



**Εθνικό και Καποδιστριακό
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΥΔΡΑΖΟΝΕΣ ΤΗΣ 5-ΝΙΤΡΟ-2-ΦΟΥΡΑΛΔΕΪΔΗΣ ΜΕ
ΑΔΑΜΑΝΤΑΝΟΑΛΚΑΝΟΪΔΡΑΖΙΔΙΑ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΚΑΤΑ
ΤΩΝ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΕΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΦΩΣΚΟΛΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗΣ-ΣΟΦΙΑΣ
ΧΗΜΙΚΟΥ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2015

ΑΘΗΝΑ

Επιβλέπων

Ιωάννης Παπαναστασίου, Λέκτορας ΕΚΠΑ

Τριμελής επιτροπή Μ.Δ.Ε.

Ιωάννης Παπαναστασίου, Λέκτορας ΕΚΠΑ

Ανδρέας Τσοτίνης, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Παναγιώτης Μαράκος, Καθηγητής ΕΚΠΑ

*Στους γονείς μου
Γιώργο και Κατερίνα
για την στήριξή τους*

*Στους Βίκη, Αγγελική, Βίκυ,
Μαρίνα, Νάνσυ, Ευγενία και Σέργιο
για τη βοήθειά τους αυτά τα χρόνια*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ, υπό την επίβλεψη του Λέκτορα κ. Ιωάννη Παπαναστασίου.

Προς τον επιβλέποντα κ. Ιωάννη Παπαναστασίου θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και την εν γένει συμπαράστασή του κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της παρούσας εργασίας, Καθηγητές κ.κ. Ανδρέα Τσοτίνη και Παναγιώτη Μαράκο.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω επίσης προς τον Καθηγητή της Οργανικής Χημείας κ. Θωμά Μαυρομούστακο και το συνεργάτη του, υποψήφιο διδάκτορα κ. Tahsin Kellici για την πραγματοποίηση των υπολογισμών Μοριακής Μηχανικής.

Θεωρώ επίσης υποχρέωση μου να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Κ. Ιωάννη Κωστάκη για τη βοήθειά του κατά την εκτέλεση των αντιδράσεων σε συσκευή μικροκυμάτων.

Ευχαριστώ επίσης την Δρ. κ. Δήμητρα Μπενάκη για τη βοήθειά της στη λήψη των φασμάτων NMR.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή 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.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	3
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
I. Αφρικανικό Τρυπανόσωμα (<i>T. brucei</i>)	4
II. Αμερικανικό Τρυπανόσωμα (<i>T. cruzi</i>)	7
III. Φάρμακα κατά της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως	13
V. Αντοχή στη θεραπεία κατά της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως	19
A.VI. Σχεδιασμός των ενώσεων της παρούσας διατριβής	20
B. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
I. Αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες (3)	24
II. Αδαμαντανοαλκανοϋδραζίδια (2a-o)	33
III. N ² – Φουρφουρυλιδενοαδαμαντανοαλκανοϋδραζίδια (1)	36
Αντιπροσωπευτικά φάσματα NMR	46
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	70
Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	72
I. ΧΗΜΕΙΑ	72
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβονυλοχλωρίδιο (5)	72
1-Τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3a)	72
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3b)	73
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (7)	73
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεϋδη (8)	73
(E) 1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (9)	74
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3c)	74
Σπειρο[οξιρανο-2(2')- τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο] (11)	74
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεϋδη (12)	75
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (13)	75
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3d)	75
2- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλιδενοξικός αιθυλεστέρας (15)	76
2- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3e)	76
(E) 2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (16)	76
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3f)	77
1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντανόλη (17)	77

1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντένιο (18)	77
1-Κυκλοπεντυλοτρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκάνιο (19)	78
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (20)	78
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3g)	79
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (22)	79
π-Τολουολοσουλφονικός 3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλοδεκυλομεθυλεστέρας (23)	79
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετονιτρίλιο (24)	80
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικό οξύ (25)	80
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3h)	81
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεΐδη (27)	81
(E) 3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (28).....	82
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3i)	82
3-Βρωμο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (29)	82
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (30)	83
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3j)	83
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανομεθανόλη (32).....	83
π-Τολουολοσουλφονικός 3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκυλομεθυλεστέρας (33)...	84
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετονιτρίλιο (34)	84
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικό οξύ (35).....	84
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3k).....	85
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεΐδη (37).....	85
(E) 3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (38).....	85
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3l)	86
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδικαρβοξυλικό οξύ (39).....	86
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (3m).....	87
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιοξικό οξύ (40)	87
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιοξικός διαιθυλεστέρας (3n).....	87
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιμεθανόλη (47)	88
1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδικαρβοξαλδεΐδη (48)	88
(E,E) 1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιπροπενοϊκός διαιθυλεστέρας (49).....	88
1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιπροπανοϊκός διαιθυλεστέρας (3o).....	89
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2a)	89
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2b).....	90
1-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2c)	90
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2d)	90
2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2e).....	91

2-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2f).....	91
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2g).....	91
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2h).....	92
3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2i).....	92
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2j).....	92
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2k).....	93
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2l).....	93
1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδικαρβοϋδραζίδιο (2m).....	93
1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιακετοϋδραζίδιο (2n).....	94
1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιπροπανοϋδραζίδιο (2o).....	94
3-Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2p).....	95
<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Δις(1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβο)υδραζίδιο (50).....	95
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1a).....	95
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοακετοϋδραζίδιο (1b).....	96
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1c).....	96
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1d).....	97
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοακετοϋδραζίδιο (1e).....	97
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1f).....	98
3-Κυκλοπεντυλο- <i>N</i> ² -(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1g).....	98
3-Κυκλοπεντυλο- <i>N</i> ² -(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοακετοϋδραζίδιο (1h).....	99
5-Κυκλοπεντυλο- <i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1i).....	99
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1j).....	100
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοακετοϋδραζίδιο (1k).....	100
<i>N</i> ² -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1l).....	101
<i>N</i> ² , <i>N</i> ^{2'} -Δις (5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοδικαρβοϋδραζίδιο (1m).....	101

N^2, N^2 -Δις (5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3- τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοδιακετοϋδραζίδιο (1n)	102
N^2, N^2 -Δις(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοδιπροπανοϋδραζίδιο (1o)	102
3-Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο- N^2 -(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}] δεκανοακετοϋδραζίδιο (1p).....	103
N^2 -(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1q).....	104
N^2 -(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (1r)	104
N^2 -(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. ^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1s)	105
II ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ	105
III ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	107

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΥΔΡΑΖΟΝΕΣ ΤΗΣ 5-ΝΙΤΡΟ-2-ΦΟΥΡΑΛΔΕΪΔΗΣ ΜΕ ΑΔΑΜΑΝΤΑΝΟΑΛΚΑΝΟΪΔΡΑΖΙΔΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΤΡΥΠΑΝΟΣΩΜΙΑΣΕΩΝ

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση υδραζονών της 5-νιτρο-2-φουραλδεΐδης με αδαμαντανοαλκανοΐδραζίδια ποικίλης δομής. Ο σχεδιασμός των νέων ενώσεων πραγματοποιήθηκε με βάση το γεγονός ότι ορισμένα νιτροετεροαρωματικά παράγωγα, όπως το *nifurtimox* και το *benznidazol* παρουσιάζουν, εκλεκτική δράση κατά του *Trypanosoma cruzi*, όπως επίσης ότι διάφορα αζωτούχα αδαμαντανικά παράγωγα παρουσιάζουν δράση κατά του *Trypanosoma brucei*. Συγκεκριμένα, η σύνθεση των υδραζονών **1** της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε με την προοπτική εξαγωγής συμπερασμάτων σχετικά με την εκλεκτικότητα της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως έναντι του *T. brucei* και του *T. cruzi*. Επιπλέον, από τα αποτελέσματα της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως επιχειρείται η διερεύνηση του ρόλου διαφόρων δομικών χαρακτηριστικών επί της εκλεκτικότητας της δράσεως. Ως δομικά χαρακτηριστικά θεωρούνται ο αριθμός των μεθυλενίων που παρεμβάλλονται μεταξύ του καρβουΐδραζιδικού καρβονυλίου και του αδαμαντανικού σκελετού, η C₁ ή C₂-υποκατάσταση του αδαμαντανίου, η εισαγωγή υδρόφοβων υποκαταστατών και κυρίως η παρουσία ή η απουσία νιτρομάδας στο φουρανικό δακτύλιο.

Από συνθετικής πλευράς, η πορεία των αντιδράσεων περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. Παρασκευή των αδαμαντανοαλκανοϊκών αιθυλεστέρων **3**, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται 1-αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες, 2-αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες, 3-κυκλοπεντυλο και 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες και 1,3-αδαμαντανοδιαλκανοϊκοί διαιθυλεστέρες.
2. Παρασκευή των αδαμαντανοαλκανοΐδραζιδίων **2**, η οποία πραγματοποιείται κατά την επίδραση ένυδρης υδραζίνης επί των εστέρων **3** κυρίως σε διαιθυλενογλυκόλη και σε συσκευή μικροκυμάτων.
3. Σύνθεση των τελικών προϊόντων **1** με αντίδραση μεταξύ των καρβουΐδραζιδίων **2** και της 2-φουραλδεΐδης ή της 5-νιτρο-2-φουραλδεΐδης σε αιθανόλη.

Από τη μελέτη των φασμάτων ¹H και ¹³C-NMR προκύπτει ότι πολλές από τις καρβουΐδραζόνες **1** αποτελούν μίγματα διαμορφομερών, των οποίων η δομή μελετήθηκε και με μεθόδους μοριακής μηχανικής και κβαντομηχανικής.

Ο έλεγχος της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως απέδειξε ότι οι καρβουΐδραζόνες **1**, οι οποίες διαθέτουν νιτρομάδα είναι δραστικές σε επίπεδο συγκεντρώσεων nM και κατά των δύο ειδών του τρυπανοσώματος. Αντίθετα, τα παράγωγα **1q**, **1r** και **1s**, που δεν φέρουν νιτρομάδα επί του φουρανικού δακτυλίου, είναι πρακτικώς τελείως αδρανή και κατά των δύο ειδών του παρασίτου. Επιπλέον, τα C₁-υποκατατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα εμφανίζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα δράσεως κατά του *T. cruzi*, ενώ τα C₂-υποκατατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα εμφανίζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα δράσεως κατά του *T. brucei*. Τέλος, η εισαγωγή υδρόφοβου υποκαταστάτη (κυκλοπεντύλιο ή

φαινύλιο) στον C₃ των C₁-υποκατατεστημένων αδαμαντανικών παραγώγων φαίνεται ότι ενισχύει την αντιτρυπανοσωμιακή δράση.

ABSTRACT

HYDRAZONES OF 5-NITRO-2-FURALDEHYDE WITH ADAMANTANALKANOHYDRAZIDES WITH CHEMOTHERAPEUTIC INTEREST AGAINST TRYPANOSOMIASIS

In the context of the present MSc dissertation a series of hydrazones of 5-nitro-2-furaldehyde with adamantanalkanohydrazides were designed and synthesized. These molecules were designed on the basis that some nitroheteraromatic compounds, such as nifurtimox and benznidazol, are selective anti-*Trypanosome cruzi* agents, and a number of nitrogenous adamantane derivatives exhibit activity against *Trypanosoma brucei*. In particular, hydrazones **1** of the present dissertation were synthesized in order to draw conclusions regarding the selective action against *T. cruzi* and *T. brucei*. Moreover, based on the results on trypanocidal activity the role of various structural features in selectivity was investigated. As structural features we considered the number of methylene groups inserted between the carbohydrazidic carbonyl group and adamantane, C₁ or C₂-substitution of the adamantane skeleton, the introduction of hydrophobic groups and more importantly the presence or absence of the nitro-group in the C₅ of the furan ring.

From the synthetic point of view, the course of reactions comprises the following steps:

1. Preparation of adamantanalkanoic ethyl esters **3**, including 1- adamantanalkanoic ethyl esters, 2- adamantanalkanoic ethyl esters, 3- cyclopentyl and 3-phenyl-1-adamantanalkanoic ethyl esters and 1,3- adamantandialkanoic diethyl esters.
2. Preparation of adamantanalkanohydrazides **2**, by reacting hydrazine hydrate with esters **3**, mostly in diethylene glycol using a microwave apparatus.
3. Synthesis of the final products **1**, by reacting carbohydrazides **2** with either 2-furaldehyde or 5-nitro-2-furaldehyde in ethanol.

The study of the ¹H and ¹³C-NMR spectra revealed that most of the carbohydrazones **1** are mixtures of conformers, the structures of which were elucidated using molecular mechanics and quantum mechanical methods.

The trypanocidal activity assay proved that carbohydrazones **1**, which have a nitro-group, are active at nM scales against both *T. cruzi* and *T. brucei*. Conversely, derivatives **1q**, **1r** and **1s**, not bearing a nitro-group on the furan ring are practically inactive against both parasite types. In addition, C₁-substitued adamantane derivatives appear to be more selective active against *T. cruzi*, while C₂-substitued adamantane derivatives appear to be more selective against *T. brucei*. Lastly, the introduction of a hydrophobic substituent (either cyclopentyl or phenyl-group) on C₃ of the C₁-substitued adamantane derivatives appears to enhance the trypanocidal activity.

Α.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τρυπανόσωμα¹⁻³ είναι ένα μονοφυλετικό, μονοκυττάριο, παρασιτικό πρωτόζωο, που φέρει μαστίγιο και ανήκει στην οικογένεια των τρυπανοσωματιδών, της τάξεως των κινητοπλαστιδίων. Το τρυπανόσωμα μπορεί να μολύνει θηλαστικά συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Στους ανθρώπους το *Trypanosoma brucei* και το *Trypanosoma cruzi* είναι υπεύθυνα για την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση ή νόσο του ύπνου καθώς και για την Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση ή νόσο του Chagas, αντίστοιχα. Έντεκα εκατομμύρια άνθρωποι είναι μολυσμένοι και περισσότερο από 150 εκατομμύρια βρίσκονται σε κίνδυνο.

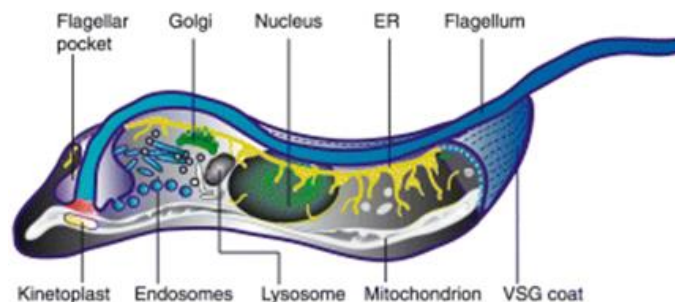
Υπεύθυνα για την Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση^{4,5} είναι τα υποείδη *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b. gambiense*) και *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b. rhodesiense*). Το *T.b. gambiense* μολύνει μόνο ανθρώπους ενώ το *T.b. rhodesiense* μολύνει τόσο ανθρώπους όσο και θηλαστικά, ενώ τα *Trypanosoma congolense*, *T. vivax* και *T. brucei brucei* προκαλούν στα ζώα την ασθένεια ναγκάνα. Ενδιάμεσος ξενιστής για τη μετάδοση του *T. brucei* είναι η μύγα τσε-τσε (γένος *Glossina*). Το *T.b. gambiense* αναπτύσσεται στη δυτική και κεντρική Αφρική και είναι υπεύθυνο για την χρόνια τρυπανοσωμίαση. Το *T.b. rhodesiense* αναπτύσσεται στην ανατολική Αφρική και αποτελεί το αίτιο της οξείας τρυπανοσωμίας. Στον ενδημικό πληθυσμό το 97% των αναφερόμενων περιπτώσεων προκαλούνται από το *T.b. gambiense*.

Η Αμερικανική Τρυπανοσωμίαση οφείλεται στο *Trypanosoma cruzi*^{6,7}. Φορέας του παρασίτου είναι οι ιπτάμενοι κοριοί *Panstrongylus megistus*, *Triatoma infestans* και *Rhodnius prolixus*. Οι φορείς απαντώνται στην Λατινική Αμερική. Συνήθως, η ασθένεια παρατηρείται σε αγροτικές περιοχές, αλλά εξαιτίας της μεταναστεύσεως και της μεταμοσχεύσεως οργάνων απαντάται και στην Κεντρική Αμερική.

Α.1. Αφρικανικό Τρυπανόσωμα (*T. brucei*)

Μορφολογία⁸⁻²²

Το τρυπανόσωμα (**Σχήμα 1**) είναι ένας μονοκυττάριος οργανισμός και έχει ένα επίμηκες τρυπανοειδές σώμα με μήκος έως και 50 μm και πλάτος περίπου 5 μm. Το σχήμα του κυττάρου καθορίζεται από την πολικότητα των κυτταροσκελετικών μικροσωληνίσκων: τα αρνητικά φορτισμένα άκρα απαντώνται στο πρόσθιο μέρος του σώματος και τα θετικά φορτισμένα στο οπίσθιο μέρος του σώματος. Ανάμεσα στο οπίσθιο άκρο και το κεντρικό μέρος του κυττάρου βρίσκονται τα οργάνοιδα του τρυπανοσώματος, όπως ο κινητοπλάστης (η παρουσία του οποίου καθορίζει και την τάξη του παρασίτου), το μιτοχόνδριο, ο πυρήνας, το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και η συσκευή Golgi.



Σχήμα 1: Σχηματική αναπαράσταση του κυττάρου του *T. brucei*.²³

Στο πιο οπίσθιο μέρος του τρυπανοσώματος βρίσκεται η κοιλότητα του μαστιγίου (flagellar rocket) που είναι το σημείο εξόδου του μαστιγίου και το μόνο μέρος που μπορεί να γίνει ενδοκύττωση και εξωκύττωση. Το μαστίγιο διασχίζει όλο το σώμα και καταλήγει στο εμπρόσθιο μέρος του παρασίτου. Η κινητικότητα του τρυπανοσώματος εξαρτάται από το μαστίγιο. Επιπλέον, η τρυπανίνη, μία πρωτεΐνη που σχετίζεται με την υπομονάδα του συμπλέγματος του πρωτεϊνικού κινητήρα της δυνεΐνης, έχει βρεθεί ότι σταθεροποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ του μαστιγίου και του υποϋμενοειδεούς κυτταροσκελετού στην περιοχή όπου το μαστίγιο διέρχεται από το σώμα του παρασίτου (flagellum-attachment zone) και κατ' επέκταση την κίνηση του τρυπανοσώματος στο χώρο. Το μαστίγιο συνδέεται μέσω μιτοχονδριακής μεμβράνης με τον κινητοπλάστη, ο οποίος διαθέτει μία συμπυκνωμένη μορφή κυκλικού DNA. Το μαστίγιο διευκολύνει το παράσιτο τόσο στην κίνηση του, όσο και στην προσκόλληση του στους σιελογόνους αδένες της μύγας τσε-τσε. Ο μετασχηματισμός της μεμβράνης του μαστιγίου, που προκαλείται προκειμένου να προσκολληθεί το παράσιτο στους σιελογόνους αδένες της μύγας τσε-τσε, σχετίζεται με την ανάπτυξη της τρυπανομαστιγώτης μορφής του παρασίτου.

Η αιματική μορφή του τρυπανοσώματος έχει μία σειρά από γονίδια που μεταφράζουν γλυκοπρωτεΐνες με μεταβλητή επιφάνεια (Variable Surface Glycoproteins – VSG), οι οποίες δημιουργούν ένα περίβλημα γύρω από την κυτταρική μεμβράνη του παρασίτου που μπορεί να μεταβληθεί για να διαφύγει το παράσιτο από την άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μόνο μία VSG εκφράζεται τη φορά και δεδομένου ότι η απόκριση των αντισωμάτων για την πρωτεΐνη αυτή απαιτεί περίπου δέκα ημέρες, το παράσιτο μεταβάλλει την VSG πρωτεΐνη που εκφράζει μέσω αντιγονικής μεταλλαγής. Γι' αυτό είναι αδύνατη η δημιουργία εμβολίου για την τρυπανοσωμίαση.

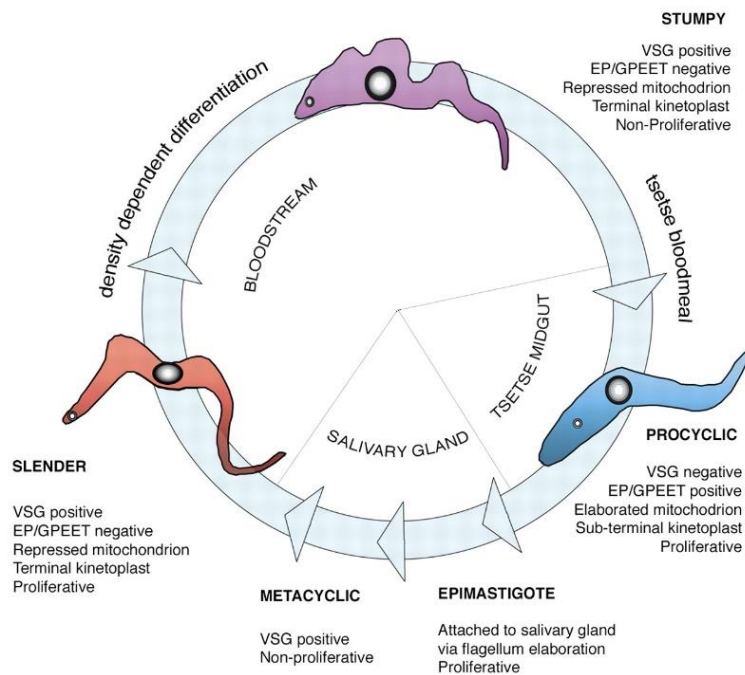
Κυτταρικές μορφές^{8,24-28}

Η κυτταρική μορφή του *T. brucei* καθορίζεται από τη σχετική θέση τριών δομών: του πυρήνα, του μαστιγίου και του κινητοπλάστη. Η μορφολογία του παρασίτου μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του και εξαρτάται από το εάν το πρωτόζωο βρίσκεται στον φορέα ή στον ξενιστή (**Σχήμα 2**).

Στον άνθρωπο το *T. brucei* απαντάται στην τρυπανομαστιγώτη μορφή στην οποία το μαστίγιο είναι ελεύθερο.

Στη μύγα τσε-τσε το *T. brucei* βρίσκεται σε τρεις μορφές:

- προκυκλική τρυπανομαστιγώτη μορφή
- επιμαστιγώτη μορφή
- μετακυκλική τρυπανομαστιγώτη μορφή



Σχήμα 2: Κύκλος ζωής του *T. brucei*.⁸

Στην κυκλοφορία του αίματος των θηλαστικών το *T. brucei* αναπαράγεται σε μορφολογικά «λεπτές» δομές (slender forms). Σε αυτή τη μορφή εκφράζονται οι VSG πρωτεΐνες για να αποφύγει το παράσιτο το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Ο κινητοπλάστης βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του κυττάρου και η δραστηριότητα του μιτοχονδρίου είναι περιορισμένη. Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των παρασίτων διαφοροποιούνται σε «κοντόχοντρες» δομές (stumpy forms), οι οποίες δεν αναπαράγονται και είναι έτοιμες για να μεταδοθούν στη μύγα τσε-τσε. Μέσα στο φορέα το παράσιτο μεταπίπτει στην προκυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή και αναπαράγεται στο λεπτό έντερο της μύγας τσε-τσε. Στην προκυκλική μορφή δεν υπάρχει το περίβλημα από VSG πρωτεΐνες και ο κινητοπλάστης μετακινείται σε προ-τελική θέση. Στη συνέχεια διακόπτεται η αναπαραγωγή και το παράσιτο μεταναστεύει στους σιελογόνους αδένες της μύγας, στους οποίους συνδέεται με την επιμαστιγωτή μορφή. Στην επιμαστιγωτή μορφή το παράσιτο αναπαράγεται και πάλι και συνδέεται στους σιελογόνους αδένες, μέσω του μαστιγίου του. Τελικά, μεταπίπτει στην μετακυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή, στην οποία δεν αναπαράγεται και υπάρχει το περίβλημα από VSG πρωτεΐνες. Στη μορφή αυτή το παράσιτο μπορεί να μεταδοθεί στον επόμενο ξενιστή.

Κλινική Εικόνα και Παθολογία της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως^{1,4,28-34}

Η Αφρικανική Τρυπανοσωμιάση έχει δύο διακριτά στάδια: το πρώτο στάδιο (αιματολεμφικό στάδιο) και το δεύτερο και τελικό στάδιο (μηνιγγοεγκεφαλικό στάδιο). Αρχικά το πρώτο στάδιο είναι ασυμπτωματικό, αλλά μερικές φορές εμφανίζεται στην περιοχή του δήγματος συφιλιδικό έλκος εξαιτίας τοπικής ανοσολογικής απόκρισης. Η εμφάνιση του προηγείται της εμφάνισης των τρυπανοσωμάτων στο αίμα και γι' αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο. Στη συνέχεια, τα τρυπανοσώματα θα πολλαπλασιαστούν και θα εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, οπότε εμφανίζονται ακανόνιστοι πυρετοί, πονοκέφαλοι, πόνοι στις αρθρώσεις και παρασιταϊμία (μόλυνση από το *T.b. rhodesiense*). Καθώς η νόσος εξελίσσεται το τρυπανόσωμα εισβάλλει στους λεμφαδένες και παρατηρείται διόγκωση των λεμφαδένων και του ήπατος, τοπικό οίδημα και

καρδιακές ανωμαλίες. Όταν το παράσιτο διέλθει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η ασθένεια περνά στο δεύτερο στάδιο και προκαλεί μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Παρατηρούνται νευρολογικής φύσεως συμπτώματα, όπως διαταραχές ύπνου, απώλεια βάρους, διαταραχές προσωπικότητας κ.α.

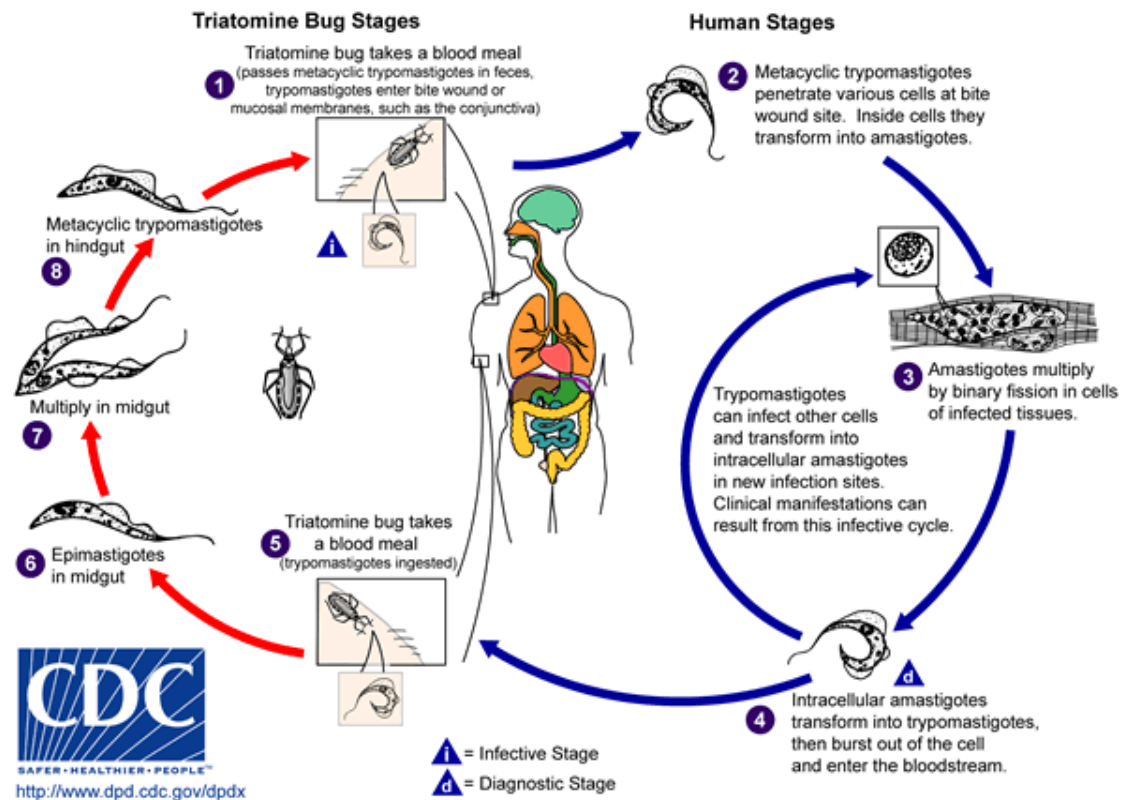
Στην περίπτωση του *T.b. gambiense* παρέρχεται ένα διάστημα μισού έως ενός έτους μέχρι να εμφανιστούν τα συμπτώματα, ενώ στην περίπτωση του *T.b. rhodesiense* ο χρόνος που απαιτείται είναι λίγες εβδομάδες. Χωρίς θεραπεία ο ασθενής μεταπίπτει σε κώμα και πεθαίνει.

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

Μορφολογία

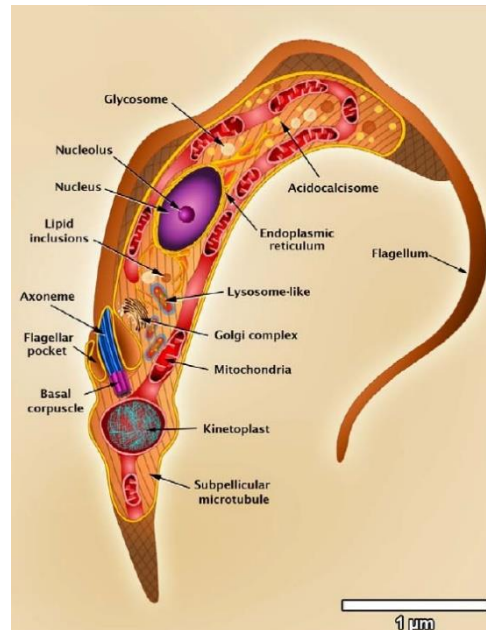
Μορφολογικά το *T. cruzi* εμφανίζει πολλές ομοιότητες με το *T. brucei*. Τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά: ο κινητοπλάστης, το μαστίγιο και ο πυρήνας είναι εμφανή και στο Αμερικανικό τρυπανόσωμα.

Κυτταρικές μορφές³⁵⁻⁴⁴



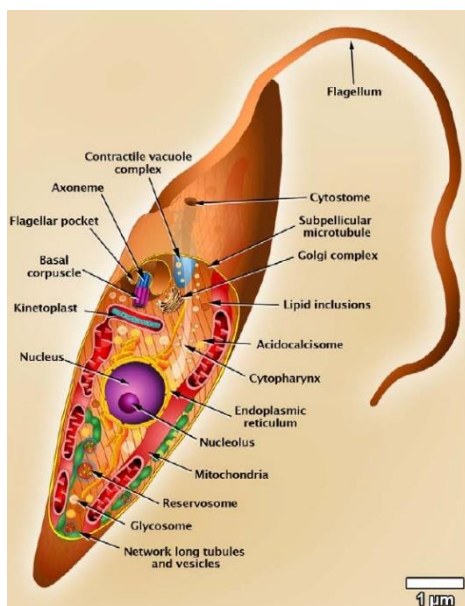
Σχήμα 3: Κύκλος ζωής του *T. cruzi*. Εμφανίζονται οι διάφορες μορφές του πρωτοζώου στον φορέα και στον ξενιστή.³⁵

Το **σχήμα 3** δίνει μία γενικά εικόνα του κύκλου ζωής του *T. cruzi*. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο κύκλος ξεκινά, όταν έντομα από την οικογένεια *Reduviidae* απομυζήσουν αίμα από σπονδυλωτά μολυσμένα με την τρυπανομαστιγωτή μορφή (bloodstream trypomastigotes) (**Σχήμα 4**) που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος. Στη συνέχεια μεταφέρονται στο έντερο του εντόμου και σε μερικές μέρες μετατρέπονται είτε στη σφαιρική μορφή (spheromastigotes), είτε στην επιμαστιγωτή μορφή (epimastigotes) (**Σχήμα 5**). Οι επιμαστιγωτές μορφές μεταναστεύουν στο έντερο του εντόμου και πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Στη συνέχεια προσκολλώνται στις μικρολάχνες του εντέρου του εντόμου και έτσι ενεργοποιείται η μετατροπή τους από μη-μολυσματικές επιμαστιγωτές μορφές σε μολυσματικές μετακυκλικές τρυπανομαστιγωτές μορφές (metacyclic trypomastigotes). Βιολογικό

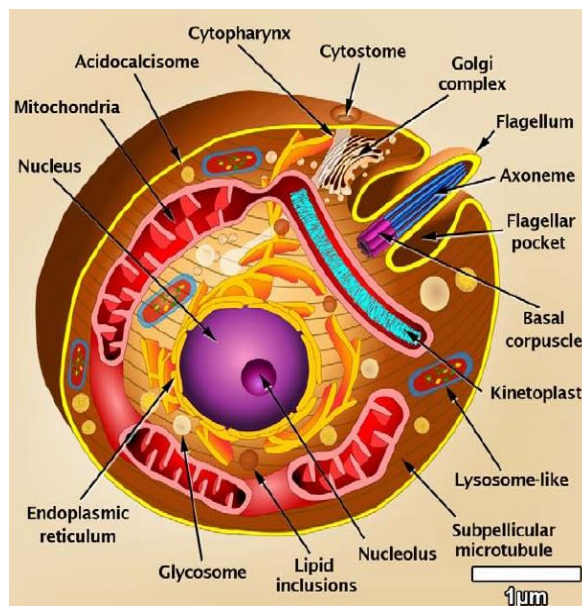


Σχήμα 4: τρυπανομαστιγωτή μορφή του *T. cruzi*.⁴⁵

γνώρισμα των ιπτάμενων κοριών είναι ότι αφοδεύουν, ενώ ταυτόχρονα απομυζούν αίμα. Έτσι, μεταδίδουν τη μολυσματική μετακυκλική τρυπανομαστιγωτή μορφή μέσω των περιττωμάτων τους. Μόλις εισέλθουν στον ξενιστή, οι μετακυκλικοί τρυπανομαστιγωτές εισέρχονται στα κύτταρα της περιοχής του δήγματος (μακροφάγα, επιθηλιακά κύτταρα κ.α.). Εκεί θα διαφοροποιηθούν στην αμαστιγωτή μορφή (amastigotes) (**Σχήμα 6**) και θα πολλαπλασιαστούν. Οι ενδοκυτταρικές αμαστιγωτές μορφές μετατρέπονται σε τρυπανομαστιγωτές μορφές και λύουν το κύτταρο. Οι τρυπανομαστιγωτές μορφές εισέρχονται στην κυκλοφορία και μολύνουν κύτταρα άλλων ιστών, όπως η καρδιά, οι λείοι μύες, το συκώτι, το ΚΝΣ κ.α. και μετατρέπονται ξανά σε αμαστιγωτές μορφές.



Σχήμα 5: επιμαστιγωτή μορφή του *T. cruzi*.⁴⁵



Σχήμα 6: αμαστιγωτή μορφή του *T. cruzi*.⁴⁵

Κλινική Εικόνα και Παθολογία της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως ^{1,6,35,46-48}

Η νόσος του Chagas έχει τρεις φάσεις: την οξεία, τη λανθάνουσα και τη χρόνια. Η οξεία φάση επηρεάζει συνήθως τα παιδιά με 5% των περιπτώσεων να καταλήγει στο θάνατο. Στη φάση αυτή, τα παράσιτα πολλαπλασιάζονται ως ενδοκυτταρικές αμαστιγωτές μορφές στα μακροφάγα ή σε άλλα κύτταρα ιστών στο σημείο του δήγματος. Αν και συνήθως είναι ασυμπτωματική, η οξεία φάση μπορεί να εμφανίσει κλινικά συμπτώματα, όπως πυρετός, πληγές στο δέρμα, λεμφαδενοπάθεια, οφθαλμικό περικογχικό οίδημα, η επιπεφυκίτιδα (Romaña's sign). Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν 1-6 εβδομάδες μετά τη μόλυνση. Στη λανθάνουσα φάση η νόσος είναι ασυμπτωματική και τα παράσιτα εξαφανίζονται από την κυκλοφορία του αίματος, αν και μπορούν να ανιχνευθούν στους καρδιακούς και λείους μύες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ασθένεια δεν εξελίσσεται περαιτέρω. Στο 30% των περιπτώσεων, όμως η ασθένεια περνά στη χρόνια φάση, μερικές φορές ακόμα και 10-20 χρόνια μετά τη μόλυνση. Στη χρόνια φάση χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια οργάνων, συνήθως της καρδιάς και του πεπτικού συστήματος. Οι καρδιοπάθειες στη νόσου του Chagas περιλαμβάνουν αρρυθμίες, ανεύρυσμα, θρομβοεμβολικά φαινόμενα και τέλος διατακτική καρδιομυοπάθεια που οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Οι διαταραχές του πεπτικού συστήματος οδηγούν σε μεγαλοοισοφάγο και megacolon. Τα συμπτώματα του μεγαλοοισοφάγου περιλαμβάνουν, δυσφαγία, οδυνοφαγία, οισοφαγική παλινδρόμηση και απώλεια βάρους. Όσον αφορά στα συμπτώματα του megacolon, παρατηρείται σοβαρή δυσκοιλιότητα και εντερική ισχαιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η νόσος του Chagas μπορεί να επανενεργοποιηθεί σε ασθενείς με HIV.

Αλληλεπίδραση του *T. cruzi* με τα κύτταρα του ξενιστή ^{35,45,49-80}

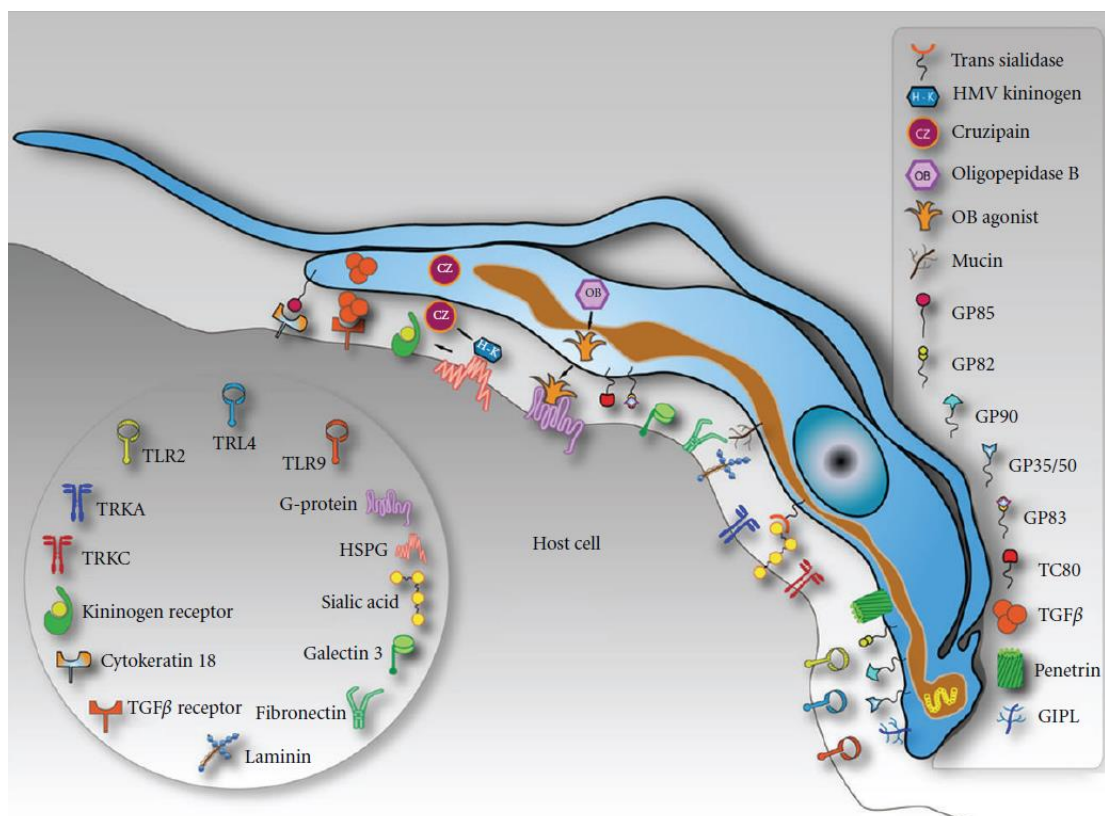
Η αλληλεπίδραση του *T. cruzi* με τα κύτταρα του ξενιστή περιλαμβάνει α) την προσκόλληση του παρασίτου στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του ξενιστή, β) την εισβολή του παρασίτου στα κύτταρα του ξενιστή, γ) την έξοδο του παρασίτου από τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή.

Η προσκόλληση του παρασίτου στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του ξενιστή προϋποθέτει την αναγνώριση των θέσεων των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή από τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του παρασίτου. Θα πρέπει όμως να ληφθεί υπ' όψη ότι η προσκόλληση του παρασίτου στα κύτταρα του ξενιστή δεν αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την εισβολή.

Διαφορετικά στελέχη, όπως και διαφορετικές μορφές (τρυπανομαστιγωτά, μετακυκλικά τρυπανομαστιγωτά και αμαστιγωτά) του *T. cruzi* διαθέτουν ποικιλία υποδοχέων στην κυτταρική τους μεμβράνη. Οι πρώτες γλυκοπρωτεΐνες που ανακαλύφθηκαν στην κυτταρική μεμβράνη του *T. cruzi*, κατά την παραμονή του σε κύτταρα θηλαστικών, είναι οι γλυκοπρωτεΐνες gp90 που έχουν δράση γλυκοζιδάσης για την υδρόλυση γλυκοζιτικών δεσμών, και αποτελεί σημαντική διαδικασία για την ενσωμάτωση του παρασίτου στα κύτταρα του ξενιστή. Άλλη κατηγορία γλυκοπρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης του παρασίτου είναι οι μουκίνες (mucins), που αποτελούν ισχυρούς συνδέτες με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της

μόλυνσης. Μια άλλη κατηγορία γλυκοπρωτεϊνών του παρασίτου προσομοιάζονται με βακτηριακές νευραμιδάσες, όπως π.χ. η Tc85. Άλλες γλυκοπρωτεΐνες του τρυπανοσώματος, όπως οι gr82 απαντώνται μόνο στη κυτταρική μεμβράνη μιας καθορισμένης κυτταρικής μορφής του παρασίτου. Για παράδειγμα, οι γλυκοπρωτεΐνες gr82 απαντώνται στο μετακυκλικό τρυπανομαστιγωτό και πυροδοτούν ένα καταρράκτη διαδοχικών σηματοδοτήσεων, όπως π.χ. η φωσφορυλίωση του φαινολικού υδροξυλίου της τυροσίνης με αποτέλεσμα την εισροή ιόντων Ca^{2+} στο κύτταρο του ξενιστή και την εισβολή του παρασίτου. Άλλες πρωτεΐνες στην κυτταρική μεμβράνη του *T. cruzi* που διευκολύνουν την προσκόλληση και την εισβολή στα κύτταρα του ξενιστή είναι οι *trans*-σιαλιδάσες (διαφορετικές από τις σιαλιδάσες των ευκαρυωτικών κυττάρων), οι ιντεγκρίνες (integrines), οι βραδυκινίνες, η cruzipain (μια πρωτεΐνάση κυστεΐνης που εμπεριέχεται στα λιποσώματα-ενδοσώματα των επιμαστιγωτών μορφών αλλά και στην κυτταρική μεμβράνη των επιμαστιγωτών και αμαστιγωτών μορφών του *T. cruzi*) κ.α.

Στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων των θηλαστικών, οι οποίοι συνδέονται με τους υποδοχείς του τρυπανοσώματος και διευκολύνουν τη μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή, συμπεριλαμβάνονται οι λεκτίνες (lectins) που παρουσιάζουν υψηλή εξειδίκευση για τη σύνδεση με το σακχαρικό τμήμα γλυκοπρωτεϊνών του παρασίτου.



Σχήμα 7: Σχηματικό μοντέλο που συνοψίζει τα μόρια που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση τρυπανομαστιγωτών μορφών του *T. cruzi* με τα κύτταρα του ξενιστή.³⁵

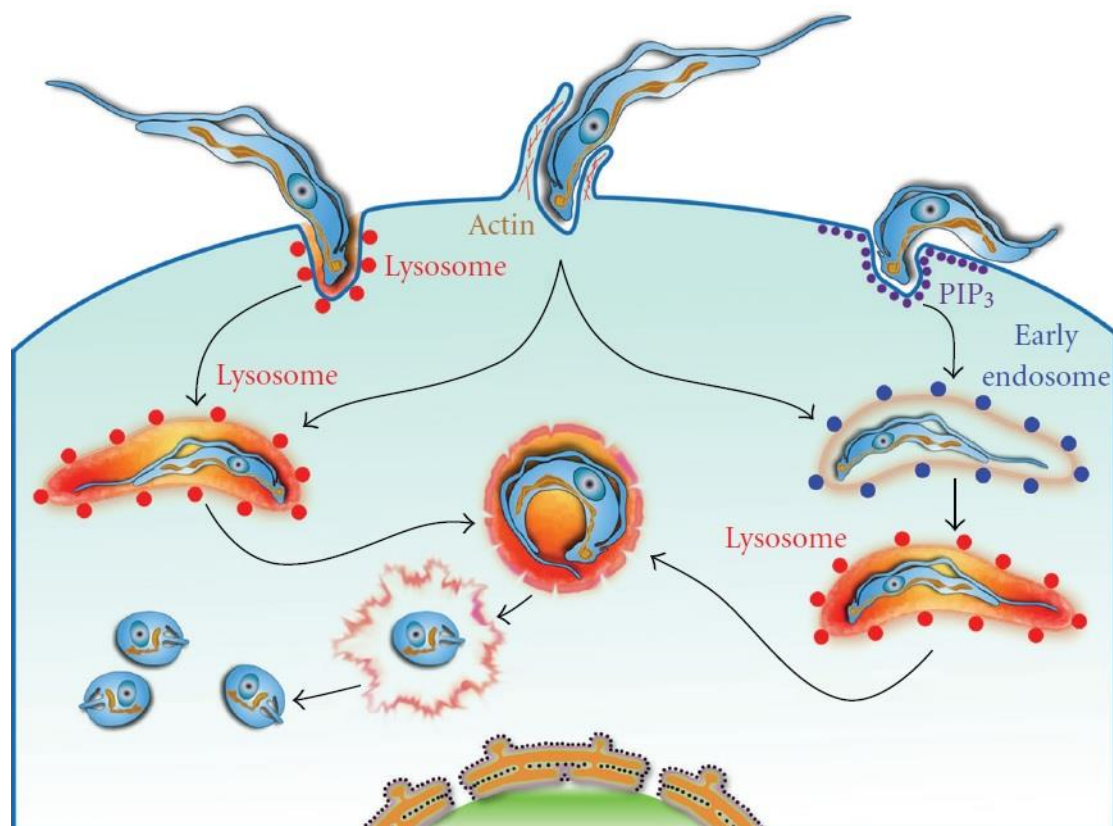
Η εισβολή του *T. cruzi* στα κύτταρα του ξενιστή λαμβάνει χώρα σε διαφορετικές θέσεις και με διαφορετικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, οι τρυπανομαστιγωτές μορφές εισέρχονται στα μακροφάγα με το οπίσθιο μέρος τους, ενώ οι επιμαστιγωτές μορφές ενσωματώνονται κυρίως στην περιοχή του μαστιγίου.

Η εισβολή του παρασίτου μπορεί να πραγματοποιηθεί με διαφορετικούς μηχανισμούς:

α) Με φαγοκύτωση, οπότε από το κύτταρο του ξενιστή εκβλαστώνουν ψευδοπόδια από νήματα ακτίνης, τα οποία περιβάλλουν το κύτταρο του πρωτοζώου.

β) Με ενδοκύτωση, χωρίς τη συμμετοχή ψευδοποδίων, αλλά με συμμετοχή λυσοσωμάτων.

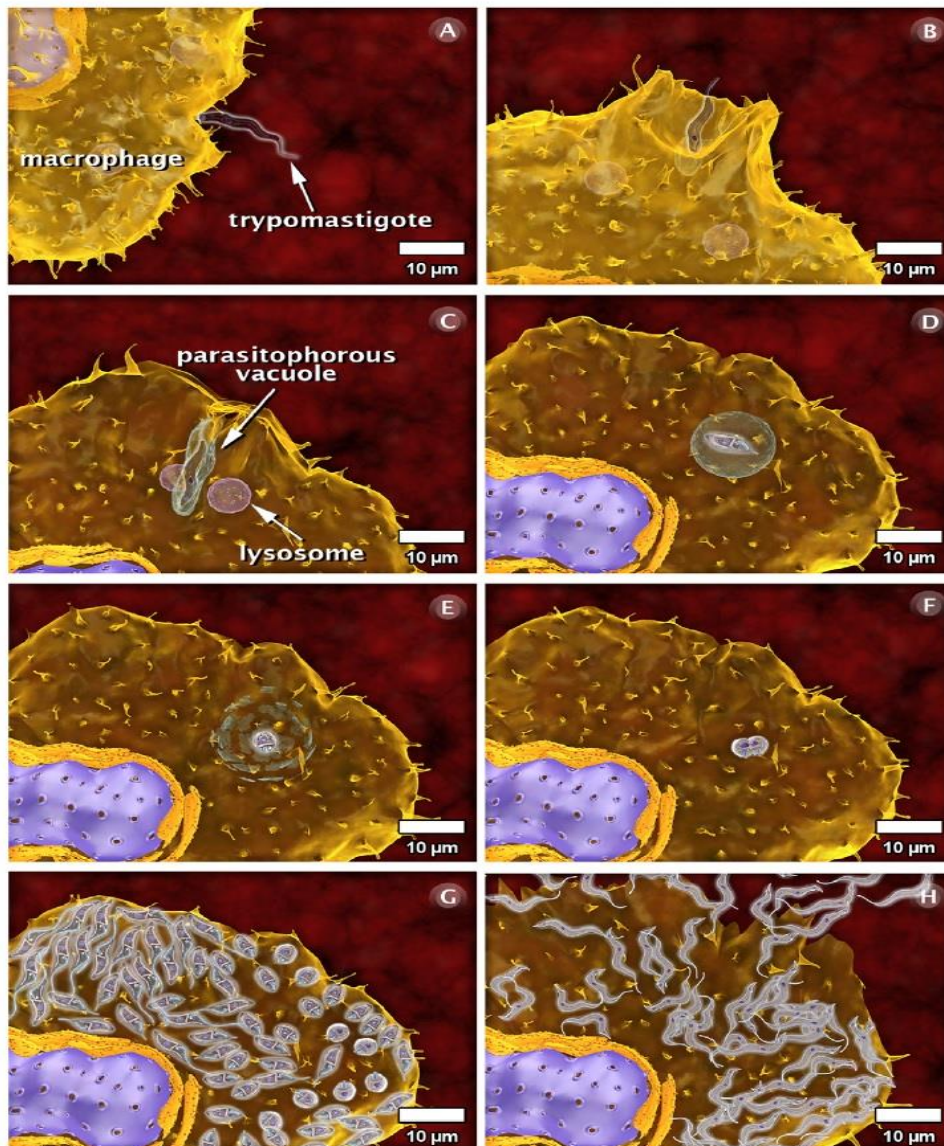
γ) Με ενδοκύτωση, χωρίς τη συμμετοχή λυσοσωμάτων, αλλά με αύξηση της συγκεντρώσεως ιόντων Ca^{2+} , κατά την προσκόλληση του πρωτοζώου στο κύτταρο του ξενιστή, η οποία σηματοδοτεί τον αποπολυμερισμό των νηματίων της ακτίνης στο σημείο της προσκολλήσεως και έτσι διευκολύνεται η είσοδος του κυττάρου του *T. cruzi* στο κύτταρο του ξενιστή.



Σχήμα 8: Παρουσιάζονται οι τρεις μηχανισμοί με τους οποίους το *T. cruzi* εισέρχεται στο κύτταρο του ξενιστή.³⁵

Ο πολλαπλασιασμός του παρασίτου στα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή επιτυγχάνεται με τη δημιουργία του παρασιτοφόρου κενοτοπίου. Στο παρασιτοφόρο κενοτόπιο η επιμαστιγωτή μορφή του παρασίτου μετατρέπεται προς την αμαστιγωτή μορφή. Τα ένζυμα *trans*-σιαλιδάση/νευραμιδάση που απελευθερώνει το παράσιτο υδρολύουν τον α -γλυκοζιτικό δεσμό μεταξύ σιαλικού οξέος (*N*-ακετυλονευραμικού οξέος) και σακχάρου στις μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες του κενοτοπίου και έτσι επέρχεται η λύση του μεμβρανικού παρασιτοφόρου κενοτοπίου και η έξοδος της αμαστιγωτής μορφής. Εικάζεται μάλιστα ότι η διάρρηξη του παρασιτοφόρου κενοτοπίου, δηλαδή η υδρόλυση του γλυκοζιτικού δεσμού, διευκολύνεται σε όξινο pH.

Στη συνέχεια, οι αμαστιγωτές μορφές πολλαπλασιάζονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του ξενιστή, μετατρέπονται σε τρυπανομαστιγωτές μορφές και τελικά λαμβάνει χώρα η έξοδος του παρασίτου από το μολυσμένο κύτταρο.

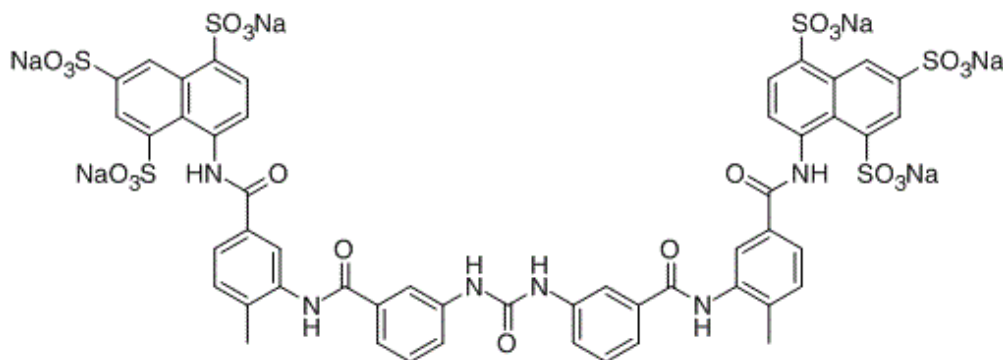


Σχήμα 9: Οι φάσεις της αλληλεπιδράσεως του *T. cruzi* με τα μακροφάγα. (A) Προσκόλληση της τρυπανομαστιγωτής μορφής στα μακροφάγα. (B) Εισβολή στο κύτταρο του ξενιστή. (C) Σχηματισμός του παρασιτοφόρου κενотоπίου με σύντηξη των λυσοσωμάτων του ξενιστή. (D) Μετατροπή της τρυπανομαστιγωτής μορφής του παρασίτου προς την αμαστιγωτή μορφή. (E) Λύση του παρασιτοφόρου κενотоπίου. (F) Πολλαπλασιασμός της αμαστιγωτής μορφής. (G) Μετατροπή της αμαστιγωτής μορφής σε τρυπανομαστιγωτή μορφή. (H) Έξοδος του παρασίτου από το μολυσμένο κύτταρο.⁴⁵

A.III. Φάρμακα κατά της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως

Suramin Sodium^{1,81-86}

Η σουραμίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως θεραπευτικό μέσο της Αφρικανικής νόσου του ύπνου το 1922 και είναι αποτελεσματικό μόνο στο υποείδος *T. b. rhodesiense*. Η σουραμίνη (Germanin®) είναι το εξανατριούχο 8,8'-[καρβονυλοδις[ιμινο-3,1-φαινυλενο]καρβονυλιμινο]δις(1,3,5-ναφθαλινοτριουλοφονικό οξύ).

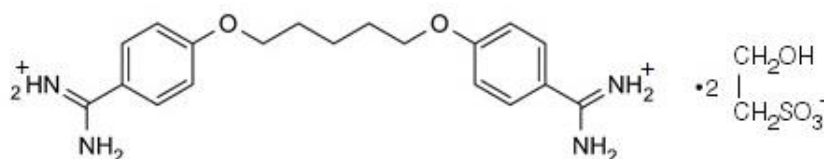


Suramin

Ο ιοντικός χαρακτήρας της σουραμίνης δεν της επιτρέπει τη διέλευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κατά συνέπεια είναι δραστική μόνο στα πρώιμα στάδια της νόσου, όταν το τρυπανόσωμα δεν έχει ακόμη προσβάλει το Κ.Ν.Σ. Ο μηχανισμός δράσεώς της δεν είναι γνωστός, θεωρείται, όμως, ότι το εξαανιόν της σουραμίνης συμπλέκεται με πρωτεΐνες του πλάσματος του αίματος του ξενιστή και έτσι παρεμποδίζει την πρόσληψη τους από το πρωτόζωο ή αναστέλλει την ενδοκύττωση ή τη λειτουργία βασικών ενζύμων που επάγονται μεταβολικές διαδικασίες του τρυπανοσώματος, όπως είναι η γλυκόλυση.

Pentamidine Isethionate^{1,81,82,87-95}

Η ισαιθειονική πενταμιδίνη ανήκει στις αρωματικές διαμιδίνες με αντιπρωτοζωική δράση και χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1937 για την θεραπεία της Αφρικανικής νόσου του ύπνου που προκαλείται από το υποείδος *T. b. gambiense*. Η πενταμιδίνη (Pentam®) είναι το 4,4'-[1,5-πεντανοδιουλοδις(οξύ)]δις[βενζολοκαρβοξυμιδαμίδιο].



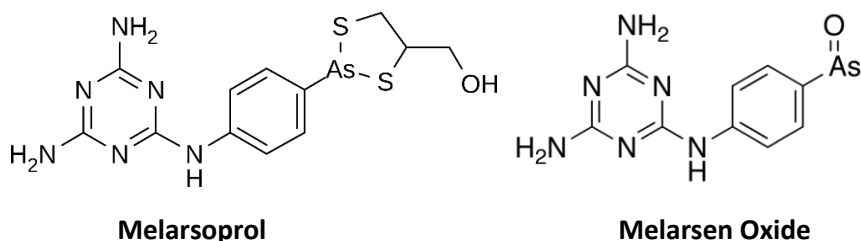
Pentamidine Isethionate

Το κατιόν της πενταμιδίνης είναι θετικά φορτισμένο και κατ' επέκταση συνδέεται εύκολα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν διαχέεται εύκολα από τις βιολογικές μεμβράνες και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε πολύ μικρό ποσοστό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται μόνο κατά τα πρώτα στάδια της νόσου. Η πρόσληψη της πενταμιδίνης από τις αιματικές μορφές του *T. brucei* πραγματοποιείται μέσω ενός μεταφορέα, της P2 αμινοπυρινοπερμεάσης του τρυπανοσώματος (TbAT1), με τον οποίο συνδέεται η πενταμιδίνη. Το γεγονός ότι υποείδη του *T. brucei*, που δεν διαθέτουν το ένζυμο

TbAT1, είναι επίσης ευαίσθητα έναντι της πενταμιδίνης αποδίδεται σε άλλο μεταφορέα με τον οποίο παρουσιάζει υψηλή συγγένεια η πενταμιδίνη (high-affinity pentamidine transporter, HAPT). Έχει προταθεί ότι η πενταμιδίνη μπορεί να αναστείλει την μιτοχονδριακή τοποϊσομεράση II και να οδηγήσει στην γραμμικοποίηση του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού του DNA του κινητοπλάστη. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί για την αντιτρυπανοσωμιακή δράση της πενταμιδίνης είναι η αναστολή της αποκαρβοξυλάσης της S-αδενοσυλομεθειονίνης του *T. brucei*, η αναστολή της ATPάσης Ca^{2+} , διατάραξη του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και η επίδραση επί της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

Melarsoprol^{1,96-102}

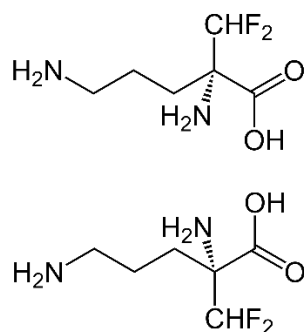
Η μελαρσοπρόλη (MeIB) άρχισε να χρησιμοποιείται το 1949 για τη θεραπεία και των δύο μορφών της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως ακόμα και στα τελευταία στάδια της νόσου. Η μελαρσοπρόλη (Arsobal®) είναι η 2-[4-,6-διαμινο-1,3,5-τριαζιν-2-υλ)αμινο]φαινυλο-1,3,2-διθειαρσολανο-4-μεθανόλη.



Η μελαρσοπρόλη λειτουργεί ως προφάρμακο και ο κύριος μεταβολίτης του είναι το melarsen oxide (MeIOx). Το MeIB είναι πολύ τοξικό, προκαλεί εγκεφαλοπάθεια στο ένα πέμπτο των ασθενών και έχει ποσοστό θνησιμότητας 5%. Η πρόσληψη της μελαρσοπρόλης από τα τρυπανοσώματα γίνεται μέσω της P2 περμεάσης της αμινοπουρίνης (TbAT1), εμποδίζοντας την πρόσληψη αδενίνης, και του μεταφορέα με υψηλή συγγένεια στη πενταμιδίνη (HAPT). Το MeIB αναστέλλει μία σειρά από ένζυμα, που απαντώνται στην πορεία της γλυκόλυσης και των φωσφορικών πεντοζών, και δημιουργεί μη αντιστρεπτό σύμπλοκο με την τρυπανοθειόνη (ένα είδος γλουταθειόνης που απαντάται σε παρασιτικά πρωτόζωα). Αυτά τα σύμπλοκα αναστέλλουν τη δράση της αναγωγάσης της τρυπανοθειόνης (TR) που διατηρεί την τρυπανοθειόνη στην ανηγμένη της μορφή.

Eflornithine^{1,103-108}

Η εφλορνιθίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά έναντι του τελευταίου σταδίου της Αφρικανικής Τρυπανοσωμιάσεως που προκαλείται από το υποείδος *T. b. gambiense*. Η εφλορνιθίνη (Ornidyl®) είναι η 2-(διφθορομεθυλο)-DL-ορνιθίνη.



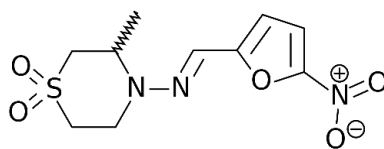
Eflornithine

Η εφλορνιθίνη στα θηλαστικά εισέρχεται στα κύτταρα μέσω παθητικής διαχύσεως, ένας μηχανισμός που μπορεί να λειτουργήσει και στις αιματικές μορφές του *T. brucei*. Ωστόσο, η πρόσληψη από τα τρυπανοσώματα είναι θερμο-ευαίσθητη και ακολουθεί κινητική τύπου Michaelis-Menten και γι' αυτό για τα τρυπανοσώματα προτείνεται η μετακίνηση μέσω μεταφορέων των αμινοξέων. Ο μηχανισμός δράσης της εφλορνιθίνης βασίζεται στην μη αντιστρεπτή αναστολή της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (ODC), του ενζύμου που ευθύνεται για το ρυθμό βιοσυνθέσεως των πολυαμινών κατά την κυτταρική διαίρεση του παρασίτου. Η εκλεκτικότητα του φαρμάκου έγκειται στο γεγονός ότι το σύμπλοκο της εφλορνιθίνης με το ένζυμο των θηλαστικών αποδομείται ταχέως σε αντίθεση με το σύμπλοκο εφλορνιθίνης-ODC στο *T. brucei* το οποίο είναι σταθερό και διασπάται πολύ αργά. Κατά συνέπεια το ποσοστό της ενεργής ODC μειώνεται, και οδηγεί σε διακοπή της συνθέσεως πουτρεσκίνης, οπότε αναστέλλεται η ανάπτυξη των παρασίτων.

A.IV. Φάρμακα κατά της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως

Nifurtimox^{1,109-117}

Στα παράγωγα του 2-νιτροφουρανίου, που είναι κυρίως γνωστά για την αντιβακτηριακή τους δράση, περιλαμβάνεται και το nifurtimox, το οποίο παρουσιάζει αντιτρυπανοσωμιακή δράση. Το nifurtimox (Lampit®) είναι το 1,1-διοξείδιο της 3-μεθυλο-*N*-[(5-νιτρο-2-φουρανολυ)μεθυλενο]-1-θειαμορφολίνης.

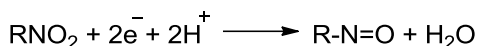


Nifurtimox

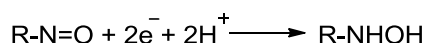
Το nifurtimox χρησιμοποιείται για περισσότερο από 40 χρόνια για την καταπολέμηση της νόσου Chagas. Το nifurtimox είναι τοξικό, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί καρκινογένεση και επιπλέον έχουν απομονωθεί στελέχη του *T. cruzi* που έχουν αναπτύξει ανοχή κατά του φαρμάκου. Η θεραπεία της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως με nifurtimox μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από τέσσερις μήνες και συχνά συνοδεύεται από την εμφάνιση δυσάρεστων παρενεργειών. Παρά τα προηγούμενα προβλήματα, τα τελευταία χρόνια, το nifurtimox χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την εφλορνιθίνη και για την καταπολέμηση της Αφρικανικής νόσου του ύπνου στα τελευταία στάδια της ασθένειας. Εντούτοις ο μηχανισμός δράσεως του έχει πολύ λίγο ερευνηθεί.

Γενικά τα νιτρο-ετεροαρωματικά παράγωγα θεωρούνται ως προφάρμακα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από βακτήρια και πρωτόζωα και ενεργοποιούνται με αναγωγή της νιτρομάδας. Δύο κατηγορίες ενζύμων θεωρείται ότι επάγουν αυτή την αναγωγή, οι νιτροαναγωγάσες τύπου I και οι νιτροαναγωγάσες τύπου II (TcNTRI και TcNTRII).

Οι νιτροαναγωγάσες τύπου I είναι NAD(P)H-εξαρτώμενα ένζυμα με συμπαράγοντα το φλαβινομονοαμινονουκλεοτίδιο (FMN) που απαντώνται σε προκαρυωτικά κύτταρα (βακτήρια, παράσιτα) και σπανίως σε ευκαρυωτικά κύτταρα. Τα ένζυμα αυτά επάγουν την μέσω δύο ηλεκτρονίων αναγωγή του νιτροπαραγωγού προς νιτρωδοπαραγόγο, το οποίο υφίσταται περαιτέρω αναγωγή μέσω δύο ηλεκτρονίων προς παράγωγα της υδροξυλαμίνης.

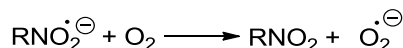
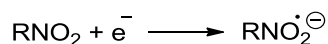


και



Επειδή στις αναγωγές που καταλύονται από τις νιτροαναγωγάσες του τύπου I, δεν συμμετέχει οξυγόνο, ούτε σχηματίζονται δραστικές μορφές οξυγόνου, οι αναγωγάσες αυτές χαρακτηρίζονται ως «μη οξυγονοευαίσθητες».

Αντίθετα, οι διαδεδομένες και στα ευκαρυωτικά κύτταρα νιτροαναγωγάσες του τύπου II είναι «οξυγονοευαίσθητες» και καταλύουν μία, μέσω ενός ηλεκτρονίου, αναγωγή του νιτροπαραγωγού προς ανιοντική νιτρική ρίζα, η οποία παρουσία οξυγόνου μετατρέπεται προς το αρχικό νιτροπαραγόγο με σύγχρονο σχηματισμό ανιοντικής υπεροξειδικής ρίζας:



Ανάλυση εκχυλισμάτων από καλλιέργειες τρυπανοσωμάτων, που είχαν υποστεί εμβολιασμό με nifurtimox, απέδειξε την ύπαρξη υπεροξειδικών ανιόντων και ανιοντικών νιτροριζών που προκαλούν οξειδωτικό stress με αποτέλεσμα την καταστροφή του DNA των κυττάρων και έτσι εξηγήθηκε αρχικά η αντιτρυπανοσωμιακή δράση του nifurtimox.

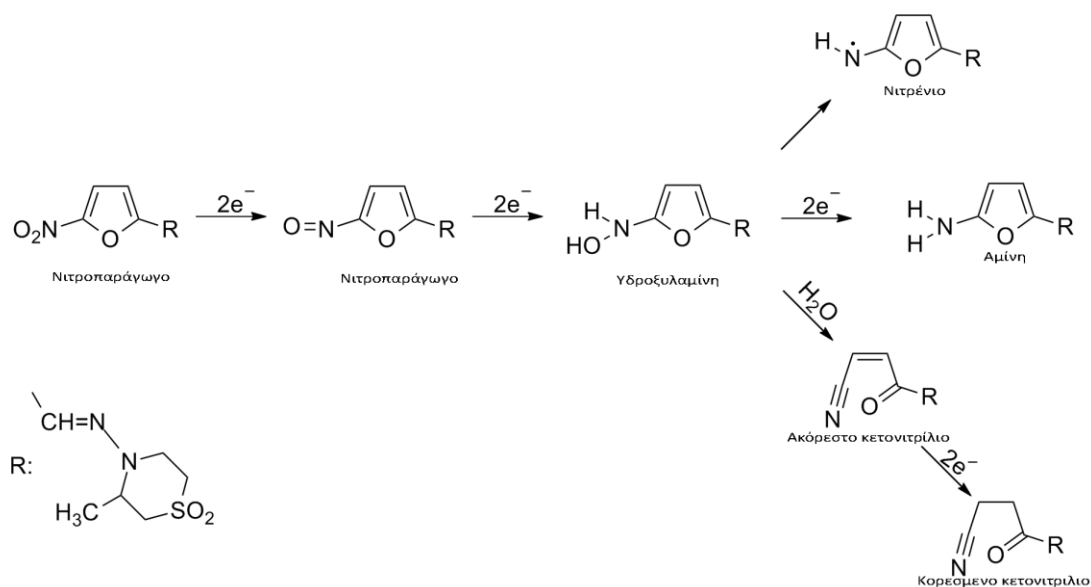
Διάφορες φλαβινοπρωτεΐνες, όπως η διυδρολιποαμιδική δεϋδρογενάση, η αναγωγή του κυτοχρώματος P450, η αναγωγή της τρυπανοθειόνης, φαίνεται ότι επάγουν την, μέσω ενός ηλεκτρονίου, αναγωγή τύπου II του nifurtimox in vitro. Μέχρι στιγμής όμως, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις, ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει και in vivo και ότι τα τρυπανοσώματα με υπερέκφραση της αναγωγάσης της τρυπανοθειόνης επιδεικνύουν ανάλογη ευαισθησία έναντι του nifurtimox in vivo. Η ίδια διαδικασία αναγωγής μέσω της νιτροαναγωγάσης του τύπου II υφίσταται και στα κύτταρα των θηλαστικών, αλλά η εκλεκτικότητα της δράσεως του nifurtimox έναντι των κυττάρων των παρασίτων δεν μπορεί έτσι να εξηγηθεί.

Παρά τις προηγούμενες επιφυλάξεις ο μηχανισμός της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως του nifurtimox αποδίδεται γενικά στην αναγωγή μέσω νιτροαναγωγάσης τύπου II.

Πρόσφατα έχει απομονωθεί μια τρυπανοσωμιακή νιτροαναγωγάση τύπου I (NTR) που εμφανίζει χαρακτηριστική ομοιότητα με τα βακτηριακά ομόλογα της. Με τη χρησιμοποίηση κυτταρικών σειρών *T. cruzi* και *T. brucei*, με μεταβαλλόμενα επίπεδα του προηγούμενου ενζύμου απεδείχθη η αναλογική σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε τρυπανοσωμιακή νιτροαναγωγάση τύπου I και της δραστηριότητας του nifurtimox.

Σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση περιγράφονται οι μεταβολίτες, οι οποίοι σχηματίζονται κατά την «μη οξυγονοευαίσθητη» αναγωγή μέσω τεσσάρων ηλεκτρονίων του nifurtimox με τη βοήθεια νιτροαναγωγάσης τύπου I τόσο σε αερόβιες, όσο και σε αναερόβιες συνθήκες.

Ο διαχωρισμός και ο χαρακτηρισμός των μεταβολιτών πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο LC/MS και οι σχηματιζόμενοι μεταβολίτες απεικονίζονται στο **σχήμα 10**:

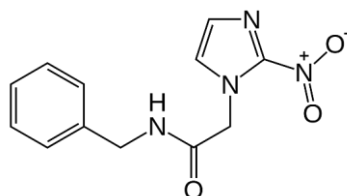


Σχήμα 10: Μεταβολισμός του Nifurtimox

Από τους σχηματιζόμενους μεταβολίτες (**Σχήμα 10**) το ακόρεστο νιτρίλιο προκαλεί την αναστολή της αναπτύξεως τόσο στα κύτταρα των τρυπανοσωμάτων, όσο και στα κύτταρα των θηλαστικών, λόγω καταστροφής του DNA. Το γεγονός, όμως, ότι το nifurtimox αναστέλλει εκλεκτικά την ανάπτυξη των τρυπανοσωμιακών κυττάρων αποδίδεται στην τρυπανοσωμιακή αναγωγή τύπου I που απαντάται στα τρυπανοσώματα και όχι στα κύτταρα των θηλαστικών.

Benznidazole^{1,117-122}

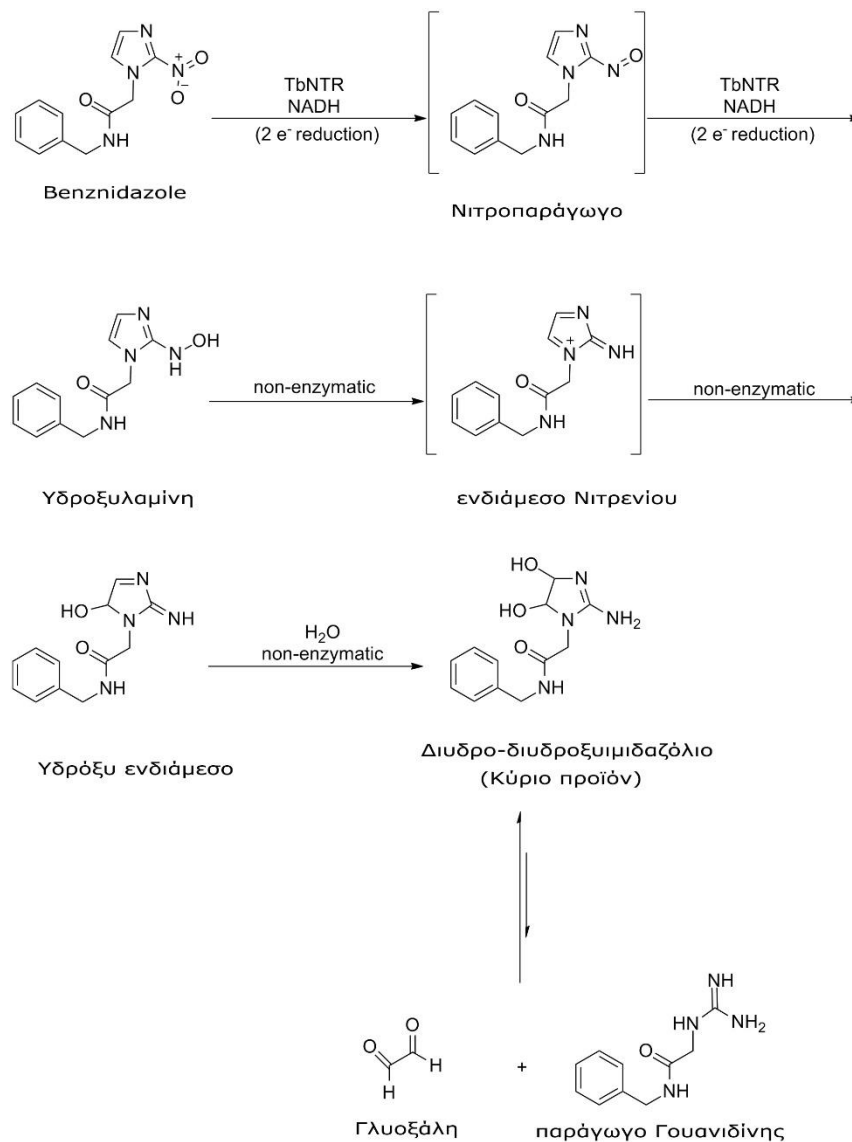
Ένα άλλο νιτροετεροαρωματικό παράγωγο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση του *T. cruzi* είναι η βενζνιδαζόλη. Η βενζνιδαζόλη (Rochagan® και Radanil®) είναι το *N*-βενζυλο-2-νιτρο-1*H*-1-ιμιδαζολοακεταμίδιο, πρόκειται δηλαδή για παράγωγο του νιτροϊμιδαζολίου.



Benznidazole

Η θεραπεία της οξείας φάσεως της Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως, με χορήγηση βενζνιδαζόλης, μπορεί να διαρκέσει μέχρι και δύο μήνες, αλλά όπως συμβαίνει και για το nifurtimox, σε πολλές περιπτώσεις η θεραπεία δεν είναι ριζική και η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει. Όπως επίσης μπορεί να αναπτυχθεί ανοχή έναντι του φαρμάκου, ενώ

ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο μηχανισμός δράσεως της βενζιδαζόλης πιστεύεται ότι είναι ανάλογος με εκείνον του nifurtimox. Η διαφοροποίηση τους έγκειται στο γεγονός ότι το ενδιάμεσο της υδροξυλαμίνης μετατρέπεται μετά από σειρά μη ενζυμικών αντιδράσεων σε παράγωγο του 4,5-διυδρο-4,5-διυδροξυμιδαζολίου. Σε υδατικό διάλυμα το παράγωγο του διυδροξυμιδαζολίου βρίσκεται σε ισορροπία με τη γλυοξάλη και ένα υποκατεστημένο παράγωγο γουανιδίνης (**Σχήμα 11**). Η γλυοξάλη είναι ιδιαίτερα τοξική και έχει την ικανότητα να τροποποιήσει χημικά πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεοτίδια, επομένως εκτιμάται ότι η γλυοξάλη ευθύνεται εν μέρει για την αντιπρυπανοσωμιακή δράση της βενζιδαζόλης. Ωστόσο ο σχηματισμός γλυοξάλης είναι ιδιαίτερα αργός, γεγονός που σημαίνει ότι η γλυοξάλη δεν μπορεί να είναι ο μόνος μηχανισμός κυτοξικότητας της βενζιδαζόλης.



Σχήμα 11: Μεταβολισμός του Benznidazole

A.V. Αντοχή στη θεραπεία κατά της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως^{34,102,116,123-127}

Τρυπανοσώματα που εμφανίζουν αντοχή έναντι των εγκεκριμένων θεραπειών της Αφρικανικής και Αμερικανικής Τρυπανοσωμιάσεως έχουν ανιχνευθεί τόσο in vitro, όσο και in vivo. Όσον αφορά στην αντίσταση στη μελαρσοπρόλη, βρέθηκε ότι στα στελέχη που ήταν ανθεκτικά είχε μεταλλαχθεί ή εξαλειφθεί ο TbAT1 (*T.b. aminopurine transporter-1*). Ωστόσο, η απώλεια της λειτουργίας του TbAT1 δεν προκαλεί ανάλογη μείωση στην εκλεκτικότητα της melarsoprol και κατ' επέκταση θα πρέπει να υπάρχουν και εναλλακτικοί τρόποι ανάπτυξης αντοχής. Επιπλέον, προτάθηκε ένας μεταφορέας ABC, κατά αντιστοιχία με το μηχανισμό αντοχής της *Leishmania tarentolae*, στο τρισθενές αντιμόνιο, ο TbMRPA (*T.b. multidrug-resistance protein A*). Χρησιμοποιώντας μια γονιδιωματική DNA βιβλιοθήκη απομονώθηκε ο ο TbMRPA και η υπερέκφραση του οδήγησε σε δεκαπλάσια τιμή EC₅₀ in vitro. Εντούτοις, υπερέκφραση του TbMRPA δεν έχει βρεθεί σε κλινικά στελέχη που έχουν αντοχή στη μελαρσοπρόλη.

Έχει αποδειχθεί ότι ο TbAT1 συνεισφέρει και στην πρόσληψη της πενταμιδίνης. Απώλεια της λειτουργικότητας των TbAT1 και HAPT (high-affinity pentamidine transporter) οδηγούν σε διασταυρούμενη-αντοχή της πενταμιδίνης και της μελαρσοπρόλης. Επιπλέον, μέσω της προσέγγισης του RNAi βρέθηκε ότι η απώλεια της υδατογλυκεροπορίνης-2 μπορεί να οδηγήσει και αυτή σε διασταυρούμενη-αντοχή της πενταμιδίνης και της μελαρσοπρόλης.

Η εφλορνιθίνη αναστέλλει τη σύνθεση της σπερμιδίνης και το σχηματισμό της τρυπανοθειόνης, μέσω αναστολής της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (ODC), που κανονικά καταλύει τη μετατροπή της ορνιθίνης σε πουτρετσκίνη. Είναι δραστική έναντι του *T.b. gambiense* ενώ το *T.b. rhodesiense* είναι φυσικά ανθεκτικό στην εφλορνιθίνη, για πολλούς λόγους, όπως η αυξημένη πρόσληψη πουτρετσκίνης, η μειωμένη πρόσληψη φαρμάκου και ο μειωμένος χρόνος ημιζωής της ODC. Η αντοχή στην εφλορνιθίνη μελετήθηκε εργαστηριακά και μέσω της μεταβολομικής προσεγγίσεως βρέθηκε ότι ο μεταβολισμός στα ανθεκτικά κύτταρα δεν αλλάζει, αν και το ποσοστό της εφλορνιθίνης που εισέρχεται στο κύτταρο είχε μειωθεί. Ακολούθως, μελετήθηκαν οι μεταφορείς αμινοξέων του παρασίτου και βρέθηκε ότι ο TbAAT6 έχει εξαφανιστεί από τα κύτταρα αυτά.

Εξάιρεση αποτελεί η σουραμίνη για την οποία δεν έχει αναπτυχθεί αντοχή στους ανθρώπους. Επειδή όμως η σουραμίνη χρησιμοποιείται και στα ζώα απομονώθηκαν κλώνοι του *T. evansi* και με έλεγχο του επεμβατικού-RNA, που προκαλεί αντοχή (RNA interference resistance screening), απεδείχθη ότι η απώλεια τμημάτων του κυτταρικού συστήματος ενδοκύττωσης (για παράδειγμα απώλεια της γλυκοπρωτεΐνης ISG75) μπορούν να οδηγήσουν σε αντίσταση έναντι της σουραμίνης. Επιπλέον, αλλαγές σε βιοχημικές οδούς, που

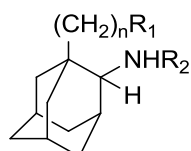
περιλαμβάνουν πολυαμίνες και το μεταβολισμό της *N*-ακετυλογλυκοζαμίνης, μπορούν να επηρεάσουν την ενδοκύττωση.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί τόσο το nifurtimox, όσο και η benznidazole είναι προ-φάρμακα και απαιτείται η αναγωγή τους από τις TcNTRs για να εκδηλώσουν τη δράση τους. Η αναστολή των TcNTRs οδηγεί σε διπλάσια με πενταπλάσια αντοχή έναντι σειράς νιτροετεροαρωματικών παραγώγων, πιθανώς εξαιτίας μειωμένου μεταβολισμού του φαρμάκου. Ωστόσο, η ανάπτυξη αντοχής, μέσω των TcNTRs, είναι πιο πολύπλοκη, επειδή οι τελευταίες επηρεάζουν και την ικανότητα του *T. cruzi* να μολύνει τα κύτταρα των θηλαστικών. Άλλοι μηχανισμοί υποδεικνύουν μεταλλάξεις στην TcNTR που οδηγούν στην αδρανοποίηση της πρωτεΐνης διαφοροποιώντας τη σύνδεση του FMN (φλαβινομονοαμινονουκλεοτίδιο).

A.VI. Σχεδιασμός των ενώσεων της παρούσας διατριβής

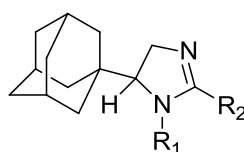
Στο παρελθόν έχει αναφερθεί ότι διάφορα αμινικά παράγωγα του αδαμαντανίου με αντιϊκή δράση έναντι της Influenza A, όπως η ριμανταδίνη και σε μικρότερο βαθμό η αμανταδίνη, είναι δραστικά κατά των αιματικών μορφών του *T. brucei*.¹²⁸ Αυτά τα αμινοαδαμαντανικά παράγωγα διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως επίσης απορροφούνται εύκολα από το γαστρεντερικό βλεννογόνο.¹²⁹

Η αντιτρυπανοσωμιακή δράση των προηγούμενων αδαμαντανικών παραγώγων ώθησε την ερευνητική μας ομάδα στο σχεδιασμό και τη σύνθεση *N*-υποκατεστημένων 2-αδαμανταμινών με υδρόφοβο υποκαταστάση στον C₁ του αδαμαντανικού σκελετού, του γενικού τύπου A. Οι 2-αδαμανταμίνες A παρουσιάζουν αυξημένη αντιτρυπανοσωμιακή δράση έναντι του *T. brucei*.¹³⁰



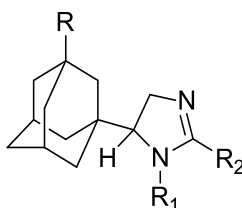
A

Επιπλέον, το γεγονός ότι ο σκελετός της αμιδίνης απαντάται σε γνωστά αντιτρυπανοσωμιακά φάρμακα, όπως η πενταμιδίνη και η σιλβαμιδίνη, μας οδήγησε στο σχεδιασμό και τη σύνθεση 5-(1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολινών του γενικού τύπου B, οι οποίες απεδείχθησαν δραστικές έναντι των αιματικών μορφών του *T. brucei*.¹³¹



B

Με προοπτική την αύξηση της λιποφιλικότητας, η οποία θα οδηγούσε σε ενίσχυση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως, όπως συνέβαινε και με την περίπτωση των 2-αδαμανταμινών A, σε πρόσφατη δημοσίευσή μας αναφερθήκαμε στη σύνθεση 5-(1-αδαμαντυλο)-2-ιμιδαζολινών C, που φέρουν και υδρόφοβο υποκαταστάτη R (κυκλοεπνύλιο, κυκλοεξύλιο ή φαινύλιο), στον C₃ του αδαμαντανικού σκελετού και τα αποτελέσματα του αντιτρυπανοσωμιακού ελέγχου απέδειξαν ότι πράγματι ο αυξημένος λιπόφιλος χαρακτήρας οδηγεί σε ενίσχυση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως.¹³²



C

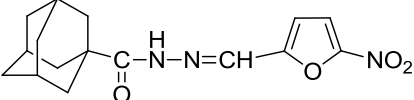
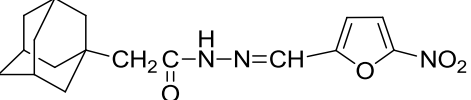
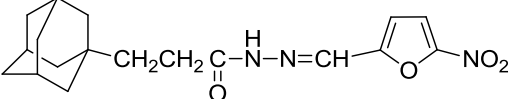
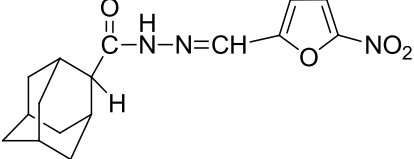
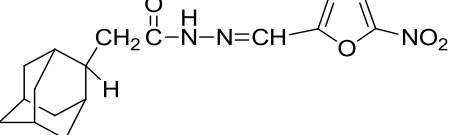
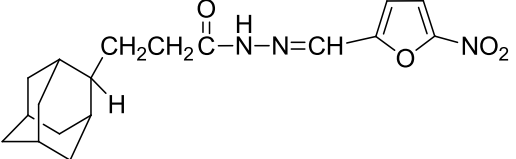
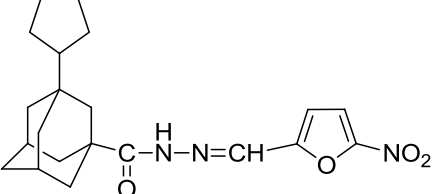
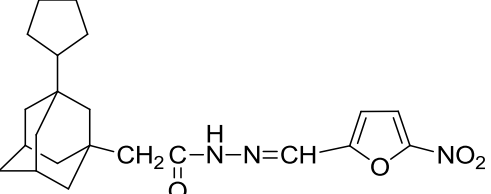
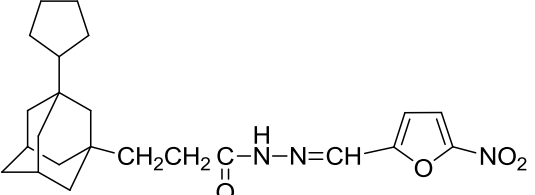
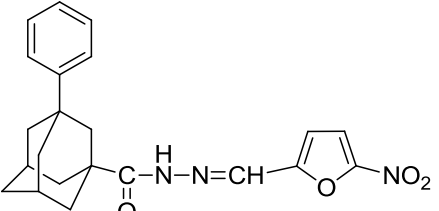
Το γεγονός ότι το nifurtimox είναι υδραζόνη της 5-νιτρο-2-φουραλδεΐδης, σε συνδυασμό με την αντιτρυπανοσωμιακή δράση των παραγώγων A, B και C, μας οδήγησε στο σχεδιασμό και τη σύνθεση των υδραζονών **1** της 5-νιτρο-2-φουραλδεΐδης με 1- ή 2-αδαμαντανοαλκανοϋδραζίδια, που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διατριβής και συνοψίζονται στον πίνακα I.

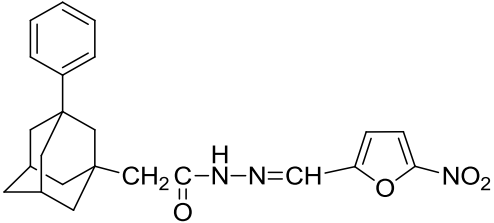
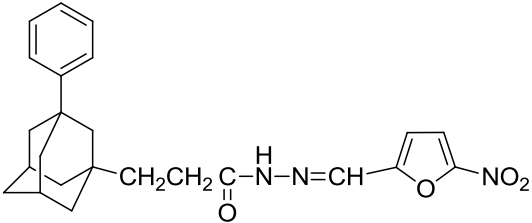
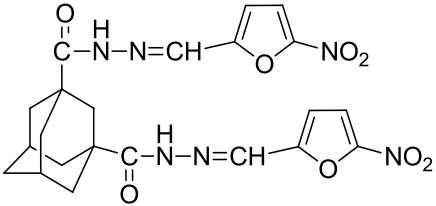
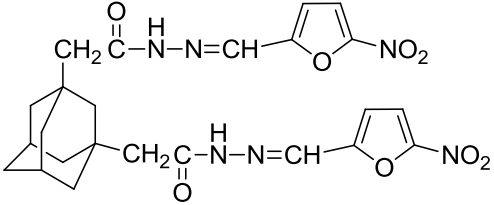
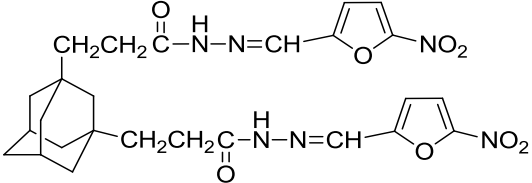
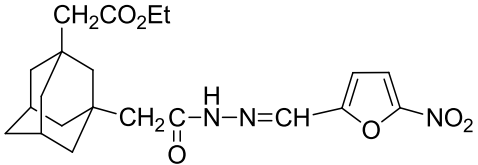
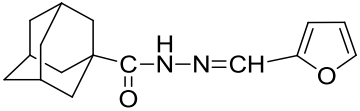
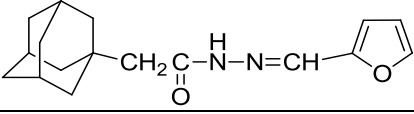
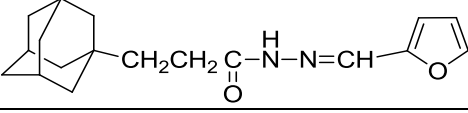
Η σύνθεση των υδραζονών **1** πραγματοποιήθηκε με την προοπτική εξαγωγής συμπερασμάτων σχετικά με την εκλεκτικότητα της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως των ενώσεων **1**, έναντι του *T. brucei* και *T. cruzi*. Επίσης, επιχειρείται η διατύπωση σχέσεως μεταξύ του αριθμού n των μεθυλενίων (n: 0, 1, 2), που παρεμβάλλονται μεταξύ του αδαμαντανικού σκελετού και του καρβονυλίου του αδαμαντανοαλκανοϋδραζιδίου και της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως, όπως επίσης και η διερεύνηση της επιδράσεως της C₁ ή C₂ υποκαταστάσεως του αδαμαντανίου επί της δράσεως.

Για τις υδραζόνες των 1-αδαμαντανοαλκανοϋδραζιδίων έχει επίσης εισαχθεί στον C₃ του αδαμαντανίου κυκλοεπνύλιο ή φαινύλιο που μεταβάλλουν την λιποφιλικότητα των ενώσεων.

Στον **πίνακα I** περιλαμβάνονται και οι υδραζόνες **1q**, **1r** και **1s**, στις οποίες έχει αφαιρεθεί η νιτροομάδα από τον φουρανικό δακτύλιο, για να διαπιστωθεί ο καθοριστικός ρόλος της ομάδας αυτής στην εμφάνιση της αντιτρυπανοσωμιακής δράσεως των νιτροφουρανικών παραγώγων.

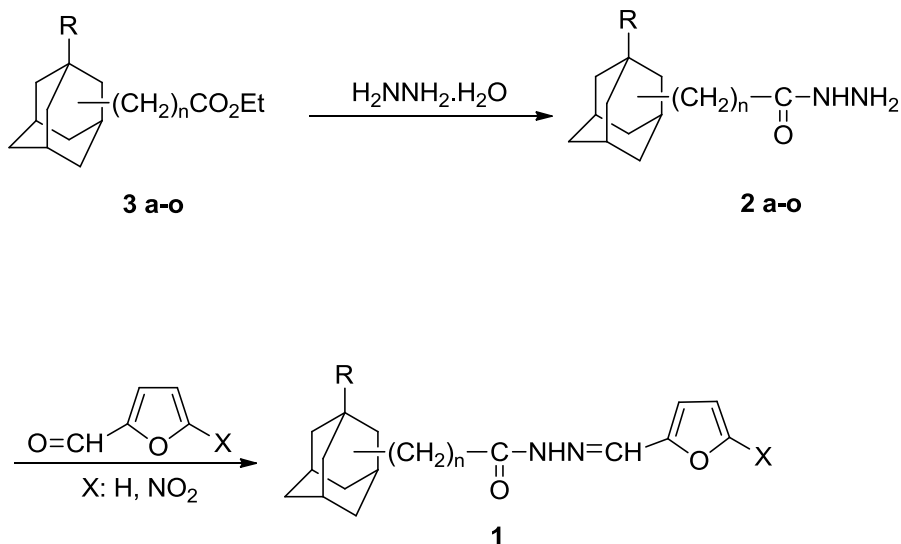
ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

1a	
1b	
1c	
1d	
1e	
1f	
1g	
1h	
1i	
1j	

1k	
1l	
1m	
1n	
1o	
1p	
1q	
1r	
1s	

B.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η σύνθεση των N^2 -φουρφουρυλιδENO-αδαμαντανοαλκανοϋδραζιδίων (1) πραγματοποιείται με τη χρησιμοποίηση ως πρώτων υλών των αντίστοιχων αδαμαντανοαλκανοϊκών αιθυλεστέρων (3). Έτσι, οι αιθυλεστέρες 3 μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα καρβοϋδραζίδια 2 με επίδραση υδραζίνης και τα τελευταία με επίδραση 2-φουραλδεϋδης ή της 5-νιτρο-2-φουραλδεϋδης, οδηγούν προς τις αντίστοιχες υδραζόνες 1. (Σχήμα 12)

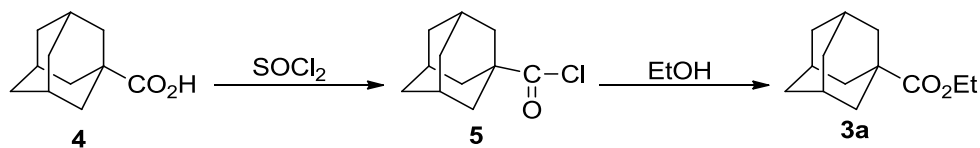


Σχήμα 12

B.I. Αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες (3)

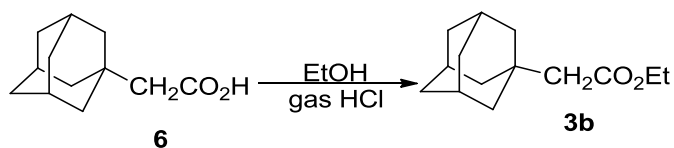
A. 1- Αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες. (3a-c)

Ο 1-αδαμαντανοαλκανοϊκός αιθυλεστέρας (3a) παρασκευάζεται από το 1-αδαμαντανοαλκανοϊκό οξύ (4) με επίδραση θειονυλοχλωριδίου, απηλλαγμένου υδροχλωρίου, και αντίδραση του ενδιάμεσου καρβονυλοχλωριδίου 5 με απόλυτη αιθανόλη. ^{133,134} (Σχήμα 13)



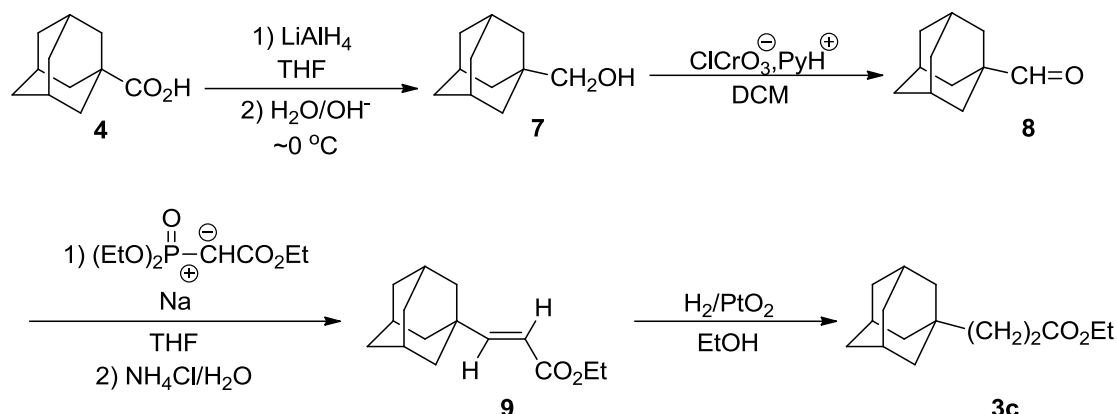
Σχήμα 13

Ο 1-αδαμαντανοϊκός αιθυλεστέρας (3b) παρασκευάζεται με επίδραση αιθανολικού διαλύματος αερίου υδροχλωρίου επί του εμπορικά διαθέσιμου 1-αδαμαντανοϊκού οξέος (6). (Σχήμα 14)



Σχήμα 14

Ο 1-αδαμαντοπροπιονικός αιθυλεστέρας παρασκευάζεται σύμφωνα με τις αντιδράσεις του **σχήματος 15**.



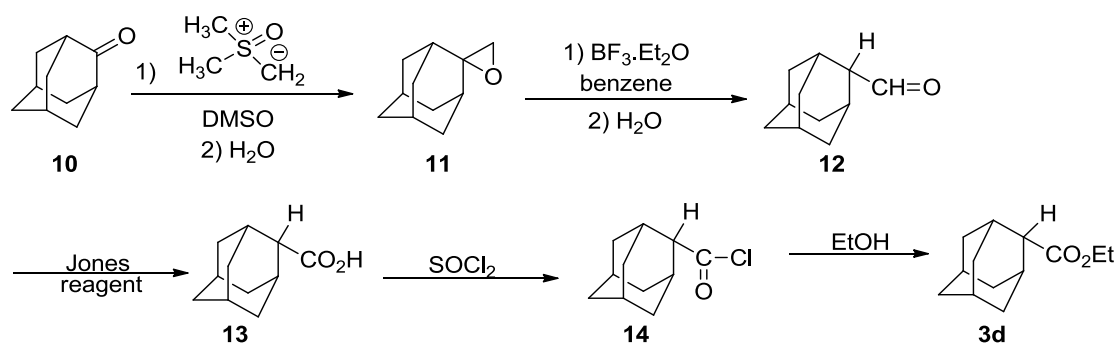
Σχήμα 15

Έτσι το 1-αδαμαντοκαρβοξυλικό οξύ (4) ανάγεται με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο σε THF προς την 1-αδαμαντομεθανόλη (7)¹³⁵, η οποία κατά την οξείδωση με χλωροχρωμικό πυριδίνιο (PCC) σε διχλωρομεθάνιο (DCM) μετατρέπεται προς την 1-αδαμαντοκαρβοξυαλδεΐδη (8)^{136,137}.

Εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της αλδεΐδης 8, με επίδραση του υλιδίου, του σχηματιζόμενου κατά την αντίδραση του νατριοϋδριδίου με τον φωσφονοξικό τριαιθυλεστέρα, οδηγεί προς τον (E)-1-αδαμαντακρυλικό αιθυλεστέρα (9). Τελικά, καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα 9, παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου κατά Adams, οδηγεί προς τον επιθυμητό εστέρα 3c.

B. 2-Αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες (3d-f)

Η παρασκευή του 2-αδαμαντοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα (3d) πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αντιδράσεις του **σχήματος 16**.

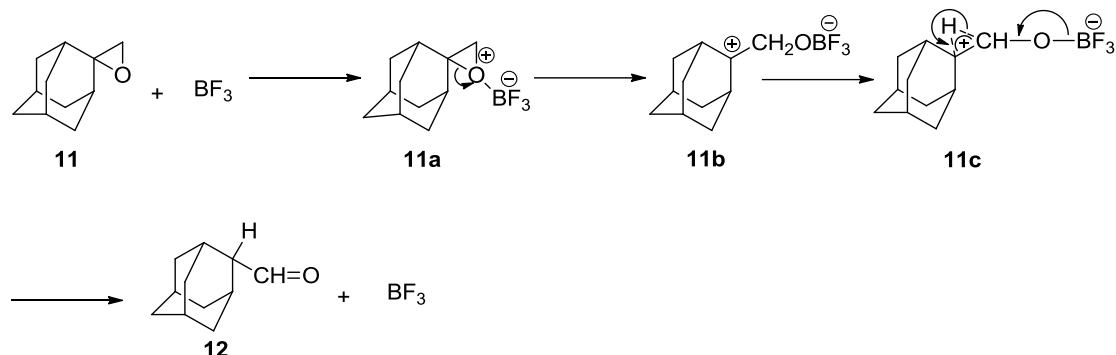


Σχήμα 16

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η αδαμαντανόνη (10), η οποία κατά την επίδραση του μεθυλιδίου του διμεθυλοσουλφοξωνίου¹³⁸ (που σχηματίζεται με επίδραση νατριοϋδριδίου επί του ιωδιούχου τριμεθυλοσουλφοξωνίου σε DMSO) μετατρέπεται προς το σπειρο[αδαμαντανο-2(2')-οξιράνιο] (11)¹³⁹. Κατά την επίδραση του αιθερικού συμπλόκου του τριφθοριούχου βορίου επί του σπειρανικού εποξειδίου 11 και μετά από υδρόλυση σχηματίζεται η 2-αδαμαντοκαρβοξυαλδεΐδη (12)^{140,141}, η οποία κατά την οξείδωση με το αντιδραστήριο Jones οδηγεί προς το 2-αδαμαντοκαρβοξυλικό οξύ (13)¹⁴¹. Τέλος, η

μετατροπή του καρβοξυλικού οξέος **13** προς τον επιθυμητό αιθυλεστέρα **3d** επιτυγχάνεται μέσω του ενδιάμεσου καρβονυλοχλωριδίου **14**.

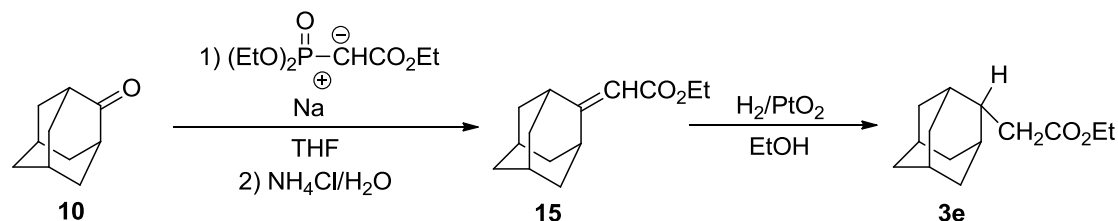
Η μετατροπή του εποξειδίου **11** προς την καρβοξαλδεΐδη **12** πραγματοποιείται με το μηχανισμό που απεικονίζεται στο **σχήμα 17**.



Σχήμα 17

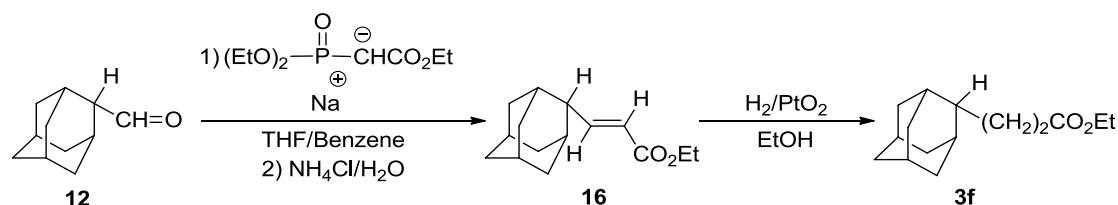
Σε πρώτο στάδιο σχηματίζεται το σύμπλοκο **11a** μεταξύ του οξιρανικού οξυγόνου και του βορίου και ακολουθεί διάνοιξη του οξιρανικού δακτυλίου προς το τριτοταγές καρβοκατιόν **11b**. Το κατιόν **11b** μέσω του μη κλασσικού καρβοκατιόντος **11c** υφίσταται ενδομοριακή μετάθεση υδριδίου μετατρέπόμενο προς την αλδεΐδη **12**.

Ο 2-αδαμαντανοξικός αιθυλεστέρας (**3e**) παρασκευάζεται με εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της αδαμαντανόνης (**10**) και καταλυτική υδρογόνωση του λαμβανόμενου 2-αδαμαντυλιδενοξικού αιθυλεστέρα (**15**). (**Σχήμα 18**)



Σχήμα 18

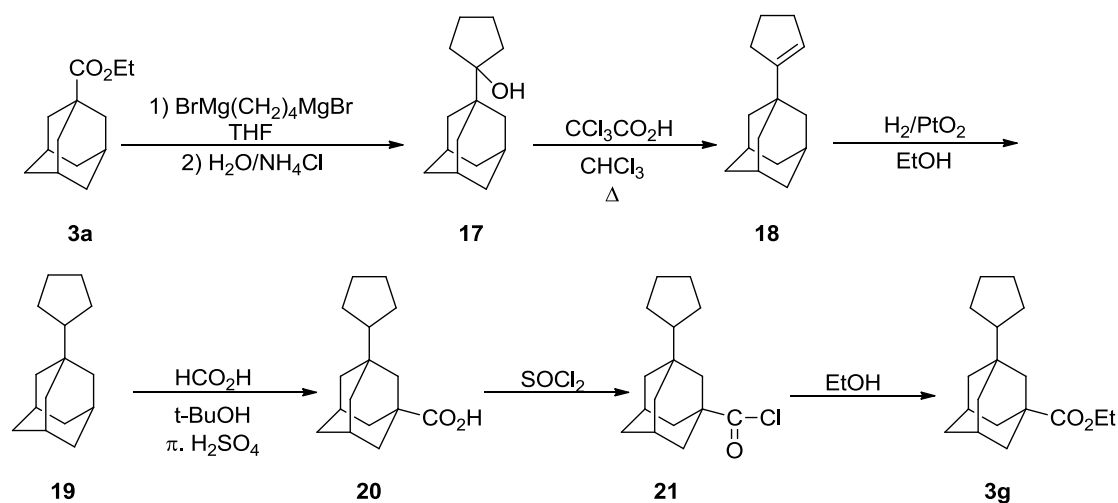
Η σύνθεση του 2-αδαμαντανοπροπιονικού αιθυλεστέρα (**3f**) επιτυγχάνεται με εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της 2-αδαμαντανοκαρβοξαλδεΐδης (**12**) και υδρογόνωση του ενδιάμεσα σχηματιζόμενου (*E*)-2-αδαμαντανακρυλικού αιθυλεστέρα (**16**). (**Σχήμα 19**)



Σχήμα 19

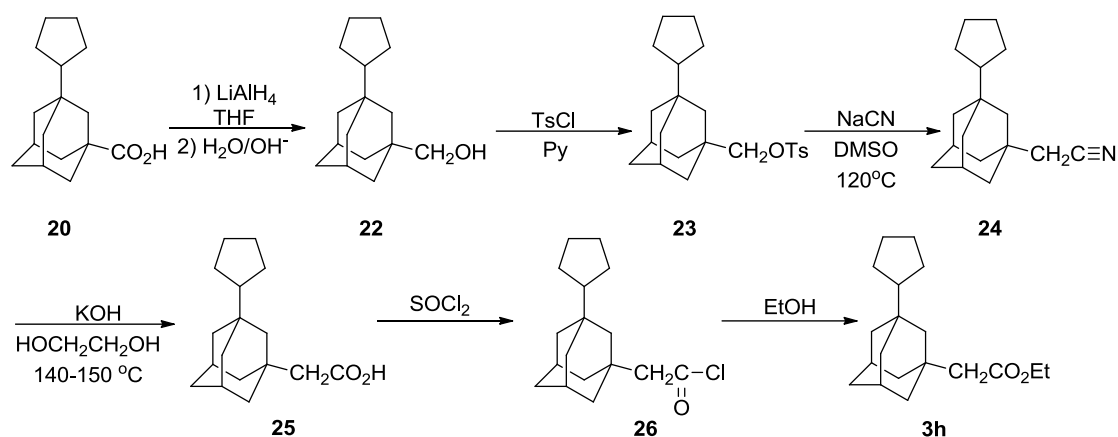
Γ. 3-Κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες (**3g-i**)

Η σύνθεση του 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα (**3g**) συνοψίζεται από τις αντιδράσεις του **σχήματος 20**. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται ο 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**3a**), ο οποίος με την επίδραση 1,4-δισ(βρωμομαγνησιο)βουτανίου σε THF μετατρέπεται προς την 1-(1-αδαμαντυλο)κυκλοπεντανόλη (**17**)¹⁴². Η αλκοόλη **17** θερμαινόμενη με τριχλωροξικό οξύ σε χλωροφόρμιο αφυδατώνεται προς το 1-(1-κυκλοπεντενυλο)αδαμαντάνιο (**18**)¹⁴³, το οποίο στη συνέχεια υδρογονώνεται παρουσία οξειδίου του λευκοχρύσου προς το 1-κυκλοπεντυλοαδαμαντάνιο (**19**)¹⁴³. Η εφαρμογή της αντιδράσεως Koch-Haaf^{144,145} επί του υδρογονάνθρακα **19** σε μίγμα πυκνού θεικού οξέος-*tert*-βουτανόλης, με στάγδην προσθήκη μυρμηκικού οξέος οδηγεί προς το 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**20**)¹⁴³. Το καρβοξυλικό οξύ **20** μετατρέπεται τελικά προς τον αιθυλεστέρα **3g** μέσω του καρβονυλοχλωριδίου **21**. (**Σχήμα 20**)



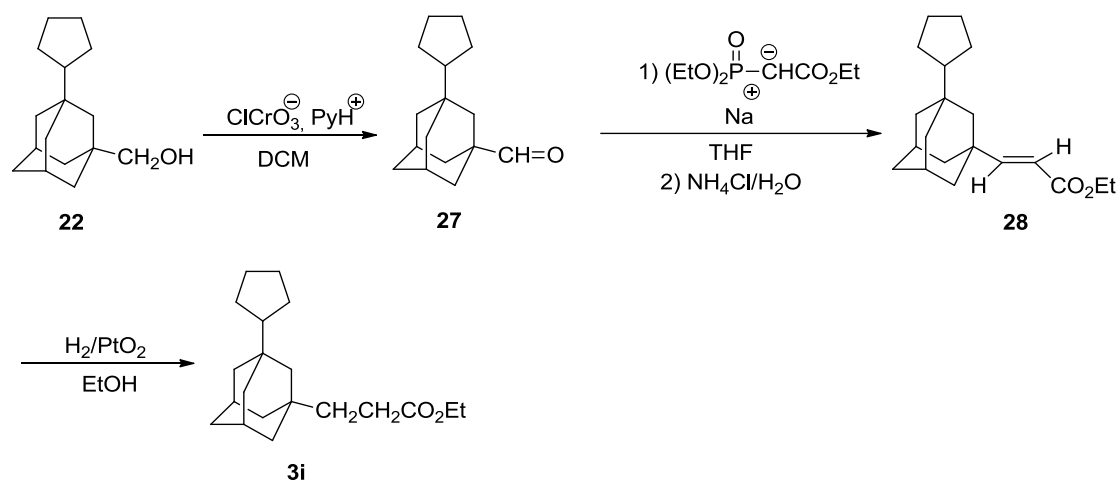
Σχήμα 20

Το 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντοκαρβοξυλικό οξύ (**20**) αποτελεί την πρώτη ύλη για την παρασκευή του 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοξικού αιθυλεστέρα (**3h**). Έτσι κατά την αναγωγή του καρβοξυλικού οξέος **20** με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο σε THF σχηματίζεται η 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**22**)¹⁴⁶, η οποία με επίδραση π-τολουοσουλφονυλοχλωριδίου οδηγεί προς τον τολουοσουλφονικό εστέρα **23**. Με πολύωρη θέρμανση του σουλφονικού εστέρα **23** με κυανιούχο νάτριο σε DMSO στους 120 °C, λαμβάνεται το 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοακετονιτρίλιο (**24**). Το καρβονιτρίλιο **24** υποβαλλόμενο σε αλκαλική υδρόλυση σε αιθυλενογλυκόλη στους 140-150 °C, οδηγεί προς το 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**25**), το οποίο μετατρέπεται τελικά προς τον αιθυλεστέρα **3h** μέσω του αντίστοιχου καρβονυλοχλωριδίου **26**. (**Σχήμα 21**)



Σχήμα 21

Η παρασκευή του 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοπροπιονικού αιθυλεστέρα (**3i**) πραγματοποιείται σύμφωνα με τις αντιδράσεις του σχήματος 22.

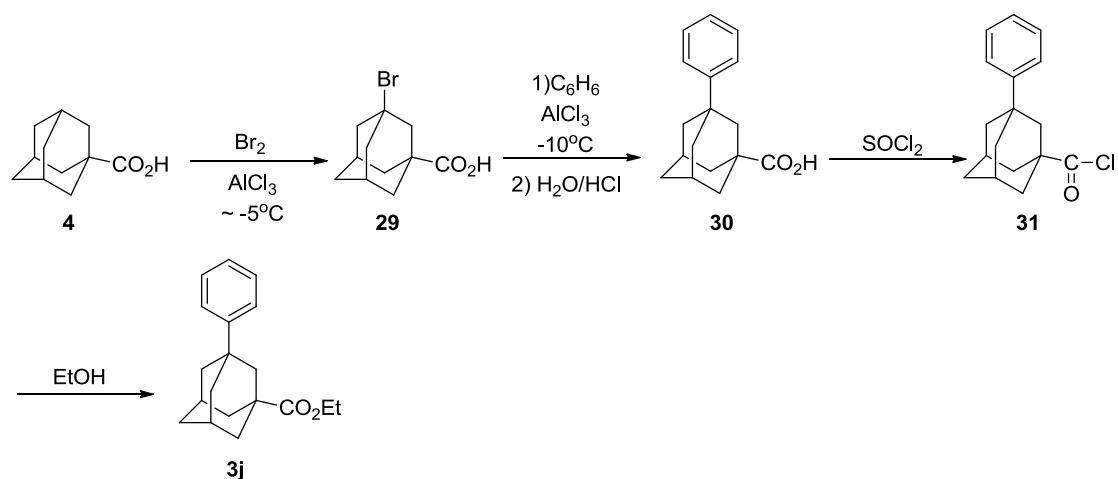


Σχήμα 22

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η αλκοόλη **22**, η οποία με οξείδωση με χλωροχρωμικό πυριδίνιο σε DCM οδηγεί προς την 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυαλδεΐδη (**27**)¹⁴⁶. Με αντίδραση Emmons-Horner επί της αλδεΐδης **27** σχηματίζεται ο 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοακρυλικός αιθυλεστέρας (**28**), ο οποίος τελικά υδρογονώνεται προς τον αιθυλεστέρα **3i**.

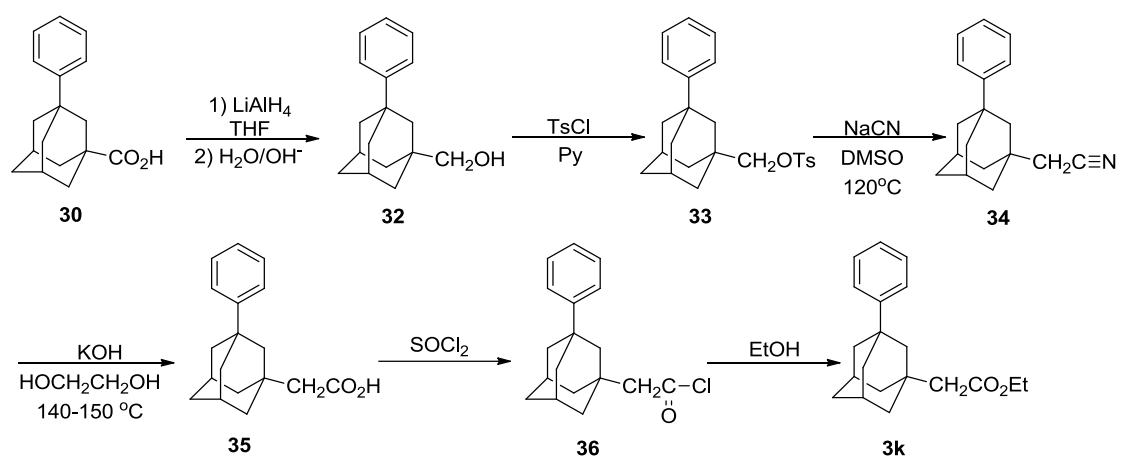
Δ. 3-Φαινυλο-1-αδαμαντανοαλκανοϊκοί αιθυλεστέρες (**3j-l**)

Η σύνθεση του 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα (**3j**) περιλαμβάνει σε πρώτο στάδιο τη βρωμίωση του 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**4**) με τη βοήθεια βρωμίου, παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου στους -5°C . Το σχηματιζόμενο κατά την προηγούμενη αντίδραση 3-βρωμο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**29**)¹⁴⁷ σε συνθήκες αντίδρασης Friedel-Crafts (τριχλωριούχο αργίλιο) με το βενζόλιο οδηγεί προς το 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**30**)¹⁴⁷, το οποίο τελικά μετατρέπεται προς τον αιθυλεστέρα του **3j**, μέσω του αντίστοιχου ακυλοχλωριδίου **31**. (Σχήμα 23)



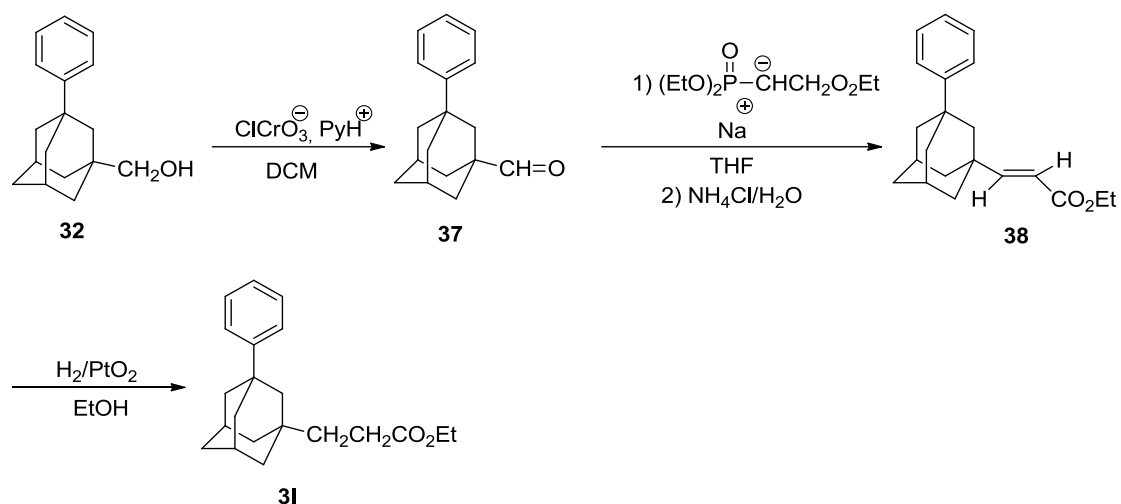
Σχήμα 23

Η παρασκευή του 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοξικού αιθυλεστέρα (**3k**) περιγράφεται από τη σειρά των αντιδράσεων του **σχήματος 24**. Η αναγωγή του 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**30**) με λιθιοαργιλιούδριδιο οδηγεί στην 3-φαινυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**32**)¹⁴⁶, η οποία μετατρέπεται προς τον *π*-τολουοσουλφονικό εστέρα της **33** με επίδραση *π*-τολουοσουλφονυλοχλωριδίου σε πυριδίνη. Κατά τα λοιπά ακολουθείται η αυτή πορεία αντιδράσεων, όπως και για την παρασκευή του αιθυλεστέρα **3h**. (Σχήμα 24)



Σχήμα 24

Για την παρασκευή του 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοπροπιονικού αιθυλεστέρα (**3l**) χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη η 3-φαινυλο-1-αδαμαντανομεθανόλη (**32**) και ακολουθείται ανάλογη πορεία αντιδράσεων με εκείνη που εφαρμόστηκε για τη σύνθεση του αιθυλεστέρα **30**. (Σχήμα 25)

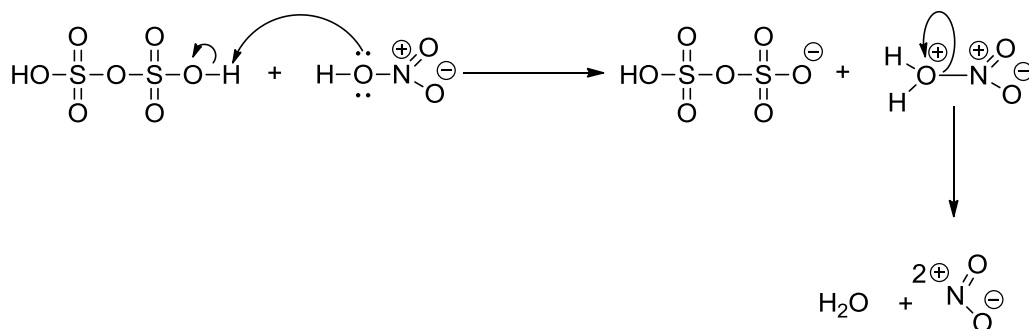


Σχήμα 25

Ε. 1,3-Αδαμαντανοδι(αλκανοϊκοί) διαιθυλεστέρες (3m-o)

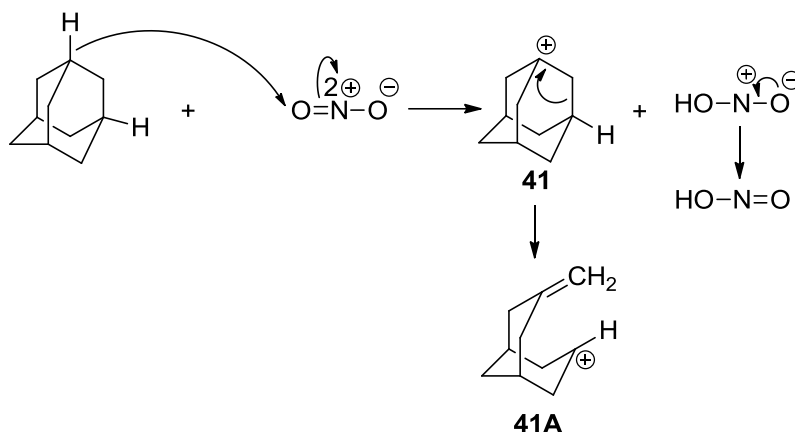
Η παρασκευή του 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικού και του 1,3-αδαμαντανοδιοξικού οξέος, (39) και (40) (Σχήμα 32), αντίστοιχα βασίζεται στο σχηματισμό του 1-αδαμαντυλοκατιόντος (41), που δημιουργείται κατά την επίδραση μίγματος πυκνού θεικού οξέος/πυροθεικού οξέος (oleum) και πυκνού νιτρικού οξέος επί του αδαμαντανίου¹⁴⁸.

Η επίδραση του πυροθεικού οξέος σε μίγμα με πυκνό θειικό οξύ επί του νιτρικού οξέος έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό κατιόντος νιτρωνίου. (σχήμα 26)



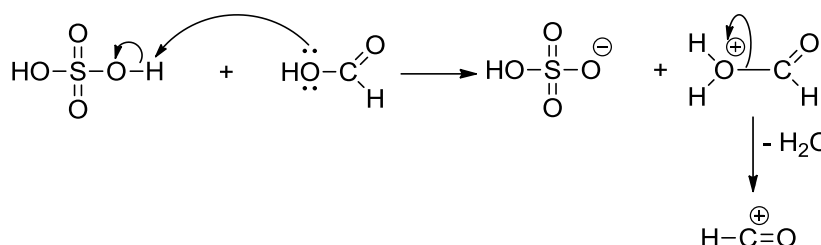
Σχήμα 26

Το κατιόν NO_2^{\oplus} νιτρωνίου έχει τη δυνατότητα αποσπάσεως υδριδίου από μεθινικό άνθρακα του αδαμαντανίου και σχηματισμό του 1-αδαμαντυλοκαρβοκατιόντος (41) το οποίο ουσιαστικά υφίσταται υπό τη μορφή του ανοικτού κατιόντος 41A. (Σχήμα 27)

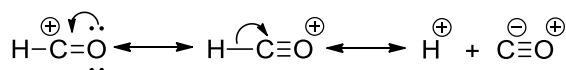


Σχήμα 27

Κατά την προσθήκη μυρμηκικού οξέος σε μίγμα αδαμαντανίου/πυκνού θειικού οξέος/πυροθειικού οξέος/νιτρικού οξέος σχηματίζεται μονοξειδίο του άνθρακα. (Σχήμα 28)

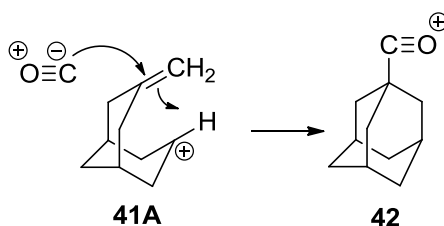


και



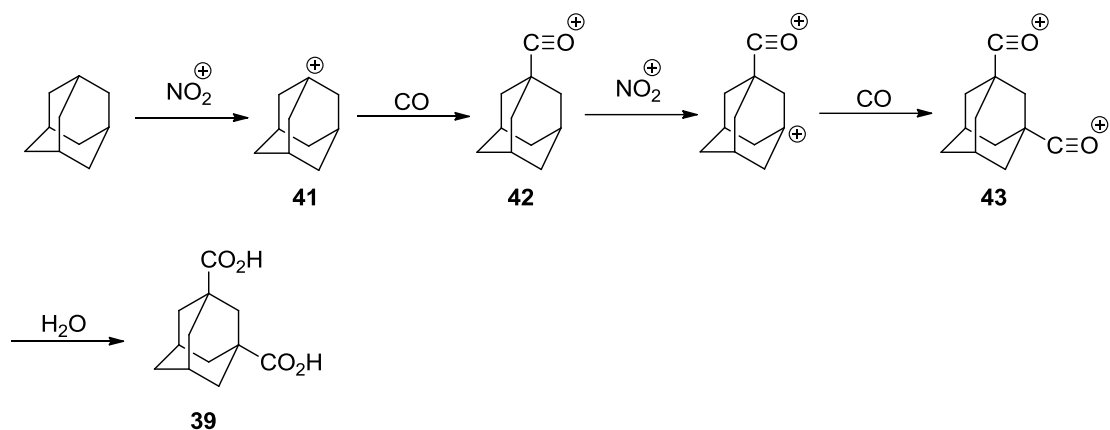
Σχήμα 28

Και το σχηματιζόμενο μονοξειδίο του άνθρακα αντιδρά με το 1-αδαμαντυλοκατιόν **41A** προς σχηματισμό του κατιόντος οξοκαρβωνίου **42**. (Σχήμα 29)



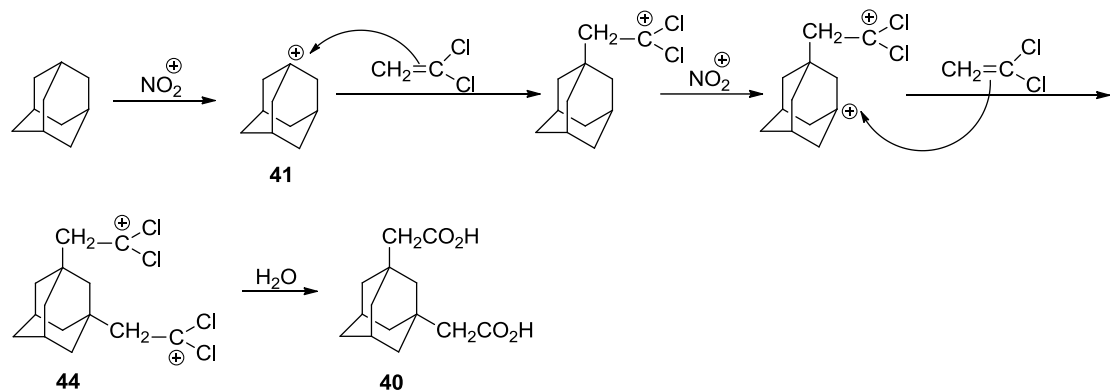
Σχήμα 29

Με περίσσεια κατιόντων νιτρωνίου και μονοξειδίου του άνθρακα μπορεί το κατιόν οξοκαρβωνίου **42** να μετατραπεί προς το διπλό κατιόν οξοκαρβωνίου **43**, το οποίο κατά την υδρόλυση μετατρέπεται προς το 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικό οξύ (**39**)^{149,150} και η συνολική πορεία των αντιδράσεων απεικονίζεται στο **σχήμα 30**.



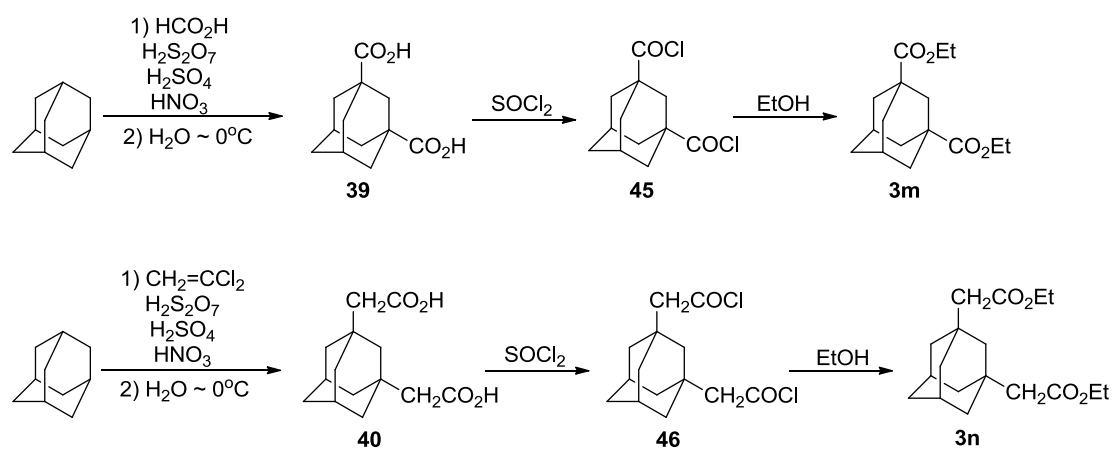
Σχήμα 30

Ανάλογα η προσθήκη 1,1-διχλωροαιθυλενίου (βινυλιδενοχλωριδίου) σε μίγμα αδαμαντανίου/πυκνού θειικού οξέος/πυροθειικού οξέος/νιτρικού οξέος οδηγεί στο σχηματισμό του δικατιόντος **44**¹⁵⁰⁻¹⁵², το οποίο κατά την υδρόλυση μετατρέπεται προς το 1,3-αδαμαντανοδιοξικό οξύ (**40**). (Σχήμα 31)



Σχήμα 31

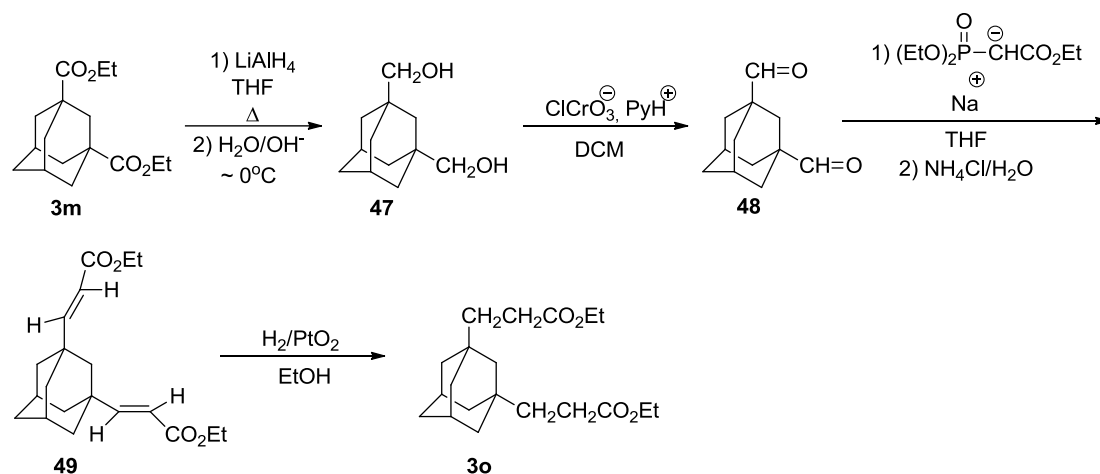
Οι αντιδράσεις για την παρασκευή των διαιθυλεστέρων **3m** και **3n** αποδίδονται συνοπτικά στο **σχήμα 32**.



Σχήμα 32

Δηλαδή με βραδεία προσθήκη μυρμηκικού οξέος ή 1,1-διχλωροαιθυλενίου, με τη βοήθεια αυτόματης σταγονομετρικής χοάνης, σε μίγμα αδαμαντανίου/πυκνού θεικού οξέος/πυροθεικού οξέος/νιτρικού οξέος και μετά από υδρόλυση των μιγμάτων των αντιδράσεων σχηματίζονται αντίστοιχα τα 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικό οξύ (**39**) και 1,3-αδαμαντανοδιοξικό οξύ (**40**), τα οποία μέσω των καρβονυλοχλωριδίων **45** και **46** μετατρέπονται προς τους διαιθυλεστέρες **3m** και **3n** αντίστοιχα.

Για τη σύνθεση του 1,3-αδαμαντανοδιπροπιονικού διαιθυλεστέρα (**3o**) χρησιμοποιείται ο 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (**3m**), ο οποίος μετά από πολύωρο βρασμό με περίσσεια λιθιοαργιλίουδριδίου σε THF οδηγεί προς την 1,3-αδαμαντανοδιμεθανόλη (**47**)¹⁵³. Η διόλη **47** υποβαλλόμενη σε οξείδωση με χλωροχρωμικό πυριδίνιο (PCC) μετατρέπεται προς την 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυαλδεΐδη (**48**)¹⁵³, η οποία με αντίδραση Emmons-Horner οδηγεί προς τον (E,E) 1,3-αδαμαντανοδιακρυλικό διαιθυλεστέρα (**49**). Τελικά με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου διεστέρα **49** λαμβάνεται ο διπροπιονικός διεστέρας **3o**. (Σχήμα 33)



Σχήμα 33

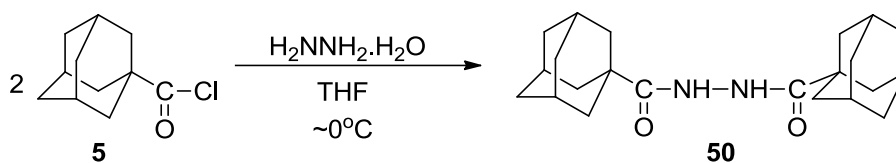
Η δομή των αδαμαντανοαλκανοϊκών εστέρων **3** της παρούσας διατριβής, αλλά και των ενδιάμεσων επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία I.R., $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$.

B.II. Αδαμαντανοαλκανοϋδραζίδια (2a-o)

Όπως είναι γενικά γνωστό τα καρβουϋδραζίδια παρασκευάζονται με συνθήμανση των μεθυλεστέρων ή αιθυλεστέρων των καρβοξυλικών οξέων με υδραζίνη σε μεθανόλη ή αιθανόλη στο σ.ζ. των προηγούμενων διαλυτών. Δυστυχώς, όμως για τη σύνθεση των καρβουϋδραζιδίων της παρούσας εργασίας η εφαρμογή της προηγούμενης μεθόδου είναι γενικά ανέφικτη λόγω του ελαττωμένου ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του καρβονυλικού άνθρακα των εστέρων **3a-o**, αποκλειστικά λόγω της στερεοχημικής παρεμποδίσεως από τον ογκώδη αδαμαντανικό σκελετό.

Στη βιβλιογραφία¹³³ περιγράφεται η παρασκευή του 1-αδαμαντανοκαρβουϋδραζιδίου (**2a**) με επίδραση περίσσειας ένυδρης υδραζίνης επί του 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα (**3a**) σε διαιθυλενογλυκόλη στο σ.ζ. του διαλύτη ($240-250^\circ\text{C}$) επί 40 h. Για να αποφευχθούν οι τόσο έντονες συνθήκες και ο μεγάλος χρόνος αντιδράσεως δοκιμάσθηκε η παρασκευή του καρβουϋδραζιδίου **2a** με επίδραση του 1-αδαμαντανοκαρβονυλοχλωριδίου (**5**) επί περίσσειας ένυδρης υδραζίνης σε THF στους 0°C , αλλά από το μίγμα της αντιδράσεως απομονώθηκε αποκλειστικά σε απόδοση 85% το 1,2-

δι(1-αδαμαντανοκαρβο)ϋδραζίδιο (**50**), όπως προκύπτει από τη μελέτη του φάσματος $^1\text{H-NMR}$. (Σχήμα 34)



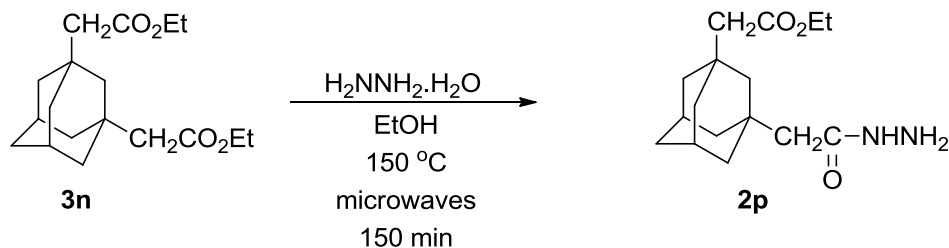
Σχήμα 34

Τελικά υιοθετήθηκε η μέθοδος αντιδράσεως των αιθυλεστέρων **3a-o** με περίσσεια ένυδρης υδραζίνης σε διαιθυλενογλυκόλη στους 210-220 °C σε συσκευή μικροκυμάτων αρχικά στα 900W και στη συνέχεια στα 500W για ~ 90 min. (σχήμα 12)

Γενικά οι αποδόσεις ήταν ικανοποιητικές με τη διαφορά ότι η παρουσία της διαιθυλενογλυκόλης δημιουργεί πρόβλημα στην απομόνωση ορισμένων υδραζιδίων. Για τα καρβουϋδραζίδια **2a-g,j** με αραιώση με νερό μετά από ψύξη του μίγματος της αντιδράσεως το προϊόν αποβάλλεται ως κρυσταλλικό στερεό και παραλαμβάνεται με διήθηση, ενώ για την απομόνωση των υδραζιδίων **2h,i,k,l** απαιτείται εκχύλιση με χλωροφόρμιο ή διχλωρομεθάνιο του αραιωμένου με νερό μίγματος της αντιδράσεως.

Το 1,3-αδαμαντανοδικαρβουϋδραζίδιο (**2m**) κρυσταλλώνει με προσθήκη αιθανόλης στο μίγμα της αντιδράσεως. Το 1,3-αδαμαντανοακετοϋδραζίδιο δεν έγινε δυνατό να απομονωθεί από το μίγμα με τη διαιθυλενογλυκόλη, αν και η ανάλυση του μίγματος της αντιδράσεως με HPLC/MS επέτρεψε την ανίχνευση μοριακού ιόντος που αντιστοιχεί στο επιθυμητό διυδραζίδιο.

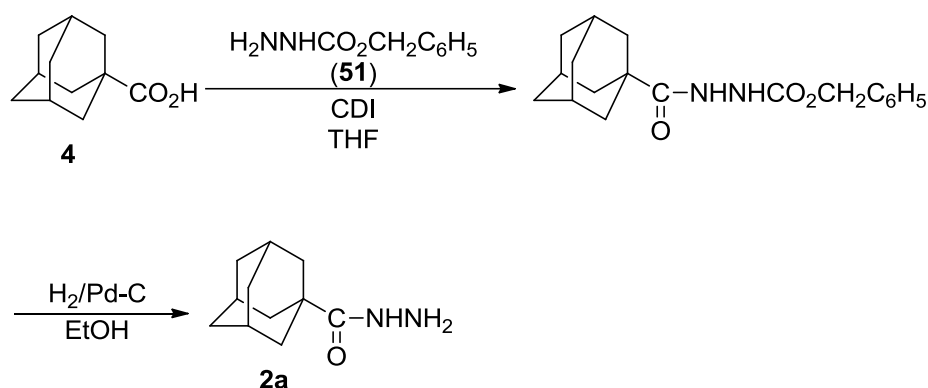
Είναι ευνόητο ότι ο βαθμός στερεοχημικής παρεμποδίσεως μειώνεται, όσο αυξάνει η απόσταση μεταξύ του εστερικού καρβονυλίου και του αδαμαντανικού σκελετού. Έτσι για την παρασκευή του 1-αδαμαντανοπροπιονυδραζιδίου (**2c**) (απόσταση δύο μεθυλενίων μεταξύ καρβονυλίου και αδαμαντανικού σκελετού) δοκιμάστηκε και η αντίδραση μεταξύ του αιθυλεστέρα **3c** και περίσσειας ένυδρης υδραζίνης σε αιθανόλη στους 150° C σε συσκευή μικροκυμάτων για 150 min και τα αποτελέσματα υπήρξαν ικανοποιητικά. Η μέθοδος της αντιδράσεως σε αιθανόλη στους 150 °C σε συσκευή μικροκυμάτων για 150 min εφαρμόστηκε και για την περίπτωση του 1,3-αδαμαντανοδιπροπιονικού διαιθυλεστέρα (**3o**) και έδωσε επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Όταν, όμως η μέθοδος δοκιμάστηκε για την περίπτωση του 1,3-αδαμαντανοδιοξικού διαιθυλεστέρα (**3n**) (απόσταση ενός μεθυλενίου μεταξύ καρβονυλίου και αδαμαντανικού σκελετού), απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης ο υδραζιδοεστέρας **2o** (σχήμα 35), δηλαδή η υδραζινόλυση υπήρξε ημιτελής:



Σχήμα 35

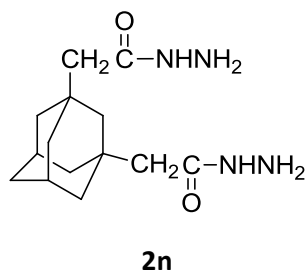
Για να υπερκερασθεί η αδυναμία παρασκευής και απομονώσεως του διϋδραζιδίου του 1,3-αδαμαντανοδιοξικού οξέος δοκιμάστηκε μία εναλλακτική πορεία συνθέσεως

υδραζιδίου από τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα, η οποία περιλαμβάνει την επίδραση καρβαζικού βενζυλεστέρα (υδραζινοκαρβοξυλικός βενζυλεστέρας) (**51**) επί του αντίστοιχου καρβοξυλικού οξέος, παρουσία 1,1'-καρβονυλοδιμιδαζολίου (CDI) σε άνυδρο THF στη θερμοκρασία δωματίου και αναγωγική απομάκρυνση της προστατευτικής βενζυλοξυκαρβονυλομάδας από το ενδιαμέσως σχηματιζόμενο *N*²-βενζυλοξυκαρβονυλοκαρβοϋδραζίδιο. Η μέθοδος δοκιμάστηκε για την παρασκευή του 1-αδαμαντανοκαρβοϋδραζιδίου (**2a**) (σχήμα 36) και οδήγησε στο επιθυμητό υδραζίδιο **2a** σε εξαιρετική απόδοση.



Σχήμα 36

Όταν όμως η μέθοδος δοκιμάστηκε για την παρασκευή του διϋδραζιδίου του 1,3-αδαμαντανοδιοξικού οξέος, παρά την παρατεταμένη διάρκεια της αντιδράσεως (72 h) και την υψηλότερη θερμοκρασία (45 °C), η επίδραση του καρβαζικού βενζυλεστέρα (**51**), οδήγησε σε πολύπλοκο μίγμα, το οποίο δεν έγινε δυνατό να διαχωρισθεί με χρωματογραφία στήλης και του οποίου η υδρογόνωση, παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος απέτυχε να οδηγήσει στο επιθυμητό διϋδραζίδιο (**2n**).



Τελικά η παρασκευή του διακετοϋδραζιδίου **2n** πραγματοποιήθηκε με αντίδραση της υδραζίνης με το διεστέρα **3n** σε αιθανόλη σε αυτόκλειστο στους 150 °C για 6-7 ημέρες και η απομόνωση του προϊόντος έγινε με αζεοτροπική απομάκρυνση της υδραζίνης με τη βοήθεια νερού. Το διϋδραζίδιο **2n** είναι διαλυτό στη μεθανόλη, αιθανόλη και νερό και δυσδιάλυτο στο χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο, οξικό αιθυλεστέρα και αιθέρα, γεγονός που δημιούργησε τα προβλήματα στην απομόνωσή του, όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαθυλενογλυκόλη.

Τα φάσματα ¹H-NMR των καρβοϋδραζιδίων **2** σε CDCl₃ εμφανίζουν την απορρόφηση των δύο υδραζινικών υδρογόνων NH₂ ως ευρεία κορυφή σε δ: 3.5-4.6 ppm, ενώ το υδραζιδικό πρωτόνιο NH συντονίζεται ως απλή κορυφή σε δ: 6.9-7.6 ppm.

B.III. N² – Φουρφουρυλιδενoadαμαντανοαλκανοϋδραζίδια (1)

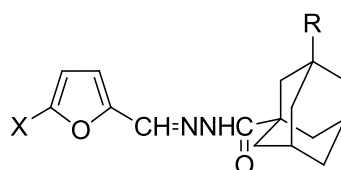
Η παρασκευή των υδραζονών **1** πραγματοποιείται με επίδραση 2-φουραλδεΐδης ή 5-νιτροφουραλδεΐδης επί των αδαμαντανοαλκανοϋδραζιδίων (**2**) σε αιθανόλη και σε θερμοκρασία δωματίου (σχήμα 12).


Για την περίπτωση των N²-(5-νιτρο-2-φουρφουρυλιδενo) παραγώγων **1a-p** η σχηματιζόμενη υδραζόνη αποβάλλεται από το μίγμα της αντιδράσεως υπό μορφή κίτρινου ή πορτοκαλοκίτρινου στερεού και παραλαμβάνεται με διήθηση και ανακρυσταλλώνεται από χλωροφόρμιο. Για την περίπτωση των N²-φουρφουρυλιδενo παραγώγων **1q-s** η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό από το μίγμα της αντιδράσεως, προστίθεται άνυδρο βενζόλιο, που εξατμίζεται επίσης υπό κενό, για να απομακρυνθεί το νερό που έχει σχηματισθεί, και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από μίγμα αιθέρα – n-πεντανίου.

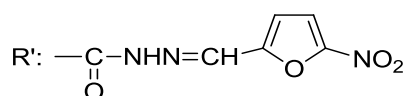
Από τη μελέτη των φασμάτων ¹H- και ¹³C-NMR των υδραζονών των 1-αδαμαντανοκαρβοϋδραζιδίων **1a, g, j, m, q**, όπου το 1-αδαμαντύλιο συνδέεται άμεσα με το καρβοϋδραζιδικό καρβονύλιο, αποδεικνύεται ότι υφίστανται υπό τη μορφή ενός και μόνο διαμορφομερούς σε DMSO-d₆.

Στον πίνακα II συνοψίζονται οι απορροφήσεις του αζωμεθινικού υδρογόνου CH=N και του πρωτονίου NH των φασμάτων ¹H-NMR, καθώς και οι απορροφήσεις του αζωμεθινικού άνθρακα C=N και του καρβονυλικού άνθρακα C=O των φασμάτων ¹³C-NMR των παραγώγων **1a,g,j,m,q**.

ΠΙΝΑΚΑΣ II

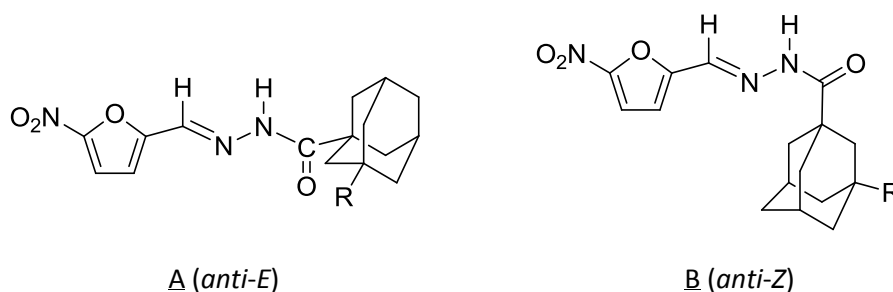


Cmpd	R	X	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)		¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)	
			CH=N	NH	C=N	C=O
1a	H	NO ₂	8.36	11.25	134.42	173.75
1g		NO ₂	8.37	11.24	134.46	173.79
1j	C ₆ H ₅	NO ₂	8.37	11.32	134.47	173.45
1m	R'	NO ₂	8.35	11.38	134.66	173.11
1p	H	H	8.30	10.15	136.03	173.19



Από τις τιμές του πίνακα II είναι φανερό ότι οι χημικές μετατοπίσεις των χαρακτηριστικών ομάδων των παραγώγων **1a, g, j, m** και **p** παρουσιάζουν χαρακτηριστική ομοιότητα.

Τόσο από τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$, όσο και από τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των παραγώγων **1a**, **g**, **j**, **m** και **p** προκύπτει ότι το καθένα υφίσταται στο διάλυμα ως ένα διαμορφομερές το οποίο θα αντιστοιχεί στη δομή A (*anti*-υδραζόνη/*E*-καρβουΐδραζίδιο) που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ενέργεια (**Σχήμα 37**).



Σχήμα 37

Από τα φάσματα ^1H και $^{13}\text{C-NMR}$ των υδραζονών των 1-αδαμαντανοακετοΐδραζιδίων **1b**, **h**, **k** και **r** σε DMSO-d_6 φαίνεται ότι στο διάλυμα υφίστανται ως δύο διαμορφομερή A και B σε αναλογία 1.5-1.6, όπως προκύπτει από τις σχετικές τιμές των ολοκληρώσεων των χαρακτηριστικών ομάδων στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$.

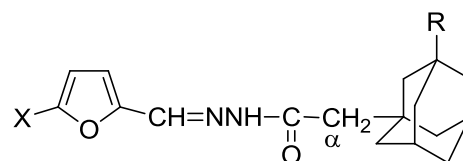
Στον **πίνακα III** συνοψίζονται οι απορροφήσεις των α -μεθυλενικών πρωτονίων, του αζωμεθινικού υδρογόνου και του πρωτονίου NH στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$, καθώς και οι απορροφήσεις του α -μεθυλενικού, του αζωμεθινικού και του καρβονυλικού άνθρακα στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των διαμορφομερών A και B των παραγώγων **1b**, **h**, **o** και **q**.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να λεχθεί ότι από τα φάσματα NOE της υδραζόνης **1b** φαίνεται ότι τα A και B είναι διαμορφομερή που βρίσκονται σε ισορροπία και όχι γεωμετρικά ισομερή, δηλαδή αποκλείεται η περίπτωση μίγματος *anti* και *syn*-υδραζονών.

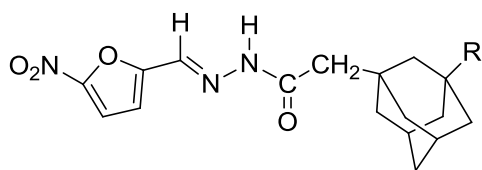
Από τη σύγκριση των τιμών του **πίνακα III** είναι εμφανές ότι υφίσταται αναλογία μεταξύ των απορροφήσεων των χαρακτηριστικών ομάδων στα διαμορφομερή A, διαφορετική από εκείνη των διαμορφομερών B. Συγκεκριμένα, τα α -μεθυλενικά υδρογόνα των A συντονίζονται σε σαφώς υψηλότερες τιμές πεδίου από τα α -μεθυλενικά υδρογόνα των B. Όπως επίσης τα αζωμεθινικά υδρογόνα των A εμφανίζονται ως περισσότερο αποπροστατευμένα από τα αζωμεθινικά υδρογόνα των B. Ανάλογες διαφορές παρατηρούνται και στις απορροφήσεις των ανθράκων των χαρακτηριστικών και άλλων ομάδων των διαμορφομερών A και B.

Τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πιθανώς η επικρατέστερη (χαμηλότερης ενέργειας) δομή A ανταποκρίνεται στην *anti*-γεωμετρική ισομέρεια της υδραζόνης και στη *E*-υδραζιδική διαμόρφωση, ενώ η σε μικρότερη αναλογία (υψηλότερης ενέργειας) δομή B ανταποκρίνεται στην *anti*-γεωμετρική ισομέρεια της υδραζόνης και στην *Z*-καρβουΐδραζιδική διαμόρφωση (**σχήμα 38**). Έτσι, τα α -μεθυλενικά υδρογόνα στη δομή A επηρεάζονται λιγότερο από τη ζώνη παραμαγνητικής αποπροστασίας του αζωμεθινικού δ.δ. και συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές μαγνητικού πεδίου σε σχέση με τη δομή B, ενώ στη δομή B το αζωμεθινικό πρωτόνιο επηρεάζεται λιγότερο από το καρβονύλιο και συντονίζεται σε υψηλότερες τιμές μαγνητικού πεδίου σε σχέση με τη δομή A.

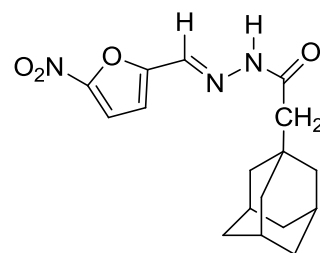
ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ



Cmpd	R	X	Διαμορφομερές	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)			¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)		
				CH ₂	CH=N	NH	CH ₂	C=N	C=O
1b	H	NO ₂	<u>A</u>	1.95	8.10	11.63	48.02	133.62	166.96
1h		NO ₂	<u>A</u>	1.98	8.12	11.65	48.47	133.62	167.11
1k	C ₆ H ₅	NO ₂	<u>A</u>	2.07	8.12	11.70	48.35	133.74	166.90
1o	CH ₂ COOEt	NO ₂	<u>A</u>	1.98	8.11	11.66	48.16	134.10	167.34 (hydrazide) 171.10 (ester)
1q	H	H	<u>A</u>	1.89	8.02	11.16	48.69	135.64	166.36
1b	H	NO ₂	<u>B</u>	2.38	7.86	11.50	44.47	130.04	172.70
1h		NO ₂	<u>B</u>	2.42	7.87	11.62	44.58	129.96	172.96
1k	C ₆ H ₅	NO ₂	<u>B</u>	2.46	7.88	11.66	44.37	130.11	172.68
1o	CH ₂ COOEt	NO ₂	<u>B</u>	2.42	7.87	11.63	44.85	130.56	173.08 (hydrazide) 180.67 (ester)
1q	H	H	<u>B</u>	2.34	7.8	11.11	44.57	132.15	172.10



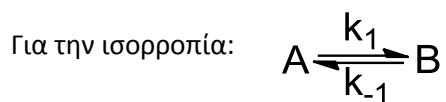
A (*anti-E*)



B (*anti-Z*)

Σχήμα 38

Στο φάσμα 2D NOESY του παραγώγου **1b** (εικόνα 1) έχουν υπολογιστεί οι ολοκληρώσεις των μη διαγώνιων κορυφών που αντιστοιχούν στο κύριο (A) και στο δευτερεύον (B) διαμορφομερές του παραγώγου **1b**.

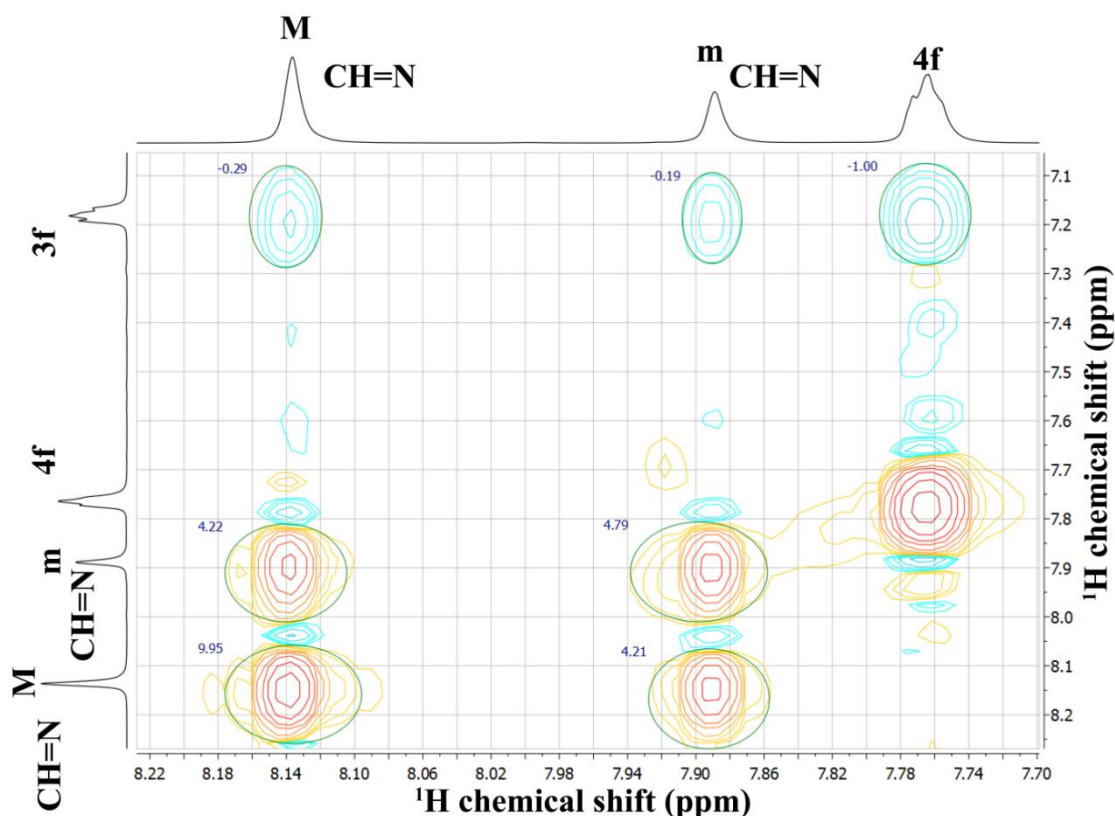


Προκύπτει από το φάσμα NOESY δύο διαστάσεων (εικόνα 1) ότι $k_1=1.137$ και $k_{-1}=2.357$, επομένως η σταθερά ισορροπίας θα είναι $k=k_1/k_{-1}=0.482$.

Η ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης κατά Gibbs για την αλληλομετατροπή του A προς το B υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln\left(\frac{k_1}{k_{-1}}\right)$$

Από την προηγούμενη σχέση υπολογίζεται ότι το ενεργειακό φράγμα ΔG^\ddagger της μετατροπής του A προς το B είναι περίπου 17.005 kcal/mol και το προηγούμενο αποτέλεσμα βρίσκεται σε συμφωνία με βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρονται σε ισορροπίες μεταξύ (*E*) και (*Z*) αμιδίων¹⁵⁴.



Εικόνα 1: Φάσμα 2D NOESY των A (κύριο) και B (δευτερεύον) διαμορφομερών του παραγώγου **1b**. Οι ολοκληρώσεις ελήφθησαν με τη βοήθεια του προγράμματος TOPSPIN 3.1.

Η τιμή της σχετικής ολοκλήρωσης μεταξύ δύο πρωτονίων είναι σχεδόν αντιστρόφως ανάλογη με την έκκτη δύναμη της αποστάσεως μεταξύ των αλληλοεπιδρώντων πυρήνων. Αν λοιπόν με NOE_s παρασταθεί η σχετική ολοκλήρωση μεταξύ του 3-φουρανικού και 4-φουρανικού υδρογόνου και με r_s η αντίστοιχη απόσταση και εάν με NOE_x παρασταθεί η σχετική ολοκλήρωση μεταξύ του 3-φουρανικού υδρογόνου και του αζωμεθινικού πρωτονίου και με r_x η αντίστοιχη απόσταση τότε θα ισχύει:

$$\frac{NOE_s}{NOE_x} = \left(\frac{r_x}{r_s}\right)^6$$

$$r_x = r_s \sqrt[6]{\frac{NOE_s}{NOE_x}}$$

Η απόσταση r_s μεταξύ του 3-φουρανικού και 4-φουρανικού πρωτονίου είναι $r_s=2.75$ Å. Οπότε από την προηγούμενη σχέση προκύπτει ότι $r_x=3.62 \pm 0.54$ Å, πράγμα που σημαίνει ότι το αζωμεθινικό υδρογόνο βρίσκεται σε αντίθετη πλευρά με το 3-φουρανικό υδρογόνο και είναι πλησιέστερο προς το φουρανικό οξυγόνο.

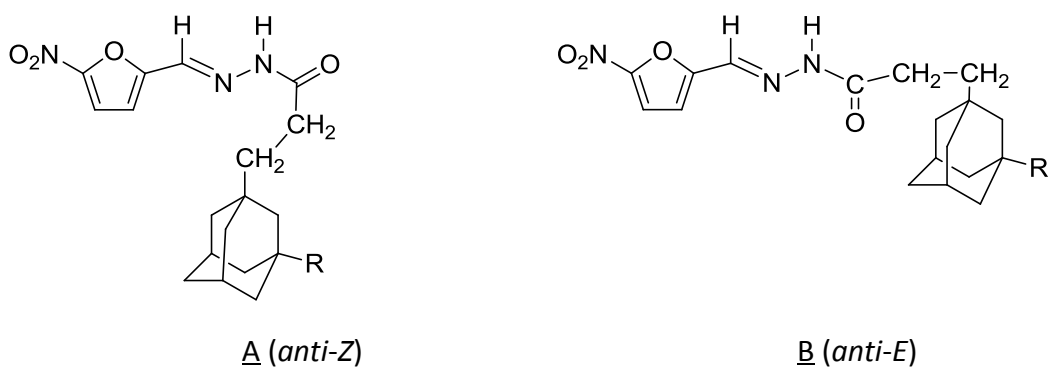
Από τα φάσματα 1H και ^{13}C -NMR των υδραζονών των 1-αδαμαντανοπροπιονυδραζιδίων **1c**, **i**, **l** και **s** προκύπτει ότι πρόκειται για μίγματα δύο διαμορφομερών A και B σε αναλογία 1.15-1.25. Στον **πίνακα IV** συνοψίζονται οι

απορροφήσεις των πρωτονίων και των ανθράκων των χαρακτηριστικών ομάδων των υδραζονών **1c**, **i**, **l** και **s** στα φάσματα NMR.

Από τα φάσματα NOE είναι φανερό ότι οι δομές A και B των υδραζονών των 1-αδαμαντανοπροπιονυδραζιδίων **1c**, **i**, **l** και **r** είναι διαμορφομερή που βρίσκονται σε ισορροπία. Επίσης στα φάσματα NOE δεν παρατηρείται αλληλεπίδραση μεταξύ του αζωμεθινικού πρωτονίου και του 3-φουρανικού υδρογόνου.

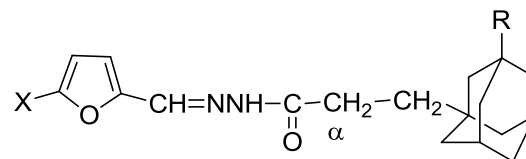
Από τις τιμές του **πίνακα IV** φαίνεται ότι τα α-μεθυλενικά υδρογόνα στο επικρατέστερο διαμορφομερές A είναι περισσότερο αποπροστατευμένα από εκείνα των διαμορφομερών B, ενώ τα αζωμεθινικά πρωτόνια A είναι περισσότερο προστατευμένα από εκείνα των B. Το αντίστροφο συμβαίνει για τους α-μεθυλενικούς και αζωμεθινικούς άνθρακες, ενώ οι καρβονυλικοί άνθρακες των A συντονίζονται σε χαμηλότερες τιμές μαγνητικού πεδίου από εκείνους των B.

Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα, η επικρατέστερη δομή A (χαμηλότερης ενέργειας) για τις υδραζόνες **1c**, **i**, **l** και **s** πιθανόν να θεωρηθεί ότι ανταποκρίνεται στο *anti-Z* διαμορφομερές, ενώ η υψηλότερης ενέργειας δομή B στο *anti-E* διαμορφομερές (**σχήμα 39**)



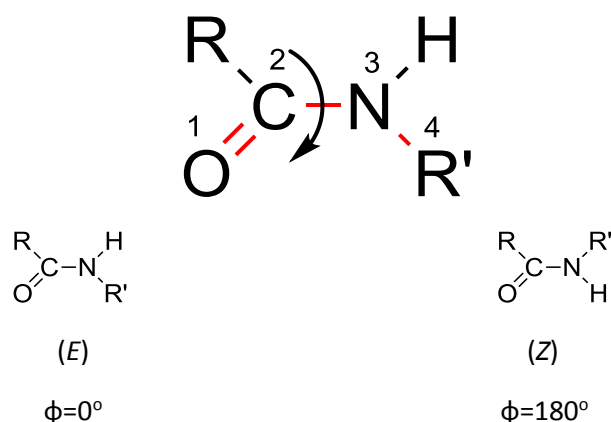
Σχήμα 39

ΠΙΝΑΚΑΣ IV



Cmpd	R	X	Διαμορφομερές	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)			¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm)		
				α-CH ₂	CH=N	NH	α-CH ₂	C=N	C=O
1c	H	NO ₂	<u>A</u>	2.50- 2.54	7.90	11.60	25.80	130.38	175.60
1i		NO ₂	<u>A</u>	2.52- 2.55	7.91	11.60	25.80	130.37	175.58
1l	C ₆ H ₅	NO ₂	<u>A</u>	2.53- 2.57	7.88	11.61	25.85	130.46	175.58
1r	H	H	<u>A</u>	2.42- 2.51	7.82	11.12	25.92	133.03	175.96
1c	H	NO ₂	<u>B</u>	2.16- 2.20	8.12	11.74	28.13	133.58	169.75
1i		NO ₂	<u>B</u>	2.17- 2.21	8.12	11.73	28.27	133.54	169.94
1l	C ₆ H ₅	NO ₂	<u>B</u>	2.19- 2.23	8.09	11.73	28.27	133.61	169.97
1r	H	H	<u>B</u>	2.04- 2.14	8.01	11.27	28.45	136.00	169.33

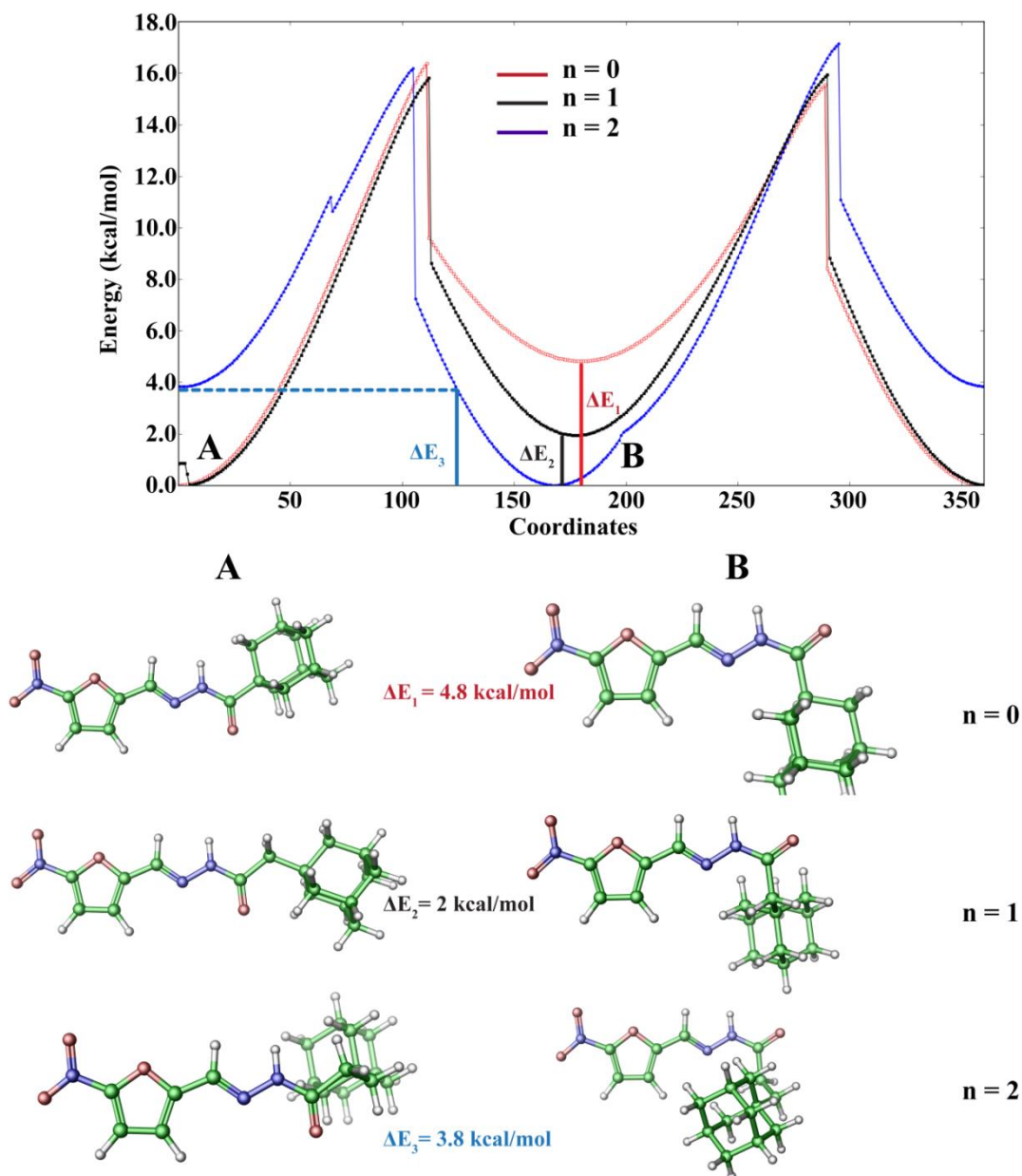
Η δίδρη γωνία η οποία μεταβάλλεται ορίζεται από τα 4 αριθμημένα άτομα που διακρίνονται στο πιο κάτω σχήμα. Η ίδια δίδρη γωνία θα μπορούσε να οριστεί από τους τρεις διαδοχικούς χημικούς δεσμούς (με κόκκινο χρώμα). Έτσι για το (*E*) διαμορφομερές η δίδρη γωνία ϕ είναι 0° , ενώ για το (*Z*) διαμορφομερές είναι 180° .



Είναι βέβαια ευνόητο ότι η μεταβολή της δίδρης γωνίας ϕ σε ενδιάμεσες τιμές συνεπάγεται αντίστοιχες ενεργειακές μεταβολές.

Στην **εικόνα 2** παρουσιάζεται η γραφική παράσταση των σχέσεων της ενέργειας με την τιμή της δίδρης γωνίας ϕ , για τα παράγωγα **1a**, **1b** και **1c**. Οι δύο χαμηλότερης ενέργειας δομές, για κάθε παράγωγο, αντιστοιχούν στα (*E*) και (*Z*) διαμορφομερή, ενώ οι υψηλότερης ενέργειας δομές αντιστοιχούν στα μεταβατικά στάδια των μεταβολών.

Από το διάγραμμα της **εικόνας 2** είναι φανερό ότι για το καρβουϊδραζιδικό παράγωγο **1a** ($n=0$) ενεργειακά σταθερότερη είναι η (*E*) διαμόρφωση με διαφορά ενέργειας $\Delta E_1=4.8$ kcal/mol από τη (*Z*) διαμόρφωση, η οποία δεν ανιχνεύεται στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$. Για το ακετουϊδραζιδικό παράγωγο **1b** ($n=1$) ενεργειακά σταθερότερο είναι επίσης το (*E*) διαμορφομερές με διαφορά ενέργειας $\Delta E_2=2$ kcal/mol από το (*Z*) διαμορφομερές. Αντίθετα για την προπιονυδραζιδική ένωση **1c** ($n=2$) προκύπτει ότι ενεργειακά σταθερότερη είναι η (*Z*) διαμόρφωση κατά $\Delta E_3=3.8$ kcal/mol από την (*E*) διαμόρφωση. Το γεγονός, ότι για το προπιονυδραζιδικό παράγωγο **1c** και κατ' επέκταση και για παράγωγα **1i**, **1j** και **1r** με δύο μεθυλένια μεταξύ του αδαμαντανικού σκελετού και του καρβονυλίου, επικρατέστερο είναι το (*Z*) διαμορφομερές, μπορεί να εξηγηθεί από την περιστροφή του αδαμαντανικού σκελετού λόγω της αποστάσεως των δύο μεθυλενίων και της αλληλεπίδρασης του με το π -σύστημα του φουρανίου με επαγόμενες δυνάμεις van der Waals.



Εικόνα 2: Γραφική απεικόνιση της σχέσεως ενέργειας και διέδρης γωνίας του αμιδικού δεσμού των παραγώγων **1a**, **1b** και **1c**.

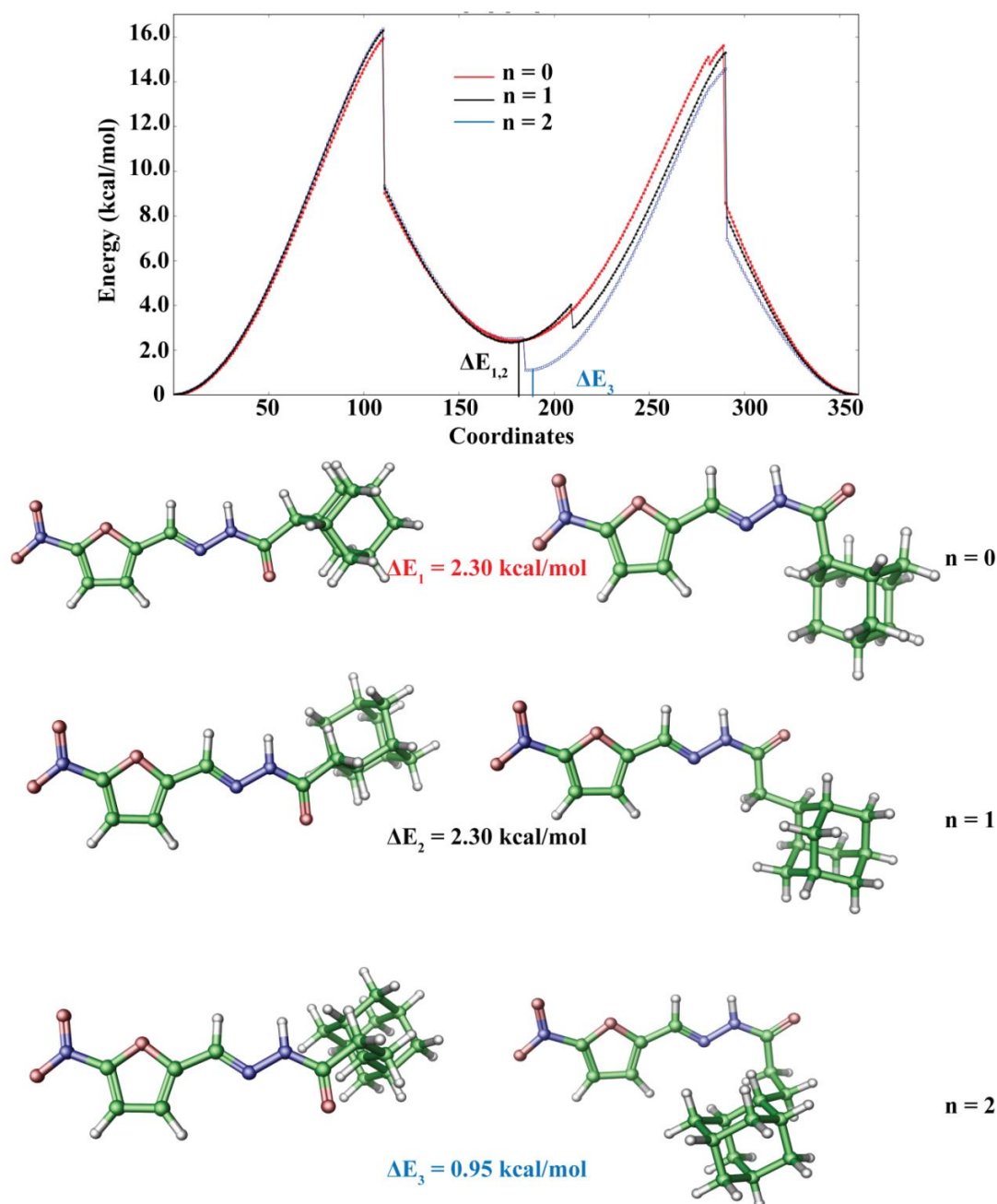
Όλες οι δομές σχεδιάστηκαν με το πρόγραμμα Maestro 9.3 (Schrödinger Suite 2012.1). Η ελαχιστοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση του προγράμματος MacroModel 9.9, του OPLS_2005 και του MMFFs δυναμικού πεδίου και τον αλγόριθμο πρώτης τάξεως των συζυγών βαθμίδων σε βήμα $0.001 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$.

Η σάρωση της τεταγμένης των τριών διέδρων γωνιών πραγματοποιήθηκε επίσης με το MacroModel 9.9¹⁵⁵, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά δυναμικά πεδία το OPLS_2005¹⁵⁶ για τους υπολογισμούς. Οι ενεργειακές διαφορές επαληθεύτηκαν μέσω *ab initio* υπολογισμών χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Jaguar 7.9¹⁵⁷. Η διηλεκτρική σταθερά των 47.24 χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του DMSO ως διαλύτη. Η διέδρη γωνία ηύξανε κατά μία μοίρα σε κάθε βήμα.

Σχετικά με τα παράγωγα **1d**, **1e** και **1f**, στα μόρια των οποίων το αδαμαντάνιο είναι C_2 -υποκατεστημένο, από τη μελέτη των φασμάτων NMR προκύπτει ότι και τα τρία παράγωγα είναι μίγματα (*E*) και (*Z*) αμιδικών διαμορφομερών. Η αναλογία μεταξύ του επικρατέστερου διαμορφομερούς A προς το δευτερεύον διαμορφομερές B μεταβάλλεται σε σχέση με τον

αριθμό n των μεθυλενίων που παρεμβάλλονται μεταξύ του C_2 του αδαμαντανίου και του καρβονυλίου. Έτσι, για την υδραζόνη **1d** ($n=0$) είναι $\underline{A}/\underline{B} \approx 2.4-2.5$, για την υδραζόνη **1e** ($n=1$) είναι $\underline{A}/\underline{B} \approx 1.0-1.1$ και για την υδραζόνη **1f** ($n=2$) είναι $\underline{A}/\underline{B} \approx 1.3-1.4$.

Από τη σχέση μεταξύ της ενέργειας και της τιμής της διεδρής γωνίας μεταξύ των επιπέδων τ_1 και τ_3 προκύπτει ότι και για τις τρεις υδραζόνες **1d**, **1e** και **1f** το επικρατέστερο (χαμηλότερης ενέργειας) διαμορφομερές \underline{A} αντιστοιχεί στην (*E*)-αμιδική διαμόρφωση, ενώ το δευτερεύον (υψηλότερης ενέργειας) διαμορφομερές \underline{B} αντιστοιχεί στην (*Z*)-αμιδική διαμόρφωση. Στην **εικόνα 3** απεικονίζεται το αντίστοιχο ενεργειακό διάγραμμα από το οποίο προκύπτει ότι η διαφορά στην ενέργεια των διαμορφομερών είναι $\Delta E_{1d} \approx 2.30$ Kcal/mol, $\Delta E_{1e} \approx 2.30$ Kcal/mol και $\Delta E_{1f} \approx 0.95$ Kcal/mol.



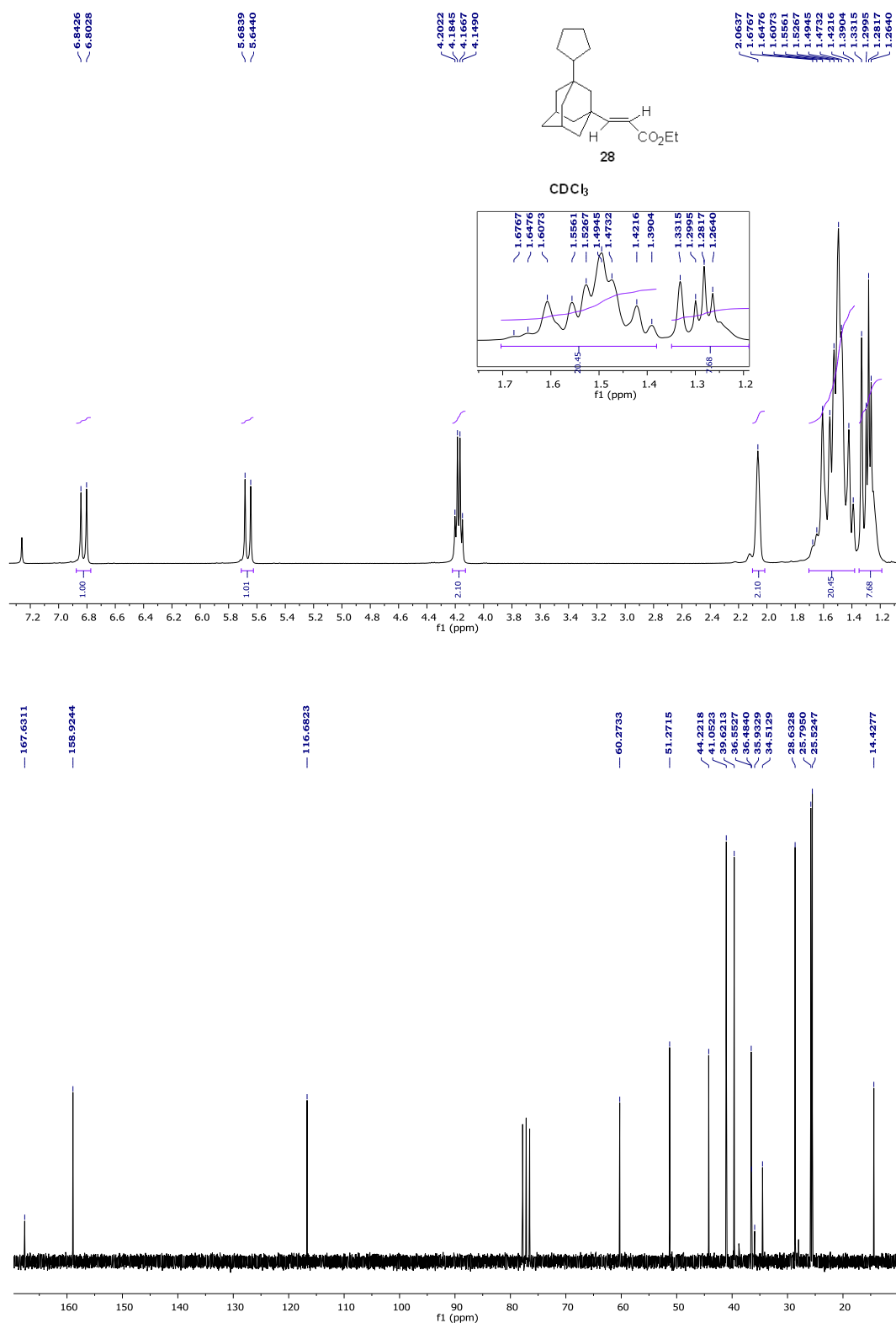
Εικόνα 3

Αν και η διϋδραζόνη **1m** φαίνεται ότι αντιστοιχεί σ' ένα και μόνο διαμορφομερές, τα φάσματα ^1H και ^{13}C -NMR των διϋδραζονών **1n** και **1o** είναι αρκετά πολύπλοκα. Έτσι η διϋδραζόνη **1n** φαίνεται ότι είναι πιθανώς μίγμα τριών διαμορφώσεων A, B και C με πολύ παρεμφερείς απορροφήσεις για τα B και C, ενώ η διϋδραζόνη **1o** φαίνεται ότι είναι πιθανώς μίγμα τεσσάρων διαμορφομερών A, B, C και D, τα οποία ανά ζεύγη A,B και C,D παρουσιάζουν πολύ παρεμφερείς χημικές μετατοπίσεις.

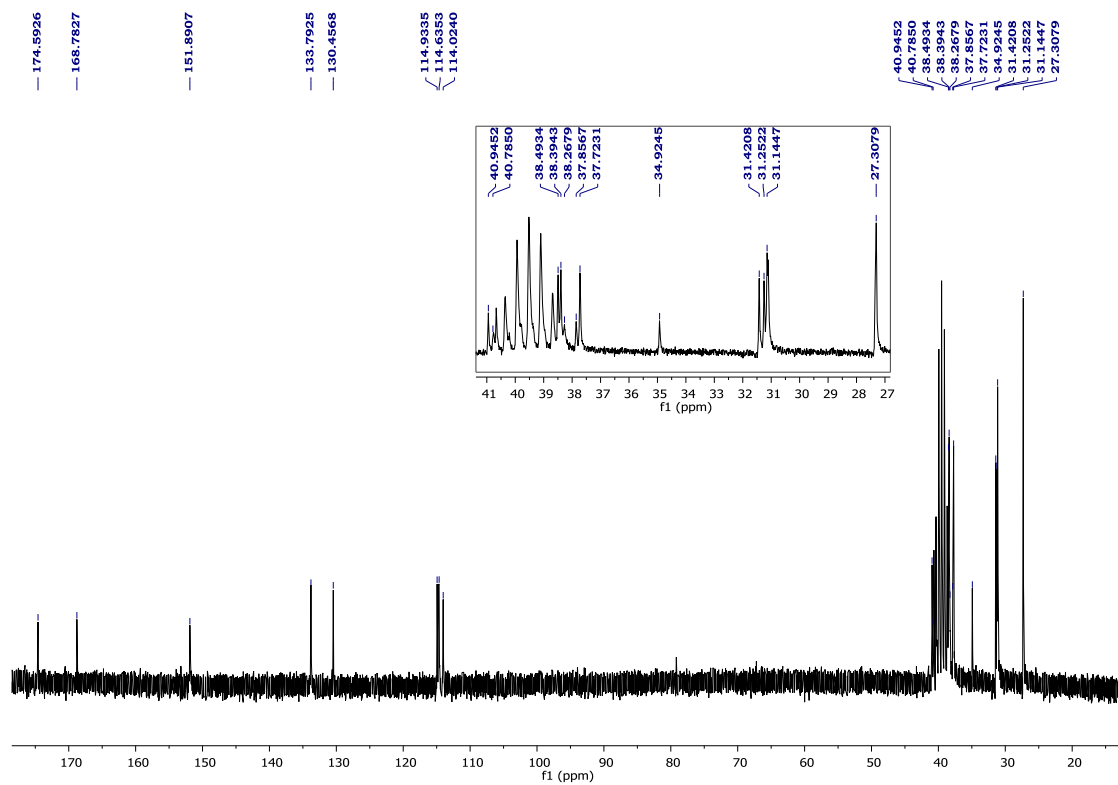
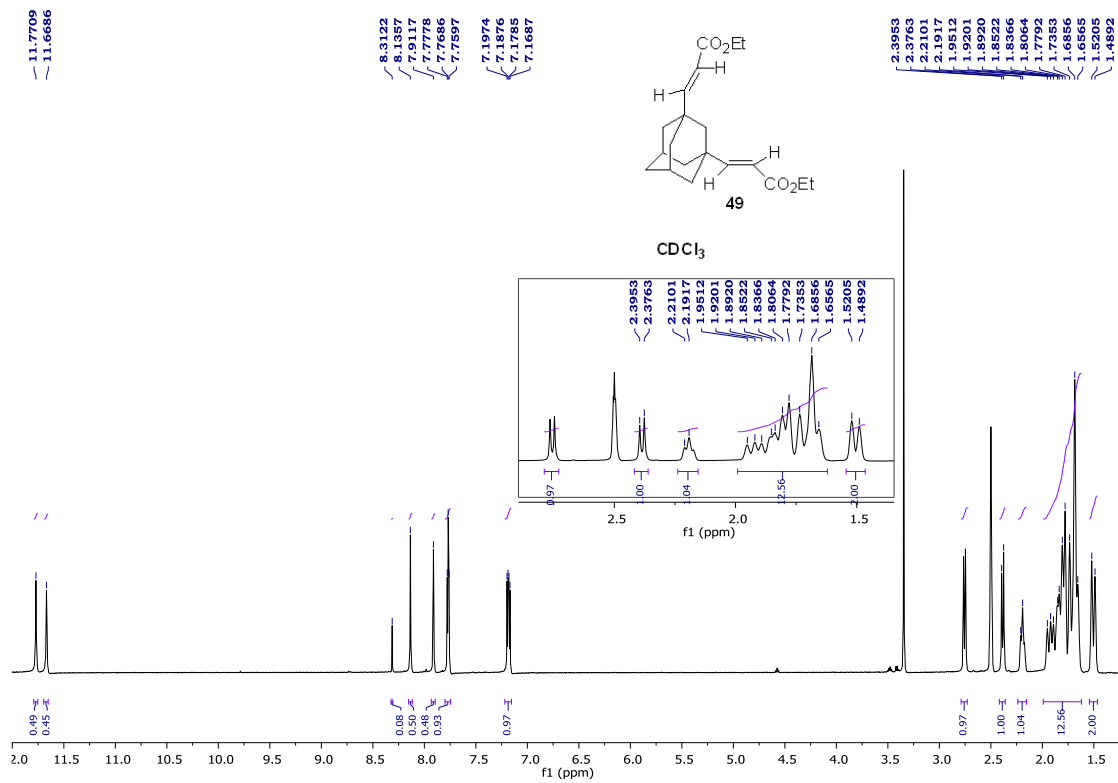
Στις επόμενες σελίδες (46-69) παραθέτονται ενδεικτικά φάσματα NMR ορισμένων ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων της παρούσας διατριβής.

Αντιπροσωπευτικά φάσματα NMR

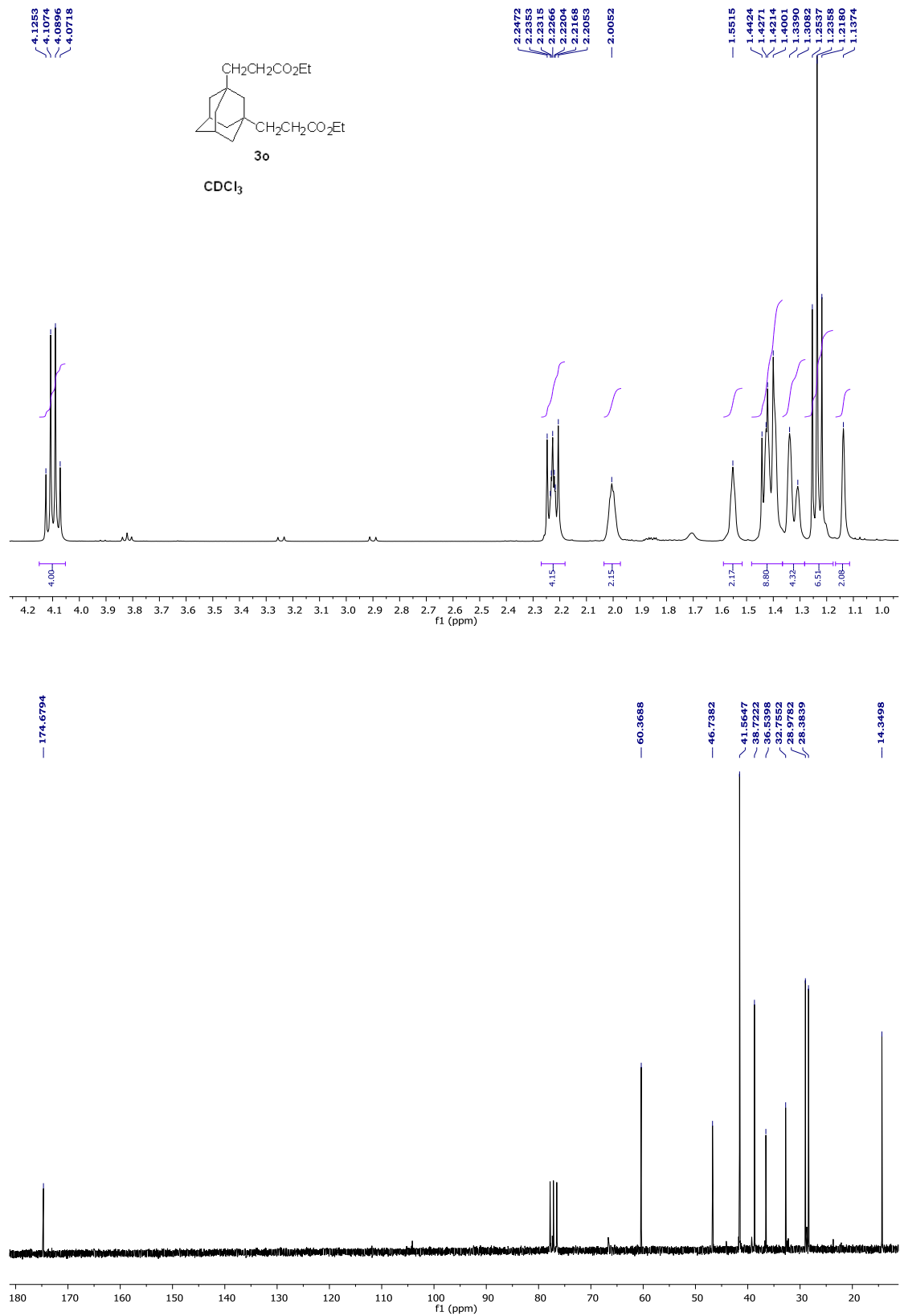
(Εικόνες 4-25)



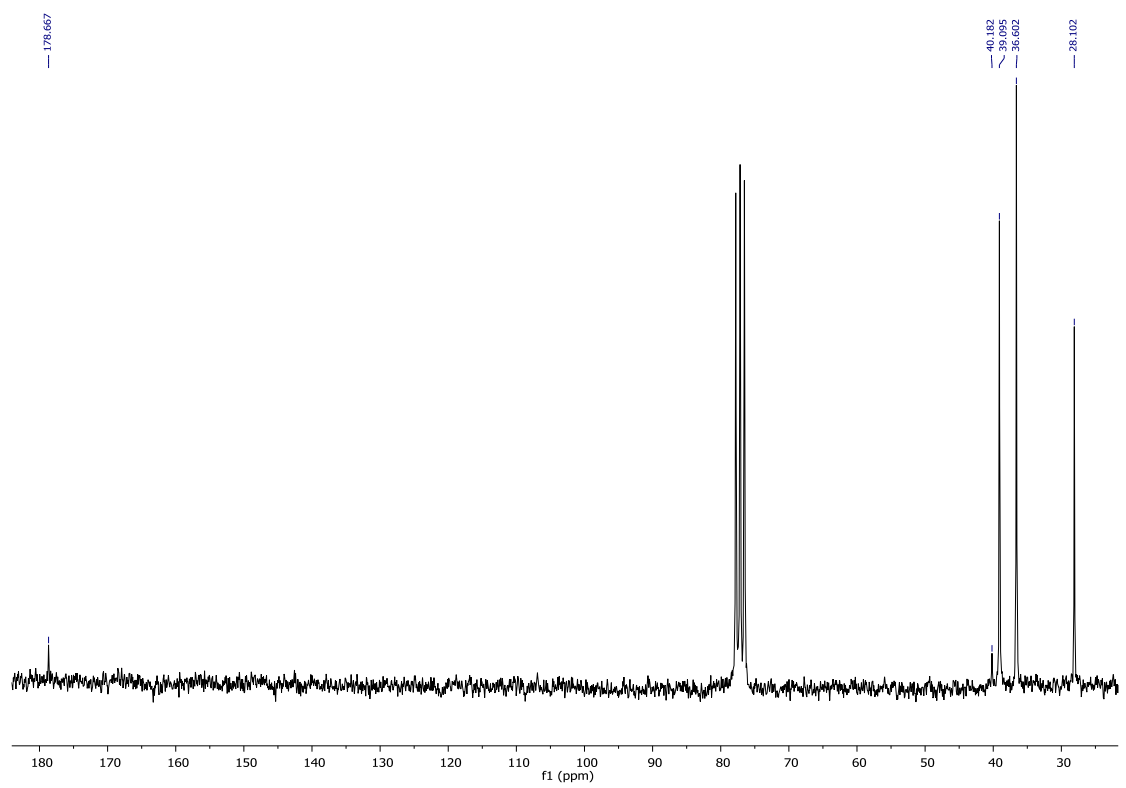
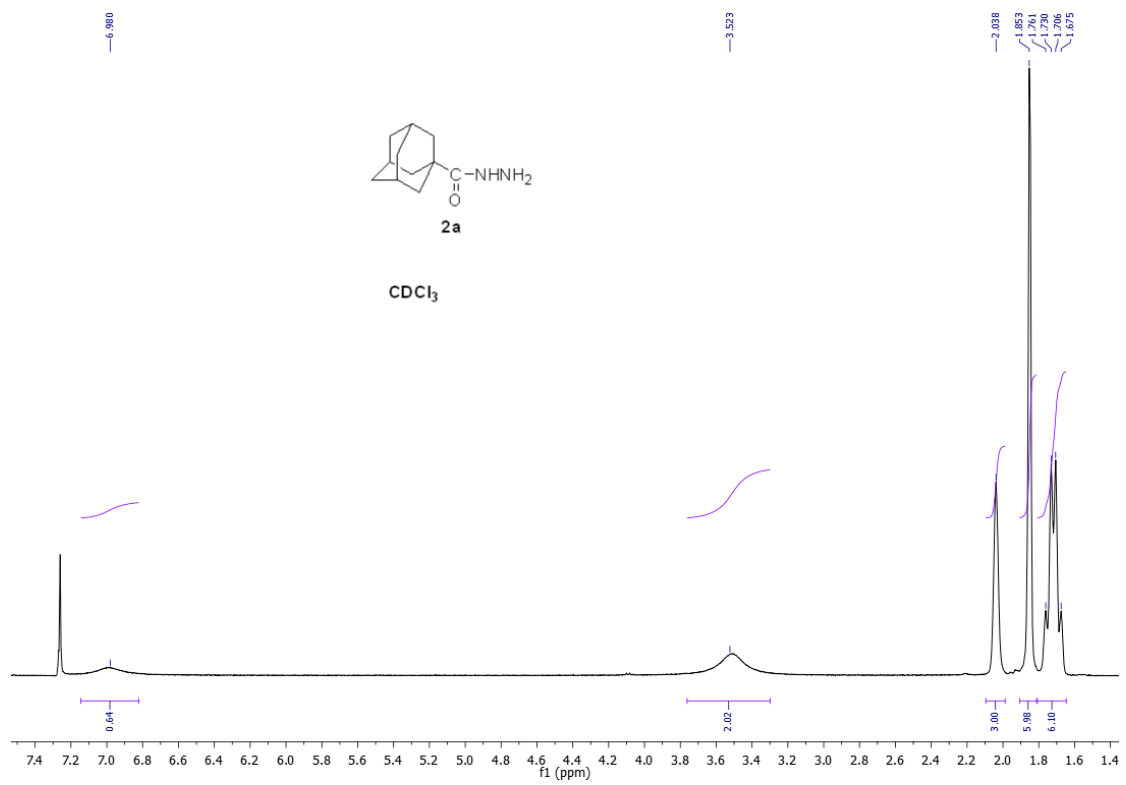
Εικόνα 4



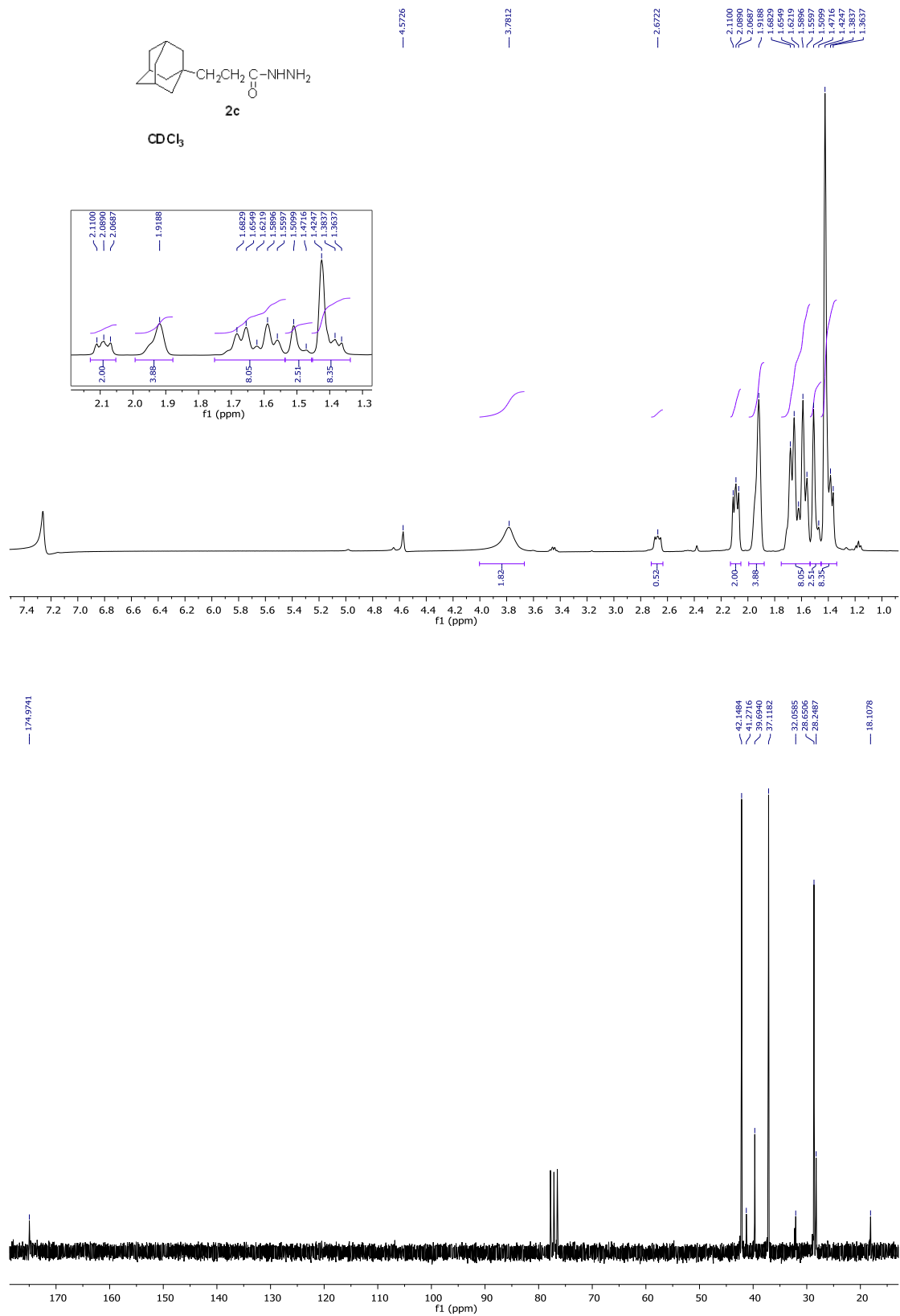
Εικόνα 5



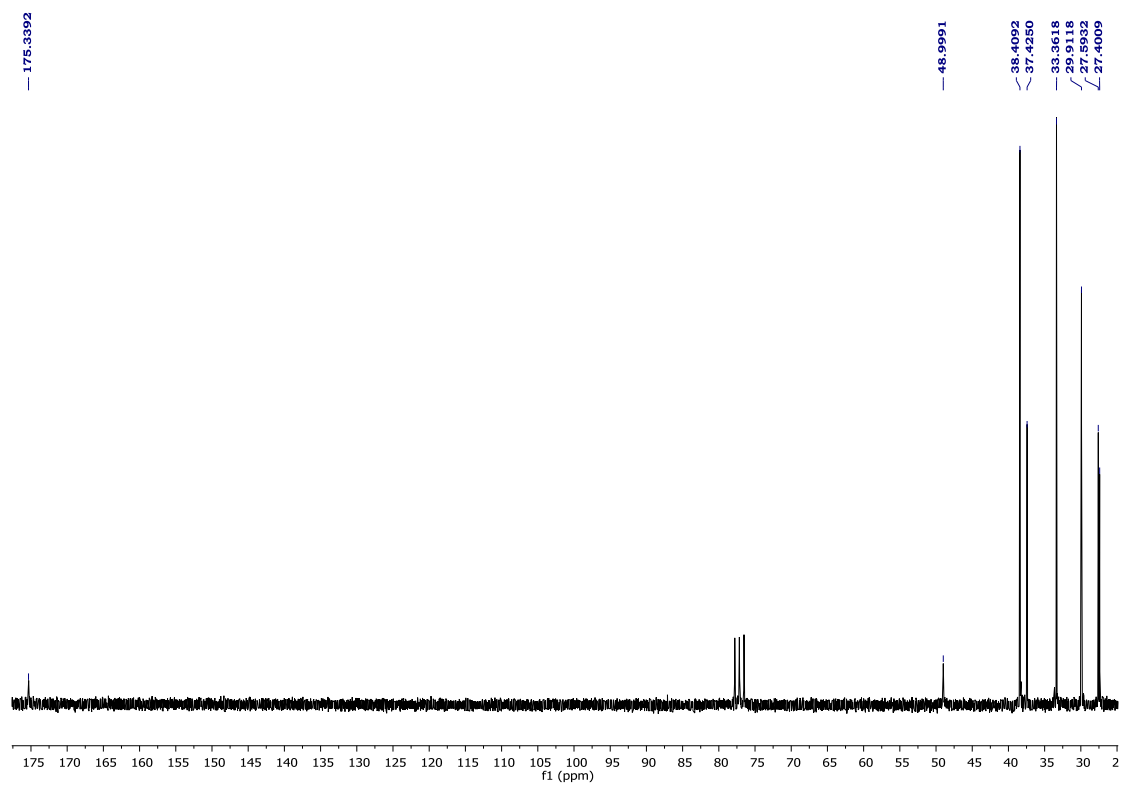
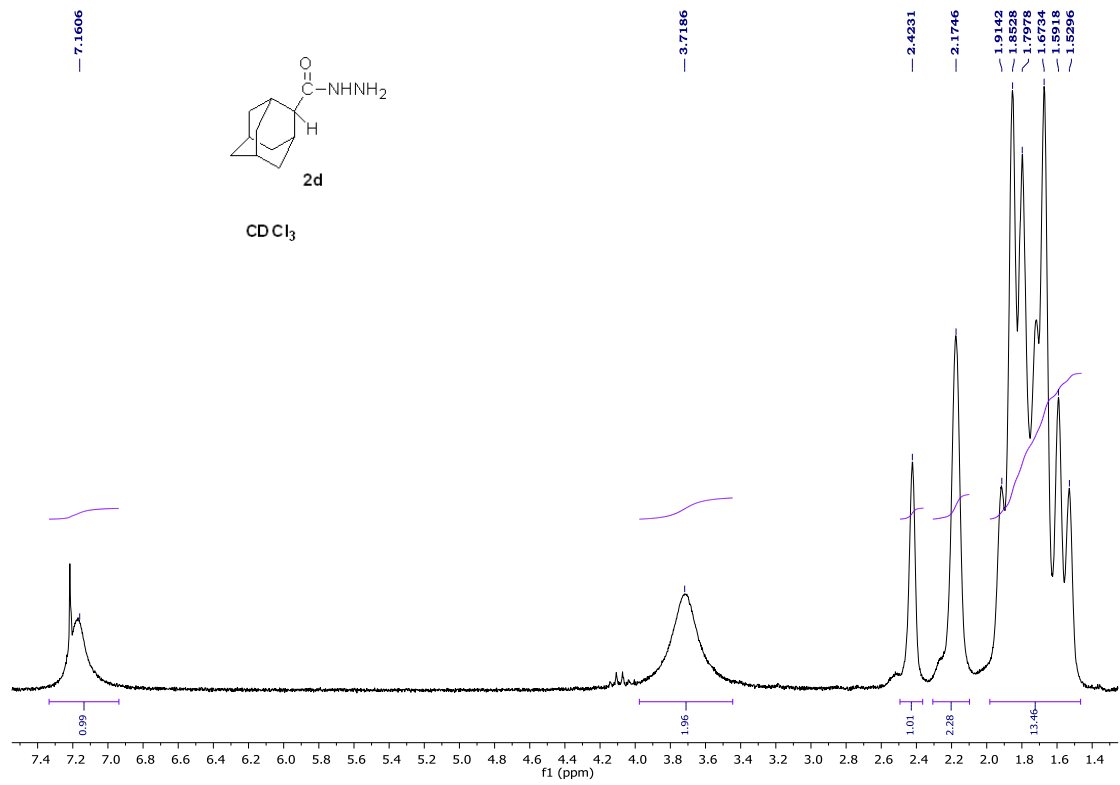
Εικόνα 6



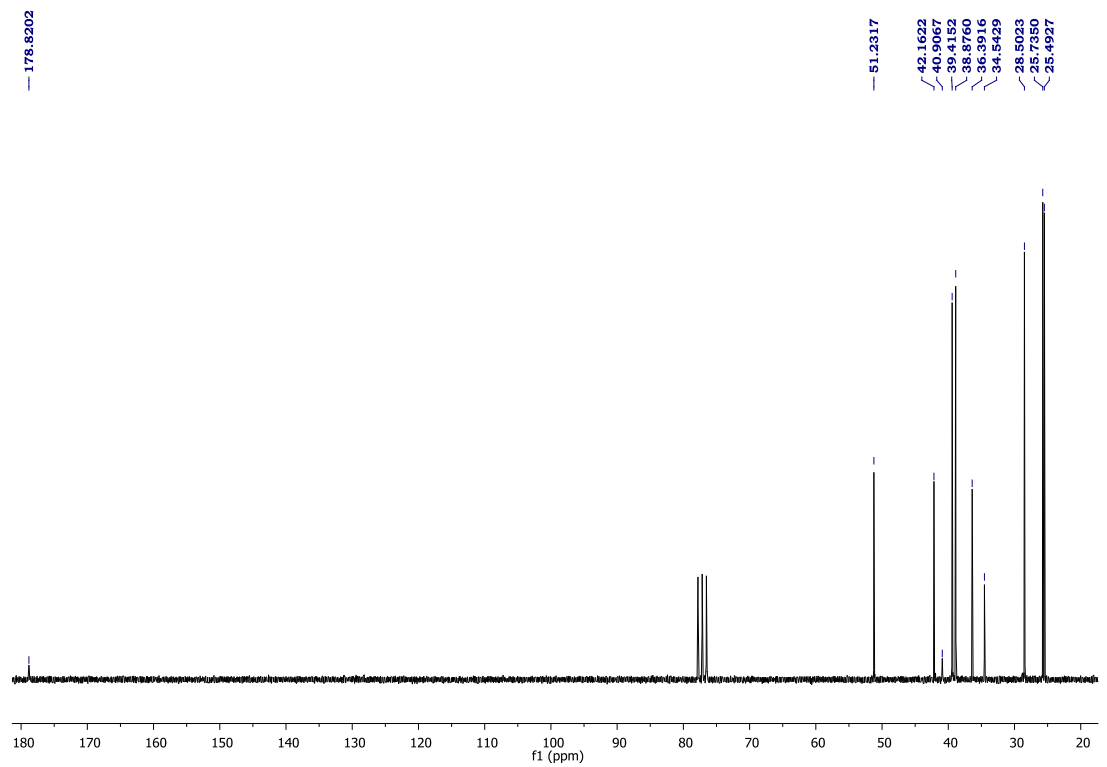
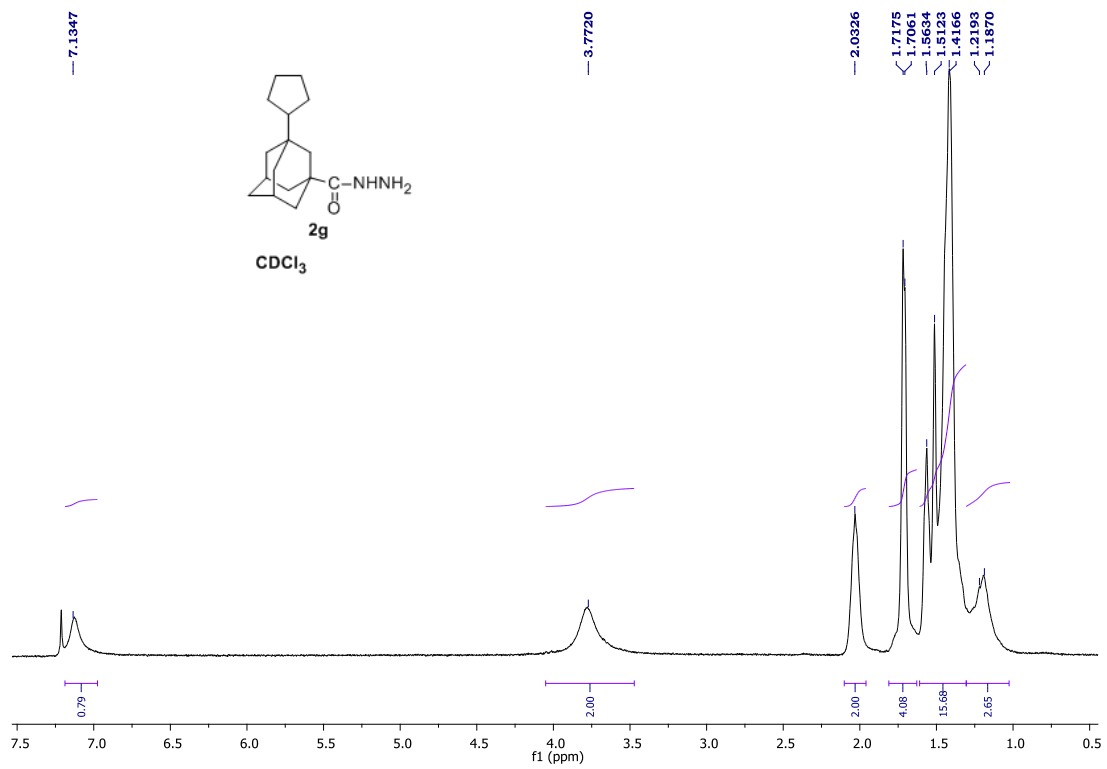
Εικόνα 7



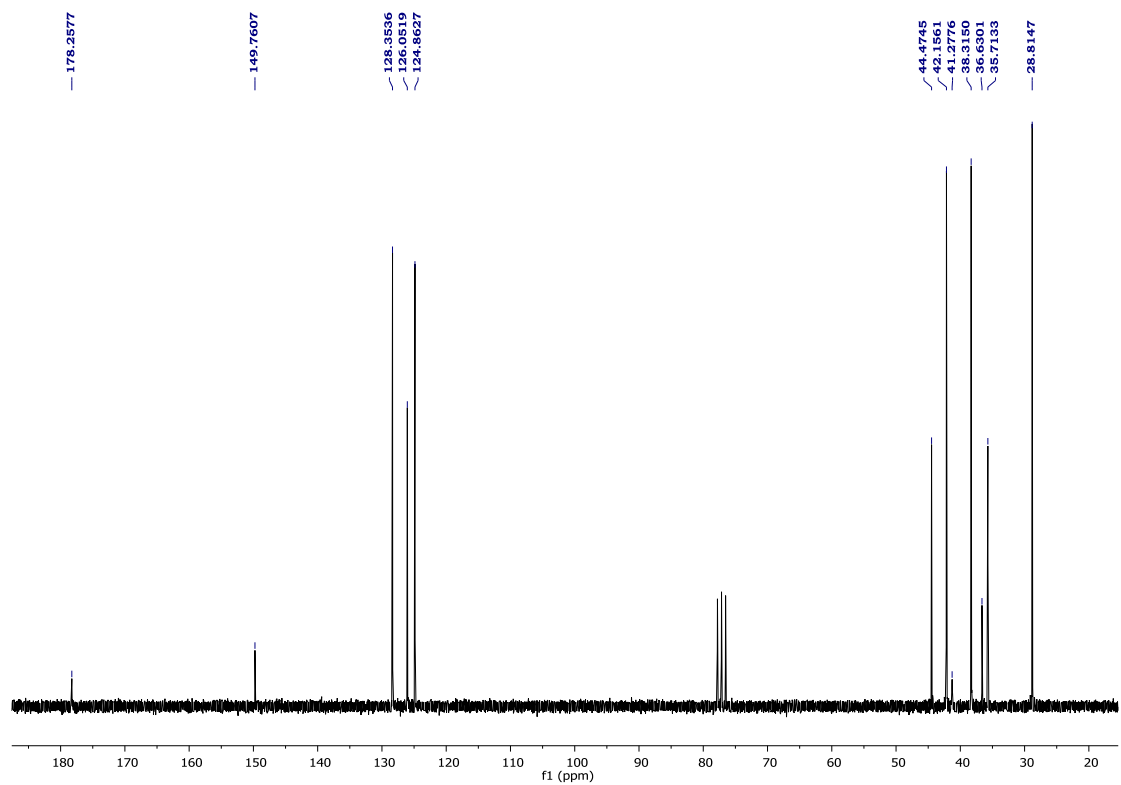
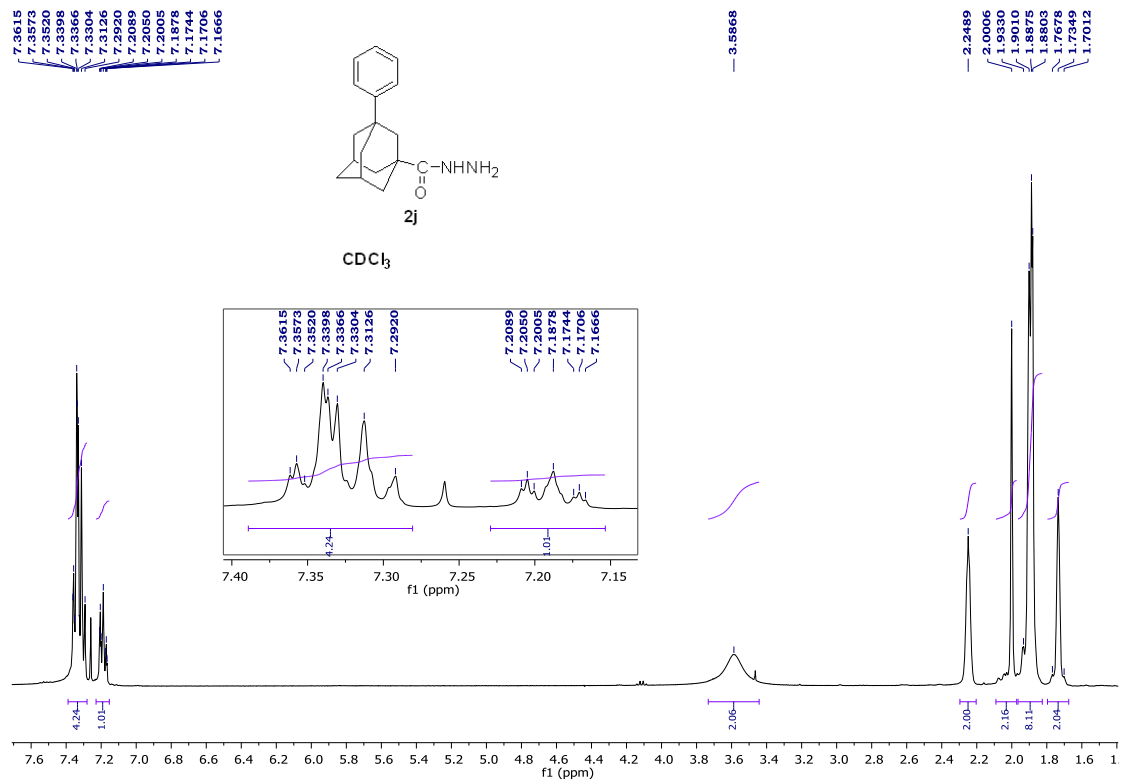
Εικόνα 8



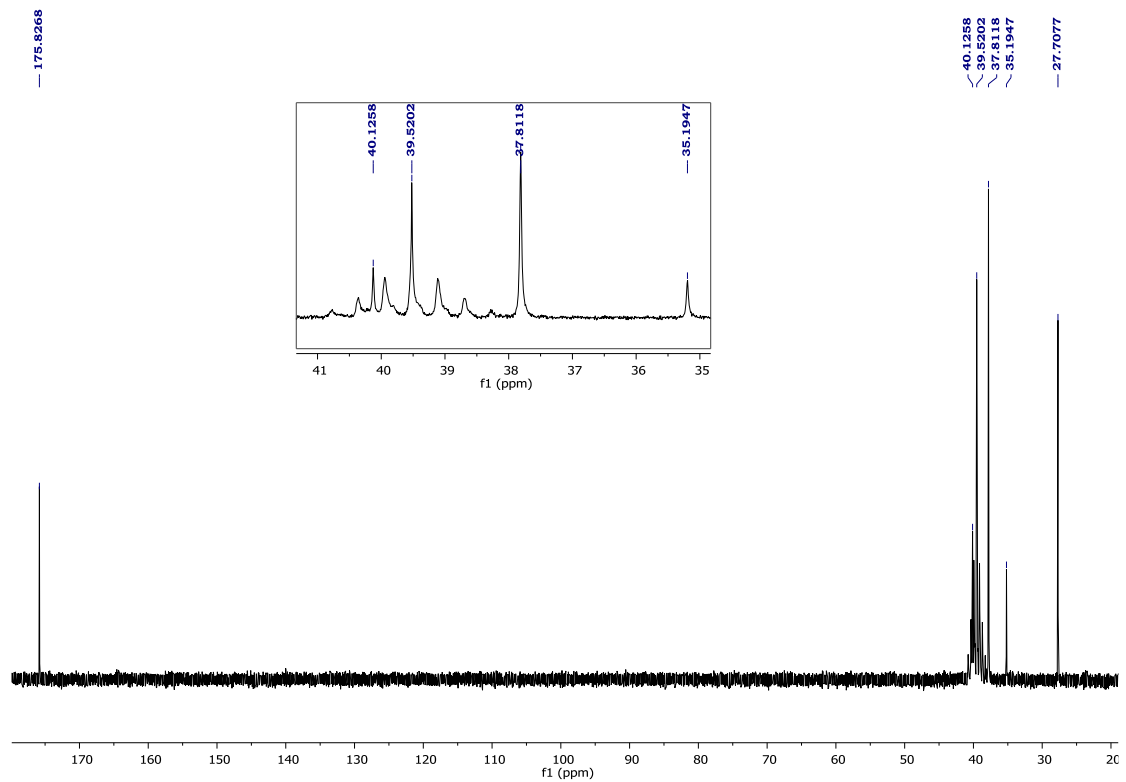
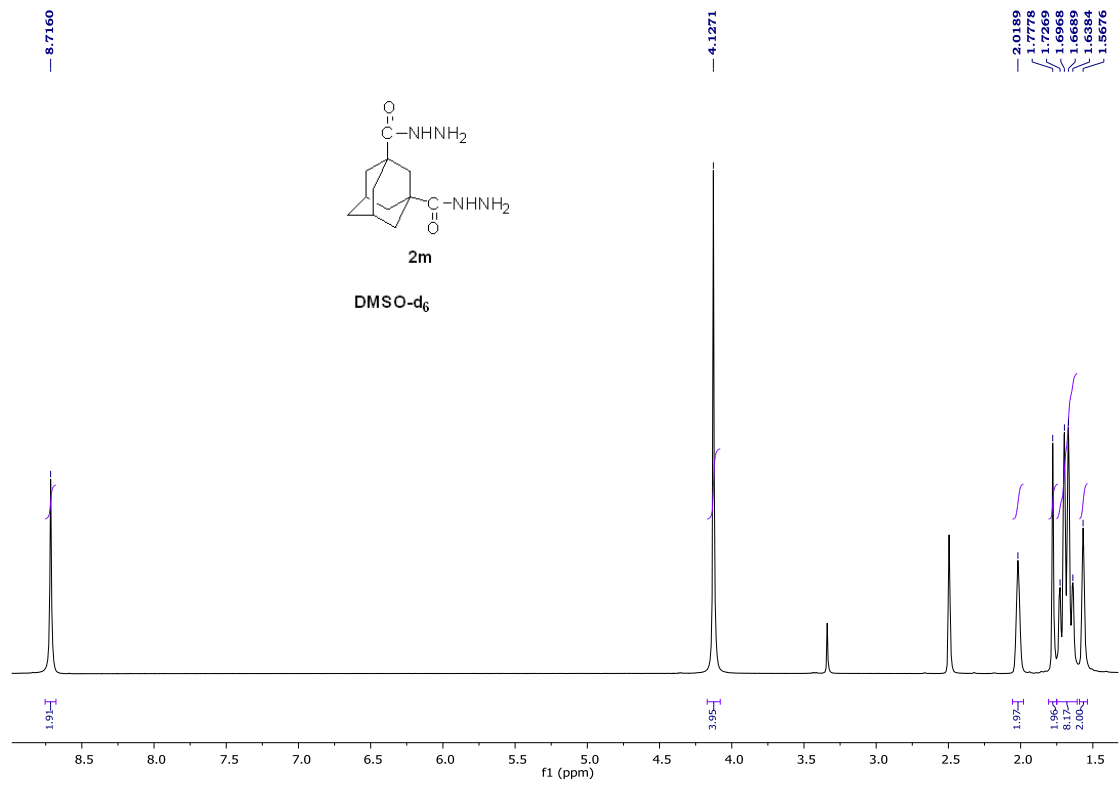
Εικόνα 9



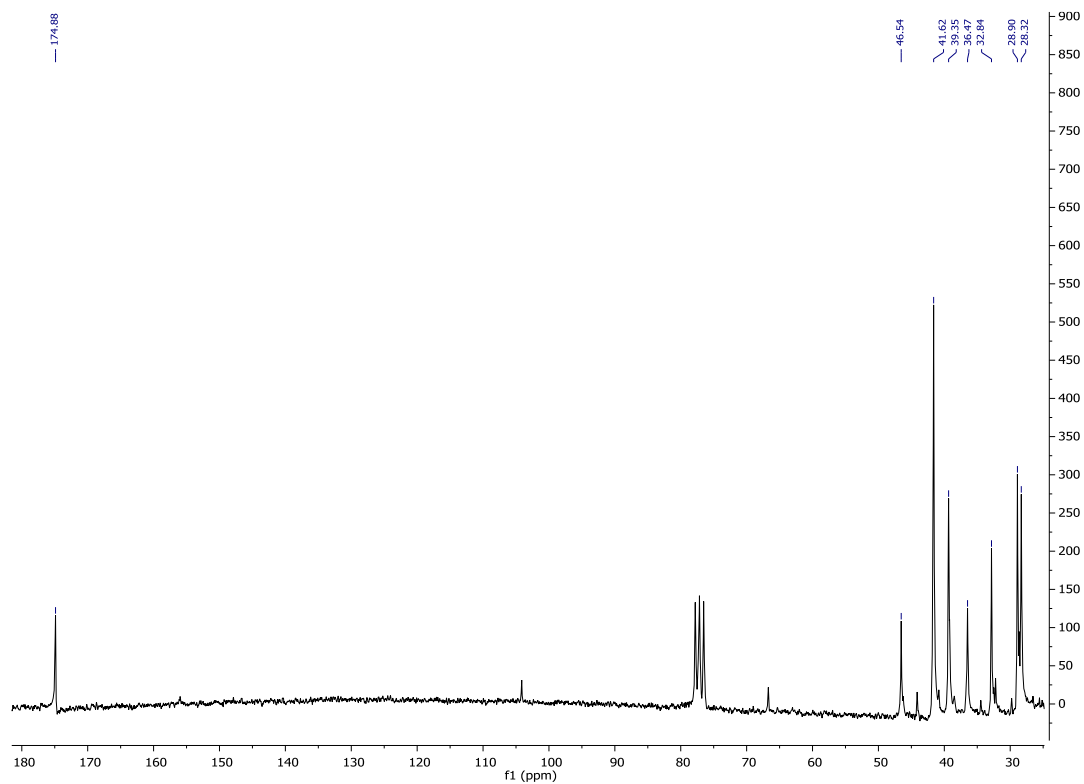
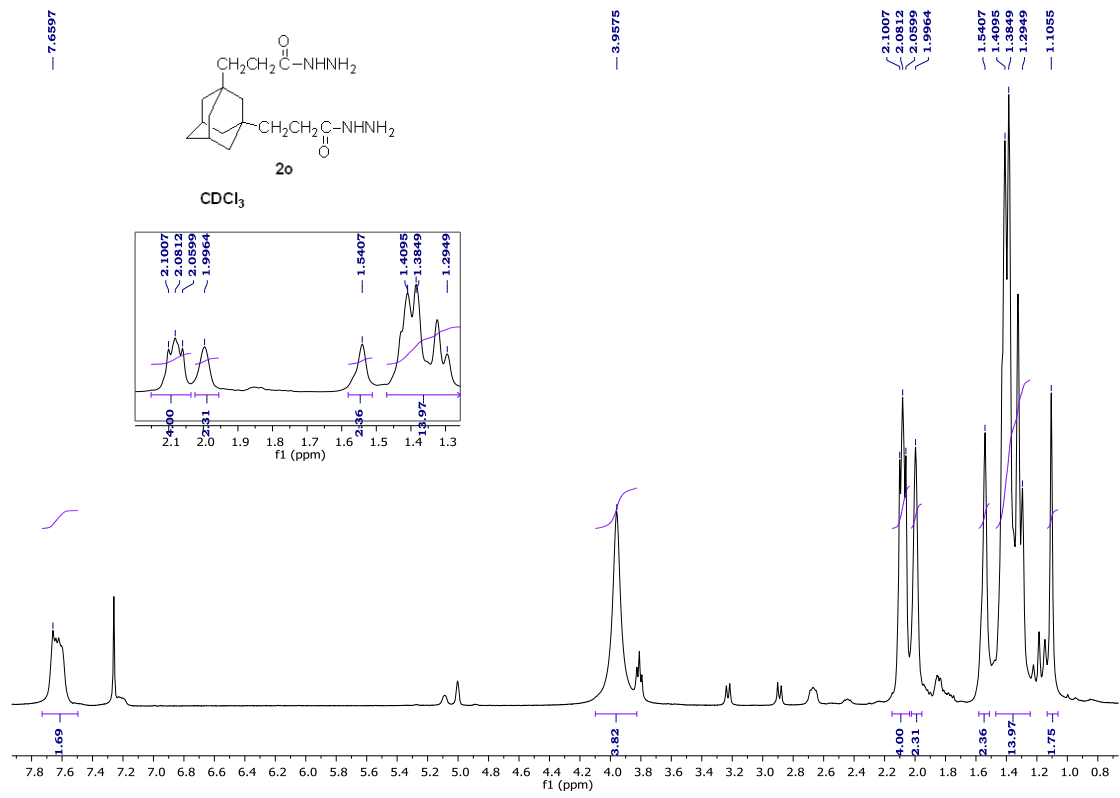
Εικόνα 10



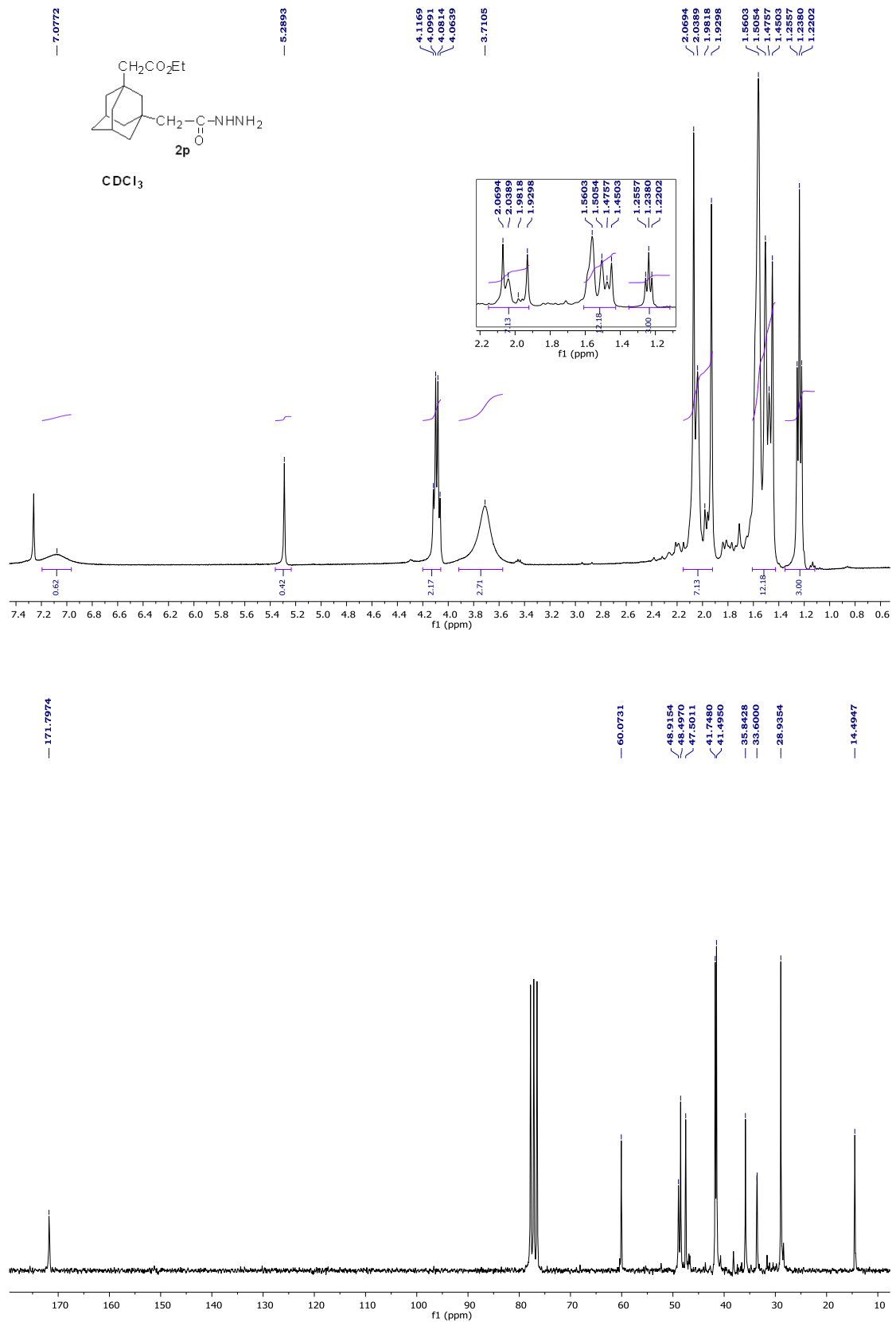
Εικόνα 11



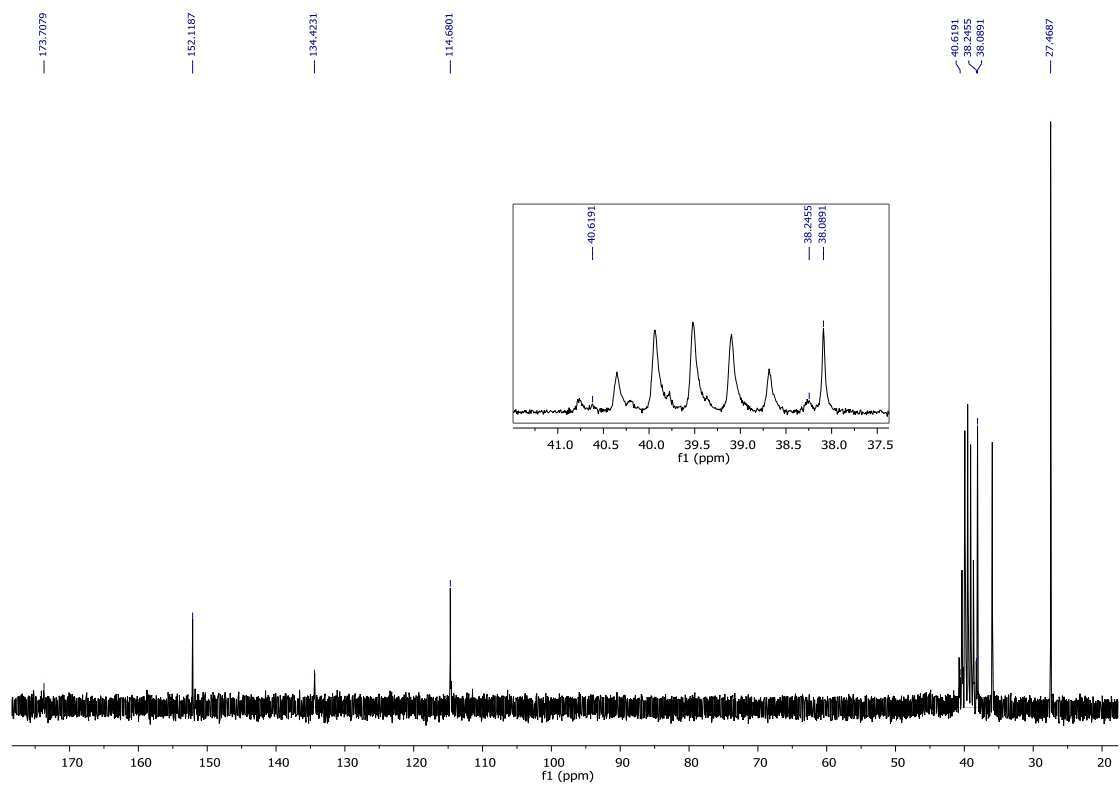
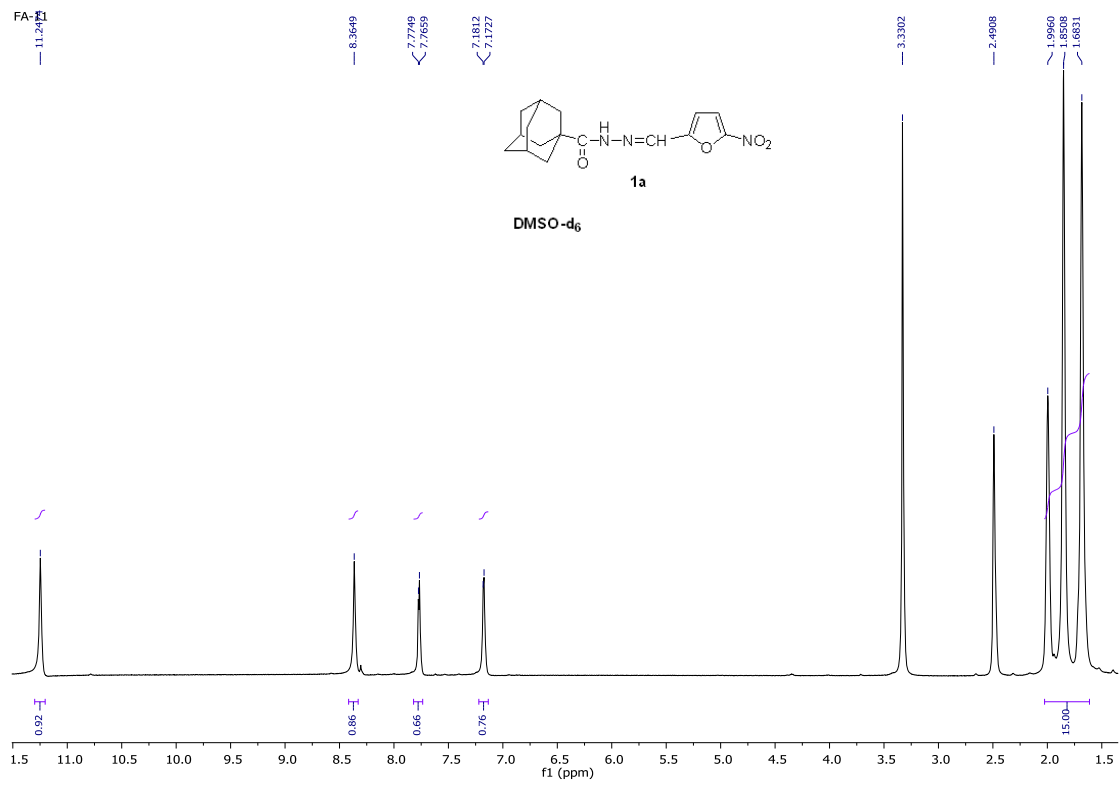
Εικόνα 12



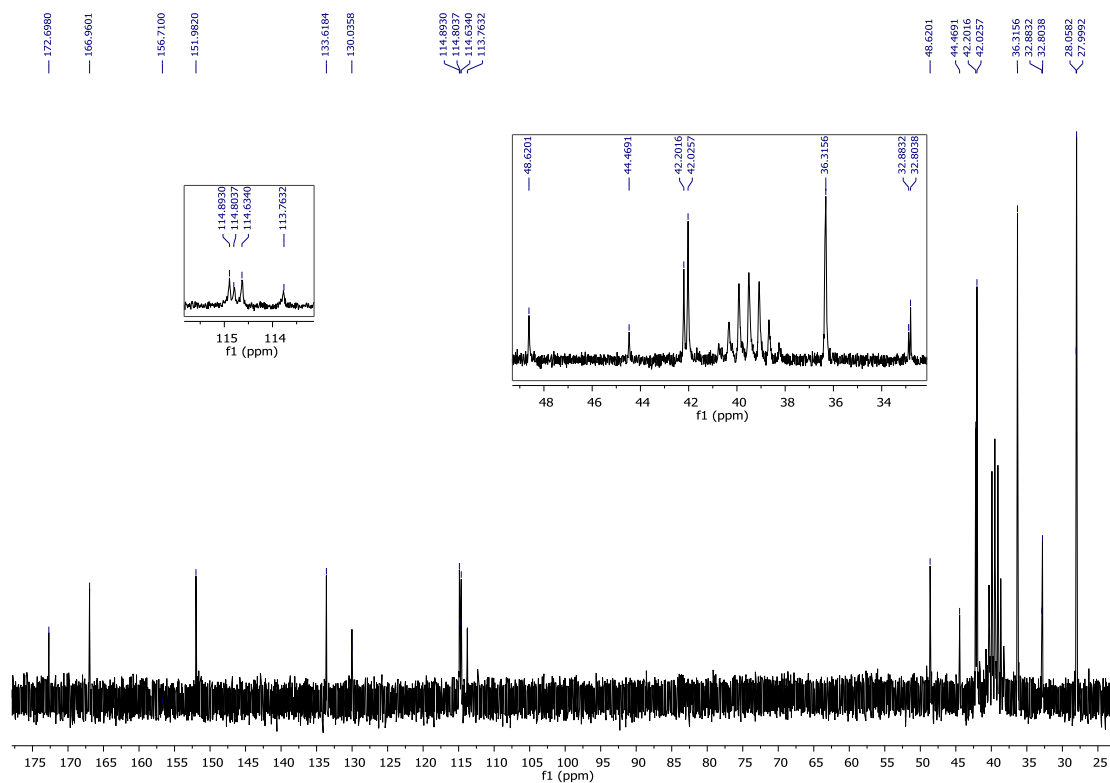
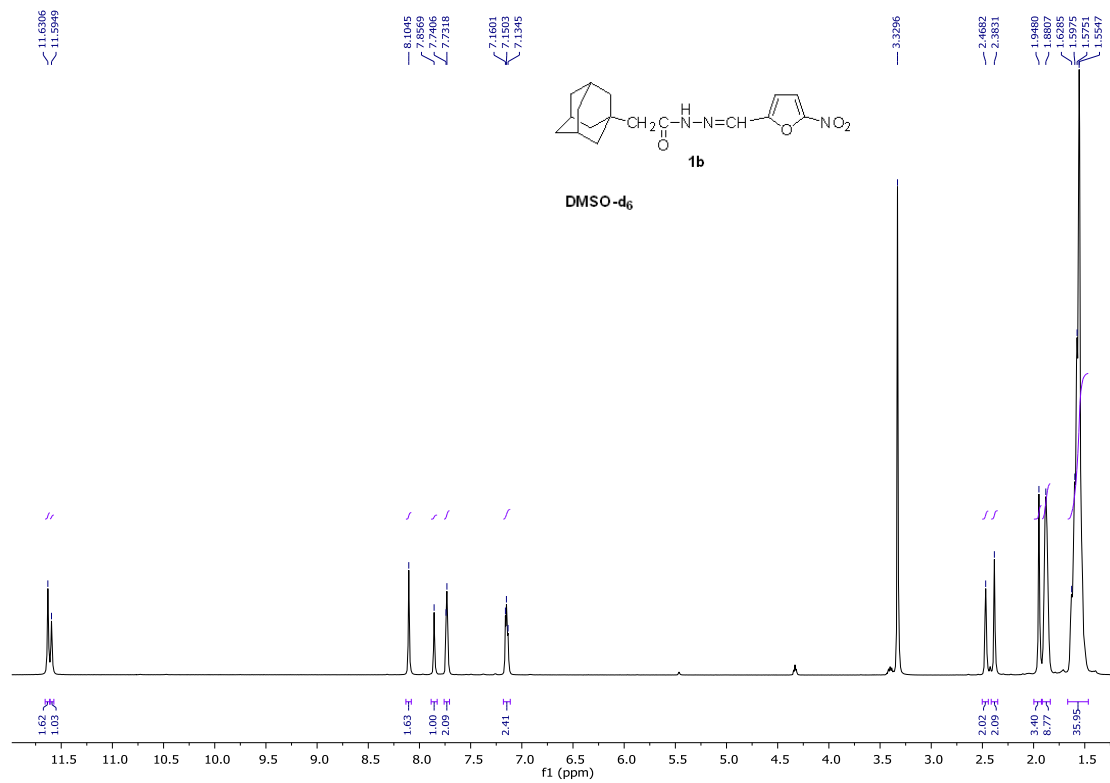
Εικόνα 13

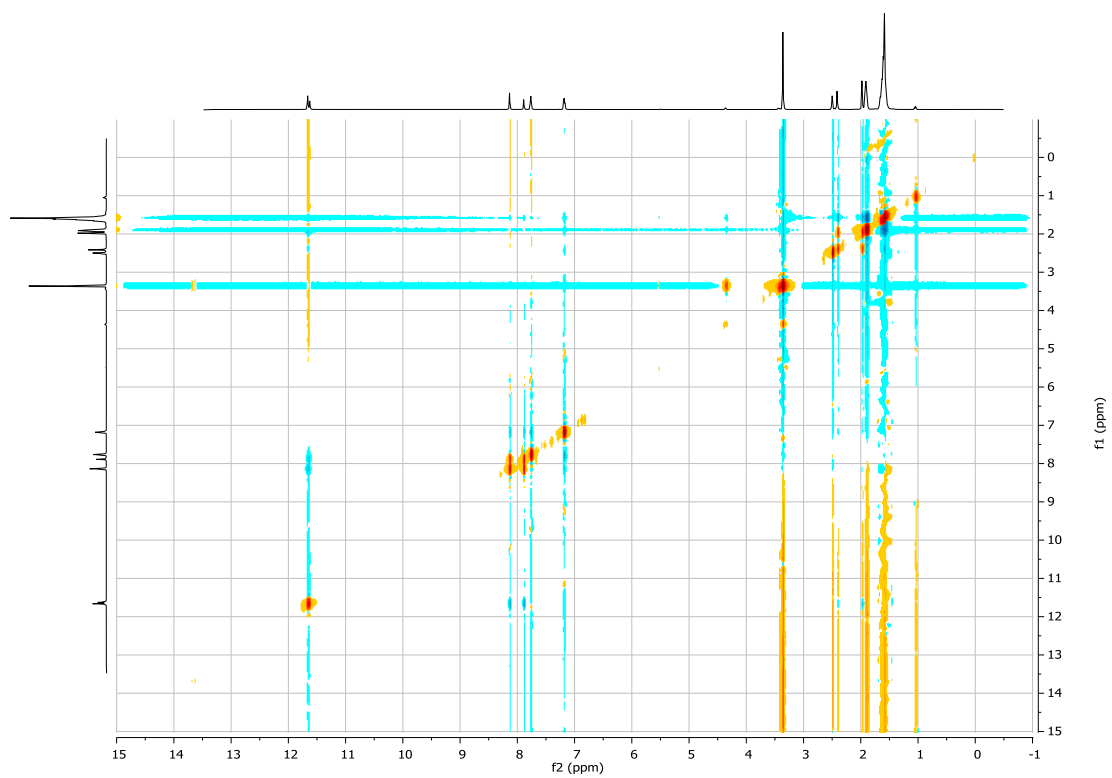


Εικόνα 14



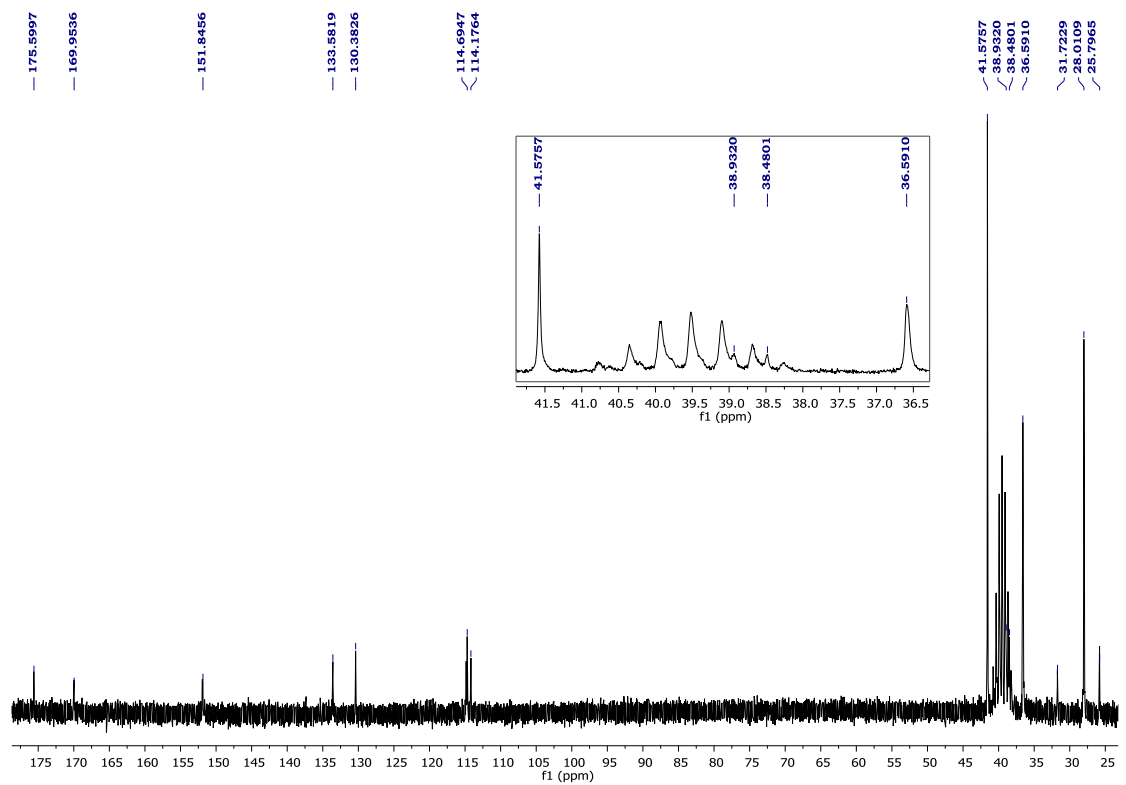
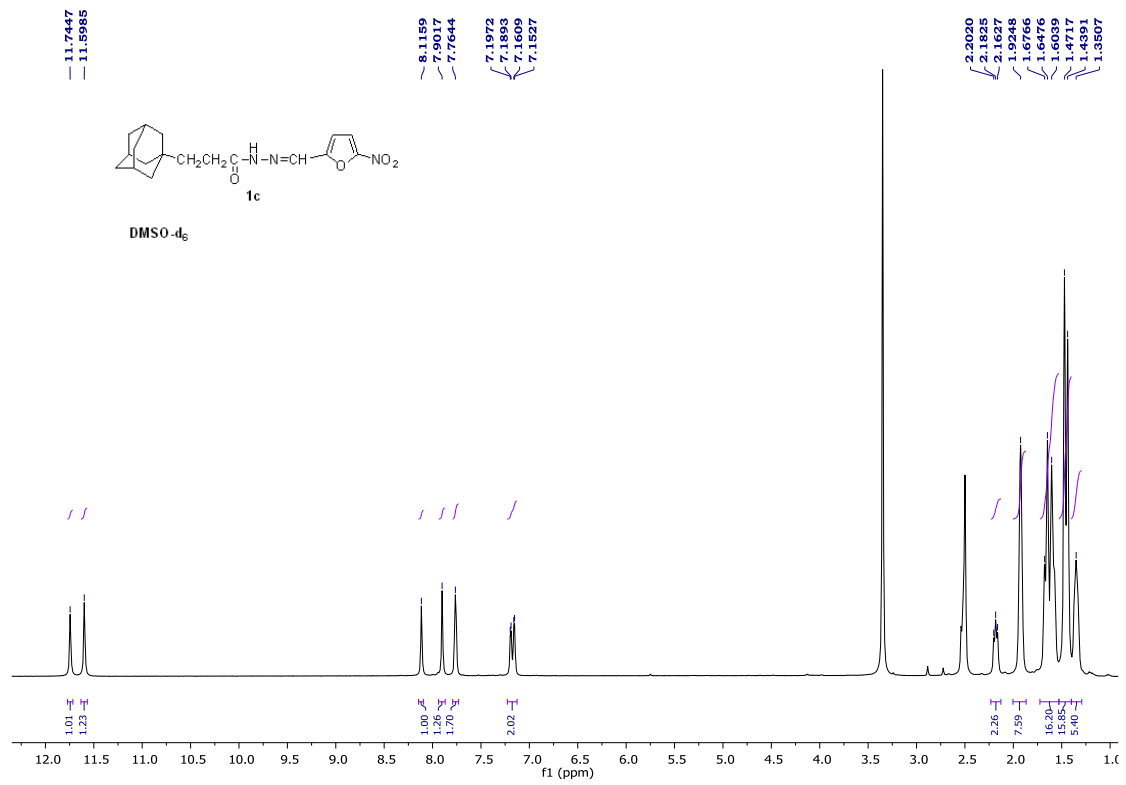
Εικόνα 15

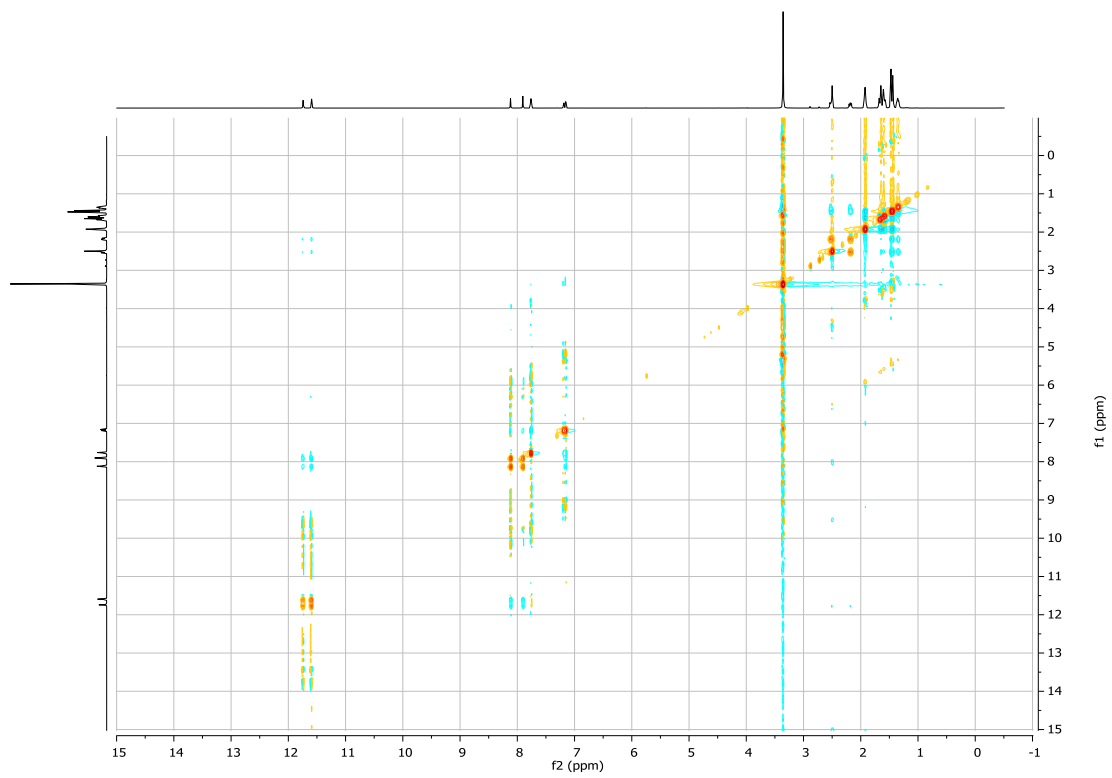




φάσμα NOESY

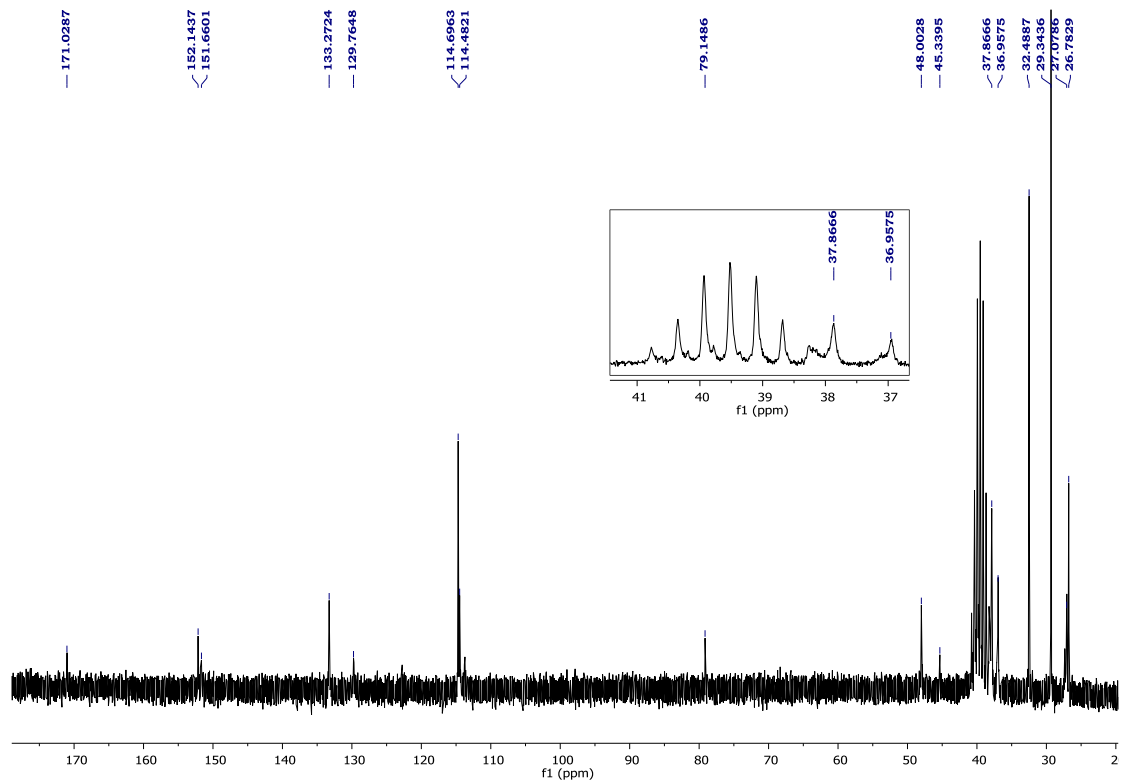
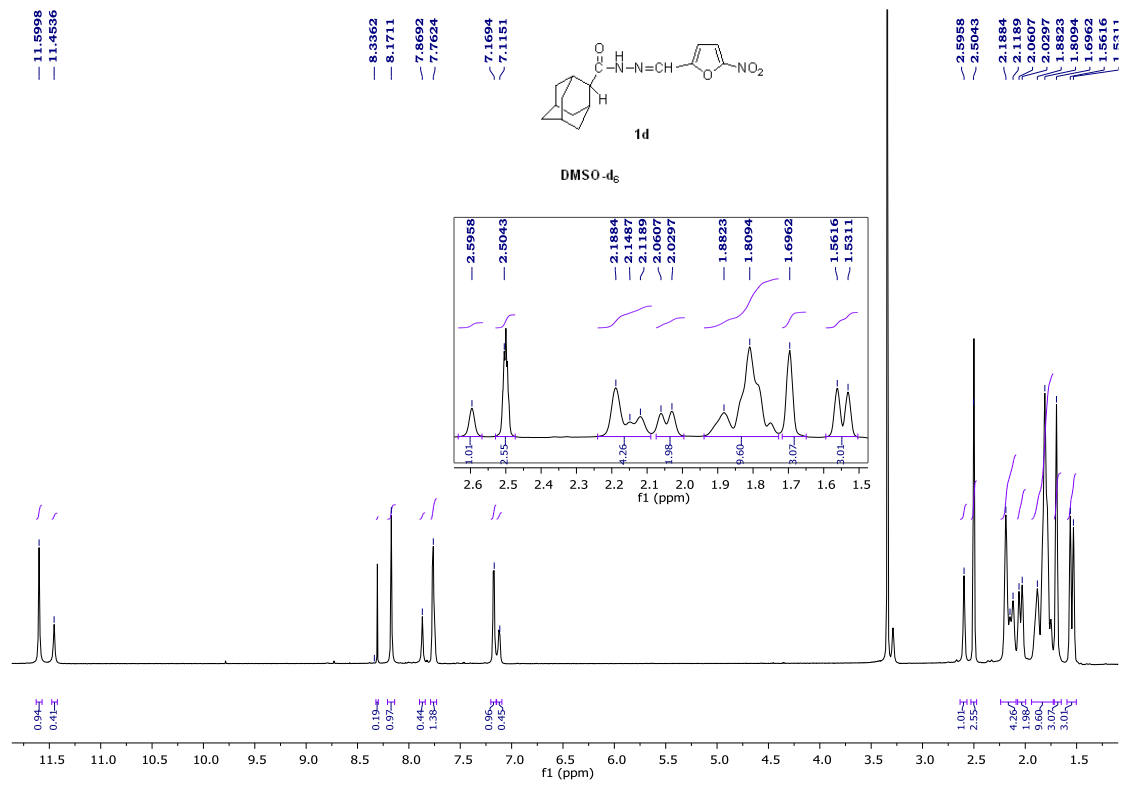
Εικόνα 16



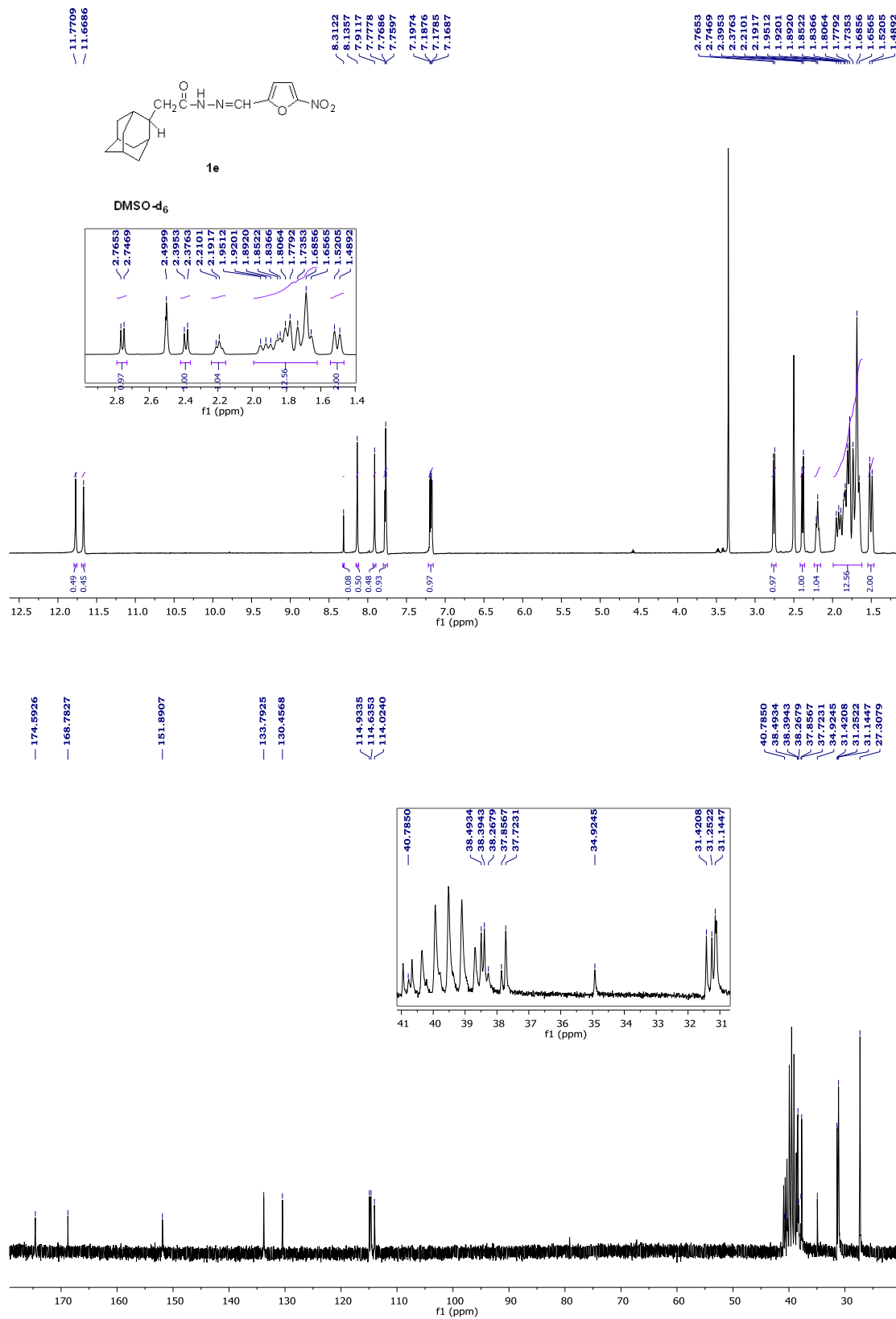


φάσμα NOESY

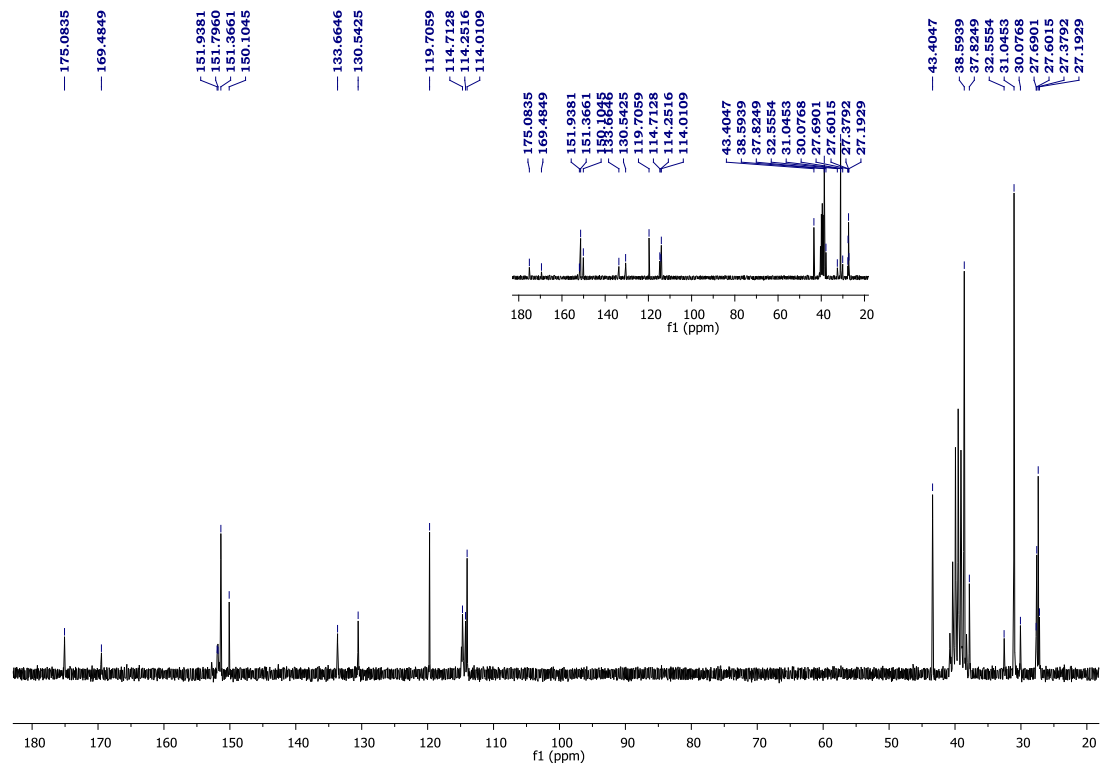
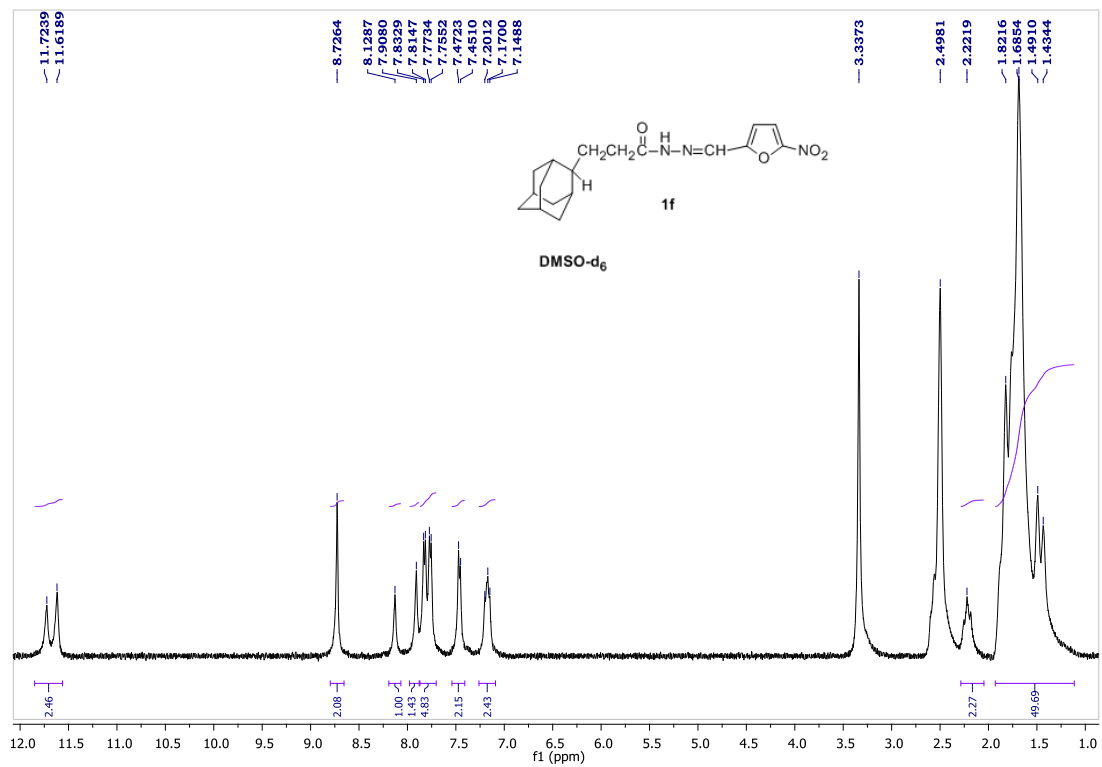
Εικόνα 17



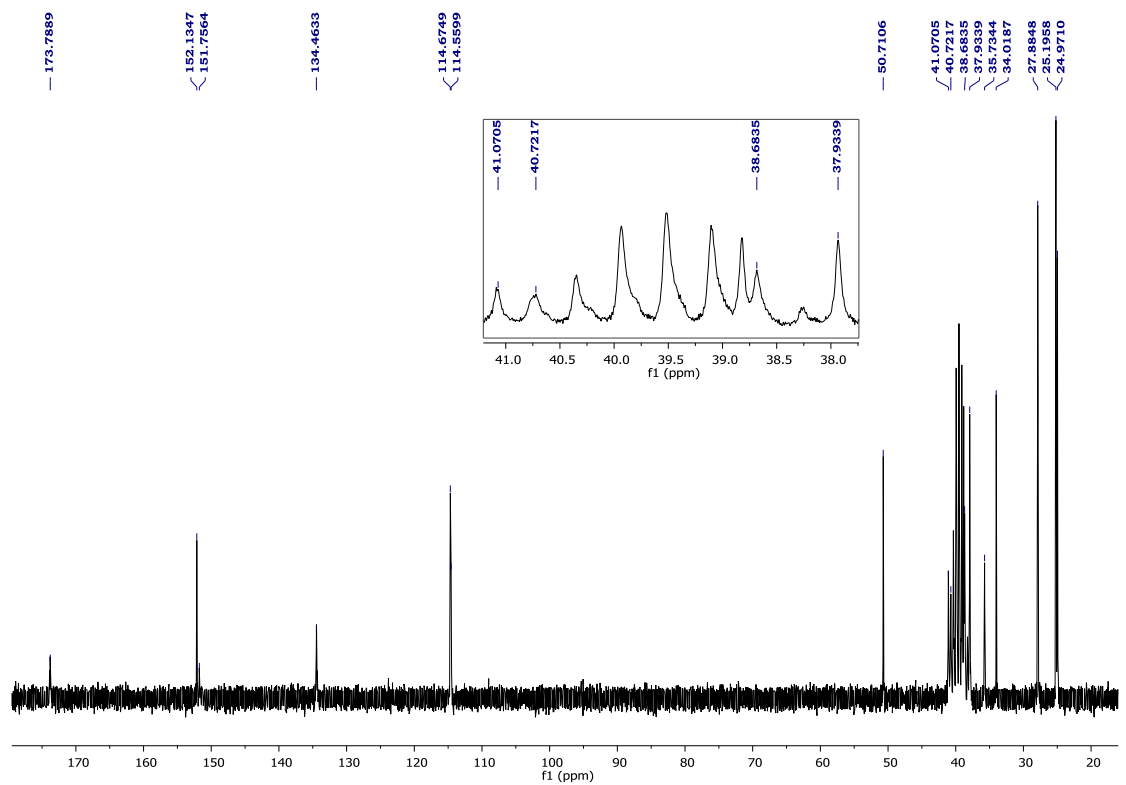
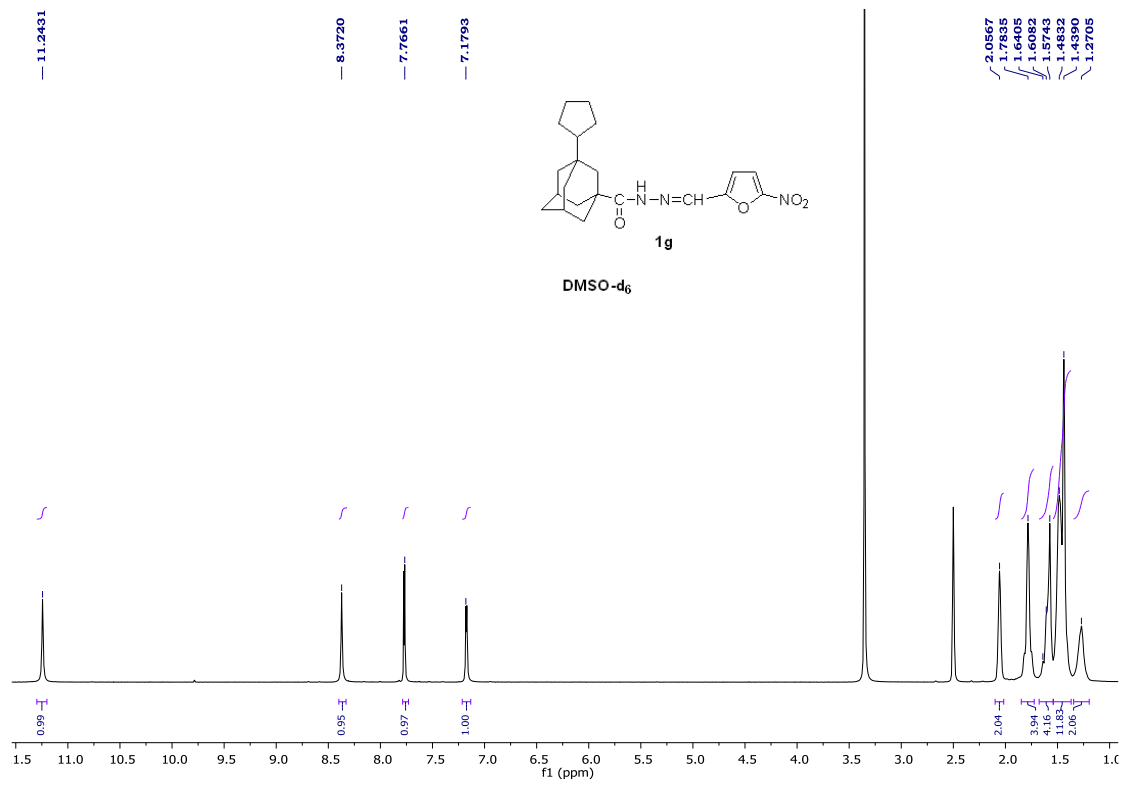
Εικόνα 18



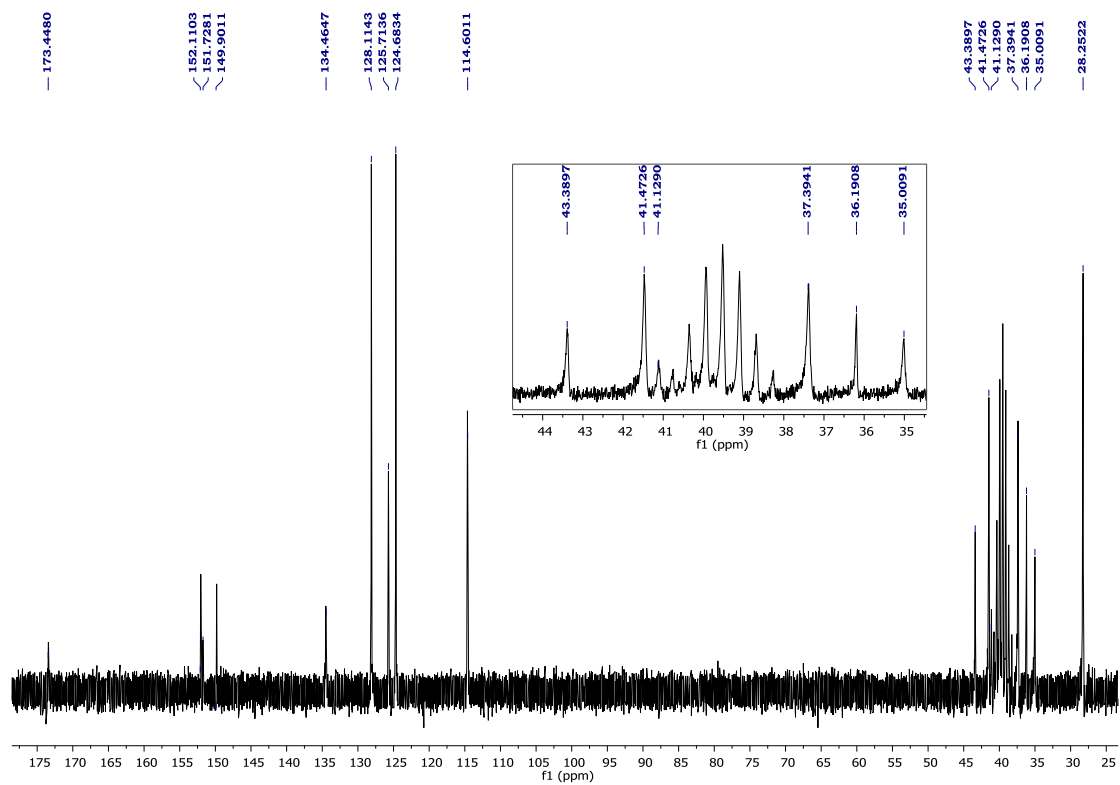
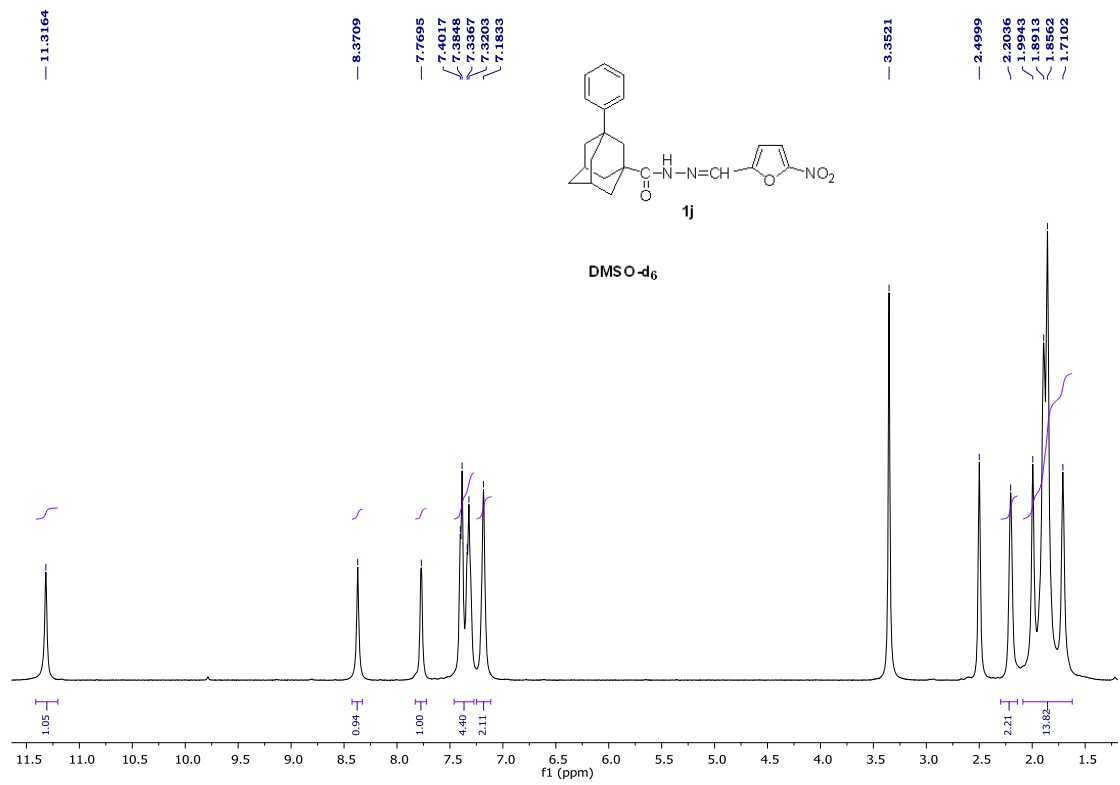
Εικόνα 19



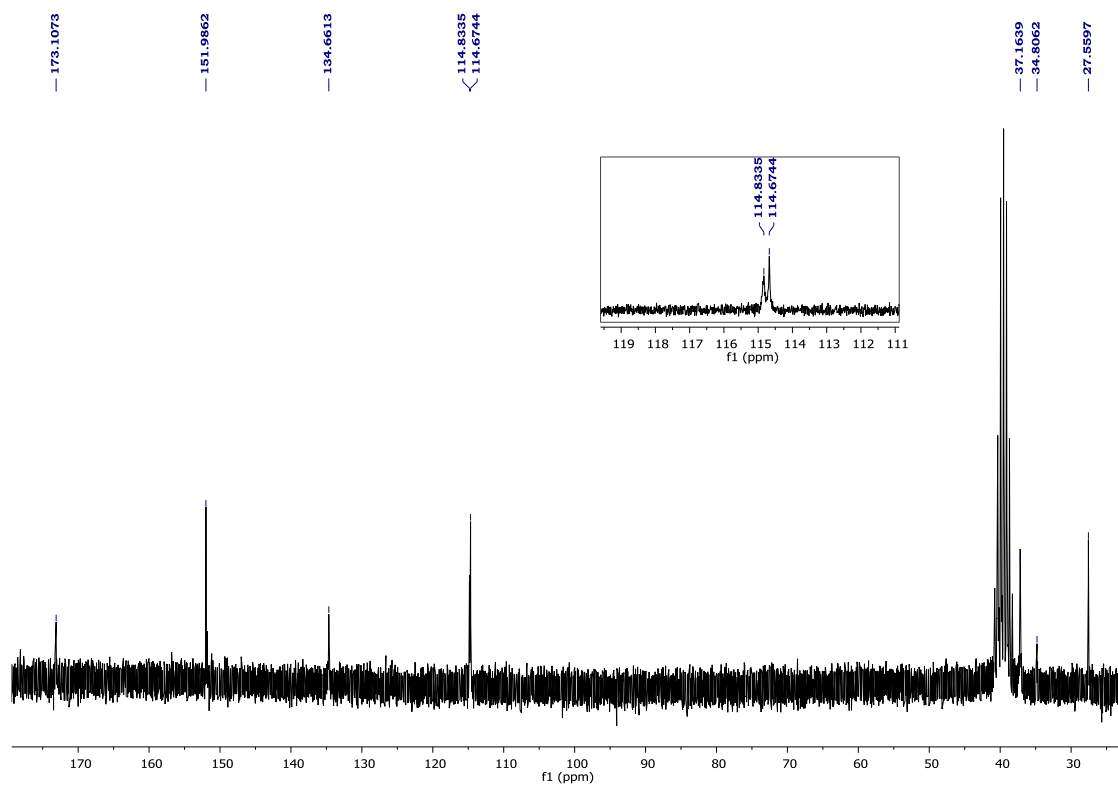
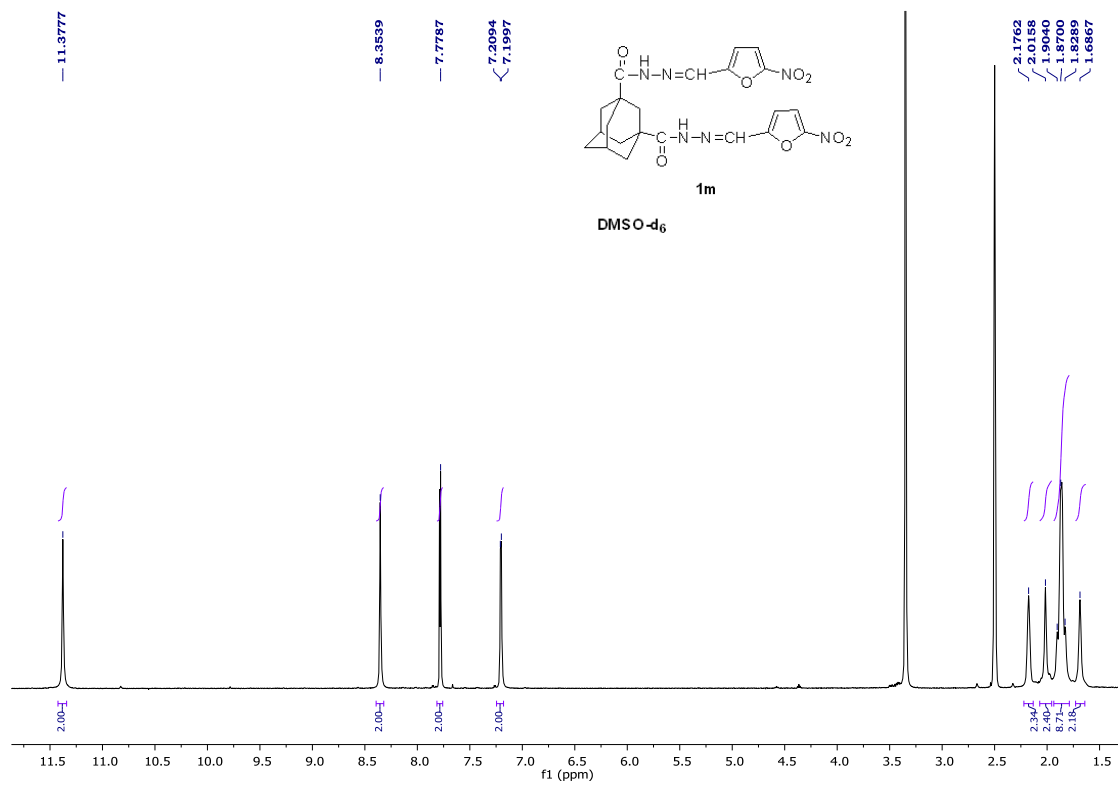
Εικόνα 20



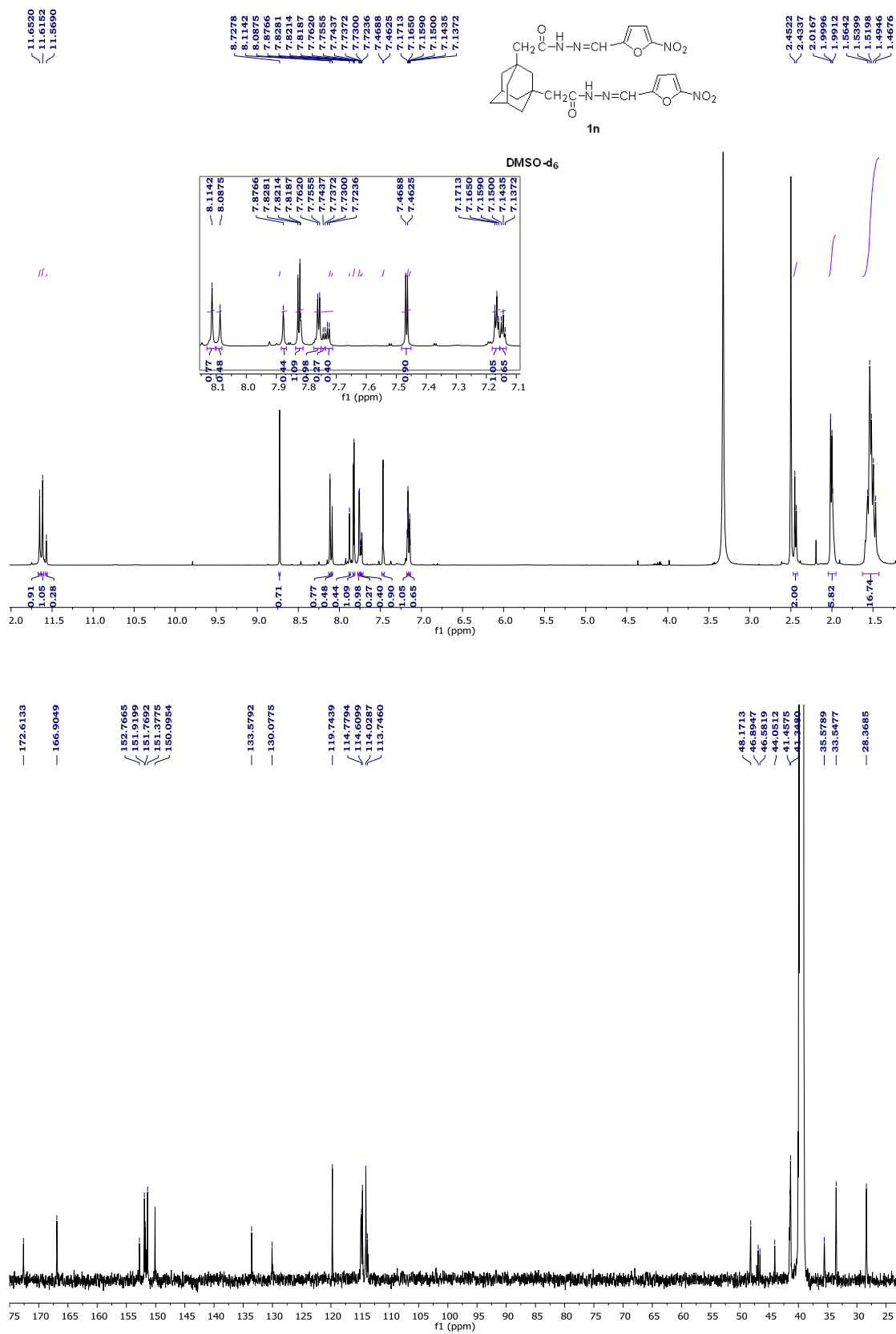
Εικόνα 21



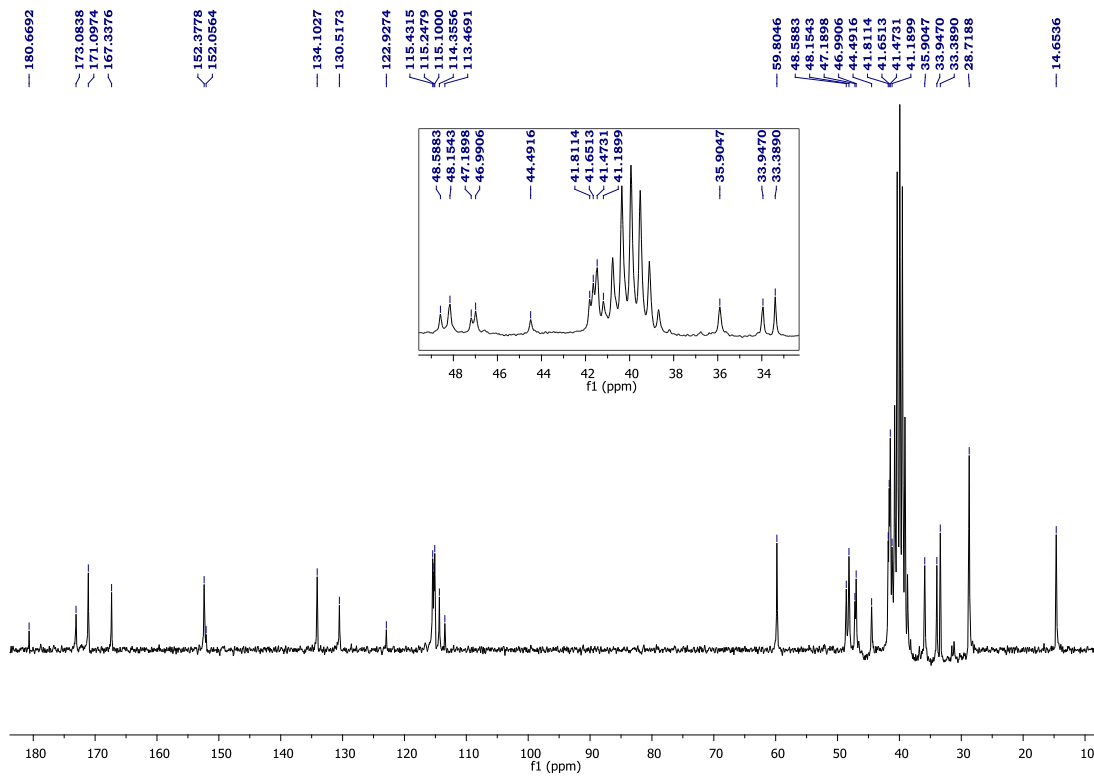
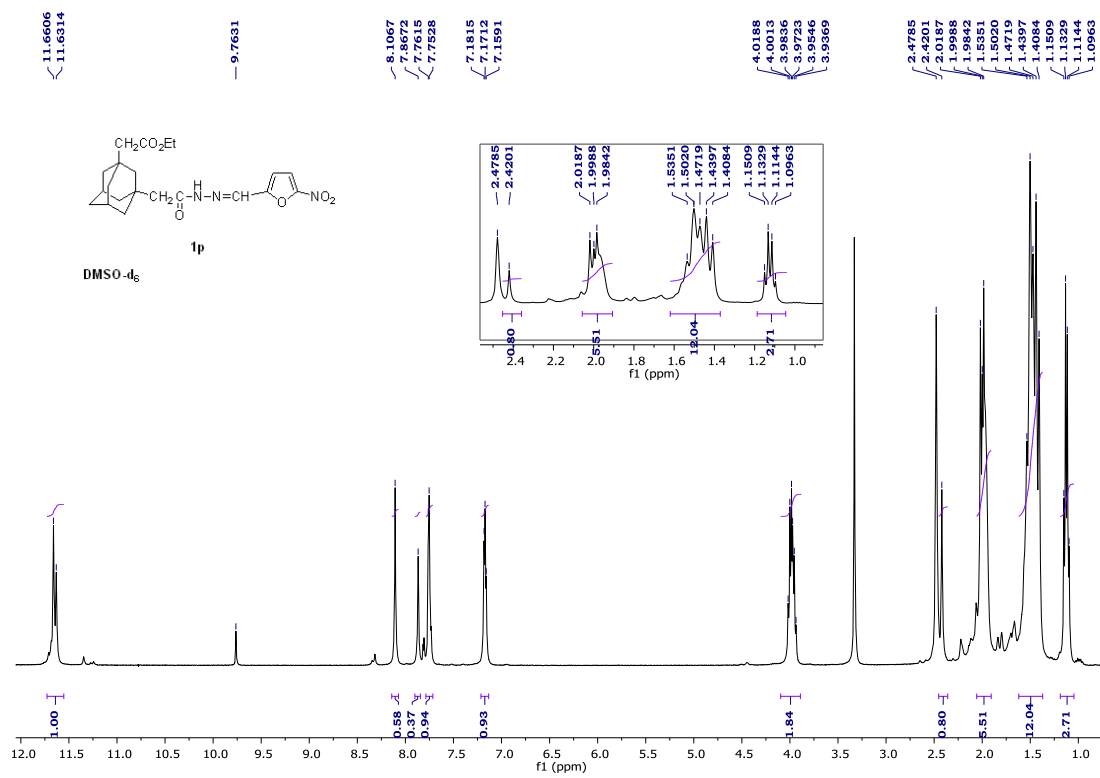
Εικόνα 22



Εικόνα 23



Εικόνα 24



Εικόνα 25

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο έλεγχος της αντιρυπανοσωμιακής δράσεως των παραγώγων της παρούσας εργασίας έναντι των αιματικών μορφών των *Trypanosoma brucei* και *Trypanosoma cruzi* πραγματοποιήθηκε στο Department of Pathogen Molecular Biology, London, School of Hygiene and Tropical Medicine υπό την διεύθυνση του καθηγητή John Kelly.

Τα αποτελέσματα της μελέτης της αντιρυπανοσωμιακής δράσεως των καρβουδραζονών **1** συνοψίζονται στον **πίνακα V**, στον οποίο περιλαμβάνονται οι τιμές IC₅₀ (συγκεντρώσεις που αναστέλλουν κατά 50% την ανάπτυξη) και οι τιμές IC₉₀ (συγκεντρώσεις που αναστέλλουν κατά 90% την ανάπτυξη) για τα *T. brucei* και *T. cruzi*. Τόσο οι τιμές IC₅₀, όσο και οι τιμές IC₉₀ εκφράζονται σε nM. Επίσης, στον **πίνακα V** διαλαμβάνονται και οι τιμές IC₅₀ σε σειρά κυττάρων L6 σκελετικών μυών αρουραίων που εκφράζουν την κυτταροτοξικότητα των παραγώγων **1** και δίδονται σε μM. Τέλος στον **πίνακα V** συνοψίζονται οι δείκτες εκλεκτικότητας (Selectivity indexes, S.I.) που υπολογίζονται από τη σχέση:

$$S.I. = \frac{IC_{50}/L6 (\mu M)}{IC_{50}/T. brucei \text{ ή } T. cruzi (nM)} * 10^3$$

ΠΙΝΑΚΑΣ V

Αντιρυπανοσωμιακή δράση των παραγώγων **1a-m** και **1p-s** κατά των αιματικών μορφών των επιμαστιγιωτών *Trypanosoma brucei* και *Trypanosoma cruzi*.

Cmpd	IC ₅₀ (nM) <i>T. brucei</i>	IC ₉₀ (nM) <i>T. brucei</i>	IC ₅₀ (nM) <i>T. cruzi</i>	IC ₉₀ (nM) <i>T. cruzi</i>	IC ₅₀ (μM) L6	S.I. <i>T. brucei</i>	S.I. <i>T. cruzi</i>
1a	851±94	1040±90	561±57	992±28	7.72±0.60	9	14
1b	242±27	553±48	205±83	568±103	3.17±0.34	13	15
1c	386±35	560±9	348±9	719±81	16.0±1.9	41	56
1d	231±25	599±32	844±98	1960±140	19.2±0.8	83	23
1e	126±4	207±17	202±9	381±12	3.26±0.45	26	16
1f	122±7	177±33	206±93	513±162	2.38±0.15	20	12
1g	216±73	425±61	225±17	528±8	11.0±1.9	51	49
1h	306±13	459±20	178±8	329±8	8.79±0.90	29	49
1i	158±5	322±29	140±36	803±109	4.60±0.31	29	33
1j	244±46	406±71	368±58	676±107	11.4±2.8	47	31
1k	221±20	573±91	91±10	180±3	5.02±1.49	23	55
1l	90±23	167±26	238±14	654±128	4.59±0.95	51	17
1m	75±3	98±2	>2000	>2000	n.d.	-	-
1p	223±60	643±48	204±22	478±108	7.49±0.34	34	32
1q	>35000	>35000	>35000	>35000	>35	-	-
1r	>35000	>35000	>35000	>35000	>35	-	-
1s	>30000	>30000	6090±480	15700±2000	>30	-	-

n.d.: δεν προσδιορίστηκε

Από τα αποτελέσματα του **πίνακα V** μπορεί να προκύψουν τα ακόλουθα συμπεράσματα.

1. Αν και τα μόρια των παραγώγων **1** διαθέτουν ανταλλάξιμο πρωτόνιο της ομάδας της υδραζόνης -NH-N= και κέντρα παροχής αδεσμικών τροχιακών (καρβονυλικό οξυγόνο, φουρανικό οξυγόνο, αζωμεθινικό άζωτο), εν τούτοις οι μοριακές προσομοιώσεις

αποκλείουν τη γεωμετρική δομή η οποία θα επέτρεπε το σχηματισμό χηλικών ψευδοδακτυλίων με το μέταλλο κάποιου μεταλλοενζύμου των παρασίτων. Η άποψη αυτή επιβεβαιώνεται πλήρως από το γεγονός ότι τα παράγωγα **1q**, **1r**, και **1s** που δεν διαθέτουν νιτρομάδα στο φουρανικό δακτύλιο του μορίου τους είναι πρακτικά τελείως αδρανή έναντι των αιματικών μορφών των τρυπανοσωμάτων. Έτσι η αντιτρυπανοσωμιακή δράση των παραγώγων της παρούσας διατριβής θα πρέπει να αποδοθεί σε μηχανισμό σχετιζόμενο με την επίδραση της νιτροαναγωγής.

2. Από τα αποτελέσματα του **πίνακα V** προκύπτει ότι τα C₁-υποκατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα **1a**, **1b** και **1c** εμφανίζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα δράσεως έναντι του *T. cruzi*, ενώ παράλληλα η εκλεκτικότητα τόσο έναντι του *T. brucei*, όσο και έναντι του *T. cruzi* φαίνεται να αυξάνει, όσο αυξάνει η απόσταση του καρβοϋδραζιδικού καρβονυλίου από τον αδαμαντανικό σκελετό. Αντίθετα τα C₂-υποκατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα **1d**, **1e** και **1f** φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα δράσεως έναντι του *T. brucei*, επιπλέον δε η εκλεκτικότητα στη δράση φαίνεται να μειώνεται, όσο αυξάνει η απόσταση μεταξύ του καρβοϋδραζιδικού καρβονυλίου και του αδαμαντανικού σκελετού.
3. Τα C₁-υποκατεστημένα 3-κυκλοπεντυλοαδαμαντανικά παράγωγα **1g**, **1h** και **1i**, καθώς και τα C₁-υποκατεστημένα 3-φαινυλοαδαμαντανικά παράγωγα **1j**, **1k** και **1l** εμφανίζονται γενικά δραστικότερα από τα C₁-μονουποκατεστημένα αδαμαντανικά παράγωγα **1a**, **1b** και **1c**, τόσο κατά του *T. brucei*, όσο και κατά του *T. cruzi*, πιθανώς λόγω της αυξημένης λιποφιλικότητας που προέρχεται από την εισαγωγή του υδρόφοβου 3-κυκλοπεντυλο ή 3-φαινυλοϋποκαταστάτη. Το παράγωγο **1p** με την υποκατάσταση του οξικού αιθυλεστέρα στο C₃ του αδαμαντανικού σκελετού εμφανίζει σχεδόν την ίδια εκλεκτικότητα έναντι του *T. brucei* και του *T. cruzi*.
4. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του 1,3-διπαραγώγου **1m**, το οποίο εμφανίζεται ως το πλέον δραστικό έναντι του *T. brucei*, ενώ είναι πρακτικά αδρανές έναντι του *T. brucei*, δυστυχώς όμως προβλήματα διαλυτότητας δεν επέτρεψαν τη δοκιμασία της κυτταροτοξικότητας σε σειρά L6 κυττάρων και κατά συνέπεια δεν έγινε δυνατός ο υπολογισμός του δείκτη εκλεκτικότητας έναντι του *T. brucei*.

Επιπλέον προβλήματα διαλυτότητας δεν επέτρεψαν τον προσδιορισμό των τιμών IC των 1,3-διπαραγώγων **1n** και **1o**, τόσο σε καλλιέργειες παρασίτων, όσο και κυττάρων θηλαστικών.

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

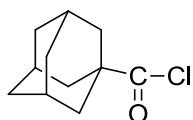
Δ.Ι. ΧΗΜΕΙΑ

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα.

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

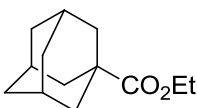
Τα φάσματα υπεράθρου ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer RX 1 FT-IR. Τα φάσματα 1H -NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker MSL 400 MHz, ενώ τα φάσματα ^{13}C -NMR ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker MSL 200 MHz. Η αποτίμηση των φασματικών τιμών έγινε με τη βοήθεια φασμάτων 1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, 2D-HMQC, 2D-COSY. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το $DMSO-d_6$ για τις υδραζόνες 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: $ns=4$, $ds=8$, $dl=2s$, $d0=3\mu s$, $TD1=256$, $TD2=1024$. Η επεξεργασία των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή της συναρτήσεως του συνημιτόνου. Τα φάσματα συσχέτισης 1H - ^{13}C HMQC ελήφθησαν με τις εξής παραμέτρους: $ns=48$, $ds=16$, $dl=2s$, $d0=30\mu s$, $TD1=256$, $TD2=1024$.

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβονυλοχλωρίδιο (5)



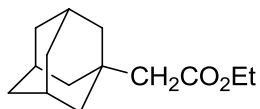
Μίγμα 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (4) (19 g, 0.11 mol) και θειονυλοχλωριδίου (20 g, 13 ml), προσφάτως απεσταγμένου υπεράνω κινολίνης, φέρεται σε ήπιο βρασμό για 1 h. Στη συνέχεια απομακρύνεται υπό κενό η περίσσεια του θειονυλοχλωριδίου και τα τελευταία ίχνη με τη βοήθεια άνυδρου βενζολίου. Μετά από ψύξη το υπόλειμμα κρυσταλλώνει και ανακρυσταλλώνεται από βενζόλιο. Λαμβάνονται 20.4 g καρβονυλοχλωριδίου. (Απόδοση 98 %). Σ.τ.: 54-56 °C.

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3a)



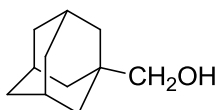
Το καρβονυλοχλωρίδιο 5 (14 g, 0.07 mol) προστίθενται σε απόλυτη αιθανόλη (50 ml) και το διάλυμα φέρεται σε ήπιο βρασμό υπό ανάδευση για 90 min. Στη συνέχεια η αιθανόλη εξατμίζεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα και τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, με διάλυμα Na_2CO_3 10%, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε κλασματική απόσταξη, οπότε λαμβάνονται 13 g άχρωμου υγρού. (Απόδοση 89 %). Σ.ζ.: 146-148 °C/21 mm.

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3b)



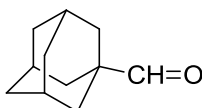
Σε διάλυμα 1-αδαμαντανοξικού οξέος (**6**) (2.0 g, 10.3 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (10ml) προστίθενται κορεσμένο αιθανολικό διαλύμα αερίου υδροχλωρίου (15 ml) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, με διάλυμα Na₂CO₃ 10%, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 1.88 g ελαιώδους προϊόντος. (Απόδοση 80 %). IR (film), ν(C=O): 1730.7 cm⁻¹.

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



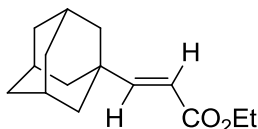
Σε αναδευόμενο εναιώρημα LiAlH₄ (3 g, 79 mmol) σε άνυδρο THF (120 ml) προστίθεται στάγδην 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**4**) (4.5 g, 25 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο THF (30 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h και στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 10%. Τα ανόργανα υδροξείδια απομακρύνονται με διήθηση και πλένονται με θερμό THF. Από τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα το THF απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το λαμβανόμενο μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα, τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 3.48 g στερεού προϊόντος το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 84 %). Σ.τ.: 115 °C.

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



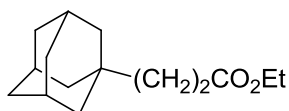
Σε αναδευόμενο διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (5.32 g, 27.7 mmol) σε άνυδρο DCM (40ml) προστίθεται άπαξ διάλυμα 1-αδαμαντανομεθανόλης (**7**) (3.48 g, 21 mmol) σε άνυδρο DCM (12 ml) και το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού και θερμοκρασία δωματίου για 1.5 h. Στο μίγμα της αντιδράσεως προστίθεται αιθέρας (50 ml) και μετά κατεργασία το μίγμα διηθείται μέσω βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου και η στήλη εκπλένεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά διηθήματα συμπυκνώνονται μέχρι μικρού όγκου, στο υπόλειμμα προστίθεται άνυδρος αιθέρας (50 ml) και *n*-πεντάνιο (20 ml) και το κατέργασμα επαναδιηθείται μέσω δεύτερης βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου. Με εξάτμιση του διηθήματος λαμβάνονται 3 g στερεού προϊόντος, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 87 %). Σ.τ.: 131-134 °C.

(E) 1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (9)



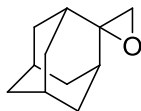
Σε εναιώρημα νατριοϋδριδίου (480 mg, 20 mmol, 800 mg διασποράς 60% σε παραφινέλαιο, προπλυθέν με *n*-πεντάνιο) σε άνυδρο THF (30 ml) προστίθεται στάγδην, υπό ανάδευση και ψύξη και σε ατμόσφαιρα αργού, φωσφονοξικός τριαιθυλεστέρας (4.2 g, 18.5 mmol) σε άνυδρο THF (10 ml). Η ανάδευση συνεχίζεται σε ατμόσφαιρα αργού για 30 min και στη συνέχεια προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη διάλυμα 1-αδαμαντανοκαρβοξαλδεΐδης (8) (3 g, 18.3 mmol) σε άνυδρο THF (30ml). Μετά ανάδευση υπό ψύξη για μία ακόμη ώρα το μίγμα υδrolύεται με κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl. Το THF απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 3.78 g ελαιώδους προϊόντος. (Απόδοση 87 %). IR (film), ν(C=O): 1717 cm⁻¹, ν(C=C): 1648 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.21-1.24 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.2Hz, CH₃), 1.55-1.69 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.56 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 1.94 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 4.09-4.14 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.2Hz, CH₂O), 5.57-5.61 (d, 1H, AX, J_{trans}≈16 Hz, α-H), 6.73-6.77 (d, 1H, AX, J_{trans}≈16 Hz, β-H).

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3c)



Σε διάλυμα ακρυλικού αιθυλεστέρα 9 (2 g, 8.5 mmol) σε αιθανόλη (30 ml) προστίθεται οξείδιο του λευκοχρύσου κατά Adams (150 mg) και το μίγμα υδρογονώνεται σε θερμοκρασία δωματίου και υπό πίεση 55 lb/in² για 3 h. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση, πλένεται με αιθανόλη και τα συνενωμένα εκπλύματα-διήθημα εξατμίζονται υπό κενό. Λαμβάνονται 2.07 g ελαιώδους προϊόντος. (Απόδοση σχεδόν ποσοτική). IR (film), ν(C=O): 1736 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.17-1.20 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12 Hz, CH₃), 1.33-1.38 (complex m, 8H, 2,8,9-H, β-H), 1.56-1.59 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.88 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.15-2.20 (t, 2H, A₂X₂, J_{AX}≈8Hz, α-H), 4.02-4.07 (d, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz, CH₂O).

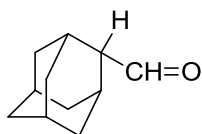
Σπειρο[οξιρανο-2(2')]-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκάνιο (11)



Σε εναιώρημα νατριοϋδριδίου (852 mg, 5.5 mmol, 1.42 g διασποράς 60% σε παραφινέλαιο, προπλυθέν με *n*-πεντάνιο) σε άνυδρο DMSO (60 ml) προστίθεται υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αργού, στερεό ιωδιούχο τριμεθυλοσουλφοξόνιο (7.5 g, 34.1 mmol) σε διάστημα 5 min. Το μίγμα αναδεύεται μέχρις ότου ολοκληρωθεί ο σχηματισμός του υλιδίου (παύση εκλύσεως υδρογόνου, περίπου 15 min) και στη συνέχεια προστίθεται η αδαμαντανόνη (10) (4.5 g, 30 mmol) εντός 5 min. Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται στους 55 °C και σε ατμόσφαιρα αργού για 1.5 h και στη συνέχεια αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού. Το κατέργασμα ανακινείται ελαφρά σε διαχωριστική χοάνη με *n*-εξάνιο. Η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται στη συνέχεια με *n*-εξάνιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις

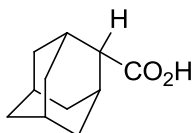
ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 4 g στερεού εποξειδίου. (Απόδοση 87 %). Σ.τ.: 178-179 °C (μερική εξάχνωση).

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυαλδεΐδη (**12**)



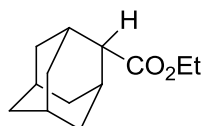
Σε διαχωριστική χοάνη φέρεται το εποξείδιο **11** (4.15 g, 25 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο βενζόλιο (45-50 ml). Στο διάλυμα προστίθεται άπαξ αιθερικό τριφθοριούχο βόριο (2.5 g) και το μίγμα ανακινείται έντονα. Μετά άφεση σε ηρεμία για 1 min προστίθεται παγόψυχρο νερό (25 ml) και το μίγμα ανακινείται, παραλαμβάνεται η βενζολική στιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με 10 ml βενζολίου. Οι συνενωμένες βενζολικές φάσεις ξηραίνονται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνονται υπό κενό σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C μέχρις όγκου 30 ml. Το λαμβανόμενο βενζολικό διάλυμα της αλδεΐδης **12** χρησιμοποιείται χωρίς καθυστέρηση για το επόμενο στάδιο.

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (**13**)



Το βενζολικό διάλυμα της αλδεΐδης **12** που προέρχεται από το εποξείδιο **11** (4.15 g, 25 mmol) εξατμίζεται υπό κενό και σε θερμοκρασία δωματίου κάτω των 25 °C. Το βενζόλιο αντικαθίσταται σταδιακά από ακετόνη και όταν ο όγκος του ακετονικού διαλύματος φθάσει στα 30 ml προστίθενται στάγδην, υπό ανάδευση, στους 20 °C αντιδραστήριο Jones 8 N (40 ml) σε διάστημα 1 h. Μετά το τέλος της προσθήκης η ανάδευση συνεχίζεται για 2 h, ενώ κατά καιρούς τα τοιχώματα της φιάλης πλένονται με ακετόνη (25 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε νερό (350 ml) και το κατέργασμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο. Τα συνενωμένα χλωροφορμικά εκχυλίσματα εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα κατεργάζεται με διάλυμα 1 N NaOH (170 ml) στους 50 °C για 0.5 h και αραιώνεται με διάλυμα 0.5 N NaOH (500 ml). Το κατέργασμα διηθείται και το διήθημα οξινίζεται με στάγδην προσθήκη πυκνού υδροχλωρικού οξέος. Το λαμβανόμενο όξινο κατέργασμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο, οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 3.4 g στερεού προϊόντος. (Απόδοση 76 % ως προς το εποξείδιο **11**). Σ.τ.: 139-142 °C.

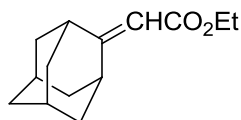
2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**3d**)



Παρασκευάζεται από το 2-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**13**) μέσω του καρβονυλοχλωριδίου **14** κατά τρόπο ανάλογο με τον 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα (**3a**). Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-hexane:Et₂O, 4:1 λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν σε απόδοση 77 % ως προς το καρβοξυλικό οξύ **13**. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1727 cm^{-1} ; ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.24-1.27 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz,

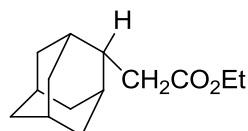
CH₃), 1.60-1.63 (br. d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.73 (br. s, 2H, 6-H), 1.73-1.76 (br. d, 2H, 4,9-H_{ax}), 1.84 (br. s, 4H, 8,10-H), 1.88 (s, 2H, 5,7-H), 2.53 (s, 2H, 1,3-H), 2.58 (s, 1H, 2-H), 4.13-4.18 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX} ≈ 7.12 Hz, CH₂O).

2- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλιδενοξικός αιθυλεστέρας (15)



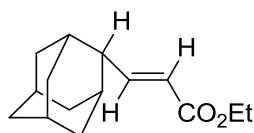
Παρασκευάζεται με εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της αδαμαντανόνης (**10**) κατά τρόπο ανάλογο με τον ακόρεστο εστέρα **9**. Λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν σε απόδοση 87 %. IR (film), ν(C=O): 1710 cm⁻¹, ν(C=C): 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.17-1.20 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz, CH₃), 1.73-1.88 (very complex dm, 12H, 4,5,6,7,8,9,10-H), 2.34 (s, 1H, 1-H), 3.98 (s, 1H, 3-H), 4.02-4.06 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz, CH₂O), 5.50 (s, 1H, CH=).

2- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3e)



Παρασκευάζεται με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα **15** κατά τρόπο ανάλογο με τον κορεσμένο εστέρα **3c**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-hexane:Et₂O, 4:1 λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό με απόδοση 85%. IR (film), ν(C=O): 1723 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.16-1.20 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz, CH₃), 1.46-1.49 (~d, 2H, 4,9- H_{eq}), 1.63-1.65 (very complex m, 8H, 1,3,5,7,10-H, 4,9-H_{ax}), 2.14-2.18 (t, 1H, A₂X, J_{AX}≈7.4Hz, 2-H), 2.37-2.39 (d, 2H, A₂X, J_{AX}≈7.4Hz, CH₂CO), 4.02-4.09 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX} ≈ 7.12 Hz, CH₂O).

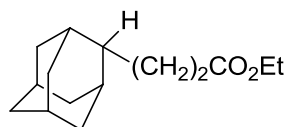
(E) 2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (16)



Σε εναιώρημα νατριοϋδριδίου (600 mg, 25 mmol, 1 g διασποράς 60 % σε παραφινέλαιο, προπλυθέν με *n*-πεντάνιο) σε άνυδρο THF (30 ml), προστίθενται στάγδην, υπό ψύξη και σε ατμόσφαιρα αργού, φωσφονοξικός τριαιθυλεστέρας (5.6 g, 25 mmol) σε άνυδρο THF (10 ml). Το μίγμα αναδεύεται υπό αργό στους 0 °C μέχρις ότου η έκλυση υδρογόνου καταπαύσει. Στο αναδευόμενο διάλυμα του υλιδίου προστίθεται στάγδην, υπό ψύξη και υπό αργό βενζολικό διάλυμα 2-αδαμαντανοκαρβοξυαλδεΐδης **12** (30 ml), προερχόμενου από το εποξείδιο **11** (4.15 g, 25 mmol). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται υπό ψύξη για 60 min και στη συνέχεια υδρολύεται με κορεσμένο διάλυμα NH₄Cl. Οι οργανικοί διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες αιθερικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος *n*-hexane:Et₂O, 4:1 ως διαλύτη εκλούσεως. Λαμβάνονται 2.5 g ελαιώδους υγρού. (Απόδοση 43 % ως προς το εποξείδιο **11**). IR (film), ν(C=O): 1717 cm⁻¹, ν(C=C): 1647 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.22-1.25 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX} ≈ 7.2 Hz, CH₃), 1.48-1.51 (br. d, 2H, 4,9- H_{eq}), 1.62-1.66 (br. d, 2H, 4,9-H_{ax}), 1.67 (s, 2H, 6-H), 1.72-1.85 (complex m, 8H, 1,3,5,7,8,10-H), 2.47-

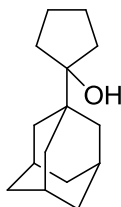
2.48 (~dd, 1H, $J_{2,\beta} \approx 5\text{Hz}$, $J_{2,\alpha} \approx 2\text{Hz}$, 2-H), 4.10-4.15 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{AX} \approx 7.2\text{Hz}$, CH_2O), 5.74-5.79 (dd, 1H, $J_{\alpha,\beta} \approx 16\text{Hz}$, $J_{2,\alpha} \approx 2\text{Hz}$, $\alpha\text{-H}$), 7.07-7.13 (dd, 1H, $J_{\alpha,\beta} \approx 16\text{Hz}$, $J_{2,\beta} \approx 5\text{Hz}$, $\beta\text{-H}$).

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3f)



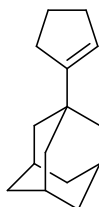
Παρασκευάζεται με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα **16** κατά τρόπο ανάλογο με τον κορεσμένο εστέρα **3c**. Λαμβάνεται ως άχρωμο ελαιώδες υγρό σε σχεδόν ποσοτική απόδοση. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.23-1.27 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{AX} \approx 7\text{ Hz}$, CH_3), 1.48-1.51 (br. d, 2H, 4,9- H_{eq}), 1.55-1.60 (m, 1H, 5-H), 1.62-1.88 (very complex m, 14H, 1,2,3,6,7,8,10-H, 4,9- H_{ax} , $\beta\text{-H}$), 2.25-2.29 (t, 2H, A_2X_2 , $J_{AX} \approx 8\text{Hz}$, $\alpha\text{-H}$), 4.10-4.14 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{AX} \approx 7\text{Hz}$, CH_2O); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.40 (CH_3), 28.01 ($\alpha\text{-C}$), 28.15 (5-C), 28.37 (7-C), 31.67 (4,9-C), 31.78 (1,3-C), 32.84 ($\beta\text{-C}$), 38.47 (6-C), 39.28 (8,10-C), 44.20 (2-C), 174.64 ($\text{C}=\text{O}$).

1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντανόλη (17)



Σε αναδεύόμενο διάλυμα 1,4-δις(βρωμομαγνησιο)βουτανίου παρασκευασμένου με το συνήθη τρόπο από 1,4-διβρωμοβουτανίου (12.5 g, 0.06 mol) και τორνεύματα μαγνησίου (3.12 g, 0.13 Gratom) σε άνυδρο THF (100 ml), προστίθεται στάγδην και σε ατμόσφαιρα αργού ο αιθυλεστέρας **3a** (10.4 g, 0.05 mol) σε άνυδρο THF (60 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα και την επόμενη υδρολύεται υπό ψύξη με κορεσμένο διάλυμα NH_4Cl . Παραλαμβάνεται η οργανική στιβάδα και η υδατική εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με πεντάνιο και αφήνεται υπό ψύξη για μία νύχτα και το στερεό που σχηματίζεται παραλαμβάνεται με διήθηση. (Απόδοση 7.9 g λευκού προϊόντος 72 %). Σ.τ.: $94\text{-}96\text{ }^\circ\text{C}$; IR: $\nu(\text{OH})$: $3740\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 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).

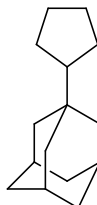
1-(1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλο)κυκλοπεντένιο (18)



Μίγμα της αλκοόλης **17** (10.8 g, 0.05 mol) και τριχλωροξικό οξύ (8 g, 0.05 mol) σε χλωροφόρμιο (100 ml) φέρεται σε βρασμό για 3 h και στη συνέχεια αποχύνεται σε μίγμα υδατικού διαλύματος αμμωνίας 25 % (100 ml) και πάγου (100 g). Η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο και οι συνενωμένες οργανικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε απόσταξη και

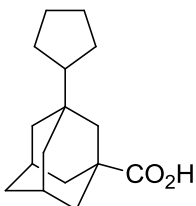
λαμβάνονται 8.4 g αλκενίου υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση 85 %). Σ.ζ.: 90-92 °C/0.03 mm Hg; Σ.τ.: 38-39 °C (MeOH).

1-Κυκλοπεντυλοτρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκάνιο (19)



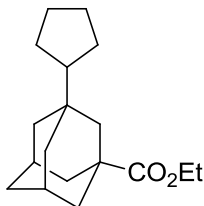
Σε διάλυμα της ολεφίνης **18** (6.1 g, 0.03 mol) σε απόλυτη αιθανόλη (80 ml), προστίθεται οξείδιο του λευκοχρύσου κατά Adams (100 mg) και το μίγμα υποβάλλεται σε καταλυτική υδρογόνωση σε θερμοκρασία δωματίου υπό πίεση 45 psi για 3 h. Στη συνέχεια, ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε απόσταξη για να δώσει 6.1 g του υδρογονάνθρακα **19** υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση σχεδόν ποσοτική). Σ.ζ.: 95 °C/0.03 mm Hg; 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), 4.48 (4,6,10-C), 51.58 (1-C_c).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (20)



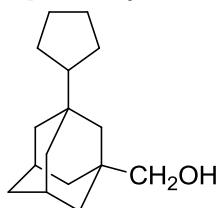
Σε αναδευόμενο διάλυμα του 1-κυκλοπεντυλοαδαμαντανίου **19** (7.8 g, 0.04 mol) σε πυκνό θειικό οξύ (124 ml), προστίθεται στάγδην μίγμα μυρμηκικού οξέος (27 g) και *tert*-βουτανόλης (15 g) σε διάστημα 6 h. Η ανάδευση συνεχίζεται για επιπλέον 15 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε παγόνερο και εκχυλίζεται με αιθέρα. Οι αιθερικές στιβάδες πλένονται με νερό και ξηραίνονται με Na₂SO₄. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη, το λαμβανόμενο άμορφο καρβοξυλικό οξύ **20** διαλύεται σε τετραχλωράνθρακα (150 ml) και κατεργάζεται με υδατική αμμωνία 25 % (45 ml). Το αμμωνιακό άλας που καθιζάνει παραλαμβάνεται με διήθηση, πλένεται με ψυχρή ακετόνη (10 ml) και απαραιωρείται σε διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 18 %. Το σχηματιζόμενο στερεό διηθείται, πλένεται με νερό και ξηραίνεται. Λαμβάνονται 7 g καθαρού οξέος **20**. (Απόδοση 75 %). Σ.τ.: 134-136 °C (MeOH/H₂O); IR (nujol), ν(C=O): 1680 cm⁻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}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (3g)



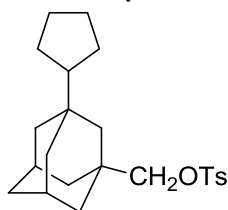
Παρασκευάζεται από το καρβοξυλικό οξύ **20** μέσω του αντίστοιχου καρβονυλοχλωριδίου **21** κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα **3a**. Λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό σε απόδοση 85%. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1728 cm^{-1} .

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



Σε αναδευόμενο εναιώρημα LiAlH_4 (4.0 g, 0.11 mol) σε άνυδρο THF (150 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα καρβοξυλικού οξέος **20** (6.3 g, 0.03 mol) σε άνυδρο THF (40 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 h 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 νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 6.1 g της αλκοόλης **22** υπό ελαιώδη μορφή. (Απόδοση 96 %). Σ.ζ.: 115-117 $^\circ\text{C}/0.03$ mm Hg; IR (film), $\nu(\text{OH})$: 3350-3200 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 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, α -H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 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 (α -C).

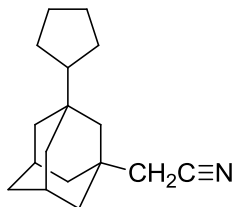
π-Τολουλοσουλφονικός 3-κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλοδεκυλομεθυλεστέρας (23)



Σε διάλυμα 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανομεθανόλης (**22**) (4.22 g, 18 mmol) σε άνυδρη πυριδίνη (18 ml) προστίθεται κατά μικρά ποσά τοζυλοχλωρίδιο (4.3 g, 22.5 mmol) υπό ανάδευση, ψύξη στους 0 $^\circ\text{C}$ και σε ατμόσφαιρα αργού. Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα αναδύεται για μία νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου και την επόμενη οξινίζεται υπό ψύξη με διάλυμα HCl 10 %. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα, τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 6.78 g άμορφου παχύρευστου τοζυλικού εστέρα **23** που κρυσταλλώνει στο ψυγείο και χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση στο επόμενο στάδιο. (Απόδοση 97 %) Σ.τ.: 55-57 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.16 (s, 2H, 6-H), 1.21 (m, 2H, 3,4- $\text{H}_{c,ax}$), 1.34-1.46 (complex m, 17H, 2,4,8,9,10-H, 1,2,5- H_c , 3,4- $\text{H}_{c,eq}$), 2.02 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 2H, CH_2O),

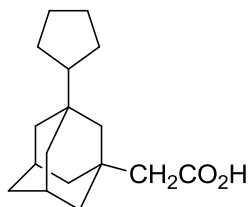
7.34-7.36 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\approx 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\approx 0\text{Hz}$, 3,5- H_{ar}), 7.78-7.80 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\approx 8\text{Hz}$, $J_{AA'}=J_{BB'}\approx 0\text{Hz}$, 2,6- H_{ar}).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετονιτρίλιο (24)



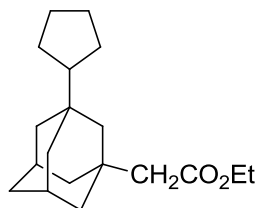
Σε αναδευόμενο διάλυμα του τοζυλικού εστέρα **23** (2.63 g, 6.75 mmol) σε άνυδρο DMSO (15 ml) προστίθεται κυανιούχο νάτριο (0.94 g, 19 mmol) και το μίγμα αναδύεται σε ατμόσφαιρα αργού στους 120 °C για 20 h. Μετά ψύξη στη θερμοκρασία δωματίου το μίγμα αποχύνεται σε νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος *n*-hexane:Et₂O, 8:2 ως διαλύτη εκλούσεως. Λαμβάνονται 1.2 g ελαιώδους προϊόντος το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 73 %). ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.18 (m, 2H, 3,4- $H_{C,ax}$), 1.27 (s, 2H, 6-H), 1.31-1.50 (very complex m, 15 H, 4,8,9,10-H, 1,2,5- H_C , 3,4- $H_{C,eq}$), 1.53 (br. s, 2H, 2-H), 2.02 (m, 2H, 5,7-H), 2.05 (s, 2H, α-H); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 25.52 (3,4- C_C), 25.70 (2,5- C_C), 28.76 (5,7-C, α-C), 32.26 (3-C), 32.89 (1-C), 36.19 (2-C), 39.27 (4,10-C), 41.71 (8,9-C), 44.96 (6-C), 51.05 (1- C_C), 117.90 (C≡N)

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικό οξύ (25)



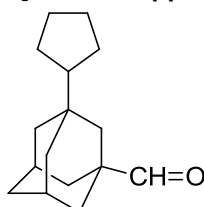
Μίγμα 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοακετονιτρίλιου (**24**) (2.39 g, 9.8 mmol) και KOH (4 g) σε αιθυλενογλυκόλη (15 ml) αναδύονται στους 140-150 °C για 28 h. Μετά ψύξη στη θερμοκρασία δωματίου το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε ζέον νερό (80-100ml) και στο κατέργασμα προστίθεται ζωικός άνθρακας. Μετά απομάκρυνση του άνθρακα με διήθηση το λαμβανόμενο διήθημα ψύχεται σε παγόλουτρο και οξινίζεται υπό ανάδευση με στάγδην προσθήκη πυκνού υδροχλωρικού οξέος. Το αποβαλλόμενο καρβοξυλικό οξύ εκχυλίζεται με αιθέρα. Τα συνενωμένα αιθερικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na_2SO_4 και εξατμίζονται. Λαμβάνονται 1.8 g καρβοξυλικού οξέος υπό μορφή κολλώδους στερεού το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 70 %).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3h)



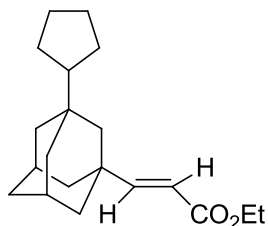
Παρασκευάζεται από το άμορφο 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοξικό οξύ **25** μέσω του καρβόνυλοχλωριδίου **26** κατά τρόπο ανάλογο με τον 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα **3a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-hexane:Et₂O, 9:1 λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν. (Απόδοση 67 %). IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1732 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.23-1.27 (t+m, 5H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12 Hz, CH₃, 3,4-H_{C,ax}), 1.32 (s, 2H, 6-H), 1.35-1.55 (complex m, 15H, 4,8,9,10-H, 1,2,5-H_C, 3,4-H_{C,eq}), 1.57 (br. s, 2H, 2-H), 2.01 (m, 2H, 5,7-H), 2.03 (s, 2H, α -H), 4.08-4.13 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.12Hz, CH₂O); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 14.56 (CH₃), 25.53 (3,4-C_C), 25.78 (2,5-C_C), 29.08 (5,7-C), 33.48 (3-C), 34.93 (1-C), 36.66 (2-C), 39.66 (4,10-C), 42.30 (8,9-C), 45.61 (6-C), 49.01 (α -C), 51.31 (1-C_C), 59.94 (CH₂O), 172.02 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξαλδεΐδη (27)



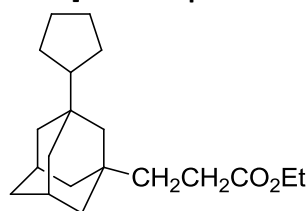
Σε αναδευόμενο διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC) (5.5 g, 0.02 mol), σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (35 ml) προστίθεται άπαξ διάλυμα της αλκοόλης **22** (4 g, 0.017 mol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (10 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 h. Στη συνέχεια προστίθεται αιθέρας (100 ml) 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 (100 ml)-*n*-πεντανίου (50 ml). Το προκύπτον διάλυμα διηθείται μέσω δεύτερης βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Λαμβάνονται 3.2 g της καρβοξαλδεΐδης **27** υπό μορφή ανοιχτοκίτρινου ελαιώδους υγρού, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 88 %). IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1722 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), 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, 2,4,8,9,10-H, 1-H_C), 2.13 (br. s, 2H, 5,7-H), 9.34 (s, 1H, CH=O); ¹³C-NMR (CDCl₃), 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).

(E) 3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (28)



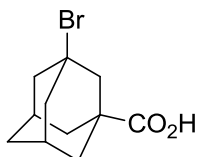
Παρασκευάζεται από την 3-κυκλοπέντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυαλδεΐδη (**27**) κατά τρόπο ανάλογο με τον ακόρεστο αιθυλεστέρα **9**. Μετά από χρωματογραφία στήλης με βαθμιδωτή έκλυση με μίγμα *n*-hexane:Et₂O από 98:2 μέχρι 95:5 λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό σε απόδοση 57 %. IR (CHCl₃), ν(C=O): 1709-1682 cm⁻¹, ν(C=C): 1647.5 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.26-1.30 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.1Hz, CH₃), 1.33 (s, 2H, 6-H), 1.42-1.56 (complex m, 17H, 4,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_C), 1.61 (br. s, 2H, 2-H), 2.07 (br. s, 2H, 5,7-H), 4.15-4.20 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.1Hz, CH₂O), 5.64-5.68 (d, 1H, AX, J_{trans}≈16Hz, α-H), 6.80-6.84 (d, 1H, J_{trans}≈16Hz, β-H); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 14.43 (CH₃), 25.52 (3,4-C_C), 25.80 (2,5-C_C), 28.63 (5,7-C), 34.51 (3-C), 35.13 (1-C), 36.55 (2-C), 39.62 (4,10-C), 41.05 (8,9-C), 44.22 (6-C), 51.27 (1-C_C), 60.27 (CH₂O), 116.28 (β-C), 158.2 (α-C), 167.63 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (3i)



Παρασκευάζεται με καταλυτική υδρογόνωση του ακρυλικού εστέρα **28** ως ελαιώδες υγρό και σε σχεδόν ποσοτική απόδοση, κατά τρόπο ανάλογο με τον κορεσμένο εστέρα **3c**. IR (CHCl₃), ν(C=O): 1722.3 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.16 (s, 2H, 6-H), 1.23-1.26 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7.1Hz, CH₃), 1.35-1.47 (complex m, 19H, 4,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_C, β-H), 1.56 (br. s, 2H, 2-H), 1.99 (s, 2H, 5,7-H), 2.22-2.27 (~t, 2H, α-H), 4.08-4.13 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.1Hz, CH₂O); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 14.22 (CH₃), 25.39 (3,4-C_C), 25.65 (2,5-C_C), 28.33 (α-C), 28.95 (5,7-C), 32.49 (3-C), 34.66 (1-C), 36.85 (2-C), 38.86 (β-C), 39.84 (4,10-C), 41.83 (8,9-C), 45.07 (6-C), 51.25 (1-C_C), 60.18 (CH₂O), 174.69 (C=O).

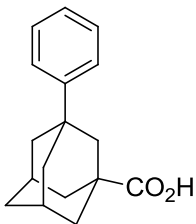
3-Βρωμο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (29)



Σε μίγμα βρωμίου (31.19 g, 0.19 mol) και τριχλωριούχου αργιλίου (3.5 g, 0.026 mol) προστίθεται υπό ανάδευση στους -5 °C και σε διάστημα 2-3 h 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**4**) (3 g, 0.017 mol). Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα παραμένει στους -5 με 0 °C για 5 ημέρες και στη συνέχεια αναδεύεται για 5 h σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατόπιν αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού (100-150 ml) και στο προκύπτον κατέργασμα η περίσσεια του βρωμίου εξουδετερώνεται με προσθήκη μεταδιθειώδους νατρίου. Το μίγμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο και από τις συνενωμένες χλωροφορμικές στιβάδες το καρβοξυλικό οξύ **29** παραλαμβάνεται με διάλυμα NaOH 4 % (3x50 ml). Οι συνενωμένες αλκαλικές στιβάδες

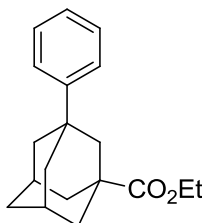
εκπλένονται με αιθέρα και οξινίζονται υπό ψύξη με διάλυμα HCl 18 %. Μετά παραμονή στο ψυγείο για 3 h το αποβληθέν καρβοξυλικό οξύ **29** παραλαμβάνεται με διήθηση και ξηραίνεται. Απόδοση 3.43g 78 %. Σ.τ.: 142-143 °C.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικό οξύ (**30**)



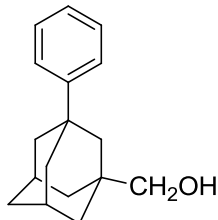
Σε αναδευόμενο εναιώρημα τριχλωριούχου αργιλίου (6.41 g, 45 mmol) σε άνυδρο βενζόλιο (80 ml) προστίθεται στάγδην στους -10 °C διάλυμα 3-βρωμο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**29**) (3.43 g, 13 mmol) σε άνυδρο βενζόλιο (46 ml). Η ανάδευση συνεχίζεται στους -10 °C για 1 h και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη ακολουθεί ανάδευση στους 50 °C για 2 h και μετά ψύξη το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε μίγμα πάγου (150 ml) και υδροχλωρικού οξέος 37 % (150 ml). 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 3.33 g λευκοκίτρινου στερεού (απόδοση σχεδόν ποσοτική). Σ.τ.: 163-164 °C.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**3j**)



Παρασκευάζεται από το 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ (**30**) μέσω του καρβονυλοχλωριδίου **31**, κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα **3a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως *n*-hexane:Et₂O, 5:1 λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν σε απόδοση 70 %. IR (film), ν(C=O): 1717 cm⁻¹.

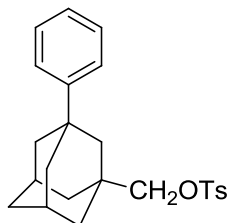
3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανομεθανόλη (**32**)



Η αλκοόλη **32** παρασκευάζεται με αναγωγή του καρβοξυλικού οξέος **30** με LiAlH₄, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία όπως για την παρασκευή της αλκοόλης **22** από το καρβοξυλικό οξύ **20**. Απόδοση σχεδόν ποσοτική. Σ.τ.: 67-68 °C; IR (nujol), ν(OH): 3325 cm⁻¹; 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), 2.13 (~s, 2H, 5,7-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),

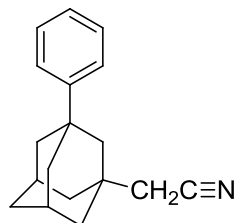
36.60 (1-C), 38.26 (4,10-C), 42.71 (8,9-C), 44.69 (2-C), 73.52 (α -C), 124.82 (3,5 C_{ar}), 125.62 (4- C_{ar}), 128.10 (2,6- C_{ar}).

π -Τολουοσουλφονικός 3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκυλομεθυλεστέρας (33)



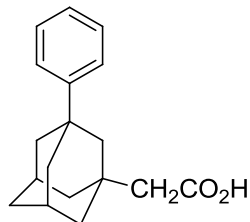
Παρασκευάζεται από την αλκοόλη **32** κατά τρόπο ανάλογο με τον τοζυλικό εστέρα **23**. Λαμβάνεται ως στερεό. Σ.τ.: 105-107 °C σε απόδοση 90 % και χρησιμοποιείται χωρίς κάθαρση για το επόμενο στάδιο. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.44 (s, 2H, 4,10-H), 1.53 (s, 2H, 6-H), 1.56-1.65 (q, 2H, 2-H), 1.70-1.82 (q, 4H, 8,9-H), 2.10 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.37 (s, 3H, CH₃), 7.11-7.13 (m, 1H, , 4- H_{ar}), 7.22-7.28 (m, 6H, 2,3,5,6- H_{ar} , 3',5'- H_{ar}), 7.70-7.72 (d, 2H, AA'BB', $J_{AB}=J_{A'B'}\approx 8.2$ Hz, $J_{AA'}=J_{BB'}\approx 0$ Hz, 2',6'- H_{ar}).

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετονιτρίλιο (34)



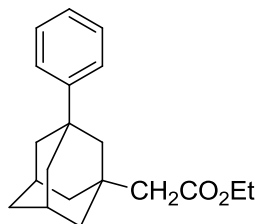
Παρασκευάζεται από τον τοζυλικό εστέρα **33** με επίδραση κυανιούχου νατρίου κατά τρόπο ανάλογο με το ακετονιτρίλιο **24**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως μίγμα *n*-hexane:Et₂O, 9:1 λαμβάνεται σε απόδοση 92 %, ως στερεό. Σ.τ.: 64-66 °C; ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.55-1.66 (complex m, 6H, 4,6,10-H), 1.69 (s, 2H, 2-H), 1.76-1.85 (q, 4H, 8,9-H), 2.11 (s, 2H, α -H), 2.18 (br. s, 2H, 5,7-H), 7.13 (m, 1H, 4- H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 29.04 (5,7-C), 32.19 (α -C), 33.31 (3-C), 35.52 (2-C), 37.07 (1-C), 41.08 (4,10-C), 42.01 (8,9-C), 47.46 (6-C), 117.80 (C \equiv N), 124.88 (3,5- C_{ar}), 126.08 (4- C_{ar}), 128.93 (2,6- C_{ar}), 149.68 (1- C_{ar}).

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικό οξύ (35)



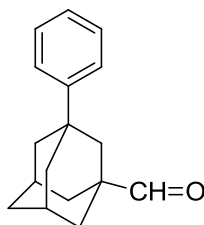
Παρασκευάζεται με αλκαλική υδρόλυση του νιτριλίου **34** κατά τρόπο ανάλογο με το καρβοξυλικό οξύ **25**. Η εκχύλιση του προϊόντος πραγματοποιείται με βενζόλιο. Λαμβάνεται σε απόδοση 70 % ως άμορφο στερεό, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς κάθαρση για το επόμενο στάδιο.

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοξικός αιθυλεστέρας (3k)



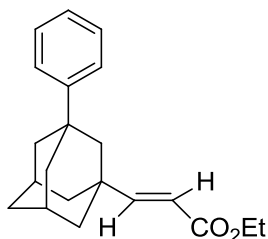
Παρασκευάζεται από το άμορφο 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοξικό οξύ (**35**) μέσω του καρβονυλοχλωριδίου **36**, κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα **3a**. Μετά χρωματογραφία στήλης με βαθμιδωτή έκλουση με μίγμα *n*-hexane:Et₂O από 95:5 μέχρι 90:10, λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν σε απόδοση 65 %. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1728.8 cm^{-1} ; ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.67-1.20 (t, 3H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.12Hz, CH₃), 1.55-1.62 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.69 (s, 2H, 2-H), 2.08 (s, 2H, α -H), 2.11-2.12 (m, 2H, 5,7-H), 4.02-4.07 (q, 2H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.12Hz, CH₂O), 7.09-7.13 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.22-7.28 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 14.54 (CH₃), 29.34 (5,7-C), 33.84 (3-C), 35.98 (2-C), 37.12 (1-C), 41.62 (4,10-C), 42.43 (8,9-C), 48.10 (6-C), 48.82 (α -C), 60.06 (CH₂O), 124.99 (3,5-C_{ar}), 125.82 (4-C_{ar}), 128.28 (2,6-C_{ar}), 150.55 (1-C_{ar}), 171.80 (C=O).

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοξυαλδεΐδη (37)



Η αλδεΐδη **37** παρασκευάζεται με οξείδωση της αλκοόλης **32** με τη βοήθεια χλωροχρωμικού πυριδινίου, με παρόμοιο τρόπο όπως και για την παρασκευή της αλδεΐδης **27**. Απόδοση 70% υποκίτρινου κρυσταλλικού στερεού, το οποίο χρησιμοποιείται σε επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Σ.τ.: 57-58 °C; IR (nujol), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1721 cm^{-1} ; ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 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, CH=O); ¹³C-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 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).

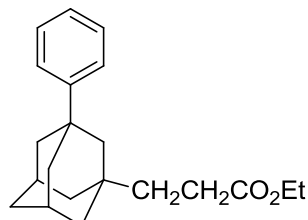
(E) 3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπενοϊκός αιθυλεστέρας (38)



Λαμβάνεται με εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της αλδεΐδης **37**, κατά τρόπο ανάλογο με τον ακόρεστο εστέρα **9**. Μετά χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως *n*-hexane:Et₂O, 4:1 λαμβάνεται σε απόδοση 90 % ως στερεό προϊόν. Σ.τ.: 63-65 °C; IR (CHCl₃), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1713 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1648.5 cm^{-1} ; ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.19-1.23 (t, 3H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.14Hz, CH₃), 1.55-1.70 (m, 4H, 4,10-H), 1.59 (s, 2H, 6-H), 1.70 (s, 2H, 2-H), 1.76-1.86 (q, 4H, 8,9-H), 2.15 (br. s, 2H, 5,7-H), 4.08-4.16 (q, 2H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.14Hz, CH₂O), 5.63-5.67

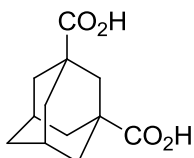
(d, 1H, AX, $J_{\text{trans}} \approx 16\text{Hz}$, $\alpha\text{-H}$), 6.79-6.83 (d, 1H, $J_{\text{trans}} \approx 16\text{ Hz}$, $\beta\text{-H}$), 7.10-7.14 (m, 1H, 4- H_{ar}), 7.22-7.29 (m, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.39 (CH_3), 28.89 (5,7-C), 35.83 (2-C), 36.64 (3-C), 36.81 (1-C), 40.44 (4,10-C), 42.30 (8,9-C), 46.63 (6-C), 60.32 (CH_2O), 117.08 ($\alpha\text{-C}$), 124.89 (3,5- C_{ar}), 125.95 (4- C_{ar}), 128.33 (2,6- C_{ar}), 150.14 (1- C_{ar}), 158.14 ($\beta\text{-C}$), 167.47 ($\text{C}=\text{O}$).

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϊκός αιθυλεστέρας (31)



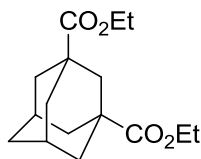
Παρασκευάζεται με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου εστέρα **38**, κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα **3c**. Λαμβάνεται με σχεδόν ποσοτική απόδοση ως ελαιώδες υγρό. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1734 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.16-1.19 (t, 3H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.12\text{Hz}$, CH_3), 1.42-1.47 (m, 6H, 4,10-H, $\beta\text{-H}$), 1.53 (s, 2H, 6-H), 1.57-1.65 (br. q, 2H, 2-H), 1.73-1.82 (br. q, 4H, 8,9-H), 2.09-2.10 (~s, 2H, 5,7-H), 2.20-2.24 (m, 2H, $\alpha\text{-H}$), 4.02-4.07 (q, 2H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.14\text{Hz}$, CH_2O), 7.09-7.13 (m, 1H, 4- H_{ar}), 7.24-7.29 (m, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.37 (CH_3), 28.40 ($\alpha\text{-C}$), 29.34 (5,7-C), 33.12 (3-C), 36.29 (2-C), 37.03 (1-C), 38.86 ($\beta\text{-C}$), 41.30 (4,10-C), 42.53 (8,9-C), 42.67 (6-C), 60.42 (CH_2O), 124.97 (3,5- C_{ar}), 125.79 (4- C_{ar}), 128.27 (2,6- C_{ar}), 150.79 (1- C_{ar}), 174.70 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδικαρβοξυλικό οξύ (39)



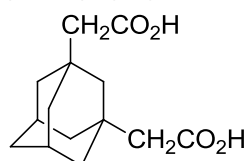
Σε αναδευόμενο μίγμα πυκνού νιτρικού οξέος (8 ml), πυκνού θειικού οξέος (75 ml) και πυροθειικού οξέος (oleum 30 %) (60ml) προστίθεται αδαμαντάνιο (4 g, 29 mmol), ενώ η θερμοκρασία διατηρείται στους $28\text{ }^\circ\text{C}$. Στο αναδευόμενο μίγμα της αντιδράσεως και στην ίδια θερμοκρασία προστίθεται στάγδην άνυδρο μυρμηκικό οξύ (7 ml) σε χρονικό διάστημα 4 h με τη βοήθεια αυτόματης σταγονομετρικής χοάνης. Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα αναδεύεται για μία επί πλέον ώρα και στη συνέχεια αποχύνεται σε τριμμένο πάγο. Το αποβαλλόμενο ίζημα παραλαμβάνεται με διήθηση και πλένεται με νερό μέχρι ουδέτερης αντιδράσεως. Το στερεό κατεργάζεται με διάλυμα NaOH 10 %, διηθείται υπό κενό και το ίζημα πλένεται με διάλυμα NaOH 10 % και με νερό. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα οξινίζονται υπό ανάδευση και ψύξη με στάγδην προσθήκη πυκνού υδροχλωρικού οξέος και το αποβαλλόμενο ίζημα παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό, πλένεται με νερό και ξηραίνεται υπό κενό υπεράνω πεντοξειδίου του φωσφόρου. Λαμβάνονται 3.25 g λευκού κρυσταλλικού στερεού το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση: 50 %). Σ.τ.: $275\text{ }^\circ\text{C}$

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (3m)



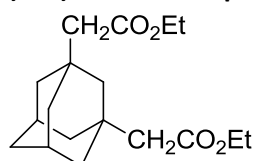
Παρασκευάζεται από το 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικό οξύ (39) μέσω του δικαρβονυλοχλωριδίου 45 κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα 3a. Λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό σε απόδοση 90 %. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1722 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.22-1.26 (t, 6H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.12\text{Hz}$, CH_3), 1.67 (br. s, 2H, 6-H), 1.81-1.89 (br. q, 8H, 4,8,9,10), 2.01 (s, 2H, 5,7-H), 2.14 (s, 2H, 2-H), 4.08-4.13 (q, 4H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.14\text{Hz}$, CH_2O).

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιοξικό οξύ (40)



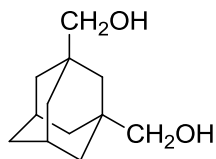
Σε αναδευόμενο μίγμα πυκνού νιτρικού οξέος (4 ml), πυκνού θειικού οξέος (40 ml) και πυροθειικού οξέος (oleum 30 %) (30 ml) προστίθεται αδαμαντάνιο (4 g, 29 mmol) στους 40 °C. Στο αναδευόμενο μίγμα της αντιδράσεως προστίθεται στάγδην 1,1-διχλωροαιθυλένιο (βινυλιδενοχλωρίδιο) (16 ml) σε χρονικό διάστημα 4 h και στους 40 °C με τη βοήθεια αυτόματης σταγονομετρικής χοάνης. Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου επί μία νύχτα και την επομένη αποχύνεται σε τριμμένο πάγο. Το σχηματιζόμενο ίζημα παραλαμβάνεται με διήθηση, πλένεται με νερό και κατεργάζεται με διάλυμα NaOH 10 %. Το κατέργασμα διηθείται υπό κενό και το ίζημα πλένεται με διάλυμα NaOH 10 % και με νερό. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα οξινίζονται υπό ανάδευση και ψύξη με στάγδην προσθήκη πυκνού υδροχλωρικού οξέος και το αποβαλλόμενο ίζημα παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό, πλένεται με νερό και ξηραίνεται υπό κενό υπεράνω πεντοξειδίου του φωσφόρου. Λαμβάνονται 4.2 g στερεού προϊόντος το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση: 57 %).

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιοξικός διαιθυλεστέρας (3n)



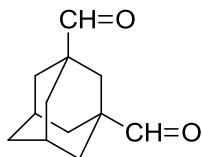
Παρασκευάζεται από το 1,3-αδαμαντανοδιοξικό οξύ (40) μέσω του καρβονυλοχλωριδίου 46 με τον ίδιο τρόπο όπως και ο εστέρας 3a. Απόδοση 94 % ελαιώδους προϊόντος. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1728 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 1.21-1.25 (t, 6H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.12\text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_3$), 1.45 (s, 2H, 6-H), 1.48-1.58 (br. q, 8H, 4,8,9,10-H), 1.56 (s, 2H, 2-H), 2.03 (s, 2H, 5,7-H), 2.06 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CO}$), 4.06-4.11 (q, 4H, A_3X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.14\text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 14.48 (CH_3), 28.97 (5,7-C), 35.52 (1,3-C), 35.91 (2-C), 41.56 (4,8,9,10-C), 47.35 (6-C), 48.58 ($\alpha\text{-C}$), 59.99 (CH_2O), 171.70 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιμεθανόλη (47)



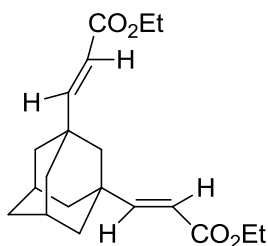
Σε αναδευόμενο εναιώρημα LiAlH_4 (4.2 g, 110 mmol) σε άνυδρο THF (160 ml) προστίθεται στάγδην 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (**3m**) (4.2 g, 15 mmol) σε άνυδρο THF (40ml). Το μίγμα της αντιδράσεως φέρεται σε βρασμό υπό ανάδευση για 36 h και στη συνέχεια υδρολύεται υπό ψύξη με στάγδην προσθήκη αιθανόλης, νερού και διαλύματος NaOH 20 %. Μετά την υδρόλυση η ανάδευση συνεχίζεται για μία επί πλέον ώρα και στη συνέχεια τα ανόργανα υδροξείδια απομακρύνονται με διήθηση και πλένονται επανειλημμένα με ζέον THF. Τα συνενωμένα διηθήματα-εκπλύματα εξατμίζονται υπό κενό και το υπόλειμμα κατεργάζεται με DCM. Το κατέργασμα πλένεται με μικρή ποσότητα κορεσμένου διαλύματος NaCl, ξηραίνεται με Na_2SO_4 και εξατμίζεται. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως DCM:MeOH, 4:1. Λαμβάνονται 1.8 g στερεού προϊόντος. (Απόδοση 61 %). Σ.τ.: 180 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1.23 (br. s, 2H, 6-H), 1.27-1.41 (very complex m, 8H, 4,8,9,10-H), 1.53 (br. s, 2H, 5,7-H), 1.97 (br. s, 2H, 2-H), 2.96-2.99 (d, 4H, $J \approx 11$ Hz, α -H), 4.27-4.40 (br. m, 2H, 2xOH).

1,3- Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδικαρβοξαλδεΐδη (48)



Σε αναδευόμενο διάλυμα χλωροχρωμικού πυριδινίου (PCC) (7.4 g, 34 mmol), σε άνυδρο DCM (85 ml) προστίθεται άπαξη διμεθανόλη **47** (1.7 g, 8.8 mmol) σε άνυδρο DCM (30 ml). Το μίγμα της αντιδράσεως αναδύεται σε ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 h. Στη συνέχεια προστίθεται αιθέρας (200 ml) και μετά κατεργασία το μίγμα διηθείται μέσω βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου απενεργοποιημένου με εμπορικό αιθέρα. Το λαμβανόμενο αιθερικό διήθημα εξατμίζεται και το υπόλειμμα κατεργάζεται με αιθέρα (200 ml) και επαναδιηθείται μέσω δεύτερης βραχείας στήλης διοξειδίου του πυριτίου. Η διαδικασία της κατεργασίας από την πρώτη στήλη στη δεύτερη με αιθέρα (200 ml) επαναλαμβάνεται για άλλες δύο φορές. Τελική εξάτμιση του αιθερικού διηθήματος αποδίδει 1.22 g της διαλδεΐδης **48** υπό μορφή ελαιώδους υγρού, το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω κάθαρση για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση: 72 %).

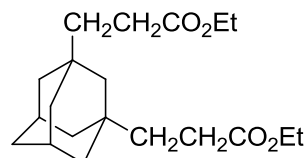
(E,E) 1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιπροπενοϊκός διαιθυλεστέρας (49)



Παρασκευάζεται με εφαρμογή της αντιδράσεως Emmons-Horner επί της διαλδεΐδης **48** κατά τρόπο ανάλογο με τον ακόρεστο εστέρα **9**. Μετά χρωματογραφία στήλης με τη χρησιμοποίηση μίγματος *n*-hexane:Et₂O, 4:1 ως διαλύτη εκλούσεως λαμβάνεται ως ελαιώδες

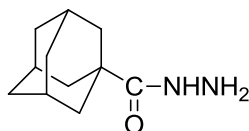
προϊόν σε απόδοση 55 %. IR (CH₂Cl₂), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1712 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1648 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.26-1.30 (t, 6H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, 2xCH₃), 1.49 (br. s, 2H, 6-H), 1.54-1.65 (br. q, 8H, 4,8,9,10-H), 1.66 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.14-2.15 (~d, 2H, J≈2.5Hz, 2-H), 4.14-4.20 (q, 4H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, 2xCH₂O), 5.66-5.70 (d, 2H, AX, J_{trans}≈16Hz, 2xα-H), 6.79-6.83 (d, 2H, J_{trans}≈16Hz, 2xβ-H); ¹³C-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 14.40 (CH₃), 28.12 (2-C), 35.67 (5,7-C), 36.11 (1,3-C), 40.38 (4,8,9,10-C), 45.07 (6-C), 60.39 (CH₂O), 117.35 (α-C), 157.51 (β-C), 167.32 (C=O).

1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοδιπροπανοϊκός διαιθυλεστέρας (3o)



Παρασκευάζεται με καταλυτική υδρογόνωση του ακόρεστου διεστέρα **49**, κατά τρόπο ανάλογο με τον αιθυλεστέρα **3c**. Λαμβάνεται ως ελαιώδες υγρό σε απόδοση σχεδόν ποσοτική. IR (film), $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1732 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.14 (s, 2H, 6-H), 1.22-1.25 (t, 6H, A₃X₂, J_{AX}≈7.16Hz, 2xCH₃), 1.31-1.41 (complex m, 12H, 4,8,9,10-H, β-H), 1.55 (s, 2H, 2-H), 2.01 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.21-2.25 (~t, 4H, α-H), 4.07-4.13 (q, 4H, A₃X₂, J_{AX}≈7.16Hz, 2xCH₂O); ¹³C-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 14.35 (CH₃), 28.38 (α-C), 28.98 (5,7-C), 32.76 (1,3-C), 36.54 (2-C), 38.72 (β-C), 41.56 (4,8,9,10-C), 46.74 (6-C), 60.73 (CH₂O), 174.68 (C=O).

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2a)



Μέθοδος Α

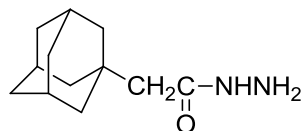
Σε διαιθυλένογλυκόλη (8 ml) διαλύεται ο 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**3a**) (2 g, 9.6 mmol) και προστίθεται ένυδρη υδραζίνη (2 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε συσκευή μικροκυμάτων αρχικά στα 900 W για 2 min και στη συνέχεια στα 500 W στους 210 °C για 90 min. Μετά ψύξη το μίγμα της αντιδράσεως αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού και το αποβαλλόμενο στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση, πλένεται με νερό και ξηραίνεται υπό κενό υπεράνω πεντοξειδίου του φωσφόρου. Λαμβάνονται 1.2 g κρυσταλλικού στερεού. (Απόδοση 62 %). Σ.τ.: 156-157 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.68-1.76 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (s, 6H, 2,8,9-H), 2.04 (br. s, 3H, 3,5,7,-H), 3.52 (br. s, 2H, NH₂), 6.98 (br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 28.10 (3,5,7-C), 36.60 (4,6,10-C), 39.10 (2,8,9-C), 40.18 (1-C), 178.67 (C=O).

Μέθοδος Β

Σε αναδευόμενο διάλυμα 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (**4**) (1.08g, 6mmol) σε άνυδρο THF (75ml) προστίθεται καρβονυλοδιμιδαζόλιο (CDI) (1.17g, 7.2mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού και σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Στη συνέχεια προτίθεται καρβαζικός βενζυλεστέρας (υδραζινοκαρβοξυλικός βενζυλεστέρας) (2 g, 7.2mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού για 24 h. Ο διαλύτης εκδιώκεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο, οι συνενωμένες χλωροφορμικές φάσεις πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το στερεό υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης με διαλύτη εκλούσεως *n*-hexane:EtOAc, 1:1. Λαμβάνονται 1.26 g στερεού τα οποία διαλύονται σε

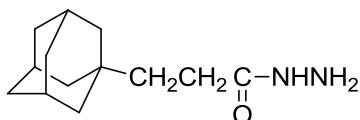
αιθανόλη (120ml), προστίθεται παλλάδιο 10% επί άνθρακα (0.4 g) και το μίγμα υδρογονώνεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό πίεση 50 psi για 3 h. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση, πλένεται με θερμή αιθανόλη και από τα συνενωμένα εκπλύματα-διηθήματα ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Λαμβάνονται 1.08 g στερεού προϊόντος που ανακρυσταλλώνεται από MeOH/H₂O. (Απόδοση 93 %).

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετουϋδραζίδιο (2b)



Παρασκευάζεται από τον 1-αδαμαντανοξικό αιθυλεστέρα (**3b**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a** με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση 80 %. Σ.τ.: 108-110 °C (Et₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.54 (s, 6H, 2,8,9-H), 1.54-1.65 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (s, 2H, α-H), 1.90 (s, 3H, 3,5,7,-H), 3.65 (br. s, 2H, NH₂), 6.92 (br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 28.70 (3,5,7-C), 32.87 (1-C), 36.80 (4,6,10-C), 42.70 (2,8,9-C), 49.45 (α-C), 171.99 (C=O).

1-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανουϋδραζίδιο (2c)

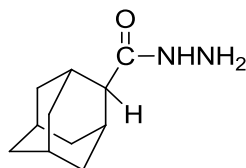


Παρασκευάζεται από τον 1-αδαμαντανοπροπανοϊκό αιθυλεστέρα (**3c**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a** με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση 67 %. Σ.τ.: 91-93 °C (MeOH-H₂O).

Τα ίδια αποτελέσματα ελήφθησαν με τη χρησιμοποίηση αιθανόλης αντί της διαιθυλενογλυκόλης ως διαλύτη και θέρμανση στους 150 °C σε συσκευή μικροκυμάτων για 150 min.

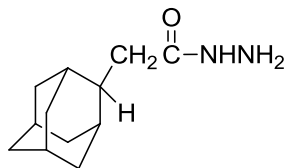
¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.37-1.40 (~t, 2H, A₂X₂, J_{AX}≈8Hz, β-H), 1.42 (s, 6H, 2,8,9-H), 1.56-1.68 (br. q, 6H, 4,6,10-H), 1.92 (s, 3H, 3,5,7,-H), 2.07-2.11 (t, 2H, A₂X₂, J_{AX}≈8Hz, α-H), 3.78 (br. s, 2H, NH₂), 7.26 (br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 28.25 (α-C), 28.63 (3,5,7-C), 32.06 (1-C_{rot}), 32.27 (1-C_{rot}), 37.12 (4,6,10-C), 36.69 (β-C), 41.27 (β-C_{rot}), 42.13 (2,8,9-C), 174.97 (C=O).

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβουϋδραζίδιο (2d)



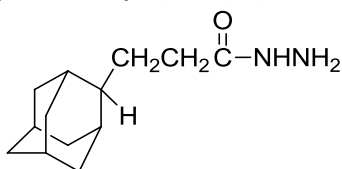
Παρασκευάζεται από τον 2-αδαμαντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα (**3d**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a** με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση 65 %. Σ.τ.: 132-134 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.57-1.64 (~d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.72-1.96 (complex m, 10H, 4,9-H_{ax}, 5,6,7,8,10-H), 2.22 (s, 2H, 1,3-H), 2.47 (s, 1H, 2-H), 3.73 (br. s, 2H, NH₂), 7.20 (br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 27.40 (5-C), 27.59 (7-C), 29.91 (1,3-C), 33.36 (8,9-C), 37.43 (6-C), 38.41 (4,10-C), 49.00 (2-C), 175.34 (C=O).

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετουϋδραζίδιο (2e)



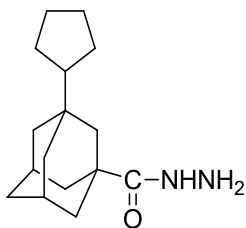
Παρασκευάζεται από τον 2-αδαμαντανοξικό αιθυλεστέρα (**3e**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a** με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση 89 %. Σ.τ.: 162-164 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.54-1.57 (~d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.70-1.79 (complex m, 10H, 1,3,5,6,7,8,10-H), 1.82-1.85 (~q, 2H, 4,9-H_{ax}), 1.97-2.00 (m, 1H, 2-H), 2.88-2.90 (d, 2H, J≈7.6Hz, α-H), 4.63 (s, 2H, NH₂), 7.30 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 27.66 (2-C), 28.03 (5-C), 28.07 (7-C), 31.63 (α-C_{rot}), 31.70 (α-C_{rot}), 31.76 (1,3-C_{rot}), 31.91 (1,3-C_{rot}), 38.28 (6-C), 38.96 (4,8,9,10-C), 174.50 (C=O).

2-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανουϋδραζίδιο (2f)



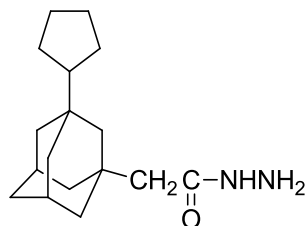
Παρασκευάζεται από τον 2-αδαμαντανοπροπιονικό αιθυλεστέρα (**3f**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a** με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση 58 %. Σ.τ.: 116-118 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.67-1.70 (~d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.77-1.85 (very complex m, 14H, 4,9-H_{ax}, 1,3,5,6,7,8,10-H, β-H), 2.11-2.15 (t, 2H, J≈7.6Hz, α-H), 2.69-2.73 (t, 1H, J≈8Hz, 2-H), 3.60-3.75 (br. s, 2H, NH₂), 7.10 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 28.12 (5-C), 28.34 (7-C), 28.53 (α-C), 31.66 (4,9-C), 31.75 (β-C), 38.43 (6-C), 39.26 (8,10-C), 44.27 (2-C), 174.49 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβουϋδραζίδιο (2g)



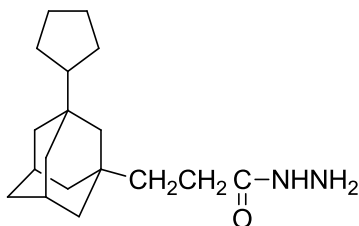
Παρασκευάζεται από τον 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα (**3g**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβουϋδραζίδιο **2a**, με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση: 75 %. Σ.τ.: 98-100 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.26-1.72 (very complex m, 21H, 2,4,6,8,9,10-H, 1,2,3,4,5-H_c), 2.03 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.77 (very br. s, 2H, NH₂), 7.14 (br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 25.49 (3,4-C_c), 25.74 (2,5-C_c), 28.50 (5,7-C), 34.54 (3-C), 36.39 (2-C), 38.88 (4,10-C), 39.42 (8,9-C), 40.91 (1-C), 42.16 (6-C), 51.23 (1-C_c), 178.82 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2h)



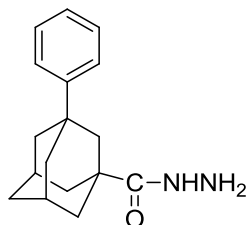
Παρασκευάζεται από τον 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοξικό αιθυλεστέρα (**3h**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβοϋδραζίδιο **2a**, με εφαρμογή της μεθόδου A. Μετά από αραίωση με νερό του μίγματος της αντιδράσεως το υδραζίδιο **2h** αποβάλλεται ως ελαιώδες υγρό και παραλαμβάνεται με χλωροφόρμιο. Τα συνενωμένα χλωροφορμικά εκχυλίσματα πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Το ελαιώδες υδραζίδιο **2h** λαμβάνεται σε απόδοση 72 %. ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.17-1.18 (m, 2H, 3,4-H_{C,eq}), 1.25 (s, 2H, 6-H), 1.29-1.50 (very complex m, 17H, 1,2,5-H_C, 3,4-H_{C,ax}, 2,4,8,9,10-H), 1.86 (s, 2H, α-H), 1.96 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.30-4.25 (very br. s, 2H, NH₂), 6.82 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 25.52 (3,4-C_C), 25.70 (2,5-C_C), 29.01 (5,7-C), 33.50 (3-C), 34.94 (1-C), 36.57 (2-C), 39.55 (4,10-C), 42.44 (8,9-C), 45.93 (6-C), 49.36 (α-C), 51.29 (1-C_C), 171.99 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2i)



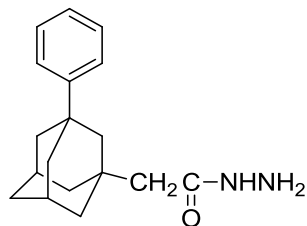
Παρασκευάζεται από τον 3-κυκλοπεντυλο-1-αδαμαντανοπροπιονικό αιθυλεστέρα (**3i**) κατά τρόπο ανάλογο με το ακετοϋδραζίδιο **2h**. Ελαιώδες προϊόν. Απόδοση 97 %. ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.15 (σ, 2H, 3,4-H_{C,eq}), 1.23 (s, 2H, 6-H), 1.35-1.46 (very complex m, 17H, 1,2,5-H_C, 3,4-H_{C,ax}, 4,8,9,10-H, β-H), 1.55 (s, 2H, 2-H), 1.99 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.09-2.13 (t, 2H, α-H), 3.54 (br. s, 2H, NH₂), 7.08 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 25.54 (3,4-C_C), 25.78 (2,5-C_C), 28.72 (α-C), 29.06 (5,7-C), 32.71 (3-C), 34.81 (1-C), 36.95 (2-C), 39.63 (β-C), 39.93 (4,10-C), 42.00 (8,9-C), 45.32 (6-C), 51.37 (1-C_C), 174.98 (C=O).

3-Φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (2j)



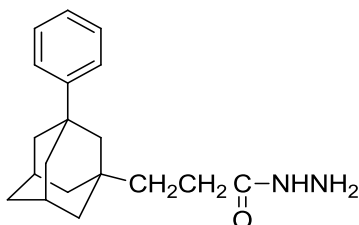
Παρασκευάζεται από τον 3-φαινυλο-1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα (**3j**) κατά τρόπο ανάλογο με το καρβοϋδραζίδιο **2a**, με εφαρμογή της μεθόδου A. Απόδοση: 92 %. Σ.τ.: 91-93 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.70 (s, 2H, 6-H), 1.74-1.93 (m, 8H, 4,8,9,10-H), 2.00 (s, 2H, 2-H), 2.25 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.59 (very br. s, 2H, NH₂), 7.17-7.18 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.19-7.36 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}), 7.85 (very br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 28.81 (5,7-C), 35.71 (2-C), 36.63 (3-C), 38.32 (4,10-C), 41.23 (1-C), 42.16 (8,9-C), 44.47 (6-C), 124.86 (3,5-C_{ar}), 126.05 (4-C_{ar}), 128.35 (2,6-C_{ar}), 149.76 (1-C_{ar}), 178.26 (C=O).

3-Φαιnyλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2k)



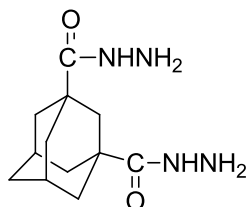
Παρασκευάζεται από τον 3-φαιnyλο-1-αδαμαντανοξικό αιθυλεστέρα (**3k**) κατά τρόπο ανάλογο με το ακετοϋδραζίδιο **2h**. Μετά από εξατμηση των χλωροφορμικών εκχυλισμάτων λαμβάνεται ως παχύρευστο προϊόν που κρυσταλλώνει από ψύξη. Απόδοση: 75 %. Σ.τ.: 113-115 °C (MeOH-H₂O); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.64-1.68 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.73 (s, 2H, 2-H), 1.85 (br. s, 4H, 8,9-H), 1.99 (s, 2H, α-H), 2.18 (br. s, 2H, 5,7-H), 3.91 (br. s, 2H, NH₂), 6.97 (s, 1H, NH), 7.16-7.20 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.29-7.36 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 29.27 (5,7-C), 33.88 (3-C), 35.89 (2-C), 37.10 (1-C), 41.82 (4,10-C), 42.86 (8,9-C), 48.39 (6-C), 49.13 (α-C), 124.96 (3,5-C_{ar}), 125.85 (4-C_{ar}), 128.24 (2,6-C_{ar}), 150.34 (1-C_{ar}), 171.69 (C=O).

3-Φαιnyλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (2l)



Παρασκευάζεται από τον 3-φαιnyλο-1-αδαμαντανοπροπιονικό αιθυλεστέρα (**3l**) κατά τρόπο ανάλογο με τον υδραζίδιο **2a**. Μετά αραιωση του μίγματος της αντιδράσεως με νερό το κατέργασμα εκχυλίζεται επανειλημμένα με χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο και οξικό αιθυλεστέρα. Οι συνενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με Na₂SO₄, και εξατμίζονται. Το υδραζίδιο **2l** λαμβάνεται ως παχύρευστο προϊόν σε απόδοση 94 %. ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.38-1.46 (m, 6H, 4,10-H, β-H), 1.52 (s, 2H, 6-H), 1.59-1.62 (m, 2H, 2-H), 1.76-1.79 (m, 4H, 8,9-H), 2.10 (m, 4H, 5,7-H, α-H), 3.52 (br. s, 2H, NH₂), 6.99 (br. s, 1H, NH), 7.11-7.13 (m, 1H, 4-H_{ar}), 7.25-7.26 (m, 4H, 2,3,5,6-H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 28.33 (α-C), 29.28 (5,7-C), 33.16 (3-C), 36.23 (2-C), 37.01 (1-C), 39.45 (β-C), 124.92 (3,5-C_{ar}), 125.81 (4-C_{ar}), 128.28 (2,6-C_{ar}), 150.68 (1-C_{ar}), 174.77 (C=O).

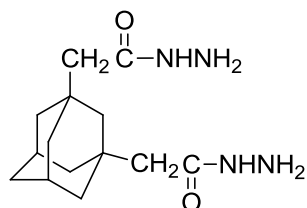
1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδικαρβοϋδραζίδιο (2m)



Παρασκευάζεται από τον 1,3-αδαμαντανοδικαρβοξυλικό διαιθυλεστέρα (**3m**) κατά τρόπο ανάλογο με το υδραζίδιο **2a**. Μετά από αραιωση του μίγματος της αντιδράσεως με νερό το κατέργασμα εξατμίζεται υπό κενό, οπότε η υδραζίνη απομακρύνεται αζεοτροπικά με το νερό. Στο υπόλειμμα προστίθεται αιθανόλη οπότε το διϋδραζίδιο **2m** κρυσταλλώνει. Απόδοση 89 %. Σ.τ.: 206-208 °C (EtOH); ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.57 (br. s, 2H, 6-H), 1.64-1.73 (br. q, 4,8,9,10-H), 1.78 (s, 2H, 5,7-H), 2.02 (s, 2H, 2-H), 4.13 (s, 4H, 2xNH₂), 8.72 (s, 2H,

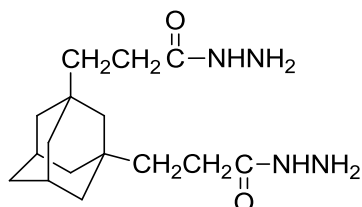
2xNH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 27.71 (5,7-C), 35.19 (2-C), 37.82 (4,8,9,10-C), 39.52 (1,3-C), 40.13 (6-C), 175.83 (C=O).

1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιακετοϋδραζίδιο (2n)



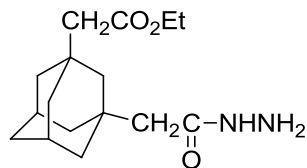
Σε διάλυμα 1,3-αδαμαντανοδιοξικού αιθυλεστέρα (**3n**) (1.34 g, 4.3 mmol) σε αιθανόλη (8 ml) προστίθεται ένυδρη υδραζίνη (2 ml) και το μίγμα αναδεύεται σε αυτόκλειστο στους 150-160 °C για 150 h. Μετά ψύξη η αιθανόλη εκδιώκεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθενται νερό (40 ml). Το νερό απομακρύνεται με θέρμανση υπό ηλαττωμένη πίεση, οπότε απομακρύνεται αζεοτροπικά και η υδραζίνη. Τα τελευταία ίχνη νερού απομακρύνονται αζεοτροπικά με άνυδρο βενζόλιο και το παχύρευστο υπόλειμμα κατεργάζεται με αιθέρα. Το ημικολλώδες στερεό που σχηματίζεται κρυσταλλώνει μετά άφεση στο ψυγείο. Παραλαμβάνονται 1.1 g στερεού που χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κάθαρση για το επόμενο στάδιο. Το διϋδραζίδιο **2n** είναι διαλυτό σε μεθανόλη, αιθανόλη και νερό και δυσδιάλυτο σε χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο, οξικό αιθυλεστέρα και αιθέρα. (Απόδοση: 91 %). Σ.τ.: 121 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.35-1.47 (complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.77 (s, 4H, α -H), 1.94 (s, 2H, 5,7-H), 4.20 (br. s, 4H, 2xNH₂), 8.86 (br. s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.36 (5,7-C), 32.90 (1,3-C), 35.72 (2-C), 40.90 (6-C), 41.32 (4,8,9,10-C), 47.32 (α -C), 169.40 (C=O).

1,3-Τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοδιπροπανοϋδραζίδιο (2o)



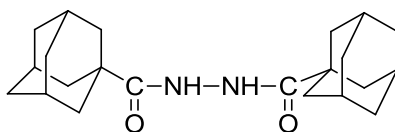
Σε διάλυμα 0.8 g (2.4 mmol) 1,3-αδαμαντανοδιπροπιονικού αιθυλεστέρα (**3o**) σε 8 ml αιθανόλης προστίθενται 2 ml ένυδρης υδραζίνης και το μίγμα αναδεύεται σε συσκευή μικροκυμάτων στους 150 °C για 150 min. Μετά ψύξη η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό. Το κατέργασμα εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο, οι συνενωμένες χλωροφορμικές στιβάδες πλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και εξατμίζονται. Μετά ξήρανση του υπολείμματος υπό υψηλό κενό λαμβάνονται 420 mg κολλώδους στερεού το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς άλλη κατεργασία για το επόμενο στάδιο. (Απόδοση 57 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 1.11 (br. s, 2H, 6-H), 1.29-1.41 (complex m, 12H, 2,4,8,9,10-H, β -H), 2.00 (s, 2H, 5,7-H), 2.06-2.10 (t, 4H, A₂X₂, J_{A,X}≈8Hz, α -H), 3.96 (br. s, 4H, 2xNH₂), 7.66 (m, 2H, 2xNH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$: 28.32 (α -C), 28.90 (5,7-C), 32.84 (1,3-C), 36.48 (2-C), 39.35 (β -C), 41.62 (4,8,9,10-C), 46.54 (6-C), 174.87 (C=O).

3-Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (2p)



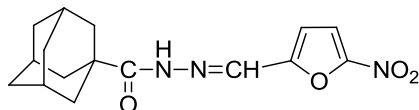
Σε διάλυμα 1,3-αδαμαντανοδιοξικού διαιθυλεστέρα (**3n**) (1 g, 3.2 mmol) σε αιθανόλη (8 ml) προστίθεται ένυδρη υδραζίνη (2ml) και το μίγμα αναδεύεται σε συσκευή μικροκυμάτων στους 150 °C για 150 min. Μετά ψύξη η αιθανόλη εκδιώκεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το κατέργασμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Οι συνενωμένες στιβάδες του διχλωρομεθανίου πλένονται με νερό και ξηραίνονται με Na₂SO₄. Η υδατική στιβάδα επανεκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και οι συνενωμένες στιβάδες του οξικού αιθυλεστέρα πλένονται με νερό και ξηραίνονται με Na₂SO₄. Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εξατμίζονται και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης. Κατά την έκλουση με μίγμα DCM:MeOH, 9:1 λαμβάνονται 396 mg παχύρευστου υγρού υδραζιδίου **2p**. (Απόδοση: 42 %). IR (CDCl₃), ν(C=O): 1719-1717 cm⁻¹ (ester), ν(C=O): 1699-1685 cm⁻¹ (hydrazide); ¹H-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 1.22-1.26 (t, 3H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.1Hz, CH₃), 1.45 (br. s, 2H, 6-H), 1.51 (br. s, 2H, 2-H), 1.45-1.56 (br. m, 8H, 4,8,9,10-H), 1.93 (s, 2H, α-H), 2.04 (s, 2H, 5,7-H), 2.07 (s, 2H, α'-H), 3.71 (br. s, 2H, NH₂), 4.06-4.12 (q, 2H, A₃X₂, J_{Ax}≈7.1Hz, CH₂O), 7.08 (very br. s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃), δ(ppm): 14.49 (CH₃), 28.94 (5,7-C), 33.60 (1,3-C), 35.84 (2-C), 41.50 (4,10-C), 41.75 (8,9-C), 47.50 (6-C), 48.50 (α-C), 48.92 (α'-C), 60.07 (CH₂O), 171.80 (C=O).

N¹,N²-Δις(1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβο)υδραζίδιο (50)



Διάλυμα 1-αδαμαντανοκαρβονυλοχλωριδίου (**5**) (1 g, 5 mmol) σε άνυδρο THF (10 ml) προστίθεται στάγδην, υπό ανάδευση και ψύξη σε διάλυμα ένυδρης υδραζίνης (2 ml) σε άνυδρο THF (10 ml). Το σχηματιζόμενο μίγμα αναδεύεται για μία νύχτα και την επομένη ο διαλύτης εξατμίζεται, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το αποβληθέν στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση και ξηραίνεται. Λαμβάνεται 775 mg στερεού προϊόντος. (Απόδοση 87 %). Σ.τ.: >240 °C (EtOH); ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.62-1.69 (br. q, 12H, 4,6,10-H), 1.80 (br. s, 12 H, 2,8,9-H), 1.95 (s, 6H, 3,5,7-H), 8.84 (s, 2H, NHNH).

N²-(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1a)



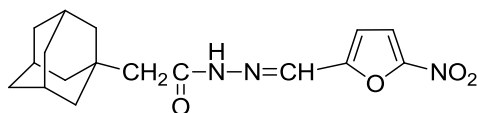
Διάλυμα 5-νιτρο-2-φουρανοκαρβοξαλδεϋδης (0.4 g, 2.84 mmol) σε αιθανόλη (4 ml) προστίθενται σε διάλυμα 1-αδαμαντανοκαρβοϋδραζιδίου (**2a**) (0.5 g, 2.58 mmol) σε αιθανόλη (4 ml). Το μίγμα αναδεύεται σε ατμόσφαιρα αργού, προστατευόμενο από το φως για 24 h και στη συνέχεια το αποβληθέν κίτρινο στερεό διηθείται και πλένεται με μικρή ποσότητα αιθανόλης, ξηραίνεται και ανακρυσταλλώνεται από χλωροφόρμιο. Λαμβάνονται 629 mg κίτρινου στερεού. (Απόδοση 77 %). Σ.τ.: 268 °C (dec).

Από τη μελέτη των φασμάτων NMR προκύπτει ότι πρόκειται για ένα διαμορφομερές.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.68 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 2.00 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 7.17 (s, 1H, 3- H_f), 7.77 (s, 1H, 4- H_f), 8.36 (s, 1H, CH=N), 11.25 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 27.47 (3,5,7-C), 38.09 (4,6,10-C), 38.25 (2,9-C), 40.62 (1-C), 114.68 (3,4- C_f), 134.42 (C=N), 152.12 (2,5- C_f), 173.71 (C=O).

Ανάλογα παρασκευάστηκαν και οι υδραζόνες **1b-p**.

N^2 -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. 3,7]δεκανοακετοϋδραζίδιο (1b)



Απόδοση 78 %. Σ.τ.: 218-220 °C (CHCl_3).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με $\text{A/B} \approx 1.63$

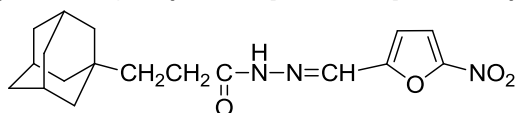
Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.55-1.63 (very br. s, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.88 (s, 3H, 3,5,7-H), 1.95 (s, 2H, α -H), 7.15 (s, 1H, 3- H_f), 7.74 (s, 1H, 4- H_f), 8.10 (s, 1H, CH=N), 11.63 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.00 (3,5,7-C), 32.80 (1-C), 36.32 (4,6,10-C), 42.03 (2,8,9-C), 48.02 (α -C), 113.76 (3- C_f), 114.89 (4- C_f), 133.62 (C=N), 151.98 (2,5- C_f), 166.96 (C=O).

Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.55-1.63 (very br. s, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.88 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.38 (s, 2H, α -H), 7.13 (s, 1H, 3- H_f), 7.73 (s, 1H, 4- H_f), 7.86 (s, 1H, CH=N), 11.50 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.06 (3,5,7-C), 32.88 (1-C), 36.32 (4,6,10-C), 42.20 (2,8,9-C), 44.47 (α -C), 113.76 (3- C_f), 114.63 (4- C_f), 130.04 (C=N), 151.98 (2,5- C_f), 172.70 (C=O).

N^2 -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1. 3,7]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1c)



Απόδοση 60 %. Σ.τ.: 237 °C (EtOH).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με $\text{A/B} \approx 1.25$

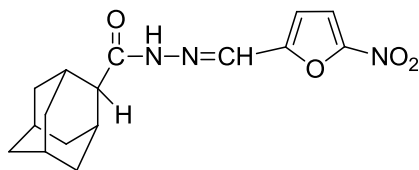
Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.35 (br. m, 2H, β -H), 1.47 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 1.57-1.68 (br. q, 4,6,10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.50-2.54 (~t, 2H, A_2X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.8\text{Hz}$, α -H), 7.15-7.16 (~d, 1H, $J \approx 3.2\text{Hz}$, 3- H_f), 7.76 (s, 1H, 4- H_f), 7.90 (CH=N), 11.60 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 25.80 (α -C), 28.01 (3,5,7-C), 31.72 (1-C), 36.59 (4,6,10-C), 38.53 (β -C), 41.58 (2,8,9-C), 114.18 (3- C_f), 114.69 (4- C_f), 130.38 (C=N), 151.85 (2,5- C_f), 175.60 (C=O).

Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.35 (br. m, 2H, β -H), 1.44 (br. s, 6H, 2,8,9-H), 1.57-1.68 (br. q, 4,6,10-H), 1.92 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.16-2.20 (~t, 2H, A_2X_2 , $J_{\text{AX}} \approx 7.8\text{Hz}$, α -H), 7.19-7.20 (~d, 1H, $J \approx 3.2\text{Hz}$, 3- H_f), 7.76 (s, 1H, 4- H_f), 8.12 (CH=N), 11.74 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.01 (3,5,7-C), 28.13 (α -C), 31.67 (1-C), 36.59 (4,6,10-C), 38.97 (β -C), 41.58 (2,8,9-C), 114.18 (3- C_f), 114.69 (4- C_f), 133.58 (C=N), 151.85 (2,5- C_f), 169.95 (C=O).

N²-(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβουδραζίδιο (1d)



Απόδοση 71 %. Σ.τ.: 281-282 °C (dec) (CHCl₃).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈2.4-2.5

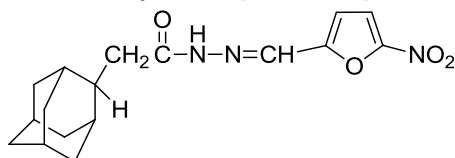
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.52-1.55 (~d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.68 (br. s, 2H, 6-H), 1.73-1.87 (br. m, 6H, 5,7,8,10-H), 2.02-2.05 (d, 2H, 4,9-H_{ax}), 2.18 (br. s, 2H, 1,3-H), 2.51 (s, 1H, 2-H), 7.16 (~s, 1H, 3-H_f), 7.75 (~s, 1H, 4-H_f), 8.16 (s, 1H, CH=N), 11.59 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 26.79 (5-C), 27.07 (7-C), 29.36 (1,3-C), 32.50 (4,9-C), 36.96 (6-C), 37.88 (8,10-C), 48.01 (2-C), 114.69 (3,4-C_f), 133.27 (C=N), 152.14 (2,5-C_f), 171.03 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.52-1.55 (~d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.68 (br. s, 2H, 6-H), 1.73-1.87 (br. m, 6H, 5,7,8,10-H), 2.11-2.14 (d, 2H, 4,9-H_{ax}), 2.18 (br. s, 2H, 1,3-H), 3.24 (s, 1H, 2-H), 7.10 (~s, 1H, 3-H_f), 7.86 (~s, 1H, 4-H_f), 8.32 (s, 1H, CH=N), 11.44 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 26.79 (5-C), 27.36 (7-C), 29.36 (1,3-C), 32.50 (4,9-C), 36.96 (6-C), 38.19 (8,10-C), 45.37 (2-C), 114.48 (3,4-C_f), 129.76 (C=N), 151.66 (2,5-C_f), 171.03 (C=O).

N²-(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοακετουδραζίδιο (1e)



Απόδοση 85 %. Σ.τ.: 231-233 °C (CHCl₃).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈1.03-1.09

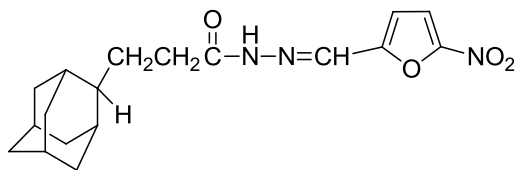
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.49-1.52 (br. d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.66-1.85 (very complex m, 10H, 1,3,5,6,7,8,10-H), 1.85-1.95 (m, 2H, 4,9-H_{ax}), 2.17-2.21 (t, 1H, A₂X, J_{AX}≈7.5 Hz, 2-H), 2.38-2.40 (d, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.5 Hz, α-H), 7.19-7.20 (d, 1H, J≈4 Hz, 3-H_f), 7.77-7.78 (d, 1H, J≈4Hz, 4-H_f), 8.14 (s, 1H, CH=N), 11.77 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 27.31 (5,7-C), 31.10 (4,9-C), 31.25 (6-C), 31.42 (1,3-C), 37.85 (α-C), 38.39 (8-C), 38.49 (10-C), 40.66 (2-C), 114.02 (4-C_f), 114.93 (3-C_f), 133.79 (C=N), 151.89 (2,5-C_f), 174.59 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.49-1.52 (br. d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.66-1.85 (very complex m, 10H, 1,3,5,6,7,8,10-H), 1.89-1.95 (m, 2H, 4,9-H_{ax}), 2.17-2.21 (t, 1H, A₂X, J_{AX}≈7.5Hz, 2-H), 2.75-2.77 (d, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7.5Hz, α-H), 7.19-7.19 (d, 1H, J≈4Hz, 3-H_f), 7.76-7.77 (d, 1H, J≈4Hz, 4-H_f), 7.91 (s, 1H, CH=N), 11.67 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 27.31 (5,7-C), 31.10 (4,9-C), 31.14 (1,3-C), 31.25 (6-C), 34.91 (α-C), 37.71 (10-C), 38.39 (8-C), 40.91 (2-C), 113.92 (4-C_f), 114.63 (3-C_f), 130.46 (C=N), 151.89 (2,5-C_f), 168.78 (C=O).

N²-(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-2-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1f)



Απόδοση 58 %. Σ.τ.: 205-206 °C (dec) (CHCl₃).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈1.3-1.4

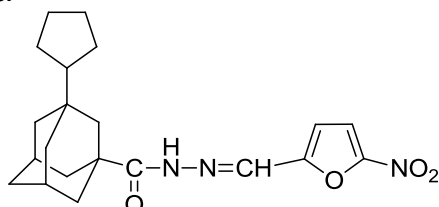
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.43-1.49 (br. d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.68-1.82 (very complex m, 12H, 1,3,5,6,7,10-H, β-H), 2.22 (t, 1H, J≈7.5Hz, 2-H), 2.52 (m, 2H, α-H), 7.15-7.17 (~d, 1H, J≈4Hz, 3-H_f), 7.75-7.77 (~d, 1H, J≈4Hz, 4-H_f), 7.91 (s, 1H, CH=N), 11.62 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 27.19 (α-C), 27.38 (5,7-C), 30.08 (β-C), 31.05 (4,9-C), 31.07 (1,3-C), 37.83 (6-C), 38.60 (8,10-C), 43.40 (2-C), 114.88 (4-C_f), 119.74 (3-C_f), 130.55 (C=N), 150.10 (2,5-C_f), 175.03 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.43-1.49 (br. d, 2H, 4,9-H_{eq}), 1.68-1.82 (very complex m, 12H, 1,3,5,6,7,10-H, β-H), 2.22 (t, 1H, J≈7.5Hz, 2-H), 2.52 (m, 2H, α-H), 7.45-7.47 (~d, 1H, J≈4Hz, 3-H_f), 7.81-7.83 (~d, 1H, J≈4Hz, 4-H_f), 8.13 (s, 1H, CH=N), 11.73 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 27.38 (5,7-C), 27.70 (α-C), 31.05 (4,9-C), 31.07 (1,3-C), 32.56 (β-C), 37.83 (6-C), 38.60 (8,10-C), 43.40 (2-C), 114.02 (3-C_f), 114.28 (4-C_f), 133.60 (C=N), 150.10 (2,5-C_f), 169.48 (C=O).

3-Κυκλοπεντυλο-N²-(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1g)

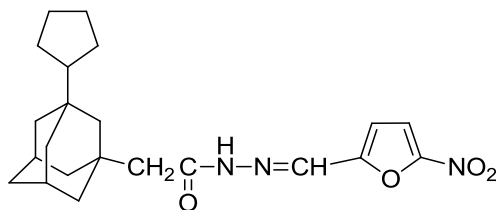


Απόδοση 65 %. Σ.τ.: >240 °C (CHCl₃).

Πρόκειται για ένα διαμορφομερές.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.27 (br. s, 2H, 3,4-H_{c,ax}), 1.39-1.58 (complex m, 11H, 1,2,5-H_c, 3,4-H_{c,eq}, 8,9-H), 1.57-1.64 (m, 6H, 2,6-H), 1.78 (br. q, 4H, 4,10-H), 2.06 (br. s, 2H, 5,7-H), 7.18 (s, 1H, 3-H_f), 7.77 (s, 1H, 4-H_f), 8.37 (s, 1H, CH=N), 11.24 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 24.97 (3,4-C_c), 25.20 (2,5-C_c), 27.88 (5,7-C), 34.02 (3-C), 35.73 (2-C), 37.93 (4,10-C), 38.68 (8,9-C), 40.72 (1-C), 41.07 (6-C), 50.71 (1-C_c), 114.56 (3-C_f), 114.67 (4-C_f), 134.46 (C=N), 152.13 (2,5-C_f), 173.79 (C=O).

**3-Κυκλοπεντυλο-N²-(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]
δεκανοακετοϋδραζίδιο (1h)**



Απόδοση 62 %. Σ.τ.: 181-183 °C (dec) (CHCl₃).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈1.5

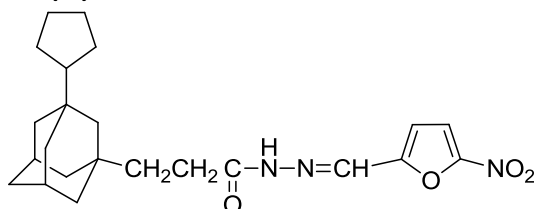
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.20 (s, 2H, 6-H), 1.30-1.51 (complex m, 19H, 1,2,3,4,5-H_C, 2,4,8,9,10-H), 1.96 (s, 2H, 5,7-H), 1.98 (s, 2H, α-H), 7.18 (s, 1H, 3-H_f), 7.76 (s, 1H, 4-H_f), 8.12 (s, 1H, CH=N), 11.65 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 24.98 (3,4-C_C), 25.20 (2,5-C_C), 28.32 (5,7-C), 33.42 (3-C), 34.33 (1-C), 36.12 (2-C), 39.13 (4,10-C), 41.82 (8,9-C), 45.15 (6-C), 48.47 (α-C), 50.73 (1-C_C), 113.93 (3-C_f), 114.58 (4-C_f), 133.62 (C=N), 151.96 (2-C_f), 152.02 (5-C_f), 167.11 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.20 (s, 2H, 6-H), 1.30-1.51 (complex m, 19H, 1,2,3,4,5-H_C, 2,4,8,9,10-H), 1.96 (s, 2H, 5,7-H), 2.42 (s, 2H, α-H), 7.18 (s, 1H, 3-H_f), 7.76 (s, 1H, 4-H_f), 7.87 (s, 1H, CH=N), 11.62 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 24.98 (3,4-C_C), 25.20 (2,5-C_C), 28.32 (5,7-C), 33.53 (3-C), 34.33 (1-C), 36.12 (2-C), 39.23 (4,10-C), 41.49 (8,9-C), 44.58 (α-C), 45.32 (6-C), 50.67 (1-C_C), 114.98 (3,4-C_f), 129.96 (C=N), 151.96 (2-C_f), 152.02 (5-C_f), 172.96 (C=O).

**5-Κυκλοπεντυλο-N²-(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]
δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1i)**



Απόδοση 70 %. Σ.τ.: 215-217 °C (dec) (CHCl₃).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈1.26

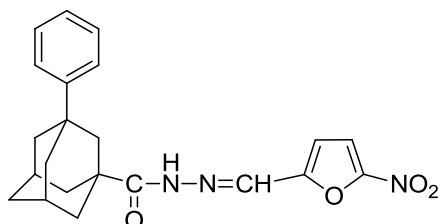
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.16-1.77 (~d, 2H, 6-H), 1.23 (br. m, 2H, 3,4-H_{C,eq}), 1.33-1.77 (complex m, 17H, 3,4-H_{C,ax}, 1,2,5-H_C, 4,8,9,10-H, β-H), 1.54 (br. s, 2H, 2-H), 1.98 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.17-2.21 (~t, 2H, α-H), 7.76-7.77 (~t, 2H, 3,4-H_f), 8.12 (s, 1H, CH=N), 11.73 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 24.97 (3,4-C_C), 25.33 (2,5-C_C), 25.80 (α-C), 28.34 (5,7-C), 32.02 (3-C), 34.20 (1-C), 36.34 (2-C), 38.37 (β-C), 39.39 (4,10-C), 41.37 (8,9-C), 44.53 (6-C), 50.73 (1-C_C), 114.18 (3-C_f), 114.52 (4-C_f), 133.54 (C=N), 151.76 (2,5-C_f), 169.94 (C=O).

Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.16-1.77 (~d, 2H, 6-H), 1.23 (br. m, 2H, 3,4- $\text{H}_{\text{C,eq}}$), 1.33-1.45 (complex m, 17H, 3,4- $\text{H}_{\text{C,ax}}$, 1,2,5- H_{C} , 4,8,9,10-H, β -H), 1.54 (br. s, 2H, 2-H), 1.98 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.52-2.55 (~t, 2H, α -H), 7.15-7.15 (d, 1H, 3- H_{f}), 7.19-7.21 (d, 1H, 4- H_{f}), 7.91 (s, 1H, CH=N), 11.60 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 24.97 (3,4- C_{C}), 25.33 (2,5- C_{C}), 28.27 (α -C), 28.34 (5,7-C), 32.29 (3-C), 34.20 (1-C), 36.34 (2-C), 38.37 (β -C), 39.37 (4,10-C), 41.37 (8,9-C), 44.63 (6-C), 50.73 (1- C_{C}), 114.43 (3,4- C_{f}), 130.37 (C=N), 151.76 (2,5- C_{f}), 175.60 (C=O).

N^2 -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαρβουδραζίδιο (1j)

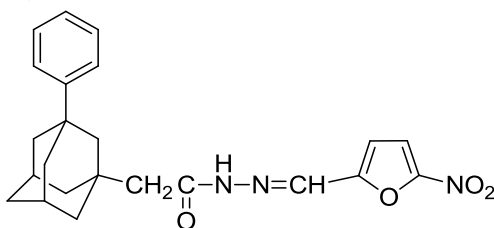


Απόδοση 75 %. Σ.τ.: 228 °C (dec) (CHCl_3).

Πρόκειται για ένα διαμορφομερές.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.71 (s, 2H, 6-H), 1.86-1.89 (m, 8H, 4,8,9,10-H), 1.95 (s, 2H, 2-H), 2.20 (br. s, 2H, 5,7-H), 7.18 (s, 2H, 4- H_{ar} , 3- H_{f}), 7.32-7.40 (dm, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}), 7.77 (s, 1H, 4- H_{f}), 8.37 (s, 1H, CH=N), 11.32 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 28.25 (5,7-C), 35.01 (2-C), 36.40 (3-C), 37.39 (4,10-C), 41.13 (1-C), 41.47 (8,9-C), 43.39 (6-C), 114.60 (3,4- C_{f}), 124.68 (3,5- C_{ar}), 125.71 (4- C_{ar}), 128.11 (2,6- C_{ar}), 134.47 (C=N), 149.40 (2- C_{f}), 151.73 (1- C_{ar}), 152.11 (5- C_{f}), 173.45 (C=O).

N^2 -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανοκαετουδραζίδιο (1k)



Απόδοση 97 %. Σ.τ.: 191 °C (dec) (CHCl_3).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B \approx 1.5-1.6

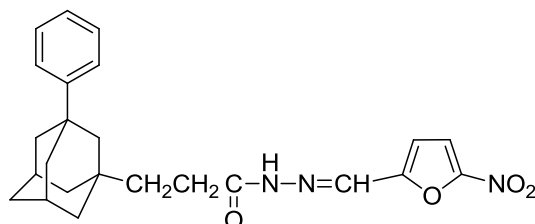
Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.61 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.69 (s, 2H, 2-H), 1.76 (br. s, 4H, 8,9-H), 2.07 (s, 2H, α -H), 2.10 (br. s, 2H, 5,7-H), 7.16-7.31 (very complex m, 6H, 2,3,4,5,6- H_{ar} , 3- H_{f}), 7.75 (s, 1H, 4- H_{f}), 8.12 (s, 1H, CH=N), 11.70 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 28.70 (5,7-C), 33.81 (3-C), 35.41 (2-C), 37.08 (1-C), 41.48 (4,10-C), 41.78 (8,9-C), 47.78 (6-C), 48.35 (α -C), 114.65 (3- C_{f}), 115.02 (4- C_{f}), 124.62 (3,5- C_{ar}), 125.54 (4- C_{ar}), 128.11 (2,6- C_{ar}), 133.74 (C=N), 150.21 (2,5- C_{f}), 151.91 (1- C_{ar}), 166.90 (C=O).

Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.61 (br. s, 6H, 4,6,10-H), 1.69 (s, 2H, 2-H), 1.76 (br. s, 4H, 8,9-H), 2.10 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.48 (s, 2H, α -H), 7.16-7.31 (very complex m, 6H, 2,3,4,5,6,- H_{ar} , 3- H_f), 7.77 (s, 1H, 4- H_f), 7.88 (s, 1H, CH=N), 11.66 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 28.70 (5,7-C), 33.81 (3-C), 35.41 (2-C), 36.56 (1-C), 41.30 (4,10-C), 41.78 (8,9-C), 44.37 (α -C), 47.94 (6-C), 113.89 (3- C_f), 114.82 (4- C_f), 124.62 (3,5- C_{ar}), 125.54 (4- C_{ar}), 128.04 (2,6- C_{ar}), 130.11 (C=N), 150.21 (2,5- C_f), 151.91 (1- C_{ar}), 172.68 (C=O).

N^2 -(5-Νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-3-φαινυλο-1-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}] δεκανοπροπανούδραζίδιο (1l)



Απόδοση 72 %. Σ.τ.: 188-190 °C (dec) (CHCl_3).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B \approx 1.15

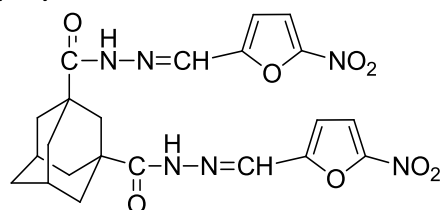
Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.41-1.49 (m, 6H, 4,10-H, β -H), 1.54 (br. s, 2H, 6-H), 1.58-1.64 (~q, 2H, 2-H), 1.72-1.80 (~q, 4H, 8,9-H), 2.10 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.53-2.57 (t, 2H, A_2X_2 , $J_{AX}\approx 8\text{Hz}$, α -H), 7.11-7.18 (complex m, 2H, 4- H_{ar} , 3- H_f), 7.24-7.33 (complex m, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}), 7.72-7.73 (d, 1H, $J\approx 3.5\text{Hz}$, 4- H_f), 7.88 (s, 1H, CH=N), 11.61 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 28.27 (α -C), 28.71 (5,7-C), 32.80 (3-C), 35.66 (2-C), 36.51 (1-C), 40.35 (β -C), 40.70 (4,10-C), 42.10 (8,9-C), 47.40 (6-C), 114.70 (3,4- C_f), 124.70 (3,5- C_{ar}), 125.53 (4- C_{ar}), 128.08 (2,6- C_{ar}), 130.46 (C=N), 150.44 (1- C_{ar}), 151.84 (2,5- C_f), 175.58 (C=O).

Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.41-1.49 (m, 6H, 4,10-H, β -H), 1.54 (br. s, 2H, 6-H), 1.58-1.67 (~q, 2H, 2-H), 1.72-1.80 ~q, 4H, 8,9-H), 2.10 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.19-2.23 (t, 2H, A_2X_2 , $J_{AX}\approx 8\text{Hz}$, α -H), 7.11-7.18 (complex m, 2H, 4- H_{ar} , 3- H_f), 7.24-7.33 (complex m, 4H, 2,3,5,6- H_{ar}), 7.74-7.75 (d, 1H, $J\approx 3.5\text{Hz}$, 4- H_f), 8.09 (s, 1H, CH=N), 11.73 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 25.85 (α -C), 28.71 (5,7-C), 32.80 (3-C), 35.66 (2-C), 36.51 (1-C), 40.35 (β -C), 40.70 (4,10-C), 42.10 (8,9-C), 47.40 (6-C), 114.21 (3- C_f), 114.94 (4- C_f), 124.70 (3,5- C_{ar}), 125.53 (4- C_{ar}), 128.08 (2,6- C_{ar}), 133.61 (C=N), 150.44 (1- C_{ar}), 151.84 (2,5- C_f), 169.97 (C=O).

N^2, N^2 -Δις (5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}] δεκανοδικαρβούδραζίδιο (1m)

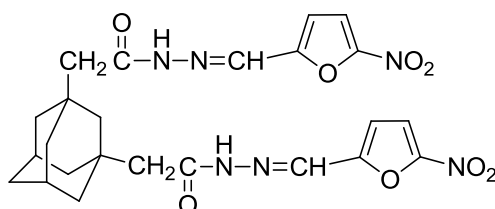


Απόδοση 75 %. Σ.τ.: 230 °C (dec) (CHCl_3).

Πρόκειται για ένα διαμορφομερές.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.69 (br. s, 2H, 6-H), 1.83-1.90 (br. q, 8H, 4,8,9,10-H), 2.02 (s, 2H, 2-H), 2.18 (s, 2H, 5,7-H), 7.20-7.21 (~d, 2H, $J \approx 3.9$ Hz, 3- H_f), 7.78-7.79 (~d, 2H, $J \approx 3.9$ Hz, 4- H_f), 8.35 (s, 2H, CH=N), 11.38 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 27.56 (5,7-C), 34.81 (2-C), 37.16 (4,8,9,10-C), 39.52 (1,3-C), 40.46 (6-C), 114.67 (3- C_f), 114.83 (4- C_f), 134.66 (C=N), 151.81 (2- C_f), 151.99(5- C_f), 173.11 (C=O).

$\text{N}^2, \text{N}^{2'}$ -Δις (5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοδιακετοϋδραζίδιο (1n)



Απόδοση 92 %. Σ.τ.: 158-160 °C (CHCl_3).

Φαίνεται ότι πρόκειται για μίγμα τριών διαμορφομερών A, B και C. Με $\text{A/B/C} \approx 10/9/3$.

Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.47 (br. s, 2H, 6-H), 1.49-1.54 (m, 8H, 4,6,8,9,10-H), 1.56 (br. s, 2H, 2-H), 1.99 (~s, 4H, α -H), 2.02 (s, 2H, 5,7-H), 7.46-7.47 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 3- H_f), 7.82-7.83 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 4- H_f), 8.73 (s, 2H, CH=N), 11.62 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.37 (5,7-C), 33.55 (1,3-C), 35.57 (2-C), 41.35 (8,9,10-C), 46.90 (6-C), 48.17 (α -C), 119.74 (3- C_f), 130.08 (4- C_f), 150.10 (C=N), 151.38 (2- C_f), 151.92 (5- C_f), 166.90 (C=O).

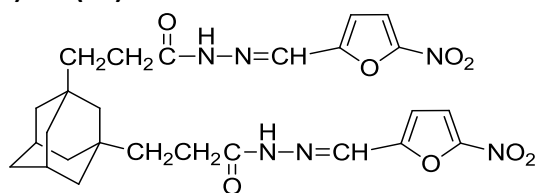
Διαμορφομερές B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.47 (br. s, 2H, 6-H), 1.49-1.54 (m, 8H, 4,6,8,9,10-H), 1.56 (br. s, 2H, 2-H), 2.02 (s, 2H, 5,7-H), 2.45 (s, 4H, α -H), 7.16-7.14 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 3- H_f), 7.75-7.76 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 4- H_f), 8.11 (s, 2H, CH=N), 11.65 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.37 (5,7-C), 33.55 (1,3-C), 35.58 (2-C), 41.46 (8,9,10-C), 44.05 (α -C), 46.90 (6-C), 114.03 (3- C_f), 114.61 (4- C_f), 133.58 (C=N), 151.38 (2- C_f), 151.92 (5- C_f), 172.61 (C=O).

Διαμορφομερές C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 1.47 (br. s, 2H, 6-H), 1.49-1.54 (m, 8H, 4,6,8,9,10-H), 1.56 (br. s, 2H, 2-H), 2.02 (s, 2H, 5,7-H), 2.43 (s, 4H, α -H), 7.14-7.15 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 3- H_f), 7.72-7.73 (~d, 2H, $J \approx 4$ Hz, 4- H_f), 8.09 (s, 2H, CH=N), 11.57 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$: 28.37 (5,7-C), 33.55 (1,3-C), 35.58 (2-C), 41.46 (8,9,10-C), 46.58 (α -C), 46.90 (6-C), 113.75 (3- C_f), 114.78 (4- C_f), 133.58 (C=N), 152.77 (2,5- C_f), 172.61 (C=O).

$\text{N}^2, \text{N}^{2'}$ -Δις(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοδιπροπανοϋδραζίδιο (1o)



Απόδοση 58 %. Σ.τ.: 218 °C (dec) (CHCl_3).

Πρόκειται πιθανώς για μία τεσσάρων διαμορφομερών A, B, C και D. Τα A και B και τα C και D παρουσιάζουν ανά ζεύγη πολύ παρεμφερείς απορροφήσεις. Είναι A+B/C+D≈1.2

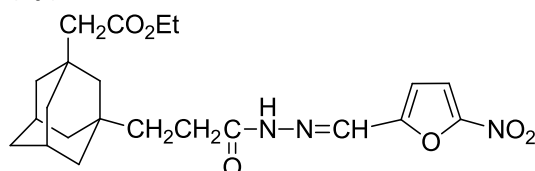
Διαμορφομερές A+B

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.17 (s, 2H, 6-H), 1.37 (m, 8H, 4,8,9,10-H), 1.41 (~s, 4H, β -H), 1.53 (br. s, 2H, 2-H), 2.00 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.50 (br. t, 2H, α -H), 7.17 (br. s, 2H, 3-H_f), 7.74 (br. s, 2H, 4-H_f), 7.86,7.88 (d, 2H, CH=N), 11.59 (s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 25.95 (α -C), 28.42 (5,7-C), 32.51 (1,3-C), 36.06 (2-C), 39.76 (β -C), 41.11 (4,8,9,10-C), 46.33 (6-C), 114.12 (3-C_f), 114.74, 114.91 (4-C_f), 130.40,130.49 (C=N), 151.83 (2,5-C_f), 175.57,175.63 (C=O).

Διαμορφομερές C+D

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.20 (s, 2H, 6-H), 1.37 (m, 8H, 4,8,9,10-H), 1.41 (~s, 4H, β -H), 1.53 (br. s, 2H, 2-H), 2.00 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.17 (br. t, 2H, α -H), 7.10, 7.28 (s, 2H, 3-H_f), 7.69-7.70, 7.80-7.81 (2xd, 2H, 4-H_f), 8.08 (~d, 2H, CH=N), 11.73 (d, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 28.27 (α -C), 28.42 (5,7-C), 32.44 (1,3-C), 36.06 (2-C), 40.21 (β -C), 40.78 (4,8,9,10-C), 46.33 (6-C), 114.69 (3-C_f), 114.74, 114.95 (4-C_f), 133.58 (C=N), 151.91 (2,5-C_f), 169.92 (C=O).

3-Αιθοξυκαρβονυλομεθυλο-N²-(5-νιτρο-2-φουρανομεθυλενο)-1,3-τρικυκλο[3.3.1.1^{3,7}]δεκανοακετοϋδραζίδιο (1p)



Απόδοση 48 %. Σ.τ.: 124 °C (CHCl₃).

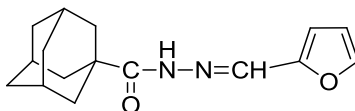
Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B. Με A/B≈1.5

Διαμορφομερές A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.11-1.15 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, CH₃), 1.41-1.54 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.95 (br. s, 2H, 5,7-H), 1.98 (s, 2H, CH₂CON), 2.02 (s, 2H, CH₂CO₂), 3.97-4.02 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, CH₂O), 7.16 (3-H_f), 7.75 (4-H_f), 8.11 (CH=N), 11.66 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 14.65 (CH₃), 28.72 (5,7-C), 33.39 (3-C), 33.95 (1-C), 35.90 (2-C), 41.47 (4,10-C), 41.65 (8,9-C), 44.49 (6-C), 46.99 (CH₂CO₂), 48.15 (CH₂CON), 59.80 (CH₂O), 114.36 (3-C_f), 115.25 (4-C_f), 134.10 (CH=N), 152.38 (2,5-C_f), 171.10 (C=O, hydrazide), 173.08 (C=O, ester).

Διαμορφομερές B

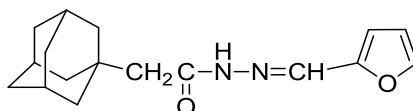
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 1.10-1.13 (t, 3H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, CH₃), 1.41-1.54 (very complex m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.95 (br. s, 2H, 5,7-H), 2.00 (s, 2H, CH₂CON), 2.42 (s, 2H, CH₂CO₂), 3.94-4.00 (q, 2H, A₃X₂, J_{AX}≈7Hz, CH₂O), 7.17 (3-H_f), 7.76 (4-H_f), 7.87 (CH=N), 11.63 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 14.65 (CH₃), 28.72 (5,7-C), 33.39 (3-C), 33.95 (1-C), 35.90 (2-C), 41.19 (4,10-C), 41.81 (8,9-C), 44.49 (6-C), 47.19 (CH₂CO₂), 48.59 (CH₂CON), 59.80 (CH₂O), 113.47 (3-C_f), 115.43 (4-C_f), 130.52 (CH=N), 152.06 (2,5-C_f), 167.37 (C=O, hydrazide), 180.67 (C=O, ester).

N²-(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοκαρβοϋδραζίδιο (1q)

Παρασκευάζεται με επίδραση 2-φουραλδεΐδης επί του 1-αδαμαντανοκαρβοϋδραζιδίου (**2a**), όπως και οι προηγούμενες υδραζόνες **1**. Μετά το τέλος της αντιδράσεως η αιθανόλη απομακρύνεται υπό κενό, στο υπόλειμμα προστίθεται άνυδρο βενζόλιο, που εκδιώκεται υπό κενό για την αζεοτροπική απομάκρυνση του νερού που έχει σχηματισθεί. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από μίγμα Et₂O/*n*-pentane. Απόδοση 53 %. Σ.τ.: 237 °C (dec).

Πρόκειται για ένα διαμορφομερές.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.65-1.72 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.85 (~s, 6H, 2,8,9-H), 1.99 (s, 3H, 3,5,7-H), 6.59-6.60 (q, 1H, J_{3,4}≈3.2Hz, J_{4,5}≈3.12Hz, 4-H_f) 6.83-6.84 (d, 1H, J_{3,4}≈3.2Hz, J_{4,5}≈3.12Hz, 3-H_f), 7.80 (s, 1H, 5-H_f), 8.30 (s, 1H, CH=N), 10.75 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 27.55 (3,5,7-C), 36.02 (4,6,10-C), 38.29 (2,8,9-C), 39.70 (1-C), 112.03 (4-C_f), 112.57 (3-C_f), 136.03 (C=N), 144.82 (5-C_f), 149.70 (2-C_f), 173.19 (C=O).

N²-(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοακετοϋδραζίδιο (1r)

Παρασκευάζεται κατά τρόπο ανάλογο με την υδραζόνη **1q**. Απόδοση 66 %. Σ.τ.: 175-177 °C (dec) (Et₂O/*n*-pentane).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B, με A/B≈1.48-1.50

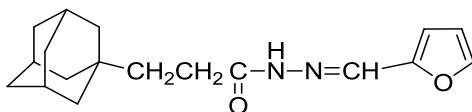
Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.53-1.63 (m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.89 (~s, 5H, 3,5,7-H, α-H), 6.56 (~s, 1H, 4-H_f), 6.81 (~d, 1H, 3-H_f), 7.76 (s, 1H, 5-H_f), 8.02 (s, 1H, CH=N), 11.16 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 28.04 (3,5,7-C), 32.69 (1-C), 36.39 (4,6,10-C), 42.09 (2,8,9-C), 48.69 (α-C), 112.08 (3-C_f), 112.90 (4-C_f), 135.64 (C=N), 144.66 (2-C_f), 144.89 (5-C_f), 166.36 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.53-1.63 (m, 12H, 2,4,6,8,9,10-H), 1.89 (s, 3H, 3,5,7-H), 2.34 (s, 2H, α-H), 6.56 (~s, 1H, 4-H_f), 6.76 (~d, 1H, 3-H_f), 7.76 (s, 1H, 5-H_f), 7.80 (s, 1H, CH=N), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 28.04 (3,5,7-C), 32.87 (1-C), 36.39 (4,6,10-C), 42.27 (2,8,9-C), 44.57 (α-C), 112.00 (3-C_f), 112.49 (4-C_f), 132.15 (C=N), 144.89 (5-C_f), 149.53 (2-C_f), 172.10 (C=O).

N²-(2-Φουρανομεθυλενο)-1-τρικυκλο[3.3.1.1.3,7]δεκανοπροπανοϋδραζίδιο (1s)



Παρασκευάζεται κατά τρόπο ανάλογο με την υδραζόνη **1q**. Απόδοση 60 %. Σ.τ.: 190 °C (dec) (Et₂O/*n*-pentane).

Πρόκειται για μίγμα δύο διαμορφομερών A και B, με A/B≈1.3

Διαμορφομερές A

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.28-1.35 (~t, 2H, β-H), 1.42 (m, 6H, 2,8,9-H), 1.59 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.90 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.42-2.51 (~t, 2H, α-H), 6.58 (m, 1H, 3-H_f), 6.78-6.79 (d, 1H, J≈3.3Hz, 4-H_f), 7.77 (br. s, 1H, 5-H_f), 7.82 (s, 1H, CH=N), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 25.49 (α-C), 28.45 (3,5,7-C), 31.69 (1-C), 36.61 (4,6,10-C), 38.44 (β-C), 41.64 (2,8,9-C), 112.04 (3-C_f), 112.58 (4-C_f), 132.60 (C=N), 144.71 (5-C_f), 149.41 (2-C_f), 174.96 (C=O).

Διαμορφομερές B

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 1.28-1.35 (~t, 2H, β-H), 1.42 (m, 6H, 2,8,9-H), 1.59 (m, 6H, 4,6,10-H), 1.90 (br. s, 3H, 3,5,7-H), 2.04-2.14 (~t, 2H, α-H), 6.58 (m, 1H, 3-H_f), 6.82-6.83 (d, 1H, J≈3.3 Hz, 4-H_f), 7.77 (br. s, 1H, 5-H_f), 8.01 (s, 1H, CH=N), 11.27 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ(ppm): 25.49 (α-C), 28.45 (3,5,7-C), 31.69 (1-C), 36.61 (4,6,10-C), 39.19 (β-C), 41.64 (2,8,9-C), 112.04 (3-C_f), 112.95 (4-C_f), 13.59 (C=N), 144.89 (5-C_f), 149.50 (2-C_f), 169.53 (C=O).

Δ. II ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

Σάρωση τεταγμένης με τη χρήση Μοριακής Μηχανικής.

Όλες οι δομές σχεδιάσθηκαν με το πρόγραμμα Maestro 9.3 (Schrödinger Suite 2012.1). Η ελαχιστοποίηση πραγματοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση του προγράμματος Macro Model 9.9 του OPLS_2005 δυναμικού πεδίου και της Polak-Ribiere συζυγούς κλίσεως σε βήμα 0.001 kJ mol⁻¹ Å⁻¹. Η σάρωση της τεταγμένης των τριών δίδεδρων γωνιών πραγματοποιήθηκε επίσης με το πρόγραμμα Macro Model 9.9 χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά δυναμικά πεδία (OPLS_2005 και MMFFs) για τους υπολογισμούς. Μία διηλεκτρική σταθερά των 47.24 χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του DMSO ως διαλύτη. Η δίδεδρη γωνία ηύξανε κατά μία μοίρα σε κάθε βήμα.

Αποδιεγερμένη σάρωση τεταγμένης με τη χρήση κβαντομηχανικών μεθόδων.

Το Jaguar 7.9 πρότυπο του Schrödinger χρησιμοποιήθηκε για να πραγματοποιηθεί μια αποδιεγερμένη σάρωση τεταγμένης για όλα τα παράγωγα προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τη χρησιμοποίηση Μοριακής Μηχανικής. Η δίδεδρη γωνία ηύξανε κατά 5 μοίρες σε κάθε βήμα. Το θεωρητικό επίπεδο DFT και η B₃LYP/6-31G** υβριδική συνάρτηση χρησιμοποιήθηκε για την βελτιστοποίηση των δομών κατά την σάρωση της τεταγμένης για όλα τα ενδιάμεσα βήματα. Οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν υπό κενό και σε διαλύτη χρησιμοποιώντας το πρότυπο του τελικού στοιχειώδους διαλύτη κατά Poisson-Boltzmann, με το DMSO ως διαλύτη.

Δ. ΙΙΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Δοκιμασία αντιρυπανοσωμιακής δράσεως κατά του *Trypanosoma brucei*.

Η αιματική μορφή του *Trypanosoma brucei* (στέλεχος 427) καλλιεργήθηκε στους 37 °C σε τροποποιημένο μέσο Iscove. Η αντιρυπανοσωμιακή δράση προσδιορίστηκε καλλιεργώντας το παράσιτο σε τρυβλία μικροτιτλοδοτήσεως παρουσία διαφορετικών συγκεντρώσεων της δοκιμαζόμενης ενώσεως. Τα παράσιτα διεσπάρησαν σε ποσότητα 0.25×10^{-5} ανά ml σε 200 μl μέσου αναπτύξεως περιέχοντος 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις του δοκιμαζόμενου παραγώγου, σ' ένα εύρος συγκεντρώσεων που έχει προσδιορισθεί από προκαταρκτική δοκιμασία, ώστε να περιλαμβάνει τις τιμές IC₅₀ και IC₉₀. Τα τρυβλία επωάζονται για 48 ώρες στους 37 °C και κατόπιν προστίθεται ανά 20 μl Alamar Blue (Biosource U.K. Ltd) σε κάθε οπή. Μετά από πρόσθετη ολονύκτια επώαση μετράται ο φθορισμός μ' ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης (Molecular Devices). Η αναστολή της αναπτύξεως του παρασίτου υπολογίζεται με σύγκριση με τιμές αναφοράς και οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ προσδιορίζονται με γραμμική ανάλυση παλινδρομήσεως. Οι αναφερόμενες τιμές IC είναι μέσος όρος τριών μετρήσεων.

Δοκιμασία αντιρυπανοσωμιακής δράσεως κατά του *Trypanosoma cruzi*.

Η επιμαστιγωτή μορφή του *Trypanosoma cruzi* (στέλεχος CL Brener) καλλιεργήθηκε στους 28 °C σε εμπλουτισμένο μέσο RPMI-1640. Η αντιρυπανοσωμιακή δράση προσδιορίστηκε καλλιεργώντας το παράσιτο σε τρυβλία μικροτιτλοδοτήσεως παρουσία διαφορετικών συγκεντρώσεων της δοκιμαζόμενης ενώσεως. Τα παράσιτα διεσπάρησαν σε ποσότητα 0.25×10^{-5} ανά ml σε 200 μl μέσου αναπτύξεως περιέχοντος 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις του δοκιμαζόμενου παραγώγου, σ' ένα εύρος συγκεντρώσεων που έχει προσδιορισθεί από προκαταρκτική δοκιμασία, ώστε να περιλαμβάνει τις τιμές IC₅₀ και IC₉₀. Τα τρυβλία επωάζονται για 4 ημέρες στους 28 °C και κατόπιν προστίθεται ανά 20 μl Alamar Blue (Biosource U.K. Ltd) σε κάθε οπή. Μετά από επώαση για 3 ημέρες επιπλέον μετράται ο φθορισμός μ' ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης (Molecular Devices). Η αναστολή της αναπτύξεως του παρασίτου υπολογίζεται με σύγκριση με τιμές αναφοράς και οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ προσδιορίζονται με γραμμική ανάλυση παλινδρομήσεως. Οι αναφερόμενες τιμές IC είναι μέσος όρος τριών μετρήσεων.

Κυτταροτοξική δράση έναντι μυοσκελετικών L6 κυττάρων αρουραίων.

Η κυτταροτοξική δράση έναντι κυττάρων θηλαστικών προσδιορίστηκε με τη χρήση τρυβλίων μικροτιτλοδοτήσεως. Κύτταρα της σειράς L6 (κυτταρική σειρά σκελετικών μυών αρουραίων) διεσπάρησαν σε ποσότητα 1×10^4 ανά ml σε 200 μl μέσου αναπτύξεως περιέχοντος 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις του δοκιμαζόμενου παραγώγου, σ' ένα εύρος συγκεντρώσεων που έχει προσδιορισθεί από προκαταρκτική δοκιμασία, ώστε να περιλαμβάνει τις τιμές IC₅₀. Τα τρυβλία επωάζονται για 6 ημέρες στους 37 °C και κατόπιν προστίθεται ανά 20 μl Alamar Blue (Biosource U.K. Ltd) σε κάθε οπή. Μετά από 8 ώρες επώσεως επιπλέον μετράται ο φθορισμός μ' ένα φθορισμόμετρο διπλής δέσμης (Molecular Devices). Η αναστολή της αναπτύξεως του παρασίτου υπολογίζεται με σύγκριση με τιμές αναφοράς και οι τιμές IC₅₀ προσδιορίζονται με γραμμική ανάλυση παλινδρομήσεως. Οι αναφερόμενες τιμές IC₅₀ είναι μέσος όρος τριών μετρήσεων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. "Trypanocidal drugs: mechanisms, resistance and new targets", S. R. Wilkinson, J. M. Kelly, *Expert Rev. Mol. Med.*, **2009**, 11, e31.
2. "The rise and fall of sleeping sickness", M.P. Barrett, *Lancet*, **2006**, 367, 1377–1378.
3. "The future of Chagas disease control", C. J. Schofield, J. Jannin, R. Salvatella, *Trends Parasitol.*, **2006**, 22, 583–588.
4. "Delivery of Antihuman African Trypanosomiasis Drugs Across the Blood–Brain and Blood–CSF Barriers", G. N. Sekhar, C. P. Watson, M. Fidanboylyu, L. Sanderson, S. A. Thomas, *Adv. Pharmacol.*, **2014**, 71, 245–275.
5. "Drug resistance in *Trypanosoma brucei* spp., the causative agents of sleeping sickness in man and nagana in cattle", E. Matovu, T. Seebeck, J. C. K. Enyaru, R. Kaminsky, *Microbes Infect.*, **2001**, 3, 763–770.
6. "The trypanosomiasis", M. P. Barrett, R. J. S. Burchmore, A. Stich, J. O Lazzari, A. C. Frasch, J. J. Cazzulo, S. Krishna, *Lancet*, **2003**, 362, 1469–1480.
7. "Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review", C. Bern, S. P. Montgomery, B. L. Herwaldt, A. Jr. Rassi, J. A. Marin-Neto, R. O. Dantas, J. H. Maguire, H. Acquatella, C. Morillo, L. V. Kirchhoff, R. H. Gilman, P.A. Reyes, R. Salvatella, A. C. Moore, *J. Am. Med. Assoc.*, **2007**, 298, 2171–2181.
8. "The developmental cell biology of *Trypanosoma brucei*", K. R. Matthews, *J. Cell. Sci.*, **2005**, 118, 283–290.
9. "Visualization of deetyrosination along single microtubules reveals novel mechanisms of assembly during cytoskeletal duplication in trypanosomes", T. Sherwin, K. Gull, *Cell*, **1989**, 57, 211–221.
10. "Microtubule polarity and dynamics in the control of organelle positioning, segregation, and cytokinesis in the trypanosome cell cycle", D. R. Robinson, T. Sherwin, A. Ploubidou, E. H. Byard, K. Gull, *J. Cell Biol.*, **1995**, 128, 1163–1172.
11. "Endocytosis, membrane recycling and sorting of GPI-anchored proteins: *Trypanosoma brucei* as a model system", P. Overath, M. Engstler, *Mol. Microbiol.*, **2004**, 53, 735–744.
12. "Alternative pathway activation of complement by African trypanosomes", A. Ferrante, A. C. Allison, *Parasite Immunol.*, **1983**, 5, 491–498.
13. "Accumulation of a GPI-anchored protein at the cell surface requires sorting at multiple intracellular levels", C. G. Grunfelder, M. Engstler, F. Weise, H. Schwarz, Y. D. Stierhof, M. Boshart, P. Overath, *Traffic*, **2002**, 3, 547–559.
14. "The trypanosome flagellum". S. Vaughan, K. Gull, *J. Cell Sci*, **2003**, 116, 757–759.
15. "Paraflagellar rod is vital for trypanosome motility", P. Bastin, T. Sherwin, K. Gull, *Nature*, **1998**, 391, 548.
16. "Trypanin is a cytoskeletal linker protein and is required for cell motility in African trypanosomes", N. R. Hutchings, J. E. Donelson, K. L. Hill, *J. Cell. Biol.*, **2002**, 156, 867–877.
17. "A subunit of the dynein regulatory complex in *Chlamydomonas* is a homologue of a growth arrest-specific gene product", G. Rupp, M. E. Porter, *J. Cell Biol.*, **2003**, 162, 47–57.
18. "Assembly of the paraflagellar rod and the flagellum attachment zone complex during the *Trypanosoma brucei* cell cycle", L. Kohl, T. Sherwin, K. Gull, *J. Eukaryot. Microbiol.*, **1999**, 46, 105–109.

19. "Targeting of cytoskeletal proteins to the flagellum of *Trypanosoma brucei*", K. Ersfeld, K. Gull, *J. Cell Sci.*, **2001**, 114, 141–148.
20. "Novel roles for the flagellumin cell morphogenesis and cytokinesis of trypanosomes", L. Kohl, D. Robinson, P. Bastin, *EMBO J*, **2003**, 22, 5336–5346.
21. "The flagella connector of *Trypanosoma brucei*: an unusual mobile transmembrane junction", L. J. Briggs, P. G. McKean, A. Baines, F. Moreira-Leite, J. Davidge, S. Vaughan, K. Gull, *J. Cell Sci.*, **2004**, 117, 1641–1651.
22. "A high-order transmembrane structural linkage is responsible for mitochondrial genome positioning and segregation by flagellar basal bodies in trypanosomes", E. O. Ogbadoyi, D. R. Robinson, K. Gull, *Mol. Biol. Cell*, **2003**, 1769–1779.
23. "Endocytosis of a Glycosylphosphatidylinositol-anchored Protein via Clathrin-coated Vesicles, Sorting by Default in Endosomes, and Exocytosis via RAB11-positive Carriers", C. G. Grünfelder, M. Engstler, F. Weise, H. Schwarz, Y. D. Stierhof, G. W. Morgan, M. C. Field, P. Overath, *Mol. Biol. Cell*, **2003**, 14, 2029–2040.
24. "Antigenic variation in African trypanosomes: monitoring progress", R. McCulloch, *Trends Parasitol.*, **2004**, 20, 117–121.
25. "Antigenic variation in *Trypanosoma brucei*: facts, challenges and mysteries", E. Pays, L. Vanhamme, D. Perez-Morga, *D. Curr. Opin. Microbiol.*, **2004**, 7, 369–374.
26. "Molecular regulation of the life cycle of African trypanosomes", K. R. Matthews, J. R. Ellis, A. Paterou, *Trends Parasitol.*, **2004**, 20, 40–47.
27. "Dressed for success: the surface coats of insect-borne protozoan parasites", I. Roditi, M. Liniger, *Trends Microbiol.*, **2002**, 10, 128–134.
28. "Human African trypanosomiasis", R. Brun, J. Blum, F. Chappuis, C. Burri, *Lancet*, **2010**, 375, 148–159.
29. "Regulation of vsg expression site transcription and switching in *Trypanosoma brucei*", G. A. M. Cross, L. E. Wirtz, M. Navarro, *Mol. Biochem. Parasit.*, **1998**, 91(1), 77–91.
30. "Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness", F. Checchi, J. A. N. Filipe, D. T. Haydon, D. Chandramohan, F. Chappuis, *BMC Infect. Dis.*, **2008**, 8, 16.
31. "Duration of symptoms and case fatality of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda", M. Odiit, F. Kansiime, J. C. K. Enyaru, *East Afr. Med. J.*, **1997**, 74(12), 792–795.
32. "African trypanosome infections of the nervous system: Parasite entry and effects on sleep and synaptic functions", K. Kristensson, M. Nygård, G. Bertini, M. Bentivoglio, *Prog. Neurobiol.*, **2010**, 91(2), 152–171.
33. "Effectiveness of melarsoprol and eflornithine as first-line regimens for gambiense sleeping sickness in nine Médecins Sans Frontières programmes", M. Balasegaram, H. Young, F. Chappuis, G. Priotto, M. Raguenaud, F. Checchi, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2009**, 103(3), 280–290.
34. "Control and Surveillance of Human African Trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee", World Health Organization, WHO Technical Report Series, **2013**, 984, 1–237.
35. "Review on *Trypanosoma cruzi* : Host Cell Interaction", W. de Souza, T. M. U. de Carvalho, E. S. Barrias, *Int. J. Cell Biol.*, **2010**, 2010, 18 pages.
36. "Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases", K. Stuart, R. Brun, S. Croft, A. Fairlamb, R. E. Gürtler, J. McKerrow, S. Reed, R. Tarleton, *J. Clin. Invest.*, **2008**, 118, 1301–1310.
37. "The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited", K. M. Tyler, D. M. Engman, *Int. J. Parasitol.*, **2001**, 31, 472–481.

38. "Growth and transformation of *Trypanosoma cruzi*", W. De Souza, A. P. Briggs, J. A. Coburn, *Handbook of Cell Proliferation*, **2009**, Nova Science, New York, NY, USA.
39. "An introduction to the structural organization of parasitic protozoa", W. de Souza, *Curr. Pharm. Des.*, **2008**, *14*, 822–838.
40. "Trypanosoma cruzi: ultrastructural studies of adhesion, lysis and biofilm formation by *Serratia marcescens*", D. P. Castro, S. H. Seabra, E. S. Garcia, W. de Souza, P. Azambuja, *Exp. Parasitol.*, **2007**, *117*, 201–207.
41. "Trypanosoma cruzi: attachment to perimicrovillar membrane glycoproteins of *Rhodnius prolixus*", C. R. Alves, J. M. Albuquerque-Cunha, *Exp. Parasitol.*, **2007**, *116*, 44–52.
42. "Exploring the role of insect host factors in the dynamics of *Trypanosoma cruzi*-*Rhodnius prolixus* interactions", E. S. Garcia, N. A. Ratcliffe, M. M. Whitten, M. S. Gonzalez, P. Azambuja, *J. Insect. Physiol.*, **2007**, *53*, 11–21.
43. "Molecular mechanisms of *Trypanosoma cruzi* infection by oral route", N. Yoshida, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2009**, *104*, 101–107.
44. "Early events related with the behaviour of *Trypanosoma cruzi* within an endocytic vacuole in mouse peritoneal macrophages", T. M. U. de Carvalho, W. De Souza, *Cell Struct. Funct.*, **1989**, *14*, 383–392.
45. "Interactive Multimedia to Teach the Life Cycle of *Trypanosoma cruzi*, the Causative Agent of Chagas Disease", D. E. Teixeira, M. Benchimol, P. H. Crepaldi, W. de Souza, *PLOS Negl. Trop. Dis.*, **2012**, *6*, e1749.
46. "The impact of Chagas disease control in Latin America: a review", J.C. Dias, A. C. Silveira, C. J. Schofield, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2002**, *97*, 603–612.
47. "Pathogenesis of Chagas' Disease: Parasite Persistence and Autoimmunity", A. R. L. Teixeira, M. M. Hecht, M. C. Guimaro, A. O. Sousa, N. Nitz, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2011**, *24*, 592–630.
48. "Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States", C. Bern, S. Kjos, M. J. Yabsley, S. P. Montgomery, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2011**, *24*, 655–681.
49. "Cellular signaling during the macrophage invasion by *Trypanosoma cruzi*", M. Vieira, J. M. F. Dutra, T. M. U. Carvalho, N. L. Cunha-e-Silva, T. Souto-Pradrón, W. de Souza, *Histochem. Cell Biol.*, **2002**, *118*, 491–500.
50. "Trypanosoma cruzi: parasite and host cell signaling during the invasion process", N. Yoshida, M. Cortez, *Subcell. Biochem.*, **2008**, *47*, 82–91.
51. "Interaction of *Trypanosoma cruzi* with macrophages in vitro: dissociation of the attachment and internalization phases by low temperature and cytochalasin B", M. N. L. De Meirelles, T. C. De Araújo Jorge, W. De Souza, *Z. Parasitenkd.*, **1982**, *68*, 7–14.
52. "Molecular basis of mammalian cell invasion by *Trypanosoma cruzi*", N. Yoshida, *An. Acad. Bras. Cienc.*, **2006**, *78*, 87–111.
53. "Infection by *Trypanosoma cruzi*: identification of a parasite ligand and its host cell receptor", M. H. Magdesian, R. Giordano, R. Giordano, *J. Biol. Chem.*, **2011**, *276*, 19382–19389.
54. "A role for extracellular amastigotes in the immunopathology of chagas disease", J. Scharfstein, A. Morrot, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **1999**, *94*, 51–63.
55. "Participation of macrophage membrane rafts in *Trypanosoma cruzi* invasion process", E. S. Barrias, J. M. F. Dutra, W. de Souza, T. M. U. Carvalho, *Mol. Cell Biol. Res. Commun.*, **2007**, *363*, 828–834.
56. "Host and parasite factors affecting the invasion of mononuclear phagocytes by *Trypanosoma cruzi*", N. Nogueira, *Ciba F. Symp.*, **1983**, *99*, 52–73.
57. "Ca²⁺ signal induced by *Trypanosoma cruzi* metacyclic trypomastigote surface molecules implicated in mammalian cell invasion", M. L. Dorta, A. T. Ferreira, M. E. M. Oshiro, N. Yoshida, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1995**, *73*, 285–289.

58. "Host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*: role of cell surface galactose residues", F. Villalta, F. Kierszenbaum, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1984**, 119, 228–235.
59. "Novel PI 3-kinase-dependent mechanisms of trypanosome invasion and vacuole maturation", A. M. Woolsey, L. Sunwoo, C. A. Petersen, S. M. Brachmann, L. C. Cantley, B. A. Burleigh, *J. Cell Sci.*, **2003**, 116, 3611–3622.
60. "Dynasore, a dynamin inhibitor, inhibits *Trypanosoma cruzi* entry into peritoneal macrophages", E. S. Barrias, L. C. Reignault, W. De Souza, T. M. U. Carvalho, *PLoS ONE*, **2010**, 5, 1–11.
61. "A surface antigen of *Trypanosoma cruzi* involved in cell invasion (Tc-85) is heterogeneous in expression and molecular constitution", G. Abuin, W. Colli, W. De Souza, M. J. M. Alves, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1989**, 35, 229–237.
62. "Lectin receptors in *Trypanosoma cruzi*: an N-acetyl-D-glucosamine-containing surface glycoprotein specific for the trypomastigote stage", A. M. Katzin, W. Colli, *Acta Biochim. Biophys.*, **1983**, 727, 403–411.
63. "*Trypanosoma cruzi* binds to laminin in a carbohydrate-independent way", *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **1994**, 27, 2315–2318.
64. "Role of sialic acid in the resistance of *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes to complement", S. Tomlinson, L. C. Pontes De Carvalho, F. Vandekerckhove, V. Nussenzweig, *J. Immunol.*, **1994**, 153, 3141–3147.
65. "Molecular interaction of Siglecs (sialic acid-binding Ig-like lectins) with sialylated ligands on *Trypanosoma cruzi*", T. Jacobs, H. Erdmann, B. Fleischer, *Eur. J. Cell Biol.*, **1992**, 182, 6–13.
66. "Some kinetic properties of a cysteine proteinase (cruzipain) from *Trypanosoma cruzi*", J. J. Cazzulo, M. C. Cazzulo Franke, J. Martinez, B. M. Franke De Cazzulo, *Acta Biochim. Biophys.*, **1990**, 1037, 186–191.
67. "Host cell invasion by *Trypanosoma cruzi* is potentiated by activation of bradykinin B2 receptors", J. Scharfstein, V. Schmitz, V. Schmitz, *J. Exp. Med.*, **2000**, 192, 1289–1299.
68. "Interaction of *Trypanosoma cruzi* with cells with altered glycosylation patterns", M. D. C. Ciavaglia, T. U. De Carvalho, W. De Souza, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 193, 718–721.
69. "The *Trypanosoma cruzi* neuraminidase contains sequences similar to bacterial neuraminidases, YWTD repeats of the low density lipoprotein receptor, and type III modules of fibronectin", M. E. A. Pereira, J. S. Mejia, E. Ortega-Barria, D. Matzilevich, R. P. Prioli, *J. Exp. Med.*, **1991**, 174, 179–191.
70. "A trypanosome-soluble factor induces IP3 formation, intracellular Ca²⁺ mobilization and microfilament rearrangement in host cells", A. Rodríguez, M. G. Rioult, A. Ora, N. W. Andrews, *J. Cell Biol.*, **1995**, 129, 1263–1273.
71. "Host cell signaling and *Trypanosoma cruzi* invasion: do all roads lead to lysosomes?", B. A. Burleigh, *Science's STKE*, **2005**, 2005, e36.
72. "*Trypanosoma cruzi* infection of BSC-1 fibroblast cells causes cytoskeletal disruption and changes in intracellular calcium levels", H. P. Low, J. J. Paulin, C. H. Keith, *J. Protozool.*, **1992**, 39, 463–470.
73. "Novel strategy in *Trypanosoma cruzi* cell invasion: implication of cholesterol and host cell microdomains", M. C. Fernandes, M. Cortez, K. A. Geraldo Yoneyama, A. H. Straus, N. Yoshida, R. A. Mortara, *Int. J. Parasitol.*, **2007**, 37, 1431–1441.
74. "Secretion of *Trypanosoma cruzi* of a hemolysin active at low pH", N. W. Andrews, M. B. Whitlow, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1989**, 33, 249–256.

75. "A *T. cruzi*-secreted protein immunologically related to the complement component C9: evidence for membrane pore-forming activity at low pH", N. W. Andrews, C. K. Abrams, S. L. Slatin, G. Griffiths, *Cell*, **1990**, 61, 1277–1287.
76. "The exit of *Trypanosoma cruzi* from the phagosome is inhibited by raising the pH of acidic compartments", V. Ley, E. S. Robbins, V. Nussenzweig, N. W. Andrews, *J. Exp. Med.*, **1990**, 171, 401–413.
77. "Desialylation of lysosomal membrane glycoproteins by *Trypanosoma cruzi*: a role for the surface neuraminidase in facilitating parasite entry into the host cell cytoplasm", B. F. Hall, P. Webster, A. K. Ma, K. A. Joiner, N. W. Andrews, *J. Exp. Med.*, **1992**, 176, 313–325.
78. "*Trypanosoma cruzi*: mechanism of entry and intracellular fate in mammalian cells", N. Nogueira, Z. Cohn, *J. Exp. Med.*, **1976**, 143, 1402–1420.
79. "Host cell actin remodeling in response to *Trypanosoma cruzi*: trypomastigote versus amastigote entry", R. A. Mortara, W. K. Andreoli, M. C. Fernandes, C. V. da Silva, A. B. Fernandes, C. L'Abbate, S. da Silva, *Subcell. Biochem.*, **2008**, 47, 101–109.
80. "Parameters affecting cellular invasion and escape from the parasitophorous vacuole by different infective forms of *Trypanosoma cruzi*", R. B. Stecconi-Silva, W. K. Andreoli, R. A. Mortara, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2003**, vol. 98, 953–958.
81. "Current chemotherapy of human African trypanosomiasis", R. Docampo, S. N. Moreno, *Parasitol. Res.*, **2003**, 90, S10–13.
82. "Arsenicals (melarsoprol), pentamidine and suramin in the treatment of human African trypanosomiasis", A. J. Nok, *Parasitol. Res.*, **2003**, 90, 71–79.
83. "Uptake of the trypanocidal drug suramin by bloodstream forms of *Trypanosoma brucei* and its effect on respiration and growth rate in vivo", A. H. Fairlamb, I. B. Bowman, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1980**, 1, 315–333.
84. "Receptor-mediated endocytosis in the bloodstream form of *Trypanosoma brucei*", I. Coppens, et al., *J. Protozool.*, **1987**, 34, 465–473.
85. "The uptake of the trypanocidal drug suramin in combination with low-density lipoproteins by *Trypanosoma brucei* and its possible mode of action", E. L. Vansterkenburg, et al., *Acta Trop.*, **1993**, 54, 237–250.
86. "The phosphoglyceratekinases from *Trypanosoma brucei*. A comparison of the glycosomal and the cytosolic isoenzymes and their sensitivity towards suramin", O. Misset, F. R. Opperdoes, *Eur. J. Biochem.*, **1987**, 162, 493–500.
87. "Pentamidine Movement across the Murine Blood-Brain and Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers: Effect of Trypanosome Infection, Combination Therapy, P-Glycoprotein, and Multidrug Resistance-Associated Protein", L. Sanderson, M. Dogruel, J. Rodgers, H. P. De Koning, S. A. Thomas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 329, 967–977.
88. "Uptake of diamidine drugs by the P2 nucleoside transporter in melarsensensitive and -resistant *Trypanosoma brucei brucei*", N. S. Carter, B. J. Berger, A. H. Fairlamb, *World J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 28153–28157.
89. "Uptake of pentamidine in *Trypanosoma brucei brucei* is mediated by the P2 adenosine transporter and at least one novel, unrelated transporter", H. P. de Koning, S. M. Jarvis, *Acta Trop.*, **2001**, 80, 245–250.
90. "Characterisation of pentamidine-resistant *Trypanosoma brucei brucei*", B. J. Berger, N. S. Carter, A. H. Fairlamb, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1995**, 69, 289–298.
91. "Uptake of pentamidine in *Trypanosoma brucei brucei* is mediated by three distinct transporters: implications for crossresistance with arsenicals", H. P. De Koning, *Mol. Pharmacol.*, **2001**, 59, 586–592.

92. "Antiparasitic compounds that target DNA", W. D. Wilson, et al., *Biochimie*, **2008**, 90, 999–1014.
93. "Characterization of *Trypanosoma brucei brucei* S-adenosyl-L-methionine decarboxylase and its inhibition by Berenil, pentamidine and methylglyoxal bis(guanylylhydrazone)", A. J. Bitonti, J. A. Dumont, P. P. McCann, *Biochem. J.*, **1986**, 237, 685–689.
94. "A calmodulin-stimulated Ca²⁺ pump in plasma-membrane vesicles from *Trypanosoma brucei*; selective inhibition by pentamidine", G. Benaim, et al., *Biochem. J.*, **1993**, 296, 759–763.
95. "Pentamidine is an uncoupler of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria", S. N. Moreno, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1996**, 326, 15–20.
96. "Mel B in the treatment of human trypanosomiasis", E. A. Friedheim, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1949**, 29, 173–180.
97. "Sleeping sickness and the brain", B. Eranga, et al., *Cell. Mol. Life Sci.*, **2002**, 59, 845–858.
98. "Mechanisms of arsenical and diamidine uptake and resistance in *Trypanosoma brucei*", E. Matovu, et al., *Eukaryotic Cell*, **2003**, 2, 1003–1008.
99. "Loss of the high-affinity pentamidine transporter is responsible for high levels of cross-resistance between arsenical and diamidine drugs in African trypanosomes", D. J. Bridges, et al., *Mol. Pharmacol.*, **2007**, 71, 1098–1108.
100. "Effects of various metabolic conditions and of the trivalent arsenical melarsen oxide on the intracellular levels of fructose 2,6-bisphosphate and of glycolytic intermediates in *Trypanosoma brucei*", E. Van Schaftingen, F. R. Opperdoes, H. G. Hers, *Eur. J. Biochem.*, **1987**, 166, 653–661.
101. "Trypanothione is the primary target for arsenical drugs against African trypanosomes", A. H. Fairlamb, G. B. Henderson, A. Cerami, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1989**, 86, 2607–2611.
102. "Overexpression of the putative thiol conjugate transporter TbMRPA causes melarsoprol resistance in *Trypanosoma brucei*", S. K. Shahi, R. L. Krauth-Siegel, C. E. Clayton, *Mol. Microbiol.*, **2002**, 43, 1129–1138.
103. "Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes", C. J. Bacchi, et al., *Science*, **1980**, 210, 332–334.
104. "Uptake of alpha-difluoromethylornithine by *Trypanosoma brucei brucei*", A. J. Bitonti, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **1986**, 35, 351–354.
105. "A *Trypanosoma brucei* mutant resistant to alpha-difluoromethylornithine", M. A. Phillips, C. C. Wang, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **1987**, 22, 9–17.
106. "Regulated expression of an essential allosteric activator of polyamine biosynthesis in African trypanosomes", E. K. Willert, M. A. Phillips, *PLoS Pathog.*, **2008**, 4, e1000183.
107. "Trypanosome ornithine decarboxylase is stable because it lacks sequences found in the carboxyl terminus of the mouse enzyme which target the latter for intracellular degradation", L. Ghoda, et al., *J. Biol. Chem.*, **1990**, 265, 11823–11826.
108. "Alterations in ornithine decarboxylase characteristics account for tolerance of *Trypanosoma brucei rhodesiense* to D,L-alpha-difluoromethylornithine", M. Iten, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997**, 41, 1922–1925.
109. "Nifurtimox Activation by Trypanosomal Type I Nitroreductases Generates Cytotoxic Nitrile Metabolites", B. S. Hall, C. Bot, S. R. Wilkinson, *The Journal of Biological Chemistry*, **2011**, 286, 13088–13095.

110. "Oxygen-sensitive and -insensitive nitroreduction by Escherichia coli and rat hepatic microsomes" F. J. Peterson, R. P. Mason, J. Hovsepian, J. L. Holtzman, *J Biol Chem.*, **1979**, 254, 4009–4014.
111. "Evidence for the involvement of a nitrenium ion in the covalent binding of nitrofurazone to DNA", A. J. Streeter, B. A. Hoener, *Pharm. Res.*, **1988**, 5, 434–436.
112. "The aerobic degradation of 1-(5-nitrofurfurylideneamino)-2-imidazolidinone (NF-246) by Escherichia coli", J. J. Gavin, F. F. Ebetino, R. Freedman, W. E. Waterbury, *Arch Biochem Biophys.*, **1966**, 113, 399–404.
113. "The mechanism of microsomal and mitochondrial nitroreductase. Electron spin resonance evidence for nitroaromatic free radical intermediates", R. P. Mason, J. L. Holtzman, *Biochemistry*, **1975**, 14, 1626–1632.
114. "The role of catalytic superoxide formation in the O₂ inhibition of nitroreductase", R. P. Mason, J. L. Holtzman, *Biochem Biophys Res Commun.*, **1975**, 67, 1267–1274.
115. "Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles", C. Viodé, N. Bettache, N. Cenas, R. L. Krauth-Siegel, G. Chauvière, N. Bakalara, J. Périé, *Biochem. Pharmacol.*, **1999**, 57, 549–557.
116. "A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes", S. R. Wilkinson, M. C. Taylor, D. Horn, J. M. Kelly, I. Cheeseman, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, 105, 5022–5027.
117. "Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects", S. Patterson, S. Wyllie, *Trends Parasitol.*, **2014**, 30, 289–298.
118. "An essential type I nitroreductase from Leishmania major can be used to activate leishmanicidal prodrugs", A. A. Voak, et al., *J. Biol. Chem.*, **2013**, 288, 28466–28476.
119. "Activation of benzidazole by trypanosomal type I nitroreductases results in glyoxal formation", B. S. Hall, S. R. Wilkinson, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2012**, 5, 115–123.
120. "4,5-Dihydro-4,5-dihydroxyimidazoles as products of the reduction of 2-nitroimidazoles. HPLC assay and demonstration of equilibrium transfer of glyoxal to guanine", R. Panicucci, R. A. McClelland, *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 2128–2135.
121. "Products of reductions of 2-nitroimidazoles", R. A. McClelland, R. Panicucci, A. M. Rauth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4308–4314.
122. "Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems - Role in ageing and disease", P. J. Thornalley, *Drug Metabol. Drug Interact.*, **2008**, 23, 125–150.
123. "Genetic dissection of drug resistance in trypanosomes", S. Alford, J. M. Kelly, N. Baker, D. Horn, *Parasitology*, **2013**, 140, 1478–1491.
124. "Multiple genetic mechanisms lead to loss of functional TbAT1 expression in drug-resistant trypanosomes", M. L. Stewart, R. J. Burchmore, C. Clucas, C. Hertz-Fowler, K. Brooks, A. Tait, A. MacLeod, C. M. Turner, H. P. De Koning, P. E. Wong, M. P. Barrett, *Eukaryotic Cell*, **2010**, 9, 336–343.
125. "The Leishmania ATP-binding cassette protein PGPA is an intracellular metal-thiol transporter ATPase", D. Legare, D. Richard, R. Mukhopadhyay, Y. D. Stierhof, B. P. Rosen, A. Haimeur, B. Papadopoulou, M. Ouellette, *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 26301–26307.
126. "The role of Trypanosoma brucei MRPA in melarsoprol susceptibility", V. P. Alibu, C. Richter, F. Voncken, G. Marti, S. Shahi, C. K. Renggli, T. Seebeck, R. Brun, C. Clayton, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2006**, 146, 38–44.
127. "A Molecular Mechanism for Eflornithine Resistance in African Trypanosomes", I. M. Vincent, D. Creek, D. G. Watson, M. A. Kamleh, D. J. Woods, P. E. Wong, R. J. S. Burchmore, M. P. Barrett, *PLoS Pathog.*, **2010**, 6, e1001204.

128. "In vitro and in vivo activities of aminoadamantane and aminoalkylcyclohexane derivatives against *Trypanosoma brucei*", J. M. Kelly, G. Quack, A. M. Miles, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001**, 45, 1360–1366.
129. "The anti-influenza virus drug rimantadine has trypanocidal activity", J. M. Kelly, A. M. Miles, A. C. Skinner, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, 43, 985–987.
130. "Design, synthesis, and trypanocidal activity of new aminoadamantane derivatives", I. Papanastasiou, A. Tsotinis, N. Kolocouris, S. R. Prathalingam, J. M. Kelly, *J. Med. Chem.*, **2008**, 45, 1496–1500.
131. "Synthesis of conformationally constrained adamantane imidazolines with trypanocidal activity", I. Papanastasiou, A. Tsotinis, G. B. Foscolos, S. R. Prathalingam, J. M. Kelly, *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 45, 1401–1406.
132. "Synthesis and trypanocidal action of new adamantane substituted imidazolines", A. Koperniku, I. Papanastasiou, G. B. Foscolos, A. Tsotinis, M. C. Taylor, J. M. Kelly, *Med. Chem. Comm.*, **2013**, 4, 856–859.
133. "Zur Kenntnis des β -[Adamanyl-(1)]- β -oxopropionsäure äthylesters", H. Stetter, E. I. Ruschen, *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 2054–2057.
134. S. Papaconstantinou-Garoufalias, G. B. Foscolos, E. Costakis, *Chim. Chron. New series*, **1984**, 13, 225–23.
135. "Monofunktionelle Adamantan-Derivate", H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhorn, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 1629–1635.
136. "Σύνθεση αζωτούχων ετεροκυκλικών παραγώγων του αδαμαντανίου χημειοθεραπευτικού ενδιαφέροντος", Δ. Ταταρίδης, *Διδακτορική Διατριβή*, Αθήνα, **2000**.
137. Ring-expansion of bridgehead aldehyde with 1-adamantanecarbonyl cation or benzoyl trifluoromethanesulfonate: A new route to bicyclic and tricyclic 1,2-diols", K. Takeuchi, I. Kitagawa, F. Akiyana, T. Shibata, M. Kato, K. Okamoto, *Synthesis*, **1987**, 612–614.
138. "Dimethylsulfoxonium Methylide", E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 866–867.
139. "The Acid-catalyzed Rearrangement of the Stilbene Oxides", H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3070–3075.
140. "Diphenylacetaldehyde", D. J. Reif, O. H. House, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1963**, 375.
141. "Synthesis of 2-epoxymethyleneadamantans and adamantane-2-carboxylic acid", D. Fărcașiu, *Synthesis*, **1972**, 615–616.
142. "Synthèse et étude pharmacologique de quelques adamantylcyclopentanamines", G. Fytas, N. Kolocouris, G. B. Foscolos, A. Vamvakides, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 563–566.
143. "3-Cyclopentyl-1-adamantanamines and adamantanemethanamines. Antiviral activity evaluation and convulsions studies", G. Fytas P. Marakos, N. Kolocouris, G. B. Foscolos, N. Pouli, A. Vamvakides, S. Ikeda, E. De Clercq, *Il Farmaco*, **1994**, 641–647.
144. "3-(Dialkylamino)methyladamantane-1-carboxylic acids", D. Kontonassios, C. Sandris, G. Tsatsas, *J. Med. Chem.*, **1969**, 12, 170–172.
145. "1-Adamantanecarboxylic Acid", H. Koch, W. Haaf, *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 628.
146. "Σχεδιασμός και σύνθεση νέων υποκατεστημένων αδαμαντανικών ιμιδαζολινών με αντιτρυπανοσωμιακή δράση", Α. Κοπέρνικου, *Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης*, Αθήνα, **2013**.
147. "Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXI. Herstellung und Eigenschaften von in 3-Stellung substituierten Adamantan-carbonsäuren-(1)", H. Stetter, J. Mayer, *Chem. Ber.*, **1962**, 667–672.
148. "Aromatic Substitution. VII. Friedel-Crafts Type Nitration of Aromatics", S. J. Kuhn, C. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4564–4571.

149. "Syntheses on the basis of carbon monoxide "Khimia"", *Publ. USSR Leningrand*, **1971**.
150. "Synthesis of functional derivatives of tricycle hydrocarbons", L. N. Butenko, A. P. Khardia, *Synth. Commun.*, **1984**, 14(2), 113–119.
151. "Die Einfuhrung des Essigsaueregruppe en das adamantine system", K. Bott, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 564–573.
152. "Syntheses of Carboxylic acids from 1,1-Dichloroethylene", K. Bott, H. Helmann, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1966**, 5, 870–874.
153. "Carbenes in polycyclic systems: generation and fate of potential adamantine-1,3-dicarbenes", L. Klaić, M. Alešković, J. Yeljković, K. Mlinanić-Majerski, *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, 21, 299–305.
154. "Antihypertensive Drug Valsartan in solution and at the AT₁ Receptor: Conformational Analysis, Dynamic NMR Spectroscopy, in silico Docking and Molecular Dynamics Simulations", C. Potamitis, M Zervou, V. Katsiaras, P Zoumpoulakis, S. Durdagi, M. Papadopoulos, J. Hayes, S. Grdadolnik, I. Kyrikou, D. Argyropoulos, G. Vatougia, T. Mavromoustakos, *J. Chem. Inf. Mod.*, **2009**, 49, 726–739.
155. MacroModel, version 9.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2012**.
156. "The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimization for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin", W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1657–1666.
157. Jaguar, version 7.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2012**.