



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ
ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΔΑΜΑΝΤΑΝΙΚΩΝ
ΙΜΙΔΑΖΟΛΙΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΚΟΠΕΡΝΙΚΟΥ ΑΝΝΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2013

ΑΘΗΝΑ

Επιβλέπων καθηγητής

Γ.Β. Φώσκολος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Τριμελής επιτροπή Μ.Δ.Ε.

Γεώργιος Β.Φώσκολος-Καθηγητής ΕΚΠΑ

Γεώργιος Φυτάς-Καθηγητής ΕΚΠΑ

Ανδρέας Τσοτίνης-Καθηγητής ΕΚΠΑ

Στους γονείς μου

Άλμπερτ και Μίζι

για τη στήριξή τους

*“I believe that everything happens for a reason. People change so that you can learn to let go, things go wrong so that you appreciate them when they're right, you believe in lies so you eventually learn to trust no one but yourself, **and sometimes good things fall apart so that better things can fall together.**”*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στον Τομέα της Φαρμακευτικής Χημείας του τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Β. Φώσκολο, επιβλέποντα καθηγητή, για την ανάθεση, την καθοδήγηση και την επίβλεψη καθόλη τη διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της παρούσας εργασίας, Καθηγητές κ. Γεώργιο Φυτά και κ. Ανδρέα Τσοτίνη.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Λέκτορα Ιωάννη Π. Παπαναστασίου για τις υποδείξεις του κατά την εκτέλεση του πειραματικού μέρους.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Dr. John M. Kelly (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*) για την εκτέλεση των φαρμακολογικών ελέγχων των ενώσεων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου για την κατανόηση και τη στήριξή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<u>Σελ.</u>
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	3
A.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
I. Γεωγραφική κατανομή της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως	6
II. Αφρικανικό Τρυπανόσωμα	7
III. Αμερικανικό Τρυπανόσωμα	12
IV. Ένζυμα-βιολογικοί στόχοι της αντιτρυπανοσωμιακής θεραπείας	14
V. Φάρμακα κατά της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως	17
VI. Στόχος της παρούσας εργασίας	20
B.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
I. 5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (1a-f) και 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνες (1g-j)	23
II. 5-(3-Φαινυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (2a-d) και 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνες (2e) και (2f)	31
III. 5-(3-Κυκλοεξυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (3a) και 2-ιμιδαζολιν-2αμίνες (3b) και (3c)	34
IV. 5-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-1-μεθυλο-2-ιμιδαζολίνες (4a) και (4b) και 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνη (4c)	35
V. 2-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-2-ιμιδαζολίνη (4d) και 2-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (4e)	42
Αντιπροσωπευτικά φάσματα NMR (Εικόνες 1-22)	44
Γ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	67
Δ.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	69
I. ΧΗΜΕΙΑ	69
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβονυλογλωρίδιο (6)	69
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (7)	69
1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντανόλη (8)	70

1-(1-Κυκλοπεντενυλο)τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο (9)	70
1-Κυκλοπεντυλοτρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο (10)	70
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (11)	71
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (12)	71
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεϋδη (13)	71
Υδροχλωρικό άλας του α-αμινο-3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (14a)	72
Υδροχλωρικό άλας του α-μεθυλαμινο-3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (14b)	72
Δισϋδροχλωρική 1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (15a)	73
Δισϋδροχλωρική 1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-N ¹ -μέθυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (15b)	73
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-ιμιδαζόλιο (1a)	73
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-2-μεθυλ-1H-ιμιδαζόλιο (1b)	74
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1H-ιμιδαζόλιο (1c)	74
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1,2-διμεθυλ-1H-ιμιδαζόλιο (1d)	74
3-Κυκλοπεντυλο-α-φαινυλαμινο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανακετονιτρίλιο (16)	75
1-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-N ¹ -φαινυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (17)	75
Δισϋδροχλωρική N ¹ -κυκλοεξυλο-1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (18)	76
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθαναμίνη (19)	76
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-φαινυλ-1H-ιμιδαζόλιο (1e)	76
1-Κυκλοεξυλο-5-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-ιμιδαζόλιο (1f)	77
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (1g)	77
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (1h)	77
5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-φαινυλ-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (1i)	78
1-Κυκλοεξυλο-5-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (1j)	78
3-Βρωμο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (20)	78
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (21)	79
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (22)	79
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεϋδη (23)	79
Υδροχλωρικό άλας του α-αμινο-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (24a)	79
Υδροχλωρικό άλας του α-μεθυλαμινο-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (24b)	80

Δισϋδροχλωρική 1-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (25a)	80
Δισϋδροχλωρική <i>N</i> ¹ -μεθυλο-1-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (25b)	80
4,5-Διϋδρο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (2a)	81
4,5-Διϋδρο-2-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (2b)	81
4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (2c)	81
4,5-Διϋδρο-1,2-διμεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (2d)	81
4,5-Διϋδρο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -2-ιμιδαζολαμίνη (2e)	82
4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1 <i>H</i> -2-ιμιδαζολαμίνη (2f)	82
Δισϋδροχλωρική 1-(3-κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (26a)	82
Δισϋδροχλωρική 1-(3-κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)- <i>N</i> ¹ -μεθυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (26b)	83
5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (3a)	83
5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1 <i>H</i> -2-ιμιδαζολαμίνη (3b)	83
5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1 <i>H</i> -2-ιμιδαζολαμίνη (3c)	84
4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινόλη (28)	84
Τριφθορομεθανοσουλφονικός εστέρας της 4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινόλης (29)	84
4,4,5,5-Τετραμεθυλο-2-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]-2 <i>H</i> -1,3,2-διοξαβορολάνιο (32)	85
1-(4-Βρωμοφαινυλο)τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο (33)	85
4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (35) Μέθοδος Α	85
1-(4-Μεθυλοφαινυλο)τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο (36)	86
4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (35) Μέθοδος Β	86
Υπερμαγγανική οξείδωση του 1-(π-τολυλ)αδαμαντανίου (36)	86
4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)βενζολομεθανόλη (39)	87
4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (35) Μέθοδος Γ	88
Υδροχλωρικό άλας του του α-μεθυλαμινο-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]ακετονοτριλίου (40)	88
Δισϋδροχλωρική <i>N</i> ¹ -μεθυλ-1-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1,2-αιθανοδιαμίνη (41)	88
4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (4a)	88
4,5-Διϋδρο-1,2-διμεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (4b)	89
4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1 <i>H</i> -2-ιμιδαζολαμίνη (4c)	89
4,5-Διϋδρο-2-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (4d)	89
2-[3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1 <i>H</i> -ιμιδαζόλιο (4e)	90
II. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	90
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	92

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων αδαμαντανικών 2-ιμιδαζολινικών ενώσεων με υδρόφοβους υποκαταστάτες. Ο σχεδιασμός των προηγούμενων ενώσεων πραγματοποιήθηκε με την προοπτική της μελέτης της αντιρυπανοσωμιακής τους δράσεως, δεδομένου ότι οι αδαμαντανικές 2-ιμιδαζολίνες εμφανίζουν δράση κατά της αιματικής μορφής του *Trypanosoma brucei*. Επιπλέον η εισαγωγή υδρόφοβων υποκαταστατών μπορεί να διευκολύνει τη δίοδο του ΑΕΦ και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε μόρια που μπορούν να δράσουν, όταν η παρασίτωση έχει προσβάλει το ΚΝΣ.

Συγκεκριμένα σχεδιάστηκαν και παρασκευάστηκαν οι ακόλουθες κατηγορίες ενώσεων.

I. 5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (1)

Η παρασκευή των προηγούμενων ενώσεων, που φέρουν κυκλοπεντύλιο στον C3 του αδαμαντανικού σκελετού, πραγματοποιήθηκε με αναγωγή του 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**11**) προς την αντίστοιχη πρωτοταγή αλκοόλη **12** και οξείδωση της τελευταίας προς την καρβοξαλδεϋδη **13**. Εφαρμογή της αντιδράσεως Strecker επί της αλδεϋδης **13** με αμμωνία, μεθυλαμίνη και ανιλίνη οδήγησε προς τα αντίστοιχα αμινονιτρίλια **14a**, **14b** και **16**. Υδρογόνωση των αμινονιτρίλιων **14a** και **14b** οδήγησε προς τις αντίστοιχες αιθυλενοδιαμίνες **15a** και **15b**, ενώ η υδρογόνωση του ανιλινιοακετονιτρίλιου **16** οδήγησε αναπάντεχα σε σύγχρονη αναγωγή του βενζολικού πυρήνα και σχηματισμό της *N*-κυκλοεξυλαιθυλενοδιαμίνης **18**. Τελικά η αναγωγή του ανιλινιοακετονιτρίλιου **16** προς την *N*-φαινυλαιθυλενοδιαμίνη **17** πραγματοποιήθηκε με βοράνιο σε τετραϋδροφουράνιο. Τελικά οι 2-ιμιδαζολίνες **1** παρασκευάστηκαν με επίδραση φορμαμίδινης, ακεταμίδινης ή βρωμιούχου κυανογόνου στις διαμίνες **15a**, **15b**, **17** και **18**.

II. 5-(3-Φαινυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (2)

Οι ιμιδαζολίνες **2** παρασκευάστηκαν από το 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**21**) με ανάλογη πορεία αντιδράσεων όπως και οι ιμιδαζολίνες **1**.

III. 5-(3-Κυκλοεξυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (3)

Η υδρογόνωση εν θερμώ και υπό πίεση των α -αμινο και α -μεθυλαμινο-3-φαινυλο-1-αδαμαντανοακετονιτρίλιων (**24a**) και (**24b**) οδήγησε σε σύγχρονη αναγωγή του βενζολικού πυρήνα και της κυανομάδας, όποτε ελήφθησαν οι 1-(3-κυκλοεξυλο-1-αδαμαντυλο)αιθυλενοδιαμίνες (**26a**) και (**26b**) και οι οποίες με ανάλογο τρόπο μετατράπηκαν προς τις αντίστοιχες 2-ιμιδαζολίνες **3**.

IV. 5-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-1-μεθυλο-2-ιμιδαζολίνες (4a-c)

Ως πρώτη ύλη για την παρασκευή των ιμιδαζολινών **4a-c** χρησιμοποιήθηκε η 4-(1-αδαμαντυλο)βενζαλδεϋδη (**35**), για τη σύνθεση της οποίας χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές πορείες αντιδράσεων, οι οποίες

περιγράφονται λεπτομερώς. Κατά τα λοιπά χρησιμοποιήθηκε ανάλογη με τα προηγούμενα συνθετική πορεία για τη μετατροπή της αλδεΐδης **35** προς τις 2-ιμιδαζολίνες **4a-c**.

V. 2-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-2-ιμιδαζολίνη (4d) και 2-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (4e)

Η παρασκευή της 2-ιμιδαζολίνης **4d** πραγματοποιήθηκε με επίδραση της αιθυλενοδιαμίνης και ιωδίου επί της βενζαλδεΐδης **35**. Με παραλλαγή της προηγούμενης αντιδράσεως παρασκευάσθηκε και η ιμιδαζολίνη **4e** από την 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**12**).

Από τα αποτελέσματα του ελέγχου της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως των παραγώγων **1-3** έναντι της αιματικής μορφής του *Trypanosoma brucei* φαίνεται ότι η εισαγωγή υδρόφοβων υποκαταστατών στο C3 του αδαμαντανικού σκελετού ενισχύει τη δράση. Γενικά τα κυκλοπεντυλο και κυκλοεξυλοϋποκατεστημένα παράγωγα εμφανίζονται δραστικά, ενώ η εισαγωγή φαινυλίου στον C3 προκαλεί σημαντική πτώση της δράσεως. Τα παράγωγα **4a-d**, στα μόρια των οποίων το φαινύλιο παρεμβάλλεται μεταξύ του C1 του αδαμαντανίου και του ιμιδαζολινικού δακτυλίου, παρουσιάζουν ικανοποιητική αντιτρυπανοσωμιακή δράση.

ABSTRACT

In the context of the present MSc dissertation a series of new hydrophobic adamantane 2-imidazoline derivatives was synthesized. The design of these molecules was based on their potential biological action as trypanocidals, since compounds with similar skeletal features are known to act against *Trypanosoma brucei*. Moreover, the introduction of lipophilic substituents was expected to facilitate BBB crossing and hence their antiparasitic activity in the CNS.

In brief, five different types of compounds were prepared and are as follows:

I. 5-(3-Cyclopentyl-1-adamantyl)-2-imidazolines (1)

This set of compounds (C3-cyclopentyl substituted adamantanes) was prepared by reducing 3-cyclopentyl-1-adamantane carboxylic acid (**11**) to the respective primary alcohol **12**, which was oxidized to carboxaldehyde **13**. The latter upon Strecker reaction conditions using ammonia, methylamine and aniline was converted to the aminonitriles **14a**, **14b** and **16**, respectively, which were catalytically reduced to the corresponding ethylenediamines **15a** and **15b**, whilst, surprisingly, compound **16** was converted to *N*-cyclohexylethylenediamine **18**. The desired product **17** was obtained from the reaction of **16** with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. The target molecules **1** were prepared by reacting formamidine, acetamidine and cyanogen bromide with the diamines **15a**, **15b** and **18**, respectively.

II. 5-(3-Phenyl-1-adamantyl)-2-imidazolines (2)

The title compounds were prepared from 3-phenyl-1-adamantanecarboxylic acid (**21**) by an analogous, to imidazolines **1**, reaction sequence.

III. 5-(3-Cyclohexyl-1-adamantyl)-2-imidazolines (3)

Hydrogenation of α -amino and α -methylamino-3-phenyl-1-adamantaneacetonitriles (**24a**) and (**24b**) under pressure and at high temperature led to the concurrent reduction of the benzene ring and the cyano-group, resulting to the formation of 1-(3-cyclohexyl-1-adamantyl)ethylenediamines (**26a**) and (**26b**), which were converted, as previously noted, to the respective 2-imidazolines **3**.

IV. 5-[4-(1-adamantyl)phenyl]-1-methyl-2-imidazolines (4a-c)

4-(1-adamantyl)benzaldehyde (**35**), prepared via three different routes, was used as starting material for the synthesis of **4a-c**, following an analogous reaction pathway to that previously described.

IV. 2-[4-(1-adamantyl)phenyl]-2-imidazoline (**4d**) and 2-(3-cyclopentyl-1-adamantyl)-2-imidazoline (**4e**)

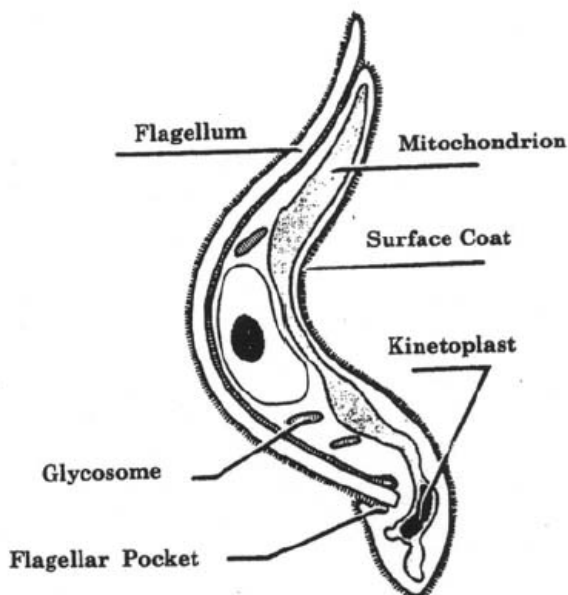
The preparation of 2-imidazoline **4d** involved the reaction of ethylenediamine and iodine with benzaldehyde **35**. By an analogous, yet modified reaction, imidazolines **4e** was prepared from 3-cyclopentyl-1-adamantanemethanol (**12**).

The pharmacological data obtained as to the trypanocidal action of compounds 1-3, reveal that the introduction of lipophilic substituent, on C3 of adamantane, enhances activity. In general, the cyclopentyl and cyclohexyl substituted analogues show a satisfactory activity, whilst their C3-phenyl substituted congeners are much less active. Last derivatives **4a-d** (the phenyl group is located between C1 of adamantane and the imidazolines ring) are reasonably potent.

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τρυπανόσωμα¹ είναι ένα μονοκυττάριο, παρασιτικό πρωτόζωο, το οποίο φέρει μαστίγιο και ανήκει στην οικογένεια των τρυπανοσωματιδών, της τάξεως των κινητοπλαστιδών. Χαρακτηριστικά αυτής της τάξεως είναι η παρουσία μαστιγίου και ενός μιτοχονδρίου. Το μαστίγιο χρησιμεύει τόσο στην κίνηση, όσο και στην προσκόλληση και εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια ενός σταδίου του κύκλου ζωής των πρωτόζωων. Στο κυτταρόπλασμα και εντός του μιτοχονδρίου βρίσκεται ο κινητοπλάστης, που έχει σχήμα σφαιρικό ή δισκοειδές. Ο κινητοπλάστης περιέχει DNA, η μεταγραφή και η μεταφράση του οποίου οδηγεί σε παραγωγή πρωτεϊνών απαραίτητων για τη ζωή των τρυπανοσωματιδών. Το τρυπανόσωμα είναι υπεύθυνο για την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση ή νόσο του ύπνου και την Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση ή νόσο του *Chagas*^{2,3}.

Υπεύθυνα για την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση³ είναι τα υπο-είδη *Trypanosoma brucei gambiense* και *T. brucei rhodesiense* (**Σχήμα 1**). Τα παράσιτα αυτά δεν διακρίνονται μορφολογικά μεταξύ τους και κοινό τους γνώρισμα είναι ότι μολύνουν το ανθρώπινο αίμα. Το *T. brucei rhodesiense* είναι το αίτιο της οξείας ή υποξείας Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως, ενώ το *T. brucei gambiense* είναι το αίτιο της χρόνιας Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως. Το *T. brucei brucei* ανήκει επίσης στην οικογένεια των τρυπανοσωματιδών αλλά δεν είναι παθογόνο για τον άνθρωπο. Η Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση οφείλεται στο *T. cruzi*.



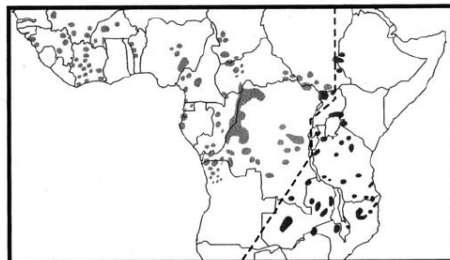
Σχήμα 1 *Trypanosoma brucei*

A.I. Γεωγραφική κατανομή της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως^{4-6,11}

Η γεωγραφική κατανομή γίνεται με βάση το που ευδοκμεί ο φορέας του παρασίτου.

Ενδιάμεσος ξενιστής για τη μετάδοση του *T. brucei* είναι η μύγα τσε-τσε (γένος *Glossina*). Υπάρχουν 7 διαφορετικά είδη του γένους *Glossina*, τα οποία ζουν και αναπτύσσονται στις υποσαχάριες περιοχές. Συμπτώματα της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσης έχουν καταγραφεί για πρώτη φορά τον 14^ο αιώνα. Η ασθένεια έχει χαρακτηριστεί από μακρές επιδημικές περιόδους κατά τη διάρκεια των τελευταίων 100 χρόνων. Στα μέσα της δεκαετίας του 1960 θεωρήθηκε ότι η ασθένεια είχε θεραπευτεί πλήρως. Δυστυχώς όμως, η νόσος του ύπνου επανεμφανίστηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970, ως αποτέλεσμα της μετακινήσεως πληθυσμών και της ελλειπούς τηρήσεως των κανόνων υγιεινής στις αντίστοιχες χώρες. Σήμερα στατιστικά δεδομένα του ΠΟΥ αναφέρουν ότι οι πληθυσμοί που κατοικούν σε 36 υποσαχάριες χώρες (**Σχήμα 2**), ανάμεσα στις οποίες είναι η Ουγκάντα, η Ανγκόλα, το Κονγκό και το Σουδάν, είναι εκτεθειμένοι στον κίνδυνο της νόσου. Μάλιστα, ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού σε αυτές τις χώρες δεν έχει πρόσβαση σε φάρμακα και ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Το *T. brucei gambiense* αναπτύσσεται στην κεντρική και δυτική Αφρική και είναι υπεύθυνο για τη χρόνια τρυπανοσωμίαση, ενώ το *T. brucei rhodesiense* στην ανατολική Αφρική και προκαλεί οξεία ασθένεια. Και τα δύο υποείδη είναι θανατηφόρα αν δεν αντιμετωπισθούν.

Το *Trypanosoma cruzi* συναντάται σε πολλές χώρες της Λατινικής Αμερικής. Φορέας του παρασίτου αυτού είναι οι ιπτάμενοι κοριοί *Triatoma megista*, *Triatoma infestans* και *Rhodnius prolixus* της οικογένειας *Reduviidae*. Οι φορείς απαντώνται τόσο στην κεντρική όσο και στην νότια Αμερική και σημειώνεται μια εξάπλωση από νότια τμήματα των Ηνωμένων Πολιτειών έως τη Χιλή και την κεντρική Αργεντινή. Σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου 16-18 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται από το παράσιτο σε αυτές τις περιοχές (**Σχήμα 2**).



Trypanosoma brucei gambiense and rhodesiense

■ *Gambiense* foci

■ *Rhodesiense* foci

Modified from World Health Organization: Epidemiology and control of African trypanosomiasis. Report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series No. 739, 1986.



■ Area with Chagas' disease

□ Area free of Chagas' disease

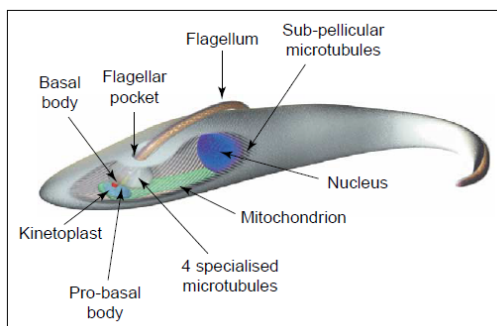
Σχήμα 2 Στατιστικά Στοιχεία ΠΟΥ για *T. brucei* και *T. cruzi*

A.II. Αφρικανικό Τρυπανόσωμα (*T. brucei*)

(Μορφολογία, κυτταρικές μορφές και κύκλος ζωής, κλινική εικόνα και παθογένεια)

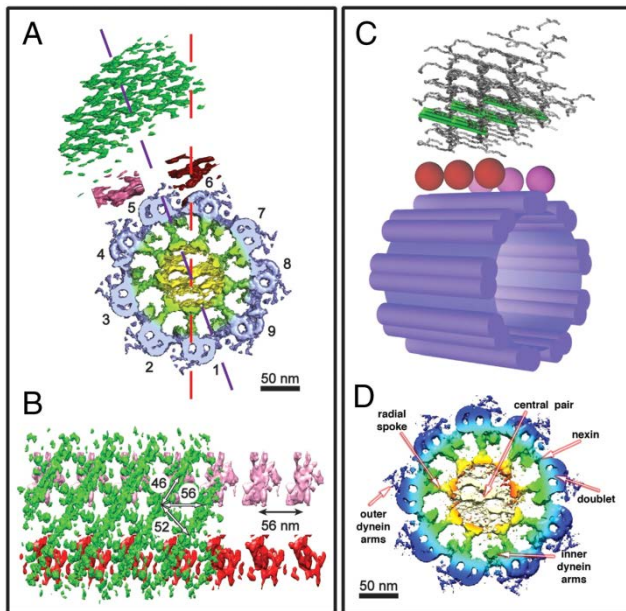
• Μορφολογία⁷

Το τρυπανόσωμα (Σχήμα 3) όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι ένας μονοκυττάριος οργανισμός που διαθέτει επιμήκες τρυπανοειδές σώμα, μήκους έως και 50 μμ. Στο εσωτερικό του κυττάρου υπάρχει ένα μιτοχόνδριο, το οποίο έχει μήκος περίπου ίσο με το μήκος του τρυπανοσώματος. Επιπλέον, υπάρχουν οργάνδια, όπως ο πυρήνας, το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, η συσκευή Golgi και ο κινητοπλάστης, η παρουσία του οποίου καθορίζει την τάξη του παρασίτου.



Σχήμα 3

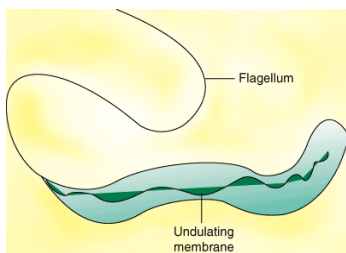
Το μαστίγιο⁸ στα τρυπανοσώματα αρχίζει από το οπίσθιο μέρος του σώματος (flagellar pocket), διασχίζει



Σχήμα 4 Εγκάρσια τομή μαστιγίου

όλο το σώμα (flagellum attached to the trypanosome) και καταλήγει στο εμπρόσθιο μέρος (free flagellum). Το μαστίγιο φύτεται από το βλεφαροπλάστη (βασικό σώμα του μαστιγίου), ο οποίος βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του σώματος. Δίπλα στο βλεφαροπλάστη βρίσκεται ο κινητοπλάστης, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή και στο μεταβολισμό του τρυπανοσώματος. Εγκάρσια τομή του μαστιγίου (**Σχήμα 4**) αποκαλύπτει την ύπαρξη ενός κυλινδρικού άξονα^{8,9} και την παρουσία μικροσωληνίσκων, οι οποίοι συγκρατούν το μαστίγιο με το κυτταρικό σώμα (κυτταροσκελετικές συνδέσεις). Επιπλέον, μεταξύ του μαστιγίου και του σώματος του τρυπανοσώματος υπάρχει η κυματοειδής (undulating) μεμβράνη

(μεμβρανικές συνδέσεις) (**Σχήμα 5**). Οι κυτταροσκελετικές και μεμβρανικές συνδέσεις σχηματίζουν τη ζώνη προσκόλλησης⁹ (FAZ-flagellum attachment zone). Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, το μαστίγιο διευκολύνει το παράσιτο τόσο στην κίνηση ανάμεσα στα κύτταρα του αίματος όσο και στην προσκόλλησή του στους σιελογόνους αδένες της μύγας τσε-τσε ως φορέα. Η προσκόλλησή του παρασίτου στους σιελογόνους αδένες προκαλεί μετασχηματισμό της μεμβράνης του μαστιγίου και των δομικών στοιχείων του, ώστε να εξασφαλισθεί ισχυρή σύνδεση μεταξύ του μαστιγίου και των επιθηλιακών κυττάρων στους σιελογόνους αδένες της μύγας τσε-τσε. Αυτές



Σχήμα 5

οι μορφογενετικές αλλαγές σχετίζονται με την ανάπτυξη της τρυπανομαστιγωτής μορφής του παρασίτου στον ξενιστή. Επομένως, η προσκόλληση του παρασίτου στους σιελογόνους αδένες του φορέα μέσω του μαστιγίου είναι σημαντική για την επιβίωση και την παθογένεια του.

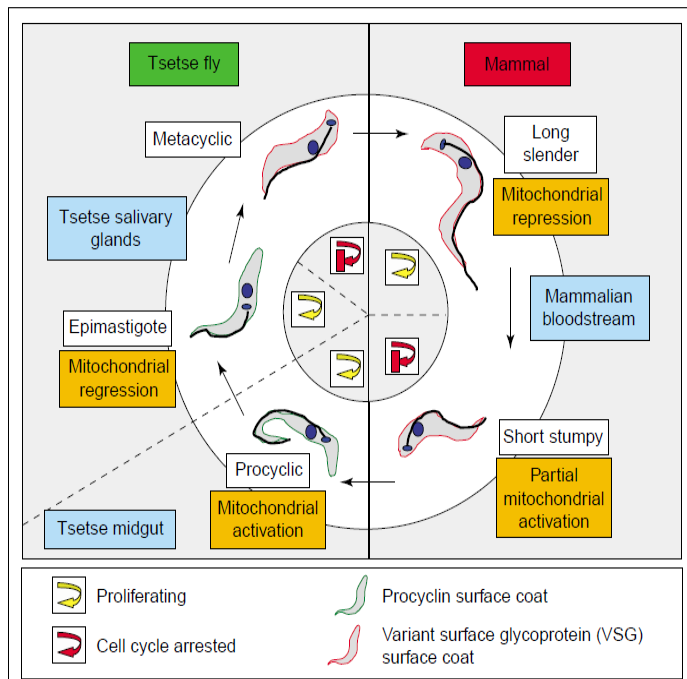
Η διαφορά του τρυπανοσώματος με τα υπόλοιπα ευκαρυωτικά κύτταρα είναι ότι διαθέτει ένα επιπλέον μιτοχόνδριο, εντός του οποίου βρίσκεται ο κινητοπλάστης, ο οποίος διαθέτει μία συμπυκνωμένη μορφή κυκλικού DNA.

Χαρακτηριστικό της κυτταρικής μεμβράνης των αιματικών μορφών του τρυπανοσώματος είναι η παρουσία συμπυκνωμένου περιβλήματος από γλυκοπρωτεΐνες με μεταβλητή επιφάνεια (VSG-Variable Surface Glycoprotein)^{10,11}. Η μεταβλητότητα της επιφάνειας των γλυκοπρωτεϊνών επιτρέπει στο παράσιτο να διαφύγει την άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, η μεμβράνη του παρασίτου υφίσταται αντιγονική

μεταλλαγή, λόγω γενετικής τροποποίησης, με αποτέλεσμα το παράσιτο να βρίσκεται πάντα ένα βήμα μπροστά από την άμυνα του ξενιστή.

- **Κυτταρικές μορφές**^{7,12}

Η κυτταρική μορφή των κινητοπλασתיδών *T. brucei* καθορίζεται από τη σχετική θέση τριών δομών: του



Σχήμα 6 Κύκλος ζωής του *T. brucei*⁷

το ένα πέμπτο του μήκους του τρυπανοσώματος.

πυρήνα, του मासतिगίου και του κινητοπλάστη.

Η μεταβολή της σχετικής θέσης αυτών των δομών χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των κυτταρικών μορφών. Η φάση του κύκλου ζωής του *T. brucei* (Σχήμα 6) καθορίζει τη μορφή και το σχήμα του τρυπανοσώματος. Η μορφολογία του τρυπανοσώματος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του τρυπανοσώματος και εξαρτάται από το αν το πρωτόζωο βρίσκεται στον ξενιστή (θηλαστικό) ή στο φορέα (μύγα τσε-τσε).

Έτσι λοιπόν, στον άνθρωπο το *T. brucei* απαντάται στην τρυπανομαστιγωτή μορφή.

Στην τρυπανομαστιγωτή μορφή το मासतिगίο είναι ελεύθερο και έχει μήκος ίσο περίπου με

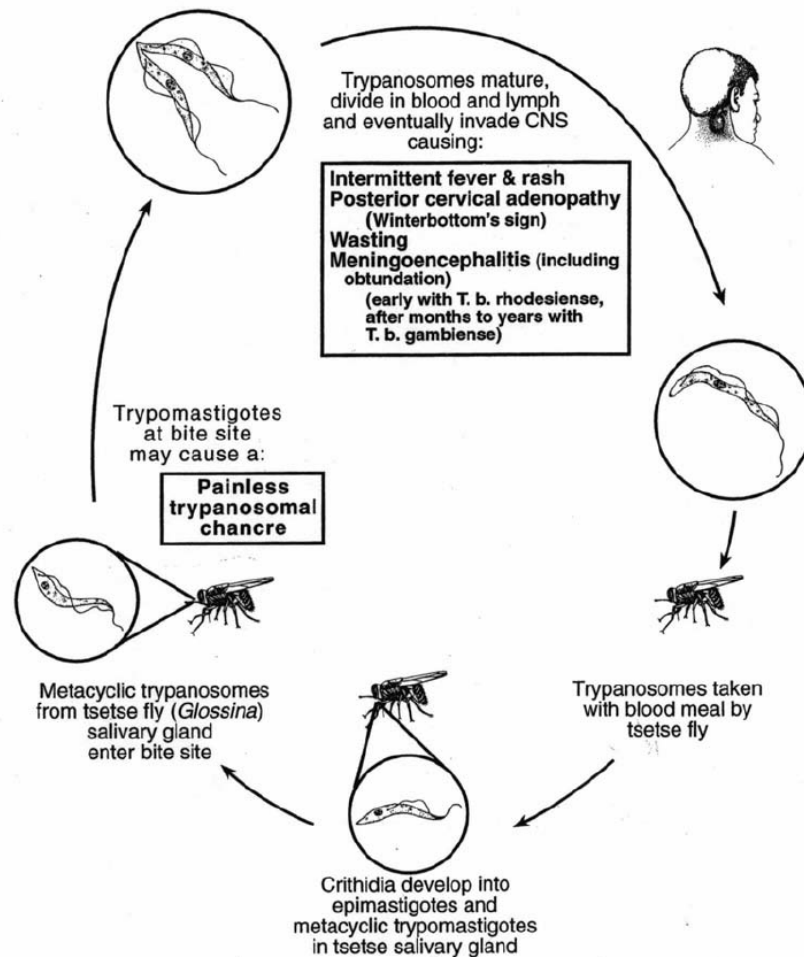
Όταν το *T. brucei* βρίσκεται στη μύγα τσε-τσε συναντάται σε τρεις κύριες μορφές:

- προκυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή
- επιμαστιγωτή μορφή
- μετακυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή

Στην επιμαστιγωτή μορφή το मासतिगίο καλύπτεται από την κυματοειδή μεμβράνη και είναι προσαρμοσμένο στο μήκος του κυττάρου.

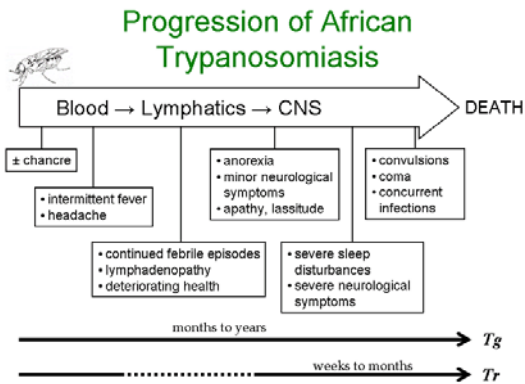
Το τρυπανόσωμα εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό, ύστερα από τσίμπημα μολυσμένης μύγας τσε-τσε, με την μετακυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή. Μέσα στον ξενιστή τα παράσιτα, έχοντας περάσει στην κυκλοφορία του αίματος μετατρέπονται στην τρυπανομαστιγωτή μορφή. Όταν μια μύγα τσε-τσε τσιμπήσει

κάποιον άνθρωπο ή θηλαστικό, φορέα του παρασίτου, το τρυπανόσωμα εισέρχεται στο σώμα της υπό την τρυπανομαστιγωτή μορφή. Στη συνέχεια, το παράσιτο στο λεπτό έντερο του εντόμου μεταπίπτει στην προκυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή και τέλος λαμβάνει την επιμαστιγωτή μορφή (Σχήμα 7).



Σχήμα 7 Κύκλος ζωής του *T. brucei*¹³

- Κλινική εικόνα και παθογένεια της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως



Σχήμα 8 Κλινική εικόνα Αφρικανικής τρυπανοσωμιάσεως

από την περιοχή του δήγματος. Τα παράσιτα θα εισβάλλουν στα τριχοειδή και θα εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπου θα συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται. Τα μιτοχόνδρια του τρυπανοσώματος δεν διαθέτουν κυτοχρώματα, ούτε ένζυμα που εμπλέκονται στον κύκλο του Krebs. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης του παρασίτου είναι αναερόβιος. Στο πλούσιο με γλυκόζη αίμα των θηλαστικών τα παράσιτα χρησιμοποιούν κυρίως την αναερόβια γλυκόλυση στα γλυκοσώματα. Αντίθετα, στο εντέρο της μύγας τσε-τσε, ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι αερόβιος.

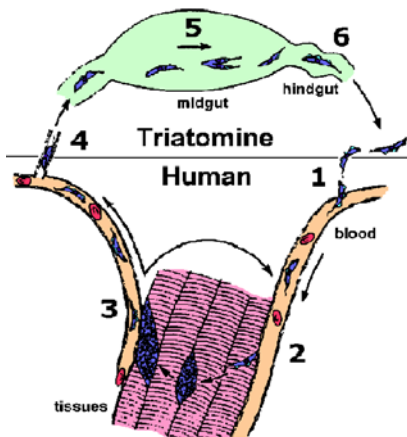
Ως προς την κλινική εικόνα, μόλις τα παράσιτα βρεθούν στην κυκλοφορία του αίματος, εκδηλώνεται πυρετός και πονοκέφαλος. Στην περίπτωση του *T. b. gambiense*, η συγκέντρωση των παρασιτών στο αίμα τείνει να είναι χαμηλή και έτσι το μολυσμένο άτομο δεν εκδηλώνει συμπτώματα. Αντίθετα, τα περισσότερα άτομα που μολύνονται από το *T. b. rhodesiense* εμφανίζουν παρασιταίμια, υψηλό πυρετό και ρίγος. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, το τρυπανόσωμα εισβάλλει στους λεμφαδένες και παρατηρείται σταδιακά διόγκωση των λεμφαδένων, απώλεια βάρους, αδυναμία, εμφάνιση εξανθημάτων και φαγούρας, οίδημα και τέλος διαλείποντα εμπύρετα επεισόδια. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως είναι η εισβολή στο ΚΝΣ¹⁴ και οι βλάβες στο νευρικό σύστημα. Τα παράσιτα, καθώς διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προκαλούν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Άλλες ενδείξεις ενδεικτικές για τη βλάβη του νευρικού συστήματος είναι η απάθεια, κούραση, υπνηλία καθώς και διαταραχές ύπνου. Στην περίπτωση του *T. b. gambiense*, μεσολαβεί ένα διάστημα μισού έως ενός έτους μέχρι τα νευρολογικά συμπτώματα να γίνουν εμφανή, ενώ στην περίπτωση του *T. b. rhodesiense* ο χρόνος που απαιτείται για την εκδήλωση των συμπτωμάτων περιορίζεται σε μερικές εβδομάδες. Σε αυτό το στάδιο, εάν δεν υπάρξει θεραπεία, ο ασθενής μεταπίπτει σε κόμα και ακολουθεί θάνατος (Σχήμα 8).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, υπεύθυνα για την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση παράσιτα είναι το *T. b. rhodesiense*, το οποίο είναι υπεύθυνο για την οξεία ή υποξεία νόσο και το *T. b. gambiense*, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη χρόνια ασθένεια.

Η μόλυνση δημιουργείται με την είσοδο της μετακυκλικής τρυπανομαστιγώτης μορφής του παρασίτου στον οργανισμό αμέσως μετά το τσίμπημα της μύγας τσε-τσε. Συνήθως ακολουθεί μια ασυμπτωματική περίοδος επώασης διάρκειας 1-2 εβδομάδων, στην οποία τα παράσιτα πολλαπλασιάζονται γύρω

A.III. Αμερικανικό Τρυπανόσωμα (*T. cruzi*)

(Μορφολογία, κυτταρικές μορφές και κύκλος ζωής, κλινική εικόνα και παθογένεια)



Σχήμα 9 *Trypanosoma cruzi*

Μορφολογικά το *T. cruzi* (Σχήμα 9) εμφανίζει ομοιότητες με το *T. brucei*. Τα τρία κύρια δομικά χαρακτηριστικά, το μαστίγιο, ο πυρήνας και ο κινητοπλάστης είναι εμφανή και στο Αμερικανικό τρυπανόσωμα. Διαθέτοντας τα ίδια δομικά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ίδιες λειτουργικές δραστηριότητες, συνεπάγεται ότι τα δύο είδη θα εμφανίζουν ομοιότητες και σε επίπεδο κυτταρικών μορφών κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής.

- **Κυτταρικές μορφές**¹⁵⁻¹⁹

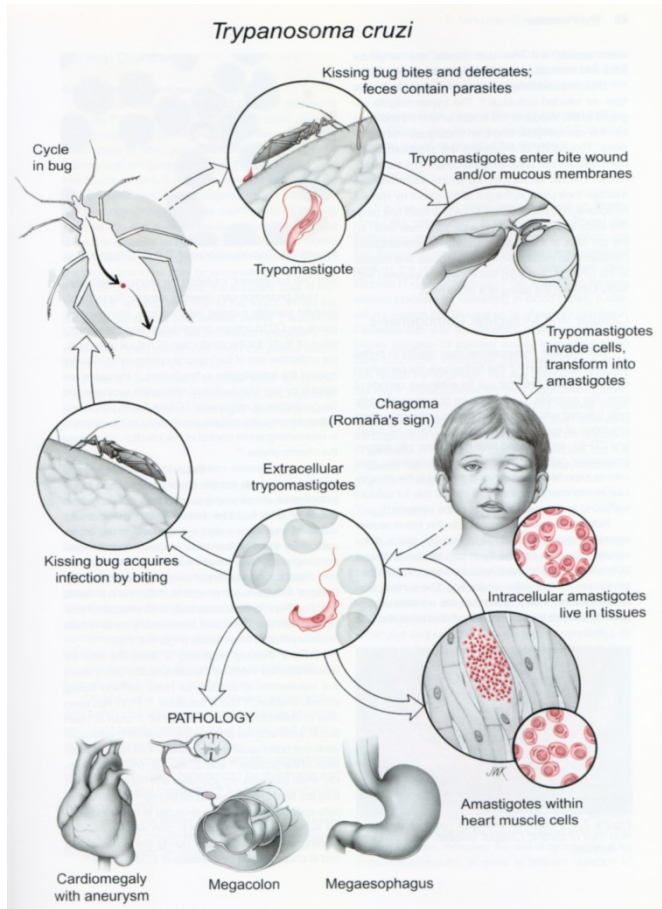
Στον άνθρωπο, το *T. cruzi* σε αντίθεση με το *T. brucei*, η τρυπανομαστιγωτή μορφή δεν αναπαράγεται στην κυκλοφορία του αίματος. Πρόκειται, δηλαδή, για εξωκυττάρια μορφή που δεν διαιρείται. Όταν η τρυπανομαστιγωτή εισβάλλει σε ένα κύτταρο, τότε μετατρέπεται στην αμαστιγωτή (ενδοκυττάρια μορφή που πολλαπλασιάζεται).

Όταν το έντομο απομυζεί αίμα λαμβάνει το παράσιτο υπό την τρυπανομαστιγωτή μορφή. Μετά από 2-4 εβδομάδες, ορισμένα παράσιτα μεταναστεύουν στο έντερο του εντόμου, όπου μετατρέπονται στη μολυσματική μετακυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή. Χαρακτηριστικό βιολογικό χαρακτηριστικό των κοριών είναι ότι αφοδεύουν, ενώ ταυτόχρονα απομυζούν αίμα. Έτσι μεταδίδεται με τα περιττώματά τους η τρυπανομαστιγωτή μορφή του παρασίτου. Όταν, λοιπόν, τα περιττώματα έρθουν σε επαφή με κάποια αμυχή του δέρματος, τότε το άτομο μολύνεται με την τρυπανομαστιγωτή μορφή. Είδη του γένους *Triatomine* που αφοδεύουν αρκετή ώρα μετά την απομύζηση του αίματος, είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσουν τη νόσο του *Chagas*.

- **Κλινική εικόνα και παθογένεια της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως**^{20,21} (Σχήμα 10)

Η περίοδος επώασης μπορεί να διαρκέσει από 5 έως 14 ημέρες μετά από έκθεση σε περιττώματα των εντόμων, και 20 έως 40 ημέρες μετά από μετάγγιση αίματος μολυσμένου ατόμου. Η πλειοψηφία των ατόμων που μολύνονται παραμένουν ασυμπτωματικά, μέχρι να εισέλθουν στη χρόνια φάση. Η είσοδος στη χρόνια φάση μπορεί να συμβεί από 5 έως 40 χρόνια μετά τη μόλυνση.

Η νόσος του *Chagas* εμφανίζει τρεις φάσεις: οξεία, λανθάνουσα (αόριστη) και τη χρόνια.



Σχήμα 10 Κύκλος ζωής και κλινική εικόνα του *T. cruzi*

Η οξεία φάση είναι η περίοδος κατά την οποία τα παράσιτα μπορούν εύκολα να ανιχνευθούν στο αίμα. Τα περισσότερα άτομα είναι ασυμπτωματικά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ή εμφανίζουν ήπια συμπτώματα. Τα παιδιά είναι περισσότερο επιρρεπή στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Η οξεία φάση χαρακτηρίζεται από ποικιλία συμπτωμάτων και περιλαμβάνει πυρετό, πονοκέφαλο, ανορεξία, αδιαθεσία, ναυτία, εμετό, διάρροια, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια. Σήμα κατατεθέν της νόσου του *Chagas* αποτελεί το οφθαλμικό περικογχικό οίδημα και η επιπεφυκίτιδα (*Romaña sign*).

Την οξεία φάση ακολουθεί η λανθάνουσα φάση, η οποία είναι ασυμπτωματική. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης τα παράσιτα εξαφανίζονται από το αίμα (οροθετικοί ασθενείς) και το 70-90% των ασθενών

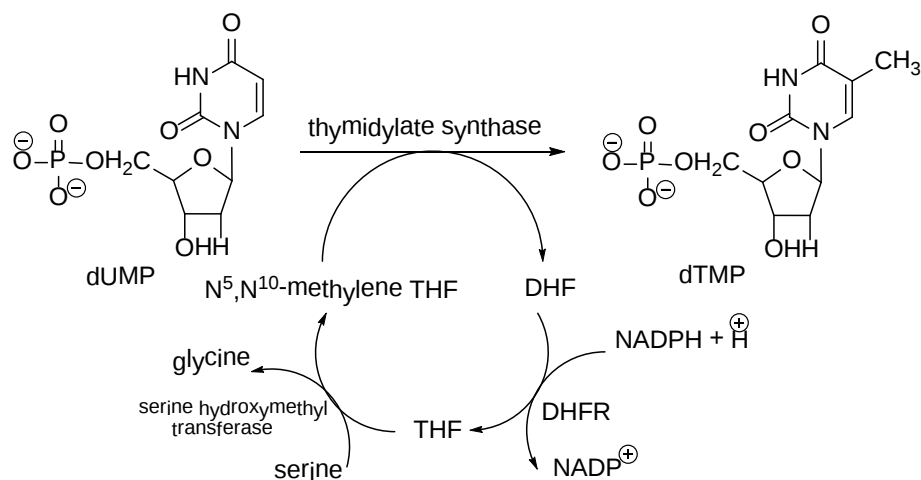
δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Η λανθάνουσα φάση διαρκεί 5 έως 15 χρόνια.

Η χρόνια φάση ακολουθεί τη λανθάνουσα και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια οργάνων, συνήθως της καρδιάς και του πεπτικού συστήματος. Οι καρδιοπάθειες²², στη νόσο του *Chagas*, περιλαμβάνουν αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι διαταραχές του πεπτικού συστήματος οδηγούν σε μεγαλοοισοφάγο και megacolon. Τα συμπτώματα του μεγαλοοισοφάγου περιλαμβάνουν δυσκολία στην κατάποση, υπερβολική σιελόρροια, οισοφαγική παλινδρόμηση και πόνους στο στήθος. Όσον αφορά τα συμπτώματα του megacolon, παρατηρείται σοβαρή δυσκοιλιότητα και κοιλιακά άλγη.

A.IV. Ένζυμα-βιολογικοί στόχοι της αντιτρυπανοσωμιακής θεραπείας

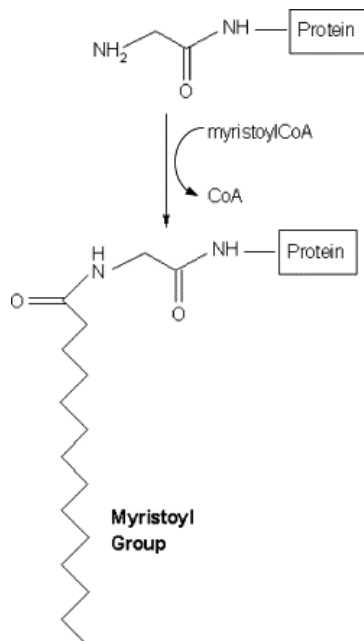
- Θυμιδυλική συνθετάση²³ (TS) και Διϋδροφολική αναγωγή²³ (DHFR)

Η σύνθεση πουρινικών και πυριμιδινικών βάσεων του DNA του τρυπανοσώματος απαιτεί την παρουσία τόσο της θυμιδυλικής συνθετάσης, όσο και της διϋδροφολικής αναγωγής. Πιο συγκεκριμένα, κατά την *de novo* βιοσύνθεση της θυμιδίνης (Σχήμα 11), η θυμιδυλική συνθετάση καταλύει την αναγωγική μεθυλίωση της δεσοξυμονοφωφορικής ουριδίνης (dUMP) προς δεσοξυμονοφωφορική θυμιδίνη (dTMP) και δότης του μεθυλίου είναι το N^5,N^{10} -μεθυλενο-5,6,7,8-τετραϋδροφολικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται σε διϋδροφολικό οξύ. Για να συνεχισθεί η αντίδραση αναγωγικής μεθυλίωσης, θα πρέπει το διϋδροφολικό οξύ να εισέλθει και πάλι στον κύκλο της αντίδρασης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια με τη βοήθεια της διϋδροφολικής αναγωγής, η οποία μετατρέπει το διϋδροφολικό οξύ προς τετραϋδροφολικό οξύ και το τελευταίο μετατρέπεται προς N^5,N^{10} -μεθυλενο-5,6,7,8-τετραϋδροφολικό οξύ μέσω του ενζύμου της υδροξυμεθυλοτρανσφεράσης της σερίνης. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του ρόλου των ενζύμων αυτών στο βιοσυνθετικό μονοπάτι των νουκλεοτιδίων, γίνεται φανερό ότι τα ένζυμα αυτά αποτελούν στόχους της αντιτρυπανοσωμιακής θεραπείας.



Σχήμα 11 *de novo* βιοσύνθεση της δεσοξυμονοφωφορικής θυμιδίνης

- ***N*-Μυριστοϋλοτρανσφεράση^{24,25} (NMT)**



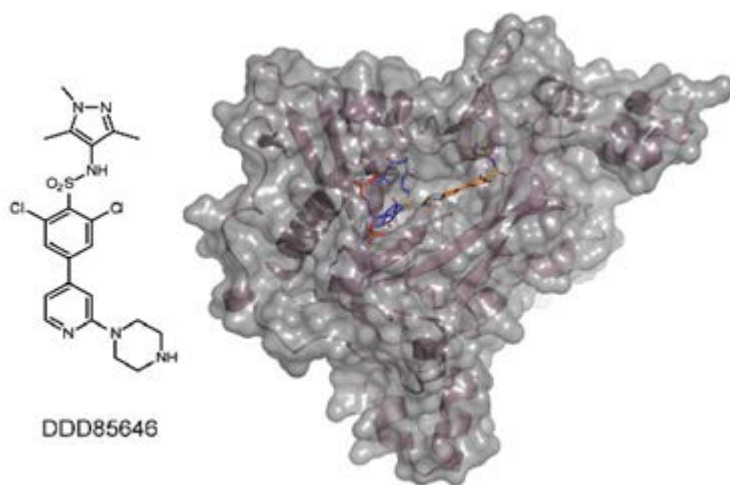
Σχήμα 12 Ο ρόλος της *N*-μυριστοϋλοτρανσφεράσης

Έναν σημαντικό βιολογικό στόχο, στα πλαίσια της αντιτρυπανοσωμιακής θεραπείας, αποτελεί το ένζυμο *N*-μυριστοϋλοτρανσφεράση. Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μεταφορά του μυριστικού οξέος από το μυριστοϋλοσυνένζυμο A (myristoyl-coenzyme A) στο αμινοτελικό άκρο της γλυκίνης πολλών πρωτεϊνών του παρασίτου (**Σχήμα 12**). Η δραστηριότητα της NMT, στο *T. brucei*, κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο, το οποίο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του παρασίτου. Πειράματα επιβεβαιώνουν ότι πάνω από 60 πρωτεΐνες στο παράσιτο υφίστανται μυριστοϋλίωση. Επομένως, ο ρόλος της NMT στη φυσιολογία του τρυπανοσώματος την καθιστούν ενδιαφέροντα βιολογικό στόχο. Ο παράγοντας DDD85646, ύστερα από διαλογή ανάμεσα σε 62000 μόρια, διαπιστώθηκε ότι διαθέτει σημαντική ανασταλτική δράση επί της *N*-μυριστοϋλοτρανσφεράσης του *Trypanosoma brucei* (TbNMT) με

δραστηριότητα της τάξης των 2nM. Αναφέρεται χαρακτηριστικά, ότι ενώ η δραστηριότητα του DDD85646 έναντι των αιματικών μορφών του παρασίτου

είναι εξαιρετική, ο παράγοντας δεν πληροί τα κριτήρια για την αντιμετώπιση του δευτέρου σταδίου (KNΣ) της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως. Η κρυσταλλική δομή της TbNMT δεν έχει διευκρινιστεί. Ωστόσο,

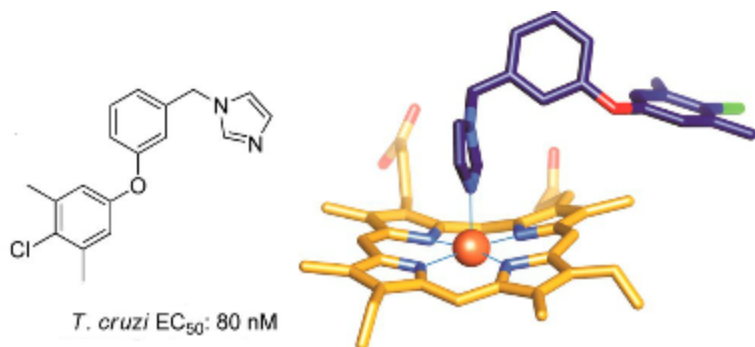
χρησιμοποιώντας την LmNMT (*Leishmania major N*-myristoyltransferase), έχει ταυτοποιηθεί με τη βοήθεια κρυσταλλογραφίας η δομή του τριαδικού συμπλόκου LmNMT, του συμπαραγοντα μυριστοϋλοσυνενζύμου A και του DDD85646 (**Σχήμα 13**).



Σχήμα 13 αριστερά: παράγοντας DDD85646, δεξιά: τριαδικό σύμπλοκο LmNMT, του μυριστοϋλοσυνενζύμου A και του DDD85646

- **Κυτόχρωμα P450²⁶**

Το κυτόχρωμα P450, όπως είναι γνωστό, είναι σημαντικό για το μεταβολισμό πολλών ενδογενών και εξωγενών ουσιών. Μελέτες έχουν δείξει ότι μόρια όπως η posaconazole, η ravuconazole (αντιμυκητιακά φάρμακα) και το tipifarnib (αντικαρκινική δράση) έδειξαν σημαντική δράση έναντι της ασθένειας του *Chagas*.

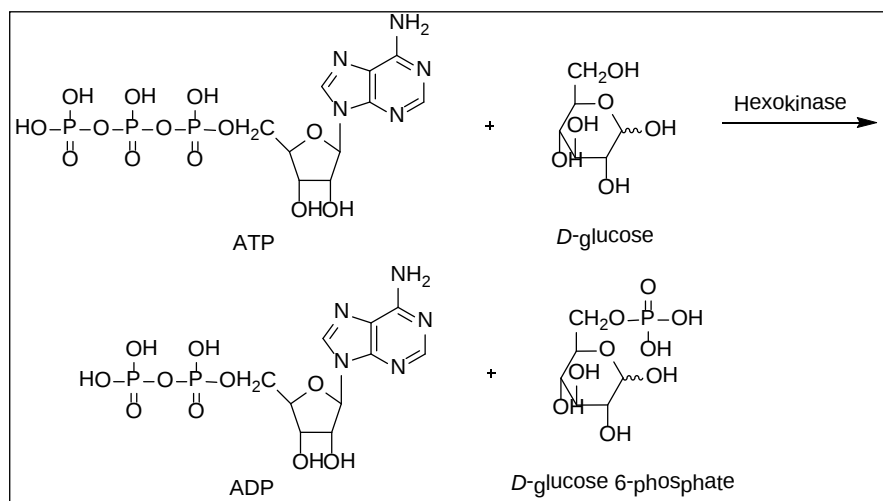


Τα παραπάνω μόρια δρουν μέσω αναστολής της βιοσύνθεσης των στερολών, αναστέλλοντας την 14α-διμεθυλάση του κυτοχρώματος P-450 (*T. cruzi* CYP51) και αποτέλεσαν ενώσεις οδηγούς για το σχεδιασμό και τη σύνθεση αναλόγων που διαθέτουν τον πυρήνα του ιμιδαζολίου. Από τα νέα μόρια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το ιμιδαζολικό παράγωγο του

Σχήμα 14 Το ιμιδαζόλιο προσδένεται στην κοιλότητα της αίμης

Σχηματος 14. Με τη βοήθεια της κρυσταλλογραφίας, έχει διαπιστωθεί ότι το ιμιδαζόλιο προσδένεται στην κοιλότητα της αίμης της 14α-διμεθυλάσης (CYP51) (όπως η posaconazole κτλ.) και αναστέλλεται κατά αυτόν τον τρόπο η ανάπτυξη των αιματικών μορφών του τρυπανοσώματος, καθώς η παρουσία του προαναφερθέντος ενζύμου είναι καθοριστικής σημασίας στο βιοσυνθετικό μονοπάτι των στερολών του παρασίτου σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του.

- **Εξοκινάση²⁷ (hexokinase) και κινάση-3 συνθετάση του γλυκογόνου²⁸ (GSK-3) του *T. brucei***



Το *T. brucei* χρησιμοποιεί την ενέργεια, η οποία παράγεται κατά τη γλυκόλυση της γλυκόζης του αίματος του θηλαστικού ξενιστή. Το πρώτο στάδιο της γλυκολύσεως είναι η 6-φωσφορυλίωση της γλυκόζης του αίματος του ξενιστή με την επίδραση του ATP, του οποίου η γ-φωσφορική ομάδα

Σχήμα 15 Ρόλος της εξοκινάσης στον κύκλο της γλυκόλυσης

μεταφέρεται στο πρωτοταγές

αλκοολικό υδροξύλιο της D-γλυκοπυρανόζης, ενώ το ATP μετατρέπεται προς ADP. Η προηγούμενη αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο εξοκινάση (HK) και έτσι η εξοκινάση του παρασίτου (TbHK) αποτελεί στόχο των φαρμακοχημικών για τη σύνθεση αναστολέων του ενζύμου του παρασίτου (**Σχήμα 15**). Η εξοκινάση του

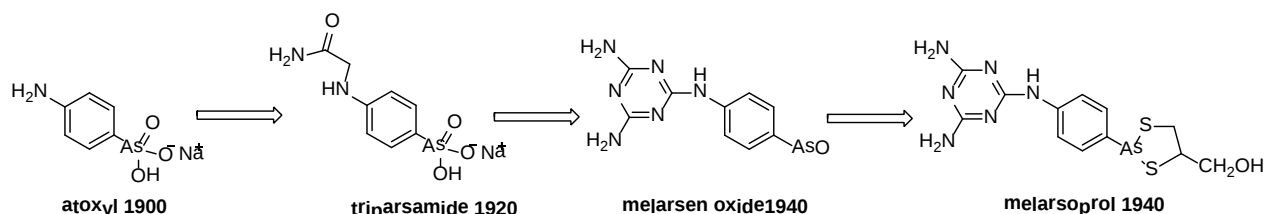
παρασίτου εμφανίζει 30% ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων με την εξοκινάση των θηλαστικών. Μέχρι στιγμής, έχει γίνει διαλογή ορισμένων μορίων που αναστέλλουν την δραστηριότητα της εξοκινάσης του *T. brucei*, εμποδίζοντας την παραγωγή ενέργειας και κατά συνέπεια την επιβίωση του παρασίτου, ενώ η δράση τους επί της εξοκινάσης των θηλαστικών είναι ασθενής. Ένα άλλο ένζυμο το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό του γλυκογόνου του τρυπανοσώματος και στην παραγωγή ενέργειας είναι η κινάση-3 συνθετάση του γλυκογόνου του παρασίτου (TbGSK-3), η οποία παρουσιάζει επίσης ομολογία με την κινάση των θηλαστικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι αναστολή της TbGSK-3 αποβαίνει μοιραία για τις αιματικές μορφές του τρυπανοσώματος. *In vivo* πειράματα καταδεικνύουν ότι η αναστολή της TbGSK-3 στα θηλαστικών δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής. Ωστόσο μελέτες σε κονίλους έχουν αποδείξει ότι η χορήγηση των αναστολέων του ενζύμου οδηγεί σε εμβρυϊκή θνησιμότητα και εκφυλισμό των οστών. Προφανώς, λοιπόν, η χρήση μη εκλεκτικών αναστολέων δεν ενδεικνύεται ειδικά σε κυοφορούσες γυναίκες και σε παιδιά.

A.V. Φάρμακα κατά της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως

Melarsoprol και pentamidine^{29,30}

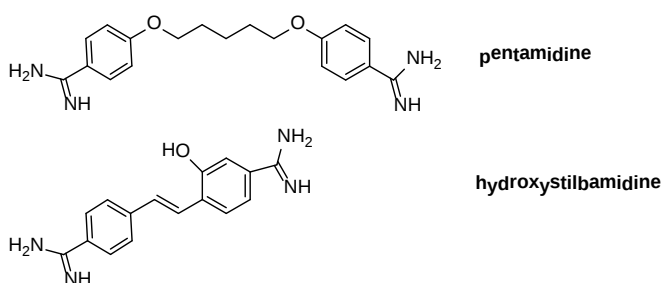
Ιστορικά, οι δύο κατηγορίες φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της τρυπανοσωμιάσεως είναι τα αρσενικούχα και οι διαμιδίνες, με κυριότερους εκπροσώπους το melarsoprol και το pentamidine.

Η πρώτη αρσενικούχος ένωση, που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της Αφρικανικής τρυπανοσωμιάσεως είναι το atoxyl, το οποίο πολύ σύντομα αντικαταστάθηκε από το λιγότερο τοξικό triparsamide (*N*-υποκατεστημένο παράγωγο). Τόσο το atoxyl όσο και η τρυπαρσαμίδη προκαλούσαν σοβαρές οφθαλμικές βλάβες, με αποτέλεσμα να αντικατασταθούν πολύ σύντομα από το melarsen, και τελικά από το melarsoprol. Το melarsoprol, το οποίο προκύπτει με επίδραση διμερκαπρόλης επί του melarsen oxide, είναι η λιγότερο τοξική αρσενικούχος ένωση για τη θεραπεία της Αφρικανικής τρυπανοσωμιάσεως. Χορηγείται σε προχωρημένα στάδια της ασθένειας, καθώς διαπερνά τον ΑΕΦ, αλλά τα μέγιστα επίπεδα συγκεντρώσεως που επιτυγχάνονται στο ΕΝΥ αντιστοιχούν στο 3-4% των συγκεντρώσεων που ανιχνεύονται στο πλάσμα του αίματος. Ο κύριος μεταβολίτης, το melarsen oxide, δημιουργεί μη αντιστρεπτό σύμπλοκο με την τρυπανοθειόνη (βιογενής αμίνη κατά τη βιοσύνθεση του τρυπανοσώματος), γνωστό ως Mel T, με αποτέλεσμα να αναστέλλονται πολλές βιοχημικές διεργασίες (**Σχήμα 16**).



Σχήμα 16 Αρσενικούχες ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ως αντιτρυπανοσωμιακά φάρμακα τον 20^ο αιώνα

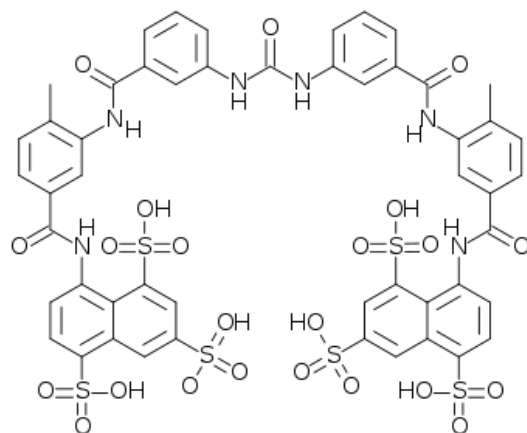
Το melarsoprol, διαλύεται σε 3.6% προπυλενογλυκόλη, και χορηγείται ενδοφλεβίως. Καθώς η προπυλενογλυκόλη προκαλεί ερεθισμό στο σημείο της ενέσεως, έχει πρόσφατα προταθεί ένα φαρμακοτεχνικό σκεύασμα για per os χορήγηση, που αποτελείται από melarsoprol εγκλεισμένη σε κυκλοδεξτρίνες. Όσον αφορά την κατηγορία των διαμιδινών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, κυριότερος εκπρόσωπος είναι το pentamidine, η οποία εισήχθη στη θεραπευτική, ως αντιτρυπανοσωμιακό φάρμακο, το 1930. Το pentamidine χορηγείται ενδομυϊκά μία φορά την ημέρα, στα πλαίσια θεραπευτικής αγωγής διάρκειας 7 ημερών. Δε χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, καθώς το ποσοστό του φαρμάκου που διαπερνά τον ΑΕΦ είναι ελάχιστο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σημαντικό ποσοστό του φαρμάκου συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού και κατακρατείται στους ιστούς. Επιπλέον, το ποσοστό που διέρχεται τελικά τον ΑΕΦ, απομακρύνεται τελικά με ενεργό μεταφορά, μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-glycoprotein). Ωστόσο, παρά την περιορισμένη δίοδο του φαρμάκου στο ΚΝΣ και την «συνεχόμενη» έξοδό του από το ΚΝΣ, το pentamidine είναι αρκετά αποτελεσματικό στην πρώιμη φάση της εισβολής των παρασίτων στο ΚΝΣ. Ο μηχανισμός δράσης του pentamidine συνίσταται στην καταστροφή του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού, του κινητοπλάστη. Αναμενόμενο είναι, λοιπόν, οι αιματικές μορφές του τρυπανοσώματος που στερούνται κινητοπλάστη, να μην επηρεάζονται από την παρουσία του φαρμάκου. Ωστόσο, παράσιτα που στερούνται κινητοπλάστη, είναι ευαίσθητα στο pentamidine, πιθανώς λόγω της διατάραξης του δυναμικού της μεμβράνης. Το pentamidine συσσωρεύεται στο κύτταρο σε ποσότητες της τάξεως των millimolar, με αποτέλεσμα να εμφανίζει υψηλή τοξικότητα. Συνεπώς, η αντιτρυπανοσωμιακή δράση του pentamidine οφείλεται μάλλον σε συσσώρευση του φαρμάκου στο κύτταρο παρά σε ύπαρξη συγκεκριμένου βιολογικού στόχου του pentamidine. Ένα άλλο φάρμακο, που ανήκει στην κατηγορία των διαμιδινών είναι η hydroxystilbamidine. (Σχήμα 17).



Σχήμα 17 Pentamidine και Hydroxystilbamidine

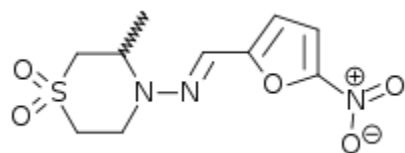
Suramin³⁰

Το suramin (Σχήμα 18) χρησιμοποιήθηκε ως θεραπευτικό μέσο έναντι της νόσου του ύπνου το 1920. Είναι αποτελεσματικό μόνο κατά τα πρώιμα στάδια της ασθένειας καθώς δεν διέρχεται τον ΑΕΦ. Ο μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος, αν και θεωρείται ότι ασκεί ανασταλτική δράση σε ένα ευρύ φάσμα ενζύμων, όπως διϋδροφολική αναγωγή, φουμαράση, εξοκινάση, αντίστροφη μεταγραφάση και διάφορες κινάσες. Αυτό το ευρύ φάσμα δράσης δικαιολογεί το γεγονός ότι δεν έχει αναπτυχθεί ανοχή έναντι του suramin.



Σχήμα 18 Suramin

Nifurtimox³⁰



Σχήμα 19 Nifurtimox

Το Nifurtimox (**Σχήμα 19**) εισήχθη στη θεραπευτική το 1960 και χρησιμοποιείται κατά της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως καθώς επίσης και κατά της Αφρικανικής, σε περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο της νόσου και έχουν αναπτύξει ανοχή στο melarsoprol, γεγονός που αποδεικνύει την

απουσία διασταυρούμενης ανοχής μεταξύ των δύο φαρμάκων. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου συνίσταται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, κατά την αναγωγή της νιτρο-ομάδας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το nifurtimox συγχορηγείται με το melarsoprol.

Eflornithine (DFMO)³⁰

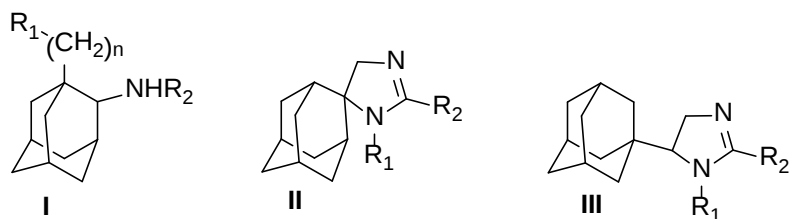
Το eflornithine χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά έναντι της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως το 1990, ύστερα από *in vitro* επιτυχή πειράματα έναντι του *T. b. gambiense*, χορηγείται δηλαδή σε προχωρημένα στάδια της Αφρικανικής τρυπανοσωμιάσεως. Ο μηχανισμός δράσεως του eflornithine αναφέρεται στην αναστολή της βιοσυνθέσεως των πολυαμινών κατά την κυτταρική διαίρεση του παρασίτου. Για παράδειγμα η βιοσύνθεση της τριαμίνης «σπεριμιδίνη» πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο το διαμινοκαρβοξυλικό οξύ «ορνιθίνη» αποκαρβοξυλιώνεται προς την τετραμεθυλενοδιαμίνη (πουτρεσκίνη) με τη βοήθεια του ενζύμου «αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης». Ενώ σε δεύτερο στάδιο η πουτρεσκίνη υφίσταται N-αμινοπροπυλίωση από την αποκαρβοξυλιωμένη S-αδενοσυλομεθειονίνη [S-(5'-αδενοσινυλο)-S-(3-αμινοπροπυλο)μεθυλοσουλφώνιο (dcSAM)] και βιομετατρέπεται προς την σπεριμιδίνη. Το eflornithine αναστέλλει το ένζυμο «αποκαρβοξυλάση

NCCCN(C)C(=O)O
 eflornithine

NCCCN(C)C(=O)O $\xrightarrow[\text{της ορνιθίνης}]{\text{αποκαρβοξυλάση}}$ NCCCN
 ορνιθίνη πουτρεσκίνη

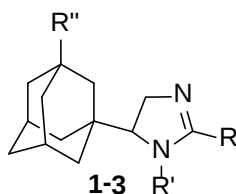
NCCCCN + Nc1nc2c(ncn2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@H]3O)n1
 πουτρεσκίνη dcSAM

NCCCCNCCCNC + Nc1nc2c(ncn2[C@H]3O[C@@H](CSC)[C@H](O)[C@H]3O)n1 + H^+
 στερίμιδίνη dcSAM



Ο έλεγχος της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως των παραγώγων **II** και **III** απέδειξε ότι τα εξωκυκλικά παράγωγα **III** είναι δραστικά έναντι των αιματικών μορφών του *T. brucei*, σε αντίθεση με τα σπειρανικά παράγωγα **II** των οποίων η δράση είναι ασήμαντη πιθανώς λόγω στερεοχημικής παρεμποδίσσεως.

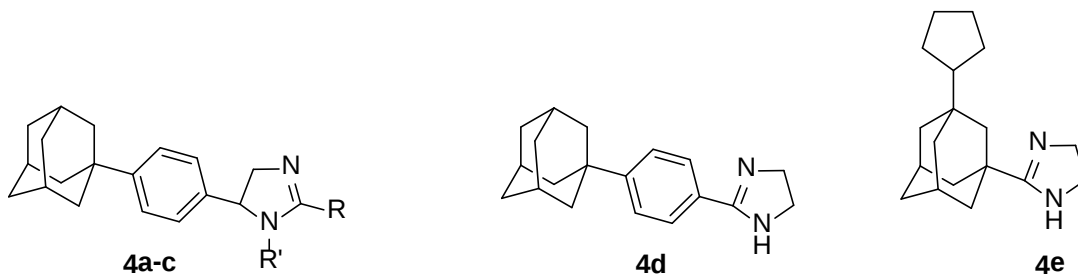
Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η σύνθεση αναλογών των εξωκυκλικών παραγώγων **III**, στα μόρια των οποίων έχουν εισαχθεί στον C3 του αδαμαντανικού σκελετού υδρόφοβοι υποκαταστάτες (κυκλοπεντύλιο, κυκλοεξύλιο, φαινύλιο) με την προοπτική αυξήσεως της δυνατότητας διελεύσεως του ΑΕΦ και κατά συνέπεια ενισχύσεως της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως. Έτσι, παρασκευάσθηκαν τα παράγωγα **1-3**, τα οποία συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.³⁴



	R	R'	R''
1a	H	H	Cyclopentyl
1b	CH ₃	H	Cyclopentyl
1c	H	CH ₃	Cyclopentyl
1d	CH ₃	CH ₃	Cyclopentyl
1e	H	Phenyl	Cyclopentyl
1f	H	Cyclohexyl	Cyclopentyl
1g	NH ₂	H	Cyclopentyl
1h	NH ₂	CH ₃	Cyclopentyl
1i	NH ₂	Phenyl	Cyclopentyl
1j	NH ₂	Cyclohexyl	Cyclopentyl
2a	H	H	Phenyl
2b	CH ₃	H	Phenyl
2c	H	CH ₃	Phenyl
2d	CH ₃	CH ₃	Phenyl
2e	NH ₂	H	Phenyl
2f	NH ₂	CH ₃	Phenyl
3a	H	H	Cyclohexyl
3b	NH ₂	H	Cyclohexyl
3c	NH ₂	CH ₃	Cyclohexyl

Πίνακας 1

Επιπλέον παρασκευάστηκαν οι 5-[4-(1-αδαμαντυλο)φαινυλ]-2-ιμιδαζολίνες **4a-c** λόγω δομικής αναλογίας προς τις αντιτρυπανοσωμιακές αμιδίνες, καθώς και τα παράγωγα **4d** και **4e**, τα οποία φέρουν τον αμιδινικό σκελετό απευθείας συνδεδεμένο με τον βενζολικό πυρήνα ή το αδαμαντάνιο.

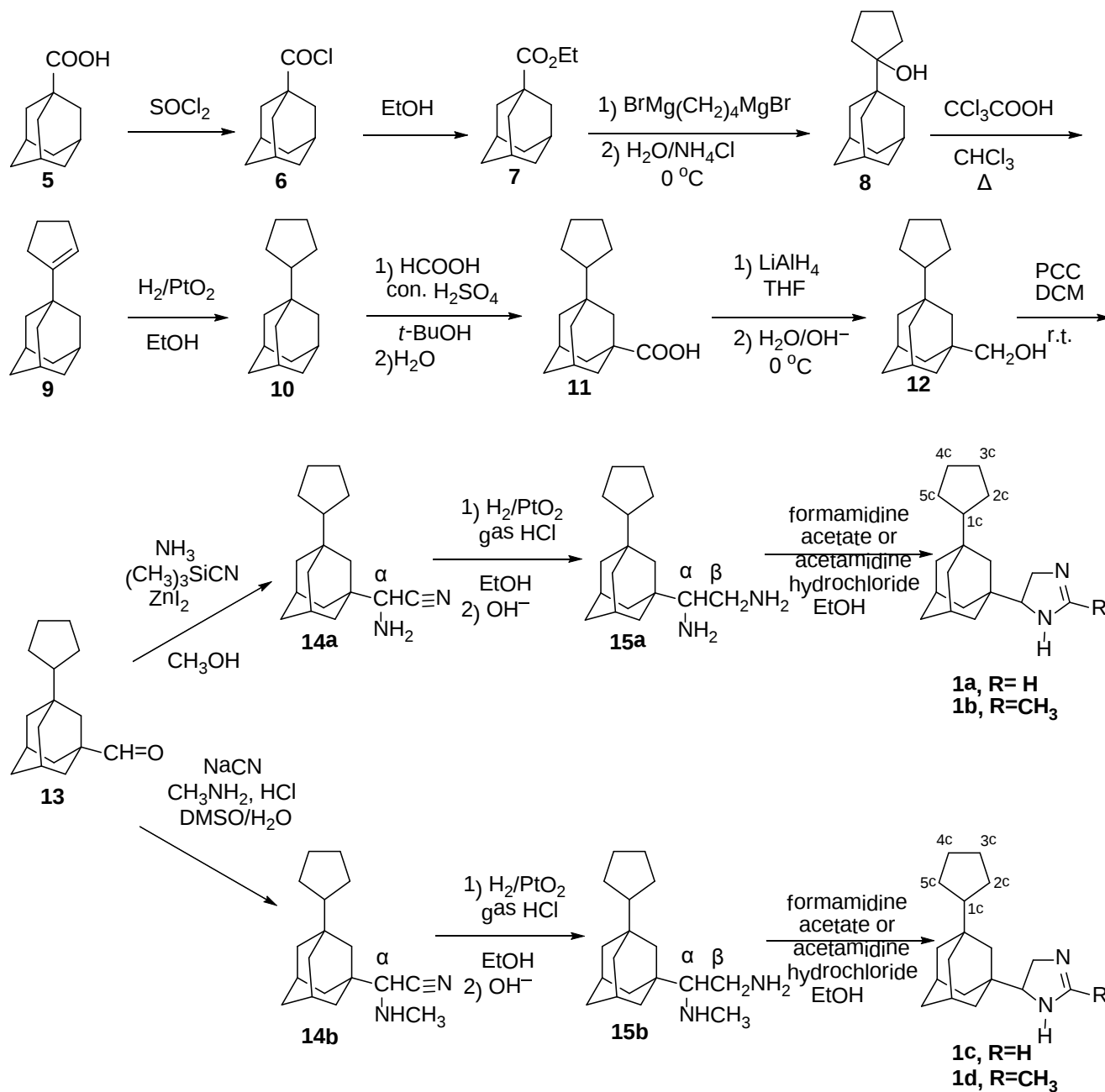


	R	R'
4a	H	CH₃
4b	CH₃	CH₃
4c	NH₂	CH₃

B. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.I. 5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (1a-f) και 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνες (1g-j).

Η σύνθεση των 5-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολινών (1a-d) πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη σειρά των αντιδράσεων που απεικονίζεται στο **Σχήμα 21**.

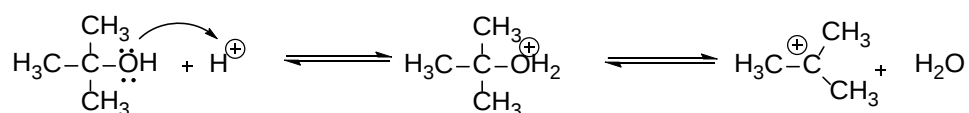


Σχήμα 21

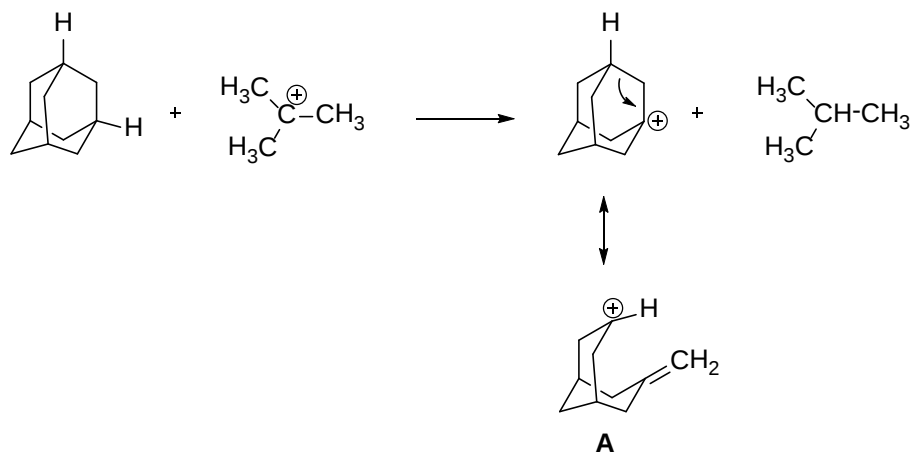
Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε ο 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**7**), ο οποίος παρασκευάστηκε από το 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**5**) με επίδραση θειονυλοχλωριδίου και αιθανόλυση του ενδιάμεσα

Στο τέλος του θεωρητικού μέρους παρατίθενται αντιπροσωπευτικά φάσματα NMR ορισμένων ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων που αναφέρονται στο κείμενο (Εικόνες 1-22)

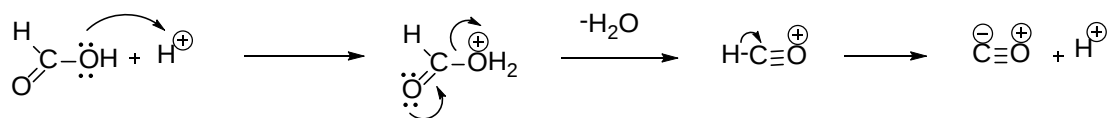
λαμβανόμενου καρβονυλογλωριδίου **6**^{35,36}. Επίδραση του 1,4-δισ(βρωμομαγνησιο)βουτανίου επί του αιθυλέστερα **7** οδήγησε προς την 1-(1-αδαμαντυλο)κυκλοπεντανόλη³⁷ (**8**), η οποία αφυδατώθηκε με τη βοήθεια τριγλωροξικού οξέος προς το 1-(1-αδαμαντυλο)κυκλοπεντένιο (**9**). Στη συνέχεια το κυκλοαλκένιο **9** υδρογονώθηκε παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams προς το 1-κυκλοπεντυλοαδαμαντάνιο³⁸ (**10**), το οποίο με εφαρμογή της αντιδράσεως Koch-Haaf^{39,40} οδήγησε προς το 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ³⁸ (**11**). Η αντίδραση Koch-Haaf αναφέρεται στην 1-καρβοξυλίωση του αδαμαντανίου και πραγματοποιείται με επίδραση μυρμηκικού οξέος και *tert*-βουτυλικής αλκοόλης επί του αδαμαντανίου σε πυκνό θεικό οξύ. Ο μηχανισμός της αντιδράσεως περιλαμβάνει τη μετατροπή της *tert*-βουτυλικής αλκοόλης προς το *tert*-βουτυλοκατιόν με τη βοήθεια του θεικού οξέος:



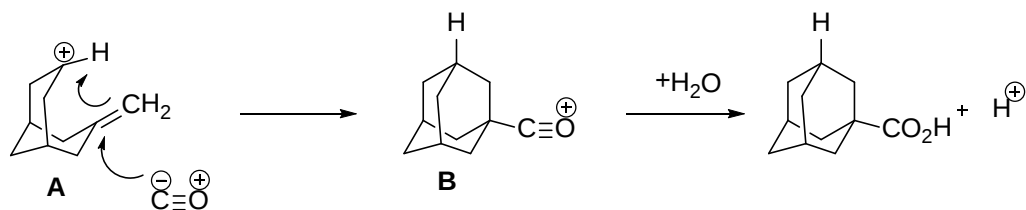
Το σχηματιζόμενο *tert*-βουτυλοκατιόν αποσπά ένα άτομο υδρογόνου, υπό μορφή υδριδίου, από τον 1-άνθρακα του αδαμαντανίου και μετατρέπεται προς ισοβουτάνιο, ενώ το αδαμαντάνιο μετατρέπεται προς το ασταθές 1-αδαμαντυλοκατιόν (**A**):



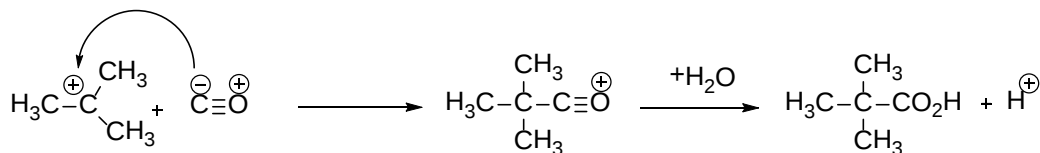
Παράλληλα το μυρμηκικό οξύ αφυδατώνεται από το θεικό οξύ προς μονοξείδιο του άνθρακα:



Τέλος το μονοξείδιο του άνθρακα προσβάλλει το 1-αδαμαντυλοκατιόν, με αποτέλεσμα τον επανασχηματισμό του αδαμαντανικού σκελετού, οπότε προκύπτει το κατιόν του οξοκαρβωνίου **B**, το οποίο κατά την υδρόλυση μετατρέπεται προς το 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ:



Παράλληλα, από την επίδραση του μονοξειδίου του άνθρακα επί του *tert*-βουτυλοκατιόντος, σχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό πιβαλικό οξύ:

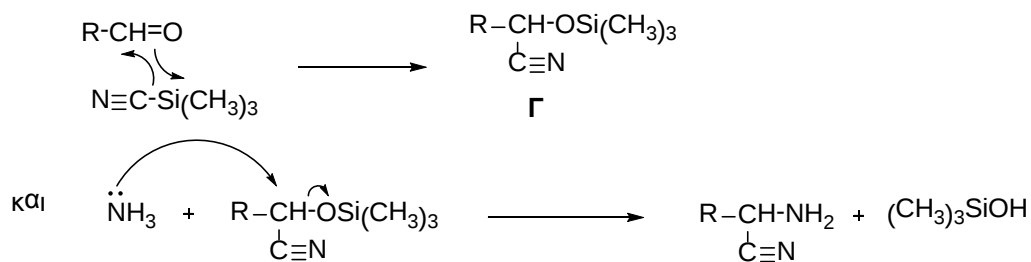


Ο διαχωρισμός του καρβοξυλικού οξέος **11** από το πιβαλικό οξύ πραγματοποιήθηκε μέσω των αντίστοιχων αμμωνιακών αλάτων σε τετραχλωράνθρακα.

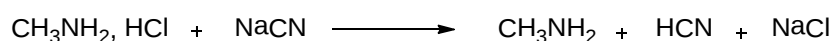
Στο επόμενο στάδιο το καρβοξυλικό οξύ **11** ανάγεται με LiAlH_4 προς την 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**12**), η οποία κατά την οξείδωση με χλωροχρωμικό πυριδίνιο (PCC) σε διχλωρομεθάνιο οδηγεί προς την 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυαλδεΐδη (**13**).

Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης **12** σε CDCl_3 εμφανίζει την απορρόφηση της ομάδας CH_2OH ως απλή κορυφή, σε δ : 3.12 ppm, ενώ στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ ο αντίστοιχος άνθρακας συντονίζεται σε δ : 73.95 ppm. Το φάσμα IR της αλδεΐδης **23** εμφανίζει την απορρόφηση του αλδεϋδικού καρβονυλίου σε $\tilde{\nu}$ 1722 cm^{-1} , ενώ το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CDCl_3 εμφανίζει την απορρόφηση του αλδεϋδικού πρωτονίου σε δ : 9.34 ppm και το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ την απορρόφηση του αλδεϋδικού άνθρακα σε δ : 206.16 ppm.

Η εφαρμογή της αντιδράσεως Strecker επί της καρβοξυαλδεΐδης **13** οδήγησε προς τα αμινονιτρίλια **14a** και **14b**. Το α -αμινο -3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανακετονιτρίλιο^{33,41,42} (**14a**) παρασκευάστηκε με την επίδραση τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου και αερίου αμμωνίας επί της αλδεΐδης **13**, παρουσία καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου ψευδαργύρου σε μεθανόλη, με θέρμανση εντός αυτοκλείστου. Η παρουσία της καταλυτικής ποσότητας του ιωδιούχου ψευδαργύρου, λόγω συμπλέξεως με το καρβονυλικό οξυγόνο, προκαλεί αύξηση του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του καρβονυλικού άνθρακα της αλδεΐδης **13**, οπότε διευκολύνεται η πυρηνόφιλη προσθήκη της κυανομάδας του τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του α -τριμεθυλοσιλυλοξυκυανιδίου **Γ**, από το οποίο με $\text{S}_\text{N}2$ επίδραση της αμμωνίας λαμβάνεται το α -αμινοακετονιτρίλιο:



Η παρασκευή του α -μεθυλαμινοακετονιτριλίου **14b** πραγματοποιήθηκε με επίδραση υδροχλωρικής μεθυλαμίνης και κυανιούχου νατρίου σε μίγμα νερού-DMSO επί της αλδεΐδης **13**, οπότε το υδροκυάνιο και η μεθυλαμίνη σχηματίζονται *in situ* κατά την αντίδραση:

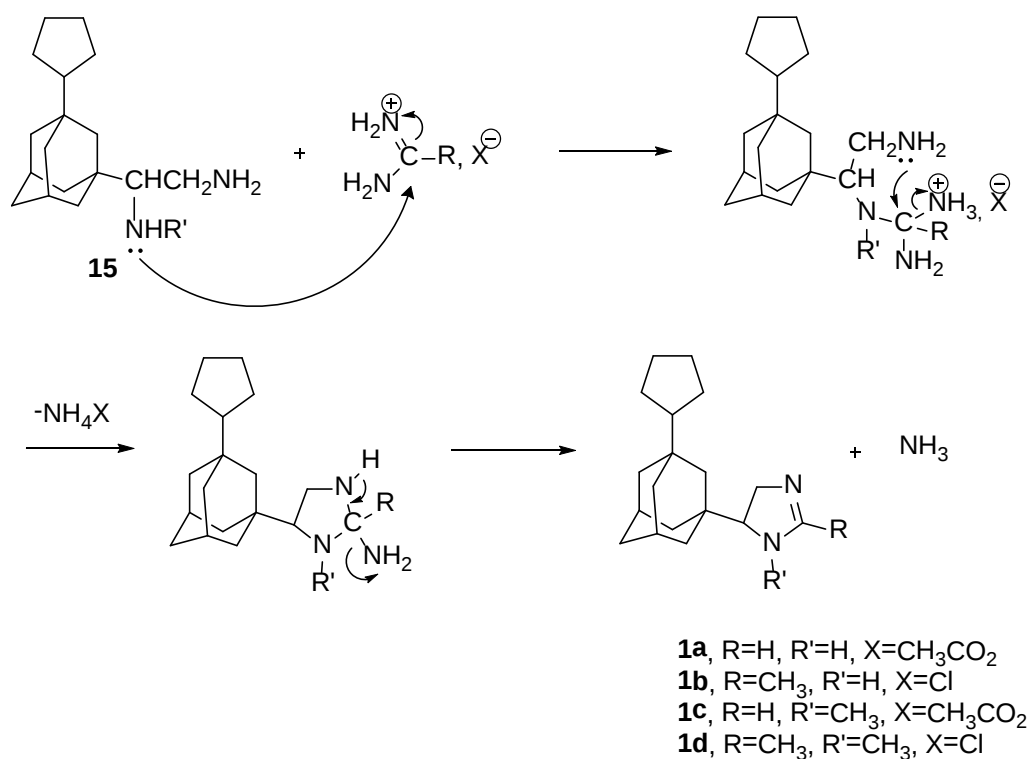


Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των υδροχλωρικών αλάτων των α -αμινοακετονιτριλίων **14a** και **14b** σε DMSO-d_6 εμφανίζουν την απορρόφηση του α -μεθινικού πρωτονίου ως απλή κορυφή σε δ : 4.27 και δ : 4.51 ppm αντίστοιχα, ενώ τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ εμφανίζουν την απορρόφηση του α -άνθρακα σε δ : 50.41 και δ : 59.64 ppm και την απορρόφηση του άνθρακα της κυανομάδας σε δ : 115.23 και δ : 114.21 ppm αντίστοιχα. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του υδροχλωρικού άλατος του μεθυλαμινοακετονιτριλίου **14b** παρατίθενται ενδεικτικά στην **Εικόνα 1**.

Καταλυτική υδρογόνωση των υδροχλωρικών αλάτων^{33,42} των αμινονιτριλίων **14** σε αιθανόλη, παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου και σγ. αιθανολικού υδροχλωρίου, υπό πίεση 50-60 lb/in² στους 50-60 °C οδήγησε στα διυδροχλωρικά άλατα των αιθυλενοδιαμινών **15a** και **15b**.

Στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των διυδροχλωρικών αλάτων των αιθυλενοδιαμινών **15a** και **15b** σε DMSO-d_6 το α -υδρογόνο που συνδέεται με το ασύμμετρο κέντρο του μορίου και τα δύο β -υδρογόνα συντονίζονται ως πολλαπλές κορυφές σε δ : 2.92-3.27 ppm. Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ ο β -άνθρακας συντονίζεται στην περιοχή 36.5-38.0 ppm, ενώ ο α -άνθρακας στην περιοχή 57.9-67.0 ppm. Στην **Εικόνα 2** παρατίθεται ενδεικτικά το φάσμα NMR της διαμίνης **15b**.

Από τα διυδροχλωρικά άλατα των αιθυλενοδιαμινών **15** παρελήφθησαν με αλκαλοποίηση οι αντίστοιχες βάσεις, οι οποίες κατά τη συμπύκνωση με οξική φορμαμίδίνη ή υδροχλωρική ακεταμίδίνη σε αιθανόλη οδήγησαν τελικά στις 2-ιμιδαζολίνες **1a-d** σύμφωνα με το μηχανισμό^{33,43}:

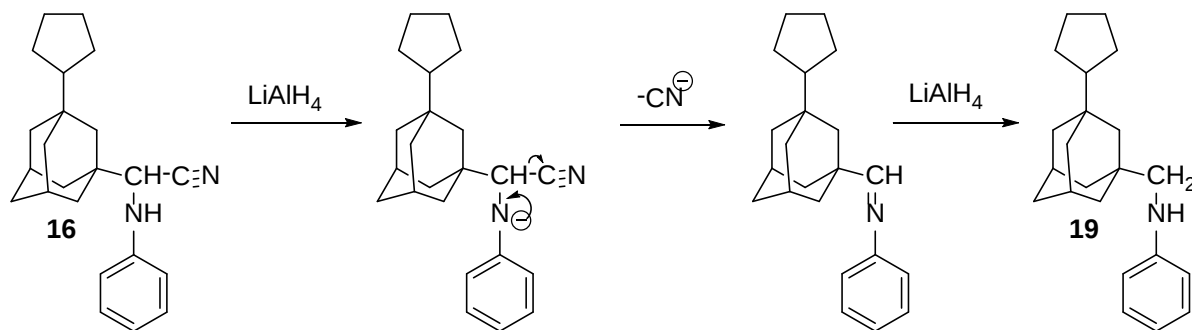


Οι λαμβανόμενες βάσεις **1a-d** μετατράπηκαν σε φουμαρικά ή υδροχλωρικά άλατα.

Τα φάσματα ¹H-NMR των αλάτων των 2-ιμιδαζολινών **1a,b** σε DMSO-d₆ (χωρίς υποκαταστάτη στο N¹- του ιμιδαζολινικού δακτυλίου) εμφανίζουν την απορρόφηση των 4-ιμιδαζολινικών πρωτονίων ως πολλαπλή κορυφή σε δ: 3.68-3.73 ppm και την απορρόφηση του 5-ιμιδαζολινικού πρωτονίου ως πολλαπλή κορυφή σε δ: 3.77-3.89 ppm. Ενώ τα άλατα των 1-μεθυλοϊμιδαζολινικών παραγώγων **1c** και **1d** εμφανίζουν στα φάσματα ¹H-NMR την απορρόφηση του 5-ιμιδαζολινικού πρωτονίου στην περιοχή σε δ: 3.49-3.54 ppm και των δύο 4-ιμιδαζολινικών πρωτονίων στην περιοχή 3.77-3.89 ppm. Τα φάσματα ¹³C-NMR των παραγώγων **1a-d** παρουσιάζουν την απορρόφηση του 4-ιμιδαζολινικού άνθρακα σε δ: 43.96-47.73 ppm και την απορρόφηση του 5-ιμιδαζολινικού άνθρακα σε 66.03-70.41 ppm. Στην **Εικόνα 3** παρατίθεται ενδεικτικά το φάσμα NMR του παραγώγου **1a**.

Για τη σύνθεση της 5-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-1-φαινυλο-2-ιμιδαζολίνης (**1e**) πραγματοποιήθηκε η αντίδραση Strecker με επίδραση ανιλίνης και τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου επί της καρβοξαλδεΐδης **13** σε ακετονιτρίλιο και το λαμβανόμενο α-ανίλινο-3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοακετονιτρίλιο (**16**) υποβλήθηκε σε καταλυτική υδρογόνωση (**Σχήμα 22**), οπότε παρατηρήθηκε ότι το λαμβανόμενο προϊόν είχε υποστεί μερική ή και ολική υδρογόνωση του βενζολικού πυρήνα. Συγκεκριμένα η υδρογόνωση του προϊόντος **16** υπό πίεση και εν θερμώ οδήγησε απροσδόκτα σε ολική υδρογόνωση του βενζολικού πυρήνα με σύγχρονη αναγωγή της κυανομάδας με αποτέλεσμα το σχηματισμό της N¹-κυκλοεξυλο-1-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλ)αιθυλενοδιαμίνης (**18**). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την υδρογόνωση του

ανιλίνοακετονιτριλίου **16** υπό συνήθη πίεση και θερμοκρασία δωματίου παρατηρείται επίσης μερική αναγωγή του βενζολικού πυρήνα, φαίνεται δε ότι η ταχύτητα υδρογονώσεως του αρωματικού δακτυλίου είναι μεγαλύτερη από την ταχύτητα υδρογονώσεως της κυανομάδας. Απόπειρα αναγωγής της κυανομάδας του νιτριλίου **16** με LiAlH_4 οδήγησε σε απομάκρυνση της κυανομάδας και στο σχηματισμό της *N*-φαινυλο-3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθαναμίνης (**19**), σύμφωνα με το μηχανισμό:

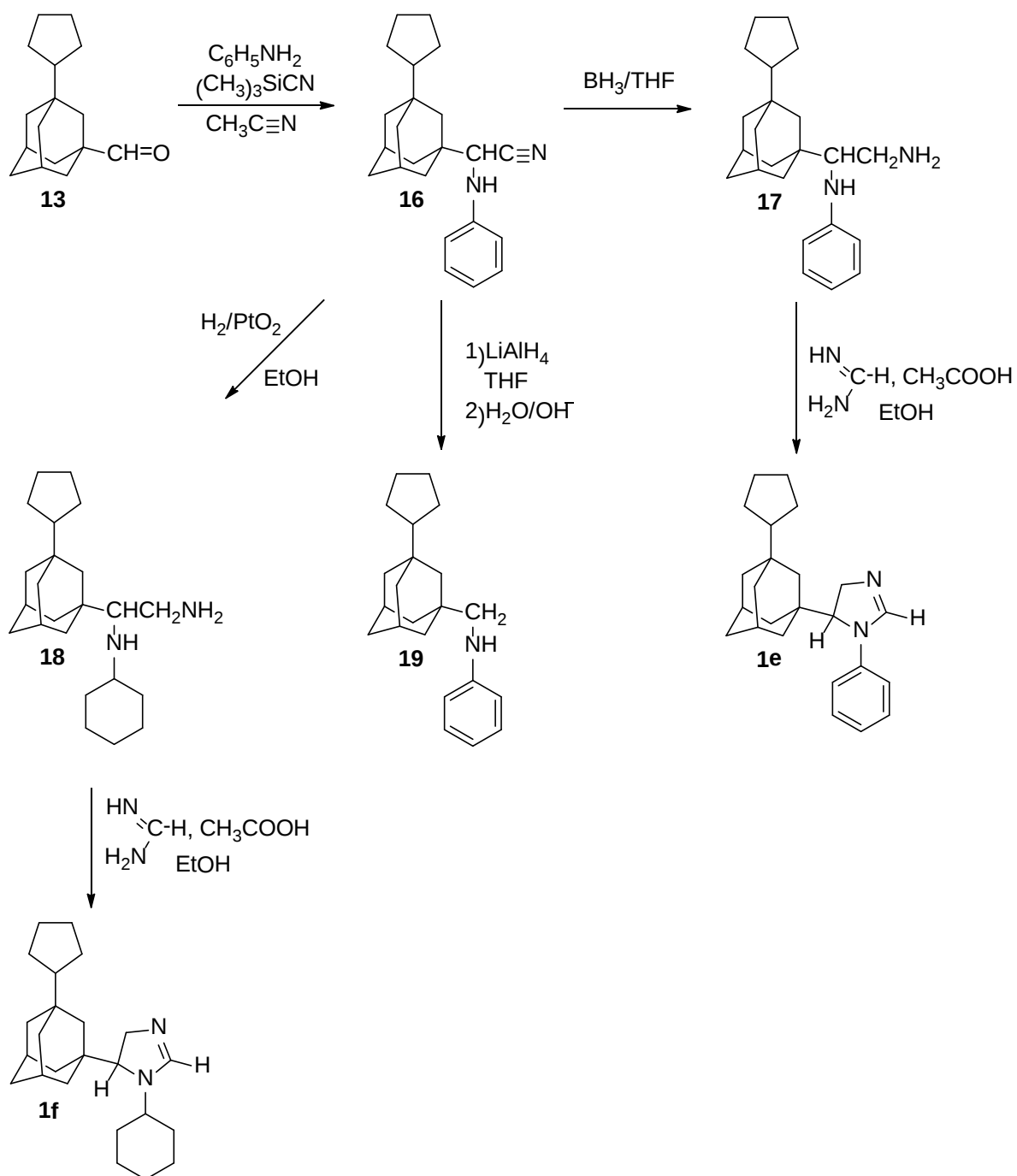


Τελικά η παρασκευή της *N*-φαινυλαιθυλενοδιαμίνης **17** πραγματοποιήθηκε με αναγωγή της κυανομάδας του νιτριλίου **16** με βοράνιο σε THF.

Στην **Εικόνα 4** παρατίθεται το φάσμα NMR του νιτριλίου **16** σε CDCl_3 , στην **Εικόνα 5** το φάσμα NMR της διαμίνης **17** σε CDCl_3 και στην **Εικόνα 6** το φάσμα NMR του δισυδροχλωρικού άλατος της διαμίνης **18** σε DMSO-d_6 .

Στη συνέχεια με επίδραση οξικής φορμαμίδινης επί των διαμινών **17** και **18** ελήφθησαν οι 2-ιμιδαζολίνες **1e** και **1f** αντίστοιχα.

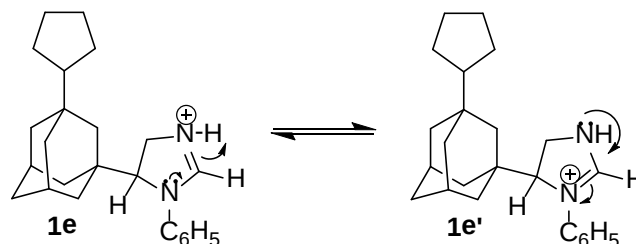
Στην **Εικόνα 7** παρουσιάζεται το φάσμα NMR του υδροχλωρικού άλατος **1e** σε DMSO-d_6 και σε $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ 9:1. Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του υδροχλωρικού άλατος της 1-φαινυλο-2-ιμιδαζολίνης **1e** σε DMSO-d_6 και σε θερμοκρασία δωματίου τα αρωματικά πρωτόνια συντονίζονται ως πολλαπλή κορυφή σε δ : 7.38-7.40 ppm. Σε μίγμα $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 επέρχεται διαχωρισμός των απορροφήσεων των αρωματικών πρωτονίων σε δ :



Σχήμα 22

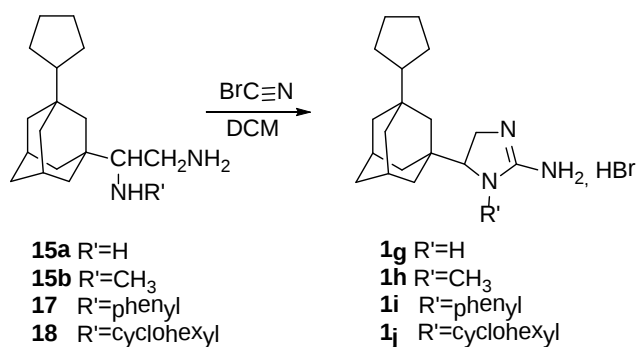
7.31-7.34 ppm και 7.42-7.46 ppm στους 300 K, ενώ σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (295 K και 280 K) οι απορροφήσεις αυτές μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές μαγνητικού πεδίου και η απορρόφηση του 2-ιμιδαζολινικού πρωτονίου τείνει να ενσωματωθεί με την απορρόφηση των δύο πρώτων αρωματικών πρωτονίων.

Το προηγούμενο φαινόμενο μπορεί πιθανώς να αποδοθεί στην ταυτομέρεια των δομών **1e** και **1e'**:



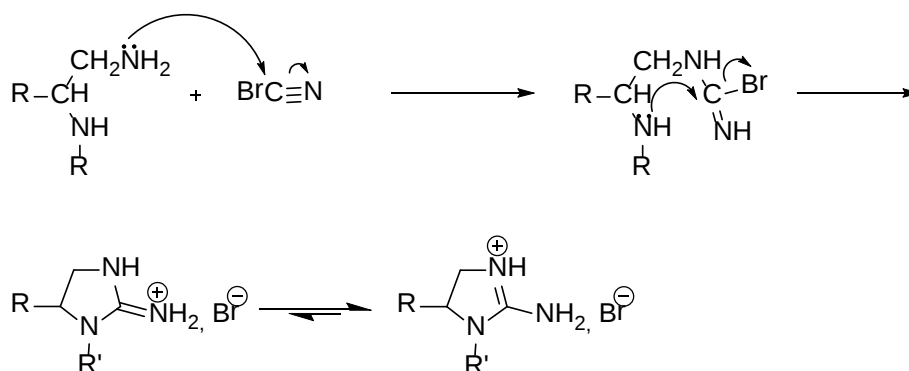
Φαίνεται πιθανό ότι σε DMSO- d_6 η ισορροπία μεταξύ των δομών **1e** και **1e'** είναι πολύ ταχεία ώστε δεν μπορούν να διακριθούν οι απορροφήσεις των δυο ταυτομερών. Η παρουσία του D_2O μπορεί να επιβραδύνει την προηγούμενη ισορροπία με αποτέλεσμα να γίνονται μερικώς διακριτές οι απορροφήσεις του κάθε ταυτομερούς. Στην **Εικόνα 8** παρουσιάζεται το φάσμα NMR του υδροχλωρικού άλατος **1f** σε DMSO- d_6 .

Η παρασκευή των 2-ιμιδαζολιν-2-αμινών **1g-j** πραγματοποιήθηκε με συμπύκνωση των διαμινών **15a**, **15b**, **17** και **18** με βρωμιούχο κυανογόνο σε διχλωρομεθάνιο, οπότε οι ιμιδαζολίνες **1g-j** ελήφθησαν υπό την μορφή υδροβρωμικών αλάτων^{33,42} (**Σχήμα 23**):



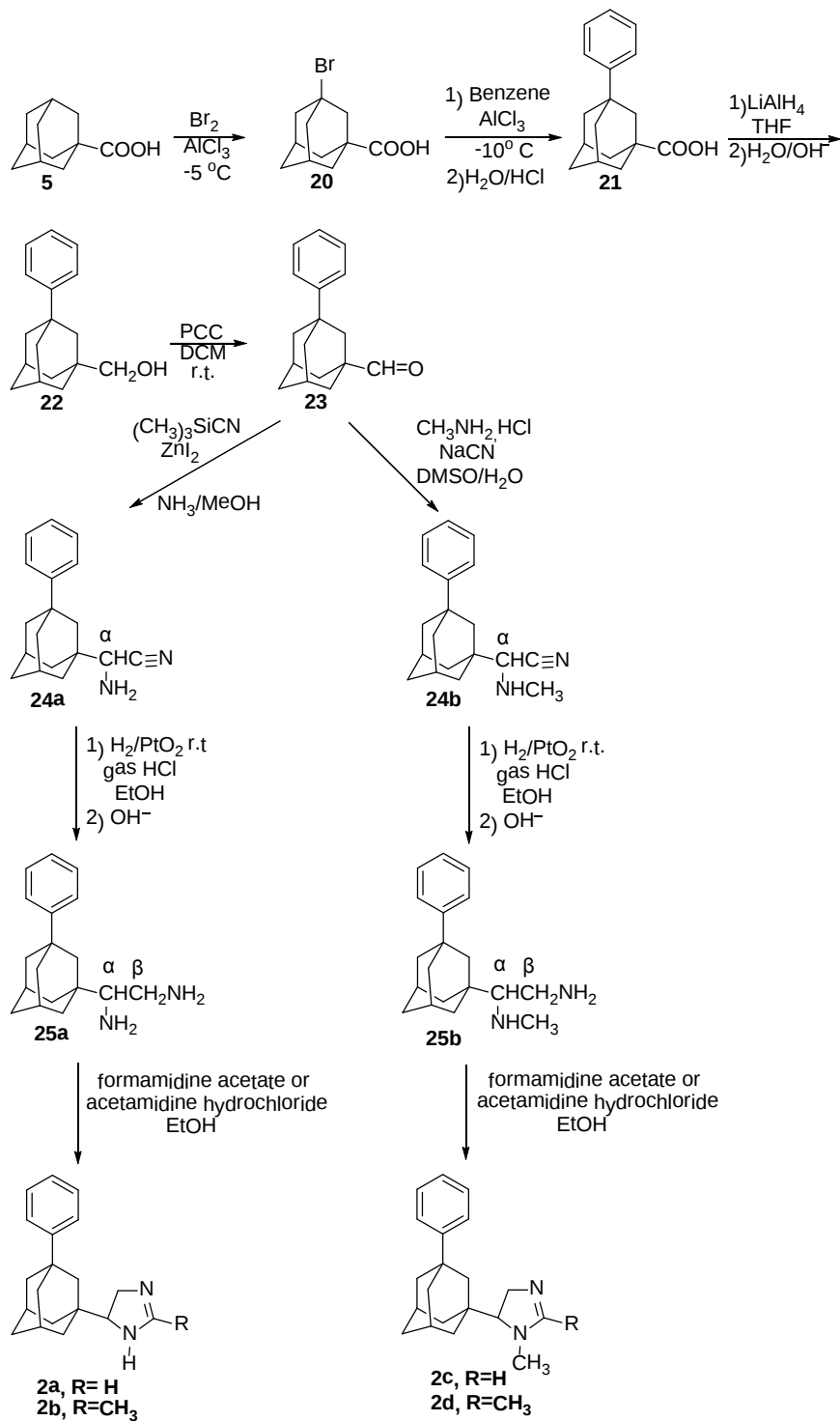
Σχήμα 23

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα με πυρηνόφιλη προσθήκη της αμινομάδας της διαμίνης επί της κυανομάδας του βρωμιούχου κυανογόνου σύμφωνα με το μηχανισμό:



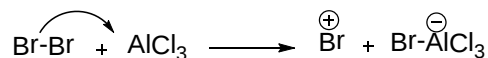
B.II. 5-(3-Φαινυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνες (2a-d) και 2-ιμιδαζολίν-2-αμίνες (2e) και (2f).

Η παρασκευή των 5-(3-φαινυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολινών (2a-d), πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη συνθετική πορεία του Σχήματος 24:

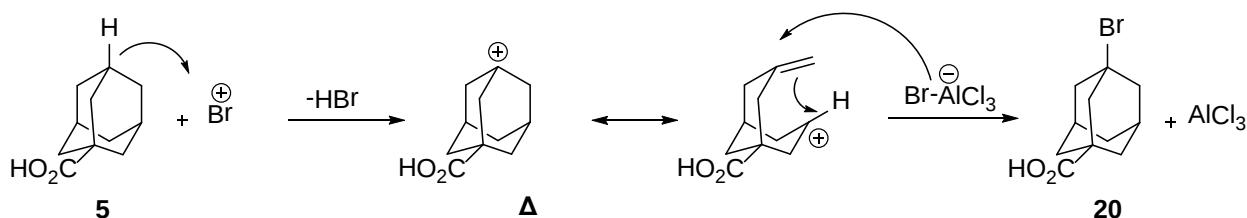


Σχήμα 24

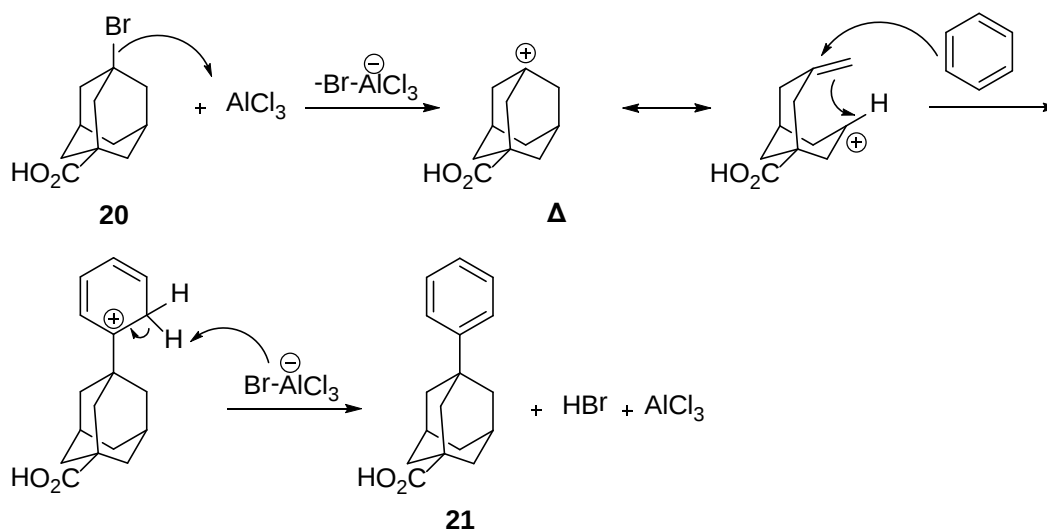
Με βρωμίωση του 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**5**), παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου στους $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, λαμβάνεται το 3-βρωμο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ⁴⁴ (**20**). Ο μηχανισμός της αντιδράσεως περιλαμβάνει το σχηματισμό κατιόντος βρωμίου κατά την επίδραση του μοριακού βρωμίου επί του τριχλωριούχου αργιλίου:



και το σχηματιζόμενο κατιόν βρωμίου με απόσπαση μεθινικού υδρογόνου του αδαμαντανικού σκελετού, υπό μορφή υδριδίου, μετατρέπει το 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**5**) προς το αντίστοιχο κατιόν αδαμαντυλίου Δ , το οποίο βρωμιώνεται από το βρωμοτριχλωροαργιλικό ανιόν προς το βρωμοκαρβοξυλικό οξύ **20**.



Σε επόμενο στάδιο πραγματοποιείται αντίδραση Friedel- Craft μεταξύ του βρωμοκαρβοξυλικού οξέος **20** και του βενζολίου, παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου στους $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁴⁴. Το τριχλωριούχο αργίλιο μετατρέπει το βρωμίδιο **20** προς το καρβοκατιόν Δ , το οποίο με αρωματική ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση επί του βενζολίου οδηγεί προς το 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**21**):

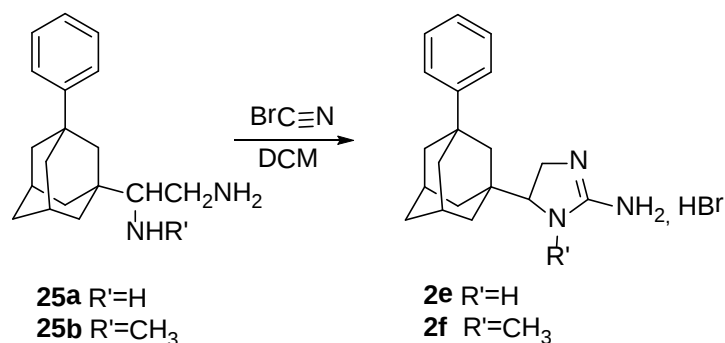


Στη συνέχεια το 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**21**) ανάγεται με τη βοήθεια LiAlH_4 προς την 3-φαινυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**22**), η οποία κατά την οξείδωση με χλωροχρωμικό πυριδίνιο μετατρέπεται προς την 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυαλδεΐδη (**23**).

Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης **22** σε CDCl_3 εμφανίζει την απορρόφηση των πρωτονίων της ομάδας CH_2O ως απλή κορυφή στα δ : 3.21 ppm, ενώ το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ παρουσιάζει την απορρόφηση του αντίστοιχου άνθρακα στα δ : 73.52 ppm. Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλδεϋδης **23** σε CDCl_3 εμφανίζει την απορρόφηση του αλδεϋδικού πρωτονίου σε δ : 9.33 ppm, ενώ στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ ο καρβονυλικός άνθρακας συντονίζεται σε δ : 205.05 ppm. Στην **Εικόνα 9** και **10** παρατίθενται τα φάσματα της αλκοόλης **22** και της αλδεϋδης **23**. Η εφαρμογή της αντιδράσεως Strecker επί της καρβοξυαλδεϋδης **23** οδήγησε προς τα αντίστοιχα α -αμινοακετονιτρίλια **24a** και **24b**, οποία κατά την καταλυτική υδρογόνωση, παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams, υπό πίεση 40-50 lb/in² και θερμοκρασία δωματίου μετατράπηκαν προς τις αιθυλενοδιαμίνες **25a** και **25b** αντίστοιχα. Τέλος συμπύκνωση των διαμινών **25a** και **25b** με οξική φορμαμίδίνη ή υδροχλωρική ακεταμίδίνη οδήγησε προς τις ιμιδαζολίνες **2a-d**.

Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των υδροχλωρικών αλάτων των αμινονιτριλίων **24a** και **24b** σε DMSO-d_6 εμφανίζουν την απορρόφηση του α -υδρογόνου ως απλή κορυφή σε δ : 4.46 ppm και 4.62 ppm αντίστοιχα. Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των προηγούμενων νιτριλίων σε DMSO-d_6 εμφανίζουν την απορρόφηση του α -μεθινικού άνθρακα σε 50.05 ppm και 59.51 ppm αντίστοιχα, ενώ η απορρόφηση του άνθρακα της κυανομάδας εμφανίζεται σε 115.25 και 114.11 ppm αντίστοιχα. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των υδροχλωρικών αλάτων των διαμινών **25a** και **25b** σε DMSO-d_6 εμφανίζουν την απορρόφηση του α -μεθινικού πρωτονίου ως πολλαπλή κορυφή σε 3.12-3.13 ppm και 3.05-3.10 ppm, ενώ οι απορροφήσεις του καθενός από τα β -μεθυλενικά πρωτόνια, λόγω του γειτονικού ασύμμετρου κέντρου, εμφανίζονται ως πολλαπλές κορυφές σε δ : 2.95-3.00 ppm και δ : 3.33-3.37 ppm για τη διαμίνη **25a**, ενώ για τη διαμίνη **25b** σε δ : 3.15-3.28 και δ : 3.30-3.38 ppm. Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των προηγούμενων διαμινών σε DMSO-d_6 εμφανίζουν για το παράγωγο **25a** την απορρόφηση του α -μεθινικού άνθρακα σε δ : 58.08 ppm και του β -μεθυλενικού άνθρακα σε δ : 36.78 ppm, ενώ για το παράγωγο **25b** ο α -άνθρακας συντονίζεται σε δ : 66.97 ppm και ο β -άνθρακας σε δ : 36.26 ppm. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ DMSO-d_6 των αλάτων των ιμιδαζολινών **2a-d** εμφανίζουν την απορρόφηση του 5-ιμιδαζολινικού πρωτονίου ως πολλαπλή κορυφή σε δ : 3.70-3.96 ppm, ενώ τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ εμφανίζουν την απορρόφηση του 5-ιμιδαζολινικού μεθινικού άνθρακα στην περιοχή δ : 65.75-71.54 ppm. Στην **Εικόνα 11** παρατίθενται τα φάσματα NMR του νιτριλίου **24a**, στην **Εικόνα 12** το φάσμα NMR της διαμίνης **25a** και στην **Εικόνα 13** τα φάσματα NMR του υδροχλωρικού άλατος της ιμιδαζολίνης **2a** σε DMSO-d_6 .

Η παρασκευή των 2-ιμιδαζολιν-2-αμινών **2e** και **2f** πραγματοποιήθηκε με επίδραση βρωμιούχου κυανογόνου επί των αιθυλενοδιαμινών **25a** και **25b** αντίστοιχα (**Σχήμα 25**):



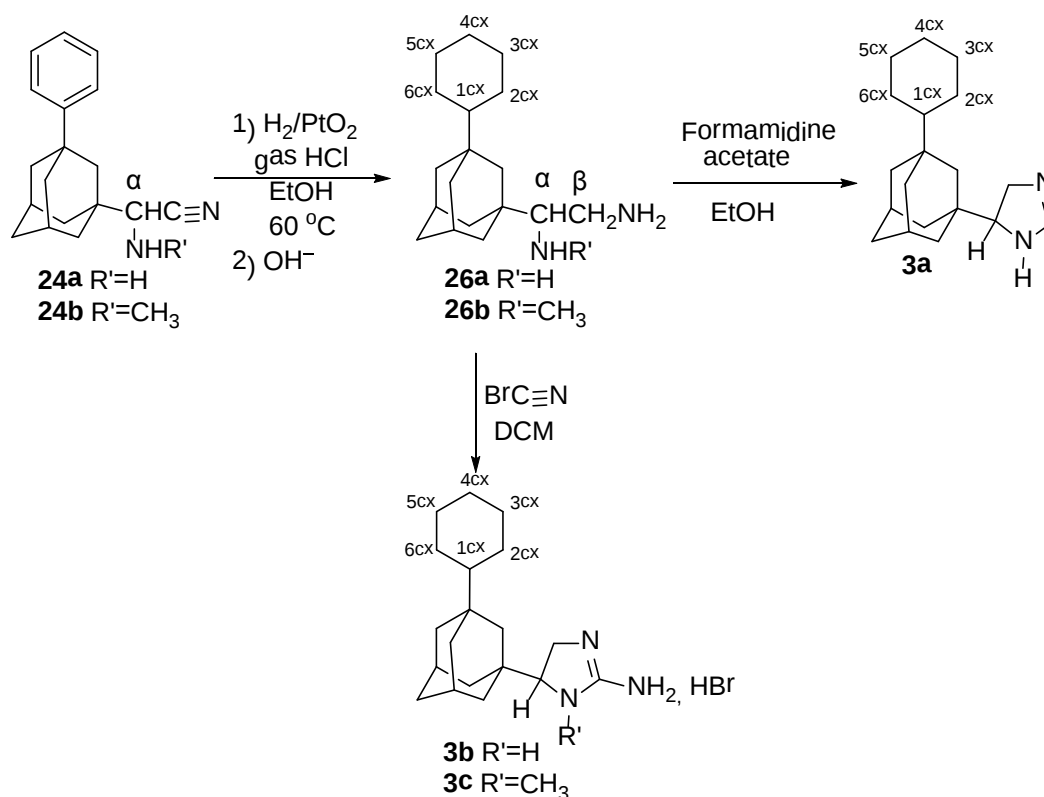
Σχήμα 25

Ενδεικτικά τα φάσματα NMR του υδροβρωμικού άλατος της ιμιδαζολιναμίνης **2e** παρουσιάζονται στην **Εικόνα 14**.

B.III. 5-(3-Κυκλοεξυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (3a) και 2-ιμιδαζολιν-2αμίνες (3b) και (3c).

Κατά την καταλυτική υδρογόνωση των α -αμινο και α -μεθυλαμινο-3-φαινυλο-1-αδαμαντανοακετονιτριλίων (**24a**) και (**24b**) παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου σε αιθανόλη και στυλ. αιθανολικού υδροχλωρίου υπό πίεση 50-60 lb/in² και σε θερμοκρασία 60 °C παρατηρήθηκε το μη αναμενόμενο φαινόμενο της αναγωγής του βενζολικού πυρήνα, οπότε ελήφθησαν οι 1-(3-κυκλοεξυλο-1-αδαμαντυλο)αιθυλενοδιαμίνες (**26a**) και (**26b**) (**Σχήμα 26**).

Συμπύκνωση της αιθυλενοδιαμίνης **26a** με οξική φορμαμίδίνη οδήγησε στη 2-ιμιδαζολίνη **3a**, ενώ συμπύκνωση των αιθυλενοδιαμινών **26a** και **26b** με βρωμιούχο κυανογόνο οδήγησε στις 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνες **3b** και **3c** αντίστοιχα:



Σχήμα 26

Τα φάσματα 1H -NMR και ^{13}C -NMR των διυδροχλωρικών αλάτων των διαμινών **26a** και **26b** σε $DMSO-d_6$ εμφανίζουν τις απορροφήσεις των κυκλοεξανικών υδρογόνων και ανθράκων και απουσία απορροφήσεων αρωματικών υδρογόνων και ανθράκων. Ανάλογα συμβαίνουν και για τα φάσματα NMR των αλάτων ιμιδαζολινών **3a-c**. Χαρακτηριστικά των φασμάτων ^{13}C -NMR των διαμινών **26a** και **26b**, αλλά και των φασμάτων των ιμιδαζολινών **3a-c** είναι η απορρόφηση του μεθινικού 1-κυκλοεξανικού άνθρακα στα 47.62-48.01 ppm. Στις **Εικόνες 15** και **16** παρατίθενται τα φάσματα NMR του διυδροχλωρικού άλατος της διαμίνης **26a** και του υδροβρωμικού άλατος της 2-ιμιδαζολίνης **3b**, αντίστοιχα.

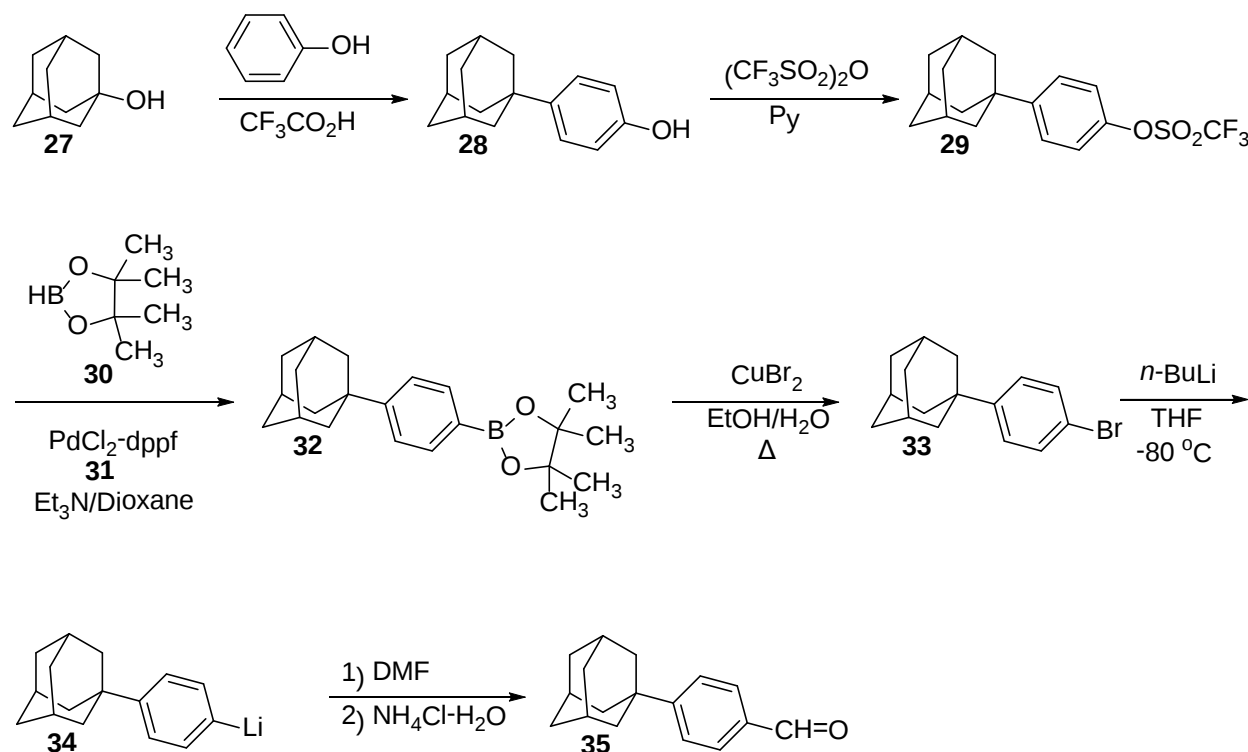
B.IV. 5-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-1-μεθυλο-2-ιμιδαζολίνες (4a) και (4b) και 2-ιμιδαζολιν-2-αμίνη (4c).

Όπως έχει γίνει σαφές και από τις παρασκευές των προαναφερθέντων 2-ιμιδαζολινικών παραγώγων το καθοριστικό σύνθετο για την παρασκευή μιας 5-υποκατεστημένης 2-ιμιδαζολίνης είναι μια αλδεΐδη, η οποία μετατρέπεται διαδοχικά προς α -αμινονιτρίλιο και 1-υποκατεστημένη αιθυλενοδιαμίνη, από την οποία λαμβάνεται τελικά το 2-ιμιδαζολινικό παράγωγο.

Για την παρασκευή των ενώσεων **4a-c** το καθοριστικό ενδιάμεσο παράγωγο είναι η 4-(1-αδαμαντυλο)βενζαλδεΰδη (**35**), της οποίας η σύνθεση πραγματοποιείται με τρεις διαφορετικές μεθόδους **A**, **B** και **Γ** που διαλαμβάνουν διαφορετικές συνθετικές πορείες.

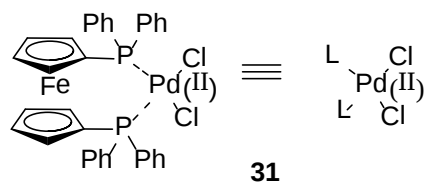
Μέθοδος Α

Η μέθοδος **A** περιγράφεται από την πορεία των αντιδράσεων του **Σχήματος 27**:



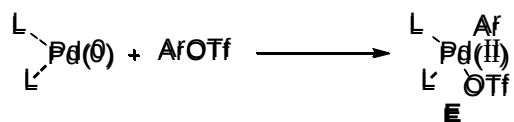
Σχήμα 27

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η 1-αδαμαντανόλη (**27**), η οποία κατά την αρωματική ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση επί της φαινόλης σε τριφθοροξικό οξύ, οδήγησε προς την 4-(1-αδαμαντυλο)φαινόλη (**28**) σε απόδοση της τάξεως 85%^{45,46}. Επίδραση τριφθορομεθανοσουλφονικού ανυδρίτη, παρουσία πυριδίνης επί της 4-υποκατεστημένης φαινόλης **28** οδήγησε προς τον τριφθορομεθανοσουλφονικό εστέρα **29**, σε απόδοση 85%. Η εφαρμογή της αντιδράσεως Suzuki – Miyaura⁴⁷⁻⁵¹ επί του σουλφονικού εστέρα **29** με επίδραση 4,4,5,5-τετραμεθυλο-2H-1,3,2-διοξαβορολανίου (**30**) παρουσία του καταλύτη 1,1'-δις(διφαινυλοφωσφίνο)φερροκενοδιχλωροπαλλαδίου (PdCl_2 , dppf) (**31**) και τριαιθυλαμίνης σε διοξάνη οδήγησε προς το 2-[4-(1-αδαμαντυλο)φαινυλο]-4,4,5,5-τετραμέθυλο-2H-1,3,2-διοξαβορολάνιο (**32**). Ο βενζολοβορονικός εστέρας **32** απομονώθηκε σε καθαρή μορφή μετά από χρωματογραφία στήλης και σε απόδοση 60%. Στην προηγούμενη αντίδραση Suzuki-Miyaura ο καταλύτης PdCl_2dppf **31** φέρει τους συνδέτες, οι οποίοι συμπλέκονται με το παλλάδιο (II) σε διάταξη cis:

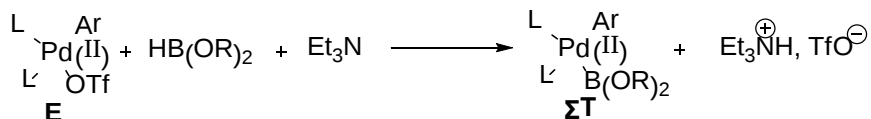


Σε πρώτη φάση το παλλάδιο (II) στο σύμπλοκο **31** ανάγεται προς παλλάδιο (0) από το βοράνιο **30** παρουσία της τριαιθυλαμίνης και ακολουθούν σχηματικά τα επόμενα τρία στάδια:

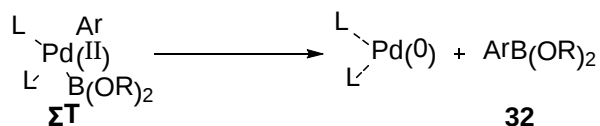
1^{ov}) Το παλλάδιο (0) με τον εστέρα **29** μετατρέπεται προς το οργανομεταλλικό σύμπλοκο **E**:



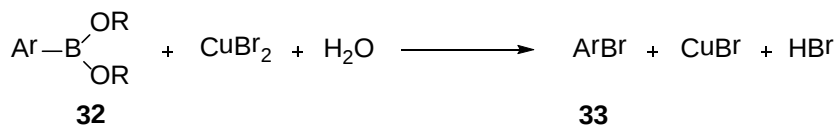
2^{ov}) Το σύμπλοκο **E** υπό την επίδραση του διαλκοξυβορανίου **30** παρουσία της τριαιθυλαμίνης οδηγεί προς το βορονικό σύμπλοκο του παλλαδίου (II) **ΣΤ**:



και 3^{ov}) Το σύμπλοκο **ΣΤ** διασπάται προς τον βορονικό εστέρα **32**, ενώ το σύμπλοκο του παλλαδίου (0) επαναγεννάζεται και επανεισέρχεται στον κύκλο της αντιδράσεως:



Οξειδωτική υδρόλυση του βενζολοβορονικού εστέρα **32** με επίδραση βρωμιούχου χαλκού σε μίγμα αιθανόλης-νερού οδήγησε προς το 1-(4-βρωμοφαινυλ)αδαμαντάνιο:



Στη βιβλιογραφία⁴⁷ αναφέρεται η χρησιμοποίηση μίγματος μεθανόλης-νερού ως διαλύτη, η οποία όμως λόγω της δυσδιαλυτότητας του λιπόφιλου βορονικού εστέρα **32** οδήγησε σε πολύ χαμηλή απόδοση του αρυλοβρωμιδίου **33**. Η αντικατάσταση της μεθανόλης από αιθανόλη βελτίωσε την απόδοση (70% μετά από χρωματογραφία στήλης).

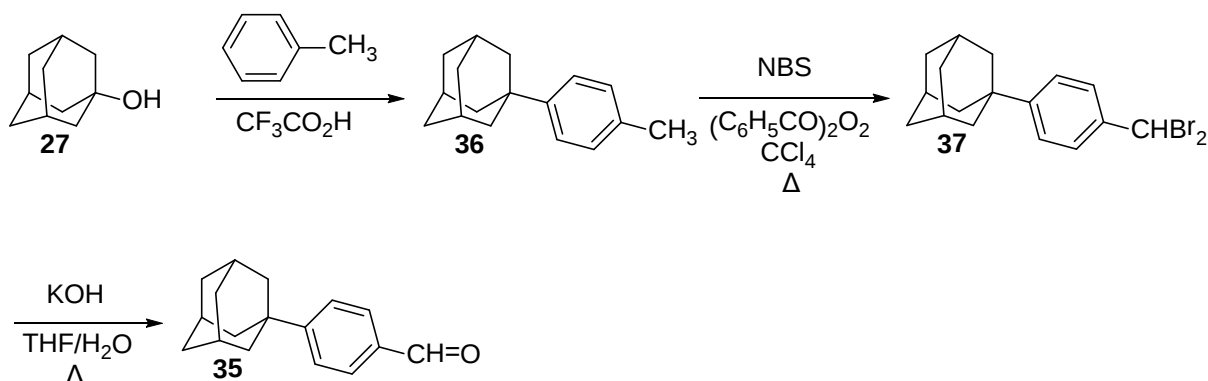
Τέλος το αρυλοβρωμίδιο **33** με τη βοήθεια *n*-βουτυλολιθίου σε THF και στους -80 °C μετατράπηκε προς το αντίστοιχο αρυολίθιο **34**, το οποίο με επίδραση διμεθυλοφορμαμιδίου οδήγησε προς την καρβοξαλδεύδη **35** σε απόδοση 50%.

Από τα προηγούμενα γίνεται σαφές ότι η συνολική απόδοση της αλδεύδης **35** από την 1-αδαμαντανόλη (**27**) με τη μέθοδο **A** είναι της τάξεως του 15%.

Το φάσμα ¹H-NMR της αλδεύδης **35** σε CDCl₃ παρουσιάζει την απορρόφηση του αλδεϋδικού πρωτονίου ως απλή κορυφή σε δ: 9.98 ppm, ενώ το φάσμα ¹³C-NMR εμφανίζει την απορρόφηση του αλδεϋδικού άνθρακα σε δ: 192.25 ppm (Εικόνα 17).

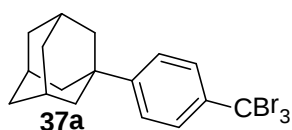
Μέθοδος B

Η συνθετική πορεία που χρησιμοποιείται στη μέθοδο **B** περιλαμβάνει τις αντιδράσεις του Σχήματος 28:



Σχήμα 28

Κατά την αντίδραση Friedel-Craft της 1-αδαμαντανόλης (**27**) με το τολουόλιο σε τριφθοροξικό οξύ λαμβάνεται το 1-(4-τολυλ)αδαμαντάνιο (**36**). Με επίδραση άνω της διμοριακής ποσότητας *N*-βρωμοσουλφονικού οξέος (NBS) επί του υδρογονάνθρακα **36**, παρουσία καταλυτικής ποσότητας διβενζοϋλοϋπεροξειδίου, σχηματίζεται το 4-(1-αδαμαντυλο)βενζαλοβρωμίδιο (**37**) σε μίγμα με το 4-(1-αδαμαντυλο)βενζοτριβρωμίδιο (**37a**). Η προηγούμενη αντίδραση λαμβάνει χώρα με



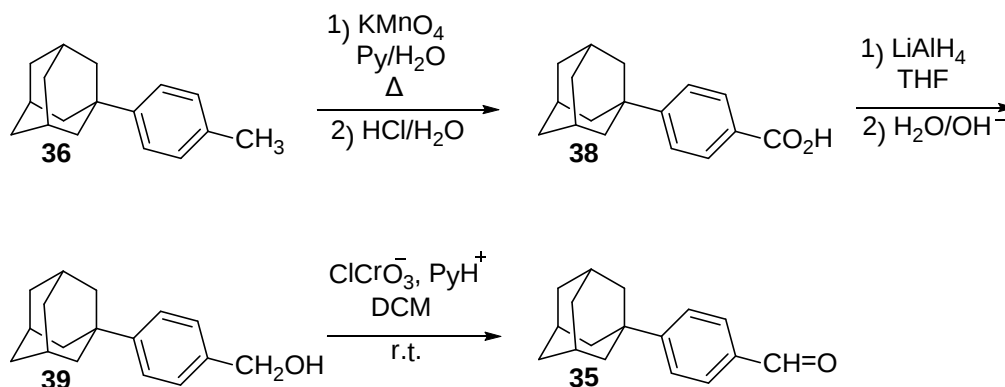
μηχανισμό σχηματισμού ελευθέρων ριζών βρωμίου και από τις σχετικές ολοκληρώσεις στο φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντιδράσεως προκύπτει ότι η

περιεκτικότητα του μίγματος σε βενζαλοβρωμίδιο **37** είναι της τάξεως 46-50% (σύγκριση της ολοκληρώσεως της απορροφήσεως του CHBr₂, δ: 6.66 ppm με το σύνολο των απορροφήσεων των αρωματικών πρωτονίων). Στο επόμενο στάδιο επιχειρήθηκε η υδρόλυση του διβρωμιδίου **37** προς την καρβοξαλδεύδη **35**. Κατά το βρασμό του διβρωμιδίου **37** με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂CO₃ η απόδοση σε αλδεϋδη **35** ήταν αμελητέα, ενώ κατά το βρασμό με υδραλκοολικό διάλυμα KOH έλαβε χώρα οξειδοαναγωγική αντίδραση Canizzaro.

Ανεκτά αποτελέσματα προέκυψαν κατά τη θέρμανση με KOH σε μίγμα νερού-τετραϋδροφουρανίου, οπότε μετά από χρωματογραφία στήλης ελήφθη η καρβοξαλδεύδη **35** σε απόδοση 12%. Δηλαδή η συνολική απόδοση της μεθόδου **B** είναι της τάξεως του 11% από την 1-αδαμαντανόλη (**27**). Η σύγκριση των μεθόδων **A** και **B** οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος **A** έχει μεγαλύτερη συνολική απόδοση από την μέθοδο **B**, περιλαμβάνει όμως πολύ περισσότερα στάδια.

Μέθοδος Γ

Η μέθοδος **Γ** περιγράφεται από τη συνθετική πορεία του **Σχήματος 29**:

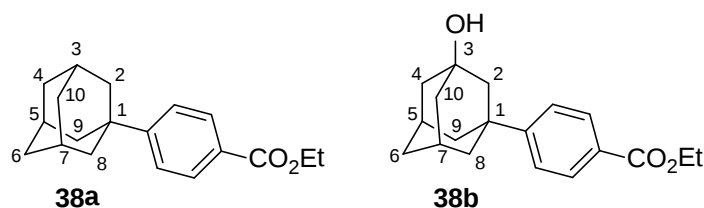


Σχήμα 29

Κατά τη μέθοδο **Γ** πραγματοποιήθηκε υπερμαγγανική οξείδωση του μεθυλίου του 1-(4-τολυλ)αδαμαντανίου (**36**) παρουσία πυριδίνης. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του λαμβανόμενου άμορφου καρβοξυλικού οξέος **38** έδειξαν την παρουσία μεγάλου ποσοστού προσμίξεων. Για να διευκρινιστούν τα προϊόντα της υπερμαγγανικής οξείδωσης του υδρογονάνθρακα **36**, το ακαθάρτο καρβοξυλικό οξύ **38** μετατράπηκε προς το ενδιάμεσο καρβονυλογλωρίδιο, με τη βοήθεια θειονυλογλωριδίου και περαιτέρω με επίδραση αιθανόλης σχηματίστηκε ο αντίστοιχος αιθυλεστέρας. Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας του λαμβανόμενου εστέρα έδειξε δυο κύριες κηλίδες που συνοδεύονται από άλλες κηλίδες μικρότερης εντάσεως. Με χρωματογραφία στήλης διαχωρίστηκαν τα δυο κύρια προϊόντα, το προϊόν **38a** με μεγαλύτερο R_f και το προϊόν **38b** με μικρότερο R_f . Τα φάσματα $^1\text{H-}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του προϊόντος **38a** αποδεικνύουν ότι πρόκειται για τον 4-(1-αδαμαντυλο)βενζοϊκό αιθυλεστέρα που αποτελεί το 50% του μίγματος. Συγκεκριμένα τα φάσματα NMR εμφανίζουν το πρότυπο των απορροφήσεων ενός 1-μονοϋποκατεστημένου αδαμαντανικού παραγώγου. Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ εμφανίζει τις απορροφήσεις δεκαπέντε αδαμαντανικών πρωτονίων και συγκεκριμένα σε δ: 1.74-1.82 ppm απορρόφηση ως ευρεία συμμετρική κορυφή για τα 4, 6, 10- υδρογόνα, σε δ: 1.92 ppm απορρόφηση ως ευρεία απλή κορυφή για τα έξι 2, 8, 9- υδρογόνα και σε δ: 2.11 ppm απορρόφηση ως ευρεία απλή κορυφή για τα 3, 5, 7- υδρογόνα. Το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ εμφανίζει την απορρόφηση των 3, 5, 7-μεθινικών

ανθράκων σε δ : 28.97 ppm, των 4, 6, 10-μεθυλενικών ανθράκων και του 1-τεταρτοταγούς άνθρακα σε 36.83 ppm και των 2, 8, 9-μεθυλενικών ανθράκων σε δ : 43.07 ppm (**Εικόνα 18**).

Αντίθετα τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του παραγώγου **38b** παρουσιάζουν το πρότυπο των απορροφήσεων των 1, 3-δισυποκατεστημένων αδαμαντανίων. Έτσι στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ εμφανίζονται οι απορροφήσεις δεκατεσσάρων αδαμαντανικών πρωτονίων (δ : 1.64-1.72 ppm πολλαπλή κορυφή για τα δύο 6-H, δ : 1.87 ppm διπλή κορυφή για τα τέσσερα 8, 9-H, δ : 2.14-2.21 ppm συμμετρικά πολλαπλή κορυφή για τα τέσσερα 4, 10-H, δ : 2.30 ppm απλή κορυφή για τα 2-H και δ : 2.34 ppm ευρεία απλή κορυφή για τα 5, 7-H). Το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του παραγώγου **38b** παρουσιάζει τις απορροφήσεις των δέκα αδαμαντανικών ανθράκων, από τους οποίους όμως οι δύο εμφανίζονται ως τεταρτοταγείς (δ : 31.87 ppm για τους δύο 5, 7-μεθινικούς άνθρακες, δ : 34.76 ppm για τον 6-μεθυλενικό άνθρακα, δ : 41.00 ppm για τον τεταρτοταγή 1-άνθρακα, δ : 41.29 ppm για τους δύο 4, 10-μεθυλενικούς άνθρακες, δ : 52.51 ppm για τον 2-μεθυλενικό άνθρακα και δ : 68.45 ppm για τον τεταρτοταγή 3-άνθρακα) (**Εικόνα 19**). Επιπλέον το φάσμα μάζας του παραγώγου **38b** εμφανίζει το μοριακό ιόν σε m/z = 320.1 που αντιστοιχεί στο $\text{M}+\text{Na}$ του 4-(3-υδροξυ-1-αδαμαντυλο)βενζοϊκού αιθυλεστέρα (**38b**), που αποτελεί το 20% του μίγματος.

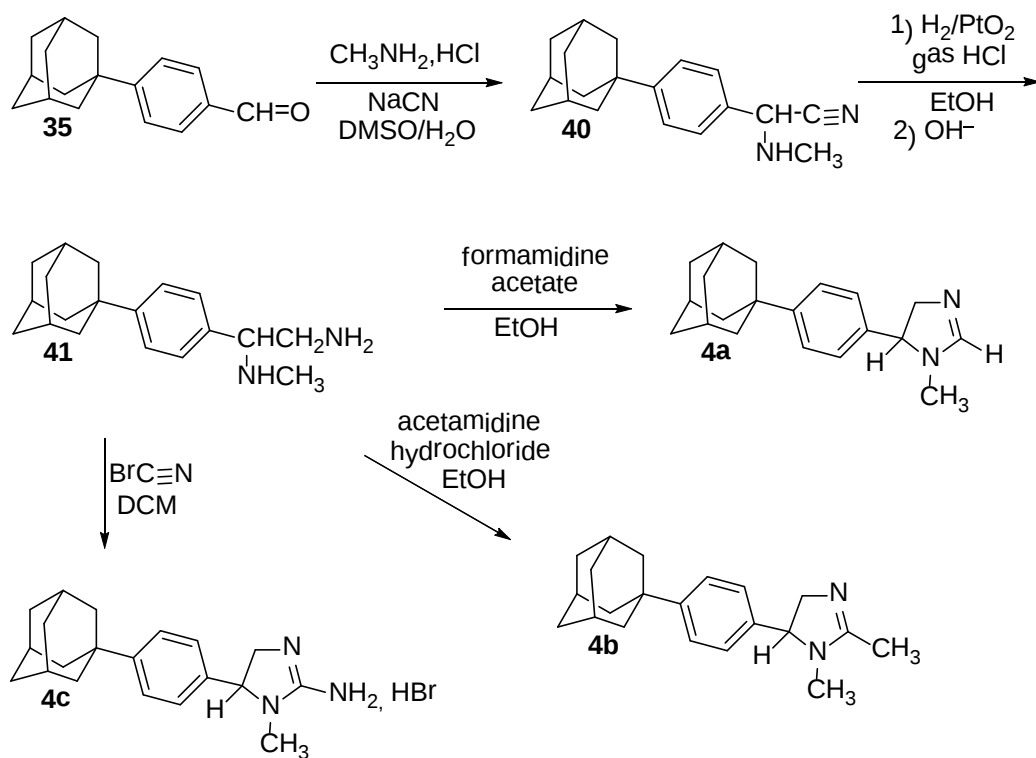


Από τα προηγούμενα προκύπτει το συμπέρασμα ότι κατά την υπερμαγγανική οξείδωση του υδρογονάνθρακα **37**, εκτός της οξειδώσεως του αρωματικού μεθυλίου, λαμβάνει χώρα και οξείδωση σε μεθινικό άνθρακα του αδαμαντανικού σκελετού, γεγονός που εξηγεί την παρουσία μεγάλου ποσοστού παραπροϊόντος στο προϊόν της οξειδώσεως. Στο επόμενο στάδιο το καρβοξυλικό οξύ **38** υποβλήθηκε, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, σε αναγωγή με LiAlH_4 , οπότε σχηματίζεται η 4-(1-αδαμαντυλο)βενζυλική αλκοόλη **39**, η οποία μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε σε απόδοση 42% από τον υδρογονάνθρακα **36**. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της αλκοόλης **39** σε CDCl_3 παρατίθενται στην **Εικόνα 20**.

Τέλος η οξείδωση της αλκοόλης **39** με χλωροχρωμικό πυριδίνιο (PCC) οδήγησε στη βενζαλδεϋδη **35**, σε απόδοση 83%.

Με βάση τα προηγούμενα η συνολική απόδοση της μεθόδου Γ σε καρβοξυαλδεϋδη **35** από την 1-αδαμαντανόλη (**27**) είναι της τάξεως του 31% και φαίνεται ότι η μέθοδος αυτή είναι η προσφορότερη για την παρασκευή της αλδεϋδης **35**.

Στη συνέχεια για την παρασκευή των 2-ιμιδαζολινών **4a-c** ακολουθείται η γνωστή πορεία με μετατροπή της βενζαλδεΐδης **35**, μέσω της αντιδράσεως Strecker, προς το 4-(1-αδαμαντυλο)-α-μεθυλαμινοφαινυλοακετονιτρίλιο (**40**), υδρογόνωση του προηγούμενου προς την 1-[4-(1-αδαμαντυλο)φαινυλο]-*N*¹-μεθυλαιθυλενοδιαμίνη (**41**) και συμπύκνωση της τελευταίας με οξική φορμαμίδίνη ή υδροχλωρική ακεταμίδίνη ή βρωμιούχο κυανογόνο, οπότε λαμβάνονται τα αντίστοιχα παράγωγα **4a**, **4b** και **4c** (Σχήμα 30):



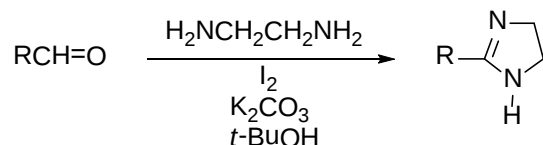
Σχήμα 30

Στα φάσματα NMR των ενώσεων **4a-c** εμφανίζονται ασθενείς απορροφήσεις που συνοδεύουν τις κύριες απορροφήσεις και αποδίδονται στην ύπαρξη μικρού ποσοστού στροφομερών. Στην **Εικόνα 21** παρατίθενται τα φάσματα ^1H και ^{13}C -NMR του φουμαρικού άλατος της ιμιδαζολίνης **4b** σε $\text{DMSO}-d_6$.

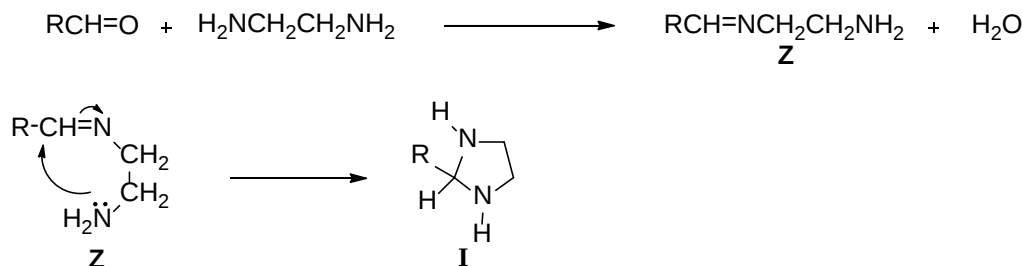
B.V. 2-[4-(1-Αδαμαντυλο)φαινυλο]-2-ιμιδαζολίνη (4d) και 2-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (4e).

Για την παρασκευή της 2-υποκατεστημένης 2-ιμιδαζολίνης **4d** χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι των Ishihara και Togo⁵² και των Gogoi και Konwan⁵³.

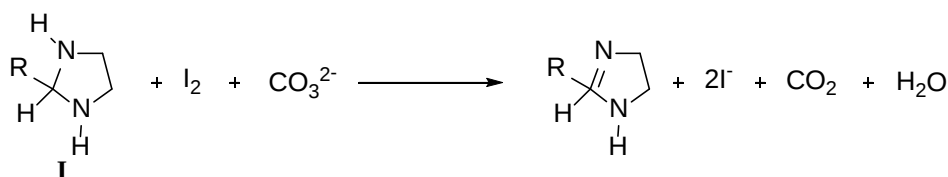
Σύμφωνα με την προηγούμενη μέθοδο μια αλδεύδη θερμαινόμενη με αιθυλενοδιαμίνη και ιώδιο, παρουσία ανθρακικού καλίου σε tert-βουτυλική αλκοόλη μετατρέπεται προς την αντίστοιχη 2-υποκατεστημένη 2-ιμιδαζολίνη.



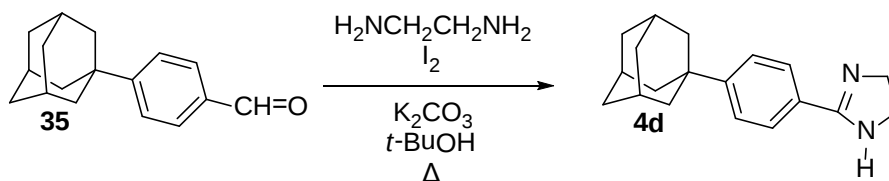
Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει το σχηματισμό της βάσεως του Schiff **Z** μεταξύ της αλδεύδης και της αιθυλενοδιαμίνης και με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσθήκη της πρωτοταγούς αμινομάδας της βάσεως **Z** επί του αζωμεθινικού διπλού δεσμού σχηματίζεται ενδιάμεσως η 2-ιμιδαζολιδίνη **I**, η οποία κατά την οξείδωση από το ιώδιο οδηγεί προς την 2-υποκατεστημένη 2-ιμιδαζολίνη:



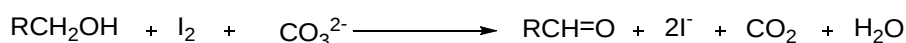
και



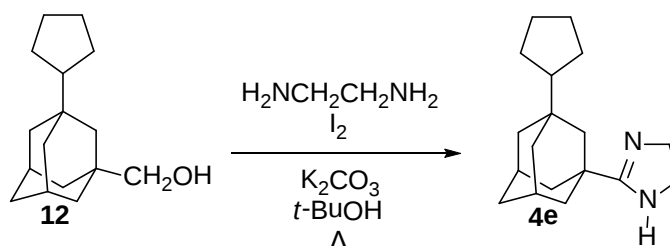
Έτσι με την εφαρμογή της προηγούμενης μεθόδου παρασκευάστηκε η ιμιδαζολίνη **4d** από την 4-(1-αδαμαντυλο)βενζαλδεύδη (**35**):



Σύμφωνα με μια παραλλαγή της προηγούμενης μεθόδου από τους Hishihara και Togo⁵² η παρασκευή της 2-υποκατεστημένης 2-ιμιδαζολίνης μπορεί να γίνει και από την αντίστοιχη πρωτοταγή αλκοόλη, με μεγαλύτερο χρόνο θερμάνσεως με αιθυλενοδιαμίνη και ιώδιο, παρουσία ανθρακικού καλίου. Η αντίδραση περιλαμβάνει σε πρώτη φάση την οξείδωση της πρωτοταγούς αλκοόλης από το ιώδιο προς την αντίστοιχη αλδεΐδη⁵⁴:



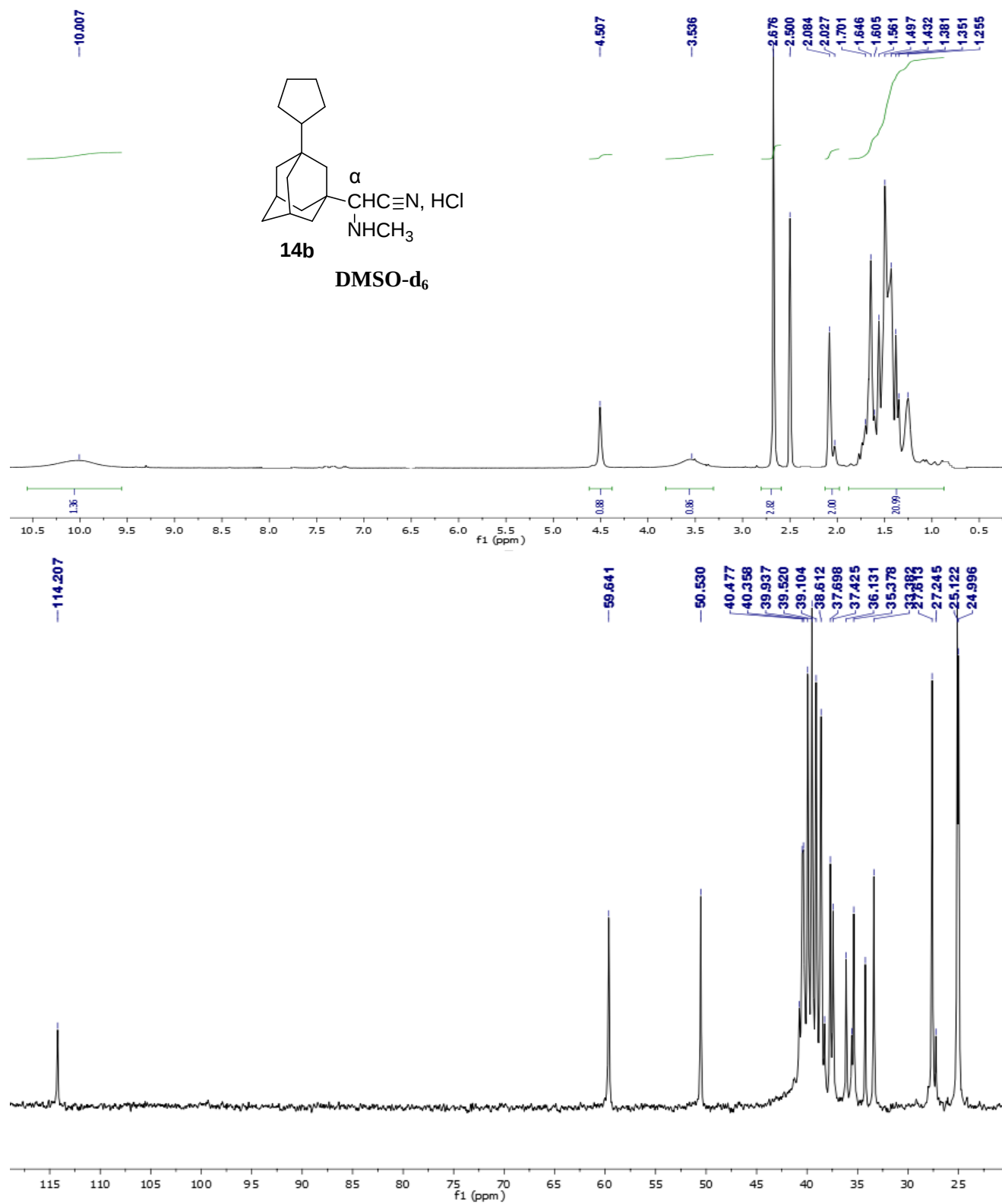
Με βάση την προηγούμενη παραλλαγή παρασκευάστηκε η 2-(3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολίνη (**4e**) από την 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**12**):



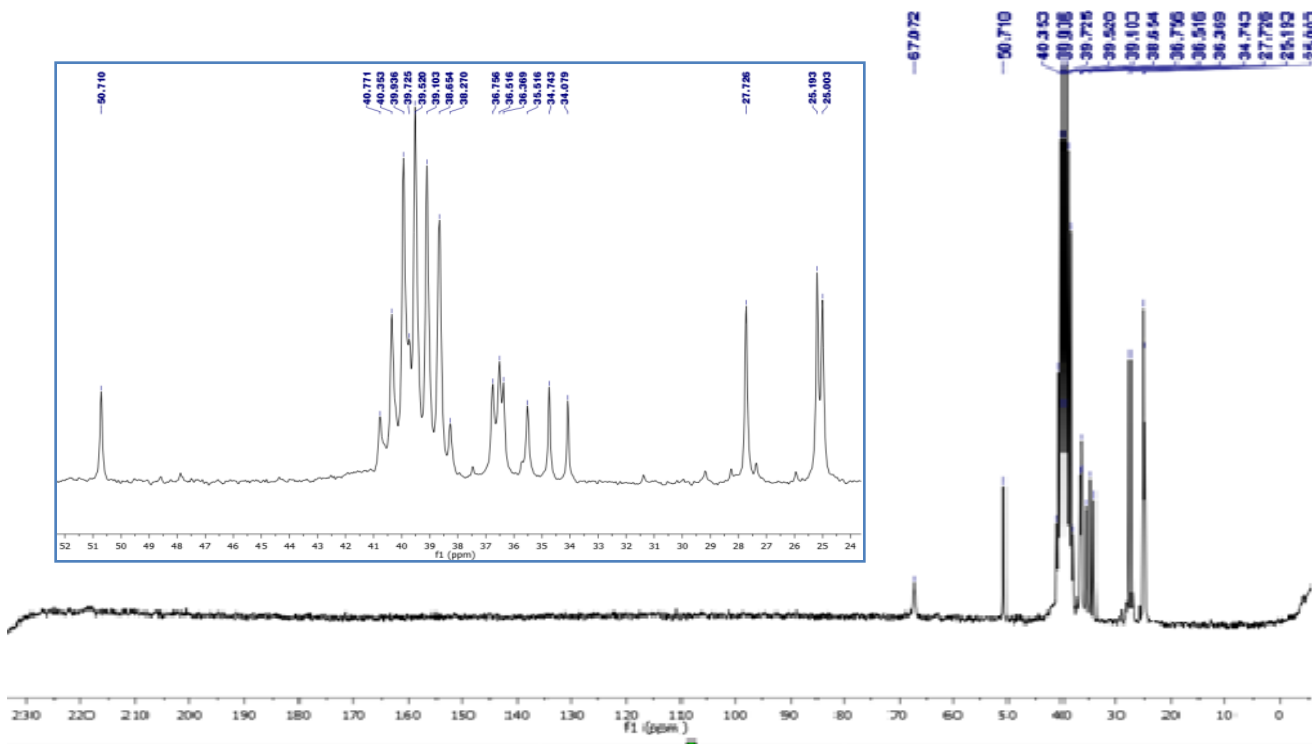
Χαρακτηριστικό των φάσματος ¹H και ¹³C-NMR των 2-υποκατεστημένων ιμιδαζολινών **4d** και **4e** αποτελούν οι απορροφήσεις των 4,5-ιμιδαζολινικών πρωτονίων και ανθράκων, οι οποίες συμπίπτουν λόγω της ταυτομέρειας του σκελετού της 2-υποκατεστημένης ιμιδαζολίνης. Έτσι στο φάσμα ¹H-NMR σε CDCl₃ του παραγώγου **4d** τα 4,5-ιμιδαζολινικά πρωτόνια συντονίζονται ως απλή κορυφή σε δ: 3.78 ppm, ενώ στο φάσμα ¹³C-NMR οι 4,5-ιμιδαζολινικοί άνθρακες συντονίζονται σε δ: 49.99 ppm. Στο φάσμα ¹H-NMR σε CDCl₃ του παραγώγου **4e** τα 4,5-ιμιδαζολινικά πρωτόνια συντονίζονται ως απλή κορυφή σε δ: 3.49 ppm, ενώ στο φάσμα ¹³C-NMR οι 4,5-ιμιδαζολινικοί άνθρακες σε δ: 49.50 ppm. Στην **Εικόνα 22** παρατίθενται τα φάσματα NMR του παραγώγου **4d**.

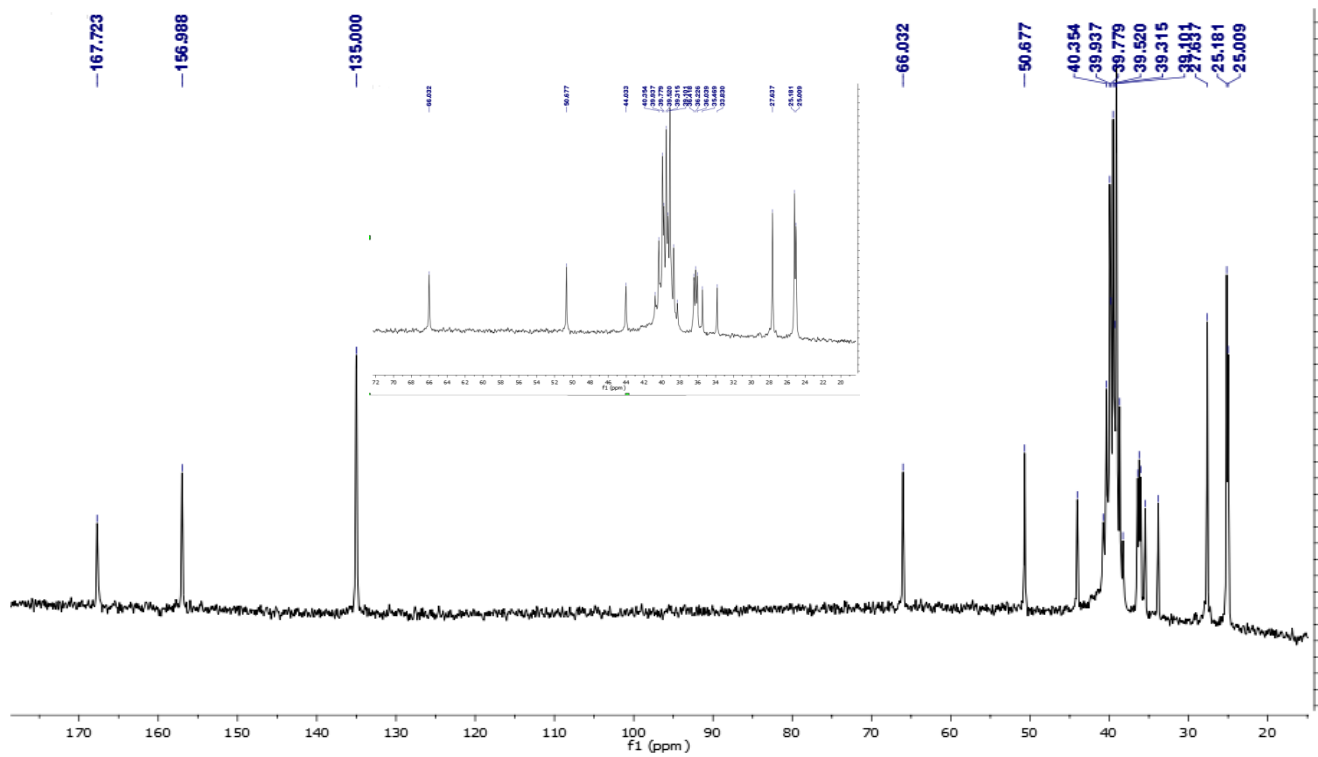
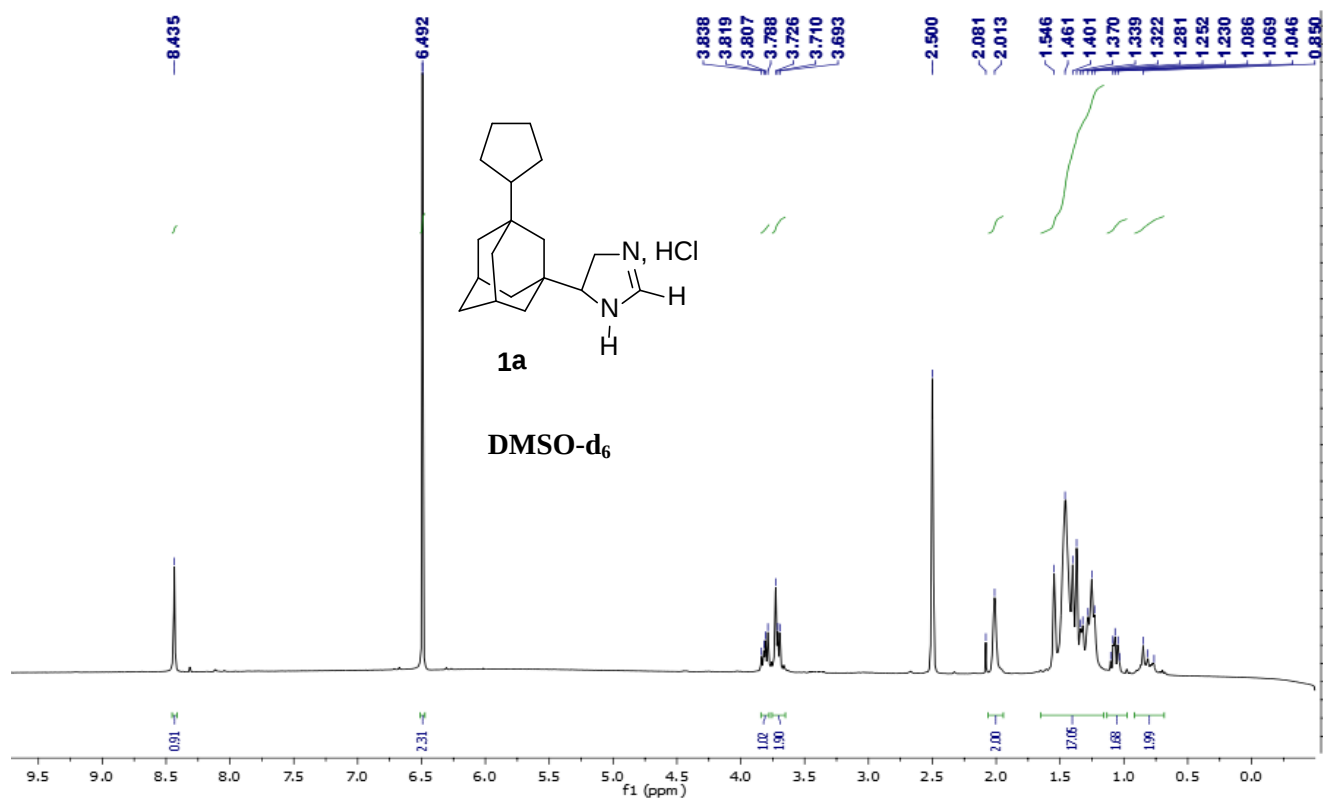
Αντιπροσωπευτικά φάσματα NMR

(Εικόνες 1-22)

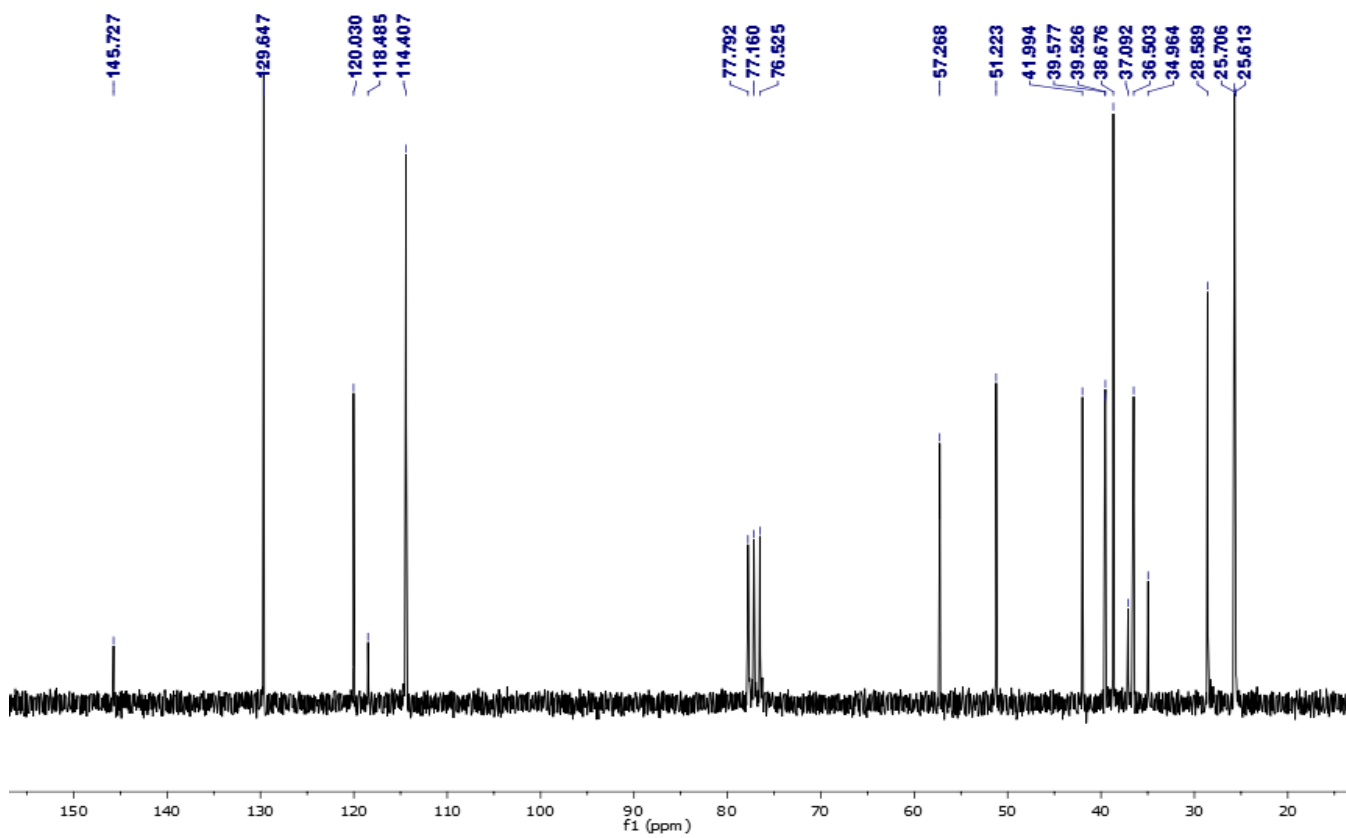
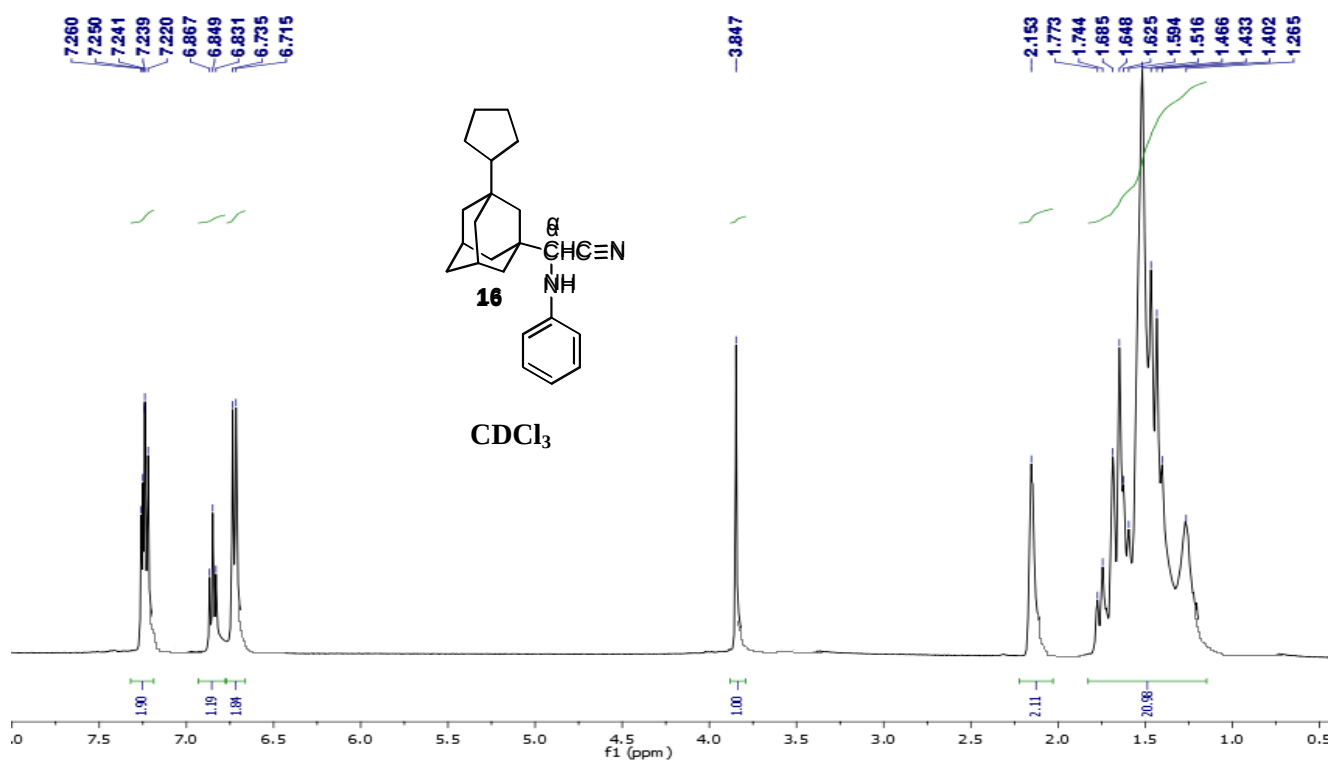


Εικόνα 1

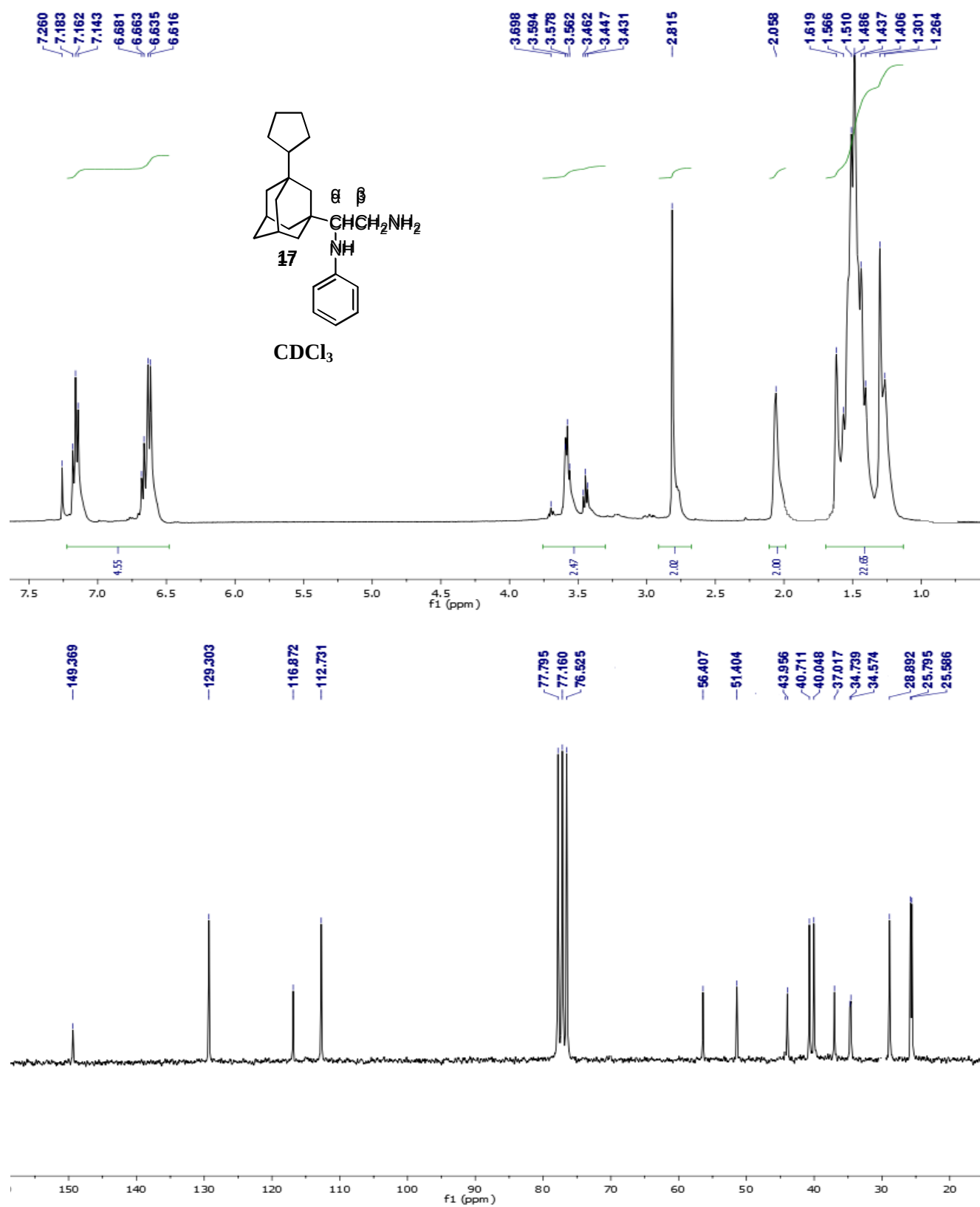




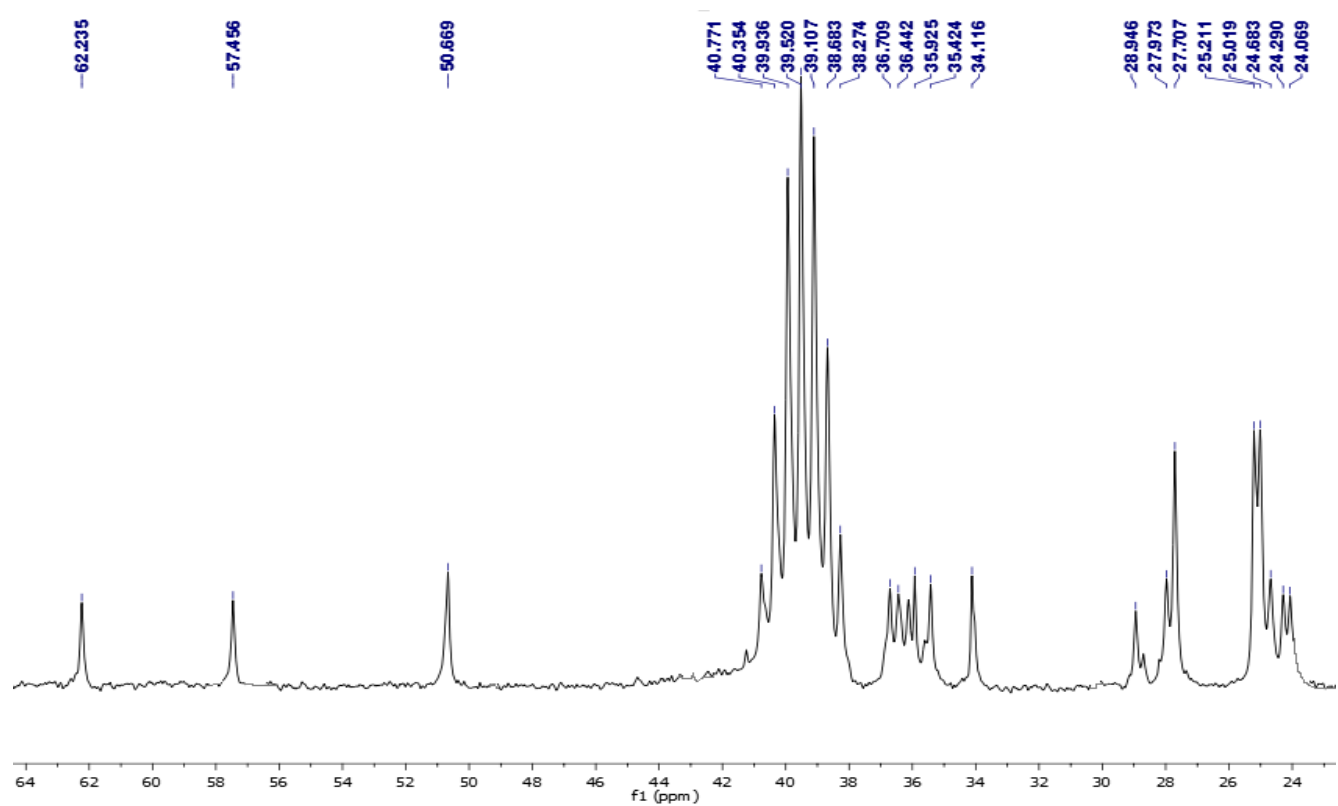
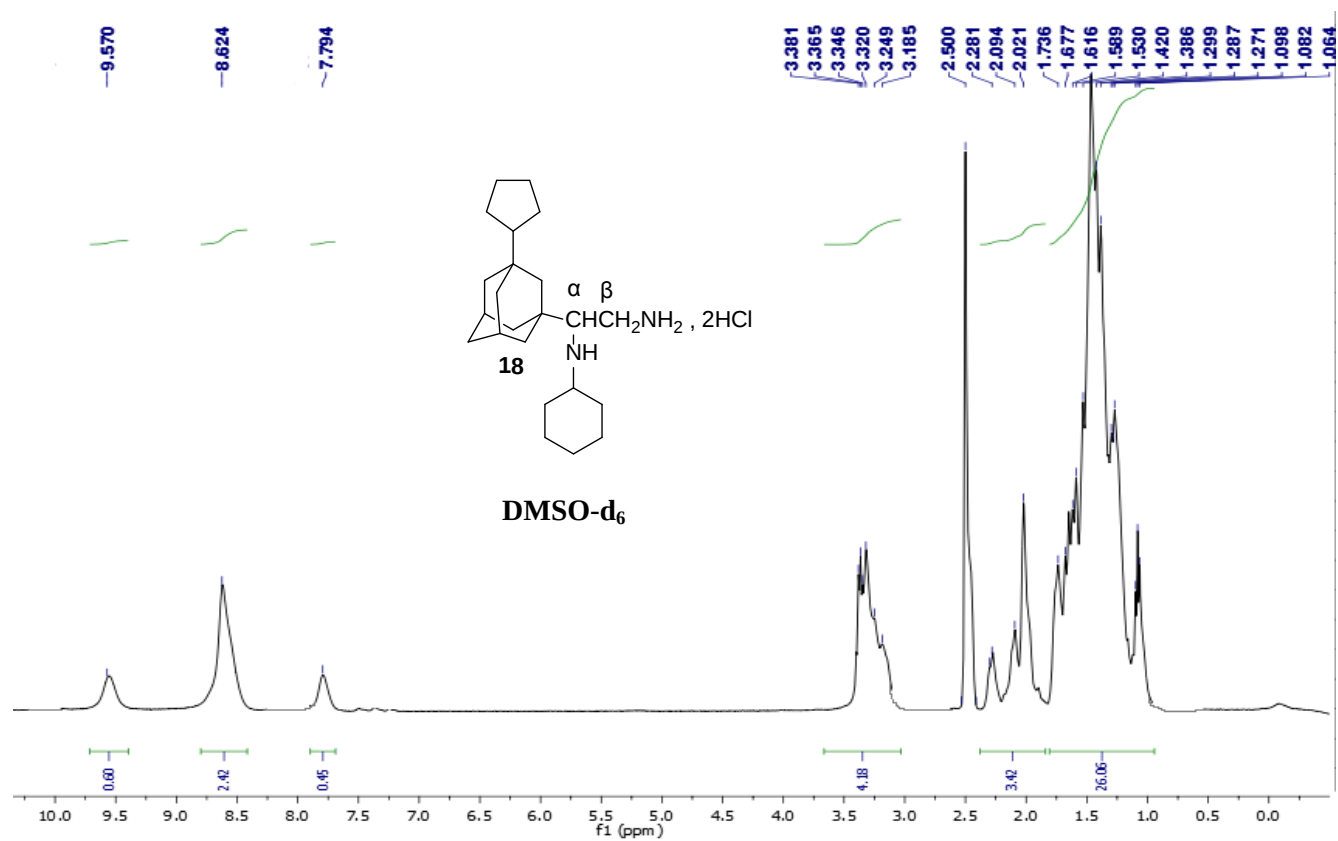
Εικόνα 3



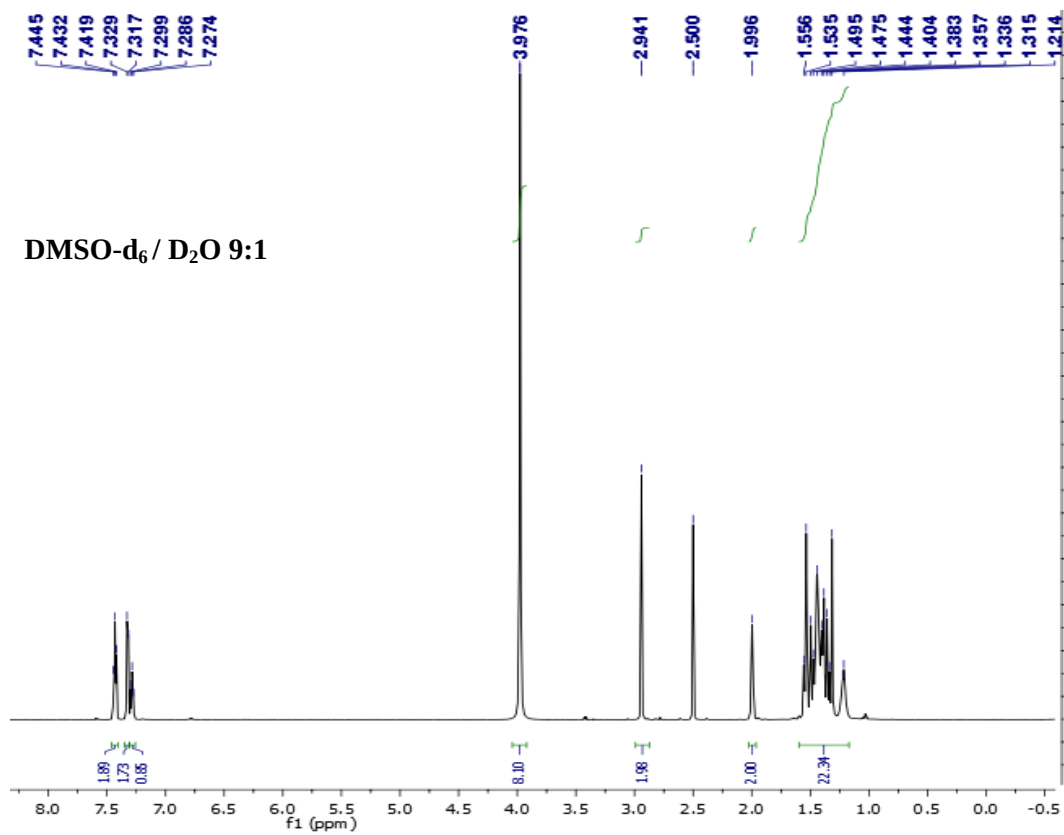
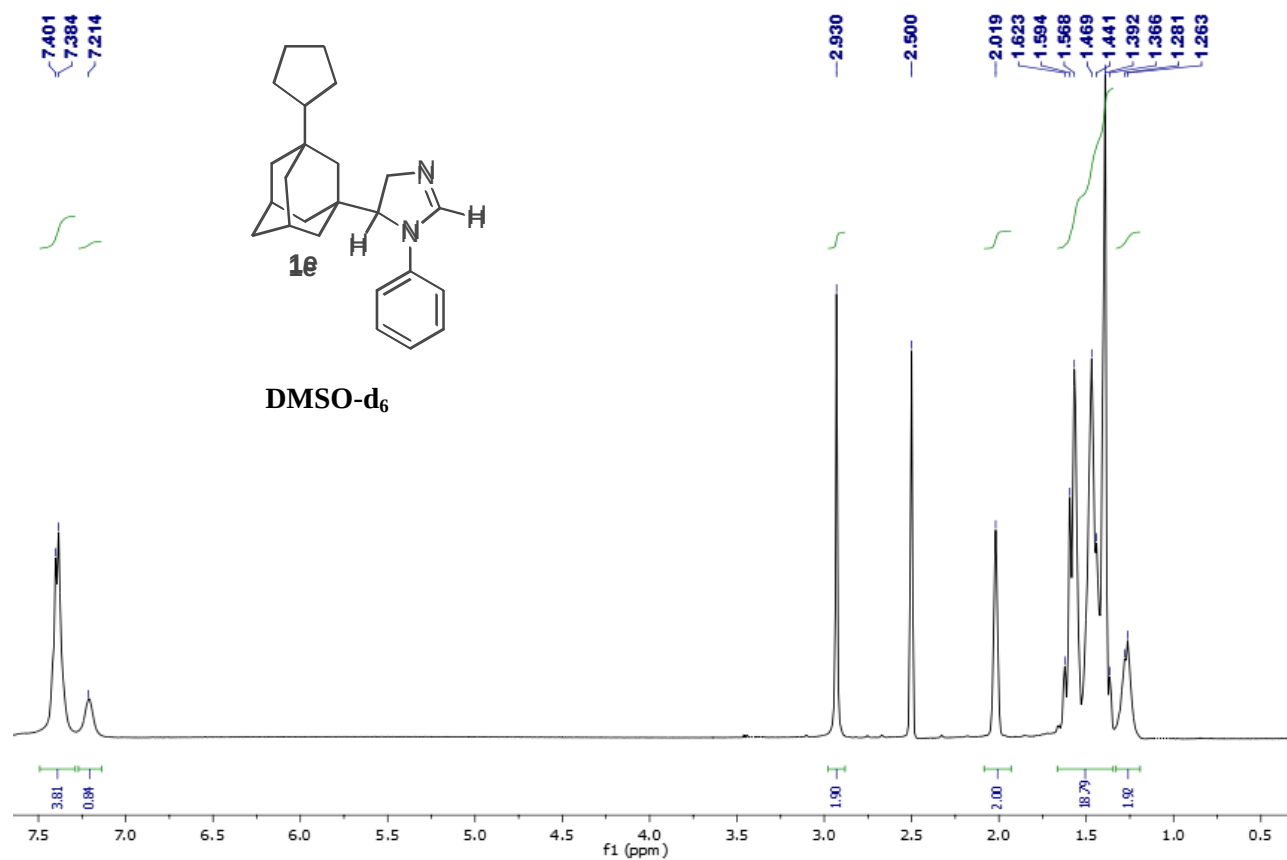
Εικόνα 4



Εικόνα 5

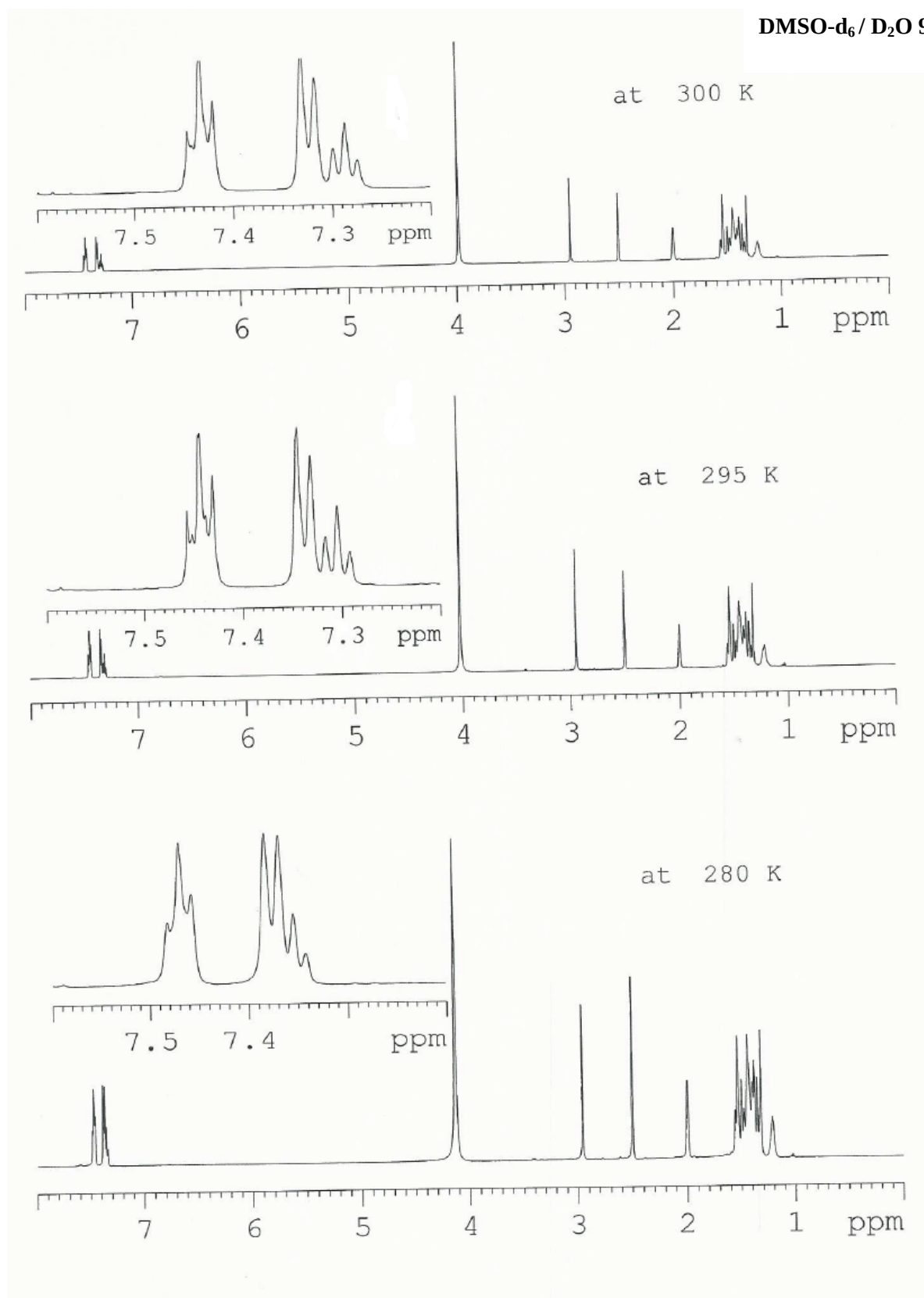


Εικόνα 6

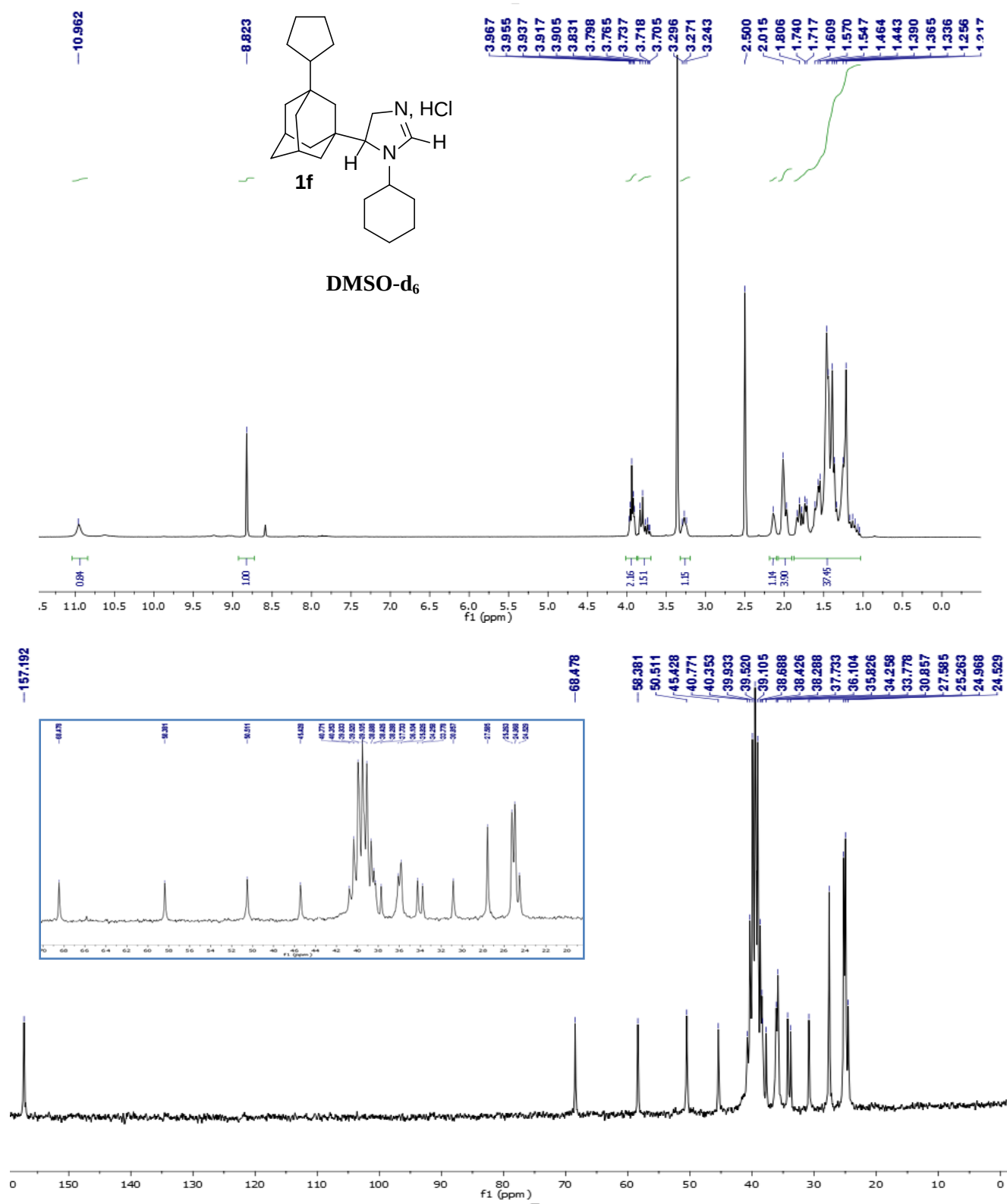


Εικόνα 7

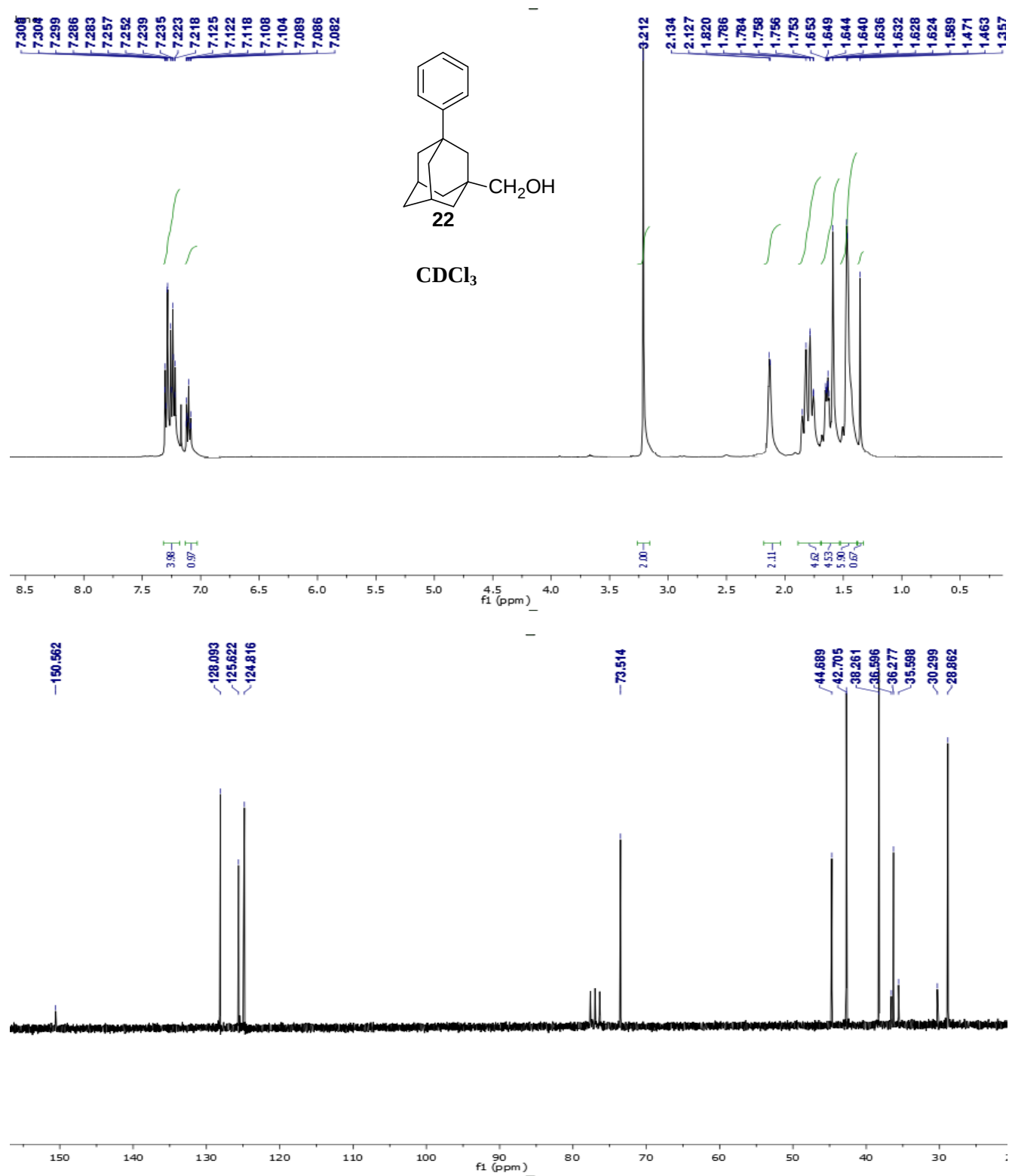
DMSO-d₆ / D₂O 9:1



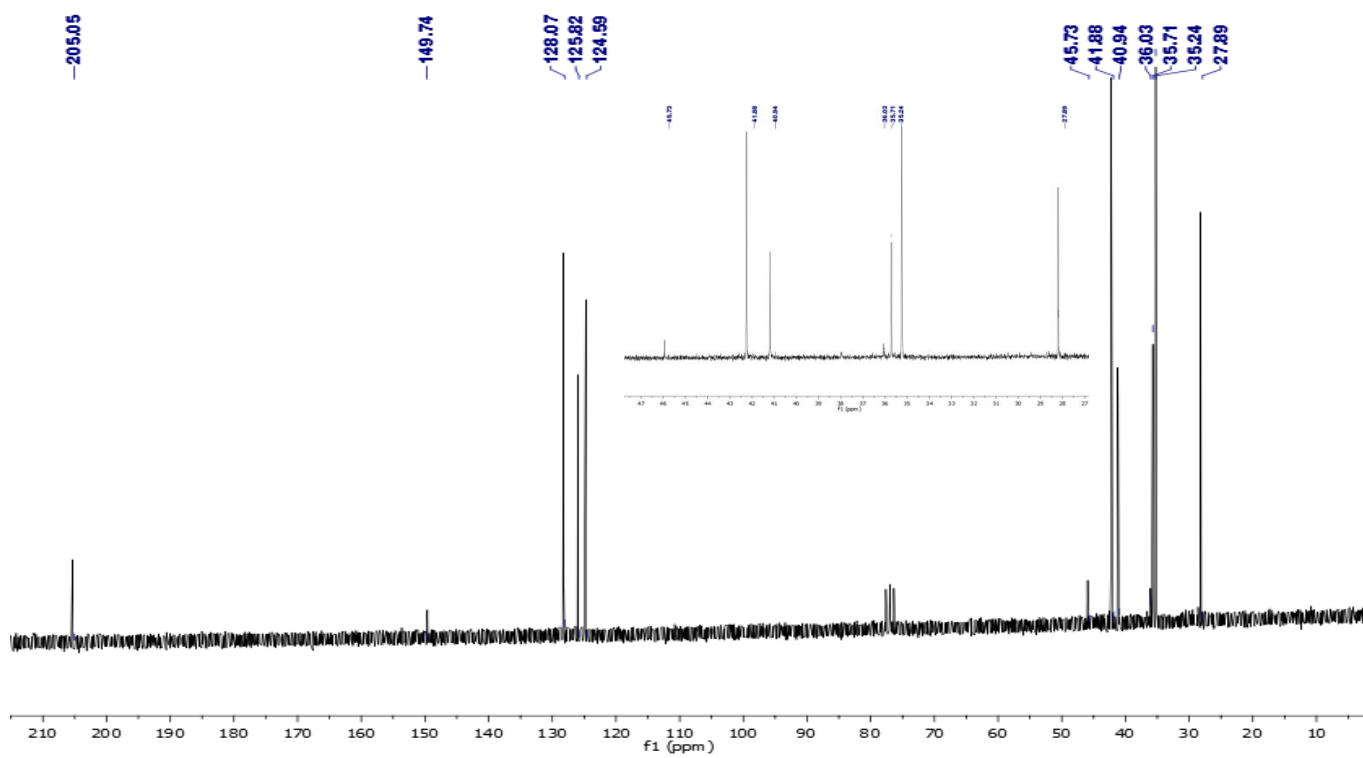
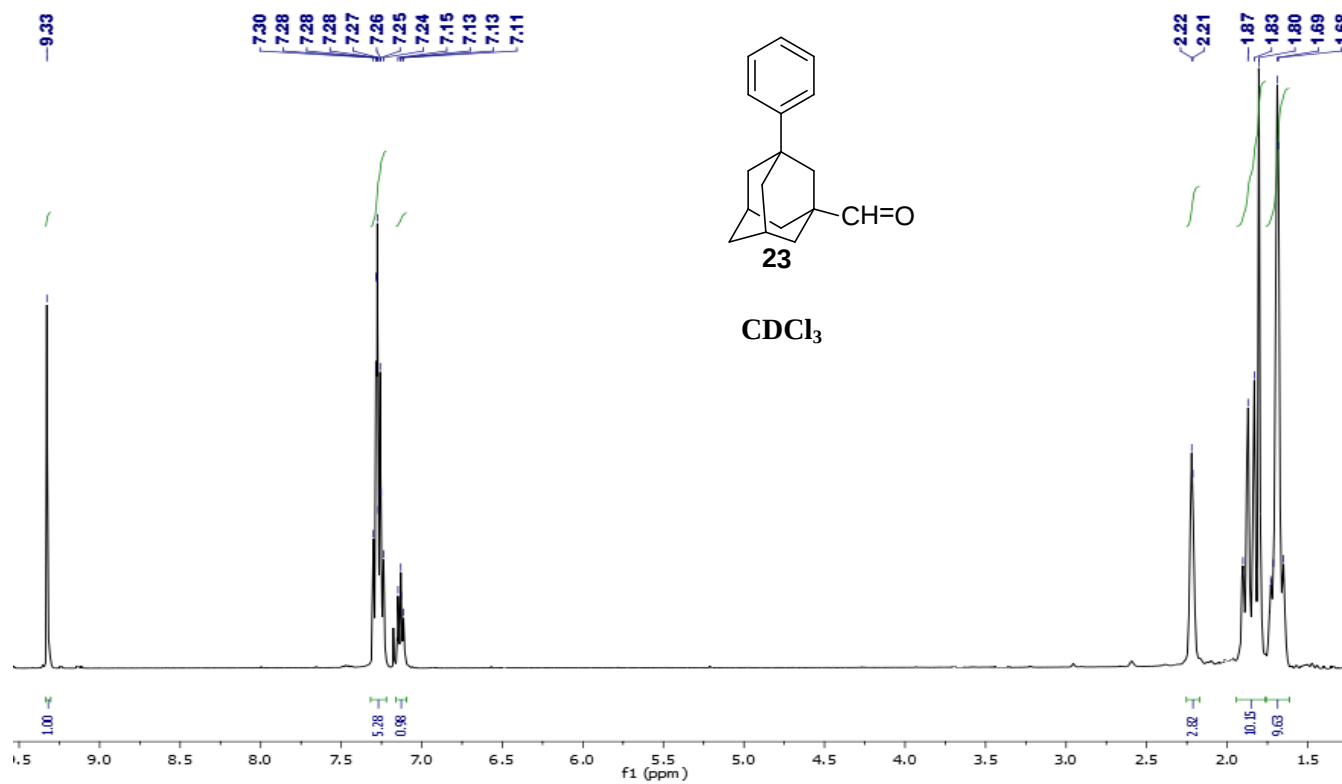
Εικόνα 7



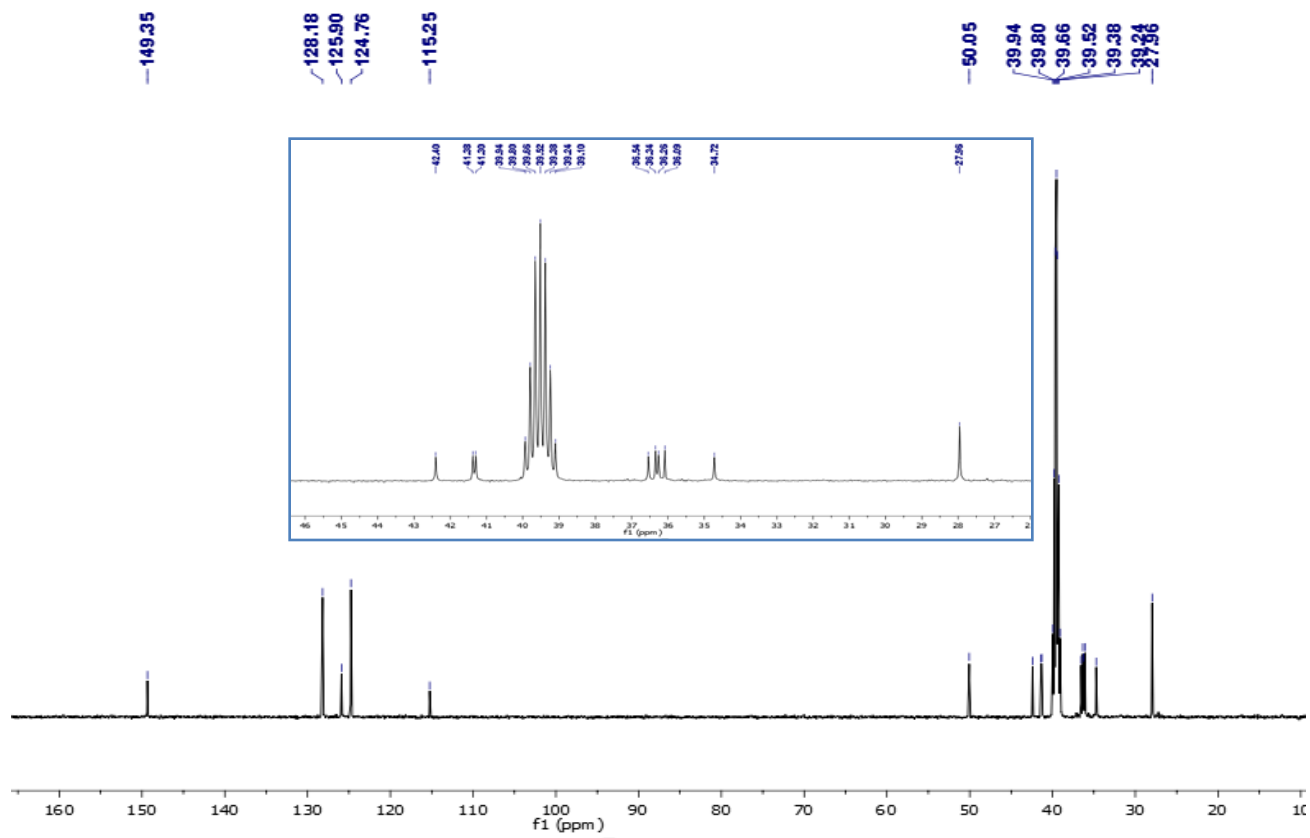
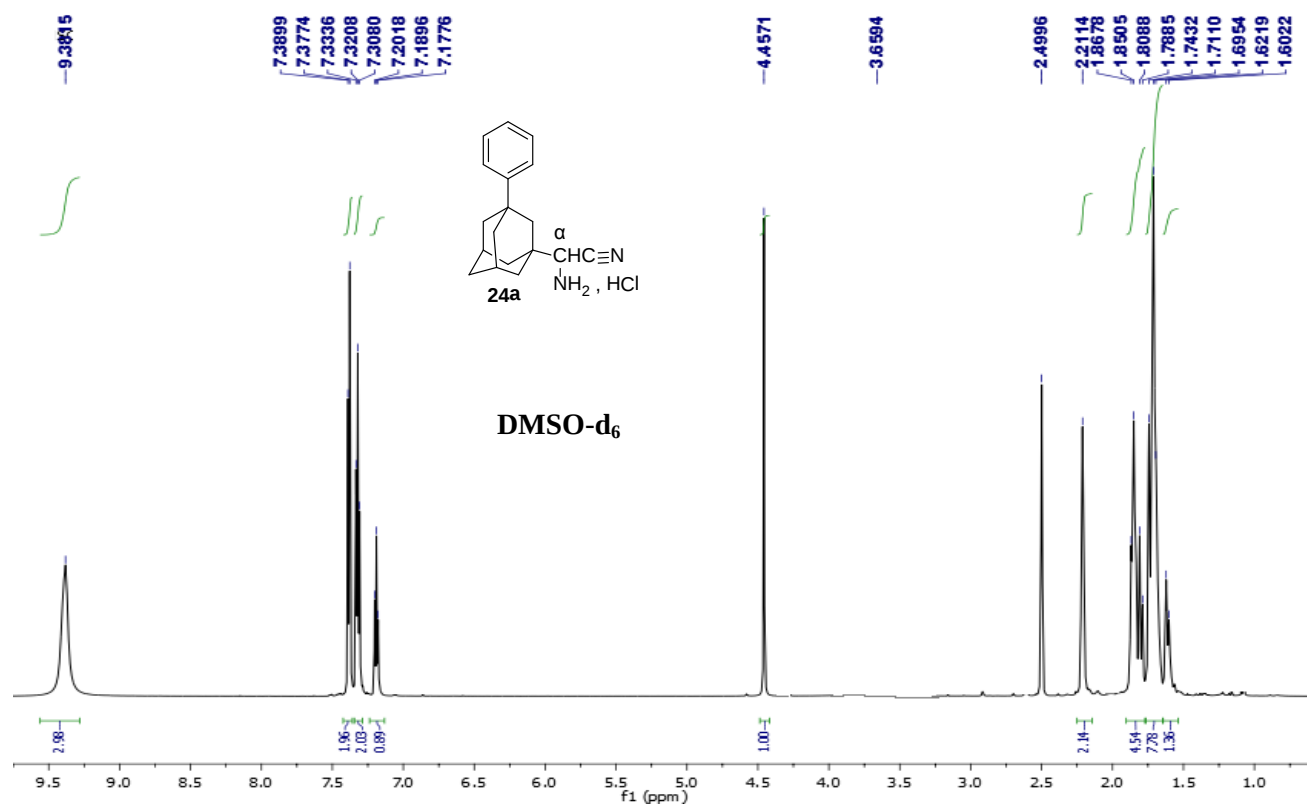
Εικόνα 8



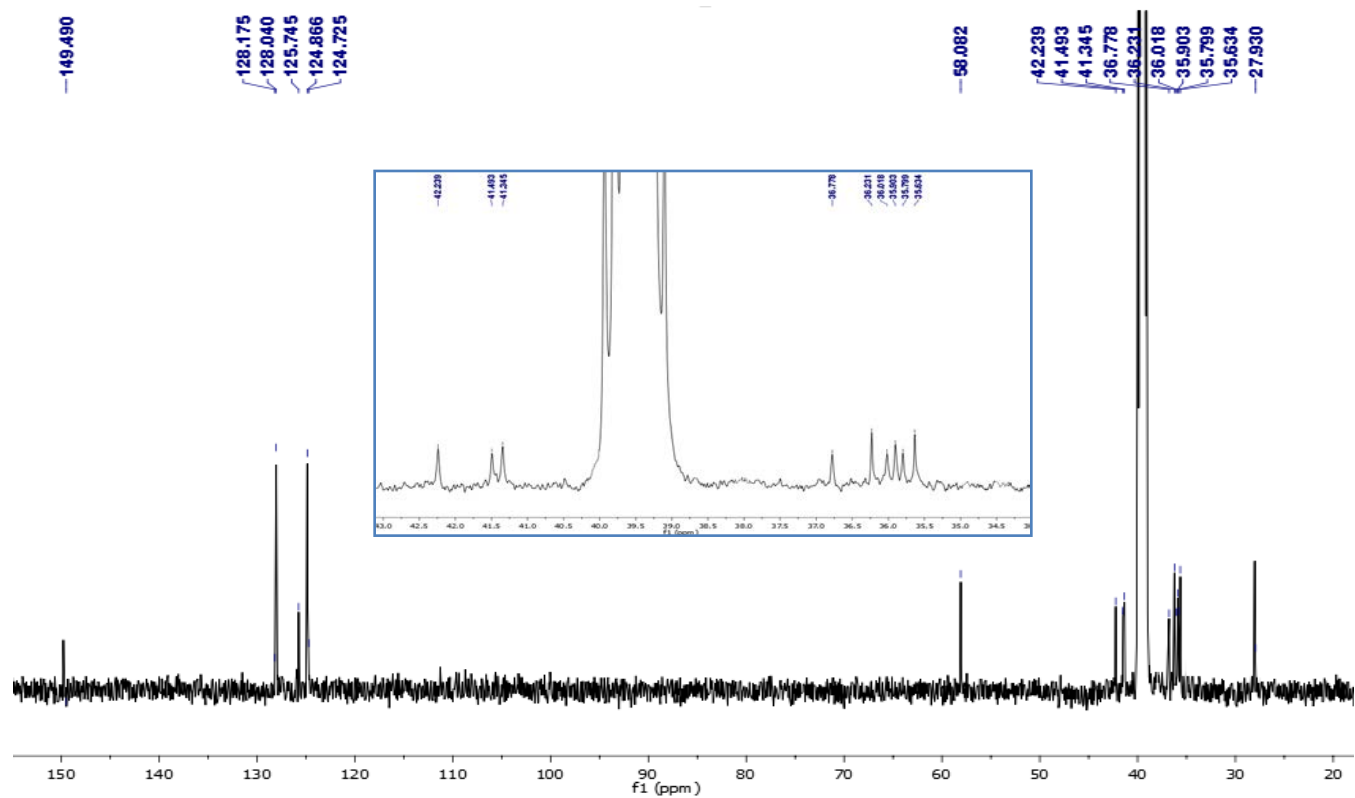
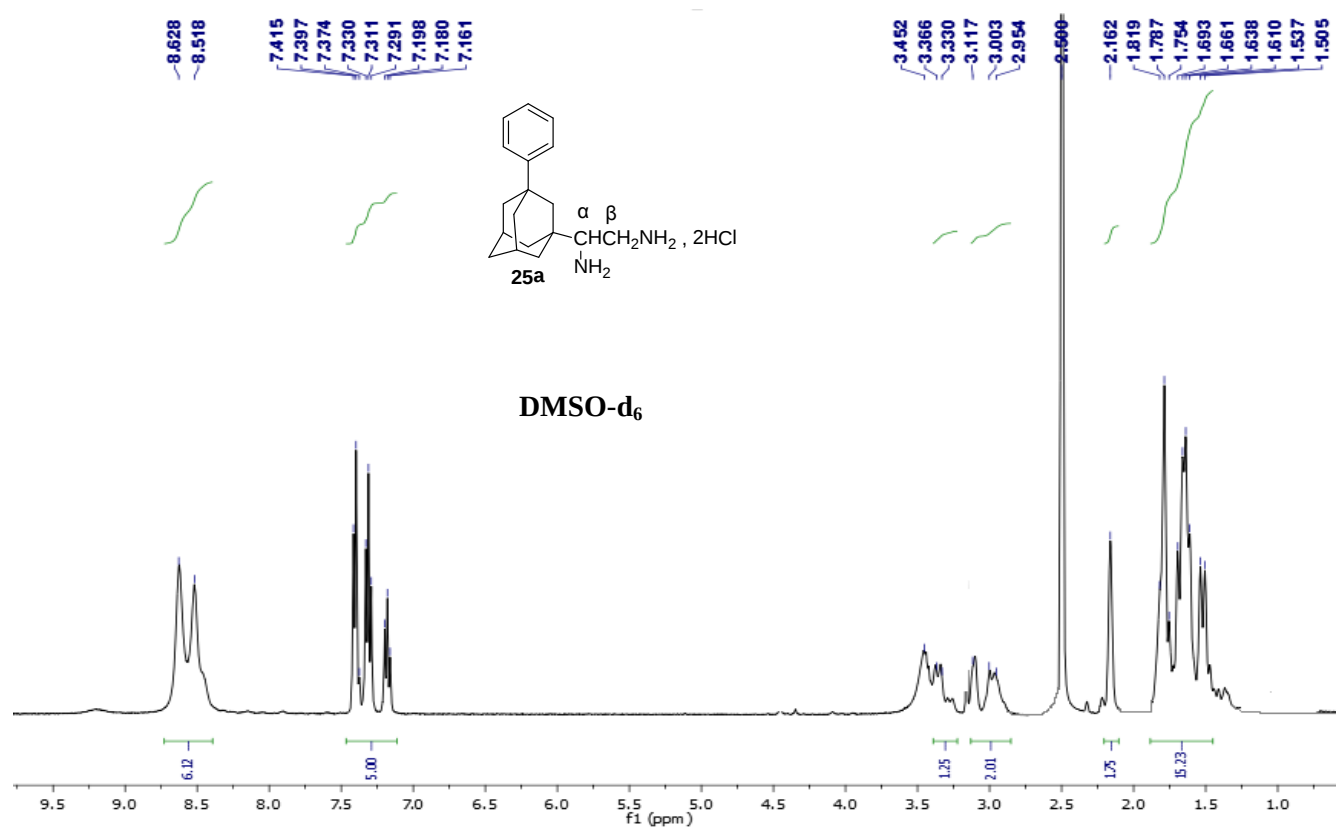
Εικόνα 9



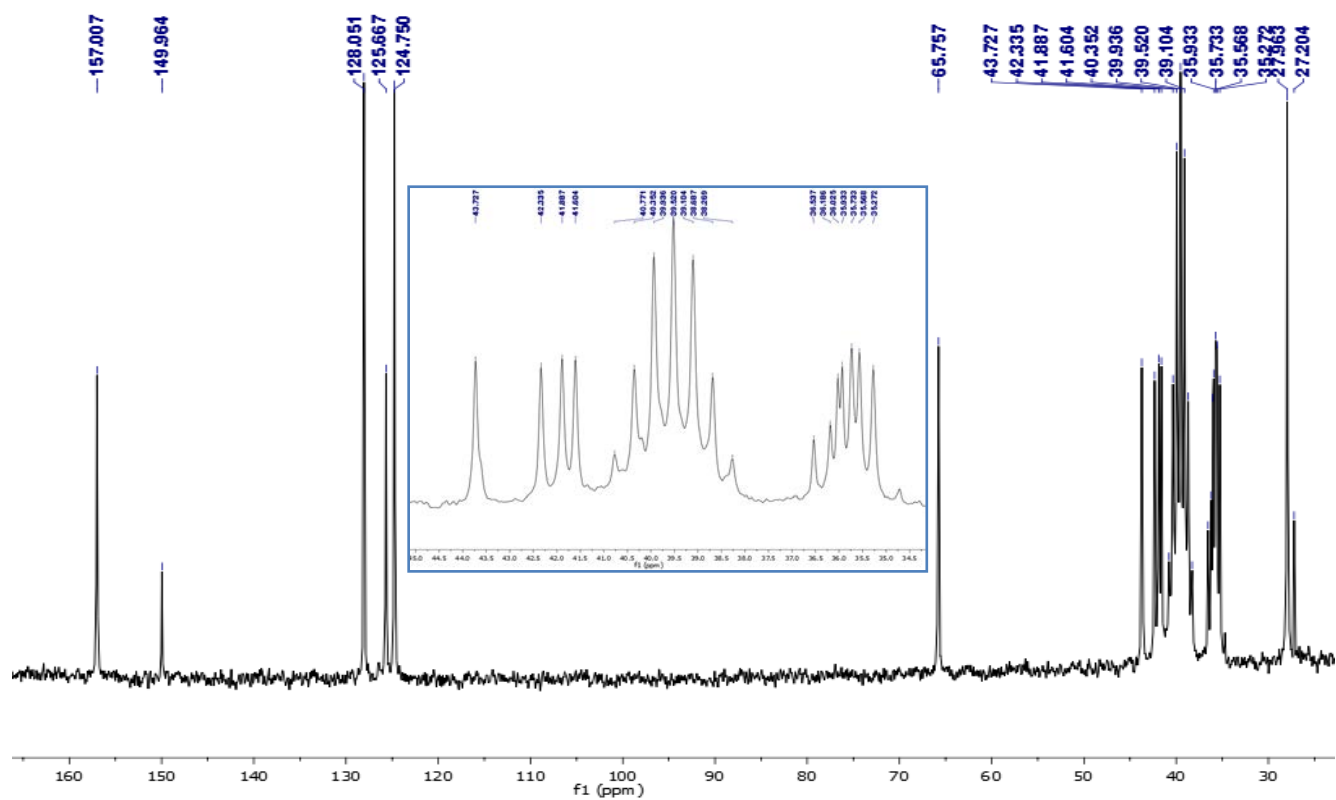
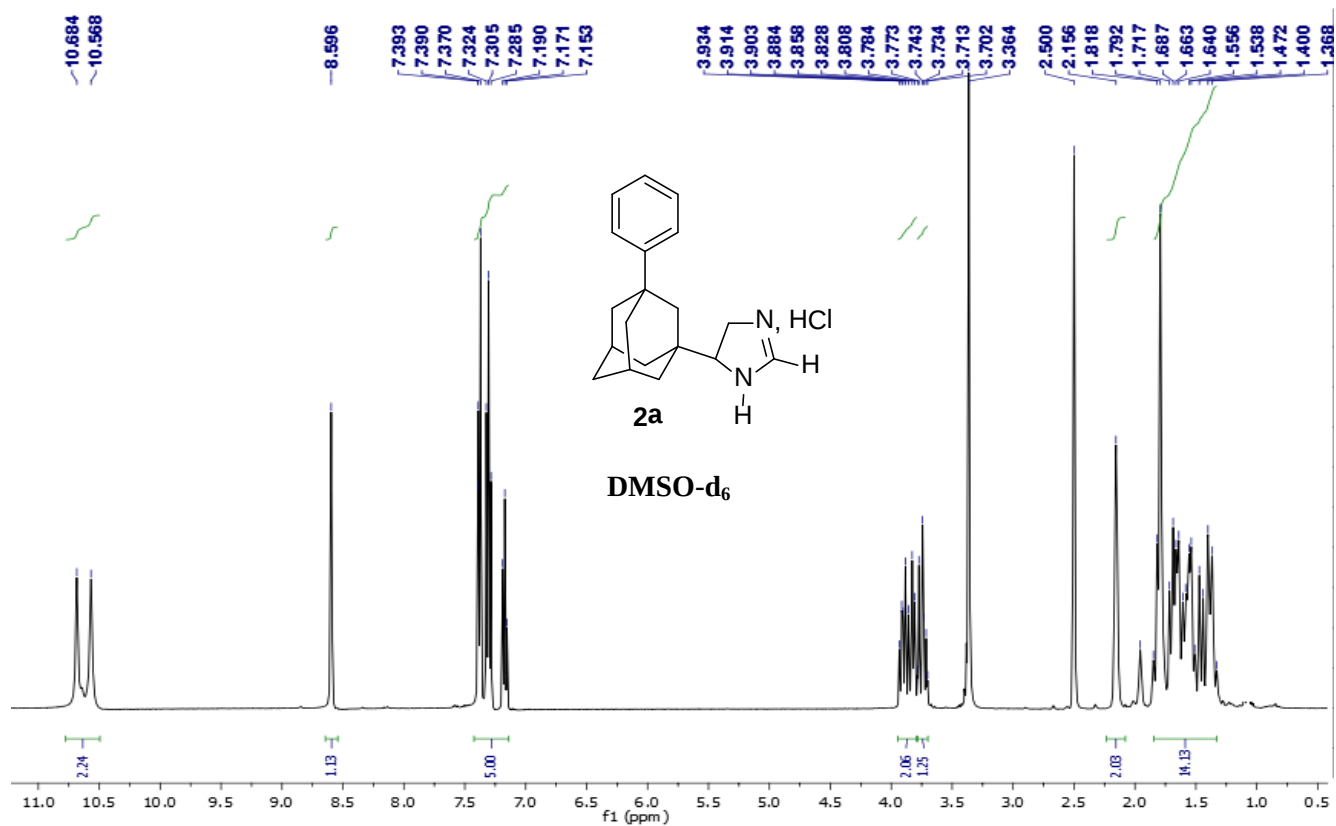
Εικόνα 10



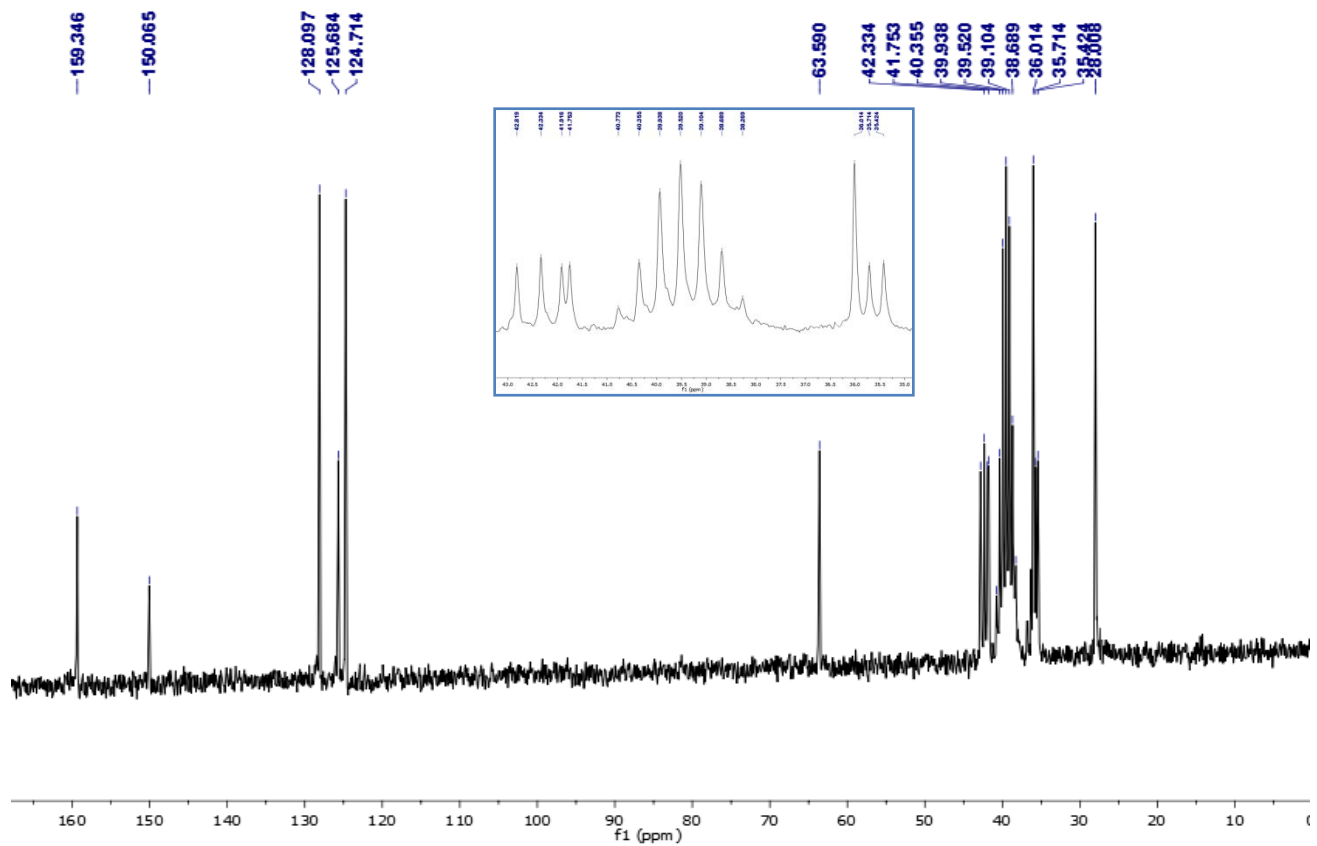
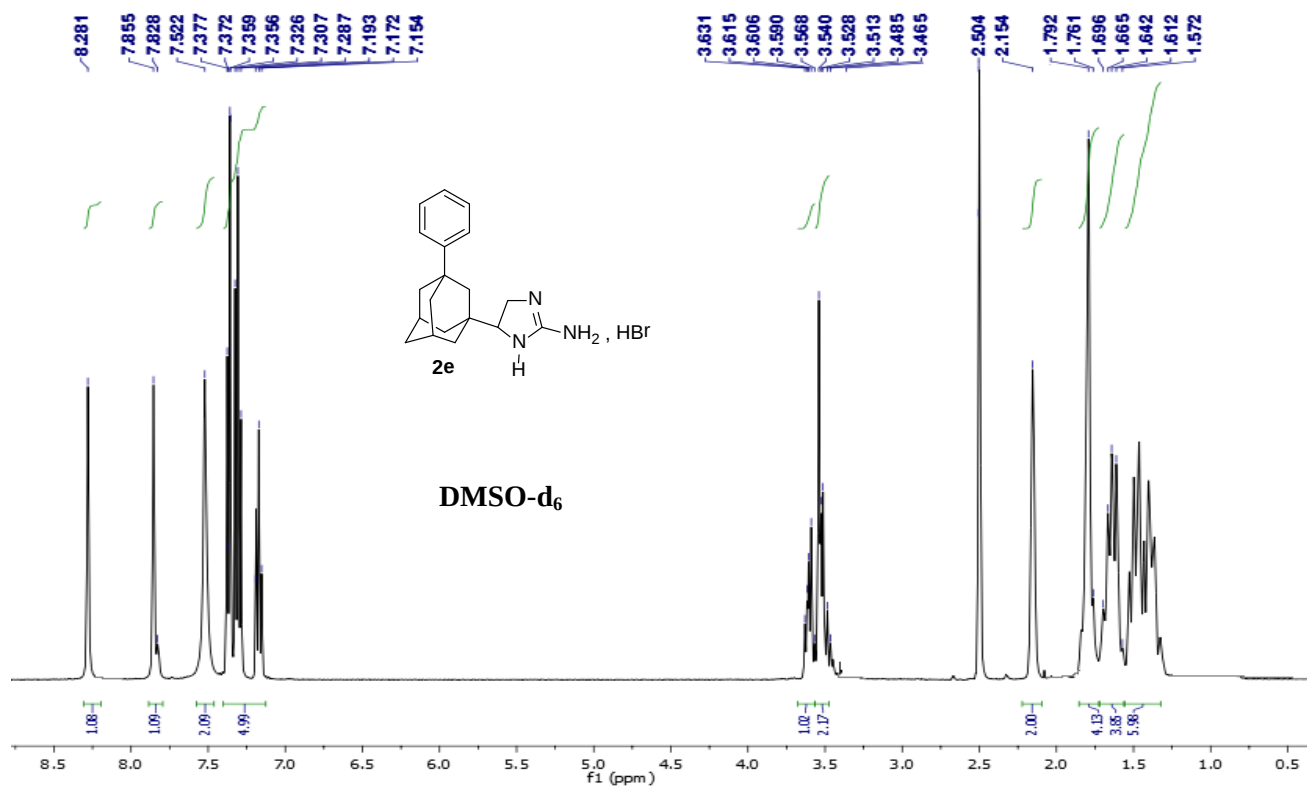
Εικόνα 11



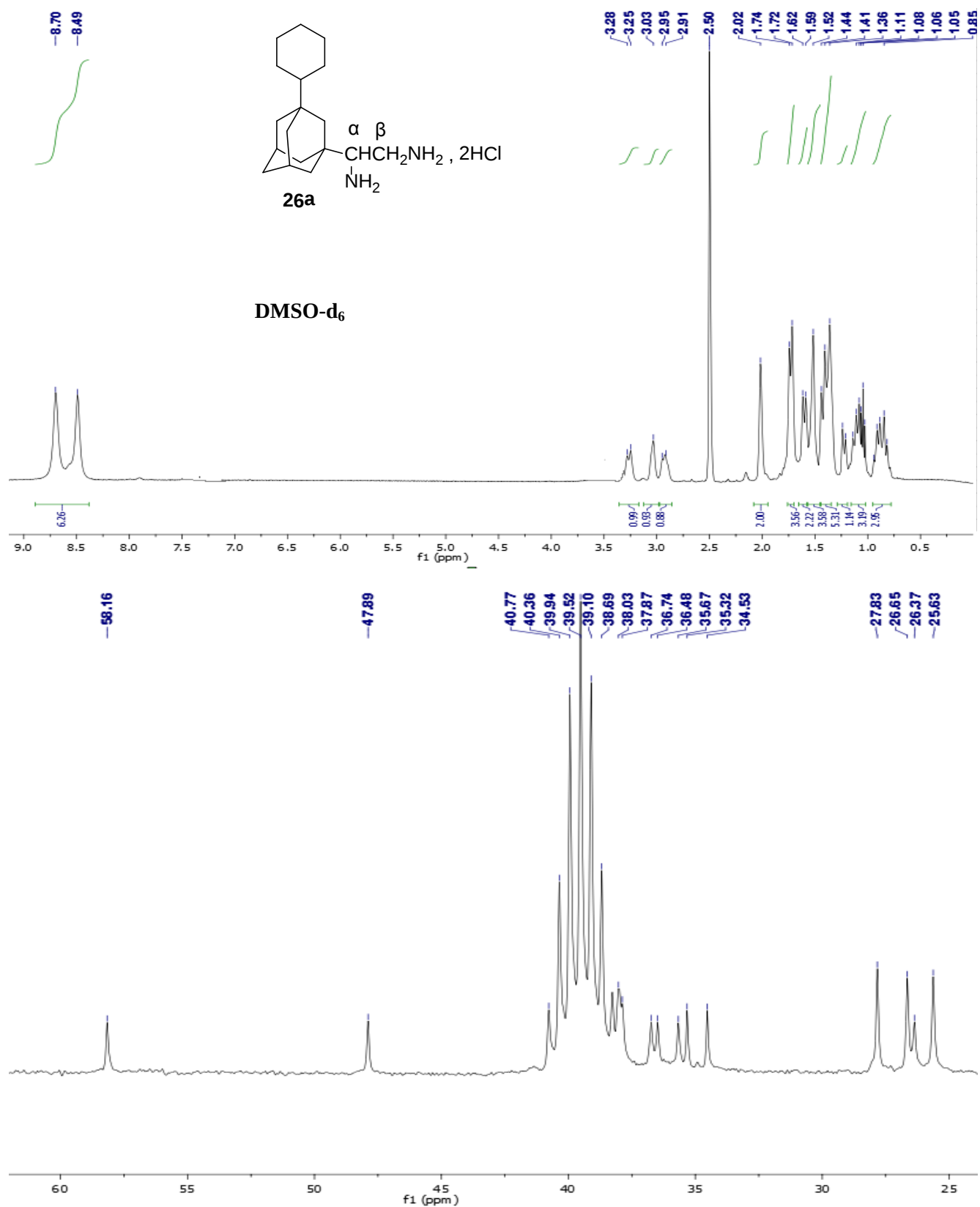
Εικόνα 12



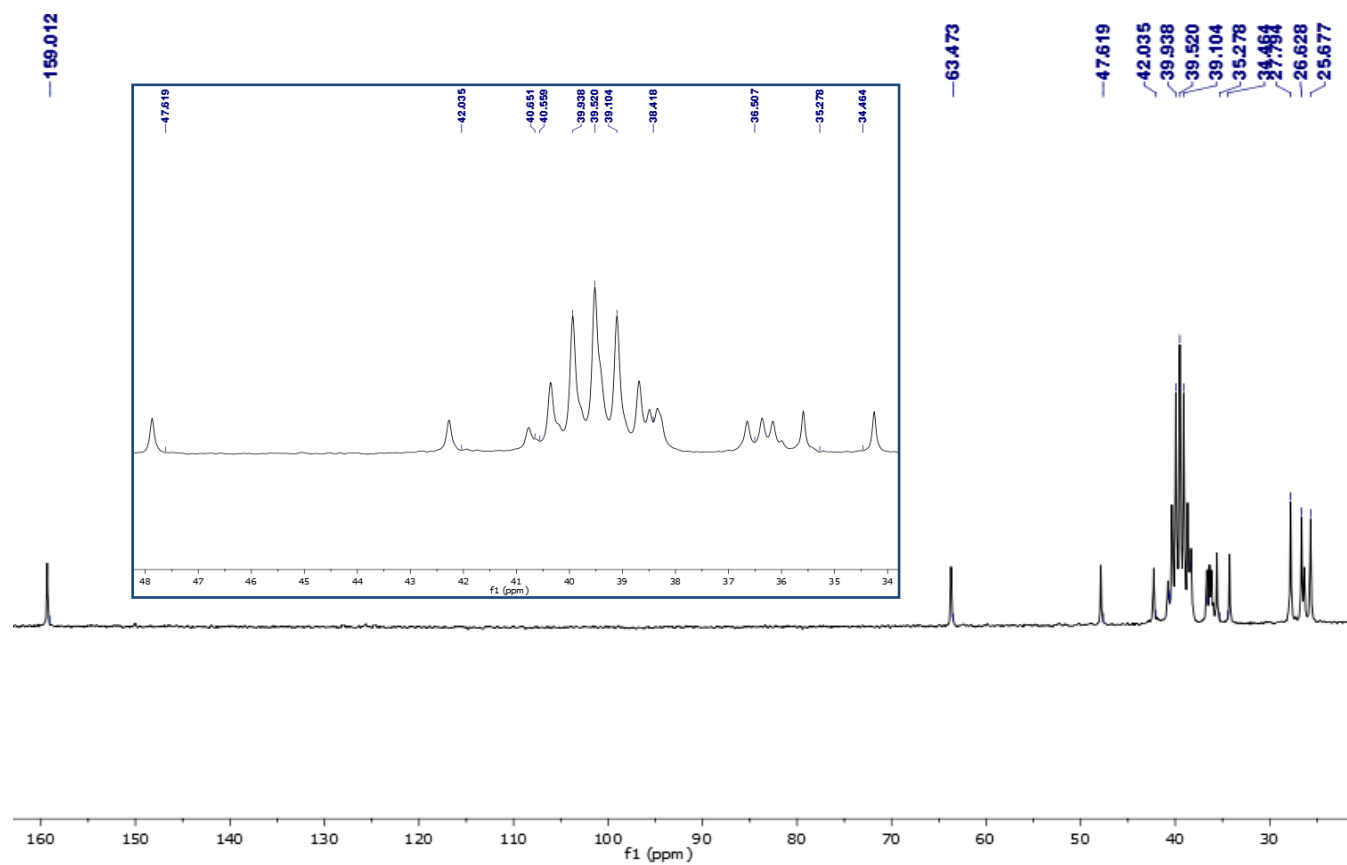
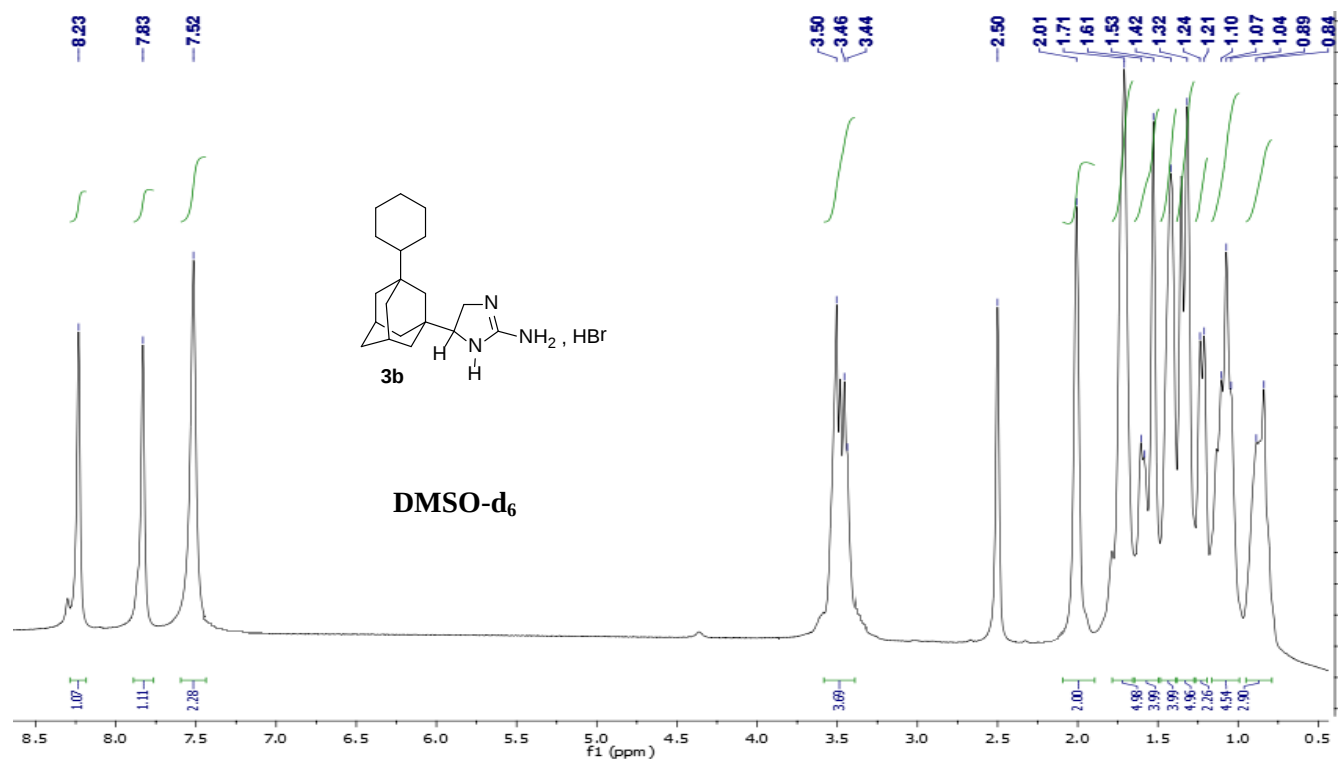
Εικόνα 13



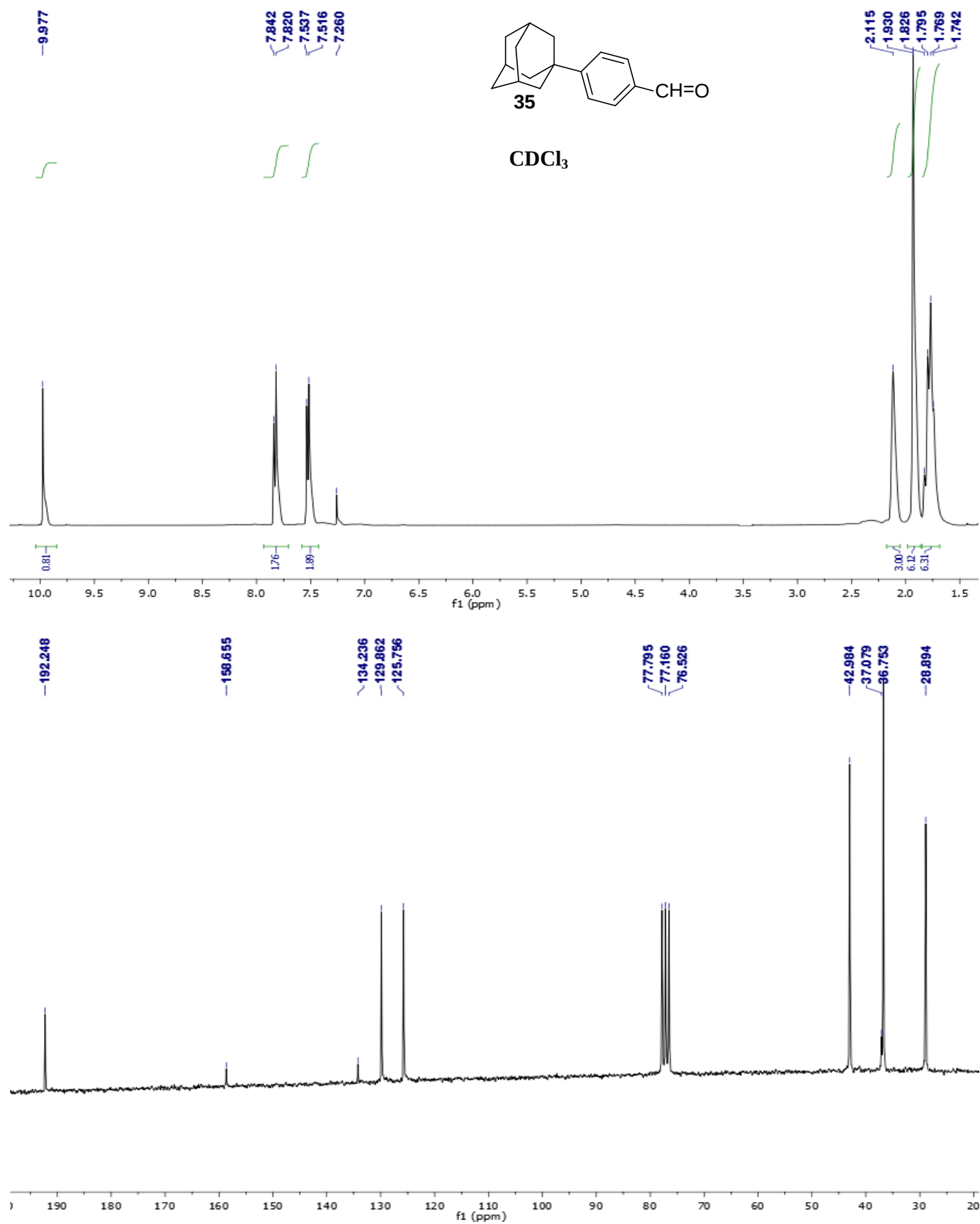
Εικόνα 14



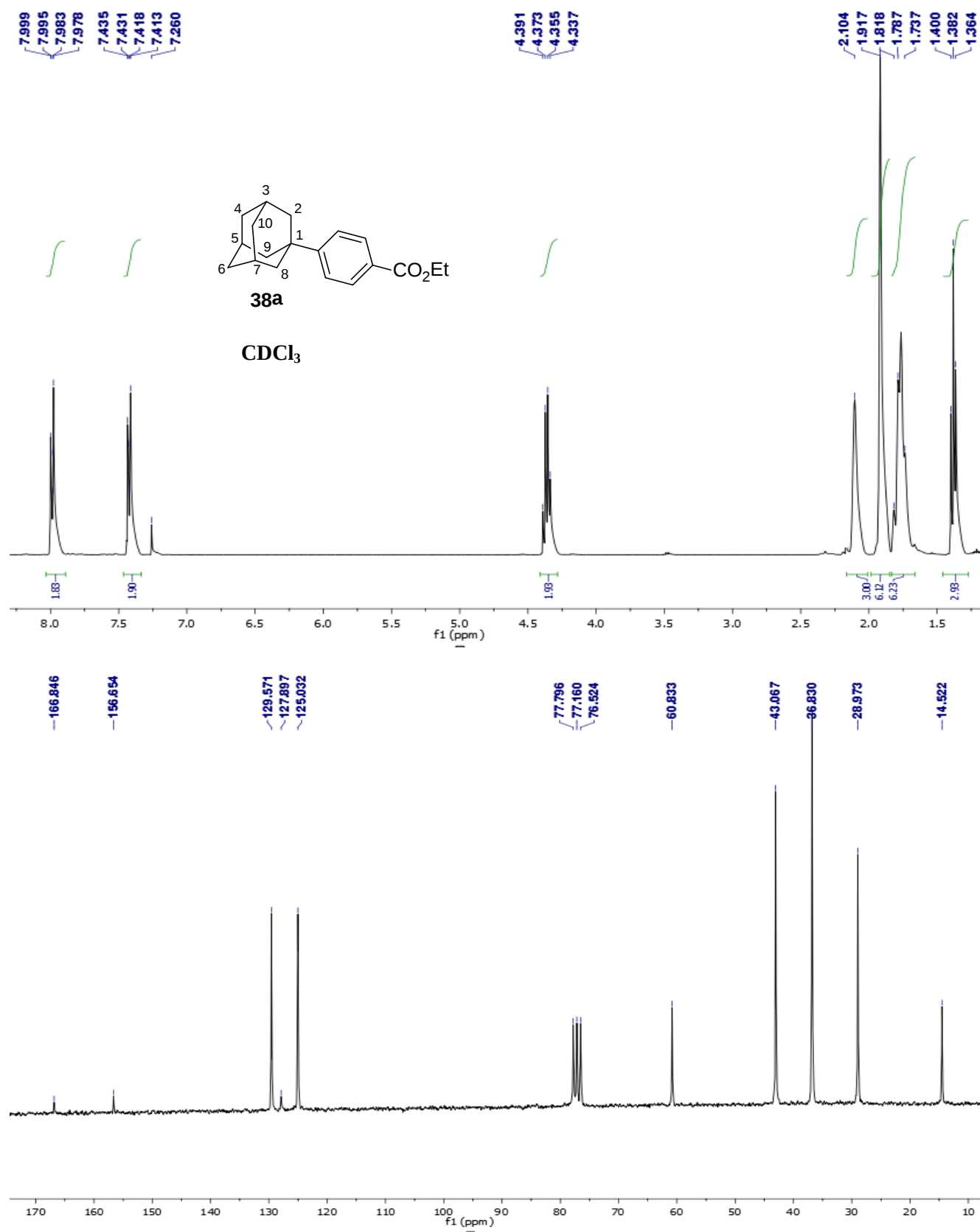
Εικόνα 15



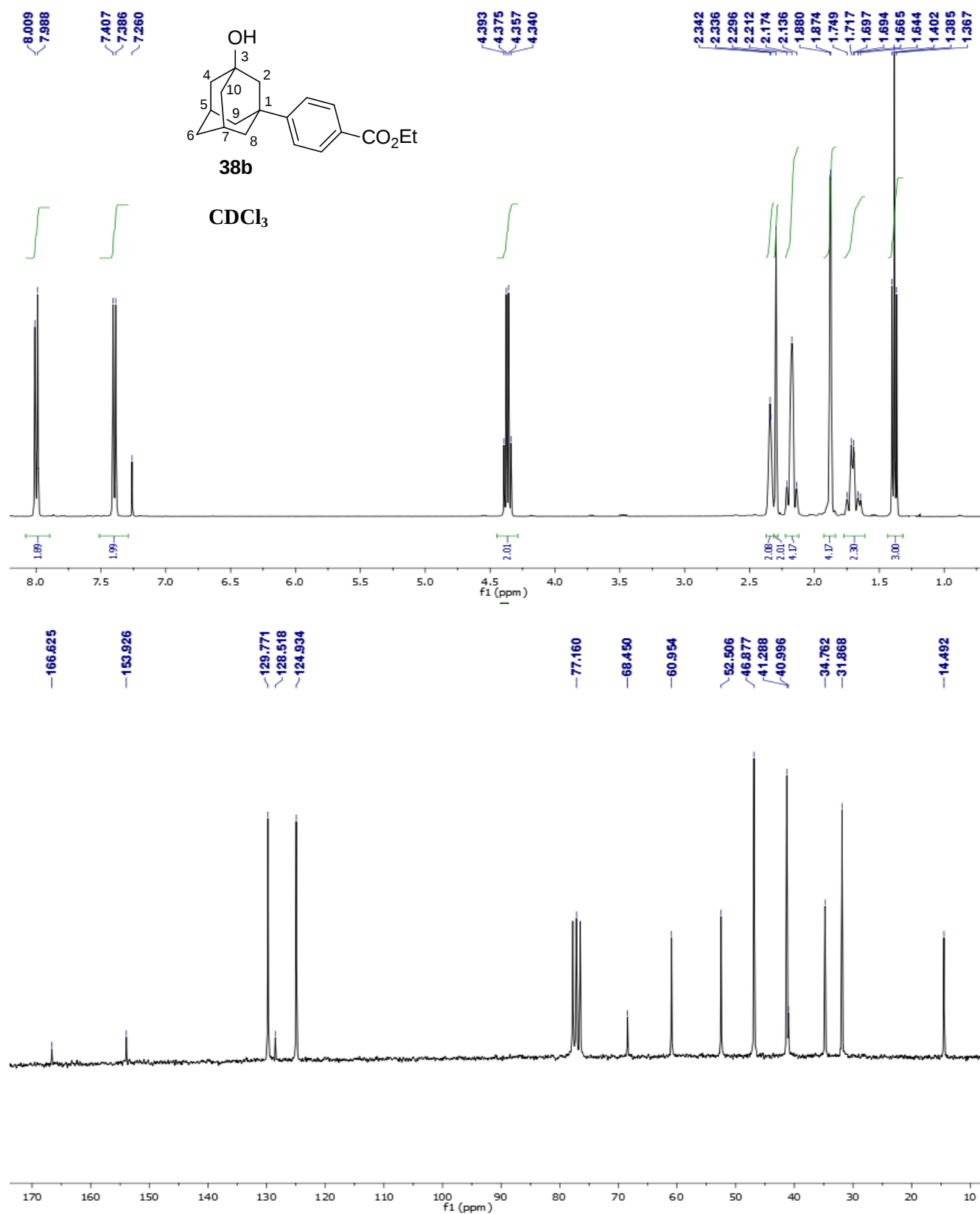
Εικόνα 16



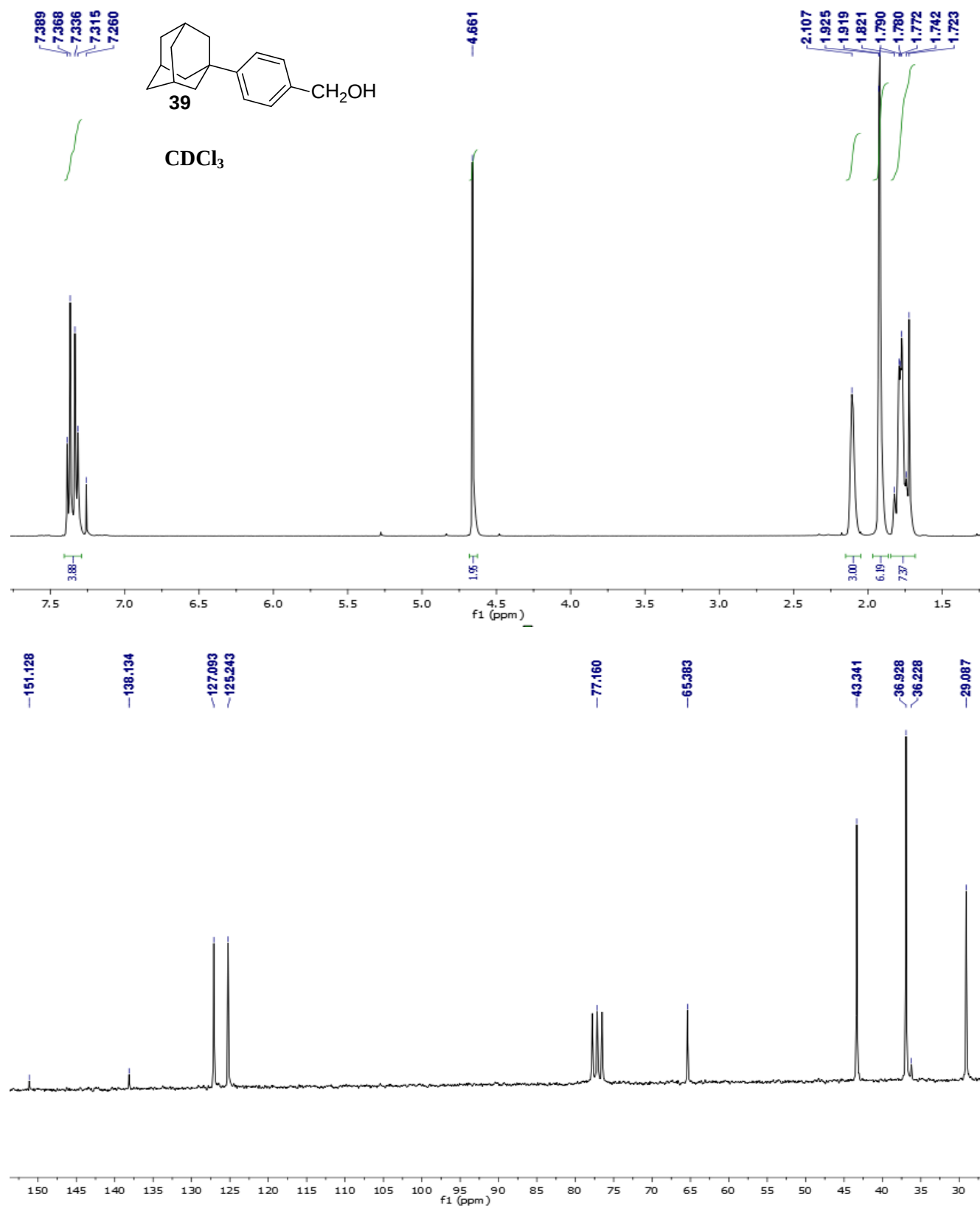
Εικόνα 17



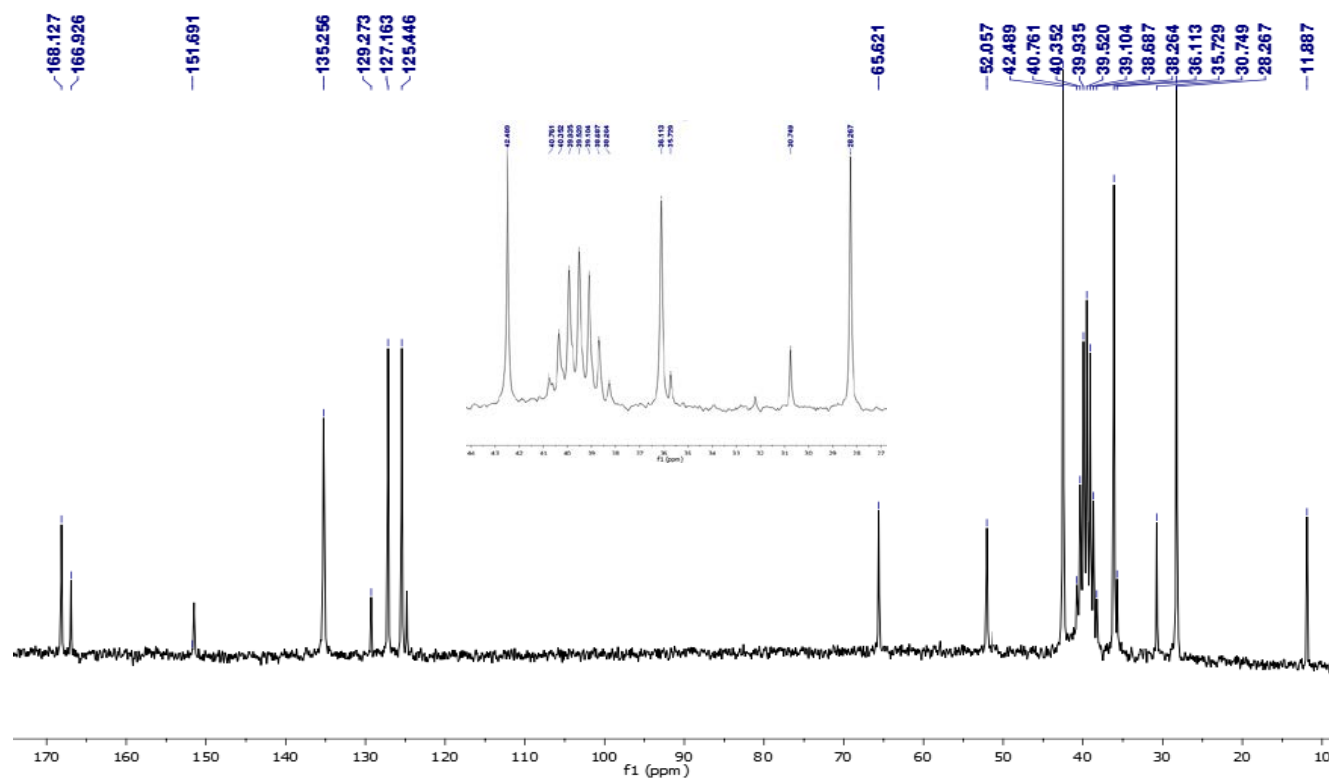
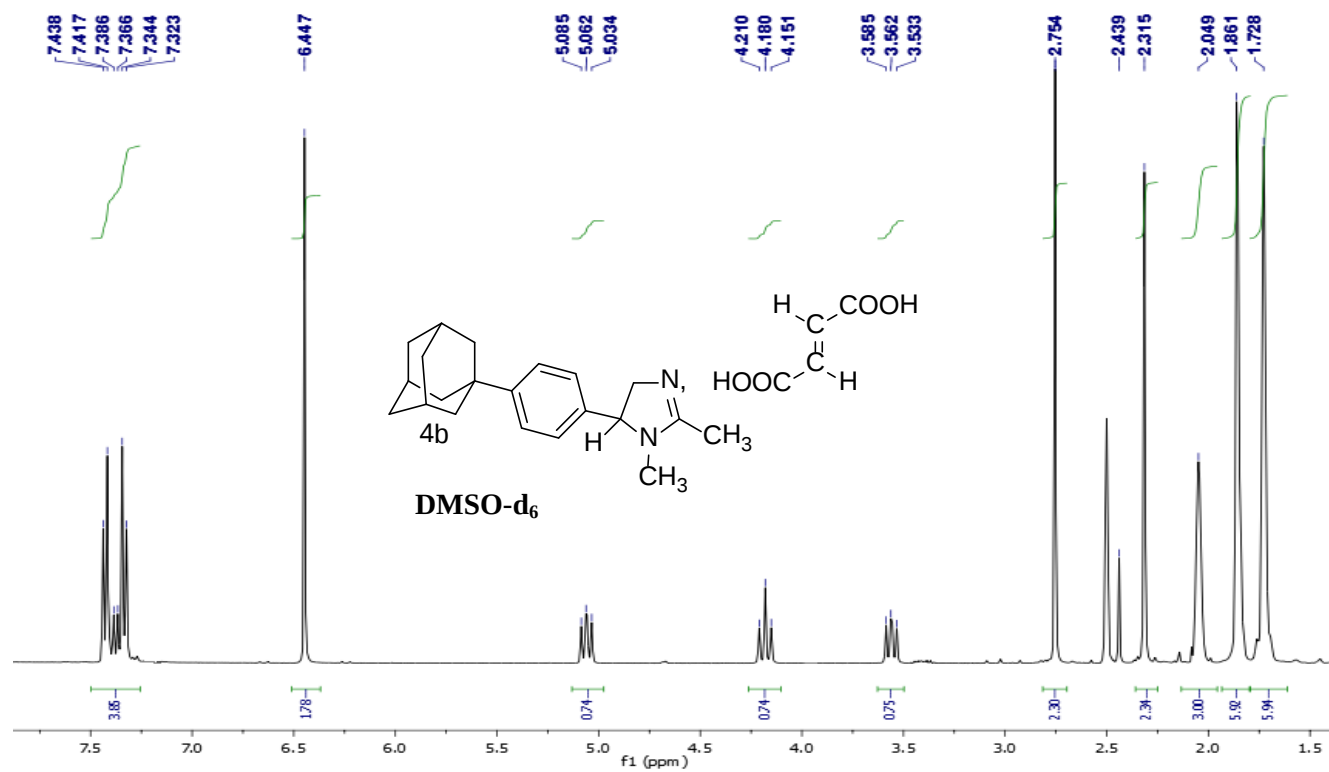
Εικόνα 18



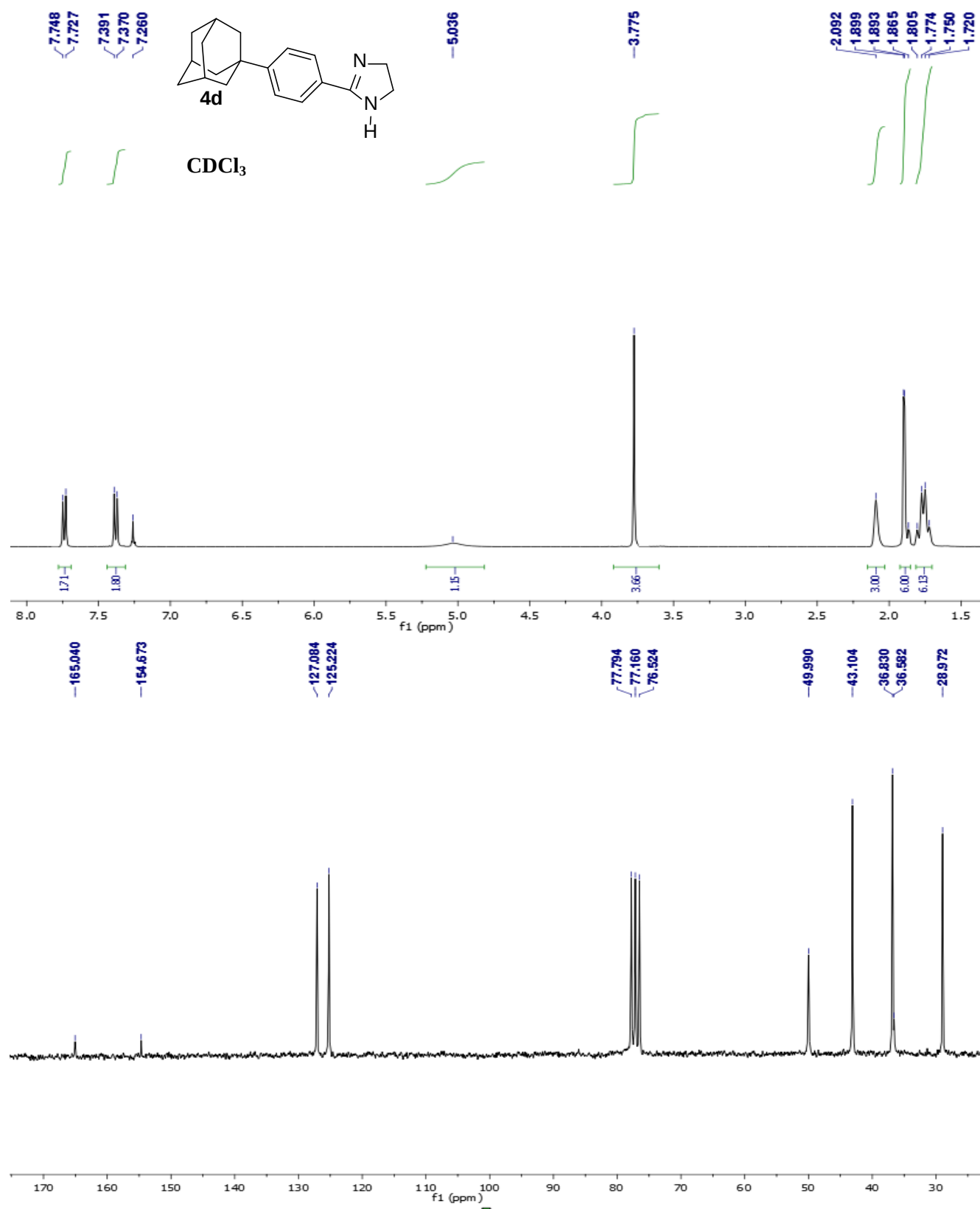
Εικόνα 19



Εικόνα 20



Εικόνα 21



Εικόνα 22

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο έλεγχος της αντιρυπανοσωμιακής δράσεως των παραγώγων της παρούσας εργασίας έναντι της αιματικής μορφής του *Trypanosoma brucei* πραγματοποιήθηκε στο Department of Pathogen Molecular Biology, London School of Hygiene and Tropical Medicine υπό τη διεύθυνση του καθηγητή John Kelly. Τα αποτελέσματα της αντιρυπανοσωμιακής δράσης των 2-ιμιδαζολινών της παρούσας διατριβής συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**. Γενικά η εισαγωγή κυκλοπεντυλο ή κυκλοεξυλομάδας στον C3 του αδαμαντανικού σκελετού φαίνεται ότι ενισχύει την αντιρυπανοσωμιακή δράση σε σχέση με τα μη υποκατεστημένα αδαμαντανικά ανάλογα (βλ. εισαγωγή). Η εισαγωγή φαινυλίου τόσο στον C3 του αδαμαντανίου, όσο και στο N1 της 2-ιμιδαζολίνης προκαλεί γενικά δραστική μείωση της αντιρυπανοσωμιακής δράσης. Τα κυκλοπεντυλο και κυκοεξυλοϋποκατεστημένα παράγωγα παρουσιάζουν παραπλήσια δραστικότητα, με εξαίρεση το παράγωγο **1j**, το οποίο φέρει κυκλοπεντύλιο στον C3 του αδαμαντανίου και κυκλοεξύλιο στον N1 της ιμιδαζολίνης εμφανίζεται ως το δραστικότερο μέλος αυτής της σειράς.

	T. brucei IC₅₀ (μM)	T. brucei IC₉₀ (μM)	L cells IC₅₀ (μM)	Selectivity Index
1a	1.57±0.18	2.42±0.03	3.70±0.15	2.4
1b	2.16±0.05	2.77±0.12	3.56±0.56	1.6
1c	1.50±0.03	1.83±0.03	5.77±0.72	3.9
1d	2.97±0.24	4.51±0.15	3.77±0.33	1.3
1e	16.4±3.8	24.2±2.5	nd	-
1f	1.82±0.03	2.41±0.06	3.46±0.18	1.9
1g	2.17±0.19	2.63±0.03	17.22±1.63	7.9
1h	1.65±0.10	2.23±0.29	11.74±1.96	7.1
1i	11.1±1.7	15.5±0.7	nd	-
1j	0.65±0.01	0.84±0.01	3.22±0.13	5.0
2a	7.09±0.32	9.02±0.10	nd	-
2b	4.88±0.11	8.11±0.06	nd	-
2c	7.91±0.24	13.1±0.2	nd	-
2d	7.16±0.12	10.3±0.2	nd	-
2e	7.39±0.19	11.8±0.2	nd	-
2f	4.53±0.12	5.58±0.49	nd	-
3a	2.89±0.09	4.20±0.09	7.22±1.74	2.5
3b	1.86±0.08	2.52±0.03	19.00±2.57	10.2
3c	1.72±0.03	2.35±0.03	7.39±0.33	4.3
4a	0.93±0.05	1.42±0.15	3.68±0.12	4.0
4b	1.39±0.03	1.69±0.02	5.59±0.94	4.0
4c	1.58±0.05	2.11±0.16	7.58±0.64	4.8
4d	1.54±0.05	2.07±0.08	3.06±0.33	2.0
4e	5.34±0.26	7.30±0.08	nd	-

Πίνακας 2

Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι η αντιπαρασιτική δράση ενισχύεται από την εισαγωγή ογκωδών

Πίνακας 3 Λιποφιλία των 5-(3-υποκατεστημένων-1-αδαμαντυλ)-2-ιμιδαζολινών		
	logP	PSA (Å ²)
1a	4.037	24.391
1b	4.483	24.391
1c	4.281	15.602
1d	4.728	15.602
1e	5.979	15.602
1f	6.187	15.602
1g	3.505	50.414
1h	3.75	41.625
1i	5.447	41.625
1j	5.655	41.625
2a	3.849	24.391
2b	4.295	24.391
2c	4.093	15.602
2d	4.54	15.602
2e	3.317	50.414
2f	3.562	41.625
3a	4.542	24.391
3b	4.011	50.414
3c	4.256	41.625
Molinspiration cheminformatics WebME 3.8 1		

υποκαταστατών σε μεθινικό άνθρακα του αδαμαντανίου. Εντούτοις, δεν υφίσταται γενικά συσχετισμός μεταξύ της αντιρυπανοσωμιακής δράσης και της κυτταροτοξικότητας. Για παράδειγμα, η εισαγωγή αμινομάδας στον C-2 της 2-ιμιδαζολίνης των 3-κυκλοπεντυλο ή 3-κυκλοεξυλο παραγώγων **1g**, **1h** και **3b** μειώνει δραστικά την κυτταροτοξικότητα, ενώ παρουσιάζει ασήμαντη επίδραση επί της αντιρυπανοσωμιακής δράσεως. Αντίθετα με το παράγωγο **1j**, η κυκλοεξυλοϋποκατάσταση επί του N1 της 2-ιμιδαζολίνης προκαλεί αύξηση τόσο της αντιρυπανοσωμιακής δράσης, όσο και της κυτταροτοξικότητας. Αυτές οι ενδείξεις μπορούν να βοηθήσουν στο σχεδιασμό παραγώγων με μεγαλύτερο δείκτη εκλεκτικότητας. Υπολογισμοί του logP και των τιμών της επιφάνειας της πολικής περιοχής (PSA) οδηγούν στη άποψη ότι τα παράγωγα **1**, **2** και **3** μπορούν να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε αναλογία με άλλα αντιρυπανοσωμιακά μέσα με ανάλογες φυσικοχημικές ιδιότητες.

Από τις 4-(4-αδαμαντυλοφαινυλο)-2-ιμιδαζολίνες **4a**, **4b** και **4c** ως πλέον δραστικό εμφανίζεται το N-1 μεθυλοπαράγωγο **4a**. Από τις 2-υποκατεστημένες 2-ιμιδαζολίνες **4d** και **4e** ως πλέον

δραστική εμφανίζεται η 2-φαινυλο-2-ιμιδαζολίνη **4d**.

Α. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α.Ι. ΧΗΜΕΙΑ

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα. Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν στο Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. <<Δημόκριτος>>. Οι αποκλίσεις βρίσκονται μεταξύ των ορίων $\pm 0.4\%$ της θεωρητικής τιμής.

Για τη χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (flash) χρησιμοποιήθηκε ενεργοποιημένο διοξείδιο του πυρίτιου (silica gel) με 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 στιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αργιλίου 5x10cm επιστρωμένα με λεπτή στιβάδα διοξειδίου του πυρίτιου (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 ^1H -NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Brüker MSL 400 MHz ενώ τα φάσματα ^{13}C -NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Brüker MSL 200 MHz. Η αποτίμηση των φασματικών τιμών έγινε με τη βοήθεια φασμάτων ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, 2D-HMQC, 2D-COSY. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το $\text{DMSO}-d_6$ για τα άλατα των βάσεων και το CDCl_3 για τα υπόλοιπα προϊόντα. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ εκφράζονται σε ppm. Τα φάσματα συσχέτισης ^1H - ^1H COSY ελήφθησαν με τις εξής παραμέτρους: ns=4, ds=8, dl=2s, d0=3 μ s, TD1=256 και TD2=1024. Η επεξεργασία των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή της συναρτήσεως του συνημιτόνου. Τα φάσματα συσχέτισης ^1H - ^{13}C HMQC ελήφθησαν με τις εξής παραμέτρους: ns=48, ds=16, dl=2s, d0=3 μ s, TD1=256 και TD2=1024.

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβονυλογλωρίδιο^{35,36} (6)

Μίγμα 19g (0.11mol) 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (5) και 20g (13ml) θειονυλογλωριδίου, προσφάτως απεσταγμένου υπεράνω κινολίνης, φέρεται σε ήπιο βρασμό για 1hr. Στη συνέχεια απομακρύνεται υπό κενό η περίσσεια του θειονυλογλωριδίου και τα τελευταία ίχνη με τη βοήθεια άνυδρου βενζολίου. Μετά από ψύξη το υπόλειμμα κρυσταλλώνει και ανακρυσταλλώνεται από βενζόλιο. Λαμβάνονται 20.4g καρβονυλογλωριδίου. (Απόδοση 98%). Σ.τ.: 54-56 °C.

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας³⁶ (7)

14g (0.07mol) του καρβονυλογλωριδίου 6 προστίθενται σε 50ml απόλυτης αιθανόλης και το διάλυμα φέρεται σε ήπιο βρασμό υπό ανάδευση για 90min. Στη συνέχεια η αιθανόλη εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα και τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, με διάλυμα Na_2CO_3 10%, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα

υποβάλλεται σε κλασματική απόσταξη, οπότε λαμβάνονται 13g άχρωμου υγρού. (Απόδοση 89%). Σ.ζ.: 146-148 °C/21 mm.

1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντανόλη³⁷ (8)

Σε αναδευόμενο διάλυμα 1,4-δισ(βρωμομαγνησιο)βουτανίου παρασκευασμένου με το συνήθη τρόπο από 12.5g (0.06mol) 1,4-διβρωμοβουτανίου και 3.12g (0.13 Gratom) τορνευμάτων μαγνησίου σε 100ml άνυδρου THF, προστίθενται στάγδην και σε ατμόσφαιρα αργού 10.4g (0.05mol) του αιθυλεστέρα **7** σε 60ml άνυδρου THF. Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα και την επόμενη υδρολύεται υπό ψύξη με κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl. Παραλαμβάνεται η οργανική στιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με πεντάνιο και αφήνεται υπό ψύξη για μια νύχτα και το στερεό που σχηματίζεται παραλαμβάνεται με διήθηση. (Απόδοση 7.9g λευκού προϊόντος 72%). Σ.τ.: 94-96 °C. IR: ν(OH) 3470-3350cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.28 (complex m, 23H, 2,3,4,5,6,7,8,9,10-H, 2,3,4,5-H_C), 5.20 (br.s, 1H, OH).

1-(1-Κυκλοπεντενυλο)τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκάνιο³⁸ (9)

Μίγμα 10.8g (0.05mol) της αλκόλης **8** και 8g (0.05mol) τριχλωροξικού οξέος σε 100ml χλωροφορμίου φέρεται σε βρασμό για 3h και στη συνέχεια αποχύνεται σε μίγμα 100ml υδατικού διαλύματος αμμωνίας 25% και 100g πάγου. Η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε απόσταξη και λαμβάνονται 8.4g αλκενίου υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση 85%). Σ.ζ.: 90-92 °C/0.03 mm. Σ.τ. 38-39 °C (MeOH).

1-Κυκλοπεντυλοτρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκάνιο³⁸ (10)

Σε διάλυμα 6.1g (0.03mol) της ολεφίνης **9** σε 80ml απόλυτης αιθανόλης, προστίθενται 100mg οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams και το μίγμα υποβάλλεται σε καταλυτική υδρογόνωση σε θερμοκρασία δωματίου υπό πίεση 45psi για 3h. Στη συνέχεια, ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε απόσταξη για να δώσει 6.1g του υδρογονάνθρακα **10** υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση σχεδόν ποσοτική). Σ.ζ.: 95 °C/0.03 mm. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.12-1.75 (m, 21H, 2,4,6,8,9,10 H, 1,2,3,4,5 H_C), 1.85-2.00 (m, 3H, 3,5,7- H); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 25.32 (3,4-C_C), 25.75 (2,5-C_C), 28.75 (3,5,7-C), 33.91 (1-C), 37.54 (2,8,9-C), 40.48 (4,6,10-C), 51.58 (1-C_C).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ³⁸ (11)

Σε αναδευόμενο διάλυμα 7.8g (0.04mol) του 1-κυκλοπεντυλοαδαμαντανίου **10** σε 124ml πυκνού θειικού οξέος, προστίθεται στάγδην μίγμα 27g μυρμηκικού οξέος και 15g *tert*-βουτανόλης σε διάστημα 6h. Η ανάδευση συνεχίζεται για επιπλέον 15h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο και εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη, το λαμβανόμενο άμορφο καρβοξυλικό οξύ **11** διαλύεται σε 150ml τετραχλωράνθρακα και κατεργάζεται με 45ml υδατικής αμμωνίας 25%.το αμμωνιακό άλας που καθιζάνει παραλαμβάνεται με διήθηση, πλένεται με 10ml ψύχρης ακετόνης και απαιωρείται σε διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 18%. Το σχηματιζόμενο στερεό διηθείται, πλένεται με νερό και ξηραίνεται. Λαμβάνονται 7g καθαρού οξέος **11**. (Απόδοση 75%). Σ.τ.: 134-136 °C (μεθανόλη-νερό). IR (nujol): ν(C=O) 1680cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.45-1.95 (m, 21H, 2,4,6,8,9,10 H, 1,2,3,4,5 H_c), 2.02-2.25 (m, 2H, 5,7- H), 10.80 (br. s, 1H, CO₂H); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 25.36 (3,4-C_c), 25.62 (2,5-C_c), 28.24 (5,7-C), 34.25 (3-C), 36.18 (6-C), 38.40 (4,10-C), 39.27 (8,9-C), 41.20 (1-C), 41.54 (2-C), 51.09 (1-C_c), 183.69 (CO₂H).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανομεθανόλη (12)

Σε αναδευόμενο εναιώρημα LiAlH₄ (4.0g, 0.11mol) σε άνυδρο THF (150ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα καρβοξυλικού οξέος **11** (6.3g, 0.03mol) σε άνυδρο THF (40ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 3h σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα υδροξείδια του αργιλίου και του λιθίου απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερόκαι το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 6.1g της αλκοόλης **12** υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση 96%). Σ.ζ.: 115-117 °C/0.03 mm. IR (film): ν(OH) 3350-3200 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.12-1.58 (m, 22H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_c, OH), 1.92-2.02 (m, 2H, 5,7-H), 3.12 (s, 2H, *a*-H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 25.58 (3,4-C_c), 25.82 (2,5-C_c), 28.35 (5,7-C), 34.54 (3-C), 35.29 (1-C), 37.13 (6-C), 39.06 (4,10-C), 40.18 (8,9-C), 42.09 (2-C), 51.42 (1-C_c), 73.95 (*a*-C). Αναλ. Υπολ. για C₁₆H₂₆O (%): C, 81.99; H, 11.18; ευρ.: C, 81.72, H, 11.23.

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεϋδη (13)

Σε αναδευόμενο διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC) (5.5g, 0.02mol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (35ml) προστίθεται άπαξ το διάλυμα της αλκοόλης **12** (4g, 0.017mol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (10ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού, σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5h. στη συνέχεια προστίθεται αιθέρας (100ml) και μετά από κατεργασία το μίγμα διηθείται μέσω βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου και στο συμπύκνωμα προστίθεται μίγμα αιθέρα 100ml)-*n*-πεντανίου (50ml). Το προκύπτον διάλυμα διηθείται μέσω δεύτερης βραχείας στήλης διοξειδίου του

πυριτίου και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Λαμβάνονται 3.2g (απόδοση 88%) της καρβοξαλδεΐδης **13** υπό μορφή ανοιχτοκίτρινου ελαιώδους υγρού, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω κάθαρση για το επόμενο στάδιο. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1722 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.74-1.05 (br. m, 4H, 3,4- H_c), 1.18-1.35 (br. m, 4H, 2,5- H_c), 1.39-1.72 (dm, 13H, 2,4,6,8,9,10-H, 1- H_c), 2.13 (br. s, 2H, 5,7-H), 9.34 (s, 1H, α -H), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 25.51 (3,4- C_c), 25.75 (2,5- C_c), 28.02 (5,7-C), 34.14 (3-C), 35.94 (4,10-C), 36.53 (6-C), 37.13 (1-C), 38.79 (2-C), 39.69 (8,9-C), 51.25 (1- C_c), 206.16 (C=O).

Υδροχλωρικό άλας του α -αμινο-3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (14a)

Μίγμα καρβοξαλδεΐδης **13** (1.8g, 7.6mmol), τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου (944mg, 9.5mol) και καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου ψευδαργύρου αναδεύεται μέχρι την εμφάνιση κίτρινου χρώματος, οπότε προστίθενται χλωροφόρμιο (3ml) και κορεσμένο διάλυμα αερίου αμμωνίας σε μεθανόλη (6.5ml). Στο μίγμα διαβιβάζεται άνυδρη αέριος αμμωνία για δέκα λεπτά και η ανάδευση συνεχίζεται σε αυτόκλειστο στους 70-75 °C για 20h. Μετά ψύξη οι διαλύτες εξατμίζονται, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα μετατρέπεται σε υδροχλωρικό άλας. (Απόδοση υδροχλωρικού άλατος 1.38g 61%). Σ.τ.: 198-199 °C (αιθανόλη-αιθέρας). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.16 (br. s, 2H, 3,4- $\text{H}_{c,ax}$), 1.25-1.50 (complex m, 19H, 2,4,6,8,9,10-H, 3,4- $\text{H}_{c,eq}$, 1,2,5- H_c), 1.99 (s, 2H, 5,7-H), 4.27 (s, 1H, α -H), 9.25 (br. s, 3H, NH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 24.88 (3,4- C_c), 25.03 (2,5- C_c), 27.47 (5,7-C), 34.07 (3-C), 35.31 (6-C), 35.53 (1-C), 36.78 (4-C), 36.95 (10-C), 38.53 (1-C), 39.78 (2-C), 50.03 (1- C_c), 50.41 (α -C), 115.23 (CN). Αναλ. Υπολ. για $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$ (%): C, 69.25; H, 9.23; N, 9.50; ευρ. (%) C, 69.34; H, 9.36; N, 9.46.

Υδροχλωρικό άλας του α -μεθυλαμινο-3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανακετονιτριλίου (14b)

Σε αναδευόμενο εναιώρημα κυανιούχου νατρίου (588mg, 12mmol) και υδροχλωρικής μεθυλαμίνης (810mg, 12mmol) σε μίγμα $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, 9:1 (5ml), προστίθεται διάλυμα της καρβοξαλδεΐδης **13** (1.4g, 6mmol) σε DMSO (10ml) και το μίγμα της αντίδρασεως αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ατμόσφαιρα αργού για 48h και στη συνέχεια στους 60 °C για 7h. Στη συνέχεια προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα μετατρέπεται σε υδροχλωρικό άλας. (Απόδοση υδροχλωρικού άλατος 1.11g 60%). Σ.τ.: 179-182 °C (αιθανόλη-αιθέρας). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.21-1.32 (br. s, 2H, 3,4- $\text{H}_{c,ax}$), 1.35-1.70 (very complex m, 19H, 2,4,6,8,9,10-H, 3,4- $\text{H}_{c,eq}$, 5,6- H_c), 2.08 (s, 2H, 5,7-H), 2.68 (s, 3H, CH_3), 3.26-3.78 (very br. s, 1H, NH), 4.51 (s, 1H, α -H), 9.55-10.50 (very br. s, 1H, NH), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 25.00 (3,4- C_c), 25.12 (2,5- C_c), 27.61 (5,7-C), 33.38 (CH_3), 34.23 (3-C), 35.38 (6-C), 36.13 (1-C), 37.43 (4-C), 37.70 (10-C), 38.61 (8,9-C),

40.48 (2-C), 50.53 (1-C_c), 59.64 (*a*-C), 114.21 (CN); Αναλ. Υπολ. για C₁₈H₂₉ClN₂ (%): C, 69.99; H, 9.46; N, 9.07; ευρ.: (%) C, 70.32; H, 9.32; N, 9.10.

Δισυδροχλωρική 1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (15a)

Σε διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος του αμινονιτριλίου **14a** (2g, 6.8mmol) σε μεθανόλη (80ml) και κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος υδροχλωρίου (3ml), προστίθεται οξείδιο του λευκοχρύσου κατά Adams (200mg) και το μίγμα υποβάλλεται σε καταλυτική υδρογόνωση στους 60 °C υπό πίεση 50-60psi για 4h. Στη συνέχεια ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό, οπότε λαμβάνονται 2.3g της διυδροχλωρικής διαμίνης **15a**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 248-250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24-1.61 (complex m, 21H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_c), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 2.92 (m, 1H, *a*-H), 3.05 (m, 1H, *a*-H), 3.27 (m, 1H, β-H), 8.52 (s, 3H, NH₃), 8.74 (s, 3H, NH₃), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 24.89 (3,4-C_c), 25.08 (2,5-C_c), 27.59 (5,7-C), 33.93 (3-C), 35.10 (1-C), 35.52 (6-C), 36.41 (4-C), 36.67 (10-C), 37.94 (β-C), 38.62 (8-C), 38.72 (9-C), 39.72 (2-C), 50.60 (1-C_c), 57.97 (*a*-C). το δισυδροχλωρικό άλας **15a** κατεργάζεται με διάλυμα καυστικού νατρίου 50% μέχρι ισχυρώς αλκαλικής αντίδρασεως και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Η βάση χρησιμοποιείται, ως έχει, στο επόμενο στάδιο.

Δισυδροχλωρική 1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-N¹-μέθυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (15b)

Η δισυδροχλωρική διαμίνη **15b** παρασκευάστηκε με υδρογόνωση του νιτριλίου **14b**, με παρόμοιο τρόπο όπως και η διυδροχλωρική διαμίνη **15a**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 192-194 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.63 (complex m, 21H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_c), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.99 (m, 1H, *a*-H), 3.10-3.22 (dm, 2H, β-H), 8.00-9.20 (very br. s, 5H, NH₃, NH₂), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.00 (3,4-C_c), 25.19 (2,5-C_c), 27.73 (5,7-C), 34.08 (3-C), 34.74 (CH₃), 35.52 (6-C), 35.10 (1-C), 36.52 (4-C, β-C), 36.76 (10-C), 38.23 (8,9-C), 39.69 (2-C), 50.71 (1-C_c), 67.07 (*a*-C).

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-ιμιδαζόλιο (1a)

Η διαμίνη **15a** (340mg, 1.3mmol) διαλύεται σε απόλυτη αιθανόλη (10ml) και στο διάλυμα προστίθεται οξική φορμαμίδίνη (170mg, 1.7mmol). Το μίγμα αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα αργού σε θερμοκρασία δωματίου για 24h και στους 50 °C για επιπλέον 24h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, το υπόλειμμα κατεργάζεται με διάλυμα HCl 4% (30ml) και το προκύπτον μίγμα πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η υδατική φάση αλκαλοποιείται με διάλυμα NaOH 4% και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται υπό κενό. Λαμβάνονται 251mg (απόδοση 71%) της βάσεως **1a**, η οποία μετατρέπεται σε φουμαρικό άλας. Σ.τ.: 202-204 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.76-0.85 (m, 1H, 2-H_{ax}), 1.05-1.10 (m, 2H, 3,4-H_{c,ax}), 1.23-1.55 (complex m, 18H, 1,2,5-H_c, 3,4-H_{c,eq}, 2-H_{eq}, 4,6,8,9,10-H), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 3.69-3.73 (m, 2H, 4-H_{im}), 3.79-

3.84 (m, 1H, 5-H_{im}), 6.49 (s, 2H, CH=, fumarate), 8.44 (s, 1H, 2-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.01 (3,4-C_c), 25.18 (2,5-C_c), 27.64 (5,7-C), 33.83 (3-C), 35.47 (1-C), 36.04 (6-C), 36.23 (4-C), 36.42 (10-C), 39.09 (8-C), 39.30 (9-C), 39.74 (2-C), 43.97 (4-C_{im}), 50.68 (1-C_c), 66.03 (5-C_{im}), 135.00 (CH=, fumarate), 156.99 (2-C_{im}), 167.72 (CO₂H, fumarate). Αναλ. Υπολ. για C₂₂H₃₂N₂O₄ (%): C, 68.01; H, 8.30; N, 7.21; ευρ.: (%) C, 68.05; H, 8.17; N, 6.97.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-2-μεθυλ-1*H*-ιμιδαζόλιο (1b)

Η ιμιδαζολίνη **1b** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **15a** με την υδροχλωρική ακεταμιδίνη. Απόδοση 67%. Σ.τ.: 133-135 °C (αιθέρας), υδροχλωρικό άλας σ.τ.: 239-241 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05-1.10 (m, 1H, 2-H_{ax}), 1.22-1.56 (complex m, 20H, 1,2,3,4,5-H_c, 2-H_{eq}, 4,6,8,9,10-H), 2.02 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.19 (s, 3H, CH₃), 3.68-3.71 (m, 2H, 4-H_{im}), 3.77-3.81 (m, 1H, 5-H_{im}), 10.38 (s, 2H, 2xNH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.84 (CH₃), 25.02 (3,4-C_c), 25.17 (2,5-C_c), 27.61 (5,7-C), 33.83 (3-C), 35.48 (1-C), 36.00 (6-C), 36.24 (4,10-C), 39.04 (8-C), 39.26 (9-C), 39.93 (2-C), 43.96 (4-C_{im}), 50.70 (1-C_c), 66.10 (5-C_{im}), 167.33 (2-C_{im}). Αναλ.. Υπολ. για C₁₉H₃₁ClN₂ (%): C, 70.67; H, 9.68; N, 8.68, ευρ.: (%) C, 70.32; H, 9.98; N, 8.54.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1*H*-ιμιδαζόλιο (1c)

Η ιμιδαζολίνη **1c** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **15b** με την οξική φορμαμιδίνη. Απόδοση 70%. Φουμαρικό άλας σ.τ.: 173-175 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-1.18 (d, 1H, 2-H_{ax}), 1.25-1.65 (complex m, 20H, 2-H_{eq}, 1,2,3,4,5-H_c, 4,6,8,9,10-H), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.49-3.54 (m, 1H, 5-H_{im}), 3.75-3.78 (~d, 2H, 4-H_{im}), 6.46 (s, 2H, CH=, fumarate), 8.02 (s, 1H, 2-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 24.47 (3,4-C_c), 24.66 (2,5-C_c), 27.19 (5-C), 27.25 (7-C), 33.33 (3-C), 35.42 (6-C), 36.31 (4-C), 36.56 (1-C, CH₃), 36.63 (10-C), 38.34 (8-C), 38.48 (9-C), 39.81 (2-C), 47.73 (4-C_{im}), 50.28 (1-C_c), 70.42 (5-C_{im}), 134.62 (CH=, fumarate), 159.89 (2-C_{im}), 177.21 (CO₂H, fumarate); Αναλ.. Υπολ. για C₂₃H₃₄N₂O₄ (%): C, 68.63; H, 8.51; N, 6.96, ευρ.: (%) C, 68.35; H, 9.02; N, 6.93.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1,2-διμεθυλ-1*H*-ιμιδαζόλιο (1d)

Η ιμιδαζολίνη **1d** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **15b** με την υδροχλωρική ακεταμιδίνη. Απόδοση 52%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.07-1.10 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.16-1.20 (m, 4H, 2,3,4,5-H_{c,ax}), 1.26-1.43 (complex m, 14H, 1-H_c, 2,3,4,5-H_{c,eq}, 2-H_{eq}, 4,8,9,10-H), 1.52 (br. s, 2H, 6-H), 1.87 (s, 3H, 2-CH₃), 1.97 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.80 (s, 3H, 1-CH₃), 2.86-2.91 (~t, 1H, 5-H_{im}), 3.52-3.56 (m, 2H, 4-H_{im}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 14.73 (2-CH₃), 24.96 (3,4-C_c), 25.37 (2,5-C_c), 28.47 (5,7-C), 34.26 (3-C), 36.89 (6-C), 37.29 (1-CH₃), 37.60 (1-C), 38.11 (4-C), 38.35 (10-C), 39.73 (8-C), 39.90 (9-C), 41.58 (2-C), 51.33 (1-C_c), 53.70 (4-C_{im}), 73.34 (5-C_{im}), 166.20 (2-C_{im}). Υδροχλωρικό άλας

σ.τ.: 244-245 °C (αιθανόλη-αιθέρας). Αναλ. Υπολ. για C₂₀H₃₃ClN₂ (%): C, 71.29; H, 9.87; N, 8.31, ευρ.: (%) C, 71.45; H, 10.01; N, 8.35.

3-Κυκλοπεντυλο-α-φαινυλαμινο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανακετονιτρίλιο (16)

Μίγμα καρβοξαλδεϋδης **13** (1.1g, 4.7mmol), ανιλίνης (338mg, 4.7mmol) και τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου (482mg, 4.9mmol) σε ακετονιτρίλιο (8ml) αναδεύεται υπό ατμόσφαιρα αργού, σε θερμοκρασία δωματίου για 45h. Στη συνέχεια προστίθεται κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου και το προκύπτον μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Οι συνενωμένες οραγανικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με αιθέρα-*n*-πεντάνιο και το μίγμα αφήνεται στο ψυγείο για μια νύχτα. Το νιτρίλιο **16** παραλαμβάνεται με διήθηση και πλένεται με ψυχρό *n*-πεντάνιο. Απόδοση 1.1g (70%). Σ.τ.: 120-122 °C (αιθέρας-*n*-πεντάνιο). ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.27-1.72 (very complex m, 22H, 1,2,3,4,5-H_c, 2,4,6,8,9,10-H, NH), 2.15 (s, 2H, 5,7-H), 3.85 (s, 1H, *a*-H), 6.72-6.74 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 6.83-6.87 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.22-7.26 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 25.61 (3,4-C_c), 25.71 (2,5-C_c), 28.59 (5,7-C), 34.96 (3-C), 36.50 (6-C), 37.09 (1-C), 38.68 (4,10-C), 39.53 (8-C), 39.58 (9-C), 41.99 (2-C), 51.22 (1-C_c), 57.27 (*a*-C), 114.41 (2,6-C_{ar}), 118.49 (CN), 120.03 (4-C_{ar}), 129.65 (3,5-C_{ar}), 145.73 (1-C_{ar}). Αναλ. Υπολ. για C₂₃H₃₀N₂ (%): C, 82.59; H, 9.04; N, 8.37; ευρ.: (%) C, 82.76; H, 9.13; N, 8.46.

1-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-*N*¹-φαινυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (17)

Σε αναδευόμενο διάλυμα του νιτρίλιου **16** (1g, 3mmol) σε άνυδρο THF (15ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα βορανίου σε THF (18 ml, 1M, 18mmol), υπό ψύξη και ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασεως φέρεται σε ήπιο βρασμό υπό ατμόσφαιρα αργού για 2h. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό στάγδην στους 0 °C μέχρι να σταματήσει ο αφρισμός. Ο οργανικός διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται διάλυμα HCl 18% (30ml). Το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 4h, ώστε να υδρολυθεί το σύμπλοκο της βοραζίνης που σχηματίστηκε. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται και αλκαλοποιείται με διάλυμα NaOH 40%. Η βάση **17** που απελευθερώνεται, εκχυλίζεται με αιθέρα, οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Λαμβάνονται 800mg (απόδοση 79%) του **17** υπό παχύρευστη ελαιώδη μορφή, το οποίο χρησιμοποιείται ως έχει για επόμενο στάδιο. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18-1.54 (very complex m, 24H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_c, NH₂, NH), 1.98 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.74 (s, 2H, β-H), 3.48-3.51 (s, 1H, *a*-H), 6.54-6.60 (m, 3H, 2,4,6-H_{ar}), 7.06-7.10 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 25.59 (3,4-C_c), 25.80 (2,5-C_c), 28.89 (5,7-C), 34.57 (3-C), 34.74 (1-C), 37.02 (6-C), 40.05 (4,10-C), 40.79 (8,9-C), 43.96 (2-C), 51.40 (*a*-C, 1-C_c), 56.41 (β-C), 112.73 (2,6-C_{ar}), 116.87 (4-C_{ar}), 129.30 (3,5-C_{ar}), 149.37 (1-C_{ar}).

Δισυδροχλωρική N^1 -κυκλοεξυλο-1-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (18)

Το διυδροχλωρικό άλας της διαμίνης **18** παρασκευάζεται με υδρογόνωση μεθανολικού διαλύματος του υδροχλωρικού άλατος του αμινονιτριλίου **16**, παρουσία κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος υδροχλωρίου και οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και υπό πίεση 40-50psi για 2h. . Στη συνέχεια ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα αντιστοιχεί στο διυδροχλωρικό άλας της διαμίνης **18**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 223-225 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27-1.74 (very complex m, 26H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_C, 2,3,4,5,6-H_{CX,ax}), 2.02 (s, 2H, 5,7-H), 2.09 (br. s, 2H, 3,5-H_{CX,eq}), 2.28-2.30 (m, 1H, 4-H_{CX,eq}), 2.41-2.52 (br. s, 2H, 2,6-H_{CX,eq}), 3.19-3.38 (complex m, 4H, α-H, β-H, 1-H_{CX,ax}), 7.75 (br. s, 1H, NH), 8.62 (br. s, 3H, NH₃), 9.57 (br. s, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 24.08 (3-C_{CX}), 24.30 (5-C_{CX}), 24.70 (4-C_{CX}), 25.02 (3,4-C_C), 25.21 (2,5-C_C), 27.71 (5,7-C), 27.98 (2-C_{CX}), 28.96 (6-C_{CX}), 34.12 (3-C), 35.42 (6-C), 35.92 (1-C), 36.44 (4-C), 36.71 (10-C), 38.28 (α-C), 38.67 (8-C), 39.15 (9-C), 39.55 (2-C), 50.68 (1-C_C), 57.44 (β-C), 62.24 (1-C_{CX}).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανομεθαναμίνη (19)

Σε αναδευόμενο εναιώρημα LiAlH₄ (160mg, 4.2mmol) σε άνυδρο THF, προστίθεται στάγδην διάλυμα του αμινονιτριλίου **16** (700mg, 2.1 mmol) σε άνυδρο THF (10ml) στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C για 1h και στη συνέχεια υδrolύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα υδροξείδια του αργιλίου και του λιθίου απομακρύνονται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 690mg (απόδοση σχεδόν ποσοτική) της ανιλίνης **19** υπό παχύρρευστη υποκίτρινη ελαιώδη μορφή. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.28-1.31 (m, 4H, 3,4-H_C), 1.42-1.63 (complex m, 18H, 1,2,5-H_C, 2,4,6,8,9,10-H, NH), 2.07 (s, 2H, 5,7-H), 2.82 (s, 2H, α-H), 6.62-6.69 (m, 3H, 2,4,6-H_{ar}), 7.15-7.19 (m, 2H, 3,5-H_{ar}).

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διυδρο-1-φαινυλ-1H-ιμιδαζόλιο (1e)

Η ιμιδαζολίνη **1e** παρασκευάζεται με επίδραση οξικής φορμαμιδίνης επί της διαμίνης **17** με παρόμοιο τρόπο όπως η ιμιδαζολίνη **1a**. Μετά την απομάκρυνση της αιθανόλης από το μίγμα της αντίδρασης, το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο αιθέρα και κατεργάζεται με αιθερικό διάλυμα υδροχλωρίου, οπότε προκύπτει το υδροχλωρικό άλας της ιμιδαζολίνης **1e**. Απόδοση 40%. Σ.τ.: 184-186 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26-1.28 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.37-1.62 (very complex m, 20H, 1,2,3,4,5-H_C, 2-H_{eq}, 4,6,8,9,10-H), 2.02 (s, 2H, 5,7-H), 2.93 (s, 3H, 4,5-H_{im}), 7.21 (br. s, 1H, 2-H_{im}), 7.38-7.40 (m, 5H, 2,3,4,5,6-H_{ar}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.42 (3,4-C_C), 25.63 (2,5-C_C), 28.34 (5,7-C), 33.95 (3-C), 34.50 (1-C), 36.35 (6-C), 39.53 (4,10-C), 39.58 (8,9-C), 42.48 (2-C), 51.11 (1-C_C), 62.18 (4,5-C_{im}), 120.76 (4-C_{ar}), 125.56 (2-C_{im}) 129.85

(2,3,5,6- C_{ar}), 141.51 (1- C_{ar}). Αναλ. Υπολ. για $C_{24}H_{33}ClN_2$ (%): C, 74.87; H, 8.64; N, 7.28, ευρ.: (%) C, 74.48; H, 8.92; N, 7.34.

1-Κυκλοεξυλο-5-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1*H*-ιμιδαζόλιο (1f)

Η ιμιδαζολίνη **1f** παρασκευάζεται με επίδραση οξικής φορμαμιδίνης επί της διαμίνης **18** με παρόμοιο τρόπο όπως και για την παρασκευή της ιμιδαζολίνης **1a**. Απόδοση 40%. Υδροχλωρικό άλας σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22-2.14 (very complex m, 33H, 1,2,3,4,5- H_c , 2,3,4,5,6- H_{cx} , 2,4,5,6,7,8,9,10- H), 3.24-3.30 (br. s, 1H, 1- H_{cx}), 3.80-3.83 (m, 1H, 5- H_{im}), 3.91-3.97 (m, 2H, 4- H_{im}), 8.82 (s, 1H, 2- H_{im}), 10.96 (s, 1H, 3- H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 24.53 (3,4,5- C_{cx}), 24.57 (3,4- C_c), 25.26 (2,5- C_c), 27.59 (5,7- C), 30.86 (2,6- C_{cx}), 33.78 (3- C), 34.26 (6- C), 35.83 (4- C), 36.10 (10- C), 37.73 (1- C), 38.42 (8- C), 39.31 (9- C), 39.83 (2- C), 45.73 (4- C_{im}), 50.51 (1- C_c), 58.38 (1- C_{cx}), 68.48 (5- C_{im}), 157.19 (2- C_{im}). Αναλ. Υπολ. για $C_{24}H_{39}ClN_2$ (%): C, 73.72; H, 10.05; N, 7.16, ευρ.: (%) C, 74.01; H, 10.12; N, 7.23.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1*H*-2-ιμιδαζολαμίνη (1g)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της διαμίνης **15a** (770mg, 2.9mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (10ml) προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη διάλυμα βρωμιούχου κυανογόνου σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (5ml). Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού για 48h. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα κατεργάζεται με άνυδρο αιθέρα, οπότε κρυσταλλώνει το υδροβρωμικό άλας. Απόδοση 77%. Σ.τ.: 224-225 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03-1.06 (d, 1H, 2- H_{ax}), 1.19-1.46 (complex m, 18H, 1,2,3,4,5- H_c , 2- H_{eq} , 4,8,9,10- H), 1.54 (s, 2H, 6- H), 2.00 (s, 2H, 5,7- H), 3.35-3.55 (m, 3H, 4,5- H_{im}), 7.53 (s, 2H, NH_2), 7.85 (s, 1H, 1- H_{im}), 8.26 (s, 1H, 3- H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 25.49 (3- C_c), 25.52 (4- C_c), 25.66 (2,5- C_c), 28.14 (5,7- C), 34.29 (3- C), 35.99 (1- C), 36.63 (6- C), 36.94 (4- C), 37.11 (10- C), 39.65 (8- C), 39.78 (9- C), 40.49 (2- C), 42.78 (4- C_{im}), 51.19 (1- C_c), 64.16 (5- C_{im}), 159.87 (2- C_{im}). Αναλ. Υπολ. για $C_{18}H_{30}BrN_3 \times H_2O$ (%): C, 55.95; H, 8.35; N, 10.88, ευρ.: (%) C, 55.78; H, 8.54; N, 10.73.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1*H*-2-ιμιδαζολαμίνη (1h)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **1h** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1g**, αντιδρώντας τη διαμίνη **15b** με βρωμιούχο κυανογόνο. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 57%. Σ.τ.: 252-254 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15-1.24 (m, 3H, 3,4- $H_{c,ax}$, 2- H_{ax}), 1.34-1.55 (complex m, 16H, 1,2,5- H_c , 3,4- $H_{c,eq}$, 2- H_{eq} , 4,8,9,10- H), 1.55 (s, 2H, 6- H), 2.01 (s, 2H, 5,7- H), 3.40-3.43 (m, 1H, 5- H_{im}), 3.48-3.50 (m, 2H, 4- H_{im}), 7.86 (s, 1H, 3- H_{im}), 7.90 (s, 2H, NH_2), ¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 24.88 (3,4- C_c), 25.05 (2,5- C_c), 27.54 (5- C), 27.59 (7- C), 33.67 (3- C), 35.60 (CH_3), 35.90 (6- C), 36.49 (4- C), 36.84 (10- C), 37.51 (1- C), 38.79 (8- C), 38.99 (9- C), 40.09 (2- C), 41.58 (4- C_{im}), 50.52 (1- C_c), 69.86 (5- C_{im}),

159.66 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. (%) για C₁₉H₃₂BrN₃: C, 59.68; H, 8.44; N, 10.99, ευρ.: (%) C, 59.31; H, 8.55; N, 10.87.

5-(3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-φαινυλ-1*H*-2-ιμιδαζολαμίνη (1i)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **1i** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε και για τη σύνθεση της **1g**, αντιδρώντας τη διαμίνη **17** με βρωμιούχο κυανογόνο. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 82%. Σ.τ.: 186-188 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.35-1.56 (very complex m, 20H, 1,2,3,4,5-H_C, 2-H_{eq}, 4,6,8,9,10-H), 2.03 (s, 2H, 5,7-H), 2.72, 2.73 (s, s, 3H, 4,5-H_{im} rotamers), 3.26-6.00 (very br. s, 3H, NH₂, H_{im}), 6.64-6.66, 7.09 (~d, br. s, 1H, 4-H_{ar} rotamers), 7.17-7.18 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.33-7.37 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.03 (3,4-C_C), 25.22 (2,5-C_C), 27.94 (5,7-C), 33.69 (3-C), 34.10 (1-C), 36.03 (6-C), 39.24 (4,8,9,10-C), 42.15 (2-C), 50.72 (1-C_C), 55.84, 60.42 (4,5-C_{im} rotamers), 114.79, 118.73 (4-C_{ar} rotamers), 123.53 (2-C_{im}), 129.46 (2,3,5,6-C_{ar}), 142.22 (1-C_{ar}). Αναλ. Υπολ. για C₂₄H₃₄BrN₃ (%): C, 64.86; H, 7.71; N, 9.45, ευρ.: (%) C, 64.99; H, 64.63; N, 9.46.

1-Κυκλοεξυλο-5-(3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1*H*-2-ιμιδαζολαμίνη (1j)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **1j** παρασκευάζεται με επίδραση βρωμιούχου κυανογόνου επί της διαμίνης **18** με παρόμοιο τρόπο, όπως και για την παρασκευή της ιμιδαζολαμίνης **1g**. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 45%. Σ.τ.: 146-148 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08-1.68 (very complex m, 27H, 1,2,3,4,5-H_C, 3,4,5-H_{Cx}, 2,4,6,8,9,10-H), 1.74-1.89 (complex m, 4H, 2,6-H_{Cx}), 2.01 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.16-3.21 (m, 1H, 1-H_{Cx}), 3.46-3.53 (m, 1H, 4,5-H_{im}), 7.95 (br. s, 2H, NH₂), 8.23 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 24.33 (4-C_{Cx}), 25.02 (3,4-C_C), 25.31 (2,5-C_C), 25.53 (3-C_{Cx}), 26.00 (5-C_{Cx}), 27.65 (5,7-C), 29.27 (2-C_{Cx}), 30.24 (6-C_{Cx}), 33.78 (3-C), 35.87 (6-C), 36.07 (4-C), 36.50 (10-C), 37.39 (1-C), 38.64 (8-C), 39.63 (9-C), 40.18 (2-C), 42.09 (4-C_{im}), 50.65 (1-C_C), 59.92 (1-C_{Cx}), 68.45 (5-C_{im}), 157.75 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₄H₄₀BrN₃ (%): C, 63.99; H, 8.95; N, 9.33, ευρ.: (%) C, 64.06; H, 9.05; N, 9.23.

3-Βρωμο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (20)

Σε μίγμα βρωμίου (31.19g, 0.19mol) και τριχλωριούχου αργιλίου (3.5g, 0.026mol) προστίθεται υπό ανάδευση στους -5 °C και σε διάστημα 2-3h 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ **5** (3g, 0.017mol). Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα της αντιδράσεως παραμένει στους -5 με 0 °C για 5 ημέρες και στη συνέχεια αναδεύεται για 5h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατόπιν αποχύνεται σε 100-150ml πάγου-νερού και στο προκύπτον κατέργασμα η περίσσεια του βρωμίου εξουδετερώνεται με προσθήκη μεταδιθειώδους νατρίου. Το μίγμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο και από τις συνενωμένες χλωροφορμιακές στιβάδες το καρβοξυλικό οξύ **20** παραλαμβάνεται με διάλυμα NaOH 4% (3x50ml). Οι συνενωμένες αλκαλικές στιβάδες εκπλένονται με αιθέρα και οξινίζονται υπό ψύξη με διάλυμα HCl 18%. Μετά παραμονή στο ψυγείο για 3h το αποβληθέν καρβοξυλικό οξύ **20** παραλαμβάνεται με διήθηση και ξηραίνεται. Απόδοση 3.43g 78%. Σ.τ.: 142-143 °C.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (21)

Σε αναδευόμενο εναίωρημα τριχλωριούχου αργιλίου (6.1g, 45mmol) σε άνυδρο βενζόλιο (80ml) προστίθεται στάγδην στους -10 °C διάλυμα 3-βρωμο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος **20** (3.43g, 13mmol) σε άνυδρο βενζόλιο (46ml). Η ανάδευση συνεχίζεται στους -10 °C για 1h και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα. Την επόμενη ακολουθεί ανάδευση στους 50 °C για 2h και μετά ψύξη το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε μίγμα 150ml πάγου και 150ml υδροχλωρικού οξέος 37%. Παραλαμβάνεται η βενζολική στιβάδα και η υδατική φάση εκχυλίζεται με βενζόλιο. Οι συνενωμένες βενζολικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται υπό κενό. Λαμβάνονται 3.33g λευκοκίτρινου στερεού (απόδοση σχεδόν ποσοτική). Σ.τ.: 163-164 °C.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανομεθανόλη (22)

Η αλκοόλη **22** παρασκευάζεται με αναγωγή του καρβοξυλικό οξύ **21** με LiAlH₄, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία όπως και για την παρασκευή της αλκοόλης **12** από το καρβοξυλικό οξύ **11**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 67-68 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.42-1.50 (m, 5H, 4,10-H, OH), 1.59 (br. s, 2H, 2-H), 1.62-1.65 (complex m, 2H, 6-H), 3.21 (s, 2H, α-H), 7.08-7.09 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.11-7.39 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 28.87 (5,7-C), 35.60 (3-C), 36.28 (6-C), 36.60 (1-C), 38.26 (4,10-C), 42.71 (8,9-C), 44.69 (2-C), 73.52 (α-C), 124.82 (3,5-C_{ar}), 125.62 (4-C_{ar}), 128.10 (2,6-C_{ar}), 156.56 (1-C_{ar}); IR (nujol): ν(OH) 3325 cm⁻¹. Αναλ. Υπολ. για C₁₇H₂₂O (%): C, 84.25; H, 9.15, ευρ.: (%) C, 84.35; H, 9.26.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεΐδη (23)

Η αλδεΐδη **23** παρασκευάζεται με οξειδωση της αλκοόλης **22** με τη βοήθεια χλωροχρωμικού πυριδινίου, με παρόμοιο τρόπο όπως και για την παρασκευή της αλδεΐδης **13**. Απόδοση 70% υποκίτρινου κρυσταλλικού στερεού, το οποίο χρησιμοποιείται σε επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Σ.τ.: 57-58 °C. IR (nujol): ν(C=O) 1721 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.65-1.73 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.78-1.90 (m, 4H, 8,9-H), 1.80 (br. s, 2H, 2-H), 2.21-2.22 (m, 2H, 5,7-H), 7.11-7.15 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.25-7.30 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}), 9.33 (s, 1H, α-H), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 27.89 (5,7-C), 35.24 (4,10-C), 35.71 (6-C), 36.03 (3-C), 40.94 (2-C), 41.88 (8,9-C), 45.73 (1-C), 124.59 (3,5-C_{ar}), 125.82 (4-C_{ar}), 128.07 (2,6-C_{ar}), 149.74 (1-C_{ar}), 205.05 (C=O).

Υδροχλωρικό άλας του α-αμινο-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανακετονιτρίλιου (24a)

Το αμινονιτρίλιο **24a** συντίθεται από την καρβοξαλδεΐδη **23**, με παρόμοιο τρόπο όπως το αμινο νιτρίλιο **14a**. Απόδοση 78%. Σ.τ.: 200-202 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56-1.64 (m, 2H, 6-H), 1.66-1.76 (complex m, 6H, 2,4,10-H), 1.78-1.88 (complex m, 4H, 8,9-H), 2.21 (br. s, 2H, 5,7-H), 4.46 (s, 1H, α-H), 7.18-7.20 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.31-7.33 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.38-7.39 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 9.10 (s, 3H, NH₃), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 27.96 (5,7-C), 34.72 (6-C), 36.09 (1-C), 36.26 (3-C), 36.34 (4-C), 36.54 (10-C),

41.30 (8-C), 41.38 (9-C), 42.40 (2-C), 50.05 (*a*-C), 115.25 (CN), 124.76 (3,5-C_{ar}), 125.90 (4-C_{ar}), 128.18 (2,6-C_{ar}), 149.35 (1-C_{ar}). Αναλ. Υπολ. για C₁₈H₂₃ClN₂ (%): C, 71.39; H, 7.66; N, 9.25, ευρ.: (%) C, 71.45; H, 7.73; N, 9.51

Υδροχλωρικό άλας του α -μεθυλαμινο-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανακετονιτρίλιου (24b)

Το αμινονιτρίλιο **24b** συντίθεται από την καρβοξαλδεΰδη **23**, με παρόμοιο τρόπο όπως το αμινο νιτρίλιο **14b**. Απόδοση 90%. Σ.τ.: 154-155 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.61-1.70 (m, 2H, 6-H), 1.74-1.77 (m, 4H, 4,10-H), 1.84-1.87 (m, 4H, 8,9-H), 1.94-1.97 (m, 2H, 2-H), 2.22 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.71 (s, 3H, CH₃), 4.62 (s, 1H, *a*-H), 7.18-7.21 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.30-7.34 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.40-7.42 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 10.13 (br. s, 2H, NH₂), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 27.99 (5,7-C), 33.38 (CH₃), 34.68 (6-C), 36.40 (1-C), 36.58 (3-C), 36.79 (4-C), 37.18 (10-C), 41.26 (8-C), 41.33 (9-C), 42.87 (2-C), 59.51 (*a*-C), 114.11 (CN), 124.78 (3,5-C_{ar}), 125.90 (4-C_{ar}), 128.17 (2,6-C_{ar}), 149.27 (1-C_{ar}). Αναλ. Υπολ. για C₁₉H₂₅ClN₂ (%): C, 72.02; H, 7.95; N, 8.84, ευρ.: (%) C, 72.22; H, 8.06; N, 8.79.

Δισυδροχλωρική 1-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (25a)

Η δισυδροχλωρική διαμίνη **25a** παρασκευάζεται από την υδρογόνωση του νιτρίλιου **24a**, με παρόμοιο τρόπο όπως και η δισυδροχλωρική διαμίνη **18**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.51-1.82 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.16 (s, 2H, 5,7-H), 2.95-3.00 (m, 1H, β -H), 3.12-3.13 (m, 1H, *a*-H), 3.33-3.37 (m, 1H, β -H), 7.16-7.20 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.33 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.37-7.42 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 8.52 (br. s, 3H, NH₃), 8.63 (br. s, 3H, NH₃), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 27.93 (5,7-C), 35.63 (1-C), 35.80 (6-C), 35.90 (4-C), 36.02 (10-C), 36.23 (3-C), 36.78 (β -C), 41.35 (8-C), 41.49 (9-C), 42.24 (2-C), 58.08 (*a*-C), 124.73 (3-C_{ar}), 124.87 (5-C_{ar}), 125.75 (4-C_{ar}), 128.04 (2-C_{ar}), 128.18 (6-C_{ar}), 149.49 (1-C_{ar}).

Δισυδροχλωρική N¹-μεθυλο-1-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (25b)

Η δισυδροχλωρική διαμίνη **25b** παρασκευάζεται με υδρογόνωση του αμινονιτρίλιου **24b**, με παρόμοιο τρόπο όπως και η δισυδροχλωρική διαμίνη **18**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 177-178 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40-1.86 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.03 (s, 2H, 5,7-H), 2.73 (s, 3H, CH₃), 3.05-3.10 (m, 1H, *a*-H), 3.15-3.28 (m, 1H, β -H), 3.30-3.38 (m, 1H, β -H), 7.16-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.32 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.42-7.44 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 8.68 (br. s, 3H, NH₃), 8.87 (br. s, 1H, NH), 9.63 (br. s, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 27.91 (5,7-C), 34.74 (CH₃), 35.79 (1-C), 36.01 (6-C), 36.26 (β -C), 36.37 (3-C), 36.68 (4,10-C), 41.16 (8-C), 41.22 (9-C), 41.96 (2-C), 66.97 (*a*-C), 125.00 (3,5-C_{ar}), 125.65 (4-C_{ar}), 128.02 (2,6-C_{ar}), 146.66 (1-C_{ar}).

4,5-Διϋδρο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-ιμιδαζόλιο (2a)

Η ιμιδαζολίνη **2a** παρασκευάζεται με τον ίδιο τρόπο, όπως και η ιμιδαζολίνη **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **25a** με οξική φορμαμίδίνη. Απόδοση 60%. Υδροχλωρικό άλας σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.37-1.82 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.16 (s, 2H, 5,7-H), 3.70-3.74 (m, 1H, 5-H_{im}), 3.77-3.93 (m, 2H, 4-H_{im}), 7.15-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.32 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.37-7.39 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 8.60 (s, 1H, 2-H_{im}), 10.57 (s, 1H, 1-H_{im}), 10.68 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 27.96 (5,7-C), 35.27 (6-C), 35.57 (4-C), 35.73 (10-C), 35.93 (3-C), 36.01 (1-C), 41.60 (8-C), 41.89 (9-C), 42.33 (2-C), 43.73 (4-C_{im}), 65.75 (5-C_{im}), 124.75 (3,5-C_{ar}), 125.67 (4-C_{ar}), 128.05 (2,6-C_{ar}), 149.96 (1-C_{ar}), 157.01 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₁₉H₂₅ClN₂ (%): C, 72.02; H, 7.95; N, 8.84, ευρ.: (%) C, 72.32; H, 8.25; N, 8.90.

4,5-Διϋδρο-2-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-ιμιδαζόλιο (2b)

Η ιμιδαζολίνη **2b** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **25a** με την υδροχλωρική ακεταμίδίνη. Απόδοση 59%. Διφουμαρικό άλας σ.τ.: 142-143 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.33-1.83 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.16 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.69-3.88 (very complex m, 3H, 4,5-H_{im}), 6.50 (s, 4H, difumarate), 7.15-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.28-7.32 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.37-7.39 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 8.75-11.50 (very br. s, 5H, 4xCOOH, 1-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.91 (CH₃), 28.01 (5,7-C), 35.37 (6-C), 35.42 (3-C), 35.81 (4,10-C), 38.23 (1-C), 41.62 (8-C), 41.98 (9-C), 42.62 (2-C), 44.20 (4-C_{im}), 66.07 (5-C_{im}), 124.78 (3,5-C_{ar}), 125.69 (4-C_{ar}), 128.08 (2,6-C_{ar}), 134.94 (CH=, difumarate), 150.10 (1-C_{ar}), 167.41 (2-C_{im}), 167.49 (C=O). Αναλ.. Υπολ. για C₂₈H₃₄N₂O₄ (%): C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32, ευρ.: (%) C, 63.93; H, 6.64; N, 5.48.

4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-ιμιδαζόλιο (2c)

Η ιμιδαζολίνη **2c** συντίθεται με την ίδια μέθοδο, όπως η ιμιδαζολίνη **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **25b** με οξική φορμαμίδίνη. Απόδοση 71%. Υδροχλωρικό άλας σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40-1.88 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.16 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.26 (s, 3H, CH₃), 3.78-3.87 (m, 2H, 4-H_{im}), 3.92-3.96 (m, 1H, 5-H_{im}), 7.16-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.32 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.38-7.40 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 8.58 (s, 1H, 2-H_{im}), 10.68 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 28.04 (5,7-C), 35.08 (6-C), 36.06 (4-C), 36.24 (10-C), 37.05 (CH₃), 37.36 (3-C), 38.26 (1-C), 41.43 (8,9-C), 42.19 (2-C), 45.52 (4-C_{im}), 70.54 (5-C_{im}), 124.79 (3,5-C_{ar}), 125.68 (4-C_{ar}), 128.08 (2,6-C_{ar}), 150.00 (1-C_{ar}), 159.73 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₀H₂₇ClN₂ (%): C, 72.60; H, 8.22; N, 8.47, ευρ.: (%) C, 72.80; H, 8.76; N, 8.42.

4,5-Διϋδρο-1,2-διμεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-ιμιδαζόλιο (2d)

Η ιμιδαζολίνη **2d** συντίθεται με την ίδια μέθοδο, όπως η ιμιδαζολίνη **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **25b** με υδροχλωρική ακεταμίδίνη. Απόδοση 95%. Υδροχλωρικό άλας σ.τ.: 248-250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.87 (dm, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.16 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.25 (s, 3H, 2-CH₃), 3.26 (s,

3H, 1-CH₃), 3.69-3.71 (m, 1H, 4-H_{im}), 3.74-3.81 (m, 1H, 5-H_{im}), 3.88-3.96 (m, 1H, 4-H_{im}), 7.16-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.33 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.38-7.40 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 10.71 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.86 (2-CH₃), 28.02 (5,7-C), 35.14 (6-C), 35.63 (1-CH₃), 35.78 (4-C), 36.05 (1,3,10-C), 41.53 (8,9-C), 42.06 (2-C), 43.75 (4-C_{im}), 71.54 (5-C_{im}), 124.77 (3,5-C_{ar}), 125.68 (4-C_{ar}), 128.08 (2,6-C_{ar}), 150.02 (1-C_{ar}), 168.38 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₁H₂₉ClN₂ (%): C, 73.13; H, 8.47; N, 8.12, ευρ.: (%) C, 73.31; H, 8.54; N, 7.98.

4,5-Διϋδρο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (2e)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **2e** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1g**, αντιδρώντας τη διαμίνη **25a** με βρωμιούχο κυανογόνο. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 82%. Σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31-1.70 (dm, 10H, 4,6,8,9,10-H), 1.79 (br. s, 2H, 2-H), 2.15 (s, 2H, 5,7-H), 3.46-3.54 (m, 2H, 4-H_{im}), 3.59-3.63 (m, 1H, 5-H_{im}), 7.15-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.33 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.36-7.38 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 7.52 (s, 2H, NH₂), 7.86 (s, 1H, 1-H_{im}), 8.28 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 28.01 (5,7-C), 35.42 (6-C), 35.71 (4-C), 36.01 (1,3,10-C), 41.73 (2-C), 41.91 (4-C_{im}), 42.33 (8-C), 42.82 (9-C), 63.59 (5-C_{im}), 124.71 (3,5-C_{ar}), 125.63 (4-C_{ar}), 128.10 (2,6-C_{ar}), 150.07 (1-C_{ar}), 159.85 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₁₉H₂₆BrN₃ (%): C, 60.64; H, 6.96; N, 11.17, ευρ.: (%) C, 60.43; H, 7.23; N, 11.18.

4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-(3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (2f)

Η ιμιδαζολίνη **2f** συντίθεται με την ίδια μέθοδο, όπως η ιμιδαζολίνη **1g**, με επίδραση βρωμιούχου κυανογόνου επί της διαμίνης **25b**. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 85%. Σ.τ.: >270 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40-1.84 (complex dm, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 2.15 (s, 2H, 5,7-H), 3.02 (s, 3H, 3CH₃), 3.48-3.58 (m, 3H, 4,5-H_{im}), 7.15-7.19 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.32 (m, 2H, 2,6-H_{ar}), 7.36-7.38 (m, 2H, 3,5-H_{ar}), 7.89 (s, 1H, 3-H_{im}), 7.92 (s, 2H, NH₂), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 28.02 (5,7-C), 35.28 (6-C), 35.70 (CH₃), 36.02 (1,3-C), 36.39 (4,10-C), 36.98 (2-C), 41.67 (4-C_{im}), 42.48 (8,9-C), 64.91 (5-C_{im}), 124.70 (3,5-C_{ar}), 125.67 (4-C_{ar}), 128.10 (2,6-C_{ar}), 150.06 (1-C_{ar}), 159.81 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₀H₂₈BrN₃ (%): C, 61.54; H, 7.23; N, 10.16, ευρ.: (%) C, 61.52; H, 7.62; N, 10.54.

Δισυδροχλωρική 1-(3-κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλ)-1,2-αιθανοδιαμίνη (26a)

Η δισυδροχλωρική διαμίνη **26a** παρασκευάζεται με υδρογόνωση του υδροχλωρικού άλατος του αμινονιτριλίου **24a** σε μεθανόλη, παρουσία κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος υδροχλωρίου και οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams, στους 60 °C και υπό πίεση 55psi για 8h. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 210-212 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.80-0.92 (m, 3H, 1,3,5-H_{cx,ax}), 1.03-1.16 (m, 3H, 2,4,6-H_{cx,ax}), 1.21-1.24 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.36-1.44 (m, 5H, 2-H_{eq}, 8,9-H), 1.52 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.58-1.62 (~d, 2H, 2,6-H_{cx,eq}), 1.72-1.74(~d, 3H, 3,4,5-H_{cx,eq}), 2.02 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.92-2.95 (m, 1H, β-H), 3.03 (m, 1H, α-H), 3.25-3.28 (m, 1H, β-H), 8.49 (br. s, 3H, NH₃), 8.70 (br. s, 3H, NH₃), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.63 (3,5-

C_{CX}), 26.37 (4-C_{CX}), 26.65 (2,6-C_{CX}), 27.83 (5,7-C), 34.53 (3-C), 35.32 (1-C), 35.67 (6-C), 36.48 (4-C), 36.74 (10-C), 37.86 (8-C), 38.04 (9-C, β -C), 39.46 (2-C), 47.88 (1-C_{CX}), 58.16 (α -C).

Δισυδροχλωρική 1-(3-κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-N¹-μεθυλ-1,2-αιθανοδιαμίνη (26b)

Η δισυδροχλωρική διαμίνη **26b** παρασκευάζεται με υδρογόνωση του υδροχλωρικού άλατος του αμινονιτριλίου **24b**, με παρόμοιο τρόπο όπως και η δισυδροχλωρική διαμίνη **26a**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 176-177 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85-1.06 (m, 3H, 1,3,5-H_{CX,ax}), 1.08-1.11 (m, 3H, 2,4,6-H_{CX,ax}), 1.37-1.74 (very complex m, 17H, 2,3,4,5,6-H_{CX,eq}, 2,4,6,8,9,10-H), 2.03 (s, 2H, 5,7-H), 2.70 (s, 3H, CH₃), 3.10 (m, 1H, α -H), 3.15-3.17 (m, 1H, β -H), 3.25 (m, 1H, β -H), 7.80-8.23 (br. s, 1H, NH), 8.73 (br. s, 3H, NH₃), 9.62 (br. s, 1H, NH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.64 (3,5-C_{CX}), 26.34 (4-C_{CX}), 27.32 (2,6-C_{CX}), 27.84 (5,7-C), 34.39 (3-C), 36.54 (1-C), 35.47 (CH₃), 36.47 (6-C), 37.24 (4-C), 37.53 (10-C), 38.76 (8,9-C, β -C), 40.17 (2-C), 47.86 (1-C_{CX}), 67.06 (α -C).

5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-ιμιδαζόλιο (3a)

Η ιμιδαζολίνη **3a** παρασκευάζεται ακολουθώντας την ίδια διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της ιμιδαζολίνης **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **26a** με οξική φορμαμίδίνη. Απόδοση 45%. Υδροχλωρικό άλας σ.τ.: 253-255 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84-0.89 (m, 3H, 1,3,5-H_{CX,ax}), 1.04-1.14 (m, 3H, 2,4,6-H_{CX,ax}), 1.23-1.28 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.31-1.41 (m, 5H, 2-H_{eq}, 8,9-H), 1.46-1.49 (~d, 2H, 2,6-H_{CX,eq}), 1.53 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.58-1.72(m, 3H, 3,4,5-H_{CX,eq}), 2.01 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.70-3.73 (m, 2H, 4-H_{im}), 3.80-3.85 (m, 1H, 5-H_{im}), 8.60 (s, 1H, 2-H_{im}), 10.63 (s, 1H, 1-H_{im}), 10.64 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.67 (3,5-C_{CX}), 26.34 (4-C_{CX}), 26.63 (2,6-C_{CX}), 27.76 (5,7-C), 34.28 (3-C), 35.56 (1-C), 36.02 (6-C), 36.21 (4-C), 36.38 (10-C), 38.17 (8-C), 38.42 (9-C), 39.15 (2-C), 43.69 (4-C_{im}), 47.85 (1-C_{CX}), 65.91 (5-C_{im}), 156.91 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₁₉H₃₁ClN₂ (%): C, 70.67; H, 9.68; N, 8.68, ευρ.: (%) C, 70.83; H, 9.78; N, 8.80.

5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (3b)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **3b** παρασκευάζεται ακολουθώντας την ίδια διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της ιμιδαζολίνης **1g**, αντιδρώντας τη διαμίνη **26a** με βρωμιούχο κυανογόνο. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 85%. Σ.τ.: 244-245 °C (αιθανόλη-αιθέρας).); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84-0.89 (m, 3H, 1,3,5-H_{CX,ax}), 1.04-1.14 (m, 3H, 2,4,6-H_{CX,ax}), 1.21-1.24 (~d, 1H, 2-H_{ax}), 1.32-1.42 (m, 5H, 2-H_{eq}, 8,9-H), 1.53 (br. s, 2H, 2,6-H_{CX,eq}), 1.58-1.61(m, 3H, 3,4,5-H_{CX,eq}), 1.71 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 3.44-3.50 (m, 3H, 4,5-H_{im}), 7.52 (br. s, 2H, NH₂), 7.83 (br. s, 1H, 1-H_{im}), 8.23 (br. s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.68 (3,5-C_{CX}), 26.10 (4-C_{CX}), 26.63 (2,6-C_{CX}), 27.79 (5,7-C), 34.46 (3-C), 35.28 (1-C), 35.92 (6-C), 36.12 (4-C), 36.40 (10-C), 38.10 (8-C), 38.24 (9-C), 39.17 (2-C), 42.03 (4-C_{im}), 47.62 (1-C_{CX}), 63.47 (5-C_{im}), 159.02 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₁₉H₃₂BrN₃ (%): C, 59.68; H, 8.44; N, 10.99, ευρ.: (%) C, 59.55; H, 8.79; N, 11.01.

5-(3-Κυκλοεξυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)-4,5-διϋδρο-1-μεθυλ-1*H*-2-ιμιδαζολαμίνη (3c)

Η 2-αμινοϊμιδαζολίνη **3c** παρασκευάζεται με επίδραση βρωμιούχου κυανογόνου επί της διαμίνης **26b**, ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1g**. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 77%. Σ.τ.: >250 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.82-0.90 (m, 3H, 1,3,5-H_{CX,ax}), 1.03-1.23 (m, 5H, 2,4,6-H_{CX,ax}, 2-H), 1.28-1.70 (very complex m, 15H, 2,3,4,5,6-H_{CX,eq}, 4,6,8,9,10-H), 2.08 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.99 (s, 3H, CH₃), 3.38-3.50 (complex m, 3H, 4,5-H_{im}), 7.86 (s, 1H, 3-H_{im}) 7.91 (s, 2H, NH₂), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 25.84 (3,5-C_{CX}), 26.50 (4-C_{CX}), 26.80 (2,6-C_{CX}), 27.98 (5,7-C), 34.41 (3-C), 35.88 (CH₃), 36.20 (6-C), 36.82 (4-C), 37.15 (10-C), 37.91 (1-C), 38.37 (8-C), 38.48 (9-C), 39.47 (2-C), 41.82 (4-C_{im}), 48.01 (1-C_{CX}), 70.21 (5-C_{im}), 159.95 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₀H₃₄BrN₃ (%): C, 60.60; H: 8.65; N: 10.60, ευρ.: (%) C, 60.46; H, 8.95; N, 10.37.

4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινόλη (28)

Σε αναδευόμενο διάλυμα φαινόλης (720mg, 7.8mmol) σε 24ml τριφθοροξικού οξέος προστίθεται άπαξ 1-αδαμαντανόλη **27** (1.2g, 7.2mmol). Το μίγμα αναδεύεται για μια νύχτα σε ατμόσφαιρα αργού, ενώ στα πρώτα 10min εμφανίζεται θόλωμα. Την επομένη το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού (100ml) και το αποβληθέν στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση πλένεται με νερό, με διάλυμα Na₂CO₃ και μετά πάλι με νερό. Ξηραίνεται υπεράνω πεντοξειδίου του φωσφόρου, οπότε λαμβάνονται 1.52g φαινόλης **28** (απόδοση 85%). Σ.τ.: 180-182 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.71 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.80 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 2.01 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 6.66-6.84 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), 7.11-7.13 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.6Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), 9.11 (br. s, 1H, OH).

Τριφθορομεθανοσουλφονικός εστέρας της 4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινόλης (29)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της φαινόλης **28** (2.28g, 10mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (20ml) προστίθεται πυριδίνη και το μίγμα (1.6g, 20mmol) και το μίγμα ψύχεται στους 0 °C. Σε ατμόσφαιρα αργού προστίθεται στάγδην διάλυμα τριφθορομεθανοσουλφονικού ανυδρίτη (3.4g, 12mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (5ml). Μετά από ανάδευση επί 1h το αντιδρών μίγμα αραιώνεται με αιθέρα και οξινίζεται με διάλυμα HCl 10%. Η οργανική φάση πλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃, κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na₂SO₄ και εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης και με τη χρήση μίγματος *n*-εξανίου-αιθέρα 4:1 ως διαλύτη εκλούσεως λαμβάνονται 3.04g παχύρευστου υγρού (απόδοση 84%), το οποίο κρυσταλλώνει υπό ψύξη. Σ.τ.: 40-42 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.73-1.82 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.89-1.90 (br. d, 6H, 2,8,9-H), 2.12 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 7.19-7.21 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~9.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), 7.41-7.43 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~9.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 28.95 (3,5,7-C), 36.39 (1-C), 36.73 (4,6,10-C), 43.24 (2,8,9-C), 115.73, 122.11, 124.22, 125.24 (CF₃), 120.87 (2,6-C_{ar}), 126.94 (3,5-C_{ar}), 147.55 (4-C_{ar}), 151.93 (1-C_{ar}).

4,4,5,5-Τετραμεθυλο-2-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλο]-2H-1,3,2-διοξαβορολάνιο (32)

1,1'-Δις(διφαινυλοφωσφινό)φερροκενοδιχλωροπαλλάδιο ($\text{PdCl}_2\text{dppf}_2$) (**31**) (170mg, 0.23 mmol) προστίθεται σε άνυδρο διοξάνη (40ml) και στο αναδευόμενο μίγμα προστίθεται διαδοχικά τριφθορομεθανοσουλφονικός εστέρας **29** (2.8g, 7.77mmol), τριαιθυλαμίνη (2.4g, 23.3mmol) και πινακολβορόνιο **30** (3g, 23.3mmol). Το αναδευόμενο μίγμα φέρεται σε βρασμό υπό ατμόσφαιρα αργού για 2h και στη συνέχεια αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα. Το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύεται σε *n*-εξάνιο και διηθείται μέσω Na_2SO_4 . Το διήθημα εξατμίζεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται. Κατά την έκλυση με μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 8:2 λαμβάνονται 1.56g βορονικού εστέρα **32** ως λευκού στερεού (απόδοση 60%). Σ.τ.: 211-213 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (s, 12H, 4xCH₃), 1.74-1.81 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.93 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.10 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 7.38-7.40 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), 7.77-7.79 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}).

1-(4-Βρωμοφαινυλο)τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκάνιο (33)

Σε αναδευόμενο διάλυμα βορονικού εστέρα **32** (1.22g, 3.57mmol) σε αιθανόλη (80ml) προστίθεται διάλυμα βρωμιούχου χαλκού (2.4g, 10.64mmol) σε νερό (36ml) και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 7h. Η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό, προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης και με διαλύτη εκλούσεως *n*-εξάνιο λαμβάνονται 730mg του αρυλοβρωμιδίου **33**, (απόδοση 70%) ως λευκού στερεού. Σ.τ.: 102-104 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-1.81 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.88 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.10 (s, 3H, 3,5,7-H), 7.22-7.25 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), 7.42-7.44 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 28.99 (3,5,7-C), 36.20 (1-C), 36.81 (4,6,10-C), 43.19 (2,8,9-C), 119.39 (4- C_{ar}), 126.96 (2,6- C_{ar}), 131.23 (3,5- C_{ar}), 150.50 (1- C_{ar}).

4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεΰδη (35) Μέθοδος Α

Σε αναδευόμενο διάλυμα αρυλοβρωμιδίου **33** (1.08g, 3.7mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15ml) προστίθεται στάγδην, στους -80 °C και σε ατμόσφαιρα αργού, διάλυμα *n*-βουτυλολιθίου 1.6M σε *n*-εξάνιο (3ml, 4.5mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται στους -80 °C για 2h. Στη συνέχεια προστίθεται διμεθυλοφορμαμίδιο (2ml) στους -80 °C και η ανάδευση συνεχίζεται μέχρις ότου το αντιδρών μίγμα φτάσει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά υδρόλυση υπό ψύξη με HCl 10%, το τετραϋδροφουράνιο εξατμίζεται, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 9:1. Λαμβάνονται 445mg της

αλδεΐδης (απόδοση 50%). Σ.τ.: 105-107 °C. IR (nujol): $\nu(\text{OH})$ 1698 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.74-1.83 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.93 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.12 (s, 3H, 3,5,7-H), 7.52-7.54 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}$ ~8.6Hz, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}$ ~0Hz, 3,5- H_{ar}), 7.82-7.84 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}$ ~8.6Hz, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}$ ~0Hz, 2,6- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 28.89 (3,5,7-C), 36.75 (4,6,10-C), 37.08 (1-C), 42.98 (2,8,9-C), 125.76 (3,5- C_{ar}), 129.86 (2,6- C_{ar}), 134.24 (1- C_{ar}), 158.66 (4- C_{ar}), 192.25 (C=O).

1-(4-Μεθυλοφαινυλο)τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκάνιο (36)

Ο υδρογονάνθρακας **36** παρασκευάζεται ακολουθώντας την ίδια διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της φαινόλης **28**, αντιδρώντας την αλκοόλη **27** με τολουόλιο. Σ.τ. 86-88 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.76-1.80 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.93 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.12 (s, 3H, 3,5,7-H), 3.35 (s, 3H, CH_3), 7.16-7.18 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}$ ~8.2Hz, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}$ ~0Hz, 3,5- H_{ar}), 7.82-7.84 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}$ ~8.2Hz, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}}$ ~0Hz, 2,6- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 21.02 (CH_3), 29.15 (3,5,7-C), 35.97 (1-C), 36.99 (4,6,10-C), 43.42 (2,8,9-C), 124.86 (2,6- C_{ar}), 128.95 (3,5- C_{ar}), 135.03 (4- C_{ar}), 148.61 (1- C_{ar}).

4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεΐδη (35) Μέθοδος Β

Σε διάλυμα του υδρογονάνθρακα **36** (1.2g, 5.3mmol) σε τετραχλωράνθρακα (30ml) προστίθεται πρόσφατα ανακρυσταλλωμένο *N*-βρωμοηλεκτριμίδιο (2.1g, 11.6mmol) και διβενζουλοϋπεροξείδιο (250mg). Το αναδευόμενο μίγμα φέρεται σε βρασμό για 3h και στη συνέχεια αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 20h. Μετά διήθηση από πτυχωτό ηθμό το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (50ml) και προστίθεται διάλυμα KOH σε νερό (10ml). Το αναδευόμενο μίγμα φέρεται σε βρασμό για 24h και μετά ψύξη το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνεται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 95:5, οπότε λαμβάνονται 150mg της αλδεΐδης **35**. (απόδοση 12%).

Υπερμαγγανική οξείδωση του 1-(π-τολυλ)αδαμαντανίου (36)

Σε αναδευόμενο διάλυμα KMnO_4 (8.38g, 53.1mmol) σε μίγμα πυριδίνης (40ml)- νερού (28ml) προστίθεται ο υδρογονάνθρακας **36** (2g, 8.8mmol). Το αντιδρών μίγμα αναδεύεται αρχικά σε θερμοκρασία δωματίου για 30min και στους 95-100 °C για 1.5h. Το αναδευόμενο μίγμα οξινίζεται υπό ψύξη μέχρι ισχυρώς όξινης αντιδράσεως με στάγδην προσθήκη διαλύματος υδροχλωρικού οξέος 15%. Στο μίγμα προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας (~100ml) και η ανάδευση συνεχίζεται για 15min. Ο πυρολουσίτης που σχηματίστηκε απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και ανακινείται, οπότε παραλαμβάνεται η οργανική στιβάδα. Ο πυρολουσίτης κατεργάζεται με οξικό αιθυλεστέρα (~100ml) και διηθείται. Το διήθημα μεταφέρεται στη διαχωριστική χοάνη που περιέχει τη μητρική υδατική στιβάδα και το μίγμα ανακινείται, οπότε παραλαμβάνεται η οργανική στιβάδα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται τρεις φορές και

οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με διάλυμα υδροχλωρίου 10% και με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται υπό κενό. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με πεντάνιο (~20ml) και το στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση. Λαμβάνονται 2.02g άμορφου 4-(1-αδαμαντυλο)βενζοϊκού οξέος **38**, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλο καθαρισμό για την παρασκευή της αλκοόλης **39**.

Για να διευκρινιστούν τα προϊόντα της υπερμαγγανικής οξείδωσης του υδρογονάνθρακα **36** το άμορφο καρβοξυλικό οξύ **38** κατεργάζεται με θειονυλογλωρίδιο (6ml) στους 60-65 °C για 45min. Το θειονυλογλωρίδιο αποακρύνεται υπό κενό και τα τελευταία ίχνη με τη βοήθεια άνυδρου βενζολίου. Στο υπόλειμμα προστίθεται απόλυτη αιθανόλη (20ml) και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 1h. Η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό και με κορεσμένο διάλυμα Na_2CO_3 , ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος *n*-εξανίου-αιθέρα 9:1 ως διαλύτη εκλούσεως. Εκλούεται πρώτα ο 4-(1-αδαμαντυλο)βενζοϊκός αιθυλεστέρας **38a**, ο οποίος λαμβάνεται ως κρυσταλλικό στερεό σε απόδοση 1.2g (48% ως προς τον υδρογονάνθρακα **36**). Σ.τ.: 118-119 °C. IR (nujol) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.36-1.40 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7\text{Hz}$, CH_3), 1.74-1.82 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.92 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 2.11 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 4.34-4.39 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7\text{Hz}$, CH_2O), 7.41-7.44 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.98-8.00 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 14.52 (CH_3), 28.97 (3,5,7-C), 36.83 (1,4,6,10-C), 43.07 (2,8,9-C), 60.83 (CH_2O), 125.03 (3,5- C_{ar}), 127.90 (1- C_{ar}), 129.57 (2,6- C_{ar}), 156.65 (4- C_{ar}), 166.85 (C=O). Στη συνέχεια εκλούεται ο 4-(3-υδροξυ-1-αδαμαντυλο)βενζοϊκός αιθυλεστέρας **38b** ως κρυσταλλικό στερεό σε απόδοση 500mg (20% ως προς τον υδρογονάνθρακα **36**). Σ.τ.: 84-85 °C. IR (nujol) $\nu(\text{OH})$ 3400 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1714 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.37-1.40 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7\text{Hz}$, CH_3), 1.64-1.72 (m, 2H, 6-H), 1.87-1.88 (~d, 4H, 8,9-H), 2.14-2.21 (m, 4H, 4,10-H), 2.30 (br. s, 2H, 2-H), 2.34-2.35 (m, 2H, 5,7-H), 4.34-4.39 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7\text{Hz}$, CH_2O), 7.39-7.41 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.99-8.00 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 14.49 (CH_3), 31.87 (5,7-C), 34.76 (6-C), 41.00 (1-C), 41.29 (8,9-C), 46.88 (4,10-C), 52.51 (2-C), 60.95 (CH_2O), 68.45 (3-C), 124.93 (3,5- C_{ar}), 128.52 (4- C_{ar}), 129.77 (2,6- C_{ar}), 153.93 (4- C_{ar}), 166.63 (C=O).

4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)βενζολομεθανόλη (**39**)

Η βενζυλική αλκοόλη **39** παρασκευάζεται με αναγωγή του άμορφου καρβοξυλικού οξέος **38** με LiAlH_4 κατά τρόπο ανάλογο με την αλκοόλη **12**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-εξανίου-αιθέρα 50:50 λαμβάνεται η αλκοόλη **39** ως κρυσταλλικό στερεό. Απόδοση 42% (ως προς τον υδρογονάνθρακα **36**). Σ.τ.: 104-116 °C. IR (nujol) $\nu(\text{OH})$ 3234 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (σ, 1H, OH), 1.74-1.82 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.92-1.93 (~d, 6H, 2,8,9-H), 2.11 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 4.66 (s, 2H, CH_2O), 7.32-7.34 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$, $J_{\text{AA'}}=J_{\text{BB'}} \approx 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.37-7.39 (d, 2H, AA'BB', $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}} \approx 8.4\text{Hz}$,

$J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 29.09 (3,5,7-C), 36.23 (1-C), 36.93 (4,6,10-C), 43.34 (2,8,9-C), 65.38 (CH_2O), 125.24 (3,5- C_{ar}), 127.09 (2,6- C_{ar}), 138.13 (4- C_{ar}), 151.13 (1- C_{ar}).

4-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)βενζολοκαρβοξαλδεϋδη (35) Μέθοδος Γ

Σύμφωνα με την παρούσα μέθοδο η αλδεϋδη **35** παρασκευάζεται με οξείδωση της αλκοόλης **39** κατά τρόπο ανάλογο με την αλδεϋδη **13**. Απόδοση 83%.

Υδροχλωρικό άλας του του α-μεθυλαμινο-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]ακετονοτριλίου (40)

Το νιτρίλιο **40** συντίθεται από την καρβοξαλδεϋδη **35**, με παρόμοιο τρόπο όπως το αμινονιτρίλιο **14b**. Απόδοση 80%. Σ.τ.: 238-241 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.76 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.86-1.87 (d, 6H, 2,8,9-H), 2.06 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.58 (s, 3H, CH_3), 6.01 (s, 1H, α -H), 7.51-7.53 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.66-7.68 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), 10.95 (br. s, 2H, NH_2), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 28.22 (3,5,7-C), 30.87 (CH_3), 36.04 (4,6,10-C), 41.88 (1-C), 42.31 (2,8,9-C), 50.74 (α -C), 115.18 (CN), 125.71 (3,5- C_{ar}), 129.18 (2,6- C_{ar}), 153.58 (4- C_{ar}), 170.71 (1- C_{ar}).

Διϋδροχλωρική N^1 -μεθυλ-1-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1,2-αιθανοδιαμίνη (41)

Σε διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος του νιτρίλιου **40** (1.25g, 3.9mmol) σε αιθανόλη (50ml) και κορεσμένου αιθανολικού διαλύματος υδροχλωρίου (5ml), προστίθεται οξείδιο του λευκοχρύσου κατά Adams (150mg) και το μίγμα υποβάλλεται σε καταλυτική υδρογόνωση υπό πίεση 55psi για 4.5h. Στη συνέχεια ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό, οπότε λαμβάνονται 1,33g της διϋδροχλωρικής διαμίνης **41**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: >250 °C (μεθανόλη-αιθέρας). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.73-1.74 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.87 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.06 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.34-3.39 (m, 1H, β -H), 3.62-3.67 (m, 1H, β -H), 4.49-4.52 (m, 1H, α -H), 7.46-7.48 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.59-7.61 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\sim 8.4\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\sim 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}), 8.54 (br. s, 3H, NH_3), 9.99 (br. s, 1H, NH), 10.44 (br. s, 1H, NH), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 28.25 (3,5,7-C), 30.16 (CH_3), 35.84 (1-C), 36.09 (4,6,10-C), 40.51 (β -C), 42.40 (2,8,9-C), 59.43 (α -C), 125.54 (3,5- C_{ar}), 128.87 (2,6- C_{ar}), 152.43 (1,4- C_{ar}).

4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1H-ιμιδαζόλιο (4a)

Η ιμιδαζολίνη **4a** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **41** με την οξική φορμαμίδίνη. Απόδοση 77%. Φουμαρικό άλας σ.τ.: 202-204 °C (αιθανόλη-αιθέρας). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.73-1.74 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.05 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.78 (s, 3H, CH_3), 3.57-3.63 (m, 1H, 4- H_{im}), 4.22-4.28 (m, 1H, 4- H_{im}), 4.85-4.90 (m, 1H, 5-

H_{im}), 6.48 (s, 2H, CH=, fumarate), 7.29-7.31 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), 7.40-7.43 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), 8.10 (br. s, 1H, 2-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 28.27 (3,5,7-C), 32.16 (CH₃), 35.69 (1-C), 36.12 (4,6,10-C), 42.52 (2,8,9-C), 56.97 (4-C_{im}), 64.90 (5-C_{im}), 125.36 (3,5-C_{ar}), 126.95 (2,6-C_{ar}), 135.09 (CH=, fumarate), 151.16 (1,4-C_{ar}), 158.11 (2-C_{im}), 167.79 (C=O). Αναλ. Υπολ. για C₂₄H₃₀N₂O₄ (%): C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82, ευρ.: (%) C, 70.46; H, 7.01; N, 6.58.

4,5-Διϋδρο-1,2-διμεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1H-ιμιδαζόλιο (4b)

Η ιμιδαζολίνη **4b** παρασκευάζεται ακολουθώντας τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της **1a**, αντιδρώντας τη διαμίνη **41** με την υδροχλωρική ακεταμιδίνη. Απόδοση 65%. Φουμαρικό άλας σ.τ.: 182-184 °C (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.73-1.74 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.86 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.05 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.32 (s, 3H, 2-CH₃), 2.75 (s, 3H, 1-CH₃), 3.53-3.59 (m, 1H, 4-H_{im}), 4.15-4.21 (m, 1H, 4-H_{im}), 5.03-5.09 (m, 1H, 5-H_{im}), 6.45 (s, 2H, CH=, fumarate), 7.32-7.34 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), 7.42-7.44 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.88 (2-CH₃), 28.27 (3,5,7-C), 30.75 (1-CH₃), 35.73 (1-C), 36.11 (4,6,10-C), 42.49 (2,8,9-C), 52.06 (4-C_{im}), 65.62 (5-C_{im}), 125.45 (3,5-C_{ar}), 127.16 (2,6-C_{ar}), 135.26 (CH=, fumarate), 151.69 (1,4-C_{ar}), 166.93 (2-C_{im}), 168.13 (C=O). Αναλ. Υπολ. για C₂₅H₃₂N₂O₄ (%): C, 70.73; H, 7.60; N, 6.60, ευρ.: (%) C, 70.26; H, 7.77; N, 6.39.

4,5-Διϋδρο-1-μεθυλο-5-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1H-2-ιμιδαζολαμίνη (4c)

Η 2-αμινοϊμιδαζολαμίνη **4c** παρασκευάζεται με επόδραση βρωμιούχου κυανογόνου επί της διαμίνης **41**, με παρόμοιο τρόπο όπως και για την παρασκευή της ιμιδαζολαμίνης **1g**. Απόδοση υδροβρωμικού άλατος 66%. Σ.τ.: 253-255 °C (dec) (αιθανόλη-αιθέρας). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72 (s, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.04 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.68 (s, 3H, CH₃), 3.30-3.38 (m, 1H, 4-H_{im}), 3.92-3.97 (m, 1H, 4-H_{im}), 4.86-4.91 (m, 1H, 5-H_{im}), 7.28-7.30 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), 7.41-7.43 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.2Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), 7.99 (s, 1H, 2-H_{im}), 8.15 (s, 1H, 3-H_{im}), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 28.25 (3,5,7-C), 29.14 (CH₃), 35.71 (1-C), 36.10 (4,6,10-C), 42.50 (2,8,9-C), 49.35 (4-C_{im}), 63.94 (5-C_{im}), 125.42 (2,6-C_{ar}), 126.99 (3,5-C_{ar}), 134.84 (4-C_{ar}), 151.41 (1-C_{ar}), 158.82 (2-C_{im}). Αναλ. Υπολ. για C₂₀H₂₈BrN₃ (%): C, 61.54; H, 7.23; N, 10.76, ευρ.: (%) C, 61.25; H, 7.42; N, 10.70.

4,5-Διϋδρο-2-[4-(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)φαινυλ]-1H-ιμιδαζόλιο (4d)

Σε αναδευόμενο διάλυμα της αλδεϋδης **35** (240mg, 1mmol) σε tert-βουτυλική αλκοόλη (10ml) προστίθεται αιθυλενοδιαμίνη (66.1mg, 1.1mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30min. Στη συνέχεια προστίθεται K₂CO₃ (417mg, 3mmol) και ιώδιο (318mg, 1.25mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 70 °C για 3h. Σε περίπτωση πλήρους αποχρωματισμού η περίσσεια του ιωδίου καταστρέφεται με προσθήκη υπό ψύξη μεταδιθειώδους νατρίου. Η tert-βουτανόλη απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και

το μίγμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο. Οι συνενωμένες χλωροφορμικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 280mg στερεού προϊόντος. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 161-163 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.72-1.81 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.89-1.90 (d, 6H, 2,8,9-H), 2.09 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 3.78 (s, 4H, 4,5-H_{im}), 5.04 (br. s, 1H, 1-H_{im}), 7.37-7.39 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 3,5-H_{ar}), 7.73-7.75 (d, 2H, AA'BB', J_{AB}=J_{A'B'}~8.4Hz, J_{AA'}=J_{BB'}~0Hz, 2,6-H_{ar}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 28.97 (3,5,7-C), 36.58 (1-C), 36.83 (4,6,10-C), 43.10 (2,8,9-C), 50.00 (4,5-C_{im}), 125.22 (3,5-C_{ar}), 127.08 (2,6-C_{ar}), 154.07 (1,4-C_{ar}), 165.04 (2-C_{im}). Η βάση μετατρέπεται σε φουμαρικό άλας. Σ.τ.: >250 °C (EtOH-Et₂O). Αναλ. Υπολ. για C₂₃H₂₈N₂O₄ (%): C, 69.67; H, 7.12; N, 7.07, ευρ.: (%) C, 69.40; H, 7.27; N, 6.88.

2-[3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο]-4,5-διϋδρο-1H-ιμιδαζόλιο (4e)

Σε αναδευόμενο διάλυμα 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλης (703mg, 3mmol) σε tert-βουτυλική αλκοόλη (24ml) προστίθεται K₂CO₃ (1.25g, 9mmol) και ιώδιο (1.9g, 7.5mmol) και το μίγμα φέρεται σε βρασμό για 8h. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα αιθυλενοδιαμίνης (271mg, 4.5mmol) σε tert-βουτυλική αλκοόλη (6ml) και το μίγμα βράζεται για επιπλέον 2h. Η tert-βουτυλική αλκοόλη απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το μίγμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διάλυτη έκλουσης μίγμα χλωροφορμίου-τριαιθυλαμίνης 10:1. Λαμβάνονται 450mg στερεού προϊόντος (απόδοση 55%). Σ.τ.: 178-180 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.19-1.23 (m, 2H, 3,4-H_{c,ax}), 1.41-1.44 (m, 11H, 8,9-H, 1,2,5-H_c, 3,4-H_{c,eq}), 1.53 (s, 2H, 6-H), 1.57-1.58 (m, 2H, 2-H), 1.68-1.76 (m, 4H, 4,10-H), 2.01-2.02 (m, 2H, 5,7-H), 3.49 (s, 4H, 4,5-H_{im}), 4.42 (very br. s, 1H, 1-H_{im}), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 25.34 (3,4-C_c), 25.58 (2,5-C_c), 28.53 (5,7-C), 34.44 (3-C), 35.99 (1-C), 36.40 (6-C), 39.45 (4,10-C), 40.21 (8,9-C), 43.31 (2-C), 49.50 (4,5-C_{im}), 51.18 (1-C_c), 174.63 (2-C_{im}). Η βάση μετατρέπεται σε φουμαρικό άλας. Σ.τ.: 167-168 °C (EtOH-Et₂O). Αναλ. Υπολ. για C₂₂H₃₂N₂O₄ (%): C, 68.01; H, 8.30; N, 7.21, ευρ.: (%) C, 68.43; H, 8.02; N, 7.33.

Δ.ΙΙ. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η αιματική μορφή του *Trypanosoma brucei* (στέλεχος Lister 427) καλλιεργήθηκε σε μέσο HMI-9 (Invitrogen) εμπλουτισμένο με 10% ο/ο εμβρυακό βοοειδή ορό (Biosera), πενικιλίνη/στρεπτομυκίνη (GibcoBRL) και β-μερκαπτοαιθανόλη (Sigma) στους 37 °C σε ατμόσφαιρα 5% CO₂⁵⁵. Για μελέτες αναστολής, έλαβε χώρα μια προκαταρκτική δοκιμασία για να προσδιοριστεί το εύρος των συγκεντρώσεων για την δραστηριότητα του καθενός από τα παράγωγα. Με βάση τις προηγούμενες πληροφορίες, τα παράσιτα διασπείρονται σε τρυβλία 96-οπών σε ποσότητα 2.5x10⁴ ανά ml σε ένα εύρος συγκεντρώσεων της

δοκιμαζόμενης ενώσεως (σε τουλάχιστον 5 τιμές του εύρους των συγκεντρώσεων) και τα τρυβλία επωάζονται στους 37 °C για 2 ημέρες. Στη συνέχεια, προστίθενται 20μL AlamarBlue™ σε κάθε τρυβλίο και τα τρυβλία επωάζονται στους 37 °C για μία νύχτα. Μετρείται ο φθορισμός σε ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης σε λ_{ex} 530nm και λ_{em} 585nm με ένα φράγμα στα 570nm (Molecular Devices).

Για τις δοκιμασίες κυτταροτοξικότητα, χρησιμοποιήθηκαν τρυβλία L6, σε σειρά σκελετικών μυών αρουραίων. Οι δοκιμασίες λαμβάνουν χώρα σε τρυβλία μικροτιτλοδοτήσεως χρησιμοποιώντας μια διαδικασία δύο σταδίων όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως. Τα κύτταρα του πρωτοζώου διασπείρονται σε ποσότητα 1×10^4 ανά ml και επωάζονται για 6 ημέρες στους 37 °C σε ένα εύρος συγκεντρώσεων της δοκιμαζόμενης ενώσεως. Στη συνέχεια, προστίθενται σε κάθε οπή του τρυβλίου 20μL alamarBlue™. Μετά από οκτάωρη επώαση, μετρείται ο φθορισμός όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Wikipedia the free encyclopedia. Trypanosoma. www.Wikipedia.org.
- 2 S. Krishna, A. Stich, *Medicine*, **2005**, 33, 50
- 3 A.H. Stich, P. Abel, S. Krishna, *BMJ*, **2002**, 325, 203
- 4 M. P Barrett, R. J. S. Burchmore, A. Stich, J. O Lazzari, A. C. Frasch, J. J. Cazzulo, S. Krishna, *The Lancet*, **2003**, 362, 1469
- 5 P. D. Marsden, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **1997**, 30,521
- 6 P. P. Simarro, A. Diarra, J. A. Ruiz Postigo, J. R. Franco, J. G. Jannin, *Plos Neglected Tropical Diseases*, **2011**, 5, e1007
- 7 P. G McKean, *Current Opinion in Microbiology*, **2003**, 6, 600
- 8 S. Vaughan, *Keith Gull, Journal of Cell Science*, **2003**, 116, 757
- 9 K. S. Ralston , K. L. Hill, *International Journal for Parasitology*, **2008**, 38, 869
- 10 A.P. Jackson, M. Sanders, A. Berry, J. McQuillan, M.A. Aslett, M.A. Quail, B. Chukualim, P. Capewell, A. MacLeod, S.E. Melville, W. Gibson, J.D. Barry, M. Berriman, C. Hertz-Fowler, *Plos Neglected Tropical Diseases*, **2010**, 4, e658
- 11 K. Gull, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8, 241
- 12 K. Vickerman, *British Medical Bulletin*, **1985**, 41, 105
- 13 *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*, Chapter 72, R.L. Guerrant, D.H.Walker, P. F.Weller, Philadelphia Churcill: Livingstone, **1999**, 774–784
- 14 G. Peter, E. Kennedy, *J Clin Invest*, **2004**, 113, 496
- 15 H. Tan, N. W Andrews, *Trends in Parasitology*, **2002**, 18, 427
- 16 C.A. Buscaglia , J.M. Di Noia , *Microbes Infect*, **2003**, 5, 419
- 17 A.M. Macedo, C.R. Machado, R.P. Oliveira, S.D.J. Pena , *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2004**, 99, 1
- 18 M.R. Briones, R.P. Souto, B.S. Stolf, Zingales, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1999**, 104, 219
- 19 F. Guhl, C. Jaramillo, G.A. Vallejo, F. Cárdenas-Arroyo, A. Aufderheide, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* , **2000**, 95, 553
- 20 A. Prata., *Lancet Infect Dis.*, **2001**, 1, 92
- 21 J.R. Coura, J.C. Dias., *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, **2009**, 104, 31
- 22 M. L. Higuchi, L. A. Benvenuti, M. M. Reis, Martin Metzger, *Cardiovascular Research*, **2003**, 60, 96
- 23 C. W. Carreras, D. V. Santi, *Biochemistry*, 1995, 64, 721

- 24 J.A. Frearson, S. Brand, S. P. McElroy, L. A. T. Cleghorn, O. Smid, L. Stojanovski, H. P. Price, M. L. S. Guthrie, L. S. Torrie, D. A. Robinson, I. Hallyburton, C. P. Mpamhanga, J. A. Brannigan, A. J. Wilkinson, M. Hodgkinson, R. Hui, W. Qiu, O. G. Raimi, D. M. F. van Aalten, R. Brenk, I. H. Gilbert, K. D. Read, A. H. Fairlamb, M.A.J. Ferguson, D.F. Smith, P.G. Wyatt, *Nature*, **2010**, 464, 728
- 25 S Brand, L.A.T. Cleghorn, S.P. McElroy, D.A. Robinson, V.C. Smith, I. Hallyburton, J.R. Harrison, N.R. Norcross, D. Spinks, T. Bayliss, S. Norval, L. Stojanovski, L.S. Torrie, J.A. Frearson, R.Brenk, A.H. Fairlamb, M.A.J. Ferguson, K.D. Read, P.G. Wyatt, I.H. Gilbert, *J Med Chem*, **2012**, 55, 140
- 26 G. Andriani, E. Amata, J. Beatty, Z. Clements, B. J. Coffey, G. Courtemanche, W. Devine, J. Erath, C.E. Juda, Z. Wawrzak, J.T. Wood, G.I. Lepesheva, A. Rodriguez, M.P. Pollastri, *J Med Chem*, **2013**, 56, 2556
- 27 E.R. Sharlow, T.A. Lyda, H.C. Dodson, G. Mustata, M.T. Morris, S.S. Leimgruber, K.-H. Lee, Y. Kashiwada, D. Close, J.S. Lazo, J.C. Morris, *Plos Neglected Tropical Diseases*, **2010**, 4, e659
- 28 R.O. Oduor, K.K. Ojo, G.P. Williams, F. Bertelli, J. Mills, L. Maes, D.C. Pryde, T. Parkinson, W.C. Van Voorhis, T.P. Holler, *Plos Neglected Tropical Diseases*, **2011**, 5, e1017
- 29 N. Baker, H.P. de Koning, P. Maser, D. Horn, *Trends in Parasitology*, **2013**, 29, 110
- 30 V. Delespaulx, H.P. de Koning, *Drug Resistance Updates*, **2007**, 10, 30
- 31 J. M. Kelly, A. M. Miles, A. C. Skinner, *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43, 985
- 32 I. Papanastasiou, A. Tsotinis, N. Kolocouris, S. R. Pathalingam, J. M. Kelly, *J Med Chem*, **2008**, 51, 1496
- 33 I. Papanastasiou, A. Tsotinis, G. B. Foscolos, S. R. Pathalingam, J. M. Kelly, *J Heterocycl Chem*, **2008**, 45, 1401
- 34 A. Koperniku, I. Papanastasiou, G. B. Foscolos, A. Tsotinis, M. C. Taylor, J. M. Kelly, *Med Chem Commun*, **2013**, 4, 856
- 35 H. Stetter, E. Rauschler, *Chem Ber*, **1960**, 93, 1161
- 36 S. Papaconstantinou-Garoufalas, G. B. Foscolos, E. Costakis, *Chim Chron New series*, **1984**, 13, 225
- 37 G. Fytas, N. Kolocouris, G. B. Foscolos, A. Vamvakides, *Eur J Med Chem*, **1991**, 26, 563
- 38 G. Fytas, P. Marakos, N. Kolocouris, G. B. Foscolos, N. Pouli, A. Vamvakides, S. Ikeda, E. De Clercq, *Il Farmaco*, **1994**, 49, 641
- 39 D. Kontonassios, G. Sandris, G. Tsatsas, *J Med Chem*, **1969**, 12, 170
- 40 H. Koch, W. Haaf, *Angew Chem*, **1960**, 72, 628
- 41 H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhome, *Chem Ber*, **1959**, 92, 1629

- 42 D. Tataridis, G. Fytas, A. Kolocouris, Ch. Fytas, N. Kolocouris, G.B. Foscolos, E. Padalco, J. Neyts, E. De Clercq, *Bioorg Med Chem Lett*, **2007**, 17, 692
- 43 W. L. Matser, D. A. Owens, W. T. Corner, D. Deitchman, H. C. Ferguson, R. J. Seidehamel, J. R. Young, *J Med Chem*, **1973**, 16, 901
- 44 H. Stetter, J. Mayer, *Chem Ber*, **1962**, 95, 667
- 45 V. V. Kovalev, E. A. Shokova, *Zh. Org. Khim*, **1985**, 21, 2085
- 46 A. V. Stepanov, A. P. Molchanov, R. K. Kostikov, *Russ J Org Chem*, **2007**, 43, 538
- 47 G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman, *Synthesis*, **2005**, 4, 547
- 48 M. Murata, T. Oyama, W. Watunabe, Y. Masuda, *J Org Chem*, **2000**, 65, 164
- 49 A. Suzuki, *J Organomet Chem*, **1999**, 576, 147
- 50 N. Miyaura, A. Suzuki, *J Org Chem*, **1993**, 58, 2201
- 51 T. Ishiyama, H. Kizuki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org Chem*, **1998**, 63, 4726
- 52 M. Ishihara, H. Togo, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1474
- 53 P. Gogoi, D. Konwar, *Tet Lett*, **2006**, 47, 79
- 54 P. Gogoi, P. Hazarika, D. Konwar, *J Org Chem*, **2005**, 70, 1935
- 55 H. Hirumi, H. Hirumi, *J. Parasitol*, **1989**, 75, 985