



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ ΦΑΙΝΟΛΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΑΦΘΟΛΗΣ
ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Αγγελική – Θεοδώρα Σεραφίδου
Χημικός

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης
Συνθετική Φαρμακευτική Χημεία

Επιβλέπων Καθηγητής: Ανδρέας Τσοτίνης
ΑΘΗΝΑ 2015

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	2
Πρόλογος - Περίληψη.....	6
Preface - Abstract.....	7
Μέρος 1: Εισαγωγή.....	8
1.1 Γενικά στοιχεία για τη μελατονίνη	8
1.2 Βιοσύνθεση της μελατονίνης	10
1.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης.....	12
1.3.1. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P ₄₅₀	12
1.3.2. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).....	13
1.3.3. Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα.....	14
1.4 Θεραπευτικές δράσεις και χρήσεις της μελατονίνης	15
1.4.1. Υπνωτική Δράση	16
1.4.2. Αντιμετώπιση του jet-lag.....	16
1.4.3. Αντικαταθλιπτική Δράση.....	16
1.4.4. Αντιοξειδωτική Δράση	17
1.4.5. Αντικαρκινική Δράση	17
1.4.6. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος.....	18
1.4.7. Λοιπές Δράσεις	18
1.5 Υποδοχείς και ταξινόμηση των υποδοχέων της μελατονίνης.....	18
1.5.1. Υποδοχέας MT ₁	19
1.5.2. Υποδοχέας MT ₂	20
1.5.3. Υποδοχέας MT ₃	20
1.5.4. Υποδοχέας Mel _{1c}	20
1.6 Θεωρητικά μοντέλα για τη σύνδεση της μελατονίνης με τους υποδοχείς της.....	20
1.6.1. Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden.....	21
1.6.2. Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov	22
1.7 Σχέσεις δομής – δράσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης.....	22
1.8 Στόχοι της Παρούσας Εργασίας.....	26
1.8.1. Ενώσεις του γενικού τύπου I	26
1.8.2. Ενώσεις του γενικού τύπου II	27
1.8.3. Ενώσεις του γενικού τύπου III	28
Μέρος 2: Χημικό Μέρος.....	29
2.1 Σύνθεση των φαινολικών παραγώγων των γενικών τύπων I ₁ , I ₂ και I ₃	29
2.1.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση	29
2.1.2. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με Γενικό Τύπο I ₁ , I ₂ και I ₃	30

2.2	Σύνθεση των ναφθολινικών παραγώγων των γενικών τύπων Π_1 και Π_2	31
2.2.1.	Ρετροσυνθετική ανάλυση (Πορεία Α)	31
2.2.2.	Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο Π_1 και Π_2 (Α Μέθοδος)	32
2.2.3.	Ρετροσυνθετική ανάλυση (Πορεία Β)	33
2.2.4.	Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο Π_1 και Π_2 (Β Μέθοδος)	33
2.2.5.	Ρετροσυνθετική ανάλυση (Πορεία Γ).....	34
2.2.6.	Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο Π_1 και Π_2 (Γ Μέθοδος)	35
2.3	Σύνθεση των ναφθολινικών παραγώγων των γενικών τύπων Π_1 και Π_2	38
2.3.1.	Ρετροσυνθετική ανάλυση	38
2.3.2.	Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο Π_1 και Π_2	38
Μέρος 3:	Πειραματικό Μέρος	40
3.1	Υλικά και μέθοδοι.....	40
	Συντομογραφίεςόρων	40
3.2	Παρασκευή των ενώσεων με Γενικό Τύπο I_1 , I_2 και I_3	41
3.2.1.	Παρασκευή του 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιου (32).....	41
3.2.2.	Παρασκευή του α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιου (29) και του α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιου (31)	42
3.2.3.	Α' Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμινών [πρόδρομων ενώσεων των αμιδίων $I_1(\alpha-\zeta)$, $I_2(\alpha-\epsilon$ και $\zeta)$ και $I_3(\alpha-\epsilon$ και $\zeta)$]	44
3.2.4.	Β' Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμινών [πρόδρομων ενώσεων των αμιδίων $\Pi_1(\alpha-\sigma\tau)$, $\Pi_2(\alpha-\sigma\tau)$, $I_2(\sigma\tau)$ και $I_3(\sigma\tau)$]	45
3.2.5.	Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμιδίων $I_1(\alpha-\zeta)$, $I_2(\alpha-\zeta)$, $I_3(\alpha-\zeta)$, $\Pi_1(\alpha-\sigma\tau)$ και $\Pi_2(\alpha-\sigma\tau)$	45
3.2.6.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου $I_1(\alpha)$	45
3.2.7.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου $I_1(\beta)$	47
3.2.8.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου $I_1(\gamma)$	49
3.2.9.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου $I_1(\delta)$	50
3.2.10.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου $I_1(\epsilon)$	52
3.2.11.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]2-μεθοξυακεταμιδίου $I_1(\sigma\tau)$	54
3.2.12.	Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]πενταναμιδίου $I_1(\zeta)$	55
3.2.13.	Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου $I_2(\alpha)$	57
3.2.14.	Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου $I_2(\beta)$	59
3.2.15.	Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου $I_2(\gamma)$	60
3.2.16.	Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου $I_2(\delta)$	62
3.2.17.	Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου $I_2(\epsilon)$	64

3.2.18.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμιδίου I₂(στ)	65
3.2.19.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]πενταναμιδίου I₂(ζ)	67
3.2.20.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου I₃(α)	69
3.2.21.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου I₃(β)	70
3.2.22.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου I₃(γ)	72
3.2.23.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου I₃(δ)	73
3.2.24.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου I₃(ε)	75
3.2.25.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμιδίου I₃(στ)	76
3.2.26.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]-πενταναμιδίου I₃(ζ)	78
3.3	Παρασκευή των ενώσεων με Γενικό Τύπο III₁ και III₂	80
3.3.1.	Παρασκευή της 2-βρωμο-7-μεθοξυ-3,4-διϋδρο-2H-ναφθαλιν-1-όνης (53)	80
3.3.2.	Παρασκευή της 7-μεθοξυναφθαλιν-1-όλης (54)	81
3.3.3.	Παρασκευή του 2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτριλίου (55)	81
3.3.4.	Παρασκευή της 2-βρωμο-7-φθορο-3,4-διϋδρο-2H-ναφθαλιν-1-όνης (56)	83
3.3.5.	Παρασκευή της 7-φθορο-ναφθαλιν-1-όλης (57)	83
3.3.6.	Παρασκευή του 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτριλίου (58)	84
3.3.7.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου III₁(α)	85
3.3.8.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλο]προπαναμιδίου III₁(β)	87
3.3.9.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλο]βουτυραμιδίου III₁(γ)	89
3.3.10.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου III₁(δ)	91
3.3.11.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου III₁(ε)	93
3.3.12.	Παρασκευή του 2-μεθοξυ- <i>N</i> -[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου III₁(στ)	95
3.3.13.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου III₂(α)	97
3.3.14.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου III₂(β)	99
3.3.15.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου III₂(γ)	101
3.3.16.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου III₂(δ)	103
3.3.17.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου III₂(ε)	105
3.3.18.	Παρασκευή του <i>N</i> -[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμιδίου III₂(στ)	107
Μέρος 4:	Φαρμακολογικό Μέρος	109
4.1	Φαρμακολογικό πρωτόκολλο	109

4.2	Αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στον MeI_{1c} υποδοχέα	110
4.3	Μελατονινεργική δράση των νέων ενώσεων	112
4.3.1.	Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς I₁ (α-ζ)	112
4.3.2.	Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς I₂ (α-ζ)	114
4.3.3.	Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς I₃ (α-ζ)	115
4.3.4.	Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς III₁ (α-στ)	116
4.3.5.	Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς III₂ (α-στ)	118
Βιβλιογραφία		120

Πρόλογος - Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στον Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Συνθετική Φαρμακευτική Χημεία”. Αντικείμενο της εργασίας αποτελεί η σύνθεση νέων παραγώγων της φαινόλης και της ναφθόλης με μελατονινεργική δράση.

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη, η οποία συντίθεται στην επίφυση του εγκεφάλου και συνδέεται κατά άμεσο τρόπο με τη ρύθμιση του κιρκαδιανού ρυθμού. Η δράση της επεκτείνεται και σε άλλες λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού. Με στόχο τη διερεύνηση σχέσεων δομής – δράσης, ένα πλήθος παραγώγων της ορμόνης έχει συντεθεί στο παρελθόν και εξετασθεί ως προς τη βιοδραστικότητα τους.

Στην εισαγωγή, αναφέρονται τα κυριότερα γενικά χαρακτηριστικά της ορμόνης, καθώς και η βιοσύνθεση και ο μεταβολισμός της. Στη συνέχεια, παρατίθενται οι διάφορες επιδράσεις της μελατονίνης στον ανθρώπινο οργανισμό. Ακολουθεί η περιγραφή των τύπων των υποδοχέων, με τους οποίους αλληλεπιδρά, και αναφέρονται τα κυριότερα θεωρητικά μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί, όσον αφορά στη σύνδεσή της με υποδοχείς. Τέλος, αναφέρονται οι σχέσεις δομής – δράσης των σημαντικότερων μελατονινεργικών ενώσεων, καθώς και οι στόχοι της παρούσας μελέτης.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας, αναπτύσσονται οι συνθετικές πορείες που ακολουθήθηκαν για την παρασκευή των νέων ενώσεων. Όλα τα βήματα αναλύονται λεπτομερώς και ερμηνεύονται όλα τα πειραματικά αποτελέσματα. Στο τελευταίο μέρος της εργασίας, παρατίθενται το φαρμακολογικό πρωτόκολλο και τα φαρμακολογικά αποτελέσματα και εξάγονται συμπεράσματα σχέσεων δομής – δράσης.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Ανδρέα Τσοτίνη, για την υπόδειξη του θέματος και την καθοδήγηση των πειραμάτων, καθώς και τους Καθηγητές κ. Παναγιώτη Μαράκο και κ. Νικολαΐδα Πουλή, για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους. Ευχαριστώ επίσης το διδάκτορα του εργαστηρίου μας κ. Παντελή Αφρουδάκη, καθώς και την υποψήφια διδάκτορα, Αλεξάνδρα Τσατσαρώνη, για την πολύτιμη βοήθεια και τις συμβουλές τους. Θα πρέπει να σημειωθεί η καθοριστική συμβολή του δόκτορα David Sugden του King's College London στο φαρμακολογικό έλεγχο, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά.

Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στο **Ίδρυμα Μποδοσάκη**, ευχαριστώντας το ιδιαίτερώς για την, επί δύο χρόνια, υποτροφία που μου χορήγησε.

Preface - Abstract

The present MSc dissertation was carried out in the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Faculty of Pharmacy, University of Athens, in the context of the Postgraduate Programme “Synthetic Pharmaceutical Chemistry”. In this work, the design, synthesis and melatoninerpic action of new derivatives of phenol and naphthol are described.

Melatonin is a pineal hormone directly involved in the regulation of the circadian rhythms in mammals and in man. Thus far, numerous structure-activity relation studies have been published on molecules with melatoninerpic activity, in an attempt to understand the molecular mechanism of action of melatonin, and this work constitutes an extension of this ongoing research.

In the introductory part of this MSc dissertation, an account of the main characteristics of the hormone, along with its biosynthesis and metabolism, is given. This is followed by a brief description of the receptors of melatonin and of the theoretical models available describing its possible binding mode(s) to these receptors. In the last section of this chapter, the targets and scope of the present work are presented.

The retrosynthetic and synthetic methods followed for the preparation of the new molecules are presented in detail in the next chapter, which is concluded by the description of the pharmacological protocols employed and the test results obtained for the new compounds.

Professor A. Tsotinis, to whom I am indebted, supervised this work. I would also like to thank Professors P. Marakos and N. Pouli, who were the other two members of the three-membered Advisory Committee. In this endeavor, Dr. P. Afroudakis and Ms A. Tsatsaroni offered their valuable help and I would like to sincerely thank them for this. Last, but not least, I would like to thank Dr. David Sugden of King’s College London for the pharmacological and microanalysis tests.

I would also like to acknowledge the **Bodossakis Foundation** for its generous financial support.

Μέρος 1: Εισαγωγή

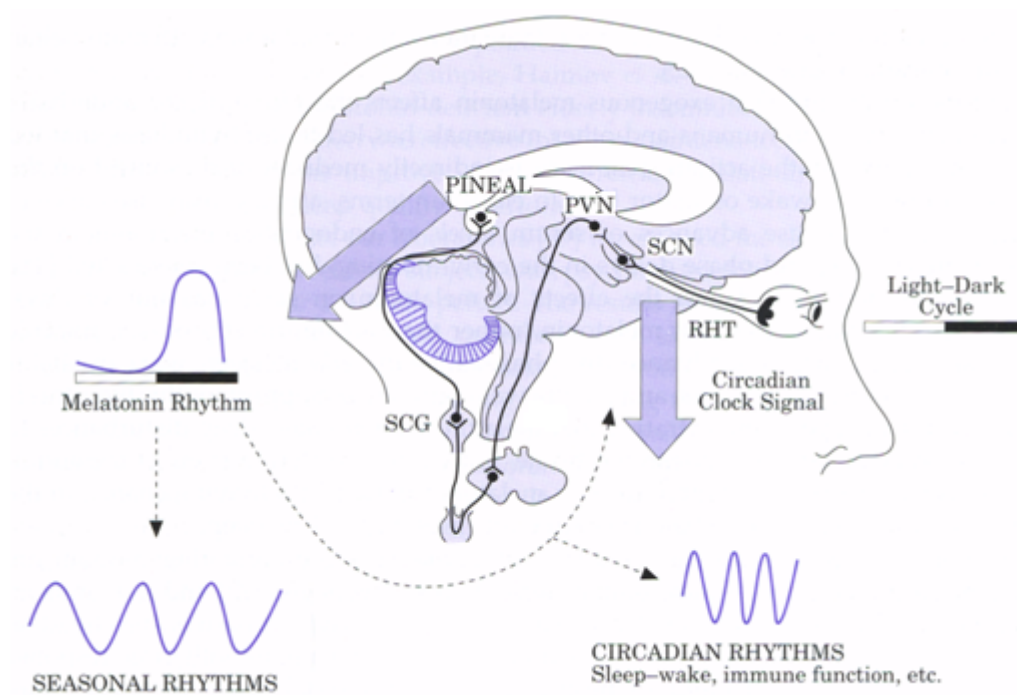
1.1 Γενικά στοιχεία για τη μελατονίνη

Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των ευκαριωτικών οργανισμών είναι η περιοδικότητα των λειτουργιών τους, γεγονός που επιφέρει μία ισορροπία στις διεργασίες τόσο της φυσιολογίας τους, όσο και της συμπεριφοράς τους. Ο συντονισμός τους, ως προς το χρόνο, προσδιορίζεται σε διάστημα 24 ωρών, γι' αυτό και οι συγκεκριμένοι ρυθμοί χαρακτηρίζονται ως κιρκαδιανοί (από τις λατινικές λέξεις: *circa*=κύκλος και *dies*=ημέρα). Δεδομένου ότι η ίδια η διάρκεια της «ημέρας» δεν είναι σταθερή, αλλά μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του έτους, οι κιρκαδιανοί ρυθμοί επηρεάζονται από τη φωτοπερίοδο και τη θερμοκρασία (Minors D. S., 1991)(Arendt J., 2005). Αυτή είναι και η αιτία που τα περισσότερα είδη οργανισμών διαφοροποιούν τη φυσιολογία και τη συμπεριφορά τους ανάλογα με την εποχή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η γονιμότητα σε συγκεκριμένο μήνα, ώστε οι συνθήκες ανάπτυξης και συντήρησης του νεογνού να είναι οι βέλτιστες δυνατές (Cardinali D. P., 1998).

Στα θηλαστικά, ο έλεγχος του ρυθμιστικού τους συστήματος εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου. Το βιολογικό αυτό «ρολόι» χαρακτηρίζεται από αυτονομία και προκειμένου να συγχρονιστεί απαιτούνται εξωτερικά ερεθίσματα, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Τέτοια μπορεί να είναι η ώρα λήψης των γευμάτων ή η κινητική δραστηριότητα, το πλέον σημαντικό, όμως, είναι η «ηλιακή ημέρα», ή αλλιώς ο κύκλος φωτός-σκότους. Έρευνες έχουν καταδείξει, από πολύ νωρίς, τη σύνδεση μεταξύ της ρυθμικής λειτουργίας του υπερχιασματικού πυρήνα με τη ρυθμική έκκριση της ορμόνης μελατονίνης, η οποία μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, μεταφέρει τα κιρκαδιανά μηνύματα στο σύνολο του οργανισμού (Pevet P., 2011).

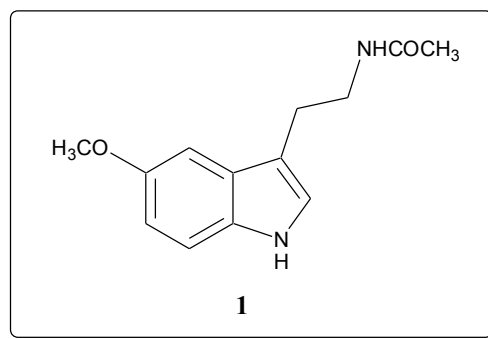
Σε όλα τα είδη των θηλαστικών, τόσο των ημερησίων όσο και των νυκτοβίων, η μελατονίνη συντίθεται και αποδεσμεύεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, γι' αυτό συχνά χαρακτηρίζεται ως «ορμόνη της νύχτας». Έχει αποδειχθεί πως η βιοσύνθεση της ενεργοποιείται από την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τις απολήξεις των συμπαθητικών νευρώνων, εντός της επίφυσης, όπου και παράγεται η ορμόνη (Pevet P., 2011). Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο αμφιβληστροειδής χιτώνας να μη δέχεται φωτεινά ερεθίσματα. Πρόσπτωση φωτός στους υποδοχείς του οφθαλμού, ενεργοποιεί ένα καταρράκτη νευρικών ώσεων και νευρομεταβιβαστών, σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου, με τελικό προορισμό την επίφυση, όπου και αναστέλλεται η παραγωγή της μελατονίνης (Macchi M. M., 2004).

Οι νευρωνικές οδοί που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της μελατονίνης απεικονίζονται αναλυτικά στο Σχήμα 1 (Cardinali D. P., 1998).



Σχήμα 1: SCN: υπερχιασματικός πυρήνας
RHT: αμφιβληστροειδοϋποθαλαμική οδός
SCG: άνω αυχενικό γάγγλιο
PVN: παρακοιλιακός πυρήνας
PINEAL: επίφυση

Η μελατονίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1958, από το Lerner και τους συνεργάτες του, στο πανεπιστήμιο Γέιλ του Κονέκτικατ. Επρόκειτο για ένα δραστικό συστατικό σε εκχυλίσματα επίφυσης βοοειδών, το οποίο παρουσίαζε μια χαρακτηριστική ιδιότητα. Προκαλούσε λεύκανση του δέρματος του βατράχου *Rana pipiens*, το οποίο προηγουμένως είχε υποστεί τεχνητώς μελάνωση με χορήγηση της ορμόνης α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) (Lerner A. B., 1958). Ένα χρόνο αργότερα, η ίδια ερευνητική ομάδα, ταυτοποίησε τη δομή της ορμόνης, ως την *N*-ακετυλο-5-μεθοξυθρυπαμίνη (1), η οποία λόγω των ιδιοτήτων της, έλαβε το όνομα μελατονίνη (Lee T. H., 1959).



Δομή της μελατονίνης

1.2 Βιοσύνθεση της μελατονίνης

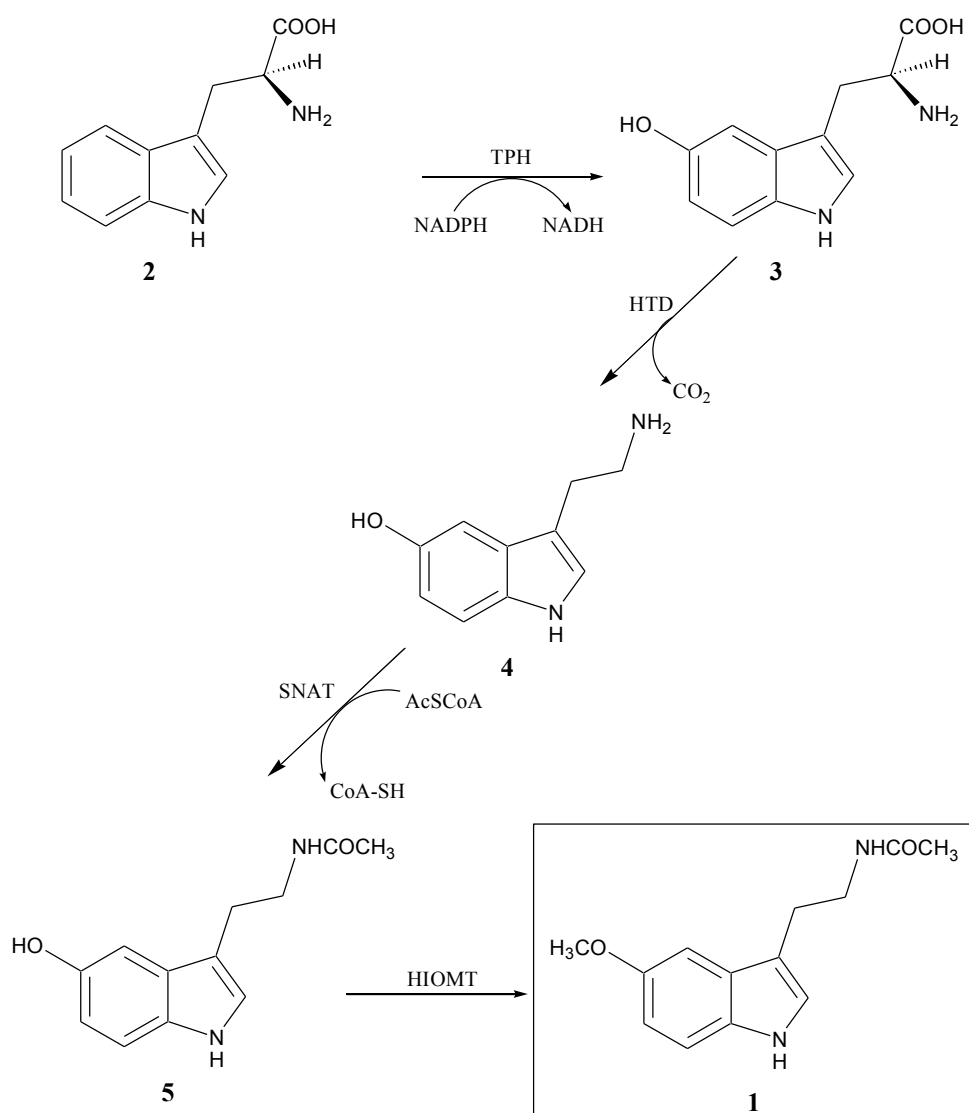
Η μελατονίνη, όπως προαναφέρθηκε, βιοσυντίθεται κυρίως στην επίφυση. Λόγω της λιπόφιλης φύσης της, δεν αποθηκεύεται στα κύτταρα του αδένος, αλλά, αμέσως μετά τη σύνθεση, αποδεσμεύεται στα τριχοειδή αγγεία (Schomerus C., 2005)(Ganguly S., 2002). Συνεπώς, ο ρυθμός της κυκλοφορίας της στον οργανισμό αποτελεί απόρροια του ρυθμού της παραγωγής της. Η βιοσύνθεση της μελατονίνης αρχίζει με το αμινοξύ *L*-θρυπτοφάνη, που μέσω δύο σταδίων μετατρέπεται προς σεροτονίνη, η οποία αποτελεί πρόδρομη ένωση της μελατονίνης.

Αναλυτικά, η πορεία της βιοσύνθεσης της ορμόνης παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Η *L*-θρυπτοφάνη (2), μέσω της θρυπτοφανικής υδροξυλάσης (TPH) και παρουσία NADPH, μετατρέπεται προς την *L*-5-υδροξυθρυπτοφάνη (3). Ακολουθεί αποκαρβοξυλίωση παρουσία του ενζύμου 5-υδροξυθρυπτοφανική αποκαρβοξυλάση (HTD) και παραγωγή της σεροτονίνης (4). Το καθοριστικό στάδιο, ωστόσο, στη βιοσύνθεση της μελατονίνης είναι αυτό της ακετυλίωσης της σεροτονίνης (Schomerus C., 2005). Πιο συγκεκριμένα, *N*-ακετυλίωση της αμινομάδας της σεροτονίνης από το ακετυλο-συνένζυμο Α μέσω της *N*-ακετυλοτρανσφεράσης της σεροτονίνης (SNAT), οδηγεί στην *N*-ακετυλοσεροτονίνη (5). Στη συνέχεια, η υδροξυλομάδα μεθυλιώνεται από την υδροξυϊνδολ-*O*-μεθυλοτρανσφεράση (HIOMT) παράγοντας τη μελατονίνη (1) (Sugden D., 1989)(Slominski A., 2005).

Η μελατονίνη εθεωρείτο, για μια μεγάλη χρονική περίοδο, ως μία ορμόνη παραγόμενη αποκλειστικά στην επίφυση. Μελέτες όμως απέδειξαν την παρουσία της και σε άλλα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), και ειδικά στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, τόσο του ανθρώπου, όσο και άλλων σπονδυλωτών. Συγκεκριμένα, στον αμφιβληστροειδή χιτώνα λαμβάνει χώρα και βιοσύνθεση μιας μικρής ποσότητας μελατονίνης, η οποία όμως δρα τοπικά. Η σύνθεσή της

στο εσωτερικό του οφθαλμού δεν παρουσιάζει διαφορά από αυτή εντός της επίφυσης, συμβαίνει μάλιστα παράλληλα με αυτήν. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στο καθοριστικό στάδιο της βιοσύνθεσης συμμετέχει η SNAT. Μελέτες έχουν καταδείξει την παρουσία της στον αμφιβληστροειδή χιτώνα σε πολύ μικρότερη ποσότητα απ' ότι στην επίφυση. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα δύο φαινόμενα, αν και εκδηλώνονται ταυτόχρονα, είναι μεταξύ τους ανεξάρτητα (Zawilska J. B., 1992).

Ακόμη πιο πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι το δέρμα των θηλαστικών είναι δυνατόν να παράγει σεροτονίνη και να τη μετατρέψει σε μελατονίνη, μέσω της ίδιας μεταβολικής οδού που λαμβάνει χώρα και στην επίφυση. Ενδιαφέρον μάλιστα παρουσιάζει το γεγονός ότι στο δέρμα τους η παραγωγή μελατονίνης είναι συνεχής, σε αντίθεση με αυτήν στην επίφυση που υπόκειται σε ασυνεχή διέγερση από το κερκαδιανό σύστημα (Slominski A., 2005).



Σχήμα 2: Βιοσύνθεση της μελατονίνης

Πολλές είναι επίσης οι ερευνητικές ομάδες που προσπαθούν να αποσαφηνίσουν το μηχανισμό «μετάδοσης του μηνύματος/σήματος» εντός του ΚΝΣ για την παραγωγή μελατονίνης. Η επικρατέστερη θεωρία αναφέρεται στην ενεργοποίηση ενός καταρράκτη νευρομεταβιβαστών από τη νοραδρεναλίνη, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της SNAT στην επίφυση και κατά συνέπεια την παραγωγή μελατονίνης (Sugden D., 1989). Παρουσία φωτός, η νοραδρενεργική διέγερση δε λαμβάνει χώρα, το ένζυμο καταστρέφεται άμεσα με πρωτεόλυση και τα επίπεδα της ορμόνης μειώνονται κατακόρυφα (Schomerus C., 2005) (Ganguly S., 2002).

1.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης

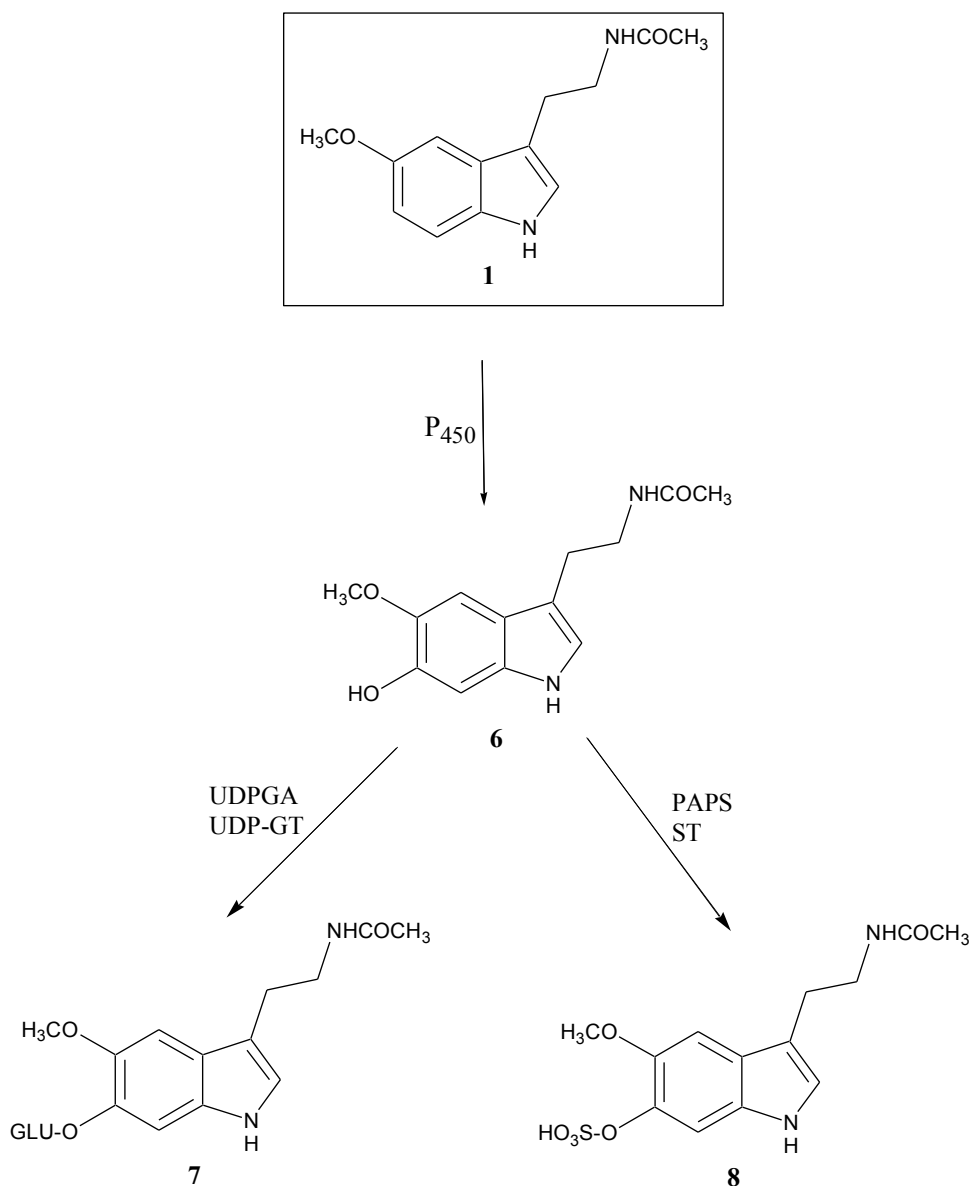
Όπως ήδη αναφέρθηκε, κατά τη διάρκεια της ημέρας η μελατονίνη παύει να συντίθεται. Η δε παραχθείσα, κατά τις νυχτερινές ώρες ορμόνη, αποικοδομείται από τον οργανισμό.

Έχει υποτεθεί στο παρελθόν ότι, εφόσον διάφοροι ιστοί δύνανται να συνθέσουν μικρή ποσότητα μελατονίνης για τοπική χρήση, θα ήταν εύλογο οι ίδιοι ιστοί να μπορούν και να την καταβολίσουν. Για το λόγο αυτό, ορισμένες ερευνητικές ομάδες ασχολούνται με τη μελέτη της εξωηπατικής δράσης υποοικογενειών του κυτοχρώματος P₄₅₀ επί της ορμόνης (Ma X., 2005). Η έρευνα αυτή, όμως, δεν έχει ακόμη καταλήξει σε θετικά αποτελέσματα.

Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι, όπως και για τα περισσότερα προϊόντα του ενδογενούς μεταβολισμού, η κύρια οδός μεταβολισμού της μελατονίνης καταλύεται από το κυτόχρωμα P₄₅₀ του ήπατος. Κατά ένα μικρότερο ποσοστό, η ορμόνη μεταβολίζεται εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθώς και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα.

1.3.1. Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P₄₅₀

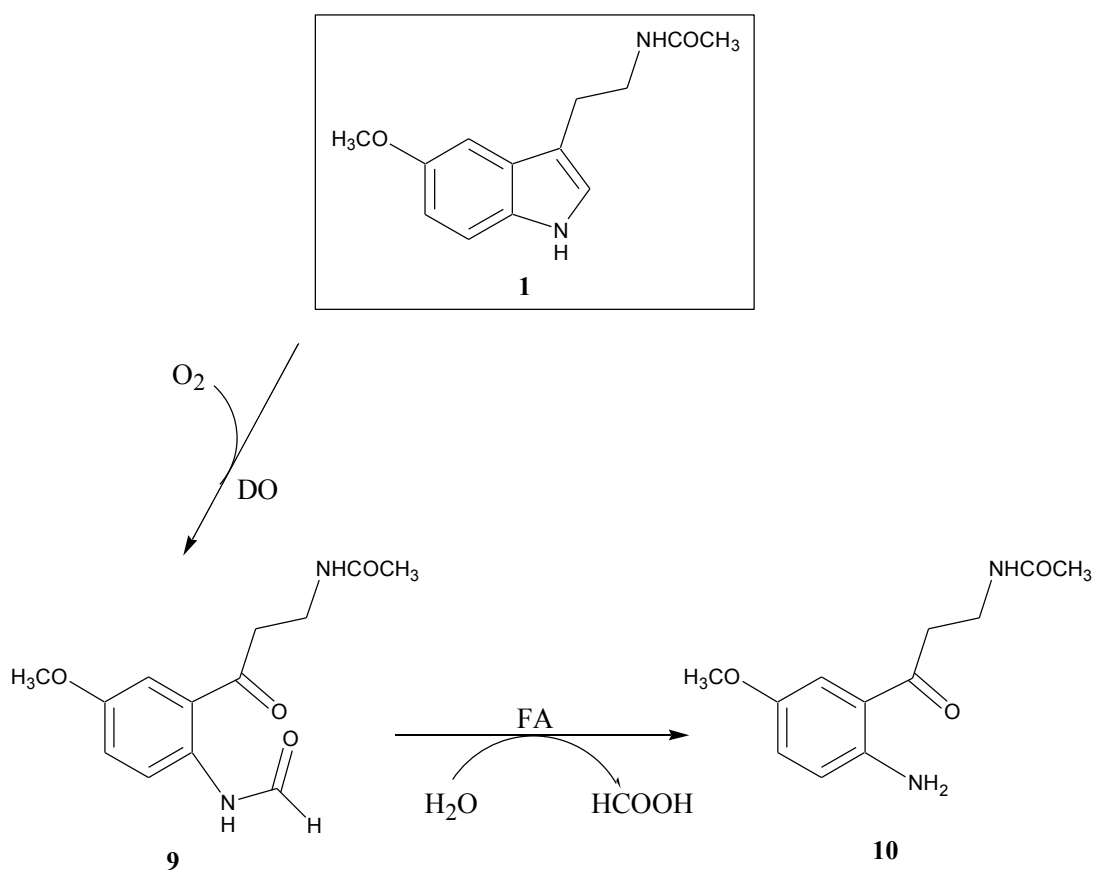
Ο μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Με τη βοήθεια του κυτοχρώματος P₄₅₀, η ορμόνη υδροξυλιώνεται στην 6-θέση του ινδολικού πυρήνα προς το παράγωγο **6**, το οποίο είτε μετατρέπεται προς τον αντίστοιχο γλυκοζίτη με γλυκουρονικό οξύ (**7**), αντίδραση καταλυόμενη από την UDP-γλυκουρονυλοτρανσφεράση, είτε προς τον όξινο θειικό εστέρα (**8**), με καταλύτη τη σουλφοτρανσφεράση. Ο θειικός εστέρας είναι ο κύριος μεταβολίτης της μελατονίνης και απεκκρίνεται μέσω των ούρων. (Ma X., 2005) (Yaleswaram K., 1999) (Kopin I. J., 1961)



Σχήμα 3: Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ
 UDPGA: Ουριδινο-5'-διφωσφορικός εστέρας του α-D-γλυκουρονικού οξέος
 PAPS: 3'-φωσφοροαδενοσινο-5'-φωσφοθειϊκό οξύ

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

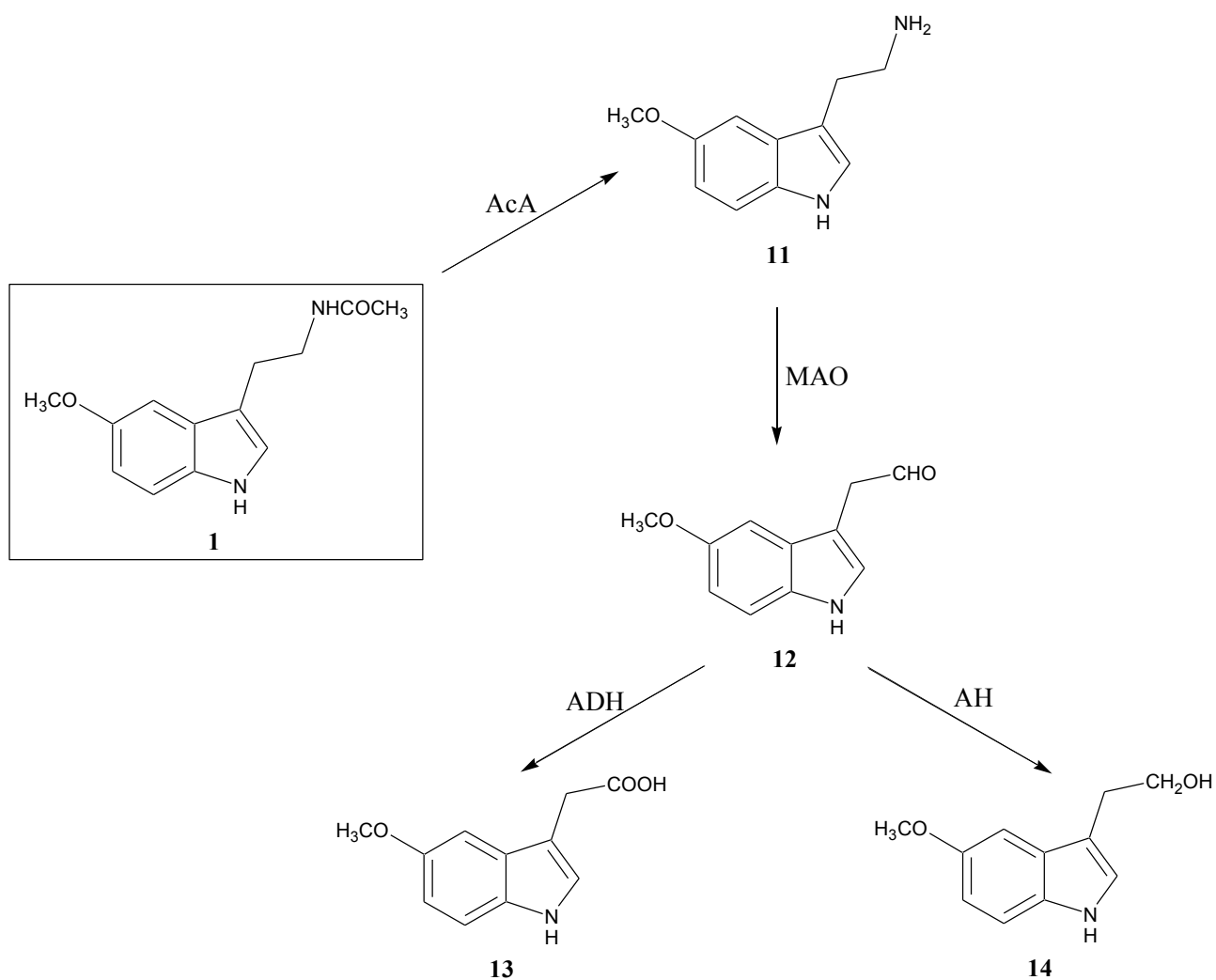
Ο μεταβολισμός της μελατονίνης στο ΚΝΣ παρουσιάζεται στο Σχήμα 4. Στο πρώτο στάδιο, ο διπλός δεσμός μεταξύ των C₂ και C₃ σχάζεται οξειδωτικά παρουσία της 2,3-διοξυγενάσης (DO), παράγοντας την κυνουρεναμίνη **9**. Κατόπιν, με αποπροστασία της αμινομάδας, παρουσία της φορμαμιδάσης (FA), προκύπτει το παράγωγο **10** (Hirata F., 1974).



Σχήμα 4: Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

1.3.3. Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

Ο μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα απεικονίζεται στο Σχήμα 5. Με καταλύτη μία ακεταμιδάση (AcA) παράγεται η 5-μεθοξυθρυπταμίνη (**11**), η οποία εν συνεχεία μετατρέπεται, μέσω μίας μονοαμινοξειδάσης (MAO), προς την (5-μεθοξυινδολ-3-υλ)ακεταλδεϋδη (**12**). Η τελευταία, είτε οξειδώνεται από μια αλδεϋδική αφυδρογονάση (ADH) προς το (5-μεθυλοϊνδολ-3-υλ)οξικό οξύ (**13**), είτε ανάγεται από μια αλκοολική υδρογονάση (AH) προς την 5-μεθοξυθρυπτοφόλη (**14**) (Cahill G. M., 1989) (Grace M. S., 1991).



Σχήμα 5: Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

1.4 Θεραπευτικές δράσεις και χρήσεις της μελατονίνης

Η μελατονίνη, ως φυσική ορμόνη του ανθρώπινου οργανισμού, διαθέτει πολλαπλή δράση. Αρχικά, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σχετίζεται με τη ρύθμιση των κιρκαδιανών του ρυθμών, οι οποίοι με τη σειρά τους έχουν αντίκτυπο σε πλήθος λειτουργιών του σώματος. Συνέπεια αυτού είναι η εκτεταμένη έρευνα επί των πιθανών θεραπευτικών δράσεων της ορμόνης, αυτής καθαυτής, αλλά και των συνθετικών ομολόγων της.

1.4.1. Υπνωτική Δράση

Δεδομένης της νυχτερινής έκκρισης της μελατονίνης από τον οργανισμό, η σύνδεσή της με τη διαδικασία του ύπνου είναι αναμφισβήτητη. Ωστόσο, έρευνες έχουν καταδείξει πως δεν είναι απαραίτητη η παρουσία της για την επίτευξη του, αφού έχει ήπια υπνωτική δράση.

Τα επίπεδα της ορμόνης στον ανθρώπινο οργανισμό κυμαίνονται ανάλογα με την εποχή, και άλλες περιβαλλοντικές συνθήκες, όμως επηρεάζονται σημαντικά και από ενδογενείς παράγοντες, όπως παραδείγματος χάριν η ηλικία. Έχει βρεθεί ότι στα άτομα της τρίτης ηλικίας, η ποσότητα της είναι σχεδόν η μισή από ότι στα παιδιά. Έτσι, τα γηραιότερα άτομα κάνουν, συνήθως, χρήση υπνωτικών φαρμάκων προκειμένου να ελέγξουν τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου τους, γεγονός που μακροπρόθεσμα επιφέρει συνέπειες, όπως η ανοχή και εν συνεχεία η εξάρτηση τους από τα φάρμακα αυτά. Εξωτερική χορήγηση της μελατονίνης μπορεί να αντικαταστήσει τη χρήση τους, αρχικά ρυθμίζοντας τα επίπεδα της ορμόνης και μετέπειτα επάγοντας τη σύνθεση της από τον οργανισμό (Cohen-Mansfield J., 2000) (Garfinkel D., 1994). Αυτό το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί επίσης και σε τυφλά άτομα (Skene D. J., 2007), ή ασθενείς με νόσο Alzheimer, στα οποία οι φυσικοί ρυθμοί παραγωγής της μελατονίνης είναι διαταραγμένοι (Zhu X., 2013).

1.4.2. Αντιμετώπιση του jet-lag

Το φαινόμενο του «jet-lag» εμφανίζεται μετά από υπερατλαντικά αεροπορικά ταξίδια και οφείλεται σε απότομη αλλαγή της ζώνης ώρας. Οι βιορυθμοί διαταράσσονται και συνέπεια αυτού είναι η αδιαθεσία, η κόπωση και η ανορεξία. Εμφανίζεται σε όλα τα άτομα που ταξιδεύουν, κυρίως όμως στους πιλότους για τους οποίους είναι καθημερινό φαινόμενο. Εξωγενώς χορηγούμενη μελατονίνη κατά την άφιξη στον προορισμό, περιορίζει σημαντικά το πρόβλημα (Petrie K., 1993).

1.4.3. Αντικαταθλιπτική Δράση

Διαταραχές των επιπέδων της μελατονίνης έχουν συσχετισθεί με αρκετές ψυχικές και νευρολογικές διαταραχές, η συνηθέστερη των οποίων είναι η κατάθλιψη. Η τελευταία εμφανίζεται συχνότερα κατά τους χειμερινούς μήνες, όπου η διάρκεια της ημέρας είναι περιορισμένη, και μάλιστα εντείνεται στις βόρειες χώρες. Πλήττει δε, κατά κόρον, το γυναικείο πληθυσμό. Μειωμένα επίπεδα μελατονίνης έχουν ανιχνευθεί και σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, ενώ μανιακοί ασθενείς, αντίθετα, έχουν ιδιαίτερος αυξημένα ποσοστά. Ωστόσο, οι έρευνες πάνω στο δεδομένο

πεδίο βρίσκονται σε πολύ πρώιμο στάδιο και δεν είναι ακόμη δυνατόν να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα(PringleA., 2015)(DallaspesiaS., 2015).

1.4.4. Αντιοξειδωτική Δράση

Προϊόντα του αναερόβιου μεταβολισμού αποτελούν οι υπερδραστικές ρίζες του υδροξυλίου ($\text{OH}^\bullet$), των αλκοξειδίων ($\text{RO}^\bullet$), του υπεροξειδικού ανιόντος ($\text{O}_2^{\bullet -}$), των υπεροξειδίων ($\text{ROO}^\bullet$) και του μονοξειδίου του αζώτου ($\text{NO}^\bullet$). Εξ' αιτίας των μονήρων ηλεκτρονίων που διαθέτουν, τείνουν να προσβάλλουν βιολογικά μακρομόρια, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και γενετικό υλικό, καταστρέφοντάς τα σε μεγάλο βαθμό. Η μελατονίνη, λόγω της δομής της, αντιδρά με αυτές και μετατρέπεται προς την αντίστοιχη σταθερή ινδολική κατιονική ρίζα. Επίσης, οξειδώνεται μη αντιστρεπτά και προστατεύει τους ιστούς, όπως συμβαίνει και με τις περισσότερες ενώσεις που φέρουν εκτεταμένη συζυγία στο μόριο τους. Εμφανίζει, όμως, έναντι των υπολοίπων, αρκετά μεγάλη λιποφιλία, γεγονός που της παρέχει την ευχέρεια να διαπερνά όλους τους φραγμούς του σώματος, καταλήγοντας ακόμη και σε ιστούς, που άλλα αντιοξειδωτικά δεν μπορούν να δράσουν. Έχει βρεθεί ότι σε συνδυασμό με άλλα διαδεδομένα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C, δρα συνεργικά(Reiter, 1995).

1.4.5. Αντικαρκινική Δράση

Ο μηχανισμός της καρκινογένεσης είναι πολύπλοκος. Οφείλεται, μεταξύ των άλλων, σε υπερενεργότητα ογκογονιδίων όσο και σε μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ενώ δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί οι μηχανισμοί. Η πλέον αποδεκτή ερμηνεία είναι ότι μεταλλαξογόνοι παράγοντες τροποποιούν το γενετικό υλικό, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ισορροπία στην έκφραση των παραπάνω γονιδίων και να εκκινά μία ανεξέλεγκτη κυτταροδιαίρεση. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι, η παρουσία μελατονίνης σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων αναστέλλει την ανάπτυξη τους, χωρίς όμως να είναι απολύτως σαφής ο τρόπος με τον οποίο αυτό λαμβάνει χώρα. Εικάζεται ότι, εν μέρει, οφείλεται στην αντιοξειδωτική δράση της μελατονίνης. Εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, μειώνει τις πιθανότητες της μετάλλαξης του DNA, άρα και της εμφάνισης του καρκίνου. Άλλες εκδοχές, υποστηρίζουν την αντιμιτωτική δράση της ορμόνης ή την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων. Η μελατονίνη έχει χορηγηθεί υπό τη μορφή σχημάτων φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με καρκίνο και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά(SrinivasanV., 2008).

1.4.6. Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό από τη μελατονίνη, η οποία ως κύριο στόχο έχει το θύμο αδέν, ένα από τα δύο βασικά ανοσοποιητικά όργανα. Υποδοχείς της ορμόνης βρίσκονται στα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία, αφού ενεργοποιηθούν, παράγουν οπιοειδή πεπτίδια. Δευτερευόντως, επηρεάζονται τα μονοκύτταρα, τα οποία παράγουν ιντερλευκίνη-6. Οι ουσίες αυτές ενισχύουν σημαντικά την άμυνα του οργανισμού. Επίσης, δράση της ορμόνης εμφανίζεται στο δεύτερο κύριο ανοσοποιητικό όργανο, το μυελό των οστών. Τα κύτταρα του υφίστανται συχνά απόπτωση από κυτταροτοξικές ουσίες, γεγονός που μετριάζεται από τη μελατονίνη(DeCarliM., 1994).

1.4.7. Λοιπές Δράσεις

Στη μελατονίνη έχει υποστηριχθεί ότι οφείλονται διάφορες επωφελείς για τον οργανισμό δράσεις, μια εκ των οποίων είναι και η αντιγηραντική(Karasek, 2007). Όπως προαναφέρθηκε, η ποσότητα της ορμόνης, που εκκρίνεται στον οργανισμό, εξαρτάται από την ηλικία και πιστεύεται ότι η εξάρτηση αυτή είναι ιδιαιτέρως πολύπλοκη. Συσχετίσεις με νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως του Alzheimer και του Parkinson έχουν επίσης μελετηθεί(Lin ., 2013)(VidenovicA., 2013). Έχει βρεθεί ότι χορήγηση της ορμόνης σε ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από νευροεκφυλιστικές νόσους, έχει βελτιώσει σημαντικά τη μνήμη τους και γενικότερα την ποιότητα ζωής τους. Κατά διαστήματα, εμφανίζονται διάφορες μελέτες, μερικές εκ των οποίων είναι εντελώς καινοτόμες, οι οποίες προβάλλουν μια νέα πιθανή επίδραση της μελατονίνης ή ακόμη και των συνθετικών της αναλόγων. Σίγουρα είναι ένα πεδίο που εμφανίζει πλούσια ετερογένεια και προσφέρεται για μελλοντικές έρευνες.

1.5 Υποδοχείς και ταξινόμηση των υποδοχέων της μελατονίνης

Βασική προϋπόθεση για την εξωγενή χορήγηση της μελατονίνης σε ασθενείς, αλλά και για την ανάπτυξη μορίων με ανάλογη δράση, αποτελεί η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων δρα η ορμόνη. Προκειμένου να εντοπισθούν οι υποδοχείς της, αρχικά χρησιμοποιήθηκε η επισημασμένη με τρίτιο μελατονίνη, η οποία, όμως, γρήγορα αντικαταστάθηκε από την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη. Η τελευταία δεσμεύεται ικανοποιητικά σε όλους τους κλωνοποιημένους τύπους υποδοχέων της ορμόνης σε συγκεντρώσεις της τάξεως pM(Ekmekcioglou, 2006).

Πληθώρα ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί και αρκετοί διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί. Ο καταρράκτης μεταγωγής σήματος μπορεί να ενεργοποιηθεί ή να ανασταλεί, τόσο διαμέσου των υποδοχέων της μελατονίνης, όσο και χωρίς τη διαμεσολάβησή τους. Η ικανότητα της να δρα ανεξάρτητα από τους υποδοχείς αποδίδεται, εν μέρει, σε ενεργητικό μηχανισμό πρόσληψης της από τα κύτταρα (Witt-Enderby P. A., 2003). Λόγω του μικρού μεγέθους και της λιπόφιλης φύσης της, καθίσταται δυνατή η διέλευση της διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών, ακριβώς όπως συμβαίνει και με τα στεροειδή (Claustrat B., 2005).

Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτός, ως συνηθέστερος, ο μηχανισμός που περιλαμβάνει τη χρήση των αντίστοιχων υποδοχέων, οι οποίοι ανήκουν στη γενικότερη κατηγορία των GPCR. Η ρύθμιση επιτυγχάνεται είτε με ομόλογο τρόπο, δηλαδή από την ίδια τη μελατονίνη, είτε με ετερόλογο, δηλαδή με άλλα ερεθίσματα, όπως η φωτοπερίοδος και η οιστραδιόλη. Επειδή οι υποδοχείς εκτίθενται καθημερινά και για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα στην ορμόνη, εκτιμάται ότι η απευαισθητοποίησή τους διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για τις λειτουργικές επιδράσεις της μελατονίνης στον οργανισμό. Παρόλο που ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν είτε ενδοκύττωση των υποδοχέων, είτε τη φωσφορυλίωσή τους από τις PKA, PKC, ή απόκινάσες που σχετίζονται με GPCR's. Έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί και για τον πιθανό γονιδιακό έλεγχο της έκφρασης των υποδοχέων, είναι, όμως, κάτι που απέχει πολύ από το να υποστηριχθεί με βεβαιότητα (Witt-Enderby P. A., 2003).

Μέχρι στιγμής, έχουν βρεθεί τέσσερις τύποι υποδοχέων της μελατονίνης, τρεις εκ των οποίων υπάρχουν και στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη συνέχεια γίνεται μια σύντομη αναφορά στα χαρακτηριστικά του καθενός εξ' αυτών (Ekmekcioglu, 2006) (Pandi-Perumal S. R., 2008).

1.5.1. Υποδοχέας MT₁

Ο υποδοχέας MT₁, ο κυριότερος υπότυπος, απαντάται στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αναπαραγωγική δράση της μελατονίνης και στη ρύθμιση των κιρκαδιανών ρυθμών, δεδομένου ότι απαντάται κυρίως στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου. Επίσης, βρίσκεται στους νεφρούς και στον εγκέφαλο. Ο υποδοχέας αυτός παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για την επισημασμένη 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη.

1.5.2. Υποδοχέας MT₂

Ο υποδοχέας MT₂ παρουσιάζει 60% ομοιότητα ως προς την πρωτοταγή δομή του MT₁ και επηρεάζει εξίσου τους κερκαδιανούς ρυθμούς. Δεναπαντάται τόσο στον εγκέφαλο, όσο στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, με αποτέλεσμα να του έχει αποδοθεί η οφθαλμολογική δράση της ορμόνης. Όπως και ο MT₁ υποδοχέας, παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη, ενώ χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι και η υψηλή συγγένεια για μόρια με ανταγωνιστική μελατονινεργική δράση.

1.5.3. Υποδοχέας MT₃

Ο υποδοχέας MT₃, όσον αφορά στη δομή του, παρουσιάζει μεγάλη ομολογία με το ένζυμο,αναγωγή της κινόνης 2, το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία της αποτοξίνωσης. Εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ, τους νεφρούς, το ΚΝΣ, το μυοκάρδιο, τους σκελετικούς μύες και το σπλήνα των θηλαστικών. Σε αντίθεση με τους δύο προηγούμενους υποδοχείς, η συγγένεια του MT₃ για την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη είναι ιδιαίτερος χαμηλή.

1.5.4. Υποδοχέας Mel_{1c}

Ο υποδοχέας αυτός εντοπίζεται κυρίως στα αμφίβια, όπως το βάτραχο *Xenopus laevis*, αλλά απουσιάζει από τον ανθρώπινο οργανισμό. Εντοπίζεται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και στο ΚΝΣ και εμφανίζει παρεμφερή συμπεριφορά με τον MT₁. Η συγγένεια του για την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη είναι υψηλή και η φαρμακολογική του συμπεριφορά επιτρέπει στους ερευνητές να τον χρησιμοποιούν σε φαρμακολογικά πειράματα, αντί του ανθρώπινου MT₁.

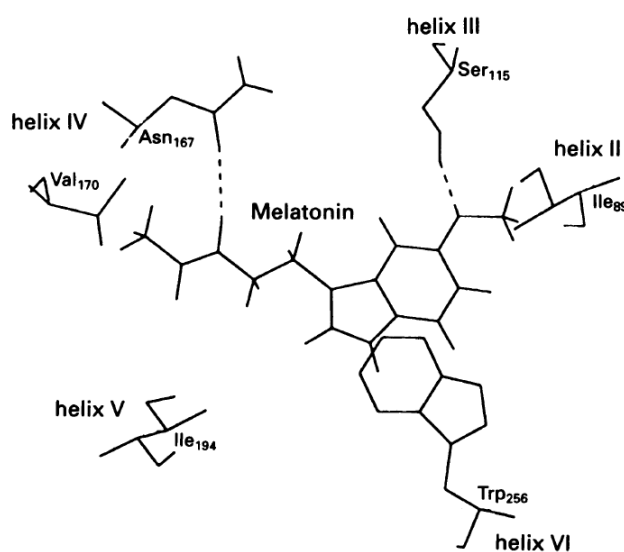
1.6 Θεωρητικά μοντέλα για τη σύνδεση της μελατονίνης με τους υποδοχείς της

Ταυτόχρονα με την ανακάλυψη των υποδοχέων της μελατονίνης, κρίθηκε αναγκαία η μελέτη του τρόπου σύνδεσής της με αυτούς, και ειδικότερα τον MT₁. Επειδή, όπως έχει ήδη αναφερθεί, πρόκειται για υποδοχέα GPCR, δηλαδή διαμεμβρανικό πρωτεϊνικό σχηματισμό, είναι εξαιρετικά δύσκολη η απομόνωση και η κρυστάλλωση του. Συνεπώς, η απευθείας και με ακρίβεια χαρτογράφησή του είναι επί του παρόντος αδύνατη. Προσπάθειες για την εύρεση της τριτοταγούς

δομής του υποδοχέα έχουν γίνει χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του «chemicalmapping». Σύμφωνα με αυτήν, μόρια με δομές παραπλήσιες με εκείνη της μελατονίνης, έχουν συντεθεί και στη συνέχεια φαρμακολογηθεί. Τα αποτελέσματα παρέχουν έμμεσα μία εικόνα για τις αποστάσεις και τους σχηματιζόμενους δεσμούς μεταξύ της πρωτεΐνης και του προσδέτη. Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν προτείνει διάφορα θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης, με επικρατέστερα αυτά του Sugden και του Ivanov(Sugden D., 1995)(Ivanov A. A., 2004).

1.6.1. Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden(SugdenD., 1995)

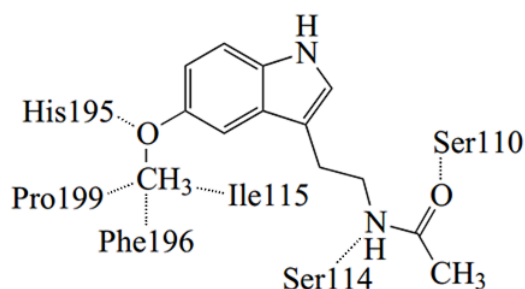
Στηριζόμενος στην κρυσταλλογραφική δομή της βακτηριοροδοψίνης, μίας γνωστής διαμεμβρανικής πρωτεΐνης με 7 α-έλικες, ο Sugden πρότεινε το μοντέλο που απεικονίζεται στο Σχήμα 6. Σύμφωνα με αυτό, κατά τη σύνδεση της μελατονίνης με τον υποδοχέα, σχηματίζεται δεσμός υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου της 5-μεθοξυομάδας και του υδρογόνου του υδροξυλίου του αμινοξέος σερίνη 115 (Ser₁₁₅), το οποίο εντοπίζεται στην τρίτη διαμεμβρανική έλικα, καθώς και μεταξύ του υδρογόνου της αμιδοομάδας NH και του οξυγόνου της πρωτοταγούς αμινομάδας της ασπαραγίνης 167 (Asn₁₆₇), η οποία βρίσκεται στην τέταρτη διαμεμβρανική έλικα. Το αμινοξύ θρυπτοφάνη 256 (Trp₂₅₆) αλληλεπιδρά με τον ινδολικό πυρήνα μέσω σχηματισμού συμπλόκου 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 το μοντέλο αυτό, υπάρχει δυνατότητα αύξησης του μήκους της C₃πλευρικής αλυσίδας, καθώς και υποκατάστασης στις θέσεις 2 και 6 του ινδολικού πυρήνα.



Σχήμα 6: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden

1.6.2. Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov (Ivanov A. A., 2004)

Σε αντίθεση με τον Sugden, ο Ivanov χρησιμοποίησε ως ένωση οδηγό την πρωτεΐνη ροδοψίνη. Το μοντέλο απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 7. Από τις μελέτες προέκυψε ότι η ορμόνη συνδέεται στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα μέσω τριών δεσμών υδρογόνου. Το οξυγόνο της μεθοξυ-ομάδας αλληλεπιδρά με το ιμιδαζολικό υδρογόνο της ιστιδίνης 195 (His₁₉₅) και το οξυγόνο της ακεταμιδομάδας με τα υδροξύλια των σερινών 110 και 114 (Ser₁₁₀ και Ser₁₁₄). Επιπλέον, το μεθύλιο του μεθοξυλίου τοποθετείται εντός της υδρόφοβης κοιλότητας που σχηματίζουν η προλίνη 199 (Pro₁₉₉), η φαινυλαλανίνη 196 (Phe₁₉₆) και η ισολευκίνη 115 (Ile₁₁₅). Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ του ινδολικού ατόμου του αζώτου με τον υποδοχέα. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν αποτελεί τμήμα του φαρμακοφόρου και ότι είναι δυνατόν ο ινδολικός πυρήνας να αντικατασταθεί από άλλες παρεμφερείς δομές.

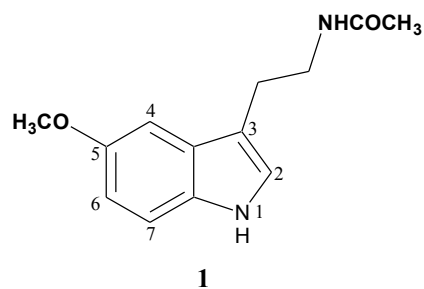


Σχήμα 7: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov

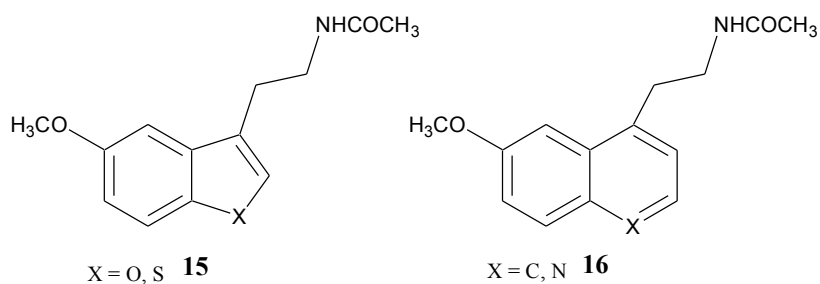
1.7 Σχέσεις δομής – δράσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης

Μέσα στα πλαίσια της «χημικής χαρτογράφησης» των υποδοχέων της μελατονίνης, πλήθος αναλόγων της έχουν συντεθεί και μελετηθεί ως προς τη δομή τους στο χώρο. Οι πρώτες έρευνες εστίασαν σε μικρές τροποποιήσεις του μορίου της ορμόνης, οπότε και προέκυψαν οι βασικές σχέσεις δομής - δράσης.

Βρέθηκε ότι, για την εκδήλωση φαρμακολογικής δράσης, δύο δομικά στοιχεία είναι απαραίτητα, η 5-μεθοξυομάδα και η αμιδομάδα της πλευρικής αλυσίδας, οι οποίες πρέπει να βρίσκονται σε κατάλληλη απόσταση μεταξύ τους.

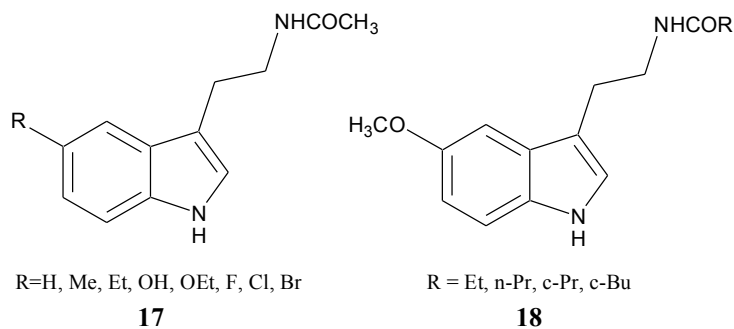


Η απόσταση αυτή είναι επτά δεσμοί, κάτι που εξασφαλίζεται από την παρουσία του ινδολικού πυρήνα. Έρευνες έχουν καταδείξει ότι αντικατάσταση του ινδολίου από το βενζοφουράνιο (**15**, X=O), από το βενζοθειοφαίνιο (**15**, X=S), από την κινολίνη (**16**, X=N), ή ακόμη και από το ναφθαλίνιο (**16**, X=C), προκαλεί ελάχιστη μόνο μείωση του βαθμού χημικής συγγενείας με τους υποδοχείς. Η αγομελατίνη (**16**, X=C), μάλιστα, έχει δραστηριότητα παρεμφερή με αυτή της μελατονίνης (Garra PJ, 1995) (Li P. K., 1997).



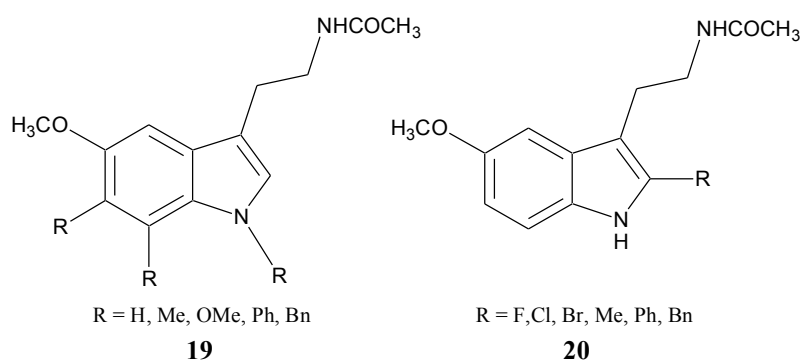
Η υπόθεση της κατάλληλης απόστασης, μεταξύ των δύο φαρμακοφόρων ομάδων, επιβεβαιώνεται και από μόρια στα οποία η μεθοξυομάδα τοποθετείται σε άλλη θέση του πυρήνα. Πιο συγκεκριμένα, αν μετατοπιστεί στις θέσεις 4, 6 ή 7 του ινδολίου, παρουσιάζεται μία σημαντική ελάττωση της μελατονινεργικής δράσης (Mor M., 1998).

Άλλες μελέτες αφορούν στην αντικατάσταση των συγκεκριμένων φαρμακοφόρων ομάδων, από άλλες (**17**). Η μεθοξυομάδα αντικαθίσταται από υδρογόνο, αλκύλιο, υδροξύλιο, αλογόνο ή κάποια άλλη αλκοξυομάδα, πάντοτε οδηγώντας σε μείωση της χημικής συγγενείας με τους υποδοχείς. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση του φθορίου που δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα (Chong NWS, 1993).

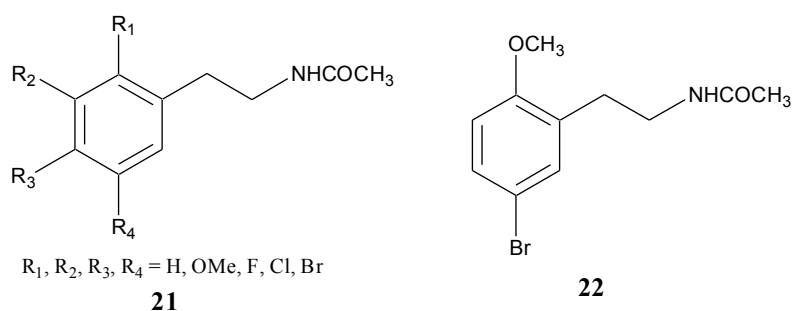


Αντίστοιχα, το μεθύλιο του ακεταμιδίου αντικαθίσταται από άλλες αλκυλομάδες (**18**). Γραμμικές αλυσίδες με δύο ή τρία άτομα άνθρακα αυξάνουν την συγγένεια μεταξύ υποδοχέα και προσδέτη, σε αντίθεση με μεγαλύτερες ή διακλαδισμένες αλυσίδες που την ελαττώνουν. Δομές με μη αρωματικό δακτύλιο, μετατρέπουν την δράση από αγωνιστική σε ανταγωνιστική (SugdenD., 1991).

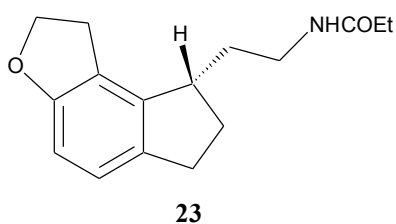
Υποκατάσταση του ινδολίου από λιπόφιλη ομάδα στις θέσεις 1,6 και 7 (**19**) οδηγεί επίσης σε παράγωγα με μειωμένη ικανότητα σύνδεσης, ενώ εάν αντίθετα, λάβει χώρα υποκατάσταση στη θέση 2 (**20**), η αγωνιστική δράση αυξάνεται έως και 10 φορές (SpadoniG., 1993) (GarratPJ, 1995) (TsotinisA., 2003).



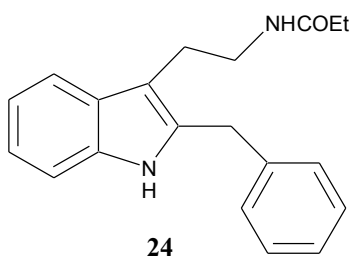
Σε μία προσπάθεια να προσδιοριστούν τα ελάχιστα δομικά χαρακτηριστικά για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης, συντέθηκαν παράγωγα του Γενικού Τύπου **21**, με το ανάλογο **22** να είναι το πλέον δραστικό (GarratPJ, 1996). Όλα τα μόρια αυτής της μορφής, παρουσιάζουν το πλεονέκτημα της ελεύθερης περιστροφής της πλευρικής αλυσίδας, ενώ έχουν αντίστοιχα συντεθεί και πολλά άλλα με αυστηρά καθορισμένη και άκαμπτη δομή.



Μερικά ανάλογα με μελατονινεργική δράση κυκλοφορούν ως φάρμακα στο εμπόριο. Το πλέον γνωστό είναι το Ramelteon (**23**) (Chilman-BlairK., 2003), το οποίο εμφανίζει αρκετά ισχυρή αγωνιστική δράση, καθώς και η προαναφερθείσα αγομελατίνη (**16**, X = C) που κυκλοφορεί ως φάρμακο με το εμπορικό όνομα Valdoxan (deBodinac., 2010).



Διαθέσιμη στην αγορά, ως φαρμακολογικό αντιδραστήριο, είναι και η luzindole (**24**) (Dubocovich, 1988), η οποία δρα ανταγωνιστικά ως προς τη μελατονίνη, δηλαδή περιορίζοντας τη δράση της στον οργανισμό.

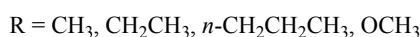
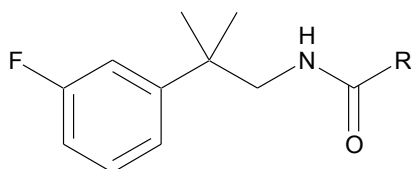


1.8 Στόχοι της Παρούσας Εργασίας

Στα πλαίσια της παρούσης μεταπτυχιακής εργασίας σχεδιάστηκαν πέντε σειρές νέων αναλόγων της μελατονίνης. Απώτερος στόχος ήταν η μελέτη της επίδρασης συγκεκριμένων δομικών τους χαρακτηριστικών, στην αλληλεπίδρασή τους με τους μελατονινεργικούς υποδοχείς.

1.8.1. Ενώσεις του γενικού τύπου I

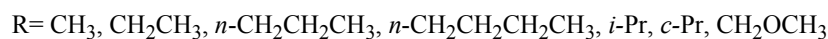
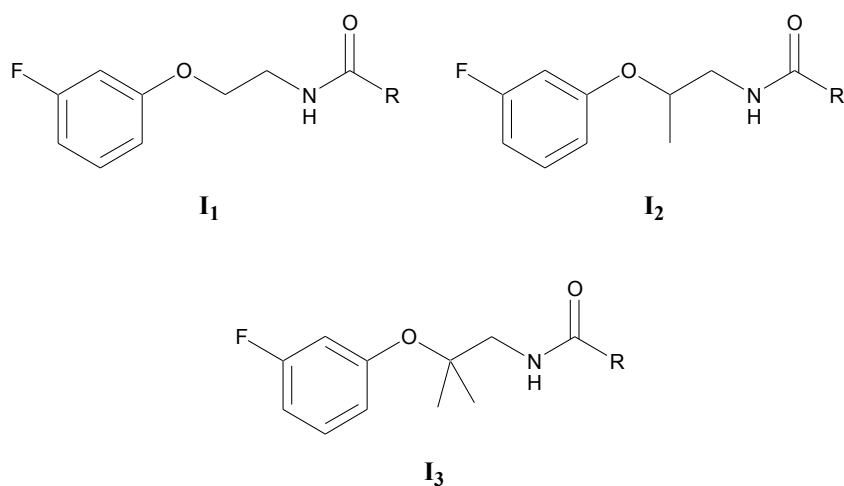
Στο εργαστήριο μας έχουν πρόσφατα συντεθεί τα φθορο-παράγωγα του γενικού τύπου **25**. Το φθόριο είναι ένα στοιχείο με μεγάλη ηλεκτραρνητικότητα, και ασκώντας ισχυρό αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο (-I), επηρεάζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες των αρωματικών συστημάτων στα οποία συμμετέχει. Επιπλέον, έχει μικρό μέγεθος και μπορεί να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ισοστερή μόρια, που φέρουν F στο σκελετό τους, δρουν εξίσου ικανοποιητικά με εκείνα που φέρουν μεθοξύλιο, παρουσιάζοντας μάλιστα, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, και πλεονέκτημα, αφού εμφανίζουν σημαντικά βραδύτερο μεταβολικό ρυθμό.



25

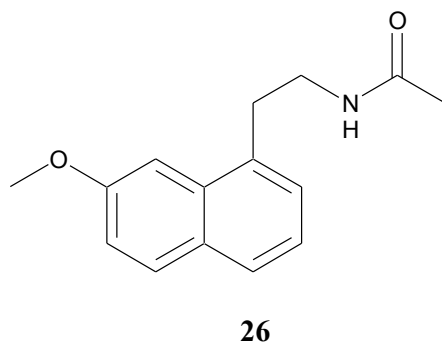
Με οδηγό τα παραπάνω ευρήματα, σχεδιάστηκαν τα φθοροφαινοξυ-παράγωγα των γενικών τύπων **I₁**, **I₂** και **I₃**. Το φαινολικό οξυγόνο, όπως και το F, ασκεί -I φαινόμενο, αλλά λόγω του +R φαινομένου που ασκείται από το οξυγόνο σταθεροποιείται το αρωματικό σύστημα. Το κυριότερο όμως στοιχείο, που μπορεί να διευκολύνει τη σύνδεση των συγκεκριμένων μορίων με τους υποδοχείς, είναι τα δύο αδεσμικά ζεύγη ηλεκτρονίων στο οξυγόνο, τα οποία καταλαμβάνουν δύο από τα τέσσερα sp^3 τροχιακά, αναγκάζοντας τους δύο εναπομείναντες δεσμούς C-O να καμφθούν, σχηματίζοντας μία γωνία περίπου 105° μεταξύ τους.

Οι παραπάνω γενικοί τύποι δεν διαφέρουν μεταξύ τους, ως προς το μήκος του αλκυλίου R, αλλά στην ύπαρξη ή μη, διακλάδωσης στην πλευρική αλυσίδα. Πιο αναλυτικά, στη σειρά **I₁** δεν υπάρχει διακλάδωση, στη σειρά **I₂** εισάγεται ένα β-μεθύλιο, ως προς την αμιδομάδα, ενώ στην **I₃** εισάγονται δύο μεθύλια, στη β-θέση. Οι δομικές αυτές τροποποιήσεις πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης μίας σχετικής ακαμψίας, της πλευρικής αλυσίδας των συγκεκριμένων μορίων, στη βιολογική τους δράση.

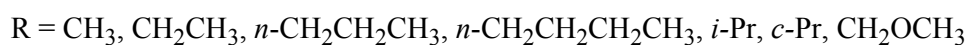
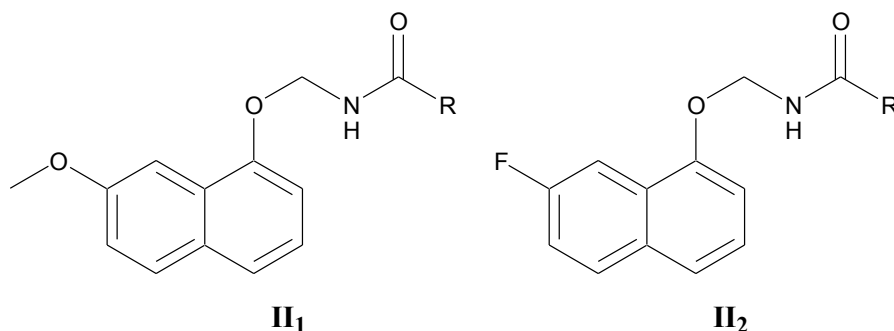


1.8.2. Ενώσεις του γενικού τύπου II

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το μόριο της αγομελατίνης(**26**) εμφανίζει δράση παρεμφερή με αυτή της μελατονίνης.

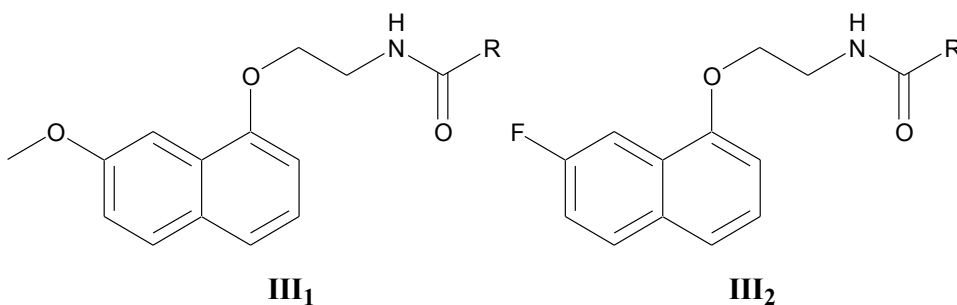


Με βάση αυτό το γεγονός, καθώς επίσης και για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, κρίθηκε ενδιαφέρουσα η σύνθεση των ναφθαλινικών ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂.



1.8.3. Ενώσεις του γενικού τύπου III

Βασιζόμενοι στις σειρές των παραγώγων **II**₁ και **II**₂, αποφασίστηκε η μελέτη μίας ακόμη παραμέτρου, που αφορά στην απόσταση, μέσω δεσμών, μεταξύ του οξυγόνου του μεθοξυλίου ή του ατόμου του φθορίου και του αμιδικού NH της πλευρικής αλυσίδας, η οποία στην περίπτωση της μελατονίνης και των παραγώγων **II**₁ είναι επτά δεσμοί, όπως είναι και στις φθορο-ενώσεις **II**₂. Σχεδιάστηκαν λοιπόν τα αντίστοιχα μόρια των γενικών τύπων **III**₁ και **III**₂, στα οποία η απόσταση μεταξύ των φαρμακοφόρων ομάδων είναι οκτώ δεσμοί, ώστε να συγκριθεί η δράση τους σε σχέση με αυτή των μορίων **II**₁ και **II**₂.

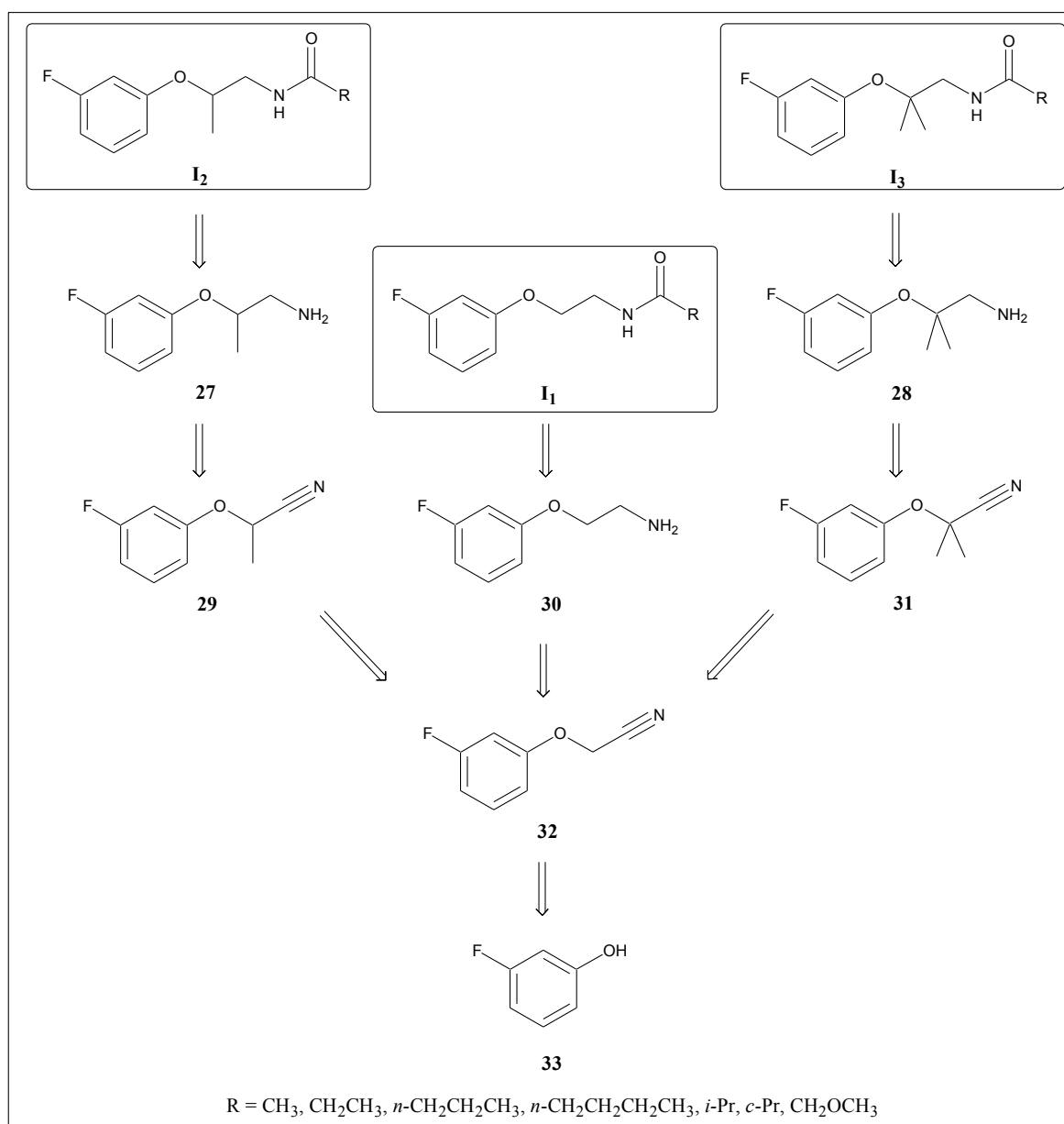


Μέρος 2: Χημικό Μέρος

2.1 Σύνθεση των φαινολικών παραγώγων των γενικών τύπων **I₁**, **I₂** και **I₃**

2.1.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **I₁**, **I₂** και **I₃** απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 8.

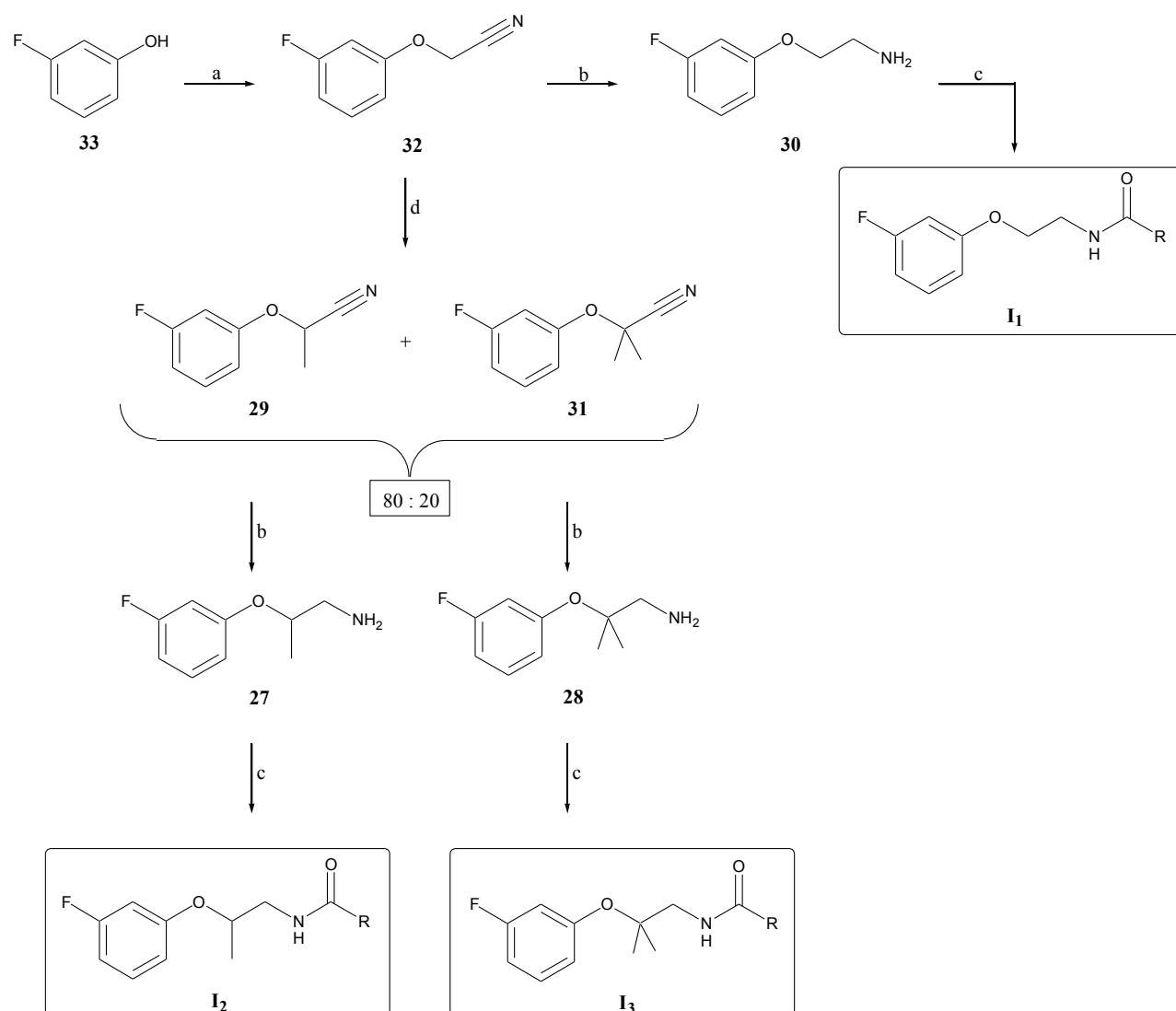


Σχήμα 8: Ρετροσυνθετική ανάλυση των ενώσεων με γενικό τύπο **I₁**, **I₂**, και **I₃**

Σύμφωνα με το παραπάνω Σχήμα, τα αμίδια-στόχοι **I₁**, **I₂** και **I₃** προέρχονται από την ακυλίωση των αντιστοιχων αμινών **30**, **27** και **28**, οι οποίες προκύπτουν από τα νιτρίλια **32**, **29** και **31**, αντίστοιχα. Τα νιτρίλια **29** και **31** έχουν ως κοινή πρόδρομη ένωση το ακετονιτρίλιο **32**, το οποίο μεθυλιώνεται μία ή δύο φορές, αντιστοίχως. Τέλος, το νιτρίλιο **32** προέρχεται από την εμπορικά διαθέσιμη 3-φθοροφαινόλη (**33**).

2.1.2. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με Γενικό Τύπο **I₁**, **I₂** και **I₃**

Η συνθετική πορεία, που ακολουθήθηκε, για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **I₁**, **I₂** και **I₃**, απεικονίζεται στο Σχήμα 9.



Σχήμα 9: a) ClCH_2CN , K_2CO_3 , DMF, 70-80°C, 16 ώρες, b) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 66°C, 8 ώρες,

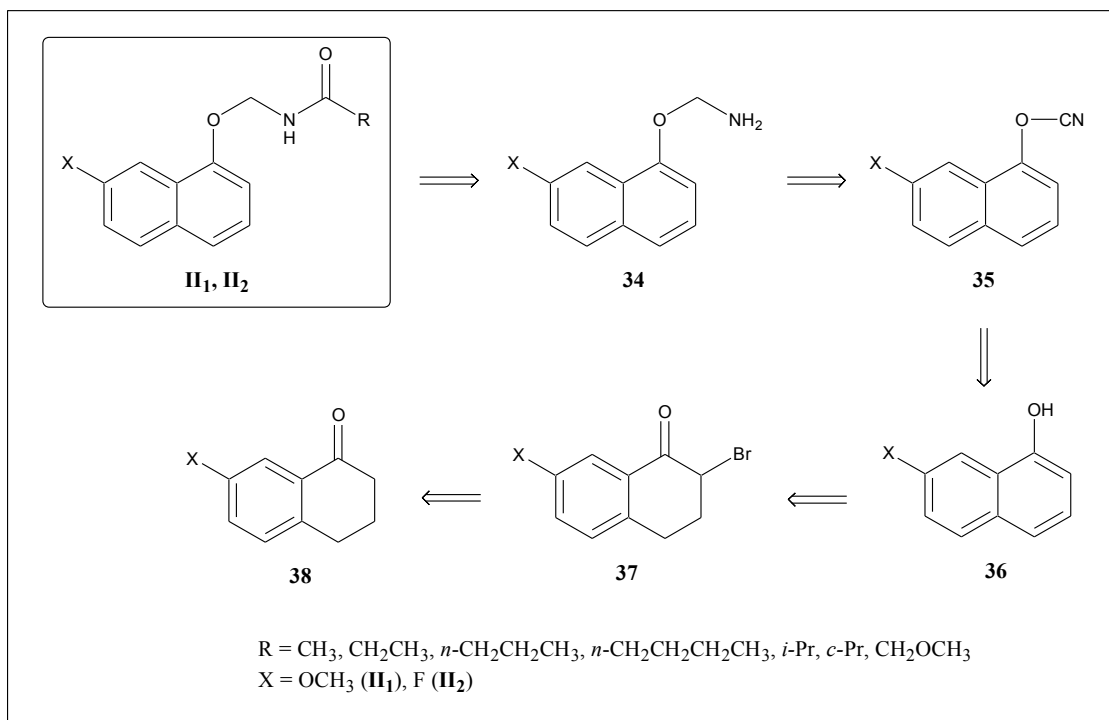
c) $(\text{RCO})_2\text{O}$, Et_3N , DCM, θ.δ., 15 λεπτά, d) CH_3I , NaH, DMF, θ.δ., 4 ώρες

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα, η 3-φθοροφαινόλη (**33**) αντιδρά με το χλωρο-ακετονιτρίλιο, παρουσία ανθρακικού καλίου, με αντίδραση S_N2, οπότε προκύπτει το ακετονιτρίλιο **32**. Σε αυτό το στάδιο, πραγματοποιείται μία ακόμη αντίδραση, για τις περιπτώσεις των Γενικών Τύπων **I**₂ και **I**₃. Προσθήκη υδριδίου του νατρίου και ιωδομεθανίου στο νιτρίλιο **32** οδηγεί σε μίγμα του μονομεθυλιωμένου παραγώγου **29** και του διμεθυλο-αναλόγου **32**, σε αναλογία 80:20. Αυτό συμβαίνει επειδή η αντίδραση δεν τερματίζεται στο στάδιο της μονομεθυλίωσης. Ακολουθεί αντίδραση αναγωγής με χρήση διαλύματος βορανίου σε THF, κατά την οποία παράγεται η επιθυμητή αμίνη (**30**, **27** ή **28**), που κατευθείαν, χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό, ακυλιώνεται με χρήση του κατάλληλου ανυδρίτη ή χλωριδίου οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς τα αμίδια **I**₁-**I**₃.

2.2 Σύνθεση των ναφθολινικών παραγώγων των γενικών τύπων **II**₁ και **II**₂

2.2.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση(Πορεία A)

Η ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂ απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 10.

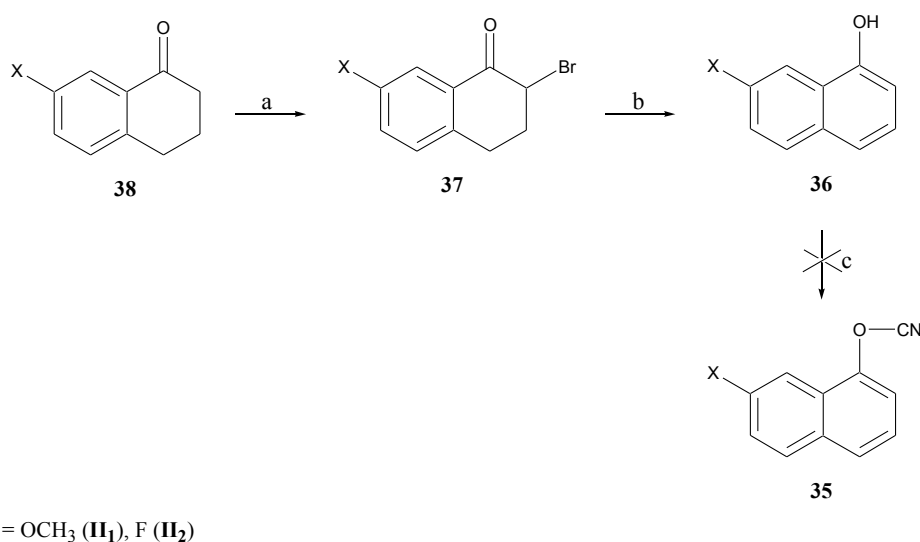


Σχήμα 10: Ρετροσυνθετική ανάλυση των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂(Πορεία A)

Όπως και στην περίπτωση των ενώσεων με Γενικό Τύπο **I**₁, **I**₂ και **I**₃, τα αμίδια **II**₁ και **II**₂ προέρχονται από την αμίνη **34**, ενώ αυτή από την αναγωγή του νιτριλίου **35**. Το τελευταίο παράγεται από τη ναφθόλη **36**, η οποία αποτελεί προϊόν αρωματοποίησης της 2-βρωμο-υποκατεστημένης τετραλόνης **37**. Η βρωμίωση λαμβάνει χώρα επί της εμπορικά διαθέσιμης και καταλλήλως υποκατεστημένης στη θέση 7, τετραλόνης **38**.

2.2.2. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂ (Α Μέθοδος)

Η συνθετική πορεία, που ακολουθήθηκε, για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂, απεικονίζεται στο Σχήμα 11.



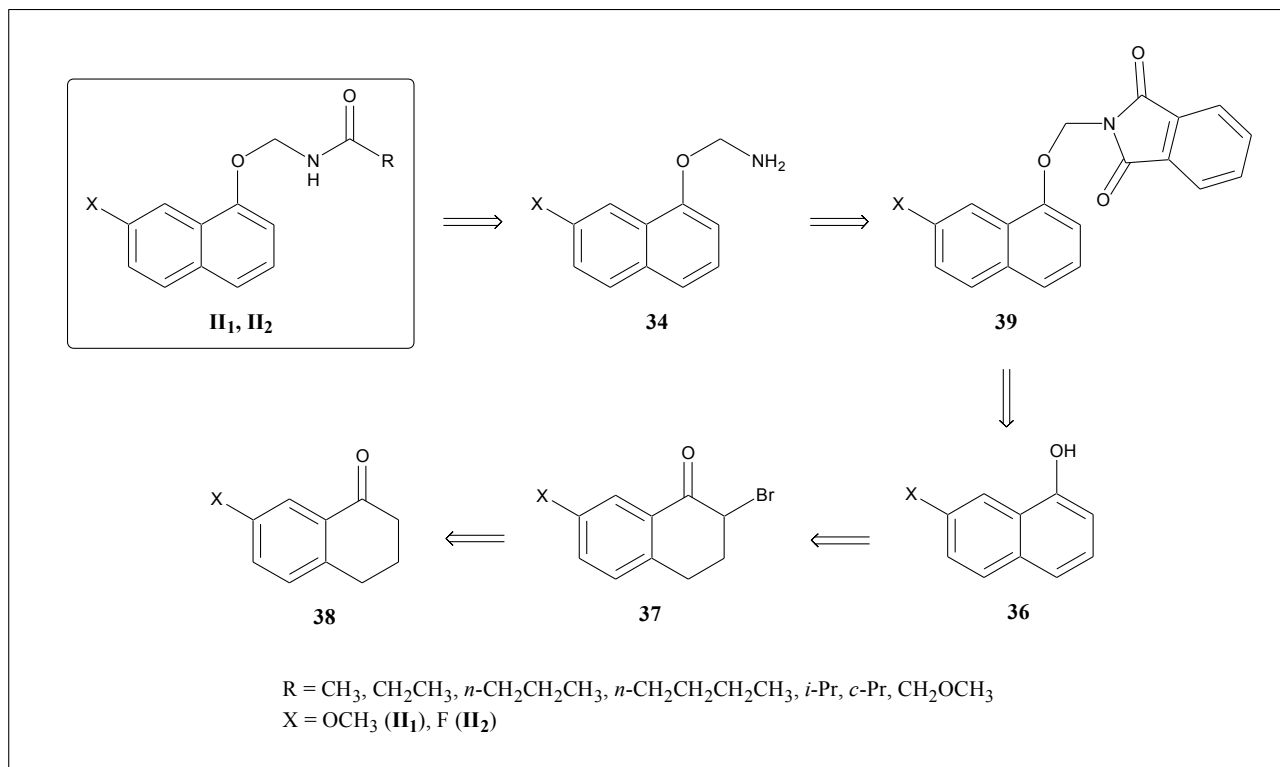
Σχήμα 11: a) Br₂, HCl σε Et₂O, Et₂O-CHCl₃, 0°C, 15 λεπτά, b) Li₂CO₃, LiBr, DMF, 153°C, 4,5 ώρες, c) BrCN, Et₃N, Et₂O, -10°C, 2 ώρες,

Η τετραλόνη **38** αντιδρά με μοριακό βρώμιο, σε όξινο περιβάλλον, δίνοντας το α-βρωμοπαράγωγο **37**. Αυτό, εν συνεχεία αφυδραλογονώνεται με προσθήκη ανθρακικού λιθίου και αρωματοποιείται, δίνοντας τη ναφθόλη **36**. Κατόπιν, παρουσία βάσεως, επιχειρείται μια πυρηνόφιλη προσβολή επί του βρωμοκυανίου προς τοπαράγωγο **35**.

Ατυχώς, η συνθετική αυτή πορεία δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αφού η αντίδραση με το βρωμοκυανίο δεν οδήγησε στη φθορο-υποκατεστημένη ναφθόλη (**35**, X=F). Για το λόγο αυτό, ακολουθήθηκε διαφορετική πορεία σύνθεσης.

2.2.3. Ρετροσυνθετική ανάλυση (Πορεία Β)

Η δεύτερη ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂ απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 12.

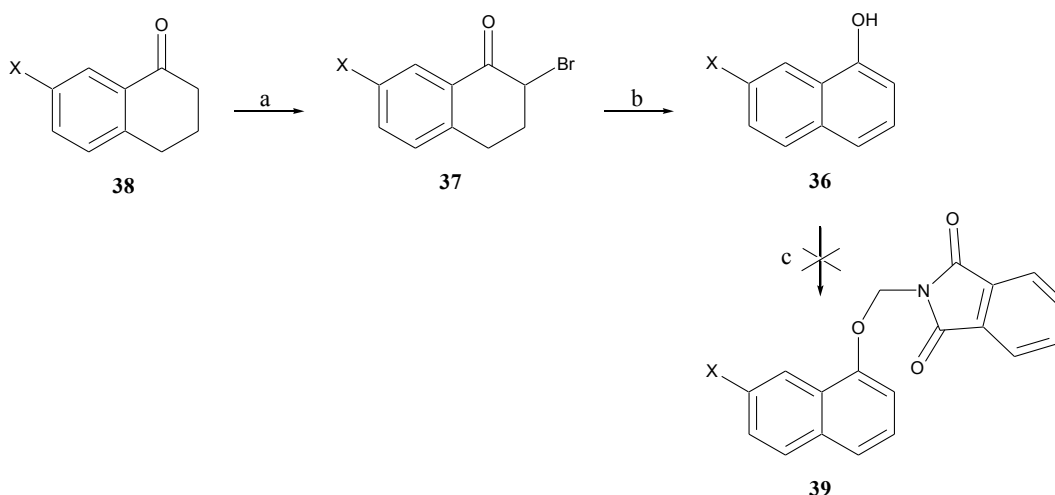


Σχήμα 12: Ρετροσυνθετική ανάλυση των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂(Πορεία Β)

Κατά την πορεία αυτή, η αμίνη **34** αντί να προέλθει από αναγωγή νιτρίλιου, προκύπτει από την υδρόλυση του αντιστοίχου φθαλιμιδίου **39**. Αυτό με τη σειρά του σχηματίζεται κατά την επίδραση του ανιόντος της ναφθόλης επί του *N*-χλωρομεθυλοφθαλιμιδίου. Η μέθοδος αυτή είναι ευρέως γνωστή και ονομάζεται «Σύνθεση κατά Gabriel».

2.2.4. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂ (ΒΜέθοδος)

Η δεύτερη συνθετική πορεία, που ακολουθήθηκε, για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂, απεικονίζεται στο Σχήμα 13.



X = OCH₃ (**II**₁), F (**II**₂)

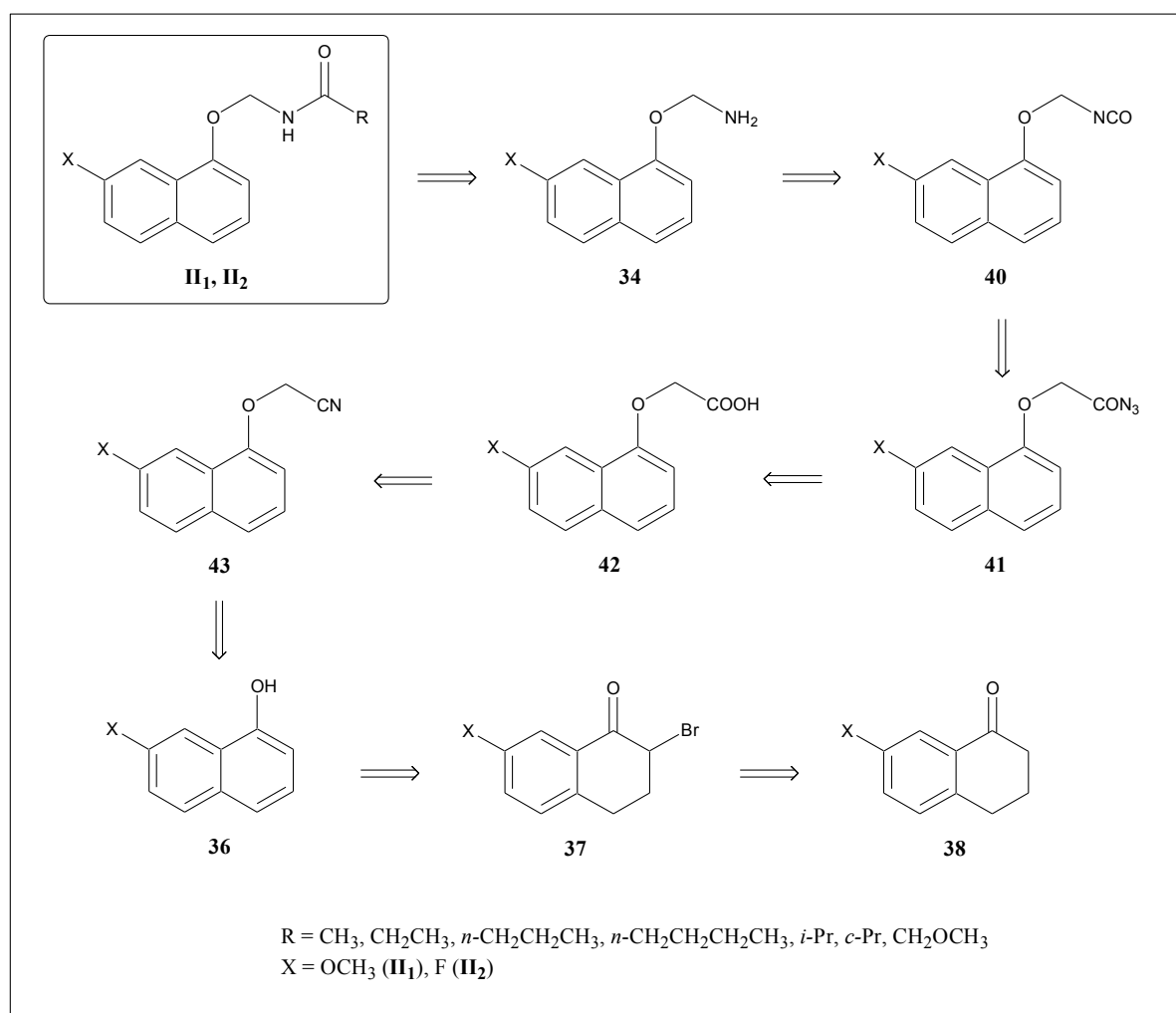
Σχήμα 13: a) Br₂, HCl σε Et₂O, Et₂O-CHCl₃, 0°C, 15 λεπτά, b) Li₂CO₃, LiBr, DMF, 153°C, 4,5 ώρες, c) K₂CO₃, NaI, N-χλωρομεθυλοφθαλιμίδιο, ακετόνη, θ.δ., 3 ημέρες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα αντιδραστήρια και οι συνθήκες των πρώτων δύο σταδίων ταυτίζονται με αυτά της Α Μεθόδου. Η διαφορά έγκειται στο στάδιο c, όπου με τη χρήση ανθρακικού καλίου σχηματίζεται το επιθυμητό ανιόν. Η ύπαρξη ιωδιδίου του νατρίου στο διάλυμα, συνεπάγεται ανταλλαγή των δύο αλογόνων στο φθαλιμίδιο, δημιουργώντας έτσι μια καλύτερη αποχωρούσα ομάδα. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατός ο σχηματισμός του φθαλιμιδίου **39**, λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισης, οπότε και η συνθετική πορεία δεν μπόρεσε να ολοκληρωθεί.

Εξ' αιτίας της αποτυχίας και της δεύτερης μεθόδου, επιχειρήθηκε μια τρίτη πορεία με αρκετά περισσότερα στάδια.

2.2.5. Ρετροσυνθετική ανάλυση (Πορεία Γ)

Η τρίτη ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **II**₁ και **II**₂ απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 14.

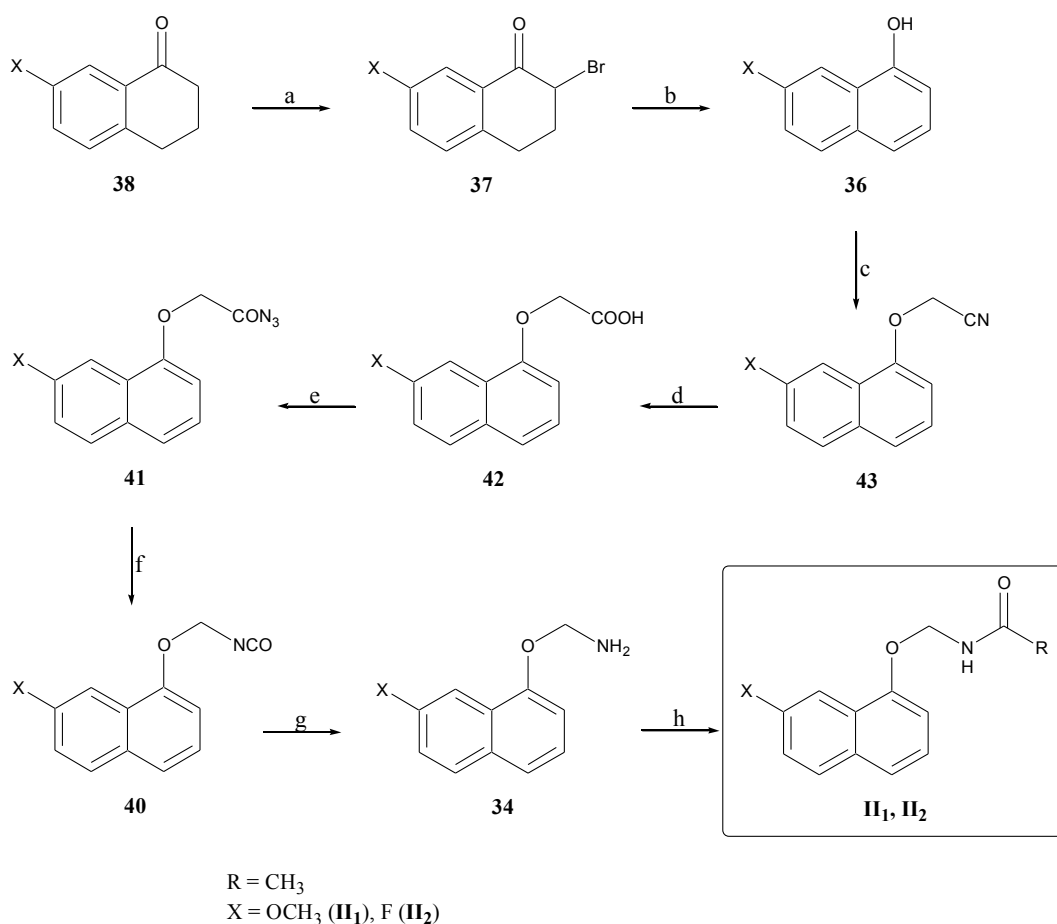


Σχήμα 14: Ρετροσυνθετική ανάλυση των ενώσεων με γενικό τύπο II_1 και II_2 (Πορεία Γ)

Σε αυτήν την περίπτωση, η επιθυμητή αμίνη **34** προέρχεται από το ισοκυανικό παράγωγο **40**, το οποίο προκύπτει από το ακυλαζίδιο **41**. Το τελευταίο παρασκευάζεται από το οξύ **42**, ενώ αυτό προέρχεται από το νιτρίλιο **43**. Ένα στάδιο πριν είναι η ναφθόλη **36**, η παρασκευή της οποίας είναι κοινή με αυτή στις Μεθόδους Α και Β. Η συνθετική πορεία στηρίζεται στη γνωστή «Μετάθεση κατά Curtius», κατά την οποία το ακυλαζίδιο διασπάται με θέρμανση, ελευθερώνοντας μοριακό άζωτο, ενώ ταυτόχρονα αναδιατάσσεται προς ισοκυανικό εστέρα. Αυτός υδρολύεται στη συνέχεια σε όξινο περιβάλλον, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αμίνης με ένα άτομο άνθρακα λιγότερο.

2.2.6. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο II_1 και II_2 (ΓΜέθοδος)

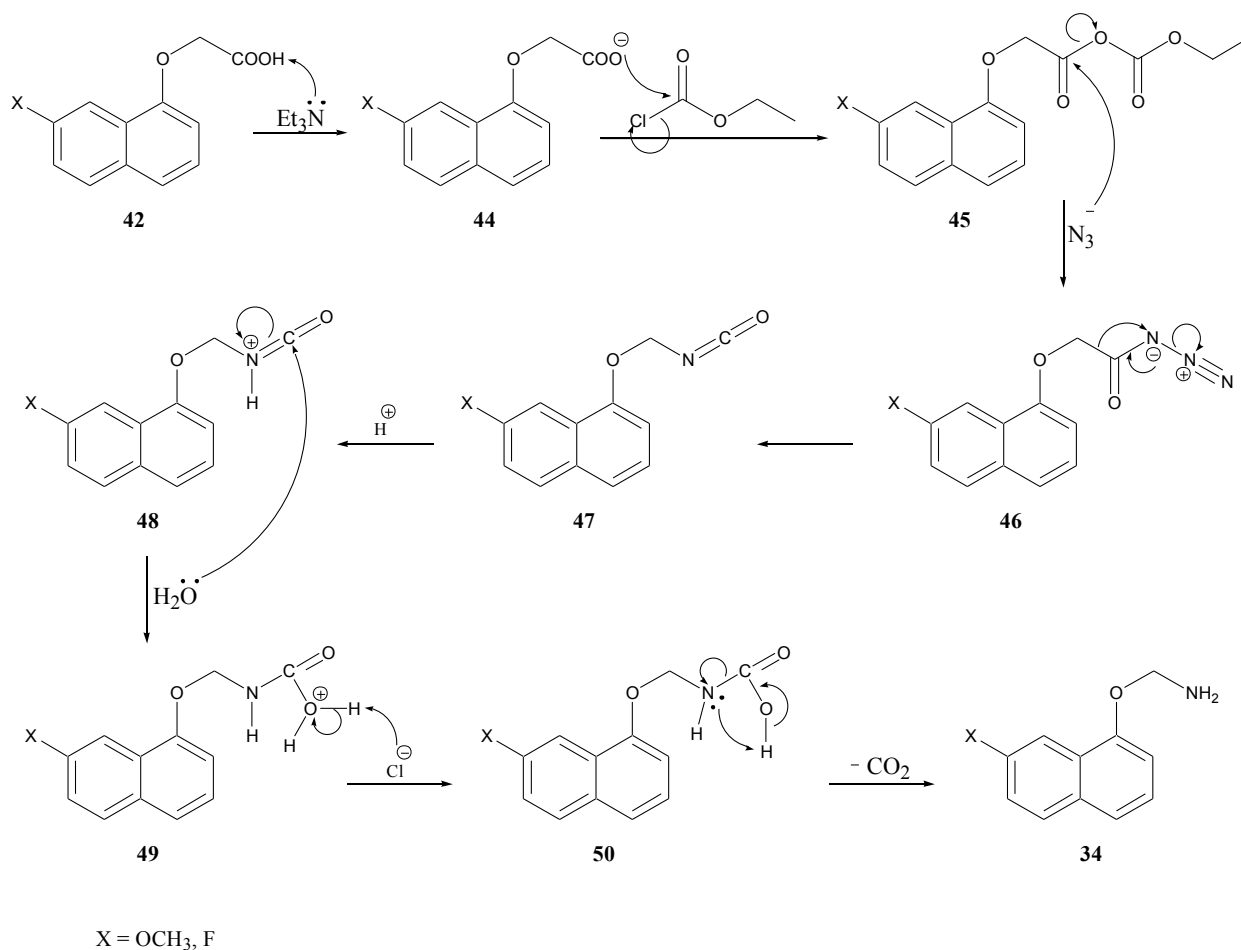
Η τρίτη συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο II_1 και II_2 , απεικονίζεται στο Σχήμα 15.



Σχήμα 15: a) Br_2 , HCl σε Et_2O , $\text{Et}_2\text{O}-\text{CHCl}_3$, 0°C , 15λεπτά, b) Li_2CO_3 , LiBr , DMF , 153°C , 4.5 ώρες, c) ClCH_2CN , K_2CO_3 , DMF , θ.δ., 22ώρες, d) 20% KOH (aq), 100°C , 4ώρες, e) Et_3N , ClCOOEt , NaN_3 , ακετόνη, νερό, 0°C , 1ώρα, f) τολουόλιο, 80°C , 2ώρες, g) 20% HCl (aq), 100°C , 3ώρες, h) $(\text{Ac}_2)\text{O}$, Et_3N , DCM , θ.δ., 15λεπτά

Η ναφθόλη **36**, με επίδραση ανθρακικού καλίου, σχηματίζει το αντίστοιχο ναφθολικό ανιόν, το οποίο προσβάλλει, μέσω $\text{S}_\text{N}2$ μηχανισμού, το χλωροακετονιτρίλιο. Εν συνεχεία, με θέρμανση εντός υδατικού διαλύματος καυστικού καλίου, υδρολύεται το νιτρίλιο **43** προς το οξύ **42**. Επειδή το οξύ είναι πολύ δύσκολο να προσβληθεί από το ιόν αζιδίου, γιατί δεν είναι αρκετά δραστικό, απαιτείται η μετατροπή του σε ανυδρίτη οξέος, με την προσθήκη χλωρομυρμηκικού αιθυλεστέρα, οπότε και η αντίδραση προχωρά εκλύοντας υδροχλώριο, το οποίο δεσμεύεται από την τριαιθυλαμίνη. Μετά το σχηματισμό του αζιδίου **41**, κατ' ευθείαν και χωρίς απομόνωση, ακολουθεί θέρμανση σε τολουόλιο, μέχρι να παύσει η έκλυση αερίου αζώτου. Το προκύπτον ισοκυανικό παράγωγο **40**, υδρολύεται με θέρμανση προς υδροχλωρικό οξύ, ελευθερώνοντας την αμίνη **34**, που αμέσως ακυλιώνεται κατά τα γνωστά.

Ο μηχανισμός των παραπάνω αντιδράσεων παρουσιάζεται, αναλυτικά, στο Σχήμα 16. Αρχικά, το οξύ **42** αποπρωτονιώνεται από την τριαιθυλαμίνη και προσβάλλει το καρβονύλιο του χλωρομυρμηκικού αιθυλεστέρα, με αποτέλεσμα την αποχώρηση του χλωρίου. Κατόπιν, ένα ιόν αζιδίου αντιδρά με τον ανυδρίτη **45**, και συγκεκριμένα με εκείνο το καρβονύλιο που βρίσκεται πλησιέστερα στο δακτύλιο. Η «προτίμησή» του αυτή εξηγείται απόλυτα, από το γεγονός ότι η κατ' αυτόν τον τρόπο αποχωρούσα ομάδα δύναται να διασπαστεί σε διοξείδιο του άνθρακα και στο πολύ σταθερό ανιόν αιθοξειδίου. Το προκύπτον ακυλαζίδιο **46** είναι πολύ ασταθές και διασπάται με θέρμανση, οπότε κατόπιν απομάκρυνσης ενός μορίου αζώτου και α -μετάθεσης, προκύπτει ο ισοκυανικός εστέρας **47**, με το άζωτο να βρίσκεται μια θέση πλησιέστερα στο δακτύλιο. Στη συνέχεια, με προσθήκη οξέος πρωτονιώνεται το άζωτο και έτσι διευκολύνεται η πυρηνόφιλη προσβολή του άνθρακα, οπότε και ανάγεται ο διπλός του δεσμός με το άζωτο. Τέλος, το ενδιάμεσο **50** αναδιατάσσεται με παράλληλη αποκαρβοξυλίωση προς την επιθυμητή αμίνη **34**.

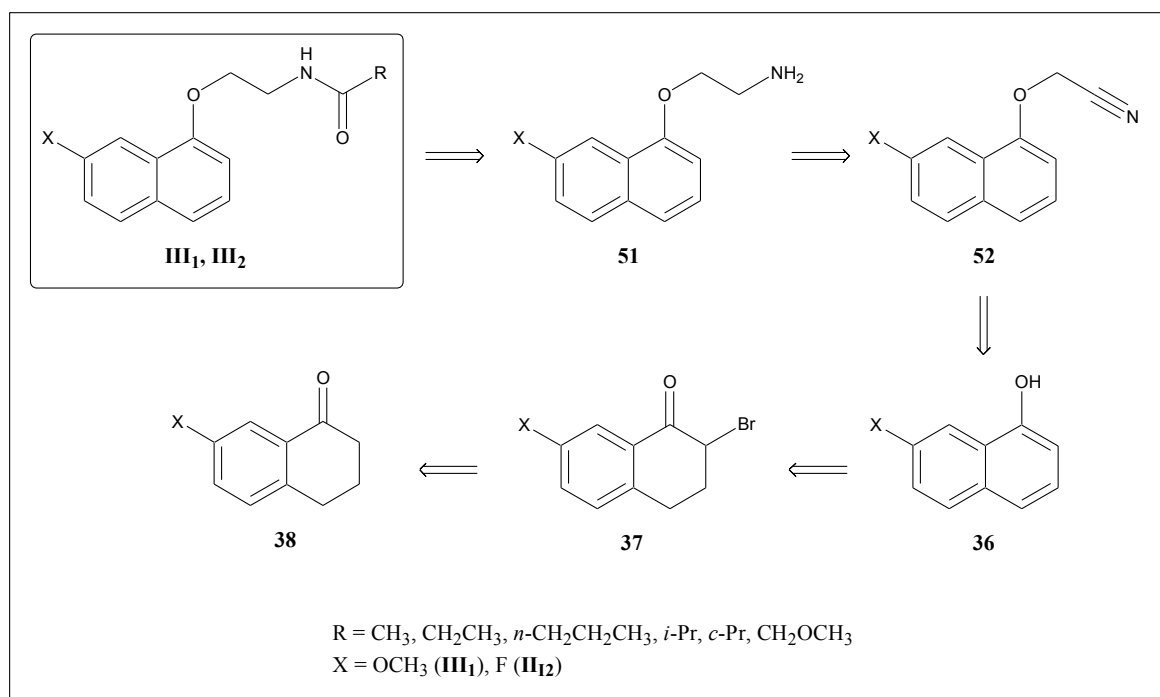


Σχήμα 16: Συνολικός μηχανισμός μετατροπής του καρβοξυλικού οξέος σε αμίνη με ένα άτομο C λιγότερο

2.3 Σύνθεση των ναφθολινικών παραγώγων των γενικών τύπων **III₁** και **III₂**

2.3.1. Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **III₁** και **III₂** απεικονίζεται αναλυτικά στο Σχήμα 17.



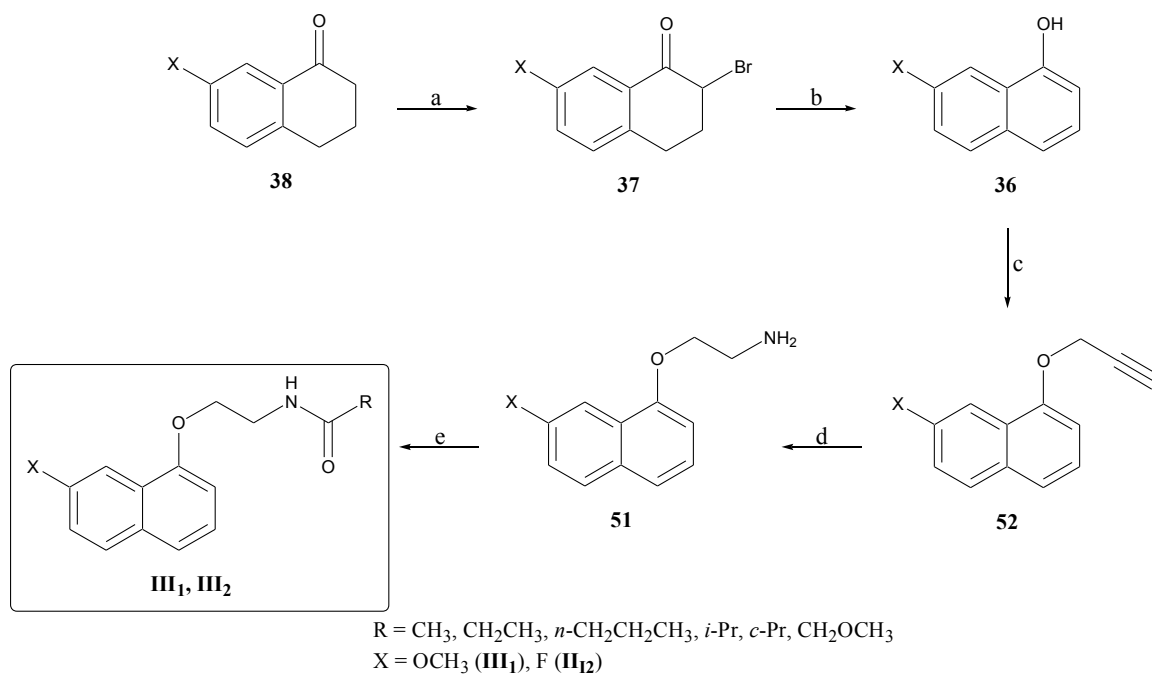
Σχήμα 17: Ρετροσυνθετική ανάλυση των ενώσεων με γενικό τύπο **III₁** και **III₂**

Όπως γίνεται φανερό από το Σχήμα 17, η ρετροσυνθετική ανάλυση αποτελεί ένα συνδυασμό αυτής των ενώσεων με γενικό τύπο **I₁** και αυτών με γενικό τύπο **II₁** και **II₂**. Δηλαδή, η αμίνη **51** προκύπτει από το νιτρίλιο **52** ενώ εκείνο από τη ναφθόλη **36**, όπως ακριβώς και στις ενώσεις **I₁**. Η σύνθεση της ναφθόλης **36** επιτυγχάνεται κατά τα γνωστά.

2.3.2. Σύνθεση των μελατονινεργικών ενώσεων με γενικό τύπο **III₁** και **III₂**

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ενώσεων με γενικό τύπο **III₁** και **III₂**, απεικονίζεται στο Σχήμα 18. Τα στάδια που περιλαμβάνει έχουν αναλυθεί στις προηγούμενες ενότητες.

Θα πρέπει μόνο να σημειωθεί ότι η αναγωγή του νιτριλίου **52** έγινε με τη χρήση LiAlH_4 , αντί του $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, αφού είναι ταχύτερη και δε συνοδεύεται από παραπροϊόντα.



Σχήμα 18: a) Br_2 , HCl σε Et_2O , $\text{Et}_2\text{O}-\text{CHCl}_3$, 0°C , 15λεπτά, b) Li_2CO_3 , LiBr , DMF , 153°C , 4.5 ώρες,

c) ClCH_2CN , K_2CO_3 , KI , $\text{Et}-\text{CO}-\text{Me}$, 80°C , 18ώρες d) LiAlH_4 , βενζόλιο, Et_2O , θ.δ., 15λεπτά,

e) $(\text{RCO}_2)_2\text{O}$, Et_3N , DCM , θ.δ., 15λεπτά

Μέρος 3: Πειραματικό Μέρος

3.1 Υλικά και μέθοδοι

Τα φάσματα πρωτονίου Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^1H -NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο BrukerDRX 400 (400MHz), ενώ τα φάσματα ^{13}C Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^{13}C -NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο BrukerAC200 (50.09MHz). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων (δ)μετρήθηκαν με βάση το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS), ως εσωτερικό πρότυπο. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο(CDCl_3), του οποίου η κορυφή εμφανίζεται στα 7.26ppm.

Η ξήρανση του διχλωρομεθανίου (DCM), του διμεθυλοφορμαμιδίου (DMF) και της αιθυλομεθυλοκετόνης (Et-CO-Me), έγινε με τη χρήση μοριακών κοσκίνων (4Å). Η ξήρανση του διαιθυλαιθέρα (Et_2O) και του τετραϋδροφουρανίου (THF) επετεύχθη με τη χρήση υδριδίου του ασβεστίου.

Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες MerckF₂₅₄ (Art. 5554).

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

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή GallenkampSanyo και δεν είναι διορθωμένα.

Οι στοιχειακές αναλύσεις των νέων τελικών προϊόντων πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Μικροανάλυσης του King'sCollegeLondon, UK.

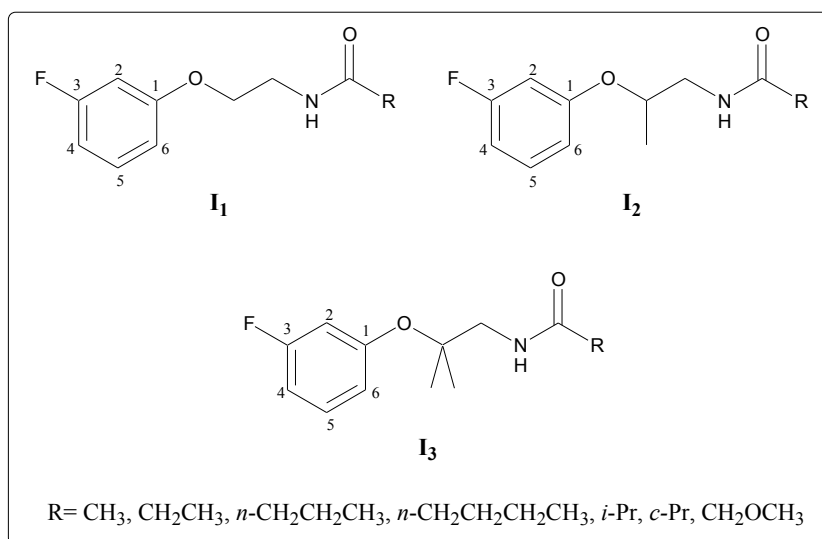
Συντομογραφίεςόρων

Φασματοσκοπία ^1H -NMR: **s**: singlet, **brs**: broad singlet, **d**: doublet, **dd**: doublet of doublet, **ddd**: doublet of doublet of doublet, **dt**: doublet of triplet, **t**: triplet, **tt**: triplet of triplet, **q**: quartet, **qn**: quintet, **sx**: sextet, **sp**: septet, **m**: multiplet, **J**: σταθεράσύνδεσης

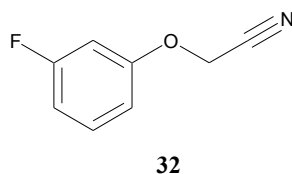
Σ.Τ.: Σημείο Τήξεως

Θ.Δ.: Θερμοκρασία Δωματίου

3.2 Παρασκευή των ενώσεων με Γενικό Τύπο **I**₁, **I**₂ και **I**₃



3.2.1. Παρασκευή του 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιου (32)



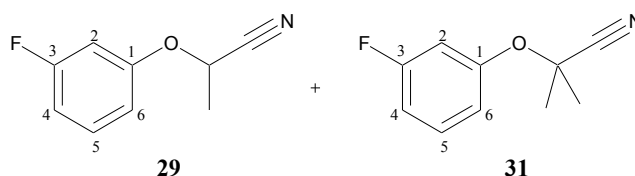
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει ξηρό DMF (17.8 ml), διαλύεται η 3-φθοροφαινόλη (0.8 ml, 8.92mmol) και προστίθεται ανθρακικό κάλιο (1.48 gr, 10.7 mmol). Μετά από ανάδευση 15 λεπτών σε Θ.Δ., προστίθεται στάγδην χλωροακετονιτρίλιο (5.6 ml, 89.2 mmol). Το μίγμα αφήνεται να αντιδράσει για 16 ώρες στους 70-80°C. Ακολουθεί εξάτμιση του DMF στους 60°C, σε περιστροφικό συμπυκνωτή κενού και αραίωση του προκύπτοντος ελαίου με EtOAc (15 ml). Το διάλυμα πλένεται με νερό (4 x 15 ml) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (15 ml). Οι ενωμένες υδατικές στοιβάδες εκχυλίζονται με EtOAc (4 x 15 ml) και ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν λαμβάνεται καθαρό, ωσκίτρινο έλαιο, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/EtOAc 6:1).

Απόδοση: 1.32 gr, 8.74 mmol (98%)

¹H-NMR (CDCl₃): Το φάσμα ¹H-NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (YuG., 2014) (Bartolome-Nebreda J. M.).

^{13}C -NMR (CDCl_3): Το φάσμα ^{13}C -NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (ως ανωτέρω).

3.2.2. Παρασκευή του α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτριλίου (29) και του α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτριλίου (31)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει ξηρό DMF (15ml), προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.86gr, 35.7mmol), και το εναιώρημα ψύχεται στους 0°C. Το αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται αποτελεί 60% διασπορά σε λάδι και προτού τοποθετηθεί στη φιάλη πλένεται με κυκλοεξάνιο (3 x20ml) και ξηραίνεται με διοχέτευση αερίου αργού. Σε μια άλλη φιάλη με ξηρό DMF (15 ml), προστίθεται το νιτρίλιο **32** (1.35gr, 8.93mmol) και ιωδομεθάνιο (1.4ml, 22.33mmol) και το προκύπτον διάλυμα μεταφέρεται στάγδην στην πρώτη φιάλη. Με το τέλος της προσθήκης, το μίγμα αφήνεται να έλθει σε Θ.Δ. και αναδεύεται για 3 ώρες. Η περίσσεια NaH εξουδετερώνεται με χρήση κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου, στους 0 °C. Ακολουθεί εξάτμιση του DMF στους 60°C, σε περιστροφικό συμπυκνωτή κενού, επαναδιάλυση του προκύπτοντος μίγματος με EtOAc (15 ml) και προσθήκη νερού (10 ml). Οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (3x20ml). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με νερό (2 x 15 ml) και με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (15 ml). Οι οργανικές στοιβάδες συνενώνονται και ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/EtOAc 95:5) και παραλαμβάνονται το μεν μονομεθυλιωμένο **29**, ως λευκό στερεό, το δε διμεθυλιωμένο **31**, ως άχρωμο λάδι.

Απόδοση: 824 mg, 4.99 mmol του προϊόντος **29** & 226 mg, 1.26 mmol του προϊόντος **31**

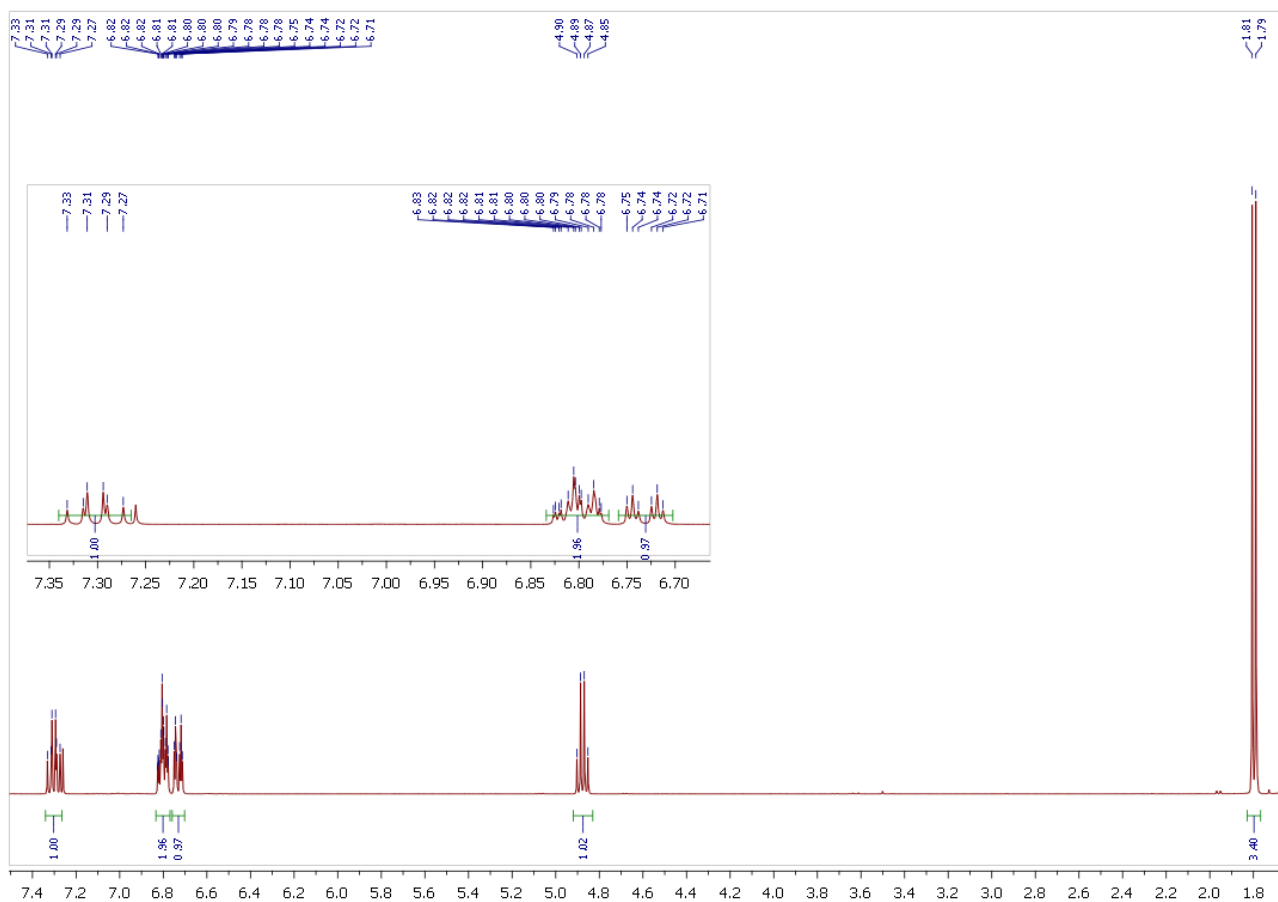
Συνολική Απόδοση: 70%

Αναλογία: Προϊόν **29** / Προϊόν **3180:20**

Σ. Τ. Προϊόντος29: 32.5 – 34.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος **29 (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$:** 1.80 (d, 3H, CH_3 -, $J=6.8$ Hz), 4.88 (q, 1H, CH-O , $J=6.8$ Hz), 6.73 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.2$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 6.80 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.30 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.3$ Hz, $J_2=6.7$ Hz)

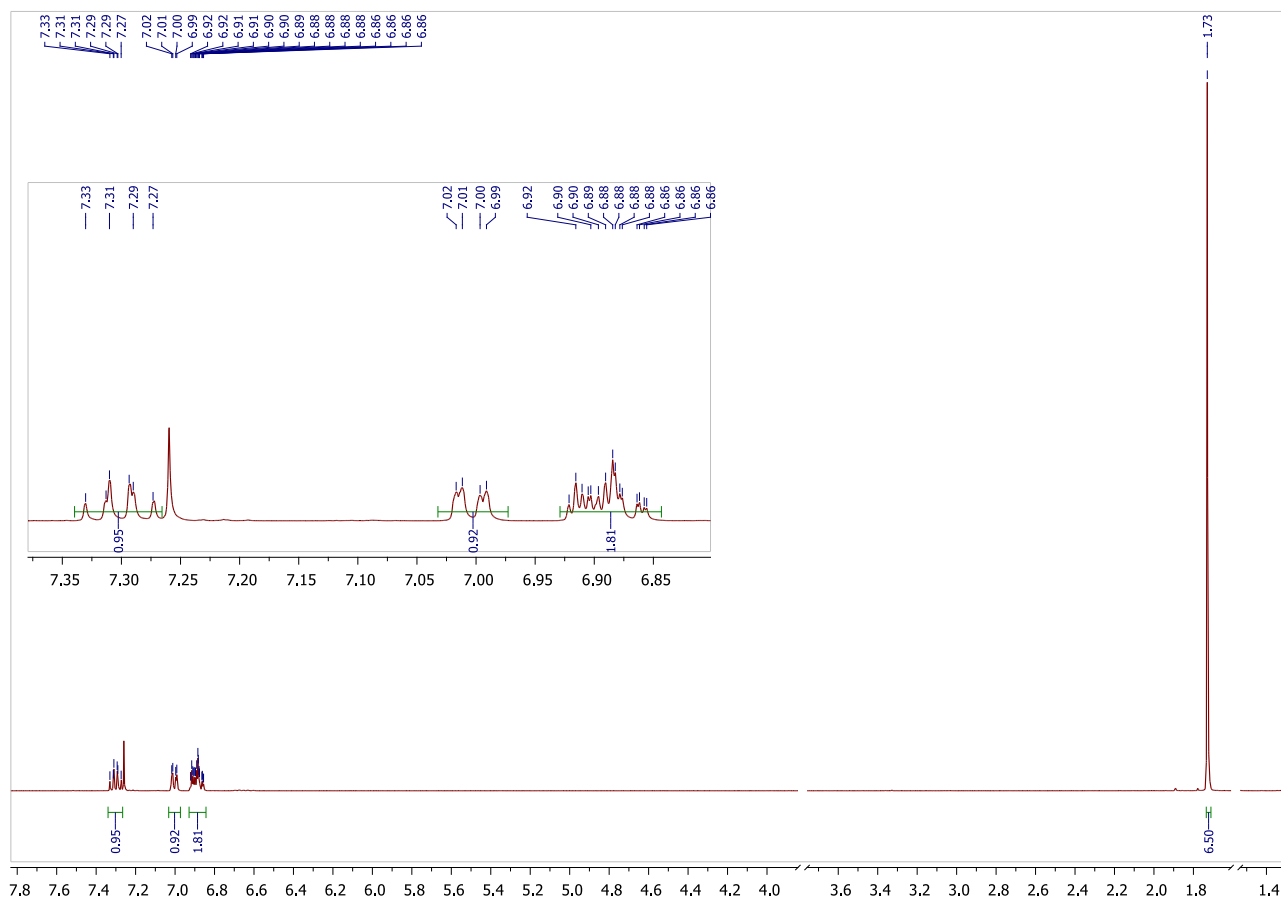
$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος **29 (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$:** 19.98 (CH_3 -), 62.62 ($\text{CH}_3\text{-CH-O}$ -), 103.93 (C_2), 104.26 (C_2), 110.08 (C_4), 110.36 (C_4), 111.19 (C_6), 111.24 (C_6), 117.96 ($-\text{CN}$), 130.80 (C_5), 130.93 (C_5), 157.46 (C_1), 157.60 (C_1), 161.96 (C_3), 165.24 (C_3)



Σχήμα 19: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **29**

$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος **31 (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$:** 1.73 (s, 6H, CH_3 -), 6.89 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.00 (dd, 1H, H_6 , $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.1$ Hz), 7.30 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.1$ Hz, $J_2=6.9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος **31 (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$:** 27.41 (CH_3 -), 72.05 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$ -), 109.14 (C_2), 109.45 (C_2), 111.50 (C_4), 111.78 (C_4), 116.95 (C_6), 117.00 (C_6), 120.54 ($-\text{CN}$), 130.27 (C_5), 130.40 (C_5), 155.31 (C_1), 155.45 (C_1), 161.42 (C_3), 164.70 (C_3)



Σχήμα 20: Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης **31**

3.2.3. Α' Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμινών [πρόδρομων ενώσεων των αμιδίων I_1 (α -ζ), I_2 (α -ε και ζ) και I_3 (α -ε και ζ)]

Σε σφαιρική φιάλη, διαλύεται το αντίστοιχο νιτρίλιο (για ποσότητες βλ. την παρασκευή του εκάστοτε παραγώγου) σε ξηρό THF και το διάλυμα ψύχεται στους 0°C . Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα βορανίου σε THF (1M), υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά το τέλος της προσθήκης, το μίγμα θερμαίνεται στους 66°C , και αφήνεται για 8 ώρες. Η περίσσεια του αναγωγικού μέσου εξουδετερώνεται με τη σταδιακή προσθήκη ψυχρού νερού, στους 0°C . Ακολουθεί εξάτμιση του THF, σε περιστροφικό συμπυκνωτή κενού, επαναδιάλυση του μίγματος σε EtOAc (15 ml) και προσθήκη νερού (10 ml). Οι στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 15ml). Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν παραλαμβάνεται ως έλαιο και χρησιμοποιείται απ' ευθείας στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

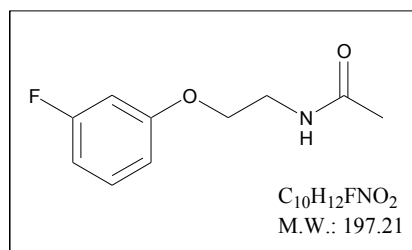
3.2.4. Β' Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμινών [πρόδρομων ενώσεων των αμιδίων III₁ (α-στ), III₂ (α-στ), I₂ (στ) και I₃(στ)]

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται, υπό ατμόσφαιρα αργού, λιθιοαργιλιοϋδριδίο (για ποσότητες βλ. την παρασκευή του εκάστοτε παραγώγου) σε ξηρό διαιθυλαιθέρα και το προκύπτον εναιώρημα ψύχεται στους 0°C. Σε μία άλλη φιάλη που περιέχει ξηρό βενζόλιο, διαλύεται το αντίστοιχο νιτρίλιο και το προκύπτον διάλυμα μεταφέρεται στάγδην στην πρώτη φιάλη. Μετά το τέλος της προσθήκης, το μίγμα αφήνεται να έλθει σε Θ.Δ. και αναδεύεται για 15 λεπτά. Η περίσσεια LAH εξουδετερώνεται με την προσθήκη ψυχρού νερού, στους 0°C. Στη συνέχεια το διάλυμα αραιώνεται με EtOAc (30-40 ml) και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το ίζημα πλένεται με EtOAc (3 x 15 ml), και το διήθημα που προκύπτει ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, σε περιστροφικό συμπυκνωτή κενού. Η αμίνη που προκύπτει χηρσιμοποιείται απ' ευθείας στην επόμενη αντίδραση χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

3.2.5. Γενική Μέθοδος παρασκευής των αμιδίων I₁(α-ζ), I₂(α-ζ), I₃(α-ζ), III₁(α-στ) και III₂(α-στ)

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται, υπό ατμόσφαιρα αργού, η αντίστοιχη αμίνη (για ποσότητες βλ. την παρασκευή του εκάστοτε παραγώγου) σε ξηρό DCM, και προστίθεται τριαιθυλαμίνη. Το μίγμα ψύχεται στους 0°C, όπου και προστίθεται στάγδην, το κατάλληλο χλωρίδιο ή ανυδρίτης οξέος, ανάλογα με το επιθυμητό προϊόν. Το μίγμα αφήνεται να έλθει σε Θ.Δ. και αναδεύεται για 15 λεπτά. Το διάλυμα μεταφέρεται στη συνέχεια σε διαχωριστική χοάνη, όπου πλένεται με νερό (3x 15 ml). Οι υδατικές στοιβάδες συνενώνονται και εκχυλίζονται με DCM (3 x 30 ml). Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (15 ml) και ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Τα προϊόντα καθαρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, ή, στην περίπτωση που κρυσταλλώνουν, με trituration με διαιθυλαιθέρα.

3.2.6. Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου I₁(α)



Για την παρασκευή του **I₁(α)** ακολουθείται Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών(A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3 και 3.2.5). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 250 mg, 1.65 mmol

Βοράνιο σε THF(1M): 13.3 ml, 13.23 mmol

Ξηρό THF: 7 ml

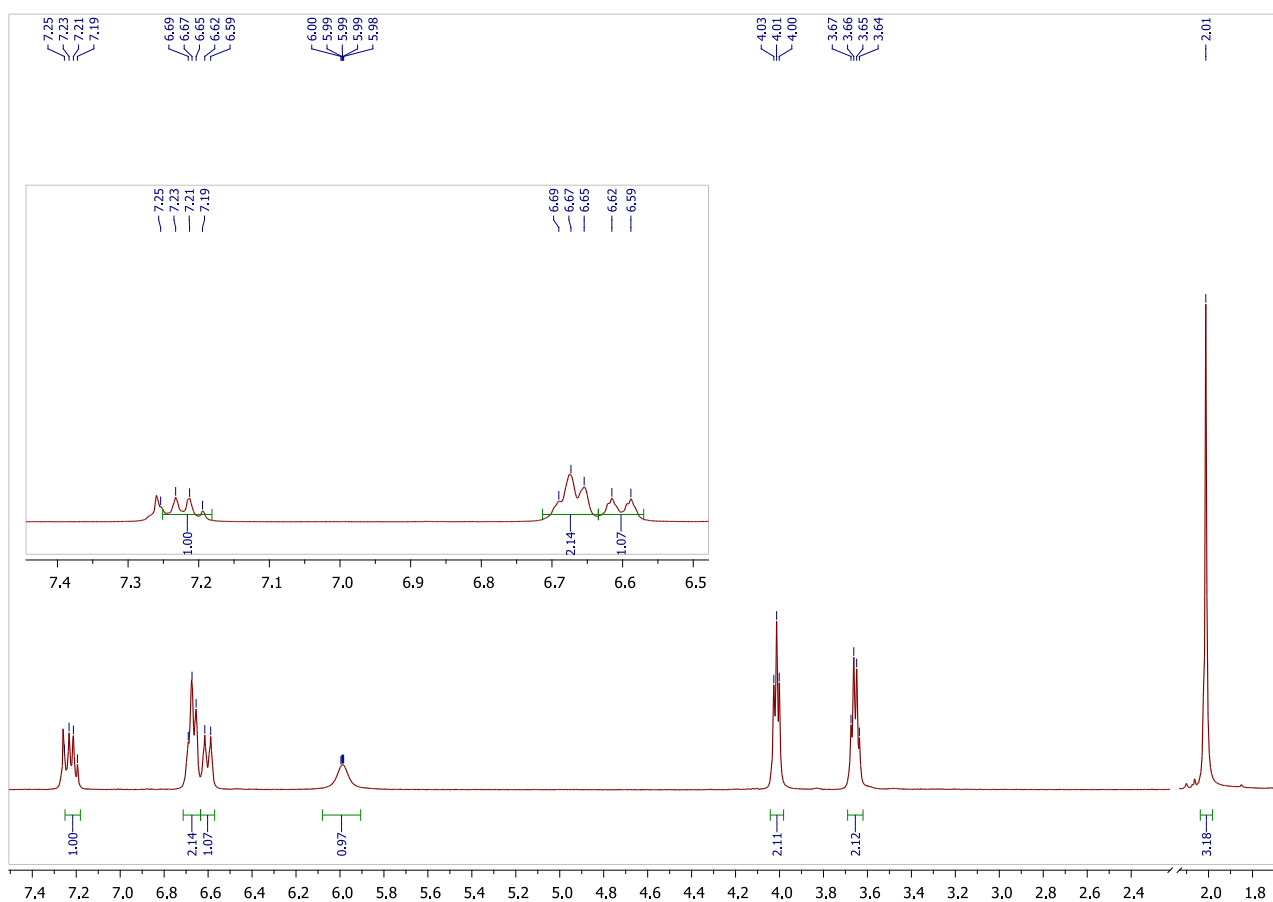
Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.27 ml, 1.98 mmol

Οξικός ανυδρίτης: 0.20 ml, 1.98 mmol

Ξηρό DCM: 7 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/EtOAc 70:30, 60:40 και τέλος 50:50) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 132 mg, 0.67 mmol (40%)

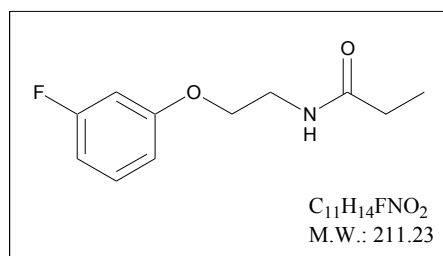


Σχήμα 21: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **I₁(α)**

¹H-NMR προϊόντος I₁(α) (CDCl₃), δ (ppm): 2.01 (s, 3H, CH₃-), 3.65 (q, 2H, CH₂-N, J=5.1 Hz), 4.01 (t, 2H, CH₂-O, J=5.0 Hz), 5.99 (brs, 1H, NH-), 6.60 (d, 1H, H₆, J=10.8 Hz), 6.67 (m, 2H, H₂, H₄), 7.22 (dt, 1H, H₅, J₁=8.5 Hz, J₂=7.1 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₁(α) (CDCl₃), δ (ppm): 23.24 (CH₃-C=O), 39.01 (CH₂-N), 67.10 (CH₂-O-), 102.15 (C₂), 102.64 (C₂), 107.84 (C₄), 108.26 (C₄), 110.12 (C₆), 110.16 (C₆), 130.33 (C₅), 130.53 (C₅), 159.79 (C₁), 160.01 (C₁), 161.23 (C₃), 166.11 (C₃), 170.54 (C=O)

3.2.7. Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου I₁(β)



Για την παρασκευή του **I₁(β)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 180 mg, 1.91 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 9.5 ml, 9.53 mmol

Ξηρό THF: 5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.43 mmol

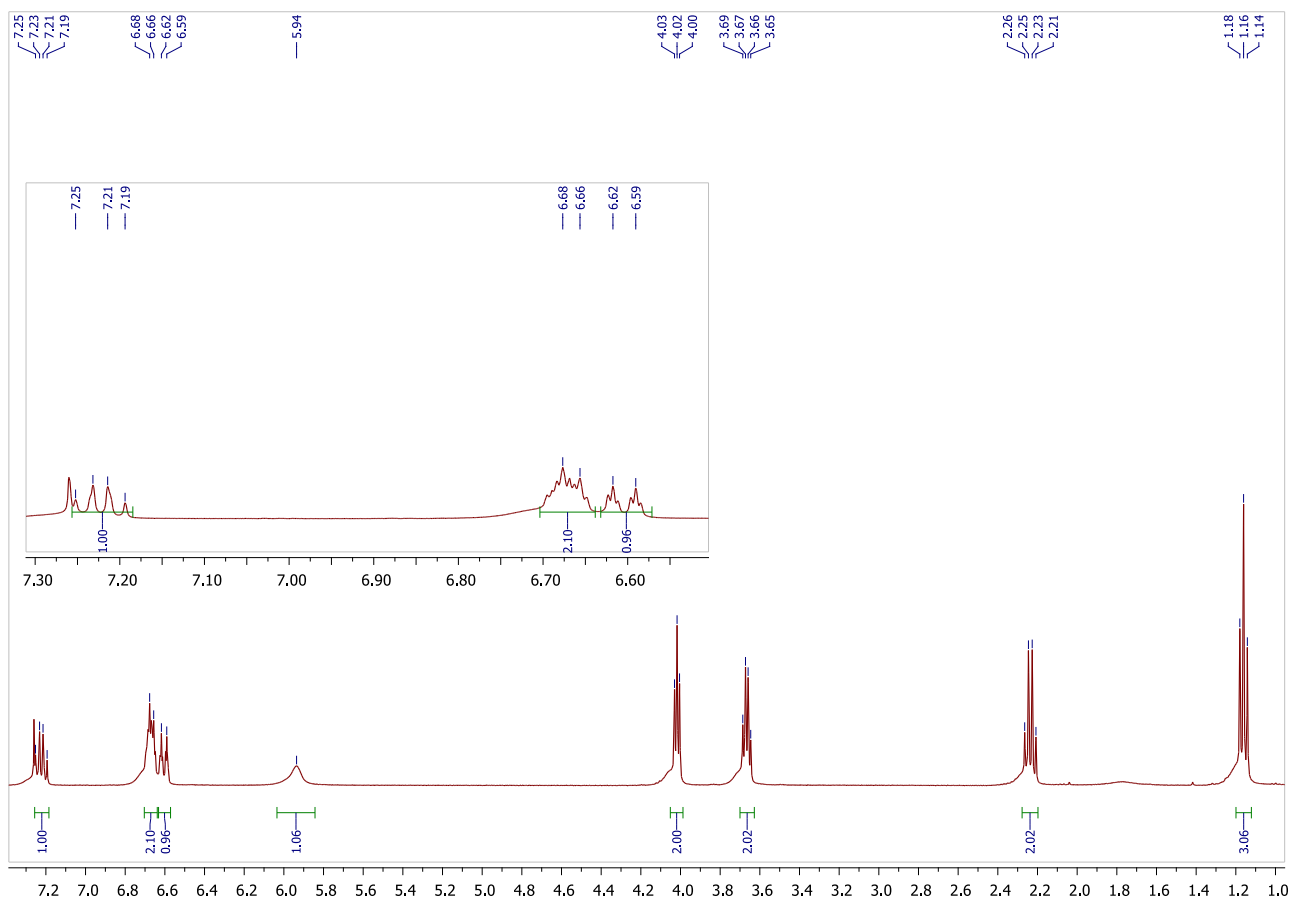
Προπιονικός ανυδρίτης: 0.2 ml, 1.43 mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 80:20, 70:30 και τέλος 60:40) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 94mg, 0.45mmol (38%)

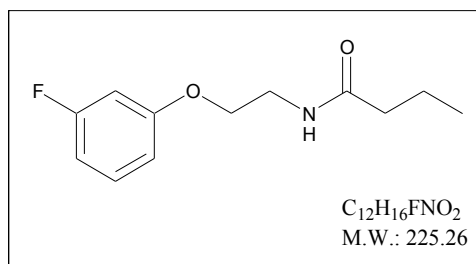
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\beta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.16 (t, 3H, CH_3 -, $J=7.6$ Hz), 2.24 (q, 2H, CH_2 - CH_3 , $J=7.6\text{Hz}$), 3.67 (q, 2H, CH_2 -N, $J=5.3$ Hz), 4.02 (t, 2H, CH_2 -O, $J=5.1\text{Hz}$), 5.94 (brs, 1H, NH -), 6.60 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.8$ Hz, $J_2=2.2$ Hz), 6.67 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.22 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.2$ Hz, $J_2=7.0$ Hz)



Σχήμα 22: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_1(\beta)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\beta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 9.84 (CH_3 - CH_2 -), 29.68 (CH_3 - CH_2 - $\text{C}=\text{O}$), 38.89 (CH_2 -N), 67.21 (CH_2 -O-), 102.17 (C_2), 102.67 (C_2), 107.83 (C_4), 108.25 (C_4), 110.14 (C_6), 110.19 (C_6), 130.33 (C_5), 130.53 (C_5), 159.85 (C_1), 160.06 (C_1), 161.25 (C_3), 166.13 (C_3), 174.16 ($\text{C}=\text{O}$)

3.2.8. Παρασκευή του *N*-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου *I*₁(*γ*)



Για την παρασκευή του **I₁(*γ*)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 120 mg, 0.79 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 6.4 ml, 6.35 mmol

Ξηρό THF: 3.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.13 ml, 0.95 mmol

Βουτυρικός ανυδρίτης: 0.16 ml, 0.95 mmol

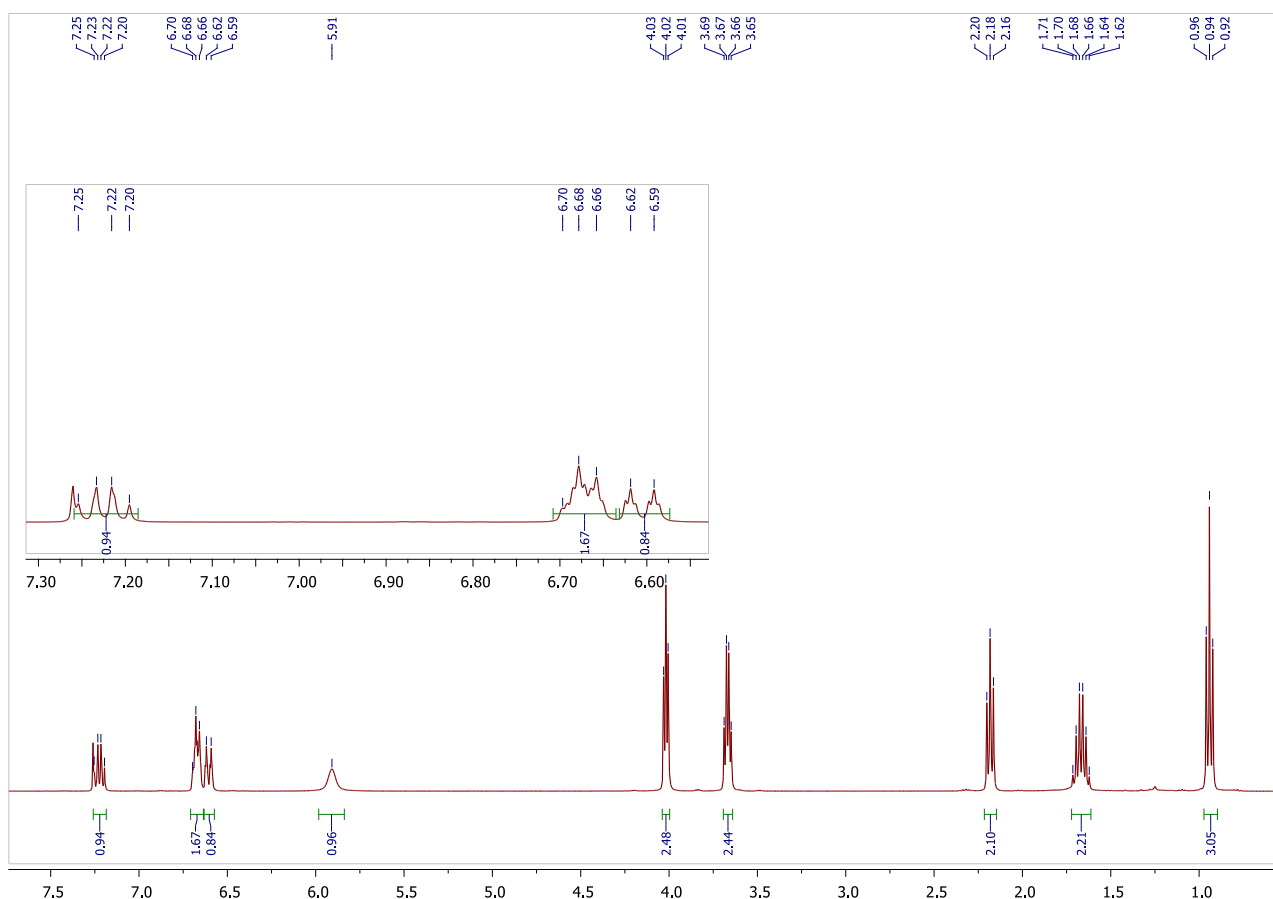
Ξηρό DCM: 3.5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, 80:20, 75:25, 70:30 και τέλος 65:35) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 100mg, 0.44mmol (56%)

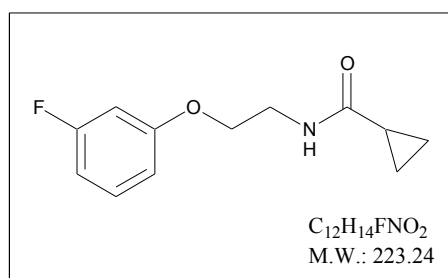
¹H-NMR προϊόντος I₁(*γ*) (CDCl₃), δ(ppm): 0.94 (t, 3H, CH₃-, J=7.4 Hz), 1.67 (sx, 2H, CH₂-CH₃, J=7.4 Hz), 2.18 (t, 2H, CH₂-C=O, J=7.4 Hz), 3.67 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4 Hz), 4.02 (t, 2H, CH₂-O, J=5.1 Hz), 5.91 (brs, 1H, NH-), 6.61 (dt, 1H, H₆, J₁=10.8 Hz, J₂=2.4 Hz), 6.67 (m, 2H, H₂, H₄), 7.22 (dt, 1H, H₅, J₁=8.3 Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₁(*γ*) (CDCl₃), δ (ppm): 13.81 (CH₃-CH₂-), 19.19 (CH₃-CH₂-), 38.67 (CH₂-C=O), 38.86 (CH₂-N), 67.25 (CH₂-O-), 102.20 (C₂), 102.69 (C₂), 107.86 (C₄), 108.28 (C₄), 110.16 (C₆), 110.20 (C₆), 130.34 (C₅), 130.54 (C₅), 159.86 (C₁), 160.07 (C₁), 161.27 (C₃), 166.15 (C₃), 173.36 (C=O)



Σχήμα 23: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_1(\gamma)$

3.2.9. Παρασκευή του N -[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου $\text{I}_1(\delta)$



Για την παρασκευή του $\text{I}_1(\delta)$ ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 150mg, 0.99mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.9ml, 7.94mmol

Ξηρό THF: 4ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.16ml, 1.19mmol

Κυκλοπροπυλοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.1ml, 1.19mmol

Ξηρό DCM: 4ml

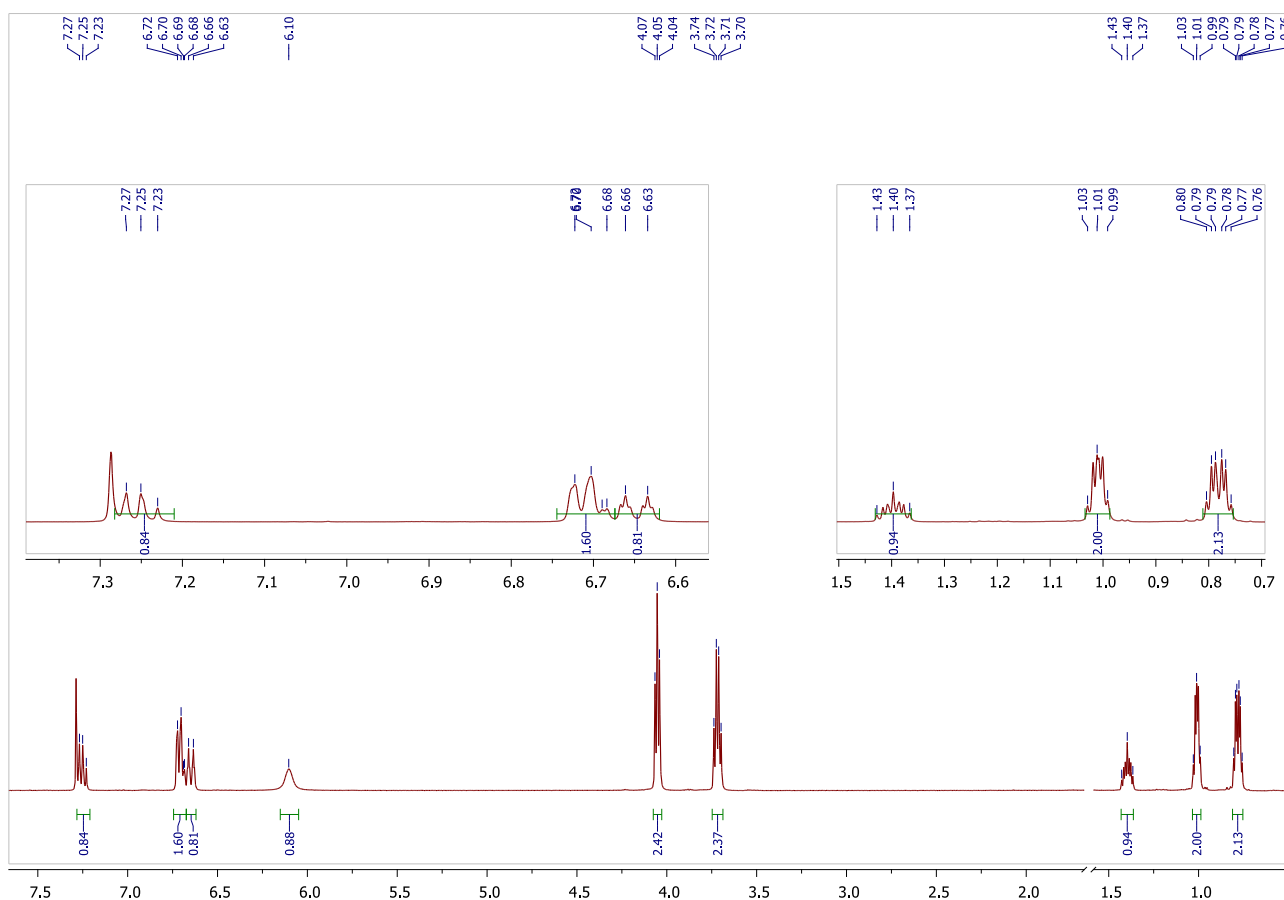
Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 80:20, 70:30 και τέλος 60:40) και εν συνεχεία με trituration με διαιθυλαιθέρα. Παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 114mg, 0.51mmol (51%)

Σ.Τ.: 89–90.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\delta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.78 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{-CH-C=O}$), 1.01 (m, 2H, $\text{CH}_b\text{-CH-C=O}$), 1.40 (tt, 1H, CH-C=O , $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.5$ Hz), 3.72 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5.2$ Hz), 4.05 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=5.1$ Hz), 6.10 (brs, 1H, NH-), 6.65 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.9$ Hz, $J_2=2.3$ Hz), 6.71 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.26 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=7.1\text{Hz}$)

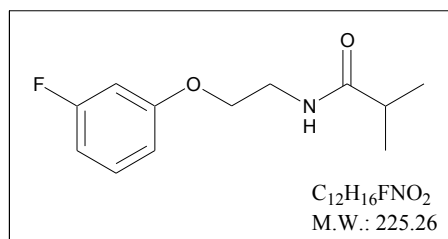
$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\delta)$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.43 ($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 14.86 ($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 39.12 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.39 ($\text{CH}_2\text{-O-}$), 102.25 (C_2), 102.74 (C_2), 107.90 (C_4), 108.32 (C_4), 110.19 (C_6), 110.24 (C_6), 130.38 (C_5), 130.58 (C_5), 159.91 (C_1), 160.13 (C_1), 161.32 (C_3), 166.20 (C_3), 173.89 (C=O)



Σχήμα 24: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_1(\delta)$

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος I₁(δ):

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	64.56	6.32	8.51	6.27	14.33
Ευρεθέν	64.18	6.09	-	6.12	-

3.2.10. Παρασκευή του N-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμίδιου I₁(ε)

Για την παρασκευή του **I₁(ε)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 150 mg, 0.99 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.9 ml, 7.94 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.16 ml, 1.19 mmol

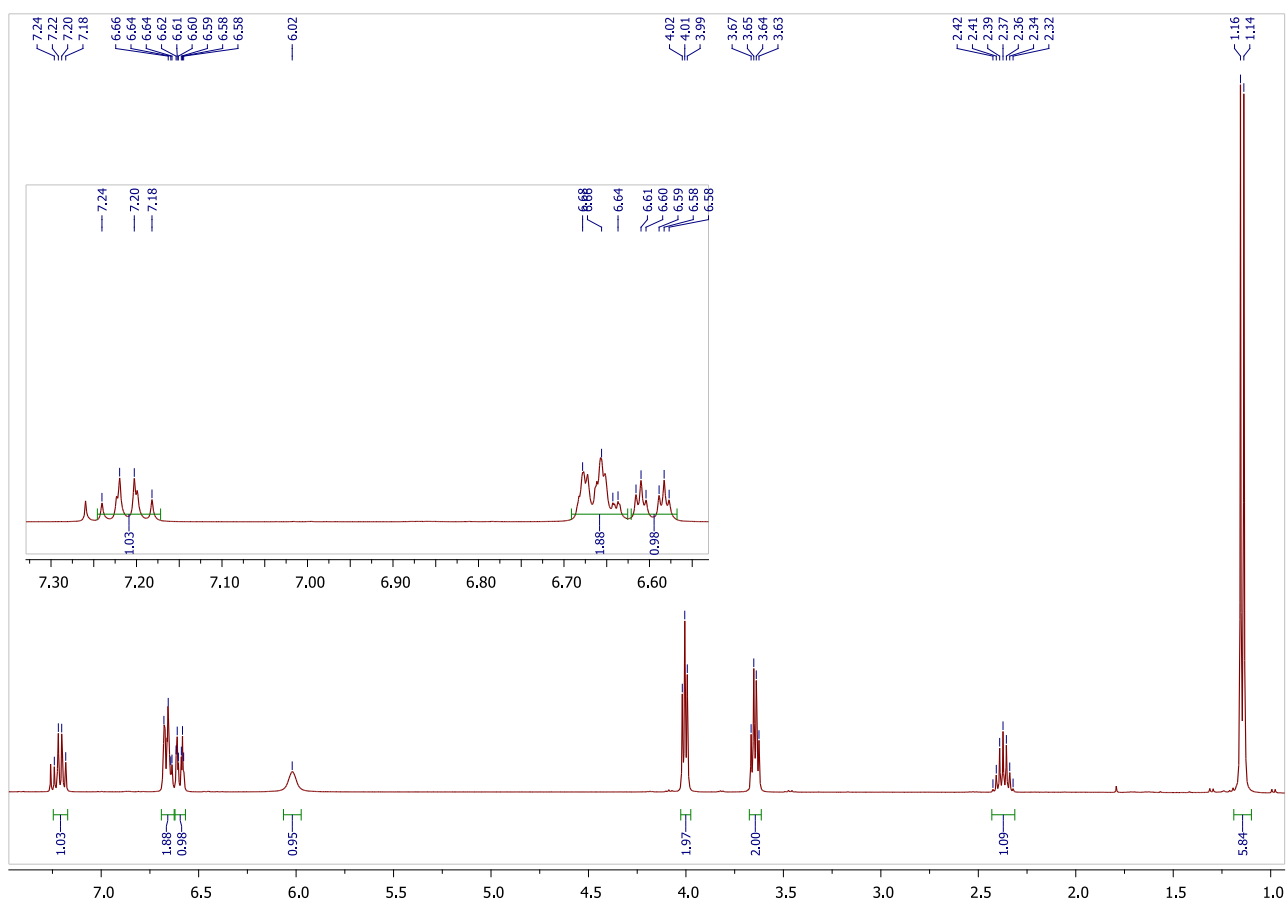
Ισοπροπυλοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.13 ml, 1.19 mmol

Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, 80:20, 70:30 και τέλος 60:40) και εν συνεχεία με trituration με διαιθυλαιθέρα. Παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 126mg, 0,56mmol (56%)

Σ.Τ.: 45.5–47.5 °C



Σχήμα 25: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_1(\epsilon)$

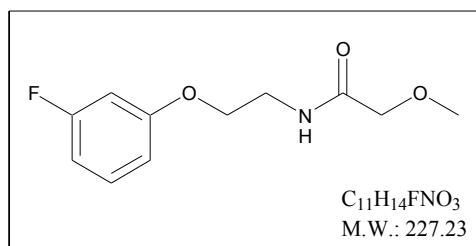
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\epsilon)$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.15 (d, 6H, CH_3 -, $J=6.9$ Hz), 2.37 (sp, 1H, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6.9$ Hz), 3.65 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5.5$ Hz), 4.01 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=5.1$ Hz), 6.02 (brs, 1H, NH-), 6.60 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.8$ Hz, $J_2=2.3$ Hz), 6.66 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.22 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.3$ Hz, $J_2=6.9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_1(\epsilon)$ (CDCl_3), δ (ppm): 19.67 ($\text{CH}_3\text{-CH-C=O}$), 35.70 ($\text{CH}_3\text{-CH-C=O}$), 38.84 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.30 ($\text{CH}_2\text{-O-}$), 102.24 (C_2), 102.74 (C_2), 107.88 (C_4), 108.31 (C_4), 110.19 (C_6), 110.24 (C_6), 130.36 (C_5), 130.56 (C_5), 159.91 (C_1), 160.12 (C_1), 161.29 (C_3), 166.17 (C_3), 177.32 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{I}_1(\epsilon)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	63.98	7.16	8.43	6.22	14.21
Ευρεθέν	63.69	7.05	-	6.11	-

3.2.11. Παρασκευή του *N*-[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]2-μεθοξυακεταμιδίου *I*₁(στ)



Για την παρασκευή του **I₁(στ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 138 mg, 0.91 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.3 ml, 7.28 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.15 ml, 1.09 mmol

Μεθοξυακετοχλωρίδιο: 0.1 ml, 1.09 mmol

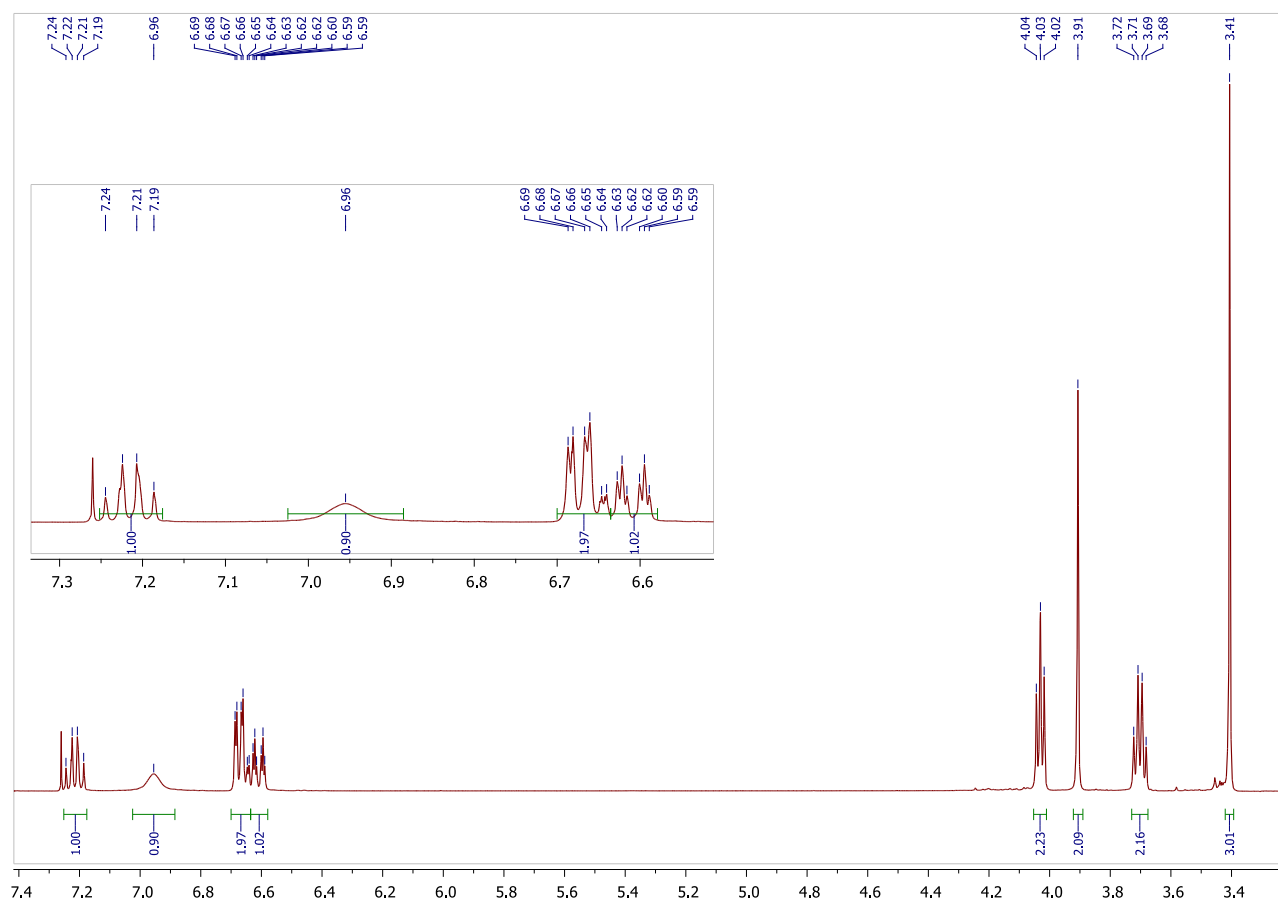
Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με *n*-εξάνιο/ EtOAc 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως λευκό κολλώδες στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 103 mg, 0.45 mmol (50%)

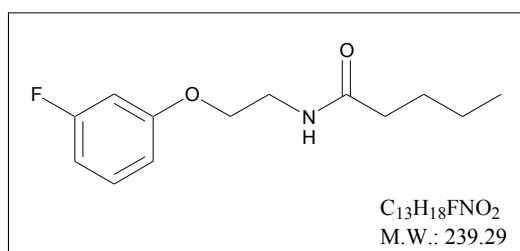
¹H-NMR προϊόντος *I*₁(στ) (CDCl₃), δ(ppm): 3.41 (s, 3H, CH₃-O), 3.70 (q, 2H, CH₂-N, J=5.6 Hz), 3.91 (s, 2H, O-CH₂-O), 4.03 (t, 2H, CH₂-O, J=5.4 Hz), 6.61 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.8 Hz, J₂=2.4 Hz), 6.67 (m, 2H, **H**₂, **H**₄), 6.96 (brs, 1H, NH-), 7.22 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.2Hz, J₂=6.8Hz)

¹³C-NMR προϊόντος *I*₁(στ) (CDCl₃), δ(ppm): 38.29 (CH₂-N), 59.29 (CH₃-O-CH₂), 67.08 (CH₂-O-Ar), 72.04 (CH₃-O-CH₂), 102.26 (C₂), 102.75 (C₂), 107.89 (C₄), 108.32 (C₄), 110.23 (C₆), 110.27 (C₆), 130.33 (C₅), 130.53 (C₅), 159.84 (C₁), 160.06 (C₁), 161.28 (C₃), 166.16 (C₃), 169.96 (C=O)



Σχήμα 26: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_1(\sigma\tau)$

3.2.12. Παρασκευή του N -[2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]πενταναμιδίου $\text{I}_1(\zeta)$



Για την παρασκευή του $\text{I}_1(\zeta)$ ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: 3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**32**): 100 mg, 0.66 mmol
 Βοράνιο σε THF (1M): 5.3 ml, 5.28 mmol
 Ξηρό THF: 5 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.11 ml, 0.79 mmol

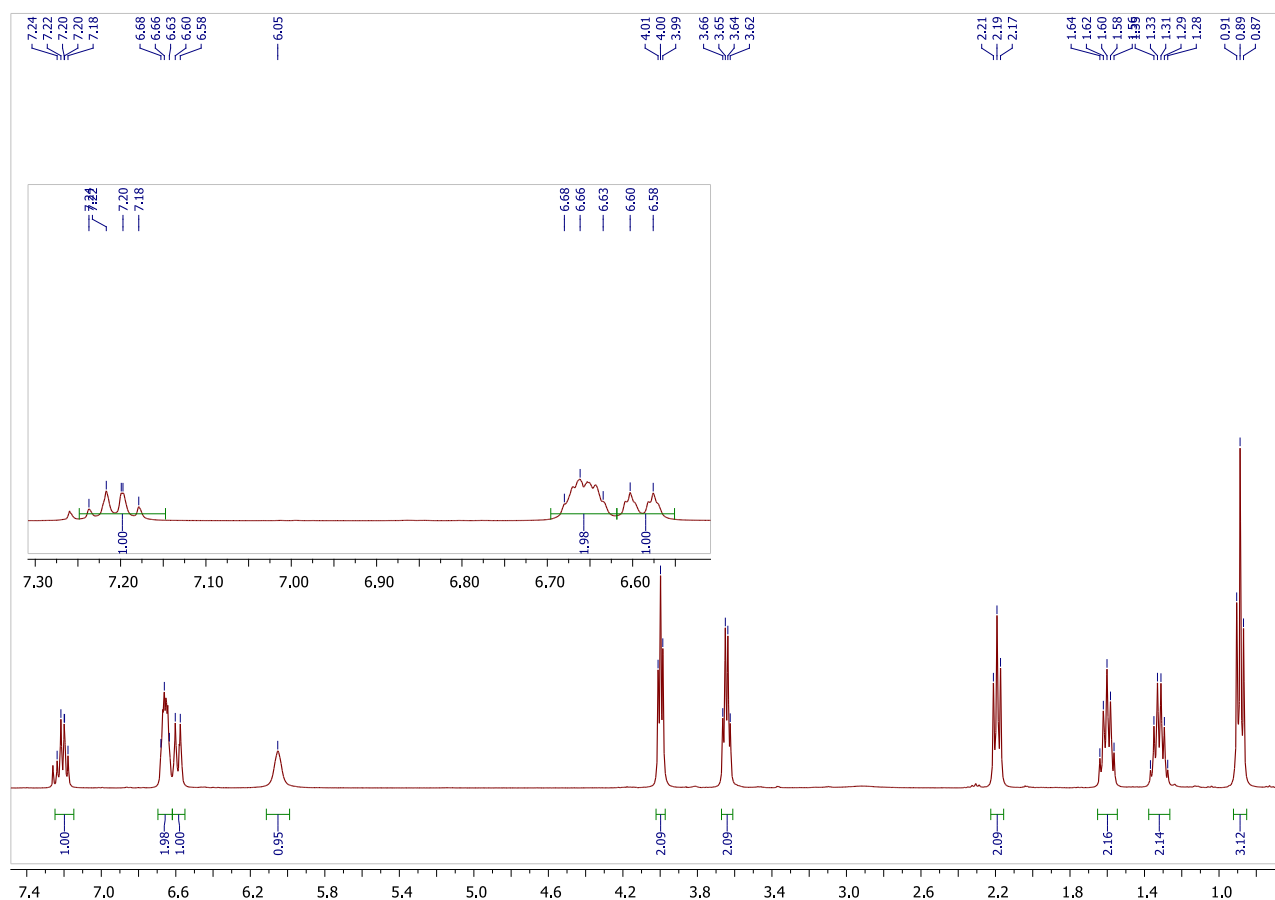
Βαλερικός ανυδρίτης: 0.16 ml, 0.79 mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, και μετά 85:15) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 95 mg, 0.40 mmol (60%)

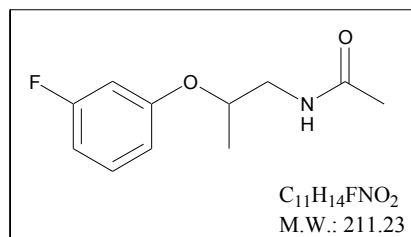
^1H -NMR προϊόντος $\text{I}_1(\zeta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (t, 3H, CH_3 -, $J=7.4\text{Hz}$), 1.32 (sx, 2H, CH_2 - CH_3 , $J=7.4\text{ Hz}$), 1.60 (qn, 2H, CH_2 - CH_2CH_3 , $J=7.4\text{ Hz}$), 2.19 (t, 2H, CH_2 - $\text{C}=\text{O}$, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.64 (q, 2H, CH_2 -N, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.00 (t, 2H, CH_2 -O, $J=5.2\text{Hz}$), 6.05 (brs, 1H, NH -), 6.59 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.8\text{ Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$), 6.65 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.21 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.1\text{ Hz}$, $J_2=6.9\text{ Hz}$)



Σχήμα 27: Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης $\text{I}_1(\zeta)$

¹³C-NMR προϊόντος I₁(ζ) (CDCl₃), δ (ppm): 13.85 (CH₃-CH₂-CH₂-), 22.47 (CH₃-CH₂-CH₂-), 27.85 (CH₃-CH₂-CH₂-), 36.52 (CH₂-C=O), 38.88 (CH₂-N), 67.25 (CH₂-O-), 102.20 (C₂), 102.69 (C₂), 107.86 (C₄), 108.28 (C₄), 110.15 (C₆), 110.20 (C₆), 130.34 (C₅), 130.54 (C₅), 159.86 (C₁), 160.08 (C₁), 161.27 (C₃), 166.15 (C₃), 173.53 (C=O)

3.2.13. Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου I₂(α)



Για την παρασκευή του **I₂(α)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 225mg, 1.36mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 11ml, 10.91mmol

Ξηρό THF: 5 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.23ml, 1.63mmol

Οξικός ανυδρίτης: 0.15ml, 1.63mmol

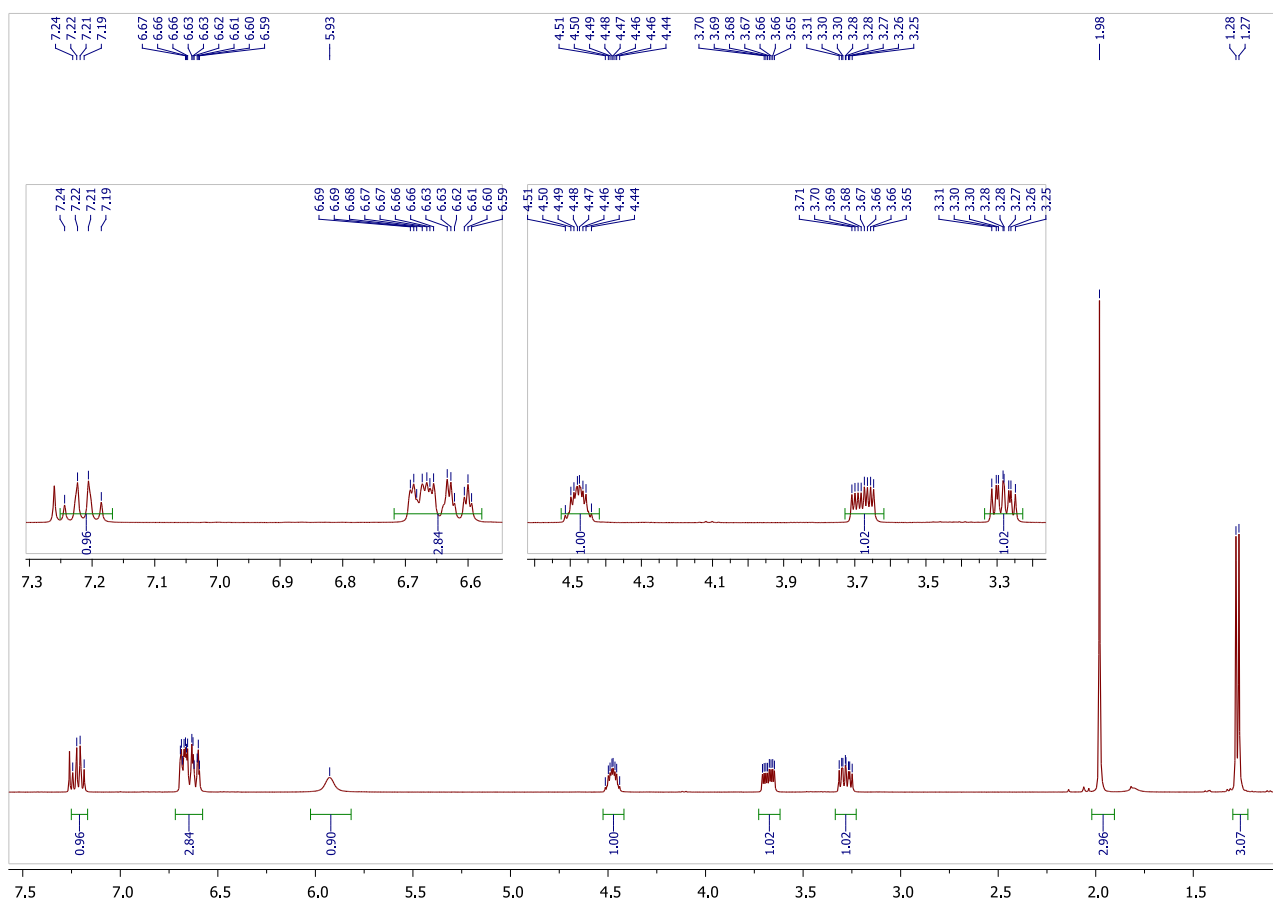
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40, 50:50, και τέλος 40:60) και εν συνεχεία με trituration με διαιθυλαιθέρα. Παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 191mg, 0.90 mmol (66%)

Σ.Τ.: 74-76 °C

¹H-NMR προϊόντος I₂(α) (CDCl₃), δ(ppm): 1.27 (d, 3H, CH₃-CH-O, J=6.2 Hz), 1.98 (s, 3H, CH₃-C=O), 3.28 (ddd, 1H, CH_a-N, J₁=13.8Hz, J₂=7.5Hz, J₃=5.1 Hz), 3.68 (ddd, 1H, CH_b-N, J₁=14.0 Hz, J₂=7.0 Hz, J₃=3.4 Hz), 4.48 (m, 1H, CH₃-CH-O), 5.93 (brs, 1H, NH-), 6.61 (dt, 1H, H₆, J₁=10.9Hz, J₂=2.3Hz), 6.66 (m, 2H, H₂, H₄), 7.21 (dt, 1H, H₅, J₁=8.2 Hz, J₂=7.0 Hz)



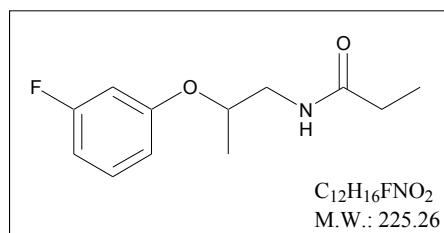
Σχήμα 28: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_2(\alpha)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_2(\alpha)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 17.19 ($\text{CH}_3\text{-CH-O-}$), 23.31 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 44.51 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 73.27 (CH-O-), 103.46 (C_2), 103.95 (C_2), 107.88 (C_4), 108.30 (C_4), 111.44 (C_6), 130.40 (C_5), 130.60 (C_5), 158.94 (C_1), 159.14 (C_1), 161.34 (C_3), 166.23 (C_3), 170.51 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{I}_2(\alpha)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	62.55	6.68	8.99	6.63	15.15
Ευρεθέν	62.31	6.33	-	6.40	-

3.2.14. Παρασκευή του *N*-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου **I₂(β)**



Για την παρασκευή του **I₂(β)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3 και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 225 mg, 1.36 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 11 ml, 10.91 mmol

Ξηρό THF: 5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.23 ml, 1.63 mmol

Προπιονικός ανυδρίτης: 0.2 ml, 1.63 mmol

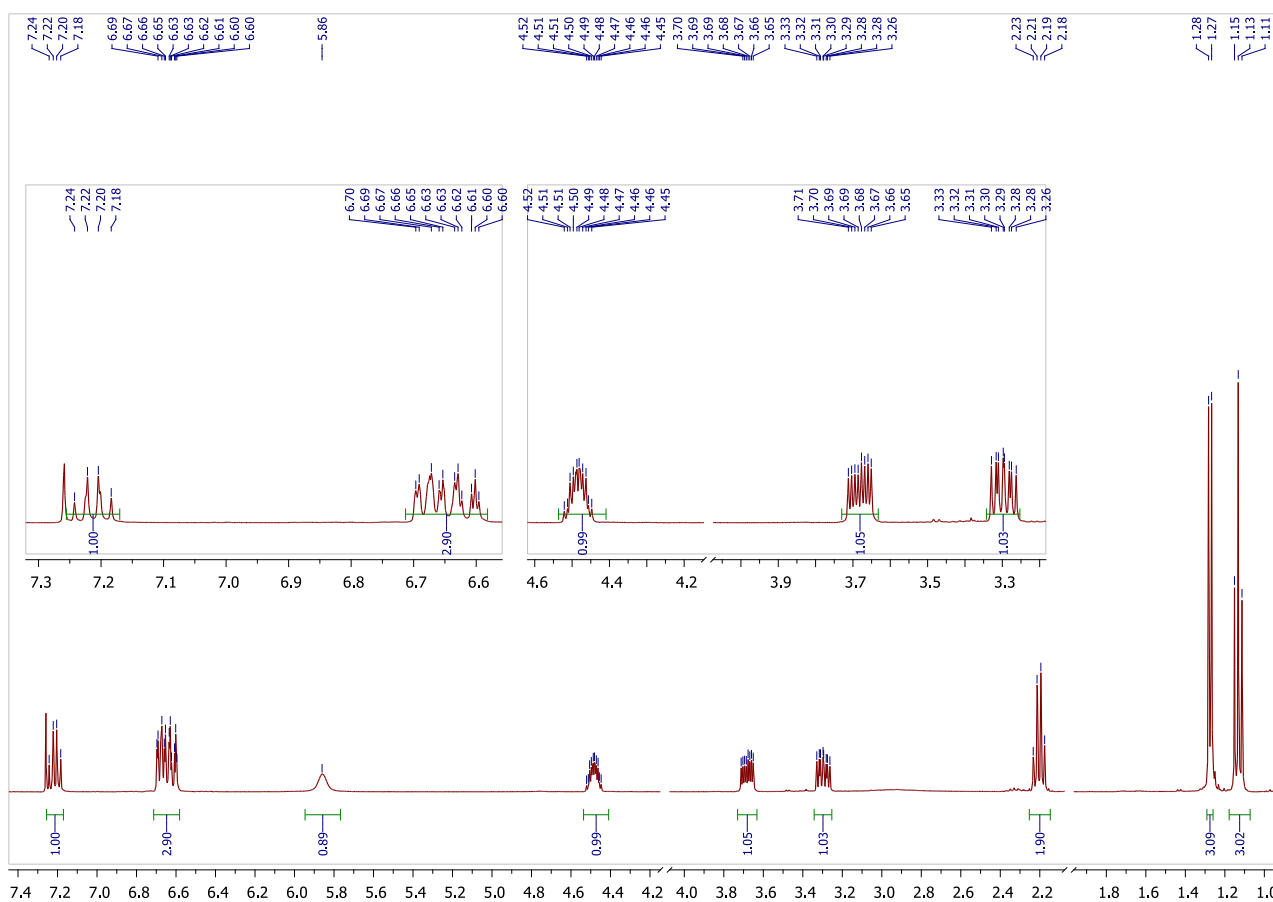
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40, και τέλος 50:50) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 223mg, 0.99mmol (73%)

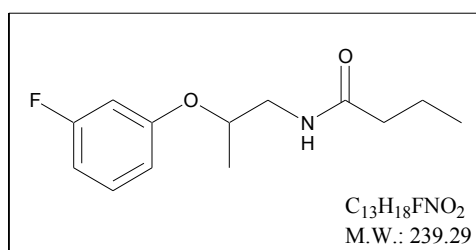
¹H-NMR προϊόντος **I₂(β) (CDCl₃), δ(ppm):** 1.13 (t, 3H, CH₃-CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 1.27 (d, 3H, CH₃-CH-O, J=6.2 Hz), 2.20 (q, 2H, CH₂-C=O, J=7.7Hz), 3.30 (ddd, 1H, CH_a-N, J₁=13.9Hz, J₂=7.5 Hz, J₃=5.0Hz), 3.68 (ddd, 1H, CH_b-N, J₁=14.0 Hz, J₂=7.0 Hz, J₃=3.5Hz), 4.48 (m, 1H, CH₃-CH-O), 5.86 (brs, 1H, NH-), 6.62 (dt, 1H, H₆, J₁=10.9 Hz, J₂=2.4Hz), 6.66 (m, 2H, H₂, H₄), 7.21 (dt, 1H, H₅, J₁=8.3Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος **I₂(β) (CDCl₃), δ(ppm):** 9.70 (CH₃-CH₂-), 17.09 (CH₃-CH-O-), 29.31 (CH₂-C=O), 44.15 (CH₂-N), 72.93 (CH-O-), 103.15 (C₂), 103.63 (C₂), 107.42 (C₄), 107.84 (C₄), 111.27 (C₆), 130.10 (C₅), 130.30 (C₅), 158.89 (C₁), 159.10 (C₁), 161.04 (C₃), 165.92 (C₃), 174.45 (C=O)



Σχήμα 29: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_2(\beta)$

3.2.15. Παρασκευή του *N*-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμίδιου $\text{I}_2(\gamma)$



Για την παρασκευή του $\text{I}_2(\gamma)$ ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 150 mg, 0.93 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.3 ml, 7.27 mmol

Ξηρό THF: 5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.15 ml, 1.06 mmol

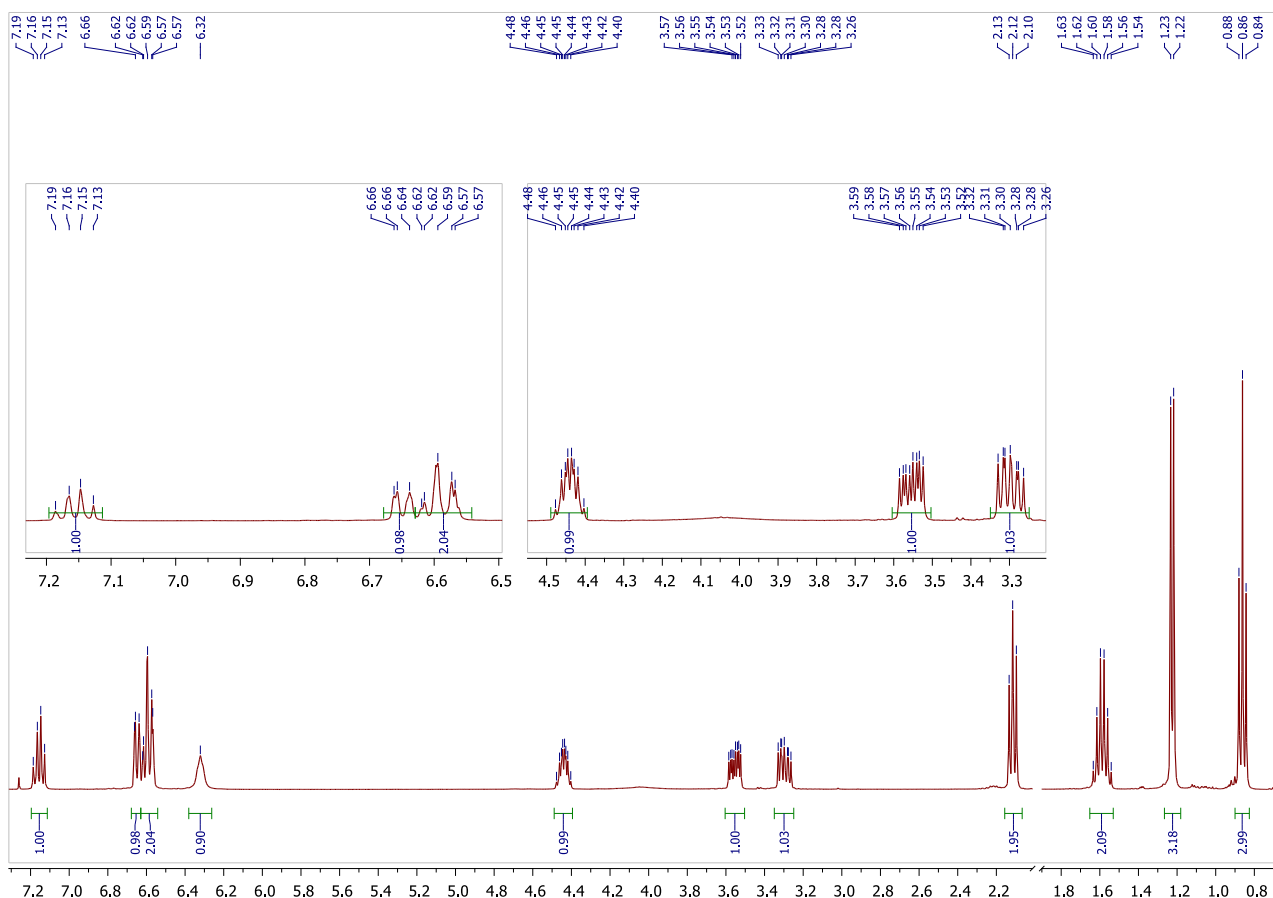
Βουτυρικός ανυδρίτης: 0.2 ml, 1.06 mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc80:20, και μετά70:30) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 166mg, 0.69 mmol (78%)

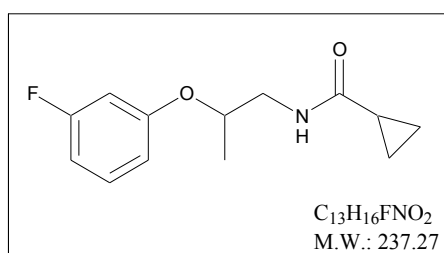
¹H-NMR προϊόντος I₂(γ) (CDCl₃), δ(ppm): 0.86 (t, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.4 Hz), 1.23 (d, 3H, CH₃-CH-O, J=6.2 Hz), 1.59 (sx, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.5 Hz), 2.12 (t, 2H, CH₂-C=O, J=7.7 Hz), 3.30 (ddd, 1H, CH_a-N, J₁=13.9 Hz, J₂=7.1Hz, J₃=5.4Hz), 3.55 (ddd, 1H, CH_b-N, J₁=13.9Hz, J₂=6.7Hz, J₃=3.9Hz), 4.44 (m, 1H, CH₃-CH-O), 6.32 (brs, 1H, NH-), 6.63 (m, 3H, H₂, H₄, H₆), 7.16 (dt, 1H, H₅, J₁=8.0Hz, J₂=6.9Hz)



Σχήμα 30: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης I₂(γ)

¹³C-NMR προϊόντος **I₂(γ)** (CDCl₃), δ (ppm): 13.65 (CH₃-CH₂-CH₂-), 17.16 (CH₃-CH-O-), 19.10 (CH₃-CH₂-CH₂-), 38.44 (CH₂-C=O), 44.21 (CH₂-N), 73.14 (CH-O-), 103.30 (C₂), 103.79 (C₂), 107.63 (C₄), 108.05 (C₄), 111.35 (C₆), 130.24 (C₅), 130.44 (C₅), 158.93 (C₁), 159.14 (C₁), 161.18 (C₃), 166.06 (C₃), 173.55 (C=O)

3.2.16. Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιου **I₂(δ)**



Για την παρασκευή του **I₂(δ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 150 mg, 0.93 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.3 ml, 7.27 mmol

Ξηρό THF: 5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.15 ml, 1.06 mmol

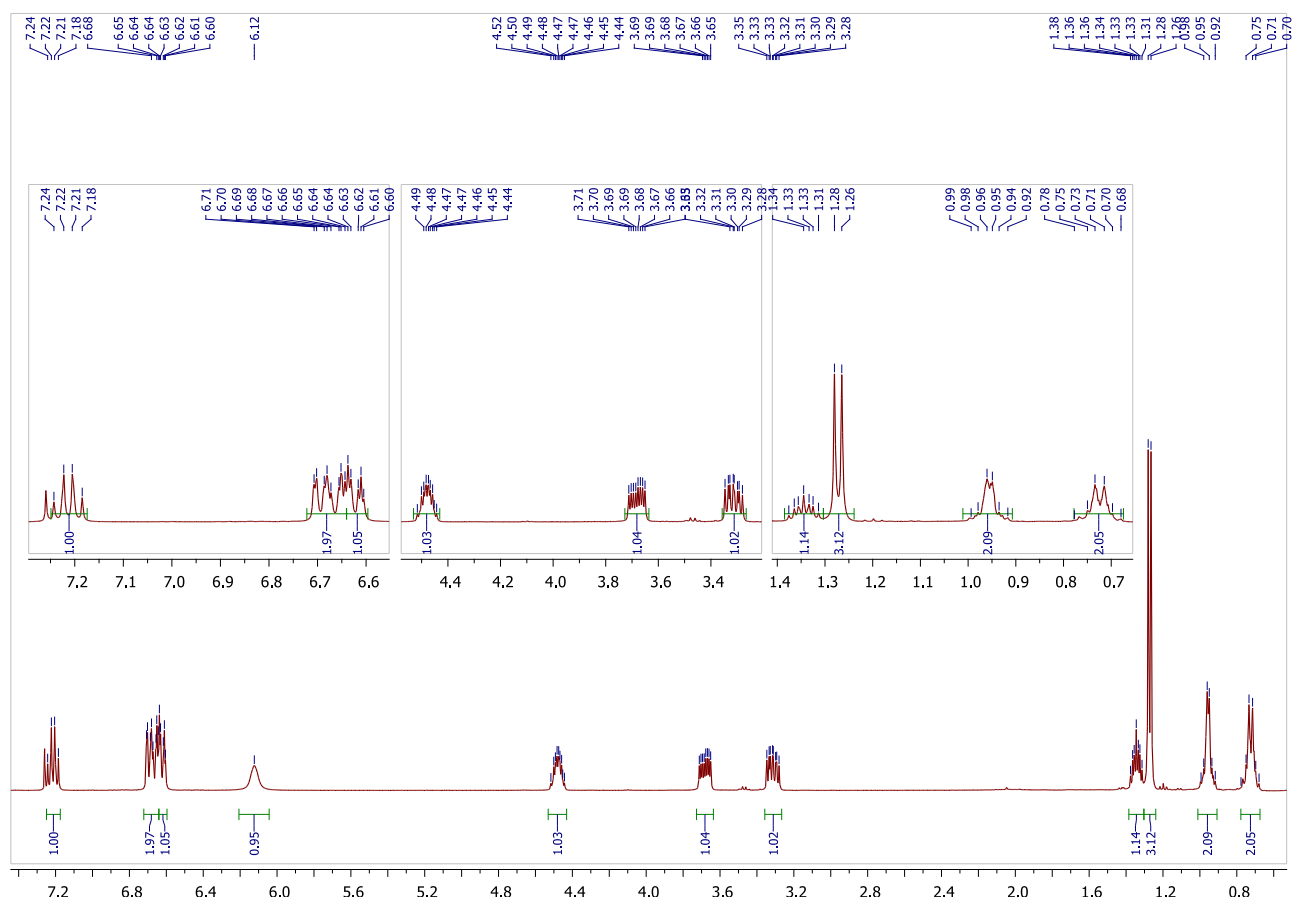
Κυκλοπροπυλοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.1ml, 1.06 mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, 80:20, και τέλος 70:30) και εν συνεχεία με trituration με διαιθυλαιθέρα. Παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 139mg, 0.59mmol (66%)

Σ.Τ.: 75.5–76.5 °C



Σχήμα 31: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_2(\delta)$

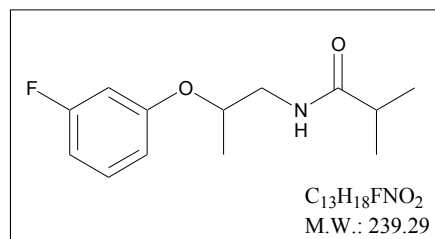
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_2(\delta)$ (CDCl_3), δ (ppm): 0.72 (m, 2H, $\text{CH}_b\text{-CH-C=O}$), 0.96 (m, 2H, $\text{CH}_b\text{-CH-C=O}$), 1.27 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$, $J=6.2$ Hz), 1.34 (tt, 1H, CH-C=O , $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.6$ Hz), 3.31 (ddd, 1H, $\text{CH}_a\text{-N}$, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, $J_3=5.0$ Hz), 3.68 (ddd, 1H, $\text{CH}_b\text{-N}$, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=7.1$ Hz, $J_3=3.6$ Hz), 4.48 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 6.12 (brs, 1H, NH-), 6.62 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.8$ Hz, $J_2=2.3$ Hz), 6.67 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.21 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.1$ Hz, $J_2=7.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_2(\delta)$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.01 ($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 15.44 (CH-C=O), 17.85 ($\text{CH}_3\text{-CH-O-}$), 45.23 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 74.07 (CH-O-), 104.13 (C_2), 104.61 (C_2), 108.46 (C_4), 108.89 (C_4), 112.11 (C_6), 131.02 (C_5), 131.22 (C_5), 159.64 (C_1), 159.87 (C_1), 161.98 (C_3), 166.86 (C_3), 174.59 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{I}_2(\delta)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	65.81	6.80	8.01	5.90	13.49
Ευρεθέν	65.53	6.69	-	5.71	-

3.2.17. Παρασκευή του *N*-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου *I*₂(ε)



Για την παρασκευή του **I₂(ε)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 150 mg, 0.93 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 7.3 ml, 7.27 mmol

Ξηρό THF: 5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.15 ml, 1.06 mmol

Ισοπροπυλοκαρβονυλοχλωρίδιο: 0.1 ml, 1.06 mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

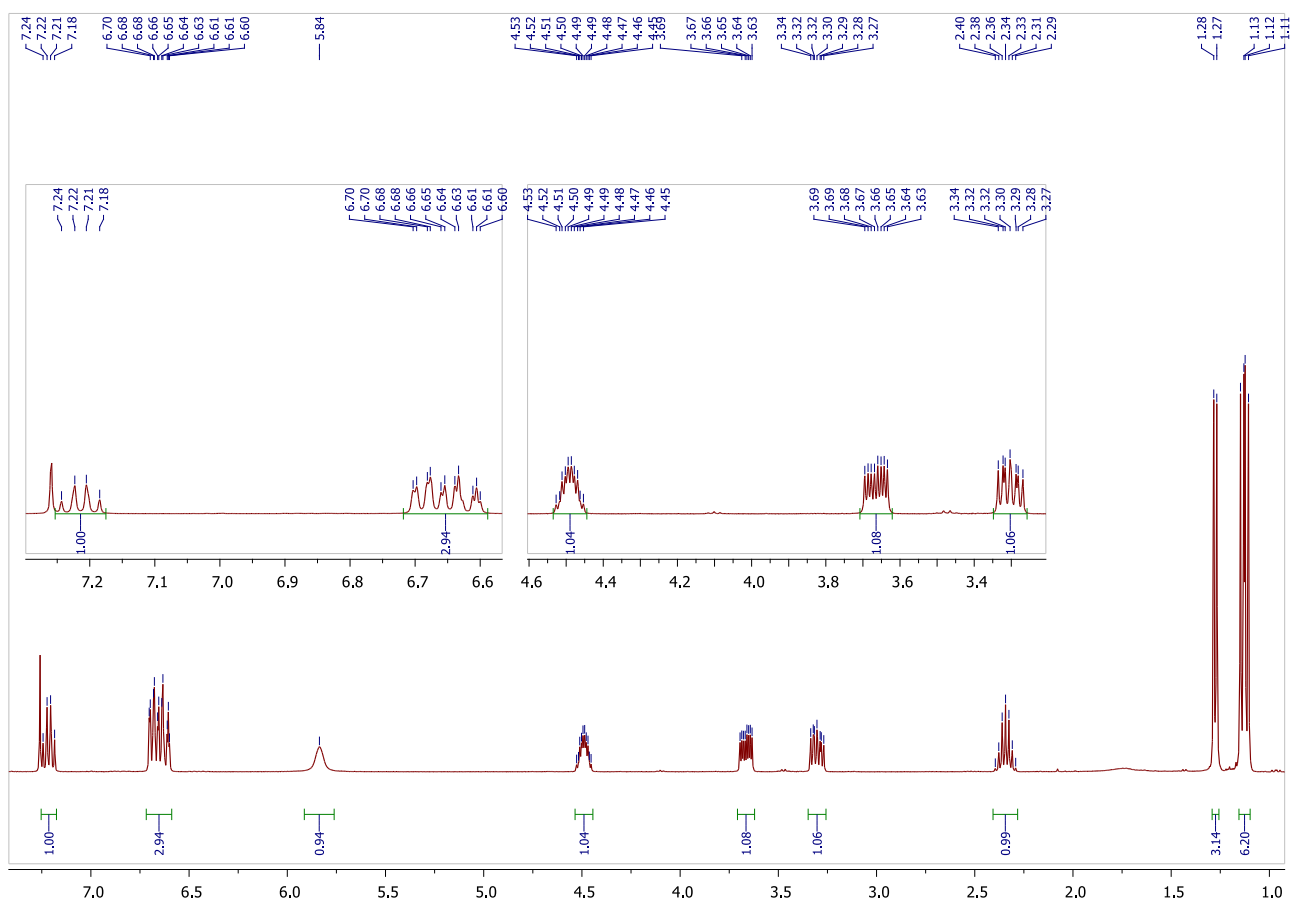
Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, 80:20, και τέλος 70:30) και εν συνεχεία με trituration με διαιθυλαιθέρα. Παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 126 mg, 0.53 mmol (59%)

Σ.Τ.: 67-69 °C

¹H-NMR προϊόντος I₂(ε) (CDCl₃), δ (ppm): 1.11 (d, 3H, (CH₃)_a-CH-C=O, J=6.9 Hz), 1.14 (d, 3H, (CH₃)_b-CH-C=O, J=6.9 Hz), 1.28 (d, 3H, CH₃-CH-O, J=6.2 Hz), 2.34 (sp, 1H, CH-C=O, J=6.9 Hz), 3.30 (ddd, 1H, CH_a-N, J₁=13.5 Hz, J₂=7.4 Hz, J₃=5.2 Hz), 3.66 (ddd, 1H, CH_b-N, J₁=14.0 Hz, J₂=6.9 Hz, J₃=3.5 Hz), 4.49 (m, 1H, CH₃-CH-O), 5.84 (brs, 1H, NH-), 6.65 (m, 3H, H₂, H₄, H₆), 7.21 (dt, 1H, H₅, J₁=8.2 Hz, J₂=7.1 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₂(ε) (CDCl₃), δ (ppm): 17.28 (CH₃-CH-O-), 19.64 ((CH₃)_a-CH-C=O), 19.71 ((CH₃)_b-CH-C=O), 35.73 (CH-C=O), 44.33 (CH₂-N), 73.44 (CH-O-), 103.51 (C₂), 104.00 (C₂), 107.89 (C₄), 108.31 (C₄), 111.48 (C₆), 130.41 (C₅), 130.61 (C₅), 159.08 (C₁), 159.30 (C₁), 161.35 (C₃), 166.23 (C₃), 177.40 (C=O)

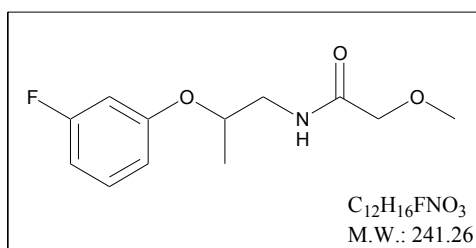


Σχήμα 32: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_2(\epsilon)$

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{I}_2(\epsilon)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	65.25	7.58	7.94	5.85	13.37
Ευρεθέν	64.96	7.31	-	5.61	-

3.2.18. Παρασκευή του N -[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμιδίου $\text{I}_2(\sigma\tau)$



Για την παρασκευή του **I₂(στ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4 και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 300mg, 1.82mmol

Λίθιο Αργίλιο Υδρίδιο: 207mg, 5.45mmol

Ξηρό βενζόλιο: 3ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 7.6 ml

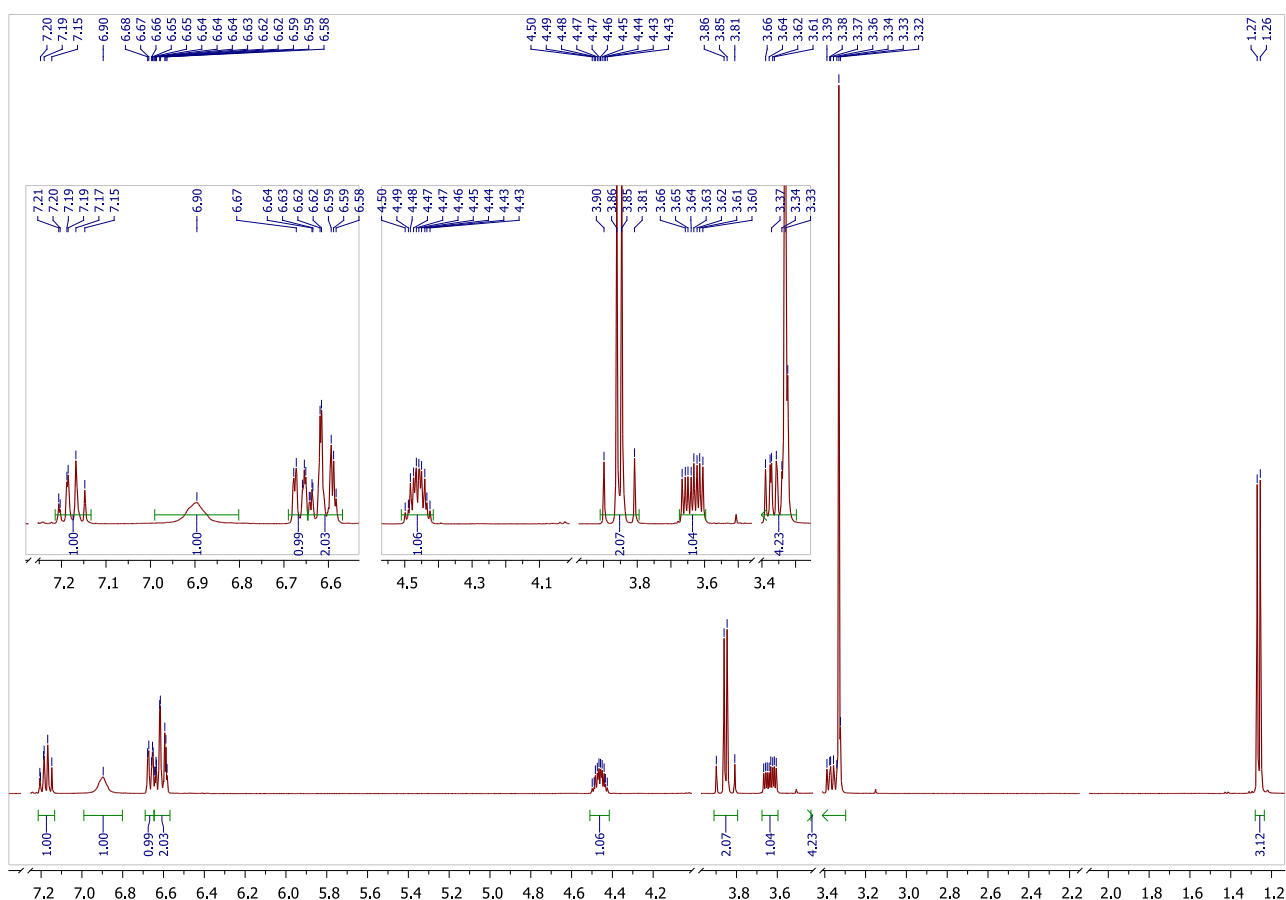
Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.3ml, 2.18mmol

Μεθοξυακετοχλωρίδιο: 0.2ml, 2.18mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, και μετά 50:50) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 310mg, 1.28mmol (71%)

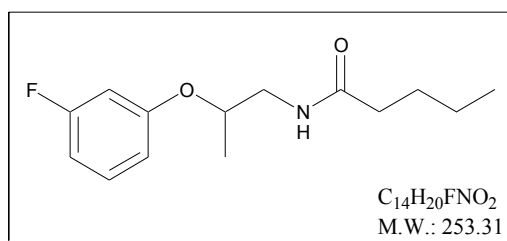


Σχήμα 33: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **I₂(στ)**

¹H-NMR προϊόντος I₂(στ) (CDCl₃), δ (ppm): 1.26 (d, 3H, CH₃-CH-O, J=6.2 Hz), 3.33 (s, 3H, CH₃-O), 3.36 (ddd, 1H, CH_a-N, J₁=14 Hz, J₂=7.2 Hz, J₃=5.5 Hz), 3.64 (ddd, 1H, CH_b-N, J₁=13.9 Hz, J₂=6.9 Hz, J₃=3.8 Hz), 3.85 (d, 2H, O-CH₂-C=O, J=6.0 Hz), 4.46 (m, 1H, CH₃-CH-O), 6.63 (m, 3H, H₂, H₄, H₆), 6.90 (brs, 1H, NH-), 7.18 (dt, 1H, H₅, J₁=8.0 Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₂(στ) (CDCl₃), δ (ppm): 17.21 (CH₃-CH-O-), 43.60 (CH₂-N), 59.15 (CH₃-O-CH₂-), 71.90 (CH₃-O-CH₂-), 73.13 (CH-O-Ar), 103.41 (C₂), 103.90 (C₂), 107.74 (C₄), 108.16 (C₄), 111.46 (C₆), 130.26 (C₅), 130.46 (C₅), 158.90 (C₁), 159.11 (C₁), 161.22 (C₃), 166.10 (C₃), 169.91 (C=O)

3.2.19. Παρασκευή του N-[2-μεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]πενταναμιδίου I₂(ζ)



Για την παρασκευή του I₂(ζ) ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: α-μεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**29**): 200mg, 1.21mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 10ml, 9.70mmol

Ξηρό THF: 5 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2ml, 1.42mmol

Βαλερικός ανυδρίτης: 0.28ml, 1.42mmol

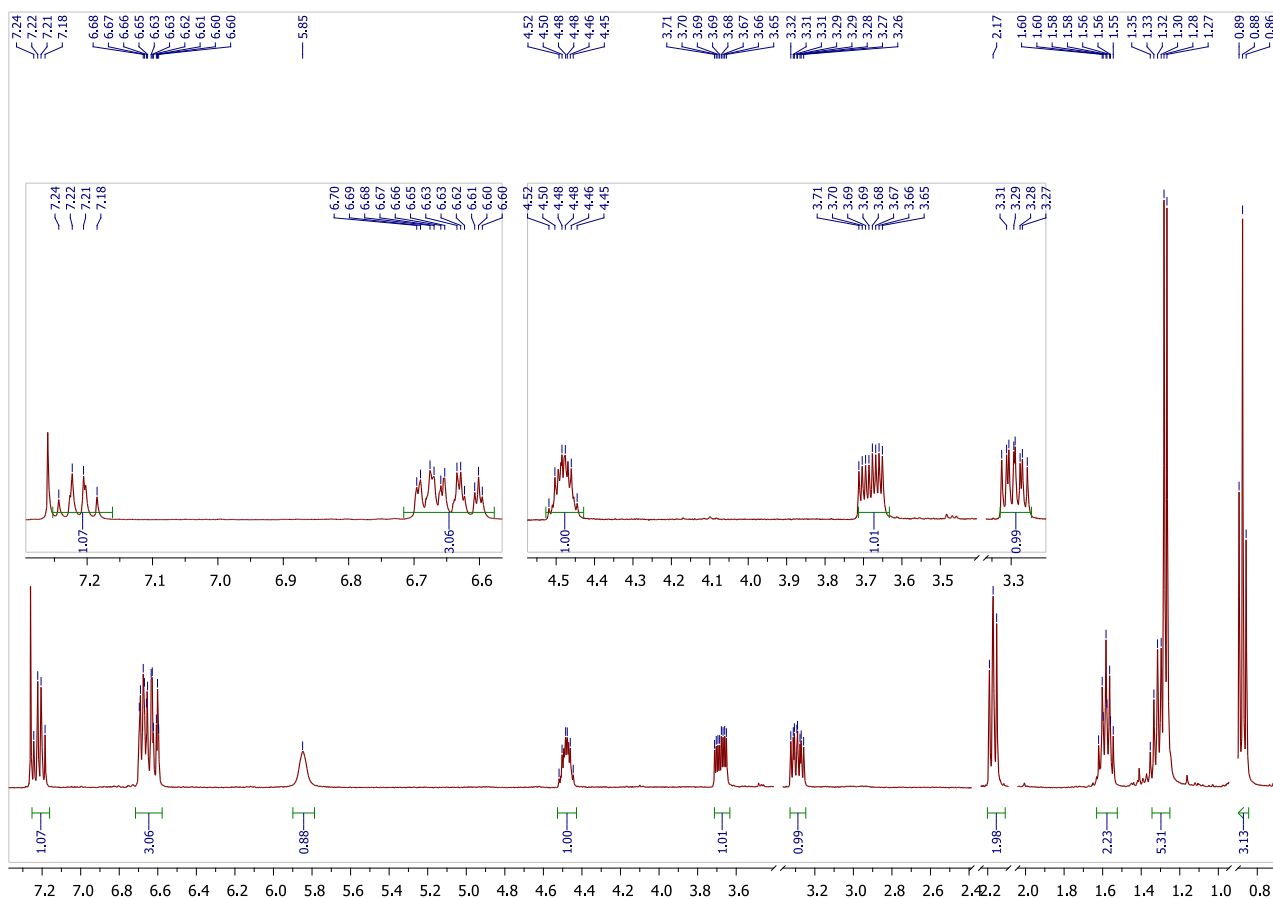
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, και τέλος 85:15) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 127mg, 0.50mmol (41%)

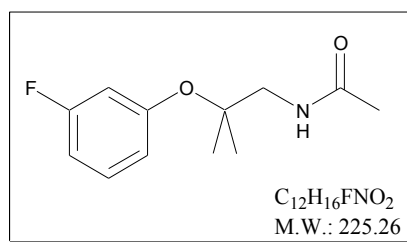
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_2(\zeta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.3$ Hz), 1.27 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$, $J=6.2$ Hz), 1.31 (sx, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.6$ Hz), 1.58 (qn, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.7$ Hz), 2.17 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=7.7$ Hz), 3.29 (ddd, 1H, $\text{CH}_a\text{-N}$, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, $J_3=5.1\text{Hz}$), 3.68 (ddd, 1H, $\text{CH}_b\text{-N}$, $J_1=14.1\text{Hz}$, $J_2=7.0\text{Hz}$, $J_3=3.5\text{Hz}$), 4.48 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 5.85 (brs, 1H, NH-), 6.61 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.9$ Hz, $J_2=2.3$ Hz), 6.66 (m, 2H, H_2 , H_4), 7.21 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.2\text{Hz}$, $J_2=6.9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_2(\zeta)$ (CDCl_3), δ (ppm): 13.82 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 17.23 ($\text{CH}_3\text{-CH-O-}$), 22.44 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 27.87 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 36.51 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 44.36 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 73.34 (CH-O-), 103.44 (C_2), 103.93 (C_2), 107.82 (C_4), 108.24 (C_4), 111.42 (C_6), 130.36 (C_5), 130.56 (C_5), 159.01 (C_1), 159.22 (C_1), 161.32 (C_3), 166.20 (C_3), 173.63 (C=O)



Σχήμα 34: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_2(\zeta)$

3.2.20. Παρασκευή του *N*-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου **I₃(α)**



Για την παρασκευή του **I₃(α)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3 και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 118mg, 0.66mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.3ml, 5.25mmol

Ξηρό THF: 4ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.11ml, 0.79mmol

Οξικός ανυδρίτης: 0.08ml, 0.79mmol

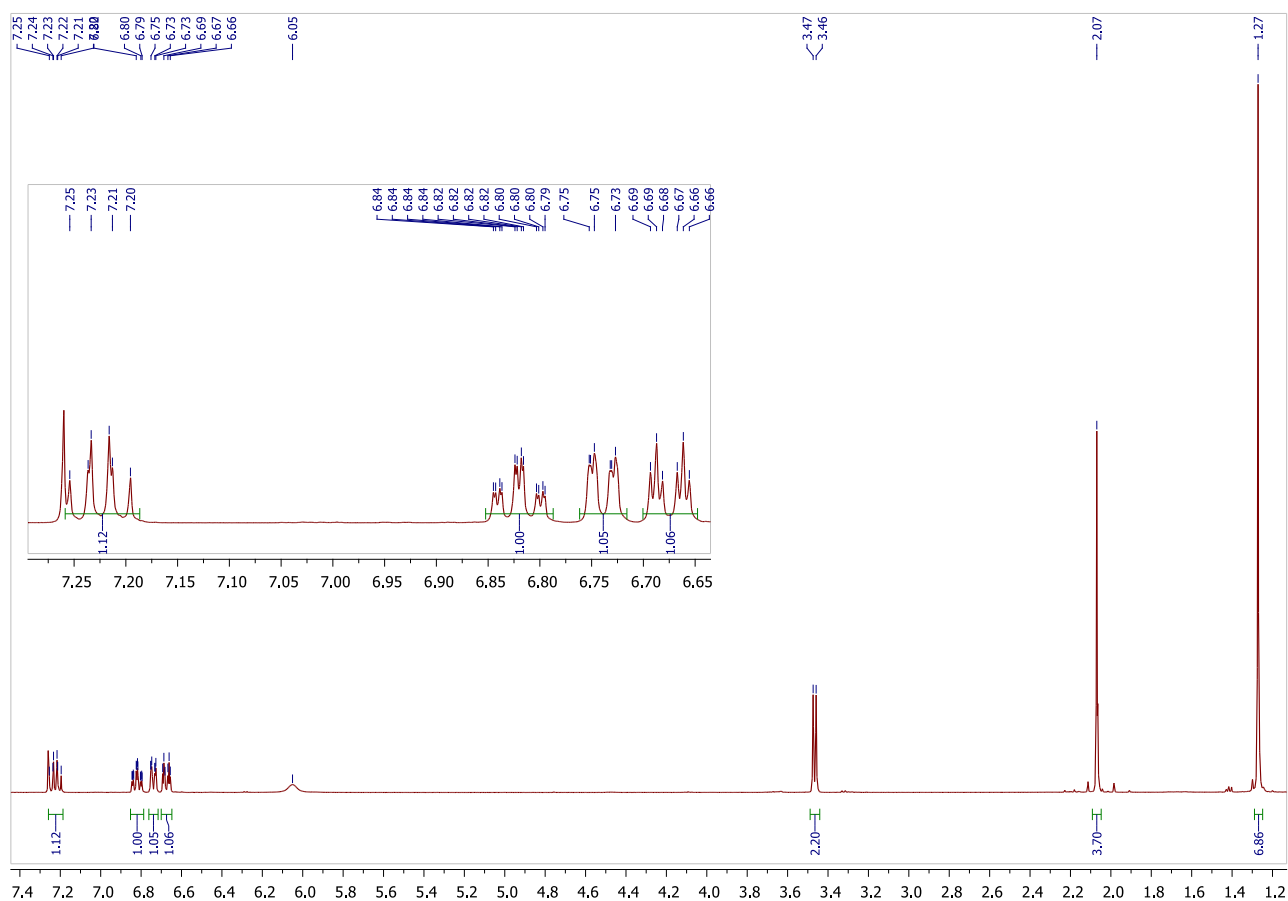
Ξηρό DCM: 4ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 100mg, 0.44mmol (68%)

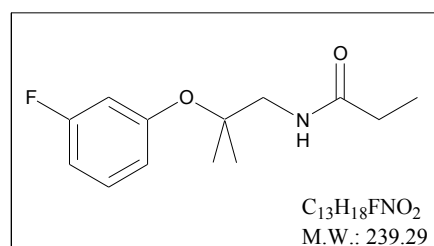
¹H-NMR προϊόντος **I₃(α) (CDCl₃), δ (ppm):** 1.27 (s, 6H, (CH₃)₂-C-O-), 2.07 (s, 3H, CH₃-C=O), 3.47 (d, 2H, CH₂-N, J=5.9 Hz), 6.05 (brs, 1H, NH-), 6.67 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.4 Hz, J₂=2.3 Hz), 6.74 (ddd, 1H, **H**₂, J₁=8.2 Hz, J₂=2.1 Hz, J₃=0.6 Hz), 6.82 (ddt, 1H, **H**₄, J₁=8.3 Hz, J₂=2.5 Hz, J₃=0.9 Hz), 7.22 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.3 Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος **I₃(α) (CDCl₃), δ (ppm):** 23.28 (CH₃-C=O), 24.11 ((CH₃)₂-C-O-), 49.16 (CH₂-N), 80.73 ((CH₃)₂-C-O-), 110.63 (C₄), 110.92 (C₂), 111.05 (C₄), 111.36 (C₂), 119.26 (C₆), 119.29 (C₆), 129.76 (C₅), 129.95 (C₅), 155.86 (C₁), 156.05 (C₁), 160.60 (C₃), 165.50 (C₃), 170.64 (C=O)



Σχήμα 35: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_3(\alpha)$

3.2.21. Παρασκευή του *N*-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου $\text{I}_3(\beta)$



Για την παρασκευή του $\text{I}_3(\beta)$ ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 118 mg, 0.66 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.3 ml, 5.25 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.11 ml, 0.79 mmol

Προπιονικός ανυδρίτης: 0.1ml, 0.79 mmol

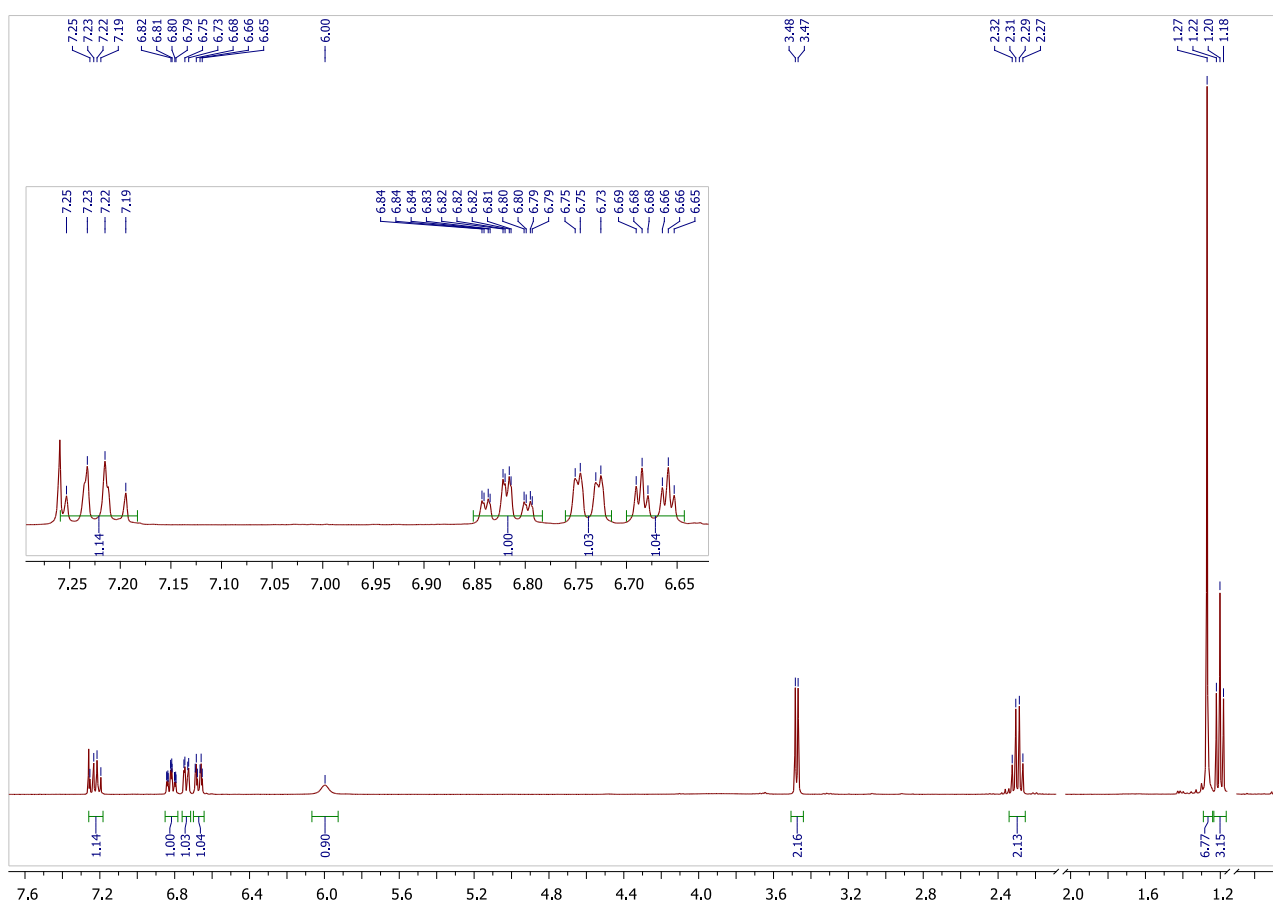
Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 100 mg, 0.42mmol (64%)

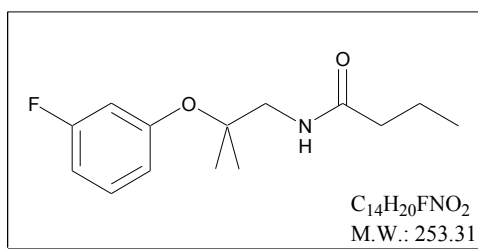
¹H-NMR προϊόντος I₃(β) (CDCl₃), δ(ppm): 1.20 (t, 3H, CH₃-CH₂-, J=7.6 Hz), 1.27 (s, 6H, (CH₃)₂-O-), 2.30 (q, 2H, CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 3.48 (d, 2H, CH₂-N, J=5.9 Hz), 6.00 (brs, 1H, NH-), 6.67 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.4 Hz, J₂=2.3 Hz), 6.74 (ddd, 1H, **H**₂, J₁=8.1Hz, J₂=1.9Hz, J₃=0.7Hz), 6.82 (ddt, 1H, **H**₄, J₁=8.3 Hz, J₂=2.5 Hz, J₃=0.9 Hz), 7.22 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.2Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₃(β) (CDCl₃), δ(ppm): 10.03 (CH₃-CH₂-C=O), 24.03 ((CH₃)₂-C-O-), 29.72 (CH₃-CH₂-C=O), 48.84 (CH₂-N), 80.75 ((CH₃)₂-C-O-), 110.50 (C₄), 110.85 (C₂), 110.92 (C₄), 111.28 (C₂), 119.24 (C₆), 129.68 (C₅), 129.87 (C₅), 155.86 (C₁), 156.06 (C₁), 160.52 (C₃), 165.42 (C₃), 174.26 (C=O)



Σχήμα 36: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης I₃(β)

3.2.22. Παρασκευή του *N*-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου **I₃(γ)**



Για την παρασκευή του **I₃(γ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 125mg, 0.70mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.6ml, 5.59mmol

Ξηρό THF: 4 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.12ml, 0.84mmol

Βουτυρικός ανυδρίτης: 0.14ml, 0.84mmol

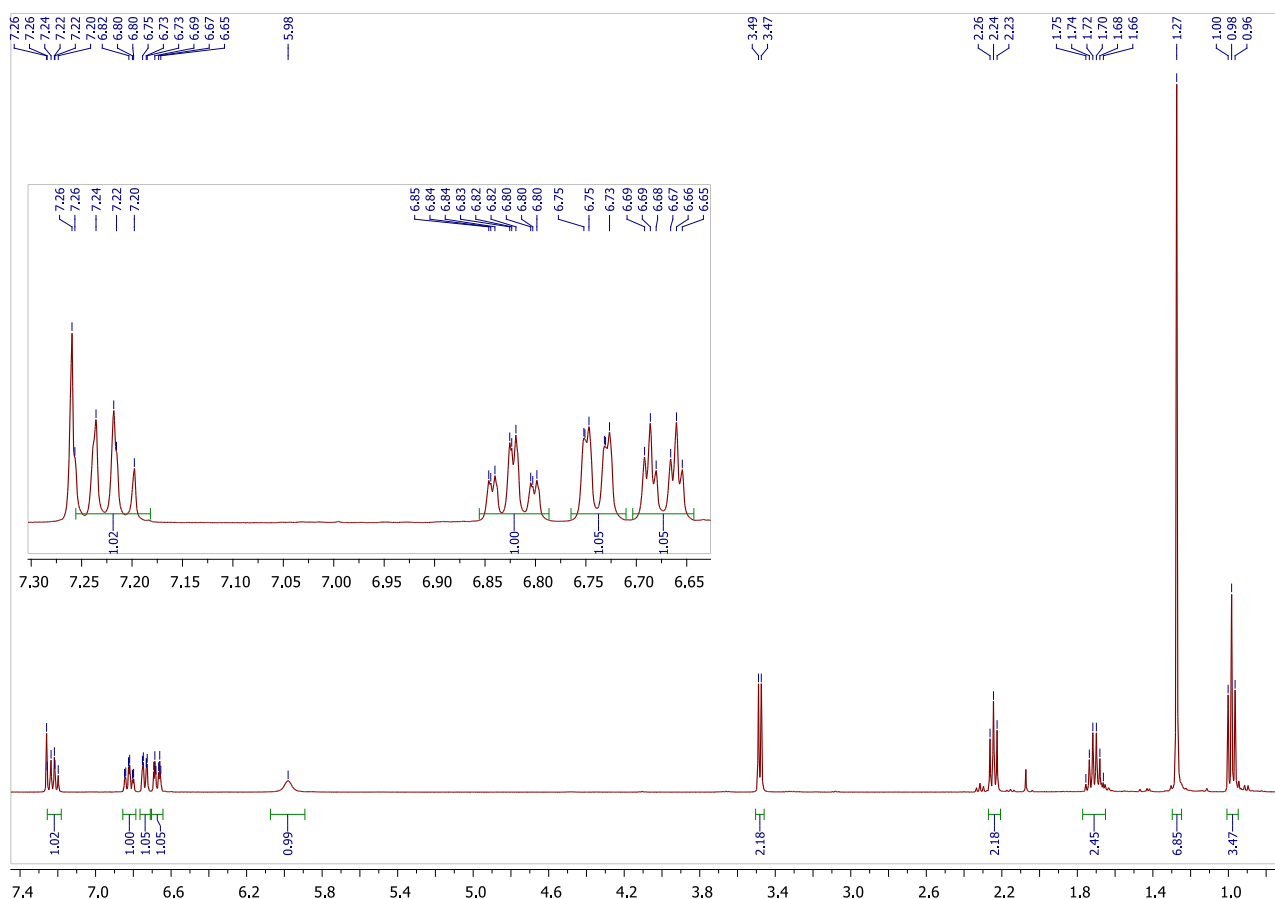
Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10, και μετά 50:50) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 44mg, 0.17mmol (25%)

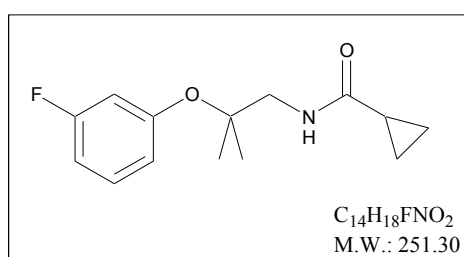
¹H-NMR προϊόντος **I₃(γ) (CDCl₃), δ(ppm):** 0.98 (t, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.6 Hz), 1.27 (s, 6H, (CH₃)₂-O-), 1.71 (sx, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.6Hz), 2.24 (t, 2H, CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 3.48 (d, 2H, CH₂-N, J=5.9 Hz), 5.98 (brs, 1H, NH-), 6.67 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.3Hz, J₂=2.3 Hz), 6.74 (ddd, 1H, **H**₂, J₁=8.1 Hz, J₂=2.0Hz, J₃=0.5Hz), 6.82 (ddt, 1H, **H**₄, J₁=8.2Hz, J₂=2.4Hz, J₃=0.7Hz), 7.23 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.2 Hz, J₂=7.1Hz)

¹³C-NMR προϊόντος **I₃(γ) (CDCl₃), δ (ppm):** 13.91 (CH₃-CH₂-), 19.38 (CH₃-CH₂-CH₂), 24.18 ((CH₃)₂-C-O-), 38.90 (CH₂-C=O), 48.98 (CH₂-N), 80.85 ((CH₃)₂-C-O-), 110.68 (C₄), 110.95 (C₂), 111.10 (C₄), 111.39 (C₂), 119.27 (C₆), 129.81 (C₅), 130.00 (C₅), 155.92 (C₁), 156.12 (C₁), 160.66 (C₃), 165.56 (C₃), 173.36 (C=O)



Σχήμα 37: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_3(\gamma)$

3.2.23. Παρασκευή του *N*-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβο-ξαμιδίου $\text{I}_3(\delta)$



Για την παρασκευή του $\text{I}_3(\delta)$ ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3 και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: α,α -διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 118 mg, 0.66 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.3 ml, 5.25 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.11 ml, 0.79 mmol

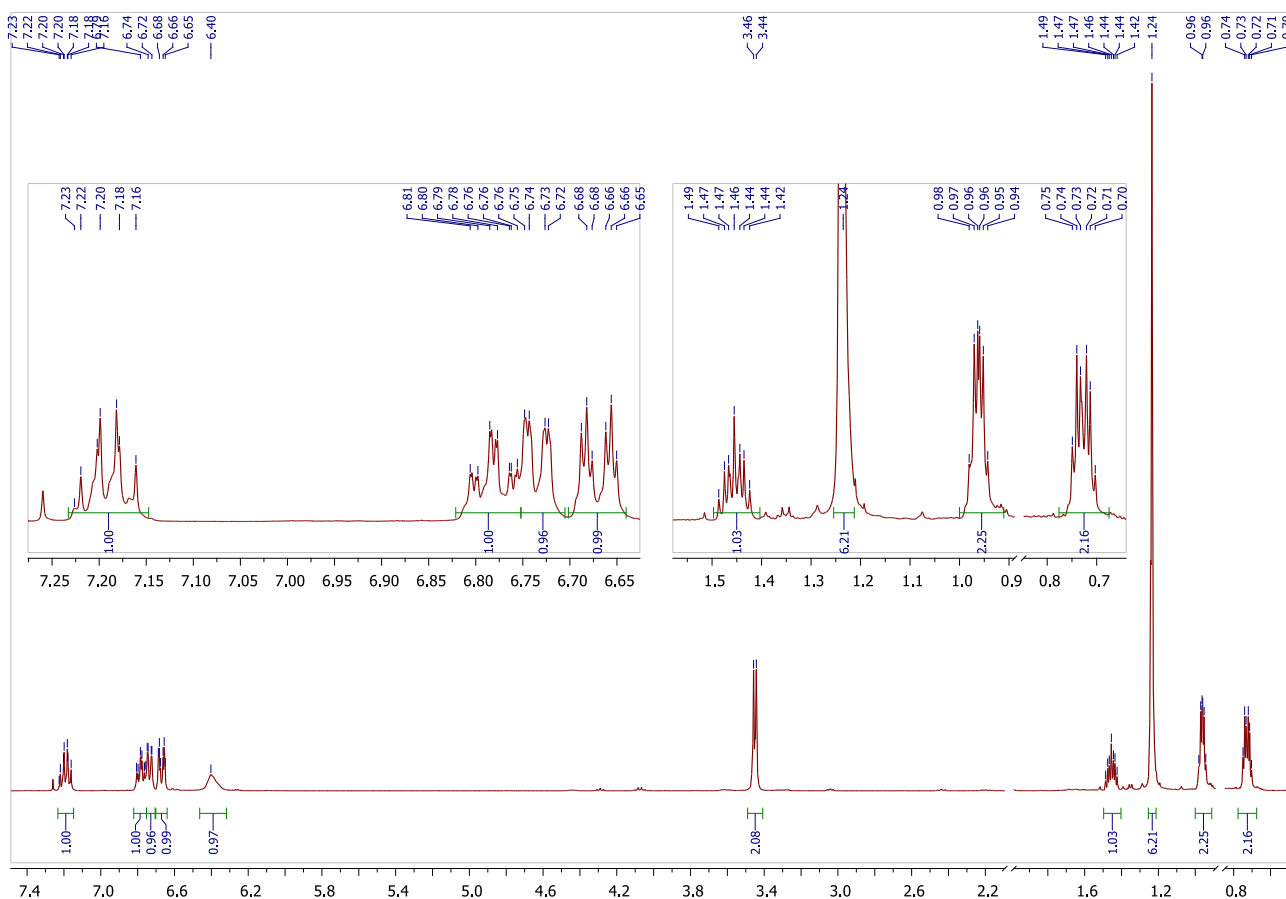
Κυκλοπροπανοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.07ml, 0.79 mmol

Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc90:10, 85:15, 80:20, 70:30, και τέλος 60:40) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων:90mg, 0.36mmol (55%)

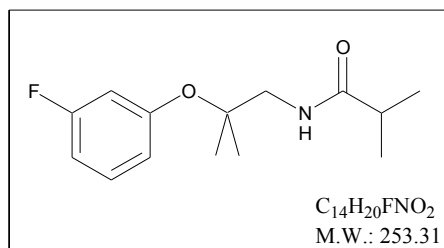
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_3(\delta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$:0.73 (m, 2H, $\text{CH}_a\text{-CH-C=O}$), 0.96 (m, 2H, $\text{CH}_b\text{-CH-C=O}$), 1.24 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$), 1.46 (tt, 1H, CH-C=O , $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.6$ Hz), 3.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=6.0$ Hz), 6.40 (brs, 1H, NH-), 6.67 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz), 6.74 (ddd, 1H, H_2 , $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, $J_3=0.6\text{Hz}$), 6.78 (ddt, 1H, H_4 , $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, $J_3=0.8\text{Hz}$), 7.23 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.2$ Hz, $J_2=7.0\text{Hz}$)



Σχήμα 38: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_3(\delta)$

¹³C-NMR προϊόντος **I₃(δ)** (CDCl₃), δ(ppm): 7.22 (CH₂-CH-C=O), 14.75 (CH₂-CH-C=O), 24.10 ((CH₃)₂-C-O-), 49.16 (CH₂-N), 80.87 ((CH₃)₂-C-O-), 110.54 (C₄), 110.95 (C₂, C₄), 111.36 (C₂), 119.28 (C₆), 129.71 (C₅), 129.91 (C₅), 155.94 (C₁), 156.14 (C₁), 160.58 (C₃), 165.48 (C₃), 174.04 (C=O)

3.2.24. Παρασκευή του *N*-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμίδιου **I₃(ε)**



Για την παρασκευή του **I₃(ε)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (A) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 118 mg, 0.66 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.3 ml, 5.25 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.11 ml, 0.79 mmol

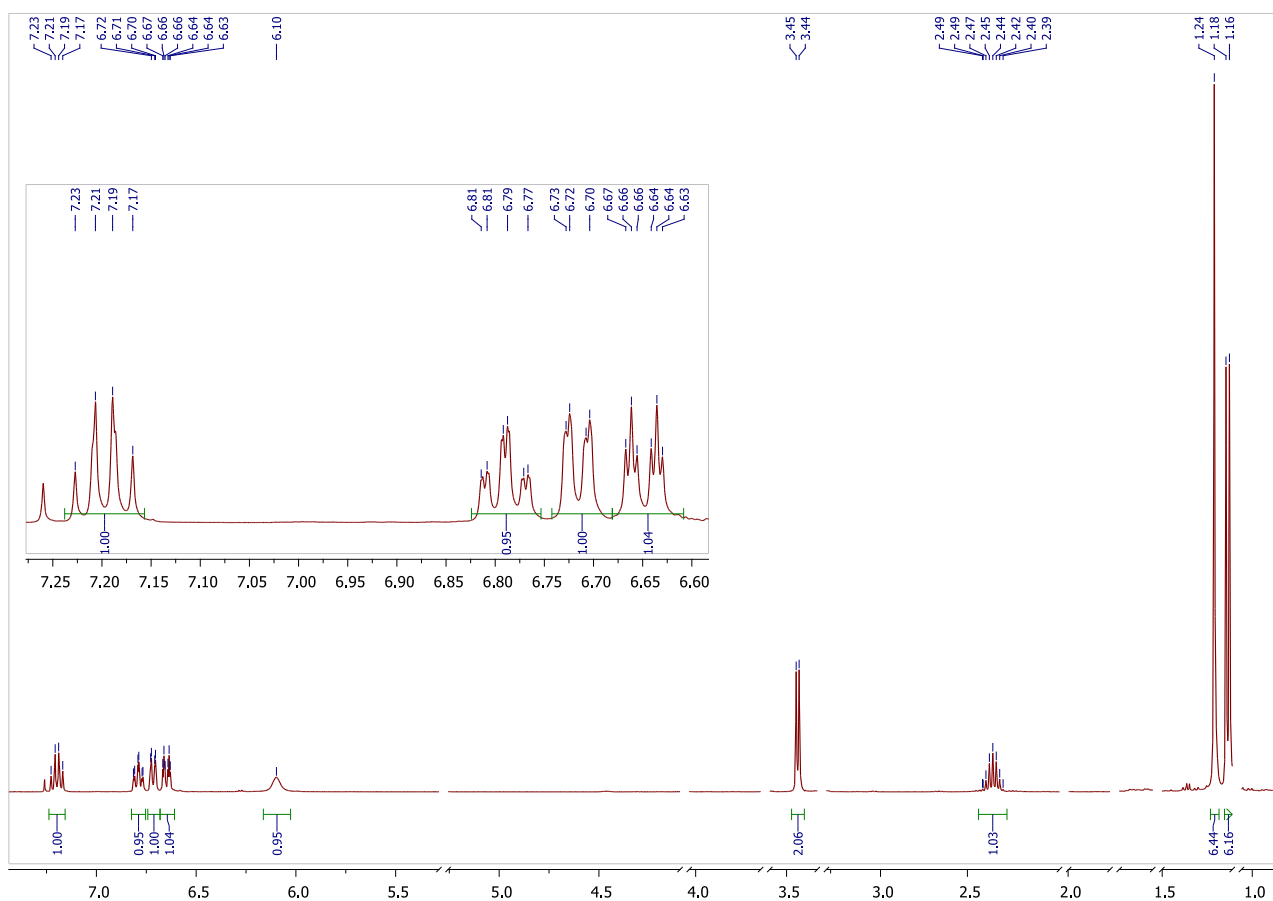
Ισοπροπυλοκαρβονυλοχλωρίδιο: 0.08ml, 0.79 mmol

Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 80:20 ισοκρατικά) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 60 mg, 0.24mmol (36%)

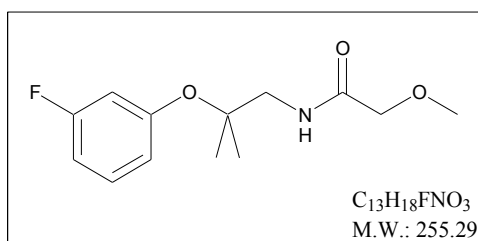
¹H-NMR προϊόντος **I₃(ε)** (CDCl₃), δ (ppm): 1.17 (d, 6H, (CH₃)₂-CH-, J=6.9 Hz), 1.24 (s, 6H, (CH₃)₂-O-), 2.44(sp, 1H, (CH₃)₂-CH-, J=6.9 Hz), 3.44 (d, 2H, CH₂-N, J=5.9 Hz), 6.10 (brs, 1H, NH-), 6.65 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.4 Hz, J₂=2.3 Hz), 6.72 (ddd, 1H, **H**₂, J₁=8.1 Hz, J₂=2.1 Hz, J₃=0.6 Hz), 6.79 (ddt, 1H, **H**₄, J₁=8.3 Hz, J₂=2.4 Hz, J₃=0.7 Hz), 7.20 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.2 Hz, J₂=7.0 Hz)



Σχήμα 39: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_3(\epsilon)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_3(\epsilon)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.76 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$), 24.11 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$), 35.83 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$), 48.78 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 80.95 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$), 110.65 (C_4), 110.91 (C_2), 111.06 (C_4), 111.35 (C_2), 119.25 (C_6), 129.79 (C_5), 129.98 (C_5), 155.91 (C_1), 156.12 (C_1), 160.62 (C_3), 165.52 (C_3), 177.37 (C=O)

3.2.25. Παρασκευή του N -[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμίδιου $\text{I}_3(\sigma\tau)$



Για την παρασκευή του **I₃(στ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4 και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 100mg, 0.56mmol

Λίθιο Αργίλιο Υδρίδιο: 64mg, 1.68mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 2.3ml

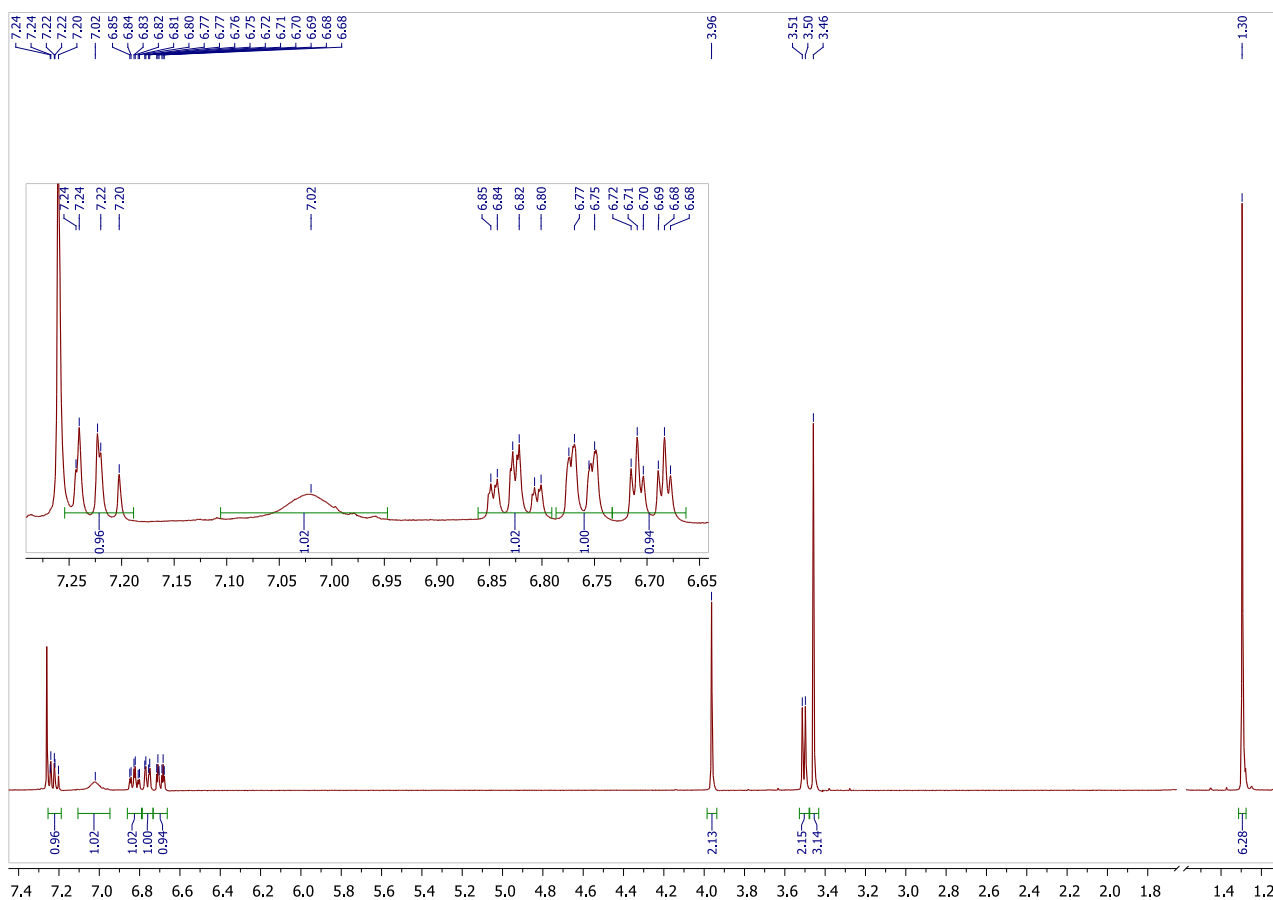
B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.1ml, 0.67mmol

Μεθοξυακετοχλωρίδιο: 0.06ml, 0.67mmol

Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 75:25 ισοκρατικά) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 112 mg, 0.44 mmol (78%)

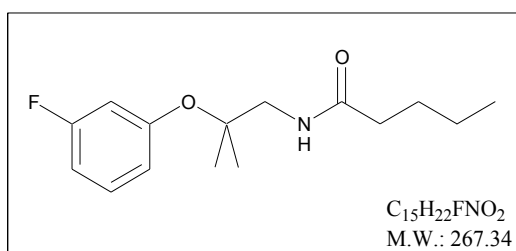


Σχήμα 40: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **I₃(στ)**

¹H-NMR προϊόντος I₃(στ) (CDCl₃), δ (ppm): 1.30 (s, 6H, (CH₃)₂-O-), 3.46 (s, 3H, CH₃-O-), 3.51 (d, 2H, CH₂-N, J=6.1 Hz), 3.96 (s, 2H, -O-CH₂-C=O), 6.70 (dt, 1H, **H**₆, J₁=10.4 Hz, J₂=2.3 Hz), 6.76 (ddd, 1H, **H**₂, J₁=8.2 Hz, J₂=1.9 Hz, J₃=0.5 Hz), 6.83 (dt, 1H, **H**₄, J₁=8.3 Hz, J₂=2.5 Hz, J₃=0.9 Hz), 7.02 (brs, 1H, NH-), 7.23 (dt, 1H, **H**₅, J₁=8.2 Hz, J₂=7.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος I₃(στ) (CDCl₃), δ(ppm): 24.30 ((CH₃)₂-C-O-), 48.34 (CH₂-N), 59.40 (CH₃-O-CH₂-), 72.12 (CH₃-O-CH₂-), 80.68 ((CH₃)₂-C-O-), 110.70 (C₄), 111.02 (C₂), 111.12 (C₄), 111.46 (C₂), 119.34 (C₆), 119.39 (C₆), 129.82 (C₅), 130.02 (C₅), 156.03 (C₁), 156.23 (C₁), 160.69 (C₃), 165.59 (C₃), 169.88 (C=O)

3.2.26. Παρασκευή του N-[2,2-διμεθυλο-2-(3-φθοροφαινοξυ)αιθυλ]- πενταναμιδίου I₃(ζ)



Για την παρασκευή του **I₃(ζ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (Α) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.3. και 3.2.5.). Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

Α στάδιο: α,α-διμεθυλο-3-φθοροφαινοξυακετονιτρίλιο (**31**): 125 mg, 0.70 mmol

Βοράνιο σε THF (1M): 5.6 ml, 5.59 mmol

Ξηρό THF: 4 ml

Β στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.12 ml, 0.84 mmol

Βαλερικός ανυδρίτης: 0.17ml, 0.84 mmol

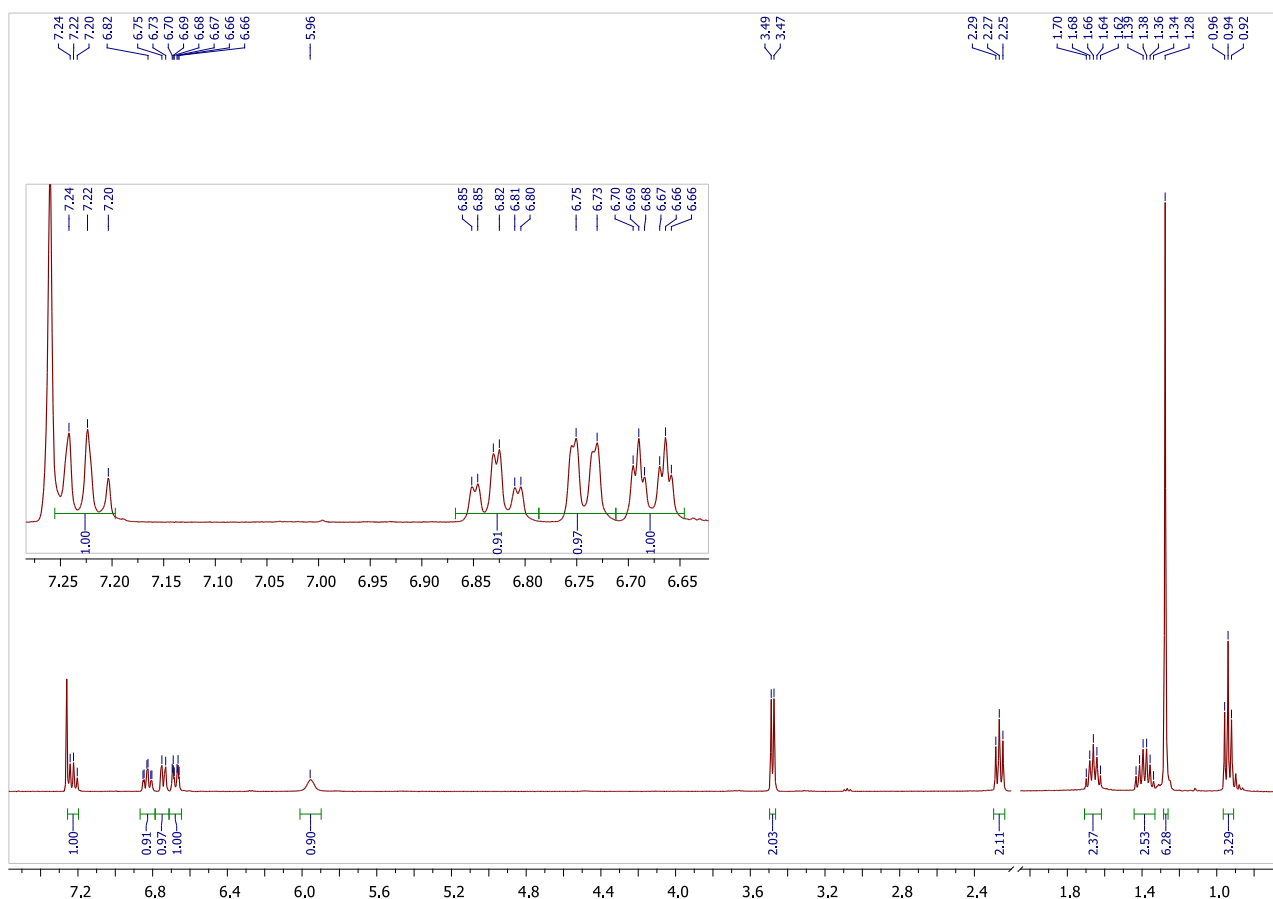
Ξηρό DCM: 4 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 80:20 ισοκρατικά) και παραλαμβάνεται ως άχρωμο έλαιο.

Απόδοση 2 σταδίων: 70mg, 0.26mmol (37%)

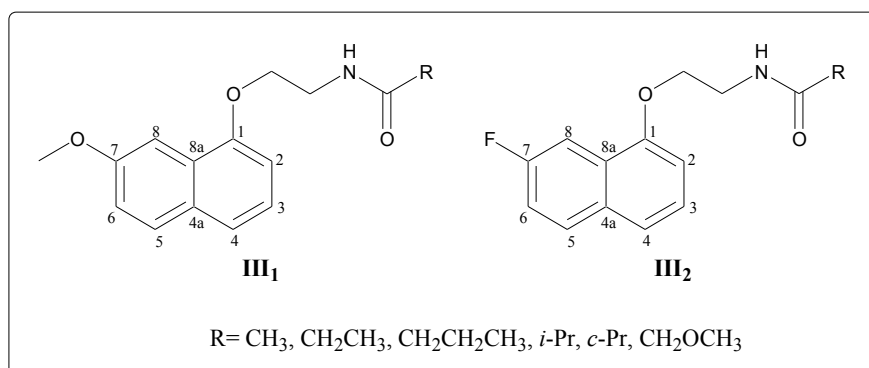
$^1\text{H-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_3(\zeta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 0.94 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$), 1.39 (sx, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.66 (qn, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.27 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.48 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=6.0\text{Hz}$), 5.96 (brs, 1H, NH-), 6.68 (dt, 1H, H_6 , $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$), 6.74 (dd, 1H, H_2 , $J_1=8.2\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$), 6.83 (dt, 1H, H_4 , $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$), 7.23 (dt, 1H, H_5 , $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=7.2\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{I}_3(\zeta)$ (CDCl_3), δ (ppm): 13.81 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 22.47 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 24.12 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$), 28.01 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 36.60 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 48.94 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 80.81 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C-O-}$), 110.63 (C_4), 110.92 (C_2), 111.05 (C_4), 111.36 (C_2), 119.26 (C_6), 119.29 (C_6), 129.75 (C_5), 129.94 (C_5), 155.86 (C_1), 156.07 (C_1), 160.60 (C_3), 165.50 (C_3), 173.76 (C=O)

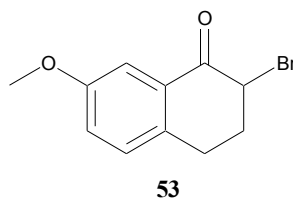


Σχήμα 41: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{I}_3(\zeta)$

3.3 Παρασκευή των ενώσεων με Γενικό Τύπο **III₁** και **III₂**

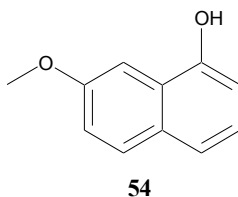


3.3.1. Παρασκευή της 2-βρωμο-7-μεθοξυ-3,4-διϋδρο-2H-ναφθαλιν-1-όνης (53)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η 7-μεθοξυ-1-τετραλόνη (1.0gr, 5.68mmol) σε ξηρό διαιθυλαιθέρα (28.4 ml), υπό ατμόσφαιρα αργού, και το διάλυμα ψύχεται στους 0°C και στη συνέχεια προστίθεται αιθερικό διάλυμα υδροχλωρίου (1M) (0.29 ml, 0.29 mmol). Σε άλλη σφαιρική φιάλη, διαλύεται μοριακό βρώμιο (0.29 ml, 5.68 mmol) σε ξηρό χλωροφόρμιο (2.8 ml) και το προκύπτον διάλυμα προστίθεται στάγδην και βραδέως στη φιάλη της αντίδρασης. Ακολουθεί ανάδευση στους 0°C για 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης. Το διάλυμα στη συνέχεια αποχύνεται σε 20ml νερού, οι δύο φάσεις διαχωρίζονται σε χοάνη και η υδατική εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (2x30 ml). Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν λαμβάνεται ως λευκό στερεό και χρησιμοποιείται απ' ευθείας στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό (Hulme A. N., 1995).

3.3.2. Παρασκευή της 7-μεθοξynaφθαλιν-1-όλης (54)



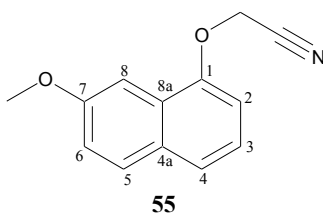
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η πρώτη ύλη **53** (1.45gr, 5.68 mmol) σε ξηρό DMF (25 ml) και προστίθενται διαδοχικά βρωμιούχο λίθιο (1.14 gr, 13.09 mmol) και ανθρακικό λίθιο (0.84 gr, 11.38 mmol). Ακολουθεί θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα για 4.5 ώρες. Εν συνεχεία, με τη βοήθεια περιστροφικού συμπυκνωτή κενού στους 60°C, το 75% του όγκου του DMF απομακρύνεται και η εναπομένουσα ποσότητα αποχύνεται σε 20 ml μίγματος νερού-πάγου. Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται σε χοάνη και η υδατική εκχυλίζεται αρχικά με διαιθυλαιθέρα (3x 30 ml) και στη συνέχεια με EtOAc (30 ml). Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με 20 ml υδροχλωρικού οξέος (1N) και ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 95:5, 90:10, 85:15 και τέλος 80:20) και παραλαμβάνεται ως κιτρινωπό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 0.67gr, 3.86mmol (68%)

¹H-NMR (CDCl₃): Το φάσμα ¹H-NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (Hulme A. N., 1995).

¹³C-NMR (CDCl₃): Το φάσμα ¹³C-NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (Hulme A. N., 1995).

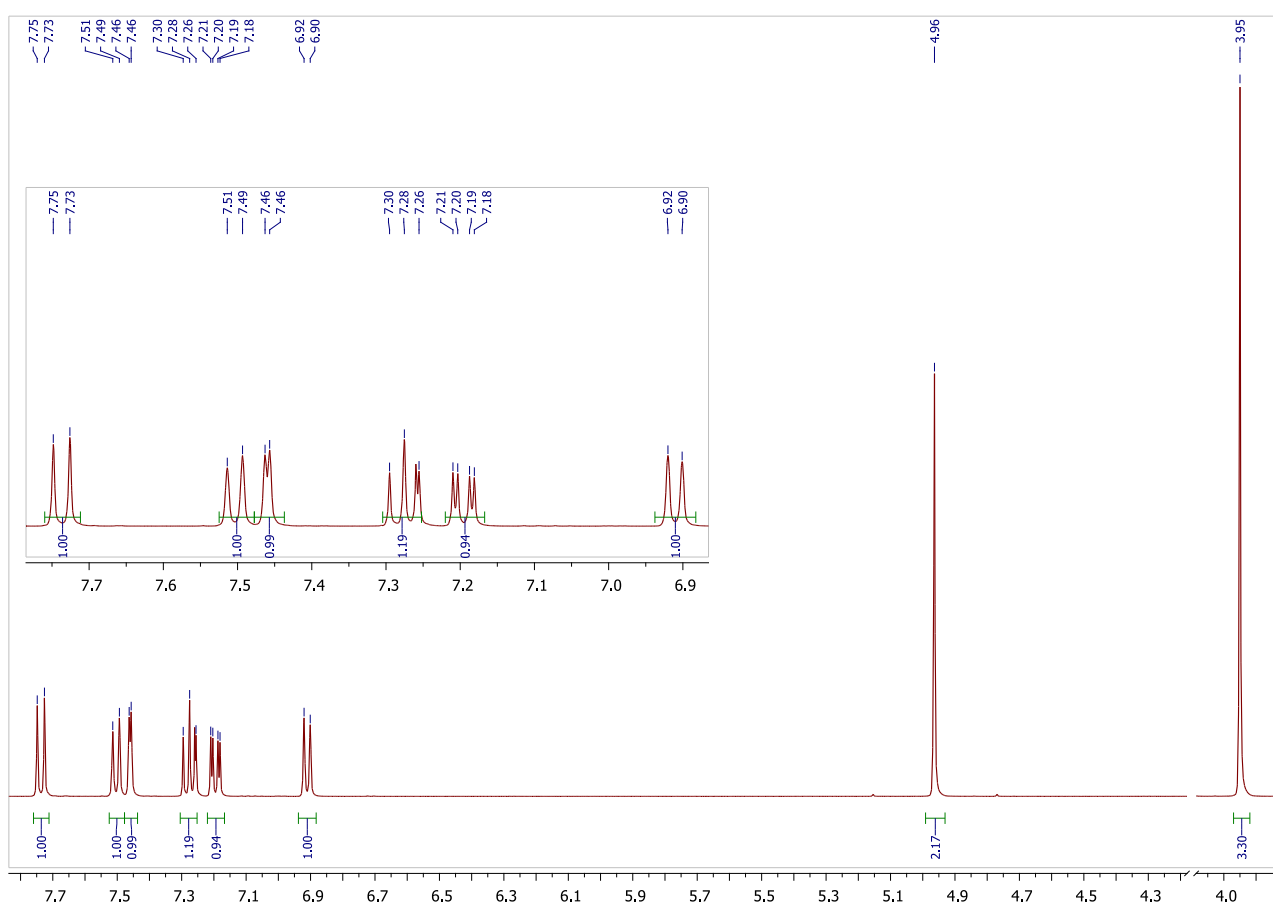
3.3.3. Παρασκευή του 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτριλίου (55)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η ναφθόλη**54** (1gr, 5.75mmol) σε ξηρή αιθυλομεθυλοκετόνη (7 ml), προστίθεται το ανθρακικό κάλιο (0.95gr, 6.90mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 80 °C. Σε άλλη σφαιρική φιάλη, διαλύεται το χλωροακετονιτρίλιο (0.45 ml, 7.18 mmol) σε αιθυλομεθυλοκετόνη (7 ml) και προστίθεται το, πολύ λεπτά θρυμματισμένο, ιωδιούχο κάλιο (6mg, 0.034mmol). Στη συνέχεια το προκύπτον εναιώρημα προστίθεται στάγδην στη φιάλη της αντίδρασης και αναδεύεται για 18 ώρες. Εν συνεχεία, με τη βοήθεια περιστροφικού συμπυκνωτή κενού, ο διαλύτης απομακρύνεται και στο εναπομένον έλαιο προστίθενται 20 ml EtOAc και 15 ml νερού. Οι δύο φάσεις διαχωρίζονται σε χοάνη και η υδατική εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 30 ml). Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ακολουθεί διήθηση από πτυχωτό ηθμό και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 90:10) και παραλαμβάνεται ως υποκίτρινο στερεό, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση: 1.00gr, 4.69mmol (82%)

Σ. Τ.: 54 - 55 °C

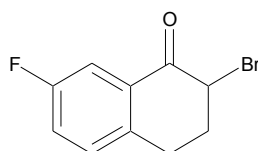


Σχήμα 42: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **55**

¹H-NMR προϊόντος 55 (CDCl₃), δ (ppm): 3.95 (s, 3H, CH₃-O), 4.96 (s, 2H, CH₂-CN), 6.91 (d, 1H, H₂, J=7.7 Hz), 7.20 (dd, 1H, H₆, J₁=9.0 Hz, J₂=2.5 Hz), 7.28 (t, 1H, H₃, J=8.0 Hz), 7.46 (d, 1H, H₈, J=2.5 Hz), 7.50 (d, 1H, H₄, J=8.2 Hz), 7.74 (d, 1H, H₅, J=9.0 Hz)

¹³C-NMR προϊόντος 55 (CDCl₃), δ(ppm): 53.84 (O-CH₂-CN), 55.51 (CH₃-O-Ar), 99.87 (C₈), 106.45 (C₂), 115.33 (-CN), 119.79 (C₆), 122.71 (C₃), 122.97 (C₄), 126.34 (C_{8a}), 129.38 (C₅), 130.17 (C₁), 151.59 (C_{4a}), 158.04 (C₇)

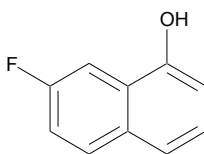
3.3.4. Παρασκευή της 2-βρωμο-7-φθορο-3,4-διϋδρο-2H-ναφθαλιν-1-όνης (56)



56

Για την παρασκευή της ένωσης **56** ακολουθήθηκε η πειραματική διαδικασία που περιγράφεται για το αντίστοιχο μεθοξυ-παράγωγο **53**.

3.3.5. Παρασκευή της 7-φθορο-ναφθαλεν-1-όλης (57)



57

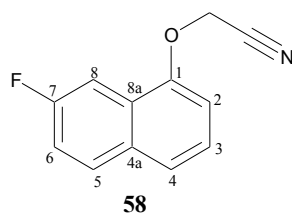
Για την παρασκευή της ένωσης **57** ακολουθήθηκε η πειραματική διαδικασία που περιγράφεται για το αντίστοιχο μεθοξυ-παράγωγο **54**.

Απόδοση 2 σταδίων: 1.76gr, 10.85mmol (89%)

¹H-NMR (CDCl₃): Το φάσμα ¹H-NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (BrunP., 2002) (AdcockW., 1967).

¹³C-NMR (CDCl₃): Το φάσμα ¹³C-NMR ταυτίζεται με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (ως ανωτέρω).

3.3.6. Παρασκευή του 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτριλίου (58)

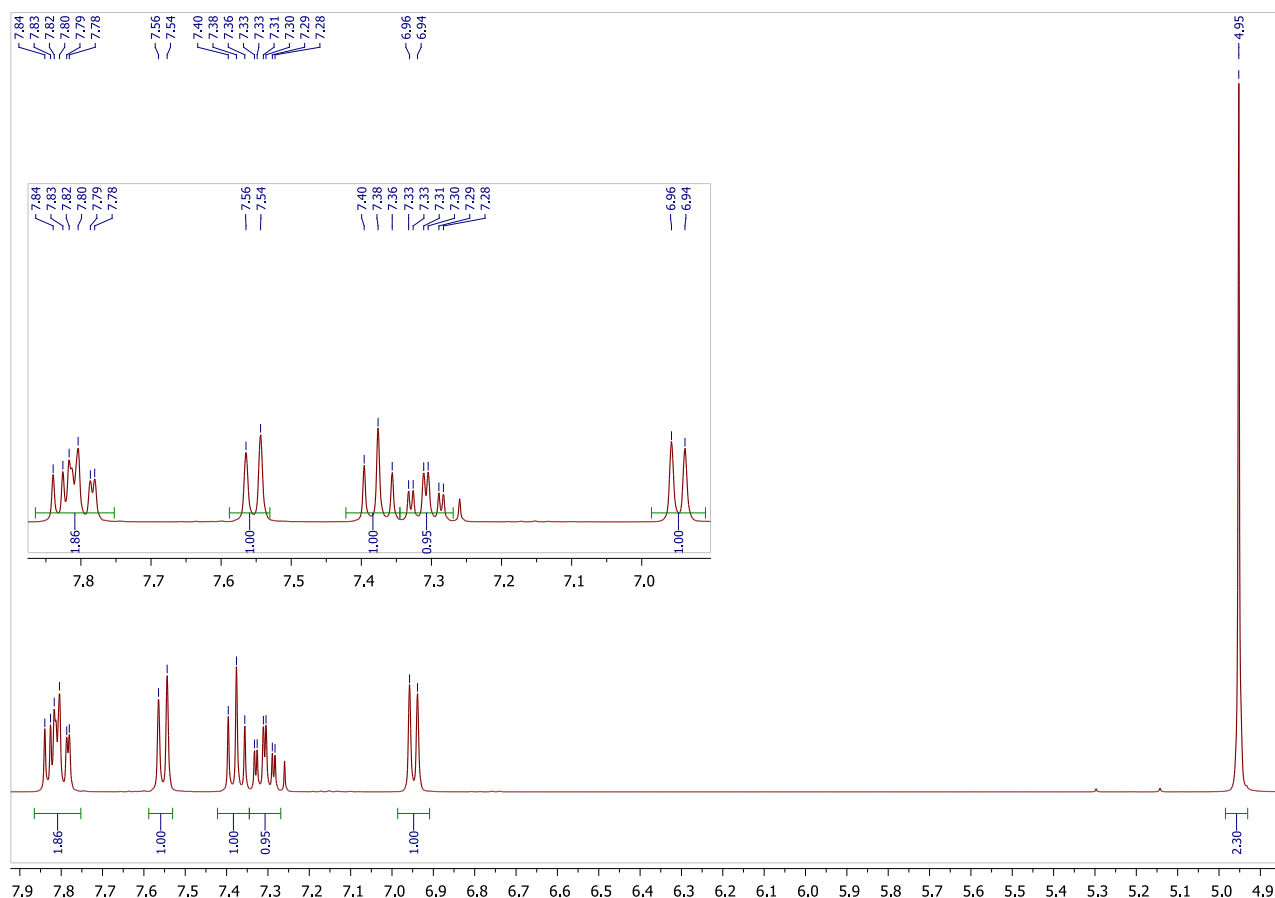


Για την παρασκευή της ένωσης **58** ακολουθήθηκε η πειραματική διαδικασία που περιγράφεται για το αντίστοιχο μεθοξυ-παράγωγο **55**.

Απόδοση: 1.66gr, 8.25mmol (89%)

Σ. Τ.: 79 - 80°C

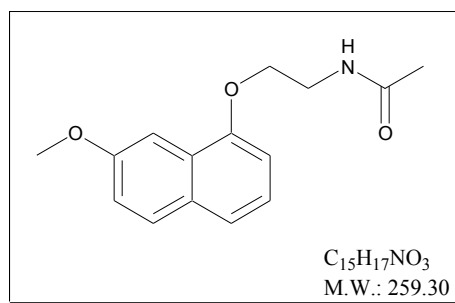
¹H-NMR προϊόντος 58(CDCl₃), δ(ppm): 4.95 (s, 2H, CH₂-CN), 6.95 (d, 1H, **H**₂, J=7.7 Hz), 7.31 (dt, 1H, **H**₆, J₁=8.6 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.38 (t, 1H, **H**₃, J=7.9 Hz), 7.55 (d, 1H, **H**₄, J=8.3 Hz), 7.81 (m, 2H, **H**₅, **H**₈)



Σχήμα 43: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **58**

¹³C-NMR προϊόντος **58** (CDCl₃), δ(ppm): 53.17 (O-CH₂-CN), 104.85 (C₈), 105.30 (C₈), 105.96 (C₂), 114.41 (-CN), 116.49 (C₆), 116.99 (C₆), 122.13 (C₃), 124.03 (C₄), 125.45 (C_{8a}), 125.64 (C_{8a}), 129.54 (C₅), 129.71 (C₅), 131.07 (C₁), 151.24 (C_{4a}), 151.34 (C_{4a}), 157.84 (C₇), 162.74 (C₇)

3.3.7. Παρασκευή του *N*-[2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου **III₁(α)**



Για την παρασκευή του **III₁(α)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους **3.2.4.** και **3.2.5.**) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123mg, 3.24mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2ml, 1.29mmol

Οξικός ανυδρίτης: 0.12ml, 1.29mmol

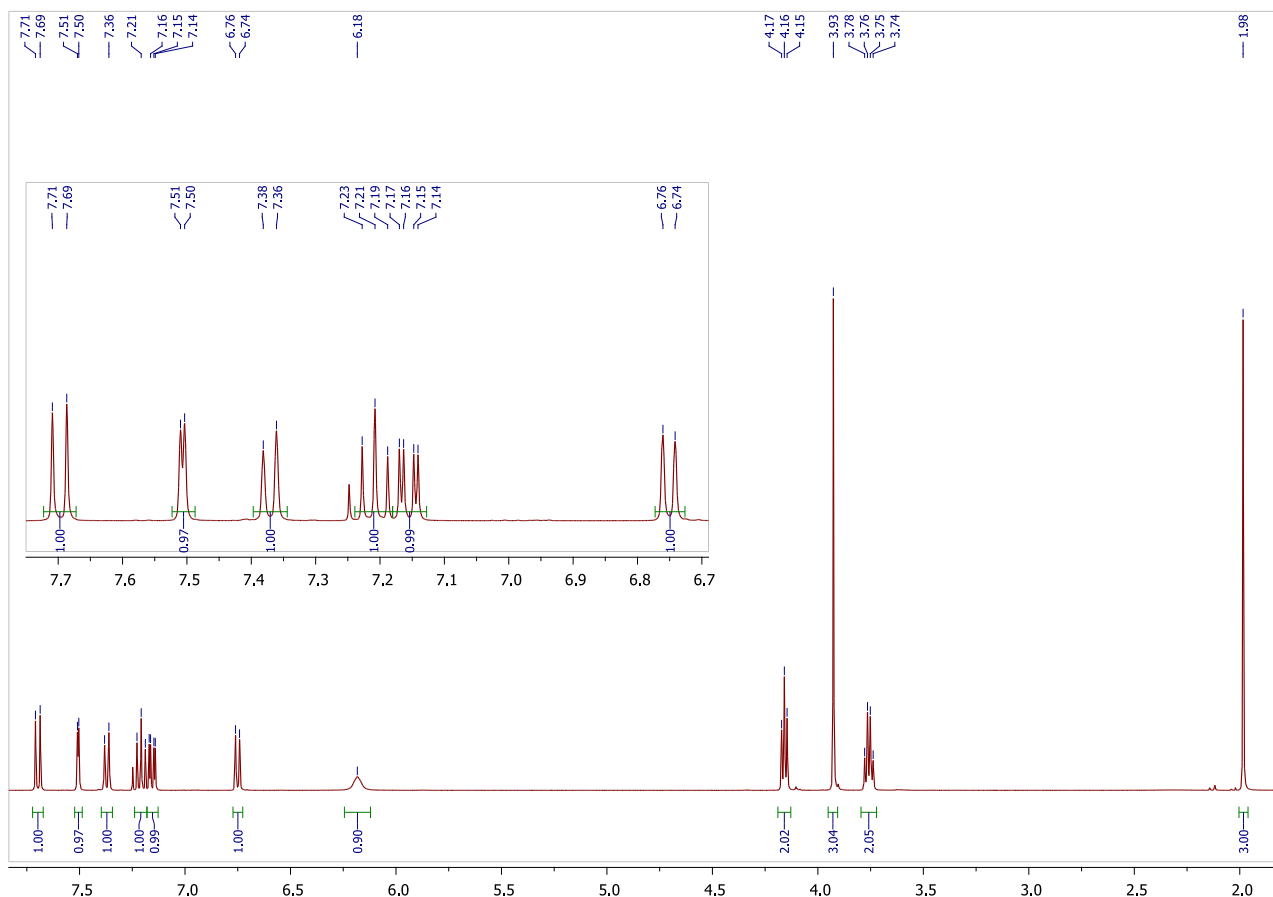
Ξηρό DCM: 5ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40 και τέλος 50:50) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 160mg, 0.62mmol (57%)

Σ. Τ.: 103 - 104 °C

¹H-NMR προϊόντος III₁(α) (CDCl₃), δ(ppm): 1.98 (s, 3H, CH₃-C=O), 3.76 (q, 2H, CH₂-N, J=5.3 Hz), 3.93 (s, 3H, CH₃-O), 4.16 (t, 2H, CH₂-O, J=5.1 Hz), 6.18, (brs, 1H, NH-), 6.75 (d, 1H, H₂, J=7.6Hz), 7.15 (dd, 1H, H₆, J₁=8.9Hz, J₂=2.6Hz), 7.21 (t, 1H, H₃, J=7.9Hz), 7.37 (d, 1H, H₄, J=8.2Hz), 7.51 (d, 1H, H₈, J=2.6Hz), 7.70 (d, 1H, H₅, J=8.9Hz)



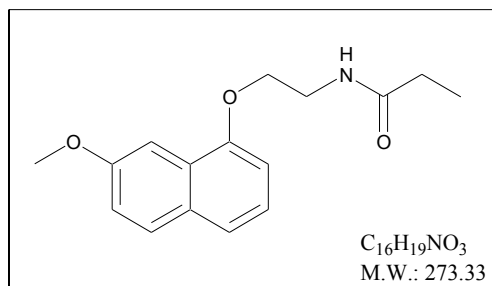
Σχήμα 44: Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης III₁(α)

¹³C-NMR προϊόντος III₁(α) (CDCl₃), δ(ppm): 23.34 (CH₃-C=O), 39.24 (CH₂-N), 55.51 (CH₃-O-Ar), 67.19 (CH₂-O), 100.62 (C₈), 105.67 (C₂), 118.80 (C₆), 120.68 (C₃), 123.48 (C₄), 126.45 (C_{8a}), 129.34 (C₅), 130.02 (C₁), 153.34 (C_{4a}), 157.54 (C₇), 170.48 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος III₁(α):

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	69.48	6.61	5.40	18.51
Ευρεθέν	69.11	6.35	5.15	-

3.3.8. Παρασκευή του *N*-[2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξv)αιθυλο]προπαναμιδίου **III₁(β)**



Για την παρασκευή του **III₁(β)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξv)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123 mg, 3.24 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.29 mmol

Προπιονικός ανυδρίτης: 0.17ml, 1.29 mmol

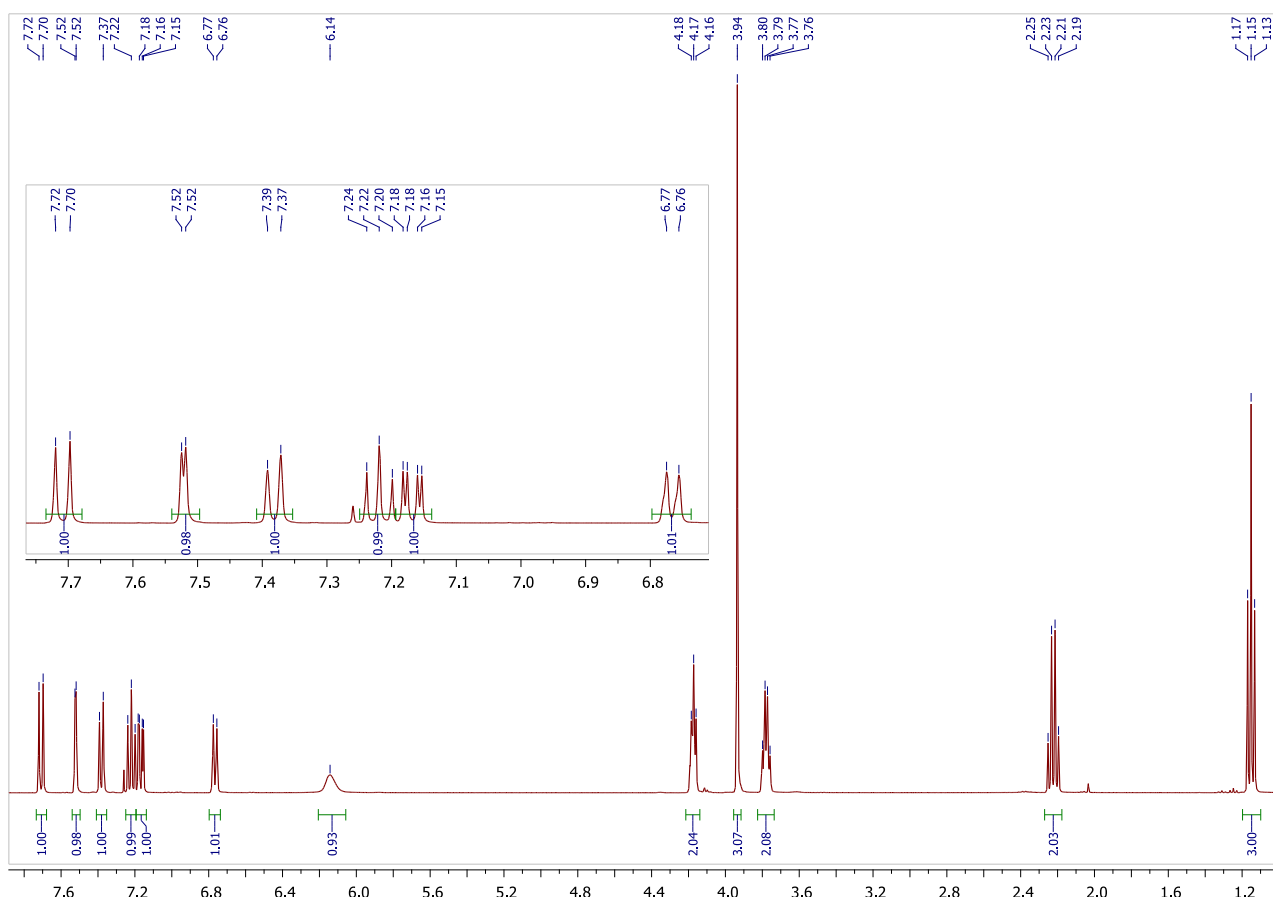
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40 και τέλος 50:50) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 190 mg, 0.70mmol (65%)

Σ. T.: 94-95°C

¹H-NMR προϊόντος III₁(β) (CDCl₃), δ(ppm): 1.15 (t, 3H, CH₃-CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 2.22 (q, 2H, CH₃-CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 3.78 (q, 2H, CH₂-N, J=5.3 Hz), 3.94 (s, 3H, CH₃-O), 4.17 (t, 2H, CH₂-O, J=5.3 Hz), 6.14, (brs, 1H, NH-), 6.76 (d, 1H, H₂, J=7.6 Hz), 7.17 (dd, 1H, H₆, J₁=8.9 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.22 (t, 1H, H₃, J=7.9Hz), 7.38 (d, 1H, H₄, J=8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, H₈, J=2.6 Hz), 7.71 (d, 1H, H₅, J=8.9 Hz)



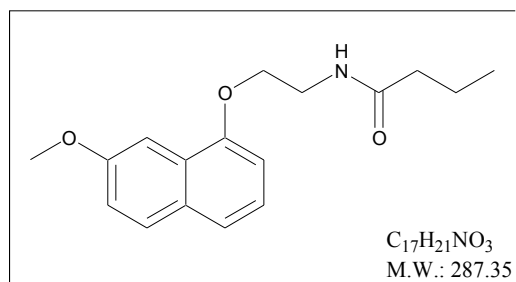
Σχήμα 45: Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης $\text{III}_1(\beta)$

^{13}C -NMR προϊόντος $\text{III}_1(\beta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 9.88 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 29.70 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 39.07 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.46 ($\text{CH}_3\text{-O-Ar}$), 67.19 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 100.55 (C_8), 106.09 (C_2), 118.80 (C_6), 120.62 (C_3), 123.47 (C_4), 126.44 (C_{8a}), 129.31 (C_5), 130.00 (C_1), 153.34 (C_{4a}), 157.53 (C_7), 174.13 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_1(\beta)$:

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	70.31	7.01	5.12	17.56
Ευρεθέν	70.09	6.84	5.01	-

3.3.9. Παρασκευή του *N*-[2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξv)αιθυλο]βουτυραμιδίου **III₁(γ)**



Για την παρασκευή του **III₁(γ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξv)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123 mg, 3.24 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.29 mmol

Βουτυρικός ανυδρίτης: 0.21 ml, 1.29 mmol

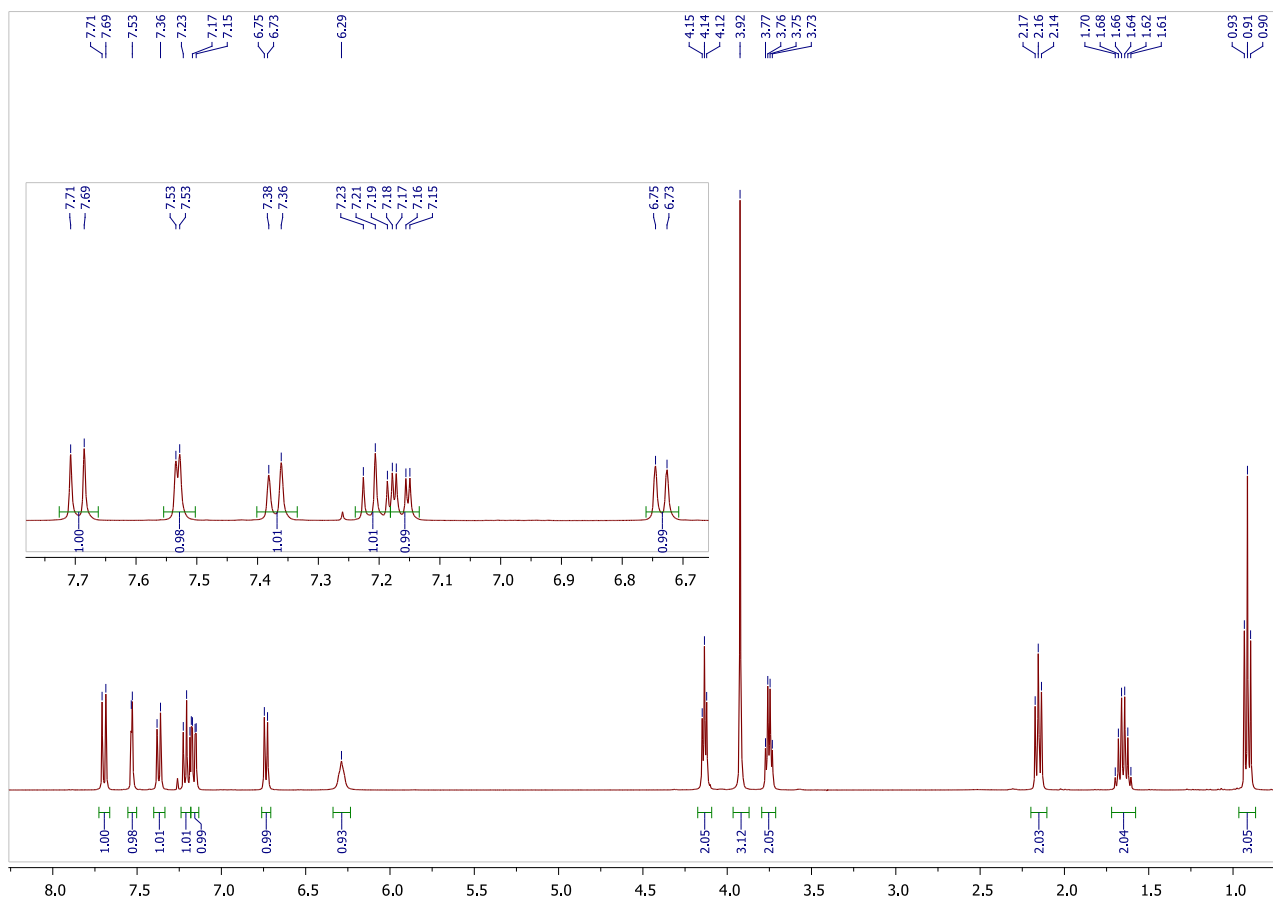
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40 και τέλος 50:50) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 190 mg, 0.66 mmol (61%)

Σ. Τ.: 101 - 102 °C

¹H-NMR προϊόντος **III₁(γ) (CDCl₃), δ(ppm):** 0.91 (t, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.4Hz), 1.65 (sx, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.4Hz), 2.16(t, 2H, CH₂-C=O, J=7.4 Hz), 3.75 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4Hz), 3.92 (s, 3H, CH₃-O), 4.14 (t, 2H, CH₂-O, J=5.3 Hz), 6.29, (brs, 1H, NH-), 6.74 (d, 1H, H₂, J=7.6 Hz), 7.16 (dd, 1H, H₆, J₁=8.9 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.21 (t, 1H, H₃, J=7.9 Hz), 7.37 (d, 1H, H₄, J=8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, H₈, J=2.5Hz), 7.70 (d, 1H, H₅, J=8.9 Hz)



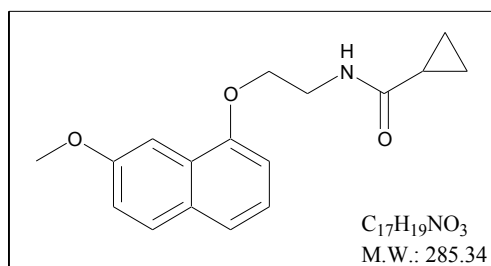
Σχήμα 46: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_1(\gamma)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_1(\gamma)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 13.73 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 19.13 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 38.54 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 38.95 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.35 ($\text{CH}_3\text{-O-Ar}$), 67.02 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 100.53 (C_8), 105.52 (C_2), 118.73 (C_6), 120.49 (C_3), 122.86 (C_4), 126.38 (C_{8a}), 129.21 (C_5), 129.91 (C_1), 153.28 (C_{4a}), 157.42 (C_7), 173.37 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_1(\gamma)$:

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	71.06	7.37	4.87	16.70
Ευρεθέν	70.88	7.09	4.55	-

3.3.10. Παρασκευή του N-[2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξy)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου III₁(δ)



Για την παρασκευή του **III₁(δ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξy)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123 mg, 3.24 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.29 mmol

Κυκλοπροπανοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.12 ml, 1.29 mmol

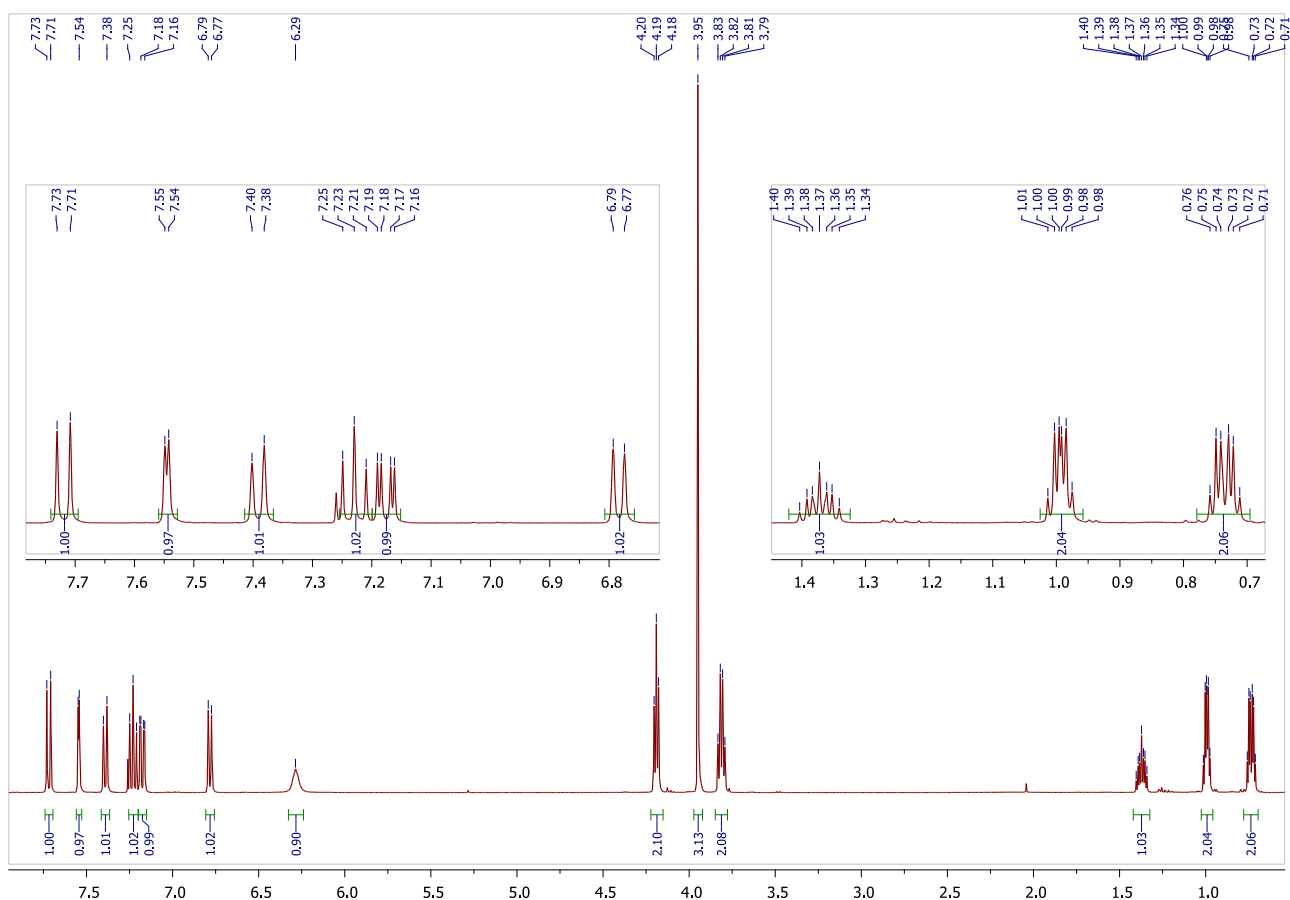
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30 και μετά 60:40) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 200mg, 0.70mmol (65%)

Σ. Τ.: 139 - 140°C

¹H-NMR προϊόντος III₁(δ) (CDCl₃), δ(ppm): 0.73 (m, 2H, CH_a-CH-C=O), 0.99 (m, 2H, CH_b-CH-C=O), 1.37 (tt, 1H, CH-C=O, J₁=7.9 Hz, J₂=4.6 Hz), 3.81 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4 Hz), 3.95 (s, 3H, CH₃-O), 4.19 (t, 2H, CH₂-O, J=5.2 Hz), 6.29, (brs, 1H, NH-), 6.78 (d, 1H, H₂, J=7.6 Hz), 7.18 (dd, 1H, H₆, J₁=8.9 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.23 (t, 1H, H₃, J=7.9 Hz), 7.39 (d, 1H, H₄, J=8.2 Hz), 7.55 (d, 1H, H₈, J=2.6Hz), 7.72 (d, 1H, H₅, J=8.9 Hz)



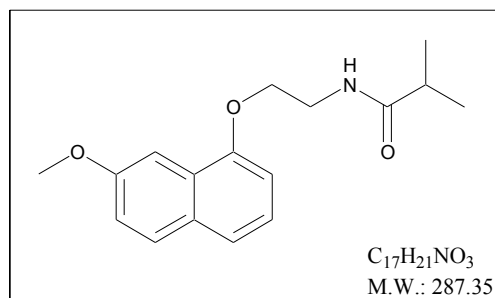
Σχήμα 47: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_1(\delta)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_1(\delta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.36 ($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 14.82 (CH-C=O), 39.31 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.51 ($\text{CH}_3\text{-O-Ar}$), 67.39 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 100.64 (C_8), 105.74 (C_2), 118.81 (C_6), 120.65 (C_3), 123.51 (C_4), 126.48 (C_{8a}), 129.34 (C_5), 130.03 (C_1), 153.39 (C_{4a}), 157.54 (C_7), 173.92 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_1(\delta)$:

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	71.56	6.71	4.91	16.82
Ευρεθέν	71.21	6.52	4.70	-

3.3.11. Παρασκευή του *N*-[2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξy)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου **III₁(ε)**



Για την παρασκευή του **III₁(ε)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλοξy)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123 mg, 3.24 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.29 mmol

Ισοπροπυλοκαρβονυλοχλωρίδιο: 0.14 ml, 1.29 mmol

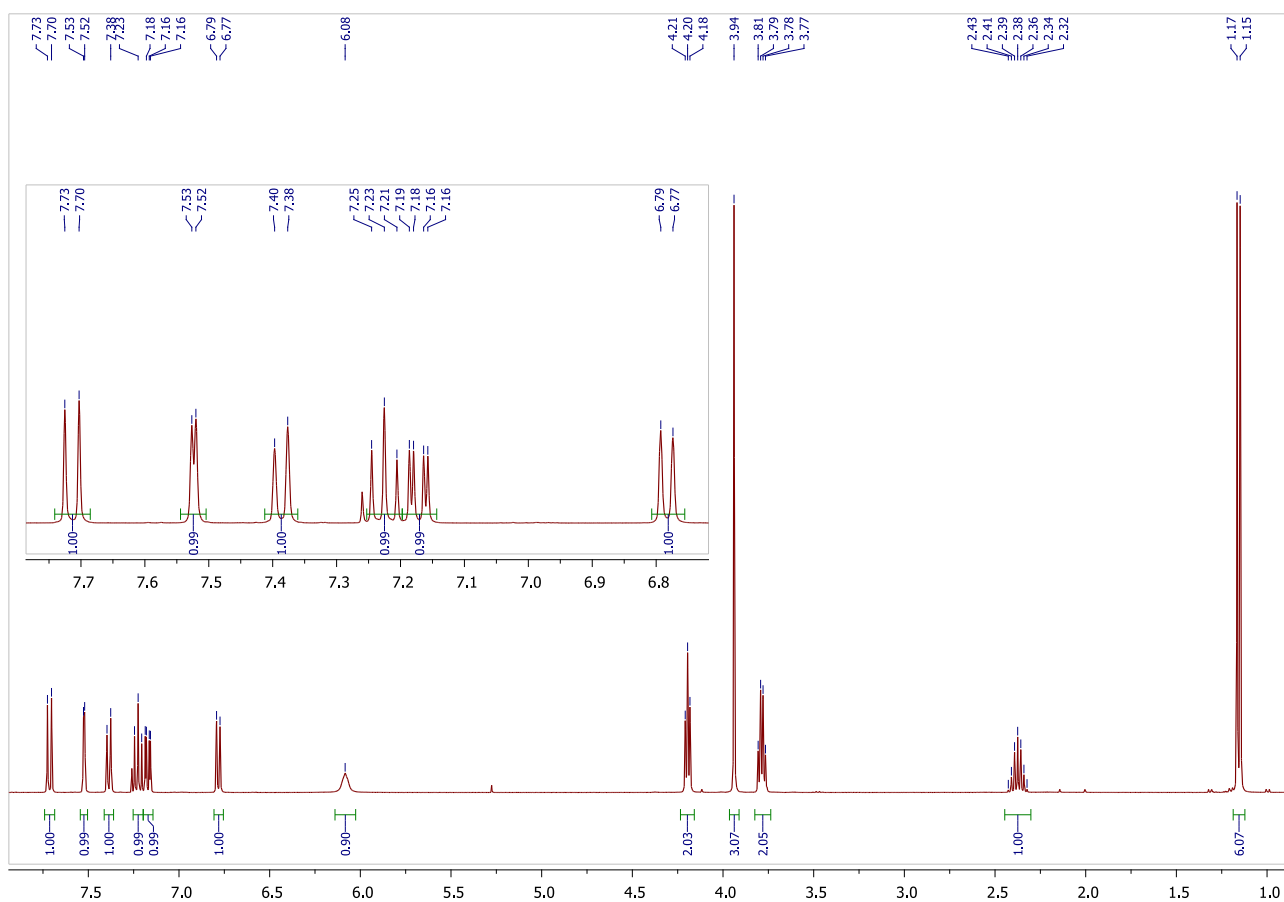
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με trituration με διαιθυλαιθέρα και 2 – 3 σταγόνες EtOAc. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό.

Απόδοση 2 σταδίων: 160mg, 0.56mmol (52%)

Σ. Τ.: 119 - 120 °C

¹H-NMR προϊόντος **III₁(ε) (CDCl₃), δ(ppm):** 1.16 (d, 6H, (CH₃)₂-CH-, J=6.9 Hz), 2.38 (sp, 1H, (CH₃)₂-CH-, J=6.9 Hz), 3.79 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4 Hz), 3.94 (s, 3H, CH₃-O), 4.20 (t, 2H, CH₂-O, J=5.2Hz), 6.08, (brs, 1H, NH-), 6.78 (d, 1H, H₂, J=7.6 Hz), 7.17 (dd, 1H, H₆, J₁=8.9 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.23 (t, 1H, H₃, J=7.9 Hz), 7.39 (d, 1H, H₄, J=8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, H₈, J=2.6Hz), 7.71 (d, 1H, H₅, J=8.9 Hz)



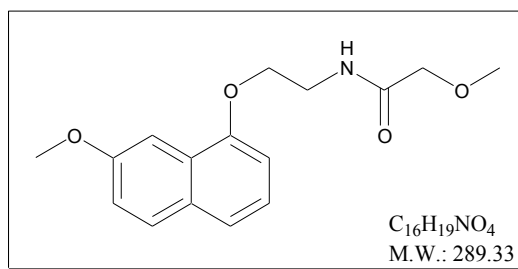
Σχήμα 48: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_1(\epsilon)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_1(\epsilon)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.68 ($\text{CH}_3\text{-CH-C=O}$), 35.68 (CH-C=O), 39.02 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.45 ($\text{CH}_3\text{-O-Ar}$), 67.18 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 100.48 (C_8), 106.17 (C_2), 118.87 (C_6), 120.64 (C_3), 123.48 (C_4), 126.47 (C_{8a}), 129.33 (C_5), 130.02 (C_1), 153.36 (C_{4a}), 157.56 (C_7), 177.30 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_1(\epsilon)$:

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	71.06	7.37	4.87	16.70
Ευρεθέν	70.85	7.09	4.61	-

3.3.12. Παρασκευή του 2-μεθοξυ-N-[2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου **III₁**(στ)



Για την παρασκευή του **III₁**(στ) ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**55**): 230mg, 1.08 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 123 mg, 3.24 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 1.8 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 4.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.2 ml, 1.29 mmol

Μεθοξυακετοχλωρίδιο: 0.12 ml, 1.29 mmol

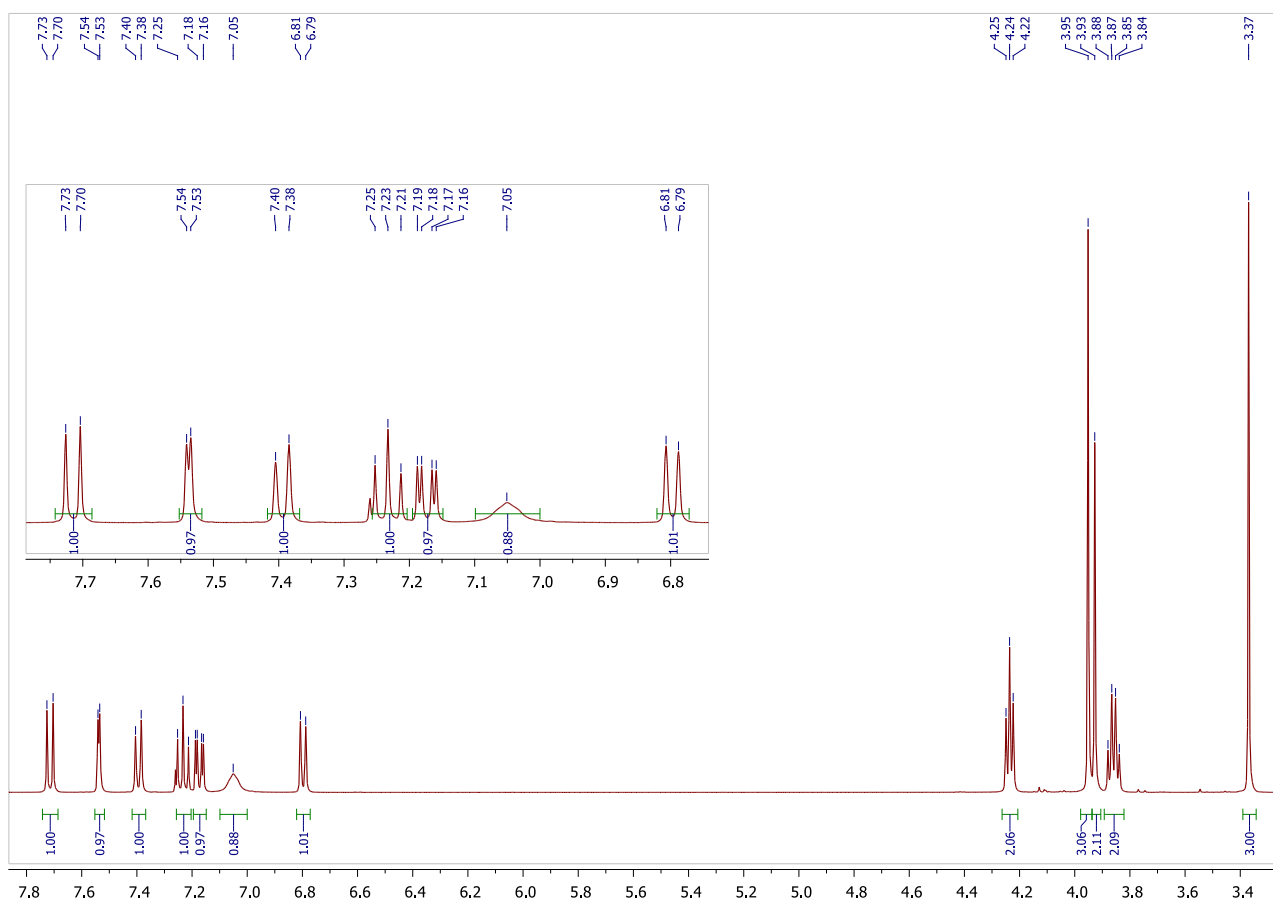
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40, 50:50 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 100 mg, 0.70 mmol (32%)

Σ. T.: 114 - 115 °C

¹H-NMR προϊόντος **III₁(στ) (CDCl₃), δ(ppm):** 3.37 (s, 3H, CH₃-O-CH₂), 3.86 (q, 2H, CH₂-N, J=5.5 Hz), 3.93 (s, 2H, CH₃-O-CH₂), 3.95 (s, 3H, CH₃-O-Ar), 4.24 (t, 2H, CH₂-O-Ar, J=5.2Hz), 6.80 (d, 1H, **H**₂, J=7.6 Hz), 7.05 (brs, 1H, NH-), 7.17 (dd, 1H, **H**₆, J₁=8.9 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.23 (t, 1H, **H**₃, J=7.9 Hz), 7.39 (d, 1H, **H**₄, J=8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, **H**₈, J=2.5Hz), 7.72 (d, 1H, **H**₅, J=8.9 Hz)



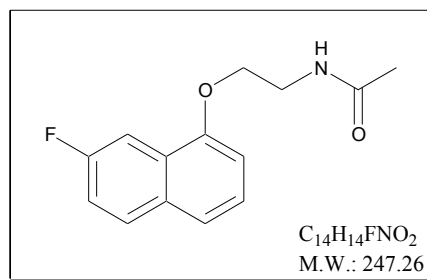
Σχήμα 49: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_1(\sigma\tau)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_1(\sigma\tau)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 38.40 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55.40 ($\text{CH}_3\text{-O-Ar}$), 59.21 ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$), 67.06 ($\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 72.07 ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$), 100.33 (C_8), 105.73 (C_2), 119.04 (C_6), 120.70 (C_3), 123.43 (C_4), 126.50 (C_{8a}), 129.27 (C_5), 130.00 (C_1), 153.32 (C_{4a}), 157.58 (C_7), 169.87 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_1(\sigma\tau)$:

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	66.42	6.62	4.84	22.12
Ευρεθέν	66.13	6.50	4.59	-

3.3.13. Παρασκευή του *N*-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ακεταμιδίου **III₂(α)**



Για την παρασκευή του **III₂(α)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148mg, 3.90mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0,22ml, 1.56mmol

Οξικός ανυδρίτης: 0.15ml, 1.56mmol

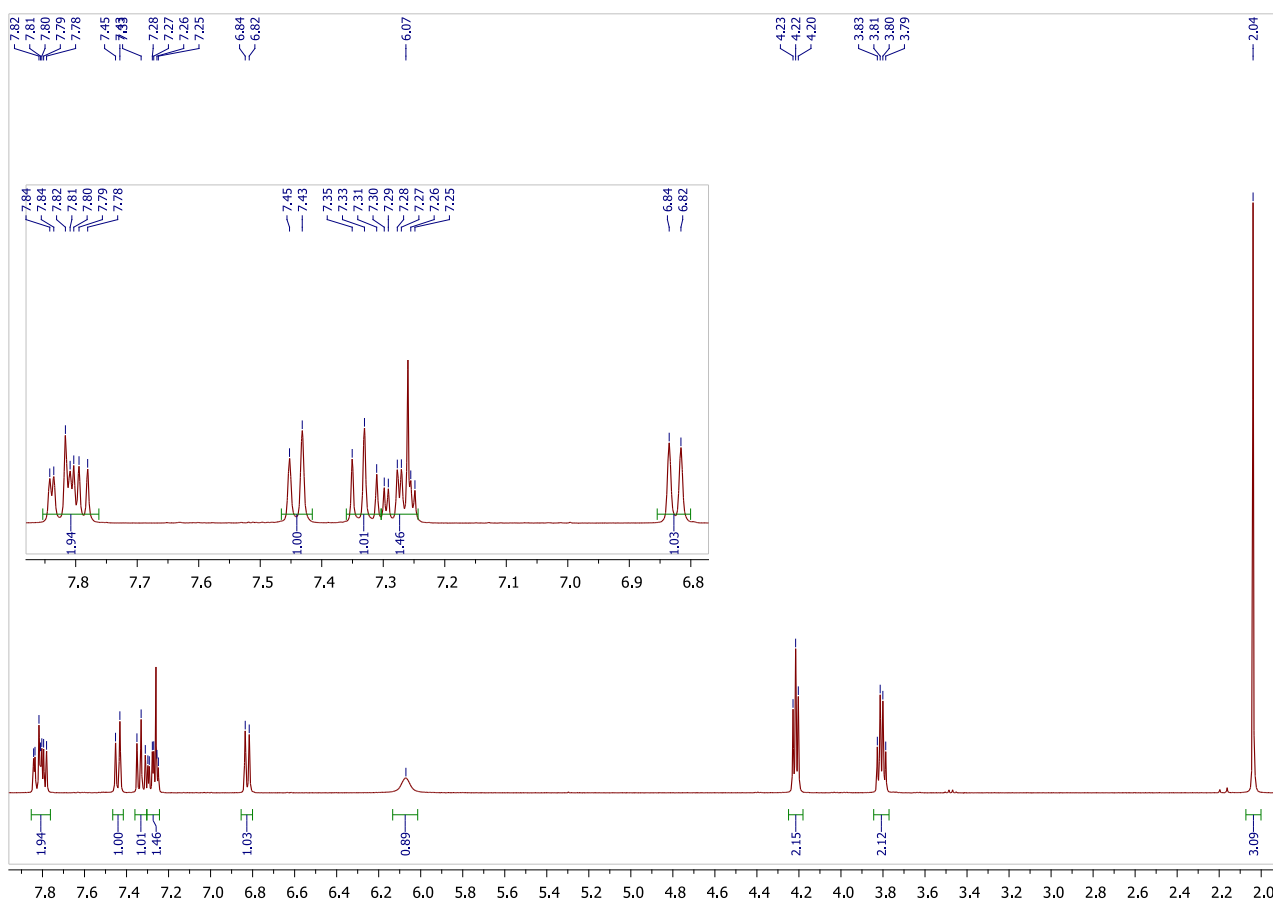
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα και λίγες σταγόνες EtOAc.

Απόδοση 2 σταδίων: 180mg, 0.73mmol (56%)

Σ. T.: 144.5 – 146.5°C

¹H-NMR προϊόντος **III₂(α) (CDCl₃), δ(ppm):** 2.04 (s, 3H, CH₃-C=O), 3.81 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4 Hz), 4.22 (t, 2H, CH₂-O, J=5.0Hz), 6.07 (brs, 1H, NH-), 6.83 (d, 1H, **H₂**, J=7.6 Hz), 7.27 (dt, 1H, **H₆**, J₁=8.8Hz, J₂=2.6 Hz), 7.33 (t, 1H, **H₃**, J=7.9 Hz), 7.44 (d, 1H, **H₄**, J=8.3Hz), 7.80 (dd, 1H, **H₅**, J₁=8.8Hz, J₂=5.6 Hz), 7.83 (dd, 1H, **H₈**, J₁=10.6 Hz, J₂=2.6 Hz)



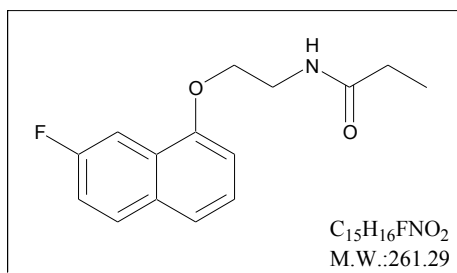
Σχήμα 50: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_2(\alpha)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_2(\alpha)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 23.28($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 39.21 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.22 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 105.53 (C_8), 105.68 (C_2), 105.97 (C_8), 116.44 (C_6), 116.94 (C_6), 120.57 (C_3), 125.15 (C_4), 126.14 (C_{8a}), 126.31 (C_{8a}), 130.00 (C_5), 130.17 (C_5), 131.50 (C_1), 153.71 (C_{4a}), 153.81 (C_{4a}), 158.11 (C_7), 162.97 (C_7), 170.66 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\alpha)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	68.00	5.71	7.68	5.66	12.94
Ευρεθέν	67.82	5.62	-	5.38	-

3.3.14. Παρασκευή του *N*-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]προπαναμιδίου **III₂(β)**



Για την παρασκευή του **III₂(β)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148 mg, 3.90 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.22 ml, 1.56 mmol

Προπιονικός ανυδρίτης: 0.2 ml, 1.56 mmol

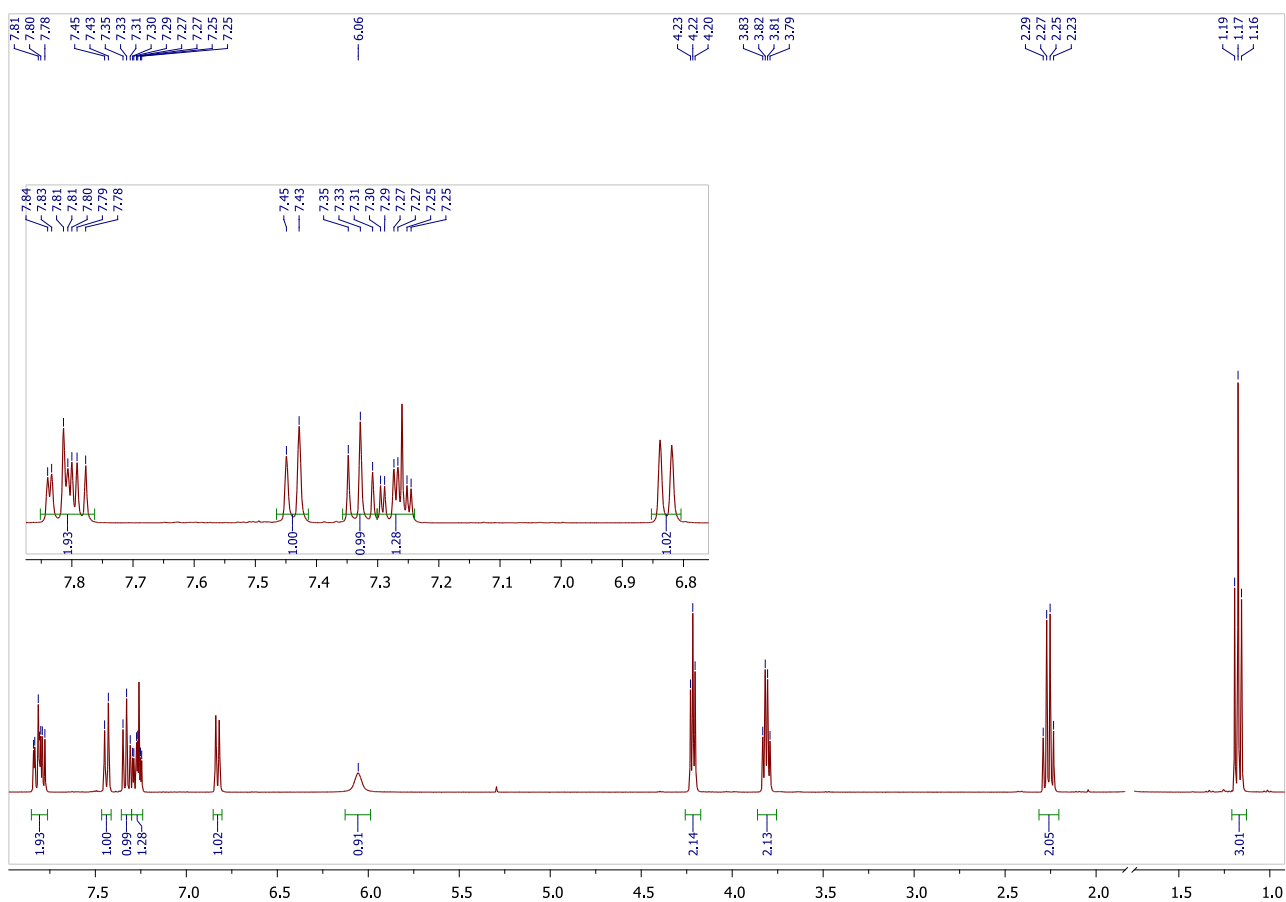
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 60:40 και μετά 50:50) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα και λίγες σταγόνες EtOAc.

Απόδοση 2 σταδίων: 195mg, 0.75mmol (57%)

Σ. T.: 122 – 124°C

¹H-NMR προϊόντος **III₂(β) (CDCl₃), δ(ppm):** 1.17 (t, 3H, CH₃-CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 2.26 (q, 2H, CH₃-CH₂-C=O, J=7.6 Hz), 3.81 (q, 2H, CH₂-N, J=5.5 Hz), 4.22 (t, 2H, CH₂-O, J=5.1 Hz), 6.06 (brs, 1H, NH-), 6.83 (d, 1H, **H₂**, J=7.6 Hz), 7.27 (dt, 1H, **H₆**, J₁=8.8 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.33 (t, 1H, **H₃**, J=8.0Hz), 7.44 (d, 1H, **H₄**, J=8.3 Hz), 7.80 (dd, 1H, **H₅**, J₁=8.8Hz, J₂=5.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, **H₈**, J₁=10.6 Hz, J₂=2.6 Hz)



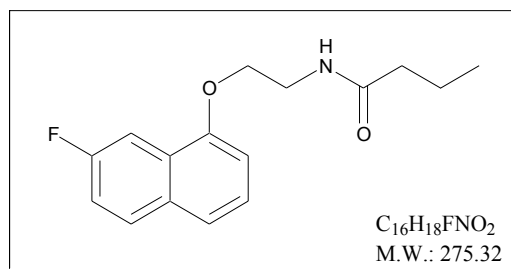
Σχήμα 51: Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης $\text{III}_2(\beta)$

^{13}C -NMR προϊόντος $\text{III}_2(\beta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 9.86($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 29.67($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 39.05 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.27 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 105.51 (C_8), 105.75 (C_2), 105.95 (C_8), 116.42 (C_6), 116.92 (C_6), 120.54 (C_3), 125.14 (C_4), 126.15 (C_{8a}), 126.33 (C_{8a}), 129.99 (C_5), 130.16 (C_5), 131.50 (C_1), 153.74 (C_{4a}), 153.83 (C_{4a}), 158.10 (C_7), 162.96 (C_7), 174.29 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\beta)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	68.95	6.17	7.27	5.36	12.25
Ευρεθέν	68.69	5.95	-	5.09	-

3.3.15. Παρασκευή του *N*-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]βουτυραμιδίου **III₂(γ)**



Για την παρασκευή του **III₂(γ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148 mg, 3.90 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.22 ml, 1.56 mmol

Βουτυρικός ανυδρίτης: 0.25 ml, 1.56 mmol

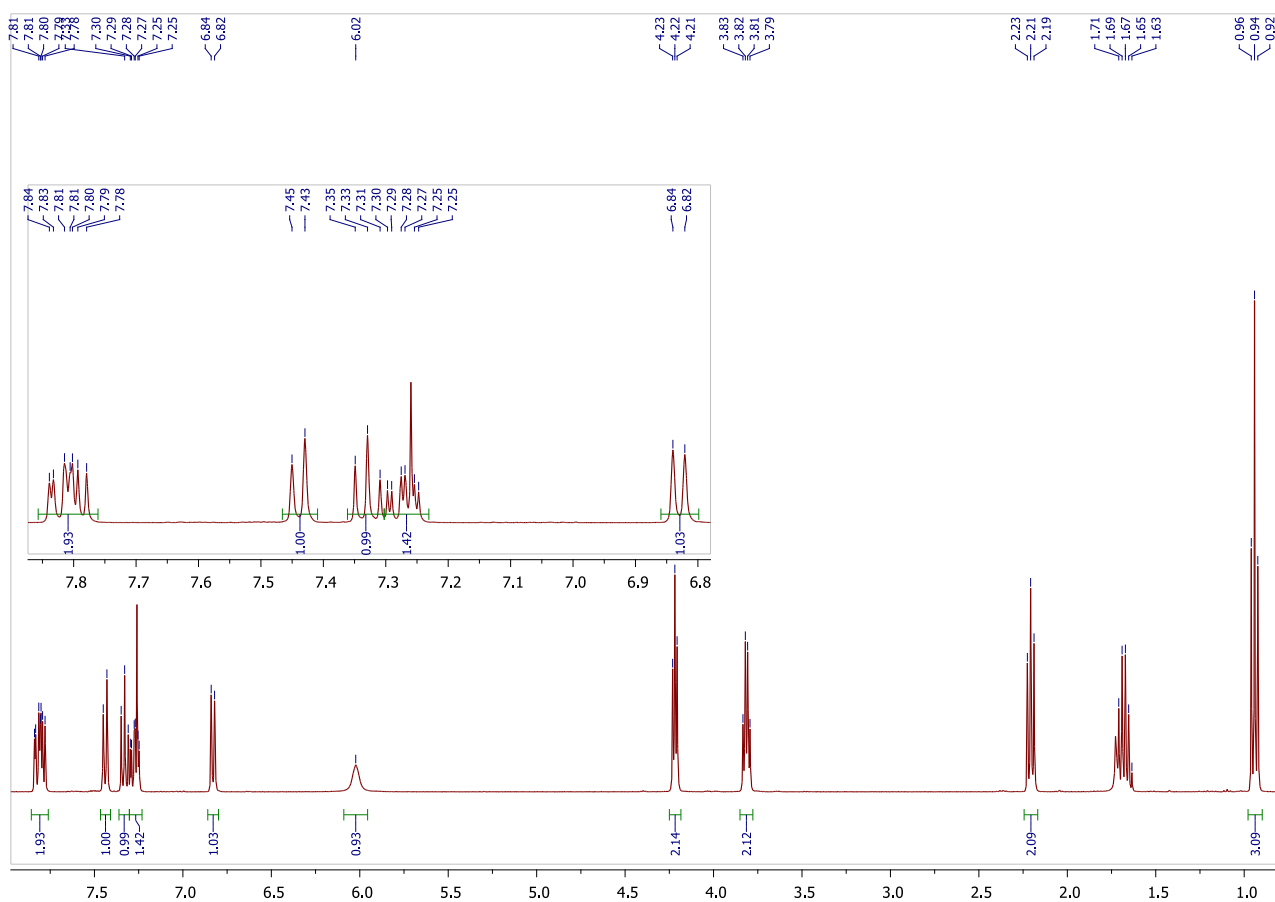
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25 και τέλος 70:30) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 190mg, 0.69mmol (53%)

Σ. Τ.: 85 – 86°C

¹H-NMR προϊόντος **III₂(γ) (CDCl₃), δ(ppm):** 0.94 (t, 3H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.4 Hz), 1.68 (sx, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-, J=7.4 Hz), 2.21 (t, 2H, CH₂-C=O, J=7.4 Hz), 3.81 (q, 2H, CH₂-N, J=5.5 Hz), 4.22 (t, 2H, CH₂-O, J=5.1 Hz), 6.02 (brs, 1H, NH-), 6.83 (d, 1H, **H**₂, J=7.6 Hz), 7.27 (dt, 1H, **H**₆, J₁=8.7Hz, J₂=2.6 Hz), 7.33 (t, 1H, **H**₃, J=8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, **H**₄, J=8.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, **H**₅, J₁=8.7Hz, J₂=5.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, **H**₈, J₁=10.8Hz, J₂=2.6 Hz)



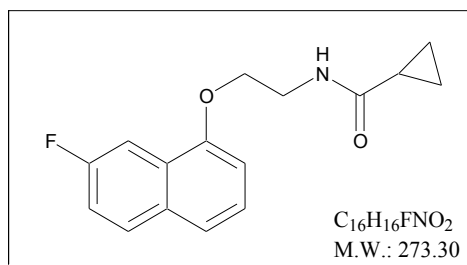
Σχήμα 52: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_2(\gamma)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_2(\gamma)$ (CDCl_3), δ (ppm): 13.86($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 19.25($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 38.77($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 39.10 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.44 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 105.54 (C_8), 105.86 (C_2), 105.98 (C_8), 116.55 (C_6), 117.05 (C_6), 120.69 (C_3), 125.21 (C_4), 126.23 (C_{8a}), 126.40 (C_{8a}), 130.09 (C_5), 130.26 (C_5), 131.59 (C_1), 153.77 (C_{4a}), 153.88 (C_{4a}), 158.21 (C_7), 163.07 (C_7), 173.43 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\gamma)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	69.80	6.59	6.90	5.09	11.62
Ευρεθέν	69.69	6.12	-	4.79	-

3.3.16. Παρασκευή του N-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου III₂(δ)



Για την παρασκευή του **III₂(δ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148 mg, 3.90 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.22 ml, 1.56 mmol

Κυκλοπροπανοκαρβονυλογλωρίδιο: 0.15 ml, 1.56 mmol

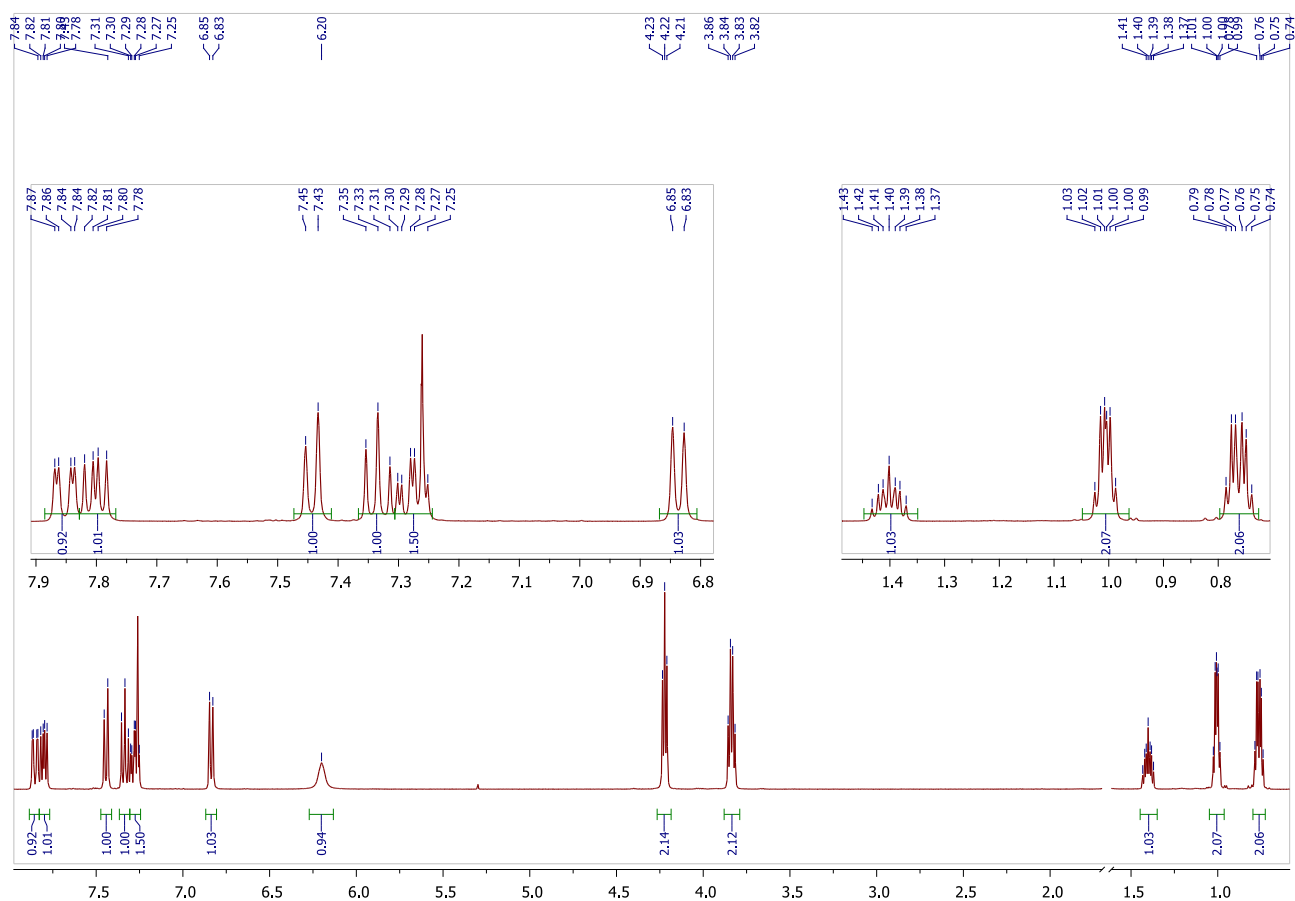
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλουση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30 και τέλος 65:35) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 185mg, 0.68mmol (52%)

Σ. T.: 148 – 150°C

¹H-NMR προϊόντος III₂(δ) (CDCl₃), δ(ppm): 0.76 (m, 2H, CH_a-CH-C=O), 1.01 (m, 2H, CH_b-CH-C=O), 1.40 (tt, 2H, CH-C=O, J₁=7.8 Hz, J₂=4.6 Hz), 3.84 (q, 2H, CH₂-N, J=5.4 Hz), 4.22 (t, 2H, CH₂-O, J=5.0 Hz), 6.20 (brs, 1H, NH-), 6.84 (d, 1H, H₂, J=7.6 Hz), 7.28 (dt, 1H, H₆, J₁=8.5 Hz, J₂=2.6Hz), 7.33 (t, 1H, H₃, J=8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, H₄, J=8.3Hz), 7.80 (dd, 1H, H₅, J₁=9.0 Hz, J₂=5.7Hz), 7.85 (dd, 1H, H₈, J₁=10.6Hz, J₂=2.6 Hz)



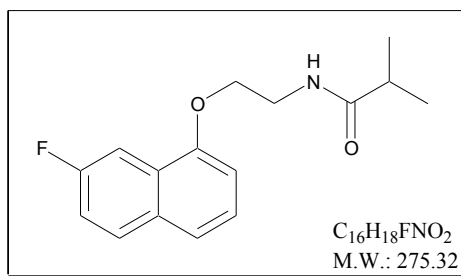
Σχήμα 53: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_2(\delta)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_2(\delta)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.42($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 14.82($\text{CH}_2\text{-CH-C=O}$), 39.28 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.44 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 105.60 (C_8), 105.76 (C_2), 106.04 (C_8), 116.48 (C_6), 116.98 (C_6), 120.59 (C_3), 125.18 (C_4), 126.20 (C_{8a}), 126.36 (C_{8a}), 130.02 (C_5), 130.19 (C_5), 131.54 (C_1), 153.78 (C_{4a}), 153.88 (C_{4a}), 158.15 (C_7), 163.02 (C_7), 174.08 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\delta)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	70.31	5.90	6.95	5.13	11.71
Ευρεθέν	70.05	5.75	-	4.95	-

3.3.17. Παρασκευή του *N*-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]ισοβουτυραμιδίου **III₂(ε)**



Για την παρασκευή του **III₂(ε)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλεν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148 mg, 3.90 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.22 ml, 1.56 mmol

Ισοπροπυλοκαρβονυλοχλωρίδιο: 0.16 ml, 1.56 mmol

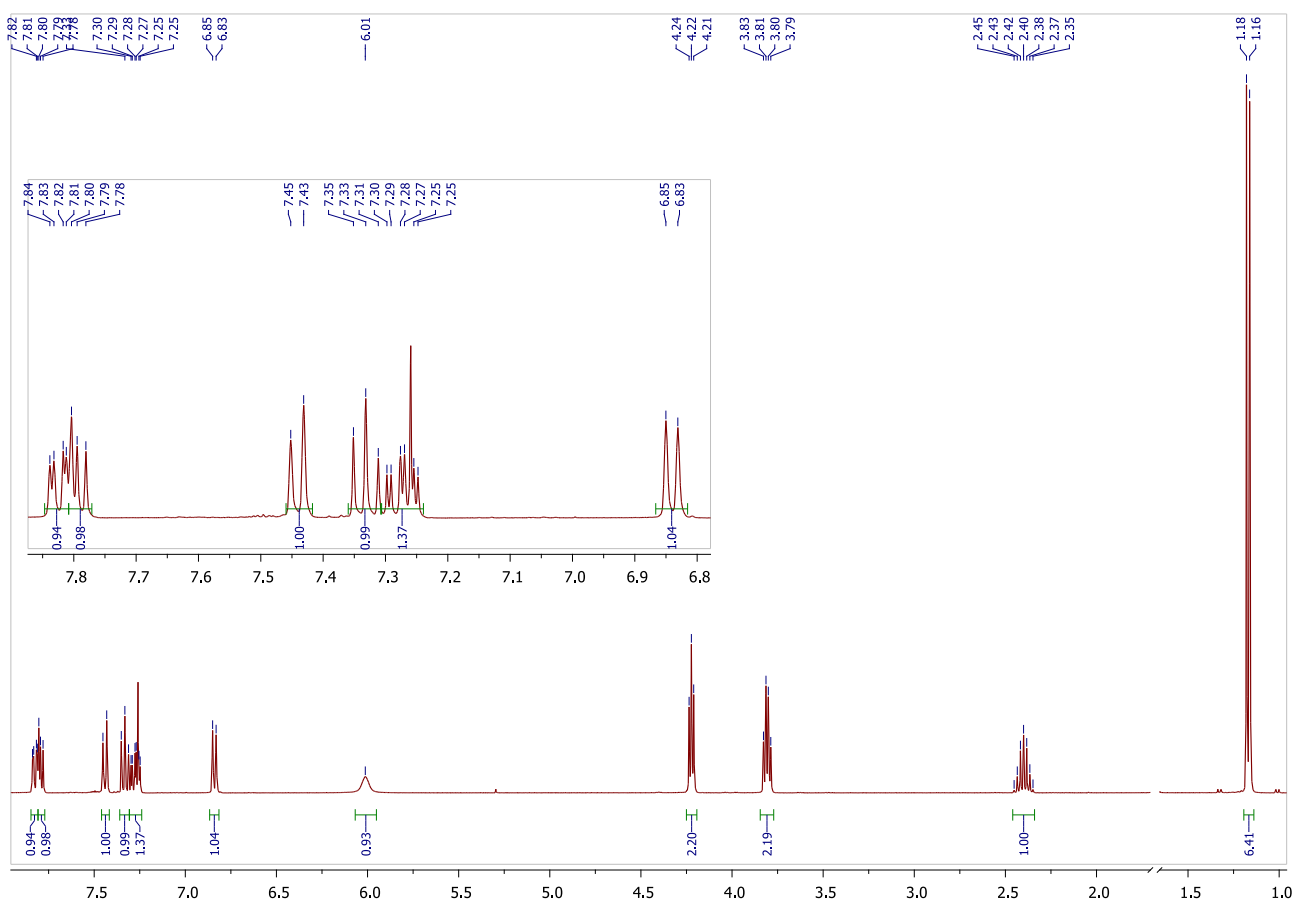
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25 και τέλος 70:30) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση 2 σταδίων: 210 mg, 0.76 mmol (59%)

Σ. T.: 130 – 132 °C

¹H-NMR προϊόντος **III₂(ε) (CDCl₃), δ(ppm):** 1.17 (d, 6H, (CH₃)₂-CH-, J=6.9 Hz), 2.40 (sp, 1H, CH-C=O, J=6.9 Hz), 3.81 (q, 2H, CH₂-N, J=5.5 Hz), 4.22 (t, 2H, CH₂-O, J=5.1 Hz), 6.01 (brs, 1H, NH-), 6.84 (d, 1H, **H**₂, J=7.7 Hz), 7.27 (dt, 1H, **H**₆, J₁=8.7 Hz, J₂=2.7 Hz), 7.33 (t, 1H, **H**₃, J=7.9 Hz), 7.44 (d, 1H, **H**₄, J=8.3 Hz), 7.80 (dd, 1H, **H**₅, J₁=9.0 Hz, J₂=5.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, **H**₈, J₁=10.6 Hz, J₂=2.7 Hz)



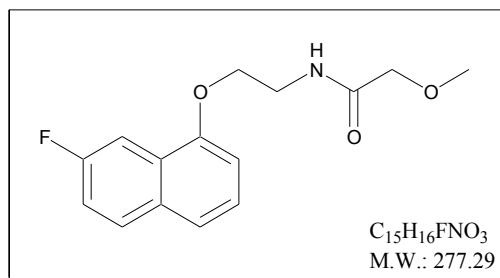
Σχήμα 54: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_2(\epsilon)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_2(\epsilon)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 19.66($\text{CH}_3\text{-CH-C=O}$), 35.62(CH-C=O), 39.98 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.30 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 105.49 (C_8), 105.82 (C_2), 105.93 (C_8), 116.44 (C_6), 116.94 (C_6), 120.57 (C_3), 125.15 (C_4), 126.19 (C_{8a}), 126.36 (C_{8a}), 130.00 (C_5), 130.18 (C_5), 131.51 (C_1), 153.76 (C_{4a}), 153.85 (C_{4a}), 158.12 (C_7), 162.99 (C_7), 177.46 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\epsilon)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	69.80	6.59	6.90	5.09	11.62
Ευρεθέν	69.71	6.45	-	4.80	-

3.3.18. Παρασκευή του *N*-[2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)αιθυλ]-2-μεθοξυακεταμιδίου **III₂(στ)**



Για την παρασκευή του **III₂(στ)** ακολουθείται η Γενική Μέθοδος παρασκευής αμινών (B) και του αντίστοιχου αμιδίου (βλ. παραγράφους 3.2.4. και 3.2.5.) Οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά στάδια είναι οι εξής:

A στάδιο: 2-(7-φθοροναφθαλιν-1-υλοξυ)ακετονιτρίλιο (**58**): 262mg, 1.30 mmol

Λιθιοαργίλιοϋδρίδιο: 148 mg, 3.90 mmol

Ξηρό βενζόλιο: 2.2 ml

Ξηρός διαιθυλαιθέρας: 5.5 ml

B στάδιο: Τριαιθυλαμίνη: 0.22 ml, 1.56 mmol

Μεθοξυακετοχλωρίδιο: 0.14ml, 1.56 mmol

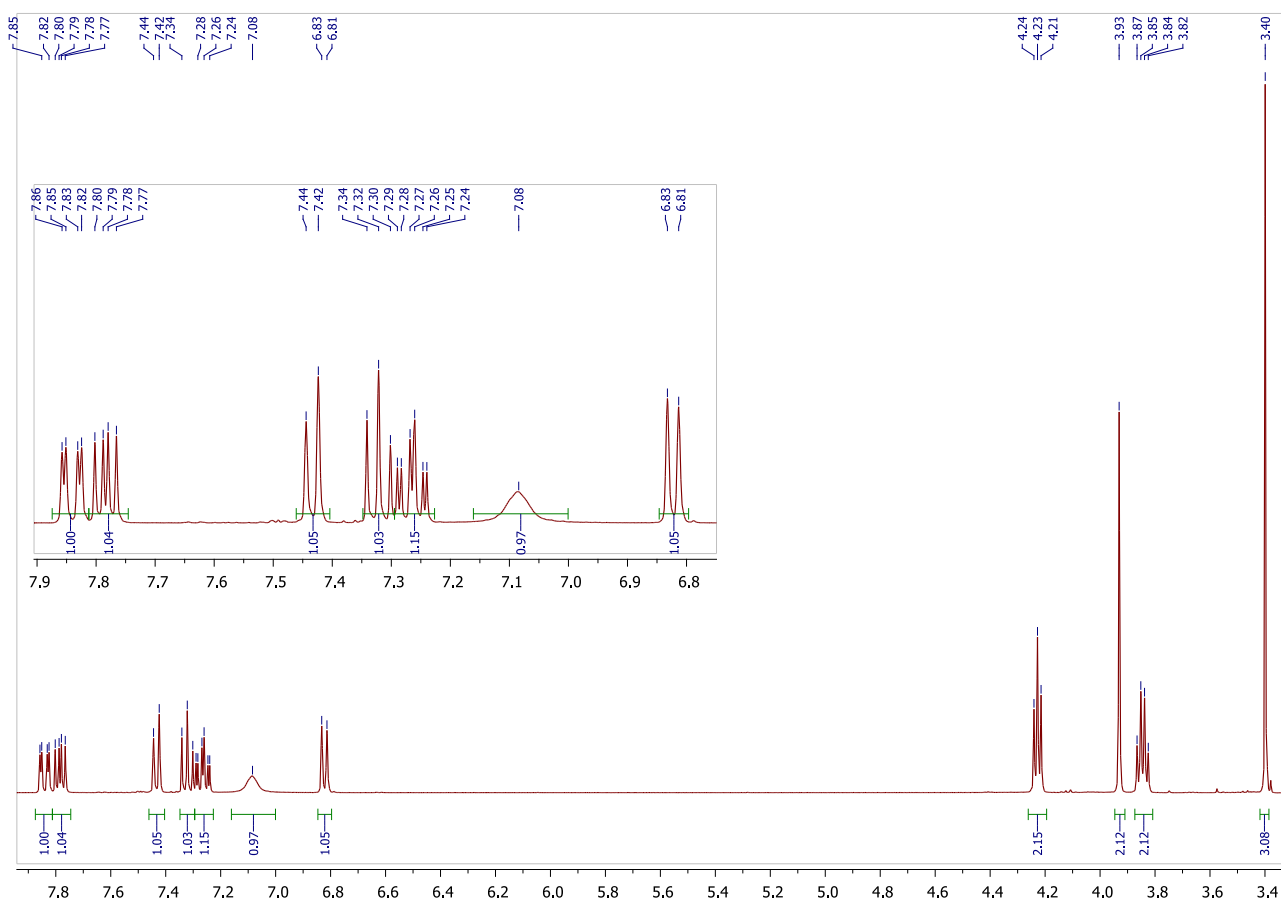
Ξηρό DCM: 5 ml

Το τελικό προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (έκλυση με κυκλοεξάνιο/ EtOAc 70:30, 60:40, 50:50 και τέλος 40:60) και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό. Καθαρίζεται επιπλέον με trituration με διαιθυλαιθέρα και λίγες σταγόνες EtOAc.

Απόδοση 2 σταδίων: 180mg, 0.65mmol (50%)

Σ. T.: 90 – 91°C

¹H-NMR προϊόντος **III₂(στ) (CDCl₃), δ(ppm):** 3.40 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-), 3.85 (q, 2H, CH₂-N, J=5.5 Hz), 3.93 (s, 2H, CH₃-O-CH₂-), 4.23 (t, 2H, CH₂-O-Ar, J=5.1 Hz), 6.82 (d, 1H, **H₂**, J=7.6 Hz), 7.08 (brs, 1H, NH-), 7.26 (dt, 1H, **H₆**, J₁=8.6 Hz, J₂=2.6 Hz), 7.32 (t, 1H, **H₃**, J=8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, **H₄**, J=8.3 Hz), 7.78 (dd, 1H, **H₅**, J₁=9.0 Hz, J₂=5.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, **H₈**, J₁=10.7 Hz, J₂=2.6 Hz)



Σχήμα 55: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης $\text{III}_2(\sigma\tau)$

$^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος $\text{III}_2(\sigma\tau)$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 38.43 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 59.26 ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$), 67.17 ($\text{CH}_2\text{-O-Ar}$), 72.05 ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$), 105.55 (C_8), 105.93 (C_2 , C_8), 116.53 (C_6), 117.03 (C_6), 120.72 (C_3), 125.11 (C_4), 126.28 (C_{8a}), 126.45 (C_{8a}), 130.00 (C_5), 130.18 (C_5), 131.55 (C_1), 153.72 (C_{4a}), 153.82 (C_{4a}), 158.20 (C_7), 163.06 (C_7), 169.98 (C=O)

Στοιχειακή Ανάλυση του προϊόντος $\text{III}_2(\sigma\tau)$:

	C (%)	H (%)	F (%)	N (%)	O (%)
Υπολογισθέν	64.97	5.82	6.85	5.05	17.31
Ευρεθέν	64.61	5.49	-	4.78	-

Μέρος 4: Φαρμακολογικό Μέρος

4.1 Φαρμακολογικό πρωτόκολλο

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 ανάλογο 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 (συγκέντρωσης 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:

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

Όπου : **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

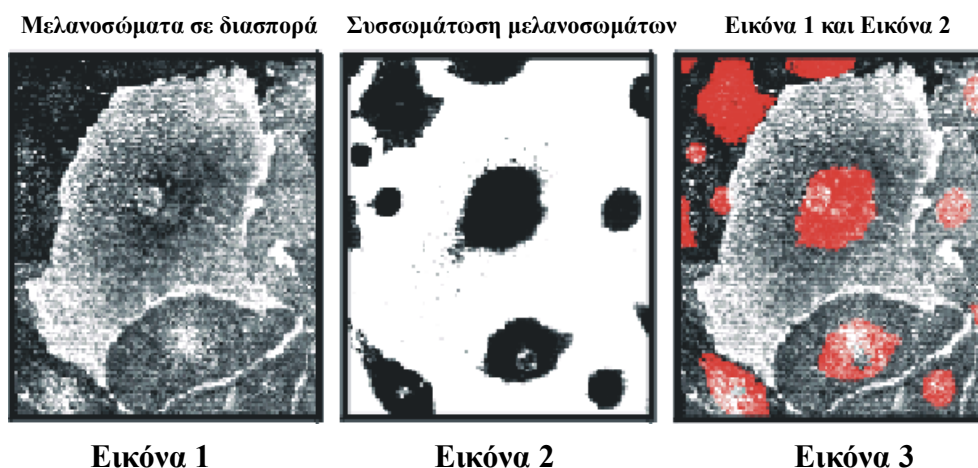
C: η συγκέντρωση του αναλόγου, η οποία προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα.

D: η ελάχιστη απορρόφηση

Για τον προσδιορισμό της ανταγωνιστικής δράσης διάφορες συγκεντρώσεις (10^{-4} - 10^{-9} M) των αναλόγων της ορμόνης επάζονται 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}).

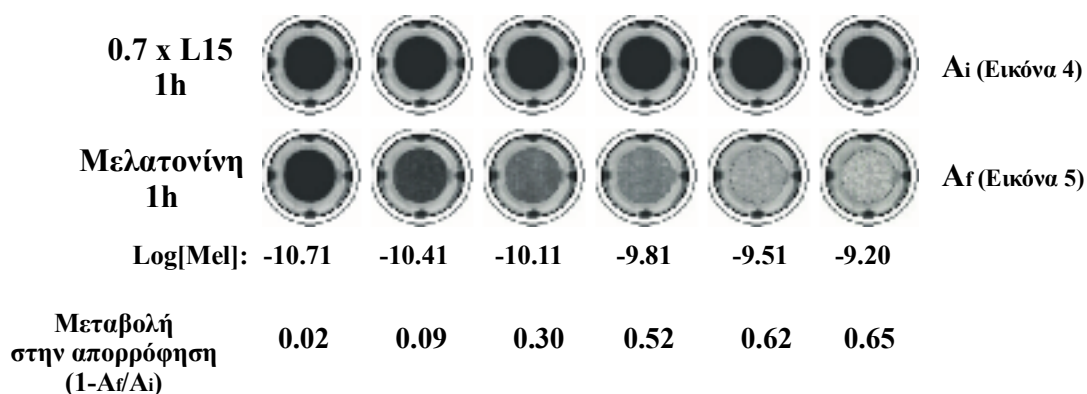
4.2 Αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στον MeI_{1c} υποδοχέα

Η βιολογική δράση των νέων αναλόγων της μελατονίνης και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς τους ως αγωνιστών ή ανταγωνιστών της ορμόνης στον MeI_{1c} υποδοχέα διερευνήθηκε μέσω του βαθμού συσσωμάτωσης που προκαλούν τα ανάλογα της ορμόνης σε κόκκους της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus laevis*. 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 56). (Sugden D., 2004)



Σχήμα 56: Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων (μελανοσωμάτων) *Xenopus laevis* πριν (Εικόνα 1) και μετά (Εικόνα 2) την προσθήκη μελατονίνης.

Η μεταβολή αυτή στη διασπορά των μελανοσωμάτων είναι δυνατόν να εκφραστεί ποσοτικά φωτομετρικά ($\lambda = 630 \text{ nm}$) 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.



Σχήμα 57: Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων *Xenopus laevis* πριν (Εικόνα 4) και μετά (Εικόνα 5) την προσθήκη μελατονίνης.

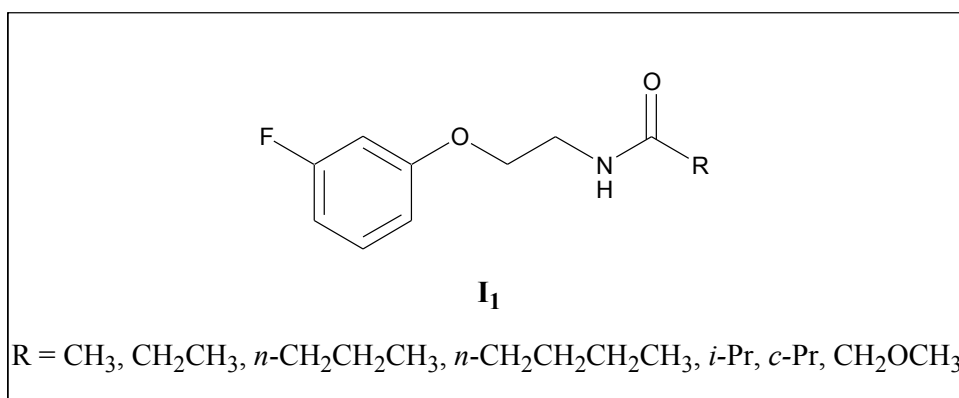
Στην περίπτωση που στη διαδικασία που προαναφέρθηκε, αντί για τη μελατονίνη χρησιμοποιηθούν ανάλογά της, είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σε σχέση με την ισχύ της δράσης τους, καθώς και με την αγωνιστική ή ανταγωνιστική τους συμπεριφορά.

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

4.3 Μελατονινεργική δράση των νέων ενώσεων

Στους παρακάτω πίνακες, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών πειραμάτων, τα οποία πραγματοποιήθηκαν επί των νέων μελατονινεργικών αναλόγων **I₁ (α-ζ)**, **I₂ (α-ζ)**, **I₃ (α-ζ)**, **III₁(α-στ)** και **III₂ (α-στ)**, καθώς και ο χαρακτηρισμός τους ως αγωνιστών ή/και ανταγωνιστών της μελατονίνης.

4.3.1. Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς I₁ (α-ζ)



Ένωση	R	Αγωνιστής pEC ₅₀	Ανταγωνιστής pIC ₅₀
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	
Luzindole			5.61 ± 0.08
I₁(α)	CH ₃	MA	35 % αναστολή (10 ⁻⁴ M)
I₁(β)	CH ₂ CH ₃	4.07 ± 0.13	MA
I₁(γ)	(CH ₂) ₂ CH ₃	23 % συσ/τωση (10 ⁻⁴ M)	31 % αναστολή (10 ⁻⁴ M)
I₁(δ)	<i>c</i> -Pr	MA	4.03 ± 0.01
I₁(ε)	<i>i</i> -Pr	MA	4.66 ± 0.34
I₁(στ)	CH ₂ -O-CH ₃	41 % συσ/τωση (10 ⁻⁴ M)	MA
I₁(ζ)	(CH ₂) ₃ CH ₃	MA	42 % ± 2 % αναστολή (10 ⁻⁴ M)

Πίνακας 1: Βιολογική δράση των αναλόγων **I₁(α-ζ)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

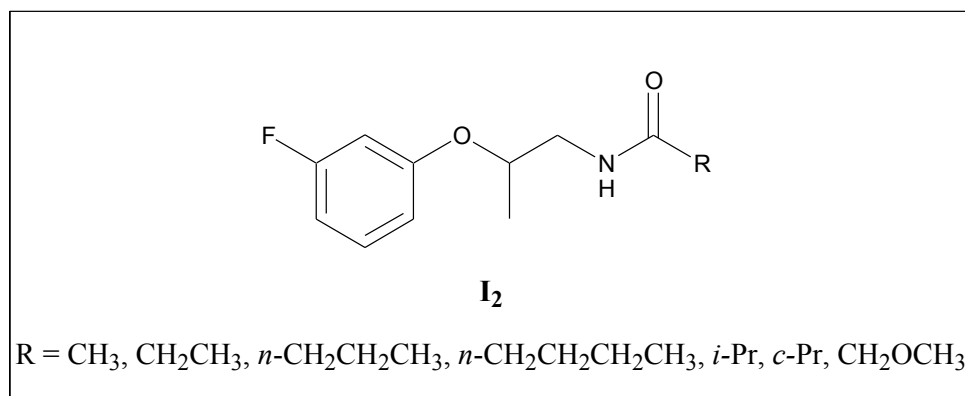
MA: Μη αγωνιστική / ανταγωνιστική δράση μέχρι και σε συγκέντρωση 10⁻⁴ M

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

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

Από τη συγκεκριμένη σειρά ενώσεων, το ανάλογο **I₁(β)** είναι το μόνο που παρουσιάζει ήπια αγωνιστική δράση. Αναφορικά με την ανταγωνιστική δράση των υπολοίπων φθοροφαινοξυ-αναλόγων, το **I₁(ε)** παράγωγο διαθέτει ανταγωνιστική δράση μόλις 9 φορές μικρότερη από αυτή της Luzindole. Το κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδο-παράγωγο **I₁(δ)** εμφανίζει ελαττωμένη ανταγωνιστική δράση σε σχέση με το ανάλογο **I₁(ε)**. Είναι ενδιαφέρον ότι η παρουσία αιθερομάδας στην αλυσίδα R (ένωση **I₁(στ)**) οδηγεί σε μερική αγωνιστική δράση. Η μετατροπή της αγωνιστικής δράσης του **I₁(β)** σε ανταγωνιστική **I₁(δ)**, **I₁(ε)** και **I₁(ζ)** οφείλεται στην αύξηση του μήκους της αλυσίδας R, αλλά και στην παρουσία διακλάδωσης και δακτυλίου, που πιθανόν να αποτρέπουν την προσέγγιση των ενώσεων αυτών στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα.

4.3.2. Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς I₂ (α-ζ)



Ένωση	R	Αγωνιστής		Ανταγωνιστής	
		pEC ₅₀	I.A. (%)	pIC ₅₀	I.A. (%)
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	100		
Luzindole				5.61 ± 0.08	
I₂(α)	CH ₃	5.00	64 ± 4	MA	12 ± 5
I₂(β)	CH ₂ CH ₃	5.92	71 ± 1	MA	17 ± 2
I₂(γ)	(CH ₂) ₂ CH ₃	6.00	83 ± 3	MA	26 ± 5
I₂(δ)	c-Pr	5.20	29 ± 1	MA	34 ± 1
I₂(ε)	i-Pr	MA		MA	48 ± 3
I₂(στ)	CH ₂ -O-CH ₃	4.25	42 ± 1	MA	
I₂(ζ)	(CH ₂) ₃ CH ₃	MA		4.04	62 ± 2

Πίνακας 2: Βιολογική δράση των αναλόγων I₂(α-ζ) στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

MA: Μη αγωνιστική / ανταγωνιστική δράση μέχρι και σε συγκέντρωση 10⁻⁴M

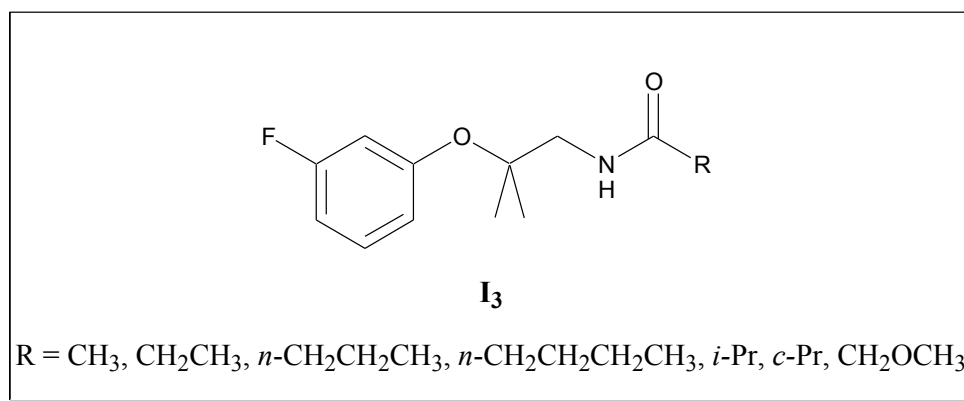
pEC₅₀ = -logEC₅₀ , όπου EC₅₀ : Η συγκέντρωση του αγωνιστή που προκαλεί το 50 % της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1 nM.

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

IA: Ποσοστιαία δράση Για τους αγωνιστές: η μέγιστη δράση συγκριτικά με τη δράση της μελατονίνης σε συγκέντρωση 1 nM. Για τους ανταγωνιστές: η μέγιστη επί τοις εκατό αναστολή της (προκαλούμενης από μελατονίνη 1 nM) συσσωμάτωσης.

Τα φθοροφαινοξυ- παράγωγα του Γενικού Τύπου **I₂** εμφανίζουν, εκτός των περιπτώσεων των ενώσεων **I₂(ε)** και **I₂(ζ)** αμιγώς αγωνιστική δράση. Την πλέον ισχυρή αγωνιστική δράση εμφανίζει το παράγωγο **I₂(γ)**, το οποίο είναι κατά 56 φορές ισχυρότερος αγωνιστής από ότι το ανάλογο **I₂(στ)**. Δέον όπως σημειωθεί ότι η πλευρική αλυσίδα R του **I₂(στ)** αναλόγου διαφέρει ως προς την αντίστοιχη ομάδα του **I₂(γ)** κατά ένα άτομο οξυγόνου. Η πλέον, όμως, σημαντική διαφορά στη δράση των φθοροφαινοξυ-ενώσεων του Γενικού Τύπου **I₁** και του Γενικού Τύπου **I₂** έγκειται στο γεγονός ότι η διακλάδωση στην πλευρική αλυσίδα των αναλόγων **I₂** (παρουσία CH₃ σε γειτονική θέση ως προς το οξυγόνο) μετατρέπει, σε ορισμένες περιπτώσεις ενώσεων, την ανταγωνιστική δράση, σε αγωνιστική.

4.3.3. Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς **I₃** (α-ζ)



Η δράση των φθοροφαινοξυ-αναλόγων του Γενικού Τύπου **I₃** είναι, με εξαίρεση το παράγωγο **I₃(β)**, ανταγωνιστικής φύσεως. Ισχυρότερη ανταγωνιστική δράση εμφανίζουν τα ανάλογα **I₃(γ)**, **I₃(δ)** και **I₃(ε)**, τα οποία φέρουν ανθρακική αλυσίδα R τριών ατόμων άνθρακα. Ο πλέον ισχυρός ανταγωνιστής από τα τρία συγκεκριμένα ανάλογα είναι η ένωση **I₃(δ)**, η οποία φέρει κυκλοπροπύλιο στην πλευρική αλυσίδα R. Σε σχέση με τη luzindole, η δράση του παραγώγου **I₃(δ)** είναι μόνο κατά 12 φορές ασθενέστερη.

Τέλος, από τη σύγκριση των φαρμακολογικών αποτελεσμάτων που ελήφθησαν για τις τρεις σειρές φθοροφαινοξυ-παραγώγων, **I₁** - **I₃**, προκύπτει ότι τα μονομεθυλιωμένα ανάλογα διαθέτουν γενικώς αγωνιστική δράση, ενώ μόνο το μη μεθυλο-υποκατεστημένο **I₁(β)** παράγωγο και το αντίστοιχο διμεθυλιωμένο **I₃(β)**, είναι αγωνιστές. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι η πλευρική αλυσίδα των μονομεθυλο-υποκατεστημένων αναλόγων **I₂**, διευθετείται στο χώρο, κατά τρόπο ώστε να ευνοείται η σύνδεσή της με το ενεργό κέντρο του υποδοχέα.

Ένωση	R	Αγωνιστής		Ανταγωνιστής	
		pEC ₅₀	I.A. (%)	pIC ₅₀	I.A. (%)
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	100		
Luzindole				5.61 ± 0.08	
I₃(α)	CH ₃	MA	21 ± 1	MA	40 ± 2
I₃(β)	CH ₂ CH ₃	5.58	25 ± 3	MA	26 ± 5
I₃(γ)	(CH ₂) ₂ CH ₃	MA	17 ± 1	4.04	62 ± 3
I₃(δ)	<i>c</i> -Pr	MA	22 ± 2	4.51	83 ± 1
I₃(ε)	<i>i</i> -Pr	MA	44 ± 3	3.98	50 ± 5
I₃(στ)	CH ₂ -O-CH ₃	MA			6 ± 4
I₃(ζ)	(CH ₂) ₃ CH ₃	MA	8 ± 1	3.94	60 ± 4

Πίνακας 3: Βιολογική δράση των αναλόγων **I₃(α-ζ)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

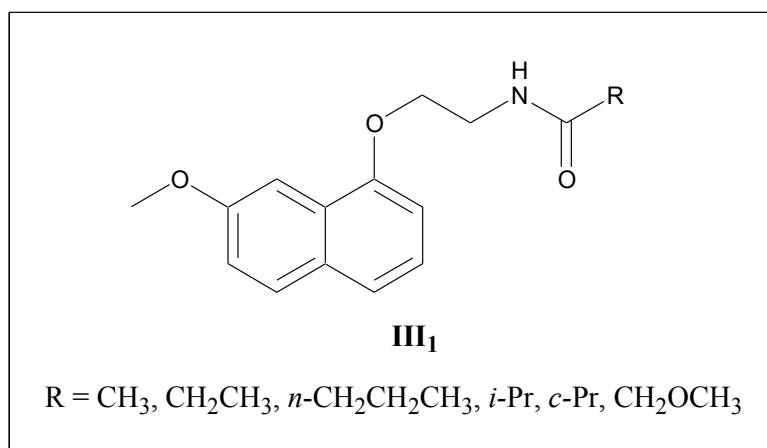
MA: Μη αγωνιστική / ανταγωνιστική δράση μέχρι και σε συγκέντρωση 10⁻⁴M

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

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

IA: Ποσοστιαία δράση Για τους αγωνιστές: η μέγιστη δράση συγκριτικά με τη δράση της μελατονίνης σε συγκέντρωση 1 nM. Για τους ανταγωνιστές: η μέγιστη επί τοις εκατό αναστολή της (προκαλούμενης από μελατονίνη 1 nM) συσσωμάτωσης.

4.3.4. Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς **III₁** (α-στ)



Ένωση	R	Αγωνιστής		Ανταγωνιστής	
		pEC ₅₀	I.A. (%)	pIC ₅₀	I.A. (%)
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	100		
Luzindole				5.61 ± 0.08	
III₁(α)	CH ₃	6.97	66 ± 3	5.17	53 ± 5
III₁(β)	CH ₂ CH ₃	6.78	73 ± 4	4.92	54 ± 4
III₁(γ)	(CH ₂) ₂ CH ₃	7.12	73 ± 3	4.89	52 ± 4
III₁(δ)	<i>c</i> -Pr	6.96	21 ± 1	5.33	98 ± 1
III₁(ε)	<i>i</i> -Pr	7.03	24 ± 2	5.74	85 ± 1
III₁(στ)	CH ₂ -O-CH ₃	5.99	27 ± 2	4.84	76 ± 1

Πίνακας 4: Βιολογική δράση των αναλόγων **III₁(α-στ)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

MA: Μη αγωνιστική / ανταγωνιστική δράση μέχρι και σε συγκέντρωση 10⁻⁴M

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

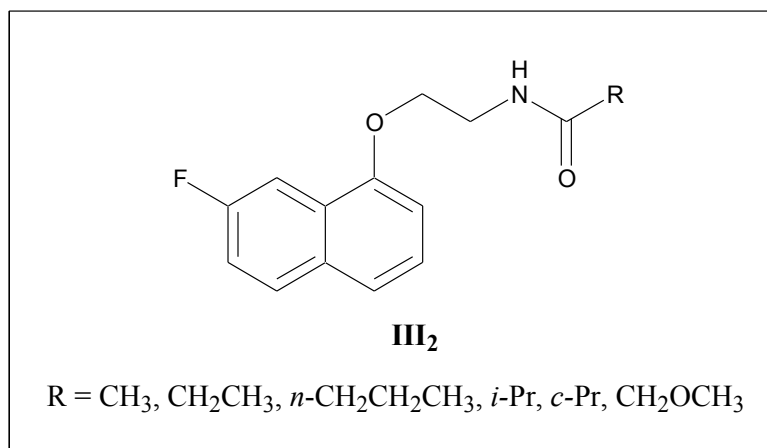
pIC₅₀ = -logIC₅₀ , όπου IC₅₀ : Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50 % την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

IA: Ποσοστιαία δράση Για τους αγωνιστές: η μέγιστη δράση συγκριτικά με τη δράση της μελατονίνης σε συγκέντρωση 1 nM. Για τους ανταγωνιστές: η μέγιστη επί τοις εκατό αναστολή της (προκαλούμενης από μελατονίνη 1 nM) συσσωμάτωσης.

Τα ναφθολινικά παράγωγα του Γενικού Τύπου **III₁** εμφανίζουν, όλα ανεξαιρέτως, διττή δράση. Όταν η ανθρακική τους αλυσίδα R είναι ευθεία, με 1-3 άτομα άνθρακα, οι ενώσεις συμπεριφέρονται ως αμιγώς αγωνιστές, με ισχυρότερο το ανάλογο **III₁(γ)**. Αντίθετα, όταν η πλευρική αλυσίδα R φέρει διακλάδωση ή άτομο οξυγόνου, μετατρέπονται σε μερικώς αγωνιστές και ενισχύεται η ανταγωνιστική δράση. Όπως και στην περίπτωση των αναλόγων **I₂(γ)** και **I₂(στ)**, αντικατάσταση ενός ατόμου άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας με οξυγόνο ελαττώνει την αγωνιστική δράση κατά 14 φορές.

Όσον αφορά στην ανταγωνιστική συμπεριφορά τους, όλα τα παράγωγα εμφανίζουν εξαιρετικά αποτελέσματα, με το ανάλογο **III₁(ε)** να είναι 1.4 φορές ισχυρότερο από τη luzindole και 8 φορές ισχυρότερο από το **III₁(στ)**.

4.3.5. Μελατονινεργική δράση των ενώσεων της Σειράς **III₂** (α-στ)



Ένωση	R	Αγωνιστής		Ανταγωνιστής	
		pEC ₅₀	I.A. (%)	pIC ₅₀	I.A. (%)
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	100		
Luzindole				5.61 ± 0.08	
III₂(α)	CH ₃	MA		4.70	93 ± 2
III₂(β)	CH ₂ CH ₃	MA		4.79	98 ± 2.5
III₂(γ)	(CH ₂) ₂ CH ₃	MA		4.86	95 ± 1
III₂(δ)	c-Pr	MA		MA	45 ± 2
III₂(ε)	i-Pr	MA		4.92	93 ± 1.5
III₂(στ)	CH ₂ -O-CH ₃	MA		4.85	77 ± 4

Πίνακας 5: Βιολογική δράση των αναλόγων **III₂(α-στ)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

MA: Μη αγωνιστική / ανταγωνιστική δράση μέχρι και σε συγκέντρωση 10⁻⁴M

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

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

IA: Ποσοστιαία δράση Για τους αγωνιστές: η μέγιστη δράση συγκριτικά με τη δράση της μελατονίνης σε συγκέντρωση 1 nM. Για τους ανταγωνιστές: η μέγιστη επί τοις εκατό αναστολή της (προκαλούμενης από μελατονίνη 1 nM) συσσωμάτωσης.

Τα ναφθολινικά παράγωγα του Γενικού Τύπου **III**₂ εμφανίζουν αμιγώς ανταγωνιστική δράση, ελαφρώς μειωμένη συγκριτικά με τη σειρά **III**₁. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του ισοπροπυλαμιδο-παραγώγου, στο οποίο, με την αντικατάσταση της μεθοξυλίου από φθόριο, παρουσιάζεται πτώση της δραστηριότητας κατά 7 φορές. Επίσης, θα πρέπει να επισημανθεί, η πλήρης απώλεια δραστηριότητας του αναλόγου **III**₂(ε), το οποίο φέρει κυκλοπροπύλιο στην πλευρική αλυσίδα R.

Συγκρίνοντας τις σειρές **III**₁ και **III**₂ με τα μέχρι τώρα γνωστά βιβλιογραφικά δεδομένα, παρατηρείται ότι η αύξηση της απόστασης ανάμεσα στις δύο φαρμακοφόρες ομάδες (OCH₃ ή F και αμιδομάδας), από επτά δεσμούς σε οκτώ, οδηγεί σε ικανοποιητικά φαρμακολογικά αποτελέσματα, με έντονη βελτίωση της δραστηριότητας.

Βιβλιογραφία

- Adcock W., Dewar M. J. S. 1967.** Substituent Effects. VIII. Synthesis of Substituted α - and β -Fluoronaphthalenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, Τόμ. 89, σσ. 386-390.
- Arendt J., Skene D. J. 2005.** Melatonin as a Chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*. 2005, Τόμ. 9, σσ. 25-39.
- Bartolome-Nebreda J. M., Conde-Ceide S., Delgado F., Iturino L., Pastor J., Pena M. A., Trabanco A. A., Tresadern G., Wassvik C. M., Stauffer S. R., Jadhav S., Gogi K., Vinson P. N., Noetzel M. J., Days E., Weaver C. D., Lindsley C. W., et al.** Dihydrothiazolopyridone Derivatives as a Novel Family of Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate 5 (mGlu5) Receptor. *J. Med. Chem.* Τόμ. 56, σσ. 7243-7259.
- Benitez-King G., Ant6n-Tay F. 1993.** Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Birkhauser Verlag Basel*. 1993, Τόμ. 93, σσ. 635-641.
- Bentov M., Pelchowicz Z., Levy A. 1979.** 4-Fluoroindole and Derivatives. *Israel J. Chem.* 1979, σσ. 4003-4005.
- Brun P., Guglielmetti R., Anguille S. 2002.** Metallocenyl-[2H]naphtho[1,2-b]pyrans: metal effect on the photochromic behaviour. *Appl. Organomet. Chem.* 2002, Τόμ. 16, σσ. 271-276.
- Cahill G. M., Besharse J. C. 1989.** Retinal melatonin is metabolized within the eye of *Xenopus laevis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, Τόμ. 86, σσ. 1098-1102.
- Cardinali D. P., Pevet P. 1998.** Basic Aspects of Melatonin Action. *Sleep Medicine Reviews*. 1998, Τόμ. 2, σσ. 175-190.
- Chilman-Blair K., Castaner J., Silvestre J.S., Bayes M. 203.** TAK-375, Drugs of the Future. 203, Τόμ. 28(10), σσ. 950-958.
- Chong NWS, Evans JE, Sugden D. 1993.** N-Bromoacetyl 5- Methoxytryptamine: An Irreversible Melatonin Ligand. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993, Τόμ. 193, σσ. 1355-1361.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G. 2005.** The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*. 2005, Τόμ. 9, σσ. 11-24.
- Cohen-Mansfield J., Garfinkel D., Lipson S. 2000.** Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia-a priliminary study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000, Τόμ. 31, σσ. 65-76.
- Dallaspezia S., Benedetti F. 2015.** Chronobiology of Bipolar Disorder: Therapeutic Implication. *Curr Psychiatry Rep.* 2015, Τόμ. 17, 68.

- de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaer E., Renard P., Munoz C., Millan M. J. 2010.** Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, Τόμ. 9, σσ. 628-642.
- De Carli M., D' elios M. M., Zancuoghi G., Rosmagnani S., Del Prete G. 1994.** Review Human Th1 and Th2 cells: functional properties, regulation of development, and role in autoimmunity. *Informa Health Care.* 1994, Τόμ. 18, σσ. 301-308.
- Dubocovich. 1988.** Luzindole (N-0774): A novel melatonin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, Τόμ. 246, σ. 902.
- Ekmekcioglou. 2006.** Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2006, Τόμ. 60, σσ. 97-108.
- Ganguly S., Coon S. L., Klein D. C. 2002.** Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res.* 2002, Τόμ. 309, σσ. 127-137.
- Garfinkel D., Laudon M., Zisapel N. 1994.** Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. *Arch Gerontol Geriatr.* 1994, Τόμ. 24, σσ. 223-231.
- Garrat PJ, Jones R, Tocher DA, Sugden D. 1995.** Mapping the Melatonin Receptor. 3. Design and Synthesis of Melatonin Agonists and Antagonists Derived from 2-Phenyltryptamines. *J. Med. Chem.* 1995, Τόμ. 38(7), σσ. 1132-1139.
- Garrat PJ, Travard S., Vonhoff S., Tsotinis A., Sugden D. 1996.** Mapping the Melatonin Receptor. 4. Comparison of the Binding Affinities of a Series of Substituted Phenylalkyl Amides. *J. Med Chem.* 1996, Τόμ. 39(9), σσ. 1797-1805.
- Grace M. S., Cahill G. M., Besharse J. C. 1991.** Melatonin deacetylation: retinal vertebrate class distribution and *Xenopus laevis* tissue distribution. *Brain Research.* 1991, Τόμ. 559, σσ. 56-63.
- Hirata F., Hayaishi O., Tokuyama T., Senoh S. 1974.** In Vitro and in Vivo Formation of Two New Metabolites of Melatonin. *The Journal of Biological Chemistry.* 1974, Τόμ. 249, σσ. 1311-1313.
- Hulme A. N., Henry S. S., Meyers A. I. 1995.** Asymmetric Synthesis of the Key Intermediates Leading to (-)-Aphanorphine and (-)-Eptazocine. *J. Org. Chem.* 1995, Τόμ. 60, σσ. 1265-1270.
- Ivanov A. A., Voronkov A. E., Baskin I. I., Palyulin V. A., Zefirov N. S. 2004.** The Study of the Mechanism of Binding of Human ML1A Melatonin Receptor Ligands Using Molecular Modeling. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2004, Τόμ. 394, σσ. 49-52.
- Karasek. 2007.** Does Melatonin play a role in aging processes? *J. Phys. Pharm.* 2007, Τόμ. 58, σσ. 105-113.
- Kopin I. J., Pare C. M. B., Axelrod J., Weissbach H. 1961.** The Journal of Biological Chemistry. 1961, Τόμ. 236, σσ. 3072-3075.

- Lee T. H., Lerner A. B., Buettner-Janusch V. 1959.** Isolation and Structure of Melatonin of Human corticotrophin (ACTH). *J Am Chem Soc.* 1959, Τόμ. 81, σ. 6084.
- Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T. H., Mori W. 1958.** Isolation of Melatonin, The Pineal Gland Factor that Lightens Melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958, Τόμ. 80, σ. 2587.
- Li P. K., Chu G. H., Gillen M. L., Witt-Enderby P. A. 1997.** Synthesis and receptor binding studies of quinolinic derivatives as melatonin receptor ligands. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1997, Τόμ. 7, σσ. 2177-2180.
- Lin ., Huang Q. X., Yang S. S., Chu J, Wang J. Z., Tian Q. 2013.** Melatonin in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, Τόμ. 14, σσ. 14575-14593.
- Ma X., Idle J. R., Krausz K. W., Gonzalez F. J. 2005.** Metabolism of Melatonin by Human Cytochromes P450. *Drug Metabolism and Disposition.* 2005, Τόμ. 33, σσ. 489-494.
- Macchi M. M., Bruce J. N. 2004.** Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2004, Τόμ. 25, σσ. 177-195.
- Minors D. S., Waterhouse J. M., Wirz-Justice A. 1991.** A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters.* 1991, Τόμ. 133, σσ. 36-40.
- Mor M., Rivera S., Silva C., Bordi F., Plazzi PV, Spadoni G., Diamantini G., Balsamini C., Tarzia G., Frascini F., Lucini V., Nonno R., Stankov BM. 1998.** Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of New Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study. *J. Med. Chem.* 1998, Τόμ. 41 (20), σσ. 3831-3844.
- Pandi-Perumal S. R., Trakht I., Srinivasan V., Warren Spence D., Maestroni G. J. M., Zisapel N., Cardinali D. P. 2008.** Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology.* 2008, Τόμ. 85, σσ. 335-353.
- Petrie K., Dawson A. D., Thompson L., Brook R. 1993.** A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry.* 1993, Τόμ. 33, σσ. 526-530.
- Pevet P., Challet E. 2011.** Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *Journal of Physiology - Paris.* 2011, Τόμ. 105, σσ. 170-182.
- Pringle A., Bogdanovskaya M., Waskett P., Zacharia S., Cowen P. J., Harmer C. J. 2015.** Does melatonin treatment change emotional processing? Implications for understanding the antidepressant mechanism of agomelatine. *Journal of Psychopharmacology.* 2015, Τόμ. 29, σσ. 1129–1132.
- Reiter. 1995.** Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *The FASEB J.* 1995, Τόμ. 9, σσ. 526-533.
- Schomerus C., Korf H.-W. 2005.** Mechanisms Regulating Melatonin Synthesis in the Mammalian Pineal Organ. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005, Τόμ. 1057, σσ. 372–383.
- Skene D. J., Arendt J. 2007.** Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med.* 2007, Τόμ. 8, σσ. 651-655.

- Slominski A., Wortsman J., Tobin D. J. 2005.** The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J.* 2005, Τόμ. 19, σσ. 176-194.
- Spadoni G., et al. 1993.** 2-Substituted 5-Methoxy-N-acyltryptamines: synthesis, binding affinity for the melatonin receptor and evaluation of the biological activity. *J. Med. Chem.* 1993, Τόμ. 36, σ. 4069.
- Srinivasan V., Spence D. W., Pandi-Perumal S. R., Trakht I., Cardinali D. P. 2008.** Therapeutic Actions of Melatonin in Cancer: Possible Mechanisms. *Integr Cancer Ther.* 2008, Τόμ. 7, σσ. 189-203.
- Sugden D. 1989.** Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia.* 1989, Τόμ. 45, σσ. 922-932.
- Sugden D., Chong N. W. S., Lewis D. F. V. 1995.** Structural requirements at the melatonin receptor. *British Journal of Pharmacology.* 1995, Τόμ. 114, σσ. 618-623.
- Sugden D., Chong NWS. 1991.** Pharmacological Identity of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis. *Brain Res.* 1991, Τόμ. 539, σ. 151.
- Sugden D., Davidson K., Hough K. A., Teh M.-T. 2004.** Melatonin, Melatonin Receptors and Melanophores: A Moving Story. *PIGMENT CELL RES.* 2004, Τόμ. 17, σσ. 454-460.
- Tsotinis A., Eleutheriades A., Hough K., Sugden D. 2003.** Design and synthesis of Potent N1-substituted indole melatonin receptor agonists. *Chem Commun.* 2003, σσ. 382-383.
- Videnovic A., Golombek D. 2013.** Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exper. Neur.* 2013, Τόμ. 243, σσ. 45-56.
- Witt-Enderby P. A., Bennet J., Jarzynka M. J., Firestine S., Melan M. A. 2003.** Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sciences.* 2003, Τόμ. 72, σσ. 2183-2198.
- Yaleswaram K., Vachharajani N., Santone K. 1999.** Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications. *J Pineal Res.* 1999, Τόμ. 26, σσ. 190-191.
- Yu G., Kuo D., Shoham M., Viswanathan R. 2014.** Synthesis and in vitro Evaluation of a Biaryl Hydroketone Library as Antivirulence Agents against MRSA. *ACS Comb Sci.* 2014, Τόμ. 16, σσ. 85-91.
- Zawilska J. B., Nowak J. Z. 1992.** Regulatory Mechanisms in Melatonin Biosynthesis in Retina. *Neurochem. Int.* 1992, Τόμ. 20, σσ. 23-36.
- Zhu X. 2013.** Molecular pathways and therapy strategies of sleep disorders and molecular processes of sleep. *Biom. Ag. Path.* 2013, Τόμ. 3, σσ. 171-177.