

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Εισαγωγή	7
Σχέσεις Δομής - Δραστικότητας	14
Προτεινόμενα Τοπογραφικά μοντέλα Ντοπαμινεργικών Υποδοχέων	21
Σύνθεση και Μελέτες Δέσμευσης β- Αλκόξυ-Υποκατεστημένων Αρυλο-Αιθυλαμινών	26
A. Αιτιολόγηση	26
B. Σύνθεση	29
Γ. Μελέτες Δέσμευσης	34
Δ. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	37
Ε. Μελλοντικοί Στόχοι	39
Σύνθεση και Μελέτες Δομής-Δραστικότητας Οκταϋδροβενζοκινολινών	
A. Αιτιολόγηση	40
B. Ρετροσύνθεση Οκταϋδροβενζο[f]κινολινών	44
Γ. Σύνθεση Οκταϋδροβενζο[f]κινολινών	45
Δ. Ανάλυση Σύνθεσης Οκταϋδροβενζο[f]κινολινών ακυλίωση της θέσης 1- της β- Τετραλόνης με ακρυλαμίδιο. ναμίνες Stork "Ιονική Υδρογόνωση".	48
Trans- Προσθήκη Υδρογόνου σε Διπλό Δεσμό	51
. Αναγωγή Λακτάμης. Ακυλίωση Δευτεροταγούς Αμίνης	54
. Σχηματισμός του τελικού προϊόντος - Trans Ιώδο-παραγώγου	56
. Σχηματισμός της 5- Μεθόξυ β- Τετραλόνης	58
. Απομεθυλίωση Υποκατεστημένου παραγώγου.	
Σχηματισμός Υδρόξυ παραγώγου	59
E. Ρετροσύνθεση Οκταϋδροβενζο[g]κινολινών	60
Z. Σύνθεση Οκταϋδροβενζο[g]κινολινών	64
H. Ανάλυση Σύνθεσης Οκταϋδροβενζο[g]κινολινών	66
Προστασία και Αποπροστασία της θέσης 1- της β- Τετραλόνης	66
Υδροβορίωση - Οξειδωση τελικού διπλού δεσμού.	
Σχηματισμός του Πιπεριδινικού Δακτυλίου	67
Θ. Μελέτες Δέσμευσης	70
I. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	75
K. Μελλοντικοί Στόχοι	77
Λ. Κατάλογος Ενώσεων	78
M. Πειραματικό Μέρος	82

ισμα NMR της ένωσης <b>18</b>	119
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>19</b>	120
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>21</b>	123
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>20</b>	126
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>22</b>	129
ισμα NMR της ένωσης <b>7</b>	132
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>8</b>	133
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>3</b>	136
ισματα NMR, MS της ένωσης <b>4</b>	139
ισμα NMR της ένωσης <b>5</b>	141
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>30</b>	142
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>31</b>	145
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>32</b>	147
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>33</b>	150
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>34</b>	153
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>35</b>	156
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>26</b>	158
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>45</b>	163
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>46</b>	166
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>47</b>	169
ισμα NMR της ένωσης <b>43</b>	171
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>44</b>	172
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>36</b>	174
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>37</b>	176
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>38</b>	178
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>39</b>	181
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>40</b>	184
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>41</b>	187
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>42</b>	189
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>27</b>	192
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>48</b>	194
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>49</b>	196
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>50</b>	198
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>51</b>	200
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>52</b>	204
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>53</b>	207
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>54</b>	210
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>55</b>	212
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>71</b>	215
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>56</b>	217
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>57</b>	220

ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>28</b>	225
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>59</b>	230
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>60</b>	232
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>61</b>	234
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>62</b>	236
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>63</b>	239
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>64</b>	241
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>65</b>	243
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>72</b>	246
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>66</b>	248
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>67</b>	255
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>68</b>	259
ισματα NMR, IR, MS της ένωσης <b>69</b>	261
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>29</b>	264
ισματα NMR, IR της ένωσης <b>70</b>	263
Ξ. Βιβλιογραφία	265

---

Στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της διδακτορικής αυτής διατριβής συνετέλεσαν αρκετά άτομα, τα οποία θέλω να ευχαριστήσω.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την οικονομική και τεχνική υποστήριξη που μου παρείχε κατά το διάστημα των τελευταίων τεσσάρων ετών.

Βαθύτατες ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Χαράλαμπο Κατερινόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε παρέχοντας μου μια θέση στην ερευνητική του ομάδα και το συγκεκριμένο πρόγραμμα. Η βοήθεια του ήταν ουσιαστική και συνεχής καθόλη τη διάρκεια του εργαστηριακού έργου αλλά και της συγγραφής του. Επίσης σημαντική ήταν και η οικονομική βοήθεια που μου παρείχε.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και ειδικότερα την κ. Κυριακή Θερού που πραγματοποίησε τις βιολογικές μελέτες. Οι συμβουλές της σε θέματα φαρμακολογίας καθώς και στη θεωρία των υποδοχέων της Ντοπαμίνης ήταν πολύτιμες.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ.κ. Μ. Ορφανόπουλο και Γ. Καραμπάτσο για τον συμβουλευτικό τους ρόλο σαν μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, καθώς και όλα τα υπόλοιπα μέλη ΔΕΠ του Τμήματος Χημείας για τις χρήσιμες συζητήσεις σε δύσκολες εργαστηριακές στιγμές καθώς και για τα μεταπτυχιακά μαθήματα που πρόσφεραν και παρακολούθησα.

Ευχαριστώ το Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Χημείας του κ. Ε. Στεφάνου για την λήψη των φασμάτων μάζας. Επίσης τον μεταδιδακτορικό υπότροφο κ. Α. Κουβαράκη για τη βοήθεια του και τις πολύτιμες συμβουλές του ιδιαίτερα κατά το ξεκίνημα της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμη τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Γιώργο Ζαπονάκη και Ευαγγελία Φουκαράκη που εργαζόμασταν στον ίδιο εργαστηριακό χώρο, για την πολύ καλή συνεργασία τους. Επίσης και όλους τους υπόλοιπους μεταπτυχιακούς φοιτητές του Τμήματος Χημείας για τη φιλική διάθεση που έδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

Τελειώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου και την αδερφή μου, τόσο για την ηθική όσο και την οικονομική στήριξη που μου παρείχαν καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

---

In this doctoral dissertation is described the methodology for the synthesis of a series of catecholamines analogs and the elucidation of their *in vitro* activity in Dopaminergic and  $\alpha$ - Adrenergic agents.

The thesis is presented in two parts. The first includes the synthetic and biological activity studies of  $\beta$ - Alkoxy substituted Aryl-ethylamine analogs. The second part includes studies on Octahydrobenzo[f]- and -[g]quinolines analogs.

The results of the *in vitro* biological studies of these compounds are discussed in the basis of the relationship between their structural features and their activity profile at the Dopaminergic and  $\alpha$ - Adrenergic receptors.

Στη διδακτορική αυτή διατριβή περιγράφεται η συνθετική μεθοδολογία που επιλέχθηκε για τη σύνθεση μιας σειράς παραγώγων της ντοπαμίνης, με σκοπό τη μελέτη της *in vitro* δραστικότητάς τους, σε Ντοπαμινεργικούς και Αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η διατριβή αυτή χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει την σύνθεση αναλόγων της οικογένειας των ***β-αλκόξυ-υποκατεστημένων άρυλο-αιθυλαμινών***, και συγκεκριμένα τη σύνθεση της 2-(3,4-διυδροξυφαίνυλο)-2-βενζυλόξυαιθυλαμίνης ( ) και της 2-(3,4-διυδροξυφαίνυλο)-2-μέθυλοκυκλοεξυλόξυαιθυλαμίνης ( ). Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει την σύνθεση των αναλόγων της οικογένειας των τρικυκλικών ***οκταϋδροβενζο[f]κινολινών*** και καθώς και των αναλόγων των ***οκταϋδροβενζο[g]κινολινών*** και . Η σύνθεση των ενώσεων , , και επιτεύχθηκε αντίστοιχα σε 7, 10, 11 και 14 στάδια, με αντίστοιχες συνολικές αποδόσεις 11%, 7,7%, 3,6% και 2,2%.

Τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών αυτών των ενώσεων, σχολιάζονται με βάση τη σχέση των δομικών τους χαρακτηριστικών και της δραστικότητάς τους στους αντίστοιχους Ντοπαμινεργικούς και Αδρενεργικούς υποδοχείς.

Οι **νευροδιαβιβαστές** είναι γενικά ενώσεις που **μεταφέρουν ερεθίσματα**, από νeurόνα σε νeurόνα ή σε όργανα στόχους. Απελευθερώνονται από την οσυναπτική μεμβράνη και στη συνέχεια **συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς** στον τασυναπτικό νeurόνα. Η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της ερεοδομής του υποδοχέα και τη δημιουργία βιοχημικών μεταβολών, που οκαλούν τη διέγερση ή την αναστολή του επόμενου νeurόνα [1].

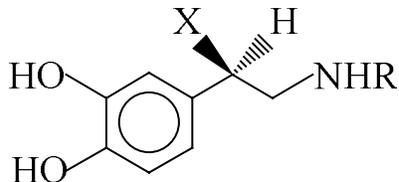
Για να χαρακτηρισθούν κάποιες ενώσεις ως νευροδιαβιβαστές θα πρέπει να ταποκρίνονται στα εξής κριτήρια [1, 2]:

στον προσυναπτικό νeurόνα, θα πρέπει να υπάρχουν πρόδρομες ουσίες και τάλληλα ένζυμα, για να είναι εφικτή η βιοσύνθεση της συγκεκριμένης ουσίας, η προσυναπτική μεμβράνη να ελευθερώνει τη συγκεκριμένη ουσία, με ασβέστιο - χρώμενο και κάλιο επαγώμενο - τρόπο,

το αποτέλεσμα του νeurικού ερεθισμού να αναστέλλεται από φάρμακα που αστέλλουν την ενέργεια της ουσίας,

να υπάρχουν εκλεκτικοί υποδοχείς και μηχανισμοί μεταβολισμού και αναπρόσληψης της ουσίας.

Οι κατεχολαμίνες, **ντοπαμίνη**, **νοραδρεναλίνη** και **αδρεναλίνη**, δρουν ως **νυροδιαβιβαστές** στο **νeurικό σύστημα**. Το νeurικό σύστημα αποτελείται από το **τόνομο** και το **κεντρικό νeurικό σύστημα**. Το αυτόνομο νeurικό σύστημα που έγγχει τις αθέλητες λειτουργίες, διακρίνεται στο **συμπαθητικό** και το **ρασυμπαθητικό νeurικό σύστημα**.



**$R=X=H$  : Ντοπαμίνη**

**$R=H, X=OH$  : Νοραδρεναλίνη**

**$R=Me, X=OH$  : Αδρεναλίνη**

Βασική μονάδα του νeurικού συστήματος είναι ο **νeurόνας**. Οι νeurόνες ταποκρίνονται σε περιβαλλοντικές αλλαγές τροποποιώντας τη διαφορά ναμικού μεταξύ εσωτερικής και εξωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης τους [2].

Ο κάθε νeurόνας αποτελείται από :  
το **κντταρικό σώμα**, το οποίο αντιπροσωπεύει το τροφικό κέντρο για ολόκληρο νeurικό κύτταρο και είναι αποδέκτης ερεθισμάτων,

ζονται ερεθίσματα από το περιβάλλον από αισθητικά κύτταρα ή από άλλους υρώνες και,

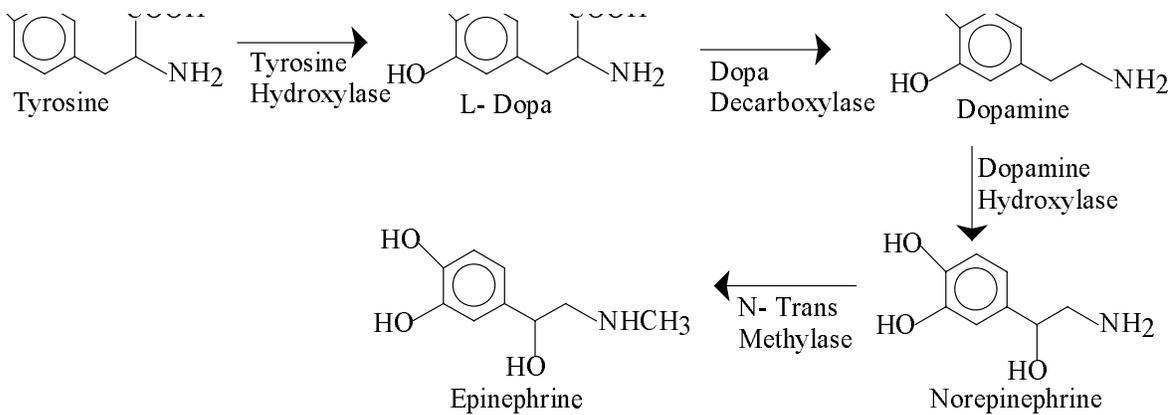
τον **νευροάξονα**, που είναι μια αποφυάδα εξειδικευμένη στο να παράγει ή να ταφέρει νευρικές ώσεις σε άλλα κύτταρα. Στο άκρο του νευροάξονα καταλήγει η ρική απόληξη.

Όταν η ονική μεμβράνη διεγείρεται, ένα κύμα αποπόλωσης ταξιδεύει κατά μήκος του ονα. Αυτή η αποπόλωση προκαλείται από αλλαγή στην διαπερατότητα της μβράνης, που έχει ως αποτέλεσμα την κίνηση του εξωτερικού νατρίου προς τα σα και του εσωτερικού καλίου προς τα έξω.

***Η ντοπαμίνη δρα κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ η αδρεναλίνη και η αδρεναλίνη στο συμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα.***

Η ντοπαμίνη παρασκευάστηκε χημικά για πρώτη φορά το 1910. Αρχικά πτευόταν ότι δρούσε μόνο σαν πρόδρομη ουσία για τη βιοσύνθεση της αδρεναλίνης και της αδρεναλίνης. Αργότερα ταυτοποιήθηκε και αναγνωρίστηκε ν φυσική ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος και αποδείχθηκε η δράση ως νευροδιαβιβαστής [1, 3].

Η ***βιοσύνθεση*** αυτών των ***κατεχολαμινών*** γίνεται ***στο κυτταρικό σώμα των ηροκυττάρων***, ξεκινώντας από την τυροσίνη, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 7:

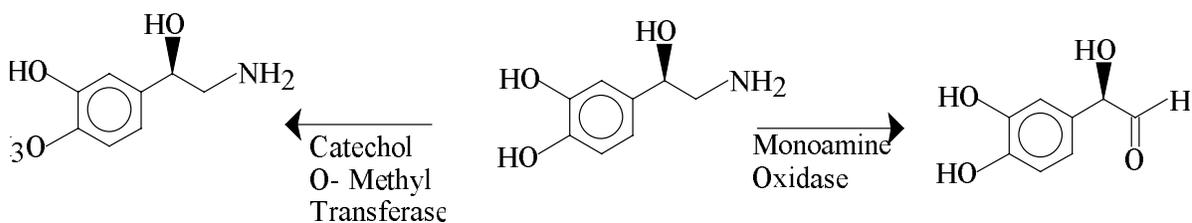


Στο πρώτο στάδιο - που είναι και το καθοριστικό για την όλη πορεία - γίνεται ροξυλίωση της τυροσίνης, για να δώσει την L - 3, 4-διυδροξύ φαινυλαλανίνη ( L - tyrosine ). Η αντίδραση αυτή καταλύεται από το ένζυμο "υδροξυλάση της τυροσίνης".

Στο δεύτερο στάδιο, γίνεται αποκαρβοξυλίωση της L - Dopa με το ένζυμο "ποκαρβοξυλάση αρωματικών αμινοξέων", για να σχηματισθεί η ντοπαμίνη. Στη συνέχεια, η ντοπαμίνη υδροξυλιώνεται προς τη νοραδρεναλίνη, με το ένζυμο "β-ροξυλάση της ντοπαμίνης" και τέλος σχηματίζεται η αδρεναλίνη με μεθυλίωση της νοραδρεναλίνης με το ένζυμο "N- μέθυλο τρανσφεράση".

Πιστεύεται ότι οι αντιδράσεις αυτές συμβαίνουν στα σημεία που οι τεχολαμίνες εναποθηκεύονται πριν την έκλυσή τους.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κατεχολαμινικοί νευροδιαβιβαστές ενεργοποιούνται με μεθυλίωση της 3- υδροξυλικής ομάδας του τεχολαμινικού δακτυλίου. Η αντίδραση αυτή, καταλύεται από το ένζυμο "Ο-μέθυλο τρανσφεράση της κατεχόλης". Επίσης, αυτοί οι νευροδιαβιβαστές, ορούν να απενεργοποιηθούν με οξειδωτική απομάκρυνση της αμινομάδας, από το ένζυμο της "μονοαμινικής οξειδάσης" [4]:



Η ντοπαμίνη αποθηκεύεται σε κυστίδια που υπάρχουν στον προσυναπτικό χώρο και μεταφέρονται τελικά στην απόληξή του. Τα κυστίδια αυτά, με σύσφιξη, εκλύουν το περιεχόμενό τους στο συναπτικό κενό. Η έκλυση αυτή, ως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εξαρτάται από την παρουσία και την γκέντρωση ιόντων ασβεστίου. Τα απελευθερωμένα μόρια του νευροδιαβιβαστή, ενδέχεται να ενδέχονται με ειδικούς υποδοχείς πρωτεϊνικής φύσης, που βρίσκονται στη τασυναπτική μεμβράνη, προκαλώντας έτσι μια σειρά αντιδράσεων στον τίστοιχο νευρώνα.

ντρικό νευρικό σύστημα, παρούσιάζεται σε τέσσερα σημεία, όπως φαίνεται στο ρακάτω σχήμα [5, 6, 7] :

η **μελαινοραβδωτή οδός**, που ξεκινάει από τα κυτταρικά σώματα της συμπαγούς ίρας και προβάει στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος του φακοειδούς. Το στημα αυτό σχετίζεται με τις κινήσεις,

η **μεταιχμιακή οδός**, που ξεκινάει από τα κυτταρικά σώματα της κοιλιακής λύπτρας και προβάει στο λοφίδιο του κερκοφόρου και στα οσφρητικά μάτια. Η οδός αυτή έχει να κάνει με τον έλεγχο του συναισθήματος και της ήμης,

η **φυματοχορανική οδός**, που ξεκινάει από ένα έπαρμα του υποθαλάμου και ρώνει το μίσχο της υπόφυσης, γύρω από τη βάση της μέσης εσοχής. Η οδός τή ελέγχει την έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση,

η **μεσοηνιακή οδός**, που πρόσφατα προτάθηκε, και ξεκινάει απο την  $A_{10}$  οιοχή και προβάει στην ηνία.

Οι κατεχολαμίνες δρουν απ'ευθείας σε **αδρενεργικούς** και **ντοπαμινεργικούς οδοχείς**. Οι **αδρενεργικοί υποδοχείς**, όπου δρουν η νοραδρεναλίνη και ρεναλίνη, διακρίνονται σε "**άλφα**" και "**βήτα**" υποδοχείς. Με τη σειρά τους οι "**α**" υποδοχείς διακρίνονται σε " **$\alpha_1$** " και " **$\alpha_2$** " και οι "**β**" υποδοχείς σε " **$\beta_1$** " και " **$\beta_2$** ". Στην ερευνητική αυτή εργασία, θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα, εκτός των παμινεργικών υποδοχέων, και με τους " **$\alpha_1$** " και " **$\alpha_2$** " αδρενεργικούς υποδοχείς.

η νθεση της νοραδρεναλίνης. Οι "α<sub>1</sub>" είναι μετασυναπτικοί υποδοχείς και χειρόμενοι προκαλούν αγγειοσύσπαση [1, 8].

Μέχρι πρόσφατα ήταν αποδεκτό ότι οι **ντοπαμινεργικοί υποδοχείς** ακρίνονταν στους **D<sub>1</sub>** και **D<sub>2</sub>** μετασυναπτικούς υποδοχείς. Ο **D<sub>1</sub> υποδοχέας** ήταν εύθυνος για τη **διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης** και την **αύξηση της παραγωγής cAMP** και είχε **μικρή συγγένεια για νευροληπτικές ουσίες**. Αντίθετα, εργοποίηση του **D<sub>2</sub>** υποδοχέα είχε ως αποτέλεσμα την **αναστολή παραγωγής MP** και είχε **μεγάλη συγγένεια για νευροληπτικές ουσίες** [2, 9].

Η εφαρμογή της τεχνολογίας του ανασυνδιασμένου DNA, με την απομόνωση και κλωνοποίηση των γονιδίων, έκανε δυνατή την εύρεση αλληλουχίας των ανοξέων των υποδοχέων της ντοπαμίνης. Έτσι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί και υποποιηθεί με κλωνοποίηση **δύο D<sub>1</sub> τύπου** και **τρεις D<sub>2</sub> τύπου υποδοχείς** [10, 11].

Οι δύο D<sub>1</sub> τύπου υποδοχείς χωρίζονται στους **D<sub>1A</sub>** και **D<sub>5</sub> (D<sub>1B</sub>)**, και έχουν ρόμοια φαρμακολογική και βιοχημική δράση με αυτή του D<sub>1</sub>, με τη διαφορά ότι ο **D<sub>5</sub>** έχει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια για τη ντοπαμίνη [10, 12].

Οι τρεις D<sub>2</sub> τύπου υποδοχείς, χωρίζονται στους **D<sub>2</sub>**, **D<sub>3</sub>**, και **D<sub>4</sub>**. Το γεγονός που βρέθηκαν στο γονίδιο του D<sub>2</sub> υποδοχέα μη κωδικοποιημένες περιοχές (introns), και ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των ισοτύπων D<sub>2S</sub> και D<sub>2L</sub>, που διαφέρουν κατά αμινοξέα [13, 14, 15].

ΤΥΠΟΣ	ΣΥΖΕΥΞΗ	ΑΜΙΝΟΞΕΑ	ΕΞΟΝΙΑ	ΙΝΤΡΟΝΙΑ
-------	---------	----------	--------	----------

### ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ D<sub>1</sub>

<b>D<sub>1A</sub></b>	+AC	446	1	0
<b>D<sub>5</sub>/D<sub>1B</sub></b>	+AC	477	1	0

### ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ D<sub>2</sub>

<b>D<sub>2S</sub></b>	- AC	415	6	5
<b>D<sub>2L</sub></b>	- AC	444	7	6
<b>D<sub>3</sub></b>	?	400	?	?
<b>D<sub>4</sub></b>	?	387	5	4

Σχετικά με τη φαρμακολογική τους δράση, έχει βρεθεί ότι οι **D<sub>1A</sub>** και **D<sub>1B</sub>/D<sub>5</sub>** υποδοχείς έχουν παρόμοια δράση με αυτή του D<sub>1</sub> με τη διαφορά ότι η ντοπαμίνη έχει 10 φορές υψηλότερη συγγένεια για τον **D<sub>1B</sub> / D<sub>5</sub>** [10].

L εμφανίζουν παρόμοια υψηλή συγγένεια για σπιπερόνη, αλοπεριδόλη και μηλή για SK&F - 38393. Επίσης συνδέονται αρνητικά με την αδενυλοκυκλάση. ον D<sub>3</sub> υποδοχέα, η ντοπαμίνη εμφανίζει 20 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σε έση με τον D<sub>2</sub>. Ο D<sub>4</sub> υποδοχέας δείχνει μια πολύ εξειδικευμένη συγγένεια για οζαπίνη [16]. Γενικά οι περισσότεροι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης έχουν μηλότερη συγγένεια στον D<sub>4</sub> παρά στον D<sub>2</sub> ή στον D<sub>3</sub> υποδοχέα.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι, οι υποδοχείς έχουν κάποια συγκεκριμένα ινοξέα σε συγκεκριμένες θέσεις, που θεωρείται ότι αποτελούν τις ελάχιστες οϋποθέσεις για τη σύνδεση των κατεχολαμινών. Ετσι, έχει βρεθεί ότι υπάρχουν ο σερίνες στην 5<sup>η</sup> διαμεμβρανική περιοχή που αλληλεπιδρούν με τα δύο ροξύλια, και ένα ασπαρτικό οξύ στην 3<sup>η</sup> διαμεμβρανική περιοχή, που ληλεπιδρά με την αμινομάδα της ντοπαμίνης [10, 16, 17, 18, 19, 20].

Η διάκριση των υποδοχέων βασίζεται στις σχέσεις συγγένειας με *αγωνιστές* *ι ανταγωνιστές*. *Αγωνιστές είναι ενώσεις που όταν δεσμεύονται με τον οδοχέα προκαλούν παρόμοιο αποτέλεσμα με τη φυσική ουσία, ενώ ταγωνιστές είναι ενώσεις που αναστέλλουν τη δράση της φυσικής ουσίας* [21].

Το ντοπαμινεργικό σύστημα έχει άμεση σχέση με την ασθένεια του *rkinson* και τη *Σχιζοφρένεια* [22, 23, 24]. *Υπολειτουργία του ντοπαμινεργικού στήματος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση της νόσου του Parkinson. τίθεται, υπερλειτουργία του συστήματος οδηγεί στη Σχιζοφρένεια.* γκεκριμένα, καταστροφή του μελανοραβδωτού συστήματος, δηλαδή ταστροφή της μέλαινας ουσίας που νευρώνει το ραβδωτό σώμα, έχει ως οτέλεσμα την ασθένεια του Parkinson. Αυτό στηρίζεται στο γεγονός ότι, ρατηρήθηκαν σε παρκινσονικούς ασθενείς αφ'ενός ελαττωμένα επίπεδα ογενούς ντοπαμίνης και αφ'ετέρου μειωμένη νευροδραστηριότητα σε αυτή την οιοχή. Επίσης, η αποτελεσματικότητα της L - Dopa στον παρκινσονισμό, οδηγώνει ότι η χορήγηση πρόδρομων ενώσεων για τη σύνθεση της ντοπαμίνης, ορεί να υπερφαλαγγήσει την ανεπάρκεια του μελανοραβδωτού ντοπαμινεργικού στήματος [24, 25].

Η σχέση της ντοπαμίνης με τη Σχιζοφρένεια βρέθηκε ύστερα από μελέτες που ειξαν ότι [26, 27] :

τα νευροληπτικά φάρμακα δρουν δεσμεύοντας τους D<sub>2</sub> υποδοχείς, η δράση τους έχει σαν αποτέλεσμα την επαγωγή παρκινσονικών συμπτωμάτων, φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης ή διεγείρουν τους υποδοχείς  $\xi$  - π.χ. αμφεταμίνη - προκαλούν ψυχωτικά συμπτώματα σε με σχιζοφρενείς θενείς.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα επενεργούν νοϊκά επειδή τροποποιούν τη λειτουργία της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο [1, 27, / :

ιτείνου την μεταβολική ανακύκλωση της ντοπαμίνης [26, 29] ,  
η θεραπευτική ισχύς τους είναι επίσης ευθέως ανάλογη με την ικανότητά τους να  
ιτείνουν τη συχνότητα των νευρικών ώσεων που διατρέχουν τις νευρικές ίνες [26,  
/,

οριακό ένζυμο για τη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών είναι η υδροξυλάση της  
ροσίνης. Η αναστολή αυτού του ενζύμου σε σχιζοφρενείς, μειώνει σημαντικά τη  
ση των αντιψυχωσικών φαρμάκων που απαιτείται για τον κλινικό έλεγχο των  
μπτωμάτων [1, 30] ,

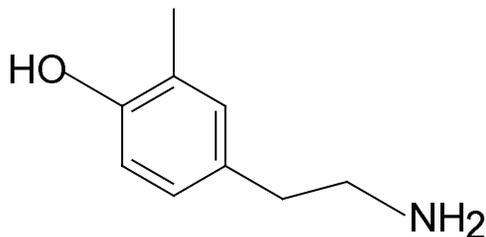
μελέτες με ραδιοϊσότοπα έδειξαν ότι η θεραπευτική ισχύς των ψυχοφαρμάκων  
αι ευθέως ανάλογη με το ποσοστό σύνδεσης τους με τους υποδοχείς της  
παμίνης στη μεμβράνη των νευρώνων [1, 31] ,

φάρμακα που ελευθερώνουν ντοπαμίνη στον εγκέφαλο, όπως οι αμφεταμίνες,  
ιδεινώνουν την κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας. Η επίδραση των αμφεταμινών  
βλύνεται με ανταγωνιστές της ντοπαμίνης [1, 26, 32, 33].

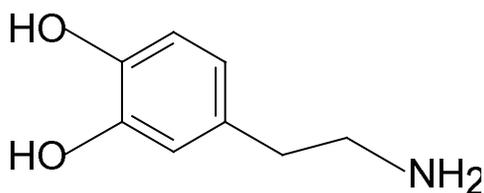
Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι, **η Σχιζοφρένεια σχετίζεται με  
ερλιτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος.**

Τέλος, έχει παρατηρηθεί, ότι διάφορα φάρμακα επενεργούν εκλεκτικά, ως  
ωνιστές, σε προσυναπτικούς υποδοχείς της ντοπαμίνης, καταστέλλοντας έτσι τη  
ρωνική δραστηριότητα. Το θέμα αυτό απαιτεί εκτενέστερη μελέτη, προκειμένου  
συντεθούν αγωνιστές με αποκλειστική δράση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.





***α - διαμορφωμερές***



***β - διαμορφωμερές***

Αρχικά, έγιναν διάφορες θεωρητικές μελέτες προκειμένου να βρεθεί η πιθανή μορφή με την οποία η ντοπαμίνη αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα. Έτσι, πρώτα **Kier** βρήκε, με υπολογισμούς κατά Huckel, ότι οι gauche διαμορφώσεις είναι οι μηλότερες ενεργειακά [36]. Αργότερα ο **Pullman**, βρήκε σαν πιο σταθερή, μια ns- εκτεταμένη διαμόρφωση, με διέδρες γωνίες  $\alpha_1=186^\circ$  και  $\alpha_2=101^\circ$  [37].

Οι **Bustard** και **Egan** βρήκαν ένα ενεργειακό φράγμα ανάμεσα στις trans και gauche διαμορφώσεις περίπου 0,34Kcal/mol [38].

Ο **Katz** το 1973 χρησιμοποιώντας υπολογισμούς CNDO, βρήκε ότι η trans-μορφή είναι υψηλότερη ενεργειακά της gauche κατά 2,5Kcal/mol [39].

Ο **Giessner** με μελέτες NMR βρήκε ότι η ενεργή διαμόρφωση της ντοπαμίνης πιστοιχεί σε γωνία  $\alpha_1=90^\circ$  [40], ενώ οι **Groll** και **Rollema** βρήκαν πέντε ενεργειακά ελάχιστα - δύο gauche, ένα trans- και δύο ακόμη διαμορφωμερή, με γωνίες  $\alpha_1=40^\circ$ ,  $\alpha_2=140^\circ$  και  $\alpha_1=30^\circ$ ,  $\alpha_2=140^\circ$  [41].

Τέλος, μετρήσεις σε κρυσταλλική μορφή, έδειξαν ότι οι γωνίες  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  έχουν τιμές  $180^\circ$  και  $90^\circ$ , αντίστοιχα. Μελέτες με ακτίνες X του μονοκρυστάλλου του ροχλωρικού άλατος της ντοπαμίνης, εμφανίζουν την αλυσίδα της αιθυλαμίνης να είναι σε σχεδόν εκτεταμένη διαμόρφωση, σε επίπεδο κάθετο στο επίπεδο του τεχολικού δακτυλίου [42].

Όλα αυτά τα δεδομένα συγκλίνουν στο να θεωρείται η **anti διαμόρφωση**, ως πιο πιθανή, **για αλληλεπίδραση της ντοπαμίνης με τον υποδοχέα** [43].

Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται και από πιο πρόσφατες μελέτες, όπως των **G.Dahl et.al.** όπου βρέθηκε ότι η anti διαμόρφωση έχει την απαιτούμενη ευθιότητα στο χώρο ώστε, κατά την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα να συμβαίνει με τα αμινοξέα Asp80 και Asn390. Προτείνεται επίσης ότι η σύνδεση του μορίου με τον υποδοχέα είναι σταδιακή, δηλαδή η αλληλεπίδραση αρχίζει με εκτροστατική έλξη ανάμεσα στην πρωτονιωμένη αμινομάδα της ντοπαμίνης και αρνητικά φορτισμένο ασπαρτικό, ενώ ο νευροδιαβιβαστής αλλάζει μορφώσεις. Η σύνδεση των φαινολικών υδροξυλίων που ακολουθεί συγκρατεί τον νευροδιαβιβαστή μένει αυστηρά σε μια συγκεκριμένη διαμόρφωση [44, 45].

Επίσης, οι **Urban et.al.** το 1992, έκαναν θεωρητικές μελέτες των πιθανών μορφώσεων της ντοπαμίνης στην αέρια φάση και σε διάλυμα. Βρήκαν ότι στην αέρια φάση η χαμηλότερη ενεργειακά διαμόρφωση είναι η gauche, με τον τεχολικό δακτύλιο κάθετο στο επίπεδο της ανθρακικής αλυσίδας [46]. Επίσης,

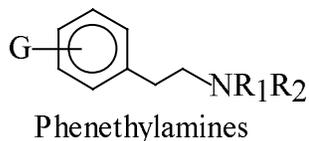
ωτονιώνοντας την αμινομάδα, είτε αρνητικού, αποπρώτονιώνοντας την ροξυλομάδα - δημιουργεί σημαντικές αλλαγές στην ενεργή διαμόρφωση του ρίου.

Τέλος, ο *Ison* συμπέρανε ότι φαινόμενα διαλυτών μπορούν να επιδράσουν ως διαμορφώσεις της ντοπαμίνης και ότι η ενέργεια δέσμευσης (περίπου Kcal/mol) παίζει σημαντικό ρόλο στην υιοθέτηση της διαμόρφωσης που θα έχει η παμίνη κατά την σύνδεση με τον υποδοχέα [47].

Επίσης, με δεδομένο ότι το περιβάλλον του υποδοχέα στην περιοχή δέσμευσης είναι μάλλον υδρόφοβο, οι τυχόν διαμορφώσεις της ντοπαμίνης σε αυτό περιβάλλον μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από τις πραγματικές.

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν επαρκεί η θεωρητική γνώση της διαμόρφωσης ελαχίστης ενέργειας που μπορεί να λάβει το μόριο της ντοπαμίνης, για έχουμε μια πλήρη εικόνα του υποδοχέα. Σημαντικό στοιχείο που θα βοηθήσει στην αναγνώριση της τοπολογίας του υποδοχέα είναι ο τρόπος με τον οποίο ηλεπιδρά η ντοπαμίνη με αυτόν. Έτσι εξετάστηκε κατά πόσο και πως ταβάλλεται η ικανότητα διαφόρων μορίων - παραγώγων της ντοπαμίνης να ηλεπιδρούν με τους υποδοχείς [22, 48].

Από τα απλούστερα παράγωγα της ντοπαμίνης, με πολύ μικρές διαφορές στη μή, είναι οι *φαιναιθυλαμίνες*.



Διάφορες μελέτες σχετικά με το πως επηρεάζει η υποκατάσταση στο άτομο ο αζώτου την δραστηριότητα έδειξαν ότι [22] :

με εξαίρεση την N- μέθυλο-ντοπαμίνη, όλα τα N- μονοϋποκατεστημένα παράγωγα ήταν αδρανή,

από τα συμμετρικά N,N- διϋποκατεστημένα παράγωγα, μόνο το N,N- δι-ν-ότυλο ήταν δραστικό, ενώ και στα μη συμμετρικά παράγωγα, παρατηρήθηκε το **αινόμενο του n- προπυλίου** : **"η παρουσία μιας τουλάχιστον n- πρότυλο άδας είναι προϋπόθεση για μέγιστη ντοπαμινεργική δραστηριότητα"** [48].

Εισαγωγή μιας μεθυλομάδας στην α- θέση της αλυσίδας, είχε ως αποτέλεσμα η απώλεια της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας. Αυτό εξηγείται λόγω της ερεοχημικής παρεμπόδισης του βενζολικού δακτυλίου από την μεθυλομάδα, που η αναγκάζει να αποκλίνει από την πλευρική αλυσίδα καταστρέφοντας έτσι την επίπεδη γεωμετρία που χρειάζεται για δραστηριότητα των α- και β- διαμορφωμένων [2, 51].

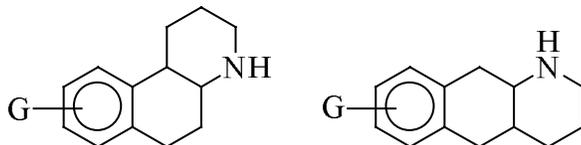
Υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο, έδειξε ότι από τα μονοϋδροξυ παράγωγα, ισχυρή δραστηριότητα έδειξαν αυτά που είχαν το υδροξύλιο στη θέση 3- (eta) [51, 52]. Επίσης, από τα διϋδροξυ υποκατεστημένα παράγωγα, σημαντική ντοπαμινεργική δραστηριότητα παρατηρήθηκε σε όσα η υποκατάσταση είχε γίνει

όπυλο αιθυλαμίνη, δεν έδειξε δραστικότητα [55]

Επίσης, βρέθηκε ότι η προστασία του ενός ή και των δύο υδροξυλομάδων με μορφή μεθυλαιθέρων, είχε ως αποτέλεσμα την ολική μείωση της δραστικότητας [5, 56]

Τέλος, αύξηση του μήκους της πλευρικής αλυσίδας είχε ως αποτέλεσμα την χιστοποίηση της ντοπαμινεργικής δραστικότητας [56].

Μια δεύτερη οικογένεια παραγώγων της ντοπαμίνης είναι οι **βενζοκινολίνες**.



Benzoquinolines

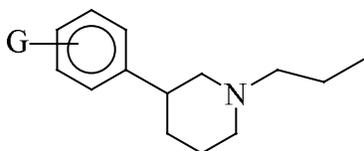
Τα παράγωγα αυτά, είναι **τρικυκλικά συστήματα** όπου η ομάδα της θυλαμίνης εμπεριέχεται σε ένα ομοκυκλικό και ένα ετεροκυκλικό δακτύλιο που διέχει το άτομο του αζώτου.

Το **ημιδύσκαμπτο** αυτό **σύστημα** των **δύο δακτυλίων**, μπορεί να υπάρξει με ο χαρακτηριστικές διαμορφώσεις, την cis και την trans. Γενικά έχει διαπιστωθεί το trans ισομερές - που διατηρεί την anti επίπεδη διάταξη - παρουσιάζει παμινεργική δραστικότητα [22, 57, 58, 59].

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της οικογένειας των φαιλαιθυλαμινών, η οκατάσταση του αζώτου αυξάνει την ντοπαμινεργική δραστικότητα, η οποία ξάνεται σημαντικά κατά την N- n- πρόπυλο υποκατάσταση [57, 58, 59, 60].

Παρόμοιες μελέτες έχουν γίνει και για άλλα παράγωγα της ντοπαμίνης, όπως:

### Φαίνυλο - Πιπεριδίνες

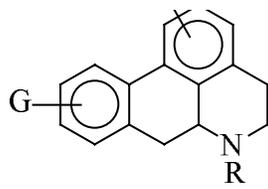


3-PhenylPiperidines

Η συμμετοχή της αιθυλαμίνης σε εξαμελή πιπεριδινικό δακτύλιο, οδηγεί σε παράγωγα αυτού του είδους. Από τα δραστικότερα μέλη αυτής της οικογένειας είναι 3-(3- υδρόξυ - φαίνυλο) N-n-πρόπυλο - πιπεριδίνη (3-PPP) [61]. Μάλιστα, η (+) 3PP δρα ως αγωνιστής προσυναπτικά και μετασυναπτικά, ενώ το (-) εναντιομερές αι ανταγωνιστής [62].

Δομικές αλλαγές στον ετεροκυκλικό δακτύλιο έχουν ως αποτέλεσμα την ήρη απώλεια της δραστικότητας. Τέλος, εισαγωγή μιας υδροξυλομάδας στη θέση του αρωματικού δακτυλίου, έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της εκλεκτικότητας προσυναπτικούς υποδοχείς [63].

### Μορφίνες

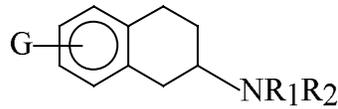


Aporphines

Μια από τις πιο μελετημένες οικογένειες παραγώγων της ντοπαμίνης είναι οι ορφίνες και κυρίως η Απομορφίνη [64, 65].

Η απομορφίνη είναι α- τύπου διαμορφωμερές, με τον κατεχολικό δακτύλιο αποκλίνει κάπως από την συνεπιπεδότητα. Η ισοαπομορφίνη - β-μορφωμερές - είναι μη δραστική. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα διμεθόξυ οστατευμένα παράγωγα, όπως και τα μη υποκατεστημένα στον αρωματικό κύτλιο, είναι μη δραστικά [66, 67, 68]. Τέλος, N-n- πρότυλο υποκατάσταση ξάνει την δραστικότητα, ενώ διαχωρισμός των εναντιομερών τους έδειξε ότι νο το (-) εναντιομερές είναι δραστικό [67, 69].

### ινοτετραλίνες

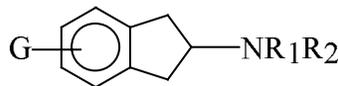


Aminotetralines

Στην κατηγορία των αμινοτετραλινών τόσο το α- όσο και το β-μορφωμερές είναι δραστικά.

Ομοια και με τις άλλες ομάδες παραγώγων, η N - υποκατάσταση επηρεάζει δραστικότητα και μάλιστα το N,N-διμέθυλο παράγωγο και των δύο μορφωμερών, είναι το δραστικότερο [70]. Από τις μονοϋδροξυλιωμένες ενώσεις ον αρωματικό δακτύλιο, περισσότερο δραστικές είναι αυτές που έχουν το ροξύλιο στη θέση 5 (meta)[71]. Τέλος, μέθυλο-υποκατάσταση στις θέσεις 1 ή 3, ρει παράγωγα που η δραστικότητά τους εξαρτάται από την απόλυτη στερεοδομή ος [72].

### ινοϊνδάνια

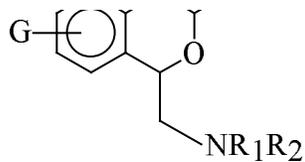


Aminoindans

Στα αμινοϊνδάνια, η πλευρική αλυσίδα εμπεριέχεται στον κατεχολικό κύτλιο με μορφή 5-μελούς δακτυλίου.

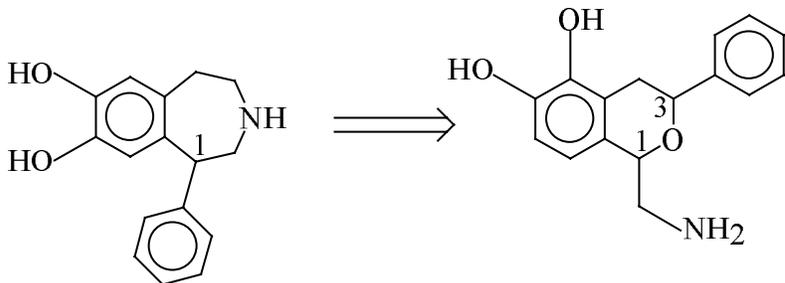
Γενικά τα αμινοϊνδάνια είναι λιγότερο δραστικά από τις αμινοτετραλίνες 3]. Από τα μονοϋδροξυλιωμένα παράγωγα, μεγαλύτερη δραστικότητα ρουσιάζουν τα υποκατεστημένα στη θέση 4- στον αρωματικό δακτύλιο [74]. χχωρισμός των εναντιομερών μορφών και μελέτες δέσμευσης τους έδειξαν ότι το εναντιομερές είναι το δραστικό [75].

### χρομάνια



Isochromans

Η ομάδα των ισοχρομανίων μπορεί να θεωρηθεί ότι προκύπτει με ανάλογη οκατάσταση της θέσης 1- της ομάδας των βενζαζεπινών, όπως φαίνεται στο ρακάτω σχήμα :



Μελέτες δέσμευσης τέτοιων παραγώγων μορίων έχουν δείξει ότι είναι γυροί αγωνιστές και μάλιστα εκλεκτικοί για τον D<sub>2</sub> υποδοχέα. Ειδικότερα, τα παράγωγα όπου R=Ph και R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> έχουν δείξει την μεγαλύτερη δραστηριότητα. Επίσης, έχει βρεθεί ότι το μέγεθος της δραστηριότητας αυξάνει αντίστοιχα όταν οι οκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο είναι HO>Br>H>OMe. Τέλος, φαίνεται ότι η δραστηριότητα στους D<sub>1</sub> υποδοχείς συμβαδίζει με την αντίστοιχη δραστηριότητα στους α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς [76, 77].

Από τις μελέτες όλων αυτών των παραγώγων της ντοπαμίνης, φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η ύπαρξη και των δύο υδροξυλομάδων στον αρωματικό κύκλιο για την εμφάνιση δραστηριότητας. **Το meta υδροξύλιο είναι όμως απαραίτητο για την βελτιστοποίηση της.**

Σχετικά με τις διαμορφώσεις που έχει ο αρωματικός δακτύλιος ως προς την ευρική αλυσίδα, προκύπτουν τα εξής στοιχεία :

**η ντοπαμίνη αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα έχοντας μια trans- εκτεταμένη μίμρφωση της πλευρικής αλυσίδας.** Αυτό φαίνεται καθαρά αν συγκρίνουμε τις δραστηριότητες της απομορφίνης και της 5,6-διυδροξυ-αμινοτετραλίνης, που περιλαμβάνουν στο μόριο τους την ομάδα της ντοπαμίνης με την trans- εκτεταμένη μίμρφωση, με την 1,2-διυδροξυ-απομορφίνη και διάφορες γαυδροϊσοκινολίνες, που περιλαμβάνουν στο μόριο τους την gauche διαμόρφωση της ντοπαμίνης. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε υψηλή δραστηριότητα, ενώ αντίθετα η δεύτερη τα παράγωγα είναι αδρανή,

**ο αρωματικός δακτύλιος πρέπει να βρίσκεται στο ίδιο σχεδόν επίπεδο με την άγια αλυσίδα της αιθυλαμίνης** - όπως προκύπτει από τη δραστηριότητα των απομορφινών, των αμινοτετραλινών και των οκταυδροβενζοκινολινών,

οτίμηση, από τον υποδοχέα, του  $\alpha$ - ή του  $\beta$ - διαμορφωμέρους για την επίτευξη ηλής δραστηκότητας.

## ΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Η κλωνοποίηση και η διευκρίνιση της αλληλουχίας των αμινοξέων, στους παμινεργικούς υποδοχείς, σε συνδιασμό με τα συμπεράσματα που έχουν οκύψει από την μελέτη της σχέσης δομής - δραστηριότητας διαφόρων παραγώγων  $\beta$  ντοπαμίνης, έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη σύνδεσή της με τους οδοχείς καθώς και για την τοπογραφία τους.

Για την τοπογραφία των υποδοχέων έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα από κετούς ερευνητές. Ένα μοντέλο που περιλαμβάνει τα κυριότερα δομικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται για τη σύνδεση σε  $D_2$  υποδοχείς είναι αυτό του *eman* (1980), στο οποίο περιλαμβάνονται τα εξής στοιχεία [24] :

μια θέση σύνδεσης με δεσμό υδρογόνου για το meta υδροξύλιο και ίσως μια άλλη για το para

ένα άτομο αζώτου σε απόσταση 0,6Å πάνω από το επίπεδο του αρωματικού κτυλίου,

απόσταση μικρότερη των 7,3Å ανάμεσα στο άζωτο και στο meta υδροξύλιο

αποφυγή των στερικών εμποδίων στις θέσεις P και Q, όπως φαίνεται στο ρακάτω σχήμα

Ένα δεύτερο μοντέλο, προτάθηκε το 1983 από τον *Neumeyer* και βασίστηκε μελέτες παραγώγων της απορφίνης. Περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά [78, /:

δύο θέσεις δέσμευσης  $M_1$  και  $M_2$ , θετικής αλληλεπίδρασης του υποδοχέα με τα para και para υδροξύλια της ντοπαμίνης, και μια θέση  $M_3$ , αρνητικής αλληλεπίδρασης με το υδροξύλιο της θέσης 2- των απορφινών,



ρακάτω σχήμα,

ο "πίσω τοίχος" και το "πάτωμα" του υποδοχέα θεωρούνται υδρόφοβες ιφάνειες.

Επίσης το 1985 ο **Groll** πρότεινε ένα νέο μοντέλο [81], που δίνει δύο θέσεις νδεσης P και M, συμπληρωματικές στα para και meta υδροξύλια. Τα X και Y αι ηλεκτραρνητικές περιοχές δέσμευσης, συμπληρωματικές του άζωτου. Η αρξη δύο θέσεων για το άζωτο προτείνεται ώστε να δικαιολογηθεί η αστικότητα των ενώσεων όπου η απόσταση ανάμεσα στο meta υδροξύλιο και το στο διαφέρει από 5,5 έως 7,4Å. Η απόσταση μεταξύ των θέσεων X και Ψ ολογίζεται σε 2,2Å. Η περιοχή Π<sub>1</sub> περιλαμβάνει την περιοχή αλληλεπίδρασης τον αρωματικό δακτύλιο, ενώ η Π<sub>2</sub> αντιστοιχεί στην 1- αρυλομάδα των νζαζεπινών. Επίσης, προτείνεται ένα όριο μεγέθους του υποδοχέα βάσει του οίου εξηγείται η μη δραστηκότητα της ισοαπορφίνης.

Τα τελευταία τέσσερα χρόνια έχουν προταθεί και κάποια άλλα μοντέλα, που νουν αναφορά στην αλληλουχία των αμινοξέων των υποδοχέων.

Ετσι το 1991 ο *Dahl* πρότεινε ένα μοντέλο για τον D<sub>2</sub> υποδοχέα, βάσει της ληλουχίας των αμινοξέων του [43]. Ο D<sub>2</sub> υποδοχέας ανήκει στην κατηγορία ν G- συζευγμένων υποδοχέων με τα εξής χαρακτηριστικά :

οι περιοχές του υποδοχέα μέσα στην μεμβράνη είναι τύπου α- έλικας, κάθε τέτοια α- έλικα έχει 27 αμινοξέα,

η περισσότερο πολική περιοχή της έλικας σχηματίζει έναν κεντρικό πυρήνα, όλοι οι G- συζευγμένοι υποδοχείς έχουν κοινές θέσεις σύνδεσης.

Στο μοντέλο αυτό θεωρείται ότι το αμινοξύ Asp80 αλληλεπιδρά με το ντο της ντοπαμίνης και το Asn390 με την para υδροξυλομάδα. Επίσης άρχουν θέσεις σύνδεσης με τα αμινοξέα Asp114, Ser194, Ser197.

Επίσης οι *Hilbert* et.al. το 1991 προσπάθησαν να παρουσιάσουν σδιάστατα μοντέλα όλων των G - συζευγμένων υποδοχέων, με τη χρήση εκτρονικών υπολογιστών [82]. Τα μοντέλα αυτά ορίστηκαν χρησιμοποιώντας γκρίσεις αλληλουχίας, προβλέψεις δευτεροταγούς δομής και συγκρότηση σδιάστατης ομολογίας, έχοντας ως πρότυπο τη βακτηριοροδοψίνη.

Τα χαρακτηριστικά του D<sub>2</sub> υποδοχέα περιλαμβάνουν 7α έλικες, σε πυκνή ιταξη, που ορίζουν μια στενή κοιλότητα. Στο εσωτερικό της υπάρχουν περιοχές θετικά και αρνητικά ιόντα.

Το αμινοξύ Asp308, που βρίσκεται σε μια ευνοϊκή θέση για δέσμευση στην κα 3, αλληλεπιδρά με το κατιονικό τμήμα του νευροδιαβιβαστή. Τρία ωματικά αμινοξέα, τα Phe304, Tyr613 και Phe616, σχηματίζουν ένα υδρόφοβο ριβάλλον γύρω από το ζεύγος ιόντων του ασπαρτικού καρβοξυλίου και του ότου του νευροδιαβιβαστή, το οποίο έτσι σταθεροποιείται σημαντικά. Τα νιοξέα που αλληλεπιδρούν με το αρωματικό τμήμα του νευροδιαβιβαστή είναι Phe617 και η Phe508. Η Ser504 και η Ser507 σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου τα meta και para υδροξύλια του αρωματικού δακτυλίου.

Το 1993 προτάθηκε ένα ακόμη μοντέλο για τον D<sub>2</sub> υποδοχέα από τους *G.Chidester* et.al. λαμβάνοντας υπόψη μια σειρά από τρικυκλικά ανάλογα. Το ντέλο αυτό περιλαμβάνει τα εξής στοιχεία [83] :

για τη δέσμευση του νευροδιαβιβαστή με τον υποδοχέα, απαιτείται η ύπαρξη ωματικού δακτυλίου και πρωτονιομένης αμινομάδας. Ο δεσμός ανάμεσα στο ντο και σε κάποιο άτομο του υποδοχέα θεωρείται ως το κύριο χαρακτηριστικό νδεσης,

απαιτείται κάποιος υποκαταστάτης στον αρωματικό δακτύλιο, που να μπορεί να ηματίζει δεσμούς υδρογόνου. Ο D<sub>2</sub> υποδοχέας προτιμά δεσμό υδρογόνου στον οίο ο υποκαταστάτης προσφέρει το υδρογόνο, υπάρχει μια περιοχή "νοτίως" της αμινομάδας που ελλατώνει την δραστικότητα.

Τέλος, στο πιο πρόσφατο τοπογραφικό μοντέλο για τους υποδοχείς D<sub>2</sub> που στάθηκε από τον *Hacksell* το 1993 [84], αναφέρεται ότι η αμινομάδα της υσίδας βρίσκεται με την πρωτονιωμένη μορφή της και αλληλεπιδρά με το ινοξύ Ser193. Επίσης ο αρωματικός δακτύλιος αλληλεπιδρά με την Phe390 ενώ άρχει ακόμη μια σειρά από αμινοξέα που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με ιφορους υποκαταστάτες που εμπεριέχονται σε κάποια άλλα παράγωγα της οπαμίνης.

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

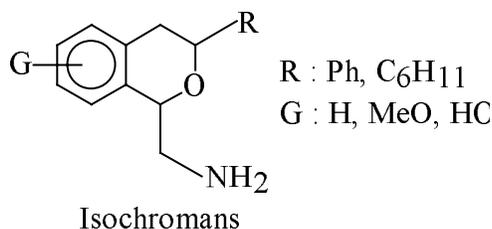
Όπως έχει αναφερθεί και στο προηγούμενο κεφάλαιο, η εύρεση της πιθανής μίρφωσης με την οποία η ντοπαμίνη αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς, είναι αίτερης σπουδαιότητας. Η σύνθεση και η μελέτη της σχέσης δομής - αστικότητας διαφόρων παραγώγων μορίων, βοηθάει στο σχεδιασμό διαφόρων νέλων για την τοπολογία των ντοπαμινεργικών και αδρενεργικών υποδοχέων.

Η επιλογή της σύνθεσης ενός συγκεκριμένου παραγώγου και η μελέτη του ντοπαμινεργική δραστηκότητα βασίζεται κυρίως σε δύο προσεγγίσεις :

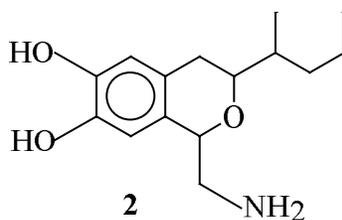
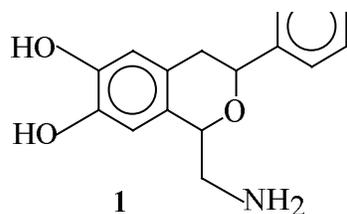
*αποσύνδεση πολύπλοκων μορίων σε μικρότερα με απλούστερες δομές, αύξηση της δυσκαμψίας του μορίου με την ενσωμάτωσή του σε ένα λυπλοκότερο, συνήθως πολυκυκλικό, σύστημα .*

Στο πρώτο μέρος της διδακτορικής αυτής διατριβής, αναφέρονται τα παράγωγα μόρια που επιλέγησαν με βάση την πρώτη προσέγγιση - αποσύνδεση λυπλοκων μορίων σε μικρότερα με απλούστερες δομές - για να συντεθούν κι ολούθως να μελετηθούν ως προς τη δραστηκότητα τους σε ντοπαμινεργικούς κι αδρενεργικούς υποδοχείς.

Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, παράγωγα μόρια της ομάδας των χρομανίων εμφάνισαν μεγάλη ντοπαμινεργική δραστηκότητα και συγκεκριμένα D<sub>1</sub> υποδοχείς [75, 76, 85].



Η ένωση **1** παρουσιάζει ισχυρή εκλεκτικότητα ως αγωνιστής στον D<sub>1</sub> οδοχέα και μέτρια δραστηκότητα στον α<sub>2</sub>. Η παραπάνω ένωση έχει δύο ύμμετρους άνθρακες - C<sub>1</sub> και C<sub>3</sub> - και διαπιστώθηκε ότι μόνο το ένα χντιομερές και συγκεκριμένα το (1R, 3S) παρουσιάζει δραστηκότητα. Τα ίδια δομένα ισχύουν και για την ένωση **2**, όπου και πάλι μόνο το εναντιομερές (1R, ) είναι δραστηκικό.

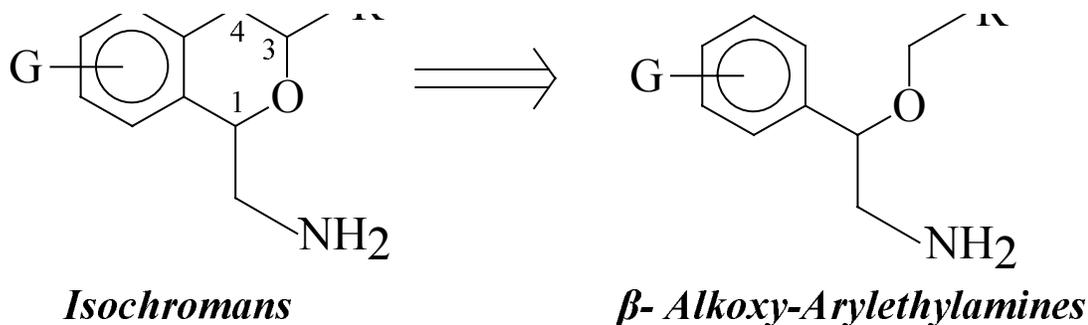


Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται διάφορα παράγωγα μόρια της ομάδας των χρομανίων, μαζί με τα αποτελέσματα των μελετών δέσμευσης τους σε παμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς [75, 76].

	<p><i>Σταθερά Αναστολής</i> <i>K<sub>i</sub> (nM)</i></p>
--	---

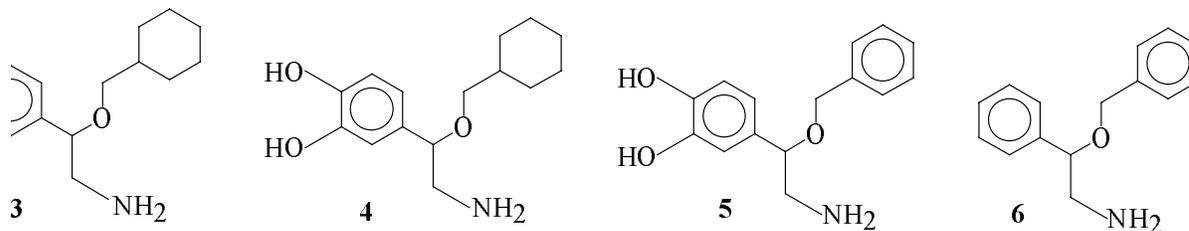
τερεο- ημεία	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>
(±)	H	H	H	OH	OH	1030	4610		
(±)	Ph	H	H	OH	OH	3	776	10800	122
R,3S)	Ph	H	H	OH	OH	1,6	807	>10000	40
S,3R)	Ph	H	H	OH	OH	7200	8577	6060	2500
R,3S)	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	OH	OH	5,4	1120	>10000	271
R,3S)	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	OH	Me	86,4	>30000	>30000	358
R,3S)	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	Me	OH	Me	284	18000		
R,3S)	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	n-Pr	OH	Me	2820	2630		
R,3S)	Ph	H	H	OH	MeO	166	>30000		
R,3S)	Ph	H	H	OH	H	103	>30000		
R,3S)	Ph	H	H	OH	Br	5,1	569	1820	360

Τα αποτελέσματα αυτά, της ερευνητικής ομάδας των *M.De Ninno, J. babian et.al.* μας οδήγησαν στην παρακάτω ρετροσυνθετική προσέγγιση:

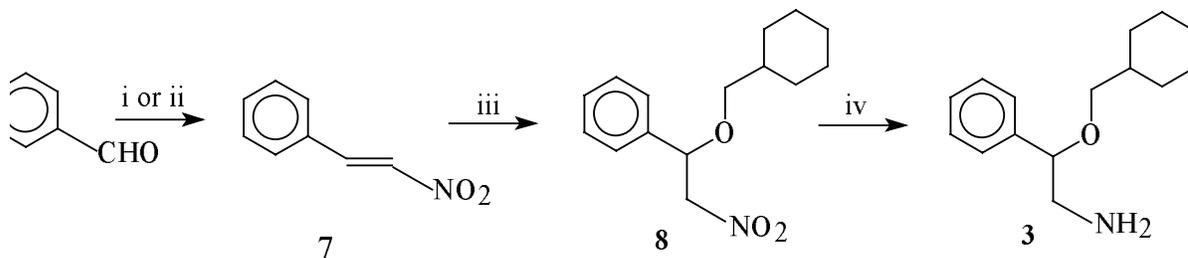


**"Αποσύνδεση" του C<sub>4</sub>** στο μόριο της ομάδας των ισοχρομανίων, οδηγεί σε ρια της ομάδας των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο - αιθυλαμινών. Με την οσέγγιση αυτή, επιτυγχάνεται η **άρση της ασυμμετρίας του C<sub>3</sub> και συγχρόνως η δυσκαμψία του μορίου**, της ομάδας των ισοχρομανίων. Έτσι, αν τα ράγωγα μόρια της ομάδας των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο - θυλαμινών είναι βιολογικά δραστικά, τότε το συμπέρασμα που θα προκύψει, αι ότι η εκλεκτικότητα ως προς τον D<sub>1</sub> υποδοχέα, των μορίων της ομάδας των ισοχρομανίων, οφείλεται μόνο στη στερεοχημεία του C<sub>1</sub> και όχι σε αυτή του C<sub>3</sub> ή η δυσκαμψία του μορίου.

Με βάση λοιπόν το παραπάνω σκεπτικό και την προηγούμενη προσέγγιση, νε η σύνθεση των ενώσεων **3**, **4**, **5** και **6** και ακολούθως η μελέτη της αστικότητας τους σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι μη ροξυλιωμένες ενώσεις **3** και **6** χρησιμεύουν σαν "μέτρο σύγκρισης" για τις τίστοιχες υδροξυλιωμένες **4** και **5** [86].



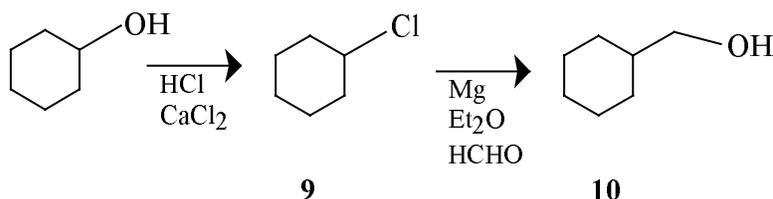
Η σύνθεση του μη υδροξυλιωμένου παραγώγου **3** φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



i or ii  
 NaOH/CH<sub>3</sub>OH  
 CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> then HCl  
 CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, AcOH/AcONH<sub>4</sub>  
 C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CH<sub>2</sub>OH, Na, AcOH  
 H<sub>2</sub>, Pt 10% on C

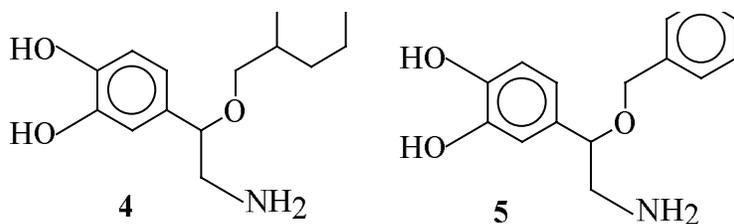
Αρχικά, με την επίδραση νιτρομεθανίου σε βενζαλδεΐδη, κάτω από καλικές συνθήκες (3N NaOH), σχηματίστηκε, ως ενδιάμεσο προϊόν, η προαλκοόλη, κι ακολούθως με οξίνιση με 3N HCl σχηματίστηκε το β-προστυρένιο **7**, με απόδοση 88%. Σε δεύτερο στάδιο, με πυρηνόφιλη προσβολή του διπλού δεσμού από το κυκλοεξυλο-μεθυλοξείδιο του νατρίου, σχηματίζεται η προένωση **8**, με απόδοση 67%. Τέλος, με καταλυτική αναγωγή με αέριο ρογόνο και καταλύτη Pt 10% σε ενεργό άνθρακα, σχηματίστηκε η αμίνη **3**, με ολική απόδοση 30% [86, 87].

Το αντιδραστήριο (iii) - κυκλοεξυλο-μεθανόλη, - συντέθηκε σε δύο στάδια ό την κυκλοεξανόλη, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

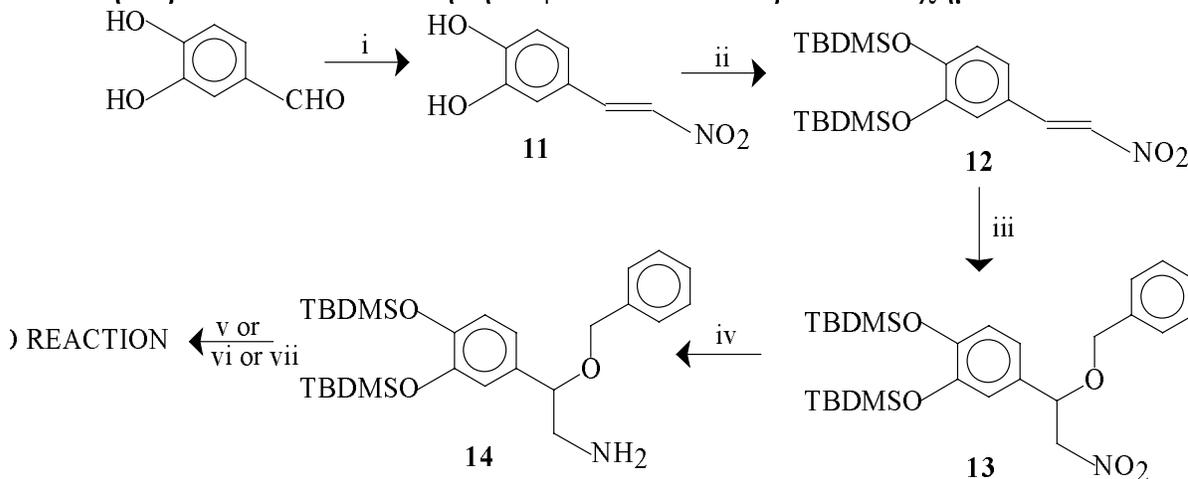


Αρχικά, μετατράπηκε η κυκλοεξανόλη στο αντίστοιχο χλωρίδιο **9**, το οποίο την επίδραση πρώτα ρινισμάτων Mg κι ακολούθως φορμαλδεΐδης, μετατράπηκε στην κυκλοεξυλομεθανόλη **10**.

Για τη σύνθεση των υδροξυλιωμένων παραγώγων **4** και **5** ήταν απαραίτητη προστασία των δύο υδροξυλομάδων, αφού χρησιμοποιούνται και αλκαλικές νθήκες κατά την πορεία της σύνθεσης.



Ετσι, αρχικά για τη σύνθεση του παραγώγου **5**, επιλέχθηκε ως προστατευτική ομάδα η TBDMS- (t-βουτύλοδιμεθυλοσίλυλο-)ομάδα [88, 89]. Η νθετική πορεία που ακολουθήθηκε φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



i :  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , AcOH/AcONH<sub>4</sub>

ii : TBDMSiCl, imidazole

iii : PhCH<sub>2</sub>OH, Na, AcOH

iv : H<sub>2</sub>, Pt 10% on C

v : n-Bu<sub>4</sub>NF

vi : KF, AcOH

vii : HCl(gas)

Αρχικά, σχηματίστηκε το 3,4-διυδροξυνιτροστυρένιο **11**, από την 3,4-διυδροξυβενζαλδεύδη, παρουσία νιτρομεθανίου και ρυθμιστικού διαλύματος AcOH/AcONH<sub>4</sub>. Στο επόμενο στάδιο, έγινε η προστασία των δύο υδροξυλομάδων με TBDMS- αιθέρων με ιμιδαζόλιο και TBDMSiCl, δίνοντας την ένωση **12**. Ακολούθησε πυρηνόφιλη προσβολή του διπλού δεσμού από το βενζυλοξείδιο του νιτροβενζίου, προς σχηματισμό της προστατευμένης νιτροένωσης **13**, και τέλος με ταλυτική αναγωγή της νιτρομάδας με αέριο υδρογόνο και καταλύτη Pt 10% οξοφορημένη σε ενεργό άνθρακα, σχηματίστηκε η προστατευμένη αμίνη **14**.

Ακολούθησαν διάφορες προσπάθειες αποπροστασίας των δύο σιλυλαιθέρων [9], προς σχηματισμό της επιθυμητής ένωσης **5**, χωρίς κάτι τέτοιο να γίνει νατό. Συγκεκριμένα, αντίδραση της ένωσης **14** με :

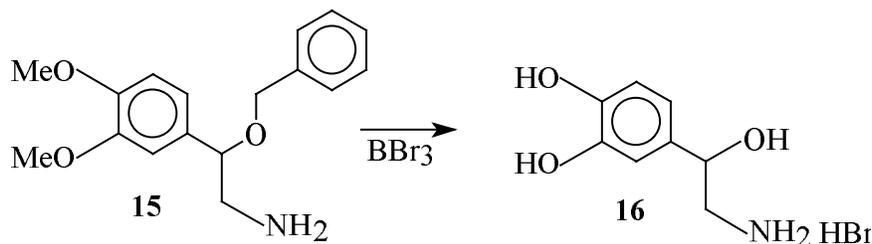
n- Bu<sub>4</sub>NF σε THF ή

KF και AcOH σε THF ή

αέριο HCl σε ξηρό Et<sub>2</sub>O, έδωσε ως αποτέλεσμα είτε κάποιο οξειδωμένο παράγωγο της κατεχόλης, είτε την αρχική προστατευμένη αμίνη **14**.

ροξυλίων. Επόμενη προσπάθεια ήταν να προστατευθούν οι δύο υδροξυλομάδες μεθυλο-αιθέρες. Ακολουθώντας παρόμοια συνθετική πορεία, σχηματίστηκε η διμεθόξυ προστατευμένη αμίνη **15**.

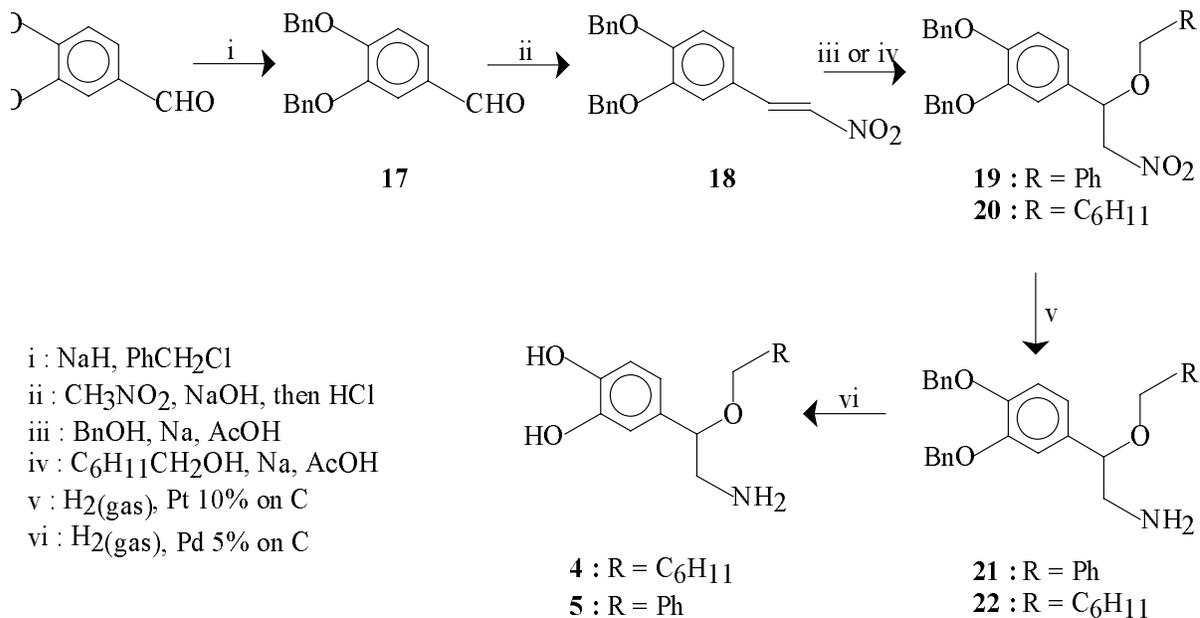
Για την απομεθυλίωσή της χρησιμοποιήθηκε τριβρωμιούχο βόριο [90]. Η αντίδραση και πάλι ήταν ανεπιτυχής - μη σχηματισμός του επιθυμητού παραγώγου **5** - χρησιμοποιώντας είτε τρία ισοδύναμα, είτε δύο ισοδύναμα, είτε και ένα ισοδύναμο τριβρωμιούχου βορίου. Το προϊόν που απομονώθηκε ήταν το βρωμικό αλάτι της νοραδρεναλίνης **16** - προϊόν της απομεθυλίωσης των δύο υδροξυ ομάδων, και της σύγχρονης αποβενζυλίωσης του άλκυλο-βενζυλαιθέρα.



Ακολούθως, έγιναν προσπάθειες προστασίας των δύο υδροξυλομάδων της διυδροξυβενζυλαιδεΐδης σαν ακετάλη, με τη χρησιμοποίηση κυκλοεξανόνης. Αλλά τη φορά δεν ήταν δυνατή η προστασία, λόγω των πολλών παραπροϊόντων που σχηματίζονται.

Τελικά, η προστατευτική ομάδα που έδωσε θετικά αποτελέσματα ήταν η βενζυλική. Η αποπροστασία των άρυλο-βενζυλαιθέρων, στο τελικό στάδιο της σύνθεσης, ήταν εκλεκτική έναντι του άλκυλο-βενζυλαιθέρα που παρέμεινε αβλαβής κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες αντίδρασης.

Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε, για τη σύνθεση των υδροξυλιωμένων παραγώγων **4** και **5**, φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



ρίδιο του νατρίου και βενζυλοχλωρίδιο, σχηματίζοντας την 3,4-βενζυλόξυβενζαλδεΐδη, σε απόδοση 96%. Ακολούθως σχηματίστηκε το τίστοιχο νιτροστυρένιο, με συνθήκες αντίδρασης όμοιες με αυτές του ηματισμού του μη υποκατεστημένου παραγώγου **7**, σε απόδοση 82%. Εν νεχία, με επίδραση βενζυλοξειδίου του νατρίου σχηματίστηκε το 3,4-βενζυλόξυ-β-βενζυλόξυ νίτρο-παραγόγο **19**, ενώ αντίστοιχα με επίδραση του κλοέξυλομεθυλοξειδίου του νατρίου, σχηματίστηκε το παράγωγο **20**, με οδόσεις 68% και 89%, αντίστοιχα.

Ακολούθησε, η εκλεκτική καταλυτική αναγωγή της νιτρομάδας σε ινομάδα, με αέριο υδρογόνο και καταλύτη Pt 10% σε ενεργό άνθρακα, δίνοντας παράγωγα **21** και **22** με αντίστοιχες αποδόσεις 54% και 32%. Είναι σημαντικό αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι η χρησιμοποίηση του συγκεκριμένου καταλύτη και μεν ανάγει τις νιτρομάδες, αλλά αφήνει ανεπηρέαστους τους νζυλαιθέρες.

Τέλος, επιτεύχθηκε η αποπροστασία των κατεχολικών υδροξυλίων των όσεων **21** και **22**, χρησιμοποιώντας καταλυτικές συνθήκες υδρογόνωσης, με Pd σε ενεργό άνθρακα, προς τις επιθυμητές διυδρόξυ ενώσεις **5** και **4**, με τίστοιχες συνολικές αποδόσεις 27% και 22%. Θα πρέπει να τονιστεί ότι και τή η καταλυτική υδρογόνωση είναι επίσης εκλεκτική, δεδομένου ότι κάτω από συγκεκριμένες αυτές συνθήκες, αφήνει ανεπηρέαστο τον άλκυλο-βενζυλαιθέρα υ αποτελεί τον βασικό σκελετό του μορίου.

Το επόμενο στάδιο ήταν ο διαχωρισμός των ρακεμικών μορφών των όσεων **3**, **4**, **5**, **6**, **15**, **21** και **22**, στα αντίστοιχα εναντιομερή τους.

Αρχικά, έγινε ο οπτικός διαχωρισμός των μη κατεχολικών παραγώγων **3** και στα εναντιομερή τους. Ο διαχωρισμός αυτός επιτεύχθηκε με την αντίδραση των ινών με (+) ή (-) ταρταρικό οξύ και την εκλεκτική καθίζηση των αντίστοιχων ιστερομερών αλάτων.

Έτσι, το ρακεμικό μίγμα της ένωσης **3**, διαχωρίστηκε στα εναντιομερή του, **3** και **(-)3**, με αντίστοιχες γωνίες στροφής  $a_d^{25} = +41,2^\circ$  ( $c=0,5$ , EtOH) και  $a_d^{25} = -11,4^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH). Θεωρώντας ότι η μέγιστη οπτική στροφή είναι  $-41,4^\circ$ , η εναντιομερική περίσσεια του (+) εναντιομερούς είναι e.e.%=99,5.

Όμοια, το ρακεμικό μίγμα της ένωσης **6** διαχωρίστηκε στα εναντιομερή του, **6** και **(-)6**, με αντίστοιχες γωνίες στροφής  $a_d^{25} = +63,2^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH) και  $a_d^{25} = -61,2^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH). Θεωρώντας και πάλι ότι η μέγιστη οπτική στροφή είναι  $3,2^\circ$  η εναντιομερική περίσσεια του (-) εναντιομερούς είναι e.e.%=96,7.

Προσπάθειες διαχωρισμού των παραγώγων **21** και **22** - και κατά συνέπεια των **4** και **5** - στα εναντιομερή τους, δεν έδωσαν θετικά αποτελέσματα. Ως εκτεταμένα, η καθίζηση των διαστερομερών αλάτων των **21** ή **22** με (+) ή (-) ταρταρικό οξύ είχε ως αποτέλεσμα την απομόνωση αμινών με γωνίες στροφής όχι

... εναντιομερών μορφών.

Όμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και με τη χρησιμοποίηση τόσο του (+) νδελικού οξέος όσο και του (+) καμφοροσουλφονικού οξέος. Τέλος, ακόμη και τη χρησιμοποίηση ασύμμετρων στηλών χρωματογραφίας HPLC, δεν έγινε και λι δυνατός ο διαχωρισμός των εναντιομερών των ρακεμικών μιγμάτων των ραγώγων **21** και **22**.

Τέλος, εφαρμόστηκε η χρήση ασύμμετρων αντιδραστηρίων μετατόπισης ο NMR, για την πιστοποίηση του ποσοστού διαχωρισμού των εναντιομερών ν **21** και **22**. Τα φάσματα των υποτιθέμενων διαχωρισθέντων εναντιομερών των και **22** παρουσία Eu(hfc)<sub>3</sub> εμφάνισαν κορυφές των βενζυλικών πρωτονίων στα .2ppm και 5,16ppm με σχετική ολοκλήρωση περίπου 1:1, πιστοποιώντας την στυχία της προσπάθειας οπτικού διαχωρισμού.

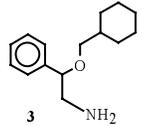
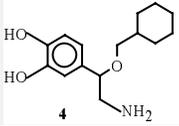
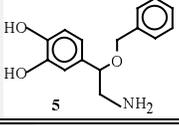
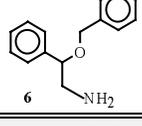
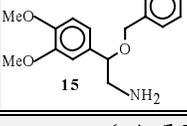
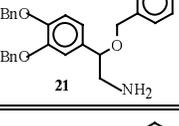
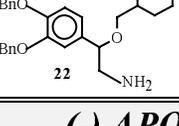
Αφού ολοκληρώθηκε η σύνθεση και ο διαχωρισμός των εναντιομερών ρφών, των μη κατεχολικών παραγώγων, οι ενώσεις αυτές εξετάστηκαν ως προς δραστικότητά τους σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς. γκεκριμένα, μελετήθηκε η δυνατότητα δέσμευσης των ενώσεων ( $\pm$ )3, (+)3, (-)4, ( $\pm$ )5, ( $\pm$ )6, (+)6, (-)6, ( $\pm$ )21 και ( $\pm$ )22, με ντοπαμινεργικούς και ρενεργικούς υποδοχείς.

Η μελέτη της φαρμακολογικής συμπεριφοράς των παραπάνω δέκα όσεων, αρχικά γίνεται με μελέτες δέσμευσής τους με τους υποδοχείς. *Ετσι, ιβράνες που προέρχονται από περιοχές του εγκεφάλου επιμύων πλούσιες στο γκεκριμένο τύπο υποδοχέα που μας ενδιαφέρει κάθε φορά, δεσμεύονται με ι δραστική ένωση επισημασμένη, ώστε να καλυφθεί το σύνολο των οδοχέων.* Ακολούθως προστίθεται η υπό εξέταση ένωση υπό μορφή κλυμάτων με αυξανόμενη σταδιακά συγκέντρωση. *Μετράται η συγκέντρωση υ απαιτείται για να αντικατασταθεί το 50% της επισημασμένης ένωσης.* Η ιή αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε ένωση και συμβολίζεται ως I.C. 50%.

Συγκεκριμένα *εξετάστηκε η ικανότητα των παραπάνω ενώσεων να αστείλουν την ειδική δέσμευση της [ $^3\text{H}$ ] σπιροπεριδόλης για τον  $D_2$  οδοχέα, του [ $^3\text{H}$ ] SCH23390 για τον  $D_1$  υποδοχέα, της [ $^3\text{H}$ ] πραζοσίνης για  $\alpha_1$  και της [ $^3\text{H}$ ] ραουλσίνης για τον  $\alpha_2$  υποδοχέα.*

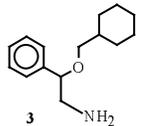
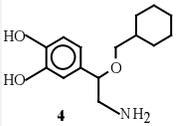
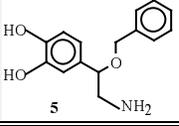
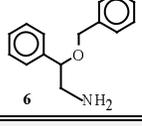
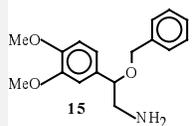
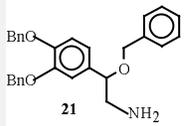
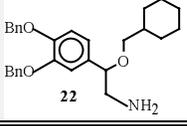
Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω δύο πίνακες:

Αναστολή Σύνδεσης της [<sup>3</sup>H]-Σπιροπεριδόλης και της [<sup>3</sup>H]-SCH23390 με μεμβράνες ραβδωτού επιμυών. Τιμές I.C. 50% (μM).

Ενωση	[ <sup>3</sup> H]Σπιροπεριδόλη(D <sub>2</sub> )	[ <sup>3</sup> H]-SCH23390 (D <sub>1</sub> )
 3	>10	>10
<b>(+)3</b>	>10	>10
<b>(-)3</b>	>10	>10
 4	>10	1,4
 5	>10	2,0
 6	>10	>10
<b>(+) 6</b>	>10	>10
<b>(-) 6</b>	>10	>10
 15	>10	>10
<b>(+) 15</b>	>10	>10
<b>(-) 15</b>	>10	>10
 21	>10	>10
 22	>10	>10
<b>(-) APO</b>	0,22	0,43
<b>SKF38393</b>	>10	0,386
<b>(±)1</b>	3,91	0,002
<b>(±) 2</b>	7,03	0,003

**Πίνακας 2.**

**Αναστολή σύνδεσης της [<sup>3</sup>H]-Πραζοσίνης και της [<sup>3</sup>H]-Ραουλοσίνης με μεμβράνες φλοιού επιμυών. Τιμές I.C.50% (μM).**

<i>Ενωση</i>	<i>[<sup>3</sup>H]-Πραζοσίνη(α<sub>1</sub>)</i>	<i>[<sup>3</sup>H]-Ραουλοσίνη(α<sub>2</sub>)</i>
	>10	>10
<b>(+) 3</b>	>10	>10
<b>(-) 3</b>	>10	6,0
	>10	5,5
	>10	6,1
	>10	>10
<b>(+) 6</b>	>10	>10
<b>(-) 6</b>	>10	7,0
	>10	>10
<b>(+) 15</b>	>10	>10
<b>(-) 15</b>	>10	>10
	>10	>10
	>10	>10
<b>Νοραδρεναλίνη</b>	1,5	0,75
<b>(±) 1</b>	>10	0,12
<b>(±) 2</b>	>10	0,27

#### 4. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα που αναφέρονται στον προηγούμενο **Πίνακα 1**, καμιά από τις δεκατρείς ενώσεις που εξετάστηκαν δεν έδειξαν δραστηριότητα σε D<sub>2</sub> υποδοχείς. Επίσης, καμιά από τις μη υδροξυλιωμένες ενώσεις (±)3, (+)3, (-)3, (±)6, (+)6, (-)6, (±)15, (+)15, (-)15, (±)21 και (±)22 δεν ήταν δραστική σε D<sub>1</sub> υποδοχείς. Αντίθετα, οι υδροξυλιωμένες ενώσεις (±)4 και (±)5, αν και ρακεμικές, έδειξαν δραστηριότητα σε D<sub>1</sub> υποδοχείς, με τιμές I.C. 50% 1,4μM και 2,0μM αντίστοιχα.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα, γίνεται φανερό ότι *η παρουσία των κατεχολικών υδροξυλίων είναι απαραίτητη για την ύπαρξη δραστηριότητας στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς*. Από την άλλη πλευρά όμως, *η μη δυνατότητα διαχωρισμού των εναντιομερών μορφών των ενώσεων (±)21 και (±)22, και κατά συνέπεια των υδροξυλιωμένων παραγώγων 4 και 5, δεν μας επιτρέπει να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την εναντιοεκλεκτικότητα αυτών των ενώσεων στον D<sub>1</sub> υποδοχέα*. Τέλος, συγκρίνοντας τις τιμές αυτές για τον D<sub>1</sub> υποδοχέα με τις αντίστοιχες τιμές I.C. 50% των ρακεμικών μορφών των ενώσεων 1 και 2 της ομάδας των ισοχρομανονών και τους γνωστούς αγωνιστές του D<sub>1</sub> υποδοχέα **SKF38393** και το (-) εναντιομερές της απομορφίνης, βλέπουμε ότι οι ενώσεις της ομάδας των ισοχρομανονών είναι δραστικότερες του SKF38393 όσο και της (-) απομορφίνης, κατά δύο τάξεις μεγέθους.

Αρα, το συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει είναι ότι *η δυσκαμψία που υπάρχει στα μόρια των ισοχρομανονών είναι σημαντική για την δραστηριότητα - υπάρχει καλύτερη αλληλεπίδραση του υποδοχέα με τη συγκεκριμένη "σταθερή" διαμόρφωση - ενώ αντίθετα στα παράγωγα των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο-αιθυλαμινών, αυτή η άρση της δυσκαμψίας οδηγεί σε ασθενέστερη αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα, λόγω της ευκολίας περιστροφής της αλκόξυ ομάδας*.

Σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών δέσμευσης στους αδρενεργικούς υποδοχείς, που παρουσιάστηκαν στον προηγούμενο **Πίνακα 2**, καμιά από τις ενώσεις που εξετάστηκαν δεν ήταν δραστική σε α<sub>1</sub> υποδοχείς. Αντίθετα, παρουσιάστηκε κάποια δραστηριότητα ορισμένων ενώσεων σε α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς. Συγκεκριμένα, οι ενώσεις (-)3, (±)4, (±)5 και (-)6 εμφάνισαν τιμές I.C.50% 6,0μM, 5,5μM, 6,1μM και 7,0μM αντίστοιχα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν άλλη μια φορά για το *απαραίτητο της παρουσίας των κατεχολικών υδροξυλίων για την ύπαρξη δραστηριότητας*. Επίσης φαίνεται πόσο σημαντική είναι η μελέτη των εναντιομερών μορφών των ενώσεων, αφού εμφανίστηκε δραστηριότητα μόνο στα

(-) εναντιομερή των ενώσεων 3 και 6, χωρίς καν η ρακεμική μορφή τους να είναι ενεργή.

Τέλος, σημαντική είναι και η παρατήρηση της εμφάνισης δραστικότητας σε  $\alpha_2$  αδρενεργικούς υποδοχείς, ενώσεων που είναι δραστικές σε  $D_1$  ντοπαμινεργικούς υποδοχείς - όπως συμβαίνει και με την ομάδα των ισοχρομανίων.

## **E. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ**

Από τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τις μελέτες δεσμευσης για τα παράγωγα μόρια των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο-αιθυλαμινών, γίνεται φανερό πόσο μεγάλης σημασίας είναι ο διαχωρισμός των εναντιομερών των υδροξυλιωμένων ενώσεων **4** και **5**.

Το γεγονός ότι δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός του ρακεμικού μίγματος τους, ούτε με την τεχνική της εκλεκτικής κρυστάλλωσης των αντίστοιχων διαστερομερών αλάτων τους κατά την επίδραση διαφόρων ασύμμετρων οξέων, αλλά ούτε και με την χρησιμοποίηση ασύμμετρων στηλών χρωματογραφίας, οδηγεί στην λύση της εναντιοεκλεκτικής σύνθεσης αυτών των παραγώγων. Έτσι, η ασύμμετρη σύνθεση αυτών των παραγώγων, αλλά και των ήδη υπάρχοντων εναντιομερών των ενώσεων **3** και **6**, εκτός του ότι θα δώσει περισσότερες πληροφορίες για την τοπολογία του D<sub>1</sub> υποδοχέα και μια πιο πληρέστερη σύγκριση της ομάδας των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο-αιθυλαμινών με αυτή των ισοχρομανίων, θα οδηγήσει και στον προσδιορισμό της απόλυτης στερεοδομής των εναντιομερών μορφών.

# ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

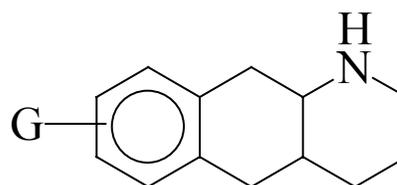
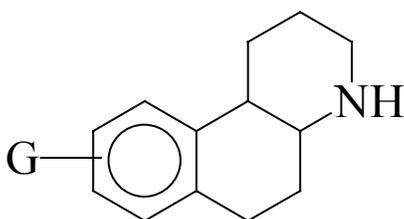
## A. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκαν η σύνθεση και οι βιολογικές μελέτες παραγώγων μορίων της οικογένειας των β- αλκόξυ υποκατεστημένων άρυλο-αιθυλαμινών, που προέκυψαν από την αποσύνδεση περισσότερο πολύπλοκων μορίων - της οικογένειας των ισοχρομανονών.

Ο δεύτερος τρόπος προσέγγισης παραγώγων μορίων της ντοπαμίνης, βασίζεται στην αύξηση της δυσκαμψίας, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Έτσι, στο δεύτερο μέρος αυτής της διδακτορικής διατριβής, αναφέρονται τα παράγωγα μόρια που επιλέγησαν, με βάση την παραπάνω προσέγγιση, για να συνθεθούν κι ακολούθως να μελετηθούν ως προς τη δραστικότητα σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς.

*Η ομάδα των οκταϋδροβενζοκινολινών ενέχει ένα αρκετά δύσκαμπτο σύστημα. Μελέτες δέσμησης σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς των διαφόρων παραγώγων της ομάδας αυτής, μπορούν να δώσουν χρήσιμα συμπεράσματα για την τοπολογία αυτών των υποδοχέων, που με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν στη σύνθεση νέων εκλεκτικών φαρμάκων.*

Οι οκταϋδροβενζοκινολίνες, διακρίνονται σε ισομερή, όπως οι οκταϋδροβενζο[f]κινολίνες και οι οκταϋδροβενζο[g]κινολίνες.

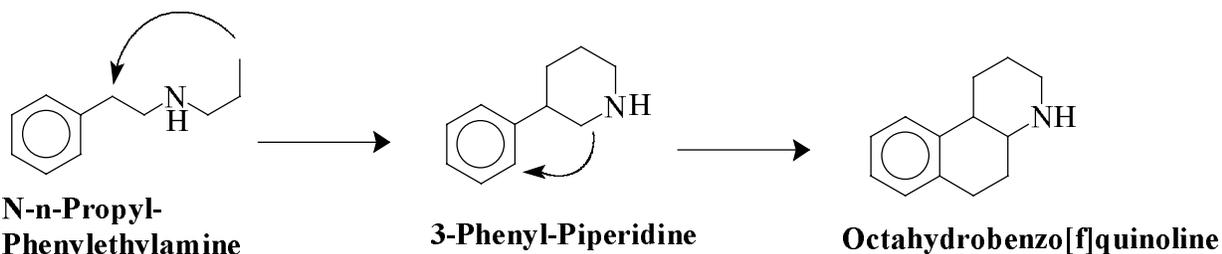


G=H, MeO, HO

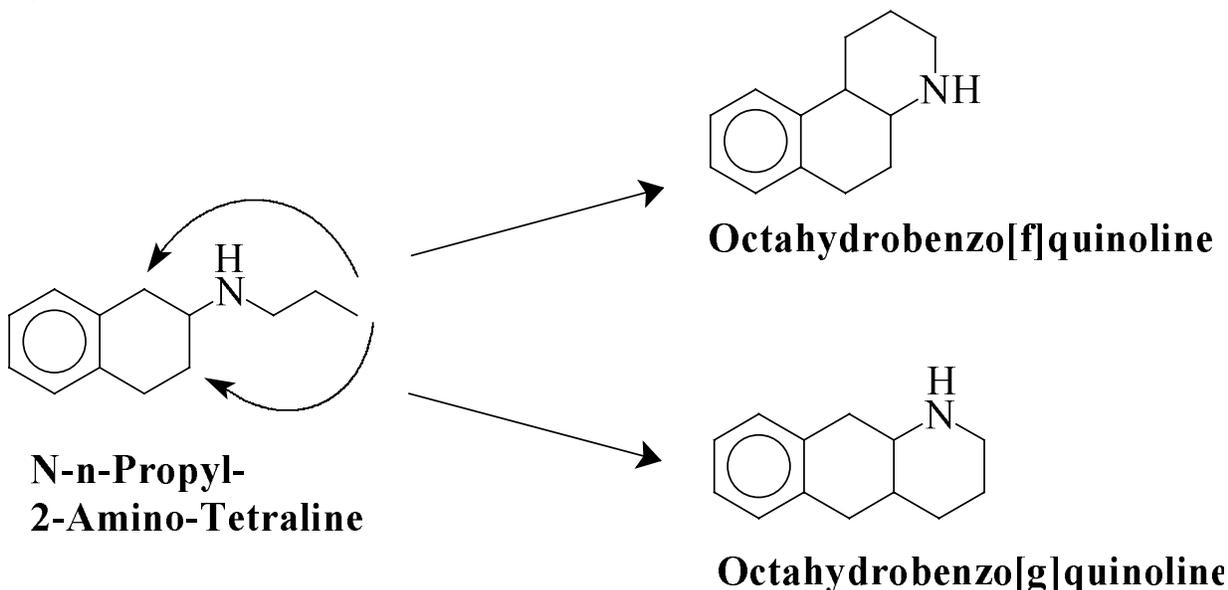
**Οκταϋδροβενζο[f]κινολίνες**

**Οκταϋδροβενζο[g]κινολίνες**

Η επιλογή αυτών των παραγώγων μορίων, δικαιολογείται με βάση το γεγονός ότι μπορεί να προκύψουν ρετροσυνθετικά από απλούστερα παράγωγα, που δείχνουν υψηλή ικανότητα σύνδεσης με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Έτσι, ξεκινώντας από την N-n- πρότυλο-φαιναιθυλαμίνη, με ενσωμάτωση της N-n- προπυλομάδας σε ένα πιπεριδινικό δακτύλιο, προκύπτει μια ιδιαίτερα δραστική κατηγορία παραγώγων, οι 3- φαίνυλοπιπεριδίνες (3-PPP) [60, 91]. Η αύξηση της δυσκαμψίας μπορεί να επιτευχθεί επεκτείνοντας τον ανθρακικό σκελετό και κλείνοντας τον τρίτο δακτύλιο, σχηματίζοντας έτσι, την ομάδα των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών.

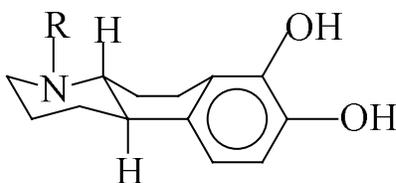


Αντίστοιχα, η ομάδα των οκταϋδροβενζο[g]κινολινών, μπορεί να προκύψει από την N-n-πρόπυλο-2-αμινοτετραλίνη, κλείνοντας τον τρίτο δακτύλιο μεταξύ του ακραίου άνθρακα της N-n-πρόπυλομάδας και του C<sub>3</sub> της ομάδας της τετραλίνης (αντίστοιχη κυκλοποίηση με τον C<sub>1</sub> της τετραλίνης, δίνει τα [f]παράγωγα).



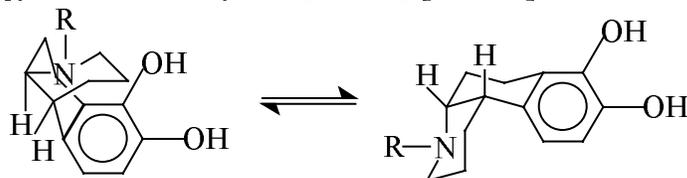
Ακόμη, καθεμιά από τις δύο αυτές κατηγορίες ισομερών των οκταϋδροβενζοκινολινών, μπορεί να υπάρξει με τη μορφή δύο ισομερών, ανάλογα με τη σύντηξη του πιπεριδινικού και του τετραλινικού δακτυλίου. Έτσι, υπάρχουν τα *cis*- και *trans*-ισομερή των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών και των οκταϋδροβενζο[g]κινολινών.

Τα *trans*-παράγωγα είναι περισσότερο **δύσκαμπτα μόρια**, και το τμήμα της φαιναιθυλαμίνης βρίσκεται στην *anti* επίπεδη διαμόρφωση - προτιμώμενη για την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα [57, 92].



**Trans- Octahydrobenzo[f]quinolin**

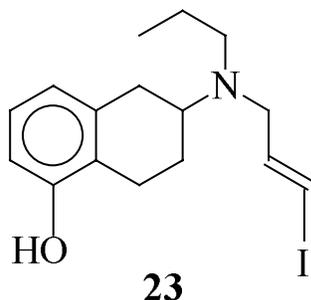
Αντίθετα, τα *cis*- παράγωγα, είναι αρκετά εύκαμπτα μόρια, και το κομμάτι του πιπεριδινικού δακτυλίου μπορεί να υπάρξει σε δύο "flip - flop" διαμορφώσεις. Στην μία από αυτές, ο κατεχολικός δακτύλιος και η αμινομάδα είναι σε *gauche* διαμόρφωση - αυξημένης ενέργειας και μη ευνοϊκή για ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Στη δεύτερη *cis*- διαμόρφωση, ναι μεν ο κατεχολικός δακτύλιος και η αμινομάδα είναι σε αντί διαμόρφωση, αλλά δεν είναι στο ίδιο επίπεδο - τα δύο επίπεδα, του κατεχολικού και του πιπεριδινικού δακτυλίου, είναι σχεδόν κάθετα μεταξύ τους [58, 92].



#### Cis- Octahydrobenzo[f]quinoline

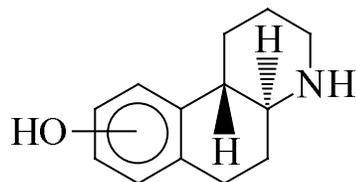
Τα παραπάνω δεδομένα, σε συνδιασμό με άλλες μελέτες διαμόρφωσης και εξέτασης διαφόρων παρομοίων δομών, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι **δραστηριότητα δείχνουν οι *trans*- οκταϋδροβενζοκινολίνες** [57, 58, 92].

Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, η ένωση **23** παρουσιάζει **ισχυρή δραστηριότητα** στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς [93, 94].

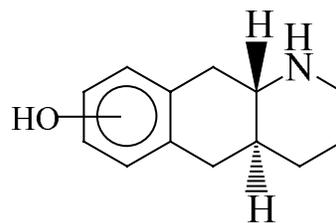


Η παραπάνω ένωση, που ανήκει στην κατηγορία των αμινοτετραλινών, έχει δύο κύρια χαρακτηριστικά στα οποία οφείλεται η μεγάλη δραστηριότητά της. Το πρώτο, είναι η **θέση της υδροξυλομάδας στον αρωματικό δακτύλιο**, αφού η παρουσία της σε οποιαδήποτε άλλη θέση, δεν καθιστά την ένωση αυτή τόσο δραστική. Το δεύτερο, είναι η ***trans*- ιώδο-προπένυλο- ομάδα** του αζώτου, όπου η παρουσία του ιωδίου σε θέση *trans*- στο διπλό δεσμό είναι κριτική για το μέγεθος της δραστηριότητας [94, 95].

Επίσης, όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, οι ενώσεις **24** και **25** παρουσιάζουν **ντοπαμινεργική δραστηριότητα**. Το κύριο χαρακτηριστικό τους, εκτός βέβαια από την **παρουσία της υδροξυλομάδας στον αρωματικό δακτύλιο**, είναι το **ημιδύσκαμπτο σύστημα των δύο δακτυλίων**, που μπορεί να υπάρξει, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε δύο διαφορετικές διαμορφώσεις, την *cis*- και την *trans*-. Όπως έχει βρεθεί όμως, μόνο η *trans*- σύντηξη του πιπεριδινικού με τον τετραλινικό δακτύλιο οδηγεί σε ντοπαμινεργική δραστηριότητα, ενώ αντίθετα η *cis*- διαμόρφωση παρουσιάζει σχεδόν μηδενική δραστηριότητα [96, 97].

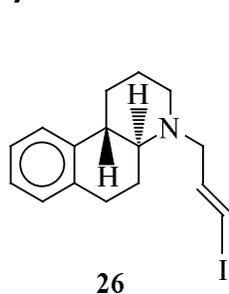


24

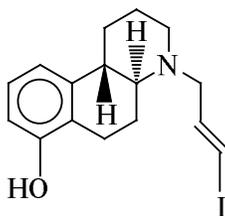


25

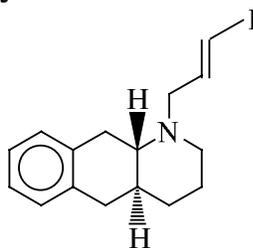
Έτσι λοιπόν, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των ενώσεων 26, 27, 28 και 29 που μπορεί να θεωρηθεί ότι προκύπτουν από το συνδιασμό των κύριων χαρακτηριστικών των ενώσεων 23, 24 και 25 - δηλαδή, τη *θέση της υδροξυλομάδας στον αρωματικό δακτύλιο*, την *trans- σύντηξη των δύο δακτυλίων* και άρα την αυξημένη δυσκαμψία, και τέλος την *trans- ιώδο - προπένυλο* υποκατάσταση της αμινομάδας.



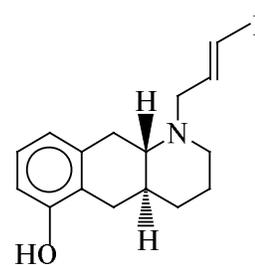
26



27



28

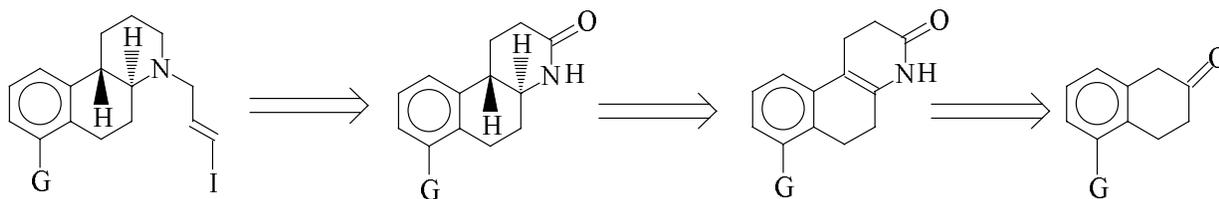


29

Ακολούθως, οι παραπάνω ενώσεις μελετήθηκαν ως προς τη δραστηκότητα σε ντοπαμινεργικούς κι αδρενεργικούς υποδοχείς - τα αποτελέσματα των οποίων θα αναλυθούν και θα σχολιασθούν παρακάτω.

## **B. ΠΕΤΡΟΣΥΝΘΕΣΗ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ**

Η ρετροσυνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την ομάδα των οκταϋδροβενζο[*f*]κινολινών, φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

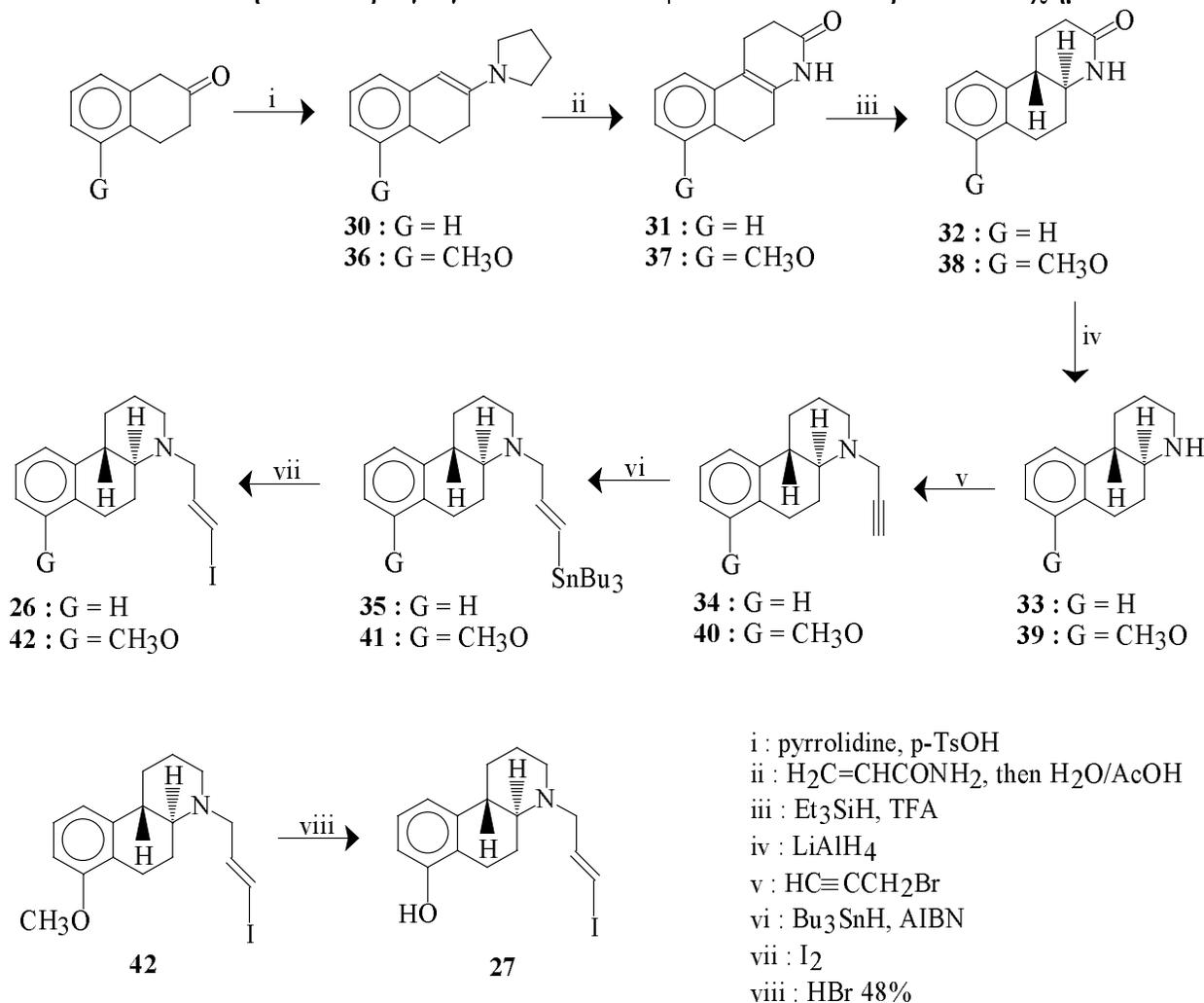


Οι τελικές ενώσεις - τριτοταγείς αμίνες - **26** και **27**, μπορούν να προκύψουν από τις αντίστοιχες δευτεροταγείς αμίνες - οκταϋδροβενζο[*f*]κινολίνες - που προκύπτουν από τα αντίστοιχα εναμίδια, τα οποία προέρχονται από την β-τετραλόνη.

Όπως φαίνεται, τα **στάδια κλειδιά** στη συνθετική πορεία είναι η *trans*-**αναγωγή του διπλού δεσμού εναμιδίου**, η *trans*-**εισαγωγή του ιωδίου** στην προπένυλο ομάδα ως υποκαταστάτη της αμινομάδας, και τέλος, για την περίπτωση του υδροξυλιωμένου παραγώγου **27**, η **αποπροστασία της μεθόξυ προστατευτικής ομάδας** του υδροξυλίου του αρωματικού δακτυλίου.

## Γ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

Η σύνθεση των παραγώγων **26** και **27** φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



Για τη σύνθεση του μη υδροξυλιωμένου παραγώγου **26**, αρχικά με την επίδραση πυρρολιδίνης και καταλυτικής ποσότητας πάρα-τολουολσουλφονικού οξέος στην β- τετραλόνη, σχηματίστηκε η εναμίνη με πυρρολιδίνη της β- τετραλόνης **30**, με απόδοση 83%. Ακολούθως, αντίδραση με ακρυλαμίδιο και σε δεύτερο στάδιο υδρόλυση της εναμίνης και περαιτέρω αντίδραση της σχηματιζόμενης, ως ενδιάμεσο, κετονομάδας με την αμινομάδα του αμιδίου, σχηματίζεται το εναμίδιο **31**, με απόδοση 79%.

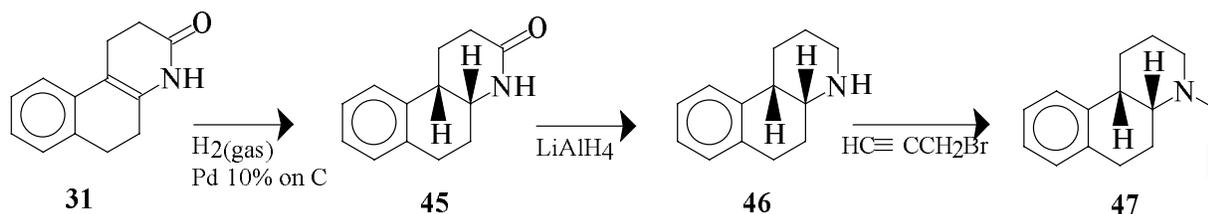
Σε επόμενο στάδιο, έγινε η *trans*- υδρογόνωση του διπλού δεσμού του εναμιδίου, με απόδοση 75%. Το στάδιο αυτό είναι αρκετά σημαντικό στην όλη σύνθεση, αφού εδώ εισάγεται η *trans*- στεreoχημεία μεταξύ των δύο δακτυλίων. Η χρησιμοποίηση των αντιδραστηρίων του τριαίθυλο σιλανίου και του τριφθοροξικού οξέος, είναι απαραίτητη - συνθήκες "ιονικής υδρογόνωσης" - για την *trans*- προσθήκη του υδρογόνου σε τετραϋποκατεστημένους διπλούς δεσμούς, αν και έχει παρατηρηθεί και το αντίθετο φαινόμενο σε ορισμένες περιπτώσεις [98, 99, 100].

Στο επόμενο στάδιο έγινε η αναγωγή της λακτάμης στην αντίστοιχη αμίνη **33**, με υδρίδιο λιθίου - αλουμινίου, με απόδοση 96%.

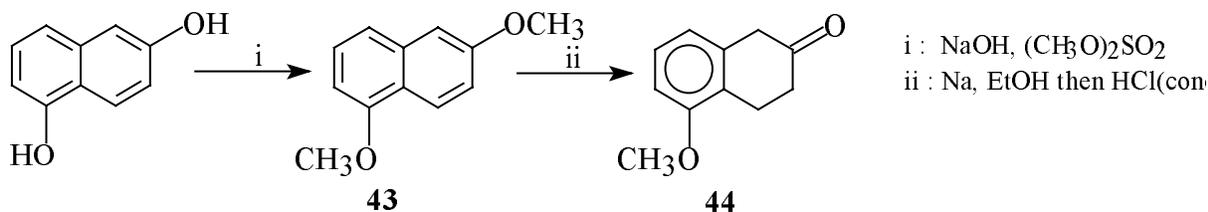
Ακολούθως, σχηματίστηκε το N - αλκυλιωμένο παράγωγο **34**, με την επίδραση προπάργυλοβρωμιδίου, με απόδοση 60%. Με επίδραση υδριδίου του τριβούτυλο κασσιτέρου, παρουσία AIBN για την έναρξη της αντίδρασης μέσω ελευθέρων ριζών, σχηματίστηκε το παράγωγο **35**, με απόδοση 40%.

Τέλος, ανταλλαγή της τριβουτυλοκασιτεριικής ομάδας με ιώδιο, έδωσε την επιθυμητή ένωση **26**, με συνολική απόδοση 11%.

Χρησιμοποιώντας συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης, με καταλύτη Pd 5% σε άνθρακα σε 1Atm υδρογόνο, έγινε αναγωγή του διπλού δεσμού του εναμιδίου **31**, με απόδοση 66%, σχηματίζοντας την cis- λακτάμη **45**. Ακολούθως, χρησιμοποιώντας ίδιες συνθήκες αντίδρασης, όπως και για το παράγωγο **32**, έγινε η αναγωγή της λακτάμης **45** στην αντίστοιχη αμίνη **46**, με απόδοση 94%. Τέλος, σχηματίστηκε το cis- N-προπάργυλο παράγωγο **47**, με συνολική απόδοση 19%, με επίδραση του προπάργυλο βρωμιδίου στην cis- αμίνη **46**, όπως φαίνεται στο παρακάτω συνθετικό σχήμα 1 1 :



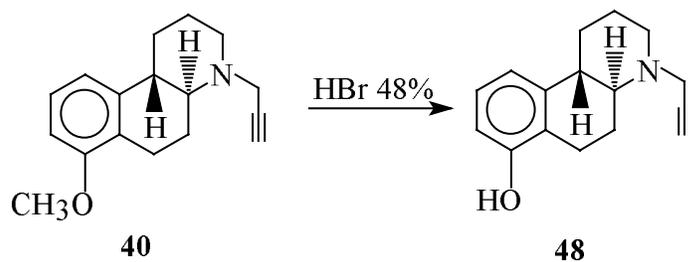
Για τη σύνθεση του υδροξυλιωμένου παραγώγου **27**, απαιτείται ως πρώτη ύλη η 5-μεθόξυ-β-τετραλόνη, που παρασκευάζεται σε δύο στάδια από το 1,6-διυδροξυναφθαλένιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



Αρχικά, γίνεται μεθυλίωση του 1,6-διυδροξυναφθαλενίου για να σχηματισθεί το παράγωγο **43**, με απόδοση 100%. Ακολούθως, με αναγωγή κατά Birch, και απομεθυλίωση του ενδιάμεσου ενολικού μεθυλαιθέρα, προκύπτει η 5-μεθόξυ β-τετραλόνη **44**, με απόδοση 60%.

Ακολούθως συντέθηκε το παράγωγο **42** με παρόμοια αλληλουχία και συνθήκες αντιδράσεων, όπως περιγράφηκε προηγουμένως για το μη υδροξυλιωμένο παράγωγο **26**. Το τελικό στάδιο ήταν η αποπροστασία και απομεθυλίωση του παραγώγου **42**. Η αποπροστασία έγινε με την επίδραση υδατικού διαλύματος 48% υδροβρωμικού οξέος στους 120°C, για να προκύψει το υδροξυλιωμένο παράγωγο **27**, με συνολική απόδοση 7,7%.

Επίσης με απομεθυλίωση του παραγώγου **40** παρασκευάστηκε και το υδροξυλιωμένο N- προπάργυλο παράγωγο **48**, με σκοπό την εξέταση της πιθανής βιολογικής του δραστηρότητας.



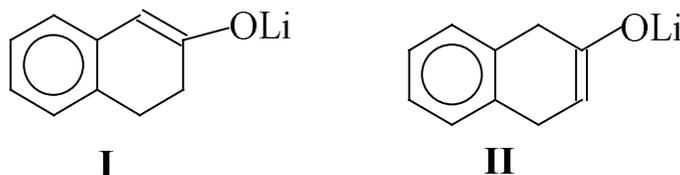
#### 4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[β]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

##### I. Αλκυλίωση της θέσης 1- της β- τετραλόνης με ακρυλαμίδιο. Εναμίνες Stork.

Η επίτευξη της σύνθεσης των ενώσεων 26 και 27 είχε ως πρώτο βήμα την εκλεκτική αλκυλίωση της β- τετραλόνης στη θέση 1- με αλκυλιωτικό μέσο το ακρυλαμίδιο.

Δύο είναι οι κοινοί τρόποι αλκυλίωσης - είτε μέσω του αντίστοιχου ενολικού ανιόντος, είτε μέσω δημιουργίας της αντίστοιχης εναμίνης.

**Αλκυλίωση μέσω του αντίστοιχου ενολικού ανιόντος**, χρησιμοποιώντας LDA ως βάση για το σχηματισμό του, οδηγεί στη δημιουργία διαφόρων παραπροϊόντων, και κυρίως του **1,1 διωποκατεστημένου προϊόντος**. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας δύο ενολικών ανιόντων :



**Θερμοδυναμικά αλλά και κινητικά, ενοείται ο σχηματισμός του ενολικού ανιόντος I.** Θερμοδυναμικά, γιατί δημιουργείται έτσι μια εκτεταμένη συζυγία με τον αρωματικό δακτύλιο και κινητικά γιατί το υδρογόνο στη θέση 1- είναι περισσότερο όξινο - ως βενζυλικό και α- ως προς το καρβονύλιο.

Έτσι, λοιπόν αποφασίσθηκε να γίνει η **αλκυλίωση** της συγκεκριμένης θέσης **μέσω σχηματισμού της εναμίνης** με πυρρολιδίνη της β- τετραλόνης. Κατά την αντίδραση αυτή, μια κετόνη αντιδρά με μια δευτεροταγή αμίνη, δίνοντας την αντίστοιχη εναμίνη και καθιστώντας τον β- άνθρακα της εναμίνης αρκετά πυρηνόφιλο ώστε να αντιδράσει με ένα ηλεκτρόφιλο κέντρο. Με την μέθοδο αυτή **αποφεύγεται η πολυ-υποκατάσταση** αφού δεν απαιτείται ισχυρή βάση, LDA, για τη δημιουργία του πυρηνόφιλου κέντρου.

Το πυρηνόφιλο κέντρο στις εναμίνες είναι ο β- άνθρακας ως προς το άζωτο, αφού είναι πλούσιος ηλεκτρονικά λόγω της συζυγίας που υπάρχει ανάμεσα στο ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου με τον διπλό δεσμό.

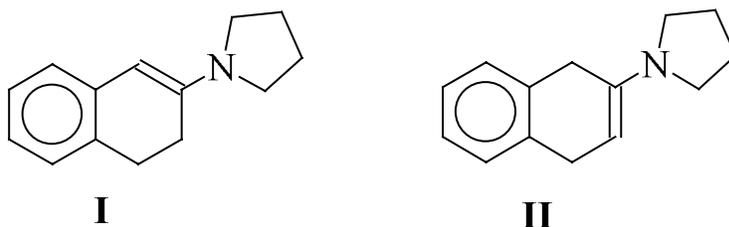
Συνήθως οι αμίνες που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία εναμιμών, είναι η πυρρολιδίνη, η μορφολίνη και η πιπεριδίνη. **Οι εναμίνες με την πυρρολιδίνη είναι οι περισσότερο δραστικές.** Πειραματικό μέτρο της δραστικότητας, σε συτήματα όπου ο στερεοχημικός παράγοντας είναι ο ίδιος, αποτελεί η απορρόφηση του βινυλικού πρωτονίου στο πρωτονιακό φάσμα NMR. Συγκεκριμένα, όσο περισσότερο πλούσιος ηλεκτρονικά είναι ο β- άνθρακας τόσο και το αντίστοιχο πρωτόνιο θα προασπίζεται ισχυρότερα και εμφανίζεται σε υψηλότερα πεδία [102].

**Η αυξημένη δραστικότητα των εναμιμών με την πυρρολιδίνη οφείλεται στο γεγονός ότι στην περίπτωση αυτή υπάρχει μεγαλύτερη αλληλεπίδραση των π- τροχιακών του διπλού δεσμού με το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου.** Αυτό επιβεβαιώνεται τελικά με το γεγονός ότι οι εναμίνες με

πυρρολιδίνη έχουν το άζωτο με επίπεδη διάταξη και  $sp^2$  υβριδισμό κι άρα καλύτερη αλληλεπικάλυψη με τα τροχιακά του διπλού δεσμού. Αντίθετα, στις περιπτώσεις της μορφολίνης και της πιπεριδίνης, το άζωτο εμφανίζεται με τετραεδρική  $sp^3$  διάταξη.

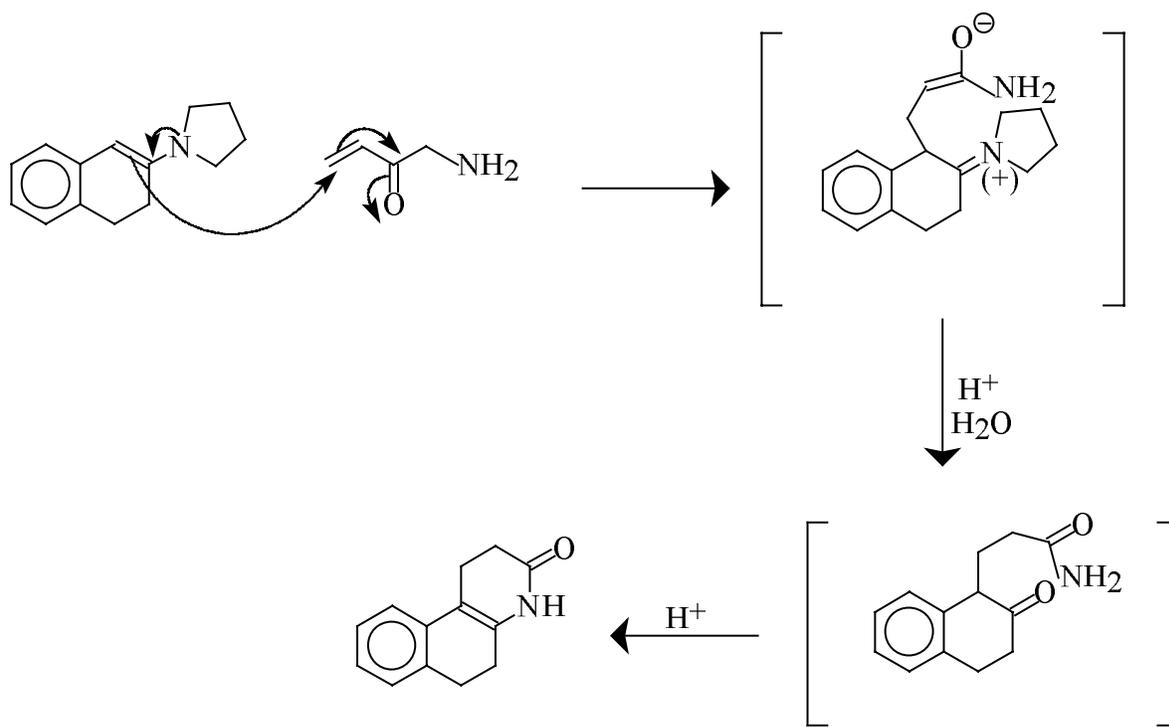
Οι εναμίνες των υποκατεστημένων κετονών είναι κατά κανόνα λιγότερο δραστικές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αποφυγή της πολυ-υποκατάστασης, λόγω ισχυρών στερικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στον ήδη υπάρχοντα υποκαταστάτη και στην α- μεθυλενική ομάδα του N - υποκαταστάτη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι αποτέλεσμα της συνεπιπεδότητας του εναμινικού συστήματος [103].

Στην συγκεκριμένη λοιπόν περίπτωση της β- τετραλόνης, η εναμίνη που επιλέχθηκε να σχηματισθεί, ήταν αυτή της πυρρολιδίνης. Θεωρητικά μπορούν να σχηματισθούν δύο ισομερείς εναμίνες, ανάλογα με τη θέση του διπλού δεσμού :

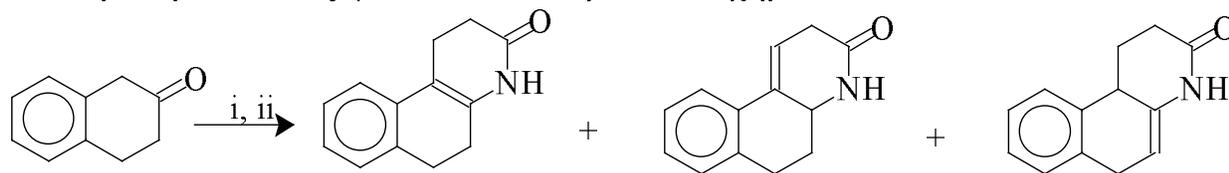


Τελικά, το ισομερές που σχηματίζεται είναι το **I**, όπως ακριβώς επιβεβαιώνεται από την απορρόφηση του βινυλικού πρωτονίου στο NMR φάσμα, στα 5,07ppm ως απλή κορυφή, και όπως επίσης αναμένεται αφού είναι περισσότερο σταθερό λόγω της εκτεταμένης συζυγίας που δημιουργείται με τον αρωματικό δακτύλιο.

Ακολούθως, έγινε αλκυλίωση της εναμίνης **I** με ακρυλαμίδιο [104, 105]. Για το κλείσιμο του τρίτου δακτυλίου και το σχηματισμό του προϊόντος **3I**, αρχικά έγινε υδρόλυση της εναμίνης με όξινες συνθήκες, προς σχηματισμό της αρχικής κετονομάδας, κι ακολούθως, κάτω από αυτές τις όξινες συνθήκες, έγινε περαιτέρω αντίδραση της αμινομάδας του ακρυλαμιδίου με την καρβονυλομάδα - εναμίδιο τύπου Stork. Τα ενδιάμεσα προϊόντα φαίνονται στο παρακάτω σχήμα :



Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι **είναι σημαντική η απομόνωση και ο καθαρισμός της εναμίνης πριν από την περαιτέρω αντίδραση της με το ακρυλαμίδιο** [106]. Έχει διαπιστωθεί ότι η αντίδραση της β- τετραλόνης με πυρρολιδίνη και ακολούθως με ακρυλαμίδιο, σε ένα στάδιο, χωρίς την απομόνωση και ταυτοποίηση της ενδιάμεσης εναμίνης, οδηγεί όχι μόνο στο εναμίδιο **31**, αλλά σε μίγμα προϊόντων, που επηρεάζουν την περαιτέρω συνθετική πορεία, αφ'ενός μειώνοντας την απόδοση και αφ'ετέρου οδηγώντας σε προϊόντα διαφορετικά από τα αναμενόμενα, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα **17** :



- i: Pyrrolidine, p- TsOH  
 ii: Acrylamide, H<sub>2</sub>O, AcOH

## II. "Ιονική Υδρογόνωση"- Trans- προσθήκη Υδρογόνου σε διπλό δεσμό.

Το επόμενο στάδιο της σύνθεσης των παραγώγων **32** και **38**, ήταν αρκετά σημαντικό. Στο στάδιο αυτό εισάγεται η απαιτούμενη στερεοχημεία ανάμεσα στον πιπεριδινικό και τετραλινικό δακτύλιο. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, για την ύπαρξη δραστηριότητας στα παράγωγα των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών, κύριο ρόλο παίζει η trans- σύντηξη των δύο δακτυλίων δημιουργώντας έτσι ένα σχετικά δύσκαμπτο σύστημα.

Η *αναγωγή* αυτού του *τετραϋποκατεστημένου διπλού δεσμού* του εναμιδίου **31**, με *συνθήκες "ιονικής υδρογόνωσης"*, δίνει το *επιθυμητό trans - προϊόν*. Η αντίδραση αυτή βασίζεται αρχικά στο *σχηματισμό* του αντίστοιχου *καρβοκατιόντος* από την πρωτονίωση του διπλού δεσμού από το τριφθοροξικό οξύ και στη συνέχεια την αντίδραση του καρβοκατιόντος με το *τριαίθυλο-σιλάνιο*, ως *δότη υδριδίου* [108]. *Η αντίδραση ήταν στερεοεκλεκτική*. Όπως φάνηκε τόσο από το GC/MS αλλά και τα φάσματα NMR και IR, σχηματίστηκε μόνο το trans- προϊόν και σε αρκετά υψηλή απόδοση, 75%. Το πρωτονιακό φάσμα του παραγώγου **32**, είναι χαρακτηριστικό στην περιοχή από 3,2 έως 2,5ppm, όπου *εμφανίζονται τα trans- πρωτόνια H<sub>4</sub> και H<sub>10b</sub>, ως "διπλή της διπλής της διπλής" με χαρακτηριστικές σχάσεις και σταθερά σύζευξης 13,3Hz*. Επίσης είναι χαρακτηριστικές οι απορροφήσεις στο φάσμα I.R. στην περιοχή 2800-2900cm<sup>-1</sup> [106]. Η εμφάνιση αυτών των απορροφήσεων, γνωστών ως Bohlman Bands, είναι χαρακτηριστική των αξονικών υδρογόνων που βρίσκονται σε α-άνθρακα ως προς το άζωτο. Συγκεκριμένα υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο αξονικό υδρογόνο με το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου, όταν βρίσκονται σε trans- θέση μεταξύ τους. Έτσι, η εμφάνιση αυτών των *Bolhman Bands* είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι το H<sub>4</sub> καταλαμβάνει αξονική θέση, για να αλληλεπιδράσει με τα ηλεκτρόνια του αζώτου, και σε συνδιασμό με το γεγονός ότι το H<sub>10b</sub> καταλαμβάνει κι αυτό αξονική θέση, καθιστά trans- συντηγμένους τους δύο δακτυλίους. Αντίθετα, η απουσία των *Bolhman Bands* δείχνει ότι το υδρογόνο H<sub>4</sub> καταλαμβάνει ισημερινή θέση και σε συνδιασμό με το αξονικό υδρογόνο H<sub>10b</sub> καθιστά αντίστοιχα cis- συντηγμένους τους δύο δακτυλίους B και C [109].

Αντίθετα, καταλυτική αναγωγή του εναμιδίου **31** με Pd 5% σε άνθρακα και αέριο υδρογόνο, έδωσε το cis- προϊόν **45**, όπως επιβεβαιώνεται από τα φάσματα NMR και IR. Συγκεκριμένα, από το φάσμα IR απουσιάζουν οι απορροφήσεις στα 2860 και 2880 cm<sup>-1</sup> που είναι χαρακτηριστικές της trans- σύντηξης του συστήματος των δύο δακτυλίων (*Bolhman Bands*). Επίσης εξετάζοντας το πρωτονιακό φάσμα και συγκεκριμένα την περιοχή από τα 4ppm έως τα 2,2ppm βλέπουμε ότι εμφανίζονται τα πρωτόνια H<sub>4</sub> και H<sub>10b</sub> ως "διπλή της διπλής της διπλής", με χαρακτηριστικές σχάσεις και σταθερά σύζευξης 10,6Hz. Επίσης, το

πρωτόνιο H<sub>4</sub> εμφανίζεται αρκετά μετατοπισμένο σε χαμηλότερα πεδία στα 3,8ppm, καταλαμβάνοντας ισημερινή θέση, σε αντίθεση με αυτό της αντίστοιχης trans- λακτάμης που καταλαμβάνει αξονική θέση. Ομοια και το 5- μεθόξυ- υποκατεστημένο παράγωγο **38** ταυτοποιήθηκε ως trans- με βάση κυρίως το πρωτονιακό φάσμα NMR αλλά και τις χαρακτηριστικές Boltzman bands στο IR φάσμα στα 2900-2800 cm<sup>-1</sup>. Τα trans- πρωτόνια H<sub>4</sub> και H<sub>10b</sub> εμφανίζονται ως “διπλή της διπλής της διπλής” με σταθερά σύζευξης 12,6Hz.

Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, ακραίες ή διυποκατεστημένες ολεφίνες δεν αντιδρούν κάτω από τις συγκεκριμένες αυτές συνθήκες. Ο κύριος λόγος είναι η μη σταθεροποίηση, σε ικανοποιητικό βαθμό, του ενδιάμεσου καρβοκατιόντος που σχηματίζεται.

Όπως επίσης έχει παρατηρηθεί, σε συστήματα τετραυποκατεστημένων ολεφινών, η προσθήκη του τριφθοροξικού οξέος είναι αρκετά γρηγορότερη από αυτή του τριαίθυλο-σιλανίου. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι το ενδιάμεσο προϊόν του τριφθοροξικού εστέρα, είναι εκείνο στο οποίο γίνεται η μεταφορά του υδριδίου από το τριαίθυλο-σιλάνιο.

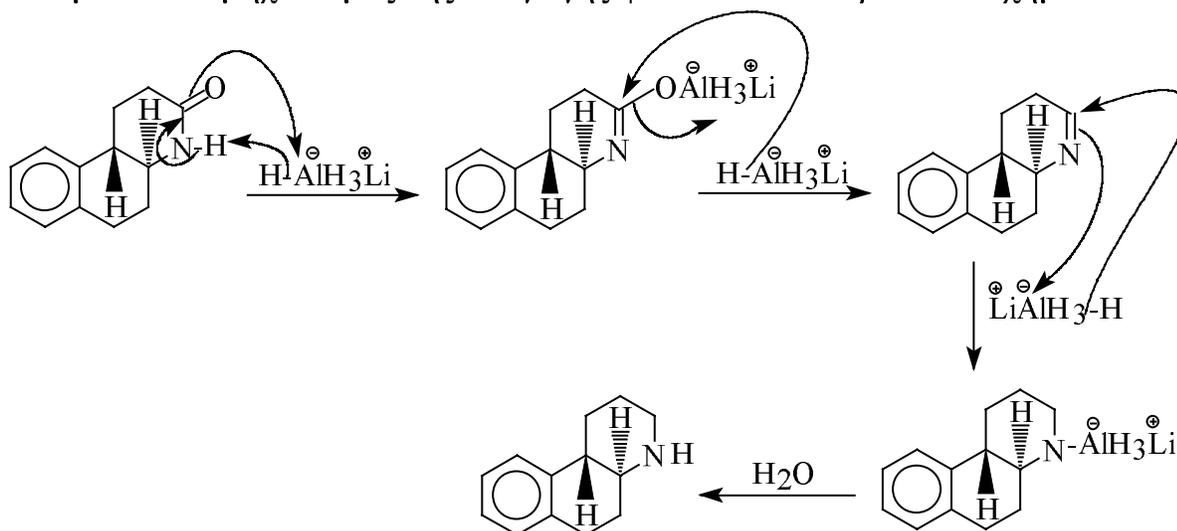
Ένα περισσότερο γενικό και αποδεκτό συμπέρασμα που προκύπτει σχετικά με το μηχανισμό δράσης της "ιονικής υδρογόνωσης", είναι ότι η μεταφορά του υδριδίου γίνεται σε ένα **συμμετρικά διαλυτοποιημένο καρβοκατιόν** - που έχει προκύψει από την πρωτονίωση του διπλού δεσμού από το τριφθοροξικό οξύ. Η **στερεοεκλεκτικότητα** τώρα, αυτής της αναγωγής, **εξαρτάται από στερεοχημικούς παράγοντες ανάμεσα στο συμμετρικά διαλυτοποιημένο καρβοκατιόν και το οργανοσιλάνιο** όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα [108].

Επιβεβαιώνοντας τον παραπάνω μηχανισμό, θα πρέπει να αναφερθούν τα αποτελέσματα των **Gosh et.al.** όπου κατά την διάρκεια πειραμάτων "ιονικής υδρογόνωσης", τετραυποκατεστημένου διπλού δεσμού, απομονώθηκε το cis- προϊόν προσθήκης υδρογόνου. Στερεοχημικοί παράγοντες ήταν αυτοί που καθόρισαν την cis- προσθήκη και "ανέτρεψαν" την γεωμετρία της προσθήκης [110].

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί η δυνατότητα που παρέχεται με τη μεθοδολογία της "ιονικής υδρογόνωσης", για τον σχηματισμό δευτεριομένων προϊόντων, με το δευτέριο σε συγκεκριμένες θέσεις. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας δευτεριομένα οργανοσιλάνια, χωρίς να παρατηρείται ανταλλαγή πρωτονίου - δευτερίου. Αυτή η τεχνική μάλιστα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις πολύπλοκων μορίων απλουστεύοντας έτσι το πρωτονιακό τους φάσμα.

### III. Αναγωγή λακτάμης. Αλκυλίωση της *sec*- αμίνης που προκύπτει.

Από τη στιγμή που επιτεύχθηκε η *trans*- σύντηξη ανάμεσα στον πιπεριδινικό και τετραλινικό δακτύλιο, έπρεπε να γίνουν, αρχικά, η αναγωγή της λακτάμης στην αντίστοιχη αμίνη - οκταϋδροβενζο[f]κινολίνη - κι ακολούθως, αλκυλίωσή της με την κατάλληλη ομάδα, για την σύνθεση των τελικών προϊόντων **26** και **27**. Η αναγωγή τόσο της λακτάμης **32** όσο και της **45** έγινε αρκετά εύκολα, με αποδόσεις 84% και 94% αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας υδρίδιο λιθίου-αλουμινίου. Ο μηχανισμός της αναγωγής φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



Ακολούθησε αλκυλίωση της δευτεροταγούς αμίνης, με προπάργυλο βρωμίδιο. Το γεγονός ότι **τελικοί τριπλοί δεσμοί** μπορούν να **ισομερισθούν**, παρουσία βάσης, στα αντίστοιχα **αλλένια** [111], οδήγησε στην επιλογή των συνθηκών αντίδρασης της αμίνης με προπάργυλοβρωμίδιο απουσία βάσης. Προηγούμενες αντιδράσεις της αμινομάδας με προπάργυλοβρωμίδιο, παρουσία ανθρακικού καλλίου, ή υδριδίου του νατρίου, ή καυστικού νατρίου ως βάσης για την απόσπαση του πρωτονίου της αμινομάδας, έδωσαν προϊόντα όπου ο τριπλός δεσμός απουσίαζε, όπως πιστοποιήθηκε από το πρωτονιακό φάσμα τους.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι το πρωτονιακό φάσμα του προπάργυλου αλκυλιωμένου παραγώγου **34**, επιβεβαιώνει την *trans*- σύντηξη των δύο δακτυλίων. Συγκεκριμένα, **τα δύο διαστερεοτοπικά πρωτόνια που ανήκουν στην προπάργυλο ομάδα, εμφανίζονται στο φάσμα NMR ως "διπλή της διπλής" το καθένα τους, με διαφορά περίπου 117Hz το ένα από το άλλο. Η διαφορά αυτή στο *cis*- παράγωγο **47**, είναι σημαντικά μικρότερη, περίπου 56Hz.**

Η εξήγηση του παραπάνω γεγονότος οφείλεται στην **μεγαλύτερη ευκαμψία του *cis*- παραγώγου από το *trans*-**. Ετσι, ενώ στο *trans*- παράγωγο ο χρόνος αλληλομετατροπής των διαμορφωμένων μορφών είναι αρκετά μεγάλος σε σχέση με το χρόνο μελέτης διέγερσης και αποδιέγερσης των πυρήνων που συμβαίνει στο NMR - δύσκαμπτο μόριο - αυτό που βλέπουμε είναι τα δύο πρωτόνια να εμφανίζονται μακριά το ένα από το άλλο. Αντίθετα, στο *cis*- παράγωγο, λόγω της

μεγαλύτερης ευκολίας και της ταχύτητας αλληλομετατροπής τους, ως προς το πείραμα NMR - περισσότερο εύκαμπτο μόριο - , οι δύο δομές εμφανίζονται πολύ κοντά η μία με την άλλη.

Η παραπάνω συλλογιστική είναι σε πλήρη αντιστοιχία με τα μέχρι τώρα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για την ταυτοποίηση της trans- σύντηξης των δύο δακτυλίων. Συγκεκριμένα, η επιβεβαίωση των trans- παραγώγων γίνεται σχηματίζοντας τις αντίστοιχες N- βενζυλιωμένες αμίνες και εξετάζοντας στο πρωτονιακό τους φάσμα τα αντίστοιχα βενζυλικά πρωτόνια. Έτσι, στα trans- παράγωγα τα δύο διαστεροεοτοπικά βενζυλικά πρωτόνια εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές, που διαφέρουν σε συχνότητα αρκετά μεταξύ τους, ενώ αντίθετα στα cis- παράγωγα εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή, ακριβώς λόγω της ευκολίας που υπάρχει στην μετατροπή των διαμορφομερών- ουσιαστικά αυτή η απλή κορυφή είναι ο μέσος όρος των πολύ γρήγορων αλληλομετατροπών των διαμορφομερών μορφών τους [58, 112].

**IV.** Στο δύσκαμπτο trans- παράγωγο η N- βενζυλομάδα είναι γειτονική με μια ισημερινή αλκυλομάδα. Αντίθετα, στο περισσότερο εύκαμπτο cis- παράγωγο, η N- βενζυλομάδα είναι γειτονική με μια ισημερινή αλλά και με μια αξονική αλκυλομάδα - λόγω της αλληλομετατροπής των διαμορφομερών μορφών [58, 112].

## Σχηματισμός του τελικού προϊόντος - Trans- ίωδο - παραγώγου.

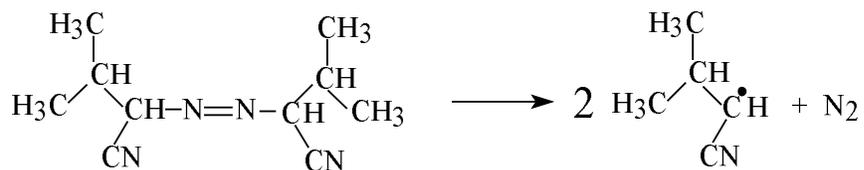
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, από τα σημαντικότερα στοιχεία της τελικής ένωσης **26**, για την εμφάνιση δραστηριότητας σε ντοπαμινεργικούς κι αδρενεργικούς υποδοχείς, ήταν η παρουσία της trans- ίωδοπροπένυλο ομάδας, ως υποκαταστάτης της αμινομάδας.

Είναι γνωστό στη βιβλιογραφία, ότι η *προσθήκη του τριβούτυλο υδριδίου του κασσιτέρου, παρουσία AIBN, σε ακραίους τριπλούς δεσμούς, γίνεται συγχρονιστικά με ταυτόχρονο σχηματισμό του trans- (E) παραγώγου [113]*. Από τα βασικά στοιχεία που καθορίζουν την γεωμετρία αυτής της προσθήκης, είναι οι συνθήκες αντίδρασης. Έτσι, ενώ σε υψηλές θερμοκρασίες - περίπου 100°C - το προϊόν που σχηματίζεται είναι το trans- αντιθέτως σε χαμηλότερες θερμοκρασίες ευνοείται ο σχηματισμός του cis- προϊόντος [114, 115]. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει και η αναλογία υποστρώματος / υδριδίου τριβούτυλο κασσιτέρου. Έτσι, όταν ο λόγος αυτός είναι μεγαλύτερος της μονάδας, ευνοείται ο σχηματισμός του cis- προϊόντος, ενώ για τον σχηματισμό του επιθυμητού trans- παραγώγου, απαιτείται περίσσεια υδριδίου του τριβούτυλο κασσιτέρου [116].

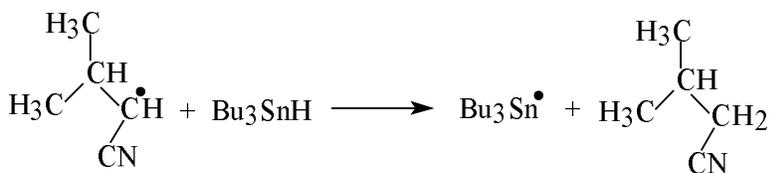
Τέλος, ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει τον σχηματισμό του cis- ή του trans- προϊόντος είναι και ο διαλύτης. Έτσι, ενώ σε τολουόλιο - άπολος μη πρωτικός διαλύτης - ευνοείται ο σχηματισμός του trans- προϊόντος, αντίθετα σε HMPA - πολικός μη πρωτικός διαλύτης - ευνοείται ο σχηματισμός του cis- προϊόντος [116, 117].

Η παρουσία του AIBN σε καταλυτική ποσότητα, καταλύει στην έναρξη της αντίδρασης. Το AIBN, αρχικά διασπάται ομολυτικά και βοηθά ακολούθως στην έναρξη της αντίδρασης μέσω ελευθέρων ριζών όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

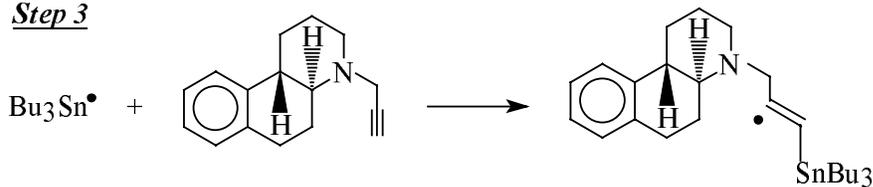
Step 1



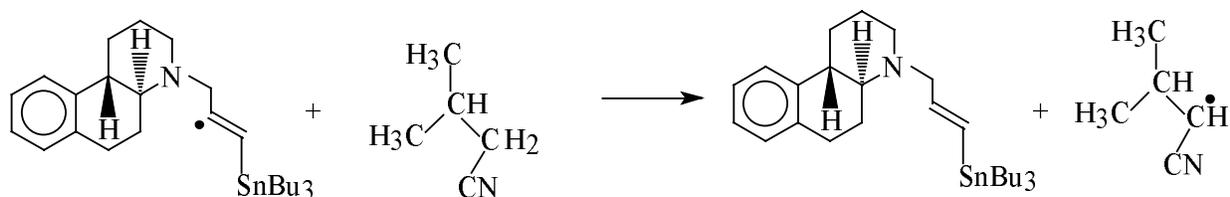
Step 2



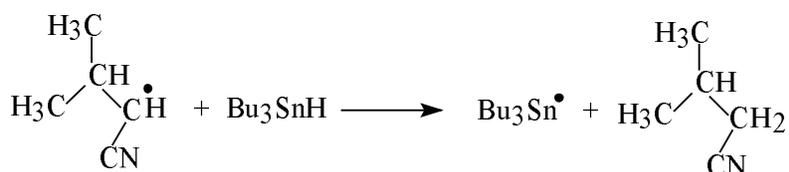
Step 3



Step 4



Step 5



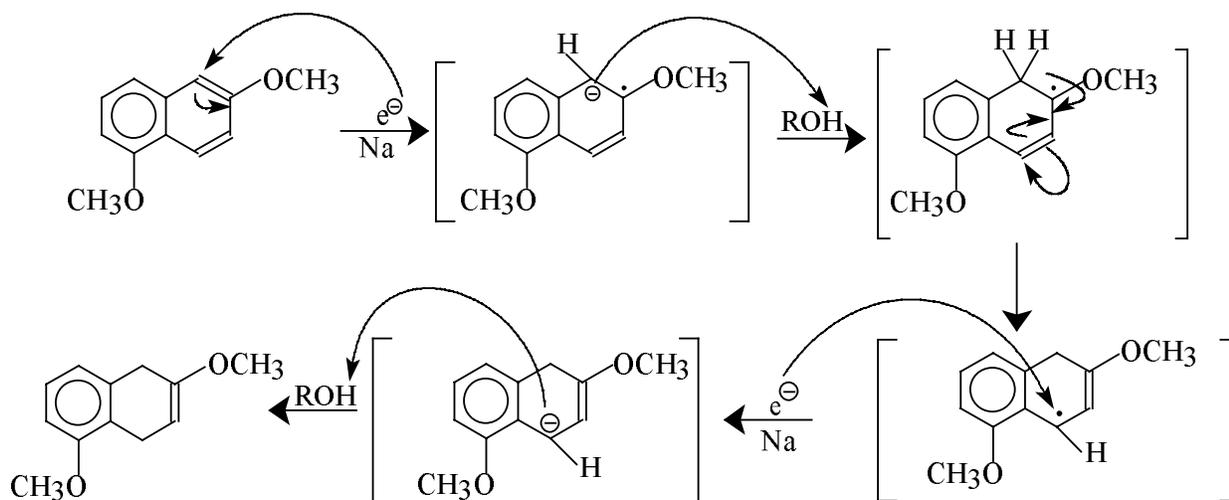
Το τελικό προϊόν προέρχεται ανταλλάσσοντας το μέταλλο με ιώδιο [113, 116, 118, 119]. Η στερεοχημεία διατηρείται *trans*- και επιβεβαιώνεται στο πρωτονιακό φάσμα από την περιοχή εμφάνισης και τη σταθερά σύζευξης των βινυλικών πρωτονίων. Συγκεκριμένα, το γεγονός της ύπαρξης της τόσο μεγάλης σταθεράς σύζευξης που εμφανίζεται στο παράγωγο **26** (14Hz) επιβεβαιώνει την *trans*- γεωμετρία του διπλού δεσμού.

## V. Σχηματισμός της 5-ΜεΟ-β-Τετραλόνης.

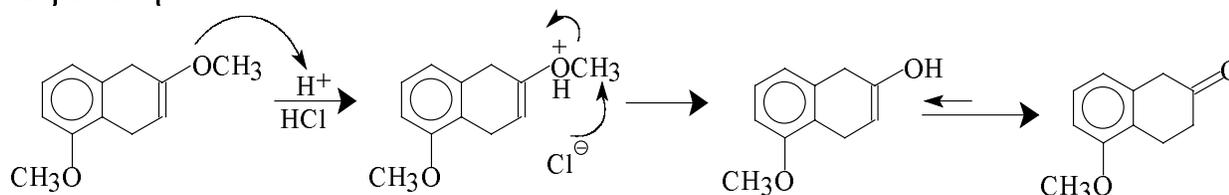
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως για τη σύνθεση του μη υδροξυλωμένου παραγώγου 27, αρχικά έπρεπε να παρασκευασθεί η αντίστοιχα υποκατεστημένη 5-μεθόξυ-β-τετραλόνη [101]. Η σύνθεση αυτή έγινε σε δύο απλά στάδια, ξεκινώντας από το 1,6-διμεθόξυναφθαλένιο, με συνολική απόδοση 60%.

Αρχικά με την επίδραση θειϊκού διμεθύλιου σε υδατικό διάλυμα 3N NaOH, έγινε η μεθυλίωση των δύο υδροξυλομάδων. Το θειϊκό διμεθύλιο είναι αρκετά δραστικό μεθυλιωτικό μέσο γιατί έχει την πολύ καλή αποχωρούσα ομάδα -OSO<sub>2</sub>Me.

Ακολούθως, το 1,6-διμεθόξυναφθαλένιο, ανήχθη με μεταλλικό νάτριο σε αιθανόλη, προς τον αντίστοιχο ενολικό μεθυλαιθέρα (*αναγωγή κατά Birch*). Η αντίδραση αυτή προχωρά μέσω πρόσληψης ηλεκτρονίου-πρωτονίου. Το νάτριο δίνει ένα ηλεκτρόνιο ενώ η αιθανόλη ένα πρωτόνιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

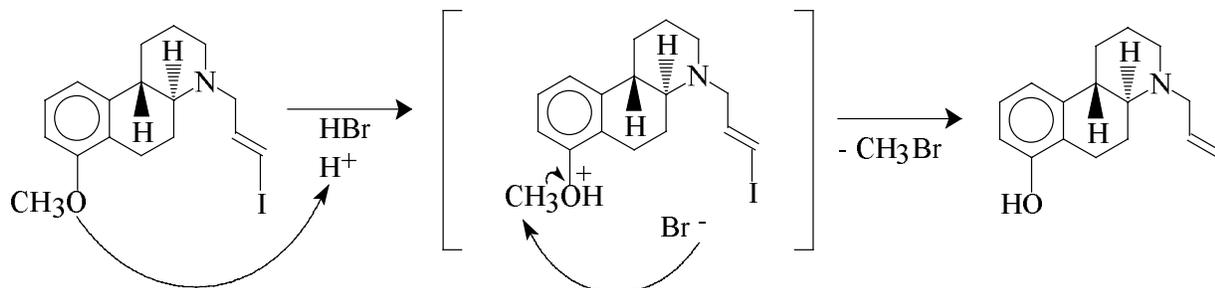


Ακολούθως, με την επίδραση πυκνού υδροχλωρικού οξέος γίνεται απομεθυλίωση του ενολικού αιθέρα, για να σχηματισθεί η υποκατεστημένη τετραλόνη.



## VI. Απομεθυλίωση του υποκατεστημένου παραγώγου - Σχηματισμός του υδρόξυ παραγώγου.

Το τελικό υδρόξυ παράγωγο **27** σχηματίστηκε με την επίδραση υδατικού διαλύματος πυκνού υδροβρωμικού οξέος, στο αντίστοιχα μεθόξυ προστατευμένο παράγωγο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

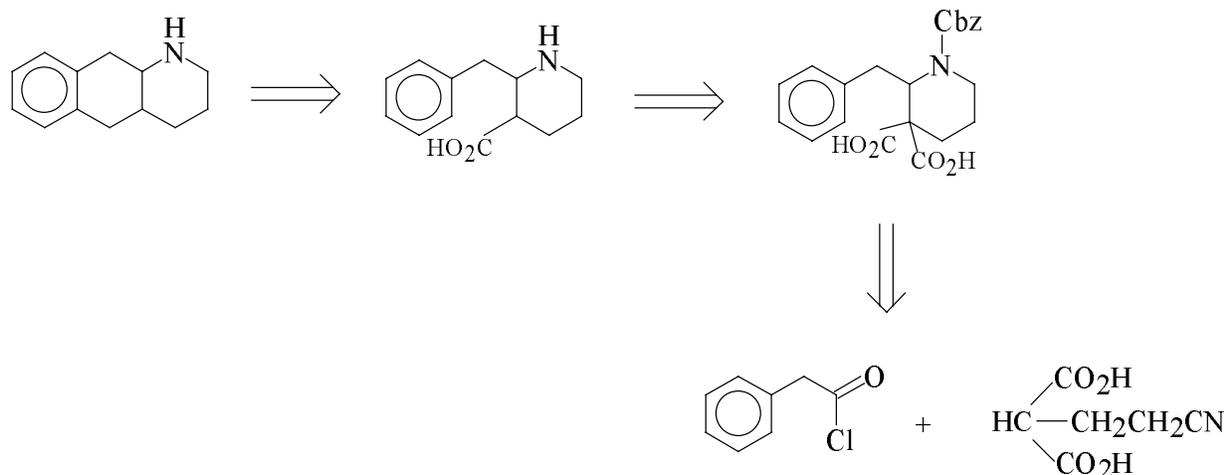


Με όμοιο τρόπο και συνθήκες αντίδρασης έγινε και η απομεθυλίωση του παραγώγου **40**, για τον σχηματισμό της υδροξυλιωμένης ένωσης **48**.

## E. ΠΕΤΡΟΣΥΝΘΕΣΗ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*g*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ.

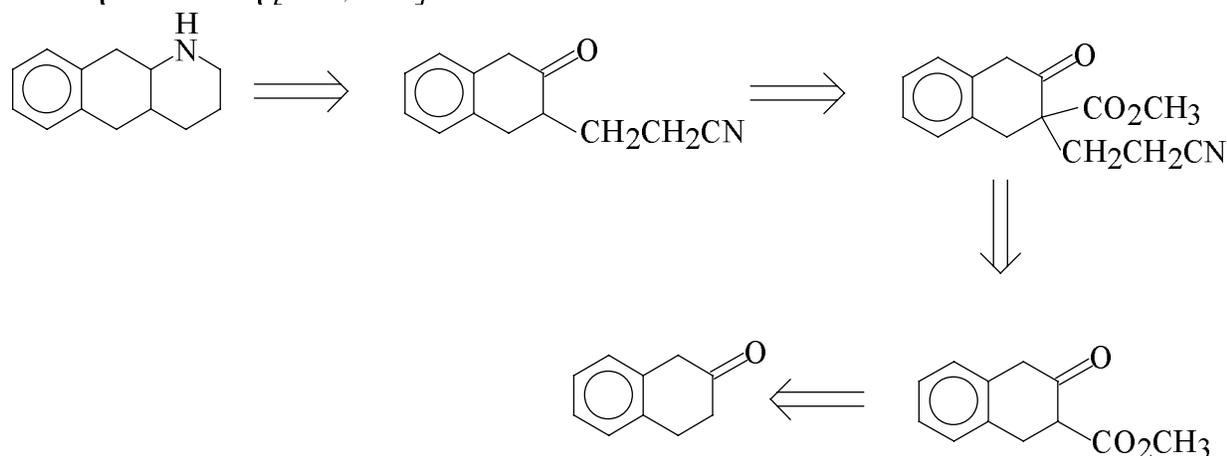
Η προσέγγιση και η σύνθεση παραγώγων μορίων των οκταϋδροβενζο[*g*]κινολινών δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένη έως σήμερα όπως φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, συνθετικές μελέτες τέτοιων μορίων έχουν αναφερθεί σε μόνο τρεις διαφορετικές περιπτώσεις.

Μια πρώτη ρετροσύνθεση φαίνεται στο παρακάτω σχήμα [120-123] :



Το γεγονός της μη εμπορικής διάθεσης ως πρώτης ύλης του μέτα- υδρόξυ ή μέτα-μεθόξυ φαίνυλοξικού οξέος ή του αντίστοιχου χλωριδίου καθιστούσε απαγορευτική την επιλογή της αντίστοιχης συνθετικής πορείας για τη σύνθεση του υδρόξυ υποκατεστημένου παραγώγου **29**. Επίσης το γεγονός της πολύ χαμηλής ολικής απόδοσης, μικρότερης του 5% όπως αναφέρεται, δεν ευνοεί ακόμη και τη σύνθεση της μη υποκατεστημένης ένωσης **28**.

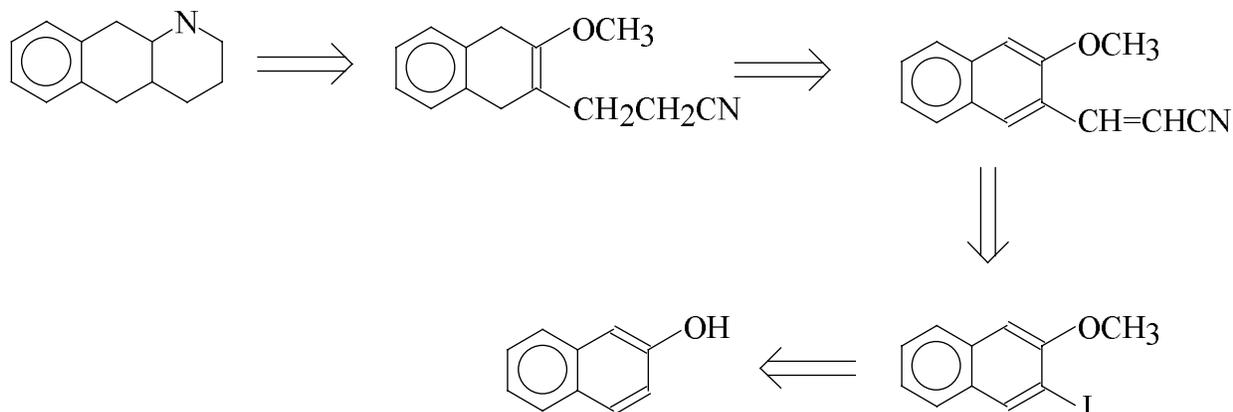
Μια δεύτερη ρετροσυνθετική πορεία που αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι η ακόλουθη [124, 125] :



Το στάδιο-κλειδί αυτής της συνθετικής πορείας ήταν η πρώτη αντίδραση και συγκεκριμένα η *επιλεκτική καρβοαλκοξυλίωση της β- τετραλόνης στη θέση 3 και όχι στην ευνοούμενη, τόσο θερμοδυναμικά όσο και κινητικά, θέση 1*

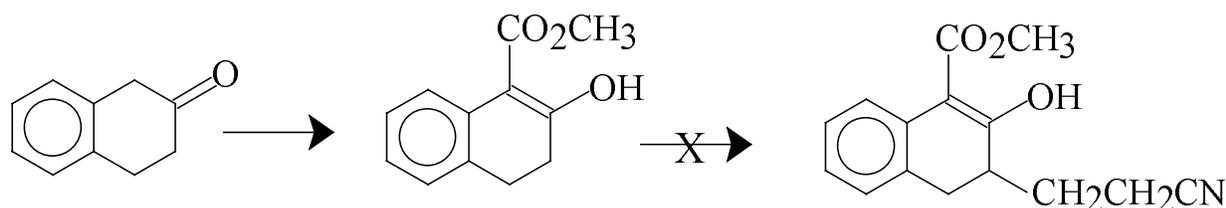
[126]. Παρότι έγιναν πάρα πολλές προσπάθειες, με διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης, δεν έγινε δυνατή η απομόνωση του συγκεκριμένου 3- μεθοξυκαρβόνυλο παραγώγου και έτσι απορρίφθηκε αυτή η συνθετική πορεία.

Τέλος, η πιο πρόσφατη συνθετική πορεία που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για τις οκταϋδροβενζο[g]κινολίνες είναι αυτή των C. Mellin και U. Hacksell [127] :

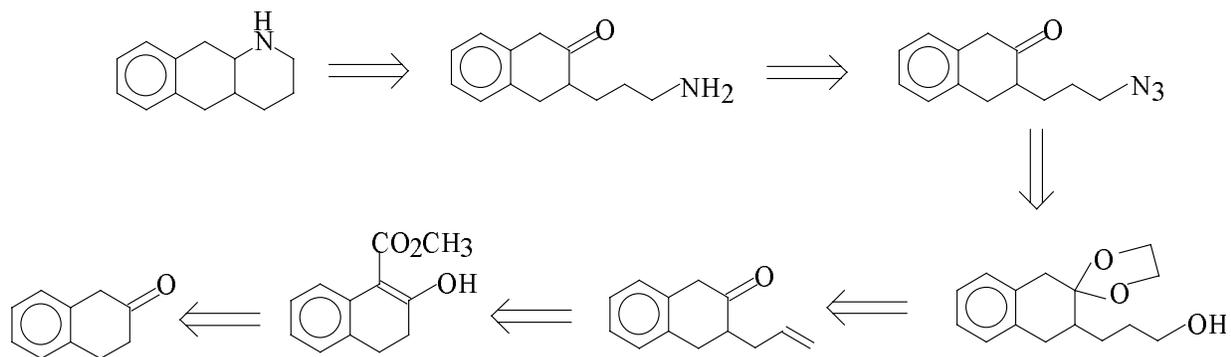


Και πάλι, όπως και προηγουμένως, η πρώτη αντίδραση ιωδίσωσης της θέσης 3 του 2-μεθοξυαφθαλενίου είναι κριτική. Το γεγονός ότι η ιωδίσωση γίνεται κυρίως στη θέση 1, αλλά και το ότι ακόμη και στην περίπτωση που πραγματοποιηθεί η σύνθεση όπως αναφέρεται, σχηματίζεται σε σημαντικό βαθμό και το *cis*- ισομερές, ως προς τη σύντηξη των δακτυλίων Β και C, μας οδήγησε στην αναζήτηση μιας νέας συνθετικής πορείας. Τα στοιχεία που έπρεπε να αναζητηθούν ήταν η επιλεκτική υποκατάσταση της θέσης 3 της β-τετραλόνης με κάποια ομάδα που αργότερα θα σχηματίσει τον πιπεριδινικό δακτύλιο, ο σχηματισμός της *trans*- σύντηξης ανάμεσα στον πιπεριδινικό και στον τετραλινικό δακτύλιο και βέβαια μια όσο το δυνατόν ικανοποιητική ολική απόδοση.

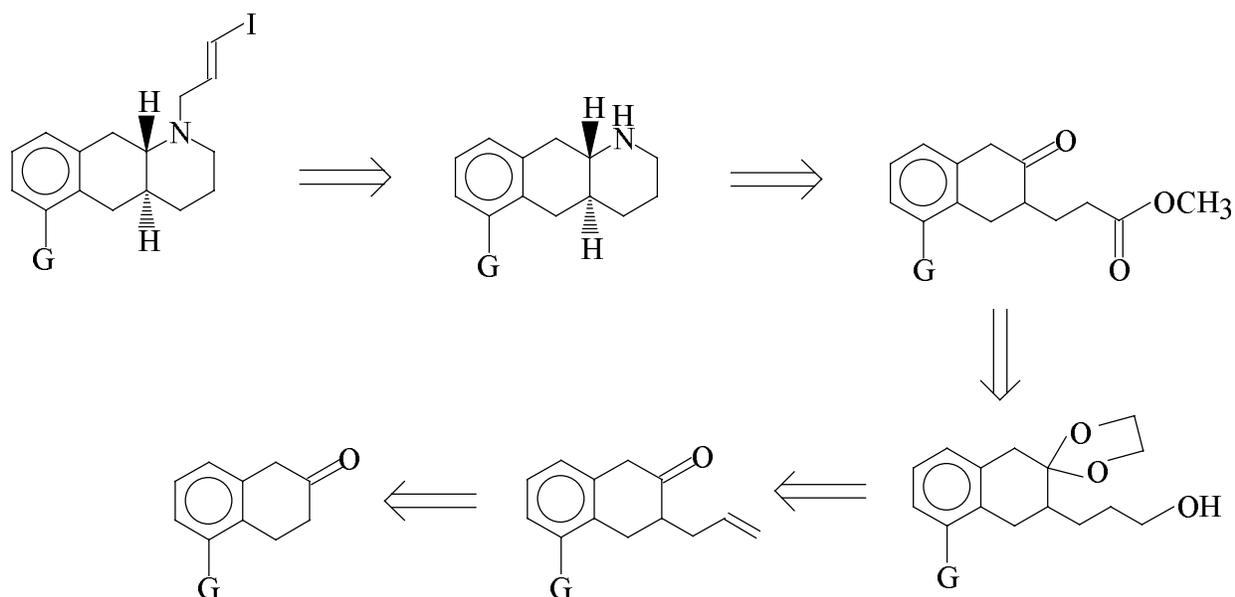
Ετσι λοιπόν, σαν πρώτο βήμα, επιλέχθηκε η προστασία της θέσης 1 της β-τετραλόνης, κι ακολούθως η αλκυλίωση της θέσης 3. Ως προστατευτική ομάδα επιλέχθηκε η μεθοξυκαρβόνυλο ομάδα [128], κι ακολούθως έγιναν προσπάθειες αλκυλίωσης της θέσης 3 με ακρυλονιτρίλιο, χωρίς όμως επιτυχή αποτελέσματα.



Το γεγονός αυτό οδήγησε στην προσπάθεια αναζήτησης ενός άλλου αλκυλιωτικού μέσου. Το μόνο αλκυλιωτικό αντιδραστήριο που αντέδρασε ήταν το αλλυλοβρωμίδιο [129, 130, 131]. Στην περίπτωση αυτή η ρετροσυνθετική πορεία που επιλέχθηκε ήταν η παρακάτω :



Μετά την εισαγωγή της άλλυλο ομάδας και την αποχώρηση της μεθοξυκαρβόνυλο ομάδας, το καρβονύλιο προστατεύθηκε ως κετάλη της αιθυλενογλυκόλης. Ακολούθως, με μια anti- Markownikon υδροβορίωση-οξείδωση του διπλού δεσμού σχηματίστηκε η πρωτοταγής αλκοόλη. Ακολούθως, με μια σειρά απλών αντιδράσεων η πρωτοταγής υδρόξυ ομάδα μετατράπηκε αρχικά σε τόσυλο-εστέρα, εν συνεχεία σε αζίδιο και τέλος σε αμινομάδα. Στο επόμενο στάδιο έγινε η αποπροστασία της κετάλης και η περεταίρω αντίδραση της καρβόνυλο-ομάδας με την αμινομάδα προς την αντίστοιχη εναμίνη. Ακολούθησαν αρκετές προσπάθειες αναγωγής της εναμίνης προς την επιθυμητή αμίνη, αλλά το γεγονός της μη σταθερότητας των εναμινών, κυρίως με τη μορφή διαλυμάτων τους, οδήγησε στην μετατροπή της συγκεκριμένης συνθετική πορείας. Επρεπε να αποφευχθούν ενδιάμεσα στάδια σχηματισμού και απομόνωσης διαφόρων τέτοιων εναμινών. Έτσι λοιπόν η ρετροσυνθετική πορεία που οδήγησε τελικά στη σύνθεση των παραγώγων **28** και **29** φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



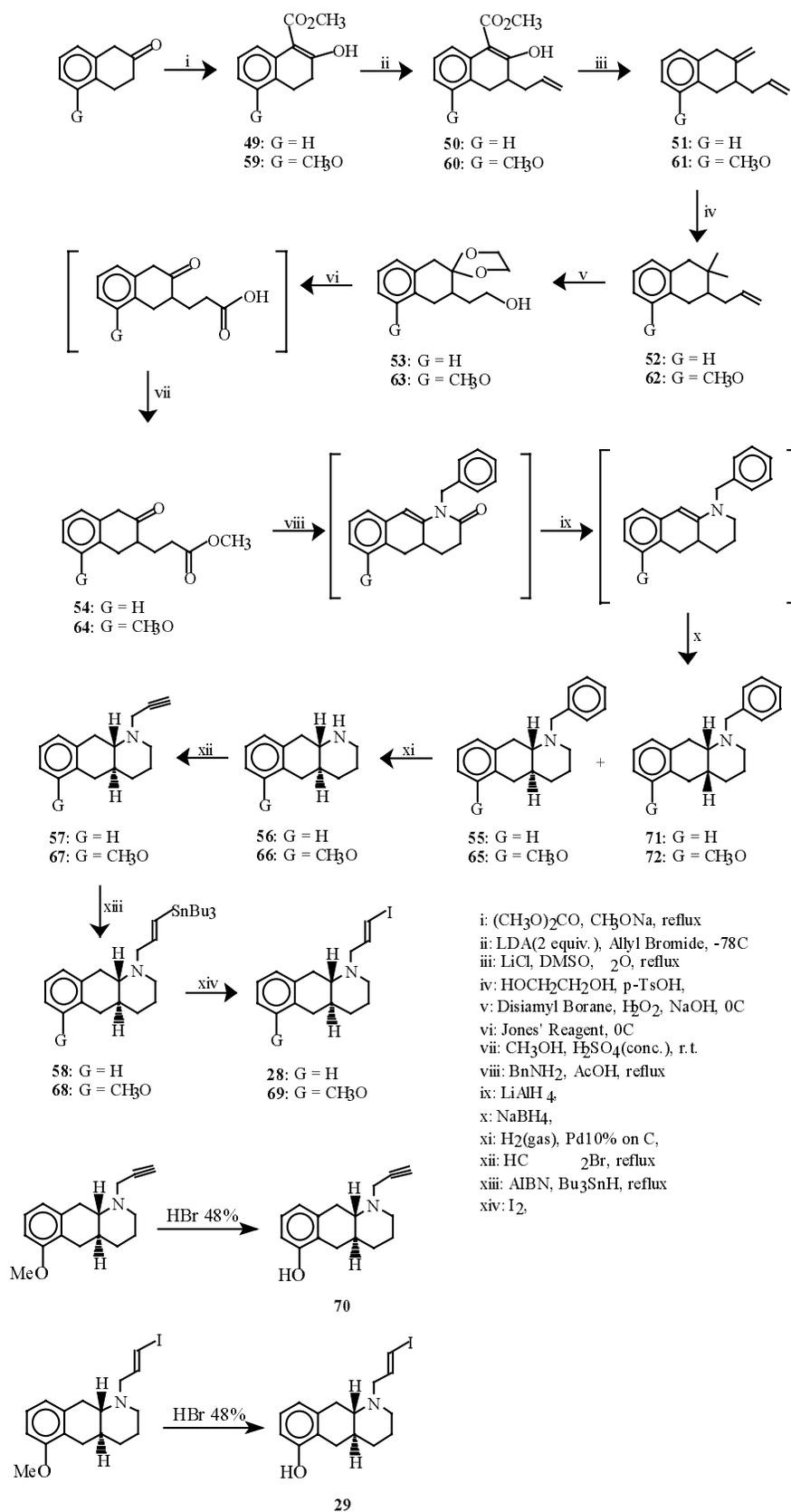
Οι τελικές ενώσεις προκύπτουν από τις αντίστοιχες δευτεροταγείς αμίνες - οκταϋδροβενζο[g]κινολίνες - που μπορούν να προκύψουν από τους αντίστοιχους

κετοεστέρες. Οι κετοεστέρες αυτοί μπορούν να προέλθουν από τις κατάλληλα 3-υποκατεστημένες β- τετραλόνες.

Όπως φαίνεται λοιπόν, το *στάδιο-κλειδί* και στη συνθετική πορεία αυτή είναι η *εκλεκτική αλκυλίωση της θέσης 3 της β-τετραλόνης*. Ακολούθως, με κατάλληλες μετατροπές και παραγοντοποιήσεις των χαρακτηριστικών ομάδων που υπάρχουν στο μόριο της ένωσης επιτυγχάνεται ο σχηματισμός του τρικυκλικού παραγώγου. Και πάλι όπως και στην περίπτωση των παραγώγων των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών, σημαντικής σημασίας είναι η *trans- σύντηξη του πιπεριδινικού με τον τετραλινικό δακτύλιο*, όπως και η *εισαγωγή της trans- ίωδο προπένυλο ομάδας* ως υποκαταστάτη της αμινομάδας, καθώς και η *αποπροστασία της μεθόξυ προστατευτικής ομάδας* του υδροξυλίου του αρωματικού δακτυλίου.

## Z. ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*g*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ.

Η σύνθεση των παραγώγων **28** και **29** φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



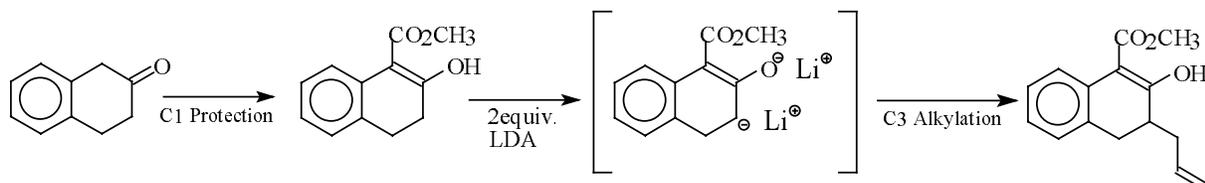
Για τη σύνθεση του μη υδροξυλιωμένου παραγώγου **28** αρχικά προστατεύθηκε η θέση 1- της β- τετραλόνης με την μεθοξυκαρβόνυλο ομάδα. Η προστασία έγινε με την επίδραση του διμέθυλο ανθρακικού εστέρα στην β- τετραλόνη παρουσία μεθοξειδίου του νατρίου, δίνοντας την ένωση **49** με απόδοση 95%. Ακολούθως, αλκυλιώθηκε η θέση 3- με αλλυλοβρωμίδιο δίνοντας το παράγωγο **50** με απόδοση 93%. Στο επόμενο στάδιο έγινε η αποπροστασία της θέσης 1- με χλωριούχο λίθιο. Σχηματίστηκε έτσι η 3- άλλυλο υποκατεστημένη β- τετραλόνη **51**, με απόδοση 95% [130, 133]. Ακολούθως προστατεύθηκε η καρβονυλική ομάδα ως κετάλη της αιθυλενογλυκόλης, δίνοντας το παράγωγο **52** με απόδοση 98%. Η προστασία αυτή ήταν αναγκαία αφού στο επόμενο στάδιο θα γινόταν η anti- Markownikov υδροξυλίωση της αλλυλομάδας. Έτσι σχηματίστηκε το παράγωγο **53** με την επίδραση δισιάμυλο βορανίου (το οποίο σχηματίστηκε από την προσθήκη BMS στο 2-μέθυλο 2-βουτένιο) κι ακολούθως οξειδωση με NaOH - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, με απόδοση 86%.

Στο επόμενο στάδιο, αρχικά οξειδώθηκε η πρωτοταγής αλκοόλη στο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ με την επίδραση του αντιδραστήριου Jones κι ακολούθως εστεροποιήθηκε με μεθανόλη, ενώ ταυτόχρονα αποπροστατεύθηκε η κετάλη σχηματίζοντας τελικά τον κετοεστέρα **54** με απόδοση 67%. Ακολούθως, ο κετοεστέρας μετατράπηκε στην οκταϋδροβενζο[g]κινολίνη **55** μέσω τριών σταδίων σε ένα βήμα. Οι αντιδράσεις αυτές είναι οι πλέον σημαντικές και καθορίζουν την όλη συνθετική πορεία για την επίτευξη αυτών των παραγώγων. Έτσι, αρχικά με την επίδραση βενζυλαμίνης παρουσία οξικού οξέος ή πάρα τολουολσουλφονικού οξέος, σχηματίζεται ως ενδιάμεσο η N- βένζυλο-εν-λακτάμη, εν συνεχεία με την επίδραση υδριδίου του λιθίου αλουμινίου κι ακολούθως υδριδίου του βορίου-νατρίου επιτυγχάνεται ο σχηματισμός κυρίως του trans- παραγώγου **56** με συνολική απόδοση από τον κετοεστέρα 48%, ενώ σχηματίζεται και το cis- ισομερές **71** σε μικρό ποσοστό, με απόδοση 8,5%. Ακολούθως κάτω από συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης με καταλύτη παλλάδιο 10% σε άνθρακα, υδρογονολύεται η N- βενζυλομάδα με σχηματισμό του παραγώγου **57** σε απόδοση 95%. Εν συνεχεία επιδρώντας κατά σειρά με προπάργυλο βρωμίδιο, υδρίδιο του τριβούτυλο κασσιτέρου παρουσία AIBN και τέλος με ιώδιο, χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης όπως και για τη σύνθεση του παραγώγου **26**, σχηματίζεται το τελικό προϊόν **28** με συνολική απόδοση 3,6%.

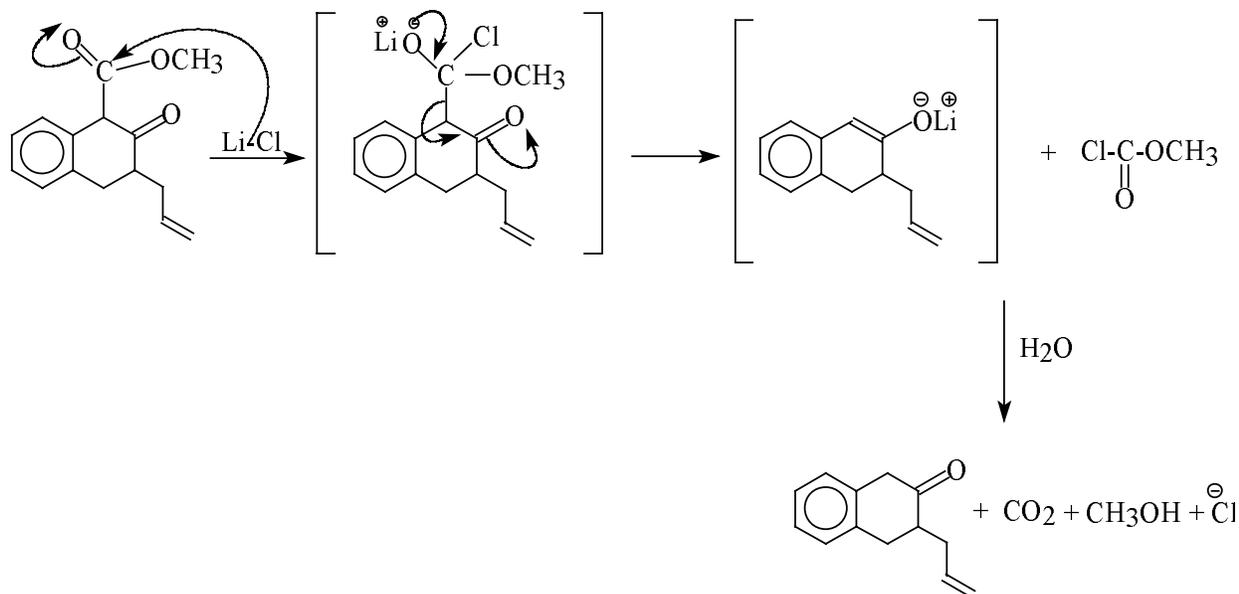
Με ακριβώς παρόμοιο τρόπο επιτεύχθηκε και η σύνθεση του παραγώγου **29**. Η σύνθεση ξεκίνησε από το 1,6-διυδροξυναφθαλένιο, το οποίο μεθυλιώθηκε στο 1,6-διμεθόξυναφθαλένιο, που ακολούθως μετατράπηκε κάτω από συνθήκες αναγωγής κατά Birch στην 5-μεθόξυ-β- τετραλόνη. Το τελικό υδρόξυ παράγωγο **29** σχηματίστηκε με την επίδραση 48% υδροβρωμικού οξέος στο μεθόξυ- παράγωγο **69**, με συνολική απόδοση 2,2%.

## I. Προστασία και Αποπροστασία της θέσης 1- της β- τετραλόνης.

Η σύνθεση των οκταυδροβενζο[g]κινολινών απαιτούσε την εκλεκτική αλκυλίωση της β-τετραλόνης στη θέση 3. Το γεγονός της μεγαλύτερης δραστηριότητας και οξύτητας των πρωτονίων του άνθρακα C<sub>1</sub> σε σχέση με εκείνα του C<sub>3</sub> - βενζυλικά και α- σε καρβονύλιο - προαπαιτούσε αρχικά την προστασία τους για να είναι δυνατή η αλκυλίωση στη λιγότερο δραστική θέση 3 [133]. Έτσι, προστατεύθηκε η συγκεκριμένη θέση με την καρβόνυλομεθόξυ ομάδα, κι ακολούθως με τη χρησιμοποίηση δύο ισοδύναμων ισχυρής βάσης LDA σχηματίστηκε το διανιόν I, το οποίο αλκυλιώθηκε ακολούθως με το άλλυλο βρωμίδιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



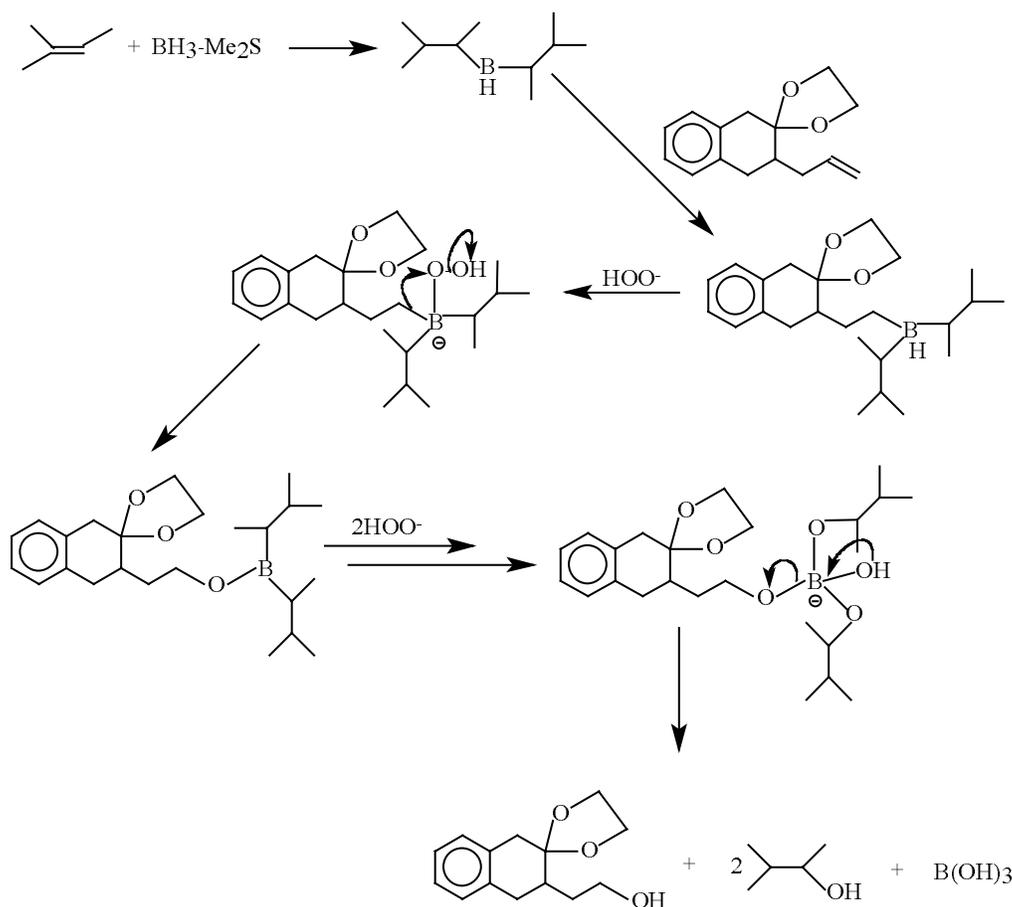
Ακολούθως έγινε η αποπροστασία της θέσης 1 για να προχωρήσει η σύνθεση. Χρησιμοποιώντας χλωριούχο λίθιο σε σύστημα DMSO-H<sub>2</sub>O, σύμφωνα με την μέθοδο των Krapcho et.al. [134, 135], που αναφέρεται στην αποκαρβοαλκοξυλίωση β-κετοεστέρων, σχηματίστηκε η 3-άλλυλο-β-τετραλόνη. Ο μηχανισμός της αποκαρβοαλκοξυλίωσης φαίνεται στο επόμενο σχήμα :



## II. Υδροβορίωση - Οξείδωση Τελικού Διπλού Δεσμού - Σχηματισμός του Πιπεριδινικού Δακτυλίου.

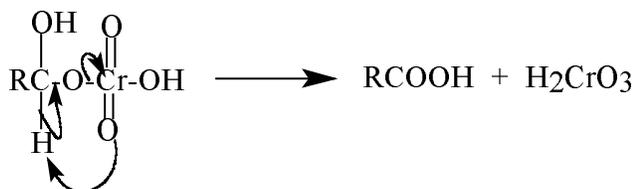
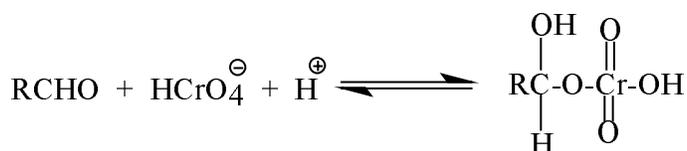
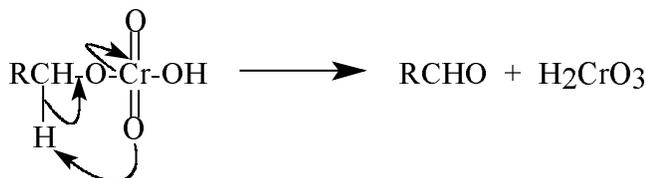
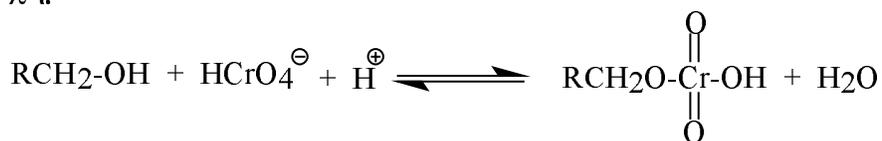
Μετά το σχηματισμό της 3-άλλυλο-β-τετραλόνης, έπρεπε ακολούθως να προστατευθεί η καρβονυλική ομάδα για να γίνουν εν συνεχεία οι κατάλληλες μετατροπές στον διπλό δεσμό με σκοπό το σχηματισμό του πιπεριδινικού δακτυλίου. Έτσι, μετά τον σχηματισμό της κετάλης της αιθυλενογλυκόλης, ο διπλός δεσμός μετατράπηκε στην αντίστοιχη πρωτοταγή αλκοόλη, με μια χαρακτηριστική αντίδραση υδροβορίωσης-οξείδωσης που οδηγεί σε anti-Markownikon προσθήκη νερού στο διπλό δεσμό. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το δισιάμυλο βοράνιο, με την προσθήκη του 2-μέθυλο 2-βουτενίου στο BMS [136]. Το αντιδραστήριο αυτό έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με το BMS ή το BH<sub>3</sub>. Το γεγονός ότι το βόριο είναι ήδη διϋποκατεστημένο το καθιστά περισσότερο εκλεκτικό κι αποφεύγονται έτσι άλλες παράπλευρες αντιδράσεις, όπως επίσης ελαχιστοποιείται και η πιθανότητα σχηματισμού της δευτεροταγούς αλκοόλης [137, 138, 139].

Αρχικά σχηματίζεται το τριάμυλο βοράνιο - έχοντας σαν τρίτη άλκυλο ομάδα το υπόστρωμα - κι ακολούθως με την επίδραση υπεροξειδίου του υδρογόνου και καυστικού νατρίου εισέρχεται η υδροξυλομάδα κι αποχωρεί βορικό οξύ, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :

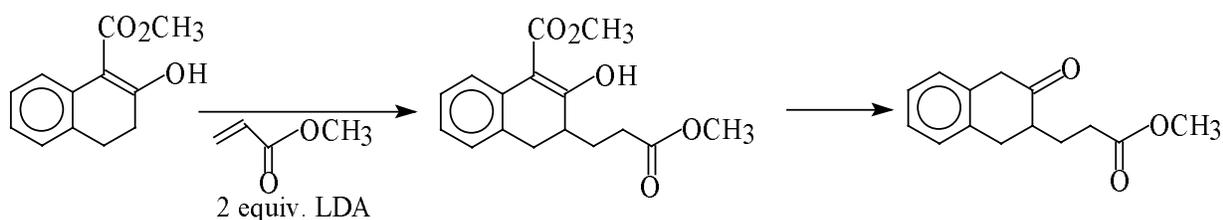


Ακολουθώντας με την επίδραση αντιδραστήριου Jones οξειδώθηκε η αλκοόλη στο αντίστοιχο οξύ το οποίο εστεροποιήθηκε με μεθανόλη, σχηματίζοντας τον κέτοεστέρα **54**.

Ο μηχανισμός οξείδωσης μιας πρωτοταγούς αλκοόλης στο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ με τη χρησιμοποίηση του αντιδραστήριου Jones φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι ο κέτοεστέρας **54** θα μπορούσε να σχηματισθεί σε ένα μόλις στάδιο κατά την αλκυλίωση του διανιόντος της ένωσης **49** με μεθυλακρυλεστέρα :



Δυστυχώς όμως η αλκυλίωση αυτή προχωρεί σε απόδοση μικρότερη του 5% κάνοντας αποτρεπτική την εφαρμογή της, και οδηγώντας αναγκαστικά έτσι στην εφαρμογή της αλληλουχίας των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Ακολουθώντας με την επίδραση περίσσειας βενζυλαμίνης παρουσία οξικού οξέος, σχηματίστηκε η αντίστοιχη εναμίνη που αντέδρασε με την εστερομάδα, που ήδη υπήρχε στο μόριο, σχηματίζοντας ως ενδιάμεσο την N-βένζυλο-εν-λακτάμη, όπως φαίνεται από το πρωτονιακό φάσμα του μίγματος της αντίδρασης,

όπου εμφανίζεται μια απλή κορυφή στα 5,7ppm ενώ απουσιάζει η απορρόφηση του μεθυλεστέρα [140]. Εν συνεχεία με την επίδραση υδριδίου του λιθίου-αλουμινίου κι ακολούθως υδριδίου του βορίου-νατρίου, σχηματίστηκε ως κύριο προϊόν η *trans*-N-βένζυλο-οκταϋδροβενζο[g]κινολίνη και ως παραπροϊόν το *cis*-ισομερές, όπως αποδεικνύεται από το πρωτονιακό τους φάσμα, μετά τον χρωματογραφικό διαχωρισμό τους. Συγκεκριμένα εξετάζοντας τα δύο βενζυλικά πρωτόνια της N-βένζυλομάδας, στο *trans*- παράγωγο εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές στα 4,14ppm και 3,37ppm με σταθέρα σύζευξης 13,65Hz, ενώ αντίθετα στο *cis*- ισομερές εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή στα 3,80ppm [141].

## **Θ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ**

Αφού ολοκληρώθηκε η σύνθεση των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών και των οκταϋδροβενζο[g]κινολινών παραγώγων, ακολούθως εξετάστηκαν ως προς τη δραστικότητα σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι ενώσεις **26, 27, 28, 29, 33, 34, 39, 40, 42, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 65, 66, 67, 69, 70, 71,** και **72** σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς.

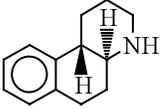
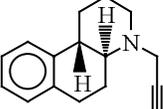
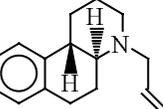
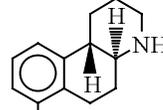
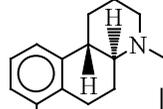
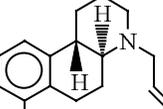
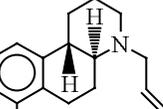
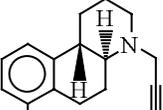
Η μελέτη της φαρμακολογικής συμπεριφοράς των παραπάνω ενώσεων, αρχικά γίνεται με μελέτες δέσμευσής τους με τους υποδοχείς. Έτσι, **μεμβράνες που προέρχονται από περιοχές του εγκεφάλου επιμύων πλούσιες στο συγκεκριμένο τύπο υποδοχέα** που μας ενδιαφέρει κάθε φορά, **εμπλουτίζονται με μια δραστική ένωση επισημασμένη**, ώστε να καλυφθεί το σύνολο των υποδοχέων. Ακολούθως **προστίθεται η υπό εξέταση ένωση με μορφή διαλυμάτων με αυξανόμενη σταδιακά συγκέντρωση**. Μετράται η **συγκέντρωση που απαιτείται για να αντικατασταθεί το 50% της επισημασμένης ένωσης**. Η τιμή αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε ένωση και συμβολίζεται ως I.C. 50%.

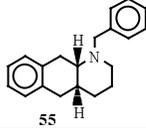
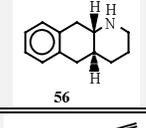
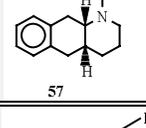
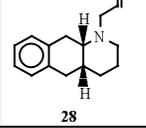
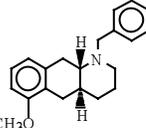
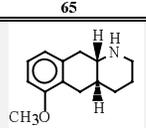
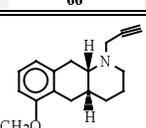
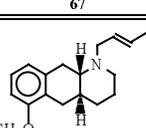
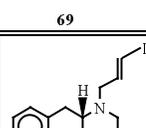
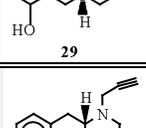
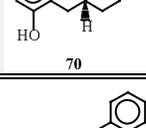
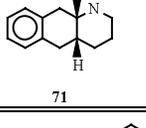
Συγκεκριμένα **εξετάστηκε η ικανότητα** των παραπάνω ενώσεων να **αναστείλουν την ειδική σύνδεση της [<sup>3</sup>H] σπιροπεριδόλης για τον D<sub>2</sub> υποδοχέα, του [<sup>3</sup>H] SCH23390 για τον D<sub>1</sub> υποδοχέα, της [<sup>3</sup>H] πραζοσίνης για τον α<sub>1</sub> και της [<sup>3</sup>H] ραουλσίνης για τον α<sub>2</sub> υποδοχέα.**

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω δύο πίνακες:

**Πίνακας 1.**

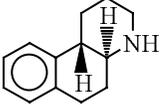
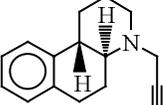
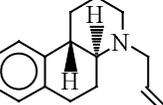
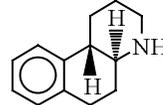
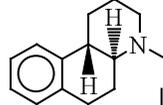
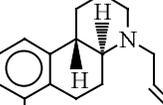
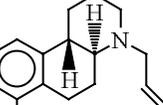
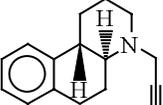
*Αναστολή Σύνδεσης της [<sup>3</sup>H]-Σπιροπεριδόλης και της [<sup>3</sup>H]-SCH23390 με μεμβράνες ραβδωτού επιμυών. Τιμές I. C.50% (μM).*

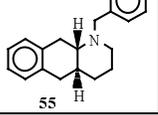
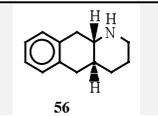
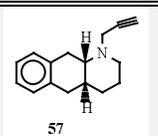
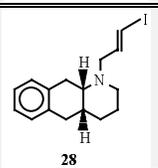
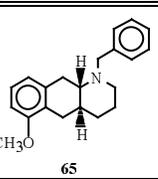
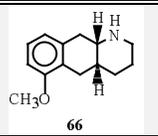
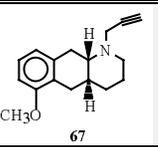
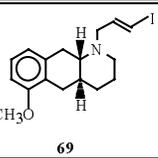
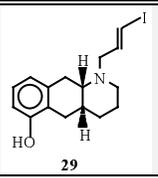
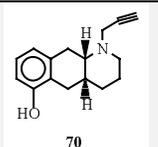
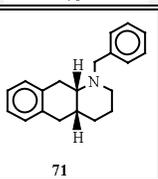
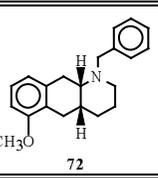
Ενώση	[ <sup>3</sup> H]Σπιροπεριδόλη(D <sub>2</sub> )	[ <sup>3</sup> H]-SCH23390(D <sub>1</sub> )
 <p>33</p>	>10	>10
 <p>34</p>	>10	9,9
 <p>26</p>	>10	1,9
 <p>39</p>	>10	>10
 <p>40</p>	>10	>10
 <p>42</p>	>10	0,27
 <p>27</p>	>10	0,19
 <p>48</p>	>10	5,0

 55	1,1	2,2
 56	>10	>10
 57	>10	>10
 28	>10	0,22
 65	>10	1,2
 66	>10	>10
 67	>10	>10
 69	>10	0,08
 29	0,49	0,12
 70	4,2	0,39
 71	>10	>10
 72	>10	>10

**Πίνακας 2.**

*Αναστολή σύνδεσης της [<sup>3</sup>H]-Πραζοσίνης και της [<sup>3</sup>H]-Ραουλσίνης με μεμβράνες φλοιού επιμυών. Τιμές I.C.50% (nM).*

Ενωση	[ <sup>3</sup> H]-Πραζοσίνη(a <sub>1</sub> )	[ <sup>3</sup> H]-Ραουλσίνη(a <sub>2</sub> )
 <b>33</b>	5800	88
 <b>34</b>	> 10000	160
 <b>26</b>	253	128
 <b>39</b>	660	55
 <b>40</b>	497	62
 <b>42</b>	508	18,1
 <b>27</b>	225	7,7
 <b>48</b>	480	49

 55	380	> 10000
 56	> 10000	191
 57	1300	58
 28	274	33
 65	56	58
 66	2200	64
 67	1800	197
 69	42,5	226
 29	54	0,5
 70	255	329
 71	> 10000	323
 72	490	18
<b>Νοραδρεναλίνη</b>	1,5	0,75

## I. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών στους Ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στον Πίνακα 1, καμιά από τις παράγωγες ενώσεις των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών δεν παρουσιάζει δραστηριότητα σε D<sub>2</sub> υποδοχείς. Αντίθετα, **εμφανίζεται δραστηριότητα σε D<sub>1</sub> υποδοχείς, αλλά μόνο για τα παράγωγα που έχουν trans- συντηγημένους τους δακτυλίους Β και C.** Συγκεκριμένα, σχετικά με τα μη υποκατεστημένα παράγωγα στον αρωματικό δακτύλιο, φαίνεται ότι ο κυρίαρχος παράγοντας για την εμφάνιση Ντοπαμινεργικής δραστηριότητας είναι η **εισαγωγή της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας** ως υποκαταστάτης της αμινομάδας. Το τελικό προϊόν **26** παρουσιάζει τιμή I.C.50% 1,9μΜ.

Σχετικά με τα υποκατεστημένα στον αρωματικό δακτύλιο παράγωγα, γίνεται φανερό ότι **εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα.** Έτσι, το μεθόξυ υποκατεστημένο παράγωγο **42** παρουσιάζει τιμή I.C.50% 0,27μΜ, περίπου 7 φορές μεγαλύτερη από το αντίστοιχο μη υποκατεστημένο παράγωγο **26**. **Η μεγαλύτερη δραστηριότητα εμφανίζεται στο υδρόξυ παράγωγο 27, έχοντας τιμή I.C.50% 0,19μΜ.** Επίσης, το υδρόξυ προπάργγυλο παράγωγο **48**, εμφανίζει αξιοσημείωτη δραστηριότητα, με τιμή I.C.50% 5,0μΜ, τη στιγμή που το αντίστοιχα προστατευμένο μεθόξυ παράγωγο **40**, δεν εμφανίζει δραστηριότητα. Το παραπάνω γεγονός δείχνει ότι **εκτός της εισαγωγής της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας σαν υποκαταστάτη της αμινομάδας, και η παρουσία του υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο αυξάνει επίσης την Ντοπαμινεργική δραστηριότητα.**

Περνώντας στη σειρά των ισομερών οκταϋδροβενζο[g]κινολινών, φαίνεται ότι, σχετικά με τα μη υποκατεστημένα παράγωγα στον αρωματικό δακτύλιο, **δεν υπάρχει δραστηριότητα σε D<sub>2</sub> υποδοχείς,** με εξαίρεση το Ν-βένζυλο παράγωγο **55**. Ομοια με τις οκταϋδροβενζο[f]κινολίνες, εμφανίζεται δραστηριότητα σε D<sub>1</sub> υποδοχείς με την εισαγωγή της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας. Το τελικό προϊόν **28** παρουσιάζει τιμή I.C.50% 0,22μΜ. Συγκρίνοντας την τιμή αυτή με την τιμή του αντίστοιχου παραγώγου **26**, φαίνεται ότι το [g] ισομερές είναι περίπου 8,5 φορές δραστηρότερο του [f] ισομερούς.

Σχετικά με τα υποκατεστημένα στον αρωματικό δακτύλιο αρωματικό, ισχύει η ίδια σχέση δομής-δραστηριότητας, όπως αυτής των [f] ισομερών. Δηλαδή, τόσο η παρουσία της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας, όσο και του υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο, αυξάνουν την Ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Έτσι, το μεθόξυ παράγωγο **69** είναι δραστηρότερο του αντίστοιχου μη υποκατεστημένου παραγώγου **28**, με τιμή I.C.50% 0,08μΜ, το αντίστοιχο υδρόξυ παράγωγο **29** παρουσιάζει τιμή I.C.50% 0,12μΜ και τέλος το υδρόξυ προπάργγυλο παράγωγο **70** έχει τιμή 0,39μΜ.

Συγκρίνοντας τις τιμές I.C.50% μεταξύ των ισομερών [f] και [g] παραγώγων, φαίνεται ότι οι ενώσεις των οκταϋδροβενζο[g]κινολινών

παρουσιάζουν μεγαλύτερη δραστικότητα σε D<sub>1</sub> υποδοχείς. Η εμφάνιση όμως δραστικότητας και σε D<sub>2</sub> υποδοχείς του υδροξυλιωμένου παραγώγου 27 υποδεικνύει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις αναλόγων είναι δυνατόν να απωλεσθεί η εκλεκτικότητα.

Στον Πίνακα 2, αναλύονται τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών στους Αδρενεργικούς υποδοχείς. Σχετικά με την ομάδα των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών, φαίνεται ότι **τα μη υποκατεστημένα παράγωγα στον αρωματικό δακτύλιο, παρουσιάζουν δραστικότητα στους α<sub>2</sub> υποδοχείς.** Κανένα από αυτά τα παράγωγα δεν παρουσιάζει δραστικότητα σε α<sub>1</sub> υποδοχείς, με εξαίρεση το τελικό προϊόν 26, όπου η τιμή I.C.50% που εμφανίζει (253nM) είναι σχεδόν η μισή της αντίστοιχης τιμής στους α<sub>2</sub> υποδοχείς (128nM). Εξετάζοντας τα δεδομένα των μεθόξυ υποκατεστημένων παραγώγων, φαίνεται ότι αυτά είναι περισσότερο δραστικά των αντίστοιχων μη υποκατεστημένων παραγώγων. Συγκεκριμένα, τη μεγαλύτερη δραστικότητα παρουσιάζει το παράγωγο 42, με τιμή I.C.50% 18,1nM, στους α<sub>1</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς. Τέλος, φαίνεται ότι **η παρουσία του υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο αυξάνει την Αδρενεργική δραστικότητα.** Έτσι, το υδρόξυ παράγωγο 29 εμφανίζει τη μέγιστη δραστικότητα όλης της σειράς των [f] ισομερών, με τιμή 7,7nM, ενώ και το υδρόξυ προπάργυλο παράγωγο 48 εμφανίζει τιμή I.C.50% 49,0nM ενώ το αντίστοιχο μεθόξυ παράγωγο έχει τιμή 62,0nM. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι τα υποκατεστημένα παράγωγα παρουσιάζουν μικρή δραστικότητα και σε α<sub>1</sub> υποδοχείς.

Περνώντας στη σειρά των ισομερών οκταϋδροβενζο[g]κινολινών, φαίνεται ότι για τα μη υποκατεστημένα παράγωγα, η μεγαλύτερη δραστικότητα εμφανίζεται στο τελικό προϊόν 28, με τιμή I.C.50% 33,0nM στους α<sub>2</sub> υποδοχείς, δείχνοντας για άλλη μια φορά ότι η εισαγωγή της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας είναι ο κυρίαρχος παράγοντας για την εμφάνιση Αδρενεργικής δραστικότητας.

Τα υποκατεστημένα παράγωγα, όμοια με πριν, εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστικότητα. Μάλιστα η μεγαλύτερη δραστικότητα εμφανίζεται στο τελικό υδρόξυ παράγωγο 29 με τιμή I.C.50% στους α<sub>2</sub> υποδοχείς 0,5nM, επιβεβαιώνοντας για ακόμη μια φορά ότι **η παρουσία τόσο της trans- ιωδοπροπένυλο ομάδας, όσο και του υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο βελτιστοποιούν την δραστικότητα.**

Τέλος, όμοια και με τους Ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, ναι μεν η ομάδα των οκταϋδροβενζο[g]κινολινών παρουσιάζει μεγαλύτερη Αδρενεργική δραστικότητα από την ομάδα των οκταϋδροβενζο[f]κινολινών, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις είναι λιγότερο εκλεκτική. Επίσης, σημαντικό είναι και το γεγονός ότι η D<sub>1</sub> Ντοπαμινεργική δραστικότητα ακολουθείται από αντίστοιχη α<sub>2</sub> Αδρενεργική δραστικότητα.

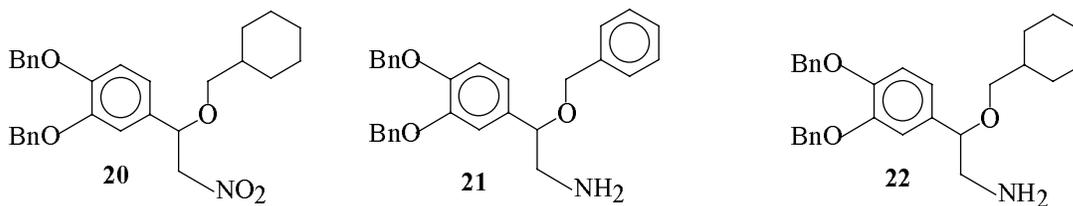
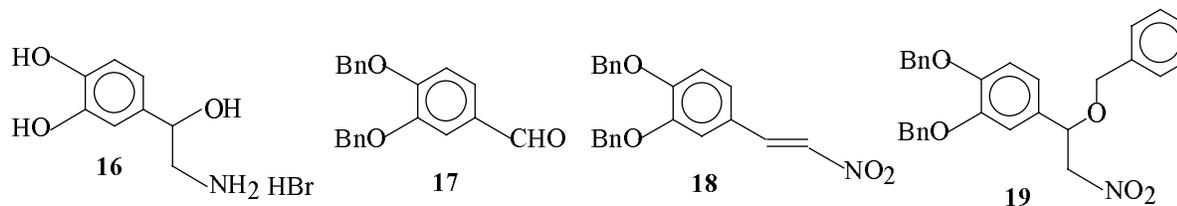
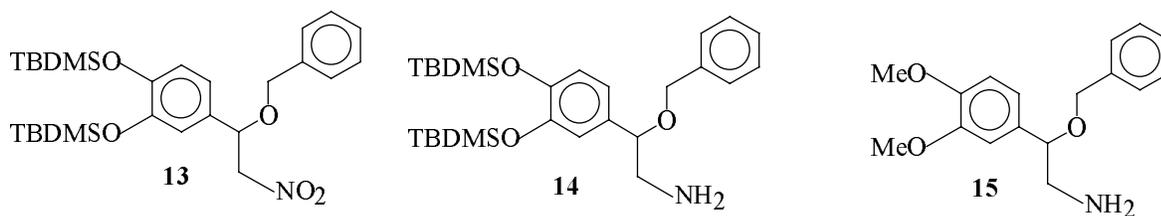
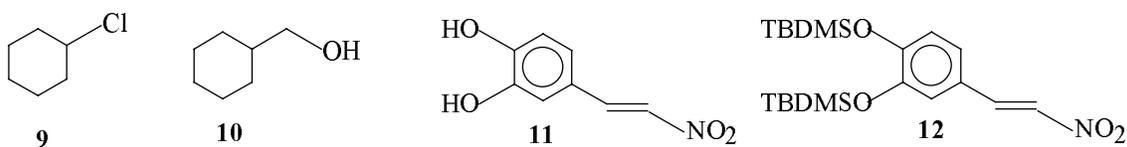
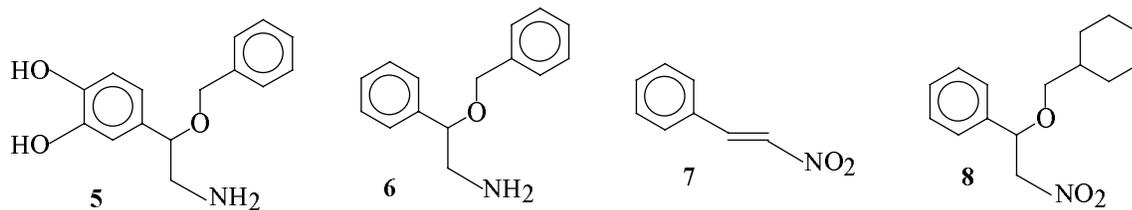
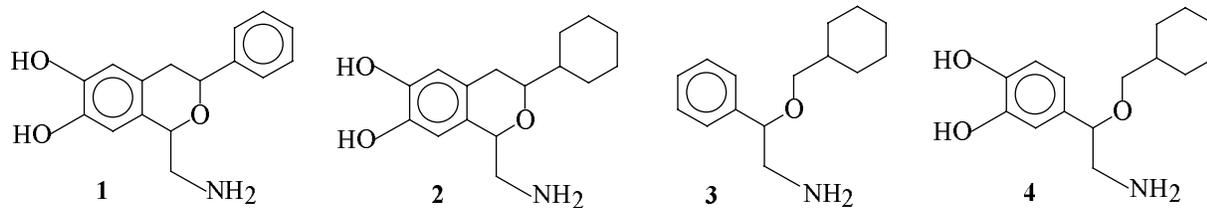
## **K. Μελλοντικοί Στόχοι.**

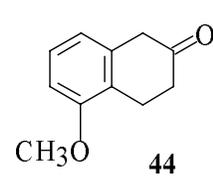
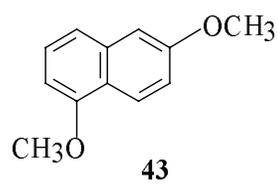
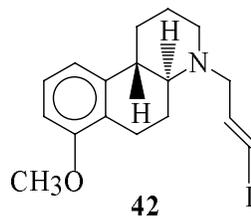
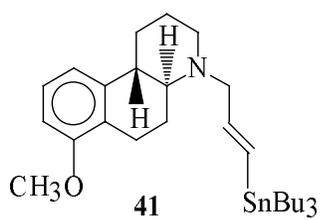
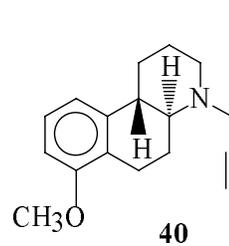
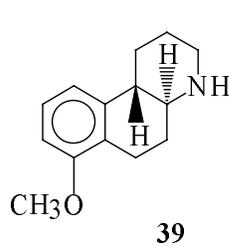
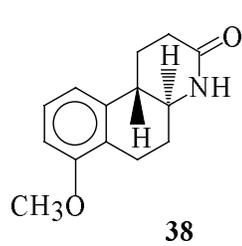
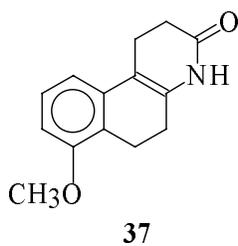
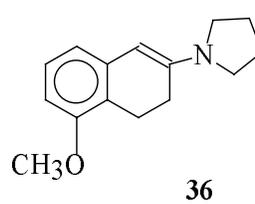
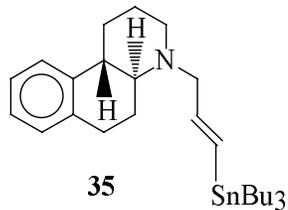
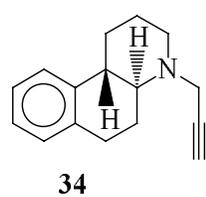
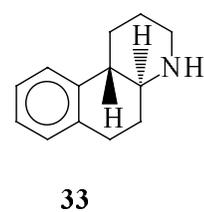
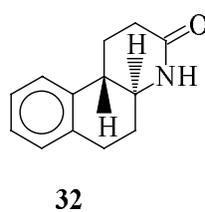
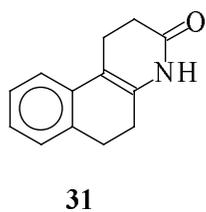
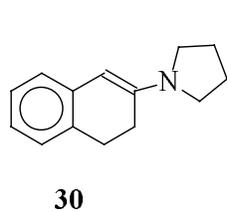
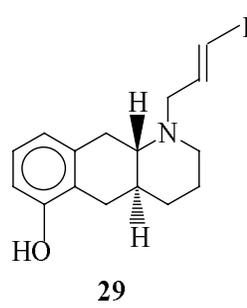
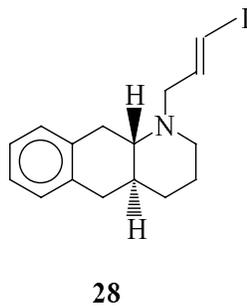
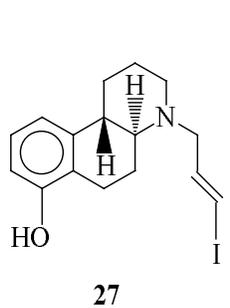
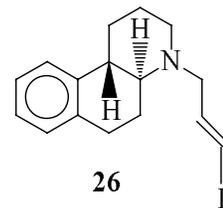
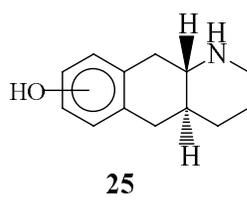
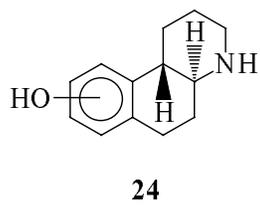
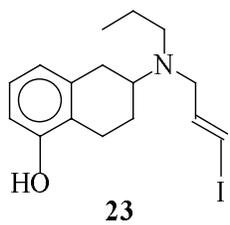
Όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία και επιβεβαιώνεται επίσης από τα αποτελέσματα των μελετών δέσμευσης, δραστικότητα δείχνουν οι οκταϋδροβενζοκινολίνες που έχουν *trans*- συντηγμένους τον πιπεριδινικό με τον τετραλινικό δακτύλιο, σε αντίθεση με τα *cis*- ισομερή τους που είναι αδρανή.

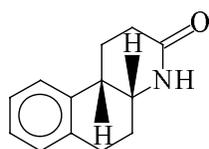
Τα μόρια των οκταϋδροβενζοκινολινών που έχουμε μελετήσει, έχουν δύο ασύμμετρα κέντρα, άρα εμφανίζονται με τη μορφή τεσσάρων διαστερομερών - δύο ζεύγη εναντιομερών. Έτσι ένα άλλο στοιχείο που θα μπορούσε να δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις βιολογικές μελέτες είναι ο διαχωρισμός των εναντιομερών και διαστερομερών μορφών τους.

Επίσης στο μέλλον θα μπορούσαν να συντεθούν και μελετηθούν διάφορα παράγωγα που θα είναι υποκατεστημένα στη θέση 2 του πιπεριδινικού δακτυλίου, αυξάνοντας έτσι τον όγκο του μορίου στην περιοχή κοντά στο άζωτο [142, 143].

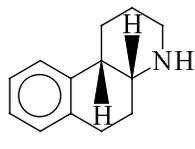
# Α. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΝΩΣΕΩΝ



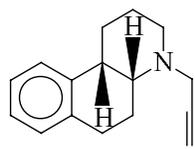




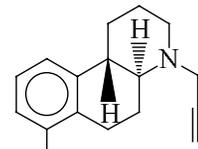
45



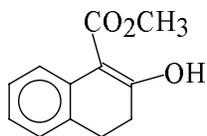
46



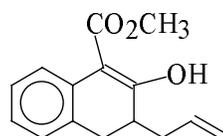
47



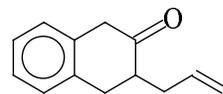
HO 48



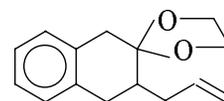
49



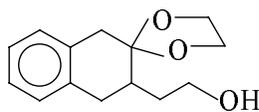
50



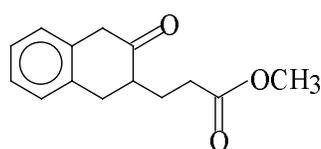
51



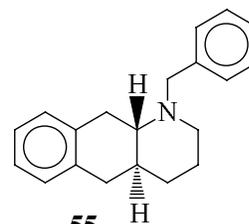
52



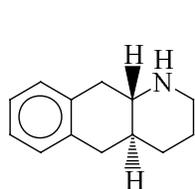
53



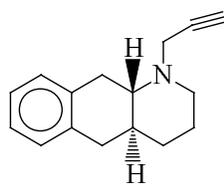
54



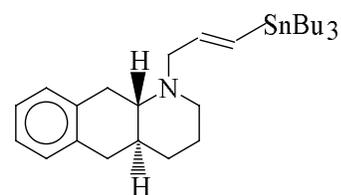
55



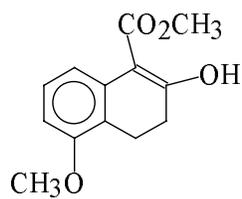
56



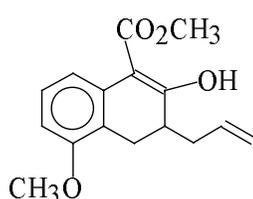
57



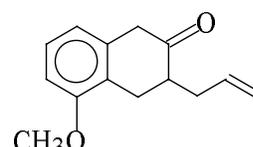
58



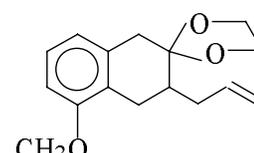
59



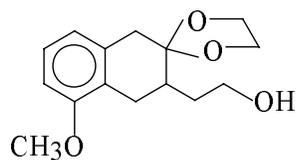
60



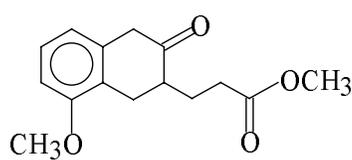
61



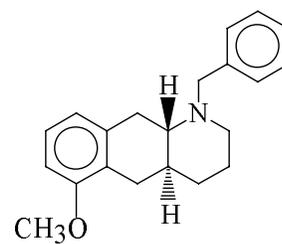
62



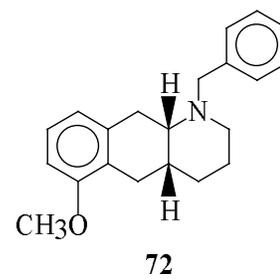
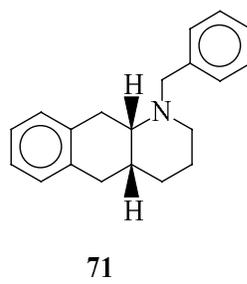
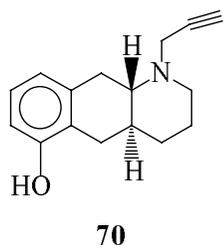
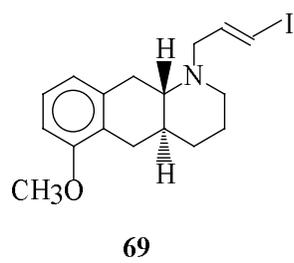
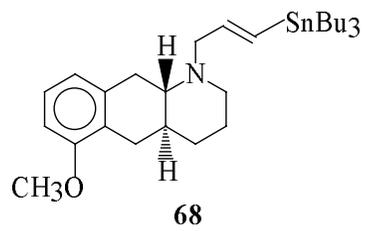
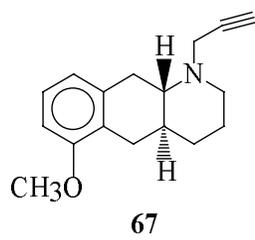
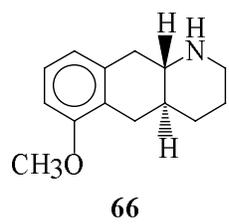
63



64



65



## **M. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Οι αντιδράσεις έγιναν σε ατμόσφαιρα αζώτου. Οπου απαιτήθηκαν άνυδρες συνθήκες οι σφαιρικές φιάλες πυράνθηκαν σε υψηλό κενό.

Οι διαλύτες τετραϋδροφουράνιο και διαιθυλαιθέρας χρησιμοποιήθηκαν μετά από απόσταξη από Νάτριο / Βενζοφαινόνη. Η μεθανόλη και η αιθανόλη αποστάχθηκαν από μαγνήσιο και φυλάχθηκαν σε μοριακά κόσκινα μεγέθους 3A.

Η πορεία των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) , σε γυάλινα πλακίδια επιστρωμένα με silica gel. Για την εμφάνιση τους χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία UV (254nm), ατμοί ιωδίου ή 3% αιθανολικό διάλυμα φωσφομολυβδικού οξέως και θέρμανση. Ο διαχωρισμός των μιγμάτων έγινε με χρωματογραφία στήλης (silica gel 60 - 200 mesh, pH = 6.5 - 7.5).

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν σε συσκευή Thomas - Hoover και δεν είναι διορθωμένα. Τα φάσματα I.R. καταγράφηκαν σε φασματογράφο της Perkin Elmer μοντέλο 735. Τα φάσματα NMR καταγράφηκαν είτε σε φασματογράφο 250 MHz της Brucker, είτε σε φασματογράφο 80 MHz της Varian. Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρονται σε ppm σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο. Τα φάσματα μάζας καταγράφηκαν σε φασματογράφο διπλής εστίασης Du Pont 21 - 492. Η στοιχειακή ανάλυση έγινε στο εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στο εργαστήριο Θαλάσσιας Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και είναι εντός του 0,4% των θεωρητικών τιμών.

## A. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΡΥΛΟ-ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΩΝ

### 3,4-ΑΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ ΒΕΝΖΑΛΛΕΥΔΗ (17)

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF(140ml) και η 3,4-διϋδρόξυ βενζαλδεύδη (10gr, 0,0725mol). Το διάλυμα ψύχθηκε στους 0°C και ακολούθως προστέθηκε σε μικρές δόσεις και υπό ανάδευση, υδρίδιο του νατρίου 70% σε παραφινέλαιο (5,7gr, 0,166mol). Ακολούθως προστέθηκε το βενζυλοχλωρίδιο (20,2gr, 18,4ml, 0,1594mol) στάγδην και το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, προστέθηκε πάγος και το μίγμα αποχύθηκε σε 200ml αιθέρα. Ακολούθως, η αιθερική στοιβάδα εκχυλίστηκε με 5x20ml διαλύματος NaOH 1N, 10x20ml H<sub>2</sub>O και 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Εν συνεχεία ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και ο αιθέρας απομακρύνθηκε με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση, για να δώσει ένα ανοιχτόχρωμο κίτρινο στερεό. Η απόδοση ήταν 22gr ή 95,5%.

Σ.Τ. 92 - 94° C.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα.

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9,95(s, 1H), 7,75-7,40(m, 13H), 5,17(s, 4H).

### 3,4-ΑΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ Β - ΝΙΤΡΟΣΤΥΡΕΝΙΟ (18)

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml εφοδιασμένη με ψυκτήρα και μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν οξικό οξύ (20ml, 0,35mol), 3,4 διβενζυλόξυ βενζαλδεύδη (3gr, 9,4mmol), οξικό αμμώνιο (1,09gr, 0,0142mol), και νιτρομεθάνιο (1,04ml, 1,17gr, 0,0189mol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 120°C υπό βρασμό για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, προστέθηκε νερό και εκχυλίστηκε το μίγμα με 5x20ml αιθέρα. Οι αιθερικές στοιβάδες εκχυλίστηκαν με NaOH 1N έως ουδέτερου pH και ακολούθως με 2x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Εν συνεχεία η αιθερική στοιβάδα ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και απομακρύνθηκε ο αιθέρας με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν ανακρυσταλλώθηκε από θερμή αιθανόλη για να δώσει ένα κίτρινο στερεό με απόδοση 2,8gr ή 82%.

Σ.Τ. 117 - 119° C.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα.

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,87(d, J=14Hz, 1H), 7,45(d, J=14Hz, 1H), 7,35(s, 10H), 7,05(s, 3H), 5,20(s, 2H), 5,15(s, 2H).

**1-(3,4-ΔΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-ΝΙΤΡΟ-ΑΙΘΥΛΟ-ΒΕΝΖΥΛΑΙΘΕΡΑΣ**

**(19)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν βενζυλική αλκοόλη (15ml, 0,145mol) και μεταλικό νάτριο (0,48gr, 0,0207mol). Αφού διαλύθηκε το νάτριο, προστέθηκε 3,4-διβενζυλόξυ β-νιτροστυρένιο (2,5gr, 6,9mmol) διαλυμένο σε άνυδρο THF (100ml) στάγδην και υπό ανάδευση, στο προηγούμενο μίγμα. Ακολούθως και ύστερα από 10 λεπτά προστέθηκε οξικό οξύ (18ml) σχηματίζοντας ένα παχύρευστο κίτρινο - πορτοκαλί διάλυμα.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση το THF, ακολούθως προστέθηκε νερό στο μίγμα της αντίδρασης και τέλος η υδατική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 3x20ml αιθέρα. Ακολούθως η αιθερική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 5x15ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub>, 3x10ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και ο αιθέρας αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Η περίσσεια της βενζυλικής αλκοόλης απομακρύνθηκε με απόσταξη υπό κενό στους 60°C χρησιμοποιώντας συσκευή Kugelrohr. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία με 4% ακετόνη/τολουόλιο για να δώσει ένα παχύρευστο κίτρινο υγρό σε απόδοση 2gr ή 68%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα.

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3033, 2927, 1555, 1381, 1268, 1137, 1023, 735, 697.

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,40-7,20(m, 15H), 6,95-6,80(m, 3H), 5,20(s, 2H), 5,15(s, 2H), 4,97(dd, J<sub>1</sub>=4Hz, J<sub>2</sub>=9Hz, 1H), 4,57(dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=12Hz, 1H), 4,41(d, J=10Hz, 1H), 4,22(dd, J<sub>1</sub>=4Hz, J<sub>2</sub>=12Hz, 1H), 4,19(d, J=10Hz, 1H).

GC/MS (m/z) : 469 (M<sup>+</sup>), 361(M-108)<sup>+</sup>, 181(M-288)<sup>+</sup>, 91(M-378)<sup>+</sup>.

**2-(3,4-ΔΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-ΒΕΝΖΥΛΟΞΥ ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗ (21)**

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν ο 1-(3,4-διβενζυλόξυ-φαίνυλο)-2-νίτρο-αιθύλο-βενζυλαιθέρας (0,2gr, 0,43mmol), απόλυτη αιθανόλη (25ml) και Pt 5% σε ενεργό άνθρακα (0,05gr). Η υδρογόνωση έγινε με πίεση 1Atm για 48 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (5ml) για την εξουδετέρωση του καταλύτη. Εγινε διήθηση και απόσταξη της αιθανόλης και του χλωροφορμίου υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία με 4% μεθανόλη / διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,1gr ή 54%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3372, 3031, 2926, 1263, 1179, 1134, 1074, 1026, 737, 697.

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,40-7,25(m, 15H), 6,93-6,80(m, 3H), 5,15(s, 4H), 4,42(d, J=11Hz, 1H), 4,17(d, J=11Hz, 1H), 4,10(dd, J<sub>1</sub>=2Hz, J<sub>2</sub>=4Hz, 1H), 2,87(d, J=4Hz, 1H), 2,80(d, J=2Hz, 1H), 1,50(s, 2H, exch. D<sub>2</sub>O).

GC/MS (m/z) : 439 (M<sup>+</sup>), 409(M-30)<sup>+</sup>, 371(M-68)<sup>+</sup>, 181(M-258)<sup>+</sup>, 91(M-348)<sup>+</sup>.

**1-(3,4-ΔΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-ΝΙΤΡΟ-ΑΙΘΥΛΟ-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΑΙΘΕΡΑΣ (20)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν κυκλοέξυλο-μεθανόλη (12ml, 0,098mol), και μεταλικό νάτριο (0,57gr, 0,0245mol). Αφού διαλύθηκε το νάτριο, προστέθηκε 3,4-διβενζυλόξυ β-νιτροστυρένιο (3gr, 8,3mmol) διαλυμένο σε ξηρό THF (60ml), στάγδην και υπό ανάδευση στο προηγούμενο μίγμα. Ακολούθως και ύστερα από 10min προστέθηκε οξικό οξύ (15ml) σχηματίζοντας ένα παχύρευστο κίτρινο - πορτοκαλί διάλυμα.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση το THF, ακολούθως προστέθηκε νερό στο μίγμα της αντίδρασης και τέλος η υδατική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 3x20ml αιθέρα. Ακολούθως η αιθερική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 5x15ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub>, 3x10ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και ο αιθέρας αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση. Η περίσσεια της κυκλοέξυλο-μεθανόλης απομακρύνθηκε με απόσταξη υπό κενό στους 50°C χρησιμοποιώντας συσκευή Kugelrohr. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία με 5%, 10%, 15% οξικό αιθυλεστέρα / πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει ένα κίτρινο παχύρευστο υγρό. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 3,5gr ή 89%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3032, 2925, 2852, 1557, 1450, 1380, 1261, 1162, 1136, 1026, 735, 697.

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,80-7,35(m, 10H), 7,10-6,95(m, 3H), 5,20(s, 2H), 5,15(s, 2H), 4,97(dd, J<sub>1</sub>=4Hz, J<sub>2</sub>=9Hz, 1H), 4,53(dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=11Hz, 1H), 4,25(dd, J<sub>1</sub>=4Hz, J<sub>2</sub>=11Hz, 1H), 3,20-3,05(m, 2H), 1,85-0,95(m, 11H).

GC/MS (m/z) : 475 (M<sup>+</sup>), 384(M-91)<sup>+</sup>, 181(M-294)<sup>+</sup>, 91(M-384)<sup>+</sup>.

**2-(3,4-ΔΙΒΕΝΖΥΛΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΟΞΥ ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗ (22)**

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν 1-(3,4-διβενζυλόξυ-φαίνυλο)-2-νιτρο-αιθυλο-μέθυλο-κυκλοεξυλαιθέρας (0,5gr, 1,10mmol), απόλυτη αιθανόλη (40ml) και Pt 10% σε ενεργό άνθρακα (0,1gr). Η υδρογόνωση έγινε με πίεση 1Atm για 48 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος αρχικά προστέθηκε χλωροφόρμιο (3ml) για την εξουδετέρωση του καταλύτη κι εν συνεχεία έγινε διήθηση και απόσταξη της αιθανόλης και του χλωροφορμίου υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καθарίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη / διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,15gr ή 32%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3371, 3032, 2922, 2852, 1452, 1263, 1179, 1134, 1026, 736, 697.

$^1\text{H}$  NMR(80MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,37-7,20(m, 10H), 6,90-6,75(m, 3H), 5,15(s, 2H), 5,10(s, 2H), 4,07(dd,  $J_1=5\text{Hz}$ ,  $J_2=6\text{Hz}$ , 1H), 3,07(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 3,00(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 2,85-2,70(m, 2H), 1,70-0,90(m, 13H).

GC/MS (m/z) : 445 ( $\text{M}^+$ ), 415( $\text{M}-30$ ) $^+$ , 319( $\text{M}-126$ ) $^+$ , 181( $\text{M}-264$ ) $^+$ , 91( $\text{M}-354$ ) $^+$ .

#### **2-(3,4-ΔΙΥΔΡΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΞΥΛΟΞΥ-ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗ (4)**

Σε σφαιρική φιάλη των 10ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν 2-(3,4-διβενζυλόξυ-φαίνυλο)-2-μέθυλο-κυκλοοξυλόξυ-αιθυλαμίνη (0,19gr, 0,43mmol), απόλυτη αιθανόλη (7ml) και Pd 5% σε ενεργό άνθρακα (0,045gr). Η υδρογόνωση έγινε με πίεση 1Atm για 2,5 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά προστέθηκε χλωροφόρμιο (2ml) για την εξουδετέρωση του καταλύτη κι εν συνεχεία έγινε διήθηση και αποστάχθηκε η αιθανόλη και το χλωροφόρμιο υπό ελαττωμένη πίεση. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,11gr ή 97%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 6,80(s, 1H), 6,78(d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 6,69(d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 4,40(br.d,  $J=9,5\text{Hz}$ , 1H), 3,15(m, 2H), 3,15(dd,  $J_1=J_2=9,5\text{Hz}$ , 1H), 3,00(br.d,  $J=9,5\text{Hz}$ , 1H), 1,70(m, 4H), 1,30(m, 5H), 0,95(m, 2H).

GC/MS (m/z) : 265 ( $\text{M}^+$ ), 235( $\text{M}-30$ ) $^+$ , 139( $\text{M}-126$ ) $^+$ , 96( $\text{M}-169$ ) $^+$ .

Στοιχειακή Ανάλυση :  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  : C, H, N, O.

#### **2-(3,4-ΔΙΥΔΡΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΟ)-2-BENZΥΛΟΞΥ-ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗ (5)**

Σε σφαιρική φιάλη των 10ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν 2-(3,4-διβενζυλόξυ-φαίνυλο)-2-βενζυλόξυ αιθυλαμίνη (0,25gr, 0,57mmol), απόλυτη αιθανόλη (7ml) και Pd 5% σε ενεργό άνθρακα(0,08 gr). Η υδρογόνωση έγινε με πίεση 1 Atm για 2,5 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (2ml), για την εξουδετέρωση του καταλύτη. Έγινε διήθηση και αποστάχθηκαν η αιθανόλη και το χλωροφόρμιο υπό ελαττωμένη πίεση. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,14gr ή 95%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

$^1\text{H}$  NMR(250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,30(m, 5H), 6,87(s, 1H), 6,83(d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 6,75(d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 4,55(br.d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 4,48(d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 4,32(d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 3,30(dd,  $J_1=J_2=12\text{Hz}$ , 1H), 3,15(br.d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H).

GC/MS (m/z) : 259 ( $\text{M}^+$ ).

Στοιχειακή Ανάλυση :  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  : C, H, N, O.

#### **$\beta$ - NITΡΟΣΤΥΡΕΝΙΟ (7)**

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν βενζαλδεύδη (6,5ml, 6,78gr, 0,064mol), μεθανόλη (20ml) και νιτρομεθάνιο (4,5ml, 5,16gr, 0,0832mol). Το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C και ακολούθως προστέθηκε με αργό ρυθμό διάλυμα NaOH 3N (28ml, 0,0832mol). Το μίγμα που είχε κόκκινο χρώμα, αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15min. Ακολούθως το παραπάνω μίγμα αποχύθηκε με αργό ρυθμό σε κωνική φιάλη που είχε διάλυμα HCl 3N (60ml, 0,166mol) υπό ανάδευση προς σχηματισμό ενός κίτρινου στερεού. Η απόδοση ήταν 8,4gr ή 88%.

Σ.Τ. 56°C.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα.

$^1\text{H NMR}$ (80MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,94(d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 7,49(d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 7,47(s, 5Hz).

### **1-ΦΑΙΝΥΛΟ-(2-ΝΙΤΡΟΑΙΘΥΛΟ)-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΑΙΘΕΡΑΣ (8)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν κυκλοέξυλο-μεθανόλη (20ml, 0,163mol) και μεταλικό νάτριο (1,38gr, 0,060mol). Αφού διαλύθηκε το νάτριο, προστέθηκε β- νιτροστυρένιο (3gr, 0,020mol) διαλυμένο σε άνυδρο THF (120ml) στάγδην και υπό ανάδευση στο προηγούμενο μίγμα. Ακολούθως και ύστερα από 10min επιπλέον ανάδευση προστέθηκε οξικό οξύ (10ml) σχηματίζοντας ένα παχύρευστο κίτρινο διάλυμα.

Για την απομόνωση του προϊόντος αρχικά αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση το THF, ακολούθως προστέθηκε νερό στο μίγμα της αντίδρασης το οποίο εκχυλίσθηκε με 3x20ml αιθέρα. Ακολούθως η αιθερική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 5x15ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$ , 3x10ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , ξηράθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο αιθέρας υπό ελαττωμένη πίεση. Η περίσσεια της κυκλοέξυλο-μεθανόλης απομακρύνθηκε με απόσταξη υπό κενό στους 50°C χρησιμοποιώντας συσκευή Kugelrohr. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία με 5% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει ένα κίτρινο υγρό με απόδοση 3,5gr ή 67%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3032, 2924, 2852, 1558, 1452, 1380, 1157, 763, 700.

$^1\text{H NMR}$ (80MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,32(s, 5H), 4,97(dd,  $J_1=4\text{Hz}$ ,  $J_2=9\text{Hz}$ , 1H), 4,55(dd,  $J_1=9\text{Hz}$ ,  $J_2=11\text{Hz}$ , 1H), 4,25(dd,  $J_1=4\text{Hz}$ ,  $J_2=11\text{Hz}$ , 1H), 3,14(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 3,09(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 1,75-0,85(m, 11H).

GC/MS (m/z) : 203 (M -  $\text{CH}_2\text{NO}_2^+$ ), 121(M-142) $^+$ , 97(M-166) $^+$ .

### **2-ΦΑΙΝΥΛΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΟΞΥ-ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗ (3)**

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν 2-φαίνυλο-2-νίτροαιθύλο-μέθυλο-κυκλοεξυλαιθέρας (2,5gr, 9,5mmol), απόλυτη αιθανόλη (30ml) και Pt 10% σε ενεργό άνθρακα (0,8gr). Η υδρογόνωση έγινε με πίεση 1Atm για 48 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (10ml) για την εξουδετέρωση του καταλύτη. Εγινε διήθηση και απόσταξη της αιθανόλης και του χλωροφορμίου υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία με 4% μεθανόλη / διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 1,1gr ή 50%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3369, 3030, 2922, 2851, 1451, 1155, 757, 701.

$^1\text{H}$  NMR(80MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,25(s, 5H), 4,17(dd,  $J_1=J_2=5\text{Hz}$ , 1H), 3,15(d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3,11(d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 2,82(d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H), 1,90-1,10(m, 13H).

GC/MS (m/z) : 203 (M -  $\text{CH}_2\text{NH}_2^+$ ), 107(M-126)<sup>+</sup>, 97(M-136)<sup>+</sup>.

### **ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙΟΜΕΡΩΝ ΤΗΣ 2-ΦΑΙΝΥΛΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΟΞΥ-ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΗΣ (3)**

Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν η αμίνη **15** (1gr, 0,0043mol), (+) ταρταρικό οξύ (0,65gr, 4,3mmol), αιθανόλη (15ml) και νερό (2ml). Δημιουργήθηκαν έτσι δύο διαστερομερή άλατα. Το διάλυμα τοποθετήθηκε στους  $-4^\circ\text{C}$  και καταβυθίστηκε εκλεκτικά το ένα από τα δύο διαστερομερή με τη μορφή λευκών κρυστάλλων. Το Σ.Τ. βρέθηκε  $133 - 141^\circ\text{C}$ . Ακολούθησαν τρεις ανακρυσταλλώσεις από αιθανόλη, όπου και σταθεροποιήθηκε το Σ.Τ. στους  $146^\circ\text{C}$ .

Ακολούθως, 30mgr του διαστερομερούς άλατος εξουδετερώθηκαν με  $\text{NaOH}$  1N και εκχυλίσθηκαν με αιθέρα. Η αιθερική στοιβάδα ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο αιθέρας υπό ελαττωμένη πίεση, για να δώσει 13,5mgr ελεύθερης αμίνης. Η οπτική στροφή μετρήθηκε σε διάλυμα που προέκυψε από την διάλυση των 13,5mgr της αμίνης σε 1,35ml αιθανόλης και ήταν  $[\alpha] = -41,4^\circ$  ( $c=1,0$  EtOH). Εν συνεχεία έγινε εξουδετέρωση του άλατος που παρέμεινε στο υπερκείμενο διάλυμα, με  $\text{NaOH}$  1N και ακολούθησε εκχύλιση του με αιθέρα. Η αιθερική στοιβάδα ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο αιθέρας υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 0,6gr αμίνης.

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία για την καταβύθιση του άλλου διαστερομερούς άλατος, αυτή τη φορά με προσθήκη (-) ταρταρικού οξέος (0,385gr, 2,57mmol), της αμίνης (0,6gr, 2,57mmol), σε αιθανόλη (20ml) και νερό (8ml). Το Σ.Τ. των κρυστάλλων ύστερα από πολλαπλές ανακρυσταλλώσεις προσέγγισε την τιμή των  $146^\circ\text{C}$ .

Εξουδετερώθηκαν 20mgr άλατος με  $\text{NaOH}$  1N για να δώσουν 4mgr αμίνης. Η οπτική στροφή μετρήθηκε σε διάλυμα που προέκυψε από τη διάλυση 4mgr αμίνης σε 0,8ml αιθανόλης και ήταν  $[\alpha] = +41,2^\circ$  ( $c = 0,5$ , EtOH).

Θεωρώντας ότι η μέγιστη οπτική στροφή είναι  $-41,4^\circ$  τότε η εναντιομερική περίσσεια του (+) εναντιομερούς υπολογίσθηκε :  $e.e.\% = [(41,4 - 41,2)/41,4] \times 100 = 99,5$ .

### **ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΟΧΛΩΡΙΔΙΟ (9)**

Σε σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν κυκλοεξανόλη (75ml, 72,2gr, 0,72mol), πυκνό υδροχλωρικό οξύ (180ml) και χλωριούχο ασβέστιο (58,2gr). Το μίγμα θερμάνθηκε υπό βρασμό στους 110°C για 15 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος απομακρύνθηκε η υδατική φάση και έγιναν εκπλύσεις της οργανικής στοιβάδας με 5x15ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, 5x15ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και πάλι με 5x15ml κορεσμένο NaCl. Ακολούθως προστέθηκε περίσσεια χλωριούχου ασβεστίου στην οργανική φάση και αφέθηκε για 12 ώρες. Εν συνεχεία έγινε απόσταξη υπό κενό στους 33°C για να δώσει το προϊόν με απόδοση 55gr ή 65%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4,03-3,85(m, 1H), 2,20-1,20(m, 10H).

### **ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΟΜΕΘΑΝΟΛΗ (10)**

Σε προξηραμένη τρίλαμη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρος αιθέρας (120ml), ρινίσματα μαγνησίου (10,1gr, 0,42mol) και το 1/4 της συνολικής ποσότητας του κυκλοέξυλο-χλωριδίου (45gr, 0,38mol) διαλυμένου σε άνυδρο αιθέρα (100ml). Για να ξεκινήσει η αντίδραση Grignard, προστέθηκε ένας κόκος ιωδίου και θερμάνθηκε το διάλυμα. Ακολούθως προστέθηκε και το υπόλοιπο διάλυμα του κυκλοέξυλοχλωριδίου σε αιθέρα, στάγδην και υπό ανάδευση.

Σε δεύτερη σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε παραφορμαλδεύδη (45gr), θερμάνθηκε στους 180°C και διαβιβάστηκαν οι ατμοί της δημιουργούμενης φορμαλδεΐδης στην πρώτη σφαιρική φιάλη, που είχε δημιουργηθεί το οργανομαγνησιακό αντιδραστήριο. Η διαβίβαση των ατμών της φορμαλδεΐδης έγινε για 40min. Ακολούθησε ανάδευση του διαλύματος για ακόμη 15min και τότε προστέθηκε πάγος για την υδρόλυση του συμπλόκου.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά διηθήθηκε το διάλυμα και εν συνεχεία εκχυλίσθηκε με 3x40ml αιθέρα. Ακολούθως η αιθερική φάση εκπλύθηκε με 2x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο αιθέρας υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει την κυκλοέξυλο-μεθανόλη. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 27,5gr, ή 64%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

<sup>1</sup>H NMR(80MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3,41(d, J=5Hz, 2H), 2,38(s, 1H, exch. D<sub>2</sub>O), 1,85-1,05(m, 11H).

## **B. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ**

### **ΕΝΑΜΙΝΗ ΜΕ ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΗ ΤΗΣ Β-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗΣ (30)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, ψυκτήρα και συσκευή Dean - Stark, προστέθηκαν βενζόλιο (100ml), β-τετραλόνη (5ml, 5,53gr, 39,2mmol), καταλυτική ποσότητα πάρα-τολουολσουλφονικού οξέος και πυρρολιδίνη (5,55ml, 66,67mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε υπό βρασμό για 90 λεπτά. Έλεγχος της αντίδρασης με I.R. έδειξε το τέλος της, με την απουσία της χαρακτηριστικής απορρόφησης για το καρβονύλιο. Ακολούθως αποστάχθηκε ο διαλύτης σε ελατωμένη πίεση και το προϊόν ανακρυσταλλώθηκε από πετρελαϊκό αιθέρα δίνοντας 6,5gr εναμίνης με απόδοση 83%.

Σημείο Τήξης 82-83°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2969, 2943, 1611, 1454, 1369, 1249.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,99-6,93(m, 2H), 6,81-6,77(m, 2H), 5,08(s, 1H), 3,22(t,  $J=6,6\text{Hz}$ , 2H), 2,78(t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 2H), 2,42(t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 2H), 1,87(t,  $J=6,6\text{Hz}$ , 2H).

GC/MS (m/z) : 199 ( $\text{M}^+$ ), 129( $\text{M}-70$ )<sup>+</sup>, 115( $\text{M}-84$ )<sup>+</sup>.

### **1, 4, 5, 6 -ΤΕΤΡΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝ-3-(2-*H*)-ΟΝΗ (31)**

Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν η εναμίνη της β- τετραλόνης (0,7gr, 3,77mmol) και ακρυλαμίδιο (0,8gr, 11,3mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C και ύστερα από 30 λεπτά η αντίδραση τελείωσε. Ακολούθως, ανυψώθηκε η θερμοκρασία στους 130°C για 15 λεπτά, κι ακολούθως αφού επανήλθε το μίγμα σε θερμοκρασία δωματίου προστέθηκαν νερό (10ml) και μια σταγόνα οξικού οξέος με ανάδευση για 30 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (50ml), εκπλύθηκε η οργανική φάση με 2x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, διηθήθηκε και ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Απόσταξη του διαλύτη σε ελατωμένη πίεση έδωσε το προϊόν που ανακρυσταλλώθηκε από οξικό αιθυλεστέρα για να δώσει τελικά 0,55gr με απόδοση 73%.

Σημείο Τήξης 172-175°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3402, 1681, 1656, 1490, 1383, 1248, 1213, 1046, 738.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8,03(s, 1H), 7,21(dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 7,07(dd,  $J_1=3,8\text{Hz}$ ,  $J_2=6\text{Hz}$ , 1H), 7,06(d,  $J=3,8\text{Hz}$ , 1H), 7,03(d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 2,88(t,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H), 2,72-2,60(m, 4H), 2,37(t,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H).

**Trans- 1,4,4a,5,6,10b- ΕΞΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝ-3-(2-H)-ΟΝΗ (32)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν άνυδρο διχλωρομεθάνιο (60ml), 1,4,5,6 τετραϋδροβενζο[fl]κινολιν-3-(2H)-όνη (1,7gr, 8,54mmol), και τριαίθυλοσιλάνιο (10ml, 62,75mmol). Ακολουθως το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C, προστέθηκε τριφθοροξικό οξύ (20ml, 260mmol) στάγδην και αναδευτήκε για 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε διχλωρομεθάνιο (20ml), και έγιναν εκπλύσεις με 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολουθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε σε ελλατωμένη πίεση για να δώσει ύστερα από ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα 1,3gr προϊόντος με απόδοση 75%.

Σημείο Τήξης 202-203°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3284, 3058, 2937, 2878, 1656, 1452, 1371, 1248, 1211, 1045, 742.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,33(s, 1H), 7,30-7,10(m, 4H), 3,35(ddd, J<sub>1</sub>=3,2Hz, J<sub>2</sub>=11,9Hz, J<sub>3</sub>=13,3Hz, 1H), 2,95(m, 2H), 2,75-2,55(m, 4H), 2,15-2,05(m, 1H), 1,95-1,60(m, 2H).

GC/MS (m/z) 201 (M<sup>+</sup>), 142(M-59)<sup>+</sup>, 129(M-72)<sup>+</sup>, 115(M-86)<sup>+</sup>.

**Trans- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (33)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρος αιθέρας (60ml), trans- 1, 4, 4a, 5, 6, 10b εξαϋδροβενζο[fl]κινολιν-3-(2H)-όνη (0,18gr, 0,895mmol), υδρίδιο λιθίου αλουμινίου (0,32gr, 8,42mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε υπό αναβρασμό για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκαν νερό (0,32ml), υδατικό διάλυμα 15% καυστικού νατρίου (0,32ml) και πάλι νερό (1ml). Εγινε διήθηση, εκπλύθηκε η οργανική φάση με 2x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε σε ελλατωμένη πίεση για να δώσει 0,14gr αμίνης με απόδοση 84%.

Σημείο Τήξης 94°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3279, 3061, 2931, 2857, 2800, 1490, 1437, 737.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,25-7,05(m, 4H), 3,17(dd, J<sub>1</sub>=3,2Hz, J<sub>2</sub>=13,1Hz 1H), 2,96-2,89(m, 3H), 2,73(dt, J<sub>1</sub>=3,2Hz, J<sub>2</sub>=11,8Hz, 1H), 2,56-2,45(m, 3H), 1,97-1,89(m, 2H), 1,83-1,65(m, 3H), 1,31-1,24(m, 1H).

GC/MS (m/z) 187 (M<sup>+</sup>), 158(M-29)<sup>+</sup>, 144(M-43)<sup>+</sup>, 129(M-58)<sup>+</sup>, 115(M-72)<sup>+</sup>.

**Trans- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N-ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ(34)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF (4ml), trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-οκταϋδροβενζο[fl]κινολίνη (0,15gr, 0,8mmol) και προπάργγυλο βρωμίδιο (0,1gr, 0,8mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (25ml), η οργανική φάση εκχυλίσθηκε με 5x5ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,1gr ή 60%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3400, 3299, 3062, 3018, 2933, 2858, 2804, 1604, 1580, 1491, 1450, 1439, 1340, 1274, 1143, 742.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,30-7,27(m, 1H), 7,19-7,05(m, 3H), 3,86(dd, J<sub>1</sub>=2,3Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,39(dd, J<sub>1</sub>=2,3Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 2,93-2,85(m, 3H), 2,65-2,56(m, 2H), 2,51(dt, J<sub>1</sub>=3,3Hz, J<sub>2</sub>=12,9Hz, 1H), 2,37-2,27(m, 1H), 2,18(t, J=2,3Hz, 1H), 1,89-1,77(m, 2H), 1,64-1,47(m, 1H), 1,35-1,18(m, 1H), 0,94-0,84(m, 1H).

GC/MS (m/z) 225 (M<sup>+</sup>), 186(M-39)<sup>+</sup>, 156(M-69)<sup>+</sup>, 143(M-82)<sup>+</sup>, 129(M-96)<sup>+</sup>, 115(M-110)<sup>+</sup>, 107(M-118)<sup>+</sup>, 91(M-134)<sup>+</sup>.

**Trans- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N-(3'- ΤΡΙΒΟΥΤΥΛΟΚΑΣΣΙΤΕΡΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (35)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο τολουόλιο (40ml), το προπάργγυλο παράγωγο 34 (0,22gr, 0,98mmol), υδρίδιο του τριβούτυλο κασσιτέρου (0,85gr, 2,93mmol) και καταλυτική ποσότητα AIBN. Το μίγμα θερμάνθηκε στους 90 C για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος αποστάχθηκε το τολουόλιο υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,2gr ή 40%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3414, 2955, 2927, 2870, 2786, 1601, 1491, 1457, 1376, 1339, 1278, 1148, 1112, 1078, 1046.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,28-7,25(m, 1H), 7,14-7,07(m, 3H), 6,09(s, 2H), 3,58(dd, J<sub>1</sub>=2,6Hz, J<sub>2</sub>=14,7Hz, 1H), 3,13(dd, J<sub>1</sub>=5,0Hz, J<sub>2</sub>=14,7Hz, 1H), 3,07-3,02(m, 1H), 2,88-2,82(m, 2H), 2,66-2,59(m, 1H), 2,50-2,45(m, 1H), 2,37-2,33(m, 1H), 2,22-2,08(m, 2H), 1,60-0,80(m, 31H).

**Trans- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N-(3'- ΙΩΛΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ(26)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν η ένωση **35** (0,2gr, 0,39mmol), άνυδρο χλωροφόρμιο (10ml) και διάλυμα ιωδίου 0,1M σε χλωροφόρμιο (2ml) στάγδην έως την πλήρη διατήρηση του κόκκινου χρώματος του διαλύματος. Το σύστημα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (15ml) και έγιναν εκχυλίσεις με 6x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  και 3x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε κι αποστάχθηκε το χλωροφόρμιο υπό ελατωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,12gr ή 87%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3387, 3060, 3018, 2928, 2855, 2792, 2748, 1642, 1599, 1491, 1451, 1377, 1341, 1304, 1276, 1260, 1190, 145, 1114, 1096, 742.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,27-7,24(m, 1H), 7,17-7,04(m, 3H), 6,64(ddd,  $J_1=6,5\text{Hz}$ ,  $J_2=7,6\text{Hz}$ ,  $J_3=14\text{Hz}$ , 1H), 6,23(dd,  $J_1=0,8\text{Hz}$ ,  $J_2=14\text{Hz}$ , 1H), 3,39(ddd,  $J_1=0,8\text{Hz}$ ,  $J_2=6,5\text{Hz}$ ,  $J_3=14,7\text{Hz}$ , 1H), 3,21(dd,  $J_1=7,6\text{Hz}$ ,  $J_2=14,7\text{Hz}$ , 1H), 2,98-2,84(m, 3H), 2,58(dt,  $J_1=3,2\text{Hz}$ ,  $J_2=9,8\text{Hz}$ , 1H), 2,47(ddd,  $J_1=3,2\text{Hz}$ ,  $J_2=8,0\text{Hz}$ ,  $J_3=12,8\text{Hz}$ , 1H), 2,32-2,10(m, 3H), 1,84-1,73(m, 1H), 1,68-1,52(m, 2H), 1,32-1,16(m, 1H).

GC/MS (m/z): 353( $\text{M}^+$ ), 226( $\text{M}-127$ )<sup>+</sup>, 167( $\text{M}-186$ )<sup>+</sup>, 143( $\text{M}-210$ )<sup>+</sup>, 129( $\text{M}-224$ )<sup>+</sup>, 115( $\text{M}-238$ )<sup>+</sup>.

**Cis- 1, 4, 4a, 5, 6, 10b- ΕΞΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝ-3-(2H)- ΟΝΗ (45)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν αιθανόλη (20ml), 1,4,5,6- τετραϋδροβενζο[fl]κινολιν-3-(2H)-όνη (0,15gr, 0,75mmol), και καταλύτης παλλάδιο 5% σε άνθρακα (0,075gr). Ακολούθως το μίγμα απαερώθηκε με άζωτο κι εν συνεχεία διοχετεύθηκε αέριο υδρογόνο, υπό συνεχή ανάδευση για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος, προστέθηκε χλωροφόρμιο (2ml) για την εξουδετέρωση του καταλύτη. Εγινε διήθηση, αποστάχθηκε η αιθανόλη και το χλωροφόρμιο υπό ελατωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία με 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,1gr ή 66%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3207, 3060, 2941, 1661, 1451, 1371, 1258, 1218, 748.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,35(s, 1H), 7,25-7,05(m, 4H), 3,80(ddd,  $J_1=5,5\text{Hz}$ ,  $J_2=7,9\text{Hz}$ ,  $J_3=10,6\text{Hz}$ , 1H), 3,14(ddd,  $J_1=4,5\text{Hz}$ ,  $J_2=9,6\text{Hz}$ ,  $J_3=10,6\text{Hz}$  1H), 2,91-2,67(m,2H), 2,42(ddd,  $J_1=2,7\text{Hz}$ ,  $J_2=9,6\text{Hz}$ ,  $J_3=11,2\text{Hz}$ , 1H),2,30(dddd,  $J_1=2,7\text{Hz}$ ,  $J_2=4,5\text{Hz}$ ,  $J_3=7,2\text{Hz}$ ,  $J_4=12,4\text{Hz}$ , 1H), 2,18-1,83(m, 4H).  
GC/MS (m/z) 201 ( $\text{M}^+$ ), 184( $\text{M}-17$ ) $^+$ , 158( $\text{M}-43$ ) $^+$ , 142( $\text{M}-59$ ) $^+$ , 129( $\text{M}-72$ ) $^+$ .

#### **Cis- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- OKTAYAPOBENZO[F]KINOLINH (46)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρος αιθέρας (10ml), η cis-1,4,4a,5,6,10b-εξαϋδροβενζο[f]κινολιν-3-(2H)-όνη (0,08gr, 0,4mmol), υδρίδιο λιθίου αλουμινίου (0,11gr, 3mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε υπό αναβρασμό για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε νερό (0,1ml), υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (0,1ml) και πάλι νερό (0,3ml). Εγινε διήθηση, εκπλύθηκε η οργανική φάση με 2x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε υπό ελλατωμένη πίεση για να δώσει 0,07gr αμίνης με απόδοση 94%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3310, 3061, 2931, 2867, 1490, 1450, 1308, 910, 737.

$^1\text{H}$  NMR (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,19-7,07(m, 4H), 3,23(ddd,  $J_1=3,3\text{Hz}$ ,  $J_2=7,7\text{Hz}$ ,  $J_3=8,6\text{Hz}$  1H), 2,99-2,73(m, 6H), 2,22-2,08(m, 1H), 2,01-1,70(m, 3H), 1,59-1,48(m, 2H).

GC/MS (m/z) 187 ( $\text{M}^+$ ), 158( $\text{M}-29$ ) $^+$ , 144( $\text{M}-39$ ) $^+$ , 129( $\text{M}-58$ ) $^+$ , 115( $\text{M}-72$ ) $^+$ .

#### **Cis- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ OKTAYAPOBENZO[F]KINOLINH(47)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF (10ml), cis-1,2,3,4,4a,5,6,10b-οκταϋδροβενζο[f]κινολίνη (0,20gr, 1,07mmol) και προπάργυλο βρωμίδιο (0,16gr, 1,33mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (40ml), η οργανική φάση εκχυλίσθηκε με 5x10ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελλατωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,12gr ή 50%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3583, 3300, 3060, 3016, 2936, 2870, 2807, 1603, 1491, 1466, 1361, 1345, 1149, 1123, 1087, 739.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,18-7,04(m, 4H), 3,58(dd,  $J_1=2,5\text{Hz}$ ,  $J_2=16,9\text{Hz}$ , 1H), 3,36(dd,  $J_1=2,5\text{Hz}$ ,  $J_2=16,9\text{Hz}$ , 1H), 3,19(ddd,  $J_1=2,7\text{Hz}$ ,  $J_2=4,0\text{Hz}$ ,  $J_3=6,9\text{Hz}$ , 1H), 3,02-2,85(m, 2H), 2,79-2,66(m, 2H), 2,56(ddd,  $J_1=4,2\text{Hz}$ ,  $J_2=7,5\text{Hz}$ ,  $J_3=11,6\text{Hz}$ , 1H), 2,22(t,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 2,05-1,57(m, 6H).  
GC/MS (m/z) 225 ( $\text{M}^+$ ).

### **1,6-ΔΙΜΕΘΟΞΥ ΝΑΦΘΑΛΕΝΙΟ (43)**

Σε σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν υδατικό διάλυμα 2N καυστικού νατρίου (23ml) και 1,6-διυδροξύ ναφθαλένιο (2,5gr, 15,5mmol). Ακολούθως σε θερμοκρασία  $0^\circ\text{C}$ , προστέθηκε στάγδην θειϊκό διμεθύλιο (5,2ml, 54,25mmol) και το μίγμα αναδευτήκε σε θερμοκρασία δωματίου. Υστερα από 3 ώρες προστέθηκαν ακόμη 20ml υδατικού διαλύματος 2N καυστικού νατρίου και 2ml θειϊκού διμεθυλίου και το μίγμα θερμάνθηκε υπό βρασμό για 1 ώρα.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (100ml), η οργανική στοιβάδα εκχυλίσθηκε με 3x30ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , ξηράθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 25% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 2,6gr ή 90%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

$^1\text{H}$  NMR (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8,16(d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 1H), 7,33(d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 1H), 7,29(s, 1H), 7,12(dd,  $J_1=7,8\text{Hz}$ ,  $J_2=8,7\text{Hz}$ , 1H), 7,10(d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 6,67(d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 1H), 3,94(s, 3H), 3,90(s, 3H).

### **5-ΜΕΘΟΞΥ 2-ΤΕΤΡΑΛΙΟΝΗ (44)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν αιθανόλη (60ml) και 1,6-διμεθόξυ ναφθαλένιο (3,6gr, 19,15mmol). Ακολούθως προστέθηκε μεταλλικό νάτριο (3,75gr, 162,75mmol) με συνεχή και γρήγορο ρυθμό και το μίγμα θερμάνθηκε υπό βρασμό έως την πλήρη διάλυση του νατρίου. Ακολούθως το μίγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκαν νερό (40 ml) και πυκνό υδροχλωρικό οξύ (35ml), με συνεχή ανάδευση για 30 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, έγιναν εκχυλίσεις με αιθέρα. Ξήρανση με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διήθηση και απόσταξη της οργανικής φάσης υπό ελαττωμένη πίεση, έδωσε το προϊόν, που καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία με 20, 25% αιθέρα / πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 2gr ή 60%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2958, 2838, 1718, 1589, 1473, 1442, 1266, 1242, 1089, 1078, 1026.

$^1\text{H}$  NMR (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,15(dd,  $J_1=7,6\text{Hz}$ ,  $J_2=8,3\text{Hz}$ , 1H), 6,75(d,  $J=8,3\text{Hz}$ , 1H), 6,71(d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 3,82(s, 3H), 3,55(s, 2H), 3,06(t,  $J=6,8\text{Hz}$ , 2H), 2,50(t,  $J=6,8\text{Hz}$ , 2H).

### **ENAMINH ME ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΗ ΤΗΣ 5-ΜΕΘΟΞΥ 2-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗΣ (36)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 100ml, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, ψυκτήρα και συσκευή Dean Stark, προστέθηκαν 30ml βενζόλιο, 5-μεθόξυ β-τετραλόνη (2gr, 11,3mmol), πυρρολιδίνη (1,6ml, 19,3mmol), καταλυτική ποσότητα πάρα- τολουολσουλφονικού οξέος και το μίγμα θερμάνθηκε υπό αναβρασμό για 90 λεπτά. Έλεγχος της αντίδρασης με IR, έδειξε το τέλος της με την απουσία της χαρακτηριστικής απορρόφησης για του καρβονυλίου. Ακολούθως αποστάχθηκε ο διαλύτης σε ελαττωμένη πίεση και το προϊόν ανακρυσταλλώθηκε από πετρελαϊκό αιθέρα δίνοντας 2,1gr με απόδοση 83%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2961, 2832, 1614, 1594, 1263, 1079, 1035.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6,99(dd,  $J_1=7,7\text{Hz}$ ,  $J_2=8,1\text{Hz}$ , 1H), 6,52(d,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 6,46(d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 1H), 5,08(s, 1H), 3,80(s, 3H), 3,25-3,22(m, 4H), 2,83(t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 2,44(t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 1,93-1,89(m, 4H).

### **5-ΜΕΘΟΞΥ 1, 4, 5, 6 ΤΕΤΡΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝ- 3-(2H)-ΟΝΗ (37)**

Σε σφαιρική φιάλη προστέθηκαν η εναμίνη με πυρρολιδίνη της 5- μεθόξυ 2-τετραλόνης (1,6gr, 6,98mmol) και ακρυλαμίδιο (1,49gr, 20,96mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C και ύστερα από 30 λεπτά η αντίδραση τελείωσε. Ακολούθως, ανυψώθηκε η θερμοκρασία στους 130C για 15 λεπτά και αφού επανήλθε το μίγμα σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε νερό (20ml) και μια σταγόνα οξικού οξέος, με ανάδευση για 30 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (70ml) και εκχυλίσθηκε η οργανική φάση με 3x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$  και με 3x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει το προϊόν που ανακρυσταλλώθηκε από οξικό αιθυλεστέρα με απόδοση 1,1gr ή 69%.

Σημείο Τήξης 244-245°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3214, 1683, 1657, 1495, 1374, 1340, 1257, 1202, 738.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8,19(s, 1H), 7,14(dd,  $J_1=8,2\text{Hz}$ ,  $J_2=7,8\text{Hz}$ , 1H), 6,75(d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 6,70(d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1H), 3,81(s, 3H), 2,88(t,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H), 2,65-2,58(m, 4H), 2,33(t,  $J=8,3\text{Hz}$ , 2H).

### **Trans- 5-ΜΕΘΟΞΥ 1, 4, 4a, 5, 6, 10b- ΕΞΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*f*]ΚΙΝΟΛΙΝ-3-(2H)-ΟΝΗ (38)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν άνυδρο διχλωρομεθάνιο (50ml), 5-μεθόξυ 1, 4, 5, 6, τετραϋδροβενζο[f]κινολιν-3-(2H)-όνη (1,3gr, 5,68mmol) και τριαίθυλο σιλάνιο (6ml, 37,65mmol). Ακολούθως το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C, προστέθηκε στάγδην τριφθοροξικό οξύ (13ml, 170,4mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, προστέθηκε διχλωρομεθάνιο (20ml) και έγιναν εκχυλίσεις με 4x20ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και 4x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 1gr προϊόντος, ύστερα από ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα, με απόδοση 76%. Σημείο Τήξης 294-295°C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3414, 2947, 2836, 1651, 1577, 1474, 1437, 1261, 1085.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,27(dd, J<sub>1</sub>=8,1Hz, J<sub>2</sub>=7,8Hz, 1H), 6,97(d, J=7,8Hz, 1H), 6,79(d, J=8,1Hz, 1H), 6,64(br.s, 1H), 3,86(s, 3H), 3,40(ddd, J<sub>1</sub>=3,1Hz, J<sub>2</sub>=11,3Hz, J<sub>3</sub>=12,6Hz, 1H), 3,03(dd, J<sub>1</sub>=6,6Hz, J<sub>2</sub>=18,5Hz, 1H), 2,76-2,55(m, 5H), 2,12-1,90(m, 1H), 1,75(ddd, J<sub>1</sub>=6,6Hz, J<sub>2</sub>=12,2Hz, J<sub>2</sub>=18,5Hz, 1H), 1,72(ddd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=7,3Hz, J<sub>2</sub>=12,2Hz, 1H).

GC/MS (m/z) 231 (M<sup>+</sup>), 214(M-17)<sup>+</sup>, 172(M-59)<sup>+</sup>, 159(M-72)<sup>+</sup>, 144(M-87)<sup>+</sup>.

### **Trans- 5- MEΘΟΞΥ 1, 2, 3, 4, 4α, 5, 6, 10b-OKTAYAPOBENZO[f]KINOΛΙNH(39)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρος αιθέρας (100ml), trans- 5-μεθόξυ- 1, 4, 4α, 5, 6, 10b - εξαϋδροβενζο[f]κινολιν-3-(2H)-όνη (1gr, 4,33mmol), υδρίδιο λιθίου αλουμινίου (1gr, 26,3mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε υπό αναβρασμό για 4 ώρες. Ακολούθως προστέθηκε νερό (1ml), υδατικό διάλυμα 15% καυστικού νατρίου (1ml) και πάλι νερό (3ml). Εγινε διήθηση, εκπλύθηκε η οργανική φάση με 3x30ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 0,9gr προϊόντος με απόδοση 96%.

Σημείο Τήξης Υδροχλωρικού άλατος 300-301 C

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3390, 2936, 2837, 1581, 1463, 1437, 1260, 1085, 734.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,12(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8,0Hz, 1H), 6,89(d, J=8,0Hz, 1H), 6,66(d, J=8,0Hz, 1H), 3,79(s, 3H), 3,19(dd, J<sub>1</sub>=2,9Hz, J<sub>2</sub>=12,1Hz 1H), 2,92(dd, J<sub>1</sub>=5,3Hz, J<sub>2</sub>=17,3Hz, 1H), 2,81-2,41(m, 4H), 1,90-1,70(m, 6H), 1,33-1,29(m, 1H).

GC/MS (m/z) 217 (M<sup>+</sup>), 188(M-29)<sup>+</sup>, 174(M-43)<sup>+</sup>, 159(M-58)<sup>+</sup>, 144(M-73)<sup>+</sup>.

**Trans- 5-MEΘOΞY 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ(40)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF (60ml), 5-μεθόξυ-trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-οκταϋδροβενζο[fl]κινολίνη (1,4gr, 6,45mmol) και προπάργυλο βρωμίδιο (1,92gr, 7,74mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (100ml), η οργανική φάση εκχυλίσθηκε με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελατωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 1,2gr ή 73%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3290, 3072, 2997, 2937, 2859, 2835, 2754, 1602, 1583, 1566, 1439, 1348, 1261, 1140, 1117, 1091, 1073, 737.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,14(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7,8Hz, 1H), 6,93(d, J=7,8Hz, 1H), 6,69(d, J=7,8Hz, 1H), 3,87(dd, J<sub>1</sub>=2,1Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,84(s, 3H), 3,39(dd, J<sub>1</sub>=2,1Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,01-2,84(m, 2H), 2,67-2,54(m, 5H), 2,46(dt, J<sub>1</sub>=2,6Hz, J<sub>2</sub>=7,2Hz, 1H), 2,30(ddd, J<sub>1</sub>=2,6Hz, J<sub>2</sub>=5,5Hz, J<sub>3</sub>=11,3Hz, 1H), 2,19(t, J=2,1Hz, 1H), 1,89-1,77(m, 2H), 1,44(ddd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=11,5Hz, J<sub>3</sub>=17,8Hz, 1H), 1,21(ddd, J<sub>1</sub>=6,1Hz, J<sub>2</sub>=12,4Hz, J<sub>3</sub>=17,8Hz, 1H).

GC/MS (m/z) 255 (M<sup>+</sup>), 216(M-39)<sup>+</sup>, 173(M-82)<sup>+</sup>, 159(M-96)<sup>+</sup>, 144(M-111)<sup>+</sup>, 129(M-126)<sup>+</sup>, 115(M-140)<sup>+</sup>.

**Trans- 5-MEΘOΞY 1,2,3,4,4a,5,6,10b- N- (3'- ΤΡΙΒΟΥΤΥΛΟΚΑΣΣΙΤΕΡΟ 2'- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[fl]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (41)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο τολουόλιο (25ml), το προπάργυλο παράγωγο **40** (0,3gr, 1,17mmol), υδρίδιο του τριβούτυλο κασσιτέρου (1,0gr, 3,5mmol) και καταλυτική ποσότητα AIBN. Το μίγμα θερμάνθηκε στους 90°C για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος αποστάχθηκε το τολουόλιο υπό ελατωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,45gr ή 70%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3349, 2955, 2933, 2874, 2855, 1587, 1464, 1439, 1415, 1260, 1243, 1088, 1081, 1016, 1002, 736.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,14(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7,9Hz, 1H), 6,91(d, J=7,9Hz, 1H), 6,65(d, J=7,9Hz, 1H), 6,12-6,07(m, 2H), 3,80(s, 3H), 3,61(dd, J<sub>1</sub>=3,4Hz, J<sub>2</sub>=13,7Hz, 1H), 3,33-3,17(m, 1H), 3,07(dd, J<sub>1</sub>=3,4Hz, J<sub>2</sub>=11,5Hz, 1H), 2,95(dd,

$J_1=4,3\text{Hz}$ ,  $J_2=13,7\text{Hz}$ , 1H), 2,72-2,38(m, 4H), 2,29-2,12(m, 3H), 1,85-1,75(m, 2H), 1,66-1,56(m, 3H), 1,48-1,39(m, 4H), 1,32-1,20(m, 8H), 0,93-0,84(m, 13H).

**Trans- 5-MEΘOΞY 1,2,3,4,4α,5,6,10b- N- (3'- ΙΩΔΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟΪΨΙΚΙΝΟΛΙΝΗ (42)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν η ένωση **41** (0,35gr, 0,64mmol) άνυδρο χλωροφόρμιο (15ml) και διάλυμα ιωδίου 0,1M σε χλωροφόρμιο (2ml) έως την πλήρη διατήρηση του κόκκινου χρώματος του διαλύματος. Το σύστημα αφέθηκε αναδευτήκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (15ml) και έγιναν εκχυλίσεις με 6x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  και 3x5ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε κι αποστάχθηκε το χλωροφόρμιο υπό ελατωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,18gr ή 74%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2931, 2834, 2791, 1584, 1468, 1438, 1260, 1195, 1088, 733.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,14(dd,  $J_1=7,9\text{Hz}$ ,  $J_2=8,0\text{Hz}$ , 1H), 6,89(d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 6,70-6,54(m, 2H), 6,28(d,  $J=14,4\text{Hz}$ , 1H), 3,79(s, 3H), 3,39(dd,  $J_1=6,5\text{Hz}$ ,  $J_2=14,8\text{Hz}$ , 1H), 3,29(dd,  $J_1=8,0\text{Hz}$ ,  $J_2=14,8\text{Hz}$ , 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,67-2,44(m, 2H), 2,33-2,15(m, 2H), 1,83(ddd,  $J_1=3,1\text{Hz}$ ,  $J_2=9,0\text{Hz}$ ,  $J_3=12,6\text{Hz}$ , 1H), 1,58(ddd,  $J_1=6,1\text{Hz}$ ,  $J_2=12,0\text{Hz}$ ,  $J_3=18,2\text{Hz}$ ), 1,29-1,13(m, 4H).

GC/MS (m/z) 383 ( $\text{M}^+$ ), 256( $\text{M}-127$ )<sup>+</sup>, 216( $\text{M}-167$ )<sup>+</sup>, 167( $\text{M}-216$ )<sup>+</sup>, 129( $\text{M}-254$ )<sup>+</sup>.

**Trans- 5- ΥΑΡΟΞY 1,2,3,4,4α,5,6,10b- N- (3'- ΙΩΔΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟΪΨΙΚΙΝΟΛΙΝΗ(27)**

Σε σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν το μεθόξυ παράγωγο **42** (0,07gr, 0,18mmol) και πυκνό υδροβρώμιο 48% (5ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στους 120°C για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (20ml) και έγιναν εκχυλίσεις 5x2ml υδατικού διαλύματος 10%  $\text{NaHCO}_3$  και ακολούθως με 5x2ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε, αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελατωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,06gr ή 90%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3305, 2938, 2860, 1585, 1467, 1340, 1279, 912, 785.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6,99(dd,  $J_1=7,7\text{Hz}$ ,  $J_2=8,1\text{Hz}$ , 1H), 6,72-6,55(m, 3H), 6,24(dd,  $J_1=0,7\text{Hz}$ ,  $J_2=14,4\text{Hz}$ , 1H), 3,24(ddd,  $J_1=0,7\text{Hz}$ ,  $J_2=7,1\text{Hz}$ ,  $J_3=14,4\text{Hz}$

1H), 3,18(dd,  $J_1=4,8\text{Hz}$ ,  $J_2=14,8\text{Hz}$ , 1H), 2,93-2,81(m, 2H), 2,66-2,15(m, 3H), 1,90-1,45(m, 7H).

**Trans- 5- ΥΑΡΟΞΥ 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b- N- ΠΡΟΠΙΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[flKΙΝΟΛΙΝΗ (48)**

Σε σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν το μεθόξυ παράγωγο **40** (0,05gr, 0,20mmol) και πυκνό υδροβρώμιο 48% (5ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στους 120°C για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (20ml) και έγιναν εκχυλίσσεις 5x2ml υδατικού διαλύματος 10% NaHCO<sub>3</sub> και ακολούθως με 5x2ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε, αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίσθηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,04gr ή 85%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2926, 2853, 1585, 1465, 1276, 735.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,04(dd,  $J_1=J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,88(d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,61(d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 3,86(dd,  $J_1=2,1\text{Hz}$ ,  $J_2=17,7\text{Hz}$ , 1H), 3,40(dd,  $J_1=2,1\text{Hz}$ ,  $J_2=17,7\text{Hz}$ , 1H), 2,95-2,86(m, 2H), 2,64-2,59(m, 3H), 2,49-2,30(m, 3H), 2,20(t,  $J=2,1\text{Hz}$ , 1H), 1,87-1,79(m, 2H), 1,55-1,48(m, 1H), 1,31-1,24(m, 2H).

## Γ.ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*g*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ.

### 1-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ 2-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (49)

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, δημιουργήθηκε διαλύμα μεθοξειδίου του νατρίου με την σταδιακή προσθήκη μεταλλικού νατρίου (2,3gr, 100mmol) σε 30ml άνυδρης μεθανόλης.

Σε δεύτερη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν β-τετραλόνη (12gr, 82,19mmol) και διμέθυλο-ανθρακικός εστέρας (250ml). Ακολούθως προστέθηκε σταδιακά διάλυμα του μεθοξειδίου του νατρίου σε μεθανόλη στους 0°C. Εν συνεχεία το μίγμα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 90 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά το διάλυμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου κι ακολούθως προστέθηκαν 130ml διαλύματος 1N υδροχλωρικού οξέος. Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε κι ακολούθως εκχυλίστηκε η υδατική φάση με 3x30ml οξεικού αιθυλεστέρα. Οι οργανικές στοιβάδες ενώθηκαν, εκπλύθηκαν με 5x30ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub>, 5x30ml κορεσμένου διαλύματος NaCl και ξηράθηκαν με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολούθως η οργανική φάση διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει ένα υγρό υπόλειμμα, το οποίο καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% οξεικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα για να δώσει 16gr προϊόντος με απόδοση 95%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2953, 1743, 1720, 1639, 1600, 1568, 1489, 1441, 1385, 1338, 1315, 1277, 1227, 1200, 1154, 1054, 1025, 993, 970, 939, 753.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,31(s, 1H), 7,67(d, J=8Hz, 1H), 7,27-7,03(m, 3H), 3,90(s, 3H), 2,81(t, J=7Hz, 2H), 2,53(t, J=7Hz, 2H).

### 3-(2' ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) 1-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ 3-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ ( 50)

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν άνυδρο THF (150ml) και διϊσοπρόπυλοαμίνη (9,9ml, 75,5mmol). Ακολούθως το διάλυμα ψύχθηκε στους -78°C και προστέθηκε στάγδην 1,6N βουτυλολίθιο (47,2ml, 75,5mmol). Το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση στους -78°C για 30 λεπτά. Ακολούθως προστέθηκε η ένωση **49** (7gr, 34,3mmol) στους 0°C και το σύστημα αναδύτηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για μία ώρα. Ακολούθως προστέθηκε αλλυλοβρωμίδιο (5gr, 41, 16mmol) και το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Εν συνεχεία προστέθηκαν 50ml διαλύματος 3N υδροχλωρικού οξέος και το διάλυμα αναδύτηκε για ακόμη 30 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση το THF, ακολούθως προστέθηκαν 200ml οξεικού αιθυλεστέρα, εκπλύθηκε η οργανική φάση με 5x30ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και 5x30ml

κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που έμεινε καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 10% οξεϊκό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 7,8gr προϊόντος με απόδοση 93%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3442, 2953, 1734, 1641, 1597, 1567, 1489, 1441, 1375, 1337, 1223, 1160, 793, 753.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 13,4(s, 1H), 7,72(d, J=8Hz, 1H), 7,30-7,10(m, 3H), 5,78(dddd, J<sub>1</sub>=5,4Hz, J<sub>2</sub>=7,9Hz, J<sub>3</sub>=14,6Hz, J<sub>4</sub>=17,2Hz, 1H), 5,06(dd, J<sub>1</sub>=3,3Hz, J<sub>2</sub>=7,9Hz, 1H), 5,00(dd, J<sub>1</sub>=3,3Hz, J<sub>2</sub>=17,2Hz, 1H), 3,91(s, 3H), 2,95(dd, J<sub>1</sub>=5,4 Hz, J<sub>2</sub>= 15,2Hz, 1H), 2,64(dd, J<sub>1</sub>=9,5Hz, J<sub>2</sub>=15,2Hz, 1H), 2,62-2,55(m, 1H), 2,41-2,27(m, 1H), 2,11-2,01(m, 1H).

### **3-(2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) 2-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (51)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν η ένωση **50** (1,8gr, 7,37mmol), χλωριούχο λίθιο (0,31gr, 7,37mmol), διμέθυλο σουλφοξείδιο (5,7ml) και νερό (0,4ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκαν 50ml οξεϊκού αιθυλεστέρα, ακολούθως η οργανική στοιβάδα εκπλύθηκε με 5x10ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 10% οξεϊκό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 1,3gr προϊόντος με απόδοση 95%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3076, 3024, 2977, 2931, 2848, 1713, 1641, 1604, 1493, 1458, 1441, 1397, 1259, 1238, 1216, 1167, 1116, 995, 917, 749.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,22-7,12(m, 4H), 5,77(dddd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=10,0Hz, J<sub>3</sub>=14Hz, J<sub>4</sub>=17,2Hz, 1H), 5,06(dd, J<sub>1</sub>=3,1Hz, J<sub>2</sub>=14Hz, 2H), 3,60(s, 1H), 3,58(s, 1H), 3,07(dd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=15,5Hz, 1H), 2,80(dd, J<sub>1</sub>=10,0Hz, J<sub>2</sub>=15,5Hz, 1H), 2,54-2,47(m, 2H), 2,17-2,10(m, 1H).

GC/MS (m/z) 186 (M<sup>+</sup>), 144(M-38)<sup>+</sup>, 129(M-57)<sup>+</sup>, 116(M-70)<sup>+</sup>, 104(M-82)<sup>+</sup>.

### **3-(2' ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΑΙΘΥΛΕΝΟΚΕΤΑΛΗ ΤΗΣ 2-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗΣ (52)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και συσκευή Dean-Stark, προστέθηκαν βενζόλιο (100ml), η ένωση **51** (1,9gr, 10,2mmol), αιθυλενογλυκόλη (5,75ml, 102mmol) και καταλυτική ποσότητα πάρα-τολουολσουλφονικού οξέος. Το σύστημα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 12 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκε το βενζόλιο υπό ελαττωμένη

πίεση, προστέθηκαν 70ml οξεικού αιθυλεστέρα και εκπλύθηκε η οργανική φάση με 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 2,3gr προϊόντος με απόδοση 98%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2927, 2883, 1640, 1427, 1372, 1341, 1292, 1264, 1223, 1153, 1124, 1100, 1078, 1042, 1019, 1002, 949, 914, 750.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,13-7,06(m, 4H), 5,85(dddd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=8,5Hz, J<sub>3</sub>=14Hz, J<sub>4</sub>=17,2Hz, 1H), 5,11-5,00(m, 2H), 4,10-3,96(m, 4H), 3,05(dd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=16,7Hz, 1H), 3,00(d, J=17Hz, 1H), 2,95(d, J=17Hz, 1H), 2,80(dd, J<sub>1</sub>=8,5Hz, J<sub>2</sub>=16,7Hz, 1H), 2,58-2,51(m, 1H), 2,13-2,09(m, 1H), 1,95-1,90(m, 1H).

GC/MS (m/z) 230 (M<sup>+</sup>), 189(M-41)<sup>+</sup>, 176(M-54)<sup>+</sup>, 125(M-105)<sup>+</sup>.

### **3-(3'-ΥΔΡΟΞΥ-ΠΡΟΠΥΛΟ)ΑΙΘΥΛΕΝΟΚΕΤΑΛΗ ΤΗΣ 2-ΤΕΤΡΑΛΟΝΗΣ (53)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 10ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν 10M BMS (1,3ml, 13mmol) κι ακολούθως στάγδην στους 0°C 2- μέθυλο-2- βουτένιο (2,86ml, 27mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε στους 0°C για μια ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν 5ml άνυδρου αιθέρα και το διάλυμα αναδεύτηκε για ακόμη μια ώρα στους 0°C.

Σε δεύτερη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml, προστέθηκε η ένωση 52 (1,2gr, 5,2mmol) διαλυμένη σε 50ml άνυδρου THF κι ακολούθως προστέθηκε στάγδην και στους 0°C το διάλυμα του δισιάμυλο βορανίου που είχε παρασκευασθεί στην προηγούμενη φιάλη. Το σύστημα αναδεύτηκε στους 0°C για μια ώρα. Ακολούθως προστέθηκε στους 0°C υδατικό διάλυμα 3N καυστικού νατρίου (4,33ml, 13mmol) κι εν συνεχεία στάγδην υδατικό διάλυμα 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (4,43ml, 39mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για μια ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκαν 50ml οξεικού αιθυλεστέρα και εκπλύθηκε η οργανική φάση με 3x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο, δίνοντας 1,1gr προϊόντος με απόδοση 86%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3401, 2932, 2883, 1495, 1477, 1455, 1427, 1378, 1341, 1292, 1263, 1222, 1152, 1122, 1092, 1073, 1058, 1039, 1014, 951, 912, 749.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,16-7,00(m, 4H), 4,05-4,00(m, 4H), 3,74(t, J=6,2Hz, 1H), 3,24(dd, J<sub>1</sub>=5,6Hz, J<sub>2</sub>=16,6Hz, 1H), 3,14(d, J=17Hz, 1H), 3,00(d,

J=17Hz, 1H), 2,91(dd,  $J_1=8\text{Hz}$ ,  $J_2=16,6\text{Hz}$ , 1H), 2,46(br.s, 1H), 2,19-2,09(m, 1H), 1,97-1,79(m, 2H), 1,76-1,65(m, 1H), 1,41-1,28(m, 1H).

### **3-(2'- ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-ΑΙΘΥΛΟ) 2- ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (54)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν άνυδρη ακετόνη (70ml) και η ένωση **53** (4,8gr, 19,35mmol). Ακολούθως προστέθηκε διάλυμα Jones's (15ml) στους 0°C έως την αλλαγή του χρώματος του διαλύματος αρχικά σε πράσινο και μετά σε κόκκινο. Ακολούθως προστέθηκε ισοπροπανόλη για την εξουδετέρωση της περισσειας του οξειδωτικού, διηθήθηκαν τα στερεά άλατα και αποστάχθηκαν οι διαλύτες υπό ελαττωμένη πίεση. Στο υπόλειμμα που προέκυψε προστέθηκε μεθανόλη (40ml) και μια σταγόνα πυκνού θειϊκού οξέος. Το διάλυμα αυτό αφέθηκε υπό ανάδευση για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε η μεθανόλη υπό ελαττωμένη πίεση, προστέθηκαν 100ml οξεικού αιθυλεστέρα και έγιναν εκπλύσεις με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$  και 5x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξεικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να προκύψουν 3gr προϊόντος με απόδοση 67%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2951, 1737, 1714, 1494, 1438, 1375, 1262, 1197, 1173, 750.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,19-7,09(m, 4H), 3,64(s, 3H), 3,59(s, 2H), 3,10(dd,  $J_1=5,6\text{Hz}$ ,  $J_2=15,2\text{Hz}$ , 1H), 2,84(dd,  $J_1=10,6\text{Hz}$ ,  $J_2=15,2\text{Hz}$ , 1H), 2,56-2,38(m, 3H), 2,11(dddd,  $J_1=6,4\text{Hz}$ ,  $J_2=7,2\text{Hz}$ ,  $J_3=12,6\text{Hz}$ ,  $J_4=14,2\text{Hz}$ , 1H), 1,92-1,65(m, 1H).

### **Trans- ΚΑΙ Cis- 1, 2, 3, 4, 4α, 5, 10, 10α- N- ΒΕΝΖΥΛΟ ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (55) ΚΑΙ (71)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα προστέθηκαν βενζόλιο (100ml) η ένωση **54** (3gr, 12,93mmol), βενζυλαμίνη (6,9gr, 64,6mmol) και οξεικό οξύ (0,78gr, 12,93mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 5 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκαν οι πτητικές ουσίες, αφήνοντας ένα σκούρο καφέ υπόλειμμα, του οποίου το φάσμα NMR έδειχνε την εμφάνιση μιας απλής κορυφής στα 5,6ppm και την αντίστοιχη απουσία της κορυφής του μεθυλίου του εστέρα.

Στο υπόλειμμα αυτό προστέθηκε άνυδρος αιθέρας (150ml) και υδρίδιο λιθίου-αλουμινίου (1,96gr, 51,72mmol). Το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθως προστέθηκε νερό (2ml), υδατικό διάλυμα 15% καυστικού νατρίου (2ml) και πάλι νερό (6ml) για την εξουδετέρωση του υδριδίου του λιθίου-αλουμινίου. Η οργανική φάση εκπλύθηκε με 5x20ml

κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση.

Ακολούθως στο υπόλειμμα που προέκυψε προστέθηκε ισοπροπανόλη (100ml), υδρίδιο βορίου-νατρίου (0,98gr, 25,86mmol) και το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκε η ισοπροπανόλη και το υπόλειμμα που προέκυψε καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 3% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Απομονώθηκαν έτσι 0,3gr του cis προϊόντος **71** με απόδοση 8,5% και 1,7gr του επιθυμητού trans προϊόντος **55** με απόδοση 48%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα για το trans- προϊόν.

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3583, 2931, 2855, 2788, 1603, 1493, 1452, 1277, 1148, 1099, 740.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,36-7,19(m, 6H), 7,17-7,07(m, 3H), 4,16(d, J=13,6Hz, 1H), 3,38(d, J=13,6Hz, 1H), 2,95-2,90(m, 3H), 2,71(dt, J<sub>1</sub>=3,5Hz, J<sub>2</sub>=10,3Hz, 1H), 2,49-2,39(m, 2H), 2,17(dt, J<sub>1</sub>=3,2Hz, J<sub>2</sub>=10,3Hz, 1H), 2,10-1,99(m, 1H), 1,83-1,69(m, 3H), 1,33-1,17(m, 1H).

GC/MS (m/z) 277 (M<sup>+</sup>), 200(M-77)<sup>+</sup>, 186(M-91)<sup>+</sup>, 159(M-118)<sup>+</sup>, 129(M-148)<sup>+</sup>.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα για το cis- προϊόν.

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3398, 3060, 3024, 2933, 2796, 1636, 1603, 1493, 1452, 1367, 1148, 1089, 738.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,41-7,26(m, 5H), 7,23-7,06(m, 4H), 3,77(s, 2H), 3,13(ddd, J<sub>1</sub>=2,9Hz, J<sub>2</sub>=4,6Hz, J<sub>3</sub>=7,6Hz, 1H), 3,04-2,96(m, 1H), 2,95(ddd, J<sub>1</sub>=3,1Hz, J<sub>2</sub>=5,5Hz, J<sub>3</sub>=8,6Hz, 1H), 2,73(ddd, J<sub>1</sub>=6,2Hz, J<sub>2</sub>=11,6Hz, J<sub>3</sub>=17,1Hz, 1H), 2,56-2,53(m, 2H), 2,08(ddd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=11,6Hz, J<sub>3</sub>=17,1Hz, 1H), 1,94-1,75(m, 5H).

### **Trans- 1,2,3,4,4a,5,10,10a- OKTAYAPOBENZO[g]KINOAINH (56)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν μεθανόλη (80ml), η ένωση **55** (1,7gr, 6,18mmol) και καταλύτης παλλάδιο 10% σε ενεργό άνθρακα (0,6gr). Αφού απαερώθηκε το σύστημα με άζωτο, διοχετεύθηκε ακολούθως αέριο υδρογόνο. Το μίγμα αναδευτήκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά διηθήθηκε ο καταλύτης, αποστάχθηκε η μεθανόλη και το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο για να προκύψουν 1,1gr προϊόντος με απόδοση 95%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3421, 2937, 1587, 1490, 1440, 1388, 1344, 1266, 1193, 1178, 1126, 1063, 737.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,21-7,00(m, 4H), 3,54(dd,  $J_1=3,7\text{Hz}$ ,  $J_2=9,1\text{Hz}$  1H), 3,39-2,84(m, 4H), 2,60-2,44(m, 2H), 2,31-2,12(m, 3H), 2,03-1,90(m, 2H), 1,38(ddd,  $J_1=3,7\text{Hz}$ ,  $J_2=13,0\text{Hz}$ ,  $J_3=15,7\text{Hz}$ , 1H).

GC/MS (m/z) 187 ( $\text{M}^+$ ), 158(M-29)<sup>+</sup>, 144(M-43)<sup>+</sup>, 129(M-58)<sup>+</sup>, 115(M-72)<sup>+</sup>.

**Trans- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a- N- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ ΟΚΤΑΥΛΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (57)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF (100ml), η ένωση **56** (1,1gr, 5,88mmol) και προπάργυλο βρωμίδιο (0,84gr, 7,05mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (100ml), η οργανική φάση εκχυλίστηκε με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,7gr ή 53%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3311, 2955, 2912, 2877, 1459, 1415, 1239, 1074, 1016, 1005, 741.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,29-7,17(m, 1H), 7,15-7,09(m, 3H), 3,86(dd,  $J_1=2,3\text{Hz}$ ,  $J_2=17,6\text{Hz}$ , 1H), 3,39(dd,  $J_1=2,3\text{Hz}$ ,  $J_2=17,6\text{Hz}$ , 1H), 2,91-2,85(m, 2H), 2,65-2,45(m, 3H), 2,38-2,22(m, 1H), 2,18(t,  $J=2,3\text{Hz}$ , 1H), 1,87-1,79(m, 2H), 1,72-1,52(m, 3H), 1,34-1,23(m, 1H).

GC/MS (m/z) 225 ( $\text{M}^+$ ), 186(M-39)<sup>+</sup>, 156(M-69)<sup>+</sup>, 129(M-96)<sup>+</sup>, 115(M-105)<sup>+</sup>, 107(M-118)<sup>+</sup>.

**Trans- 1,2,3,4,4a,5,10,10a- N- (3'- ΤΡΙΒΟΥΤΥΛΟΚΑΣΣΙΤΕΡΟ 2'- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΛΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (58)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο τολουόλιο (70ml), η ένωση **57** (0,6gr, 2,6mmol), υδρίδιο του τριβούτυλο κασσιτέρου (2,3gr, 8mmol) και καταλυτική ποσότητα AIBN. Το μίγμα θερμάνθηκε στους 90°C για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος αποστάχθηκε το τολουόλιο υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,55gr ή 41%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2958, 2927, 2872, 2855, 1464, 909, 735.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,29-7,24(m, 1H), 7,20-7,05(m, 3H), 6,13-6,07(m, 2H), 3,60(dd,  $J_1=3,5\text{Hz}$ ,  $J_2=14,4\text{Hz}$ , 1H), 3,19(dd,  $J_1=6,3\text{Hz}$ ,  $J_2=14,1\text{Hz}$ , 1H), 3,11-3,04(m, 1H), 2,89-2,83(m, 1H), 2,69(dt,  $J_1=4\text{Hz}$ ,  $J_2=14,1\text{Hz}$ , 1H), 2,46(dd,

$J_1=2,3\text{Hz}$ ,  $J_2=11,7\text{Hz}$ , 1H), 1,82-1,79(m, 1H), 1,71-1,53(m, 2H), 1,48-1,43(m, 4H), 1,35-1,24(m, 7H), 0,93-0,82(m, 20H).

**Trans- 1,2,3,4,4 $\alpha$ ,5,10,10 $\alpha$ - N- (3'- ΙΩΔΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[*g*]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (28)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν η ένωση **58** (0,2gr, 0,39mmol) άνυδρο χλωροφόρμιο (10ml) και διάλυμα ιωδίου 0,1M σε χλωροφόρμιο (2ml) έως την πλήρη διατήρηση του κόκκινου χρώματος του διαλύματος. Το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (15ml) και έγιναν εκχυλίσεις με 6x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  και 3x5ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε κι αποστάχθηκε το χλωροφόρμιο υπό ελατωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,09gr ή 77%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2955, 2922, 2871, 2854, 1596, 1456, 1377, 1180, 1076, 742.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,28-7,25(m, 1H), 7,18-7,04(m, 3H), 6,64(ddd,  $J_1=6,2\text{Hz}$ ,  $J_2=7,6\text{Hz}$ ,  $J_3=14,3\text{Hz}$ , 1H), 6,23(dt,  $J_1=1,2\text{Hz}$ ,  $J_2=14,3\text{Hz}$ , 1H), 3,38(ddd,  $J_1=1,4\text{Hz}$ ,  $J_2=6,2\text{Hz}$ ,  $J_3=14,8\text{Hz}$ , 1H), 3,20(ddd,  $J_1=0,8\text{Hz}$ ,  $J_2=7,6\text{Hz}$ ,  $J_3=14,8\text{Hz}$ , 1H), 2,97-2,84(m, 3H), 2,57(dt,  $J_1=3,4\text{Hz}$ ,  $J_2=11,4\text{Hz}$ , 1H), 2,46(dd,  $J_1=3,4\text{Hz}$ ,  $J_2=12,6\text{Hz}$ , 1H), 2,30-2,10(m, 3H), 1,87-1,78(m, 2H), 1,45(ddd,  $J_1=5,5\text{Hz}$ ,  $J_2=11,9\text{Hz}$ ,  $J_3=17,7\text{Hz}$ , 1H), 1,21(ddd,  $J_1=6,1\text{Hz}$ ,  $J_2=12,4\text{Hz}$ ,  $J_3=17,7\text{Hz}$ , 1H).

GC/MS (m/z) 353 ( $\text{M}^+$ ), 226( $\text{M}-127$ )<sup>+</sup>, 167( $\text{M}-186$ )<sup>+</sup>, 143( $\text{M}-210$ )<sup>+</sup>, 129( $\text{M}-224$ )<sup>+</sup>, 115( $\text{M}-238$ )<sup>+</sup>.

**5- ΜΕΘΟΞΥ 2- ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ 2- ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (59)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, παρασκευάστηκε διάλυμα μεθοξειδίου του νατρίου με την σταδιακή προσθήκη μεταλλικού νατρίου (1,4gr, 61,36mmol) σε 19ml άνυδρης μεθανόλης.

Σε δεύτερη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν η 5- μεθόξυ β- τετραλόνη (9gr, 51,13mmol) και διμέθυλο-ανθρακικός εστέρας (160ml). Ακολούθως προστέθηκε σταδιακά το διάλυμα του μεθοξειδίου του νατρίου σε μεθανόλη στους 0 C. Εν συνεχεία το μίγμα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 90 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά το διάλυμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου κι ακολούθως προστέθηκαν 100ml διαλύματος 1N υδροχλωρικού οξέος. Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε κι ακολούθως

εκχυλίσθηκε η υδατική φάση με 3x20ml οξεικού αιθυλεστέρα. Οι οργανικές στοιβάδες ενώθηκαν, εκπλύθηκαν με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub>, 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράθηκαν με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολούθως η οργανική φάση διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει ένα υγρό υπόλειμμα, το οποίο καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% οξεικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα για να δώσει 11,5gr προϊόντος με απόδοση 96%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2953, 1743, 1721, 1639, 1597, 1569, 1475, 1437, 1379, 1338, 1315, 1259, 1234, 1209, 1155, 1117, 1090, 1054, 1031, 793,725.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,4(s, 1H), 7,30(d, J=8Hz, 1H), 7,14(t, J=8Hz, 1H), 6,69(d, J=8Hz, 1H), 3,85(s, 3H), 3,80(s, 3H), 2,83(t, J=7,1Hz, 2H), 2,47(t, J=7,1Hz, 2H).

### 5- ΜΕΘΟΞΥ 2- ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ 3-(2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) 2- ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (60)

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν άνυδρο THF (140ml) και διϋσοπρότυλο αμίνη (5,53ml, 42,3mmol). Ακολούθως το διάλυμα ψύχθηκε στους -78°C και προστέθηκε στάγδην 1,6N βούτυλλοίθιο (26,4ml, 42,3mmol). Το σύστημα αναδεύτηκε στους -78°C για 30 λεπτά. Ακολούθως προστέθηκε η ένωση **59** (4,5gr, 19,23mmol) στους 0°C και το σύστημα αναδεύτηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για μία ώρα. Ακολούθως προστέθηκε αλλυλοβρωμίδιο (2,8gr, 23mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Εν συνεχεία προστέθηκαν 30ml διαλύματος 3N υδροχλωρικού οξέος και το διάλυμα αναδεύτηκε για ακόμη 30 λεπτά.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση το THF, ακολούθως προστέθηκαν 130ml οξεικού αιθυλεστέρα, εκπλύθηκε η οργανική φάση με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaHCO<sub>3</sub> και 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα που έμεινε καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 10% οξεικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 5gr προϊόντος με απόδοση 95%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3457, 2954, 1737, 1641, 1588, 1469, 1438, 1264, 1230, 1085, 1062, 1017, 791, 736.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 13,4(s, 1H), 7,35(d, J=8,0Hz, 1H), 7,13(dd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 8,0Hz 1H), 6,71(d, J=8,0Hz, 1H), 5,80(dddd, J<sub>1</sub>=4,8Hz, J<sub>2</sub>=6,5Hz, J<sub>3</sub>=13Hz, J<sub>4</sub>=15Hz, 1H), 5,02(dd, J<sub>1</sub>=3,5Hz, J<sub>2</sub>=13Hz, 2H), 3,88(s, 3H), 3,79(s, 3H),

2,92(dd,  $J_1=5,5\text{Hz}$ ,  $J_2=15,3\text{Hz}$ , 1H), 2,74(dd,  $J_1=3,5\text{Hz}$ ,  $J_2=15,3\text{Hz}$ , 1H), 2,54(ddt,  $J_1=5,5\text{Hz}$ ,  $J_2=8,3\text{Hz}$ ,  $J_3=11,1\text{Hz}$ , 1H), 2,38-2,27(m, 1H), 2,09-1,98(m, 1H).

### **5- ΜΕΘΟΞΥ 3-(2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) 2- ΤΕΤΡΑΙΟΝΗ (61)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν η ένωση **60** (5gr, 18,25mmol), χλωριούχο λίθιο (0,77gr, 18,25mmol), διμέθυλο σουλφοξείδιο (17ml) και νερό (1,1ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκαν 100ml οξεικού αιθυλεστέρα, ακολούθως η οργανική στοιβάδα εκπλύθηκε με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 10% οξεικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να δώσει 3,6gr προϊόντος με απόδοση 91%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2935, 1703, 1640, 1597, 1583, 1471, 1455, 1440, 1263, 1077, 1037, 996, 918, 795.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13,4(s, 1H), 7,30(d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 7,13(dd,  $J_1=J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,71(d,  $J_1=7,9\text{Hz}$ , 1H), 5,85(dddd,  $J_1=5,0\text{Hz}$ ,  $J_2=6,5\text{Hz}$ ,  $J_3=13,1\text{Hz}$ ,  $J_4=14,7\text{Hz}$ , 1H), 5,00(dd,  $J_1=3,9\text{Hz}$ ,  $J_2=13,1\text{Hz}$ , 1H), 3,88(s, 3H), 3,80(s, 3H), 2,92(dd,  $J_1=5,0\text{Hz}$ ,  $J_2=15,3\text{Hz}$ , 1H), 2,57-2,48(m, 1H), 2,37-2,22(m, 1H), 2,09-1,98(m, 1H).

### **5- ΜΕΘΟΞΥ 3-(2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΑΙΘΥΛΕΝΟΚΕΤΑΛΗ ΤΗΣ 2- ΤΕΤΡΑΙΟΝΗΣ (62)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και συσκευή Dean-Stark, προστέθηκαν βενζόλιο (100ml), η ένωση **61** (2,2gr, 10,18mmol), αιθυλενογλυκόλη (6,3gr, 101,8mmol) και καταλυτική ποσότητα πάρα-τολουολσουλφονικού οξέος. Το σύστημα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 12 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκε το βενζόλιο υπό ελαττωμένη πίεση, προστέθηκαν 100ml οξεικού αιθυλεστέρα και εκπλύθηκε η οργανική φάση με 3x30ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$  και 3x30ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει 2,6gr προϊόντος με απόδοση 98%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2975, 2932, 2886, 1640, 1603, 1588, 1471, 1439, 1372, 1335, 1257, 1218, 1154, 1099, 1081, 1044, 1018, 948, 912, 768, 733.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,08(t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,70-6,62(m, 2H), 5,85(dddd,  $J_1=5,8\text{Hz}$ ,  $J_2=8,3\text{Hz}$ ,  $J_3=12,7\text{Hz}$ ,  $J_4=15\text{Hz}$ , 1H), 5,04(dd,  $J_1=3,6\text{Hz}$ ,  $J_2=12,7\text{Hz}$ , 1H), 5,02(dd,  $J_1=3,6\text{Hz}$ ,  $J_2=15,0\text{Hz}$ , 1H), 4,08-3,96(m, 4H), 3,78(s, 3H), 3,00(dd,

$J_1=5,8\text{Hz}$ ,  $J_2=17,8\text{Hz}$ , 1H), 2,97(d,  $J=17,1\text{Hz}$ , 1H), 2,87(d,  $J=17,1\text{Hz}$ , 1H), 2,57(dd,  $J_1=8,3\text{Hz}$ ,  $J_2=17,8\text{Hz}$ , 1H), 2,11-1,85(m, 2H), 1,33-1,19(m, 1H).  
GC/MS (m/z) 260 ( $M^+$ ), 219( $M-41$ )<sup>+</sup>, 159( $M-101$ )<sup>+</sup>, 125( $M-135$ )<sup>+</sup>.

### **5- ΜΕΘΟΞΥ 3-(3'- ΥΔΡΟΞΥ ΠΡΟΠΥΛΟ) ΑΙΘΥΛΕΝΟΚΕΤΑΛΗ ΤΗΣ 2- ΤΕΤΡΑΛΟΝΗΣ (63)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν 10M BMS (5,28ml, 52,87mmol) κι ακολούθως στάγδην στους 0°C 2- μέθυλο-2- βουτένιο (7,7gr, 109,5mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε στους 0°C για μια ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν 10ml άνυδρου αιθέρα και το διάλυμα αναδεύτηκε για ακόμη μια ώρα στους 0°C.

Σε δεύτερη προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml, προστέθηκε η ένωση **62** (5,5gr, 21,15mmol) διαλυμένη σε 150ml άνυδρου THF κι ακολούθως προστέθηκε στάγδην και στους 0°C το διάλυμα του δισιάμυλο βορανίου που είχε παρασκευασθεί στην προηγούμενη φιάλη. Το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0°C για μια ώρα. Ακολούθως προστέθηκε στους 0°C υδατικό διάλυμα 3N καυστικού νατρίου (17,6ml, 52,87mmol) κι εν συνεχεία στάγδην υδατικό διάλυμα 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (17,9ml, 158,6mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για μια ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκαν 120ml οξεικού αιθυλεστέρα και εκπλύθηκε η οργανική φάση με 3x40ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίσθηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο, δίνοντας 5gr προϊόντος με απόδοση 85%

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3435, 2939, 2886, 1588, 1471, 1439, 1339, 1265, 1254, 1217, 1153, 1101, 1080, 1055, 949, 769, 732.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,08(t,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,71-6,63(m, 2H), 4,05-3,94(m, 4H), 3,80(s, 3H), 3,60(t,  $J=6,5\text{Hz}$ , 2H), 3,30(dd,  $J_1=5,9\text{Hz}$ ,  $J_2=17,4\text{Hz}$ , 1H), 2,96(d,  $J=16,7\text{Hz}$ , 1H), 2,86(d,  $J=16,7\text{Hz}$ , 1H), 2,59(dd,  $J_1=8,2\text{Hz}$ ,  $J_2=17,4\text{Hz}$ , 1H), 2,20-2,11(m, 1H), 1,99-1,95(m, 1H), 1,84-1,70(m, 1H), 1,60-1,51(m, 1H), 1,27-1,11(m, 1H).

### **5- ΜΕΘΟΞΥ 3-(2'- ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ ΑΙΘΥΛΟ) 3- ΤΕΤΡΑΛΟΝΗ (64)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν άνυδρη ακετόνη (60ml) και η ένωση **63** (6,5gr, 23,38mmol). Ακολούθως προστέθηκε διάλυμα Jones's (10ml) στους 0°C έως την αλλαγή του χρώματος του διαλύματος αρχικά σε πράσινο και μετά σε κόκκινο. Ακολούθως προστέθηκε ισοπροπανόλη για την εξουδετέρωση της περίσσειας του οξειδωτικού, διηθήθηκαν τα στερεά άλατα και αποστάχθηκαν οι διαλύτες υπό

ελαττωμένη πίεση. Στο υπόλειμμα που προέκυψε προστέθηκε μεθανόλη (60ml) και μια σταγόνα πυκνού θειϊκού οξέος. Το διάλυμα αυτό αναδεύτηκε για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά αποστάχθηκε η μεθανόλη υπό ελαττωμένη πίεση, προστέθηκαν 100ml οξεϊκού αιθυλεστέρα και έγιναν εκπλύσεις με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaHCO}_3$  και 5x20ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση.

Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξεϊκό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα, για να προκύψουν 4,2gr προϊόντος με απόδοση 68%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2951, 2840, 1736, 1715, 1636, 1589, 1473, 1440, 1378, 1303, 1264, 1196, 1173, 1089, 776.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,15(dd,  $J_1=J_2=7,6\text{Hz}$ , 1H), 6,72(d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 6,68(d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 3,81(s, 3H), 3,64(s, 3H), 3,59(s, 1H), 3,55(s, 1H), 3,31(dd,  $J_1=4,7\text{Hz}$ ,  $J_2=15,1\text{Hz}$ , 1H), 2,60(dd,  $J_1=10,4\text{Hz}$ ,  $J_2=15,1\text{Hz}$ , 1H), 2,63-2,49(m, 3H), 2,13(dddd,  $J_1=6,7\text{Hz}$ ,  $J_2=7,3\text{Hz}$ ,  $J_3=13,6\text{Hz}$ ,  $J_4=14,2\text{Hz}$ , 1H), 1,80-1,69(m, 1H).

### **Trans- KAI Cis- 6- ΜΕΘΟΞΥ 1,2,3,4,4α,5,10,10α- N- ΒΕΝΖΥΛΟ ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (65) ΚΑΙ (72)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα προστέθηκαν βενζόλιο (150ml) η ένωση **64** (4,2gr, 16mmol), βενζυλαμίνη (8,56gr, 80mmol) και οξεϊκό οξύ (0,96gr, 16mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στο σημείο βρασμού του για 5 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκαν οι πτητικές ουσίες, αφήνοντας ένα σκούρο καφέ υπόλειμμα.

Στο υπόλειμμα αυτό προστέθηκε άνυδρος αιθέρας (200ml) και υδρίδιο λιθίου-αλουμινίου (2,4gr, 64mmol). Το σύστημα αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθως προστέθηκε νερό (2,4ml), υδατικό διάλυμα 15% καυστικού νατρίου (2,4ml) και πάλι νερό (7,2ml) για την εξουδετέρωση του υδριδίου του λιθίου-αλουμινίου. Η οργανική φάση εκπλύθηκε με 5x30ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση.

Ακολούθως στο υπόλειμμα που προέκυψε προστέθηκε ισοπροπανόλη (100ml), υδρίδιο βορίου-νατρίου (1,2gr, 32mmol) και το σύστημα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθως αποστάχθηκε η ισοπροπανόλη και το υπόλειμμα που προέκυψε καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 3% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Απομονώθηκαν 2,6gr του επιθυμητού trans προϊόντος **65** με απόδοση 53% και 0,14gr του cis παραγώγου **72**  
Φασματοσκοπικά Δεδομένα για το trans προϊόν :

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3401, 2936, 2836, 2791, 1583, 1494, 1466, 1438, 1369, 1346, 1299, 1261, 1196, 1146, 1088, 733.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,35-7,11(m, 6H), 6,92(d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 4,15(d,  $J=13,7\text{Hz}$ , 1H) 3,80(s, 3H), 3,43(d,  $J=13,7\text{Hz}$ , 1H), 2,99-2,89(m, 2H), 2,71-2,64(m, 1H), 2,56-2,49(m, 2H), 2,15(dt,  $J_1=2,2\text{Hz}$ ,  $J_2=11,0\text{Hz}$ , 1H), 2,09-2,02(m, 1H), 1,77-1,59(m, 3H), 1,27-1,17(m, 2H).

GC/MS (m/z) 307 ( $\text{M}^+$ ), 230(M-77)<sup>+</sup>, 186(M-121)<sup>+</sup>, 172(M-135)<sup>+</sup>, 159(M-148)<sup>+</sup>, 115(M-192)<sup>+</sup>.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα για το cis προϊόν :

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2933, 1585, 1469, 1439, 1259, 1087.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,34-7,08(m, 6H), 6,71(d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 6,61(d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 1H), 3,77(s, 3H), 3,74(s, 2H), 3,01-2,94(m, 3H), 2,52-2,37(m, 3H), 2,00-1,63(m, 6H).

### **Trans- 6- ΜΕΘΟΞΥ 1,2,3,4,4α,5,10,10α- ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (66)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν μεθανόλη (100ml), η ένωση **65** (2,6gr, 8,5mmol) και καταλύτης παλλάδιο 10% σε ενεργό άνθρακα (0,8gr). Αφού απαερώθηκε το σύστημα με άζωτο, διοχετεύθηκε ακολούθως αέριο υδρογόνο. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος, αρχικά διηθήθηκε ο καταλύτης, αποστάχθηκε η μεθανόλη και το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 5% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο για να προκύψουν 1,7gr προϊόντος με απόδοση 92%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2928, 2760, 2705, 1585, 1462, 1438, 1345, 1262, 1118, 1097, 1083, 733.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,14(dd,  $J_1=J_2=8,0\text{Hz}$ , 1H), 6,83(d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 6,68(d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 3,78(s, 3H), 3,54(dd,  $J_1=3,4\text{Hz}$ ,  $J_2=11,4\text{Hz}$ , 1H), 3,11-2,96(m, 3H), 2,59(dt,  $J_1=3,4\text{Hz}$ ,  $J_2=13,2\text{Hz}$ , 1H), 2,65-2,51(m, 2H), 2,42-1,97(m, 4H), 1,38(ddd,  $J_1=2,8\text{Hz}$ ,  $J_2=12,2\text{Hz}$ ,  $J_3=15,0\text{Hz}$ , 1H).

GC/MS (m/z) 217 ( $\text{M}^+$ ), 188(M-29)<sup>+</sup>, 174(M-43)<sup>+</sup>, 159(M-58)<sup>+</sup>, 115(M-102)<sup>+</sup>.

### **Trans- 6- ΜΕΘΟΞΥ 1, 2, 3, 4, 4α, 5, 10, 10α- N- ΠΡΟΠΙΝΥΛΟ ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (67)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 150ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο DMF (60ml), η ένωση **66** (1,6gr, 7,37mmol) και προπάργυλο βρωμίδιο (1,05gr, 8,84mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C για 3 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε αιθέρας (100ml), η οργανική φάση εκχυλίσθηκε με 5x20ml κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε και αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Εν συνεχεία έγινε καθαρισμός του προϊόντος με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 4% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 1gr ή 53%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3290, 2937, 2873, 2835, 1584, 1466, 1439, 1261, 1247, 1139, 1117, 1091, 1073, 738.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,14(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8,0Hz, 1H), 6,92(d, J=8,0Hz, 1H), 6,68(d, J=8,0Hz, 1H), 3,87(dd, J<sub>1</sub>=2,2Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,79(s, 3H), 3,38(dd, J<sub>1</sub>=2,2Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,15(ddd, J<sub>1</sub>=3,8Hz, J<sub>2</sub>=7,9Hz, J<sub>3</sub>=11,1Hz, 1H), 3,05-2,90(m, 2H), 2,80-2,48(m, 4H), 2,24(t, J=2,2Hz, 1H), 2,08-1,68(m, 4H), 1,66-1,58(m, 1H).

GC/MS (m/z) 255 (M<sup>+</sup>), 226(M-39)<sup>+</sup>, 186(M-69)<sup>+</sup>, 159(M-96)<sup>+</sup>, 115(M-140)<sup>+</sup>.

**Trans-6- ΜΕΘΟΞΥ 1,2,3,4,4α,5,10,10α- N- (3'- ΤΡΙΒΟΥΤΥΛΟΚΑΣΣΙΤΕΡΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ)ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (68)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 100ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και ψυκτήρα, προστέθηκαν άνυδρο τολουόλιο (30ml), το προπάργγυλο παράγωγο **67** (0,25gr, 0,98mmol), υδρίδιο του τριβούτυλο κασσιτέρου (0,86gr, 2,94mmol) και καταλυτική ποσότητα AIBN. Το μίγμα θερμάνθηκε στους 90°C για 4 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος αποστάχθηκε το τολουόλιο υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 20% οξικό αιθυλεστέρα/πετρελαϊκό αιθέρα. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,27gr ή 41%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2956, 2926, 2871, 2855, 1585, 1464, 1260, 1090, 736.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,07(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7,8Hz, 1H), 6,71(d, J=7,8Hz, 1H), 6,63(d, J=7,8Hz, 1H), 6,08-6,05(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,59(dd, J<sub>1</sub>=3,5Hz, J<sub>2</sub>=17,5Hz, 1H), 3,24(dd, J<sub>1</sub>=4,7Hz, J<sub>2</sub>=16,1Hz, 1H), 3,07(dd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=16,1Hz, 1H), 3,02(dd, J<sub>1</sub>=4,7Hz, J<sub>2</sub>=8,5Hz, 1H), 2,92(dd, J<sub>1</sub>=5,5Hz, J<sub>2</sub>=17,5Hz, 1H), 2,66(ddd, J<sub>1</sub>=1,5Hz, J<sub>2</sub>=11,2Hz, J<sub>3</sub>=12,7Hz, 1H), 2,21-2,11(m, 3H), 1,53-1,40(m, 5H), 1,33-1,13(m, 9H), 0,88-0,77(m, 18H).

**Trans- 6- ΜΕΘΟΞΥ 1,2,3,4,4α,5,10,10α- N- (3'- ΙΩΔΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΔΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (69)**

Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη των 50ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστέθηκαν η ένωση **68** (0,15gr, 0,27mmol) άνυδρο χλωροφόρμιο (10ml) και διάλυμα ιωδίου 0,1M σε χλωροφόρμιο (3ml) στάγδην έως την πλήρη

διατήρηση του κόκκινου χρώματος του διαλύματος. Το σύστημα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (15ml) και έγιναν εκχυλίσεις με 6x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  και 3x5ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε κι αποστάχθηκε το χλωροφόρμιο υπό ελατωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν gr ή %.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 2953, 2931, 2869, 2854, 2798, 1584, 1465, 1438, 1344, 1261, 1195, 1180, 1144, 1088, 734.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,13(d,  $J_1=J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,90(d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 6,71-6,61(m, 2H), 6,24(d,  $J=14,4\text{Hz}$ , 1H), 3,79(s, 3H), 3,40(dd,  $J_1=6,9\text{Hz}$ ,  $J_2=14,8\text{Hz}$ , 1H), 3,24(dd,  $J_1=7,6\text{Hz}$ ,  $J_2=14,8\text{Hz}$ , 1H), 2,97-2,89(m, 2H), 2,64-2,44(m, 3H), 2,35-2,11(m, 3H), 1,88-1,77(m, 3H), 1,53-1,42(m, 1H).

GC/MS (m/z) 383 ( $\text{M}^+$ ), 256( $\text{M}-127$ )<sup>+</sup>, 216( $\text{M}-167$ )<sup>+</sup>, 167( $\text{M}-216$ )<sup>+</sup>, 115( $\text{M}-268$ )<sup>+</sup>.

**Trans- 6- ΥΑΡΟΞΥ 1,2,3,4,4 $\alpha$ ,5,10,10 $\alpha$ - N- (3'- ΙΩΛΙΟ 2'- ΠΡΟΠΕΝΥΛΟ) ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (29)**

Σε σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν το μεθόξυ παράγωγο **69** (0,07gr, 0,26mmol) και πυκνό υδροβρώμιο 48% (1ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στους 120°C για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (20ml) και έγιναν εκχυλίσεις 5x2ml υδατικού διαλύματος 10%  $\text{NaHCO}_3$  και ακολούθως με 5x2ml κορεσμένου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθήθηκε, αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελατωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,06gr ή 90%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3078, 2938, 1585, 1464, 1278.

$^1\text{H}$  NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6,92(dd,  $J_1=7,9\text{Hz}$ ,  $J_2=8,1\text{Hz}$ , 1H), 6,70-6,57(m, 3H), 6,22(d,  $J=14,3\text{Hz}$ , 1H), 3,67-3,50(m, 1H), 3,60(dd,  $J_1=8,4\text{Hz}$ ,  $J_2=15,0\text{Hz}$ , 1H), 3,47(dd,  $J_1=5,6\text{Hz}$ ,  $J_2=15,0\text{Hz}$ , 1H), 3,06-2,88(m, 2H), 2,66-2,60(m, 2H), 2,52-2,15(m, 2H), 1,84-1,54(m, 3H), 1,26-1,20(m, 2H).

**Trans- 6- ΥΑΡΟΞΥ 1, 2, 3, 4, 4 $\alpha$ , 5, 10, 10 $\alpha$ - N- ΠΡΟΠΗΝΥΛΟ ΟΚΤΑΥΑΡΟΒΕΝΖΟ[g]ΚΙΝΟΛΙΝΗ (70)**

Σε σφαιρική φιάλη των 25ml εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν το μεθόξυ παράγωγο **67** (0,1gr, 0,39mmol) και πυκνό υδροβρώμιο 48% (5ml). Το σύστημα θερμάνθηκε στους 120°C για 20 ώρες.

Για την απομόνωση του προϊόντος προστέθηκε χλωροφόρμιο (20ml) και έγιναν εκχυλίσεις 5x2ml υδατικού διαλύματος 10% NaHCO<sub>3</sub> και ακολούθως με 5x2ml κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ακολούθως η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθήθηκε, αποστάχθηκε ο διαλύτης υπό ελατωμένη πίεση και το προϊόν καθαρίστηκε περαιτέρω με flash χρωματογραφία χρησιμοποιώντας 2% μεθανόλη/διχλωρομεθάνιο. Η απόδοση του προϊόντος ήταν 0,08gr ή 85%.

Φασματοσκοπικά Δεδομένα

I.R.  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3410, 2957, 2912, 2878, 1460, 1261, 1239.

<sup>1</sup>H NMR(250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7,02(d, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8,0Hz, 1H), 6,87(d, J=8,0Hz, 1H), 6,61(d, J=8,0Hz, 1H), 3,88(dd, J<sub>1</sub>=2,1Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 3,41(dd, J<sub>1</sub>=2,1Hz, J<sub>2</sub>=17,6Hz, 1H), 2,92-2,85(m, 2H), 2,67-2,57(m, 4H), 2,49-2,34(m, 4H), 2,20(t, J=2,1Hz, 1H), 2,07-1,70(m, 2H).

## A. Μελέτες Δέσμευσης σε Ντοπαμινεργικούς Υποδοχείς.

### I. D<sub>2</sub> Ντοπαμινεργικοί Υποδοχείς.

Επιμύες βάρους 200-250gr θανατώθηκαν κι αφαιρέθηκε το ραβδωτότιμήμα του εγκεφάλου.

Σε δοκιμαστικούς σωλήνες τοποθετήθηκαν οι μεμβράνες του ραβδωτού του εγκεφάλου, <sup>3</sup>H- Σπιροπεριδόλη(0,5nM) καθώς και τα υπό εξέταση δείγματα διαλυμένα στον ελάχιστο όγκο αιθανόλης και ρυθμιστικού διαλύματος Tris-HCl (pH=7) που περιείχε EDTA(5ml), νιαλαμίδη(10μM) και ασκορβικό οξύ (0,1%) σε συνολικό όγκο 1ml.

Τα παραπάνω δείγματα επώασθηκαν για 90 λεπτά στους 25C κι ακολούθησε διήθηση υπό κενό σε φίλτρα GF/B. Η ειδική δέσμευση προσδιορίστηκε ως η διαφορά της ολικής δέσμευσης <sup>3</sup>H- Σπιροπεριδόλης μείον το ποσό της δέσμευσης της παρουσία (+) βουτακλαμόλης (1μM).

### II. D<sub>1</sub> Ντοπαμινεργικοί Υποδοχείς.

Ομοια με πριν χρησιμοποιήθηκαν μεμβράνες ραβδωτού επιμυών και η ραδιενεργή ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν <sup>3</sup>H-SCH23390(0,3nM). Επίσης τα σωληνάκια επώασθηκαν για 15 λεπτά στους 37C.

Η ειδική δέσμευση προσδιορίστηκε ως η διαφορά της ολικής δέσμευσης <sup>3</sup>H-SCH23390 μείον το ποσό της δέσμευσης της παρουσία SCH23390 (1μM).

## B. Μελέτες Δέσμευσης σε $\alpha$ - Αδρενεργικούς Υποδοχείς.

### I. $\alpha_1$ - Αδρενεργικοί Υποδοχείς.

Οι μεμβράνες που χρησιμοποιήθηκαν για τους α- αδρενεργικούς υποδοχείς προέρχονταν από τον φλοιό επιμυών.

Η ραδιενεργή ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν  $^3\text{H}$ - Πραζοσίνη(0,2nM). Τα διαλύματα των υπό εξέταση δειγμάτων μαζί με το ραδιενεργό φάρμακο και τις μεμβράνες επώασθηκαν για 60 λεπτά στους 25C.

Η ειδική δέσμευση προσδιορίστηκε παρουσία Πραζοσίνης (1μM).

## **II. α<sub>2</sub>- Αδρενεργικοί Υποδοχείς.**

Χρησιμοποιήθηκε ως ραδιενεργή ουσία  $^3\text{H}$ - Ραουλσίνη (1nM). Τα υπό εξέταση διαλύματα επώασθηκαν για 2 ώρες στους 4C και η ειδική δέσμευση προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας νοχιμβίνη (1μM).

**N. ΦΑΣΜΑΤΑ NMR, IR, MS.**

## Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.Goth, "Ιατρική Φαρμακολογία", 10<sup>th</sup> Edition, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1987.
2. M.Krassner, *Chemical and Engineering News*, 22, 1983.
3. C.Kaiser, T.Jain, *Med. Res. Rev.*, 145, **5**, 1985.
4. L.Stryer, *Biochemistry*, 3<sup>rd</sup> Edition, W.H.Freeman and Company, New York, 1988.
5. D.P.Van Kammen, *Psychopharmacology*, 37, **4**, 1979.
6. J.Axelrod, *Science*, 59, **350**, 1974.
7. L.Heimer, *The Human Brain: A Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*, Springer-Verlag, New York Inc. 1983.
8. R.R.Ruffolo, *Life*, 9953, **47**, 1991.
9. J.W.Kebabian, D.B.Calne, *Life*, 93, **277**, 1979.
10. J.A.Gingrich, M.G.Caron, *Life*, 299, **16**, 1993.
11. O.Civelli, J.R.Bunzow, D.K.Grandy, Q.Y.Zhou and H.H.M.Van Tol, *J Neurosci*, 277, **207**, 1991.
12. M.Tiberi, K.R.Jarvie, C.Silvia, P.Falardeau, J.A.Gingrich, *Psychopharmacology*, 7491, **88**, 1991
13. R.Dal Toso, B.Sommer, M.Ewert, A.Herb, D.B.Pritchett, A.Bach, B.D.Shivers, and P.H.Seeburg, *Life*, 4025, **8**, 1989.
14. B.Giros, P.Sokoloff, M.P.Martres, J.F.Riou, L.JEmorine, and J.C.Schwartz, *Life*, 923, **342**, 1989.
15. F.J.Monsma, L.D.McVittie, C.R.Gerfen, L.C.Mahan and D.R.Sibley, *Life*, 926, **342**, 1989.
16. H.H.Van Tol, J.R.Bunzow, H.C.Guan, R.K.Sunahara, P.Seeman, H.B.Niznik, O.Civelli, *Life*, 610, **350**, 1991.
17. B.F.O'Dowd, T.Nguyen, A.Tirpak, K.R.Jarvie, Y.Israel, P.Seeman, H.B.Niznik, *Life*, 8, **262**, 1990.
18. R.K.Sunahara, H.C.Guan, B.F.O'Dowd, P.Seeman, L.Laurier, G.Mg, S.George, J.Torchia, H.H.Van Tol, H.B.Niznik, *Life*, 614, **350**, 1991.
19. C.D.Strader, M.R.Candelore, W.S.Hill, I.S.Sigal, R.A.F.Dixon, *J Biol Chem*, 13572, **264**, 1989.
20. C.D.Strader, I.S.Sigal, R.B.Register, M.R.Candelore, E.Randow, R.A.F.Dixon, *Psychopharmacology*, 4384, **84**, 1987.
21. S.K.Kulkarni and K.Mehta, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29, **22**, 1986.
22. H.E.Katerinopoulos, D.I. Schuster, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 223, **12**, 1987.
23. S.Snyder, S.Banerjee, H.Yamamura, D.Greenberg, *Science*, 1243, **134**, 1974.
24. P.Seeman, *Psychopharmacology*, 229, **32**, 1980.
25. H.Klawans, *Am J Psychiatry*, 82, **130**, 1973.
26. L.L.Inversen, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Taylor, and Jones, Pergamon Press, p.17, 1978.

- 27.P.Seeman, T.Lee, M.Chau-Wong and K.Wong, *tu* , 717, **261**, 1976.
- 28.D.R.Burt, I.Greese, S.H.Snyder, *S* , 326, **196**, 1976.
- 29.A.McKay, *B t J P y t y* , 379, **137**, 1980.
- 30.G.Chouinard, B.D.Jones, *T L t* , 99, 1978.
- 31.T.J.Crow, E.C.Johnstone, J.F.W.Deakin, A.Longben, *T L t* , 563, 1976.
- 32.L.L.Inversen, *tu* , 393, **365**, 1993.
- 33.P.Seeman, H.Chang-Guan, H.HVan Tol, *tu* , 441, **365**, 1993.
- 34.J.G.Cannon, *A u o* , 177, **9**, 1975,
- 35.J.G.Cannon, *A B o* , 87, **20**, 1979.
- 36.L.B.Kier and E.B.Jr Tuitt, *J P o xp T* , 94, **174**, 1970.
- 37.B.Pulmann, J.L.Coubalis, P.Courriere and J.P.Gerros, *J* , 17, **15**, 1972.
- 38.T.M.Bustard, R.S.Egan, *T t o* , 4457, **27**, 1971.
- 39.R.Katz, S.R.Heller, A.E.Jacobson, *o P o* , 486, **9**, 1973.
- 40.C.P.Giessner, B.Pulmann, *J* , 564, **18**, 1975.
- 41.C.J.Groll, H.Rollema, *J P P o* , 153, **29**, 1977.
- 42.R.Bergin, D.Carlstron, *A t y t* , 1506, **B24**, 1968.
- 43.H.L.Komiskey, J.F.Bossart, D.D.Millen, P.N.Patin, *P o t A S USA* , 2641, **75**, 1978.
- 44.S.G.Dahl, O.Edvardsen, I.Sylte, *P o t A* , *S USA*, 8111, **88**, 1991.
- 45.A.S.V.Burgen, G.C.K.Roberts, J.Feeney, *tu* , 753, **235**, 1975.
- 46.J.J.Urban, C.J.Crammer, G.R.Famini, *J A So* , 8226, **114**, 1992.
- 47.R.R.Ison, P.Partington, G.C.K.Roberts, *o P o* , 756, **9**, 1973.
- 48.J.G.Cannon, *A P o Tox o* , 103, **23**, 1983.
- 49.J.Z.Ginos, G.C.Cotzias, E.Tolosa, L.C.Tang, A.LoMonte, *J* , 1194, **18**, 1975.
- 50.J.G.Cannon, Z.Perez, *J* , 901, **22**, 1979.
- 51.H.Sheppard, C.R.Bughardt, *o P o* , 721, **10**, 1974.
- 52.H.E.Geisler, *A P o (W)* , 749, **310**, 1977.
- 53.J.Z.Ginos, G.C.Cotzias, D.Doroski, *J* , 160, **21**, 1978.
- 54.J.Z.Ginos, J.M.Stevens, D.E.Nichols, *J* , 1323, **22**, 1979.
- 55.C.Summers, D.Dijkstra, J.B.DeVries, A.C.Horn, *u y -S b* , *A P o xp P t o* , 304, **316**, 1981.
- 56.B.Costall, R.J.Naylor, R.M.Pinder, *J P P o* , 753, **26**, 1974.
- 57.J.G.Cannon, T.Lee, H.P.Goldmann, J.P.Long, J.R.Flynn, T.Verimer, B.Costall, R.J.Naylor, *J* , 1, **23**, 1980.
- 58.J.G.Cannon, C.S.Gutierrez, T.Lee, J.P.Long, B.Costall, D.H.Fortune, R.J.Naylor, *J* , 341, **22**, 1979.
- 59.H.Wikstrom, B.Andersson, D.Sanchez, P.Lindberg, L.E.Arvidsson, A.M.Johansson, J.L.G.Nilsson, K.Svensson, S.Hjorth, A.Carlsson, *J* , 215, **28**, 1985.
- 60.R.Nordmann, T.J.Petcher, *J* , 367, **28**, 1985.

61. S.Hjorth, A.Carlsson, H.Wikstrom, P.Lindberg, D.Sanchez, U.Hacksell, L.E.Arvidsson, U.Svensson, J.L.G.Nilsson, *Lf S*, 1225, **28**, 1981.
62. S.Hjorth, A.Carlsson, D.Clark, K.Svensson, H.Wikstrom, D.Sanchez, P.Lindberg, U.Hacksell, L.E.Arvidsson, *J u o T*, 133, *Suppl.18*, 1983.
63. U.Hacksell, L.E.Arvidsson, U.Svensson, J.L.G.Nilsson, D.Sanchez, H.Wikstrom, P.Lindberg, S.Hjorth, A.Carlsson, *J.*, 1475, **24**, 1981.
64. G.E.Martin, M.Williams, D.R.Haubrich, *J. P ol. xp. T*, 298, **223**, 1982.
65. N.J.Bach, E.C.Kornfeld, J.A.Clemens, E.B.Smalstig, *J.*, 812, **23**, 1980.
66. J.L.Neumeyer, S.J.Law, B.Meldrum, G.Anlezark, K.G.Watling, *J.*, 898, **24**, 1981.
67. J.L.Neumeyer, W.P.Dafeldecker, B.Costall, R.J.Naylor, *J.*, 190, **20**, 1977.
68. A.M.Burkman, J.G.Cannon, *J. P . S*, 813, **61**, 1972.
69. J.L.Neumeyer, B.R.Neustadt, K.K.Weinhardt, *J. P . S*, 1850, **59**, 1970.
70. U.Hacksell, U.Svensson, J.L.G.Nilsson, S.Hjorth, A.Carlsson, P.Lindberg, D.Sanchez, H.Wikstrom, *J.*, 921, **27**, 1984.
71. J.C.VanOene, J.B.DeVries, D.Dijkstra, R.J.W.Renkema, P.G.Tepper, A.S.Horn, *u . J. P ol.*, 101, **102**, 1984.
72. J.G.Cannon, J.P.Long, R.Bhatnagar, *J.*, 1113, **24**, 1981.
73. J.G.Cannon, J.C.Kim, M.A.Aleen, J.P.Long, *J.*, 348, **15**, 1972.
74. U.Hacksell, L.E.Arvidsson, U.Svensson, J.L.G.Nilsson, H.Wikstrom, P.Lindberg, D.Sanchez, S.Hjorth, A.Carlsson, L.Palzow, *J.*, 429, **24**, 1981.
75. J.G.Cannon, R.G.Dushin, J.P.Long, M.Ilhan, N.D.Jones, J.K.Swartzendruber, *J.*, 515, **28**, 1985.
76. M.DeNino, R.Schoenleber, R.J.Perner, L.Lijewski, K.E.Asin, D.R.Britton, R.McKenzie, J.W.Kebabian, *J.*, 2561, **34**, 1991.
77. M.R.Michaelides, R.Schoenleber, S.Thomas, D.M.Yamamoto, D.R.Britton, R.McKenzie, J.W.Kebabian, *J.*, 2946, **34**, 1991.
78. J.L.Neumeyer, M.McCarthy, S.P.Battista, F.J.Rosenberg, D.G.Teiger, *J.*, 1228, **16**, 1973.
79. J.L.Neumeyer, D.Reischig, G.W.Arana, A.Cambell, R.J.Baldessarini, N.S.Kula, K.J.Watling, *J.*, 516, **26**, 1983.
80. P.Seeman, M.Watanabe, D.Grigoriadis, J.L.Tedesco, S.R.George, U.Svensson, J.Nilsson, J.L.Neumeyer, *ol. P ol.*, 391, **28**, 1985.
81. C.L.Grol, L.I.Jansen, H.Rollema, *J.*, 679, **28**, 1985.
82. M.F.Hilbert, S.Trumpp-Kallmeyer, A.Bruinvels, J.Hoflack, *ol. P ol.*, 8, **40**, 1991.
83. C.G.Chidester, C.H.Cin, R.A.Lahti, S.R.Haadsma-Svensson, M.W.Smith, *J.*, 1301, **36** 1993.

84. A. Malmberg, G. Nordvall, A. M. Johansson, N. Mohell, U. Hacksell, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **32**, 299, 1994.
85. M. DeNinno, R. Schoenleber, K. E. Asin, R. McKenzie, J. W. Kebabian, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **28**, 2948, 1990.
86. H. E. Katerinopoulos, N. Tagmatarchis, G. Zaponakis, N. Kefalakis, K. Kordatos, M. Spyrikis, K. Thermos, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **33**, 949, 1995.
87. R. Howe, E. H. P. Young, A. D. Ainley, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **7**, 998, 1969.
88. E. J. Corey, A. Venkateswaly, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190, 1972.
89. T. W. Green, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley and Sons Inc., New York, 1991.
90. M. W. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthetic Communications*, **13**, 249, 1983.
91. G. E. Martin, D. R. Haubrich, M. Williams, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **19**, 76, 1981.
92. J. G. Cannon, G. J. Hatheway, J. P. Long, F. M. Sharabi, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **14**, 987, 1976.
93. C. Foulon, M. P. Kung, H. F. Kung, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **31**, 1499, 1993.
94. S. Chumpradit, M. P. Kung, J. Vessotskie, C. Foulon, M. Mu, H. F. Kung, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **32**, 4245, 1994.
95. S. Chumpradit, M. P. Kung, H. F. Kung, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **31**, 4308, 1993.
96. M. P. Seiler, R. Markstein, M. D. Walkinshaw, J. J. Boelsterli, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **27**, 643, 1989.
97. F. M. Sharabi, J. P. Long, J. G. Cannon, G. J. Hatheway, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **14**, 630, 1976.
98. D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthetic Communications*, **4**, 633, 1974.
99. J. G. Cannon, Y. Chang, V. E. Amoo, K. A. Walker, *Synthetic Communications*, **16**, 494, 1986.
100. J. G. Cannon, K. A. Walker, A. Montanari, J. P. Long, J. R. Flynn, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **38**, 2000, 1990.
101. D. E. Ames, D. Evans, T. F. Grey, P. J. Islip, K. E. Richards, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **3**, 2636, 1965.
102. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207, 1963.
103. F. Johnson, L. G. Duquette, A. Whitehead, L. C. Dorman, *Tetrahedron Letters*, **15**, 3241, 1974.
104. J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *Synthetic Communications*, **13**, 517, 1983.
105. I. Ninomiya, T. Naito, S. Higuchi, T. Mori, *Synthetic Communications*, **1**, 457, 1971.
106. N. Tagmatarchis, H. E. Katerinopoulos, *J. Heterocyclic Chemistry*, **33**, 983, 1996.
107. J. G. Cannon, K. S. Kirschbaum, *Synthetic Communications*, **23**, 1151, 1993.
108. M. P. Doyle, C. C. McOsker, *J. Org. Chem.*, **43**, 693, 1978.
109. F. Bohlmann, *Berlin. B.*, **91**, 2157, 1958.
110. D. Ghosh, C. L. Klein, B. Garner, P. H. Andersen and A. M. Crider, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **33**, 943, 1995.
111. H. F. Schuster, G. M. Coppola "Allenes in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc. New York 1984.

- 112.H.Wikstrom, D.Sanchez, P.Lindberg, L.E.Arvidsson, U.Hacksell, A.Johansson, L.G.Nilsson, S.Hjorth, A.Carlsson, *J. . . .*, 925, **25**, 1982.
- 113.M.E.Jung, L.A.Light, *T t. L t.*, 3851, **23**, 1982.
- 114.E.J.Corey, P.Urlich, M.Fitzpatrick, *J. A . . . So .*, 222, **98**, 1976.
- 115.E.J.Corey, R.H.Wollenberg, *J. O . . .*, 2265, **40**, 1975.
- 116.D.W.McPherson, L.R.Lambert, K.Jahn, V.Sood, R.C.McRee, B.Zeeberg, R.C.Reba, F.F.Knapp, *J. . . .*, 3908, **38**, 1995.
- 117.H.J.Grill, A.Heubner, K.Pollow, B.Manz, P.E.Schutze, H.Hofmeister, H.Laurent, R.Wiechert, W.Elger, *J. 1 . . . 1 . B o . .*, 107, **25**, 1987.
- 118.D.Seyferth, *J. A . . . So .*, 2133, **79**, 1957.
- 119.D.W.McPherson, D.L.DeHaven-Hudkins, A.C.Callahan, F.F.Knapp, *J. . . .*, 848, **36**, 1993.
- 120.E.E.Smissman, S.El-Antably, L.W.Hedrich, E.J.Walaszek, L.F.Tseng, *J. . . .*, 109, **16**, 1973.
- 121.W.F.Michne, W.F.Albertson, *J. . . .*, 522, **13**, 1970.
- 122.W.F.Michne, W.F.Albertson, *J. . . .*, 402, **12**, 1968.
- 123.J.G.Cannon, V.E.D.Amoo, J.P.Long, R.K.Bhatnagar, J.R.Flynn, *J. . . .*, 2529, **29**, 1986.
- 124.J.G.Cannon, T.Lee, J.A.Beres, H.D.Goldman, *J. H t o . . .*, 1633, **17**, 1980.
- 125.J.Noznlak, J.M.Vigouret, A.L.Jaton, A.Hofmann, A.R.Draavid, H.P.Weber, H.O.Kalkman, M.D.Walkinshaw, *J. . . .*, 480, **35**, 1992.
- 126.S.W.Pelletier, P.C.Parthasarathy, *T t. L t.*, 103, **2**, 1964.
- 127.J.A.Beres, J.G.Cannon, *Sy t . o u .*, 819, **9**, 1979.
- 128.S.W.Pelletier, R.L.Chappell, P.C.Parthasarathy, N.Lewin, *J. O . . .*, 1747, **31**, 1966.
- 129.C.Mellin, U.Hacksell, *T t o . . .*, 5443, **43**, 1987.
- 130.A.N.Kouvarakis, H.E.Katerinopoulos, *Sy t . o u .*, 3035, **25**, 1995.
- 131.S.N.Huckin, L.Weiler, *J. A . . . So .*, 1082, **96**, 1974.
- 132.L.Weiler, *J. A . . . So .*, 6702, **92**, 1970.
- 133.P.A.Aristoff, P.D.Johnson, A.W.Harrison, *J. A . . . So .*, 7967, **107**, 1985.
134. A.P. Krapcho, J.F. Weimaster, J.M. Eldridge, E.G.E. Jahngen, A.J. Lovey, W.P. Stephens, *J. O . . .* 138, **43**, 1978.
135. A.P. Krapcho, A. J. Lovey, *T t. L tt .*, 957, **12**, 1973.
- 136.G. Zweifel, K. Nagase, H.C. Brown, *J. A . . . So .* 190, **84**, 1962.
137. H.C. Brown, D.B. Bigley, *J. A . . . So .* 486, **83**, 1961.
138. H.C. Brown, G. Zweifel, *J. A . . . So .* 1241, **83**, 1961.
139. H.C. Brown, D.B. Bigley, S.K. Arora, N.M. Yoon, *J. A . . . So .* 7161, **92**, 1978.
140. X.H. Lin, S.R.H. Svensson, G. Philips, R.A. Lahti, R.B. McCall, M.F. Piercey, P.J.K.D. Schreur, P.F.Von Voigtlander, M.W. Smith, C.G. Chidester, *J. . . .*, 1069, **36**, 1993.

141. D.A. Walsh, E.E. Smissman, *J. O .* , 3705, **39**, 1974.
142. W.K. Brewster, D.E. Nichols, R.M. Riggs, D.M. Mottola, T.W. Lovenberg, M.W. Lewis, R.B. Mailman, *J. .* , 1756, **33**, 1990.
143. T.A. Knoerzer, D.E. Nichols, W.K. Brewster, V.J. Watts, D. Mottola, R.B. Mailman, *J. .* , 2453, **37**, 1994.