



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΔΑΜΑΝΤΑΝΙΚΩΝ
ΑΡΑΛΚΥΛΑΜΙΝΩΝ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ”**

ΡΙΓΑΝΑΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2012



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΔΑΜΑΝΤΑΝΙΚΩΝ
ΑΡΑΛΚΥΛΑΜΙΝΩΝ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ”**

ΡΙΓΑΝΑΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2012

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

“Σχεδιασμός και σύνθεση νέων αδαμαντανικών αρακυλαμινών με
κυτταροστατική δράση”

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΡΙΓΑΝΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ. Β. ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ. Β. ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ. Β. ΦΩΣΚΟΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΥΤΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΙΚΡΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΑΡΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΪΣ ΠΟΥΛΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΟΛΟΚΟΥΡΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

23/02/2012

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σχεδιασμός των ενώσεων της παρούσας Διδακτορικής διατριβής βασίζεται στα αποτελέσματα του ελέγχου της κυτταροστατικής δράσης, ενώσεων που παρασκευάστηκαν κατά το παρελθόν από την ερευνητική μας ομάδα (μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης).

Τα ενθαρρυντικά φαρμακολογικά αποτελέσματα των ενώσεων που παρασκευάσαμε στο παρελθόν οδήγησαν στο σχεδιασμό των ενώσεων της παρούσας διατριβής με βάση το μήκος της αλυσίδας που συνδέει τον αρωματικό δακτύλιο με το αμινικό άζωτο σε μόρια φαινυλαλκυλαμινών που εμφανίζουν συγγένεια με τους σ-υποδοχείς και στα οποία έχει εισαχθεί ο υδρόφοβος σκελετός του αδαμαντανίου, με προοπτική την εξαγωγή σχέσεων δομής-κυτταροστατικής δράσης στα προηγούμενα μόρια.

Συγκεκριμένα σχεδιάστηκαν και παρασκευάστηκαν οι ακόλουθες κατηγορίες ενώσεων:

1. 5-(1-Αδαμαντυλο)-5,5-διφαινυλοπεντυλαμίνες (1) και 6-(1-αδαμαντυλο)-6,6-διφαινυλοεξυλαμίνες (2)

Για την παρασκευή των πεντυλαμινών **1**, η 4-(1-αδαμαντυλο)-4,4-διφαινυλοβουτανόλη (**3**) με σειρά αντιδράσεων μετετράπη προς τα βαλεραμίδια **7**, από τα οποία με αναγωγή με LiAlH_4 ελήφθησαν οι αμίνες **1**.

Επίσης, η βουτυλική αλκοόλη **3** οξειδώθηκε προς την αντίστοιχη αλδεΐδη **8**, από την οποία με εφαρμογή της αντίδρασης Horner-Emmons κατά την επίδραση φωσφονοξικού τριαιθυλεστέρα ελήφθη ο *trans*- α -εξενοϊκός εστέρας **9**. Διαδοχική καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα **9** και αναγωγή με LiAlH_4 του ενδιάμεσου εξανοϊκού εστέρα **10** οδήγησε προς την αντίστοιχη εξανόλη **11**. Τελικά τα παράγωγα **2** ελήφθησαν με επίδραση δευτεροταγών αμινών επί του τοξυλικού εστέρα της εξανόλης **11**.

2. 4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]βενζυλαμίνες (3, n=1)

Για την παρασκευή των βενζυλαμινών **3** (n=1) χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη η 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12**, η οποία με σειρά αντιδράσεων μετετράπη προς την α -(1-αδαμαντυλο)-π-βρωμομεθυλοβενζυδρόλη (**14**). Το βρωμομεθυλοπαράγωγο **14** με επίδραση δευτεροταγών αμινών απέφερε τις αμιναλκοόλες **15**, από τις οποίες ελήφθησαν οι βενζυλαμίνες **3** (n=1) με αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο.

Κατά μία άλλη εναλλακτική πορεία η κετόνη **12** με σειρά αντιδράσεων μετατράπηκε προς το π-[α-(1-αδαμαντυλο)βενζυλο]βενζοϊκό οξύ (**19**), του οποίου τα αμίδια αναγόμενα με LiAlH_4 οδήγησαν στις αμίνες **3** ($n=1$).

3. 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαιναιθυλαμίνες (**3**, $n=2$)

Η παρασκευή των αδαμαντανικών φαιναιθυλαμινών **3** ($n=2$) πραγματοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση ως πρώτων υλών των *N,N*-δισυποκατεστημένων π-βρωμοφαιναιθυλαμινών (**21**). Έτσι, τα άρυλοβρωμίδια **21** με επίδραση *tert*-βουτυλολιθίου μετατράπηκαν προς τα αντίστοιχα αρυλολίθια **26**, τα οποία κατά την επίδραση επί της κετόνης **12** οδήγησαν στις αντίστοιχες αμιναλκοόλες **27**. Τελικά οι αμίνες **3** ($n=2$) παρασκευάσθηκαν με αναγωγή των αμιναλκοόλων **27** με τριαιθυλοσιλάνιο.

Κατά μία άλλη συνθετική πορεία η κετόνη **12** με σειρά αντιδράσεων οδήγησε στο 1-(π-βρωμοβενζυδρυλ)αδαμαντάνιο (**17**), το οποίο με επίδραση *n*-βουτυλολιθίου μετατράπηκε προς το αντίστοιχο αρυλολίθιο **28** και με επίδραση διμεθυλοφορμαμίδιου ελήφθη η βενζαλδεΰδη **29**. Η βενζαλδεΰδη **29** με δύο εναλλακτικές πορείες οδήγησε στο φαινυλακετονιτρίλιο **32**, από το οποίο παρασκευάσθηκαν τα αμίδια **34**. Τελικά με αναγωγή των αμιδίων **34** με LiAlH_4 ελήφθησαν οι φαιναιθυλαμίνες **3** ($n=2$).

4. γ-{4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο}προπυλαμίνες (**3**, $n=3$)

Οι προπυλαμίνες **3** ($n=3$) παρασκευάσθηκαν με επίδραση δευτεροταγών αμινών επί του τοξυλικού εστέρα της γ-{4-[α-(1-αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο}προπυλικής αλκοόλης (**41**). Για την παρασκευή της προπυλικής αλκοόλης **41**, που αποτελεί σύνθονο των προπυλαμινών **3** ($n=3$) χρησιμοποιήθηκαν τρεις εναλλακτικές συνθετικές πορείες:

Κατά την πρώτη πορεία το αρυλοβρωμίδιο **17** κατά την αντίδραση με αλλυλομαγνησιοχλωρίδιο παρουσία ιωδιούχου υποχαλκού οδηγεί σε μίγμα 1-(π-αλλυλοβενζυδρυλ)αδαμαντανίου (**46**) και 1-βενζυδρυλαμαντανίου (**48**) και η αλκοόλη **41** λαμβάνεται με υδροβωρίωση του ακόρεστου παραγώγου **46**.

Κατά τη δεύτερη συνθετική πορεία με επίδραση π-αλλυλοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου επί της κετόνης **12** σχηματίζεται η α-(1-αδαμαντυλο)-π-αλλυλοβενζυδρόλη (**52**). Με υδροβωρίωση του ολεφινικού διπλού δεσμού της ακόρεστης αλκοόλης **52** σχηματίζεται η αντίστοιχη διόλη **53**, από την οποία λαμβάνεται τελικά η προπυλική αλκοόλη **41** με αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο.

Κατά την τρίτη πορεία το αρυλοβρωμίδιο **17** με εφαρμογή της αντίδρασης Heck με ακρυλικό αιθυλεστέρα, παρουσία διοξικού παλλαδίου και τριφαινυλοφωσφίνης,

μετετράπη προς τον αντίστοιχο *trans*-κινναμωμικό αιθυλεστέρα **54**, από τον οποίο με διαδοχική υδρογόνωση του διπλού δεσμού και αναγωγή της εστερομάδας με LiAlH_4 λαμβάνεται τελικά η αλκοόλη **41**.

5. δ -[4-(α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο)φαινυλο]βουτυλαμίνες (**3**, $n=4$)

Για την παρασκευή των δ -φαινυλοβουτυλαμινών **3** ($n=4$) χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη η προπυλική αλκοόλη **41**, η οποία μέσω του μεθυλικού της εστέρα μετατρέπεται προς το αντίστοιχο βουτυρονιτρίλιο **58**, από το οποίο με αλκοολόλυση λαμβάνεται ο γ -φαινυλοβουτυρικός εστέρας **59**. Μετατροπή του εστέρα **59** προς τα αντίστοιχα βουτυραμίδια **60** και αναγωγή των τελευταίων με LiAlH_4 οδήγησε προς τις βουτυλαμίνες **3** ($n=4$).

6. 4-(2-Αδαμαντυλο)ανιλίνες (**4**, $n=0$)

Οι ανιλίνες **4** ($n=0$) παρασκευάστηκαν από τα κατάλληλα π -διαλκυλαμινο-φαινυλολίθια (**62**) με επίδραση επί της αδαμαντανόνης (**63**) και αναγωγή των σχηματιζόμενων αμιναλκοολών **64** με τριαιθυλοσιλάνιο.

7. 4-(2-Αδαμαντυλο)βενζυλαμίνες (**4**, $n=1$)

Για την παρασκευή των βενζυλαμινών **4** ($n=1$) πραγματοποιήθηκε η μετατροπή της αδαμαντανόνης (**63**) προς την 2-(π -βρωμομεθυλοφαινυλο)-2-αδαμαντανόλη και με επίδραση δευτεροταγών αμινών επί της τελευταίας ελήφθησαν οι αντίστοιχες αμιναλκοόλες **70**, από τις οποίες παρασκευάστηκαν τα παράγωγα **4** ($n=1$) με αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο.

8. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαιναιθυλαμίνες (**4**, $n=2$)

Η σύνθεση των φαιναιθυλαμινών **4** ($n=2$) πραγματοποιήθηκε με μετατροπή της αδαμαντανόνης (**63**) προς την π -(2-αδαμαντυλο)βενζαλδεΐδη (**74**), από την οποία με δύο εναλλακτικές πορείες παρασκευάστηκε το νιτρίλιο **77**. Αλκοολόλυση του νιτρίλιου **77** οδήγησε προς τον αντίστοιχο αιθυλεστέρα **78**, από τον οποίο ελήφθησαν τα φαινυλακεταμίδια **79** και κατά την αναγωγή των τελευταίων με LiAlH_4 παρασκευάστηκαν οι φαιναιθυλαμίνες **4** ($n=2$).

9. γ -[4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλαμίνες (**4**, $n=3$)

Οι γ -φαινυλοπροπυλαμίνες **4** ($n=3$) παρασκευάστηκαν από την 2-(π -αλλυλοφαινυλ)-2-αδαμαντανόλη (**80**), η οποία σχηματίζεται με επίδραση π -αλλυλοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου επί της αδαμαντανόνης (**63**). Η ακόρεστη αλκοόλη **80** μετατρέπεται με υδροβορίωση προς την αντίστοιχη διόλη **81**, από την οποία με αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο λαμβάνεται η γ -φαινυλοπροπυλική αλκοόλη **82**. Τελικά με επίδραση

δευτεροταγών αμινών επί του τοξυλικού εστέρα της αλκοόλης **82** ελήφθησαν τα παράγωγα **4** (**n=3**).

Από τα αποτελέσματα του συνεχιζόμενου φαρμακολογικού ελέγχου των ενώσεων της παρούσας διατριβής φαίνεται ότι τα παράγωγα **1**, **2** και **3** παρουσιάζουν γενικά αξιοσημείωτη κυτταροστατική δράση.

Η σύγκριση της κυτταροστατικής δράσης των παραγώγων **1** και **2** της παρούσας εργασίας με εκείνη των παραγώγων **III**, που παρασκευάστηκαν στο παρελθόν, μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας από τέσσερα άτομα άνθρακα στις 1-αδαμαντυλοδιαρυλοβουτυλαμίνες **III** σε πέντε και έξι άτομα άνθρακα για τις πεντυλαμίνες **1** και τις εξυλαμίνες **2** αντίστοιχα, δεν προκαλεί θεαματική μεταβολή στη δράση.

Σχετικά με τα παράγωγα **3** φαίνεται ότι οι γ-φαινυλοπροπυλαμίνες **3** (**n=3**) εμφανίζονται περισσότερο δραστικές από τις βενζυλαμίνες **3** (**n=1**), ενώ η δραστικότητα των φαιναιθυλαμινών **3** (**n=2**) και των δ-φαινυλοβουτυλαμινών **3** (**n=4**) είναι υποδεέστερη. Φαίνεται λοιπόν ότι η απόσταση του αρωματικού δακτυλίου από την κατιοντική αμινομάδα κατά τρία άτομα άνθρακα είναι η βέλτιστη για την εμφάνιση κυτταροστατικής δράσης στο σκελετό των μορίων **3**. Η σύγκριση της κυτταροστατικής δράσης των γ-φαινυλοπροπυλαμινών **3** (**n=3**) και των ανιλινών **I** που παρασκευάστηκαν στο παρελθόν οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα παράγωγα **3** (**n=3**) είναι κάπως περισσότερο δραστικά. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τόσο για τις ανιλίνες **I**, όσο και για τις φαινυλοπροπυλαμίνες **3** (**n=3**), η απόσταση μεταξύ του αρωματικού δακτυλίου και του καθοριστικού για τη δράση κατιοντικού αζώτου περιλαμβάνει τρία άτομα, ένα άτομο αζώτου και δύο άτομα άνθρακα (N, 2C) για τις ανιλίνες **I** και τρία άτομα άνθρακα (3C) για τις προπυλαμίνες **3** (**n=3**).

Ο μέχρι στιγμής αριθμός των αποτελεσμάτων από τη μελέτη για τη συγγένεια με τους σ-υποδοχείς, ο οποίος περιορίζεται μόνο για τα παράγωγα **3** (**n=3**)**a** και **3** (**n=3**)**c** δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων. Φαίνεται πάντως ότι τα προηγούμενα παράγωγα εμφανίζονται ως μικτοί σ₁/σ₂ συνδέτες.

Τέλος η in vivo μελέτη της αντικαρκινικής δράσης του παραγώγου **3** (**n=3**)**a** έναντι του παγκρεατικού καρκίνου BX-PC3 απέδειξε ότι το προηγούμενο παράγωγο είναι αρκετά δραστικό έναντι του συγκεκριμένου όγκου και εμφανίζει τουλάχιστον τριπλάσια δράση σε σχέση με την 5-φθοροουρακίλη.

Ο φαρμακολογικός έλεγχος για τα C₂-αδαμαντανικά παράγωγα **4** βρίσκεται σε εξέλιξη.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:

ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:

ω-(1-Αδαμαντυλο)-*ω,ω*-διφαινυλκυλαμίνες

4-[*α*-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλκυλαμίνες

4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλκυλαμίνες

Κυτταροστατική δράση

Συγγένεια με σ-υποδοχείς

In vivo αντικαρκινική δράση

ABSTRACT

“DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW ADAMANTANE ARYLALKYLAMINES WITH ANTIPROLIFERATIVE ACTION”

This thesis is concerned with the design of new compounds, based on the results of the antiproliferative action of compounds previously prepared in our laboratory (Msc dissertation).

The encouraging pharmacologic results of the compounds that we have synthesized in the past led to the design of the compounds presented in this thesis, which is based on the length of the chain. linking the aromatic ring with the aminic nitrogen of the phenylalkylamine skeleton, which removes affinity for sigma receptors; this is enhanced by the adamantane hydrophobic moiety.

Based on the above mentioned rationale the following categories of compounds were synthesized:

1. 5-(1-Adamantyl)-5,5-diphenylpentylamines (**1**) and 6-(1-Adamantyl)-6,6-diphenylhexylamines (**2**)

For the synthesis of derivatives **1**, 4-(1-adamantyl)-4,4-diphenylbutanol (**3**) led after successive reactions to amides **7**. Reduction of the latter with LiAlH_4 led to the target compounds **1**.

The synthesis of derivatives **2** was effected by oxidation of alcohol **3** to the corresponding aldehyde **8**, which was transformed under Horner-Emmons reaction conditions (phosphoacetic acid triethylester) to *trans*- α -hexenoic ester **9**. Catalytic hydrogenation of the latter followed by reduction with LiAlH_4 led to hexanol **11**. The desired derivatives **2** were obtained from the reaction of the tosylic ester of hexanol **11** with the appropriate secondary amines.

2. 4-[α -(1-Adamantyl)benzyl]benzylamines **3**(n=1)

For the synthesis of benzylamines **3**(n=1), 1-adamantylphenylketone (**12**) after a sequence of reactions was transformed to α -(1-adamantyl)-p-bromomethylbenzhydrol (**14**), which upon the reaction with the requisite secondary amines followed by reduction with triethylsilane, gave the target compounds **3**(n=1).

In an alternative procedure ketone **12** was transformed to p-[α -(1-adamantyl)benzyl]benzoic acid **19**, by successive reactions. The amides obtained were reduced with LiAlH_4 to the target compounds **3**(n=1).

3. 4-[α -(1-Adamantyl)benzyl]phenethylamines **3**(n=2)

The synthesis of adamantanic phenylethylamines was performed by reacting *N,N*-disubstituted *p*-bromophenethylamines (**21**) with *tert*-BuLi, followed by reaction with ketone **12** which produced

the corresponding aminalcohols **27**. Reduction of the latter with triethylsilane led to the target compounds **3**(*n*=2).

In an alternative procedure ketone **12** after successive reactions was transformed to 1-(*p*-bromobenzhydryl)adamantane (**17**). Conversion of **17** to the corresponding aryllithium **28** and addition of DMF led to aldehyde **29**. Benzaldehyde **29** by two different procedures was transformed to nitrile **32**, which then gave amide **34**. Finally, reduction of amides **34** with LiAlH₄, led to the desired derivatives **3**(*n*=2).

4. γ -{4-[α -(1-Adamantyl)benzyl]phenyl}propylamines **3**(*n*=3)

Propylamines **3**(*n*=3) were synthesized by reacting *p*-tosyl ester of γ -{4-[α -(1-adamantyl)benzyl]phenyl}propylic alcohol (**41**) with the appropriate secondary amines. Alcohol **41** was prepared by three different procedures.

According to the first one arylbromide **17** reacts with allylmagnesium chloride in the presence of copper iodide to give a mixture of 1-(*p*-allyl)-benzhydryl)adamantane (**46**) and 1-benzhydryladamantane (**48**). Hydroboration of the alkene **46** led to alcohol **41**.

According to the second synthetic procedure, reaction of ketone **12** with *p*-allylphenylmagnesium bromide results to the unsaturated alcohol **52**, which is hydroborated to the diol **53**. Compound **41** is prepared upon reduction of the diol **53** with triethylsilane.

Finally, the third synthetic procedure involves the action of ethyl acrylate, in the presence of catalytic amount of palladium dioxide and triphenylphosphine as a solvent, to arylbromide **17** (Heck reaction). The so-formed *trans*-ester **54** was converted into the corresponding alcohol **41** by hydrogenation, followed by reduction with LiAlH₄.

5. δ -{4-[α -(1-Adamantyl)benzyl]phenyl}butylamines **3**(*n*=4)

The synthesis of the butylamines **3**(*n*=4) was effected by successive reactions on alcohol **41** to give nitrile **58**. Alcohololysis of the latter results to γ -phenylbutiric ester **59**. Amides **60** were prepared from ester **59**. Reduction of the latter led to the desired derivatives **3**(*n*=4).

6. 4-(2-Adamantyl)anilines **4**(*n*=0)

The synthesis of anilines **4**(*n*=0) involved the reaction of *p*-dialkylaminophenyl lithium derivatives **62** with 2-adamantanone (**63**), followed by the reduction of the so-formed aminalcohols **64** with triethylsilane.

7. 4-(2-Adamantyl)benzylamines **4**(*n*=1)

The preparation of benzylamines **4**(*n*=1) was based on 2-(*p*-bromomethylphenyl)-2-adamantanol, which was obtained from adamantanone **63**. Reaction of the alcohol with the appro-

priate secondary amines led to the corresponding aminalcohols **70**, which were reduced with triethylsilane to the target compounds **4**(*n*=1).

8. 4-(2-Adamantyl)phenethylamines **4**(*n*=2)

The synthesis of phenethylamines **4**(*n*=2) was based to the transformation of adamantanone **63** to *p*-(2-adamantyl)benzaldehyde (**74**), which then gave nitrile **77** by two alternative ways. Alcohololysis of the nitrile leads to ester **78** from which, amides **79** were synthesized. Reduction of amides **79** results to the formation of phenethylamines **4**(*n*=2).

9. γ -[4-(2-Adamantyl)phenyl]propylamines **4**(*n*=3).

The preparation of derivatives **4**(*n*=3) was effected by the action of *p*-allylmagnesium bromide on adamantanone **63**. The so-formed alcohol **80**, is hydrogenated to diol **81**, which was converted to alcohol **82** by treatment with triethylsilane, followed by the action of the appropriate secondary amines to the corresponding tosylic ester of alcohol **82**.

The Pharmacological screening of derivatives **1**, **2** and **3** indicates a noticeable antiproliferative action.

The comparison of the antiproliferative actions of derivatives **1** and **2** with the derivatives **III**, synthesized in the past, reveals that the elongation of the carbon chain from 4 atoms (derivatives **III**) to 5 (derivatives **1**) and 6 (derivatives **2**) does not alter significantly the pharmaceutical profile.

As far as derivatives **3** is concerned, it is intriguing that γ -phenylpropylamines **3**(*n*=3) show better activity than their congeners **3**(*n*=1). Derivatives **3**(*n*=2) and **3**(*n*=4) exhibit weaker action than both derivatives **3**(*n*=3) and **3**(*n*=1). In conclusion when the distance between the aromatic ring and the cationic aminic nitrogen is three carbon atoms, the antiproliferative activity is optimum. Comparison between derivatives **3**(*n*=3) and derivatives **I**, synthesized in the past, leads to the conclusion that derivatives **3**(*n*=3) are more effective. Remarkable is the fact that both derivatives **3**(*n*=3) and **I** bear a three carbon chain, 1 Nitrogen atom and 2 Carbon atoms for derivatives **I** and 3 atoms of Carbon in the case of derivatives **3**(*n*=3).

This far, the results from the binding studies of the new compounds with sigma receptors are limited and refer only to derivatives **3**(*n*=3)**a** and **c**. This do not allow for any reliable conclusions to be drawn. However, it seems that these derivatives behave as mixed σ_1/σ_2 ligands.

Last, in vivo studies of the anticancer activity of the derivative **3**(*n*=3)**a** in the pancreatic cancer cell line BX-PC3 demonstrated high cytotoxicity against this type of cancer, which is at least three times higher than that of 5-fluorouracil.

The pharmacologic screening for the C₂-adamantane derivatives **4** is still in progress.

SUBJECT AREA:

SYNTHETIC PHARMACEYTICAL CHEMISTRY

KEYWORDS:

ω -(1-Adamantyl)- ω,ω ,-diphenylkylamines

4-[α -(10Adamantyl)benzyl]phenylkylamines

4-(2-Adamantyl)phenylkylamines

Antiproliferative activity

Affinity with sigma receptors

In vivo anticancer activity

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο εργαστήριο του Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Φαρμακευτικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ευχαριστώ θερμά και ευγνωμονώ τον Καθηγητή κ. Γ.Β. Φώσκολο για την ανάθεση, καθοδήγηση και συνεχή επίβλεψη της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Καθηγητές κ. Γ. Φυτά και κ. Α. Τσοτίνη μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής για τις συμβουλές και υποδείξεις τους κατά την εκτέλεση του πειραματικού μέρους καθώς και για τις εύστοχες υποδείξεις τους κατά την συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ τους καθηγητές κ. Π. Μαράκο, κ. Ε. Μικρό, την Καθηγήτρια κ. Ν. Πουλή και τον Αναπληρωτή καθηγητή κ. Α. Κολοκούρη για τις εύστοχες υποδείξεις στο στάδιο της συγγραφής της παρούσας διατριβής.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Δρ. κ. Α. Βαμβακίδη και την ερευνητική του ομάδα για την φαρμακολογική μελέτη των μορίων που συντέθηκαν.

Ευχαριστώ θερμά τον Δρ. Ι. Παπαναστασίου για την υποστήριξη του και την πολύτιμη βοήθειά του σε όλα τα στάδια της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τους Δρ. Λουγιάκη και Δρ. Ποταμίτη για την εκτέλεση των πειραμάτων NMR.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω το Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών που μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας και του προγράμματος Καποδίστριας χρηματοδότησε μέσω τριετούς υποτροφίας την παρούσα διατριβή.

Θέλω να ευχαριστήσω την εταιρία Eurogenet για την οικονομική ενίσχυση που μου προσέφερε κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Και τέλος θα θελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, τον αδερφό μου, τους φίλους μου Άννα, Άντζελα, Ολίνα και τον Francesco για την πολύτιμη υποστήριξη που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια, χωρίς την βοήθειά των οποίων δεν θα ήμουν σε θέση να ολοκληρώσω αυτή την διατριβή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	xx
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ & ΠΙΝΑΚΩΝ	xxii
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	xxiii
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1. σ-Υποδοχείς και καρκίνος	1
1.2. Σχέσεις δομής και ικανότητας σύνδεσης με τους σ-υποδοχείς	4
1.3. Σχεδιασμός των ενώσεων της παρούσας διατριβής	9
2. ΧΗΜΕΙΑ	31
2.1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	31
2.1.1. 5-(1-Αδαμαντυλο)-5,5-διφαινυλοπεντυλαμίνες (1) και 6-(1-αδαμαντυλο)-6,6-διφαινυλεξυλαμίνες (2)	31
2.1.2. 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλκυλαμίνες (3)	41
2.1.2.1. 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]βενζυλαμίνες (3, n=1)	41
2.1.2.2. 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλαιθυλαμίνες (3, n=2)	48
2.1.2.3. γ-[4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]προπυλαμίνες (3, n=3)	60
2.1.2.4. δ-[4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]βουτυλαμίνες (3, n=4)	74
2.1.3. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλκυλαμίνες (4)	79
2.1.3.1. 4-(2-Αδαμαντυλ)ανιλίνες (4, n=0)	79
2.1.3.2. 4-(2-Αδαμαντυλο)βενζυλαμίνες (4, n=1)	84
2.1.3.3. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαιναιθυλαμίνες (4, n=2)	87
2.1.3.4. γ-[4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλαμίνες (4, n=3)	93
2.2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	99
2.2.1. Μεθανοσουλφονικός εστέρας της δ,δ-διφαινυλο(1-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,7}]δεκανο)βουτανόλης (4)	100
2.2.2. δ,δ-Διφαινυλο(1-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,7}]δεκανο)πεντανονιτρίλιο (5)	101
2.2.3. δ,δ-Διφαινυλο(1-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,7}]δεκανο)πεντανοϊκός αιθυλεστέρας (6)	102
2.2.4. 1-Μεθυλο-4-[δ,δ-διφαινυλο(1-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,7}]δεκανο)πεντανοϋλο] πιπεραζίνη (7a)	103

2.2.5. 1-[δ,δ-διφαινυλο(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο)πεντανουόλο]πιπεριδίνη (<u>7b</u>)	104
2.2.6. 1-Μεθυλο-4-[5,5-διφαινυλο-5-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)πεντυλο] πιπεραζίνη (<u>1a</u>)	105
2.2.7. 1-[5,5-διφαινυλο-5-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)πεντυλο]πιπεριδίνη (<u>1b</u>)	106
2.2.8. γ,γ-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο)βουτανάλη (<u>8</u>)	107
2.2.9. (E)-ε,ε-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο)εξ-α-ενοϊκός αιθυλεστέρας (<u>9</u>)	108
2.2.10 ε,ε-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο)εξανοϊκός αιθυλεστέρας (<u>10</u>)	109
2.2.11. ζ,ζ-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο)εξανόλη (<u>11</u>)	110
2.2.12. 4-[6,6-διφαινυλο-6-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλ)εξυλο]πιπεραζίνη (<u>2a</u>)	111
2.2.13. 1-[6,6-Διφαινυλο-6-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλ)εξυλο]πιπεριδίνη (<u>2b</u>)	112
2.2.14. α-(4-Μεθυλοφαινυλο)-α-φαινυλο-1-τρικυκλο-[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>13</u>)	113
2.2.15. α-(4-Βρωμομεθυλοφαινυλο)-α-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανο μεθανόλη (<u>14</u>)	115
2.2.16. α-[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>15a</u>)	115
2.2.17. α-[4-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>15b</u>)	116
2.2.18. α-[4-(1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>15c</u>).	117
2.2.19. α-[α-(4-(1-πιπεριδινυλομεθυλο)φαινυλο)-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>15d</u>)	118
2.2.20. α-(4-Βρωμοφαινυλο)-α-φαινυλο-1-τρικυκλο-[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (<u>16</u>)	119
2.2.21. 4-Βρωμο-α-φαινυλο-α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)μεθυλοβενζόλιο (<u>17</u>)	120
2.2.22. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοκαρβοξυλικό οξύ (<u>19</u>)	121
2.2.23. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλοκαρβονυλο}πιπεραζίνη (<u>20a</u>)	122
2.2.24. 1-{4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλοκαρβονυλο}πιπεριδίνη (<u>20d</u>)	123

2.2.25. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (3, n=1, <u>a</u>).	124
2.2.26. 1-Αιθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (3, n=1, <u>b</u>)	126
2.2.27. 1-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (3, n=1, <u>c</u>)	127
2.2.28. 1-{4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλομεθυλο}πιπεριδίνη (3, n=1, <u>d</u>)	128
2.2.29. 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός εστέρας της 4-βρωμοβενζολαιθανόλης (23)	129
2.2.30. 1-Μεθυλο-4-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)πιπεραζίνη (21a).	130
2.2.31. 1-Αιθυλο-4-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)πιπεραζίνη (21b).	131
2.2.32. 1-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)πιπεριδίνη (21c)	132
2.2.33. α-{4-[2-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλ)αιθυλο]φαινυλο}-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (27a)	132
2.2.34. α-{4-[2-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλ)αιθυλο]φαινυλο}-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (27b)	133
2.2.35. α-{4-[2-(1-Πιπεριδινυλ)αιθυλο]φαινυλο}-α-φαινυλο- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (27c)	134
2.2.36. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (29)	135
2.2.37. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολομεθανόλη (30)	136
2.2.38. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλομεθυλοχλωρίδιο (31)	137
2.2.39. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] βενζολακετονιτρίλιο (32)	138
2.2.40. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοξικός αιθυλεστέρας (33)	139
2.2.41. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλακετυλο}πιπεραζίνη (34a)	140

2.2.42. 1-Αιθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλακετυλο}πιπεραζίνη (34b)	142
2.2.43. 1-{4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλακετυλο}πιπεριδίνη (34c)	143
2.2.44. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλαιθυλο}πιπεραζίνη (3, n=2, a)	144
2.2.45. 1-Αιθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλαιθυλο}πιπεραζίνη (3, n=2, b)	145
2.2.46. 1-{4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλαιθυλο}πιπεριδίνη (3, n=2, c)	146
2.2.47. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανόλη (41)	148
2.2.48. 1-βρωμο-4-(2-προπενυλο)βενζόλιο (50)	150
2.2.49. α-Φαινυλο-α-[4-(2-προπενυλο)φαινυλο]- 1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (52)	150
2.2.50. 4-[α-Υδροξυ-α-(1-τρικυκλο [3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] βενζολοπροπανόλη (53)	151
2.2.51. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανόλη (41)	152
2.2.52. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] βενζολοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (56)	153
2.2.53. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανόλη (41)	154
2.2.54. 1-Μεθυλο-4-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (3, n=3, a)	155
2.2.55. 1-Αιθυλο-4-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (3, n=3, b)	157
2.2.56. 1-Φαινυλομεθυλο-4-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (3, n=3, c)	158
2.2.57. 1-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλο]προπυλο}πιπεριδίνη (3, n=3, d)	160
2.2.58. 1-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο] φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (3, n=3, e)	161

2.2.59. Μεθανοσουλφονικός εστέρας της 4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)	
φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανόλης (57)	162
2.2.60. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
βενζολοβουτανοϊκός αιθυλεστέρας (59)	163
2.2.61. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
φαινυλοβουτανοϋλο}πιπεραζίνη (60a)	164
2.2.62. 1-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
φαινυλοβουτανοϋλο}πιπεριδίνη (60b)	165
2.2.63. 1-Μεθυλο-4-{4-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
φαινυλο]βουτυλο}πιπεραζίνη (3, n=4, a)	166
2.2.64. 1-{4-[4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
φαινυλο]βουτυλο}πιπεριδίνη (3, n=4, b)	167
2.2.65. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνη (61a)	168
2.2.66. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-(1-μεθυλαιθυλο)πιπεραζίνη (61b)	169
2.2.67. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-κυκλοεξυλοπιπεραζίνη (61c)	169
2.2.68. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)πιπεριδίνη (61d)	170
2.2.69. 2-[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (64a)	171
2.2.70. 2-{4-[4-(1-Μεθυλαιθυλο)-1-πιπεραζινυλο]φαινυλο}-	
2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (64b)	172
2.2.71. 2-[4-(4-Κυκλοεξυλο-1-πιπεραζινυλο)φαινυλο]-	
2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (64c)	173
2.2.72. 2-[4-(1-πιπεριδινυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (64d)	174
2.2.73. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]πιπεραζίνη (4,n=0, a)	175
2.2.74. 1-(1-Μεθυλαιθυλο)-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]	
πιπεραζίνη (4,n=0, b)	176
2.2.75. 1-Κυκλοεξυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]	
πιπεραζίνη (4,n=0, c)	177
2.2.76. 1-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]πιπεριδίνη (4,n=0, d)	178
2.2.77. 2-(4-Μεθυλοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (68)	179
2.2.78. 2-(4-Βρωμομεθυλοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1 ^{3,7}]δεκανόλη (69)	180

2.2.79. 2-[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-	
2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (70a)	181
2.2.80. 2-[4-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-	
2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (70b)	182
2.2.81. 2-[4-(1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (70c)	183
2.2.82. 2-[4-(1-πιπεριδινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (70d)	184
2.2.83. 1-Μεθυλο-4-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
πιπεραζίνη (4, n=1, a)	185
2.2.84. 1-Αιθυλο-4-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]	
πιπεραζίνη (4, n=1, b)	186
2.2.85. 1-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]πιπεραζίνη (4, n=1, c)	187
2.2.86. 1-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]πιπεριδίνη (4, n=1, d)	188
2.2.87. 2-(4-Βρωμοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (71)	189
2.2.88. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)-1-βρωμοβενζόλιο (72)	190
2.2.89. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεύδη (74)	191
2.2.90. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολομεθανόλη (75)	191
2.2.91. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλοχλωρίδιο (76)	192
2.2.92. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολακετονιτρίλιο (77)	193
2.2.93. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολοξικός αιθυλεστέρας (78)	194
2.2.94. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλακετυλο]πιπεραζίνη (79a)	194
2.2.95. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλακετυλο]πιπεραζίνη (79b)	195
2.2.96. 1-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλακετυλο]πιπεριδίνη (79c)	197
2.2.97. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλαιθυλο]	
πιπεραζίνη (4, n=2, a)	198
2.2.98. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλαιθυλο]	
πιπεραζίνη (4, n=2, b)	199
2.2.99. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)φαινυλαιθυλο]πιπεριδίνη (4, n=2, c)	200
2.2.100. 2-[4-(2-Προπενυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο-[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκανόλη (80)	201
2.2.101. 4-(2-Υδροξυ-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολοπροπανόλη (81)	202
2.2.102. 4-(-2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1,3,7}]δεκυλο)βενζολοπροπανόλη (82)	203

2.2.103. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1³,7}]/δεκυλο)φαινυλοπροπυλο]	
πιπεραζίνη (<u>4</u> , n=3, <u>a</u>)	204
2.2.104. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1³,7}]/δεκυλο)φαινυλοπροπυλο]	
πιπεραζίνη (<u>4</u> , n=3, <u>b</u>)	205
2.2.105. 1-Φαινυλομεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1. ^{1³,7}]/δεκυλο)φαινυλοπροπυλο]	
πιπεραζίνη (<u>4</u> , n=3, <u>c</u>)	206
2.2.106. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1³,7}]/δεκυλο)φαινυλοπροπυλο]πιπεραζίνη (<u>4</u> , n=3, <u>d</u>)	207
2.2.107. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1. ^{1³,7}]/δεκυλο)φαινυλο-προπυλο]πιπεριδίνη (<u>4</u> , n=3, <u>e</u>)	208
3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	211
3.1. <i>In vitro</i> έλεγχος κυτταροστατικής δράσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές	211
3.2. <i>In Vitro</i> μελέτες σύνδεσης (<i>binding</i>) παραγώγων <u>3</u> (n=3) <u>a</u> και <u>3</u> (n=3) <u>c</u>	218
3.3. <i>In vivo</i> αντικαρκινική δράση του παραγώγου <u>3</u> (n=3) <u>a</u>	221
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	223
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	231

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1	Αντιδράσεις σύνθεσης των πεντυλαμινών 1a και 1b	Σελ. 31
Σχήμα 2	Αντιδράσεις σύνθεσης των εξυλαμινών 2a και 2b	Σελ. 36
Σχήμα 3	Μηχανισμός προσθήκης υλιδίου του φωσφόρου σε αλδεΐδη (αντίδραση Horner-Emmons)	Σελ. 37
Σχήμα 4	Πρώτη συνθετική πορεία για την παρασκευή των βενζυλαμινών (3 , n=1)	Σελ. 41
Σχήμα 5	Δεύτερη συνθετική πορεία για την παρασκευή των βενζυλαμινών (3 , n=1)	Σελ. 43
Σχήμα 6	Αντιδράσεις σύνθεσης των π-βρωμοφαινυλαιθυλαμινών 21a , b , και c	Σελ. 48
Σχήμα 7	Πρώτη συνθετική πορεία για την παρασκευή των φαινυλαιθυλαμινών 3 (n=2)	Σελ. 49
Σχήμα 8	Δεύτερη συνθετική πορεία για την παρασκευή των φαινυλαιθυλαμινών 3 (n=2)	Σελ. 51
Σχήμα 9	Μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC)	Σελ. 53
Σχήμα 10	Μηχανισμός αναγωγικής κυάνωσης με τοσυλομεθυλοϊσοκυανίδιο (TosMIC) σε αλδεΐδες με πρόωρη προσθήκη μεθανόλης	Σελ. 54
Σχήμα 11	Αντιδράσεις σύνθεσης των γ-φαινυλοπροπυλαμινών 3 (n=3)	Σελ. 60
Σχήμα 12	Αντίδραση αναγωγικής N-αποβενζυλίωσης του παραγώγου 3 (n=3) c προς το παράγωγο 3 (n=3) e	Σελ. 61
Σχήμα 13	Συνθετική πορεία για την παρασκευή της γ-φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης 41 (περιγραφόμενη στο Μεταπτυχιακό ειδίκευσης)	Σελ. 62
Σχήμα 14	Πρώτη συνθετική πορεία για την παρασκευή της γ-φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης 41	Σελ. 63
Σχήμα 15	Σύνθεση του υδρογονάνθρακα 48 μέσω αντίδρασης του αρυλοβρωμιδίου 17 και του αλλυλομαγνησιοχλωριδίου	Σελ. 64

Σχήμα 16	Δεύτερη συνθετική πορεία για την παρασκευή της γ -φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης 41	Σελ. 65
Σχήμα 17	Καταλυτική υδρογόνωση και εν συνεχεία αναγωγή με LiAlH_4 του κινναμωμικού εστέρα 54 -προς τη φαινυλοπροπυλική αλκοόλη 41 .	Σελ. 69
Σχήμα 18	Αντιδράσεις σύνθεσης των δ -φαινυλοβουτυλαμινών 3 (n=4)a και 3 (n=4)b	Σελ. 74
Σχήμα 19	Αντιδράσεις σύνθεσης των ανιλινών 4 (n=0)	Σελ. 79
Σχήμα 20	Αντιδράσεις παρασκευής της 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνης (61a)	Σελ. 80
Σχήμα 21	Αντιδράσεις παρασκευής των 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-ισοπροπυλο και 4-κυκλοεξυλοπιπεραζινών (61b) και (61c)	Σελ. 81
Σχήμα 22	Αντίδραση παρασκευής της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεριδίνης (61d)	Σελ. 81
Σχήμα 23	Αντιδράσεις σύνθεσης των βενζυλαμινών 4 (n=1)	Σελ. 84
Σχήμα 24	Αντιδράσεις σύνθεσης των φαιναιθυλαμινών 4 (n=2)	Σελ. 88
Σχήμα 25	Αντιδράσεις σύνθεσης των γ -φαινυλοπροπυλαμινών 4 (n=3)	Σελ. 93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ & ΠΙΝΑΚΩΝ

Γράφημα 1	Ανάπτυξη των όγκων BX-PC3 (πάγκρεας) και MiaPaca2 (πάγκρεας) σε SCID μύες	Σελ 14
Γράφημα 2	Επίδραση της από του στόματος χορήγηση (p.o.) του Ia σε μύες που έχουν λάβει Paclitaxel στη δοκιμασία της φορμαλίνης σε σύγκριση με τη Gabapentin (GBP) (i.p.) ως φάρμακο αναφοράς	Σελ 16
Γράφημα 3	Ανάπτυξη όγκου IGROV-1 (ωοθήκες) σε SCID μύες στους οποίους έχει χορηγηθεί Cisplatin (φάρμακο αναφοράς για το καρκίνο των ωοθηκών) και το παράγωγο IIIa .	Σελ 22
Γράφημα 4	Επίδραση της από του στόματος χορήγηση (p.o.) του IIIa σε μύες που έχουν λάβει Paclitaxel στη δοκιμασία της φορμαλίνης σε σύγκριση με τη Gabapentin (GBP) ως φάρμακο αναφοράς.	Σελ 23
Γράφημα 5	Διαγραμματική αύξηση του καρκινικού όγκου σε σχέση με το χρόνο μετά από χορήγηση ενέσιμου ύδατος, διαλύματος 5% Tween 80, 17 mg/kg 5-φθοροουρακίληφθοροουρακίλης και 40 mg/kg του δισυδροχλωρικού άλα παραγώγου 3 (n=3)a	Σελ 222
Πίνακας 1	Αντικαρκινική δράση των παραγώγων I και II in vitro	Σελ 11
Πίνακας 2	Συγγένεια των αδαμαντανικών παραγώγων I και II με τους σ ₁ και σ ₂ υποδοχείς και τους διαύλους Na ⁺	Σελ 12
Πίνακας 3	In vitro αποτελέσματα του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης του αναλόγου Ia	Σελ 15
Πίνακας 4	Αντικαρκινική δράση των παραγώγων III in vitro	Σελ 19
Πίνακας 5	Συγγένεια των αδαμαντανικών παραγώγων III με τους σ ₁ και σ ₂ υποδοχείς και τους διαύλους Na ⁺	Σελ 21
Πίνακας 6	Κορυφές συντονισμού ¹ H-NMR του άλατος πυριδινίου 35 (400MHz, CDCl ₃)	Σελ 52
Πίνακας 7	Κορυφές συντονισμού ¹ H-NMR του κινναμωμικού οξέος 55 (400MHz, CDCl ₃)	Σελ 68
Πίνακας 8	In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 1 και 2	Σελ 214
Πίνακας 9	In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=1)	Σελ 214
Πίνακας 10	In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=2)	Σελ 215
Πίνακας 11	In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=3)	Σελ 216
Πίνακας 12	In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=4)	Σελ 218
Πίνακας 13	Πειραματικές συνθήκες για τις μελέτες σύνδεσης	Σελ 219
Πίνακας 14	Αποτελέσματα μελέτης σύνδεσης του παραγώγου 3 (n=3)a	Σελ 220
Πίνακας 15	Αποτελέσματα μελέτης σύνδεσης του παραγώγου 3 (n=3)c	Σελ 220
Πίνακας 16	Μεταβολές του εμβαδού των καρκινικών όγκων με την πάροδο των ημερών	Σελ 221
Πίνακας 17	Βάρη των καρκινικών όγκων μετά θάνατο των πειραματόζων και η επί τοις % ελάττωση του βάρους του όγκου μετά την χορήγηση της 5-FU και του παραγώγου 3 (n=3)a .	Σελ 222

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο τμήμα Φαρμακευτικής, στο τομέα Φαρμακευτικής Χημείας, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Ε.Κ.Π.Α. Γεωργίου. Β. Φώσκολου.

Η έγκριση της παρούσας διατριβής από την εξεταστική επιτροπή και το τμήμα δεν προϋποθέτει και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα.

(Νόμος 5343/1932, άρθρο 202)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. σ-Υποδοχείς και καρκίνος

Κατά το παρελθόν οι σ-υποδοχείς εθεωρούντο ως ένας τύπος οπιοειδών υποδοχέων. Η άποψη αυτή προήλθε από την ιστορική έρευνα του Martin και των συνεργατών του,^[1] κατά την οποία η χορήγηση ρακεμικών βενζομορφανίων σε πειραματόζωα προκαλεί φαρμακολογικές δράσεις που οφείλονται σε αλληλεπιδράσεις με μ-και κ-οπιοειδείς υποδοχείς, αλλά και σε αλληλεπιδράσεις με σ-υποδοχείς.

Αργότερα, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, ο Tsung-Ding Su και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι οι φαρμακολογικές δράσεις των ρακεμικών βενζομορφανίων είναι διαφορετικές για το κάθε εναντιομερές^[2,3]. Συγκεκριμένα, τα αριστερόστροφα βενζομορφάνια προκαλούν φαρμακολογική ανταπόκριση οφειλόμενη στη σύνδεση με οπιοειδείς υποδοχείς, ενώ τα δεξιόστροφα βενζομορφάνια προκαλούν δράσεις οφειλόμενες στη σύνδεση με σ-υποδοχείς^[4-7], π.χ. η (-)-πενταζοκίνη είναι μερικός ανταγωνιστής των μ-οπιοειδών υποδοχέων και αγωνιστής των κ-οπιοειδών υποδοχέων, ενώ αντίθετα η (+)-πενταζοκίνη δεν παρουσιάζει συγγένεια με οπιοειδείς υποδοχείς και συμπεριφέρεται ως εκλεκτικός αγωνιστής των σι-υποδοχέων. Δηλαδή, η φαρμακολογική δράση της (+)-πενταζοκίνης δεν επηρεάζεται από ανταγωνιστές των οπιοειδών, ούτε μεταβάλλεται από την παρουσία ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων (ενδορφινών).

Τα προηγούμενα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι σ-υποδοχείς αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία υποδοχέων, των οποίων η λειτουργία είναι ανεξάρτητη από τους οπιοειδείς υποδοχείς.^[8-10]

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι, σύμφωνα με τις έρευνες του Su και του William Tam, μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών ενώσεων παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους σ-υποδοχείς, όπως π.χ. νευροληπτικά (αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, περφαιναζίνη), αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη), β-αδρενεργικοί αναστολείς (προπρανολόλη), ιοντικά αναισθητικά (φαινκυκλιδίνη), ανταγωνιστές των H1-ισταμινικών υποδοχέων (πυριλαμίνη, προμεθαζίνη, χλωροφαινιραμίνη) και άλλες.^[11,12]

Με βάση τα μοριακά τους βάρη, την εκλεκτικότητα σύνδεσής τους με διάφορες φαρμακευτικές ενώσεις και την κατανομή τους στους ιστούς οι σ-υποδοχείς διακρίνονται σε δύο υπότυπους, τους σ1-και τους σ2-υποδοχείς.^[8,9,13]

Ο υπότυπος σ_1 έχει κλωνοποιηθεί και πρόκειται για μία πρωτεΐνη 223 αμινοξέων με μία τουλάχιστον διαμεμβρανική κοιλότητα ^[14,15] και απαντάται σε μεγάλο αριθμό ιστών, μεταξύ των οποίων πρωτεύουσα θέση κατέχουν ο καρδιακός ιστός και ο σπλήνας. Πάντως, κατά κανόνα, ο πληθυσμός των σ_1 -υποδοχέων στους διάφορους ιστούς είναι πολύ μεγαλύτερος του πληθυσμού των σ_2 -υποδοχέων.

Ο υπότυπος σ_2 αποτελεί διαφορετική κατηγορία από τους σ_1 -υποδοχείς. Δεν έχει μέχρι στιγμής κλωνοποιηθεί και φαίνεται ότι πρόκειται για πρωτεΐνη μικρότερου μεγέθους από τους σ_1 -υποδοχείς, ενώ και η αλληλουχία των αμινοξέων για τους σ_2 -υποδοχείς δεν έχει μέχρι σήμερα διευκρινισθεί.^[13,16]

Κατά τις μελέτες σύνδεσης (binding) για τους σ_1 -υποδοχείς χρησιμοποιείται ως εκλεκτικός ραδιοσυνδέτης η $[^3\text{H}]$ -(+)-πενταζοκίνη.^[17-19] Μέχρι τώρα δεν έχει ανακαλυφθεί εκλεκτικός συνδέτης για τους σ_2 -υποδοχείς. Η 1,3-δι (2-τολυλο)γουανιδίνη παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους σ_2 -υποδοχείς, δεν είναι όμως εκλεκτικός σ_2 -συνδέτης, δεδομένου ότι συνδέεται και με τους σ_1 -υποδοχείς.^[20] Έτσι, κατά τις μελέτες σύνδεσης (binding) για τους σ_2 -υποδοχείς χρησιμοποιείται σε μεγάλη περίσσεια η (+)-πενταζοκίνη, προκειμένου να δεσμευτούν οι σ_1 -υποδοχείς και Στη συνέχεια προστίθεται ως, ραδιοσυνδέτης, η 1,3-δι (2-[5- ^3H]τολυλο)γουανιδίνη για τη δέσμευση των σ_2 -υποδοχέων. Θα πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι μέχρι στιγμής δεν έχει ανακαλυφθεί ενδογενής (φυσικός) συνδέτης τόσο για τους σ_1 -, όσο και για τους σ_2 -υποδοχείς, ενώ πιθανολογείται κάποια εμπλοκή των νευροστεροειδών.^[21,22]

Τόσο οι σ_1 -, όσο και οι σ_2 -υποδοχείς, είναι πολύ διαδεδομένοι στα περισσότερα όργανα και ιστούς. Ιδιαίτερα πλούσιοι σε σ -υποδοχείς είναι το ΚΝΣ (κυρίως ο εγκέφαλος),^[23-29] το ήπαρ,^[13,30] η καρδιά^[31-34] και ο σπλήνας.^[35-37] Ο πληθυσμός των σ -υποδοχέων (σ_1 -και σ_2 -) είναι αρκετά υψηλός στο ΚΝΣ και στο ήπαρ. Αντίθετα, όμως, στην καρδιά και στο σπλήνα ο πληθυσμός των σ_1 -υποδοχέων είναι ασύγκριτα μεγαλύτερος από τον πληθυσμό των σ_2 -υποδοχέων.

Στα κύτταρα των νεοπλασιών ο πληθυσμός των σ -υποδοχέων παρουσιάζει μία δραματική αύξηση σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε δείγματα βιοψίας καρκίνου του μαστού βρέθηκε ότι ο πληθυσμός των σ -υποδοχέων εμφανίζεται σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα, ενώ στους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς, στα ίδια δείγματα, δεν έγινε δυνατό να εντοπισθούν σ -υποδοχείς. Το αυτό συμβαίνει και για τις διάφορες καρκινικές σειρές κυττάρων και στην πράξη κάθε

καρκινική σειρά, που έχει μέχρι τώρα εξετασθεί, παρουσιάζει εντυπωσιακά αυξημένο πληθυσμό σ-υποδοχέων.^[16,19,38-42]

Τα προηγούμενα ήταν φυσικό να προκαλέσουν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, όσον αφορά τις σχέσεις σ-υποδοχέων και καρκίνου. Τα συμπεράσματα, τα οποία έχουν προκύψει μέχρι σήμερα από τις διάφορες έρευνες προς την κατεύθυνση αυτή, μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

- Έχει αποδειχθεί ότι οι σ₁-υποδοχείς εμπλέκονται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Έτσι οι σ₁-αγωνιστές (ενεργοποιητές των σ₁-υποδοχέων) παρουσιάζουν αντιαποπτωτική και νευροπροστατευτική δράση και θεωρούνται ως αντινευροεκφυλιστικοί παράγοντες.^[9,43-50]
- Οι σ₁-ανταγωνιστές (απενεργοποιητές), καθώς και οι σ₂-αγωνιστές (ενεργοποιητές) είναι προαποπτωτικοί παράγοντες και λόγω του μεγάλου πληθυσμού των σ-υποδοχέων στα καρκινικά κύτταρα, μπορούν να θεωρηθούν ως αντικαρκινικά φάρμακα επάγοντας μέσω απόπτωσης τον κυτταρικό θάνατο.^[8,38,40,51-53] Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει την κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση ενώσεων θεωρούμενων ως σ₁-ανταγωνιστών,^[49,51,53,54] σ₂-αγωνιστών,^[49,55-57] μικτών σ₁/σ₂ συνδετών^[49,51,55-59] ή/και σ₁-αγωνιστών^[60]. Ειδικότερα η Spruce και οι συνεργάτες της απέδειξαν ότι οι σ₁-ανταγωνιστές επάγουν την απόπτωση την προκαλούμενη από την κασπάση-3^[53], σε συμφωνία με άλλους ερευνητές που απέδειξαν ότι οι σ₁-αγωνιστές προστατεύουν τα κύτταρα από την απόπτωση που προκαλείται από την ενεργοποίηση της κασπάσης-3.^[47,48] Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι οι σ₂-αγωνιστές ενεργοποιούν μία αποπτωτική διαδικασία, η οποία σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές σχετίζεται με ενεργοποίηση της κασπάσης,^[49] κατά άλλους όμως είναι ανεξάρτητη της κασπάσης.^[61,62]
- Πρόσφατες παρατηρήσεις καταδεικνύουν τη σημασία των σ₁-υποδοχέων σχετικά με τη ρύθμιση των ιοντικών διαύλων (Ca²⁺, K⁺, Cl⁻, Na⁺) και τη σύνδεση των σ₁-υποδοχέων με τη χοληστερόλη των λιπιδικών πλωτήρων, γεγονός που σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.^[63-69] Ειδικότερα η λειτουργία των ιοντικών διαύλων Na⁺ σχετίζεται με την προσκόληση, μετανάστευση (μετάσταση) και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.^[63-65,70,71]

1.2. Σχέσεις δομής και ικανότητας σύνδεσης με τους σ-υποδοχείς

Τα συμπεράσματα που αφορούν τη σχέση δομής και ικανότητας σύνδεσης με τους σ-υποδοχείς έχουν ήδη προαναφερθεί στην εισαγωγή της εργασίας του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης,^[72] συνέχεια του οποίου αποτελεί η παρούσα διατριβή. Εντούτοις, δεν κρίνεται άσκοπο και στην παρούσα εισαγωγή να υπομνησθούν και να τονισθούν ορισμένα σημεία.

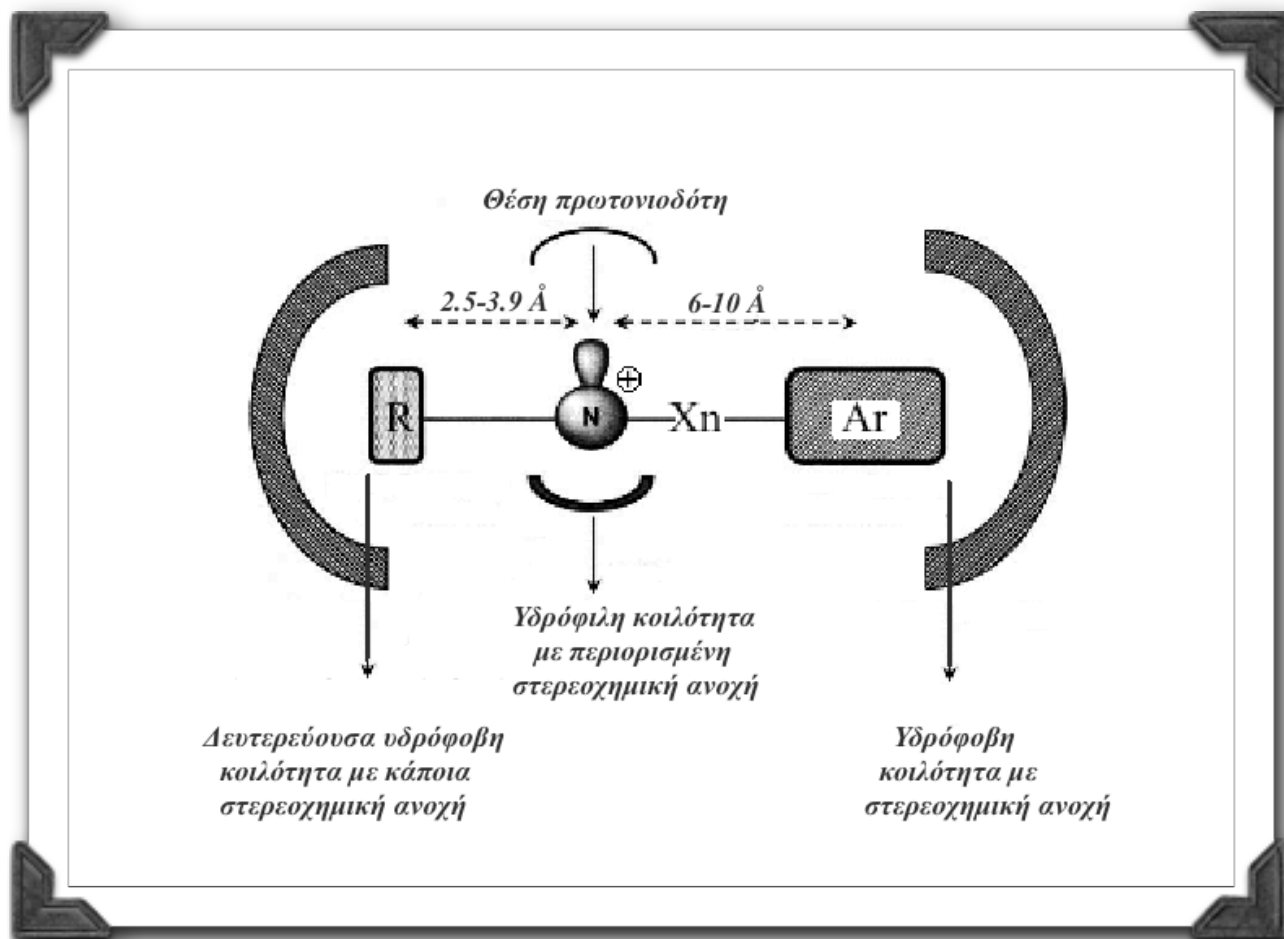
- Οι σ-υποδοχείς βρίσκονται σε μία δυναμική ισορροπία διαμορφώσεων και οι ενεργές κοιλότητες τους, παρουσιάζουν κάποια "ελαστικότητα" με αποτέλεσμα να προσαρμόζονται συνδέτες μεγάλης δομικής ποικιλίας, γεγονός που αποδεικνύεται από την ικανότητα σ-σύνδεσης πολλών κατηγοριών φαρμάκων με τελείως διαφορετικές δομές (αντιψυχωτικά, αγχολυτικά, τρικυκλικά αντικαταθληπτικά, αναστολείς της ΜΑΟ, αντικαρκινικά κ.λ.π.).^[29,73] Συμπερασματικά, είναι πολύ δύσκολη ή και αδύνατη η καθιέρωση ενός κλασικού γεωμετρικού προτύπου με φαρμακοφόρες ομάδες, που να εντοπίζονται ακριβώς στο χώρο.^[74]
- Το γεγονός ότι δεν υφίσταται μέχρι στιγμής εκλεκτικός ραδιοσυνδέτης για τους σ₂-υποδοχείς δημιούργησε αρκετή σύγχυση κατά το παρελθόν, αλλά και σήμερα ακόμα ο αριθμός δημοσιεύσεων σχετικών με τη δέσμευση των σ₂-υποδοχέων είναι πολύ μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό δημοσιεύσεων για τους σ₁-υποδοχείς. Αποτέλεσμα των προηγούμενων είναι ότι, αν και έχουν σχεδιασθεί ορισμένα θεωρητικά πρότυπα για την διάταξη των φαρμακοφόρων ομάδων για τους σ₁-συνδέτες, κάτι τέτοιο δεν έχει γίνει μέχρι στιγμής για τους σ₂-συνδέτες.

Το επικρατέστερο πρότυπο για τη διάταξη των φαρμακοφόρων ομάδων για τους σ₁-συνδέτες είναι εκείνο των Glennon και Ablordeppey^[75,76] και μπορεί να παρασταθεί συμβολικά ως " Ar-X₅-N". Δηλαδή, στο μόριο ενός ιδανικού σ₁-συνδέτη υπάρχει ένα αρύλιο ή κάποια άλλη υδρόφοβη κυκλοαλκανική ομάδα, η οποία συνδέεται με κατιονικό αμινικό άζωτο με την παρεμβολή μίας αλυσίδας πέντε ατόμων. Διευκρινίζεται ότι ως "Ar" δεν εννοείται μόνο αρύλιο, αλλά και οποιαδήποτε άλλη υδρόφοβη κυκλοαλκανική ομάδα, δηλαδή η σύνδεση με την αντίστοιχη ενεργή κοιλότητα του σ₁-υποδοχέα είναι υδροφοβικής φύσης και όχι σχηματισμός π-π δεσμού. Επιπλέον η ενεργή αυτή υδρόφοβη κοιλότητα του σ₁-υποδοχέα παρουσιάζει μεγάλη στερεοχημική ανοχή με αποτέλεσμα να μπορεί να συνδεθεί και με ογκώδεις υποκαταστάτες. Η πρωτονιωμένη αμινομάδα "N"

μπορεί να είναι δευτεροταγής ή τριτοταγής ή ακόμα και κατιόν τεταρτοταγούς αμμωνίου και συνδέεται με υδρόφιλη ενεργή θέση του σ₁-υποδοχέα. Εντούτοις η στερεοχημική ανοχή σε ογκώδεις *N*-υποκαταστάτες για τριτοταγείς αμίνες ή κατιόντα τεταρτοταγούς αμμωνίου είναι περιορισμένη. Η βέλτιστη σ₁-συγγένεια για τη φαρμακοφόρο αλυσίδα "X₅" συνδυάζεται τυπικά με αλκυλική αλυσίδα πέντε ατόμων άνθρακα (C₅) και μπορεί να είναι γραμμική ή διακλαδισμένη, να περιλαμβάνει ακόρεστους άνθρακες ή και κυκλικές δομές. Εντούτοις, όμως, και ετεροάτομα μπορεί να αποτελούν μέλη της φαρμακοφόρου αλυσίδας "X₅", όπως είναι κυρίως άτομα αζώτου ή οξυγόνου.^[77,78]

Υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη και μίας άλλης ενεργής θέσης του σ₁-υποδοχέα, η οποία αναφέρεται στους *N*-υποκαταστάτες. Η ενεργή αυτή θέση δημιουργεί υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις με τον *N*-υποκαταστάτη, είναι όμως κάπως περιορισμένης στερεοχημικής ανοχής. Αυτές οι υδρόφοβες ενεργές κοιλότητες, οι γειτονικές προς την υδρόφιλη ενεργό θέση (N) του σ₁-υποδοχέα, μπορούν να δεσμευθούν από μικρού ή και ενδιάμεσου μεγέθους *N*-υποκαταστάτες, οπότε οι προηγούμενες συνδέσεις μπορούν να επιτρέψουν στην αλυσίδα "X₅" να είναι κάπως μακρύτερη ή κάπως βραχύτερη από πέντε άτομα. Δηλαδή, η αλυσίδα "X₅" δεν είναι απαραίτητο να έχει μήκος πέντε ατόμων, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει τέσσερα ή και τρία άτομα ("X₄" ή "X₃").

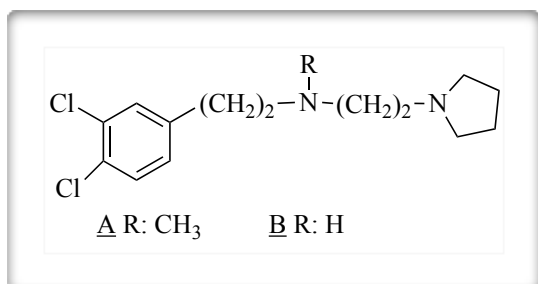
Αυτό το πρότυπο για τη διάταξη των φαρμακοφόρων ομάδων στα μόρια των σ₁-συνδετών συμβιβάζεται με τα πλέον πρόσφατα ευρήματα σχετικά με τη σχέση δομής-σ₁-συγγένειας^[77,79] και παριστάνεται σχηματικά στην εικόνα 1.



Εικόνα 1

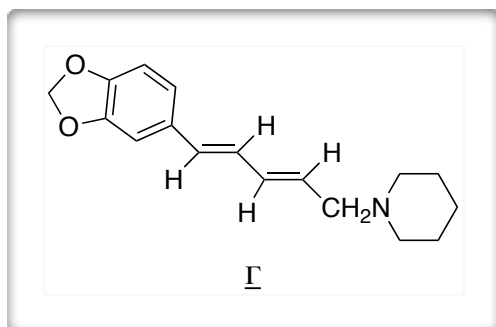
Πρότυπο για τη διάταξη φαρμακοφόρων ομάδων για σύνδεση με τις ενεργές κοιλότητες των σ_1 -υποδοχέων.

Σχετικά με τους σ_2 -συνδέτες μέχρι στιγμής δεν έχει περιγραφεί ένα θεωρητικό πρότυπο για την διάταξη των φαρμακοφόρων ομάδων και αυτό γιατί είναι σχετικά λίγοι



οι διαθέσιμοι σ_2 -συνδέτες, ώστε να στοιχειοθετηθεί ένα τέτοιο πρότυπο. Φαίνεται πιθανό ότι το πρότυπο για τους σ_2 -συνδέτες θα παρουσιάζει κάποια αναλογία με εκείνο των σ_1 -συνδετών, δεδομένου ότι κατά κανόνα οι σ_1 -συνδέτες παρουσιάζουν συγγένεια και με τους σ_2 -υποδοχείς. Εντούτοις, όμως, έχουν παρατηρηθεί μικρές έως και σημαντικές διαφορές.

Π.χ. η *N*-μεθυλο-*N*-(3,4-διχλωροφαινυλο)-1-(2-αμινοαιθυλο)πυρρολιδίνη A παρουσιάζει

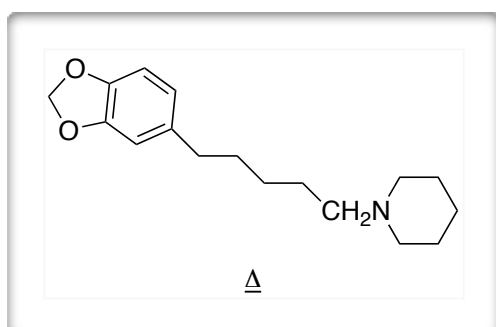


μικρή εκλεκτικότητα στη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς (σ_1 $K_i=2\text{nM}$, σ_2 $K_i=8\text{nM}$), αντίθετα όμως το *N*-δεμεθυλο παράγωγό της B εμφανίζει πενήντα φορές μεγαλύτερη συγγένεια για τους σ_1 -υποδοχείς (σ_1 $K_i=3\text{nM}$, σ_2 $K_i=156\text{nM}$).^[80]

Επίσης, η (2*E*,4*E*)-1-[5-(3,4-μεθυλενοδιοξυφαινυλο)-2,4-πενταδιενυλο]πιπεριδίνη Γ παρουσιάζει

600πλάσια εκλεκτικότητα στη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς (σ_1 $K_i=0.86\text{nM}$, σ_2

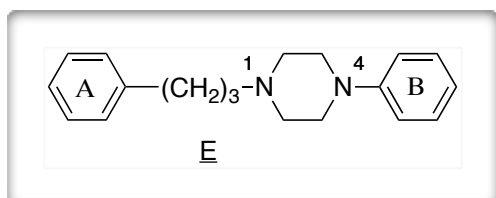
$K_i=554\text{nM}$), ενώ το τετραϋδρογονωμένο παράγωγό της Δ παρουσιάζει μόνο 100 πλάσια εκλεκτικότητα στη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς (σ_1 $K_i=0.48\text{nM}$, σ_2 $K_i=50\text{nM}$).^[81]



Από τα προηγούμενα γίνεται φανερό ότι το πρότυπο των Glennon και Ablordeprey δεν είναι εφαρμόσιμο για τους σ_2 -συνδέτες.

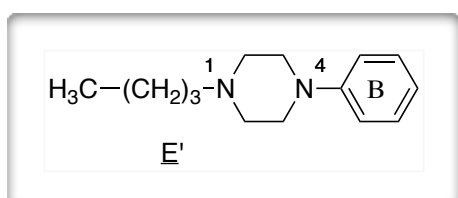
Σχετικά με τα πιπεραζινικά παράγωγα η όλη εικόνα είναι κάπως συγκεχυμένη. Η πιπεραζίνη είναι μία διαμίνη και κατά συνέπεια και τα δύο πιπεραζινικά άζωτα μπορούν να αποτελέσουν κατιοντικό φαρμακοφόρο για τη σύνδεση με την υδρόφιλη ενεργό θέση

του σ_1 -υποδοχέα. Π.χ. για την περίπτωση της πιπεραζίνης E εμφανίζεται υψηλή συγγένεια ($K_i=5.8\text{nM}$), όμως αυτή μειώνεται κατά 15 φορές για την περίπτωση του παραγώγου E', όπου το φαινύλιο της φαινυλοπροπυλομάδας έχει



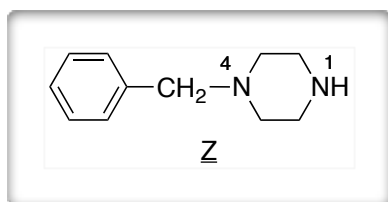
αντικατασταθεί από μεθύλιο ($K_i=82\text{nM}$).^[75] Και στις δύο περιπτώσεις το N^1 φαίνεται να είναι το καθοριστικό για την σύνδεση πιπεραζινικό άζωτο, λαμβανομένου μάλιστα υπ'

όψη ότι το N^4 λόγω μειωμένης βασικότητας πρωτονιώνεται δύσκολα (δεν σχηματίζει υδροχλωρικό άλας), με τη διαφορά ότι στο παράγωγο E υπάρχουν δύο αλυσίδες "X₃", η μια μεταξύ του φαινυλίου A και του N^1 , που περιλαμβάνει τα τρία μεθυλένια της

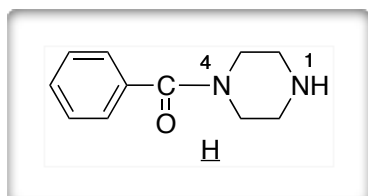


φαινυλοπροπυλομάδας (3C) και η άλλη μεταξύ του φαινυλίου B και του N^1 , που

περιλαμβάνει και το N^4 -πιπεραζινικό άζωτο (N, 2C). Αντίθετα στο παράγωγο $\underline{E}$ υπάρχει μόνο η δεύτερη αλυσίδα "X₃" (N, 2C).

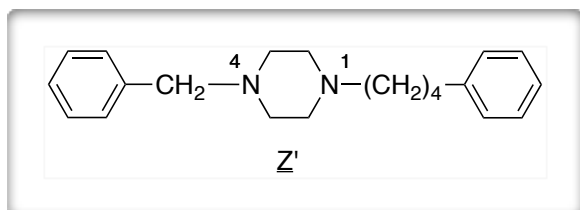


Ούτε η 1-βενζυλοπιπεραζίνη $\underline{Z}$, ούτε η 1-βενζοϋλοπιπεραζίνη $\underline{H}$ συνδέονται με τους σ₁-υποδοχείς ($K_i > 10000 \text{ nM}$), εντούτοις η εισαγωγή μίας φαινυλοβουτυλομάδας στο άλλο πιπεραζινικό άζωτο της 1-βενζυλοπιπεραζίνης οδηγεί στο παράγωγο $\underline{Z}'$, με 50000 φορές μεγαλύτερη συγγένεια προς τους σ₁-υποδοχείς ($K_i = 0.2 \text{ nM}$)^[75].



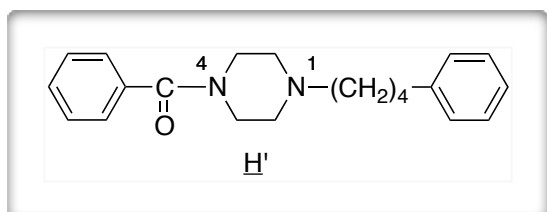
Στην περίπτωση του παραγώγου $\underline{Z}'$ είναι φανερό ότι το N^1 είναι το καθοριστικό για τη σύνδεση με τον σ₁-υποδοχέα.

Όμως, η εισαγωγή φαινυλοβουτυλίου στο άλλο άζωτο της 1-βενζοϋλοπιπεραζίνης $\underline{H}$ οδηγεί στο παράγωγο $\underline{H}'$ με σ₁ $K_i = 125 \text{ nM}$. Δηλαδή, η αύξηση της συγγένειας για τον σ₁-



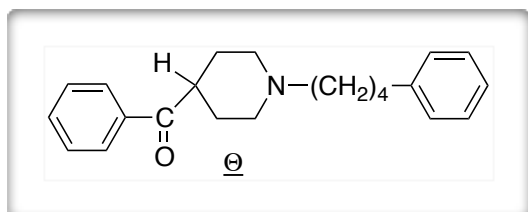
υποδοχέα στο παράγωγο $\underline{H}'$ δεν είναι τόσο εντυπωσιακή όσο στο παράγωγο $\underline{Z}'$. Για το προηγούμενο γεγονός μπορεί να δοθούν δύο εξηγήσεις. Σύμφωνα με την πρώτη το N^4 στο παράγωγο $\underline{Z}'$ παίζει κάποιο ρόλο στη σύνδεσή

του με ενεργό θέση του σ₁-υποδοχέα και η ελάττωση της βασικότητάς του στο παράγωγο



$\underline{H}'$ εξασθενεί αυτή τη σύνδεση. Κατά τη δεύτερη άποψη, η οποία είναι και η πιθανότερη, ο αυξημένος πολικός χαρακτήρας του αμιδικού N^4 αζώτου στο παράγωγο $\underline{H}'$ έναντι του βενζυλικού N^4 στο παράγωγο $\underline{Z}'$, ελαττώνει τον υδρόφοβο

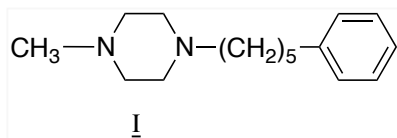
χαρακτήρα με αποτέλεσμα να εξασθενεί η σύνδεση με τη δεύτερη υδρόφοβη κοιλότητα του σ₁-υποδοχέα στο πρότυπο των φαρμακοφόρων των Glennon και Ablordeprey. Υπέρ της εξήγησης αυτής συνηγορεί το γεγονός ότι η 1-(4-φαινυλοβουτυλο)-4-



βενζοϋλοπιπεριδίνη $\underline{\Theta}$ παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για τους σ₁-υποδοχείς ($K_i = 4 \text{ nM}$).

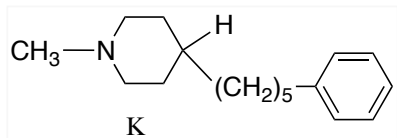
Θα πρέπει πάντως να τονισθεί ότι δεν είναι πάντοτε εύκολο να προσδιορισθεί ποιο από τα δύο άζωτα σε ένα πιπεραζινικό παράγωγο παίζει

καθοριστικό ρόλο για τη σύνδεση με την υδρόφιλη κοιλότητα ενός σ₁-υποδοχέα. Π.χ. η



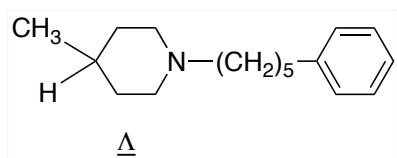
1-μεθυλο-4-(5-φαινυλοπεντυλο)πιπεραζίνη I και η 1-μεθυλο-4-(5-φαινυλοπεντυλο)πιπεριδίνη K παρουσιάζουν παραπλήσιες συγγένειες για τους σ₁-υποδοχείς ($K_i=1.4\text{nM}$ και 1.3nM αντίστοιχα), γεγονός που σημαίνει ότι συνδέονται με ανάλογο τρόπο.

Αναφύεται όμως το ερώτημα σχετικά με τη μεγάλη απόσταση μεταξύ του φαινυλίου και του πιπεριδινικού αζώτου (8C) στην πιπεριδίνη K.



Όμως, ένα επιπλέον παράδοξο είναι ότι η 1-(5-φαινυλοπεντυλο)-4-μεθυλοπιπεριδίνη Δ παρουσιάζει 20 φορές μεγαλύτερη συγγένεια ($K_i=0.07\text{nM}$).

Με βάση λοιπόν τα προηγούμενα αποτελέσματα δεν είναι δυνατό να διευκρινισθεί εάν τα παράγωγα I, K και Δ συνδέονται κατά τον ίδιο

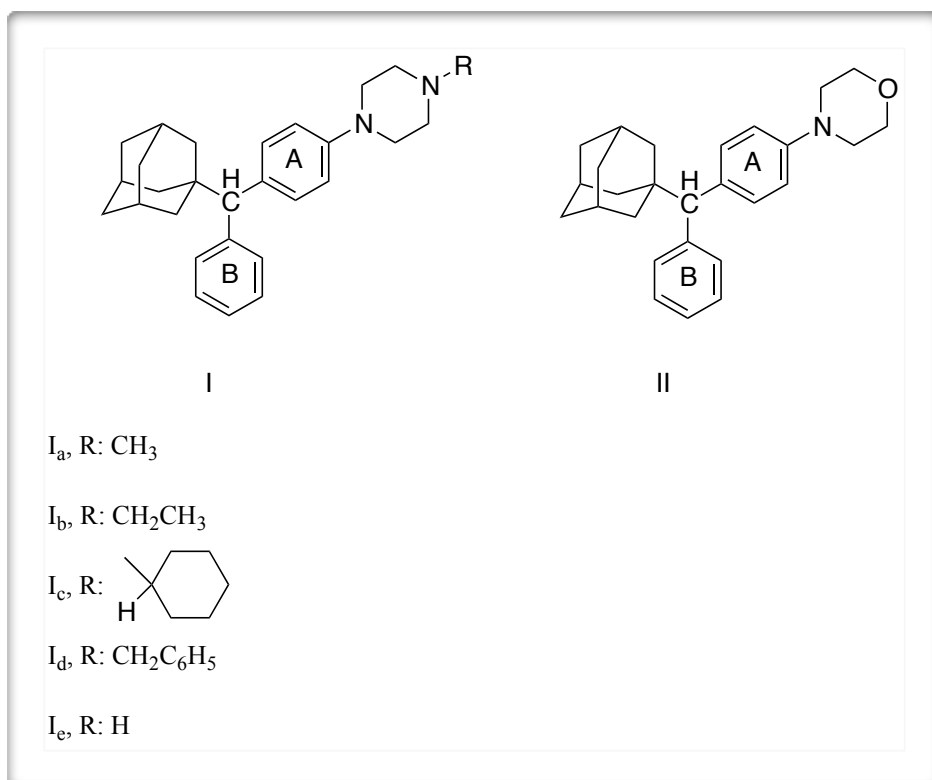


τρόπο και κατά συνέπεια είναι δύσκολο να προσδιορισθεί ποιο από τα δύο άζωτα της πιπεραζίνης I είναι καθοριστικό για την σύνδεση με τον σ₁-υποδοχέα.^[75]

Συμπερασματικά, το πρότυπο διάταξης των Glennon και Ablordeppey μπορεί να εφαρμοσθεί σε κάποιο βαθμό για τη διατύπωση σχέσεων δομής-συγγένειας με του σ₁-υποδοχείς, ενώ μέχρι στιγμής κάτι ανάλογο δεν υφίσταται για τους σ₂-υποδοχείς. Σχετικά με τα πιπεραζινικά παράγωγα ο προσδιορισμός του αζώτου που είναι καθοριστικό για τη σύνδεση με την υδρόφοβη κοιλότητα του σ₁-υποδοχέα μπορεί να γίνει με επιφυλάξεις για ορισμένους πιπεραζινικούς σ₁-συνδέτες, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις πιπεραζινικών σ₁-συνδετών για τις οποίες η εικόνα είναι τελείως συγκεχυμένη.

1.3. Σχεδιασμός των ενώσεων της παρούσας διατριβής

Σε σχετικά πρόσφατες εργασίες της ερευνητικής μας ομάδας, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των πιπεραζινών I.



Ο σχεδιασμός των ενώσεων **I** έγινε με την προοπτική ανακάλυψης νέων συνδετών των σ-υποδοχέων, δεδομένου ότι ο αρωματικός δακτύλιος **A** συνδέεται με το δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο με την παρεμβολή τριών ατόμων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και το πρώτο πιπεραζινικό άζωτο (N, 2C). Για συγκριτικούς λόγους παρασκευάσθηκε και το αδαμαντανικό παράγωγο της μορφολίνης **II**, στο μόριο του οποίου το δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο έχει αντικατασταθεί από άτομο οξυγόνου.

Τα παράγωγα **I** και **II** μελετήθηκαν για την ικανότητα σύνδεσής τους τόσο με τους σ_1 , όσο και με τους σ_2 -υποδοχείς, καθώς και για τη συγγένειά τους με τις θέσεις 2 των ιοντικών διαύλων Na^+ . Επιπλέον, τα προηγούμενα παράγωγα υποβλήθηκαν σε *in vitro* έλεγχο της κυτταροστατικής και της κυτταροτοξικής δράσης τους σε πολλές καρκινικές σειρές καθώς και σε σειρές, φυσιολογικών κυττάρων.

Τα αποτελέσματα για την *in vitro* κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση των παραγώγων **I** και **II** συνοψίζονται στον Πίνακα 1, ενώ οι ικανότητες σύνδεσής τους με τους σ₁ και σ₂-υποδοχείς, καθώς και με τις θέσεις 2 των ιοντικών διαύλων Na⁺ συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

		Καρκινικές κυτταρικές σειρές													Φυσιολογικές κυτταρικές σειρές									
		Παχύ έντερο		Προστάτης		Στήθος	Ωοθήκες		ΚΝΣ			Μακροκυτταρικός πνεύμονα		Μικροκυτταρικός πνεύμονα		Λευχαιμία	Πάγκρεας		Ήπαρ	Μελάνωμα	HUVEC	hMSC	NHDF	
Ένωση	Τιμές	HCT-116	HCT-15	DU145	PC3	MCF7	IGROV-1	OVCAR-5	SF268	SF295	U251	NCI-H460		DMS 114	NCI-H69	H69AR	HL-60 (TB)	MiaPa-ca2	BX-PC3	SKHeP 1	LOX-IMVI			
Ia	LC ₅₀	100	100	100	100	3.17	100	94.5	100	85.22	9.14	100	100	100	100	90.47	78.51	16.61	77.64	8.41	10.34	91.56	100	
	TGI	9.368	12.85	65.52	32.9	16.93	58.49	41.9	61.64	48.12	6.57	7.66	9.17	100	18.43	9.63	6.96	28.42	5.88	7.43	54.21	9.6		
	GI ₅₀	4.92	5.54	6.43	6.8	11.56	8.83	8	18.88	11.03	4	4.41	5.43	7.09	6.04	5.04	3.84	6.05	3.36	4.52	16.85	5.3		
Ib	LC ₅₀	100	100	99.57	100	100	100	77.8	100	82.21	11.95	100	20.33	100	100	100	100	100	>100	29.81	8.40	100	100	
	TGI	32.93	41.21	58.69	65.61	59	49	24.5	53.46	50.9	7.42	9.44	11.58	100	7.82	100	41.62	7.24	6.09	6.72	72	100		
	GI ₅₀	6.39	6.63	17.81	9.01	9.23	8	6	8.24	19.6	4.23	5.77	6.05	5.54	4.75	6.39	7.07	3.98	3.79	3.56	19.5	7.43		
Ic	LC ₅₀	100				100		100	100			100						100	100					
	TGI	100				55		98.2	99.76			100						66.13	76.75					
	GI ₅₀	22.19				8.7		55.37	53.07			47.3						20.22	8.58					
Id	LC ₅₀	100				100		100	100			100						100	100	100	100	100		
	TGI	100				99.36		100	100			100						100	52.07	100		100		
	GI ₅₀	11.95				22.29		84.3	100			54.74						14.88	7.51	23.46		76.76		
Ie	LC ₅₀	9.41	8.9			8.68	8.89	10.42	8.76			9.7	9.05			100	100	9.05	9.04	8.11	100	9.33	9.49	
	TGI	6.54	6.15			5.59	6.1	7.333	6.11			6.72	6.51			9.92	9.92	6.33	6.48	5.45	7.62	7.1	6.23	
	GI ₅₀	3.67	3.4			2.49	3.32	4.267	3.45			3.74	3.97			5.97	5.97	3.61	3.91	2.79	4.8	4.87	2.97	
II	LC ₅₀	100				100		100	100			100						100						
	TGI	100				100		100	100			100						100						
	GI ₅₀	100				100		100	100			100						100						
5FU	LC ₅₀	100	100	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	TGI	100	100	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	86.06	
	GI ₅₀	9.9	21	9.37	21.0	9.9	9.1	20		76.0	82	6.5	100	100	100	100	100	30	8.2	6.3	9.72	8.92		
Gem-cita-bine	LC ₅₀																	100	8.71					
	TGI																	100	9.05					
	GI ₅₀																	35.83	3.64					

*LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττά

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλει 100% την κυτταρική διάφρεση

GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλει 50% την κυτταρική διάφρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 1

Κυτταροστατική δράση των παραγώγων I και II in vitro

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 1 φαίνεται ότι τα παράγωγα **I** παρουσιάζουν κυτταροστατική δράση σε μεγάλο αριθμό καρκινικών κυτταρικών σειρών. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η δράση των παραγώγων **I_a**, **I_b** και **I_e**, ενώ για τα παράγωγα **I_c** και **I_d** η κυτταροστατική δράση εμφανίζεται μειωμένη. Το προηγούμενο γεγονός μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η εισαγωγή ογκώδους υποκαταστάτη (κυκλοεξύλιο ή βενζύλιο) στο δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο προκαλεί εξασθένηση της κυτταροστατικής δράσης. Είναι, επίσης, φανερό ότι το μορφολινικό παράγωγο **II** είναι αδρανές.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 2 προκύπτει ότι τα πιπεραζινικά παράγωγα **I_a**, **I_b**, **I_c** και **I_e** παρουσιάζουν σημαντική συγγένεια με τους σ_1 και σ_2 -υποδοχείς και τις θέσεις 2 των διαύλων Na^+ . Σε αντίθεση, το βενζυλοπαραίγωγο **I_e** παρουσιάζει πολύ μικρότερη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς και τις θέσεις 2 των διαύλων Na^+ .

Ένωση	σ_1 $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM}$ (nM)	σ_2 $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM}$ (nM)	σ_1 / σ_2	Διάλυτοι Na^+ $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM}$ (μM)
I_a	3.2 ± 0.7	37.6 ± 9.3	11.8	1.2 ± 0.15
I_b	2.9 ± 0.6	4.0 ± 2.8	1.4	0.7 ± 0.1
I_c	0.27 ± 0.2	97.0 ± 36.0	360	0.7 ± 0.1
I_d	63.3 ± 18.9	119.0 ± 44.0	1.9	1.6 ± 0.5
I_e	12.4 ± 2.3	>1000		1.2 ± 0.2
II	>100	>1000		>10.0

Πίνακας 2

Συγγένεια των αδαμαντανικών παραγώγων **I** και **II** με τους σ_1 και σ_2 -υποδοχείς με βάση την [^3H] (+)πενταζοκίνη^[19] και [^3H]1,3-δι-*o*-τολυλογουανιδίνη^[19] αντίστοιχα. Οι συγγένειες με τις θέσεις 2 των διαύλων νατρίου μετρώνται με την αντικατάσταση της [^3H]βατραχοτοξίνης.^[19]

Καμμία από τις προηγούμενες αλληλεπιδράσεις παρατηρείται για την περίπτωση του μορφολινικού παραγώγου **II**, με εξαίρεση μία μέτρια συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς. Αυτή η διαφορά στην κυτταροστατική δράση και τη συγγένεια με τους σ -υποδοχείς μεταξύ των πιπεραζινικών παραγώγων **I** και του μορφολινικού παραγώγου **II** αποδίδεται στην απουσία του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου στο παράγωγο **II**.

Τα προηγούμενα αποτελέσματα από τις μελέτες σύνδεσης με τους σ -υποδοχείς (Πίνακας 2) σε συνδυασμό με την *in vitro* κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση των πιπεραζινών **I** (Πίνακας 1), οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα μόρια **I** λειτουργούν ως μικτοί σ_1/σ_2 συνδέτες με μία αξιοσημείωτη εκλεκτικότητα για τους σ_1 -υποδοχείς. Καθώς τα αποτελέσματα των μελετών δέσμευσης (binding) δεν μπορούν να κατατάξουν τους συνδέτες σε αγωνιστές ή ανταγωνιστές, απαιτούνται περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες για να καθοριστούν τα χαρακτηριστικά των αδαμαντανικών πιπεραζινών **I** που

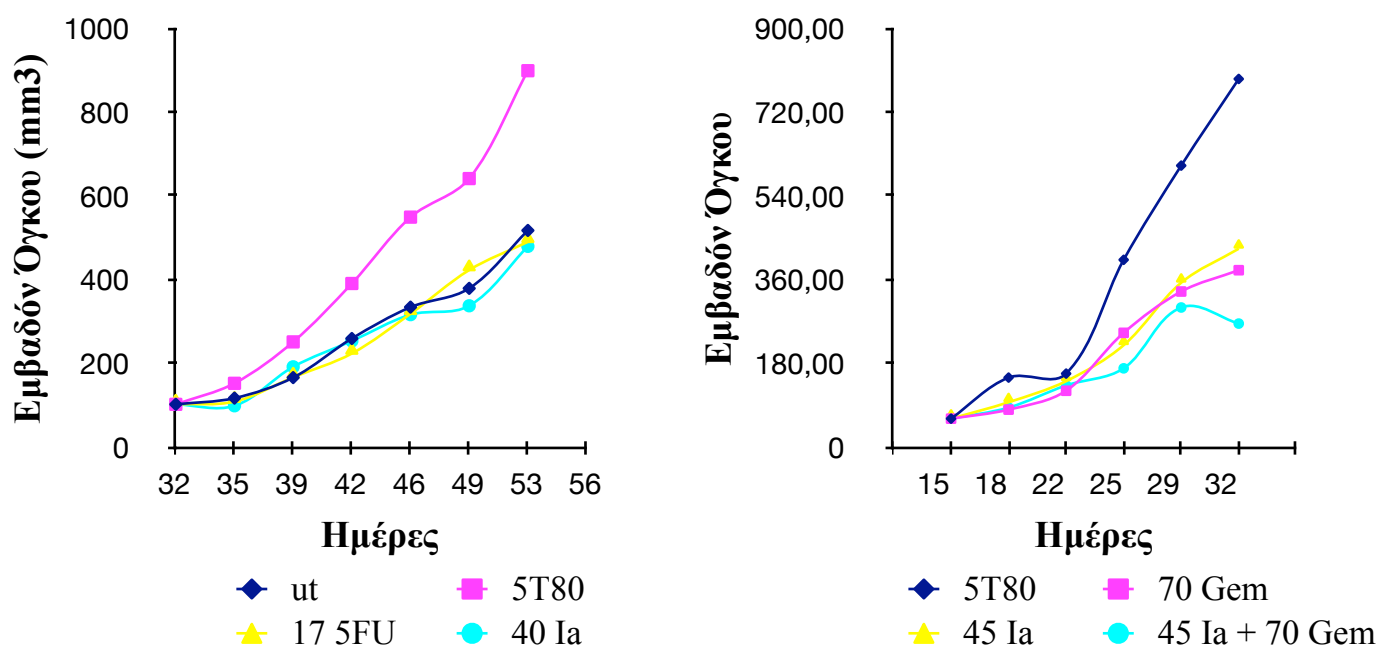
προϋποθέτουν ενεργοποίηση των υποδοχέων, εκλεκτικότητα και κυρίως τρόπο δράσης (αγωνιστική ή ανταγωνιστική).

Εντούτοις, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι πρακτικά δεν υπάρχουν πειραματικά πρωτόκολλα *in vitro* σε απομονωμένα όργανα, που να μπορούν να χαρακτηρίσουν ένα συνδέτη ως σ-αγωνιστή ή σ-ανταγωνιστή.^[82] Ιστορικά ο λειτουργικός χαρακτήρας ενός σ-συνδέτη διευκρινίζετο με *in vivo* πειράματα σε ζώα,^[9,47,53,61] όπου οι σ₁-εκλεκτικοί ανταγωνιστές ή σ₂-εκλεκτικοί αγωνιστές παρουσίαζαν κυτταροστατική δράση έναντι των καρκινικών κυττάρων.^[53,55,61] Κατ' επέκταση, πολλές φορές καταχρηστικά, οι σ₁ ή οι σ₂-εκλεκτικοί συνδέτες με κυτταροστατική δράση έναντι των καρκινικών κυττάρων χαρακτηρίζονται ως σ₁-ανταγωνιστές ή σ₂-αγωνιστές.^[8,9,51,55,61] Λαμβανόμενου υπ' όψη ότι οι σ₂-αγωνιστές προκαλούν απόπτωση, άλλοτε εξαρτώμενη από την κασπάση,^[55] άλλοτε ανεξάρτητη της κασπάσης^[61] φαίνεται προτιμότερο τα περιγραφόμενα μόρια **I** να χαρακτηρισθούν ως μικτοί σ₁/σ₂-συνδέτες με αξιοσημείωτη σ₁-εκλεκτικότητα, με εξαίρεση το βενζυλοπαράγωγο **I_a** που είναι αδρανές.

Το παράγωγο **I_a** μελετήθηκε πρώτη φορά *in vitro* επί κυττάρων καρκίνου παχέος εντέρου (colon 205), μαστού (MCF-7) και προστάτου (LNCap) με τη μεθοδολογία του κυανού του τρυπανίου, οπότε παρατηρήθηκε σημαντική αποπτωτική, κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση. Στη συνέχεια, η απόπτωση επιβεβαιώθηκε καλλίτερα με τη μεθοδολογία της Annexine v (high through put cytometry)^[83,84] σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού MCF-7, οπότε παρατηρήθηκε σχεδόν 30% συνολική απόπτωση σε συγκέντρωση 5μM και περισσότερο από 80% συνολική απόπτωση για συγκέντρωση 50μM του παραγώγου **I_a**, σε συμφωνία με τη μεθοδολογία του κυανού του τρυπανίου^[83], αλλά και με τη χρωστική αντίδραση της σουλφοροδαμίνης B^[85-87] (*Πίνακας I*).

Από τα *in vitro* αποτελέσματα της κυτταροστατικής δράσης των παραγώγων **I** σε καρκινικές σειρές κυττάρων (παχέος εντέρου, νεφρών, προστάτου, μαστού, ωοθηκών, Κ.Ν.Σ., πνεύμονος, λευχαιμίας, παγκρέατος και μελανώματος) και επί φυσιολογικών κυτταρικών σειρών (HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cels, HMSC: Human Mesenchymal Stem Cells και NHDF: Normal Human Dermal Fibroblasts) (*Πίνακας I*) φαίνεται ότι το παράγωγο **I_a** παρουσιάζει την περισσότερο εκλεκτική δράση έναντι του μελανώματος και του καρκίνου του παγκρέατος. Δεδομένης της κυτταροτοξικής επίδρασης του παραγώγου **I_a** επί των κυττάρων, ενδιαφέροντα αποτελέσματα ελήφθησαν με το παράγωγο **I_a** σε *in vivo* πειράματα σε καρκίνους του παγκρέατος BxPC-3 και Mia-Paca 2.^[85,88] Η αντικαρκινική δράση του παραγώγου **I_a** στα προαναφερθέντα *in vivo*

πειράματα αποδεικνύεται ανώτερη από εκείνη της Gemcitabine, ενώ το παράγωγο αυτό εμφανίζει παράλληλα ενδιαφέρουσα συνέργεια με τα προαναφερθέντα φάρμακα αναφοράς (γράφημα 1).



	Μεταθανάτιο Βάρος	
	Μέσο Βάρος (mg)±SE	% Μείωση
un	723±45	
5T80	1109±92	
17 5FU	700±37	3,25
40 Ia	690±70	37,78

	Μεταθανάτιο Βάρος	
	Μέσο Βάρος (mg)±SI	% Μείωση
5T80	1225±308	
70 gem	536,8±164	56,2
45 Ia	642,5±208	47,5
45 Ia + 70 gem	370,45±119	69,7

Γράφημα 1

Ανάπτυξη των όγκων BX-PC3 (πάγκρεας) και MiaPaca2 (πάγκρεας) σε SCID μύες στους οποίους έχει χορηγηθεί 5-φθοροουρακίλη (5FU) (φάρμακο αναφοράς για το πάγκρεας), Gemcitabine (φάρμακο αναφοράς για το πάγκρεας) και το παράγωγο Ia. A: Μέγεθος όγκου (mm³) σε κάθε ομάδα μύων (12 μύες ανά ομάδα όπου είναι 24 όγκοι ανά ομάδα). B: % μείωση των όγκων την ημέρα τερματισμού του πειράματος για το BX-PC3. C: Μέγεθος όγκου (mm³) σε κάθε ομάδα μύων (19-20 μύες ανά ομάδα όπου είναι 38-40 όγκοι ανά ομάδα). D: % μείωση των όγκων την ημέρα τερματισμού του πειράματος για το MiaPaca2. ut: Ζώα στα οποία δεν έχει χορηγηθεί καμία ουσία, 5T80: Ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί 5% Tween80, 17 5FU: Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 17 mg/kg fluorouracil (διαλυμένα σε ενέσιμο ύδωρ) δύο φορές την εβδομάδα. 40 Ia: Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 40 mg/kg του παραγώγου Ia (διαλυμένα σε 5% Tween 80) για 5 συνεχόμενες μέρες (δύο κύκλοι χορήγησης) και 2 χορηγήσεις για άλλη μία εβδομάδα (για BX-PC3). 70 Gem: Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 70 mg/kg Gemcitabine (διαλυμένα σε 5% Tween80) δύο φορές την εβδομάδα. 45 Ia Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 45 mg/kg του παραγώγου Ia (διαλυμένα σε 5% Tween 80) για 3 συνεχόμενες μέρες (τρεις κύκλοι χορήγησης). 45 Ia + 70 gem: Συγχορήγηση 45 mg/kg του παραγώγου Ia και 70 mg/kg Gemcitabine (τρεις κύκλοι χορήγησης) για το MiaPaca2 in vivo πείραμα.

Η φαρμακολογική συμπεριφορά του παραγώγου **I_a** μελετήθηκε επίσης σε τοξικολογικά πειράματα. Οι τοξικολογικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε άρρενες και θήλεις μύες CD₁ και για τα in vivo πειράματα σε μύες που είχαν υποστεί ισχυρή συνδυασμένη ανοσοκαταστολή (SCID). Το παράγωγο **I_a** ήταν καλώς ανεκτό σε δόση 40 mg/Kg (ip) κατά τη χορήγηση επί 3-4 εβδομάδες σε μύες CD₁ και SCID. Δεν παρουσιάστηκε θάνατος ή σημαντική απώλεια βάρους στους μύες SCID κατά τη διάρκεια των in vivo πειραμάτων.

Σχετικά με τη μηχανιστική επίδραση την επαγόμενη από το παράγωγο **I_a** επί του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων BxPC-3, IGROV-1 και PC-3 και της απόπτωσης (Πίνακας 3) μπορούν να λεχθούν τα ακόλουθα:

Κυτταρικές καρκινικές σειρές	Συγκέντρωση (μM)	Ανάλυση Φάσεων Κυτταρικού κύκλου					Cleaved Caspase-3 containing cells (%)	Annexin V binding / 7-AAD incorporation (%)			
		<G1	G ₁	S	G ₂	>G2		Υγιή Κύτταρα Annexin V ⁻ 7-AAD ⁻	Πρόωρη απόπτωση Annexin V ⁺ 7-AAD ⁻	Τελική απόπτωση Annexin V ⁺ 7-AAD ⁺	Συνολικός αποπτωτικός θάνατος
BxPC-3 (Πάγκρεας)	0	9	41	33	12	6	10	77	11	9	20
	0.5	11	37	34	12	8	3	84	10	6	16
	5	8	43	30	12	8	5	65	17	17	33
	15	8	51	19	16	5	11	60	12	16	28
	50	25	33	24	13	5	16	26	15	33	48
IGROV-1 (Ωοθήκες)	0	4	27	29	19	21	4	86	9	4	13
	0.5	3	26	28	20	20	5	89	8	3	10
	5	5	25	29	19	21	7	88	8	3	11
	15	11	21	27	21	20	30	62	18	15	33
	50	NA	NA	NA	NA	NA	68	31	46	16	62
PC-3 (Προστάτης)	0	4	36	42	13	6	3	92	5	2	7
	0.5	9	33	40	14	4	1	95	3	1	5
	5	9	34	42	13	5	2	92	5	2	7
	15	8	49	33	9	5	3	89	6	3	9
	50	10	35	34	10	11	18	61	24	9	33

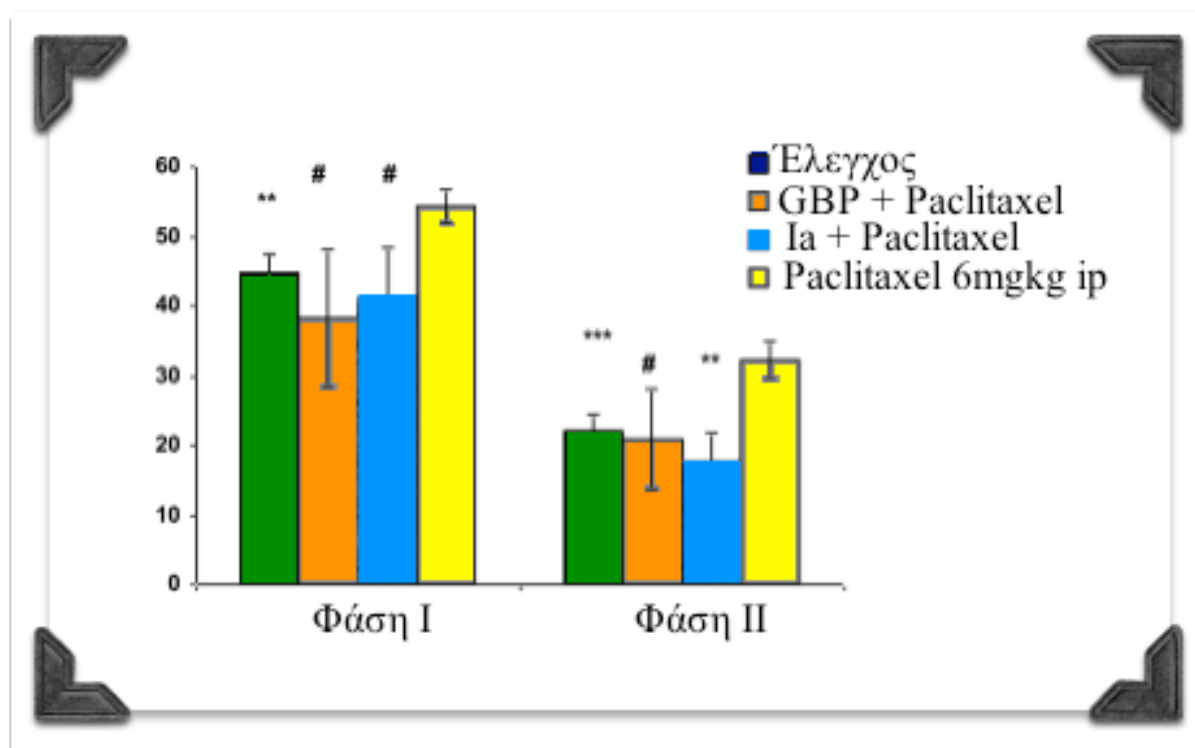
Πίνακας 3

In vitro αποτελέσματα του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης του αναλόγου Ia σε συγκεντρώσεις 0.5, 5, 15, και 50μM στις BxPc-3, PC-3 και IGROV-1 καρκινικές κυτταρικές σειρές. Στο κυτταρικό κύκλο το ποσοστό των κυττάρων εκτιμάται για κάθε φάση του κύκλου (G0/G1, S και G2/M) σύμφωνα με το περιεχόμενο DNA. Τα κύτταρα που έχουν λιγότερο από n χρωμοσώματα (<G0/G1) ή περισσότερα από 2n χρωμοσώματα (>G2/M) αποτυπώνονται επίσης. Η υψηλή τοξικότητα του αναλόγου Ia σε συγκέντρωση 50μM στην καρκινική σειρά IGROV-1 εμπόδισε την ανάλυση του κυτταρικού κύκλου (NA μη εφαρμόσιμο). Στο δοκιμασία της κασπάσης-3 παρουσιάζεται το ποσοστό των κυττάρων που εμφανίζουν απενεργοποίηση/ενεργοποίηση της Κασπάσης-3. Στην δοκιμασία της Annexin V. 7 AAD το ποσοστό των υγιών κατά την πρόωρη και τελική απόπτωση εκτιμήθηκε λαμβάνοντας υπ όψη τη συγγένειά τους στην Annexin V-FITC και τον παράγοντα 7-AAD.

- Παρατηρούνται σημαντικές αυξήσεις των πληθυσμών των κυττάρων στην προ-G₁ φάση και στην G₁ φάση για τις κυτταρικές σειρές BxPC-3 και PC-3 σε συγκέντρωση 15μM του παραγώγου **I_a**.

- Το προηγούμενο σε συνδυασμό με την ελάττωση των πληθυσμών των κυττάρων στη S-φάση είναι ενδεικτικό για την αποπτωτική δράση του παραγώγου **I_a**.
- Πράγματι, το παράγωγο **I_a** προκαλεί αποπτωτικές τροποποιήσεις, σχετιζόμενες με την κασπάση-3 στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων IGROV-1 από συγκέντρωση 5μM και των κυττάρων BxPC-3 και PC-3 από συγκέντρωση 50μM.

Τέλος, το παράγωγο **I_a** μελετήθηκε σε πειράματα νευροπαθητικού πόνου^[89] και εμφανίζει αξιοσημείωτη αναλγητική δράση κατά τη δοκιμασία της φορμαλίνης^[90,91] σε μύες ευαίσθητοποιημένους στο πόνο με προηγούμενη (2 εβδομάδες) χορήγηση Paclitaxel^[89], όπως φαίνεται στο γράφημα 2.



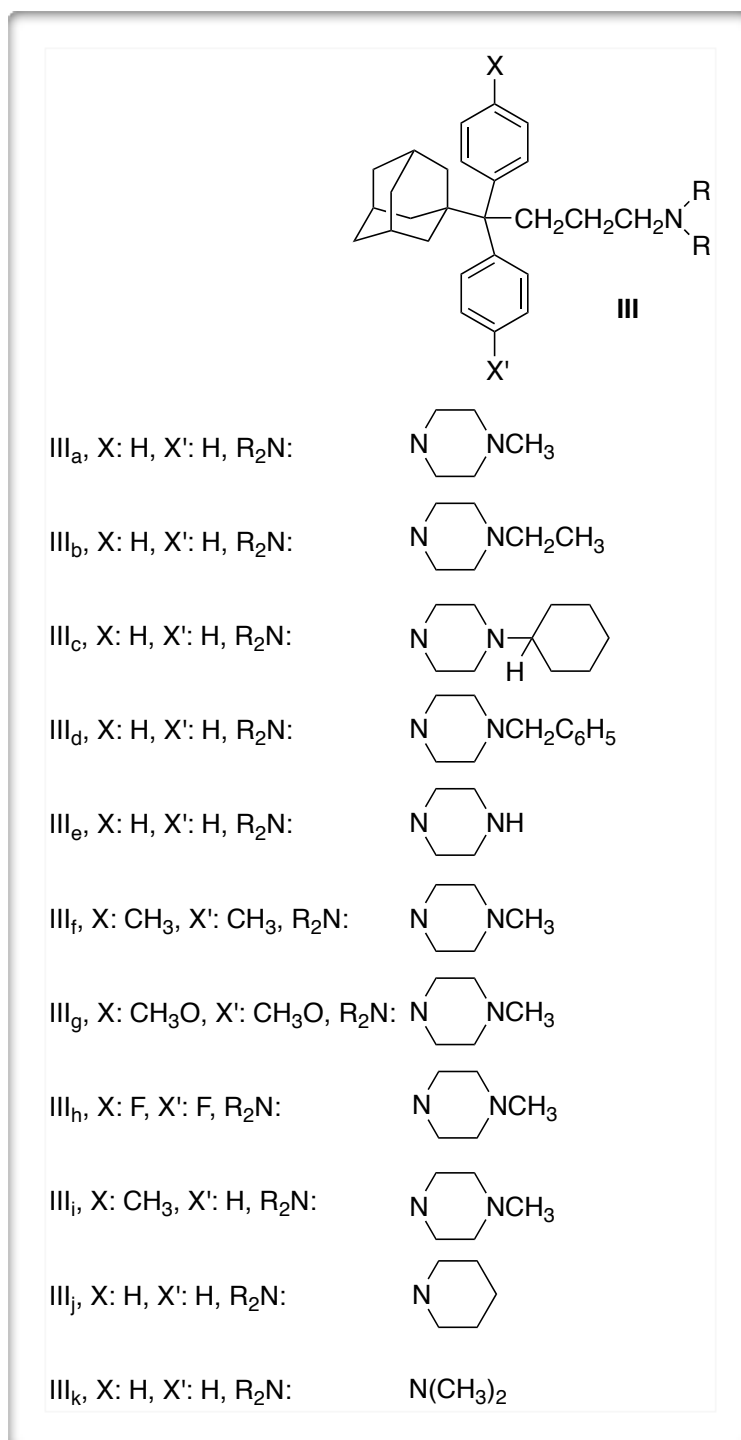
Γράφημα 2

Επίδραση της από του στόματος χορήγηση (p.o.) του **I_a** σε δόση 100mk/kg σε μύες που έχουν λάβει Paclitaxel στη δοκιμασία της φορμαλίνης σε σύγκριση με τη Gabapentin (GBP) σε 100 mg/kg (i.p.) ως φαρμάκου αναφοράς. Η GBP χορηγήθηκε ενδοπεριτονοϊκά, όταν η από του στόματος χορήγηση του **I_a** δεν παρουσίασε αναλγητική δράση στη δοκιμασία της φορμαλίνης (αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται). Μονόδρομη Ανοηα ακολουθούμενη από τεστ LSD post hoc επιβεβαιώνουν την αναμενόμενη υπεραλγία της Paclitaxel που χορηγείται στα ζώα σε σχέση με τα ζώα “οδηγούς” και στα δύο εξεταζόμενα διαστήματα (**p<0.01 and ***p<0.000 αντίστοιχα). Η συγχορήγηση GBP και Paclitaxel εμφανίζει ένα ήπιο αναλγητικό φαινόμενο και στις δύο μελετούμενες φάσεις, όπως φαίνεται από την χαμηλότερη κορυφή του σχεδιαγράμματος σε σχέση με την χορήγηση μόνο Paclitaxel (#p<0.1 και στις δύο φάσεις). Χορήγηση του αναλόγου **I_a** προκαλεί ισχυρότερο αναλγητικό φαινόμενο στα ζώα, στα οποία έχει χορηγηθεί Paclitaxel. Στα ζώα που έχει χορηγηθεί μόνο Paclitaxel εμφανίζουν χαμηλότερες κορυφές συγκρινόμενες με τα ζώα, στα οποία μετά το Paclitaxel σε χρόνους 0-5min (#p=0.06) και 35-40min πραγματοποιήθηκε ένεση φορμαλίνης.

Συμπερασματικά, οι αδαμαντανικές πιπεραζίνες **I** παρουσιάζουν *in vitro* κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση. Ιδιαίτερα το πιπεραζινικό παράγωγο **I_a**, σύμφωνα με τα *in vitro* και *in vivo* πειράματα εμφανίζει αποδεκτή τοξικολογική συμπεριφορά συνδυαζόμενη με σημαντική αντικαρκινική δράση στον καρκίνο του παγκρέατος. Θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η αντικαρκινική δράση του παραγώγου **I_a** συνοδεύεται από ανταγωνισμό του νευροπαθητικού πόνου του προκαλούμενου από τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα κλινικώς αντικαρκινικά φάρμακα (ιδιαίτερα ταξάνες και πλατίνες).

Δεδομένης της βαρείας πρόγνωσης του παγκρεατικού καρκίνου, που οφείλεται στην υψηλή μεταστατική του ικανότητα, το παράγωγο **I_a** θα πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω για αντιμεταστατική δράση, γεγονός που δικαιολογείται από την συγγένειά του με τις θέσεις 2 των ιοντικών διαύλων Na⁺.

Μία άλλη κατηγορία αδαμαντανικών αμινών, των οποίων η σύνθεση πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική μας ομάδα, αποτελούν οι 4-(1-αδαμαντυλο)-4,4-διαρυλοβουτυλαμίνες **III**.



Στα μόρια των αμινών **III** ο αδαμαντανικός σκελετός και οι δύο βενζολικοί πυρήνες συνδέονται με το αμινικό άζωτο (πρώτο πιπεραζινικό άζωτο για τα παράγωγα **III_{a-i}**) μέσω ανθρακικής αλυσίδας τεσσάρων ατόμων, γεγονός που πληροί τις δομικές προϋποθέσεις για την εμφάνιση συγγένειας με τους σι-υποδοχείς.

Καρκανικές Κυτταρικές Σειρές												
Ένωση	Παχύ Έντερο		Νεφροί	Προστάτης		Μαστός			Ωοθήκες			Μακροκυτταρικός πνεύμονα
	Τιμές*	HCT-116	HCT-15	DU145	PC3	MDA MB231	MCF7	IGROV-1	OV/CAR-5	ADR-res NCI	SF268	U251
IIIa	LC50	8,87	100,00	9,70	100,00	45,35	8,70	8,30	8,80	8,60	9,20	8,07
	TGI	6,06	8,21	6,91	7,05	7,16	6,00	5,60	5,90	5,64	6,36	5,52
	GI50	3,24	4,41	4,12	4,14	3,80	3,30	3,00	3,00	3,13	3,53	2,98
IIIb	LC50	9,12	20,40	9,29	23,90	71,00	80,30	74,00	9,94	9,50	86,48	8,15
	TGI	6,32	7,02	6,51	7,01	9,70	14,90	16,70	6,68	6,50	42,78	5,81
	GI50	3,53	3,94	3,73	3,72	5,20	5,25	5,50	3,41	3,50	8,19	3,46
IIIc	LC50	100,00	81,59	55,55	64,46	70,55	67,12	80,50	100,00		93,51	
	TGI	9,63	39,95	7,97	9,94	9,56	12,68	35,00	51,00		55,27	
	GI50	4,32	7,65	2,72	7,30	4,44	5,64	7,70	6,22		17,03	
IIId	LC50	100,00						100,00			100,00	
	TGI	100,00						99,36			100,00	
	GI50	11,95						22,29			100,00	
IIIe	LC50	100,00	8,86		8,29	10,23	8,25	8,72	9,25		9,19	
	TGI	7,08	6,05		5,69	7,02	5,84	5,84	6,37		6,45	
	GI50	3,62	3,23		3,09	3,81	3,44	2,96	3,48		3,72	
IIIf	LC50	9,26	8,87	8,50		8,61	8,04	5,51	9,19		8,55	7,79
	TGI	6,32	6,20	5,98		5,19	5,55	5,90	6,22		6,02	4,60
	GI50	3,37	3,54	3,46		1,78	3,06	3,33	3,25		3,49	1,42
IIIg	LC50	9,05	8,81	8,58		11,11	8,18	8,33	9,32		8,69	8,93
	TGI	6,16	6,09	6,16		7,58	5,72	5,80	6,32		6,15	6,69
	GI50	3,26	3,38	3,74		4,01	3,25	3,26	3,32		3,61	4,45
IIIf	LC50	9,30	9,96		94,20	89,42		8,76	9,97		100,00	
	TGI	6,39	6,90		30,28	33,91		5,95	6,30		8,45	
	GI50	3,49	3,81		5,81	6,96		3,14	2,63		4,76	
IIIi	LC50	8,89	8,81	9,13		9,31	8,18	8,71	100,00		9,33	8,15
	TGI	6,16	6,02	6,44		6,00	5,58	6,07	7,61		6,69	5,58
	GI50	3,43	3,23	3,75		2,68	2,97	3,42	4,11		4,06	3,01
IIIj	LC50	100,00	81,81	9,17	100,00	75,80	44,70	9,10	100,00	10,10	83,63	7,99
	TGI	6,56	11,89	6,24	7,09	9,10	8,00	6,30	22,91	6,80	19,83	5,55
	GI50	2,67	5,15	3,30	3,76	4,70	4,55	3,50	6,20	3,60	6,57	3,12
IIIk	LC50	8,37	9,29		22,25	11,83		9,00	9,06		8,89	
	TGI	5,90	6,43		7,63	7,94		6,12	5,96		6,30	
	GI50	3,42	3,58		4,24	4,08		3,22	2,92		3,72	
5FU	LC50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	TGI	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	GI50	9,10	9,60	100,00	43,77	94,40	59,00	4,20	15,21	7,60	91,56	83,90

*LC50: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI50: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 4
Κυτταροστατική δράση των παραγώγων III in vitro

		Καρκινικές Κυτταρικές Σειρές										Πρωτογενές μελάνωμα	Φυσιολογικές Κυτταρικές Σειρές		
		Μικροκυτταρικός πνευμονα	Λευχαιμία	Πάγκρεας	Ύπαρ	Μελάνωμα									
Ένωση	Τιμές*	DMS 114	HL-60 (TB)	BX-PC3	SKHepl	LOX-IMVI	SK-MEL-28	CCSWD6	HUVEC	hMSC	NHDF				
IIIa	LC50	9,94	100	9,08	8,53	8,16	8,28	8,56	8,72	39,22	9,5				
	TGI	6,68	9,04	6,24	5,78	5,81	5,79	5,88	6,00	7,42	6,5				
	GI50	3,42	5,07	3,41	3,03	3,46	3,29	3,2	3,29	4,55	3,6				
IIIb	LC50	100	73,26	67,3	72,14	8,88	9,05	8,77	8,96	78,63	100				
	TGI	7,22	7,11	7,79	8,68	6,33	6,37	6,10	6,20	35,1	100				
	GI50	4,29	3,76	4,02	4,82	3,77	3,68	3,43	3,43	6,84	6,94				
IIIc	LC50	94,77	100	100	71,61	62,16	79,17	8,44	100	95,81	100				
	TGI	7,18	100	7,77	24,08	13,70	36,05	5,41	20,24	58,81	54,64				
	GI50	3,2	6,46	3,29	5,66	5,48	7,23	2,38	5,71	21,82	6,83				
IIId	LC50				100				100						
	TGI				100,00				100,00						
	GI50				23,46				76,76						
IIIe	LC50	8,89	100,00	8,91	9,32	62,31	8,24	8,23	8,33	9,88	100,00				
	TGI	6,04	9,85	6,01	6,63	8,23	5,79	5,41	7,13	7,72	7,30				
	GI50	3,18	5,32	3,11	3,94	5,09	3,34	2,59	4,14	5,55	3,61				
IIIf	LC50	8,84	100,00	8,83	8,82	7,98	8,14	8,18	10,09	9,55	9,88				
	TGI	6,02	100,00	6,05	5,94	5,06	5,60	5,62	6,67	6,95	6,76				
	GI50	3,20	5,96	3,28	3,06	2,14	3,06	3,07	3,24	4,35	3,65				
IIIg	LC50	9,04	100,00	8,85	8,71	8,27	8,05	8,21	9,93	9,44	9,40				
	TGI	6,42	9,65	6,09	5,92	5,92	5,52	5,70	6,51	7,21	6,21				
	GI50	3,79	4,44	3,33	3,14	3,58	2,99	3,19	3,08	4,99	3,02				
IIIh	LC50				77,38				9,28						
	TGI				23,14				6,54						
	GI50				6,81				3,79						
IIIi	LC50	8,73	100,00	9,07	8,81	8,42	8,19	8,34	9,66	12,45	10,11				
	TGI	5,87	100,00	6,23	6,03	5,72	5,63	5,80	6,62	7,25	7,01				
	GI50	3,01	5,46	3,40	3,25	3,02	3,08	3,27	3,58	4,45	3,91				
IIIj	LC50	39,98	52,33	19,69	8,83	8,41	8,19	8,34	8,79	91,14	76,82				
	TGI	6,08	7,42	6,86	6,10	6,05	5,77	5,67	6,06	47,47	8,85				
	GI50	1,59	3,22	3,54	3,37	3,69	3,35	3,00	3,33	8,44	4,59				
IIIk	LC50			9,29	8,89				9,20						
	TGI			6,32	6,35				6,12						
	GI50			3,35	3,82				3,04						
5FU	LC50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00		100,00	100,00	100,00				
	TGI	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00		100,00	55,00	100,00				
	GI50	100,00	100,00	68,91	9,95	8,38	55,49		17,70	8,44	6,90				

*LC50: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI50: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 4 (συνέχεια)
Κυτταροστατική δράση των παραγώγων III in vitro

Τα παράγωγα **III** υποβλήθηκαν σε in vitro έλεγχο της κυτταροστατικής τους δράσης τόσο σε καρκινικές σειρές, όσο και σε φυσιολογικές κυτταρικές σειρές. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Επίσης προσδιορίσθηκε η συγγένεια με τους σ_1 και σ_2 -υποδοχείς, όπως και με τις θέσεις -2 των ιοντικών διαύλων Na^+ (Πίνακας 5).

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 4, πολλά από τα παράγωγα **III** παρουσιάζουν σημαντική κυτταροστατική δράση σε μεγάλο αριθμό καρκινικών σειρών. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι τα πιπεραζινικά παράγωγα **III_c** και **III_d** που φέρουν ογκώδη υποκαταστάτη επί του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου (κυκλοεξύλιο ή βενζύλιο) εμφανίζουν εξασθενημένη κυτταροστατική δράση.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 5 φαίνεται ότι τα πιπεραζινικά παράγωγα **III_a**, **III_c**, και **III_e** παρουσιάζουν αξιοσημείωτη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς, που για τα παράγωγα **III_a** και **III_c** μπορεί να θεωρηθεί εκλεκτική.

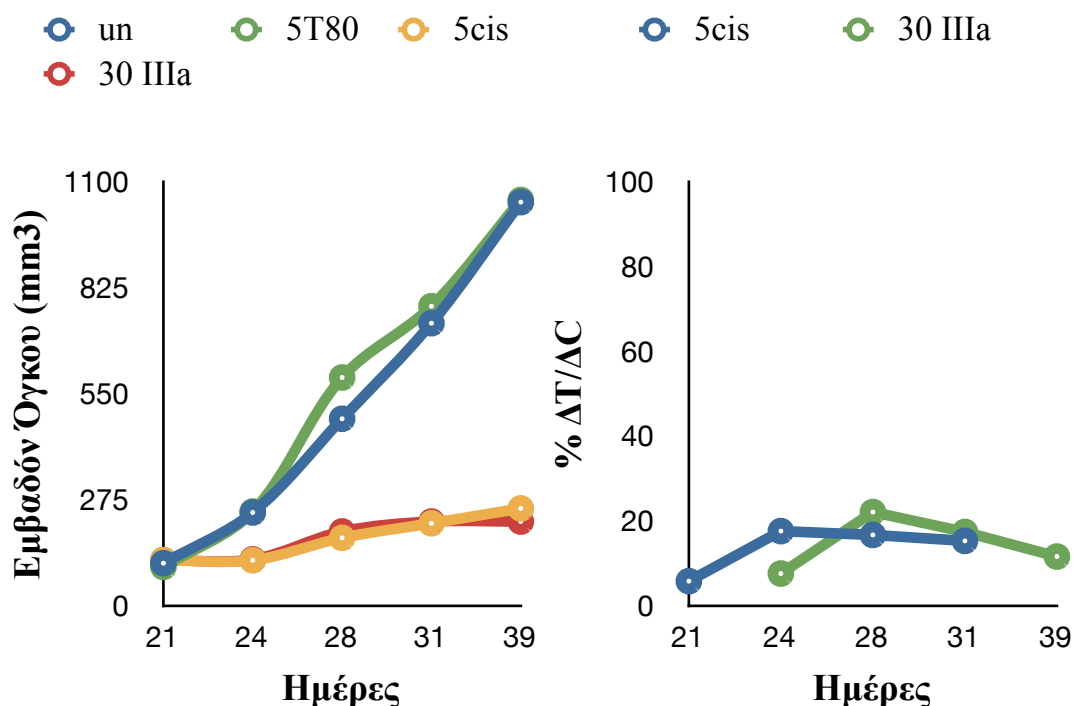
Ένωση	σ_1 (IC ₅₀ , nM)	σ_2 (IC ₅₀ , nM)	σ_2 / σ_1	Διάλυτοι Na^+ (IC ₅₀ , μM)
III_a	15	60	4	0.8
III_c	15	44	3	0.2
III_d	96	3	0.03	0.5
III_e	22	n.d.		0.4
III_j	16	480	30	0.3
III_k	38	790	21	0.4

Πίνακας 5

Συγγένεια των αδαμαντανικών παραγώγων **I** και **II** με τους σ_1 και σ_2 υποδοχείς με βάση την [^3H] (+)πενταζοκίνη και [^3H]1,3-δι-ο-τολυλογουανιδίνη αντίστοιχα. Οι συγγένειες με τις θέσεις 2 των διαύλων ασβεστίου μετρώνται με την αντικατάσταση της [^3H]βατραχοτοξίνης.

Αντίθετα το βένζυλοπιπεραζινικό παράγωγο **III_d** παρουσιάζει εκλεκτική συγγένεια με τους σ_2 -υποδοχείς. Όσον αφορά το πιπεριδινικό παράγωγο **III_j** θα πρέπει να λεχθεί ότι εμφανίζει την εκλεκτικότερη συγγένεια με τους σ_1 -υποδοχείς, καθώς η συγγένειά του με τους σ_2 -υποδοχείς είναι πολύ περιορισμένη. Επιπλέον η συγγένεια των προηγούμενων παραγώγων με τις θέσεις -2 των διαύλων Na^+ είναι γενικά σημαντική.

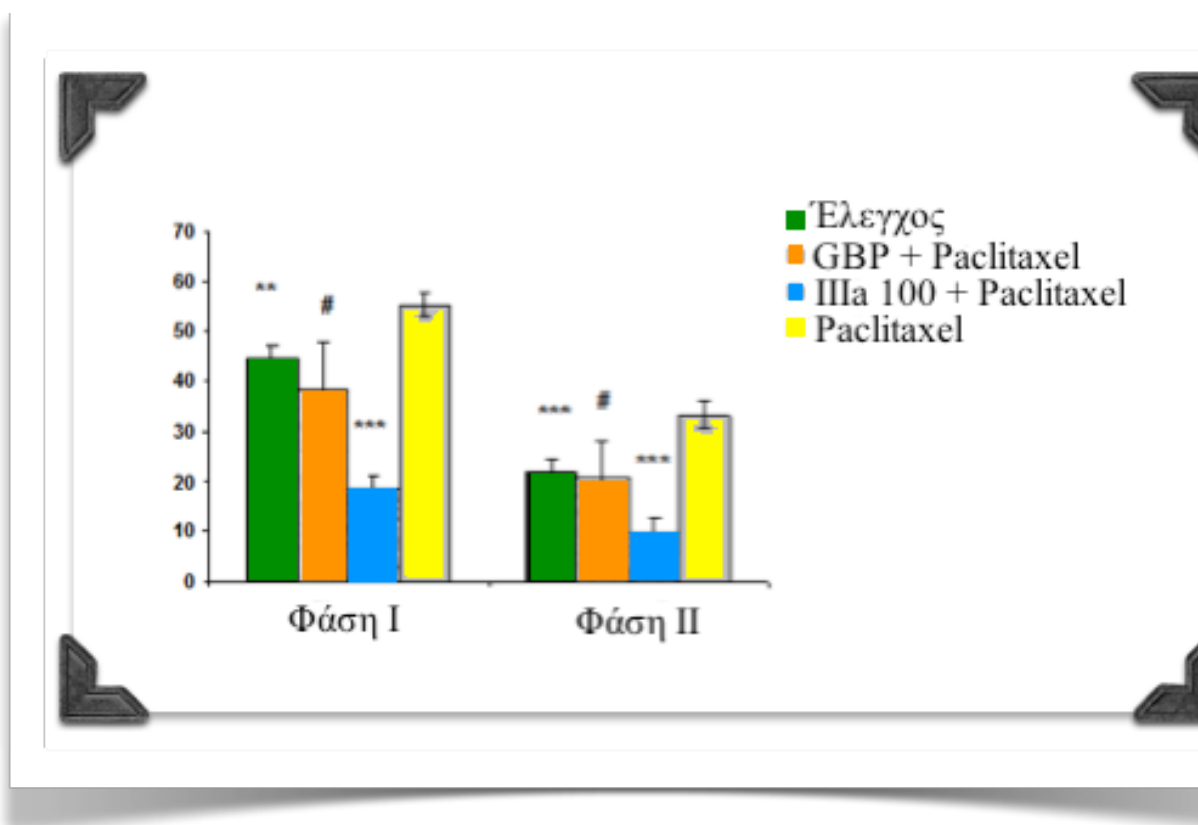
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 4 το παράγωγο **III_a** φαίνεται να παρουσιάζει κάποια εκλεκτική κυτταροστατική δράση έναντι του καρκίνου των ωοθηκών και για αυτό η αντικαρκινική του δράση μελετήθηκε in vivo έναντι του καρκίνου των ωοθηκών IGROV-1 σε μύες με ισχυρή συνδυασμένη ανοσοκαταστολή (Γράφημα 3).



Γράφημα 3

Ανάπτυξη όγκου IGROV-1 (ωοθήκες) σε SCID μύες στους οποίους έχει χορηγηθεί Cisplatin (φάρμακο αναφοράς για το καρκίνο των ωοθηκών) και το παράγωγο IIIa. A: Μέγεθος όγκου (mm³) σε κάθε ομάδα μύων (10 μύες ανά ομάδα όπου είναι 20 όγκοι ανά ομάδα) σε σχέση με τις ημέρες. B: %ΔT/ΔC μεταβολή σε σχέση με τις ημέρες για τα IGROV-1 in vivo πειράματα. ut: Ζώα στα οποία δεν έχει χορηγηθεί καμία ουσία, 5T80: Ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί 5% Tween80, 5cis: Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 5 mg/kg Cisplatin (διαλυμένα σε ενέσιμο ύδωρ). 30 IIIa: Ζώα στα οποία έχουν χορηγηθεί 30 mg/kg του παραγώγου IIIa (διαλυμένα σε 5% Tween 80) για 5 συνεχόμενες μέρες (δύο κύκλοι χορήγησης). ΔT/ΔC: ΔT=T-Do και ΔC=C-Do (Do είναι το μέσο μέγεθος του όγκου την ημέρα έναρξης του πειράματος όπου T και C το μέγεθος των όγκων σε ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το παράγωγο IIIa και σε αυτά που δεν έχει χορηγηθεί αντίστοιχα.

Το παράγωγο IIIa βρέθηκε από τα in vivo πειράματα ότι παρουσιάζει την ίδια δράση με το φάρμακο αναφοράς cisplatin. Αντίθετα όμως με την οδυνηρή νευροπάθεια που προκαλείται από την χορήγηση θεραπευτικών δόσεων cisplatin,^[92-94] σε συμφωνία με πρόσφατα πειραματικά αποτελέσματα που αφορούν την αναστολή του νευροπαθητικού πόνου από σι-ανταγωνιστές^[9,95-99] και ενώσεις που δεσμεύουν τους ελεγχόμενους από το δυναμικό διαύλους Na⁺,^[100-102] φαίνεται ότι το παράγωγο IIIa αναστέλλει το νευροπαθητικό πόνο σε μύες που έχουν ευαισθητοποιηθεί με χορήγηση paclitaxel,^[89,91] όπως αποδεικνύεται από τη δοκιμασία της φορμαλίνης^[90,103,104] (γράφημα 4).



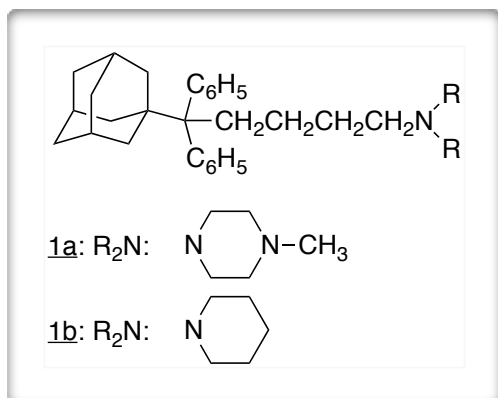
Γράφημα 4

Επίδραση της από του στόματος χορήγηση (p.o.) του IIIa σε δόση 100 mg/kg σε μύες που έχουν λάβει Paclitaxel στη δοκιμασία της φορμαλίνης σε σύγκριση με τη Gabapentin (GBP) σε 100 mg/kg (i.p.) ως φαρμάκου αναφοράς. Η GBP χορηγήθηκε ενδοπεριτονοϊκά, όταν η από του στόματος χορήγηση του IIIa δεν παρουσίασε αναλγητική δράση στη δοκιμασία της φορμαλίνης (αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται). Μονόδρομη Ανονα ακολουθούμενη από τεστ LSD post hoc επιβεβαιώνουν την αναμενόμενη υπεραλγία της Paclitaxel που χορηγείται στα ζώα σε σχέση με τα ζώα “οδηγούς” και στα δύο εξεταζόμενα διαστήματα (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.000$ αντίστοιχα). Η συνχορήγηση GBP και Paclitaxel εμφανίζει ένα ήπιο αναλγητικό φαινόμενο και στις δύο μελετούμενες φάσεις όπως φαίνεται από την χαμηλότερη κορυφή του σχεδιαγράμματος σε σχέση με την χορήγηση μόνο Paclitaxel (# $p < 0.1$ και στις δύο φάσεις). Χορήγηση του αναλόγου IIIa προκαλεί ισχυρότερο αναλγητικό φαινόμενο στα ζώα, στα οποία έχει χορηγηθεί Paclitaxel. Στα ζώα που έχει χορηγηθεί μόνο Paclitaxel εμφανίζονται χαμηλότερες κορυφές συγκρινόμενες με τα ζώα, στα οποία μετά το Paclitaxel σε χρόνους 0-5min (# $p = 0.06$) και 35-40min πραγματοποιήθηκε ένεση φορμαλίνης..

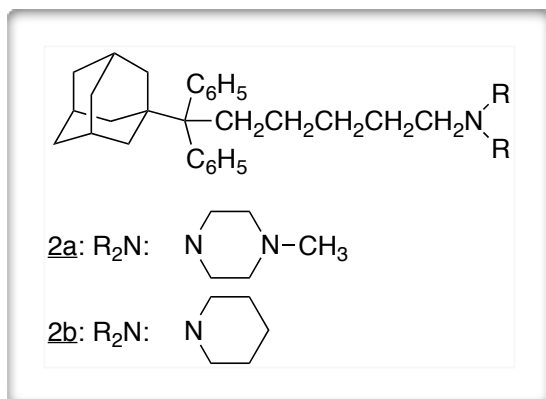
Τα προηγούμενα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την κυτταροστατική δράση των αδαμαντανικών παραγώγων **I** και **III** μας ώθησαν στη συνέχιση των ερευνητικών προσπαθειών για το σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων αδαμαντανικών αμινών με δομικά χαρακτηριστικά σ-συνδετών, με την προοπτική εξαγωγής συμπερασμάτων που θα αφορούν τις σχέσεις της δομής με τη συγγένεια με τους σ-υποδοχείς, αλλά και της βελτίωσης της κυτταροστατικής δράσης των αδαμαντανικών αμινών.

Συγκεκριμένα, τα μόρια των οποίων η σύνθεση περιγράφεται στην παρούσα διατριβή μπορούν να καταταγούν στις παρακάτω κατηγορίες ενώσεων:

I. **5-(1-Αδαμαντυλο)-5,5-διφαινυλοπεντυλαμίνες (1) και 6-(1-Αδαμαντυλο)-6,6-διφαινυλοεξυλαμίνες (2)**



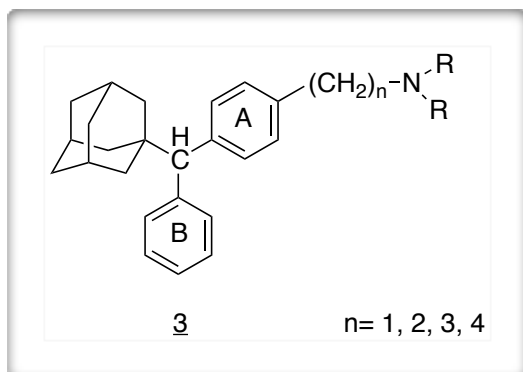
και



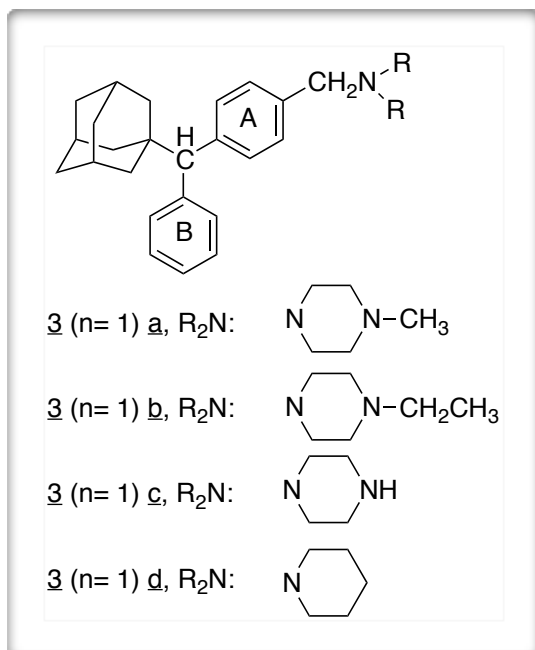
Όπως προκύπτει από τη δομή των ενώσεων **1** και **2** πρόκειται για ανώτερα ομόλογα των 4-(1-αδαμαντυλο)-4,4-διαρυλοβουτυλαμινών **III**. Δηλαδή η ανθρακική αλυσίδα μεταξύ του αδαμαντανικού σκελετού, των δύο βενζολικών πυρήνων και του πρώτου πιπεραζινικού αζώτου (παράγωγα **1a** και **2a**) ή του πιπεριδινικού αζώτου (παράγωγα **1b** και **2b**) έχει επιμηκυνθεί από τέσσερα άτομα άνθρακα (παράγωγα **III**) σε πέντε και έξι άτομα άνθρακα (παράγωγα **1** και **2**, αντίστοιχα).

Από το φαρμακολογικό έλεγχο των ενώσεων **1** και **2** αναμένεται να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της επιμήκυνσης της ανθρακικής αλυσίδας επί της συγγένειας με τους σ-υποδοχείς, αλλά και επί της κυτταροστατικής δράσης.

II. 4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλαλκυλαμίνες (**3**)



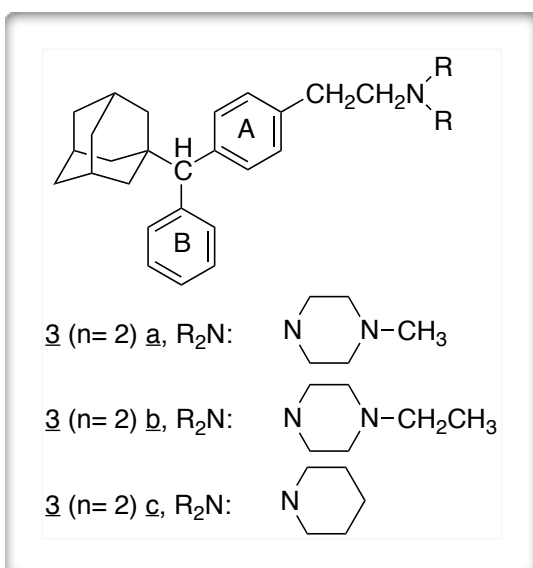
❖ 4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]βενζυλαμίνες (**3**, $n=1$)



Οι ενώσεις **3** ($n=1$) είναι τα αμέσως ανώτερα ομόλογα των παραγώγων **I** με παρεμβολή μίας μεθυλενικής ομάδας μεταξύ της π-θέσης του βενζολικού πυρήνα **A** και του αμινικού αζώτου. Για την περίπτωση των πιπεραζινικών παραγώγων **3** ($n=1$) **a-c** αναμένεται ότι σημαντικό ρόλο θα παίζει το δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο. Δηλαδή, στα προηγούμενα πιπεραζινικά παράγωγα μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου παρεμβάλλονται τέσσερα άτομα άνθρακα, συμπεριλαμβανομένου και του πρώτου πιπεραζινικού αζώτου (C, N, 2C). Η σύνθεση του πιπεριδινικού παραγώγου **3** ($n=1$) **d** πραγματοποιήθηκε για συγκριτικούς λόγους.

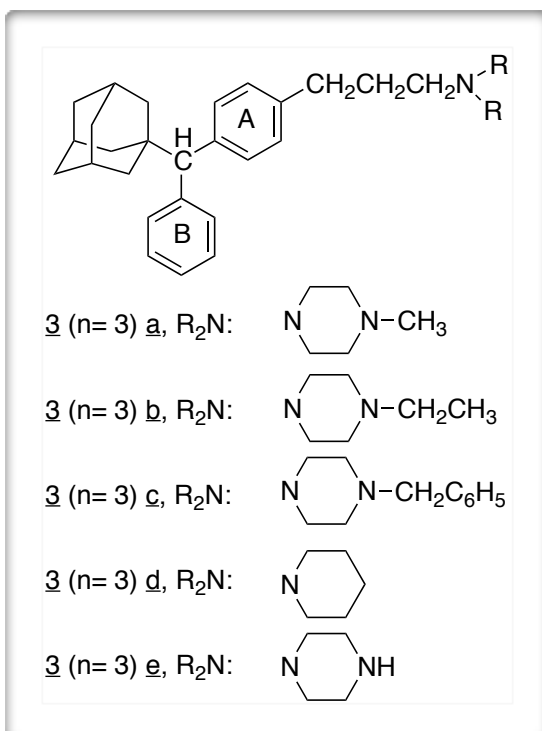
Αναμένεται ότι ο φαρμακολογικός έλεγχος θα καταδείξει την επίδραση της προηγούμενης δομικής τροποποίησης επί της συγγένειας με τους σ-υποδοχείς και επί της κυτταροστατικής δράσης.

❖ 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαιναιθυλαμίνες (**3**, n=2)



Και στην περίπτωση των φαιναιθυλαμινών **3** (n=2) ακολουθείται η αυτή λογική με το σχεδιασμό των ενώσεων **3** (n=1). Πρόκειται δηλαδή για τα αμέσως ανώτερα ομόλογα, όπου στα πιπεραζινικά παράγωγα **3** (n=2) **a** και **b** μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου παρεμβάλλονται πέντε άτομα, συμπεριλαμβανομένου και του πρώτου πιπεραζινικού αζώτου (2C, N, 2C).

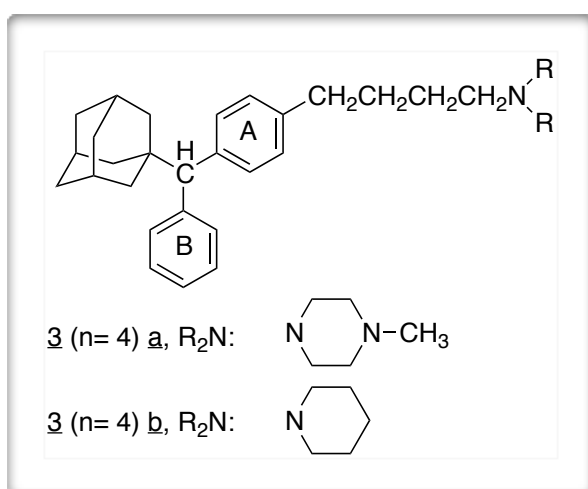
❖ γ-[4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]προπυλαμίνες (**3**, n=3)



Στα ανώτερα ομόλογα **3** (n=3) μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του πρώτου πιπεραζινικού αζώτου, για τα παράγωγα **3** (n=3) **a**, **b**, **c** και **e** και του πιπεριδινικού

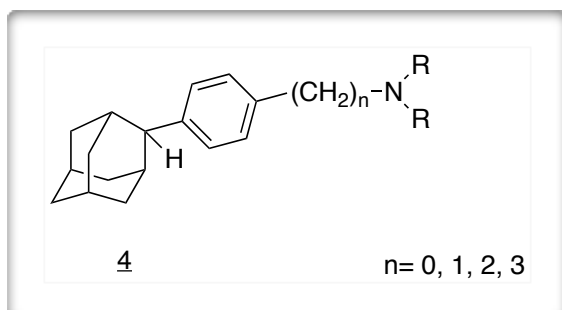
αζώτου για το παράγωγο **3** ($n=3$) **d**, παρεμβάλλονται τρία άτομα άνθρακα, γεγονός που πληροί τις δομικές προϋποθέσεις για την εμφάνιση συγγένειας με τους σ-υποδοχείς. Παράλληλα, όμως, για τις πιπεραζίνες **3** ($n=3$) **a**, **b**, **c** και **e** μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου παρεμβάλλονται έξι άτομα, συμπεριλαμβανομένου και του πρώτου πιπεραζινικού αζώτου (3C, N, 2C). Με βάση τα ήδη γνωστά, κύριο ρόλο για την εμφάνιση συγγένειας με τους σ-υποδοχείς θα πρέπει να διαδραματίζει η απόσταση των τριών ανθράκων. Πάντως, τα αποτελέσματα του φαρμακολογικού ελέγχου επί της πιπεριδίνης **3** ($n=3$) **d** θα είναι καθοριστικά για την εξαγωγή του ορθότερου συμπεράσματος.

❖ **δ -[4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]βουτυλαμίνες (**3**, $n=4$)**



Και για τις δ -φαινυλοβουτυλαμίνες **3** ($n=4$) ο βενζολικός πυρήνας **A** συνδέεται με το πιπεραζινικό άζωτο του παραγώγου **3** ($n=4$) **a** ή με το πιπεριδινικό άζωτο του παραγώγου **3** ($n=4$) **b** με παρεμβολή τεσσάρων ατόμων άνθρακα, γεγονός που δικαιολογεί δομικά την εμφάνιση φαρμακολογικής δράσης.

III. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλαλκυλαμίνες (4**)**

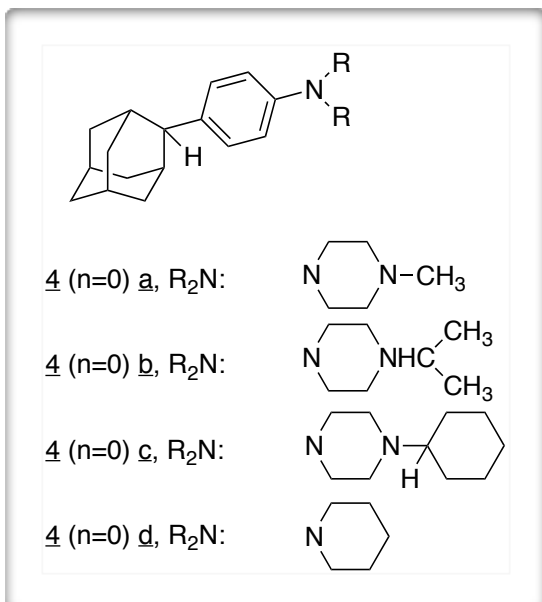


Ο σχεδιασμός της δομής των αμινών **4** έχει ως σκοπό να διευκρινισθεί εάν η παρουσία του δεύτερου αρωματικού δακτυλίου είναι απαραίτητη για την εμφάνιση φαρμακολογικής δράσης. Επιπλέον, μια άλλη δομική μεταβολή στο μόριο των αμινών **4** αναφέρεται στην υποκατάσταση του αδαμαντανικού σκελετού. Δηλαδή, σε όλες τις

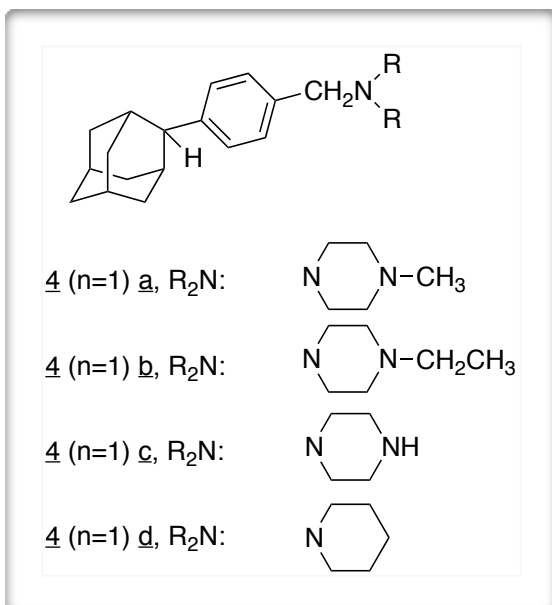
ενώσεις που προαναφέρθηκαν περιέχεται ο σκελετός του C₁-υποκατεστημένου αδαμαντανίου, ενώ στα παράγωγα **4** το αδαμαντάνιο είναι C₂-υποκατεστημένο.

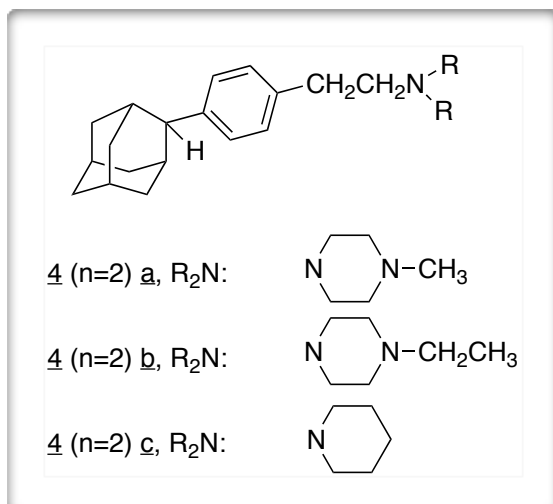
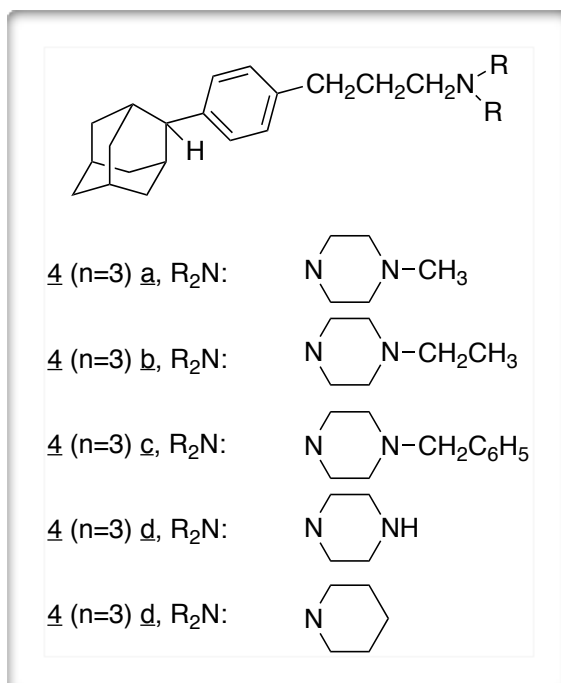
Σχετικά με το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας μεταξύ του βενζολικού πυρήνα και του αμινικού αζώτου ακολουθήθηκε η ίδια συλλογιστική, όπως και για τα παράγωγα **3**. Συγκεκριμένα παρασκευάστηκαν:

❖ **4-(2-Αδαμαντυλ)ανιλίνες (**4**, n=0)**



❖ **4-(2-Αδαμαντυλο)βενζυλαμίνες (**4**, n=1)**



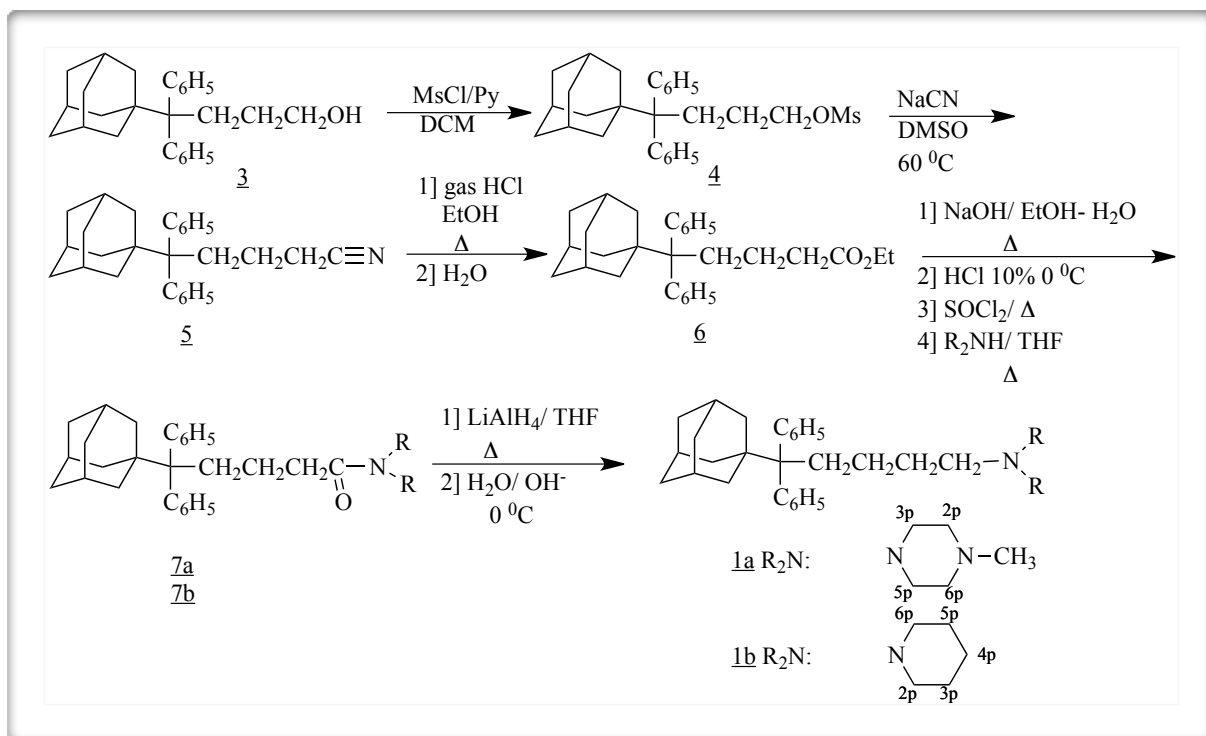
❖ 4-(2-Αδαμαντυλο)φαιναιθυλαμίνες (4, n=2)❖ γ -[4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλαμίνες (4, n=3)

2. ΧΗΜΕΙΑ

2.1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1.1. 5-(1-Αδαμαντυλο)-5,5-διφαινυλοπεντυλαμίνες (**1**) και 6-(1-αδαμαντυλο)-6,6-διφαινυλεξυλαμίνες (**2**)

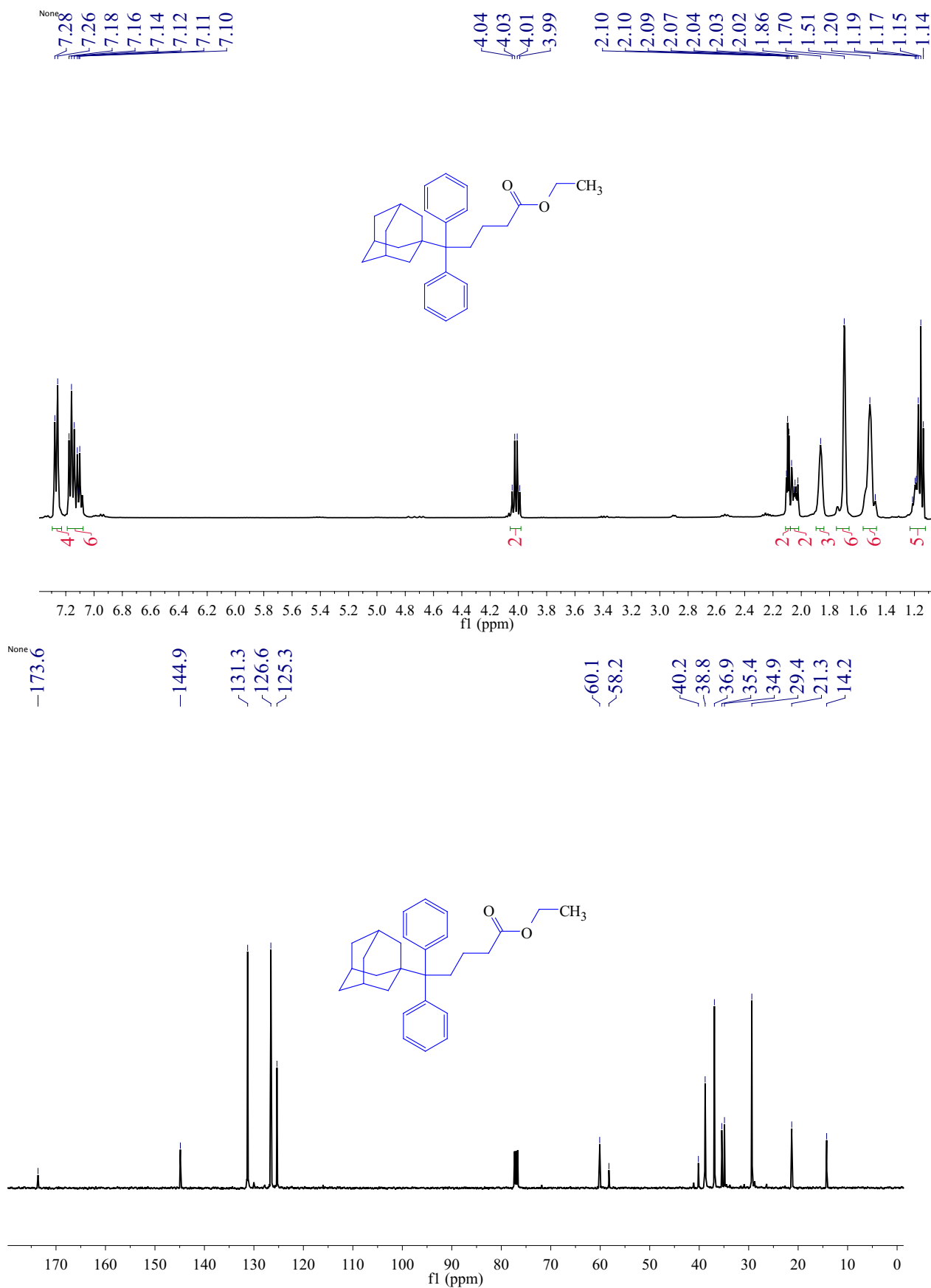
Στο σχήμα 1 συνοψίζονται οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν για τη σύνθεση των πεντυλαμινών **1a** και **1b**:



Σχήμα 1

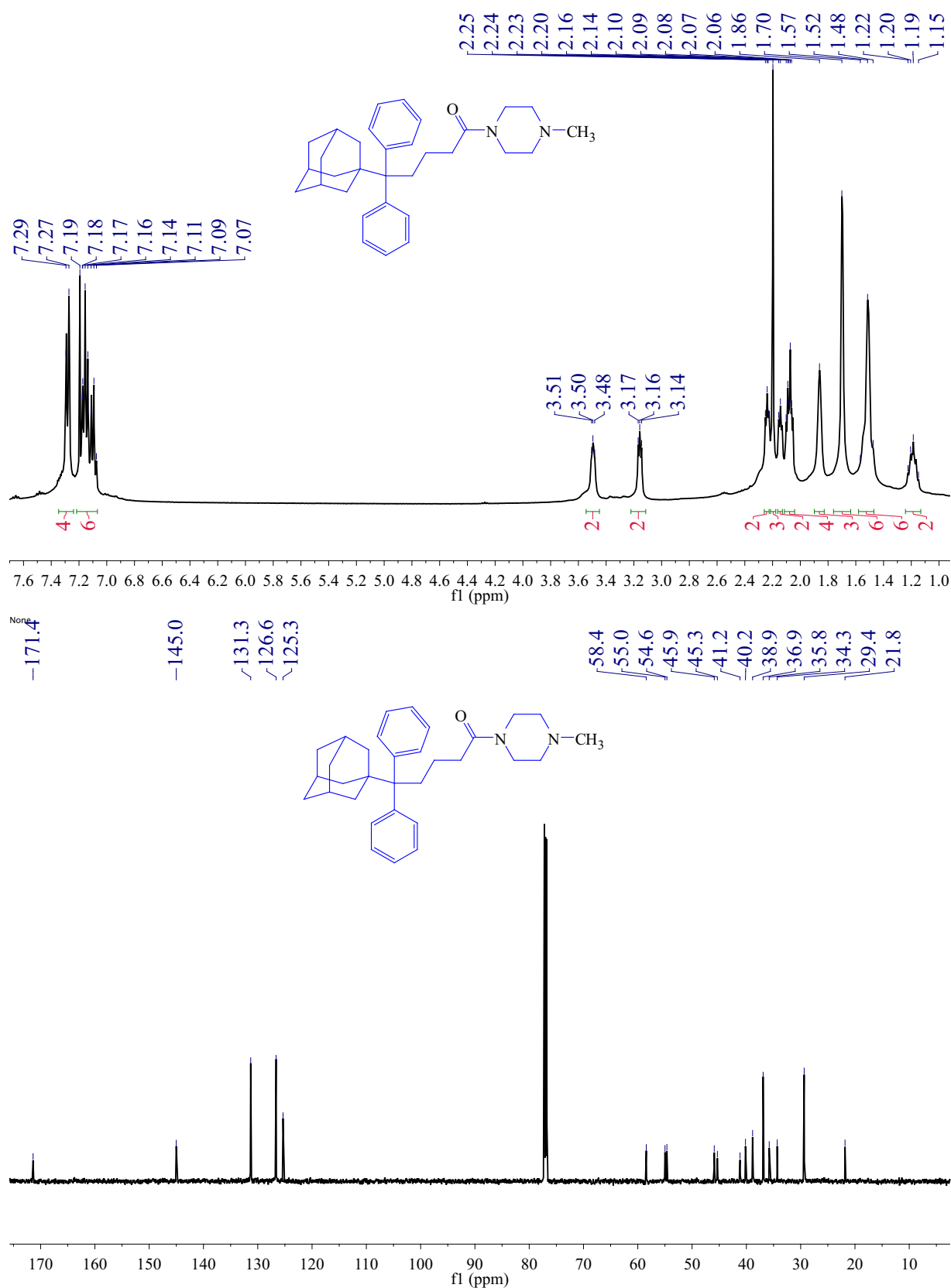
Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η βουτανόλη **3**, της οποίας η παρασκευή έχει περιγραφεί στο μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης και η οποία με επίδραση μεθανοσουλφονυλοχλωριδίου, παρουσία πυριδίνης σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο, μετατρέπεται προς τον αντίστοιχο μεθανοσουλφονικό εστέρα **4**. Επίδραση κυανιούχου νατρίου επί του σουλφονικού εστέρα **4** σε DMSO οδηγεί με αντίδραση τύπου S_N2 προς το βαλερονιτρίλιο **5**, το οποίο με αλκοολόλυση με τη βοήθεια αερίου υδροχλωρίου σε αιθανόλη, με ενδιάμεσο σχηματισμό υδροχλωρικού άλατος ιμινοαιθέρα και προσθήκη νερού οδηγεί προς τον βαλεριανικό εστέρα **6**. Η μετατροπή του εστέρα **6** προς τα βαλεραμίδια **7a** και **7b** πραγματοποιείται με σαπωνοποίηση, μετατροπή του ενδιάμεσα

σχηματιζόμενου βαλεριανικού οξέος προς το αντίστοιχο καρβονυλογλωρίδιο με τη βοήθεια θειονυλογλωριδίου και επίδραση 1-μεθυλοπιπεραζίνης ή πιπεριδίνης. Η δομή των καρβοξαμιδίων **7a** και **7b** επιβεβαιώνεται με φασματοσκοπία IR και NMR. Ιδιαίτερα στα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR παρατηρείται η μαγνητική ανισοδυναμία μεταξύ των 2,6-και 3,5-πιπεραζινικών πρωτονίων και ανθράκων για το αμίδιο **7b**. Τελικά, η παρασκευή των πεντυλαμινών **1a** και **1b** πραγματοποιείται με αναγωγή των αντίστοιχων καρβοξαμιδίων **7a** και **7b** με LiAlH_4 . Στις εικόνες 2, 3 και 4 παρουσιάζονται τα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR των ενώσεων **6**, **7a** και **1a** αντίστοιχα.

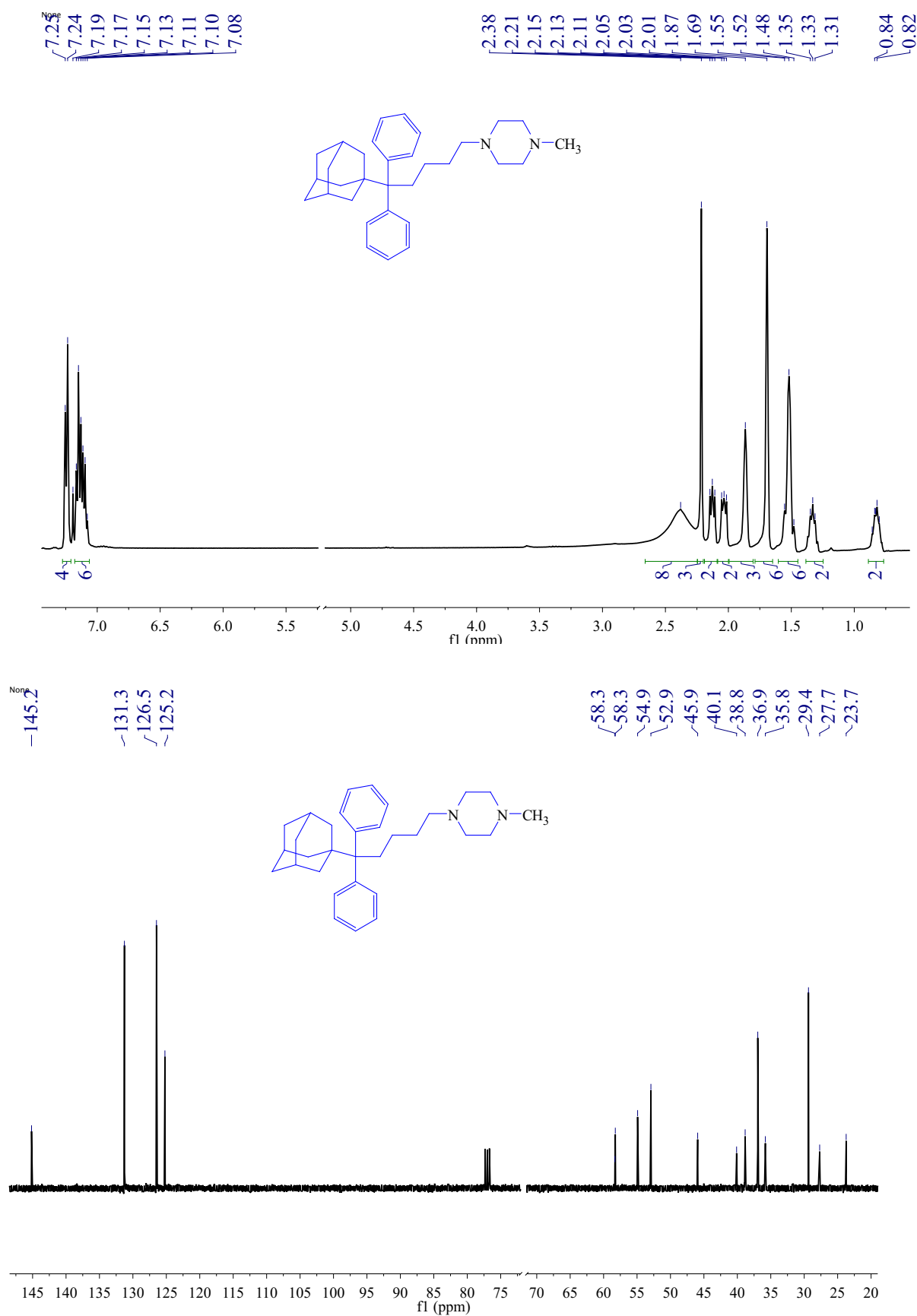


Εικόνα 2

None

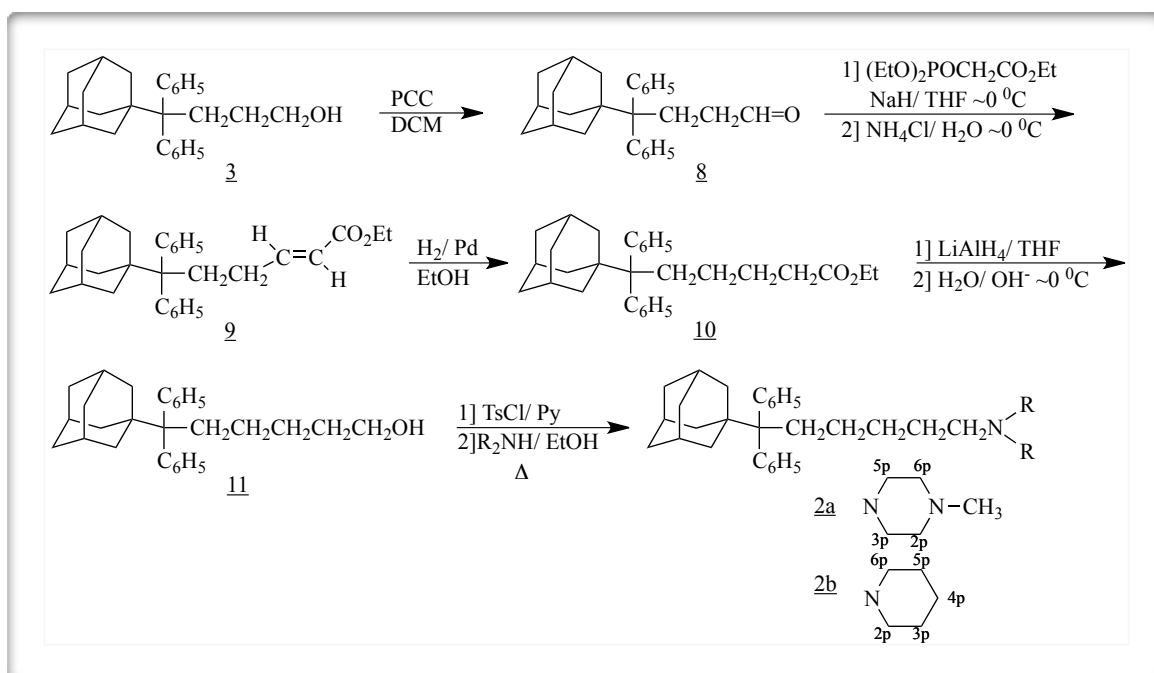


Εικόνα 3



Εικόνα 4

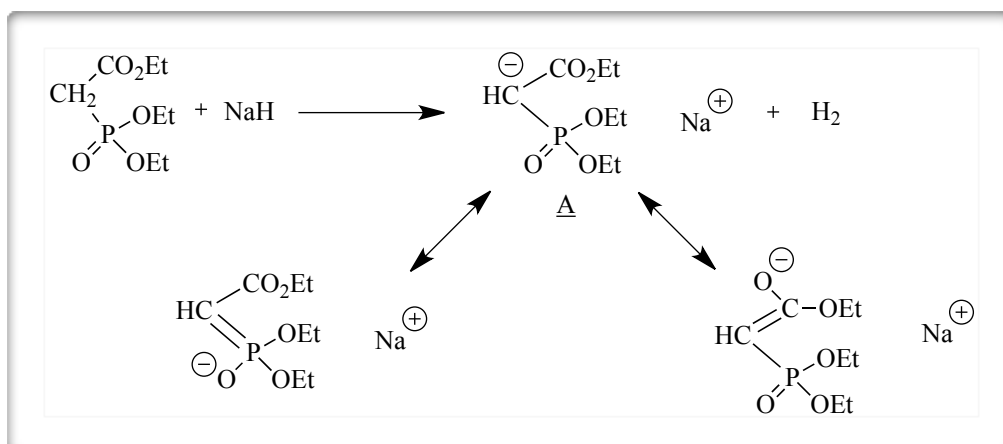
Για την παρασκευή των εξυλαμινών **2a** και **2b** ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία του σχήματος 2.



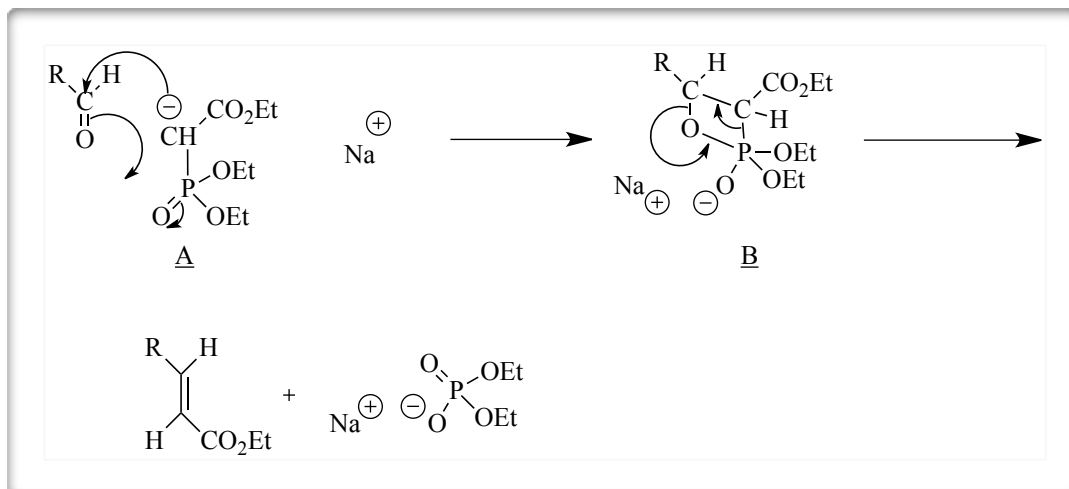
Σχήμα 2

Η οξείδωση της βουτανόλης **3** με χλωροχρωμικό πυριδίνιο (PCC) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο οδηγεί στη βουτανάλη **8**, η οποία με επίδραση φωσφονοξικού τριαιθυλεστέρα, παρουσία νατριοϋδριδίου σε άνυδρο THF, στους 0 °C μετατρέπεται κατά την αντίδραση Horner-Emmons^[105] προς τον *trans* α-εξενοϊκό αιθυλεστέρα **9**.

Η αντίδραση Horner-Emmons αποτελεί μία παραλλαγή της αντίδρασης Wittig με τη χρησιμοποίηση φωσφονοξικού τριαιθυλεστέρα, ο οποίος υπό την επίδραση ισχυρής βάσης, πχ νατριοϋδριδίου, μετατρέπεται προς το υλίδιο ευκολότερα από ότι σχηματίζονται τα υλίδια των κλασσικών αντιδράσεων Wittig, δεδομένου ότι σταθεροποιείται με επιπλέον δομή συντονισμού λόγω του -R φαινομένου της αιθοξυκαρβονυλομάδας:



Πυρηνόφιλη προσθήκη του υλιδίου A με κυκλικό μηχανισμό επί της αλδεϋδης έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του οξαφωσφετανικού ενδιαμέσου B, που διασπάται προς τον αντίστοιχο α -ακόρεστο εστέρα, ο οποίος εμφανίζει τη διάταξη *trans* (σχήμα 3).



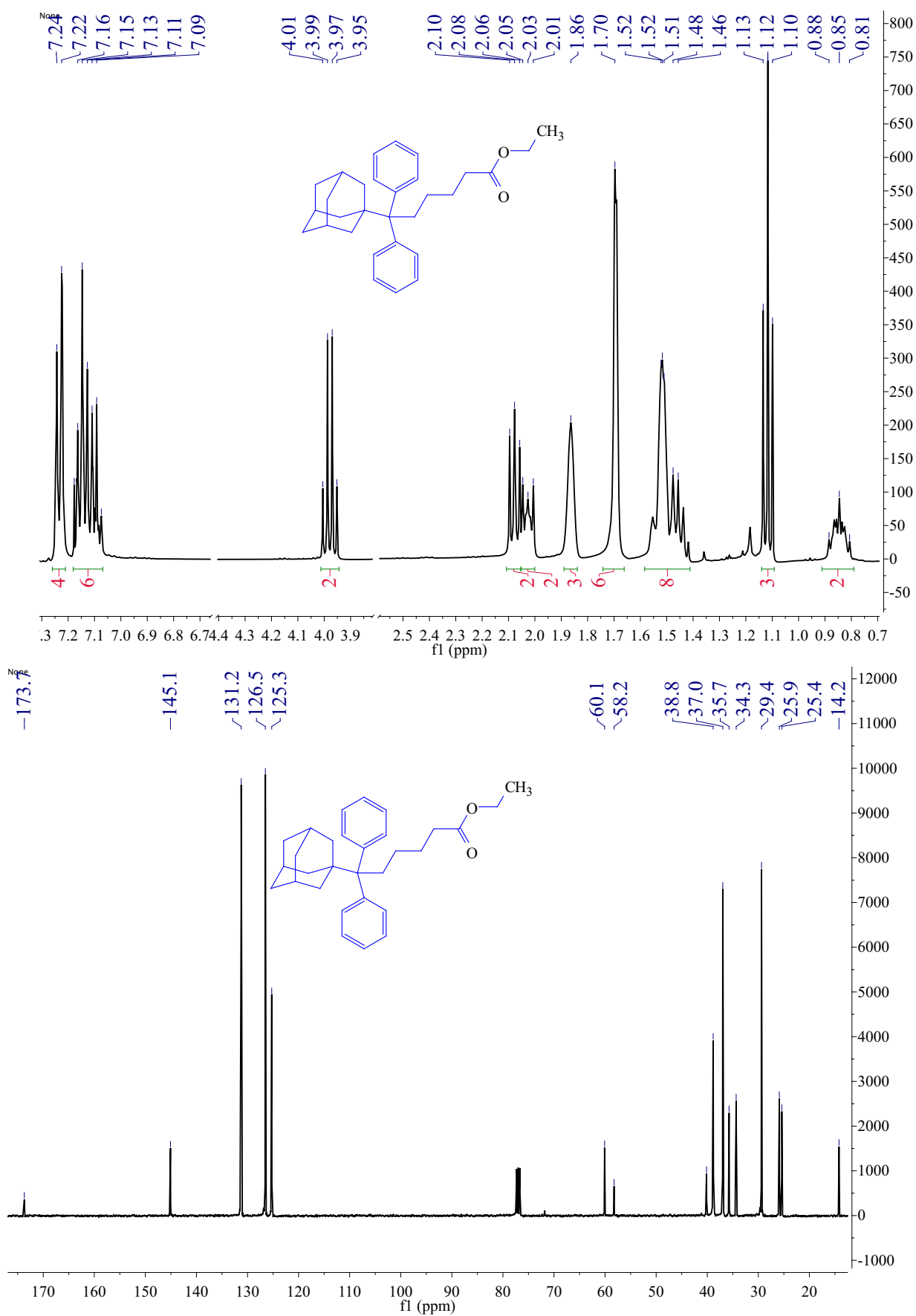
Σχήμα 3

Πράγματι, ο λαμβανόμενος α -εξενοϊκός αιθυλεστέρας **2** εμφανίζει στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ την απορρόφηση του α -ολεφινικού υδρογόνου ως διπλή κορυφή στα δ : 5.69-5.73 ppm με $J \approx 13\text{Hz}$ πράγμα που επιβεβαιώνει την *trans* γεωμετρική διάταξη του ακόρεστου εστέρα **2**.

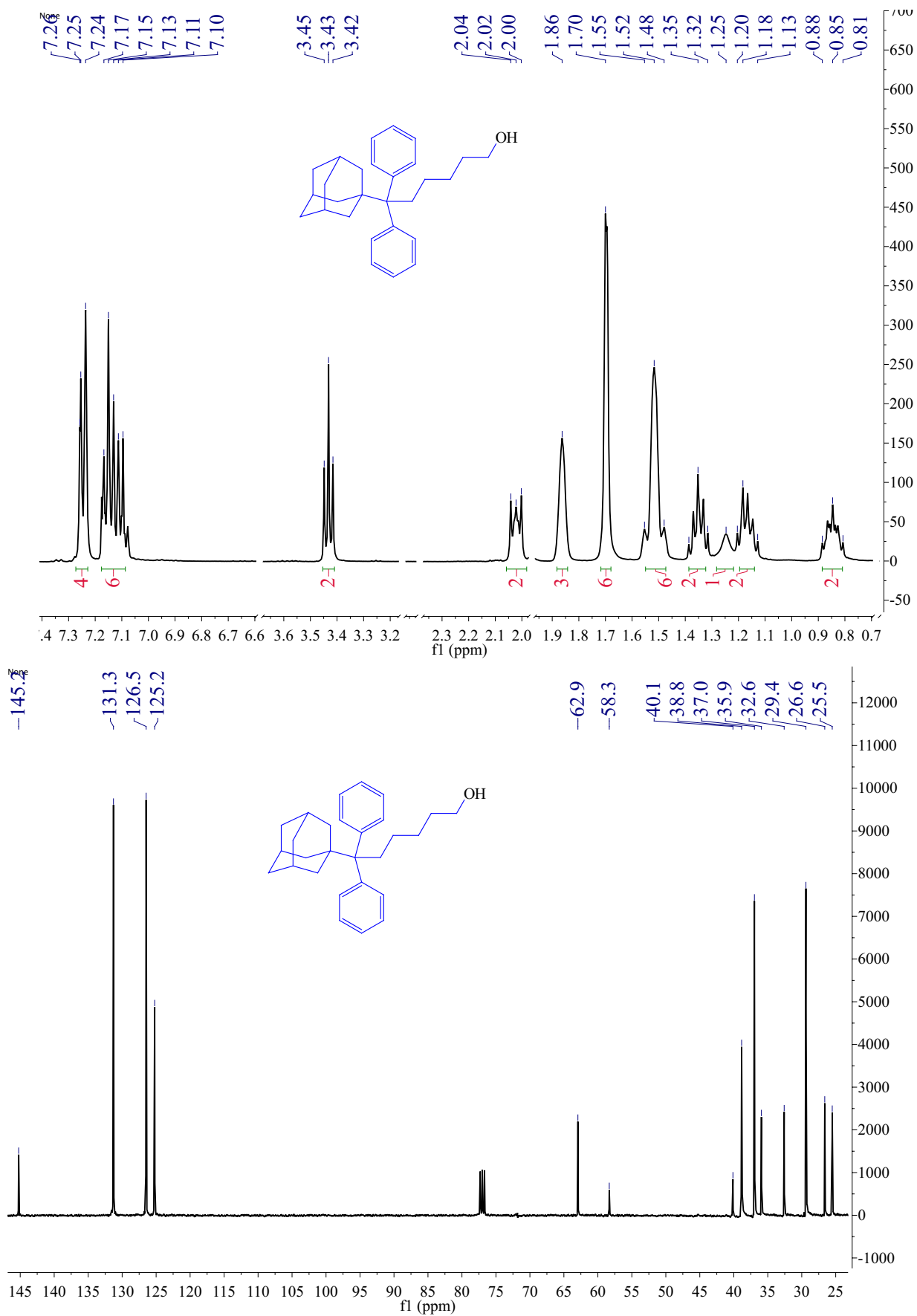
Με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα **2**, παρουσία παλλαδίου επί άνθρακα, λαμβάνεται ο κορεσμένος εστέρας **10**, ο οποίος αναγόμενος με LiAlH_4 μετατρέπεται προς την εξανόλη **11**. Τελικά οι εξυλαμίνες **2a** και **2b** λαμβάνονται από την εξανόλη **11** με ενδιάμεσο σχηματισμό του αντίστοιχου π -τολουολοσουλφονικού εστέρα και επίδραση τύπου $\text{S}_{\text{N}}2$ της 1-μεθυλοπιπεραζίνης ή της πιπεριδίνης.

Στις εικόνες 5, 6 και 7 παρουσιάζονται τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των ενώσεων **10**, **11** και **2a**, αντίστοιχα.

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

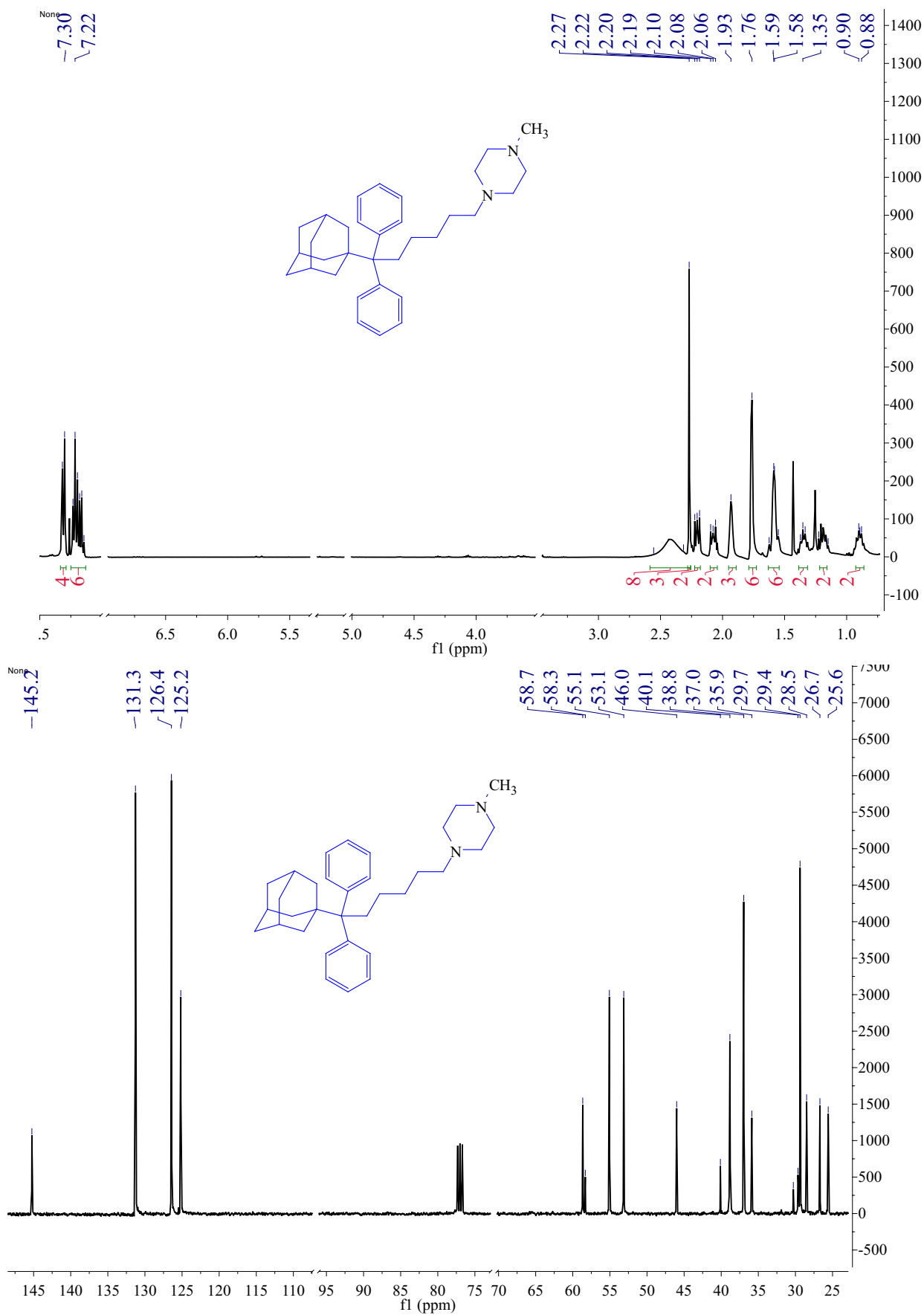


Εικόνα 5



Εικόνα 6

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



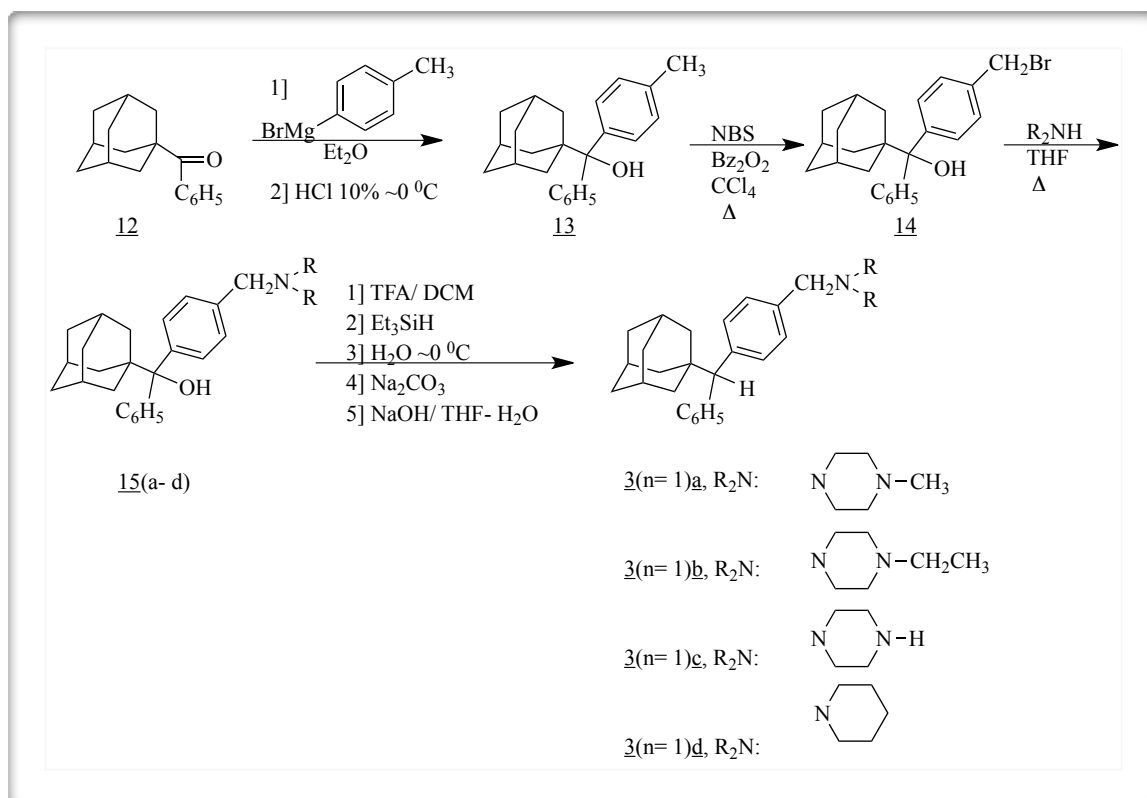
Εικόνα 7

2.1.2. 4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλκυλαμίνες (**3**)

2.1.2.1. 4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]βενζυλαμίνες (**3**,n=1)

Για την παρασκευή των βενζυλαμινών (**3**, n=1) χρησιμοποιήθηκαν δύο εναλλακτικές συνθετικές πορείες, οι οποίες συνοψίζονται από τις αντιδράσεις των σχημάτων 4 και 5.

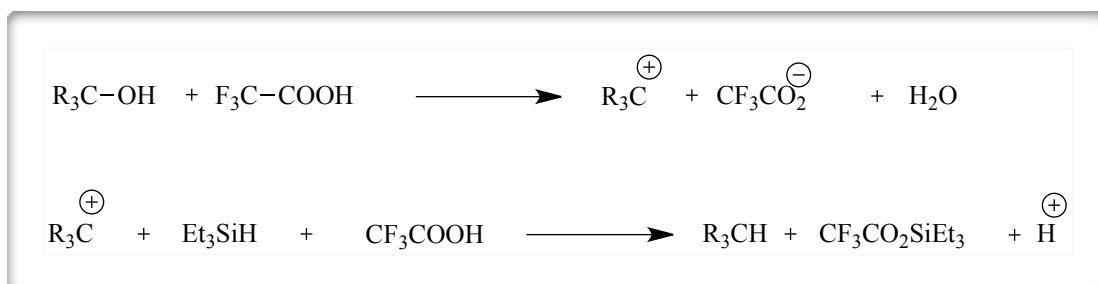
Κατά την πρώτη συνθετική πορεία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη η 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη (**12**), η οποία παρασκευάζεται με επίδραση διφαινυλοκαδμίου σε ζέον βενζόλιο επί του 1-αδαμαντανοκαρβονυλοχλωριδίου ή με επίδραση φαινυλολιθίου σε δι-n-βουτυλαιθέρα στους -80 °C επί του 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος.



Σχήμα 4

Σύμφωνα με τις αντιδράσεις του σχήματος 4 η επίδραση π-τολυλομαγνησιο-βρωμιδίου επί της 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνης **12** οδηγεί στην α -φαινυλο- α -(π-τολυλο)-1-αδαμαντανομεθανόλη (**13**). Κατά την επίδραση N-βρωμοηλεκτριμιδίου (NBS) παρουσία καταλυτικής ποσότητας διβενζοϋλοϋπεροξειδίου (Bz_2O_2) σε τετραχλωράνθρακα επί της καρβινόλης **13** σχηματίζεται το αντίστοιχο π-βρωμομεθυλοπαράγωγο **14**.^[106,107] Η τελευταία αντίδραση πραγματοποιείται με

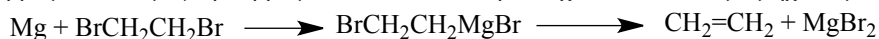
μηχανισμό αντίδρασης ελευθέρων ριζών, κατά την οποία το διβενζουλοϋπεροξειδίο ενεργοποιεί την έναρξη σχηματισμού ριζών βρωμίου από το NBS. Το λαμβανόμενο βενζυλοβρωμίδιο **14** χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό για το επόμενο στάδιο, ενώ το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του άμορφου προϊόντος αποδεικνύει την ύπαρξη μικρού ποσοστού βενζαλοδιβρωμιδίου (δ : 6.56 ppm) και ηλεκτριμιδίου (δ : 2.68ppm). Με επίδραση δευτεροταγών αμινών R_2NH επί του βενζυλοβρωμιδίου **14** σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σχηματίζονται οι αμιναλκοόλες **15 (a-d)**. Η τελευταία αντίδραση του σχήματος 4 επιτρέπει την αναγωγή τριτοταγών αλκοολών και βενζυλικών αλκοολών προς τους αντίστοιχους υδρογονάνθρακες.^[108-110] Σε πρώτη φάση η τριτοταγής ή η βενζυλική αλκοόλη μετατρέπεται προς το αντίστοιχο καρβοκατιόν, το οποίο Στη συνέχεια ανάγεται από το υδρίδιο του τριαιθυλοσιλανίου. Κατά τη διαδικασία για την απομόνωση των αμινών **3 (n=1)** κρίνεται απαραίτητη η κατεργασία του μίγματος με NaOH, ώστε να υδρολυθεί ο τριφθοροξικός τριαιθυλοσιλυλεστέρας, ο οποίος σχηματίζεται σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις, και ο οποίος δυσχεραίνει τον χρωματογραφικό καθαρισμό των τελικών προϊόντων **3 (n=1)**.

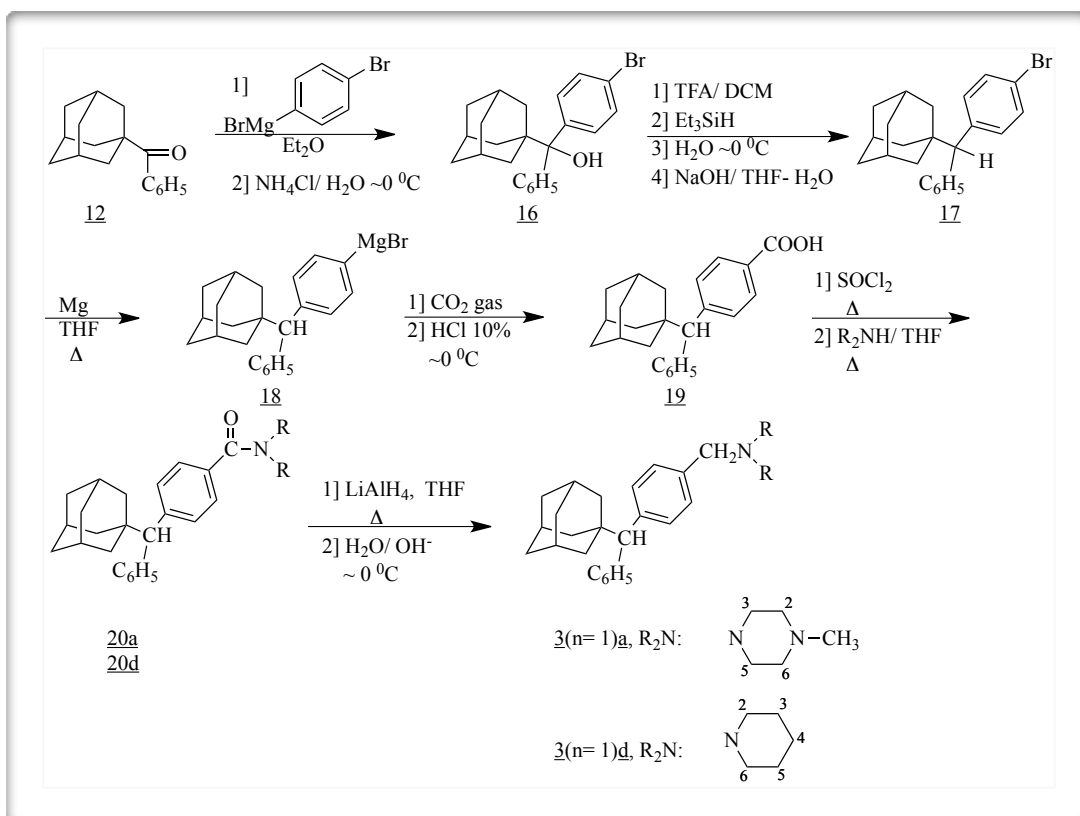


Η εναλλακτική συνθετική πορεία που απεικονίζεται στο σχήμα 5 χρησιμοποιεί και πάλι ως πρώτη ύλη την 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη (**12**), η οποία κατά την αντίδραση με π-βρωμοφαινυλομαγνησιοβρωμίδιο οδηγεί στην καρβινόλη **16**.

Η καρβινόλη **16** αναγόμενη με τριαιθυλοσιλάνιο σε περιβάλλον τριφθοροξικού οξέος μετατρέπεται προς το αρυλοβρωμίδιο **17**. Κατά τη θέρμανση του αρυλοβρωμιδίου **17** με ενεργοποιημένα τορνεύματα μαγνησίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και παρουσία καταλυτικής ποσότητας 1,2-διβρωμοαιθανίου* σχηματίζεται το αντίστοιχα αντιδραστήριο Grignard **18**.

* Το 1,2-διβρωμοαιθάνιο προκαλεί την έναρξη του σχηματισμού του οργανομαγνησιακού μετατρεπόμενο προς 2-βρωμοαιθυλομαγνησιοβρωμίδιο, το οποίο Στη συνέχεια διασπάται με μηχανισμό $\text{E}_{1\text{cb}}$:



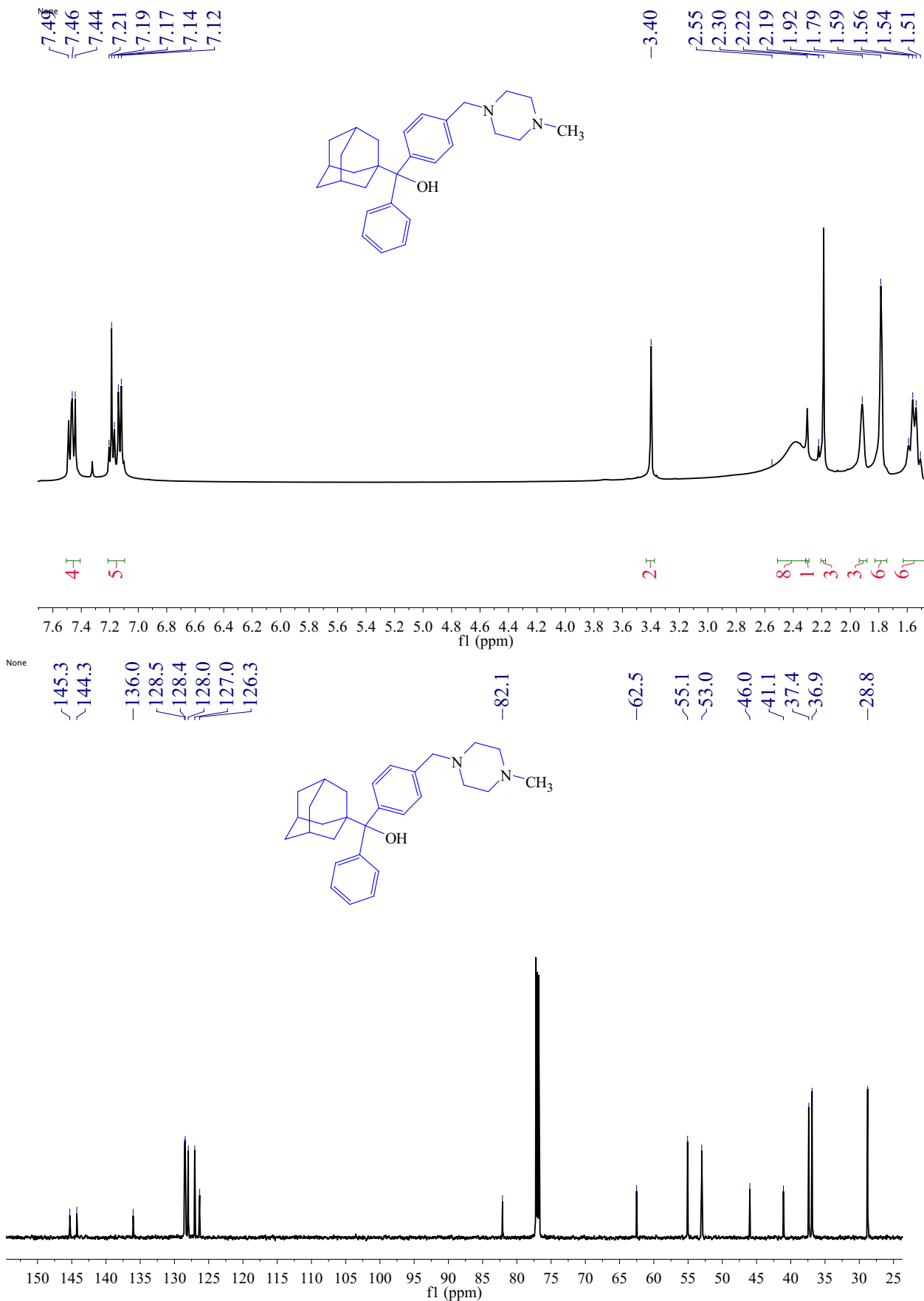


Σχήμα 5

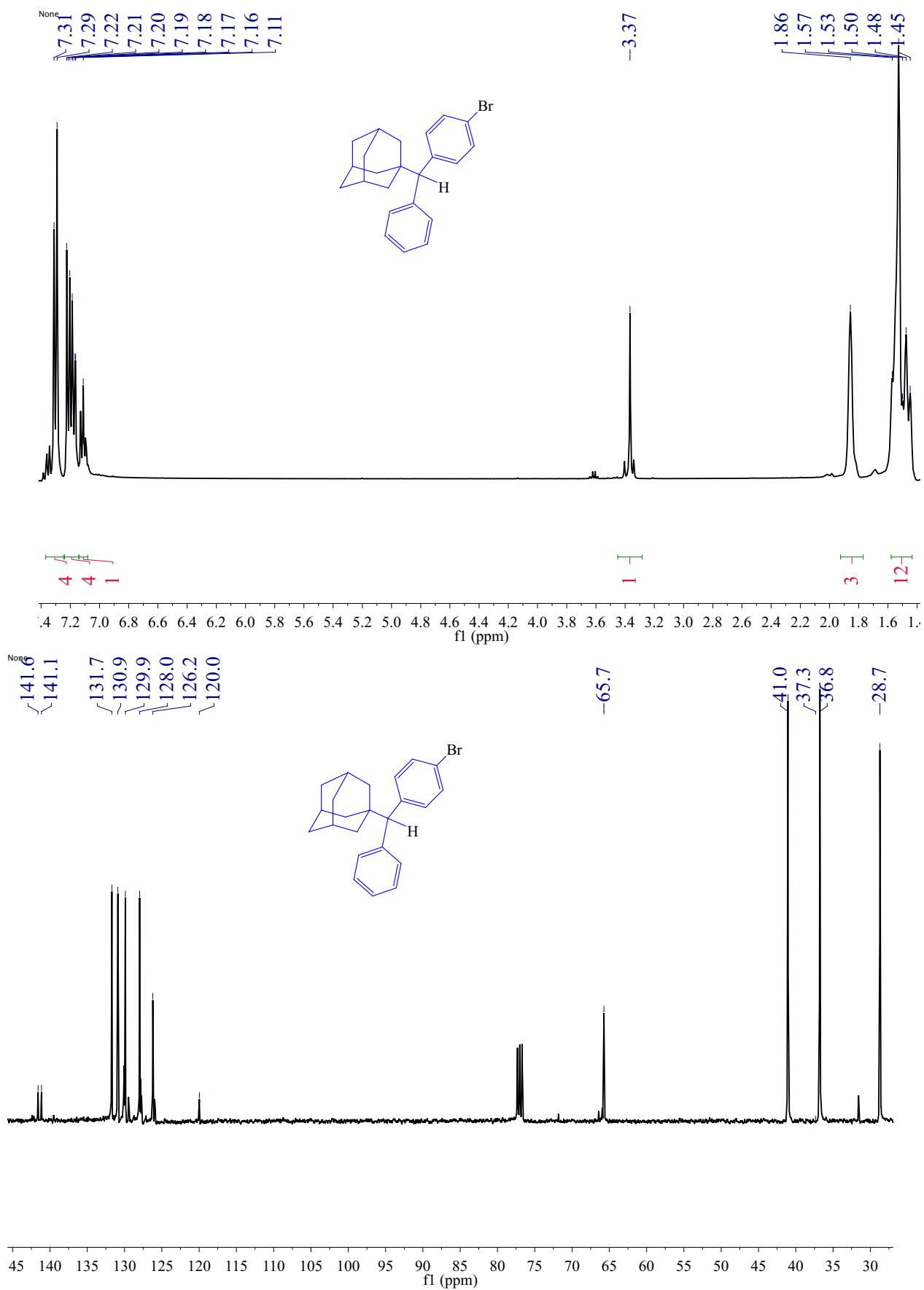
Με διαβίβαση ξηρού αερίου διοξειδίου του άνθρακα μέσω του διαλύματος του οργανομαγνησιακού **18** και μετά από όξινη υδρόλυση του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου συμπλόκου λαμβάνεται το βενζοϊκό οξύ **19**, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς καθαρισμό για το επόμενο στάδιο και του οποίου το φάσμα IR εμφανίζει ισχυρής έντασης απορρόφηση στα 1687 cm^{-1} . Στη συνέχεια το καρβοξυλικό οξύ **19** με επίδραση θειονυλοχλωριδίου μετατρέπεται προς το αντίστοιχο βενζοϋλοχλωρίδιο και το τελευταίο κατά την θέρμανση με 1-μεθυλοπιπεραζίνη ή πιπεριδίνη σε τετραϋδροφουράνιο οδηγεί αντίστοιχα στα βενζαμίδια **20a** και **20d**. Στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των αμιδίων **20a** και **20d** παρατηρείται η μαγνητική ανισοδυναμία μεταξύ των χημικώς ισοδυνάμων 3,5 και 2,6-πιπεραζινικών πρωτονίων και ανθράκων στο αμίδιο **20a** και των 2,6-πιπεριδινικών πρωτονίων και ανθράκων στο αμίδιο **20d**. Τελικά, με αναγωγή των αμιδίων **20a** και **20d** με LiAlH_4 λαμβάνονται οι αμίνες **3 (n=1)a** και **3 (n=1)d**.

Στις εικόνες 8, 9, 10 και 11 παρουσιάζονται τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των ενώσεων **15a**, **17**, **20a** και **3 (n=1)a** αντίστοιχα.

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

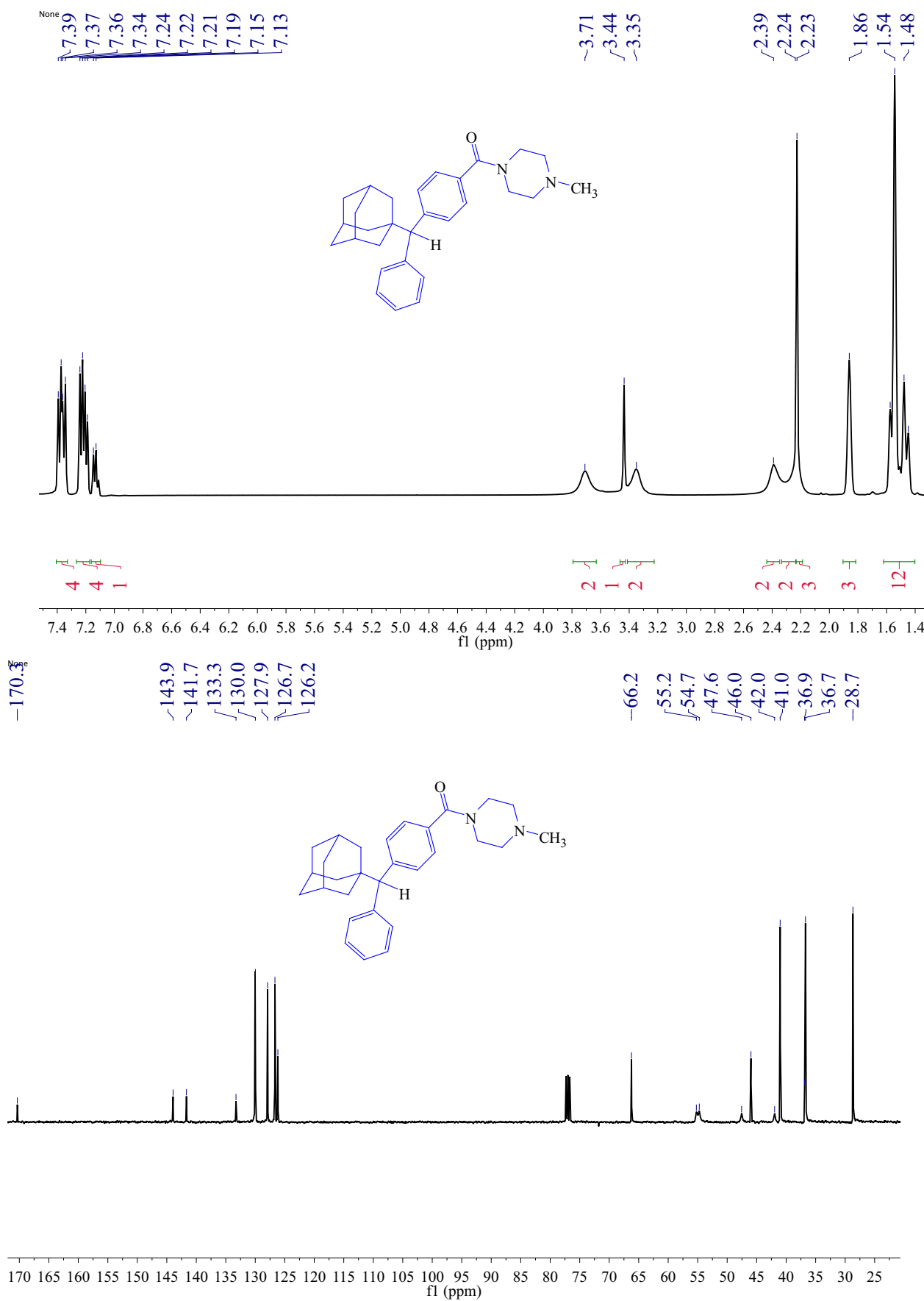


Εικόνα 8

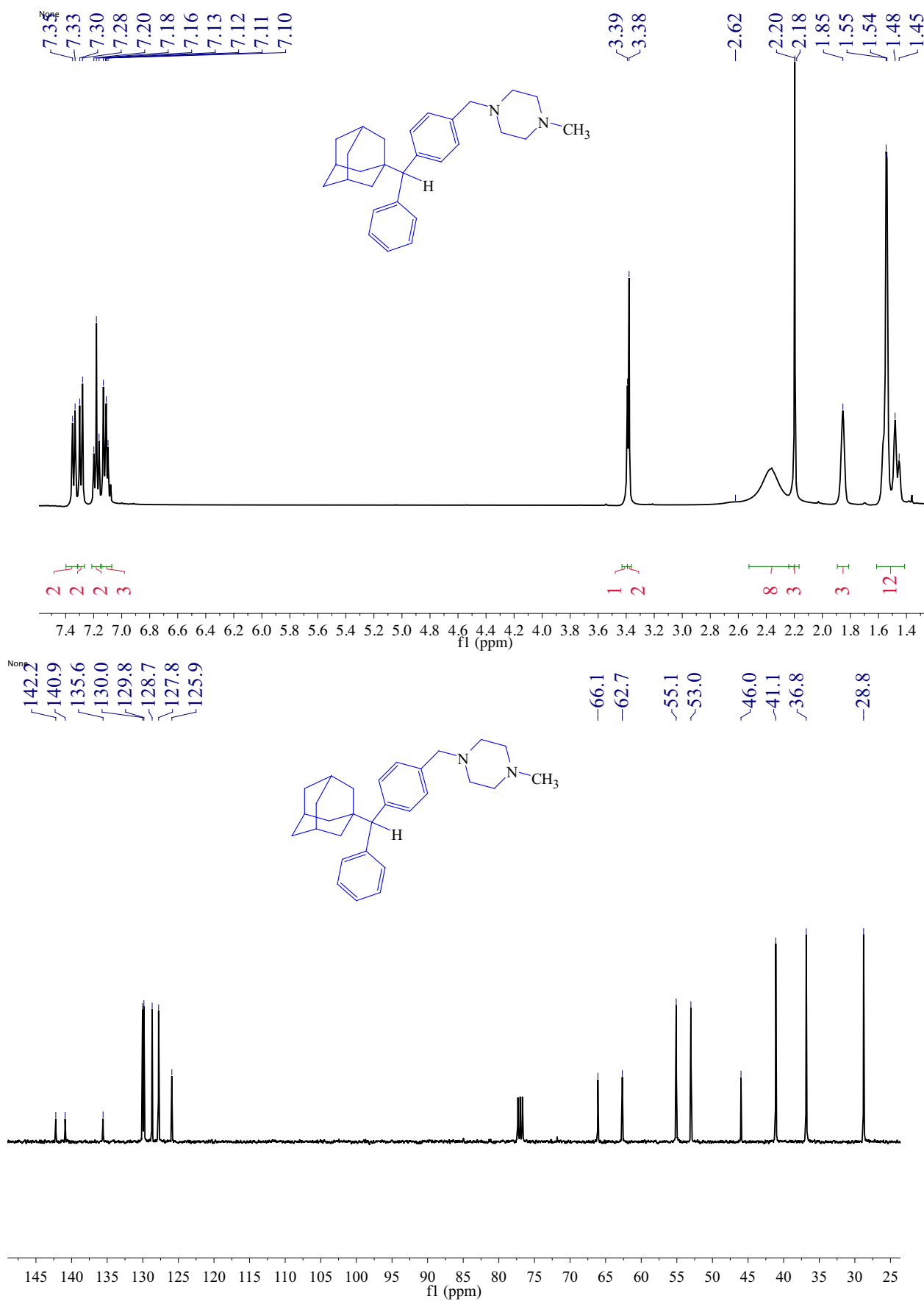


Εικόνα 9

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



Εικόνα 10

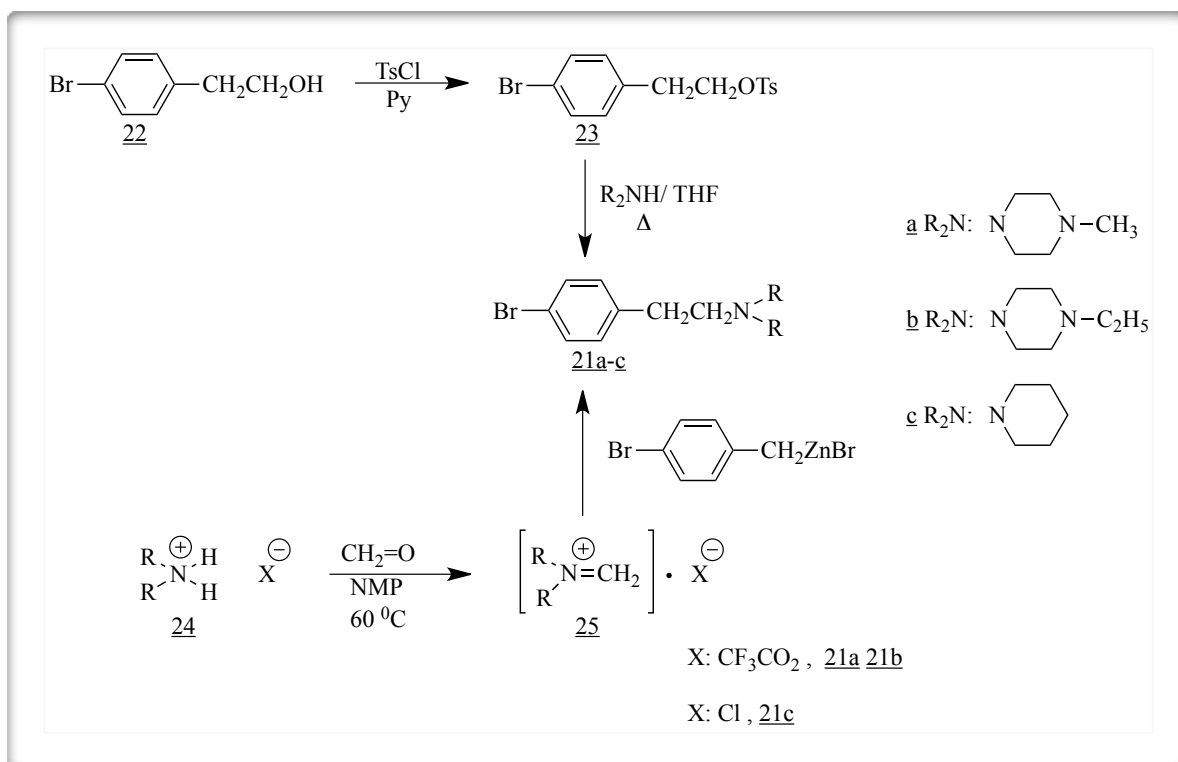


Εικόνα 11

2.1.2.2. 4-[α-(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλαιθυλαμίνες (**3**, n=2)

Η παρασκευή των φαινυλαιθυλαμινών **3** (n=2) πραγματοποιείται με την εναλλακτική εφαρμογή των συνθετικών πορειών των σχημάτων 7 και 8.

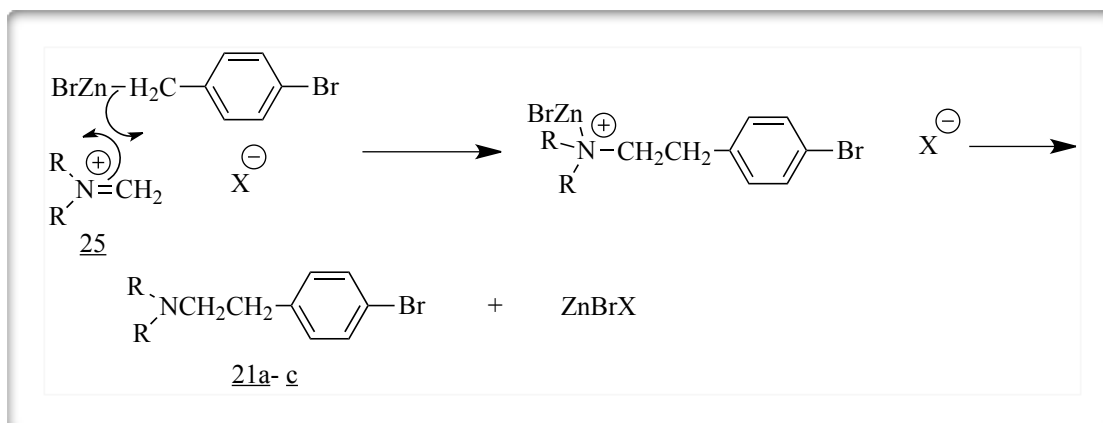
Κατά τη μεθοδολογία του σχήματος 7, ως πρώτες ύλες χρησιμοποιούνται οι π-βρωμοφαινυλαιθυλαμίνες **21a**, **b**, και **c**, οι οποίες παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αντιδράσεις του σχήματος 6.



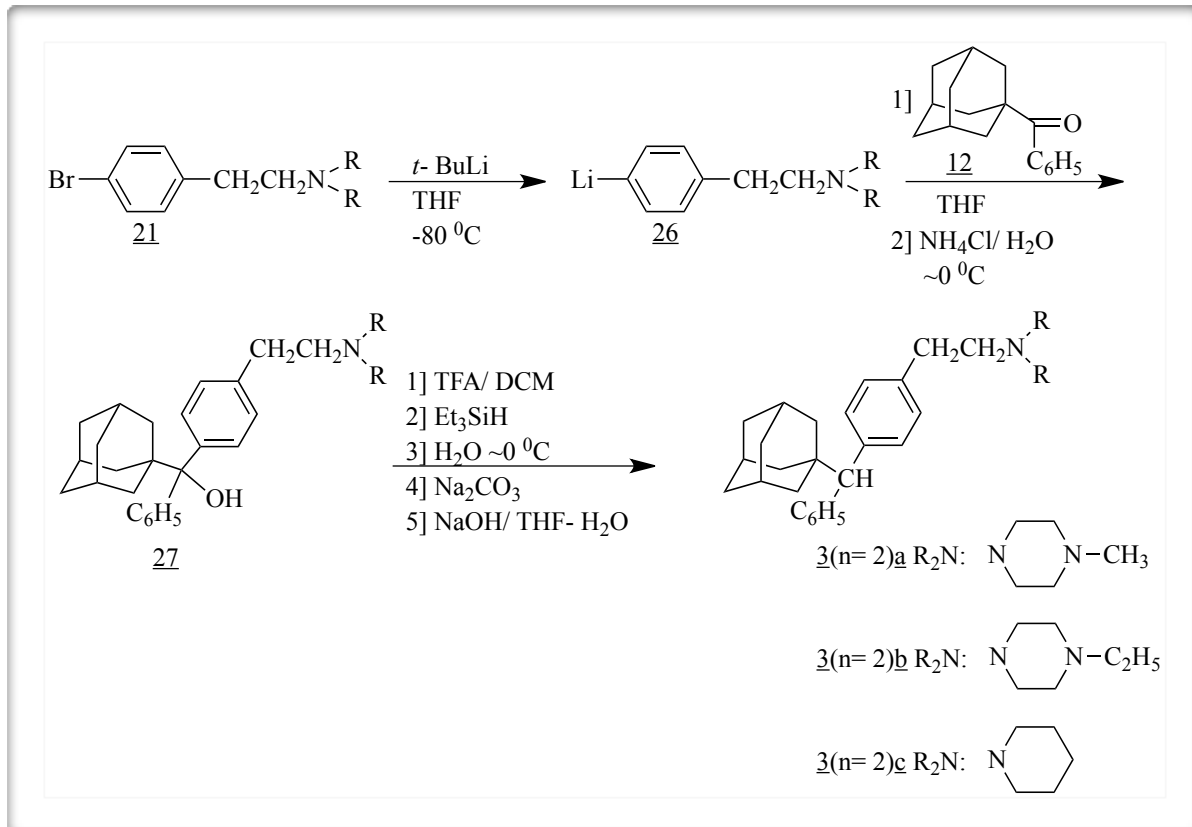
Σχήμα 6

Έτσι η π-βρωμοφαινυλαιθυλική αλκοόλη **22** εστεροποιείται με την επίδραση π-τολουολοσουλφονυλογλωριδίου, παρουσία πυριδίνης σε διχλωρομεθάνιο, προς τον αντίστοιχο π-τολουολοσουλφονικό εστέρα **23**, ο οποίος με επίδραση των αντίστοιχων δευτεροταγών αμινών σε τετραϋδροφουράνιο, με αντίδραση τύπου $\text{S}_{\text{N}}2$ μετατρέπεται προς τις φαινυλαιθυλαμίνες **21**. Κατά μία άλλη πορεία οι π-βρωμοφαινυλαιθυλαμίνες **21** παρασκευάζονται με επίδραση παραφορμαλδεϋδης επί των τριφθοροξικών αλάτων της 1-μεθυλο ή 1-αιθυλοπιπεραζίνης ή του υδροχλωρικού άλατος της πιπεριδίνης σε *N*-μεθυλο-2-πυρρολιδόνη (NMP) στους 60°C , οπότε σχηματίζονται τα κατιόντα μεθυλενιμμωνίου **25**, από τα οποία με επίδραση π-βρωμοβενζυλοψευδαργυροβρωμιδίου σε τετραϋδροφουράνιο λαμβάνονται οι φαινυλαιθυλαμίνες **21**.^[111-113] Κατά το τελευταίο

στάδιο του μηχανισμού της αντίδρασης λαμβάνει χώρα πυρηνόφιλη προσθήκη του οργανοψευδαργυρικού επί του αζωμεθινικού διπλού δεσμού των κατιόντων **25**:



Σύμφωνα με τις αντιδράσεις του σχήματος 7, οι π-βρωμοφαιναιθυλαμίνες **21** λιθιώνονται με την επίδραση *tert*-βουτυλολιθίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και στους $-80\text{ }^\circ\text{C}$ μετατρέπόμενες προς τα αντίστοιχα αρυλολίθια **26**, οπότε κατά την πυρηνόφιλη προσθήκη των οργανολιθιακών **26** επί του καρβονυλικού άνθρακα της 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνης **12** λαμβάνονται οι αμιναλκοόλες **27a**, **b** και **c**. Τελικά, οι καρβινόλες **27** κατά την αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο παρουσία τριφθοροξικού οξέος οδηγούν προς τις αμίνες **3** ($n=2$).

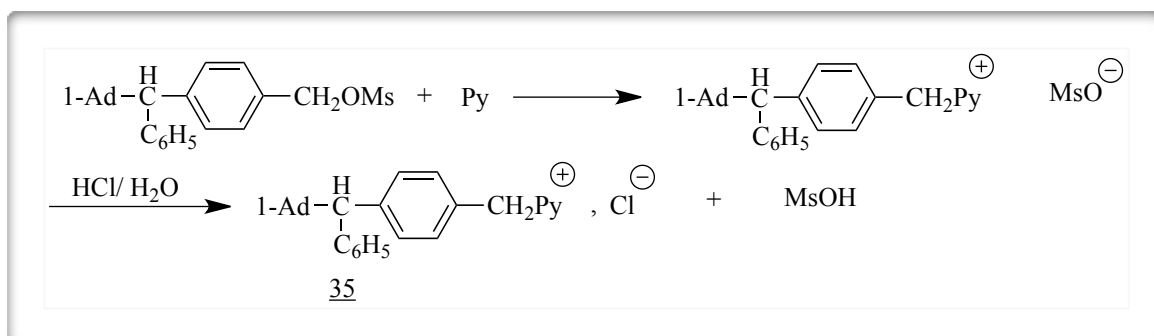


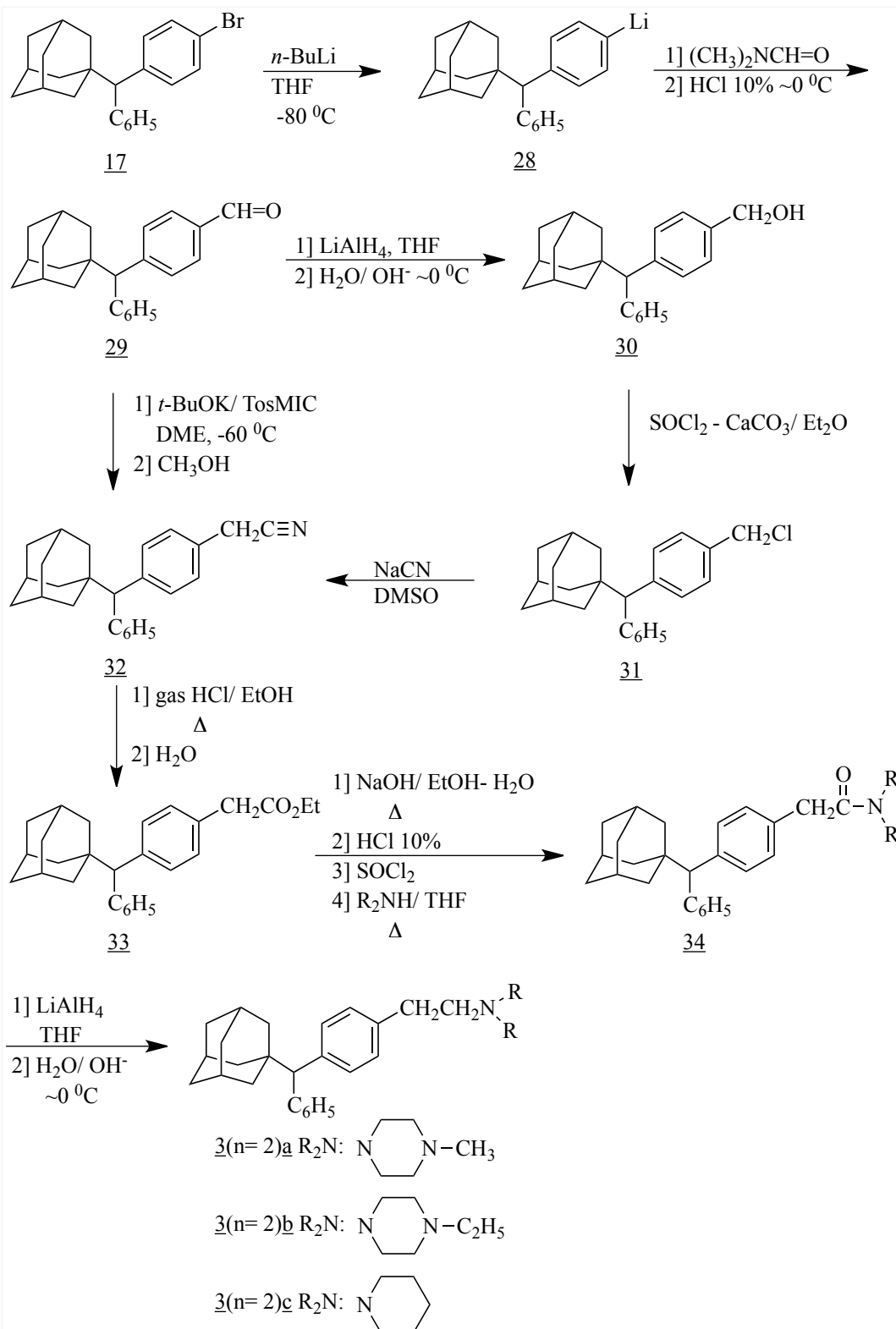
Σχήμα 7

Σύμφωνα με τη δεύτερη συνθετική πορεία για την παρασκευή των φαιναιθυλαμινών **3** ($n=2$) (σχήμα 8), ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται το αρυλοβρωμίδιο **17**, το οποίο υπό την επίδραση *n*-βουτυλλιθίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και στους $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ μετατρέπεται προς το αντίστοιχο αρυλολίθιο **28**. Επίδραση διμεθυλοφορμαμίδιου επί του οργανολιθιακού **28** οδηγεί προς την βενζαλδεΰδη **29**, η οποία ανάγεται με LiAlH_4 προς τη βενζυλική αλκοόλη **30** και με επίδραση θειονυλοχλωριδίου επί της τελευταίας, παρουσία ανθρακικού ασβεστίου σε άνυδρο αιθέρα, λαμβάνεται το βενζυλοχλωρίδιο **31**. Κατά την αντίδραση του βενζυλοχλωριδίου **31** με κυανιούχο νάτριο σε DMSO σχηματίζεται το φαινυλακετονιτρίλιο **32**.

Έγινε επίσης προσπάθεια παρασκευής του μεθανοσουλφονικού εστέρα της αλκοόλης **30**, με την προοπτική αντίδρασης με κυανιούχο νάτριο για τη σύνθεση του φαινυλακετονιτρίλιου **32**. Κατά την επίδραση όμως μεθανοσουλφονυλοχλωριδίου, παρουσία πυριδίνης σε διάλυμα της αλκοόλης **30** σε διχλωρομεθάνιο σε θερμοκρασία $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ και μετά από κατεργασία του μίγματος με νερό, διάλυμα υδροχλωρικού οξέος και χρωματογραφικό καθαρισμό με διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο-μεθανόλη 3:1 ελήφθη στερεό προϊόν, του οποίου το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ αποδεικνύει ότι πρόκειται για το χλωριούχο άλας του 1-βενζυλοπυριδινίου **35** (απόδοση 70%). Οι τιμές συντονισμού των πρωτονίων που εμφανίζονται στον Πίνακα 6 είναι καθοριστικές για τη δομή του προϊόντος.

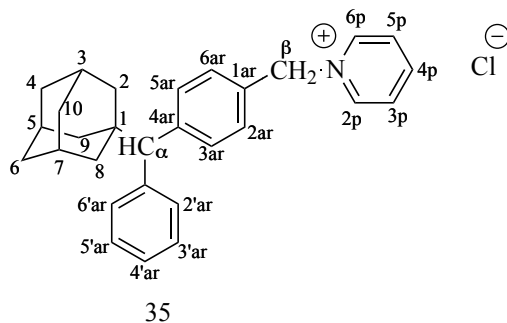
Φαίνεται λοιπόν ότι ενδιαμέσως σχηματίζεται ο μεθανοσουλφονικός εστέρας της αλκοόλης **30**, ο οποίος είναι εξαιρετικά δραστικός σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης, οπότε κατά την επίδραση της περίσσειας της πυριδίνης οδήγησε στο άλας του πυριδινίου **35**:





Σχήμα 8

**Απορροφήσεις φάσματος $^1\text{H-NMR}$ του άλατος του πυριδινίου 35
(400MHz, CDCl_3)**

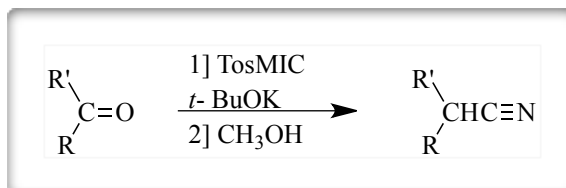


δ (ppm)	Τύπος απορρόφησης
1.44-1.56	very br. m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H
1.85	br. s, 3H, 3, 5, 7-H
3.38	s, 1H, α -H
6.15	s, 2H, β -H
7.11-7.12	m, 1H, 4'-Har
7.17-7.20	m, 2H, 3', 5'-Har
7.29-7.31	d, 2H, $J \approx 5.2\text{Hz}$, 2', 6'-Har
7.36-7.37	d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 5.6\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}=0\text{Hz}$, 3, 5-Har
7.48-7.49	d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 5.6\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}=0\text{Hz}$, 2, 6-Har
7.76-7.78	t, 2H, $J \approx 4.1\text{Hz}$, 3, 5-Hp
8.09-8.11	t, 1H, $J \approx 4.1\text{Hz}$, 4-Hp
9.44-9.45	t, 2H, $J \approx 4.0\text{Hz}$, 2, 6-Hp

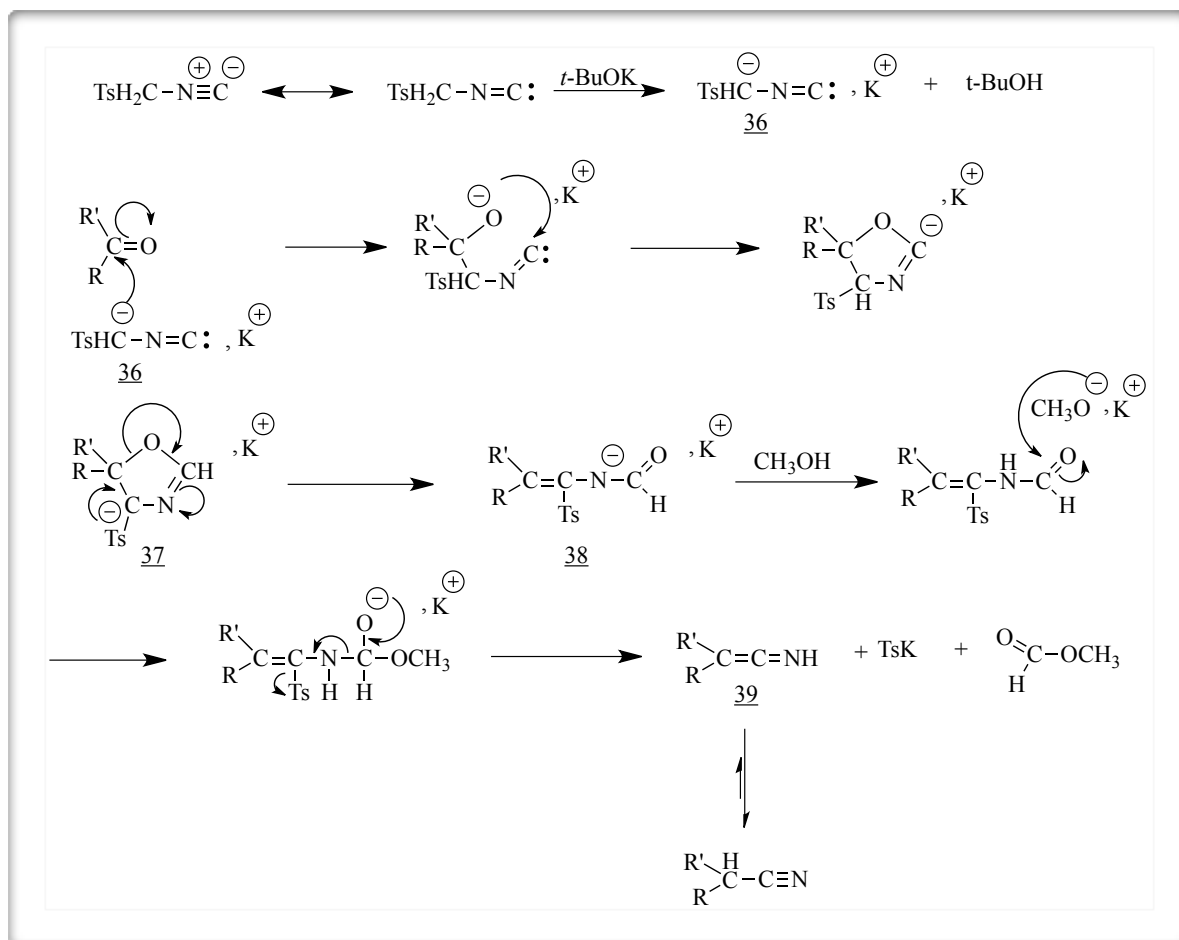
Πίνακας 6

Επιπλέον, η μετατροπή της αλδεϋδης 29 προς το νιτρίλιο 32 πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του τοζυλομεθυλοϊσονιτρίλιου (TosMIC) παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου, χωρίς τη μεσολάβηση της αλκοόλης 30 και του βενζυλοχλωριδίου 31.^[114,115]

Η αναγωγική κυάνωση των καρβονυλικών ενώσεων με τη βοήθεια TosMIC εφαρμόστηκε αρχικά σε κετόνες παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου σε απρωτικό διαλύτη στους 5-45 °C και η αντίδραση ολοκληρώνεται με προσθήκη μεθανόλης:



Ο μηχανισμός της αντίδρασης απεικονίζεται στο σχήμα 9.

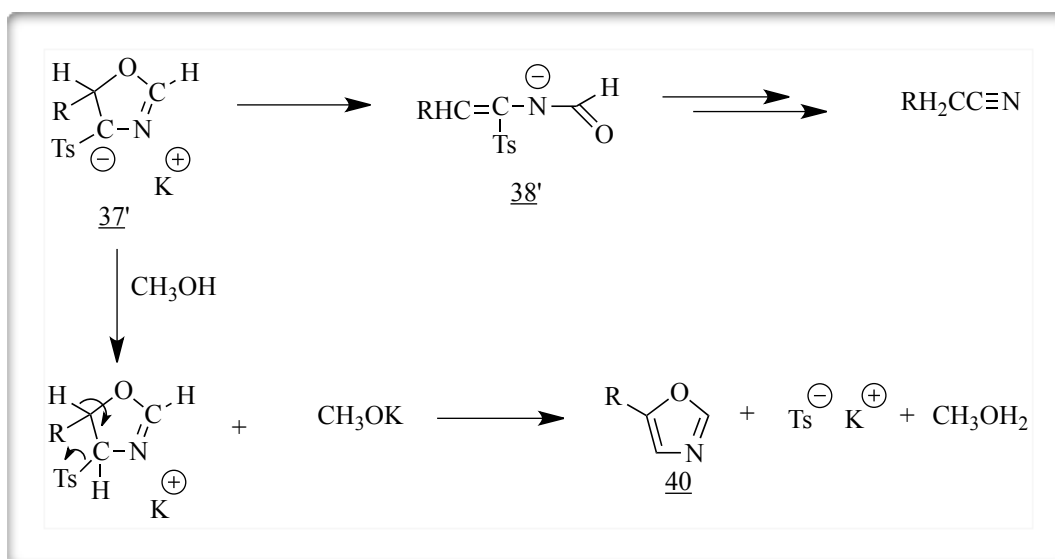


Σχήμα 9

Δηλαδή η επίδραση του *tert*-βουτοξυκαλίου επί του TosMIC έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του καρβανιόντος **36**, το οποίο με πυρηνόφιλη προσθήκη επί του κετονικού καρβονυλίου οδηγεί προς το οξαζολινικό ανιόν **37**. Στη συνέχεια το ανιόν **37** υφίσταται ηλεκτροκυκλική διάνοιξη του οξαζολινικού δακτυλίου μετατρέπόμενο προς το φορμαμιδικό ανιόν **38**, το οποίο τελικά διασπάται υπό την επίδραση της μεθανόλης προς την ταυτομερή μορφή του νιτριλίου **39**.

Για την περίπτωση των αλδευδών (R' : H) η πραγματοποίηση της αντίδρασης στο προηγούμενο εύρος θερμοκρασιών και ιδιαίτερα η πρόωρη προσθήκη μεθανόλης οδηγεί

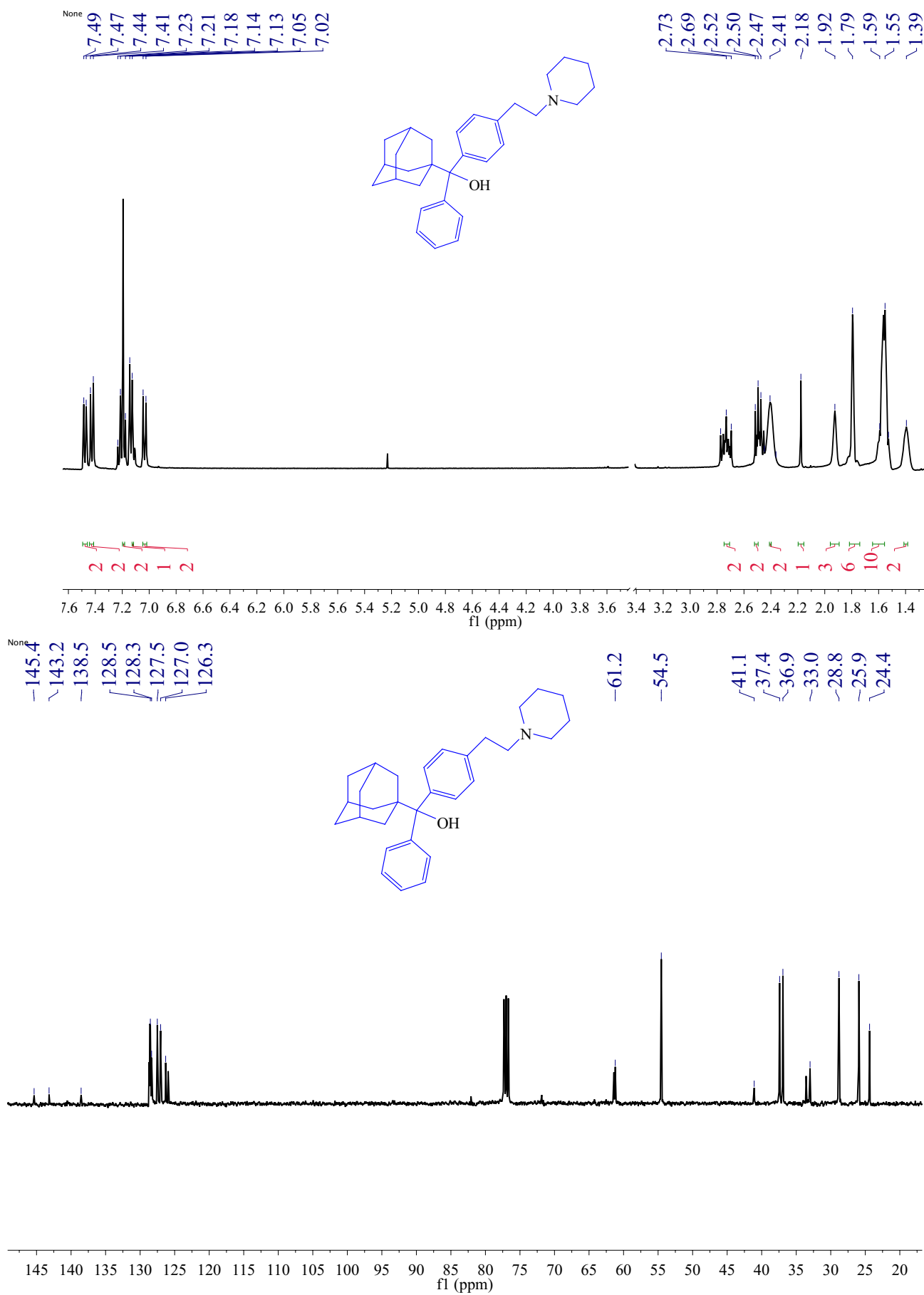
σε πολύ χαμηλές αποδόσεις του νιτριλίου $RCH_2C\equiv N$. Έτσι, για την περίπτωση των αλδευδών η αντίδραση λαμβάνει χώρα στους -50 με -60 $^{\circ}C$ λόγω του αυξημένου ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του αλδευδικού καρβονυλικού άνθρακα και η προσθήκη της μεθανόλης θα πρέπει να γίνεται μετά την πάροδο κάποιου χρονικού διαστήματος μετά την προσθήκη της αλδεύδης, ούτως ώστε να δοθεί χρόνος για την μετατροπή του οξαζολινικού ανιόντος **37'** προς το αμιδικό ανιόν **38'**. Σε περίπτωση προσθήκης της μεθανόλης στην αρχή της αντίδρασης το οξαζολινικό ανιόν **37'** μετατρέπεται κατά τρόπο μη αντιστρεπτό προς το οξαζόλιο **40** με απόσπαση π-τολουολοσουλφινικού καλίου (TsK) (σχήμα 10):



Σχήμα 10

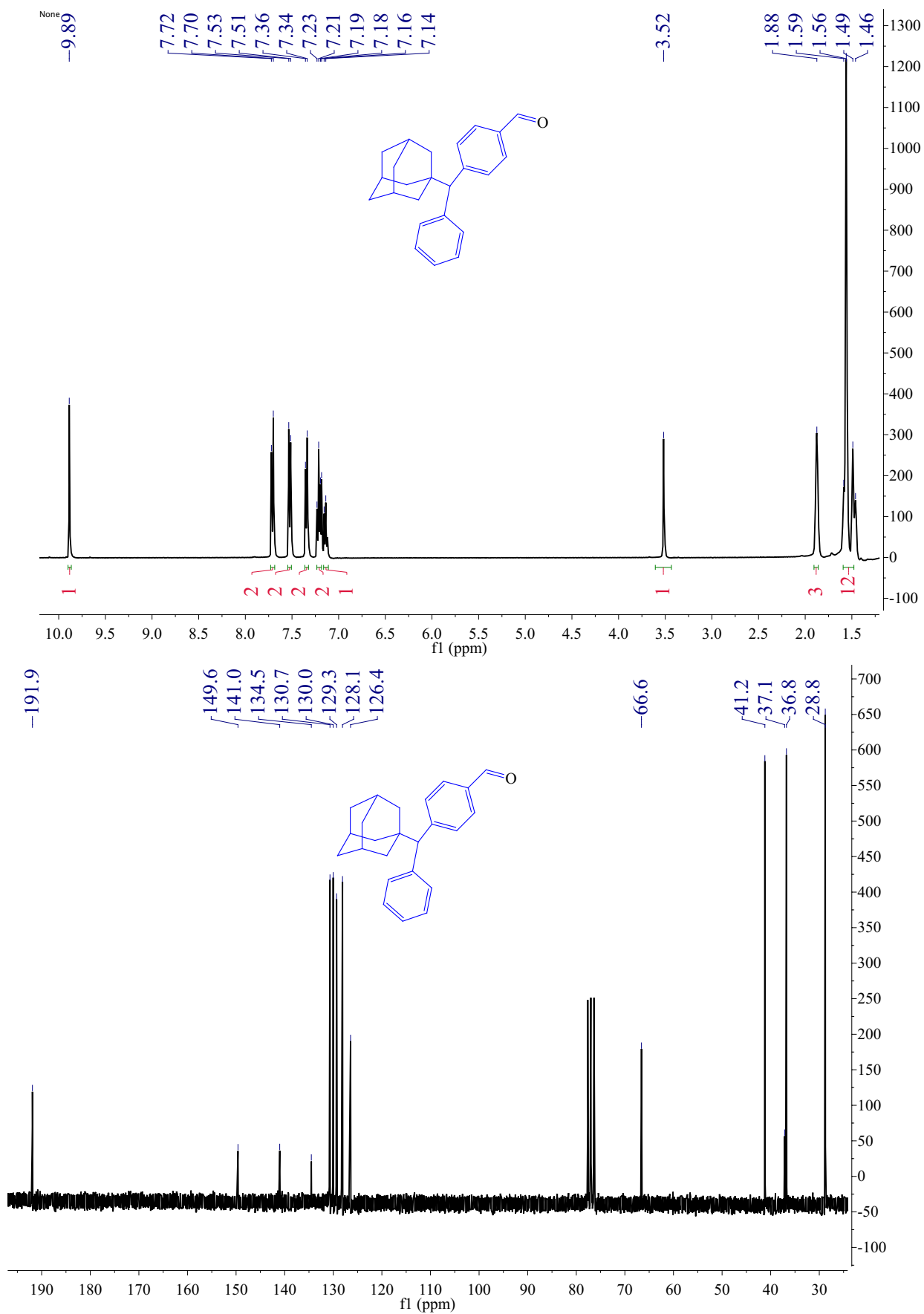
Το λαμβανόμενο φαινυλακετονιτρίλιο (σχήμα 8) υποβάλλεται Στη συνέχεια σε αλκοολόλυση μετατρέπόμενο προς τον φαινυλοξικό αιθυλεστέρα **33**, από τον οποίο με διαδοχικές αντιδράσεις σαπωνοποίησης, μετατροπής του ενδιάμεσου φαινυλοξικού οξέος προς φαινυλακετυλοχλωρίδιο και επίδρασης δευτεροταγών αμινών R_2NH επί του τελευταίου σχηματίζονται τα φαινυλακεταμίδια **34**. Τελικά οι φαιναιθυλαμίνες **3** ($n=2$) λαμβάνονται με αναγωγή των αμιδίων **34** με $LiAlH_4$.

Στις εικόνες 12, 13, 14, 15 και 16 παρουσιάζονται τα φάσματα 1H -NMR και ^{13}C -NMR των ενώσεων **27c**, **29**, **32** **34a** και **3** ($n=2$) **a** αντίστοιχα.

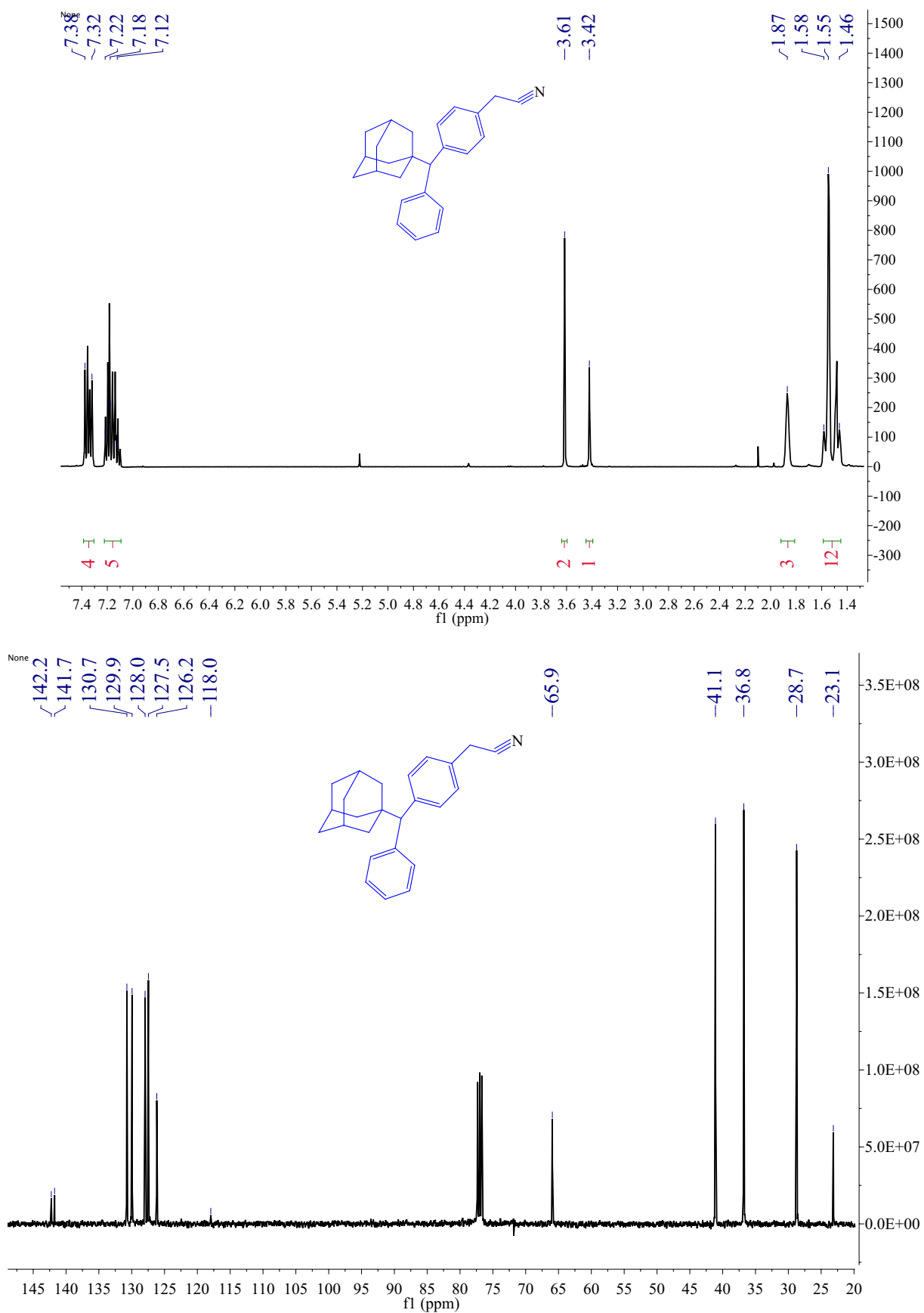


Εικόνα 12

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

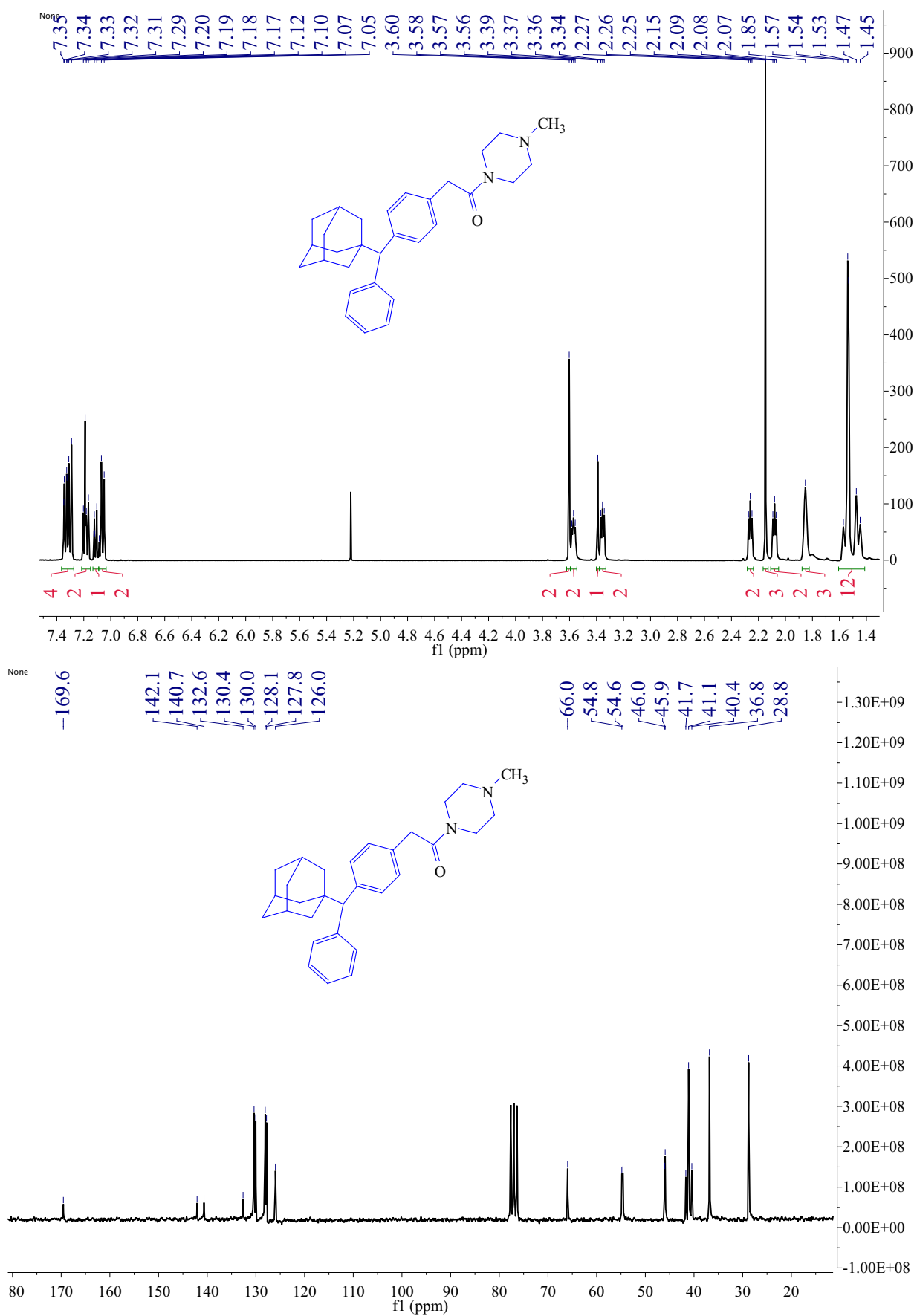


Εικόνα 13

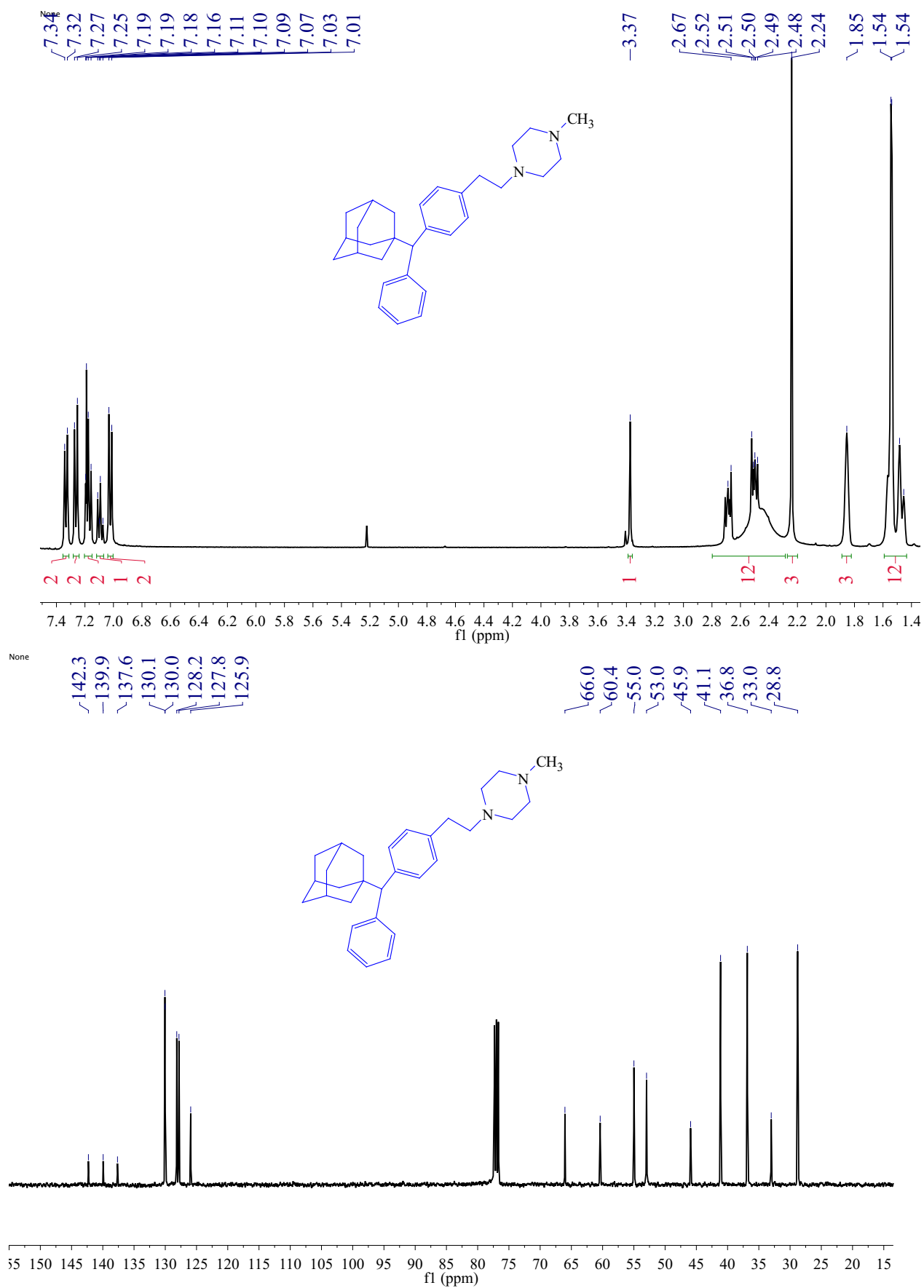


Εικόνα 14

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



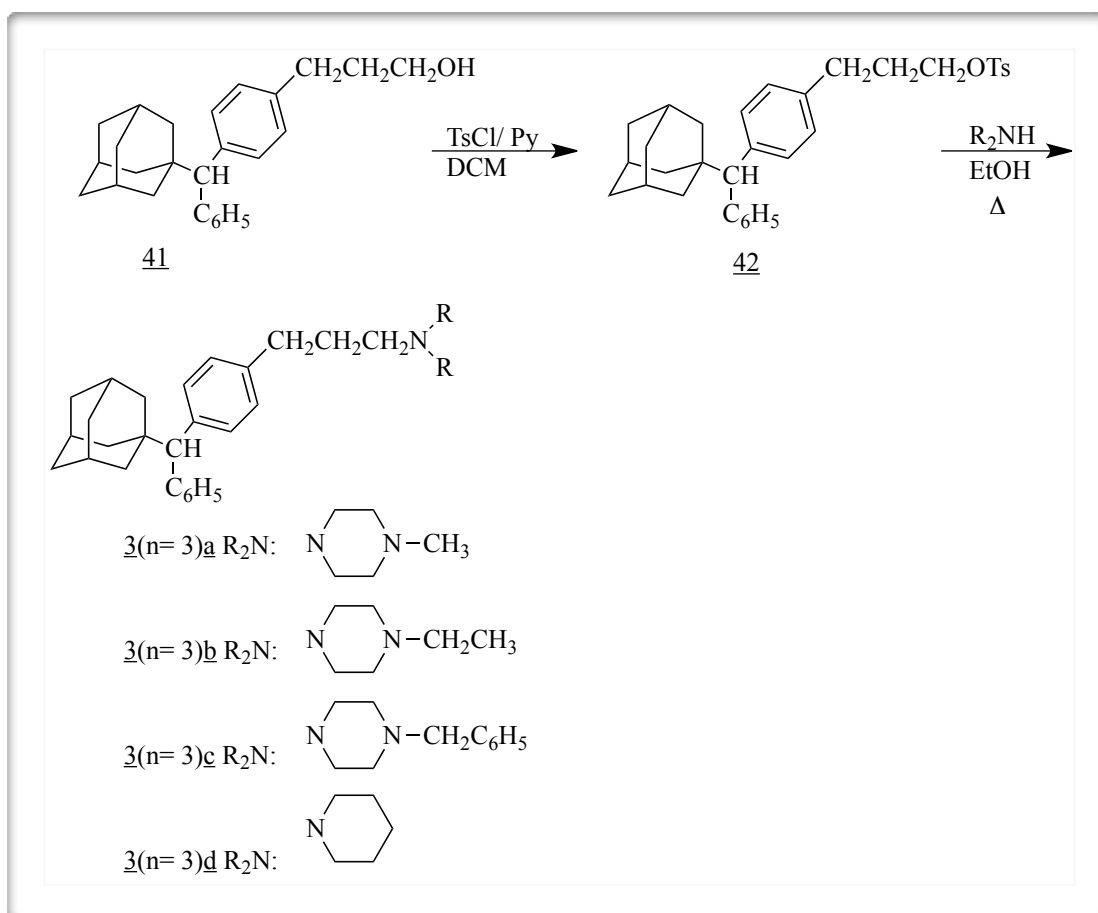
Εικόνα 15



Εικόνα 16

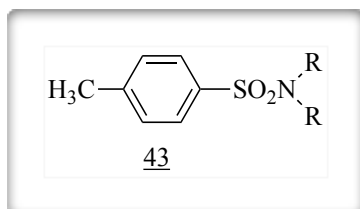
2.1.2.3. γ -[4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]-προπυλαμίνες (**3**, n=3)

Η παρασκευή των γ -φαινυλοπροπυλαμινών **3** (n=3) πραγματοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση, ως πρώτης ύλης, της γ -[4-[α -(1-αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]προπυλικής αλκοόλης (**41**), η οποία μετατρέπεται προς τον αντίστοιχο π-τολουολοσουλφονικό εστέρα **42** με επίδραση τοζυλοχλωριδίου, παρουσία πυριδίνης σε διχλωρομεθάνιο, και με θέρμανση του τοζυλικού εστέρα **42** με άνω της διμοριακής ποσότητα της δευτεροταγούς αμίνης (R_2NH) σε αιθανόλη λαμβάνονται οι φαινυλοπροπυλαμίνες **3** (n=3) (σχήμα 11).



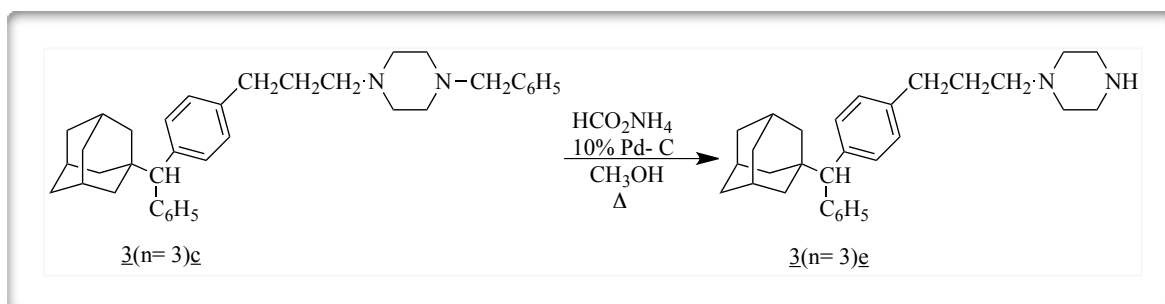
Σχήμα 11

Ο σχηματισμός των γ -φαινυλοπροπυλαμινών **3** (n=3) συνοδεύεται από σημαντική αμινόλυση του τοζυλικού εστέρα **42** με αποτέλεσμα να σχηματίζονται τα π-τολουολοσουλφοναμίδια **43**, ως παραπροϊόντα, σε απόδοση της τάξης του 40% και να περιορίζεται η απόδοση των γ -φαινυλοπροπυλαμινών **3** (n=3) σε 50-60%.



Η ταυτοποίηση των παραπροϊόντων **43**, τα οποία εκλούονται πριν από τις αμίνες **3** (**n=3**) κατά το χρωματογραφικό διαχωρισμό, πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια της φασματοσκοπίας $^1\text{H-NMR}$.

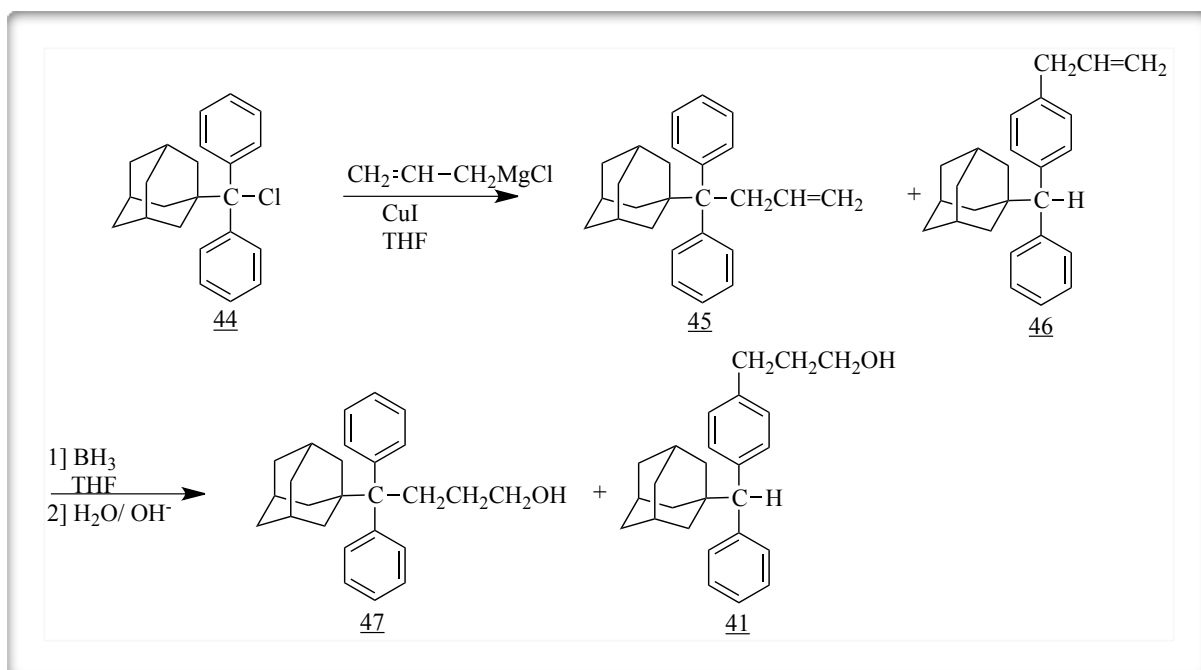
Ιδιαίτερα, το παράγωγο **3** (**n=3**)**e** παρασκευάζεται με αναγωγική *N*-αποβενζυλίωση του παραγώγου **3** (**n=3**)**c**, παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος και με τη χρησιμοποίηση μυρμηκικού αμμωνίου ως δότη υδρογόνου (αντίδραση CTH) (Σχήμα 12).



Σχήμα 12

Με βάση τα προηγούμενα από πλευράς στρατηγικής της σύνθεσης ο στόχος εντοπίζεται στην παρασκευή της γ -φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης **41**, που αποτελεί το σύνθετο των γ -φαινυλοπροπυλαμινών **3** (**n=3**).

Ο σχηματισμός της γ -φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης **41** έχει ήδη περιγραφεί στο μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης. Συγκεκριμένα, κατά την επίδραση αλλυλομαγνησιοχλωριδίου επί του α -(1-αδαμαντυλο)βενζυδροχλωριδίου (**44**) παρουσία καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου υποχαλκού σε τετραϋδροφουράνιο, σχηματίζεται μίγμα του 4-(1-αδαμαντυλο)-4,4-διφαινυλο-1-βουτενίου (**45**) και του α -(1-αδαμαντυλο)-4-αλλυλοδιφαινυλομεθανίου (**46**) (Σχήμα 13).



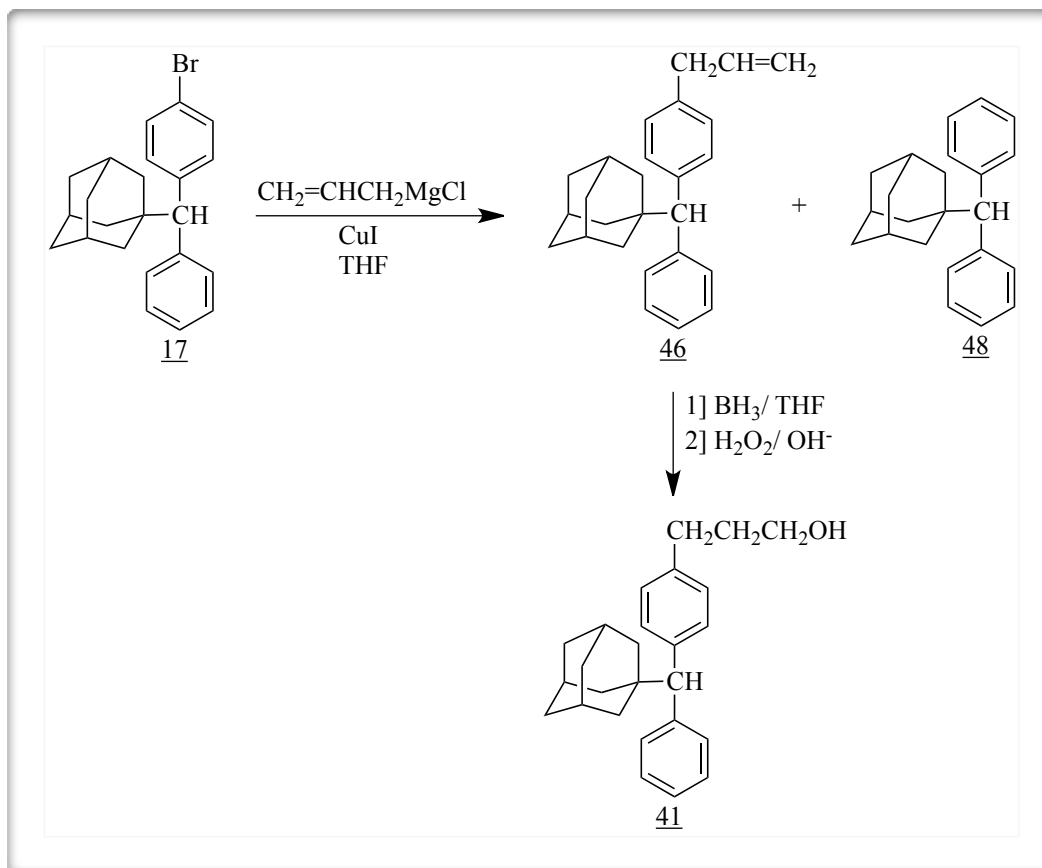
Σχήμα 13

Κατά την προηγούμενη αντίδραση τύπου Wurtz, που πραγματοποιείται με μηχανισμό ελευθέρων ριζών, το αλκένιο **46** σχηματίζεται ως παραπροϊόν σε ποσοστό 17-20%, όπως προκύπτει από το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του μίγματος των αλκενίων **45** και **46**, το οποίο δεν έγινε δυνατό να διαχωρισθεί χρωματογραφικά. Τελικά κατά την υδροβορίωση του προηγούμενου μίγματος σχηματίζεται μίγμα των αλκοολών **47** και **41**, το οποίο όμως διαχωρίζεται χρωματογραφικά, με αποτέλεσμα να ληφθεί η γ-φαινυλοπροπυλική αλκοόλη **41** σε απόδοση ~15% ως προς το βενζυδρυλοχλωρίδιο **44**.

Είναι λοιπόν φανερό ότι η προηγούμενη μεθοδολογία είναι πρακτικά ανεφάρμοστη για την παρασκευή της προπυλικής αλκοόλης **41**, λόγω της χαμηλής απόδοσης.

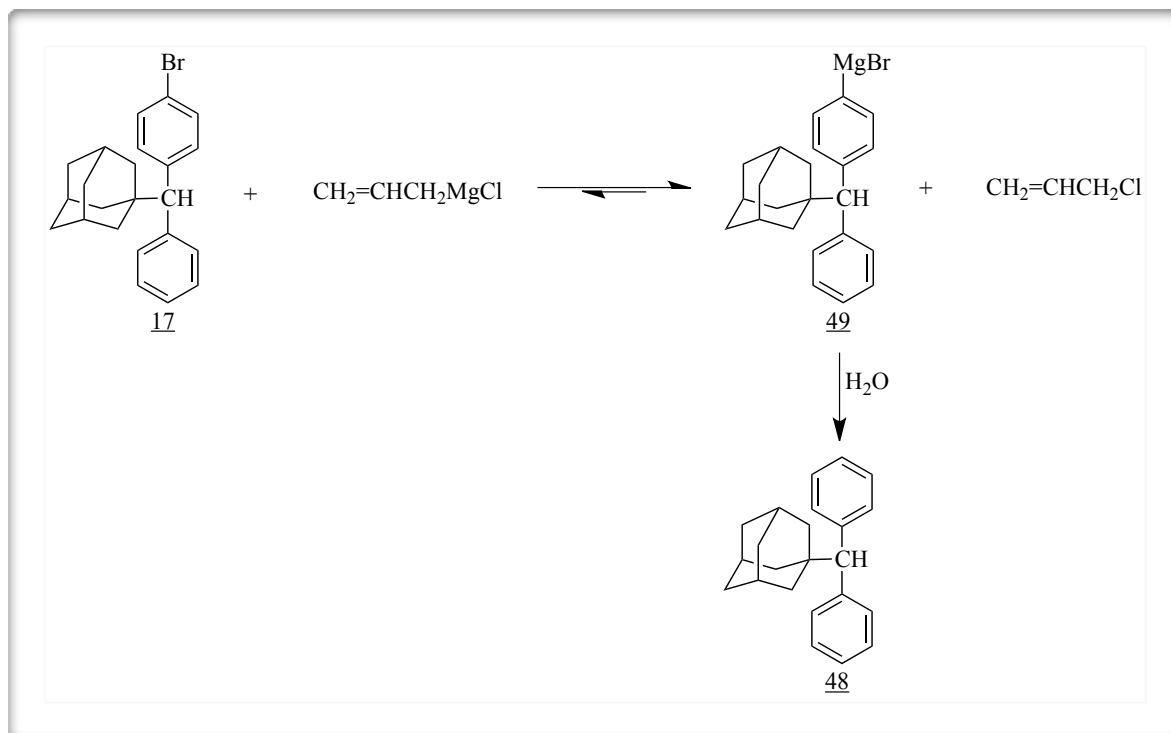
Για την παρασκευή της αλκοόλης **41** σε υψηλότερες αποδόσεις υιοθετήθηκαν οι ακόλουθες τρεις μέθοδοι:

Α Μέθοδος: Κατ' αυτήν τη μέθοδο λαμβάνει χώρα αντίδραση μεταξύ του αρυλοβρωμιδίου **17** και του αλλυλομαγνησιοχλωριδίου, παρουσία καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου υποχαλκού σε τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 14).



Σχήμα 14

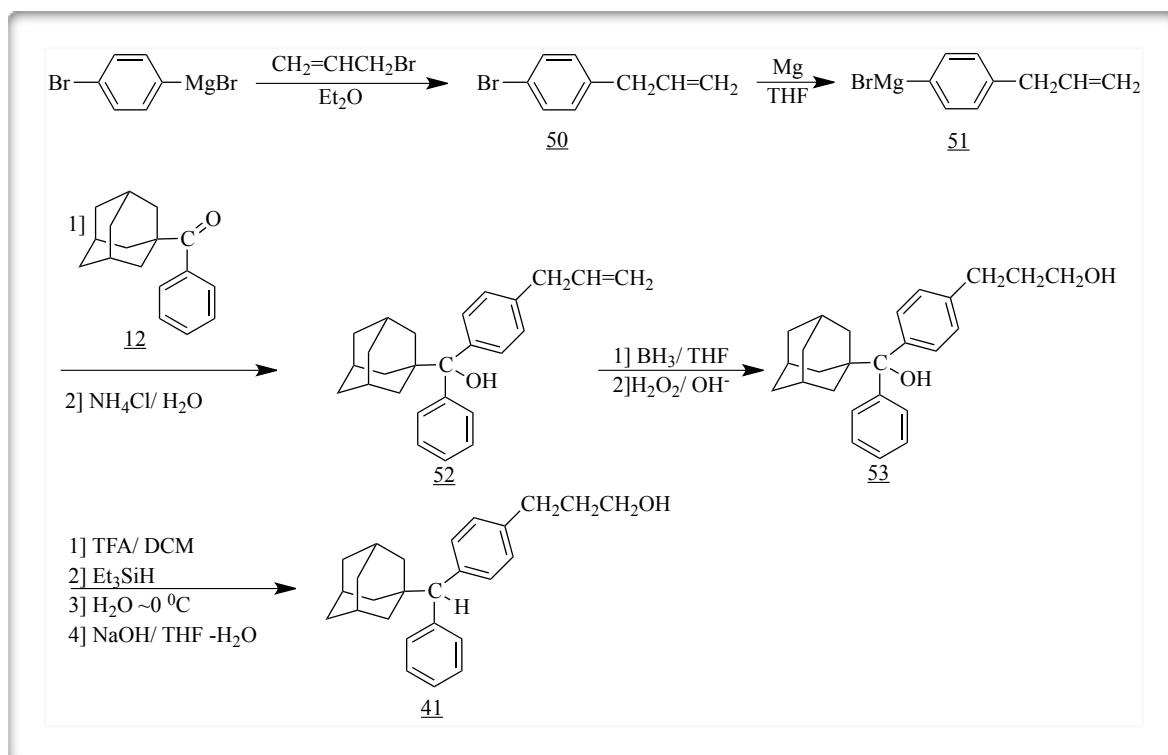
Κατά την προηγούμενη αντίδραση, η οποία πραγματοποιείται κατά τα γνωστά μέσω ελευθέρων ριζών, σχηματίζεται μίγμα του επιθυμητού 4-αλλυλοπαραγώγου **46** και του 1-(α-βενζυδρυλ)αδαμαντανίου (**48**). Από το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του μίγματος προκύπτει ότι οι υδρογονάνθρακες **46** και **48** σχηματίζονται σε αναλογία 45:55. Ο σχηματισμός του υδρογονάνθρακα **48** θα πρέπει να αποδοθεί στην ανταλλαγή μαγνησίου μεταξύ του αρυλοβρωμιδίου **17** και του αλλυλομαγνησιοχλωριδίου, δεδομένου ότι ο σχηματισμός οργανομεταλλικών ευνοείται περισσότερο σε άνθρακα με sp^2 υβριδισμό και ότι το σχηματιζόμενο αρυλομαγνησιοβρωμίδιο **49** μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα δυσκολότερα από το αλλυλομαγνησιοχλωρίδιο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι το οργανομαγνησιακό **49** κατά το στάδιο της υδρόλυσης να οδηγεί προς τον υδρογονάνθρακα **48** (Σχήμα 15).



Σχήμα 15

Τελικά κατά την υδροβορίωση του μίγματος των υδρογονανθράκων **46** και **48** (Σχήμα 14) σχηματίζεται μίγμα της αλκοόλης **41** και του υδρογονάνθρακα **48**, από το οποίο διαχωρίζεται εύκολα με χρωματογραφία στήλης η αλκοόλη **41**, λαμβανόμενη σε απόδοση ~35% από το αρυλοβρωμίδιο **17**.

Β Μέθοδος: Η συνθετική πορεία αυτής της μεθόδου απεικονίζεται από τις αντιδράσεις του σχήματος 16.



Σχήμα 16

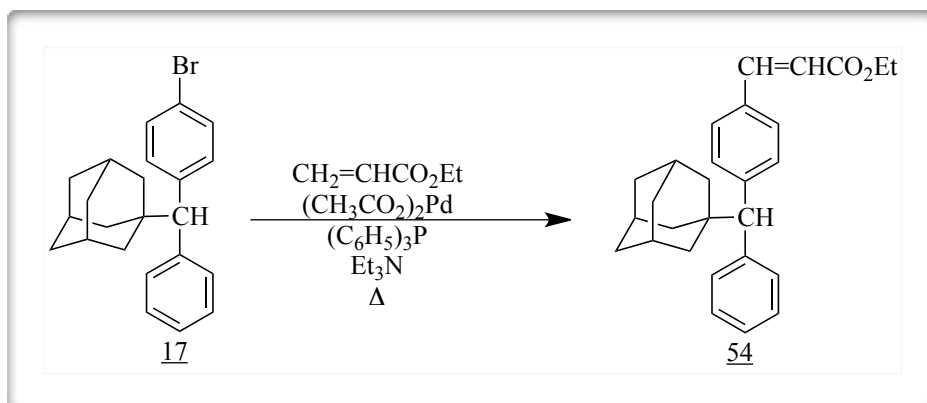
Έτσι, κατά την επίδραση αλλυλοβρωμιδίου σε αιθερικό διάλυμα π-βρωμοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου σχηματίζεται με αντίδραση τύπου Wurtz το π-αλλυλοβρωμοβενζόλιο (**50**), το οποίο μετατρέπεται προς το αντίστοιχο αντιδραστήριο Grignard **51**. Με επίδραση του οργανομαγνησιακού **51** επί της 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνης **12**, λαμβάνεται η ακόρεστη καρβινόλη **52**, η οποία με υδροβορίωση μετατρέπεται προς την διόλη **53**. Τέλος, αναγωγή του τριτοταγούς αλκοολικού υδροξυλίου της διόλης **53** με τριαιθυλοσιλάνιο σε περιβάλλον τριφθοροξικού οξέος οδηγεί προς την επιθυμητή αλκοόλη **41**.

Η συνολική απόδοση αυτής της μεθόδου είναι της τάξης του 42% σε σχέση με την 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12**.

Η απόδοση της **Α μεθόδου** είναι της τάξης του 35%, ως προς το αρυλοβρωμίδιο **17**. Δεδομένου, όμως, ότι η απόδοση σε αρυλοβρωμίδιο **17** από την 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12** είναι της τάξης του 39%, η **Α μέθοδος** παρουσιάζει συνολική απόδοση της τάξης του 14% από την 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12**. Είναι λοιπόν φανερό ότι η **Β μέθοδος** υπερτερεί της **Α μεθόδου** για την παρασκευή της γ-φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης **41**.

Γ Μέθοδος: Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην εφαρμογή της αντίδρασης Heck^[116,117] μεταξύ του αρυλοβρωμιδίου **17** και του ακρυλικού αιθυλεστέρα, παρουσία διοξικού

παλλαδίου και τριφαινυλοφωσφίνης σε διαλύτη τριαιθυλαμίνη, οπότε λαμβάνεται ο αντίστοιχος κινναμωμικός αιθυλεστέρας **54**.

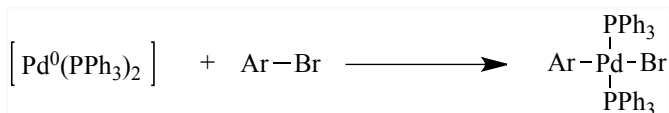


Ο μηχανισμός της αντίδρασης Heck για τη συγκεκριμένη περίπτωση περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. Σε πρώτη φάση το διοξικό παλλάδιο ανάγεται προς σύμπλοκο του παλλαδίου (0) με την τριφαινυλοφωσφίνη [δισ-(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο], ενώ η φωσφίνη οξειδώνεται μερικώς προς τριφαινυλοφωσφινοξείδιο:



2. Το επόμενο στάδιο είναι μία οξειδωτική προσθήκη με παρεμβολή του παλλαδίου μεταξύ του αρυλίου και του βρωμίου του αρυλοβρωμιδίου:



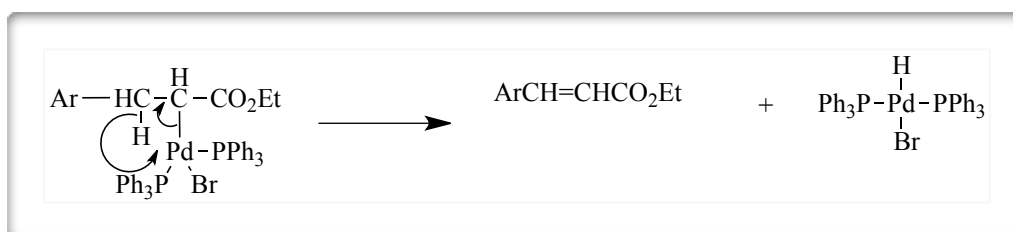
3. Στη συνέχεια το παλλάδιο σχηματίζει π-σύμπλοκο με το διπλό δεσμό του ακρυλικού αιθυλεστέρα:



4. Στο προηγούμενο π-σύμπλοκο πραγματοποιείται μια *syn*-προσθήκη στο διπλό δεσμό του ακόρεστου εστέρα:



5. Κατά το επόμενο βήμα πραγματοποιείται μεταφορά υδριδίου από το β-άνθρακα προς το παλλάδιο, οπότε σχηματίζεται ο κινναμωμικός αιθυλεστέρας με σύγχρονο σχηματισμό συμπλόκου παλλαδιοϋδριδίου:

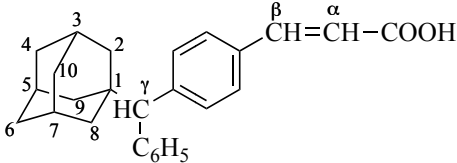


6. Τέλος, το σύμπλοκο του παλλαδιοϋδριδίου διασπάται από την τριαιθυλαμίνη, οπότε αναγεννάται το δις-(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο και επανεισέρχεται στο κύκλο της αντίδρασης:



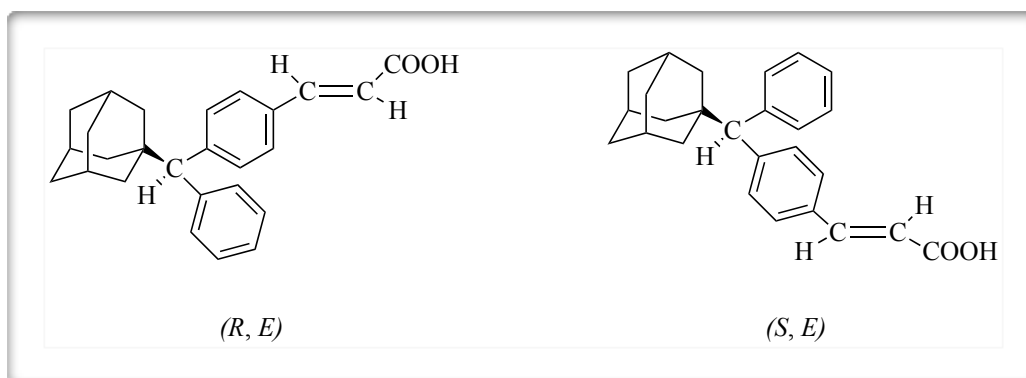
Για το καθορισμό της στεreoχημείας του λαμβανόμενου παραγώγου, μία ποσότητα του κινναμωμικού αιθυλεστέρα **54** υποβλήθηκε σε σαπωνοποίηση και το αντίστοιχο κινναμωμικό οξύ **55**[†] μελετήθηκε φασματοσκοπικά στο ¹H-NMR. Οι απορροφήσεις του οξέος **55** συνοψίζονται στο Πίνακα 7.

[†] Η απόδοση της σαπωνοποίησης του εστέρα **54** προς το οξύ **55** είναι σχετικά χαμηλή λόγω μερικής αποκαρβοξυλίωσης.

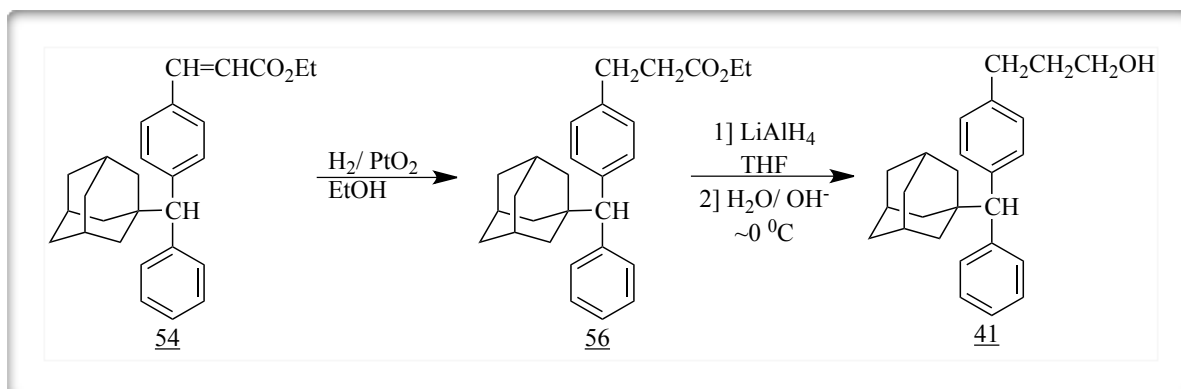
Απορροφήσεις $^1\text{H-NMR}$ του κινναμωμικού οξέος <u>55</u> (400MHz, CDCl_3)	
 <u>55</u>	
δ (ppm)	Τύπος απορρόφησης
1.45-1.55	very br. m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H
1.87	br. s, 3H, 3, 5, 7-H
3.44	s, 1H, γ -H
6.30-6.34	d, $J=16\text{Hz}$
6.36-6.40	1H, α -H d, $J=16\text{Hz}$
7.12-7.48	complex dm, 9H, aromatics
7.65-7.69	d, $J=16\text{Hz}$
7.70-7.74	1H, β -H d, $J=16\text{Hz}$

Πίνακας 7

Από τις τιμές σταθεράς σύζευξης των ολεφινικών πρωτονίων φαίνεται ότι πρόκειται για το *E*-γεωμετρικό ισομερές, ενώ οι διπλές τιμές απορρόφησης για το α - και το β -ολεφινικό πρωτόνιο αποδίδονται στην ασυμμετρία του C_γ , δηλαδή πρόκειται για μίγμα των διαστερομερών (*R*, *E*) και (*S*, *E*).



Στη συνέχεια ο κινναμωμικός εστέρας **54** υποβάλλεται σε καταλυτική υδρογόνωση παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου σε αιθανόλη και οδηγεί προς τον γ-φαινυλοπροπιονικό εστέρα **56**, από τον οποίο λαμβάνεται τελικά η γ-φαινυλοπροπυλική αλκοόλη **41** με αναγωγή με LiAlH_4 (Σχήμα 17).



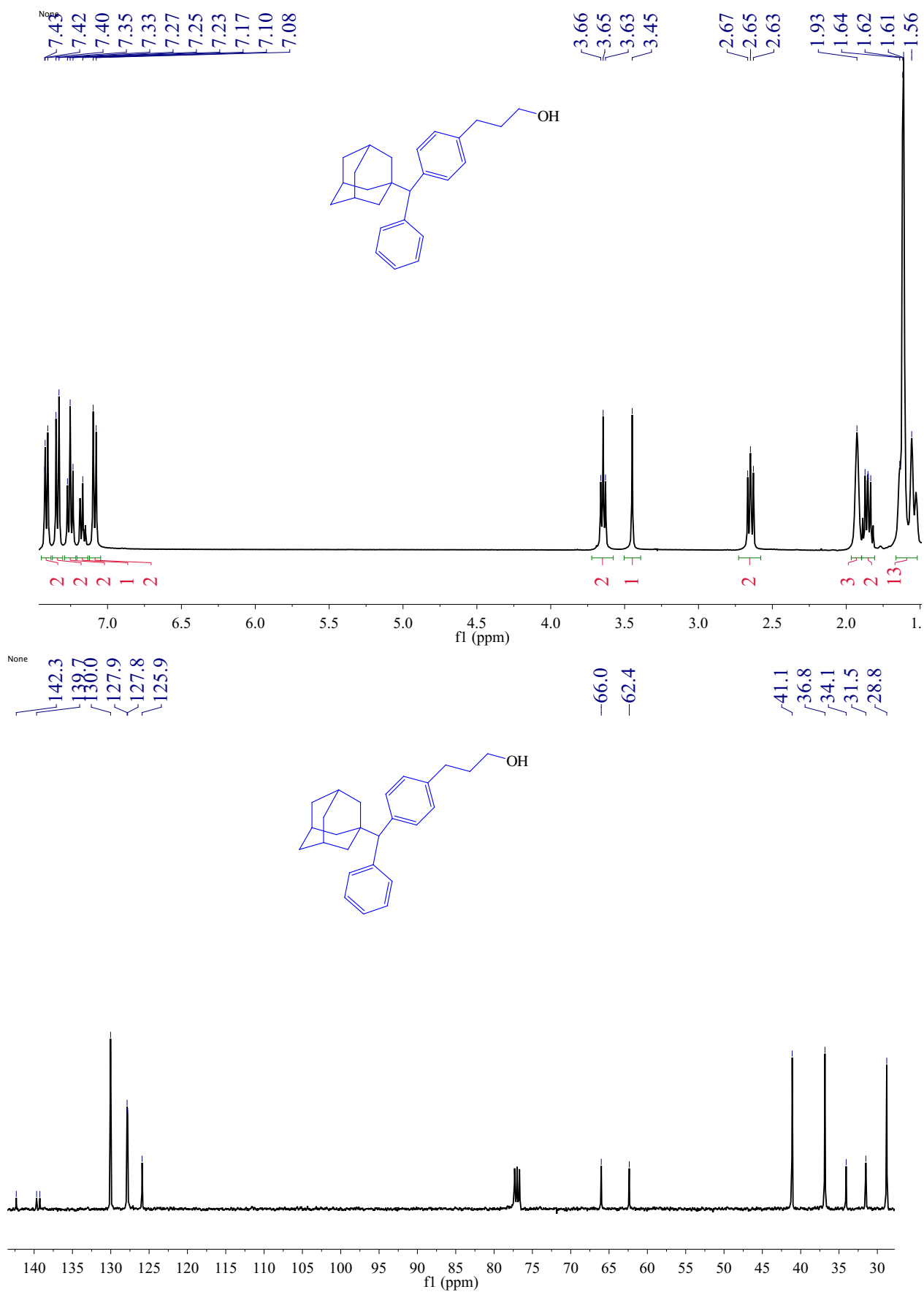
Σχήμα 17

Η απόδοση σε αλκοόλη **41** από το αρυλοβρωμίδιο **17** σύμφωνα με την **Γ μέθοδο** είναι της τάξης του 66%, δηλαδή η συνολική απόδοση της αλκοόλης **41** από την 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12** είναι της τάξης του 26%.

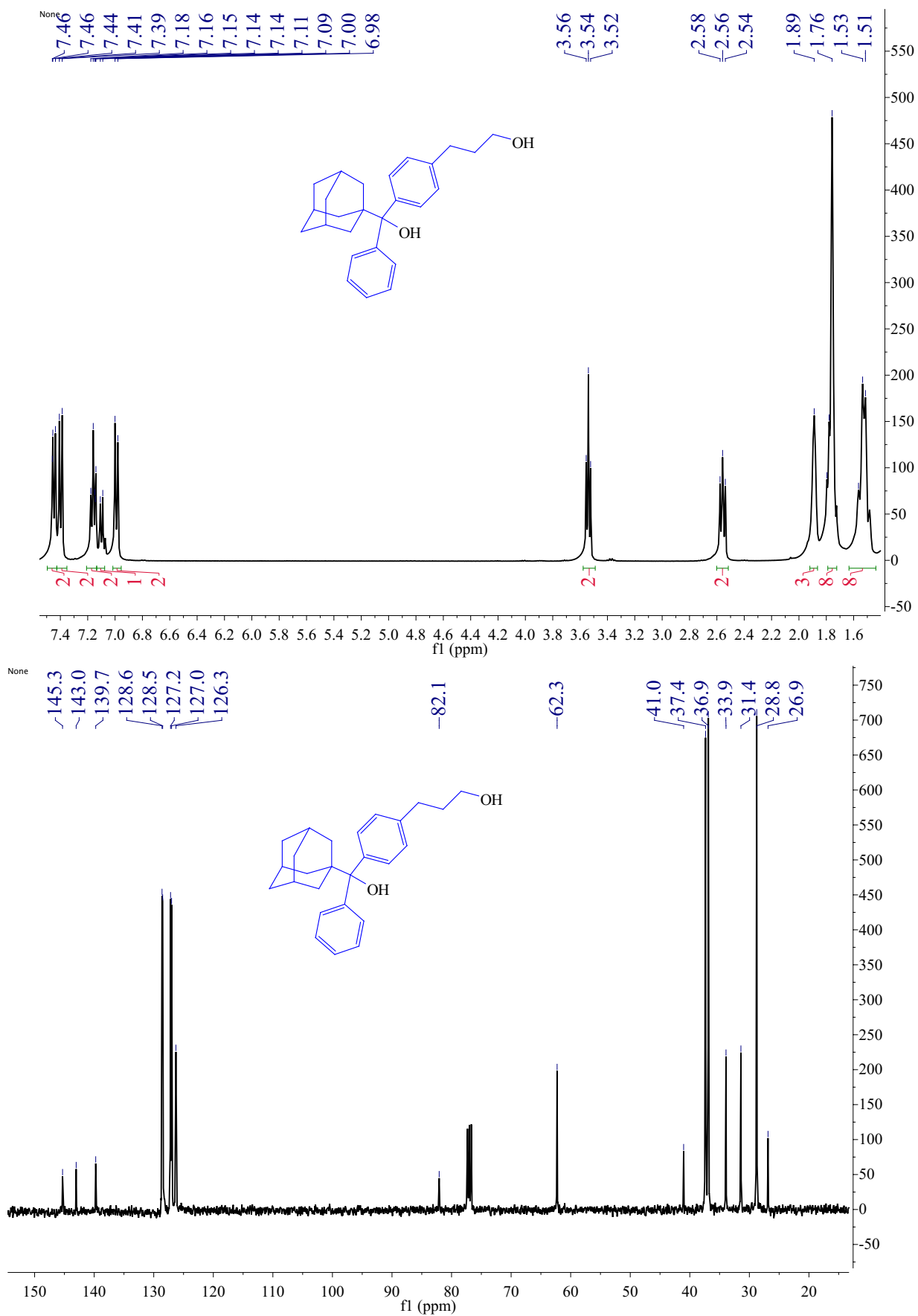
Συμπερασματικά λοιπόν από τις προηγούμενες μεθόδους **A**, **B** και **Γ**, φαίνεται ότι η **B μέθοδος** είναι η πλέον κατάλληλη, εάν συνεκτιμηθούν οι αποδόσεις, ο αριθμός των σταδίων αλλά και το κόστος των χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων.

Στις εικόνες 17, 18, 19 και 20 παρουσιάζονται τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των ενώσεων **41**, **53**, **56** και **3 (n=3)a** αντίστοιχα.

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αρακυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

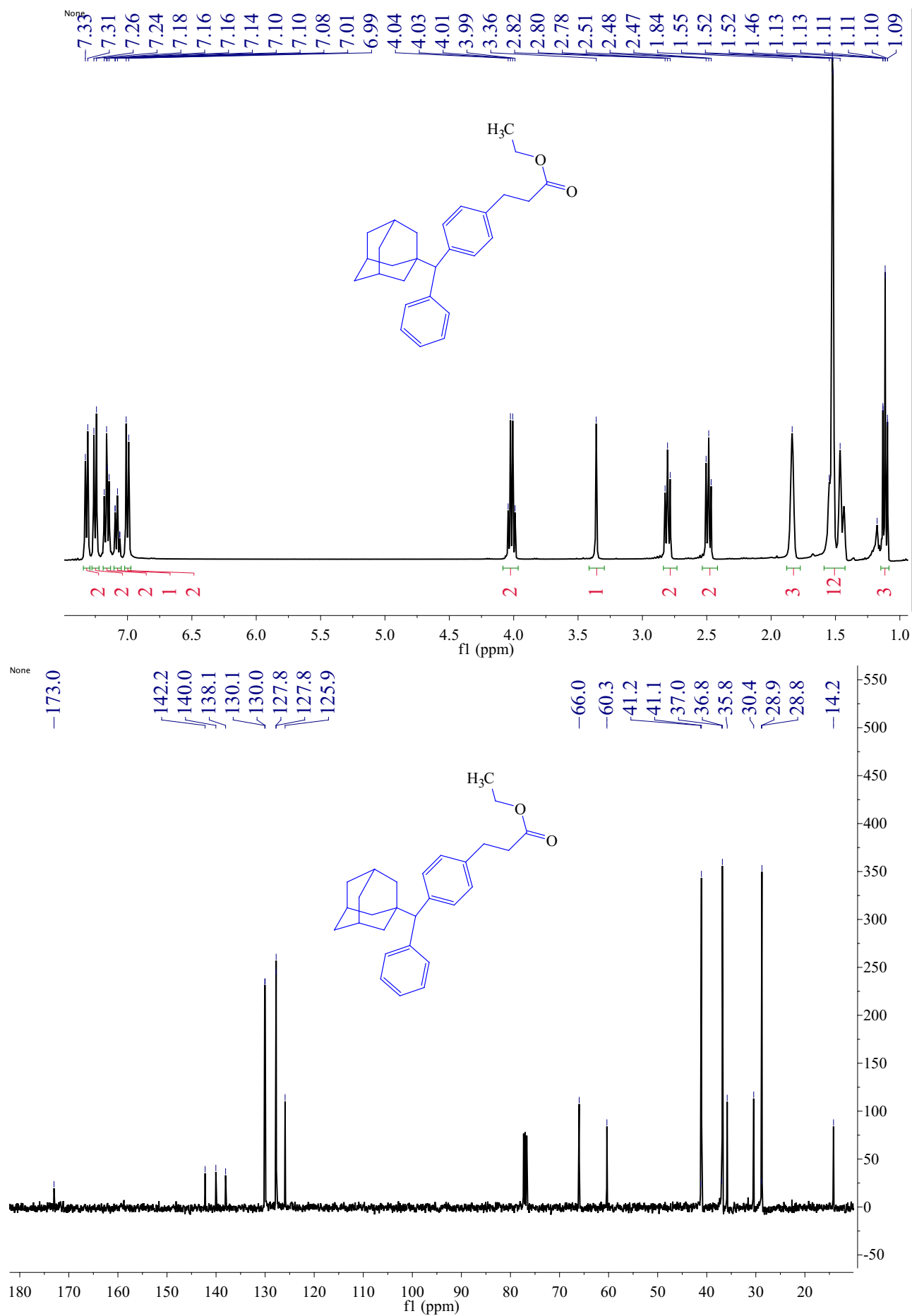


Εικόνα 17

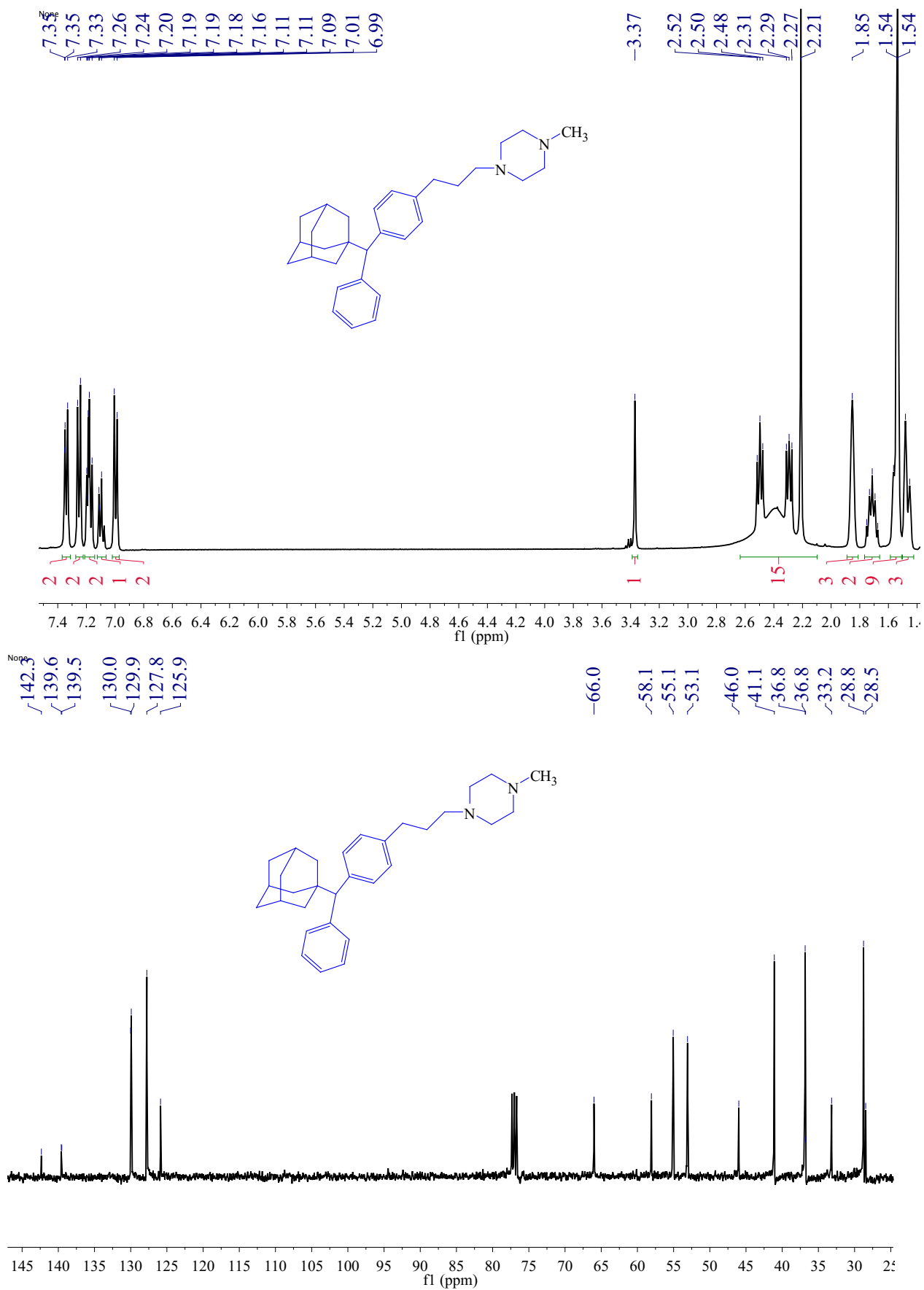


Εικόνα 18

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



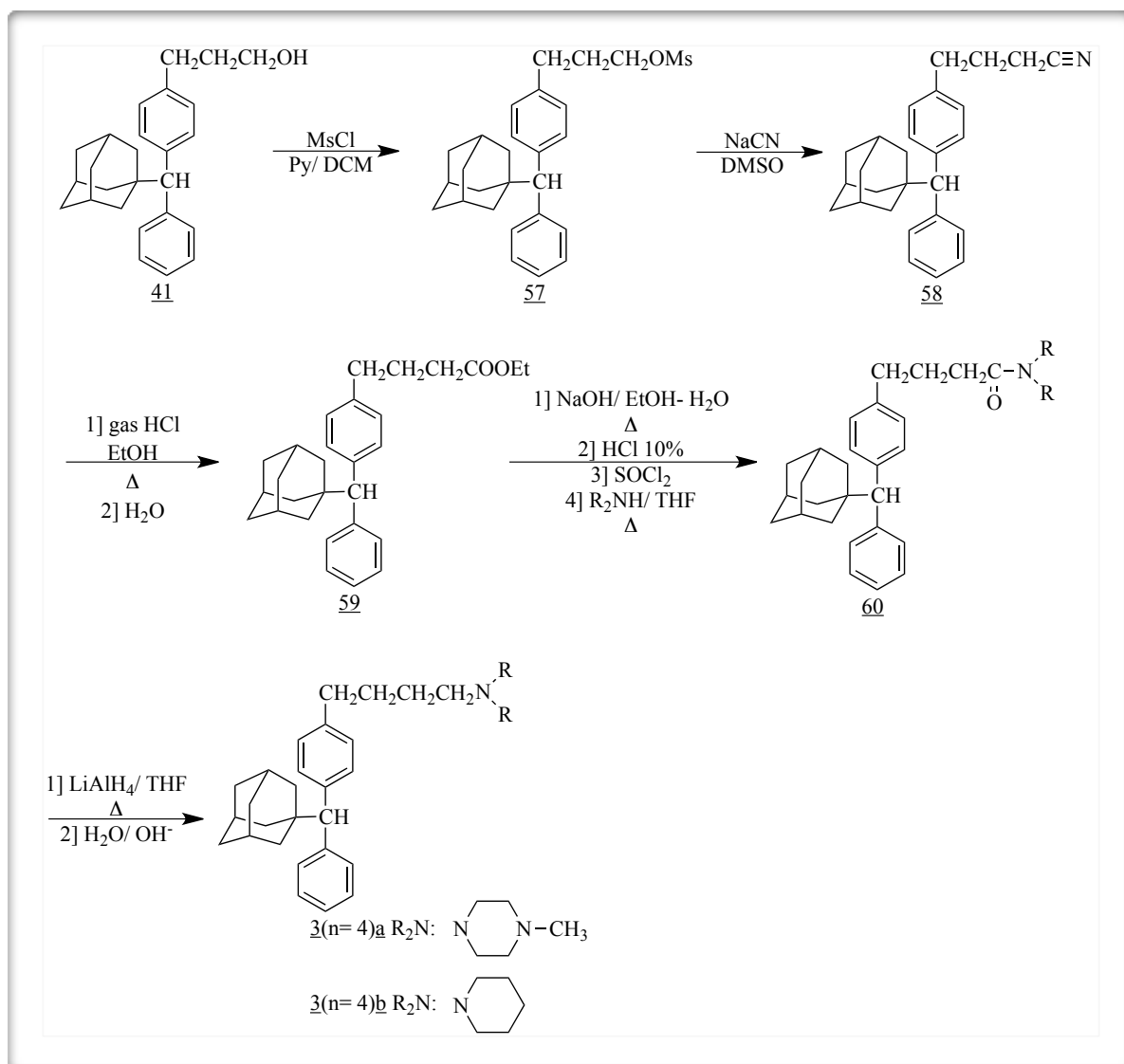
Εικόνα 19



Εικόνα 20

2.1.2.4. δ -[4-[α -(1-Αδαμαντυλο)βενζυλο]φαινυλο]- βουτυλαμίνες (**3**, n=4)

Για την παρασκευή των δ -φαινυλοβουτυλαμινών **3** (n=4)**a** και **3** (n=4)**b** ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία του σχήματος 18, που είναι ανάλογη με εκείνη που ακολουθήθηκε για τις πεντυλαμίνες **1a** και **1b**.

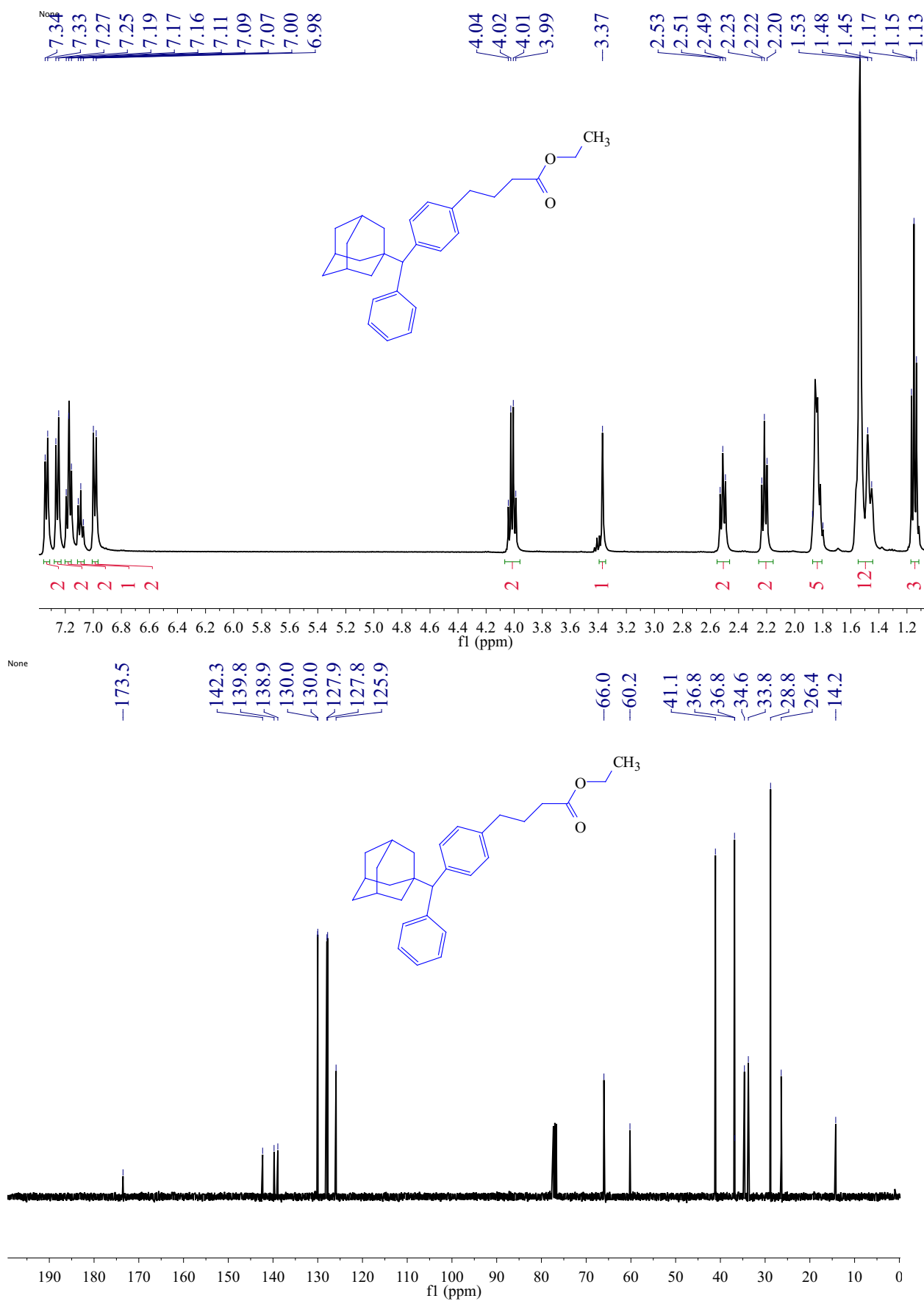


Σχήμα 18

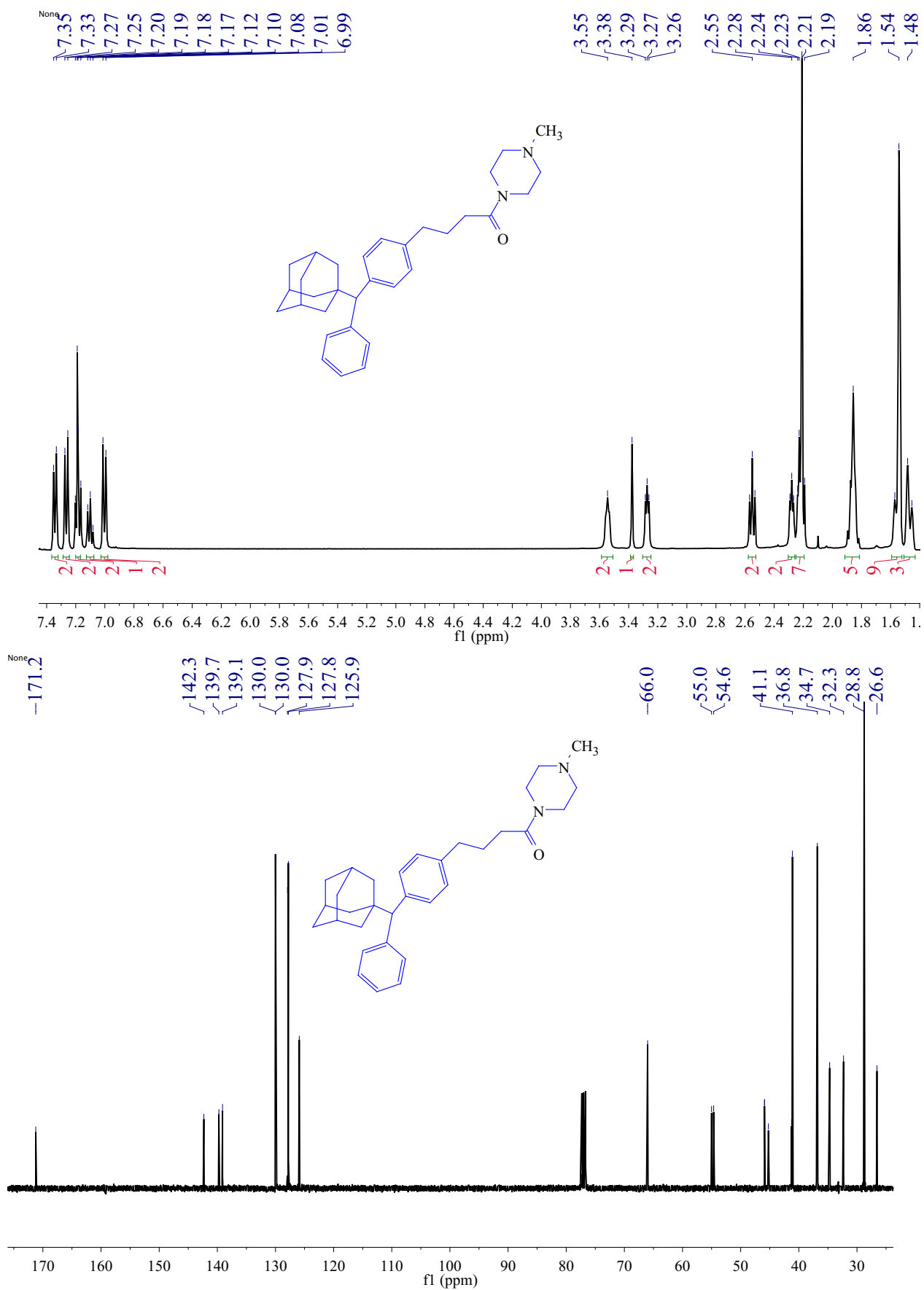
Έτσι με επίδραση μεξυλοχλωριδίου, παρουσία πυριδίνης, επί της γ -φαινυλοπροπυλικής αλκοόλης **41** σχηματίζεται ο μεθανοσουλφονικός εστέρας **57**, ο οποίος μετατρέπεται προς το γ -φαινυλοβουτυρονιτρίλιο **58** κατά την αντίδραση με κυανιούχο νάτριο. Αλκοολόλυση του νιτριλίου **58** οδηγεί προς τον γ -φαινυλοβουτυρικό αιθυλεστέρα **59**, ο οποίος με διαδοχική σαπωνοποίηση, μετατροπή του ενδιαμέσου βουτυρικού οξέος προς το αντίστοιχο βουτυρυλοχλωρίδιο και επίδραση δευτεροταγών αμινών R_2NH επί του τελευταίου μετατρέπεται προς τα γ -φαινυλοβουτυραμίδια **60a** και **60b**. Τέλος με αναγωγή των προηγούμενων βουτυραμίδιων με $LiAlH_4$ λαμβάνονται οι δ -φαινυλοβουτυλαμίνες **3 (n=4)a** και **b**.

Στις εικόνες 21, 22 και 23 παρουσιάζονται τα φάσματα 1H -NMR και ^{13}C -NMR των ενώσεων **59**, **60a** και **3 (n=4)a** αντίστοιχα.

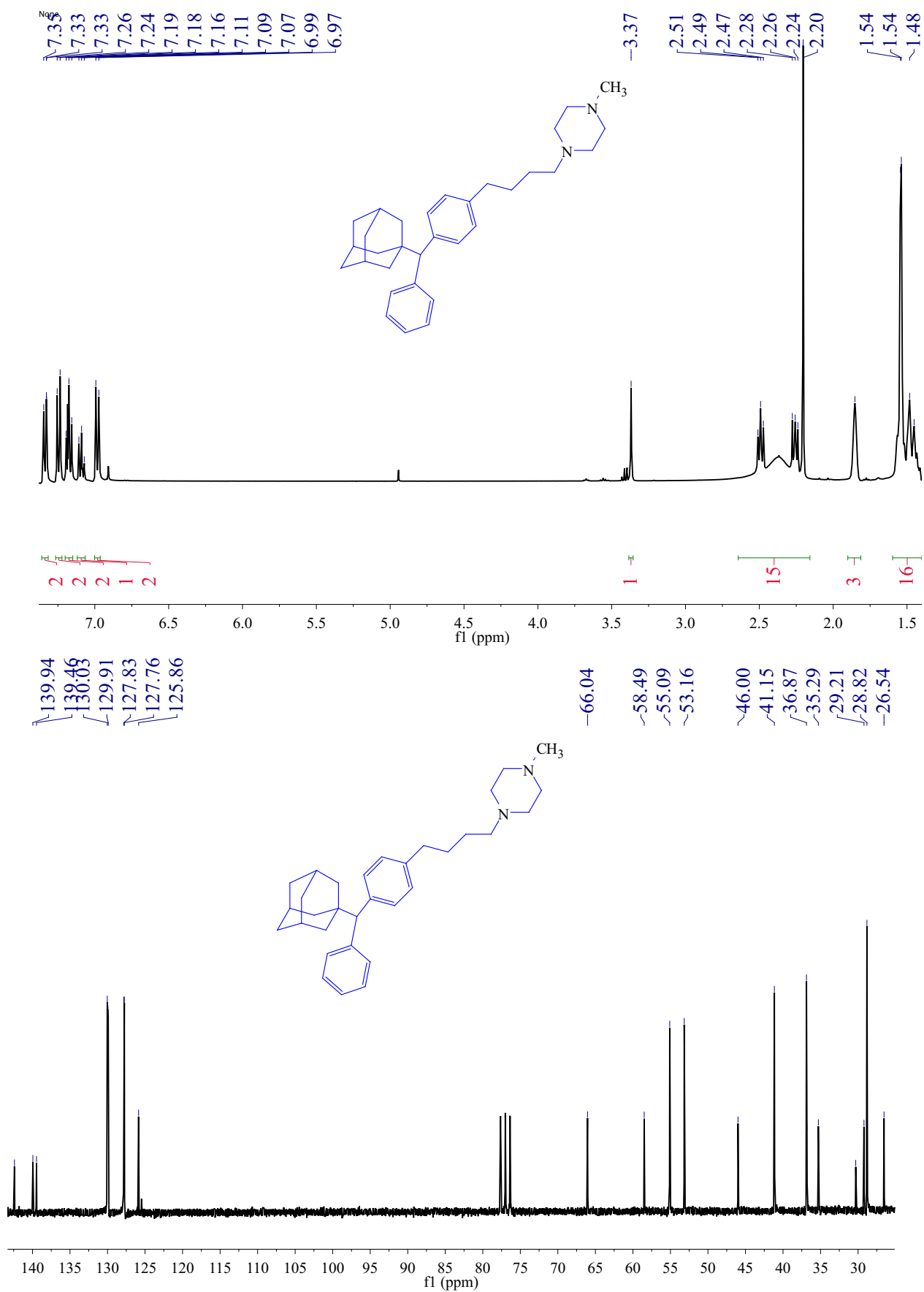
Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



Εικόνα 21



Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

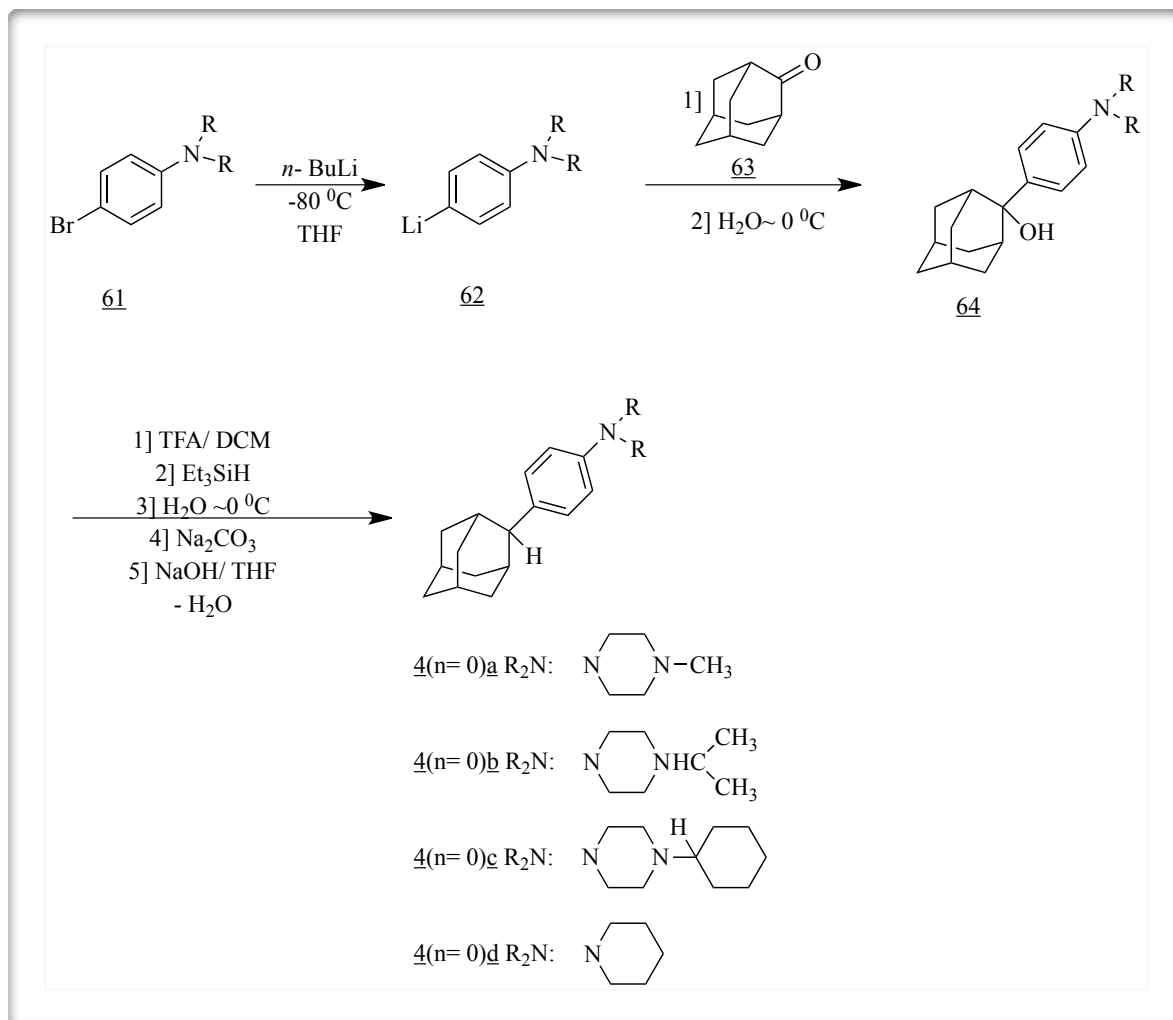


Εικόνα 23

2.1.3. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλκυλαμίνες (**4**)

2.1.3.1. 4-(2-Αδαμαντυλ)ανιλίνες (**4**, n=0)

Η σύνθεση των ανιλινών **4** (n=0) πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αντιδράσεις του Σχήματος 19:



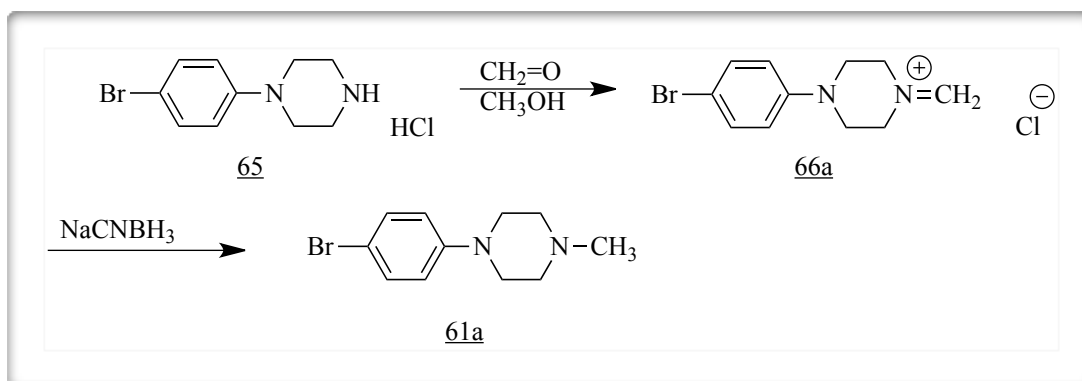
Σχήμα 19

Ως πρώτες ύλες χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες *N,N*-δισυποκατεστημένες 4-βρωμανιλίνες (**61**), οι οποίες κατά την επίδραση *n*-βουτυλλιθίου σε τετραϋδροφουράνιο στους -80 °C μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα αρυλολίθια **62**. Με επίδραση των οργανολιθιακών **62** επί της 2-αδαμαντανόνης (**63**) και μετά από υδρόλυση των ενδιάμεσων λιθιαλκοξειδίων λαμβάνονται οι αμιναλκοόλες **64**. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να λεχθεί ότι οι καρβινόλες **64** μετατρέπονται με μεγάλη ευκολία προς τα αντίστοιχα καρβοκατιόντα, έστω και σε ασθενώς όξινο περιβάλλον. Έτσι, η υδρόλυση των ενδιάμεσων λιθιαλκοξειδίων γίνεται με σκέτο νερό. Σε περίπτωση που για την

υδρόλυση χρησιμοποιηθεί διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου παρατηρείται σχηματισμός του έγχρωμου ασταθούς καρβοκατιόντος, το οποίο αποσυντίθεται κατά τα στάδια της απομόνωσης. Τελικά αναγωγή των αμιναλκοολών **64** με τριαιθυλοσιλάνιο σε περιβάλλον τριφθοροξικού οξέος οδηγεί προς τις ανιλίνες **4** ($n=0$).

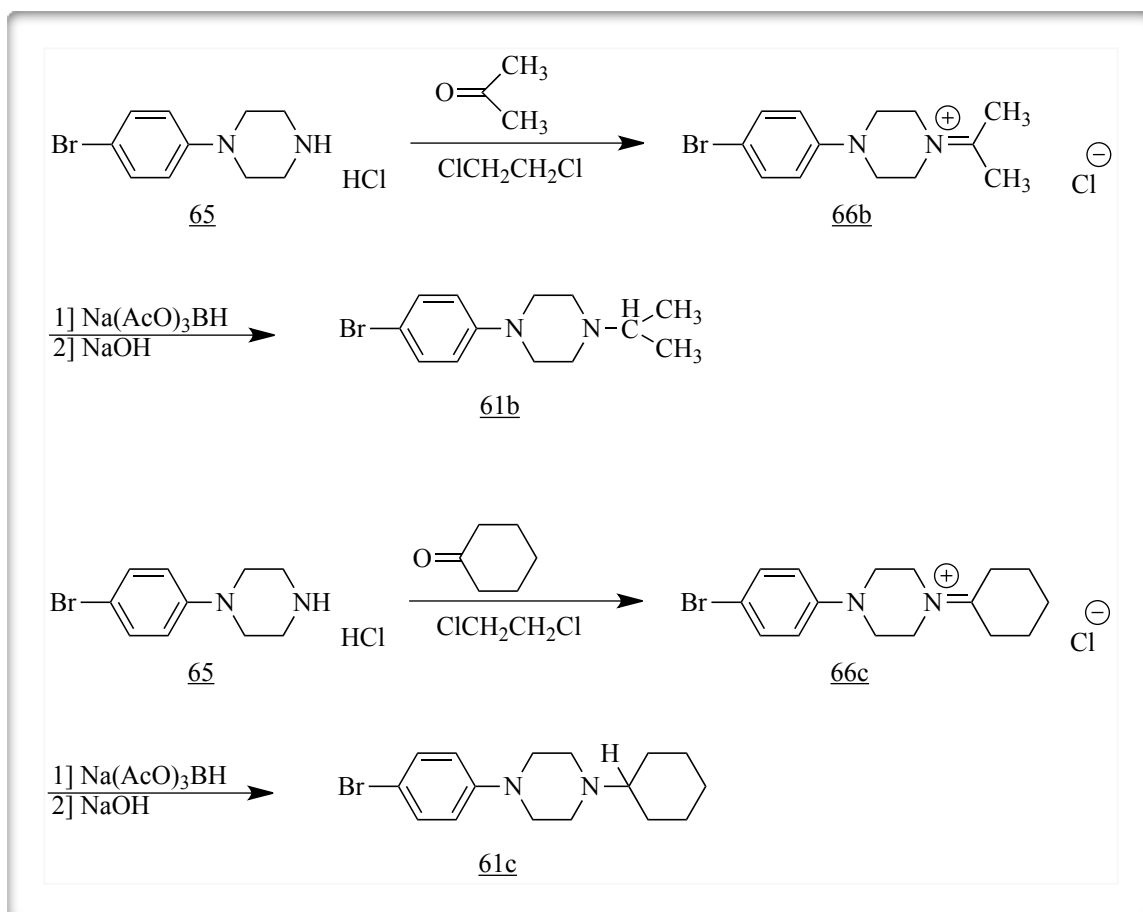
Σχετικά με την παρασκευή των 4-βρωμανιλινών **61**, για την περίπτωση των πιπεραζινικών παραγώγων **61a**, **61b** και **61c**, ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε το υδροχλωρικό άλας της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεραζίνης (**65**), το οποίο είναι εμπορικά διαθέσιμο.

Συγκεκριμένα, η παρασκευή της 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνης (**61a**) πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή παραλλαγής της μεθόδου των Borch-Hassid με επίδραση διαλύματος φορμαλδεΰδης επί του άλατος **65** σε μεθανόλη και αναγωγή του ενδιάμεσου άλατος του μεθυλενιμμωνίου **66a** με νατριοκυανοβοροϋδρίδιο, ενώ το pH του μίγματος της αντίδρασης διατηρείται περίπου στο 6 με στάγδην προσθήκη οξικού οξέος^[118,119] (Σχήμα 20):



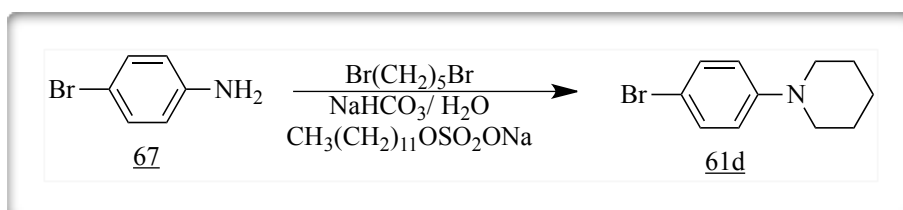
Σχήμα 20

Η παρασκευή των 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-ισοπροπυλο και 4-κυκλοεξυλοπιπεραζινών (**61b**) και (**61c**) πραγματοποιήθηκε με επίδραση ακετόνης ή κυκλοεξανόνης επί του άλατος **65** σε 1,2-διχλωροαιθάνιο και αναγωγή του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου κατιόντος ιμμωνίου **66b** και **66c** με νατριοτριακετοξυβοροϋδρίδιο^[118,119] (Σχήμα 21):



Σχήμα 21

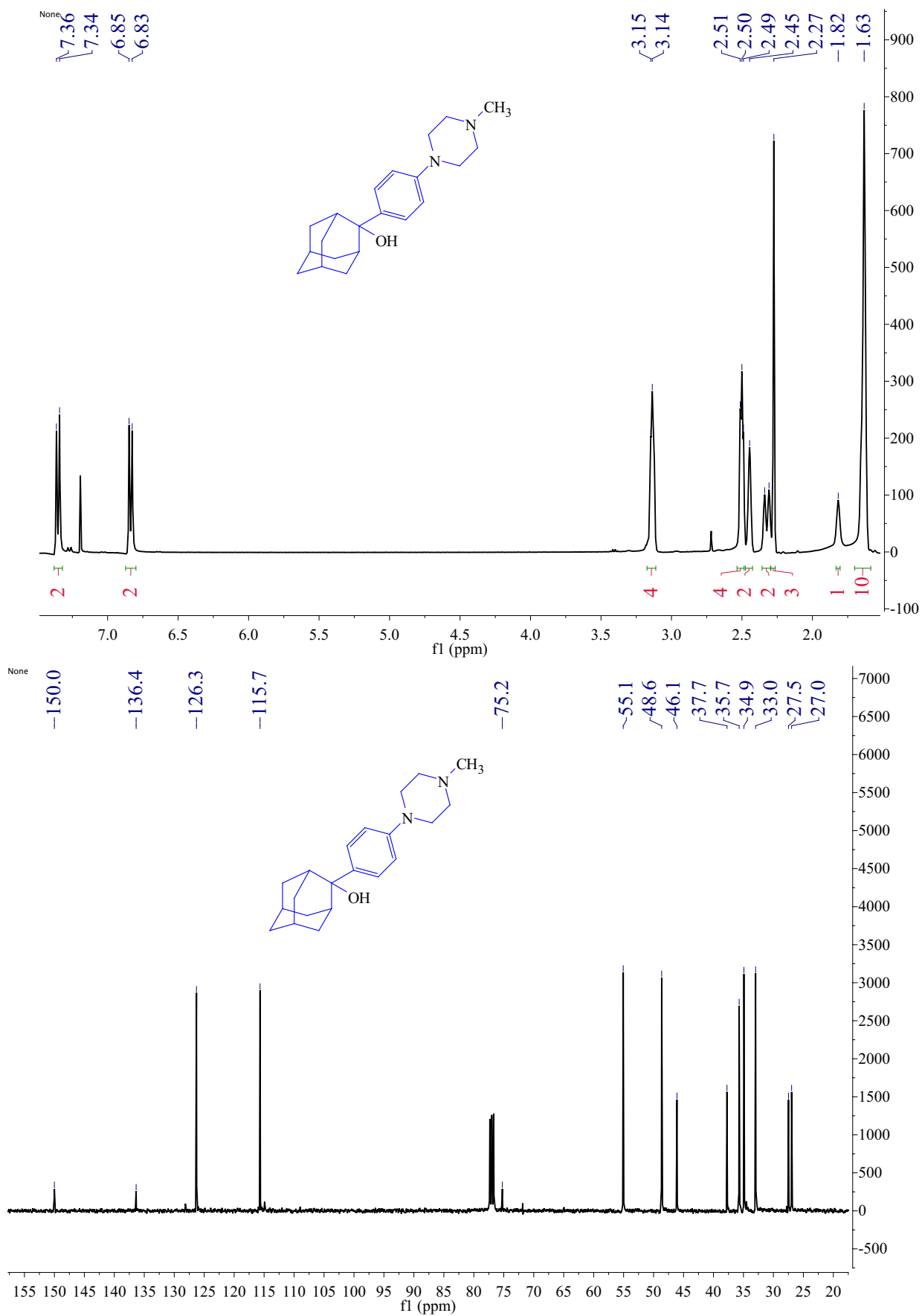
Τέλος η παρασκευή της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεριδίνης (**61d**) πραγματοποιήθηκε με επίδραση 1,5-διβρωμοπεντανίου σε αναδευόμενο μίγμα 4-βρωμανιλίνης (**67**) και υδατικού διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου παρουσία λαυρυλοθειικού νατρίου^[120] (Σχήμα 22):



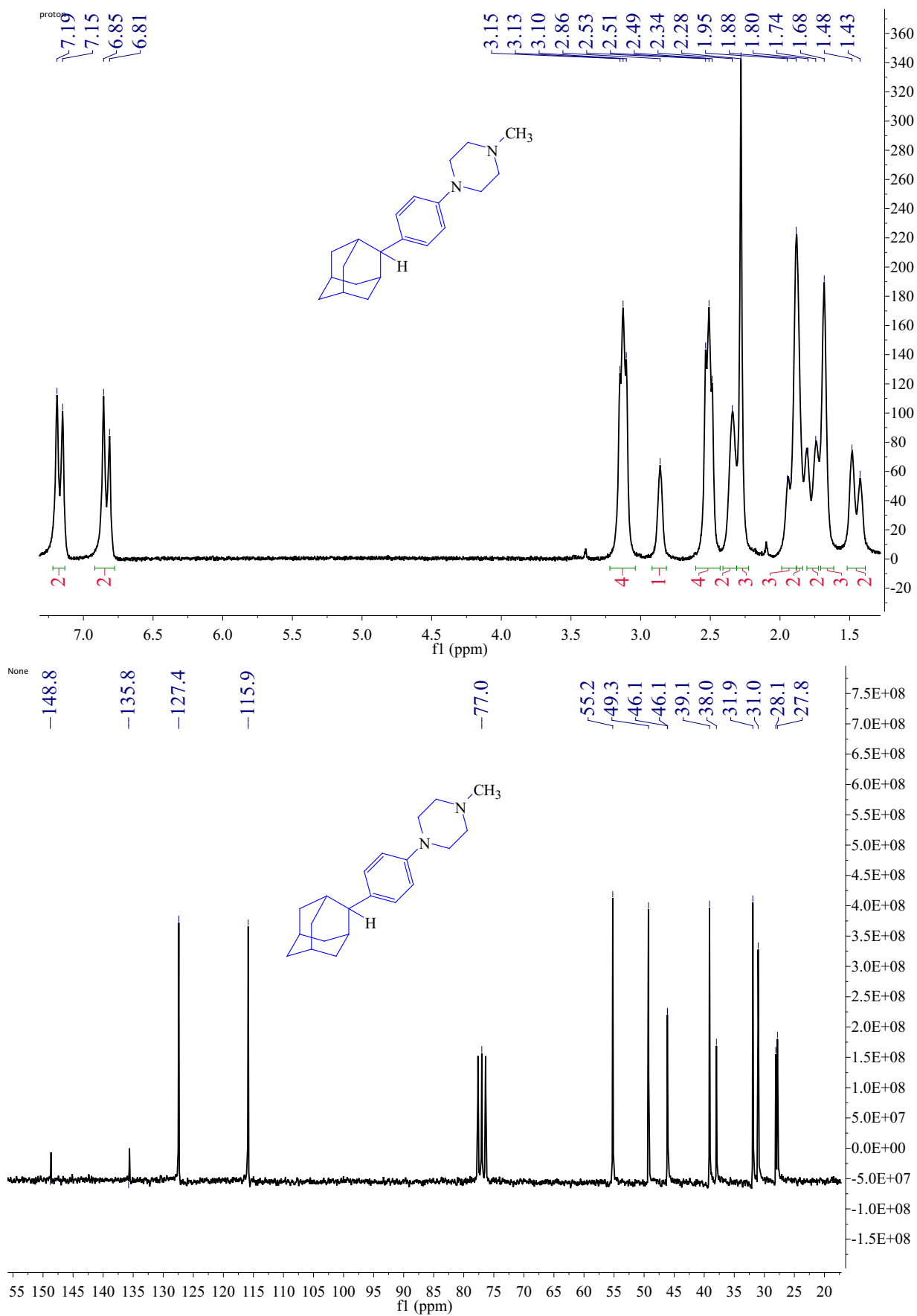
Σχήμα 22

Στις εικόνες 24 και 25 παρουσιάζονται τα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR των ενώσεων **64a** και **4** ($n=0$)**a** αντίστοιχα.

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αρακυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



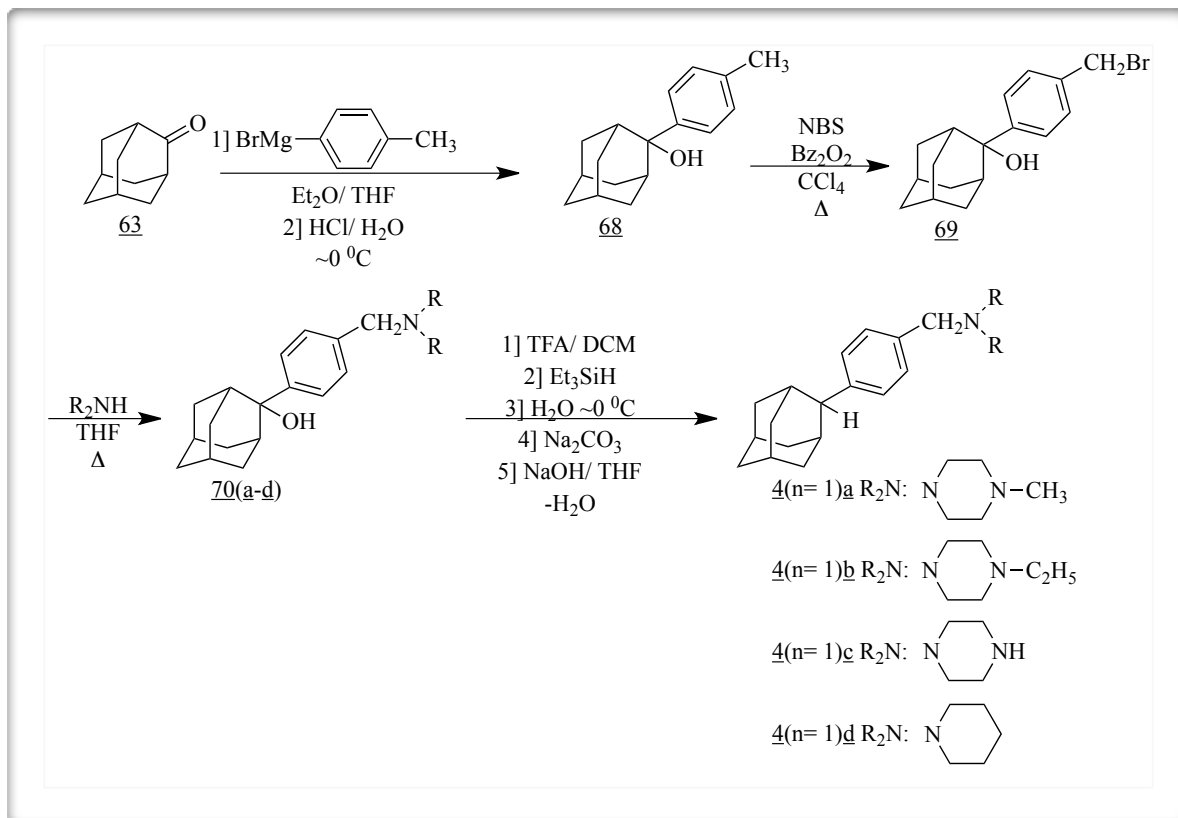
Εικόνα 24



Εικόνα 25

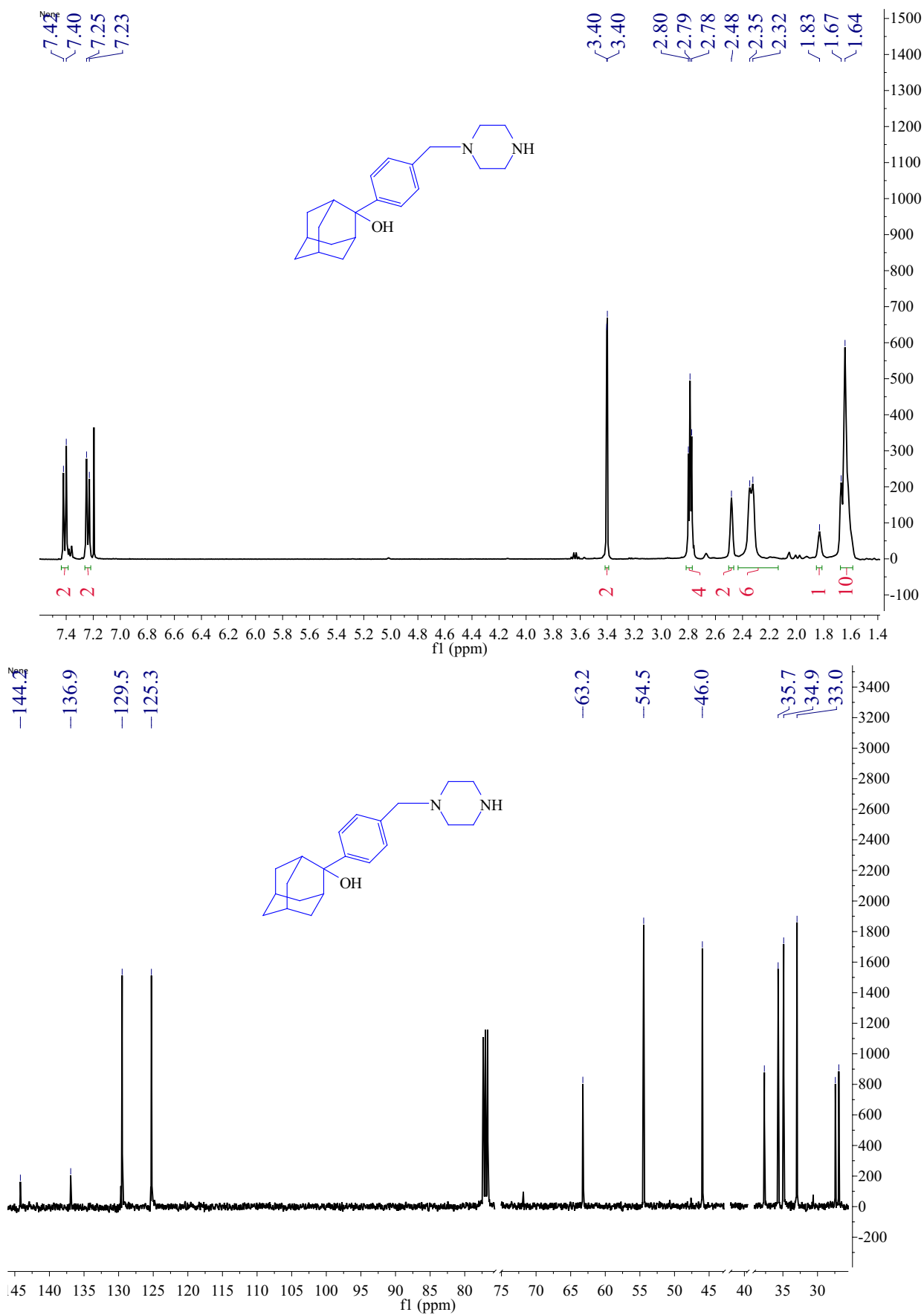
2.1.3.2. 4-(2-Αδαμαντυλο)βενζυλαμίνες (**4**, n=1)

Για την παρασκευή των βενζυλαμινών **4** (n=1) ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία του σχήματος 23:



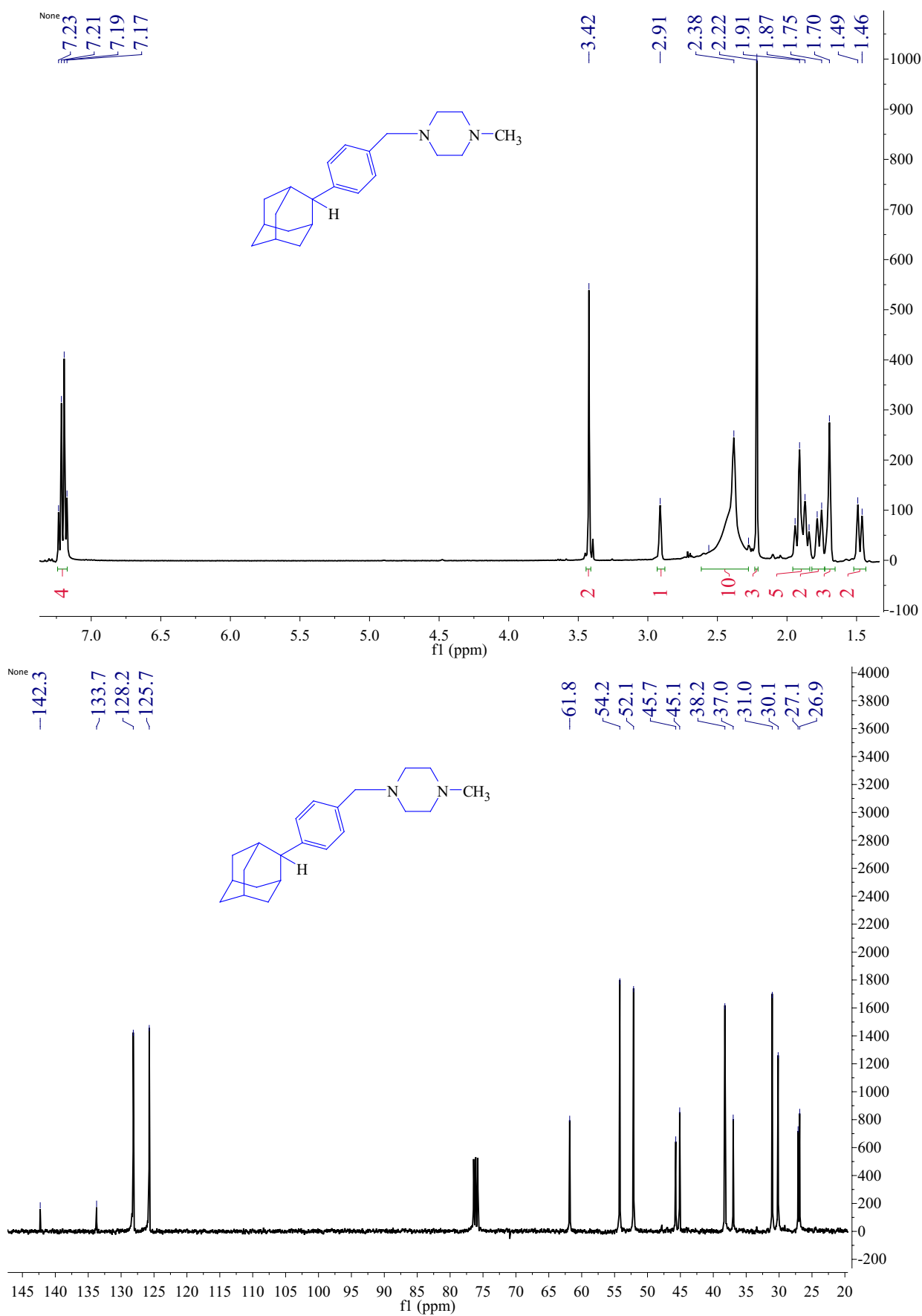
Σχήμα 23

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η 2-αδαμαντανόνη (**63**), η οποία κατά την αντίδραση με π-τολυλομαγνησιοβρωμίδιο μετατρέπεται προς την 2-(π-τολυλο)-2-αδαμαντανόλη (**68**). Με επίδραση *N*-βρωμοηλεκτριμιδίου, παρουσία καταλυτικής ποσότητας διβενζοϋλοϋπεροξειδίου σε τετραχλωράνθρακα επί της καρβινόλης **68** σχηματίζεται το βενζυλοβρωμίδιο **69**, του οποίου το φάσμα ¹H-NMR μετά χρωματογραφικό καθαρισμό αποδεικνύει ότι είναι καθαρότητας 78%, ενώ περιέχει βενζαλοδιβρωμίδιο (ArCHBr₂) σε περιεκτικότητα 22%. Κατά τη συνθέρμανση του βενζυλοβρωμιδίου **69** με τις αντίστοιχες δευτεροταγείς αμίνες R₂NH, σχηματίζονται οι αμιναλκοόλες **70**, οι οποίες αναγόμενες με τριαιθυλοσιλάνιο σε περιβάλλον τριφθοροξικού οξέος οδηγούν τελικά προς τις βενζυλαμίνες **4** (n=1). Στις εικόνες 26 και 27 παρουσιάζονται τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR των ενώσεων **70c** και **4** (n=1)**a** αντίστοιχα.



Εικόνα 26

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αρακυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



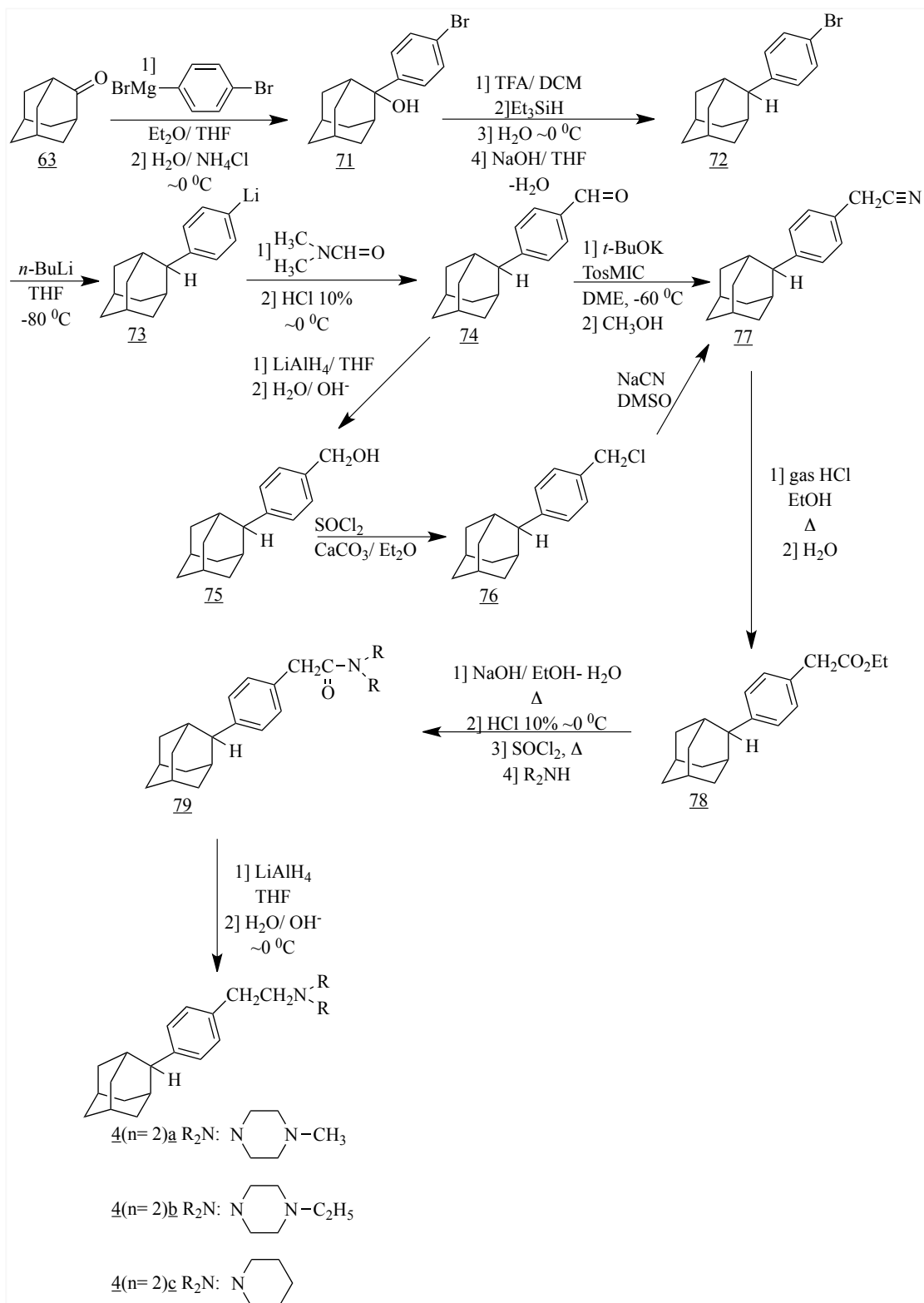
Εικόνα 27

2.1.3.3. 4-(2-Αδαμαντυλο)φαιναιθυλαμίνες (**4**, n=2)

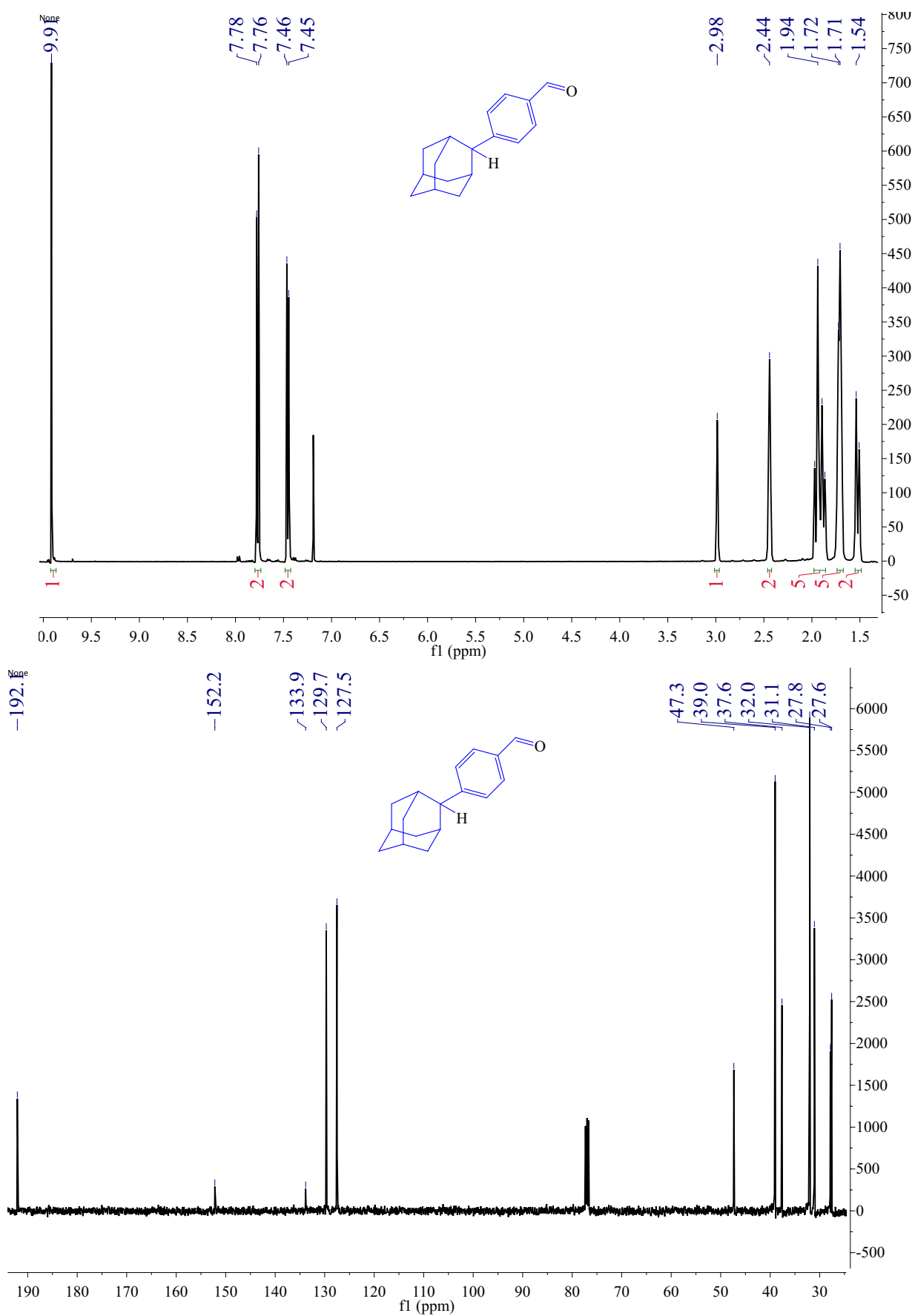
Η σύνθεση των φαιναιθυλαμινών **4** (n=2) πραγματοποιήθηκε κατά τρόπο ανάλογο με την **B μέθοδο** που ακολουθήθηκε και για τις φαιναιθυλαμίνες **3** (n=2) (σχήμα 8). Η πορεία των αντιδράσεων συνοψίζεται στο σχήμα 24. Κατά την επίδραση π-βρωμοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου επί της 2-αδαμαντανόνης (**63**) σχηματίζεται η 2-(4-βρωμοφαινυλο)-2-αδαμαντανόλη (**71**), το φάσμα ¹³C-NMR της οποίας αποδεικνύει την ύπαρξη διαμορφωμένων και κατά την αναγωγή με τριαιθυλοσιλάνιο, κατά τα γνωστά, λαμβάνεται το 2-(4-βρωμοφαινυλ)αδαμαντάνιο (**72**). Το αρυλοβρωμίδιο **72** μετατρέπεται προς το αντίστοιχο αρυλολίθιο **73** κατά την αντίδραση με *n*-βουτυλολίθιο σε τετραϋδροφουράνιο στους -80 °C. Επίδραση του οργανολιθιακού **73** επί του διμεθυλοφορμαμιδίου οδηγεί προς την 4-(2-αδαμαντυλο)βενζαλδεΰδη (**74**). Η βενζαλδεΰδη **74** μετατρέπεται προς το 4-(2-αδαμαντυλο)φαινυλοακετονιτρίλιο (**77**) με δύο εναλλακτικές πορείες. Κατά την πρώτη πορεία η αλδεΰδη **74** ανάγεται προς την βενζυλική αλκοόλη **75**, με τη βοήθεια LiAlH₄. Η αλκοόλη **75** με θειονυλοχλωρίδιο παρουσία ανθρακικού ασβεστίου σε αιθέρα μετατρέπεται προς το βενζυλοχλωρίδιο **76**, από το οποίο λαμβάνεται το νιτρίλιο **77** με επίδραση κυανιούχου νατρίου σε DMSO. Κατά τη δεύτερη πορεία η βενζαλδεΰδη **74** μετατρέπεται σ' ένα στάδιο προς το φαινυλακετονιτρίλιο **77** με επίδραση TosMIC παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου σε 1,2-διμεθοξυαιθάνιο στους -60 °C και προσθήκη μεθανόλης μετά την πάροδο 90 λεπτών.

Στη συνέχεια το νιτρίλιο **77** υποβάλλεται σε αλκοολόλυση μετατρέπόμενο προς τον 4-(2-αδαμαντυλο)φαινυλοξικό αιθυλεστέρα (**78**). Με διαδοχική σαπωνοποίηση του εστέρα **78** προς το αντίστοιχο φαινυλοξικό οξύ, μετατροπή του τελευταίου προς το αντίστοιχο φαινυλακετυλοχλωρίδιο με τη βοήθεια θειονυλοχλωριδίου και επίδραση δευτεροταγών αμινών R₂NH σε τετραϋδροφουράνιο επί του ενδιαμέσου καρβονυλοχλωριδίου λαμβάνονται τα φαινυλακεταμίδια **79**, τα οποία οδηγούν προς τις φαιναιθυλαμίνες **4** (n=2) κατά την αναγωγή με LiAlH₄.

Στις εικόνες 28, 29, 30 και 31 παρουσιάζονται τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR των ενώσεων **74** **77** **79a** και **4** (n=2)**a** αντίστοιχα.

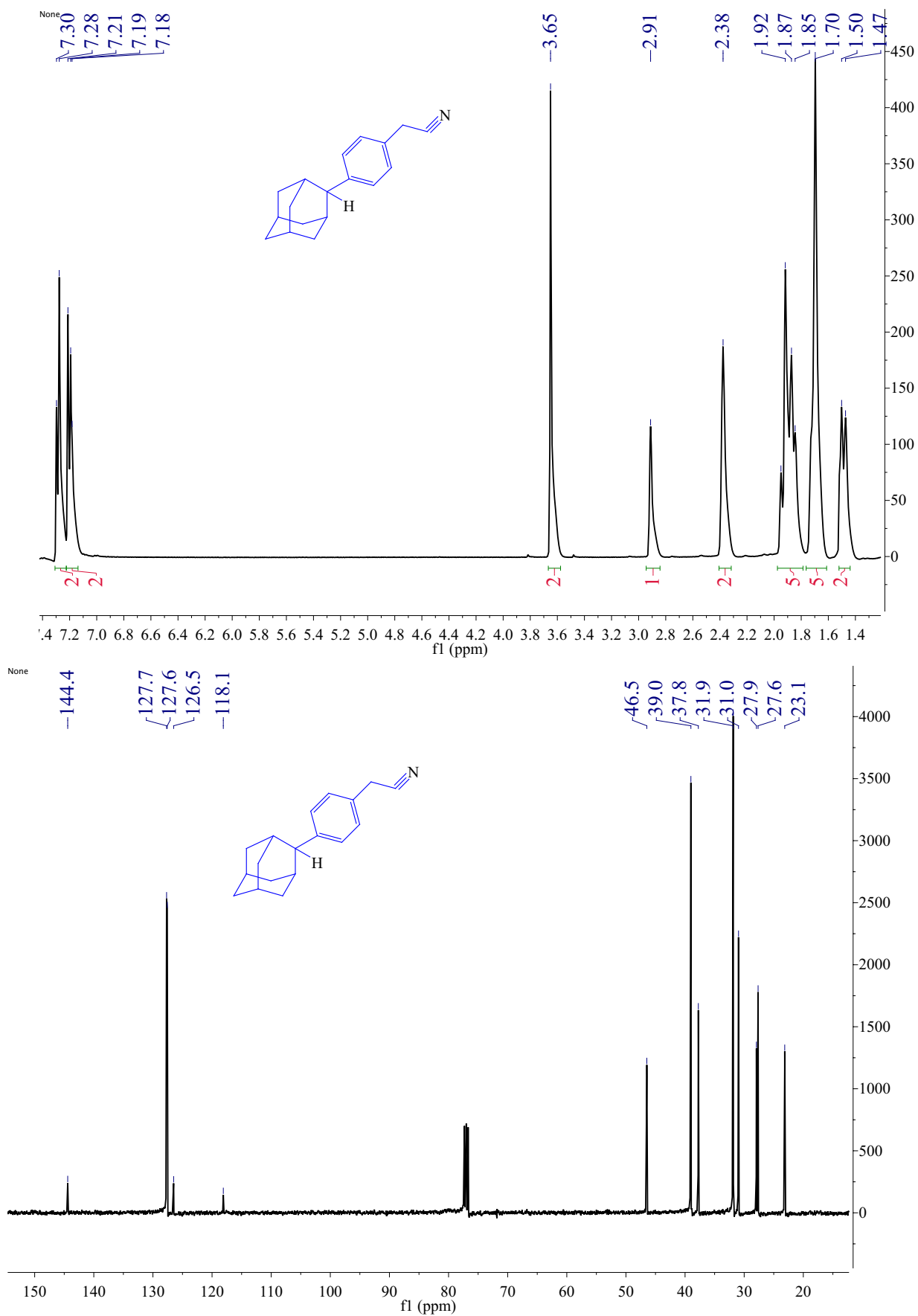


Σχήμα 24

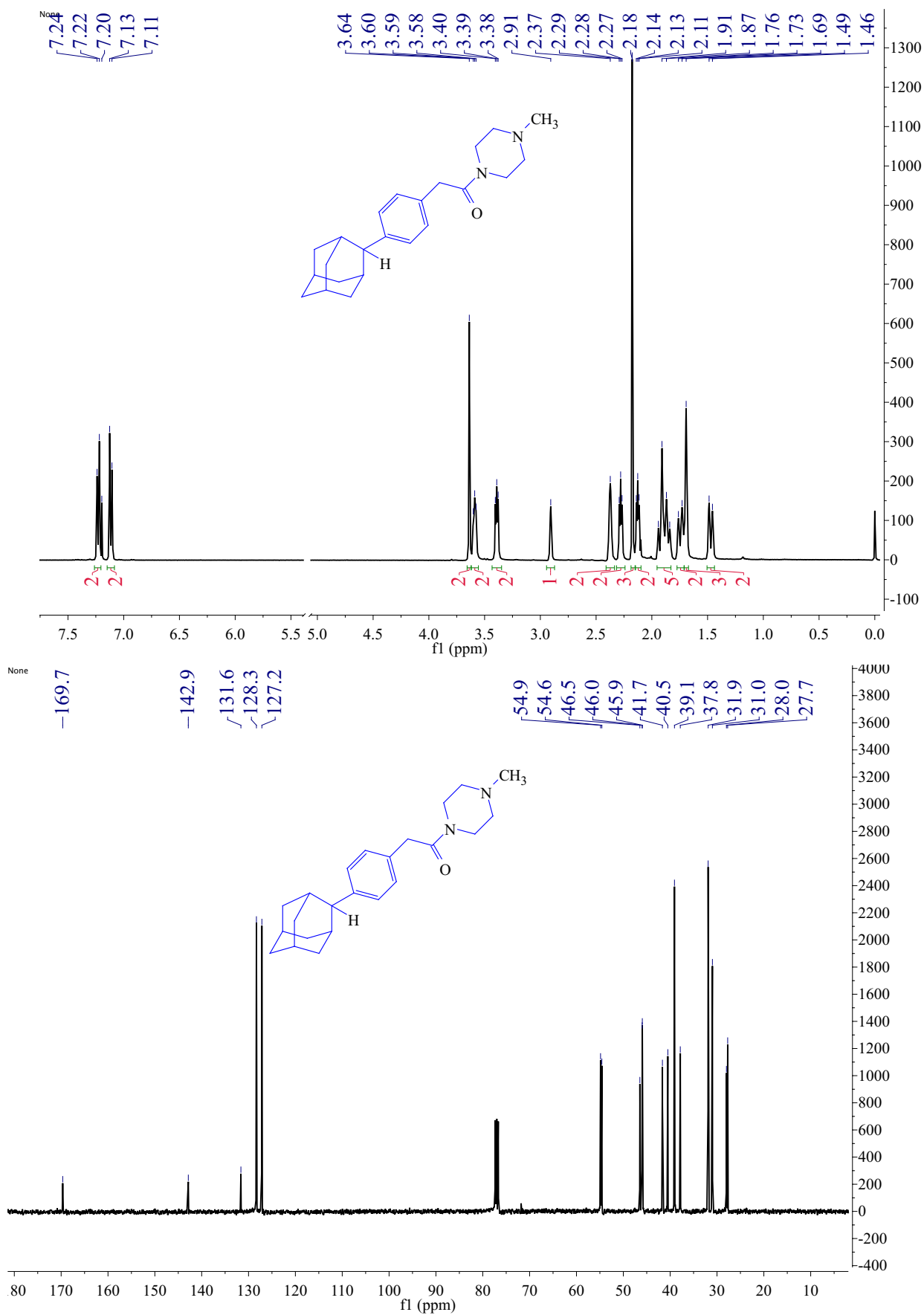


Εικόνα 28

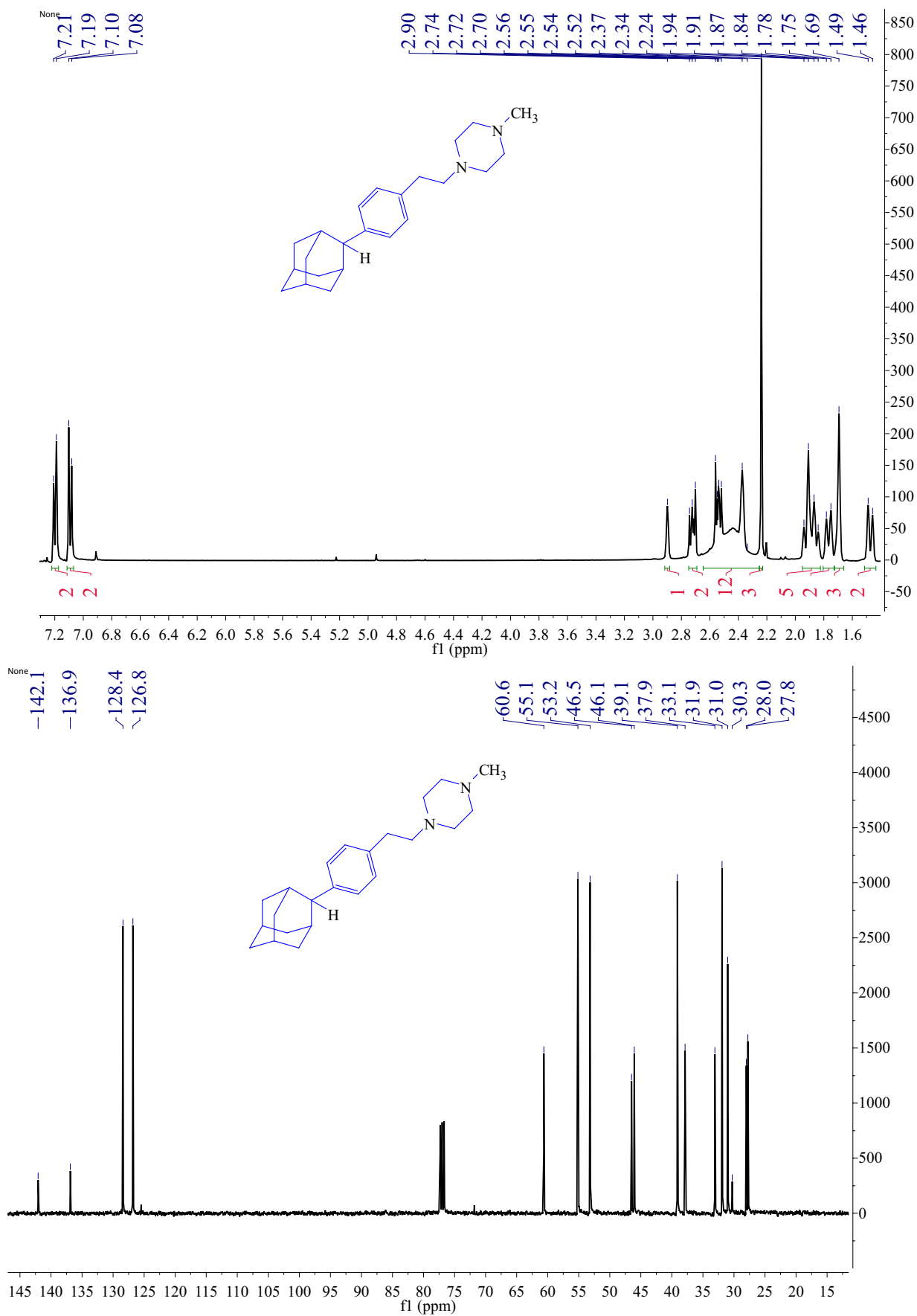
Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



Εικόνα 29



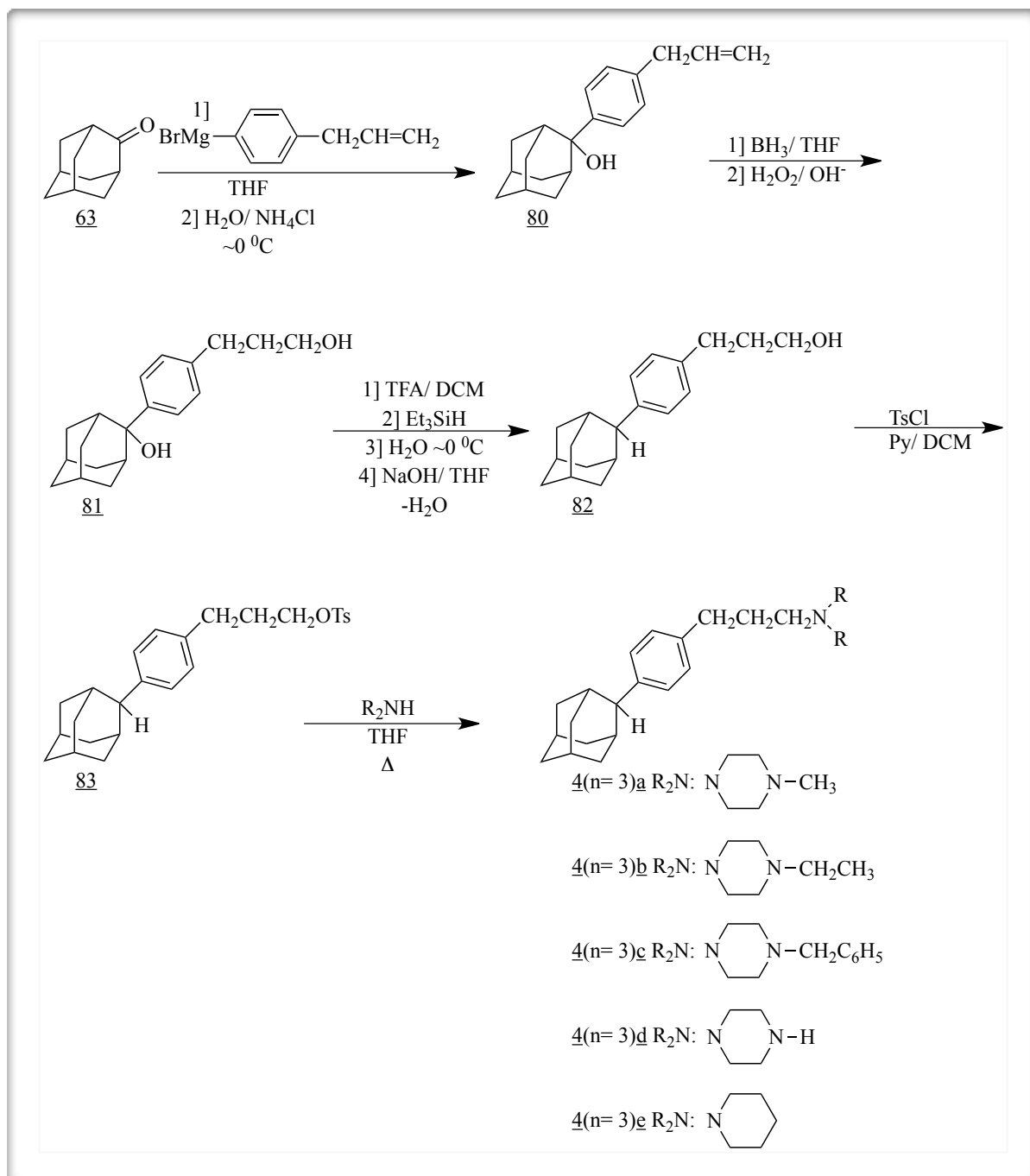
Εικόνα 30



Εικόνα 31

2.1.3.4. γ -[4-(2-Αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλαμίνες (4, $n=3$)

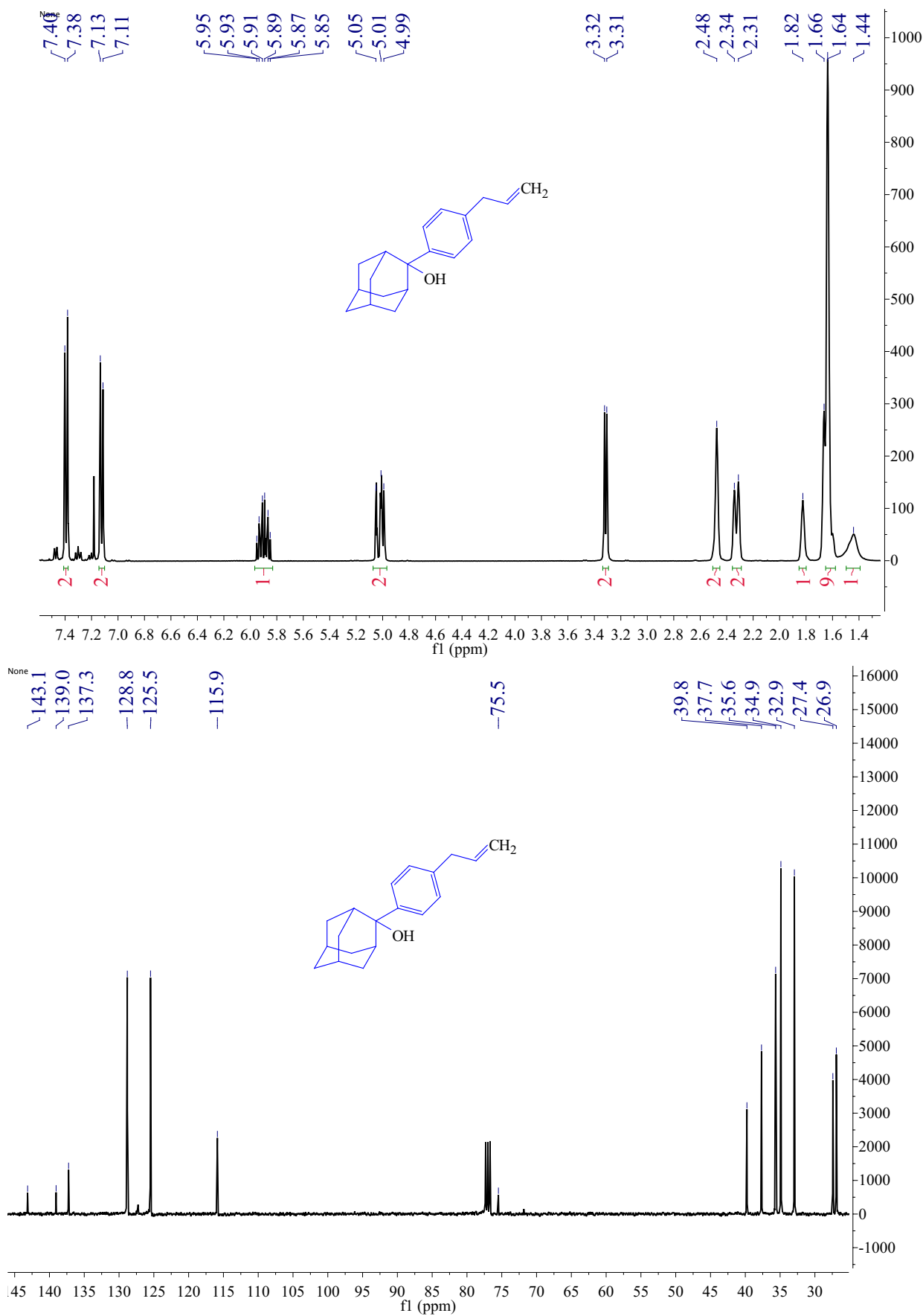
Για την παρασκευή των γ -φαινυλοπροπυλαμινών 4 ($n=3$) χρησιμοποιήθηκε η πορεία των αντιδράσεων του σχήματος 25:



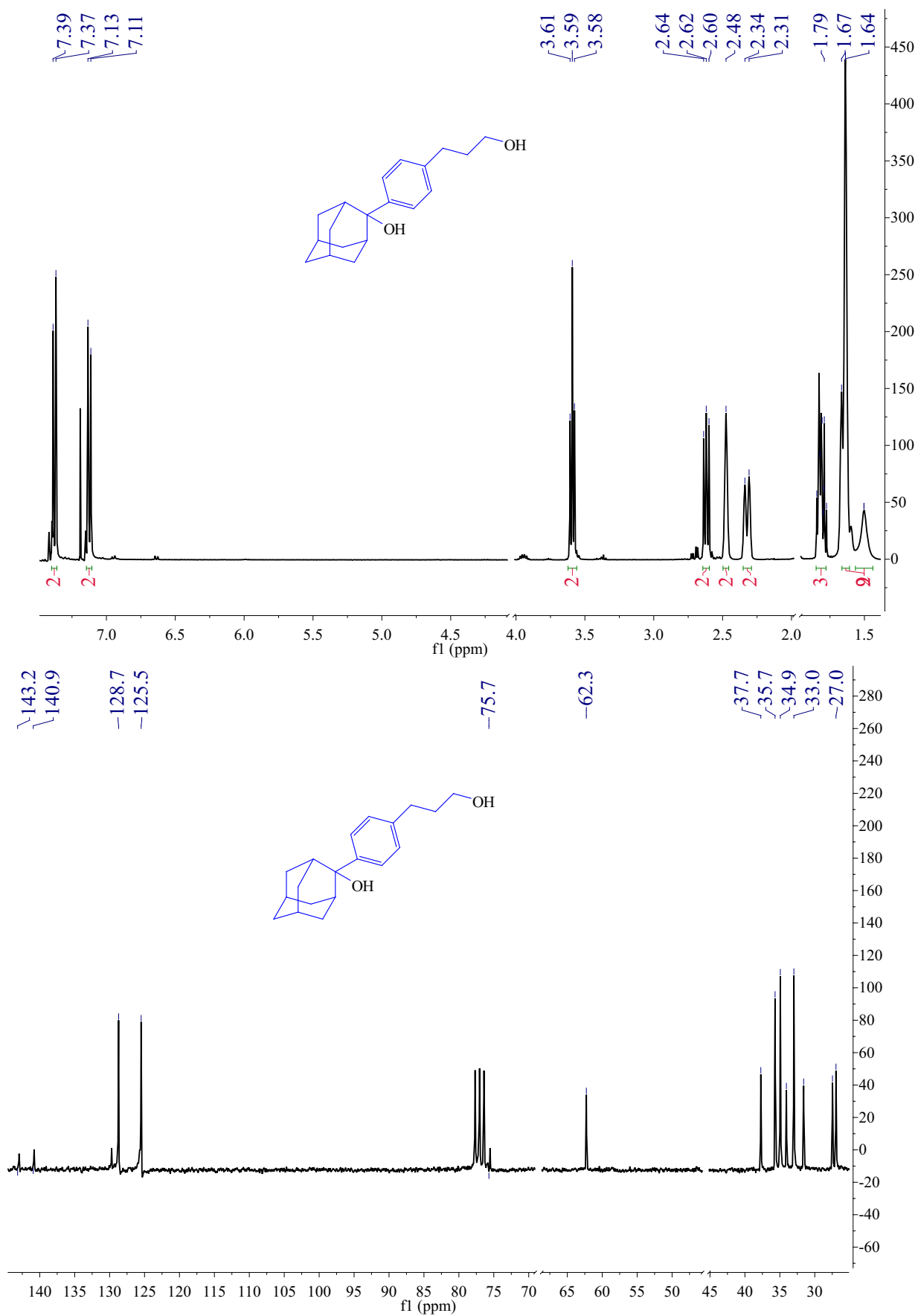
Σχήμα 25

Έτσι, με επίδραση π-αλλυλοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου επί της 2-αδαμαντανόνης (**63**) σχηματίζεται η 2-(4-αλλυλοφαινυλο)-2-αδαμαντανόλη (**80**), η οποία με υδροβορίωση οδηγεί προς την γ -[4-(2-υδροξυ-2-αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλική αλκοόλη (**81**). Με αναγωγή του τριτοταγούς αλκοολικού υδροξυλίου της διόλης **81** λαμβάνεται η γ -[4-(2-αδαμαντυλο)φαινυλο]προπυλική αλκοόλη (**82**), η οποία μετατρέπεται προς τον π-τολουολοσουλφονικό εστέρα της (**83**). Τέλος, με αντίδραση S_N2 των δευτεροταγών αμινών με το τοξυλικό εστέρα **83** λαμβάνονται οι γ -φαινυλοπροπυλαμίνες **4** (n=3).

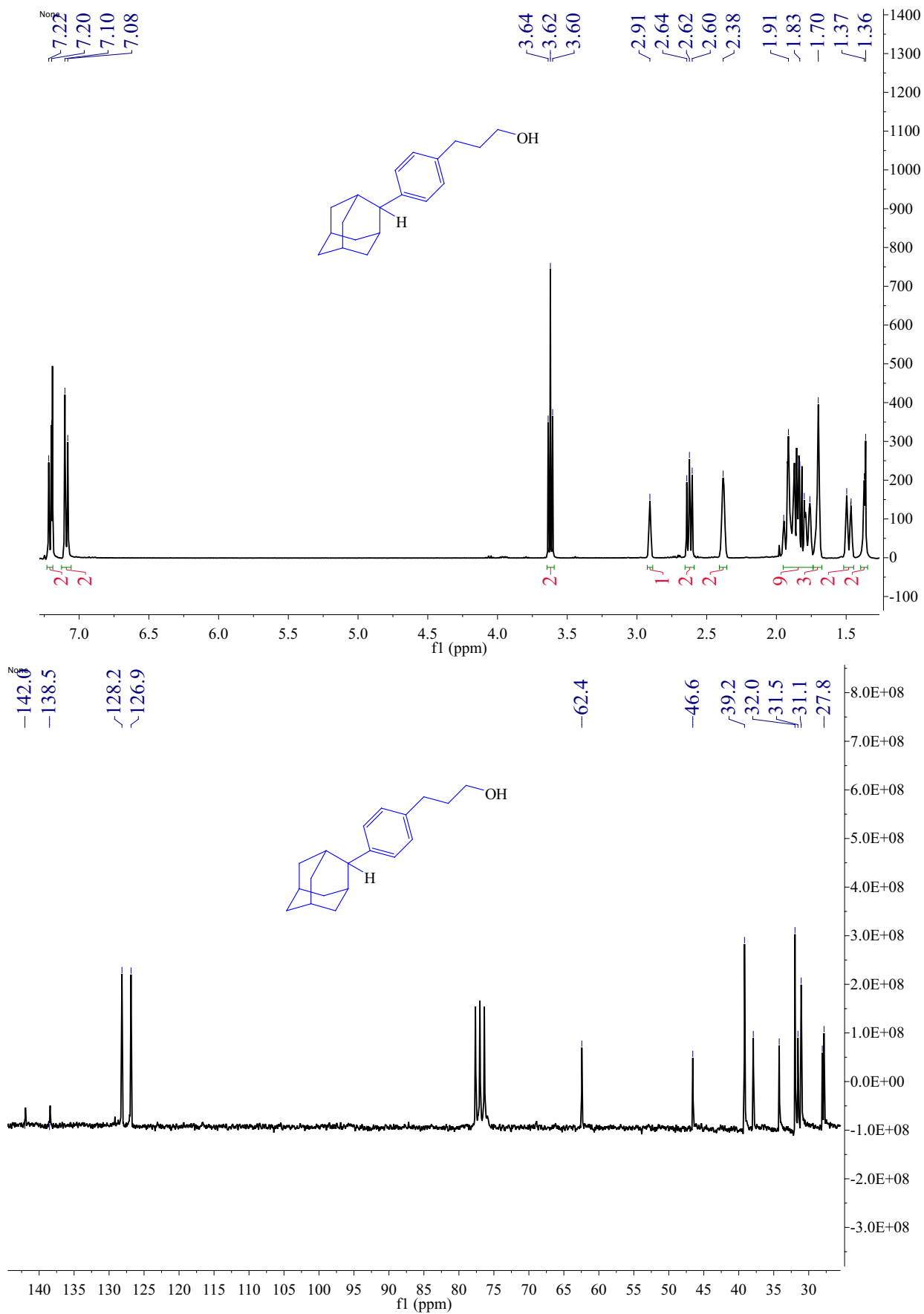
Στις εικόνες 32, 33, 34 και 35 παρουσιάζονται τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR των ενώσεων **80** **81** **82** και **4** (n=3)**a** αντίστοιχα.



Εικόνα 32

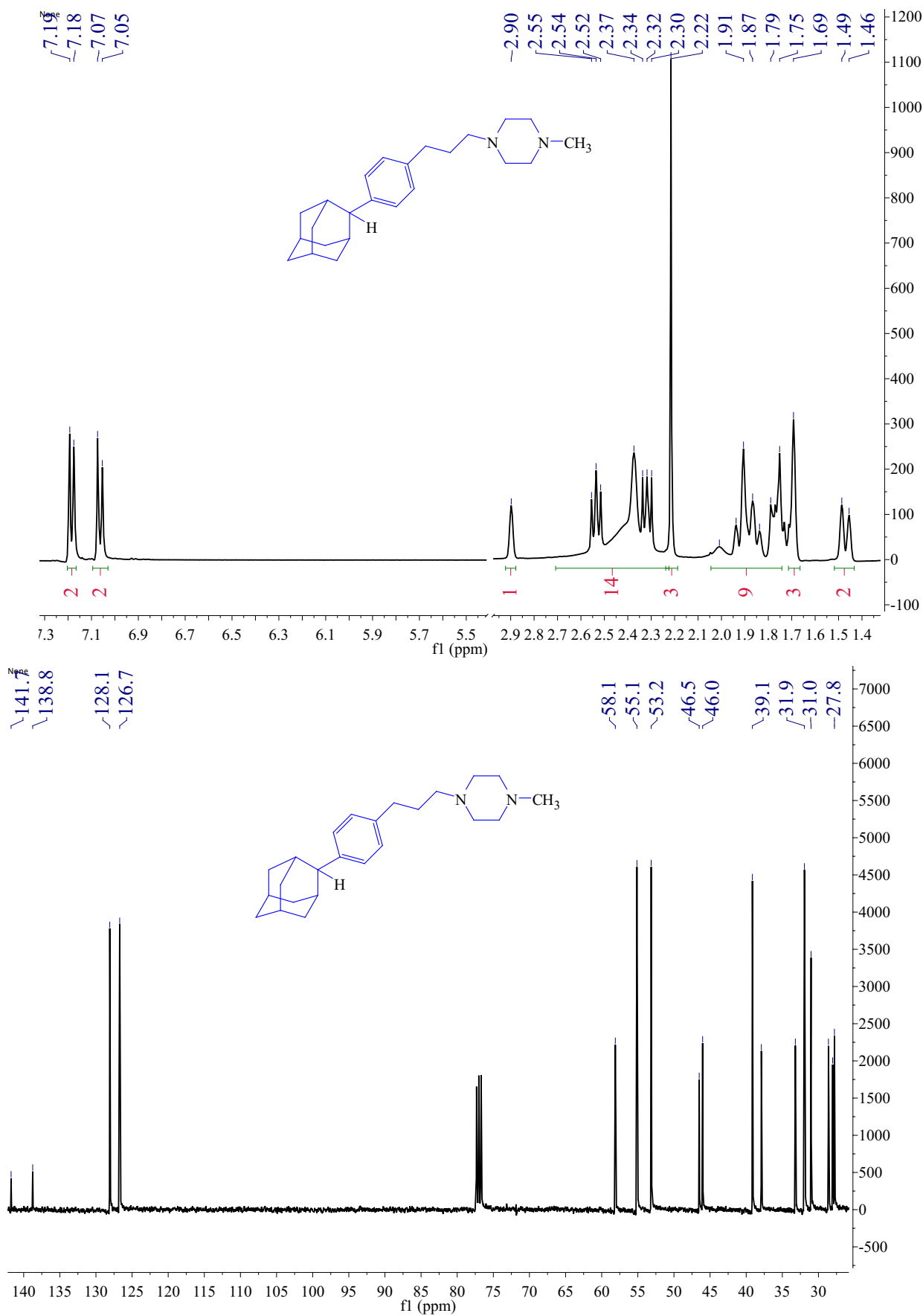


Εικόνα 33



Εικόνα 34

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.



Εικόνα 35

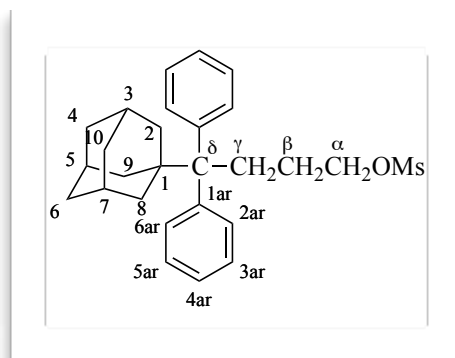
2.2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα σημεία τήξης ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα. Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο τμήμα μικροαναλύσεων του Centre National de la Recherche Scientifique της Γαλλίας και στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Οι αποκλίσεις βρίσκονται μεταξύ των ορίων $\pm 0.4\%$ της θεωρητικής τιμής.

Για τη χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (flash) χρησιμοποιήθηκε ενεργοποιημένο διοξείδιο του πυριτίου (silica gel) pH=7 (Silice 60 AC.C 40-63 μ m). Το μέγεθος των σωματιδίων της silica είναι 40-63 μ m και η ειδική επιφάνεια των σωματιδίων είναι $S_m=550\text{m}^2/\text{g}$. Για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αργιλίου 5x10 cm επιστρωμένα με λεπτή στοιβάδα διοξειδίου του πυριτίου (silica gel 60). Το άνυδρο THF που χρησιμοποιήθηκε, ελήφθη με βρασμό του THF του εμπορίου παρουσία CaH_2 , LiAlH_4 και απόσταξη σε ατμόσφαιρα αργού.

Τα φάσματα υπερύθρου ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer RX-1 FT-IR. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker MSL 400 MHz. Η αποτίμηση των φασματικών τιμών έγινε με την βοήθεια των φασμάτων ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, 2D-HMQC, 2D-COSY. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ εκφράζονται σε ppm. Τα φάσματα συσχέτισης ^1H - ^1H COSY ελήφθησαν με τις εξής παραμέτρους: ns=4, ds=8, d1=2s, d0=3 μ s, TD1=256 και TD2=1024. Η επεξεργασία των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή συνάρτησης συνημιτόνου. Τα φάσματα συσχέτισης ^1H - ^{13}C HMQC ελήφθησαν με τις εξής παραμέτρους: ns=48, ds=16, d1=2s, d0=3 μ s, TD1=256, TD2=1024. Η επεξεργασία των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή συνάρτησης συνημιτόνου.

2.2.1. Μεθανοσουλφονικός εστέρας της δ,δ-διφαινυλο (1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)βουτανόλης (**4**)

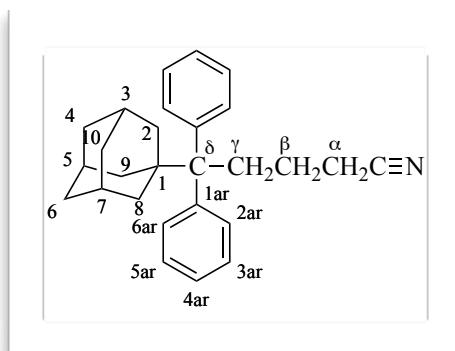


Σε αναδευόμενο διάλυμα 1 g (2.77 mmol) της βουτανόλης **3** σε 1.5 ml πυριδίνης και 1.5 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου προστίθεται στάγδην και στους 0 °C διάλυμα 1.35 g (12 mmol) μεζυλοχλωριδίου σε 1.5 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 12h και μετά την προσθήκη ψυχρού νερού αναδεύεται για 30min. Στη συνέχεια το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις κατεργάζονται αρχικά με διάλυμα HCl (2N) και Στη συνέχεια με NaHCO₃ (5%). Ακολουθεί πλύση με νερό και το κατέργασμα ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται ο διαλύτης υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο, οπότε λαμβάνεται ο μεθανοσουλφονικός εστέρας **4** ως λευκό στερεό.

Απόδοση 1.2 g (σχεδόν ποσοτική) Σ.τ.: 136-138 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 1.30-1.34 (m, 2H, β-H), 1.52-1.54 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.88 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.12-2.16 (m, 2H, γ-H), 2.86 (s, 3H, CH₃), 3.94-3.97 (t, 2H, J=6,4Hz, α-H), 7.13-7.20 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.25-7.27 (m, 4H, 3, 5-Har).

2.2.2. δ,δ -Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)- πεντανονιτρίλιο (**5**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 2.1 g (4.8 mmol) μεθανοσουλφονικού εστέρα **4** σε 10 ml DMSO προστίθενται 750 mg (15 mmol) κυανιούχου νατρίου και το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού στους 60 °C για 12h. Μετά ψύξη, στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος n-εξανίου: αιθέρα σε αναλογία 4:1 οπότε λαμβάνεται το νιτρίλιο **5** ως στερεό.

Απόδοση 1.6 g (40%) Σ.τ.: 139-141 °C.

IR (nujol) ν (C≡N): 2244 cm⁻¹.

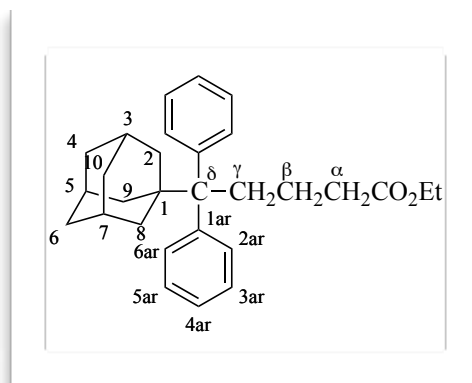
¹H-NMR δ (ppm): 1.14-1.18 (m, 2H, β-H), 1.45-1.57 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.65 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.83 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 1.99-2.03 (t, 2H, J=7Hz, α-H), 2.10-2.14 (m, 2H, γ-H), 7.05-7.14 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.18-7.21 (m, 4H, 3, 5-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 17.6 (α- C), 22.0 (β-C), 29.3 (3, 5, 7-C), 35.1 (γ-H), 36.8 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.2 (1-C), 58.0 (δ-C), 119.8 (CN), 125.6 (4-Car), 126.8 (2, 6-Car), 131.0 (3, 5-Car), 144.3 (1-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₇ H ₃₁ N (Mw 369.54)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	87.75	87.90
H	8.46	8.26

2.2.3. δ,δ -Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)- πεντανοϊκός αιθυλεστέρας (**5**)



2 g (6.4 mmol) νιτριλίου **5** προστίθενται σε 15 ml κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος αερίου υδροχλωρίου και 10 ml απόλυτης αιθανόλης. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 2h Στη συνέχεια προστίθενται 9 σταγόνες νερό και η θέρμανση συνεχίζεται για 1h. Η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό και μετά την προσθήκη νερού το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, κορεσμένο διάλυμα Na₂CO₃, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο αιθέρας εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος *n*-εξανίου-αιθέρα 2:1 ως διαλύτη έκλουσης και ο αιθυλεστέρας **6** λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 1.5 g (67%) Σ.τ.: 61-63 °C.

IR (nujol) ν (C=O): 1731 cm⁻¹.

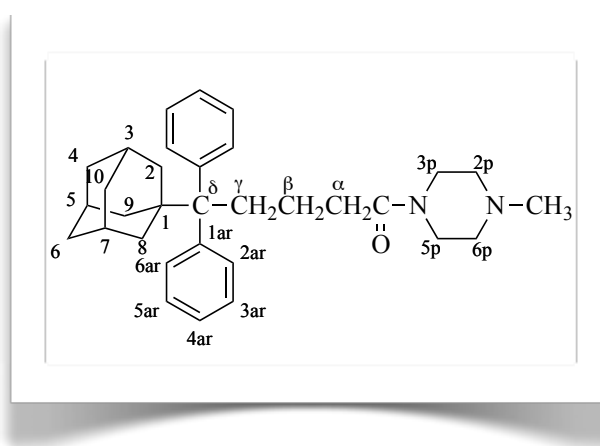
¹H-NMR δ (ppm): 1.13-1.21 (m, 2H, β -H), 1.14-1.17 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}=7Hz, CH₃CH₂), 1.48-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.02-2.07 (m, 2H, γ -H), 2.09-2.10 (~t, 2H, J=4Hz, α -H), 3.99-4.04 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}=7Hz, CH₃CH₂), 7.10-7.18 (m, 6H, 2,4,6-Har), 7.26-7.28 (m, 4H, 3, 5-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 14.24 (CH₃), 21.3 (β -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 34.9 (α -H), 35.4 (γ -C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.2 (1-C), 58.2 (δ -C), 60.1 (CH₃CH₂), 125.3 (4-Car), 126.6 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 144.9 (1-Car), 173.6 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₉ H ₃₆ O ₂ (Mw 416.59)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	83.61	84.00
H	8.71	8.81

2.2.4. 1-Μεθυλο-4-[δ,δ-διφαινυλο-(1-τρικυκλο- [3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)πεντανουόλο]πιπεραζίνη (**7a**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 680 mg (1.6 mmol) του αιθυλεστέρα **6** σε 10 ml αιθανόλης προστίθεται 2 g (50 mmol) διαλύματος NaOH στην ελάχιστη ποσότητα νερού και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 2h. Η αιθανόλη εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Στη συνέχεια το μίγμα οξινίζεται υπό ψύξη με διάλυμα HCl 10% και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθενται 3 ml SOCl₂ και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 1h. Η περίσσεια του θειονυλοχλωριδίου απομακρύνεται υπό κενό και τα τελευταία υπολείμματα με τη βοήθεια άνυδρου βενζολίου. Το υπόλειμμα διαλύεται σε 10 ml τετραϋδροφουρανίου και προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη σε αναδευόμενο διάλυμα 3 ml 1-μεθυλοπιπεραζίνης σε 10 ml τετραϋδροφουρανίου. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 3h και Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Μετά την προσθήκη νερού το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε

χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 για να ληφθεί το αμίδιο **7a** ως ημιστερεό.

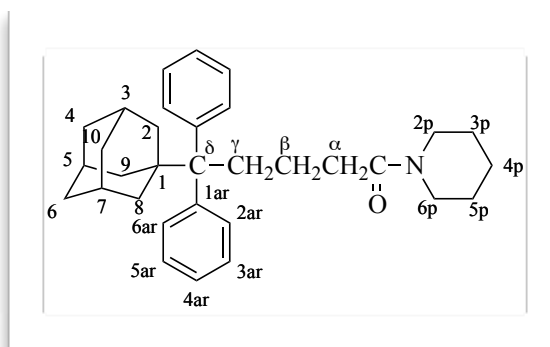
Απόδοση 620 mg (90%).

IR (nujol) ν (C=O): 1652 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.15-1.22 (m, 2H, β-H), 1.48-1.57 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.06-2.10 (m, 4H, α, γ-H), 2.14-2.16 (t, 2H, 2-Hp), 2.23-2.25 (t, 2H, 6-Hp), 3.14-3.17 (t, 2H, J=5Hz, 3-Hp), 3.48-3.51 (~t, 2H, 5-Hp), 7.07-7.19 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.27-7.29 (m, 4H, 3, 5-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 21.8 (β-C), 29.4 (3, 5, 7-C), 34.3 (α-C), 35.8 (γ-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.9 (4, 6, 10-C), 40.2 (1-C), 41.2 (5-Cp), 45.3 (3-Cp), 45.9 (CH₃), 54.6 (2-Cp), 55.0 (6-Cp), 58.4 (δ-C), 125.3 (4-Car), 126.6 (2, 6 -Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.0 (1-Car), 171.3 (C=O).

2.2.5. 1-[δ,δ-διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)-πεντανοϋλο]πιπεριδίνη (**7b**)



Το αμίδιο **7b** παρασκευάζεται από τον εστέρα **6**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **7a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 λαμβάνεται το αμίδιο **7b**.

Απόδοση 90% Σ.τ.: 130-132 °C.

IR (nujol) ν (C=O): 1638 cm⁻¹.

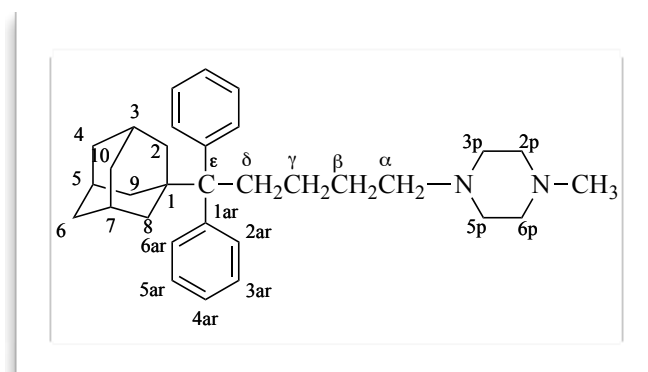
¹H-NMR δ (ppm): 1.16-1.21 (m, 2H, β-H), 1.30 (br. s, 2H, 4-Hp), 1.36 (br. s, 2H, 5-Hp), 1.49-1.54 (m, 8H, 2, 8, 9-H, 3-Hp), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.07-2.10 (m, 4H, α, γ-H), 3.09 (br. s, 2H, 6-Hp), 3.40 (br. s, 2H, 2-Hp), 7.07-7.20 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.27-7.29 (m, 4H, 3, 5-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 21.9 (β -C), 24.5 (3-Cp), 25.5 (5-Cp), 26.4 (4-Cp), 26.4 (3, 5, 7-C), 34.5 (α -C), 35.8 (γ -C), 36.5 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 42.4 (2-Cp), 46.6 (6-Cp), 54.6 (2-Cp), 58.4 (δ -C), 125.3 (4-Car), 126.6 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.0 (1-Car), 171.2 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}$ (Mw 455.67)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	84.35	84.65
H	9.07	9.05
N	3.07	3.00

2.2.6. 1-Μεθυλο-4-[5,5-διφαινυλο-5-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκυλο)πεντυλο]πιπεραζίνη (**1a**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα 500 mg LiAlH_4 σε 20 ml άνυδρο τετραϋδροφουράνιο προστίθεται στάγδην διάλυμα 500 mg (1.06 mmol) αμιδίου **7a** σε 10 ml THF. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 3h. Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με διαδοχική προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα συστατικά απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό δίνοντας την πιπεραζίνη **1a** με μορφή στερεού χαμηλού σημείου τήξεως.

Απόδοση 400 mg (83%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.80-0.86 (m, 2H, γ -H), 1.31-1.35 (m, 2H, β -Hp), 1.48-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.69 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.87 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.01-2.05 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, δ -H), 2.11-2.15 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, α -H), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.05-2.60 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 7.08-7.17 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.23-7.25 (m, 4H, 3,5-Har).

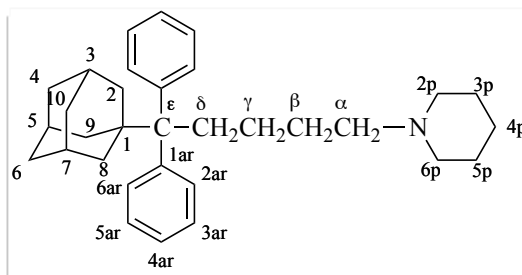
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 23.7 (γ -C), 27.7 (β -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 35.8 (δ -C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 45.9 (CH_3), 52.9 (3, 5-Cp), 54.9 (2, 6-Cp), 58.3 (ϵ -C), 58.3 (α -C), 125.2 (4-Car), 126.5 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.2 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>250^\circ\text{C}$ (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλλώνονται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Mw 547.64)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	70.05	69.74
H	9.00	8.90
N	5.11	5.01

2.2.7. 1-[5,5-διφαινυλο-5-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-πεντυλο]πιπεριδίνη (**1b**)



Η πεντυλαμίνη **1b** παρασκευάζεται με αναγωγή του αμιδίου **7b** με LiAlH_4 , όπως περιγράφεται για την πεντυλαμίνη **1a**

Απόδοση Σχεδόν ποσοτική

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.75-0.86 (m, 2H, γ -H), 1.30-1.36 (m, 4H, β -Hp, 4-Hp), 1.48-1.58 (m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.69 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5,

7-H), 2.01-2.09 (m, 4H, α , δ -H), 2.20-2.32 (m, 4H, 2, 6-Hp), 7.10 -7.19 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.24-7.26 (m, 4H, 3, 5-Har).

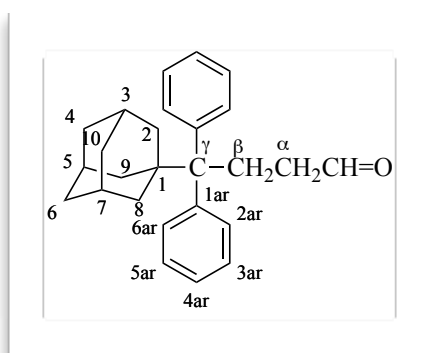
^{13}C -NMR δ (ppm): 23.0 (γ -C), 23.5 (4-Cp), 24.9 (3, 5-Cp), 28.5 (3, 5, 7-C), 29.4 (β -C), 35.0 (δ -C), 36.0 (2, 8, 9-C), 37.9 (4, 6, 10-C), 39.2 (1-C), 53.6 (2, 6-Cp), 57.4 (ε -C), 58.3 (α -C), 124.3 (4-Car), 125.6 (2, 6-Car), 130.4 (3, 5-Car), 144.3 (1-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>250^\circ\text{C}$ (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλλώνονται με μισό μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (Mw 522.60)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	78.89	79.20
H	9.31	9.14
N	2.88	2.92

2.2.8. γ,γ -Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)-βουτανάλη (**8**)



Σε διάλυμα 925 mg (2.65 mmol) της αλκοόλης **3** σε 5.3 ml διχλωρομεθάνιο προστίθενται 858 mg (3.98 mmol) χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2h. Στη συνέχεια προστίθεται αιθέρας και το μίγμα διηθείται μέσω πυριτικού μαγνησίου (florisil) και το ίζημα πλένεται με αιθέρα. Το διήθημα εξατμίζεται και η αλδεϋδη **8** λαμβάνεται ως άμορφο στερεό όπου χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς άλλο καθαρισμό.

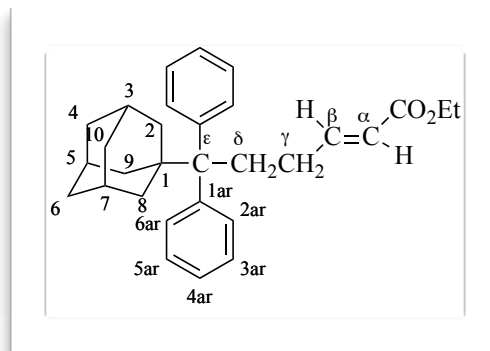
Απόδοση 800 mg (87%) Σ.τ.: $156-158^\circ\text{C}$.

IR (KBr) ν (C=O): 1717 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.49-1.56 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.71-1.72 (m, 6H, 4, 6, 10-H), 1.89 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.06-2.10 (t, 2H, A_2X_2 , $J=7.5\text{Hz}$, β -H), 2.39-2.43 (t, 2H, A_2X_2 , $J=7.5\text{Hz}$, α -H), 7.10-7.19 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.24-7.26 (m, 4H, 3, 5-Har), 9.42 (s, 1H, CH=O).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 27.8 (α -C), 29.3 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.9 (4, 6, 10-C), 40.7 (1-C), 41.6 (β -C), 57.6 (γ -C), 125.7 (4-Car), 126.9 (2, 6-Car), 131.0 (3, 5-Car), 144.3 (1-Car), 202.4 (C=O).

2.2.9. (E)-ε,ε-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανο)εξ-α-ενοϊκός αιθυλεστέρας (2)

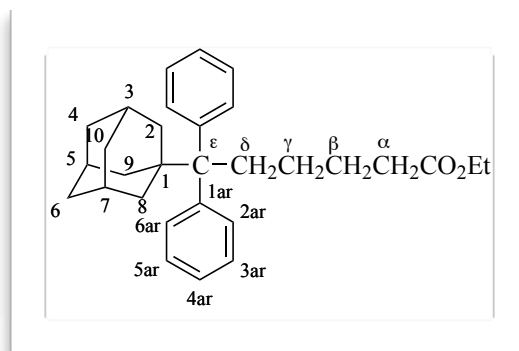


Σε αναδευόμενο εναιώρημα 136 mg (60% disp, 3.4 mmol) υδριδίου του νατρίου σε 6 ml άνυδρου τετραϋδροφουρανίου προστίθενται υπό ψύξη και σε ατμόσφαιρα αργού 695 mg (3.1 mmol, 0.62 ml) φωσφονοξικού τριαιθυλεστέρα. Μετά από ανάδευση 30min προστίθεται στο μίγμα 1.07 g (3.1 mmol) της αλδεϋδης **8** σε 6 ml THF και το μίγμα αναδεύεται για 30min. Η αντίδραση περατώνεται με την προσθήκη στους 0 °C κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl . Το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα και οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος κυκλοεξανίου: οξικού αιθυλεστέρα 95:5 ως διαλύτη έκλουσης και ο ακόρεστος εστέρας **2** λαμβάνεται με την μορφή άμορφου στερεού

Απόδοση 1.15 g (87%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.26-1.29 (t, 3H, A_3X_2 , $J=6\text{Hz}$, CH_3), 1.57-1.63 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.75-1.82 (m, 8H, 4, 6, 10, δ -H), 1.95 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.23-2.26 (~t, 2H, γ -H), 4.14-4.18 (q, 2H, A_3X_2 , $J=6\text{Hz}$, CH_2O), 5.69-5.73 (d, 1H, $J=13\text{Hz}$, α -H), 6.84-6.90 (q, 1H, β -H), 7.19-7.26 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.31-7.33 (m, 4H, 3, 5-Har).

2.2.10 ε,ε-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν)-εξανοϊκός αιθυλεστέρας (**10**)



Σε διάλυμα 540 mg (1.26 mmol) του ολεφινικού εστέρα **9** σε 40 ml απόλυτης αιθανόλης προστίθενται 60 mg παλλαδίου επί άνθρακος 10% και το εναιώρημα αναδεύεται έντονα για 16h σε ατμόσφαιρα υδρογόνου και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση διαμέσου κελίτη και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Ο κορεσμένος εστέρας **10** λαμβάνεται σαν άμορφο στερεό και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω κάθαρση

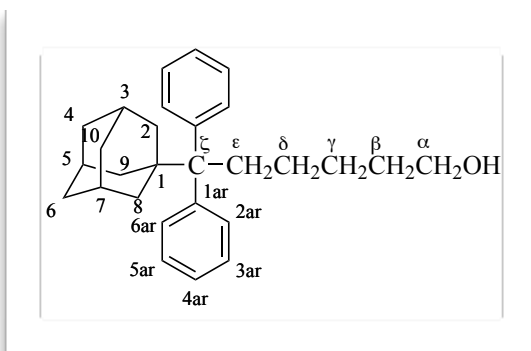
Απόδοση Σχεδόν ποσοτική, Σ.τ.: 75-77 °C.

IR (KBr) ν (C=O): 1716 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.81-0.88 (m, 2H, γ -H), 1.10-1.13 (t, 3H, A_3X_2 , $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.46-1.52 (complex m, 8H, 2, 8, 9, β -H), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.01-2.05 (m, 2H, δ -H), 2.06-2.10 (t, 2H, A_2X_2 , $J=7.6\text{Hz}$, α -H), 3.95-4.01 (q, 2H, A_3X_2 , $J=7\text{Hz}$, CH_2O), 7.07-7.18 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.22-7.24 (m, 4H, 3, 5-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 14.2 (CH_3), 25.4 (γ -C), 25.9 (β -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 34.3 (α -C), 35.7 (δ -C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 58.2 (ϵ -C), 60.1 (CH_2O), 125.3 (4-Car), 126.9 (2, 6-Car), 131.2 (3, 5-Car), 145.1 (1-Car), 173.7 (C=O).

2.2.11. ζ,ζ-Διφαινυλο-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκαν)-εξανόλη (**11**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα 185 mg (4.26 mmol) LiAlH_4 σε 20 ml ανύδρου τετραϋδροφουρανίου προστίθεται στάγδην διάλυμα 493 mg (1.14 mmol) του αιθυλεστέρα **10** σε 10 ml ανύδρου τετραϋδροφουρανίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1hr και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με διαδοχική προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα συστατικά απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος κυκλοεξανίου-οξικού αιθυλεστέρα σε αναλογία 80:20 και η αλκοόλη **11** λαμβάνεται με την μορφή αφρώδους στερεού.

Απόδοση 430 mg (97%), Σ.τ.: 99-101 °C.

IR (KBr) ν (OH): 3320 cm^{-1} .

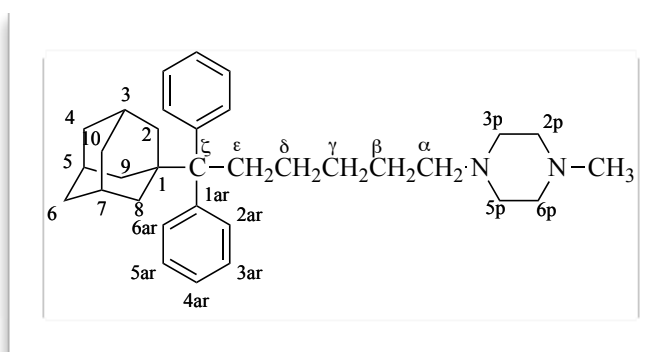
$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.81-0.88 (m, 2H, δ -H), 1.13-1.20 (m, 2H, γ -H), 1.25 (br. s, 1H, OH), 1.32-1.39 (m, 2H, β -H), 1.48-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.70 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.00-2.04 (m, 2H, ϵ -H), 3.42-3.45 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$, α -H), 7.10-7.17 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.24-7.26 (m, 4H, 3, 5 -Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 25.5 (δ -C), 26.6 (γ -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 32.6 (β -C), 35.9 (ϵ -C), 36.9 (2, 8, 9-C), 38.9 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 58.3 (ζ -C), 62.9 (α -C), 125.2 (4-Car), 126.5 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.2 (1-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₈ H ₃₆ O (Mw 388.58)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	86.54	86.58
H	9.34	9.24

2.2.12. 4-[6,6-διφαινυλο-6-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλ)-εξυλο]πιπεραζίνη (**2a**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 384 mg (0.99 mmol) της εξανόλης **11** σε 1.5 ml πυριδίνης και 1.5 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη διάλυμα 226 mg (1.19 mmol) τοζυλοχλωριδίου σε 1.5 ml άνυδρο διχλωρομεθάνιο. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2h στην θερμοκρασία περιβάλλοντος, κατόπιν αποχύνεται σε παγόψυχρο νερό και κατεργάζεται για 30min. Το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται διαδοχικά με διάλυμα HCl 2N, NaHCO₃ 5% και νερό. Μετά ξήρανση με Na₂SO₄ και εξάτμιση υπό κενό το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση διχλωρομεθανίου ως διαλύτη έκλουσης οπότε λαμβάνονται 471 mg τοζυλικού εστέρα ως αφρώδους στερεού (απόδοση 88%). Ο τοζυλικός εστέρας διαλύεται σε 10 ml απόλυτης αιθανόλης και το προκύπτον διάλυμα προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη σε διάλυμα 3 ml 1-μεθυλοπιπεραζίνης σε 10 ml αιθανόλης. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 5h και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Στη συνέχεια στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται

σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 ως διαλύτη έκλουσης.

Απόδοση 415 mg (95%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.88-0.90 (m, 2H, δ -H), 1.15-1.22 (m, 2H, γ -H), 1.33-1.37 (m, 2H, β -H), 1.55-1.62 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.76 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.93 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.06-2.10 (m, 2H, ϵ -H), 2.19-2.22 (~t, 2H, α -H), 2.27 (t, 3H, CH_3), 2.31-2.56 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 7.14-7.23 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.30-7.32 (m, 4H, 3, 5-Har).

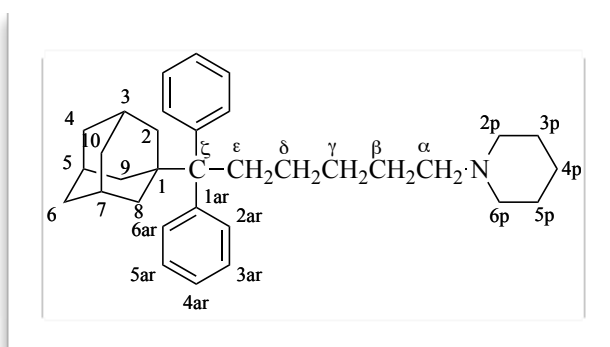
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 25.6 (δ -C), 26.7 (β -C), 28.5 (γ -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 35.9 (ϵ -C), 37.0 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 46.0 (CH_3), 53.1 (3, 5-Cp), 55.0 (2, 6-Cp), 58.3 (ζ -C), 58.7 (α -C), 125.2 (4-Car), 126.4 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.2 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 245-247 °C (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλλώνονται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Mw 547.64)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	70.18	70.30
H	8.83	8.63
N	5.12	5.22

2.2.13. 1-[6,6-Διφαινυλο-6-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλ)-εξυλο]πιπεριδίνη (**2b**)



Διάλυμα 500 mg (0.9 mmol) του τοξυλικού εστέρα της αλκοόλης **11** σε 3 ml αιθανόλης και 3 ml πιπεριδίνης φέρεται σε βρασμό για 5h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με

διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Μετά χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 ως διαλύτης έκλουσης.

Απόδοση 415 mg (99%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.86-0.94 (m, 2H, δ -H), 1.14-1.21 (m, 2H, γ -H), 1.33-1.43 (complex m, 4H, β -H, 4-Hp), 1.52-1.63 (complex m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.77 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.93 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.06-2.10 (m, 2H, ϵ -H), 2.14-2.16 (-t, 2H, α -H), 2.30 (br. s, 4H, 3, 5-Hp), 7.14-7.23 (m, 6H, 2, 4, 6-Har), 7.30-7.32 (m, 4H, 3, 5-Har).

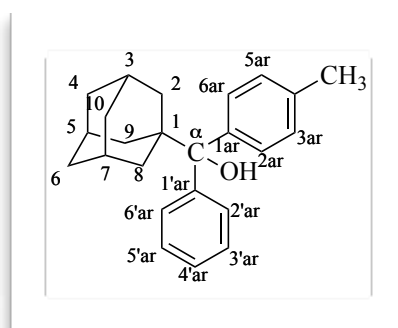
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 24.4 (4-Cp), 25.6 (δ -C), 25.9 (3, 5-Cp), 26.7 (β -C), 28.6 (γ -C), 29.4 (3, 5, 7-C), 35.9 (ϵ -C), 37.0 (2, 8, 9-C), 38.8 (4, 6, 10-C), 40.1 (1-C), 54.5 (2, 6-Cp), 58.3 (ζ -C), 59.6 (α -C), 125.2 (4-Car), 126.4 (2, 6-Car), 131.3 (3, 5-Car), 145.2 (1-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 241-242 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{ClN}$ (Mw 478.15)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	80.38	80.35
H	9.28	9.48
N	2.93	2.90

2.2.14. α -(4-Μεθυλοφαινυλο)- α -φαινυλο-1-τρικυκλο-[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (13)



Σε αναδευόμενο διάλυμα π-τολυλομαγνησιοβρωμιδίου που έχει παρασκευασθεί με το συνηθισμένο τρόπο από 0.8 g (0.032 grat) торνευμάτων μαγνησίου και 6 g (0.035mol)

Σχεδιασμός Και Σύνθεση Νέων Αδαμαντανικών Αραλκυλαμινών Με Κυτταροστατική Δράση.

4-βρωμοτολουολίου σε 50 ml διαιθυλαιθέρα προστίθεται στάγδην και σε ατμόσφαιρα αργού διάλυμα 3.4 g (0.014mol) 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνης (**12**) σε 50 ml άνυδρου αιθέρα. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 1h. Μετά ψύξη το μίγμα υδrolύεται με στάγδην προσθήκη νερού και διαλύματος HCl 10%. Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, κορεσμένο διάλυμα Na₂CO₃ (10%), ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα κρυσταλλώνει κατά την κατεργασία με *n*-πεντάνιο.

Απόδοση 2.8 g (60%), Σ.τ.: 146-148 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (Nujol) ν (OH): 3651 cm⁻¹.

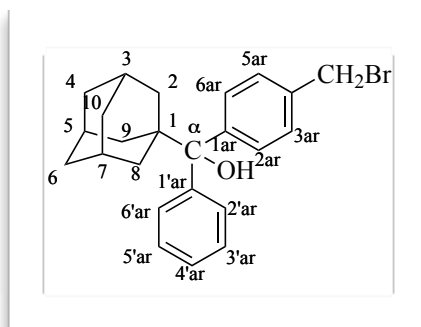
¹H-NMR δ (ppm): 1.56-1.64 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.84 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.97 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.21 (s, 1H, -OH), 2.28 (s, 3H, CH₃), 7.04-7.06 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} = J_{A'B'} = 8Hz, J_{AA'} = J_{BB'} = 0 Hz, 3, 5-Har), 7.14-7.19 (q, 1H, 4'-Har), 7.21-7.25 (~t, 2H, 2', 6'-Har), 7.43-7.45 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} = J_{A'B'} = 8Hz, J_{AA'} = J_{BB'} = 0 Hz, 2, 6-Har), 7.52-7.54 (~d, 2H, 3', 5'-Har);

¹³C-NMR δ (ppm): 20.9 (CH₃), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-C), 41.0 (1-C), 82.1 (α-C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (2', 6'-Car), 127.9 (3, 5-Car), 128.5 (3', 5'-Car), 128.5 (2, 6-Car), 135.9 (1-Car), 142.5 (1'-Car), 145.5 (4-Car).

Ανάλυση

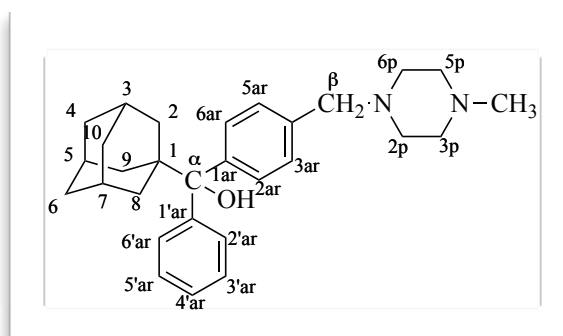
Μοριακός Τύπος	C ₂₄ H ₂₈ O (Mw 332.48)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	86.70	86.35
H	8.49	8.42

2.2.15. α -(4-Βρωμομεθυλοφαινυλο)- α -φαινυλο-1-τρικυκλο-[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**14**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 1.35 g (4 mmol) της καρβινόλης **13** σε 20 ml CCl₄ προστίθενται 0.9 g (5 mmol) N-βρωμοηλεκτριμιδίου (NBS) και 50 mg διβενζοϋλοϋπεροξειδίου. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε ήπιο βρασμό για 8h και μετά ψύξη στη θερμοκρασία περιβάλλοντος διηθείται. Το ίζημα πλένεται με CCl₄ και το διήθημα μαζί με τα εκπλύματα εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

2.2.16. α -[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**15a**)



Σε διάλυμα του βενζυλοβρωμιδίου **14** σε 10 ml ανύδρου τετραϋδροφουρανίου προστίθεται 1.8 g (18 mmol) 1-μεθυλοπιπεραζίνης και το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 10h. Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι οργανικές φάσεις πλένονται καλά με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε

χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 ως διαλύτη έκλουσης δίνοντας την αμιναλκοόλη **15a** με την μορφή αφρώδους στερεού.

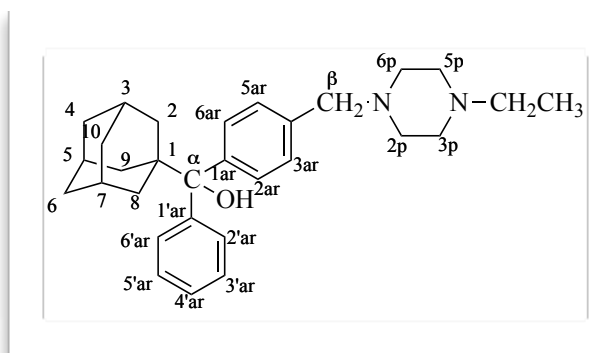
Απόδοση 1.02 g (59%).

IR (Nujol) ν (OH): 3264 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.51-1.59 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 1H, OH), 2.22-2.55 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 3.40 (s, 2H, β -H), 7.12-7.21 (m, 5H, 3, 5-Har, 3', 4', 5'-Har), 7.44-7.49 (m, 4H, 2, 6-Har, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-C), 41.1 (1-C), 46.0 (CH_3), 53.0 (2, 6-Cp), 55.1 (3, 5-Cp), 62.5 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 128.0 (3', 5'-Car), 128.4 (2, 6-Car), 128.5 (2', 6'-Car), 136.0 (4-Car), 144.3 (1-Car), 145.3 (1'-Car).

2.2.17. α -[4-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**15b**)



Η αμιναλκοόλη **15b** παρασκευάζεται από την καρβινόλη **13**, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **15a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 ως διαλύτη έκλουσης δίνοντας την αμιναλκοόλη **15b** με την μορφή αφρώδους στερεού.

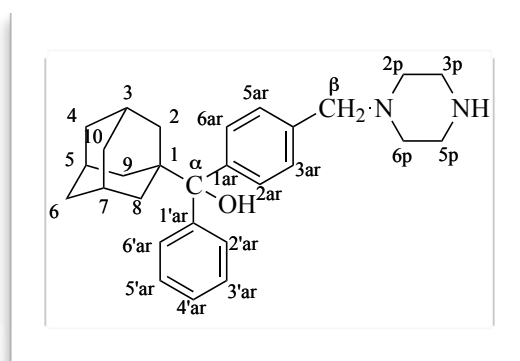
Απόδοση 58% (Από την αλκοόλη **13**).

IR (Nujol) ν (OH): 3280 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.99-1.03 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.2$ Hz, CH_3), 1.51-1.60 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.21 (s, 1H, OH), 2.25-2.62 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.33-2.38 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 3.41 (s, 2H, β -H), 7.11-7.21 (m, 5H, 3, 5, 3', 4', 5'-Har), 7.44-7.49 (m, 4H, 2, 6, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 11.9 (CH_3), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-C), 41.1 (1-C), 52.3 (2, 6-Cp), 52.7 (CH_2CH_3), 52.9 (3, 5-Cp), 62.5 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 128.0 (3', 5'-Car), 128.4 (2, 6-Car), 128.5 (2', 6'-Car), 136.0 (4-Car), 144.2 (1-Car), 145.2 (1'-Car).

2.2.18. α -[4-(1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**15c**).



Η αμιναλκοόλη **15c** παρασκευάζεται από την καρβινόλη **13**, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **15a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 7:3 ως διαλύτη έκλουσης δίνοντας την αμιναλκοόλη **15c** με την μορφή αφρώδους στερεού.

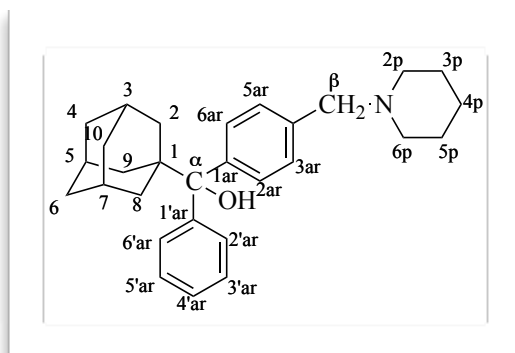
Απόδοση 38% (Από την αλκοόλη **13**).

IR (Nujol) ν (OH): 3250-3220 cm^{-1} .

^1H -NMR δ (ppm): 1.51-1.59 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 1.95-2.30 (very br. s, 2H, OH, 4-Hp), 2.32 (br. s, 4H, 3, 5-Hp), 2.75-2.78 (t, 4H, $J_A \sim 4.8$ Hz, 2, 6-Hp), 3.37 (s, 2H, β -H), 7.11-7.21 (m, 5H, 3, 5-Har, 3', 4', 5'-Har), 7.45-7.49 (m, 4H, 2, 6-Har, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-C), 41.1 (1-C), 45.9 (2, 6-Cp), 54.3 (3, 5-Cp), 63.2 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 128.0 (3', 5'-Car), 128.5 (2, 6, 2', 6'-Car), 135.9 (4-Car), 144.3 (1-Car), 145.3 (1'-Car).

2.2.19. α -[α -(4-(1-πιπεριδινυλομεθυλο)φαινυλο)- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**15d**)



Η αμιναικοόλη **15d** παρασκευάζεται από την καρβινόλη **13**, όπως περιγράφεται για την αμιναικοόλη **15a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 ως διαλύτη έκλουσης δίνοντας την αμιναικοόλη **15d** με την μορφή κολλώδους προϊόντος.

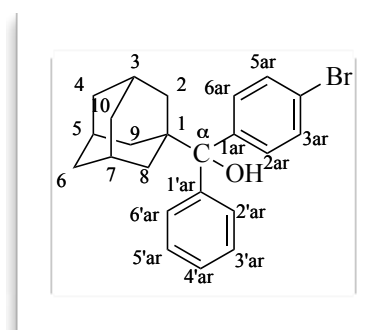
Απόδοση 67.5% (Από την αλκοόλη **13**).

IR (Nujol) ν (OH): 3310 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.35-1.37 (m, 2H, 4-Hp), 1.48-1.62 (very complex m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.23 (s, 1H, OH), 2.33 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 3.39 (s, 2H, β -H), 7.13-7.19 (m, 5H, 3, 5-Har, 3', 4', 5'-Har), 7.45-7.49 (m, 4H, 2, 6, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 24.2 (4-Cp), 25.7 (3, 5-Cp), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-C), 41.1 (1-C), 54.4 (2, 6-Cp), 63.2 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 128.0 (3', 5'-Car), 128.3 (2, 6-Car), 128.5 (2', 6'-Car), 135.8 (4-Car), 144.2 (1-Car), 145.2 (1'-Car).

2.2.20. α -(4-Βρωμοφαινυλο)- α -φαινυλο-1-τρικυκλο- [3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**16**)



Η καρβινόλη **16** παρασκευάζεται με την προσθήκη π-βρωμοφαινυλομαγνησιο-βρωμίδιο στην 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνη **12**, όπως περιγράφεται για την καρβινόλη **13**.

Απόδοση 81%, Σ.τ.: 128-129 °C (Et₂O-n-pentane).

IR (Nujol) ν (OH): 3594 cm⁻¹.

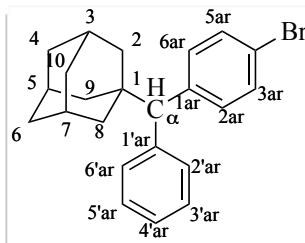
¹H-NMR δ (ppm): 1.51-1.60 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.76 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.19 (s, 1H, OH), 7.11-7.22 (m, 5H, 3, 5-Har, 3', 4', 5'-Har), 7.27-7.31 (m, 2H, 2, 6-Har), 7.43-7.55 (m, 2H, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 28.7 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 37.3 (4, 6, 10-C), 41.1 (1-C), 82.0 (α -C), 120.5 (4-Car), 126.7 (4'-Car), 127.3 (3', 5'-Car), 128.6 (2', 6'-Car), 130.4 (2, 6-Car), 133.1 (3, 5-Car), 144.2 (1' -Car), 145.0 (1 -Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₃ H ₂₅ BrO (Mw 397.35)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	69.52	69.45
H	6.34	6.42

2.2.21. 4-Βρωμο-α-φαινυλο-α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκυλο)μεθυλοβενζόλιο (**17**)



Σε διάλυμα 4 g (10 mmol) καρβινόλης **16** σε 10 ml διχλωρομεθανίου, προστίθενται σε ατμόσφαιρα αργού 7.6 g (67 mmol) τριφθοροξικού οξέος και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15min. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη 1.28 g (1.8 ml, 11 mmol) τριαιθυλοσιλανίου και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για άλλη μία ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε κρύο νερό και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με άνυδρο Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύεται σε μικρή ποσότητα τετραϋδροφουρανίου και προστίθενται, 2 g KOH διαλυμένα στην ελάχιστη ποσότητα νερού και το μίγμα αναδεύεται για 2h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση εξανίου ως διαλύτη έκλουσης, οπότε λαμβάνεται το βρωμοπαράγωγο **17** σε κρυσταλλική μορφή.

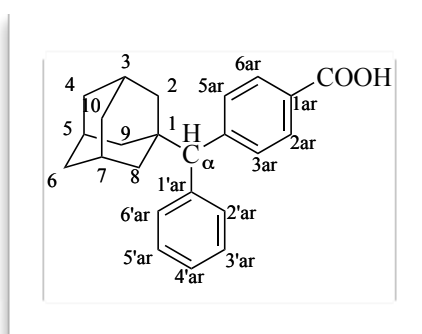
Απόδοση 2 g (54%), Σ.τ.: 144-145 °C (Et₂O).

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.57 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.37 (s, 1H, α-H), 7.08-7.12 (m, 1H, 4' -Har), 7.16-7.22 (m, 4H, 3, 5, 3' ,5' -Har), 7.29-7.31 (m, 4H, 2, 6, 2' , 6' -Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 28.7 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 37.3 (4, 6, 10-C), 41.0 (1-C), 65.7 (α-C), 120.0 (4-Car), 126.2 (4'-Car), 128.0 (3' , 5'-Car), 139.9 (2' , 6'-Car), 130.9 (2, 6-Car), 131.7 (3, 5-Car), 141.1 (1'-Car), 141.6 (1-Car).

Μοριακός Τύπος	C ₂₃ H ₂₅ Br (Mw 381.35)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	72.44	72.32
H	6.61	6.39

2.2.22. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοκαρβοξυλικό οξύ (**19**)

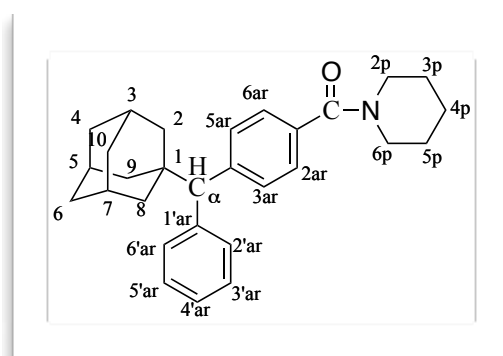


Διάλυμα 3.2 g (8.4 mmol) αρυλοβρωμιδίου **17** σε 16 ml άνυδρου τετραϋδροφουρανίου που περιέχει 10στγ 1,2-διβρωμοαιθανίου προστίθεται στάγδην υπό ατμόσφαιρα αργού σε 0.44 g (18.4 mgrat) τορνευμάτων μαγνησίου ενεργοποιημένων με κρύσταλλο ιωδίου. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 3h. Μετά το πέρας της θέρμανσης το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και διαβιβάζεται ξηρό αέριο διοξείδιο του άνθρακος για 3h. Στη συνέχεια προστίθεται υπό ψύξη διάλυμα HCl 10%. Μετά εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εκδιώκεται υπό κενό. Λαμβάνονται 2.24 g προϊόντος, τα οποία χρησιμοποιούνται χωρίς περαιτέρω κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$C_{23}H_{36}N_2O$ (Mw 356.54)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	81.26	80.99
H	8.47	8.53
N	6.54	6.48

2.2.24. 1-{4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλοκαρβονυλο}πιπεριδίνη (**20d**)



Το καρβοξαμίδιο **20d** παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **19** με ανάλογο τρόπο με το βενζαμίδιο **20a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης το αμίδιο **20d** λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή.

Απόδοση 42% (από το αρυλοβρωμίδιο **17**), Σ.τ.: 196-198 °C (Et₂O).

IR (Nujol) ν (C=O): 1635 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.57 (very complex m, 18H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, 3, 4, 5-Hp), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.15-3.32 (br. s, 2H, 6-Hp), 3.43 (s, 1H, α -H), 3.52-3.65 (br. s, 2H, 6-Hp), 7.11-7.15 (m, 1H, 4'-Har), 7.19-7.23 (m, 4H, 3, 5, 3', 5'-Har), 7.35-7.38 (m, 4H, 2, 6, 2', 6'-Har).

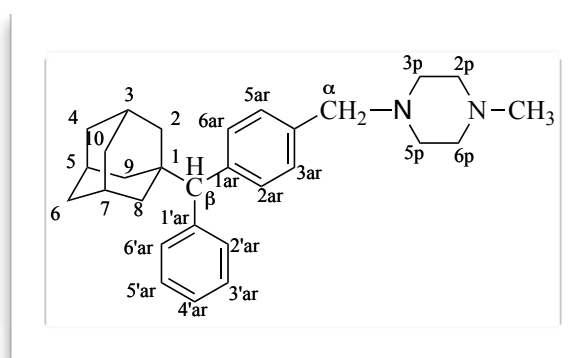
¹³C-NMR δ (ppm): 28.7 (3, 5, 7-C), 24.6 (4-Cp), 25.7 (5-Cp), 26.4 (3-Cp), 36.8 (2, 8, 9-C), 36.9 (1-C), 41.0 (4, 6, 10-C), 43.2 (6-Cp), 48.8 (2-Cp), 66.2 (α -C), 126.1 (4'-

Car), 126.5 (3, 5-Car), 127.5 (3', 5'-Car), 130.0 (2, 6, 2', 6'-Car), 134.0 (4-Car), 141.8 (1'-Car), 143.5 (1-Car), 170.3 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₉ H ₃₅ BrNO (Mw 493.50)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	84.21	84.42
H	8.53	8.29
N	3.39	3.48

2.2.25. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (3, n=1, a).



Μέθοδος Α: Σε διάλυμα 1 g (2.3 mmol) της αμιναλκοόλης **15a** σε 10 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου προστίθενται υπό ατμόσφαιρα αργού 3.6 g (31.2 mmol) τριφθοροξικού οξέος και το μίγμα αναδεύεται θερμοκρασία δωματίου για 15min. Στη συνέχεια προστίθενται στάγδην και υπό ψύξη 350 mg (3 mmol) τριαιθυλοσιλανίου και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για άλλη μία ώρα. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε κρύο νερό, αλκαλοποιείται με προσθήκη στερεού Na₂CO₃ και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με άνυδρο Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύεται σε μικρή ποσότητα τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται 1 g KOH διαλυμένο στην ελάχιστη ποσότητα νερού και το μίγμα αναδεύεται για 2h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος

χλωροφορμίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης, οπότε λαμβάνεται η αμίνη **3,n=1,a** σε στερεή μορφή.

Απόδοση 630 mg (63%), Σ.τ.: 64-66 °C.

Μέθοδος Β: Σε αναδευόμενο εναιώρημα 1 g (26 mmol) LiAlH_4 σε 20 ml THF προστίθεται στάγδην διάλυμα 800 mg (1.92 mmol) του βενζαμιδίου **20a** σε 10 ml άνυδρου THF. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 3h και Στη συνέχεια υδrolύεται υπό ψύξη με διαδοχική προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα συστατικά απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώνεται Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με άνυδρο Na_2SO_4 και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 ως διαλύτη έκλουσης.

Απόδοση 677 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.45-1.55 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.18-2.62 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.20 (s, 3H, CH_3), 3.38 (br. s, 2H, α -H), 3.39 (s, 1H, β -H), 7.10-7.13 (m, 3H, 2, 6, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.28-7.30 (m, 2H, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (m, 2H, 2, 6-H).

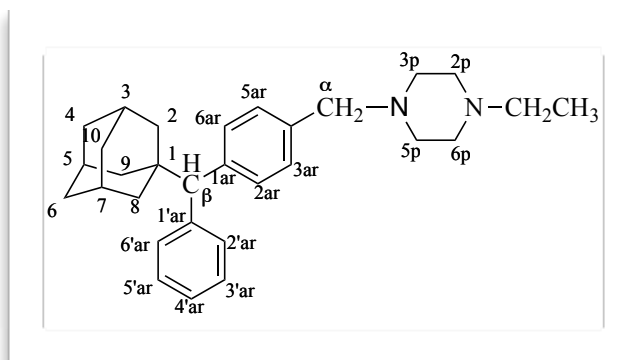
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.0 (1, 4, 6, 10-C), 46.0 (CH_3), 53.0 (2, 6-Cp), 55.1 (3, 5-Cp), 62.7 (α -C), 66.1 (β -C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.7 (3', 5'-Car), 129.8 (3, 5-Car), 130.0 (2', 6'-Car), 135.6 (1-Car), 140.9 (4-Car), 142.2 (1'-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: > 260 °C.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (Mw 487.55)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	71.44	71.57
H	8.27	8.23
N	5.75	5.52

2.2.26. 1-Αιθυλο-4-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=1, **b**)



Η βενζυλαμίνη **3** (n=1)**b** παρασκευάζεται από την αμιναλκοόλη **15b**, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης λαμβάνεται η αμίνη **3**, n=1, **b** σε στερεή μορφή.

Απόδοση 60%, Σ.τ.: 45-47 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 0.98-1.02 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}~7.2 Hz, CH₃), 1.45-1.57 (m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.22-2.62 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.32-2.37 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}~7.2 Hz, CH₂CH₃), 3.39 (s, 3H, α, β-H), 7.08-7.13 (m, 3H, 2, 6, 4'-Har), 7.28-7.30 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.33-7.35 (m, 2H, 2', 6'-Har).

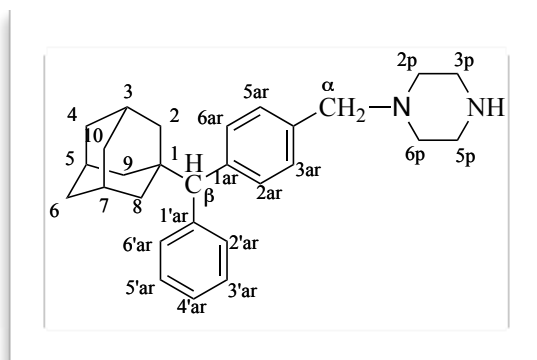
¹³C-NMR δ (ppm): 11.9 (CH₃), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 52.3 (CH₂CH₃), 52.7 (2, 6-Cp), 52.9 (3, 5-Cp), 62.7 (α-C), 66.1 (β-C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2', 6'-Car), 128.7 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5, 2', 6'-Car), 135.5 (4-Car), 141.0 (4-Car), 142.2 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: > 260 °C (dec) (EtOH-Et₂O) Συγκρυσταλώνεται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₃₀ H ₄₂ Cl ₂ N ₂ • H ₂ O (Mw 519.59)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	69.35	69.22
H	8.54	8.32
N	5.39	5.42

2.2.27. 2.2.27. 1-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλομεθυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=1, **c**)



Η βενζυλαμίνη **3** (n=1)**c** παρασκευάζεται από την αμιναλκοόλη **15c**, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης σε αναλογία 7:3 ως διαλύτη έκλουσης όπου λαμβάνεται η αμίνη **3**, n=1, **c** σε στερεή μορφή.

Απόδοση 63%, Σ.τ.: 63-65 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.57 (m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.86 (br. s, 4H, 3, 5, 7-H, 4-Hp), 2.32 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 2.78-2.80 (t, 4H, J~4.8 Hz, 3, 5-H), 3.36 (s, 2H, α -H), 3.39 (s, 1H, β -H), 7.10-7.13 (m, 3H, 2, 6, 4'-Har), 7.17-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.28-7.30 (m, 2H, 3, 5-Har), 7.34-7.35 (m, 2H, 2', 6'-Har).

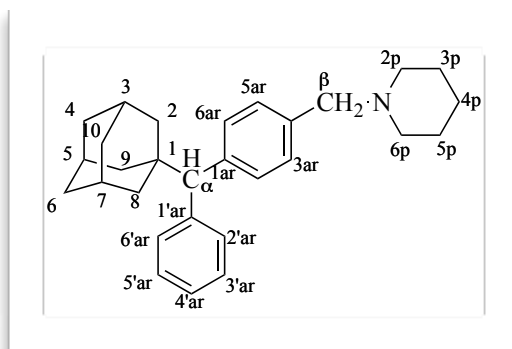
¹³C-NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 48.0 (3, 5-Cp), 54.3 (2, 6-Cp), 63.3 (α -C), 66.1 (β -C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.7 (3', 5'-Car), 129.8 (3, 5-Car), 130.0 (2', 6'-Car), 135.5 (1-Car), 140.9 (4-Car), 142.2 (1'-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 240 °C (dec) (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλώνεται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₈ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ • H ₂ O (Mw 491.54)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	68.42	68.62
H	8.20	8.35
N	5.70	5.65

2.2.28. 1-{4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλομεθυλο}πιπεριδίνη (**3**, n=1, **d**)



Μέθοδος Α: Η βενζυλαμίνη **3** (n=1)**d** παρασκευάζεται από την αμιναλκοόλη **15d**, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης οπότε λαμβάνεται η αμίνη **3** (n=1)**d** σε στερεή μορφή.

Απόδοση 87%, Σ.τ.: 56-57 °C.

Μέθοδος Β: Η βενζυλοπιπεριδίνη **3** (n=1)**d** μπορεί επίσης να παρασκευασθεί από το βενζαμίδιο **20d**, όπως περιγράφεται για την βενζυλοπιπεραζίνη **3** (n=1)**a**.

Απόδοση 87%

¹H-NMR δ (ppm): 1.35 (br. s, 2H, 4-Hp), 1.45-1.56 (complex m, 16H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, 3, 5-Hp), 1.86 (br. s, 4H, 3, 5, 7-H, 4-Hp), 2.30 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 3.36 (s, 2H, β-H), 3.41 (s, 1H, α-H), 7.09-7.14 (m, 3H, 2, 6, 4'-Har), 7.17-7.21 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.29-7.31 (m, 2H, 3, 5-Har), 7.34-7.37 (2, 6-Har).

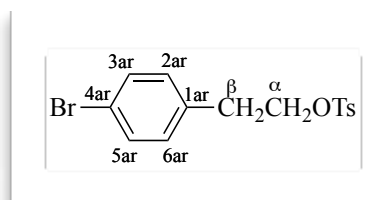
¹³C-NMR δ (ppm): 24.3 (4-Cp), 25.8 (3, 5-Cp), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 54.4 (2, 6-Cp), 63.4 (β-C), 66.1 (α-C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.8 (3', 5'-Car), 129.8 (3, 5-Car), 130.1 (2', 6'-Car), 131.9 (1-Car), 140.8 (4-Car), 142.3 (1'-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 244-246 °C (dec) (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλώνεται με μισό μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$C_{29}H_{38}ClN \cdot 1/2H_2O$ (Mw 445.08)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	78.26	78.48
H	8.83	8.68
N	3.15	3.22

2.2.29. 4-Μεθυλοβενζολοσουλφονικός εστέρας της 4-βρωμοβενζολαιθανόλης (**23**)

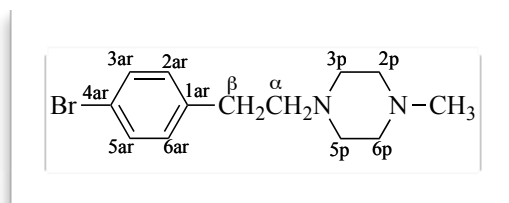


Σε αναδευόμενο διάλυμα 1 g (5 mmol) της π-βρωμοφαιναιθυλικής αλκοόλης **22** σε 5 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου και 4.7 ml πυριδίνης προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη διάλυμα 1.9 g (10 mmol) τοξυλοχλωριδίου σε 3 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου. Η ανάδευση συνεχίζεται στους 0 °C για 30min και στους 4 °C για 12h. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό, οξινίζεται με διάλυμα HCl 10% και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση διχλωρομεθανίου ως διαλύτη έκλουσης και ο τολουολοσουλφονικός εστέρας **23** λαμβάνεται με την μορφή στερεού προϊόντος.

Απόδοση 1.65 g (90%), Σ.τ.: 86-88 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 2.80-2.84 (t, 2H, A₂X₂, J_{AX} ~ 6.6 Hz, β-H), 4.10-4.14 (t, A₂X₂, J_{AX} ~ 6.6 Hz, α-H), 6.88-6.90 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} ~ 8.0 Hz, J_{AA'} ~ J_{BB'} ~ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.19-7.21 (d, 2H, J_{AB} ~ 8.0 Hz, J_{AA'} ~ J_{BB'} ~ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.26-7.28 (d, 2H, J_{AB} ~ 8.3 Hz, J_{AA'} ~ J_{BB'} ~ 0 Hz, 3', 5' -Har), 7.56-7.58 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} ~ 8.3 Hz, J_{AA'} ~ J_{BB'} ~ 0 Hz, 2', 6' -Har).

2.2.30. 1-Μεθυλο-4-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)-πιπεραζίνη (21a).



Μέθοδος Α: Σε αναδευόμενο διάλυμα 1.5 g (4.2 mmol) του τοζυλικού εστέρα **23** σε 15 ml τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται 2.1 g (2.1 mmol) 1-μεθυλοπιπεραζίνης και το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 8h. Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης, οπότε λαμβάνεται η βρωμοφαινυλοπιπεραζίνη **21** με τη μορφή στερεού.

Απόδοση 750 mg (63%), Σ.τ.: 52-53 °C.

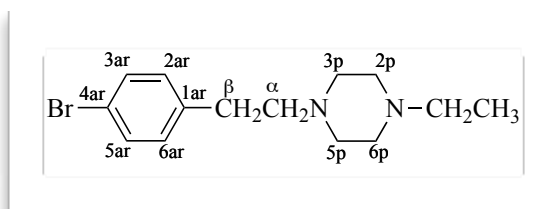
Μέθοδος Β: Σε αναδευόμενο διάλυμα 1 g (10 mmol) 1-μεθυλοπιπεραζίνης σε 4 ml NMP (N-μεθυλο-2-πυρολιδόνη), προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη διάλυμα 1.14 g (10 mmol) τριφθοροξικού οξέος σε 4 ml NMP. Στη συνέχεια προστίθενται 445 mg (15 mmol) παραφορμαλδεϋδης και το προκύπτον εναιώρημα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 10min. Κατόπιν το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία 60 °C για 12h. Στη συνέχεια, αφού το μίγμα της αντίδρασης επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προστίθεται άπαξ διάλυμα 8 ml (4 mmol) π-βρωμοβενζυλοψευδαργυροβρωμιδίου σε THF. Το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 20min. Στη συνέχεια προστίθενται 40 ml οξικού αιθυλεστέρα και κορεσμένο διάλυμα Na₂CO₃. και το εναιώρημα αναδεύεται για 30min σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το μίγμα διηθείται από κελίτη και το λευκό στερεό πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα πλένονται με κορεσμένο διάλυμα Na₂CO₃, και εκχυλίζονται διάλυμα HCl (1N). Η όξινη υδατική φάση πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα, αλκαλοποιείται με NaOH 50% μέχρι pH 10 και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Το οργανικό εκχύλισμα πλένεται με κορεσμένο διάλυμα

NaHCO₃, ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρήση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1.

Απόδοση 510 mg (45%) (υπολογισμένη ως προς το π-βρωμοβενζυλοψευδαργυρο-βρωμίδιο)

¹H-NMR δ (ppm): 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.20-2.72 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.48-2.51 (~t, 2H, α-H), 2.66-2.70 (~t, 2H, β-H), 6.99-7.01 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}~8.3 Hz, J_{AA'}~ J_{BB'} ~0 Hz, 2, 6-Har).

2.2.31. 1-Αιθυλο-4-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)-πιπεραζίνη (21b).



Μέθοδος Α: Η φαινυλαιθυλαμίνη **21b** παρασκευάζεται από τον τοζυλικό εστέρα **23**, όπως περιγράφεται για την αμίνη **21a**.

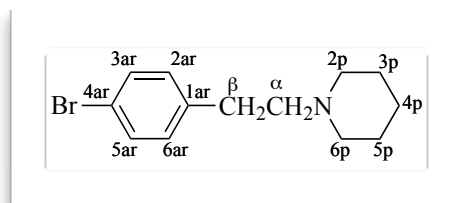
Απόδοση 77% Σ.τ.: 51-53 °C.

Μέθοδος Β: Η φαινυλαιθυλαμίνη **21b** παρασκευάζεται επίσης από την τριφθοροξική 1-αιθυλοπιπεραζίνη, όπως περιγράφεται για την αμίνη **21a**.

Απόδοση 47%.

¹H-NMR δ (ppm): 1.00-1.04 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}~ 7.2 Hz, CH₃), 2.15-2.75 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 3.32-2.38 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}~ 7.2 Hz, CH₂CH₃), 2.48-2.52 (~t, 2H, α-H), 2.66-2.70 (~t, 2H, β-H), 7.00-7.02 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}~ 8.2 Hz, J_{AA'}~ J_{BB'} ~0 Hz, 3, 5-Har), 7.31-7.33 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}~ 8.2 Hz, J_{AA'}~ J_{BB'}~ 0 Hz, 2, 6-Har).

2.2.32. 1-(4-βρωμοφαινυλαιθυλο)πιπεριδίνη (**21c**)



Μέθοδος Α: Η φαινυλαιθυλοπιπεριδίνη **21c** παρασκευάζεται από τον τοζυλικό εστέρα **23**, όπως περιγράφεται για την αμίνη **21a**, οπότε λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν.

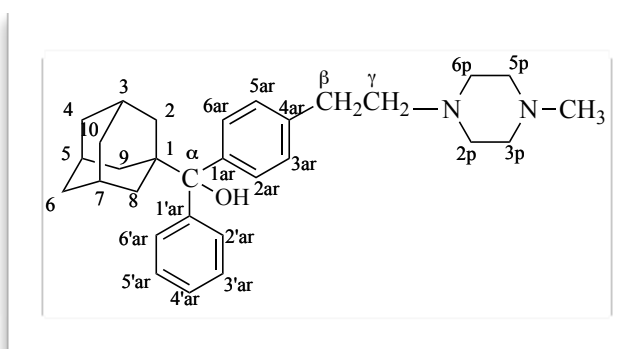
Απόδοση 79%.

Μέθοδος Β: Η φαινυλαιθυλοπιπεριδίνη **21c** παρασκευάζεται επίσης από την υδροχλωρική πιπεριδίνη, όπως περιγράφεται για την αμίνη **21a**.

Απόδοση 70%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.37 (br. s, 2H, 4-Hp), 1.48-1.55 (m, 4H, 3, 5-Hp), 2.28-2.48 (br. m, 4H, 2, 6-Hp), 2.41-2.45 (~t, 2H, α -H), 2.65-2.70 (~t, 2H, β -H), 6.98-7.00 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} ~ 8.2 Hz, $J_{AA'}$ ~ $J_{BB'}$ ~ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.31-7.33 (d, 2H, AA'BB', J_{AB} ~ 8.2 Hz, $J_{AA'}$ ~ $J_{BB'}$ ~ 0 Hz, 2, 6-Har).

2.2.33. α -{4-[2-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλ)αιθυλο]φαινυλο}- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**27a**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 1.2 g (4.2 mmol) αρυλοβρωμιδίου **21a** σε 10 ml ανύδρου THF προστίθεται, υπό ατμόσφαιρα αργού και στους -80°C , 3 ml (5 mmol, 1.7M διάλυμα σε εξάνιο) tert-βουτυλολιθίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους -80°C για 2h. Στη συνέχεια προστίθενται στάγδην 1.2 g (5 mmol) της κετόνης **12** διαλυμένης σε 10 ml άνυδρου THF και η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1hr. Το μίγμα της

αντίδρασης αφήνεται να επανέλθει σταδιακά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και αναδεύεται για 2h. Μετά ψύξη προστίθεται κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl , οι οργανικοί διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο, οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης, οπότε η αλκοόλη **27** λαμβάνεται με την μορφή αφρώδους στερεού προϊόντος.

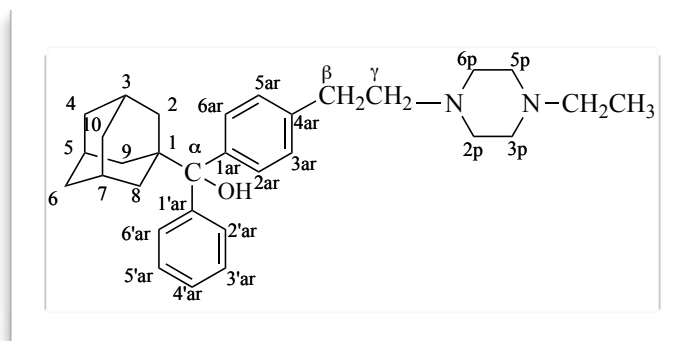
Απόδοση 870 mg (47%).

IR (nujol) ν (OH): 3220 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.51-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.23 (s, 4H, CH_3 , OH), 2.38-2.64 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.51-2.54 (m, 2H, β -H), 2.68-2.72 (m, 2H, γ -H), 7.01-7.04 (d, 2H, AA'BB' $J_{AB} \sim 8.3\text{ Hz}$, $J_{AA'} \sim J_{BB'} \sim 0\text{ Hz}$, 3, 5-Har), 7.10-7.14 (m, 1H, 4'-Har), 7.17-7.21 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.41-7.43 (d, 2H, AA'BB' $J_{AB} \sim 8.3\text{ Hz}$, $J_{AA'} \sim J_{BB'} \sim 0\text{ Hz}$, 2, 6-Har), 7.46-7.48 (m, 2H, 2', 6'-Har)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 33.0 (γ -H), 36.0 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-H), 41.1 (1-C), 46.0 (CH_3), 53.1 (2, 6-Cp), 55.1 (3, 5-Cp), 60.3 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 127.5 (3', 5'-Car), 128.5 (2, 6-Car), 128.6 (2', 6'-Car), 138.3 (4-Car), 143.0 (1-Car), 145.4 (1'-Car).

2.2.34. α -{4-[2-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλ)αιθυλο]φαινυλο}- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**27b**)



Η αμιναλκοόλη **27b** παρασκευάζεται από την κετόνη **12** και το αρυλοβρωμίδιο **21b**, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **27a**

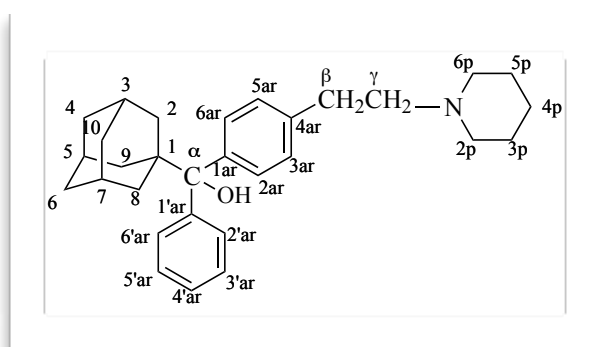
Απόδοση 45% υγρού προϊόντος.

IR (nujol) ν (OH): 3254 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.01-1.05 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7$ Hz, CH_3), 1.52-1.60 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.19 (s, 1H, OH), 2.30-2.78 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.35-2.39 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7$ Hz, CH_2CH_3), 2.50-2.56 (m, 2H, β -H), 2.67-2.76 (m, 2H, γ -H), 7.02-7.05 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} \sim 8.3$ Hz, $J_{\text{AA}'} \sim J_{\text{BB}'} \sim 0$ Hz, 3, 5-Har), 7.10-7.14 (m, 1H, 4'-Har), 7.17-7.21 (m, 2H, 2', 5'-Har), 7.41-7.43 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} \sim 8.3$ Hz, $J_{\text{AA}'} \sim J_{\text{BB}'} \sim 0$ Hz, 2, 6-Har), 7.46-7.48 (m, 2H, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 11.9 (CH_3), 28.8 (3, 5, 7-C), 33.1 (γ -H), 36.3 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-H), 41.1 (1-C), 52.3 (CH_2CH_3), 53.2 (2, 6-Cp), 55.2 (3, 5-Cp), 60.4 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 127.6 (3', 5'-Car), 128.5 (2, 6-Car), 128.7 (2', 6'-Car), 138.3 (4-Car), 143.0 (1-Car), 145.4 (1'-Car).

2.2.35. α -{4-[2-(1-Πιπεριδινυλ)αιθυλο]φαινυλο}- α -φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**27c**)



Η αμιναλκοόλη **27c** παρασκευάζεται από την κετόνη **12** και το αρυλοβρωμίδιο **21c**, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **27a**

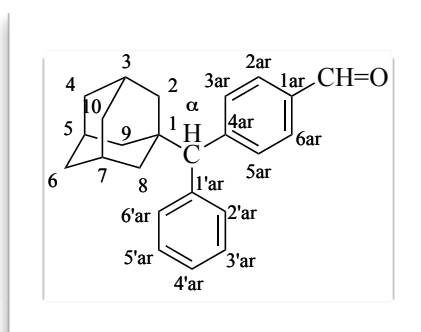
Απόδοση 48% υγρού προϊόντος.

IR (nujol) ν (OH): 3280 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.39 (br. s, 2H, 4-Hp), 1.53-1.59 (m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.18 (s, 1H, OH), 2.36-2.45 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 2.47-2.52 (m, 2H, β -H), 2.69-2.77 (m, 2H, γ -H), 7.02-7.05 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} \sim 8$ Hz, $J_{\text{AA}'} \sim J_{\text{BB}'} \sim 0$ Hz, 3, 5-Har), 7.13-7.14 (m, 1H, 4'-Har), 7.18-7.23 (m, 2H, 2', 5'-Har), 7.41-7.44 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} \sim 8$ Hz, $J_{\text{AA}'} \sim J_{\text{BB}'} \sim 0$ Hz, 2, 6-Har), 7.46-7.49 (m, 2H, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 24.4 (4-Cp), 25.9 (3, 5-Cp), 28.8 (3, 5, 7-C), 33.0 (γ -H), 36.9 (2, 8, 9-C), 37.4 (4, 6, 10-H), 41.1 (1-C), 54.5 (2, 6-Cp), 61.2 (β -C), 82.1 (α -C), 126.3 (4'-Car), 127.0 (3, 5-Car), 127.5 (3', 5'-Car), 128.3 (2, 6-Car), 128.5 (2', 6'-Car), 138.5 (4-Car), 143.2 (1-Car), 145.4 (1'-Car).

2.2.36. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (**29**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 1.6 g (4.23 mmol) του αρυλοβρωμιδίου **17** σε 15 ml άνυδρου THF, προστίθενται στους $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ και σε ατμόσφαιρα αργού, 2.1 ml (5.21 mmol, 2.5M σε εξάνιο) n-βουτυλολιθίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στην αυτή θερμοκρασία για 2h, κατόπιν προστίθεται 1.7 ml διμεθυλοφορμαμιδίου και αφήνεται να επανέλθει σταδιακά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το μίγμα υδρολύεται στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ με διάλυμα HCl 10%. Οι οργανικοί διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος n-εξανίου-αιθέρα σε αναλογία 5:1 και η αλδεϋδη λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή.

Απόδοση 1.07 g (77%), Σ.τ.: $141\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Et_2O -n-pentane).

IR (Nujol)v (C=O): 1703 cm^{-1} .

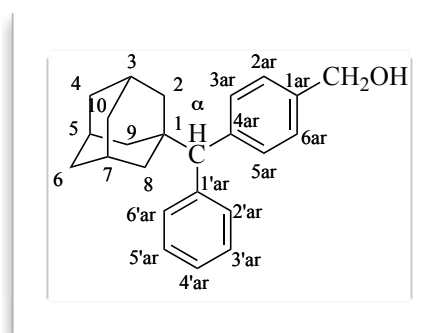
^1H -NMR δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.56 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.88 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.52 (s, 1H, α -H), 7.13-7.18 (m, 1H, 4'-Har), 7.20-7.23 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.34-7.36 (~d, 2H, $J \sim 7.5\text{ Hz}$, 2', 6'-Har), 7.51-7.53 (d, 2H, AA'BB' $J_{AB} \sim 8.2\text{ Hz}$, $J_{AA'} \sim J_{BB'} \sim 0\text{ Hz}$, 3, 5-Har), 7.70-7.72 (d, 2H, AA'BB' $J_{AB} \sim 8.2\text{ Hz}$, $J_{AA'} \sim J_{BB'} \sim 0\text{ Hz}$, 2, 6-Har), 9.89 (s, 1H, CH=O).

^{13}C -NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 37.1 (4, 6, 10-H), 41.2 (1-C), 60.6 (α -C), 126.4 (4'-Car), 128.1 (3', 5'-Car), 129.3 (2', 6'-Car), 130.0 (3, 5-Car), 130.7 (2, 6-Car), 134.5 (1'-Car), 141.0 (4-Car), 149.6 (1-Car), 191.9 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}$ (Mw 430.46)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	87.23	86.99
H	7.93	8.01

2.2.37. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλο-μεθυλο]βενζολομεθανόλη (**30**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα 700 mg (18.5 mmol) LiAlH_4 σε 10 ml ανύδρου THF προστίθεται στάγδην διάλυμα 970 mg (18.5 mmol) της βενζαλδεϋδης **29** σε 10 ml THF. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε ήπιο βρασμό για 2h και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με διαδοχική προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα συστατικά απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό, οπότε η αλκοόλη **30** λαμβάνεται ως στερεού.

Απόδοση 880 mg (90%), Σ.τ.: 150-151 $^{\circ}\text{C}$ (Et_2O).

IR (Nujol)v (OH): 3216 cm^{-1} .

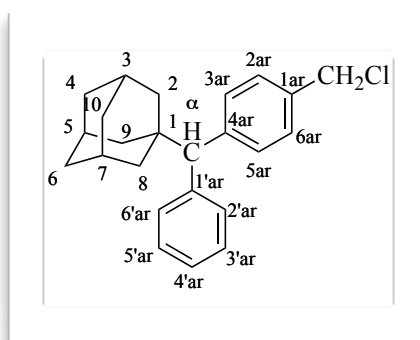
^1H -NMR δ (ppm): 1.36 (s, 1H, OH), 1.46-1.56 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.42 (s, 1H, α -H), 4.55 (s, 2H, CH_2O), 7.08-7.12 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 4H, 2, 6, 3', 5'-Har), 7.33-7.36 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (γ -H), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-H), 41.2 (1-C), 65.2 (CH_2O), 66.1 (α -C), 126.0 (4'-Car), 126.7 (2, 6-Car), 127.9 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5-Car), 130.2 (2', 6'-Car), 138.5 (1-Car), 141.8 (4-Car), 142.1 (1'-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}$ (Mw 332.48)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	86.70	86.54
H	8.49	8.72

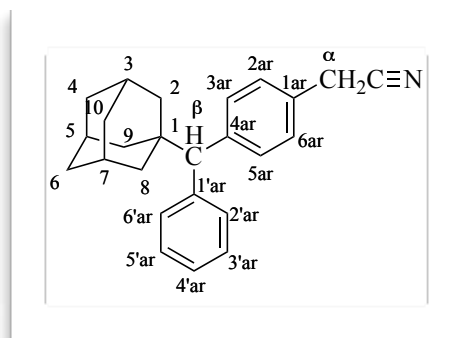
2.2.38. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλομεθυλοχλωρίδιο (**31**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 2 g (6 mmol) της βενζυλικής αλκοόλης **30** σε 10 ml άνυδρου αιθέρα προστίθεται μικρή ποσότητα άνυδρου χλωριούχου ασβεστίου. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα 0.8 g (6.7 mmol) θειονυλοχλωριδίου σε 3 ml άνυδρου αιθέρα και 0.6 g ανθρακικού ασβεστίου και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 12h στην θερμοκρασία περιβάλλοντος. Τα ανόργανα συστατικά απομακρύνονται με διήθηση και τα συνενωμένα διηθήματα εξατμίζονται υπό κενό για να δώσουν υπόλειμμα, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο (εμφάνιση μόνο μίας κηλίδας στην TLC με διαλύτη ανάπτυξης Et_2O -*n*-pentane).

Απόδοση σχεδόν ποσοτική

2.2.39. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολακετονιτρίλιο (**32**)



Μέθοδος Α: Σε αναδευόμενο διάλυμα 1 g (2.2 mmol) του βενζυλοχλωριδίου **31** σε 10 ml DMSO προστίθενται 430 mg (8.8 mmol) κυανιούχου νατρίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 12h. Μετά προσθήκη κρύου νερού το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος αιθέρα-*n*-εξανίου σε αναλογία 4:1 ως διαλύτη έκλουσης και το νιτρίλιο **32** λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή.

Απόδοση 650 mg (87%), Σ.τ.: 168-169 °C.

IR (nujol)_v (CN): 2245 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.58 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.55 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.87 (br.s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.42 (s, 1H, β-H), 3.62 (s, 2H, α-H), 7.12-7.22 (m, 5H, 2, 6, 3', 4', 5'-Har), 7.32-7.38 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-H).

¹³C-NMR δ (ppm): 23.2 (α-C), 28.7 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 65.9 (β-C), 118.0 (CN), 126.2 (4'-Car), 127.5 (2, 6-Car), 128.0 (3', 5'-Car), 129.9 (3, 5-Car), 130.7 (2', 6'-Car), 141.7 (1, 4-Car), 142.2 (1'-Car).

Μέθοδος Β: Σε αναδευόμενο ελαιώρημα 943 mg (8.4 mmol) *tert*-βουτοξυκαλίου σε 5 ml άνυδρου DME προστίθεται σε ατμόσφαιρα αργού και στους -30 °C διάλυμα 860 mg (4.4 mmol) τοξυλομεθυλοϊσοκυανιδίου (TosMIC) σε 5 ml DME. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους -60 °C και προστίθεται στάγδην διάλυμα 1.32 g (4 mmol) της αλδεϋδης **29** σε 10 ml άνυδρο DME και η ανάδευση συνεχίζεται στην ίδια θερμοκρασία για 1hr. Ο έλεγχος της πορείας της αντίδρασης γίνεται με TLC (*n*-pentane-Et₂O 4:1) και

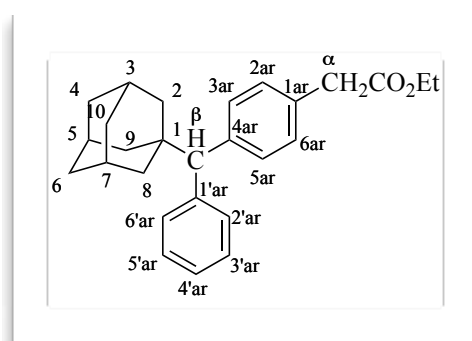
εφόσον παραμένει αλδεϋδη που δεν αντέδρασε προστίθεται άπαξ μία περίσσεια 100 mg TosMIC και το μίγμα αναδεύεται για άλλη μισή ώρα. Στη συνέχεια προστίθενται 12 ml απόλυτης μεθανόλης και το προκύπτον μίγμα αφήνεται να επανέλθει σταδιακά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και θερμαίνεται στους 75-80 °C για 30min. Οι διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και 1 ml οξικού οξέος. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος *n*-εξάνιο-αιθέρα σε αναλογία 4:1 και το νιτρίλιο **32** λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή.

Απόδοση 755 mg (55%)

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₅ H ₂₇ N (Mw 341.49)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	87.94	87.62
H	7.95	8.01
N	4.10	4.23

2.2.40. 4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοξικός αιθυλεστέρας (**33**)



1.4 g (4.1 mmol) του φαινυλοακετονιτρίλιου **32** προστίθενται σε 12 ml κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος HCl και 8 ml απόλυτης αιθανόλης. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 2h και Στη συνέχεια προστίθενται 8στγ νερού και η θέρμανση συνεχίζεται για άλλη μία ώρα. Η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές

φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο αιθέρας εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος η-εξανίου-αιθέρα σε αναλογία 2:1 και ο αιθυλεστέρας **33** λαμβάνεται σε στερεή μορφή.

Απόδοση 1.31 g (82%), Σ.τ.: 81-82 °C.

IR (nujol)_v (C=O): 1732 cm⁻¹.

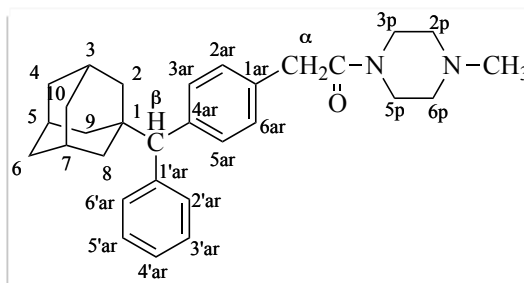
¹H-NMR δ (ppm): 1.15-1.18 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}~ 7 Hz, CH₃), 1.45-1.57 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.54 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.39 (s, 1H, β-H), 3.48 (s, 2H, α-H), 4.02-4.08 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX} ~7 Hz, CH₂CH₃), 7.08-7.12 (m, 3H, 2, 6, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.29-7.34 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 14.2 (CH₃), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.9 (2, 8, 9-C), 41.2 (1, 4, 6, 10-C, α-C), 60.8 (CH₂CH₃), 66.1 (β-C), 126.0 (4'-Car), 127.5 (2, 6-Car), 128.7 (3', 5'-Car), 130.1 (3, 5-Car), 130.2 (2', 6'-Car), 131.7 (1-Car), 141.0 (4-Car), 142.2 (1'-Car), 171.1 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₇ H ₃₂ O ₂ (Mw 388.54)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	83.46	83.61
H	8.30	8.19

2.2.41. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλακετυλο}πιπεραζίνη (**34a**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 670 mg (1.72 mmol) του αιθυλεστέρα **33** σε 10 ml αιθανόλης προστίθενται 2 g NaOH διαλυμένα στην ελάχιστη ποσότητα νερού και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 2h. Μετά ψύξη η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό και

στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα οξινίζεται υπό ψύξη με διάλυμα HCl 10%. Μετά εκχύλιση με αιθέρα οι οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται 3 ml θειονυλοχλωριδίου και το μίγμα φέρεται σε ήπιο βρασμό για 1hr. Η περίσσεια του θειονυλοχλωριδίου απομακρύνεται υπό κενό και τα τελευταία ίχνη με τη βοήθεια άνυδρου βενζολίου. Το υπόλειμμα διαλύεται σε 10 ml άνυδρου THF και το διάλυμα που προκύπτει προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη σε διάλυμα 2 ml 1-μεθυλοπιπεραζίνης σε 10 ml άνυδρου THF. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 12h. Στη συνέχεια το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 97:3 ως διαλύτη έκλουσης και το αμίδιο **34a** λαμβάνεται ως κολλώδες στερεό.

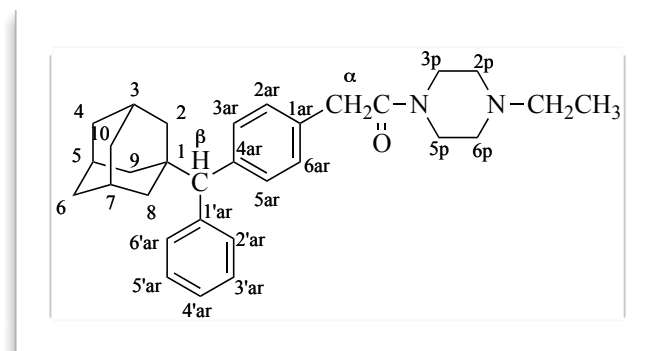
Απόδοση 480 mg (63%).

IR (nujol)_v (C=O): 1657-1636 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.57 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.57 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.07-2.09 (t, 2H, J~ 5.2 Hz, 2-Hp), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.25-2.27 (t, 2H, J~ 5.2 Hz, 6-Hp), 3.34-3.37 (t, 2H, J~ 5.2 Hz, 5-Hp) 3.39 (s, 1H, β-H), 3.56-3.58 (t, 2H, J~ 5.2 Hz, 3-Hp), 3.60 (s, 2H, α-H), 7.05-7.07 (d, 2H, 2, 6-Har), 7.09-7.13 (m, 1H, 4'-Har), 7.17-7.20 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.29-7.35 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 40.5 (α-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 41.7 (2-Cp), 45.9 (CH₃), 46.0 (6-Cp), 54.5 (3-Cp), 54.5 (5-Cp), 66.0 (β-C), 126.0 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.1 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5-Car), 130.4 (2', 6'-Car), 132.6 (1-Car), 140.7 (4-Car), 142.1 (1'-Car), 169.6 (C=O).

2.2.42. 1-Αιθυλο-4-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλακετυλο}πιπεραζίνη (**34b**)



Το αμίδιο **34b** παρασκευάζεται από τον αιθυλεστέρα **33**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **34a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 97:3 ως διαλύτη έκλουσης και το αμίδιο **34b** λαμβάνεται ως κολλώδες στερεό.

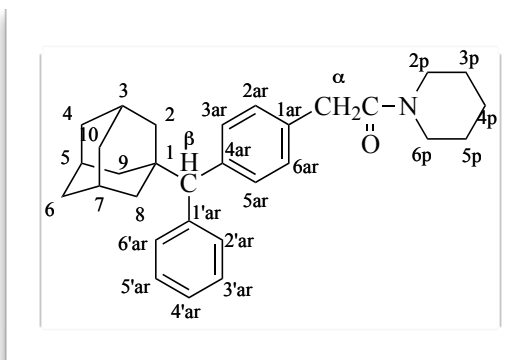
Απόδοση 60%.

IR (nujol) ν (C=O): 1639 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.95-0.99 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.2$ Hz, CH_3), 1.44-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.54 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5,-H), 2.13 (br. s, 2H, 2-Hp), 2.23-2.33 (m, 4H, CH_2CH_3 , 6-Hp), 3.39 (br. s, 3H, β -H, 3-Hp), 3.60 (br. s, 4H, α -H, 5-Hp), 7.05-7.07 (~d, 2H, 2, 6-Har), 7.10-7.12 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.29-7.34 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 10.7 (CH_3), 27.9 (3, 5, 7-C), 35.9 (2, 8, 9-C), 39.6 (α -C), 40.2 (1, 4, 6, 10-C), 40.6 (3-Cp), 45.0 (5-Cp), 51.3 (2, 6-Cp), 51.6 (CH_2CH_3), 65.1 (β -C), 125.1 (4'-Car), 126.9 (2, 6-Car), 127.1 (3', 5'-Car), 129.1 (3, 5-Car), 129.5 (2', 6'-Car), 131.7 (1-Car), 139.8 (4-Car), 141.2 (1'-Car), 168.6 (C=O).

2.2.43. 1-{4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]φαινυλακετυλο}πιπεριδίνη (**34c**)



Το αμίδιο **34c** παρασκευάζεται από τον αιθυλεστέρα **33**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **34a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 97:3 ως διαλύτη έκλουσης και το αμίδιο **34c** λαμβάνεται ως κολλώδες στερεό.

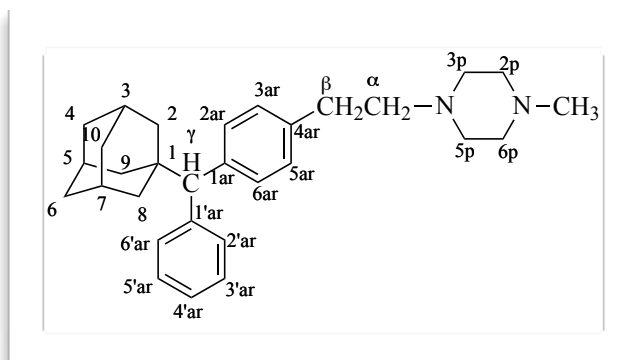
Απόδοση 71%.

IR (nujol) ν (C=O): 1626-1646 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.23-1.29 (m, 2H, 4-Hp), 1.43-1.57 (complex m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.53 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.26-3.29 (t, 2H, $J \sim 5.5$ Hz, 6-Hp), 3.39 (s, 1H, β -H), 3.47-3.49 (t, 2H, $J \sim 5.5$ Hz, 2-Hp), 7.06-7.08 (~d, 2H, 2, 6-Har), 7.11-7.13 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.27-7.35 (m, 4H, 3, 5, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 24.4 (4-Cp), 25.5 (5-Cp), 26.1 (4-Cp), 28.8 (3, 5, 7-C), 36.8 (2, 8, 9-C), 40.5 (α -C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 42.8 (6-Cp), 47.2 (2-Cp), 66.0 (β -C), 126.0 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.1 (3, 5-Car), 130.0 (3', 5'-Car), 130.2 (2', 6'-Car), 140.4 (4-Car), 142.2 (1'-Car), 169.3 (C=O).

2.2.44. 1-Μεθυλο-4-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλαιθυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=2, **a**)



Μέθοδος Α: Η φαιναιθυλαμίνη **3** (n=2)**a** παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **27a** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθάνιο-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης όπου λαμβάνεται η αμίνη **3** (n=1)**a** σε υαλώδη μορφή.

Απόδοση 63%.

Μέθοδος Β: Η φαιναιθυλαμίνη **3** (n=2)**a** παρασκευάζεται επίσης από αναγωγή του αμιδίου **34a** με LiAlH₄, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**.

Απόδοση σχεδόν ποσοτική

¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.57 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.54 (s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.30-2.75 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.49-2.51 (m, 2H, α -H), 2.66-2.68 (m, 2H, β -H), 3.37 (s, 1H, γ -H), 7.01-7.03 (~d, 2H, 3, 5-Har), 7.07-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.19 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (~d, 2H, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (~d, 2H, 2', 6'-Har).

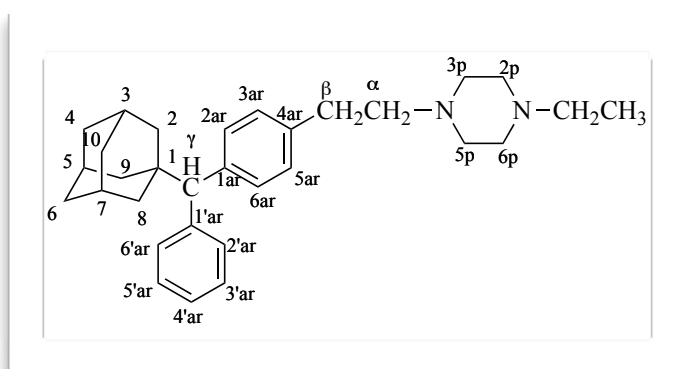
¹³C-NMR δ (ppm): 28.8 (3, 5, 7-C), 33.0 (β -C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 45.9 (CH₃), 53.0 (3, 5-Cp), 55.0 (2, 6-Cp), 60.4 (α -C), 66.0 (γ -C), 126.0 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.2 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5-Car), 130.1 (2', 6' Car), 137.6 (1-Car), 139.9 (4-Car), 142.3 (1'-Car).

Διυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: > 260 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$C_{30}H_{42}Cl_2N_2$ (Mw 501.57)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	71.83	71.53
H	8.44	8.64
N	5.59	5.72

2.2.45.1-Αιθυλο-4-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλαιθυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=2, **h**)



Μέθοδος Α: Η φαιναιθυλαμίνη **3** (n=2)**h** παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **27b** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος διχλωρομεθάνιο-μεθανόλης σε αναλογία 8:2 ως διαλύτη έκλουσης όπου λαμβάνεται η αμίνη **3** (n=1)**a** σε ελαιώδη μορφή.

Απόδοση 48%.

Μέθοδος Β: Η φαιναιθυλαμίνη **3** (n=2)**h** παρασκευάζεται επίσης από αναγωγή του αμιδίου **34b** με $LiAlH_4$, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**.

Απόδοση σχεδόν ποσοτική

1H -NMR δ (ppm): 1.00-1.04 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{AX} \sim 7.2$ Hz, CH_3), 1.44-1.55 (m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.54 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.30-2.72 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.33-2.39 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{AX} \sim 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.48-2.52 (m, 2H, α -H),

2.67-2.71 (m, 2H, β -H), 3.37 (s, 1H, γ -H), 7.01-7.03 (~d, 2H, 2, 6-Har), 7.07-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.15-7.19 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (~d, 2H, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (~d, 2H, 2', 6'-Har).

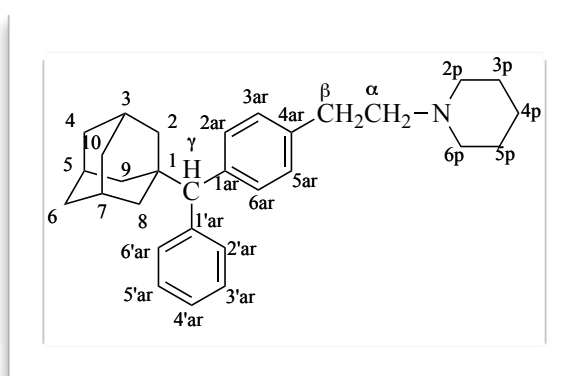
^{13}C -NMR δ (ppm): 11.9 (CH_3), 28.8 (3, 5, 7-C), 33.1 (β -C), 36.8 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 52.3 (CH_2CH_3), 52.8 (3, 5-Cp), 53.1 (2, 6-Cp), 60.5 (α -C), 66.0 (γ -C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.2 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5, 2', 6'-Car), 137.8 (1-Car), 139.9 (4-Car), 142.3 (1'-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: > 250 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (Mw 515.60)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	72.21	71.98
H	8.60	8.75
N	5.43	5.30

2.2.46. 1-{4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]φαινυλαιθυλο}πιπεριδίνη (**3**, n=2, **c**)



Μέθοδος Α: Η φαιναιθυλαμίνη **3** (n=2)**c** παρασκευάζεται από αναγωγή της αμιναλκοόλης **27c** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3** (n=1)**a**. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση μίγματος

διχλωρομεθάνιο-μεθανόλης σε αναλογία 9:1 ως διαλύτη έκλουσης οπότε λαμβάνεται η αμίνη **3 (n=1)a** σε στερεή μορφή.

Απόδοση 58%, Σ.τ.: 127-129 °C.

Μέθοδος B: Η φαιναιθυλαμίνη **3 (n=2)c** παρασκευάζεται επίσης από αναγωγή του αμιδίου **34c** με LiAlH_4 , όπως περιγράφεται για τη βενζυλαμίνη **3 (n=1)a**.

Απόδοση 97%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.35-1.30 (m, 2H, 4-Hp), 1.46-1.56 (complex m, 10H, 2, 8, 9-H, 3, 5-Hp), 1.55 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.35-2.47 (complex m, 4H, α -H, 2, 6-Hp), 2.67-2.71 (m, 2H, β -H), 3.37 (s, 1H, γ -H), 7.01-7.03 (d, 2H, 3, 5-Har), 7.07-7.12 (m, 1H, 4'-Har), 7.14-7.21 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (~d, 2H, 3, 5-Har), 7.33-7.34 (~d, 2H, 2', 6'-Har).

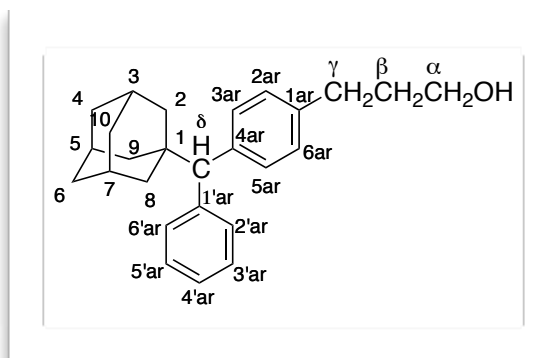
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 24.4 (4-Cp), 25.9 (3, 5-Cp), 28.8 (3, 5, 7-C), 33.1 (β -C), 36.5 (2, 8, 9-C), 41.1 (1, 4, 6, 10-C), 54.5 (2, 6-Cp), 61.3 (α -C), 66.0 (γ -C), 125.9 (4'-Car), 127.8 (2, 6-Car), 128.2 (3', 5'-Car), 130.0 (3, 5, 2', 6'-Car), 138.0 (1-Car), 139.8 (4-Car), 142.3 (1'-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: > 250 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}$ (Mw 450.10)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	80.05	79.83
H	8.96	9.11
N	3.11	3.26

2.2.47. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοπροπανόλη (**41**)

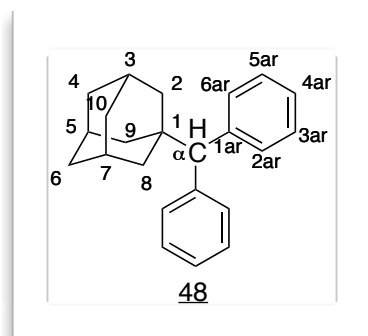


Μέθοδος Α: Σε 8 ml (16 mmole) διαλύματος αλλυλομαγνησιοχλωριδίου 2M σε THF προστίθεται στάγδην, υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αργού 1.9 g (5 mmole) αρυλοβρωμιδίου **17** σε 20 ml άνυδρου THF και καταλυτική ποσότητα ιωδιούχου υποχαλκού. Το μίγμα της αντίδρασης φέρεται σε βρασμό για 4h και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl . Το μίγμα διηθείται μέσω μικρού τεμαχιδίου βάμβακος και από το διήθημα το THF απομακρύνεται με εξάτμιση υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το υδατικό κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με την χρησιμοποίηση κυκλοεξανίου ως διαλύτη έκλουσης, οπότε λαμβάνονται 1.1 g παχύρρευστου προϊόντος Από το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ φαίνεται ότι πρόκειται για μίγμα του αλκενίου **46** και του 1-βενζυδρυλοαδαμαντανίου (**48**) σε μοριακή αναλογία 45:55.

Το προηγούμενο μίγμα διαλύεται σε 15 ml άνυδρου THF και στο διάλυμα προστίθεται βραδέως, υπό εξωτερική ψύξη και σε ατμόσφαιρα αργού 7 ml (7 mmole) διαλύματος βορανίου 1M σε THF. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3h και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη νερού μέχρις ότου σταματήσει ο αφρισμός. Προστίθενται στάγδην 1.5 ml διαλύματος NaOH 10% και 1.5 ml διαλύματος υπεροξειδίου του υδρογόνου 30%. Η ανάδευση συνεχίζεται για μία ώρα στους 50-60 $^\circ\text{C}$ και ακολούθως το THF εκδιώκεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα και τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το

υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης, οπότε κατά την έκλυση με κυκλοεξάνιο λαμβάνονται 550 mg του 1-βενζυδροϋλοαδαμαντανίου (**48**).

Απόδοση 36% από το αρυλοβρωμίδιο **17**. Σ.τ.: 81-83 °C



$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.48-1.56 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 2.20 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 3.40 (s, 1H, α -H), 7.08-7.11 (m, 2H, 4-Har), 7.16-7.20 (m, 4H, 3, 5-Har), 7.34-7.36 (~d, 4H, 2, 6-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.78 (3, 5, 7-C), 30.30 (1-C), 36.84 (2, 8, 9-C), 41.13 (4, 6, 10-C), 66.42 (α -C), 125.97 (4-Car), 127.82 (3, 5-Car), 130.05 (2, 6-Car), 142.17 (1-Car).

Κατά την έκλυση της στήλης με μίγμα κυκλοεξανίου-οξικού αιθυλεστέρα 80:20 λαμβάνονται 640 mg κρυσταλλικής αλκοόλης **41**.

Απόδοση 35% από το αρυλοβρωμίδιο **17**. Σ.τ.: 71-73 °C (*n*-pentane).

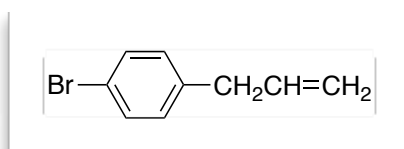
IR (nujol) ν (OH): 3335 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.56-1.64 (complex m, 13H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, OH), 1.83-1.87 (m, 2H, β -H), 1.93 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.63-2.67 (t, 2H, $J \sim 7.7\text{Hz}$, γ -H), 3.45 (s, 1H, δ -H), 3.63-3.66 (t, 2H, $J \sim 6.6\text{Hz}$, α -H), 7.08-7.10 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}=8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}=0\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.17-7.23 (m, 1H, 4'-Har), 7.25-7.27 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.33-7.35 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}=8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}=0\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.40-7.43 (m, 2H, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.77 (3, 5, 7-C), 31.50 (γ -C), 34.07 (β -C), 36.83 (2, 8, 9-C), 41.11 (1, 4, 6, 10-C), 62.36 (α -C), 66.01 (δ -C), 125.91 (4'-C), 127.80 (2, 6-Car), 127.87 (3', 5'-Car), 130.03 (3, 5, 2', 6'-Car), 139.25 (1-Car), 139.68 (4-Car), 142.33 (1'-Car).

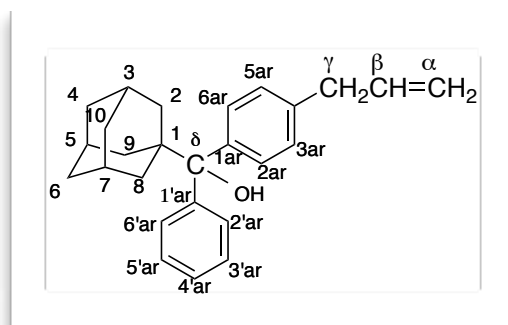
Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}$ (Mw 360.53)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	86.61	86.71
H	8.95	9.01

2.2.48. 1-βρωμο-4-(2-προπενυλο)βενζόλιο (50)

Σε αναδευόμενο διάλυμα π-βρωμοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου παρασκευασμένου με το συνηθισμένο τρόπο από 2.7 g (0.11 gratom) τορνευμάτων μαγνησίου και 23.6 g (0.1 mole) π-διβρωμοβενζολίου σε 60 ml άνυδρου αιθέρα προστίθενται στάγδην και σε ατμόσφαιρα αργού 13.3 g (0.11 mole) αλλυλοβρωμιδίου σε 10 ml άνυδρου αιθέρα. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1hr και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NH_4Cl . Η μαγνησία απομακρύνεται με διήθηση και πλένεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά διηθήματα-εκπλύματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα αποστάζεται, οπότε λαμβάνονται 14.8 g υγρού προϊόντος

Απόδοση 75%. Σ.ζ.: 98-102 °C/ 20mm.

2.2.49. α-Φαινυλο-α-[4-(2-προπενυλο)φαινυλο]-1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανομεθανόλη (52)

Παρασκευάζεται διάλυμα π-αλλυλοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου (**51**) από 0.8 g (0.033 gratom) τορνευμάτων μαγνησίου και 5.9 g (0.03 mole) 4-αλλυλοβρωμοβενζολίου (**50**) σε 40 ml άνυδρου THF, σε ατμόσφαιρα αργού, (απαιτείται εξωτερική θέρμανση με λύχνο). Στο προηγούμενο διάλυμα του οργανομαγνησιακού προστίθεται στάγδην, σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αργού 2.4 g (0.01mole) 1-αδαμαντυλοφαινυλοκετόνης (**12**) σε ~15 ml άνυδρου THF. Το μίγμα της αντίδρασης

αναδεύεται στους 40 °C για 3h και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl . Μετά διήθηση της μαγνησίας και έκπλυση με THF, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα και τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα θερμαίνεται επί 1hr στους 70 °C υπό υψηλό κενό για την απομάκρυνση των πτητικών συστατικών και Στη συνέχεια υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης. Κατά την έκλουση με *n*-εξάνιο απομακρύνονται τα άπολα παραπροϊόντα και η καρβινόλη **52** λαμβάνεται κατά την έκλουση με μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 4:1.

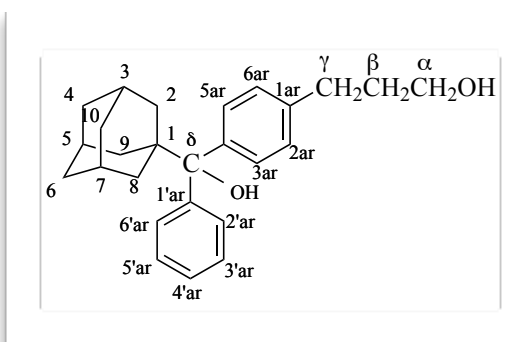
Απόδοση 3.28 g (~91%) κηρώδους στερεού.

IR (film) ν (OH): 3572.5 cm^{-1} , ν (C=C): 1638 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.51-1.59 (br. m, 6H, 2, 8, 9-H), 1.79 (br. s, 6H, 4, 6, 10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.17 (br. s, 1H, OH), 3.27-3.29 (d, 2H, $J \sim 6.8\text{Hz}$, γ -H), 4.97-5.02 (m, 2H, α -H), 5.85-5.93 (m, 1H, β -H), 7.01-7.03 (~ d, 2H, $J \sim 8\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.10-7.13 (m, 1H, 4'-Har), 7.17-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.42-7.44 (~ d, 2H, $J \sim 8\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.48-7.50 (~ d, 2H, $J \sim 7.8\text{Hz}$, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.78 (3, 5, 7-C), 36.90 (2, 8, 9-C), 37.37 (4, 6, 10-C), 39.66 (γ -C), 41.05 (1-C), 82.10 (δ -C), 115.78 (α -C), 126.30 (4'-Car), 127.04 (3', 5'-Car), 127.31 (2', 6'-Car), 127.49 (3, 5-Car), 128.53 (2, 6-Car), 137.31 (β -C), 138.06 (4-Car), 143.25 (1-Car), 145.33 (1'-Car).

2.2.50. 4-[α -Υδροξυ- α -(1-τρικυκλο [3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανάλη (**53**)



Κατά την υδροβορίωση 4.66 g (0.013mole) της ακόρεστης καρβινόλης **52** σε 30 ml άνυδρου THF από 30 ml (0.030mole) διαλύματος βορανίου 1M σε THF, όπως

περιγράφεται για εκείνον που έχει περιγραφεί για την παρασκευή της αλκοόλης **41** (μέθοδος **A**) και μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλυσης μίγμα κυκλοεξανίου-οξικού αιθυλεστέρα 3:2 λαμβάνοντας 3.18 g της διόλης **53**.

Απόδοση 65% παχύρρευστου κολλώδους υγρού.

IR (film) ν (OH): 3405.5 cm^{-1} (br).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.51-1.56 (complex m, 8H, 2, 8, 9-H, 2 x OH), 1.76-1.80 (m, 8H, 4, 6, 10-H, β -H), 1.89 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.54-2.58 (t, 2H, $J \sim 7.7\text{Hz}$, γ -H), 3.52-3.56 (t, 2H, $J \sim 6.4\text{Hz}$, α -H), 6.98-7.00 (~d, 2H, $J \sim 8.3\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.09-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.14-7.18 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.39-7.41 (~d, 2H, $J \sim 8.3\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.44-7.46 (m, 2H, 2', 6'-Har).

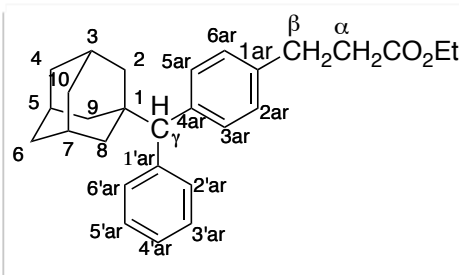
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.56 (3, 5, 7-C), 31.42 (γ -C), 33.92 (β -C), 36.89 (2, 8, 9-C), 37.35 (4, 6, 10-C), 41.04 (1-C), 62.28 (α -C), 82.08 (δ -C), 126.27 (4'-Car), 127.00 (2, 6-C), 127.18 (3', 5'-Car), 128.50 (3, 5-Car), 128.61 (2', 6'-Car), 139.74 (1-Car), 143.02 (4-Car), 145.30 (1'-Car).

2.2.51. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοπροπανόλη (**41**)

Μέθοδος B Κατά την αναγωγή της διόλης **53** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του αρυλοβρωμιδίου **17** από την καρβινόλη **16** και μετά χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλυσης κυκλοεξάνιο-οξικός αιθυλεστέρας 2:1) λαμβάνεται η αλκοόλη **41**.

Απόδοση 70.5%.

2.2.52. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (**56**)



1.92 g (5 mmole) του αρυλοβρωμιδίου **17** διαλύονται σε 10 ml τριαιθυλαμίνης, προστίθενται 2.62 g (10 mmole) τριφαινυλοφωσφίνης, 112 mg (0.5 mmole) διοξικού παλλαδίου και 1.2 g (12 mmole) ακρυλικού αιθυλεστέρα και το μίγμα θερμαίνεται υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αργού σε ελαιόλουτρο θερμοκρασίας 95-100 °C για 15h. Μετά ψύξη το κατέργασμα διηθείται από γη διατόμων και το ίζημα πλένεται καλά με νερό και οξικό αιθυλεστέρα. Από τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα διαχωρίζεται η οργανική στοιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄, αποχρωματίζονται με ζωικό άνθρακα και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης. Κατά την έκλουση με *n*-εξάνιο απομακρύνεται το βρωμίδιο **17**, ενώ ο κινναμωμικός αιθυλεστέρας **54** εκλούεται με μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 1: 1.

Απόδοση 1.54 g (77%) κρυσταλλικού προϊόντος Σ.τ.: 109-111 °C.

Η προηγούμενη ποσότητα του κινναμωμικού εστέρα **54** διαλύεται σε μικρή ποσότητα οξικού αιθυλεστέρα, προστίθενται 30 ml απόλυτης αιθανόλης και 200 mg οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams και το μίγμα υδρογονώνεται υπό πίεση 55-60lb/in² για 7-8h. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης. Κατά την έκλουση με μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 4:1 λαμβάνεται ο εστέρας **56** ως παχύρρευστο υγρό που κρυσταλλώνει κατά την άφεση.

Απόδοση 2.6 g (85% από τον κινναμωμικό εστέρα **54**)

Απόδοση συνολική 65.5% από το αρυλοβρωμίδιο **17**. Σ.τ.: 43-45 °C (*n*-pentane).

IR (film) ν (C=O): 1734.5 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.10-1.13 (t, 3H, A_3X_2 , J_{AX} 7.2Hz, CH_3CH_2), 1.46-1.55 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.84 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.47-2.50 (t, 2H, A_2X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.5\text{Hz}$, α -H), 2.78-2.82 (t, 2H, A_2X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.5\text{Hz}$, β -H), 3.36 (s, 1H, γ -H), 3.99-4.04 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \sim 7.2\text{Hz}$, CH_3CH_2), 6.99-7.01 (~d, 2H, 8Hz, 2, 6-Har), 7.06-7.10 (m, 1H, 4'-Har), 7.14-7.18 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.24-7.26 (~d, 2H, $J \sim 8\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.31-7.33 (~d, 2H, $J \sim 7.6\text{Hz}$, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 14.17 (CH_3CH_2), 28.75, 28.87 (3, 5, 7-C), 30.43 (β -C), 35.83 (α -C), 36.81, 36.96 (2, 8, 9-C), 44.08 (1-C), 41.23 (4, 6, 10-C), 60.35 (CH_3CH_2), 66.00 (γ -C), 125.93 (4'-Car), 127.75 (2, 6-Car), 127.80 (3', 5'-Car), 130.00 (3, 5-Car), 130.08 (2', 6'-Car), 138.06 (1-Car), 140.04 (4-Car), 142.23 (1'-Car), 173.01 (C=O).

Ανάλυση

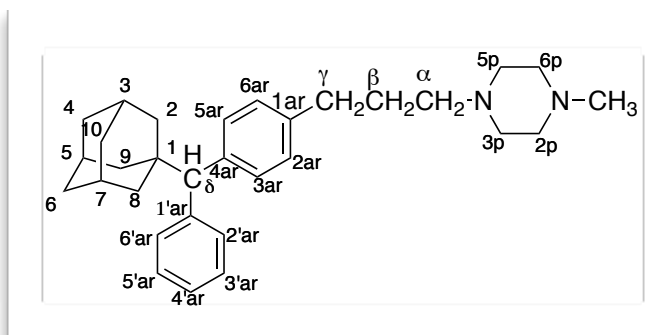
Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (Mw 402.57)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	83.54	83.22
H	8.51	8.62

2.2.53. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοπροπανόλη (**41**)

Μέθοδος Γ: Σε εναιώρημα 1.08 g (28.4 mmole) LiAlH_4 σε 30 ml άνυδρου THF προστίθενται στάγδην και υπό ανάδευση 1.14 g (2.84 mmole) του προπιονικού εστέρα **56** διαλυμένα σε 20 ml άνυδρου THF. Το μίγμα αναδεύεται επί μία νύχτα και υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα υδροξείδια απομακρύνονται με διήθηση και πλένονται με THF και από τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 , και εξατμίζονται.

Απόδοση 1.02 g στερεής αλκοόλης **41** (απόδοση σχεδόν ποσοτική).

2.2.54. 1-Μεθυλο-4-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=3, **a**)

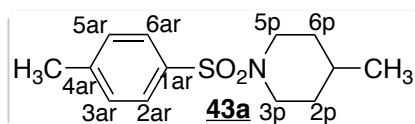


1.19 g (3.29 mmole) της προπυλικής αλκοόλης **41** διαλύονται σε 5 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου και προστίθενται στάγδην και υπό ψύξη σε αναδευόμενο μίγμα 1.26 g (6.59 mmole) π-τολουολοσουλφονυλοχλωριδίου σε 3 ml άνυδρης πυριδίνης και 3 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C, σε ατμόσφαιρα αργού για 4h και μετά αφήνεται στους 10 °C, για μία νύχτα. Στη συνέχεια το μίγμα οξινίζεται με υδροχλωρικό οξύ 1: 4 παραλαμβάνεται η οργανική στοιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό και διάλυμα Na₂CO₃, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται.

Απόδοση 1.69 g (97%) παχύρρευστου τοζυλικού εστέρα **42**. Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (n-εξάνιο: αιθέρα 2:1) εμφανίζει μία και μόνη κηλίδα με μεγαλύτερο R_f από την αλκοόλη **41**.

1.03 g (2 mmole) του προηγούμενου τοζυλικού εστέρα **42** διαλύονται σε 10 ml απόλυτης αιθανόλης, προστίθεται 2 ml 1-μεθυλοπιπεραζίνη και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 30min. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται καλά με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται επί στήλης, με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 98:2. Πρώτα εκλούεται το σουλφοναμίδιο **43a**.

Απόδοση 204 mg (40%) Σ.τ.: 155-157 °C.



$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 2.19 (s, 3H, CH_3N), 2.35 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.39-2.42 (t, 2H, $J \approx 5\text{Hz}$, 2, 6-Hp), 2.95 (br. s, 2H, 3, 5-Hp), 7.24-7.26 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 8.2\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.55-7.57 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 8.2\text{Hz}$,

$J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{Hz}$, 2, 6-Har).

Στη συνέχεια εκλούεται η πιπεραζίνη **3** ($n=3$) **a**

Απόδοση 490 mg (55%) από την προπανόλη **41**.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.45-1.48 (m, 3H, 2, 8, 9- H_{ax}), 1.54-1.57 (complex m, 9H, 2, 8, 9- H_{eq} , 4, 6, 10-H), 1.66-1.75 (m, 2H, β -H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.27-2.31 (t, 2H, $J \approx 7.6\text{Hz}$, α -H), 2.48-2.52 (t, 2H, $J \approx 7.8\text{Hz}$, γ -H), 2.25-2.65 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6,-Hp), 3.37 (s, 1H, δ -H), 6.99-7.01 (d, 2H, $J \approx 8.1\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.08-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.24-7.26 (d, 2H, $J \approx 8.1\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (m, 2H, 2', 6'-Har).

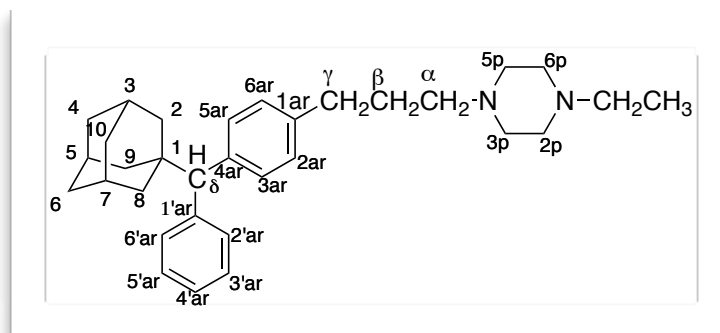
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.46 (β -C), 28.76 (3, 5, 7-C), 33.17 (γ -C), 36.78, 36.83 (2, 8, 9-C), 41.09 (1, 4, 6, 10-C), 45.99 (CH_3), 53.05 (3, 5-Cp), 55.06 (2, 6-Cp), 58.07 (α -C), 66.98 (δ -C), 125.88 (4'-Car), 127.78 (2, 6, 3', 5'-Car), 129.92 (3, 5-Car), 130.01 (2', 6'-Car), 139.52 (1-Car), 139.59 (4-Car), 142.33 (1'-Car).

Διυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 276-278 $^\circ\text{C}$ (dec) (EtOH). Συγκρυσταλλώνονται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

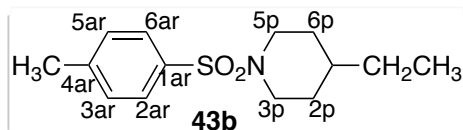
Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (Mw 533.6)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	69.78	69.74
H	8.69	9.04
N	5.25	5.28

2.2.55. 1-Αιθυλο-4-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=3, **b**)



Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=3)**a**. Κατά τη χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 98:2 εκλύεται πρώτο το σουλφοναμίδιο **43b**

Απόδοση 50%, Σ.τ.: 43-44 °C



H-NMR δ (ppm): 0.94-0.97 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈ 7.2Hz, CH₃CH₂), 2.31-2.35 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈ 7.2Hz, CH₃CH₂), 2.35 (s, 3H, 4-CH₃C₆H₄), 2.44 (br. s, 2H, 2, 6-Hp), 2.96 (br. s, 2H, 3, 5-Hp), 7.23-7.24 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 7.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0Hz, 3, 5-Har), 7.55-7.57 (d, 2H,

AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 7.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0Hz, 2, 6-Har).

Στη συνέχεια εκλύεται η πιπεραζίνη **3** (n=3) **b**

Απόδοση 45% ελαιώδους υγρού από την προπανόλη **41**.

¹H-NMR δ (ppm): 0.99-1.02 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈ 7.2Hz, CH₃CH₂), 1.46-1.48 (m, 3H, 2, 8, 9-H_{ax}), 1.55-1.57 (complex m, 9H, 2, 8, 9-H_{eq}, 4, 6, 10-H), 1.69-1.74 (m, 2H, β-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.28-2.30 (t, 2H, J= 8Hz, α-H), 2.32-2.35 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈ 7.2Hz, CH₃CH₂), 2.49-2.51 (t, 2H, J≈ 7.7Hz, γ-H), 2.23-2.55 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 3.37 (s, 1H, δ-H), 6.98-7.00 (d, 2H, J≈ 8.1Hz, 2, 6-Har), 7.07-7.10 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.18 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.23-7.25 (d, 2H, J≈ 8.1Hz, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (m, 2H, 2', 6'-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 11.91 (CH₃CH₂), 28.47 (β-C), 28.75 (3, 5, 7-C), 33.18 (γ-C), 36.76, 36.81 (2, 8, 9-C), 41.05 (1, 4, 6, 10-C), 52.29 (CH₃CH₂), 52.74 (3, 5-Cp), 53.08

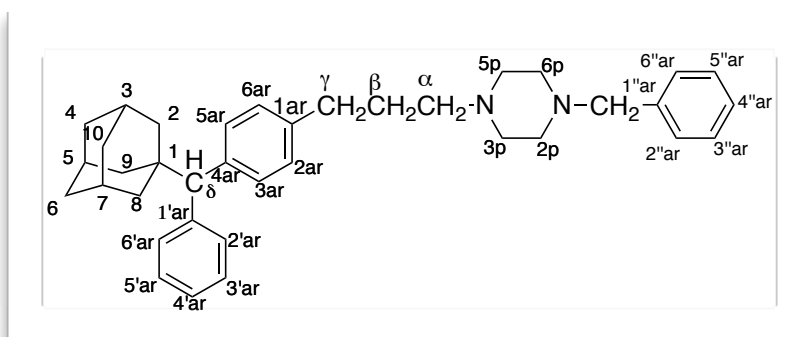
(2, 6-Cp), 58.13 (α -C), 65.99 (δ -C), 125.87 (4'-Car), 127.77 (2, 6-Car), 127.78 (3', 5'-Car), 129.91 (3, 5-Car), 130.01 (2', 6'-Car), 139.50 (1-Car), 139.69 (4-Car), 142.33 (1'-Car).

Διυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 241 °C (EtOH-Et₂O). Συγκρυσταλλώνονται με ένα μόριο νερού.

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₃₂ H ₄₆ Cl ₂ N ₂ • H ₂ O, (Mw 547.63)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	70.18	69.98
H	8.84	8.74
N	5.12	5.09

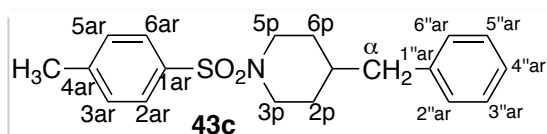
2.2.56. 1-Φαινυλομεθυλο-4-{3-[4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκυλο)φαινυλομεθυλο]φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (3, n=3, c)



Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=3)a. Κατά το χρωματογραφικό διαχωρισμό με διαλύτη έκλουσης μίγμα εξανίου: αιθέρα 2:1 εκλούεται πρώτο το σουλφοναμίδιο **43c**,

Απόδοση 40% Σ.τ.: 48-50 °C.

$^1\text{H-NMR}$, δ (ppm): 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.45 (t, 4H, $J = 4.7\text{Hz}$, 2, 6-Hp), 2.93 (br.



s, 4H, 3, 5-Hp), 3.40 (s, 2H, α -H), 7.15-7.18 (m, 5H, 2', 3', 4', 4', 6'-Har), 7.22-7.23 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB} = J_{A'B'} \approx 8.1\text{Hz}$, $J_{AA'} = J_{BB'} \approx 0\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.54-7.56 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB} = J_{A'B'} \approx 8.1\text{Hz}$, $J_{AA'} = J_{BB'} \approx 0\text{Hz}$, 2, 6-Har).

Στη συνέχεια εκλούεται το προϊόν **3 (n=3)c**.

Απόδοση 55% με μορφή ημίρρευστου στερεού.

$^1\text{H-NMR}$, δ (ppm): 1.45-1.48 (m, 3H, 2, 8, 9- H_{ax}), 1.53-1.55 (complex m, 9H, 2, 8, 9- H_{eq} , 4, 6, 10-H), 1.67-1.75 (m, 2H, β -H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.27-2.31 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$, α -H), 2.47-2.51 (t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$, γ -H), 2.22-2.55 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 3.37 (s, 1H, δ -H), 3.43 (s, 2H, ϵ -H), 6.98-7.00 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.07-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.19 (m, 3H, 3', 5', 4''-Har), 7.23-7.26 (m, 6H, 3, 5, 2'', 3'', 5'', 6''-Har), 7.33-7.35 (m, 2H, 2', 6'-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 28.38 (β -C), 28.76 (3, 5, 7-C), 33.18 (γ -C), 36.77, 36.83 (2, 8, 9-C), 41.09 (1, 4, 6, 10-C), 52.47 (2, 6-Cp), 53.11 (3, 5-Cp), 58.10 (α -C), 63.03 (ϵ -C), 66.00 (δ -C), 125.88 (4'-Car), 126.98 (4''-Car), 127.76 (2, 6, 3', 5'-Car), 128.15 (3'', 5''-Car), 129.19 (2'', 6''-Car), 129.92 (3, 5-Car), 130.02 (2', 6'-Car), 138.01 (1''-Car), 139.52 (1-Car), 139.56 (4-Car), 142.33 (1'-Car).

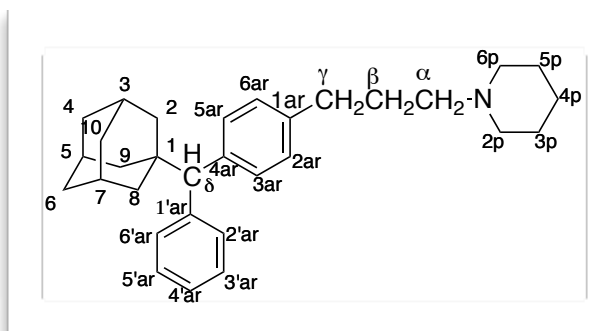
Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>250^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH-Et}_2\text{O}$). Συγκρυσταλλώνονται με ένα μόριο νερού.

Διπικρικό άλας Σ.τ.: $237-238^\circ\text{C}$ (dec) (acetone)

Ανάλυση διπικρικού άλατος:

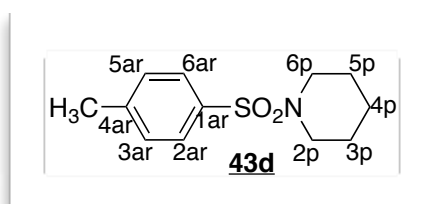
Μοριακός Τύπος $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$, (Mw 976.986)		
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	60.24	59.96
H	5.37	5.41
N	11.47	11.33

**2.2.57. 1-{3-[4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-
μεθυλο]φαινυλο]προπυλο}πιπεριδίνη (3, n=3, d)**



Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=3)**a**. Χρόνος βρασμού του τοξυλικού εστέρα **42** με το αιθανολικό διάλυμα της πιπεριδίνης: 10min. Κατά το χρωματογραφικό διαχωρισμό με διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο λαμβάνεται το σουλφοναμίδιο **43d**

Απόδοση 40% με μορφή κρυσταλλικού στερεού και Σ.τ.: 51-53 °C.



¹H-NMR, δ (ppm): 1.31-1.35 (m, 2H, 4-Hp), 1.53-1.57 (m, 4H, 3, 5-Hp), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.87-2.89 (t, 4H, J≈ 5.5Hz, 2, 6-Hp), 7.23-7.25 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.3Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0Hz, 3, 5-Har), 7.54-7.56 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.3Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0Hz, 2, 6-Har).

Στη συνέχεια κατά την έκλουση της στήλης με μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 98:2 λαμβάνεται το πιπεριδινικό προϊόν **3** (n=3)d.

Απόδοση 55% με μορφή ελαιώδους υγρού.

¹H-NMR δ (ppm): 1.33-1.34 (m, 2H, 4-Hp), 1.43-1.62 (very br. m, 16H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, 3, 5-Hp), 1.69-1.74 (m, 2H, β-H), 1.84 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.23-2.35 (m, 6H, α-H, 2, 6-Hp), 2.45-2.49 (t, 2H, J= 7.7Hz, γ-H), 3.36 (s, 1H, δ-H), 6.97-6.99 (d, 2H, J= 8.1Hz, 2, 6-Har), 7.07-7.10 (m, 1H, 4'-Har), 7.14-7.18 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.22-7.24 (d, 2H, J= 8.1Hz, 3, 5-Har), 7.32-7.33 (~d, 2H, J= 7.6Hz, 2', 6'-Har).

$$^{13}\text{C-NMR } \delta \text{ (ppm): } 24.36 \text{ (4-Cp), } 25.81 \text{ (3, 5-Cp), } 28.33 \text{ (}\beta\text{-C), } 28.77 \text{ (3, 5, 7-C), } 33.33 \text{ (}\gamma\text{-C), } 36.83 \text{ (2, 8, 9-C), } 41.09 \text{ (1, 4, 6, 10-C), } 54.46 \text{ (2, 6-Cp), } 58.93 \text{ (}\alpha\text{-C), } 66.00$$

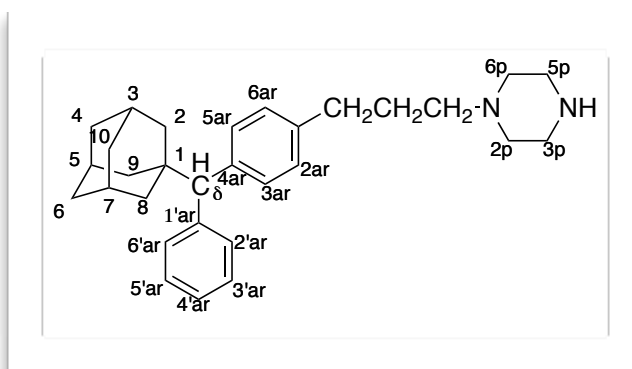
(δ -C), 125.86 (4'-Car), 127.77 (2, 6, 3', 5'-Car), 129.91 (3, 5-Car), 130.02 (2', 6'-Car), 139.47 (1-Car), 139.68 (4-Car), 142.36 (1'-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 230-232 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₃₁ H ₄₂ ClN, (M _w 464.1)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	80.22	80.02
H	9.17	9.28
N	3.02	2.99

2.2.58. 1-{3-[4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]φαινυλο]προπυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=3, **e**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα 800 mg (1.5 mmole) του *N*-βενζυλοπαραγώγου **3** (n=3)**e** και 800 mg παλλαδίου επί άνθρακος σε 20 ml μεθανόλης προστίθενται άπαξ και σε ατμόσφαιρα αργού 480 mg (7.5 mmole) μυρμηκικού αμμωνίου. Το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 1.5h με σύγχρονη παρακολούθηση της πορείας της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Μετά ψύξη ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και πλένεται με 20 ml χλωροφορμίου. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα χλωροφορμίου-μεθανόλης 5:1.

Απόδοση 420 mg (~64%) παχύρρευστου υγρού.

¹H-NMR δ (ppm): 1.44-1.47 (m, 3H, 2, 8, 9-H_{ax}), 1.53-1.56 (complex m, 9H, 2, 8, 9-H_{eq}, 4, 6, 10-H), 1.65-1.73 (m, 2H, β -H), 1.84 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.25-2.28 (t, 2H,

$J = 7.7\text{Hz}$, $\alpha\text{-H}$), 2.35 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 2.47-2.51 (t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$, $\gamma\text{-H}$), 2.82-2.84 (t, 4H, $J = 5\text{Hz}$, 3, 5-Hp), 2.88 (br. s, 1H, NH), 3.37 (s, 1H, $\delta\text{-H}$), 6.97-7.00 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.06-7.10 (m, 1H, 4'-Har), 7.15-7.19 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.23-7.25 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (m, 2H, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 28.16 ($\beta\text{-C}$), 28.76 (3, 5, 7-C), 33.20 ($\gamma\text{-C}$), 36.83 (2, 8, 9-C), 41.09 (1, 4, 6, 10-C), 45.69 (3, 5-Cp), 53.89 (2, 6-Cp), 58.54 ($\alpha\text{-C}$), 66.00 ($\delta\text{-C}$), 125.87 (4'-Car), 127.76 (2, 6, 3', 5'-Car), 129.92 (3, 5-Car), 130.01 (2', 6'-Car), 139.53 (1-Car), 139.56 (4-Car), 142.33 (1'-Car).

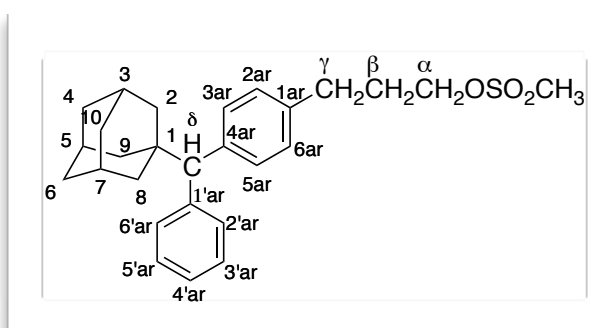
Φουμαρικό άλας (μοριακή αναλογία φουμαρικού οξέος/ βάσεως 1:2, όπως προκύπτει από το φάσμα ^1H -NMR του άλατος). Σ.τ.: 225-227 $^{\circ}\text{C}$ (dec) (EtOH-Et₂O).

Διπικρικό άλας Σ.τ.: 230-233 $^{\circ}\text{C}$ (acetone)

Ανάλυση διπικρικού άλατος:

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$, (Mw 886.86)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	56.87	56.58
H	5.23	5.41
N	12.64	12.38

2.2.59. Μεθανοσουλφονικός εστέρας της 4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο]βενζολοπροπανόλης (57)

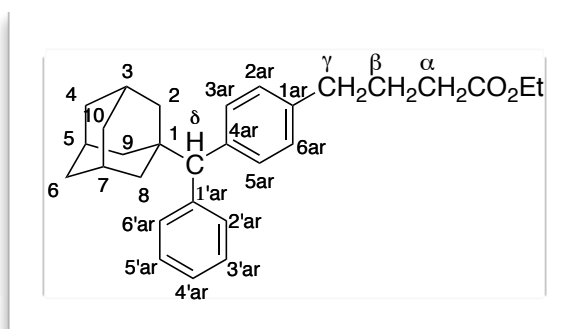


Παρασκευάζεται από την γ -φαινυλοπροπυλική αλκοόλη **41**, όπως περιγράφεται για το μεζυλικό εστέρα **4**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο λαμβάνεται ως αφρώδες στερεό.

Απόδοση 68%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.46-1.54 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.86 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 1.95-1.99 (m, 2H, β -H), 2.61-2.63 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, γ -H), 2.87 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 1H, δ -H), 4.13-4.14 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, α -H), 7.00-7.02 (d, 2H, 2, 6-Har), 7.09-7.12 (m, 1H, 4'-Har), 7.17-7.21 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.27-7.29 (d, 2H, $J = 8$ Hz, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2', 6'-Har).

2.2.60. 4-[α -(1-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]βενζολοβουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**59**)



Σε πρώτο στάδιο παρασκευάζεται το βουτυρονιτρίλιο **58**, από τον μεξυλικό εστέρα **57**, όπως περιγράφεται για το νιτρίλιο **5**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 4:1 λαμβάνεται το βουτυρονιτρίλιο **58**, ως κρυσταλλικό στερεό.

Απόδοση 84% Σ.τ.: 110-112 °C.

IR (nujol) ν ($\text{C}\equiv\text{N}$): 2243 cm^{-1} .

Σε δεύτερο στάδιο το νιτρίλιο **58** αλκοολολύεται προς τον εστέρα **59**, όπως περιγράφεται για την παρασκευή του εστέρα **6**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αιθέρα λαμβάνεται ο εστέρας **59**.

Απόδοση 89% Σ.τ.: 94-96 °C (*n*-pentane).

IR (nujol) ν ($\text{C}=\text{O}$): 1730.5 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.14-1.17 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 1.45-1.54 (complex m, 12H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H), 1.80-1.88 (m, 5H, 3, 5, 7-H, β -H), 2.20-2.24 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, α -H), 2.50-2.54 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, γ -H), 3.37 (s, 1H, δ -H), 3.99-4.05 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.1$ Hz, CH_3CH_2), 6.98-7.00 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, 2, 6-Har), 7.07-7.11 (m,

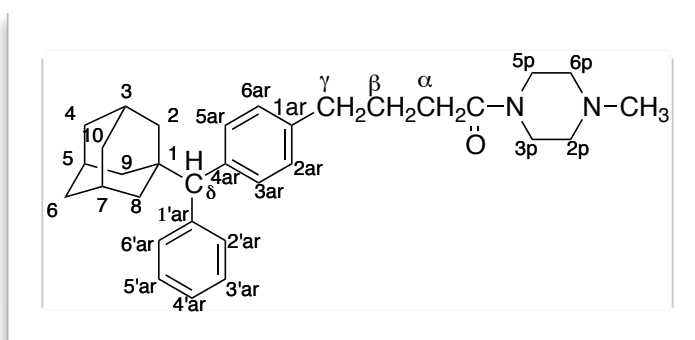
1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (d, 2H, J= 8.1 Hz, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (d, 2H, J=7.3 Hz, 2', 6'-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 14.22 (CH₃CH₂), 26.40 (β-C), 28.78 (3, 5, 7-C), 33.75 (α-C) 34.62 (γ-C), 36.79, 36.84 (2, 8, 9-C), 41.11 (1, 4, 6, 10-C), 60.21 (CH₃CH₂), 66.03 (δ-C), 125.91 (4'-Car), 127.79 (2, 6,-Car), 127.94 (3', 5'-Car), 130.00 (3, 5-Car), 130.02 (2', 6'-Car), 138.92 (1-Car), 139.76 (4-Car), 142.32 (1'-Car), 173.53 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₉ H ₃₆ O ₂ (Mw 416.578)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	83.61	83.72
H	8.71	8.58

2.2.61. 1-Μεθυλο-4-{4-[α-(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλοβουτανοϋλο}πιπεραζίνη (**60a**)



Το βουτυραμίδιο **60a** παρασκευάζεται από τον εστέρα **59**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **7a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 λαμβάνεται ως κολλώδες προϊόν.

Απόδοση 87%.

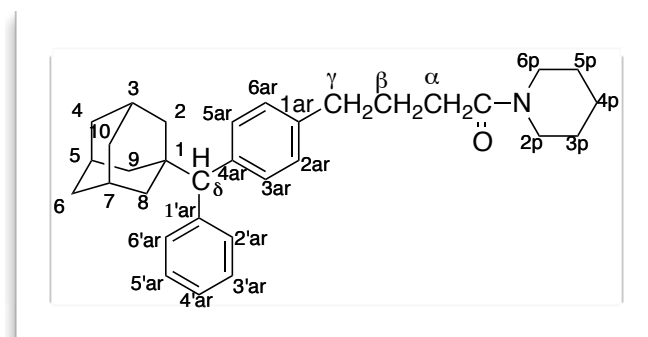
IR (film) ν (C=O): 1641.4 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.48 (m, 3H, 2, 8, 9-H_{ax}), 1.54-1.57 (complex m, 9H, 2, 8, 9-H_{eq}, 4, 6, 10-H), 1.85-1.86 (m, 5H, 3, 5, 7, β-H), 2.19-2.24 (m, 4H, 2-Hp, α-H), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.27-2.29 (t, 2H, J= 5Hz, 6-Hp), 2.53-2.57 (t, 2H, J= 7.4Hz, γ-H) 3.26-3.29 (t, 2H, J= 5Hz, 3-Hp), 3.38 (s, 1H, δ-H), 3.55 (br. s, 2H, 5-Hp), 6.99-7.01 (d, 2H, J=

8Hz, 2, 6-Har), 7.08-7.12 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (d, 2H, J= 8Hz, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (d, 2H, J= 7.5Hz, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 26.56 (β -C), 28.76 (3, 5, 7-C), 32.31 (α -C) 34.70 (γ -C), 36.78, 36.82 (2, 8, 9-C), 41.10 (1, 4, 6, 10-C), 41.26 (5-Cp), 45.23 (3-Cp), 45.90 (CH_3), 54.65 (6-Cp), 55.00 (2-Cp), 66.01 (δ -C), 125.91 (4'-Car), 127.78 (2, 6,-Car), 127.94 (3', 5'-Car), 129.99 (3, 5-Car), 130.01 (2', 6'-Car), 139.11 (1-Car), 139.74 (4-Car), 142.31 (1'-Car), 171.22 (C=O).

2.2.62. 1-{4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]φαινυλοβουτανουόλο}πιπεριδίνη (**60b**)



Το βουτυραμίδιο **60b** παρασκευάζεται από τον εστέρα **59**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **7b**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλυσης μίγμα χλωροφορμίου-μεθανόλης 9:1 λαμβάνεται ως κολλώδες προϊόν.

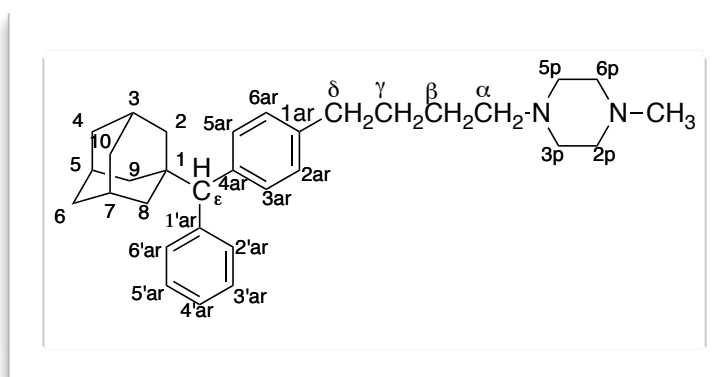
Απόδοση σχεδόν ποσοτική.

IR (film) ν (C=O): 1640 cm^{-1} .

^1H -NMR δ (ppm): 1.41-1.57 (very complex m, 18H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, 3, 4, 5-Hp), 1.84-1.85 (m, 5H, 3, 5, 7-H, β -H), 2.20-2.24 (t, 2H, J= 7.7Hz, α -H), 2.53-2.57 (t, 2H, J= 7.5Hz, γ -H), 3.19 (br. s, 2H, 2-Hp), 3.37 (s, 1H, δ -H), 3.44 (br. s, 2H, 6-Hp), 7.00-7.02 (d, 2H, J= 8Hz, 2, 6-Har), 7.08-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.20 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.25-7.27 (d, 2H, J= 8Hz, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (d, 2H, J=7.5Hz, 2', 6'-Har).

^{13}C -NMR δ (ppm): 24.67 (4-Cp), 25.70 (5-Cp), 26.59 (β -C), 26.86 (3-Cp), 28.91 (3, 5, 7-C), 32.71 (α -C) 34.96 (γ -C), 36.92, 36.97 (2, 8, 9-C), 41.24 (1, 4, 6, 10-C), 42.70 (6-Cp), 46.72 (2-Cp), 66.15 (δ -C), 126.04 (4'-Car), 127.92 (2, 6-Car), 128.09 (3', 5'-Car), 130.11 (3, 5-Car), 130.17 (2', 6'-Car), 139.43 (1-Car), 139.60 (4-Car), 142.49 (1'-Car), 171.21 (C=O).

2.2.63. 1-Μεθυλο-4-{4-[4-[α -(1-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]φαινυλο]βουτυλο}πιπεραζίνη (**3**, n=4, **a**)



Η βουτυλοπιπεραζίνη **3** (n=4)**a** παρασκευάζεται με αναγωγή του αμιδίου **60a** με LiAlH₄ όπως περιγράφεται για την αμίνη **1a**.

Απόδοση 89% παχύρρευστου προϊόντος

¹H-NMR δ (ppm): 1.45-1.54 (very complex m, 16H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, β-H, γ-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.24-2.28 (t, 2H, J= 7.5Hz, α-H), 2.47-2.51 (t, 2H, J= 7.5Hz, δ-H), 2.19-2.32 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6,-Hp), 3.37 (s, 1H, ε-H), 6.97-6.99 (d, 2H, J= 8.1Hz, 2, 6-Har), 7.07-7.11 (m, 1H, 4'-Har), 7.16-7.19 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.24-7.26 (d, 2H, J= 8.1Hz, 3, 5-Har), 7.33-7.35 (m, 2H, 2', 6'-Har).

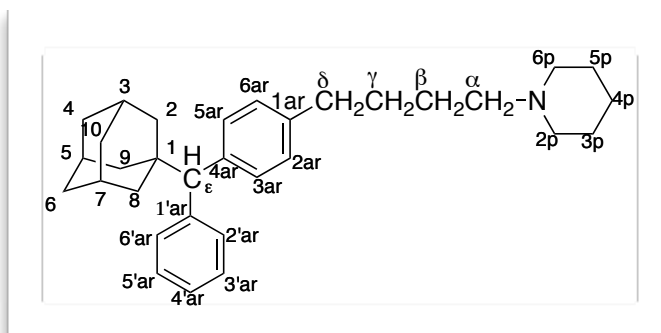
¹³C-NMR δ (ppm): 26.54 (γ-C), 28.82 (3, 5, 7-C), 29.21 (β-C) 35.29 (δ-C), 36.80, 36.82, 36.87 (2, 8, 9-C), 41.15 (1, 4, 6, 10-C), 46.00 (CH₃), 53.16 (3, 5-Cp), 55.09 (2, 6-Cp), 58.49 (α-C), 66.04 (ε-C), 125.86 (4'-Car), 127.26 (2, 6,-Car), 127.83 (3', 5'-Car), 129.91 (3, 5-Car), 130.03 (2', 6'-Car), 139.46 (1-Car), 139.94 (4-Car), 142.40 (1'-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: >250 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₃₂ H ₄₆ Cl ₂ N ₂ , (Mw 529.64)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	72.57	72.65
H	8.75	9.02
N	5.29	5.23

**2.2.64. 1-{4-[4-[α-(1-Τρικυκλο[3.3.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-
μεθυλο]φαινυλο]βουτυλο}πιπεριδίνη (3, n=4, b)**



Η βουτυλοπιπεριδίνη **3** (**n=4**)**b** παρασκευάζεται με αναγωγή του αμιδίου **60b** με LiAlH_4 όπως περιγράφεται για την αμίνη **1b**.

Απόδοση 97% παχύρρευστου προϊόντος

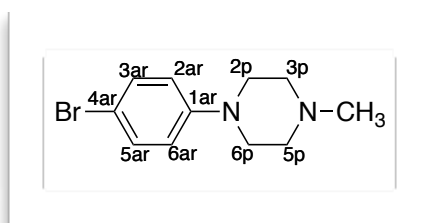
¹H-NMR δ (ppm): 1.32-1.36 (m, 2H, 4-Hp), 1.42-1.58 (very br. m, 20H, 2, 4, 6, 8, 9, 10-H, 3, 5-Hp, β-H, γ-H), 1.85 (br. s, 3H, 3, 5, 7-H), 2.18-2.22 (t, 2H, J= 7.5Hz, α-H), 2.15-2.33 (very br. s, 4H, 2, 6-Hp), 2.47-2.50 (t, 2H, J= 7Hz, δ-H), 3.37 (s, 1H, ε-H), 6.97-6.99 (d, 2H, J= 8Hz, 2, 6-Har), 7.07-7.10 (m, 1H, 4'-Har), 7.15-7.19 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.23-7.25 (d, 2H, J= 8Hz, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (d, 2H, J= 7.6Hz, 2', 6'-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 24.49 (4-Cp), 25.95 (3, 5-Cp), 26.66 (γ-C), 29.45 (3, 5, 7-C), 30.36 (β-C), 35.39 (δ-C), 36.85, 36.93 (2, 8, 9-C), 41.20 (1, 4, 6, 10-C), 54.65 (2, 6-Cp), 59.42 (α-C), 66.10 (ε-C), 125.90 (4'-Car), 127.80 (2, 6-Car), 127.87 (3', 5'-Car), 129.94 (3, 5-Car), 130.09 (2', 6'-Car), 139.47 (1-Car), 140.08 (4-Car), 142.40 (1'-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 226-228 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₃₂ H ₄₄ ClN, (Mw 478.164)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	80.38	80.29
H	9.28	9.51
N	2.93	2.82

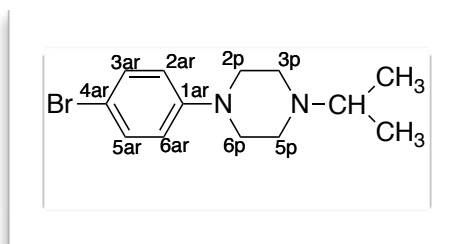
2.2.65. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνη (61a)

Μίγμα 1.1 g (4 mmole) υδροχλωρικού άλατος της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεραζίνης (**65**) και 3.6 ml διαλύματος φορμαλδεϋδης 37% σε 35 ml μεθανόλης θερμαίνεται υπό ανάδευση στους 80 °C επί 1hr. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0 °C, προστίθενται 4.5 ml διχλωρομεθανίου και κατά δόσεις 3.8-3.9 g νατριοκυανοβορουδριδίου. Δημιουργείται αφρισμός και η ανάδευση συνεχίζεται στους 0 °C για 1hr. Περιοδικά ελέγχεται το pH του μίγματος και ρυθμίζεται περίπου στο 6 με προσθήκη σταγόνων οξικού οξέος (~6 σταγόνες). Το κατέργασμα αλκαλοποιείται με στάγδην προσθήκη διαλύματος NaOH 10% μέχρι pH $\geq$ 10 και οι διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Τα συνενωμένα οργανικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5.

Απόδοση 830 mg (87%) στερεού προϊόντος Σ.τ.: 83-85 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.48-2.50 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} = 5Hz, 3, 5-Hp), 3.09-3.11 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} = 5Hz, 2, 6-Hp), 6.71-6.73 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} = 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} = 0 Hz, 2, 6-Har), 7.25-7.27 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} = 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} = 0 Hz, 3, 5-Har).

2.2.66. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-(1-μεθυλαιθυλο)πιπεραζίνη (**61b**)

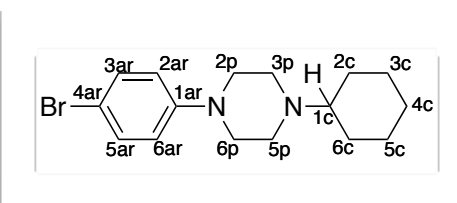


Σε αναδευόμενο μίγμα 3 g (10.6 mmole) υδροχλωρικού άλατος της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεραζίνης (**65**), 628 mg (10.6 mmole) ακετόνης και 40 ml 1,2-διχλωροαιθανίου προστίθενται άπαξ 3.37 g (15.9 mmole) νατριοτριακετοξυβοροϋδριδίου και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου και σε ατμόσφαιρα αργού για 1hr. Προστίθενται άλλα 628 mg (10.6 mmole) ακετόνης και η ανάδευση συνεχίζεται σε ατμόσφαιρα αργού για 25hr. Το μίγμα κατεργάζεται με 20 ml 1N NaOH και εκχυλίζεται με άλλα 50 ml αιθέρα και οι συνενωμένες αιθερικές στοιβάδες πλένονται με 75 ml νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5.

Απόδοση 2.04 g (69%) Στερεού προϊόντος Σ.τ.: 120-122 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 1.01-1.02[d, 6H, J= 6.4Hz, (CH₃)₂CH], 2.59-2.69[m, 5H, (CH₃)₂CH, 3, 5-Hp], 3.09-3.11 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX}≈ 5Hz, 2, 6-Hp), 6.71-6.73 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 9.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.25-7.27 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 9.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

2.2.67. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)-4-κυκλοεξυλοπιπεραζίνη (**61c**)



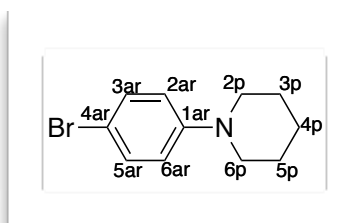
Παρασκευάζεται όπως περιγράφεται για την ισοπροπυλοπιπεραζίνη **61b**, από το υδροχλωρικό άλας της 1-(4-βρωμοφαινυλο)πιπεραζίνης (**65**) και κυκλοεξανόνη. Μετά

την χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως κρυσταλλικό στερεό

Απόδοση 64% Σ.τ.: 114-116 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 1.01-1.13 (m, 1H, 4-Hc_{ax}), 1.14-1.25 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-Hc_{ax}), 1.50-1.55 (m, 1H, 4-Hc_{eq}), 1.73-1.75 (m, 2H, 3, 5-Hc_{eq}), 1.78-1.85 (m, 2H, 2, 6-Hc_{eq}), 2.19-2.32 (m, 1H, 1-Hc_{ax}), 2.63-2.66 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5 Hz, 3, 5-Hp), 3.08-3.10 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5 Hz, 2, 6-Hp), 6.70-6.73 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 9.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.24-7.27 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 9.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

2.2.68. 1-(4-Βρωμοφαινυλο)πιπεριδίνη (**61d**)

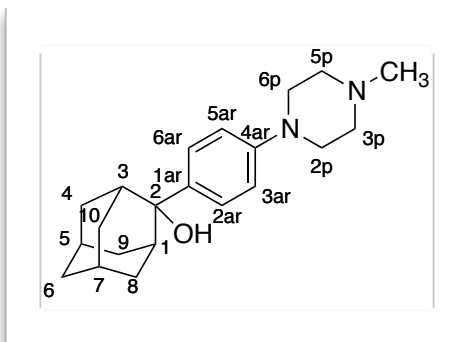


Σε αναδευόμενο μίγμα 1.77 g (8 mmole) π-βρωμοανιλίνης (**67**) και 1.62 g (19.2 mmole) NaHCO₃ σε 40 ml νερό προστίθεται 40 mg δωδεκυλοθειικού νατρίου. Το μίγμα αναδεύεται για 5 min στους 80 °C και Στη συνέχεια προστίθενται 2.21 g (9.6 mmole) 1,5-διβρωμοπεντανίου. Η ανάδευση συνεχίζεται στους 80 °C για 8 h και μετά ψύξη το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι συνενωμένες οργανικές στοιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα n-εξανίου-οξικού αιθυλεστέρα 3:1.

Απόδοση 1.55 g (81%) Στερεό προϊόν Σ.τ.: 69-71 °C.

¹H-NMR δ (ppm): 1.48-1.53 (m, 2H, 4-Hp), 1.59-1.65 (m, 4H, 3, 5-Hp), 3.03-3.06 (t, 4H, J = 5.6 Hz, 2, 6-Hp), 6.71-6.73 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.23-7.25 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

2.2.69. 2-[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**64a**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 2 g (7.8 mmole) 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνης (**61a**) σε 15 ml άνυδρου THF προστίθενται στους -80 °C και σε ατμόσφαιρα αργού 6.5 ml διαλύματος n-βουτυλολιθίου 1.6M (10 mmole) σε εξάνιο. Σχηματίζεται εναιώρημα το οποίο αναδεύεται στους -80 °C για 2h και Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην 1.65 g (11 mmole) 2-αδαμαντανόνης (**63**) σε 15 ml άνυδρου THF. Το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού μέχρις ότου αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίζεται επιπλέον 1.5hr. Μετά υδρόλυση του μίγματος υπό ψύξη με νερό οι διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο, τα συνενωμένα εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το στερεό υπόλειμμα κατεργάζεται με αιθέρα και το κατέργασμα αφήνεται στο ψυγείο για μία νύχτα. Το στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση και πλένεται με μικρή ποσότητα παγόψυχρου αιθέρα.

Απόδοση 1.73 g (68%) Στερεού προϊόντος επί του βρωμιδίου **61a**. Σ.τ.: 191-193 °C.

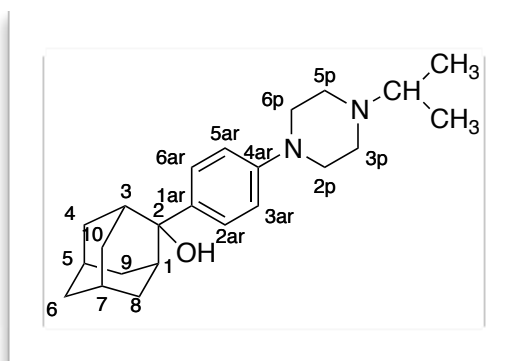
¹H-NMR δ (ppm): 1.64 (br. s, 10H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, OH), 1.82 (s, 1H, 7-H), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.44 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.48-2.50 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5Hz, 3, 5-Hp), 3.12-3.14 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5Hz, 2, 6-Hp), 6.82-6.85 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.34-7.36 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 26.96 (7-C), 27.48 (5-C), 32.97 (4, 9-C), 34.92 (8, 10-C), 35.72 (1, 3-C), 37.75 (6-C), 46.10 (CH₃), 48.65 (2, 6-Cp), 55.06 (3, 5-Cp), 75.24 (2-C), 115.67 (3, 5-Car), 126.29 (2, 6-Car), 136.36 (4-Car), 150.00 (1-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O, (Mw 326.48)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	77.26	76.98
H	9.26	9.51
N	8.58	8.54

2.2.70. 2-{4-[4-(1-Μεθυλαιθυλο)-1-πιπεραζινυλο]-φαινυλο}-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**64b**)



Παρασκευάζεται από την 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-ισοπροπυλοπιπεραζίνη (**61b**) και την 2-αδαμαντανόνη (**63**), όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **64a**.

Απόδοση 81% επί του βρωμιδίου **61b**. Σ.τ.: 198-200 °C (Et₂O).

IR (KBr) ν (OH): 3275 cm⁻¹.

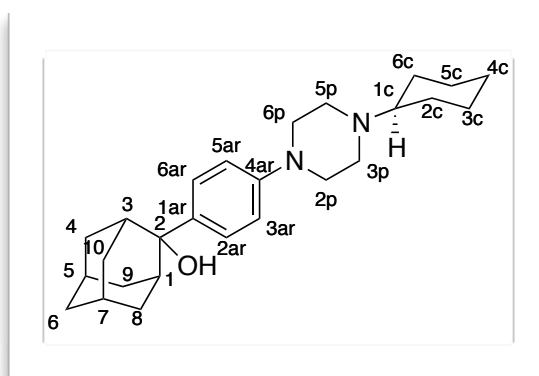
¹H-NMR δ (ppm): 1.02-1.04[d, 6H, J=6.4Hz, (CH₃)₂CH], 1.64 (br. s, 10H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, OH), 1.82 (s, 1H, 7-H), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.45 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.61-2.68 (m, 5H, (CH₃)₂CH, 3, 5-H_p), 3.15-3.16 (m, 4H, 2, 6-H_p), 6.83-6.86 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}), 7.34-7.36 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}).

¹³C-NMR δ (ppm): 18.61 (CH₃), 26.97 (7-C), 27.49 (5-C), 32.98 (4, 9-C), 34.93 (8, 10-C), 35.71 (1, 3-C), 37.76 (6-C), 48.77 (2, 6-C_p), 40.07 (3, 5-C_p), 54.51[(CH₃)₂CH], 75.30 (2-C), 115.64 (3, 5-C_{ar}), 126.23 (2, 6-C_{ar}), 136.16 (4-C_{ar}), 150.10 (1-C_{ar}).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$C_{23}H_{34}N_2O$, (Mw 354.53)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	77.92	77.68
H	9.67	9.72
N	7.90	7.75

2.2.71. 2-[4-(4-Κυκλοεξυλο-1-πιπεραζινυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**64c**)



Παρασκευάζεται από την 1-(4-βρωμοφαινυλο)-4-κυκλοεξυλοπιπεραζίνη (**62c**) και την 2-αδαμαντανόνη (**63**), όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **64a**.

Απόδοση 63% επί του βρωμιδίου **61c**. Σ.τ.: 211-213 °C (Et₂O).

IR (KBr) ν (OH): 3312.6 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.01-1.12 (m, 1H, 4-Hc_{ax}), 1.13-1.25 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-Hc_{ax}), 1.56-1.59 (m, 1H, 4-Hc_{eq}), 1.63 (br. s, 10H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, OH), 1.72-1.79 (m, 2H, 3, 5-Hc_{eq}), 1.80-1.88 (m, 3H, 7-H, 2, 6-Hc_{eq}), 2.17-2.28 (m, 1H, 1-Hc_{ax}), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.45 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.64-2.67 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 4.8Hz, 3, 5-H_p), 3.13-3.15 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 4.8Hz, 2, 6-H_p), 6.83-6.85 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 9Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}), 7.33-7.36 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 9Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}).

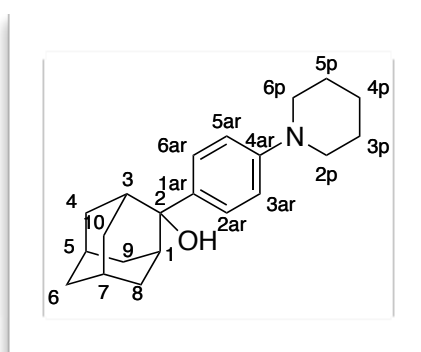
¹³C-NMR δ (ppm): 25.84 (3, 5-Cc), 26.28 (4-Cc), 26.97 (7-C), 27.49 (5-C), 28.94 (3, 5-Cc), 32.98 (4, 9-C), 34.93 (8, 10-C), 35.71 (1, 3-C), 37.76 (6-C), 49.01 (2, 6-Cp),

49.18 (3, 5-Cp), 63.53 (1-Cc), 75.29 (2-C), 115.60 (3, 5-Car), 126.22 (2, 6-Car), 136.12 (4-Car), 150.16 (1-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O, (Mw 394.578)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	79.14	78.92
H	9.71	9.84
N	7.10	7.01

2.2.72. 2-[4-(1-πιπεριδινυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο- [3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**64d**)



Παρασκευάζεται από την 1-(4-βρωμοφαινυλο)-πιπεριδίνη (**62d**) και την 2-αδαμαντανόνη (**63**), όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **64a**.

Απόδοση 89% επί του βρωμιδίου **61d**. Σ.τ.: 161-163 °C (Et₂O).

IR (KBr) ν (OH): 3312.6 cm⁻¹.

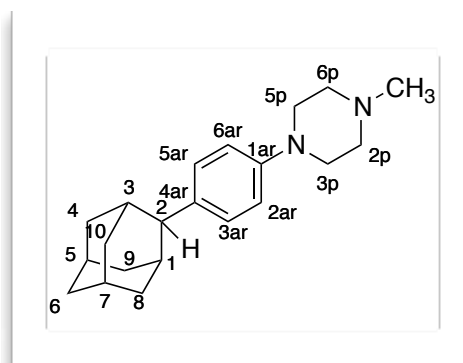
¹H-NMR δ (ppm): 1.37 (s, 1H, OH), 1.50-1.51 (br. s, 2H, 4-Hp), 1.63 (br. s, 13H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, 3, 5-Hp), 1.81 (br. s, 1H, 7-H), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.45 (s, 2H, 1, 3-H), 3.09 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 6.84-6.86 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.32-7.34 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 24.27 (4-Cp), 25.80 (3, 5-Cp), 26.98 (7-C), 27.50 (5-C), 32.94 (4, 9-C), 34.94 (8, 10-C), 35.70 (1, 3-C), 37.77 (6-C), 50.22 (2, 6-Cp), 75.30 (2-C), 116.04 (3, 5-Car), 126.15 (2, 6-Car), 135.65 (4-Car), 150.90 (1-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₁ H ₂₉ NO, (Mw 311.449)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	80.98	81.09
H	9.39	9.34
N	4.50	4.60

2.2.73. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=0, **a**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **64a** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=1)**a**. Η πιπεραζίνη (**4**, n=0, **a**) παραλαμβάνεται μετά από χρωματογραφία με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5.

Απόδοση 82% Σ.τ.: 148-150 °C (Et₂O).

¹H-NMR δ (ppm): 1.43-1.48 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.68 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.74-1.80 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.83-1.85 (m, 2H, 8-H), 1.90-1.95 (m, 3H, 7, 10-H), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.34 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.49-2.53 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 4.8 Hz, 2, 6-H_p), 2.86 (s, 1H, 2-H), 3.10-3.15 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 4.8 Hz, 3, 5-H_p), 6.81-6.85 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}), 7.15-7.19 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.8 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}).

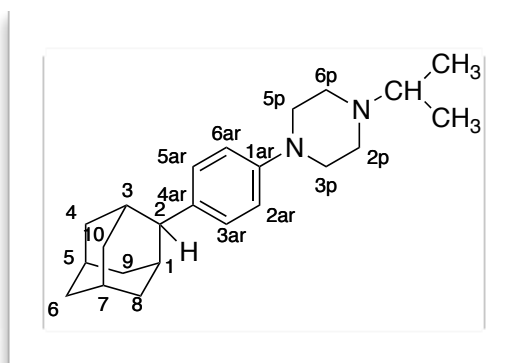
¹³C-NMR δ (ppm): 27.81 (7-C), 28.09 (5-C), 31.03 (1, 3-C), 31.91 (4, 9-C), 37.97 (6-C), 39.12 (8, 10-C), 46.09 (2-C), 46.13 (CH₃), 49.28 (3, 5-C_p), 52.22 (2, 6-C_p), 115.86 (2, 6-C_{ar}), 127.41 (3, 5-C_{ar}), 135.76 (1-C_{ar}), 148.79 (4-C_{ar}).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 249-251 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₁ H ₃₁ ClN ₂ , (Mw 346.925)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	72.70	72.45
H	9.01	9.21
N	8.07	8.01

2.2.74. 1-(1-Μεθυλαιθυλο)-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκυλο)φαινυλο]πιπεραζίνη (4,n=0, b)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **64b** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=1)a.

Απόδοση 91% μετά από χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου μεθανόλης 95:5. Σ.τ.: 105-107 °C (Et₂O-*n*-pentane).

¹H-NMR δ (ppm): 1.02-1.04[d, 6H, J=6.8Hz, (CH₃)₂CH] 1.44-1.47 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.68 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.76-1.80 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}) 1.83-1.86 (m, 2H, 8-H), 1.89-1.93 (m, 3H, 7, 10-H), 2.34 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.61-2.63[m, 5H, 2, 6-Hp, (CH₃)₂CH], 2.86 (s, 1H, 2-H), 3.11-3.14 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX}≈ 4.8Hz, 3, 5-Hp), 6.82-6.84 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.15-7.17 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

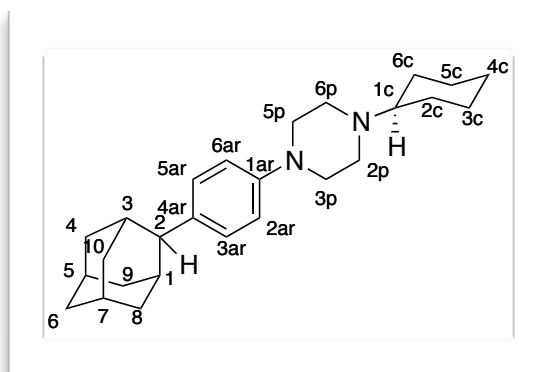
¹³C-NMR δ (ppm): 18.61 (CH₃), 27.81 (7-C), 28.10 (5-C), 31.01 (1, 3-C), 31.91 (4, 9-C), 37.96 (6-C), 39.12 (8, 10-C), 46.07 (2-C), 48.84 (3, 5-Cp), 49.66 (2, 6-Cp), 54.53 (m, 1H, CH), 115.88 (2, 6-Car), 127.87 (3, 5-Car), 135.54 (1-Car), 148.77 (4-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 279-280 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$C_{23}H_{35}ClN_2$, (Mw 375.03)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	73.66	73.42
H	9.41	9.58
N	7.47	7.38

2.2.75. 1-Κυκλοεξυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=0, **c**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **64c** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=1)**a**.

Απόδοση 86% μετά από χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου μεθανόλης 95:5. Σ.τ.: 170-172 °C (Et₂O).

¹H-NMR δ (ppm): 1.05-1.08 (m, 1H, 4-H_{cax}), 1.12-1.21 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-H_{cax}), 1.44-1.47 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.56-1.59 (br. d, 1H, 4-H_c_{eq}), 1.68 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.74-1.79 (m, 4H, 4, 9-H_{ax} 3, 5-H_c_{eq}), 1.83-1.93 (m, 7H, 7, 8, 10-H, 2, 6-H_c_{eq}), 2.23 (br. s, 1H, 1-H_{cax}), 2.34 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.66-2.68 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5Hz, 2, 6-H_p), 2.86 (s, 1H, 2-H), 3.11-3.13 (t, 4H, A₂X₂, J_{AX} ≈ 5Hz, 3, 5-H_p), 6.82-6.84 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.5Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}), 7.15-7.17 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.5Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}).

¹³C-NMR δ (ppm): 25.86 (3, 5-C_c), 26.30 (4-C_c), 27.82 (7-C), 28.10 (5-C), 28.96 (2, 6-C_c), 31.01 (1, 3-C), 31.91 (4, 9-C), 37.97 (6-C), 39.12 (8, 10-C), 46.07 (2-C),

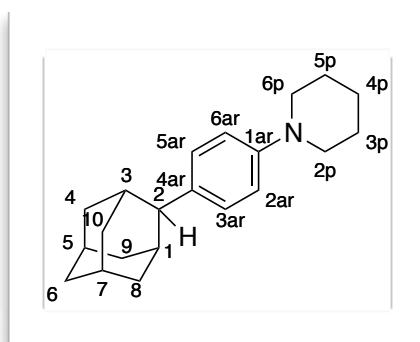
49.10 (3, 5-Cp), 49.79 (2, 6-Cp), 63.56 (1-Cc), 115.85 (2, 6-Car), 127.36 (3, 5-Car), 135.50 (1-Car), 148.79 (4-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 273-275 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₆ H ₃₉ ClN ₂ , (Mw 415.039)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	75.24	74.98
H	9.42	9.63
N	6.75	6.49

2.2.76. 1-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]-πιπεριδίνη (4,n=0, d)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **64d** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη **3** (n=1)a.

Απόδοση 89.9% μετά από χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο. Σ.τ.: 115-117 °C (Et₂O-*n*-pentane).

¹H-NMR δ (ppm): 1.44-1.52 (very br. m, 4H, 4, 9-H_{eq}, 4-Hp), 1.62-1.66 (m, 4H, 3, 5-Hp), 1.68 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.77-1.80 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.83-1.86 (m, 2H, 8,-H), 1.89-1.93 (m, 3H, 7, 10-H), 2.34 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.86 (s, 1H, 2-H), 3.04-3.07 (t, 4H, J= 5.6Hz, 2, 6-Hp), 6.83-6.86 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 2, 6-Har), 7.14-7.16 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8.5Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 3, 5-Har).

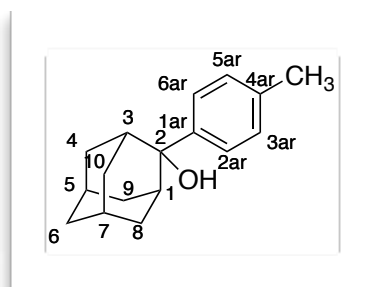
¹³C-NMR δ (ppm): 24.31 (4-Cp), 25.97 (3, 5-Cp), 27.84 (7-C), 28.12 (5-C), 31.03 (1, 3-C), 31.93 (4, 9-C), 38.00 (6-C), 39.14 (8, 10-C), 46.08 (2-C), 50.95 (2, 6-Cp), 116.39 (2, 6-Car), 127.30 (3, 5-Car), 135.16 (1-Car), 149.69 (4-Car).

Φουμαρικό άλας Σ.τ.: 112-114 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₅ H ₃₃ NO ₄ , (Mw 411.561)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	72.96	73.05
H	8.08	8.02
N	3.40	3.51

2.2.77. 2-(4-Μεθυλοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκανόλη (**68**)



Σε αναδευόμενο διάλυμα π-τολυλομαγνησιοβρωμιδίου παρασκευασμένου με το συνηθισμένο τρόπο από 0.8 g (0.033 grat) торνευμάτων μαγνησίου και 6 g (0.035mole) π-βρωμοτολουολίου σε 50 ml άνυδρου αιθέρα, προστίθεται στάγδην και σε ατμόσφαιρα αργού 2.25 g (0.015mole) 2-αδαμαντανόνης (**63**) διαλυμένα σε 20 ml άνυδρου THF. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3h και Στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη υδροχλωρικού οξέος 10%. Παραλαμβάνεται η οργανική στοιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος n-εξανίου-αιθέρα σε αναλογία 92.5:7.5.

Απόδοση 2.7 g (75%) στερεού προϊόντος. Σ.τ.: 70-71 °C (Et₂O-*n*-pentane).

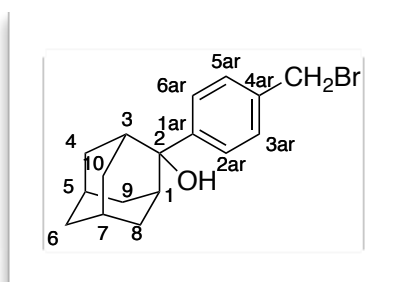
IR (nujol) ν (OH): 3449 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.39 (s, 1H, OH), 1.64-1.66 (m, 9H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H), 1.82 (br. s, 1H, 7-H), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.47 (br. s, 2H, 1,

3-H), 7.10-7.12 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{ Hz}$, 3, 5-Har), 7.34-7.36 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{ Hz}$, 2, 6-Har).

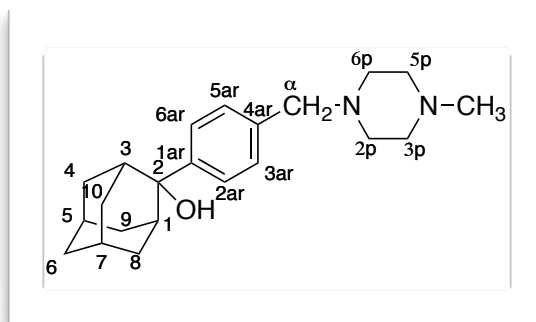
^{13}C -NMR δ (ppm): 20.97 (CH_3), 26.94 (7-C), 27.43 (5-C), 32.95 (4, 9-C), 34.91 (8, 10-C), 35.61 (1, 3-C), 37.69 (6-C), 75.45 (2-C), 125.29 (2, 6-Car), 129.35 (3, 5-Car), 136.88 (1-Car), 142.42 (4-Car).

2.2.78. 2-(4-Βρωμομεθυλοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκανόλη (**69**)



Σε διάλυμα 970 mg (4 mmole) της καρβινόλης **68** σε 20 ml άνυδρου τετραχλωράνθρακα προστίθενται 890 mg (5 mmole) NBS και 150 mg διβενζοϋλοϋπεροξειδίου και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα και την επομένη φέρεται σε βρασμό για 2h. Μετά ψύξη το κατέργασμα διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με τετραχλωράνθρακα. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα εξατμίζονται και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης. Κατά την έκλουση με μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 4:1 λαμβάνονται 1.28 g ημιστερεού προϊόντος. Από την μελέτη του φάσματος ^1H -NMR φαίνεται ότι πρόκειται για μίγμα του επιθυμητού βενζυλοβρωμιδίου **69** περιεκτικότητας ~78% (CH_2Br , δ :4.43ppm) και του αντίστοιχου βενζαλοδιβρωμιδίου σε περιεκτικότητα ~22% (CHBr_2 , δ :6.59ppm). Το προϊόν χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

2.2.79. 2-[4-(4-Μεθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**70a**)



Σε διάλυμα 600 mg (1.87 mmole) άμορφου βενζυλοβρωμιδίου **69** σε 15 ml άνυδρου THF προστίθεται 1 ml 1-μεθυλοπιπεραζίνης και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου και σε ατμόσφαιρα αργού για μία νύχτα. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) και μετά την ολοκλήρωσή της το THF απομακρύνεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Τα συνενωμένα οργανικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης και κατά την έκλυση με μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης σε αναλογία 95:5 λαμβάνεται η αμιναλκοόλη **70a**.

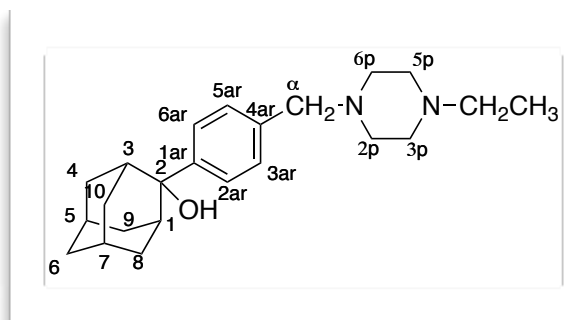
Απόδοση 320 mg (50%) στερεού προϊόντος χαμηλού σημείου τήξεως.

IR (KBr) ν (OH): 3151.5cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.59 (s, 1H, OH), 1.64-1.67 (m, 9H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H), 1.83 (s, 1H, 7-H), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.26-2.65 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.32-2.35 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.48 (br. s, 2H, 1, 3-H), 3.43 (s, 2H, α-H), 7.23-7.25 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.40-7.42 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 26.90 (7-C), 27.93 (5-C), 32.93 (4, 9-C), 34.86 (8, 10-C), 35.65 (1, 3-C), 37.65 (6-C), 45.88 (CH₃), 52.86 (3, 5-Cp), 54.99 (2, 6-Cp), 62.51 (α-C), 75.42 (2-C), 125.27 (2, 6-Car), 129.44 (3, 5-Car), 136.88 (1-Car), 144.21 (4-Car).

2.2.80. 2-[4-(4-Αιθυλο-1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**70b**)



Παρασκευάζεται από το βενζυλοβρωμίδιο **69** και την 1-αιθυλοπιπεραζίνη, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **70a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως κολλώδες στερεό.

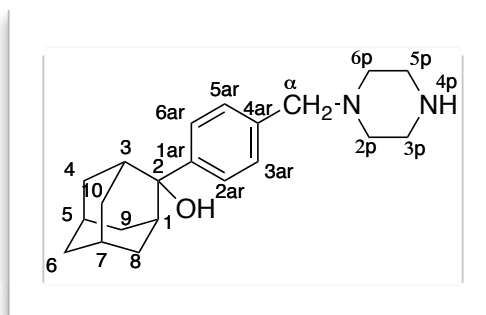
Απόδοση 40%.

IR (Nujol) ν (OH): 3354cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.00-1.02 (t, 3H, $J \approx 7.2$ Hz, CH₃CH₂), 1.60-1.67 (complex m, 10H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, OH), 1.83 (s, 1H, 7-H), 2.27-2.54 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.31-2.3 (complex m, 4H, 4, 9-H_{ax}, CH₃CH₂), 2.48 (br. s, 2H, 1, 3-H), 3.44 (s, 2H, α -H), 7.23-7.25 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 7.8$ Hz, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0$ Hz, 3, 5-Har), 7.40-7.42 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 7.8$ Hz, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0$ Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 11.89 (CH₃), 26.92 (7-C), 27.42 (5-C), 32.96 (4, 9-C), 34.90 (8, 10-C), 35.69 (1, 3-C), 37.68 (6-C), 52.28 (CH₃CH₂), 52.76 (3, 5-Cp), 59.99 (2, 6-Cp), 62.60 (α -C), 75.55 (2-C), 125.27 (2, 6-Car), 129.51 (3, 5-Car), 137.14 (1-Car), 144.24 (4-Car).

2.2.81. 2-[4-(1-πιπεραζινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**70c**)



Παρασκευάζεται από το βενζυλοβρωμίδιο **69** και άνυδρη πιπεραζίνη, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **70a**. Η αντίδραση ολοκληρώνεται με βρασμό επί 5h. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 70:30 λαμβάνεται ως στερεό.

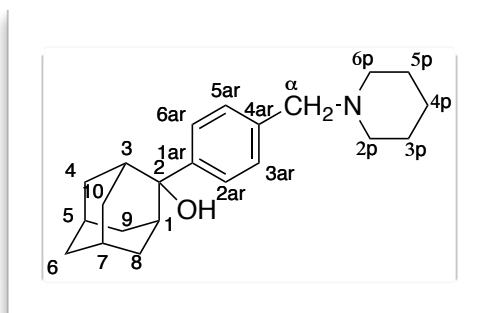
Απόδοση 40% Σ.τ.: 72-74 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (KBr) ν (OH, NH): 3400-3054cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.64-1.67 (m, 10H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H, OH), 1.83 (s, 1H, 7-H), 2.32-2.35 (m, 6H, 4, 9-H_{ax}, 2, 6-H_p), 2.48 (s, 2H, 1, 3-H), 2.78-2.80 (t, 4H, J=4.8Hz, 3, 5-H_p), 3.39 (s, 1H, 4-H_p), 3.40 (s, 2H, α-H), 7.23-7.25 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}), 7.40-7.42 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}).

¹³C-NMR δ (ppm): 26.92 (7-C), 27.42 (5-C), 32.96 (4, 9-C), 34.89 (8, 10-C), 35.69 (1, 3-C), 37.68 (6-C), 45.97 (3, 5-C_p), 54.45 (2, 6-C_p), 63.24 (α-C), 75.44 (2-C), 125.26 (2, 6-C_{ar}), 129.52 (3, 5-C_{ar}), 136.92 (1-C_{ar}), 144.19 (4-C_{ar}).

2.2.82. 2-[4-(1-πιπεριδινυλομεθυλο)φαινυλο]-2-τρίκυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (**70d**)



Παρασκευάζεται από το βενζυλοβρωμίδιο **69** και την πιπεριδίνη, όπως περιγράφεται για την αμιναλκοόλη **70a**. Η αντίδραση ολοκληρώνεται με βρασμό επί 1.5hr. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό.

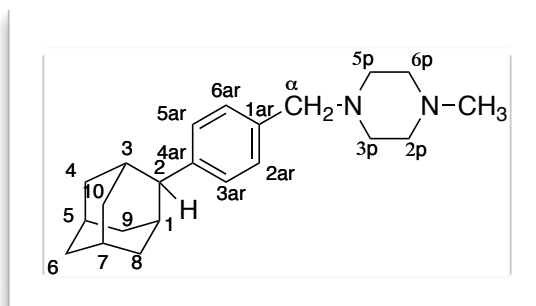
Απόδοση 60% Σ.τ.: 37-39 °C.

IR (Nujol) ν (OH): 3257cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.36 (m, 2H, 4-Hp), 1.50-1.51 (m, 5H, 3, 5-Hp, OH), 1.64-1.67 (m, 9H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H), 1.83 (s, 1H, 7-H), 2.32 (br. s, 6H, 4, 9-H_{ax}, 2, 6-Hp), 2.49 (s, 2H, 1, 3-H), 3.40 (s, 2H, α-H), 7.24-7.26 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.40-7.42 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 24.29 (4-Cp), 25.84 (3, 5-Cp), 26.93 (7-C), 27.42 (5-C), 32.96 (4, 9-C), 34.90 (8, 10-C), 35.67 (1, 3-C), 37.68 (6-C), 54.48 (2, 6-Cp), 63.48 (α-C), 75.54 (2-C), 125.19 (2, 6-Car), 129.58 (3, 5-Car), 135.84 (1-Car), 144.00 (4-Car).

2.2.83. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=1, **a**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **70a** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**3** n=1, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό προϊόν.

Απόδοση 95%. Σ.τ.: 80-82 °C (Et₂O-*n*-pentane).

¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.70 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.78 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.28-2.56 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-H_p), 2.38 (s, 2H, 1, 3-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.42 (s, 2H, α-H), 7.17-7.23 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-H_{ar}).

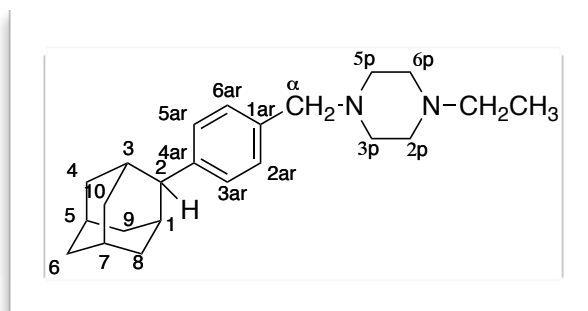
¹³C-NMR δ (ppm): 26.87 (7-C), 27.12 (5-C), 30.14 (1, 3-C), 31.04 (4, 9-C), 36.98 (6-C), 38.24 (8, 10-C), 45.11 (CH₃), 45.70 (2-C), 52.12 (3, 5-C_p), 54.20 (2, 6-C_p), 61.82 (α-C), 125.72 (3, 5-C_{ar}), 128.15 (2, 6-C_{ar}), 133.73 (4-C_{ar}), 142.29 (1-C_{ar}).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 300 °C (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₂ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ , (Mw 397.412)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	66.49	66.23
H	8.62	8.95
N	7.05	6.88

2.2.84. 1-Αιθυλο-4[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλομεθυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=1, **b**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **70b** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**3** n=1,**a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως υγρό προϊόν.

Απόδοση 60%.

¹H-NMR δ (ppm): 1.00-1.03 (t, 3H, J= 7.2Hz, CH₃CH₂), 1.46-1.50 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.70 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.79 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}) 1.85-1.95 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.28-2.61 (very br. m, 12H, 1, 3-H, 2, 3, 5, 6-H_p), 2.33-2.38 (q, 2H, J= 7.2Hz, CH₃CH₂), 2.92 (s, 1H, 2-H), 3.44 (s, 2H, α-H), 7.18-7.24 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-H_{ar}).

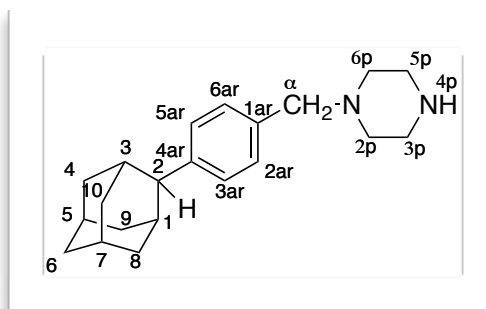
¹³C-NMR δ (ppm): 11.95 (CH₃), 27.78 (7-C), 28.02 (5-C), 31.05 (1, 3-C), 31.95 (4, 9-C), 37.89 (6-C), 39.15 (8, 10-C), 46.61 (2-C), 52.30 (CH₃CH₂), 52.78 (3, 5-C_p), 52.99 (2, 6-C_p), 62.77 (α-C), 126.63 (3, 5-C_{ar}), 129.10 (2, 6-C_{ar}), 134.60 (4-C_{ar}), 143.20 (1-C_{ar}).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 280 °C (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₃ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ , (Mw 411.438)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	67.14	67.28
H	8.82	8.92
N	6.81	6.53

2.2.85. 1-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=1, **c**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **70c** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**3** n=1, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 70:30 λαμβάνεται ως κρυσταλλικό στερεό προϊόν.

Απόδοση 76%. Σ.τ.: 83-85 °C (Et₂O-*n*-pentane)

¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.70 (br. s, 3H, 5, 6,-H), 1.76-1.79 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.84-1.94 (br. m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.35-2.38 (m, 6H, 1, 3-H, 2, 6-H_p), 2.81-2.83 (t, 4H, J = 5Hz, 3, 5-H_p), 2.92 (2-H), 3.40 (s, 3H, α-H, NH), 7.18-7.24 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-H_{ar}).

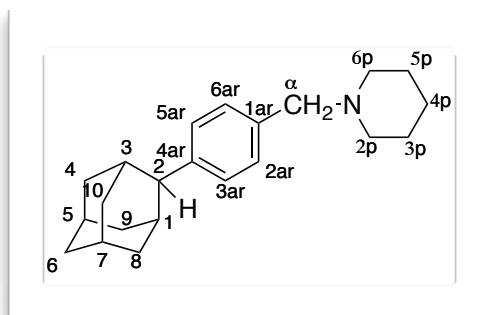
¹³C-NMR δ (ppm): 27.78 (7-C), 28.03 (5-C), 31.05 (1, 3-C), 31.95 (4, 9-C), 37.88 (6-C), 39.15 (8, 10-C), 46.06 (3, 5-C_p), 46.62 (2-C), 54.66 (2, 6-C_p), 63.39 (α-C), 126.62 (3, 5-C_{ar}), 129.09 (2, 6-C_{ar}), 134.56 (4-C_{ar}), 143.19 (1-C_{ar}).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: >300 °C (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₁ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ , (Mw 383.384)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	65.78	65.89
H	8.41	8.33
N	7.31	7.20

2.2.86. 1-[4-(-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-μεθυλο]πιπεριδίνη (**4**, n=1, **d**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της αμιναλκοόλης **70d** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**3** n=1, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως υγρό προϊόν.

Απόδοση 65%.

¹H-NMR δ (ppm): 1.35-1.37 (m, 2H, 4-Hp), 1.46-1.54 (m, 6H, 4, 9-H_{eq}, 3, 5-Hp), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.76-1.79 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.84-1.94 (br. m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.31 (br. s, 4H, 2, 6-Hp), 2.38 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.39 (s, 2H, α-H), 7.17-7.23 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-Har).

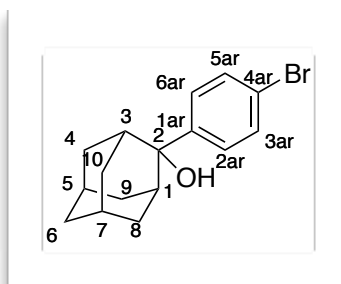
¹³C-NMR δ (ppm): 24.36 (4-Cp), 25.89 (3, 5-Cp), 27.79 (7-C), 28.04 (5-C), 31.06 (1, 3-C), 31.96 (4, 9-C), 37.90 (6-C), 39.16 (8, 10-C), 46.62 (2-C), 54.44 (2, 6-Cp), 63.55 (α-C), 126.54 (3, 5-Car), 129.14 (2, 6-Car), 134.92 (4-Car), 143.01 (1-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 251 °C (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₂ H ₃₂ ClN, (Mw 345.95)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	76.38	76.41
H	9.32	9.10
N	4.05	4.23

2.2.87. 2-(4-Βρωμοφαινυλο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκανόλη (**71**)



Παρασκευάζεται με επίδραση αιθερικού διαλύματος π-βρωμοφαινυλομαγνησιο-βρωμιδίου επί τετραυδροφουρανικού διαλύματος της 2-αδαμαντανόνης (**63**), όπως περιγράφεται για την καρβινόλη **16**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα n-εξανίου-αιθέρα 4:1 λαμβάνεται η βρωμοαλκοόλη **71**.

Απόδοση ~84% Σ.τ.: 64-66 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (nujol) ν (OH): 3441 cm⁻¹.

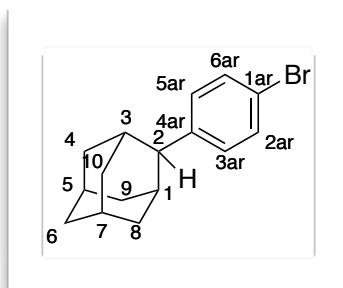
¹H-NMR δ (ppm): 1.46 (s, 1H, OH), 1.56-1.68 (complex m, 9H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H), 1.87 (s, 1H, 7-H), 2.30-2.33 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.44 (br. s, 2H, 1, 3-H), 7.33-7.36 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}), 7.42-7.44 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}).

¹³C-NMR δ (ppm): 26.74, 26.91 (7-C), 27.33, 27.41 (5-C), 32.83, 32.95 (4, 9-C), 34.77, 34.87 (8, 10-C), 35.57 (1, 3-C), 37.53, 37.65 (6-C), 75.36 (2-C), 121.16 (1-C_{ar}), 125.38, 127.40 (3, 5-C_{ar}), 128.69, 131.76 (2, 6-C_{ar}), 144.37 (4-C_{ar}).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₁₆ H ₁₉ BrO, (Mw 307.22)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	62.55	62.70
H	6.23	6.15

2.2.88. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-1-βρωμοβενζόλιο (72)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της καρβινόλης **71** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για το αρυλοβρωμίδιο **17**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης *n*-εξάνιο λαμβάνεται το αρυλοβρωμίδιο **72** ως στερεό προϊόν.

Απόδοση 88%. Σ.τ.: 39-41⁰C (*n*-pentane).

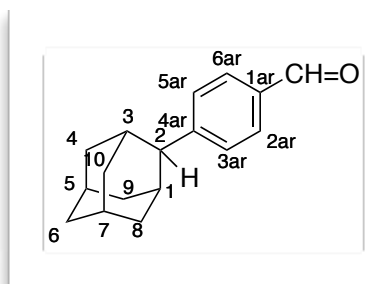
¹H-NMR δ (ppm): 1.48-1.49 (m, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.71 (m, 5H, 4, 9-H_{ax}, 5, 6-H), 1.85-1.96 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.36 (s, 2H, 1, 3-H), 2.87 (s, 1H, 2-H), 7.15-7.17 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}), 7.36-7.38 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}).

¹³C-NMR δ (ppm): 27.61, 27.79 (7-C), 27.94, 28.03 (5-C), 30.93, 31.02 (1, 3-C), 31.82, 31.96 (4, 9-C), 37.73, 37.88 (6-C), 38.99, 39.16 (8, 10-C), 46.35, 46.78 (2-C), 118.87 (4-C_{ar}), 126.81, 128.72 (2, 6-C_{ar}), 128.10, 131.12 (3, 5-C_{ar}), 143.38 (1-C_{ar}).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₁₆ H ₁₉ Br, (Mw 291.22)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	65.98	66.18
H	6.58	6.39

2.2.89. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)βενζο- καρβοξαλδεύδη (74)



Παρασκευάζεται από το αρυλοβρωμίδιο 72, όπως περιγράφεται για την βενζαλδεϋδη 29. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 7: 1 λαμβάνεται ως στερεό.

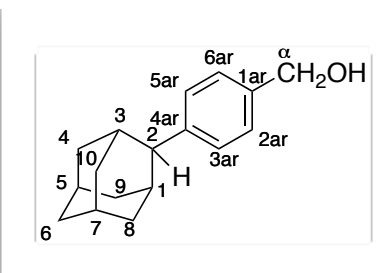
Απόδοση 66%. Σ.τ.: 26-27 °C.

IR (nujol) ν (C=O): 1706.6 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.51-1.54 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.71-1.72 (m, 5H, 4, 9-H_{ax}, 5, 6-H), 1.87-1.97 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.44 (s, 2H, 1, 3-H), 2.99 (s, 1H, 2-H), 7.45-7.47 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 3, 5-H_{ar}), 7.76-7.78 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'} ≈ 8.2 Hz, J_{AA'}=J_{BB'} ≈ 0 Hz, 2, 6-H_{ar}), 9.92 (s, 1H, CH=O).

¹³C-NMR δ (ppm): 27.58 (7-C), 27.84 (5-C), 31.07 (1, 3-C), 32.01 (4, 9-C), 37.62 (6-C), 38.99 (8, 10-C), 47.34 (2-C), 127.52 (3, 5-C_{ar}), 129.68 (2, 6-C_{ar}), 133.85 (4-C_{ar}), 152.19 (1-C_{ar}), 192.09 (C=O).

2.2.90. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)βενζολομεθανόλη (75)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της βενζαλδεϋδης **74** με LiAlH_4 , όπως περιγράφεται για τη βενζυλική αλκοόλη **30**.

Απόδοση 96%. Σ.τ.: 87-89 °C (Et_2O -*n*-pentane).

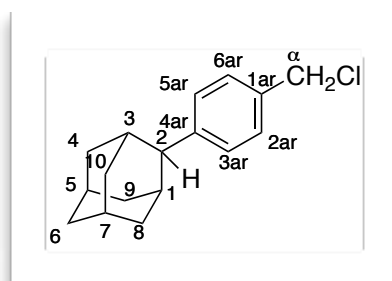
IR (nujol) ν (OH): 3314 cm^{-1} .

^1H -NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69-1.76 (m, 6H, 4, 9- H_{ax} , 5, 6-H, OH), 1.85-1.95 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.39 (s, 2H, 1, 3-H), 2.92 (s, 1H, 2-H), 4.58 (s, 2H, α -H), 7.18-7.29 (m, 4H, 2, 3, 5, 6-Har).

Ανάλυση

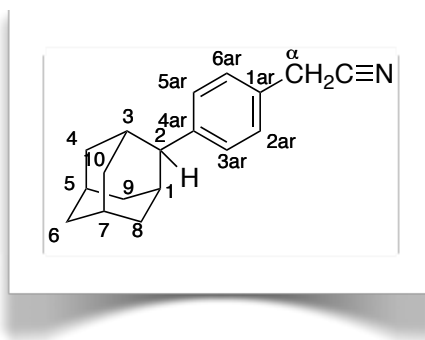
Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}$, (Mw 242.35)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	84.25	84.38
H	9.15	9.09

2.2.91. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλομεθυλο-χλωρίδιο (**76**)



Παρασκευάζεται με επίδραση θειονυλοχλωριδίου επί της βενζυλικής αλκοόλης **75**, όπως περιγράφεται για το βενζυλοχλωρίδιο **51**. Χρησιμοποιείται χωρίς κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

2.2.92. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)βενζολακετο- νιτρίλιο (77)



Μέθοδος Α. Παρασκευάζεται από το βενζυλοχλωρίδιο 76 με επίδραση κυανιούχου νατρίου, όπως περιγράφεται για το φαινυλακετονιτρίλιο 32. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα *n*-εξανίου-Αιθέρα 80:20 λαμβάνεται ως στερεό προϊόν.

Απόδοση 69% (επί της βενζυλικής αλκοόλης 75). Σ.τ.: 80-81 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (nujol) ν (C≡N): 2245.7 cm⁻¹.

¹H-NMR δ (ppm): 1.47-1.50 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.70 (br. s, 5H, 4, 9-H_{ax}, 5, 6-H), 1.85-1.95 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.38 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.65 (s, 2H, α-H), 7.18-7.21 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.28-7.30 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 23.24 (α-C), 27.65 (7-C), 27.93 (5-C), 30.96 (1, 3-C), 31.86 (4, 9-C), 37.75 (6-C), 39.01 (8, 10-C), 46.46 (2-C), 118.10 (C≡N), 126.50 (4-Car), 127.58 (2, 6-Car), 127.69 (3, 5-Car), 144.41 (1-Car).

Ανάλυση

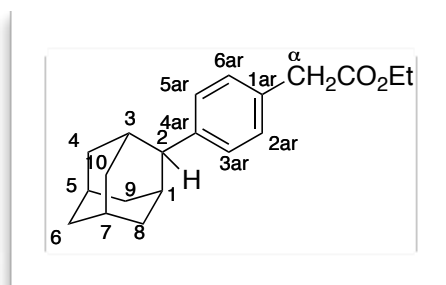
Μοριακός Τύπος	C ₁₈ H ₂₁ N, (Mw 251.354)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	86.01	85.86
H	8.42	8.48
N	5.57	5.30

Μέθοδος Β. Παρασκευάζεται με επίδραση TosMIC, παρουσία *tert*-βουτοξυκαλίου επί της βενζαλδεϋδης 74, όπως περιγράφεται για το φαινυλακετονιτρίλιο 32. Μετά

χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα n-εξανίου-αιθέρα λαμβάνεται το επιθυμητό φαινυλακετονιτρίλιο 77.

Απόδοση 60%

2.2.93. 4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)βενζολοξικός αιθυλεστέρας (78)

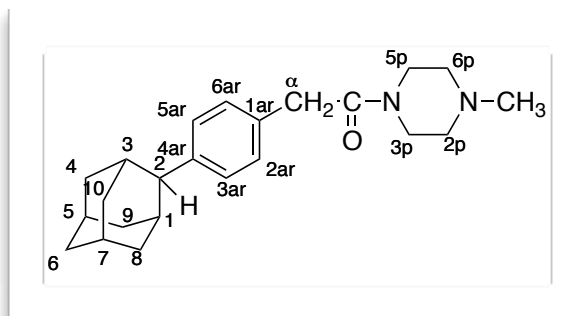


Παρασκευάζεται με αλκοολόλυση του φαινυλακετονιτρίλιου 77, όπως περιγράφεται για τον αιθυλεστέρα 6. Λαμβάνεται ως στερεό χαμηλού σημείου τήξεως, το οποίο κατά την TLC παρουσιάζει μία μόνο κηλίδα και χρησιμοποιείται χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό για το επόμενο στάδιο.

Απόδοση 93%.

IR (film) ν (C=O): 1737 cm^{-1} .

2.2.94. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλακετυλο]πιπεραζίνη (79a)



Παρασκευάζεται από τον φαινυλοξικό εστέρα 78, όπως περιγράφεται για το αμίδιο 7a. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-

μεθανόλης 97:3 λαμβάνεται με την μορφή ελαιώδους υγρού που κρυσταλλώνει μετά από ψύξη.

Απόδοση 80%. Σ.τ.: 80-81 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (film) ν (C=O): 1633.4 cm⁻¹.

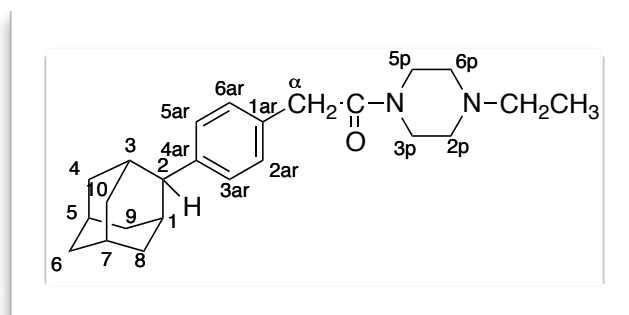
¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.73-1.76 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.11-2.14 (t, 2H, J= 5Hz, 2-Hp), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.27-2.29 (t, 2H, J= 5Hz, 6-Hp), 2.37 (s, 2H, 1, 3-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.38-3.40 (t, 2H, J= 5Hz, 3-Hp), 3.58-3.60 (t, 2H, J= 5Hz, 5-Hp) 3.64 (s, 2H, α-H), 7.11-7.13 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 3, 5-Har), 7.22-7.24 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 27.72 (7-C), 27.99 (5-C), 30.98 (1, 3-C), 31.89 (4, 9-C), 37.84 (6-C), 39.08 (8, 10-C), 40.49 (α-C), 41.65 (5-Cp), 45.94 (CH₃), 45.98 (3-Cp), 46.46 (2-C), 54.58 (6-Cp), 54.86 (2-Cp) 127.15 (2, 6-Car), 128.32 (3, 5-Car), 131.63 (4-Car), 142.86 (1-Car), 169.66 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O, (Mw 352.5)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	78.36	78.55
H	9.15	9.04
N	7.95	8.02

2.2.95. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλακετυλο]πιπεραζίνη (**79b**)



Παρασκευάζεται από τον φαινυλοξικό εστέρα **78**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **7a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 97:3 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση Σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 90-92 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (KBr) ν (C=O): 1630.6 cm⁻¹.

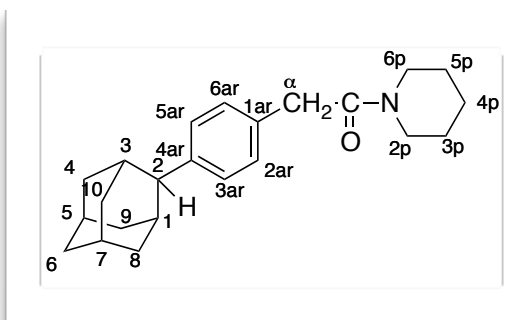
¹H-NMR δ (ppm): 0.97-1.00 (t, 3H, J= 7.2Hz, CH₃CH₂), 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.73-1.76 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.87-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.15-2.18 (t, 2H, J= 5Hz, 2-Hp), 2.23-2.34 (complex m, 4H, CH₃CH₂, 2H, 6-Hp), 2.37 (s, 2H, 1, 3-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.39-3.41 (t, 2H, J= 5Hz, 3-Hp), 3.59-3.61 (t, 2H, J= 5Hz, 5-Hp) 3.64 (s, 2H, α-H), 7.11-7.13 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 3, 5-Har), 7.22-7.24 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}= 8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}= 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 11.81 (CH₃), 27.73 (7-C), 28.00 (5-C), 30.99 (1, 3-C), 31.91 (4, 9-C), 37.85 (6-C), 39.09 (8, 10-C), 40.52 (α-C), 41.67 (5-Cp), 46.02 (3-Cp), 46.46 (2-C), 52.14 (CH₃CH₂), 52.31 (6-Cp), 52.63 (2-Cp) 127.16 (2, 6-Car), 128.33 (3, 5-Car), 131.67 (4-Car), 142.85 (1-Car), 169.66 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O, (Mw 366.524)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	78.64	78.72
H	9.35	9.19
N	7.64	7.69

2.2.96. 1-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλακετυλο]-πιπεριδίνη (79c)



Παρασκευάζεται από τον φαινυλοξικό εστέρα **78**, όπως περιγράφεται για το αμίδιο **7a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη διχλωρομεθάνιο που περιέχει σταγόνες μεθανόλης λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση Σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 72-74 °C (Et₂O-*n*-pentane).

IR (KBr) ν (C=O): 1633 cm⁻¹.

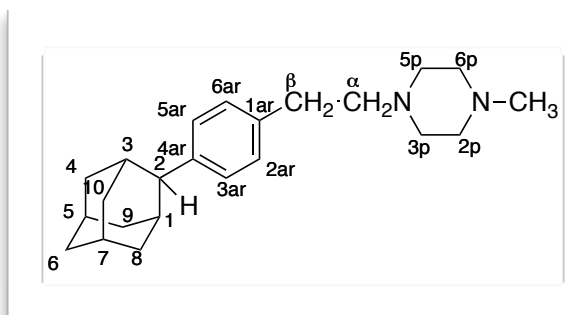
¹H-NMR δ (ppm): 1.26-1.29 (m, 2H, 4-Hp), 1.42-1.49 (m, 6H, 4, 9-H_{eq}, 3, 5-Hp), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.73-1.76 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 1.87-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.37 (s, 2H, 1, 3-H), 2.90 (s, 1H, 2-H), 3.30-3.32 (t, 2H, J= 5.3Hz, 2-Hp), 3.49-3.51 (t, 2H, J= 5.3Hz, 6-Hp) 3.63 (s, 2H, α-H), 7.12-7.14 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har), 7.21-7.23 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 24.44 (5-Cp), 25.48 (3-Cp), 26.23 (4-Cp), 27.75 (7-C), 28.01 (5-C), 30.99 (1, 3-C), 31.91 (4, 9-C), 37.86 (6-C), 39.10 (8, 10-C), 40.68 (α-C), 42.82 (6-Cp), 46.49 (2-C), 47.24 (2-Cp) 127.07 (2, 6-Car), 128.31 (3, 5-Car), 132.04 (4-Car), 142.67 (1-Car), 169.46 (C=O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₃ H ₃₁ NO, (Mw 337.484)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	81.85	82.08
H	9.26	9.09
N	4.15	4.26

2.2.97. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλαιθυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=2, **a**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή του βασικού αμιδίου **79a** με LiAlH_4 με τρόπο ανάλογο με την αμίνη **1a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 88%. Σ.τ.: 86-87 °C (Et_2O -*n*-pentane).

^1H -NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.78 (br. d, 2H, 4, 9- H_{ax}), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.34-2.56 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.37 (s, 2H, 1, 3-H), 2.52-2.56 (m, 2H, α -H), 2.70-2.74 (m, 2H, β -H), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.08-7.10 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.19-7.21 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 3, 5-Har).

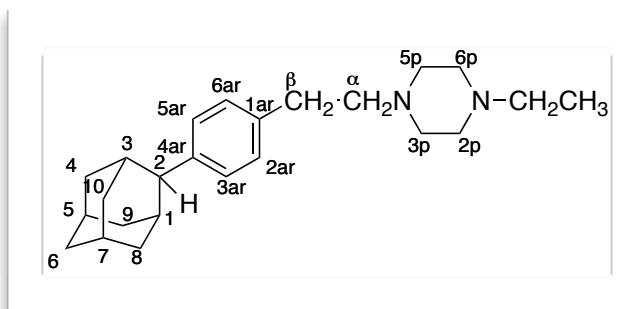
^{13}C -NMR δ (ppm): 27.76 (7-C), 28.01 (5-C), 31.00 (1, 3-C), 31.92 (4, 9-C), 33.07 (β -C), 37.88 (6-C), 39.12 (8, 10-C), 46.06 (CH_3), 46.50 (2-C), 53.17 (3, 5-Cp), 55.13 (2, 6-Cp), 60.62 (α -C), 126.81 (3, 5-Car), 128.41 (2, 6-Car), 136.88 (4-Car), 142.07 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 306 °C (dec) (EtOH - Et_2O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2$, (Mw 411.436)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	67.14	66.92
H	8.82	9.03
N	6.81	6.64

2.2.98. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλαιθυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=2, **b**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή του βασικού αμιδίου **79b** με LiAlH_4 με τρόπο ανάλογο με την αμίνη **1a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 90%. Σ.τ.: 62-64 °C (*n*-pentane).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.01-1.05 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.78 (br. d, 2H, 4, 9- H_{ax}), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.33-2.66 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6- H_p), 2.34-2.40 (m, 4H, 1, 3-H, CH_3CH_2), 2.52-2.57 (m, 2H, α -H), 2.71-2.75 (m, 2H, β -H), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.08-7.10 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\approx 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\approx 0\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.19-7.21 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\approx 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\approx 0\text{Hz}$, 3, 5-Har).

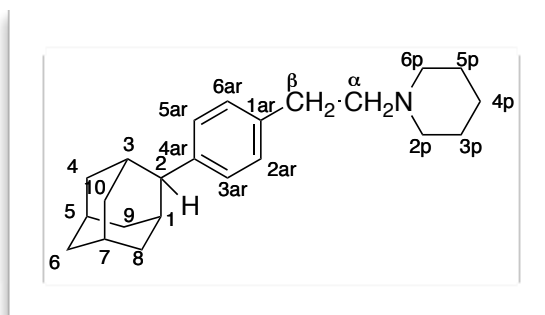
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 11.07 (CH_3), 26.87 (7-C), 27.12 (5-C), 30.12 (1, 3-C), 31.03 (4, 9-C), 32.17 (β -C), 36.99 (6-C), 38.23 (8, 10-C), 45.61 (2-C), 51.42 (CH_3CH_2), 51.91 (3, 5-Cp), 52.28 (2, 6-Cp), 59.77 (α -C), 125.92 (3, 5-Car), 127.52 (2, 6-Car), 136.01 (4-Car), 141.18 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 299-301 °C (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2$, (Mw 425.462)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	67.75	67.51
H	9.00	9.18
N	6.58	6.42

2.2.99. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλαιθυλο]-πιπεριδίνη (**4**, n=2, **c**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή του βασικού αμιδίου **79c** με LiAlH_4 με τρόπο ανάλογο με την αμίνη **1a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 88%. Σ.τ.: 55-57 °C (*n*-pentane).

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.38-1.42 (m, 2H, 4-Hp), 1.47-1.50 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.54-1.59 (complex m, 4H, 3, 5-Hp), 1.70 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.76-1.79 (br. d, 2H, 4, 9- H_{ax}), 1.85-1.95 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.38-2.42 (m, 6H, 1, 3-H, 2, 6-Hp), 2.48-2.52 (m, 2H, α -H), 2.71-2.76 (m, 2H, β -H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 7.09-7.12 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}=8\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}=0\text{Hz}$, 2, 6-Har), 7.20-7.22 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}=8\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}=0\text{Hz}$, 3, 5-Har).

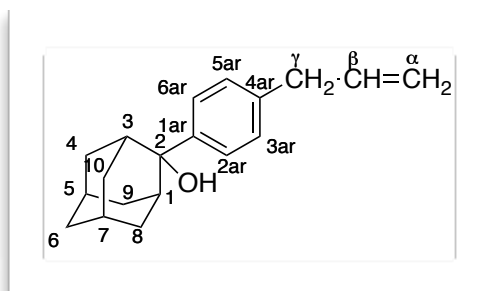
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 23.55 (4-Cp), 25.11 (3, 5-Cp), 26.89 (7-C), 27.14 (5-C), 30.13 (1, 3-C), 31.04 (4, 9-C), 32.21 (β -C), 37.00 (6-C), 38.25 (8, 10-C), 45.63 (2-C), 53.67 (2, 6-Cp), 60.64 (α -C), 125.89 (3, 5-Car), 127.54 (2, 6-Car), 136.35 (4-Car), 141.08 (1-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 289-290 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClN}$, (Mw 359.961)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	76.74	76.85
H	9.52	9.44
N	3.89	3.94

2.2.100. 2-[4-(2-Προπενυλο)φαινυλο]-2-τρικυκλο- [3.3.1.1^{3,7}]δεκανόλη (80)



Παρασκευάζεται με επίδραση π-αλλυλοφαινυλομαγνησιοβρωμιδίου (**51**) επί της 2-αδαμαντανόνης (**63**), όπως περιγράφεται για την ακόρεστη καρβινόλη **52**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα n-εξανίου-αιθέρα 9:1 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 84%. Σ.τ.: 75-77 °C (n-pentane).

IR (Nujol) ν (OH): 3270 cm^{-1} , ν (C=C): 1637.7 cm^{-1} .

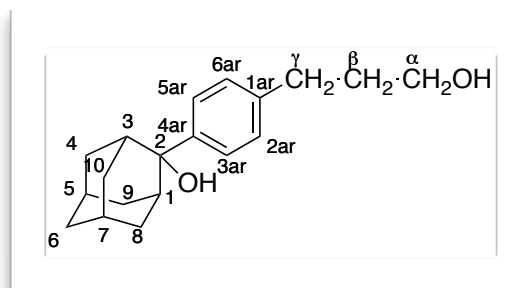
$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.44 (br. s, 1H, OH), 1.64-1.66 (m, 9H, 4, 9- H_{eq} , 5, 6, 8, 10-H), 1.82 (s, 1H, 7-H), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9- H_{ax}), 2.48 (br. s, 2H, 1, 3-H), 3.31-3.32 (d, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$, γ -H), 4.99-5.05 (m, 2H, α -H), 5.85-5.95 (complex m, 1H, β -H), 7.11-7.13 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}} = J_{\text{A'B'}} = 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}} = J_{\text{BB'}} = 0\text{Hz}$, 3, 5-Har), 7.38-7.40 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}} = J_{\text{A'B'}} = 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}} = J_{\text{BB'}} = 0\text{Hz}$, 2, 6-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 26.92 (7-C), 27.42 (5-C), 32.95 (4, 9-C), 34.89 (8, 10-C), 35.64 (1, 3-C), 37.67 (6-C), 39.77 (γ -C), 75.48 (2-C), 115.87 (α -C), 125.47 (2, 6-Car), 128.81 (3, 5-Car), 137.25 (β -C), 139.05 (1-Car), 143.14 (4-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$, (Mw 268.382)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	85.02	84.82
H	9.01	9.12

2.2.101. 4-(2-Υδροξυ-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-βενζολοπροπανόλη (**81**)



Παρασκευάζεται με υδροβορίωση της ακόρεστης καρβινόλης **80**, όπως περιγράφεται για τη διόλη **53**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα κυκλοεξανίου-οξικού αιθυλεστέρα 4:1 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 70%. Σ.τ.: 107-109 °C (Et₂O -*n*-pentane).

IR (Nujol) ν (OH): 3333.3 cm⁻¹.

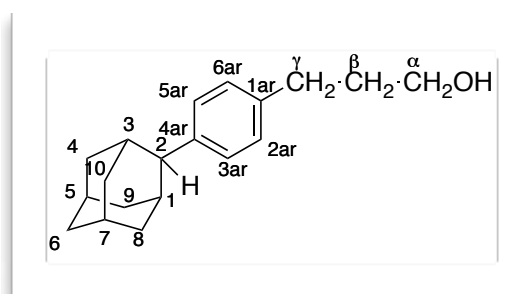
¹H-NMR δ (ppm): 1.50 (br. s, 2H, 2x OH), 1.64-1.67 (m, 9H, 4, 9-H_{eq}, 5, 6, 8, 10-H), 1.79-1.85 (m, 3H, 7-H, β-H), 2.31-2.34 (br. d, 2H, 4, 9-H_{ax}), 2.48 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.60-2.64 (t, 2H, J= 7.8Hz, γ-H), 3.58-3.61 (t, 2H, J= 6.6Hz, α-H), 7.11-7.13 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.37-7.39 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 26.96 (7-C), 27.47 (5-C), 31.60 (γ-C), 32.99 (4, 9-C), 34.06 (β-C), 34.93 (8, 10-C), 35.68 (1, 3-C), 37.72 (6-C), 62.28 (α-C), 75.70 (2-C), 125.48 (3, 5-Car), 128.72 (2, 6-Car), 140.94 (4-Car), 143.16 (4-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ , (Mw 286.398)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	79.68	79.42
H	9.15	9.31

2.2.102. 4-(-2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)βενζολο-προπανόλη (**82**)



Παρασκευάζεται με αναγωγή της διόλης **81** με τριαιθυλοσιλάνιο, όπως περιγράφεται για την προπυλική αλκοόλη **41** (μέθοδος B). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα κυκλοεξανίου-οξικού αιθυλεστέρα 2:1 λαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση 62%. Σ.τ.: 86-88 °C (Et₂O -*n*-pentane).

IR (Nujol) ν (OH): 3313.9 cm⁻¹.

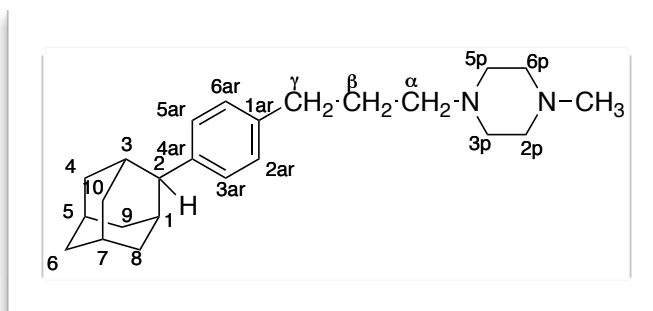
¹H-NMR δ (ppm): 1.36 (s, 1H, OH), 1.46-1.50 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.70 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.80-1.95 (complex m, 9H, 4, 9-H_{ax}, 7, 8, 10-H, β-H), 2.38 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.60-2.64 (t, 2H, J= 7.8Hz, γ-H), 2.91 (s, 1H, 2-H), 3.61-3.64 (t, 2H, J= 6.4Hz, α-H), 7.08-7.10 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.20-7.22 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

¹³C-NMR δ (ppm): 27.82 (7-C), 28.06 (5-C), 31.08 (1, 3-C), 31.55 (γ-C), 31.97 (4, 9-C), 34.22 (β-C), 37.93 (6-C), 39.18 (8, 10-C), 46.57 (2-C), 62.43 (α-C), 126.86 (3, 5-Car), 128.61 (2, 6-Car), 138.51 (4-Car), 142.03 (4-Car).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₁₉ H ₂₆ O, (Mw 270.398)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	84.39	84.45
H	9.69	9.56

2.2.103. 1-Μεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλοπροπυλο]πιπεραζίνη (4, n=3, a)



2.32 g (8.58 mmole) της προπυλικής αλκοόλης **82** διαλύονται σε 10 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου και προστίθενται στάγδην και υπό ψύξη σε αναδευόμενο διάλυμα 3.27 g (17.16 mmole) τοξυλοχλωριδίου σε μίγμα 8 ml άνυδρης πυριδίνης και 8 ml άνυδρου διχλωρομεθανίου. Το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού, στους 0 °C για 4h και Στη συνέχεια αφήνεται στους 10 °C για μία νύχτα. Μετά από οξίνιση με υδροχλωρικό οξύ 1: 4 παραλαμβάνεται η οργανική στοιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, διάλυμα Na₂CO₃, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Λαμβάνονται 4.12 g του τοξυλικού εστέρα **82** (απόδοση 97%). Κατά τον έλεγχο καθαρότητας του τοξυλικού εστέρα **82** με TLC εμφανίζεται μία μόνη κηλίδα και έτσι το προϊόν χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

Η προηγούμενη ποσότητα του τοξυλικού εστέρα **82** διαλύεται σε 30 ml άνυδρου THF και προστίθενται 3.6 g 1-μεθυλοπιπεραζίνης. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια φέρεται σε βρασμό για 2h ενώ η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Το THF εκδιώκεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Τα συνενωμένα εκχυλίσματα πλένονται με νερό, Ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης και κατά την έκλουση με μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται σε ελαιώδη μορφή.

Συνολική Απόδοση 1.5 g (~50%).

¹H-NMR δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9-H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.94 (complex m, 9H, 4, 9-H_{ax}, 7, 8, 10-H, β-H), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.28-2.62 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-H_p), 2.30-2.34 (t, 2H, J= 7.8Hz, α-H), 2.37 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.52-2.56 (t,

2H, $J \approx 7.7\text{Hz}$, $\gamma\text{-H}$), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.05-7.07 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 7.5\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{ Hz}$, 2, 6-Har), 7.18-7.20 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'} \approx 7.5\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'} \approx 0\text{ Hz}$, 3, 5-Har).

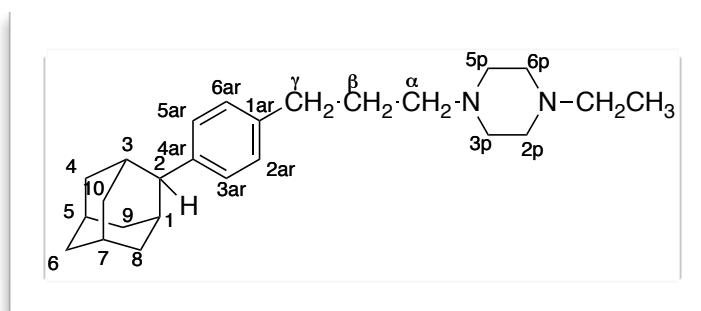
^{13}C -NMR δ (ppm): 27.79 (7-C), 28.03 (5-C), 28.62 (β -C), 31.02 (1, 3-C), 31.94 (4, 9-C), 33.20 (γ -C), 37.90 (6-C), 39.14 (8, 10-C), 46.03 (CH_3), 46.51 (2-C), 53.15 (3, 5-Cp), 55.12 (2, 6-Cp), 58.11 (α -C), 126.71 (3, 5-Car), 128.09 (2, 6-Car), 138.75 (4-Car), 141.74 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>260\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2$, (Mw 425.462)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	67.75	67.52
H	9.00	9.15
N	6.58	6.49

2.2.104. 1-Αιθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)-φαινυλοπροπυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=3, **b**)



Παρασκευάζεται με επίδραση 1-αιθυλοπιπεραζίνης επί του τοξυλικού εστέρα **82**, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**4**, n=3, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό.

Απόδοση 48%.

^1H -NMR δ (ppm): 0.99-1.03 (t, 3H, $J \approx 7.4\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1.45-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.75-1.94 (complex m, 9H, 4, 9- H_{ax} , 7, 8, 10-H, β -H),

2.26-2.66 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6-Hp), 2.30-2.35 (m, 4H, α -H, CH₃CH₂), 2.37 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.52-2.55 (t, 2H, J= 7.8Hz, γ -H), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.05-7.07 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 7.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 2, 6-Har), 7.17-7.19 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}≈ 7.8Hz, J_{AA'}=J_{BB'}≈ 0 Hz, 3, 5-Har).

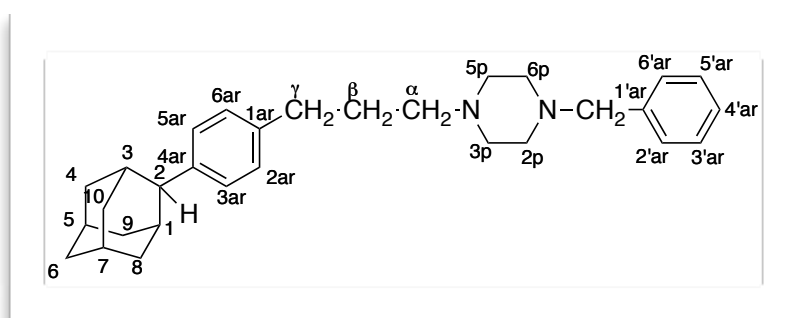
¹³C-NMR δ (ppm): 11.94 (CH₃), 27.78 (7-C), 28.03 (5-C), 28.62 (β -C), 31.01 (1, 3-C), 31.93 (4, 9-C), 32.21 (γ -C), 37.90 (6-C), 39.14 (8, 10-C), 46.50 (2-C), 52.30 (CH₃CH₂), 52.80 (3, 5-Cp), 52.17 (2, 6-Cp), 58.17 (α -C), 126.69 (3, 5-Car), 128.07 (2, 6-Car), 138.76 (4-Car), 141.72 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: >250 °C (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	C ₂₅ H ₄₀ Cl ₂ N ₂ , (Mw 439.488)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	68.32	68.10
H	9.17	9.26
N	6.37	6.25

2.2.105. 1-Φαινυλομεθυλο-4-[4-(2-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]-δεκυλο)φαινυλοπροπυλο]πιπεραζίνη (**4**, n=3, **c**)



Παρασκευάζεται με επίδραση 1-βενζυλοπιπεραζίνης επί του τοζυλικού εστέρα **82**, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**4**, n=3, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 95:5 λαμβάνεται ως στερεό χαμηλού σημείου τήξεως.

Απόδοση 68%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.45-1.48 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.74-1.79 (m, 4H, 4, 9- H_{ax} , β -H), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.28-2.64 (very br. s, 8H, 2, 3, 5, 6- H_{p}), 2.30-2.34 (t, 2H, $J \approx 7.6\text{Hz}$, α -H), 2.37 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.51-2.55 (t, 2H, $J \approx 7.8\text{Hz}$, γ -H), 2.89 (s, 1H, 2-H), 3.44 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.05-7.07 (d, 2H, $J \approx 8\text{Hz}$, 2, 6- H_{ar}), 7.17-7.24 (m, 7H, 3, 5- H_{ar} , 2, 3, 4, 5, 6- H'_{ar}).

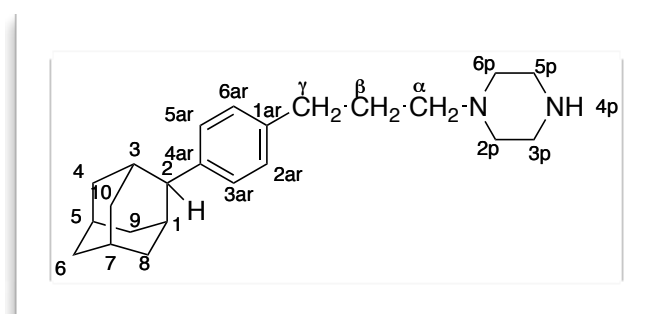
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 27.80 (7-C), 28.04 (5-C), 28.58 (β -C), 31.03 (1, 3-C), 31.94 (4, 9-C), 33.22 (γ -C), 37.91 (6-C), 39.15 (8, 10-C), 46.51 (2-C), 53.06 (3, 5-C $_{\text{p}}$), 53.17 (2, 6-C $_{\text{p}}$), 58.16 (α -C), 63.08 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 126.72 (3, 5-C $_{\text{ar}}$), 126.98 (1-C' $_{\text{ar}}$), 128.09 (2, 6-C $_{\text{ar}}$), 128.16 (2, 6-C' $_{\text{ar}}$), 129.21 (3, 5-C' $_{\text{ar}}$), 138.08 (4-C' $_{\text{ar}}$), 138.75 (4-C $_{\text{ar}}$), 141.75 (1-C $_{\text{ar}}$).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>250^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH-Et}_2\text{O}$).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2$, (Mw 501.554)	
	%Υπολογισθέν	%Ευρεθέν
C	71.84	71.91
H	8.44	8.56
N	5.59	5.42

2.2.106. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-προπυλο]πιπεραζίνη (4, n=3, d)



Παρασκευάζεται με επίδραση άνυδρης πιπεραζίνης επί του τοξυλικού εστέρα **82**, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**4**, n=3, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 70:30 λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν.

Απόδοση 57%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.71-1.79 (complex m, 5H, 4, 9- H_{ax} , β -H, 4- H_p), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.27-2.38 (very br. s, 4H, 2, 6- H_p), 2.28-2.31 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$, α -H), 2.37 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.52-2.56 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$, γ -H), 2.81-2.84 (t, 4H, $J = 5\text{Hz}$, 3, 5- H_p), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.06-7.08 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} = J_{\text{A}'\text{B}'} = 8\text{Hz}$, $J_{\text{AA}'} = J_{\text{BB}'} = 0\text{Hz}$, 2, 6- H_{ar}), 7.18-7.20 (d, 2H, $\text{AA}'\text{BB}'$, $J_{\text{AB}} = J_{\text{A}'\text{B}'} = 8\text{Hz}$, $J_{\text{AA}'} = J_{\text{BB}'} = 0\text{Hz}$, 3, 5- H_{ar}).

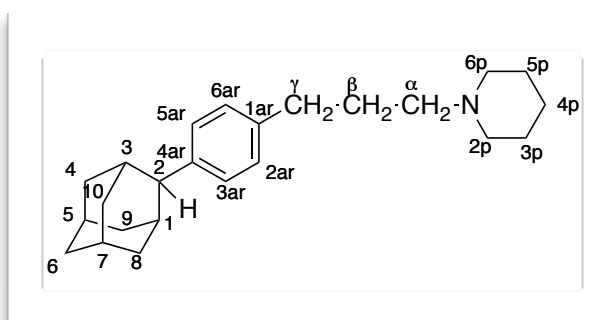
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 27.78 (7-C), 28.03 (5-C), 28.35 (β -C), 31.02 (1, 3-C), 31.93 (4, 9-C), 33.19 (γ -C), 37.90 (6-C), 39.14 (8, 10-C), 46.08 (3, 5-Cp), 46.51 (2-C), 54.56 (2, 6-Cp), 58.77 (α -C), 126.70 (3, 5-Car), 128.08 (2, 6-Car), 138.78 (4-Car), 141.72 (1-Car).

Δισυδροχλωρικό άλας Σ.τ.: $>280^\circ\text{C}$ (dec) ($\text{EtOH-Et}_2\text{O}$).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2$, (Mw 411.436)	
	% Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	67.19	66.85
H	8.82	9.01
N	6.81	6.58

2.2.107. 1-[4-(2-Τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο-προπυλο]πιπεριδίνη (**4**, n=3, **e**)



Παρασκευάζεται με επίδραση πιπεριδίνης επί του τοζυλικού εστέρα **82**, όπως περιγράφεται για την πιπεραζίνη (**4**, n=3, **a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μίγμα διχλωρομεθανίου-μεθανόλης 98:2 λαμβάνεται ως παχύρρευστο υγρό.

Απόδοση 60%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.36-1.37 (m, 2H, 4-Hp), 1.46-1.49 (br. d, 2H, 4, 9- H_{eq}), 1.50-1.56 (m, 4H, 3, 5-Hp), 1.69 (br. s, 3H, 5, 6-H), 1.76-1.81 (m, 4H, 4, 9- H_{ax} , β -H), 1.84-1.94 (complex m, 5H, 7, 8, 10-H), 2.27-2.36 (m, 6H, 2, 6-Hp, α -H), 2.37 (br. s, 2H, 1, 3-H), 2.50-2.54 (t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$, γ -H), 2.90 (s, 1H, 2-H), 7.06-7.08 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.2\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{ Hz}$, 2, 6-Har), 7.17-7.19 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.2\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{ Hz}$, 3, 5-Har).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 24.41 (4-Cp), 25.87 (3, 5-Cp), 27.80 (7-C), 28.05 (5-C), 28.51 (β -C), 31.03 (1, 3-C), 31.95 (4, 9-C), 33.36 (γ -C), 37.91 (6-C), 39.15 (8, 10-C), 46.51 (2-C), 54.53 (2, 6-Cp), 58.99 (α -C), 126.70 (3, 5-Car), 128.08 (2, 6-Car), 138.84 (4-Car), 141.71 (1-Car).

Υδροχλωρικό άλας Σ.τ.: 248 $^{\circ}\text{C}$ (dec) (EtOH-Et₂O).

Ανάλυση

Μοριακός Τύπος	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{ClN}$, (Mw 373.987)	
	%Υπολογισθέν	% Ευρεθέν
C	77.07	77.22
H	9.70	9.61
N	3.75	3.55

3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα από το συνεχιζόμενο φαρμακολογικό έλεγχο των προϊόντων της παρούσας διατριβής.

Ο έλεγχος της κυτταροστατικής δράσης *in vitro* σε καρκινικές κυτταρικές σειρές και της αντικαρκινικής δράσης *in vivo* σε πειραματόζωα πραγματοποιήθηκε στα ερευνητικά εργαστήρια της εταιρίας “Eurogenet” Λεωφόρος Μαραθώνος 27, Παλλήνη Αττικής υπό τη διεύθυνση του Δρ. κ. Αλεξάνδρου Βαμβακίδη.

Ο *in vitro* έλεγχος της δεσμεύσεως από τους υποδοχείς πραγματοποιήθηκε στα ερευνητικά εργαστήρια της εταιρίας “Cerep” Le Bois l’ Evêque B-P. 1 86600 Celle l’ Evescault-Γαλλία.

3.1. *In vitro* έλεγχος της κυτταροστατικής δράσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές^[121-124]

Οι ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές για τον ελεγχόμενο τύπο καρκίνου αναπτύσσονται σε μέσο RPMI 1640, που περιέχει 5% ή 10% εμβρυικό βόειο ορό, 2mM L-γλουταμίνης και αντιβιοτικό ή αντιμυκητιακό φάρμακο. Σ' ένα τυπικό πείραμα δείγματα 100μL καλλιέργειας κυττάρων εισάγονται σε 96 κοιλότητες πλακών μικροτιτλοδότησης σε πυκνότητα κυμαινόμενη από 5,000 με 40,000 κύτταρα ανά κοιλότητα, εξαρτώμενη από το χρόνο διπλασιασμού της αντίστοιχης καρκινικής σειράς. Μετά τον εμβολιασμό οι πλάκες επωάζονται στους 37 °C και σε ατμόσφαιρα 5% CO₂ και 95% αέρα με 100% σχετική υγρασία για 27h, πριν από την προσθήκη της δοκιμαζόμενης ένωσης.

Στη συνέχεια, μία πλάκα για κάθε κυτταρική σειρά σταθεροποιείται με προσθήκη 50μL τριχλωροξικού οξέος (TCA) 50% σε κάθε κοιλότητα, στην οποία έχουν προστεθεί ήδη 100μL μέσου καλλιέργειας για να χρησιμοποιηθεί ως λευκό (B) κατά την χρονική στιγμή πριν από την προσθήκη της δοκιμαζόμενης ένωσης.

Οι αντίστοιχες ποσότητες των εξεταζόμενων ενώσεων διαλύονται σε DMSO, ώστε να ληφθούν διαλύματα διακοσιαπλάσιας συγκεντρώσεως από την τελική επιθυμητή συγκέντρωση και διατηρούνται στην κατάψυξη μέχρι τη χρήση.

Ακριβώς πριν από την προσθήκη της εξεταζόμενης ένωσης, ένα δείγμα του κατεψυγμένου συμπυκνωμένου διαλύματος αραιώνεται με το μέσο καλλιέργειας μέχρι να

ληφθεί συγκέντρωση διπλάσια της τελικής επιθυμητής (1:100), ενώ παράλληλα δύο δείγματα του κατεψυγμένου συμπυκνώματος της ένωσης αραιώνονται διαδοχικά δύο φορές με δεκαπλάσια ποσότητα μέσου ανάπτυξης, ώστε να ληφθούν τρία διαλύματα της εξεταζόμενης ένωσης με συγκέντρωση διπλάσια της τελικής.

Δείγματα 100μL από τα προηγούμενα τρία διαλύματα της εξεταζόμενης ουσίας προστίθενται στις κοιλότητες των πλακών που περιέχουν ήδη από 100μL από την καλλιέργεια, οδηγώντας έτσι στην επιθυμητή συγκέντρωση της ένωσης. Παράλληλα, 100μL του μέσου καλλιέργειας προστίθεται σε κοιλότητες που ήδη περιέχουν 100μL καλλιέργειας για να χρησιμεύσουν ως δείγματα ελέγχου (C).

Μετά την προσθήκη της εξεταζόμενης ένωσης οι πλάκες, συμπεριλαμβανομένων και των πλακών ελέγχου C, επωάζονται για 48 h στους 37 °C σε ατμόσφαιρα περιέχουσα 5% CO₂ και 95% αέρα με σχετική υγρασία 100%.

Για συγκολλημένα κύτταρα το πείραμα τερματίζεται με βραδεία προσθήκη 50μL ψυχρού διαλύματος TCA 50% (w/v), (τελική συγκέντρωση TCA 10%), και οι πλάκες επωάζονται για 60 λεπτά στους 4 °C. Το υπερκείμενο υγρό για τα τρία εξεταζόμενα δείγματα της ένωσης και για το δείγμα ελέγχου C απορρίπτεται και οι πλάκες πλένονται πέντε φορές με νερό της βρύσης και ξηραίνονται στον αέρα. Σε κάθε κοιλότητα προστίθεται 100μL σουλφοροδαμίνης B (SRB) 0.4% (w/v) σε διάλυμα οξικού οξέος 1% και οι πλάκες επωάζονται για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Η καθλωμένη χρωστική διαλυτοποιείται με προσθήκη διαλύματος TRIS10mM και η απορρόφηση των διαλυμάτων μετρείται με αυτοματοποιημένο χρωματόμετρο πλακών σε μήκος κύματος 540nm.

Για εναιωρημένα κύτταρα η μεθοδολογία είναι η ίδια με τη διαφορά ότι το πείραμα τερματίζεται με σταθεροποίηση των κυττάρων που έχουν αποθεθεί στον πυθμένα των κοιλοτήτων με βραδεία προσθήκη 50μL ψυχρού διαλύματος TCA 80% (w/v), (τελική συγκέντρωση TCA 16%).

Η διαδικασία που έχει περιγραφεί προηγουμένως εφαρμόζεται επίσης και στο λευκό B αμέσως μετά τη σταθεροποίησή του με TCA.

Αν A_0 είναι η απορρόφηση του λευκού Β

A_C είναι η απορρόφηση του δείγματος ελέγχου C

και A_i είναι ο μέσος όρος των απορροφήσεων των τριών δειγμάτων με το εξεταζόμενο προϊόν

τότε:

$(A_i - A_0 / C - A_0) \times 100$ είναι η επί της % αναστολή ανάπτυξης όταν $A_i > A_0$

και

$(A_i - A_0 / A_0) \times 100$ είναι η επί της % αναστολή ανάπτυξης όταν $A_i < A_0$

Ως συγκέντρωση αναστολής ανάπτυξης κατά 50% (Growth Inhibition of 50%) (GI50) θεωρείται η συγκέντρωση της ένωσης που προκαλεί:

$$(A_i - A_0 / C - A_0) \times 100 = 50$$

Δηλαδή πρόκειται για τη συγκέντρωση της ένωσης που προκαλεί 50% ελάττωση της αύξησης της καθαρής πρωτεΐνης (που μετρείται από την καθήλωση της SRB).

Η συγκέντρωση της ένωσης που προκαλεί 100% αναστολή της ανάπτυξης (Total Growth Inhibition) (TGI) υπολογίζεται όταν $A_i = A_0$.

Η συγκέντρωση της εξεταζόμενης ένωσης που προκαλεί κατά 50% το θάνατο των κυττάρων (Lethal Concentration 50%) (LC50) υπολογίζεται όταν:

$$(A_i - A_0 / A_0) \times 100 = 50.$$

Στους πίνακες 8, 9, 10, 11 και 12 συνοψίζονται τα αποτελέσματα του in vitro ελέγχου σε καρκινικές κυτταρικές σειρές των παραγώγων **1**, **2** και **3**.

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 1 και 2

Παράγωγο	Τιμές*	Καρκινική κυτταρική σειρά						
		Παχύ έντερο	Προστάτης	Μαστός	Ωοθήκες	Λευχαιμία	Ήπαρ	
		HCT15	DU145	PC3	MCF7	IGROV-1	HL-60 (TB)	SKHep1
1a	LC ₅₀	10,61	9,38	10,39	8,44	9,56	100	9,71
	TGI	7,34	7,03	7,33	5,71	5,96	7,73	6,68
	GI ₅₀	4,08	4,63	3,77	2,98	2,40	4,78	3,65
1b	LC ₅₀	100	24,70	14,62	78,65	95,10	100	71,30
	TGI	78,84	18,02	10,33	49,50	54,43	9,87	16,39
	GI ₅₀	8,49	11,31	5,93	20,50	13,74	6,10	5,85
2a	LC ₅₀	100	13,36	12,88	9,72	10,17		8,61
	TGI	8,93	9,03	8,47	6,60	6,93		6,07
	GI ₅₀	4,79	4,69	4,06	3,48	3,71		3,54
2b	LC ₅₀	100	19,57	18,32	9,88	13,70		8,46
	TGI	8,99	8,41	7,70	6,90	9,67		5,85
	GI ₅₀	4,49	5,68	5,57	3,92	5,60		3,24
5FU	LC ₅₀	100	100	100	100	100	100	100
	TGI	100	100	100	100	100	100	100
	GI ₅₀	9,60	43,77	94,40	4,20	15,21	100	9,95

*LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 8

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=1)

Παράγωγο	Τιμές*	Καρκινική κυτταρική σειρά									Φυσιολογική σειρά
		Παχύ έντερο	Προστάτης	Μαστός	ΚΝΣ	Λευχαιμία	Πάγκρεας	Ήπαρ			
		HCT15	DU145	PC3	MCF7	U-251	HL-60 (TB)	Mia-paca2	BX-PC3	SKHep1	HUVEC
3 (n=1)a	LC ₅₀	9,10	9,08	68,51	8,33		100	9,06	9,13	8,59	100
	TGI	6,30	6,41	6,26	5,29		9,14	6,34	6,98	6,97	7,3
	GI ₅₀	3,50	3,01	3,66	2,25		4,63	3,61	4,83	3,35	4,12
3 (n=1)b	LC ₅₀	9,40	100	62,35	9,58	68,54	>100	88,62	9,35	90,21	
	TGI	6,36	46,10	7,90	5,92	7,3	7,76	43,67	6,84	24,34	
	GI ₅₀	3,36	5,73	7,00	2,26	4,33	4,33	8,24	4,33	6,9	
3 (n=1)c	LC ₅₀	100	88,97	81,31	80,6		>100	81,26	87,45	82,24	72,47
	TGI	78,99	47,32	26,18	43		72,37	43,17	51,64	38,39	21,73
	GI ₅₀	8,80	8,98	6,07	8,89		6,91	7,98	15,84	7,46	6,11
5FU	LC ₅₀	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	TGI	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	GI ₅₀	21	9,37	21,00	9,9	82	100	30	8,2	9,72	9,72
Gemcitabine	LC ₅₀						100	82,71			
	TGI						100	9,05			
	GI ₅₀						35,83	3,64			

*LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 9

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=2)

Παράγωγο	Τιμές*	Καρκινική κυτταρική σειρά						
		Παχύ έντερο	Προστάτης	Μαστός	Ωοθήκες	Πάγκρεας		Ήπαρ
		HCT15	PC3	MCF7	IGROV-1	Mia-paca2	BX-PC3	SKHep1
3 (n=2)a	LC ₅₀	100	13,48	8,6	13,68	76,2	100	9,02
	TGI	8,26	9,00	8,7	8,93	36	19,4	6,36
	GI ₅₀	4,64	4,67	2,77	4,29	7,6	6,76	3,69
3 (n=2)b	LC ₅₀	100	86,73	97,1	96,77	77,5	89,77	100
	TGI	17,22	9,63	8,6	9,83	49,2	45,16	7,66
	GI ₅₀	5,64	4,83	3,9	4,49	20,9	8,35	4,14
3 (n=2)c	LC ₅₀	81,96	91,99	98,54	68,66	91,4	100	100
	TGI	43,65	41,23	42,38	43,67	63,32	100	58,25
	GI ₅₀	9,12	11,57	6,93	17,7	35,51	64,7	8,61
5FU	LC ₅₀	100	100	100	100	100	100	100
	TGI	100	100	100	100	100	100	100
	GI ₅₀	21	21	9,9	20	30	8,2	6,3
Gemcitabine	LC ₅₀					100	82,71	
	TGI					100	9,05	
	GI ₅₀					35,83	3,64	

*LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 10

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=3)																		
	Καρκινική κυτταρική σειρά																	
Παράγωγο	Τιμές	Παχύ έντερο		Νεφροί	Προστάτης		Μαστός			Ωοθήκες			ΚΝΣ			Μακροκυτταρικός πνεύμονα		
		Colo250	HCT-116		HCT15	Caki	DU145	PC3	MDA MB231	T47D	MCF7	IGROV-1	OV/CAR-5	SF268	SF295	U251	NCI-H460	BKVX
3 (n=3)a	LC50	8,59	8,73	9,20	50,91	100	10,01	9,47	8,22	9	74,77	10,2	90,52	64,67	8,24	9,78	95,66	100
	TGI	5,87	6,05	6,35	7,36	7,11	6,72	6,5	5,71	6,1	11,91	6,9	42,31	7,88	5,93	6,57	9,3	29,03
	GI50	3,14	3,38	3,50	4,24	3,77	3,43	3,5	3,2	3,2	4,54	3,6	7,83	4,46	3,62	3,66	4,7	5,92
	LC50		8,52	47,26		11,66	10,89			8,61			8,38		9,09	9,93		
3 (n=3)b	TGI		5,9	7,64		8,50	7,84			5,87			5,82		6,69	6,58		
	GI50		3,29	4,09			4,79			3,05			3,25		4,29	3,24		
	LC50		82,91							100						100		
	TGI		39,66							61,7						100		
3 (n=3)c	GI50		7,72							6,76						9,09		
	LC50		8,61	9,68		11,15	10,72			9,63			33,92		9,77	10,15		
	TGI		5,99	6,78		8,17	7,32			6,07			7,08		7,19	6,76		
	GI50		3,37	3,89		5,18	3,92			2,41			3,91		4,61	3,38		
3 (n=3)d	LC50		8,74	9,11		8,46	8,37	8,2		8,84	9,39					9,75		
	TGI		5,85	6,13		5,65	5,71	5,63		5,97	6,34					5,41		
	GI50		3,37	3,15		2,83	3,06	3,06		3,1	3,29					1,06		
	LC50		100	100		100	100			100	100	100		100	100			
5FU	TGI		100	100		100	100			100	100	100		100	100			
	GI50		9,9	21		9,37	21			9,9	9,1	20		76	82			

LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων
TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση
GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε µΜ
5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 11

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων 3 (n=3)											
Παράγωγο	Τιμές	Καρκινική κυτταρική σειρά									
		Μικροκυτταρικός πνεύμονα	Λευχαιμία	Πάγκρεας	Ήπαρ	Μελάνωμα			Πρωτογενές μελάνωμα	Φυσιολογικές κυτταρικές σειρές	
						MDA-MB-435	LOX-IMVI	SK-MEL-28			
3 (n=3)a	DMS114	NCI-H69	HL-60 (TB)	BX-PC3	SKHep1	8,20	8,32	8,19	CCSWD-6	HUVEC	NHDF
	LC50	9,55	100	8,8	9,24	8,20	8,32	8,19	35,97	8,62	80,01
	TGI	6,68	100	6,1	6,37	5,85	6,11	5,84	6,69	5,8	30,94
	GI50	3,8	6,38	3,41	3,49	3,49	3,40	3,49	3,91	2,98	5,44
3 (n=3)b	LC50				8,61					9,4	
	TGI				6,01					6,73	
	GI50				3,41					4,07	
	LC50						85,69				
3 (n=3)c	TGI						56,16				
	GI50						26,63				
	LC50				8,68					9,18	
	TGI				6,01					6,23	
3 (n=3)d	GI50				3,41					3,27	
	LC50	9,39	100	9,44	8,7		8,15	8,17	8,17	100	9,65
	TGI	6,47	8,22	6,41	6,19		5,58	5,50	5,71	7,17	7,28
	GI50	3,55	3,01	3,38	3,07		3,01	2,82	3,26	3,97	4,91
5FU	LC50	100	100	100	100					100	100
	TGI	100	100	100	100					100	87
	GI50	100	100	8,2	6,3					9,72	8,92

LC50: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI50: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε µΜ

5FU: 5-φθοροουρακίλη

In vitro κυτταροστατική δράση των παραγώγων **3 (n=4)**

Παράγωγο	Τιμές*	Καρκινική κυτταρική σειρά									
		Παχύ έντερο HCT15	Προστάτης DU145	PC3	Μαστός MCF7	ΚΝΣ U-118M	Λευχαιμία HL-60 (TB)	Πάγκρεας Mia-paca2	BX-PC3	Ήπαρ SKHep1	Σάρκωμα HT-1080
3 (n=4)a	LC ₅₀		11,48	10,99		77,09	100	89,23		90,45	
	TGI		8,61	7,75		9,4	7,64	50,73		38,57	
	GI ₅₀		5,73	4,51		5,52	4,66	15,22		6,43	
3 (n=4)b	LC ₅₀	55,37	11,74	10,38	8,98	8,81	100	71,83	91,16	9,88	8,83
	TGI	7,85	8,71	7,45	5,33	6,27	7,43	16,05	53,4	7,01	6,13
	GI ₅₀	4,25	5,67	4,20	2,68	3,72	4,36	5,33	15,6	4,13	3,48
5FU	LC ₅₀	100	100	100	100		100	100	100	100	
	TGI	100	100	100	100		100	100	100	100	
	GI ₅₀	21	9.37	21.00	9.9		100	30	8.2	6.3	

*LC₅₀: Συγκέντρωση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των κυττάρων

TGI: Συγκέντρωση που αναστέλλει 100% την κυτταρική διαίρεση

GI₅₀: Συγκέντρωση που αναστέλλει 50% την κυτταρική διαίρεση

Οι τιμές των συγκεντρώσεων δίνονται σε μM

5FU: 5-φθοροουρακίλη

Πίνακας 12

3.2. In Vitro μελέτες σύνδεσης (binding) των παραγώγων **3** (n=3)**a** και **3** (n=3)**c**^[17,125,126]

Οι μελέτες σύνδεσης (binding) in vitro πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπινα T-λεμφοκύτταρα Jurkat για τους σ_1 -υποδοχείς και σε ιστό εγκεφαλικού φλοιού αρουραίου για τους σ_2 -υποδοχείς και τις θέσεις 2 των διαύλων Na^+ .

Ως ένωση αναφοράς χρησιμοποιήθηκαν η αλοπεριδόλη, για τους σ_1 και σ_2 υποδοχείς και η βερατριδίνη για τις θέσεις 2 των διαύλων Na^+ .

Ως ραδιοσυνδέτες χρησιμοποιήθηκαν η [^3H] (+)-πενταζοκίνη για τις μελέτες σύνδεσης με τους σ_1 -υποδοχείς. Για τους σ_2 -υποδοχείς για τους οποίους δεν υπάρχει εκλεκτικός ραδιοσυνδέτης χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλη περίσσεια η (+)-πενταζοκίνη, προκειμένου να δεσμευθούν οι σ_1 -υποδοχείς (εκλεκτικός αγωνιστής) και Στη συνέχεια προστέθηκε η [^3H]-DTG (τριτωμένη διτολυλογουανιδίνη) για να δεσμεύσει, ως ραδιοσυνδέτης, τους ελεύθερους σ_2 -υποδοχείς. Για την περίπτωση των θέσεων 2 των διαύλων Na^+ ως ραδιοσυνδέτης χρησιμοποιήθηκε η [^3H]βατραχοτοξίνη.

Στο πίνακα 13 συνοψίζονται οι συνθήκες κατά την εκτέλεση των πειραμάτων για τις μελέτες σύνδεσης των εξεταζόμενων προϊόντων με τους υποδοχείς.

Πειραματικές συνθήκες για τις μελέτες σύνδεσης[‡].

Υποδοχέας	Ραδιοσυνδέτης	Συγκέντρωση Ένωση Αναφοράς	Επώαση
σ ₁ (h)	[³ H] (+)πενταζοκίνη	8nM	αλοπεριδόλη (10μM)
σ ₂	[³ H]DTG (+300nM (+)- πενταζοκίνη)	5nM	αλοπεριδόλη (10μM)
δίαυλοι Na ⁺ (θέση 2)	[³ H]βατραχοτοξίνη	10nM	βερατριδίνη (300μM)

Πίνακας 13

Μετρείται η συνολική συγγένεια προς τον υποδοχέα με προσθήκη του ραδιοσυνδέτη και της δοκιμαζόμενης ένωσης, όπως επίσης μετρείται και η μη ειδική συγγένεια που προσδιορίζεται με προσθήκη του ραδιοσυνδέτη και της δοκιμαζόμενης ένωσης, παρουσία περίσσειας της ένωσης αναφοράς. Η διαφορά των δύο μετρήσεων εκφράζει την ειδική συγγένεια της δοκιμαζόμενης ένωσης προς τον υποδοχέα.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται στο επί τοις % ποσοστό του ραδιοσυνδέτη που παραμένει δεσμευμένος μετά την χορήγηση της δοκιμαζόμενης ένωσης (control specific binding) δηλαδή:

$$\frac{\text{Μετρηθείσα ειδική συγγένεια της ένωσης}}{\text{Μετρηθείσα ειδική συγγένεια του ραδιοσυνδέτη}} \times 100$$

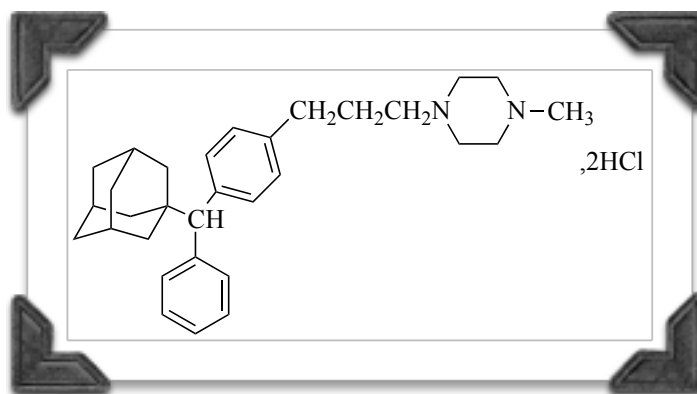
Η επί τοις % αναστολή της δέσμευσης του ραδιοσυνδέτη (percent inhibition of control specific binding) εκφράζεται ως:

$$100 - \frac{\text{Μετρηθείσα ειδική συγγένεια της ένωσης}}{\text{Μετρηθείσα ειδική συγγένεια του ραδιοσυνδέτη}} \times 100$$

Τα αποτελέσματα των μελετών σύνδεσης συνοψίζονται στους πίνακες 14 και 15.

[‡] Η μέτρηση της ραδιενέργειας γίνεται σπινθηρογραφικά.

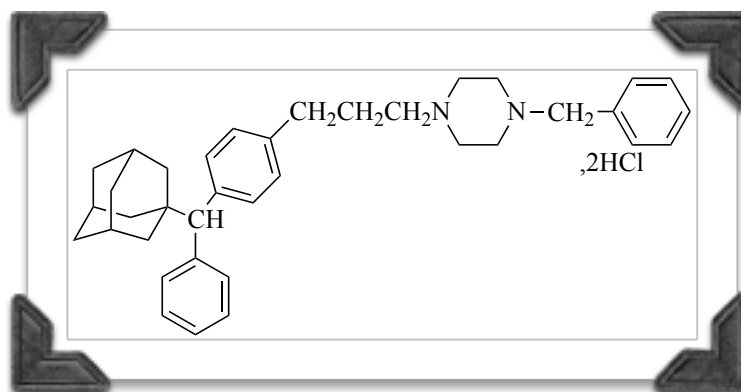
Αποτελέσματα μελέτης σύνδεσης του παραγώγου **3 (n=3)**a****



Υποδοχέας	Συγκέντρωση (M)	% Inhibition of control specific binding
σ_1	1.0E-08	-25
	1.0E-07	-64
	1.0E-06	-73
σ_2	1.0E-08	-20
	1.0E-07	-54
	1.0E-06	-82
Na ⁺ channel (site 2)	1.0E-06	-36

Πίνακας 14

Αποτελέσματα μελέτης σύνδεσης του παραγώγου **3 (n=3)**ε****



Υποδοχέας	Συγκέντρωση (M)	% Inhibition of control specific binding
σ_1	1.0E-08	-29
	1.0E-07	-69
	1.0E-06	-89
σ_2	1.0E-08	34
	1.0E-07	-80
	1.0E-06	-100
Na ⁺ channel (site 2)	1.0E-06	-97

Πίνακας 15

3.3. In vivo αντικαρκινική δράση του παραγώγου **3 (n=3)a**

Από τα in vitro πειράματα, για την κυτταροστατική δράση των παραγώγων της παρούσας διατριβής, φαίνεται ότι το παράγωγο **3 (n=3)a** παρουσιάζει την πλέον αξιοσημείωτη δράση έναντι της παγκρεατικής καρκινικής κυτταρικής σειράς Bx-PC3 και για το λόγο αυτό επιλέχθηκε για την in vivo μελέτη της αντικαρκινικής δράσης του έναντι του προηγούμενου είδους του καρκίνου του παγκρέατος.

Το πειραματικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε περιγράφεται συνοπτικά παρακάτω.

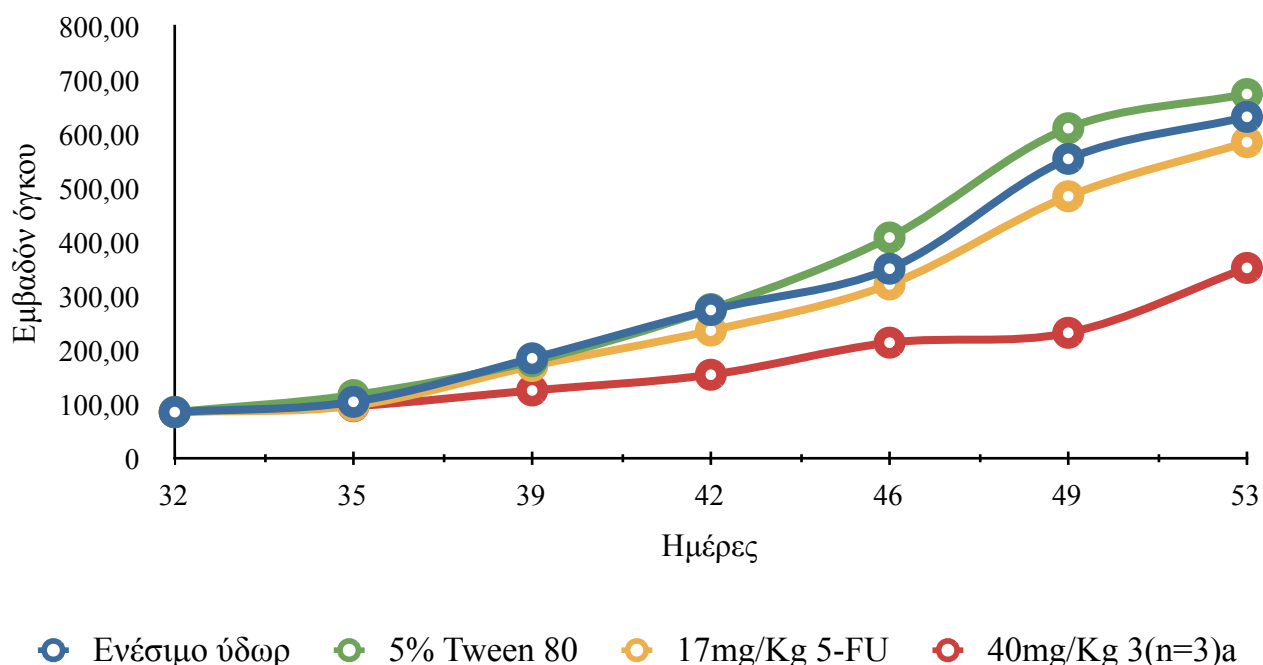
Παγκρεατικοί καρκινικοί όγκοι εμφυτεύθηκαν υποδορίως στη δεξιά και αριστερή πλευρά θηλέων μύων SCID ηλικίας 10-12 εβδομάδων. Κάθε καρκινικό εμφύτευμα περιείχε 10^6 κύτταρα της καρκινικής σειράς Bx-PC3. Όταν το εμβαδόν των όγκων φθάσει στο μέγεθος των 100mm οι μύες κατανέμονται τυχαία σε 4 ομάδες των 10 ζώων. Στη πρώτη ομάδα χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά ενέσιμο ύδωρ και στη δεύτερη διάλυμα 5% Tween 80. Στην τρίτη ομάδα χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά 17 mg/kg σωματικού βάρους 5-φθοροουρακίλης (5-FU, 0.13 mmol) σε ενέσιμο ύδωρ, δύο φορές την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες. Στη τέταρτη ομάδα χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά 40 mg/kg σωματικού βάρους του δισυδροχλωρικού άλατος του παραγώγου **3 (n=3)a** (0.08 mmol) σε διάλυμα 5% Tween 80 τέσσερις φορές την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες. Μετά την πάροδο των τριών εβδομάδων μετρούνται οι διαστάσεις των όγκων δύο φορές εβδομαδιαίως και το εμβαδόν τους υπολογίζεται με τον τύπο $[a \cdot b^2/2]$, όπου το a παριστάνει τη μέγιστη διάμετρο του όγκου και το b τη μικρότερη διάμετρο. Όταν παρέλθουν 8 εβδομάδες από την έναρξη της χορήγησης των δοκιμαζόμενων ουσιών, δηλαδή πέντε εβδομάδες μετά την έναρξη των μετρήσεων τα ζώα θυσιάζονται με εισπνοή διοξειδίου του άνθρακα και υποβάλλονται σε αυτοψία, όπου οι όγκοι αφαιρούνται και ζυγίζονται.

Στο πίνακα 16 συνοψίζονται οι μεταβολές του εμβαδού των όγκων με την πάροδο των ημερών (το εμβαδόν των όγκων δίδεται σε mm²).

Ημέρες	32	35	39	42	46	49	53
Ενέσιμο ύδωρ	85,45	104,46	185,02	274,46	350,93	554,27	632,06
5% Tween 80	85,45	116,99	179,68	276,30	408,69	611,05	674,28
17 mg/Kg 5-FU	85,45	97,26	170,80	236,39	321,82	485,06	585,19
40 mg/Kg 3 (n=3)a	85,45	96,39	125,51	154,63	214,02	232,25	352,37

Πίνακας 16

Στο *γράφημα 5* εμφανίζεται διαγραμματικά η αύξηση του καρκινικού όγκου σε σχέση με το χρόνο μετά από χορήγηση ενέσιμου ύδατος, διαλύματος 5% Tween 80, 17 mg/kg 5-φθοροουρακίλης και 40 mg/kg του δισυδροχλωρικού άλατος του παραγώγου **3** (n=3)a.



Γράφημα 5

Επιπλέον στον *πίνακα 17* συνοψίζονται τα μετά θάνατο των πειραματόζων βάρη του όγκου και η επί τοις % ελάττωση του βάρους του όγκου μετά την χορήγηση της 5-FU και του παραγώγου **3** (n=3)a.

	Μεταθανάτιο βάρος όγκου	
	Μέσο βάρος (mg)	% Ελάττωση
Ενέσιμο ύδωρ	865± 176	
5% Tween 80	891± 429	
17 mg/kg 5-FU	747± 209	13,31*
40 mg/kg 3 (n=1) <u>a</u>	502± 258	43,67**

Πίνακας 17

Η δοκιμασία t κατά student πραγματοποιήθηκε για την ομάδα των πειραματόζων που χορηγήθηκε η 5-φθοροουρακίλη σε σχέση με την ομάδα που χορηγήθηκε ενέσιμο ύδωρ και για την ομάδα που χορηγήθηκε το παράγωγο **3** (n=3)a σε σχέση με την ομάδα που έλαβε 5% Tween 80 (*:p<0.05 και **:p<0.001)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, τα αποτελέσματα του συνεχιζόμενου φαρμακολογικού ελέγχου είναι προκαταρκτικά, γεγονός που δεν επιτρέπει την ολοκληρωμένη διατύπωση σχέσεων δομής-κυτταροστατικής δράσης. Εντούτοις, όμως, από τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα.

Σχετικά με την *in vitro* κυτταροστατική δράση των παραγώγων **1** (*Πίνακας 8*), φαίνεται ότι η πεντυλοπιπεραζίνη **1a** παρουσιάζει αξιοσημείωτη κυτταροστατική δράση έναντι της κυτταρικής σειράς HTC 15 του καρκίνου του παχέος εντέρου, των κυτταρικών σειρών DU 145 και PC3 του καρκίνου του προστάτου, καθώς και των κυτταρικών σειρών MCF 7 (καρκίνος του μαστού), IGROV-1 (καρκίνος των ωοθηκών), HL-60 (TB) (λευχαιμία) και SKHep-1 (καρκίνος του ήπατος) με τη διαφορά ότι εμφανίζει παράλληλα κυτταροτοξικότητα εκτός από τη σειρά HL-60 (TB) (λευχαιμία), όπου η κυτταροτοξικότητα είναι μειωμένη, ενώ διατηρείται η αξιοσημείωτη κυτταροστατική δράση. Η πεντυλοπιπεριδίνη **1b** παρουσιάζει σαφώς μειωμένη κυτταροστατική δράση, αλλά και σαφώς μειωμένη κυτταροτοξικότητα.

Τα παράγωγα **2** εμφανίζουν επίσης αξιοσημείωτη κυτταροστατική δράση έναντι των προηγούμενων καρκινικών κυτταρικών σειρών, ενώ η κυτταροτοξικότητά τους έναντι της κυτταρικής καρκινικής σειράς HCT του παχέος εντέρου είναι μειωμένη σε σχέση με το παράγωγο **1a**. Η εξυλοπιπεραζίνη **2a** είναι ελάχιστα δραστικότερη της εξυλοπιπεριδίνης **2b**. Πάντως, η κυτταροστατική δράση των ενώσεων **1** και **2** έναντι των προηγούμενων καρκινικών κυτταρικών σειρών είναι γενικά πολύ ανώτερη από τη δράση της 5-φθοροουρακίλης, ταυτόχρονα όμως η κυτταροτοξικότητά τους είναι σαφώς αυξημένη.

Επιπλέον θα πρέπει να σημειωθεί ότι η κυτταροστατική δράση της πεντυλοπιπεραζίνης **1a** και της εξυλοπιπεραζίνης **2a** είναι συγκρίσιμη με τη δράση της βουτυλοπιπεραζίνης **IIIa**, πράγμα που συμβαίνει και για την περίπτωση της εξυλοπιπεριδίνης **2b**, σε σχέση με τη βουτυλοπιπεριδίνη **IIIj**, ενώ η δράση της πεντυλοπιπεριδίνης **1b** είναι σαφώς υποδεέστερη της δράσης της βουτυλοπιπεριδίνης **IIIj**.

Από τα προηγούμενα προκύπτει ότι η επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας μεταξύ του αδαμαντανικού σκελετού, των δύο αρυλίων και του κατιοντικού αζώτου από τέσσερα άτομα (βουτυλαμίνες **III**) σε πέντε άτομα (πεντυλαμίνες **1**) και έξι άτομα (εξυλαμίνες **2**),

τουλάχιστον για τα πιπεραζινικά παράγωγα δεν προκαλεί θεαματικές μεταβολές στην κυτταροστατική δράση.

Από τις τιμές του πίνακα 9 προκύπτει ότι οι βενζυλαμίνες **3 (n=1)** είναι γενικά δραστικές έναντι των καρκινικών κυτταρικών σειρών DU-145 και PC-3 του προστάτη, MCF-7 του μαστού, HL-60 (TB) της λευχαιμίας, Mia-Paca2 και BX-PC3 του παγκρέατος και SKHep1 του ήπατος. Υψηλότερη κυτταροστατική δράση εμφανίζει το μεθυλοπιπεραζινικό ανάλογο **3 (n=1)a** με παράλληλη κυτταροτοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων, ενώ η τοξικότητά του έναντι της φυσιολογικής κυτταρικής σειράς HUVEC είναι μειωμένη. Το αιθυλοπιπεραζινικό ανάλογο **3 (n=1)b** είναι λιγότερο δραστικό από το μεθυλοπαράγωγο **3 (n=1)a** και ακόμη λιγότερο δραστικό είναι το πιπεραζινικό παράγωγο **3 (n=1)c** χωρίς υποκαταστάτη στο δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο. Πάντως, τα παράγωγα **3 (n=1)** είναι σαφώς δραστικότερα της 5-φθοροουρακίλης σε όλες τις καρκινικές σειρές που δοκιμάσθηκαν και επιπλέον δραστικότερα της Gemcitabine έναντι της λευχαιμικής σειράς HL-60 (TB). Ειδικότερα το μεθυλοπιπεραζινικό παράγωγο **3 (n=1)a** είναι δραστικότερο της Gemcitabine και έναντι της παγκρεατικής καρκινικής σειράς Mia-Paca2.

Η in vitro κυτταροστατική δράση των φαιναιθυλαμινών **3 (n=2)** έναντι των προηγούμενων καρκινικών σειρών είναι επίσης αξιοσημείωτη (Πίνακας 10). Μεγαλύτερη κυτταροστατική δράση εμφανίζει το μεθυλοπιπεραζινικό παράγωγο **3 (n=2)a**, έπεται το αιθυλοπιπεραζινικό παράγωγο **3 (n=2)b** και τη μικρότερη δράση εμφανίζει το πιπεριδινικό παράγωγο **3 (n=2)c**. Επιπλέον τα παράγωγα **3 (n=2)** εμφανίζονται δραστικότερα της 5-φθοροουρακίλης, εκτός από την περίπτωση των παγκρεατικών καρκινικών σειρών Mia-Paca2 και BX-PC3, όπου το πιπεριδινικό παράγωγο **3 (n=2)c** είναι υποδεέστερο της 5-φθοροουρακίλης. Συγκριτικά με τις βενζυλαμίνες **3 (n=1)**, οι φαιναιθυλαμίνες **3 (n=2)** εμφανίζουν γενικά ασθενέστερη κυτταροστατική δράση.

Οι φαινυλοπροπυλαμίνες **3 (n=3)** (Πίνακας 11) εμφανίζονται γενικά ως τα πλέον δραστικά παράγωγα, σε σύγκριση με τις βενζυλαμίνες **3 (n=1)** και τις φαιναιθυλαμίνες **3 (n=2)**. Ειδικότερα, το μεθυλοπιπεραζινικό παράγωγο **3 (n=3)a** εμφανίζεται δραστικό έναντι πολλών καρκινικών κυτταρικών σειρών και συγκεκριμένα στις σειρές Colo 250, HCT-116 και HCT-15 (παχύ έντερο), Caki (νεφροί), DU-145 και PC3 (προστάτης), MDA-MB231, T47D, MCF7 (μαστός), IGROV-1 και OVCAR-5 (ωοθήκες), SF268, SF295 και U251 (ΚΝΣ), NCI-H460, EKVX και A549 (μακροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα), DMS114 και NCI-H69 (μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα), HL-60

(TB) (λευχαιμία), BX-PC3 (πάγκρεας), SKHeP (ήπαρ), MDA-MB435, LOX-IMVI και SK-MEL (μελάνωμα), CCSWD-6 (πρωτογενές μελάνωμα). Η κυτταροστατική δράση του αιθυλοπιπεραζινικού αναλόγου **3 (n=3)h**, του μη υποκατεστημένου επί του δεύτερου πιπεραζινικού αζώτου, αναλόγου **3 (n=3)e** και του πιπεριδινικού αναλόγου **3 (n=3)d**, για όσες καρκινικές κυτταρικές σειρές δοκιμάσθηκαν είναι παρεμφερής προς τη δράση του μεθυλοπιπεραζινικού αναλόγου **3 (n=3)a**. Αντίθετα, η δράση του παραγώγου με βενζυλιωμένο το δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο **3 (n=3)e** είναι πολύ υποδεέστερη, γεγονός που επιβεβαιώνει την άποψη που διατυπώθηκε στο μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης ότι η εισαγωγή ογκώδους υποκαταστάτη στο δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο προκαλεί δραστική ελάττωση της κυτταροτοξικότητας και της κυτταροστατικής δράσης. Πάντως, όλα τα παράγωγα **3 (n=3)** εμφανίζονται δραστικότερα της 5-φθοροουρακίλης, σε όσες καρκινικές κυτταρικές σειρές δοκιμάσθηκαν.

Τέλος, η κυτταροστατική δράση των φαινυλοβουτυλαμινών **3 (n=4)a** και **3 (n=4)h** είναι αξιοσημείωτη, αλλά ασθενέστερη των φαινυλοπροπυλαμινών **3 (n=3)**, ενώ και τα παράγωγα **3 (n=4)** εμφανίζονται δραστικότερα της 5-φθοροουρακίλης.

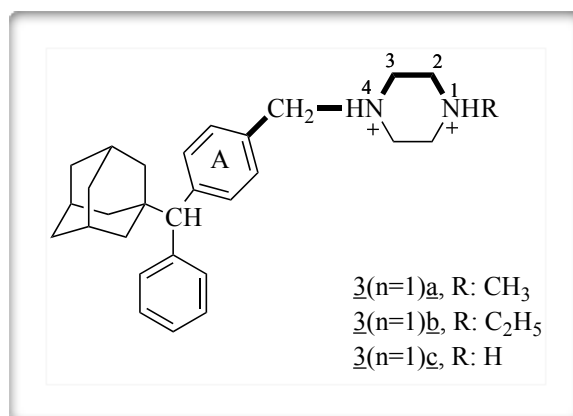
Γενικά, η σύγκριση της κυτταροστατικής δράσης μεταξύ των υποκαταστατών των παραγώγων **3** οδηγεί στην ακόλουθη σειρά:

$$\mathbf{3 (n=3)} > \mathbf{3 (n=1)} > \mathbf{3 (n=2)} \geq \mathbf{3 (n=4)}$$

με κάποιες αποκλίσεις ανάλογα με το είδος των καρκινικών κυττάρων.

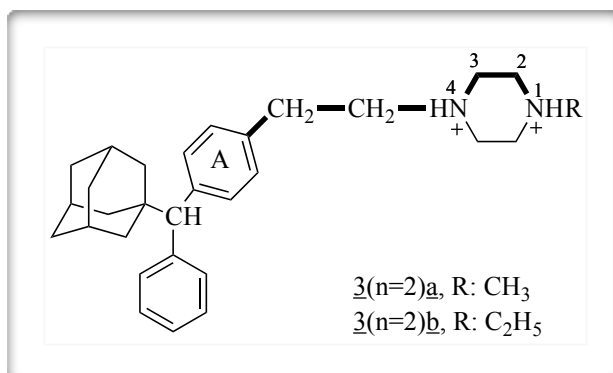
Η ποικιλία των καρκινικών κυτταρικών σειρών και η διασπορά των αποτελεσμάτων δεν επιτρέπει την διατύπωση σχέσεων που να συνδέουν το μήκος της αλυσίδας μεταξύ αρωματικού δακτυλίου-κατιονικού αζώτου και της κυτταροστατικής δράσης για τα παράγωγα **3**. Επί του παρόντος μόνο ορισμένες σκέψεις μπορούν να διατυπωθούν:

☼ Σχετικά με τις βενζυλαμίνες **3 (n=1)**, η εμφάνιση αξιοσημείωτης κυτταροστατικής δράσης για τα παράγωγα **3 (n=1)a** και **h** μπορεί να οδηγήσει στην άποψη ότι καθοριστική είναι η αλυσίδα μεταξύ του N^1 τριτοταγούς πιπεραζινικού αζώτου και του βενζολικού πυρήνα **A** και περιλαμβάνει τέσσερα άτομα άνθρακα, συμπεριλαμβανομένου του N^4 πιπεραζινικού αζώτου (C, N, 2C):

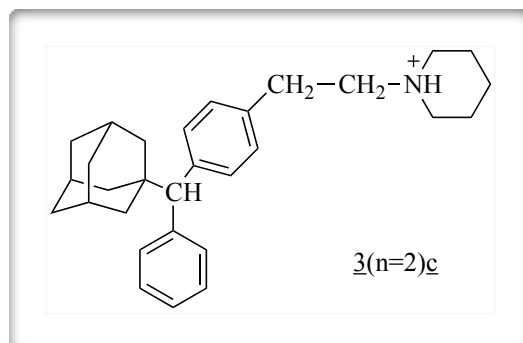


Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι το παράγωγο **3 (n=1)c** με δευτεροταγές το *N*¹ άζωτο παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη δράση, συγκρινόμενο με τα παράγωγα **3 (n=1)a** και **b**.

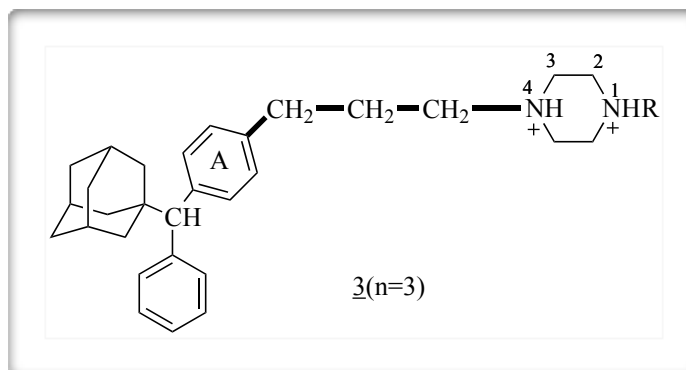
☼ Το γεγονός ότι στις φαιναιθυλαμίνες **3 (n=2)** η δράση είναι σημαντικά μειωμένη έναντι των παραγώγων **3 (n=1)** και πάλι μπορεί να οδηγήσει στην άποψη ότι σημαντικό ρόλο παίζει το *N*¹ τριτοταγές πιπεραζινικό άζωτο και ότι η καθοριστική απόσταση μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του *N*¹ περιλαμβάνει πέντε άτομα συμπεριλαμβανομένου και του *N*⁴ πιπεραζινικού αζώτου (2C, N, 2C):



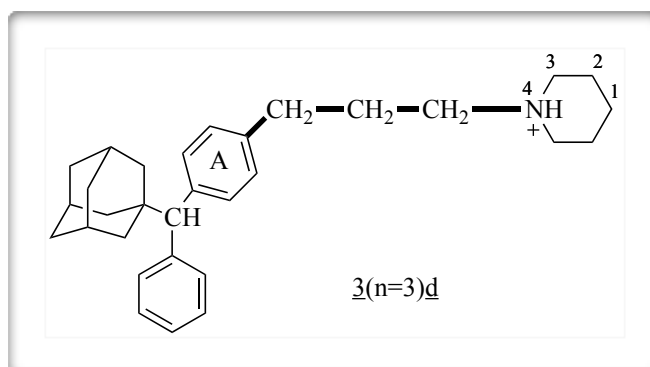
Υπέρ της άποψης αυτής συνηγορεί το γεγονός ότι η φαιναιθυλοπιπεριδίνη **3 (n=2)c**, στην οποία δε υφίσταται *N*¹ πιπεραζινικό άζωτο, παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη κυτταροστατική δράση συγκρινόμενη με τις πιπεραζίνες **3 (n=2)a** και **b**.



☼ Στα μόρια των φαινυλοπροπυλαμινών **3** (**n=3**), τα οποία άλλωστε εμφανίζονται ως τα πλέον δραστικά, φαίνεται ότι καθοριστικό είναι το μήκος της αλυσίδας μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του N^4 κατιοντικού αζώτου, δηλαδή το μήκος της αλυσίδας των τριών μεθυλενικών ανθράκων (3C)



Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι το πιπεριδινικό παράγωγο **3** (**n=3**)**d** παρουσιάζει εφάμιλλη δραστικότητα με το μεθυλοπιπεραζινικό παράγωγο **3** (**n=3**)**a**, ενώ δεν διαθέτει δεύτερο κατιοντικό άζωτο.



Επιπλέον το βενζυλοπιπεραζινικό ανάλογο **3** (**n=3**)**c** εμφανίζεται ως το λιγότερο δραστικό, λόγω της εισαγωγής της ογκώδους βενζυλομάδας στο δεύτερο πιπεραζινικό άζωτο.

☼ Οι φαινυλοβουτυλαμίνες **3** (**n=4**) εμφανίζουν κυτταροστατική δράση υποδεέστερη των φαινυλαλκυλαμινών **3** (**n=1**) και **3** (**n=3**) και παρεμφερή προς τη δράση των φαιναιθυλαμινών **3** (**n=2**). Και στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση της δράσης διαδραματίζει η αλυσίδα των τεσσάρων μεθυλενικών ανθράκων μεταξύ του βενζολικού πυρήνα **A** και του N^4 πιπεραζινικού αζώτου για το μεθυλοπιπεραζινικό ανάλογο **3** (**n=4**)**a** ή του μοναδικού αζώτου για το πιπεριδινικό παράγωγο **3** (**n=4**)**b**.

☼ Τέλος η σύγκριση της κυτταροστατικής δράσης των φαινυλοπροπυλαμινών **3** (**n=3**) και των ανιλινών **I**, που παρασκευάστηκαν κατά το παρελθόν, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα παράγωγα **3** (**n=3**) εμφανίζονται περισσότερο δραστικά. Θα πρέπει ίσως να σημειωθεί ότι και στις δύο περιπτώσεις των παραγώγων **I** και **3** (**n=3**) η αλυσίδα, που παίζει καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση της κυτταροστατικής δράσης, περιλαμβάνει τρία άτομα, ενός ατόμου αζώτου και δύο ατόμων άνθρακα για τα παράγωγα **I** (N, 2C) και τριών ατόμων άνθρακα (3C) για τα παράγωγα **3** (**n=3**).

Σχετικά με τα 2-υποκατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα **4** ο έλεγχος της κυτταροστατικής τους δράσης βρίσκεται σε εξέλιξη.

Ο μικρός αριθμός αποτελεσμάτων για τη μελέτη σύνδεσης των παραγώγων της παρούσας διατριβής με τους σ₁ και σ₂-υποδοχείς, καθώς επίσης και με τις θέσεις 2 των ιοντικών διαύλων Na⁺, ο οποίος άλλωστε περιορίζεται μόνο στα παράγωγα **3** (**n=3**)**a** και **c**, δεν επιτρέπει το συσχετισμό της κυτταροστατικής δράσης με τη συγγένεια προς τους σ-υποδοχείς. Αν και για τα παράγωγα **3** (**n=3**)**a** και **c** δεν διατίθενται τιμές IC₅₀, εντούτοις η σύγκριση με τα παράγωγα **I**, που παρασκευάστηκαν στο παρελθόν, οδηγεί με βεβαιότητα στο συμπέρασμα ότι η ανιλίνη **Ia** (R:CH₃) εμφανίζει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια προς τους σ-υποδοχείς από ότι το μεθυλοπαράγωγο **3** (**n=3**)**a**. Επιπλέον η εκλεκτικότητα σ₁/σ₂ του παραγώγου **Ia** (R:CH₃) είναι πολύ μεγαλύτερη από την εκλεκτικότητα σ₁/σ₂ του παραγώγου **3** (**n=3**)**a**. Μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση αναφέρεται στο γεγονός ότι το βενζυλοπαράγωγο **Id** παρουσιάζει θεαματική μείωση της συγγένειας με τους σ₁ και σ₂-υποδοχείς, καθώς και με του ιοντικούς διαύλους Na⁺ σε σχέση με το μεθυλοπαράγωγο **Ia** (R:CH₃). Αντίθετα, το βενζυλοπαράγωγο **3** (**n=3**)**d** παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τους σ₁ και με τους σ₂-υποδοχείς καθώς, και με τους ιοντικούς διαύλους Na⁺, συγκρινόμενο με το μεθυλοπαράγωγο **3** (**n=3**)**a**. Το παράδοξο αυτό επιτείνεται, αν ληφθεί υπ όψη το γεγονός ότι το βενζυλοπαράγωγο **3** (**n=3**)**c** παρουσιάζει σαφώς υποδεέστερη κυτταροστατική δράση από το μεθυλοπαράγωγο **3** (**n=3**)**a**. Είναι λοιπόν φανερό ότι με τα υπάρχοντα περιορισμένα αποτελέσματα δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Θα απαιτηθούν εμπεριστατωμένες μελέτες σύνδεσης περισσότερων παραγώγων με προσδιορισμό των τιμών IC₅₀, ώστε να υπάρξει προοπτική για τη διατύπωση σχέσης μεταξύ συγγένειας με τους σ-υποδοχείς και κυτταροστατικής δράσης.

Επιπλέον θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι τα παράγωγα **3** αποτελούν ρακεμικά μίγματα, λόγω του ασύμμετρου μεθινικού άνθρακα και δεδομένου ότι η συγγένεια με τους σ-υποδοχείς εξαρτάται από την εναντιομέρεια επιβάλλεται ο διαχωρισμός των ρακεμικών μιγμάτων στους οπτικούς αντίποδες. Ο διαχωρισμός αυτός προγραμματίζεται να πραγματοποιηθεί στο μέλλον και εφ' όσον οι πλειονότητα των αμινών **3** αποδειχθεί ότι εμφανίζει ικανότητα σύνδεσης με τους σ-υποδοχείς.

Σε ότι αφορά τη μελέτη της *in vivo* αντικαρκινικής δράσης του μεθυλοπιπεραζινικού παραγώγου **3 (n=3)a**, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μύες SCID για τον παγκρεατικό καρκίνο BX-PC3, σε σύγκριση με ανάλογο *in vivo* πείραμα που πραγματοποιήθηκε στο παρελθόν για το παράγωγο **1a**, φαίνεται από την ελάττωση που προκαλείται στο μεταθανάτιο βάρος των όγκων, ότι το παράγωγο **3 (n=3)a** παρουσιάζει κάπως μεγαλύτερη αντικαρκινική δράση από το παράγωγο **1a** και τουλάχιστον τριπλάσια αντικαρκινική δράση έναντι της 5-φθοροουρακίλης.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Martin, W. R., C. G. Eades., J. A. Thompson., R. E. Huppler and P. E. Gilbert. 1976. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 197: 517-532
- [2] Su, T. P. 1981. Psychotomimetic opioid binding: Specific binding of [3h]skf-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *Eur J Pharmacol.* 75: 81-82
- [3] Su, T. P. 1982. Evidence for sigma opioid receptor: Binding of [3h]skf-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 223: 284-290
- [4] Iwamoto, E. T. 1981. Locomotor activity and antinociception after putative mu, kappa and sigma opioid receptor agonists in the rat: Influence of dopaminergic agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 217: 451-460
- [5] Khazan, N., G. A. Young., E. E. El-Fakany., O. Hong and D. Calligaro. 1984. Sigma receptors mediated the psychotomimetic effects of n-allylnormetazocine (skf-10,047), but not its opioid agonistic-antagonistic properties. *Neuropharmacology.* 23: 983-987
- [6] Vaupel, D. B. 1983. Naltrexone fails to antagonize the sigma effects of pcp and skf 10,047 in the dog. *Eur J Pharmacol.* 92: 269-274
- [7] Young, G. A. and N. Khazan. 1984. Differential neuropharmacological effects of mu, kappa and sigma opioid agonists on cortical eeg power spectra in the rat. Stereospecificity and naloxone antagonism. *Neuropharmacology.* 23: 1161-1165
- [8] Bowen, W. D. 2000. Sigma receptors: Recent advances and new clinical potentials. *Pharm Acta Helv.* 74: 211-218
- [9] Maurice, T. and T. P. Su. 2009. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol Ther.* 124: 195-206
- [10] Walker, J. M., W. D. Bowen., F. O. Walker., R. R. Matsumoto., B. De Costa and K. C. Rice. 1990. Sigma receptors: Biology and function. *Pharmacol Rev.* 42: 355-402
- [11] Tam, S. W. 1983. Naloxone-inaccessible sigma receptor in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 80: 6703-6707
- [12] Tam, S. W. and L. Cook. 1984. Sigma opiates and certain antipsychotic drugs mutually inhibit (+)-[3h] skf 10,047 and [3h]haloperidol binding in guinea pig brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81: 5618-5621
- [13] Hellewell, S. B., A. Bruce., G. Feinstein., J. Orringer., W. Williams and W. D. Bowen. 1994. Rat liver and kidney contain high densities of sigma 1 and sigma 2 receptors: Characterization by ligand binding and photoaffinity labeling. *Eur J Pharmacol.* 268: 9-18
- [14] Aydar, E., C. P. Palmer., V. A. Klyachko and M. B. Jackson. 2002. The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron.* 34: 399-410
- [15] Jbilo, O., H. Vidal., R. Paul., N. De Nys., M. Bensaid., S. Silve., P. Carayon., D. Davi., S. Galiegue., B. Bourrie., J. C. Guillemot., P. Ferrara., G. Loison., J. P. Maffrand., G. Le Fur and P. Casellas. 1997. Purification and characterization of the human sr 31747a-binding protein. A nuclear membrane protein related to yeast sterol isomerase. *J Biol Chem.* 272: 27107-27115
- [16] Hellewell, S. B. and W. D. Bowen. 1990. A sigma-like binding site in rat pheochromocytoma (pc12) cells: Decreased affinity for (+)-benzomorphans and lower molecular weight suggest a different sigma receptor form from that of guinea pig brain. *Brain Res.* 527: 244-253
- [17] Bowen, W. D., B. R. de Costa., S. B. Hellewell., J. M. Walker and K. C. Rice. 1993. [3H](+)-pentazocine: A potent and highly selective benzomorphan-based probe for sigma-1 receptors. *Mol Neuropharmacol.* 3: 117-126

- [18] de Costa, B. R., W. D. Bowen., S. B. Hellewell., J. M. Walker., A. Thurkauf., A. E. Jacobson and K. C. Rice. 1989. Synthesis and evaluation of optically pure [3h]-(+)-pentazocine, a highly potent and selective radioligand for sigma receptors. *FEBS Lett.* 251: 53-58
- [19] S, J. C., B. J. Vilner., A. M. Schwartz and W. D. Bowen. 1996. Characterization of sigma receptor binding sites in human biopsied solid tumors. *J Nucl Med.* 37: 267
- [20] Weber, E., M. Sonders., M. Quarum., S. McLean., S. Pou and J. F. Keana. 1986. 1,3-di(2-[5-3h]tolyl)guanidine: A selective ligand that labels sigma-type receptors for psychotomimetic opiates and antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83: 8784-8788
- [21] Hanner, M., F. F. Moebius., A. Flandorfer., H. G. Knaus., J. Striessnig., E. Kempner and H. Glossmann. 1996. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93: 8072-8077
- [22] Monnet, F. P. and T. Maurice. 2006. The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids: Molecular, physiological, and behavioral aspects. *J Pharmacol Sci.* 100: 93-118
- [23] Bastianetto, S., L. Rouquier., G. Perrault and D. J. Sanger. 1995. Dtg-induced circling behaviour in rats may involve the interaction between sigma sites and nigro-striatal dopaminergic pathways. *Neuropharmacology.* 34: 281-287
- [24] Bouchard, P. and R. Quirion. 1997. [3H]1,3-di(2-tolyl)guanidine and [3h](+)pentazocine binding sites in the rat brain: Autoradiographic visualization of the putative sigma1 and sigma2 receptor subtypes. *Neuroscience.* 76: 467-477
- [25] Gundlach, A. L., B. L. Largent and S. H. Snyder. 1986. Autoradiographic localization of sigma receptor binding sites in guinea pig and rat central nervous system with (+)3h-3-(3-hydroxyphenyl)-n-(1-propyl)piperidine. *J Neurosci.* 6: 1757-1770
- [26] McLean, S. and E. Weber. 1988. Autoradiographic visualization of haloperidol-sensitive sigma receptors in guinea-pig brain. *Neuroscience.* 25: 259-269
- [27] Patrick, S. L., J. M. Walker., J. M. Perkel., M. Lockwood and R. L. Patrick. 1993. Increases in rat striatal extracellular dopamine and vacuous chewing produced by two sigma receptor ligands. *Eur J Pharmacol.* 231: 243-249
- [28] Tran, T. T., B. R. de Costa and R. R. Matsumoto. 1998. Microinjection of sigma ligands into cranial nerve nuclei produces vacuous chewing in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 137: 191-200
- [29] Walker, J. M., R. R. Matsumoto., W. D. Bowen., D. L. Gans., K. D. Jones and F. O. Walker. 1988. Evidence for a role of haloperidol-sensitive sigma-'opiate' receptors in the motor effects of antipsychotic drugs. *Neurology.* 38: 961-965
- [30] Jewell, A., P. Wedlund and L. Dwoskin. 1993. Strain differences in rat brain and liver sigma binding: Lack of cytochrome p450-2d1 involvement. *Eur J Pharmacol.* 243: 249-254
- [31] Ela, C., J. Barg., Z. Vogel., Y. Hasin and Y. Eilam. 1994. Sigma receptor ligands modulate contractility, Ca^{++} influx and beating rate in cultured cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 269: 1300-1309
- [32] Novakova, M., C. Ela., J. Barg., Z. Vogel., Y. Hasin and Y. Eilam. 1995. Inotropic action of sigma receptor ligands in isolated cardiac myocytes from adult rats. *Eur J Pharmacol.* 286: 19-30
- [33] Zhang, H. and J. Cuevas. 2002. Sigma receptors inhibit high-voltage-activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons. *J Neurophysiol.* 87: 2867-2879
- [34] Zhang, H. and J. Cuevas. 2005. Sigma receptor activation blocks potassium channels and depresses neuroexcitability in rat intracardiac neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 313: 1387-1396
- [35] Brent, P. J. 1996. Kappa opioid receptor agonists inhibit sigma-1 (sigma 1) receptor binding in guinea-pig brain, liver and spleen: Autoradiographical evidence. *Brain Res.* 725: 155-165

- [36] Kawamura, K., K. Ishiwata., H. Tajima., S. Ishii., K. Matsuno., Y. Homma and M. Senda. 2000. In vivo evaluation of [(11)c]sa4503 as a pet ligand for mapping cns sigma(1) receptors. *Nucl Med Biol.* 27: 255-261
- [37] Wolfe, S. A. J., B. K. Ha., B. B. Whitlock and P. Saini. 1997. Differential localization of three distinct binding sites for sigma receptor ligands in rat spleen. *J Neuroimmunol.* 72: 45-58
- [38] Aydar, E., P. Onganer., R. Perrett., M. B. Djamgoz and C. P. Palmer. 2006. The expression and functional characterization of sigma (sigma) 1 receptors in breast cancer cell lines. *Cancer Lett.* 242: 245-257
- [39] Bem, W. T., G. E. Thomas., J. Y. Mamone., S. M. Homan., B. K. Levy., F. E. Johnson and C. J. Coscia. 1991. Overexpression of sigma receptors in nonneural human tumors. *Cancer Res.* 51: 6558-6562
- [40] Vilner, B. J., C. S. John and W. D. Bowen. 1995. Sigma-1 and sigma-2 receptors are expressed in a wide variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res.* 55: 408-413
- [41] Tucci, M., C. Quatraro., F. Dammacco and F. Silvestris. 2009. Role of active drug transporters in refractory multiple myeloma. *Curr Top Med Chem.* 9: 218-224
- [42] Zamora, P. O., T. W. Moody and C. S. John. 1998. Increased binding to sigma sites of n-[1'(2-piperidinyl)ethyl]-4-[i-125]-iodobenzamide (I-125-pab) with onset of tumor cell proliferation. *Life Sci.* 63: 1611-1618
- [43] Charalampopoulos, I., C. Tsatsanis., E. Dermitzaki., V. I. Alexaki., E. Castanas., A. N. Margioris and A. Gravanis. 2004. Dehydroepiandrosterone and allopregnanolone protect sympathoadrenal medulla cells against apoptosis via antiapoptotic bcl-2 proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 8209-8214
- [44] Hayashi, T. and T. P. Su. 2007. Sigma-1 receptor chaperones at the er-mitochondrion interface regulate ca(2+) signaling and cell survival. *Cell.* 131: 596-610
- [45] Tchedre, K. T. and T. Yorio. 2008. Sigma-1 receptors protect rgc-5 cells from apoptosis by regulating intracellular calcium, bax levels, and caspase-3 activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 2577-2588
- [46] Villard, V., J. Meunier., A. Vamvakides and T. Maurice. 2007. Neuroprotective activity of anavex 1-41, an aminotetrahydrofuran derivative acting as a mixed muscarinic/sigma-1 ligands, against amyloid beta(25-35) peptide toxicity in mice. Poster presentation in Neuroscience, in San Diego, Calif.
- [47] Villard, V., J. Espallergues., E. Keller., T. Alkam., A. Nitta., K. Yamada., T. Nabeshima., A. Vamvakides and T. Maurice. 2009. Antiamnesic and neuroprotective effects of the aminotetrahydrofuran derivative anavex1-41 against amyloid beta(25-35)-induced toxicity in mice. *Neuropsychopharmacology.* 34: 1552-1566
- [48] Yang, S., A. Bhardwaj., J. Cheng., N. J. Alkayed., P. D. Hurn and J. R. Kirsch. 2007. Sigma receptor agonists provide neuroprotection in vitro by preserving bcl-2. *Anesth Analg.* 104: 1179-84, tables of contents
- [49] Kashiwagi, H., J. E. McDunn., P. O. J. Simon., P. S. Goedegebuure., S. Vangveravong., K. Chang., R. S. Hotchkiss., R. H. Mach and W. G. Hawkins. 2009. Sigma-2 receptor ligands potentiate conventional chemotherapies and improve survival in models of pancreatic adenocarcinoma. *J Transl Med.* 7: 24
- [50] Meunier, J. and T. Hayashi. 2010. Sigma-1 receptors regulate bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappab. *J Pharmacol Exp Ther.* 332: 388-397
- [51] Colabufo, N. A., F. Berardi., M. Contino., M. Niso., C. Abate., R. Perrone and V. Tortorella. 2004. Antiproliferative and cytotoxic effects of some sigma2 agonists and sigma1 antagonists in tumour cell lines. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 370: 106-113

- [52] Colabufo, N. A., F. Berardi., M. Contino., S. Ferorelli., M. Niso., R. Perrone., A. Pagliarulo., P. Saponaro and V. Pagliarulo. 2006. Correlation between sigma2 receptor protein expression and histopathologic grade in human bladder cancer. *Cancer Lett.* 237: 83-88
- [53] Spruce, B. A., L. A. Campbell., N. McTavish., M. A. Cooper., M. V. Appleyard., M. O'Neill., J. Howie., J. Samson., S. Watt., K. Murray., D. McLean., N. R. Leslie., S. T. Safrany., M. J. Ferguson., J. A. Peters., A. R. Prescott., G. Box., A. Hayes., B. Nutley., F. Raynaud., C. P. Downes., J. J. Lambert., A. M. Thompson and S. Eccles. 2004. Small molecule antagonists of the sigma-1 receptor cause selective release of the death program in tumor and self-reliant cells and inhibit tumor growth in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 64: 4875-4886
- [54] Groth-Pedersen, L., M. S. Ostensfeld., M. Hoyer-Hansen., J. Nylandsted and M. Jaattela. 2007. Vincristine induces dramatic lysosomal changes and sensitizes cancer cells to lysosome-destabilizing siramesine. *Cancer Res.* 67: 2217-2225
- [55] Kashiwagi, H., J. E. McDunn., P. O. J. Simon., P. S. Goedegebuure., J. Xu., L. Jones., K. Chang., F. Johnston., K. Trinkaus., R. S. Hotchkiss., R. H. Mach and W. G. Hawkins. 2007. Selective sigma-2 ligands preferentially bind to pancreatic adenocarcinomas: Applications in diagnostic imaging and therapy. *Mol Cancer.* 6: 48-60
- [56] Kedjouar, B., S. Daunes., B. J. Vilner., W. D. Bowen., A. Klæbe., J. C. Faye and M. Poirot. 1999. Structural similitudes between cytotoxic antiestrogen-binding site (aebs) ligands and cytotoxic sigma receptor ligands. Evidence for a relationship between cytotoxicity and affinity for aebs or sigma-2 receptor but not for sigma-1 receptor. *Biochem Pharmacol.* 58: 1927-1939
- [57] Vilner, B. J., B. R. de Costa and W. D. Bowen. 1995. Cytotoxic effects of sigma ligands: Sigma receptor-mediated alterations in cellular morphology and viability. *J Neurosci.* 15: 117-134
- [58] Berthois, Y., B. Bourrie., S. Galiege., H. Vidal., P. Carayon., P. M. Martin and P. Casellas. 2003. Sr31747A is a sigma receptor ligand exhibiting antitumoural activity both in vitro and in vivo. *Br J Cancer.* 88: 438-446
- [59] Azzariti, A., N. A. Colabufo., F. Berardi., L. Porcelli., M. Niso., G. M. Simone., R. Perrone and A. Paradiso. 2006. Cyclohexylpiperazine derivative pb28, a sigma2 agonist and sigma1 antagonist receptor, inhibits cell growth, modulates p-glycoprotein, and synergizes with anthracyclines in breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 5: 1807-1816
- [60] Megalizzi, V., V. Mathieu., T. Mijatovic., P. Gailly., O. Debeir., N. De Neve., M. Van Damme., G. Bontempi., B. Haibe-Kains., C. Decaestecker., Y. Kondo., R. Kiss and F. Lefranc. 2007. 4-ibp, a sigma1 receptor agonist, decreases the migration of human cancer cells, including glioblastoma cells, in vitro and sensitizes them in vitro and in vivo to cytotoxic insults of proapoptotic and proautophagic drugs. *Neoplasia.* 9: 358-369
- [61] Crawford, K. W. and W. D. Bowen. 2002. Sigma-2 receptor agonists activate a novel apoptotic pathway and potentiate antineoplastic drugs in breast tumor cell lines. *Cancer Res.* 62: 313-322
- [62] Ostensfeld, M. S., N. Fehrenbacher., M. Hoyer-Hansen., C. Thomsen., T. Farkas and M. Jaattela. 2005. Effective tumor cell death by sigma-2 receptor ligand siramesine involves lysosomal leakage and oxidative stress. *Cancer Res.* 65: 8975-8983
- [63] Ding, Y., W. J. Brackenbury., P. U. Onganer., X. Montano., L. M. Porter., L. F. Bates and M. B. Djamgoz. 2008. Epidermal growth factor upregulates motility of mat-lylu rat prostate cancer cells partially via voltage-gated na⁺ channel activity. *J Cell Physiol.* 215: 77-81
- [64] Johannessen, M., S. Ramachandran., L. Riemer., A. Ramos-Serrano., A. E. Ruoho and M. B. Jackson. 2009. Voltage-gated sodium channel modulation by sigma-receptors in cardiac myocytes and heterologous systems. *Am J Physiol Cell Physiol.* 296: 1049-1057

- [65] Onkal, R. and M. B. Djamgoz. 2009. Molecular pharmacology of voltage-gated sodium channel expression in metastatic disease: Clinical potential of neonatal nav1.5 in breast cancer. *Eur J Pharmacol.* 625: 206-219
- [66] Palmer, C. P., R. Mahen., E. Schnell., M. B. Djamgoz and E. Aydar. 2007. Sigma-1 receptors bind cholesterol and remodel lipid rafts in breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 67: 11166-11175
- [67] Renaudo, A., V. Watry., A. A. Chassot., G. Ponzio., J. Ehrenfeld and O. Soriani. 2004. Inhibition of tumor cell proliferation by sigma ligands is associated with k⁺ channel inhibition and p27kip1 accumulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 311: 1105-1114
- [68] Renaudo, A., S. L'Hoste., H. Guizouarn., F. Borgese and O. Soriani. 2007. Cancer cell cycle modulated by a functional coupling between sigma-1 receptors and cl⁻ channels. *J Biol Chem.* 282: 2259-2267
- [69] Gebreselassie, D. and W. D. Bowen. 2004. Sigma-2 receptors are specifically localized to lipid rafts in rat liver membranes. *Eur J Pharmacol.* 493: 19-28
- [70] Brackenbury, W. J., M. B. Djamgoz and L. L. Isom. 2008. An emerging role for voltage-gated na⁺ channels in cellular migration: Regulation of central nervous system development and potentiation of invasive cancers. *Neuroscientist.* 14: 571-583
- [71] Fulgenzi, G., L. Graciotti., M. Faronato., M. V. Soldovieri., F. Miceli., S. Amoroso., L. Annunziato., A. Procopio and M. Tagliatela. 2006. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. *Int J Biochem Cell Biol.* 38: 1146-1159
- [72] Riganas, S. *Synthesis of adamantane amines with mixed sigma 1- antagonistic/ sigma 2- agonistic action and anticancer properties.*; 2008;
- [73] De Costa, B. R. and He, X. S. *Sigma receptors / edited by Y. Itzhak.*; London : Academic Press, c1994.: 1994; pp 45- 111.
- [74] Glennon, R. A., S. Y. Ablordeppey., A. M. Ismaiel., M. B. el-Ashmawy., J. B. Fischer and K. B. Howie. 1994. Structural features important for sigma 1 receptor binding. *J Med Chem.* 37: 1214-1219
- [75] Ablordeppey, S. and R. Glennon. 2007. Pharmacophore models for σ 1 receptor binding. *Sigma Receptors.* 71-98
- [76] Ablordeppey, S. Y., M. El-Ashmawy., J. B. Fischer and R. A. Glennon. 1998. A comfa investigation of sigma receptor binding affinity: Reexamination of a spurious sigma ligand. *European journal of medicinal chemistry.* 33: 625-633
- [77] Ablordeppey, S. Y., J. B. Fischer., H. Law and R. A. Glennon. 2002. Probing the proposed phenyl-a region of the sigma-1 receptor. *Bioorg Med Chem.* 10: 2759-2765
- [78] Ganapathy, V., M. E. Ganapathy and K. Inoue. 2007. Cloning of sigma-1 receptor and structural analysis of its gene and promoter region. *Sigma receptors: Chemistry, cell biology and clinical implications:* 99-112
- [79] Matsumoto, R. R., Bowen, W. D., Su, T. P. and ligne, S. S. e. *Sigma receptors: chemistry, cell biology and clinical implications*; Springer: New York, 2007;
- [80] Matsumoto, R. R., K. A. McCracken., B. Pouw., J. Miller., W. D. Bowen., W. Williams and B. R. De Costa. 2001. N-alkyl substituted analogs of the sigma receptor ligand bd1008 and traditional sigma receptor ligands affect cocaine-induced convulsions and lethality in mice. *Eur J Pharmacol.* 411: 261-273
- [81] Ablordeppey, S. Y., J. B. Fischer and R. A. Glennon. 2000. Is a nitrogen atom an important pharmacophoric element in sigma ligand binding? *Bioorg Med Chem.* 8: 2105-2111

- [82] Colabufo, N. A., M. Contino., C. Inglese., M. Niso., R. Perrone., S. Roperto and F. Roperto. 2009. In vitro and ex vivo characterization of sigma-1 and sigma-2 receptors: Agonists and antagonists in biological assays. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 9: 161-171
- [83] Peluso, J., D. Al-Midani., S. Dumont., A. Lobstein., J. J. Bourguignon and C. D. Muller. 2006. Drug discovery and development of novel pro-apoptotic molecules by capillary cytometry hts cell-based assay. World Pharmaceutical Congress, third annual Cell-Based Assays for HTS, Philadelphia, PA, USA.
- [84] Vermes, I., C. Haanen., H. Steffens-Nakken and C. Reutelingsperger. 1995. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled annexin v. *J Immunol Methods.* 184: 39-51
- [85] Dimas, K., S. Hatziantoniou., S. Tseleni., H. Khan., A. Georgopoulos., K. Alevizopoulos., J. H. Wyche., P. Pantazis and C. Demetzos. 2007. Sclareol induces apoptosis in human hct116 colon cancer cells in vitro and suppression of hct116 tumor growth in immunodeficient mice. *Apoptosis.* 12: 685-694
- [86] Keepers, Y. P., P. E. Pizao., G. J. Peters., J. van Ark-Otte., B. Winograd and H. M. Pinedo. 1991. Comparison of the sulforhodamine b protein and tetrazolium (mtt) assays for in vitro chemosensitivity testing. *Eur J Cancer.* 27: 897-900
- [87] Skehan, P., R. Storeng., D. Scudiero., A. Monks., J. McMahon., D. Vistica., J. T. Warren., H. Bokesch., S. Kenney and M. R. Boyd. 1990. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst.* 82: 1107-1112
- [88] Overholser, J. P., M. C. Prewett., A. T. Hooper., H. W. Waksal and D. J. Hicklin. 2000. Epidermal growth factor receptor blockade by antibody imc-c225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice. *Cancer.* 89: 74-82
- [89] Matsumoto, M., M. Inoue., A. Hald., W. Xie and H. Ueda. 2006. Inhibition of paclitaxel-induced a-fiber hypersensitization by gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther.* 318: 735-740
- [90] Coderre, T. J., A. L. Vaccarino and R. Melzack. 1990. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res.* 535: 155-158
- [91] Laughlin, T. M., K. V. Tram., G. L. Wilcox and A. K. Birnbaum. 2002. Comparison of antiepileptic drugs tiagabine, lamotrigine, and gabapentin in mouse models of acute, prolonged, and chronic nociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 302: 1168-1175
- [92] Park, S. B., A. V. Krishnan., C. S. Lin., D. Goldstein., M. Friedlander and M. C. Kiernan. 2008. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem.* 15: 3081-3094
- [93] Quasthoff, S. and H. P. Hartung. 2002. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 249: 9-17
- [94] Roelofs, R. I., W. Hrushesky., J. Rogin and L. Rosenberg. 1984. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology.* 34: 934-938
- [95] Cendan, C. M., J. M. Pujalte., E. Portillo-Salido., L. Montoliu and J. M. Baeyens. 2005. Formalin-induced pain is reduced in sigma(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 511: 73-74
- [96] de la Puente, B., X. Nadal., E. Portillo-Salido., R. Sanchez-Arroyos., S. Ovalle., G. Palacios., A. Muro., L. Romero., J. M. Entrena., J. M. Baeyens., J. A. Lopez-Garcia., R. Maldonado., D. Zamanillo and J. M. Vela. 2009. Sigma-1 receptors regulate activity-induced spinal sensitization and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain.* 145: 294-303
- [97] Diaz, J. L., D. Zamanillo., J. Corbera., J. M. Baeyens., R. Maldonado., M. A. Pericas., J. M. Vela and A. Torrens. 2009. Selective sigma-1 (sigma1) receptor antagonists: Emerging target for the treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 9: 172-183

- [98] Roh, D. H., H. W. Kim., S. Y. Yoon., H. S. Seo., Y. B. Kwon., K. W. Kim., H. J. Han., A. J. Beitz., H. S. Na and J. H. Lee. 2008. Intrathecal injection of the sigma(1) receptor antagonist bd1047 blocks both mechanical allodynia and increases in spinal nr1 expression during the induction phase of rodent neuropathic pain. *Anesthesiology*. 109: 879-889
- [99] Kim, H. W., Y. B. Kwon., D. H. Roh., S. Y. Yoon., H. J. Han., K. W. Kim., A. J. Beitz and J. H. Lee. 2006. Intrathecal treatment with sigma1 receptor antagonists reduces formalin-induced phosphorylation of nmda receptor subunit 1 and the second phase of formalin test in mice. *Br J Pharmacol*. 148: 490-498
- [100] Kuwabara, S. and S. Misawa. 2008. Pharmacologic intervention in axonal excitability: In vivo assessment of nodal persistent sodium currents in human neuropathies. *Curr Mol Pharmacol*. 1: 61-67
- [101] Mantegazza, M., G. Curia., G. Biagini., D. S. Ragsdale and M. Avoli. 2010. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 9: 413-424
- [102] Nieto, F. R., J. M. Entrena., C. M. Cendan., E. D. Pozo., J. M. Vela and J. M. Baeyens. 2008. Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice. *Pain*. 137: 520-531
- [103] Ellis, A., N. Benson., I. Machin and L. Corradini. 2008. The rat formalin test: Can it predict neuropathic pain treatments? *Proceedings of Measuring Behavior*. 324-325
- [104] Vissers, K. C., F. Geenen., R. Biermans and T. F. Meert. 2006. Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior in different species with chronic constriction injury. *Pharmacol Biochem Behav*. 84: 479-486
- [105] Wadsworth Jr, W. S. *Organic Reactions*; Wiley Online Library: 1977;
- [106] Wohl, A. 1919. Bromierung ungesättigter verbindungen mit n-brom-acetamid, ein beitrag zur lehre vom verlauf chemischer vorgänge. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. 52: 51-63
- [107] Ziegler, K., G. Schenck., E. W. Krockow., A. Siebert., A. Wenz and H. Weber. 1942. Die synthese des cantharidins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 551: 1-79
- [108] Doyle, M. P., D. J. DeBruyn and D. A. Kooistra. 1972. Silane reductions in acidic media. I. Reduction of aldehydes and ketones in alcoholic acidic media. General synthesis of ethers. *Journal of the American Chemical Society*. 94: 3659-3661
- [109] Kursanov, D. N., Z. N. Parnes., G. I. Bassova., N. M. Loim and V. I. Zdanovich. 1967. Ionic hydrogenation of the ethylene bond and the double bond of the carbonyl group. *Tetrahedron*. 23: 2235-2242
- [110] West, C. T., S. J. Donnelly., D. A. Kooistra and M. P. Doyle. 1973. Silane reductions in acidic media. Ii. Reductions of aryl aldehydes and ketones by trialkylsilanes in trifluoroacetic acid. Selective method for converting the carbonyl group to methylene. *The Journal of Organic Chemistry*. 38: 2675-2681
- [111] Crawforth, J., S. Goodacre., R. Maxey., S. Bourrain., S. Patel., R. Marwood., D. O'Connor., R. Herbert., P. Hutson and M. Rowley. 2000. 3-(4-piperidinyl)- and 3-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-phenyl-1h-indoles as bioavailable h5-ht2a antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 10: 2701-2703
- [112] Ku, Y. Y., T. Grieme., Y. M. Pu., A. V. Bhatia and S. A. King. 2005. A simple one-pot procedure for the iminium salt formation: An efficient route to [beta]-arylethylamines. *Tetrahedron letters*. 46: 1471-1474
- [113] Rueter, J. K., S. O. Nortey., E. W. Baxter., G. C. Leo and A. B. Reitz. 1998. Arylsulfonate esters in solid phase organic synthesis. I. Cleavage with amines, thiolate, and imidazole. *Tetrahedron letters*. 39: 975-978

- [114] Oldenziel, O. H., D. Van Leusen and A. M. Van Leusen. 1977. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 13. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit. *The Journal of Organic Chemistry*. 42: 3114-3118
- [115] van Leusen, A. M. and P. G. Oomkes. 1980. One-step conversion of aldehydes to nitriles. Introduction of a one-carbon unit. *Synthetic Communications*. 10: 399-403
- [116] Heck, R. F. and J. P. Nolley Jr. 1972. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *The Journal of Organic Chemistry*. 37: 2320-2322
- [117] Mizoroki, T., K. Mori and O. A. Bull. 1971. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. *Chem Soc Jpn*. 44: 581-583
- [118] Abdel-Magid, A. F., K. G. Carson., B. D. Harris., C. A. Maryanoff and R. D. Shah. 1996. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures(1). *J Org Chem*. 61: 3849-3862
- [119] Renaud, J., S. F. Bischoff., T. Buhl., P. Floersheim., B. Fournier., M. Geiser., C. Halleux., J. Kallen., H. Keller and P. Ramage. 2005. Selective estrogen receptor modulators with conformationally restricted side chains. Synthesis and structure-activity relationship of eralpha-selective tetrahydroisoquinoline ligands. *J Med Chem*. 48: 364-379
- [120] Singh, C. B., V. Kavala., A. K. Samal and B. K. Patel. 2007. Aqueous-Mediated n-alkylation of amines. *European journal of organic chemistry*. 2007: 1369-1377
- [121] Alley, M. C., D. A. Scudiero., A. Monks., M. L. Hursey., M. J. Czerwinski., D. L. Fine., B. J. Abbott., J. G. Mayo., R. H. Shoemaker and M. R. Boyd. 1988. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. *Cancer Res*. 48: 589-601
- [122] Boyd, M. R. and K. D. Paull. 1995. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 34: 91-109
- [123] Grever, M. R., S. A. Schepartz and B. A. Chabner. 1992. The national cancer institute: Cancer drug discovery and development program. *Semin Oncol*. 19: 622-638
- [124] Shoemaker, R. H. 2006. The nci60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer*. 6: 813-823
- [125] Brown, G. B. 1986. 3h-batrachotoxinin-a benzoate binding to voltage-sensitive sodium channels: Inhibition by the channel blockers tetrodotoxin and saxitoxin. *J Neurosci*. 6: 2064-2070
- [126] Ganapathy, M. E., P. D. Prasad., W. Huang., P. Seth., F. H. Leibach and V. Ganapathy. 1999. Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in the jurkat human t lymphocyte cell line. *J Pharmacol Exp Ther*. 289: 251-260