



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ”**

ΑΦΡΟΥΔΑΚΗΣ Α. ΠΑΝΤΕΛΗΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΑΡΒΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ”**

ΑΦΡΟΥΔΑΚΗΣ Α. ΠΑΝΤΕΛΗΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2011

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

“Σχεδιασμός και σύνθεση νέων ετεροκυκλικών και καρβοκυκλικών
ενώσεων με μελατονινεργική δράση”

ΠΑΝΤΕΛΗΣ Α. ΑΦΡΟΥΔΑΚΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΙΚΡΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΑΡΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΪΣ ΠΟΥΛΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΟΛΟΚΟΥΡΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσης διδακτορικής διατριβής σχεδιάστηκαν και στη συνέχεια συντέθηκαν έξι νέες σειρές μελατονινεργικών ενώσεων.

Στο εισαγωγικό μέρος της διατριβής περιγράφεται ο ενδοκρινολογικός ρόλος της ορμόνης μελατονίνης στα θηλαστικά, καθώς και οι θεραπευτικές της χρήσεις στον άνθρωπο. Επίσης, γίνεται μία εκτενής αναφορά στους υποδοχείς της ορμόνης και σε γνωστές στη βιβλιογραφία ενώσεις με αγωνιστική, μερικώς αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στους εν λόγω υποδοχείς. Το εισαγωγικό κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την αναλυτική περιγραφή των στόχων της παρούσης διατριβής, καθώς και του σχεδιασμού των νέων βιοδραστικών μορίων.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι συνθετικές οδοί που ακολουθήθηκαν για την παρασκευή των νέων ενώσεων, οι οποίες ανήκουν σε διαφορετικές χημικές τάξεις. Αυτές περιλαμβάνουν παράγωγα του ινδολίου με σχετικά άκαμπτες C3 πλευρικές αλυσίδες (ανάλογα **5** και **6**), τα τετρακυκλικά ετεροαρωματικά συστήματα **II**, **12**, **13** και **17** και τα παράγωγά τους **25-27**, **31**, **32**, **46-48**, **53-55** and **39-41** και **65**. Εκτός από τις παραπάνω ενώσεις, η διδακτορική διατριβή αναφέρεται και στη σύνθεση των κυκλοβουτα- και κυκλοεπταρενίων **69-71**, **77-79**, **81-83**, **87-89** και **102-104**, **114-116**, αντιστοίχως. Το συνθετικό μέρος αυτού του κεφαλαίου συμπληρώνεται με τη λεπτομερή περιγραφή των μεθόδων παρασκευής των βενζοκυκλοεπτενίων **96-98** και **111-113**.

Για την αποτίμηση της φαρμακολογικής δράσης όλων των νέων ενώσεων χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο συσσωμάτωσης μελανοσωμάτων του *Xenopus laevis*. Τα ινδολικά ανάλογα **5** και **6** εμφάνισαν αγωνιστική μελατονινεργική δράση, με βαθμό συγγενείας για τους υποδοχείς της ορμόνης, υψηλότερο αυτής καθαυτής της μελατονίνης. Οι τετρακυκλικές ενώσεις **12** και **13** είναι επίσης αγωνιστές, ενώ τα υποκατεστημένα στην πλευρική αλυσίδα gem-διμεθυλο-παράγωγά τους **II** and **17** εμφανίζουν μερικώς αγωνιστική δράση. Ενδιαφέρουσα φαρμακολογική δράση εμφανίζουν και τα μόρια **25-27**, **31**, **32**, **46-48**, η οποία κυμαίνεται από αμιγώς αγωνιστική (ενώσεις **25-27**) έως αμιγώς ανταγωνιστική **31**, **32**, **46-48** και **53-55**. Αντιθέτως, τα αντίστοιχα παράγωγά τους **39-41** και **65** παρουσιάζουν αμιγώς ανταγωνιστική δράση. Η δράση των κυκλοβουταρενίων **69-71**, **77-79**, **81-83**, **87-89** ποικίλει ανάλογα με τον αριθμό των μεθοξυλίων επί του βενζολικού τους δακτυλίου

ή/και με το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας R της πλευρικής ομάδας. Συγκεκριμένα, όλα τα R₂ και R₃ μονομεθοξυλιωμένα παράγωγα, **77-79** και **81-83**, αντιστοίχως εμφανίζουν αγωνιστική δράση. Με εξαίρεση το R₁ μονομεθοξυλιωμένο παράγωγο **69**, τα υπόλοιπα αντίστοιχα ανάλογα **70** και **71** είναι μερικώς αγωνιστές. Τα διμεθοξυλιωμένα κυκλοβουταρένια **88** και **89** εμφανίζουν αγωνιστική δράση για τους υποδοχείς της μελατονίνης, ενώ το R=Me ανάλογό τους **87** είναι μερικώς αγωνιστής. Τα κυκλοεπτάρνια **102-104** και **114-116** είναι όλα ανταγωνιστές στο πρωτόκολλο *Xenopus*, ενώ τα βενζοκυκλοεπτάρνια είναι είτε αμιγώς αγωνιστές (**96-98**) είτε αμιγώς ανταγωνιστές (ενώσεις **111-113**).

Όλες οι νέες ενώσεις διαθέτουν στη σκελετική τους διάταξη στερεοηλεκτρονικά χαρακτηριστικά, τα οποία τους επιτρέπουν να αποτελούν “μοριακούς διακόπτες” μεταξύ αγωνιστικής - μερικώς αγωνιστικής και ανταγωνιστικής δράσης. Μελλοντικά, προτείνεται η εναντιοεκλεκτική σύνθεση των πλέον δραστικών ρακεμικών κυκλοβουτα- και κυκλοεπταρενίων.

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

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Αρωματικές ετεροκυκλικές και καρβοκυκλικές ενώσεις, μελατονινεργική δράση, *Xenopus laevis*.

ABSTRACT

In the context of this PhD thesis, the synthesis of a series of fused aromatic carbocyclic and heterocyclic melatonergic compounds has been undertaken.

In the introductory chapter, an account of the endocrinological role of the hormone melatonin in mammals, followed by its therapeutic uses in man, is given. Next, a description of the receptors of melatonin is presented and some of the most interesting published melatonergics are quoted. The introduction is concluded by a brief *albeit* detailed description of the aims of the present thesis and the design of the new compounds.

In the subsequent chapter, a thorough description of the synthetic routes followed for the preparation of the new molecules, is given. The new melatonergics belong to various chemical classes, which involve the conformationally constrained indole analogues **5** and **6**, the tetracyclic compounds **II**, **12**, **13** and **17**, their analogues **25-27**, **31**, **32**, **46-48**, **53-55** and **39-41** and **65**. Apart from these series, new cyclobuta- and cycloheptarenes, compounds **69-71**, **77-79**, **81-83**, **87-89** and **102-104**, **114-116**, respectively were also prepared. The synthetic part of this chapter is concluded with the methods of preparation of the benzocycloheptenes **96-98** and **111-113**.

The new molecules were tested for their pharmacological activity, using the well-established *Xenopus laevis* pigment aggregation model. The indole analogues **5** and **6** are melatonin receptor agonists, with an affinity higher than that of melatonin. The tetracyclic compounds **12** and **13** are melatonin receptor agonists, whilst their *gem*-dimethyl side chain substituted congeners, **II** and **17**, are partial agonists. Their analogues **25-27**, **31**, **32**, **46-48**, exhibit variable melatonin receptor activity ranging from pure agonistic (**25-27**) to pure antagonistic **31**, **32**, **46-48** and **53-55**. Conversely, their congeners **39-41** and **65** are all pure antagonists. The action of the cyclobutarenes **69-71**, **77-79**, **81-83**, **87-89** varies in accordance with the number of MeO substituents on the benzene nucleus and/or the length of the R group in the side chain. Thus, all the R₂ (**77-79**) and R₃ (**81-83**) monomethoxylated analogues are agonists. Conversely, with the exception of compound **69**, their R₁ monomethoxylated congeners **70** and **71** are partial agonists. The bis-methoxylated cyclobutarenes **88** and **89** are melatonin receptor agonists, whereas their counterpart **87** (R=Me) is a partial

agonist. The cycloheptarenes **102-104** and **114-116** are all antagonists in the *Xenopus* model, whereas their benzocycloheptene congeners are either pure agonists (**96-98**) or pure antagonists (compounds **111-113**).

All new compounds possess stereoelectronic features, which enable them to act as agonist-partial agonist-antagonist molecular probe “switches”. An extension of the present thesis could involve the enantioselective synthesis of the most active racemic cyclobuta- and cycloheptarenes.

SUBJECT AREA: Synthesis of melatonin receptor agonists and antagonists.

KEYWORDS: Aromatic heterocycles and carbocycles, melatoninergic activity, *Xenopus laevis*.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στον Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Ανδρέα Τσοτίνη, τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για την ανάθεση του θέματος, καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τους καθηγητές Γεώργιο Φώσκολο και Γεώργιο Φυτά για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Εμμανουήλ Μικρό για την πολύτιμη βοήθειά του στη χρήση των οργάνων Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, καθώς και όλα τα λοιπά μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή David Sugden του King's College London για τη φαρμακολογική αξιολόγηση των ενώσεων.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις υποψήφιας διδάκτορες, Ροδάνθη Κομπογεννητάκη και Βασιλική Μπελέκου για την συνεργασία μας στο εργαστήριο καθ' όλα αυτά τα έτη, ενώ ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς την υποψήφια διδάκτορα Αλεξάνδρα Τσατσαρώνη για την πολύτιμη βοήθειά της στη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Στην οικογένειά μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	20
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	24
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	25
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	26
A.1 Γενικά για την ορμόνη μελατονίνη.....	26
A.2 Βιοσύνθεση και έκκριση της μελατονίνης	27
A.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης.....	30
A.3.1 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	30
A.3.2 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ	31
A.3.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα.....	33
A.4 Θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης.....	34
A.4.1 Αντιοξειδωτική δράση.....	34
A.4.2 Αντιμετώπιση προβλημάτων του κίρκαδιανού ρυθμού, του jet-lag και των διαταραχών του ύπνου.....	35
A.4.3 Αντιγηραντική δράση	36
A.4.4 Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος.....	37
B. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ.....	38
B.1 Γενικά για τους G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς.....	38
B.2 Ταξινόμηση των υποδοχέων της μελατονίνης.....	40
B.2.1 Ο υποδοχέας MT ₁	40
B.2.2 Ο υποδοχέας MT ₂	41
B.2.3 Ο υποδοχέας MT ₃	41
B.2.4 Ο υποδοχέας Mel _{1c}	41
B.3 Θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης.....	42
B.4 Χαρτογράφηση των μελατονινεργικών υποδοχέων. Σχέσεις Δομής-Δράσης.....	47
B.5 Αγωνιστές και ανταγωνιστές της μελατονίνης.....	54
ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	57
Γ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ.....	61
Γ.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων ινδολικών αναλόγων 5 και 6	61
Γ.1.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση.....	61
Γ.1.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 5 και 6	63

Γ.1.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί αποπροστασίας <i>N</i> -Boc-υποκατεστημένου παραγώγου 2 με το φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο[(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ F ⁻]	64
Γ.2 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων τετρακυκλικών παραγώγων του ινδολίου 12 και 13	66
Γ.2.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	66
Γ.2.2 Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 12 και 13	68
Γ.2.3 Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής κύανωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC).....	69
Γ.2.4 Μηχανισμός κύκλωσης του νιτριλίου 8 προς το τετρακυκλικό παράγωγο 9	70
Γ.3 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αμιδίου 17	72
Γ.3.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	72
Γ.3.2 Σύνθεση του νέου τετρακυκλικού αναλόγου 17	74
Γ.4 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27 ..	75
Γ.4.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	75
Γ.4.2 Σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27	77
Γ.5 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 31 και 32	78
Γ.5.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	78
Γ.5.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 31 και 32	80
Γ.6 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αμιδίων 39-41	81
Γ.6.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	81
Γ.6.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 39-41	83
Γ.6.3 Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της 5-μεθοξυ-3-καρβοξαλδεΐδης (118) στο 5-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (35).....	85
Γ.7 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48	87
Γ.7.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	87
Γ.7.2 Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48	89
Γ.8 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 53-55	90
Γ.8.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	90
Γ.8.2 Σύνθεση των αναλόγων του 53-55	92
Γ.9 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αναλόγου 65	93
Γ.9.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	93
Γ.9.2 Σύνθεση του τετρακυκλικού αναλόγου 65	96
Γ.9.3 Μηχανισμός σύνθεσης του 6-μεθοξυινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (57)	98
Γ.10 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 69-71	100
Γ.10.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση.....	100
Γ.10.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 69-71	102

Γ.10.3 Μηχανισμός παρασκευής της δικετάλης 66 (αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης)	104
Γ.11 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83	105
Γ.11.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση	105
Γ.11.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83	107
Γ.12 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 87-89	112
Γ.12.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση	112
Γ.12.2 Σύνθεση των νέων αμιδίων 87-89	113
Γ.13 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 96-98	114
Γ.13.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση	114
Γ.13.2 Σύνθεση των νέων αμιδίων 96-98	116
Γ.13.3 Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης της νιτροένωσης 94	118
Γ.14 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 102-104	120
Γ.14.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση	120
Γ.14.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων 102-104	121
Γ.14.3 Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της κετόνης 93 προς το νιτρίλιο 100	122
Γ.15 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 111-113 και 114-116	123
Γ.15.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση	123
Γ.15.2 Σύνθεση των αναλόγων 111-113 και 114-116	125
Γ.15.3 Μηχανισμός αναγωγής του διπλού δεσμού των αμιδίων 111-113 προς τα ακόρεστα αμίδια 114-116	127
Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	128
Δ.1 Υλικά και μέθοδοι	128
Συντομογραφίες ξένων όρων	128
Δ.2 Σύνθεση των αναλόγων 5 και 6	129
Δ.2.1 1-(<i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (1)	129
Δ.2.2 1-(<i>tert</i> -Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ- α,α -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (2)	130
Δ.2.3 5-Μεθοξυ- α,α -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (3)	131
Δ.2.4 5-Μεθοξυ- β,β -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολαιθαναμίνη (4)	132
Δ.2.5 <i>N</i> -Προπανοϋλο 5-μεθοξυ- β,β -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολαιθαναμίνη (5)	133
Δ.2.6 <i>N</i> -Βουτανοϋλο 5-μεθοξυ- β,β -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολαιθαναμίνη (6)	134
Δ.3 Σύνθεση των αναλόγων 12, 13	135
Δ.3.1 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -3-ινδολοκαρβοξαλδεϋδη (7)	135
Δ.3.2 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (8)	136

Δ.3.3 2-Μεθοξυ-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (9)	137
Δ.3.4 2-Μεθοξυ- <i>α</i> -μεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (10)	138
Δ.3.5 2-Μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-αιθαναμίνη (11)	139
Δ.3.6 <i>N</i> -Ακετυλο-2-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-αιθαναμίνη (12)	140
Δ.3.7 <i>N</i> -Προπανοϋλο-2-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-αιθαναμίνη (13)	141
Δ.4 Σύνθεση του αναλόγου 17	142
Δ.4.1 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ- <i>α,α</i> -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (14) ...	142
Δ.4.2 2-Μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (15)	143
Δ.4.3 2-Μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11-αιθαναμίνη (16)	144
Δ.4.4 <i>N</i> -Προπανοϋλο-2-μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλο-6 <i>H</i> -ισοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ινδολο-11- αιθαναμίνη (17)	145
Δ.5 Σύνθεση των αναλόγων 25, 26, 27	146
Δ.5.1 2-Βρωμοβενζολαιθανόλη (18)	146
Δ.5.2 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός 2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλεστέρας (19)	147
Δ.5.3 1-[2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεϋδη (20)	148
Δ.5.4 1-[2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-ακετονιτρίλιο (21)	149
Δ.5.5 5,6-Διωδρο-10-μεθοξυινδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (22)	150
Δ.5.6 5,6-Διωδρο-10-μεθοξυ- <i>α</i> -μεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (23)	151
Δ.5.7 5,6-Διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (24)	152
Δ.5.8 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12- αιθαναμίνη (25)	153
Δ.5.9 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5,6-διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12- αιθαναμίνη (26)	154
Δ.5.10 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-5,6-διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β</i> -μεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12- αιθαναμίνη (27)	155
Δ.6 Σύνθεση των αναλόγων 31, 32	156
Δ.6.1 [2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ- <i>α,α</i> -διμεθυλο-1 <i>H</i> -3-ινδολακετονιτρίλιο (28)	156
Δ.6.2 5,6-Διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (29)	157
Δ.6.3 5,6-Διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (30)	158
Δ.6.4 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διωδρο-10-μεθοξυ- <i>β,β</i> -διμεθυλοϊνδολο[2,1- <i>α</i>]ισοκινολινο-12- αιθαναμίνη (31)	159

Δ.6.5 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-10-μεθοξυ-β,β-διμεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (32)	160
Δ.7 Σύνθεση των αναλόγων 39, 40, 41	161
Δ.7.1 2-Βρωμο-4-μεθοξυβενζολαιθανόλη (33)	161
Δ.7.2 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός 2-(2-βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλεστέρας (34)	161
Δ.7.3 5-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (35)	162
Δ.7.4 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (36)	163
Δ.7.5 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβονιτρίλιο (37)	164
Δ.7.6 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (38)	165
Δ.7.7 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (39)	166
Δ.7.8 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (40)	167
Δ.7.9 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (41)	168
Δ.8 Σύνθεση των αναλόγων 46, 47, 48	169
Δ.8.1 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεϋδη (42)	169
Δ.8.2 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβοξαλδεϋδη (43) ..	170
Δ.8.3 2-(5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολιν-12-υλο)νιτροαιθέριο (44)	171
Δ.8.4 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (45)	172
Δ.8.5 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (46)	173
Δ.8.6 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (47)	174
Δ.8.7 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (48)	175
Δ.9 Σύνθεση των αναλόγων 53, 54, 55	176
Δ.9.1 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλο)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-ακετονιτρίλιο (49)	176
Δ.9.2 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (50)	177
Δ.9.3 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυ-α-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (51)	178
Δ.9.4 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (52)	179

Δ.9.5 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (53)	180
Δ.9.6 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (54)	181
Δ.9.7 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (55)	182
Δ.10 Σύνθεση του αναλόγου 65	183
Δ.10.1 α-Αζιδο-4-μεθοξυβενζολοπροπενοϊκός μεθυλεστέρας (56)	183
Δ.10.2 6-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (57)	184
Δ.10.3 6-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-2-καρβοξυλικό οξύ (58)	185
Δ.10.4 6-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδόλιο (59)	186
Δ.10.5 6-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβοξαλδεϋδή (60)	187
Δ.10.6 6-Μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (61)	188
Δ.10.7 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-6-μεθοξυ-1 <i>H</i> -ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (62)	189
Δ.10.8 5,6-Διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβονιτρίλιο (63)	190
Δ.10.9 5,6-Διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (64)	191
Δ.10.10 <i>N</i> -Ακετυλο-5,6-διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (65)	192
Δ.11 Σύνθεση των αναλόγων 69, 70, 71	193
Δ.11.1 2,8,8-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (66)	193
Δ.11.2 5-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (67)	194
Δ.11.3 (<i>Z,E</i>)-α-(5-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (68)	195
Δ.11.4 <i>N</i> -Ακετυλο-5-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (69)	196
Δ.11.5 <i>N</i> -Προπανοϋλο-5-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (70)	197
Δ.11.6 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-5-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (71)	198
Δ.12 Σύνθεση των αναλόγων 77, 78, 79	199
Δ.12.1 3,8,8-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (72)	199
3,7,7-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (73)	199
Δ.12.2 4-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (74)	200
3-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (75)	200
Δ.12.3 (<i>Z,E</i>)-α-(4-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (76)	201
Δ.12.4 <i>N</i> -Ακετυλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (77)	202
Δ.12.5 <i>N</i> -Προπανοϋλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (78)	203

Δ.12.6	<i>N</i> -Βουτανούλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (79)..	204
Δ.13	Σύνθεση των αναλόγων 81, 82, 83	205
Δ.13.1	(<i>Z,E</i>)- <i>α</i> -(3-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (80)	205
Δ.13.2	<i>N</i> -Ακετυλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (81).....	206
Δ.13.3	<i>N</i> -Προπανούλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (82) .	207
Δ.13.4	<i>N</i> -Βουτανούλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (83)..	208
Δ.14	Σύνθεση των αναλόγων 87, 88, 89	209
Δ.14.1	2,3,8,8-Τετραμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (84)	209
Δ.14.2	4,5-Διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (85).....	209
Δ.14.3	(<i>Z,E</i>)- <i>α</i> -(4,5-Διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (86)	210
Δ.14.4	<i>N</i> -Ακετυλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (87)..	211
Δ.14.5	<i>N</i> -Προπανούλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (88)	212
Δ.14.6	<i>N</i> -Βουτανούλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (89)	213
Δ.15	Σύνθεση των αναλόγων 96, 97, 98	214
Δ.15.1	Αιθυλεστέρας του 3-μεθοξυβενζολο- <i>α,γ</i> -πενταδιενοϊκού οξέος (90).....	214
Δ.15.2	3-Μεθοξυβενζολοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (91)	215
Δ.15.3	3-Μεθοξυβενζολοπεντανοϊκό οξύ (92).....	216
Δ.15.4	2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτεν-5-όνη (93).....	217
Δ.15.5	6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-9-(νιτρομεθυλο)-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιένιο (94)	218
Δ.15.6	6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (95)...	219
Δ.15.7	<i>N</i> -Ακετυλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9- μεθαναμίνη (96).....	220
Δ.15.8	<i>N</i> -Προπανούλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9- μεθαναμίνη (97).....	221
Δ.15.9	<i>N</i> -Βουτανούλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9- μεθαναμίνη (98).....	222
Δ.16	Σύνθεση των αναλόγων 102, 103, 104	223
Δ.16.1	2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5-(τριμεθυλοσιλυλοξυ)-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο- 5-καρβονιτρίλιο (99)	223
Δ.16.2	2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-καρβονιτρίλιο (100)	224
Δ.16.3	2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (101).	225

Δ.16.4 <i>N</i> -Ακετυλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (102)	226
Δ.16.5 <i>N</i> -Προπανοϋλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (103).....	227
Δ.16.6 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (104).....	228
Δ.17 Σύνθεση των αναλόγων 111, 112, 113	229
Δ.17.1 Αιθυλεστέρας του 3,5-διμεθοξυβενζολο- <i>α,γ</i> -πενταδιενοϊκού οξέος (105)	229
Δ.17.2 3,5-Διμεθοξυβενζολοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (106)	230
Δ.17.3 3,5-Διμεθοξυβενζολοπεντανοϊκό οξύ (107).....	231
Δ.17.4 2,4-Διμεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-όνη (108).....	232
Δ.17.5 6,7-Διωδρο-1,3-διμεθοξυ-9-(νιτρομεθυλο)-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιένιο (109)	233
Δ.17.6 6,7-Διωδρο-1,3-διμεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (110)	234
Δ.17.7 <i>N</i> -Ακετυλο-6,7-διωδρο-1,3-διμεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (111).....	235
Δ.17.8 <i>N</i> -Προπανοϋλο-6,7-διωδρο-1,3-διμεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (112).....	236
Δ.17.9 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-6,7-διωδρο-1,3-διμεθοξυ-5 <i>H</i> -βενζο[<i>a</i>][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (113).....	237
Δ.18 Σύνθεση των αναλόγων 114, 115, 116	238
Δ.18.1 <i>N</i> -Ακετυλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδροβενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (114)	238
Δ.18.2 <i>N</i> -Προπανοϋλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδροβενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (115).....	239
Δ.18.3 <i>N</i> -Βουτανοϋλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδροβενζο[<i>a</i>]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (116).....	240

E. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 241

E.1. Φαρμακολογικό πρωτόκολλο	241
E.2. Αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στον Mel _{1c} υποδοχέα	242
E.3. Μελατονινεργική δράση των αναλόγων της μελατονίνης I, 5 και 6	244
E.4. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης II, 12, 13 και 17	246
E.5. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης III- V, 25-27, 31, 32, 46-48 και 53-55	248
E.6. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 39-41 και 65	250

E.7. Μελατονινεργική δράση των δικυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 69-71, 77-79, 81-83 και 87-89	252
E.8. Μελατονινεργική δράση των δικυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 96-98, 111-113 και 102-104, 114-116	254
Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	258
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	264
ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΦΑΣΜΑΤΑ ¹ H NMR ΚΑΙ ¹³ C NMR ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ..	264

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1	Η επίφυση	Σελ. 28
Σχήμα 2	Σύνθεση της μελατονίνης	Σελ. 29
Σχήμα 3	Αναστολή της σύνθεσης της μελατονίνης	Σελ. 30
Σχήμα 4	Ο μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)	Σελ. 31
Σχήμα 5	Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ	Σελ. 32
Σχήμα 6	Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα	Σελ. 33
Σχήμα 7	G-πρωτεϊνικοί υποδοχείς	Σελ. 38
Σχήμα 8	Κύκλος ενεργοποίησης της G-πρωτεΐνης	Σελ. 39
Σχήμα 9	Μοντέλο σύνδεσης κατά Grol και Jansen	Σελ. 43
Σχήμα 10	Μοντέλο σύνδεσης κατά Sugden	Σελ. 44
Σχήμα 11	Μοντέλο σύνδεσης κατά Navajas	Σελ. 45
Σχήμα 12	Μοντέλο σύνδεσης κατά Ivanov	Σελ. 46
Σχήμα γ.1.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων ινδολικών αναλόγων 5 και 6	Σελ. 62
Σχήμα γ.1.2	Σύνθεση των νέων αναλόγων 5 και 6	Σελ. 63
Σχήμα γ.1.3.α	1 ^{ος} Προτεινόμενος μηχανισμός αποπροστασίας <i>N</i> -Boc-υποκατεστημένου παραγώγου 2 με το φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο[(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ F ⁻]	Σελ. 65
Σχήμα γ.1.3.β	2 ^{ος} Προτεινόμενος μηχανισμός αποπροστασίας <i>N</i> -Boc-υποκατεστημένου παραγώγου 2 με το φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο[(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ F ⁻]	Σελ. 65
Σχήμα γ.2.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων τετρακυκλικών παραγώγων του ινδολίου 12 και 13	Σελ. 67

Σχήμα γ.2.2	Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 12 και 13	Σελ. 68
Σχήμα γ.2.3	Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC)	Σελ. 70
Σχήμα γ.2.4	Μηχανισμός κύκλωσης του νιτριλίου 8 προς το τετρακυκλικό παράγωγο 9	Σελ. 71
Σχήμα γ.3.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αμιδίου 17	Σελ. 73
Σχήμα γ.3.2	Σύνθεση του νέου τετρακυκλικού αναλόγου 17	Σελ. 74
Σχήμα γ.4.1	Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27	Σελ. 76
Σχήμα γ.4.2	Σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27	Σελ. 77
Σχήμα γ.5.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 31 και 32	Σελ. 79
Σχήμα γ.5.2	Σύνθεση των νέων αναλόγων 31 και 32	Σελ. 80
Σχήμα γ.5.3	Αντίδραση διμεθυλίωσης του τετρακυκλικού παραγώγου 22	Σελ. 81
Σχήμα γ.6.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αμιδίων 39-41	Σελ. 82
Σχήμα γ.6.2.α	Σύνθεση των νέων αναλόγων 39-41	Σελ. 83
Σχήμα γ.6.2.β	Σύνθεση του νιτριλίου 35 σύμφωνα με τη βιβλιογραφία	Σελ. 84
Σχήμα γ.6.3	Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της 5-μεθοξυ-3-καρβοξαλδεΐδης (118) στο 5-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (35)	Σελ. 85-86
Σχήμα γ.7.1	Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48	Σελ. 88
Σχήμα γ.7.2	Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48.	Σελ. 89
Σχήμα γ.8.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 53-55	Σελ. 91
Σχήμα γ.8.2	Σύνθεση των αναλόγων του 53-55	Σελ. 92
Σχήμα γ.9.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αναλόγου 65	Σελ. 94-95

Σχήμα γ.9.2	Σύνθεση του τετρακυκλικού αναλόγου 65	Σελ. 96-97
Σχήμα γ.9.3	Μηχανισμός σύνθεσης του 6-μεθοξυινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (57)	Σελ. 99
Σχήμα γ.10.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 69-71	Σελ. 101
Σχήμα γ.10.2	Σύνθεση των νέων αναλόγων 69-71	Σελ. 103
Σχήμα γ.10.3	Μηχανισμός παρασκευής της δικετάλης 66 (αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης)	Σελ. 104
Σχήμα γ.11.1	Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83	Σελ. 106
Σχήμα γ.11.2.α	Σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83	Σελ. 107
Σχήμα γ.11.2.β	Σχηματισμός ισομερών δικεταλών 72 και 73 μετά από αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης	Σελ. 109
Σχήμα γ.12.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 87-89	Σελ. 112
Σχήμα γ.12.2	Σύνθεση των νέων αμιδίων 87-89	Σελ. 113
Σχήμα γ.13.1	Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 96-98	Σελ. 115
Σχήμα γ.13.2	Σύνθεση των νέων αμιδίων 96-98	Σελ. 117
Σχήμα γ.13.3	Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης της νιτροένωσης 94	Σελ. 119
Σχήμα γ.14.1	Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 102-104	Σελ. 120
Σχήμα γ.14.2	Σύνθεση των νέων ενώσεων 102-104	Σελ. 121
Σχήμα γ.14.3	Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της κετόνης 93 προς το νιτρίλιο 100	Σελ. 122
Σχήμα γ.15.1	Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 111-113 και 114-116	Σελ. 124
Σχήμα γ.15.2	Σύνθεση των νέων αναλόγων 111-113 και 114-116	Σελ. 125-126
Σχήμα γ.15.3	Μηχανισμός αναγωγής του διπλού δεσμού των αμιδίων 111-113 προς τα ακόρεστα αμίδια 114-116	Σελ. 127

Σχήμα ε.1	Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων (μελανοσωμάτων) <i>Xenopus laevis</i> πριν και μετά την προσθήκη μελατονίνης	Σελ. 243
Σχήμα ε.2	Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων <i>Xenopus laevis</i> πριν και μετά την προσθήκη μελατονίνης	Σελ. 243
Σχήμα ε.3	Προτιμητέες διαμορφώσεις των αναλόγων 5 και 6 για βέλτιστη αγωνιστική δράση κατά την σύνδεση με τον υποδοχέα της μελατονίνης	Σελ. 246

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας ε.1	Βιολογική δράση των αναλόγων της μελατονίνης I, 5 και 6 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 245
Πίνακας ε.2	Βιολογική δράση των αναλόγων II, 12, 13 και 17 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 247
Πίνακας ε.3	Βιολογική δράση των αναλόγων III-V, 25-27, 31, 32, 46-48 και 53-55 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 249
Πίνακας ε.4	Βιολογική δράση των αναλόγων 39-41 και 65 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 251
Πίνακας ε.5	Βιολογική δράση των αναλόγων 69-71, 77-79, 81-83 και 87-89 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 253
Πίνακας ε.6	Βιολογική δράση των αναλόγων 96-98, 111-113 και 102-104, 114-116 στα μελανοφόρα κύτταρα <i>Xenopus laevis</i>	Σελ. 255

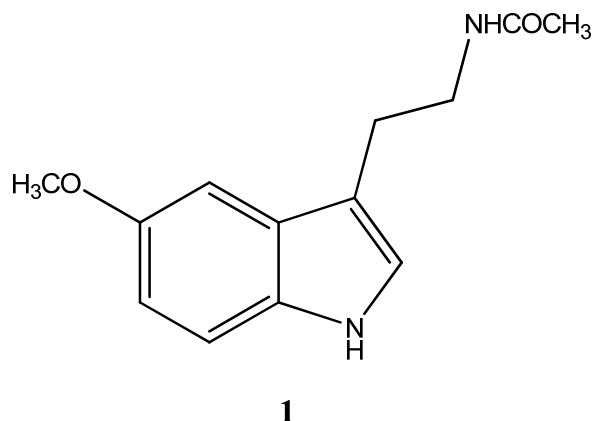
ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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.

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1 Γενικά για την ορμόνη μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη που απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Lerner και την ερευνητική του ομάδα, από βόεια επίφυση, το 1958.¹ Πρόκειται για μία ινδολαμίνη, η δομή της οποίας ταυτοποιήθηκε ένα χρόνο αργότερα από την ίδια ομάδα και βρέθηκε ότι είναι η *N*-ακετυλο-5-μεθοξυθρυπταμίνη **1**.²



Το εμπειρικό της όνομα προέρχεται από την παρατήρηση ότι προκαλεί λεύκανση στο δέρμα του βατράχου *Rana pipiens*, που έχει υποστεί τεχνητή μελάνωση μετά από τη χορήγηση της ορμόνης α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone).

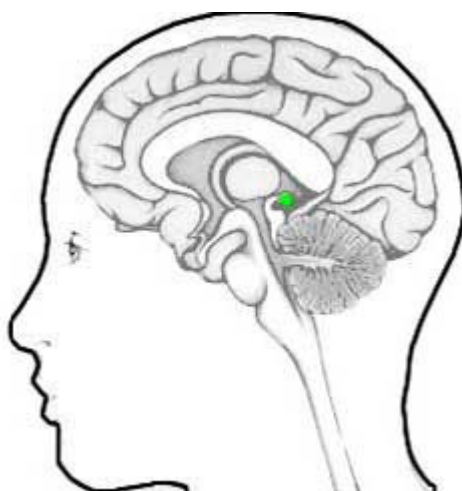
Η μελατονίνη απαντάται ευρέως στη φύση, σε φυτά, θηλαστικά, στον άνθρωπο και σε κάποιους μικροοργανισμούς.^{3,4} Στα θηλαστικά και τον άνθρωπο η ορμόνη εκκρίνεται στο αίμα από έναν αδένα στον εγκέφαλο που ονομάζεται επίφυση. Έχει βρεθεί ότι η έκκρισή της διεγείρεται από το σκότος και αναστέλλεται από την παρουσία του φωτός, τόσο σε ζωντανούς οργανισμούς που δραστηριοποιούνται κατά την διάρκεια της ημέρας, όσο και σε αυτούς που δραστηριοποιούνται κατά τη διάρκεια της νύκτας⁵ και για το λόγο αυτό ονομάζεται και “ορμόνη του σκότους”. Ο κυκλικός αυτός ρυθμός, που καθορίζει την έκκριση της ορμόνης, ονομάζεται κικκαδιανός (circadian) και εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, όπως περιβαλλοντικές αλλαγές, μεταβολές στη θερμοκρασία, ένταση του φωτός και απότομη αλλαγή ζώνης-ώρας μετά από υπεραντλαντικά ταξίδια. Σε πολλές περιπτώσεις, οι παράγοντες αυτοί μπορεί να αποσυντονίσουν τον κικκαδιανό ρυθμό, με αποτέλεσμα τη μη ομαλή έκκριση της ορμόνης στο αίμα, γεγονός που μπορεί να

οδηγήσει σε αρκετά προβλήματα, όπως αϋπνίες, κατάθλιψη, ανορεξία και ψυχολογικές διαταραχές.^{6,7}

Η μελατονίνη χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων και κυρίως για την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών αϋπνίας⁸ και του jet-lag, των συμπτωμάτων, δηλαδή, που προκαλούνται στον ανθρώπινο οργανισμό μετά από μεγάλης διάρκειας αεροπορικά ταξίδια. Γενικότερα, επικρατεί μία τάση να χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό φυσικό υπνωτικό των βενζοδιαζεπινών και των βαρβιτουρικών, καθώς η μελατονίνη δεν παρουσιάζει τις έντονες παρενέργειες που εμφανίζουν οι δύο παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων.

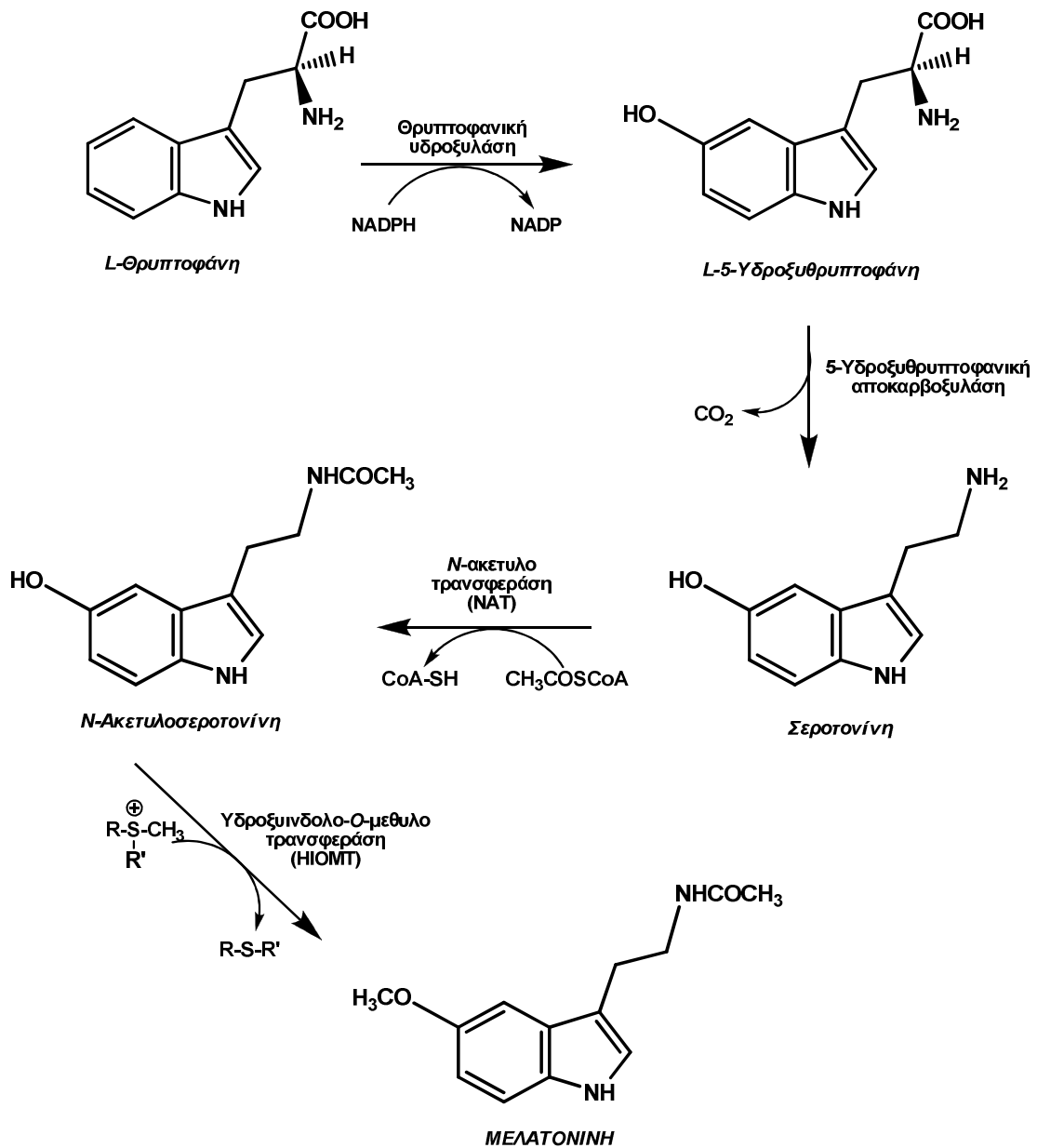
A.2 Βιοσύνθεση και έκκριση της μελατονίνης

Η βιοσύνθεση της μελατονίνης στα θηλαστικά λαμβάνει χώρα στην επίφυση, ένα μικροσκοπικό αδένιο κωνικού σχήματος, ο οποίος βρίσκεται κοντά στο κέντρο του εγκεφάλου, ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια, όπως φαίνεται στο *σχήμα 1*. Η ορμόνη βιοσυντίθεται επίσης και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, στον υποθάλαμο και στο γαστρεντερικό σωλήνα με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο βιοσυντίθεται στην επίφυση. Μπορεί επίσης να συντεθεί από διάφορα περιφερειακά κύτταρα, όπως αυτά του μυελού των οστών⁹, τα λεμφοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα.



Σχήμα 1. Η επίφυση

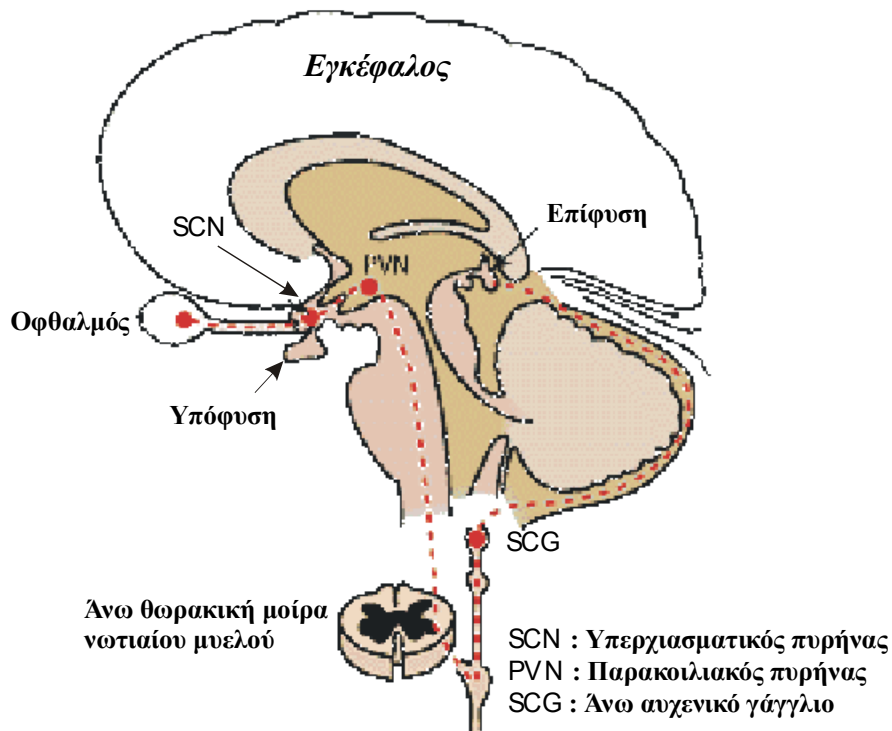
Η μελατονίνη στα θηλαστικά παράγεται από το αμινοξύ *L*-θρυπτοφάνη.^{10,11} Αρχικά, η θρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται στη 5 θέση του ινδολικού πυρήνα από το ένζυμο υδροξυλάση της θρυπτοφάνης. Η *L*-5-υδροξυθρυπτοφάνη, που προκύπτει από την παραπάνω υδροξυλίωση, αποκαρβοξυλιώνεται από την αντίστοιχη αποκαρβοξυλάση και το συνένζυμο φωσφορική πυριδοξάλη, οπότε παράγεται η αμίνη σεροτονίνη. 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 (SNAT). Στο δεύτερο στάδιο η *N*-ακετυλοσεροτονίνη μετατρέπεται προς μελατονίνη, παρουσία του ενζύμου υδροξυινδολο-*O*-μεθυλοτρανσφεράση (HIOMT), σε μία αντίδραση, όπου δότης μεθυλίου είναι η *S*-αδενοσυλομεθειονίνη (σχήμα 2).



Σχήμα 2

Η βιοσύνθεση της μελατονίνης ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της νύκτας, ενώ όπως προαναφέρθηκε, αναστέλλεται από την παρουσία φωτός. Συγκεκριμένα, όταν το πρωί ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του οφθαλμού δέχεται φωτεινά ερεθίσματα, προκαλούνται νευρικές ώσεις, οι οποίες μεταφέρονται μέσω της αμφιβληστροειδοϋποθалаμικής οδού στον υπερχιασματικό πυρήνα. Στη συνέχεια μεταφέρονται στον παρακοιλιακό πυρήνα και από εκεί καταλήγουν στην άνω θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού. Ακολούθως, μέσω του προγαγγλιακού συμπαθητικού νευρώνα, το σήμα μεταφέρεται στο άνω αυχενικό γάγγλιο και

καταλήγει στην επίφυση, μέσω των μεταγγαλιακών συμπαθητικών νευρώνων, οπότε προκαλείται αναστολή της σύνθεσης της μελατονίνης.¹² (σχήμα 3)

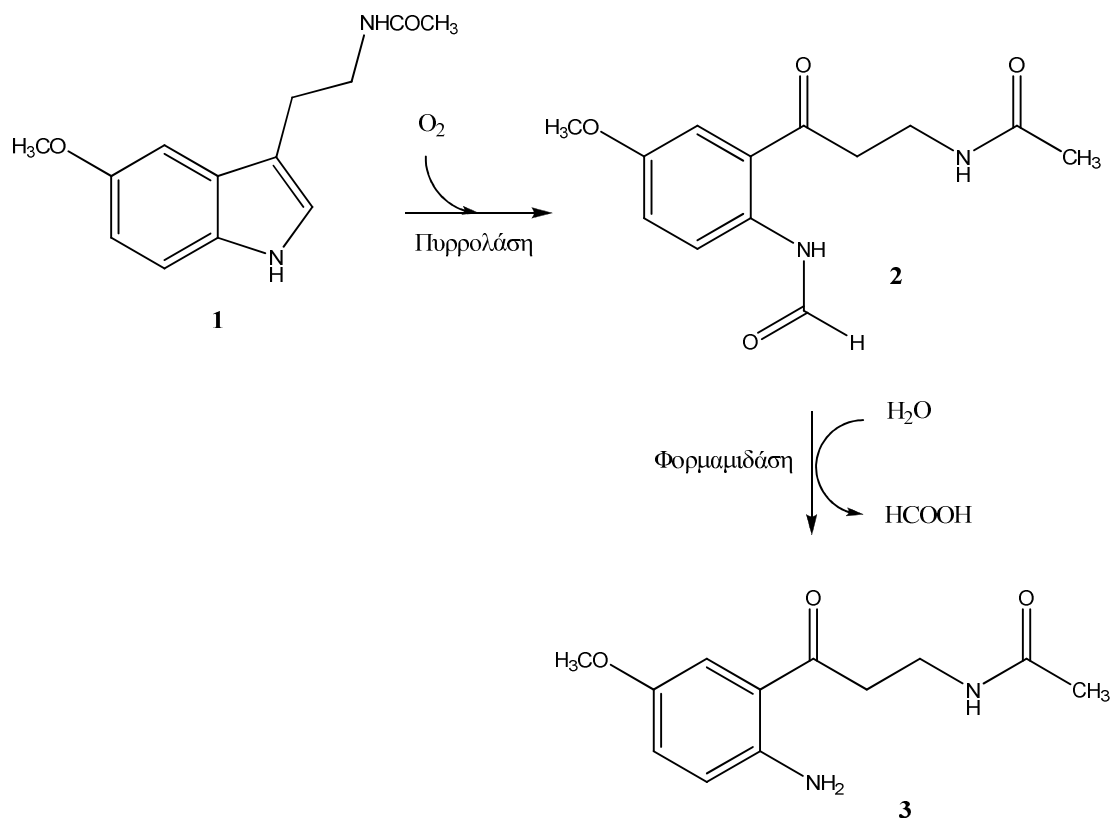


Σχήμα 3

A.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης

A.3.1 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

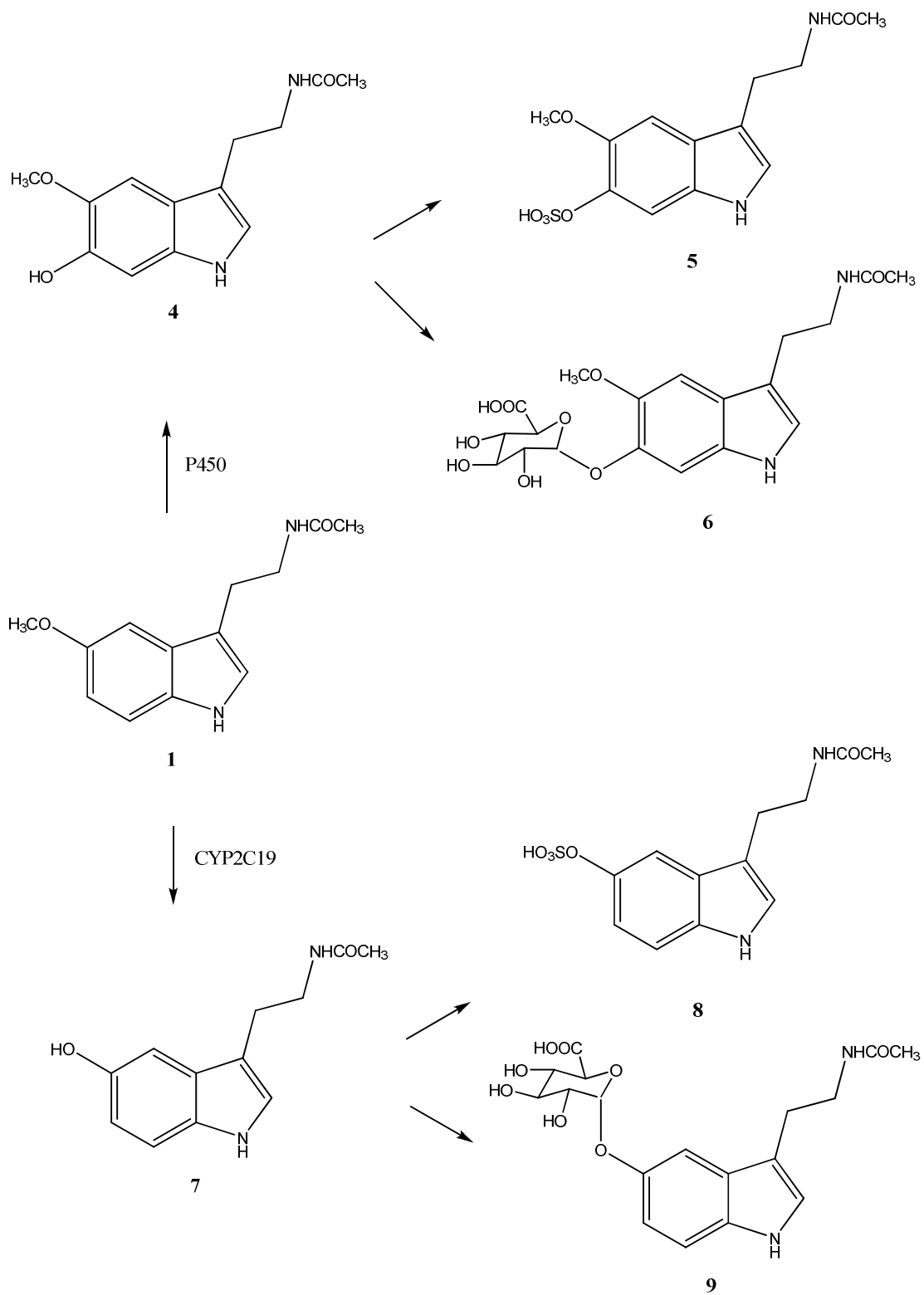
Ο μεταβολισμός της μελατονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) περιλαμβάνει δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο αποικοδομείται το πυρρολικό τμήμα του μορίου από το ένζυμο πυρρολάση, οπότε προκύπτει το διαμίδιο 2. Ακολούθως, αυτό μετατρέπεται προς το αμινοπαράγωγο 3 με τη βοήθεια του ενζύμου φορμαμιδάση.¹³ (σχήμα 4)



Σχήμα 4

A.3.2 Μεταβολισμός της μελατονίνης στο ήπαρ

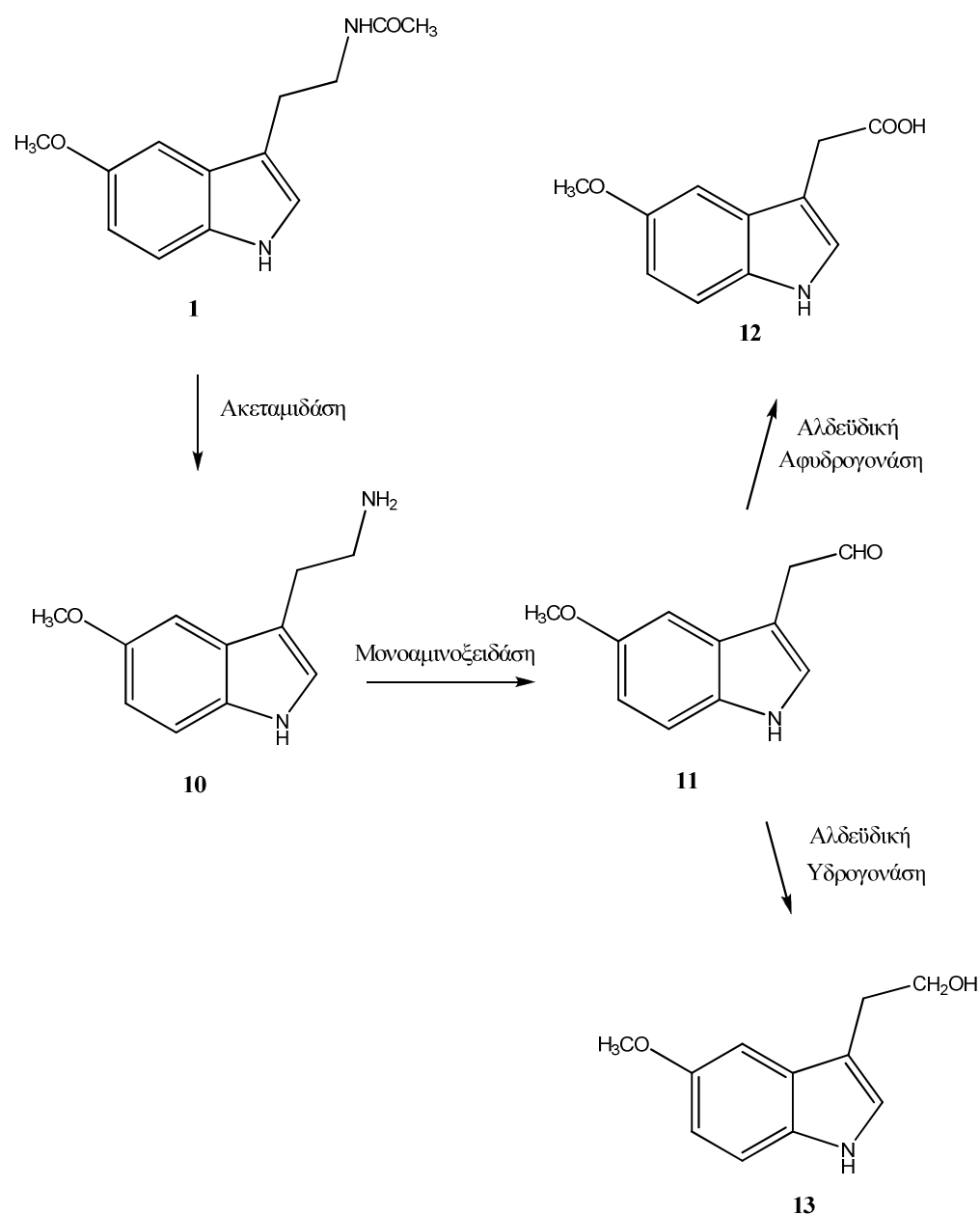
Στα ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα η μελατονίνη, κατά το μεγαλύτερο ποσοστό, υδροξυλιώνεται στην 6-θέση του ινδολικού πυρήνα από το κυτόχρωμα P450 για να προκύψει η 6-υδροξυμελατονίνη (4), η οποία στη συνέχεια είτε μετατρέπεται στον όξινο θειϊκό εστέρα της, είτε συζεύγνυται με γλυκουρονικό οξύ για να προκύψουν οι υδατοδιαλυτοί μεταβολίτες 5 και 6 που αποβάλλονται με τα ούρα. Κατά ένα μικρότερο ποσοστό, η ορμόνη απομεθυλιώνεται από το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 (CYP2C19), οπότε προκύπτει η ορμόνη *N*-ακετυλοσεροτονίνη (*N*-ακετυλο-5-υδροξυθρυπταμίνη) (7), που ομοίως μετατρέπεται προς τον C_5 -θειϊκό εστέρα 8 και το γλυκουρονικό της ανάλογο 9, τα οποία επίσης αποβάλλονται από τον οργανισμό.¹⁴ (σχήμα 5)



Σχήμα 5

A.3.3 Μεταβολισμός της μελατονίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα

Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού, η μελατονίνη μετατρέπεται αρχικά, με τη δράση μίας ακεταμιδάσης, προς τη 5-μεθοξυθρυπταμίνη (**10**). Στη συνέχεια αυτή απαμινώνεται, μέσω μίας μονοαμινοξειδάσης, προς την ακεταλδεΐδη **11**. Η αλδεΐδη **11** ακολούθως οξειδώνεται προς το καρβοξυλικό οξύ **12**, μέσω μίας αλδεϊδικής αφυδρογονάσης ή ανάγεται προς την αντίστοιχη αλκοόλη **13**, παρουσία μίας αλδεϊδικής υδρογονάσης.^{15,16} (σχήμα 6)



Σχήμα 6

A.4 Θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης

A.4.1 Αντιοξειδωτική δράση

Το 1993 ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά ότι η μελατονίνη μπορεί να έχει αντιοξειδωτική δράση¹⁷ εξουδετερώνοντας ελεύθερες ρίζες, οι οποίες ως γνωστόν αποτελούν πολύ δραστικά προϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού, που περιέχουν μονήρη ηλεκτρόνια και καταστρέφουν τους ιστούς, τις πρωτεΐνες και το γενετικό υλικό.

Η μελατονίνη είναι ένα αρκετά λιπόφιλο μόριο και ως εκ τούτου μπορεί πολύ εύκολα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ασκεί εκεί την αντιοξειδωτική της δράση.¹⁸ Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να εξουδετερώσει αποτελεσματικά την ιδιαίτερα δραστική ρίζα του υδροξυλίου (HO[·]), καθώς και αυτές του υπεροξειδικού ανιόντος (O₂^{-·}) και του μονοξειδίου του αζώτου (NO[·]).¹⁹ Σε αντίθεση με άλλα γνωστά αντιοξειδωτικά, όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η μελατονίνη δεν υφίσταται οξειδοαναγωγικό κύκλο και έτσι δεν καταλύει αντιδράσεις σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Από τη στιγμή δηλαδή που η ορμόνη αντιδρά με μία ελεύθερη ρίζα, σχηματίζονται σταθερά προϊόντα που δεν αντιδρούν περαιτέρω για σχηματισμό νέων ελευθέρων ριζών με συνέπεια να τερματίζεται η παραγωγή τους.²⁰

Ένα άλλο μεγάλο πλεονέκτημα της ορμόνης, σε σχέση με άλλα αντιοξειδωτικά, είναι το γεγονός ότι πολλοί γνωστοί μεταβολίτες της μελατονίνης εμφανίζουν και αυτοί αρκετά σημαντική ικανότητα εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών. Με αυτόν τον τρόπο ένα μόριο της ορμόνης είναι δυνατόν να εξουδετερώνει τέσσερεις ή και περισσότερες ελεύθερες ρίζες. Το παραπάνω φαινόμενο ονομάζεται “καταρράκτης εκκαθάρισης ελευθέρων ριζών”. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε, χαρακτηριστικά, ότι ένας από τους κυριότερους μεταβολίτες της μελατονίνης που αναφέρθηκε και παραπάνω, η N1-ακετυλο-N2-φορμυλο-5-μεθοξυκυκνουρεναμίνη (**2**, **σχήμα 4**) μπορεί να εξουδετερώσει μέχρι και δέκα δραστικές οξυγονούχες ή αζωτούχες ελεύθερες ρίζες.²¹

A.4.2 Αντιμετώπιση προβλημάτων του κερκαδιανού ρυθμού, του jet-lag και των διαταραχών του ύπνου

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει στον άνθρωπο ο αποσυντονισμός του κερκαδιανού ρυθμού είναι οι επονομαζόμενες εποχιακές αδιαθεσίες. Τα συμπτώματα των εποχιακών αδιαθεσιών είναι ποικίλα, όπως άγχος, σχιζοφρένεια, αδυναμία και κατάθλιψη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κατάθλιψη του χειμώνα. Από την κατάθλιψη αυτή πάσχουν κυρίως πολλοί κάτοικοι βορείων χωρών, όπου η διάρκεια της νύκτας κατά τη χειμερινή περίοδο είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη της ημέρας, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της μελατονίνης στο αίμα τους να είναι αρκετά χαμηλά.²² Χορήγηση μελατονίνης έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αντιμετωπίσει τις εποχιακές αδιαθεσίες και κάποιες μορφές κατάθλιψης,²³ ωστόσο περαιτέρω πειράματα είναι απαραίτητα για την εξακρίβωση του ρόλου της ορμόνης σε παρόμοιες διαταραχές.

Μία ακόμη περίπτωση αποσυντονισμού του βιολογικού ρολογιού και των κερκαδιανών ρυθμών παρατηρείται μετά από μεγάλης διάρκειας αεροπορικά ταξίδια. Αυτό το σύνδρομο της ταχείας αλλαγής ζώνης-ώρας ονομάζεται jet-lag και τα συμπτώματά του στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να είναι πονοκέφαλοι, ζαλάδες, αδυναμία και αϋπνία. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι κερκαδιανοί ρυθμοί χρειάζονται περίπου μία ημέρα για να προσαρμοστούν σε ένα νέο περιβάλλον με διαφορά μίας ώρας. Είναι κατανοητό λοιπόν ότι μετά από ένα υπερατλαντικό ταξίδι ένας οργανισμός χρειάζεται περίπου μία εβδομάδα για να συγχρονιστεί στη νέα ώρα. Η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στον επανασυντονισμό των κερκαδιανών ρυθμών και στην εξάλειψη των συμπτωμάτων του jet-lag. Μελατονίνη συγχωρηγούμενη με βενζοδιαζεπίνες προτείνεται ως θεραπεία σε πιλότους με έντονες διαταραχές ύπνου.²⁴ Χορήγηση 5 mg της ορμόνης σε μία κατηγορία ατόμων μετά από κάποιες πτήσεις επί 5 ημέρες βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου, τη διάθεση, και γενικότερα την ενεργητικότητά τους.²⁵

Η μελατονίνη μπορεί επίσης να χορηγηθεί και για τη θεραπεία ορισμένων μορφών αϋπνίας. Έχει βρεθεί ότι χορήγηση της ορμόνης κατά τις απογευματινές ώρες αποτελεί θεραπεία για ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο της καθυστερημένης εισαγωγής στην φάση του ύπνου, καθώς και δυσκολίες στην πρωινή τους έγερση.²⁶

A.4.3 Αντιγηραντική δράση

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για να εξακριβωθεί αν η μελατονίνη διαθέτει κάποια αντιγηραντική δράση. Έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση της ορμόνης φτάνει στη μέγιστη τιμή της κατά την διάρκεια της νύκτας σε άτομα νεαρής ηλικίας, ενώ σε πιο ηλικιωμένα άτομα η τιμή αυτή μειοτοποιείται αρκετές ώρες νωρίτερα. Επιπλέον, η συγκέντρωση της ορμόνης είναι περίπου τέσσερις φορές χαμηλότερη σε γηραιότερα άτομα απ' ό,τι σε νεαρά.²⁷ Οι παραπάνω παρατηρήσεις ενδεχομένως εξηγούν την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προβλημάτων ύπνου σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

Σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι η έκφραση μέρους του γονιδιώματος μεταβάλλεται με τη διαδικασία της γήρανσης. Η χορήγηση μελατονίνης σε άτομα προχωρημένης ηλικίας αναστρέφει αυτήν τη μεταβολή, καθιστώντας την λειτουργία των γονιδίων των ατόμων αυτών παρόμοια με αυτή των νεαρών ατόμων.²⁸

Σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της ορμόνης μπορεί να περιορίσει το οξειδωτικό στρες και τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων, καθυστερώντας έτσι τη διαδικασία της γήρανσης. Χορηγώντας μικρές ποσότητες μελατονίνης σε μικρά ποντίκια παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ζωής των πειραματόζωων, γεγονός που ίσως οφείλεται στην καταπολέμηση των οξειδωτικών βλαβών και φλεγμονών που προκύπτουν από τη δράση των ελευθέρων ριζών. Είναι όμως ανάγκη να γίνουν περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί αν η παραπάνω ιδιότητα της μελατονίνης μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικές εφαρμογές στον άνθρωπο.²⁹

A.4.4 Ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος

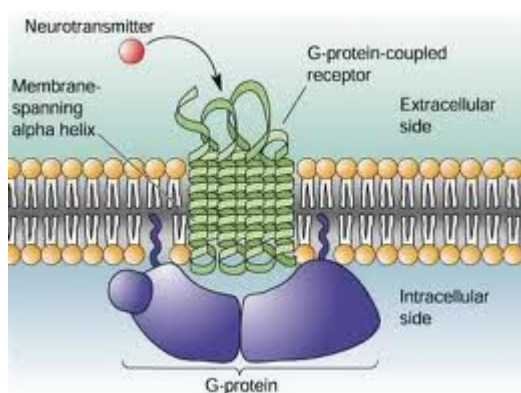
Μία ακόμα σημαντική ιδιότητα της μελατονίνης είναι ότι αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα και σε πολλές περιπτώσεις το ενισχύει, όπως έχουν δείξει πολλά κλινικά πειράματα και μελέτες.³⁰ Η ενίσχυση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ηλικιωμένα και ταλαιπωρημένα από ασθένειες ζώα. Σε μία μελέτη που έγινε σε καρκινοπαθείς χορηγήθηκε ιντερλευκίνη 2 (IL-2), ενώ σε μία άλλη ομάδα καρκινοπαθών συγχορηγήθηκαν και 40 mg μελατονίνης για να διευκρινισθεί ο ρόλος της μελατονίνης στην ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού. Η μέση αύξηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, δηλαδή των T-λεμφοκυττάρων και των ηωσινόφιλων, ήταν αρκετά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν και μελατονίνη.³¹

Σε άλλα εργαστηριακά πειράματα που έγιναν σε ηλικιωμένα ποντίκια βρέθηκε ότι ενδοφλέβια χορήγηση μελατονίνης αύξησε τον αριθμό των αντισωμάτων τους στο αίμα,³² ενώ σε προκλινικές μελέτες βρέθηκε ότι η ορμόνη αυξάνει την παραγωγή της κυτοκίνης και με τον τρόπο αυτό καταπολεμά επίκτητες ανοσοανεπάρκειες.³³ Έχει βρεθεί επίσης ότι η μελατονίνη μπορεί να φανεί χρήσιμη στην καταπολέμηση διαφόρων μολυσματικών ασθενειών, όπως ιώσεων και βακτηριακών λοιμώξεων.³⁴

B. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

B.1 Γενικά για τους G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς

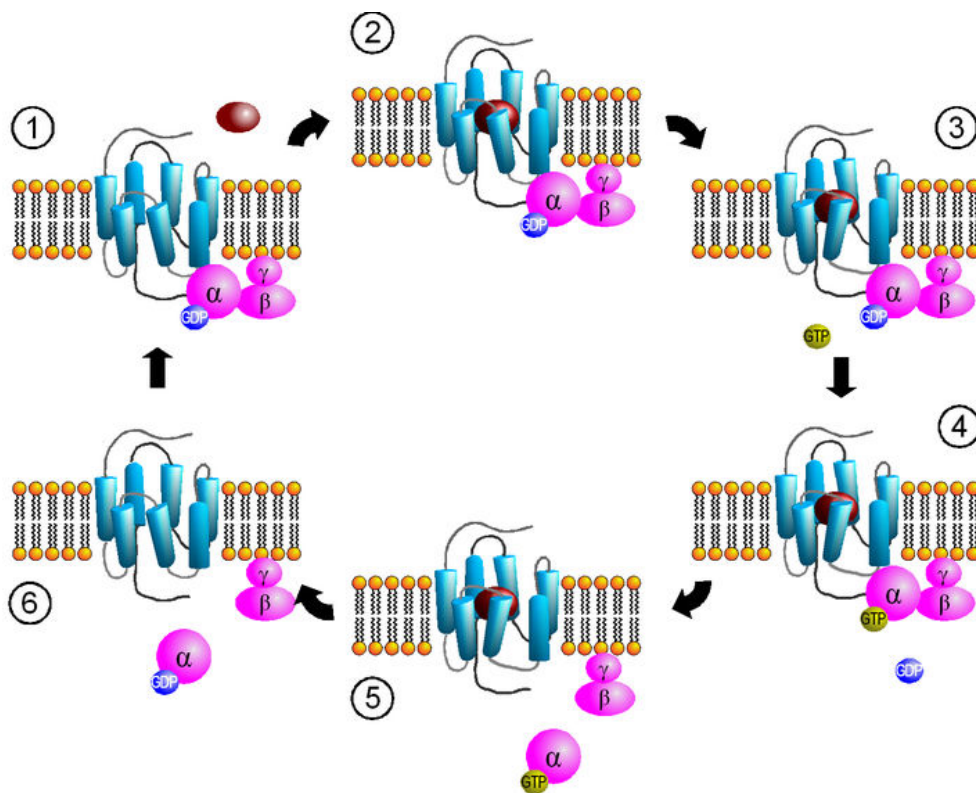
Από πλήθος εργαστηριακών μελετών έχει αποδειχθεί ότι η μελατονίνη ασκεί την δράση της ύστερα από σύνδεση με ειδικούς υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών, οι οποίοι ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες. Οι G-πρωτεΐνες είναι μία οικογένεια πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μεταφορά σημάτων από το εξωτερικό του κυττάρου στο εσωτερικό του, έπειτα από σύνδεση με διάφορα μόρια, όπως ορμόνες και νευροδιαβιβαστές. Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούνται από ένα υδρόφοβο τμήμα που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη με επτά α -έλικες και δύο υδρόφιλα μέρη εκατέρωθεν αυτής. Στο εξωκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα βρίσκεται η θέση πρόσδεσης, όπου συνδέεται το μόριο, ενώ το ενδοκυτταρικό μέρος, το οποίο αποτελείται από τρεις υπομονάδες ($G\alpha, G\beta, G\gamma$), συνδέεται με τα γουανινονουκλεοτίδια GTP και GDP που συμβάλλουν στη μεταφορά του σήματος (σχήμα 7).



Σχήμα 7

Οι G-πρωτεΐνες δρουν ως μοριακοί “διακόπτες”. Όταν συνδέονται με το νουκλεοτίδιο του GDP είναι ανενεργό, ενώ όταν συνδέονται με το GTP ενεργοποιούνται. Όταν το ενεργό κέντρο του υποδοχέα δεν συνδέεται με το μόριο της μελατονίνης ή κάποιον άλλο συνδέτη, τότε η υπομονάδα $G\alpha$ της πρωτεΐνης είναι συνδεδεμένη με το μόριο του GDP και είναι ανενεργή. Από τη στιγμή, όμως, που η ορμόνη συνδεθεί με τον υποδοχέα, τότε δημιουργείται μία αλλαγή στην τεταρτοταγή

δομή της G-πρωτεΐνης η οποία μεταφέρεται αλλοστερικά στο ενδοκυτταρικό της τμήμα, με αποτέλεσμα την αποσύνδεση του μορίου του GDP από την υπομονάδα $G\alpha$ και τη σύνδεση του GTP σε αυτή την υπομονάδα. Στη συνέχεια, η υπομονάδα $G\alpha$ αποσυνδέεται από τις άλλες δύο υπομονάδες ($G\beta$, $G\gamma$) και τη G-πρωτεΐνη, ενεργοποιώντας ένα γειτονικό μόριο στην κυτταρική μεμβράνη. Παράλληλα, το GTP υδρολύεται σε GDP, ενώ οι υπομονάδες επανενώνονται για να αρχίσει ένας νέος κύκλος ενεργοποίησης της πρωτεΐνης.³⁵ (σχήμα 8)



Σχήμα 8

B.2 Ταξινόμηση των υποδοχέων της μελατονίνης

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες έχουν κλωνοποιηθεί τρεις τύποι υποδοχέων της μελατονίνης στον άνθρωπο και τα θηλαστικά. Οι MT₁ και MT₂ απαντώνται στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά,³⁶ ενώ πριν από λίγα χρόνια ταυτοποιήθηκε και ένας τρίτος τύπος υποδοχέα, ο MT₃.³⁷ Παλαιότερα, οι MT₁ και MT₂ θεωρούνταν υπότυποι του ίδιου υποδοχέα ML-1, ο οποίος ήταν και ο πρώτος υποδοχέας της μελατονίνης που είχε ανακαλυφθεί. Ένας άλλος γνωστός υπότυπος του παραπάνω υποδοχέα είναι ο Mel_{1c} που εκφράζεται σε θηλαστικά και αμφίβια, όπως ο βάτραχος *Xenopus laevis*. Μία αρχική διάκριση στους μελατονινεργικούς υποδοχείς σε ML-1 και ML-2 στηριζόταν στη διαφορετική ικανότητα σύνδεσης της επισημασμένης ένωσης, 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνης, με μία σειρά από συνδέτες. Η 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη αποτελεί σήμερα την πλέον κατάλληλη επισημασμένη ένωση για μελέτες σύνδεσης με τους υποδοχείς της μελατονίνης. Οι υποδοχείς ML-1 παρουσιάζουν υψηλή χημική συγγένεια για την 2-[¹²⁵I]-ιωδομελατονίνη (σειρά συγγένειας: 2-ιωδομελατονίνη > 6-χλωρομελατονίνη > μελατονίνη > 6-υδροξυμελατονίνη > N-ακετυλοθρυπταμίνη > 5-μεθοξυθρυπταμίνη >> 5-υδροξυθρυπταμίνη), σε αντίθεση με τους ML-2.³⁸

B.2.1 Ο υποδοχέας MT₁

Ο υποδοχέας αυτός απαντάται στα θηλαστικά συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Βρίσκεται κυρίως στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και θεωρείται υπεύθυνος τόσο για την αναπαραγωγική δράση της μελατονίνης όσο και για τη ρύθμιση των κερκαδιανών ρυθμών.³⁹ Αποτελείται από 350 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 39 kDa και σχηματίζει 7 διαμεμβρανικές α-έλικες.⁴⁰ Έχει σταθερά συγγένεια για τη μελατονίνη της τάξεως των 20-40 pM, αλλά η εν γένει δραστηριότητά του δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η μεταγωγή του σήματος μέσω αυτού του υποδοχέα γίνεται κυρίως με την ελάττωση των συγκεντρώσεων της κυκλικής 3',5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), της διακυλογλυκερόλης (DAG), της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃), του αραχιδονικού οξέος, καθώς και με τη ρύθμιση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου ([Ca²⁺]).⁴¹

B.2.2 Ο υποδοχέας MT₂

Ο υποδοχέας MT₂ αποτελείται από 362 αμινοξέα και παρουσιάζει ομοιότητα κατά 60% περίπου με τον υποδοχέα MT₁, ως προς την ακολουθία των αμινοξέων του. Εντοπίζεται κυρίως στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού⁴² και λιγότερο στον εγκέφαλο, οπότε εκτιμάται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οφθαλμολογική δράση της ορμόνης και στη ρύθμιση των κερκαδιανών ρυθμών. Έχει σταθερά χημικής συγγένειας για την ορμόνη της τάξεως των 160 pM και σε αντίθεση με τον MT₁ παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια για ανταγωνιστές της μελατονίνης, όπως η 2-βενζυλοθρυπταμίνη (luzindole). Ο MT₂, παράλληλα με τον MT₁, εμποδίζει τη δημιουργία του cAMP και προάγει την υδρόλυση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης.

B.2.3 Ο υποδοχέας MT₃

Ο MT₃ υποδοχέας εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ, τους νεφρούς, το ΚΝΣ, το μυοκάρδιο, στους σκελετικούς μύες και τη σπλήνα των θηλαστικών. Απομονώθηκε αρχικά από το νεφρό ποντικού Syrian Hamster. Ο υποδοχέας αυτός παρουσιάζει μικρότερη χημική συγγένεια για τη μελατονίνη από ότι οι υποδοχείς MT₁ και MT₂. Ο υποδοχέας MT₃ παρουσιάζει μεγάλη ομολογία με το ένζυμο αναγωγή της κινόνης 2 που συμμετέχει στη διαδικασία της αποτοξίνωσης. Ένας σημαντικός εκλεκτικός αγωνιστής του MT₃ είναι η ένωση 5-μεθοξυκαρβονυλαμινο-*N*-ακετυλοθρυπταμίνη (MCA-NAT), η οποία βρέθηκε ότι μπορεί να μειώσει την ενδοοφθαλμική πίεση σε οφθαλμούς πιθήκων που πάσχουν από γλαύκωμα.⁴³

B.2.4 Ο υποδοχέας Mel_{1c}

Ο υποδοχέας Mel_{1c} εντοπίστηκε στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και στο ΚΝΣ των θηλαστικών και των αμφιβίων και δεν απαντάται στον άνθρωπο. Η φαρμακολογική συμπεριφορά αυτού του υποδοχέα, καθώς και η χημική του συγγένεια ως προς την μελατονίνη είναι αρκετά παρεμφερείς με αυτές του υποδοχέα MT₁.

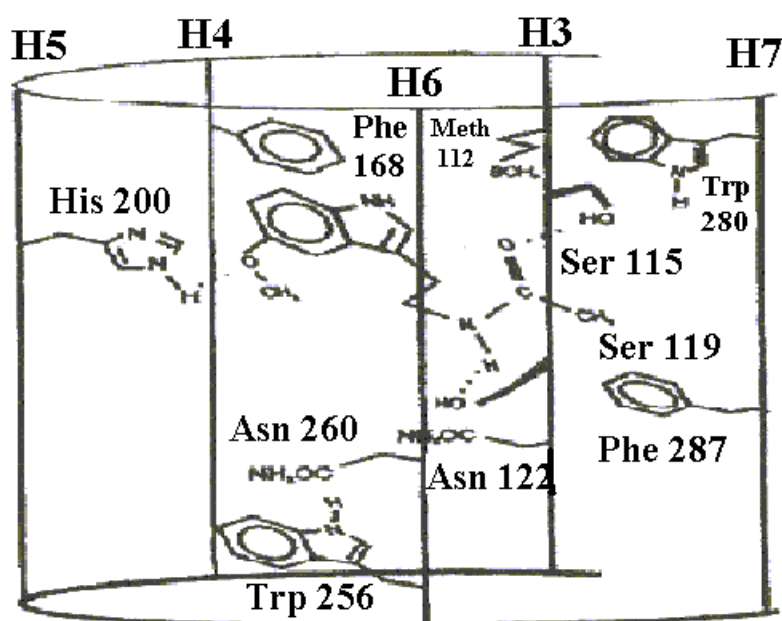
B.3 Θεωρητικά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης

Το αρκετά μεγάλο θεραπευτικό εύρος της ορμόνης μελατονίνης έχει καταστήσει επιτακτική την ανάγκη της λεπτομερούς μελέτης των υποδοχέων, μέσω των οποίων ασκεί τη δράση της. Οι μέχρι σήμερα μελέτες επικεντρώνονται κυρίως σε θεωρητικούς υπολογισμούς με σκοπό να προσδιοριστεί ο τρόπος σύνδεσης της ορμόνης στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα, το σχήμα του ενεργού κέντρου, καθώς και τα αμινοξέα που συμμετέχουν σε αυτή τη σύνδεση.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τέσσερα γνωστά μοντέλα σύνδεσης της μελατονίνης με τον υποδοχέα MT₁.

A) Μοντέλο σύνδεσης κατά Grol και Jansen⁴⁴

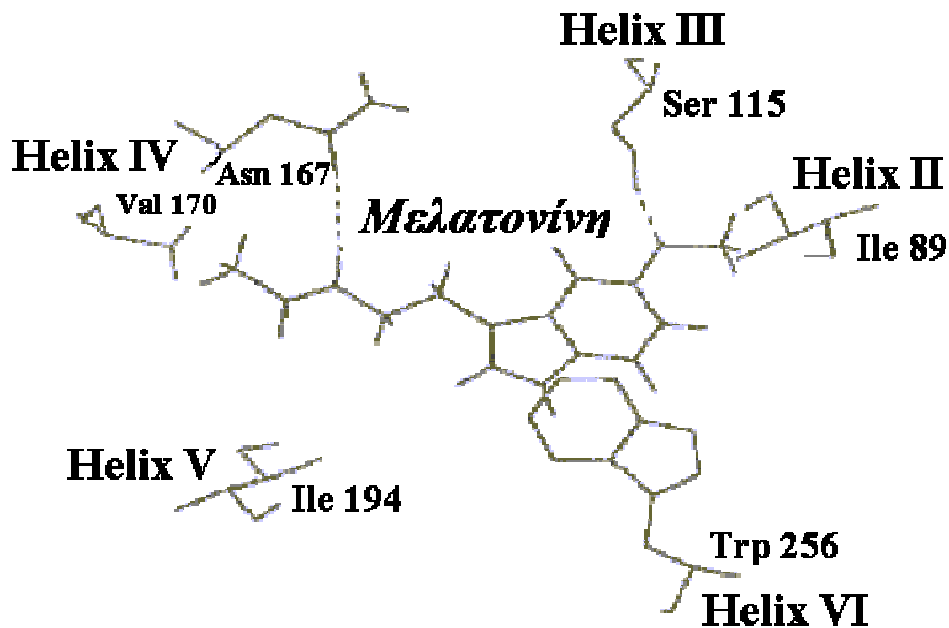
Το μοντέλο αυτό βασίζεται στη δομή της βακτηριοδοψίνης, μίας γνωστής διαμεμβρανικής πρωτεΐνης, με 7 α-έλικες. Σύμφωνα μ' αυτό δημιουργούνται τρεις δεσμοί υδρογόνου, οι οποίοι διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη σύνδεση της ορμόνης (**σχήμα 9**). Το αμιδικό οξυγόνο της μελατονίνης σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το υδροξύλιο της σερίνης 115 της τρίτης έλικας, ενώ το αμιδικό υδρογόνο σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με τη σερίνη 119 της ίδιας έλικας. Ο τρίτος δεσμός υδρογόνου δημιουργείται μεταξύ του οξυγόνου της 5-μεθοξυομάδας και της ιστιδίνης 200 της πέμπτης έλικας. Αναπτύσσονται επίσης μη πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της φαινυλαλανίνης 168, του ινδολικού πυρήνα της ορμόνης, της φαινυλαλανίνης 287 και της θρυπτοφάνης 280. Η θρυπτοφάνη 256 της έκτης έλικας αποτελεί ένα “στερεοχημικό όριο” για τη δράση αναλόγων της μελατονίνης.



Σχήμα 9

B) Μοντέλο σύνδεσης κατά Sugden⁴⁵

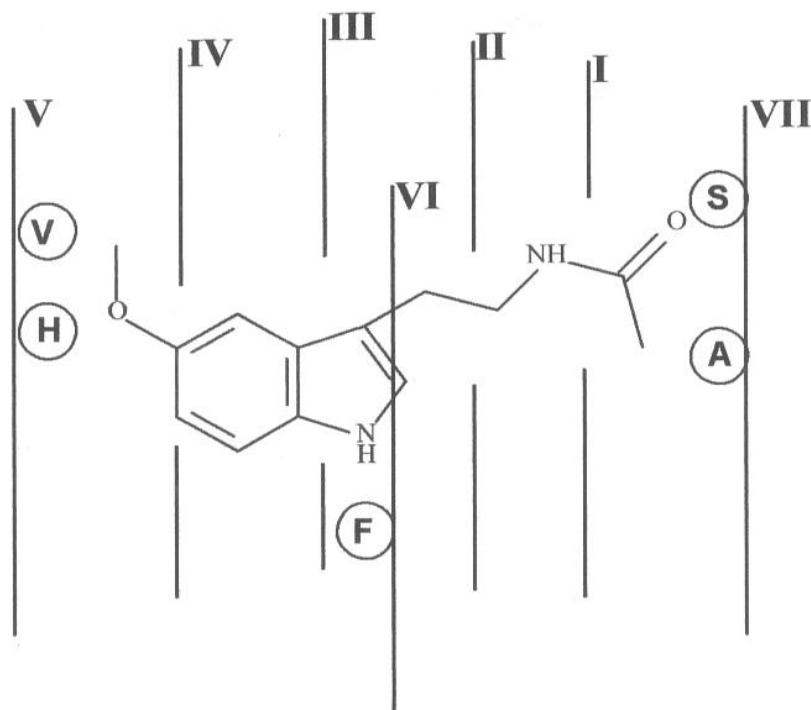
Το συγκεκριμένο μοντέλο βασίζεται και αυτό στο μόριο της βακτηριοδοψίνης και προτείνει το σχηματισμό δύο δεσμών υδρογόνου και άλλων υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων (σχήμα 10). Ο πρώτος είναι μεταξύ του οξυγόνου της 5-μεθοξυομάδας και της σερίνης 115 της τρίτης έλικας και ο δεύτερος μεταξύ του αμιδικού υδρογόνου και της ασπαραγίνης 167 της τέταρτης έλικας. Προτείνεται επίσης η δημιουργία ενός συμπλόκου μεταφοράς φορτίου μεταξύ της θρυπτοφάνης 256 και του ινδολικού πυρήνα, ενώ 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, βαλίνη 170 και ισολευκίνη 194. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο υπάρχει αρκετός ελεύθερος χώρος για υποκατάσταση στις θέσεις 2 και 6 του ινδολικού πυρήνα, ενώ επιτρέπεται και μία μικρή αύξηση του μήκους της πλευρικής αλυσίδας στη θέση 3 του ινδολικού πυρήνα του μορίου.



Σχήμα 10

Γ) Μοντέλο σύνδεσης κατά Navajas⁴⁶

Ως ένωση οδηγός για το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε η γνωστή GPCR πρωτεΐνη, ροδοψίνη. Ο Navajas πρότεινε το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ του οξυγόνου της αμιδομάδας της μελατονίνης και της σερίνης 6 της έβδομης έλικας. Προτείνονται επίσης π-π αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αρωματικών πυρήνων του ινδολίου της ορμόνης και της φαινυλαλανίνης 9 της έκτης έλικας, καθώς και μη πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μεθυλίου της 5-μεθοξυομάδας και της βαλίνης 7 της πέμπτης έλικας, αλλά και του μεθυλίου της αμιδομάδας με την αλανίνη 10. Η ιστοιδίνη 10, καθώς και η βαλίνη 10 της πέμπτης έλικας φαίνεται να εμποδίζουν την αντικατάσταση της 5-μεθοξυομάδας με περισσότερο ογκώδεις υποκαταστάτες, ενώ η σερίνη 6 και η αλανίνη 10 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 διεδρη γωνία που σχηματίζουν ο ινδολικός πυρήνας με την πλευρική αλυσίδα πρέπει να είναι 90° (σχήμα 11)

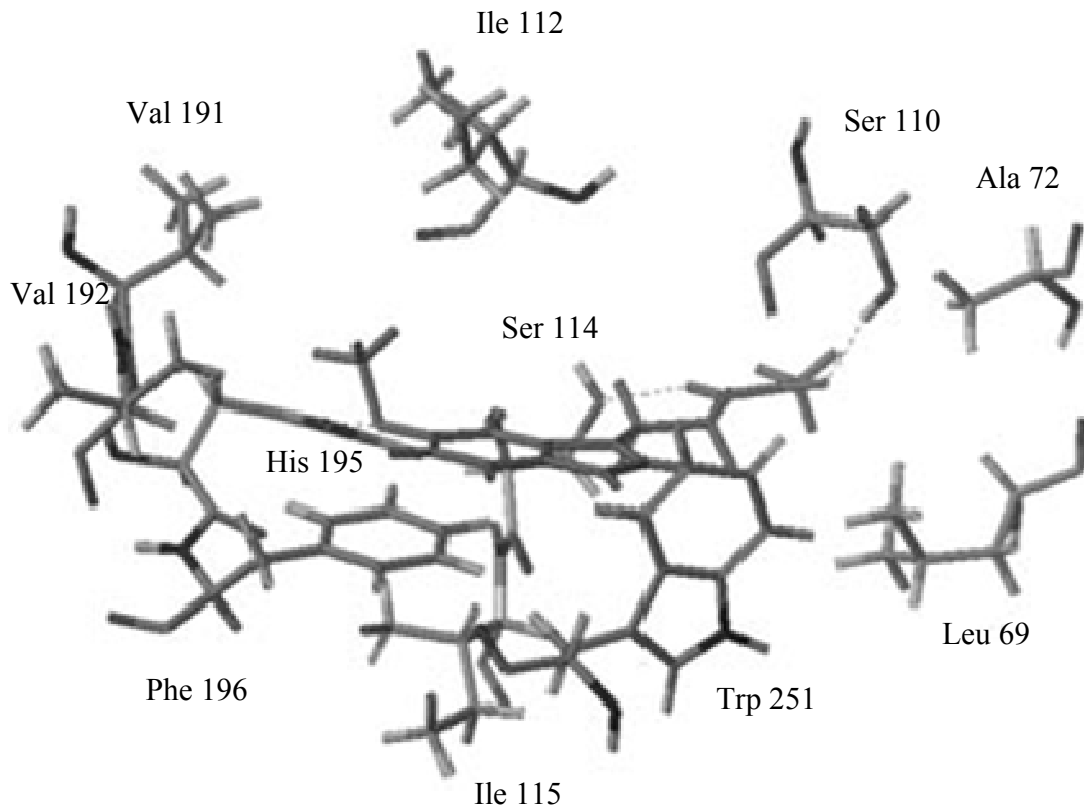


Σχήμα 11

Δ) Μοντέλο σύνδεσης κατά Ivanov⁴⁷

Όπως και στο προηγούμενο μοντέλο, ως ένωση οδηγός χρησιμοποιήθηκε η πρωτεΐνη ροδοψίνη. Ο Ivanov και οι συνεργάτες του μετά από μελέτες σύνδεσης ενός αριθμού αγωνιστών της μελατονίνης πρότειναν ότι η σύνδεση της ορμόνης με το ενεργό κέντρο του υποδοχέα επιτυγχάνεται με τρεις δεσμούς υδρογόνου. Το οξυγόνο της μεθοξυομάδας σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την ιστιδίνη 195 και η ακεταμιδομάδα με δύο κατάλοιπα σερίνης, 110 και 114. Επίσης, το μεθύλιο της μεθοξυομάδας τοποθετείται εντός μιας υδρόφοβης κοιλότητας που σχηματίζουν τα αμινοξέα της βαλίνης 191 και 192 και της ισολευκίνης 112. Το βενζολικό τμήμα του ινδολίου συμμετέχει σε π-π αλληλεπιδράσεις με την φαινυλαλανίνη 196. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, υπάρχει χώρος για την εισαγωγή λιπόφιλων ομάδων στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα, καθώς δημιουργείται και μία δεύτερη υδρόφοβη κοιλότητα μεταξύ των αμινοξέων του ασπαρτικού οξέος 73, της σερίνης 288, της παραγαίνης 291 και 287 και της αλανίνης 284. Δημιουργείται επίσης και μία μικρή τρίτη υδρόφοβη κοιλότητα γύρω από το ινδολικό άζωτο από τα αμινοξέα της αλανίνης 252, λευκίνης 254 και θρυπτοφάνης 251 που επιτρέπουν την εισαγωγή μικρών λιπόφιλων υποκαταστατών στο άζωτο του ινδολικού πυρήνα. Σε περίπτωση που δεν

σχηματίζεται ένας από τους παραπάνω τρεις προτεινόμενους δεσμούς υδρογόνου, τότε η χημική συγγένεια ενός συνδέτη με τον υποδοχέα είναι αρκετά μειωμένη. (σχήμα 12)

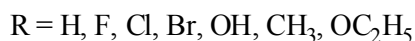
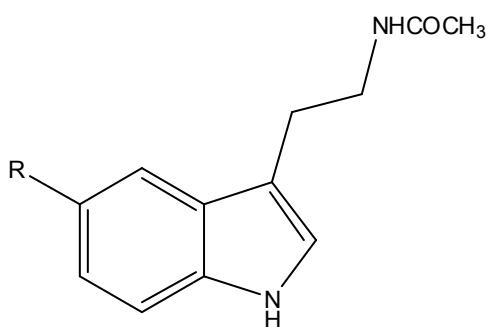


Σχήμα 12

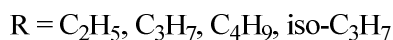
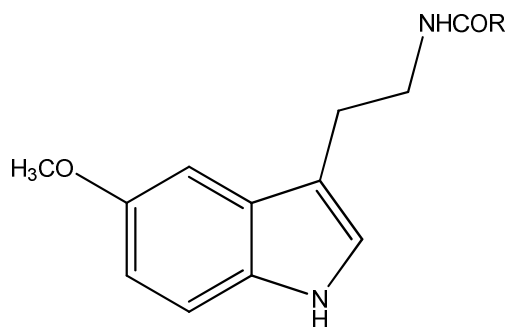
B.4 Χαρτογράφηση των μελατονινεργικών υποδοχέων. Σχέσεις Δομής-Δράσης

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αρκετά εκτεταμένη έρευνα για να προσδιορισθούν οι απαιτήσεις των υποδοχέων της μελατονίνης για την εκδήλωση αγωνιστικής ή ανταγωνιστικής δράσης. Έχει συντεθεί ένας μεγάλος αριθμός αναλόγων της μελατονίνης με αποτέλεσμα να έχουν εξαχθεί χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τις χαρακτηριστικές ομάδες που είναι απαραίτητες για την εκδήλωση φαρμακολογικής δράσης. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένα παραδείγματα χημικής τροποποίησης στο μόριο της μελατονίνης.

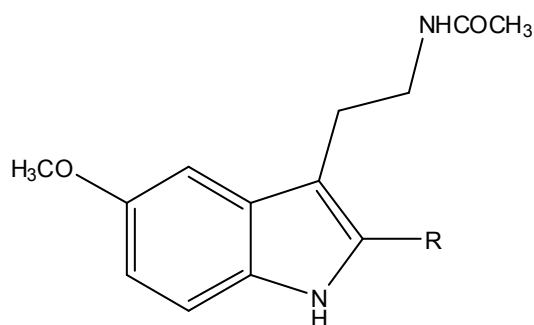
Από πλήθος μελετών έχει προκύψει, ότι τα δύο χαρακτηριστικά για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης είναι η παρουσία της 5-μεθοξυομάδας και της πλευρικής αλκυλαμιδο-αλυσίδας. Αντικατάσταση της 5-μεθοξυομάδας με υδρογόνο, αλογόνο, αλκύλιο, υδροξύλιο ή άλλη αλκοξυομάδα οδηγεί σε ανάλογα με μειωμένο βαθμό σύνδεσης με όλους τους μελατονινεργικούς υποδοχείς. Η μετακίνηση της 5-μεθοξυομάδας στις θέσεις 4, 6 και 7 του ινδολικού πυρήνα επίσης οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της μελατονινεργικής δράσης.^{48,49}



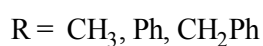
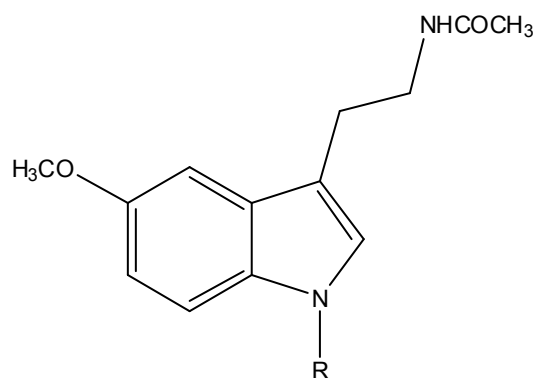
Αντικατάσταση του μεθυλίου της πλευρικής ακεταμιδοομάδας με αιθύλιο και n-προπύλιο οδηγεί σε παράγωγα με αυξημένη μελατονινεργική δράση. Περαιτέρω, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του μεγέθους της ομάδας αυτής ή εισαγωγή διακλάδωσης οδηγεί σε ανάλογα με μειωμένη δράση.⁶²



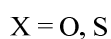
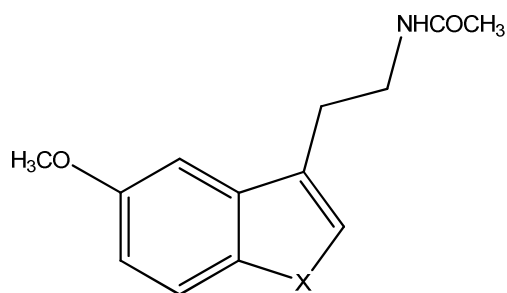
Η εισαγωγή μιας λιπόφιλης ομάδας στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα, όπως αλκύλιο, αλογόνο, βενζύλιο ή φαινύλιο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βαθμού σύνδεσης με τον υποδοχέα, ενώ οι ίδιοι υποκαταστάτες στις θέσεις 6 και 7 του ινδολικού πυρήνα επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα.^{60,61}



Η αντικατάσταση του υδρογόνου του αζώτου του ινδολικού πυρήνα από μία λιπόφιλη ομάδα προκαλεί σημαντική μείωση στη χημική συγγένεια με τους υποδοχείς της μελατονίνης. Μάλιστα, η μείωση αυτή είναι τόσο μεγαλύτερη όσο ογκωδέστερος είναι ο λιπόφιλος υποκαταστάτης.

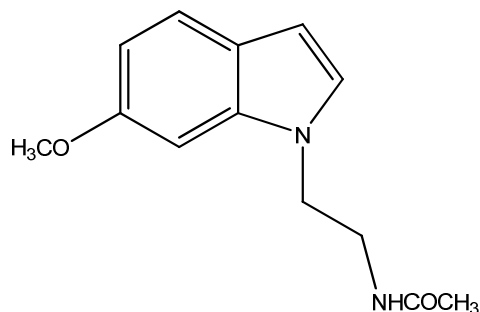


Ένα ακόμα πολύ σημαντικό συμπέρασμα, που έχει εξαχθεί, είναι ότι η παρουσία του ινδολικού πυρήνα δεν αποτελεί απαραίτητο χαρακτηριστικό για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης, αλλά συμβάλλει μόνο στη διατήρηση των φαρμακοφόρων ομάδων του μεθοξυλίου και της αμιδομάδας στη σωστή μεταξύ τους απόσταση στο χώρο. Έτσι, όταν ο ινδολικός πυρήνας αντικαταστάθηκε από βενζοφουράνιο και βενζοθειοφαίνιο προέκυψαν ανάλογα με παραπλήσια μελατονινεργική δράση με αυτή της μελατονίνης.⁶³

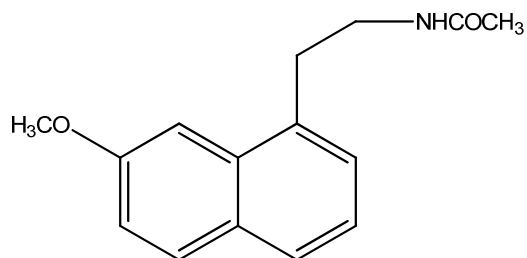


Μία επιπλέον απόδειξη για το παραπάνω συμπέρασμα αποτελεί το γεγονός ότι η ταυτόχρονη μετακίνηση της μεθοξομάδας και της πλευρικής αλκυλαμιδομάδας στις θέσεις 6 και 1 του ινδολικού πυρήνα αντίστοιχα, οδήγησε σε ανάλογο του οποίου ο βαθμός σύνδεσης με τον υποδοχέα δεν μειώθηκε σημαντικά. Αυτό συμβαίνει διότι

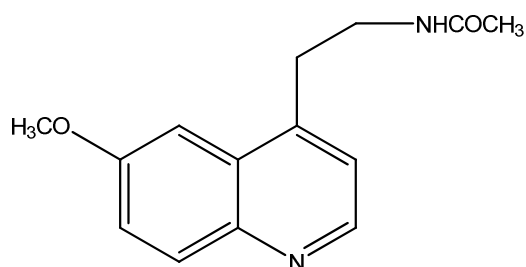
και σε αυτήν την περίπτωση οι δύο φαρμακοφόρες ομάδες διατηρούνται στην κατάλληλη μεταξύ τους απόσταση.⁵⁰



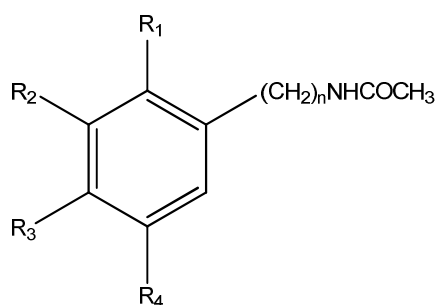
Βρέθηκε, επίσης, ότι ο ινδολικός πυρήνας μπορεί να αντικατασταθεί από το ναφθαλίνιο, που οδήγησε στο μόριο της αγομελατίνης, αλλά και από κινολίνη για να προκύψει το αντίστοιχο κινολινικό παράγωγο. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν παρεμφερή δράση με τη μελατονίνη.^{51,52}



Αγομελατίνη

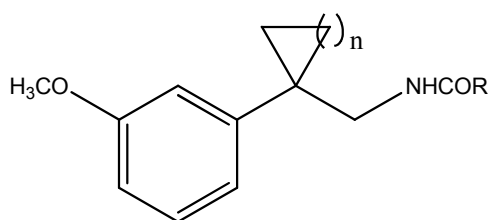


Σε μία προσπάθεια για να προσδιορισθούν τα ελάχιστα δομικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης, οι Garratt και Τσοτίνης συνέθεσαν μία σειρά φαινυλαλκυλαμιδίων που φαίνονται παρακάτω. Οι ενώσεις αυτές παρουσίασαν αξιόλογη μελατονινεργική δράση.⁵³



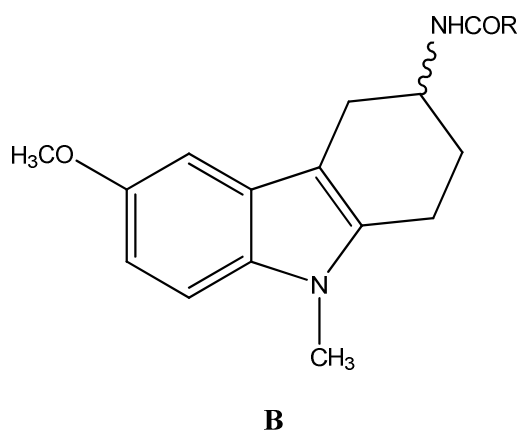
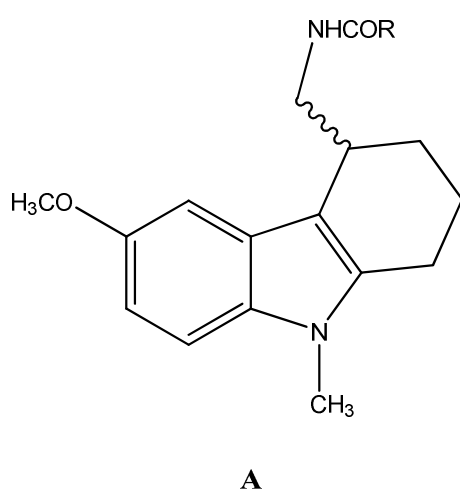
R₁,R₂,R₃,R₄ = H, OCH₃, αλογόνο

Σε όλα τα παραπάνω μόρια η πλευρική αλκυλαμιδο-αλυσίδα μπορεί να περιστρέφεται ελεύθερα και έτσι λαμβάνει διαφορετικές διαμορφώσεις στο χώρο με αποτέλεσμα να τείνει να βρίσκεται στην ιδανική απόσταση από το μεθοξύλιο για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης. Ήταν απαραίτητη, όμως, και η σύνθεση αντίστοιχων αναλόγων, τα οποία να διαθέτουν άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες. Έτσι παρασκευάστηκαν από τον Τσοτίνη και τους συνεργάτες του τα παράγωγα του παρακάτω γενικού τύπου με στόχο την έρευνα της πλέον κατάλληλης, για αγωνιστική/ανταγωνιστική σύνδεση, διαμόρφωσης της αλκαναμιδο-πλευρικής αλυσίδας.⁵⁴

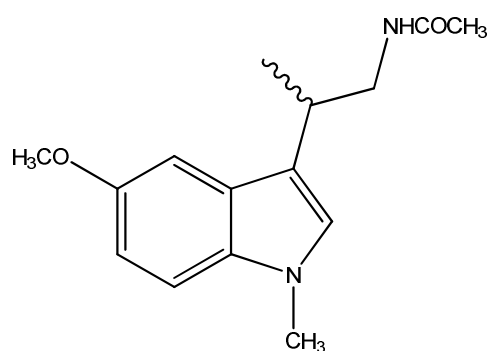


Οι παρακάτω ενώσεις του γενικού τύπου **A** και **B**, που παρασκευάστηκαν πριν από μερικά χρόνια από τον Garratt και την ερευνητική του ομάδα⁵⁵, αποτελούν

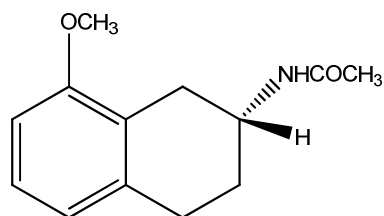
πρότυπα μελατονινεργικών αναλόγων με άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρήθηκε ότι όταν η πλευρική αλυσίδα έχει μία μη αναδιπλωμένη διαμόρφωση, σε σχέση με τον ινδολικό πυρήνα, όπως στα ανάλογα **B**, τότε η τιμή της σταθεράς σύνδεσης είναι αρκετά υψηλή, ενώ το ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα παρατηρείται με τα ανάλογα του τύπου **A**, όπου η πλευρική αλυσίδα έχει αναδιπλωμένη διαμόρφωση.



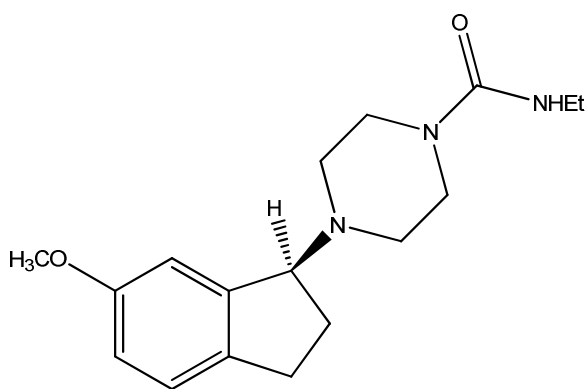
Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα ακόμα παραδείγματα χειρόμορφων αναλόγων με άκαμπτες πλευρικές αλυσίδες και οι διαφορετικές ικανότητες σύνδεσης των εναντιομερών τους με τους υποδοχείς.



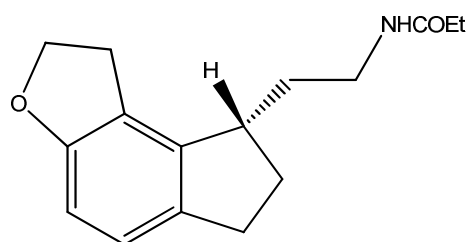
Γ



S-(+)-Δ



R-(-)-E



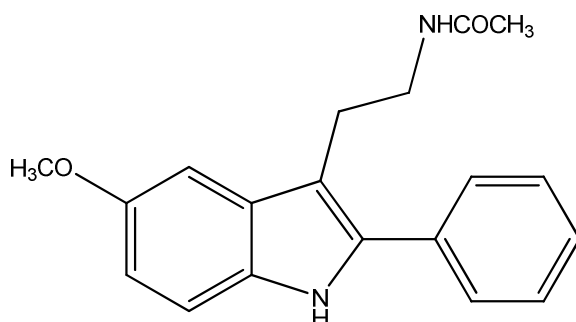
S-(-)-Z (Ramelteon)

Μετά από HPLC διαχωρισμό των εναντιομερών με χρήση χειρόμορφης στήλης, το απομονωθέν (+)-εναντιομερές της β,N -διμεθυλομελατονίνης (ένωση Γ) εμφάνισε κατά δέκα περίπου φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τους υποδοχείς του *Xenopus laevis*, ενώ το (-)-εναντιομερές παρουσίασε μία εκλεκτικότητα κατά 28 φορές μεγαλύτερη για σύνδεση με τον υποδοχέα MT₂.⁵⁶ Μία ακόμη χειρόμορφη ένωση που μελετήθηκε είναι η τετραλίνη Δ και βρέθηκε ότι το S-(-)-εναντιομερές της εμφανίζει μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης για τους υποδοχείς της μελατονίνης από ότι το R-(+) εναντιομερές.⁵⁷ Το αντίθετο παρατηρείται για την ινδανυλοπιπεραζίνη E, όπου σε αυτή την περίπτωση το R-(-)-εναντιομερές παρουσιάζει μεγαλύτερο βαθμό σύνδεσης για τους υποδοχείς.⁵⁸ Τέλος, παρουσιάζεται και το S-(-)-εναντιομερές της ένωσης Z, που είναι γνωστό και ως Ramelteon και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εμπορικά διαθέσιμους αγωνιστές της μελατονίνης. Το Ramelteon αποτελεί

έναν ισχυρό αγωνιστή της ορμόνης και παρουσιάζει εκλεκτικότητα για τους MT₁ και MT₂ (ML-1) υποδοχείς.⁵⁹

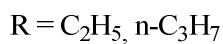
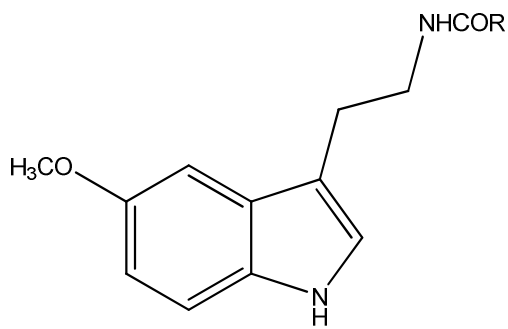
B.5 Αγωνιστές και ανταγωνιστές της μελατονίνης

Ως αγωνιστές της μελατονίνης ορίζονται οι ενώσεις εκείνες οι οποίες μετά από αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα προκαλούν φαρμακολογική δράση ίδια με αυτήν της ορμόνης, ενώ ως ανταγωνιστές ορίζονται τα ανάλογα εκείνα τα οποία μειώνουν ή και αναστέλλουν τη φυσιολογική δράση της ορμόνης. Γενικά, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χαρακτηρίζεται μία ένωση ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής, καθώς έχει σημασία ποιο κυτταρικό μοντέλο χρησιμοποιείται κάθε φορά για να χαρακτηριστεί ένα ανάλογο ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής. Για παράδειγμα, η 2-φαινυλομελατονίνη που φαίνεται παρακάτω βρέθηκε ότι είναι ανταγωνιστής σε επίμυες τύπου χάμστερ Σιβηρίας,⁶⁰ ενώ είναι αγωνιστής στα κύτταρα του *Xenopus Laevis*.⁶¹

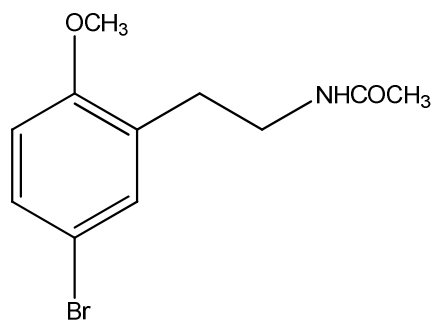


2-φαινυλομελατονίνη

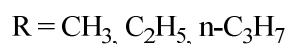
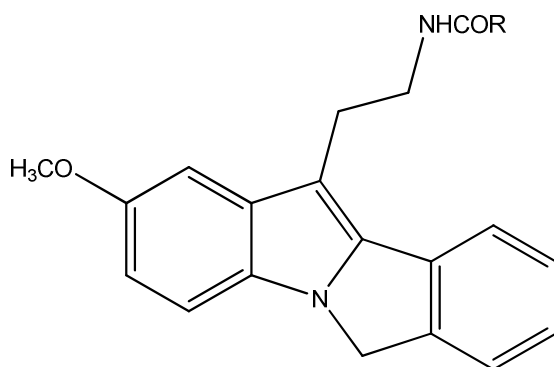
Δύο από τους σημαντικότερους αγωνιστές της μελατονίνης στους MT₁ και MT₂ υποδοχείς που αναφέρθηκαν και παραπάνω αποτελούν η αγομελατίνη και η ένωση Ramelteon. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένα ακόμη παραδείγματα αγωνιστών της ορμόνης (ενώσεις **I-III**).



I

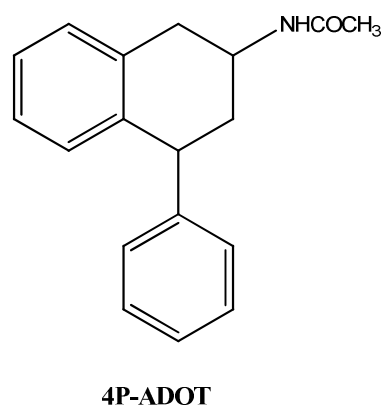
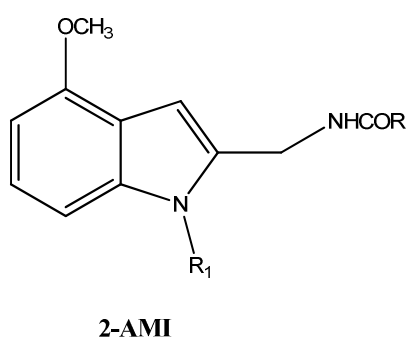
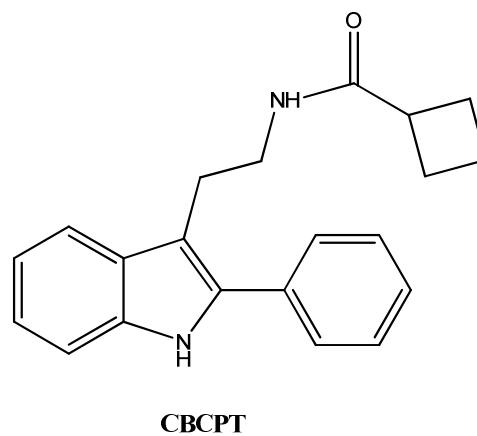
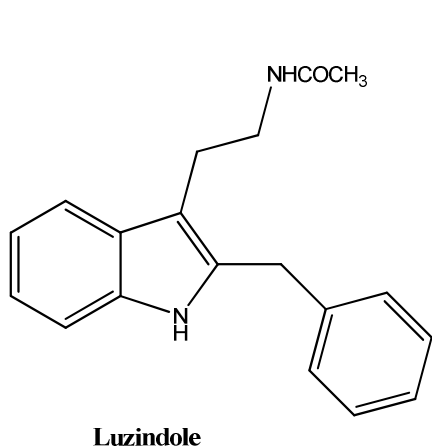


II

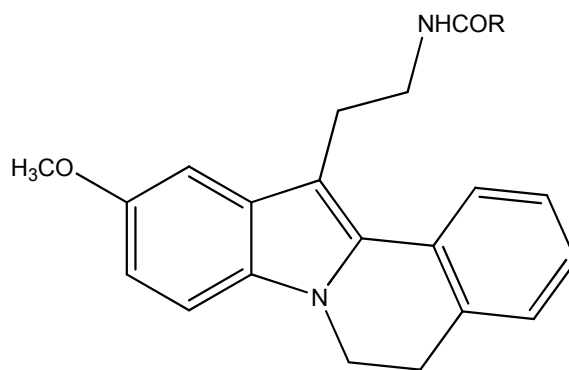


III

Οι ανταγωνιστές της μελατονίνης προκύπτουν με συγκεκριμένες τροποποιήσεις που γίνονται σε μόρια αγωνιστών της ορμόνης. Οι σημαντικότερες απ' αυτές αφορούν την απομάκρυνση της 5-μεθοξυομάδας, την εισαγωγή φαινυλομάδας ή βενζυλομάδας στη θέση 2 του ινδολικού πυρήνα, αντικατάσταση της μεθυλομάδας της πλευρικής αμιδομάδας με κυκλοαλκυλομάδες, καθώς και μετακίνηση της πλευρικής αλυσίδας από την 3 στην 2-θέση του ινδολίου. Στη συνέχεια, παρατίθενται ορισμένα παραδείγματα ανταγωνιστών της ορμόνης με κυριότερο αυτό της ένωσης luzindole που αποτελεί και τον σημαντικότερο εμπορικά διαθέσιμο ανταγωνιστή της μελατονίνης.



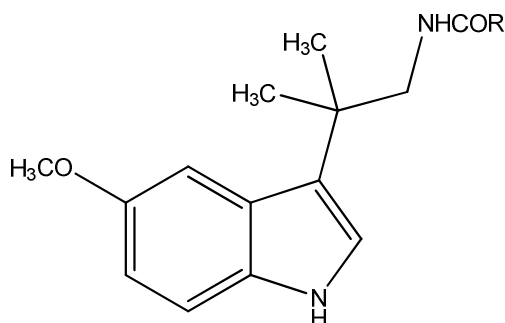
Τέλος, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν εμφανιστεί και ενώσεις, οι οποίες διαθέτουν μερικώς αγωνιστική δράση. Κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας θεωρούνται οι ενώσεις του γενικού τύπου **IV**.⁶⁴



IV

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η σχετική ακαμψία της C₃-πλευρικής αλυσίδας της μελατονίνης με την εισαγωγή αλκυλο-υποκαταστατών ιδίως σε β-θέση οδηγεί σε ενώσεις με βελτιωμένη μελατονινεργική δράση και μάλιστα αγωνιστική. Αυτό έχει αποδοθεί στο γεγονός ότι η κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλούμενη ακαμψία στην πλευρική αλυσίδα, την ωθεί σε έναν προσανατολισμό στο χώρο που οι ευνοϊκές για εκδήλωση αγωνιστικής δράσης διαμορφώσεις είναι πληθυσμιακά περισσότερες.⁵⁶ Με βάση αυτήν την παρατήρηση, ως πρώτη ομάδα ενώσεων προς διερεύνηση, επελέγησαν τα ινδολικά ανάλογα **5** και **6**.

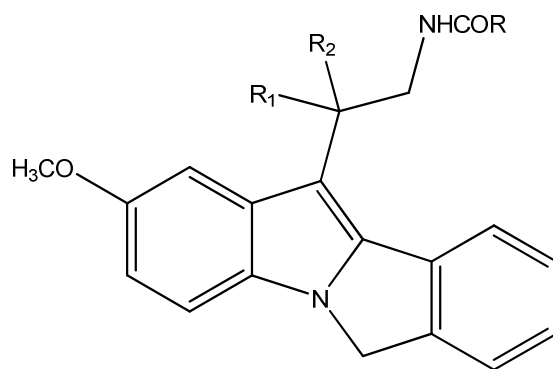


5 (R=C₂H₅)

6 (R=n-C₃H₇)

Τα φαρμακολογικά αποτελέσματα, τα οποία ελήφθησαν από τις *Xenopus laevis* βιοδοκιμασίες απέδειξαν ότι, καθιστώντας σχετικά άκαμπτη την C₃-πλευρική αλυσίδα, ενισχύεται η αγωνιστική δράση (ένωση **5**-pEC₅₀= 10.16, ένωση **6**-pEC₅₀= 10.11, μελατονίνη-pEC₅₀= 10.04).

Η δεύτερη σειρά ενώσεων που διερευνήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής αφορά στα τετρακυκλικά ανάλογα **12** και **13**, καθώς και στα gem-διμεθυλο παράγωγά τους **11** και **17**.



12 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=CH_3$)

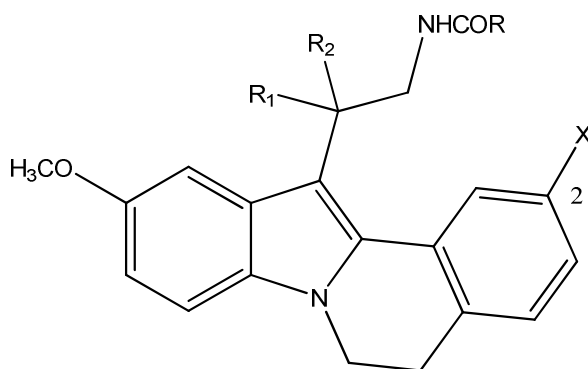
13 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=C_2H_5$)

II ($R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$, $R=CH_3$)

17 ($R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$, $R=C_2H_5$)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα τετρακυκλικά παράγωγα αυτού του τύπου εμφανίζουν αγωνιστική δράση. Η εισαγωγή ενός μεθυλίου στην πλευρική τους αλυσίδα (ενώσεις **12** και **13**), οδηγεί σε αμιγώς αγωνιστική δράση, αλλά μειωμένη σε σχέση με αυτή της μελατονίνης. Αντιθέτως, η εισαγωγή δυο β-μεθυλίων (ενώσεις **II** και **17**) μεταβάλλει την αμιγώς αγωνιστική δράση σε μερικώς αγωνιστική.

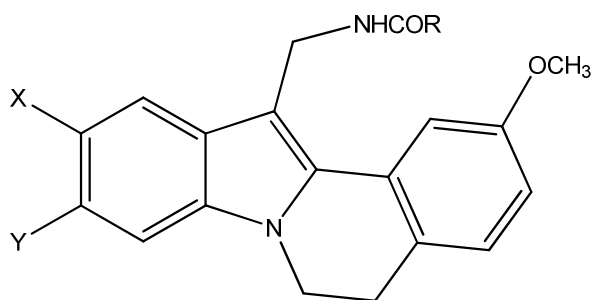
Με αφορμή τα αποτελέσματα αυτά σχεδιάστηκε η τρίτη σειρά ενώσεων (**25-27**, **31,32**, **46-48** και **53-55**).



- 25** ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=CH_3$, $X=H$)
26 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=C_2H_5$, $X=H$)
27 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=n-C_3H_7$, $X=H$)
31 ($R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$, $R=CH_3$, $X=H$)
32 ($R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$, $R=C_2H_5$, $X=H$)
46 ($R_1=H$, $R_2=H$, $R=CH_3$, $X=OCH_3$)
47 ($R_1=H$, $R_2=H$, $R=C_2H_5$, $X=OCH_3$)
48 ($R_1=H$, $R_2=H$, $R=n-C_3H_7$, $X=OCH_3$)
53 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=CH_3$, $X=OCH_3$)
54 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=C_2H_5$, $X=OCH_3$)
55 ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R=n-C_3H_7$, $X=OCH_3$)

Όπως αναφέρθηκε, τα τετρακυκλικά παράγωγα με $R_1=R_2=X=H$ εμφανίζουν μερικώς αγωνιστική δράση.⁶⁴ Η πρόκληση ακαμψίας στις πλευρικές αλυσίδες των ως άνω παραγώγων οδήγησε σε μόρια αγωνιστές μόνο στην περίπτωση των β-μονομεθυλο-υποκατεστημένων ενώσεων **25** και **26**. Το ανάλογο **27** εμφάνισε μερικώς αγωνιστική δράση, ενώ όλα τα υπόλοιπα παράγωγα μετετράπησαν σε ανταγωνιστές.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά και κυρίως τη μετατροπή των διμεθοξυ-υποκατεστημένων παραγώγων σε ενώσεις ανταγωνιστές, σχεδιάστηκαν τα τετρακυκλικά ανάλογα **39-41** και **65**. Το μήκος της πλευρικής αλυσίδας στα εν λόγω μόρια έχει μειωθεί κατά ένα μεθυλένιο, ούτως ώστε αφενός η απόσταση των δύο μεθοξυλίων από την ομάδα NHCOR να είναι όση η σπόσταση στο μόριο της μελατονίνης (επτά δεσμοί, ένωση **65**) και αφ' ετέρου η προκαλούμενη από το C₂-μεθοξύλιο στερεοχημική παρεμπόδιση στην πλευρική αλυσίδα να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη.



39 (X=OCH₃, Y=H, R=CH₃)

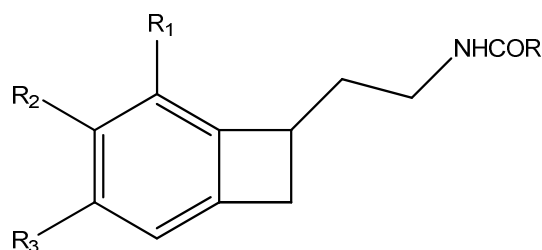
40 (X=OCH₃, Y=H, R=C₂H₅)

41 (X=OCH₃, Y=H, R=n-C₃H₇)

65 (X=H, Y=OCH₃, R=CH₃)

Από τη βιολογική αποτίμηση της δράσης των ως άνω ενώσεων προέκυψε ότι οι προαναφερθείσες τροποποιήσεις οδηγούν σε αμιγώς ανταγωνιστική δράση.

Η πέμπτη ομάδα ενώσεων που σχεδιάστηκε είχε ως αφετηρία τη δομή του Ramelteon. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση του κυκλοπεντανίου από το κυκλοβουτάνιο και ο τετραϋδροφουρανικός δακτύλιος μετετράπη σε μεθοξύλιο, το οποίο επιπλέον εισήχθη σε δύο διαφορετικές θέσεις. (ενώσεις **69-71**, **77-79** και **81-83**). Εκτός αυτού παρασκευάστηκαν και τα διμεθοξυλιωμένα παράγωγα **87-89**.



69 (R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=H, R=CH₃)

70 (R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=H, R=C₂H₅)

71 (R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=H, R=n-C₃H₇)

81 (R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃, R=CH₃)

82 (R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃, R=C₂H₅)

83 (R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃, R=n-C₃H₇)

77 (R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H, R=CH₃)

78 (R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H, R=C₂H₅)

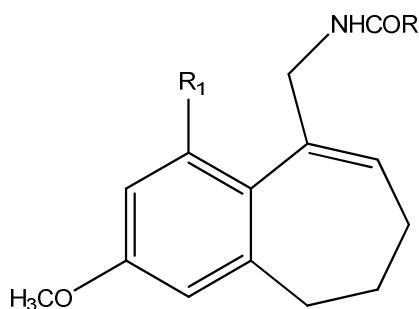
79 (R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H, R=n-C₃H₇)

87 (R₁=OCH₃, R₂=OCH₃, R₃=H, R=CH₃)

88 (R₁=OCH₃, R₂=OCH₃, R₃=H, R=C₂H₅)

89 (R₁=OCH₃, R₂=OCH₃, R₃=H, R=n-C₃H₇)

Τέλος, στην παρούσα διατριβή περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση των κυκλοεπτενο- και κυκλοεπτάνο-συμπυκνωμένων ενώσεων **96-98**, **111-113** και **102-104**, **114-116**.



96 ($R_1=H$, $R=CH_3$)

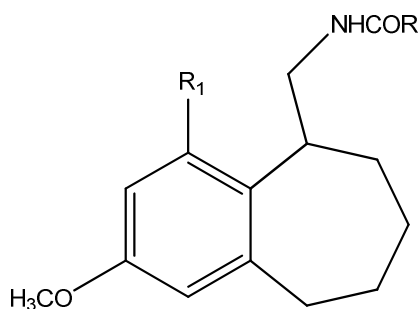
97 ($R_1=H$, $R=C_2H_5$)

98 ($R_1=H$, $R=n-C_3H_7$)

111 ($R_1=OCH_3$, $R=CH_3$)

112 ($R_1=OCH_3$, $R=C_2H_5$)

113 ($R_1=OCH_3$, $R=n-C_3H_7$)



102 ($R_1=H$, $R=CH_3$)

103 ($R_1=H$, $R=C_2H_5$)

104 ($R_1=H$, $R=n-C_3H_7$)

114 ($R_1=OCH_3$, $R=CH_3$)

115 ($R_1=OCH_3$, $R=C_2H_5$)

116 ($R_1=OCH_3$, $R=n-C_3H_7$)

Το σκεπτικό του σχεδιασμού των ενώσεων αυτών εστιάζεται στη διερεύνηση της συμμετοχής της ευκαμψίας κυρίως του κυκλοεπτανικού δακτυλίου σε σχέση με τον κυκλοεπτενικό και κυκλοβουτανικό στην εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης.

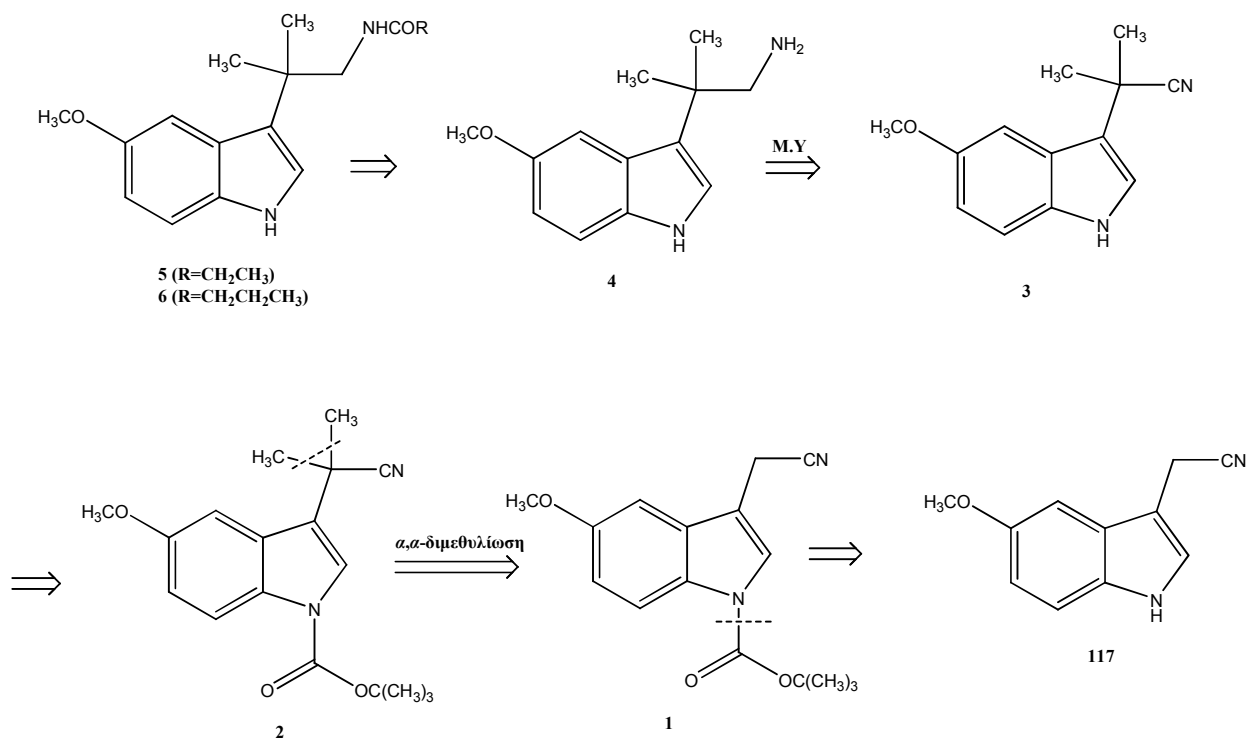
Γ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ

Γ.1 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων ινδολικών αναλόγων 5 και 6.

Γ.1.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η ρετροσυνθετική πορεία απεικονίζεται στο **σχήμα γ.1.1**. Αναλυτικά, τα επιθυμητά ανάλογα **5** και **6** προκύπτουν από την αμίνη **4**, της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί το *α*-*gem*διμεθυλο-υποκατεστημένο νιτρίλιο **3**. Αυτό θα προκύψει από το *N*-Boc-προστατευμένο νιτρίλιο **2**, κατόπιν αποπροστασίας, ενώ το νιτρίλιο **2** θα ληφθεί με διμεθυλίωση του ακετονιτρίλιου **1**. Το νιτρίλιο **1** αποτελεί το *N*-Boc-προστατευμένο ανάλογο του εμπορικά διαθέσιμου 5-μεθοξυ-3-ινδολακετονιτρίλιου (**117**).

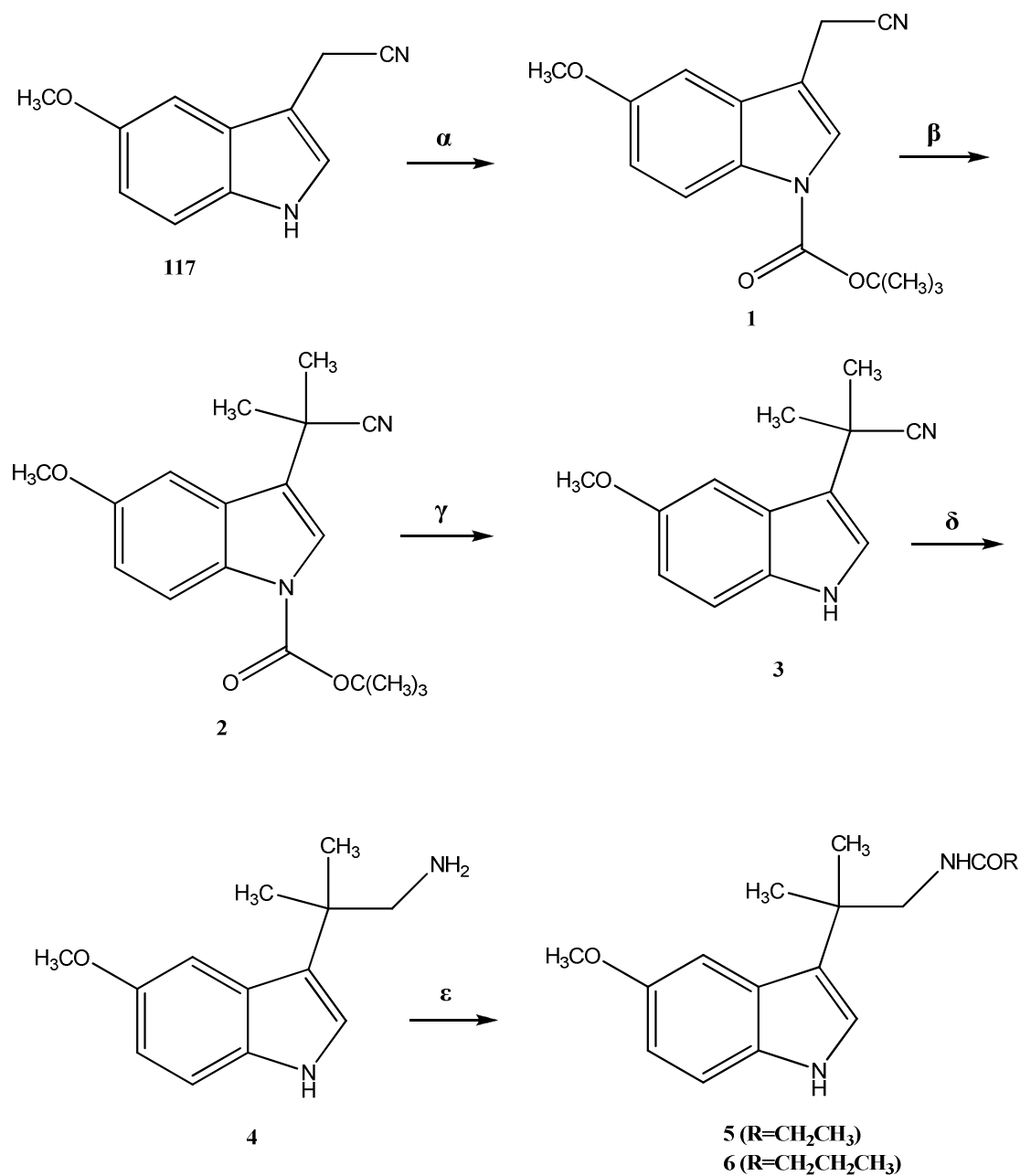
Ρετροσυνθετική οδός



Σχήμα γ.1.1

Γ.1.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 5 και 6

Η πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των ινδολικών αναλόγων 5 και 6 απεικονίζεται στο σχήμα γ.1.2.



- α. DMAP, (Boc)₂O, CH₂Cl₂, 25 °C
β. NaH, CH₃I, DMF, 25 °C
γ. (n-Bu)₄N⁺F⁻, THF, 65 °C
δ. LiAlH₄, Et₂O, C₆H₆, 0 °C → 25 °C
ε. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

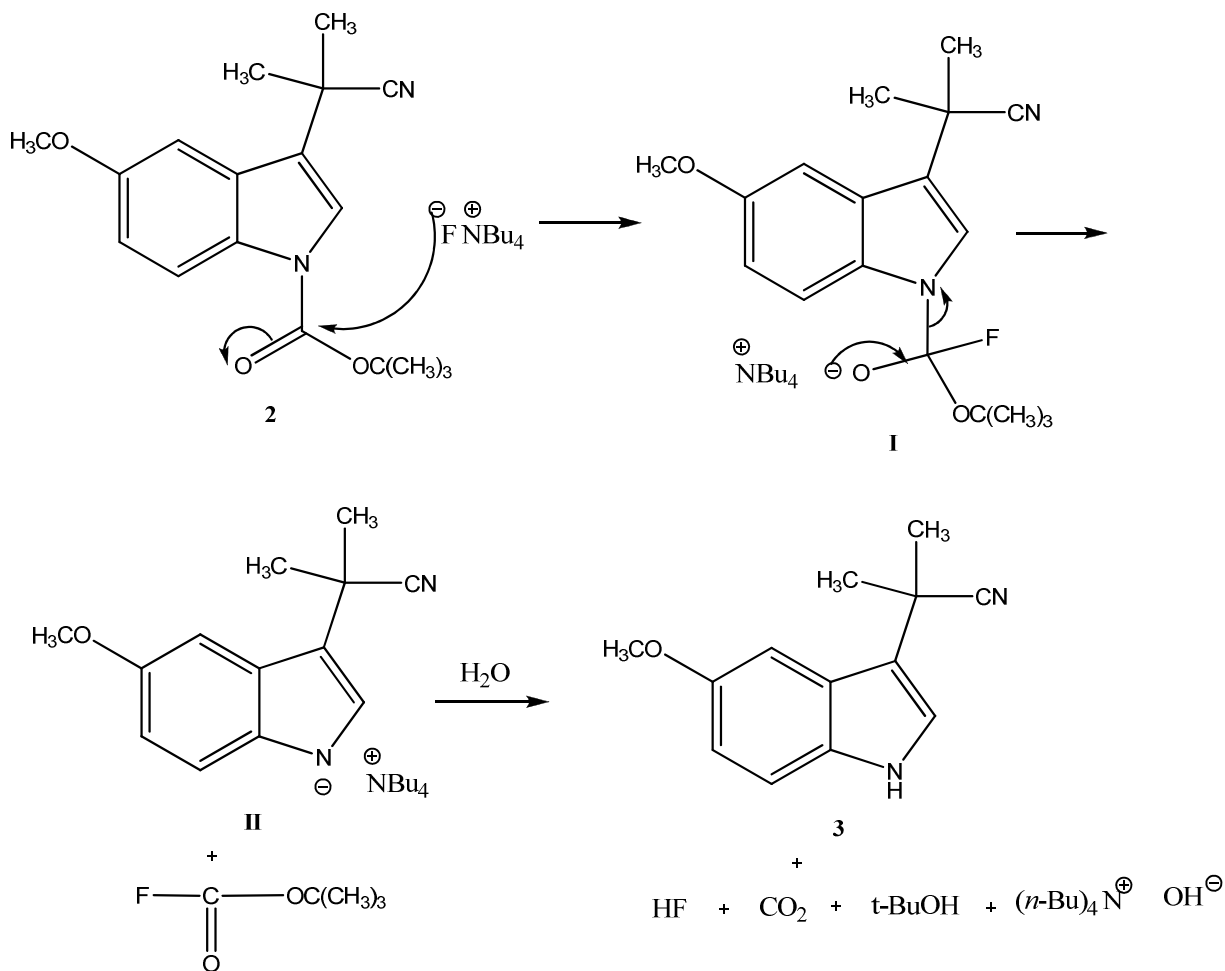
Σχήμα γ.1.2

Για την παρασκευή των ινδολικών αναλόγων **5** και **6** ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται το εμπορικά διαθέσιμο 5-μεθοξυ-3-ινδολακετονιτρίλιο (**117**), το οποίο με αντίδραση με τον *tert*-βουτοξυκαρβοξυλικό ανυδρίτη (Boc)₂O, παρουσία 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP), μετατρέπεται προς το *N*-Boc-προστατευμένο παράγωγο **1**. Με επίδραση περίσσειας υδριδίου του νατρίου και μεθυλοϊωδιδίου επί της ένωσης **1** προκύπτει το *α-gem*διμεθυλο-υποκατεστημένο νιτρίλιο **2**. Στη συνέχεια, το νιτρίλιο **2** αποπροστατεύεται με τη χρήση φθοριούχου τετραβουτυλαμμωνίου[(*n*-Bu)₄N⁺F⁻] και το νιτρίλιο **3**, που προκύπτει, ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο, οπότε λαμβάνεται η αμίνη **4**.⁵⁶ Η αμίνη ακυλιώνεται με προπιονικό ή βουτυρικό ανυδρίτη, για να δώσει τα επιθυμητά ανάλογα **5** και **6**, αντίστοιχα.

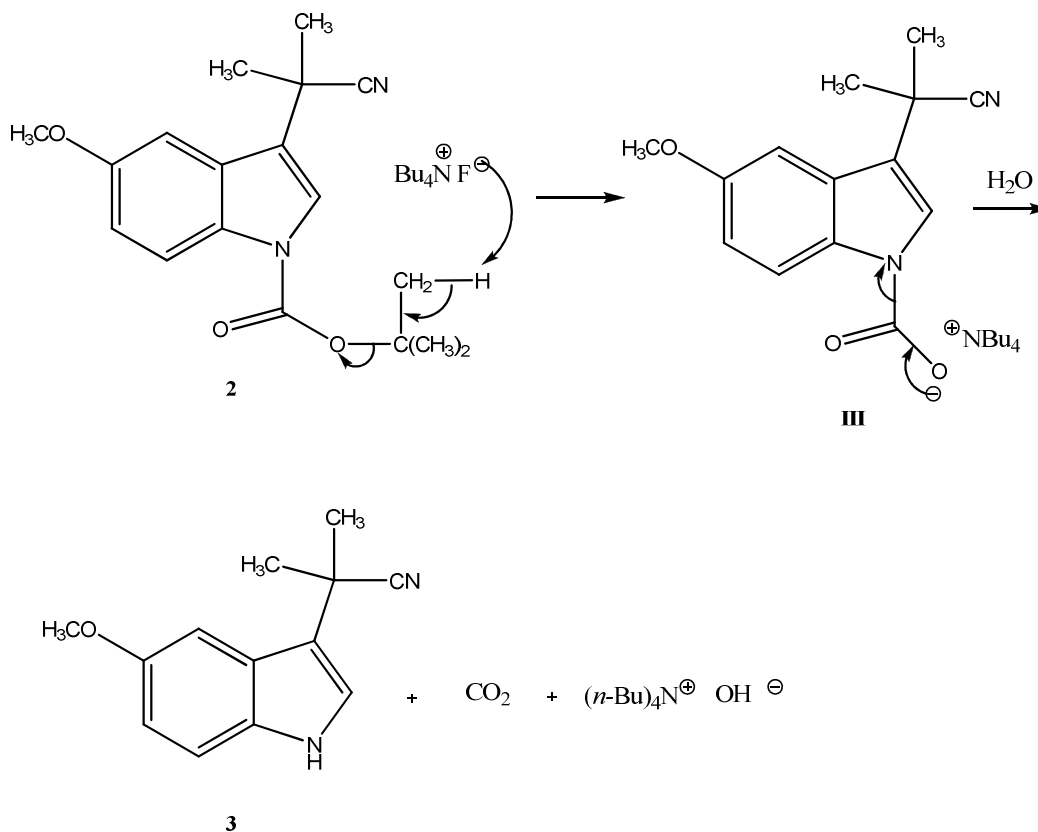
Γ.1.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί αποπροστασίας *N*-Boc-υποκατεστημένου παραγώγου **2 με το φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο[(*n*-Bu)₄N⁺F⁻]**

A) Ως πρώτος πιθανός μηχανισμός αποπροστασίας προτείνεται η πυρηνόφιλη προσβολή του ανιόντος φθορίου επί του καρβονυλίου του αναλόγου **2**, οπότε σχηματίζεται το ενδιάμεσο **I**, το οποίο ακολούθως μετατρέπεται προς το άλας **II**. Υδρόλυση του άλατος **II** έχει ως αποτέλεσμα τη λήψη του αποπροστατευμένου νιτρίλιου **3**. (σχήμα γ.1.3.α)⁶⁵

B) Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει τη δράση του ανιόντος του φθορίου ως βάση, η οποία αποσπά ένα πρωτόνιο από ένα εκ των μεθυλίων της *N*-Boc-*tert*-βουτυλομάδας, οπότε προκύπτει το ενδιάμεσο άλας **III**, το οποίο με υδρόλυση οδηγεί στο νιτρίλιο **3**. (σχήμα γ.1.3.β)⁶⁵



Σχήμα γ.1.3.α



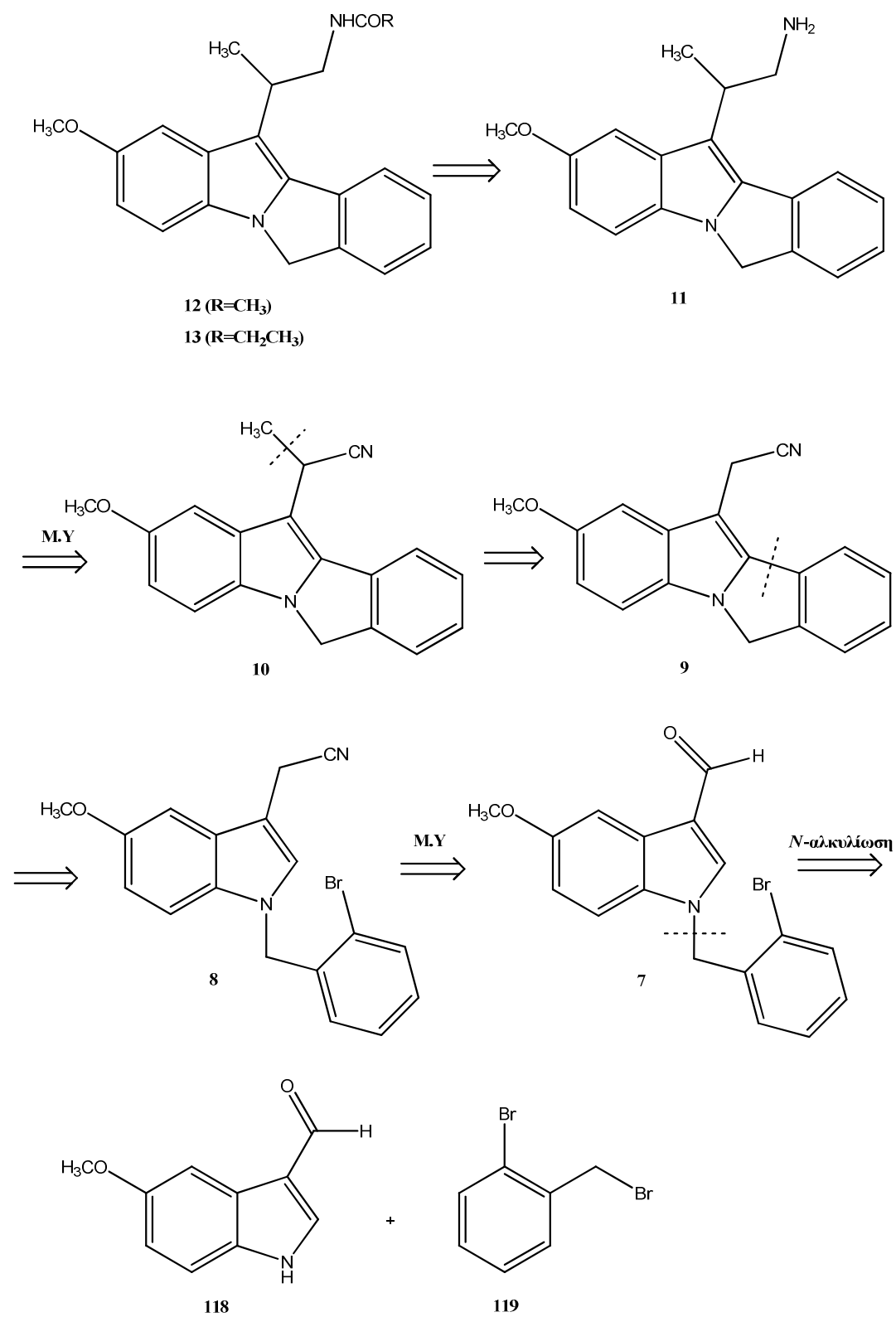
Σχήμα γ.1.3.β

Γ.2 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων τετρακυκλικών παραγώγων του ινδολίου **12** και **13**.

Γ.2.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η ρετροσυνθετική πορεία απεικονίζεται στο **σχήμα γ.2.1**. Αναλυτικά, τα αμίδια **12** και **13** έχουν ως πρόδρομη ένωση την αμίνη **11**, η οποία μπορεί να προκύψει από το α-μονομεθυλιωμένο νιτρίλιο **10**. Αυτό προέρχεται από το ακετονιτρίλιο **9**, το οποίο μπορεί να ληφθεί με κύκλωση του αναλόγου **8**. Το *N*-αλκυλιωμένο παράγωγο **8** προέρχεται, με μετατροπή υποκαταστάτη (M.Y.), από την αλδεΐδη **7**, με αναγωγική κύανωση. Η ένωση **7** αποτελεί το προϊόν της *N*-αλκυλίωσης της εμπορικά διαθέσιμης 5-μεθοξυινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδης (**118**) με το 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (**119**).

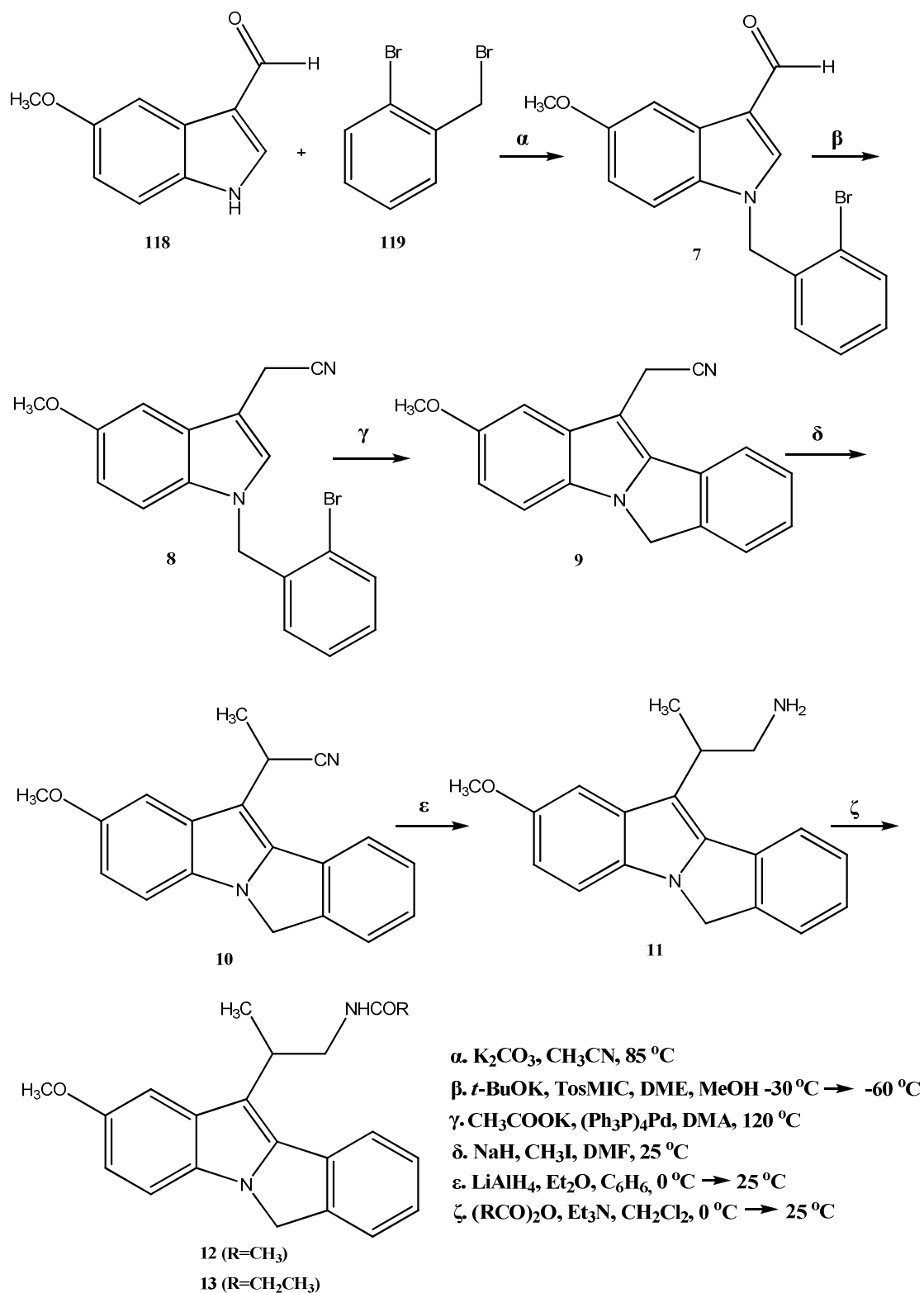
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.2.1

Γ.2.2 Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 12 και 13

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των παραπάνω ενώσεων απεικονίζεται στο **σχήμα γ.2.2**.

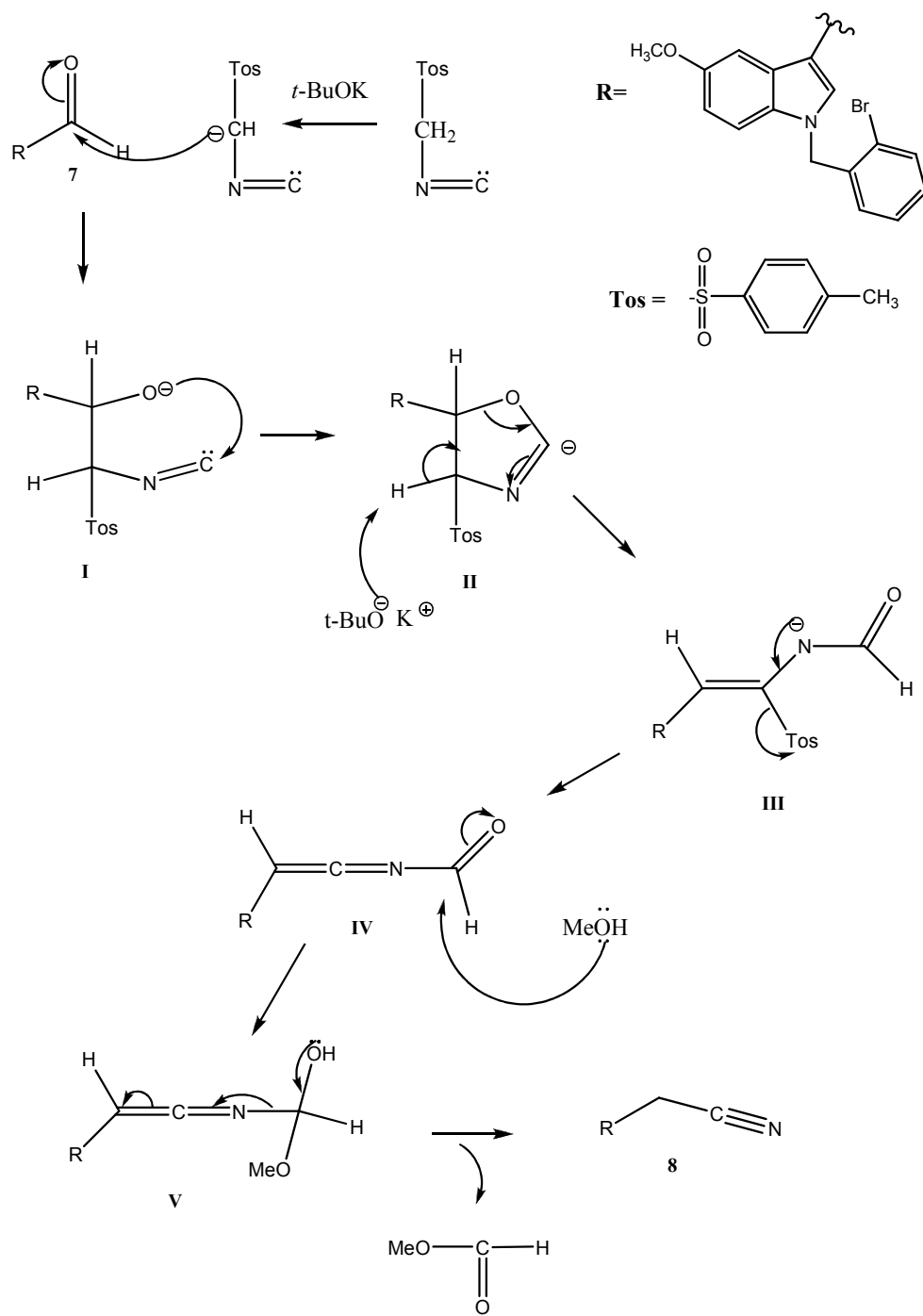


Σχήμα γ.2.2

Το πρώτο στάδιο της συνθετικής πορείας περιλαμβάνει την *N*-ακυλίωση της 5-μεθοξυ-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**118**) με το 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (**119**), οπότε προκύπτει το ινδολο-παράγωγο **7**. Ακολουθεί αναγωγική κυάνωση της αλδεΐδης **7** με τοσυλομεθυλοισοκυανίδιο (TosMIC), οπότε λαμβάνεται το ακετονιτρίλιο **8**, το οποίο κυκλώνεται υπό συνθήκες αντίδρασης Heck (τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh₃)₄Pd/οξικό κάλιο) προς το τετρακυκλικό παράγωγο **9**. Ακολουθεί α -μονομεθυλίωση του ακετονιτρίλιου **9** με τη χρήση υδριδίου του νατρίου και μεθυλοϊωδιδίου προς την ένωση **10**, η κυανομάδα της οποίας ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο προς την αμίνη **11**. Ακυλίωση της αμίνης **11** με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων οδηγεί στα επιθυμητά προϊόντα **12** και **13**.

Γ.2.3 Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC)

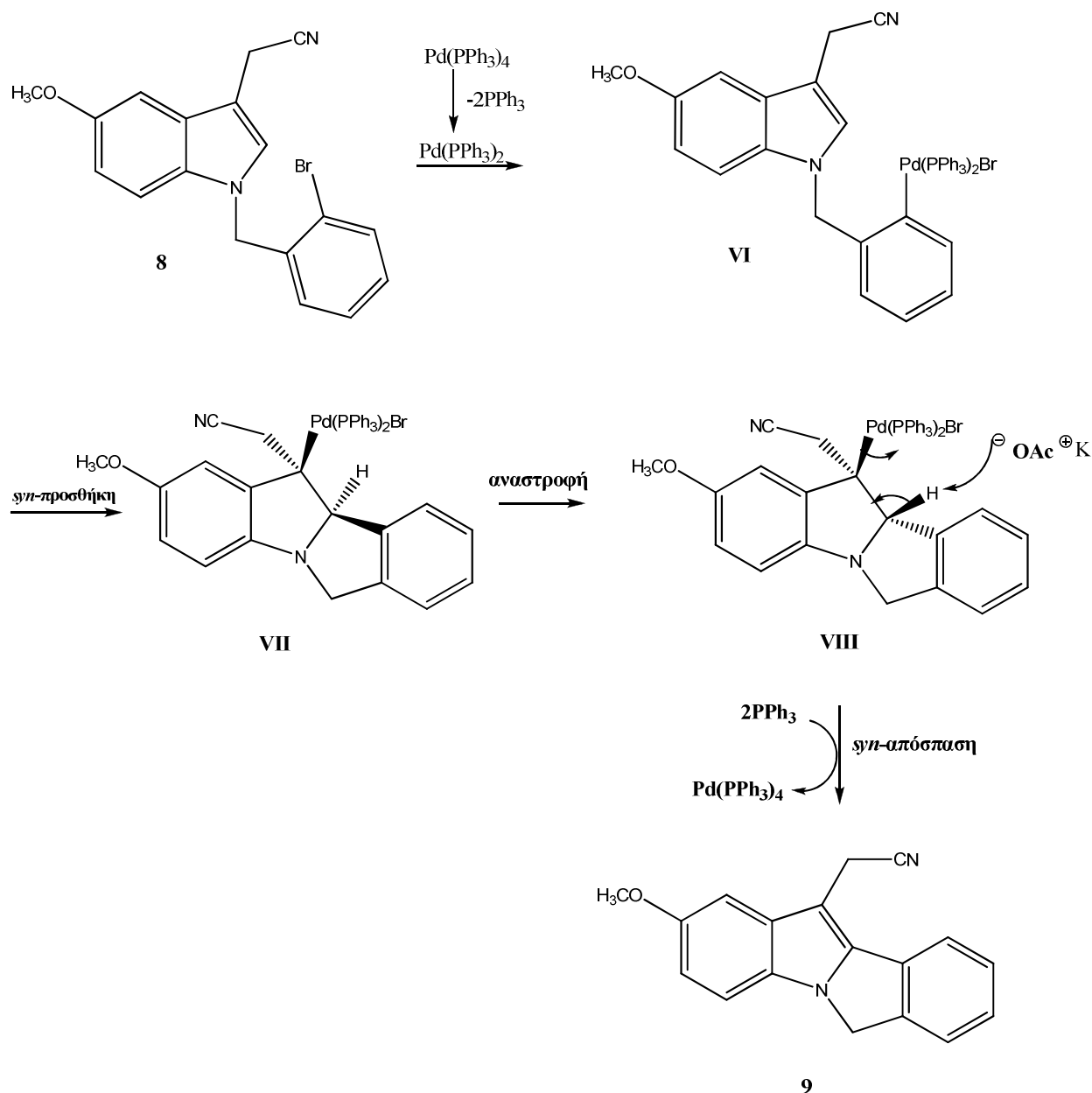
Ο προτεινόμενος μηχανισμός της συγκεκριμένης αντίδρασης απεικονίζεται στο **σχήμα γ.2.3**. Αρχικά, με επίδραση της ισχυρής βάσης του *tert*-βουτοξυκαλίου επί του τοσυλομεθυλοισοκυανιδίου αποσπάται ένα όξινο πρωτόνιο σε θέση α ως προς την ισοκυανομάδα, παρέχοντας το αντίστοιχο καρβανιόν. Επακόλουθη πυρηνόφιλη προσθήκη του τελευταίου στο καρβονύλιο της αλδεΐδης **7** οδηγεί στο σχηματισμό του ενδιάμεσου **I**. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο **I** μετατρέπεται προς το αντίστοιχο κυκλικό ανιόν **II**, το οποίο με απόσπαση πρωτονίου και ταυτόχρονη διάνοιξη του οξαζολικού δακτυλίου οδηγεί στο ανιόν **III**. Ακολουθεί αποχώρηση της τοσυλομάδας, οπότε προκύπτει το σταθερό ενδιάμεσο **IV**, το οποίο κατόπιν πυρηνόφιλης προσβολής από ένα μόριο μεθανόλης μετατρέπεται προς το ενδιάμεσο **V**. Τέλος, με αποβολή ενός μορίου μυρμηκικού μεθυλεστέρα προκύπτει το επιθυμητό ακετονιτρίλιο **8**.⁶⁶



Σχήμα γ.2.3

Γ.2.4 Μηχανισμός κύκλωσης του νιτριλίου **8** προς το τετρακυκλικό παράγωγο **9**

Η κύκλωση του νιτριλίου **8** προς το ανάλογο **9** αναφέρεται στη γνωστή αντίδραση Heck, ο μηχανισμός της οποίας απεικονίζεται στο σχήμα γ.2.4.



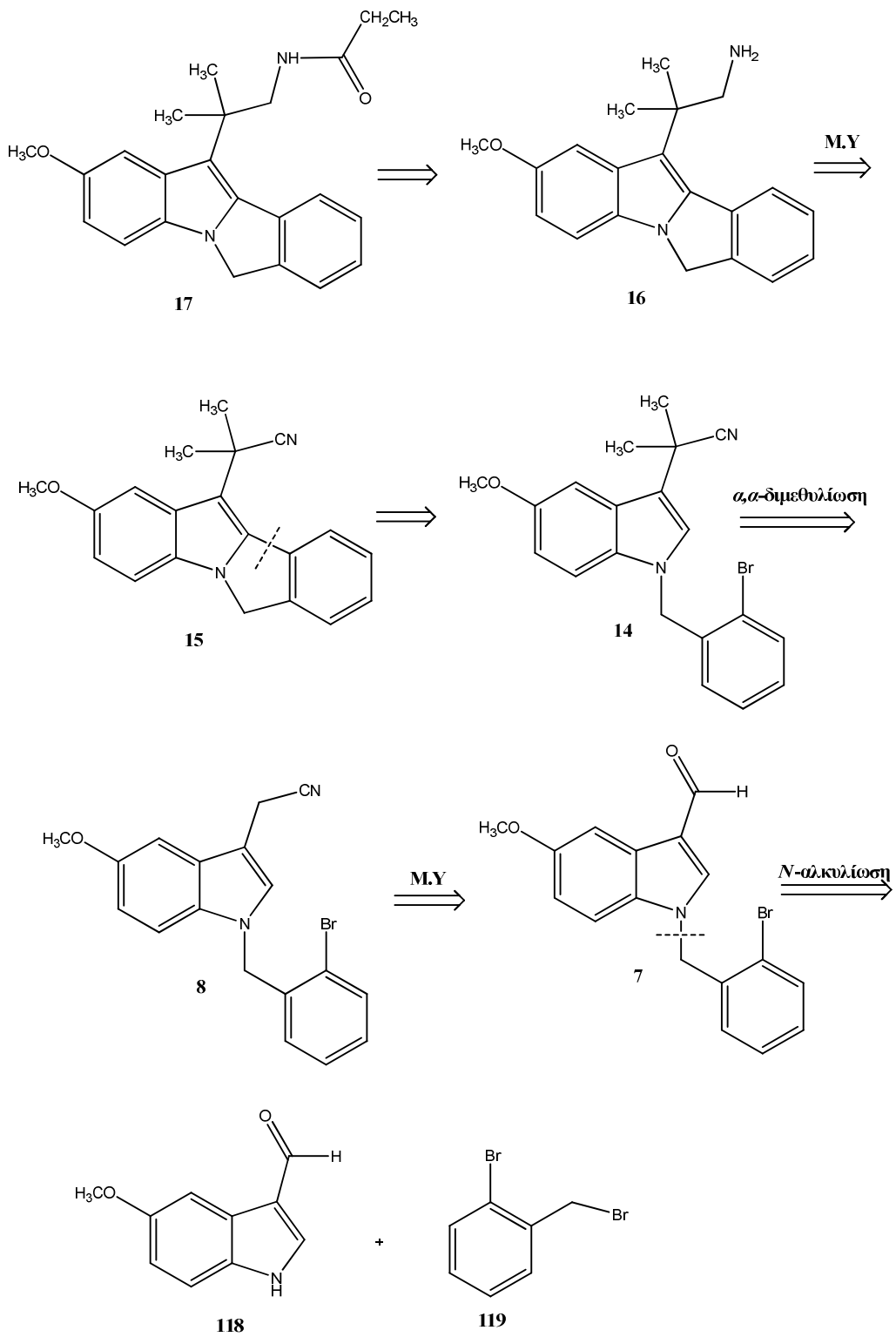
Σχήμα γ.2.4

Στο πρώτο στάδιο, με αποχώρηση δύο μορίων τριφαινυλοφωσφίνης από τον καταλύτη, τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0), προκύπτει δις(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο, το οποίο προστίθεται οξειδωτικά στο δεσμό βρωμίου άνθρακα του αρυλοβρωμιδίου **8**, οπότε παράγεται το σ-σύμπλοκο **VI**. Ακολουθεί ενδομοριακή *syn*-προσθήκη στο διπλό δεσμό C₂-C₃ του ινδολικού πυρήνα και το σχηματιζόμενο ενδιάμεσο **VII**, μετά από εσωτερική αναστροφή, μετατρέπεται προς το ενδιάμεσο **VIII**. Αυτό στη συνέχεια, κατόπιν *syn*-απόσπασης με την επίδραση οξικού καλίου, παράγει το τετρακυκλικό επιθυμητό νιτρίλιο **9**, ενώ ο καταλύτης αναγεννάται με προσθήκη δύο μορίων υποκαταστατών τριφαινυλοφωσφίνης σε ένα μόριο δις(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιου.⁶⁷

Γ.3 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αμιδίου 17

Γ.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

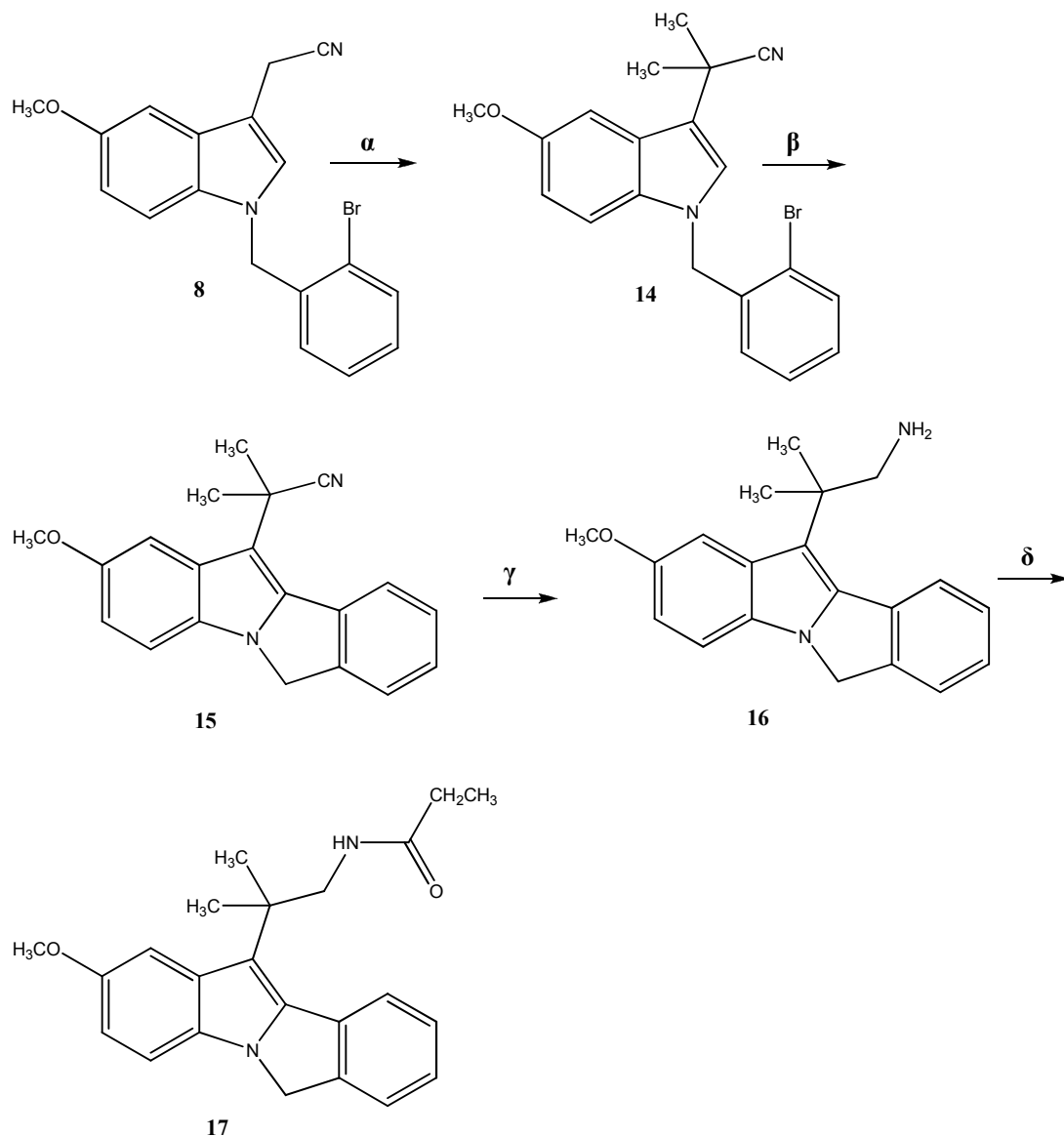
Πρόδρομη ένωση του αμιδίου 17 αποτελεί η αμίνη 16, η οποία προέρχεται από το *α-gem*-διμεθυλοακετονιτρίλιο 15. Η ένωση αυτή προκύπτει από το ινδολο-παράγωγο 14 με εφαρμογή της αντίδρασης Heck, το οποίο έχει ως πρόδρομη ένωση το ανάλογο 8. Το νιτρίλιο 8 λαμβάνεται από την αλδεΐδη 7, με μετατροπή υποκαταστάτη, η οποία προκύπτει από την *N*-αλκυλίωση της 5-μεθοξυινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (118) με το εμπορικά διαθέσιμο 2-βρωμοβενζυλοβρωμίδιο (119) (σχήμα γ.3.1).



Σχήμα γ.3.1

Γ.3.2 Σύνθεση του νέου τετρακυκλικού αναλόγου 17

Ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση του αμιδίου 17 χρησιμοποιείται το νιτρίλιο 8, η παρασκευή του οποίου περιγράφεται στο **σχήμα γ.2.2**. Με επίδραση περίσσειας βάσης υδριδίου του νατρίου και μεθυλοϊωδιδίου επί του ακετυλονιτρίλιου 8 επιτυγχάνεται *gem*-διμεθυλίωση, οπότε προκύπτει το παράγωγο 14. Ακολουθεί κύκλωση υπό συνθήκες αντίδρασης Heck, με αποτέλεσμα την παραλαβή του τετρακυκλικού παραγώγου 15, από το οποίο με αναγωγή και ακυλίωση με προπιονικό ανυδρίτη λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν 17 (**σχήμα γ.3.2**).



Σχήμα γ.3.2

α . CH_3COOK , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, DMA, $120\text{ }^\circ\text{C}$

β . NaH , CH_3I , DMF, $25\text{ }^\circ\text{C}$

γ . LiAlH_4 , Et_2O , C_6H_6 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$

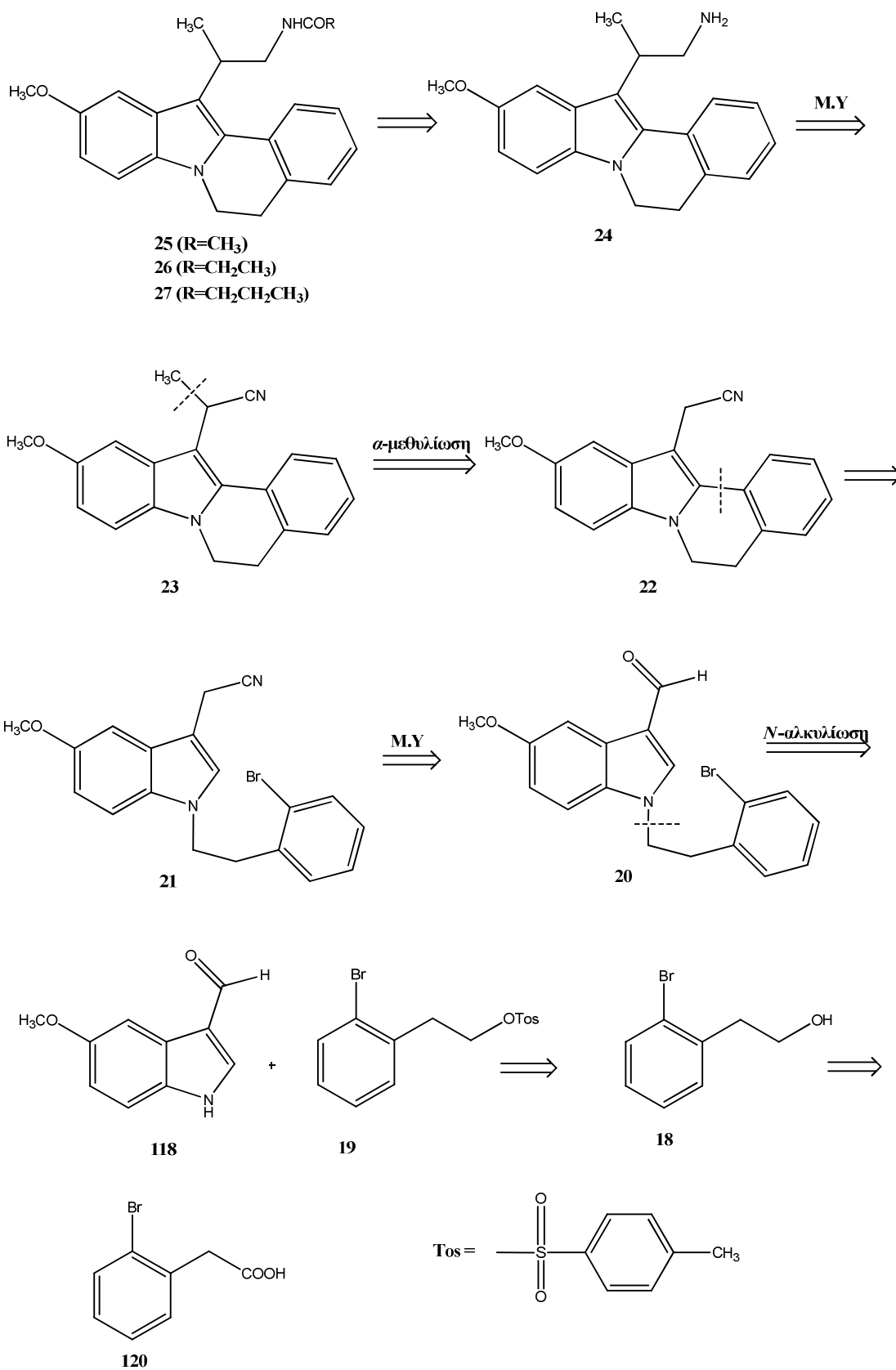
δ . $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25\text{ }^\circ\text{C}$

Στην παραπάνω πορεία σύνθεσης παρατηρείται ότι η εισαγωγή των δύο μεθυλίων σε α -θέση ως προς την κυανομάδα επιτυγχάνεται στο στάδιο του άκυκλου ινδολικού παραγώγου **8** και όχι στο στάδιο του τετρακυκλικού ισοϊνδολικού αναλόγου **9** (σχήμα γ.2.2), διότι παρατηρήθηκε ότι με επίδραση τριών ισοδυνάμων βάσης υδριδίου του νατρίου και μεθυλοϊωδιδίου επί του νιτριλίου **9**, το μόνο προϊόν που λαμβάνεται είναι το μονο-μεθυλιωμένο παράγωγο **10** και όχι το αναμενόμενο διμεθυλιωμένο ανάλογο **15**. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη στεreoχημική παρεμπόδιση, στην περίπτωση του παραγώγου **9** σε σχέση με το άκυκλο ινδολικό παράγωγο **8**, γεγονός που εμποδίζει την εισαγωγή του δεύτερου μεθυλίου.

Γ.4 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27

Γ.4.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

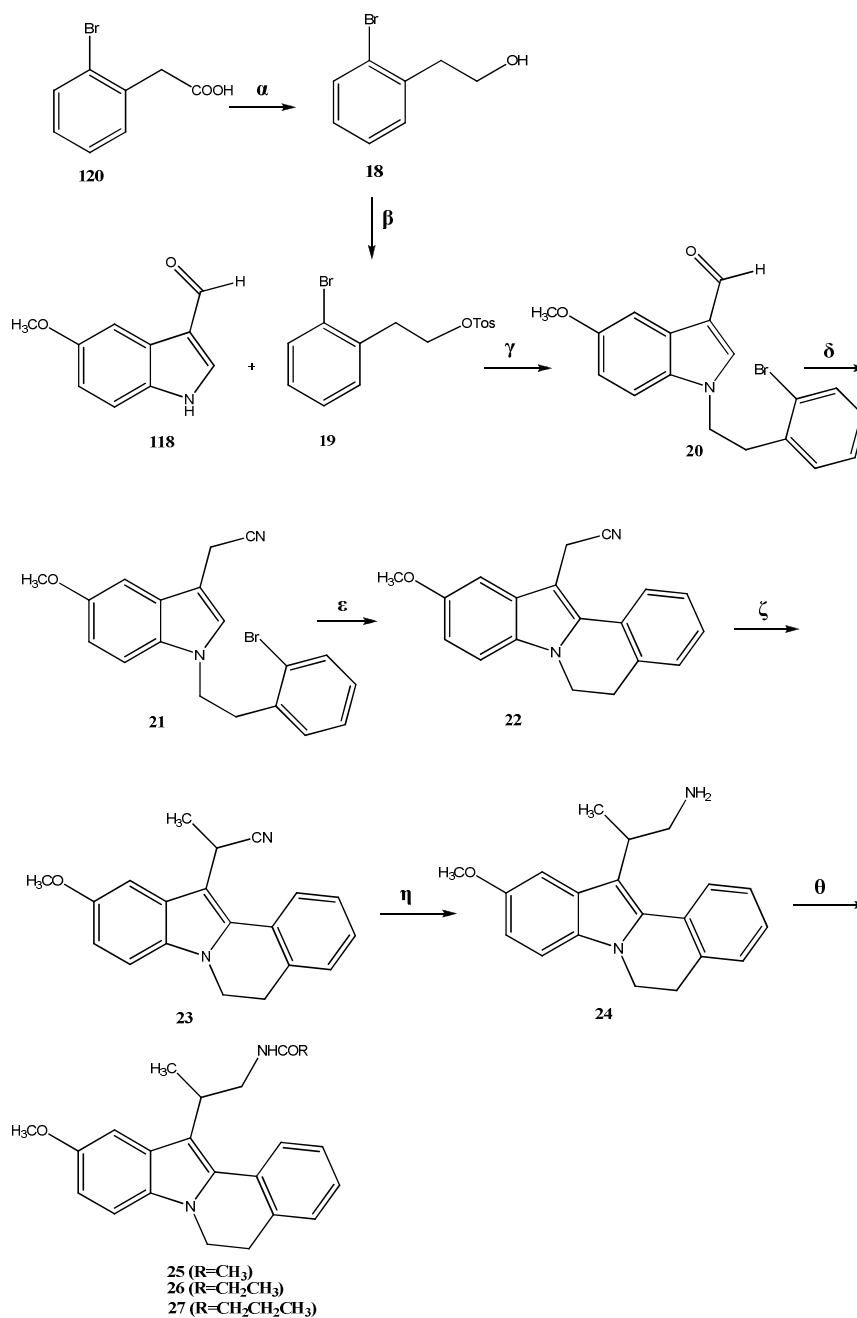
Πρόδρομη ένωση των αμιδίων **25-27** αποτελεί η αμίνη **24**, η οποία προκύπτει από το νιτρίλιο **23**. Αυτό λαμβάνεται από το ακετονιτρίλιο **22** με α -μονομεθυλίωση. Το τετρακυκλικό νιτρίλιο **22** προκύπτει από *N*-αλκυλιωμένο ινδολο-παραίγωγο **21** με εφαρμογή της αντίδρασης Heck. Το νιτρίλιο **21** λαμβάνεται από την καρβοξαλδεϋδη **20** με μετατροπή υποκαταστάτη, η οποία προκύπτει από την *N*-αλκυλίωση της 5-μεθοξινδολο-3-καρβοξαλδεϋδης (**118**) από τον τοζυλικό εστέρα **19**. Τέλος, ο εστέρας **19** προέρχεται από την αλκοόλη **18** και αυτή από το εμπορικά διαθέσιμο 2-βρωμοφαινυλοξικό οξύ (**120**) (σχήμα γ.4.1).



Σχήμα γ.4.1

Γ.4.2 Σύνθεση των νέων μελατονινεργικών αναλόγων 25-27

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των παραπάνω αμιδίων απεικονίζεται στο σχήμα γ.4.2.



- α. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → 25 °C
 β. *p*-TsCl, C₅H₅N, CH₂Cl₂, 0 °C → -18 °C
 γ. K₂CO₃, CH₃CN, 85 °C
 δ. *t*-BuOK, TosMic, DME, MeOH, -30 °C → -60 °C
 ε. CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMA, 120 °C
 ζ. NaH, CH₃I, DMF, 25 °C
 η. LiAlH₄, Et₂O, C₆H₆, 0 °C → 25 °C
 θ. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.4.2

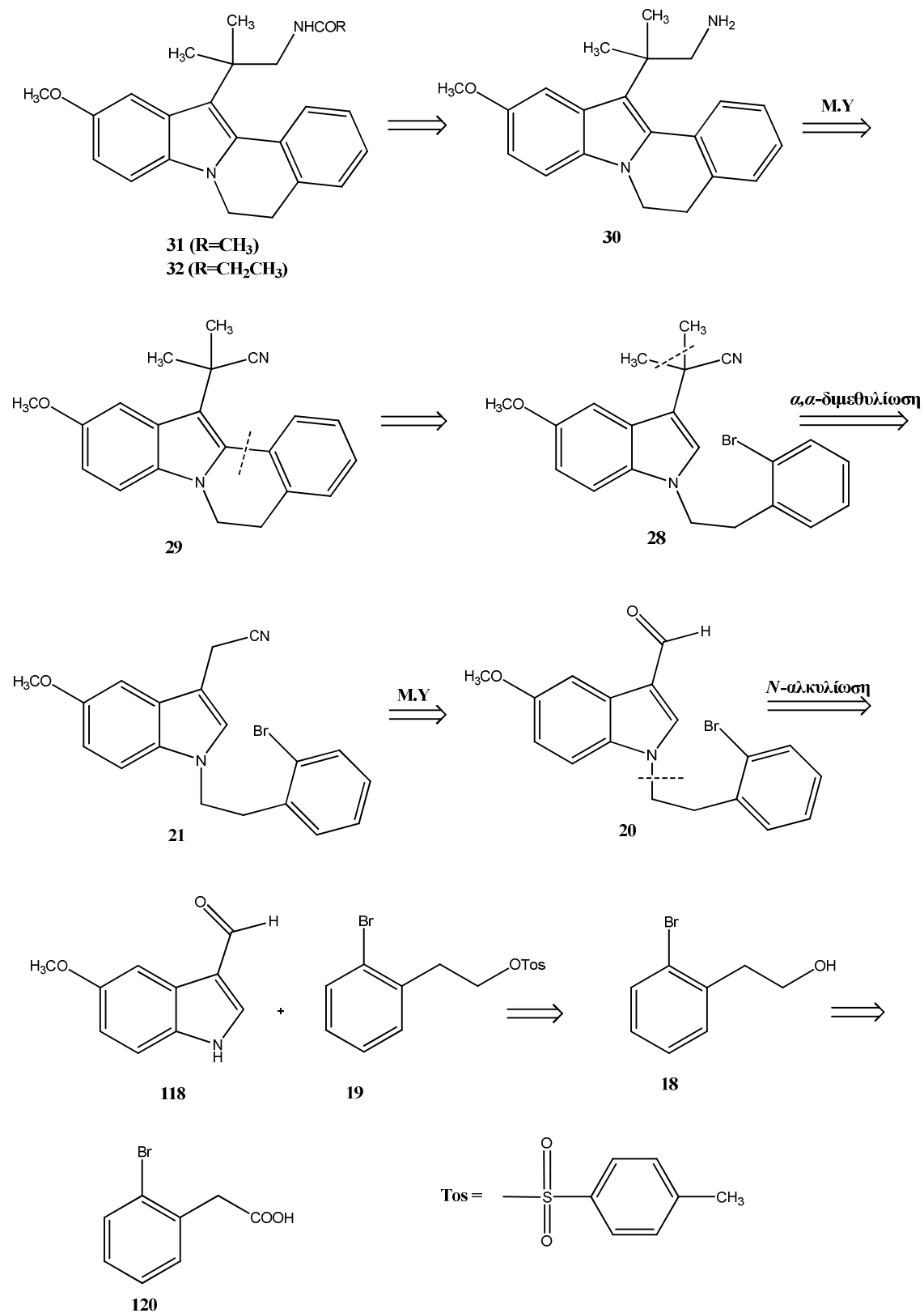
Πρώτη ύλη στην παραπάνω συνθετική διαδικασία αποτελεί ο τοζυλικός εστέρας **19**, ο οποίος παρασκευάζεται με τοζυλίωση της αλκοόλης **18**.⁶⁴ Η αλκοόλη **18** προκύπτει κατόπιν αναγωγής με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο του εμπορικά διαθέσιμου οξέος **120**.⁶⁴ Ακολούθως, λαμβάνει χώρα *N*-αλκυλίωση της 5-μεθοξινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (**118**) με τον τοζυλικό εστέρα **19**, οπότε λαμβάνεται η αλδεΐδη **20**.⁶⁴ Με αναγωγική κυάνωση της αλδεΐδης **20**, με την χρήση του αντιδραστήριου TosMIC, προκύπτει το νιτρίλιο **21**, το οποίο στη συνέχεια κυκλώνεται με αντίδραση Heck προς το τετρακυκλικό παράγωγο **22**. Ακολουθεί α -μονομεθυλίωση με αποτέλεσμα τη λήψη της ένωσης **23**. Αυτή, τέλος, ανάγεται με λιθιοαργίλιο υδρίδιο προς την αμίνη **24**, η οποία ακυλιώνεται με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων για να δώσει τα τελικά προϊόντα **25-27**.

Γ.5 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 31 και 32

Γ.5.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Πρόδρομη ένωση των τετρακυκλικών αναλόγων **31** και **32** αποτελεί η αμίνη **30**, η οποία προκύπτει από την αναγωγή του νιτρίλιου **29**. Η συγκεκριμένη ένωση προέρχεται από το ανοικτό ινδολικό ανάλογο **28** με αντίδραση Heck, ενώ αυτό προκύπτει από το ακετονιτρίλιο **21** κατόπιν α,α -διμεθυλίωσης. Τέλος, όπως και στην προηγούμενη ρετροσυνθετική πορεία, πρόδρομη ένωση του νιτρίλιου **21** αποτελεί η αλδεΐδη **20**, η οποία προκύπτει από την αντίδραση του ινδολο-παραγώγου **118** με τον τοζυλικό εστέρα **19** (σχήμα γ.5.1).

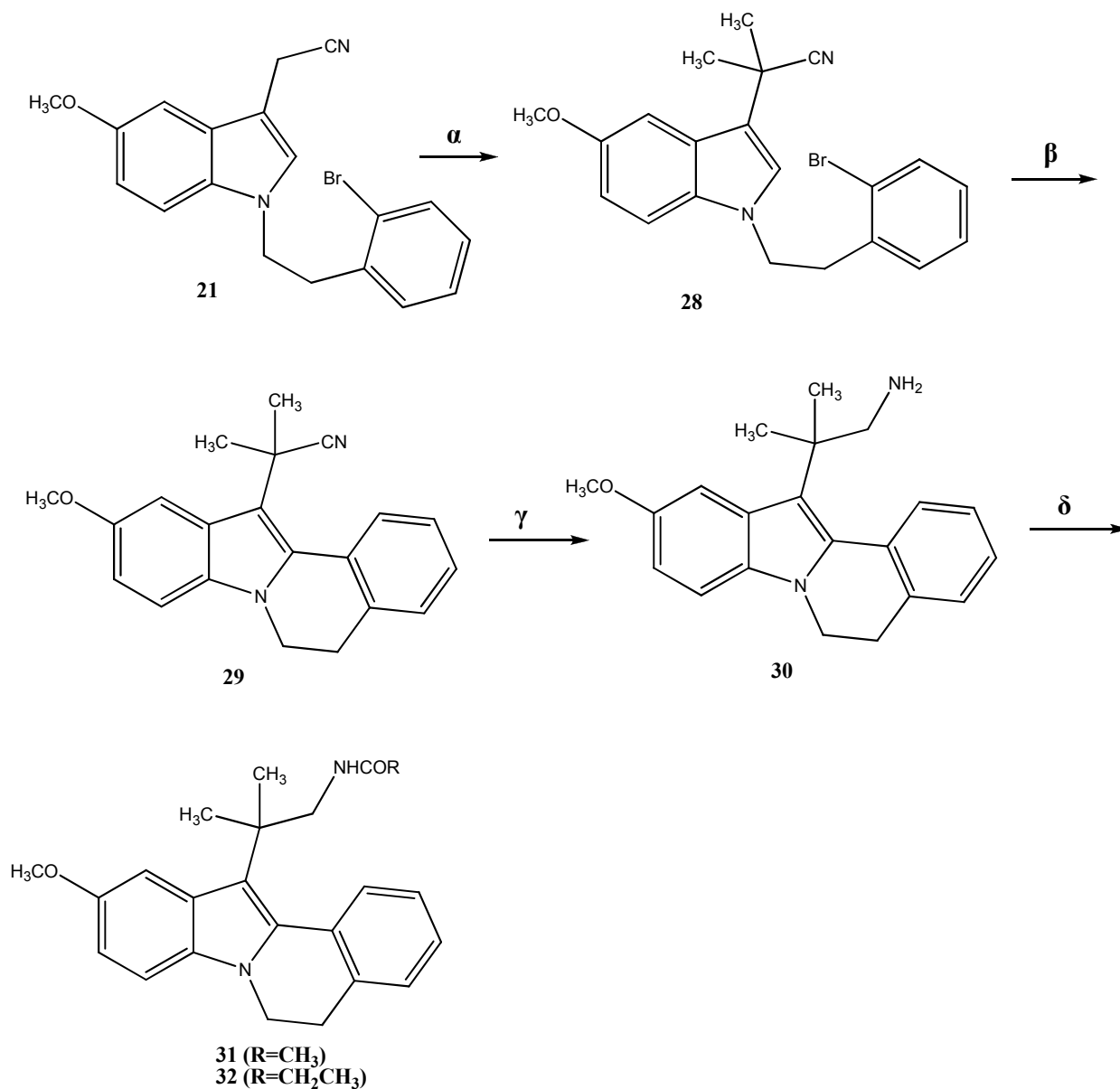
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.5.1

Γ.5.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 31 και 32

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την σύνθεση των αναλόγων 31 και 32 φαίνεται στο σχήμα γ.5.2.



α. NaH, CH₃I, DMF, 25 °C

β. CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMA, 120 °C

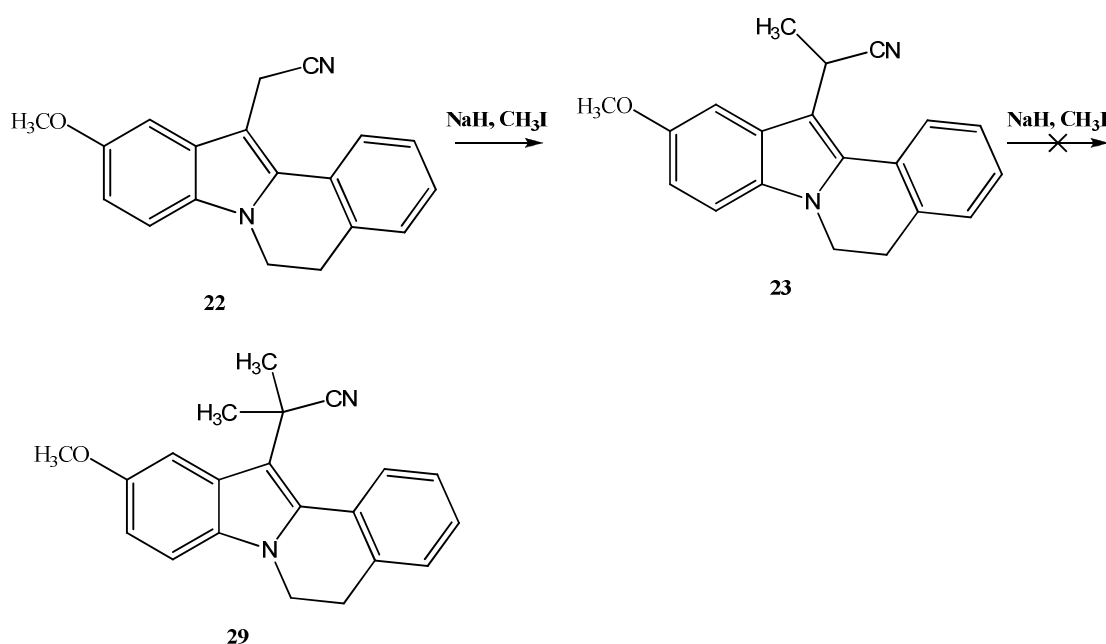
γ. LiAlH₄, Et₂O, C₆H₆, 0 °C → 25 °C

δ. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.5.2

Αντίδραση διμεθυλίωσης επί του ακετονιτριλίου **21** παρέχει το ινδολικό παράγωγο **28**, το οποίο με εφαρμογή της αντίδρασης Heck κυκλώνεται προς το τετρακυκλικό παράγωγο **29**. Αναγωγή της κυανομάδας της ένωσης **29**, ακολουθούμενη από ακυλίωση με οξικό και προπιονικό ανυδρίτη, οδηγεί στα επιθυμητά αμίδια **31** και **32**.

Παρατηρείται ότι, όπως και στη σύνθεση του αμιδίου **17**, έτσι και σε αυτήν την περίπτωση η αντίδραση της διμεθυλίωσης λαμβάνει χώρα στο ανοικτό ινδολικό παράγωγο **21** και όχι στο τετρακυκλικό ανάλογο **22** (σχήμα γ.5.3).



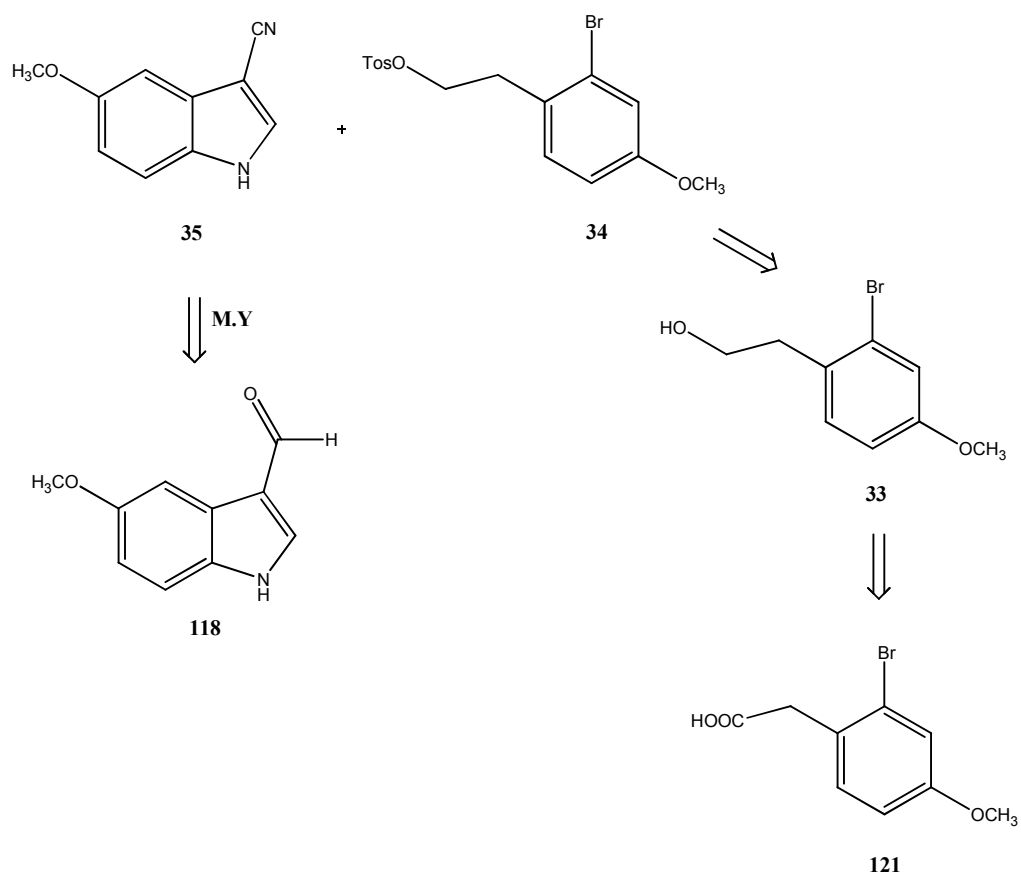
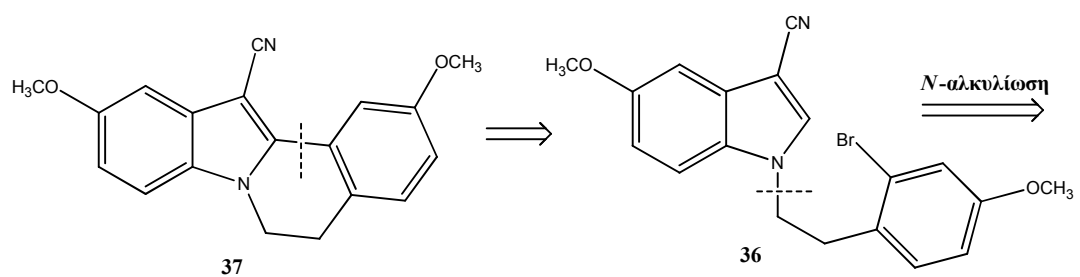
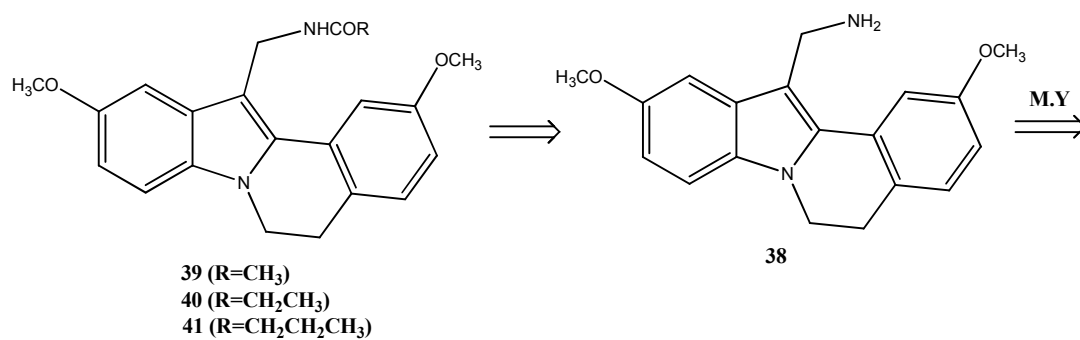
Σχήμα γ.5.3

Γ.6 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αμιδίων 39-41

Γ.6.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Πρόδρομη ένωση των αμιδίων **39-41** αποτελεί η αμίνη **38** και αυτής το νιτρίλιο **37**. Με ρετροσυνθετική προσέγγιση, αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε παραπάνω, προκύπτει ο σουλφονικός εστέρας **34**, ο οποίος προέρχεται από την αλκοόλη **33** και αυτή από το εμπορικά διαθέσιμο 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινυλοξικό οξύ (**121**) (σχήμα γ.6.1).

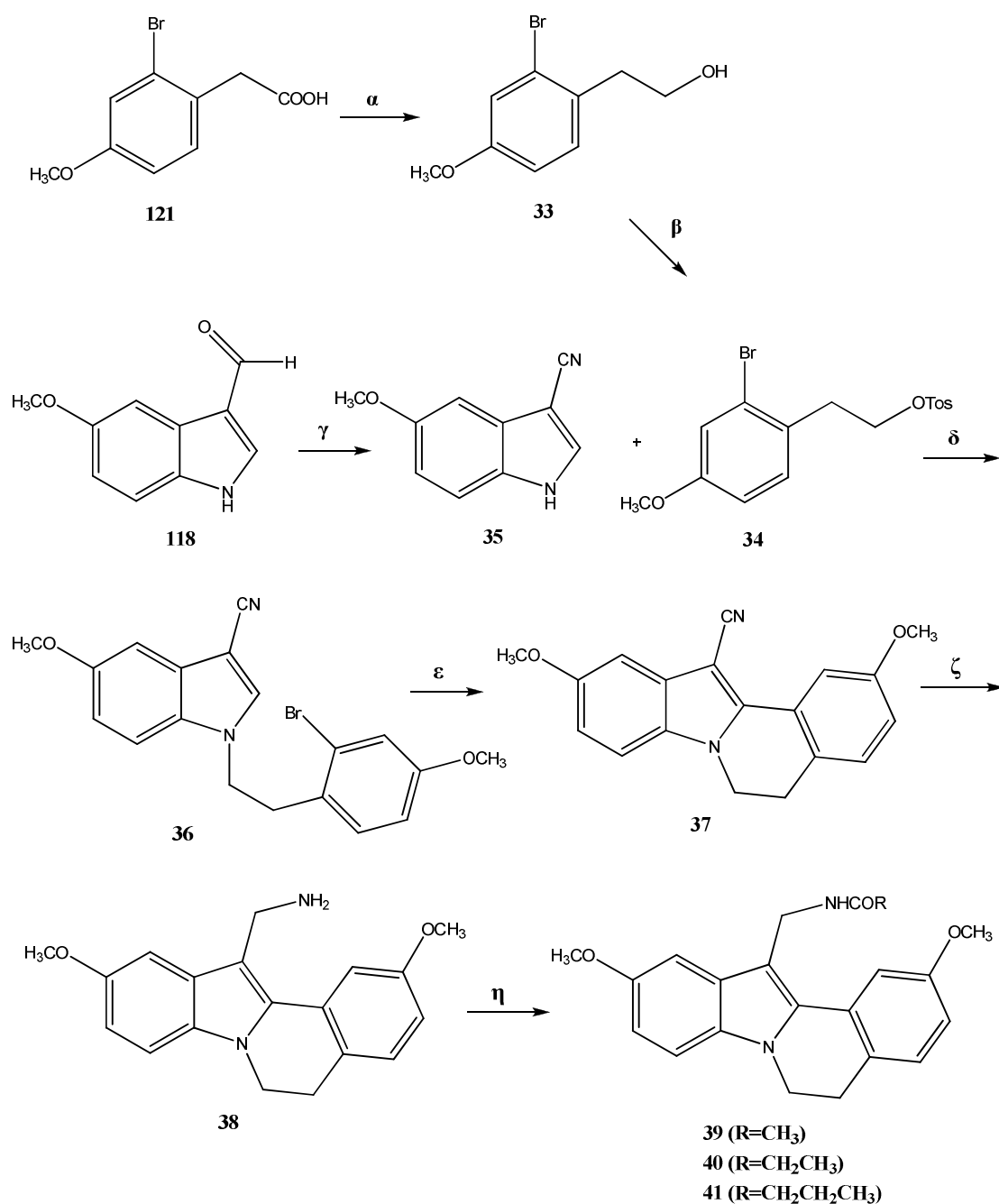
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.6.1

Γ.6.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 39-41

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη λήψη των νέων αμιδίων 39-41 απεικονίζεται στο σχήμα γ.6.2.α.



α . LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → 25 °C

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

γ . CH₃CH₂NO₂, CH₃COONa, CH₃COOH, 110 °C

δ . K₂CO₃, CH₃CN, 85 °C

ϵ . CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMA, 120 °C

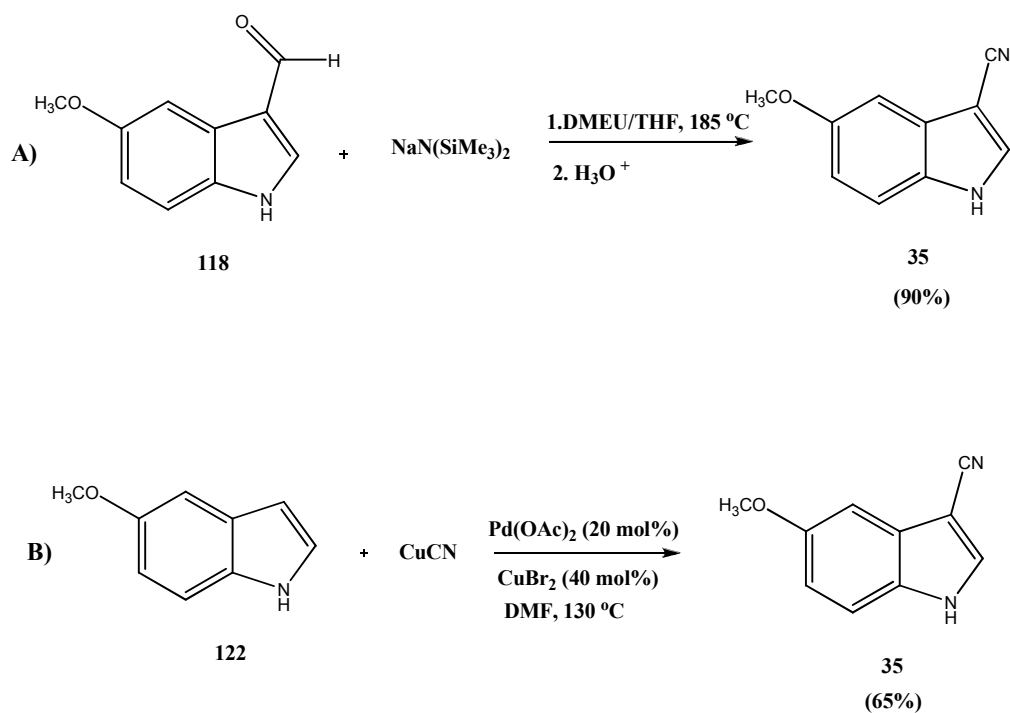
ζ . LiAlH₄, Et₂O, C₆H₆, 0 °C → 25 °C

η . (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.6.2.α

Η συνθετική πορεία περιλαμβάνει αρχικά την αναγωγή του 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινυλοξικού οξέος (**121**) με λιθιοαργιλιούδριδιο, οπότε προκύπτει η αλκοόλη **33**,⁶⁸ η οποία με επίδραση *π*-τοζυλοχλωριδίου σε διχλωρομεθάνιο παρουσία πυριδίνης μετατρέπεται προς το σουλφονικό εστέρα **34**. Ο εστέρας **34** αντιδρά στη συνέχεια με το 5-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (**35**), οπότε λαμβάνεται το ανάλογο **36**. Δεδομένου ότι το νιτρίλιο **35** δεν διατίθεται εμπορικά, παρασκευάστηκε από την αλδεύδη **118**, σε ένα στάδιο, χρησιμοποιώντας νιτροαιθάνιο και οξικό νάτριο, υπό όξινες συνθήκες (μηχανισμός: Ενότητα Γ.6.3.). Στη συνέχεια, η ένωση **36** κυκλώνεται υπό τις συνθήκες της αντίδρασης Heck για να παραληφθεί το νιτρίλιο **37**, από το οποίο με αναγωγή και ακυλίωση λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια.

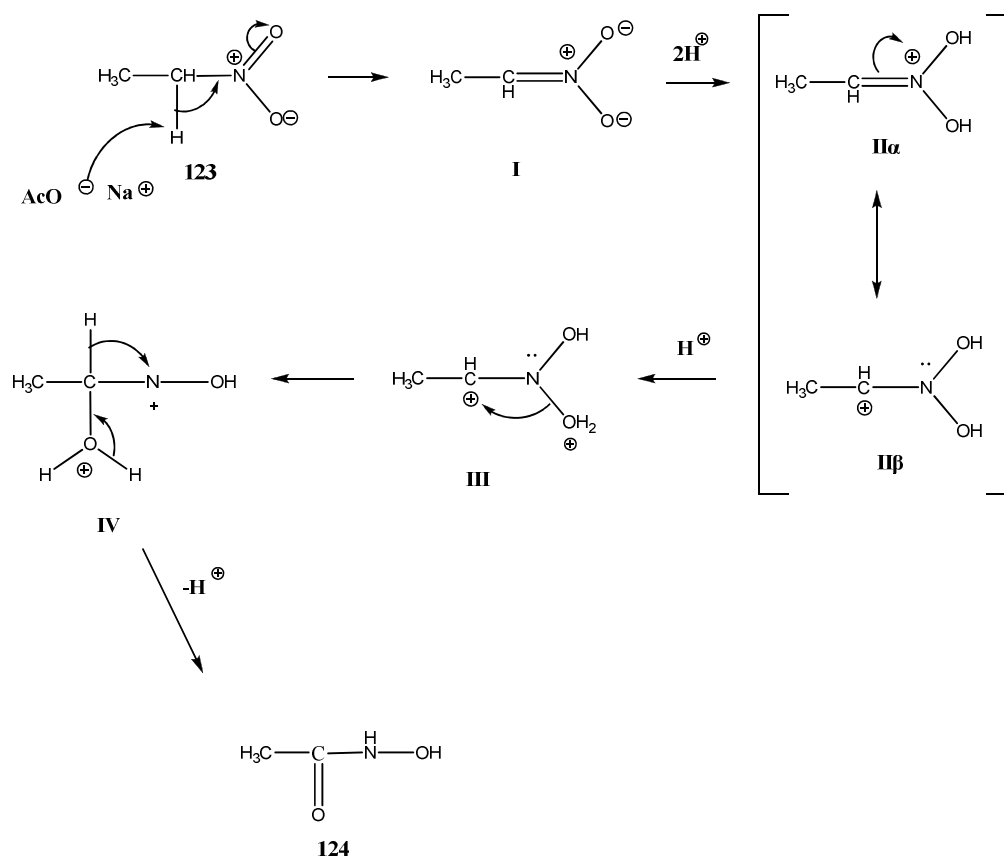
Το 5-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (**35**) είναι γνωστή ένωση και έχει συντεθεί, εκτός από τη μέθοδο που προαναφέρθηκε, με δύο άλλους διαφορετικούς τρόπους. Ο ένας εξ' αυτών περιλαμβάνει την αντίδραση της 5-μεθοξυ-3-ινδολοκαρβοξυαλδεύδης (**118**) με το μετά νατρίου άλας του δις(τριμεθυλοσιλυλ)αμιδίου σε 1,3-διμεθυλο-2-ιμιδαζολιδινόνη (DMEU), σε αυτόκλειστο, στους 185 °C.⁶⁹ Η αναφερόμενη απόδοση της αντίδρασης είναι 90% (σχήμα γ.6.2.β). Σύμφωνα με τη δεύτερη και πιο πρόσφατη μέθοδο, το νιτρίλιο **35** παρασκευάζεται από το 5-μεθοξυινδόλιο (**122**), το οποίο αντιδρά με κυανιούχο υποχαλκό και βρωμιούχο χαλκό σε διμεθυλοφορμαμίδιο, παρουσία οξικού παλλαδίου(II).⁷⁰ Η απόδοση της αντίδρασης αναφέρεται ότι είναι 65% (σχήμα γ.6.2.β).



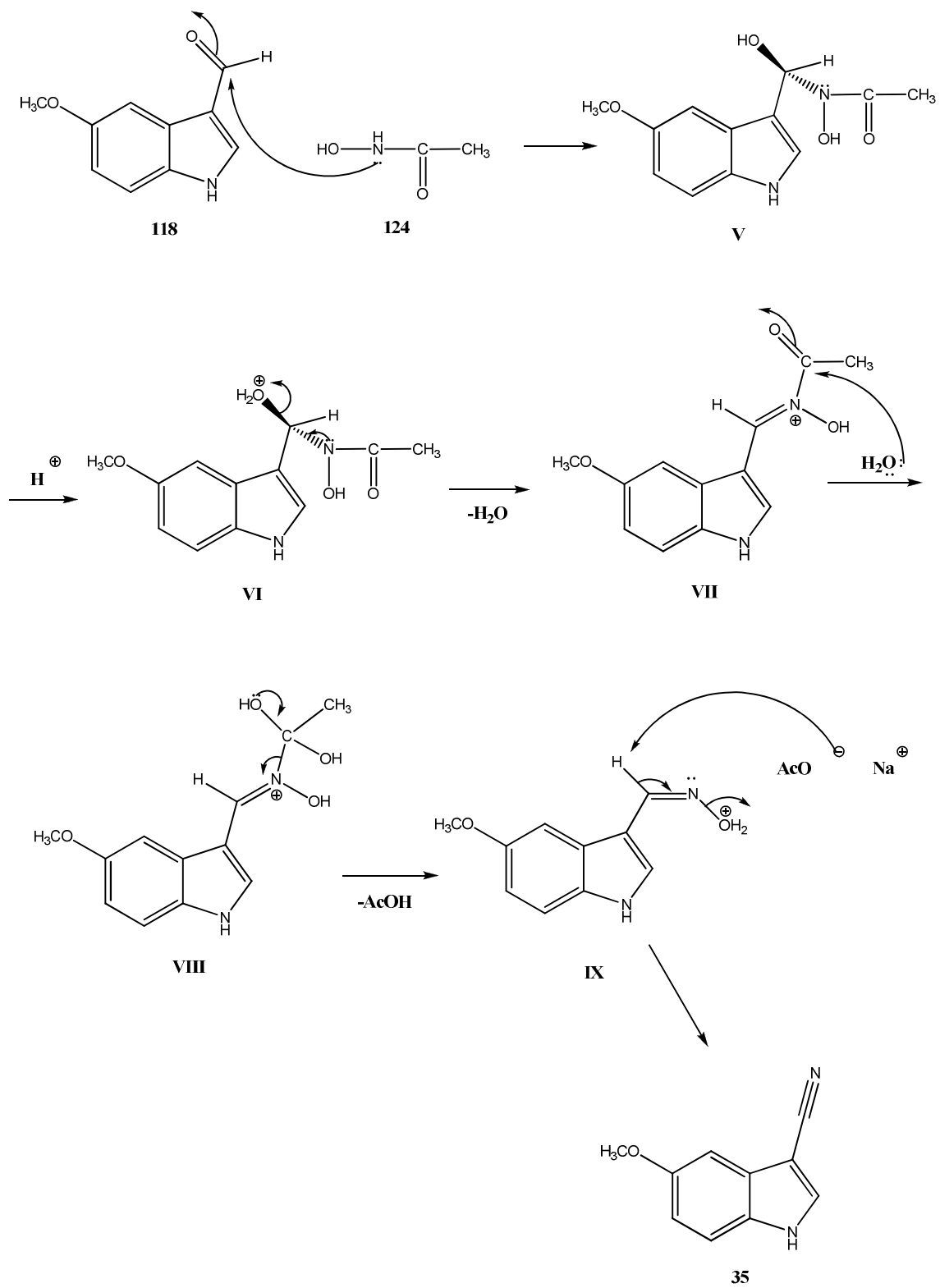
Σχήμα γ.6.2.β

Γ.6.3 Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της 5-μεθοξυ-3-καρβοξαλδεΐδης (118) στο 5-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (35)

Αρχικά, το οξικό νάτριο αποσπά ένα όξινο μεθυλενικό πρωτόνιο του νιτροαιθανίου (123), οπότε προκύπτει το ενδιάμεσο I, το οποίο πρωτονιώνεται από δύο μόρια οξικού οξέος προς λήψη του ενδιαμέσου II, που έχει δύο δομές συντονισμού (IIα και IIβ). Ακολουθεί μετατροπή του ενδιαμέσου II, μέσω πρωτονίωσης της δομής IIβ, προς το ενδιάμεσο III και στη συνέχεια λαμβάνει χώρα μετάθεση (H₂O) προς τον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα με αποτέλεσμα τη λήψη του ενδιαμέσου IV, στο οποίο το άζωτο είναι πολύ ηλεκτρονιόφιλο, καθώς είναι θετικά φορτισμένο.



Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα αποπρωτονίωση και ταυτόχρονη μετάθεση υδρογόνου στο ηλεκτρονιόφιλο άζωτο για να προκύψει το ακετοϋδροξαμικό οξύ (124), από το οποίο με πυρηνόφιλη προσβολή του επί του καρβονυλικού άνθρακα της καρβοξαλδεΐδης 118 προκύπτει το ενδιάμεσο V. Ακολουθεί πρωτονίωση και αποχώρηση ενός μορίου νερού, οπότε δημιουργείται το ενδιάμεσο VII, ο καρβονυλικός άνθρακας του οποίου αποτελεί υπόστρωμα για πυρηνόφιλη προσβολή από ένα μόριο νερού με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιαμέσου VIII. Στη συνέχεια αποχωρεί ένα μόριο οξικού οξέος, οπότε προκύπτει η πρωτονιωμένη οξίμη IX, η οποία με επίδραση οξικού νατρίου μετατρέπεται προς το νιτρίλιο 35 (σχήμα γ.6.3).⁷¹



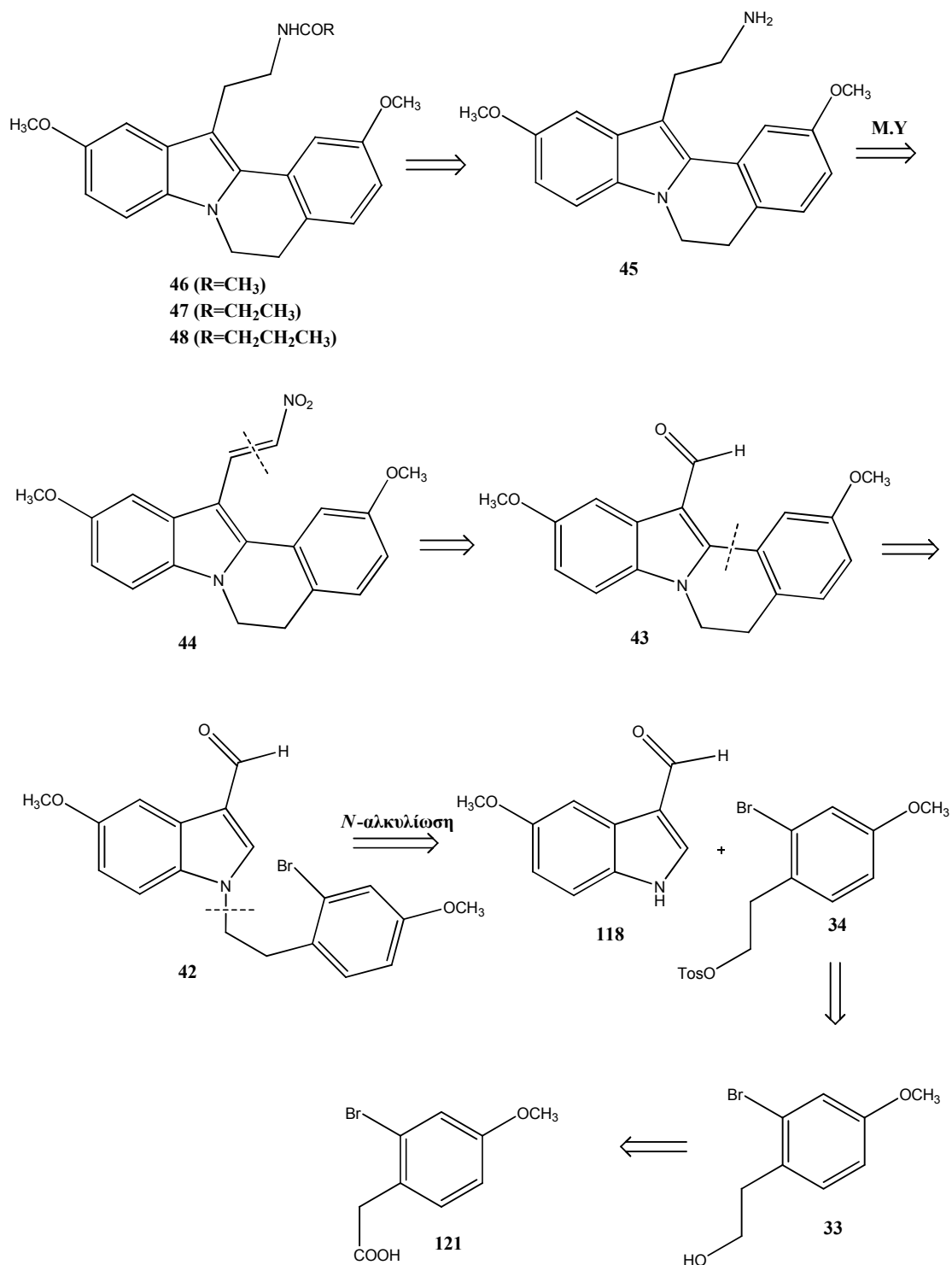
Σχήμα γ.6.3

Γ.7 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48

Γ.7.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του **σχήματος γ.7.1** τα νέα ανάλογα προέρχονται από την αμίνη **45**, η οποία προκύπτει από την α,β -ακόρεστη νιτροένωση **44**. Η ένωση αυτή προέρχεται από την αλδεΐδη **43**, μετά από αντίδραση συμπύκνωσης κατά Henry. Η αλδεΐδη **43** προκύπτει από την κύκλωση κατά Heck του *N*-αλκυλιωμένου ινδολο-παραγώγου **42**. Τέλος, η ένωση **42** προκύπτει από την αντίδραση της εμπορικά διαθέσιμης αλδεΐδης **118** και τον τοζυλικό εστέρα **34**, ο οποίος προέρχεται, όπως έχει ήδη περιγραφεί, από το εμπορικά διαθέσιμο καρβοξυλικό οξύ **121**.

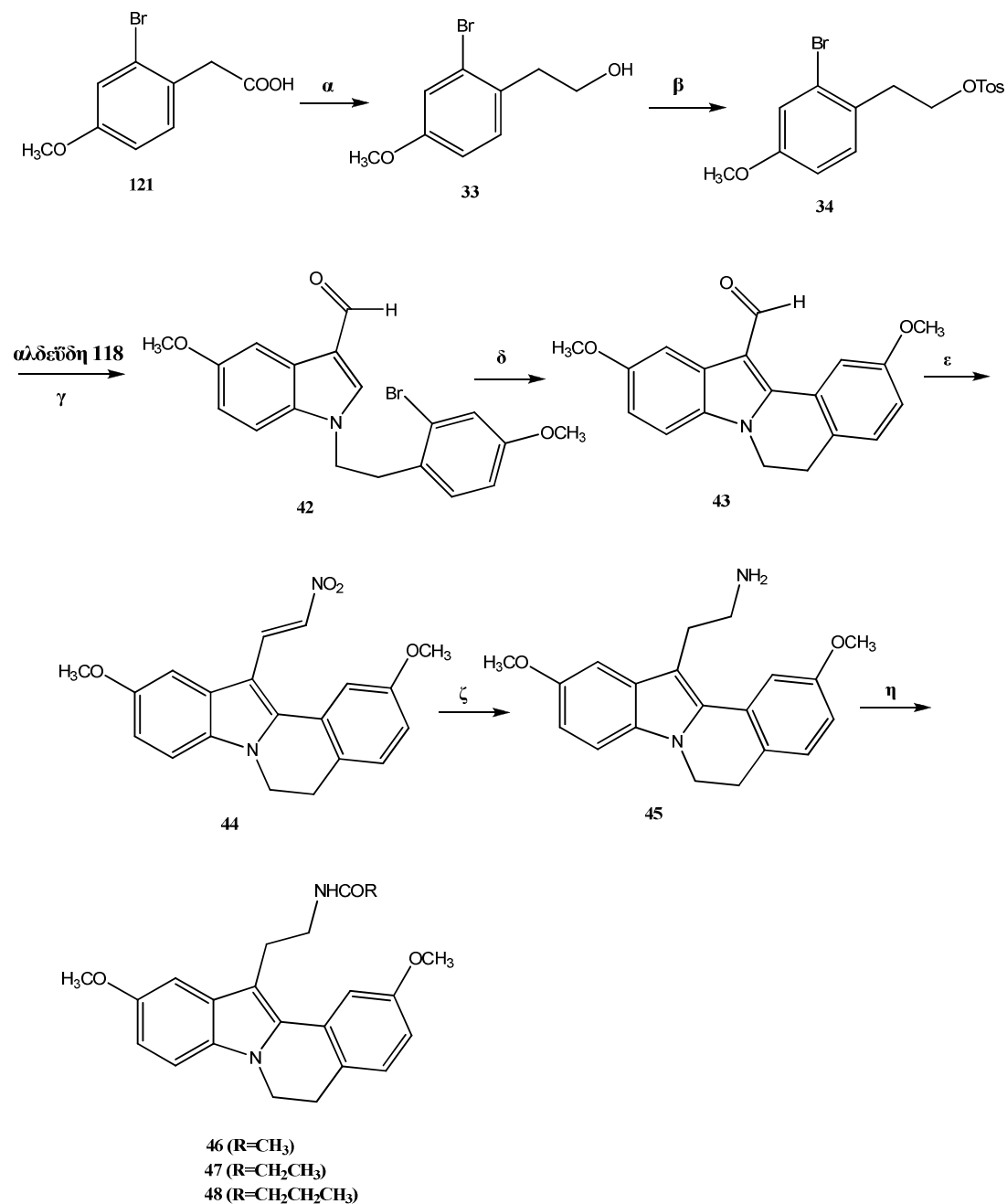
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.7.1

Γ.7.2 Σύνθεση των νέων τετρακυκλικών αναλόγων 46-48

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των νέων αναλόγων 46-48 απεικονίζεται στο σχήμα γ.7.2.



- α. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → 25 °C
 β. *p*-TsCl, Py, CH₂Cl₂, 0 °C → -18 °C
 γ. K₂CO₃, CH₃CN, 85 °C
 δ. CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMF, 110 °C
 ε. CH₃NO₂, CH₃COONH₄, 110 °C
 ζ. LiAlH₄, Et₂O, THF, 0 °C → 25 °C
 η. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.7.2

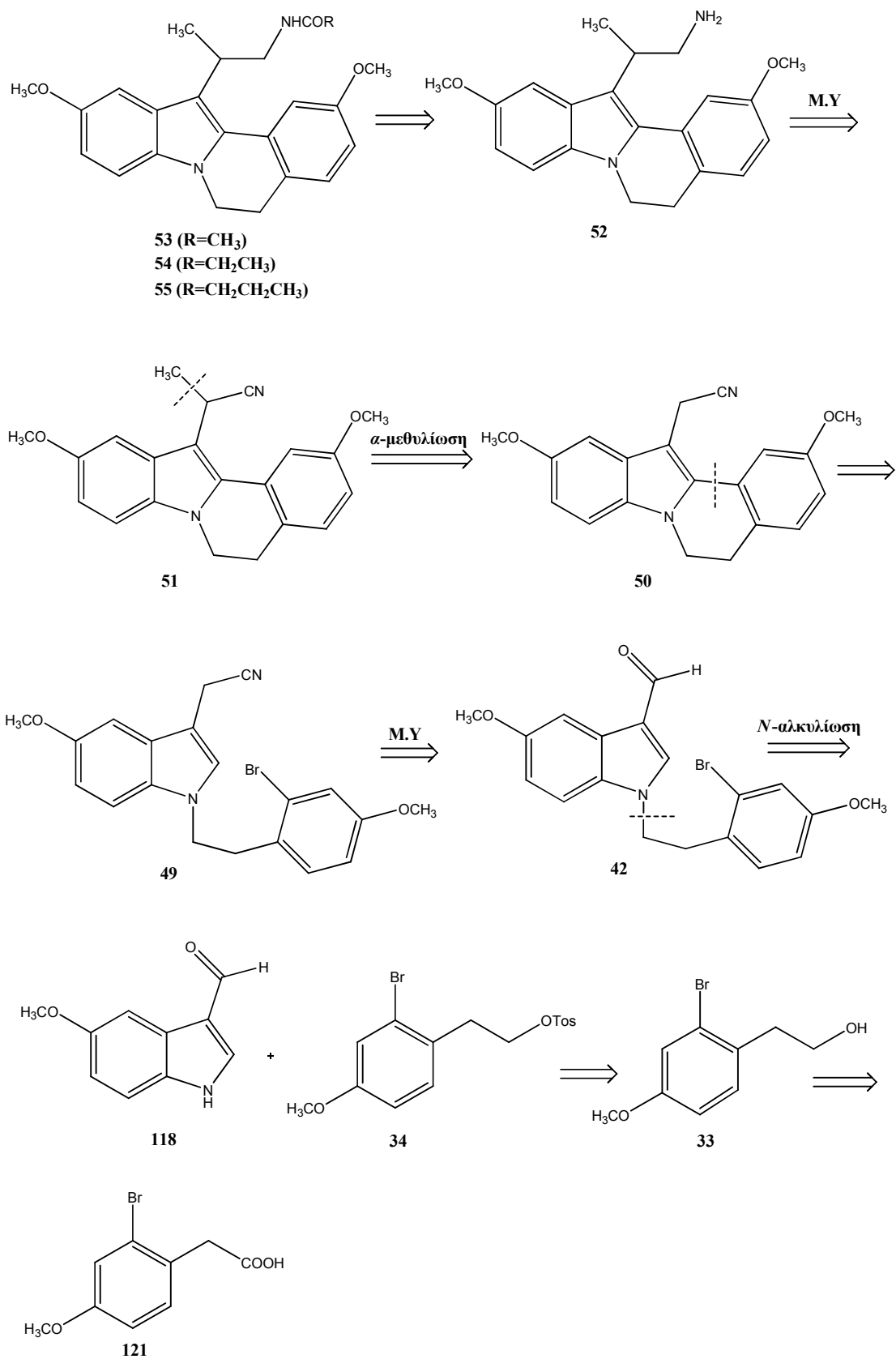
Όπως φαίνεται από το **σχήμα γ.7.2**, η πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των επιθυμητών αμιδίων **46-48** είναι παρεμφερής με αυτή που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση των αντίστοιχων τετρακυκλικών αναλόγων **25-27** (**σχήμα γ.4.2**), με τη διαφορά ότι η αμίνη **45** προήλθε από αναγωγή της α,β -ακόρεστης νιτροένωσης **44** και όχι του αντίστοιχου ακετονιτρίλιου.

Γ.8 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 53-55

Γ.8.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση

Πρόδρομη ένωση των αμιδίων **53-55** αποτελεί η αμίνη **52**, η οποία λαμβάνεται από το νιτρίλιο **51**. Αυτό προκύπτει από το ακετονιτρίλιο **50** με α -μονομεθυλίωση και αυτό από το άκυκλο ανάλογό του **49**. Το *N*-αλκυλιωμένο ινδολο-παράγωγο **49** προκύπτει από την ήδη γνωστή, από προηγούμενη πορεία, αλδεύδη **42** (**σχήμα γ.7.2**) και αυτή όπως έχει ήδη αναφερθεί από τις πρώτες ύλες **118** και **34**.

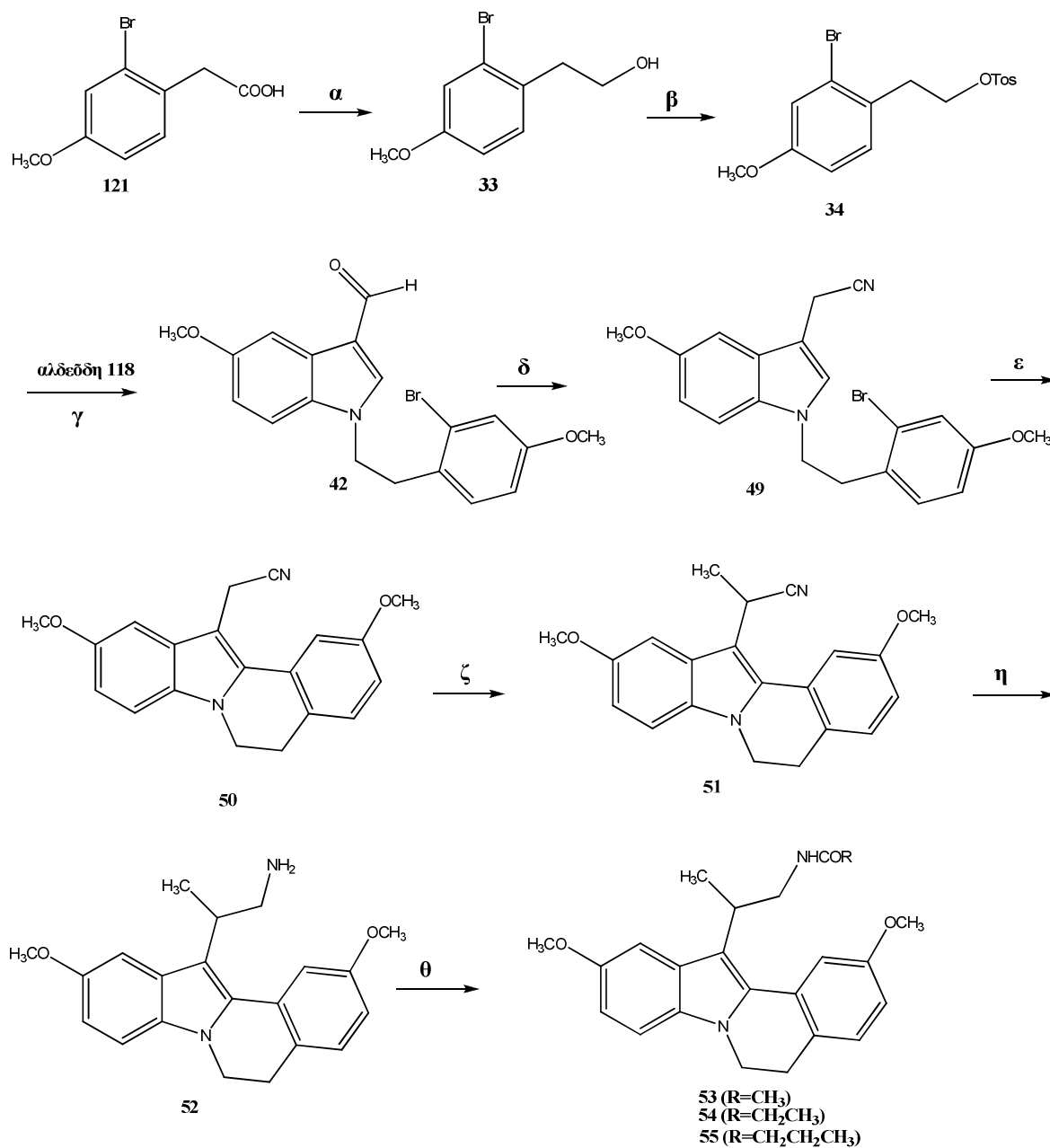
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.8.1

Γ.8.2 Σύνθεση των αναλόγων του 53-55

Η σύνθεση των αναλόγων 53-55 φαίνεται στο σχήμα γ.8.2.



α . LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → 25 °C

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

γ . K₂CO₃, CH₃CN, 85 °C

δ . *t*-BuOK, TosMic, DME, MeOH, -30 °C → -60 °C

ϵ . CH₃COOK, (PPh₃)₄Pd, DMA, 120 °C

ζ . NaH, CH₃I, DMF, 25 °C

η . LiAlH₄, Et₂O, C₆H₆, 0 °C → 25 °C

θ . (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.8.2

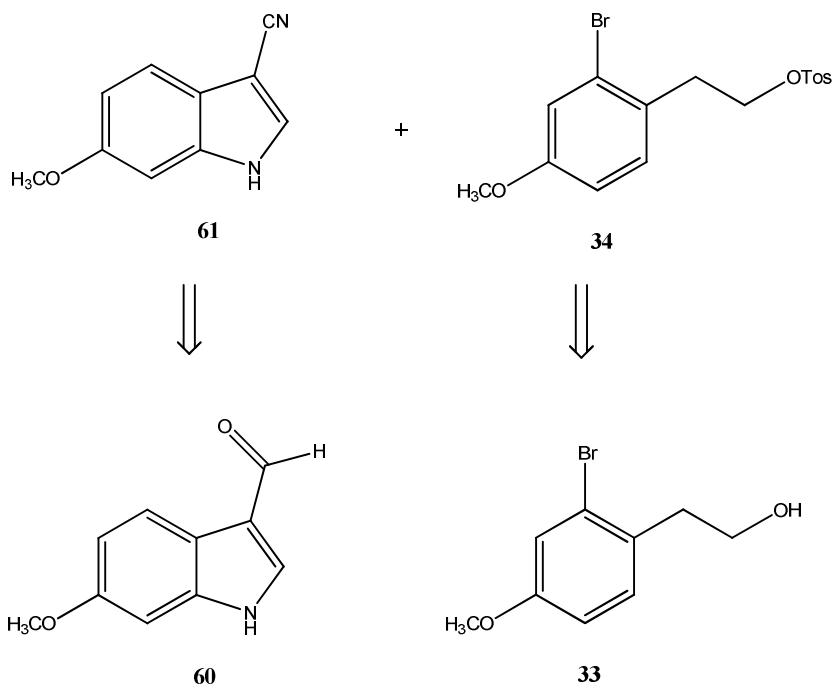
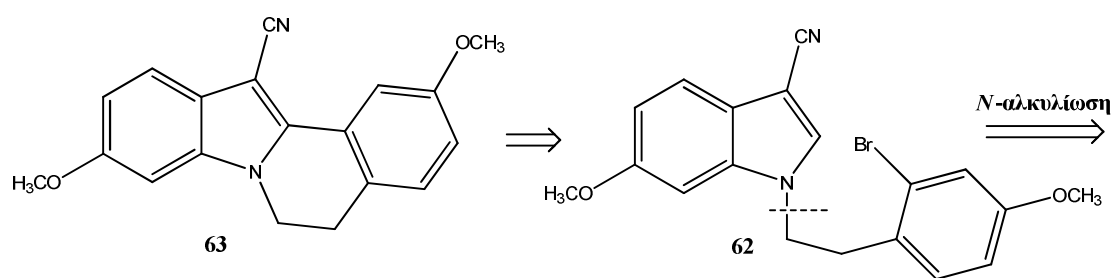
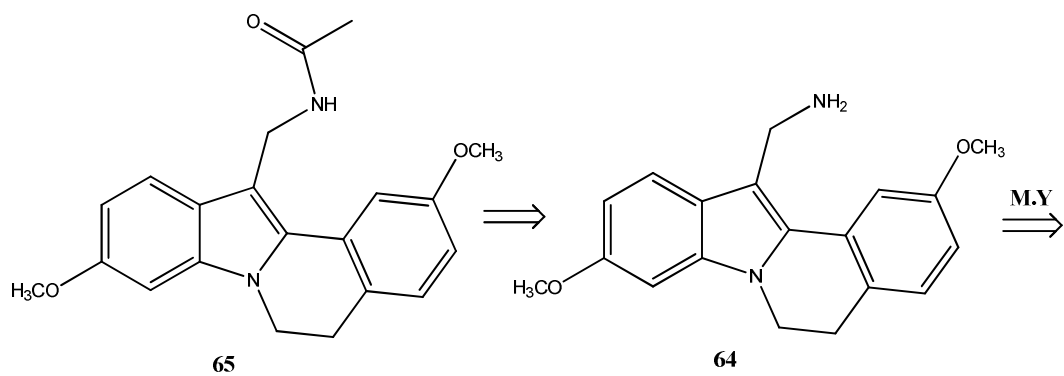
Η πορεία που απεικονίζεται στο **σχήμα γ.8.2** είναι ανάλογη με αυτή που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των αντίστοιχων τετρακυκλικών παραγώγων **25-27 (σχήμα γ.4.2)** με τη διαφορά ότι σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται ο τοζυλικός εστέρας **34** στη θέση του τοζυλικού εστέρα **19**.

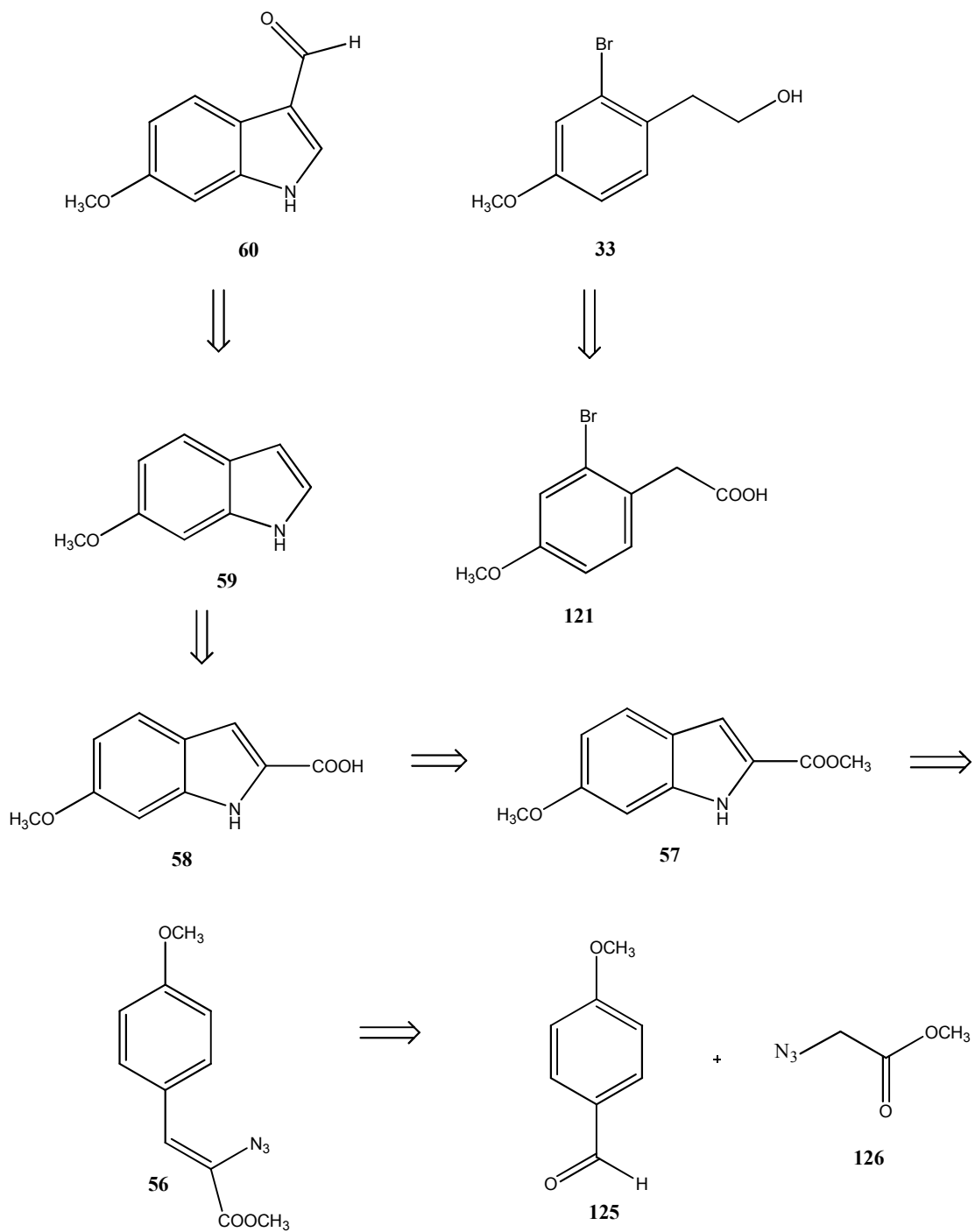
Γ.9 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή του αναλόγου 65

Γ.9.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Το αμίδιο **65** προέρχεται από την αμίνη **64** και αυτή από το νιτρίλιο **63**, το οποίο προκύπτει από το *N*-αλκυλιωμένο ινδολο-παραγώγο **62** με κύκλωση κατά Heck. Το ανάλογο **62** προκύπτει από την αντίδραση του τοζυλικού εστέρα **34** με το 6-μεθοξυ-ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (**61**). Πρόδρομη ένωση του καρβονιτρίλιου **61** αποτελεί η αλδεΐδη **60**, η οποία λαμβάνεται με αντίδραση Vilsmeier-Haack από το 6-μεθοξυϊνδόλιο (**59**). Το ινδολο-παραγώγο **59** προκύπτει με αποκαρβοξυλίωση του καρβοξυλικού οξέος **58** και αυτό με τη σειρά του από τη σαπωνοποίηση του εστέρα **57**. Ο εστέρας **57** αποτελεί προϊόν κύκλωσης του ακόρεστου αζιδοξικού μεθυλεστέρα **56**, ο οποίος προκύπτει από την πυρηνόφιλη προσβολή του ανιόντος του αζιδοξικού μεθυλεστέρα (**126**) επί του καρβονυλίου της 4-μεθοξυβενζαλδεΐδης (**125**). (**σχήμα γ.9.1**)

Ρετροσυνθετική ανάλυση

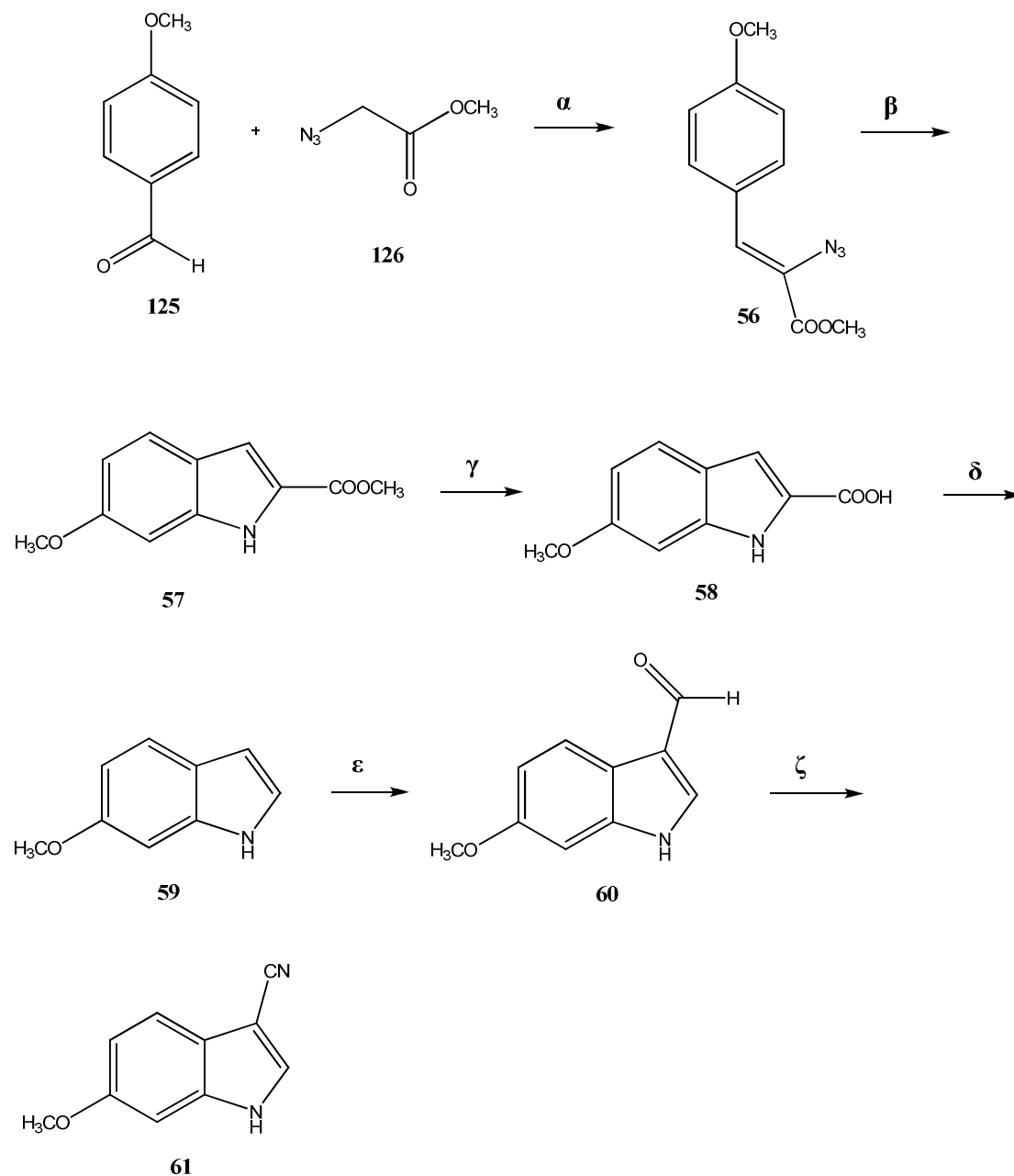




Σχήμα γ.9.1

Γ.9.2 Σύνθεση του τετρακυκλικού αναλόγου 65

Η συνθετική πορεία για την παρασκευή του αμιδίου 65 απεικονίζεται στο σχήμα γ.9.2.



α. MeONa, MeOH, -10 °C

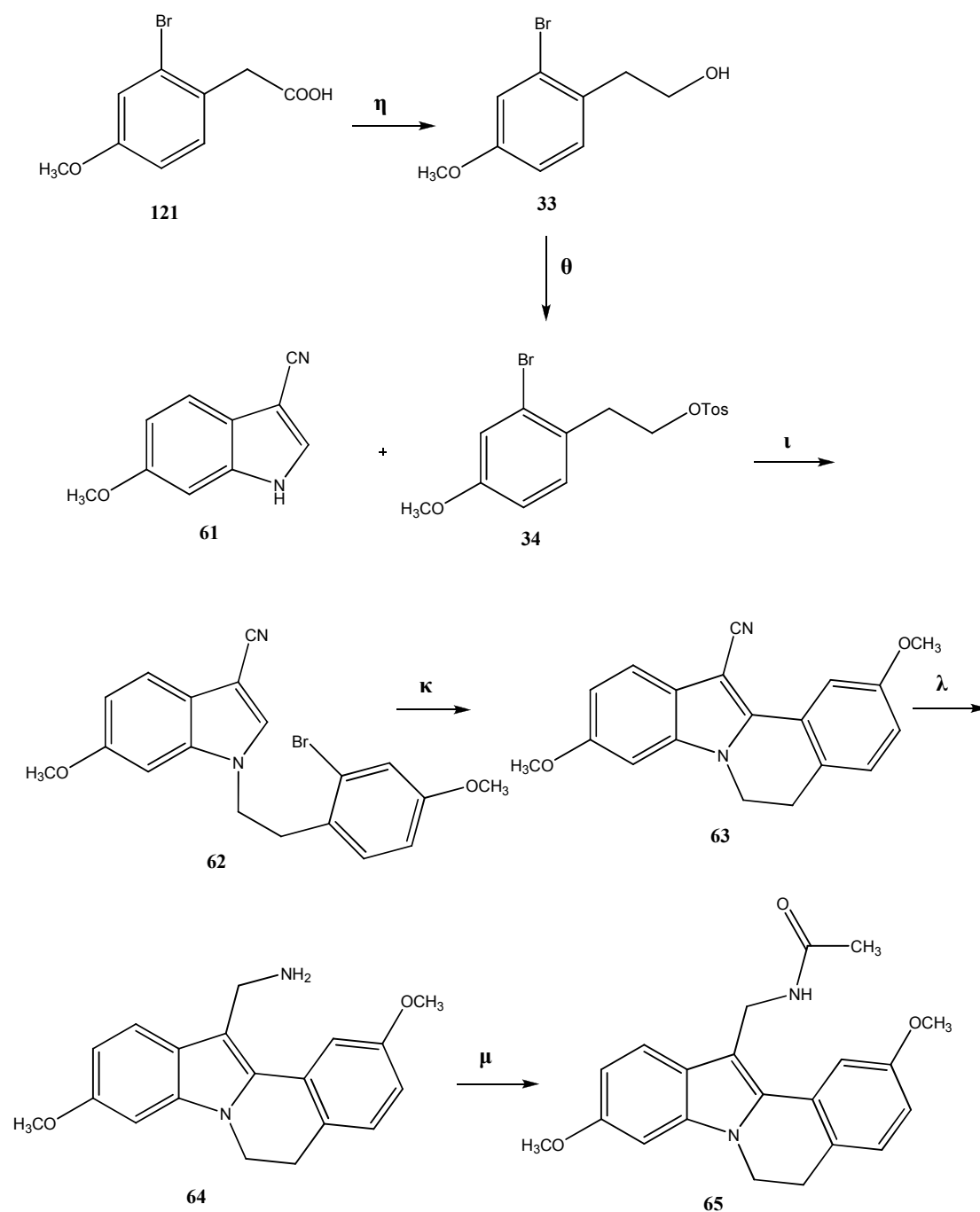
β. Ξυλόλιο, 140 °C

γ. NaOH, 100 °C

δ. Cu (0), Κινολίνη, 240 °C

ε. DMF, POCl₃, NaOH, 0 °C → 45 °C

ζ. CH₃CH₂NO₂, CH₃COONa, CH₃COOH, 110 °C



η . LiAlH_4 , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$
 θ . $p\text{-TsCl}$, Py , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow -18^\circ\text{C}$
 ι . K_2CO_3 , CH_3CN , 85°C
 κ . CH_3COOK , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, DMA , 120°C
 λ . LiAlH_4 , Et_2O , $\beta\text{ενζόλιο}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$
 μ . $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$
Σχήμα γ.9.2

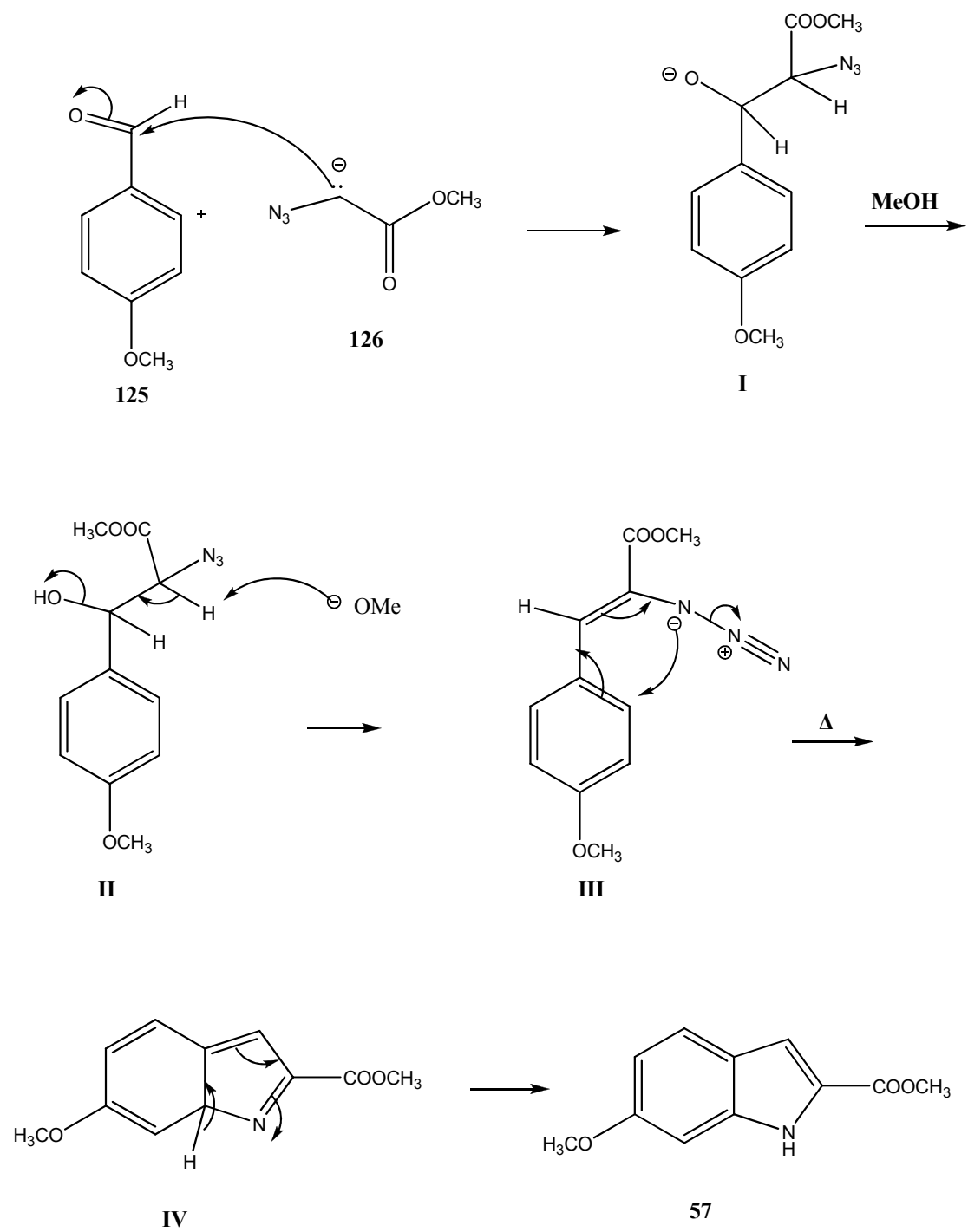
Η σύνθεση του αναλόγου **65** αρχικά περιλαμβάνει τη συμπύκνωση του εμπορικά διαθέσιμου αζιδοξικού μεθυλεστέρα (**126**) με την 4-μεθοξυβενζαλδεΐδη (**125**), οπότε προκύπτει το ανάλογο **56** το οποίο κυκλώνεται υπό βρασμό σε ξυλόλιο προς τον ινδολικό εστέρα **57**. Αυτός στη συνέχεια σαπωνοποιείται, οπότε λαμβάνεται το καρβοξυλικό οξύ **58**, το οποίο αποκαρβοξυλιώνεται με τη χρήση μεταλλικού χαλκού σε διαλύτη κινολίνη. Το 6-μεθοξυινδόλιο (**59**), που προκύπτει, φορμυλιώνεται στη 3-θέση με τη χρήση διμεθυλοφορμαμίδιου και οξυγλωριούχου φωσφόρου, υπό συνθήκες αντίδρασης Vilsmeier-Haack, οπότε λαμβάνεται η αλδεΐδη **60**.⁷² Αυτή στη συνέχεια μετατρέπεται προς το αντίστοιχο νιτρίλιο **61** με επίδραση νιτροαιθανίου και οξικού νατρίου σε όξινο περιβάλλον. Ακολουθεί *N*-ακυλίωση του νιτρίλιου **61** με τον τοξυλικό εστέρα **34**, ο οποίος προκύπτει κατά τα γνωστά από το οξύ **121**, για να προκύψει το ανάλογο **62**. Αυτό κυκλώνεται με εφαρμογή της αντίδρασης Heck προς το τετρακυκλικό παράγωγο **63**, το οποίο στη συνέχεια ανάγεται και ακυλιώνεται με οξικό ανυδρίτη, οπότε λαμβάνεται το τελικό προϊόν **65**.

Η σύνθεση του νιτρίλιου **61** έχει περιγραφεί και με άλλους τρόπους σε διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας,⁷³ αλλά προτιμήθηκε η σύνθεσή του με την παραπάνω μέθοδο.

Γ.9.3 Μηχανισμός σύνθεσης του 6-μεθοξυινδολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (57)

Κατά το πρώτο στάδιο του μηχανισμού, λαμβάνει χώρα επίδραση του ανιόντος του αζιδοξικού μεθυλεστέρα (**126**) επί της αλδεΐδης **125**, οπότε προκύπτει το ενδιάμεσο **I**. Αυτό πρωτονιώνεται από ένα μόριο μεθανόλης και το ενδιάμεσο **II** που σχηματίζεται αφυδατώνεται, προς το ενδιάμεσο **III**. Ο εστέρας αυτός κυκλώνεται προς το ενδιάμεσο **IV**, το οποίο επαναρωματοποιείται για να ληφθεί ο εστέρας **57**.⁷⁴

⁷⁶ (σχήμα γ.9.3)



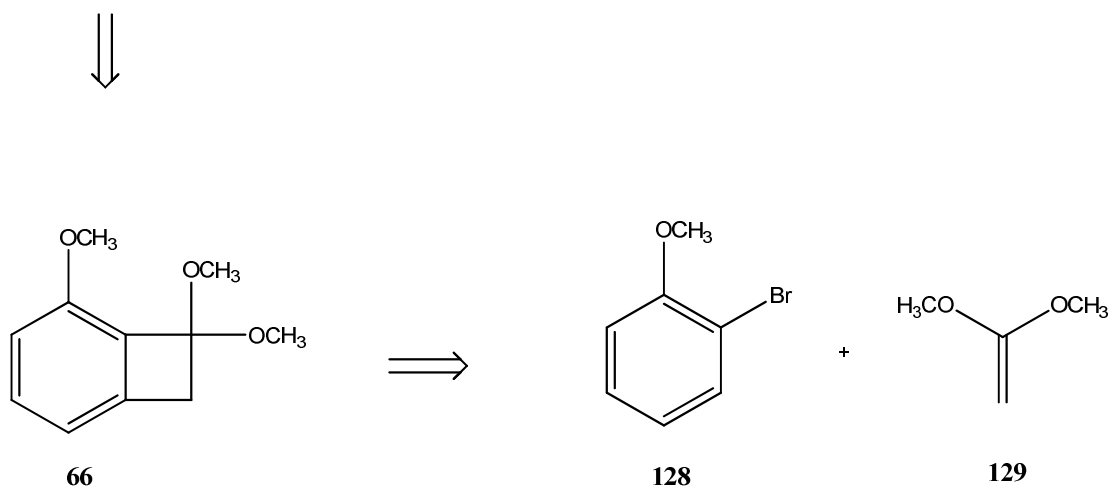
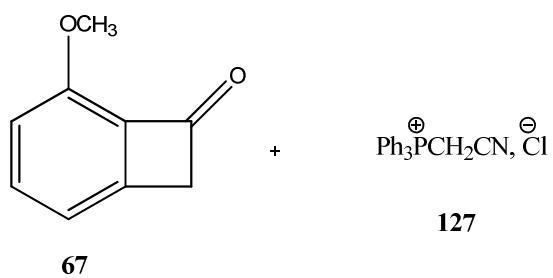
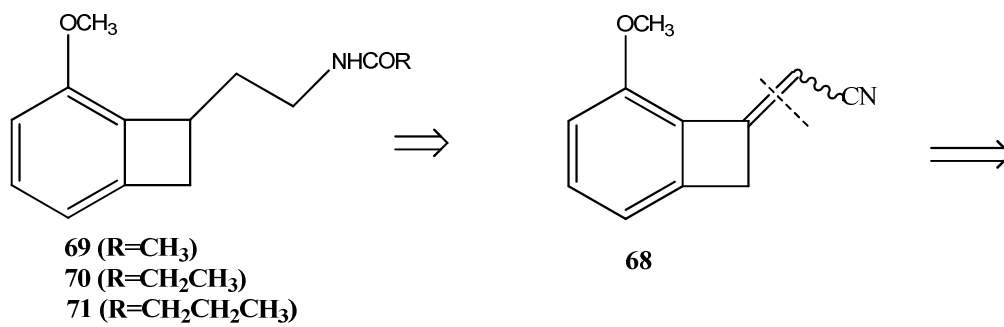
Σχήμα γ.9.3

Γ.10 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 69-71

Γ.10.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Τα αμίδια **69-71** έχουν ως πρόδρομη ένωση το α,β -ακόρεστο νιτρίλιο **68** από το οποίο προκύπτουν με καταλυτική υδρογόνωση και ακυλίωση σε ένα στάδιο. Το νιτρίλιο **68** προκύπτει από την κετόνη **67** και το χλωριούχο κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφώνιο (**127**) με εφαρμογή της αντίδρασης Wittig, η δε κετόνη **67** έχει ως πρόδρομη ένωση την δικετάλη **66**. Τέλος, η δικετάλη προκύπτει από μία αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης από τα εμπορικά διαθέσιμα 2-μεθοξυβρωμοβενζόλιο (**128**) και το 1,1-διμεθοξυαιθυλένιο (**129**). Η ρετροσυνθετική ανάλυση απεικονίζεται στο **σχήμα γ.10.1**.

Ρετροσυνθετική ανάλυση

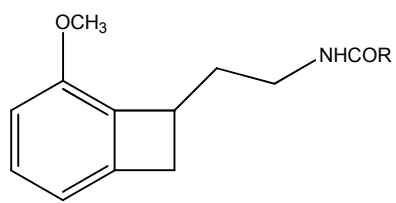
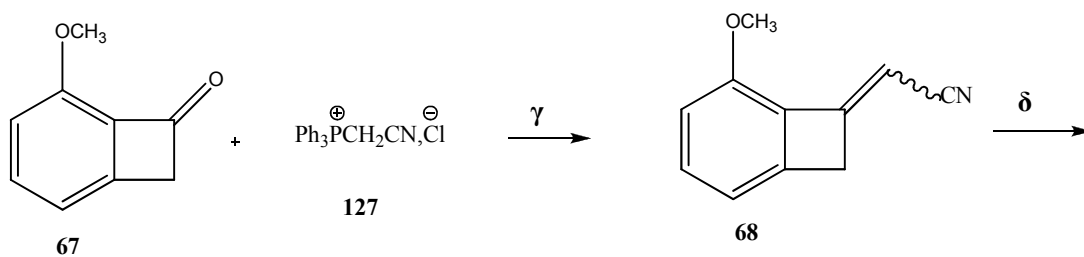
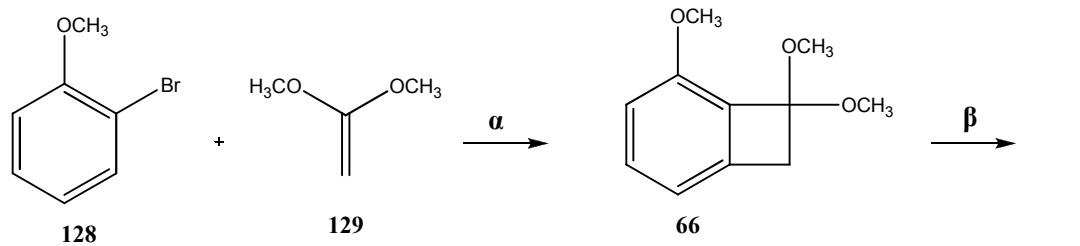


Σχήμα γ.10.1

Γ.10.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 69-71

Από την αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων πρώτων υλών **128** και **129**, παρουσία νατραμιδίου, προκύπτει η δικετάλη **66**, η οποία στη συνέχεια υδρολύεται με αραιό υδροχλωρικό οξύ για να ληφθεί η κετόνη **67**.⁷⁷ Η κετόνη αντιδρά παρουσία της βάσης 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ενίου (DBU) με το χλωριούχο κυανομεθυλοτριφαινυλοφωσφόνιο (**127**), σε μία εφαρμογή της αντίδρασης Wittig, για να ληφθεί το α,β -ακόρεστο νιτρίλιο **68**. Το νιτρίλιο στη συνέχεια υδρογονώνεται καταλυτικά με καταλύτη Raney-Nickel και η αμίνη που σχηματίζεται ακυλιώνεται *in situ* με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων για να προκύψουν τα επιθυμητά αμίδια **69-71** αντίστοιχα. (σχήμα γ.10.2)

Η σύνθεση της κετόνης **67** έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία με διάφορους τρόπους,^{78,79,80} οι οποίοι όμως περιλαμβάνουν είτε αρκετά στάδια, είτε έντονες συνθήκες, οπότε για τη σύνθεσή της προτιμήθηκε η πορεία που απεικονίζεται στο σχήμα γ.10.2.



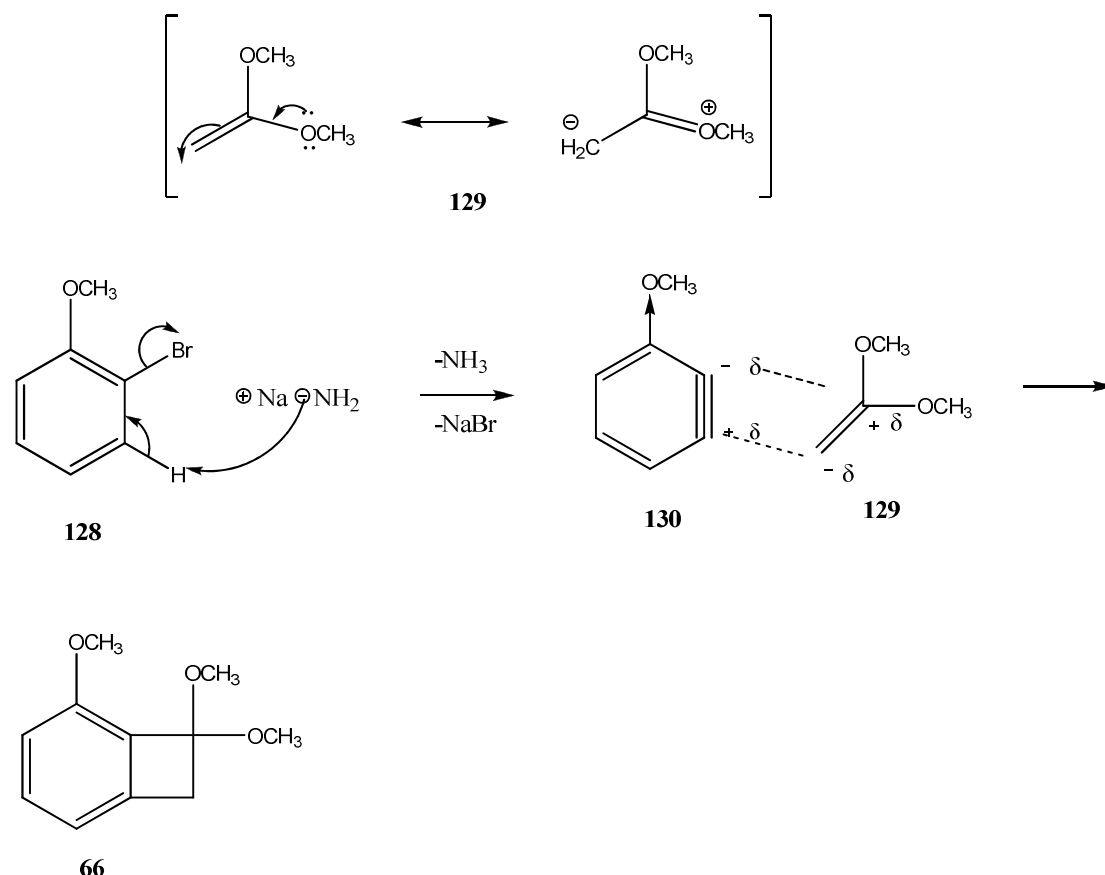
- 69** (R=CH₃)
70 (R=CH₂CH₃)
71 (R=CH₂CH₂CH₃)

- α.** NaNH₂, THF, 85 °C
β. THF, HCl, 25 °C
γ. DBU, Τολουόλιο, 110 °C
δ. THF, H₂, Raney-Nickel, (RCO)₂O, 55 psi, 60 °C

Σχήμα γ.10.2

Γ.10.3 Μηχανισμός παρασκευής της δικετάλης 66 (αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης)

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μεταξύ του 2-μεθοξυβρωμοβενζολίου (**128**) και του 1,1-διμεθοξυαιθυλενίου (**129**) απεικονίζεται στο **σχήμα γ.10.3**.



Σχήμα γ.10.3

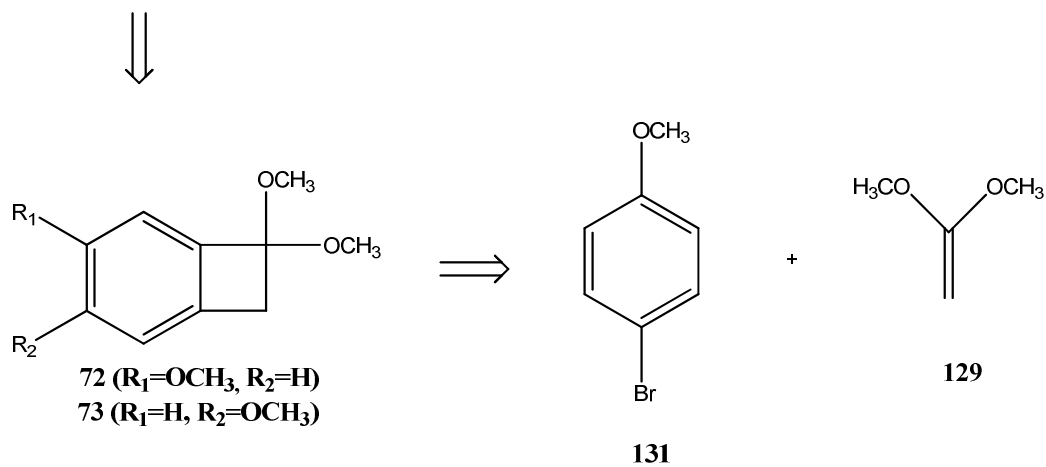
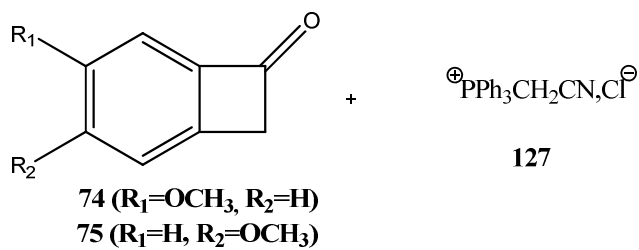
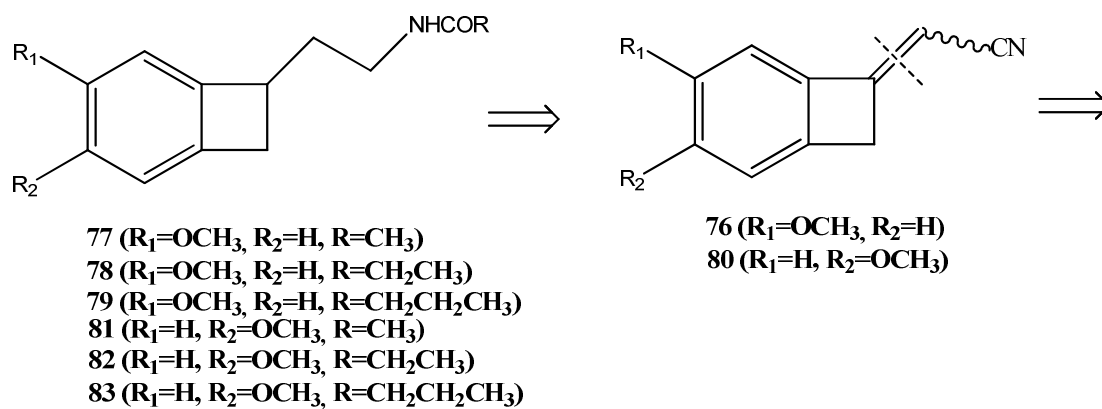
Στο πρώτο στάδιο του παραπάνω μηχανισμού αποσπάται ένα μόριο υδροβρωμίου από το 2-μεθοξυβρωμοβενζόλιο (**128**) με επίδραση νατραμιδίου, οπότε προκύπτει το αρύνιο **130**. Η ένωση αυτή είναι ιδιαίτερα δραστική επειδή ο δεσμός που εντοπίζεται εκτός του αρωματικού πυρήνα είναι πολωμένος, λόγω του έντονου -I επαγωγικού φαινομένου που ασκεί το μεθοξύλιο. Στη συνέχεια, το αρύνιο αντιδρά με τον επίσης πολωμένο διπλό δεσμό του 1,1-διμεθοξυαιθυλενίου (**129**) κατά τον τρόπο που φαίνεται στο παραπάνω σχήμα για να προκύψει η δικετάλη **66**.⁷⁷

Γ.11 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83

Γ.11.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση

Τα νέα αμίδια **77-79** και **81-83** έχουν ως πρόδρομες ενώσεις τα α,β -ακόρεστα νιτρίλια **76** και **80**, αντίστοιχα. Αυτά προέρχονται από την αντίδραση των αντίστοιχων κετονών **74** και **75** με το υλίδιο του φωσφόρου **127**, υπό συνθήκες της αντίδρασης Wittig, ενώ οι παραπάνω κετόνες προέρχονται από τις δικετάλες **72** και **73** με όξινη υδρόλυση. Τέλος, οι δικετάλες **72**, **73** προκύπτουν από το εμπορικά διαθέσιμο 4-μεθοξυβρωμοβενζόλιο (**131**) και το 1,1-διμεθοξυαιθυλένιο (**129**) με αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης (σχήμα γ.11.1).

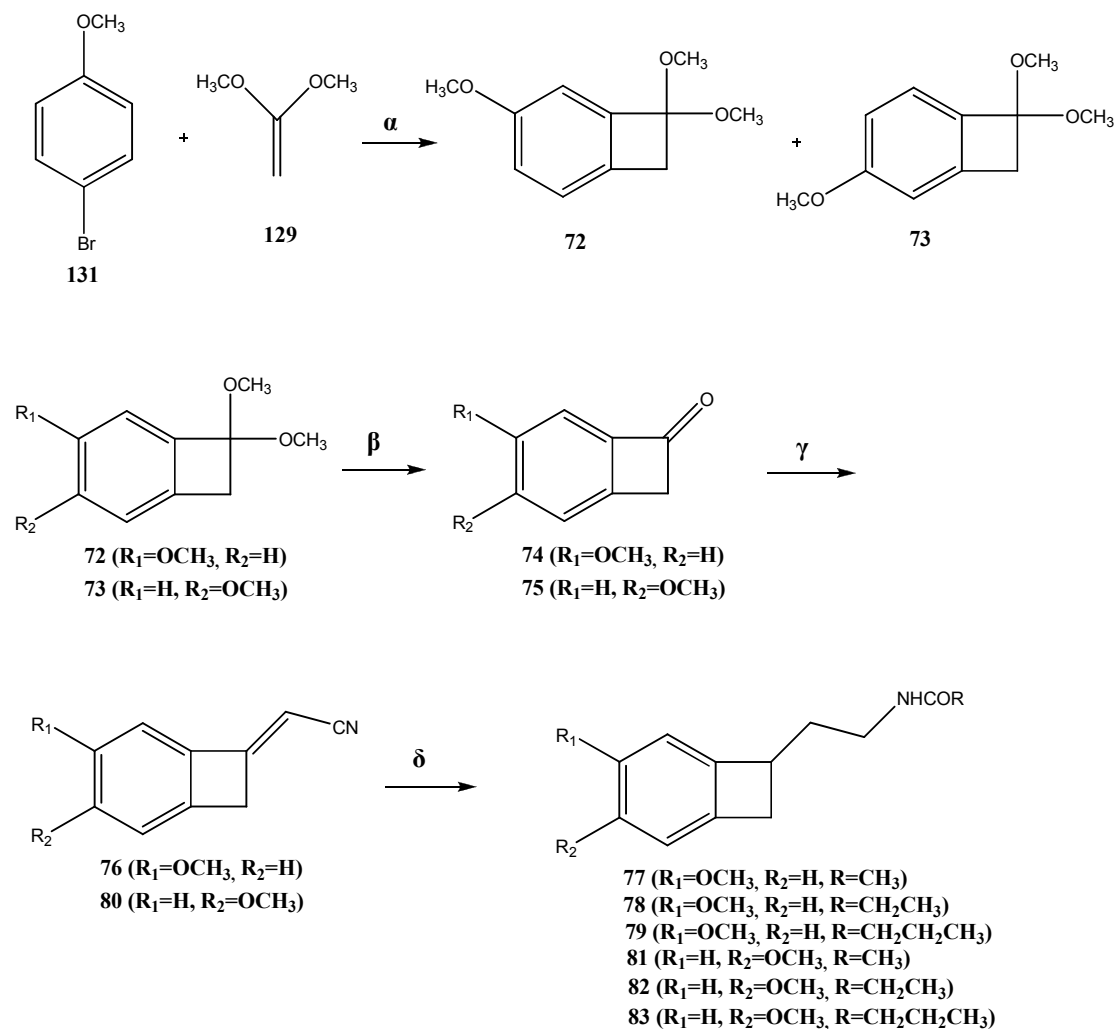
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.11.1

Γ.11.2 Σύνθεση των νέων αναλόγων 77-79 και 81-83

Η συνθετική πορεία που εφαρμόστηκε για την παρασκευή των νέων αμιδίων φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



α. NaNH₂, THF, 85 °C

β. THF, HCl, 25 °C

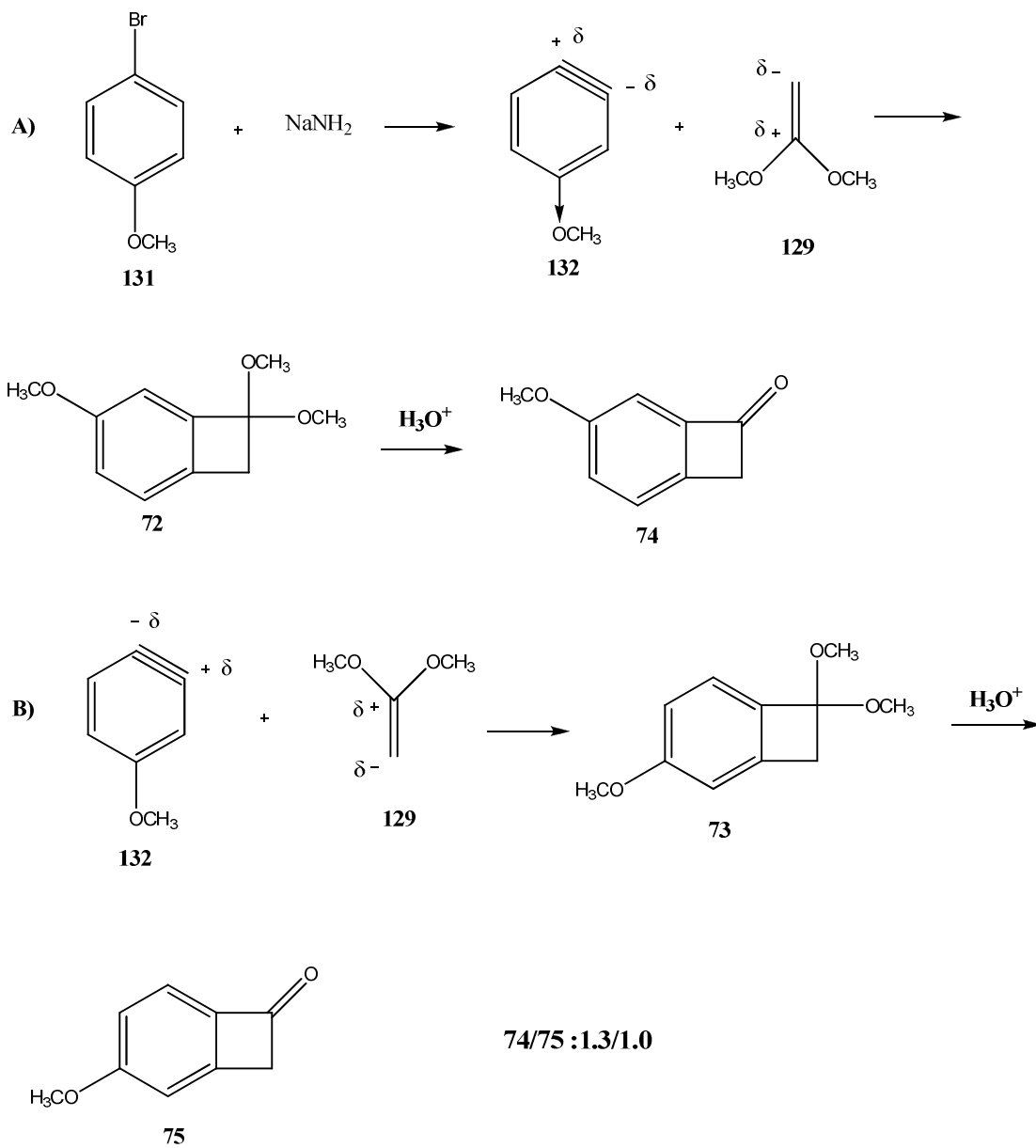
γ. Ph₃P⁺CH₂CN, Cl⁻, DBU, Τολουόλιο, 110 °C

δ. THF, H₂, Raney-Nickel, (RCO)₂O, 55 psi, 60 °C

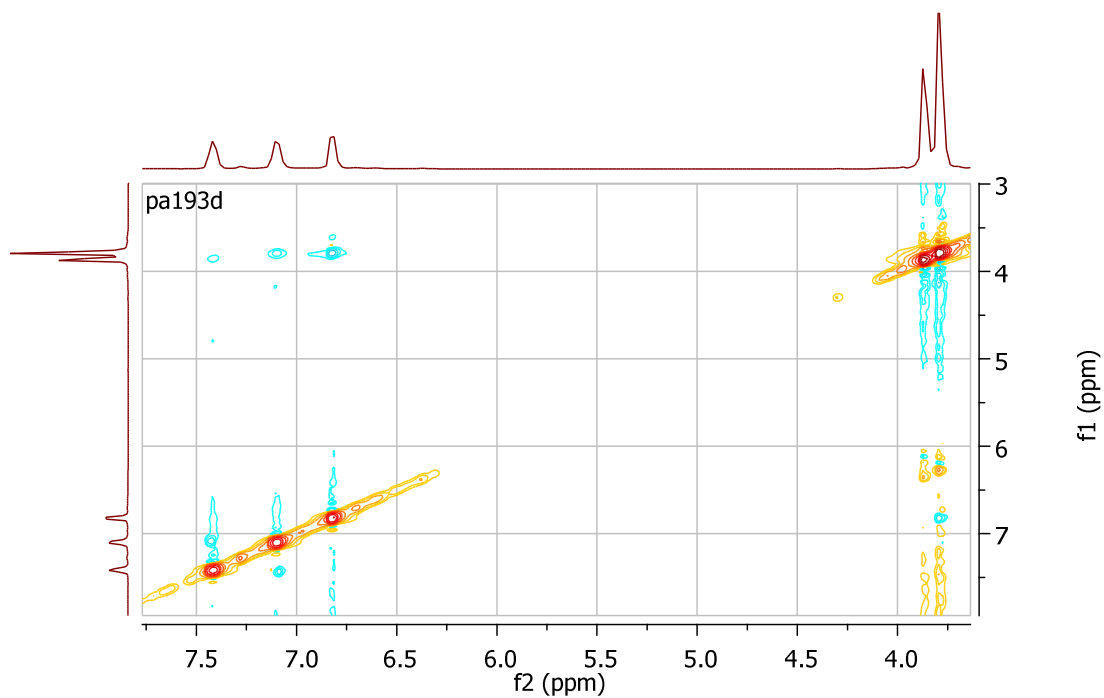
Σχήμα γ.11.2α

Όπως φαίνεται στο **σχήμα γ.11.2.α**, η αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης μεταξύ του 4-μεθοξυβρωμοβενζολίου (**131**) και του 1,1-διμεθοξυαιθυλενίου (**129**), οδηγεί στις ισομερείς δικετάλες **72** και **73**. Οι τελευταίες στη συνέχεια υδρολύονται με αραιό υδροχλωρικό οξύ, οπότε λαμβάνονται οι αντίστοιχες κετόνες **74** και **75**,⁷⁷ οι οποίες διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης, σε αναλογία 1.3/1.0. Ακολούθως, οι κετόνες **74** και **75** μετατρέπονται προς τα α,β -ακόρεστα νιτρίλια **76** και **80** αντιστοίχως, με εφαρμογή της αντίδρασης Wittig και τέλος τα νιτρίλια υδρογονώνονται καταλυτικά με Raney-Nickel και οι ενδιάμεσες αμίνες, που παράγονται, ακυλιώνονται με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων για να ληφθούν οι επιθυμητές ενώσεις. Η κετόνη **75** έχει συντεθεί στην βιβλιογραφία και με ένα διαφορετικό τρόπο,⁷⁸ ο οποίος όμως περιλαμβάνει έντονες συνθήκες πυρρόλυσης για αυτό και δεν χρησιμοποιήθηκε.

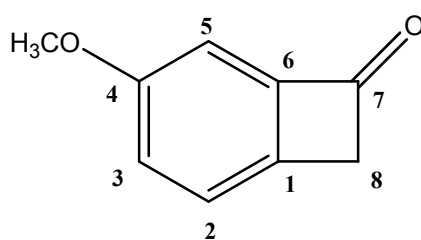
Παρατηρείται ότι κατά την αντίδραση της κυκλοπροσθήκης μεταξύ του βρωμοβενζολίου **131** και του αλκενίου **129** παράγονται δύο ισομερείς δικετάλες **72** και **73**, οι οποίες μετά από υδρόλυση μετατρέπονται στις κετόνες **74** και **75** σε αναλογία 1.3/1.0. Η λήψη δύο δικεταλών οφείλεται στο γεγονός ότι το ενδιάμεσο και πολύ δραστικό αρύνιο **132**, που παράγεται από την αντίδραση του βρωμοβενζολίου **131** με το νατραμίδιο μπορεί να αντιδράσει με το 1,1-διμεθοξυ-αιθυλένιο (**129**) με διαφορετική *regio*-εκλεκτικότητα, όπως φαίνεται στο **σχήμα γ.11.2.β**. Αναλυτικά, ο δεσμός που εντοπίζεται εκτός του αρωματικού δακτυλίου του αρυνίου **132** πολώνεται με το αρνητικό φορτίο σε θέση *μετα* ως προς τη μεθοξυ-ομάδα, με αποτέλεσμα τη λήψη της κετάλης **72**. Είναι, όμως, δυνατόν ο δεσμός αυτός να είναι πολωμένος με το αρνητικό φορτίο σε θέση *παρα* ως προς την μεθοξυ-ομάδα, με συνέπεια την παραγωγή της ισομερούς κετάλης **73**. Η πρώτη πορεία φαίνεται να είναι ελαφρώς προτιμητέα, λόγω του επαγωγικού $-I$ φαινομένου που ασκεί το μεθοξύλιο με αποτέλεσμα η κετόνη **74** να λαμβάνεται σε κάπως μεγαλύτερο ποσοστό (**σχήμα γ.11.2.β**).



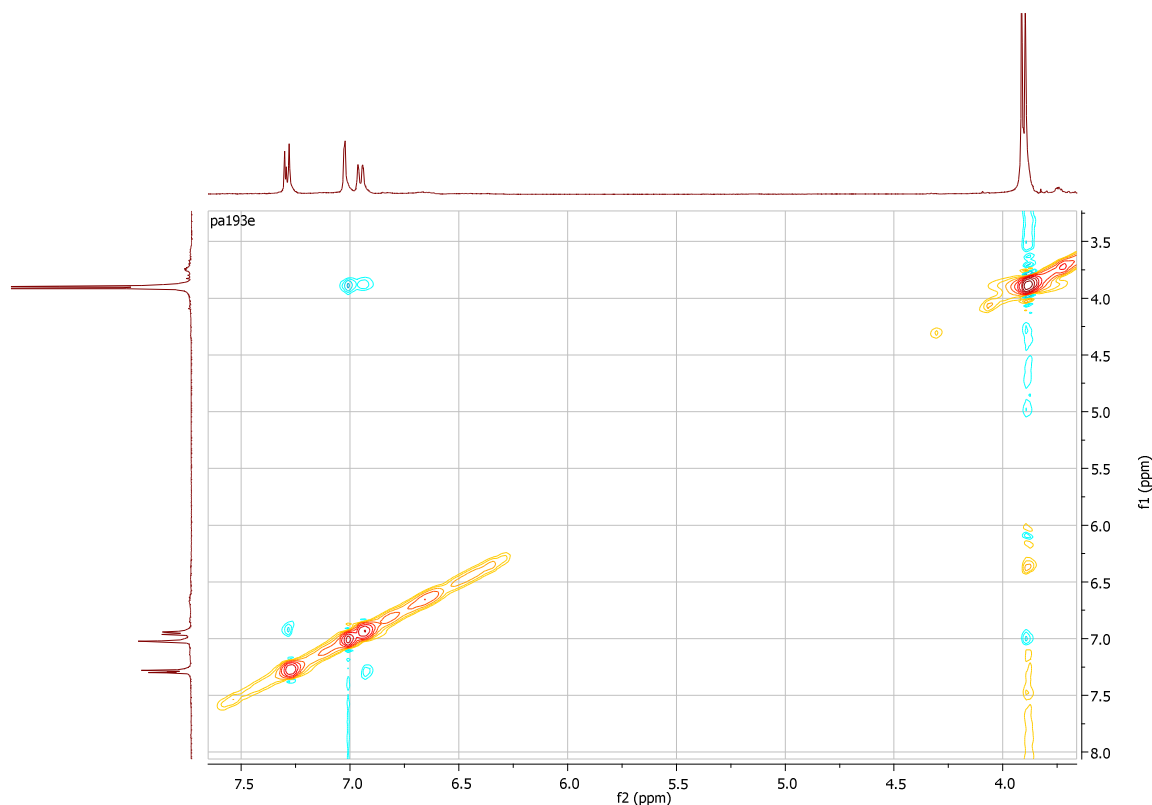
Σχήμα γ.11.2.β



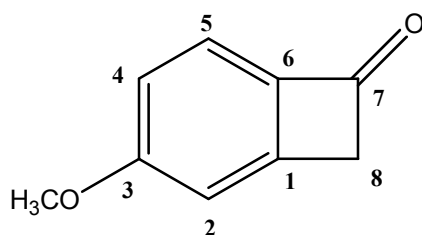
Εικόνα 1 : Φάσμα NOESY της κετόνης 74



Στο παραπάνω φάσμα παρατηρείται συσχέτιση των μεθυλενικών πρωτονίων (H-8) της κετόνης στα 3.9 ppm με το αρωματικό πρωτόνιο της θέσης 2 (H-2) που συντονίζεται στα 7.4 ppm και εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με $J=8.1$ Hz. Επίσης, παρατηρείται η αναμενόμενη συσχέτιση των πρωτονίων της μεθοξομάδας στα 3.8 ppm με τα άλλα δύο αρωματικά πρωτόνια H-3 και H-5 που συντονίζονται στα 7.1 και 6.8 ppm αντίστοιχα.



Εικόνα 2 : Φάσμα NOESY της κετόνης 75



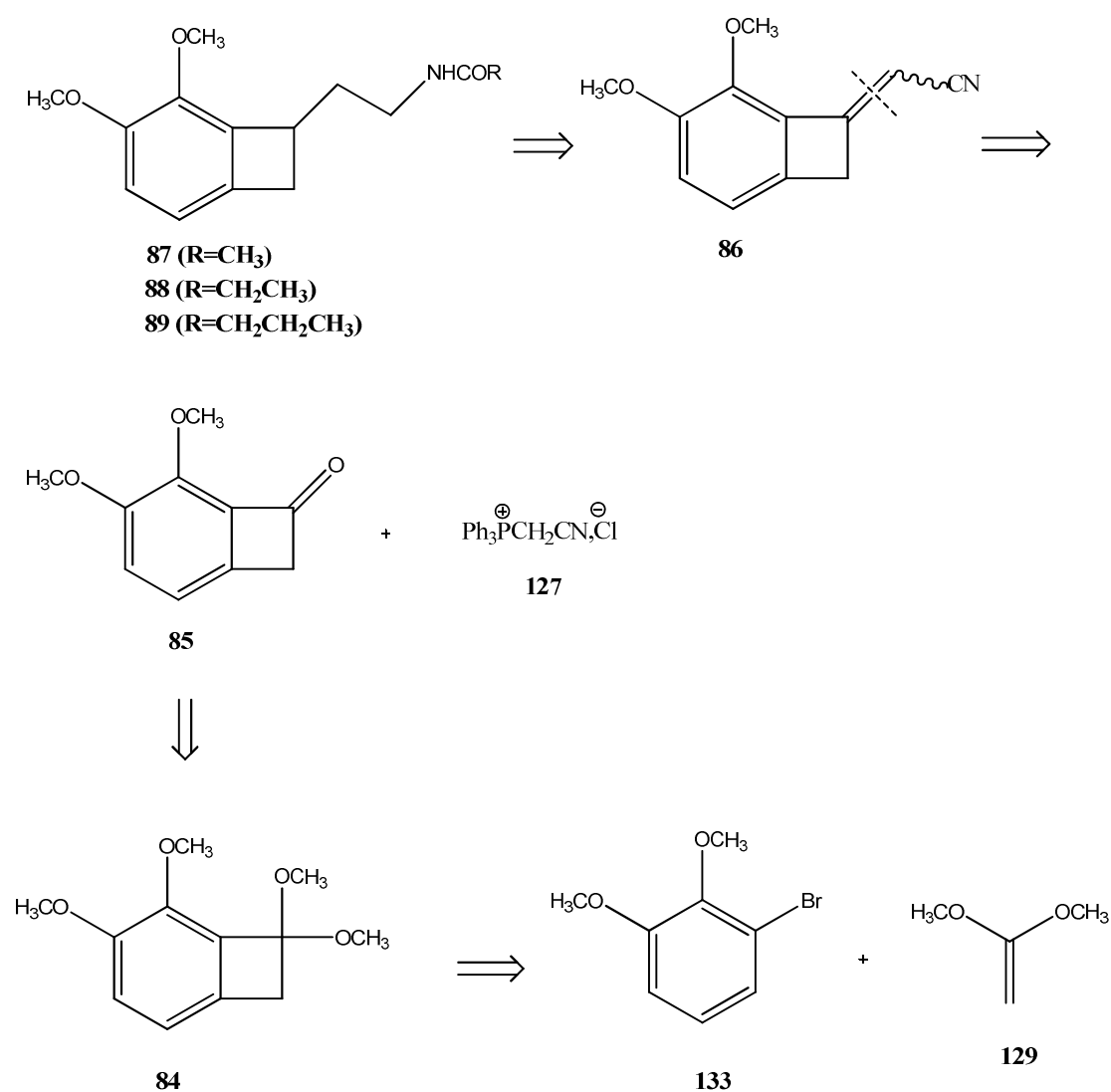
Στο παραπάνω φάσμα παρατηρείται συσχέτιση των μεθοξυλικών και μεθυλενικών πρωτονίων της κετόνης (που εμφανίζονται στα 3.8 και 3.9 ppm αντίστοιχα) με τα αρωματικά πρωτόνια H-2 και H-4 που συντονίζονται στα 7.0 και 6.9 ppm αντίστοιχα. Σε αυτή τη περίπτωση δεν παρατηρείται καμία συσχέτιση των μεθυλενικών και μεθοξυλικών πρωτονίων με το αρωματικό πρωτόνιο H-5 που εμφανίζεται ως διπλή κορυφή με $J=8.4$ Hz στα 7.3 ppm.

Γ.12 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 87-89

Γ.12.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση (σχήμα γ.12.1) τα τελικά αμίδια **87-89** θα προκύψουν από το ακόρεστο νιτρίλιο **86**, το οποίο αποτελεί προϊόν της αντίδρασης Wittig μεταξύ της κετόνης **85** και του υλιδίου **127**. Η κετόνη **85** έχει ως πρόδρομη ένωση την κετάλη **84**, η οποία θα προκύψει από την αντίδραση [2+2] κυκλοπροσθήκης μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων πρώτων υλών **133** και **129**.

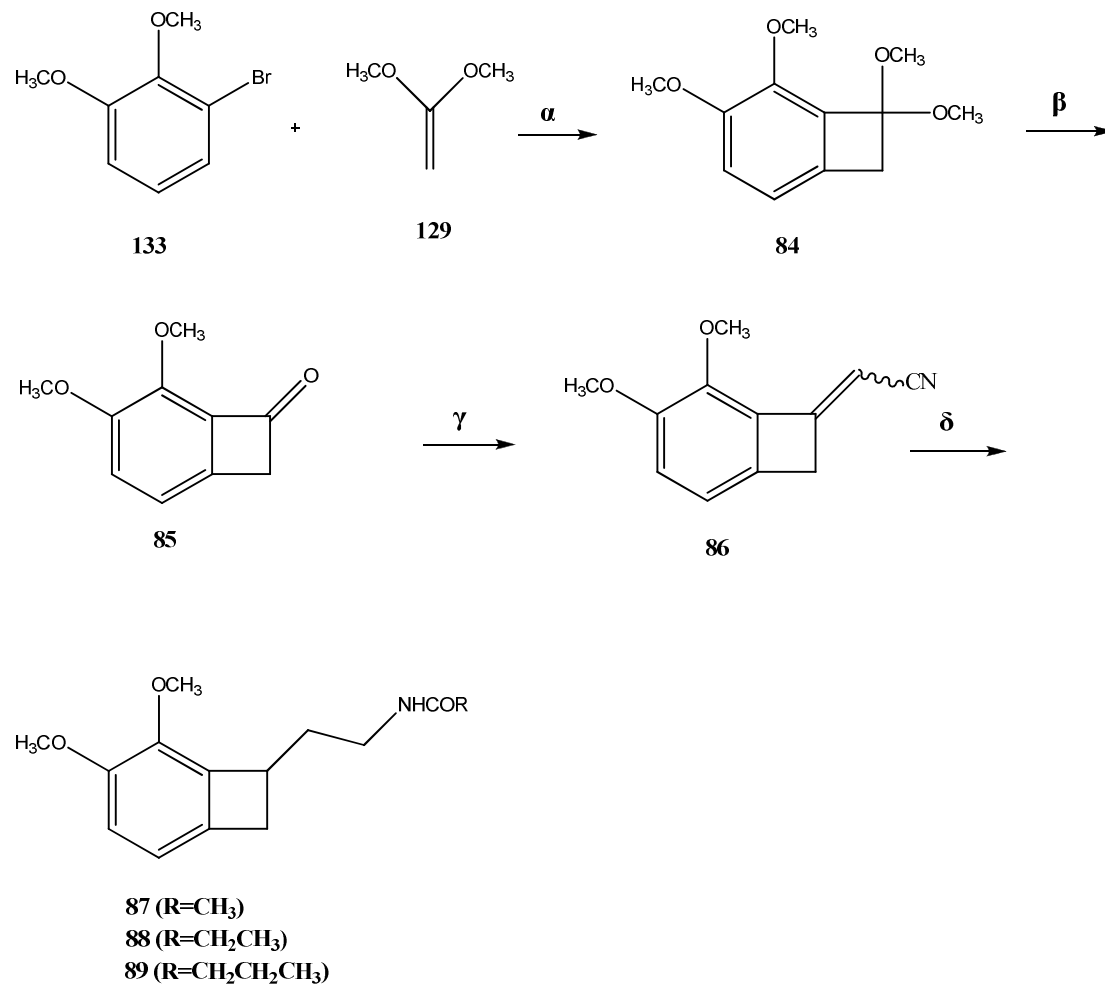
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.12.1

Γ.12.2 Σύνθεση των νέων αμιδίων 87-89

Η σύνθεση των νέων αναλόγων απεικονίζεται στο **σχήμα γ.12.2**.



α . NaNH₂, THF, 85 °C

β . THF, HCl, 25 °C

γ . Ph₃P⁺CH₂CN, Cl⁻, DBU, Τολουόλιο, 110 °C

δ . THF, H₂, Raney-Nickel, (RCO)₂O, 55 psi, 60 °C

Σχήμα γ.12.2

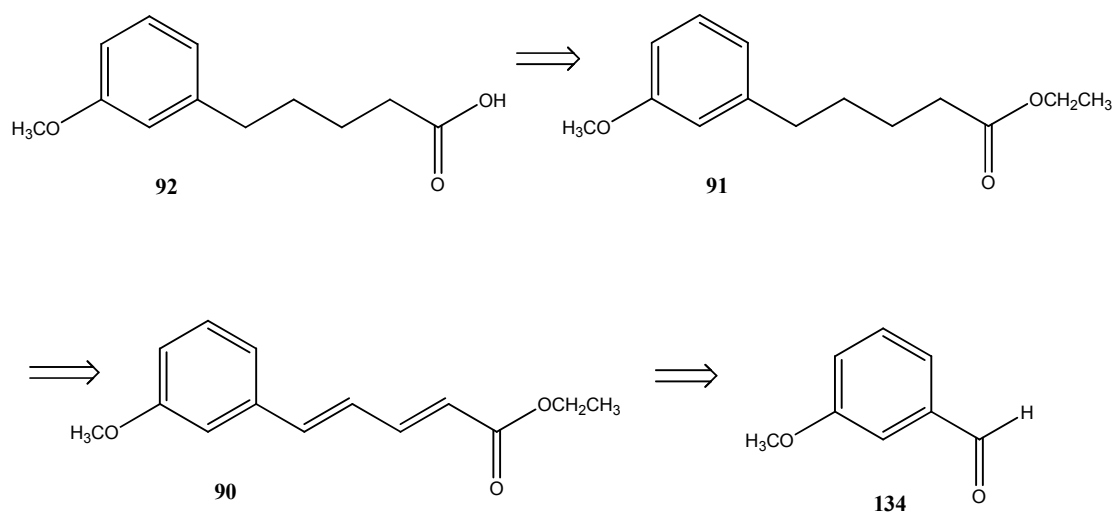
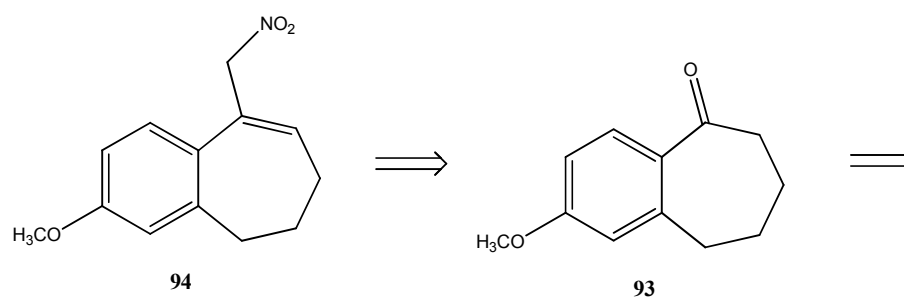
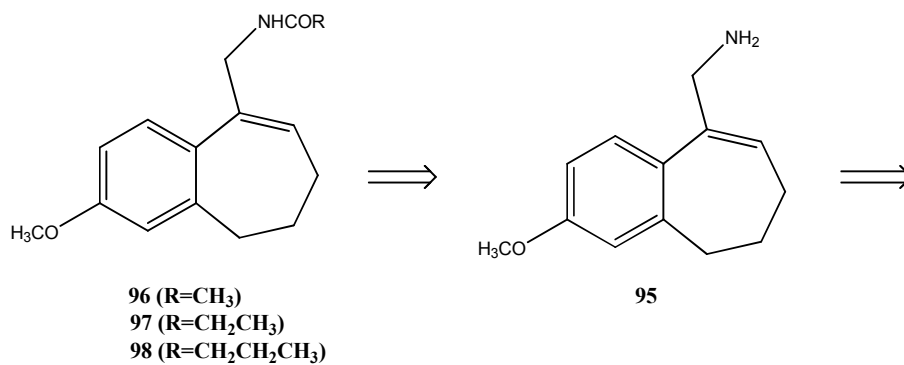
Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την παρασκευή των επιθυμητών ενώσεων **87-89** είναι όμοια με αυτή που αναφέρθηκε για την λήψη των ενώσεων **77-79** και **81-83**, χρησιμοποιώντας το 1-βρωμο-2,3-διμεθοξυβενζόλιο (**133**) ως πρώτη ύλη.⁷⁷

Γ.13 Συνθετικές μελέτες για την παρασκευή των νέων αναλόγων 96-98

Γ.13.1 Ρетроσυνθετική ανάλυση

Τα αμίδια **96-98** έχουν ως πρόδρομη ένωση την αμίνη **95**, η οποία θα προκύψει με αναγωγή της νιτροένωσης **94**. Η νιτροένωση **94** προέρχεται από την κετόνη **93** μετά από αντίδραση συμπύκνωσης κατά Henry, ενώ η κετόνη αποτελεί προϊόν κύκλωσης του καρβοξυλικού οξέος **92**. Το οξύ **92** προέρχεται από τον αντίστοιχο εστέρα **91** με σαπωνοποίηση, ο δε εστέρας **91** προκύπτει με αναγωγή του αντίστοιχου ακόρεστου εστέρα **90**. Η παρασκευή του εστέρα **90** περιλαμβάνει την αντίδραση της εμπορικά διαθέσιμης 3-μεθοξυβενζαλδεύδης (**134**) με το κατάλληλο υλίδιο (**σχήμα γ.13.1**).

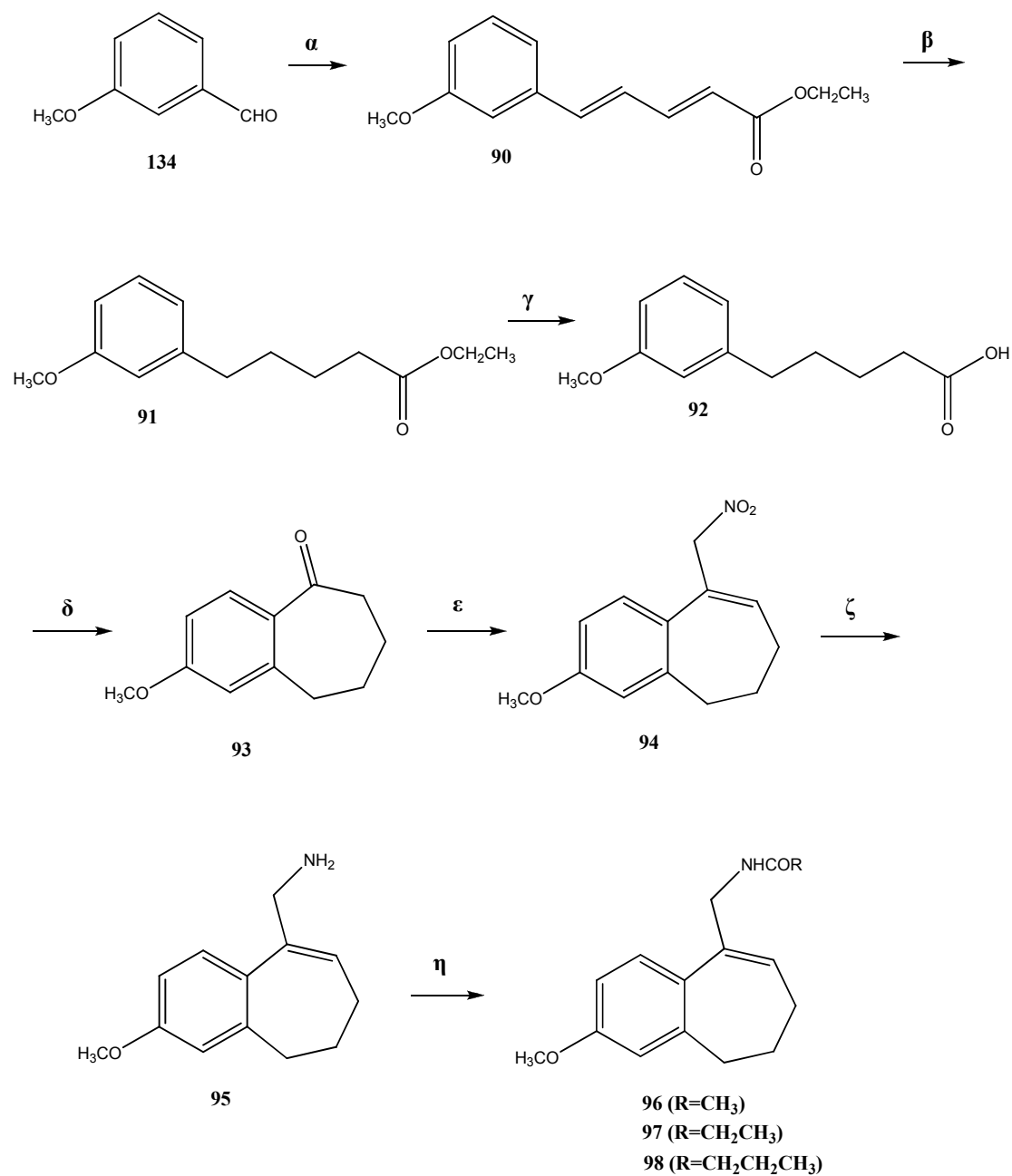
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.13.1

Γ.13.2 Σύνθεση των νέων αμιδίων 96-98

Η σύνθεση των νέων ενώσεων **96-98** περιλαμβάνει τη συμπύκνωση της 3-μεθοξυβενζαλδεΐδης (**134**) με το κατάλληλο Horner-Emmons υλίδιο, οπότε προκύπτει ο ακόρεστος εστέρας **90** (σχήμα γ.13.2). Οι συζυγικοί διπλοί δεσμοί αυτού του εστέρα ανάγονται με καταλυτική υδρογόνωση χρησιμοποιώντας παλλάδιο επί άνθρακα σε ατμοσφαιρική πίεση, οπότε προκύπτει ο κορεσμένος εστέρας **91**, ο οποίος στη συνέχεια σαπωνοποιείται προς το καρβοξυλικό οξύ **92**.⁸¹ Το οξύ με θέρμανση παρουσία πολυφωσφορικού οξέος κυκλώνεται για να προκύψει η κετόνη **93**, η οποία αντιδρά με νιτρομεθάνιο υπό συνθήκες της αντίδρασης Henry με αποτέλεσμα τη λήψη της νιτροένωσης **94**. Στο τελικό στάδιο, η ένωση αυτή ανάγεται με λιθιοαργιλιούδριδιο και η αμίνη **95** που προκύπτει ακυλιώνεται με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων, οπότε λαμβάνονται τα επιθυμητά αμίδια **96-98**.



α . THF, EtO(O)C-CH=CH-CH₂PO(OEt)₂, LiOH·H₂O, μοριακά κόσκινα 4 Å, 60 °C
 β . H₂, Pd/C (10%), EtOH, 25 °C, 1 atm
 γ . KOH, EtOH/H₂O, 100 °C
 δ . P₂O₅, H₃PO₄, 100 °C
 ϵ . CH₃NO₂, CH₃COONH₄, 110 °C
 ζ . LiAlH₄, THF, 0 °C → 25 °C
 η . (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

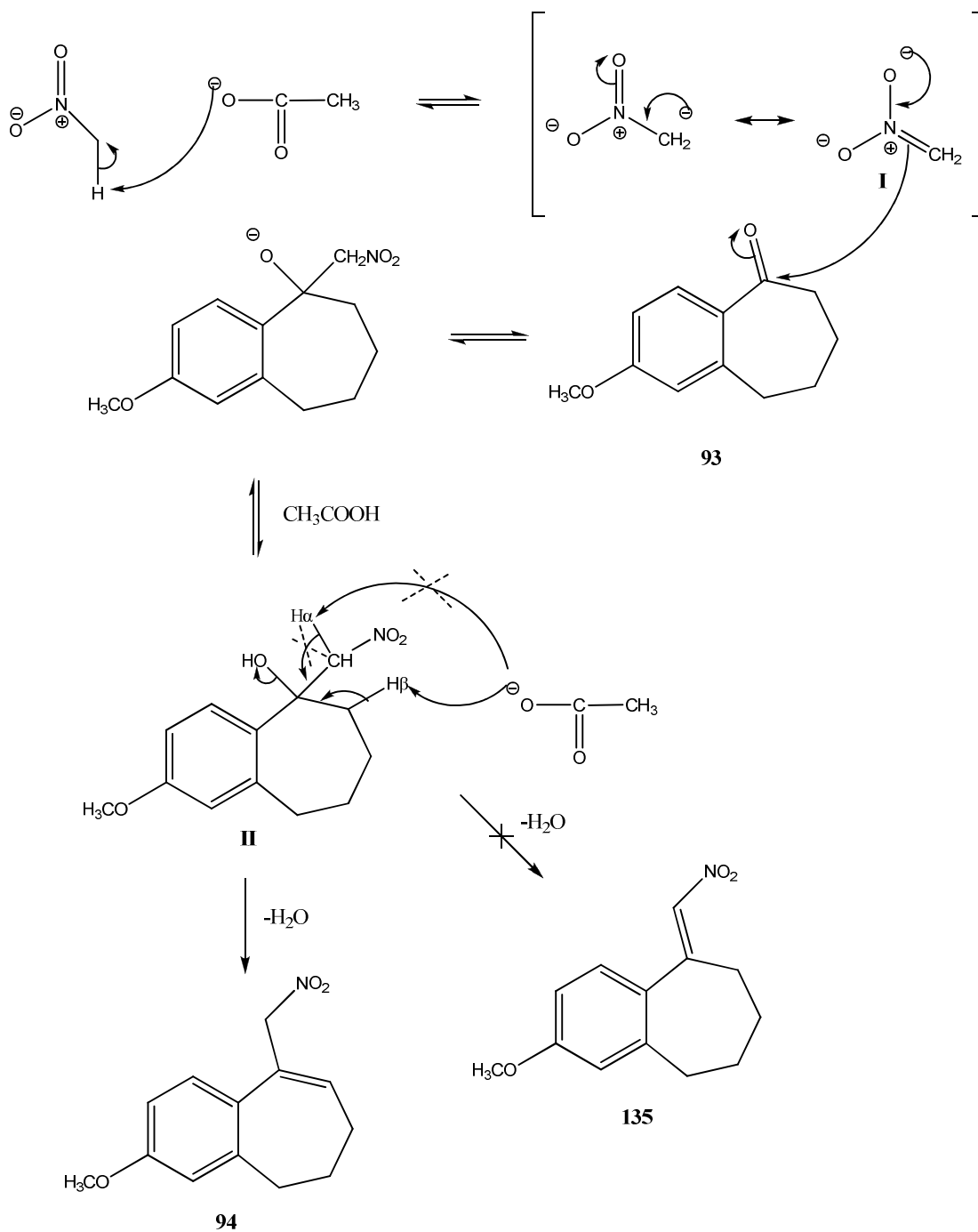
Σχήμα. γ.13.2

Η σύνθεση του εστέρα **91**,⁸² όπως και του οξέος **92**⁸³ έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με μεθόδους οι οποίες όμως περιλαμβάνουν αρκετά στάδια και για αυτό το λόγο προτιμήθηκε η σύνθεσή τους με την πορεία που απεικονίζεται στο **σχήμα γ.13.2**.

Η σύνθεση της κετόνης **93**, επίσης αναφέρεται στην πρόσφατη βιβλιογραφία⁸⁴ με μία πορεία όμοια με αυτήν που απεικονίζεται παραπάνω, αλλά με αισθητά χαμηλότερη συνολική απόδοση (23%).

Γ.13.3 Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης της νιτροένωσης 94

Στο πρώτο στάδιο του μηχανισμού, το ανιόν του νιτρομεθανίου **I** προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα της κετόνης **93**, οπότε προκύπτει η νιτραλκοόλη **II**. Το ενδιάμεσο αυτό μπορεί να αφυδατωθεί με δύο τρόπους παρουσία της βάσης οξικού αμμωνίου: ο ένας από αυτούς είναι να αποσπαστεί ένα από τα δύο άτομα υδρογόνου σε θέση α ως προς την νιτροομάδα, έτσι ώστε να προκύψει το ανάλογο **135**, ενώ ο δεύτερος είναι να αποσπαστεί ένα από τα β-υδρογόνα με αποτέλεσμα τη λήψη του αναλόγου **94**. Στη συγκεκριμένη περίπτωση παρατηρήθηκε ότι το μοναδικό προϊόν που προκύπτει είναι η ένωση **94** και όχι το θερμοδυναμικά σταθερότερο ανάλογο **135** στο οποίο υπάρχει εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα και με τη συμμετοχή της νιτρομάδας (**σχήμα γ.13.3**). Η μη λήψη του θερμοδυναμικά ευνοούμενου προϊόντος πιθανόν να οφείλεται σε λόγους στερεοχημικής παρεμπόδισης.



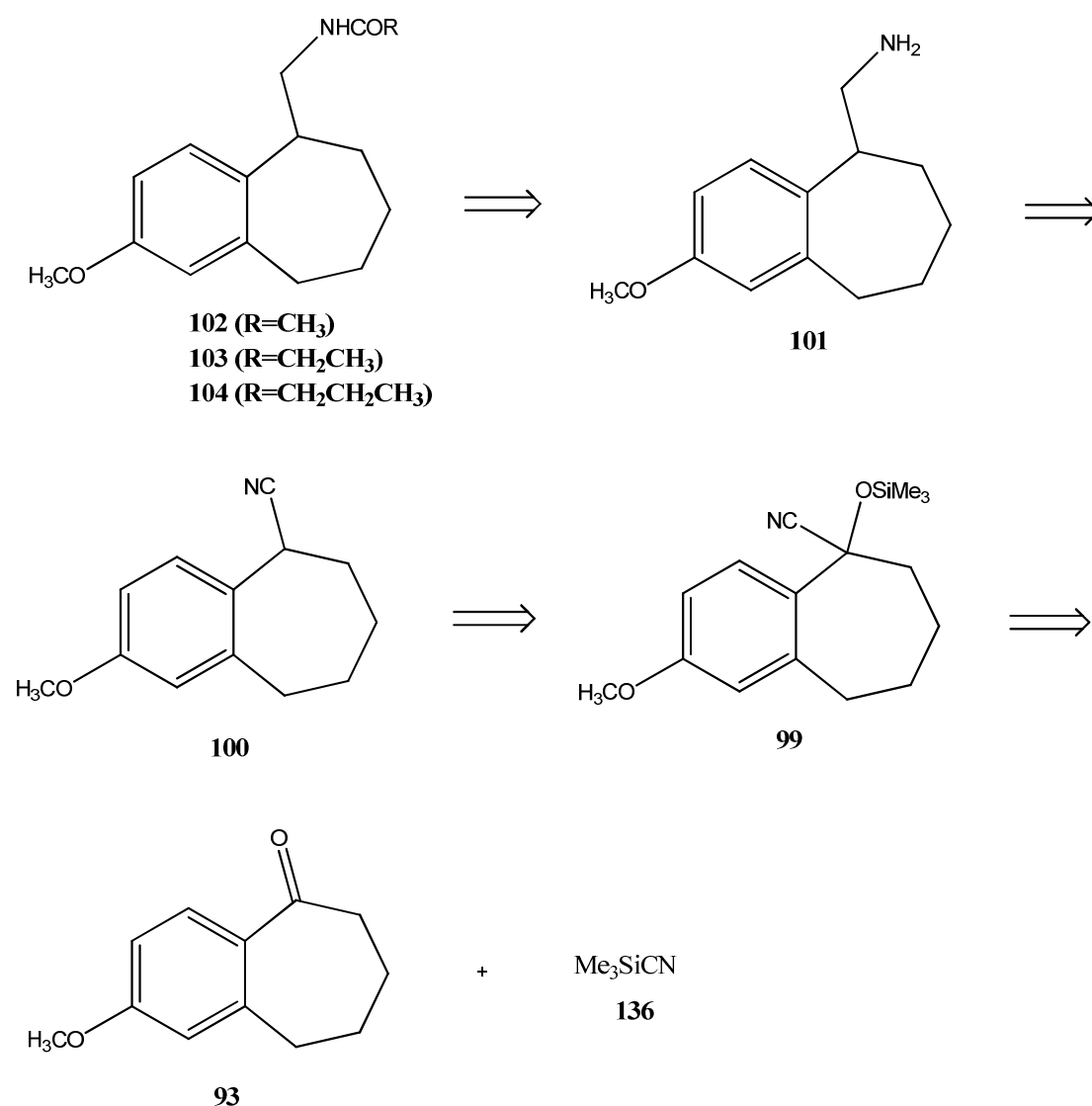
Σχήμα γ.13.3

Γ.14 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 102-104

Γ.14.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Τα συμπυκνωμένα παράγωγα **102-104** προκύπτουν από την αμίνη **101** της οποίας πρόδρομη ένωση αποτελεί το νιτρίλιο **100**. Το νιτρίλιο προέρχεται από την κετόνη **93**, μέσω του τριμεθυλοσιλυλοξυνιτρίλιου **99**. Η σύνθεση της κετόνης **93** έχει περιγραφεί προηγουμένως. Η ρετροσυνθετική ανάλυση απεικονίζεται στο **σχήμα γ.14.1**.

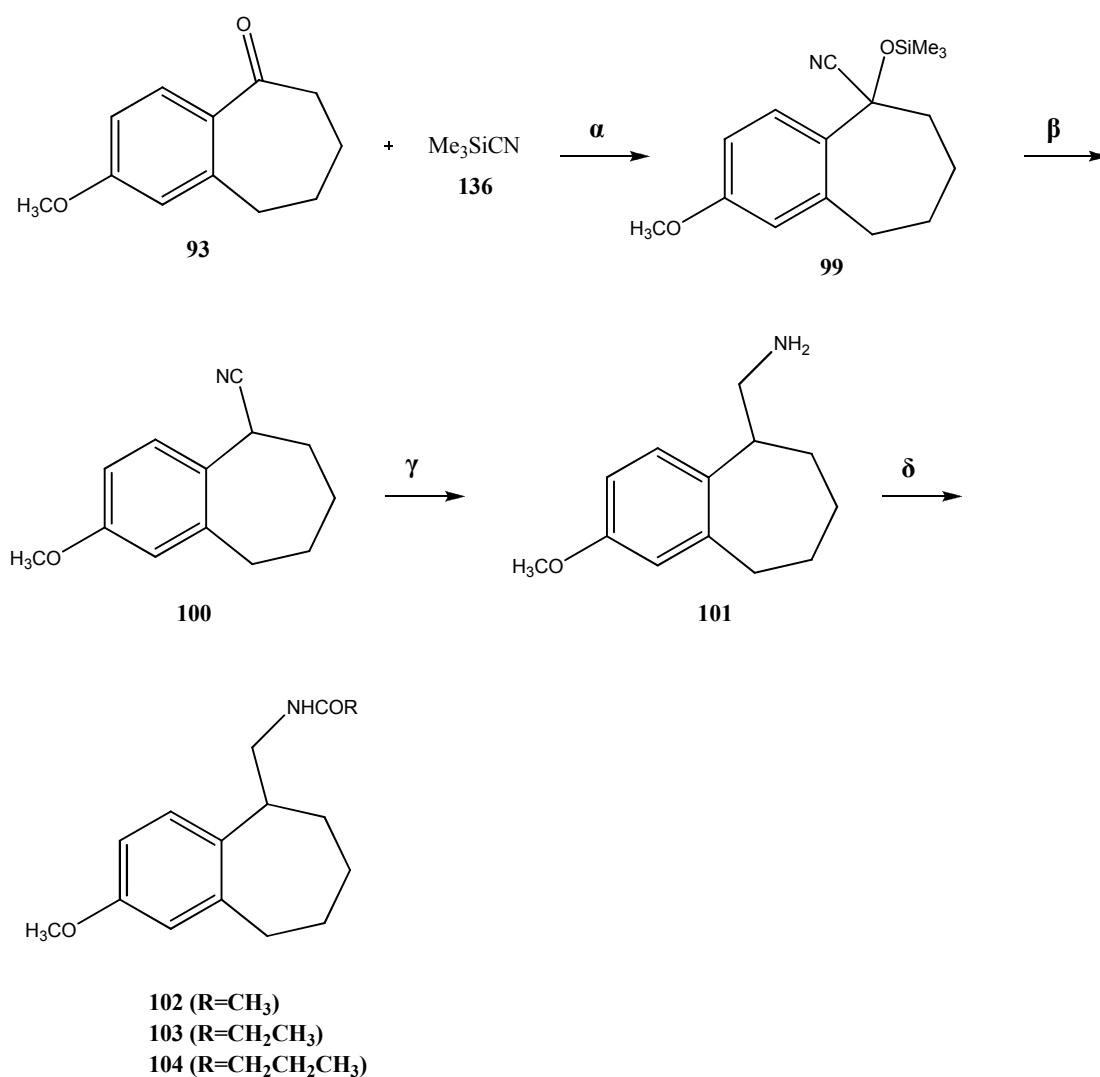
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.14.1

Γ.14.2 Σύνθεση των νέων ενώσεων 102-104

Στο πρώτο στάδιο, το τριμεθυλοσιλυλοκυανίδιο (**136**) προστίθεται στην κετόνη **93** παρουσία ιωδιούχου ψευδαργύρου, οπότε προκύπτει το τριμεθυλοσιλυλοξυνιτρίλιο **99**. Η ένωση αυτή στη συνέχεια ανάγεται με τριμεθυλοσιλυλοχλωρίδιο και ιωδιούχο νάτριο και ακετονιτρίλιο προς το νιτρίλιο **100**. Αυτό, τέλος, ανάγεται με λιθοαργιλιούδριδιο προς την αμίνη **101**, η οποία ακυλιώνεται με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων για να προκύψουν τα τελικά επιθυμητά προϊόντα **102-104**. (σχήμα γ.14.2)

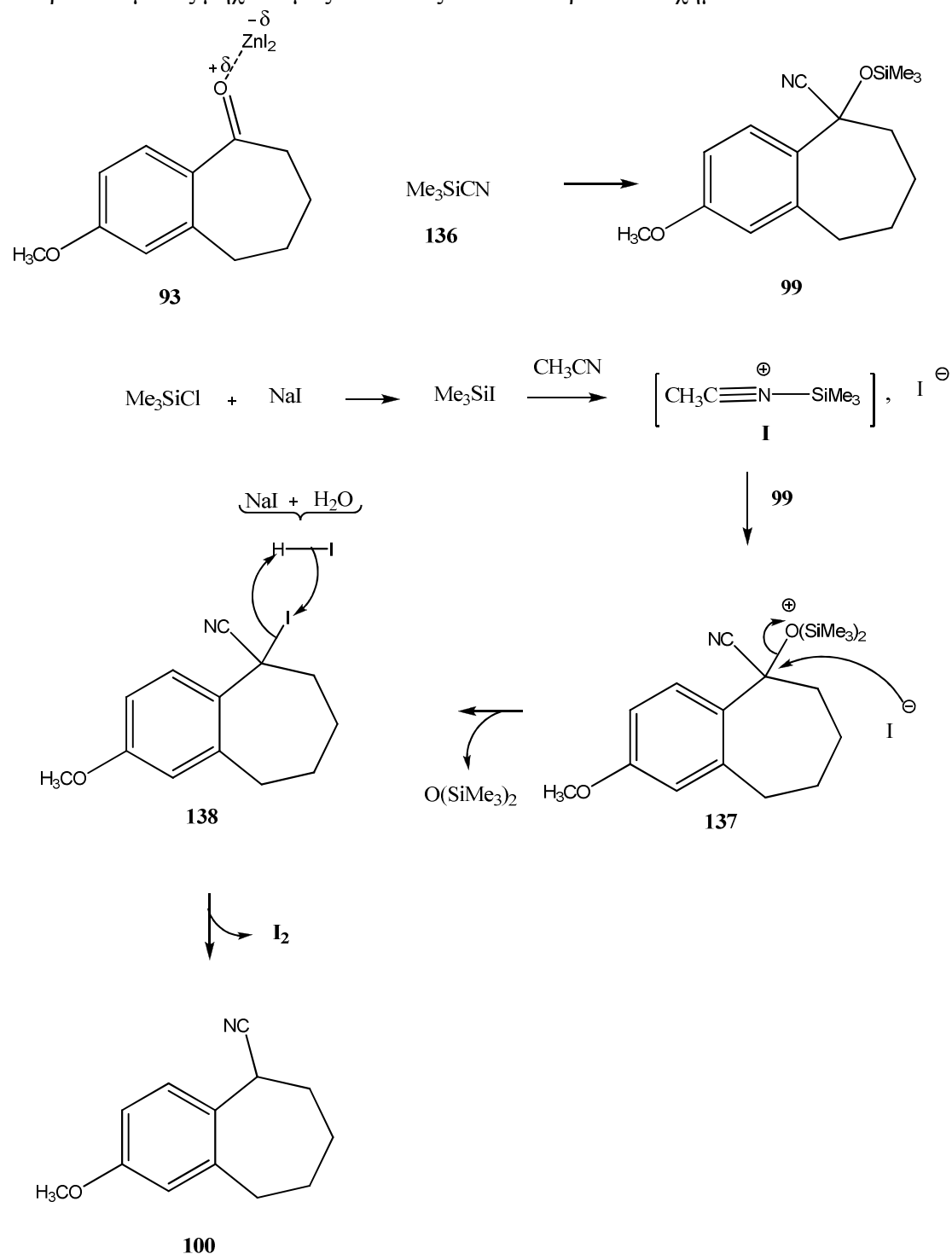


- α . ZnI₂, CH₃CN, 40 °C
 β . Me₃SiCl, NaI, CH₃CN, H₂O, 25 °C
 γ . LiAlH₄, Et₂O/C₆H₆, 0 °C → 25 °C
 δ . (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C

Σχήμα γ.14.2

Γ.14.3 Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής της κετόνης 93 προς το νιτρίλιο 100

Ο προτεινόμενος μηχανισμός απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα γ.14.3

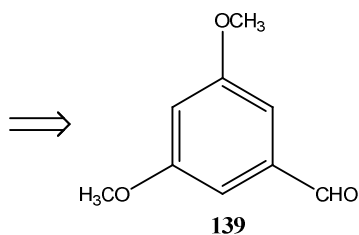
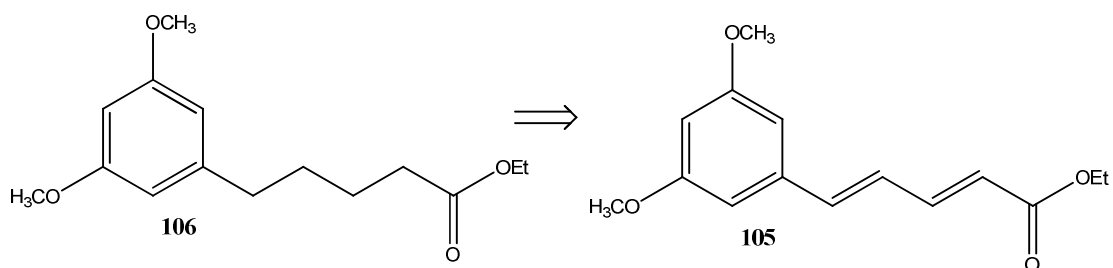
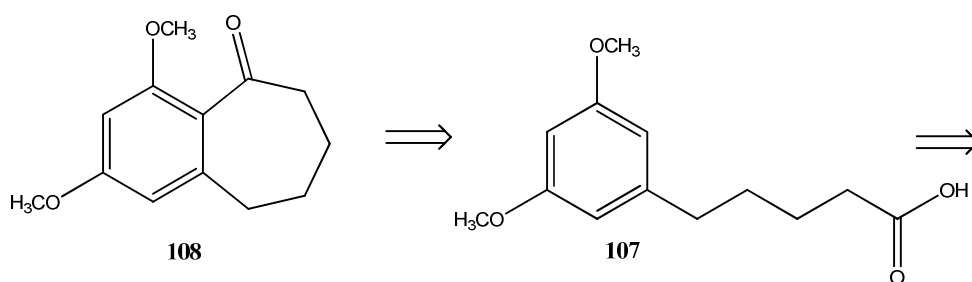
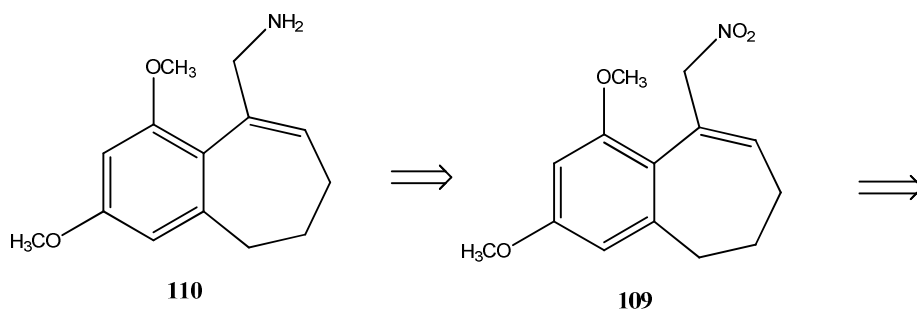
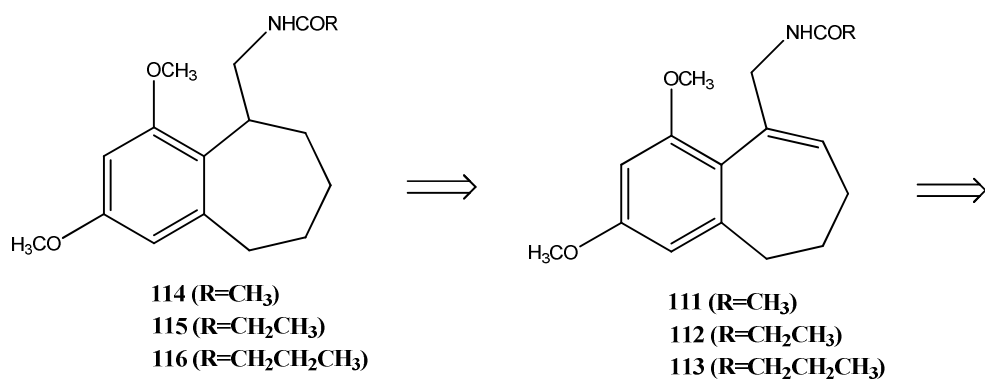
Στο πρώτο στάδιο του μηχανισμού ένα μόριο τριμεθυλοσιλυλονιτριλίου (**136**), το οποίο αποτελεί χημικό ισοδύναμο του ιόντος κυανίου (^-CN), προστίθεται στον ενεργοποιημένο από ένα μόριο ιωδιούχου ψευδαργύρου καρβονυλικό άνθρακα της κετόνης **93**, ώστε να προκύψει το τριμεθυλοσιλυλοξυνιτρίλιο **99**. Η ένωση αυτή αντιδρά στη συνέχεια με το σύμπλοκο ακετονιτριλίου τριμεθυλοσιλυλοϊωδιδίου (**I**), το οποίο παράγεται κατά την πορεία της αντίδρασης, οπότε σχηματίζεται το ενδιάμεσο σύμπλοκο **137**. Αυτό μετατρέπεται ταχέως προς το ιωδίδιο **138** και αυτό με τη σειρά του ανάγεται από ένα μόριο υδροϊωδιδίου που δημιουργείται στο μίγμα της αντίδρασης για να προκύψει τελικά το νιτρίλιο **100**.⁸⁵

Γ.15 Συνθετικές μελέτες για την σύνθεση των νέων αναλόγων 111-113 και 114-116

Γ.15.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Τα νέα ανάλογα **114-116** θα προκύψουν από τα αντίστοιχα ακόρεστα αμίδια **111-113** με εκλεκτική αναγωγή του διπλού δεσμού που βρίσκεται σε συζυγία με το βενζολικό δακτύλιο. Τα αμιδικά παράγωγα **111-113** θα προκύψουν από την αμίνη **110** ενώ αυτή από την νιτροένωση **109**. Η ένωση αυτή προέρχεται από την κετόνη **108** μετά από αντίδραση συμπύκνωσης κατά Henry, η δε κετόνη **108** λαμβάνεται από το καρβοξυλικό οξύ **107**. Το οξύ αυτό προέρχεται από τον αντίστοιχο εστέρα **106** με σαπωνοποίηση και αυτός με τη σειρά του από τον ακόρεστο εστέρα **105** μετά από αναγωγή. Ο εστέρας **105** προκύπτει από την εμπορικά διαθέσιμη 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΰδη (**139**) με εφαρμογή της αντίδρασης Horner-Emmons (σχήμα γ.15.1).

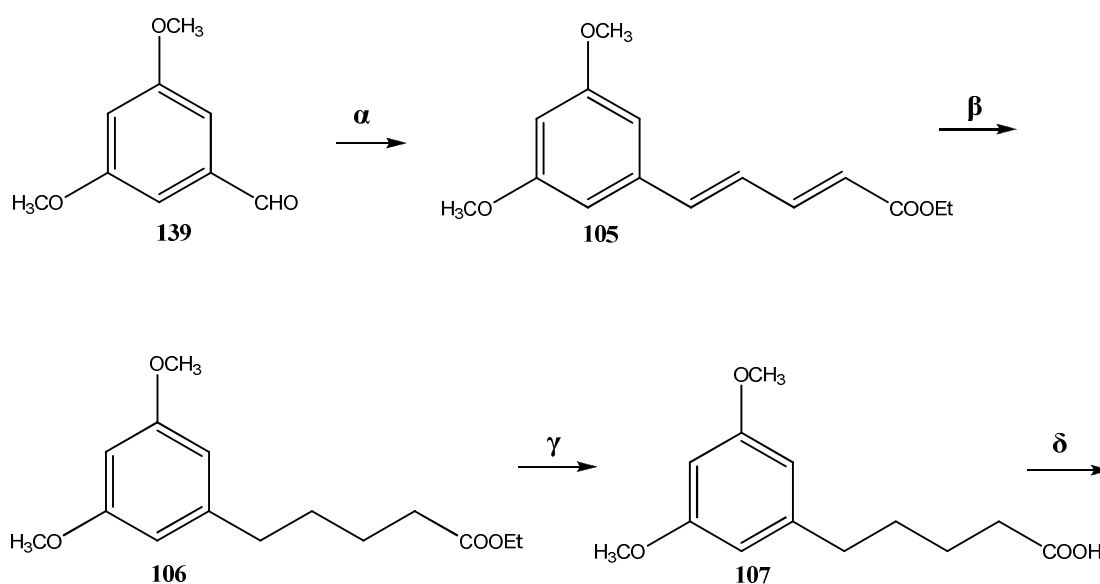
Ρετροσυνθετική ανάλυση



Σχήμα γ.15.1

Γ.15.2 Σύνθεση των αναλόγων 111-113 και 114-116

Κατά το πρώτο στάδιο της συνθετικής πορείας συμπυκνώνεται η εμπορικά διαθέσιμη 3,5-διμεθοξυβενναζαλδεΐδη (**139**) με το κατάλληλο Horner-Emmons υλίδιο, οπότε λαμβάνεται ο εστέρας **105**, ο οποίος ανάγεται καταλυτικά (H_2 , Pd/C) υπό ατμοσφαιρική πίεση, οπότε προκύπτει ο κορεσμένος εστέρας **106**.⁸⁶ Ο εστέρας **106** σαπωνοποιείται και το καρβοξυλικό οξύ **107**, που προκύπτει, κυκλώνεται με πολυφωσφορικό οξύ προς την κετόνη **108**.⁸⁹ Ακολουθεί αντίδραση της κετόνης με νιτρομεθάνιο, υπό συνθήκες αντίδρασης Henry προς λήψη της ακόρεστης νιτροένωσης **109**, η οποία ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο προς την αμίνη **110**. Η τελευταία ακυλιώνεται με τους κατάλληλους ανυδρίτες οξέων για να προκύψουν τα αμιδικά παράγωγα **111-113**. Στο τελικό στάδιο, ανάγεται ο διπλός δεσμός του κυκλοεπτενικού τους δακτυλίου με το σύστημα τριμεθυλοσιλανίου-τριφθοροξικού οξέος, οπότε προκύπτουν τα αμιδικά παράγωγα **114-116**. (σχήμα γ.15.2).

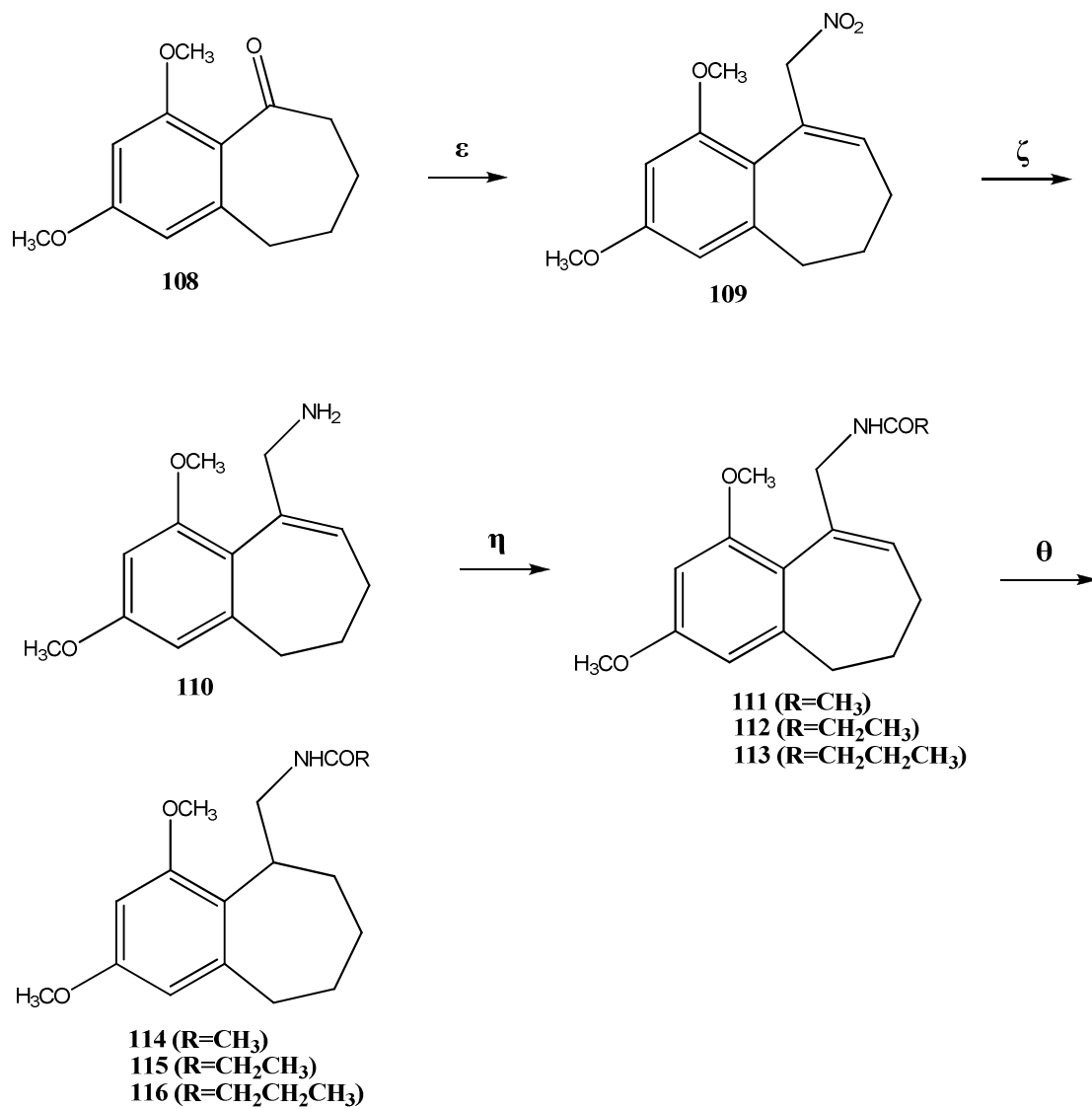


α. THF, $EtO(O)C-CH=CH-CH_2PO(OEt)_2$, $LiOH \cdot H_2O$, μοριακά κόσκκινα, $60\text{ }^\circ\text{C}$

β. H_2 , Pd/C (10%), EtOH, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 atm

γ. KOH, EtOH/ H_2O , $100\text{ }^\circ\text{C}$

δ. P_2O_5 , H_3PO_4 , $100\text{ }^\circ\text{C}$

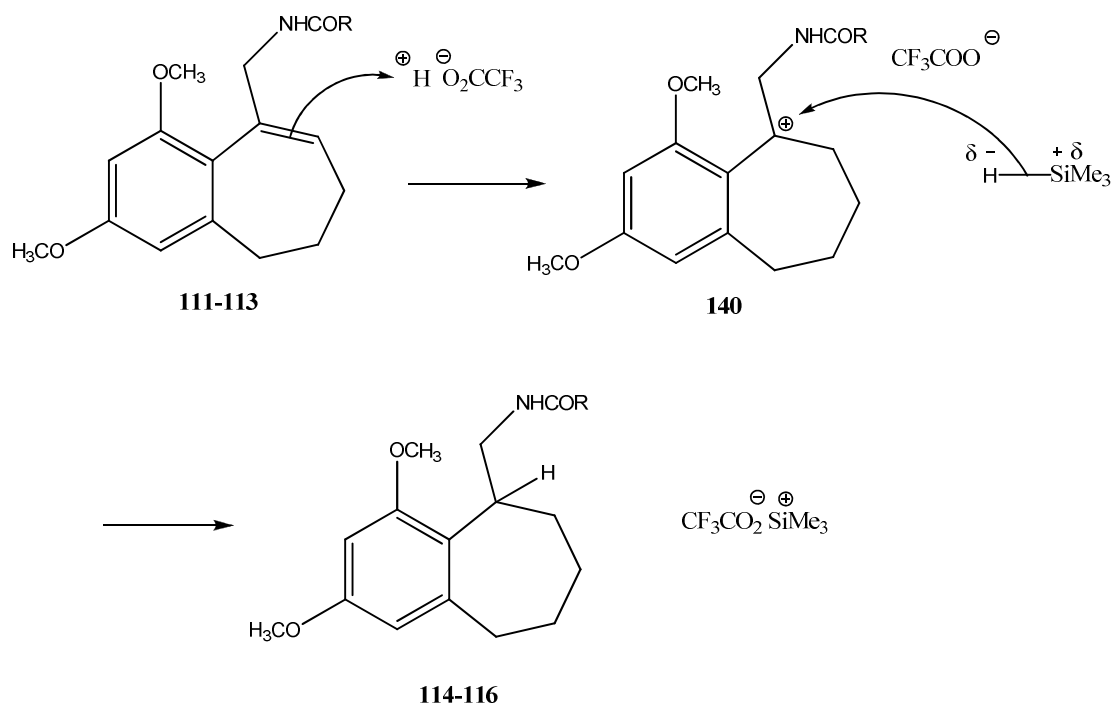


- ε.** CH₃NO₂, CH₃COONH₄, 110 °C
ζ. LiAlH₄, THF, 0 °C → 25 °C
η. (RCO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C
θ. CF₃COOH, Me₃SiH, 65 °C

Σχήμα γ.15.2

Γ.15.3 Μηχανισμός αναγωγής του διπλού δεσμού των αμιδίων 111-113 προς τα ακόρεστα αμίδια 114-116

Σύμφωνα με το **σχήμα γ.15.3**, τα ακόρεστα αμιδικά παράγωγα **111-113** αντιδρούν με ένα μόριο τριφθοροξικού οξέος με αποτέλεσμα την πρωτονίωση του κυκλοεπτενικού διπλού δεμού προς σχηματισμό του ενδιάμεσου **140**. Αυτό στη συνέχεια αντιδρά με ένα μόριο τριμεθυλοσιλανίου, οπότε προκύπτουν τα αμίδια **114-116**.⁸⁷ Λόγω της μεγαλύτερης ηλεκτραρνητικότητας του ατόμου του υδρογόνου σε σχέση με αυτήν του πυριτίου ο δεσμός πυριτίου-υδρογόνου είναι αρκετά πολωμένος προς την πλευρά του υδρογόνου και έτσι το τριμεθυλοσιλάνιο δρα ως δότης υδριδίου σε καρβοκατιόντα.



Σχήμα γ.15.3

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Δ.1 Υλικά και μέθοδοι

Τα φάσματα πρωτονίου Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^1H NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker AC 200 (200 MHz) ή Bruker DRX 400 (400 MHz). Τα φάσματα ^{13}C Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (^{13}C NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker AC 200 (50.09 MHz). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων (δ) μετρήθηκαν με βάση το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS) ως εσωτερικό πρότυπο. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3), δευτεριωμένη ακετόνη (CD_3COCD_3) ή δευτεριωμένη μεθανόλη (CD_3OD).

Τα φάσματα μαζών ελήφθησαν σε φασματόμετρο μαζών Thermoquest FinniganAQA με γραμμικό τετραπολικό αναλυτή και ο ιονισμός έγινε με την τεχνική της ηλεκτροδιάχυσης (ESI).

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

Η ξήρανση του ακετονιτριλίου (CH_3CN), του διμεθυλοφορμαμίδιου (DMF) και του διχλωρομεθανίου (CH_2Cl_2) έγινε με τη χρήση μοριακών κοσκίνων (4 Å). Η ξήρανση του διαιθυλαιθέρα και του τετραϋδροφουρανίου (THF) έγινε με υδρίδιο του ασβεστίου.

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

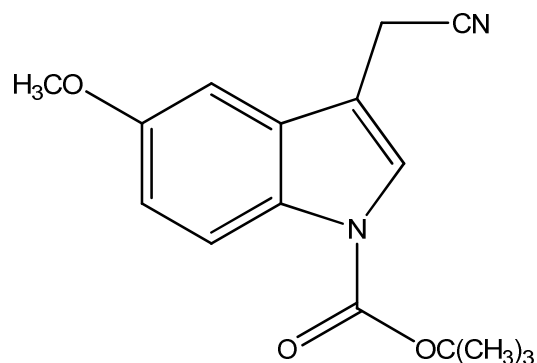
Για τη χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιήθηκε silica gel (200-400 mesh).

Συντομογραφίες ξένων όρων

Φασματοσκοπία ^1H NMR: **s**: singlet, **bs**: broad singlet, **d**: doublet, **dd**: doublet of doublet, **t**: triplet, **q**: quartet, **m**: multiplet, **H_{arom}**: αρωματικό πρωτόνιο, **J**: σταθερά σύζευξης.

Δ.2 Σύνθεση των αναλόγων 5 και 6

Δ.2.1 1-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ-1*H*-3-ινδολακετονιτρίλιο (1)



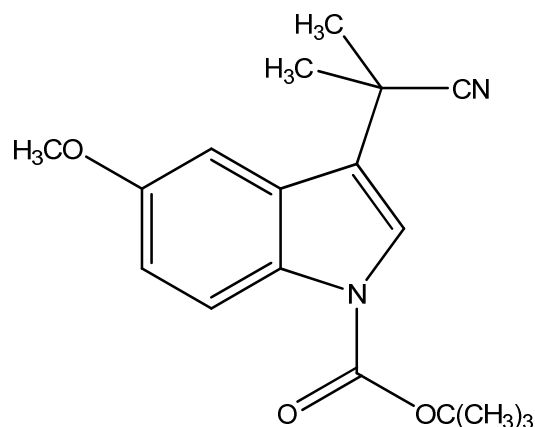
4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) (0.95 g, 7.80 mmol) και *tert*-βουτοξυκαρβοξυλικός ανυδρίτης (2.14 g, 9.80 mmol) προστίθενται σε αναδευόμενο διάλυμα 5-μεθοξυ-3-ινδολακετονιτρίλιου (1.11 g, 5.97 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (15 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και αραίωση του υπολείμματος με οξικό αιθυλεστέρα. Στη συνέχεια, το οργανικό διάλυμα πλένεται με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος (10%) και κατόπιν με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (10%). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει κατεργάζεται με μικρή ποσότητα οξικού αιθυλεστέρα για να προκύψει το επιθυμητό προϊόν (1.22 g, 4.50 mmol) με τη μορφή λευκού στερεού, το οποίο διηθείται.

Απόδοση : 75%

Σ.Τ. : 129-131 °C (βιβλ. 130-133 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁵⁶

Δ.2.2 1-(*tert*-Βουτοξυκαρβονυλο)-5-μεθοξυ- α,α -διμεθυλο-1*H*-3-ινδολακετονιτρίλιο (2)

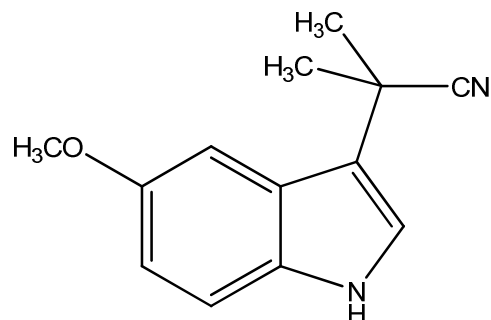


Μίγμα του ακετονιτρίλιου **1** (1.05 g, 3.67 mmol) και μεθυλοϊωδίδιου (0.57 ml, 9.20 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (10 ml) προστίθεται στάγδην και στους 0 °C σε εναιώρημα υδριδίου του νατρίου (60%) (0.29 g, 12.05 mmol) σε DMF (10ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες. Ακολουθεί προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου μέχρι να μην παρατηρείται αφρισμός και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5) για να προκύψει η επιθυμητή ένωση (1.09 g, 3.47 mmol) με τη μορφή κίτρινου ελαίου.

Απόδοση : 95%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁵⁶

Δ.2.3 5-Μεθοξυ-α,α-διμεθυλο-1H-3-ινδολακετονιτρίλιο (3)

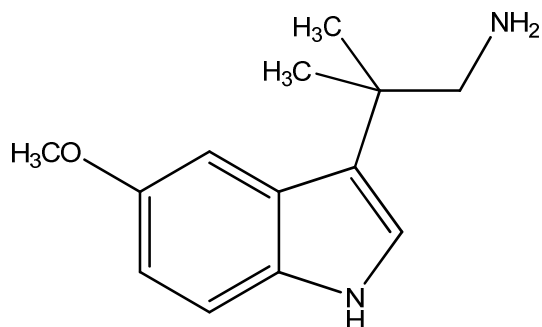


Διάλυμα φθοριούχου τετραβουτυλαμμωνίου 1M σε THF (14 ml, 14 mmol) προστίθεται στάγδην σε αναδευόμενο διάλυμα του νιτριλίου **2** (1.09 g, 3.47 mmol) σε THF (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 65 °C με καθετο ψυκτήρα για 24 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη νερού (20 ml) και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και κατόπιν ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 94/6), οπότε λαμβάνεται η επιθυμητή ένωση (0.47g, 2.19mmol) με την μορφή κίτρινου ελαίου.

Απόδοση : 63%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁵⁶

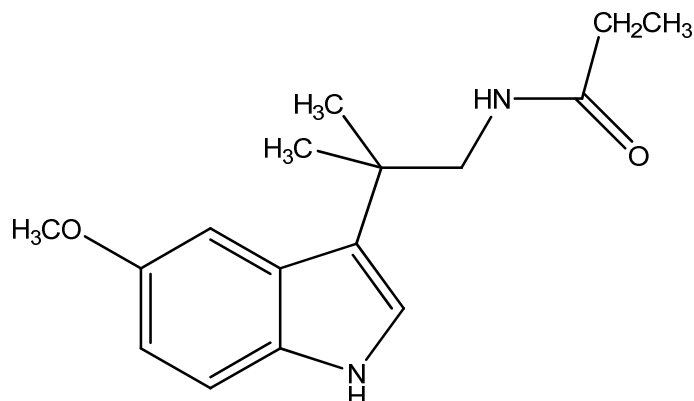
Δ.2.4 5-Μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-1H-3-ινδολαιθαναμίνη (4)



Διάλυμα του νιτριλίου **3** (0.26 g, 1.19 mmol) σε βενζόλιο (2 ml) προστίθεται στάγδην και στους 0 °C σε εναιώρημα λιθιοαργιλιοϋδριδίου (0.14 g, 3.57 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (5 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά και ακολούθως υδρολύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια, το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (15 ml), διηθείται από γη διατόμων (celite) και ο ηθμός πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (30 ml). Το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπο κενό για να ληφθεί η αμίνη **4** (0.25 g, 1.14 mmol) ως κίτρινο έλαιο, η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 96%

Δ.2.5 *N*-Προπανοΐλο 5-μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-1*H*-3-ινδολαιθαναμίνη (5)



Σε διάλυμα της αμίνης **4** (0.25 g, 1.14 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (5 ml) προστίθενται διαδοχικά τριαιθυλαμίνη (0.26 ml, 1.9 mmol) και προπιονικός ανυδρίτης (0.17 ml, 1.30 mmol) στους 0 °C. Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά, αραιώνεται με διχλωρομεθάνιο (10 ml) και μετά πλένεται με νερό. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2), οπότε λαμβάνεται το επιθυμητό τελικό προϊόν (0.198 g, 0.72 mmol) ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

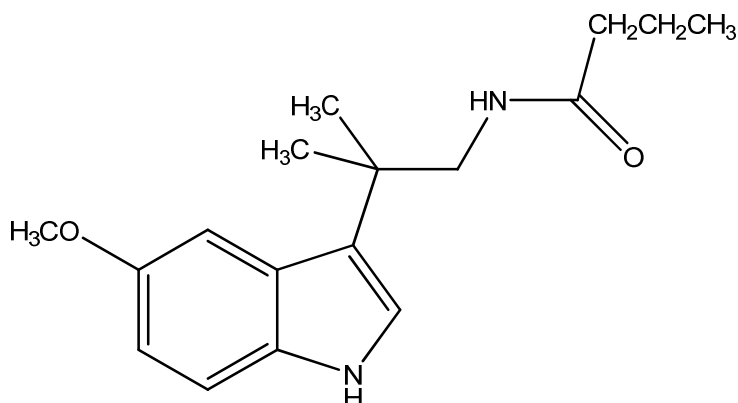
Απόδοση : 63%

Σ.Τ. : 69-71 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.99 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.35 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂), 2.00 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 3.58 (d, 2H, ArC(CH₃)₂CH₂NH, *J*=5.9 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (bs, 1H, NH), 6.81(dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.2 Hz) 6.92 (d, 1H, H₄, *J*=2.4 Hz), 7.14 (d, 1H, H₂, *J*=1.9 Hz), 7.20 (d, 1H, H₇, *J*=8.8 Hz), 8.11 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.1, 26.6, 29.9, 36.0, 48.8, 56.2, 103.3, 11.9, 112.3, 121.3, 122.5, 125.7, 132.7, 153.7, 173.9.

Δ.2.6 *N*-Βουτανουίλο 5-μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-1*H*-3-ινδολαιθαναμίνη (6)



Το αμίδιο **6** παρασκευάζεται από την αμίνη **4** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως κίτρινο έλαιο, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπο πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 65/35).

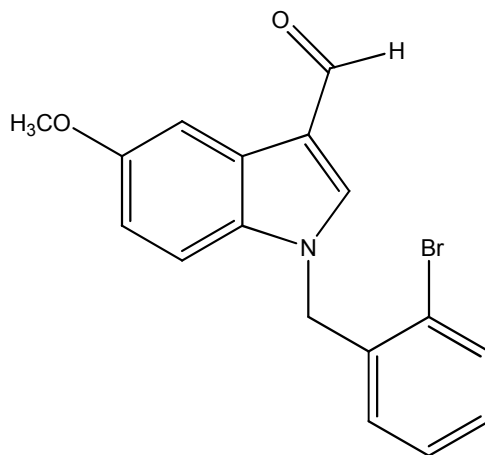
Απόδοση : 62%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.42 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂), 1.55 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.02 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.3 Hz), 3.64 (d 2H, ArC(CH₃)₂CH₂NH, *J*=5.9 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.15 (bs, 1H, NH), 6.88 (dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.3 Hz), 6.98 (d, 1H, H₄, *J*=2.5 Hz), 7.20 (d, 1H, H₂, *J*=2.1 Hz), 7.29 (d, 1H, H₇, *J*=8.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.8, 19.3, 26.6, 36.0, 39.0, 48.8, 56.2, 103.4, 112.0, 112.3, 121.4, 122.5, 125.8, 132.7, 153.7, 173.2.

Δ.3 Σύνθεση των αναλόγων 12, 13

Δ.3.1 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1*H*-3-ινδολοκαρβοξαλδεΐδη (7)



Μίγμα 5-μεθοξυϊνδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (0.50 g, 2.86 mmol), ανθρακικού καλίου (0.79 g, 5.72 mmol) και ακετονιτριλίου (12 ml) βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για μισή ώρα. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος 2-βρωμοβενζυλοβρωμιδίου (0.48 ml, 3.10 mmol) σε ακετονιτρίλιο (3 ml) και το μίγμα αναδεύεται υπο βρασμό για 24 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα χύνεται σε παγόνερο και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 88/12) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (0.80 g, 2.32 mmol) ως λευκό στερεό.

Απόδοση : 81%

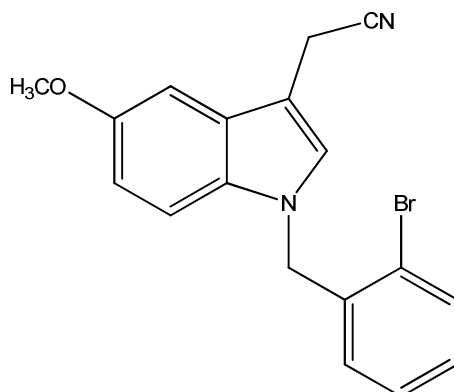
Σ.Τ. : 108-110 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.40 (s, 2H, NCH₂), 6.74-6.79 (m, 1H, H_{αρωμ}), 6.93 (dd, 1H, H₆, *J*=8.9, 2.4 Hz), 7.16-7.27 (m, 3H, H_{αρωμ}), 7.62-7.66 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.83 (d, 1H, H₄, *J*=2.2 Hz), 9.97 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 51.2, 55.9, 103.6, 111.3, 114.9, 118.6, 123.0, 126.3, 128.2, 128.7, 130.0, 132.4, 133.3, 134.8, 138.7, 157.0, 184.7

MS: 343 (M⁺, 95%), 345 (M⁺+2, 100%)

Δ.3.2 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-1H-3-ινδολακετονιτρίλιο (8)



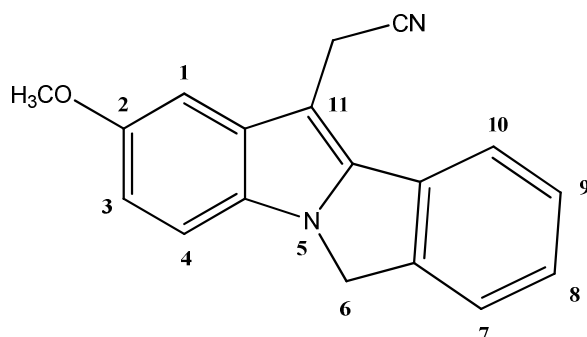
Διάλυμα τολουενοσουλφονυλομεθυλο ισοκυανιδίου (TosMic) (0.30 g, 1.53 mmol) σε 1,2-διμεθοξυαιθάνιο (DME) (4 ml) προστίθεται στάγδην σε εναιώρημα *tert*-βουτοξυκαλίου (0.35 g, 3.16 mmol) στους -30 °C. Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος της αλδεΐδης **7** (0.50g, 1.45 mmol) σε DME (7ml) στους -60 °C και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Προστίθεται μεθανόλη (10ml) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 60 °C με κάθετο ψυκτήρα για μισή ώρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπο κενό και προστίθεται νερό (10 ml). Το προκύπτον μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα, η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1) για να προκύψει το επιθυμητό νιτρίλιο (0.33 g, 0.92 mmol) ως ανοικτόχρωμο στερεό.

Απόδοση : 64%

Σ.Τ.: 111-113 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.83 (s, 2H, ArCH₂CN), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.32 (s, 2H, NCH₂), 6.56-6.61 (m, 1H, H_{αρωμ}), 6.90 (dd, 1H, H₆, J=8.9, 2.3 Hz), 7.04 (d, 1H, H₄, J=2.2 Hz), 7.12-7.18 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.59-7.63 (m, 1H, H_{αρωμ}).

Δ.3.3 2-Μεθοξυ-6*H*-ισοϊνδολο[2,1-*a*]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (9)



Σε διάλυμα του νιτρίλιου **8** (0.30 g, 0.85 mmol) σε *N,N*-διμεθυλακεταμίδιο (DMA) (15 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (104 mg, 1.06 mmol) και κατόπιν τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh₃)₄Pd (0.04 g, 0.03 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται στους 120 °C με κάθετο ψυκτήρα για μισή ώρα, αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 90/10) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (0.209 g, 0.76 mmol) ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

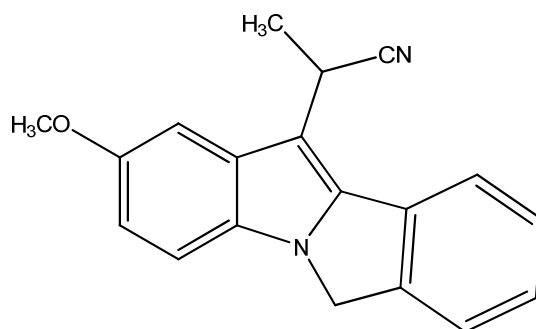
Απόδοση : 90%

Σ.Τ. : 120-122 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 2H, ArCH₂CN), 4.88 (s, 2H, NCH₂), 6.83 (d, 1H, H₃, *J*=8.5 Hz), 7.00 (s, 1H, H₁), 7.15 (d, 1H, H₄, *J*=8.6 Hz), 7.26 (t, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.2 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.67 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.2 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.5, 48.7, 56.0, 100.8, 110.1, 110.5, 112.1, 112.7, 121.1, 123.6, 123.8, 127.4, 128.5, 129.0, 131.6, 132.4, 142.0, 154.7.

Δ.3.4 2-Μεθοξυ-α-μεθυλο-6*H*-ισοϊνδολο[2,1-α]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (10)



Διάλυμα του νιτρίλιου **9** (0.11 g, 0.40 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (2 ml) προστίθεται στάγδην και στους 0 °C σε εναιώρημα υδριδίου του νατρίου (60%) (130 mg, 0.52 mmol) σε DMF (2ml). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος μεθυλοϊωδίδιου (0.04 ml, 0.52 mmol) σε DMF (1 ml) στην ίδια θερμοκρασία και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα. Προστίθεται υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (10%) (10 ml) και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με νερό και κατόπιν ξηραίνεται με Na₂SO₄. Μετά την εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό λαμβάνεται ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5) για να προκύψει το επιθυμητό προϊόν (0.085 g, 0.29 mmol) ως ανοικτόχρωμο στερεό.

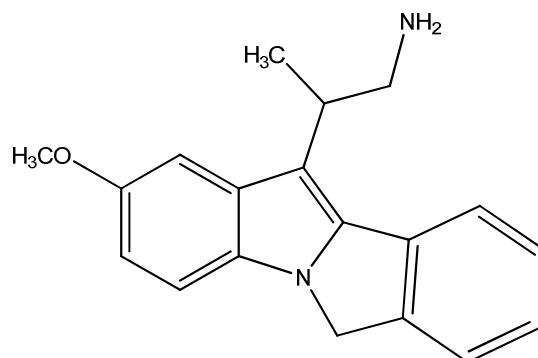
Απόδοση : 74%

Σ.Τ. : 127-129 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.73 (d, 3H, ArCH(CH₃)CN, *J*=7.3 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (q, 1H, ArCH(CH₃)CN, *J*=7.3 Hz), 4.92 (s, 2H, NCH₂), 6.82 (dd, 1H, H₃, *J*=8.7, 2.0 Hz), 7.1 (d, 1H, H₁, *J*=1.8 Hz), 7.16 (d, 1H, H₄, *J*=8.8 Hz), 7.26 (t, 1H, H_{αρομ}, *J*=7.5 Hz), 7.36-7.41 (m, 2H, H_{αρομ}), 7.76 (d, 1H, H_{αρομ}, *J*=7.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 20.7, 22.4, 48.6, 56.1, 101.3, 101.7, 110.5, 112.4, 112.6, 121.8, 123.8, 127.3, 128.5, 129.0, 130.4, 132.4, 141.0, 142.1, 154.6.

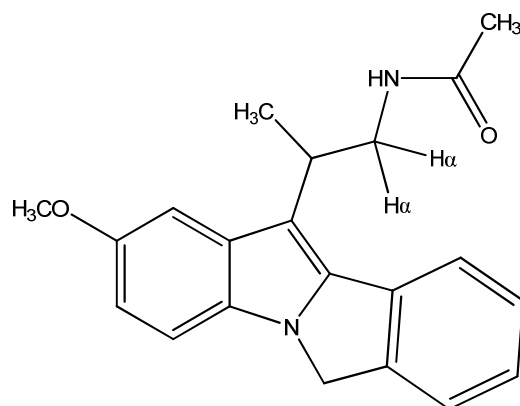
Δ.3.5 2-Μεθοξυ-β-μεθυλο-6H-ισοϊνδολο[2,1,-α]ινδολο-11-αιθαναμίνη (11)



Η αμίνη **11** παρασκευάζεται με αναγωγή του νιτρλίου **10** με λιθιοαργιλιούδριδιο, όπως περιγράφεται για τη λήψη της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 95%

Δ.3.6 *N*-Ακετυλο-2-μεθοξυ-β-μεθυλο-6*H*-ισοϊνδολο[2,1-*a*]ινδολο-11-αιθαναμίνη (12)



Το αμίδιο **12** παρασκευάζεται από την αμίνη **11** και οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με την μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

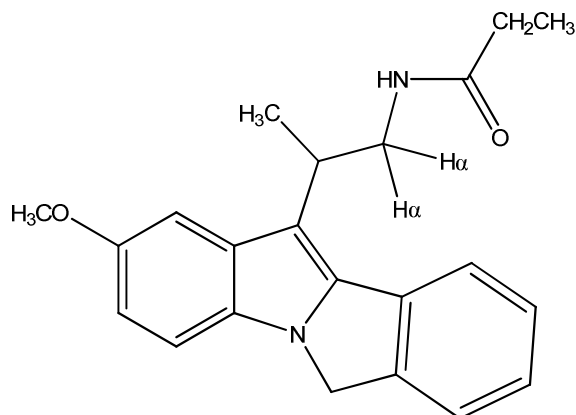
Απόδοση : 45%

Σ.Τ. : 134-136 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.55 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=7.0 Hz), 1.75 (s, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NHCOCH₃), 3.34-3.39 (m, 1H, H_α), 3.61-3.70 (m, 1H, H_α), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.95-4.06 (m, 1H, ArCH(CH₃)CH₂NH), 5.02 (s, 2H, NCH₂), 5.49 (bs, 1H, NH), 6.88 (d, 1H, H₃, *J*=8.5 Hz), 7.14 (s, 1H, H₁), 7.24 (d, 1H, H₄, *J*=8.9 Hz), 7.30 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.4 Hz), 7.40 (t, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.4 Hz), 7.46 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.3 Hz), 7.77 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 18.7, 23.5, 31.9, 45.2, 48.4, 56.2, 103.3, 108.5, 110.2, 111.6, 121.4, 123.7, 126.8, 128.4, 129.7, 131.2, 133.5, 141.5, 141.9, 153.9, 170.2.

Δ.3.7 N-Προπανοϋλο-2-μεθοξυ-β-μεθυλο-6H-ισοϊνδολο[2,1-α]ινδολο-11-αιθαναμίνη (13)



Η ένωση **13** παρασκευάζεται από την αμίνη **11** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 45%

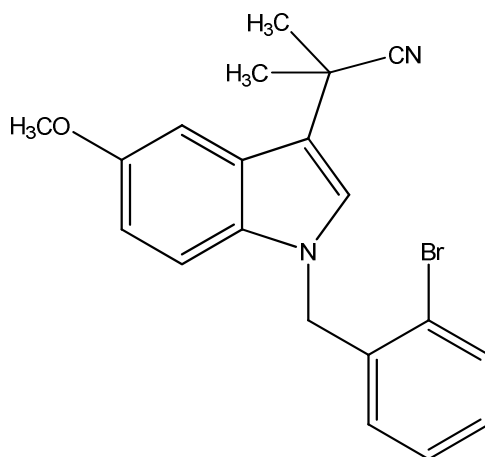
Σ.Τ. : 139-140 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, 3H, NHC₂H₅, *J*=7.3 Hz), 1.49 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=6.9 Hz), 1.89 (q, 2H, NHC₂H₅, *J*=7.2 Hz), 3.24-3.33 (m, 1H, H_α), 3.56-3.65 (m, 1H, H_α), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.91-4.01 (m, 1H, ArCH(CH₃)CH₂NH), 4.96 (s, 2H, NCH₂), 5.39 (bs, 1H, NH), 6.82 (d, 1H, H₃, *J*=8.6 Hz), 7.09 (s, 1H, H₁), 7.19 (d, 1H, H₄, *J*=9.1 Hz), 7.23 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.4 Hz), 7.33 (t, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.4 Hz), 7.40 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.3 Hz), 7.77 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.8, 18.6, 29.8, 31.9, 45.1, 48.3, 56.2, 103.3, 108.6, 110.2, 111.7, 121.5, 123.7, 126.8, 128.4, 129.7, 131.4, 133.4, 141.5, 141.9, 153.9, 173.7.

Δ.4 Σύνθεση του αναλόγου 17

Δ.4.1 1-(2-Βρωμοβενζυλο)-5-μεθοξυ-α,α-διμεθυλο-1H-3-ινδολακετονιτρίλιο (14)

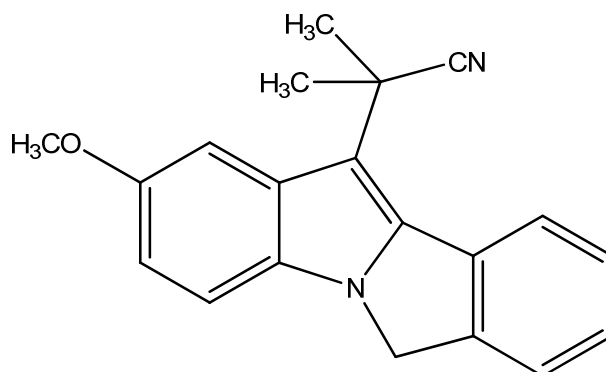


Διάλυμα του νιτρίλιου **8** (0.90 g, 2.53 mmol) και μεθυλοϊωδίδιου (0.5 ml, 7.5 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (10 ml) προστίθεται στάγδην στους 0 °C σε εναιώρημα υδριδίου του νατρίου (60%) (0.18 g, 7.5 mmol) σε DMF (8 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για έξι ώρες και ακολούθως προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (10%) (10 ml). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα, η οργανική στοιβάδα πλένεται με νερό και κατόπιν ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5) για να δώσει το επιθυμητό νιτρίλιο (0.636 g, 1.66 mmol) ως κίτρινο ελαιώδες υγρό.

Απόδοση : 65%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.84 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CN), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.31 (s, 2H, NCH₂), 6.51-6.55 (m, 1H, H_{αρομ}), 6.88 (dd, 1H, H₆, J=8.9, 2.2 Hz), 7.03 (s, 1H, H₂), 7.12-7.17 (m, 2H, H_{αρομ}), 7.28 (d, 1H, H₄, J=2.2 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H, H_{αρομ}), 8.01 (s, 1H, H_{αρομ}).

Δ.4.2 2-Μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-6H-ισοϊνδολο[2,1-α]ινδολο-11-ακετονιτρίλιο (15)



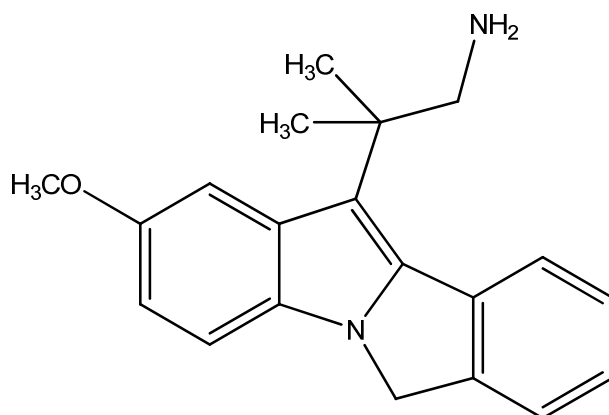
Η ένωση **15** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **14** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **9**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 94/6).

Απόδοση : 85%

Σ.Τ. : 130-132 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.04 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CN), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.96 (s, 2H, NCH₂), 6.83 (dd, 1H, H₃, *J*=8.8, 1.9 Hz), 7.16-7.41 (m, 5H, H_{αρωμ}), 8.00 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.7 Hz).

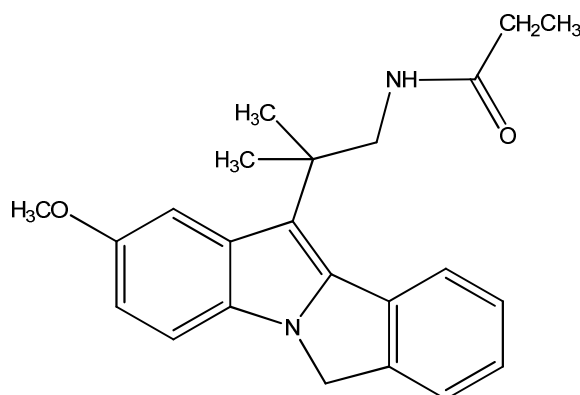
**Δ.4.3 2-Μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-6H-ισοϊνδολο[2,1,-α]ινδολο-11-αιθαναμίνη
(16)**



Η αμίνη **16** παρασκευάζεται με αναγωγή του νιτριλίου **15** με λιθιοαργιλιούδριδιο, όπως περιγράφεται για την λήψη της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση του τελικού αμιδικού παραγώγου **17** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 93%

Δ.4.4 *N*-Προπανούλο-2-μεθοξυ-β,β-διμεθυλο-6*H*-ισοϊνδολο[2,1,-α]ινδολο-11-αιθαναμίνη (17)



Το ανάλογο **17** παρασκευάζεται από την ένωση **16** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **5**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 4/1).

Απόδοση : 66%

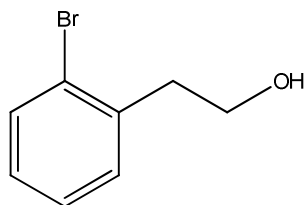
Σ.Τ. : 155-157 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.71 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂NH), 2.07 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.5 Hz), 3.80 (d, 2H, ArC(CH₃)₂CH₂NH, *J*=5.9 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.02 (s, 2H, NCH₂), 5.36 (bs, 1H, NH), 6.90 (dd, 1H, H₃, *J*=8.8, 2.2 Hz), 7.25-7.28 (m, 5H, H_{αρωμ}), 8.00 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.9 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.0, 28.2, 29.9, 37.9, 47.7, 49.6, 56.1, 105.1, 105.6, 109.8, 111.5, 113.2, 123.5, 123.8, 126.6, 128.2, 131.0, 133.4, 140.9, 142.2, 153.6, 174.1.

Δ.5 Σύνθεση των αναλόγων 25, 26, 27

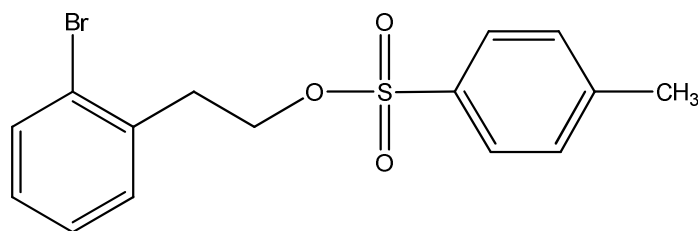
Δ.5.1 2-Βρωμοβενζολαιθανόλη (18)



Διάλυμα 2-βρωμοφαινυλοξικού οξέος (1.00 g, 4.65 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (10 ml) προστίθεται στάγδην, στους 0 °C, σε εναιώρημα λιθιοαργιλιούδριδίου (0.247 g, 6.51 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (7 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μισή ώρα και ακολούθως υδρολύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια, το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (10 ml) και διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄, ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και η επιθυμητή αλκοόλη (0.90 g, 4.47 mmol) λαμβάνεται ως άχρωμο υγρό. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 96%

Δ.5.2 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός 2-(2-βρωμοφαινυλ)αιθυλεστέρας (19)

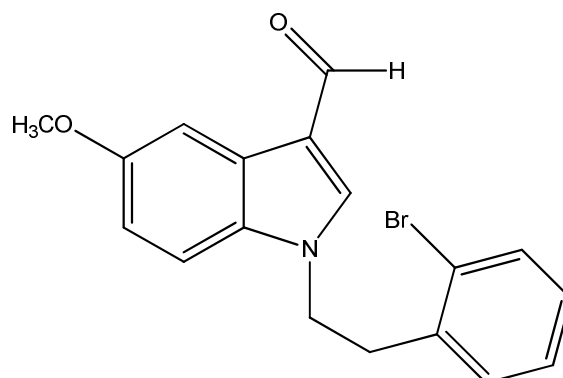


Σε διάλυμα π-τολουολοσουλφονυλοχλωριδίου (1.01 g, 5.30 mmol) και πυριδίνης (0.5 ml, 5.30 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (7 ml) στους 0 °C προστίθεται στάγδην διάλυμα της αλκοόλης **15** (0.89 g, 4.42 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (10 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους -18 °C για έξι ώρες και κατόπιν χύνεται σε παγόνερο. Η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα θειικού χαλκού (CuSO₄) μέχρι να μην παρατηρείται χρωματισμός της υδατικής φάσης. Ακολουθεί εκπλυση με νερό, ξήρανση με Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, οπότε λαμβάνεται ο επιθυμητός εστέρας (1.13 g, 3.18 mmol) ως υποκίτρινο υγρό.

Απόδοση : 72%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁶⁴

Δ.5.3 1-[2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδη (20)



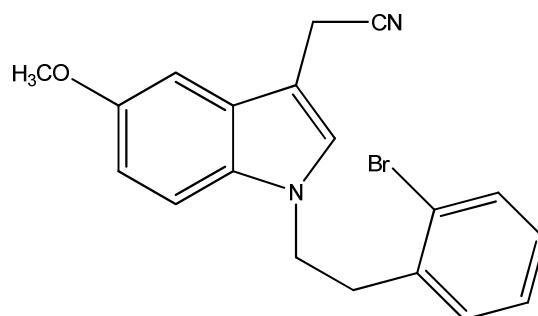
Η αλδεΐδη **20** παρασκευάζεται από την 5-μεθοξυ-ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδη και τον εστέρα **19**, σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αντίστοιχης αλδεΐδης **7**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 4/1).

Απόδοση : 63%

Σ.Τ. : 95-97 °C (βιβλ.⁹⁰ 96-98 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁹⁰

Δ.5.4 1-[2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-ακετονιτρίλιο (21)



Το ανάλογο **21** παρασκευάζεται από την ένωση **20** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου νιτρίλιου **8**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

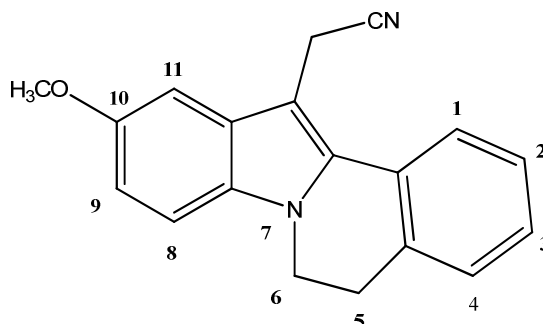
Απόδοση : 64%

Σ.Τ. : 93-94 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.20 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.5 Hz), 3.76 (s, 2H, ArCH₂CN), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.5 Hz), 6.88-7.26 (m, 7H, H_{αρωμ}), 7.56 (dd, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.5, 2.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 14.4, 37.5, 46.4, 56.0, 100.1, 101.0, 102.8, 110.2, 110.8, 112.2, 112.9, 124.4, 126.9, 127.3, 127.8, 128.8, 131.2, 133.1, 137.5, 154.5.

Δ.5.5 5,6-Διυδρο-10-μεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (22)



Το νιτρίλιο **22** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **21** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **9**. Λαμβάνεται ως ανοιχτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

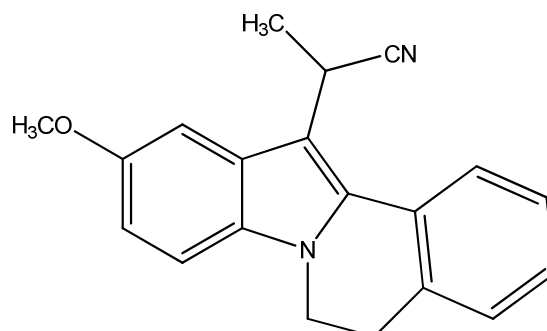
Απόδοση : 87%

Σ.Τ. : 145-147 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.13 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂CN), 4.21 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 6.93 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.3 Hz), 7.23-7.46 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.70 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 29.7, 39.9, 55.6, 98.5, 99.2, 109.8, 113.1, 117.8, 125.1, 126.9, 127.5, 127.9, 128.9, 130.6, 132.7, 133.1, 134.1, 154.8.

Δ.5.6 5,6-Διυδρο-10-μεθοξυ-α-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (23)



Το νιτρίλιο **23** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **22** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **10**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

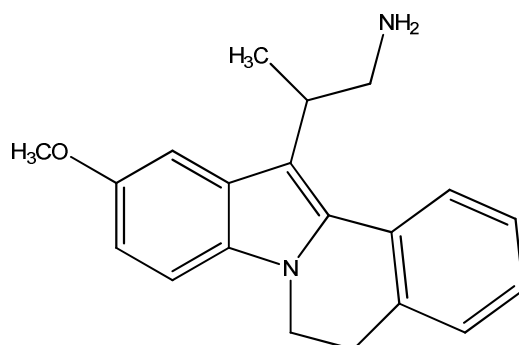
Απόδοση : 88%

Σ.Τ. : 133-135 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.80 (d, 3H, ArCH(CH₃)CN, *J*=7.3 Hz), 2.98-3.07 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.97-4.06 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.59 (q, 1H, ArCH(CH₃)CN, *J*=7.3 Hz), 6.88 (dd, 1H, H₉, *J*=8.9, 2.4 Hz), 7.18-7.34 (m, 5H, H_{αρωμ}), 7.48 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 19.9, 21.0, 30.1, 40.1, 55.9, 100.9, 103.4, 105.5, 110.0, 113.1, 125.1, 126.3, 127.5, 127.7, 128.6, 128.8, 130.8, 131.4, 134.4, 154.2.

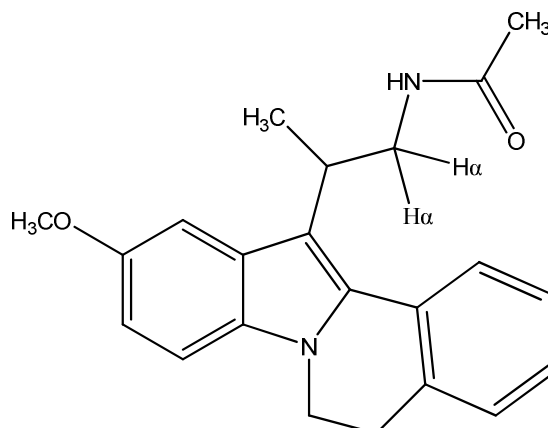
Δ.5.7 5,6-Διυδρο-10-μεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (24)



Η αμίνη **24** παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την παρασκευή της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων **25**, **26**, **27** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 96%

Δ.5.8 N-Ακετυλο-5,6-δωδρο-10-μεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (25)



Το αμίδιο **25** παρασκευάζεται από την αμίνη **24** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

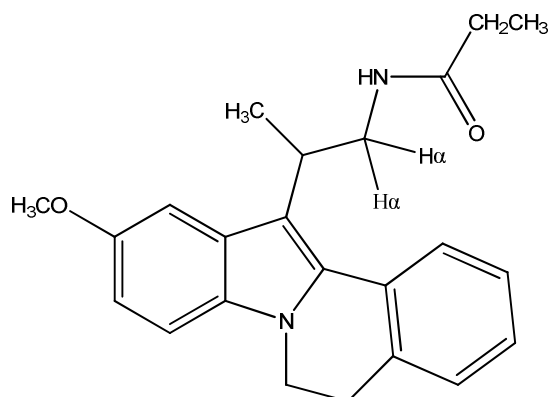
Απόδοση : 60%

Σ.Τ. : 186-188 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=6.9 Hz), 1.82 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.10 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.7 Hz), 3.50-3.63 (m, 1H, H_α), 3.81-3.89 (m, 4H, H_α + OCH₃), 4.00-4.25 (m, 3H, NCH₂CH₂ + ArCH(CH₃)CH₂NH), 5.52 (bs, 1H, NH), 6.92 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.21-7.40 (m, 5H, H_{αρωμ}), 7.81 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 18.6, 23.3, 30.4, 31.8, 40.2, 44.4, 56.1, 103.0, 109.8, 111.9, 112.4, 125.7, 126.7, 127.2, 127.4, 128.5, 129.7, 131.4, 132.4, 134.3, 153.4, 170.1.

Δ.5.9 N-Προπανοΐλο-5,6-διυδρο-10-μεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (26)



Το αμίδιο **26** παρασκευάζεται από την αμίνη **24** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

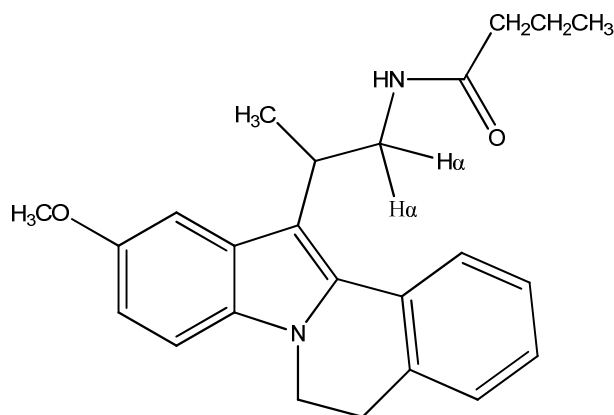
Απόδοση : 45%

Σ.Τ. : 181-183 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.46 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=7.0 Hz), 1.94 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.98-3.02 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.43-3.50 (m, 1H, H_α), 3.76-3.83 (m, 4H, H_α + OCH₃), 3.98-4.16 (m, 3H, NCH₂CH₂ + ArCH(CH₃)CH₂NH), 5.38 (bs, 1H, NH), 6.85 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 1.9 Hz), 7.14 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.1 Hz), 7.17-7.29 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.73 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.8, 18.5, 29.7, 30.4, 31.9, 40.2, 44.3, 56.1, 103.0, 109.8, 111.9, 112.5, 125.8, 126.7, 127.2, 127.4, 128.5, 129.7, 131.5, 132.4, 134.3, 153.4, 173.7.

Δ.5.10 N-Βουτανουΐλο-5,6-διωδρο-10-μεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (27)



Το αμίδιο **27** παρασκευάζεται από την αμίνη **24** και βουτυρικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 7/3).

Απόδοση : 43%

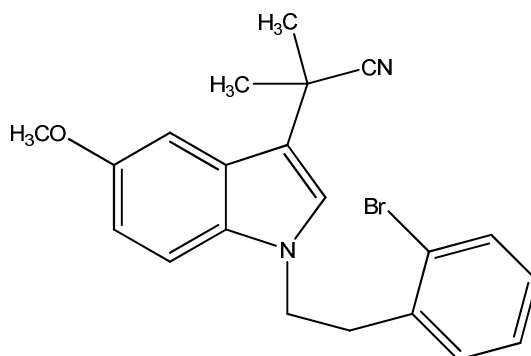
Σ.Τ. : 152-154 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.75 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.3 Hz), 1.42-1.46 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.53 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=7.0 Hz), 1.94 (q, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.5 Hz), 3.05-3.10 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.50-3.57 (m, 1H, H_α), 3.82-3.88 (m, 4H, H_α + OCH₃), 4.04-4.10 (m, 1H, ArCH(CH₃)CH₂NH), 4.10-4.20 (m, 2H, NCH₂CH₂), 5.42 (bs, 1H, NH), 6.91 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.1 Hz), 7.20 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.0 Hz), 7.24-7.35 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.78 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.6, 18.5, 19.0, 30.4, 32.0, 38.7, 40.2, 44.2, 56.2, 103.1, 109.7, 111.9, 112.4, 125.8, 126.8, 127.2, 127.4, 128.4, 129.6, 131.7, 132.4, 134.3, 153.6, 173.0.

Δ.6 Σύνθεση των αναλόγων 31, 32

Δ.6.1 [2-(2-Βρωμοφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-α,α-διμεθυλο-1H-3-ινδολακετονιτρίλιο (28)



Η ένωση **28** παρασκευάζεται από το ινδολακετονιτρίλιο **21**, σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αντίστοιχης ένωσης **14**. Λαμβάνεται ως ανοιχτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 92/8).

Απόδοση : 95 %

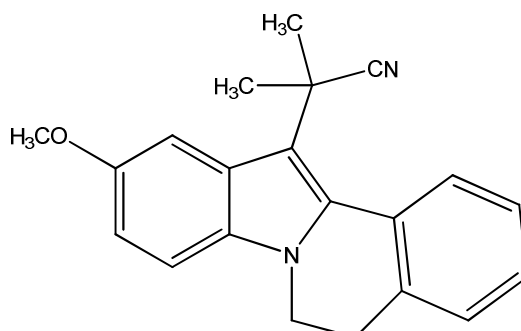
Σ.Τ : 77-79 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CN), 3.13 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.3 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.4 Hz), 6.68 (s, 1H, H₂), 6.79-6.82 (m, 1H, H_{αρομ}), 6.86 (dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.01-7.08 (m, 1H, H_{αρομ}), 7.17 (d, 1H, H₄, *J*=2.2 Hz), 7.24 (d, 1H, H₇, *J*=8.9 Hz), 7.50 (dd, 1H, H_{αρομ}, *J*=7.4, 1.4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 27.9, 37.2, 46.3, 56/0, 101.3, 102.0, 110.3, 110.8, 112.4, 112.7, 124.3, 124.7, 125.8, 127.7, 128.6, 131.1, 132.9, 137.52, 154.0.

MS: 396 (M⁺, 50%), 398 (M⁺+2, 50%).

Δ.6.2 5,6-Διυδρο-10-μεθοξυ-β,β-διμεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (29)



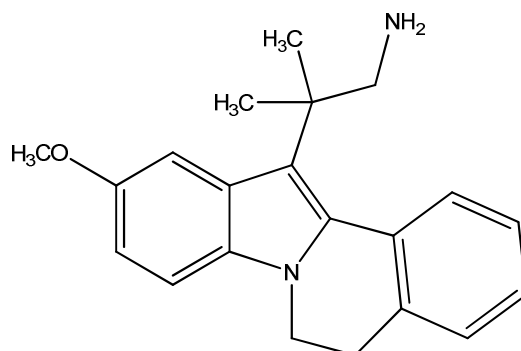
Το νιτρίλιο **29** παρασκευάζεται από την ένωση **28** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **9**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 92/8).

Απόδοση : 83%

Σ.Τ : 123-125 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.04 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CN), 3.00 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.8 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.0 Hz), 6.87 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.6 Hz), 7.18-7.36 (m, 5H, H_{αρωμ}), 7.79 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.7 Hz).

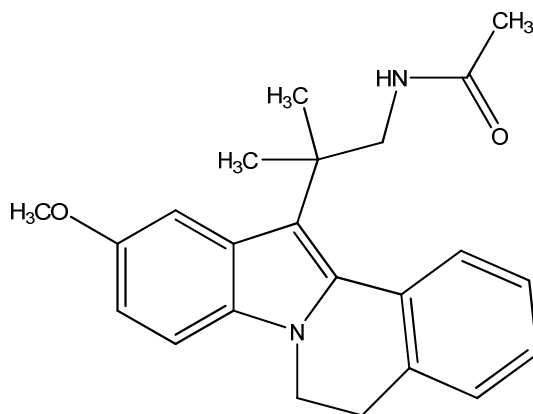
Δ.6.3 5,6-Διυδρο-10-μεθοξυ-β,β-διμεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (30)



Η αμίνη **30** παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την παρασκευή της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων **31**, **32** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 90%

Δ.6.4 N-Ακετυλο-5,6-διυδρο-10-μεθοξυ-β,β-διμεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (31)



Το αμίδιο **31** παρασκευάζεται από την αμίνη **30** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

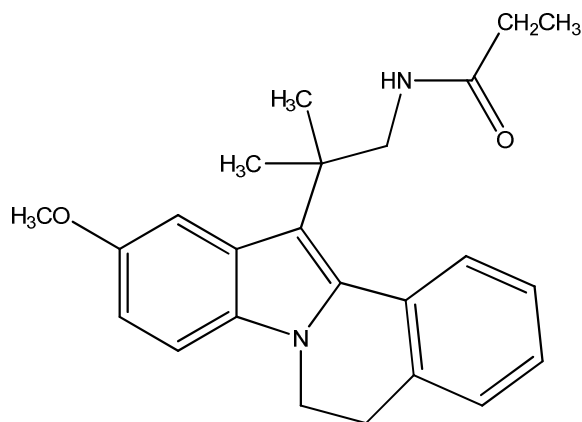
Απόδοση : 52%

Σ.Τ. : 197-199 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.60 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂NH), 1.85 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.02 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.9 Hz), 3.85 (d, 2H, ArC(CH₃)₂CH₂NH, *J*=5.9 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.1 Hz), 5.41 (bs, 1H, NH), 6.91 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.2 Hz), 7.24-7.31 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.38 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.2 Hz), 7.69 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 23.5, 29.1, 31.0, 38.0, 41.1, 50.6, 56.3, 105.0, 109.7, 111.9, 116.3, 126.2, 127.6, 127.7, 128.0, 130.5, 130.9, 131.8, 133.7, 135.9, 153.6, 170.2.

Δ.6.5 N-Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-10-μεθοξυ-β,β-διμεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (32)



Το αμίδιο **32** παρασκευάζεται από την αμίνη **30** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 45%

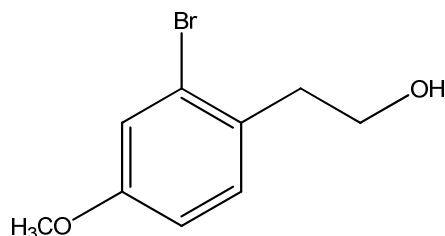
Σ.Τ. : 165-167 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.60 (s, 6H, ArC(CH₃)₂CH₂NH), 2.05 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.7 Hz), 3.01 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.9 Hz), 3.85 (d, 2H, ArC(CH₃)₂CH₂NH, *J*=6.1 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.0 Hz), 5.38 (bs, 1H, NH), 6.91 (dd, 1H, H₉, *J*=8.9, 2.3 Hz), 7.24-7.30 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.38 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.2 Hz), 7.69 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.6, 29.1, 30.0, 31.1, 38.0, 41.0, 50.4, 56.3, 105.1, 109.7, 111.8, 116.4, 126.2, 127.6, 127.7, 128.7, 130.5, 130.9, 132.0, 133.6, 135.8, 153.5, 173.9.

Δ.7 Σύνθεση των αναλόγων 39, 40, 41

Δ.7.1 2-Βρωμο-4-μεθοξυβενζολαιθανόλη (33)

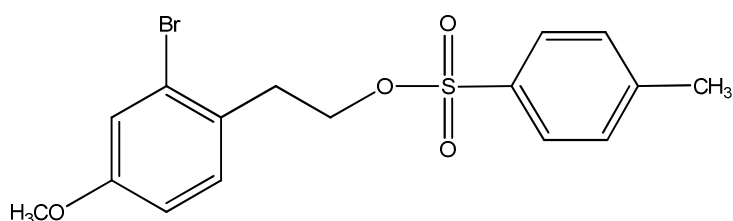


Η αλκοόλη **33** παρασκευάζεται με αναγωγή του 2-βρωμο-4-μεθοξυφαινυλοξικού οξέος με λιθιοαργιλιούδριδιο, όπως περιγράφεται για την παρασκευή της αλκοόλης **18**. Λαμβάνεται ως άχρωμο υγρό.

Απόδοση : 97%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H NMR}$ συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁶⁸

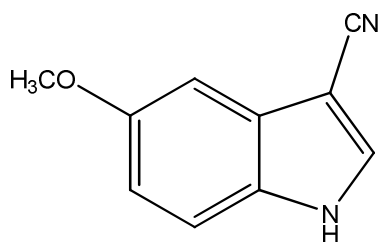
Δ.7.2 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός 2-(2-βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλεστέρας (34)



Ο εστέρας **34** παρασκευάζεται από την αλκοόλη **33** χρησιμοποιώντας τη μέθοδο παρασκευής του εστέρα **19**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 81%

Δ.7.3 5-Μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (35)



Σε διάλυμα 5-μεθοξυ ινδολο-3-καρβοξαλδεΐδης (2.8 g, 16 mmol) σε νιτροαιθάνιο (4.6 ml, 64 mmol) προστίθεται οξικό νάτριο (2.62 g, 32.0 mmol) και οξικό οξύ (3.5 ml, 56 mmol). Το μίγμα βράζεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για δέκα ώρες και κατόπιν χύνεται σε παγόνερο. Ακολουθεί εκχύλιση με αιθέρα (2 x 20 ml) και έκπλυση με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (10%) (20 ml). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται στη συνέχεια με Na₂SO₄, εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 4/1) για να προκύψει η επιθυμητή ένωση (2.20 g, 12.79 mmol) ως υποκίτρινο στερεό.

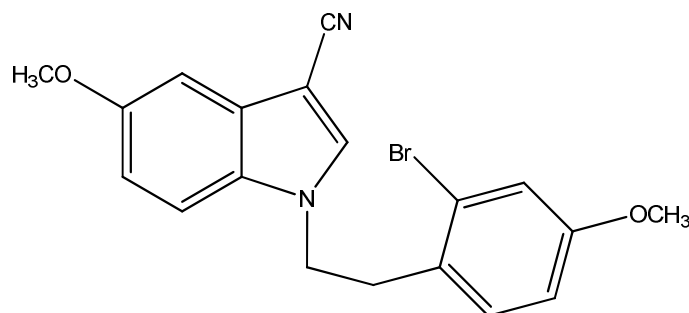
Απόδοση : 80%

Σ.Τ. : 135-137 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.96 (dd, 1H, H₆, *J*=8.7, 2.3 Hz), 7.16 (d, 1H, H₂, *J*=2.0 Hz), 7.36 (d, 1H, H₇, *J*=8.7 Hz), 7.69 (d, 1H, H₄, *J*=2.9 Hz), 8.87 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 55.7, 100.6, 112.9, 114.4, 115.1, 126.6, 127.8, 129.9, 131.8, 156.0.

Δ.7.4 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (36)



Το ανάλογο **36** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **35** και τον τοσυλεστέρα **34** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της ένωσης **7**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

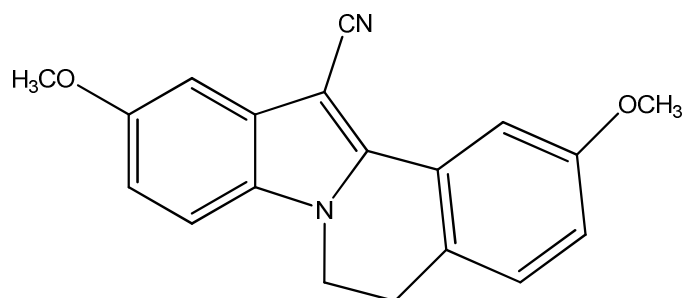
Απόδοση : 63%

Σ.Τ. : 101-103 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.16 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.7 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.34 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.0 Hz), 6.65-6.72 (m, 2H, H_{αρωμ}), 6.95 (δ, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.8 Hz), 7.10-7.32 (m, 4H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 36.0, 47.3, 55.5, 55.7, 101.0, 111.3, 113.8, 114.6, 115.9, 118.4, 124.5, 128.1, 128.9, 130.2, 131.3, 134.5, 156.1, 159.6.

Δ.7.5 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβονιτρίλιο (37)



Το ανάλογο **37** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **36** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανίστοιχου νιτρίλιου **9**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

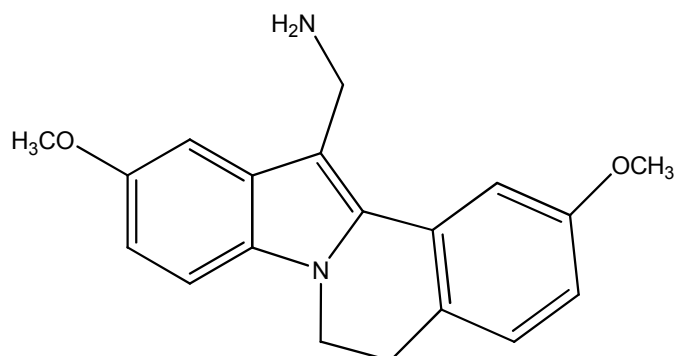
Απόδοση : 92%

Σ.Τ. : 118-120 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.13 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.6 Hz), 3.88 (s, 6H, 2-OCH₃ + 10-OCH₃), 4.21 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.3 Hz), 6.88-6.97 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.15 (d, 1H, H₁, *J*=2.0 Hz), 7.23-7.28 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.91 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.2 Hz).

¹³CNMR (CDCl₃) δ (ppm): 27.8, 40.8, 55.5, 55.8, 100.6, 109.5, 110.7, 112.5, 114.6, 116.7, 117.5, 124.8, 127.2, 129.3, 129.5, 130.3, 140.8, 156.1, 159.2.

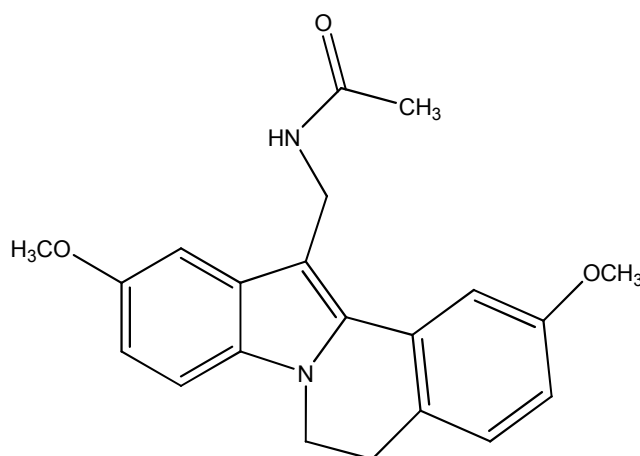
Δ.7.6 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (38)



Η αμίνη **38** παρασκευάζεται με αναγωγή του νιτριλίου **37** με λιθιοαργιλιούδριδιο, όπως περιγράφεται για τη λήψη της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων **39**, **40**, **41** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 90%

Δ.7.7 N-Ακετυλο-5,6-διωδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (39)



Το αμίδιο **39** παρασκευάζεται από την αμίνη **38** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδιού **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 25/75).

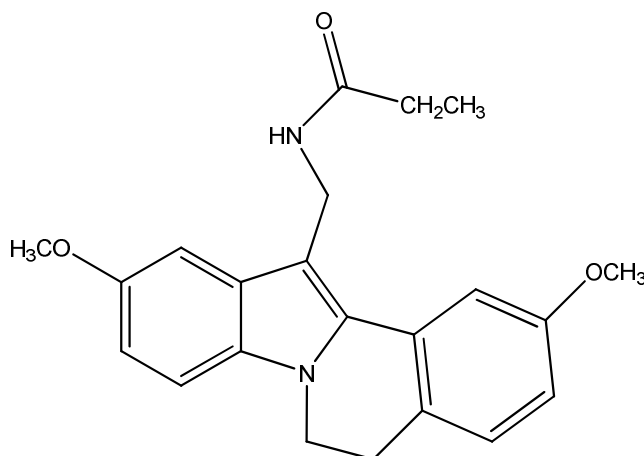
Απόδοση : 43%

Σ.Τ. : 249-250 °C

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ (ppm): 2.01 (s, 3H, NHCOCH_3), 3.07 (t, 2H, NCH_2CH_2 , $J=5.8$ Hz), 3.85 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.18 (t, 2H, NCH_2CH_2 , $J=6.2$ Hz), 4.87 (d, 2H, CH_2NH , $J=4.3$ Hz), 5.58 (bs, 1H, NH), 6.82 (dd, 1H, H₃, $J=8.0, 2.5$ Hz), 6.91 (dd, 1H, H₉, $J=9.0, 2.1$ Hz), 7.07 (d, 1H, H₁, $J=2.2$ Hz), 7.19-7.31 (m, 3H, H_{αρομ}).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ (ppm): 22.9, 28.9, 35.3, 40.3, 55.6, 56.2, 100.0, 106.2, 109.6, 110.2, 113.3, 114.0, 125.5, 128.6, 129.4, 129.6, 130.8, 133.0, 154.7, 159.2, 169.9.

Δ.7.8 N-Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (40)



Το αμίδιο **40** παρασκευάζεται από την αμίνη **38** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

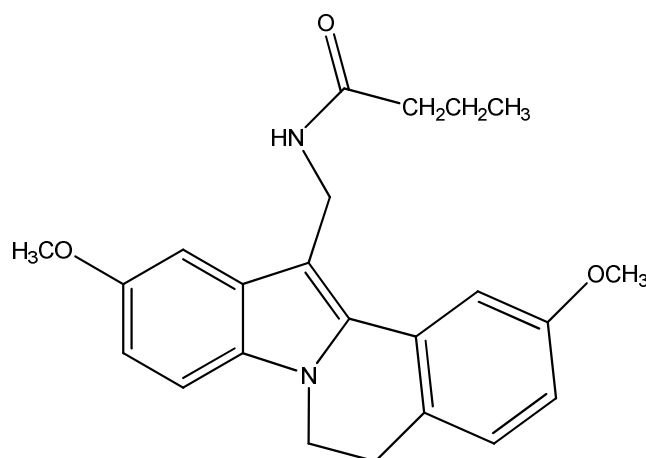
Απόδοση : 49%

Σ.Τ. : 237-238 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.23 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.7 Hz), 3.07 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.8 Hz), 3.85 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.2 Hz), 4.88 (d, 2H, CH₂NH, *J*=4.2 Hz), 5.52 (bs, 1H, NH), 6.83 (dd, 1H, H₃, *J*=8.3, 2.5 Hz), 6.92 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.08 (d, 1H, H₁, *J*=2.3 Hz), 7.19-7.27 (m, 3H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.8, 28.9, 29.6, 34.8, 40.7, 55.4, 56.1, 100.0, 106.2, 109.6, 110.4, 112.9, 113.7, 125.5, 128.8, 129.1, 130.7, 133.2, 154.6, 158.9, 173.7.

Δ.7.9 N-Βουτανοΐλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (41)



Το αμίδιο **41** παρασκευάζεται από την αμίνη **38** και βουτυρικό ανυδρίτη όπως περιγράφεται για τη λήψη του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 4/1).

Απόδοση : 20%

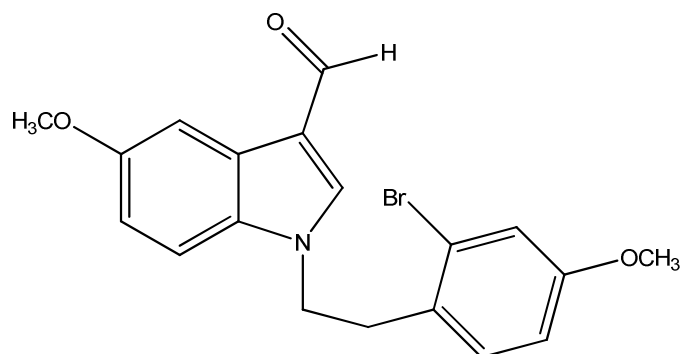
Σ.Τ. : 204-205 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.3 Hz), 1.67 (sextet, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=6.4 Hz), 2.16 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=6.2 Hz), 3.06 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=5.5 Hz), 3.84 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 4.88 (d, 2H, CH₂NH, *J*=4.3 Hz), 5.51 (bs, 1H, NH), 6.82 (dd, 1H, H₃, *J*=8.2, 2.5 Hz), 6.91 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.4 Hz), 7.08 (d, 1H, H₁, *J*=2.1 Hz), 7.19-7.27 (m, 3H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.8, 19.2, 29.0, 35.0, 38.6, 40.5, 55.5, 55.9, 100.0, 106.4, 109.8, 110.4, 113.1, 113.8, 125.6, 128.9, 129.3, 129.7, 130.7, 133.1, 154.5, 159.1, 172.9.

Δ.8 Σύνθεση των αναλόγων 46, 47, 48

Δ.8.1 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδη (42)



Το ανάλογο **42** παρασκευάζεται από την 5-μεθοξυ ινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδη και τον τοσυλεστέρα **34**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή της ένωσης **7**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 8/2).

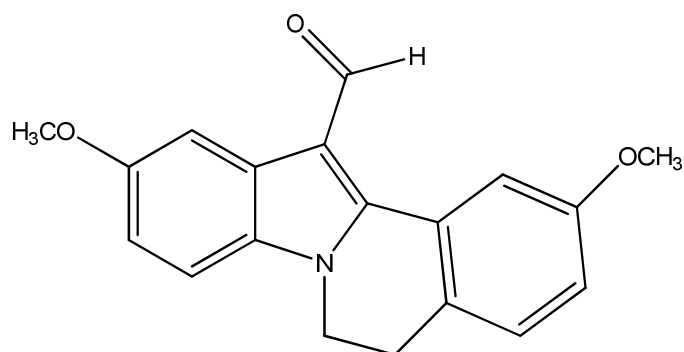
Απόδοση : 55%

Σ.Τ. : 120-122 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.20 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.0 Hz), 3.76 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.36 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.1 Hz), 6.63-6.75 (m, 2H, H_{αρωμ}), 6.95 (dd, 1H, H₆, *J*=8.8, 2.8 Hz), 7.12 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=2.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, H_{5'}, *J*=8.5, 2.9 Hz), 7.44 (s, 1H, H₂), 7.78 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=2.3 Hz), 9.86 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 35.9, 47.3, 55.5, 55.8, 103.3, 110.9, 113.5, 114.7, 117.8, 118.4, 124.5, 126.3, 128.3, 131.6, 131.7, 138.7, 156.5, 159.1, 184.6.

Δ.8.2 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβοξυαλδεΐδη (43)



Σε διάλυμα της αλδεΐδης **42** (0.60 g, 1.55 mmol) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (10 ml) προστίθεται οξικό κάλιο (0.18 g, 1.86 mmol) και κατόπιν τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) (PPh₃)₄Pd (0.05 g, 0.043 mmol). Το μίγμα αναδύεται στους 110 °C για δώδεκα ώρες και στη συνέχεια διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα πλένεται με νερό και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (0.39 g, 1.27 mmol) ως λευκό στερεό.

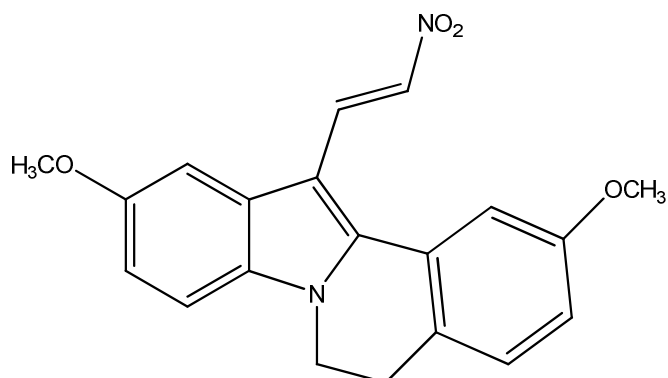
Απόδοση : 82%

Σ.Τ. : 149-151 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.6 Hz), 3.89 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.92 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.19 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 6.94-6.99 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.48 (d, 1H, H₁, *J*=2.1 Hz), 7.95 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.2 Hz), 10.52 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 28.0, 40.8, 55.3, 55.9, 103.1, 109.7, 113.1, 114.2, 114.8, 115.4, 126.8, 127.6, 128.2, 129.6, 130.8, 142.8, 156.7, 159.2, 185.5.

Δ.8.3 2-(5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολιν-12-υλο)νιτροαιθέριο (44)



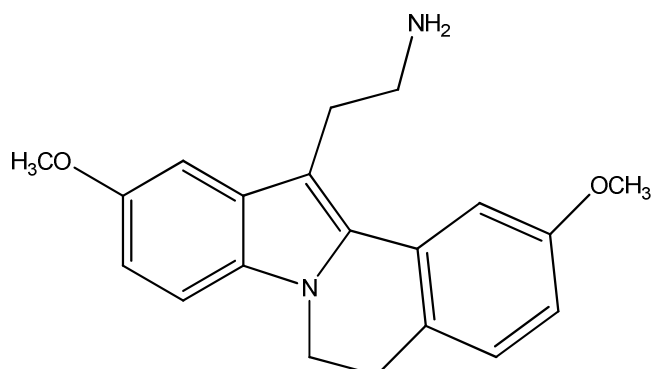
Σε διάλυμα της αλδεϋδης **43** (0.38 g, 1.24mmol) σε νιτρομεθάνιο (8 ml) προστίθεται οξικό αμμώνιο (0.462 g, 6.0 mmol) και το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα στους 110 °C για τέσσερις ώρες. Στη συνέχεια αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (10 ml) και πλένεται με νερό (2 x 10 ml). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό για να προκύψει ερυθρό στερεό (0.43 g, 1.23 mmol) που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 99%

Σ.Τ. : 189-191 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 3.92 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.20 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.1 Hz), 6.94-7.03 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.22-7.35 (m, 4H, H_{αρωμ}), 7.87 (d, 1H, CH=CHNO₂, *J*=13.1 Hz), 8.81 (d, 1H, CH=CHNO₂, *J*=13.2 Hz).

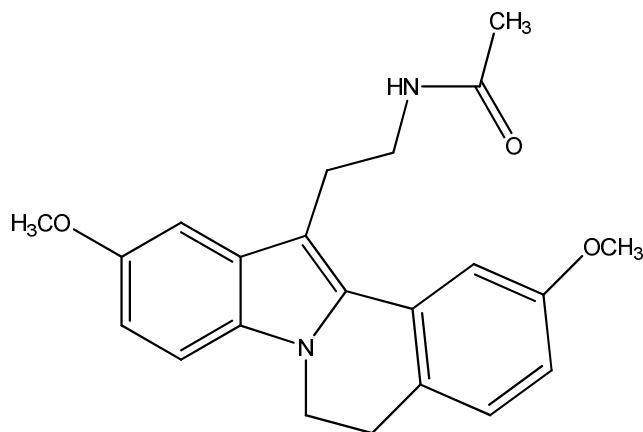
**Δ.8.4 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη
(45)**



Σε εναιώρημα λιθιοαργιλιουδριδίου (0.06 g, 1.60 mmol) σε διαιθυλαιθέρα (5 ml) και στους 0 °C προστίθεται στάγδην διάλυμα της ακόρεστης νιτροένωσης **44** (0.14 g, 0.40 mmol) σε τετραυδροφουράνιο (THF) (5 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα και ακολούθως υδρολύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (15 ml), διηθείται από γη διατόμων (celite) και ο ηθμός πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (30 ml). Το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπο κενό για να ληφθεί η ενδιάμεση αμίνη (122 mg, 0.38 mmol) ως κίτρινο έλαιο, η οποία χρησιμοποιείται για την παρασκευή των τελικών αμιδικών παραγώγων **46**, **47**, **48** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 95%

Δ.8.5 N-Ακετυλο-5,6-διωδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (46)



Το αμίδιο **46** παρασκευάζεται από την αμίνη **45** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 25/75).

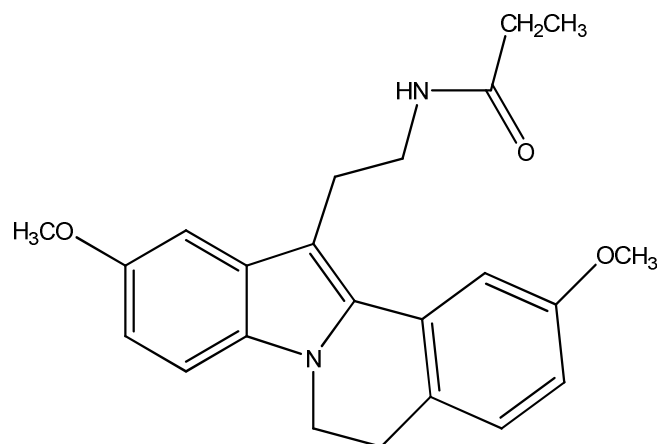
Απόδοση : 48%

Σ.Τ. : 152-154 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.84 (s, NHCOCH₃), 3.04 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.3 Hz), 3.26 (t, 2H, ArCH₂CH₂NH, *J*=7.5 Hz), 3.49-3.55 (m, 2H, ArCH₂CH₂NH), 3.83 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 6.80-6.84 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.20 (d, 1H, H₁, *J*=2.3 Hz), 7.24 (d, 1H, H₄, *J*=8.3 Hz), 7.29 (d, 1H, H₈, *J*=8.8 Hz), 7.35 (bs, 1H, NH), 7.44 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 23.1, 25.0, 28.9, 40.1, 40.6, 55.3, 56.1, 100.0, 107.9, 109.8, 110.8, 112.2, 112.7, 125.5, 129.2, 129.6, 130.7, 131.1, 131.7, 154.4, 159.0, 170.3.

Δ.8.6 N-Προπανοϋλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (47)



Το αμίδιο **47** παρασκευάζεται από την αμίνη **45** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

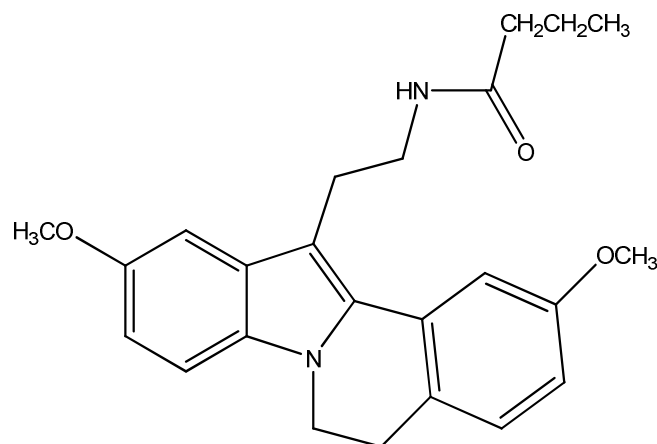
Απόδοση : 59%

Σ.Τ. : 164-166 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.03 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.07 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 3.05 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 3.32 (t, 2H, ArCH₂CH₂NH, *J*=6.9 Hz), 3.67 (dd, 2H, ArCH₂CH₂NH, *J*=6.2, 4.8 Hz), 3.88 (s, 6H, 2-OCH₃ + 10-OCH₃), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 5.59 (bs, 1H, NH), 6.79 (dd, 1H, H₃, *J*=8.3, 2.5 Hz), 6.90 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.06 (d, 1H, H₁, *J*=2.2 Hz), 7.18-7.24 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.40 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.5 Hz).

¹³CNMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.3, 25.2, 29.0, 29.4, 39.8, 40.3, 55.3, 56.2, 100.2, 108.4, 109.5, 110.8, 112.4, 112.7, 125.6, 129.1, 129.6, 130.5, 131.0, 131.9, 154.0, 159.0, 173.8.

Δ.8.7 N-Βουτανοΐλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (48)



Το αμίδιο **48** παρασκευάζεται από την αμίνη **45** και βουτυρικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 65/35).

Απόδοση : 57%

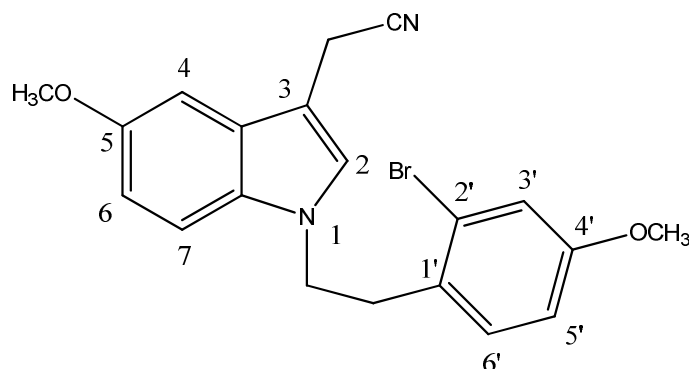
Σ.Τ. : 134-136 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.3 Hz), 1.49-1.56 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.01 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.1 Hz), 3.05 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 3.31 (t, 2H, ArCH₂CH₂NH, *J*=6.7 Hz), 3.67 (m, 2H, ArCH₂CH₂NH), 3.88 (s, 6H, 2-OCH₃ + 10-OCH₃), 4.17 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 5.59 (bs, 1H, NH), 6.79 (dd, 1H, H₃, *J*=8.3, 2.5 Hz), 6.90 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H, H₁, *J*=2.2 Hz), 7.18-7.24 (m, 2H, H_{αρομ}), 7.40 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.5, 18.7, 25.1, 29.0, 38.5, 39.3, 40.3, 55.2, 56.2, 100.3, 108.1, 109.8, 110.5, 112.7, 113.0, 125.6, 129.0, 129.2, 130.7, 131.1, 132.0, 154.1, 159.1, 172.8.

Δ.9 Σύνθεση των αναλόγων 53, 54, 55

Δ.9.1 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλο)αιθυλο]-5-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-ακετονιτρίλιο (49)



Το νιτρίλιο **49** παρασκευάζεται από την αλδεΐδη **42** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου νιτρίλιου **8**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

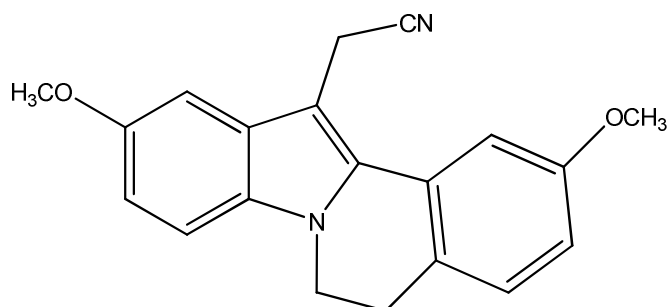
Απόδοση : 51%

Σ.Τ. : 106-107 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.13 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.4 Hz), 3.76 (s, 5H, 4'-OCH₃ + ArCH₂CN), 3.87 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.26 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.9 Hz), 6.69 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=7.7 Hz), 6.80 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=8.1 Hz), 6.90-6.97 (m, 3H, H_{αρωμ}), 7.12 (s, 1H, H₂), 7.27 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=9.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 36.1, 46.5, 55.3, 55.7, 100.1, 102.3, 109.3, 110.8, 112.0, 112.4, 113.9, 118.4, 124.2, 127.1, 129.1, 130.1, 131.5, 154.5, 159.0.

Δ.9.2 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (50)



Η ένωση **50** λαμβάνεται από το νιτρίλιο **49** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **9**. Προκύπτει ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1).

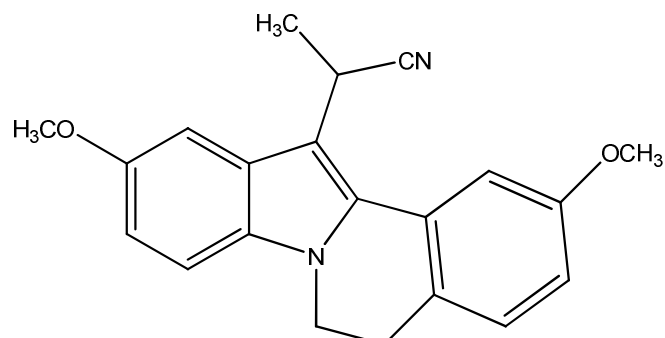
Απόδοση : 78%

Σ.Τ. : 152-154 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.06 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.6 Hz), 3.91 (s, 6H, 2-OCH₃ + 10-OCH₃), 4.09 (s, 2H, ArCH₂CN), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 6.86 (dd, 1H, H₃, *J*=8.4, 2.1 Hz), 6.94 (dd 1H, H₉, *J*=8.6, 2.1 Hz), 7.07-7.26 (m, 4H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 14.6, 29.2, 40.7, 55.6, 56.1, 98.6, 99.7, 110.1, 111.1, 113.4, 113.5, 114.2, 118.1, 126.1, 128.0, 129.6, 130.7, 132.9, 154.8, 159.1.

Δ.9.3 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυ-α-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-ακετονιτρίλιο (51)



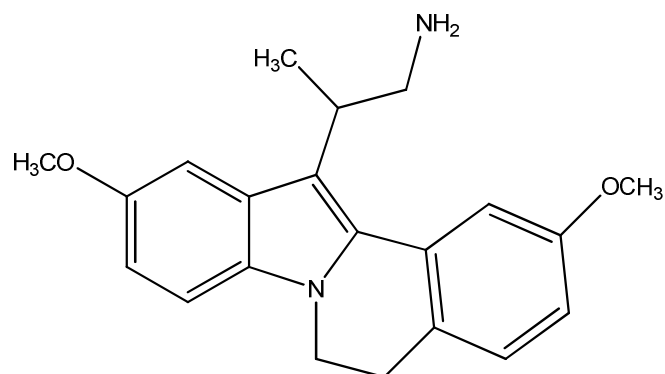
Το μεθυλιωμένο νιτρίλιο **51** λαμβάνεται από το ανάλογο **50** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου νιτρίλιου **10**. Προκύπτει ως υποκίτρινο ελαιώδες παχύρευστο υγρό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5).

Απόδοση : 80%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.86 (d, 3H, ArCH(CH₃)CN, *J*=7.3 Hz), 2.98 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.88 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.91 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.00-4.07 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.24-4.30 (m, 1H, ArCH(CH₃)CN), 6.84 (dd, 1H, H₃, *J*=8.2, 2.3 Hz), 6.95 (dd, 1H, H₉, *J*=8.8, 2.3 Hz), 7.11 (d, 1H, H₁, *J*=2.5 Hz), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.30 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.2 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 20.1, 22.7, 29.2, 40.4, 55.3, 55.9, 100.7, 105.7, 109.9, 11.6, 112.7, 113.4, 121.4, 126.2, 126.7, 129.7, 131.0, 131.6, 154.4, 159.0.

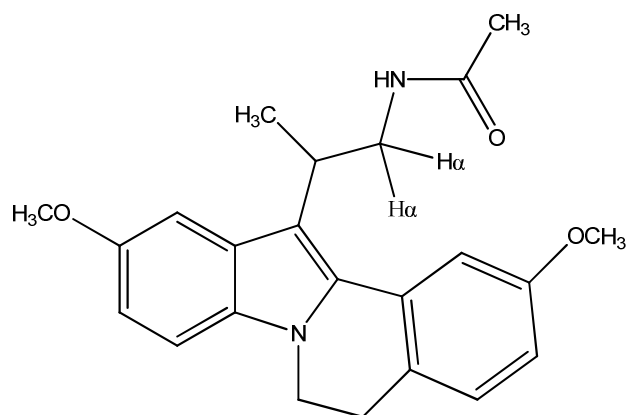
Δ.9.4 5,6-Διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (52)



Η αμίνη **52** παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη της αμίνης **4** και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων **53**, **54**, **55** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 96%

Δ.9.5 N-Ακετυλο-5,6-διωδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (53)



Το τελικό προϊόν **53** παρασκευάζεται από την αμίνη **52** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/7).

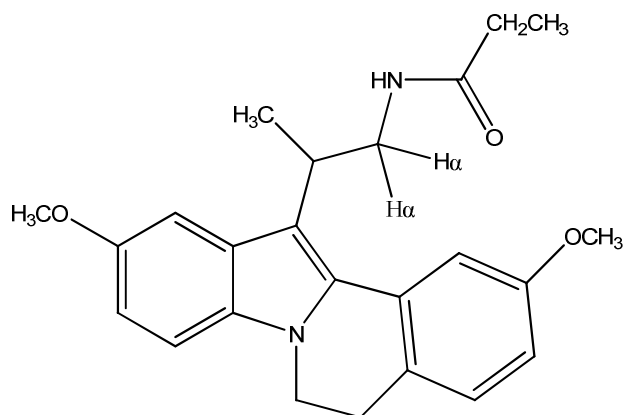
Απόδοση : 61%

Σ.Τ. : 143-144 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.48 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=6.7 Hz), 1.81 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.00 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.5 Hz), 3.50-3.57 (m, 1H, H_α), 3.83 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 10-OCH₃), 3.89-3.93 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.01-4.08 (m, 1H, H_α), 4.20-4.26 (m, 1H, ArCH(CH₃)CH₂NH), 6.81-6.85 (m, 2H, H_{αρωμ}), 7.21-7.27 (m, 3H, H_{αρωμ} + NH), 7.31 (d, 1H, H₈, *J*=8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.5 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 18.2, 22.9, 29.6, 31.6, 40.3, 44.5, 55.6, 55.9, 102.8, 109.5, 111.2, 111.8, 112.6, 112.9, 126.3, 126.6, 129.0, 130.4, 131.6, 132.5, 153.2, 159.1, 170.1.

Δ.9.6 N-Προπανοΐλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (54)



Η ένωση **54** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **52** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

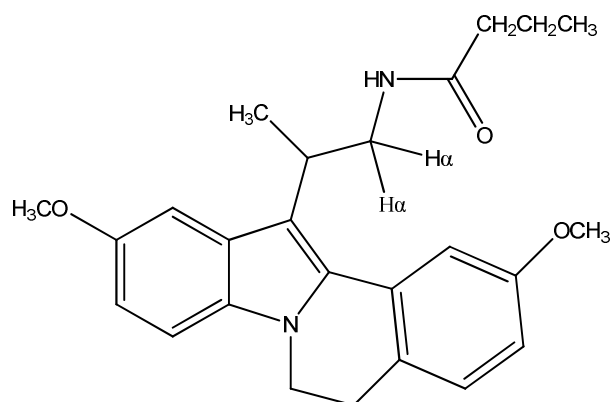
Απόδοση : 63%

Σ.Τ. : 141-143 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.5 Hz), 1.52 (d, 3H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=7.0 Hz), 2.00 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.7 Hz), 3.01 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=7.6 Hz), 3.50-3.56 (m, 1H, H_α), 3.85 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.05-4.21 (m, 4H, NCH₂CH₂ + H_α + ArCH(CH₃)CH₂NH), 5.40 (bs, 1H, NH), 6.80 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=8.6 Hz), 6.91 (d, 1H, H_{αρωμ}, *J*=8.8 Hz), 7.20-7.36 (m, 4H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.7, 18.3, 29.4, 29.6, 31.7, 40.4, 44.0, 55.6, 55.9, 102.9, 109.8, 111.4, 112.1, 112.4, 126.6, 126.8, 128.9, 130.5, 131.6, 132.5, 153.4, 158.6, 173.7.

Δ.9.7 N-Βουτανούλο-5,6-διυδρο-2,10-διμεθοξυ-β-μεθυλοϊνδολο[2,1-*a*]ισοκινολινο-12-αιθαναμίνη (55)



Το ανάλογο **55** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **52** και βουτυρικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 47%

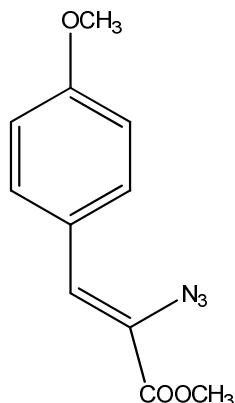
Σ.Τ. : 113-115 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 0.80 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.47-1.51 (m, 5H, ArCH(CH₃)CH₂NH, *J*=6.5 Hz + NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.00-2.05 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.99 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.1 Hz), 3.54-3.58 (m, 1H, H_α), 3.82 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 10-OCH₃), 3.89-3.94 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.03-4.10 (m, 1H, H_α), 4.17-4.23 (m, 1H, ArCH(CH₃)CH₂NH), 6.80-6.84 (m, 2H, H_{αρομ}), 7.14 (bs, 1H, NH), 7.23-7.25 (m, 2H, H_{αρομ}), 7.30 (d, 1H, H₈, *J*=8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, H₁₁, *J*=2.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.2, 18.3, 19.1, 29.9, 32.2, 38.5, 40.8, 43.9, 55.7, 56.5, 102.9, 109.5, 111.5, 112.2, 112.8, 126.4, 129.0, 130.4, 131.7, 132.6, 153.3, 158.6, 173.0.

Δ.10 Σύνθεση του αναλόγου 65

Δ.10.1 α-Αζιδο-4-μεθοξυβενζολοπροπenoϊκός μεθυλεστέρας (56)

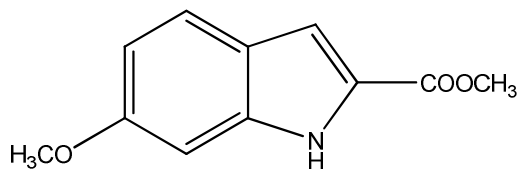


Διάλυμα αζιδοξικού μεθυλεστέρα ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) (6.30 g, 54.8 mmol) και 4-μεθοξυβενζαλδεΐδης (1.66 ml, 13.7 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (5 ml) προστίθεται στάγδην, σε θερμοκρασία $-10\text{ }^\circ\text{C}$, σε διάλυμα μεθοξυνατρίου (2.69 g, 54.8 mmol) σε άνυδρη MeOH (20 ml). Το μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για δέκα ώρες και κατόπιν χύνεται σε παγόνερο και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 40 ml). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με Na_2SO_4 , εξατμίζεται υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο), για να δώσει την επιθυμητή ένωση ως κίτρινο υγρό (0.638 g, 2.73 mmol).

Απόδοση : 20%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR, ^{13}C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷²

Δ.10.2 6-Μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξυλικος μεθυλεστέρας (57)



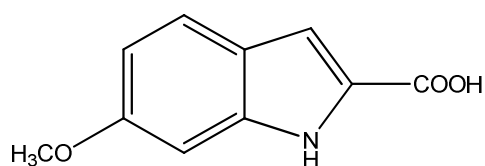
Σε ζέον ξυλόλιο (20 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα του αζιδοεστέρα **56** (0.63 g, 2.70 mmol) σε ξυλόλιο (10 ml) και το μίγμα βράζεται στους 140 °C για μία ώρα. Ακολούθως, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό για να προκύψει ο επιθυμητός εστέρας (0.55 g, 2.69 mmol) ως κίτρινο στερεό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 99%

Σ.Τ. : 118-120 °C (βιβλ.⁷² 118-119 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷²

Δ.10.3 6-Μεθοξυ-1*H*-ινδολο-2-καρβοξυλικό οξύ (58)



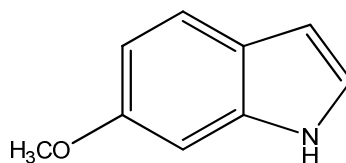
Σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 2M (1.07 g, 26.8 mmol) προστίθεται ο μεθυλεστέρας **57** (0.54 g, 2.66 mmol) και το μίγμα βράζεται στους 100 °C με κάθετο ψυκτήρα για μία ώρα. Το διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια πλένεται με αιθέρα (2 x 20 ml). Ακολούθως, η υδατική στοιβάδα οξινίζεται με υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 2M μέχρι όξινης αντίδρασης (pH=2), οπότε καταβυθίζεται λευκό στερεό. Το στερεό διηθείται υπό κενό, πλένεται με νερό και ακολούθως ξηραίνεται υπό κενό για να προκύψει το επιθυμητό οξύ (0.40 g, 2.09 mmol) ως ανοικτόχρωμο στερεό.

Απόδοση : 73%

Σ.Τ. : 202-204 °C (βιβλ.⁷² 204-205 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷²

Δ.10.4 6-Μεθοξυ-1*H*-ινδόλιο (59)



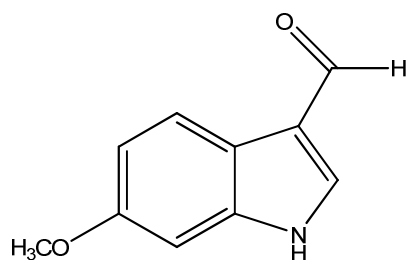
Σε διάλυμα του οξέος **58** (0.40 g, 2.09 mmol) σε κινολίνη (5 ml) προστίθεται σκόνη μεταλλικού χαλκού (0.09 g, 1.46 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 240 °C με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και διηθείται από γη διατόμων. Το διήθημα χύνεται σε παγόνερο και κατόπιν οξινίζεται με υδροχλωρικό οξύ 2M μέχρι pH=3. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 25 ml) και η οργανική στοιβάδα πλένεται με υδροχλωρικό οξύ (2M) (2 x 10 ml) και μετά με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου 10% (2 x 10 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπο κενό. Το προκύπτον υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2) για να δώσει το επιθυμητό ινδολικό παράγωγο (0.25 g, 1.70 mmol) ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση : 82%

Σ.Τ. : 91-93 °C (βιβλ.⁷² 92-94 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷²

Δ.10.5 6-Μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβοξυαλδεΐδη (60)



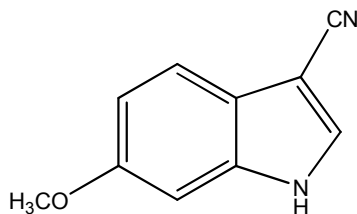
Σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (2 ml) και στους 0 °C προστίθεται στάγδην οξυγλωριούχος φωσφόρος (0.15 ml, 2.04 mmol) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για δεκαπέντε λεπτά. Προστίθεται στάγδην διάλυμα 6-μεθοξυινδολίου (**59**) (0.25 g, 1.70 mmol) σε DMF (1 ml) και το μίγμα αφήνεται να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια θερμαίνεται στους 45 °C για μία ώρα. Ακολούθως το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται νερό (10 ml). Στο προκύπτον διάλυμα προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 2M (10 ml) και μετά άλλα 20 ml άπαξ. Στη συνέχεια το μίγμα θερμαίνεται στους 100 °C για μία ώρα και το στερεό που σχηματίζεται διηθείται υπό κενό, πλένεται με νερό και ξηραίνεται υπό κενό. Η επιθυμητή αλδεΐδη **60** (0.25 g, 1.43 mmol) λαμβάνεται ως καφέ στερεό.

Απόδοση : 84%

Σ.Τ. : 192-194 °C (βιβλ.⁷² 195-196 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷²

Δ.10.6 6-Μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (61)



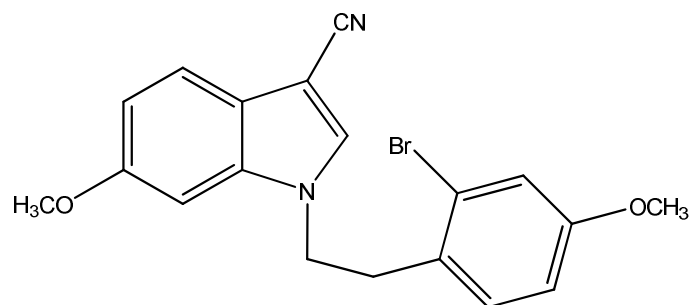
Το ανάλογο **61** παρασκευάζεται από την 6-μεθοξυινδολο-3-καρβοξαλδεΰδη (**60**) σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου νιτριλίου **35**. Λαμβάνεται ως ερυθρό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 75/25).

Απόδοση : 75%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.60 (d, 1H, H₄, *J*=2.2 Hz), 6.72 (dd, 1H, H₅, *J*=8.1, 2.2 Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.85 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 55.8, 88.4, 102.5, 113.4, 115.3, 121.2, 129.7, 135.6, 137.8, 155.4.

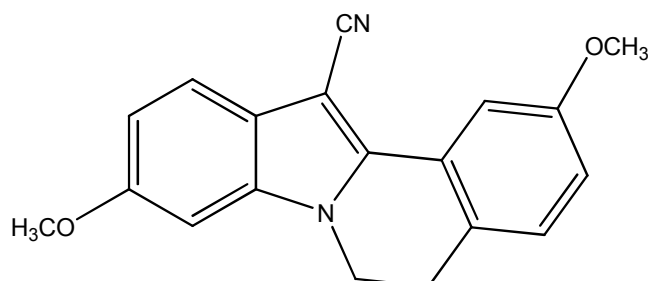
Δ.10.7 1-[2-(2-Βρωμο-4-μεθοξυφαινυλ)αιθυλο]-6-μεθοξυ-1*H*-ινδολο-3-καρβονιτρίλιο (62)



Το νιτρίλιο **62** παρασκευάζεται από το 6-μεθοξυινδολο-3-καρβονιτρίλιο (**61**) και τον εστέρα **34** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **7**. Λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό που χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.

Απόδοση : 55%

Δ.10.8 5,6-Διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-καρβονιτρίλιο (63)



Το νιτρίλιο **63** λαμβάνεται από το ανάλογο **62** σύμφωνα με τη μεθοδο παρασκευής της ένωσης **8**. Προκύπτει ως κίτρινο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 85/15).

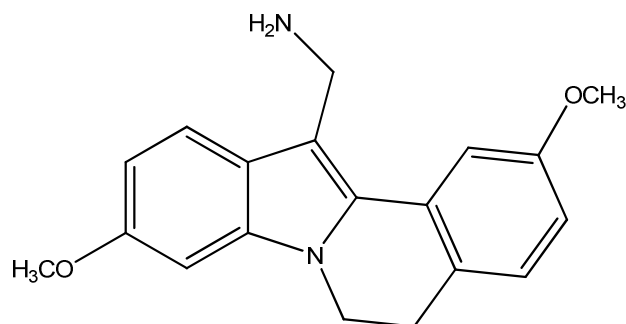
Απόδοση : 80%

Σ.Τ. : 145-147 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.14 (t, 2H, NCH_2CH_2 , $J=6.6$ Hz), 3.89 (s, 3H, 2- OCH_3), 3.90 (s, 3H, 9- OCH_3), 4.21 (t, 2H, NCH_2CH_2 , $J=6.6$ Hz), 6.82 (d, 1H, H_1 , $J=2.0$ Hz), 6.90-6.94 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_{10}$), 7.21 (d, 1H, H_4 , $J=8.3$ Hz), 7.63 (d, 1H, H_{11} , $J=8.7$ Hz), 7.91 (d, 1H, H_8 , $J=2.5$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 28.1, 40.8, 55.7, 55.9, 93.5, 109.3, 112.3, 116.7, 117.4, 120.7, 122.9, 124.7, 127.5, 129.3, 136.6, 140.3, 157.9, 159.5.

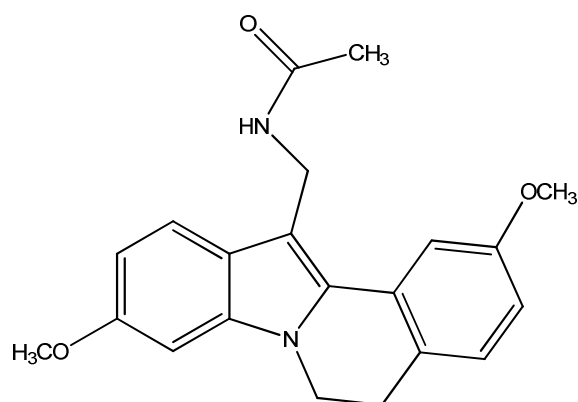
**Δ.10.9 5,6-Διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη
(64)**



Η αμίνη **64** παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για τη λήψη της αμίνης **4**. Χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο για την σύνθεση του τελικού αμιδίου **65** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 97%

Δ.10.10 N-Ακετυλο-5,6-διυδρο-2,9-διμεθοξυινδολο[2,1-α]ισοκινολινο-12-μεθαναμίνη (65)



Το τελικό προϊόν **65** παρασκευάζεται από την αμίνη **64** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 39%

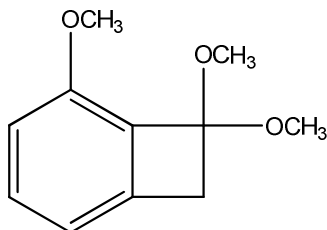
Σ.Τ. : > 250 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.06 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.3 Hz), 3.84 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 9-OCH₃), 4.16 (t, 2H, NCH₂CH₂, *J*=6.3 Hz), 4.86 (d, 2H, ArCH₂NH, *J*=4.2 Hz), 5.60 (bs, 1H, NH), 6.78-6.83 (m, 3H, H₁₀ + H₃ + H₁), 7.20 (d, 1H, H₄, *J*=8.3 Hz), 7.23 (d, 1H, H₈, *J*=2.5 Hz), 7.51 (d, 1H, H₁₁, *J*=8.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 22.9, 28.8, 34.8, 40.3, 55.6, 55.8, 92.3, 106.9, 110.0, 110.2, 113.4, 119.4, 122.6, 125.6, 129.1, 129.7, 131.6, 136.0, 157.2, 159.1, 169.7

Δ.11 Σύνθεση των αναλόγων 69, 70, 71

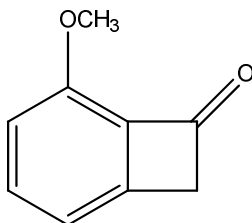
Δ.11.1 2,8,8-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (66)



Σε διάλυμα 2-βρωμοανισόλης (0.33 ml, 2.67 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (THF) (8 ml) προστίθεται νατραμίδιο (0.20 g, 5.17 mmol) και στη συνέχεια 1,1-διμεθοξυαιθυλένιο (0.50 ml, 5.17 mmol). Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για δώδεκα ώρες και ακολούθως ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται νερό στάγδην μέχρι την πλήρη καταστροφή της περίσσειας του νατραμιδίου. Μετά την εξάτμιση του οργανικού διαλύτη υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (10 ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα (2 x 20 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό για να προκύψει η επιθυμητή δικετάλη (0.233 g, 1.20 mmol) ως υποκίτρινο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 45%

Δ.11.2 5-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (67)

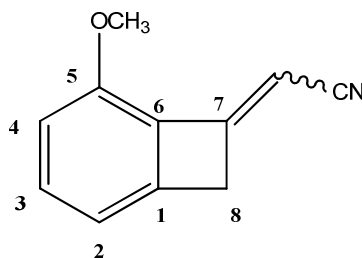


Σε διάλυμα της δικετάλης **66** (0.233 g, 1.20 mmol) σε μίγμα τετραϋδροφουρανίου και νερού (THF/H₂O: 5/1) (20 ml) προστίθενται τρεις σταγόνες πυκνού υδροχλωρικού οξέος και το σύστημα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για δώδεκα ώρες. Ο οργανικός διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με αιθέρα (2 x 10 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο) για να προκύψει η επιθυμητή κετόνη (0.079 g, 0.53 mmol) ως κίτρινο ελαιώδες υγρό.

Απόδοση : 44%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁰

Δ.11.3 (Z,E)-α-(5-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (68)



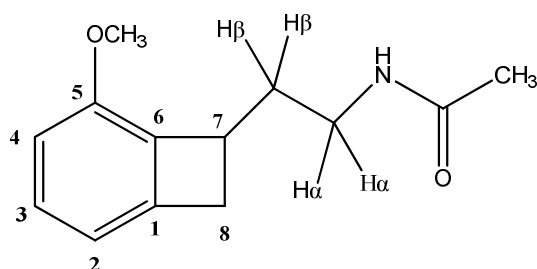
Σε διάλυμα της κετόνης **67** (0.22 g, 1.48 mmol) σε τολουόλιο (10 ml) προστίθεται 1,8-διαζωδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ενιο (DBU) (0.35 ml, 2.22 mmol), τριφαινυλοφωσφινοκυανομεθυλοχλωρίδιο (0.70 g, 2.07 mmol) και το σύστημα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα στους 110 °C για δώδεκα ώρες. Εν συνεχεία ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (15 ml). Το μίγμα ακολούθως εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 20 ml) και η οργανική στοιβάδα πλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (15 ml), ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 9/1) για να προκύψει μίγμα από τα επιθυμητά γεωμετρικά ισομερή (0.227 g, 1.32 mmol) ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

Απόδοση : 89%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.65 (s, 2H, H₈, Z ή E ισομερές), 3.79 (s, 2H, H₈, E ή Z ισομερές), 3.87 (s, 3H, OCH₃, E ή Z ισομερές), 3.91 (s, 3H, OCH₃, Z ή E ισομερές), 5.09 (s, 1H, -C=CHCN, Z ή E ισομερές), 5.47 (s, 1H, -C=CHCN, E ή Z ισομερές), 6.74 (d, 1H, H₂, E ή Z ισομερές, *J*=8.5 Hz), 6.76 (d, 1H, H₂, Z ή E ισομερές, *J*=8.5 Hz), 6.82 (d, 1H, H₄, Z ή E ισομερές, *J*=7.2 Hz), 6.86 (d, 1H, H₄, E ή Z ισομερές, *J*=7.2 Hz), 7.35 (t, 1H, H₃, E ή Z ισομερές, *J*=7.2 , 7.2 Hz), 7.38 (t, 1H, H₃, Z ή E ισομερές, *J*=7.3 , 7.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 38.5, 38.9, 55.4, 55.5, 86.0, 86.7, 110.0, 110.5, 115.1, 115.6, 117.0, 117.2, 134.5, 134.6, 134.7, 134.9, 146.2, 146.8, 153.2, 153.5, 156.4, 157.2.

Δ.11.4 N-Ακετυλο-5-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (69)



Σε διάλυμα του μίγματος των γεωμετρικών ισομερών **68** (0.10 g, 0.58 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (THF) (10 ml) προστίθεται οξικός ανυδρίτης (0.90 ml, 9.59 mmol) και νικέλιο κατά Raney (εναιώρημα σε αιθανόλη) (4 ml). Το μίγμα υδρογονώνεται στους 60 °C υπό πίεση 55 psi για οκτώ ώρες. Ακολουθεί διήθηση από γη διατόμων (celite) και έκπλυση του ηθμού με οξικό αιθυλεστέρα. Το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (οξικός αιθυλεστέρας) για να δώσει το επιθυμητό αμίδιο ως λευκό στερεό (0.035 g, 0.16 mmol).

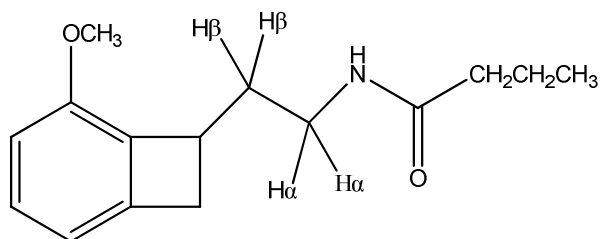
Απόδοση : 28%

Σ.Τ. : 73-75 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.74-1.82 (m, 1H, H_β), 1.84 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.95-2.02 (m, 1H, H_β), 2.70 (dd, 1H, H₈, *J*=13.9, 2.0 Hz), 3.23 (dd, 1H, H₈, *J*=13.9, 5.1 Hz), 3.29-3.36 (m, 2H, H_α), 3.50-3.55 (m, 1H, H₇), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (d, 1H, H₂, *J*=7.2 Hz), 6.71 (d, 1H, H₄, *J*=8.4 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH), 7.13 (t, 1H, H₃, *J*=7.8, 7.7 Hz).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 21.8, 35.0, 37.7, 39.8, 54.8, 110.7, 115.4, 128.6, 133.2, 145.4, 153.7, 169.1.

Δ.11.6 N-Βουτανουόλο-5-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (71)



Το αμίδιο **71** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών **68** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

Απόδοση : 41%

Σ.Τ. : 78-80 °C

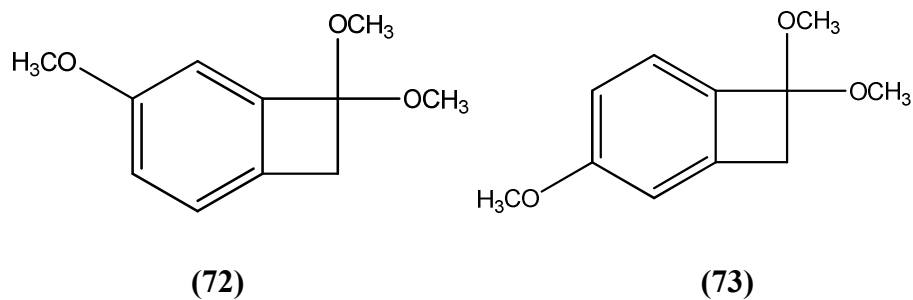
¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.56-1.61 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.75-1.84 (m, 1H, H_β), 1.96-2.01 (m, 1H, H_β), 2.10 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.5 Hz), 2.71 (dd, 1H, H_α, *J*=13.7, 1.8 Hz), 3.23 (dd, 1H, H_α, *J*=14.0, 5.2 Hz), 3.30-3.37 (m, 2H, H_α), 3.50-3.55 (m, 1H, H₇), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (d, 1H, H₂, *J*=7.1 Hz), 6.71 (d, 1H, H₄, *J*=8.4 Hz), 7.07 (bs, 1H, NH), 7.13 (t, 1H, H₃, *J*=7.8, 7.7 Hz).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 13.0, 19.0, 35.0, 35.5, 37.7, 38.0, 40.2, 55.1, 110.8, 115.7, 129.0, 133.1, 145.4, 153.8, 171.9.

Δ.12 Σύνθεση των αναλόγων 77, 78, 79

Δ.12.1 3,8,8-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (72)

3,7,7-Τριμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (73)

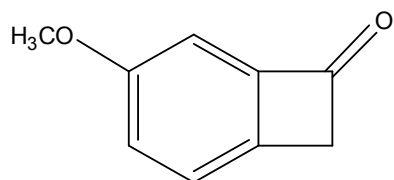


Το μίγμα των συντακτικών ισομερών **72**, **73** παρασκευάζεται από την 4-βρωμοανισόλη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **66**. Λαμβάνονται ως υποκίτρινο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

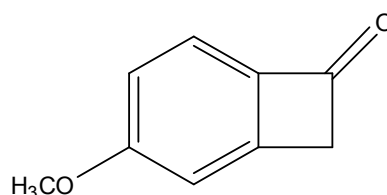
Απόδοση : 71%

Δ.12.2 4-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (74)

3-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (75)



(74)



(75)

Το μίγμα των δικεταλών **72** και **73** υδρολύεται σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της κετόνης **67**. Προκύπτει μίγμα των αντίστοιχων κετονών **74** και **75**, το οποίο διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο). Οι κετόνες **74** και **75** λαμβάνονται ως ανοικτόχρωμα στερεά.

Απόδοση [4-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (74)] : 26%

Σ.Τ. : 51-53 °C

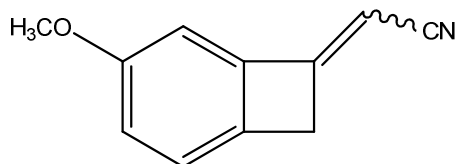
¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 2H, H₈), 6.81 (s, 1H, H₅), 7.08 (dd, 1H, H₃, *J*=8.1, 2.2 Hz), 7.41 (d, 1H, H₂, *J*=8.1 Hz).

Απόδοση [3-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (75)] : 20%

Σ.Τ. : 40-42 °C (βιβλ.⁸⁸ 44-45 °C)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 3.89 (s, 2H, H₈), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.95 (dd, 1H, H₄, *J*=8.4, 2.0 Hz), 7.02 (s, 1H, H₂), 7.28 (d, 1H, H₅, *J*=8.4 Hz).

Δ.12.3 (Z,E)-α-(4-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (76)



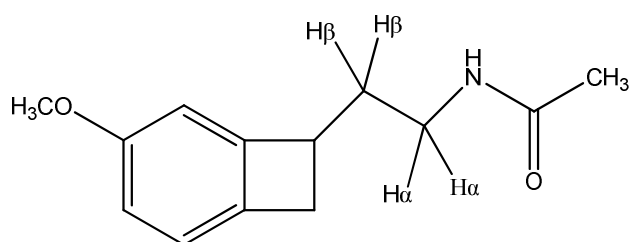
Το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **76** παρασκευάζεται από την κετόνη **74** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής των αντίστοιχων ισομερών νιτριλίων **68**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5).

Απόδοση : 87%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.68 (s, 2H, H₈, E ή Z ισομερές), 3.77 (s, 2H, H₈, Z ή E ισομερές), 3.78 (s, 3H, OCH₃, E ή Z ισομερές), 3.80 (s, 3H, OCH₃, Z ή E ισομερές), 5.12 (s, 1H, -C=CHCN, E ή Z ισομερές), 5.47 (s, 1H, -C=CHCN, Z ή E ισομερές), 6.75 (d, 1H, H₅, E ή Z ισομερές, *J*=1.8 Hz), 6.96 (dd, 1H, H₃, E ή Z ισομερές, *J*=8.1, 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, H₃, Z ή E ισομερές, *J*=7.9, 2.2 Hz), 7.06 (d, 1H, H₅, Z ή E ισομερές, *J*=1,8 Hz), 7.14 (d, 1H, H₂, E ή Z ισομερές, *J*=8.1 Hz), 7.17 (s, 1H, H₂, Z ή E ισομερές, *J*=8.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 37.8, 38.3, 55.5, 55.7, 86.0, 86.7, 104.1, 104.6, 116.7, 117.0, 120.8, 121.5, 124.3, 124.6, 137.1, 137.6, 142.0, 142.3, 158.8, 159.1, 160.3, 160.4.

Δ.12.4 N-Ακετυλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (77)



Το αμίδιο **77** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **76** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (οξικός αιθυλεστέρας).

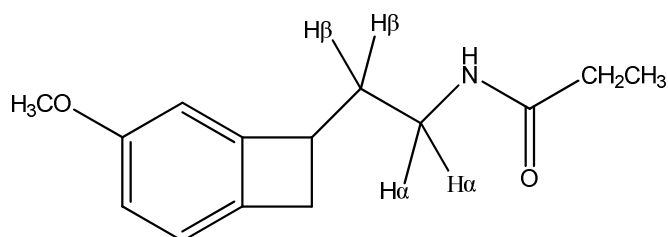
Απόδοση : 67%

Σ.Τ. : 67-69 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.77-1.86 (m, 5H, H_β + NHCOCH₃), 2.65 (dd, 1H, H₈, *J*=13.2, 2.5 Hz), 3.20 (dd, 1H, H₈, *J*=13.5 Hz, 5.0 Hz), 3.27-3.46 (m, 3H, H_α + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (dd, 1H, H₃, *J*=7.8, 1.9 Hz), 6.78 (d, 1H, H₅, *J*=1.8 Hz), 6.93 (d, 1H, H₂, *J*=7.8 Hz), 7.16 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 22.7, 34.1, 34.5, 37.4, 39.9, 54.5, 107.8, 113.8, 123.5, 134.5, 149.4, 159.3, 168.7.

Δ.12.5 N-Προπανοϋλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (78)



Το αμίδιο **78** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **76** και προπιονικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (οξικός αιθυλεστέρας).

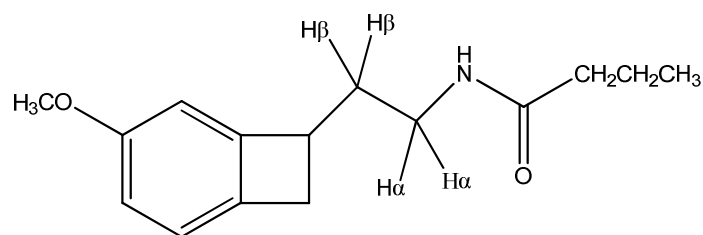
Απόδοση : 77%

Σ.Τ. : 65-67 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.06 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.82 (q, 2H, H_β, *J*=7.3, 7.1 Hz), 2.15 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.64 (dd, 1H, H₈, *J*=13.5, 2.1 Hz), 3.20 (dd, 1H, H₈, *J*=13.4, 4.9 Hz), 3.28-3.46 (m, 3H, H_α + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (dd, 1H, H₃, *J*=8.0, 2.2 Hz), 6.78 (d, 1H, H₅, *J*=2.0 Hz), 6.92 (d, 1H, H₂, *J*=7.9 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 9.0, 34.5, 34.9, 37.3, 40.3, 55.0, 108.3, 113.9, 124.0, 134.5, 149.9, 159.7, 172.9.

Δ.12.6 N-Βουτανούλο-4-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (79)



Το αμίδιο **79** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **76** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/4).

Απόδοση : 47%

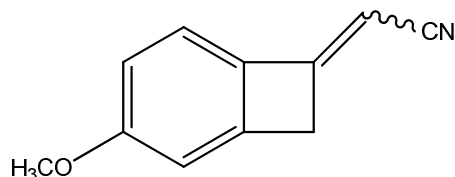
Σ.Τ. : 68-70 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 0.89 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.50-1.69 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.83 (q, 2H, H_β, *J*=7.4, 7.2 Hz), 2.11 (q, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.2 Hz), 2.65 (dd, 1H, H₈, *J*=13.6, 2.3 Hz), 3.20 (dd, 1H, H₈, *J*=13.3, 5.0 Hz), 3.25-3.46 (m, 3H, H_α + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (dd, 1H, H₃, *J*=8.0, 2.2 Hz), 6.79 (d, 1H, H₅, *J*=2.0 Hz), 6.93 (d, 1H, H₂, *J*=8.5 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 12.8, 18.6, 34.3, 34.5, 37.4, 37.7, 39.8, 54.5, 108.2, 113.9, 123.9, 134.7, 150.4, 159.7, 172.1.

Δ.13 Σύνθεση των αναλόγων 81, 82, 83

Δ.13.1 (Z,E)-α-(3-Μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (80)



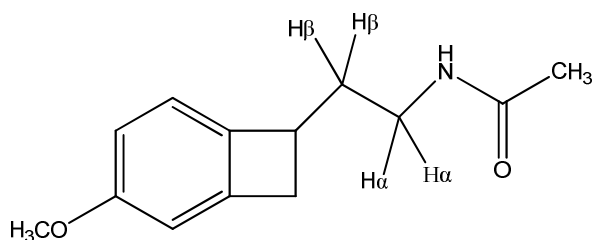
Το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **80** παρασκευάζεται από την κετόνη **75** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής των αντίστοιχων ισομερών νιτριλίων **68**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5).

Απόδοση : 61%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.70 (s, 2H, H₈, E ή Z ισομερές), 3.79 (s, 2H, H₈, Z ή E ισομερές), 3.83 (s, 3H, OCH₃, E ή Z ισομερές), 3.84 (s, 3H, OCH₃, Z ή E ισομερές), 5.00 (s, 1H, -C=CHCN, E ή Z ισομερές), 5.31 (s, 1H, -C=CHCN, Z ή E ισομερές), 6.78 (d, 1H, H₂, E ή Z ισομερές, *J*=1.5 Hz), 6.81-6.84 (m, 2H, H₄ + H₂, E ή Z ισομερές), 6.87 (dd, 1H, H₄, Z ή E ισομερές, *J*=8.3, 2.1 Hz), 7.15 (d, 1H, H₅, E ή Z ισομερές, *J*=8.2 Hz), 7.45 (d, 1H, H₅, Z ή E ισομερές, *J*=8.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 38.3, 38.9, 55.2, 55.6, 83.5, 84.1, 108.1, 114.1, 114.2, 116.0, 116.2, 122.1, 123.2, 134.3, 134.2, 146.8, 147.5, 158.1, 158.4, 163.7.

Δ.13.2 N-Ακετυλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (81)



Το αμίδιο **81** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **80** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (οξικός αιθυλεστέρας).

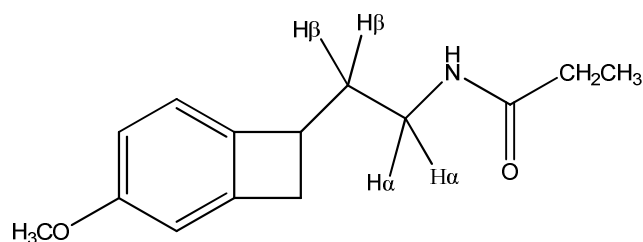
Απόδοση : 20%

Σ.Τ. : 36-38 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.74-1.85 (m, 5H, NHCOC_H₃ + H_β), 2.67 (dd, 1H, H₈, *J*=13.4, 2.1 Hz), 3.18-3.46 (m, 4H, H_α + H₈ + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.68-6.73 (m, 2H, H₂ + H₄), 7.02 (d, 1H, H₅, *J*=7.8 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 21.8, 34.5, 34.8, 37.6, 39.7, 54.8, 108.5, 112.9, 123.1, 140.3, 143.7, 159.6, 168.9.

Δ.13.3 N-Προπανοϋλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (82)



Το αμίδιο **82** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **80** και προπιονικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/4).

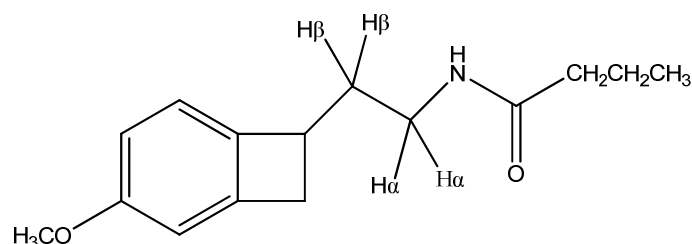
Απόδοση : 37%

Σ.Τ. : 51-53 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.05 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.80 (m, 2H, H_β), 2.14 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.66 (dd, 1H, H₈, *J*=13.9, 2.2 Hz), 3.17-3.41 (m, 4H, H_α + H₈ + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.67-6.74 (m, 2H, H₂ + H₄), 7.03 (d, 1H, H₅, *J*=7.8 Hz), 7.11 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 9.2, 34.6, 24.9, 37.4, 39.7, 54.8, 109.0, 113.4, 123.1, 140.7, 144.2, 159.9, 172.8.

Δ.13.4 *N*-Βουτανούλο-3-μεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (83)



Το αμίδιο **83** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **80** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/7).

Απόδοση : 35%

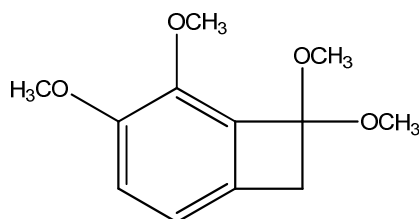
Σ.Τ. : 43-45 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.54-1.64 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.76-1.85 (m, 2H, H_β), 2.11 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 2.67 (d, 1H, H₈, *J*=13.1 Hz), 3.23 (dd, 1H, H₈, *J*=14.0, 5.2 Hz), 3.27-3.42 (m, 3H, H_α + H₇), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (s, 1H, H₂), 6.71 (d, 1H, H₄, *J*=8.0 Hz), 7.03 (d, 1H, H₅, *J*=8.0 Hz), 7.07 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 13.5, 18.7, 34.5, 34.9, 37.5, 37.5, 39.6, 54.5, 108.8, 112.9, 122.7, 140.4, 144.0, 159.9, 171.7.

Δ.14 Σύνθεση των αναλόγων 87, 88, 89

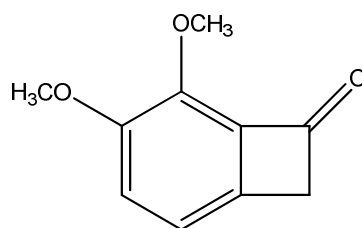
Δ.14.1 2,3,8,8-Τετραμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριένιο (84)



Η δικετάλη **84** παρασκευάζεται με πρώτη ύλη το 3,4-διμεθοξυ-βρωμοβενζόλιο ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής της αντίστοιχης δικετάλης **66**. Λαμβάνεται ως υποκίτρινο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 90%

Δ.14.2 4,5-Διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-όνη (85)



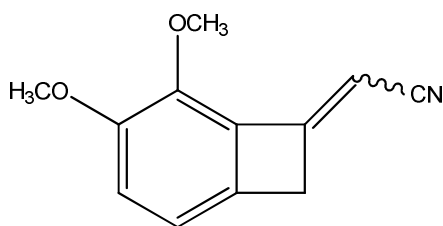
Η κετόνη **85** προκύπτει από υδρόλυση της δικετάλης **84** όπως περιγράφεται για την παρασκευή της κετόνης **67**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5).

Απόδοση : 64%

Σ.Τ. : 84-85 °C (βιβλ.⁷⁷ 86-87 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁷⁷

Δ.14.3 (Z,E)-α-(4,5-Διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-υλιδενο)ακετονιτρίλιο (86)

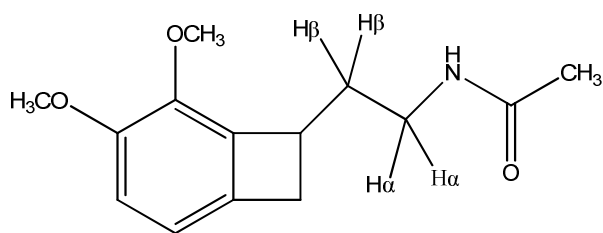


Το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **86** παρασκευάζεται από την κετόνη **85** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής των αντίστοιχων ισομερών νιτριλίων **68**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 92/8).

Απόδοση : 97% (αναλογία 2 : 1, βάσει φάσματος ¹H NMR)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.54 και 3.67 (s, 2H, H₈, γεωμετρικά ισομερή : 1 : 2), 3.77 και 3.95 και 4.01 (s, 12H, OCH₃, γεωμετρικά ισομερή : 6 : 1 : 3), 5.10 και 5.42 (s, 1H, -C=CHCN, γεωμετρικά ισομερή : 1 : 2), 6.73 και 6.81 (d, 1H, H₃, γεωμετρικά ισομερή : 2 : 1, *J*=7.7 Hz), 6.87 και 6.91 (d, 1H, H₂, γεωμετρικά ισομερή : 2 : 1, *J*=7.7 Hz).

Δ.14.4 N-Ακετυλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (87)



Το αμίδιο **87** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **86** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (οξικός αιθυλεστέρας).

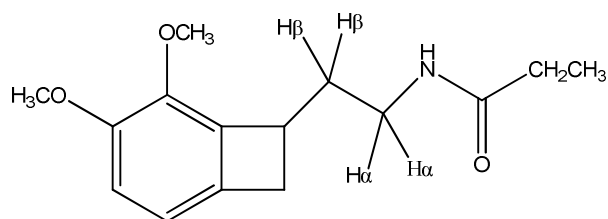
Απόδοση : 25%

Σ.Τ. : 91-93 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1.74-1.80 (m, 1H, H_β), 1.84 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.11-2.19 (m, 1H, H_β), 2.69 (d, 1H, H₈, *J*=13.8 Hz), 3.19 (dd, 1H, H₈, *J*=13.7, 5.2 Hz), 3.26-3.31 (m, 2H, H_α), 3.60-3.63 (m, 1H, H₇), 3.72 (s, 3H, 4-OCH₃ ή 5-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 5-OCH₃ ή 4-OCH₃), 6.59 (d, 1H, H₃, *J*=7.6 Hz), 6.79 (d, 1H, H₂, *J*=7.6 Hz), 7.13 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 21.8, 33.9, 35.1, 37.1, 39.6, 55.7, 57.4, 113.1, 116.1, 133.3, 136.5, 149.1, 168.9.

Δ.14.5 N-Προπανοϋλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (88)



Το αμίδιο **88** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **86** και προπιονικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/4).

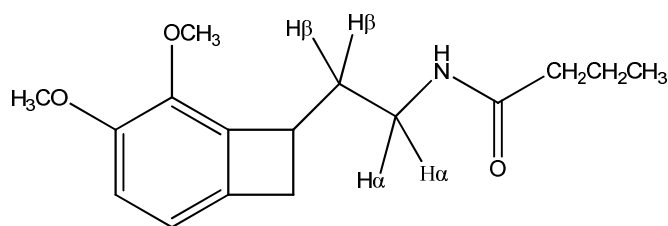
Απόδοση : 25%

Σ.Τ. : 89-91 °C

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ (ppm): 1.03 (t, 3H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7.7$ Hz), 1.67-1.85 (m, 2H, H_β), 2.10 (q, 2H, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7.7$ Hz), 2.67 (dd, 1H, H_8 , $J=13.9$, 2.3 Hz), 3.13-3.34 (m, 3H, $\text{H}_\alpha + \text{H}_8$), 3.55-3.66 (m, 1H, H_7), 3.71 (s, 3H, 4- OCH_3 ή 5- OCH_3), 3.84 (s, 3H, 5- OCH_3 ή 4- OCH_3), 6.58 (d, 1H, H_3 , $J=7.7$ Hz), 6.78 (d, 1H, H_2 , $J=7.7$ Hz), 7.06 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3COCD_3) δ (ppm): 9.2, 34.1, 35.8, 37.5, 40.1, 56.1, 57.7, 113.7, 116.5, 131.8, 133.3, 136.5, 149.2, 172.7.

Δ.14.6 *N*-Βουτανουίλο-4,5-διμεθοξυδικυκλο[4.2.0]οκτα-1,3,5-τριεν-7-αιθαναμίνη (89)



Το αμίδιο **89** παρασκευάζεται από το μίγμα των γεωμετρικών ισομερών νιτριλίων **86** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **69**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 2/3).

Απόδοση : 71%

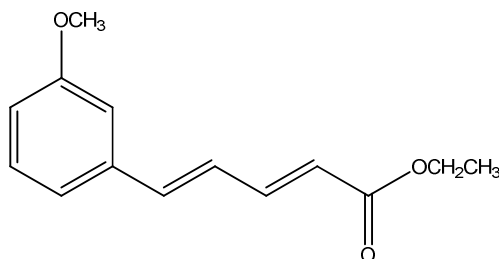
Σ.Τ. : 93-95 °C

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.54-1.63 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.72-1.81 (m, 1H, H_β), 2.11 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.2 Hz), 2.13-2.20 (m, 1H, H_β), 2.69 (dd, 1H, H₈, *J*=13.8, 2.3 Hz), 3.19 (dd, 1H, H₈, *J*=13.8, 5.3 Hz), 3.30 (q, 2H, H_α, *J*=7.4, 6.0 Hz), 3.59-3.64 (m, 1H, H₇), 3.72 (s, 3H, 4-OCH₃ ή 5-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 5-OCH₃ ή 4-OCH₃), 6.59 (d, 1H, H₃, *J*=7.7 Hz), 6.79 (d, 1H, H₂, *J*=7.7 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 12.9, 18.7, 33.9, 35.3, 36.9, 38.1, 39.7, 55.7, 57.3, 113.2, 116.1, 133.1, 136.3, 149.2, 171.9.

Δ.15 Σύνθεση των αναλόγων 96, 97, 98

Δ.15.1 Αιθυλεστέρας του 3-μεθοξυβενζολο-α,γ-πενταδιενοϊκού οξέος (90)

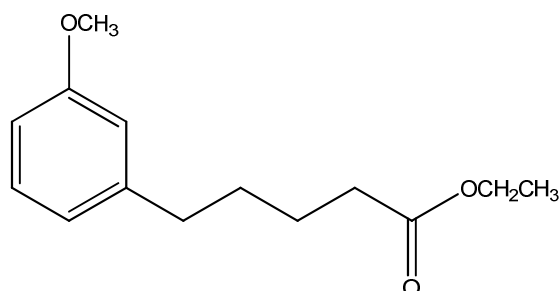


Σε διάλυμα της 3-μεθοξυβενζαλδεΐδης (0.45 ml, 3.70 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 ml) προστίθενται με την ακόλουθη σειρά, τριαιθυλεστέρας του 4-φωσφοнокροτωνικού οξέος (0.89 ml, 4.04 mmol), μοριακά κόσκινα (5 g) και ένυδρο υδροξείδιο του λιθίου (0.17 g, 4.04 mmol). Το μίγμα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα στους 60 °C για 24 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από γη διατόμων (celite), ξήρανση του διηθήματος με Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 98/2) για να δώσει το επιθυμητό προϊόν ως άχρωμο ελαιώδες υγρό (0.73 g, 3.15 mmol).

Απόδοση : 86%

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.1 Hz), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=7.1 Hz), 5.92 (d, 1H, CHCO₂CH₂CH₃ *J*=15.1 Hz), 6.78-7.39 (m, 7H, H_{αρωμ} + CH=CH=CH=CHCO₂CH₂CH₃).

Δ.15.2 3-Μεθοξυβενζολοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (91)

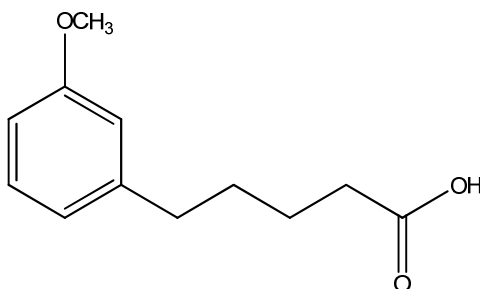


Σε διάλυμα του ακόρεστου εστέρα **90** (0.70 g, 3.01 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (20 ml) προστίθεται παλλάδιο σε άνθρακα 10% (Pd/C) (0.04 g) και στη συνέχεια διαβιβάζεται υδρογόνο σε ατμοσφαιρική πίεση. Το σύστημα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από γη διατόμων (celite) και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό μέχρι ξηρού για να προκύψει ο επιθυμητός κορεσμένος εστέρας (0.64 g, 2.71 mmol) ως άχρωμο ελαιώδες υγρό, το οποίο χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 90%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸²

Δ.15.3 3-Μεθοξυβενζολοπεντανοϊκό οξύ (92)

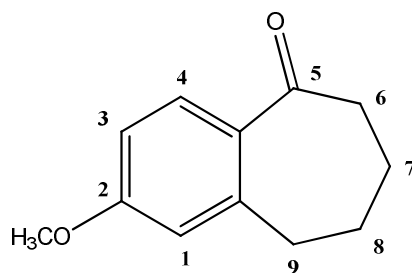


Σε διάλυμα του εστέρα **91** (0.60 g, 2.54 mmol) σε αιθανόλη 95% (6 ml) προστίθεται υδατικό διάλυμα (15 ml) υδροξειδίου του καλίου 85% (1.70 g, 30 mmol). Το σύστημα βράζεται με κάθετο ψυκτήρα για μία ώρα και ακολούθως ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί έκπλυση του υδατικού διαλύματος με αιθέρα (Et₂O) (2 x 10 ml) και στη συνέχεια η υδατική φάση οξινίζεται με υδροχλωρικό οξύ 6N μέχρι pH=1. Το γαλάκτωμα που προκύπτει εκχυλίζεται με αιθέρα (2 x 20 ml) και η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄. Εξάτμιση του οργανικού διαλύτη υπό κενό δίνει το επιθυμητό οξύ (0.51 g, 2.46 mmol) ως υποκίτρινο παχύρευστο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 97%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸³

Δ.15.4 2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[α]κυκλοεπτεν-5-όνη (93)



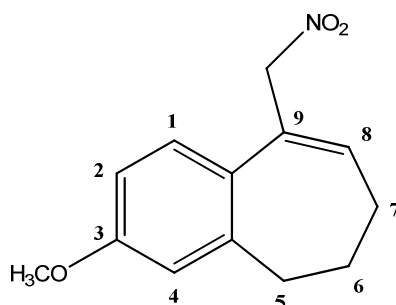
Πεντοξειδίο του φωσφόρου (2.90 g, 20.4 mmol) διαλύεται σε φωσφορικό οξύ (2 ml) και στο διάλυμα προστίθεται σε κατά μικρά ποσά και ανά πέντε λεπτά το καρβοξυλικό οξύ **92** (0.75 g, 3.60 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης, το διάλυμα αναδεύεται στους 100 °C για έξι ώρες και κατόπιν αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια το μίγμα αραιώνεται με διχλωρομεθάνιο (40 ml) και πλένεται με νερό (30 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 40 ml) και ακολούθως η οργανική φάση πλένεται με αραιό υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 10% (30 ml). Μετά ξήρανση της οργανικής φάσης με Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5) για να ληφθεί η κετόνη **93** (0.37 g, 1.95 mmol) ως κίτρινο στερεό.

Απόδοση : 54%

Σ.Τ. : 60-61 °C (βιβλ.⁸⁴ 57-58 °C)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁴

Δ.15.5 6,7-Διωδρο-3-μεθοξυ-9-(νιτρομεθυλο)-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιένιο (94)

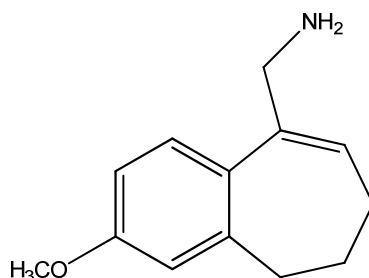


7-Μεθοξυ-1-οξο-βενζο[α]κυκλοεπτάνιο **93** (0.21 g, 1.10 mmol) διαλύεται σε νιτρομεθάνιο (5 ml) και στο διάλυμα αυτό προστίθεται οξικό αμμώνιο (0.09 g, 1.21 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 110 °C με κάθετο ψυκτήρα για 24 ώρες, αφήνεται να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και μετά χύνεται σε παγόνερο. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 ml), έκπλυση της οργανικής φάσης με υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου 20% (20 ml) και ξήρανση με Na₂SO₄. Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το προκύπτον υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 98/2) για να προκύψει η ένωση **94** (0.06 g, 0.27 mmol) ως υποκίτρινο ελαιώδες υγρό.

Απόδοση : 24%

¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (q, 2H, H₇, *J*=7.6 Hz), 2.12-2.26 (m, 2H, H₆), 2.63 (t, 2H, H₅, *J*=6.7 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (s, 2H, CH₂NO₂), 6.39 (t, 1H, H₈, *J*=7.2 Hz), 6.76-6.82 (m, 2H, H₄ + H₂), 7.16 (d, 1H, H₁, *J*=9.2 Hz).

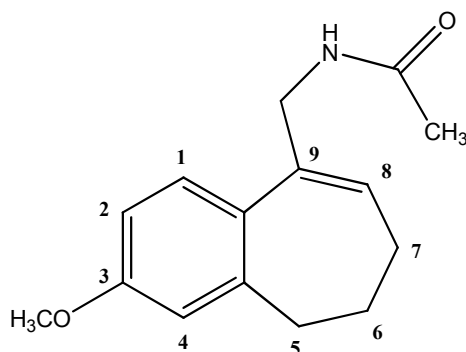
Δ.15.6 6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (95)



Σε εναιώρημα λιθιοαργιλιουδριδίου (0.03 g, 0.85 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (THF) (5 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα της ακόρεστης νιτροένωσης **94** (0.08 g, 0.34 mmol) σε THF (2 ml) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μισή ώρα και στη συνέχεια υδρολύεται στους 0 °C. Στη συνέχεια, το μίγμα αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (20 ml) και διηθείται από γη διατόμων (celite). Το διήθημα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό για να προκύψει η αμίνη **95** (0.065 g, 0.32 mmol) ως κίτρινο ελαιώδες υγρό που χρησιμοποιείται για την παρασκευή των τελικών αμιδικών παραγώγων **96**, **97**, **98** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 94%

Δ.15.7 N-Ακετυλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (96)



Η αμίνη **95** (0.06 g, 0.32 mmol) διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (5 ml) και στο διάλυμα αυτό προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.06 ml, 0.44 mmol) στους 0 °C και στη συνέχεια οξικός ανυδρίτης (0.05 ml, 0.40 mmol). Η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για δεκαπέντε λεπτά και ακολούθως αραιώνεται με μικρή ποσότητα διχλωρομεθανίου. Ακολουθεί έκπλυση με νερό (15 ml) και ξήρανση της οργανικής φάσης με Na₂SO₄. Εξάτμιση υπό κενό του οργανικού διαλύτη δίνει ένα έλαιο το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/7) για να ληφθεί το επιθυμητό αμίδιο (0.04 g, 0.14 mmol) ως λευκό στερεό.

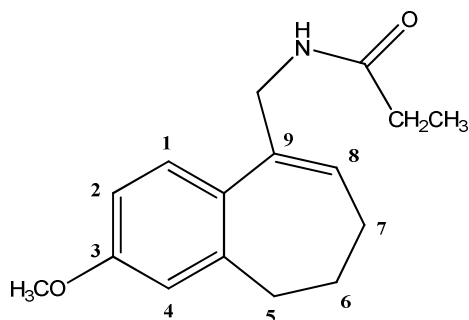
Απόδοση : 42%

Σ.Τ. : 101-103 °C

¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.84 (quintet, 2H, H₆, *J*=7.2 Hz), 1.87 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.08 (quintet, 2H, H₇, *J*=7.1 Hz), 2.56 (t, 2H, H₅, *J*=6.9 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂NH), 6.04 (t, 1H, H₈, *J*=7.0 Hz), 6.77-6.79 (m, 2H, H₄ + H₂), 7.19 (d, 1H, H₁, *J*=9.2 Hz).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 22.1, 24.4, 32.2, 34.3, 43.4, 54.6, 110.7, 113.9, 125.3, 126.9, 131.0, 138.4, 143.0, 158.2, 168.7.

Δ.15.8 N-Προπανοϋλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (97)



Το αμίδιο **97** παρασκευάζεται από την αμίνη **95** και προπιονικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **96**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

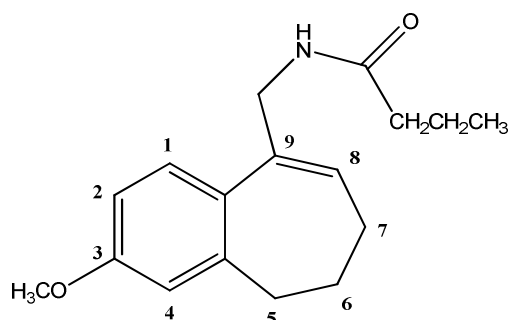
Απόδοση : 46%

Σ.Τ. : 66-68 °C

¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.03 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.83 (q, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 2.04-2.16 (m, 4H, H₇ + NHCOCH₂CH₃), 2.56 (t, 2H, H₅, *J*=6.9 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂NH), 6.03 (t, 1H, H₈, *J*=7.0 Hz), 6.76-6.79 (m, 2H, H₄ + H₂), 7.19 (d, 1H, H₁, *J*=9.2 Hz).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 9.3, 24.3, 32.2, 34.1, 43.2, 54.5, 111.0, 114.3, 125.4, 127.2, 131.4, 138.6, 143.5, 158.7, 172.6.

Δ.15.9 *N*-Βουτανούλο-6,7-Διυδρο-3-μεθοξυ-5*H*-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (98)



Το αμίδιο **98** παρασκευάζεται από την αμίνη **95** και βουτυρικό ανυδρίτη σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **96**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 22%

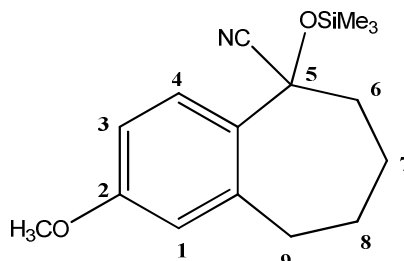
Σ.Τ. : 93-95 °C

¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.80 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.51 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.83 (q, 2H, H₆, *J*=7.1 Hz), 2.04-2.13 (m, 4H, H₇ + NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.56 (t, 2H, H₅, *J*=6.9 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂NH), 6.04 (t, 1H, H₈, *J*=6.8 Hz), 6.75-6.78 (m, 2H, H₄ + H₂), 7.19 (d, 1H, H₁, *J*=9.2 Hz).

¹³C NMR (CD₃COCD₃) δ (ppm): 13.0, 18.9, 24.4, 32.0, 33.9, 37.7, 42.8, 54.5, 111.0, 115.4, 125.5, 127.1, 130.8, 138.5, 142.9, 158.4, 171.7.

Δ.16 Σύνθεση των αναλόγων 102, 103, 104

Δ.16.1 2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5-(τριμεθυλοσιλυλοξυ)-5H-βενζο[α]κυκλοεπτενο-5-καρβονιτρίλιο (99)



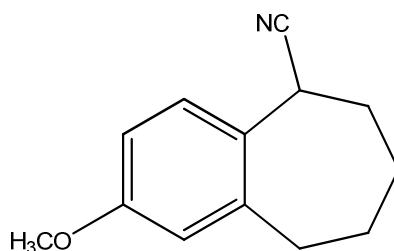
Σε διάλυμα τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου (Me_3SiCN) (0.60 ml, 4.74 mmol) σε ακετονιτρίλιο (10 ml) προστίθεται ιωδιούχος ψευδάργυρος (0.05 g, 0.15 mmol). Στο παραπάνω διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα της κετόνης **93** (0.30 g, 1.58 mmol) σε ακετονιτρίλιο (2 ml) και το μίγμα θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα στους 40 °C για 12 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη του μίγματος της αντίδρασης σε νερό (15 ml) και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 98/2) για να προκύψει το επιθυμητό προϊόν **99** (0.42 g, 1.45 mmol) ως άχρωμο ελαιώδες υγρό.

Απόδοση : 92%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.16 (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.54-1.72 (m, 2H, H_7), 1.89-2.13 (m, 4H, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 2.72-3.03 (m, 2H, H_9), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.66-6.74 (m, 2H, $\text{H}_1 + \text{H}_4$), 7.64 (dd, 1H, H_3 , $J=8.5, 2.5$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.0, 25.9, 27.4, 32.0, 36.0, 42.4, 55.2, 109.9, 117.5, 121.4, 127.8, 131.6, 142.9, 159.5.

Δ.16.2 2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[α]κυκλοεπτενο-5-καρβονιτρίλιο (100)



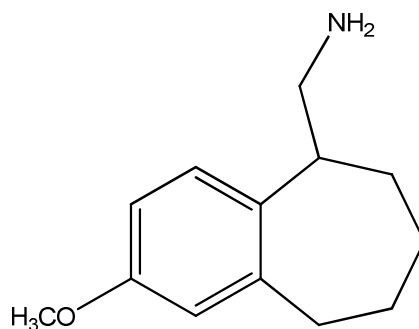
Σε μίγμα τριμεθυλοσιλυλοχλωριδίου (Me_3SiCl) (1.10 ml, 8.7 mmol) και ιωδιούχου νατρίου (1.30 g, 8.70 mmol) και υπό έντονη ανάδευση προστίθεται στάγδην ακετονιτρίλιο (0.45 ml, 8.70 mmol). Στο προκύπτον μίγμα προστίθεται στάγδην διάλυμα του σιλυλαιθέρα **99** (0.42 g, 1.45 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 ml) και κατόπιν νερό (0.05 ml, 2.90 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για έξι ώρες και στη συνέχεια χύνεται σε νερό (15 ml). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 ml) και ξήρανση της οργανικής φάσης με Na_2SO_4 . Εξάτμιση υπό κενό του διαλύτη δίνει ένα σκουρόχρωμο έλαιο που καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 95/5) για να προκύψει το επιθυμητό νιτρίλιο **100** (0.275 g, 1.37 mmol) ως ερυθρόχρωμο έλαιο.

Απόδοση : 94%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.59-1.77 (m, 2H, H_7), 1.82-2.16 (m, 4H, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 2.65-2.78 (m, 1H, H_9), 2.95-3.09 (m, 1H, H_9), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.95-4.02 (m, 1H, H_5), 6.66-6.70 (m, 2H, $\text{H}_1 + \text{H}_4$), 7.23 (d, 1H, H_3 , $J=8.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 27.3, 29.1, 32.1, 35.7, 36.7, 55.2, 110.8, 116.4, 120.4, 127.8, 129.3, 144.0, 159.3.

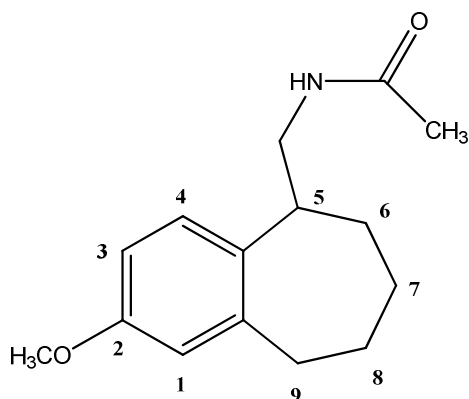
Δ.16.3 2-Μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[α]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (101)



Η αμίνη **101** παρασκευάζεται από το νιτρίλιο **100** με αναγωγή με λιθιοαργιλιούδριδιο ακολουθώντας τη μέθοδο που περιγράφεται για τη λήψη της αμίνης **4**. Λαμβάνεται ως κίτρινο έλαιο που χρησιμοποιείται για την σύνθεση των τελικών αμιδικών παραγώγων **102**, **103**, **104** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 95%

Δ.16.4 N-Ακετυλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[a]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (102)



Το παραπάνω αμίδιο παρασκευάζεται από την αμίνη **101** και οξικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/7).

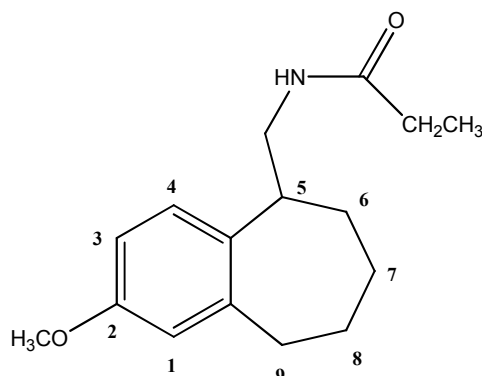
Απόδοση : 54%

Σ.Τ. : 110-112 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.52-1.83 (m, 6H, H₆ + H₇ + H₈), 1.93 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.78 (t, 2H, H₉, *J*=5.2 Hz), 2.90-3.03 (m, 1H, H₅), 3.54-3.71 (m, 2H, CH₂NH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.40 (bs, 1H, NH), 6.64-6.69 (m, 2H, H₁ + H₃), 6.98 (d, 1H, H₄, *J*=8.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 23.0, 27.4, 28.3, 31.5, 35.8, 41.9, 43.1, 55.3, 110.2, 115.9, 127.5, 134.0, 144.2, 157.8, 170.1.

Δ.16.5 N-Προπανοϋλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[a]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (103)



Το παραπάνω αμίδιο παρασκευάζεται από την αμίνη **101** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

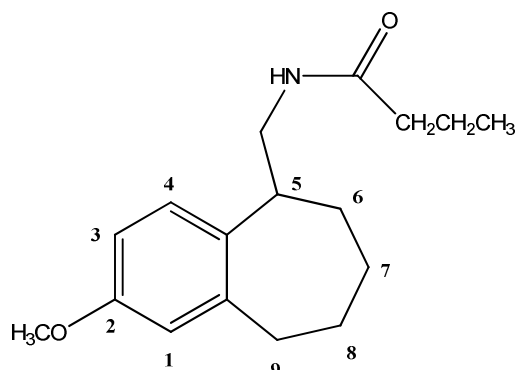
Απόδοση : 74%

Σ.Τ. : 63-65 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.09 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.49-1.83 (m, 6H, H₆ + H₇ + H₈), 2.13 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 2.78 (t, 2H, H₉, *J*=5.2 Hz), 2.90-3.03 (m, 1H, H₅), 3.50-3.69 (m, 2H, CH₂NH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 5.52 (bs, 1H, NH), 6.62-6.68 (m, 2H, H₁ + H₃), 6.97 (d, 1H, H₄, *J*=7.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.9, 27.8, 28.5, 29.7, 31.7, 36.1, 42.0, 43.6, 55.1, 110.4, 116.2, 127.7, 134.3, 144.6, 157.7, 173.7.

Δ.16.6 N-Βουτανούλο-2-μεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[a]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (104)



Το ανάλογο **104** παρασκευάζεται από την αμίνη **101** και βουτυρικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αμιδίου **5**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 72%

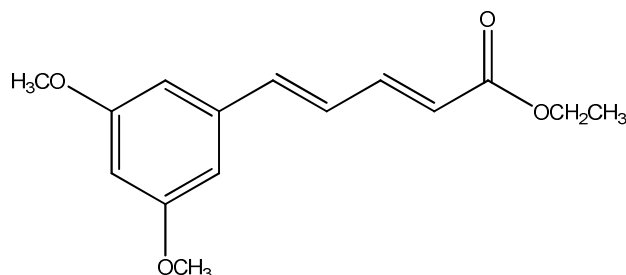
Σ.Τ. : 90-92 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.2 Hz), 1.54-1.81 (m, 8H, H₆ + H₇ + H₈ + NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.07 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.7 Hz), 2.78 (t, 2H, H₉, *J*=5.9 Hz), 2.90-3.02 (m, 1H, H₅), 3.50-3.69 (m, 2H, CH₂NH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 5.40 (bs, 1H, NH), 6.62-6.68 (m, 2H, H₁ + H₃), 6.96 (d, 1H, H₄, *J*=8.2 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.5, 19.1, 27.6, 28.7, 31.9, 35.9, 38.6, 41.8, 43.5, 54.9, 110.6, 116.0, 128.2, 134.6, 144.2, 158.3, 172.8.

Δ.17 Σύνθεση των αναλόγων 111, 112, 113

Δ.17.1 Αιθυλεστέρας του 3,5-διμεθοξυβενζολο-α,γ-πενταδιενοϊκού οξέος (105)



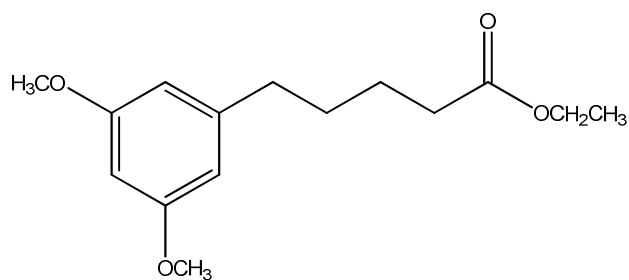
Το παραπάνω ανάλογο παρασκευάζεται με πρώτη ύλη την 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΐδη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου εστέρα **90**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 96/4).

Απόδοση : 95%

Σ.Τ. : 53-54 °C

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H NMR, ¹³C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁶

Δ.17.2 3,5-Διμεθοξυβενζολοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας (106)

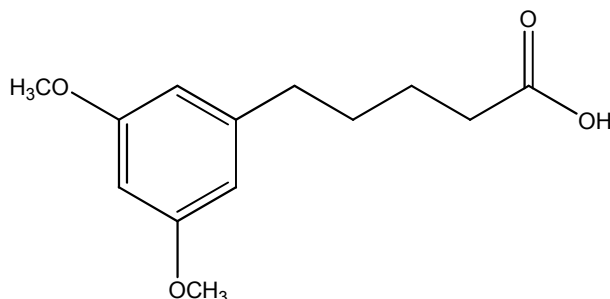


Η ένωση **106** παρασκευάζεται από τον ακόρεστο εστέρα **105** ακολουθώντας την μέθοδο παρασκευής του εστέρα **91**. Λαμβάνεται ως άχρωμο υγρό που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 94%

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR, ^{13}C NMR, συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας.⁸⁶

Δ.17.3 3,5-Διμεθοξυβενζολοπεντανοϊκό οξύ (107)



Το παραπάνω οξύ λαμβάνεται με αλκαλική υδρόλυση του εστέρα **106** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **92** και προκύπτει ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

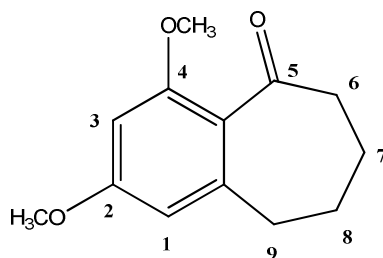
Απόδοση : 98%

Σ.Τ. : 52-53 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.67 (s, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂COOH), 2.38 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, *J*=6.5 Hz), 2.58 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, *J*=6.6 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.30-6.34 (m, 3H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 24.1, 30.3, 34.0, 36.1, 55.2, 97.5, 106.8, 144.7, 160.6, 179.3.

Δ.17.4 2,4-Διμεθοξύ-6,7,8,9-τετραϋδρο-5H-βενζο[α]κυκλοεπτεν-5-όνη (108)



Πεντοξειδίο του φωσφόρου (2.50 g, 17.6 mmol) διαλύεται σε φωσφορικό οξύ (2 ml) και στο διάλυμα προστίθεται κατά μικρά ποσά και ανά πέντε λεπτά καρβοξυλικό οξύ **107** (0.75 g, 3.15 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης το διάλυμα αναδεύεται στους 70 °C για δύο ώρες και κατόπιν αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια το μίγμα αραιώνεται με αιθέρα (40 ml) και πλένεται με νερό (30 ml). Η υδατική στοιβάδα εκχυλίζεται με αιθέρα (3 x 40 ml) και η οργανική φάση πλένεται με αραίο υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 10% (30 ml). Μετά ξήρανση της οργανικής φάσης με Na₂SO₄ και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 4/1) για να ληφθεί η κετόνη **108** (0.65g, 2.95mmol) ως λευκό στερεό.

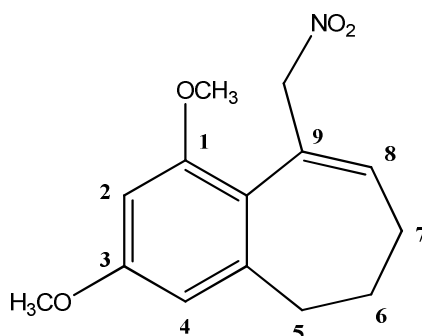
Απόδοση : 94%

Σ.Τ. : 56-58 °C (βιβλ.⁸⁹ 57-58 °C)

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.72-1.77 (m, 4H, H₇ + H₈), 2.57 (t, 2H, H₆, *J*=6.2 Hz), 2.71 (t, 2H, H₉, *J*=6.0 Hz), 3.78 (s, 3H, 2-OCH₃ ή 4-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 4-OCH₃ ή 2-OCH₃), 6.25 (s, 1H, H_{αρωμ}), 6.35 (s, 1H, H_{αρωμ}).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 21.8, 25.1, 32.5, 42.4, 55.1, 56.0, 96.9, 105.6, 122.5, 142.0, 158.6, 162.3, 206.8.

Δ.17.5 6,7-Διυδρο-1,3-διμεθοξυ-9-(νιτρομεθυλο)-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιένιο (109)



Η ένωση **109** παρασκευάζεται από την κετόνη **108** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του αναλόγου **94**. Λαμβάνεται ως ανοικτόχρωμο στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 98/2).

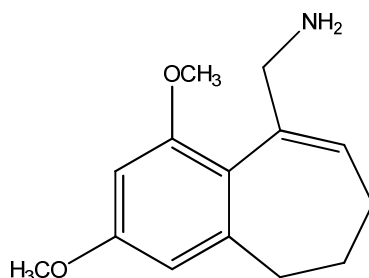
Απόδοση : 37%

Σ.Τ. : 85-87 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (q, 2H, H₇, *J*=7.5, 6.2 Hz), 2.12 (quintet, 2H, H₆, *J*=7.0 Hz), 2.58 (t, 2H, H₅, *J*=6.8 Hz), 3.79 (s, 3H, 1-OCH₃ ή 3-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃ ή 1-OCH₃), 5.35 (s, 2H, CH₂NO₂), 6.36 (d, 1H_{αρομ}, *J*=1.9 Hz), 6.40-6.44 (m, 2H, H_{αρομ} + H₈).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 24.7, 32.4, 34.5, 55.3, 80.2, 96.5, 105.9, 117.2, 130.1, 137.8, 144.4, 157.4, 160.2.

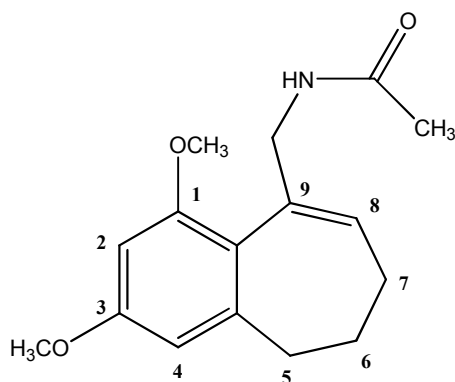
Δ.17.6 6,7-Διυδρο-1,3-διμεθοξυ-5*H*-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (110)



Η παραπάνω αμίνη λαμβάνεται με αναγωγή της νιτροένωσης **109** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής της αντίστοιχης αμίνης **95**. Χρησιμοποιείται για την παρασκευή των τελικών αμιδικών παραγώγων **111**, **112** και **113** χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση : 96%

Δ.17.7 N-Ακετυλο-6,7-διυδρο-1,3-διμεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (111)



Το τελικό αμίδιο **111** παρασκευάζεται από την αμίνη **110** ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **96**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 25/75).

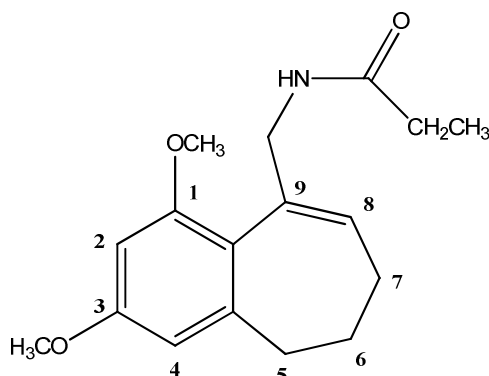
Απόδοση : 29%

Σ.Τ. : 111-113 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.78-1.89 (m, 5H, H₇ + NHCOCH₃), 1.98-2.07 (m, 2H, H₆), 2.47 (t, 2H, H₅, *J*=6.8 Hz), 3.79 (s, 3H, 1-OCH₃ ή 3-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃ ή 1-OCH₃), 4.22 (d, 2H, CH₂NO₂, *J*=4.6 Hz), 5.59 (bs, 1H, NH), 6.15 (t, 1H, H₈, *J*=7.1 Hz), 6.37-6.40 (m, 2H, H₂ + H₄).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 23.4, 24.1, 32.7, 34.0, 43.9, 55.3, 55.8, 96.6, 105.6, 119.2, 128.8, 136.7, 144.2, 157.6, 159.7, 169.6.

Δ.17.8 N-Προπανοϋλο-6,7-δihδρο-1,3-διμεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο-9-μεθαναμίνη (112)



Το τελικό αμίδιο **112** παρασκευάζεται από την αμίνη **110** και προπιονικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **96**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 1/1).

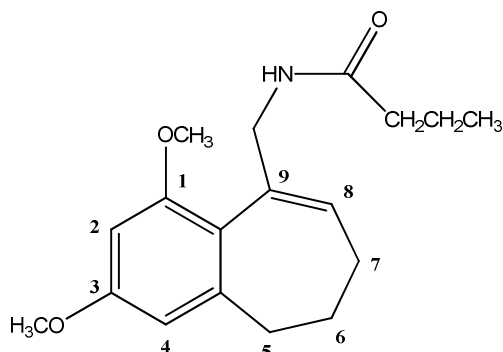
Απόδοση : 36%

Σ.Τ. : 83-84 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.06 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.83 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=9.1 Hz), 1.97-2.15 (m, 4H, H₆ +H₇), 2.47 (t, 2H, H₅, *J*=6.0 Hz), 3.80 (s, 3H, 1-OCH₃ ή 3-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 3-OCH₃ ή 1-OCH₃), 4.24 (d, 2H, CH₂NO₂, *J*=4.8 Hz), 5.53 (bs, 1H, NH), 6.16 (t, 1H, H₈, *J*=7.8 Hz), 6.37-6.41 (m, 2H, H₂ + H₄).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.9, 24.1, 29.9, 32.6, 34.0, 43.7, 55.3, 55.5, 96.4, 105.6, 119.3, 128.8, 136.7, 144.1, 157.7, 159.8, 173.5.

Δ.17.9 N-Βουτανούλο-6,7-διυδρο-1,3-διμεθοξυ-5H-βενζο[α][1,3]κυκλοεπταδιενο -9-μεθαναμίνη (113)



Το τελικό αμίδιο **113** παρασκευάζεται από την αμίνη **110** και βουτυρικό ανυδρίτη ακολουθώντας τη μέθοδο παρασκευής του αντίστοιχου αναλόγου **96**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/2).

Απόδοση : 52%

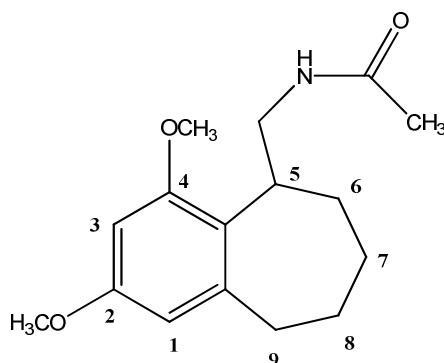
Σ.Τ. : 80-82 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.84 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.4 Hz), 1.50-1.65 (m, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃), 1.81 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.0 Hz), 1.96-2.10 (m, 4H, H₆ +H₇), 2.47 (t, 2H, H₅, *J*=7.3 Hz), 3.80 (s, 3H, 1-OCH₃ ή 3-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃ ή 1-OCH₃), 4.24 (d, 2H, CH₂NO₂, *J*=6.3 Hz), 5.55 (bs, 1H, NH), 6.15 (t, 1H, H₈, *J*=6.3 Hz), 6.37-6.43 (m, 2H, H₂ + H₄).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.7, 19.2, 24.1, 32.7, 34.0, 38.8, 43.7, 55.3, 55.5, 96.6, 105.6, 119.2, 128.6, 136.9, 144.2, 157.6, 160.0, 172.5.

Δ.18 Σύνθεση των αναλόγων 114, 115, 116

Δ.18.1 *N*-Ακετυλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-τετραϋδροβενζο[α]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (114)



Σε διάλυμα του αμιδίου **111** (0.06 g, 0.22 mmol) σε τριφθοροξικό οξύ (3 ml) προστίθεται τριμεθυλοσιλάνιο (0.06 ml, 0.38 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 65 °C με κάθετο ψυκτήρα για δύο ώρες. Στη συνέχεια ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (5 ml) και κατόπιν υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2N) μέχρι αλκαλικής αντίδρασης (pH=8). Ακολουθεί εκχύλιση με μίγμα μεθανόλης/χλωροφορμίου 5/95 (2 x 15ml) και στη συνέχεια έκπλυση με νερό. Ο οργανικός διαλύτης ξηραίνεται με Na₂SO₄, εξατμίζεται υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 3/7) για να προκύψει το επιθυμητό προϊόν (0.058 g, 0.21 mmol) ως λευκό στερεό.

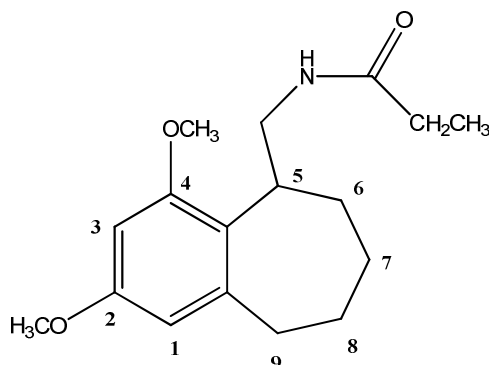
Απόδοση : 95%

Σ.Τ. : 166-167 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.23-1.47 (m, 2H, H₇), 1.53-1.76 (m, 3H, 1H₈ + H₆), 1.76-1.84 (m, 4H, 1H₈ + NHCOCH₃), 1.92-2.01 (m, 1H, H₉), 2.56-2.68 (m, 1H, H₉), 2.89-3.03 (m, 1H, H₅), 3.47-3.54 (m, 2H, CH₂NH), 3.78 (s, 6H, 2-OCH₃ + 4-OCH₃), 5.61 (bs, 1H, NH), 6.26 (s, 1H, H₁ ή H₃), 6.33 (s, 1H, H₃ ή H₁).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 23.3, 25.5, 27.9 30.2, 33.7, 36.6, 42.2, 55.1, 55.8, 96.3, 107.7, 122.4, 144.9, 158.2, 158.5, 169.9.

**Δ.18.2 N-Προπανοϋλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-
τετραϋδροβενζο[α]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (115)**



Η ένωση **115** παρασκευάζεται από το αμίδιο **112** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **114**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 2/3).

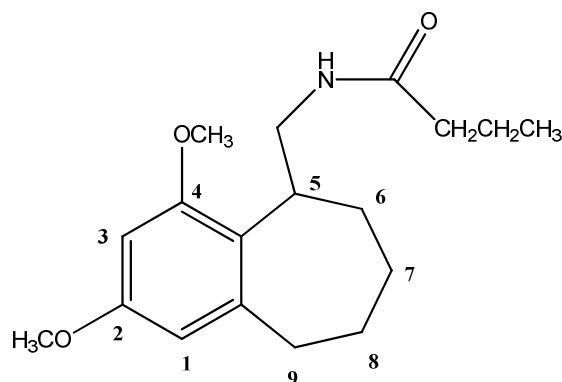
Απόδοση : 96%

Σ.Τ. : 129-131 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (t, 3H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.6 Hz), 1.27-1.50 (m, 2H, H₇), 1.57-1.78 (m, 3H, 1H₈ + H₆), 1.85-1.98 (m, 2H, 1H₉ + 1H₈), 2.09 (q, 2H, NHCOCH₂CH₃, *J*=7.5 Hz), 2.58-2.69 (m, 1H, H₉), 2.91-3.06 (m, 1H, H₅), 3.49-3.57 (m, 2H, CH₂NH), 3.78 (s, 3H, 2-OCH₃ ή 4-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 4-OCH₃ ή 2-OCH₃), 5.61 (bs, 1H, NH), 6.27 (d, 1H, H₁ ή H₃, *J*=2.3 Hz), 6.33 (d, 1H, H₃ ή H₁, *J*=2.4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.7, 25.6, 27.9, 29.7, 30.3, 33.9, 36.7, 42.3, 55.1, 55.7, 96.2, 107.7, 122.4, 145.0, 158.2, 158.5, 173.5.

**Δ.18.3 N-Βουτανουίλο-2,4-διμεθοξυ-6,7,8,9-
τετραϋδροβενζο[α]κυκλοεπτενο-5-μεθαναμίνη (116)**



Η ένωση **116** παρασκευάζεται από το αμίδιο **113** σύμφωνα με τη μέθοδο παρασκευής του ανάλογου αμιδίου **114**. Λαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (κυκλοεξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας : 2/3).

Απόδοση : 90%

Σ.Τ. : 117-119 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.85 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.3 Hz), 1.42-1.96 (m, 9H, H₆ + H₇ + H₈ + 1H₉ + NHCOCH₂CH₂CH₃), 2.03 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃, *J*=7.8 Hz), 2.58-2.69 (m, 1H, H₉), 2.92-3.06 (m, 1H, H₅), 3.50-3.58 (m, 2H, CH₂NH), 3.78 (s, 6H, 2-OCH₃ + 4-OCH₃), 5.56 (bs, 1H, NH), 6.27 (d, 1H, H₁ ή H₃, *J*=2.4 Hz), 6.33 (d, 1H, H₃ ή H₁, *J*=2.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 13.7, 19.0, 25.6, 27.9, 30.3, 34.0, 36.7, 38.8, 41.9, 55.1, 55.7, 96.3, 107.7, 122.3, 144.9, 158.1, 158.4, 172.5.

Ε. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ε.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:

$$1 - [Af/Ai]$$

Όπου : **Ai**: η αρχική απορρόφηση πριν από την προσθήκη του φαρμάκου

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

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

Η συγκέντρωση του αναλόγου, η οποία προκαλεί το 50% της μέγιστης αγωνιστικής ικανότητας (EC50), υπολογίζεται βάσει της ακόλουθης μαθηματικής σχέσης 91:

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

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.

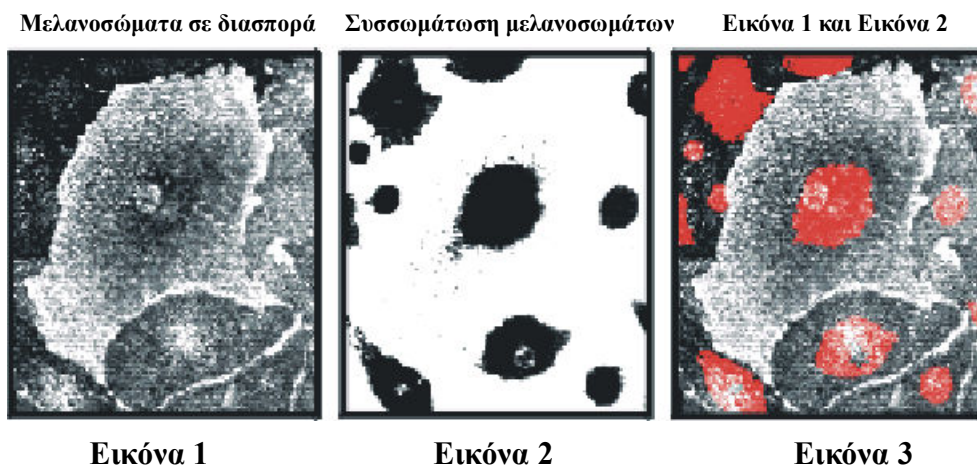
D: η ελάχιστη απορρόφηση

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 (IC₅₀).

E.2. Αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση στον Mel_{1c} υποδοχέα

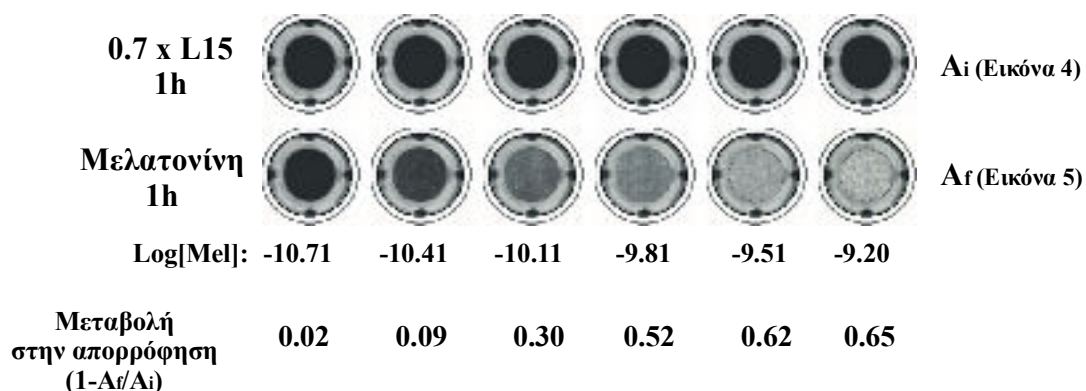
Η βιολογική δράση των νέων αναλόγων της μελατονίνης και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς τους ως αγωνιστών ή ανταγωνιστών της ορμόνης στον Mel_{1c} υποδοχέα διερευνήθηκε μέσω του βαθμού συσσωμάτωσης που προκαλούν τα ανάλογα της ορμόνης σε κόκκους της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα του *Xenopus laevis*. Τα κύτταρα αυτά περιέχουν αρκετές χιλιάδες μαύρους κόκκους μελανοχρωστικής (μελανοσώματα), οι οποίοι σε συνθήκες ηρεμίας των κυττάρων διασπείρονται σε όλη την επιφάνεια του κυτταροπλάσματος. Προσθήκη μελατονίνης

προκαλεί κίνηση των μελανοσωμάτων προς το κέντρο του κυττάρου (συσσωμάτωση της χρωστικής των μελανοφόρων κυττάρων) (Σχήμα ε.1).



Σχήμα ε.1. Μεταβολή στη διασπορά της χρωστικής μελανοφόρων κυττάρων (μελανοσωμάτων) *Xenopus laevis* πριν (Eικόνα 1) και μετά (Eικόνα 2) την προσθήκη μελατονίνης.⁹²

Η μεταβολή αυτή στη διασπορά των μελανοσωμάτων είναι δυνατόν να εκφραστεί ποσοτικά με μέτρηση της απορρόφησης 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.

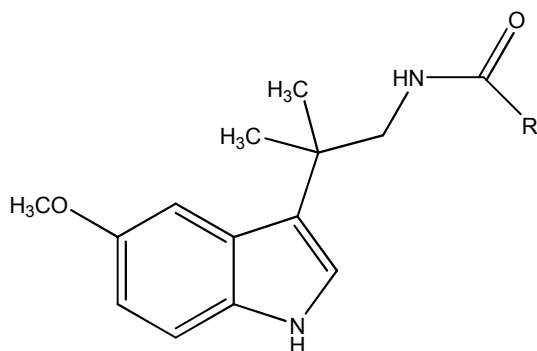


Σχήμα ε.2. Μεταβολή στην απορρόφηση φωτός διαμέσου μελανοσωμάτων *Xenopus laevis* πριν (Eικόνα 4) και μετά (Eικόνα 5) την προσθήκη μελατονίνης.

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 βιολογική αποτίμηση των νέων αναλόγων της μελατονίνης, τα οποία παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, πραγματοποιήθηκε βάσει της προαναφερθείσας μεθόδου.

Ε.3. Μελατονινεργική δράση των αναλόγων της μελατονίνης I, 5 και 6



Ενώσεις I, 5 και 6

Πίνακας ε.1: Βιολογική δράση των αναλόγων της μελατονίνης **I**, **5** και **6** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

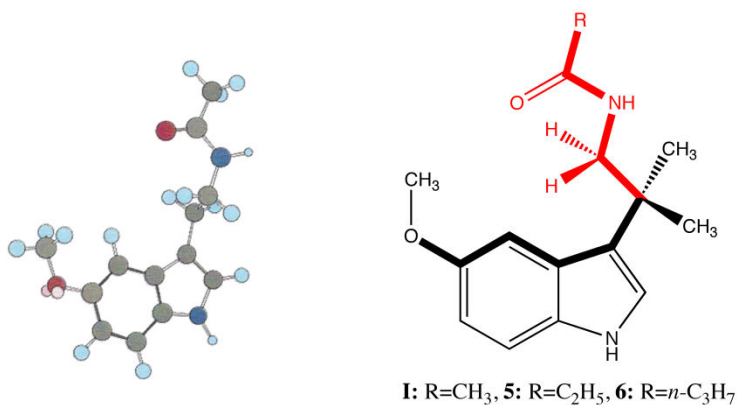
Ένωση	R	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ± SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ± SEM)
Μελατονίνη		10.04 ± 0.06	—
Luzindole		—	5.61 ± 0.08
I	CH ₃	10.12 ± 0.01	—
5	CH ₂ CH ₃	10.16 ± 0.09	—
6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	10.11 ± 0.07	—

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

pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

SEM = Standard Error of the Mean

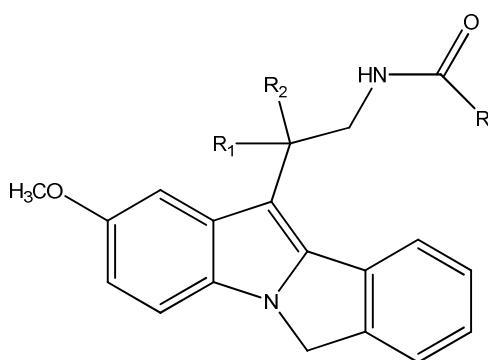
Παρατηρείται ότι τα νέα ανάλογα **5** και **6**, καθώς και το ανάλογο **I**, που έχει συντεθεί από την ερευνητική μας ομάδα στο πρόσφατο παρελθόν⁵⁶ εμφανίζουν αγωνιστική δράση που υπερτερεί κατά 1.2 έως 1.3 φορές αυτής της ορμόνης μελατονίνης. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι η εισαγωγή των δύο μεθυλομάδων σε β-θέση ως προς την αμιδομάδα της πλευρικής αλυσίδας της ορμόνης οδηγεί σε «βιοενεργές» διαμορφώσεις ή σε πληθυσμιακά περισσότερες «βιοενεργές» διαμορφώσεις απ' ότι η μη υποκατεστημένη C3-πλευρική αλυσίδα της μελατονίνης (Σχήμα ε.3).



Μελατονίνη⁹³

Σχήμα ε.3. Οι δεσμοί που απεικονίζονται με έντονη γραφή, προσομοιώνουν τις προτιμητέες διαμορφώσεις για βέλτιστη αγωνιστική δράση κατά την σύνδεση με τον υποδοχέα της μελατονίνης.

Ε.4. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης II, 12, 13 και 17



Ενώσεις II, 12, 13 και 17

Πίνακας ε.2: Βιολογική δράση των αναλόγων **II**, **12**, **13** και **17** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

Ένωση	R ₁	R ₂	R	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ± SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ± SEM)
Μελατονίνη				10.04 ± 0.06	—
Luzindole				—	5.61 ± 0.08
12	CH ₃	H	CH ₃	9.19 ± 0.06	—
13	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	8.32 ± 0.08	—
II	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6.52 ± 0.07	5.30 ± 0.08
17	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	6.98 ± 0.05	5.44 ± 0.16

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

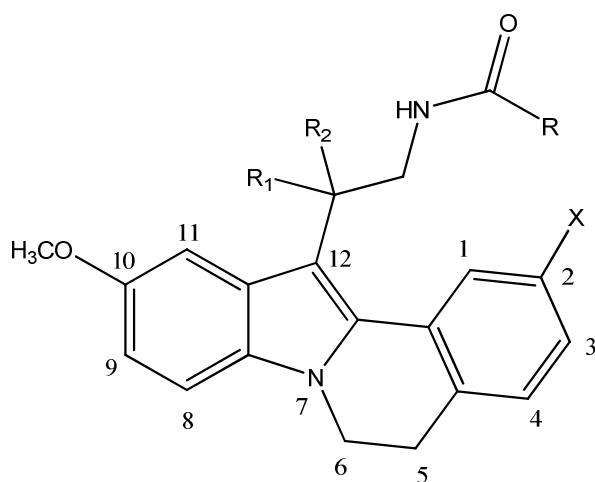
pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

SEM = Standard Error of the Mean

Τα νέα παράγωγα **12** και **13**, τα οποία φέρουν μία μεθυλομάδα στην πλευρική τους αλυσίδα σε θέση β ως προς την αμιδομάδα, εμφανίζουν αγωνιστική δράση, αλλά ασθενέστερη αυτής της μελατονίνης, ενώ η εισαγωγή μιας δεύτερης μεθυλομάδας στην πλευρική αλυσίδα μετατρέπει την αγωνιστική τους δράση σε μερικώς αγωνιστική (ένωση **17**). Το αυτό είχε παρατηρηθεί και στην περίπτωση του αναλόγου **II**, το οποίο έχει παρασκευαστεί στο πρόσφατο παρελθόν από την ερευνητική μας ομάδα. Η μεταβολή αυτή μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η παρουσία του δεύτερου μεθυλίου στην πλευρική αλυσίδα των ενώσεων **II** και **17**, σε συνδυασμό με τη στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλείται στα εν λόγω μόρια από την N1-C2 συμπύκνωση στον ινδολικό πυρήνα, μειώνει τις πιθανότητες αγωνιστικής σύνδεσής

τους με τον υποδοχέα, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη εκδήλωση και ανταγωνιστικής δράσης.

Ε.5. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης III- V, 25-27, 31, 32, 46-48 και 53-55



Ενώσεις III-V, 25-27, 31, 32, 46-48 και 53-55

Πίνακας ε.3: Βιολογική δράση των αναλόγων III-V, 25-27, 31, 32, 46-48 και 53-55 στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

Ένωση	R ₁	R ₂	R	X	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ± SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ± SEM)
Μελατονίνη					10.04 ± 0.06	—
Luzindole					—	5.61 ± 0.08
III	H	H	CH ₃	H	7.90 ± 0.05	3.63 ± 0.07
IV	H	H	CH ₂ CH ₃	H	8.22 ± 0.07	4.10 ± 0.06
V	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	8.03 ± 0.06	4.37 ± 0.07
25	CH ₃	H	CH ₃	H	9.47 ± 0.01	—
26	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	9.37 ± 0.01	—
27	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	8.96 ± 0.05	4.82 ± 0.07
31	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	—	5.44 ± 0.16
32	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	—	7.11 ± 0.05
46	H	H	CH ₃	OCH ₃	—	5.07 ± 0.01
47	H	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	5.66 ± 0.01
48	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	5.62 ± 0.04
53	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	—	5.85 ± 0.07
54	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	5.82 ± 0.02
55	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	6.12 ± 0.09

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

pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

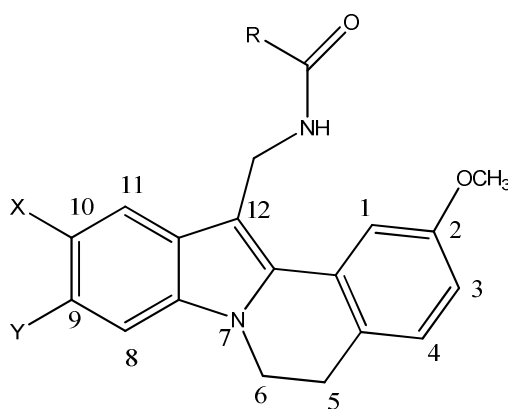
SEM = Standard error of the Mean

Κατά τη διάρκεια προγενέστερων μελετών της ερευνητικής μας ομάδας είχαν συντεθεί οι ενώσεις **III-V**, οι οποίες εμφανίζουν μερικώς αγωνιστική δράση. Αντίθετα, η δράση των νέων αναλόγων **25** και **26**, τα οποία φέρουν μία μεθυλομάδα στην πλευρική τους αλυσίδα βρέθηκε ότι είναι αμιγώς αγωνιστική, ενώ το βουτυραμιδο-παράγωγο **27** εμφανίζει μερικώς αγωνιστική δράση.

Οι ενώσεις **31** και **32**, που φέρουν δύο μεθύλια στην πλευρική τους αλυσίδα εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλείται στη πλευρική αλυσίδα από την N1-C2 συμπύκνωση στον ινδολικό πυρήνα, καθίσταται ανεκτή ως προς την αγωνιστική δράση, στην περίπτωση εισαγωγής μόνο ενός μεθυλίου σε β-θέση ως προς την αμιδομάδα της πλευρικής αλυσίδας. Το μήκος δε της ομάδας R πρέπει να διατηρείται $\leq n-C_3H_7$.

Η εισαγωγή ενός δευτέρου μεθοξυλίου στη θέση 2 του τετρακυκλικού δακτυλίου οδηγεί σε ανάλογα με ανταγωνιστική δράση (**46-55**). Προφανώς, η παρουσία του δευτέρου μεθοξυλίου δεν οδηγεί σε μία ευνοϊκότερη σύνδεση με τον υποδοχέα για αγωνιστική δράση, εξαιτίας της αυξημένης στερεοχημικής παρεμπόδισης που προκαλεί στην πλευρική αλυσίδα η παρουσία της συγκεκριμένης ομάδας.

E.6. Μελατονινεργική δράση των τετρακυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 39-41 και 65



Ενώσεις 39-41 και 65

Πίνακας ε.4: Βιολογική δράση των αναλόγων **39-41** και **65** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

Ένωση	X	Y	R	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ± SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ± SEM)
Μελατονίνη				10.04 ± 0.06	—
Luzindole				—	5.61 ± 0.08
39	OCH₃	H	CH₃	—	4.46 ± 0.02
40	OCH₃	H	CH₂CH₃	—	4.72 ± 0.05
41	OCH₃	H	CH₂CH₂CH₃	—	4.34 ± 0.05
65	H	OCH₃	CH₃	—	5.24 ± 0.45

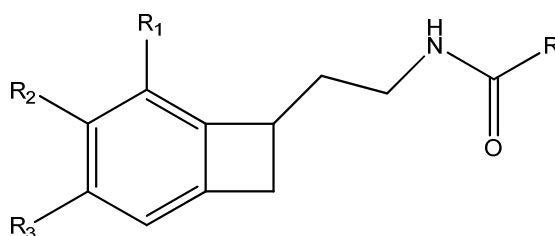
pEC₅₀ = -logEC₅₀, όπου EC₅₀ = Η συγκέντρωση του αγωνιστή που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM

SEM = Standard error of the Mean

Τα διμεθοξυλιωμένα τετρακυκλικά ανάλογα **39-41** και **65**, τα οποία φέρουν *N*-ακυλομεθυλαμινο (CH_2NHCOR) πλευρική αλυσίδα, αντί της "κλασσικής" *N*-ακυλοαιθυλαμινο ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOR}$), εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση, όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα. Είναι γνωστό ότι η απόσταση της μεθοξυομάδας ($\text{X}=\text{OCH}_3$) από την αμιδομάδα είναι σημαντική για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης, η οποία για την ένωση της μελατονίνης είναι επτά δεσμοί. Στην περίπτωση των παραγώγων **39-41**, η απόσταση του C-10 μεθοξυλίου από την αμιδομάδα είναι έξι δεσμοί. Παρόλο που η αντίστοιχη απόσταση του 9- OCH_3 είναι επτά δεσμοί, η μελατονινεργική δράση παραμένει ανταγωνιστική. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι η ευνοϊκή για αγωνιστική δράση απόσταση μεταξύ του C-2 μεθοξυλίου και της NHCOR ομάδας διαδραματίζει υποδεέστερο ρόλο απ' ό,τι η στερεοχημική παρεμπόδιση που το C-2 μεθοξύλιο προκαλεί στη φαρμακοφόρο πλευρική αλυσίδα. Στην περίπτωση του αναλόγου **65**, όπου η απόσταση των δύο μεθοξυλίων από την αμιδομάδα είναι επτά δεσμοί, παρατηρείται επίσης ανταγωνιστική δράση, αλλά ισχυρότερη. Συμπερασματικά, η εισαγωγή ενός δεύτερου μεθοξυλίου στη θέση 2 των τετρακυκλικών αναλόγων **46-48**, **53-55**, **39-41** και **65** δεν φαίνεται να ευνοεί την αγωνιστική δράση, αλλά αντιθέτως οδηγεί σε ενώσεις ανταγωνιστές.

E.7. Μελατονινεργική δράση των δικυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 69-71, 77-79, 81-83 και 87-89



Ενώσεις 69-71, 77-79, 81-83 και 87-89

Πίνακας ε.5: Βιολογική δράση των αναλόγων **69-71, 77-79, 81-83** και **87-89** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*.

Ένωση	R ₁	R ₂	R ₃	R	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ±SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ±SEM)
Μελατονίνη					10.04 ± 0.06	—
Luzindole					—	5.61 ± 0.08
69	OCH₃	H	H	CH₃	—	4.98 ± 0.04
70	OCH₃	H	H	CH₂CH₃	7.00 ± 0.01	5.22 ± 0.05
71	OCH₃	H	H	CH₂CH₂CH₃	7.01 ± 0.01	5.20 ± 0.03
77	H	OCH₃	H	CH₃	7.81 ± 0.07	—
78	H	OCH₃	H	CH₂CH₃	8.53 ± 0.04	—
79	H	OCH₃	H	CH₂CH₂CH₃	9.05 ± 0.02	—
81	H	H	OCH₃	CH₃	6.76 ± 0.04	—
82	H	H	OCH₃	CH₂CH₃	7.78 ± 0.03	—
83	H	H	OCH₃	CH₂CH₂CH₃	6.99 ± 0.00	—
87	OCH₃	OCH₃	H	CH₃	6.07 ± 0.05	5.36 ± 0.03
88	OCH₃	OCH₃	H	CH₂CH₃	7.16 ± 0.03	—
89	OCH₃	OCH₃	H	CH₂CH₂CH₃	6.96 ± 0.04	—

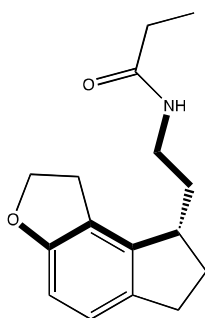
pEC₅₀ = -logEC₅₀, όπου EC₅₀ = Η συγκέντρωση του αγωνιστή που προκαλεί το 50% της μέγιστης συσσωμάτωσης της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM.

pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM

SEM = Standard error of the Mean

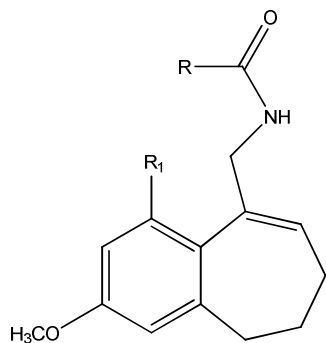
Τα νέα κυκλοβουτανοβενζολικά ανάλογα **69-71** με εξαίρεση το ανάλογο **69** που εμφανίζει ανταγωνιστική δράση, είναι μερικοί αγωνιστές. Στα ανάλογα αυτά η απόσταση μεταξύ της μεθοξυομάδας και της πλευρικής αμιδομάδας είναι έξι δεσμοί.

Όταν η απόσταση αυτή γίνεται επτά δεσμοί, στα ανάλογα **77-79**, η δράση μετατρέπεται σε αμιγώς αγωνιστική, η οποία στην περίπτωση της ένωσης **79** είναι μόνο κατά 10 φορές μικρότερη αυτής της μελατονίνης. Τα ανάλογα **81-83** στα οποία η συγκεκριμένη απόσταση είναι οκτώ δεσμοί εμφανίζονται επίσης ως αγωνιστές της μελατονίνης, αλλά με ελαττωμένη ισχύ σε σχέση με τις ενώσεις **77-79**. Τέλος, τα παράγωγα **88** και **89**, τα οποία φέρουν δύο μεθοξύλια στις θέσεις 4 και 5 του κυκλοβουτανοβενζολικού δακτυλίου είναι αγωνιστές της μελατονίνης, ενώ το αμίδιο **87** είναι μερικός αγωνιστής. Συμπερασματικά, η ιδανικότερη απόσταση μεταξύ του μεθοξυλίου του βενζολικού δακτυλίου και του αμιδικού αζώτου για την εκδήλωση ικανοποιητικής αγωνιστικής δράσης είναι επτά δεσμοί, όπως και στην περίπτωση του αντίστοιχου φαρμάκου, του ινδενο[5,4-*b*]φουρανικού παραγώγου Ramelteon[®].

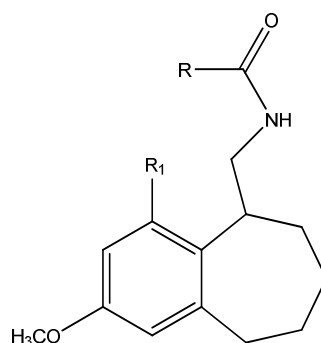


Ramelteon[®]

E.8. Μελατονινεργική δράση των δικυκλικών αναλόγων της μελατονίνης 96-98, 111-113 και 102-104, 114-116



Ενώσεις 96-98, 111-113



Ενώσεις 102-104, 114-116

Πίνακας ε.6: Βιολογική δράση των αναλόγων **96-98, 111-113** και **102-104, 114-116** στα μελανοφόρα κύτταρα *Xenopus laevis*

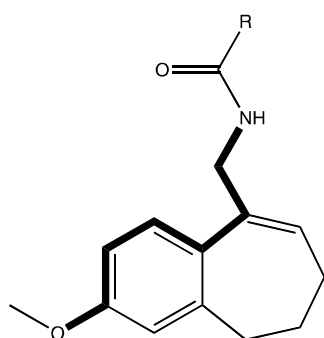
Ένωση	R	R ₁	Αγωνιστής (pEC ₅₀ ± SEM)	Ανταγωνιστής (pIC ₅₀ ± SEM)
Μελατονίνη			10.04 ± 0.06	—
Luzindole			—	5.61 ± 0.08
96	CH ₃	H	5.81 ± 0.01	—
97	CH ₂ CH ₃	H	5.96 ± 0.01	—
98	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5.91 ± 0.03	—
111	CH ₃	OCH ₃	—	4.56 ± 0.02
112	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	4.79 ± 0.01
113	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	4.91 ± 0.05
102	CH ₃	H	—	4.42 ± 0.03
103	CH ₂ CH ₃	H	—	4.31 ± 0.01
104	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	—	4.62 ± 0.02
114	CH ₃	OCH ₃	—	5.03 ± 0.02
115	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	5.19 ± 0.04
116	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	—	5.48 ± 0.01

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

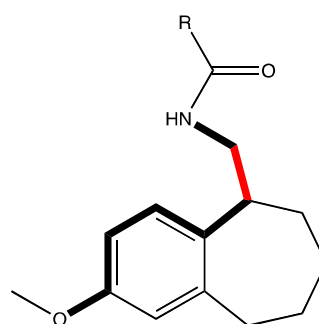
pIC₅₀ = -logIC₅₀, όπου IC₅₀ = Η συγκέντρωση του ανταγωνιστή που αναστέλλει κατά 50% τη συσσωμάτωση της μελανοχρωστικής στα μελανοφόρα κύτταρα παρουσία μελατονίνης σε συγκέντρωση 1nM

SEM = Standard error of the Mean

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα, τα οποία ελήφθησαν για τα ανάλογα **96-98**, **111-113**, καθώς και για τα κορεσμένα παράγωγά τους **102-104**, **114-116**. Παρατηρείται ότι τα ακόρεστα ανάλογα **96-98**, τα οποία φέρουν ένα μόνο μεθοξύλιο στο βενζολικό τους πυρήνα είναι αγωνιστές της ορμόνης, ενώ τα αντίστοιχα κορεσμένα ανάλογά τους **102-104** εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση. Το γεγονός αυτό προφανώς οφείλεται στη διαφορετική διάταξη που λαμβάνει στο χώρο η πλευρική αλυσίδα των παραπάνω ενώσεων. Στην περίπτωση των ακόρεστων αναλόγων **96-98**, ο διπλός δεσμός, που βρίσκεται σε συζυγία με το βενζολικό δακτύλιο, οδηγεί τα πρώτα τμήματα της πλευρικής αλυσίδας των ενώσεων προς μία διάταξη που βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το βενζολικό πυρήνα. Αντιθέτως, στα κορεσμένα ανάλογα **102-104**, όπου έχει αναχθεί ο διπλός δεσμός, προκύπτει ρακεμικό μίγμα (*R,S*) των αντίστοιχων ενώσεων, με αποτέλεσμα η πλευρική τους αλυσίδα να προσανατολίζεται σε διαφορετικό επίπεδο από αυτό του βενζολικού δακτυλίου:



Ενώσεις **96-98**



Ενώσεις **102-104**

Οι ενώσεις **111-113** και **114-116**, οι οποίες φέρουν δύο μεθοξύλια στο βενζολικό δακτύλιο, εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση. Παρατηρείται λοιπόν ότι η εισαγωγή ενός δεύτερου μεθοξυλίου στο βενζολικό πυρήνα των παραγώγων **96-98** μετατρέπει την αγωνιστική δράση σε ανταγωνιστική (**111-113**). Η μεταβολή αυτή μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι στεreoχημικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δεύτερης μεθοξυ-ομάδας και της πλευρικής αλυσίδας οδηγούν τη φαρμακοφόρο πλευρική αλυσίδα σε διαφορετική κοιλότητα του υποδοχέα με αποτέλεσμα την εκδήλωση ανταγωνιστικής δράσης. Καθίσταται λοιπόν εμφανές ότι σε αυτήν την περίπτωση ο προσανατολισμός του CH_2NHCOR τμήματος της πλευρικής αλυσίδας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την εκδήλωση μελατονινεργικής δράσης και

συγκεκριμένα αγωνιστικής. Τέλος, η ύπαρξη του δεύτερου μεθοξυλίου στα ανάλογα **114-116** φαίνεται ότι ενισχύει σημαντικά την ήδη υπάρχουσα ανταγωνιστική δράση των ενώσεων **102-104**.

Συμπερασματικά, από την αποτίμηση της δράσης των παραπάνω ενώσεων, προκύπτει κατά σαφή τρόπο ότι η απόσταση των επτά δεσμών μεταξύ του μεθοξυλίου και της πλευρικής φαρμακοφόρου ομάδας δεν αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης. Ο συνδυασμός, όμως, αυτής της παραμέτρου και των «βιοενεργών» διαμορφώσεων της *N*-ακυλοαλκυλαμινομάδας [(CH₂)_nNHCOR, n=1,2] οδηγούν σε ενώσεις αγωνιστές, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη του ινδολικού δακτυλίου.

Στην περίπτωση χειρόμορφων ενώσεων, σημαντικό επίσης ρόλο στην εκδήλωση αγωνιστικής ή ανταγωνιστικής μελατονινεργικής δράσης διαδραματίζει η *R* ή *S* στερεοχημική τους απεικόνιση (absolute configuration). Για το λόγο αυτό, τα πλέον δραστικά από τα νέα ρακεμικά κυκλοβουτανοβενζολικά και κυκλοεπτανοβενζολικά παράγωγα θα διαχωριστούν χρωματογραφικά στο μέλλον στα εναντιομερή τους, τα οποία στη συνέχεια θα φαρμακολογηθούν και εκείνα που θα επιδείξουν ικανοποιητική βιοδραστικότητα θα παρασκευαστούν στερεοεκλεκτικά με κατάλληλες μεθόδους ασύμμετρης σύνθεσης.

Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.B. Lerner, et all, *J.Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 2587.
2. A.B. Lerner, T.H. Lee, V. Buetner-Janush, *J.Am. Chem.Soc.*, **1959**, 81, 6084.
3. 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.
4. Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ., Phytomelatonin: a review". *Journal of Experimental Botany*, 2009, 60 (1): 57–69.
5. Challet E., "Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals". *Endocrinology* 2007, 148 (12): 5648–55.
6. Yu, H-S; Reiter, RJ.; *Melatonin*. Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications, in (ed): Boca Raton, CRC Press, **1993**.
7. Krause, D.L.; Dubocovich, M.L.; *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1991**, 31, 549.
8. Wade AG, Ford I, Crawford G., *Curr Med Res Opin* 2007, 23 (10): 2597–605.
9. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni JM., "[Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells](#)", 2000., *J. Pineal Res.* 28 (4): 193–202.
10. D.Sugden, *Experientia*, **1989**, 45, 922.
11. J. Alexrod, *J. Science*, **1974**, 184, 1341.
12. Zawilska, J. B.; Nowak, J. Z.; *Neyrochem. Int.*, **1992**, 20-23.
13. Hirata, F.; Hayaishi, O.; Tokuyama, T.; Senoh, S. J.; *Biol. Chem.*; **1974**, 249, 1311.
14. Xiaochao Ma, Jeffrey R. Idle, Kristopher W. Krausz, Frank J. Gonzalez., Metabolism of Melatonin by human cytochromes P450., *Drug Metabolism and Disposition.*, **2005**, 33, 489.
15. Cahill, G. M.; Besharse, J.C.; *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, **1989**, 86, 1098.
16. Grace, M. S.; Cahill, G. M.; Besharse, J.C.; *Brain Res.*, **1991**, 559, 56.
17. Tan D.X., L.D. Chen, B. Poeggeler, L.C. Manchester, R.J. Reiter., Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger., *Endocrine J.* **1993**, 1,57-60.
18. Hardeland R., "Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance". *Endocrine* 2005, 27 (2): 119–30.

19. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ,. "Melatonin—a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994, 738 (1): 419–20.
20. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Karbownik M, Calvo JR.,. "Significance of melatonin in anti oxidative defense system: reactions and products". *Biol Signals Recept.*, 2000., 9 (3–4): 137–59.
21. Dun-Xian Tan, Lucien C. Manchester, Maria P. Terron, Luis J. Flores, Russel J. Reiter. "One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species". *Journal of Pineal Research* 2007, 42, (1): 28–42.
22. Susan M. Webb and Manuel Puig-Domingo. Role of melatonin in health and disease. *Clinical Endocrinology*. **1995**, 42, 221-234.
23. Bhattacharjee, Yudhijit. ["Is Internal Timing Key to Mental Health?"](#). *ScienceMag.*, 2007, 317: 1488–90.
24. Redfern P., Minors D., Waterhouse J.. *Chronobiology International*. **1994**, 11(4) , 253-65.
25. Petrie K., Dawson AG., Thompson L., Brook R.. A double-blind trial of melatonin as a treatment in international cabin crew. *Biological Psychiatry*. **1993**, 33 (7) , 526-30.
26. Buscemi, N. *et al.* 2004. ["Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 108"](#) (Review). U.S. Department of Health & Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality.
27. Cornelissen G, Halberg F, Burioka N, Perfetto F, Tarquini R, Bakken EE. "Do plasma melatonin concentrations decline with age?" *Am J Med*. **2000**;109(4):343-345.
28. Bondy, S.C., K.G. Sharman, Y-W. Yuan-Wen Ge, et al. "Age-related changes in murine CNS mRNA gene expression are modulated by dietary melatonin." American Aging Association. Irvine, CA, University of California. **2003**.
29. University of Granada. "High Melatonin Content Can Help Delay Aging, Mouse Study Suggests." *ScienceDaily* 24 April **2007**.
30. Carrillo-Vico A, Guerrero J, Lardone P, Reiter R., "A review of the multiple actions of melatonin on the immune system". *Endocrine* 2005, 27 (2): 189–200.
31. Lissoni, P. et al., "Pineal-opioid system interactions in the control of immunoinflammatory responses" *Ann NY Acad Sci.*, **1994**, 741: 191-6.

32. Caroleo, M.C. et al., "Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice" *Immunopharmacol .*, **1992**, 23: 81-89.
33. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ., "The modulatory role of melatonin on immune responsiveness". *Curr Opin Investig Drugs.*, 2006, 7 (5): 423–31.
34. Maestroni GJ., "The immunotherapeutic potential of melatonin". *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10 (3): 467–76.
35. 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.
36. Reppert SM, Weaver DR, Godson C., "Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes". *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17 (3): 100–2.
37. Sugden D, Davidson K, Hough KA, Teh MT., "Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story". *Pigment Cell Res.* 2004, 17 (5): 454–60.
38. M.L. Dubocovich, Pharmacology and fuction of melatonin receptors. *The FASEB Journal*, **1998**, 2, 2765-2773.
39. Reppert S. M.; *Neyron*, **1997**, 19(1), 91-102.
40. Reppert S. M.; Weaner D. R.; Godson C.; *TiPS*, **1996**, 17, 110.
41. J. Vanecek. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev*, **1998**, 78(3), 687-721.
42. Dubocovich M.L.; Massana M.I.; Iacob S. and Sauri D.M. Naunyn-Schmiedebergs *Archiview of Pharmacology*, **1997**, 355(3),365-375.
43. Serle, Janet B. M.D.; Wang, Rong-Fang M.D.; Peterson, Ward M. PhD; Plourde, Robert PhD; Yerxa, Benjamin R. PhD. Effect of 5-MCA-NAT, a Putative Melatonin MT3 Receptor Agonist, on Intraocular Pressure in Glaucomatous Monkey Eyes. *Journal of Glaucoma*. **2004**, 13(5), 385-388.
44. Grol C. J. and Jansen J. M., *Biorg. Med. Chem.*, **1995**, 4,8,1333.
45. Sugden D., Chong N. W. S. and Lewis D. F. V., *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, 114, 618-623.
46. Navajas C., Kokkola T., Poso A. Honka N., Gynther J. and Laitinen J. T., *Eu. J. Pharmacol.*, **1996**, 304, 173.
47. Ivanov, A.A., Voronkov, A.E., Baskin, I.I., Palyulin, A.V. and Zefirov, S.N., *Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, **2004**, 394(6), 822-825.
48. Nelson, W., Chong, S., Evans, J.E., Sugden, D., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 1355-1361.

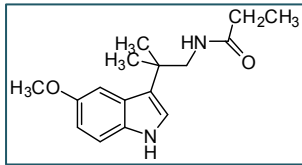
49. Mor, M., Rivara, S., Silva, S., Bordi, F., Plazzi, P., Spadoni, G., Diamantini, G., Balsamani, C., Tarzia, G., Frascini, F., Lucini, V., Nonno, R., Stankov., B., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3831-3844.
50. Tarzia G. et al., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2002-2010.
51. Sicsic, S., Serraz, I., Andrieux, J., Bremont, B., Mate-Allainmat, M., Poncet, A., Shen, S. and Langloiw, M., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 739-748.
52. Li, P. K., Chu, G. H., Gillen, M.L. AND Witt-Enderby P. A., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2177-2180.
53. Garrat, P.J., Travard, S., Vonhoff, S., Tsotinis, A. and Sugden, D., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1797-1805.
54. Tsotinis, A., Vlachou, M., Papahatjis, D.P., Nikas, S.P., and Sugden, D., *Lett. Org. Chem.*, **2007**, *4*, 92-95.
55. Davies, D.J.; Garratt, P.J.; Tocher, D.A.; Vonhoff, S.; Davies, J.; The, M-T. and Sugden, D. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 451.
56. Tsotinis, A., Vlachou, M., Papahatjis, D.P., Calogeropoulou, T., Nikas, S., Garratt, P.J., Piccio, V., Vonhoff, S., Davidson, K., The, M.-T., Sugden, D. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3509.
57. Jansen, J.M., Copinga, S., Gruppen, G., Molinari, E.J., Dubocovich, M.L., Grol, C. *J. Bioorg. Ned. Chem.*, **1996**, *4*, 1321.
58. 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1199.
59. Chilman-Blair, K., Castaner, J., Silvestre, J.S., Bayes, M., *Drugs of the Future.*, **2003**, *28(10)*, 950-958.
60. Spadoni, G., et al., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 4069.
61. Garratt, P.J., Jones, R., Tocher, D.A., Sugden, D., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1132.
62. Sugden, D., Chong, N.W.S. *Brain Res.*, **1991**, *539*, 151.
63. Depreux, P., Lesieur, D., Mansour, H.A., Morgan, P., Howell, H.E., Renard, P., Caignard, D.H., Pfeiffer, B.; Delagrang, P., Guardiola-Lemaitre, B., Yous, S., Demarque, A., Adam, G., Andrieux, J. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3231.
64. Faust, R., Garratt, P.J., Jones, R., Yeh, Li-Kuan., Tsotinis, A., Panoussopoulou, M., Calogeropoulou, T., Teh, Muy-Teck., Sugden, D., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1050-1061.

65. Routier, S., Sauge, L., Ayerbe, N., Coudert, G., Merour, J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 589.
66. Van Leusen, A. M., Oomkes P. G., *Synthetic Communications.*, **1980**, *10*, 399.
67. Meyer, E.F., Meijere, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2379.
68. Ghosh, A.K., Mukhopadhyaya, J.K., Ghatak, U.R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans, Organic and Bio-organic Chemistry.*, **1997**, *18*, 2747-2755.
69. Jih Ru Hwu and Fung Fuh Wong., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2513-2516.
70. B.V. Subba Reddy, Zubeda Begum, Y. Jayasudhan Reddy, J.S. Yadav., *Tetrahedron Letters.*, **2010**, *51*, 3334-3336.
71. Sanjay N. Karmarkar, Shriniwas L. Kelkar, Murzban S. Wadia., *Synthesis.*, **1985**, 510-511.
72. Coowar, D., Bouissac, J., Hanbali, M., Paschaki, M., Mohier, E., Luu, B., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 6270-6282.
73. Maccoss, Malcolm; Njoroge, F. George; Nomeir, Amin; Chen, Guangming; Huang, Song Xiao; Kakarla, Ramesh; Karp, Gary Mitchell; Lennox, William Joseph; Li, Chunshi; Liu, Ronggang; Liu, Yalei; Morrill, Christie; Paget, Steven D.; Smith, Sean W.; Takasugi, James; Turpoff, Anthony A.; Ren, Hongyu; Zhang, Nanjing; Zhang, Xiaoyan; Zhu, Jin, *Preparation of indole derivatives and methods for antiviral treatment*, PCT Int. Appl., 2010117932, 14 Oct **2010**
74. Spadoni G., Balsamini G., Bedini A., Diamantini G., Giacomo B., Tontini A., Tarzia G., Mor M., Plazzi PV., Rivara S., Nonno R., Pannacci M., Lucini V., Fraschini F., Stankov BM., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41(19)*, 3624-3634.
75. Viaud MC., Guillaument G., Mazeas D., Van De Poel H Renard P., Pfeiffer B., Delagrangre P., *EP737685A1*, **1996**, pp 66.
76. Mooster MO., Fierz HE., *J. Chem. Soc.*, **1908**, *93*, 72.
77. Stevens, R.V., Bisacchi, G.S., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2393-2396.
78. Schiess, P., Barve, P.V., Dussy, F.E., Pfiffner, A., *Org. Synth.*, **1995**, *72*, 116-124.
79. Hosoya, T., Hasegawa, T., Kuriyama, Y., Matsumoto, T., Suzuki, K., *Synlett.*, **1995**, *2*, 177-179.
80. Bungard, C.J., Morris, J.C., *Synthesis.*, **2001**, *5*, 741-744.
81. Puszta, Stephen V.; Gscheidner, David, *Phenylalkylcarboxylic acid delivery agents for biologically active compounds*, PCT Int. Appl., 2008112368, 18 Sep **2008**.
82. Manas, A.R., Smith, R.A.J., *Tetrahedron.*, **1987**, *43(8)*, 1847-1856.

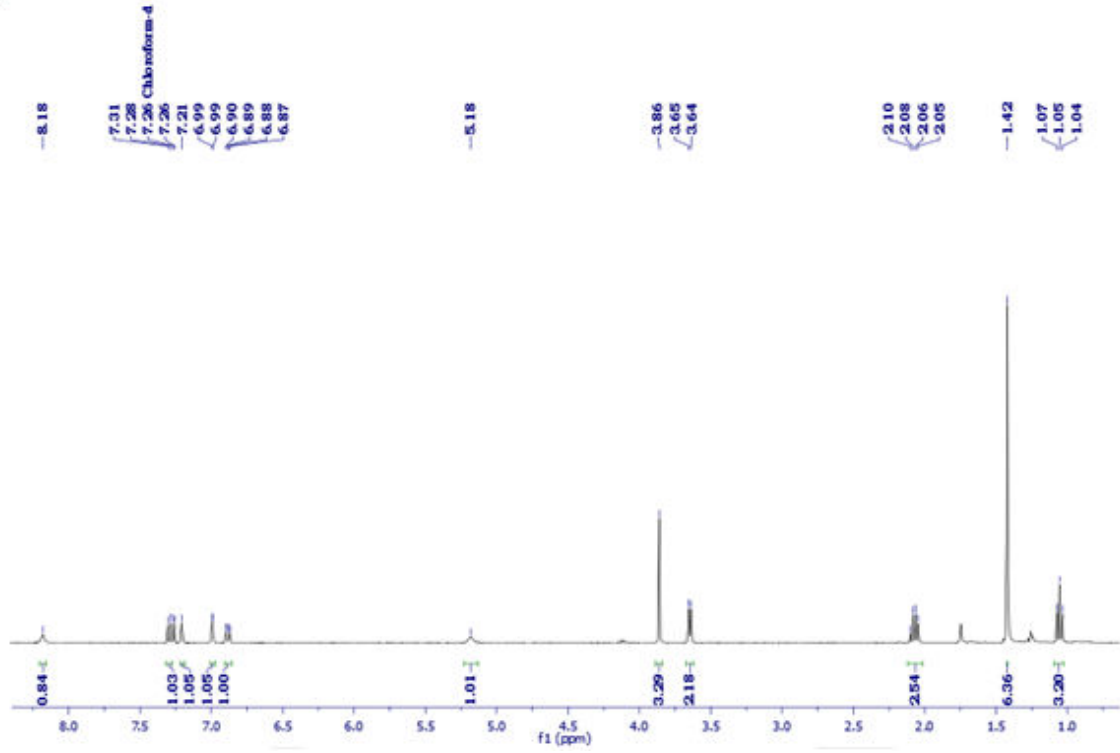
83. Horaguchi, T., Hasegawa, E., Shimizu, T., Tanemura, K., Suzuki, T., *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26(2), 365-369.
84. Negoro, N., Sasaki, S., et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2010**, 1(6), 290-294.
85. Kloubert, S., Mathe-Allainmat, M., Andrieux, J., Langlois, M., *Synthetic Communications*, **2000**, 30(16), 2873-2887.
86. Qi, L., Yamamoto, N., Meijler, M.M., Altobelli, L.J., III, Koob, G.F., Wirsching, P., Janda K.D., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(23), 7389-7399.
87. Kursanov, D.N., Parnes, Z.N., Loim, N.M., *Synthesis*, **1974**, 633.
88. Arnold, B.J., Sammes, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1974**, 415.
89. Huisgen, R., Seidl, G., Wimmer, I., *Liebigs. Ann. Chem. Bd.*, **1964**, 677.
90. Desarbre, E., Merour, J-Y., *Heterocycles*, **1995**, 41, 1987-1998.
91. De Lean, A., Munson, P.J., Rodboard D., *AM J Physiol Endocrinol Metab*, **1978**, 235, E97-E102.
92. Sugden, D., Yeh, L-K., M.-T., *Reprod. Nutr. Dev.*, **1999**, 39, 335.
93. Florio, G. M., Christie, R. A., Jordan, K. D., Zwier, T.S. *J. Am. Chem Soc.* **2002**, 124, 10236.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

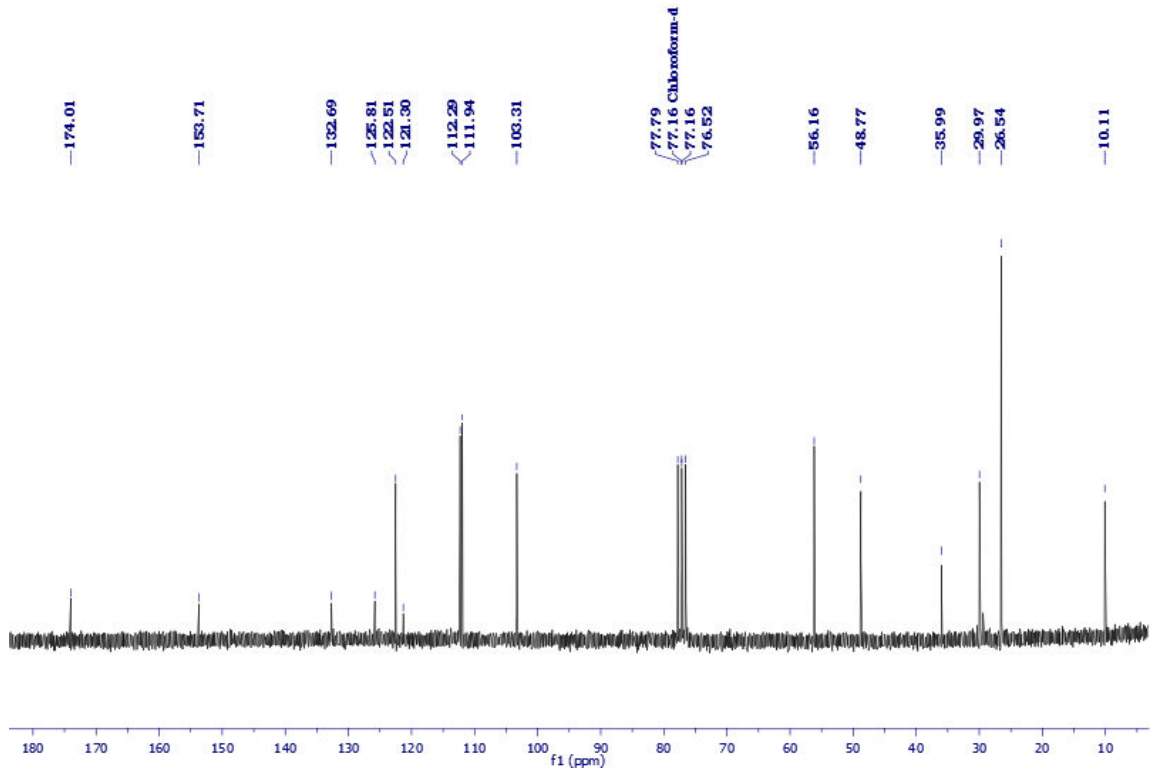
ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR ΚΑΙ ^{13}C NMR ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

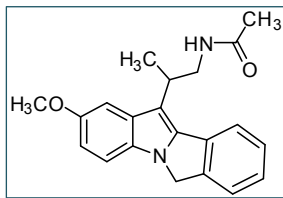


¹H-NMR_Ενωση (5)

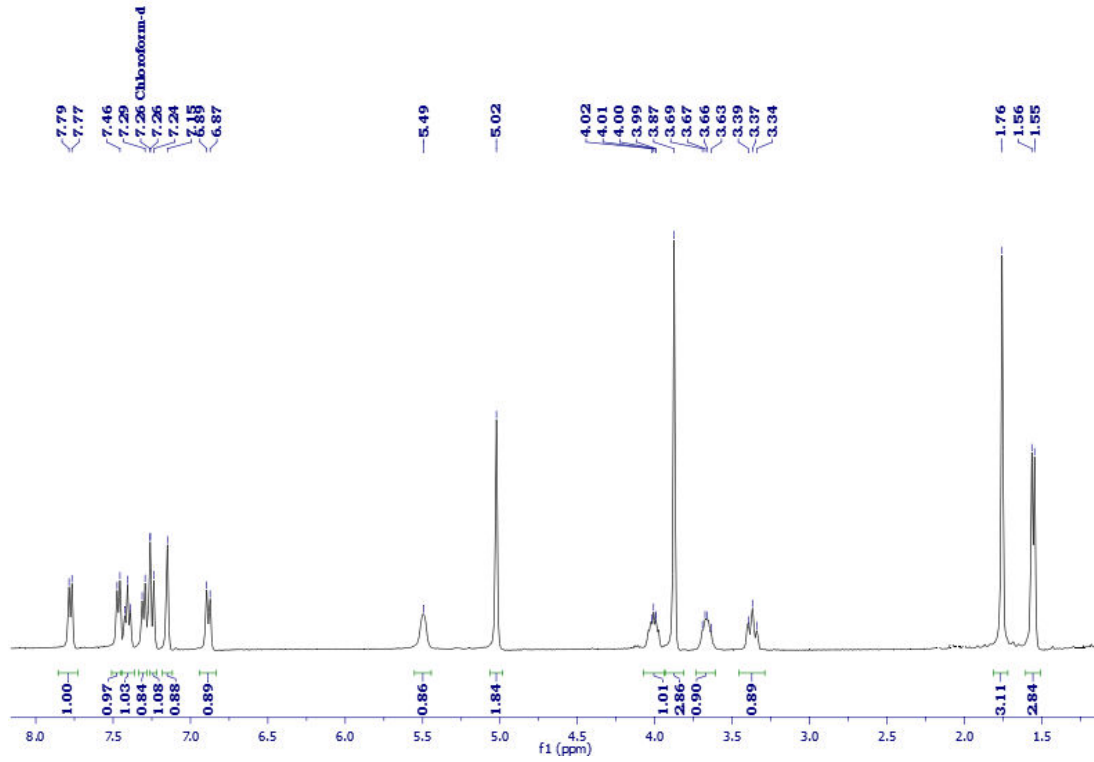


¹³C-NMR_Ενωση (5)

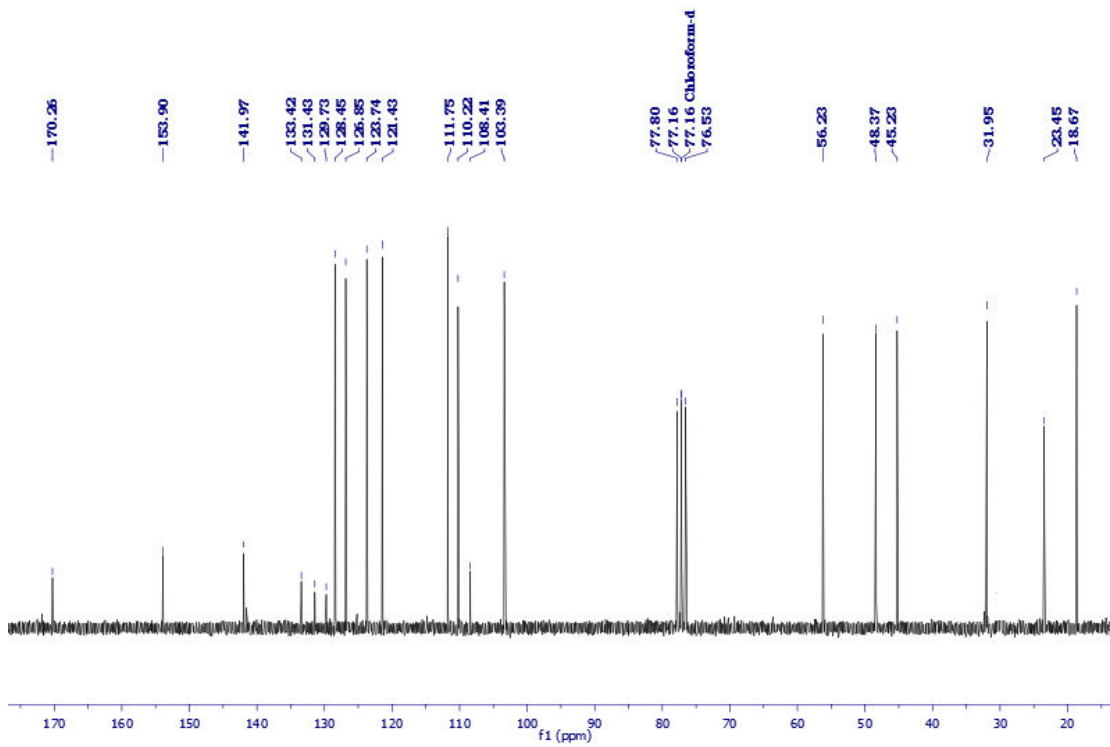


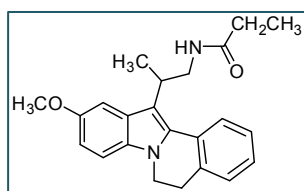


¹H-NMR_Ενωση (12)

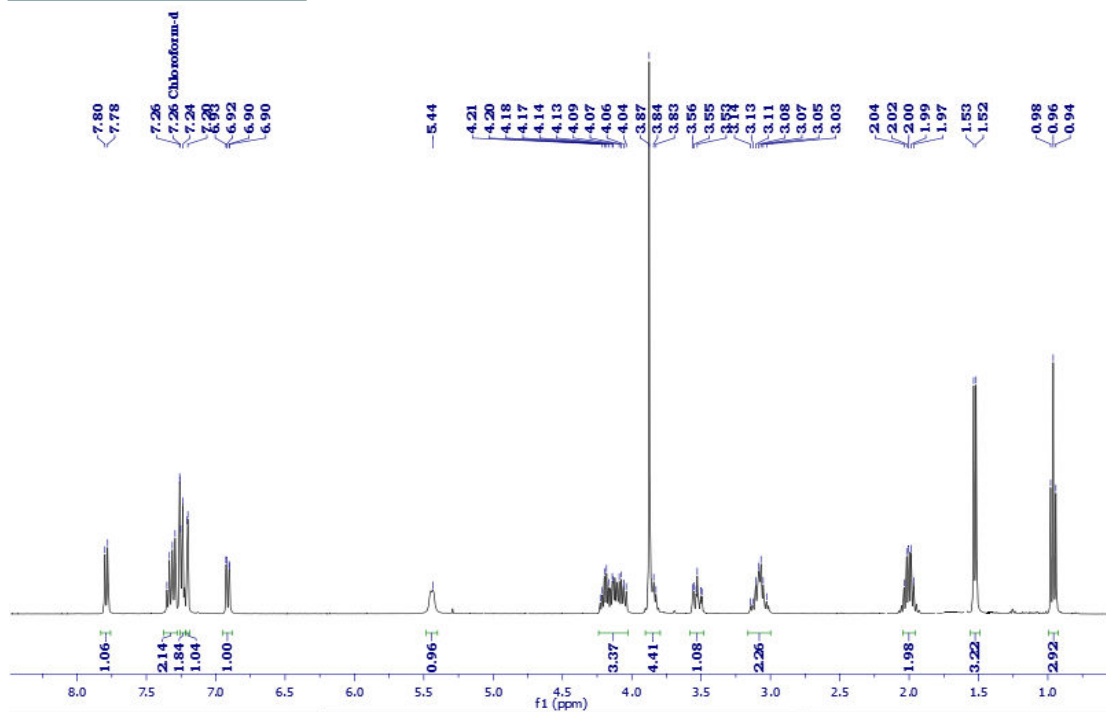


¹³C-NMR_Ενωση (12)

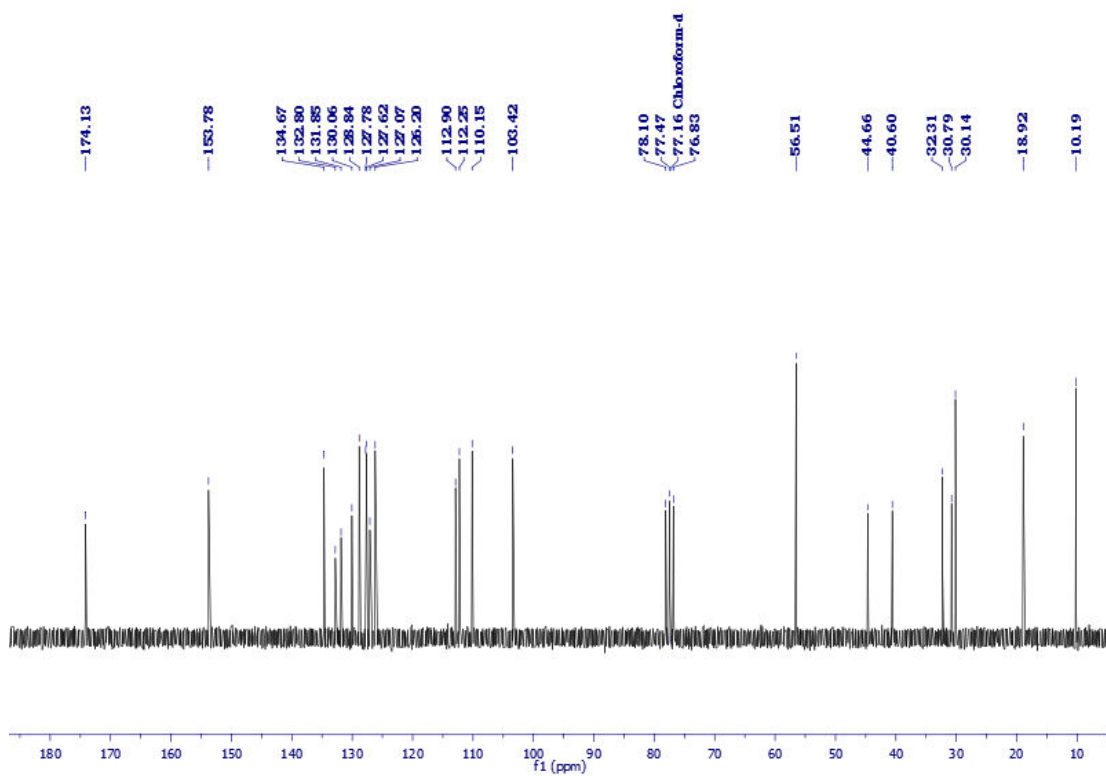


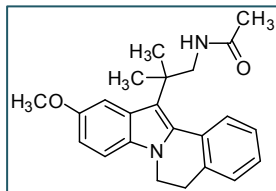


$^1\text{H-NMR}$ Ένωση (26)

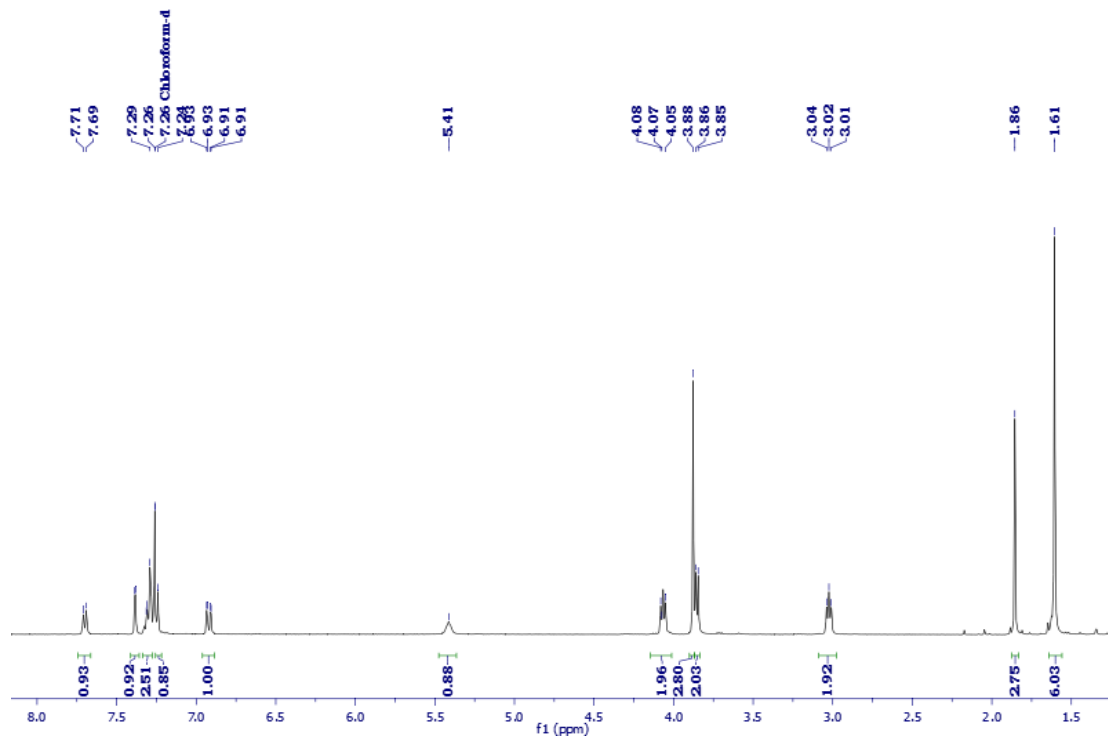


$^{13}\text{C-NMR}$ Ένωση (26)

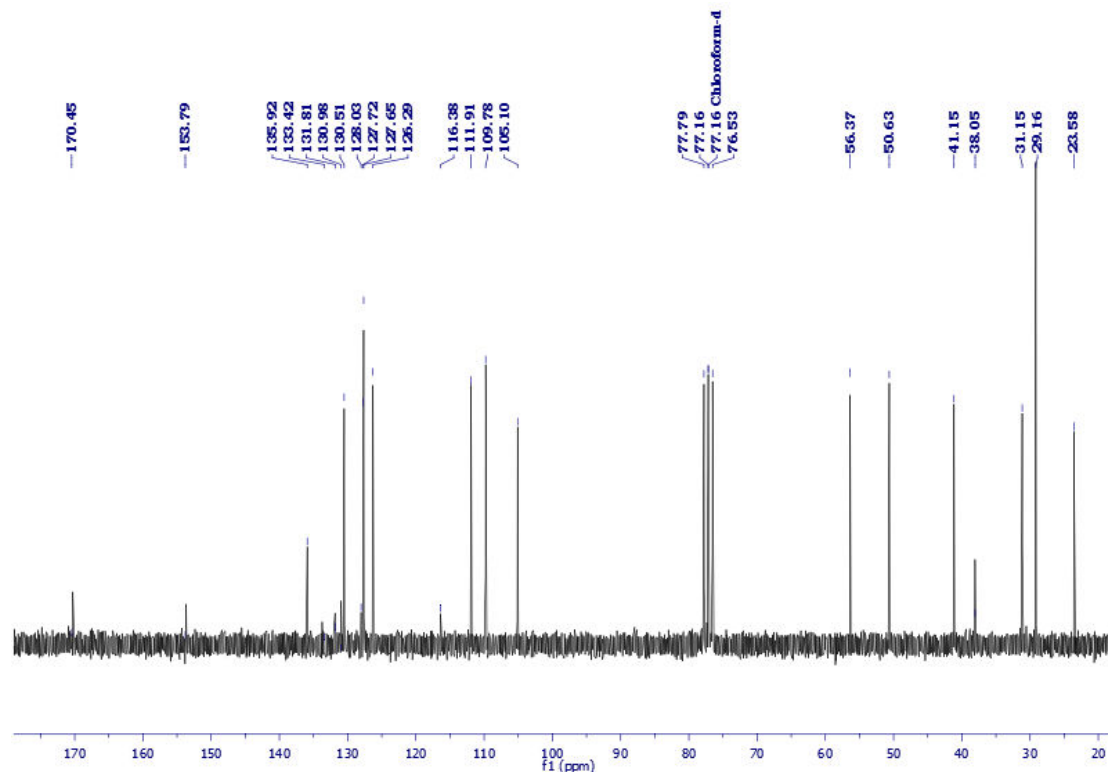


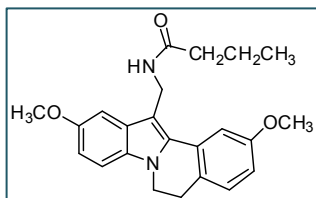


$^1\text{H-NMR}$ Ένωση (31)

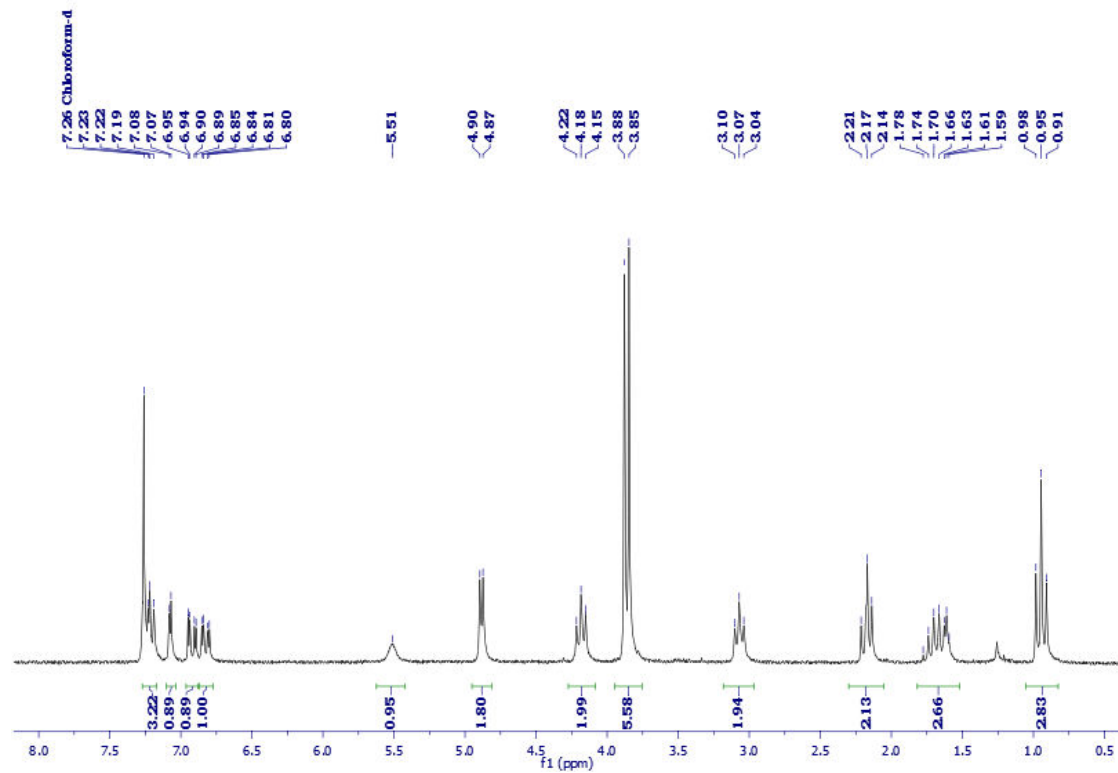


$^{13}\text{C-NMR}$ Ένωση (31)

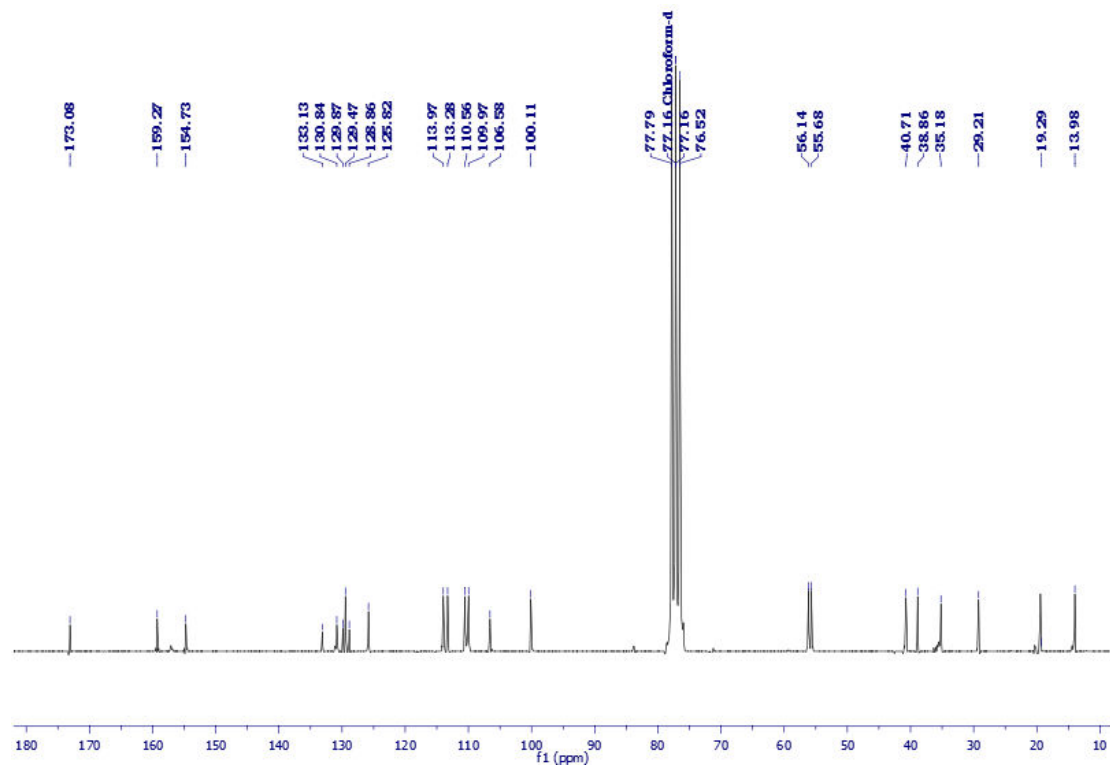


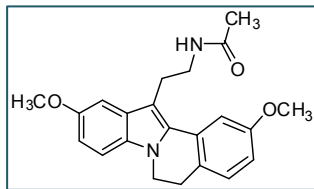


¹H-NMR_Ένωση (41)

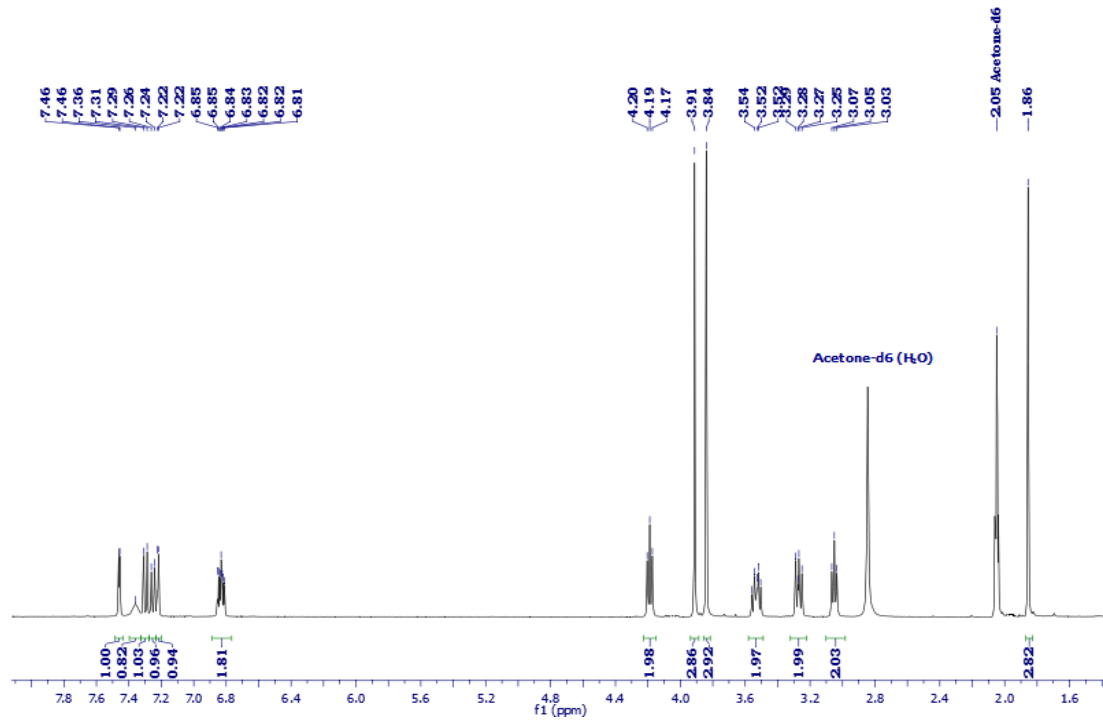


¹³C-NMR_Ένωση (41)

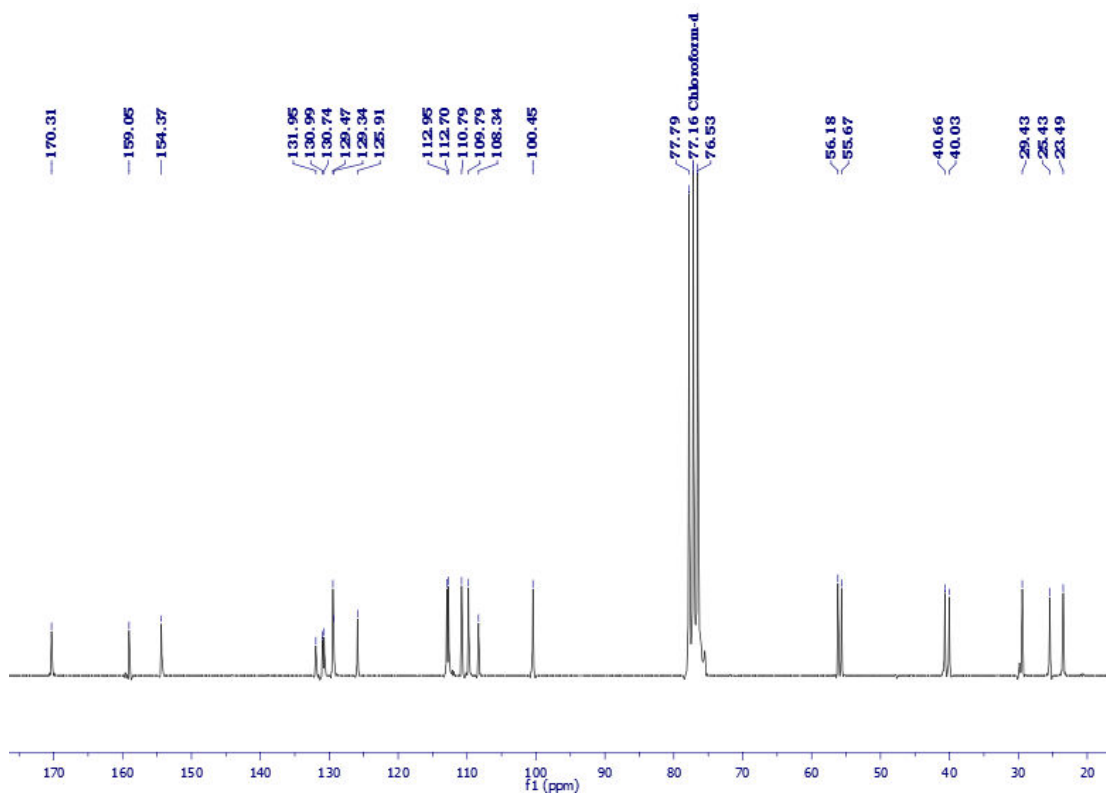


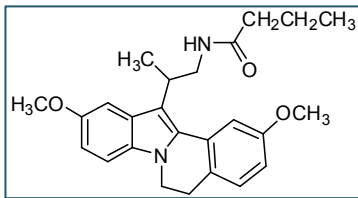


¹H-NMR_Ένωση (46)

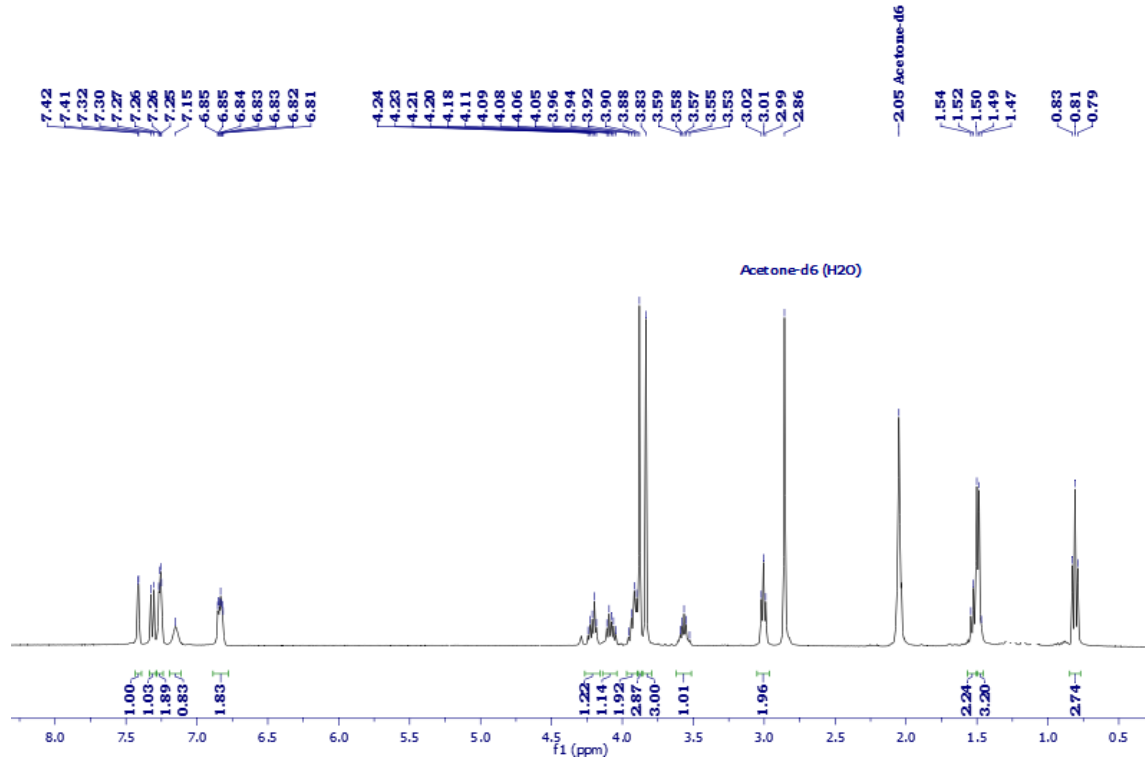


¹³C-NMR_Ένωση (46)

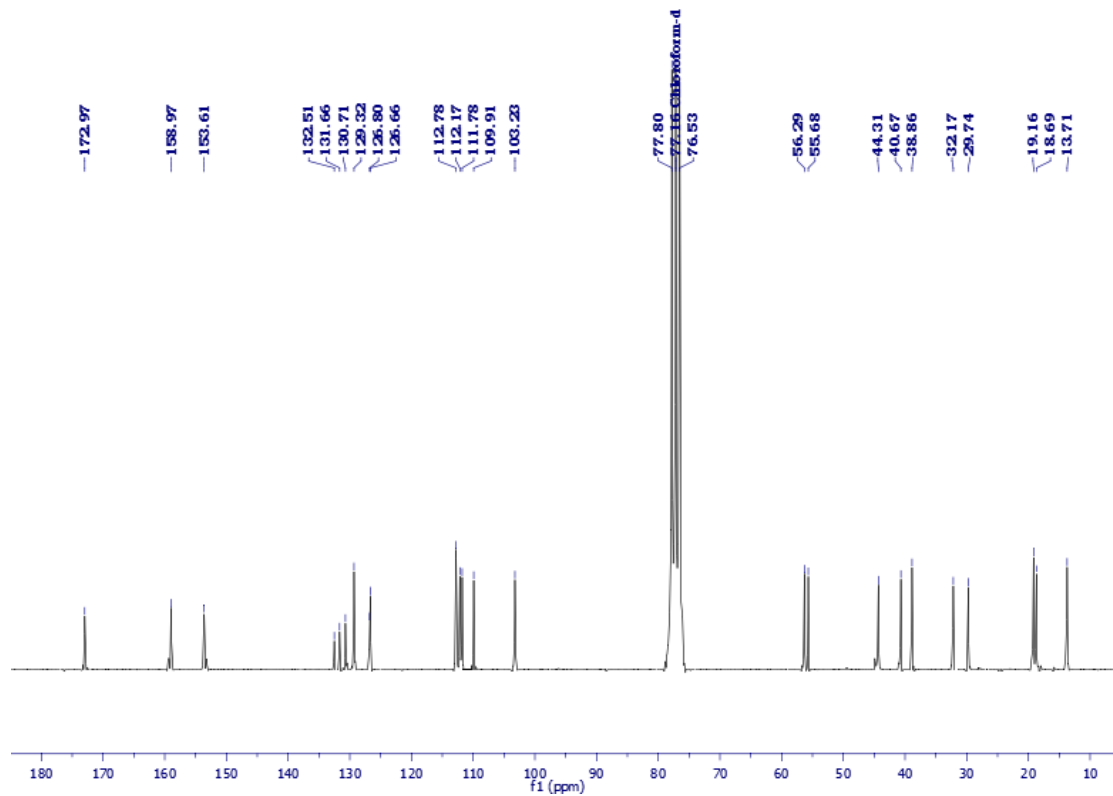


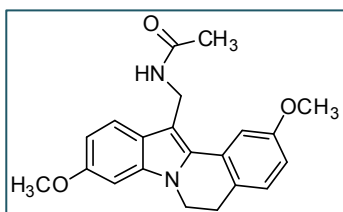


¹H-NMR_Ενωση (55)

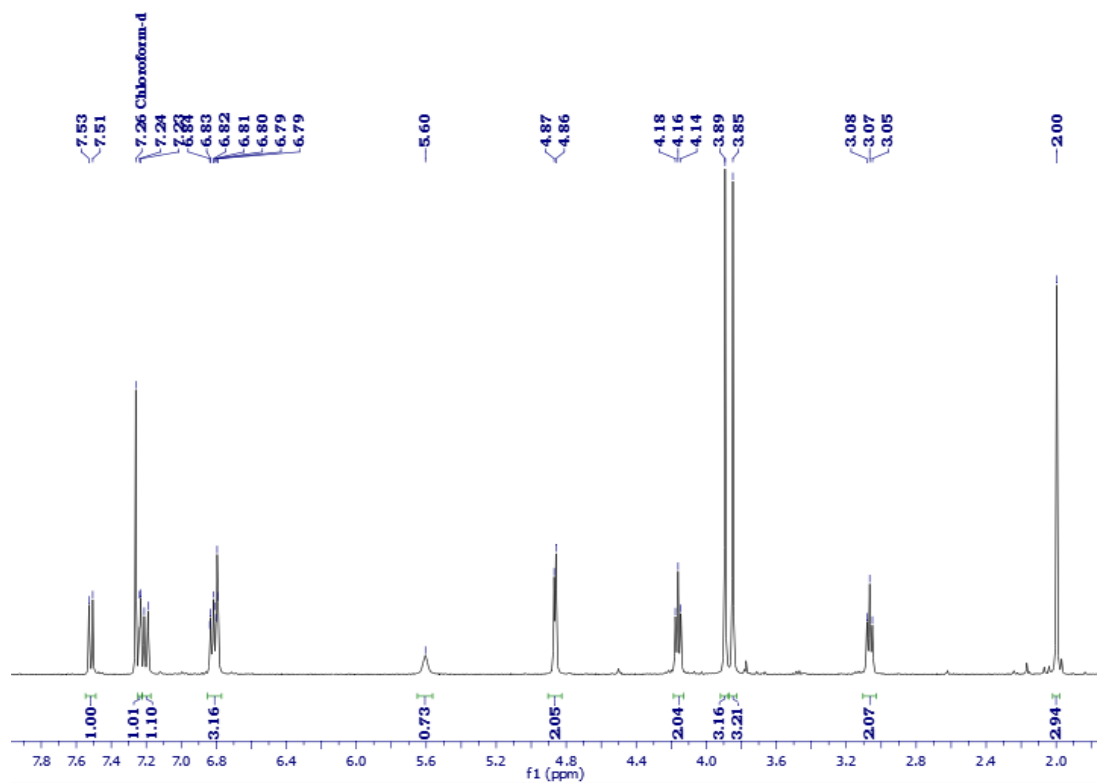


¹³C-NMR_Ενωση (55)

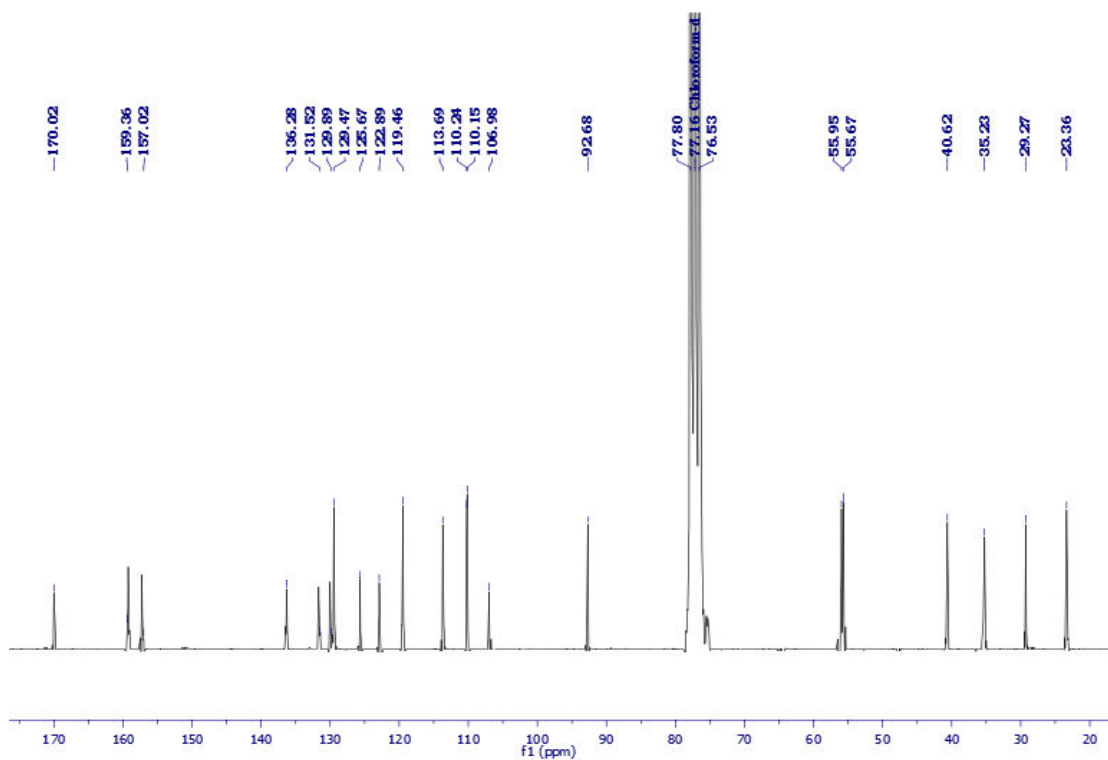


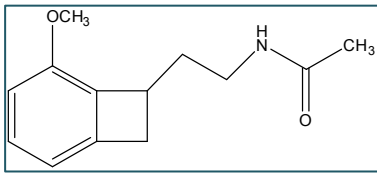


¹H-NMR_Ενωση (65)

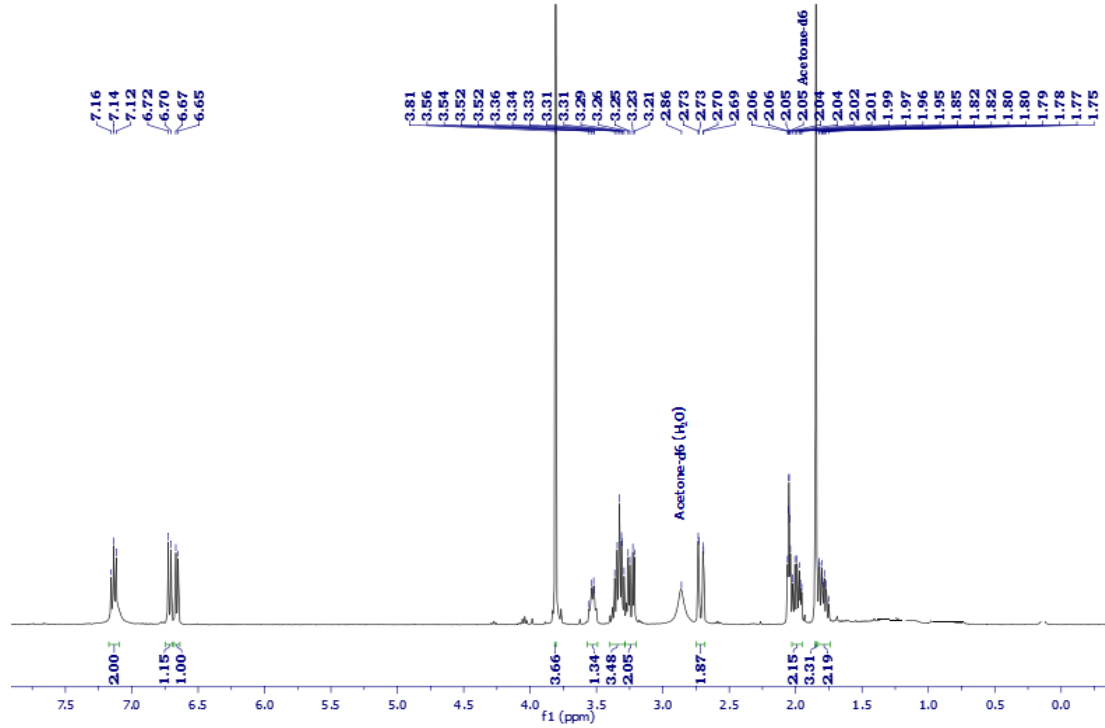


¹³C-NMR_Ενωση (65)

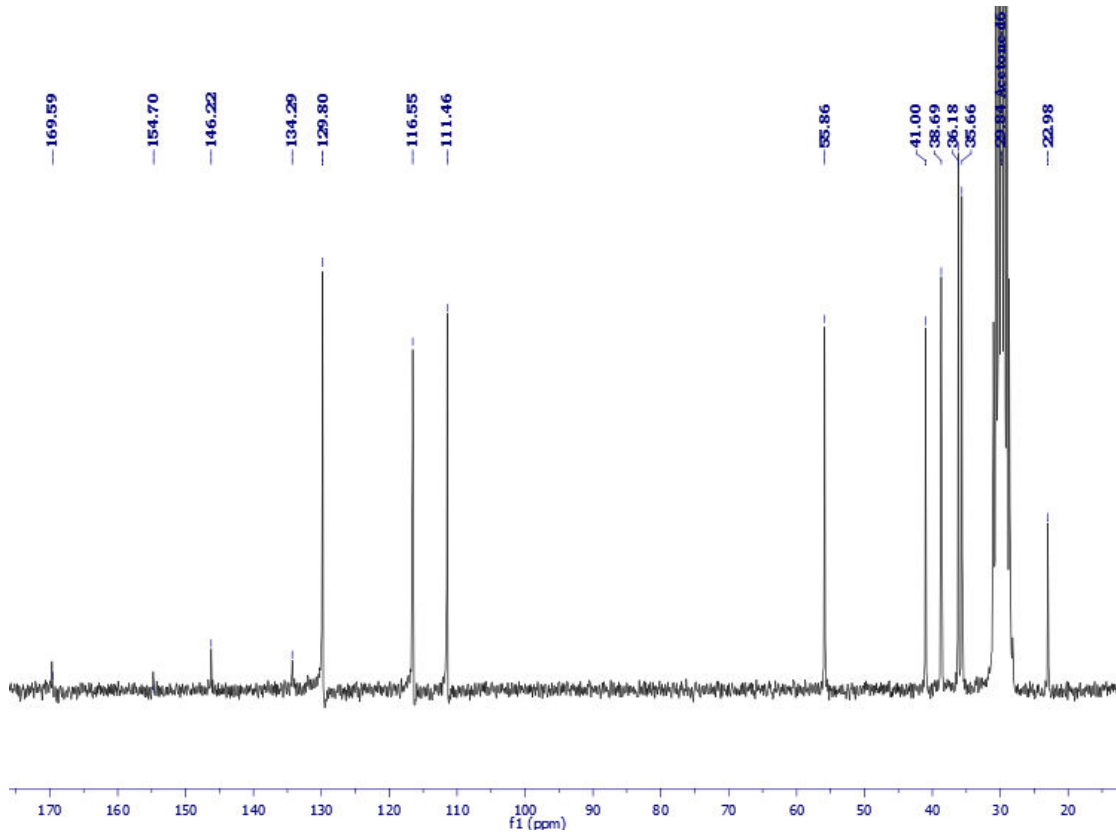


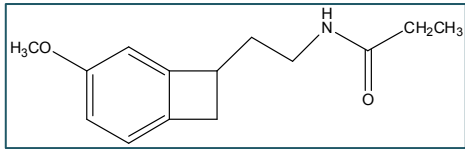


¹H-NMR_Ενωση (69)

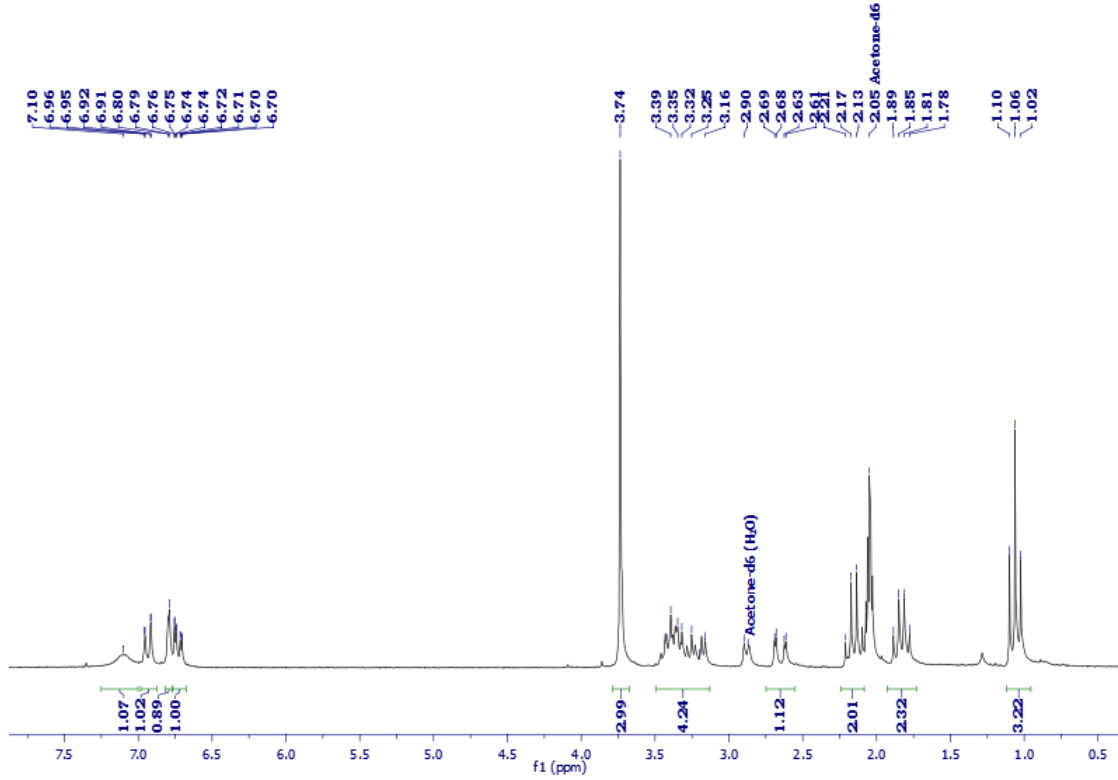


¹³C-NMR_Ενωση (69)

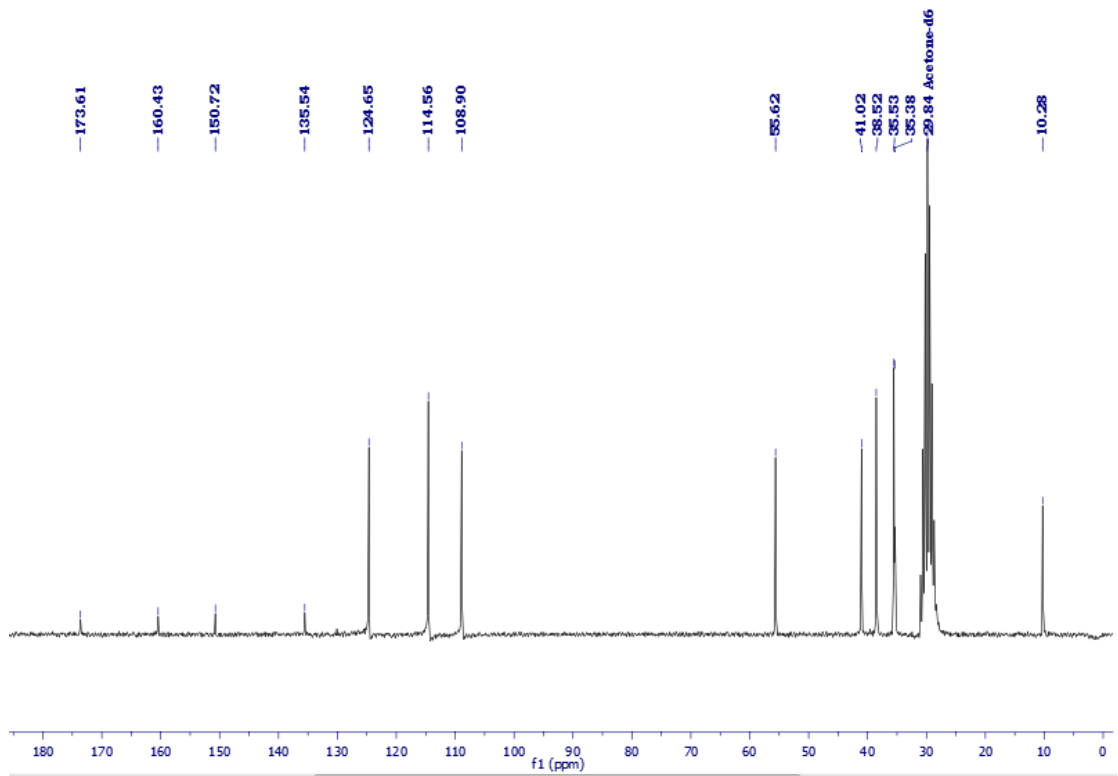


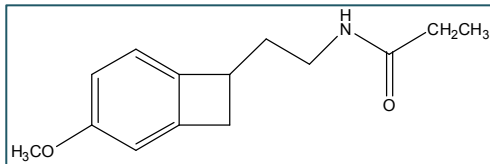


¹H-NMR_Ενωση (78)

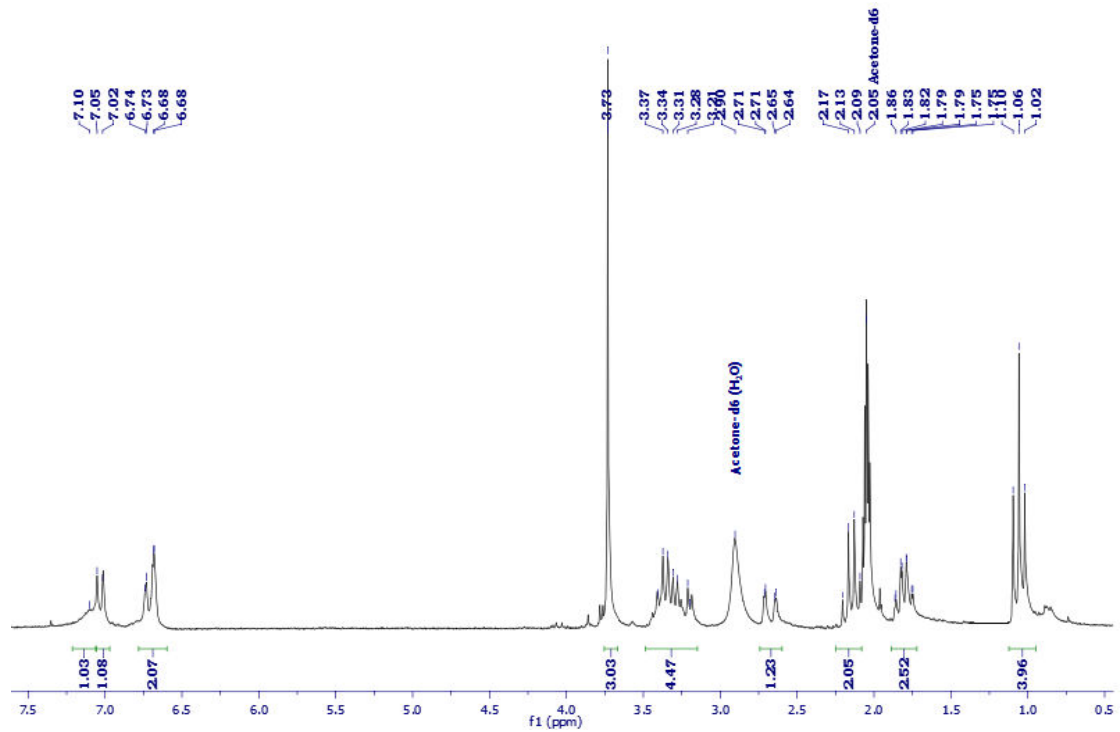


¹³C-NMR_Ενωση (78)

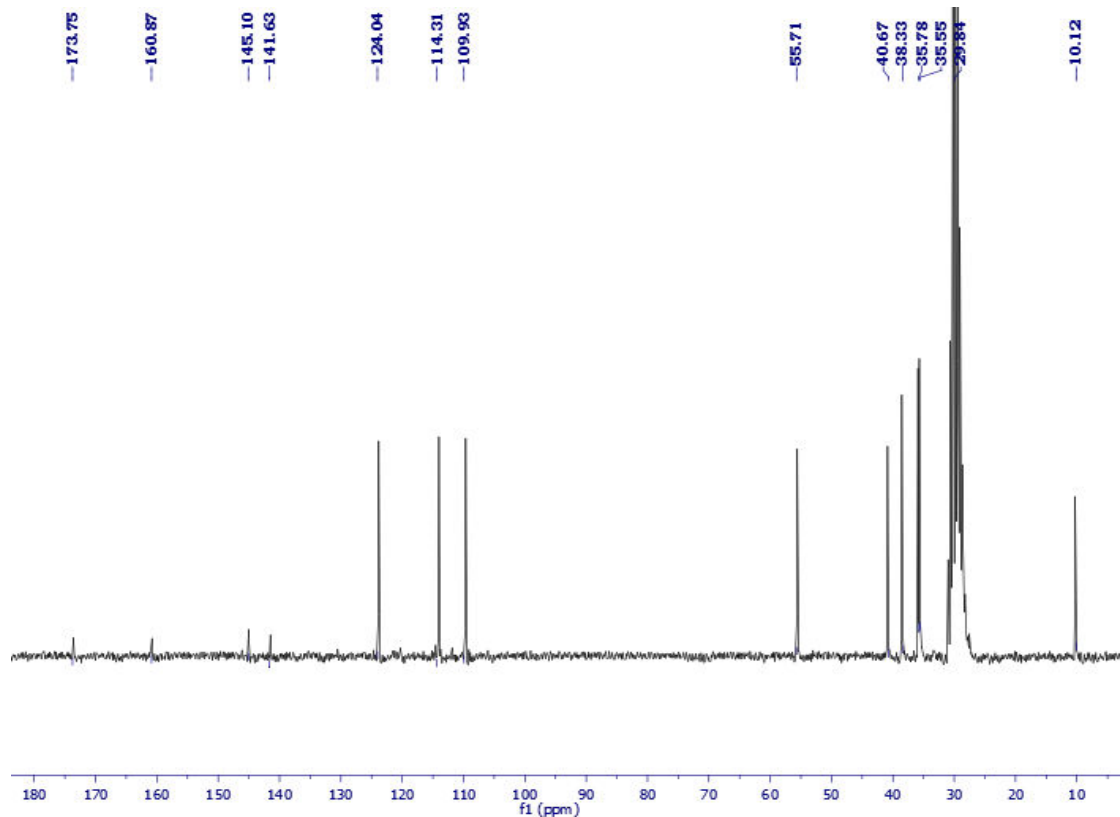


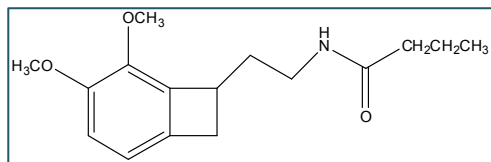


¹H-NMR Ένωση (82)

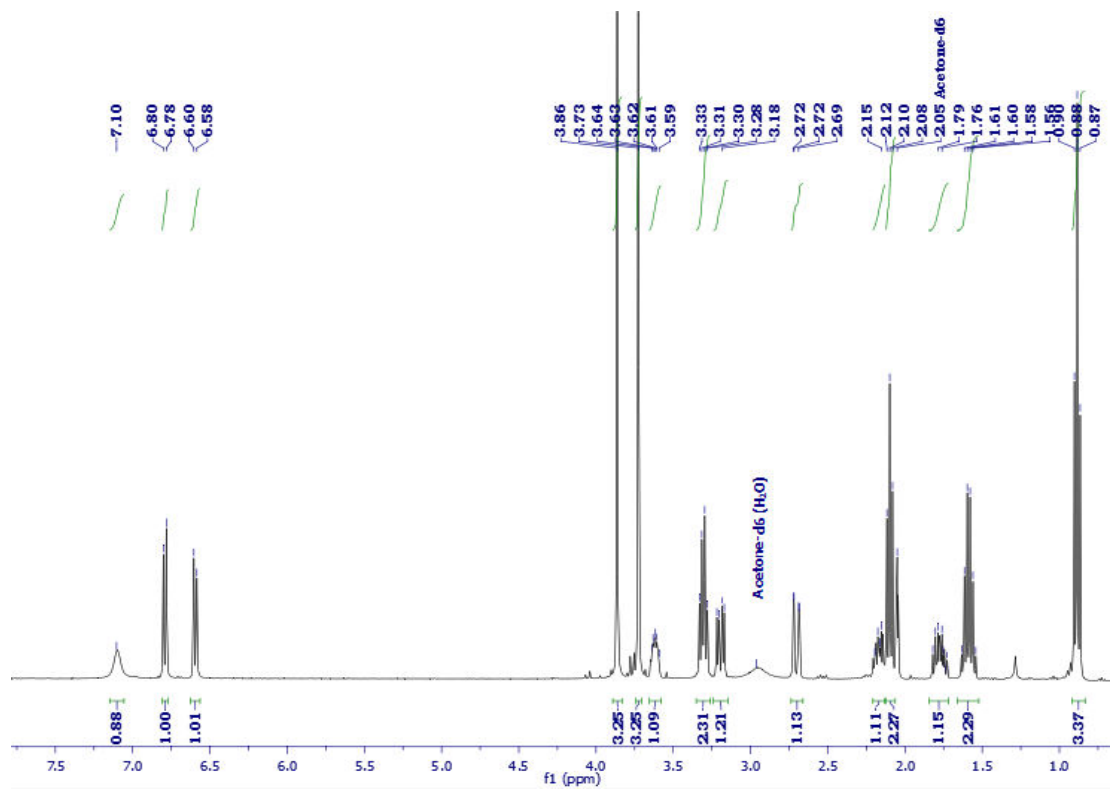


¹³C-NMR Ένωση (82)

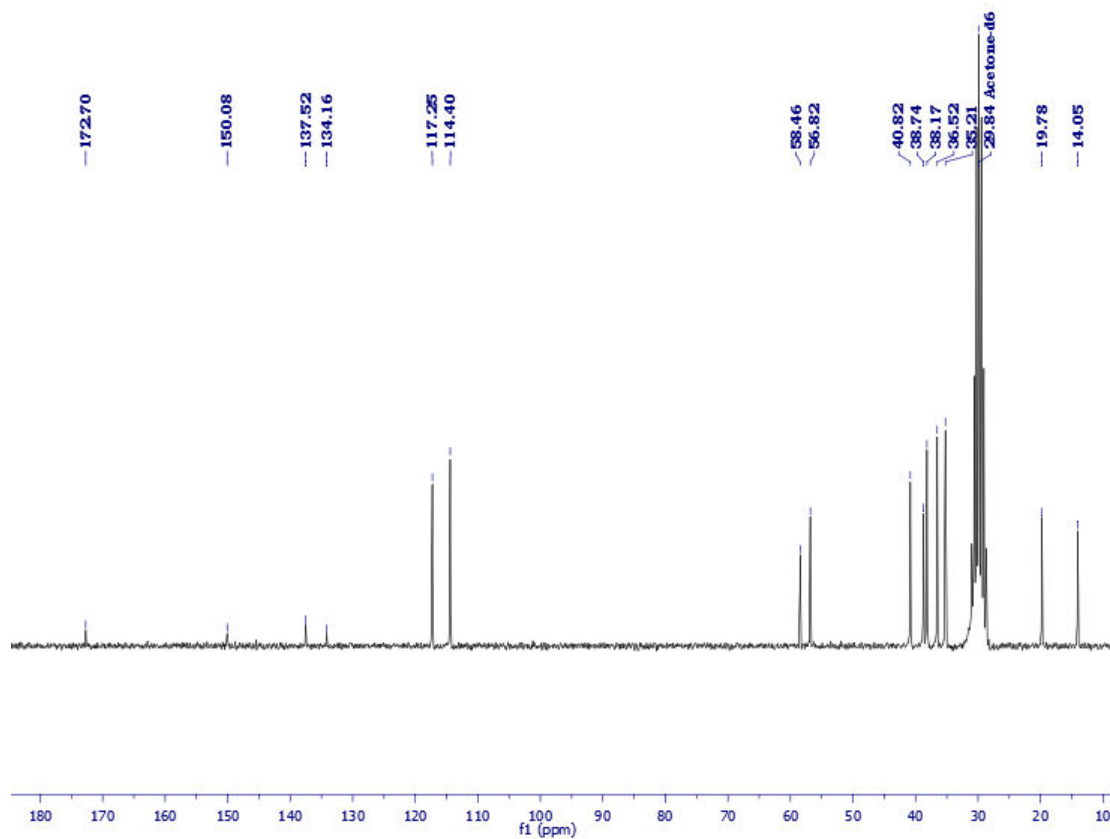


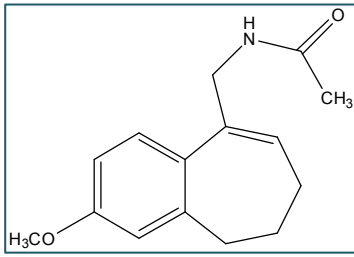


¹H-NMR Ένωση (89)

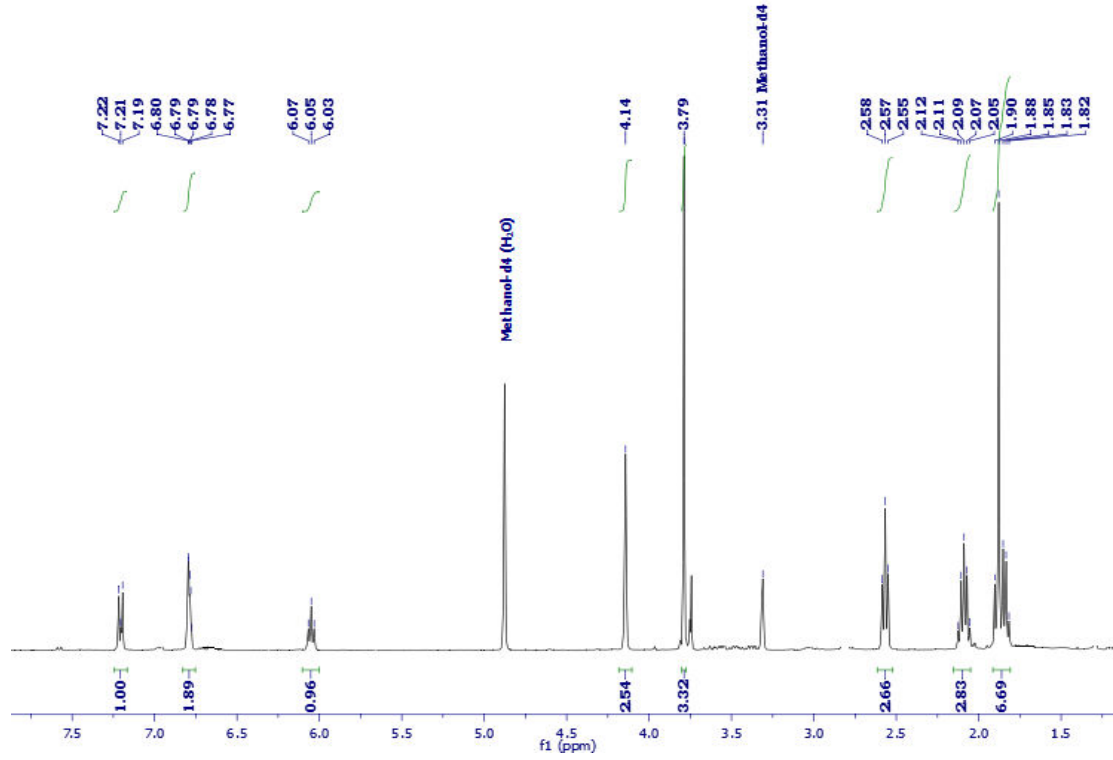


¹³C-NMR Ένωση (89)

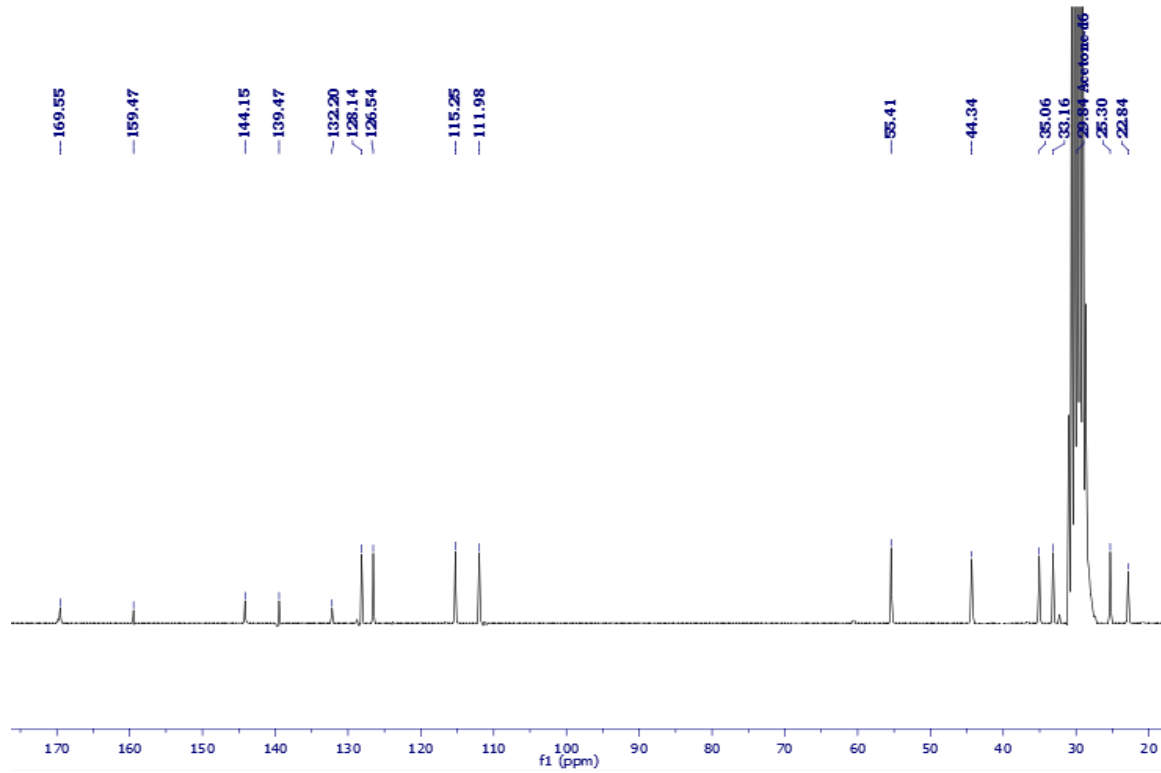


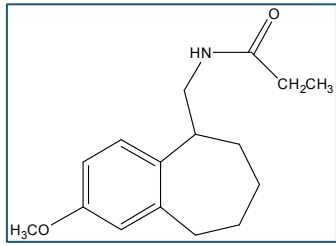


¹H-NMR_Ενωση (96)

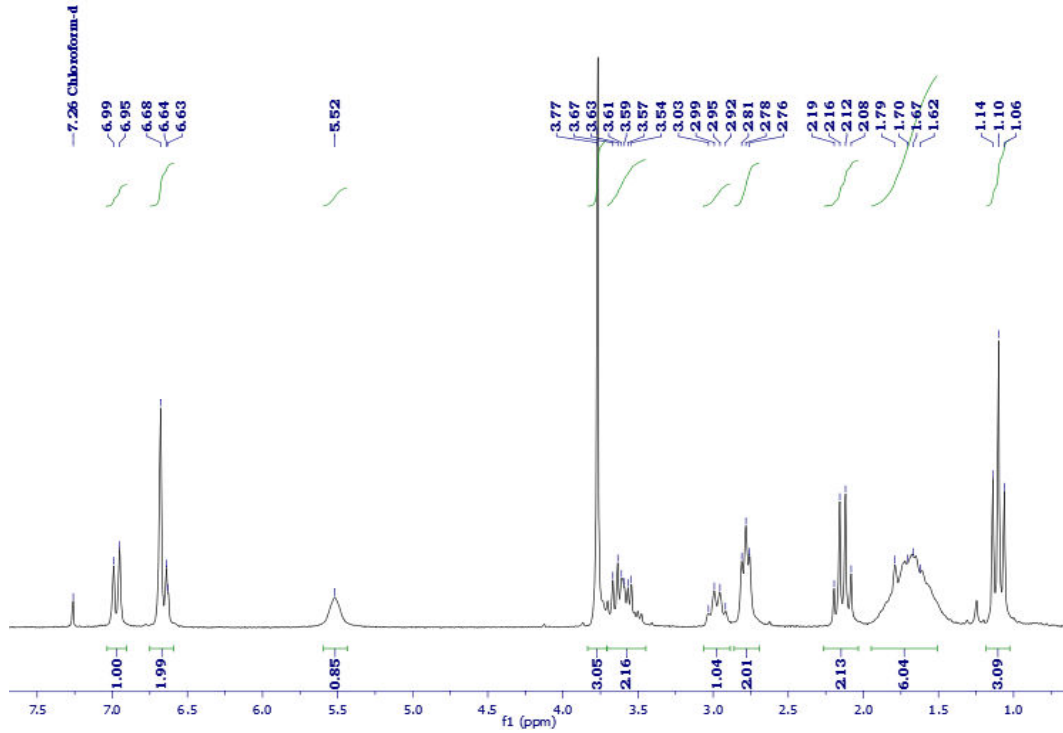


¹³C-NMR_Ενωση (96)

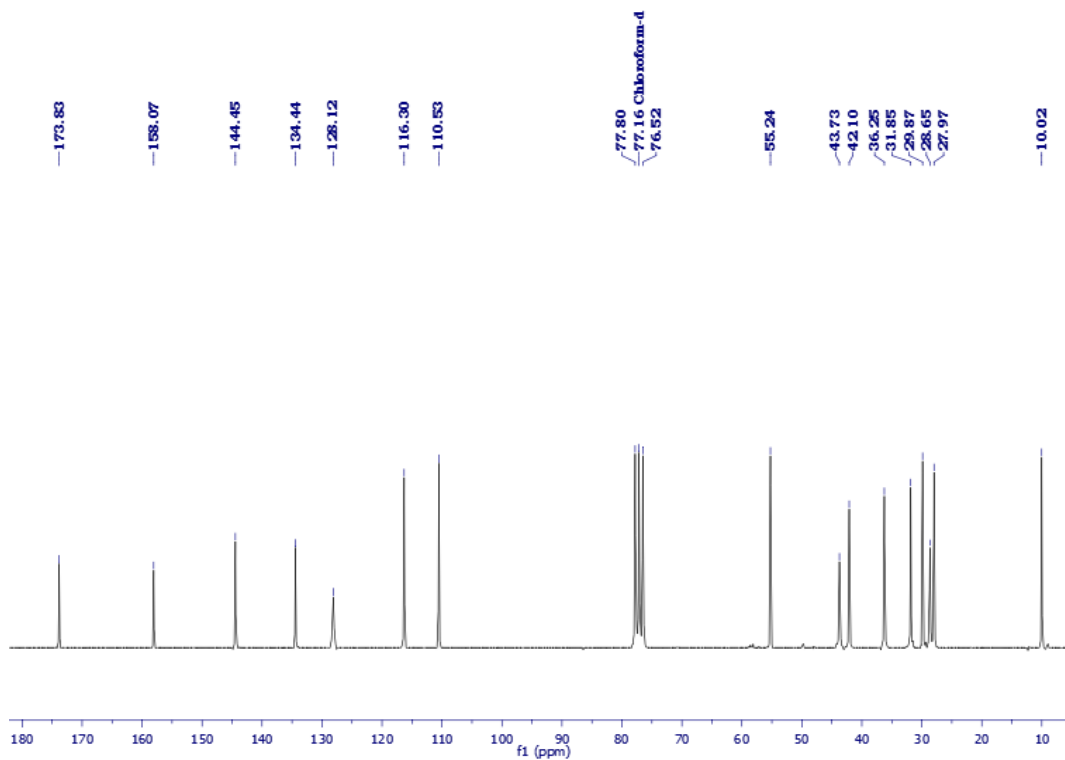


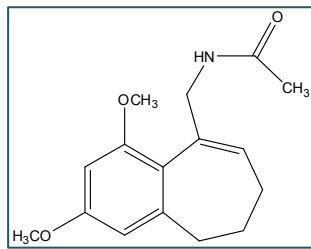


¹H-NMR_Ενώση (103)

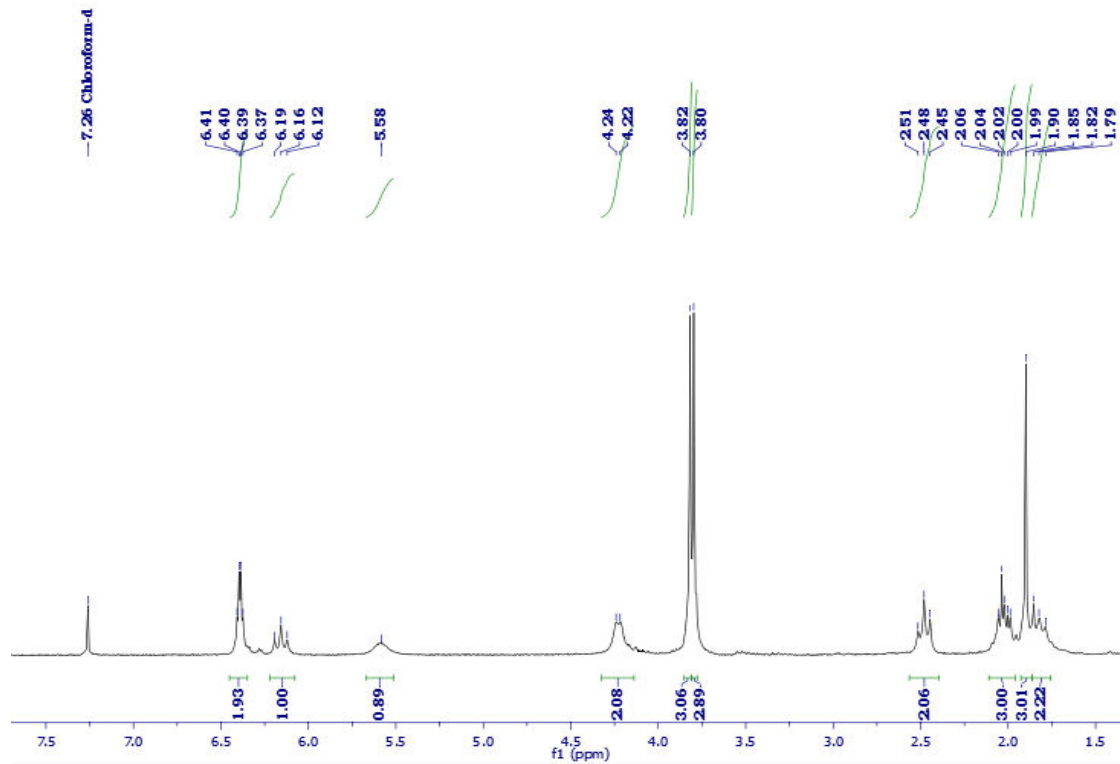


¹³C-NMR_Ενώση (103)

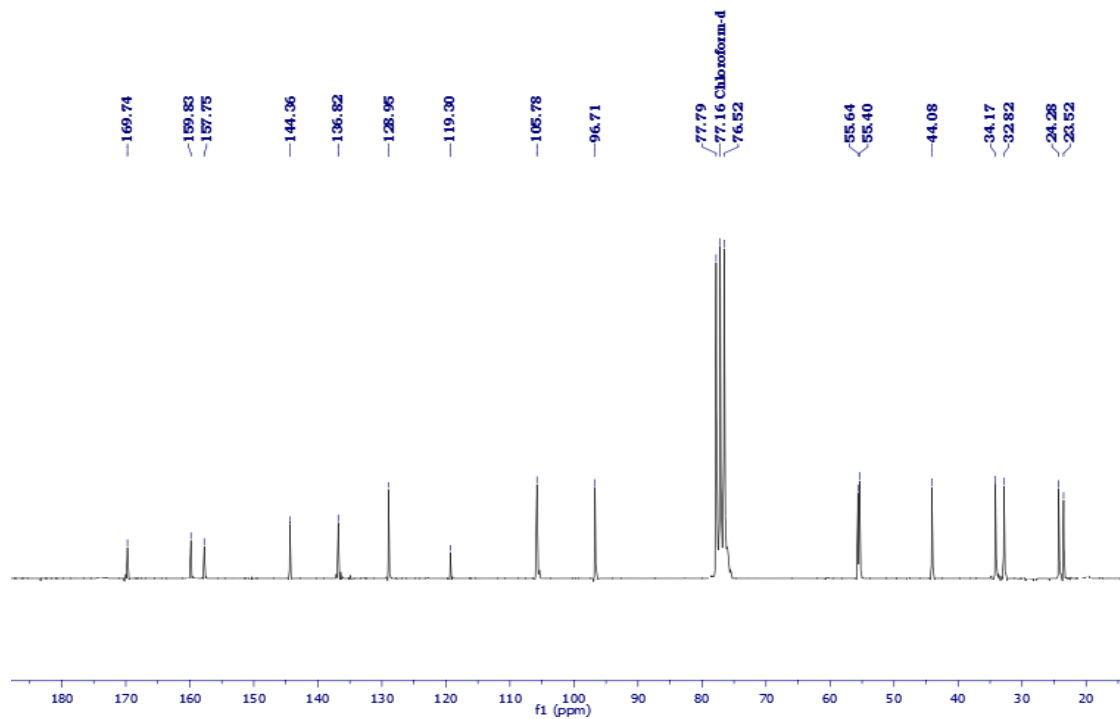


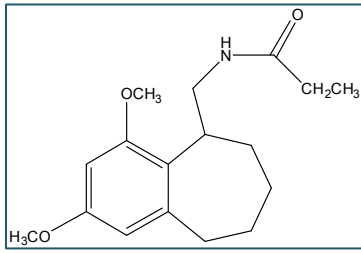


¹H-NMR_Ενωση (111)

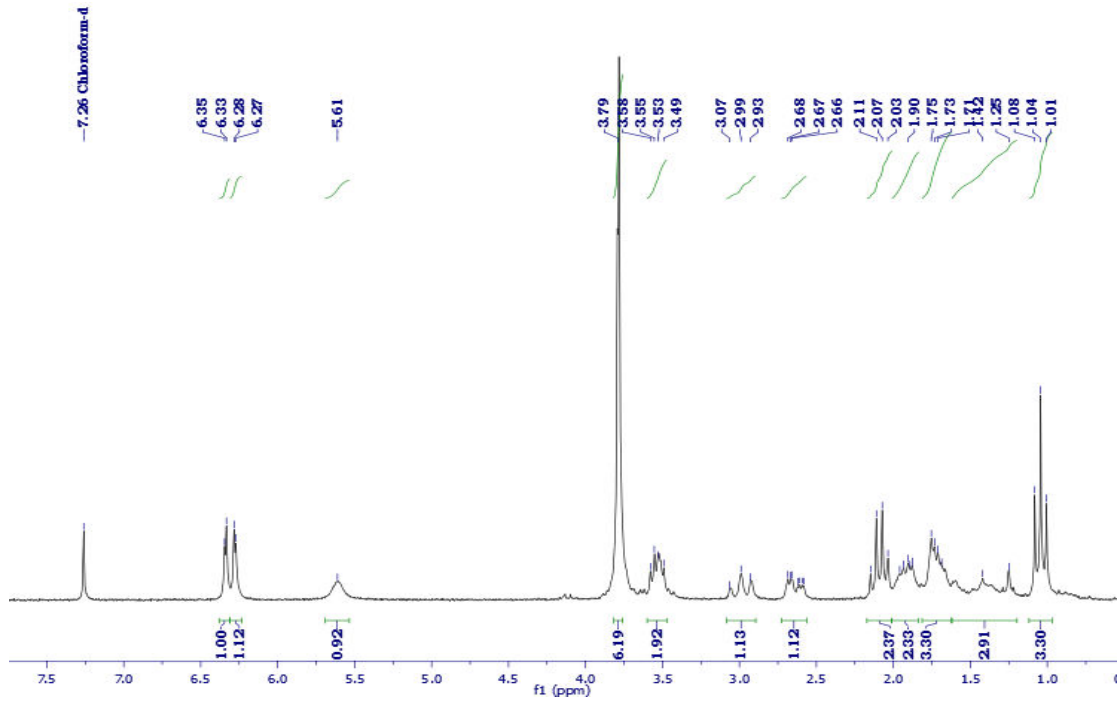


¹³C-NMR_Ενωση (111)





¹H-NMR_Ένωση (115)



¹³C-NMR_Ένωση (115)

