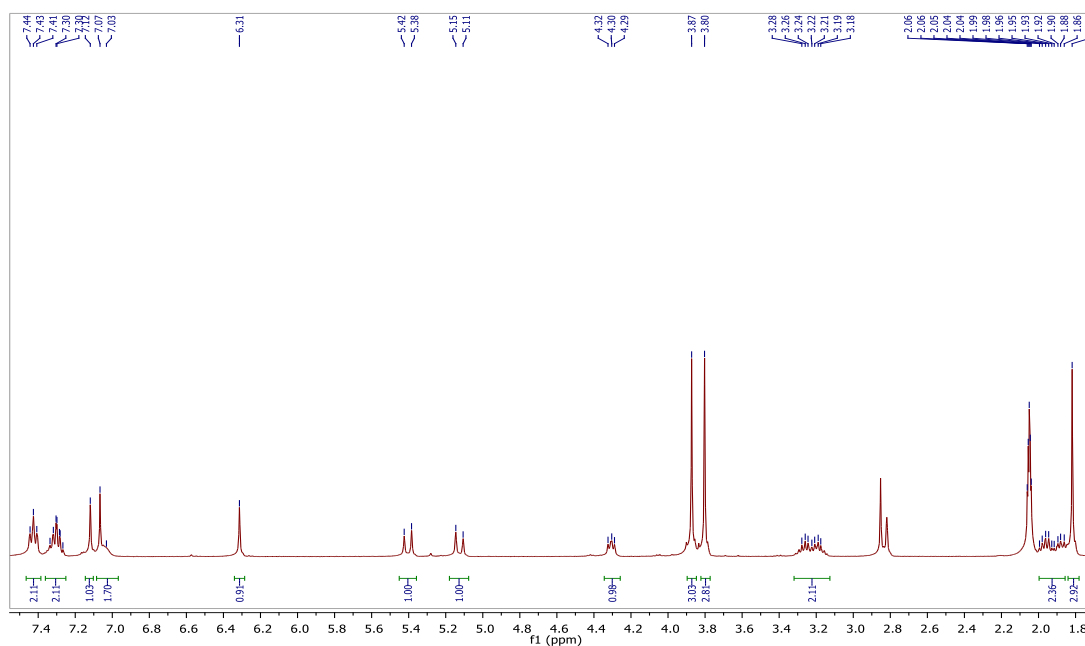
Υδρογόνωση του νιτριλίου **56** παρουσία οξικού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο, οδηγεί στο προϊόν **H(i)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 35/65).

Απόδοση: 180 mg (0.5 mmol, 10%)

Σ. Τ.: 128 – 130 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 1.82 (s, 3H, **COCH₃**), 2.00 – 1.86 (m, 1H, **CH₂CH₂**), 3.32 – 3.13 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.80 (s, 3H, **OCH₃**), 3.87 (s, 3H, **OCH₃**), 4.26 – 4.34 (m, 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **CH₂**), 5.40 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **CH₂**), 6.31 (s, 1H, **Harom**), 7.05 (s, bs, 2H, **Harom** + **NH**), 7.12 (s, 1H, **Harom**), 7.25 – 7.36 (m, 2H, **Harom**), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **Harom**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 23.0, 37.6, 38.4, 39.0, 45.1, 56.7, 56.8, 94.8, 98.0, 104.2, 122.6, 127.3, 127.5, 128.3, 129.1, 131.4, 133.4, 137.3, 138.5, 146.4, 147.7, 169.9.

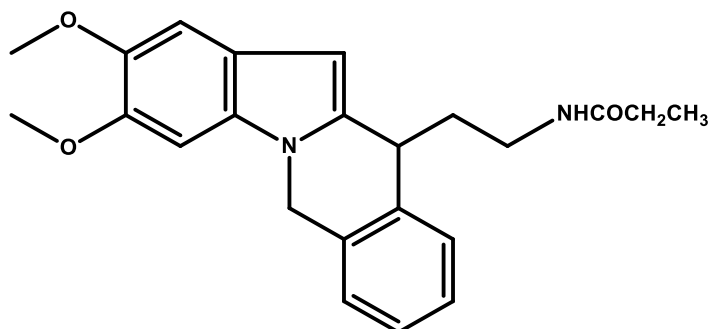


ΣΧΗΜΑ 76: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **H(ii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (364.4)

Υπολ. (%)	C: 72.50	H: 6.64	N: 7.69
Ευρ. (%)	C: 72.16	H: 6.38	N: 7.37

3.14.10. Παρασκευή της *N*-προπανοϋλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης **H(ii)**



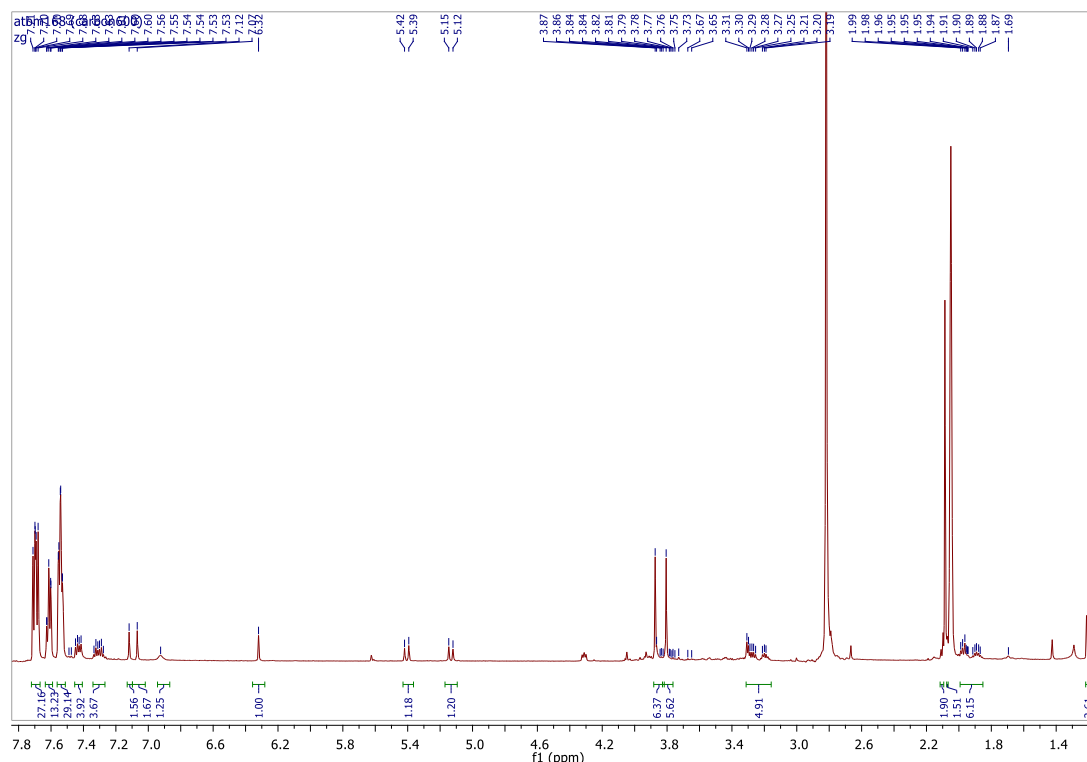
Υδρογόνωση του νιτριλίου **56** παρουσία προπιονικού ανυδρίτη σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν **H(ii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 50/50) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 0.19 g (0.5 mmol, 10%)

Σ. Τ.: 110 – 111 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, COCH_2CH_3), 1.86 – 1.96 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.16 – 3.29 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.11 (q, $J = 7.5$ Hz 2H, COCH_2CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.26 – 4.34 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 5.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 5.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_2), 6.32 (s, 1H, *Harom*), 6.80 (brs, 1H, *NH*), 7.07 (s, 1H, *Harom*), 7.12 (s, 1H, *Harom*), 7.25 – 7.34 (m, 1H, *Harom*), 7.59 – 7.63 (m, 1H, *Harom*), 7.67 – 7.72 (m, 1H, *Harom*).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 19.8, 37.5, 38.4, 38.7, 39.1, 45.1, 56.7, 56.8, 94.8, 98.0, 104.3, 122.6, 127.3, 127.5, 128.3, 129.1, 131.5, 133.4, 137.3, 138.6, 146.4, 147.7, 172.8.

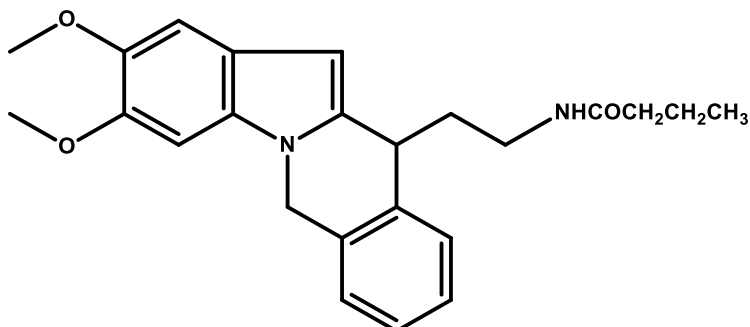


ΣΧΗΜΑ 77: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **H(ii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (378.5)

Υπολ. (%)	C: 72.99	H: 6.92	N: 7.40
Ευρ. (%)	C: 72.61	H: 6.59	N: 7.08

3.14.11. Παρασκευή της *N*-βουτανοϋλο-2,3-διμεθοξυ-6,11-διυδροϊνδολο[1,2-*b*]ισοκινολιν-11-αιθαναμίνης H(iii)



Υδρογόνωση του νιτριλίου **56** παρουσία βουτανοϊκού ανυδρίτη, σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο οδηγεί στο προϊόν **H(iii)**, το οποίο λαμβάνεται ως λευκό στερεό, ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας: 60/40) και κατεργασία (trituration) με μικρή ποσότητα διαιθυλαιθέρα.

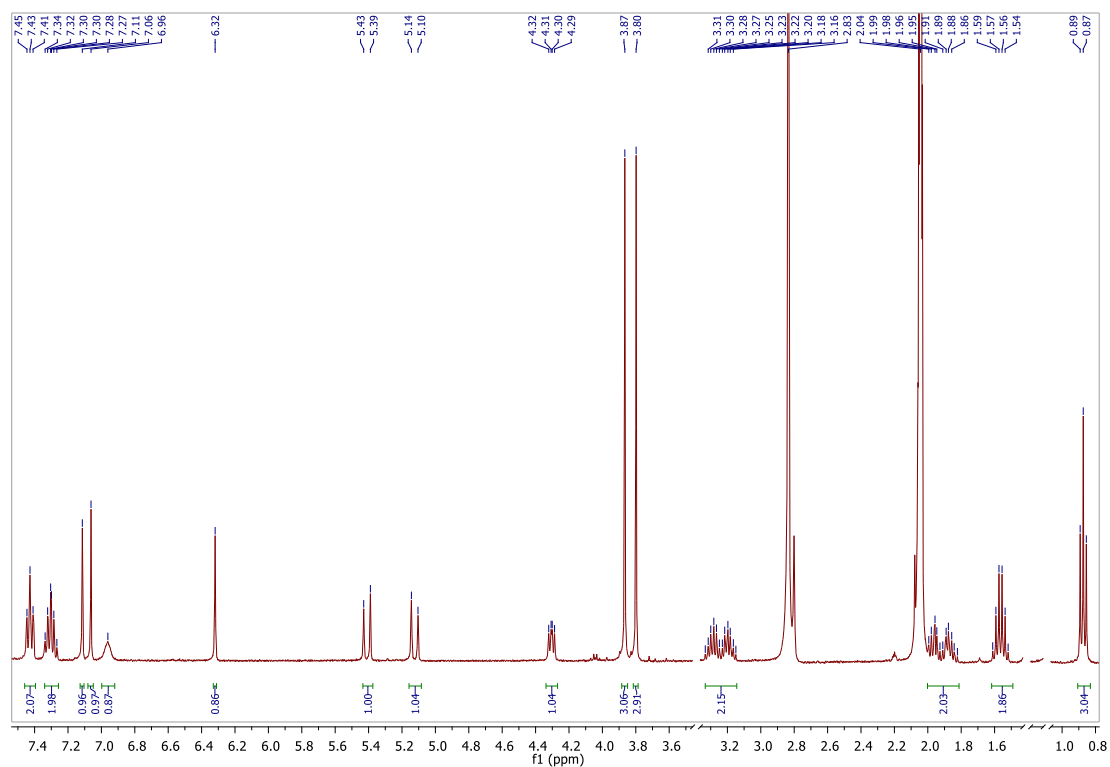
Απόδοση: 0.3 g (0.8 mmol, 15%)

Σ. Τ.: 110 – 112 °C

¹H NMR (Acetone-*d*₆) δ: 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **COCH₂CH₂CH₃**), 1.56 – 1.59 (sexter, *J* = 7.4 Hz, 2H, **COCH₂CH₂CH₃**), 2.00 – 1.81 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.33 – 3.14 (m, 2H, **CH₂CH₂**), 3.80 (s, 3H, **OCH₃**), 3.87 (s, 3H, **OCH₃**), 4.30 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz 1H, **CHCH₂CH₂**), 5.12 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **CH₂**), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **CH₂**), 6.32 (s, 1H, **Harom**), 6.96 (bs, 1H, **NH**), 7.06 (s, 1H, **Harom**), 7.11 (s, 1H, **Harom**), 7.34 – 7.26 (m, 2H, **Harom**), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz 2H, **Harom**).

¹³C NMR (Acetone-*d*₆) δ: 14.1, 19.8, 37.5, 38.4, 38.7, 39.1, 45.1, 56.7, 56.8, 94.8, 98.0, 104.3, 122.6, 127.3, 127.5, 128.3, 129.1, 131.5, 133.4, 137.3, 138.6, 146.4, 147.7, 172.8.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΣΧΗΜΑ 78: Απεικόνιση φάσματος ^1H NMR (400MHz) της ένωσης **H(iii)**

Στοιχειακή Ανάλυση: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (392.5)

Υπολ. (%)	C: 73.44	H: 7.19	N: 7.14
Ευρ. (%)	C: 73.09	H: 6.90	N: 6.84

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Φαρμακολογικά πρωτόκολλα

4.1.1 Συσσωμάτωση μελανοχρωστικής ουσίας σε μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus laevis*

Κλωνοποιημένες σειρές μελανοφόρων κυττάρων *Xenopus laevis* αναπτύσσονται σε αραιό διάλυμα θρεπτικού μέσου ανάπτυξης 0.7 x L-15, το οποίο περιέχει 15% απενεργοποιημένη λευκωματίνη ορού εμβρύου βοός (GIBCO / BRL), πενικιλίνη (100 i.u./ml) και στρεπτομυκίνη (100 µg/ml). Τα κύτταρα αυτά στη συνέχεια τοποθετούνται σε υποδοχείς δειγμάτων με επίπεδο πυθμένα (flat-bottomed 96-well cell culture plates) κατά τρόπο, ώστε να αντιστοιχούν περίπου $6-8 \times 10^3$ μελανοφόρα κύτταρα ανά υποδοχέα δείγματος (κυψελίδα). Δεκαοχτώ ώρες πριν από τη χρήση των μελανοφόρων κυττάρων, το αρχικό θρεπτικό μέσο απομακρύνεται και αντικαθίσταται από το θρεπτικό υλικό 0.7 x L-15, στο οποίο τα μελανοφόρα κύτταρα παραμένουν διασκορπισμένα. Ακολουθεί μέτρηση της απορρόφησης του φωτός στα 630 nm διαμέσου των κυψελίδων με ένα ηλεκτρονικό μικροτιτλοδότη (Bio-Tek microtiter plate reader). Στη συνέχεια, προστίθεται το υπό μελέτη ανόλογο της μελατονίνης στους υποδοχείς δείγματος σε έξι διαφορετικές συγκεντρώσεις και μετράται εκ νέου η απορρόφηση. Έτσι, υπολογίζεται η κλασματική διαφορά στην απορρόφηση:

$$1-[A_f/A_i]$$

Όπου: A_i : η αρχική απορρόφηση πριν από την προσθήκη του φαρμάκου

A_f : η τελική απορρόφηση μία ώρα μετά την προσθήκη του φαρμάκου

Τα ανάλογα της μελατονίνης προστίθενται στις παραπάνω καλλιέργειες ως πρόσφατα παρασκευασμένα διαλύματα (10^{-2} M σε μεθανόλη ή DMSO). Η ενδεδειγμένη μέγιστη συγκέντρωση της μεθανόλης ή του DMSO είναι 1% v/v, διότι δεν προκαλεί αλλαγή στην ανακατανομή της χρωστικής.

Η συγκέντρωση του αναλόγου, η οποία προκαλεί το 50% της μέγιστης αγωνιστικής ικανότητας (EC_{50}), υπολογίζεται βάσει της ακόλουθης μαθηματικής σχέσης:¹²⁴

$$Y = [A-D] / [1+(X/C)^B] + D$$

X: η συγκέντρωση του αγωνιστή

Y: η παρατηρούμενη κλασματική αλλαγή στην απορρόφηση

A: η μέγιστη απορρόφηση απουσία του αγωνιστή

B: ο συντελεστής κλίσης της καμπύλης

C: η συγκέντρωση του αναλόγου, η οποία προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα.

D: η ελάχιστη απορρόφηση

Για τον προσδιορισμό της ανταγωνιστικής δράσης διάφορες συγκεντρώσεις (10^{-4} - 10^{-9} M) των αναλόγων της ορμόνης επωάζονται μαζί με τα κύτταρα για 60 λεπτά πριν από την προσθήκη της μελατονίνης (10^{-9} M). Έτσι, υπολογίζεται η συγκέντρωση του αναλόγου που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής (IC_{50}).

4.1.2 Προσδιορισμός της χημικής συγγένειας k_i (binding affinity) των νέων ενώσεων με τους ratMT₁ και ratMT₂ υποδοχείς

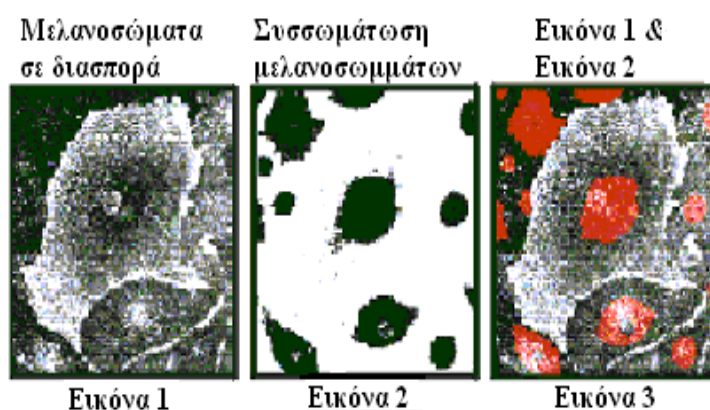
Η έκφραση των πλασμιδίων των ανασυνδυασμένων υπομονάδων των υποδοχέων, ratMT₁ και ratMT₂¹²⁵, (χορηγία του Dr. Hirotaka Ishii, Department of Physiology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan), πραγματοποιήθηκε σε κύτταρα CHO. Τα κύτταρα εκπλύθηκαν 2 φορές με PBS (10 ml), τοποθετήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα buffer (TrisHCl 50mM, pH 7.4, MgCl₂ 2mM, EDTA 2mM), το προκύπτον εναιώρημα ομογενοποιήθηκε με τη χρήση ενός Rotorstator (Kinematica CH-6010) και στη συνέχεια τα κύτταρα φυγοκεντρήθηκαν (50,000xg, 30 min, 4 °C; Beckman TLX Ultracentrifuge). Ακολούθησε επανατοποθέτησή τους σε ρυθμιστικό διάλυμα (0 °C), ποσοτικός προσδιορισμός της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης με τη μέθοδο του Bradford (Bio-Rad)¹²⁶ και αποθήκευση του προκύπτοντος εναιωρήματος στους -80 °C.

Ως ενώσεις αναφοράς για την ποσοτική αποτίμηση του βαθμού σύνδεσης των νέων μελατονινεργικών ενώσεων, χρησιμοποιήθηκαν η 2-[¹²⁵I]ιωδομελατονίνη και η μελατονίνη, υπό τη μορφή διαλυμάτων σε DMSO, σε συγκεντρώσεις 100 pM και 1 μM, αντίστοιχα.¹²⁷ Η τιμή k_d κορεσμού για την ratMT₁ υπομονάδα προσδιορίστηκε στα 70 pM, και για την ratMT₂ στα 61 pM, με τη χρήση μετρητή gamma ακτινοβολίας (Perkin Elmer, 2470 Automatic, Wizard 2).

Οι τιμές k_i προέκυψαν από την επίλυση της εξίσωσης Cheng-Prusoff¹²⁸, χρησιμοποιώντας τις αντίστοιχες τιμές log IC₅₀.

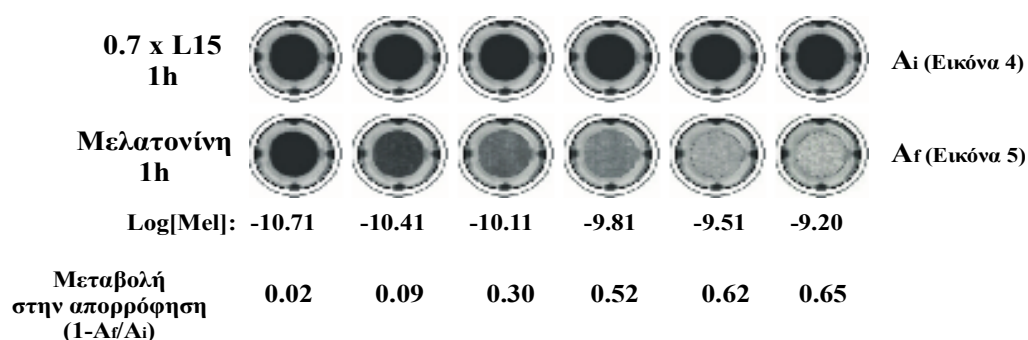
4.2 Αγωνιστική και Ανταγωνιστική Δράση στον Υποδοχέα Mel_{1c}

Η βιολογική δράση των αναλόγων της μελατονίνης και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς τους ως αγωνιστών ή ανταγωνιστών της ορμόνης, στον Mel_{1c} υποδοχέα, διερευνήθηκε μέσω του βαθμού συσσωμάτωσης που προκαλούν τα ανάλογα της ορμόνης σε κόκκους της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus leavis*. Τα κύτταρα αυτά περιέχουν αρκετές χιλιάδες μαύρους κόκκους μελανοχρωστικής (μελανοσώματα), οι οποίοι σε συνθήκες ηρεμίας των κυττάρων διασπείρονται σε όλη την επιφάνεια του κυτταροπλάσματος. Προσθήκη μελατονίνης προκαλεί κίνηση των μελανοσωμάτων προς το κέντρο του κυττάρου (συσσωμάτωση της χρωστικής των μελανοφόρων κυττάρων), (Σχήμα 32).¹²⁴



ΣΧΗΜΑ 79: Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων (μελανοσωμάτων) *Xenopus leavis* πριν (Εικόνα 1) και μετά την προσθήκη μελατονίνης (Εικόνα 2)

Η μεταβολή αυτή στη διασπορά των μελανοσωμάτων είναι δυνατόν να εκφραστεί ποσοτικά με μέτρηση της απορρόφησης του φωτός ($\lambda = 630 \text{ nm}$), τόσο πριν, όσο και μετά την προσθήκη της μελατονίνης. Έτσι, αρχικά, όταν τα μελανοσώματα είναι πλήρως διεσπαρμένα, η απορρόφηση εμφανίζει υψηλή τιμή, ενώ μετά την προσθήκη της μελατονίνης και τη συσσωμάτωση των κόκκων της μελανοχρωστικής η τιμή αυτή μειώνεται.



ΣΧΗΜΑ 80: Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων *Xenopus laevis* πριν (Εικόνα 4) και μετά (Εικόνα 5) την προσθήκη μελατονίνης

Στην περίπτωση που στη διαδικασία που προαναφέρθηκε, αντί για τη μελατονίνη χρησιμοποιηθούν ανάλογά της, είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σε σχέση με την ισχύ της δράσης τους, καθώς και με την αγωνιστική ή ανταγωνιστική τους συμπεριφορά.

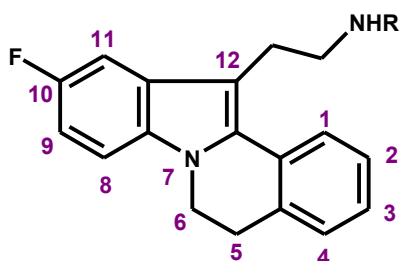
Η αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση των παραγώγων προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας ως ένωση αναφοράς, για τις ενώσεις αγωνιστές τη μελατονίνη και για τους ανταγωνιστές την ένωση luzindole. Η βιολογική αποτίμηση των αναλόγων της μελατονίνης, τα οποία παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, πραγματοποιήθηκε βάσει της προαναφερθείσας μεθόδου.

4.3 Χημική συγγένεια επιλεγμένων αναλόγων με τους υποδοχείς ratMT₁ και ratMT₂

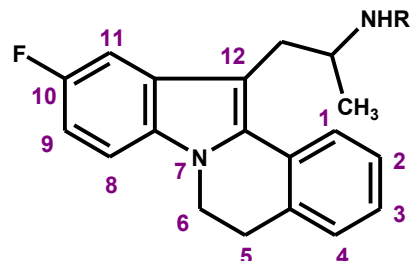
Οι υποδοχείς ratMT₁ και ratMT₂ προσομοιάζουν προς τους αντίστοιχους ανθρώπινους υποδοχείς, hMT₁ και hMT₂, και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται ευρέως αντ' αυτών, για τη μελέτη της χημικής συγγένειας ενώσεων με μελατονινεργική δράση. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, προσδιορίστηκε

ποσοτικά η χημική συγγένεια (k_i) επιλεγμένων ενώσεων (Πίνακες 2-7), που εμφάνισαν είτε αγωνιστική είτε ανταγωνιστική δράση

4.3.1 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων των γενικών τύπων A και B



R: COMe, COEt, CON-Pr, SO₂CH₃
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ A



R: COMe, COEt, CON-Pr, SO₂CH₃
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ B

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Βιολογική δράση των αναλόγων A(i-iv) και B(i-iv) στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis* (nM)

Ένωση	R	Αγωνιστής $pEC_{50} \pm SEM$	Ανταγωνιστής $pIC_{50} \pm SEM$
Μελατονίνη		10.04 $\pm$ 0.06	
Luzindole			5.61 $\pm$ 0.08
A(i)	COMe	MA	22.5% αναστολή (10^{-5} M)
A(ii)	COEt	MA	11.5% αναστολή (10^{-5} M)
A(iii)	CON-Pr	MA	4.23 $\pm$ 0.19
A(iv)	SO ₂ CH ₃	MA	5.32 $\pm$ 0.27
B(i)	COMe	MA	22% αναστολή (10^{-5} M)
B(ii)	COEt	MA	17% αναστολή (10^{-5} M)
B(iii)	CON-Pr	MA	48% αναστολή (10^{-5} M)
B(iv)	SO ₂ CH ₃	MA	41% αναστολή (10^{-5} M)

MA: Μη αγωνιστική δράση

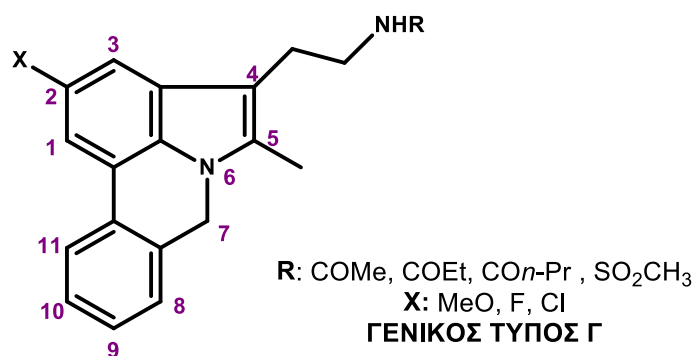
pEC_{50} = $-\log EC_{50}$, όπου EC_{50} η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC_{50} = $-\log IC_{50}$, όπου IC_{50} η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Από τα παραπάνω αποτελέσματα καθίσταται εμφανές ότι όλες οι ενώσεις των γενικών τύπων **A** και **B** δεν παρουσιάζουν αγωνιστική μελατονινεργική δράση. Αντιθέτως, εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αρκετά σημαντική. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα παράγωγα **A(iii)** και **A(iv)**. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι η ένωση **A(iv)** ($R=SO_2CH_3$) εμφανίζει κατά περίπου 12 φορές ισχυρότερη ανταγωνιστική δράση από το παράγωγο **A(iii)** ($R=CON-Pr$). Η παρουσία α -Me υποκαταστάτη (παράγωγα του γενικού τύπου **B**) προκαλεί σχετική μείωση της ανταγωνιστικής δράσης, είτε διότι τα πληθυσμιακά επικρατούντα διαμορφομερή δεν ευνοούν, σε αυτή την περίπτωση, την αποτελεσματική αλληλεπίδραση με τα αμινοξέα του MeI_{1c} υποδοχέα, είτε επειδή το ένα εκ των δύο εναντιομερών στα ρακεμικά μίγματα των εν λόγω ενώσεων επηρεάζει αρνητικά την ανταγωνιστική δράση του άλλου.

4.3.2 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Γ.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2 :** Βιολογική δράση των αναλόγων $\Gamma_1(i-iii)$, $\Gamma_2(i-iv)$ και $\Gamma_3(i-iv)$ στα μελανοφόρα κύτταρα

Xenopus laevis (nM)

Ένωση	X	R	Αγωνιστής $pEC_{50} \pm$ SEM	Ανταγωνιστής $pIC_{50} \pm$ SEM	rMT_1 k_i	rMT_2 k_i	rMT_1/rMT_2
Μελατονίνη			10.04 ± 0.06		0.99 ± 0.01	0.45 ± 0.05	2.2
Luzindole				5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
$\Gamma_1(i)$	CH ₃ O	COMe	6.91 ± 0.03	4.63 ± 0.22	136.62 ± 16.92	75.75 ± 13.30	1.8
$\Gamma_1(ii)$	CH ₃ O	COEt	7.01 ± 0.03	4.90 ± 0.05			
$\Gamma_1(iii)$	CH ₃ O	CON-Pr	MA	5.04 ± 0.01			
$\Gamma_2(i)$	F	COMe	MA	29 % αναστολή (10 ⁻⁵ M)			
$\Gamma_2(ii)$	F	COEt	MA	10 % αναστολή (10 ⁻⁵ M)			
$\Gamma_2(iii)$	F	CON-Pr	MA	5.11 ± 0.04			
$\Gamma_2(iv)$	F	SO ₂ CH ₃	MA	26 % αναστολή (10 ⁻⁵ M)			
$\Gamma_3(i)$	Cl	COMe	MA	5.34 ± 0.28			
$\Gamma_3(ii)$	Cl	COEt	MA	5.11 ± 0.06			
$\Gamma_3(iii)$	Cl	CON-Pr	MA	6.16 ± 0.34			
$\Gamma_3(iv)$	Cl	SO ₂ CH ₃	MA	4.16 ± 0.05			

MA: Μη αγωνιστική δράση

pEC₅₀ = -logEC₅₀, όπου EC₅₀ η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

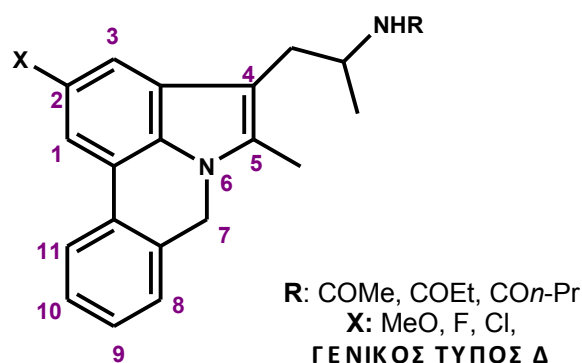
pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Τα C2-OMe υποκατεστημένα παράγωγα **Γ₁(i)** και **Γ₁(ii)** εμφανίζουν μερικώς αγωνιστική δράση, η οποία μετατρέπεται σε αμιγώς ανταγωνιστική στην περίπτωση του βουτυραμιδο-αναλόγου **Γ₁(iii)**. Αντικατάσταση του C2-OMe με φθόριο ή χλώριο οδηγεί σε ανταγωνιστική δράση, η οποία στην περίπτωση του C2-Cl υποκατεστημένου βουτυραμιδο-αναλόγου **Γ₃(iii)** είναι κατά 3.5 φορές μεγαλύτερη αυτής της luzindole.

Το ακεταμιδο-παράγωγο **Γ₁(i)** εμφανίζει περίπου διπλάσια χημική συγγένεια για τον ratMT₂ υποδοχέα σε σχέση με τον ratMT₁.

4.3.3 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Δ.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Βιολογική δράση των αναλόγων Δ₁(i-iii), Δ₂(i) και Δ₃(i), στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*. (nM)

Ένωση	X	R	Αγωνιστής pEC ₅₀ ± SEM	Ανταγωνιστής pIC ₅₀ ± SEM	rMT ₁ k _i	rMT ₂ k _i	rMT ₁ / rMT ₂
Μελατονίνη			10.04 ± 0.06		0.99 ± 0.01	0.45 ± 0.05	2.2
Luzindole				5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
Δ ₁ (i)	CH ₃ O	COMe	MA	4.95 ± 0.03	713.29 ± 98.47	361.39 ± 19.93	2.0
Δ ₁ (ii)	CH ₃ O	COEt	MA	5.51 ± 0.01	3855.90 ± 545.20	3662.98 ± 384.27	1.1
Δ ₁ (iii)	CH ₃ O	CON-Pr	MA	5.13 ± 0.05	852.37 ± 102.54	640.48 ± 83.95	1.3
Δ ₂ (i)	F	COMe	MA	4.61 ± 0.04			
Δ ₃ (i)	Cl	COMe	MA	5.66 ± 0.29			

MA: Μη αγωνιστική δράση

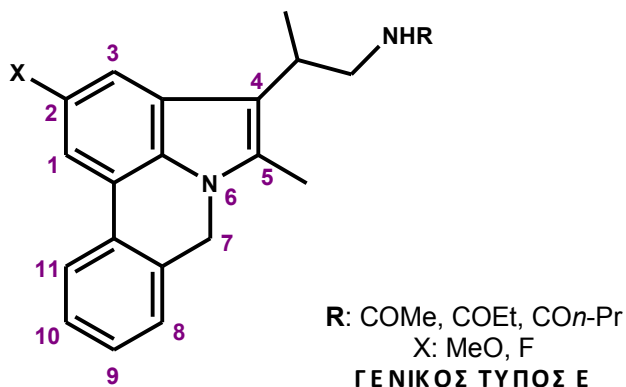
pEC₅₀ = -logEC₅₀, όπου EC₅₀ η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Ανεξάρτητα από τη φύση του C2-υποκαταστάτη, όλα τα παραπάνω παράγωγα, τα οποία φέρουν μεθύλιο σε θέση α στην πλευρική αλυσίδα, είναι ανταγωνιστές. Ισχυρότερη ανταγωνιστική δράση εμφανίζει το C2-Cl υποκατεστημένο παράγωγο Δ₃(i). Σχετική εκλεκτικότητα, ως προς τον ratMT₂ υποδοχέα, εμφανίζει μόνο το ακεταμιδο-παράγωγο Δ₁(i) (2/1).

4.3.4 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Ε.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Βιολογική δράση των αναλόγων $E_1(i-iii)$ και $E_2(i)$, στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis* (nM)

Ένωση	X	R	Αγωνιστής pEC ₅₀ ± SEM	Ανταγωνιστής pIC ₅₀ ± SEM	rMT ₁ k _i	rMT ₂ k _i	rMT ₁ / rMT ₂
Μελατονίνη			10.04 ± 0.06		0.99± 0.01	0.45± 0.05	2.2
Luzindole				5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
E ₁ (i)	CH ₃ O	COMe	MA	4.42 ± 0.14	1484.23 ± 483.68	101.82 ± 28.30	3.1
E ₁ (ii)	CH ₃ O	COEt	MA	4.80 ± 0.01	4791.43 ± 212.10	62.83 ± 15.43	76.3
E ₁ (iii)	CH ₃ O	CON-Pr	MA	5.30 ± 0.30			
E ₂ (i)	F	COMe	MA	4.61 ± 0.25			

MA: Μη αγωνιστική δράση

pEC₅₀ = -logEC₅₀, όπου EC₅₀: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

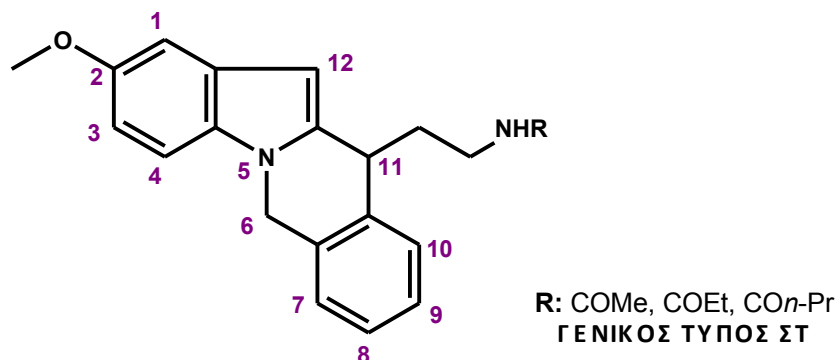
pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Η μετατόπιση του α -Me υποκαταστάτη (παράγωγα του γενικού τύπου **Δ**) στη β θέση της πλευρικής αλυσίδας (ενώσεις του γενικού τύπου **Ε**) δεν προκαλεί μετατροπή της μελατονινεργικής δράσης από ανταγωνιστική σε μερικώς αγωνιστική ή αμιγώς αγωνιστική. Σημαντικό, όμως, είναι το γεγονός ότι το προπιοναμιδο-

παράγωγο **E₁(ii)** εμφανίζει 76 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον ratMT₂ υποδοχέα, ενώ το ακεταμιδο-παράγωγο **E₁(i)** μόνο 3 φορές.

4.3.5 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου ΣΤ.



ΠΙΝΑΚΑΣ 5 : Βιολογική δράση των αναλόγων **ΣΤ(i-iii)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis* (nM).

Ένωση	R	Αγωνιστής pEC ₅₀ ± SEM	Ανταγωνιστής pIC ₅₀ ± SEM	rMT ₁ k _i	rMT ₂ k _i	rMT ₁ / rMT ₂
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06		0.99 ± 0.01	0.45 ± 0.05	2.2
Luzindole			5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
ΣΤ(i)	COMe	MA	4.57 ± 0.008	308.27 ± 121.71	51.31 ± 2.44	6.0
ΣΤ(ii)	COEt	MA	4.58 ± 0.002			
ΣΤ(iii)	CON-Pr	MA	4.90 ± 0.00			

MA: Μη αγωνιστική δράση

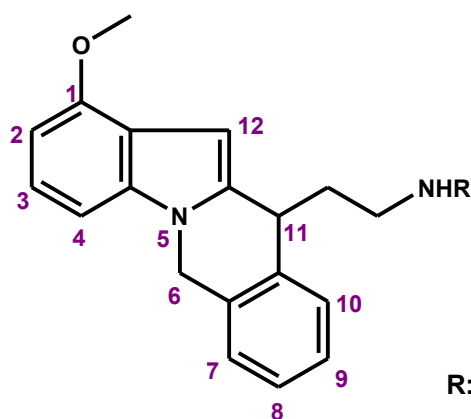
pEC₅₀= -logEC₅₀, όπου EC₅₀: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC₅₀= -logIC₅₀, όπου IC₅₀: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Τα παράγωγα του γενικού τύπου **ΣΤ** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, η οποία, όπως και στην περίπτωση των ενώσεων του γενικού τύπου **E**, βαίνει αυξανόμενη όσο επιμηκύνεται το μήκος της πλευρικής αλυσίδας R. Η εκλεκτικότητα για τον ratMT₂ υποδοχέα, την οποία εμφανίζει το παράγωγο **ΣΤ(i)**, είναι περίπου της ίδιας τάξης μεγέθους με αυτή της ένωσης luzindole.

4.3.6 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου Z.



R: COMe, COEt, CON-Pr
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ Z

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 : Βιολογική δράση των αναλόγων Z(i-iii) στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis* (nM)

Ένωση	R	Αγωνιστής $pEC_{50} \pm$ SEM	Ανταγωνιστής $pIC_{50} \pm$ SEM	rMT_1 k_i	rMT_2 k_i	rMT_1/rMT_2
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06		0.99 ± 0.01	0.45 ± 0.05	2.2
Luzindole			5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
Z(i)	COMe	MA	5.00 ± 0.01	98.65 ± 8.48	85.32 ± 44.08	1.2
Z(ii)	COEt	MA	5.87 ± 0.02	88.72 ± 11.39	14.65 ± 4.52	6.1
Z(iii)	CON-Pr	MA	5.39 ± 0.09			

MA: Μη αγωνιστική δράση

$pEC_{50} = -\log EC_{50}$, όπου EC_{50} : Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

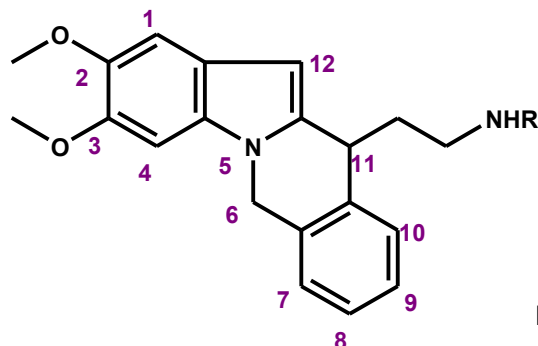
$pIC_{50} = -\log IC_{50}$, όπου IC_{50} : Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Η μετατόπιση του μεθοξυλίου από τη θέση 2 (ενώσεις του γενικού τύπου ΣΤ) στη θέση 1 (παράγωγα Z), έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της ανταγωνιστικής μελατονινεργικής δράσης. Συγκεκριμένα, το ακεταμιδο-παράγωγο Z(i) εμφανίζει 2.7 φορές ισχυρότερη δράση από το αντίστοιχο ισομερές του ΣΤ(i). Το αυτό παρατηρείται και για τα ανάλογα Z(ii) και Z(iii), τα οποία είναι κατά 19 και 3 φορές, αντίστοιχα ισχυρότεροι ανταγωνιστές απ' ότι τα ισομερή τους ΣΤ(ii) και ΣΤ(iii). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι το παράγωγο Z(ii) εμφανίζει κατά 1.8 φορές ισχυρότερη δράση από την ένωση αναφοράς luzindole. Η εκλεκτικότητα

για τον ratMT₂ υποδοχέα, την οποία εμφανίζει η ένωση **Z(ii)**, είναι περίπου πενταπλάσια αυτής που διαθέτει το ακεταμιδο-παράγωγο **Z(i)**.

4.3.7 Μελατονινεργική δράση των παραγώγων του γενικού τύπου **H**.



R: COMe, COEt, CON-Pr
ΓΕΝΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ H

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 :Βιολογική δράση των αναλόγων **H(i-iii)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis* (nM)

Ένωση	R	Αγωνιστής pEC ₅₀ ± SEM	Ανταγωνιστής pIC ₅₀ ± SEM	rMT ₁ k _i	rMT ₂ k _i	rMT ₁ / rMT ₂
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06		0.99 ± 0.01	0.45 ± 0.05	2.2
Luzindole			5.61 ± 0.08	2005.04 ± 289.66	271.35 ± 50.25	7.4
H(i)	COMe	MA	4.96 ± 0.02	114.95 ± 6.94	299.61 ± 92.13	0.4
H(ii)	COEt	5.83 ± 0.01	4.19 ± 0.05	88.72 ± 11.39	14.65 ± 4.52	6.1
H(iii)	CON-Pr	MA	5.08 ± 0.02			

MA: Μη αγωνιστική δράση

pEC₅₀= -logEC₅₀, όπου EC₅₀: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC₅₀= -logIC₅₀, όπου IC₅₀: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

SEM = Standard Error of the Mean

Τα αποτελέσματα, που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**, υποδηλώνουν ότι η ταυτόχρονη παρουσία δύο μεθοξυλίων στις θέσεις 2 και 3 των εν λόγω ενώσεων, βελτιώνει σημαντικά την ανταγωνιστική δράση. Όμως, το πλέον σημαντικό εύρημα αφορά την ένωση **H(ii)**, η οποία, σε αντίθεση με όλα τα άλλα παράγωγα (γενικών τύπων **ΣΤ**, **Z** και **H(i)**, **H(iii)**), εμφανίζει μερικώς αγωνιστική δράση και εκλεκτικότητα περίπου 6 φορές μεγαλύτερη για τον ratMT₂ υποδοχέα σε σχέση με τον ratMT₁.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yu H-S, Reiter RJ, Melatonin. *Physiological Effects and clinical Applications. Biosynthesis*, In (ed) Boca Raton, CRC Press, **1993**.
2. Krause DN, Dubocovich ML. *Melatonin receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol*. **1991**, 31, 549-68
3. Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC. *Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. Endocrinology* **1996**, 137(7), 3033-45.
4. McCord CP, Allen FP. *Evidences associating pineal gland function of alterations in pigmentation. J Exptl Zool*, **1917**, 23, 207.
5. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori WJ. *Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Chem Soc*, **1958**, 80, 2587.
6. Lee TH, Lerner AB, Buettner-Janusch V. *Isolation and structure of melatonin of human corticotrophin (ACTH)1. J Am Chem Soc*, **1959**, 81, 6084.
7. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *Οι βιοχημικές βάσεις της Νευροφαρμακολογίας. Εκδ. Λεξημα, Αθήνα 1996*, 251-252.
8. Zawilska JB, Nowak JZ. *Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina. Neurochem Int*, **1992**, 20(1), 23-36.
9. Demaine C, Semm P. *The avian pineal gland as an independent magnetic sensor. Neurosci Lett*, **1985**, 62(1), 119-22.
10. Ebadi M. *In The Pineal Gland Reiter RJ. Eds Raven Press, New York 1984*, 1-37.
11. Ralph CL.. *In The Pineal Gland Reiter RJ. Eds Raven Press, New York 1984*, 193.

12. Reiter RJ. *Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions*. *Endocr Rev.* **1991**, 12(2), 151-80.
13. Huether G. *The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates*. *Experientia*, **1993**, 49(8), 665-70.
14. Wiechmann AF. *Melatonin: Parallel in Pineal Gland and Retina Etc.* *Eyr Rea.* **1986**, 42, 507-527.
15. Bincley S. *The Pineal: Endocrine and Nonendocrine function*. Eds Prentice Hall **1988**.
16. Axelrod J. *The pineal gland: a neurochemical transducer*. *Science.* **1974**, 184(144), 1341-8.
17. Sugden D. *Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland*. *Experientia*, **1989**, 45(10), 922-2.
18. Klein DC, Weller JL. *Indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in N-acetyltransferase*. *Science*, **1970**, 169(950), 1093-5.
19. Quay WB. *Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modifications by estrous cycle and photoperiod*. *Gen Comp Endocrinol.* **1963**, 14, 473-9.
20. Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. *Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications*. *J Pineal Res.* **1999**, 26(3), 190-1.
21. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. *The fate of melatonin in animals*. *J Biol Chem.* **1961**, 236, 3072-5.
22. Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S. *In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin*. *J Biol Chem.* **1974**, 249(4), 1311-3.
23. Cahill GM, Besharse JC. *Retinal melatonin is metabolized within the eye of xenopus laevis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1989**, 86(3), 1098-102.

24. Grace MS, Cahill GM, Besharse JC. *Melatonin deacetylation: retinal vertebrate class distribution and Xenopus laevis tissue distribution. Brain Res.* **1991**, 559(1), 56-63.
25. Reiter RJ. *Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. FASEB J.* **1995**, 9(7), 526-33.
26. Reiter RJ. *Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. Prog Neurobiol.* **1998**, 56(3), 359-84.
27. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Castroviejo D. *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J Pineal Res,* **1995**, 18(1), 1-11.
28. Vanecek J. *Cellular mechanisms of melatonin action. Physiol Rev.* **1998**, 78(3), 687-721.
29. Pablos MI, Agapito MT, Gutierrez R, Recio JM, Reiter RJ, Barlow-Walden L, Acuña-Castroviejo D, Menendez-Pelaez A. *Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks. J Pineal Res.* **1995**, 19(3), 111-5.
30. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Allegra M, Hardeland R. *Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. Curr Top Med Chem.* **2002**, 2(2), 181-97.
31. Reppert SM, Weaver DR. *Melatonin madness. Cell.* **1995**, 83(7), 1059-62.
32. Conti A, Maestroni GJ. *The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. J Pineal Res.* **1995**, 19(3), 103-10.
33. Garcia-Mauriño S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, Guerrero JM. *Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a*

- possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. J Immunol. 1997, 159(2), 574-81.*
34. Poon AM, Liu ZM, Pang CS, Brown GM, Pang SF. *Evidence for a direct action of melatonin on the immune system. Biol Signals. 1994, 3(2), 107-17.*
 35. Colombo LL, Chen GJ, Lopez MC, Watson RR. *Melatonin induced increase in gamma-interferon production by murine splenocytes. Immunol Lett. 1992, 33(2), 123-6.*
 36. Maestroni GJ, Conti A. *Anti-stress role of the melatonin-immuno-opioid network: evidence for a physiological mechanism involving T cell-derived, immunoreactive beta-endorphin and MET-enkephalin binding to thymic opioid receptors. Int J Neurosci. 1991, 61(3-4), 289-98.*
 37. Maestroni GJ, *Kappa-opioid receptors in marrow stroma mediate the hematopoietic effects of melatonin induced opioid cytokines. In Proc. 3rd, int Congress, int Society for neuroimmunomodulation Bethesda, USA, New York, Acad. Sci. 1996.*
 38. Del Prete G, Maggi E, Romagnani S. *Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation, and role in disease. Lab Invest. 1994, 70(3), 299-306.*
 39. Maestroni GJ, Hertens E, Galli P, Conti A, Pedrinis E. *Melatonin-induced T-helper cell hematopoietic cytokines resembling both interleukin-4 and dynorphin. J Pineal Res. 1996, 21(3), 131-9.*
 40. Maestroni GJ, Conti A, Lissoni P. *Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. Cancer Res. 1994, 54(17), 4740-3.*
 41. Maestroni GJ. *The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. J Photochem Photobiol B. 1998, 43(3), 186-92.*

42. Karasek M. *Melatonin, human aging, and age-related diseases. Exp Gerontol.* **2004**, 39(11-12), 1723-9.
43. Pierpaoli W, Regelson W, Colman C. *The melatonin Miracle, Nature's, Age-Rerersing, Disease-Fighting, Sex-Enchaning Hormone.* Ed Simon and Schuster N.Y., **1995**.
44. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M, Kudo Y, Kim K, Liu X, Kamei Y, Hayakawa T, Akamatsu T, Ohta K, Ishibashi K. *Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. Biol Psychiatry.* **2000**, 48(11), 1062-8.
45. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. *Melatonin secretion after surgery. Lancet.* **2000**, 356(9237), 1244-5.
46. Harding RM, Mills FJ. *Is the crew fit to fly? II: Specific medical considerations. Br Med J (Clin Res Ed).* **1983**, 287(6386), 192–195
47. Redfern P, Minors D, Waterhouse J. *Circadian rhythms, jet lag, and chronobiotics: an overview. Chronobiol Int.* **1994**, 11(4), 253-65.
48. Pettre K, Dawson AG, Thompson L, Brook R.A *Double-blind trial of melatonin as a treatment in international cabin crew. Biol Psyc.* **1993**, 33(7), 526-530.
49. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL. *Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. Clin Pharmacol Ther.* **1995**, 57(5), 552-8.
50. Raghavendra V, Kaur Gand, Kulkarni SK. *Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. Eur Neuropsychopharmacol,* **2000**, 10(6), 473-481.

51. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, James SP, Parry BL, Arendt J, Tamarkin L, Wehr TA. *Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. J Neural Transm Suppl.* **1986**, 21, 257-67.
52. Zhdanova IV, Piotrovskaya VR. *Melatonin treatment attenuates symptoms of acute nicotine withdrawal in humans. Pharm Biochem Behav.* **2000**, 67(1), 131-135
53. Finocchiaro LME, Glikin GC. *Intracellular melatonin distribution in cultured cell lines. J Pineal Res.* **1998**, 24, 22.
54. Benítez-King G, Antón-Tay F. *Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS),* **1993**, 49(8), 635.
55. Witt-Enderby PA, Li PK. *Melatonin receptors and ligands. Vitam Horm.* **2000**, 58, 321-54
56. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. *Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: A mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. J Pineal Res.* **1998**, 25, 34.
57. Missbach M, Jagher B, Sigg I, Nayeri S, Carlberg C, Wiesenberg I. *Thiazolidine Diones, Specific Ligands of the Nuclear Receptor Retinoid Z Receptor/Retinoid Acid Receptor-related Orphan Receptor with Potent Antiarthritic Activity. J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 13515-13522.
58. Cardinali DP, Vacas MI, Boyer EE. *Specific binding of melatonin in bovine brain. Endocrinology,* **1979**, 105, 437-441.
59. Cohen M, Roselle D, Chanbner B, Schmidt TJ, Lippman M. *Evidence for a cytoplasmic melatonin receptor. Nature,* **1978**, 274, 894 – 895.
60. Niles LP, Wong Y-W, Mishra RK, Brown GM. *Melatonin receptors in brain. Eur J Pharmac.* **1979**, 55, 219.

61. Vakkuri O, Lämsä E, Rahkamaa E, Ruotsalainen H, Leppäluoto J. *Iodinated melatonin: preparation and characterization of the molecular structure by mass and ¹H NMR spectroscopy. Anal Biochem.* **1984**, 142(2), 284-9.
62. Vakkuri O, Leppäluoto J, Vuolteenaho O. *Development and validation of a melatonin radioimmunoassay using radioiodinated melatonin as tracer. Acta Endocrinol (Copenh).*, **1984**, 106(2), 152-7
63. Weaver DR, Namboodiri MAA, Reppert SM. *Iodinated melatonin mimics melatonin action and reveals discrete binding sites in fetal brain. FeBS Lett.* **1988**, 228, 123.
64. Sugden D., *Antigonadal activity of the melatonin analogs 2-iodomelatonin and 2-chloromelatonin in the juvenile Djungarian hamster, Phodopus sungorus campbelli. J Pineal Res.* **1989**, 7(2), 205-9.
65. Mahle CD, Takaki KS, Watson AJ. *Melatonin receptor ligands and their potential clinical applications. Annu rep med Chem.* **1997**, 32, 31-40.
66. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. *Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance. Neurochem int.* **1994**, 24, 101
67. Dubocovich ML. *Pharmacology and function of melatonin receptors. FASEB J.* **1988**, 2, 2765-2773.
68. Dubocovich ML. *Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? Trends Pharmacol Sci.* **1995**, 16, 50.
69. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. *Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. Neuron.* **1994**, 13(5), 1177–1185
70. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella, J F. *Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed*

- in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 1995 September 12, 92(19), 8734–8738.*
71. Nosjean O, Ferro M, Cogé F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchère JL, Delagrangé P, Canet E, Boutin JA. *Identification of the Melatonin-binding Site MT3 as the Quinone Reductase 2.J. Biol. Chem. 2000, 275, 31311-31317.*
 72. Reppart SM, Weaver DR, Godson C. *Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. Trends in Pharmacological Sciences. 1996, 17(3), 100-102.*
 73. Dubocovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM. *Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacolog. 1997, 355(3), 365-375.*
 74. Serle, Janet B MD, Wang, Rong-Fang MD, Peterson, Ward M PhD, Plourde, Robert PhD, Yerxa, Benjamin R PhD. *Effect of 5-MCA-NAT, a Putative Melatonin MT3 Receptor Agonist, on Intraocular Pressure in Glaucomatous Monkey Eyes. Journal of Glaucoma, 2004, 13(5), 385-388.*
 75. Sugden D, Chong NW, Lewis DF. *Structural requirements at the melatonin receptor. Br J Pharmacol. 1995, 114(3), 618-23.*
 76. Grol CJ, Jansen JM. *The high affinity melatonin binding site probed with conformationally restricted ligands—II. Homology modeling of the receptor. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, 4(8), 1333-1339*
 77. Navajas C, Kokkola T, Poso A, Honka N, Gynther J, Laitinen JT. *A rhodopsin-based model for melatonin recognition at its G protein-coupled receptor. Eur J Pharmacol. 1996, 304(1-3), 173-183.*
 78. Ivanov AA, Voronkov AE, Baskin II, Palyulin VA, Zefirov NS. *The Study of the Mechanism of Binding of Human ML1A Melatonin Receptor Ligands*

- Using Molecular Modeling. Doklady Biochemistry and Biophysics.* **2004**, 394(1-6), 822-825.
79. Chugunov A. O., Farce A., Chavatte P., Efremov R. G., *Differences in binding sites of two melatonin receptors help to explain their selectivity to some melatonin analogs: a molecular modeling study. J. Biomol. Struct. Dyn.* **2006**, 24, 91–107.
 80. Mazna P., Obsilova V., Jelinkova I., Balik A., Berka K., Sovova Z., Ettrich R., Svoboda P., Obsil T., Teisinger J., *Molecular modeling of human MT2 melatonin receptor: The role of Val204, Leu272 and Tyr298 in ligand binding. J. Neurochem.* **2004**, 91, 836–842.
 81. Mazna P., Berka K., Jelinkova I., Balik A., Svoboda P., Obsilova V., Obsil T., Teisinger J., *Ligand binding to the human MT2 melatonin receptor: The role of residues in transmembrane domains 3, 6, and 7. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 332, 726–734.
 82. Chong NWS, Evans JE, Sugden D. *N-Bromoacetyl 5-Methoxytryptamine: An Irreversible Melatonin Ligand. Biochem Biophys Res Commun.* **1993**, 193, 1355-1361.
 83. Mor M, Rivara S, Silva C, Bordi F, Plazzi PV, Spadoni G, Diamantini G, Balsamini C, Tarzia G, Fraschini F, Lucini V, Nonno R, Stankov BM. *Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of New Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study. J. Med. Chem.* **1998**, 41(20), 3831-3844.
 84. Morgan PJ, Davidson G, Lawson W, Barrett P. *Both Pertussis Toxin-Sensitive and Insensitive G-Proteins Link Melatonin Receptor to Inhibition of Adenylate Cyclase in the Ovine Pars Tuberalis. Journal of Neuroendocrinology*, **1990**, 2(6), 773–776.

85. Garratt PJ, Travard S, Vonhoff S, Tsotinis A, Sugden D. *Mapping the Melatonin Receptor. 4. Comparison of the Binding Affinities of a Series of Substituted Phenylalkyl Amides* *J Med Chem.* **1996**, 39(9), 1797 -1805.
86. Davies DJ, Garratt PJ, Tocher DA, Vonhoff S, Davies J, The M.-T, Sugden D. *Mapping the Melatonin Receptor. 5. Melatonin Agonists and Antagonists Derived from Tetrahydrocyclopent[b]indoles, Tetrahydrocarbazoles and Hexahydrocyclohept[b]indoles.* *J. Med. Chem.* **1998**, 41(4), 451-467.
87. Tsotinis, A., Vlachou, M., Papahatjis, D.P., Calogeropoulou, T., Nikas, S., Garratt, P.J., Piccio, V., Vonhoff, S., Davidson, K., The, M.-T., Sugden, *Mapping the melatonin receptor. 7. Subtype selective ligands based on beta-substituted N-acyl-5-methoxytryptamines and beta-substituted N-acyl-5-methoxy-1-methyltryptamines.* *D. J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3509.
88. Jansen, J.M., Copping, S., Gruppen, G., Molinari, E.J., Dubocovich, M.L., Grol, C. *The high affinity melatonin binding site probed with conformationally restricted ligands—I. Pharmacophore and minireceptor models.* *J.Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 1321.
89. Mattson, R.J., Catt, J.D., Keavy, D., Sloan, C.P., Epperson, J.R., Gao, Q., Hodges, D.B., Iben, L., Mahle, C.D., Ryan, E., Yocca, F.D. *Indanyl piperazines as melatonergic MT2 selective agents.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1199.
90. Chilman-Blair, K., Castaner, J., Silvestre, J.S., Bayes, M., *TAK-375, Drugs of the Future.*, **2003**, 28(10), 950-958.
91. Garratt PJ, Jones R, Tocher DA, Sugden D. *Mapping the Melatonin Receptor. 3. Design and Synthesis of Melatonin Agonists and Antagonists Derived from 2-Phenyltryptamines.* *J. Med. Chem.* **1995**, 38(7), 1132-1139.
92. Tsotinis A, Panoussopoulou M, Sivananthan S, Sugden D. *Synthesis of new tricyclic melatoninergic ligands. II* *Farmaco* **2001**, 56, 725-729.

93. de Bodinat, C., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaer, E., Renard, P., Munoz, C., Millan, M. J. *Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery characterization and development. Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 628-642.
94. Lankford, D. A. *Tasimelteon for insomnia. Expert Opin. Investig. Drugs*, **2011**, 20, 987-993.
95. Rajaratnam, S. M. W., Polymeropoulos, M. H., Fisher, D. M., Roth, T., Scott, C., Birnieks, G., Klerman, E. B. *Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. Lancet*, **2009**, 373, 482-91.
96. Zemlan, F. P., Mulchahey, J. J., Scharf, M. B., Mayleben, D. W., Rosenberg, R., Lankford, A. *The efficacy and safety of the melatonin agonist β -methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: A randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. J. Clin. Psychiatry*, **2005**, 66, 384–390.
97. Landolt, H. P., Wehrle, R. *Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? Eur. J. Neuroscience.* **2009**, 29, 1795-1809.
98. Dubocovich ML. *Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? Trends in Pharmacological Sciences* **1995**, 16, 50-56.
99. Faust, R., Garratt, P.J., Jones, R., Yeh, Li-Kuan., Tsotinis, A., Panoussopoulou, M., Calogeropoulou. T., Teh, Muy-Teck., Sugden, D., *Mapping the melatonin receptor. 6. Melatonin agonists and antagonists derived from 6H-isoindolo[2,1-a]indoles, 5,6-dihydroindolo[2,1-a]isoquinolines, and 6,7-dihydro-5H-benzo[c]azepino[2,1-a]indoles. J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1050-1061.
100. Sunkyung Leea, Stewart P. Frescasa, David E. Nicholasa. *A New, Simple Procedure for the Preparation of 8-Methoxy-2-Tetralone. Synth. Comm.*, **1995**, 25, 2775

101. Laban, U., Kurrasch-Orbaugh, D., Marona-Lewicha, D., Nichols, E.D. *A novel fluorinated tryptamine with highly potent serotonin 5-HT_{1A} receptor agonist properties. Biorg. & Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 793-795.
102. Bentov, M., Pelchowicz, Z., Levy, A. *4-Fluoroindole and Derivatives Israel J. Chem.*, **1979**, 44(22), 4003-4005.
103. Rüdiger Faust, Peter J. Garratt, Maria Angeles Trujillo Pérez, Vincent J.-D. Piccio, Christian Madsen, Ane Stenstrøm, Bente Frølund, Kathryn Davidson, Muy-Teck Teh, David Sugden. *7-Substituted-melatonin and 7-substituted-1-methylmelatonin analogues: Effect of substituents on potency and binding affinity. Biorg. & Med. Chem.*, **2007**, 15(13), 4543–4551.
104. P. J. Garratt and A. Tsotinis. *“Synthesis of Compounds as Melatonin Agonists and Antagonists”.* *Mini Rev. Med. Chem.*, **2007**, 7, 1075-1088.
105. Meth-Cohn, O., Stanforth, S. P. *Vilsmeier–Haack reaction.*, *Comp. Org. Syn.* **1991**, 2, 777–794.
106. Gilchrist T, Kemmitt P. *1-Azatryptene Cyclisation as a Route to Annelated Ryrido[4,3-*b*]indoles.* *Tetrahedron* 1997;53(12),4447-4456
107. Meyer, E.F., Meijere, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2379.
108. Desarbre, Merour. Heck annulation on 2-position Heterocycles 41(9), 1995, (1987-1998)
109. Luzzio, F.A., *The Henry Reaction: recent examples. Tetrahedron*, **2001**, 57, 22, 915–945.
110. Tsotinis A, Vlachou M, Eleutheriades A, Prinea E, Ebreo D, The M-T, Sugden D. *Synthesis of N1-Phenethyl Substituted Indole Derivatives as New Melatoninerbic Agonists and Antagonists.* *Chem pharm Butt* 2002;50(1):31-39.

111. Sykes P. A guidebook to mechanism in organic chemistry. 6th Ed 1975 Longman New York, p.226.
112. Van Leusen, A. M., Oomkes P. G., Synthetic Communications., **1980**, *10*, 399.
113. Tsotinis, A., Vlachou, M., Papahatjis, D.P., Calogeropoulou, T., Nikas, S., Garratt, P.J., Piccio, V., Vonhoff, S., Davidson, K., The, M.-T., Sugden, *Mapping the melatonin receptor. 7. Subtype selective ligands based on beta-substituted N-acyl-5-methoxytryptamines and beta-substituted N-acyl-5-methoxy-1-methyltryptamines*. *D. J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3509.
114. Moody CJ. Regioselective Claisen Rearrangements in indoles. *J Chem Soc (I)* 1984;93:72
115. Bates GW, Triyanti, Light ME, Albrecht M, Gale PA. 2,7-Functionalized Indoles as Receptors for Anions. *J Org Chem* 2007;XX:A-G.
116. March J. "Advanced Organic Chemistry". 4th Edition, p 959.
117. Davies DJ, Faust R, Garratt PJ, Marivingt-Mounir C, Davidson K, The M-T, Sugden D. Binding affinity and biological activity of oxygen and sulfur isosteres at melatonin receptors as a function of their hydrogen bonding capability. *Bioorg. Chem.*, **2004**, *32*, 1-12.
118. Viaud MC, Guillaument G, Mazeas D, Van De Poel H Renard P, Pfeiffer B, Delagrange P. *EP737685A1*, **1996**, pp 66
119. Allen MS., Hamaker LK, Loggia AJ, Cook JM. 'Entry into 6-Methoxy-D()-tryptophans. Stereospecific Synthesis of 1-Benzenesulfonyl-6-methoxy-D()-tryptophan Ethyl Ester'. *Synth. Commun.*, **1992**; *22*, 2077 – 2102.
120. Spadoni G., Balsamini G., Bedini A., Diamantini G., Giacomo B., Tontini A., Tarzia G., Mor M., Plazzi PV., Rivara S., Nonno R., Pannacci M., Lucini V., Fraschini F., Stankov BM., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*(19), 3624-3634.
121. Mooster MO, Fierz HE. *J Chem Soc* 1908; 93:72.

122. Huang, B., Tang, S., Desai, A., Cheng,X., Kotlyar, A., Sperk, A., Thomas, T.P., Baker, J.R., *Human plasma-mediated hypoxic activation of indolequinone-based naloxone pro-drugs, Jr. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5016–5020.
123. Sterling Drug, US Patent: US4021448, 1977 - *Chem. Abstr.*,vol. 87, #152012
124. De Lean A, PJ Munson PJ, Rodbard D. Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1978**, *235*, E97-E102.
125. Ishii H, Tanaka N, Kobayashi M, Kato M, Sakuma Y. *Gene structures, biochemical characterization and distribution of rat melatonin receptors. J PhysiolSci.*, **2009**, *59*, 37–47.
126. Bradford, M.M., *Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem.*, **1976**, *72*, 248–254.
127. Teh MT, Sugden D., *The putative melatonin receptor antagonist GR128107 is a partial agonist on Xenopus laevis melanophores. Br J Pharmacol.*, **1999**, *126*, 1237-45.
128. Cheng, Y.C. & Prusoff, W.H., *Relationship between the inhibition constant (KY) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC50) of an enzymatic reaction. Biochem. Pharmacol.*, **1973**, *22*, 3099-3108.