



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**“ΝΕΑ ΙΝΔΟΛΙΚΑ, ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΡΒΑΖΟΛΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΒΑΖΟΛΙΚΑ  
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.  
ΕΝΑΝΤΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ C4-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ  
ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΡΒΑΖΟΛΙΩΝ”**

*Κομπογεννητάκη Ροδάνθη*  
*Χημικός*

**ΑΘΗΝΑ**

**ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2014**





**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**“ΝΕΑ ΙΝΔΟΛΙΚΑ, ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΡΒΑΖΟΛΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΒΑΖΟΛΙΚΑ  
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.  
ΕΝΑΝΤΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ C4-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ  
ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΑΡΒΑΖΟΛΙΩΝ”**

*Κομπογεννητάκη Ροδάνθη*  
*Χημικός*

**ΑΘΗΝΑ**

**ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2014**

**“Νέα Ινδολικά, Τετραϋδροκαρβαζολικά και Καρβαζολικά Παράγωγα με  
Μελατονινεργική Δράση.  
Εναντιοεκλεκτική Σύνθεση νέων C<sub>4</sub>-Υποκατεστημένων Τετραϋδροκαρβαζολίων”**

**ΚΟΜΠΟΓΕΝΝΗΤΑΚΗ ΣΤ. ΡΟΔΑΝΘΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΑΡΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΪΣ ΠΟΥΛΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΖΩΙΔΗΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΕΚΠΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσης διδακτορικής διατριβής, παρασκευάστηκαν νέα ινδολικά, τετραϋδροκαρβαζολικά και καρβαζολικά παράγωγα, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προς την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση νέων C-4 υποκατεστημένων τετραϋδροκαρβαζολίων, αγωνιστών της μελατονίνης στον  $MeI_{1c}$  υποδοχέα της.

Αναλυτικά, παρασκευάστηκαν τα διμεθοξυ-υποκατεστημένα ινδολικά παράγωγα των γενικών τύπων **A<sub>1</sub>** και **B**, καθώς και τα αντίστοιχα C6-μεθοξυλιωμένα ινδόλια του τύπου **A<sub>2</sub>**. Στις ενώσεις της Σειράς **Γ** επιχειρήθηκε η δραστική μείωση των βαθμών ελευθερίας της φαρμακοφόρου C3-πλευρικής αλυσίδας των παραπάνω παραγώγων του ινδολίου, μέσω της ενσωμάτωσής της στο κορεσμένο τμήμα της σκελετικής διάταξης του τετραϋδροκαρβαζολικού συστήματος. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, αλλά με στόχο, αφενός την ελεγχόμενη αύξηση των βαθμών ελευθερίας της φαρμακοφόρου αλυσίδας και αφετέρου τη διερεύνηση της επίδρασης της δημιουργίας ασύμμετρου κέντρου, στη μελατονινεργική δράση, συντέθηκαν τα τετραϋδροκαρβαζολικά παράγωγα των γενικών τύπων **Δ<sub>1</sub>**, **Δ<sub>2</sub>** και **E**. Με στόχο τη διερεύνηση πιθανής συνέργειας στη μελατονινεργική δράση της παρουσίας του ατόμου του χλωρίου και της πλήρους επίπεδης διάταξης του τρικυκλικού καρβαζολικού συστήματος, παρασκευάστηκαν τα παράγωγα του γενικού τύπου **Z**.

Τέλος, για να διαπιστωθεί ο βαθμός επίδρασης στη μελατονινεργική δράση των (-) και (+)-εναντιομερών αντιπροσωπευτικών ενώσεων των τετραϋδροκαρβαζολικών παραγώγων, τα οποία παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης διατριβής, πραγματοποιήθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση των N-H αναλόγων του γενικού τύπου **H** (ενώσεις **H(i)** και **H(ii)**), καθώς και του αντιστοίχου ρακεμικού μίγματος **H(iii)**.

Η διερεύνηση της μελατονινεργικής δράσης των νέων ενώσεων βασίστηκε στο βαθμό συσσωμάτωσης που αυτές προκάλεσαν σε κόκκους μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus laevis*. Η αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση των νέων μορίων προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας ως ένωση αναφοράς για τις ενώσεις αγωνιστές τη μελατονίνη και για τους ανταγωνιστές την ένωση luzindole. Τα νέα ινδολικά παράγωγα του γενικού τύπου **B** εμφανίζουν είτε μερικώς αγωνιστική είτε πλήρως αγωνιστική δράση, ενώ τα ανάλογά τους των γενικών τύπων **A<sub>1</sub>** και **A<sub>2</sub>** είναι ανταγωνιστές. Τα τετραϋδροκαρβαζολικά παράγωγα **Γ<sub>1</sub>**, **Γ<sub>2</sub>**, **Δ<sub>2</sub>**, και **E(i-iii)** και τα καρβαζόλια **Z(i-iii)** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση. Το αυτό παρατηρείται και για τα τετραϋδροκαρβαζόλια **Δ<sub>1</sub>**, με εξαίρεση το βουτυραμιδο-παράγωγο **Δ<sub>1</sub>(iii)**, το οποίο εμφανίζει αξιόλογη αγωνιστική δράση.

Τέλος, το (+)-εναντιομερές **H(ii)** είναι κατά 4 φορές ισχυρότερος αγωνιστής από το (-) -εναντιομερές **H(i)**, το οποίο, όμως, εμφανίζει τετραπλάσια ανταγωνιστική δράση ως προς το (+)-εναντιομερές **H(ii)**.

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

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ινδολικά, Τετραϋδροκαρβαζολικά και Καρβαζολικά παράγωγα, Μελατονινεργική Δράση

## ABSTRACT

In the context of the present PhD thesis, new indole, tetrahydrocarbazole and carbazole derivatives were synthesized and screened for melatonergic action. Moreover, new potent, optically active C-4 substituted tetrahydrocarbazoles were prepared by employing an efficient enantioselective synthetic route.

In detail, two series of dimethoxylated indolic derivatives (**A**<sub>1</sub> and **B**) were synthesised, along with their C6-monomethoxylated congeners **A**<sub>2</sub>. In compounds of general type **C**, the pharmacophoric C3-side chain of melatonin was “locked” in space by attaching it to the saturated ring of the tetrahydrocarbazole skeletal system. With this in view, and aiming at probing the influence of asymmetry and increase of degrees of freedom of the side chain, on melatonergic activity, tetrahydrocarbazoles **D**<sub>1</sub>, **D**<sub>2</sub> and **E** were also prepared. Moreover, a series of C6-chlorinated carbazoles (**Z**) was synthesised in order to investigate whether, the flat, fully aromatic carbazolic system, enhances the melatonergic potency with respect to the analogous tetrahydrocarbazolic ring system.

Last, the degree of influence of optical activity on the potency of tetrahydrocarbazoles was investigated by enantioselectively synthesising the (+) and (-)-enantiomers **H**(i) and **H**(ii); their melatonergic activity was compared to that of the respective racemic mixture **H**(iii), which was also prepared.

The potency of all new molecules, prepared in the context of this PhD thesis, was investigated by employing the *Xenopus laevis* melanophore assay. The reference compound for establishing agonist action was melatonin, whilst the antagonist activity was compared to that of luzindole. Compounds of general type **B** appear as either melatonin receptor partial agonists or full agonists. Conversely, their congeners **A**<sub>1</sub> and **A**<sub>2</sub> are antagonists. The tetrahydrocarbazoles **C**<sub>1</sub>, **C**<sub>2</sub>, **D**<sub>2</sub>, **E**(i-iii) and carbazoles **Z**(i-iii) are all antagonists. This is also the case for tetrahydrocarbazoles **D**<sub>1</sub>, with the exception of the butyramido-analogue **D**<sub>1</sub>(iii), which shows a significant agonistic activity.

The (+)-enantiomer **H**(ii) is 4-fold more potent than the (-)-enantiomer **H**(i), which, on the other hand, is a much stronger antagonist than the (+)-enantiomer **H**(ii).

**SUBJECT AREA:** Synthesis of melatonin receptor agonists and antagonists.

**KEYWORDS:** indole, tetrahydrocarbazole and carbazole derivatives, melatonergic action

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

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

Ευχαριστώ θερμά τους Καθηγητές Γεώργιο Φώσκολο και Γεώργιο Φυτά, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τις εύστοχες υποδείξεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ τους Καθηγητές Παναγιώτη Μαράκο, Νικολαΐδα Πουλή, τον Επίκουρο Καθηγητή Ιωάννη Κωστάκη και τον Γρηγόριο Ζωΐδη, Λέκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθεια τους.

Ευχαριστώ τον Dr. David Sugden του King's College London για το φαρμακολογικό έλεγχο των ενώσεων ως προς την αγωνιστική και ανταγωνιστική τους δράση στον  $Mel_{1c}$  υποδοχέα της μελατονίνης.

Ευχαριστώ τη Φαρμακοβιομηχανία Servier-France για την οικονομική υποστήριξη.

Ευχαριστώ επίσης, τα μέλη της ερευνητικής μας ομάδας για την γόνιμη συνεργασία.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου και τον αδερφό μου για την αμέριστη ηθική στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διατριβής και την απεριόριστη αγάπη τους σε κάθε βήμα της ζωής μου.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>   | <b>1</b>  |
| <b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ</b>  | <b>7</b>  |
| <b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b>   | <b>9</b>  |
| <b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>  | <b>10</b> |
| <b>ΜΕΡΟΣ Α: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>  | <b>11</b> |
| A.1 Γενικά Στοιχεία για την Ορμόνη Μελατονίνη .....                        | 11        |
| A.2 Βιοσύνθεση της Μελατονίνης.....  | 14        |
| A.3 Μεταβολισμός της Μελατονίνης .....                                     | 15        |
| A.3.1 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ.....                           | 15        |
| A.3.2 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)..... | 16        |
| A.3.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα .....       | 17        |
| A.4 Θεραπευτικές Δράσεις και Χρήσεις της Μελατονίνης.....                  | 18        |
| A.4.1 Ο Ρόλος της Μελατονίνης στον ύπνο .....                              | 19        |
| A.4.2 Αντιμετώπιση του jet-lag.....  | 20        |
| A.4.3 Αντιοξειδωτική-Εκκαθαριστική των Ελευθέρων Ριζών Δράση .....         | 21        |
| A.4.4 Αντικαρκινική Δράση .....  | 22        |
| A.4.5 Ανοσοενισχυτική Δράση.....   | 22        |
| A.4.6 Αντιγηραντική Δράση .....  | 23        |
| A.4.7 Ψυχιατρικές και Νευρολογικές Δράσεις.....                            | 23        |
| A.5 Υποδοχείς της Μελατονίνης.....   | 24        |
| A.5.1 Γενικά στοιχεία .....  | 24        |
| A.5.2 Μηχανισμός Επαγωγής Σήματος μέσω G-πρωτεϊνών .....                   | 25        |
| A.6 Ταξινόμηση των Υποδοχέων της Μελατονίνης.....                          | 27        |
| A.6.1 Υποδοχέας MT <sub>1</sub> .....                                      | 28        |
| A.6.2 Υποδοχέας MT <sub>2</sub> .....                                      | 28        |
| A.6.3 Υποδοχέας MT <sub>3</sub> .....                                      | 29        |
| A.6.4 Υποδοχέας Mel <sub>1C</sub> .....                                    | 29        |
| A.7 Θεωρητικά Μοντέλα Σύνδεσης της Μελατονίνης.....                        | 30        |
| A.7.1 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Sugden .....             | 30        |
| A.7.2 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Grol και Jansen .....    | 31        |
| A.7.3 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Navajas.....             | 32        |
| A.7.4 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Ivanov .....             | 33        |
| A.7.5 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Chugunov.....            | 35        |
| A.7.6 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Farce .....              | 36        |
| A.7.7 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Mazna .....              | 37        |



|  |           |
|--|-----------|
| A.7.8 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Zefirova .....   | 38        |
| A.8 Σχέσεις Δομής Δράσης .....   | 39        |
| A.8.1 Χαρτογράφηση των Μελατονινεργικών Υποδοχέων.....   | 39        |
| A.8.2 Αγωνιστές της Μελατονίνης.....   | 45        |
| A.8.3 Ανταγωνιστές της Μελατονίνης .....   | 46        |
| A.8 Στόχοι της Παρούσας Διδακτορικής Διατριβής .....   | 49        |
| Σειρά Α και Β.....   | 49        |
| Σειρά Γ.....   | 50        |
| Σειρά Δ... ..  | 51        |
| Σειρά Ε... ..  | 51        |
| Σειρά Ζ... ..  | 52        |
| Σειρά Η.....   | 53        |
| <br>   |           |
| <b>ΜΕΡΟΣ Β: ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ.....</b>   | <b>54</b> |
| B.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων ινδολικών παραγώγων των γενικών τύπων $A_1$ και $A_2$ .....  | 54        |
| B.1.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 54        |
| B.1.2 Σύνθεση των νέων $N$ -[2-(1,6-διμεθοξινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων του γενικού τύπου $A_1$ και των $N$ -[2-(6-μεθοξινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων του γενικού τύπου $A_2$ ..... | 55        |
| B.2 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Αλκαναμιδίων του Γενικού Τύπου Β.....  | 59        |
| B.2.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 59        |
| B.2.2 Σύνθεση των νέων $N$ -[2-(1,4-διμεθοξινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων του γενικού τύπου Β ...   | 60        |
| B.3 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου $\Gamma_1$ .....   | 61        |
| B.3.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 61        |
| B.3.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου $\Gamma_1$ .....   | 61        |
| B.4 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου $\Gamma_2$ .....   | 63        |
| B.4.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 63        |
| B.4.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου $\Gamma_2$ .....   | 64        |
| B.5 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου $\Delta_1$ .....   | 65        |
| B.5.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 65        |
| B.5.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου $\Delta_1$ .....   | 66        |
| B.5.3 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου $\Delta_2$ .....   | 69        |
| B.6 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου Ε. ....  | 70        |
| B.6.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....   | 70        |
| B.6.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου Ε .....  | 72        |
| B.7 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου Ζ. ....  | 73        |

|                                  |   |     |
|----------------------------------|---|-----|
| B.7.1                            | Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....  | 73  |
| B.7.2                            | Σύνθεση των νέων <i>N</i> -[2-(6-χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων του γενικού τύπου <i>Z</i> . ..... | 73  |
| B.8                              | Εναντιοεκλεκτική σύνθεση των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου <i>H</i> . .....  | 75  |
| B.8.1                            | Ρετροσυνθετική Ανάλυση .....  | 75  |
| B.8.2                            | Σύνθεση των νέων οπτικά ενεργών αλκαναμιδίων <i>H</i> (i) και <i>H</i> (ii). .....  | 78  |
| B.8.3                            | Σύνθεση του νέου ρακεμικού αλκαναμιδίου <i>H</i> (iii). .....   | 84  |
| ΜΕΡΟΣ Γ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ..... |   | 85  |
| Γ.1                              | Υλικά και μέθοδοι.....  | 85  |
| Γ.2                              | A Σειρά Ενώσεων .....   | 86  |
| Γ.2.1                            | 4-Μεθυλο-3-νιτροανισόλη (20) .....  | 86  |
| Γ.2.2                            | 1-(1-Πυρρολιδινο)-2-(4-μεθοξυ-2-νιτροφαινυλ)αιθέριο (21) .....  | 86  |
| Γ.2.3                            | 1,6-Διμεθοξυινδόλιο (22) .....  | 87  |
| Γ.2.4                            | 1,6-Διμεθοξυινδολο-3-καρβοξαλδεΰδη (23).....  | 88  |
| Γ.2.5                            | ( <i>E</i> )-1,6-Διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδόλιο (24) .....   | 89  |
| Γ.2.6                            | 1,6-Διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (25) & 6-μεθοξυ-3-ινδολ-αιθαναμίνη (26).....   | 89  |
| Γ.2.7                            | Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων <i>A</i> <sub>1</sub> (i-iii) και <i>A</i> <sub>2</sub> (ii-iii) .....                    | 90  |
| Γ.2.7.1                          | <i>N</i> -[2-(1,6-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο ( <i>A</i> <sub>1</sub> (i)).....                            | 91  |
| Γ.2.7.2                          | <i>N</i> -[2-(1,6-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο ( <i>A</i> <sub>1</sub> (ii)).....                        | 92  |
| Γ.2.7.3                          | <i>N</i> -[2-(1,6-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο ( <i>A</i> <sub>1</sub> (iii)) .....                      | 95  |
| Γ.3                              | B Σειρά Ενώσεων.....  | 97  |
| Γ.3.1                            | 1-(1-Πυρρολιδινο)-2-(2-μεθοξυ-6-νιτροφαινυλ)αιθέριο (28) .....  | 97  |
| Γ.3.2                            | 1,4-Διμεθοξυινδόλιο (29) .....  | 98  |
| Γ.3.3                            | 1,4-Διμεθοξυινδολο-3-καρβοξαλδεΰδη (30).....  | 98  |
| Γ.3.4                            | 1,4-Διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδόλιο (31).....   | 99  |
| Γ.3.5                            | 1,4-Διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (32) .....   | 99  |
| Γ.3.6                            | Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων <i>B</i> (i-iii) .....  | 100 |
| Γ.3.6.1                          | <i>N</i> -[2-(1,4-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο ( <i>B</i> (i)) .....  | 100 |
| Γ.3.6.2                          | <i>N</i> -[2-(1,4-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο ( <i>B</i> (ii)).....                                     | 101 |
| Γ.3.6.3                          | <i>N</i> -[2-(1,6-Διμεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολ-3-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο ( <i>B</i> (iii)) .....                                   | 103 |
| Γ.4                              | Γ <sub>1</sub> Σειρά Ενώσεων .....  | 104 |
| Γ.4.1                            | 2,3,4,9-Τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνη (34) .....   | 104 |
| Γ.4.2                            | Οξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (35) .....  | 105 |
| Γ.4.3                            | Γενική μέθοδος παρασκευής των οξιμεστέρων Γ <sub>1</sub> (i-iii) .....  | 106 |
| Γ.4.3.1                          | Ο-Ακετυλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (Γ <sub>1</sub> (i)).....                                       | 106 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| Γ.4.3.2 | <i>O</i> -Προπιονυλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (Γ <sub>1</sub> (ii))                                | 108 |
| Γ.4.3.3 | <i>O</i> -Βουτυρυλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (Γ <sub>1</sub> (iii))                                | 109 |
| Γ.5     | Γ <sub>2</sub> Σειρά Ενώσεων  | 110 |
| Γ.5.1   | 9-Μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζόλιο (36)  | 110 |
| Γ.5.2   | 9-Μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνη (37)  | 111 |
| Γ.5.3   | Οξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (38)   | 112 |
| Γ.5.4   | Γενική μέθοδος παρασκευής των οξιμεστέρων Γ <sub>2</sub> (i-iii)  | 112 |
| Γ.5.4.1 | <i>O</i> -Ακετυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (Γ <sub>2</sub> (i))                           | 113 |
| Γ.5.4.2 | <i>O</i> -Προπιονυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης Γ <sub>2</sub> (ii)                         | 114 |
| Γ.5.4.3 | <i>O</i> -Βουτυρυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-όνης (Γ <sub>2</sub> (iii))                       | 115 |
| Γ.6     | Δ Σειρά Ενώσεων   | 116 |
| Γ.6.1   | 3-Βρωμο-2-οξοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (40)   | 116 |
| Γ.6.2   | (±)-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (43)                                  | 117 |
| Γ.6.3   | 6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (44)  | 118 |
| Γ.6.4   | (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-μεθανόλη (45)   | 119 |
| Γ.6.5   | (±)-4-Χλωρομεθυλο-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζόλιο (46)   | 119 |
| Γ.6.6   | (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-ακετονιτρίλιο (47)  | 120 |
| Γ.6.7   | (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-αιθαναμίνη (48)   | 121 |
| Γ.6.8   | Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Δ <sub>1</sub> (i-iii)  | 122 |
| Γ.6.8.1 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (Δ <sub>1</sub> (i))          | 122 |
| Γ.6.8.2 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο (Δ <sub>1</sub> (ii))      | 123 |
| Γ.6.8.3 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (Δ <sub>1</sub> (iii))     | 125 |
| Γ.6.9   | Γενική μέθοδος παρασκευής των θειαμιδίων Δ <sub>2</sub> (i-iii)   | 126 |
| Γ.6.9.1 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακετοθειαμίδιο (Δ <sub>2</sub> (i))      | 127 |
| Γ.6.9.2 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]προπανοθειαμίδιο (Δ <sub>2</sub> (ii))  | 128 |
| Γ.6.9.3 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουτανοθειαμίδιο (Δ <sub>2</sub> (iii)) | 129 |
| Γ.7     | Ε Σειρά Ενώσεων   | 131 |
| Γ.7.1   | (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας(50)                                    | 131 |
| Γ.7.2   | (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (51)   | 132 |
| Γ.7.3   | (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολο-4-μεθανόλη (52)  | 132 |
| Γ.7.4   | (±)-4-Χλωρομεθυλο-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζόλιο (53)  | 133 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| Γ.7.5   | (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-ακετονιτρίλιο (54) .....   | 134 |
| Γ.7.6   | (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (55) .....  | 135 |
| Γ.7.7   | Γενική μέθοδος παρασκευής των (±)- <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (E(i-iii)).....   | 135 |
| Γ.7.7.1 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο(E(i))...  | 136 |
| Γ.7.7.2 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο (E(ii))  | 137 |
| Γ.7.7.3 | (±)- <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (E(iii))   | 139 |
| Γ.8     | <b>Z</b> Σειρά Ενώσεων.....  | 140 |
| Γ.8.1   | 6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολο-4-καρβοξαλδεϋδη (56).....   | 140 |
| Γ.8.2   | 3-Χλωρο-9-μεθυλο-5-(2-νιτροαιθενυλο)-9 <i>H</i> -καρβαζόλιο (57) .....   | 141 |
| Γ.8.3   | 6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολο-4-αιθαναμίνη (58) .....   | 142 |
| Γ.8.4   | Γενική μέθοδος παρασκευής των <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων <b>Z</b> (i-iii).....  | 142 |
| Γ.8.4.1 | <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο .....  | 143 |
| Γ.8.4.2 | <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο] προπαναμίδιο.....   | 144 |
| Γ.8.4.3 | <i>N</i> -[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο] βουταναμίδιο .....  | 146 |
| Γ.9     | <b>H</b> Σειρά Ενώσεων .....   | 147 |
| Γ.9.1   | 5-Μεθοξυ-2-(πεντ-4-ενυλο)-1 <i>H</i> -ινδόλιο (60).....  | 147 |
| Γ.9.2   | 1-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-2-(πεντ-4-ενυλ)-1 <i>H</i> -ινδόλιο (61).....  | 148 |
| Γ.9.3   | ( <i>E</i> )-ε-[(1- <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2]εξ-α-ενάλη (62) & 9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (63) ..... | 149 |
| Γ.9.4   | Γενική μέθοδος παρασκευής εναντιομερών αλδεϋδών 64 & 65 .....  | 150 |
| Γ.9.4.1 | (-)-9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (64)  | 151 |
| Γ.9.4.2 | (+)-9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (65)  | 152 |
| Γ.9.5   | Γενική μέθοδος παρασκευής οξίμης .....   | 153 |
| Γ.9.5.1 | (-)-9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -4-καρβαζολακεταλδοξίμη (66)  | 153 |
| Γ.9.5.2 | (+)-9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -4-καρβαζολακεταλδοξίμη (67)  | 154 |
| Γ.9.5.3 | (±)-9-( <i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -4-καρβαζολακεταλδοξίμη (70)  | 155 |
| Γ.9.6   | Γενική μέθοδος παρασκευής αμινών 68, 69 και 71 .....   | 155 |
| Γ.9.6.1 | (-)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (68).....   | 156 |
| Γ.9.6.2 | (+)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (69).....   | 156 |

|   |            |
|---|------------|
| Γ.9.6.3 (±)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (71).....                              | 157        |
| Γ.9.7 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων H(i-iii).....   | 157        |
| Γ.9.7.1 (-)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο H(i).....   | 158        |
| Γ.9.7.2 (+)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο H(ii).....  | 159        |
| Γ.9.7.3 (±)- <i>N</i> -[2-(6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1 <i>H</i> -καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο H(iii)..... | 161        |
| <br>  |            |
| <b>ΜΕΡΟΣ Δ: ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>  | <b>163</b> |
| <b>Δ.1 Φαρμακολογικό Πρωτόκολλο .....</b>   | <b>163</b> |
| <b>Δ.2 Αγωνιστική και Ανταγωνιστική Δράση στον Υποδοχέα MeI<sub>1c</sub>.....</b>                               | <b>164</b> |
| <b>Δ.3 Μελατονινεργική Δράση των Νέων Ενώσεων .....</b>   | <b>166</b> |
| <b>Δ.3.1 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Α .....</b>   | <b>166</b> |
| <b>Δ.3.2 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Β.....</b>  | <b>167</b> |
| <b>Δ.3.3 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Γ .....</b>   | <b>168</b> |
| <b>Δ.3.4 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Δ.....</b>  | <b>170</b> |
| <b>Δ.3.5 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Ε.....</b>  | <b>171</b> |
| <b>Δ.3.6 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Ζ.....</b>  | <b>173</b> |
| <b>Δ.3.7 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Η .....</b>   | <b>174</b> |
| <b>Ε. Βιβλιογραφία.....</b>   | <b>176</b> |

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Σχήμα 1.  | <i>Η επίφυση</i>   | 12 |
| Σχήμα 2.  | <i>Νευρωνικοί οδοί του ΚΝΣ</i>   | 13 |
| Σχήμα 3   | <i>Βιοσύνθεση της Μελατονίνης</i>  | 14 |
| Σχήμα 4.  | <i>Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Ήπαρ</i>   | 16 |
| Σχήμα 5.  | <i>Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ΚΝΣ</i>  | 17 |
| Σχήμα 6.  | <i>Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα</i>  | 18 |
| Σχήμα 7.  | <i>Δομές ραδιοεπισημασμένων συνδετών (radioligands)</i>  | 25 |
| Σχήμα 8.  | <i>Τρισδιάστατη απεικόνιση G-πρωτεΐνης</i>   | 26 |
| Σχήμα 9.  | <i>Ενεργοποίηση G-πρωτεϊνών και μεταγωγή σήματος</i>   | 27 |
| Σχήμα 10. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden</i>  | 31 |
| Σχήμα 11. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Grol και Jansen</i>   | 32 |
| Σχήμα 12. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Navajas</i>   | 33 |
| Σχήμα 13. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov</i>  | 34 |
| Σχήμα 14. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Chugunov</i>  | 36 |
| Σχήμα 15. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Farce</i>   | 37 |
| Σχήμα 16. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Mazna</i>   | 38 |
| Σχήμα 17. | <i>Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Zefirova</i>  | 38 |
| Σχήμα 18. | <i>Ανταγωνιστές της Μελατονίνης</i>  | 47 |
| Σχήμα 19. | <i>Ανταγωνιστές της Μελατονίνης</i>  | 48 |
| Σχήμα 20. | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων των γενικών τύπων <math>A_1</math> &amp; <math>A_2</math></i> | 54 |
| Σχήμα 21. | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων των γενικών τύπων <math>A_1</math> &amp; <math>A_2</math></i>    | 55 |
| Σχήμα 22. | <i>Μηχανισμός μεθόδου των Leimgruber-Batcho</i>  | 56 |
| Σχήμα 23. | <i>Μηχανισμός σχηματισμού της εναμίνης <b>21</b></i>   | 57 |
| Σχήμα 24. | <i>Μηχανισμός μετασχηματισμού της εναμίνης <b>21</b> προς το ινδολικό παράγωγο <b>22</b></i>                       | 57 |
| Σχήμα 25. | <i>Μετατροπή του 1-υδροξυ-6-μεθοξυινδολίου (<b>22i</b>) προς το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (<b>22</b>)</i>                | 58 |
| Σχήμα 26. | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου <b>B</b></i>                                | 59 |
| Σχήμα 27. | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου <b>B</b></i>                                   | 60 |
| Σχήμα 28. | <i>Ρετροσυνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου <math>\Gamma_1</math></i>                 | 61 |
| Σχήμα 29. | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων των γενικών τύπων <math>\Gamma_1</math></i>                      | 62 |
| Σχήμα 30. | <i>Εκλεκτική οξείδωση του τετραϋδροκαρβαζολίου <b>33</b></i>   | 62 |
| Σχήμα 31. | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων του Γενικού τύπου <math>\Gamma_2</math></i>                   | 63 |
| Σχήμα 32. | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων του Γενικού τύπου <math>\Gamma_2</math></i>                      | 64 |

|                  |  |     |
|------------------|--|-----|
| <b>Σχήμα 33.</b> | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου <math>A_1</math></i>         | 65  |
| <b>Σχήμα 34.</b> | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου <math>A_1</math></i>            | 67  |
| <b>Σχήμα 35.</b> | <i>Μηχανισμός της αντίδρασης Bischler-Möhlau</i>   | 68  |
| <b>Σχήμα 36.</b> | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των θειαμιδίων του γενικού τύπου <math>A_2</math></i>                      | 69  |
| <b>Σχήμα 37.</b> | <i>Μηχανισμός της αντίδρασης Lawesson</i>  | 70  |
| <b>Σχήμα 38.</b> | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των νέων τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου <math>E</math></i>      | 71  |
| <b>Σχήμα 39.</b> | <i>Συνθετική πορεία για την παρασκευή των νέων τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου <math>E</math></i>         | 72  |
| <b>Σχήμα 40.</b> | <i>Ρετροσυνθετική οδός παρασκευής των νέων ενώσεων του γενικού τύπου <math>Z</math></i>                          | 73  |
| <b>Σχήμα 41.</b> | <i>Συνθετική πορεία παρασκευής των νέων ενώσεων του γενικού τύπου <math>Z</math></i>                             | 74  |
| <b>Σχήμα 42.</b> | <i>Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των νέων εναντιοεκλεκτικών ενώσεων του γενικού τύπου <math>H</math></i> | 75  |
| <b>Σχήμα 43.</b> | <i>Σύνθεση των οπτικά ενεργών αλδεϋδών <b>64(i)</b> και <b>65(i)</b></i>   | 77  |
| <b>Σχήμα 44.</b> | <i>Εναλλακτική σύνθεση των νέων οπτικά ενεργών αλκαναμιδίων <math>H(i)</math> και <math>H(ii)</math></i>         | 78  |
| <b>Σχήμα 45.</b> | <i>Σύνθεση των νέων οπτικά ενεργών αλδεϋδών <b>64</b> και <b>65</b></i>  | 79  |
| <b>Σχήμα 46.</b> | <i>Μηχανισμός Cross-Μετάθεσης/Υδροαρυλίωσης</i>  | 80  |
| <b>Σχήμα 47.</b> | <i>Σύνθεση των νέων οπτικά ενεργών αλκαναμιδίων <math>H(i)</math> και <math>H(ii)</math></i>                     | 81  |
| <b>Σχήμα 48.</b> | <i>Μηχανισμός εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της καρβοξαλδεϋδης <b>64</b></i>  | 82  |
| <b>Σχήμα 49.</b> | <i>Μηχανισμός εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της καρβοξαλδεϋδης <b>65</b></i>  | 83  |
| <b>Σχήμα 50.</b> | <i>Συνθετική πορεία του νέου ρακεμικού αλκαναμιδίου <math>H(iii)</math></i>                                      | 84  |
| <b>Σχήμα 51.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>A_1(i)</math></i>                          | 92  |
| <b>Σχήμα 52.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>A_1(ii)</math></i>                         | 93  |
| <b>Σχήμα 53.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>A_2(ii)</math></i>                         | 94  |
| <b>Σχήμα 54.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>A_1(iii)</math></i>                        | 96  |
| <b>Σχήμα 55.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>A_2(iii)</math></i>                        | 97  |
| <b>Σχήμα 56.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>B(i)</math></i>                            | 101 |
| <b>Σχήμα 57.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>B(ii)</math></i>                           | 102 |
| <b>Σχήμα 58.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>B(iii)</math></i>                          | 104 |
| <b>Σχήμα 59.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_1(i)</math></i>                     | 107 |
| <b>Σχήμα 60.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_1(ii)</math></i>                    | 109 |
| <b>Σχήμα 61.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_1(iii)</math></i>                   | 110 |
| <b>Σχήμα 62.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_2(i)</math></i>                     | 113 |
| <b>Σχήμα 63.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_2(ii)</math></i>                    | 115 |

|                  |   |     |
|------------------|---|-----|
| <b>Σχήμα 64.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Gamma_2(iii)</math></i>                            | 116 |
| <b>Σχήμα 65.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_1(i)</math></i>                              | 123 |
| <b>Σχήμα 66.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_1(ii)</math></i>                             | 124 |
| <b>Σχήμα 67.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_1(iii)</math></i>                            | 126 |
| <b>Σχήμα 68.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_2(i)</math></i>                              | 128 |
| <b>Σχήμα 69.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_2(ii)</math></i>                             | 129 |
| <b>Σχήμα 70.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>\Delta_2(iii)</math></i>                            | 130 |
| <b>Σχήμα 71.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>E(i)</math></i>                                     | 137 |
| <b>Σχήμα 72.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>E(ii)</math></i>                                    | 138 |
| <b>Σχήμα 73.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>E(iii)</math></i>                                   | 140 |
| <b>Σχήμα 74.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>Z(i)</math></i>                                     | 144 |
| <b>Σχήμα 75.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>Z(ii)</math></i>                                    | 145 |
| <b>Σχήμα 76.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>Z(iii)</math></i>                                   | 147 |
| <b>Σχήμα 77.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>H(i)</math></i>                                     | 159 |
| <b>Σχήμα 78.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>H(ii)</math></i>                                    | 160 |
| <b>Σχήμα 79.</b> | <i>Απεικόνιση φάσματος <math>^1H</math> NMR (400MHz) της ένωσης <math>H(iii)</math></i>                                   | 162 |
| <b>Σχήμα 80.</b> | <i>Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων <i>Xenopus laevis</i></i>                                     | 165 |
| <b>Σχήμα 81.</b> | <i>Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων <i>Xenopus laevis</i> πριν και μετά την προσθήκη μελατονίνης</i> | 165 |

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

|            |  |     |
|------------|--|-----|
| Πίνακας 1. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>A_1(i-iii)</math> και <math>A_2(ii-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i>          | 166 |
| Πίνακας 2. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>B(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i>   | 168 |
| Πίνακας 3. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>\Gamma_1(i-iii)</math> και <math>\Gamma_2(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i> | 169 |
| Πίνακας 4. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>\Delta_1(i-iii)</math> και <math>\Delta_2(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i> | 170 |
| Πίνακας 5. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>E(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i>   | 172 |
| Πίνακας 6. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>Z(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i>   | 173 |
| Πίνακας 7. | <i>Βιολογική δράση των αναλόγων <math>H(i-iii)</math> στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i></i>   | 174 |



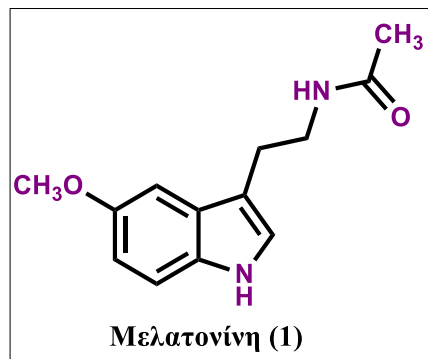
## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

*Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο τμήμα Φαρμακευτικής, στον τομέα Φαρμακευτικής Χημείας, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή ΕΚΠΑ Ανδρέα Τσοτίνη.*

## ΜΕΡΟΣ Α: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### A.1 Γενικά Στοιχεία για την Ορμόνη Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη, η οποία βιοσυντίθεται στην επίφυση του εγκεφάλου από το αμινοξύ θρυπτοφάνη. Το 1917, οι McCord και Allen ανέφεραν ότι το εκχύλισμα από βόεια επίφυση προκαλεί αποχρωματισμό σε δέρμα γυρίνου.<sup>1</sup> Το 1958, η ορμόνη απομονώθηκε από τον Lerner και την ερευνητική του ομάδα, από βόεια επίφυση<sup>2</sup> και ονομάστηκε μελατονίνη, λόγω της ιδιότητάς της να προκαλεί λεύκανση του δέρματος του βατράχου *Rana pipiens*, στο δέρμα του οποίου είχε προηγουμένως προκληθεί τεχνητώς μελάνωση με τη χορήγηση της ορμόνης *α*-MSH (Melanocyte Stimulating Hormone). Η δομή της ταυτοποιήθηκε ένα χρόνο αργότερα από την ίδια ομάδα, ως η ένωση *N*-ακετυλο-5-μεθοξυθρυπταμίνη (**1**).<sup>3</sup>



Η μελατονίνη απαντάται ευρέως στη φύση, σε φυτά, θηλαστικά, στον άνθρωπο, καθώς και σε κάποιους μικροοργανισμούς.<sup>4,5</sup> Στον άνθρωπο αποτελεί την κυριώτερη ορμόνη που εκκρίνει η επίφυση ή κωνάριο, ένας αδένας, ο οποίος βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου, στο οπίσθιο τοίχωμα της 3<sup>ης</sup> κοιλίας, πάνω από το τετράδυμο και νευρώνεται από μεταγαγγλιακές ίνες του άνω αυχενικού γαγγλίου<sup>6</sup> (Σχήμα 1). Η μέση διάσταση του συγκεκριμένου αδένου σε έναν ενήλικα είναι 5-9 mm μήκος, 1-5 mm πλάτος και 3-5 mm πάχος, ενώ το βάρος του κυμαίνεται από 100-180 mg.<sup>4</sup> Τα στοιχεία αυτά μεταβάλλονται σημαντικά, ανάλογα με την ηλικία ή το φύλο.



**Σχήμα 1:** Η επίφυση

Η βιοσύνθεση της μελατονίνης διεγείρεται από την απουσία φωτός, μέσω μίας πολυσυναπτικής οδού, η οποία συνδέει την επίφυση με το εξωτερικό περιβάλλον, μέσω του αμφιβληστροειδούς και του υπερχιασματικού πυρήνα του υποθαλάμου και καταστέλλεται από την παρουσία φωτός, γεγονός που δείχνει τη σχέση της με τον κερκαδιανό ρυθμό, αλλά και τη ρύθμιση διαφόρων λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού.<sup>7</sup> Η έκκριση, λοιπόν, της μελατονίνης γίνεται κατά τρόπο φωτοπεριοδικό. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την ορμόνη αυτή έχει αυξηθεί, λόγω του μεγάλου εύρους των βιολογικών της δράσεων και, κυρίως, λόγω του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζει στη ρύθμιση των φωτοπεριοδικών (κερκαδιανών) ρυθμών στον άνθρωπο και στα περισσότερα θηλαστικά.

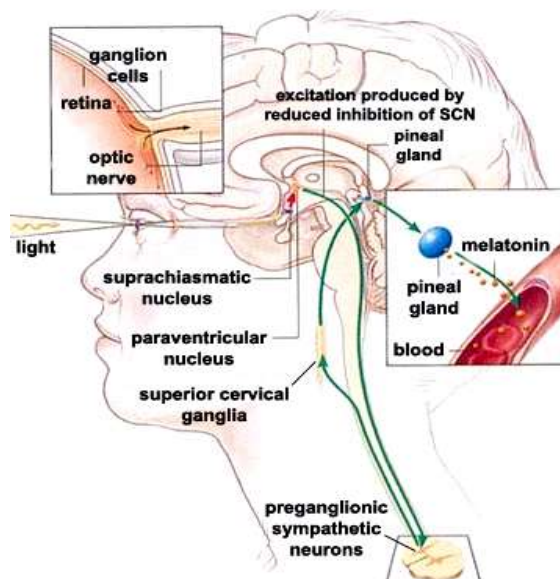
Στους περισσότερους οργανισμούς οι κύριες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η παραγωγή ορμονών, οι καρδιακοί σφυγμοί και η πίεση του αίματος ακολουθούν κυκλική διακύμανση, η οποία διαρκεί περίπου 24 ώρες.<sup>8</sup> Οι κύκλοι αυτοί ονομάζονται κερκαδιανοί ή φωτοπεριοδικοί. Το πιο γνωστό παράδειγμα κερκαδιανού ρυθμού στον άνθρωπο είναι ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης. Η διάρκεια αυτών των κύκλων κυμαίνεται από λίγα λεπτά (τα διάφορα στάδια του ύπνου) έως και μέρες (ο εμμηνορροϊκός κύκλος).

Οι κερκαδιανοί ρυθμοί ελέγχονται από ένα βιολογικό “ρολόι”, ένα σύστημα ελέγχου του χρόνου που εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα και ρυθμίζει τις φωτοπεριοδικές αλλαγές, έτσι ώστε να λαμβάνουν χώρα κατά εναρμονισμένο τρόπο. Το βιολογικό αυτό ρολόι με τη σειρά του συγχρονίζεται ή επηρεάζεται από τον κύκλο σκότους-φωτός του περιβάλλοντος, κυρίως μέσω των μεταβολών της έντασης του φωτός. Οι φωτοπεριοδικοί ρυθμοί βοηθούν τον οργανισμό να εναρμονιστεί με τις καταστάσεις και τις ανάγκες που επικρατούν στο εξωτερικό περιβάλλον, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη προσαρμογή του. Στον άνθρωπο, διαταραχές των κερκαδιανών ρυθμών μπορούν να

προκληθούν μετά από υπερατλαντικά αεροπορικά ταξίδια (φαινόμενο jet lag) ή εναλλασσόμενες βάρδιες στην εργασία.

Ο αποσυγχρονισμός του κίρκαδιανού συστήματος είναι δυνατόν να επιφέρει ποικίλα προβλήματα, όπως για παράδειγμα αϋπνίες, ψυχολογικές διαταραχές και ανωμαλίες στο αναπαραγωγικό σύστημα και την έκκριση ορμονών.<sup>9,10</sup>

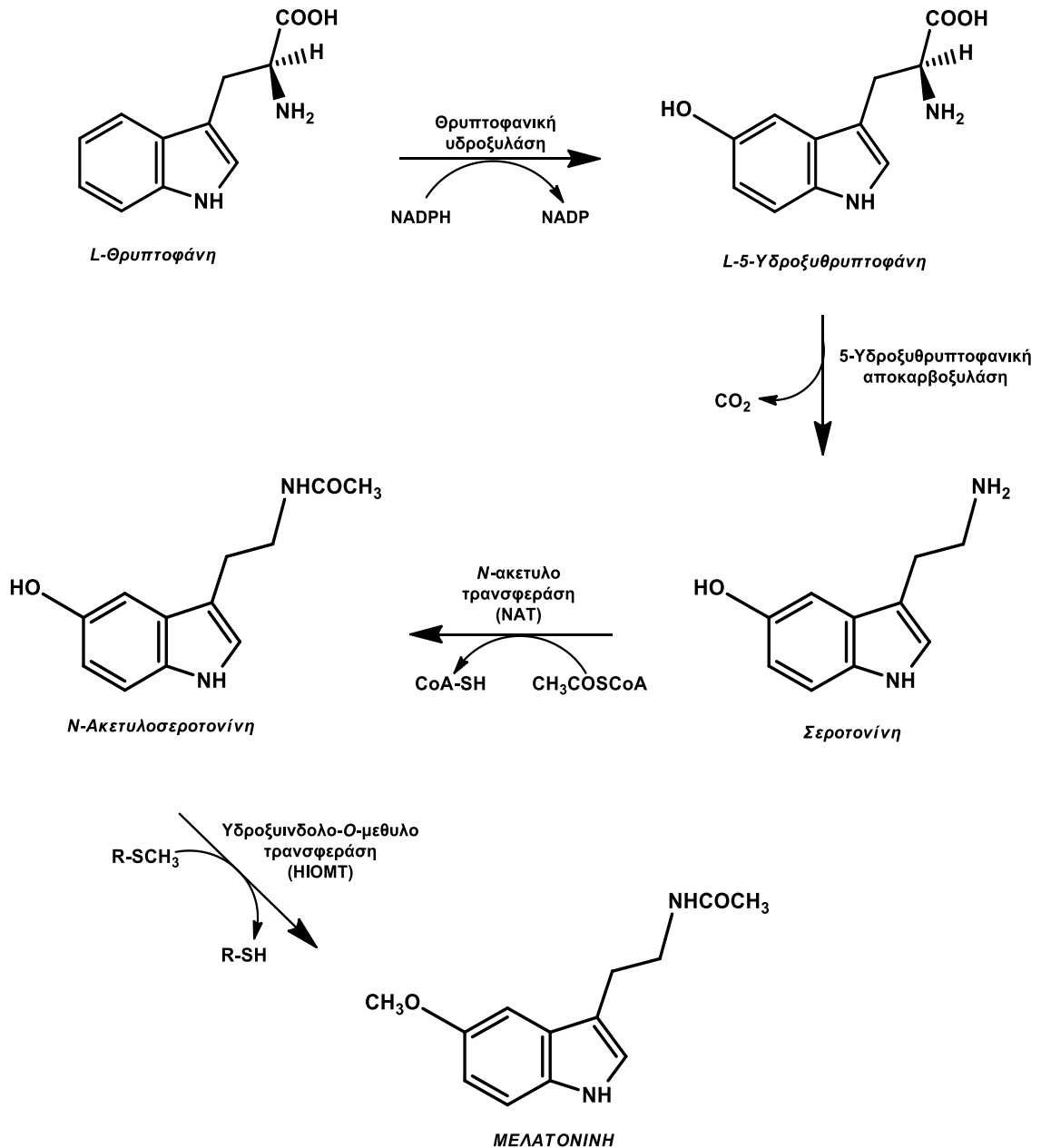
Η μελατονίνη διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των κίρκαδιανών ρυθμών. Το βιολογικό ρολόι ρυθμίζεται από την πρόσπτωση ή μη φωτός στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Οι φωτοαισθητήρες του οφθαλμού συνδέονται μέσω της αμφιβληστροειδοϋποθαλαμικής οδού με τον υπερχιασματικό πυρήνα. Πιο συγκεκριμένα, το φως διεγείρει κυτταρικά γάγγλια στον αμφιβληστροειδή με αποτέλεσμα τη μεταφορά νευρικών ερεθισμάτων στον πρόσθιο υποθάλαμο και τον υπερχιασματικό πυρήνα. Ο υπερχιασματικός πυρήνας μεταβιβάζει το φωτεινό ερέθισμα στην επίφυση, μέσω μιας πολυσυναπτικής οδού, που περιλαμβάνει τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, τους προγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες στην άνω θωρακική μοίρα, τα ανώτερα αυχενικά γάγγλια και, τέλος, την επίφυση, όπου η απελευθέρωση νορεπινεφρίνης αναστέλλει τη βιοσύνθεση της μελατονίνης. Με τον τρόπο αυτό η σύνθεση της μελατονίνης επάγεται μέσω του σκότους και αναστέλλεται από την πρόσπτωση φωτός στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Για το λόγο αυτό, στους ανθρώπους οι συγκεντρώσεις της μελατονίνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά τη δύση του ηλίου, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις εμφανίζονται στο μέσο της διάρκειας του ύπνου, με σταδιακή μείωσή τους στη συνέχεια.<sup>11,12</sup> Κατά συνέπεια, η βιοσύνθεση της μελατονίνης στην επίφυση επηρεάζεται άμεσα από τον ημερήσιο κύκλο φωτός-σκότους.



Σχήμα 2: Νευρωνικοί οδοί του ΚΝΣ

## A.2 Βιοσύνθεση της Μελατονίνης

Η βιοσύνθεση της μελατονίνης, η οποία απεικονίζεται στο Σχήμα 3, λαμβάνει χώρα κατά κύριο λόγο στην επίφυση και σε πολύ μικρό ποσοστό στον αμφιβληστροειδή χιτώνα<sup>12</sup>, το γαστρεντερικό σωλήνα<sup>13,14</sup> και στον υποθάλαμο.



Σχήμα 3: Βιοσύνθεση της Μελατονίνης

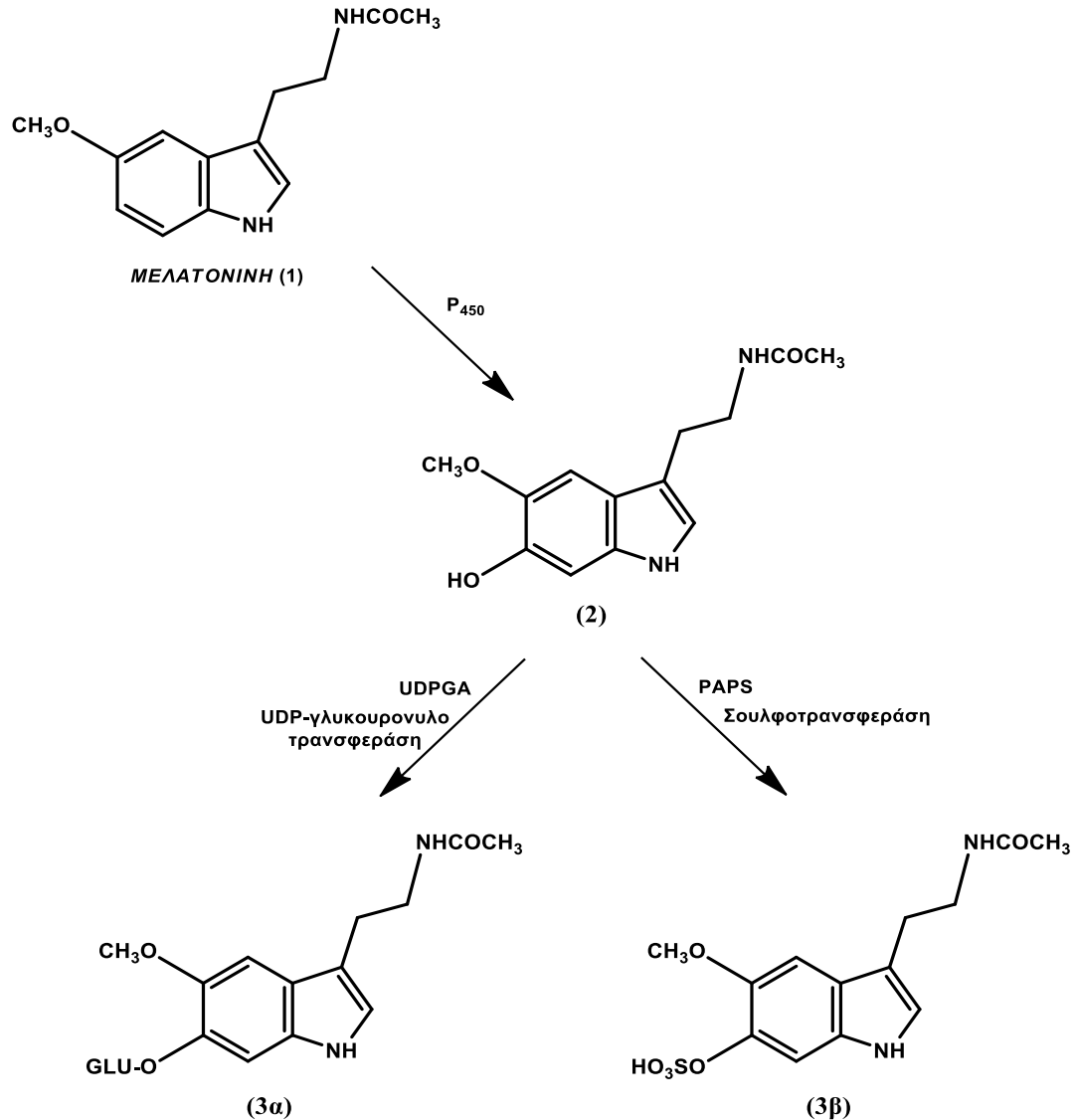
Πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση της μελατονίνης αποτελεί η σεροτονίνη, η οποία με τη σειρά της παράγεται από την *L*-θρυπτοφάνη.<sup>15</sup> Η θρυπτοφάνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με τη βοήθεια ενός συστήματος μεταφοράς ουδέτερων αμινοξέων, που εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη και στη συνέχεια μεταφέρεται στην επίφυση. Έτσι, τα κύτταρα της επίφυσης προσλαμβάνουν *L*-θρυπτοφάνη και τη μετατρέπουν αρχικά, μέσω υδροξυλίωσης, προς την *L*-5-υδροξυθρυπτοφάνη, με τη δράση του ενζύμου θρυπτοφανική υδροξυλάση. Στη συνέχεια, η *L*-5-υδροξυθρυπτοφάνη αποκαρβοξυλιώνεται, με επίδραση του ενζύμου *L*-5-υδροξυθρυπτοφανική αποκαρβοξυλάση, προς τη βιογενή αμίνη σεροτονίνη, η οποία αποτελεί την πρόδρομο ένωση της μελατονίνης. Η σεροτονίνη, ακολούθως, μετατρέπεται προς μελατονίνη με μία διαδικασία δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο η σεροτονίνη ακετυλιώνεται από το ακετυλοσυνένζυμο Α προς την *N*-ακετυλοσεροτονίνη με τη βοήθεια του ενζύμου *N*-ακετυλοτρανσφεράση (NAT), και στη συνέχεια, η *N*-ακετυλοσεροτονίνη μετατρέπεται προς μελατονίνη παρουσία του ενζύμου υδροξυινδολο-*O*-μεθυλοτρανσφεράση (HIOMT), σε μία αντίδραση, όπου δότης μεθυλίου είναι η *S*-αδενοσυλομεθειονίνη.<sup>6</sup>

### A.3 Μεταβολισμός της Μελατονίνης

Η μελατονίνη χαρακτηρίζεται από έναν μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής στο αίμα με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής της να είναι βραχύς (περίπου 40 λεπτά).<sup>16</sup> Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η ορμόνη μελατονίνη μεταβολίζεται ταχύτατα. Ο μεταβολισμός της λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), καθώς και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού και ποικίλει ανάλογα με τον ιστό.

#### A.3.1 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ

Η μελατονίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ποσοστό 90%. Αρχικά, η μελατονίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P-450, οπότε και υδροξυλιώνεται στη θέση 6 του ινδολικού πυρήνα. Στη συνέχεια, η 6-υδροξυμελατονίνη (**2**) είτε συζεύγνυται με γλυκουρονικό οξύ, οπότε προκύπτει το παράγωγο **3a**, είτε μετατρέπεται προς τον όξινο θειϊκό εστέρα **3β**, ο οποίος αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη που αποβάλλεται από τον οργανισμό διαμέσου της νεφρικής οδού<sup>17-19</sup> (Σχήμα 4). Τα επίπεδα του συγκεκριμένου μεταβολίτη στα ούρα αποτελούν και δείκτες της συγκέντρωσης της ορμόνης στο πλάσμα.

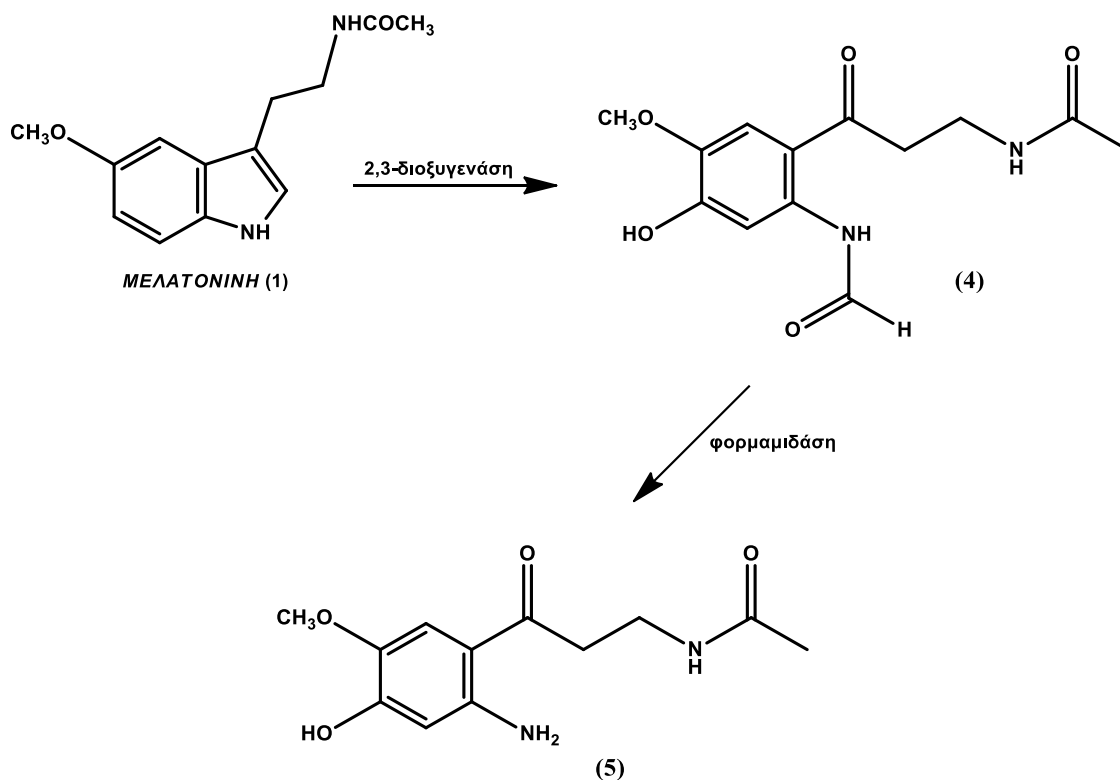


UDPGA : Ουριδννο-5'-διφωσφορικός εστέρας του α-D-γλνκουρονικού οξέος  
 PAPS : 3'-φωσφοραδεοσννο-5'-φωσφοροθειϊκό οξύ

Σχήμα 4: Μεταβολισμός της Μελατονίνης στο ήπαρ

### A.3.2 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) η μελατονίνη μεταβολίζεται σε δύο στάδια. Αρχικά, αποικοδομείται το πυρρολικό τμήμα του μορίου μεταξύ C2-C3, παρουσία της ινδολαμνο-2,3-διοξυγενάσης, οπότε σχηματίζεται η κνουρεναμίνη (4) η οποία μετετρέπεται στη συνέχεια, προς το αμινοπαράγωγο 5 με τη δράση του ενζύμου φορμαμιδάση<sup>20</sup> (Σχήμα 5).

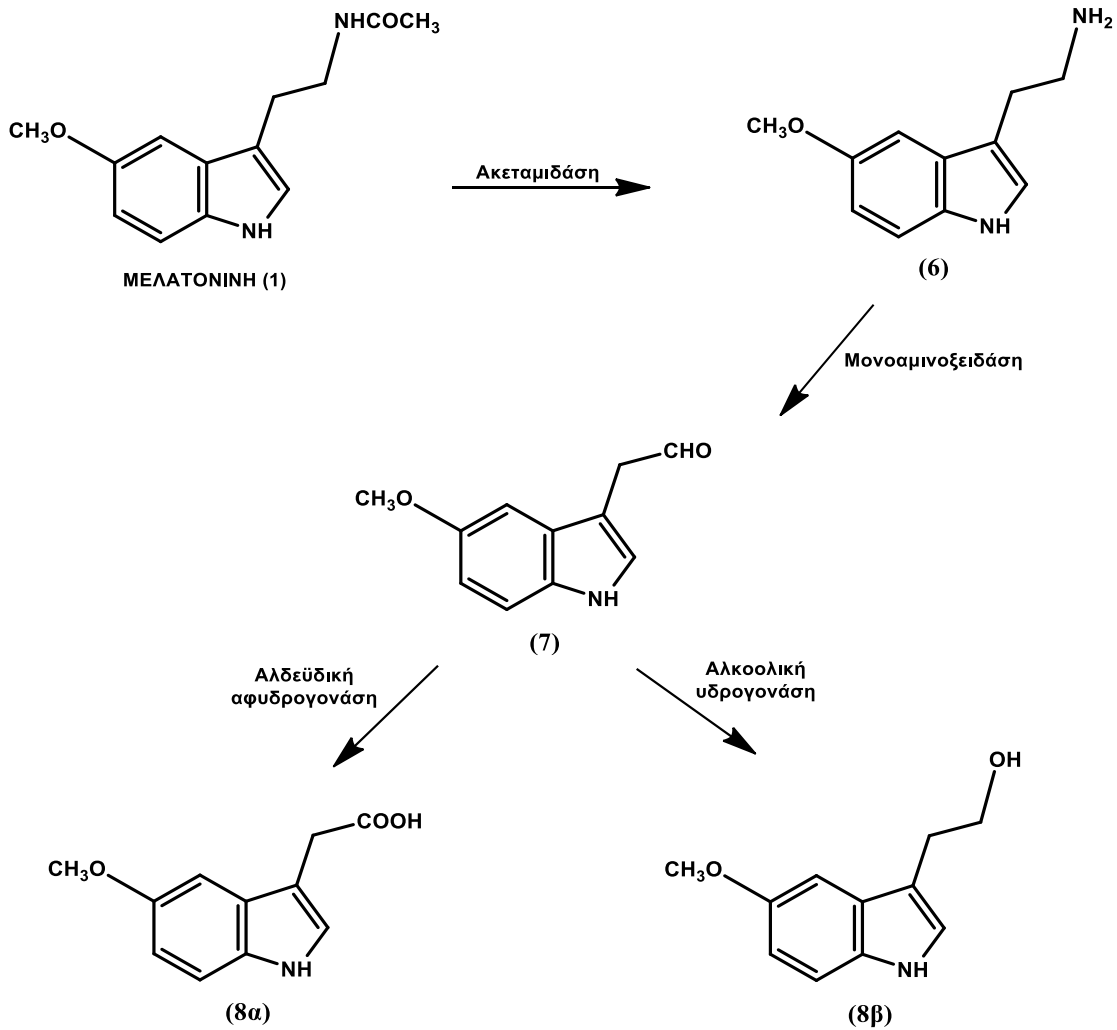


Σχήμα 5: Μεταβολισμός της Μελατονίνης στο ΚΝΣ

### A.3.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού ακολουθείται μια διαφορετική οξειδωτική πορεία, κατά την οποία η μελατονίνη με την επίδραση μιας ακεταμιδάσης απακετυλιώνεται προς την 5-μεθοξυθρυπταμίνη (6), η οποία στη συνέχεια υφίσταται απαμίνωση παρουσία της μονοαμινοξειδάσης, οπότε προκύπτει η (5-μεθοξυινδολ-3-υλ)ακεταλδεΰδη (7). Ακολούθως, η αλδεΰδη 7 είτε οξειδώνεται προς το (5-μεθοξυινδολ-3-υλ)οξικό οξύ (8α), παρουσία της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης, είτε ανάγεται προς την 5-μεθοξυθρυπτοφόλη (8β) με την επίδραση της αλκοολικής υδρογονάσης<sup>21,22</sup> (Σχήμα 6).





Σχήμα 6: Μεταβολισμός της Μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα.

#### A.4 Θεραπευτικές Δράσεις και Χρήσεις της Μελατονίνης

Η μελατονίνη, από την ανακάλυψη της μέχρι και σήμερα, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών όσον αφορά στην επίδραση της ορμόνης στο βιολογικό υπόστρωμα, καθώς και τις πιθανές θεραπευτικές-ευεργετικές εφαρμογές της.

Στις πολλαπλές δράσεις της μελατονίνης περιλαμβάνονται η ρύθμιση της παραγωγής κυτταροκινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, οι ογκοστατικές της ιδιότητες, η δράση της, ως σαρρωτή ελευθέρων ριζών, οι αντιοξειδωτικές, αντιγηραντικές, νευροπροστατευτικές, υπνωτικές, καρδιαγγειακές, θερμορυθμιστικές και αναλγητικές δράσεις της, η ανασταλτική δράση της στη φυσιολογία της αναπαραγωγής και η ικανότητά της να μετατοπίζει τη φάση του κερκαδιανού ρολογιού του υπερχιασματικού πυρήνα.

Στο θεραπευτικό πεδίο υπάρχουν αρκετές προτεινόμενες ενδείξεις για τη χορήγηση τόσο της ορμόνης αυτής καθαυτής, όσο και των αναλόγων της. Ωστόσο απαιτούνται εκτενέστερες μελέτες, κυρίως για τον προσδιορισμό των κατάλληλων για κάθε μια ένδειξη φαρμακολογικών δόσεων, της χρονικής στιγμής χορήγησης αυτών των δόσεων, των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της μετά από μακροχρόνια χορήγηση, καθώς και των αλληλεπιδράσεων της με άλλες θεραπευτικές αγωγές.

#### **A.4.1 Ο ρόλος της Μελατονίνης στον ύπνο**

Το γεγονός ότι τα επίπεδα της μελατονίνης στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα αυξημένα κατά τις βραδινές ώρες, καθώς και το ότι ο ρυθμός αποβολής του κύριου μεταβολίτη της, του θειϊκού εστέρα της 6-υδροξυμελατονίνης, σχετίζεται με την αύξηση της νυχτερινής διάθεσης για ύπνο, η οποία ορίζεται ως άνοιγμα της πύλης ύπνου,<sup>23</sup> οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα να μελετήσει τη μελατονίνη ως προς τις υπνωτικές της ιδιότητες.<sup>24</sup>

Η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία διαταραχών του ύπνου.<sup>25</sup> Η χορήγηση της σε τυφλούς, με διαταραγμένο ρυθμό έκκρισης της μελατονίνης, μεταβάλλει τον ενδογενή ρυθμό έκκρισης της ορμόνης. Η ευεργετική αυτή δράση, αναφέρεται στην ταχύτητα μετάβασης σε κατάσταση ύπνου, στην διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου. Τα επίπεδα μελατονίνης στον οργανισμό μειώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία, έτσι η έκκρισή της είναι πολύ υψηλή στην παιδική ηλικία, μειώνεται στην εφηβεία και η μείωση αυτή αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα σε ηλικία 60 ετών να παράγεται η μισή περίπου ποσότητα μελατονίνης απ' ότι στην ηλικία των 10 ετών.<sup>16</sup> Η αϋπνία, η οποία αποτελεί ένα συνηθισμένο πρόβλημα στα άτομα της τρίτης ηλικίας και πιθανόν να οφείλεται είτε σε ενδογενείς βιοχημικούς και φυσιολογικούς παράγοντες (χαμηλά επίπεδα μελατονίνης), είτε να συσχετίζεται με άλλες ασθένειες ή τη λήψη φαρμάκων, μπορεί να περιοριστεί ή ακόμη και να θεραπευτεί με τη χρήση της μελατονίνης, η οποία φαίνεται να προάγει την έλευση του ύπνου. Η υπνωτική δράση της μελατονίνης είναι ήπια, με κύρια πλεονεκτήματα της, σε σχέση με τα συνήθως χορηγούμενα υπνωτικά φάρμακα, την έλλειψη υπολειπόμενης επίδρασής της το επόμενο πρωί (hangover), η την έλλειψη συμπτωμάτων απόσυρσης και την απουσία πρόκλησης εθισμού.<sup>26,27</sup>

Ωστόσο, η ορμόνη έχει μικρό χρόνο ζωής και ήπια υπνωτική δράση. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν ανάλογα της φυσικής ορμόνης, όπως τα φάρμακα ramelteon και

agomelatine.<sup>28,29</sup> Το ramelteon, το οποίο χρησιμοποιείται με επιτυχία για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, έχει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς της μελατονίνης στον υπερχιασματικό πυρήνα, MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>, και σημαντικά αυξημένο χρόνο ημιζωής, σε σχέση με τη μελατονίνη. Η αγομελατίνη έχει υψηλότερη συγγένεια για τους υποδοχείς MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> στον υπερχιασματικό πυρήνα, αλλά επιπρόσθετα δρα και ως ανταγωνιστής της σεροτονίνης και έτσι έχει υπνωτική και ήπια αντικαταθλιπτική δράση.

Θετικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση μελατονίνης σε διάφορους τύπους αϋπνίας, όπως το DSPS (Delayed Sleep Phase Syndrome) και το non-24h sleep-wake syndrome, δύο τυπικά συμπτώματα του CRSD (Circadian Rhythm Sleep Disorder).<sup>30</sup> Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε αρκετές εκφυλιστικές νόσους του εγκεφάλου, όπως η νόσος του Alzheimer, που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα μελατονίνης, παρατηρούνται προβλήματα στον ύπνο, καθώς και διαταραχές του κύκλου ύπνου-αφύπνισης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα από την χορήγηση μελατονίνης στα άτομα αυτά.<sup>31,32</sup>

Συμπερασματικά λοιπόν, η μελατονίνη μπορεί να οδηγήσει σε εναρμόνιση των κερκαδιανών ρυθμών με τον περιβαλλοντικό κύκλο ημέρας-νύκτας και να ενισχύσει τις λειτουργίες τους.

#### **A.4.2 Αντιμετώπιση του jet-lag**

Υπάρχουν σήμερα εκτεταμένες μελέτες ως προς τη δράση της μελατονίνης για την αντιμετώπιση του φαινομένου του jet lag, λόγω του ότι, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ορμόνη αυτή αποτελεί ένα ενδογενή ρυθμιστή των κερκαδιανών ρυθμών στον άνθρωπο.

Το σύνδρομο του jet lag εκδηλώνεται συνήθως μετά από υπερατλαντικά αεροπορικά ταξίδια και οδηγεί σε διαταραχές των κερκαδιανών ρυθμών, λόγω της ταχύτατης μεταβολής ζωνών ώρας.<sup>33</sup> Τα κυριότερα συμπτώματα μετά από υπερατλαντικά ταξίδια είναι ο αποσυντονισμός του βιολογικού ρολογιού, η ανορεξία, η αδυναμία και η αδιαθεσία.<sup>34</sup>

Η χορήγηση μελατονίνης, σύμφωνα με μελέτες, μειώνει τα συμπτώματα του jet lag. Όταν λαμβάνεται κατά την άφιξη στον προορισμό οδηγεί σε μειωμένη αίσθηση του φαινομένου και ταχύτερη επαναφορά της διάθεσης και της ενέργειας του ατόμου σε φυσιολογικά επίπεδα. Μελατονίνη συγχορηγούμενη με βενζοδιαζεπίνες προτείνεται ως θεραπεία σε πιλότους με έντονες διαταραχές ύπνου.<sup>35</sup>

#### A.4.3 Αντιοξειδωτική-Εκκαθαριστική των Ελευθέρων Ριζών Δράση

Οι ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται στο τελικό στάδιο της καύσης των σακχάρων και άλλων οργανικών μορίων υψηλής ενέργειας. Περιέχουν μονήρη ηλεκτρόνια και αποτελούν αναπόφευκτα προϊόντα του αναερόβιου μεταβολισμού. Ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα του υπεροξειδικού ανιόντος ( $O_2^{\cdot-}$ ), η ρίζα υδροξυλίου ( $HO^{\cdot}$ ), η ρίζα του μονοξειδίου του αζώτου ( $NO^{\cdot}$ ) και άλλες οξυγονούχες ( $ONOO^{\cdot}$ , κλπ) και μη ρίζες μπορούν να αντιδράσουν με βιολογικά μόρια, όπως λιπίδια, πρωτεΐνες και γενετικό υλικό και να προκαλέσουν καταστροφές στους ιστούς.

Εδώ και αρκετά χρόνια η δράση των ελευθέρων ριζών στον οργανισμό έχει συσχετιστεί με αρκετές ασθένειες, όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος του Alzheimer, η μυϊκή δυστροφία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το εμφύσημα, η αθηροσκλήρωση και άλλες.<sup>36</sup> Επίσης, λόγω των πιθανών μεταλλάξεων που μπορούν να προκαλέσουν, η παρουσία τους στον οργανισμό έχει συσχετιστεί και με την καρκινογένεση. Από τα αποτελέσματα μεγάλου αριθμού πειραμάτων των τελευταίων χρόνων έχει αποδειχθεί ο σημαντικός ρόλος της μελατονίνης στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών.<sup>37</sup>

Η εκκαθαριστική δράση της μελατονίνης λαμβάνει χώρα χωρίς την παρέμβαση κάποιου υποδοχέα, αν και πολλά κύτταρα περιέχουν υποδοχείς της. Λόγω των φυσικοχημικών της ιδιοτήτων (λιπόφιλο μόριο), η μελατονίνη διαπερνά όλους τους βιολογικούς φραγμούς και εύκολα εισέρχεται στα κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό η αντιοξειδωτική της δράση εκδηλώνεται σε όλο τον οργανισμό.<sup>38</sup> Είναι επίσης γνωστό ότι τα προϊόντα που προκύπτουν από την αντιοξειδωτική της δράση εμφανίζουν και αυτά με τη σειρά τους δράση ως εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «καταρράκτης εκκαθάρισης» ελευθέρων ριζών από τη μελατονίνη, και κατ' αυτόν τον τρόπο ενισχύεται ακόμη περισσότερο η συνολική αντιοξειδωτική δράση της ορμόνης.<sup>39</sup>

Η σημαντικότερη αντιοξειδωτική δράση της μελατονίνης συνίσταται στην εξουδετέρωση της ιδιαίτερας τοξικής ελεύθερης ρίζας του υδροξυλίου, έναντι της οποίας μάλιστα εμφανίζει κάποια εκλεκτικότητα. Η μελατονίνη δρα ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών, λόγω του πλούσιου σε ηλεκτρόνια ινδολικού της δακτυλίου που δρα ως ηλεκτρονιοδότης, αδρανοποιώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις ηλεκτρονιόφιλες ρίζες. Μετά τη διαδικασία αυτή η μελατονίνη οξειδώνεται μη αναστρέψιμα.<sup>40</sup>

Επιπλέον, η μελατονίνη εμφανίζει συνεργική δράση με μερικές από τις πλέον γνωστές αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως οι βιταμίνες C και E. Με τον τρόπο αυτό, όταν συγχορηγούνται οι εν λόγω βιταμίνες με την ορμόνη, το φαρμακολογικό αποτέλεσμα είναι

ισχυρότερο. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε συγκριτικές μελέτες μεταξύ της μελατονίνης και των βιταμινών C και E, ως προς την αντιοξειδωτική προστασία που παρέχουν, η μελατονίνη αποδείχθηκε περισσότερο δραστική.

#### **A.4.4 Αντικαρκινική Δράση**

Σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών υποδεικνύουν ότι η μελατονίνη διαθέτει ογκοστατική δράση και μπορεί να συμμετέχει στην αντικαρκινική προστασία του οργανισμού. Σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων *in vitro* βρέθηκε ότι η μελατονίνη αναστέλλει την ανάπτυξή τους.<sup>41</sup> Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης της ορμόνης δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα. Μία εκδοχή του αποτελούν οι αντιμιτωτικές της ιδιότητες. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί αναφέρονται στην παρεμβολή της στην έκφραση ογκογονιδίων, ή στην αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς στα καρκινικά κύτταρα. Επιπλέον, η δράση της μελατονίνης, ως αντιοξειδωτικού μέσου, όπως προαναφέρθηκε, συμβάλλει και στην αντικαρκινική της δράση, με δεδομένο ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων και ενδεχομένως στη μετατροπή τους σε καρκινικά κύτταρα.

Η μελατονίνη έχει χορηγηθεί παράλληλα με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση μορφών μεταστατικού καρκίνου.<sup>42</sup> Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μελατονίνης και ιντερλευκίνης-2 στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου συμβάλλει στην πρόληψη της εμφάνισης της θρομβοπενίας, η οποία αποτελεί μία συχνή αιματολογική επιπλοκή κατά τη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2.

#### **A.4.5 Ανοσοενισχυτική Δράση**

Η μελατονίνη συμμετέχει στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και εμφανίζει ανοσοενισχυτική δράση. Υπάρχουν περιοχές δέσμευσης της μελατονίνης στα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών. Ένα από τα κύρια όργανα-στόχους της αποτελεί ο θύμος αδένας, κύριο όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ανοσοενισχυτικά αποτελέσματα της ορμόνης απορρέουν από την παραγωγή οπιοειδών πεπτιδίων, τα οποία παράγονται από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, από λεμφοκίνες και πιθανώς από υποφυσιακές ορμόνες.<sup>43</sup> Επιπρόσθετα, η μελατονίνη ενισχύει την παραγωγή της

ιντερλευκίνη-6 από τα ανθρώπινα μονοκύτταρα, ενώ προστατεύει τα κύτταρα του μυελού των οστών από την απόπτωση που προκαλείται από διάφορες κυτταροτοξικές ενώσεις.<sup>44</sup>

#### **A.4.6 Αντιγηραντική Δράση**

Αναμφίβολα η γήρανση αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαδικασία και δεν είναι δυνατόν να απομονωθεί ένας μόνο εκ των παραγόντων, ως ο πλέον κρίσιμος και καθοριστικός. Η μελατονίνη φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη γήρανση, αν και δεν υπάρχει ακόμα ξεκάθαρη εικόνα ως προς το ρόλο της.<sup>20</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της ορμόνης μειώνονται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα να είναι τέσσερις φορές χαμηλότερα σε ηλικιωμένα άτομα απ' ότι σε νεαρά. Η αντιγηραντική δράση της μελατονίνης μπορεί να οφείλεται στην ικανότητά της να ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα, στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, όπως επίσης στο γεγονός ότι αποτελεί έναν ενδογενή ρυθμιστή των κερκαδιανών ρυθμών στον άνθρωπο. Οι παράγοντες αυτοί θεωρούνται σημαντικοί, ως προς την καθυστέρηση εμφάνισης του γήρατος.<sup>45</sup>

Λόγω των παραπάνω δράσεων της μελατονίνης σε συνδυασμό με τη χαμηλή τοξικότητα της, την απουσία σημαντικών παρενεργειών και το γεγονός ότι έχει την ικανότητα να μειώνει την τοξικότητα πολλών άλλων φαρμακευτικών ουσιών, η χορήγησή της στους ηλικιωμένους ενδεχομένως να έχει ευεργετική δράση. Επίσης, χορήγηση της ορμόνης σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer και τη νόσο του Parkinson, βελτίωσε σημαντικά τη μνήμη τους και γενικότερα την ποιότητα της ζωής τους.<sup>46</sup>

#### **A.4.7 Ψυχιατρικές και Νευρολογικές Δράσεις**

Τα επίπεδα της μελατονίνης εμφανίζονται μειωμένα σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.<sup>47,48</sup> Το αυτό παρατηρείται και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν τέτοιου είδους ανωμαλία, αλλά διακατέχονται από έντονη εναλλαγή συναισθημάτων. Η εναλλαγή αυτή παρατηρείται κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου (κατάθλιψη του χειμώνα).<sup>46</sup> Τα φαινόμενα αυτά σχετίζονται με τον αποσυντονισμό των κερκαδιανών κύκλων από τις εποχιακές μεταβολές της ημέρας.<sup>49</sup> Οι εποχιακές αδιαθεσίες, (SAD: Seasonal Affective Disorders), επηρεάζουν κυρίως το γυναικείο πληθυσμό, ιδιαίτερα μάλιστα των βορείων χωρών, όπου η διάρκεια της ημέρας τους χειμερινούς

μήνες είναι πολύ μικρή. Μειωμένα επίπεδα μελατονίνης έχουν επίσης εντοπισθεί και σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, ενώ αντίθετα, είναι αυξημένα τα επίπεδα της ορμόνης σε μανιακούς ασθενείς.<sup>49</sup> Ωστόσο, λόγω της πολυπλοκότητας των περιπτώσεων αυτών, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων και πιο ολοκληρωμένων πειραμάτων για να εξακριβωθεί ο ρόλος της μελατονίνης στη θεραπεία των SAD και παρόμοιων διαταραχών.

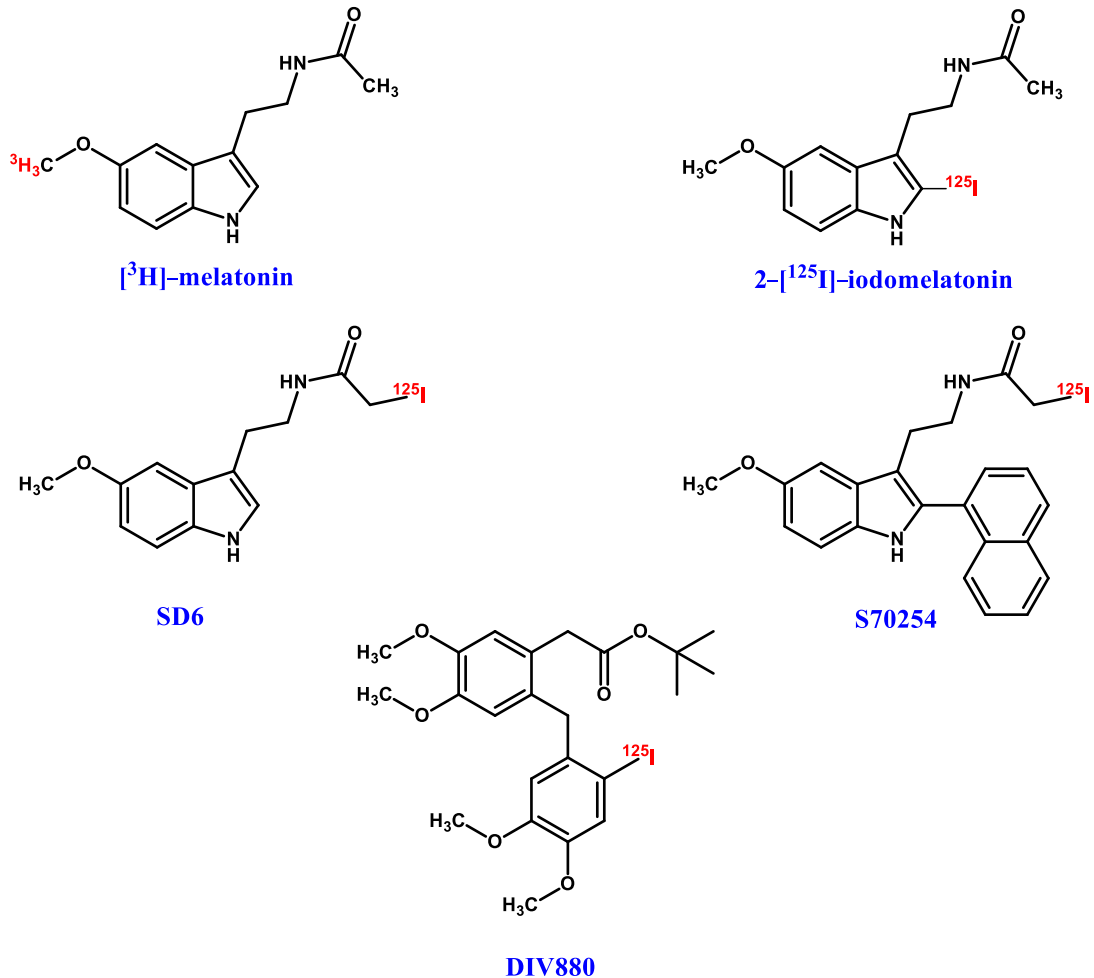
## A.5 Υποδοχείς της Μελατονίνης

### A.5.1 Γενικά στοιχεία

Οι βιολογικές δράσεις της μελατονίνης συντελούνται είτε μέσω της πρόσδεσής της σε υποδοχείς, είτε ανεξάρτητα από αυτούς. Ο μηχανισμός δράσης της ορμόνης, κατά τον οποίον δεν περιλαμβάνεται αλληλεπίδρασή της με κάποιον υποδοχέα, βασίζεται στη δυνατότητά της να διέρχεται με ευκολία στους ιστούς και τα κύτταρα του οργανισμού.<sup>50</sup> Η μελατονίνη εισέρχεται στα κύτταρα και συσσωρεύεται στο εσωτερικό τους σε επαρκή ποσότητα για την εκδήλωση της απαιτούμενης φαρμακολογικής δράσης.<sup>51</sup> Επιπλέον, η μελατονίνη μπορεί να συνδέεται απευθείας με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος ή του πυρήνα, ενεργοποιώντας κατάλληλους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος.<sup>52,53</sup> Ωστόσο, ο επικρατέστερος, μηχανισμός δράσης της μελατονίνης περιλαμβάνει τη σύνδεση της ορμόνης με τους αντίστοιχους υποδοχείς της.

Οι υποδοχείς της μελατονίνης εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου (υποθάλαμος και υπόφυση), στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, ενώ φαίνεται να παρουσιάζουν διαφορετική πυκνότητα και διαφορετικό βαθμό συγγένειας ως προς τη μελατονίνη. Ο εντοπισμός των υποδοχέων αυτών κατέστη δυνατός κατόπιν διεξαγωγής σειράς πειραμάτων με ραδιοεπισημασμένους συνδέτες (ligands). Αρχικά, για την ταυτοποίηση των υποδοχέων στους ιστούς, χρησιμοποιήθηκε η τριτιωμένη μελατονίνη,<sup>54,55,56</sup> η οποία χρησιμοποιείται σε περιορισμένο μόνο αριθμό μελετών, λόγω της χαμηλής εκλεκτικότητας της, ενώ η 2-[<sup>125</sup>I]-ιωδομελατονίνη, αποτελεί σήμερα την πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη επισημασμένη ένωση.<sup>57</sup> Πρόσφατα, συντέθηκαν τρεις νέοι ραδιοεπισημασμένοι συνδέτες, οι **SD6**, **S70254** και η **DIV880**<sup>58</sup> (Σχήμα 7). Οι ενώσεις **SD6** και **S70254** αποτελούν παράγωγα της μελατονίνης, επισημασμένα με ένα άτομο ιωδίου στην ακετυλομάδα τους, ενώ η ένωση **DIV880**, έχει μία εντελώς διαφορετική δομή

από αυτή της μελατονίνης. Το παράγωγο **SD6** είναι ισχυρός αγωνιστής με υψηλή χημική συγγένεια για τους υποδοχείς MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>, ενώ οι ενώσεις **S70254** και **DIV880** είναι εκλεκτικοί μερικοί αγωνιστές στον MT<sub>2</sub> υποδοχέα. Ευρεία εφαρμογή αυτών των νέων ραδιοεπισημασμένων συνδετών στην αυτοραδιογραφία (autoradiography), αναμένεται να επεκτείνουν τις γνώσεις μας για τους υποδοχείς της μελατονίνης στο εγγύς μέλλον.



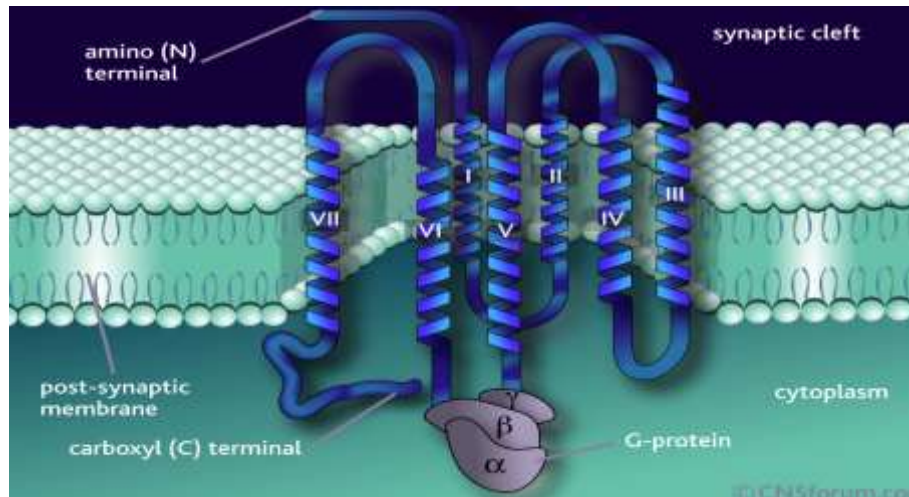
Σχήμα 7: Δομές ραδιοεπισημασμένων συνδετών (radioligands).

### A.5.2 Μηχανισμός Επαγωγής Σήματος μέσω G-πρωτεϊνών

Οι βιολογικές δράσεις της μελατονίνης, όπως αναφέρθηκε, συντελούνται κυρίως μέσω της πρόσδεσής της σε υποδοχείς κυτταρικών μεμβρανών. Οι μεμβρανικοί αυτοί υποδοχείς δρουν μέσω G-πρωτεϊνών.<sup>57,59</sup> Οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με τα γουανινονουκλεοτίδια GDP και GTP. Πρόκειται για ρυθμιστικές πρωτεΐνες των οποίων βασική λειτουργία αποτελεί η μεταφορά σημάτων από το εξωτερικό του κυττάρου προς το εσωτερικό του. Στο Σχήμα 8 απεικονίζεται ένα τυπικό παράδειγμα G-πρωτεΐνης. Η G-πρωτεΐνη

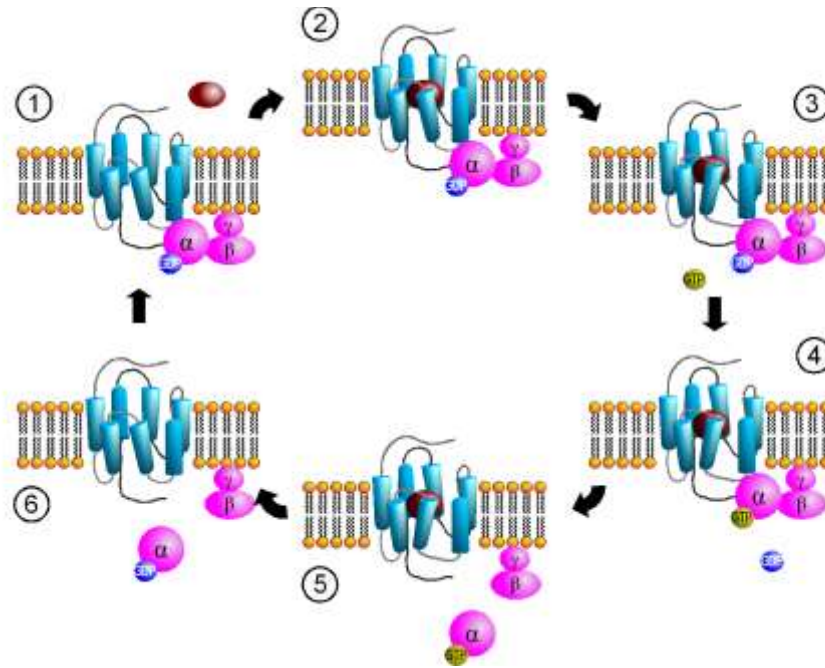


αποτελείται από ένα υδρόφοβο τμήμα που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη με επτά  $\alpha$ -έλικες και δύο υδρόφιλα μέρη εκατέρωθεν της μεμβράνης. Το εξωκυττάριο τμήμα της πρωτεΐνης σχετίζεται με την αρχική σύνδεση της ορμόνης με τον υποδοχέα, ενώ το ενδοκυτταρικό συνδέεται με τα νουκλεοτίδια GDP και GTP και προάγει τη μεταφορά του σήματος. Η εσωτερική πλευρά αποτελείται από τρεις υπομονάδες ( $G\alpha, G\beta, G\gamma$ ) από τις οποίες η  $G\alpha$  είναι αυτή που συνδέεται με τα γουανινονουκλεοτίδια.



**Σχήμα 8:** Τρισδιάστατη απεικόνιση G-πρωτεΐνης

Οι G-πρωτεΐνες δρουν ως μοριακοί “διακόπτες”. Όταν ο υποδοχέας βρίσκεται στη βασική του κατάσταση, δηλαδή δεν συνδέεται με την ορμόνη, η υπομονάδα  $G\alpha$  είναι συνδεδεμένη με GDP. Όταν όμως το μόριο του συνδέτη συνδεθεί με την εξωτερική πλευρά του υποδοχέα τότε δημιουργείται μία αλλαγή στην τεταρτοταγή δομή της G-πρωτεΐνης που μεταφέρεται αλλοστερικά στο ενδοκυτταρικό της τμήμα. Αυτή η αλλαγή έχει ως αποτέλεσμα την αποσύνδεση της υπομονάδας  $G\alpha$  από το GDP και τη σύνδεση της με το GTP. Ακολούθως, η σύνδεση του GTP προκαλεί μία άλλη αλλαγή στη διαμόρφωση της G-πρωτεΐνης προκαλώντας εξασθένηση των δεσμών μεταξύ των πρωτεϊνικών υπομονάδων, έτσι ώστε η  $G\alpha$  να αποχωρεί από τις άλλες δύο υπομονάδες, ενώ παράλληλα η  $G\alpha$  και το  $G\beta, G\gamma$  διμερές αποχωρούν από τον υποδοχέα, ενεργοποιώντας ένα γειτονικό μόριο στην κυτταρική μεμβράνη για να ολοκληρωθεί έτσι η μεταφορά του σήματος. Ταυτόχρονα, το GTP υδρολύεται σε GDP, ενώ οι υπομονάδες επανενώνονται για να αρχίσει ένας νέος κύκλος ενεργοποίησης της πρωτεΐνης,<sup>60</sup> (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Ενεργοποίηση G-πρωτεϊνών και μεταγωγή σήματος

#### A.6 Ταξινόμηση των Υποδοχέων της Μελατονίνης

Μέχρι σήμερα έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη τριών τύπων υποδοχέων της μελατονίνης, ο  $MT_1$ <sup>61</sup>, ο  $MT_2$ <sup>62</sup> και ο  $MT_3$ <sup>63</sup>. Στο παρελθόν οι υποδοχείς  $MT_1$  και  $MT_2$  εθεωρούντο υπότυποι του ίδιου υποδοχέα  $ML_1$ , ο οποίος ήταν ο πρώτος μελατονινεργικός υποδοχέας που απομονώθηκε. Ένας τρίτος υπότυπος αυτού του υποδοχέα είναι ο  $Mel1c$ , ο οποίος εκφράζεται σε θηλαστικά και αμφίβια, όπως ο βάτραχος *Xenopus laevis*. Πριν λίγα χρόνια απομονώθηκε με τη χρήση μελετών χημικής συγγένειας (affinity) ένας τρίτος υποδοχέας, ο  $MT_3$ , ο οποίος είχε αρχικά ονομαστεί  $ML_2$ . Η αρχική διάκριση σε  $ML_1$  και  $ML_2$  βασιζόταν στη διαφορετική συγγένεια και κινητική σύνδεσης της ραδιοεπισημασμένης ένωσης 2- $[^{125}I]$ -ιωδομελατονίνη και στη διαφορετική φαρμακολογική τους συμπεριφορά για μια σειρά από συνδέτες. Η ομάδα υποδοχέων  $ML_1$  παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για την 2- $[^{125}I]$ -ιωδομελατονίνη ( $K_d = 10-100$  pM), ενώ ο υποδοχέας  $ML_2$  παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια ( $K_d = 1-10$  pM).<sup>64</sup>

### A.6.1 Υποδοχέας MT<sub>1</sub>

Ο MT<sub>1</sub> υποδοχέας απαντάται στα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Εντοπίζεται κυρίως στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, στον εγκέφαλο και τους νεφρούς, και θεωρείται υπεύθυνος τόσο για την αναπαραγωγική δράση της μελατονίνης όσο και για τη ρύθμιση των κερκαδιανών ρυθμών.<sup>37</sup> Αποτελείται από 350 αμινοξέα, έχει βάρος 39 kDa και σχηματίζει 7 διαμεμβρανικές  $\alpha$ -έλικες.<sup>65</sup> Έχει σταθερά συγγένειας για τη μελατονίνη της τάξεως των 20-40 pM, αλλά η εν γένει δραστηριότητά του δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η προαγωγή του σήματος μέσω αυτού του υποδοχέα γίνεται κυρίως με την ελάττωση των συγκεντρώσεων της κυκλικής 3',5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), της διακυλογλυκερόλης (DAG) και της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP<sub>3</sub>) του αραχιδονικού οξέος, καθώς και με τη ρύθμιση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου ([Ca<sup>+2</sup>]).<sup>57</sup> Η ενεργοποίηση του υποδοχέα MT<sub>1</sub> αναστέλλει την δραστηριότητα στον υπερχιασματικό πυρήνα και την έκκριση προλακτίνης από *pars tuberalis*, ενώ επάγει την αγγειοσυστολή<sup>66</sup>.

### A.6.2 Υποδοχέας MT<sub>2</sub>

Ο υποδοχέας MT<sub>2</sub> αποτελείται από 362 αμινοξέα και παρουσιάζει ομοιότητα κατά 60% περίπου με τον υποδοχέα MT<sub>1</sub>, ως προς την ακολουθία των αμινοξέων του. Εντοπίζεται κυρίως στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού<sup>67</sup> και λιγότερο στον εγκέφαλο. Η ενεργοποίηση του MT<sub>2</sub> υποδοχέα επηρεάζει τους κερκαδιανούς ρυθμούς εντός του υπερχιασματικού πυρήνα, αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των σπληνοκυττάρων και αναστέλλει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων στο τοίχωμα των μικροαγγείων<sup>66</sup>. Έχει σταθερά χημικής συγγένειας για την ορμόνη της τάξεως των 160 pM και σε αντίθεση με τον MT<sub>1</sub> παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια ως προς τους ανταγωνιστές της μελατονίνης, όπως τη 2-βενζυλοθρυπταμίνη (luzindole). Ο MT<sub>2</sub>, παράλληλα με τον MT<sub>1</sub>, εμποδίζει το σχηματισμό της cAMP και προάγει την υδρόλυση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης.

### A.6.3 Υποδοχέας MT<sub>3</sub>

Ο MT<sub>3</sub> υποδοχέας εντοπίζεται στο ήπαρ, τους νεφρούς, το ΚΝΣ, το μυοκάρδιο, στους σκελετικούς μύες και το σπλήνα των θηλαστικών. Απομονώθηκε αρχικά από το νεφρό ποντικού Syrian Hamster. Ο υποδοχέας αυτός παρουσιάζει ελαττωμένη χημική συγγένεια για τη μελατονίνη από ότι οι υποδοχείς MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>. Ο MT<sub>3</sub> υποδοχέας παρουσιάζει μεγάλη ομολογία με το ένζυμο αναγωγή της κινόνης 2, το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία της αποτοξίνωσης. Ένας σημαντικός εκλεκτικός αγωνιστής του MT<sub>3</sub> είναι η ένωση 5-μεθοξυκαρβονυλαμινο-*N*-ακετυλοθρυπταμίνη (MCA-NAT), η οποία βρέθηκε ότι μπορεί να μειώσει την ενδοοφθαλμική πίεση σε οφθαλμούς πιθήκων που πάσχουν από γλαύκωμα.<sup>68</sup> Επιπλέον, η ενεργοποίηση του MT<sub>3</sub> υποδοχέα της μελατονίνης αναστέλλει την λευκοκυτταρική προσκόλληση, προκαλούμενη από τα λευκοτριένια B<sub>4</sub><sup>66</sup>.

Ωστόσο, είναι απαραίτητες νέες μελέτες για την εξακρίβωση των ιδιοτήτων του συγκεκριμένου υποδοχέα και την εύρεση νέων αγωνιστών και ανταγωνιστών της ορμόνης με θεραπευτικές ιδιότητες.

### A.6.4 Υποδοχέας Mel1c

Ο υποδοχέας αυτός εντοπίζεται στο ΚΝΣ και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα θηλαστικών και αμφιβίων, όπως στο βάτραχο *Xenopus laevis*, δεν εντοπίζεται, όμως, σε ανθρώπινους ιστούς. Έχει ανάλογη χημική συγγένεια ( $K_d = 20-40$  pM) και φαρμακολογική συμπεριφορά με τον υποδοχέα MT<sub>1</sub>.

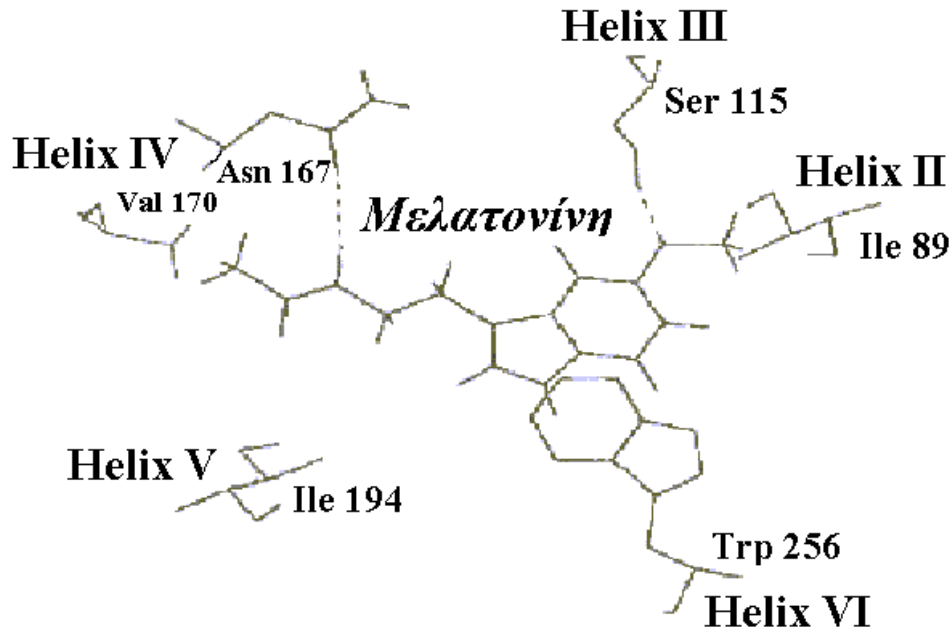
## A.7 Θεωρητικά Μοντέλα Σύνδεσης της Μελατονίνης

Το αρκετά μεγάλο θεραπευτικό εύρος της μελατονίνης, καθώς και των πιο δραστικών αναλόγων της, έχει στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών προς τη λεπτομερή μελέτη των υποδοχέων της, που είναι και οι πιθανοί στόχοι των μελατονινεργικών ενώσεων. Μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί δυνατή η κρυσταλλογραφική μελέτη των συγκεκριμένων υποδοχέων, έτσι όλες οι μελέτες αφορούν θεωρητικούς υπολογισμούς και μοριακές προσομοιώσεις, με στόχο τον προσδιορισμό της τεταρτοταγούς δομής τους, τη θέση σύνδεσης της ορμόνης, δηλαδή το ενεργό κέντρο του υποδοχέα και τον αριθμό και τη θέση των αμινοξέων που συμμετέχουν στην αλληλεπίδραση με την ορμόνη.

Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα, οκτώ είναι τα επικρατέστερα μοντέλα, τα οποία αποδίδουν τον πιθανό τρόπο σύνδεσης της μελατονίνης με τον υποδοχέα MT<sub>1</sub>.

### A.7.1 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Sugden<sup>69</sup>

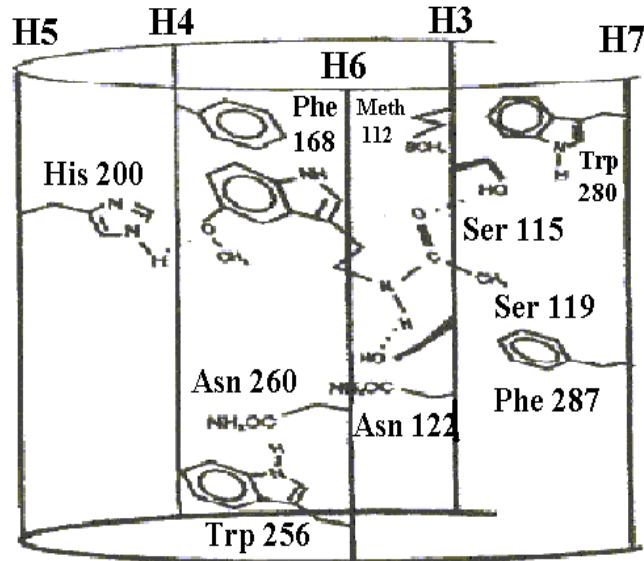
Το μοντέλο που προτείνεται από τον Sugden και τους συνεργάτες του βασίζεται στην κρυσταλλογραφική δομή της βακτηριοροδοψίνης, μίας γνωστής διαμεμβρανικής πρωτεΐνης με 7  $\alpha$ -έλικες, της οποίας η ακολουθία αμινοξέων αντικαθίσταται από αυτήν του κλωνοποιημένου υποδοχέα της μελατονίνης από το βάτραχο *Xenopus laevis*. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, κατά τη σύνδεση της μελατονίνης με τον υποδοχέα της, σχηματίζεται δεσμός υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου του 5-μεθοξυλίου και του αλκοολικού υδροξυλίου του αμινοξέος σερίνη 115 (Ser<sub>115</sub>), το οποίο εντοπίζεται στην τρίτη διαμεμβρανική έλικα του υποδοχέα, καθώς και μεταξύ του υδρογόνου της αμιδομάδας NH και του οξυγόνου της πρωτοταγούς αμιδομάδας της ασπαραγίνης 167 (Asn<sub>167</sub>), η οποία βρίσκεται στην τέταρτη διαμεμβρανική έλικα. Το αμινοξύ θρυπτοφάνη 256 (Trp<sub>256</sub>) 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 αμιδομάδας με τα μη πολικά αμινοξέα ισολευκίνη 89 (Ile<sub>89</sub>), βαλίνη 170 (Val<sub>170</sub>) και ισολευκίνη 194 (Ile<sub>194</sub>). Το μοντέλο επιτρέπει επιμήκυνση της πλευρικής αλυσίδας και υποκατάσταση στις θέσεις C<sub>2</sub> και C<sub>6</sub> του ινδολικού πυρήνα. Οι παραπάνω αλληλεπιδράσεις απεικονίζονται σχηματικά στο Σχήμα 10.



Σχήμα 10: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Sugden

#### A.7.2 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Grol και Jansen<sup>70</sup>

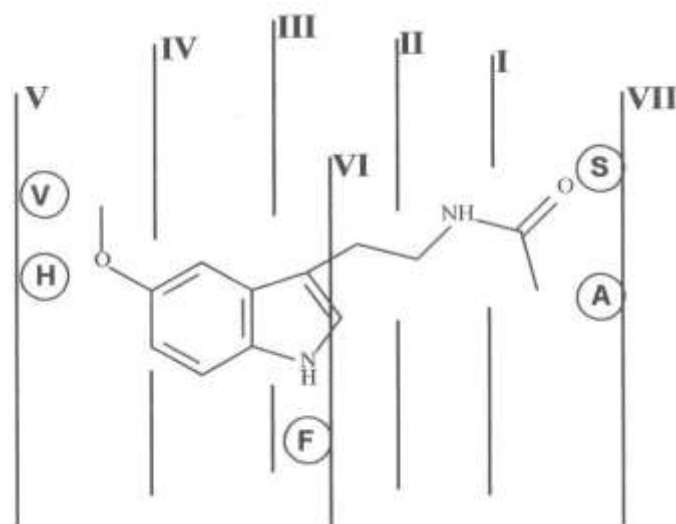
Το μοντέλο, που προτείνεται από τους Grol και Jansen, βασίζεται στην ακολουθία των αμινοξέων του κλωνοποιημένου υποδοχέα της μελατονίνης από το βάτραχο *Xenopus laevis*, ενώ χρησιμοποιείται και πάλι η κρυσταλλογραφική δομή της βακτηριοροδοψίνης. Σ' αυτό το μοντέλο προτείνονται τρεις δεσμοί υδρογόνου. Το αμιδικό οξυγόνο της μελατονίνης σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το υδρογόνο του υδροξυλίου της σερίνης 115 (Ser<sub>115</sub>) στην τρίτη διαμεμβρανική έλικα του υποδοχέα, ενώ το αμιδικό υδρογόνο (NH) σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το οξυγόνο του υδροξυλίου (OH) της σερίνης 119 (Ser<sub>119</sub>) στην τρίτη έλικα. Το οξυγόνο του 5-μεθοξυλίου σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το μιδαζολικό υδρογόνο, **H-4** της ιστιδίνης 200 (His<sub>200</sub>) της πέμπτης έλικας. Επίσης, σχηματίζονται σύμπλοκα μεταφοράς φορτίου μεταξύ του ινδολικού πυρήνα και της φαινυλαλανίνης 168 (Phe<sub>168</sub>) της τέταρτης έλικας, της φαινυλαλανίνης 287 (Phe<sub>287</sub>) της έβδομης έλικας, καθώς και της θρυπτοφάνης 256 (Trp<sub>256</sub>) της έκτης έλικας. Το συμπληρωματικό αμινοξύ θρυπτοφάνη 256 (Trp<sub>256</sub>) οριοθετεί στερεοχημικά την περιοχή του υποδοχέα, στην οποία δρα τόσο η μελατονίνη, όσο και οι αγωνιστές της. Σχηματικά οι παραπάνω αλληλεπιδράσεις συνοψίζονται στο Σχήμα 11.



Σχήμα 11: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Grol και Jansen

### A.7.3 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Navajas<sup>71</sup>

Στο μοντέλο, που προτείνεται από τον Navajas και τους συνεργάτες του, χρησιμοποιείται η δομή της ροδοψίνης για τον προσδιορισμό της διαμόρφωσης του υποδοχέα της μελατονίνης στο χώρο. Ο Navajas πρότεινε το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου της αμιδομάδας της μελατονίνης και του υδροξυλίου της σερίνης 6 (Ser<sub>6</sub>) της έβδομης έλικας. Προτείνονται επίσης, π-π αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αρωματικών πυρήνων του ινδολίου της ορμόνης και της φαινυλαλανίνης 9 (Phe<sub>9</sub>) της έκτης έλικας, καθώς και μη πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μεθυλίου της 5-μεθοξυομάδας και της βαλίνης 7 (Val<sub>7</sub>) της πέμπτης έλικας, αλλά και του μεθυλίου της ακεταμιδομάδας με την αλανίνη 10 (Ala<sub>10</sub>). Η ιστοιδίνη 10 (His<sub>10</sub>), καθώς και η βαλίνη 10 (Val<sub>10</sub>) της πέμπτης έλικας φαίνεται να εμποδίζουν την αντικατάσταση της 5-μεθοξυομάδας με περισσότερο ογκώδεις υποκαταστάτες, ενώ η σερίνη 6 (Ser<sub>6</sub>) και η αλανίνη 10 (Ala<sub>10</sub>) της έβδομης έλικας δεν επιτρέπουν την υποκατάσταση στην ακεταμιδομάδα με αλκύλια που φέρουν περισσότερα από 4 άτομα άνθρακα. Ο Navajas πρότεινε ότι η μεθοξυομάδα και η N-ακετυλομάδα βρίσκονται εκτός του επιπέδου του ινδολικού πυρήνα, ενώ η γωνία που σχηματίζουν ο ινδολικός πυρήνας με την πλευρική αλυσίδα πρέπει να είναι 90° (Σχήμα 12).



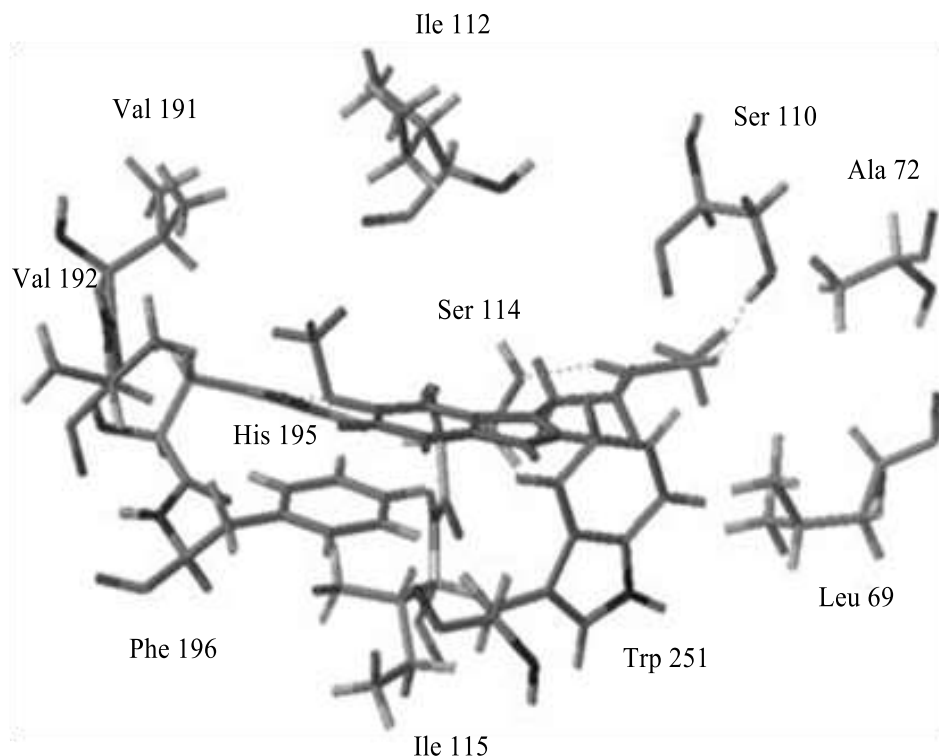
Σχήμα 12: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Navajas

#### A.7.4 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Ivanov<sup>72,73</sup>

Ο Ivanov και η ομάδα του είχαν ως στόχο τη μελέτη και τον τρόπο σύνδεσης των αγωνιστών της μελατονίνης στον υποδοχέα της. Όπως και σε προηγούμενο μοντέλο, ως ένωση οδηγός χρησιμοποιήθηκε η πρωτεΐνη ροδοψίνη. Από τις μελέτες τους προέκυψε ότι η σύνδεση της ορμόνης, στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα, επιτυγχάνεται μέσω του σχηματισμού τριών δεσμών υδρογόνου. Το οξυγόνο της μεθοξυομάδας της μελατονίνης, αλληλεπιδρά με το ιμιδαζολικό υδρογόνο της ιστιδίνης 195 (His<sub>195</sub>) και το οξυγόνο της ακεταμιδομάδας με τα υδροξύλια των σερινών 110 και 114 (Ser<sub>110</sub> και Ser<sub>114</sub>). Σε περίπτωση που ένας από τους παραπάνω τρεις προτεινόμενους δεσμούς υδρογόνου, δεν σχηματίζεται, η χημική συγγένεια του συνδέτη με τον υποδοχέα μειώνεται σημαντικά. Επιπλέον, το μεθύλιο της μεθοξυομάδας της μελατονίνης, τοποθετείται εντός της υδρόφοβης κοιλότητας που σχηματίζεται από τα αμινοξέα βαλίνη 191 (Val<sub>191</sub>), βαλίνη 192 (Val<sub>192</sub>) και ισολευκίνη 112 (Ile<sub>112</sub>). Στην περιοχή γύρω από την ακεταμιδομάδα υπάρχει μία μεγάλη υδρόφοβη κοιλότητα που σχηματίζεται από τα αμινοξέα, λευκίνη 69 (Leu<sub>69</sub>), αλανίνη 72 (Ala<sub>72</sub>) και θρυπτοφάνη 155 (Trp<sub>155</sub>). Η κοιλότητα αυτή δημιουργεί ελεύθερο χώρο επιτρέποντας έτσι την εισαγωγή ογκωδών λιπόφιλων υποκαταστατών στην πλευρική αλυσίδα της μελατονίνης, όχι όμως υποκατάσταση μεγαλύτερου μεγέθους από αυτού της προπυλομάδας, με αποτέλεσμα να αυξάνει τη χημική συγγένεια με τον υποδοχέα. Ο βενζολικός δακτύλιος του ιδολικού πυρήνα φαίνεται να συμμετέχει σε π-π



αλληλεπιδράσεις με την φαινυλαλανίνη 196 (Phe<sub>196</sub>). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, στην περιοχή γύρω από τη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα της μελατονίνης, υπάρχει μια ογκώδης κοιλότητα που σχηματίζεται από το ασπαρτικό οξύ 73 (Asp<sub>73</sub>), τη σερίνη 288 (Ser<sub>288</sub>), την απαραγίνη 291 (Asn<sub>291</sub>), την ασπαραγίνη 287 (Asn<sub>287</sub>) και την αλανίνη 284 (Ala<sub>284</sub>). Ως εκ τούτου, η εισαγωγή υδρόφιλων ογκωδών υποκαταστατών στη θέση αυτή, μπορεί να διευκολύνει την αλληλεπίδραση του συνδέτη με τον υποδοχέα. Τέλος, η θέση 1 του μορίου της μελατονίνης περιβάλλεται από τα αμινοξέα, αλανίνη 252 (Ala<sub>252</sub>), λευκίνη 254 (Leu<sub>254</sub>) και θρυπτοφάνη 251 (Trp<sub>251</sub>), τα οποία σχηματίζουν μία ακόμη υδρόφοβη κοιλότητα. Για το λόγο αυτόν, η παρουσία μικρών λιπόφιλων υποκαταστατών στο άτομο του αζώτου του ινδολικού πυρήνα, μπορεί να βελτιώσει την πρόσδεση του συνδέτη με τον υποδοχέα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν κάποια αλληλεπίδραση του ατόμου του αζώτου με τον υποδοχέα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία του ινδολικού πυρήνα δεν είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της σύνδεσης και μπορεί να αντικατασταθεί από παρόμοιους πυρήνες, όπως με αυτόν του ναφθαλινίου (Σχήμα 13).

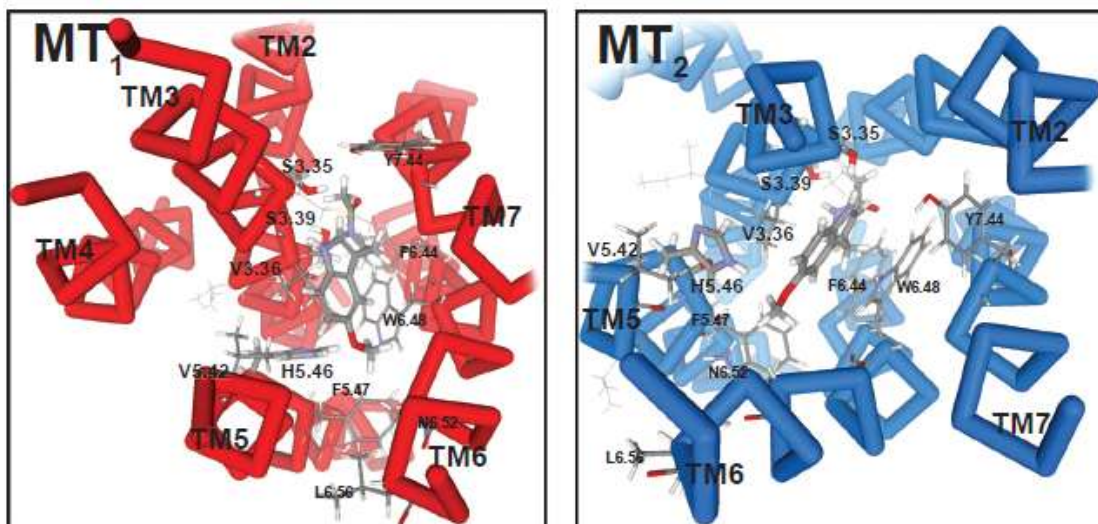


**Σχήμα 13:** Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Ivanov

### A.7.5 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Chugunov<sup>74</sup>

Ο Chugunov και η ερευνητική του ομάδα προτείνουν ένα μοντέλο σύνδεσης του ενεργού κέντρου των υποδοχέων MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> με τη μελατονίνη. Δεδομένου ότι το ενεργό κέντρο δεν έχει ταυτοποιηθεί κρυσταλλογραφικά, η διαμεμβρανική έλικα TM3 περιστράφηκε με σκοπό τη βελτιστοποίηση των πολικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της μελατονίνης και των υπολειμμάτων της έλικας. Η έκταση της περιστροφής της έλικας καθορίστηκε με βάση τη βέλτιστη αλληλεπίδραση των αμινοξέων με τη βιοδραστική διαμόρφωση της μελατονίνης. Ειδικότερα, όσον αφορά τον MT<sub>1</sub> υποδοχέα, η περιστροφή της έλικας είχε ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των θέσεων της σερίνης 110 (Ser<sub>110</sub><sup>3,35</sup>) και της σερίνης 114 (Ser<sub>114</sub><sup>3,39</sup>), που τοποθετούνται έξω από την θέση σύνδεσης στην αρχική ευθυγράμμιση και επιτρέπουν την αλληλεπίδρασή τους με την αμιδομάδα της μελατονίνης, καθώς επίσης την τροποποίηση της θέσης της ιστοιδίνης 195 (His<sub>195</sub><sup>5,46</sup>), η οποία αλληλεπιδρά με την μεθοξυομάδα της μελατονίνης. Οι θέσεις πρόσδεσης των MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> παρουσίασαν κάποιες διαφορές, όπως για παράδειγμα ο προσανατολισμός της θρυπτοφάνης 251 (Trp<sub>251</sub><sup>6,48</sup>), που φαίνεται να παρέχει μία εξήγηση για την MT<sub>2</sub> εκλεκτικότητα που επιδεικνύουν κάποιες ενώσεις. Η εκλεκτικότητα μελετήθηκε, επίσης, από την άποψη της συμπληρωματικότητας μεταξύ των λιπόφιλων/υδρόφοβων τμημάτων των μελατονινεργικών ενώσεων και των αντίστοιχων περιοχών των υποδοχέων MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>. Στη περίπτωση των MT<sub>2</sub> υποδοχέων, το οξυγόνο του μεθοξυλίου της μελατονίνης φαίνεται να αλληλεπιδρά με την ιστοιδίνη 208 (His<sub>208</sub><sup>5,46</sup>), ενώ το μεθύλιο με την βαλίνη (Val<sub>204</sub><sup>5,42</sup>), συνιστώντας έτσι θεμελιώδεις αλληλεπιδράσεις με αυτόν τον υποδοχέα. Η αμιδομάδα της μελατονίνης σταθεροποιείται με δεσμό υδρογόνου με την τυροσίνη 298 (Tyr<sub>298</sub><sup>7,43</sup>), καθώς και με μία εκ των σερινών Ser<sub>110</sub><sup>3,35</sup> ή Ser<sub>114</sub><sup>3,39</sup>.

Στο μοντέλο αυτό, ορισμένα αμινοξέα, τα οποία είναι γνωστό ότι είναι σημαντικά για την πρόσδεση στο υποδοχείς, βρίσκονται εκτός της κοιλότητας δέσμευσης και δεν είναι σε θέση να αλληλεπιδράσουν με τη μελατονίνη. Για παράδειγμα, τα αμινοξέα ασπαραγίνη 268 (Asn<sub>268</sub><sup>6,52</sup>) και λευκίνη 272 (Leu<sub>272</sub><sup>6,56</sup>), τα οποία έχουν βρεθεί ότι είναι ζωτικής σημασίας<sup>75,76</sup> για αγωνιστική πρόσδεση, περιστρέφονται γύρω από τις TM5-TM6 διαμεμβρανικές έλικες.



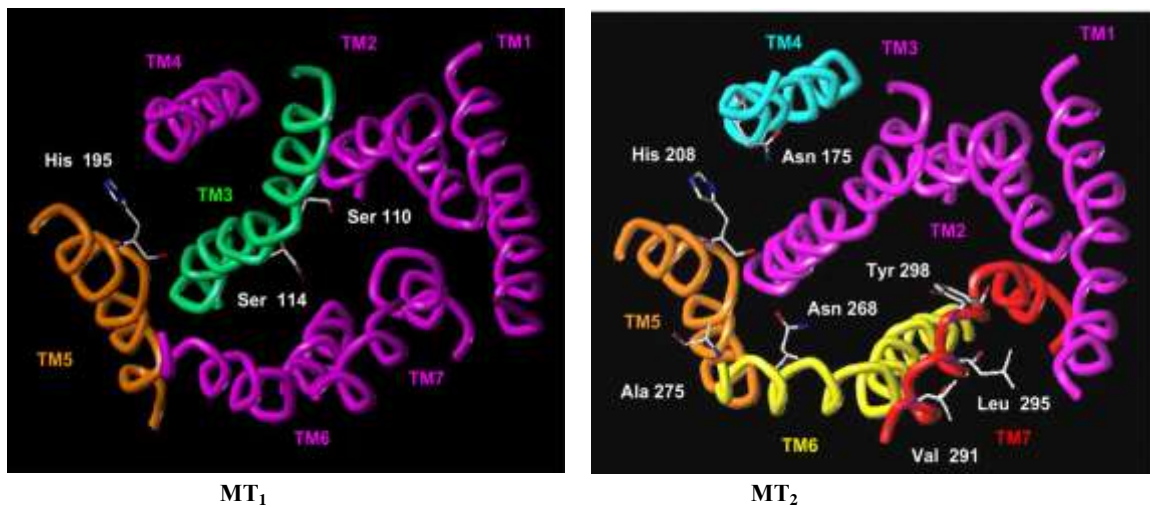
Σχήμα 14: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Chugunov

#### A.7.6 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Farce<sup>77</sup>

Μία άλλη προσπάθεια μοντελοποίησης του ενεργού κέντρου των υποδοχέων της μελατονίνης έγινε το 2008 από τον Farce, ο οποίος υιοθέτησε μία παρόμοια τεχνική με αυτή του Chugunov για την πρόβλεψη της ενεργούς διαμόρφωσης των MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> υποδοχέων. Συγκεκριμένα, οι διαμεμβρανικές έλικες TM<sub>3</sub> και TM<sub>5</sub> του υποδοχέα MT<sub>1</sub> και η TM<sub>3</sub> του υποδοχέα MT<sub>2</sub> περιστράφηκαν με στόχο τη βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων τους με την μελατονίνη. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα μοντέλα, σε αυτήν την περίπτωση η μελατονίνη αλληλεπιδρά με τους δύο υπότυπους του υποδοχέα με δύο διαφορετικά συστήματα πρόσδεσης.

Στον MT<sub>1</sub> υποδοχέα η μελατονίνη αλληλεπιδρά με τα αμινοξέα His<sub>195</sub><sup>5.46</sup>, Ser<sub>110</sub><sup>3.35</sup>, Ser<sub>114</sub><sup>3.39</sup> και Trp<sub>251</sub><sup>6.48</sup>, όπως και στα προηγούμενα μοντέλα. Το μεθύλιο της 5-μεθοξυομάδας αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με την πλευρική αλυσίδα της Phe<sub>196</sub><sup>5.47</sup>, ενώ ο δακτύλιος του ινδολίου αλληλεπιδρά με τα αμινοξέα της 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> διαμεμβρανικής έλικας, συμπεριλαμβανομένων των Met<sub>107</sub><sup>3.32</sup>, Val<sub>111</sub><sup>3.36</sup>, Leu<sub>254</sub><sup>6.51</sup> και Asn<sub>255</sub><sup>6.52</sup>. Στον MT<sub>2</sub> υποδοχέα το οξυγόνο της μεθοξυομάδας της μελατονίνης αλληλεπιδρά με την His<sub>208</sub><sup>5.46</sup> της 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> διαμεμβρανικής έλικας και τα αμινοξέα Asn<sub>175</sub><sup>4.60</sup> και Thr<sub>191</sub> του εξωκυττάριου βρόχου ECL2 με την αμιδομάδα. Το μεθύλιο της 5-μεθοξυομάδας αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με την Leu<sub>172</sub><sup>4.57</sup>, ενώ ο ινδολικός δακτύλιος φαίνεται να τοποθετείται και να σταθεροποιείται εντός της υδρόφοβης κοιλότητας, η οποία σχηματίζεται από τα αμινοξέα Gln<sub>121</sub><sup>3.33</sup>, Val<sub>124</sub><sup>3.36</sup> και Ile<sub>125</sub><sup>3.37</sup>.

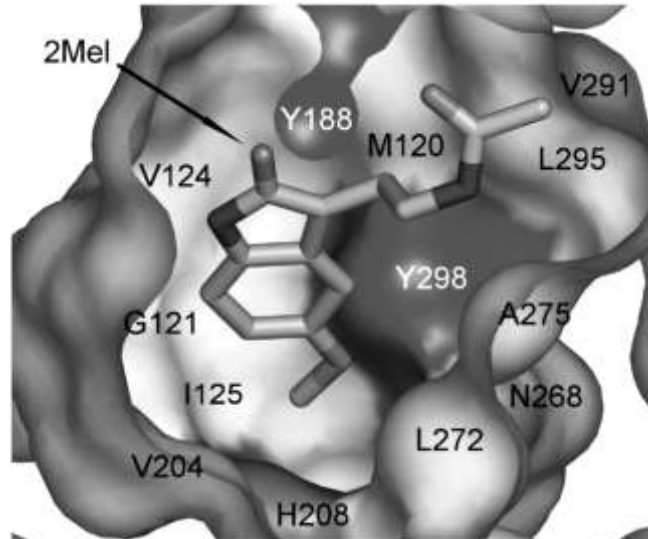
Η προβλεπόμενη θέση σύνδεσης στον MT<sub>2</sub> υποδοχέα τοποθετείται υψηλότερα, περισσότερο προς το εξωκυττάριο τμήμα της διαμεμβρανικής έλικας, σε σχέση με αυτή του MT<sub>1</sub> υπότυπου. Η διαμόρφωση της μελατονίνης είναι διαφορετική στα δύο μοντέλα σύνδεσης υποδοχέα και συνδέτη, και έτσι μετά από μελέτες SAR εκτιμήθηκε ότι πιθανόν να υπάρχει δυνατότητα τροποποίησης των θέσεων πρόσδεσης ή δυνατότητα διαφορετικών τρόπων σύνδεσης, ανάλογα με την φύση των υποκαταστατών των μελατονινεργικών ενώσεων.



Σχήμα 15: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Farce

#### A.7.7 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Mazna<sup>75,76</sup>

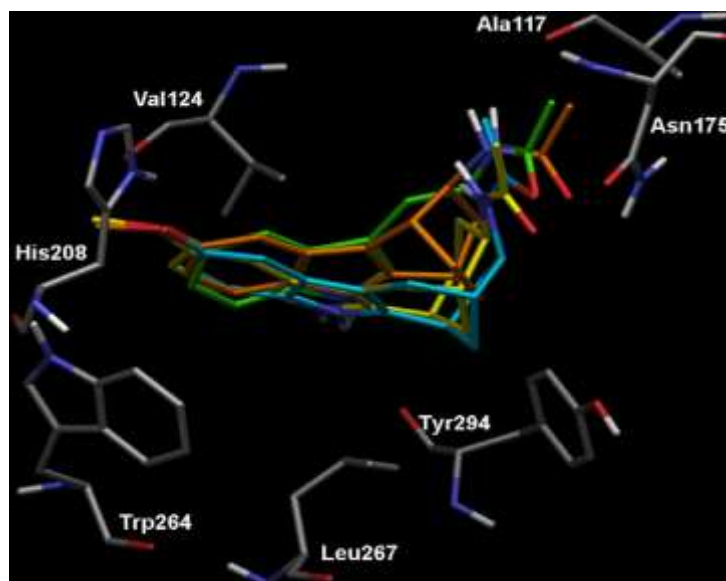
Το 2004 ο Mazna και η ερευνητική του ομάδα περιέγραψαν το πρώτο μοντέλο του MT<sub>2</sub> υποδοχέα που βασίζεται στο πρότυπο της ροδοψίνης. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, κατά τη σύνδεση της μελατονίνης στον MT<sub>2</sub> υποδοχέα σχηματίζεται δεσμός υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου του μεθοξυλίου και του υδροξυλίου της Tyr<sub>298</sub><sup>7,43</sup>, ενώ ο ινδολικός πυρήνας συμμετέχει σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με τα αμινοξέα Val<sub>204</sub><sup>5,42</sup> και Leu<sub>272</sub><sup>6,56</sup>, οι οποίες φαίνεται να είναι σημαντικές για την σύνδεση της ορμόνης. Η ακετυλομάδα σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την Tyr<sub>188</sub> του εξωκυττάριου βρόχου ECL2 προς το εξωκυττάριο τμήμα της 7<sup>ης</sup> διαμεμβρανικής έλικας. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ενώσεις με ανταγωνιστική δράση δεν ακολουθούν το ίδιο "σύστημα" πρόσδεσης με αυτό της μελατονίνης, αλλά προσδένονται κυρίως με μη πλήρως αποσαφηνισθείσες υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις.



Σχήμα 16: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Μαζνα

#### A.7.8 Μοντέλο Μοριακής Προσομοίωσης Σύνδεσης κατά Zefirova <sup>78</sup>

Η ερευνητική ομάδα του Zefirova το 2011 αξιοποίησε τη βιοδραστική διαμόρφωση της ροδοψίνης για να κατασκευάσει μία διαμόρφωση του MT<sub>2</sub> υποδοχέα για αγωνιστική πρόσδεση (agonist-bound), περιορίζοντας το μοντέλο στα διαμεμβρανικά μόνο τμήματα. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, το οξυγόνο του μεθοξυλίου της μελατονίνης αλληλεπιδρά με την His<sub>208</sub><sup>5,46</sup>, ενώ το οξυγόνο του αμιδίου με την Asn<sub>175</sub><sup>4,60</sup>. Το αμιδικό υδρογόνο αλληλεπιδρά με το καρβονύλιο της Ala<sub>117</sub><sup>3,29</sup> και ο δακτύλιος του ινδολίου φαίνεται να σχηματίζει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με τα αμινοξέα Val<sub>124</sub><sup>3,36</sup>, Trp<sub>264</sub><sup>6,48</sup> και Leu<sub>267</sub><sup>6,51</sup>.



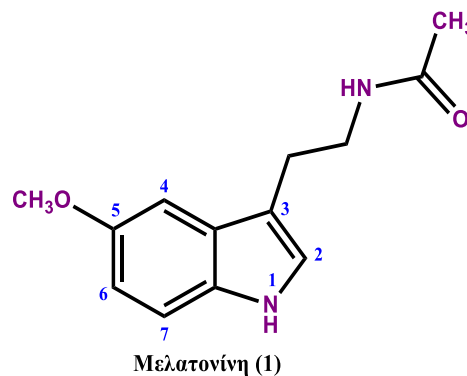
Σχήμα 17: Μοντέλο μοριακής προσομοίωσης σύνδεσης κατά Zefirova (το μόριο της μελατονίνης απεικονίζεται με πράσινο χρώμα).

## A.8 Σχέσεις Δομής Δράσης

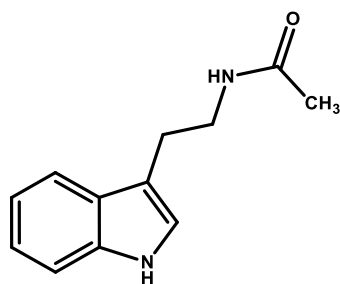
### A.8.1 Χαρτογράφηση των Μελατονινεργικών Υποδοχέων

Τα τελευταία χρόνια έχει συντεθεί ένα πλήθος ενώσεων, αναλόγων της μελατονίνης, με αποτέλεσμα να έχουν εξαχθεί πολλά και χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά τις σχέσεις δομής-δράσης και τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών ομάδων, που απαιτούνται για την πρόσδεση των ενώσεων αυτών στους υποδοχείς της μελατονίνης και την εκδήλωση αγωνιστικής ή ανταγωνιστικής δράσης. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ως ένωση-οδηγός η ίδια η ορμόνη και οι πρώτες βασικές σχέσεις δομής-δράσης προέκυψαν από χημικές τροποποιήσεις που έγιναν στο μόριο της.

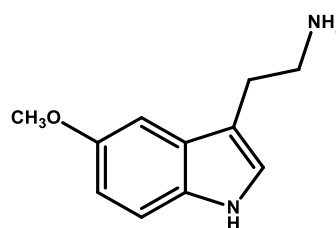
Έτσι, παρατηρήθηκε ότι απαραίτητα δομικά χαρακτηριστικά για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης είναι η 5-μεθοξυομάδα και η πλευρική αλκαναμιδοαλκυλοαλυσίδα.



Η μεθοξυομάδα και η αμιδομάδα της πλευρικής αλυσίδας, σε κατάλληλη σχετική απόσταση μεταξύ τους, είναι απαραίτητες για την εμφάνιση υψηλής χημικής συγγένειας με τον υποδοχέα της μελατονίνης και την εκδήλωση της αγωνιστικής δράσης. Απουσία της μεθοξυομάδας από το μόριο της μελατονίνης οδηγεί στην *N*-ακετυλοθρυπταμίνη, η οποία εμφανίζει μειωμένη συγγένεια, πάνω από 1000 φορές, καθώς και μερική ανταγωνιστική δράση. Η 5-μεθοξυθρυπταμίνη, η οποία προκύπτει από την απομάκρυνση της ακετυλομάδας από το μόριο της μελατονίνης, δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για τους υποδοχείς.<sup>79</sup>



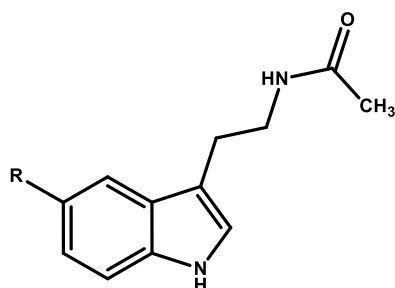
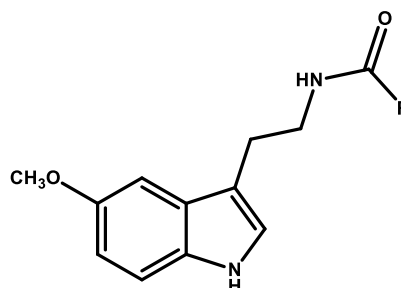
N-Ακετυλοθρυπταμίνη



5-Μεθοξοθρυπταμίνη

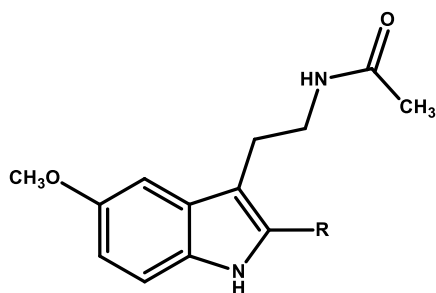
Η αντικατάσταση της 5-μεθοξομάδας από υδρογόνο, υδροξύλιο, αλογόνο, αλκύλιο ή ογκωδέστερη αλκοξομάδα προκάλεσε μείωση της χημικής συγγένειας, ως προς όλους τους μελατονινεργικούς υποδοχείς.<sup>80</sup> Τα 5-χλωρο και 5-βρωμο-ανάλογα είναι αγωνιστές με 10 φορές χαμηλότερο βαθμό σύνδεσης.<sup>81</sup> Μετακίνηση της μεθοξομάδας από τη θέση 5 στις θέσεις 4, 6 ή 7 οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του βαθμού σύνδεσης.<sup>82</sup>

Με αύξηση του μήκους του αλκυλίου **R** της ακυλαμιδομάδας (NHCO**R**) στο μόριο της μελατονίνης, μέχρι την ομάδα του προπυλίου, εμφανίζεται βελτίωση του βαθμού σύνδεσης, ενώ, περαιτέρω αύξηση του μεγέθους του αλκυλίου **R** ή εισαγωγή διακλάδωσης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της χημικής συγγένειας.<sup>83</sup> Ανάλογα με κυκλοπροπυλο και κυκλοβουτυλο ομάδες αντιστρέφουν την ενδογενή δράση σε ανταγωνιστική.

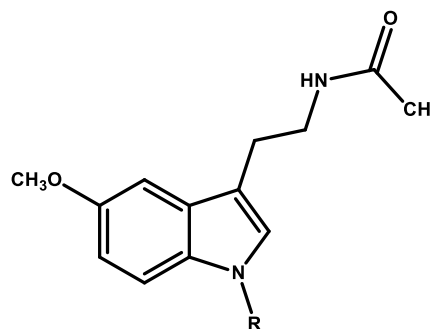
R = H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>

Η υποκατάσταση στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα με κάποια λιπόφιλη ομάδα, όπως αλογόνο, μεθύλιο, φαινύλιο ή βενζύλιο αυξάνει τη χημική συγγένεια για τον υποδοχέα και οδηγεί σε αγωνιστές με 10-πλάσια ικανότητα σύνδεσης. Ενώ, υποκατάσταση σε άλλες θέσεις του ινδολικού πυρήνα είτε δεν επιφέρουν σημαντική μεταβολή στο βαθμό συγγένειας με τον υποδοχέα, είτε αυτός μειώνεται.<sup>84,85</sup> Έτσι, η 6-χλωρο και η 6-φθορομελατονίνη εμφανίζουν συγκρίσιμη συγγένεια με αυτή της μελατονίνης, ενώ η 6-υδροξυ και η 6-μεθοξυμελατονίνη εμφανίζουν 25-φορές και 100-φορές χαμηλότερο βαθμό σύνδεσης, αντίστοιχα.

Η αντικατάσταση του υδρογόνου του αζώτου του ινδολικού πυρήνα από ομάδες μεγαλύτερου μεγέθους από αυτό του μεθυλίου ή του μεθοξυλίου προκαλεί σημαντική μείωση τόσο στη ικανότητα πρόσδεσης με τους υποδοχείς της μελατονίνης, όσο και στην ενδογενή δράση. Μάλιστα, η μείωση αυτή είναι τόσο μεγαλύτερη όσο ογκωδέστερος είναι ο λιπόφιλος υποκαταστάτης.<sup>86</sup>

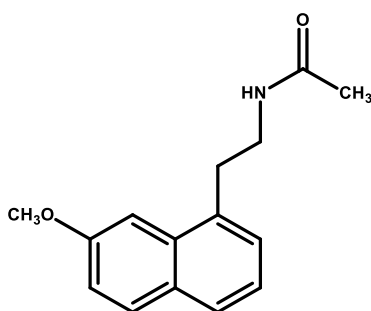


R = F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, Ph, CH<sub>2</sub>Ph

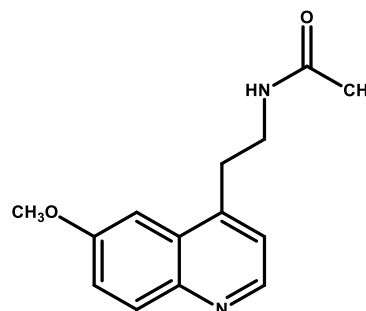


R = CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Ph, CH<sub>2</sub>Ph

Σήμερα εκτιμάται ότι ο ινδολικός πυρήνας διαδραματίζει το ρόλο του «φορέα» των απαραίτητων ομάδων, όπως η 5-μεθοξυομάδα και η *N*-ακετυλοομάδα, τις οποίες διατηρεί στην απαιτούμενη απόσταση και συμβάλλει ώστε αυτές να λαμβάνουν συγκεκριμένη διεύθυνση και προσανατολισμό στο χώρο. Έτσι, με αντικατάσταση του πυρρολικού τμήματος του ινδολίου από φαινύλιο (αγομελατίνη),<sup>85</sup> καθώς και από πυριδίνη (Ένωση **9**)<sup>88</sup> παρατηρήθηκε δράση παρεμφερής με αυτή της μελατονίνης. Σε μόρια, στα οποία έχει αντικατασταθεί ο πυρήνας του ινδολίου από διάφορους άλλους συμπυκνωμένους αρωματικούς δακτυλίους, όπως ναφθαλίνιο, βενζοφουράνιο, βενζοθειοφαίνιο, τετραλίνη και κινολίνη, διατηρείται ο υψηλός βαθμός σύνδεσης και η αγωνιστική δράση.



Αγομελατίνη



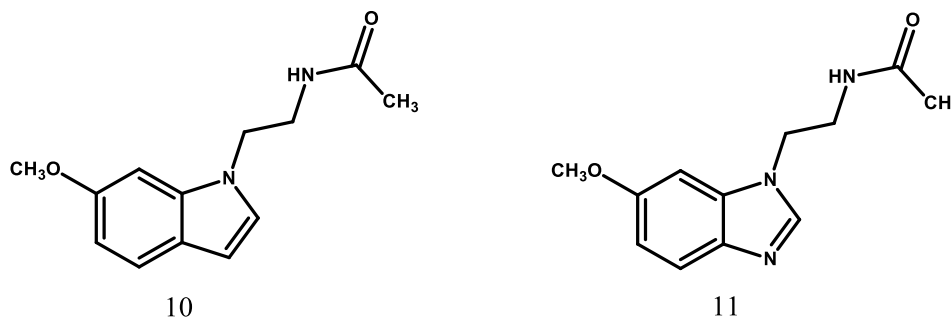
9

Αξίζει να αναφερθεί ότι, η ταυτόχρονη μετακίνηση της μεθοξυομάδας και της πλευρικής αλκαναμιδοακυλοομάδας στις θέσεις 6 και 1 του ινδολικού πυρήνα, αντίστοιχα, οδήγησε στο ανάλογο **10**, του οποίου ο βαθμός σύνδεσης με τον υποδοχέα δεν μειώθηκε

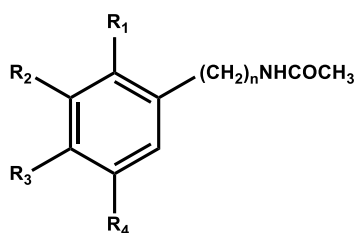


σημαντικά. Αυτό πιθανόν να συμβαίνει λόγω του ότι οι δύο φαρμακοφόρες ομάδες διατηρούνται στην κατάλληλη μεταξύ τους απόσταση.<sup>89</sup>

Η αντικατάσταση του άνθρακα στη θέση 3 του ινδολίου στο μόριο της μελατονίνης από το άτομο του αζώτου, οδηγεί στο βενζιμιδαζολικό παράγωγο **11**, το οποίο εμφανίζει σημαντικά μειωμένη χημική συγγένεια (binding affinity).<sup>79</sup>



Οι Garratt και Τσοτίνης σε μια προσπάθεια να προσδιορίσουν τα ελάχιστα δομικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης, συνέθεσαν τα φαινυλαλκυλαμίδια με γενικό τύπο **I**. Οι ενώσεις αυτές παρουσίασαν αξιόλογη μελατονινεργική δράση, με καλύτερα αποτελέσματα να λαμβάνονται για  $n = 2$ , ενώ το πλέον δραστικό είναι το βρωμο-παράγωγο **12**.<sup>90</sup>

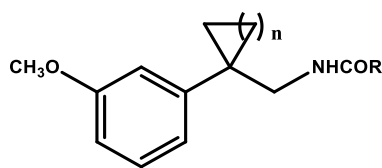


$R_1, R_2, R_3, R_4 = H, OCH_3, \text{αλογόνο}$

Στα παραπάνω μόρια η πλευρική αλκαναμιδοαλκυλο-αλυσίδα μπορεί να περιστρέφεται ελεύθερα και, ως εκ τούτου, λαμβάνει διαφορετικές διαμορφώσεις στο χώρο, με αποτέλεσμα να τείνει να βρίσκεται στην ιδανική απόσταση από την ομάδα του μεθοξυλίου για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης.

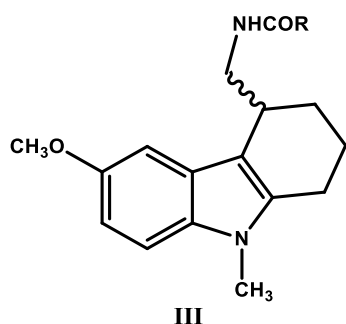
Λίγα χρόνια αργότερα, παρασκευάστηκαν από τον Τσοτίνη και τους συνεργάτες του τα παράγωγα του γενικού τύπου **II**, τα οποία διαθέτουν άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες, με

στόχο την εύρεση της πλέον κατάλληλης, για αγωνιστική/ανταγωνιστική σύνδεση, διαμόρφωσης της ακυλαμιδο-πλευρικής αλυσίδας.<sup>91</sup>

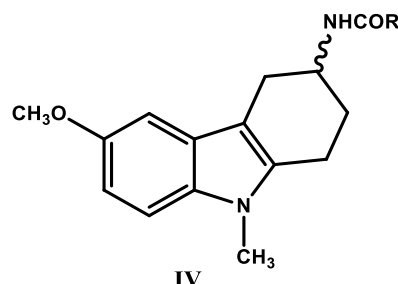


II

Οι ενώσεις του γενικού τύπου **III** και **IV**, που παρασκευάστηκαν από τον Garratt και την ερευνητική του ομάδα,<sup>92</sup> αποτελούν πρότυπα μελατονινεργικών αναλόγων με άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες. Στα ανάλογα αυτά, παρατηρήθηκε ότι όταν η πλευρική αλυσίδα έχει μία αναδιπλωμένη (folded) διαμόρφωση, σε σχέση με τον ινδολικό πυρήνα, όπως στα ανάλογα του γενικού τύπου **III**, τότε η τιμή της σταθεράς σύνδεσης είναι αρκετά υψηλή, ενώ το αντίθετο αποτέλεσμα παρατηρείται για τα ανάλογα του τύπου **IV**, όπου η πλευρική αλυσίδα έχει μη αναδιπλωμένη διαμόρφωση.



III



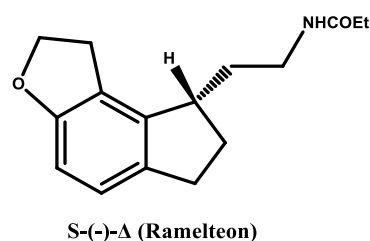
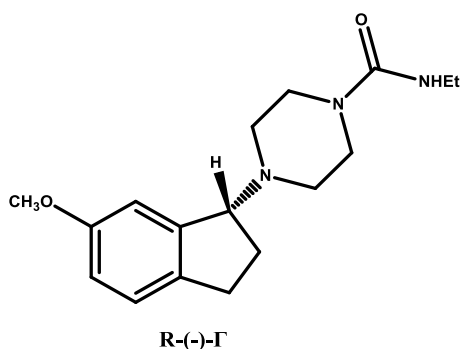
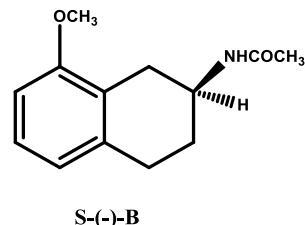
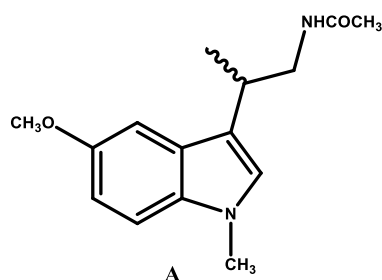
IV

Η παρουσία ενός ασύμμετρου κέντρου σε ένα μόριο έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη εναντιομερών, τα οποία είναι πιθανόν να διαφέρουν ως προς τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες και τον τρόπο αλληλεπίδρασης με τους μελατονινεργικούς υποδοχείς. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός των εναντιομερών και η μελέτη της χημικής συγγένειας του καθενός από τα εναντιομερή, ξεχωριστά.

Εκτός των παραπάνω τετραϋδροκαρβαζολικών παραγώγων παρατίθενται ορισμένα ακόμη παραδείγματα χειρόμορφων αναλόγων με άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες, καθώς και οι διαφορετικές ικανότητες σύνδεσης των εναντιομερών τους με τους υποδοχείς.

Μετά από διαχωρισμό των εναντιομερών, με τη χρήση HPLC και χειρόμορφης στήλης, το απομονωθέν (+)-εναντιομερές της β,1-διμεθυλομελατονίνης (ένωση **A**) εμφάνισε κατά δέκα περίπου φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τους υποδοχείς του *Xenopus laevis*, απ' ό,τι το (-)-εναντιομερές. Το (+)-εναντιομερές εμφανίζει παρόμοια ικανότητα

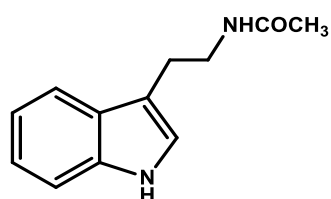
πρόσδεσης στους MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> υποδοχείς, ενώ το (-)-εναντιομερές παρουσίασε μία εκλεκτικότητα κατά 28 φορές μεγαλύτερη για σύνδεση με τον υποδοχέα MT<sub>2</sub>.<sup>93</sup>



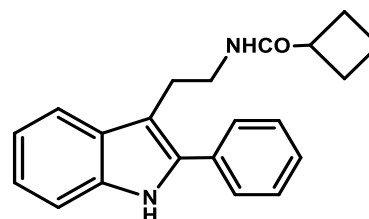
Μία ακόμη χειρόμορφη ένωση, που μελετήθηκε, είναι η τετραλίνη **B** και βρέθηκε ότι το *S*-(-)-εναντιομερές της εμφανίζει μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης απ' ότι το *R*-(+) εναντιομερές.<sup>94</sup> Το αντίθετο παρατηρείται για την ινδανυλοπιπεραζίνη **Γ**, όπου σε αυτή την περίπτωση το *R*-(-)-εναντιομερές παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης για τους υποδοχείς.<sup>95</sup> Τέλος, το *S*-(-)-εναντιομερές της ένωσης **Δ** ((*S*)-*N*-[2-(1,6,7,8-τετραϋδρο-2*H*-ινδανο[5,4-*b*]φουραν-8-υλ)αιθυλο]προπιοναμίδιο), που είναι γνωστό και ως Ramelteon,<sup>96</sup> αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εμπορικά διαθέσιμους αγωνιστές της μελατονίνης. Οι μελέτες έδειξαν ότι το Ramelteon είναι εκλεκτικός αγωνιστής στους υποδοχείς MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> (ML-1), ενώ παρουσιάζει χαμηλή χημική συγγένεια για τον MT<sub>3</sub> υποδοχέα.<sup>97,98</sup> Το Ramelteon αποτελεί τον πρώτο εγκεκριμένο από τη US Food and Drug Administration (FDA) εκλεκτικό αγωνιστή της μελατονίνης για την καταπολέμηση της αϋπνίας.<sup>99</sup> Η εκλεκτικότητα του Ramelteon για τον MT<sub>1</sub> έναντι του MT<sub>2</sub> υποδοχέα είναι 1000 φορές μεγαλύτερη από αυτή της μελατονίνης.<sup>100</sup> Η αυξημένη αυτή εκλεκτικότητα και συγγένεια για τον MT<sub>1</sub> υποδοχέα υποδεικνύει ότι το Ramelteon πιθανώς να είναι καταλληλότερο φάρμακο απ' ότι η μελατονίνη για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, η οποία συνδέεται με τη δυσκολία έναρξης του ύπνου (falling asleep).

### A.8.2 Αγωνιστές της Μελατονίνης

Ως αγωνιστές της μελατονίνης ορίζονται εκείνες οι χημικές ενώσεις, οι οποίες μετά από αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα προκαλούν φαρμακολογική δράση όμοια με εκείνη της φυσικής ορμόνης. Μία σημαντική κατηγορία αγωνιστών της μελατονίνης αποτελούν τα *N*-ακυλο-5-μεθοξυθρυπταμινικά παράγωγα. Τα αντίστοιχα μη 5-μεθοξυλιωμένα ανάλογά τους εμφανίζουν δράση μερικώς αγωνιστική ή ανταγωνιστική.<sup>85</sup> Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν, η *N*-ακετυλοθρυπταμίνη και η *N*-(κυκλοβουτανο)-2-φαινυλοκαρβονυλοθρυπταμίνη.

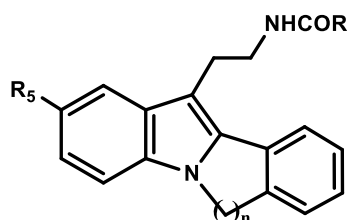


*N*-Ακετυλοθρυπταμίνη



2-φαινυλο-*N*-κυκλοβουτανο  
καρβονυλοθρυπταμίνη

Τα τελευταία χρόνια έχουν επίσης συντεθεί, από την ερευνητική μας ομάδα, διάφορα τετρακυκλικά μελατονινεργικά ανάλογα του γενικού τύπου **V** με αγωνιστική δράση ( $n=1$ ) ή μερικώς αγωνιστική ( $n=2$ ) έναντι του φαρμακολογικού μοντέλου *Xenopus laevis*.<sup>101</sup>



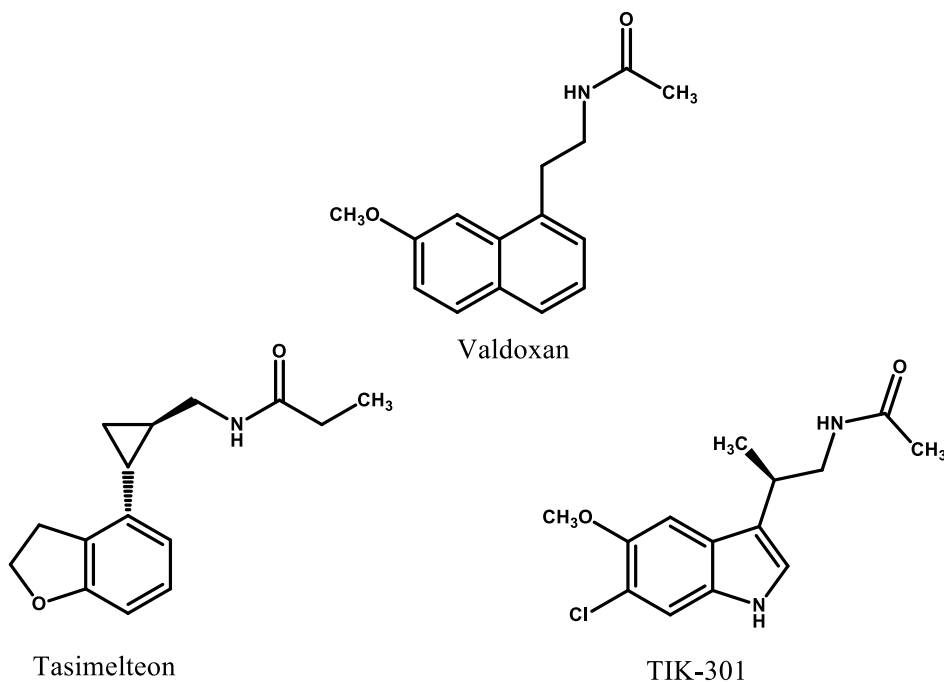
**V**

**R:** Me, Et, *n*-Pr

**R<sub>5</sub>:** H, OCH<sub>3</sub>

**n:** 1, 2

Ένας ακόμη σημαντικός αγωνιστής της μελατονίνης στους MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> υποδοχείς αποτελεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, η αγομελατίνη (Valdoxan), η οποία έχει εγκριθεί από το 2009 στην Ευρώπη για την θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης. Η αντικαταθλιπτική της δράση οφείλεται στο συνδυασμό της ανταγωνιστικής συμπεριφοράς της στους 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς της σεροτονίνης και στην αγωνιστική της δράση στους μελατονινεργικούς υποδοχείς, MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>.<sup>102</sup>



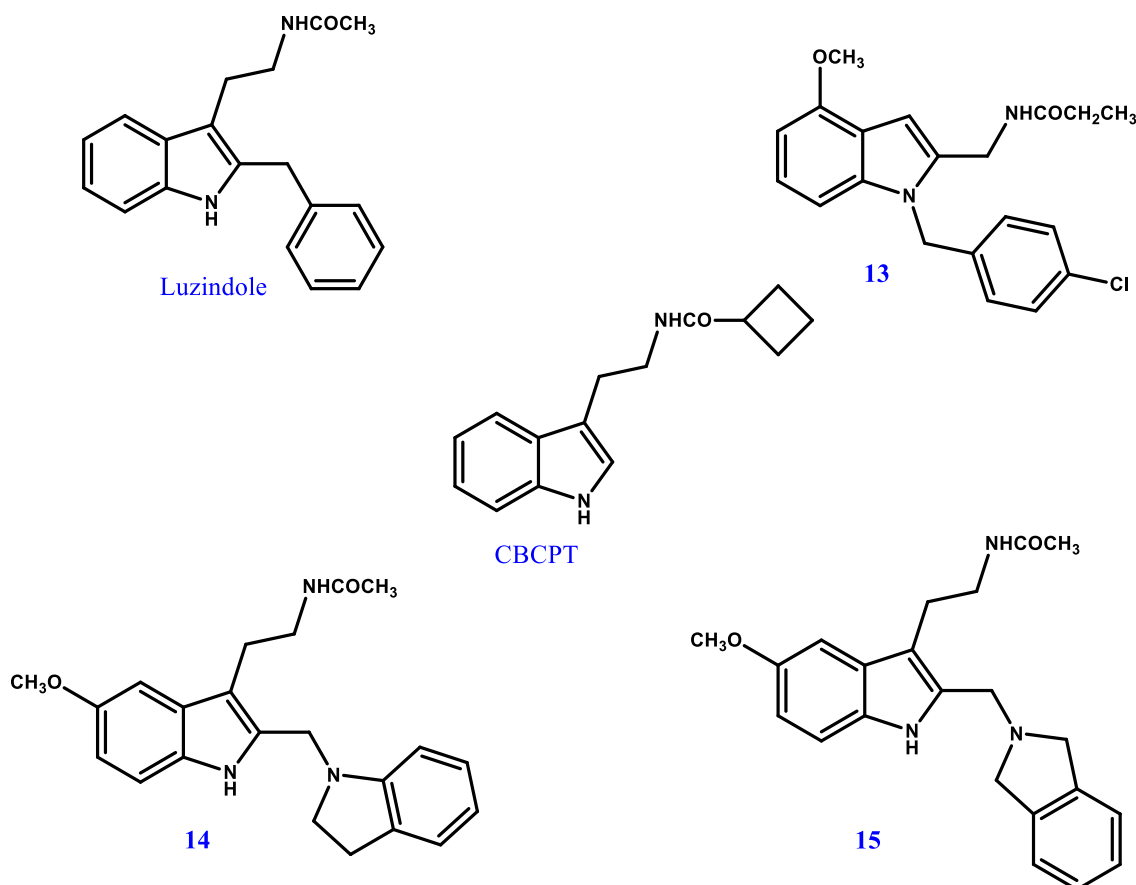
Οι ενώσεις, Tasimelteon<sup>103,104</sup> και TIK-301<sup>105</sup> αποτελούν μη εκλεκτικούς αγωνιστές και χαρακτηρίζονται ως τα πλέον προηγμένα μελατονινεργικά υποψήφια φάρμακα, που υποβάλλονται σε κλινικές δοκιμές για την θεραπεία των διαταραχών του ύπνου. Η 6-χλωρο-β-μεθυλομελατονίνη (TIK-301) αναφέρεται ότι εκδηλώνει παράλληλα και ανταγωνιστική δράση στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, 5-HT<sub>2C</sub> και 5-HT<sub>2B</sub> και, ως εκ τούτου, διανοίγονται νέες προοπτικές για πιθανή αντικαταθλιπτική του δράση.<sup>106</sup>

### A.8.3 Ανταγωνιστές της Μελατονίνης

Σημαντικός είναι ο αριθμός των μελατονινεργικών αναλόγων που έχουν εξετασθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, ως προς την ανταγωνιστική τους δράση, δηλαδή ως προς την ικανότητα τους να αναστέλλουν την δράση της φυσικής ορμόνης, μελατονίνης. Οι κυριώτεροι ανταγωνιστές της μελατονίνης έχουν προκύψει μετά από χημικές τροποποιήσεις σε μόρια γνωστών αγωνιστών.

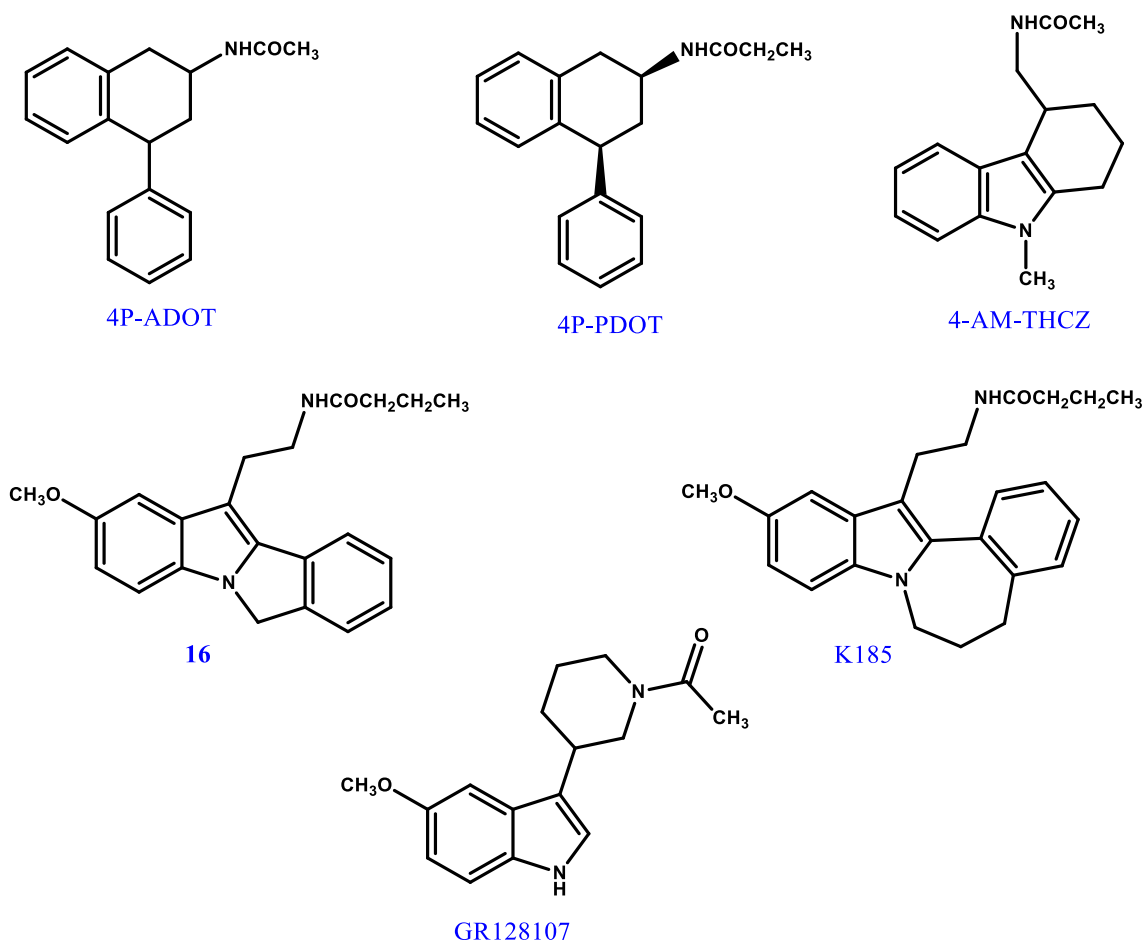
Η απομάκρυνση της ομάδας του μεθοξυλίου από την 5 θέση υπήρξε μία από τις πρώτες τροποποιήσεις για την παρασκευή ανταγωνιστών της ορμόνης. Σήμερα, η ένωση luzindole θεωρείται ίσως ο σημαντικότερος εμπορικά διαθέσιμος ανταγωνιστής της μελατονίνης, ενώ το αντίστοιχο 5-μεθοξυ παράγωγο συμπεριφέρεται ως μερικώς ανταγωνιστής<sup>107</sup>. Η ένωση **13** παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση και αποτελεί ανάλογο μελατονίνης, το οποίο προκύπτει με ταυτόχρονη μετατόπιση της μεθοξυομάδας από την θέση 5, στη θέση 4 και

της μειωμένου μήκους, κατά ένα μεθυλένιο, αιθαναμιδο-πλευρικής αλυσίδας από τη θέση 3, στη θέση 2. Όμως, η χημική τροποποίηση που είναι υπεύθυνη για την ανταγωνιστική δράση του μορίου, είναι η εισαγωγή του 4-χλωροβενζυλο-υποκαταστάτη, στη θέση  $N_1$ .<sup>108</sup> Τα ανάλογα της μελατονίνης **14** και **15**, τα οποία είναι υποκατεστημένα στη θέση 2 από 1-ινδολινομεθυλο και 2-ισοϊνδολινομεθυλο ομάδα, αντίστοιχα, αποτελούν επίσης ανταγωνιστές στους  $MT_1$  και  $MT_2$  μελατονινεργικούς υποδοχείς.<sup>109,110</sup>



**Σχήμα 18:** Ανταγωνιστές της Μελατονίνης

Η αντικατάσταση του μεθυλίου της *N*-ακετυλομάδας από κυκλοπροπύλιο ή κυκλοβουτύλιο μετατρέπει την αγωνιστική σε ανταγωνιστική δράση, όπως στην περίπτωση του **CBCPT**. Σύμφωνα με τη Dubocovich και τους συνεργάτες της, η εισαγωγή της φαινυλομάδας ή της βενζυλομάδας στη θέση 2 του ινδολίου ή στη θέση 4, όταν πρόκειται για ναφθαλινικά ή τετραλινικά ανάλογα, μετατρέπει το μόριο σε ανταγωνιστή, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της 2-ακεταμιδο-4-φαινυλοτετραλίνης (**4P-ADOT**) και της 2-προπιοναμιδο-4-φαινυλοτετραλίνης (**4P-PDOT**).<sup>111</sup>



Σχήμα 19: Ανταγωνιστές της Μελατονίνης

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα τετρακυκλικά ανάλογα **16** και **K185**, που φέρουν 2-φαινυλο-υποκαταστάτη, ο οποίος συνδέεται στην *ορθο* θέση με το ινδολικό άζωτο μέσω μεθυλενο και τριμεθυλενο, αντίστοιχα, εμφανίζουν διαφορετική φαρμακολογική συμπεριφορά. Η ένωση **16**, στην οποία ο φαινυλο-υποκαταστάτης είναι στο ίδιο επίπεδο με αυτό του ινδολικού δακτυλίου, συμπεριφέρεται, όπως ήδη αναφέρθηκε, ως αγωνιστής στους  $MT_1$  και  $MT_2$  υποδοχείς, ενώ η ένωση **K185**, που διαθέτει έναν ογκώδη επταμελή δακτύλιο, το εκτός του επιπέδου του ινδολικού πυρήνα φαινύλιο, μετατρέπει την δράση σε ανταγωνιστική.<sup>112</sup>

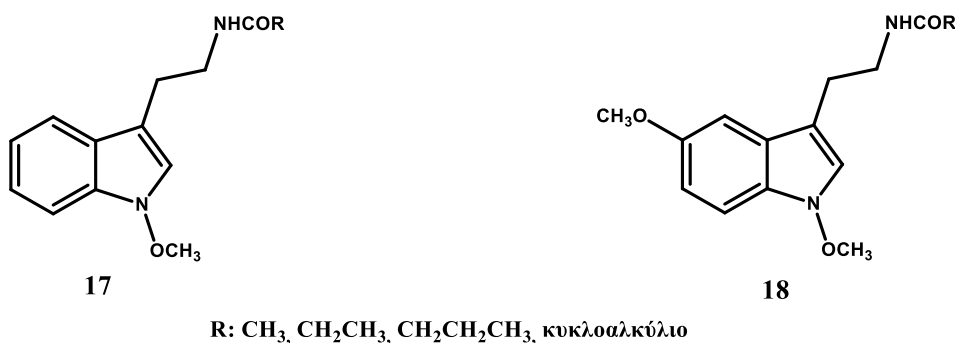
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το μόριο **4-AM-THCZ**, καθώς το *R* εναντιομερές είναι ανταγωνιστής, σε αντίθεση με το *S* εναντιομερές, που είναι αγωνιστής στα κύτταρα του *Xenopus laevis*.<sup>92</sup> Το μελατονινεργικό ανάλογο **GR128107**, με την ακετυλο πλευρική αλυσίδα να αποτελεί *N*-υποκαταστάτη του δακτυλίου της πιπεριδίνης, αρχικά είχε χαρακτηριστεί ως ανταγωνιστής της μελατονίνης, αλλά μετέπειτα μελέτες έδειξαν ότι δρα ως μερικώς αγωνιστής στους  $MT_1$  και  $MT_2$  υποδοχείς.<sup>113</sup>

## A.9 Στόχοι της Παρούσας Διδακτορικής Διατριβής

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής εργασίας σχεδιάστηκαν, συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν φαρμακολογικά επτά νέες σειρές αναλόγων της μελατονίνης, με στόχο την συμβολή στη χαρτογράφηση των MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub> υποδοχέων της ορμόνης.

### Σειρά Α και Β

Στο εργαστήριο μας έχουν πρόσφατα παρασκευαστεί τα ανάλογα των γενικών τύπων **17** και **18** στα οποία το άζωτο του ινδολίου συνδέεται με την φαρμακοφόρο μεθοξυ-ομάδα.<sup>86</sup>



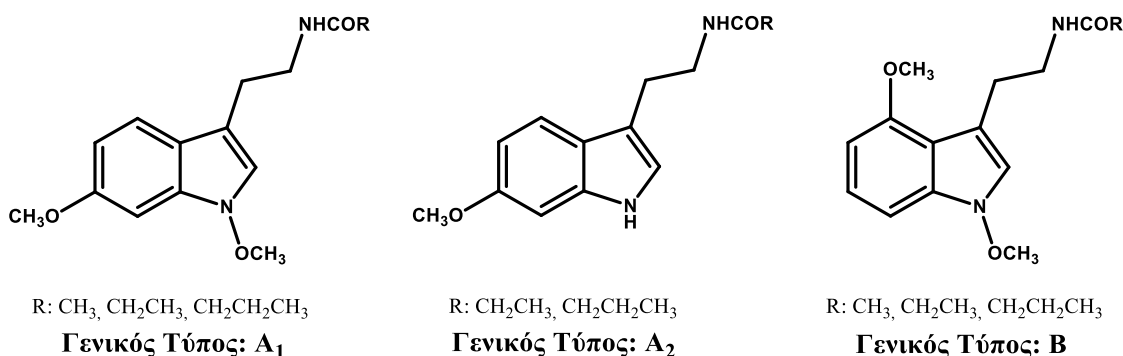
Στα ανάλογα του γενικού τύπου **17** έχει γίνει μεταφορά της μεθοξυομάδας από τη 5-θέση του ινδολικού πυρήνα στην 1-θέση, ενώ στα ανάλογα του τύπου **18** υπάρχει μεθοξυομάδα και στις δύο αυτές θέσεις. Στο παρελθόν είχε γίνει μεταφορά της ομάδας αυτής και σε άλλες θέσεις του ινδολικού πυρήνα, αλλά η επίδρασή της στο βαθμό σύνδεσης με τον υποδοχέα όταν βρίσκεται στην 1-θέση μελετήθηκε για πρώτη φορά. Τα σημαντικότερα συμπεράσματα που προέκυψαν είναι:

- α) Οι ενώσεις του τύπου **17** είναι αγωνιστές εκτός από το κυκλοβουτανοκαρβοξαμιδο-παράγωγο.
- β) Οι ενώσεις του τύπου **18** είναι όλες πολύ ισχυροί αγωνιστές με το βουτυραμιδο-ανάλογο να εμφανίζει κατά πέντε φορές καλύτερη δράση από την ίδια την ορμόνη. Επίσης, όσο αυξάνει το μήκος του αλκυλίου R τόσο αυξάνεται και η αγωνιστική συμπεριφορά.
- γ) Το ακεταμιδο-ανάλογο από τη σειρά των ενώσεων του τύπου **17** εμφανίζει πολύ μεγάλη εκλεκτικότητα για τον υποδοχέα MT<sub>2</sub> σε σχέση με τον υποδοχέα MT<sub>1</sub>.
- δ) Τα μόρια του γενικού τύπου **18** παρουσιάζουν υψηλή χημική συγγένεια και για τους δύο υποδοχείς, MT<sub>1</sub> και MT<sub>2</sub>, με προτίμηση στον υποδοχέα MT<sub>2</sub>.



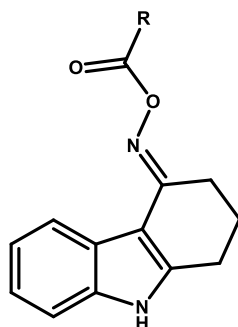
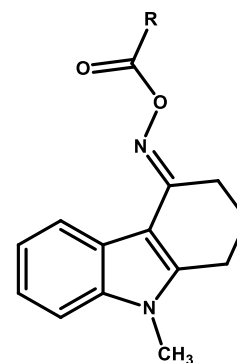
Αξίζει να αναφερθεί, ότι η παρουσία και των δύο μεθοξυομάδων στον ινδολικό πυρήνα αυξάνει γενικότερα την αγωνιστική δράση σε σχέση με τα ινδολικά ανάλογα, τα οποία διαθέτουν μόνο μία μεθοξυομάδα στην 1-θέση και αυτό το συμπέρασμα αποτελεί έναυσμα για το σχεδιασμό νέων ενώσεων με παρεμφερή δομικά στοιχεία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι η αντικατάσταση του  $N_1$  ινδολικού υδρογόνου της μελατονίνης με κάποιον άλλο υποκαταστάτη δεν οδηγεί σε μειωμένη δράση, αλλά, αντιθέτως βελτιώνει το βαθμό σύνδεσης.

Με οδηγό τα παραπάνω ευρήματα, σχεδιάστηκαν, στα πλαίσια της παρούσης διδακτορικής διατριβής, τα ινδολικά παράγωγα των γενικών τύπων **A** (**A<sub>1</sub>** και **A<sub>2</sub>**) και **B**. Οι ενώσεις των γενικών τύπων **A<sub>1</sub>** και **B** διαφέρουν, ως προς τα αντίστοιχα ανάλογα **18**, στη θέση του βενζολικού μεθοξυλίου (ανάλογα **A<sub>1</sub>**: C6 υποκατάσταση έναντι C5 και ανάλογα **B**: C4 υποκατάσταση έναντι C5). Τα ινδολικά παράγωγα του γενικού τύπου **A<sub>2</sub>** παρασκευάστηκαν με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης, στη μελατονινεργική δράση, της απουσίας της  $N_1$ -OMe ομάδας από τη σκελετική διάταξη των αναλόγων του γενικού τύπου **A<sub>1</sub>**.



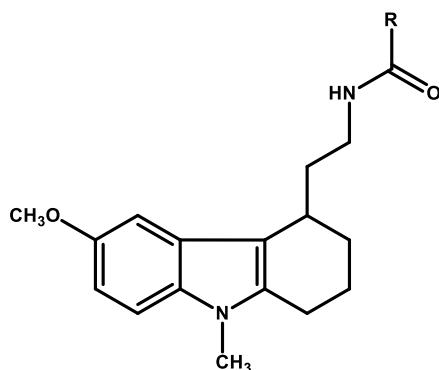
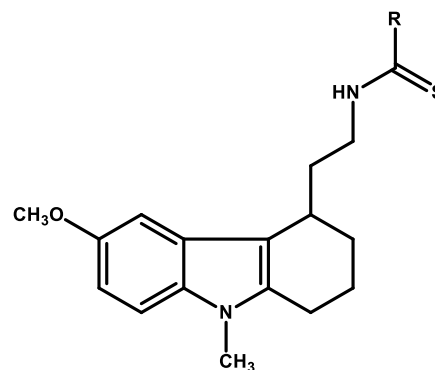
### Σειρά Γ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαμόρφωση, που λαμβάνει στο χώρο, η πλευρική C3-αλυσίδα παραγώγων του ινδολίου, είναι καθοριστικής σημασίας για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης. Στις ενώσεις της Σειράς **Γ** επιχειρήθηκε η δραστική μείωση των βαθμών ελευθερίας της συγκεκριμένης φαρμακοφόρου αλυσίδας, μέσω της ενσωμάτωσής της στο κορεσμένο τμήμα της σκελετικής διάταξης του τετραϋδροκαρβαζολικού συστήματος. Επιπλέον, τα ανάλογα του γενικού τύπου **Γ<sub>2</sub>** φέρουν και  $N$ -Me υποκατάσταση με στόχο τη διερεύνηση πιθανής συνέργειας στη μελατονινεργική δράση.

R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>Γενικός Τύπος: Γ<sub>1</sub>R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>Γενικός Τύπος: Γ<sub>2</sub>

### Σειρά Δ

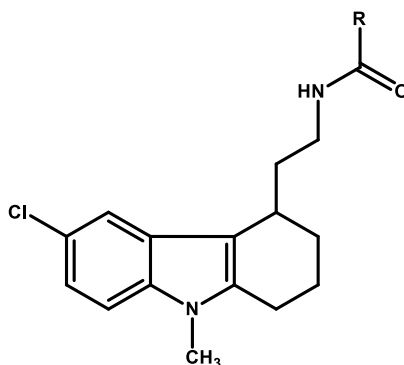
Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, αλλά με στόχο, αφενός την ελεγχόμενη αύξηση των βαθμών ελευθερίας της φαρμακοφόρου αλυσίδας και αφετέρου τη διερεύνηση της επίδρασης της δημιουργίας ασύμμετρου κέντρου, στη μελατονινεργική δράση, σχεδιάστηκαν τα τετραϋδροκαρβαζολικά παράγωγα των γενικών τύπων Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub>. Τα θειαμίδια Δ<sub>2</sub> παρασκευάστηκαν για να μελετηθεί κατά πόσον η ευχερέστερη μεταφορά φορτίου από το άτομο του αζώτου στο θείο,<sup>114</sup> και κατά συνέπεια η αύξηση του πολικού χαρακτήρα των αναλόγων Δ<sub>2</sub> σε σχέση με την αντίστοιχη μεταφορά στα αμίδια Δ<sub>1</sub>, επηρεάζει τη μελατονινεργική δράση.

R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>Γενικός Τύπος: Δ<sub>1</sub>R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>Γενικός Τύπος: Δ<sub>2</sub>

### Σειρά Ε

Ο βαθμός επίδρασης στη μελατονινεργική δράση της παρουσίας του μεθοξυλίου στις παραπάνω ενώσεις του γενικού τύπου Δ<sub>1</sub>, διερευνήθηκε μέσω της σύνθεσης των ενώσεων του γενικού τύπου Ε, στις οποίες το C6-OMe αντικαταστάθηκε από το άτομο του χλωρίου.

Και οι δύο αυτοί υποκαταστάτες αποτελούν δέκτες δεσμού υδρογόνου και ασκούν –I φαινόμενο. Σημαντικά, όμως, εντονότερο +R φαινόμενο ασκείται από το μεθοξύλιο, γεγονός που επηρεάζει τη βιολογική δράση των αντίστοιχων υποστροφμάτων. Επίσης, η παρουσία του ατόμου του χλωρίου σε ένα αρωματικό σύστημα προκαλεί αύξηση του λιπόφιλου χαρακτήρα του και συνεπώς διαφοροποίηση της βιοενεργότητάς του σε σχέση με τα MeO-υποκατεστημένα βιοϊσοστερή του ανάλογα.

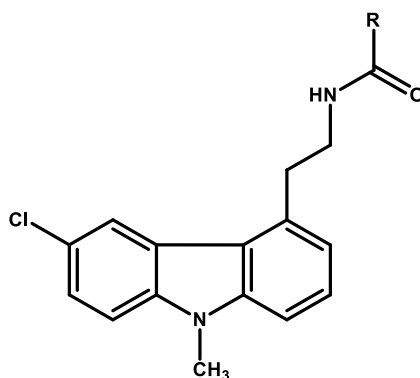


R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Γενικός Τύπος: E**

### Σειρά Z

Με στόχο τη διερεύνηση πιθανής συνέργειας στη μελατονινεργική δράση της παρουσίας του ατόμου του χλωρίου και της πλήρους επίπεδης διάταξης του ανωτέρω τρικυκλικού συστήματος, σχεδιάστηκαν τα καρβαζολικά παράγωγα του γενικού τύπου **Z**. Επιπλέον, με τη σύνθεση των ενώσεων αυτών καθίσταται εφικτή η διερεύνηση της επίδρασης της απουσίας ασύμμετρου κέντρου στη βιοενεργότητα συστημάτων αυτού του τύπου.

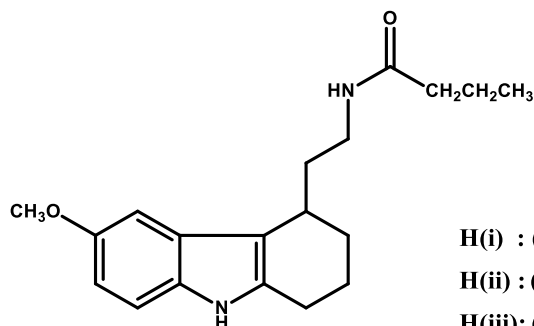


R: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Γενικός Τύπος: Z**

Σειρά Η

Τέλος, για να διαπιστωθεί ο βαθμός επίδρασης στη μελατονινεργική δράση των (-) και (+)-εναντιομερών αντιπροσωπευτικών ενώσεων των τετραϋδροκαρβαζολικών παραγώγων, τα οποία παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσης διατριβής, επιχειρήθηκε η εναντιοεκλεκτική σύνθεση των *N*-H αναλόγων του γενικού τύπου **H** (ενώσεις **H(i)** και **H(ii)**), καθώς και του αντιστοίχου ρακεμικού μίγματος **H(iii)**.



Η διερεύνηση της μελατονινεργικής δράσης ασύμμετρων ενώσεων, με παρεμφερή δομικά χαρακτηριστικά, έχει στο παρελθόν αναφερθεί από μέλη της ευρύτερης ερευνητικής μας ομάδας.<sup>92</sup> Οι βιολογικοί έλεγχοι επί των εν λόγω οπτικά ενεργών ενώσεων, οι οποίες ελήφθησαν κατόπιν χρωματογραφικού διαχωρισμού με τη τη μέθοδο HPLC-χειρόμορφης στήλης, έδειξαν ότι τα (*S*)-εναντιομερή είναι σημαντικά πιο δραστικά απ'ότι τα αντίστοιχα (*R*)-εναντιομερή.

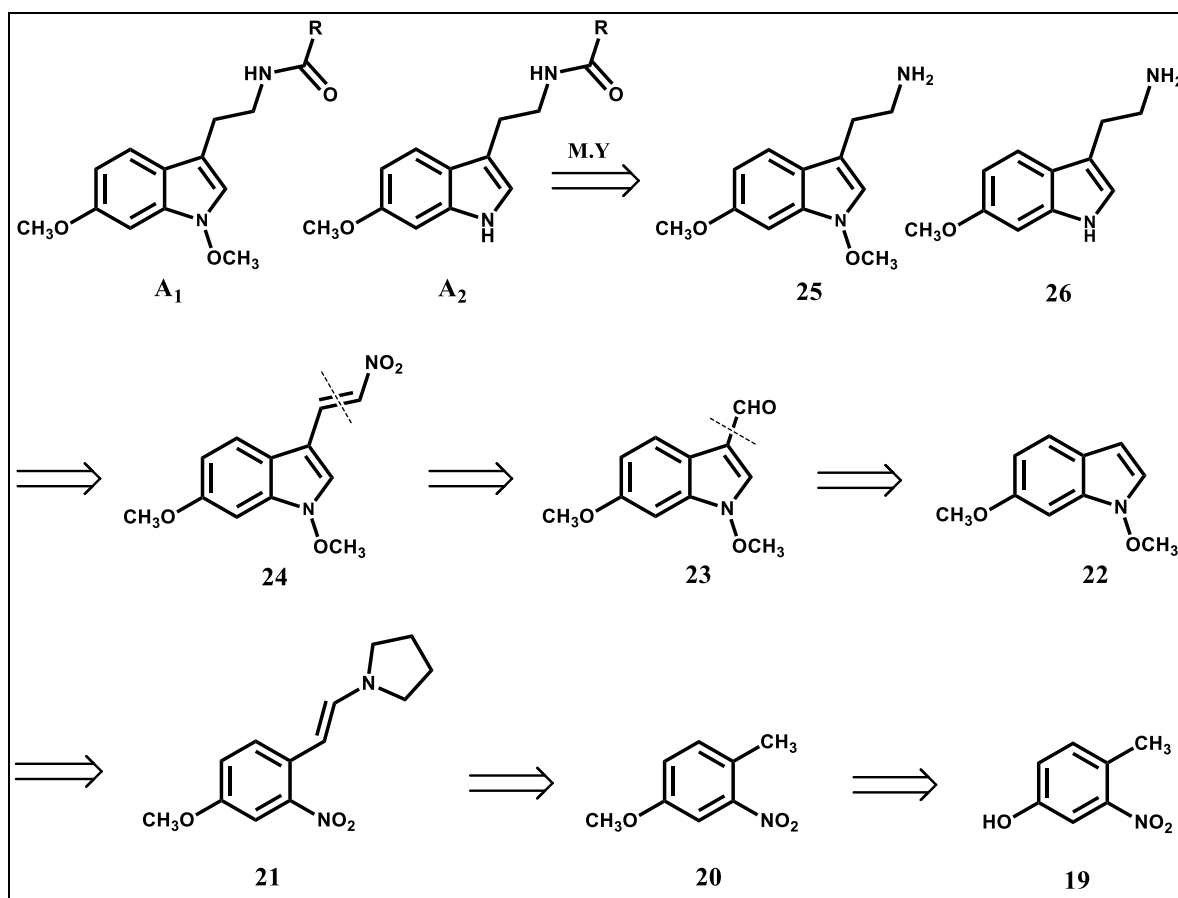
## ΜΕΡΟΣ Β: ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

### Σειρά Α

B.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων ινδολικών παραγώγων των γενικών τύπων  $A_1$  και  $A_2$ .

#### B.1.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Σύμφωνα με την ρετροσυνθετική πορεία, που απεικονίζεται στο Σχήμα 20, τα επιθυμητά αμίδια των γενικών τύπων  $A_1$  και  $A_2$  προέρχονται από την 1,6-διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (**25**) και την 6-μεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (**26**), αντίστοιχα, των οποίων κοινή πρόδρομη ένωση αποτελεί το  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο νιτροπαράγωγο **24**. Η ένωση **24** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **23** και του νιτρομεθανίου. Η αλδεΐδη **23** προέρχεται από το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (**22**), με αντίδραση Vilsmeier-Haack, ενώ το ινδολο-παραίγωγο **22** προκύπτει από την αντίδραση αναγωγικής κύκλωσης της εναμίνης **21**. Πρόδρομος ένωση της εναμίνης **21** αποτελεί η 4-μεθυλο-3-νιτροανισόλη (**20**), η οποία προκύπτει από την εμπορικά διαθέσιμη 4-μεθυλο-3-νιτροφαινόλη (**19**).

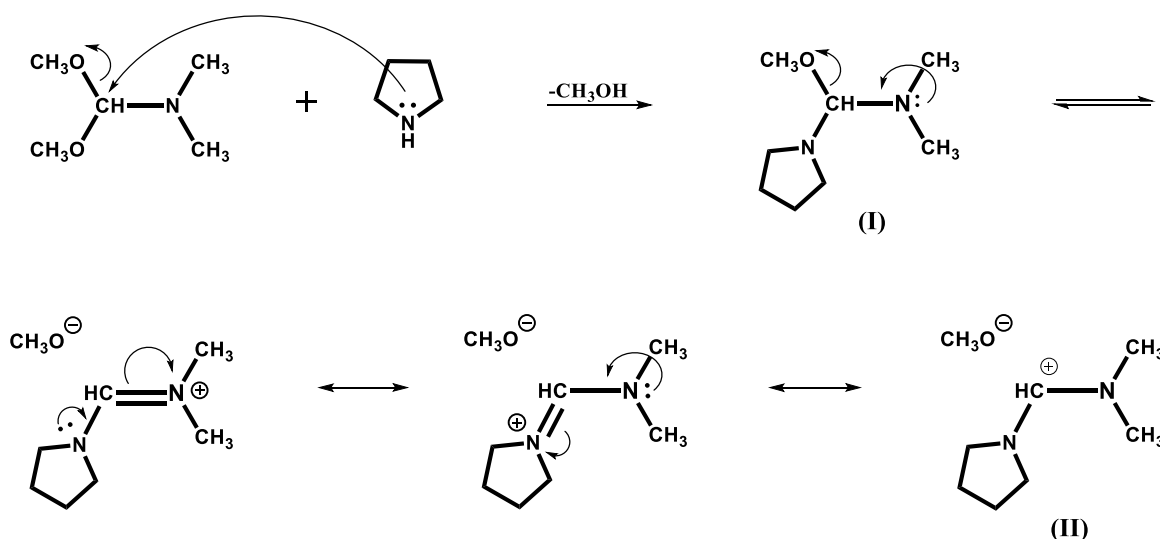


Σχήμα 20: Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων των γενικών τύπων  $A_1$  &  $A_2$ .



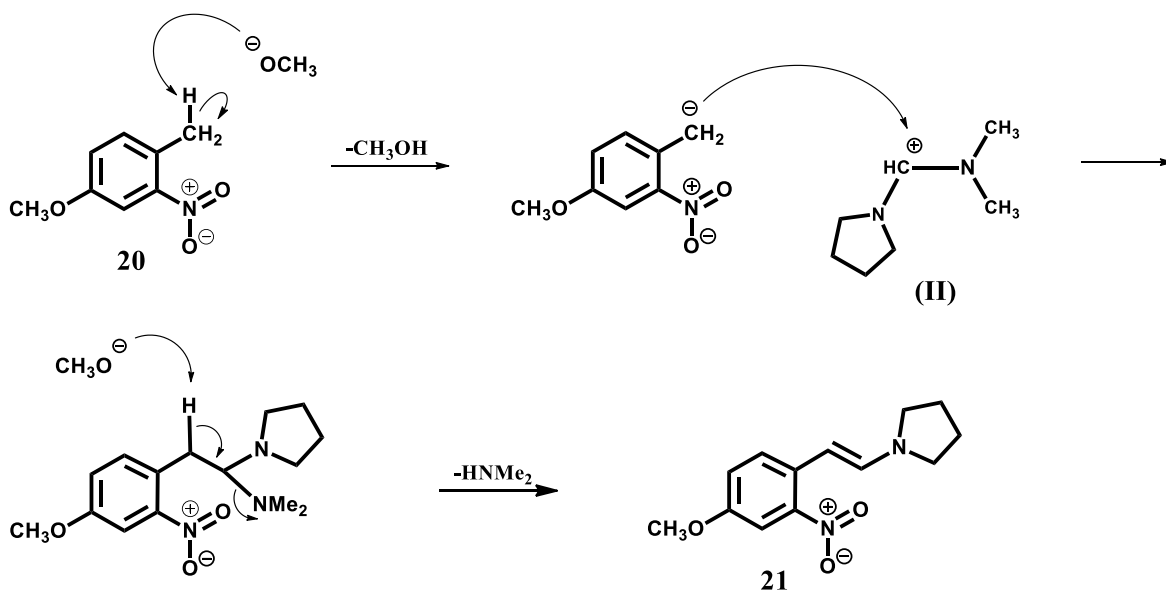
Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η εμπορικά διαθέσιμη, 4-μεθυλο-3-νιτροφαινόλη (**19**), *O*-μεθυλίωση της οποίας με ιωδομεθάνιο, παρουσία ανθρακικού καλίου, οδηγεί στη 4-μεθυλο-3-νιτροανισόλη (**20**).

Στη συνέχεια εφαρμόζεται μία παραλλαγή της μεθόδου των Leimgruber-Batcho,<sup>115</sup> όπου με επίδραση πυρρολιδίνης και της διμεθυλακετάλης του *N,N*-διμεθυλοφορμαμιδίου (DMFDMA) επί της 4-μεθυλο-3-νιτροανισόλης (**20**), παρουσία DMF, προκύπτει η εναμίνη (**21**). Αρχικά, η πυρρολιδίνη αντιδρά με τη διμεθυλακετάλη του *N,N*-διμεθυλοφορμαμιδίου, οπότε σχηματίζεται ο αμινοαιθέρας (**I**), ο οποίος μετατρέπεται προς το περισσότερο σταθερό καρβοκατιόν (**II**), όπως φαίνεται στο Σχήμα 22.



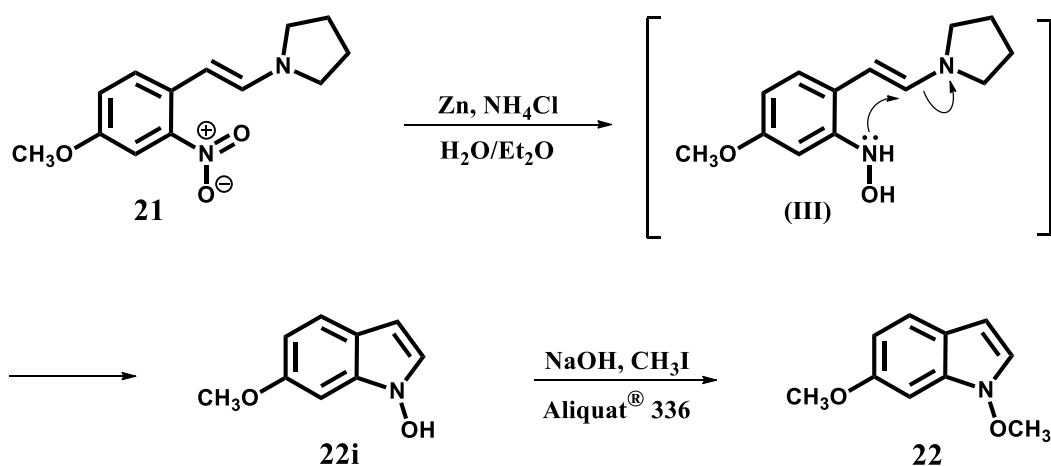
Σχήμα 22: Μηχανισμός μεθόδου των Leimgruber-Batcho.

Το νιτροτολουόλιο **20**, παρουσία βάσης, σχηματίζει το σταθεροποιημένο καρβανιόν του, το οποίο με πυρηνόφιλη προσβολή επί του καρβοκατιόντος **II** και στη συνέχεια με απόσπαση, τύπου E2, ενός μορίου διμεθυλαμίνης, οδηγεί στην εναμίνη **21**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 23.



Σχήμα 23: Μηχανισμός σχηματισμού της εναμίνης **21**.

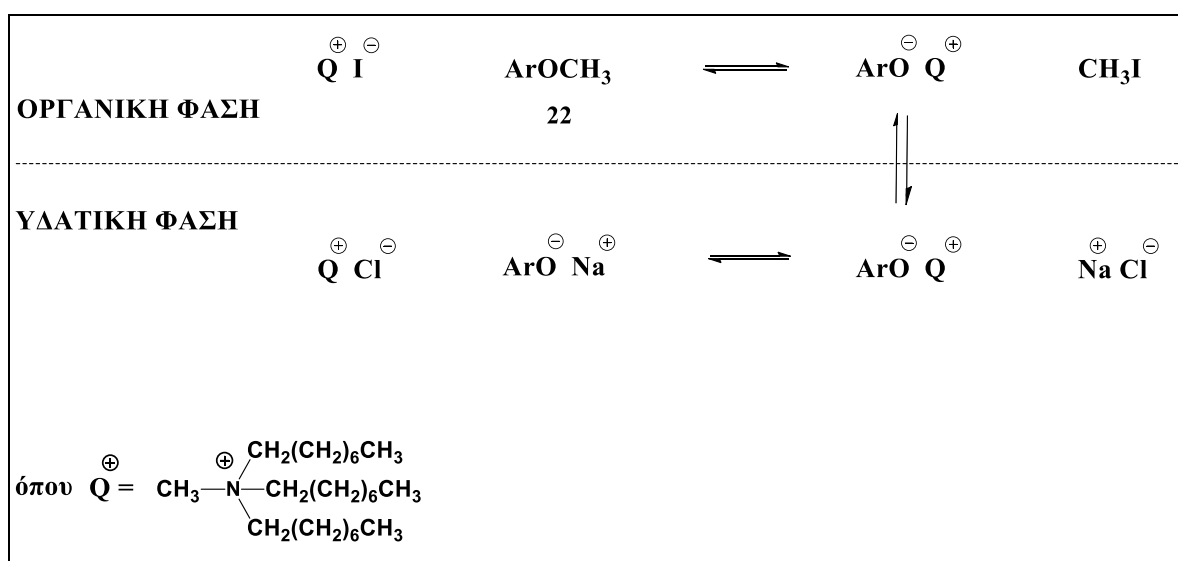
Στη συνέχεια, με προσθήκη κόνεως ψευδαργύρου και υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου σε αιθερικό διάλυμα της εναμίνης **21**, λαμβάνει χώρα αναγωγή της νιτρομάδας, αρχικά, προς την αντίστοιχη υδροξυλαμίνη, η οποία κυκλώνεται αυθόρμητα προς το *N*-υδροξυλιωμένο ενδιάμεσο **22i**.<sup>116</sup> Το ενδιάμεσο **22i** αποτελεί μία ασταθή ένωση, η οποία μεθυλιώνεται προς το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (**22**). Η *O*-μεθυλίωση ευνοείται λόγω των όξινων ιδιοτήτων του υδροξυλαμινικού υδρογόνου (Σχήμα 24). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα, μέσω μεταφοράς φάσεως και πραγματοποιείται σε μίγμα διαιθυλαιθέρα και υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου (10%), παρουσία Aliquat<sup>®</sup> 336 (χλωριούχο τριοκτυλομεθυλαμμώνιο), ως καταλύτη, και μέσο μεθυλίωσης το ιωδομεθάνιο.<sup>117</sup>



Σχήμα 24: Μηχανισμός μετασχηματισμού της εναμίνης **21** προς το ινδολικό παράγωγο **22**.



Το 1-υδροξυ-6-μεθοξυινδόλιο (**22i**) στο αλκαλικό περιβάλλον του υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου, μετατρέπεται προς το αντίστοιχο ανιόν, το οποίο, λόγω του υδρόφιλου χαρακτήρα του, δεν μπορεί να μεταβεί στην οργανική στοιβάδα, όπου βρίσκεται το ηλεκτρονιόφιλο ιωδομεθάνιο. Για το λόγο αυτό, προστίθεται το τεταρτοταγές άλας του αμμωνίου (Aliquat<sup>®</sup> 336), το κατιόν του οποίου, σχηματίζει ιονικό ζεύγος με τα ιόντα  $N_1-O^\ominus$  και τα μεταφέρει στην αιθερική στοιβάδα, λόγω αύξησης της λιποφιλίας τους. Μετά τη μετάβαση των ανιόντων στην οργανική φάση, λαμβάνει χώρα αντίδραση μεθύλωσης με αποτέλεσμα το σχηματισμό του 1,6-διμεθοξυινδόλιου (**22**). Οι παραπάνω πορείες που λαμβάνουν χώρα στο διφασικό σύστημα περιγράφονται στο Σχήμα 25.

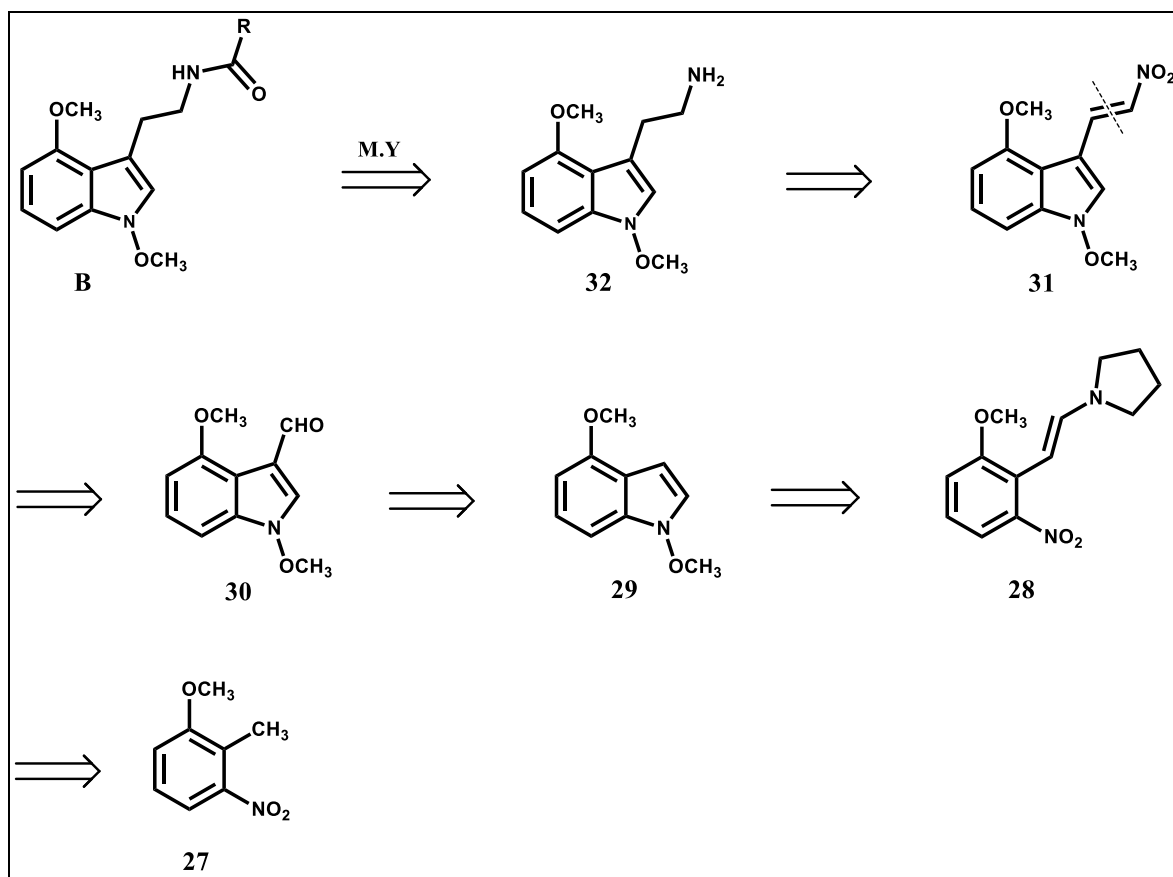


Σχήμα 25: Μετατροπή του 1-υδροξυ-6-μεθοξυινδόλιου (**22i**) προς το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (**22**).

Στη συνέχεια, το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (**22**) φορμυλιώνεται στη 3-θέση με οξυχλωριούχο φωσφόρο ( $POCl_3$ ) και DMF (αντίδραση Vilsmeier)<sup>118</sup> προς την αλδεΐδη **23**, η οποία ακολούθως αντιδρά με το νιτρομεθάνιο, παρουσία οξικού αμμωνίου (αντίδραση Henry)<sup>119</sup>, οπότε λαμβάνεται το 1,6-διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδόλιο (**24**). Με επίδραση λιθιοαργλιοϋδριδίου επί του νιτροπαραγώγου **24**, πραγματοποιείται αναγωγή της νιτρομάδας και μερική  $N_1$ -απομεθοξυλίωση οπότε προκύπτει μίγμα των αιθαναμινών **25** και **26**, οι οποίες δεν διαχωρίζονται, αλλά αντιδρούν με τον κατάλληλο ανυδρίτη οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς λήψη των αμιδίων των γενικών τύπων  $A_1$  και  $A_2$ , αντίστοιχα. (Σχήμα 21). Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός των αμιδίων.

Σειρά Β**B.2** Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Αλκαναμιδίων του Γενικού Τύπου **B**.**B.2.1** Ρετροσυνθετική Ανάλυση

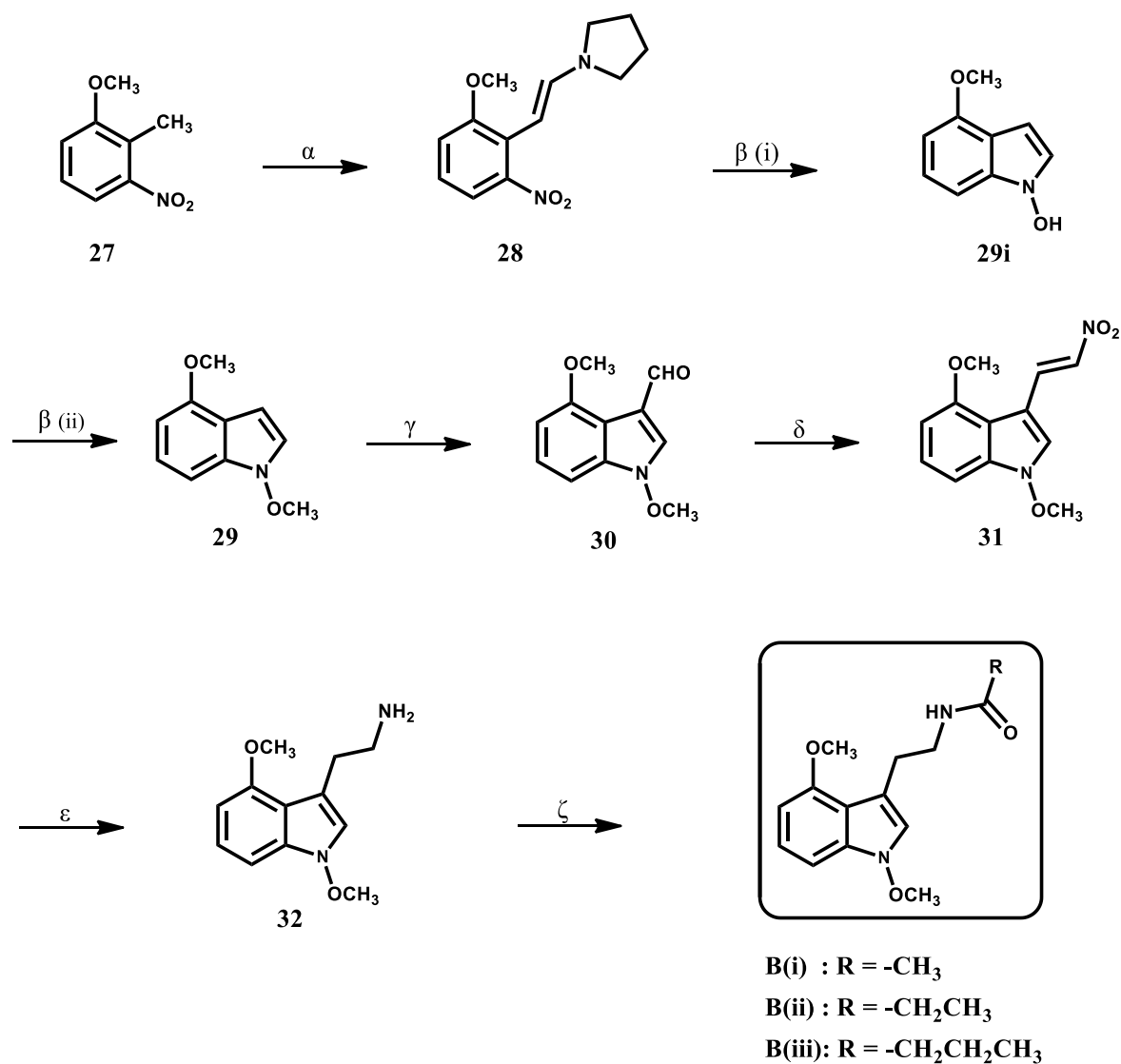
Σύμφωνα με την ρετροσυνθετική πορεία, η οποία απεικονίζεται στο Σχήμα 26, τα επιθυμητά αμίδια του γενικού τύπου **B**, προέρχονται από την 1,4-διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (**32**), της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί το  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο νιτροπαράγωγο **31**. Η ένωση **31** αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Henry μεταξύ της αλδεΐδης **30** και του νιτρομεθανίου. Η αλδεΐδη **30** προέρχεται από το 1,6-διμεθοξυινδόλιο (**29**), με αντίδραση Vilsmeier-Haack, ενώ το ινδολο-παραγόγο **29** προκύπτει από την αντίδραση αναγωγικής κύκλωσης της εναμίνης **28**. Πρόδρομος ένωση της εναμίνης **28** αποτελεί η εμπορικά διαθέσιμη 2-μεθυλο-3-νιτροανισόλη (**27**).



**Σχήμα 26:** Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου **B**.

**B.2.2 Σύνθεση των νέων N-[2-(1,4-διμεθοξυινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων του γενικού τύπου Β**

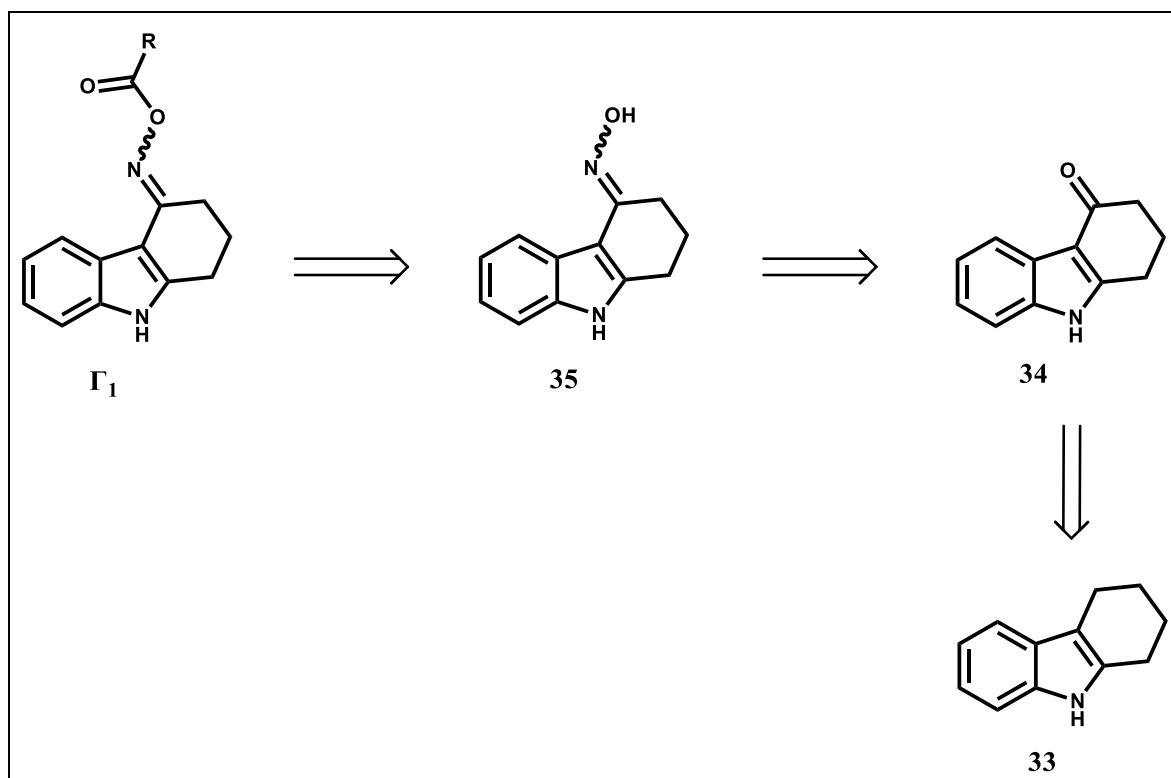
Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των N-[2-(1,4-διμεθοξυινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (**B(i-iii)**), βασίζεται στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων **A(i-iii)** που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο **B.1.2**.



**Σχήμα 27: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** α. DMFDMA, πυρρολιδίνη, DMF, Δ, 6 ώρες, β. (i) Zn, υδατ. δ/μα NH<sub>4</sub>Cl, Et<sub>2</sub>O, θ. δωματίου, 7 ώρες, (ii) NaOH 10%, CH<sub>3</sub>I, Aliquat<sup>®</sup> 336, θ. δωματίου, 24 ώρες (31%), γ. (i) POCl<sub>3</sub>, DMF, 0 → 45 °C, 2 ώρες, (ii) H<sub>2</sub>O, NaOH 4%, (85%) δ. CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, AcONH<sub>4</sub>, Δ, 5 ώρες, (99%), ε. LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C → Δ, 2 ώρες, ζ. (RCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, θ. δωματίου, 3 ώρες.

Σειρά Γ**B.3** Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου  $\Gamma_1$ .**B.3.1** Ρετροσυνθετική Ανάλυση

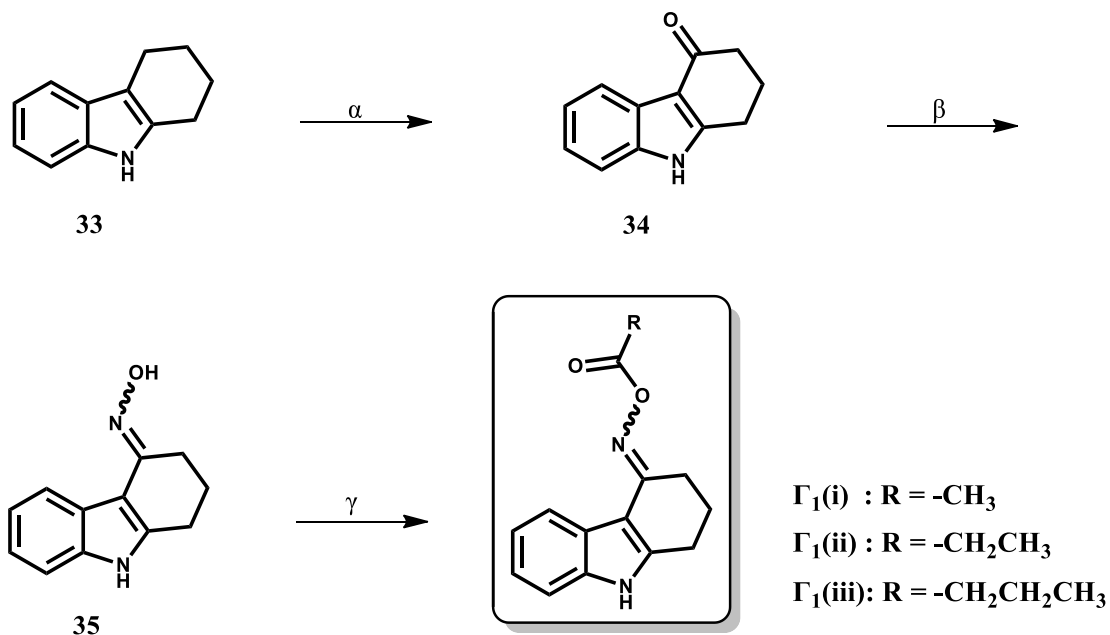
Τα νέα τρικυκλικά παράγωγα του γενικού τύπου  $\Gamma_1$  προέρχονται από την οξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (**35**), της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί η κετόνη **34**. Η κετόνη **34** αποτελεί προϊόν εκλεκτικής οξειδωσης του εμπορικά διαθέσιμου 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολίου (**33**), με DDQ (2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη).



**Σχήμα 28:** Ρετροσυνθετική πορεία για την παρασκευή των ενώσεων του γενικού τύπου  $\Gamma_1$ .

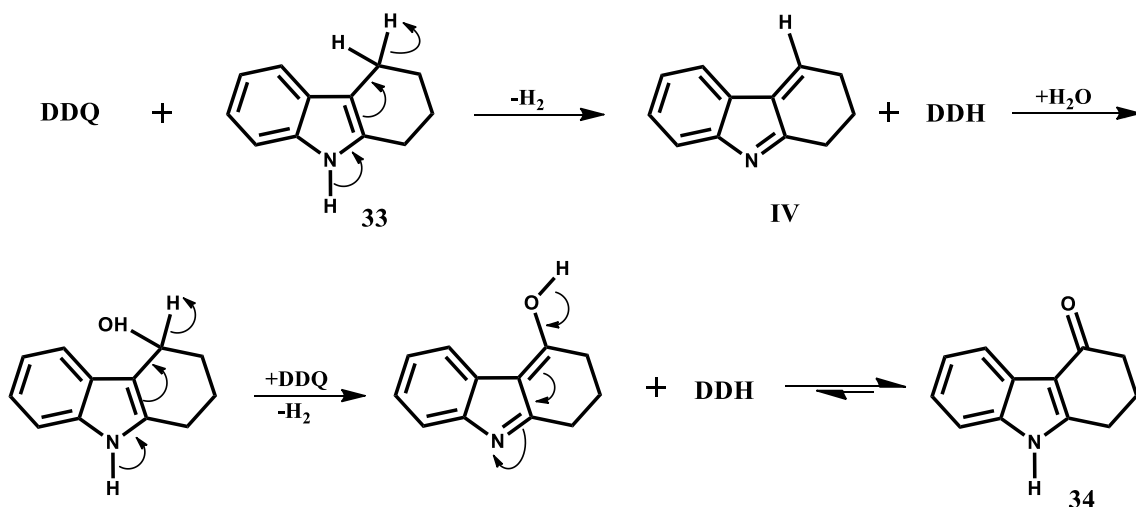
**B.3.2** Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου  $\Gamma_1$ 

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των νέων ενώσεων  $\Gamma_1$  (i-iii), περιγράφεται στο *Σχήμα 29*. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται το 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο (**33**), το οποίο οξειδώνεται εκλεκτικά με DDQ, έναν ισχυρό δέκτη ηλεκτρονίων, προς την κετόνη **34**.<sup>120</sup>



**Σχήμα 29:** Αντιδραστήρια & Συνθήκες: **α.** DDQ, THF/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 1 ώρα (90%), **β.** NH<sub>2</sub>OH•HCl, πυριδίνη, 70 °C, 2 ώρες (90%), **γ.** (RCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 1 ώρα.

Αυτή η εκλεκτική οξείδωση, μπορεί να εξηγηθεί μέσω 4 διαδοχικών σταδίων που περιλαμβάνουν, αφυδρογόνωση, προσθήκη νερού, εκ νέου αφυδρογόνωση και τέλος ισομερίωση οδηγώντας έτσι, στο επιθυμητό προϊόν **34**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 30.<sup>120</sup> Στο αρχικό στάδιο της οξείδωσης λαμβάνει χώρα σχηματισμός συμπλόκων μεταφοράς φορτίων, που οδηγεί σχεδόν ακαριαία, στο σχηματισμό του ενδιάμεσου **IV** και της 2,3-διγλωρο-5,6-δικυανουδροκινόνης (DDH).



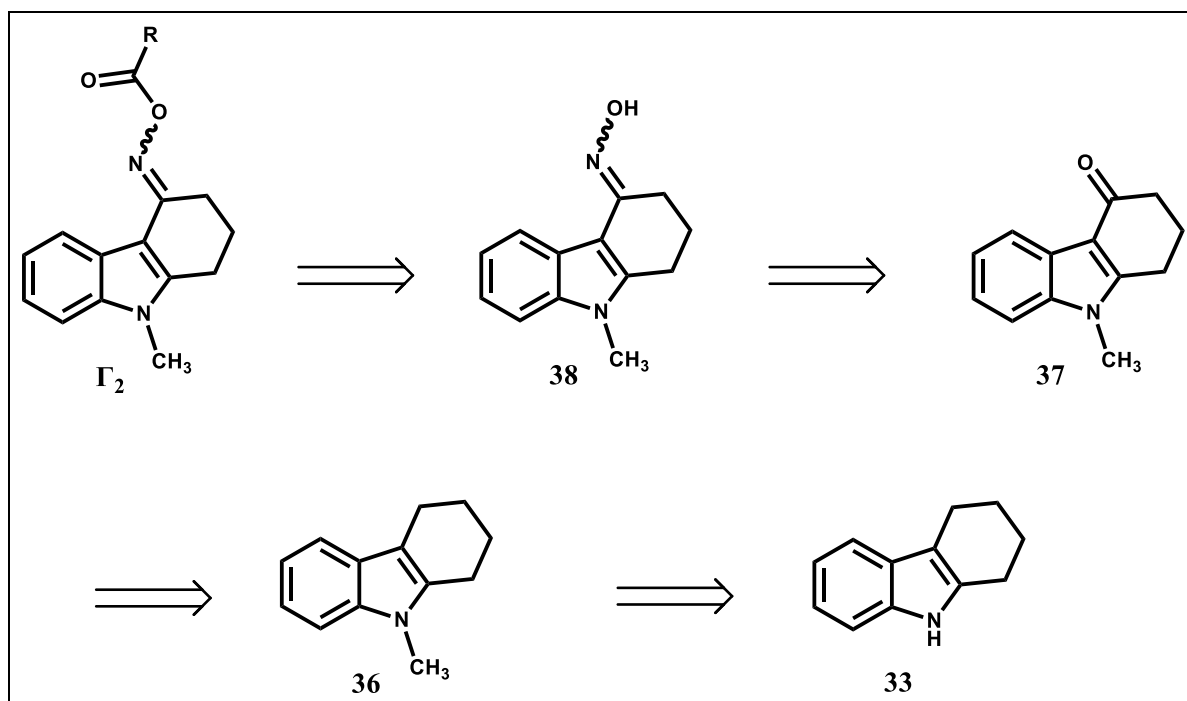
**Σχήμα 30:** Εκλεκτική οξείδωση του τετραϋδροκαρβαζολίου **33**.

Στη συνέχεια, η 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνη (**34**) αντιδρά με την υδροχλωρική υδροξυλαμίνη παρουσία πυριδίνης,<sup>121</sup> οπότε προκύπτει η αντίστοιχη οξίμη **35**. *O*-ακυλίωση της οξίμης **35** με τον αντίστοιχο ανυδρίτη οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης σε διχλωρομεθάνιο, οδηγεί στα τελικά προϊόντα  $\Gamma_1(\mathbf{i-iii})$ .

#### B.4 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου $\Gamma_2$ .

##### B.4.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

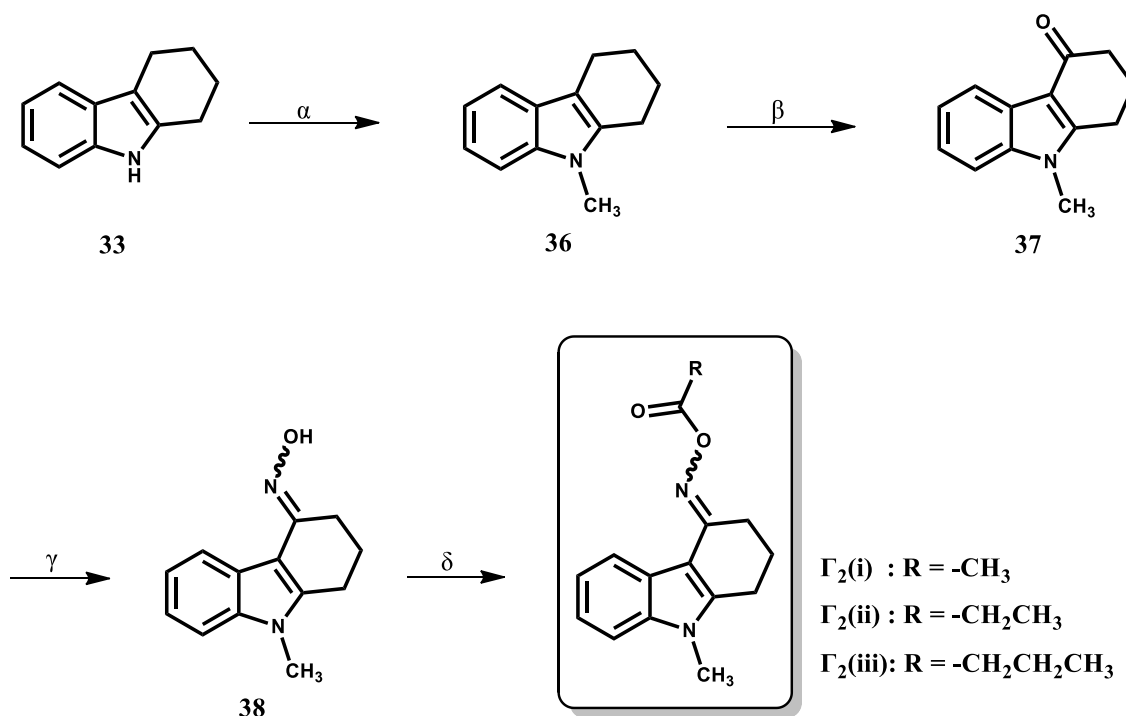
Τα νέα ανάλογα του γενικού τύπου  $\Gamma_2$  προέρχονται από την οξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (**38**), της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί η κετόνη **37**. Η κετόνη **37** αποτελεί προϊόν εκλεκτικής οξειδωσης του 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολίου (**36**), με DDQ (2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη). Πρόδρομος ένωση του τετραϋδροκαρβαζολίου **36** είναι το εμπορικά διαθέσιμο 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο (**33**).



Σχήμα 31. Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των ενώσεων του Γενικού τύπου  $\Gamma_2$ .

### B.4.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου Γ<sub>2</sub>

Για την παρασκευή των μορίων του γενικού τύπου Γ<sub>2</sub> ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που απεικονίζεται στο Σχήμα 32. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται το 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο (**33**), του οποίου η μεθυλίωση<sup>93</sup> με ιωδομεθάνιο παρουσία καυστικού καλίου οδηγεί στο σχηματισμό του *N*-μεθυλιωμένου τετραϋδροκαρβαζολίου **36**. Η μέθοδος παρασκευής των τελικών προϊόντων Γ<sub>2</sub>(**i-iii**) από την ένωση **36**, είναι πανομοιότυπη με αυτή που ακολουθήθηκε για την σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικού τύπου Γ<sub>1</sub>, η οποία αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο B.3.2.

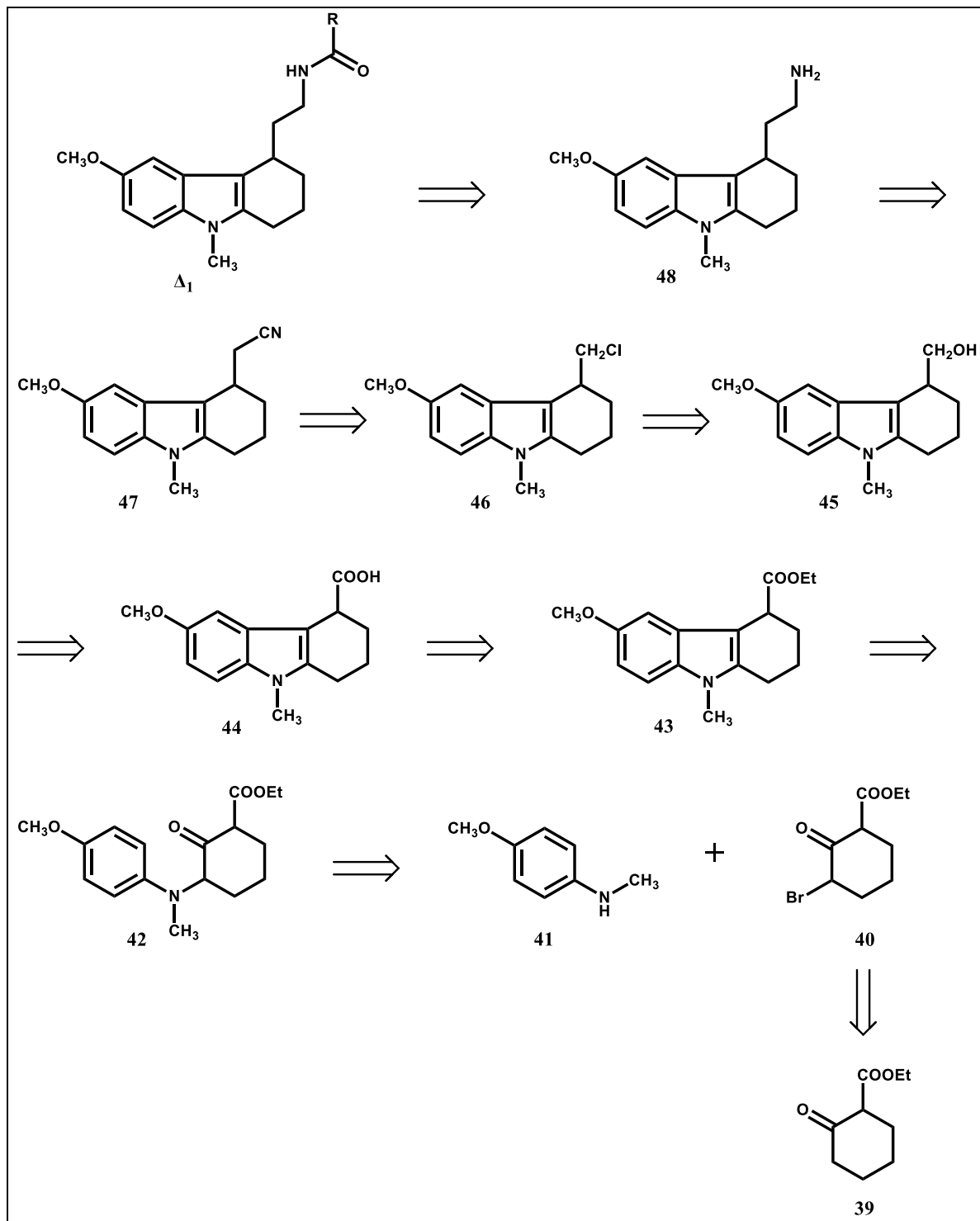


**Σχήμα 32: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** **α.** CH<sub>3</sub>I, KOH, DMF, 0 °C, 1½ ώρα (94%), **β.** DDQ, THF/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 1 ώρα (90%), **γ.** NH<sub>2</sub>OH·HCl, πυριδίνη, 70 °C, 2 ώρες (97%), **δ.** (RCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 1 ώρα.

Σειρά 1

**B.5** Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου Δ<sub>1</sub>.

**B.5.1** Ρετροσυνθετική Ανάλυση



**Σχήμα 33:** Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου Δ<sub>1</sub>.

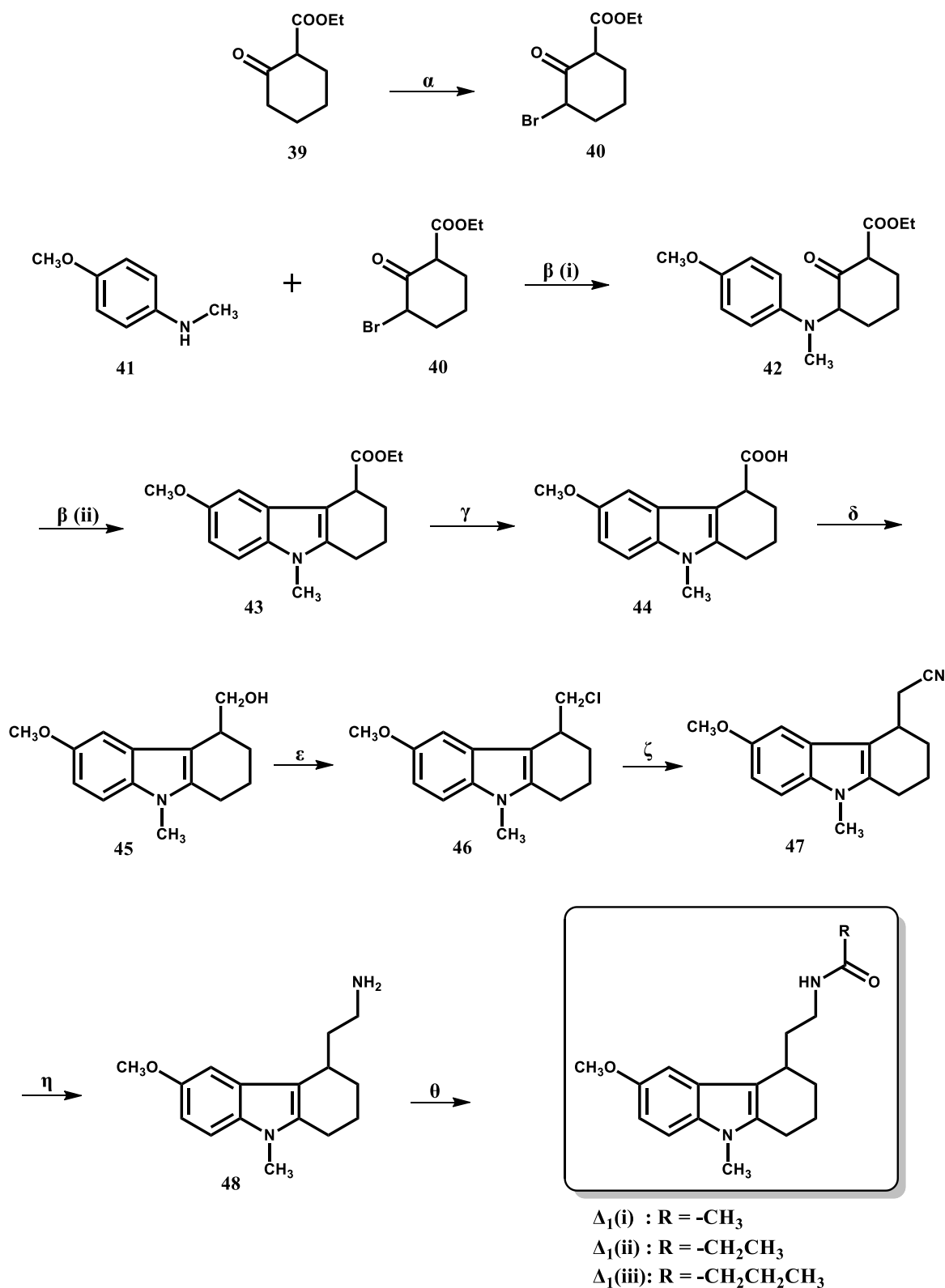


Τα αμίδια του γενικού τύπου  $\Delta_1$  προέρχονται από την ( $\pm$ )-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (**48**), της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί το νιτρίλιο **47**. Το νιτρίλιο **47** προέρχεται από το ( $\pm$ )-4-χλωρομεθυλο-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο (**46**), το οποίο λαμβάνεται από την αλκοόλη **45**. Η ( $\pm$ )-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-μεθανόλη (**45**) αποτελεί προϊόν της αναγωγής του οξέος **44**, το οποίο προκύπτει μετά από σαπωνοποίηση του εστέρα **43**. Ο εστέρας **43** αποτελεί το προϊόν της αντίδρασης Bischler μεταξύ της 4-μεθοξυ-*N*-μεθυλανιλίνης (**41**) και του βρωμοκετοεστέρα **40**, ο οποίος προκύπτει από την βρωμίωση της εμπορικά διαθέσιμης κετόνης **39**. (Σχήμα 33).

### B.5.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου $\Delta_1$

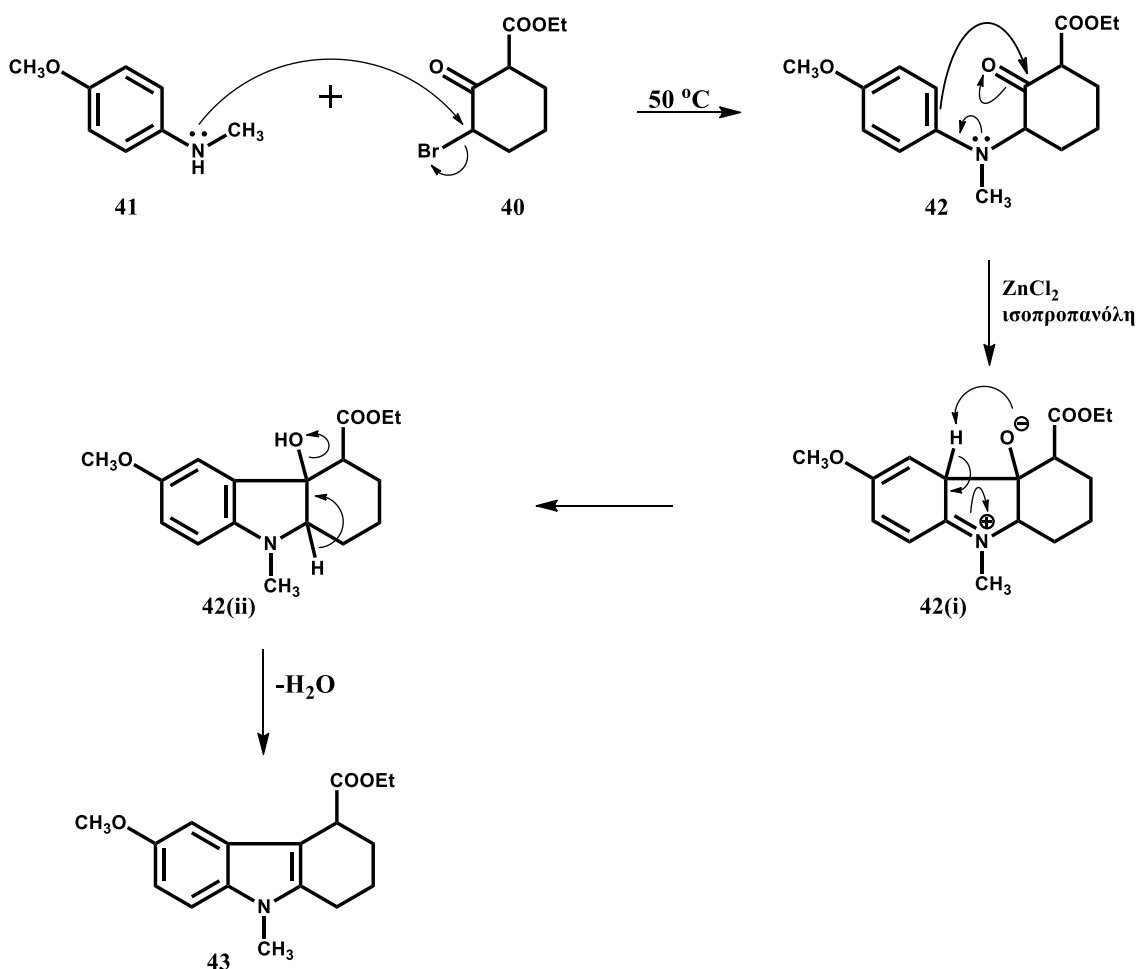
Για την παρασκευή των παραγώγων του γενικού τύπου  $\Delta_1$ , ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που απεικονίζεται στο Σχήμα 34. Βρωμίωση του κετοεστέρα **39** σε διαιθυλαιθέρα, στους  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  οδηγεί στον 3-βρωμο-2-οξοκυκλοεξανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα (**40**), ο οποίος αντιδρά με την 4-μεθοξυ-*N*-μεθυλανιλίνη (**41**), στους  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , οπότε προκύπτει ο κετοεστέρας **42**. Επίδραση χλωριούχου ψευδαργύρου σε ισοπροπανόλη επί του κετοεστέρα **42**, οδηγεί στο σχηματισμό του ( $\pm$ )-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικού αιθυλεστέρα (**43**) (αντίδραση Bischler-Möhlau).<sup>122,123</sup>

Με σαπωνοποίηση του εστέρα **43** με καυστικό νάτριο σε μίγμα αιθανόλης νερού, λαμβάνεται το 6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (**44**).<sup>93</sup> Το οξύ **44** ανάγεται με λιθιοαργιλιούδριδιο προς την αλκοόλη **45**, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με το μεθανοσουλφονυλογλωρίδιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης σε θερμοκρασία δωματίου,<sup>124</sup> οπότε προκύπτει το ( $\pm$ )-4-χλωρομεθυλο-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζόλιο (**46**). Στη συνέχεια, με επίδραση κυανιούχου καλίου και καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου καλίου επί του χλωριδίου **46**, σε μίγμα DMF/DMSO στους  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ,<sup>125</sup> λαμβάνεται το νιτρίλιο **47**. Ακολουθεί αναγωγή του νιτρίλιου **47** με λιθιοαργιλιούδριδιο προς την αμίνη **48**, η οποία ακυλιώνεται με τον αντίστοιχο ανυδρίτη οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς τα επιθυμητά αμίδια  $\Delta_1$ (i-iii).



**Σχήμα 34: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** α.  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-5^\circ\text{C}$  → θ. δωματίου, 3 ώρες (97%), β. (i)  $50^\circ\text{C}$ , 3 ώρες, β. (ii)  $\text{ZnCl}_2$ , ισοπροπανόλη,  $85^\circ\text{C}$ , 16 ώρες (67%), γ. (i) υδατ. δ/μα  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ , 6 ώρες, γ. (ii)  $\text{HCl}$  2N (91%), δ.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $\Delta$ , 2 ώρες (95%), ε.  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-5^\circ\text{C}$  → θ. δωματίου,  $1\frac{1}{2}$  ώρα (73%), ζ.  $\text{KCN}$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{DMF/DMSO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 24 ώρες (42%), η.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ /βενζόλιο, θ. δωματίου,  $\frac{1}{2}$  ώρα, θ.  $(\text{RCO})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  → θ. δωματίου, 40 λεπτά.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Bischler-Möhlau απεικονίζεται στο Σχήμα 35.<sup>126</sup>

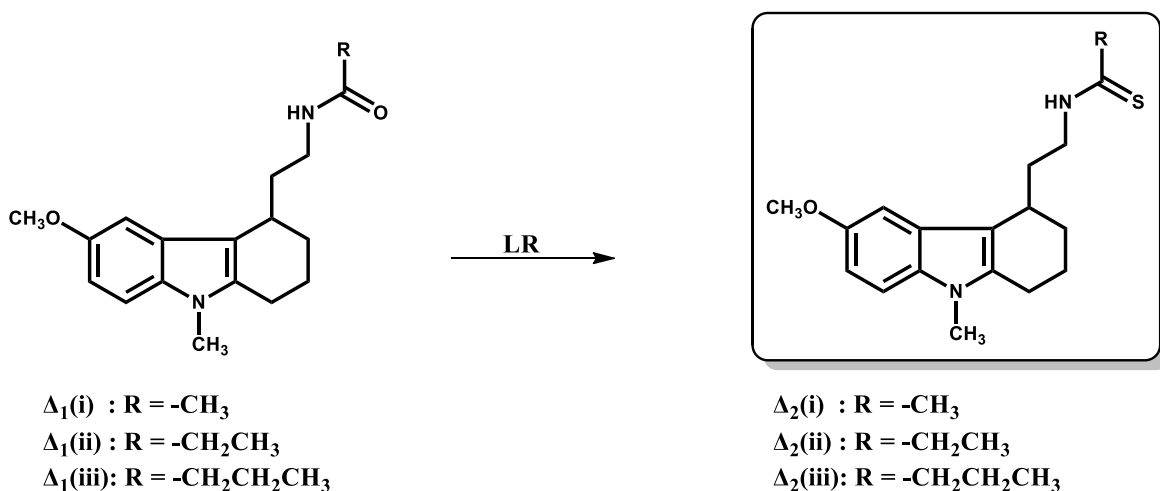


Σχήμα 35. Μηχανισμός της αντίδρασης Bischler-Möhlau

Στο πρώτο στάδιο του μηχανισμού λαμβάνει χώρα πυρηνόφιλη προσβολή του αζώτου της ανιλίνης στον πολωμένο δεσμό C-Br και σχηματισμός του κετοεστερικού παραγώγου **42**. Ακολουθεί ενδομοριακή κύκλωση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αρχικά του ενδιάμεσου **42(i)** και στη συνέχεια της τριτοταγούς αλκοόλης **42(ii)**. Αφυδάτωση της αλκοόλης **42(ii)** οδηγεί στον εστέρα **43**.

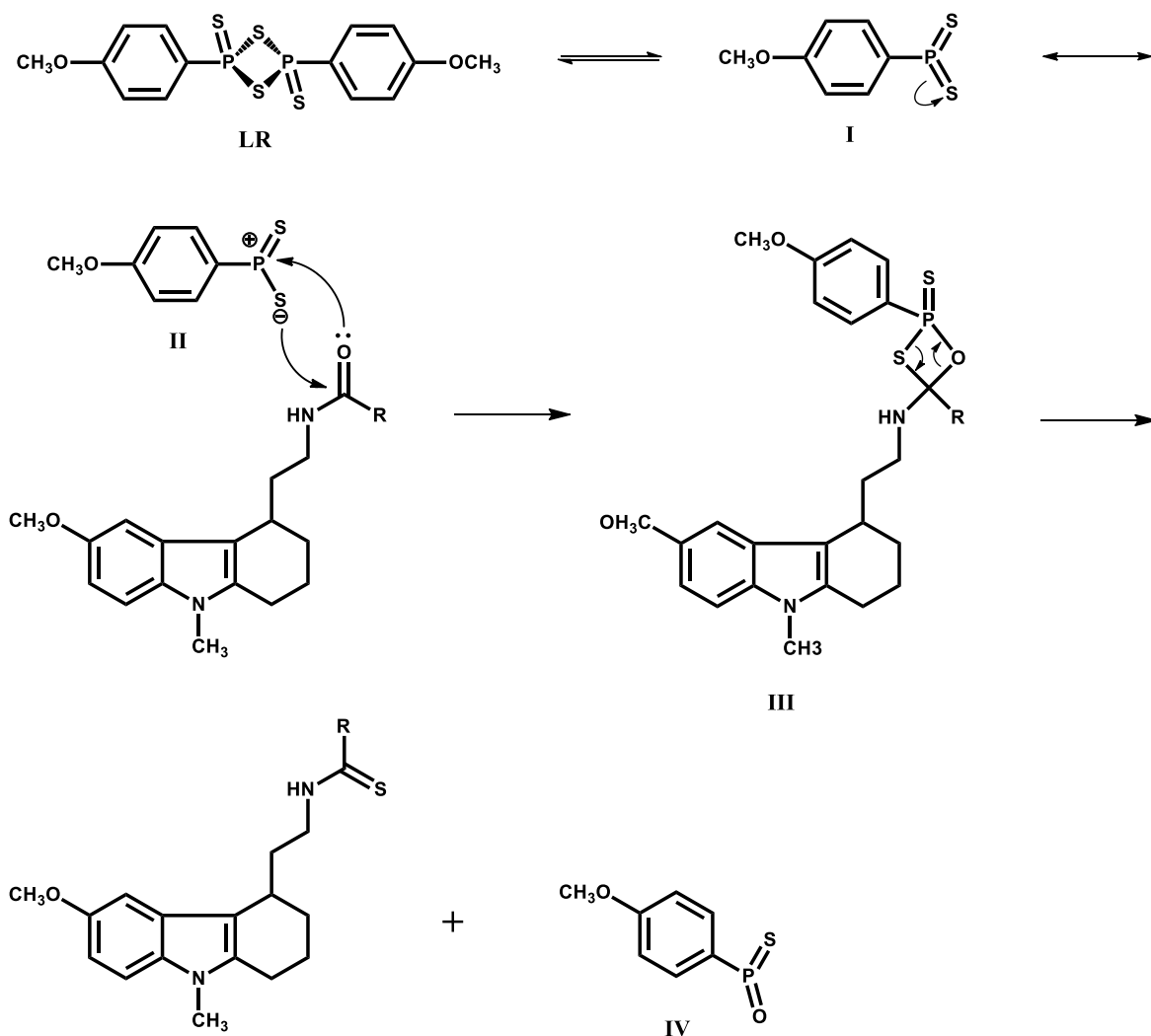
### B.5.3 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου Δ<sub>2</sub>

Με επίδραση του 2,4-δισουλφιδίου του 2,4-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3,2,4-διθειαδιφωσφατανίου (αντιδραστήριο Lawesson's, LR) επί του αντίστοιχου καρβοξαμιδίου (Δ<sub>1</sub>(i-iii)) προκύπτουν τα επιθυμητά θειαμίδια Δ<sub>2</sub>(i-iii), όπως φαίνεται στο Σχήμα 36.



Σχήμα 36: Αντιδραστήρια & Συνθήκες: Αντιδραστήριο Lawesson's, τολουόλιο, Δ, 3 ώρες.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Lawesson απεικονίζεται στο Σχήμα 37 και περιλαμβάνει δύο στάδια.<sup>127</sup> Αρχικά, λαμβάνει χώρα πυρηνόφιλη προσθήκη, του οξυγόνου του καρβονυλικού άνθρακα του αμιδίου επί του θετικά φορτισμένου φωσφόρου του ενδιαμέσου **II** και του θείου στον καρβοξαμιδικό άνθρακα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του κυκλικού ενδιαμέσου **III**. Διάνοιξη του δακτυλίου του ενδιαμέσου **III** οδηγεί στο επιθυμητό θειαμίδιο και το παράγωγο της ανισόλης **IV**.



Σχήμα 37. Μηχανισμός της αντίδρασης Lawesson.

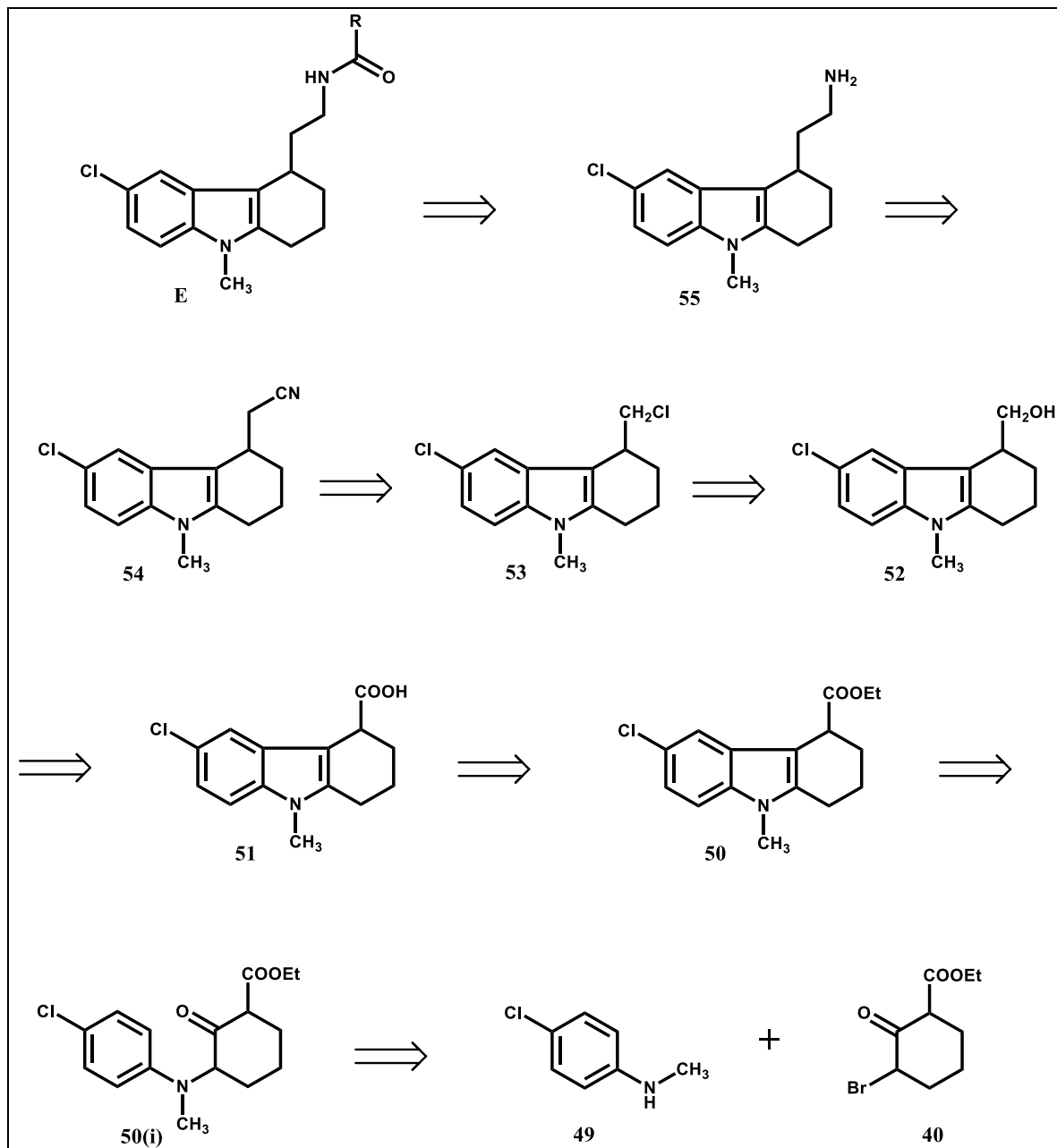
## Σειρά Ε

### Β.6 Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου Ε.

#### Β.6.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Τα αμίδια του γενικού τύπου Ε προέρχονται από την (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (**55**). Με αντίστοιχη ρετροσυνθετική πορεία με αυτή που ακολουθήθηκε στο κεφάλαιο Β.5.1, προκύπτει ο (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**50**), ο οποίος αποτελεί το

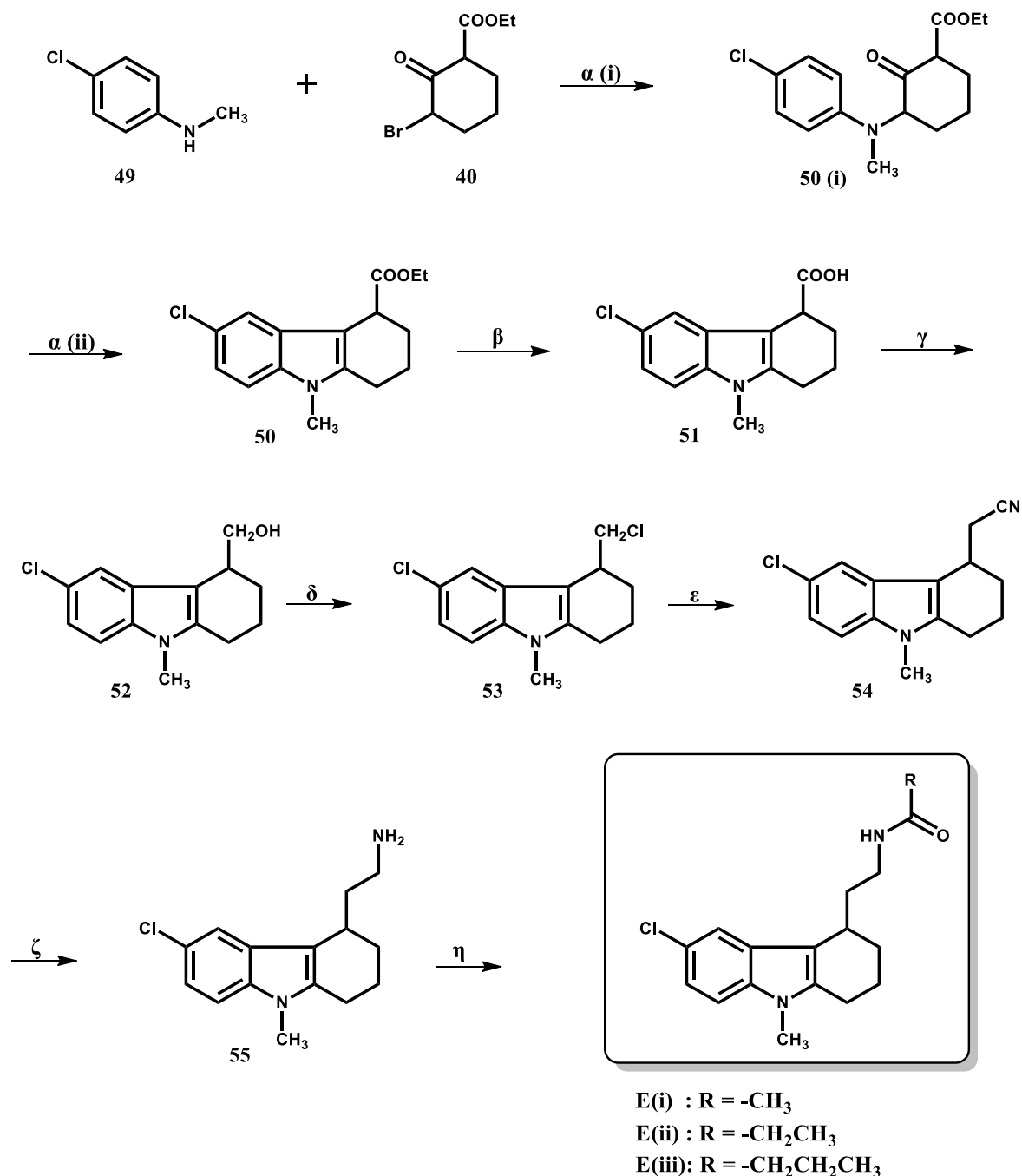
τελικό προϊόν της αντίδρασης Bischler-Möhlau μεταξύ της 4-χλωρο-*N*-μεθυλανιλίνης (**49**) και του βρωμοκετοεστέρα **40**, ο οποίος προκύπτει από την βρωμίωση του εμπορικά διαθέσιμου κετοεστέρα **39**. (Σχήμα 38).



Σχήμα 38. Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των νέων τετραϋδροκαρβαζολίων του γενικού τύπου *E*.

## B.6.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων του γενικό τύπου E

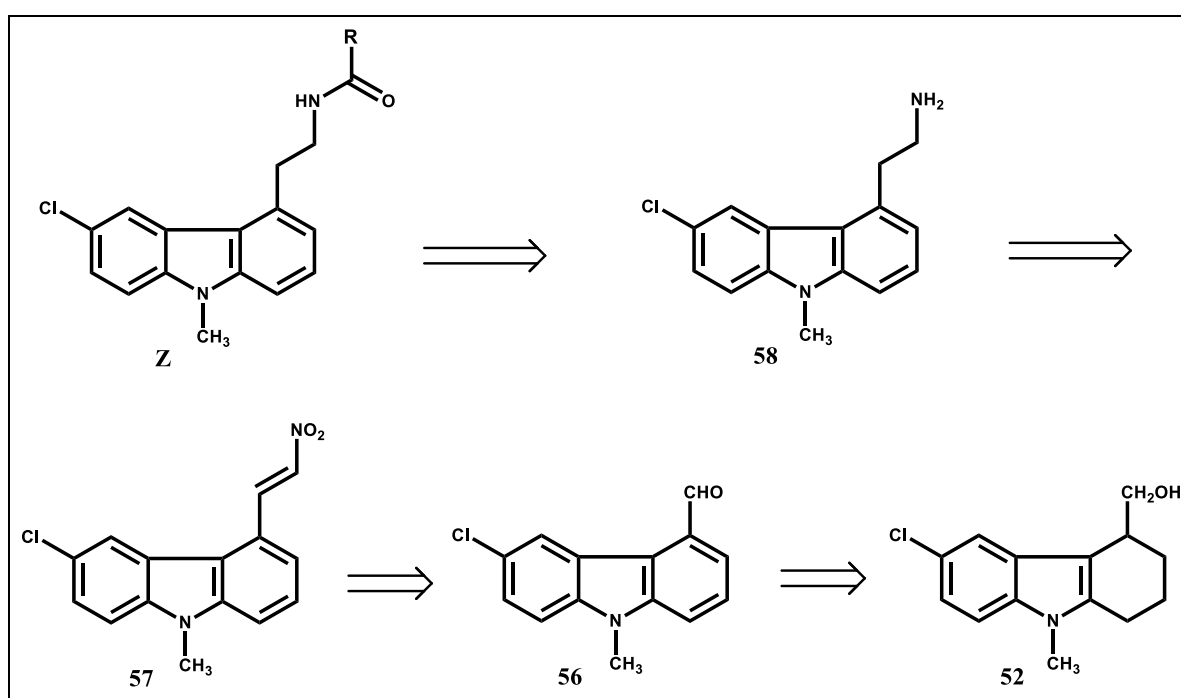
Για την παρασκευή των μορίων του γενικού τύπου E, ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που απεικονίζεται στο Σχήμα 39, η οποία βασίστηκε στον τρόπο σύνθεσης των νέων ενώσεων του γενικό τύπου Δ<sub>1</sub>, που αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο B.5.2.



**Σχήμα 39: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** α. (i) 50 °C, 3 ώρες, α. (ii) ZnCl<sub>2</sub>, ισοπροπανόλη, 85 °C, 28 ώρες (66%), β. (i) υδατ. δ/μα NaOH, EtOH, Δ, 6 ώρες, (ii) HCl 2N (94%), γ. LiAlH<sub>4</sub>, THF, Δ, 2 ώρες (98%), δ. CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C → θ. δωματίου, 24 ώρες (58%), ε. KCN, KI, DMF/DMSO, 80 °C, 24 ώρες (44%), ζ. LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O/βενζόλιο, θ. δωματίου, ½ ώρα, η. (RCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 30 λεπτά.

Σειρά Ζ**B.7** Συνθετικές Μελέτες για την παρασκευή των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου **Z**.**B.7.1** Ρετροσυνθετική Ανάλυση

Τα αμίδια του γενικού τύπου **Z** προέρχονται από την 6-χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (**58**), της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί το νιτροαιθυλένιο **57**, προϊόν της αντίδρασης Henry επί της αλδεΐδης **56**. Η αλδεΐδη **56** προέρχεται από την οξείδωση της αλκοόλης **52**, της οποίας η σύνθεση περιγράφεται στο Σχήμα 39.



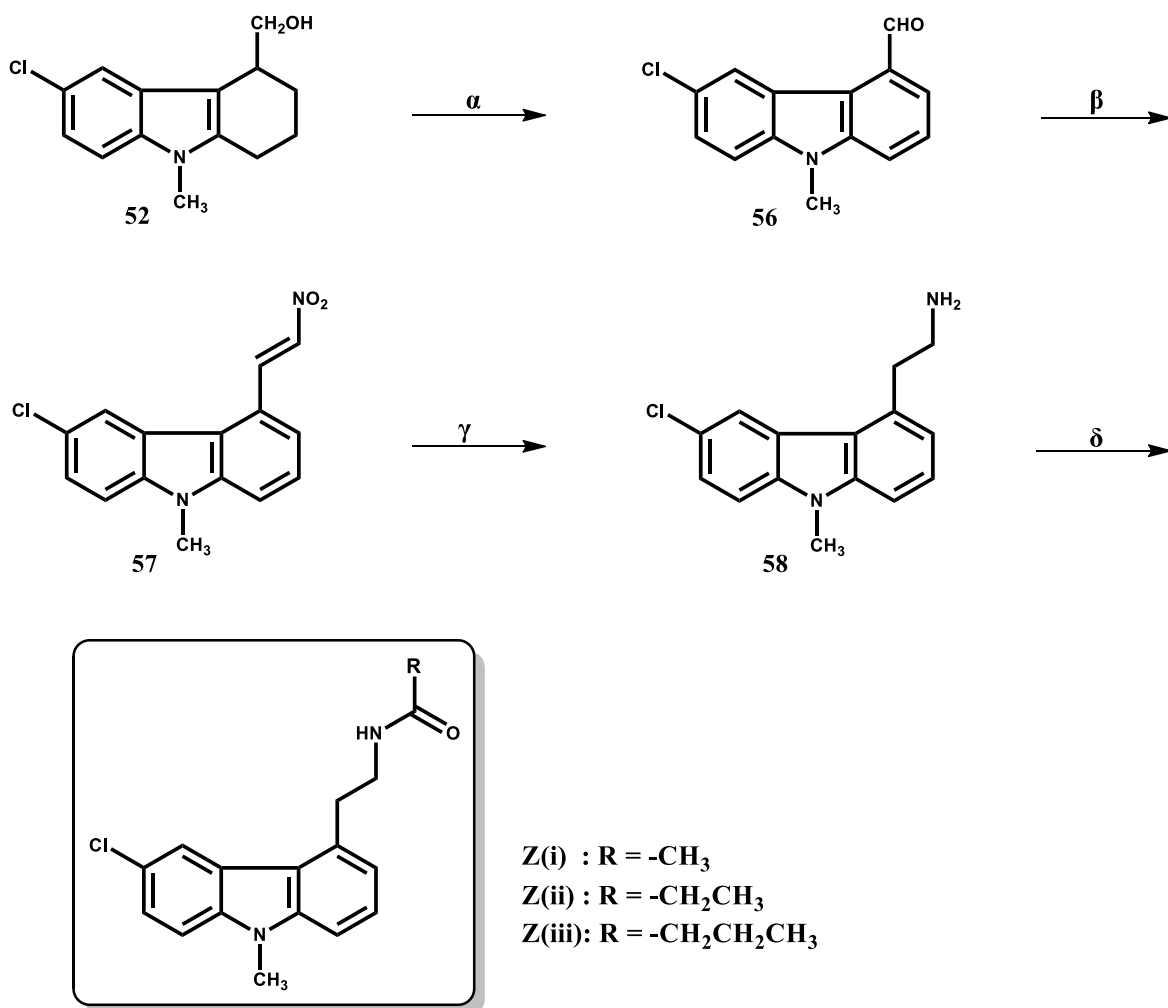
Σχήμα 40. Ρετροσυνθετική οδός παρασκευής των νέων ενώσεων του γενικού τύπου **Z**.

**B.7.2** Σύνθεση των νέων *N*-[2-(6-χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ] αλκαναμιδίων του γενικό τύπου **Z**.

Για την παρασκευή των νέων ενώσεων του γενικού τύπου **Z**, ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που απεικονίζεται στο Σχήμα 41. Με οξείδωση<sup>128</sup> της (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-μεθανόλης (**52**), η σύνθεση της οποίας περιγράφεται στο Σχήμα 39, με ενεργοποιημένο διοξείδιο του μαγγανίου, σε θερμοκρασία δωματίου, λαμβάνεται το πλήρως αρωματοποιημένο καρβοξαλδεϊδικό παράγωγο **56**. Με



επίδραση νιτρομεθανίου και οξικού αμμωνίου επί της αλδεΐδης **56**, σε συνθήκες αντίδρασης Henry,<sup>128</sup> σχηματίζεται το νιτροαιθυλένιο **57**, ως *cis/trans* μίγμα (σε αναλογία, 2:3). Η αναγωγή του νιτροαιθυλενίου **57** με λιθιοαργιλιούδριδιο οδηγεί στο σχηματισμό της 6-χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολ-4-αιθαναμίνης (**58**), η οποία ακυλιώνεται με τον αντίστοιχο ανυδρίτη οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς τα επιθυμητά αλκαναμίδια **Z(i-iii)**.

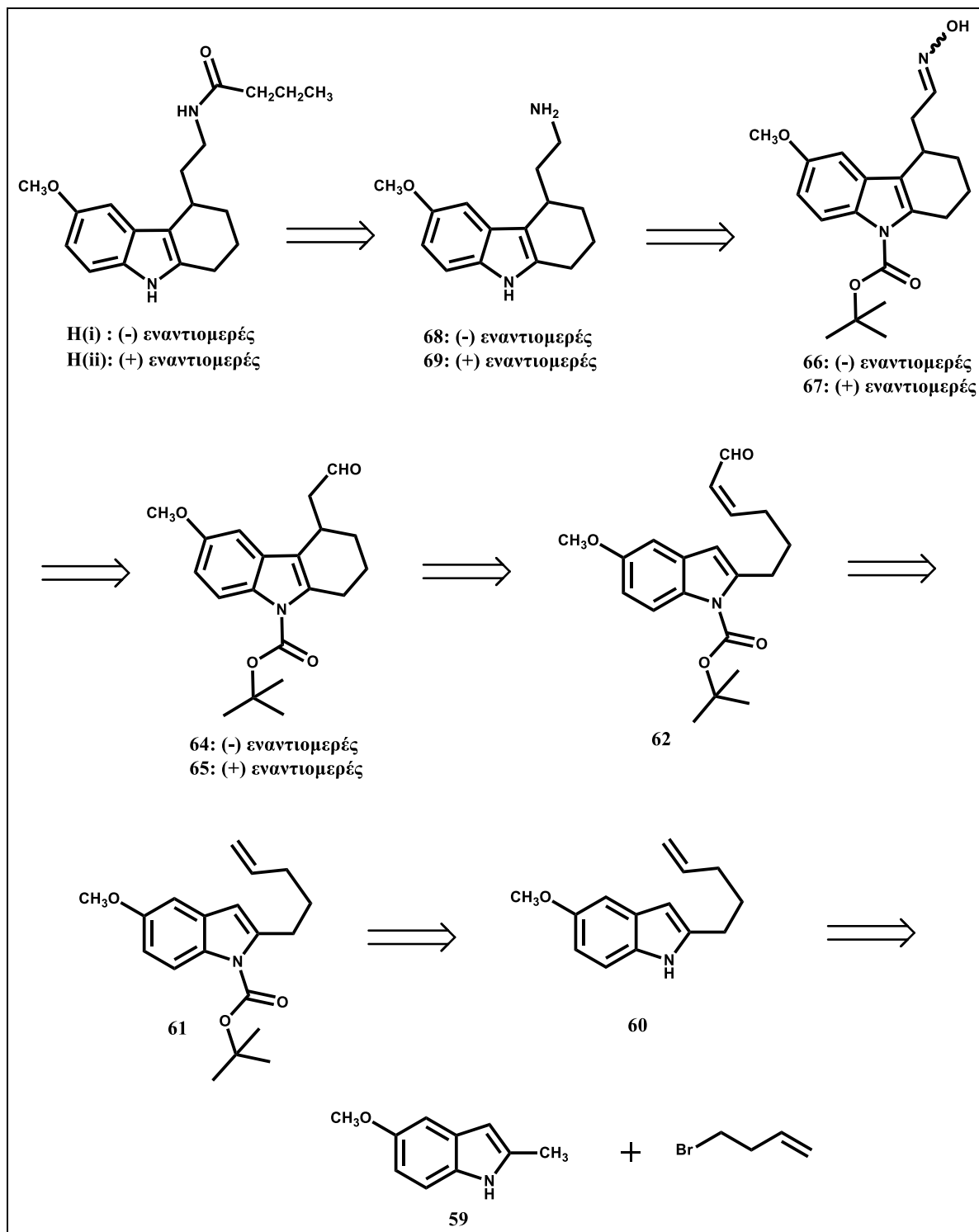


**Σχήμα 41: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** **α.** MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, θ. δωματίου, 24 ώρες (53%), **β.** CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, AcONH<sub>4</sub>, Δ, 1½ ώρα, (97%), **γ.** LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C → Δ, 2 ώρες, **δ.** (RCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 30 λεπτά.

Σειρά Η

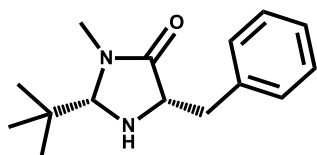
B.8 Εναντιοεκλεκτική σύνθεση των νέων Ενώσεων του γενικού τύπου **H**.

B.8.1 Ρετροσυνθετική Ανάλυση

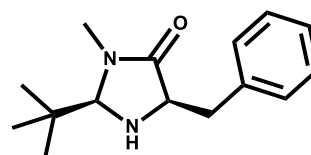


**Σχήμα 42.** Ρετροσυνθετική οδός για την παρασκευή των νέων εναντιοεκλεκτικών ενώσεων του γενικού τύπου **H**.

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική πορεία του Σχήματος 42, τα επιθυμητά ανάλογα **H(i)** και **H(ii)** προκύπτουν από τις αμίνες **68** και **69**, αντίστοιχα, των οποίων πρόδρομες ενώσεις αποτελούν η (-)-οξίμη **66** και η (+)-οξίμη **67**. Οι οξίμες αυτές προέρχονται από τις αντίστοιχες αλδεΐδες **64** και **65**, οι οποίες προκύπτουν από την ενδομοριακή κύκλωση της αλδεΐδης **62** παρουσία του καταλύτη (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη και (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, αντίστοιχα. Πρόδρομη ένωση της αλδεΐδης **62** αποτελεί το ινδολοπαράγωγο **61**, το οποίο αποτελεί το *N*-Boc προστατευμένο ανάλογο του ινδολοπεντενίου **60**. Η ένωση **60** προκύπτει από την αντίδραση του εμπορικά διαθέσιμου 5-μεθοξυ-2-μεθυλοϊνδολίου (**59**) με το 4-βρωμο-1-βουτένιο.

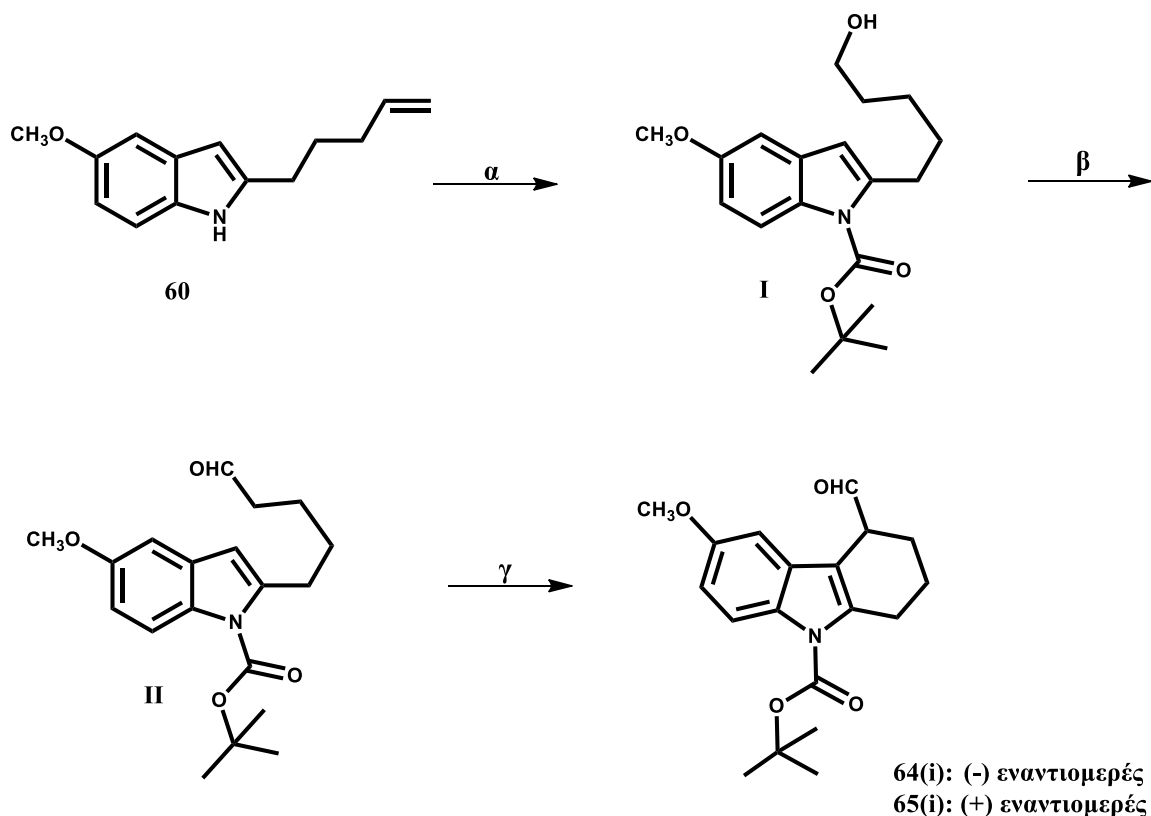


(2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη



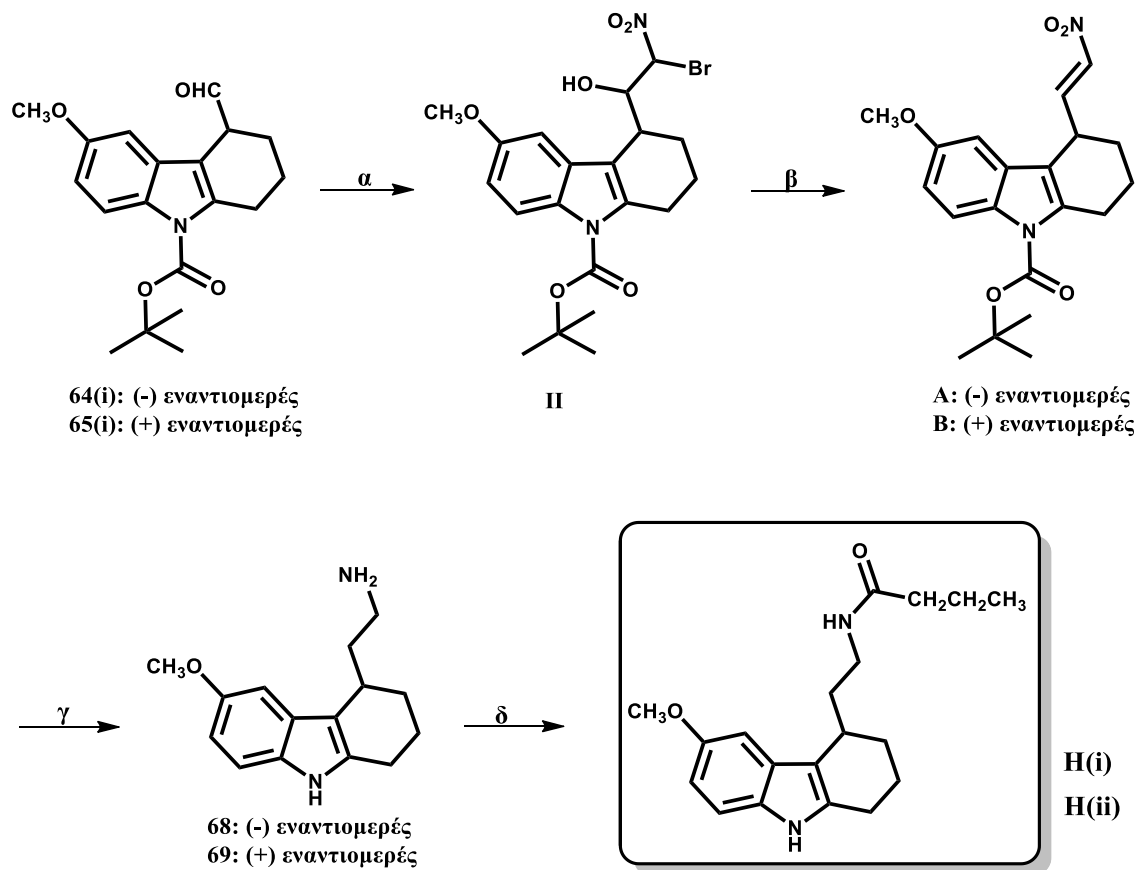
(2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη

Οι επιθυμητές οπτικά ενεργές ενώσεις είναι δυνατόν να προκύψουν και μέσω μίας εναλλακτικής οδού, η οποία περιλαμβάνει τη σύνθεση των οπτικά ενεργών αλδευδών **64(i)** και **65(i)**. Η εναντιοεκλεκτική σύνθεση των εν λόγω αλδευδών έχει δημοσιευθεί από τον κ. Κ. C. Nicolaou και τους συνεργάτες του<sup>129</sup> και απεικονίζεται στο Σχήμα 43.



**Σχήμα 43: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** **α. (i)** (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 16 ώρες, **α. (ii)** BH<sub>3</sub>·THF, THF, 0 °C → θ. δωματίου, 1½ ώρα, **α. (iii)** H<sub>2</sub>O, NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O, 0 °C → θ. Δωματίου, 16 ώρες (77%), **β.** NaHCO<sub>3</sub>, DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 1½ ώρα, (100%), **γ. 64(i):** (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, Et<sub>2</sub>O, TFA, CAN, H<sub>2</sub>O, -78 °C → -30 °C, 24 ώρες (55%), **γ. 65(i):** (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, Et<sub>2</sub>O, TFA, cerium ammonium nitrate (CAN), H<sub>2</sub>O, -78 °C → -30 °C, 24 ώρες (55%).

Οι οπτικά ενεργές αλδεΐδες **64(i)** και **65(i)** θα ήταν δυνατόν στη συνέχεια να μετασηματιστούν προς τα *α,β*-ακόρεστα νιτροπαράγωγα **A** και **B**, αντίστοιχα, με την επίδραση βρωμονιτρομεθανίου και ακολούθως SmI<sub>2</sub><sup>130</sup>, όπως φαίνεται στο Σχήμα 44. Αναγωγή των *α,β*-ακόρεστων νιτροπαραγώγων **A** και **B** με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο αναμένεται ότι θα οδηγούσαν στα αποπροστατευμένα τετραϋδροκαρβαζολικά αμινικά παράγωγα **68** και **69** αντίστοιχα, τα οποία κατόπιν ακυλίωσης με τον ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος θα απέφεραν τις επιθυμητές ενεργές ενώσεις **H(i)** και **H(ii)**, αντίστοιχα.



**H(i)** : (-)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο  
**H(ii)**: (+)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο

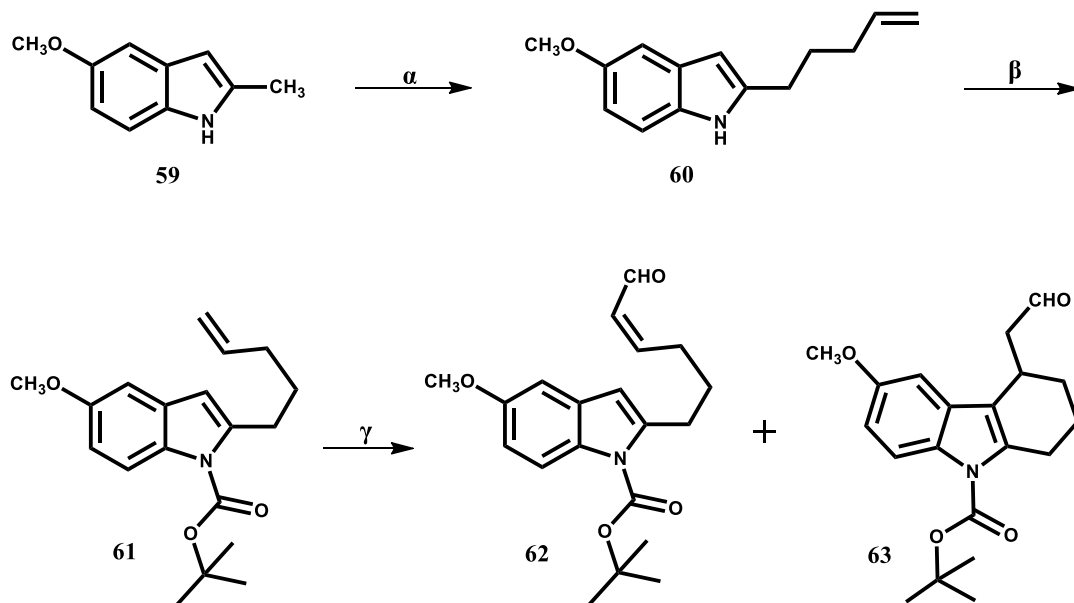
**Σχήμα 44: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** α.: BrCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NaI, THF, θ. δωματίου, β. SmI<sub>2</sub>, THF, θ. δωματίου, γ. LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → θ. δωματίου, δ. (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου.

Από τις δύο προαναφερθείσες πορείες, επελέχθη η συνθετική μέθοδος που αντιστοιχεί στη ρετροσυνθετική ανάλυση που απεικονίζεται στο Σχήμα 42, διότι η άλλη εναλλακτική οδός περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό σταδίων και δαπανηρές πρώτες ύλες.

### B.8.2 Σύνθεση των νέων οπτικά ενεργών αλκαναμιδίων H(i) και H(ii).

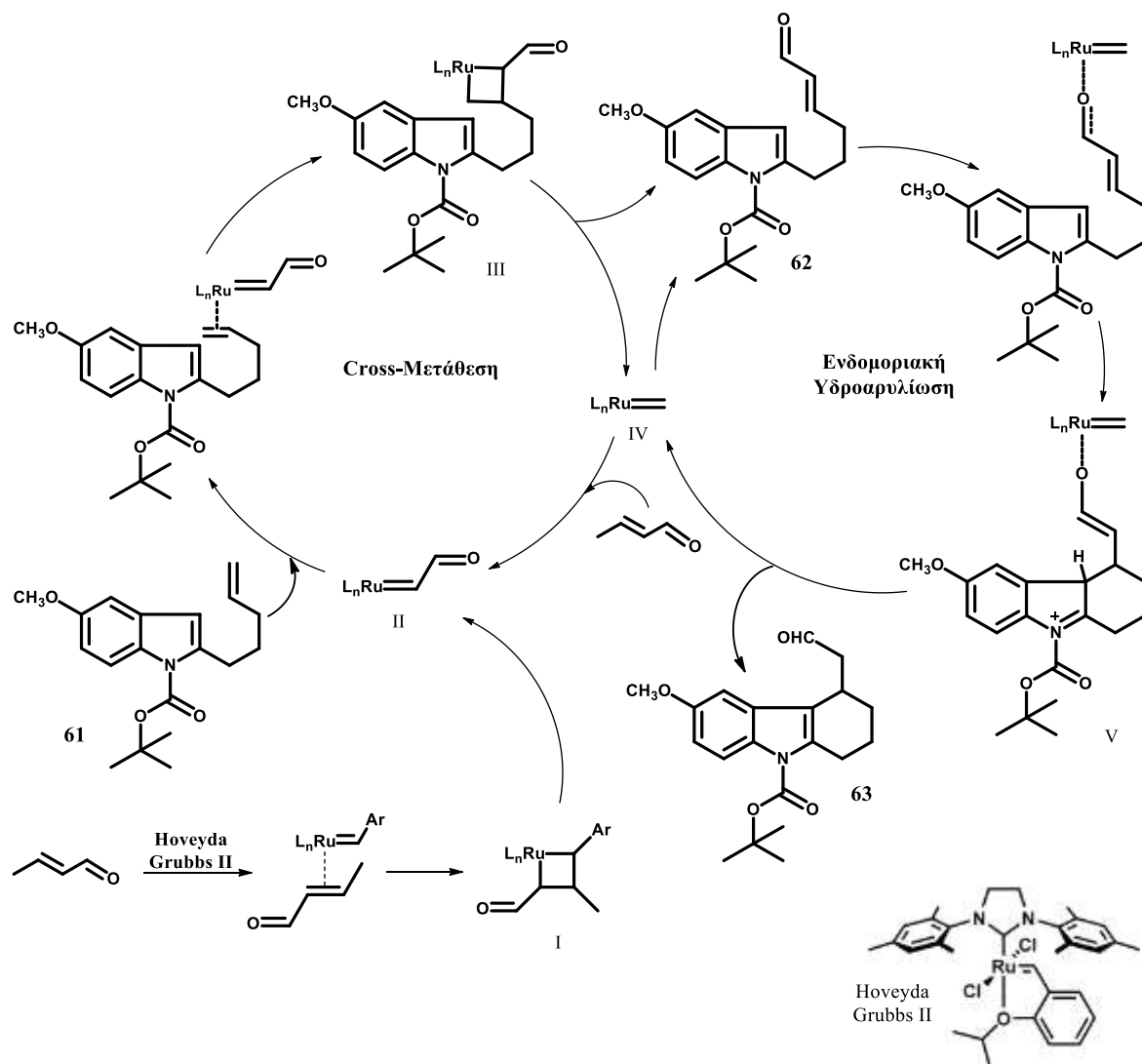
Η σύνθεση των νέων αναλόγων **H(i)** και **H(ii)** περιλαμβάνει τη συμπύκνωση του 5-μεθοξυ-2-μεθυλοϊνδολίου (**59**) με το 4-βρωμο-1-βουτένιο, παρουσία *n*-BuLi και *tert*-BuOK, στους -70 °C, οπότε προκύπτει το ινδολοπεντένιο **60**. Η ένωση **60** αντιδρά με τον *tert*-βουτοξυκαρβοξυλικό ανυδρίτη ((Boc)<sub>2</sub>O), παρουσία 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP), οπότε λαμβάνεται το *N*-Boc προστατευμένο ινδόλιο **61**. Με επίδραση της

κροτοναλδεΰδης επί του ινδολοπαραγώγου **61**, παρουσία του καταλύτη Hoveyda-Grubbs II,<sup>131</sup> σχηματίζεται ως κύριο προϊόν η  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη αλδεΰδη **62**, ενώ σε πολύ χαμηλότερη απόδοση λαμβάνεται και η ρακεμική αλδεΰδη **63** (Σχήμα 45).



**Σχήμα 45: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** **α.** (i)  $n\text{-BuLi}$ ,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$   $\rightarrow$   $\theta$ . δωματίου,  $\frac{1}{2}$  ώρα, **α.** (ii)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 ώρες (53%), **β.**  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\theta$ . δωματίου, 2 ώρες, (86%), **γ.**  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$ , Hoveyda-Grubbs II,  $\Delta$ , 2 ώρες (92%).

Ένας πιθανός μηχανισμός για την διαδοχική αντίδραση cross-μετάθεσης και υδροαρυλίωσης,<sup>132</sup> καταλυόμενη από καταλύτη ρουθηνίου για τον σχηματισμό της κυκλικής αλδεΰδης **63**, παρουσιάζεται στο Σχήμα 46. Ο συνδυασμός των δύο μηχανιστικά διακριτών μετατροπών στηρίζεται σε έναν μόνο πρόδρομο καταλύτη. Υπό την παρουσία του καταλύτη Hoveyda Grubbs II λαμβάνει χώρα η cross-μετάθεση μεταξύ του 1-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-2-(πεντ-4-ενυλ)-1*H*-ινδολίου (**61**) και της κροτοναλδεΰδης, που οδηγεί στον σχηματισμό της ένωσης **62** και του συμπλόκου του μεθυλιδενίου **IV**. Ακολούθως, πιθανόν το σύμπλοκο **IV**, το οποίο λόγω του κενού d τροχιακού μπορεί να δεχτεί ηλεκτρόνια, να ενεργεί ως οξύ κατά Lewis και να ενεργοποιεί την ένωση **62**, η οποία με ενδομοριακή κύκλωση μετατρέπεται στο ενδιάμεσο **V**. Στη συνέχεια το ενδιάμεσο **V** αρωματοποιείται, με απώλεια ενός πρωτονίου, για να δώσει την κυκλική αλδεΰδη **63** και τον αναγεννημένο καταλύτη **IV**, για τον επόμενο καταλυτικό κύκλο.

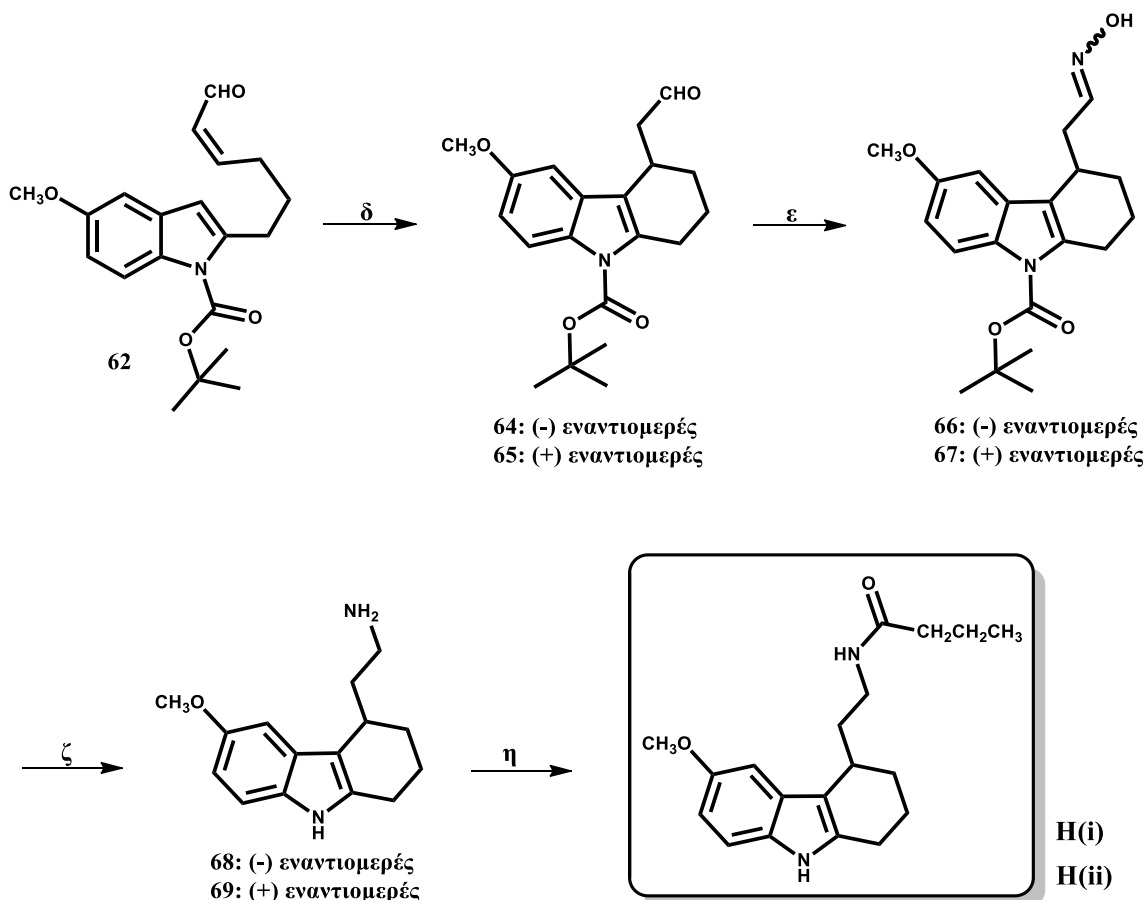


Σχήμα 46. Μηχανισμός Cross-Μετάθεσης/Υδροαρυλίωσης.

Με ενδομοριακή κύκλωση<sup>129</sup> της αλδεΐδης **62**, παρουσία τριφθοροξικού οξέος (TFA) και του καταλύτη (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, στους -40 °C για 5 ημέρες, σχηματίζεται η (-)-9-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεΐδη (**64**), ενώ όταν χρησιμοποιείται ο καταλύτης (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη σχηματίζεται η (+)-9-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεΐδη (**65**, Σχήμα 47).

Στη συνέχεια οι αλδεΐδες **64** και **65** αντιδρούν με την υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, παρουσία πυριδίνης, οπότε προκύπτουν οι οξίμες **66** και **67**, αντίστοιχα, οι οποίες με επίδραση λιθοαργιλιοϋδριδίου, αποπροστατεύονται και ταυτόχρονα ανάγονται προς τις αμίνες **68** και **69**, αντίστοιχα. Οι αμίνες **68** και **69** ακυλιώνονται από τον ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος, παρουσία τριαιθυλαμίνης, προς (-)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-

1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (**H(i)**) και (+)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (**H(ii)**), αντίστοιχα, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 47.



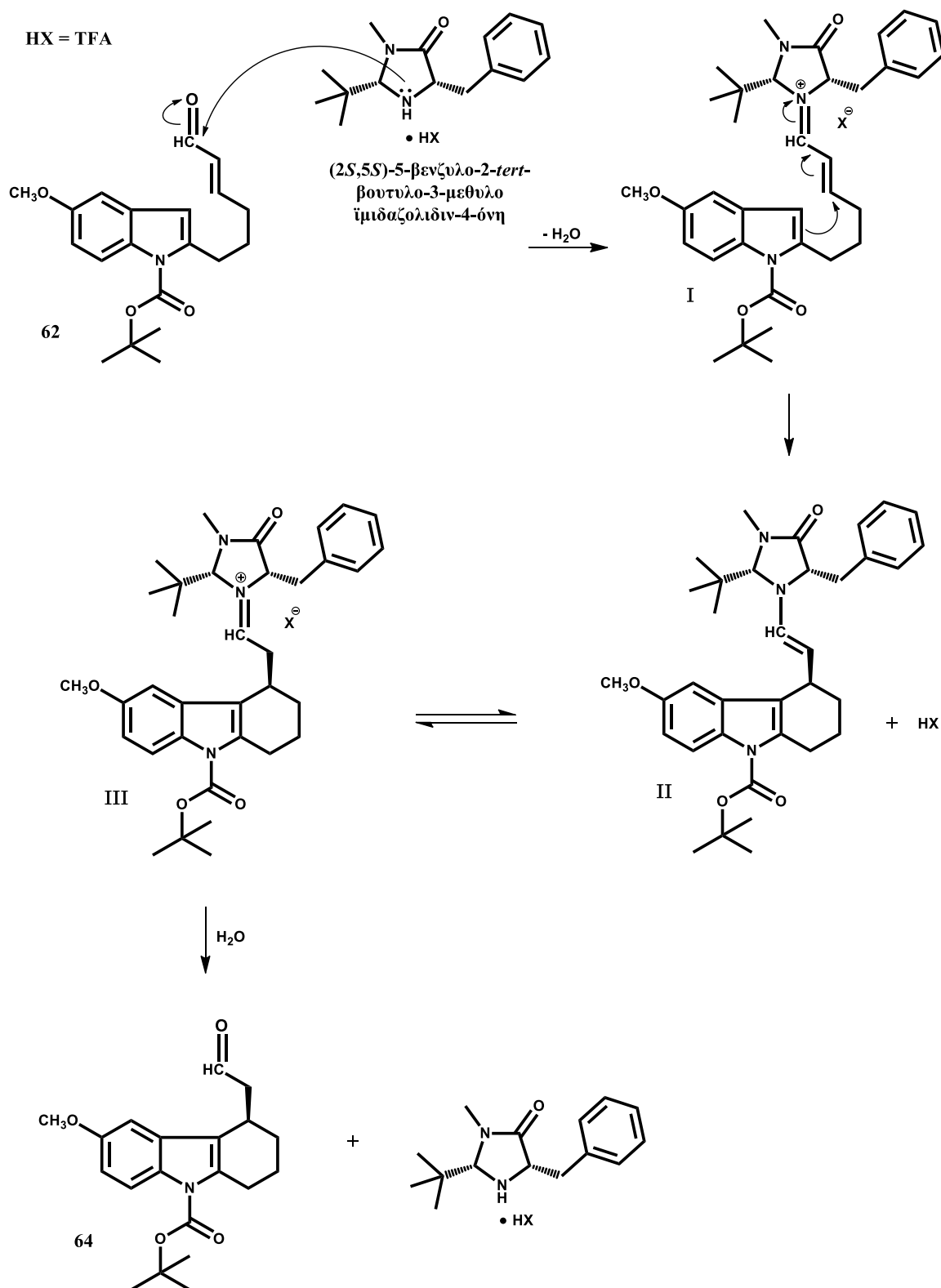
**H(i)** : (-)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο  
**H(ii)**: (+)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο

**Σχήμα 47: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:** δ. **64:** (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, Et<sub>2</sub>O/ισοπροπανόλη, TFA, -40 °C, 5 ημέρες (78%), δ. **65:** (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, Et<sub>2</sub>O/ισοπροπανόλη, TFA, -40 °C, 5 ημέρες (81%), ε. πυριδίνη, H<sub>2</sub>NOH·HCl, abs. EtOH, θ. δωματίου, 1½ ώρα (**66:** 97%, **67:** 98%), ζ. LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → θ. δωματίου, 24 ώρες, η. (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → θ. δωματίου, 24 ώρες (**H(i):** 24%, **H(ii):** 32%).

Ο προτεινόμενος μηχανισμός για την ενδομοριακή εναντιοεκλεκτική κύκλωση της (*E*)-ε-[(1-*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2]εξ-α-ενάλης (**62**) απεικονίζεται στο Σχήμα 48.<sup>129</sup> Επίδραση του καταλύτη (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη επί της α,β-ακόρεστης αλδεϋδης **62**, οδηγεί στο σχηματισμό του ενεργοποιημένου ιόντος **I**, στο οποίο η βενζυλομάδα στο σκελετό του καταλύτη “καλύπτει” πλήρως την Si-πλευρά της ενεργοποιημένης ολεφίνης. Έτσι, η πυρηνόφιλη

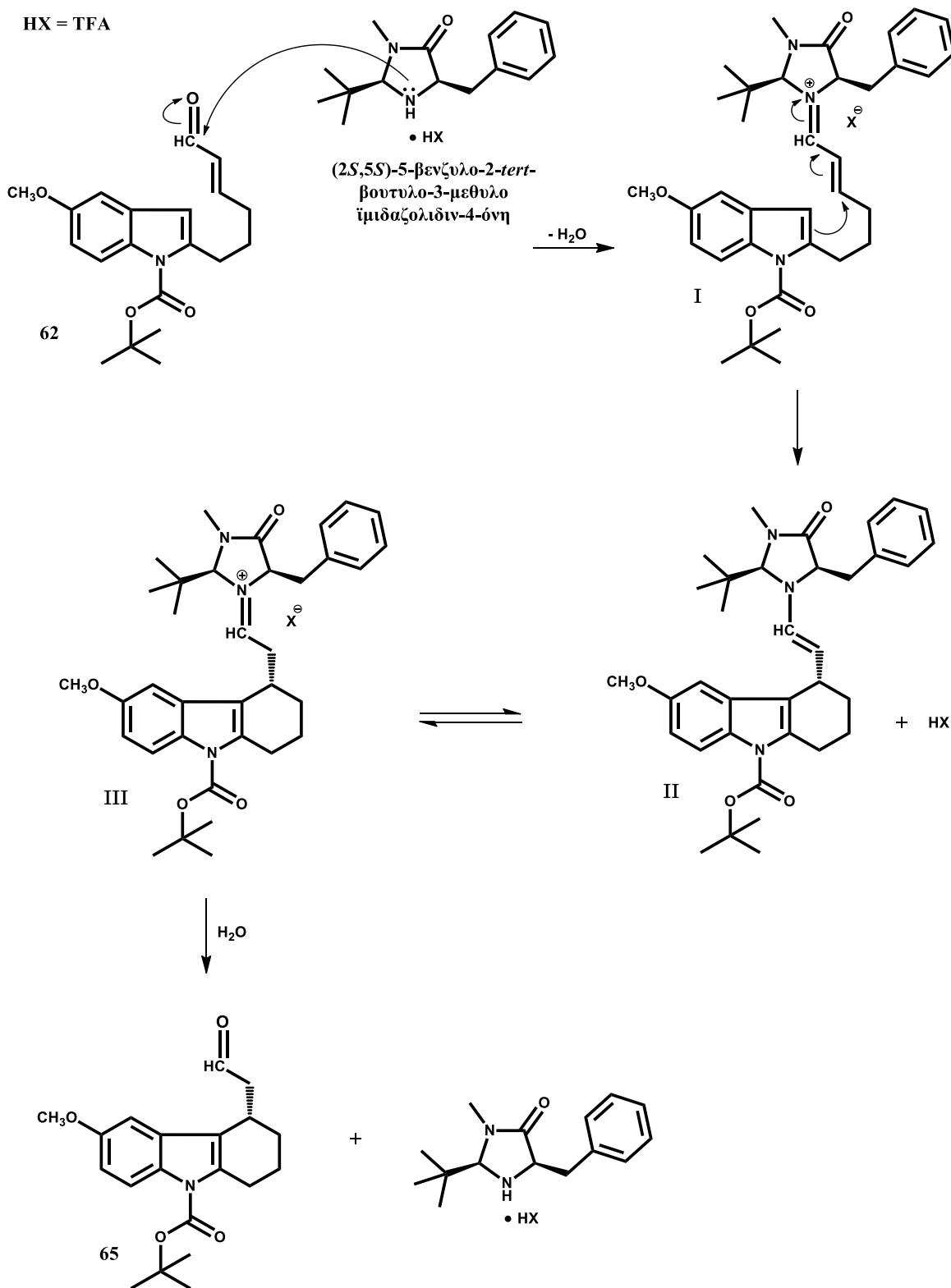


προσβολή από τον C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, του ινδολίου επιτυγχάνεται από την Re- πλευρά, οπότε προκύπτει η R-(-)-δομή της εναμίνης **II**. Με υδρόλυση του ιόντος **III** παράγεται η (-)-9-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεΐδη (**64**) και ταυτόχρονα αναγεννάται ο καταλύτης (Σχήμα 48).



Σχήμα 48. Μηχανισμός εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της καρβοξαλδεΐδης **64**.

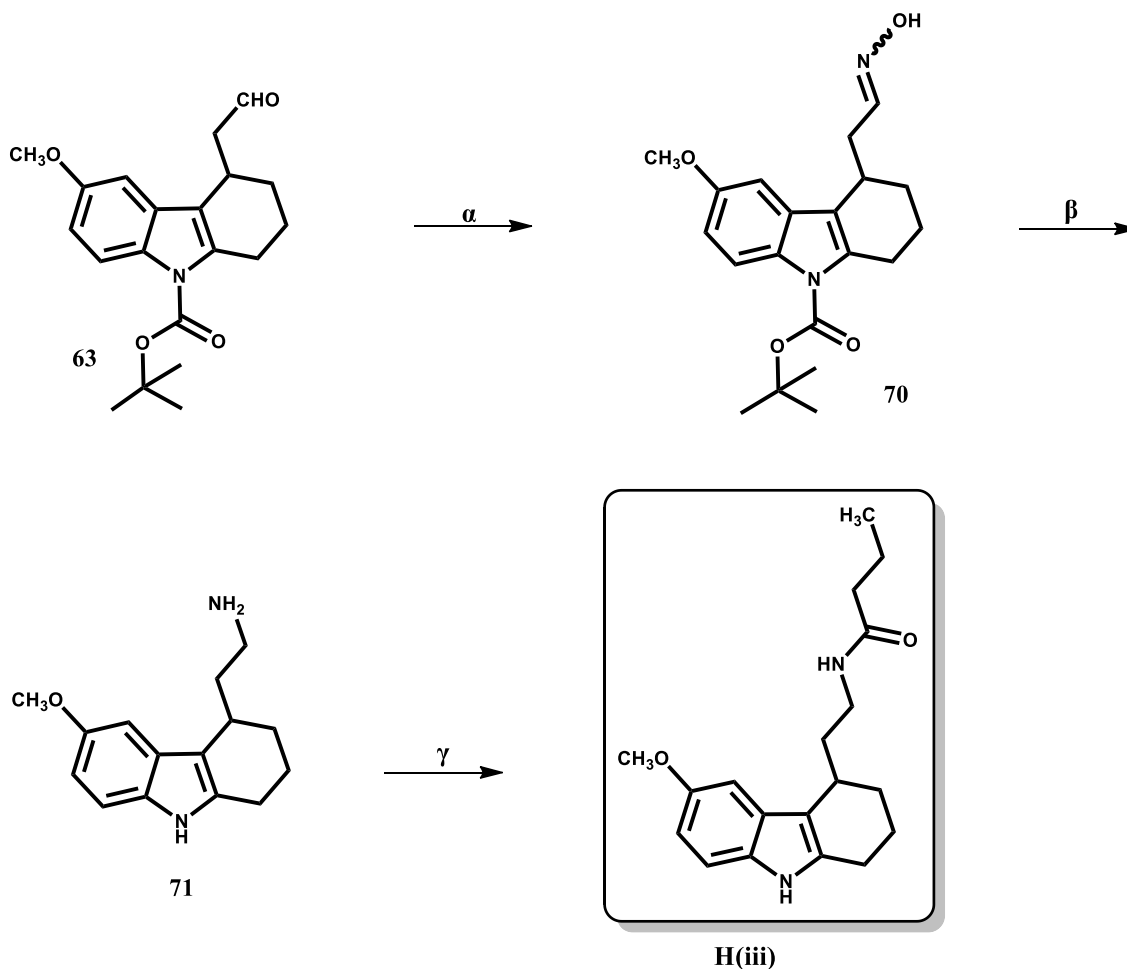
Κατά αντίστοιχο τρόπο λαμβάνεται η S-(+)-εναντιομερής δομή της καρβοξαλδεύδης **65**, όταν χρησιμοποιείται ο καταλύτης (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 49.



Σχήμα 49. Μηχανισμός εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης της καρβοξαλδεύδης **65**.

### B.8.3 Σύνθεση του νέου ρακεμικού αλκαναμιδίου **H(iii)**.

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή του ρακεμικού ( $\pm$ )-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμιδίου (**H(iii)**) από την ( $\pm$ )-αλδεΐδη **63**, απεικονίζεται στο Σχήμα 50 και είναι αντίστοιχη της πορείας σύνθεσης των αναλόγων **H(i)** και **H(ii)** (κεφάλαιο B.8.2). Η σύνθεση της ( $\pm$ )-αλδεΐδης **63** περιγράφεται στο κεφάλαιο B.8.2.



**Σχήμα 50: Αντιδραστήρια & Συνθήκες:**  **$\alpha$** . πυριδίνη,  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ , απόλυτη EtOH,  $\theta$ . δωματίου, 1½ ώρα (97%),  **$\beta$** .  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C  $\rightarrow$   $\theta$ . δωματίου, 24 ώρες,  **$\gamma$** .  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C  $\rightarrow$   $\theta$ . δωματίου, 24 ώρες (31%).

## ΜΕΡΟΣ Γ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Γ.1 Υλικά και μέθοδοι

Τα φάσματα πρωτονίου Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού ( $^1\text{H}$  NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker DRX 400 (400 MHz), ενώ τα φάσματα  $^{13}\text{C}$  Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού ( $^{13}\text{C}$  NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker AC 200 (50.09 MHz) ή Bruker AC 400 (400 MHz). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων ( $\delta$ ) μετρήθηκαν με βάση το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS) ως εσωτερικό πρότυπο. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  ppm), δευτεριωμένη ακετόνη ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ,  $\delta = 2.05$  ppm) ή δευτεριωμένη μεθανόλη ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta = 4.87$  ppm).

Η ξήρανση της ακετόνης ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), του διμεθυλοφορμαμιδίου (DMF) και του διχλωρομεθανίου ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) έγινε με τη χρήση μοριακών κοσκίνων (4 Å). Η ξήρανση του διαιθυλαιθέρα ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) και του τετραϋδροφουρανίου (THF) έγινε με υδρίδιο του ασβεστίου, ενώ η ξήρανση της ισοπροπανόλης (*i*-PrOH), με οξείδιο του ασβεστίου.

Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Merck F<sub>254</sub> (Art. 5554).

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

Τα σημεία τήξης των ενώσεων ελήφθησαν σε συσκευή Gallenkamp Sanyo και δεν είναι διορθωμένα.

Η γωνία στροφής των οπτικά ενεργών ενώσεων μετρήθηκαν σε πολωσίμετρο Polarimeter Perkin Elmer 341. Η οπτική καθαρότητα (*ee*) των εναντιομερών ενώσεων προσδιορίστηκε με χρωματογραφία HPLC με χειρόμορφη στήλη (Chiralpak AD-H, *i*-PrOH/*n*-hexanes, 254 nm, 1.0 ml/min). Οι χρωματογραφικοί αυτοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο του Ομότιμου Καθηγητή κ. Peter I. Garratt στο University College London, U.K.

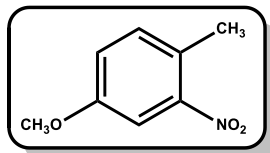
Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο Εργαστήριο Μοριακής Ανάλυσης του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

#### Συντομογραφίες ξένων όρων

Φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR: **s**: singlet, **bs**: broad singlet, **d**: doublet, **dd**: doublet of doublet, **t**: triplet, **q**: quartet, **m**: multiplet, **H<sub>arom</sub>**: αρωματικό πρωτόνιο, **J**: σταθερά σύζευξης.

## Γ.2 Α Σειρά Ενώσεων

### Γ.2.1 4-Μεθυλο-3-νιτροανισόλη (20)



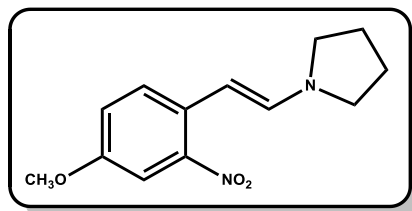
Σε διάλυμα της 4-μεθυλο-3-νιτροφαινόλης (**19**) (3.00 g, 19.6 mmol) σε ακετόνη (40 ml) προστίθενται  $K_2CO_3$  (4.06 g, 29.4 mmol) και ιωδομεθάνιο (3.20 ml, 51.0 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα στους 56 °C για 2 ώρες, υπό συνεχή ανάδευση. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το προκύπτον μίγμα διηθείται υπό κενό και το διήθημα συμπυκνώνεται. Ακολουθεί καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 97:3), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν ως κίτρινο υγρό.

**Απόδοση:** 3.25 g, 19.5 mmol (99%).

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1H$ -NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>133</sup>

**$^{13}C$ -NMR ( $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}C$ -NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>133</sup>

### Γ.2.2 1-(1-Πυρρολιδινο)-2-(4-μεθοξυ-2-νιτροφαινυλ)αιθέριο (21)

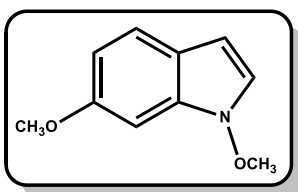


Διάλυμα της 4-μεθοξυ-3-νιτροφαινόλης (**20**) (3.25 g, 19.5 mmol), DMFDMA (5.2 ml, 38.9 mmol) και πυρρολιδίνης (1.60 ml, 19.5 mmol) σε DMF (30 ml), θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα για 3 ώρες, υπό ανάδευση. Στη συνέχεια, το προκύπτον βαθύ κόκκινο διάλυμα, αποχύνεται σε νερό (240 ml). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 150 ml), έκπλυση των οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό

κενό και το προϊόν που προκύπτει (4.82 g), με τη μορφή κόκκινου ελαίου, χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>134</sup>

### Γ.2.3 1,6-Διμεθοξυινδόλιο (22)



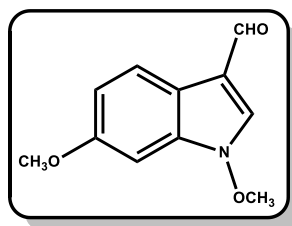
Σε διάλυμα της εναμίνης **21** (4.82 g, 19.5 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (145 ml) προστίθεται υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (3.1 g σε 25 ml νερού) και κόνεως ψευδαργύρου (1.9 g, 29.2 mmol). Το προκύπτον διφασικό σύστημα αναδεύεται έντονα για 7 ώρες και έπειτα διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, οι δύο φάσεις διαχωρίζονται και στην οργανική προστίθενται υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου 10% (124 ml), Aliquat<sup>®</sup> 336 (1.17 g) και ιωδομεθάνιο (7.5 ml, 0.12 mol). Το σύστημα της αντίδρασης αναδεύεται εντόνως σε θερμοκρασία δωματίου, για 24 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης, η οργανική στοιβάδα διαχωρίζεται από την υδατική και πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (αναλογία διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 99:1), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν, ως ελαιώδες άχρωμο υγρό.

**Απόδοση:** 1.14 g, 6.44 mmol (απόδοση 2 σταδίων: 33%)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>135</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>135</sup>

## Γ.2.4 1,6-Διμεθοξυινδολο-3-καρβοξaldeΐδη (23)



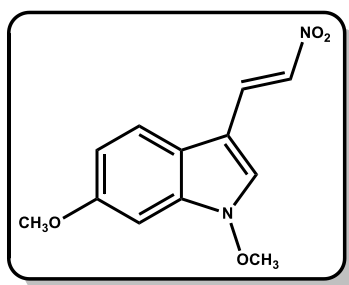
Οξυγλωριούχος φωσφόρος (0.70 ml, 7.08 mmol) προστίθεται στάγδην σε DMF (3 ml) στους 0 °C και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται για 15 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα 1,6-διμεθοξυινδολίου (22) (1.14 g, 6.44 mmol) σε DMF (1.5 ml), στην ίδια θερμοκρασία. Το προκύπτον μίγμα αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 45 °C για 2 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης, αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθεται νερό (10 ml) και πάγος και αναδεύεται για 15 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου 4% (13 ml) και αμέσως μετά άλλη μία ποσότητα (25 ml) του ίδιου διαλύματος. Το προκύπτον μίγμα θερμαίνεται ταχέως στο σημείο βρασμού και στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί ψύξη του μίγματος, διήθηση από Büchner και έκπλυση του ιζήματος με νερό. Το προϊόν, κίτρινο-πορτοκαλί στερεό, συλλέγεται, ξηραίνεται σε ξηραντήρα υπό κενό και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Απόδοση:** 1.19 g, 5.80 mmol (90%)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>136</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>136</sup>

## Γ.2.5 (E)-1,6-Διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδόλιο (24)



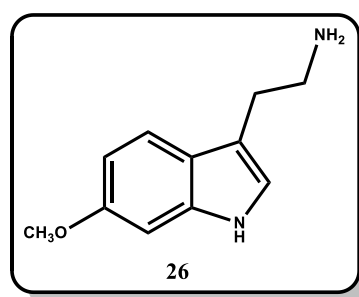
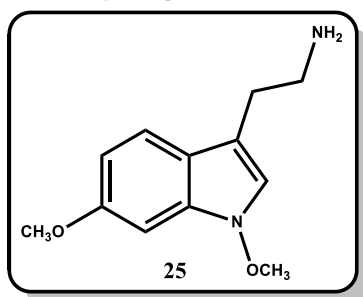
Μίγμα της αλδεϋδης **23** (1.19 g, 5.80 mmol), οξικού αμμωνίου (180 mg, 2.32 mmol) και νιτρομεθανίου (5.5 ml) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 5 ώρες. Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 × 100 ml), έκπλυση των οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 90:10), οπότε το προϊόν λαμβάνεται ως πορτοκαλόχρουν στερεό.

**Απόδοση:** 1.04 g, 4.20 mmol (72%)

**Σ.Τ. :** 117-118 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.95-9.98 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.62-7.64 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (d, 1H, ArCH, J = 13.4 Hz), 8.16 (d, 1H, CHNO<sub>2</sub>, J = 13.4 Hz).

## Γ.2.6 1,6-Διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (25) &amp; 6-μεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (26)

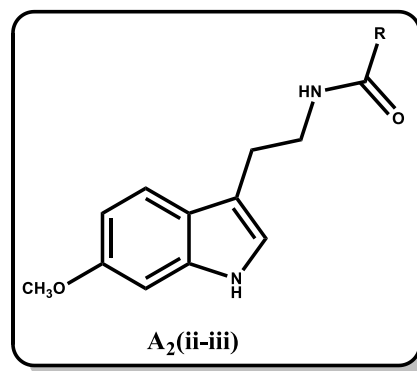
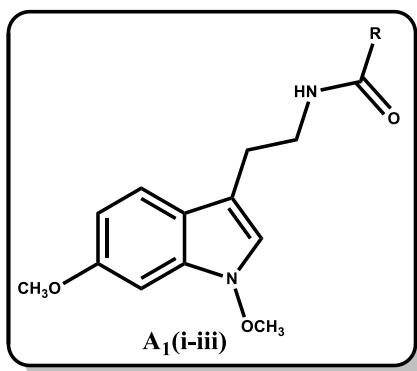


Σε αναδευόμενο εναιώρημα λιθιοαργιλιουδριδίου (400 mg, 10.5 mmol) σε άνυδρο THF (10 ml) προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, διάλυμα του νιτροαιθυλενίου **24** (1.04 g, 4.20 mmol) σε άνυδρο THF (20 ml). Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 2 ώρες και

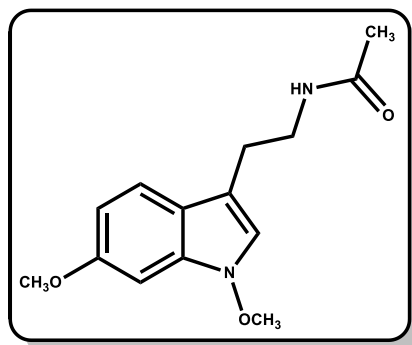


στη συνέχεια αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί προσθήκη νερού, υπό ψύξη, έως ότου εξουδετερωθεί η περίσσεια του  $\text{LiAlH}_4$  και στη συνέχεια το μίγμα διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα ( $3 \times 25$  ml), η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το μίγμα των αμινών **25** και **26** (924 mg) που προκύπτει χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

### Γ.2.7 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων **A<sub>1</sub>(i-iii)** και **A<sub>2</sub>(ii-iii)**



Σε διάλυμα του μίγματος των αμινών **25** και **26** (308 mg) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (7 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (1.7 mmol), στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σ' αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και έπειτα προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης οξέος (1.7 mmol). Μετά την προσθήκη το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 3 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο ( $3 \times 20$  ml). Ακολουθεί έκπλυση των συνενωμένων οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, οπότε λαμβάνονται τα αμίδια **A<sub>1</sub>(i-iii)** και **A<sub>2</sub>(ii-iii)**, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση.

Γ.2.7.1 *N*-[2-(1,6-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (**A<sub>1</sub>(i)**)

Με επίδραση οξικού ανυδρίτη (0.16 ml, 1.70 mmol) επί του μίγματος των αμινών **25** και **26** (308 mg), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7, παρασκευάζεται το ακεταμίδιο **A<sub>1</sub>(i)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 15:85), ως μπεζ στερεό.

**Απόδοση:** 74 mg, 0.28 mmol (20%)

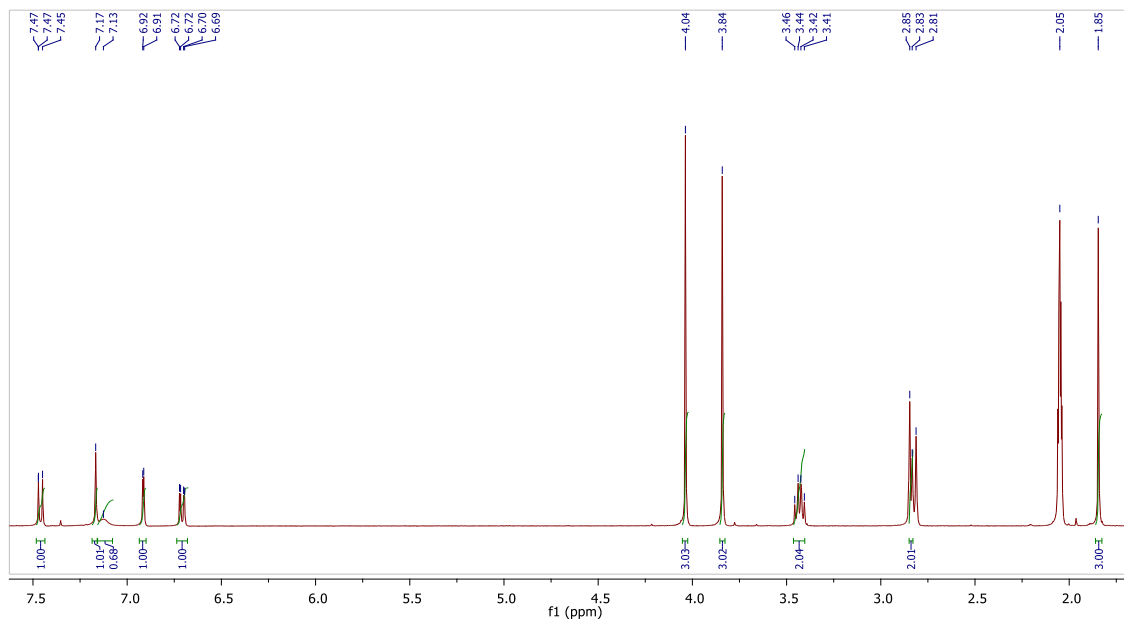
**Σ.Τ. :** 135-136 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.85 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 5.9 Hz), 3.43 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 7.1 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.71 (dd, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 6.91 (d, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 2.1 Hz), 7.13 (bs, 1H, **NH**), 7.17 (s, 1H, **H<sub>2</sub>**), 7.46 (d, 1H, **H<sub>4</sub>**, *J* = 8.6 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 23.0, 26.2, 40.5, 55.8, 63.6, 92.1, 110.5, 110.6, 119.2, 120.7, 120.8, 134.4, 158.0, 169.8.

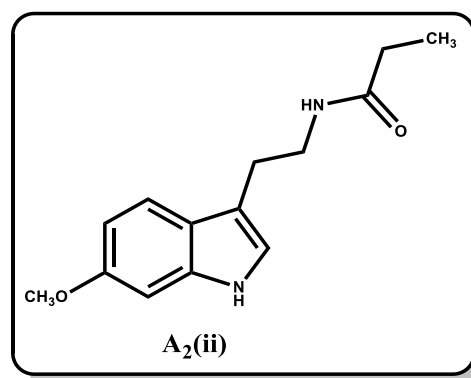
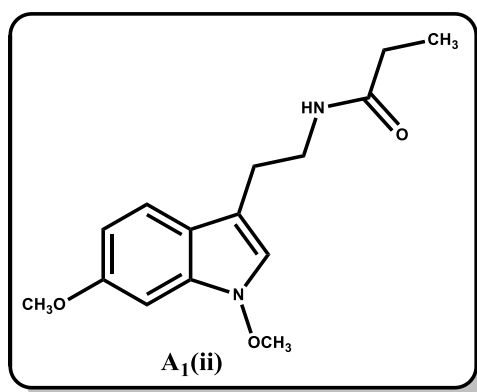
**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, H, N

|           |                 |                |                 |
|-----------|-----------------|----------------|-----------------|
| Υπολ. (%) | <b>C:</b> 64.10 | <b>H:</b> 6.92 | <b>N:</b> 10.68 |
| Ευρ. (%)  | <b>C:</b> 63.75 | <b>H:</b> 6.81 | <b>N:</b> 10.49 |



Σχήμα 51. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\text{A}_1(\text{i})$ .

**Γ.2.7.2  $N$ -[2-(1,6-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο ( $\text{A}_1(\text{ii})$ )  
&  
 $N$ -[2-(6-Μεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο ( $\text{A}_2(\text{ii})$ )**



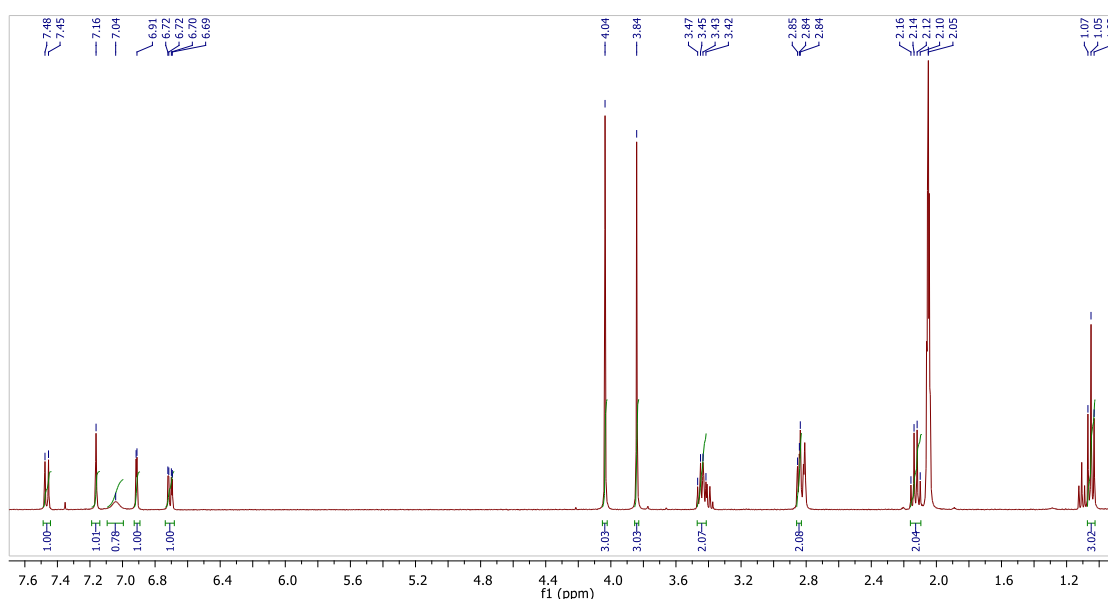
Με επίδραση ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.22 ml, 1.70 mmol) επί του μίγματος των αμινών **25** και **26** (308 mg), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7, προκύπτουν τα προπιοναμίδια  $\text{A}_1(\text{ii})$  και  $\text{A}_2(\text{ii})$ , τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση. Το προϊόν  $\text{A}_1(\text{ii})$  λαμβάνεται σε αναλογία διαλυτών έκλυσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 35:65, ως λευκό στερεό, ενώ το προϊόν  $\text{A}_2(\text{ii})$  λαμβάνεται σε αναλογία 30:70 των παραπάνω διαλυτών, επίσης ως λευκό στερεό.

**Απόδοση  $\text{A}_1(\text{ii})$ : 77 mg, 0.28 mmol (20%)**

Σ.Τ. **A<sub>1</sub>(ii)**: 99-100 °C

**A(ii): <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.05 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.6 Hz), 2.13 (q, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.6 Hz), 2.84 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz), 3.44 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 7.0 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.71 (dd, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz), 6.91 (d, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 2.1 Hz), 7.04 (bs, 1H, **NH**), 7.16 (s, 1H, **H<sub>2</sub>**), 7.47 (d, 1H, **H<sub>4</sub>**, *J* = 8.7 Hz).

**A(ii): <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 10.2, 26.2, 29.8, 40.4, 55.8, 65.6, 92.1, 110.5, 110.7, 119.2, 120.7, 120.8, 134.4, 158.0, 173.6.



Σχήμα 52. Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης **A<sub>1</sub>(ii)**.

Στοιχειακή ανάλυση **A<sub>1</sub>(ii)**: (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, H, N

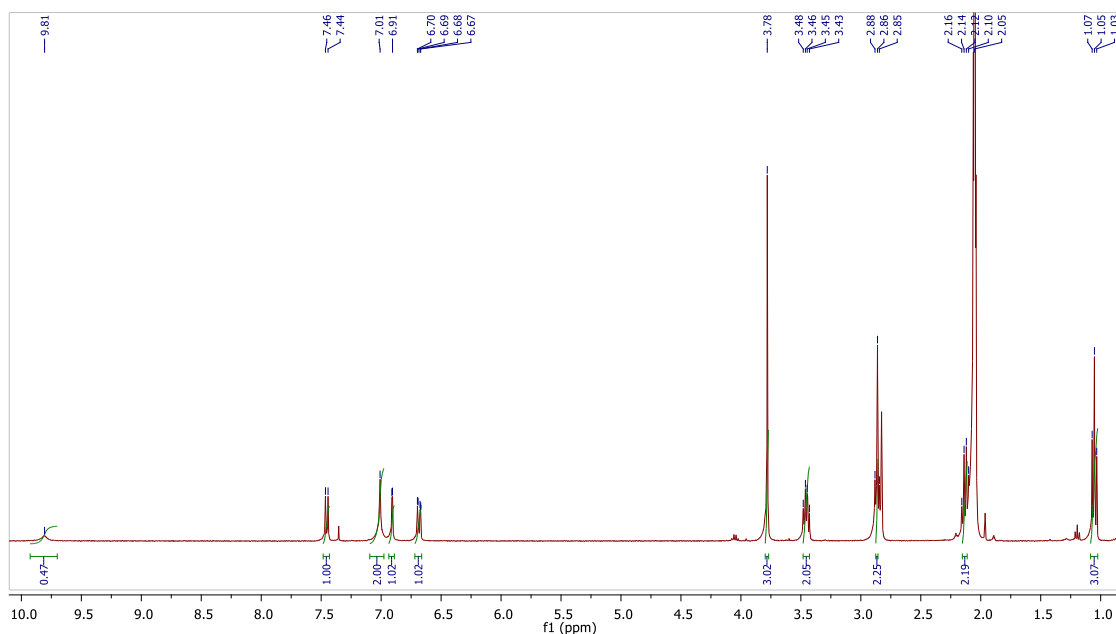
|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 65.20 | H: 7.30 | N: 10.14 |
| Ευρ. (%)  | C: 64.90 | H: 7.18 | N: 9.98  |

Απόδοση **A<sub>2</sub>(ii)**: 72 mg, 0.29 mmol (21%)

Σ.Τ. ATRK **A<sub>2</sub>(ii)**: 143 °C

**A<sub>2</sub>(ii)**: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.05 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.6 Hz), 2.13 (q, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.6 Hz), 2.86 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 6.3 Hz), 3.45 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68 (dd, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 6.91 (d, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 2.2 Hz), 7.01 (bs, 2H, **H<sub>2</sub>** και **NHCO**), 7.45 (d, 1H, **H<sub>4</sub>**, *J* = 8.7 Hz), 9.81 (bs, 1H, **NH**).

**A<sub>2</sub>(ii)**: <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.3, 26.5, 29.8, 40.7, 55.6, 95.3, 109.6, 113.5, 119.9, 121.7, 121.8, 138.4, 157.2, 173.6.

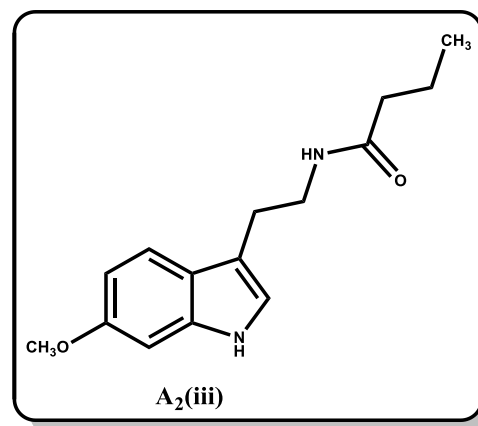
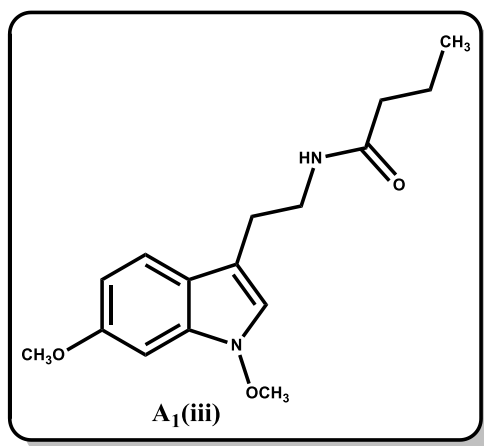


Σχήμα 53. Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης **A<sub>2</sub>(ii)**.

Στοιχειακή ανάλυση **A<sub>2</sub>(ii)**: (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 68.27 | H: 7.37 | N: 11.37 |
| Ευρ. (%)  | C: 67.90 | H: 7.07 | N: 11.08 |

**Γ.2.7.3 N-[2-(1,6-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (A<sub>1</sub>(iii))  
&  
N-[2-(6-μεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (A<sub>2</sub>(iii))**



Με επίδραση ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.28 ml, 1.70 mmol) επί του μίγματος των αμινών **25** και **26** (308 mg), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7, παρασκευάζονται τα αμίδια **A<sub>1</sub>(iii)** και **A<sub>2</sub>(iii)**, τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση. Το προϊόν **A<sub>1</sub>(iii)** λαμβάνεται σε αναλογία διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 55:45, ως άχρωμο ελαιώδες στερεό, ενώ το προϊόν **A<sub>2</sub>(iii)** λαμβάνεται σε αναλογία των ως άνω διαλυτών έκλουσης, 45:55, ως λευκό στερεό.

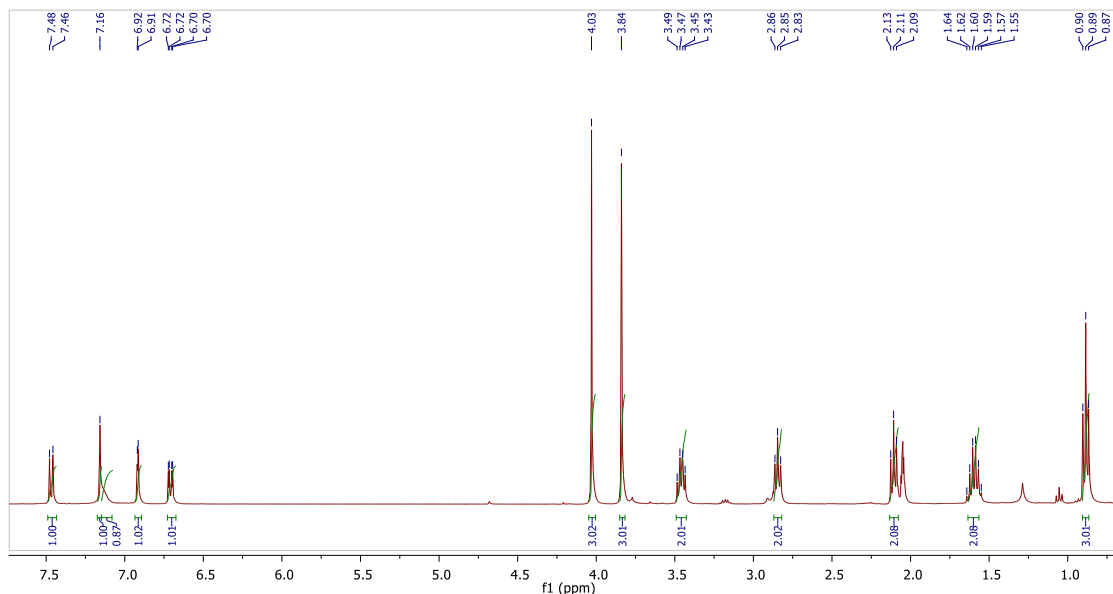
**Απόδοση A<sub>1</sub>(iii):** 18% (απόδοση 2 σταδίων, 73 mg, 0.25 mmol)

**A<sub>1</sub>(iii):** <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.89 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.60 (sex, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.11 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.85 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz), 3.46 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 7.1 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.71 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 6.91 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J* = 2.2 Hz), 7.13 (bs, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.47 (d, 1H, H<sub>4</sub>, *J* = 8.7 Hz).

**A<sub>1</sub>(iii):** <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.1, 19.8, 26.3, 38.7, 40.4, 55.8, 65.6, 92.1, 110.5, 110.6, 119.2, 120.7, 120.8, 134.4, 158.0, 172.8.

**Στοιχειακή ανάλυση A<sub>1</sub>(iii):** (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 66.18 | H: 7.64 | N: 9.65  |
| Ευρ. (%)  | C: 65.70 | H: 7.30 | N: 10.14 |



Σχήμα 54. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\text{A}_1(\text{iii})$ .

**Απόδοση  $\text{A}_2(\text{iii})$ :** 26% (απόδοση 2 σταδίων, 95 mg, 0.36 mmol)

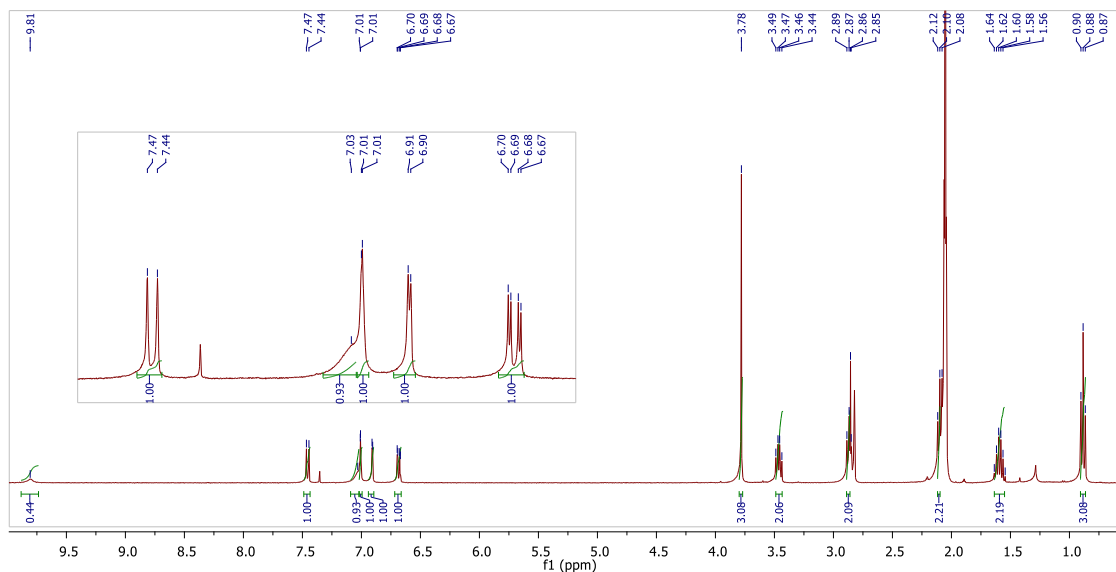
**Σ.Τ.  $\text{A}_1(\text{iii})$ :** 147 °C

**$\text{A}_2(\text{iii})$ :  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.88 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.60 (sex, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.091 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz), 2.87 (t, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 3.46 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J = 7.1$  Hz), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 8.6$  Hz, 2.3 Hz), 6.91 (d, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 2.2$  Hz), 7.01 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.03 (bs, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 7.46 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J = 8.6$  Hz), 9.81 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ).

**$\text{A}_2(\text{iii})$ :  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.1, 19.8, 26.6, 38.7, 40.6, 55.6, 95.3, 109.6, 113.5, 119.9, 121.7, 121.8, 138.4, 157.3, 172.7.

**Στοιχειακή ανάλυση  $\text{A}_2(\text{iii})$ :** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

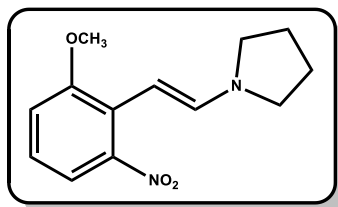
|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 69.20 | H: 7.74 | N: 10.76 |
| Ευρ. (%)  | C: 68.85 | H: 7.40 | N: 10.46 |



Σχήμα 55. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz) της ένωσης **A<sub>2</sub>(iii)**.

### Γ.3 Β Σειρά Ενώσεων

#### Γ.3.1 1-(1-Πυρρολιдино)-2-(2-μεθοξυ-6-νιτροφαινυλ)αιθένιο (28)

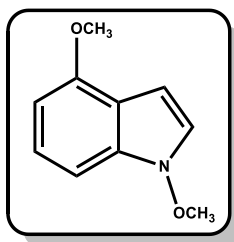


Η εναμίνη **28** παρασκευάζεται από την εμπορικά διαθέσιμη 2-μεθυλο-3-νιτροανισόλη (**27**) (3.25 g, 19.5 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση της αντίστοιχης εναμίνης **21** (κεφάλαιο Γ.2.2), με τη διαφορά ότι το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται για 6 ώρες. Το λαμβανόμενο προϊόν χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>137</sup>



### Γ.3.2 1,4-Διμεθοξυινδόλιο (29)

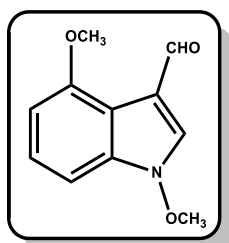


Το 1,4-διμεθοξυινδόλιο (**29**) παρασκευάζεται από την εναμίνη **28** (19.5 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση του 1,6-διμεθοξυινδολίου (κεφάλαιο Γ.2.3). Το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (διαλύτης έκλουσης: κυκλοεξάνιο), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**Απόδοση:** 1.07 g, 6.04 mmol (απόδοση 2 σταδίων, 31%)

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.38 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 3.5 Hz), 6.55 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 7.7 Hz), 7.04 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J* = 8.2 Hz), 7.13 (t, 1H, H<sub>6</sub>, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* = 3.4 Hz).

### Γ.3.3 1,4-Διμεθοξυινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδη (30)



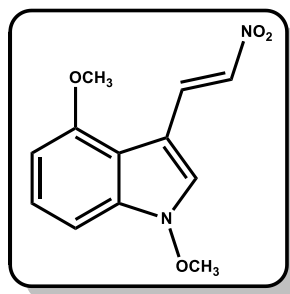
Η αλδεΐδη **30** παρασκευάζεται από το ινδόλιο **29** (1.07 g, 6.04 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθήθηκε για την παρασκευή της 1,6-διμεθοξυινδολο-3-καρβαξυαλδεΐδης (**23**) (κεφάλαιο Γ.2.4). Το προϊόν, κίτρινο-πορτοκαλί στερεό, αφού ξηρανθεί σε ξηραντήρα υπό κενό, χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Απόδοση:** 1.05 g, 5.12 mmol (85%)

**Σ.Τ.:** 120-121 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.84 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 7.8 Hz), 7.19 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J* = 8.2 Hz), 7.29 (t, 1H, H<sub>6</sub>, *J* = 8.0 Hz), 8.15 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 10.4 (s, 1H, CHO).

## Γ.3.4 (E)-1,4-Διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδόλιο (31)



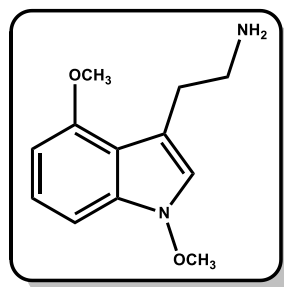
Με επίδραση οξικού αμμωνίου (158 mg, 2.05 mmol) και νιτρομεθανίου (4.8 ml) επί της αλδεύδης **30** (1.05 g, 5.12 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του νιτροαιθυλενίου **23** (κεφάλαιο Γ.2.5), προκύπτει η ένωση **31**, η οποία καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 95:5), οπότε λαμβάνεται ως πορτοκαλόχρουν στερεό.

**Απόδοση:** 1.26 g, 5.06 mmol (99%)

**Σ.Τ.:** 140-141 °C

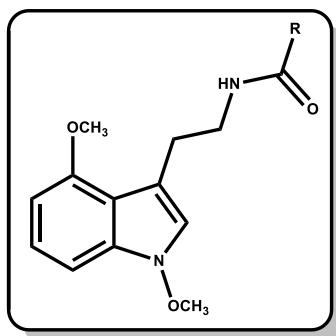
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.82 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J* = 8.2 Hz), 7.31 (t, 1H, H<sub>6</sub>, *J* = 8.1 Hz), 7.96 (d, 1H, ArCH, *J* = 13.4 Hz), 8.36 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.56 (d, 1H, CHNO<sub>2</sub>, *J* = 13.4 Hz).

## Γ.3.5 1,4-Διμεθοξυ-3-ινδολαιθαναμίνη (32)



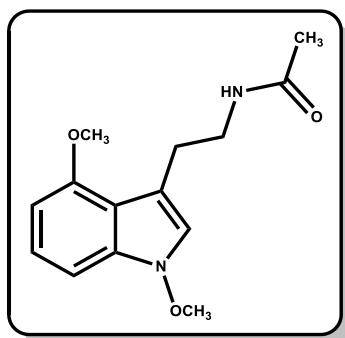
Η αμίνη **32** παρασκευάζεται από το νιτροαιθυλένιο **31** (1.26 g, 5.06 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση της αμίνης **25** (κεφάλαιο Γ.2.6). Η αμίνη που προκύπτει χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

### Γ.3.6 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων **B(i-iii)**



Τα αμίδια **B(i)**, **B(ii)** και **B(iii)** παρασκευάζονται από την αμίνη **32** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των *N*-[2-(1,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (**A<sub>1</sub>(i-iii)**) (κεφάλαιο Γ.2.7).

#### Γ.3.6.1 *N*-[2-(1,4-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (**B(i)**)



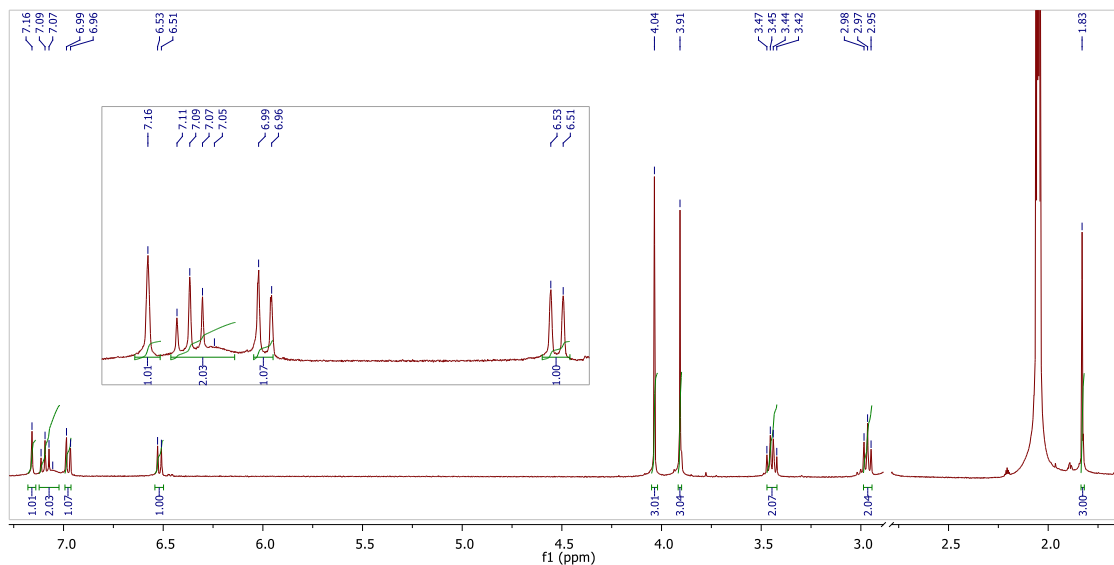
Το επιθυμητό ακεταμίδιο **B(i)** παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7. Το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (αναλογία διαλυτών έκλυσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 20:80), οπότε λαμβάνεται ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 154 mg, 0.59 mmol (35 %)

**Σ.Τ.:** 136 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.83 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.97 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.0 Hz), 3.44 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 7.0 Hz), 3.91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.52 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (d, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 8.1 Hz), 7.05 (bs, 1H, **NH**), 7.07 (t, 1H, **H<sub>6</sub>**, *J* = 8.1 Hz), 7.16 (s, 1H, **H<sub>2</sub>**).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 23.0, 27.8, 41.2, 55.5, 65.9, 100.5, 102.3, 110.6, 114.6, 120.9, 124.1, 135.2, 155.8, 169.6.



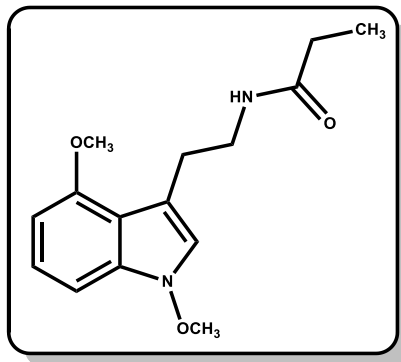
Σχήμα 56. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης **B(i)**.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ) C, H, N

Υπολ. (%)      C: 64.10      H: 6.92      N: 10.68

Ευρ. (%)      C: 63.85      H: 7.10      N: 10.40

### Γ.3.6.2 *N*-[2-(1,4-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο (**B(ii)**)



Με επίδραση ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.26 ml, 2.02 mmol) επί της αμίνης **32** (1.68 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.28 ml, 2.02 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (9 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7, παρασκευάζεται το προπιοναμίδιο **B(ii)**, το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (αναλογία διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70). Το επιθυμητό προϊόν **B(ii)** λαμβάνεται ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 140 mg, 0.51 mmol (30%)

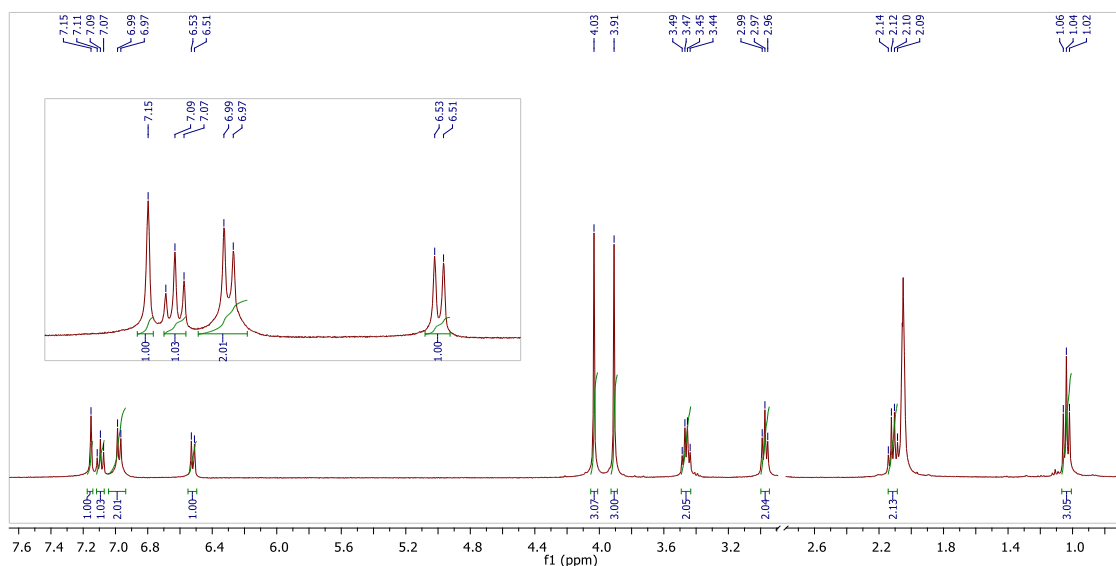
Σ.Τ.: 118 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 2.11 (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 2.97 (t, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 6.8$  Hz), 3.46 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J = 6.7$  Hz), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{N-OCH}_3$ ), 6.52 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 7.7$  Hz), 6.98 (d, 2H,  $\text{H}_7$  και  $\text{NH}$ ,  $J = 8.2$  Hz), 7.09 (t, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J = 7.9$  Hz), 7.15 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

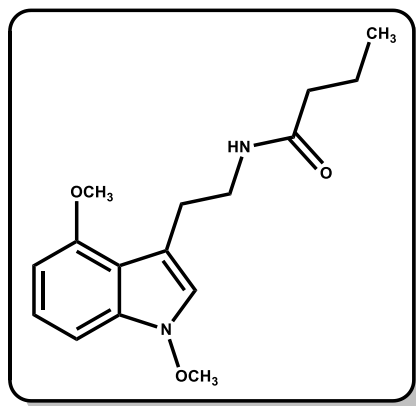
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.3, 27.8, 29.8, 41.1, 55.5, 65.9, 100.5, 102.3, 110.6, 114.5, 120.9, 124.1, 135.2, 155.8, 173.4.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 65.20 | H: 7.30 | N: 10.14 |
| Ευρ. (%)  | C: 64.85 | H: 7.08 | N: 10.00 |



Σχήμα 57. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz) της ένωσης **B(ii)**.

Γ.3.6.3 *N*-[2-(1,6-Διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (**Biii**)

Με επίδραση ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.33 ml, 2.02 mmol) επί της αμίνης **32** (1.68 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.28 ml, 2.02 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (8 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.2.7, παρασκευάζεται το αμίδιο **B(iii)**, το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (αναλογία διαλυτών έκλουσης: κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 40:60). Το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 140 mg, 0.48 mmol (29%)

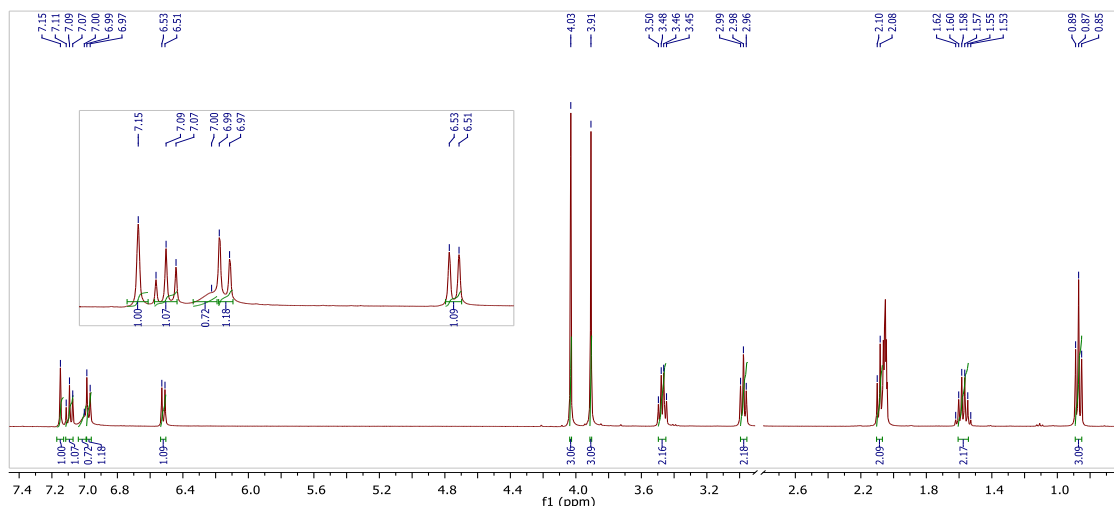
**Σ.Τ.:** 92 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.87 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.58 (sex, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.08 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 2.98 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.0 Hz), 3.47 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 6.9 Hz), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>), 6.52 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>, *J* = 7.7 Hz), 6.98 (d, 1H, **H**<sub>7</sub>, *J* = 8.2 Hz), 7.00 (bs, 1H, **NH**), 7.09 (t, 1H, **H**<sub>6</sub>, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (s, 1H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.1, 19.8, 27.9, 38.7, 41.0, 55.5, 65.9, 100.4, 102.2, 110.5, 114.5, 120.9, 124.1, 135.1, 155.7, 172.5.

**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, H, N

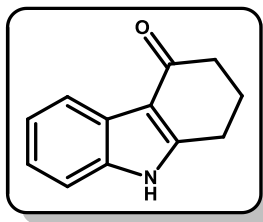
|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 66.18 | H: 7.64 | N: 9.65  |
| Ευρ. (%)  | C: 65.75 | H: 7.35 | N: 10.00 |



Σχήμα 58. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης **B(iii)**.

## Γ.4 Γ<sub>1</sub> Σειρά Ενώσεων

### Γ.4.1 2,3,4,9-Τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-όνη (34)



Σε διάλυμα του 2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολίου (**33**) (1.00 g, 5.85 mmol) σε THF (90% aq., 64 ml) στους 0 °C, προστίθεται στάγδην διάλυμα της 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο 1,4-βενζοκινόνης (2.66 mg, 11.7 mmol) σε THF (23 ml), υπό ατμόσφαιρα αργού. Κατά την προσθήκη, το μίγμα αρχικά χρωματίζεται κυανούν και μερικά λεπτά αργότερα, έντονα κόκκινο. Η ανάδευση συνεχίζεται για 1 ακόμη ώρα, στους 0 °C και στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Ακολούθως, προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου και το μίγμα τοποθετείται σε λουτρό υπερήχων για ½ ώρα. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό, έκπλυση του στερεού, αρχικά με υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με νερό. Το διήθημα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα, ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειϊκού νατρίου και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, οπότε και λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν ως λευκό στερεό.

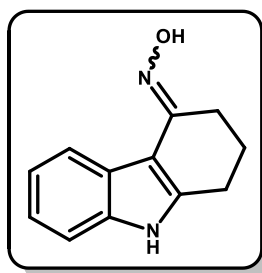
**Απόδοση:** 980 mg, 5.30 mmol (90%)

**Σ.Τ.:** 225-226 °C (Σ.Τ.<sup>138</sup>: 220-222 °C)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

#### Γ.4.2 Οξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (35)



Σε διάλυμα της κετόνης **34** (980 mg, 5.30 mmol) σε άνυδρη πυριδίνη (34 ml), προστίθεται υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (6.62 g, 95.4 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C, με κάθετο ψυκτήρα, για 2 ώρες υπό συνεχή ανάδευση. Στη συνέχεια ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται μικρή ποσότητα νερού. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα, έκπλυση της οργανικής στοιβάδας με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Η οξίμη **35** λαμβάνεται ως λευκό κρυσταλλικό στερεό μετά από χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 75:25).

**Απόδοση:** 960 mg, 4.80 mmol (90%)

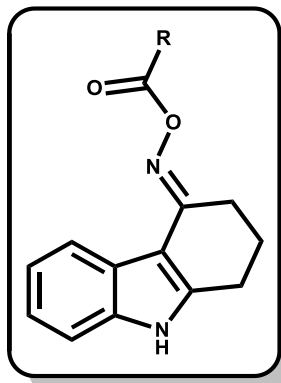
**Σ.Τ.:** 206-207 °C (Σ.Τ.<sup>138</sup>: 203-205 °C)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

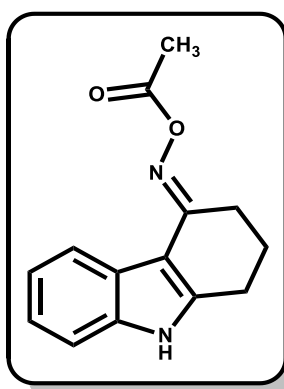


### Γ.4.3 Γενική μέθοδος παρασκευής των οξιμεστέρων Γ<sub>1</sub>(i-iii)



Σε διάλυμα της οξίμης **35** (320 mg, 1.60 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (12 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.33 ml, 2.40 mmol), στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σ' αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά και έπειτα προστίθεται ο κατάλληλος ανυδρίτης οξέος (2.40 mmol). Μετά την προσθήκη το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1 ώρα και στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχλιίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 40 ml). Ακολουθεί έκπλυση των οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, οπότε λαμβάνονται τα αμίδια Γ<sub>1</sub>(i-iii), μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση.

#### Γ.4.3.1 Ο-Ακετυλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-όνης (Γ<sub>1</sub>(i))



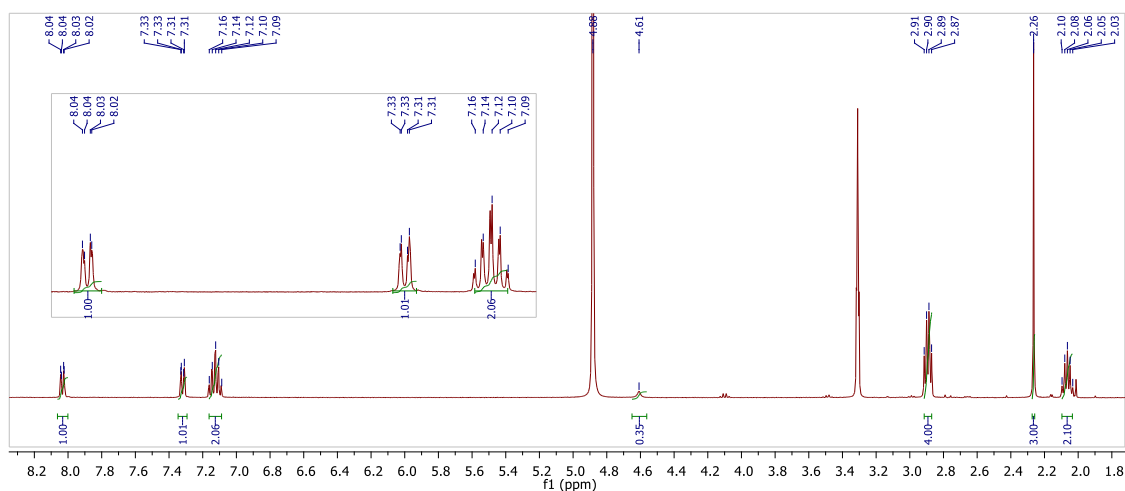
Με επίδραση οξικού ανυδρίτη (0.23 ml, 2.40 mmol) επί της οξίμης **35** (320 mg, 1.60 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.33 ml, 2.40 mmol), σε διχλωρομεθάνιο (12 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3, λαμβάνεται το προϊόν Γ<sub>1</sub>(i) μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 20:80), ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

**Απόδοση:** 194 mg, 0.80 mmol (50%)

**Σ.Τ.:** 185-186 °C (Σ.Τ.<sup>139</sup>: 176-177 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 2.03-2.10 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.90 (q, 4H, **H**<sub>1</sub> και **H**<sub>3</sub>, *J* = 5.6 Hz), 4.61 (bs, 1H, **NH**), 7.09-7.16 (m, 2H, **H**<sub>6</sub> και **H**<sub>7</sub>), 7.32 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 7.2 Hz, 1.7 Hz), 8.03 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 7.1 Hz, 1.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 19.9, 23.4, 23.6, 25.3, 105.8, 111.9, 121.8, 123.1, 123.3, 125.6, 137.9, 146.8, 162.8, 172.1.

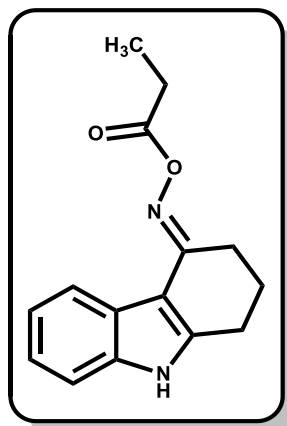


**Σχήμα 59.** Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης **Γ1(i)**.

**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |                 |                |                 |
|-----------|-----------------|----------------|-----------------|
| Υπολ. (%) | <b>C:</b> 69.41 | <b>H:</b> 5.82 | <b>N:</b> 11.56 |
| Ευρ. (%)  | <b>C:</b> 69.01 | <b>H:</b> 5.68 | <b>N:</b> 11.20 |

### Γ.4.3.2 *O*-Προπionyλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (Γ<sub>1</sub>(ii))



Με επίδραση του ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.31 ml, 2.40 mmol) επί της οξίμης **35** (320 mg, 1.60 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.33 ml, 2.40 mmol), σε διχλωρομεθάνιο (12 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3, παρασκευάζεται το προϊόν Γ<sub>1</sub>(ii), το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 40:60), ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

**Απόδοση:** 245 mg, 0.96 mmol (60%)

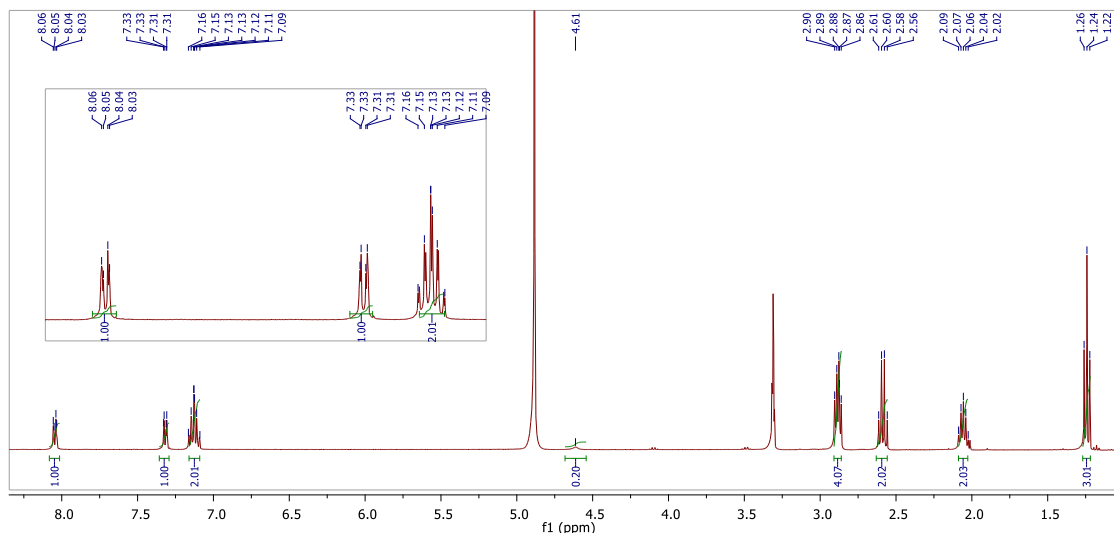
**Σ.Τ.:** 163-164 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 2.24 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.5 Hz), 2.02-2.09 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.59 (q, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.5 Hz), 2.86-2.90 (m, 4H, **H**<sub>1</sub> και **H**<sub>3</sub>), 4.61 (bs, 1H, **NH**), 7.09-7.16 (m, 2H, **H**<sub>6</sub> και **H**<sub>7</sub>), 7.32 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 7.0 Hz, 1.7 Hz), 8.05 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 7.0 Hz, 2.0 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 9.5, 23.4, 23.7, 25.3, 27.3, 105.9, 111.9, 121.8, 123.1, 123.4, 125.6, 137.9, 146.8, 163.0, 175.1.

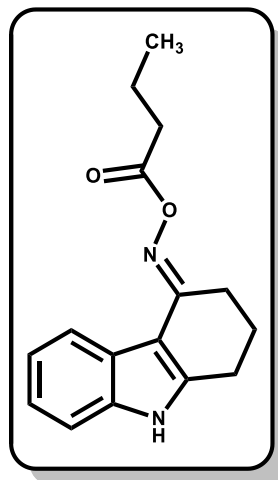
**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |                 |                |                 |
|-----------|-----------------|----------------|-----------------|
| Υπολ. (%) | <b>C:</b> 70.29 | <b>H:</b> 6.29 | <b>N:</b> 10.93 |
| Ευρ. (%)  | <b>C:</b> 69.95 | <b>H:</b> 5.98 | <b>N:</b> 10.60 |



Σχήμα 60. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\Gamma_1(\text{ii})$ .

#### Γ.4.3.3 *O*-Βουτυρυλοξίμη της 2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης ( $\Gamma_1(\text{iii})$ )



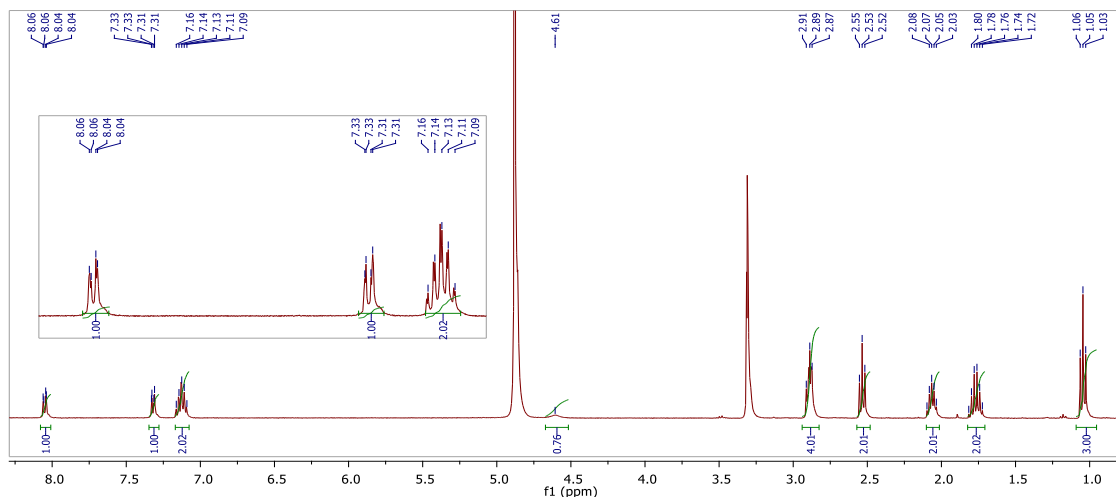
Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.4 ml, 2.40 mmol) επί της οξίμης **35** (320 mg, 1.60 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.33 ml, 2.40 mmol), σε διχλωρομεθάνιο (12 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3, παρασκευάζεται το προϊόν  $\Gamma_1(\text{iii})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 50:50), ως λευκό κρυσταλλικό στερεό.

**Απόδοση:** 250 mg, 0.93 mmol (58%)

**Σ.Τ.:** 126 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (t, 3H,  $\text{CO CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.77 (sex, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.03-2.10 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.53 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.87-2.91 (m, 4H,  $\text{H}_1$  και  $\text{H}_3$ ), 4.61 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.09-7.16 (m, 2H,  $\text{H}_6$  και  $\text{H}_7$ ), 7.32 (dd, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 7.1$  Hz, 1.8 Hz), 8.05 (dd, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 7.0$  Hz, 2.0 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 14.0, 19.5, 23.5, 23.8, 25.4, 35.9, 105.9, 111.9, 121.8, 123.2, 123.4, 125.6, 137.9, 146.8, 163.0, 174.1.



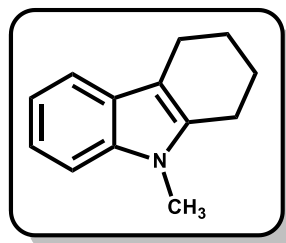
Σχήμα 61. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης  $\Gamma_1(\text{iii})$ .

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 71.09 | H: 6.71 | N: 10.36 |
| Ευρ. (%)  | C: 70.80 | H: 6.52 | N: 9.98  |

## Γ.5 Γ<sub>2</sub> Σειρά Ενώσεων

### Γ.5.1 9-Μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζόλιο (36)



Σε αναδευόμενο διάλυμα του καρβαζολίου **33** (0.50 g, 2.92 mmol), σε DMF (16 ml), προστίθεται καυστικό κάλιο (163 mg, 2.92 mmol), στους 0 °C. Στη συνέχεια, στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται ιωδομεθάνιο (0.20 ml, 3.21 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για

1½ ώρα. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το μίγμα αποχύνεται σε νερό και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 40 ml). Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 70:30), ως λευκό στερεό.

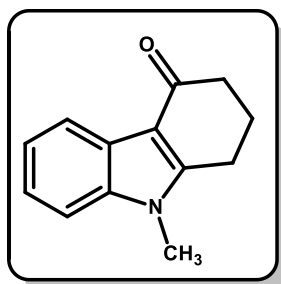
Απόδοση: 508 mg, 2.75 mmol (94%)

Σ.Τ.: 43 °C (Σ.Τ.<sup>140</sup>: 40- 41 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>140</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>140</sup>

## Γ.5.2 9-Μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-όνη (37)



Η κετόνη **37** παρασκευάζεται από το 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζόλιο (**36**) (508 mg, 2.75 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθείται για τη σύνθεση της αντίστοιχης κετόνης **34** στο κεφάλαιο Γ.4.1. Το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 60/40), ως λευκό στερεό.

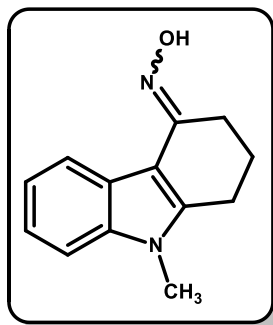
Απόδοση: 490 mg, 2.47 mmol (90%)

Σ.Τ.: 200 °C (Σ.Τ.<sup>138</sup>: 194-196 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138,141</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138,141</sup>

### Γ.5.3 Οξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-όνης (38)



Το προϊόν **38** παρασκευάζεται από την κετόνη **37** (490 mg, 2.47 mmol) σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθείται για τη σύνθεση της αντίστοιχης οξίμης **35**, (κεφάλαιο Γ.4.2). Η επιθυμητή οξίμη **38** λαμβάνεται ως λευκό κρυσταλλικό στερεό μετά από χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20).

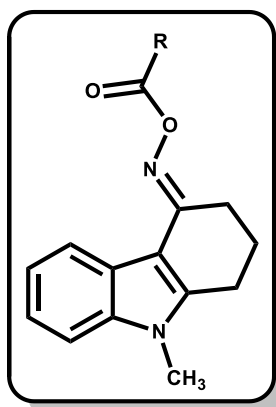
**Απόδοση:** 510 mg, 2.38 mmol (97%)

**Σ.Τ.:** 230-231 °C (Σ.Τ.<sup>138</sup>: 228-230 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

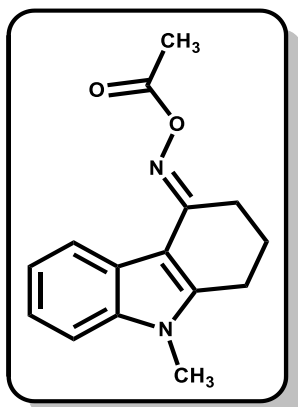
**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>138</sup>

### Γ.5.4 Γενική μέθοδος παρασκευής των οξιμεστέρων Γ<sub>2</sub>(i-iii)



Οι ενώσεις Γ<sub>2</sub>(i), Γ<sub>2</sub>(ii) και Γ<sub>2</sub>(iii) παρασκευάζονται από την οξίμη **38** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των ενώσεων Γ<sub>1</sub>(i-iii), στο κεφάλαιο Γ.4.3.

### Γ.5.4.1 *O*-Ακετυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (Γ<sub>2</sub>(i))



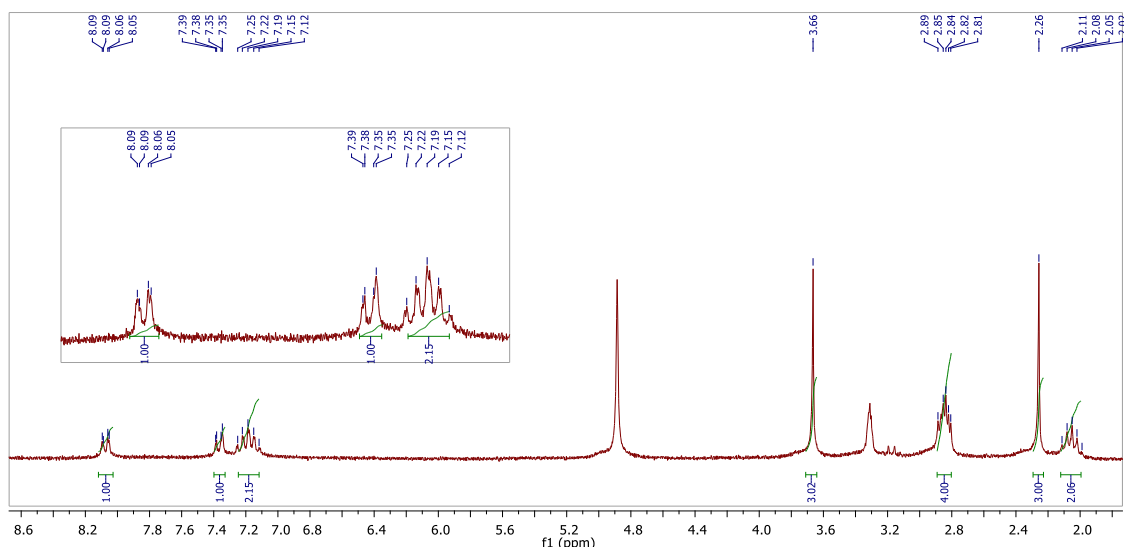
Η ένωση Γ<sub>2</sub>(i) παρασκευάζεται με επίδραση οξικού ανυδρίτη (0.10 ml, 1.20 mmol) επί της οξίμης **38** (170 mg, 0.79 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.17 ml, 1.20 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (6 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3. Το επιθυμητό προϊόν Γ<sub>2</sub>(i) λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 192 mg, 0.75 mmol (95%)

**Σ.Τ.:** 151-152 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 1.99-2.11 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.81-2.89 (m, 4H, **H**<sub>1</sub> και **H**<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.12-7.25 (m, 2H, **H**<sub>6</sub> και **H**<sub>7</sub>), 7.36 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 7.2 Hz, 1.7 Hz), 8.08 (dd, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 6.9 Hz, 1.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 19.9, 22.4, 23.1, 25.1, 29.7, 105.6, 110.2, 122.1, 123.3, 123.4, 125.3, 139.1, 147.6, 162.6, 172.0.



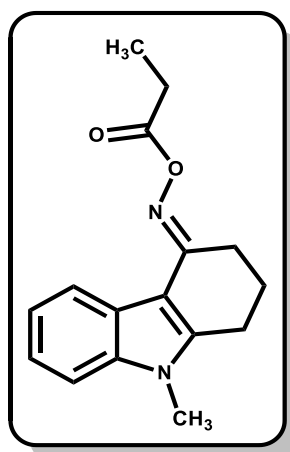
Σχήμα 62. Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης Γ<sub>2</sub>(i).



Στοιχειακή ανάλυση: (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 70.29 | H: 6.29 | N: 10.93 |
| Ευρ. (%)  | C: 69.95 | H: 5.95 | N: 10.70 |

**Γ.5.4.2** *O*-Προπιονυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης (Γ<sub>2</sub>(ii))



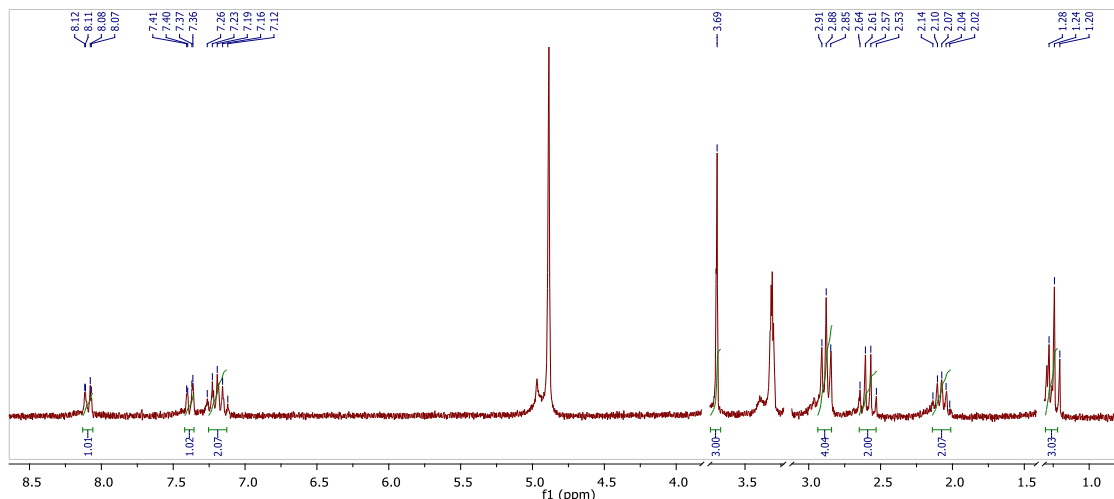
Με επίδραση του ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.15 ml, 1.2 mmol) επί της οξίμης **38** (170 mg, 0.79 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.17 ml, 1.20 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (6 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3, παρασκευάζεται το προϊόν Γ<sub>2</sub>(ii), το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 40:60), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 130 mg, 0.48 mmol (61%)

**Σ.Τ.:** 103-104 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 2.24 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.5 Hz), 2.02-2.14 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.60 (q, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.5 Hz), 2.88 (t, 4H, H<sub>1</sub> και H<sub>3</sub>, *J* = 6.3 Hz), 3.69 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.12-7.26 (m, 2H, H<sub>6</sub> και H<sub>7</sub>), 7.38 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, *J* = 7.2 Hz, 1.5 Hz), 8.10 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 6.7 Hz, 1.5Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 9.5, 22.4, 23.1, 25.1, 27.3, 29.7, 105.6, 110.1, 122.1, 123.3, 123.4, 125.3, 139.1, 147.6, 162.8, 175.0.

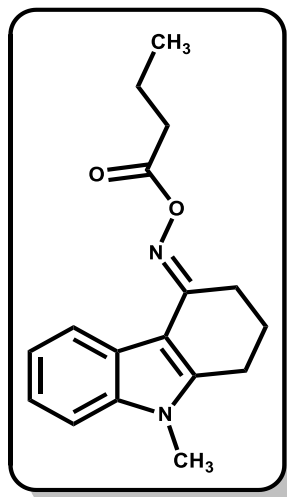


Σχήμα 63. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\Gamma_2(\text{ii})$ .

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

|           |          |         |          |
|-----------|----------|---------|----------|
| Υπολ. (%) | C: 71.09 | H: 6.71 | N: 10.36 |
| Ευρ. (%)  | C: 70.80 | H: 6.50 | N: 10.01 |

#### Γ.5.4.3 *O*-Βουτυρυλοξίμη της 9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-όνης ( $\Gamma_2(\text{iii})$ )



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.2 ml, 1.2 mmol) επί της οξίμης **38** (170 mg, 0.79 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.17 ml, 1.20 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (6 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.4.3, παρασκευάζεται το προϊόν  $\Gamma_2(\text{iii})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 60:40), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 152 mg, 0.54 mmol (68%)

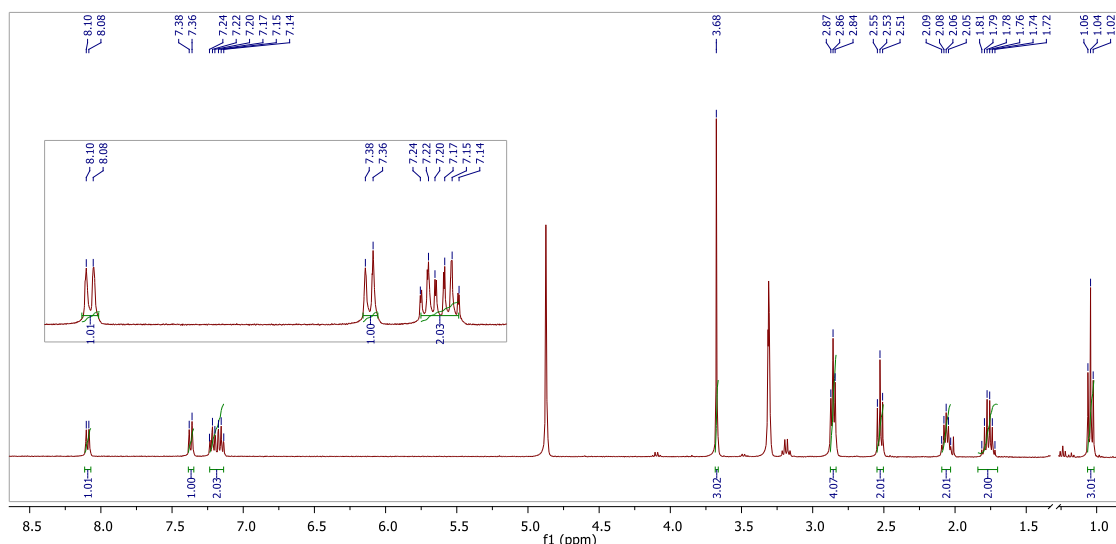
Σ.Τ.: 105-106 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.77 (sex, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.03-2.09 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.53 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.86 (t, 4H,  $\text{H}_1$  και  $\text{H}_3$ ,  $J = 6.2$  Hz), 3.68 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 7.14-7.24 (m, 2H,  $\text{H}_6$  και  $\text{H}_7$ ), 7.37 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.0$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 7.2$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 14.0, 19.5, 22.4, 23.1, 25.2, 29.7, 35.9, 105.7, 110.1, 122.2, 123.4, 123.4, 125.3, 139.1, 147.6, 162.9, 174.0.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

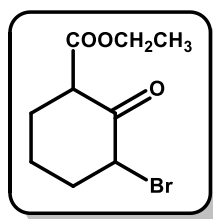
|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 71.81 | H: 7.09 | N: 9.85 |
| Ευρ. (%)  | C: 71.45 | H: 6.80 | N: 9.60 |



Σχήμα 64. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης  $\Gamma_2(\text{iii})$ .

## Γ.6 Δ Σειρά Ενώσεων

### Γ.6.1 3-Βρωμο-2-οξοκυκλοεξανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (40)



Σε διάλυμα του κετοεστέρα **39** (2.40 ml, 15.1 mmol) σε άνυδρο διαιθυλιθέρα (20 ml), προστίθεται στάγδην βρώμιο (0.9 ml, 18.1 mmol) σε θερμοκρασία  $-5$  °C. Στη συνέχεια, το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Μετά το τέλος της

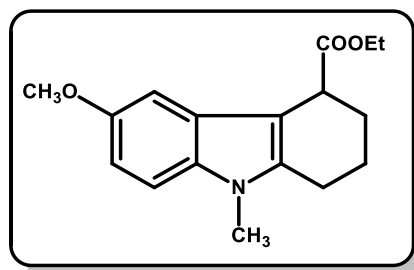
αντίδρασης, το μίγμα πλένεται με νερό ( $2 \times 60$  ml), κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου ( $1 \times 60$  ml) και ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το προϊόν που σχηματίζεται, με τη μορφή άχρωμου ελαίου, χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Απόδοση:** 3.64 g, 14.6 mmol (97%)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>142</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>142</sup>

### Γ.6.2 (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (43)



Μίγμα της 4-μεθοξυ-*N*-μεθυλανιλίνης (**41**) (3.00 g, 21.9 mmol) και του βρωμοκετοεστέρα **40** (3.64 g, 14.6 mmol) αναδεύεται, υπό αργό, στους 50 °C, για 3 ώρες. Στη συνέχεια, το σκουρόχρωμο μίγμα διαλύεται σε άνυδρη ισοπροπανόλη (21.9 ml) και προστίθεται  $\text{ZnCl}_2$  (5.96 g, 43.8 mmol), που έχει προηγουμένως ξηρανθεί υπό κενό μηχανικής αντλίας ελαίου για 4 ημέρες. Ακολουθεί βρασμός για 16 ώρες, εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και προσθήκη οξικού αιθυλεστέρα (100 ml). Η οργανική στοιβάδα πλένεται με  $\text{HCl}$  2N ( $3 \times 100$  ml) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου ( $2 \times 100$  ml). Ακολουθεί, ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου, εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 50:50), οπότε και λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν, ως υποκίτρινο στερεό.

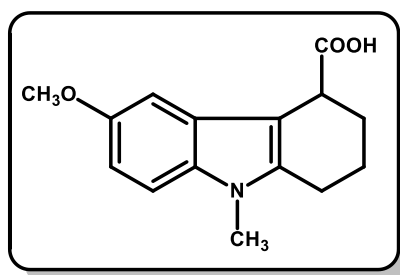
**Απόδοση:** 2.81 g, 9.79 mmol (67%)

**Σ.Τ.:** 75 °C (Σ.Τ.<sup>92</sup> : 69-70 °C)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

### Γ.6.3 6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (44)



Ο εστέρας **43** (2.81 g, 9.79 mmol) διαλύεται σε αιθανόλη (20 ml), εν θερμώ, και στο διάλυμα προστίθεται καυστικό νάτριο (3.92 g σε 4 ml νερό, 98 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 6 ώρες και στη συνέχεια η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό. Το αλκαλικό διάλυμα πλένεται με διχλωρομεθάνιο ( $2 \times 20$  ml) και η υδατική φάση οξινίζεται με 10% HCl, υπό ψύξη. Το καρβοξυλικό οξύ **44** παραλαμβάνεται μετά από διήθηση υπό κενό και εκπλύσεις με κρύο νερό, ως μπεζ στερεό, το οποίο ξηραίνεται σε κλίβανο στους 50 °C για 2 ημέρες.

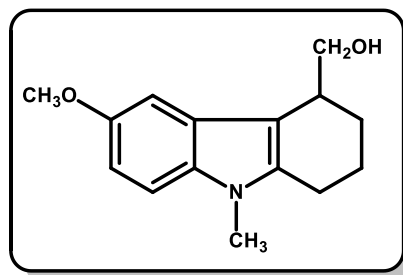
**Απόδοση:** 2.31 g, 8.92 mmol (91 %)

**Σ.Τ.:** 185 °C (Σ.Τ.<sup>92</sup>: 177-178 °C)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**Γ.6.4 (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-μεθανόλη (45)**

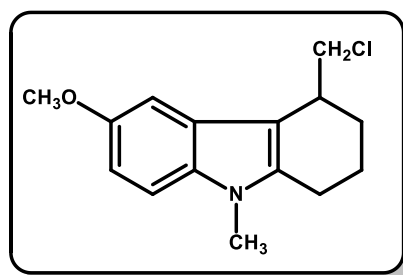


Σε διάλυμα του καρβοξυλικού οξέος **44** (2.31 g, 8.92 mmol) σε άνυδρο THF (30 ml) προστίθεται  $\text{LiAlH}_4$  (0.85 g, 22.3 mmol), στους 0 °C και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C, με κάθετο ψυκτήρα, για 2 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης, προστίθεται νερό στάγδην και το προκύπτον μίγμα διηθείται από γη διατόμων. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 70 ml), έκπλυση των οργανικών στοιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 × 50 ml) και ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 70:30), ως άχρωμο υγρό.

**Απόδοση:** 2.07 g, 8.45 mmol (95%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.71-2.13 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$  και  $\mathbf{H}_3$ ), 2.58-2.75 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.05-3.10 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.48-3.55 (m, 1H,  $\mathbf{OH}$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.62-3.65 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95-4.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.72 (dd, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.04 (d, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $J = 2.4$  Hz), 7.18 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.8$  Hz).

**Γ.6.5 (±)-4-Χλωρομεθυλο-6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζόλιο (46)**

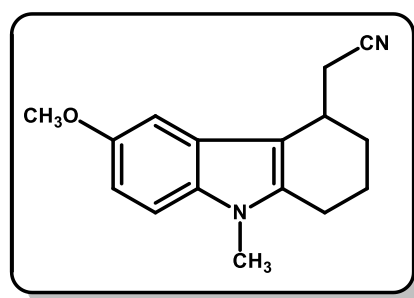


Σε διάλυμα της αλκοόλης **45** (2.07 g, 8.45 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (55 ml) προστίθεται τριαιθυλαμίνη (1.70 ml, 11.9 mmol), στους  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  και το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά πριν την προσθήκη μεθανοσουλφονυλοχλωριδίου (0.90 ml, 11.9 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για  $1\frac{1}{2}$  ακόμη ώρα και στη συνέχεια, πλένεται με αραιό υδατικό διάλυμα HCl (5%), νερό και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Μετά τη ξήρανση της οργανικής φάσης υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου και την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό, το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 90:10). Το χλωρίδιο **46** λαμβάνεται υπό μορφή άχρωμου ελαίου.

**Απόδοση:** 1.63 g, 6.20 mmol (73%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81-1.96 (m, 3H,  $\mathbf{H}_2$  και  $1\mathbf{H}_3$  ή  $\mathbf{H}_3$  και  $1\mathbf{H}_2$ ), 2.11-2.15 (m, 1H,  $1\mathbf{H}_2$  ή  $1\mathbf{H}_3$ ), 2.64-2.69 (m, 1H,  $\mathbf{H}_1$ ), 2.73-2.78 (m, 1H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.26-3.30 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.58-3.62 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01-4.04 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.75 (dd, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ).

#### Γ.6.6 (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-ακετονιτρίλιο (**47**)



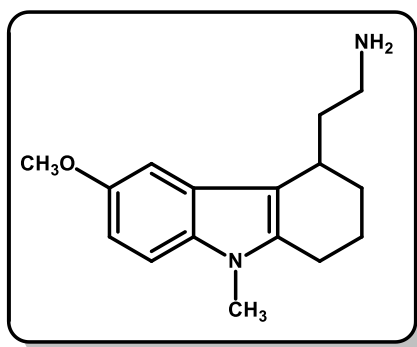
Σε διάλυμα του χλωριδίου **46** (1.63 g, 6.20 mmol) σε DMF/DMSO 1:1 (20 ml) προστίθεται KCN (1.01 g, 15.5 mmol) και καταλυτική ποσότητα KI. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  για 24 ώρες. Στη συνέχεια, οι διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα ( $3 \times 70\text{ ml}$ ). Ακολουθεί έκπλυση της οργανικής στοιβάδας με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου και εξάτμιση του διαλύτη, υπό κενό. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 660 mg, 2.60 mmol (42%)

**Σ.Τ.:** 128 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 1.95-2.09 (m, 4H, **H**<sub>2</sub> και **H**<sub>3</sub>), 2.49-2.56 (m, 1H, **CH**<sub>2</sub>CN), 2.62-2.77 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 2.90-2.95 (m, 1H, **CH**<sub>2</sub>CN), 3.39-3.45 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.59 (s, 3H, N-**CH**<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 6.84 (dd, 1H, **H**<sub>7</sub>, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.93 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>, *J* = 2.4 Hz), 7.17 (d, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 8.8 Hz).

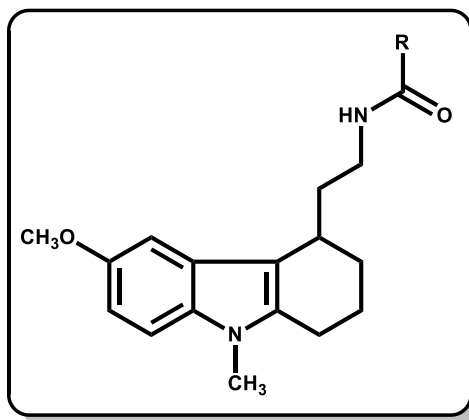
**Γ.6.7 (±)-6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-αιθαναμίνη (48)**



Σε αναδευόμενο ελαιώρημα λιθιοαργιλιουδριδίου (300 mg, 7.90 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (15 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα του νιτριλίου **47** (660 g, 2.60 mmol) σε βενζόλιο (10 ml). Μετά την προσθήκη, το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για ½ ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη νερού, υπό ψύξη, έως ότου εξουδετερωθεί η περίσσεια του LiAlH<sub>4</sub> και διήθηση από γη διατόμων. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Η αμίνη **48** που προκύπτει χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

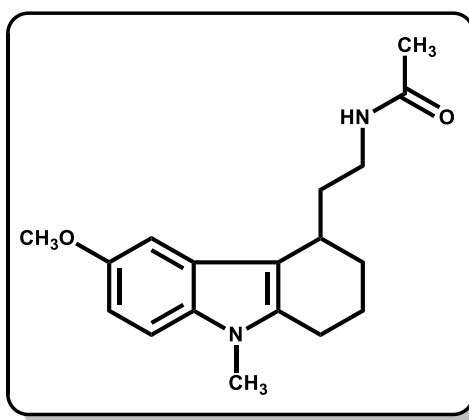


### Γ.6.8 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων Δ<sub>1</sub>(i-iii)



Τα αμίδια Δ<sub>1</sub>(i), Δ<sub>1</sub>(ii) και Δ<sub>1</sub>(iii) παρασκευάζονται από την αμίνη **48** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των *N*-[2-(1,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (Δ<sub>1</sub>(i-iii)) (κεφάλαιο Γ.2.7), με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 40 λεπτά.

#### Γ.6.8.1 (±)-*N*-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (Δ<sub>1</sub>(i))

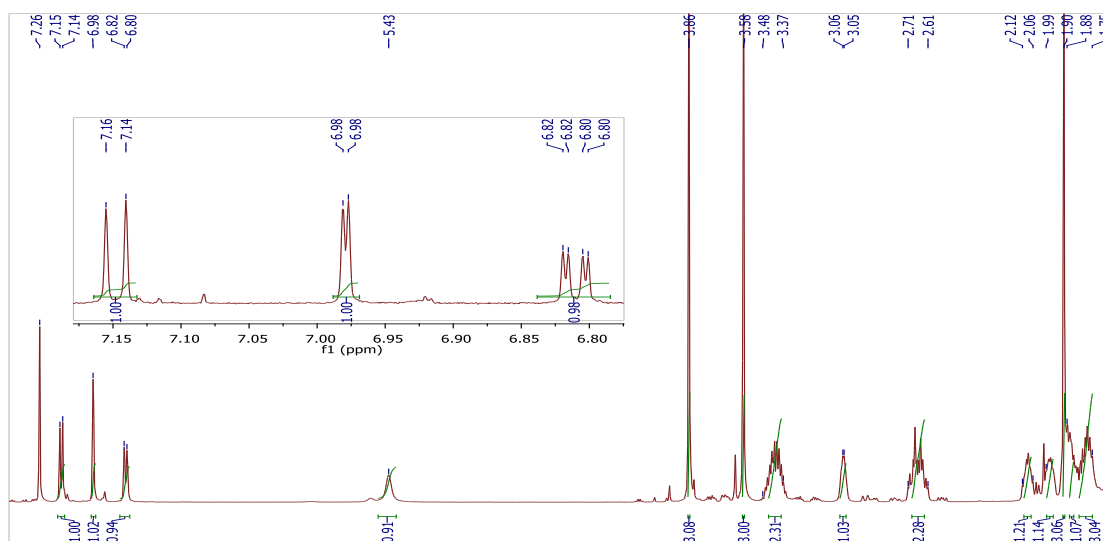


Με επίδραση οξικού ανυδρίτη (1.10 mmol) επί της αμίνης **48** (0.90 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (1.10 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.8, παρασκευάζεται το προϊόν Δ<sub>1</sub>(i), το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 20:80), ως παχύρευστο έλαιο.

**Απόδοση:** 220 mg, 0.73 mmol (81%)

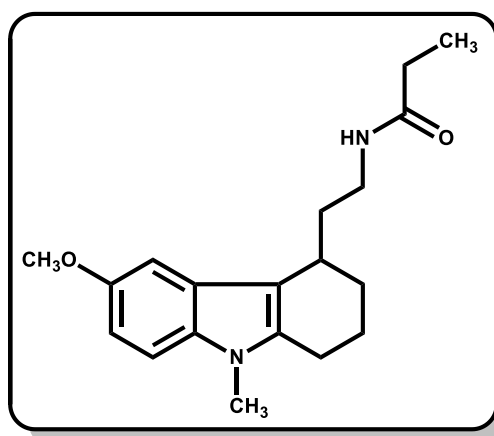
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.74-1.89 (m, 4H, **H**<sub>2</sub> και **H**<sub>3</sub>), 1.94-1.99 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.07-2.11 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.61-2.72 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.04-3.08 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.36-3.48 (m, 2H, **H**<sub>11</sub>), 3.58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.41 (bs, 1H, NH), 6.81 (dd, 1H, **H**<sub>7</sub>, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>, *J* = 2.4 Hz), 7.15 (d, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 8.8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 20.1, 22.4, 23.5, 28.3, 29.2, 30.3, 34.9, 38.3, 56.4, 101.6, 109.4, 109.9, 111.9, 127.0, 132.5, 137.0, 153.8, 170.1.



Σχήμα 65. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\Delta_1(\text{i})$ .

### Γ.6.8.2 ( $\pm$ )-*N*-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ϋλ)αιθυλο]προπαναμίδιο ( $\Delta_1(\text{ii})$ )



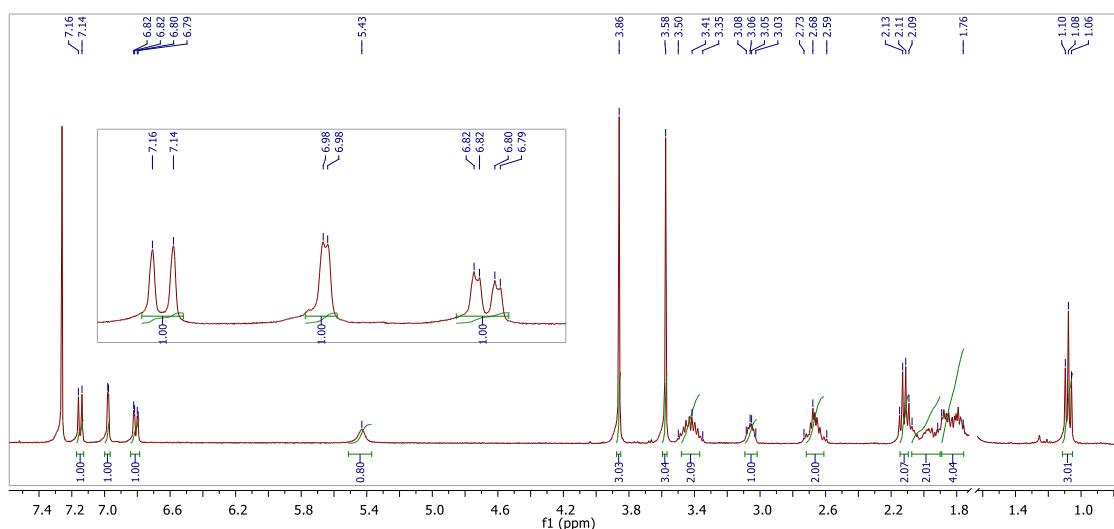
Με επίδραση του ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (1.10 mmol) επί της αμίνης **48** (0.90 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (1.10 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.8, παρασκευάζεται το προϊόν  $\Delta_1(\text{ii})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 45:55), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 250 mg, 0.80 mmol (89%)

Σ.Τ.: 118-119 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 1.76-1.89 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$  και  $\mathbf{H}_3$ ), 1.92-2.07 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.12 (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz), 2.59-2.73 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.03-3.08 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.35-3.41 (m, 2H,  $\mathbf{H}_{11}$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.43 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.81 (dd, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.7$  Hz, 2.3 Hz), 6.98 (d, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $J = 1.9$  Hz), 7.15 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.8$  Hz) .

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 9.9, 20.0, 22.4, 28.2, 29.2, 29.9, 30.1, 35.0, 38.1, 56.3, 101.4, 109.4, 109.8, 111.9, 126.9, 132.4, 136.9, 153.7, 173.7.



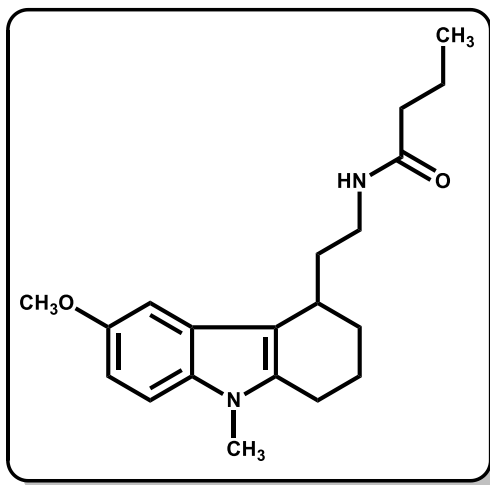
Σχήμα 66. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz) της ένωσης  $\Delta_1(\text{ii})$ .

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

Υπολ. (%)      C: 72.58      H: 8.33      N: 8.91

Ευρ. (%)      C: 72.15      H: 8.00      N: 8.62

**Γ.6.8.3 (±)-N-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (Δ<sub>1</sub>(iii))**



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (1.10 mmol) επί της αμίνης **48**, (0.90 mmol) παρουσία τριαιθυλαμίνης (1.10 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.8, παρασκευάζεται το προϊόν **Δ<sub>1</sub>(iii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 35:65), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 130 mg, 0.40 mmol (43%)

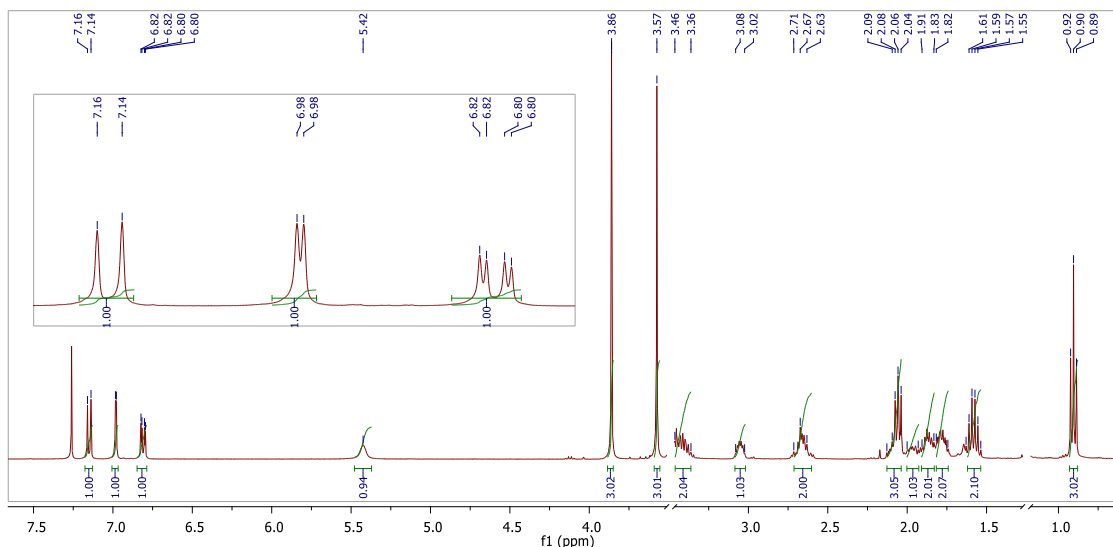
**Σ.Τ.:** 95-96 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.90 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.60 (sex, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.74-1.82 (m, 2H, **H<sub>2</sub>** ή **H<sub>3</sub>**), 1.83-1.91 (m, 2H, **H<sub>3</sub>** ή **H<sub>2</sub>**), 1.93-2.00 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.04-2.13 (m, 3H, ArCH<sub>2</sub> και COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63-2.71 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**), 3.02-3.08 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.36-3.46 (m, 2H, **H<sub>11</sub>**), 3.57 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.42 (bs, 1H, NH), 6.81 (dd, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 2.4 Hz), 7.15 (d, 1H, **H<sub>8</sub>**, *J* = 8.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 13.9, 19.3, 20.0, 22.4, 28.2, 29.2, 30.2, 35.0, 38.1, 39.0, 56.4, 101.5, 109.4, 109.9, 111.9, 126.9, 132.5, 137.0, 153.8, 172.9.

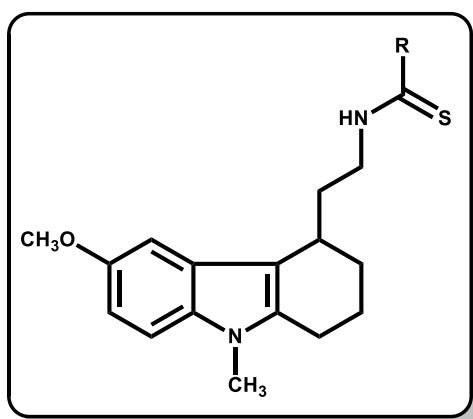
**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 73.14 | H: 8.59 | N: 8.53 |
| Ευρ. (%)  | C: 72.89 | H: 8.20 | N: 8.28 |



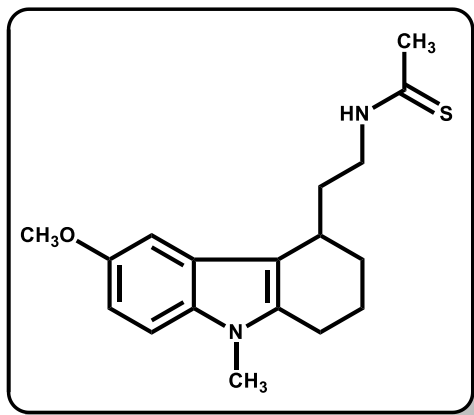
Σχήμα 67. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\Delta_1(\text{iii})$ .

### Γ.6.9 Γενική μέθοδος παρασκευής των θειαμιδίων $\Delta_2(\text{i-iii})$



Μίγμα του αντίστοιχου καρβοξαμιδίου  $\Delta_1(\text{i-iii})$  (0.40 mmol) και του αντιδραστηρίου Lawesson's (0.20 mmol), σε τολουόλιο (10 ml), βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 3 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης, το μίγμα διηθείται από γη διατόμων και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Τα επιθυμητά αμίδια  $\Delta_2(\text{i})$ ,  $\Delta_2(\text{ii})$  και  $\Delta_2(\text{iii})$ , λαμβάνονται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση.

**Γ.6.9.1 (±)-N-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακετοθειαμίδιο ( $\Delta_2(\mathbf{i})$ )**

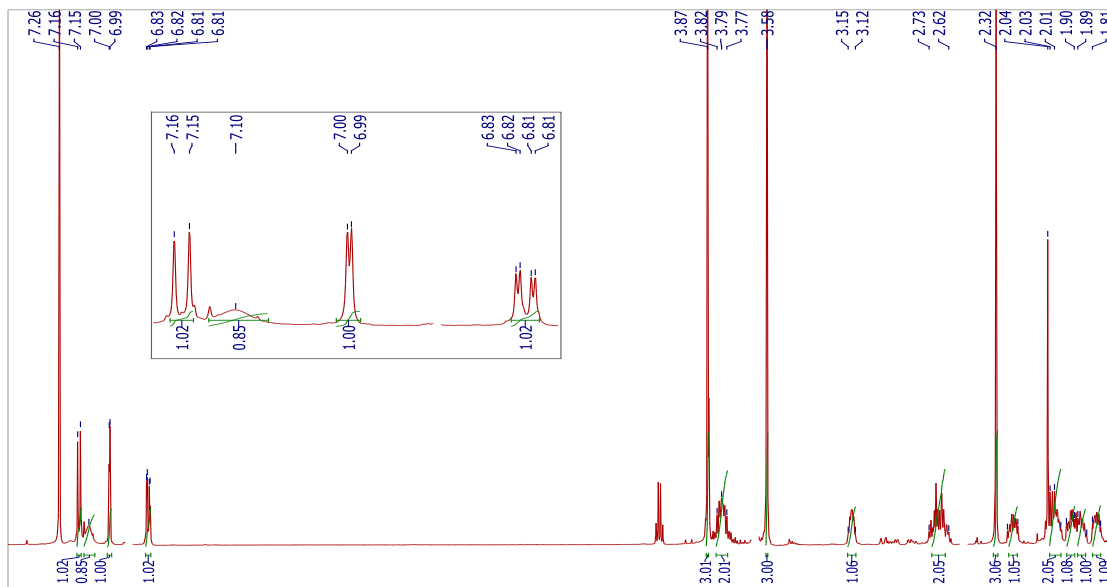


Με επίδραση του αντιδραστηρίου Lawesson's επί του αμιδίου  $\Delta_1(\mathbf{i})$ , σε τολουόλιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.9, παρασκευάζεται το αμίδιο  $\Delta_2(\mathbf{i})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 70:30), ως άχρωμο παχύρευστο έλαιο.

**Απόδοση:** 96 mg, 0.30 mmol (76%)

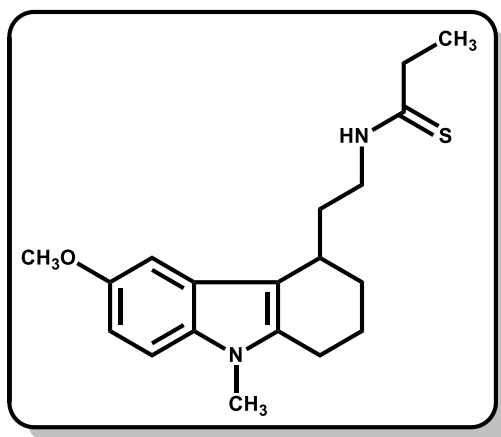
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.77-1.81 (m, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 1.84-1.89 (m, 1H,  $\mathbf{H}_2$ ), 1.90-1.95 (m, 1H,  $\mathbf{H}_2$ ), 1.98-2.03 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$  και  $\mathbf{H}_3$ ), 2.20-2.26 (m, 1H,  $1\text{ArCH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CSCCH}_3$ ), 2.62-2.73 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.12-3.15 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.77-3.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80 (dd, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2.3 Hz), 7.00 (d, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $J = 2.3$  Hz), 7.10 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.16 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.8$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 20.3, 22.4, 28.5, 29.3, 30.6, 33.0, 34.2, 45.0, 56.4, 101.3, 109.6, 110.2, 111.3, 126.8, 132.4, 137.3, 154.0, 200.5.



Σχήμα 68. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης  $\Delta_2(\text{i})$ .

### Γ.6.9.2 (±)-*N*-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ϋλ)αιθυλο]προπανοθειαμίδιο ( $\Delta_2(\text{ii})$ )



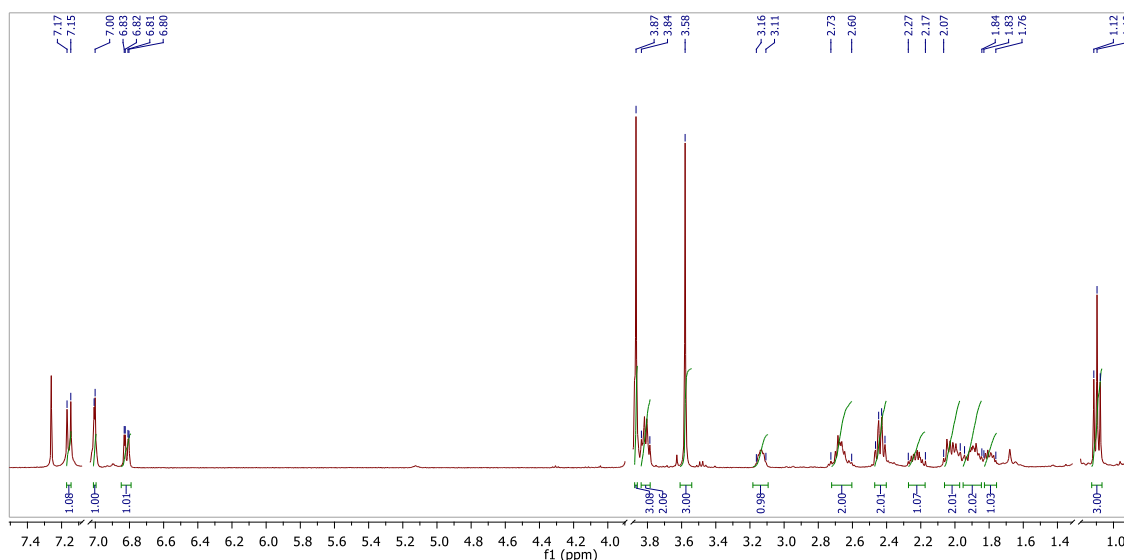
Με επίδραση του αντιδραστήριου Lawesson's επί του αμιδίου  $\Delta_1(\text{ii})$ , σε τολουόλιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.9, παρασκευάζεται το αμίδιο  $\Delta_2(\text{ii})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20), ως υποκίτρινο παχύρευστο έλαιο.

**Απόδοση:** 115 mg, 0.35 mmol (87% )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t, 3H,  $\text{CSCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz), 1.76-2.07 (m, 5H,  $\mathbf{H}_2$  και  $\mathbf{H}_3$  και  $1\text{ArCH}_2$ ), 2.17-2.27 (m, 1H,  $1\text{ArCH}_2$ ), 2.44 (q, 2H,  $\text{CSCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.60-2.73 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.11-3.16 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.79-3.84 (m, 2H,

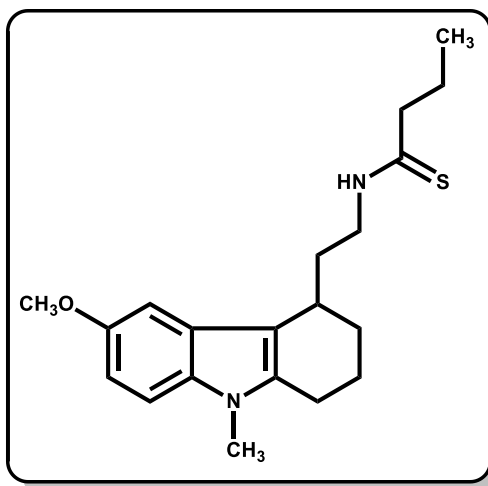
$\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82 (dd, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 7.00 (d, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 7.16 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 13.2, 20.2, 22.4, 28.2, 29.3, 30.5, 33.0, 40.1, 44.8, 56.4, 101.2, 109.6, 110.2, 114.3, 126.8, 134.2, 137.2, 153.9, 206.2.



Σχήμα 69. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης  $\Delta_2(\text{ii})$ .

### Γ.6.9.3 (±)-*N*-[2-(6-Μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουτανθειαμίδιο ( $\Delta_2(\text{iii})$ )



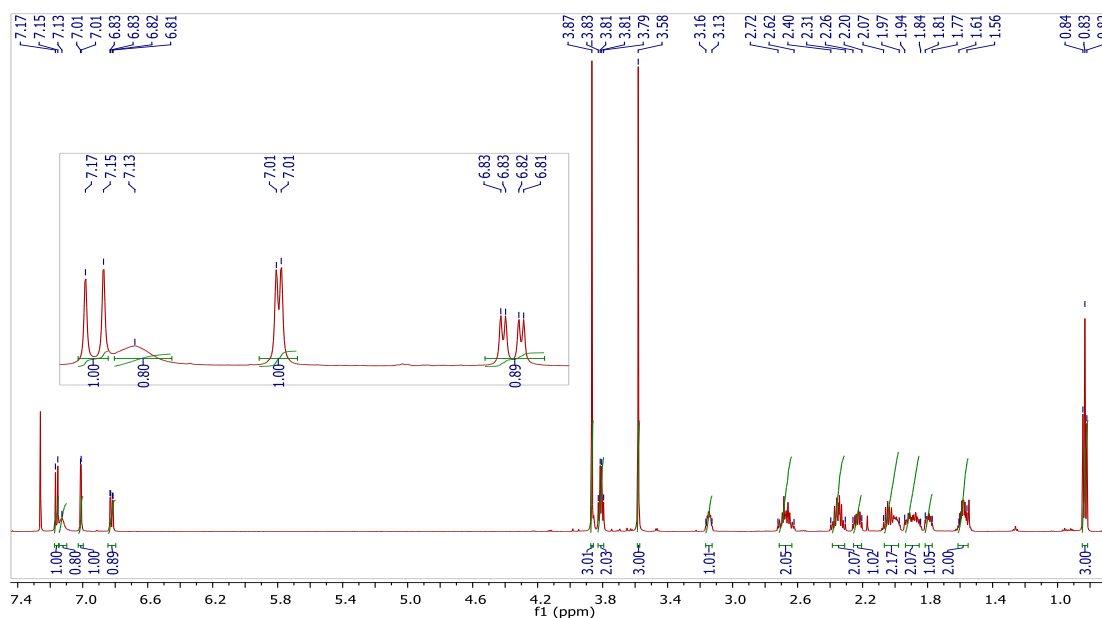
Με επίδραση του αντιδραστήριου Lawesson's επί του αμίδιου  $\Delta_1(\text{iii})$ , σε τολουόλιο, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.6.9, παρασκευάζεται το αμίδιο  $\Delta_2(\text{iii})$ , το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 85:15), ως άχρωμο παχύρευστο έλαιο.



**Απόδοση:** 117 mg, 0.34 mmol (85%)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.83 (t, 3H,  $\text{CSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.56-1.61 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77-2.07 (m, 5H,  $\text{H}_2$  και  $\text{H}_3$  και  $\text{ArCH}_2$ ), 2.20-2.26 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.31-2.40 (m, 2H,  $\text{CSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.62-2.72 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.13-3.16 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.81 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J = 7.4$  Hz), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2.3 Hz), 7.01 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 2.3$  Hz), 7.13 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.16 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.8$  Hz).

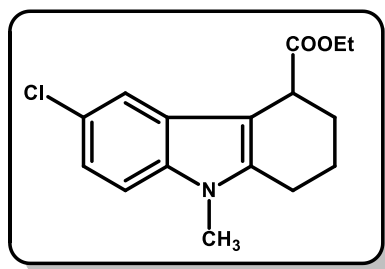
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 13.4, 20.3, 22.4, 22.5, 28.4, 29.3, 30.6, 32.9, 44.7, 49.2, 56.4, 101.2, 109.6, 110.2, 111.3, 126.7, 132.5, 137.3, 154.0, 204.9.



**Σχήμα 70.** Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης  $\Delta_2(\text{iii})$ .

## Γ.7 Ε Σειρά Ενώσεων

### Γ.7.1 (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (50)



Ο εστέρας **50** λαμβάνεται από την αντίδραση της 4-χλωρο-*N*-μεθυλανιλίνης (**49**) (4.90 ml, 40.1 mmol) με τον βρωμοκετοεστέρα **40** (6.66 g, 26.7 mmol), παρουσία χλωριούχου ψευδαργύρου (10.93 g, 80.2 mmol) και ισοπροπανόλης (40 ml), σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης του 6-μεθοξυ-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολο-4-καρβοξυλικού αιθυλεστέρα (**43**) (κεφάλαιο Γ.6.2), με τη διαφορά ότι το δεύτερο στάδιο της αντίδρασης διαρκεί 28 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν προκύπτει μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20), ως υποκίτρινο στερεό.

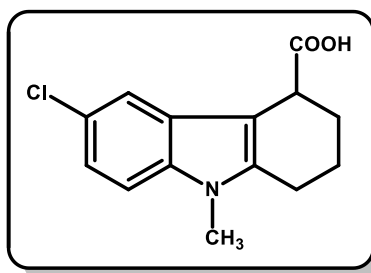
**Απόδοση:** 5.14 g, 17.6 mmol (66 %)

**Σ.Τ.:** 68-69 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**Γ.7.2 (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-тетραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (51)**



Ο (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-тетραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**50**) (5.14 g, 17.6 mmol) σαπωνοποιείται με καυστικό νάτριο (7.04 g, 176 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του οξέος **44** ( κεφάλαιο Γ.6.3).

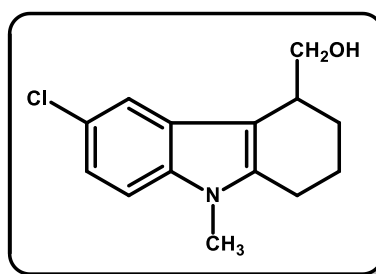
**Απόδοση:** 4.36 g, 16.5 mmol (94%)

**Σ.Τ.:** 198 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>92</sup>

**Γ.7.3 (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-тетραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-μεθανόλη (52)**

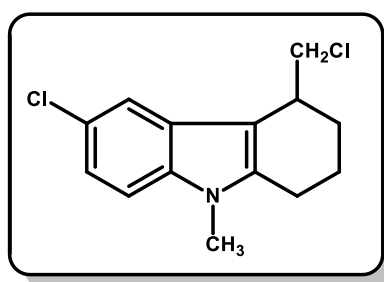


Το καρβοξυλικό οξύ **51** (4.36 g, 16.5 mmol) ανάγεται με LiAlH<sub>4</sub> (1.57 g, 41.3 mmol) προς την (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-тетραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-μεθανόλη (**52**), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αλκοόλης **45** (κεφάλαιο Γ.6.4). Το επιθυμητό προϊόν **52** λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 70:30), ως άχρωμο υγρό.

**Απόδοση:** 4.04 g, 16.2 mmol (98%)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.47 (bs, 1H,  $\text{OH}$ ), 1.83-1.94 (m, 2H,  $\text{H}_2$  ή  $\text{H}_3$ ), 1.96-2.04 (m, 2H,  $\text{H}_3$  ή  $\text{H}_2$ ), 2.64-2.76 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.15-3.20 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.83-3.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.91-3.95 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.09 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 8.6$  Hz, 2.0 Hz), 7.17 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.6$  Hz), 7.56 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 1.9$  Hz).

**Γ.7.4 (±)-4-Χλωρομεθυλο-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζόλιο (53)**



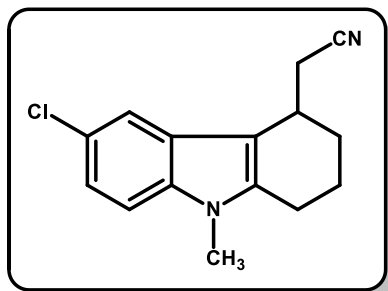
Η αλκοόλη **52** (1.97 g, 7.90 mmol) αντιδρά με μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιο (1.35 ml, 17.4 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (2.40 ml, 17.4 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του χλωριδίου **46** (κεφάλαιο Γ.6.5), με τη διαφορά ότι η αντίδραση διαρκεί 24 ώρες. Το χλωρίδιο **53** λαμβάνεται, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 85:15), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**Απόδοση:** 1.23 g, 4.60 mmol (58 %)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.84-1.96 (m, 3H,  $\text{H}_2$  και 1 $\text{H}_3$  ή  $\text{H}_3$  και 1 $\text{H}_2$ ), 2.14-2.16 (m, 1H, 1 $\text{H}_2$  ή 1 $\text{H}_3$ ), 2.61-2.76 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.29-3.35 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.52 (t, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 10.8$  Hz), 3.60 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.97 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 10.9$  Hz, 3.4 Hz), 7.10 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 8.6$  Hz, 2.0 Hz), 7.17 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.6$  Hz), 7.49 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 1.6$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 18.8, 22.3, 25.4, 29.4, 35.1, 47.3, 108.9, 109.9, 117.5, 121.1, 125.0, 127.6, 135.5, 138.7.

**Γ.7.5 (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-ακετονιτρίλιο (54)**



Το ακετονιτρίλιο **54** παρασκευάζεται από το χλωρίδιο **53** (1.23 g, 4.60 mmol), με επίδραση κυανιούχου καλίου (KCN) (748 mg, 11.5 mmol), παρουσία ιωδιούχου καλίου (KI) (10%) σε DMF/DMSO 1:1 (20 ml), σύμφωνα με τη μέθοδο σύνθεσης του ακετονιτρίλιου **47**, (κεφάλαιο Γ.6.6). Το επιθυμητό προϊόν **54** λαμβάνεται, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20), ως λευκό στερεό.

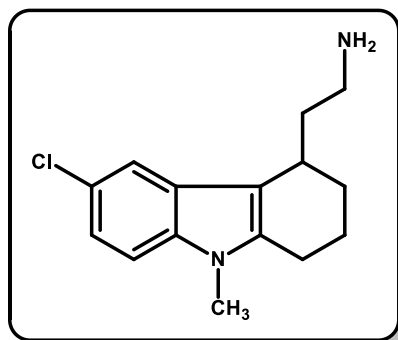
**Απόδοση:** 520 mg, 2.02 mmol (44 %)

**Σ.Τ.:** 135-136 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 1.94-2.09 (m, 4H, **H**<sub>2</sub> και **H**<sub>3</sub>), 2.57 (dd, 1H, **CH**<sub>2</sub>CN, *J* = 17.0 Hz, 10.0 Hz), 2.63-2.79 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 2.90 (dd, 1H, **CH**<sub>2</sub>CN, *J* = 17.0 Hz, 3.8 Hz), 3.36-3.42 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.60 (s, 3H, N-**CH**<sub>3</sub>), 7.12 (dd, 1H, **H**<sub>7</sub>, *J* = 8.7 Hz, 1.9 Hz), 7.18 (d, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 8.7 Hz), 7.42 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>, *J* = 1.8 Hz).

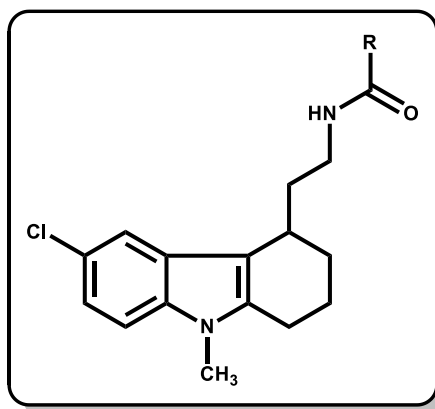
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 19.4, 22.2, 23.2, 28.3, 29.4, 29.7, 109.2, 110.1, 117.3, 119.2, 121.3, 125.2, 127.0, 135.6, 138.4.

**Γ.7.6 (±)-6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (55)**



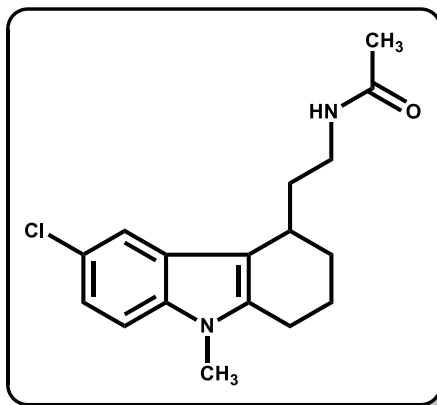
Αναγωγή του νιτριλίου **54** (520 mg, 2.02 mmol) με  $\text{LiAlH}_4$  (230 mg, 6.06 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αμίνης **48** (κεφάλαιο Γ.6.7), οδηγεί στο σχηματισμό της (±)-6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-αιθαναμίνης (**55**). Η αμίνη **55** χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Γ.7.7 Γενική μέθοδος παρασκευής των (±)-N-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (E(i-iii))**



Τα αμίδια **E(i)**, **E(ii)** και **E(iii)** παρασκευάζονται από την αμίνη **55** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των *N*-[2-(1,6-διμεθοξυ-1H-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (**A<sub>1</sub>(i-iii)**) (κεφάλαιο Γ.2.7), με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 30 λεπτά.

**Γ.7.7.1 (±)-N-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο (E(i))**



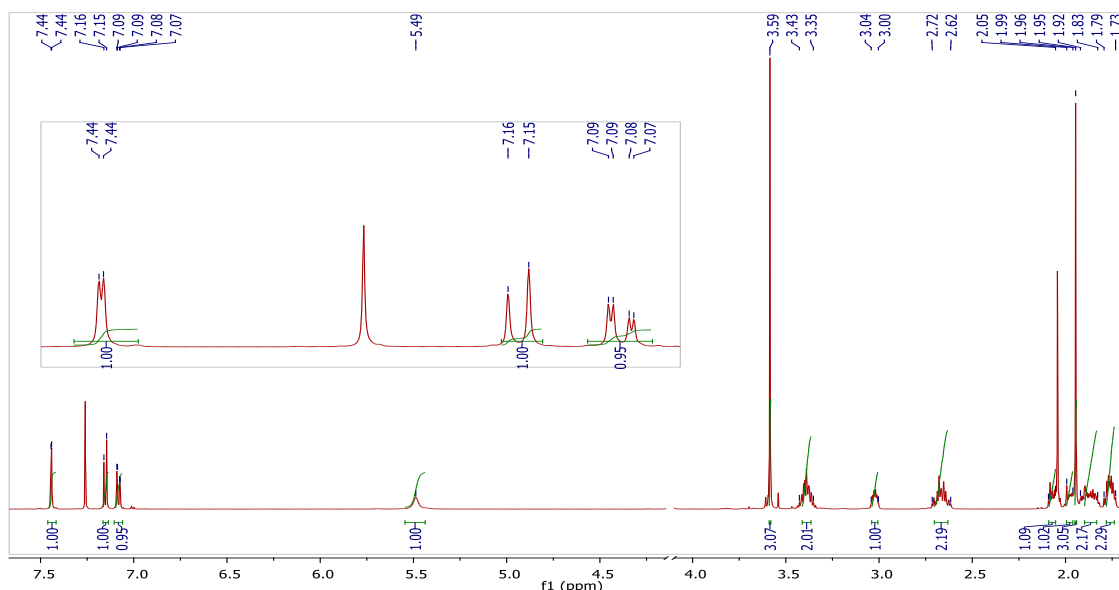
Με επίδραση οξικού ανυδρίτη (0.07 ml, 0.80 mmol) επί της αμίνης **55** (0.67 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.10 ml, 0.80 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (8 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.7.7, παρασκευάζεται το προϊόν **E(i)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 25:75), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 160 mg, 0.54 mmol (80%)

**Σ.Τ.:** 128-129 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.73-1.79 (m, 2H, **H**<sub>2</sub> ή **H**<sub>3</sub>), 1.83-1.92 (m, 2H, **H**<sub>3</sub> ή **H**<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.96-1.99 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.05-2.09 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.62-2.72 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.00-3.04 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.35-3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.59 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.49 (bs, 1H, NH), 7.08 (dd, 1H, **H**<sub>7</sub>, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 7.16 (d, 1H, **H**<sub>8</sub>, *J* = 8.6 Hz), 7.44 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>, *J* = 1.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 20.1, 22.4, 23.5, 28.0, 29.3, 30.1, 35.0, 38.1, 109.8, 112.1, 117.8, 120.7, 124.6, 127.7, 135.5, 137.8, 170.2.

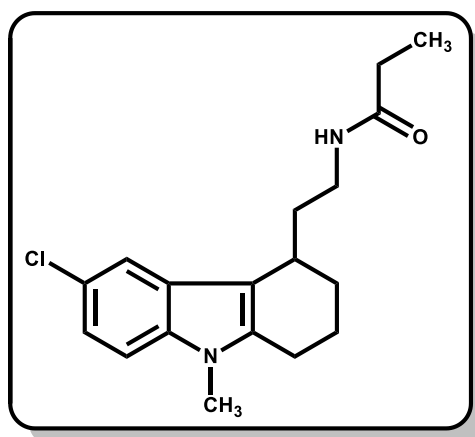


Σχήμα 71. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης **E(i)**.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 66.99 | H: 6.94 | N: 9.19 |
| Ευρ. (%)  | C: 66.60 | H: 6.59 | N: 8.85 |

### Γ.7.7.2 (±)-*N*-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο (**E(ii)**)



Με επίδραση του ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.10 ml, 0.80 mmol) επί της αμίνης **55** (0.67 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.10 ml, 0.80 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (8 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.7.7, παρασκευάζεται το προϊόν **E(ii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 40:60), ως λευκό στερεό.



**Απόδοση:** 165 mg, 0.52 mmol (77%)

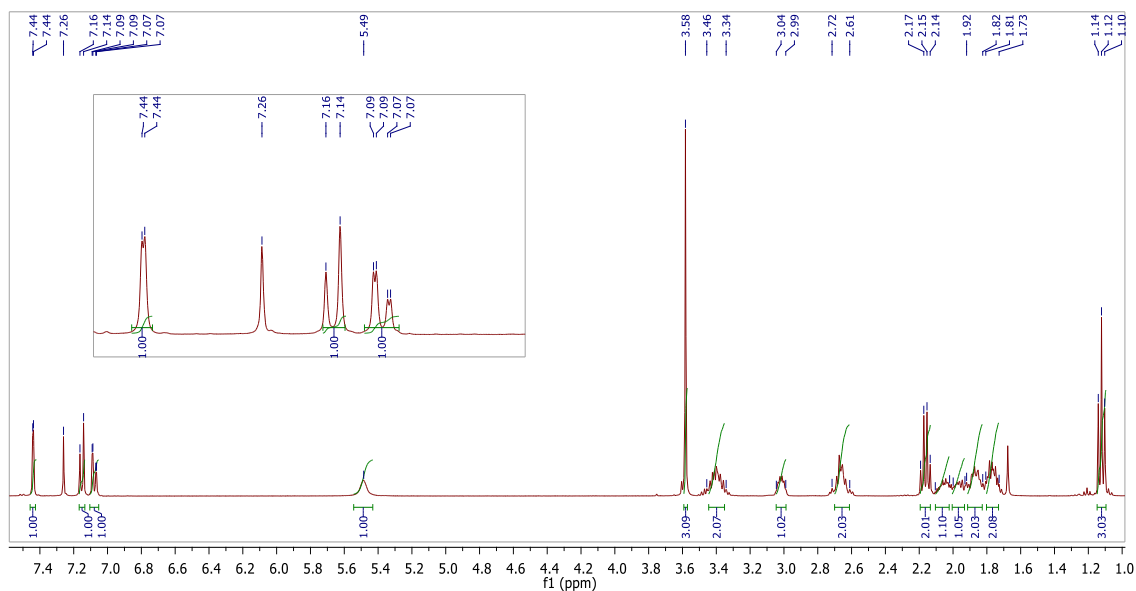
**Σ.Τ.:** 160-161 °C

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.12 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 1.73-1.81 (m, 2H,  $\text{H}_2$  ή  $\text{H}_3$ ), 1.82-1.92 (m, 2H,  $\text{H}_3$  ή  $\text{H}_2$ ), 1.93-2.00 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.02-2.10 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.16 (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$  Hz), 2.61-2.72 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.99-3.04 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.34-3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 5.49 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.08 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 8.6$  Hz, 1.7 Hz), 7.15 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.6$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 1.7$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 10.0, 19.9, 22.4, 27.9, 29.3, 29.9, 30.1, 35.1, 37.9, 109.8, 112.2, 117.7, 120.7, 124.5, 127.6, 135.5, 137.8, 173.8.

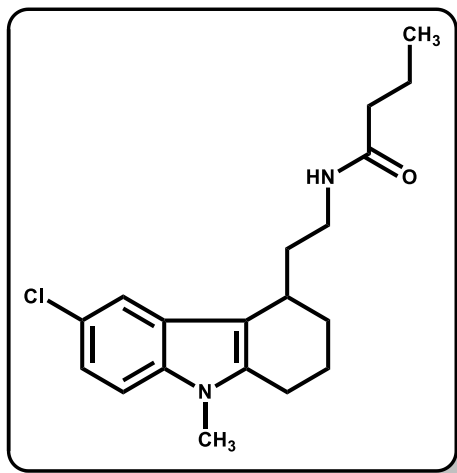
**Στοιχειακή ανάλυση:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 67.81 | H: 7.27 | N: 8.79 |
| Ευρ. (%)  | C: 67.59 | H: 7.00 | N: 8.45 |



**Σχήμα 72.** Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης **E(ii)**.

**Γ.7.7.3 (±)-N-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (E(iii))**



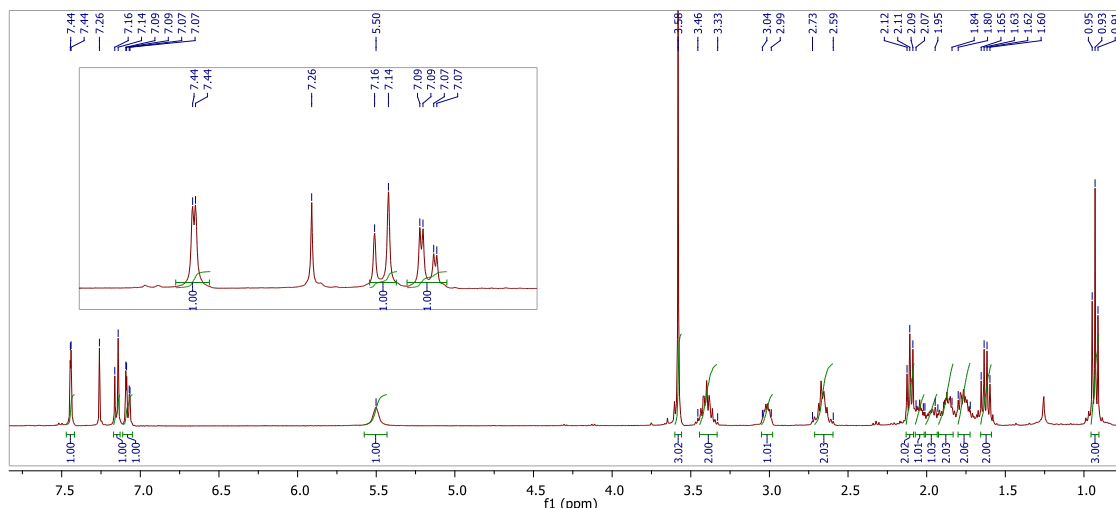
Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.13 ml, 0.80 mmol) επί της αμίνης **55** (0.67 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.10 ml, 0.80 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (5 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.7.7, παρασκευάζεται το προϊόν **E(iii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 175 mg, 0.51 mmol (78%)

**Σ.Τ.:** 135 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.93 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.64 (sex, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.72-1.80 (m, 2H, **H<sub>2</sub>** ή **H<sub>3</sub>**), 1.84-1.93 (m, 2H, **H<sub>3</sub>** ή **H<sub>2</sub>**), 1.95-2.01 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.02-2.07 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.11 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.59-2.73 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**), 2.99-3.04 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.33-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.50 (bs, 1H, NH), 7.08 (dd, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 7.15 (d, 1H, **H<sub>8</sub>**, *J* = 8.6 Hz), 7.44 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 1.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 13.9, 19.3, 19.9, 22.4, 27.9, 29.3, 30.0, 35.1, 37.8, 38.9, 109.8, 112.2, 117.7, 120.7, 124.5, 127.6, 135.5, 137.8, 173.0.



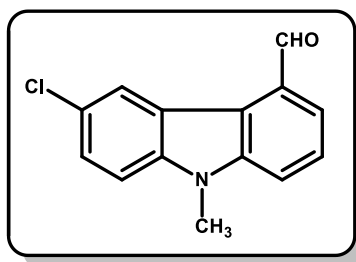
Σχήμα 73. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης E(iii).

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 68.56 | H: 7.57 | N: 8.42 |
| Ευρ. (%)  | C: 68.39 | H: 7.30 | N: 8.15 |

## Γ.8 Ζ Σειρά Ενώσεων

### Γ.8.1 6-Χλωρο-9-μεθυλο-9H-καρβαζολο-4-καρβοξυαλδεΐδη (56)

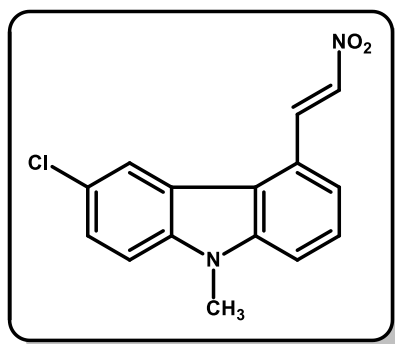


Εναιώρημα ενεργοποιημένου διοξειδίου του μαγγανίου (12.13 g, 139.4 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (40 ml), προστίθεται σε αναδευόμενο διάλυμα της 6-χλωρο-9-μεθυλο-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολο-4-μεθανόλης (**52**) (2.05 g, 8.21 mmol), σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (30 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου, για 24 ώρες και στη συνέχεια διηθείται από γη διατόμων. Ακολουθεί έκπλυση του ιζήματος με θερμή αιθανόλη ( $4 \times 30$  ml) και συμπύκνωση του διηθήματος υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 80:20) οπότε προκύπτει η πλήρως αρωματοποιημένη αλδεΐδη **56**, ως πολύ παχύρευστο έλαιο.

**Απόδοση:** 1.06 g, 4.35 mmol (53 %)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.91 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7.36 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8.7$  Hz), 7.52 (dd, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J = 8.7$  Hz, 2.1 Hz), 7.65-7.69 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.71 (dd, 1H,  $\text{H}_1$  ή  $\text{H}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz, 1.0 Hz), 7.78 (dd, 1H,  $\text{H}_3$  ή  $\text{H}_1$ ,  $J = 7.0$  Hz, 1.1 Hz), 9.19 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 2.1$  Hz), 10.39 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

### Γ.8.2 3-Χλωρο-9-μεθυλο-5-(2-νιτροαιθενυλο)-9H-καρβαζόλιο (57)

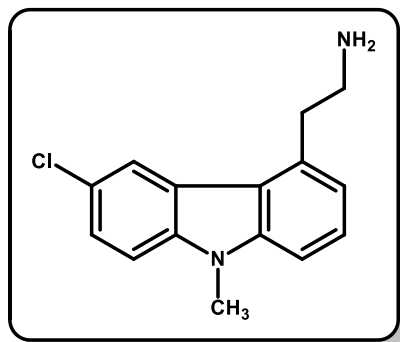


Η αλδεΐδη **56** (1.06 g, 4.35 mmol) αντιδρά με νιτρομεθάνιο (25 ml) και οξικό αμμώνιο (2.32 g, 30.1 mmol), σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του 1,6-διμεθοξυ-3-(2-νιτρο-1-αιθενυλ)ινδολίου (**24**) (κεφάλαιο Γ.2.5), με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 1½ ώρα. Μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 90:10) λαμβάνεται το νιτροαιθυλενίου **57**, ως μίγμα *cis:trans* (2:3).

**Απόδοση:** 1.21 g, 4.22 mmol (97 %)

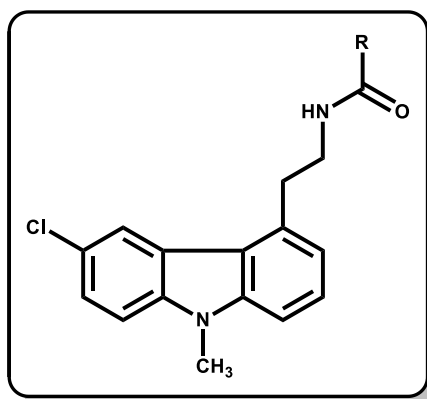
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.87 (s, *cis*, N- $\text{CH}_3$ ), 3.89 (s, *trans*, N- $\text{CH}_3$ ), 7.02 (d, *cis*,  $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 7.41-7.54 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  *trans* και  $\text{H}_{\text{arom}}$  *cis*), 7.72 (d, 1H, *trans*,  $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ,  $J = 13.5$  Hz), 8.15 (d, 1H, *trans*,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 1.7$  Hz), 8.24 (s, *cis*,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.95 (d, 1H, *trans*,  $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ,  $J = 13.5$  Hz).

### Γ.8.3 6-Χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολο-4-αιθαναμίνη (58)



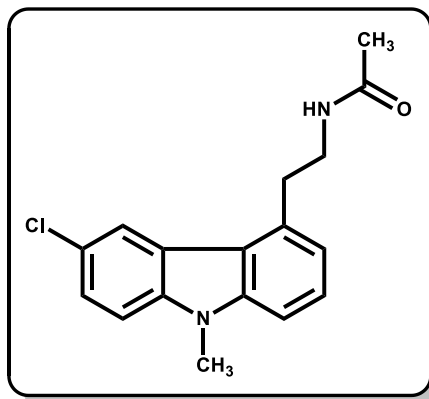
Η νιτροένωση **57** (1.21 g, 4.22 mmol) ανάγεται με  $\text{LiAlH}_4$  (480 mg, 12.6 mmol) προς την αμίνη **58**, σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αιθαναμίνης **25** (κεφάλαιο Γ.2.6). Η αμίνη που προκύπτει χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

### Γ.8.4 Γενική μέθοδος παρασκευής των *N*-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων **Z(i-iii)**



Τα αμίδια **Z(i)**, **Z(ii)** και **Z(iii)** παρασκευάζονται από την αμίνη **58** σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των *N*-[2-(1,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (**A<sub>1</sub> (i-iii)**) (κεφάλαιο Γ.2.7), με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 30 λεπτά.

**Γ.8.4.1 N-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλ]ακεταμίδιο  
(Z(i))**



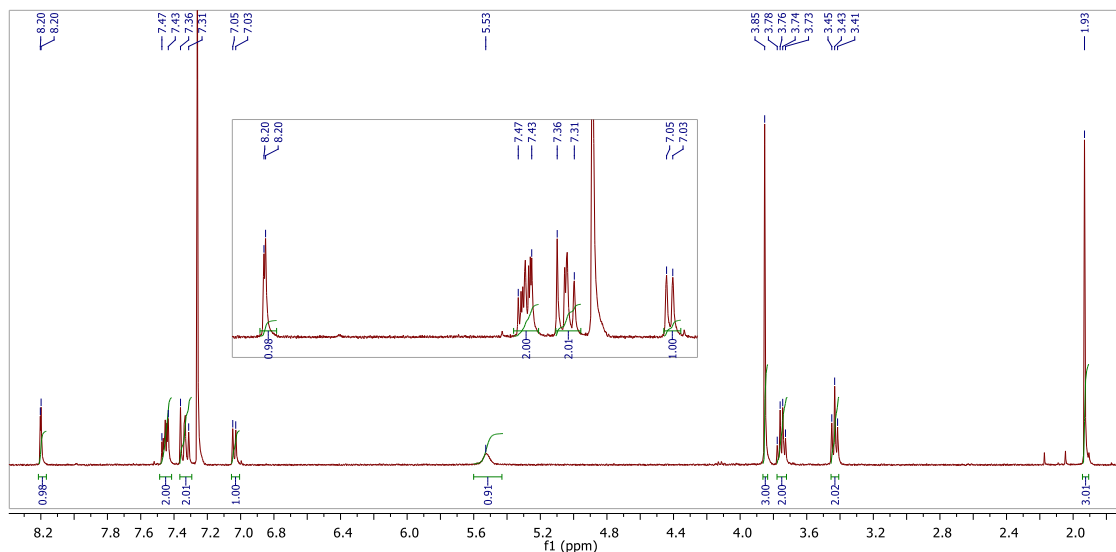
Με επίδραση οξικού ανυδρίτη (0.16 ml, 1.70 mmol) επί της αμίνης **58** (1.41 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (15 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.8.4, παρασκευάζεται το ακεταμίδιο **Z(i)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 20:80), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 130 mg, 0.43 mmol (31 %)

**Σ.Τ.:** 197 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.93 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.43 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 6.9 Hz), 3.75 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 6.7 Hz), 3.85 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.53 (bs, 1H, NH), 7.04 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Hz), 7.31-7.36 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.20 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 1.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 23.5, 29.4, 33.9, 39.5, 107.4, 109.5, 120.2, 120.5, 122.2, 123.5, 124.8, 125.6, 126.5, 134.6, 139.5, 142.0, 170.3.

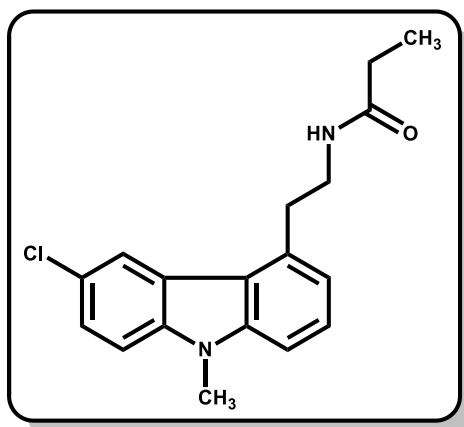


Σχήμα 74. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης **Z(i)**.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 67.88 | H: 5.70 | N: 9.31 |
| Ευρ. (%)  | C: 67.50 | H: 5.45 | N: 9.00 |

#### Γ.8.4.2 *N*-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]προπαναμίδιο (**Z(ii)**)



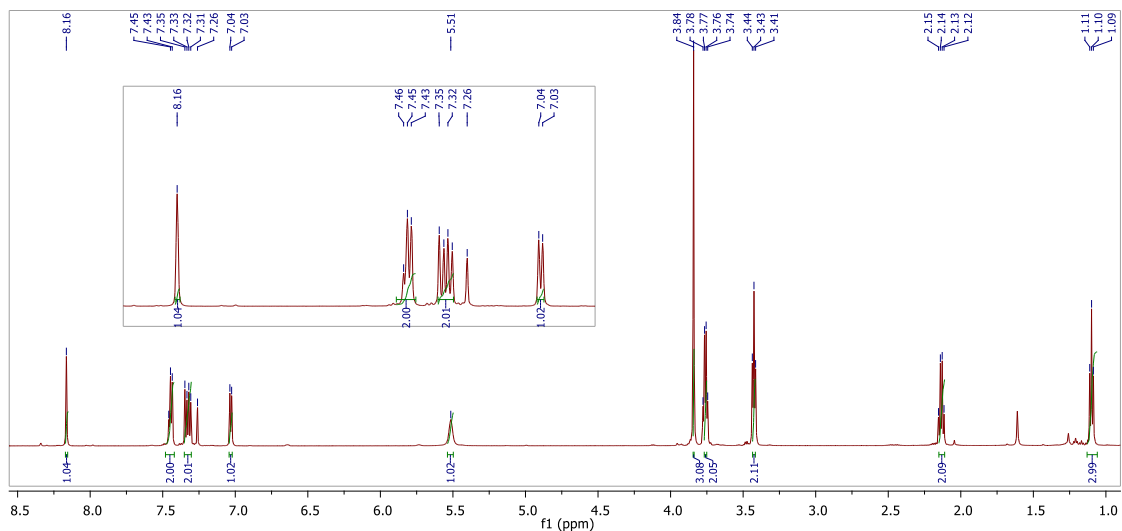
Με επίδραση του ανυδρίτη του προπιονικού οξέος (0.22 ml, 1.70 mmol) επί της αμίνης **58** (1.41 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (15 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.8.4, παρασκευάζεται το προπαναμίδιο **Z(ii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70), ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 110 mg, 0.35 mmol (25 %)

Σ.Τ.: 172 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz), 2.14 (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.5$  Hz), 3.43 (t, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 6.8$  Hz), 3.76 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J = 6.4$  Hz), 3.84 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 5.51 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.02 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 7.31-7.35 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.43-7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.16 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 9.9, 29.4, 29.9, 33.9, 39.3, 107.4, 109.5, 120.2, 120.6, 122.1, 123.6, 124.8, 125.6, 126.5, 134.7, 139.5, 142.1, 174.0.



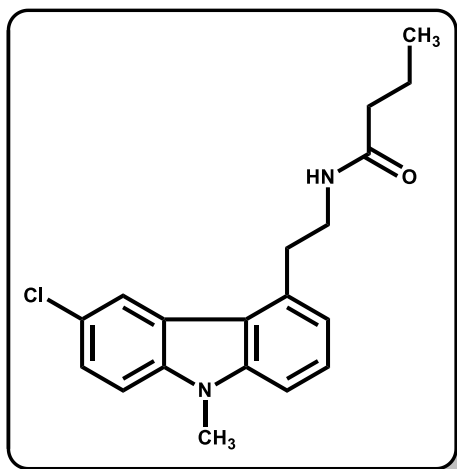
Σχήμα 75. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H NMR}$  (400MHz) της ένωσης **Z(ii)**.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 68.67 | H: 6.08 | N: 8.90 |
| Ευρ. (%)  | C: 68.41 | H: 5.80 | N: 8.56 |



**Γ.8.4.3 N-[2-(6-Χλωρο-9-μεθυλο-9H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο (Z(iii))**



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.28 ml, 1.70 mmol) επί της αμίνης **58** (1.41 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.24 ml, 1.70 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (15 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.8.4, παρασκευάζεται το βουταναμίδιο **Z(iii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 40:60), ως λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 170 mg, 0.52 mmol (37 %)

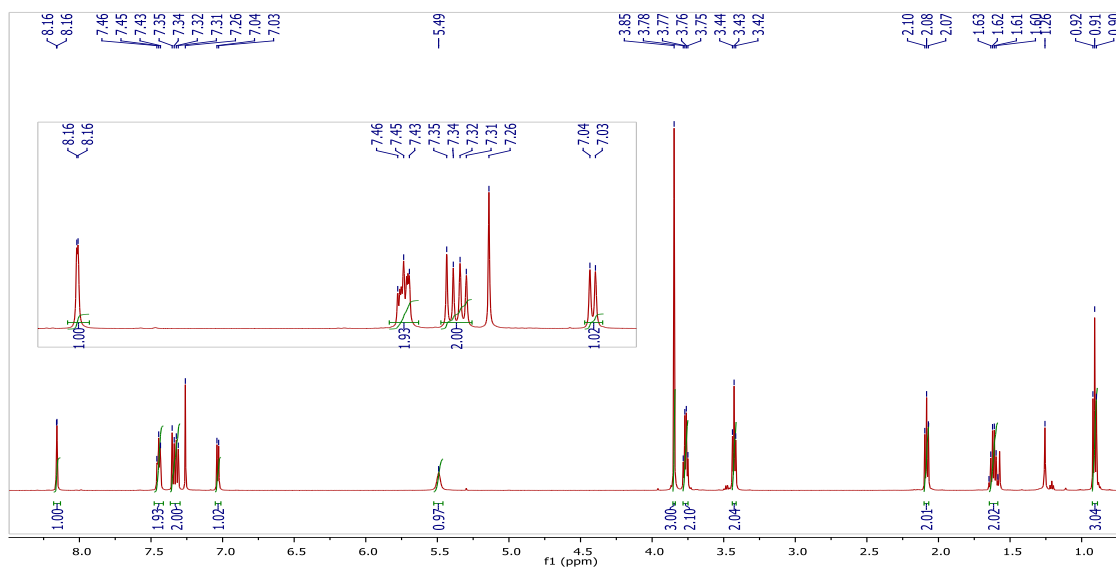
**Σ.Τ.:** 151 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.91 (t, 3H, CO CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 1.63 (sex, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 2.08 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4 Hz), 3.43 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz), 3.76 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 6.7 Hz), 3.85 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.49 (bs, 1H, NH), 7.02 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Hz), 7.31-7.35 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.46 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.16 (d, 1H, H<sub>5</sub>, *J* = 1.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 13.9, 19.2, 29.4, 34.0, 38.9, 39.2, 107.4, 109.5, 120.2, 120.6, 122.1, 123.6, 124.8, 125.6, 126.5, 134.7, 139.5, 142.1, 173.1

**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O) C, H, N

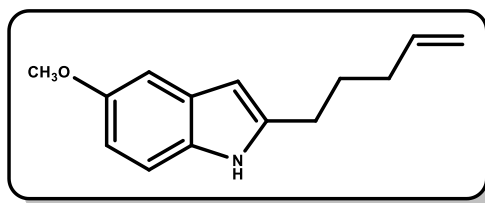
|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 69.40 | H: 6.44 | N: 8.52 |
| Ευρ. (%)  | C: 69.00 | H: 6.15 | N: 8.32 |



Σχήμα 76. Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης Z(iii).

## Γ.9 Η Σειρά Ενώσεων

### Γ.9.1 5-Μεθοξυ-2-(πεντ-4-ενυλο)-1H-ινδόλιο (60)



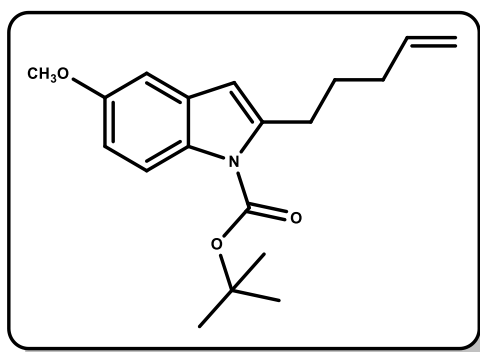
Σε διάλυμα του 5-μεθοξυ-2-μεθυλινδολίου (**59**) (1.30 g, 8.07 mmol) σε απαερωμένο διαιθυλαιθέρα (65 ml) προστίθεται στάγδην *n*-BuLi (15.2 ml, 1.6 M σε εξάνιο) και στη συνέχεια *t*-BuOK (16.2 ml, 1.0 M σε THF), στους 0 °C. Το έντονα χρωματισμένο κίτρινο μίγμα αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 30 ακόμη λεπτά. Ακολούθως, το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -70 °C, προστίθεται 4-βρωμο-1-βουτένιο (1.65 ml, 16.2 mmol) και το προκύπτον εναιώρημα αναδεύεται για 2 ακόμη ώρες σ'αυτή τη θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστίθεται μικρή ποσότητα νερού, το διφασικό σύστημα αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου, αποχύνεται σε νερό (90 ml) και ουδετεροποιείται με HCl (1N). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 150 ml), ξήρανση της οργανικής στοιβάδας υπεράνω άνυδρου θειϊκού νατρίου και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το επιθυμητό προϊόν **60** λαμβάνεται, μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 97:3), ως υποκίτρινο υγρό.

**Απόδοση:** 924 mg, 4.30 mmol (53 %)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>143</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** Το φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  συμφωνεί με το αντίστοιχο της βιβλιογραφίας.<sup>143</sup>

### Γ.9.2 1-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-2-(πεντ-4-ενυλ)-1*H*-ινδόλιο (61)



Σε αναδευόμενο διάλυμα του ινδολοπεντενίου **60** (924 mg, 4.30 mmol), σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (55 ml), προστίθενται διαδοχικά *tert*-βουτοξυκαρβοξυλικός ανυδρίτης (2.50 ml, 11.6 mmol), 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) (61 mg, 0.5 mmol) και τριαιθυλαμίνη (2.70 ml, 19.8 mmol), σε θερμοκρασία δωματίου και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται μικρή ποσότητα νερού και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο ( $2 \times 80$  ml). Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το προϊόν **61**<sup>129</sup> λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 95:5), ως άχρωμο υγρό.

**Απόδοση:** 1.16 g, 3.68 mmol (86 %)

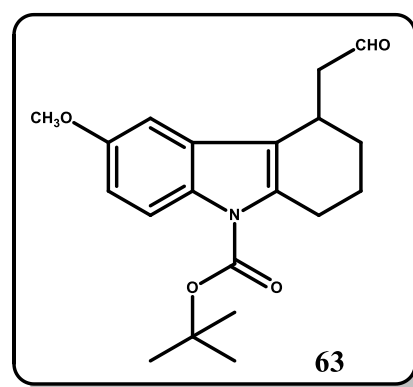
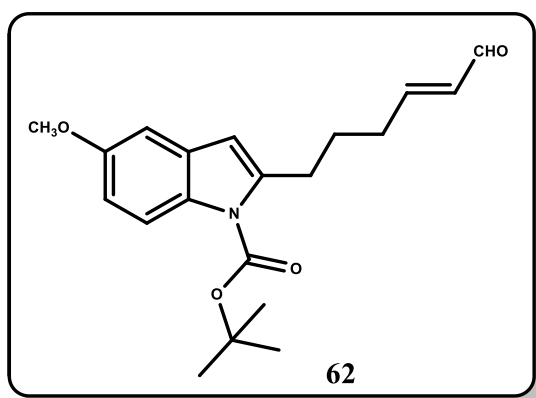
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.67 (s, 9H, *N*-Boc), 1.80 (quintet, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 2.18 (q, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 2.99 (t, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.6$  Hz), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.98-5.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.83-5.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.28 (s, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.83 (dd, 1H, **H**<sub>6</sub>,  $J = 9.1$  Hz, 2.6 Hz), 6.92 (d, 1H, **H**<sub>4</sub>,  $J = 2.6$  Hz), 7.98 (d, 1H, **H**<sub>7</sub>,  $J = 9.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 28.2, 28.4, 29.8, 33.6, 55.8, 83.6, 102.7, 107.2, 111.7, 115.0, 116.5, 130.3, 131.5, 138.6, 143.0, 150.6, 155.9.

**Γ.9.3** (*E*)- $\epsilon$ -[(1-*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2]εξ- $\alpha$ -ενάλη (**62**)

&

**9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (**63**)**



Σε διάλυμα του *N*-Boc προστατευμένου ινδολίου **61** (1.16 g, 3.68 mmol), σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (140 ml), προστίθεται κροτοναλδεϋδη (3.10 ml, 37.0 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 40 °C για 10 λεπτά, πριν τη προσθήκη του καταλύτη Hoveyda-Grubbs II (62 mg, 0.1 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες και στη συνέχεια προστίθεται μικρή ποσότητα νερού. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (2 × 100 ml), έκπλυση της οργανικής στοιβάδας με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξήρανση υπέρνω άνυδρου θεικού νατρίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το προϊόν **62** λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 92:8), ως άχρωμο υγρό. Κατά την χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 93:7) απομονώθηκε και ένα δεύτερο προϊόν το οποίο ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας NMR και με τη χρήση πολωσίμετρου, ως η ( $\pm$ )-9-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (**63**), (90 mg, 7 %).

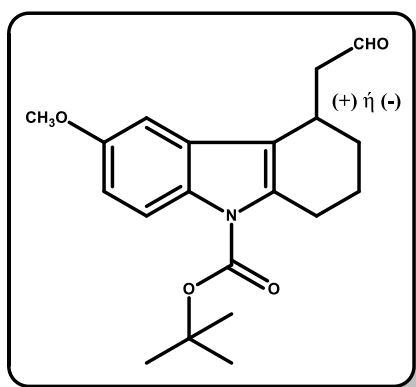
**Απόδοση:** 1.16 g, 3.38 mmol (92 %)

**62:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (s, 9H, *N*-Boc), 1.93 (quintet, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.4$  Hz), 2.46 (q, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 3.05 (t, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.4$  Hz), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.13-6.19 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.29 (s, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 6.84-6.89 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CHCHO}$  και  $\mathbf{H}_6$ ), 6.93 (d, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ,  $J = 2.5$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 9.1$  Hz), 9.51 (d, 1H,  $\text{CHO}$ ,  $J = 7.9$  Hz).

**62:**  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 27.2, 28.4, 29.7, 32.4, 55.8, 83.9, 102.7, 107.7, 112.0, 116.6, 130.1, 131.4, 133.4, 142.0, 150.5, 156.0, 158.2, 194.1.

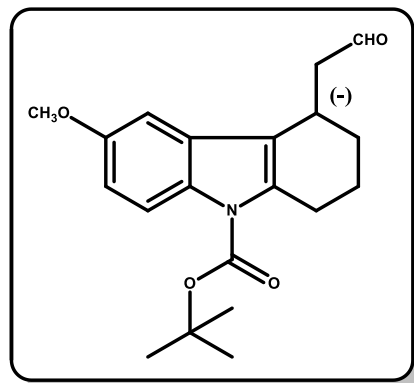
**63:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (s, 9H, *N*-Boc), 1.70-1.94 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$  και  $\mathbf{H}_3$ ), 2.64-2.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 2.83-2.94 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.05-3.12 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.53-3.57 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82-6.86 (m, 1H,  $\mathbf{H}_5$  και  $\mathbf{H}_7$ ,  $J = 8.7$  Hz, 2.3 Hz), 8.02 (d, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ,  $J = 8.9$  Hz), 9.88 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

#### Γ.9.4 Γενική μέθοδος παρασκευής εναντιομερών αλδεϋδών 64 & 65



Η αλδεΐδη **62** (580 mg, 1.69 mmol) διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα/ισοπροπανόλη (44 ml, 3:1) και το διάλυμα ψύχεται στους  $-40$  °C. Μετά από 20 λεπτά προστίθεται ο κατάλληλος καταλύτης (*2S,5S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη ή (*2R,5R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνη (0.2 eq.) και τριφθοροξικό οξύ (0.2 eq.), σε μία δόση. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται, υπό αργό, στους  $-40$  °C για 5 ημέρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα χρωματογραφείται.

**Γ.9.4.1 (-)-9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (64)**



Με επίδραση της (2*S*,5*S*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνης (83 mg, 0.2 eq.) και τριφθοροξικού οξέος (0.025 ml, 0.2 eq.) επί της αλδεϋδης **62** (580 mg, 1.69 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.4, παρασκευάζεται η εναντιομερής αλδεϋδη **64**. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 93:7), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**Απόδοση:** 450 mg, 1.31 mmol (78 %)

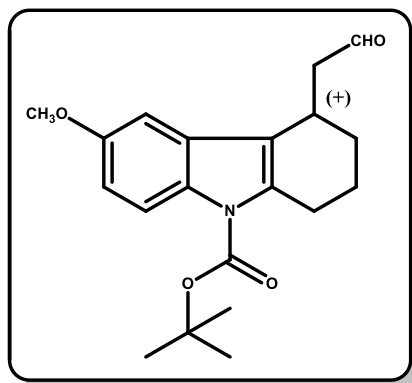
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR ταυτίζεται με αυτό του αντίστοιχου ρακεμικού μίγματος.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR ταυτίζεται με αυτό του αντίστοιχου ρακεμικού μίγματος.

$[\alpha]_D^{25} = -3.28$  (c = 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Οπτική καθαρότητα (ee) = 93%** (Chiralpak AD-H, hexanes/*i*-PrOH = 92:8, 254 nm, 1.0 ml/min, *t*<sub>κύριας κορυφής</sub> = 5.3 min, *t*<sub>δευτερεύουσας κορυφής</sub> = 6.0 min)

### Γ.9.4.2 (+)-9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-ακεταλδεϋδη (65)



Με επίδραση της (2*R*,5*R*)-5-βενζυλο-2-*tert*-βουτυλο-3-μεθυλοϊμιδαζολιδιν-4-όνης (83 mg, 0.2 eq.) και τριφθοροξικού οξέος (0.025 ml, 0.2 eq.) επί της αλδεϋδης **62** (580 mg, 1.69 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.4, παρασκευάζεται η εναντιομερής αλδεϋδη **65**.

**Απόδοση:** 470 mg, 1.37 mmol (81 %)

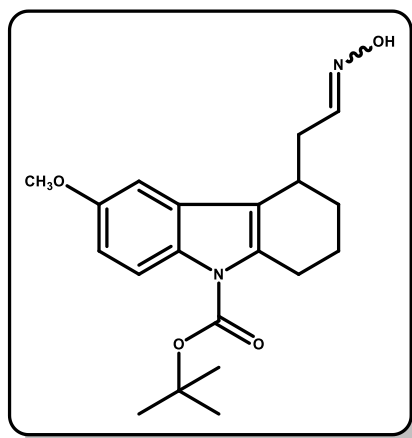
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR ταυτίζεται με αυτό του αντίστοιχου ρακεμικού μίγματος.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** Το φάσμα <sup>13</sup>C-NMR ταυτίζεται με αυτό του αντίστοιχου ρακεμικού μίγματος.

$[\alpha]_D^{25} = + 3.25$  (c = 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

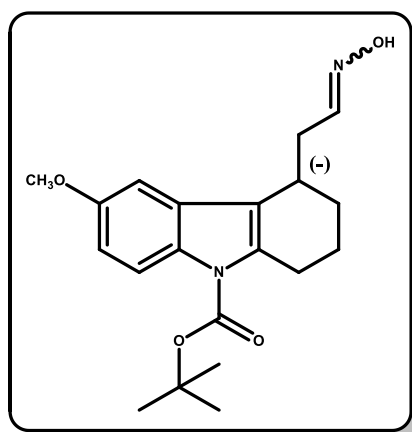
**Οπτική καθαρότητα (ee)** = 91% (Chiralpak AD-H, hexanes/*i*-PrOH = 92:8, 254 nm, 1.0 ml/min, *t*<sub>δευτερεύουσας κορυφής</sub> = 5.2 min, *t*<sub>κύριας κορυφής</sub> = 5.9 min).

### Γ.9.5 Μέθοδος παρασκευής οξίμης



Σε διάλυμα της αλδεϋδης **63**, **64** ή του ρακεμικού μίγματος **65** (470 mg, 1.37 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (20 ml), προστίθεται πυριδίνη (0.17 ml, 2.05 mmol, 1.5 eq) και υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (142 mg, 2.05 mmol, 1.5 eq) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται, σε θερμοκρασία δωματίου, για 1½ ώρα. Στη συνέχεια, εξατμίζεται ο διαλύτης υπό κενό και το υπόλειμμα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα ένυδρου θειικού χαλκού, για την απομάκρυνση της πυριδίνης. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 50 ml), έκπλυση της οργανικής στοιβάδας με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 × 30 ml), ξήρανση υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου και εξάτμιση του διαλύτη, υπό κενό.

#### Γ.9.5.1 (-)-9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-4-καρβαζολακεταλδοξίμη (**66**)



Η οξίμη **66** παρασκευάζεται από την αλδεϋδη **64** (450 mg, 1.31 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.5. Το επιθυμητό προϊόν **66** λαμβάνεται ως λευκό στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, ως μίγμα *syn/anti* σε αναλογία 1 : 1.

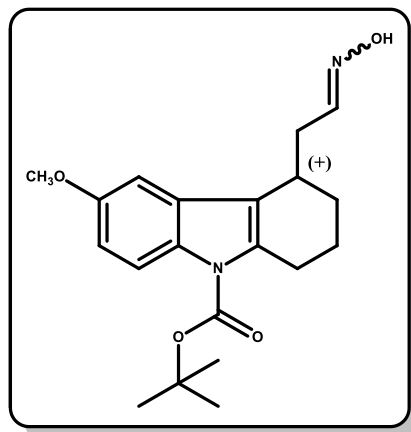
**Απόδοση:** 455 mg, 1.27 mmol (97 %)



Γωνία στροφής μίγματος *syn/anti* 1:1  $[\alpha]_D^{25} = -4.50$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.59 (bs, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 1.65 (s, 18H, *N*-Boc *syn* και *anti*), 1.71-1.89 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.42-2.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.58 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.67-2.73 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.83-2.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.04-3.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.14-3.23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  *anti* ή *syn* ισομερές), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  *syn* ή *anti* ισομερές), 6.86 (dt, 3H,  $\text{H}_{7\text{syn}}$  και  $\text{H}_{7\text{anti}}$  και  $\text{CH}=\text{NOH}_{\text{anti}}$ ,  $J = 9.1$  Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H,  $\text{H}_{5\text{syn}}$ ,  $J = 2.4$  Hz), 7.09 (s, 1H,  $\text{H}_{5\text{anti}}$ ), 7.48-7.53 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{NOH}_{\text{syn}}$ ), 8.02 (dd, 2H,  $\text{H}_{8\text{syn}}$  και  $\text{H}_{8\text{anti}}$ ,  $J = 9.1$  Hz, 2.4 Hz).

### Γ.9.5.2 (+)-9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-4-καρβαζολακεταλδοξίμη (67)



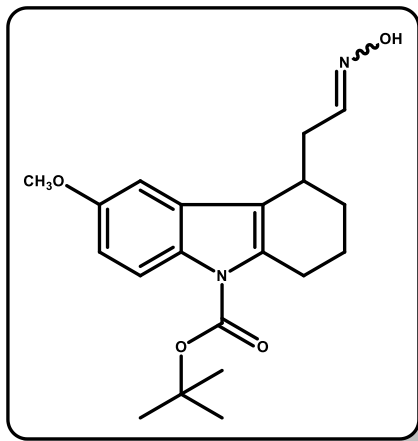
Η οξίμη **67** παρασκευάζεται από την αλδεϋδη **65** (470 mg, 1.37 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.5. Το επιθυμητό προϊόν **67** λαμβάνεται ως λευκό στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, ως μίγμα *syn/anti* σε αναλογία 1 : 1.

**Απόδοση:** 480 mg, 1.34 mmol (98 %)

Γωνία στροφής μίγματος *syn/anti* 1:1  $[\alpha]_D^{25} = +4.35$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.59 (bs, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 1.65 (s, 18H, *N*-Boc *syn* και *anti*), 1.71-1.89 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.42-2.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.58 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.67-2.73 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.83-2.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.04-3.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.14-3.23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  *anti* ή *syn* ισομερές), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  *syn* ή *anti* ισομερές), 6.86 (dt, 3H,  $\text{H}_{7\text{syn}}$  και  $\text{H}_{7\text{anti}}$  και  $\text{CH}=\text{NOH}_{\text{anti}}$ ,  $J = 9.1$  Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H,  $\text{H}_{5\text{syn}}$ ,  $J = 2.4$  Hz), 7.09 (s, 1H,  $\text{H}_{5\text{anti}}$ ), 7.48-7.53 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{NOH}_{\text{syn}}$ ), 8.02 (dd, 2H,  $\text{H}_{8\text{syn}}$  και  $\text{H}_{8\text{anti}}$ ,  $J = 9.1$  Hz, 2.4 Hz).

### Γ.9.5.3 (±)-9-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-4-καρβαζολακεταλδοξίμη (70)

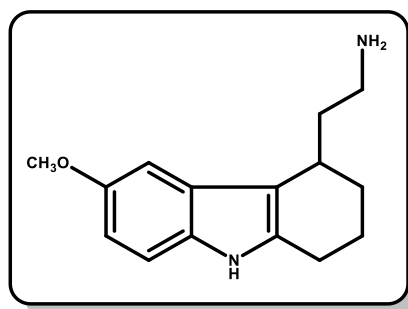


Η οξίμη **70** παρασκευάζεται από την ρακεμική αλδεϋδη **63** (90 mg, 0.26 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.5. Το επιθυμητό προϊόν **70** λαμβάνεται ως λευκό στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, ως μίγμα *syn/anti* σε αναλογία 1 : 1.

**Απόδοση:** 90 mg, 0.25 mmol (97 %)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.59 (bs, 2H, **H**<sub>aliph.</sub>), 1.65 (s, 18H, *N*-Boc *syn* και *anti*), 1.71-1.89 (m, 7H, **H**<sub>aliph.</sub>), 2.42-2.50 (m, 1H, **H**<sub>aliph.</sub>), 2.58 (bs, 1H, **H**<sub>aliph.</sub>), 2.67-2.73 (m, 1H, **H**<sub>aliph.</sub>), 2.83-2.92 (m, 2H, **H**<sub>aliph.</sub>), 3.04-3.11 (m, 2H, **H**<sub>aliph.</sub>), 3.14-3.23 (m, 2H, **H**<sub>aliph.</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> *anti* ή *syn* ισομερές), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> *syn* ή *anti* ισομερές), 6.86 (dt, 3H, **H**<sub>7syn</sub> και **H**<sub>7anti</sub> και CH=NOH<sub>anti</sub>, *J* = 9.1 Hz, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, **H**<sub>5syn</sub>, *J* = 2.4 Hz), 7.09 (s, 1H, **H**<sub>5anti</sub>), 7.48-7.53 (m, 1H, CH=NOH<sub>syn</sub>), 8.02 (dd, 2H, **H**<sub>8syn</sub> και **H**<sub>8anti</sub>, *J* = 9.1 Hz, 2.4 Hz).

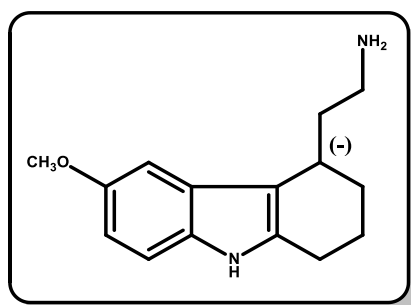
### Γ.9.6 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμινών **68**, **69** και **71**



Σε αναδευόμενο εναιώρημα της αντίστοιχης οξίμης (480 mg, 1.34 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (15 ml) προστίθεται σταδιακά λιθιοαργιλιοϋδρίδιο (203 mg, 5.36 mmol), στους 0 °C. Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για 24 ώρες και στη συνέχεια αφήνεται

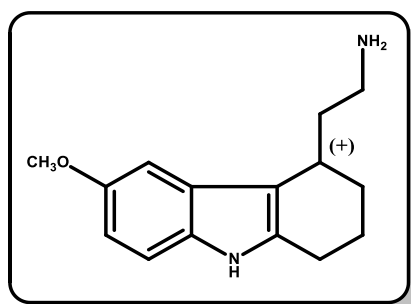
να φθάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακολουθεί προσεκτικά προσθήκη νερού, υπό ψύξη, έως ότου εξουδετερωθεί η περίσσεια του  $\text{LiAlH}_4$  και στη συνέχεια το μίγμα διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θεικού νατρίου και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Η αμίνη που προκύπτει χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

#### Γ.9.6.1 (-)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (68)



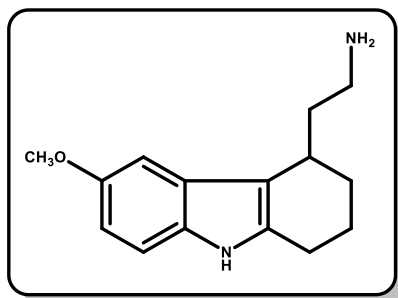
Η αιθαναμίνη **68** παρασκευάζεται από την εναντιομερή οξίμη **66** (455 mg, 1.27 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής αμινών Γ.9.6 και χρησιμοποιείται ευθύς αμέσως στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

#### Γ.9.6.2 (+)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη (69)



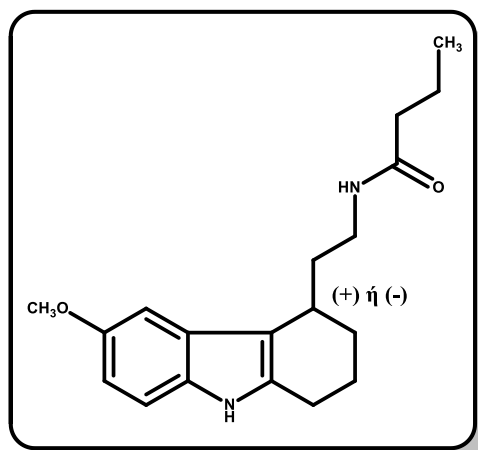
Η αιθαναμίνη **69** παρασκευάζεται από την εναντιομερή οξίμη **67** (480 mg, 1.34 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής αμινών Γ.9.6 και χρησιμοποιείται ευθύς αμέσως στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Γ.9.6.3 (±)-6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-αιθαναμίνη  
(71)**



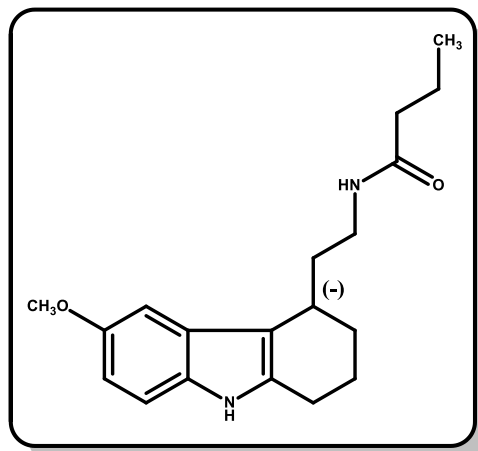
Η ρακεμική αιθαναμίνη **71** παρασκευάζεται από την ρακεμική οξίμη **70** (90 mg, 0.25 mmol), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής αμινών **Γ.9.6** και χρησιμοποιείται ευθύς αμέσως στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

**Γ.9.7 Γενική μέθοδος παρασκευής των αμιδίων H(i-iii)**



Τα αμίδια **H(i)**, **H(ii)** και **H(iii)** παρασκευάζονται από τις αντίστοιχες αμίνες **68**, **69** και **71**, σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής των *N*-[2-(1,6-διμεθοξυ-1*H*-ινδολ-3-υλ)αιθυλ]αλκαναμιδίων (**A<sub>1</sub>(i-iii)**) (κεφάλαιο Γ.2.7), με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 24 ώρες.

**Γ.9.7.1 (-)-N-[2-(6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο Η(i)**



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.25 ml, 1.52 mmol) επί της εναντιομερούς αμίνης **68** (310 mg, 1.27 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.21 ml, 1.52 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (14 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.7, παρασκευάζεται το προϊόν **H(i)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 20:80), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

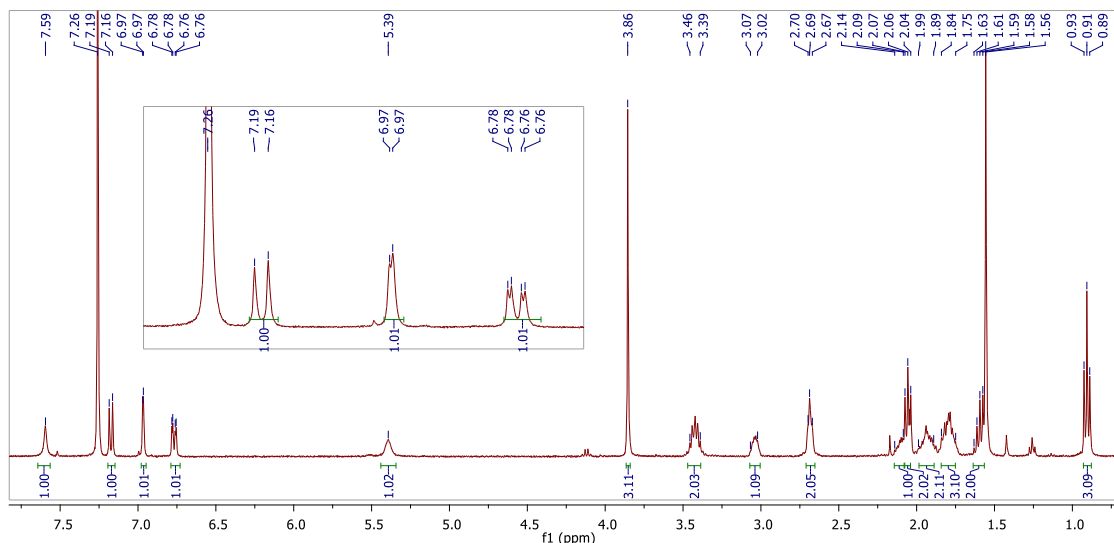
**Απόδοση:** 100 mg, 0.32 mmol (25 %)

$[\alpha]_D^{25} = -2.25$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Οπτική καθαρότητα (*ee*)** = 95% (Chiralpak AD-H, hexanes/*i*-PrOH = 92:8, 254 nm, 1.0 ml/min,  $t_{\text{κύριας κορυφής}} = 3.8$  min,  $t_{\text{δευτερεύουσας κορυφής}} = 4.5$  min).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.91 (t, 3H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 1.58-1.63 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75-1.94 (m, 5H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub> και  $\text{ArCH}_2$ ), 2.06 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$  Hz), 2.09-2.14 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.67-2.70 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.02-3.07 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.39-3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.39 (bs, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 6.77 (dd, 1H, **H**<sub>7</sub>,  $J = 8.7$  Hz, 2.3 Hz), 6.97 (d, 1H, **H**<sub>5</sub>,  $J = 2.0$  Hz), 7.18 (d, 1H, **H**<sub>8</sub>,  $J = 8.7$  Hz), 7.59 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.1, 19.9, 20.8, 24.1, 29.0, 30.5, 35.8, 38.2, 38.9, 56.0, 101.9, 110.4, 111.8, 113.3, 128.7, 132.4, 136.1, 154.5, 172.7.

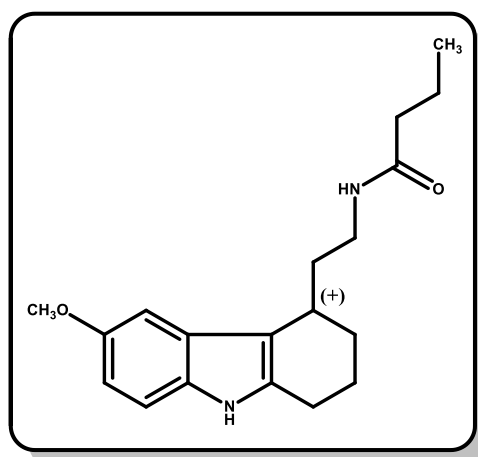


Σχήμα 77. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης **H(i)**.

Στοιχειακή ανάλυση: ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 72.81 | H: 8.04 | N: 8.94 |
| Ευρ. (%)  | C: 72.52 | H: 7.90 | N: 8.75 |

### Γ.9.7.2 (+)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο **H(ii)**



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.26 ml, 1.61 mmol) επί της εναντιομερούς αμίνης **69** (327 mg, 1.34 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.22 ml, 1.61 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (14 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.7, παρασκευάζεται το προϊόν **H(ii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

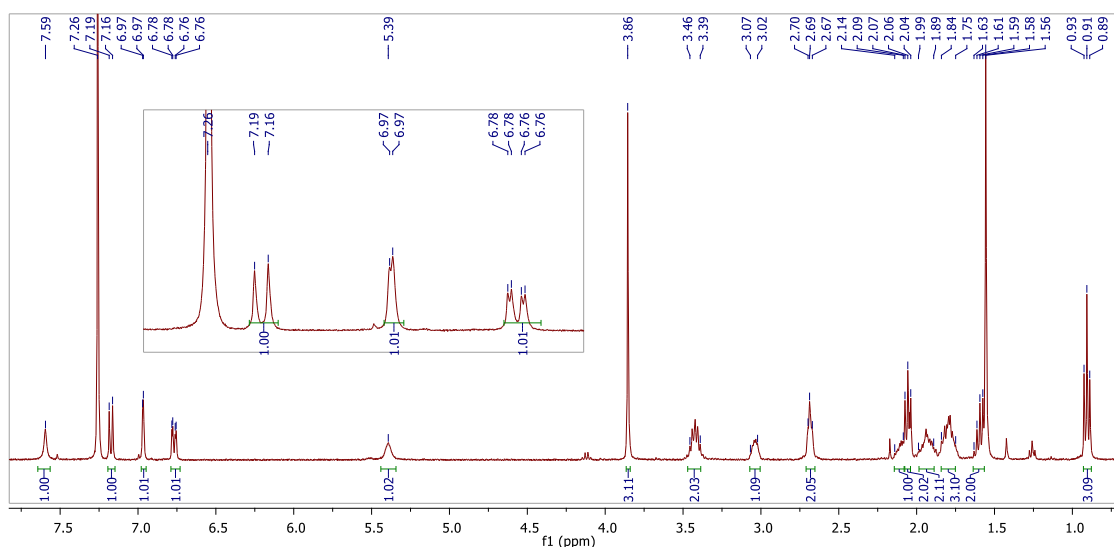
Απόδοση: 140 mg, 0.44 mmol (32 %)

$[\alpha]_D^{25} = +2.30$  (c = 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Οπτική καθαρότητα (ee) = 93% (Chiralpak AD-H, hexanes/*i*-PrOH = 92:8, 254 nm, 1.0 ml/min,  $t_{\text{κύριας κορυφής}} = 4.3$  min,  $t_{\text{δευτερεύουσας κορυφής}} = 3.9$  min).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 1.58-1.63 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75-1.94 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> και ArCH<sub>2</sub>), 2.06 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Hz), 2.09-2.14 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.67-2.70 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.02-3.07 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.39-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.39 (bs, 1H, NHCO), 6.77 (dd, 1H, H<sub>7</sub>,  $J = 8.7$  Hz, 2.3 Hz), 6.97 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J = 2.0$  Hz), 7.18 (d, 1H, H<sub>8</sub>,  $J = 8.7$  Hz), 7.59 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.1, 19.9, 20.8, 24.1, 29.0, 30.5, 35.8, 38.2, 38.9, 56.0, 101.9, 110.4, 111.8, 113.3, 128.7, 132.4, 136.1, 154.5, 172.7.

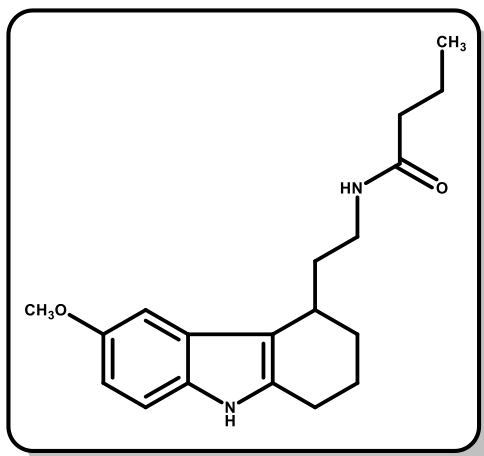


Σχήμα 78. Απεικόνιση φάσματος <sup>1</sup>H NMR (400MHz) της ένωσης H(ii).

Στοιχειακή ανάλυση: (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 72.81 | H: 8.04 | N: 8.94 |
| Ευρ. (%)  | C: 72.62 | H: 7.95 | N: 8.78 |

**Γ.9.7.3 (±)-N-[2-(6-Μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1H-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμίδιο **H(iii)****



Με επίδραση του ανυδρίτη του βουτυρικού οξέος (0.05 ml, 0.30 mmol) επί της ρακεμικής αμίνης **71** (60 mg, 0.25 mmol), παρουσία τριαιθυλαμίνης (0.04 ml, 0.30 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (3 ml), σύμφωνα με τη γενική μέθοδο Γ.9.7, παρασκευάζεται το προϊόν **H(iii)**, το οποίο λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας, 30:70), ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**Απόδοση:** 25 mg, 0.08 mmol (32 %)

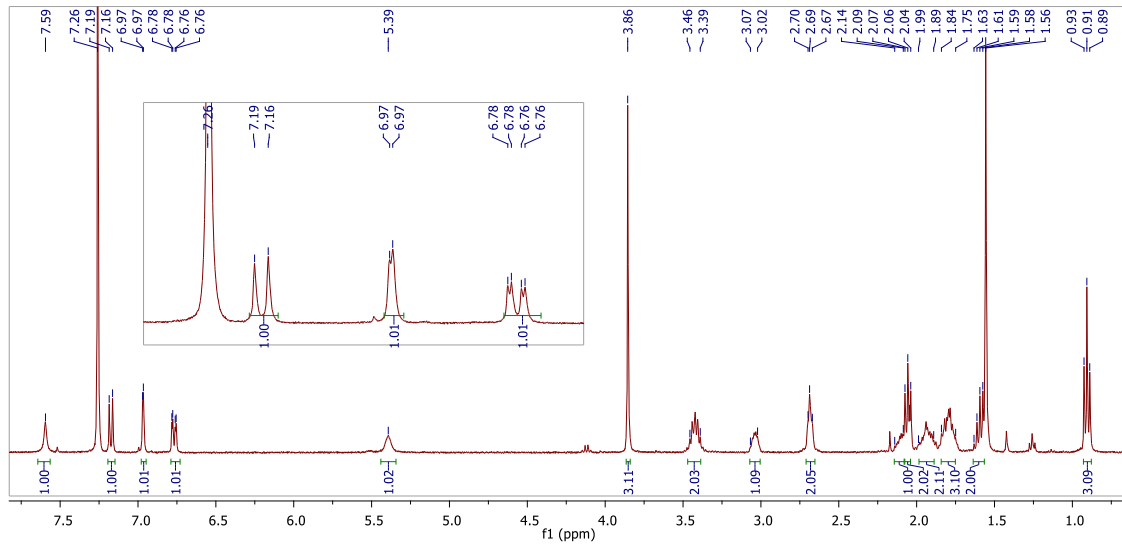
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.91 (t, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 1.58-1.63 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75-1.94 (m, 5H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>** και ArCH<sub>2</sub>), 2.06 (t, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz), 2.09-2.14 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.67-2.70 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**), 3.02-3.07 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.39-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.39 (bs, 1H, NHCO), 6.77 (dd, 1H, **H<sub>7</sub>**, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz), 6.97 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**, *J* = 2.0 Hz), 7.18 (d, 1H, **H<sub>8</sub>**, *J* = 8.7 Hz), 7.59 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.1, 19.9, 20.8, 24.1, 29.0, 30.5, 35.8, 38.2, 38.9, 56.0, 101.9, 110.4, 111.8, 113.3, 128.7, 132.4, 136.1, 154.5, 172.7.

**Στοιχειακή ανάλυση:** (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N

|           |          |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|
| Υπολ. (%) | C: 72.81 | H: 8.04 | N: 8.94 |
| Ευρ. (%)  | C: 71.45 | H: 7.90 | N: 8.73 |





Σχήμα 79. Απεικόνιση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) της ένωσης H(iii).

## ΜΕΡΟΣ Δ: ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Δ.1 Φαρμακολογικό Πρωτόκολλο

#### Συσσωμάτωση μελανοχρωστικής ουσίας σε μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

Κλωνοποιημένες σειρές μελανοφόρων κυττάρων *Xenopus laevis* αναπτύσσονται σε αραιό διάλυμα θρεπτικού μέσου ανάπτυξης 0.7 x L-15, το οποίο περιέχει 15% απενεργοποιημένη λευκωματίνη ορού εμβρύου βοός (GIBCO / BRL), πενικιλίνη (100 i.u./ml) και στρεπτομυκίνη (100 µg/ml). Τα κύτταρα αυτά στη συνέχεια τοποθετούνται σε υποδοχείς δειγμάτων με επίπεδο πυθμένα (flat-bottomed 96-well cell culture plates) κατά τρόπο, ώστε να αντιστοιχούν περίπου  $6-8 \times 10^3$  μελανοφόρα κύτταρα ανά υποδοχέα δείγματος (κυψελίδα). Δεκαοχτώ ώρες πριν από τη χρήση των μελανοφόρων κυττάρων, το αρχικό θρεπτικό μέσο απομακρύνεται και αντικαθίσταται από το θρεπτικό υλικό 0.7 x L-15, στο οποίο τα μελανοφόρα κύτταρα παραμένουν διασκορπισμένα. Ακολουθεί μέτρηση της απορρόφησης του φωτός στα 630 nm διαμέσου των κυψελίδων με ένα ηλεκτρονικό μικροτιτλοδότη (Bio-Tek microtiter plate reader). Στη συνέχεια, προστίθεται το υπό μελέτη 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 ( $10^{-2}$  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.<sup>144</sup>

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

**X:** η συγκέντρωση του αγωνιστή

**Y:** η παρατηρούμενη κλασματική αλλαγή στην απορρόφηση

**A:** η μέγιστη απορρόφηση απουσία του αγωνιστή

**B:** ο συντελεστής κλίσης της καμπύλης

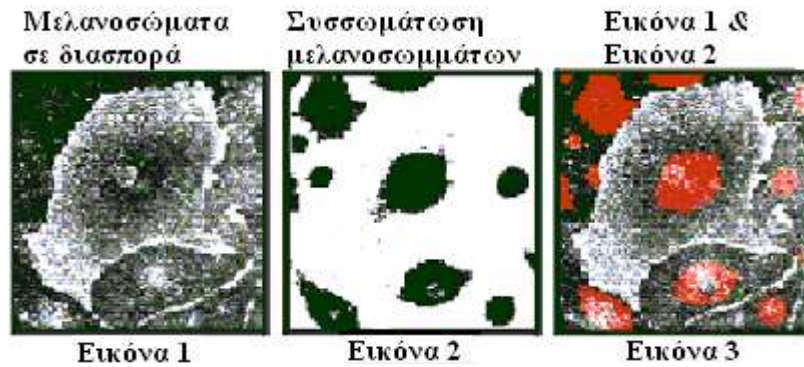
**C:** η συγκέντρωση του αναλόγου, η οποία προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα.

**D:** η ελάχιστη απορρόφηση

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

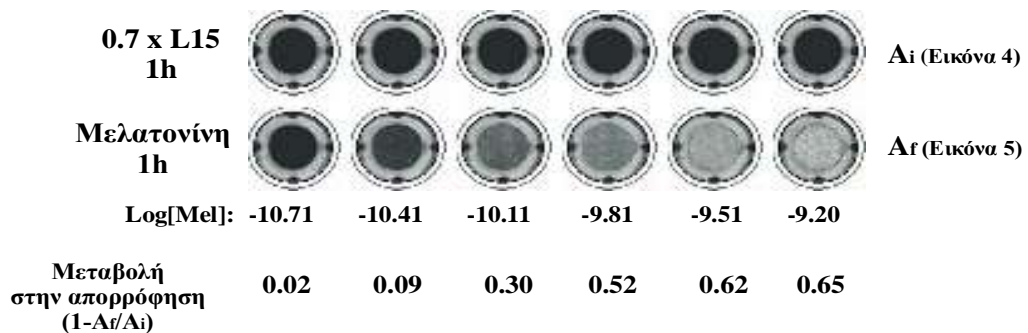
## Δ.2 Αγωνιστική και Ανταγωνιστική Δράση στον Υποδοχέα $MeI_{1c}$

Η βιολογική δράση των νέων αναλόγων της μελατονίνης και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς τους ως αγωνιστών ή ανταγωνιστών της ορμόνης στον  $MeI_{1c}$  υποδοχέα μελετήθηκε από τον καθηγητή Sugden και τους συνεργάτες του. Η διερεύνηση αυτή βασίζεται στο βαθμό 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), η οποία σε συνθήκες ηρεμίας των κυττάρων διασπείρεται σε όλη την επιφάνεια του κυτταροπλάσματος. Προσθήκη μελατονίνης προκαλεί κίνηση των μελανοσωμάτων προς το κέντρο του κυττάρου (συσσωμάτωση της χρωστικής των μελανοφόρων κυττάρων) (Σχήμα 73).<sup>145</sup>



**Σχήμα 80.** Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων (μελανοσωμάτων) *Xenopus laevis* πριν (Eικόνα 1) & μετά την προσθήκη μελατονίνης (Eικόνα 2).

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



**Σχήμα 81.** Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων *Xenopus laevis* πριν (Eικόνα 4) και μετά (Eικόνα 5) την προσθήκη μελατονίνης.

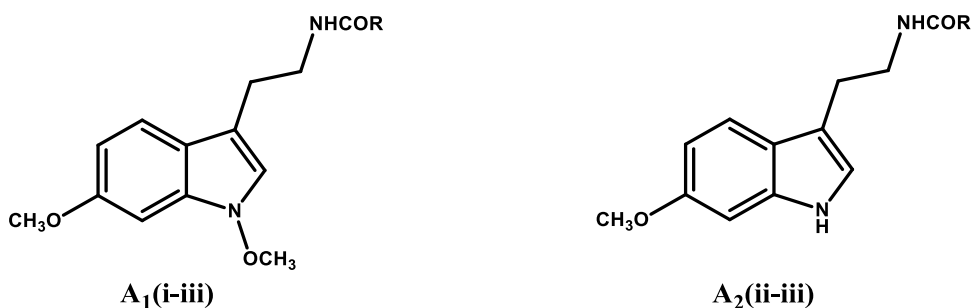
Στην περίπτωση που στη διαδικασία που προαναφέρθηκε, αντί για τη μελατονίνη χρησιμοποιηθούν ανάλογά της, είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σε σχέση με την ισχύ της δράσης τους, καθώς και με την αγωνιστική ή ανταγωνιστική τους συμπεριφορά.

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

### Δ.3 Μελατονινεργική Δράση των Νέων Ενώσεων

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα των πειραμάτων, τα οποία πραγματοποιήθηκαν επί των νέων μελατονινεργικών αναλόγων **A<sub>1</sub>(i-iii)**, **A<sub>2</sub>(ii-iii)**, **B(i-iii)**, **Γ<sub>1</sub>(i-iii)**, **Γ<sub>2</sub>(i-iii)**, **Δ<sub>1</sub>(i-iii)**, **Δ<sub>2</sub>(i-iii)**, **Ε(i-iii)**, **Ζ(i-iii)** και **Η(i-iii)**, καθώς επίσης και ο χαρακτηρισμός τους ως αγωνιστών ή/και ανταγωνιστών της μελατονίνης.

#### Δ.3.1 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Α



**Πίνακας 1:** Βιολογική δράση των αναλόγων **A<sub>1</sub>(i-iii)** και **A<sub>2</sub>(ii-iii)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*. (nM)

| Ένωση                     | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|---------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Μελατονίνη</b>         |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| <b>Luzindole</b>          |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| <b>A<sub>1</sub>(i)</b>   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | 4.21 ± 0.03                       |
| <b>A<sub>1</sub>(ii)</b>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 4.30 ± 0.02                       |
| <b>A<sub>1</sub>(iii)</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | <b>4.55 ± 0.06</b>                |
| <b>A<sub>2</sub>(ii)</b>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 4.54 ± 0.01                       |
| <b>A<sub>2</sub>(iii)</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 4.54 ± 0.02                       |

**MA:** Μη αγωνιστική δράση

**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

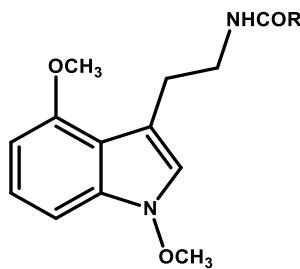
Τα παραπάνω αποτελέσματα (Πίνακας 1) υποδεικνύουν ότι όλες οι ενώσεις της σειράς **A<sub>1</sub>** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, με το βουτυράμιδο ανάλογο **A<sub>1</sub>(iii)** να είναι το δραστικότερο όλων, με μόλις 11 φορές μικρότερη δράση από την ένωση Luzindole, που είναι ο πιο γνωστός εμπορικά διαθέσιμος ανταγωνιστής της μελατονίνης. Επίσης, παρατηρείται ότι τα ανάλογα **A<sub>1</sub>(i-iii)**, στα οποία έχει αντικατασταθεί το  $N_1$  ινδολικό υδρογόνο, από την ομάδα του μεθοξυλίου, εμφανίζουν είτε παρεμφερή, είτε ελαφρώς χαμηλότερη δράση από τα ανάλογα **A<sub>2</sub>(i-iii)**. Έτσι το βουτυράμιδο ανάλογο **A<sub>1</sub>(iii)** παρουσιάζει όμοια ανταγωνιστική δράση με το αντίστοιχο **A<sub>2</sub>(iii)** ανάλογο, ενώ το **A<sub>1</sub>(ii)** εμφανίζει κατά 1.7 φορές ελαττώμενη δράση σε σχέση με το αντίστοιχο ανάλογο **A<sub>2</sub>(iii)**.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, ενώ τα ανάλογα του γενικού τύπου **18**, τα οποία συντέθηκαν παλαιότερα από την ερευνητική μας ομάδα, είναι όλα ισχυροί αγωνιστές της μελατονίνης, τα ανάλογα της σειράς **A** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μετακίνηση της μεθοξυομάδας από τη θέση 5 (ανάλογα του γενικού τύπου **18**), στη θέση 6 (ανάλογα της σειράς **A**) οδηγεί σε ενώσεις με ανταγωνιστική δράση, ανεξάρτητα από την ύπαρξη  $N_1$  ή μη υποκατάστασης.

### Δ.3.2 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς B

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα των πειραμάτων, τα οποία πραγματοποιήθηκαν επί των νέων μελατονινεργικών αναλόγων **B(i-iii)**, στα οποία η μεθοξυομάδα βρίσκεται στη θέση 4. Όσο αυξάνει το μήκος του αλκυλίου της ακυλαμιδομάδας της πλευρικής αλυσίδας, παρατηρείται ότι η αγωνιστική δράση των αναλόγων βαίνει αυξανόμενη, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η ανταγωνιστική τους δράση. Συγκεκριμένα, το ακετάμιδο ανάλογο **B(i)** είναι μερικός αγωνιστής με 42-πλάσια διαφορά μεταξύ της αγωνιστικής και ανταγωνιστικής του δράσης, το προπανάμιδο ανάλογο **B(ii)** είναι επίσης μερικός αγωνιστής και τέλος το βουτυράμιδο ανάλογο εμφανίζει μόνο ισχυρή αγωνιστική δράση.

Συγκρίνοντας τα φαρμακολογικά αποτελέσματα των ενώσεων **B(i-iii)** με τα αντίστοιχα των ισομερών αναλόγων **A(i-iii)**, διαπιστώνεται ότι η μετακίνηση της μεθοξυομάδας από τη θέση 6 (ανάλογα **A(i-iii)**) στη θέση 4 (ανάλογα **B(i-iii)**), οδηγεί στην εμφάνιση αγωνιστικής δράσης. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανόν η ομάδα του μεθοξυλίου αλληλεπιδρά ισχυρότερα από τη θέση 4, του ινδολικού πυρήνα απ'ότι στη θέση 6, με ομάδες δότες και δέκτες δεσμών υδρογόνου με τα αμινοξέα του  $M1_c$  υποδοχέα.

**B(i-iii)****Πίνακας 2:** Βιολογική δράση των αναλόγων **B(i-iii)** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*. (nM)

| Ένωση         | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|---------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| Μελατονίνη    |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| Luzindole     |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| <b>B(i)</b>   | CH <sub>3</sub>                                 | 6.60 ± 0.02                    | 4.97 ± 0.05                       |
| <b>B(ii)</b>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 7.00 ± 0.01                    | > 4.00                            |
| <b>B(iii)</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | <b>7.06 ± 0.05</b>             | MA                                |

**MA:** Μη ανταγωνιστική δράση

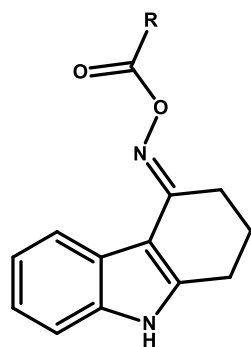
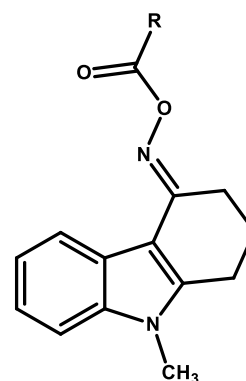
**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

### Δ.3.3 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Γ

Τα αποτελέσματα του Πίνακα 3 υποδεικνύουν ότι τόσο τα ανάλογα του γενικού τύπου Γ<sub>1</sub>, όσο και αυτά του γενικού τύπου Γ<sub>2</sub> είναι ανταγωνιστές, με το ακετάμιδο ανάλογο, σε κάθε περίπτωση, να εμφανίζει την ισχυρότερη δράση. Στα ανάλογα της σειράς Γ έχουν μειωθεί οι βαθμοί ελευθερίας της πλευρικής φαρμακοφόρου αλυσίδας μέσω της ενσωμάτωσης της στο κορεσμένο τμήμα του τετραϋδροκαρβαζολικού συστήματος μέσω ενός διπλού δεσμού. Έτσι, η ανταγωνιστική συμπεριφορά των αναλόγων αυτών και η έλλειψη αγωνιστικής δράσης, πιθανόν να οφείλεται αφενός στη διάταξη που λαμβάνει στο χώρο η πλευρική αλυσίδα και αφετέρου, στην απουσία της σημαντικής, για την εμφάνιση αγωνιστικής δράσης, φαρμακοφόρου μεθοξομάδας. Ο διπλός δεσμός βρίσκεται σε συζυγία με τον ινδολικό πυρήνα και οδηγεί τα πρώτα τμήματα της πλευρικής αλυσίδας των ενώσεων Γ<sub>1</sub>(**i-iii**) και Γ<sub>2</sub>(**i-iii**) προς μία διάταξη που βρίσκεται σχεδόν στο ίδιο επίπεδο με τον ινδολικό πυρήνα.

Τα μη  $N_1$ -Me ανάλογα  $\Gamma_1$ (i-iii) εμφανίζουν γενικώς ισχυρότερη ανταγωνιστική δράση από τα αντίστοιχα  $N_1$ -Me ανάλογα  $\Gamma_2$ (i-iii), με τη μεγαλύτερη διαφορά να εντοπίζεται στην περίπτωση των βουτυράμιδο αναλόγων. Η ένωση  $\Gamma_1$ (iii) είναι κατά 3 φορές ισχυρότερος ανταγωνιστής από την αντίστοιχη ένωση  $\Gamma_2$ (iii). Η εισαγωγή λοιπόν, ενός μεθυλίου στη θέση 9 δεν οδήγησε σε βελτίωση του βαθμού σύνδεσης, αλλά σε ελαφρώς μειωμένη ανταγωνιστική δράση.

 $\Gamma_1$ (i-iii) $\Gamma_2$ (i-iii)

**Πίνακας 3:** Βιολογική δράση των αναλόγων  $\Gamma_1$ (i-iii) και  $\Gamma_2$ (i-iii) στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*. (nM)

| Ένωση            | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| Μελατονίνη       |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| Luzindole        |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| $\Gamma_1$ (i)   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | <b>4.90 ± 0.03</b>                |
| $\Gamma_1$ (ii)  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 4.28 ± 0.03                       |
| $\Gamma_1$ (iii) | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 4.75 ± 0.07                       |
| $\Gamma_2$ (i)   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | <b>4.60 ± 0.03</b>                |
| $\Gamma_2$ (ii)  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 4.31 ± 0.20                       |
| $\Gamma_2$ (iii) | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 4.28 ± 0.07                       |

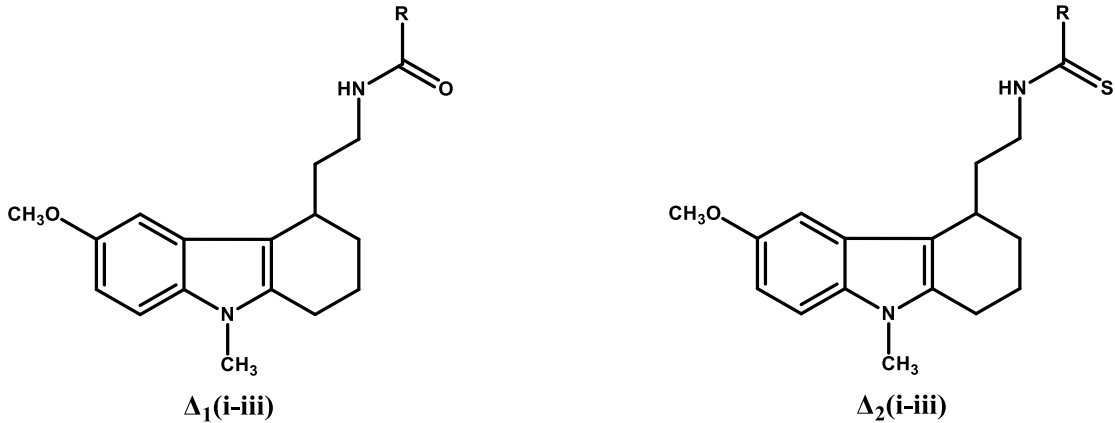
**MA:** Μη αγωνιστική δράση

**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.



## Δ.3.4 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Δ



**Πίνακας 4:** Βιολογική δράση των αναλόγων  $\Delta_1(\text{i-iii})$  και  $\Delta_2(\text{i-iii})$  στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*. (nM)

| Ένωση                  | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Μελατονίνη</b>      |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| <b>Luzindole</b>       |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| $\Delta_1(\text{i})$   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | 5.12 ± 0.07                       |
| $\Delta_1(\text{ii})$  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 6.18 ± 0.04                       |
| $\Delta_1(\text{iii})$ | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | <b>7.14 ± 0.05</b>             | MA                                |
| $\Delta_2(\text{i})$   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | 5.67 ± 0.07                       |
| $\Delta_2(\text{ii})$  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 6.07 ± 0.06                       |
| $\Delta_2(\text{iii})$ | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 5.55 ± 0.07                       |

**MA:** Μη αγωνιστική/ανταγωνιστική δράση

**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

Στον παραπάνω Πίνακα παρουσιάζονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα, τα οποία ελήφθησαν για τα ανάλογα  $\Delta_1(\text{i-iii})$ , καθώς και για αντίστοιχα θειαμίδια  $\Delta_2(\text{i-iii})$ . Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ το προπανάμιδο ανάλογο  $\Delta_1(\text{ii})$  είναι ισχυρός ανταγωνιστής με περίπου 4 φορές υψηλότερη δράση από την ένωση Luzindole, το βουτυράμιδο ανάλογο  $\Delta_1(\text{iii})$

εμφανίζει ισχυρή αγωνιστική δράση. Το θειαμίδιο  $\Delta_2(\text{ii})$  είναι ισχυρός ανταγωνιστής, με ισχύ αυξημένη κατά περίπου 3 φορές από την Luzindole, αλλά κατά 1.3 φορές ασθενέστερη δράση από αυτή του αντίστοιχου καρβαμιδίου  $\Delta_1(\text{ii})$ . Η αύξηση λοιπόν, του πολικού χαρακτήρα των ενώσεων του γενικού τύπου  $\Delta_2$  με την αντικατάσταση του ατόμου του οξυγόνου του καρβονυλίου στην πλευρική αλυσίδα από ένα άτομο θείου, οδήγησε σε ανάλογα με ασθενέστερη ανταγωνιστική δράση, εκτός από την περίπτωση του θειαμιδίου  $\Delta_2(\text{i})$ , το οποίο είναι κατά 3.5 φορές ισχυρότερος ανταγωνιστής από το αντίστοιχο αμίδιο  $\Delta_1(\text{i})$ .

Το γεγονός ότι το βουτυραμιδο-παράγωγο  $\Delta_1(\text{iii})$  είναι η μόνη ένωση της συγκεκριμένης σειράς αναλόγων, που εμφανίζεται ως αγωνιστής, οδήγησε στην αναγκαιότητα εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης των R και S εναντιομερών του, με στόχο τη διερεύνηση του βαθμού συμμετοχής καθενός εξ' αυτών στην αγωνιστική δράση.

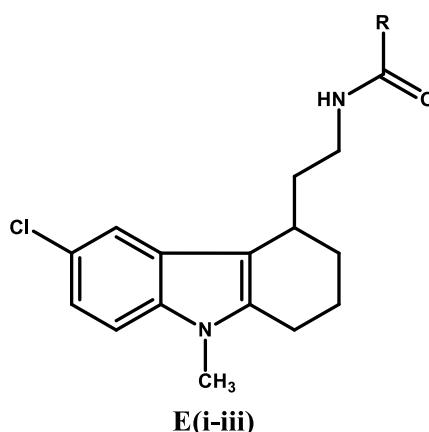
Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι είναι η πρώτη φορά που στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζεται πλήρης μετατροπή στη μελατονινεργική δράση (από ανταγωνιστική σε αγωνιστική) με την αύξηση του μήκους της αλυσίδας R.

### Δ.3.5 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς E

Η αντικατάσταση της 6-μεθοξομάδας στα ανάλογα  $\Delta_1(\text{i-iii})$  από ένα άτομο χλωρίου, οδήγησε σε ενώσεις με αμιγώς ανταγωνιστική δράση, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Συγκεκριμένα, το ακεταμιδο-ανάλογο  $\text{E}(\text{i})$  είναι κατά 3.8 φορές ασθενέστερος ανταγωνιστής από το αντίστοιχο ακεταμιδο-ανάλογο  $\Delta_1(\text{i})$ , ενώ το προπαναμιδο-ανάλογο  $\text{E}(\text{ii})$  εμφανίζει μειωμένη ανταγωνιστική ισχύ, κατά 6.5 φορές σε σχέση με το αντίστοιχο ανάλογο  $\Delta_1(\text{ii})$ . Στην περίπτωση του βουτυραμιδο-αναλόγου, η αντικατάσταση της μεθοξομάδας από χλώριο έχει ως συνέπεια τη μετατροπή της αγωνιστικής δράσης, σε ανταγωνιστική. Η ανταγωνιστική συμπεριφορά των αναλόγων  $\text{E}(\text{i-iii})$  βαίνει ελαφρώς αυξανόμενη όσο μειώνεται το μήκος του αλκυλίου της πλευρικής ακυλαμιδομάδας, με το ακεταμιδο-ανάλογο  $\text{E}(\text{i})$  να είναι το πλέον ισχυρό, με κατά 1.2 φορές ισχυρότερη δράση από αυτή της ένωσης Luzindole.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι αύξηση του λιπόφιλου χαρακτήρα των ενώσεων, η οποία επιτυγχάνεται με την αντικατάσταση της ομάδας του μεθοξυλίου από ένα άτομο χλωρίου, οδηγεί σε ανάλογα με μειωμένη ανταγωνιστική συμπεριφορά. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει στην περίπτωση των χλωρο-υποκατεστημένων αναλόγων το γεγονός ότι η

παρουσία του χλωρίου στην ένωση **E(iii)** δεν οδηγεί σε μετατροπή της ανταγωνιστικής δράσης σε αγωνιστική, όπως συνέβη στην περίπτωση του αντίστοιχου μεθοξυ-υποκατεστημένου παραγώγου **Δ<sub>1</sub>(iii)**. Το γεγονός αυτό συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η μετατροπή της ανταγωνιστικής δράσης σε αγωνιστική δεν προϋποθέτει μόνο το κατάλληλο μήκος στην αλυσίδα R (R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), αλλά και την ταυτόχρονη παρουσία του μεθοξυλίου στο βενζολικό τμήμα του μορίου. Το μεθοξύλιο, σε αντίθεση με το χλώριο, αποτελεί δέκτη και δότη δεσμού υδρογόνου και το γεγονός αυτό παρέχει τη δυνατότητα ευχερέστερης αλληλεπίδρασης με τα αμινοξέα του υποδοχέα Mel<sub>1c</sub>.



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

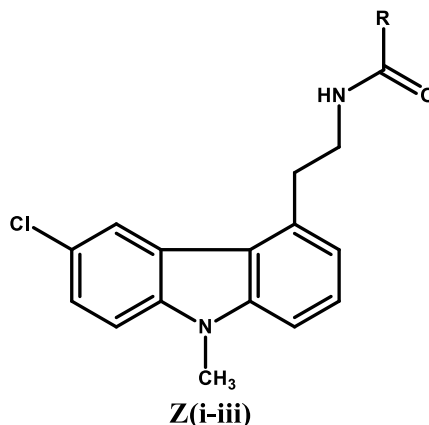
| Ένωση             | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|-------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Μελατονίνη</b> |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| <b>Luzindole</b>  |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| <b>E(i)</b>       | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | <b>5.70 ± 0.05</b>                |
| <b>E(ii)</b>      | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 5.37 ± 0.12                       |
| <b>E(iii)</b>     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 5.41 ± 0.08                       |

**MA:** Μη αγωνιστική δράση

**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

## Δ.3.6 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Z



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

| Ένωση         | R   | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|---------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| Μελατονίνη    |   | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| Luzindole     |   |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| <b>Z(i)</b>   | CH <sub>3</sub>                                 | MA                             | <b>5.43 ± 0.12</b>                |
| <b>Z(ii)</b>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | MA                             | 4.94 ± 0.04                       |
| <b>Z(iii)</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MA                             | 4.94 ± 0.02                       |

**MA:** Μη αγωνιστική δράση

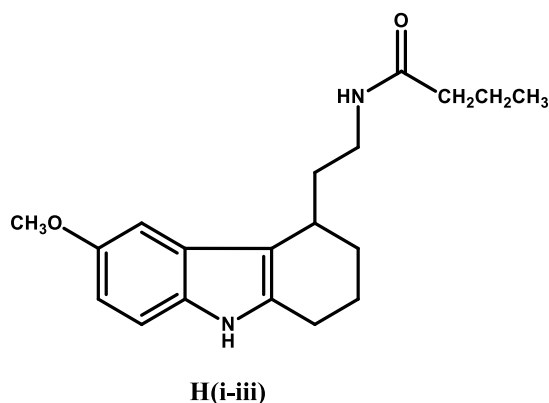
**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

Τα πλήρως αρωματοποιημένα ανάλογα **Z(i-iii)** εμφανίζονται όλα ως ανταγωνιστές της μελατονίνης με ελαφρώς ασθενέστερη ανταγωνιστική δράση από τα αντίστοιχα μερικώς αρωματοποιημένα ανάλογα **E(i-iii)**. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι, ο ινδολικός πυρήνας των αναλόγων **Z(i-iii)** βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με αυτό του βενζολίου, περιορίζοντας κατά συνέπεια τους βαθμούς ελευθερίας περιστροφής και κάμψης της πλευρικής αλυσίδας. Η διευθέτηση αυτή στο χώρο, στις ενώσεις **Z(i-iii)**, φαίνεται να μην ευνοεί την ευχερή πρόσδεσή τους στον υποδοχέα της μελατονίνης και την εμφάνιση ισχυρής ανταγωνιστικής δράσης, σε σχέση με τη διευθέτηση της πλευρικής αλυσίδας των ενώσεων **E(i-iii)**.

Επίσης, παρατηρείται ότι καθώς αυξάνεται το μήκος του αλκυλίου της πλευρικής ακυλαμιδομάδας, η ανταγωνιστική ισχύς των αναλόγων **Z(i-iii)** μειώνεται με το πλεόν δραστικό να είναι το ακετάμιδο ανάλογο **Z(i)**, κάτι το οποίο παρατηρείται και στην περίπτωση των αναλόγων **E(i-iii)**.

#### Δ.3.7 Μελατονινεργική Δράση των Ενώσεων της Σειράς Η



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

| Ένωση             |                       | Αγωνιστής<br>pEC <sub>50</sub> | Ανταγωνιστής<br>pIC <sub>50</sub> |
|-------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Μελατονίνη</b> |                       | 10.04 ± 0.06                   |                                   |
| <b>Luzindole</b>  |                       |                                | 5.61 ± 0.08                       |
| <b>H(i)</b>       | (-)-εναντιομερές      | 6.52 ± 0.12                    | 5.08 ± 0.05                       |
| <b>H(ii)</b>      | (+)-εναντιομερές      | <b>7.10 ± 0.08</b>             | 4.47 ± 0.08                       |
| <b>H(iii)</b>     | (±)-ρακεμικό<br>μίγμα | 6.46 ± 0.02                    | 4.05 ± 0.01                       |

**pEC<sub>50</sub>** = -logEC<sub>50</sub>, όπου EC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του αναλόγου που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

**pIC<sub>50</sub>** = -logIC<sub>50</sub>, όπου IC<sub>50</sub>: Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% την επαγόμενη από τη μελατονίνη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα του ρακεμικού μίγματος **H(iii)** καθώς και των εναντιομερών του, **H(i)** και **H(ii)**. Όλα τα ανάλογα εμφανίζουν αγωνιστική δράση συγκεκριμένα, το ρακεμικό μίγμα **H(iii)** είναι αγωνιστής ενώ παρουσιάζει ταυτόχρονα και ήπια ανταγωνιστική δράση, με διαφορά μεταξύ των

δράσεων του 257-πλάσια, το (-)-εναντιομερές **H(i)** είναι μερικός αγωνιστής με διαφορά μεταξύ της αγωνιστικής και ανταγωνιστικής του δράσης, μόνο 27-πλάσια, ενώ το (+)-εναντιομερές **H(ii)** είναι πλήρης αγωνιστής με διαφορά 426-πλάσια μεταξύ των δράσεων του.

Το (+)-εναντιομερές **H(ii)** είναι ισχυρότερος αγωνιστής, κατά 4 φορές περίπου, από το (-)-εναντιομερές **H(i)**, ενώ η ανταγωνιστική δράση του **H(i)** είναι κατά 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή του (+)-εναντιομερούς **H(ii)**. Είναι προφανές ότι η διάταξη που λαμβάνει η πλευρική αλυσίδα του (+)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμιδίου **H(ii)** στο χώρο ευνοεί την αγωνιστική δράση, ενώ ταυτόχρονα περιορίζει την ανταγωνιστική.

Συγκρίνοντας τα φαρμακολογικά αποτελέσματα του (±)-*N*-[2-(6-μεθοξυ-2,3,4,9-τετραϋδρο-1*H*-καρβαζολ-4-υλ)αιθυλο]βουταναμιδίου **H(iii)** με εκείνα του αντίστοιχου *N*<sub>1</sub>-μεθυλιωμένου βουτυραμιδίου-αναλόγου **Δ<sub>1</sub>(iii)**, παρατηρείται ότι η απομάκρυνση του μεθυλίου από την *N*<sub>9</sub>-θέση έχει ως αποτέλεσμα, την ελάττωση της αγωνιστικής δράσης κατά 5 φορές και την εμφάνιση ήπιας ανταγωνιστικής (36 φορές ασθενέστερη από την ένωση Luzindole).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCord C. P., Allen F. P., *Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation.*, *J. Exp. Zool.* **1917**, 23, 207-224.
2. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H., Mori, W. *Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.* *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2587.
3. Lerner, A. B., Case, J. D. *Structure of melatonin.* *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6084.
4. Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti EM., "Melatonin in plants". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **2003**, 527, 593–7.
5. Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ., *Phytomelatonin: a review.* *Journal of Experimental Botany*, **2009**, 60 (1), 57–69.
6. Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC. *Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland.* *Endocrinology*, **1996** Jul, 137(7), 3033-3045.
7. Birdsall TC. *The biological effects and clinical uses of the pineal hormone melatonin.* *Altern Med Rev*, **1996**, 1, 94–102
8. Doghramji K. Melatonin and its receptors: A new class of sleep-promoting agents. *J. Clin. Sleep Med*, **2007**, 3, 17-23
9. Yu H-S, Reiter RJ, *Melatonin. Biosynthesis, Physiological Effects and clinical Applications.* In (ed) Boca Raton, CRC Press, **1993**.
10. Krause DN, Dubocovich ML., *Melatonin receptors.* *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **1991**, 31, 549-568.
11. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, **2005**, 9, 11-24
12. Zawilska JB, Nowak JZ. *Regulatory mechanisms in melatonin biosynthesis in retina.* *Neurochem Int*, **1992** Jan, 20(1), 23-36.
13. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.*, **1991** May, 12(2), 151-180.
14. Huether G. *The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates.* *Experientia*, **1993** Aug, 49(8), 665-670.
15. Sugden D. *Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland.* *Experientia.* **1989** Oct, 45(10), 922-932.
16. Mallo C, Zaidan R, Galy G, Varneulen E, Brun J, Chazot G, Claustrat B. *Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection.* *Eur J Clin Pharmacol.* **1990**, 38(3), 297-301.

17. Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. *Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications. J Pineal Res.* **1999** Apr, 26(3), 190-191.
18. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. *The fate of melatonin in animals. J Biol Chem,* **1961** Nov, 236, 3072-3075.
19. Karasek M. *Does melatonin play a role in aging processes? J Physiol Pharmacol,* **2007**, 58(6), 105-113.
20. Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S. *In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. J Biol Chem.* **1974** Feb, 249(4), 1311-1313.
21. Cahill GM, Besharse JC. *Retinal melatonin is metabolized within the eye of xenopus laevis. Proc Natl Acad Sci U S A.* **1989** Feb, 86(3), 1098-102.
22. Grace MS, Cahill GM, Besharse JC. *Melatonin deacetylation: retinal vertebrate class distribution and Xenopus laevis tissue distribution. Brain Res.* **1991** Sep 13, 559(1), 56-63.
23. Lavie P. *Ultrashort, sleep-waking schedule III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1986**, 63, 414-425.
24. Turek FW, Gillette MU. *Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Med* **2004**, 5, 523-532.
25. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. *Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet* **1991**, 337, 1121-1124.
26. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. *Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a clinical approach. Arch. Intern Med* **1999**, 159(20), 2456-60.
27. Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. *Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. Arch Gerontol Geriatr* **1994**, 24, 223-231.
28. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. *Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. Travel Med Infect Dis* **2008**, 6, 17-28.
29. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, Trakht I, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. *Melatonergic drugs in clinical practice. Arzneimittelforschung* **2008**, 58, 1-10.
30. Okawa M, Uchiyama M. *Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome. Sleep Medicine Reviews* **2007**, 11, 485-490.
31. Wu YH, Swaab DF. *The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. J Pineal Res* **2005**, 38, 145-52.
32. Jian-zhi WANG, Ze-fen WANG *Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration Acta Pharmacologica Sinica* **2006** January, 27(1), 41-49.
33. Petrie K, Dawson AD, Thompson L, Brook R. *A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. Biol Psychiatry* (**1993**), 33, 526-530.
34. Harding RM, Mills FJ. *Is the crew fit to fly? II: Specific medical considerations. Br Med J (Clin Res Ed).* **1983** July 16, 287(6386), 192-195.
35. Redfern P, Minors D, Waterhouse J., *Circadian rhythms, jet lag, and chronobiotics: an overview. Chronobiol Int.* **1994** Aug, 11(4), 253-265.



36. Reppert SM, Weaver DR. *Melatonin madness*. *Cell*. **1995** Dec 29, 83(7), 1059-1062.
37. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Castroviejo D., *A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant*. *J Pineal Res*, January **1995**, 18(1), 1-11.
38. Reiter RJ., *Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain*. *FASEB J*. **1995** Apr, 9(7), 526-533.
39. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Allegra M, Hardeland R., *Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger*. *Curr Top Med Chem*. **2002** Feb, 2(2), 181-197.
40. Reiter RJ, Tan D, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z., *Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions*. *Acta Biochimica Polonica* **2007**, 54(1), 1-9.
41. Cos S., Sanchez-Barcelo EJ., *Melatonin inhibition of MCF-7 human breast-cancer cell growth: influence on cell proliferation rate*. *Cancer Letters* **1995**, 93, 207–212.
42. Lissoni P., Barni S., Meregalli S., Fossati V., Cazzaniga M., Esposti D., Et all., *Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone*. *Br J Cancer* **1995**, 71, 854–856.
43. Maestroni G. J., Conti A., Lissoni P., *Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4*. *CancerRes* **1994**, 54, 4740–4743.
44. Del Prete G, Maggi E, Romagnani S., *Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation, and role in disease*. *Lab Invest*. **1994** Mar, 70(3), 299-306.
45. Karasek M. *Melatonin, human aging, and age-related diseases*. *Exp Gerontol*. **2004** Nov-Dec, 39(11-12), 1723-9.
46. Pierpaoli W, Regelson W, Colman C., *The melatonin Miracle, Nature's, Age-Rerersing, Disease-Fighting, Sex-Enchaning Hormone*. Ed Simon and Schuster N.Y., **1995**.
47. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M, Kudo Y, Kim K, Liu X, Kamei Y, Hayakawa T, Akamatsu T, Ohta K, Ishibashi K., *Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle*. *Biol Psychiatry*. **2000** Dec, 48(11), 1062-1068.
48. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO., *Melatonin secretion after surgery*. *Lancet*. **2000** Oct, 356(9237), 1244-5.
49. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, James SP, Parry BL, Arendt J, Tamarkin L, Wehr TA., *Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy*. *J Neural Transm Suppl*. **1986**, 21, 257-267.
50. Finocchiaro LME, Glikin GC., *Intracellular melatonin distribution in cultured cell lines*. *J Pineal Res* **1998**, 24, 22.
51. Benítez-King G, Antón-Tay F., *Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects*. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* **1993** August,49(8):635.

52. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C., *Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: A mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. J Pineal Res* **1998**, 25, 34.
53. Missbach M, Jagher B, Sigg I, Nayeri S, Carlberg C, Wiesenberg I., *Thiazolidine Diones, Specific Ligands of the Nuclear Receptor Retinoid Z Receptor/Retinoid Acid Receptor-related Orphan Receptor with Potent Antiarthritic Activity. J. Biol. Chem.* **1996** Jun, 271, 13515-13522.
54. Cardinali DP, Vacas MI, Boyer EE., *Specific binding of melatonin in bovine brain. Endocrinology* Aug **1979**, 105, 437-441.
55. Cohen M, Roselle D, Chanbner B, Schmidt TJ, Lippman M., *Evidence for a cytoplasmic melatonin receptor. Nature* **1978** August 31, 274, 894 – 895.
56. Niles LP, Wong Y-W, Mishra RK, Brown GM., *Melatonin receptors in brain. Eur J Pharmac* **1979**, 55, 219.
57. Vanecek J., *Cellular mechanisms of melatonin action. Physiol Rev.* **1998** Jul, 78(3), 687-721.
58. Legros, C., Matthey, U., Grelak, T., Pedragona-Moreau, S., Hassler, W., Yous, S., Thomas, E., Suzenet, F., Folleas, B., Lefoulon, F., Berthelot, P., Caignard, D. H., Guillaumet, G., Delagrangé, P., Brayer, J. L., Nosjean, O., Boutin, J., *A. New Radioligands for Describing the Molecular Pharmacology of MT1 and MT2 Melatonin Receptors. Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 8948-8962.
59. Mahle CD, Takaki KS, Watson AJ., *Melatonin receptor ligands and their potential clinical applications. Annu rep med Chem* **1997**, 32, 31-40.
60. Yuen, Jessie W.F., *Activation of STAT3 by specific G[alpha] subunits and multiple G[beta][gamma] dimers". The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2010**, 42 (6), 1052–1059.
61. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T., *Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. Neuron.* **1994** Nov, 13(5), 1177–1185.
62. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella, J F., *Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. Proc Natl Acad Sci U S A.* **1995** September, 92(19), 8734–8738.
63. Nosjean O, Ferro M, Cogé F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchère JL, Delagrangé P, Canet E, Boutin JA., *Identification of the Melatonin-binding Site MT3 as the Quinone Reductase 2. J. Biol. Chem. Sep* **2000**, 275, 31311-31317.
64. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R., *Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance. Neurochem int* **1994**, 24, 101.
65. Reppert SM, Weaver DR, Godson C., *Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. Trends in Pharmacological Sciences* **1996** March, 17(3), 100-102.
66. Dubocovich ML, Markowska M, *Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals, Endocrine.* **2005** Jul, 27(2), 101-10.
67. Dubocovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM., *Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1997** February, 355(3), 365-375.

68. Serle, Janet B MD, Wang, Rong-Fang MD, Peterson, Ward M PhD, Plourde, Robert PhD, Yerxa, Benjamin R PhD. *Effect of 5-MCA-NAT, a Putative Melatonin MT3 Receptor Agonist, on Intraocular Pressure in Glaucomatous Monkey Eyes. Journal of Glaucoma* October **2004**, 13(5), 385-388.
69. Sugden D, Chong NW, Lewis DF., *Structural requirements at the melatonin receptor. Br J Pharmacol.* **1995** Feb, 114(3), 618-623.
70. GroL CJ, Jansen JM., *The high affinity melatonin binding site probed with conformationally restricted ligands—II. Homology modeling of the receptor. Bioorganic & Medicinal Chemistry,* **1996** August, 4(8), 1333-1339.
71. Navajas C, Kokkola T, Poso A, Honka N, Gynther J, Laitinen JT., *A rhodopsin-based model for melatonin recognition at its G protein-coupled receptor. Eur J Pharmacol* **1996** May 23, 304(1-3), 173-183.
72. Ivanov AA, Voronkov AE, Baskin II, Palyulin VA, Zefirov NS., *The Study of the Mechanism of Binding of Human ML1A Melatonin Receptor Ligands Using Molecular Modeling. Doklady Biochemistry and Biophysics* **2004** January, 394(1-6), 822-825.
73. A. E. Voronkov, A. A. Ivanov, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, and N. S. Zefirov., *Molecular Modeling Study of the Mechanism of Ligand Binding to Human Melatonin Receptors. Doklady Biochemistry and Biophysics*, Vol. 403, **2005**, pp. 284–288.
74. Chugunov A. O., Farce A., Chavatte P., Efremov R. G., *Differences in binding sites of two melatonin receptors help to explain their selectivity to some melatonin analogs: a molecular modeling study. J. Biomol. Struct. Dyn.* **2006**, 24, 91–107.
75. Mazna P., Obsilova V., Jelinkova I., Balik A., Berka K., Sovova Z., Ettrich R., Svoboda P., Obsil T., Teisinger J., *Molecular modeling of human MT2 melatonin receptor: The role of Val204, Leu272 and Tyr298 in ligand binding. J. Neurochem.* **2004**, 91, 836–842.
76. Mazna P., Berka K., Jelinkova I., Balik A., Svoboda P., Obsilova V., Obsil T., Teisinger J., *Ligand binding to the human MT2 melatonin receptor: The role of residues in transmembrane domains 3, 6, and 7. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 332, 726–734.
77. Farce A., Chugunov A. O., Logé C., Sabaouni A., Yous S., Dilly S., Renault N., Vergoten G., Efremov R. G., Lesieur D., Chavatte P., *Homology modeling of MT1 and MT2 receptors. Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1926–1944.
78. Zefirova O. N., Baranova T. Y., Ivanova A. A., Ivanov A. A., Zefirov N. S., *Application of the bridgehead fragments for the design of conformationally restricted melatonin analogues. Bioorg. Chem.* **2011**, 39, 67–72.
79. Zlotos, D. P., *Recent Progress in the Development of Agonists and Antagonists for Melatonin Receptors, Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 3532-3549.
80. Chong NW, Evans JE, Sugden D., *N-Bromoacetyl 5-Methoxytryptamine: An Irreversible Melatonin Ligand. Biochem Biophys Res Commun* **1993**, 193, 1355-1361.
81. Zlotos Darius, Jockers Ralf, Cecon Erika, Rivara Silvia, Witt-Enderby Paula, *MT1 and MT2 Melatonin Receptors: Ligands, Models, and Therapeutic Potential, Journal of Medicinal Chemistry,* **2013**.

82. Mor M, Rivara S, Silva C, Bordi F, Plazzi PV, Spadoni G, Diamantini G, Balsamini C, Tarzia G, Fraschini F, Lucini V, Nonno R, Stankov BM., *Melatonin Receptor Ligands: Synthesis of New Melatonin Derivatives and Comprehensive Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) Study. J. Med. Chem.* **1998**, 41(20), 3831-3844.
83. Sugden, D., Chong, N.W.S., *Pharmacological identity of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in chicken brain and sheep pars tuberalis, Brain Res.*, **1991**, 539, 151.
84. Spadoni, G., et al., *2-Substituted 5-methoxy-N-acyltryptamines: synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, and evaluation of the biological activity, J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 4069.
85. Garratt PJ, Jones R, Tocher DA, Sugden D. *Mapping the Melatonin Receptor. 3. Design and Synthesis of Melatonin Agonists and Antagonists Derived from 2-Phenyltryptamines. J. Med. Chem.* **1995**, 38(7), 1132-1139.
86. Tsotinis A., Eleutheriades A., Hough K. and Sugden D., *Design and synthesis of potent N<sub>1</sub>-substituted indole melatonin receptor agonists. Chem. Commun.*, **2003**, 382-383.
87. Sicsic, S., Serraz, I., Andrieux, J., Bremont, B., Mate-Allainmat, M., Poncet, A., Shen, S. and Langlois, M., *Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship of Melatonin Receptor Ligands: A Comparative Molecular Field Analysis Study. J. Med. Chem.* **1997**, 40, 739-748.
88. Li, P. K., Chu, G. H., Gillen, M.L. AND Witt-Enderby P. A., *Synthesis and receptor binding studies of quinolinic derivatives as melatonin receptor ligands Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2177-2180.
89. Tarzia G. et al., *1-(2-Alkanamidoethyl)-6-methoxyindole Derivatives: A New Class of Potent Indole Melatonin Analogues, J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2003-2010.
90. Garratt PJ, Travard S, Vonhoff S, Tsotinis A, Sugden D., *Mapping the Melatonin Receptor. 4. Comparison of the Binding Affinities of a Series of Substituted Phenylalkyl Amides J Med Chem* **1996**, 39(9), 1797 -1805.
91. Tsotinis A., Vlachou M., Papahatjis D. P., Nikas S. P., Sugden D., *An efficient synthesis of simple  $\beta,\beta'$ -cyclobisalkylated melatoninergic phenylalkylamides. Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 32-95.
92. Davies DJ, Garratt PJ, Tocher DA, Vonhoff S, Davies J, The M.-T, Sugden D., *Mapping the Melatonin Receptor. 5. Melatonin Agonists and Antagonists Derived from Tetrahydrocyclopent[b]indoles, Tetrahydrocarbazoles and Hexahydro cyclohept[b] indoles. J. Med. Chem.* **1998**,41(4):451-467.
93. Tsotinis, A., Vlachou, M., Papahatjis, D.P., Calogeropoulou, T., Nikas, S., Garratt, P.J., Piccio, V., Vonhoff, S., Davidson, K., Sugden, D., *Mapping the Melatonin Receptor. 7. Subtype Selective Ligands Based on  $\beta$ -Substituted N-Acyl-5-methoxytryptamines and  $\beta$ -Substituted N-Acyl-5-methoxy-1-methyltryptamines, J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3509.
94. Jansen, J.M., Coppinga, S., Gruppen, G., Molinari, E.J., Dubocovich, M.L., Grol, C. J. *The high affinity melatonin binding site probed with conformationally restricted ligands—I. Pharmacophore and minireceptor models, Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 1321-1332.

95. Mattson, R.J., Catt, J.D., Keavy, D., Sloan, C.P., Epperson, J.R., Gao, Q., Hodges, D.B., Iben, L., Mahle, C.D., Ryan, E., Yocca, F.D., *Indanyl piperazines as melatonergic MT2 selective agents.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1199-1202.
96. Uchikawa O.,\* Fukatsu K., Tokunoh R., Kawada M., Matsumoto K., Imai Y, Hinuma S., Kato K., Nishikawa H., Hirai K., Miyamoto M., and Ohkawa S., *Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists*, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4222-4239.
97. Chilman-Blair, K., Castaner, J., Silvestre, J.S., Bayes, M., *TAK-375*, *Drugs of the Future.*, **2003**, 28(10), 950-958.
98. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al. *Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist.* *Neuropharmacology.* **2005**, 48, 301-310.
99. Nancy L. Borja, PharmD, and Karen L Daniel, PharmD, CDE, *Ramelteon for the Treatment of Insomnia, Clinical Therapeutics*, **2006**, 28, 10, 1540-1555.
100. Hirai K, Kato K, Nishiyama K, et al. *TAK-375 and its metabolites are selective agonists at MLs1s receptors.* *Sleep.* **2003**, 26, A79.
101. Tsotinis A, Panossopoulou M, Sivananthan S, Sugden D. *Synthesis of new tricyclic melatonergic ligands.* *Il Farmaco* **2001**, 56, 725-729.
102. de Bodinat, C., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaer, E., Renard, P., Munoz, C., Millan, M. J. *Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery characterization and development.* *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 628-642.
103. Lankford, D. A. *Tasimelteon for insomnia.* *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, 20, 987-993
104. Rajaratnam, S. M. W., Polymeropoulos, M. H., Fisher, D. M., Roth, T., Scott, C., Birznieks, G., Klerman, E. B. *Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials.* *Lancet*, **2009**, 373, 482-91.
105. Zemlan, F. P., Mulchahey, J. J., Scharf, M. B., Mayleben, D. W., Rosenberg, R., Lankford, A. *The efficacy and safety of the melatonin agonist  $\beta$ -methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: A randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial.* *J. Clin. Psychiatry* **2005**, 66, 384-390.
106. Landolt, H. P., Wehrle, R. *Antagonism of serotonergic 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood?* *Eur. J. Neuroscience.* **2009**, 29, 1795-1809.
107. Dubocovich ML. *Luzindole (N-0774): A novel melatonin receptor antagonist.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988**, 246, 902.
108. Rivara, S., Lorenzi, S., Mor, M., Plazzi, P.V., Spadoni, G., Bedini, A., Tarzia, G. *Analysis of structure-activity relationships for MT2 selective antagonists by melatonin MT1 and MT2 receptor models.* *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4049-4060.
109. Zlotos, D. P., Attia, M. I., Julius, J., Sethi, S., Witt-Enderby, P. A. *2-[(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)methyl]melatonin Analogues: A Novel Class of MT2-Selective Melatonin Receptor Antagonists.* *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 826-833.
110. Heckman, D., Attia, M. I., Behnam, M. A. M., Mohsen, A. M. Y., Markl, C., Julius, J., Sethi, S., Witt-Enderby, P. A., Zlotos, D. P. *2-[(1,3-Dihydro-2H-isoindol-2yl)methyl]-melatonin - a novel MT2-selective melatonin receptor antagonist.* *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 991-994.

111. Dubocovich ML. *Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? Trends in Pharmacological Sciences* **1995**,16:50-56.
112. Faust, R., Garratt, P. J., Jones, R., Yeh, L.-K., Tsotinis, A., Panossopoulou, M., Calogeropoulou, T., Teh, M.-T., Sugden, D. *Mapping the melatonin receptor. 6. Melatonin agonists and antagonists derived from 6H-isoindolo[2,1-a]indoles, 5,6-dihydroindolo[2,1-a]isoquinolines, and 6,7-dihydro-5Hbenzo[c]azepino[2,1-a]indoles. J. Med.Chem.* **2000**, 43, 1050-1061.
113. Teh and Sugden, *The putative melatonin receptor antagonist GR128107 is a partial agonist on Xenopus leavis melanophores. Br. J. Pharmacol.* **1999**, 126, 1237.
114. Kenneth B. Wiberg, *The Interaction of Carbonyl Groups with Substituents, Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 922, *Solvent Effects on the Thioamide Rotational Barrier: An Experimental and Theoretical Study, J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2038.
115. Batcho, A. D., Leimgruber, W. U.S. Patent 3 732 245, **1973**, U.S Patent 3 976 639, **1976**, *Chem Abstr.* **1977**, 86, 29624.
116. "Advanced Organic Chemistry", *J. March, Fourth Edition* **1992**, σελ. 1218.
117. "Advanced Organic Chemistry", *J. March, Fourth Edition* **1992**, σελ. 362-364, 468-470.
118. Meth-Cohn, O., Stanforth, S. P. *Vilsmeier-Haack reaction., Comp. Org. Syn.* **1991**, 2, 777-794.
119. Luzzio, F.A., *The Henry Reaction: recent examples. Tetrahedron*, **2001**, 57, 22, 915-945.
120. Yuji Oikawa and Osamu Yonemitsu, *Selective Oxidation of the Side Chain at C-3 of Indoles., J. Org. Chem.,* **1977**, 42, 1213-1216.
121. Eftychia N. Koini, Panagiota Papazafiri, Athanasios Vassilopoulos, Maria Koufaki, Zoltán Horváth, István Koncz, László Virág, Gy J. Papp, András Varró and Theodora Calogeropoulou, *5,7,8-Trimethyl-benzopyran and 5,7,8-Trimethyl-1,4-benzoxazine Aminoamide Derivatives as Novel Antiarrhythmics against Ischemia-Reperfusion Injury., J. Med. Chem.,* **2009**, 52(8), 2328-2340.
122. Julia, M., Lenzi, M. *Préparation d'acides tétrahydro-1,2,3,4-carbazolecarboxylique-1-ou-4. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2262-2263.
123. Julia, M., Lenzi, J. *Synthèses dans la série de l'hexahydrocyclohept[b]indole. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 4084-4087.
124. Sophie Durieux, Angéline Chanu, Christophe Bochu, Valérie Audinot, Sophie Coumailleau, Jean A. Boutin, Philippe Delagrangé, Daniel H. Caignard, Caroline Bennejean, Pierre Renard, Daniel Lesieur, Pascal Berthelot, Saïd Yous, *Design and synthesis of 3-phenyltetrahydronaphthalenic derivatives as new selective MT2 melatoninergic ligands. Part II., Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17, **2009**, 2963-2974.
125. Michel Langlois, Beatrice Bremont, Shuren Shen, Annie Poncet, Jean Andrieux, Sames Sicsic, Isabelle Serraz, Monique Mathe-Allainmat, Pierre Renard, Philippe Delagrangé., *Design and Synthesis of New Naphthalenic Derivatives as Ligands for 2-[<sup>125</sup>I]Iodomelatonin Binding Sites. J. Med. Chem.,* **1995**, 38(12), pp 2050-2060.
126. A. Bischler *et al., Bischler-Möhlau Indole Synthesis., Ber.* **1893**, 26, 1336.

127. Michael P. Cava and Mathew I. Levinson, *Thionation reactions of Lawesson's reagents*, *Tetrahedron* **1985**, 41(22), 5061-5087.
128. Spadoni G, Balsamini C, Bedini A, Diamantini G, Di Giacomo B, Tontini A, Tarzia G, Mor M, Plazzi PV, Rivara S, Nonno R, Pannacci M, Lucini V, Frascini F, Stankov BM., *2-[N-Acylamino(C1-C3)alkyl]indoles as MT1 melatonin receptor partial agonists, antagonists, and putative inverse agonists*. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(19), 3624-3634.
129. K. C. Nicolaou, Rüdiger Reingruber, David Sarlah, and Stefan Bräse, *Enantioselective Intramolecular Friedel-Crafts-Type *r*-Arylation of Aldehydes*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2086–2087.
130. Concellón J.M., Bernad P.L., Rodríguez-Solla H., Concellón C., *A convenient samarium-promoted synthesis of aliphatic (E)-nitroalkenes under mild conditions*, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(14), 5421-5423.
131. Xiao-Yu Zhu, Xiao-Lei An, Chang-Feng Li, Fu-Gen Zhang, Qiu-Lin Hua, Jia-Rong Chen and Wen-Jing Xiao, *A Practical and Enantioselective Approach to Tetrahydrocarbazoles by Asymmetric Organocatalysis*. *ChemCatChem*, **2011**, 3, 679 – 683.
132. Jia-Rong Chen, Chang-Feng Li, Xiao-Lei An, Ji-Ji Zhang, Xiao-Yu Zhu, Wen-Jing Xiao, *Ru-catalyzed tandem cross-metathesis/intramolecular-hydroarylation sequence*. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2008**, 47(13), 2489-2492.
133. Alfred Fischer, George Henderson and Sumit RayMahasay. *IpsO Nitration. XIX. <sup>1</sup>Nitration of substituted 4-methylanisole and phenols*, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 1233-1240.
134. I. V. Taydakov, T. Ya. Dutova, E. N. Sidorenko, and S. S. Krasnoselsky, *Convenient modification of the Leimgruber-Batcho indole synthesis: Reduction of 2-nitro- $\beta$ -pyrrolidinostyrenes by the FeCl<sub>3</sub>-activated carbon-N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O system*. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, July **2011**, 47, 4, 425-434.
135. R. Morrin Acheson, Paul G. Hunt, David M. Littlewood, Barry A. Murrer and Howard E. Rosenberg, *The synthesis, reactions, and spectra of 1-acetoxy-, 1-hydroxy-, and 1-methoxy-indoles*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1117-1125.
136. Michel Belley\*, Daniel Beaudoin, Gabriel St-Pierre, *A New General Synthesis of N-Hydroxyindoles*. *Synlett*, **2007**, (19), 2999-3002.
137. Arnaud Joëlle. Artiaga Martine, Barth Francis, Hortala Laurent, Martinez Serge, Roux Pascale Patent: WO2013/87643 A1, **2013**.
138. Jose Gonzalo Rodriguez, Celestina del Valle, Carmen Esteban-Calderón, and Martin Martinez-Ripoll, *Molecular structure and reactivity of the 1,2-dihydrocarbazol-4(3H)-one: X-ray crystal structure of N-methyl and N-(*p*-methylbenzenesulfonyl) derivatives*, *Journal of Chemical Crystallography*, **1995**, Vol. 25, No. 5, 249-257.
139. Trauthild Vogel, Hans-Ullrich Huth, Helmut Fritz, *Indole und Indolalkaloide, XVIII. Synthese von Tetrahydro- und Hexahydrocarbazol-Derivaten mit N-Substituenten in Position 4*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 4, 739-744.

- 140.** Myriam Yagoubi, Ana C. F. Cruz, Paula L. Nichols, Richard L. Elliott, and Michael C. Willis, *Cascade Palladium-Catalyzed Direct Intramolecular Arylation/Alkene Isomerization Sequences: Synthesis of Indoles and Benzofurans*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7958–7962.
- 141.** Xu Ban, Yan Pan, Yingfu Lin, Songqing Wang, Yunfei Du and Kang Zhao, *Synthesis of carbazolones and 3-acetylindoles via oxidative C–N bond formation through PIFA-mediated annulation of 2-aryl enaminones*, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 3606-3609.
- 142.** Andrew D. Napper, Jeffrey Hixon, Thomas McDonagh, Kenneth Keavey, Jean-Francois Pons, Jonathan Barker, Wei Tsung Yau, Patricia Amouzegh, Adam Flegg, Estelle Hamelin, Russell J. Thomas, Michael Kates, Stephen Jones, Manuel A. Navia, Jeffrey O. Saunders, Peter S. DiStefano, and Rory Curtis, *Discovery of Indoles as Potent and Selective Inhibitors of the Deacetylase SIRT1*, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8045-8054.
- 143.** Cong Liu, Xiaoqing Han, Xiang Wang, and Ross A. Widenhoefer, *Platinum-Catalyzed Intramolecular Alkylation of Indoles with Unactivated Olefins*, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3700-3701.
- 144.** De Lean A, PJ Munson PJ, Rodbard D. *Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1978**, 235, E97-E102.
- 145.** Sugden D, Yeh LK, Teh MT. *Design of subtype selective melatonin receptor agonists and antagonists*. *Reprod Nutr Dev.* **1999** May-Jun, 39(3), 335-44.