

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Σχολή Θετικών Επιστημών Τμήμα Χημείας

Νέες μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις Ag(I)-Sb(III), με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ενίσχυση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητάς τους με την χρήση της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB.



Γκανιάτσου Ευφροσύνη

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Ιωάννινα 2014



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Σχολή Θετικών Επιστημών Τμήμα Χημείας

Νέες μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις Ag(I)-Sb(III), με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ενίσχυση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητάς τους με την χρήση της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB.



Γκανιάτσου Ευφροσύνη

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Ιωάννινα 2014

Ημερομηνία αίτησης της κ. Ευφροσύνης Γκανιάτσου:-....

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ:

Σωτήριος Κ. Χατζηκακού

Θέμα: «Νέες μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις Ag(I)-Sb(III), με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ενίσχυση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητάς τους, με την χρήση της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από την Γ.Σ.Ε.Σ.:^Α/.....-....

- 1. Καθηγητής Σωτήριος Κ. Χατζηκακού, Τμήμα Χημείας
- 2. Επίκουρος Καθηγητής Νικόλαος Μ. Κουρκουμέλης, Τμήμα Ιατρικής
- 3. Καθηγητής Ιωάννης Β. Παναγιωτόπουλος, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διατριβής στις-.....

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας Μαρία Ελένη Ε. Λέκκα Η Γραμματέας του Τμήματος Ελένη Αδαμαντίου

And you run and you run To catch up with the sun But it's sinking

Racing around To come up behind you again

> The sun is the same In a relative way But you're older

Shorter of breath And one day closer to death Zime, Pink Floyd

Μία υπενθύμιση σε όσους βυθίζονται «στο χάος της επιστήμης», ξεχνώντας την ουσία της ζωής...

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Εφαρμοσμένης Βιοανόργανης Χημείας, του τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Χημεία Νέων Υλικών-Πολυμερή». Έτσι λοιπόν, αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθ. Σωτήρη Χατζηκακού που με δέχτηκε στο εργαστήριό του, για την ανάθεση του θέματος, καθώς και για την επιστημονική του καθοδήγηση αλλά και την βοήθεια που μου παρείχε αυτά τα δύο χρόνια.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθ. Ιωάννη Παναγιωτόπουλο για τις ηλεκτρικές μετρήσεις και τον Επ. Καθ. Νίκο Κουρκουμέλη για τις μετρήσεις XRPD, SEM/EDX και τους θεωρητικούς υπολογισμούς. Επιπλέον, τους ευχαριστώ για την επιστημονική τους συμβολή και την προθυμία τους να με καθοδηγήσουν σε, άγνωστα για μένα, επιστημονικά θέματα.

Επίσης, θερμά ευχαριστώ την Καθ. Σταυρούλα Σκούλικα και τον Καθ. Άδωνι Μιχαηλίδη για την επίλυση των δομών, αλλά κυρίως για το ότι με βοήθησαν να ανακαλύψω νέους επιστημονικούς ορίζοντες.

Επιπλέον, ευχαριστώ πολύ τον Καθ. Τ. Βαϊμάκη για τις μετρήσεις TGA/TG, τους Δρ. Μ. Μανώλη και Αν. Καθ. Α. Τασιόπουλο του τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Κύπρου για την επίλυση των υπολοίπων δομών και την Δρ. Χ. Παπαχριστοδούλου του τμήματος Φυσικής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις μετρήσεις XRF που μου παρείχε.

Στην συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Χριστίνα Μπαντή για τις βιολογικές μελέτες, καθώς χωρίς την συνεισφορά της δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ολοκληρωμένη η παρούσα διατριβή.

Ευχαριστώ πολύ επίσης, τον «εργαστηριακό γείτονα» Κώστα Υψηλάντη για την προθυμία του να με βοηθήσει με τις αναλύσεις NMR. Επιπλέον, ευχαριστώ την, προς το παρόν ξενιτεμένη, φίλη μου Ευγενία Φώτου για την παρέα της και τα «ολιγόλεπτα» διαλείμματα που περάσαμε στο γραφειάκι, τα οποία έκαναν σαφώς πιο ευχάριστη την εμπειρία του μεταπτυχιακού.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον φίλο μου Αλέξανδρο Πλουμιστό, για την βοήθεια και την επιστημονική του συμβολή καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού, καθώς και για την διαχείριση των όποιων κρίσεων, εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια της συγγραφής... Η συνεισφορά του βελτίωσε αισθητά την ποιότητα της διατριβής αλλά και εμένα την ίδια.

Τέλος ευχαριστώ πολύ όλα τα μέλη της οικογένειας μου -μικρά και μεγάλα- για την πολυσχιδή στήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια, που βρίσκομαι στα Γιάννενα και ελπίζω να με «ακολουθήσουν» και στα επόμενα!

Σκοπός-Σύνοψη

Σκοπός της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής ήταν η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός, και η διερεύνηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενώσεων αργύρου(Ι)–αντιμονίου(ΙΙΙ) με υποκαταστάτες μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), καθώς και η τροποποίηση της διαλυτότητας τους με την επιφανειοδραστική ουσία δεκαεξυλ-τριμεθυλ-αμμώνιο βρωμίδιο (CTAB), με στόχο την βελτίωση της πιθανής βιολογικής/αντικαρκινικής τους δράσης.

Αρχικά, θα γίνει αναφορά σε σύμπλοκες μεταλλικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα στον τομέα της ιατρικής και πιο συγκεκριμένα ως αντικαρκινικοί παράγοντες. Στην συνέχεια θα γίνει εκτενής παράθεση ενώσεων του αργύρου(Ι) και του αντιμονίου(ΙΙΙ) και θα συγκριθούν με τις υπό χρήση σύμπλοκες ενώσεις. Ακολούθως, θα διερευνηθεί η χημεία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και η ενισχυτική τους δράση κατά τη συμπλοκοποίηση με μεταλλικές ενώσεις.

Στην συνέχεια, ακολουθούν οι πειραματικές διαδικασίες σύνθεσης των ενώσεων Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (1) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (2) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) (3) καθώς και ορισμένων άλλων συμπλόκων ενώσεων που σχηματίστηκαν στην πορεία. Ακολουθεί ο κρυσταλλογραφικός χαρακτηρισμός των ουσιών και στην συνέχεια παρατίθενται οι φασματοσκοπικές αναλύσεις των ενώσεων (FT-IR, UV-Vis, ¹H, ¹³C NMR και HRMS). Τέλος, θα συζητηθεί η μελέτη της σταθερότητα των συμπλόκων σε διάλυμα καθώς και οι φωτοχημικές τους ιδιότητες.

Στο δεύτερο κεφάλαιο της διατριβής, αναφέρονται οι παράγοντες που περιορίζουν την χρήση των μεταλλικών ενώσεων και πώς αυτοί μπορούν να εξαλειφθούν με την χρήση επιφανειοδραστικών ουσιών -και συγκεκριμένα του CTAB- ώστε να ενισχυθεί η διαλυτότητα και ως εκ τούτου η βιοδιαθεσιμότητα των ενώσεων.

Στην συνέχεια του κεφαλαίου, παρουσιάζεται ο τρόπος σύνθεσης των μικκυλίων CTAB-συμπλόκου, καθώς και ο χαρακτηρισμός τους με φθορισμό ακτίνων-X (XRF) και ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM/EDX) για την επιβεβαίωση του εγκλεισμού των συμπλόκων. Επιπλέον παρατίθεται ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των συμπλόκων μέσα στην δομή των μικκυλίων, ο οποίος πραγματοποιήθηκε μέσω ατομικής απορρόφησης (AA).

Η μελέτη αυτή ολοκληρώνεται με την αξιολόγηση της βιολογικής δράσης των μικκυλίων σε σειρές υγειών και καρκινικών κυττάρων και συγκρίνεται με αυτή των ελεύθερων συμπλόκων. Επίσης, μελετάται ο τρόπος αλληλεπίδρασης των μικκυλίων με το DNA.

Στο τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας, αναφέρονται τα φαινόμενα του σιδηροηλεκτρισμού και πιεζοηλεκτρισμού, όπως επίσης και οι προϋποθέσεις που θα πρέπει να πληρούν οι ενώσεις για να εμφανίσουν τέτοιες ιδιότητες. Ακολουθεί η ηλεκτρική αξιολόγηση των ενώσεων και γίνεται προσπάθεια ερμηνείας της εμφάνισης βρόχου υστέρησης στην περίπτωση του συμπλόκου **1**. Για τον λόγω αυτό συντέθηκε επιπλέον η σύμπλοκη ένωση Ag(Ph₃P)₃(NO₃) (**4**).

<u>Πίνακας Περιεχομένων</u>

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου	1
1. Εισαγωγή	2
1.1. Καρκίνος	2
1.1.1. Θεραπεία	2
	3
1.1.3. Αντικαρκινικά μεταλλικά σύμπλοκα με κλινική χρήση και η αλληλεπίδρασή τους με το DNA	9
1.1.4. Σύμπλοκες μεταλλικές ενώσεις που εμφανίζουν διαφορετική αλληλεπίδραση με το DNA	13
1.1.5. Ag(Ι) και σύμπλοκες ενώσεις του: αλληλεπίδραση με το DNA	15
1.1.6. Άλλοι κυτταρικοί στόχοι στην θεραπεία κατά του καρκίνου	17
1.2. Άργυρος	26
1.2.1. Χημεία του αργύρου	26
1.2.2. Σύμπλοκες ενώσεις του αργύρου	27
1.3. Аντιμόνιο	33
1.3.1. Χημεία του αντιμονίου	
1.3.2. Σύμπλοκες ενώσεις του Αντιμονίου	35
1.4. Χημεία καρβοξυλικών αλάτων	41
1.4.1. Τρόποι σύνδεσης καρβοξυλικών αλάτων	41
1.4.2. Σύνθεση μεταλλο-καρβοξυλικών ενώσεων	
1.4.3. Υπέρυθρα φάσματα καρβοξυλικών συμπλοκών ενώσεων	44
1.4.4. Σύμπλοκες ενώσεις αργύρου με καρβοξυλικά οξέα	46
2. Πειραματικό Μέρος	48
2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες	
2.2. Συσκευές και όργανα	
2.3. Περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκουστάλλου (XRD)	
2.4. Περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως (XRPD).	
	۲۵ ۵۹
$2.5.26$ Vivesan the average system of α (Ph3Sh)3(NO3)	۲۵/
2.5.1. 2000con the solution of the solution	
$2.5.2$. Σ ύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph3Sb)3(Asp)	
2.5.4. Εναλλακτική σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph3Sb)3(Sal)	
	E7
3.1. Χαρακτηρισμος Ενωσεων	
3.1.1. Περιθλαση ακτινών-Χ μονοκρυσταλλου	5/
3.1.2. Περιθλαση ακτινών-Α κονεώς (ARPD)	
5.1.5. Ψασματοσκοπία Επερυθρου	ے /
3.1.4. Φασματοσκοπία Πορηνικου Μαγνητικου 20ντονισμου (πνηκ)	92 97
3.2. Σταθερότητα Ενώσεων	100
2.2.1. Φασματοσκοπία Μαμπτικού Πυρημικού Συμπομησμού (NMD)	100
3.2.2.1. Φασματοσκοπία Μαγνητικού Πορηνικού Ζυντονισμού (Τνινικ)	100 103
3.2.2. Φαθματουκοπια Τπεριωσσος-Ορατου (Ο V-VI3)	103
3.2.4. Ag(Ph3Sb)3(Asp)	
3.3 Φωτονημεία	106
3.3.1. Φωτοευαισθησία Ενώσεων	
4. Δυμπεριοματα	114

Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου	117
1. Εισαγωγή	118
1.1. Επιφανειοδραστικές Ουσίες	118
1.1.1. Σχηματισμός μικκυλίων	119
1.1.2. Διαλυτοποίηση ουσιών	122
1.1.3. Μικκύλια και στοχευμένη θεραπεία	123
1.1.4. Βρωμιούχο δεκαεξυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB)	125
2. Πειραματικό Μέρος	126
2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες	126
2.2. Συσκευές και όργανα	126
2.3. Συνθετική πορεία	126
2.4. Βιολογικές μελέτες	127
2.4.1. In vitro κυτταροτοξικότητα	127
2.4.2. Μελέτη σύνδεσης με το DNA - Φασματοσκοπία φθορισμού	129
3. Αποτελέσματα-Συζήτηση	130
3.1. Φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων-Χ (XRF)	130
3.2. Ηλεκρονιακή μικροσκοπία σάρωσης (SEM)	132
3.3. Φασματομετρία Ατομικής Απορρόφησης (AAS)	134
3.4. Προσδιορισμός CMC, μέσω αγωγιμομετρίας	135
3.5. Θερμική Ανάλυση	138
3.5.1. Θερμιδομετρία διαφορικής σάρωσης (DSC)	138
3.5.2. Διαφορική θερμοσταθμική ανάλυση (DTG)	138
3.5.3. Θερμοσταθμική ανάλυση (TGA)	138
3.6. Βιολογικές Μελέτες	141
3.6.1. In vitro κυτταροτοξικότητα	141
3.6.2. Μελέτη σύνδεσης με το DNA - Φασματοσκοπία φθορισμού	144
4. Συμπεράσματα	146

Ηλεκτρικές Ιδιότητες Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου	
1. Εισαγωγή	
1.1. Διηλεκτρικά υλικά	150
1.1.1. Ηλεκτρική διπολική ροπή, πόλωση και ηλεκτρική μετατόπιση	
1.1.2. Πηγές ηλεκτρικής πόλωσης	
1.2. Ενεργά διηλεκτρικά	
1.2.1. Σιδηροηλετρικά υλικά	155
1.2.2. Πιεζοηλεκτρικά υλικά	
1.3. Μεταβάσεις Φάσεων	
1.3.1. Μεταβάσεις φάσεων ως αποτέλεσμα της διάρρηξης συμμετρίας	
2. Πειραματικό Μέρος	162
2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες	162
2.2. Συσκευές και όργανα	
2.3. Θεωρητικοί υπολογισμοί	
2.4. Συνθετικές Πορείες	162
2.4.1. Σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph3P)3(NO3)	
2.4.2. Επίστρωση με spin coating	
3. Αποτελέσματα-Συζήτηση	164
3.1. Περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως (XRDP)	164
3.2. Θεωρητικός υπολογισμός μοριακής διπολικής ροπής	
3.3. Μετρήσεις πόλωσης συμπλόκων	

3.3.1. Ag(Ph3Sb)3(NO3)	
3.3.2. Ag(Ph3Sb)3(Sal)	
3.3.3. Ag(Ph3Sb)3(Asp)	
3.3.4. Ag(Ph3P)3(NO3)	
3.4. Περίθλαση ακτίνων-Χ	
4 Συμπεράσματα	175
4. 20μπεριοματα	

Διαγράμματα ORTEP	
1. Ag(Ph3Sb)3(NO3)	
2. Ag(Ph3Sb)3(Sal)	
3. Ag(Ph3Sb)3(Asp)	
4. Ag(Sal)	
5. Ph3Sb(Ac)2	

Βιβλιογραφία	
1. Κεφάλαιο1ο	
2. Κεφάλαιο2ο	
3. Κεφάλαιο3ο	

Κεφάλαιο 1°

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

1. <u>Εισαγωγή</u>

1.1. Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι ένα σύνολο ασθενειών με βασικό χαρακτηριστικό την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κυττάρων, η οποία οδηγεί σε εισβολή στους γύρω ιστούς και εξάπλωση (μετάσταση) σε άλλα μέρη του σώματος^[1i]. Χαρακτηρίζεται από έναν πληθυσμό κυττάρων εντός του σώματος, ο οποίος διαφεύγει του κανονικού ελέγχου και συνεχίζει να αυξάνεται μέχρις ότου (εάν δεν θεραπευτεί) να οδηγήσει στο θάνατο του ξενιστή. Μπορεί να επηρεάσει σχεδόν οποιοδήποτε ιστό του σώματος, με το δέρμα, το πεπτικό σύστημα, τους πνεύμονες και το στήθος να είναι οι πιο επιρρεπείς ιστοί στις λοιμώξεις.

Ο καρκίνος μπορεί να προκληθεί από αλλαγή σε ένα μόνο κύτταρο. Αυτή η αλλαγή μπορεί να οφείλεται σε εξωτερικούς παράγοντες (καρκινογόνες ουσίες) ή σε κληρονομικούς γενετικούς παράγοντες. Όταν τα καρκινικά κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα, σχηματίζουν οιδήματα, γνωστά και ως όγκοι^[1ii]. Οι όγκοι μπορούν να εισβάλλουν και να καταστρέψουν τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς, όπως επίσης και να κυκλοφορήσουν μέσω των λεμφαγγείων ή του κυκλοφορικού συστήματος, σε άλλα σημεία του σώματος σχηματίζοντας δευτερογενείς όγκους (μεταστάσεις). Η μετάσταση είναι και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο^{[1ii].}

Η μίτωση είναι η διαδικασία κυτταρικής διαίρεσης που χρησιμοποιείται από σχεδόν όλα τα κύτταρα του σώματος (εκτός των αναπαραγωγικών κυττάρων)^[1iii]. Ρυθμίζεται από ορισμένους παράγοντες ανάπτυξης και περιβαλλοντικά ερεθίσματα (π.χ. επαφή με άλλα κύτταρα) για να περιορίσει τον αριθμό των κυττάρων που παράγονται. Γενικά, τα φυσιολογικά, μη κακοήθη κύτταρα διαχωρίζονται ώστε να αντικαταστήσουν ένα χαμένο κύτταρο και έτσι να διατηρηθεί ο κυτταρικός πληθυσμός σταθερός. Τα καρκινικά κύτταρα δεν ανταποκρίνονται στους παραπάνω παράγοντες και ο πολλαπλασιασμός τους είναι ανεξέλεγκτος^[1i]. Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει μείωση του αριθμού των κυττάρων που υφίστανται απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και αυτό, σε συνδυασμό με τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, οδηγεί σε μαζική αύξηση του πληθυσμού των κυττάρων.

1.1.1. Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη εξαιτίας της βιολογικής ομοιότητας μεταξύ φυσιολογικών και κακοήθων κυττάρων. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ορμονική θεραπεία, αγγειογένεση ή έναν συνδυασμό αυτών. Αν και η έρευνα που αναπτύσσεται πάνω στον τομέα των αντικαρκινικών φαρμάκων, με στόχο την ανακάλυψη αποτελεσματικής θεραπείας, είναι ιδιαίτερα ενδελεχής, υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα εύρεσης μίας μόνο θεραπείας εξαιτίας του τεράστιου αριθμού διαφορετικών τρόπων με τους οποίους ο καρκίνος μπορεί να επηρεάσει διάφορα μέρη του σώματος.

Η χημειοθεραπεία είναι η κύρια μορφή φαρμακευτικής θεραπείας και χορηγείται σε όλα τα στάδια της ασθένειας. Οι εκάστοτε χημικές ουσίες που εμπλέκονται έχουν ως στόχο την διακοπή του κυτταρικού κύκλου και συγκεκριμένα την αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης^[1iii]. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα τοξικές και επιπλέον δεν είναι εκλεκτικές ως

προς τα καρκινικά κύτταρα. Αποτέλεσμα αυτών είναι η εμφάνιση πληθώρας παρενεργειών και ιδιαίτερα σε συστήματα με ταχύ κυτταρικό κύκλο, παρόμοιο με αυτόν μίας κακοήθους ανάπτυξης, όπως το δέρμα, τα μαλλιά, το γαστρεντερικό και ο μυελός των οστών. Για να αυξηθεί η ικανότητα της θεραπείας αρκετές φορές χορηγείται συνδυαστική χημειοθεραπεία. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορεί να διαχωριστούν σε τρεις κύριες κατηγορίες ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους^[2]:

- διακοπή της σύνθεσης πρόδρομων δομικών μορίων του DNA (methotrexate, fluorouracil)
- άμεση βλάβη του DNA στον πυρήνα του κυττάρου (cisplatin, doxorubicin)
- επηρεάζουν την σύνθεση ή την κατανομή των μιτωτικών ατράκτων (vinblastine, pacitaxel)

1.1.2. Αλληλεπίδραση μεταλλικών ιόντων και συμπλόκων ενώσεών τους με το DNA

Η σχεδιασμός μεταλλικών ενώσεων με στόχο την ανάπτυξη φαρμάκων με αντικαρκινικές ιδιότητες ξεκίνησε μετά την επιτυχή χρήση του cisplatin (cis-diaminedichloroplatinum(II)) και των παραγώγων του, που χρησιμοποιούνται ευρέως για την θεραπεία του καρκίνου των όρχεων, των ωοθηκών και της ουροδόχου κύστης εδώ και αρκετές δεκαετίες^[3]. Η δράση των ενώσεων αυτών οφείλεται στην αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και έχει αποδοθεί στην αλληλεπίδρασή τους με το DNA.

Το DNA (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ) είναι ένα αρνητικά φορτισμένο πολυνουκλεοτίδιο. Το αρνητικό φορτίο του μπορεί να αντισταθμιστεί με ανόργανα κατιόντα, αλλά επίσης και με θετικά φορτισμένα οργανικά μόρια (αμινοξέα, πολυαμίνες)^[4]. Η Β-μορφή του είναι η πιο συνήθης διαμόρφωση^[5]. Το μόριο του DNA έχει ένα ευδιάκριτο χαρακτηριστικό - δύο υδρόφοβες αύλακες που εντοπίζονται κατά μήκος της επιφάνειας του μορίου^[6]. Η μεγάλη αύλακα είναι πλατύτερη, με αποτέλεσμα οι άκρες των βάσεων να είναι ευκολότερα προσβάσιμες. Το πλάτος των αυλάκων ποικίλλει, αλλά έχει βρεθεί ότι εξαρτάται από την ακολουθία των βάσεων^[7] (Εικόνα 1). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα κατιόντα που βρίσκονται σε υψηλότερες ενδομοριακές συγκεντρώσεις είναι τα Na⁺, K⁺, Mg²⁺ (1-100mM). Τα ιόντα αυτά αντισταθμίζουν το φορτίο του DNA μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων και είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντικά για τις φυσιολογικές λειτουργίες του^[7].

1.1.2.i) Σύνδεση ενυδατωμένων συμπλόκων στο DNA

Το DNA μπορεί να αποτελέσει έναν εξαιρετικό στόχο για τα μεταλλικά ιόντα και τα σύμπλοκά τους, καθώς τα ιόντα είναι βάσεις κατά Lewis και μπορούν να αλληλεπιδράσουν με ομάδες δότες/δέκτες των νουκλεϊκών οξέων (με άτομα αζώτου και εξωκυκλικές κετο-ομάδες) ή με τις αρνητικά φορτισμένες φωσφορικές ομάδες. Η αλληλεπίδραση με τις υδροξυλομάδες των βάσεων είναι σχετικά σπάνια^[8]. Η ικανότητα του κατιόντος να προσδένεται σε νουκλεϊκά οξέα, εξαρτάται από το σθένος, την ελεύθερη ενέργεια ενυδάτωσης και την γεωμετρία του. Τα μεταλλικά ιόντα μπορούν να συνδεθούν με το DNA είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου. Σε υδατικά διαλύματα, τα κατιόντα περιβάλλονται από τουλάχιστον τρεις στιβάδες ενυδάτωσης και μπορούν να συνδεθούν με το DNA είτε ως μερικώς, είτε ως ολικώς ενυδατωμένα^[9]. Γενικά, παρατηρούνται τρεις διακριτοί τύποι αλληλεπίδρασης μεταξύ κατιόντων και νουκλεϊκών οξέων. Στην διάχυτη σύνδεση, τα

πλήρως ενυδατωμένα κατιόντα αλληλεπιδρούν με το DNA μέσω μη-ειδικών και μεγάλης κλίμακας ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Στην περίπτωσης της μη-ειδικής σύνδεσης, τα ενυδατωμένα κατιόντα αλληλεπιδρούν με το νουκλεϊκό οξύ μέσω δεσμών υδρογόνου, ενώ στην περίπτωση της ειδικής σύνδεσης, ένα τουλάχιστον μόριο νερού του κατιόντος αντικαθίσταται από ένα νουκλεϊκό οξύ (Εικόνα 2)^[8,10].



Εικόνα 1: Δομή του B-DNA, όπου φαίνονται η μικρή και η μεγάλη αύλακα. Τα ζευγάρια των βάσεων αδενίνηθυμίνη (A-T) και γουανίνη-κυτοσίνη (G-T) συνδέονται μεταξύ τους μέσω δεσμών υδρογόνου (ζευγάρια βάσεων Watson-Crick).

Η παρουσία μεταλλικών ιόντων επηρεάζει σημαντικά την λειτουργία του DNA *in vivo*, καθώς επίσης την σταθερότητα και την δομή του *in vitro*. Η σύνδεση των μεταλλικών ιόντων σε διαφορετικά σημεία του DNA σταθεροποιεί ή αποσταθεροποιεί την δευτεροταγή δομή του, αλλά μπορεί εξίσου να προκαλέσει αλλαγή στην διαμόρφωσή του^[10]. Ορισμένα μεταλλικά ιόντα είναι ζωτικής σημασίας για την δομική ακεραιότητα και την βιολογική δραστικότητα των νουκλεϊκών οξέων, ενώ άλλα είναι

καρκινογενή και μεταλλαξιογόνα, μία διαφορετική συνέπεια αλληλεπίδρασης μετάλλου-DNA. Στους ζωντανούς οργανισμούς, η αλληλεπίδραση μετάλλων μετάπτωσης με νουκλεϊκά οξέα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη βλάβη των κυττάρων και τελικά να οδηγήσει σε απόπτωση^[10]. Δεν υπάρχει ειδική σύνδεση μετάλλου-νουκλεϊκού οξέος, καθώς τα μέταλλα μετάπτωσης αλληλεπιδρούν το καθένα πολύ διαφορετικά με το DNA.

1.Εισαγωγή



Εικόνα 2: Τρόποι αλληλεπίδρασης ενυδατωμένων μεταλλικών ιόντων με νουκλεϊκά οξέα

Από αναλύσεις περίθλασης ακτίνων-Χ έχει βρεθεί ότι τα μεταλλικά ιόντα εμφανίζουν προτίμηση σύνδεσης με την γουανίνη στην μεγάλη αύλακα ή με τα άτομα του οξυγόνου των φωσφορικών ομάδων και αλληλεπιδρούν με το DNA συνήθως μέσω μορίων νερού της πρώτης στιβάδας επιδιαλύτωσής τους^[11]. Τα ενυδατωμένα μεταλλικά ιόντα περιβάλλονται από μόρια νερού με αρκετά διαφορετικό βαθμό τάξης, που εξαρτάται από την φύση του κάθε ιόντος^[12]. Το κεντρικό ιόν περιβάλλεται από τρεις τουλάχιστον στιβάδες νερού (ή του εκάστοτε διαλύτη). Η αλληλεπίδραση των κατιόντων με μόρια νερού στην πρώτη στιβάδα ενυδάτωσης είναι αλληλεπίδραση φορτίου-διπόλου^[10]. Άμεση αλληλεπίδραση μετάλλου-DNA είναι γενικώς σπάνια και έτσι τα ενυδατωμένα ιόντα μπορούν να θεωρηθούν ως δότες δεσμών υδρογόνου. Σπανιότερα, ένα φωσφορικό οξυγόνο αντικαθιστά ένα μόριο νερού της πρώτης στιβάδας επιδιαλύτωσης. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η αλληλουχία σύνδεσης είναι ένα μόριο νερού και άλλοτε το ίδιο σημείο μπορεί να καταλαμβάνεται από ένα μόριο νερού και άλλοτε από ένα ιόν. Αποτέλεσμα αυτών των αντικαταστάσεων είναι η εισαγωγή διαταραχής^[10].

Οι αλληλεπιδράσεις DNA-κατιόντος θεωρούνταν για πολλά χρόνια ένα φαινόμενο ανεξάρτητο της ακολουθίας βάσεων και άρα ότι τα κατιόντα απεντοπίζονταν διάχυτα γύρω από την διπλή έλικα.

Πλέον, με βάση κρυσταλλικές δομές και φασματοσκοπικά δεδομένα^[8i,13], διαφαίνεται ότι οι αλληλεπιδράσεις μορίων νερού-κατιόντων εξαρτώνται -μεταξύ άλλων- από την ακολουθία βάσεων του DNA. Η μικρή αύλακα της B-μορφής του DNA, περιέχει ηλεκτραρνητικές ομάδες, αλλά μόνο το ζεύγος Α-Τ (μέσω του Ο2 της Τ και του Ν3 της Α) είναι προσβάσιμο για άμεση (ή έμμεση μέσω μορίων νερού) αλληλεπίδραση με τα κατιόντα^[14] (Εικόνα 3). Έτσι, τα μεταλλικά ιόντα εμφανίζουν μεγαλύτερη προτίμηση σύνδεσης με το ζεύγος A-T απ' ότι με το G-C, λόγω του αρνητικότερου ηλεκτροστατικού δυναμικού του πρώτου ζεύγους. Στην περίπτωση της μεγάλη αύλακας, η αναγνώριση των αντίστοιχων σημείων σύνδεσης δεν ήταν εξίσου εύκολη. Παρ' όλα αυτά, βρέθηκε ότι τα ζεύγη G-C με τα πολικά άτομα της γουανίνης N7 και O6 είναι τα πιο πιθανά σημεία σύνδεσης των κατιόντων^[15]. Συνθετικά δωδεκαμερή ολιγονουκλεοτίδια με διαμόρφωση διπλής έλικας B-DNA έχουν δομή ικανοποιητικά όμοια με αυτή του πραγματικού DNA και έτσι μπορούν να αποτελέσουν ρεαλιστικά μοντέλα για την μελέτη των θέσεων πρόσδεσης των μεταλλικών ιόντων στο DNA. Με την χρήση ενός τέτοιου συνθετικού δωδεκαμερούς, παρουσία Tl⁺ (καθώς εμφανίζει ισχυρή και παράλληλα μη-ομαλή σκέδαση) μπόρεσε να μελετηθεί η σύνδεση μονοσθενών κατιόντων στην μεγάλη αύλακα DNA^[16i]. του Συγκεκριμένα, δωδεκαμερής δομή των Dickerson-Drew, η $(dC_1G_2C_3G_4A_5A_6T_7T_8C_9G_{10}C_{11}G_{12})^{[8i]}$, παρείχε άμεση απόδειξη για τον εξαρτώμενο από την αλληλουχία βάσεων εντοπισμό των μονοσθενών κατιόντων στην μεγάλη αύλακα. Βρέθηκε ότι και τα 6 άτομα O6 και 5 από τα 6 άτομα N7 των μη-τερματικών υπολειμμάτων της G συμμετέχουν στην σύζευξη με μονοσθενή ιόντα. Επίσης, αποδείχτηκε η απουσία θέσεων σύνδεσης με την Α, στην μεγάλη αύλακα ^[15]. Έχει καθοριστεί ότι η παρουσία των μεταλλικών κατιόντων στην διπλή έλικα του DNA, αλλάζει την δομή της έλικας στην συγκεκριμένη περιοχή. Όμως παραμένει ασαφές αν η έλικα στενεύει μετά την σύνδεση των κατιόντων ή αν τα κατιόντα συνδέονται σε έλικες που είναι εγγενώς στενές^[15]. Οι πιο σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την σύνδεση μετάλλου-DNA, ελήφθησαν με αναλύσεις ακτίνων-Χ και NMR. Η υψηλής ανάλυσης κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ παρέχει έναν πιο σαφή προσδιορισμό της θέσης και του τρόπου σύνδεσης, ενώ η φασματοσκοπία NMR βοήθα στην εύρεση των θέσεων σύνδεσης με το DNA σε διαλύματα.



Εικόνα 3: Τετρανουκλεοτίδιο dATGC. Διαφορετικές θέσεις σύνδεσης μεταλλικών ιόντων

1.1.2.ii) Σύνδεση μεταλλικών ιόντων σε νουκλεϊκές βάσεις και παράγωγα τους

Οι νουκλεοτιδικές βάσεις μπορούν να θεωρηθούν ως πολύ ευέλικτοι υποκαταστάτες, καθώς διαθέτουν μεγάλο αριθμό ετεροατόμων που προσφέρονται για σύνδεση με τα μεταλλικά ιόντα. Επίσης, διαθέτουν ομάδες που μπορούν να συμμετάσχουν σε δεσμούς υδρογόνου αλλά και σε π-π αλληλεπιδράσεις. Πιθανά σημεία σύνδεσης των μεταλλικών ιόντων είναι οι κετο- και αμινοταυτομερείς δομές, τα αποπρωτονιομένα ενδοκυκλικά άτομα Ν και τα εξωκυκλικά καρβοξυλικά άτομα οξυγόνου. Συγκεκριμένα, στις αντίστοιχες βάσεις τα άτομα αυτά είναι: N7, N3, O6 στην G, N3, O2 στην C, N7, N1, N3 στην Α και O4, O2 στην T^[10] (Εικόνα 3).

Υπάρχουν πολυάριθμοι συνδυασμοί σύνδεσης μεταλλικών ιόντων-βάσεων όπως συνοψίζονται παρακάτω^[15i,16ii]:

Μία (ή παραπάνω) νουκλεοτιδικές βάσεις μπορούν να συνδεθούν μέσω ταυτόσημων θέσεων

με ένα μεταλλικό ιόν (M(G-N7)₂).

- Δύο νουκλεοτιδικές βάσεις μπορούν να συνδεθούν μέσω διαφορετικών θέσεων με ένα μεταλλικό ιόν (M(C-N3)(C-O2)).
- Ένα μεταλλικό ιόν μπορεί να συνδεθεί χηλικά με μία βάση (M(C-N3, O2)).
- Μία βάση μπορεί να γεφυρώσει δύο μέταλλα (M₂(C-N3, O2)).
- Μία ουδέτερη νουκλεοτιδική βάση μπορεί να λειτουργήσει ως υποκαταστάτης για τρία μεταλλικά ιόντα (M₃(A-N1, N3, N7)). Τα μεταλλικά ιόντα μπορούν να είναι διαφορετικά μεταξύ τους.
- Ένα μεταλλικό ιόν μπορεί να συνδεθεί με τρεις διαφορετικές νουκλεοτιδικές βάσεις μέσω διαφορετικών θέσεων (M(C-N3)(G-N7)(A-N7)).

Εκτός από τις θέσεις σύνδεσης στα άτομα των δακτυλίων των νουκλεοτιδίων και των νουκλεοζιτών, έχει παρατηρηθεί σύνδεση με τα άτομα Ο των φωσφορικών ομάδων, ενώ λιγότερο συνήθης είναι η σύνδεση με τις υδροξυλομάδες των σακχάρων^[15i, 16iii]. Αντίθετα, οι εξωκυκλικές αμινομάδες των βάσεων δεν αποτελούν σημεία σύνδεσης με το μέταλλο, εξαιτίας του απεντοπισμού του μονήρους ζεύγους e⁻, στον ετεροκυκλικό δακτύλιο. Σύνδεση στην συγκεκριμένη θέση είναι εφικτή μόνο στην περίπτωση αποπρωτονίωσης της αμινομάδας ή στην περίπτωση υιοθέτησης της σπάνιας ιμινο ταυτομερούς δομής της (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Αμινο- και ιμινο- ταυτομερείς δομές της κυτοσίνης.

Οι δομές μεταλλικών ιόντων με μικρότερα συστήματα (νουκλεοτίδια, νουκλεοζίτες νουκλεοβάσεις κλπ.) μπορούν να προσδιοριστούν με μεγάλη ακρίβεια και είναι βέβαιο ότι παρέχουν πολύ σημαντικές πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις DNA-μετάλλου. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τέτοιου είδους πληροφορίες δεν μπορούν να δώσουν μία επαρκή εικόνα των μεταλλικών ιόντων, παρουσία ενός πλήρως ενυδατωμένου περιβάλλοντος. Τα μικρότερα συστήματα, συνήθως περιέχουν μικρότερο αριθμό μορίων νερού. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, τα μόρια νερού της πρώτης στιβάδας

ενυδάτωσης συχνά υποκαθίστανται από άλλα άτομα^[16iv]. Έτσι, τέτοιου είδους μικρές δομές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την ανάλυση των δομών μεταλλικών ιόντων-πλήρως ενυδατωμένων μορίων DNA.

1.1.3. Αντικαρκινικά μεταλλικά σύμπλοκα με κλινική χρήση και η αλληλεπίδρασή τους με το DNA

Το πρώτο αντικαρκινικό μεταλλικό σύμπλοκο που ανακαλύφθηκε και χρησιμοποιείται από το 1978 έως και σήμερα είναι το cisplatin^[17]. Υπολογίζεται ότι στο 50-70% των καρκινοπαθών παγκοσμίως χορηγείται κάποια φαρμακευτική ουσία με βάση το Pt^[18], ενώ στο cisplatin από μόνο του οφείλεται η θεραπεία του καρκίνου των όρχεων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η αλληλεπίδραση του cisplatin με το DNA είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την δράση του. Από την συνολική ποσότητα φαρμάκου που χορηγείται, μόνο το 0,33% που εισέρχεται στο κύτταρο, συνδέεται με το γονιδιακό DNA, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό του Pt συνδέεται με πρωτεΐνες ή άλλα μικρότερα μόρια^[19]. Μέσα στο κύτταρο, επιτυγχάνεται υδρόλυση του cisplatin (ένα ή και τα δύο άτομα Cl αντικαθίστανται από μόρια νερού) και τα κατιοντικά αυτά είδη αντιδρούν με το DNA, σχηματίζοντας πολυάριθμες ενώσεις cisplatin-DNA. Οι πιο συχνές είναι διλειτουργικές διασταυρούμενες συνδέσεις (intrastrand crosslinks) DNA (π.χ. 1,2- ενδοκλωνική d(GpG) -μεταξύ γειτονικών- G, 1,2-ενδοκλωνική d(ApG) -μεταξύ γειτονικής A και G- και 1,3-ενδοκλωνική d(GpNpG)- μεταξύ πουρινών διαχωνιζόμενες από μία ή περισσότερες βάσεις). Πιθανά προϊόντα είναι επίσης και οι διακλωνικές διασταυρούμενες συνδέσεις (interstrand crosslinks), οι μονοδοντικές διασταυρούμενες συνδέσεις και τέλος οι διασταυρούμενες συνδέσεις DNA-Pt-πρωτεϊνών^[8i,20] (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Αλληλεπιδράσεις DNA-cisplatin (διακλωνικές, ενδοκλωνικές διασταυρούμενες συνδέσεις, διασταυρούμενες συνδέσεις με άλλα μόρια)

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Πολλές από τις παραπάνω προσθήκες στο DNA απομακρύνονται από διορθωτικούς μηχανισμούς, αλλά στην περίπτωση που κάτι τέτοιο αποτύχει, τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται. Η πιο σημαντική προσθήκη είναι η 1,2-ενδοκλωνική d(GpG) στην οποία το Pt ενώνεται με άτομα N7 γειτονικών G. Στην περίπτωση της προσθήκης αυτής, το μεταλλικό ιόν, δένεται χηλικά με το DNA προκαλώντας παραμόρφωση -αναδίπλωση (kink) (Εικόνα 6). Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις ελήφθησαν από αναλύσεις ακτίνων-Χ και μελέτες NMR^[21,22].

1.Εισαγωγή

Δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, ο λόγος για τον οποίο η συγκεκριμένη αναδίπλωση δεν μπορεί να επιδιορθωθεί. Μία υπόθεση είναι ότι η αναδίπλωση αναγνωρίζεται ως ομάδα πρωτεϊνών υψηλής κινητικότητας, οι οποίες δένονται στο συγκεκριμένο σημείο εμποδίζοντας την επιδιόρθωση της βλάβης, αλλά βέβαια έχουν προταθεί και διαφορετικοί μηχανισμοί^[20ν].



Εικόνα 6: Αναδίπλωση (kink) της έλικας του DNA, λόγω της σύνδεσής του με το cisplatin^[23]

Παρά την διαδεδομένη χρήση του cisplatin και την αποτελεσματικότητά του σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου^[2,3] (όρχεων, ωοθηκών και ουροδόχου κύστης), το περιορισμένο εύρος εφαρμογής του -πολλά καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν εγγενή ανθεκτικότητα, ενώ άλλα παρουσιάζουν μετά την θεραπεία^[24]- και η πληθώρα σοβαρών παρενεργειών που προκαλεί (ναυτία, νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα κ.ά.), οδήγησε σε μία συνεχή προσπάθεια σχεδίασης νέων βελτιωμένων φαρμακευτικών ενώσεων, με επίκεντρο την μείωση της τοξικότητας και παράλληλη αύξηση της δραστικότητάς τους. Εκτός του cisplatin, κλινικά χρησιμοποιούνται επίσης και άλλες

σύμπλοκες ενώσεις με βάση το Pt όπως τα carboplatin και oxaliplatin. Σαφώς και εξετάστηκαν σύμπλοκες ενώσεις με βάση άλλα μέταλλα, χωρίς κανένα όμως να χρησιμοποιείται κλινικά. Χαρακτηριστικά παραδείγματα μεταλλικών ενώσεων οι οποίες δοκιμάζονται κλινικά είναι ενώσεις του Ti^[20v,25] (budotitane και titanocene dichloride), του Ga^[26] (gallium nitrate και KP46) και του Ru^[27] (NAMI- A και KP1019) (Εικόνα 7).



ΚΡ1019 και ΚΡ1339

Εικόνα 7: Δομές μεταλλικών φαρμάκων που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές^[10]

Οι μεταλλικές ενώσεις, που τελικά εγκρίνονται για κλινικές δοκιμές, είναι σχετικά ελάχιστες εξαιτίας των πολύ αυστηρών ιδιοτήτων που απαιτείται να εμφανίζουν. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να είναι ευδιάλυτες αλλά και σταθερές στο νερό ώστε να επιβιώνουν μίας πιθανής επίθεσης μορίων που βρίσκονται στα βιολογικά υγρά. Επιπλέον, θα πρέπει να μπορούν να διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη, στην περίπτωση που ο στόχος βρίσκεται εντός του κυττάρου και να εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τον κατάλληλο υποδοχέα. Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας, που καθορίζει

την αντικαρκινική δράση, είναι ο βαθμός ανταλλαγής μετάλλου-υποκαταστάτη. Παραδείγματος χάριν, στην περίπτωση των συμπλόκων του Pt και του Ru, ο βαθμός ανταλλαγής είναι πολύ χαμηλός, συγκρινόμενος με αυτόν των κυτταρικών διαδικασιών διαίρεσης, με αποτέλεσμα συχνά να εμφανίζουν υψηλή δράση κατά των καρκινικών κυττάρων^[28].

Οι ενώσεις του Ti, budotitane και titanocene dichloride αντιδρούν με το DNA, αλλά οι αλληλεπιδράσεις τους δεν είναι πλήρως κατανοητές. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός αλληλεπίδρασης του budotitane με το DNA είναι αυτός της παρεμβολής (intercalation)^[29], ενώ στην περίπτωση του titanocene dichloride έχουν προταθεί κυρίως αλληλεπιδράσεις με τα οξυγόνα των φωσφορικών ομάδων και άτομα N7 των πουρινικών βάσεων^[8i,20v,30]. Οι σύμπλοκες ενώσεις του Ga(III) επιτυγχάνουν αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα μέσω της αναστολής της αναγωγάσης του ριβονουκλεοτιδίου. Το συγκεκριμένο ένζυμο καταλύει την αναγωγή των 4 ριβονουκλεοτιδίων στην σύνθεση του DNA και ως εκ τούτου θεωρείται ένας εξαιρετικός στόχος στην χημειοθεραπεία^[31]. Στην περίπτωση του συμπλόκου του Ru, KP1019, ο μηχανισμός δράσης είναι μέσω αλληλεπίδρασης με το DNA, αλλά οι αλλοιώσεις που προκαλεί διαφέρουν σε ποσότητα και ποιότητα σε σχέση με αυτές του cisplatin. Το σύμπλοκο αυτό προκαλεί απόπτωση, χωρίς όμως να είναι κατανοητός ο τρόπος δράσης του. Όσον αφορά το σύμπλοκο NAMI-A, έχει βρεθεί ότι αλληλεπιδρά με το DNA in vitro^[32]. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται ότι η αλληλεπίδρασή του με DNA δεν είναι τόσο καθοριστική για την αντιμεταστατική του δράση, η οποία φαίνεται να καθορίζεται από την ελεγχόμενη αγγειογένεση που προκαλεί στους όγκους. Η πιο ουσιώδης ιδιότητα του ΝΑΜΙ-Α είναι η χαμηλή τοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων, συνδυαζόμενη με την υψηλή δραστικότητα κατά των στερεών μεταστατικών όγκων^[27i].

Εξαιτίας της επιτυχούς ανάπτυξης του cisplatin, οι περισσότερες σύμπλοκες μεταλλικές ενώσεις σχεδιάστηκαν με σκοπό να αλληλεπιδρούν πρωταρχικά με το DNA. Αποδείχτηκε όμως ότι τέτοιου είδους φάρμακα είναι σε γενικές γραμμές μη εκλεκτικά και συνήθως αρκετά τοξικά για τον οργανισμό. Με βάση τα παραπάνω μειονεκτήματα, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες σχεδίασης φαρμάκων με πιο εκλεκτικούς στόχους (υποδοχείς κυτταρικών μεμβρανών, ένζυμα, πρωτεΐνες κ.ά.)^[33].

1.1.4. Σύμπλοκες μεταλλικές ενώσεις που εμφανίζουν διαφορετική αλληλεπίδραση με το DNA

Εκτός από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταλλικών ιόντων και DNA που περιγράφηκαν παραπάνω (άμεση ομοιοπολική σύνδεση, ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις φωσφορικών ομάδων και θετικά φορτισμένων ειδών, μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις με την μικρή και την μεγάλη αύλακα κλπ.), θα πρέπει να γίνει αναφορά και σε μερικές ακόμα μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταλλικών συμπλόκων και DNA, καθώς παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προς την δράση τους. Η παρεμβολή (intercalation) είναι ένας αντιστρεπτός εγκλεισμός (inclusion) ενός μορίου ή μίας ομάδας μεταξύ των ζευγών βάσεων του DNA. Οι πιο συχνοί παρεμβολείς είναι επίπεδα μόρια με αρωματικούς δακτυλίους, θετικά φορτισμένα (το φορτίο βρίσκεται είτε στον δακτύλιο, είτε σε κάποια συνδεδεμένη πλευρική ομάδα). Το επίπεδο σύστημα δακτυλίων παρεντίθεται μεταξύ των νουκλεοτιδικών βάσεων, όπου συγκρατείται μέσω π-αλληλεπιδράσεων με αποτέλεσμα να διαταράσσει την αντιγραφή ή/και την μεταγραφή, δυνητικά οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο και καθιστώντας τους

1.Εισαγωγή Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

παρεμβολείς πιθανούς αντικαρκινικούς και αντιικούς παράγοντες^[34]. Το 1974 επιβεβαιώθηκε για πρώτη φορά ο μηχανισμός παρεμβολής, με την περίπτωση επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων Pt(III) με αρωματικούς ετεροκυκλικούς υποκαταστάτες^[35]. Αργότερα, ο ίδιος μηχανισμός δράσης επιβεβαιώθηκε και για την περίπτωση οκταεδρικών συμπλόκων με κατάλληλους υποκαταστάτες^[36]. Ένα πρόσφατο παράδειγμα είναι το σύμπλοκο του Ru(II) με πολυπυριδυλικούς υποκαταστάτες^[36]. [Ru(bpy)₂(dppz)]²⁺, (bpy= 2,2'-bipyridine, dppz= dipyrido[3,2-α:2',3'-c]phenazine) (Εικόνα 8), το οποίο εμφανίζει φωταύγεια και συγχρόνως περιέχει υποκαταστάτη-παρεμβολέα. Το συγκεκριμένο σύμπλοκο φαίνεται να προσδένεται σε αναντιστοιχίες AA (Εικόνα 9), κάτι που το καθιστά εκτός των άλλων, κατάλληλο διαγνωστικό παράγοντα^[37].



Εικόνα 8: Δομή του συμπλόκου [Ru(bpy)₂(dppz)]²⁺



Εικόνα 9: Παρεμβολή του συμπλόκου του Ru(II) στην αναντιστοιχία ΑΑ

1.1.5. Ag(I) και σύμπλοκες ενώσεις του: αλληλεπίδραση με το DNA

Αν και οι αντιμικροβιακές ιδιότητες του αργύρου είναι γνωστές εδώ και αιώνες^[38], οι μηχανισμοί με τους οποίους αναστέλλει την ανάπτυξη των βακτηρίων, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ένας από τους μηχανισμούς που έχει προταθεί είναι η αλληλεπίδρασή του με το DNA. Είναι γνωστό ότι τα ιόντα Ag(I), συνδέονται ισχυρά με τα νουκλεϊκά οξέα, σχηματίζοντας διαφόρων ειδών σύμπλοκα με το DNA^[39] ενώ οι συνδέσεις αυτές συνοδεύονται από απελευθέρωση πρωτονίων σε ορισμένες αναλογίες. Με την χρήση φασματοφωτομετρικών και ποτενσιομετρικών τιτλοδοτήσεων, φάνηκε ότι είναι πιθανοί τουλάχιστον τρεις τύποι συμπλόκων Ag-DNA. Σε χαμηλές αναλογίες Ag/νουκλεοτιδίου (r<0,2), σχηματίζεται ο τύπος συμπλόκων Ι, όπου το N7 της G είναι το κύριο σημείο σύνδεσης, ενώ σε υψηλότερες αναλογίες, r= 0,2-0,5 σχηματίζεται ο τύπος ΙΙ, μέσω των ζευγών των βάσεων Α-Τ ή G-C. Η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση πρωτονίου. Τέλος, σε r>0,5 σχηματίζεται ο τύπος ΙΙΙ, όταν έχουν χρησιμοποιηθεί όλες οι θέσεις πρόσδεσης των Ι και ΙΙ. Επιπλέον, έχει αναφερθεί^[40] ότι η συμπλοκοποίηση Ag-DNA με σχηματισμό συμπλόκου τύπου Ι, έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των βάσεων να αλλάζουν από ελικοειδή δομή σε επίπεδη. Όταν όμως σχηματίζεται σύμπλοκο τύπου ΙΙ, τα επίπεδα ζεύγη βάσεων επιστρέφουν στην ελικοειδή τους διαμόρφωση.

Σύμφωνα με επιπλέον μελέτες φασματοσκοπίας UV και ποτενσιομετρικών τιτλοδοτήσεων, κατά τον σχηματισμό του συμπλόκου Ι υπάρχει προτίμηση σύνδεσης σε ζεύγη G-C. Με την χρήση πολυdGC και πολυ-dAT ολιγονουκλεοτιδίων, παρατηρήθηκε επίσης ο σχηματισμός ενός δεύτερου συμπλόκου με το DNA, στο οποίο τα ιόντα Ag(I) συνδέονται με ζεύγη A-T και έπεται του σχηματισμού του πρώτου συμπλόκου. Οι τρόποι σύνδεσης των ιόντων Ag στο DNA είναι πολύ διαφορετικοί σε σχέση με άλλες συνδέσεις μετάλλου-πολυνουκλεοτιδίων. Τα ιόντα των μετάλλων μετάπτωσης αλλά και των υπολοίπων μετάλλων συνδέονται στο DNA μέσω των φωσφορικών ομάδων, ενώ άμεση σύνδεση με τις βάσεις προκύπτει μόνο όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του μεταλλικού ιόντος^[41]. Αντίθετα, ο Ag(I) εμφανίζει ισχυρή αλληλεπίδραση με τα ζεύγη βάσεων και καμία προτίμηση για το φωσφορικό σκελετό είτε σε χαμηλές είτε σε υψηλές συγκεντρώσεις κατιόντος.

Βασιζόμενοι στα παραπάνω αποτελέσματα, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το σύμπλοκο τύπου Ι περιλαμβάνει όχι μόνο ζεύγη βάσεων G-C αλλά και A-T. Από πιο πρόσφατες μελέτες^[42] που επανεξέτασαν τους τρόπους σύνδεσης του Ag(I) στο DNA επιβεβαιώθηκε ότι στον τύπο συμπλόκου I, η σύνδεση γίνεται μέσω του ατόμου N7 της G σε χαμηλές συγκεντρώσεις (r= 1/80), ενώ σε μεγαλύτερες (r= 1/10), υπάρχει αλληλεπίδραση Ag-αδενίνης μέσω του ατόμου N7. Στην περίπτωση του τύπου ΙΙ και για αναλογίες κατιόντος/βάσεων, r= 1/2, παρατηρείται σύνδεση και μέσω του ζεύγους G-C αλλά και με το ζεύγος A-T. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε η απουσία αλληλεπίδρασης με τις φωσφορικές ομάδες, ενώ φαίνεται η σύνδεση των ιόντων να μην επηρεάζει δομικά την διπλή έλικα του DNA, καθώς διατηρεί σε όλες τις περιπτώσεις την Β-μορφή.

Αν και η αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής δράσης του Ag είναι αποδεδειγμένη, και παρά την χαμηλή τοξικότητα του μετάλλου αυτού προς τον ανθρώπινο οργανισμό^[43], οι ενώσεις του αργύρου δεν έχουν εξεταστεί ενδελεχώς ως προς τις αντικαρκινικές ιδιότητες που μπορεί να φέρουν. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες σύνθεσης και μελέτης ενώσεων του Ag(I), με

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

αρκετές από αυτές να εμφανίζουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα ως προς την δράση τους. Η αλληλεπίδρασή τους με το DNA δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφορές σε σχέση με την αλληλεπίδραση των ιόντων του μετάλλου που αναφέρθηκε προηγουμένως.

Μια σειρά συμπλόκων Ag(I) με υποκαταστάτες τριφαινυλοφωσφίνη (TPP) και ετεροκυκλικά θειοαμίδια (Εικόνα 10), [AgCl(TPP)₂(MTZD)](1), {[AgCl(TPP)₂(MBZT)](MBZT)₂(toluene)}(2) και [AgCl(TPP)₂(MTZD)](3) εξετάστηκε ως προς την αλληλεπίδρασή τους με CT-DNA με φασματοσκοπία UV, φθορισμού και με υπολογιστικές μελέτες^[44].



Εικόνα 10: Δομές υποκαταστατών^[44]

Στην περίπτωση των δύο πρώτων συμπλόκων, η σύνδεση με το DNA επιτυγχάνεται μέσω της G στην μεγάλη αύλακα. Συγκεκριμένα, στο (1) σχηματίζεται δεσμός υδρογόνου μεταξύ του υδρογόνου του ατόμου του N και του O2 και του O5 της G,ενώ το (2) σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το O6 της G. Το σύμπλοκο (3) συνδέεται μέσω της T της μικρής αύλακας, σχηματίζοντας δεσμό υδρογόνου μεταξύ του υδρογόνου του N του υποκαταστάτη και του O2 της T (Εικόνα 11). Στην περίπτωση της μικρής αύλακας τα ζεύγη βάσεων A-T είναι συνήθως πιο ευπρόσιτα από τις περιοχές G-C και έτσι εμφανίζουν κοντύτερες ακτίνες van der Waals. Έτσι, δικαιολογείται η σύνδεση του συμπλόκου σε T αντί G^[44].



Εικόνα 11: Υπολογιστικές μελέτες της αλληλεπίδρασης συμπλόκων Ag(I) με CT-DNA^[44].

1.Εισαγωγή

1.Εισαγωγή Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Αντίστοιχες αλληλεπιδράσεις με τις βάσεις του DNA, εμφανίζουν και σύμπλοκα του Ag(I) με υποκαταστάτες τριφαινυλοφωσφίνη και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα σαλικυλικό οξύ, ασπιρίνη και pυδροξυβενζοϊκό οξύ^[45]. Τα σύμπλοκα [Ag(tpp)₂(salH)], {[Ag(tpp)₃(asp)](dmf)} και [Ag(tpp)₂(p-Hbza)] (Εικόνα 12). Συγκεκριμένα, τα σύμπλοκα (1) και (3) αλληλεπιδρούν με το B-DNA μέσω των πλούσιων σε G-C περιοχών της μικρής αύλακας. Συνδέονται μέσω των υδροξυλομάδων τους, σχηματίζοντας δεσμό υδρογόνου με το O4 της G. Στην περίπτωση του συμπλόκου (2), η σύνδεση του με το DNA γίνεται μέσω της G της μεγάλης αύλακας και αυτά λόγω του σχετικά μεγάλου όγκου του συγκεκριμένου μορίου^[45].



Εικόνα 12: Δομή συμπλόκων ενώσεων του Ag(I) που αλληλεπιδρούν με το DNA.

Η χαμηλή τοξικότητα του αργύρου απέναντι σε υγιή κύτταρα είναι ίσως η κυριότερη ιδιότητα για να αποτελέσει την βάση αντικαρκινικών παραγόντων. Ο Ag συνδυαζόμενος με τους κατάλληλους υποκαταστάτες είναι σε θέση να αλληλεπιδράσει με το DNA των καρκινικών κυττάρων, και να προκαλέσει απόπτωση οπότε και κρίθηκε σημαντική η μελέτη τέτοιου είδους ενώσεων.

1.1.6. Άλλοι κυτταρικοί στόχοι στην θεραπεία κατά του καρκίνου

Καθώς οι χημειοθεραπευτικές ουσίες που έχουν ως μόνο στόχο το DNA δεν εμφανίζουν εκλεκτικότητα ως προς τα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να προκαλούν σοβαρές παρενέργειες, τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες σχεδιασμού πιο στοχευμένων θεραπειών. Αντικείμενο μελέτης λοιπόν, είναι η εύρεση πιθανών στόχων (π.χ. αντιγόνα, ένζυμα, πρωτεΐνες κ.ά.), οι οποίοι εμφανίζονται στα καρκινικά κύτταρα σε μεγαλύτερη συχνότητα απ' ότι στα φυσιολογικά, μειώνοντας έτσι την επιρροή των χημικοθεραπευτικών ουσιών πάνω στα δεύτερα^[46i]. Κατά τις απόπειρες σχεδιασμού νέων βελτιωμένων και στοχευμένων θεραπειών, διεφάνη ο σημαντικός ρόλος των κυκλοξυγενασών (COXs)^[46ii] και των λιποξυγενασών (LOXs)^[46ii] στην ανάπτυξη του καρκίνου.

1.1.6.i) Κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2)

Η κυκλοοξυγενάση ή συνθετάση/ενδοϋπεροξειδάση της προσταγλανδίνης, είναι το ένζυμο που καταλύει την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες (PGs), προστακυκλίνη και θρομβοξάνη^[47i]. Απαντάται σε τρία ισοένζυμα COX-1, COX-2 και COX-3. Η πρώτη εμπλέκεται στην συντήρηση του γαστρικού βλεννογόνου, στη ρύθμιση της ροής του αίματος στα αγγεία του νεφρού και στην ρύθμιση της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων. Η COX-2 είναι υπεύθυνη για την φλεγμονή και την ογκογέννηση^[47ii], ενώ η η COX-3 εμπλέκεται στις αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις^[47ii].

Όπως αποδεικνύεται από πληθώρα ερευνών^[46ii,48] οι περισσότεροι προκακοήθεις ιστοί αλλά και οι κακοήθεις όγκοι, τείνουν να εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις COX-2, υποδεικνύοντας έτσι ότι συνδέεται μηχανιστικά με την ανάπτυξη του καρκίνου (Πίνακας 1). Καθώς το συγκεκριμένο ένζυμο επηρεάζει πολλές διαδικασίες (ξενοβιοτικό μεταβολισμό, αγγειογένεση, απόπτωση, φλεγμονή, ανοσοκαταστολή κ.ά.) σημαντικές στην καρκινογένεση, μπορεί να αποτελέσει έναν εξαιρετικό στόχο νέων θεραπειών.

```
Πίνακας 1: Υπερέκφραση της COX-2 σε διάφορους ιστούς και όγκους στον ανθρώπινο οργανισμό<sup>[46ii]</sup>
```

Αδενώματα και καρκίνος του παχέος εντέρου Καρκίνος και μεταπλασία του στομάχου Καρκίνος του οισοφάγου Χρόνια ηπατίτιδα και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα Καρκίνος του παγκρέατος Στοματική λευκοπλακία και καρκίνος της εγκεφαλικής χώρας και τραχήλου Άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία και καρκίνος του πνεύμονα Πορογενές καρκίνωμα in situ και καρκίνος του μαστού Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και καρκίνος Δυσπλασία και καρκίνος ουροδόχου κύστης Δυσπλασία και καρκίνος του τραχήλου Καρκίνος του ενδομητρίου Καρκίνος του δέρματος

• <u>COX-2 αγγειογένεση και ανάπτυξη όγκου</u>

Η νεοαγγειογένεση είναι μία ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία στην ανάπτυξη των όγκων και των μεταστάσεων. Η COX-2 έχει ουσιώδη ρόλο στην αγγειογένεση, και έτσι εμμέσως εμπλέκεται και στην αγγείωση των όγκων. Καθώς η ανάπτυξη των όγκων πέραν των 2-3mm απαιτεί την δημιουργία νέων αγγείων, η αναστολή της αγγειογένεσης στο στάδιο αυτό θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός στόχος της αντικαρκινικής θεραπείας. Η ανάπτυξη των όγκων μπορεί να προκληθεί από ορμόνες, όπως τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα, αλλά επίσης μπορεί να οφείλεται στις PGs και στην μειωμένη

1.Εισαγωγή Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

λειτουργία αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, στον καρκίνο του μαστού η υπερέκφραση της PGE₂ προκαλεί την παραγωγή αρωματασών, που συνεπακόλουθα οδηγεί στην παραγωγή οιστρογόνων, τα οποία διεγείρουν των πολλαπλασιασμό των όγκων. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα της προσταγλανδίνης PGE₂, συσχετίζονται άμεσα με μεταστάσεις σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, διότι αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση^[49ii]. Επιπλέον η PGE₂ μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), ο οποίος επάγει προκαλούμενη αγγειακή διαπερατότητα. Συγκρίνοντας την έκφραση της COX-2 με την έκφραση του VEGF σε καρκίνους του μαστού, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του VEGF και της COX-2^[49iii].

1.1.6.i.a. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ως αναστολείς της COX-2

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), είναι μία κατηγορία φαρμάκων με αναλγητική και αντιπυρετική δράση, ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις επάγονται και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα^[50]. Το σαλικυλικό οξύ (2-υδροξυβενζοϊκό οξύ), είναι η πρώτη ένωση της ομάδας αυτής που παρασκευάστηκε χημικά και είναι κυρίως γνωστή ως βασικό συστατικό σε προϊόντα κατά της ακμής. Μέσω αντίδρασης εστεροποίησης με σαλικυλικό οξύ και οξικό ανυδρίτη, παρασκευάζεται η μάλλον πιο γνωστή ένωση των NSAIDs, η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή 2-ακετοξυβενζοϊκό οξύ)^[50].

Τα περισσότερα NSAIDs δρουν ως μη εκλεκτικοί αναστολείς των ισοενζύμων COX-1 και COX-2, καταστέλλοντας έτσι την παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξάνης, που δρουν ως μόρια «αγγελιοφόροι» για την διαδικασία της φλεγμονής και της πήξης αντίστοιχα^[51]. Η αναστολή είναι πλήρως αντιστρεπτή εκτός από την περίπτωση της ασπιρίνης, όπου αναστέλλει μη-αντιστρεπτά^[51]. Συγκεκριμένα, η αναστολή που επιφέρει η ασπιρίνη οφείλεται στην μη-αντιστρεπτή ακετυλίωση της COX στο σημείο των PGs, ενώ αφήνει ανεπηρέαστη την δράση του ενζύμου ως υπεροξειδάση (Εικόνα 13). Αντίθετα, τα υπόλοιπα NSAIDs προκαλούν αντιστρεπτή ή μη αναστολή της COX, ανταγωνιζόμενα το υπόστρωμα, αραχιδονικό οξύ (AA), στις ενεργές θέσεις του ενζύμου^[51ii].

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η χρήση της ασπιρίνης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου^[52]. Επιπλέον έρευνες πάνω στην χρήση NSAIDs πέραν την ασπιρίνης, έδειξαν ότι η αναστολή της COX που επιφέρουν, έχει ως αποτέλεσμα της μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και σε άλλους ιστούς, όπως στον μαστό, στον προστάτη και στον πνεύμονα^[52]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών καταδεικνύουν την σημασία της αναστολής της COX και συγκεκριμένα του ισοενζύμου COX-2, το οποίο έχει συσχετιστεί άμεσα με την εμφάνιση καρκίνου σε διάφορους ιστούς^[52].

1.1.6.ii) Λιποξυγονάσες (LOXs)

Οι λιποξυγονάσες (LOXs) είναι μία οικογένεια ενζύμων που καταλύουν την μετατροπή του αραχιδονικού, του λινολεϊκού και άλλων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε υδροξυ-οξέα και λευκοτριένια (LTs). Υπάρχουν τρία ισοένζυμα, τα οποία επηρεάζουν διαφορετικά κύτταρα και ιστούς. Η 15-LOX συνθέτει το αντιφλεγμονώδες, 15-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (15-HETE). Η 12-LOX εμπλέκεται στην εμφάνιση φλεγμονωδών/αλλεργικών διαταραχών και σχηματίζει το 12-HETE, το

οποίο προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων και άρα φλεγμονώδη απόκριση και τέλος η 5-LOX παράγει 5-HETE και LTs^[53] (Εικόνα 14).



Εικόνα 13: Μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης. Ακετυλίωση της κυκλοοξυγενάσης. Ακετυλιώνει ένα κατάλοιπο Ser της COX και αναστέλλει μη-αντιστρεπτά την COX-1. Στην περίπτωση της COX-2 αναστέλλει μόνο την παραγωγή PGs, ενώ μένει ανεπηρέαστη η δράση του ενζύμου ως υπεροξειδάση.

Τα ένζυμα αυτά έχει φανεί ότι υπερεκφράζονται σε ορισμένες καρκινικές σειρές^[54] και η δράση τους έχει συσχετιστεί με αρκετές πτυχές της ογκογένεσης, καθώς προωθούν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και της γονοτοξικότητας, προλαμβάνουν την διαδικασία της απόπτωσης και βοηθούν στην ενίσχυση της αγγειογένεσης των όγκων και την δυνατότητα μετάστασης^[54i] (Εικόνα 15).

Διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων

Οι LOXs σχηματίζουν πληθώρα μεταβολιτών μέσω της πορείας του αραχιδονικού οξέος, που φαίνεται να ενισχύουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Τα υδροξυεικοσατετραενοϊκά οξέα (HETEs), μπορούν να ενεργοποιήσουν ορισμένες ισομορφές της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) άμεσα ή έμμεσα μέσω της ενσωμάτωσής τους στην μεμβράνη των φωσφολιπιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό διακυλγλυκερικών ειδών, τα οποία με την σειρά τους ενεργοποιούν την PKC^[55]. Επίσης, μπορούν να ενεργοποιήσουν τις μιτογόνα-ενεργοποιημένες πρωτεϊνικές κινάσες (MAPs) και έτσι να ενεργοποιήσουν βασικούς παράγοντες μεταγραφής, που διεγείρουν την σύνθεση του DNA και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων^[56]. Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS), που σχηματίζονται κατά την διάρκεια της ενεργοποιήσης των LOXs, μπορούν να επιφέρουν ανάπτυξη στα καρκινικά κύτταρα. Σε πολλές περιπτώσεις η 5-LOX συμβάλει στον σχηματισμό ROS, που ενεργοποιούν τους παράγοντες μεταγραφής NF-κB και p53^[57]. Η πιθανότητα η 5-LOX να δημιουργεί αρκετά ROS ώστε να επηρεάσουν την λειτουργία των παραγόντων μεταγραφής αποτελεί μία σημαντική σύνδεση μεταξύ των οξειδωαναγωγικών αλλαγών που προκαλούνται από την LOX και την

μεταγραφή. Επιπλέον, ορισμένοι μεταβολίτες των LOXs φαίνεται ότι διεγείρουν άμεσα την μεταγραφή στοχευμένων γονιδίων, μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων του πυρήνα, όπως είναι οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τους πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων (PPARs)^[58]. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι PPARs οδηγούν στην ανάπτυξη των ηπατοκυττάρων κατά την ηπατοκαρκινογένεση^[59].



Εικόνα 14: Η μεταβολική οδός του αραχιδονικού οξέος μέσω των LOXs. Οι 12- και 15-LOX αλληλεπιδρούν και με άλλα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το λινολεϊκό οξύ δίνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα.

<u>Γονοτοξικότητα</u>

1.Εισαγωγή

Το προϊόν της 5-LOX, LTA4 έχει την δυνατότητα να σχηματίζει ενώσεις με τις βάσεις του DNA, υποδεικνύοντας έτσι την σημασία του ως ρυθμιστή της μεταγραφής ή ως μεταλλαξιογόνο^[60]. Στην περίπτωση των τερματικά διαφοροποιημένων μυελωδών κυττάρων, η προσθήκη του LTA4 μπορεί να λειτουργήσει ως ρυθμιστής στην έκφραση του γονιδίου, όπως ακριβώς δρα και η μεθυλίωση. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η 4-(μεθυλνιτραμινο)-1(3-πυριδυλ)-1-βουτανόνη, (NNK),

μία καρκινογόνος ουσία που βρίσκεται στον καπνό, μεταβολίζεται σε διάφορα στάδια από ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και τις οικογένειες των COX ή LOX, προσδίδοντας προϊόντα που συνδέονται με το DNA και σχηματίζουν μεθυλιωμένα ή πυριδυλοξοβουτυλιωμένα προϊόντα προσθήκης στο DNA^[61]. Από τα προϊόντα αυτά, η O⁶-μεθυλογουανίνη προκαλεί αναντιστοιχίες GC-AT. Ο σχηματισμός της O⁶-μεθυλογουανίνης σε ποντίκια έχει επίσης συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της μετάλλαξης στο γονίδιο *K-ras*, σε περιπτώσεις πνευμονικών αδενοκαρκινομάτων που προκλήθηκαν από NNK^[62i,ii]. Επιπλέον μελέτες σε ποντίκια υποδεικνύουν την O⁶-μεθυλογουανίνη ως σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου των πνευμόνων, προκληθέντα από NNK^[62iii]. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η ενεργοποίηση των LOXs έχει ως αποτέλεσμα των σχηματισμό ROS, που μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA, αλλά και να ενισχύσουν μεταλλάξεις σε στοχευμένα γονίδια^[63].

<u>Αναστολή απόπτωσης</u>

Πολλά ισοένζυμα της LOX δρουν επίσης και ως αναστολείς του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου^[64]. Τα προϊόντα των LOXs ενεργοποιούν την μεταγραφή διαφόρων γονιδίων-στόχων, όπως την οικογένεια bc1-2, που δρα μπλοκάροντας την διαδικασία της απόπτωσης^[65]. Ο μεταβολισμός του AA από την 5-LOX μπορεί επίσης να μετριάσει την αποπτωτική απόκριση σε γονοτοξικά αντικαρκινικά φάρμακα και ιονίζουσα ακτινοβολία^[57]. Καρκινικά κύτταρα στα οποία η 5-LOX είναι συνεχώς ενεργή εμφανίζουν υψηλή αντίσταση σε αντικαρκινικά φάρμακα και ιονίζουσα ακτινοβολία, ενώ η αναστολή της δράσης της στα κύτταρα αυτά, αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία τους στις παραπάνω θεραπείες^[57]. Εκτός από την αντίσταση που επιφέρουν οι LOXs σε αντικαρκινικές θεραπείες, η αντι-αποπτωτική τους δράση μπορεί επίσης να επηρεάσει σημαντικά στην εμφάνιση νεοπλασμάτων, καθώς προλαμβάνει την απόπτωση κυττάρων, που έχουν υποστεί χρωμοσωμικές αναδιατάξεις ή άλλου τύπου βλάβες στο DNA. Τα κύτταρα αυτά συνήθως εξαλείφονται μέσω της πορείας του p53^[66]. Υπάρχουν ενδείξεις για μεταγραφικό ανταγωνισμό μεταξύ των μεταβολιτών της 5-LOX και του p53^[57], αλλά ανεξαρτήτως του μηχανισμού, η πρόληψη της απόπτωσης αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης τροποποιημένων κυττάρων, τα οποία με την σειρά τους θα σχηματίσουν τροποποιημένους απογόνους, οδηγώντας τελικά σε μεταλλάξεις.

<u>Αυξημένη μετάσταση και αγγειογένεση</u>

Η 12-LOX και το 12(S)-HETE είναι σε θέση να διαμορφώσουν διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με την μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων, όπως η κινητικότητα, η έκκριση λυσοσωμικών πρωτεασών, καθεψίνη Β και L, η έκφραση του υποδοχέα της ιντεγκρίνης αIIb3, η προσκόλληση καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο και η εξάπλωσή τους στο υποενδοθηλιακό πλέγμα και τέλος η ικανότητα αποικισμού στον πνεύμονα^[67].

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη των όγκων είναι η αγγειογένεση, μία διαδικασία που χρειάζεται τόσο μεταναστευτικές όσο και επεμβατικές δυνατότητες των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενεργοποίηση της 5-LOX φαίνεται να διεγείρει την αγγειογένεση, πιθανόν μέσω της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2 (MMP),- πρωτεολυτικά ένζυμα που προωθούν την εισβολή του όγκου στους περιβάλλοντες ιστούς^[68].



Εικόνα 15: Οι παράγοντες που επάγονται εξαιτίας της ενεργοποίησης των LOXs, μπορούν να διαιρεθούν σε τέσσερις λειτουργικές ομάδες. 1) Μόρια που εμπλέκονται στον έλεγχο της αγγειογένεσης, 2) Μόρια που εξυπηρετούν διάφορες ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες, 3) Μόρια που ελέγχουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και 4) Μόρια που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Είναι γνωστό ότι πολλοί μεταβολίτες των LOXs εμφανίζουν μιτογονική δραστικότητα και ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό διαφόρων φυσιολογικών κυττάρων. Στην βάση αυτή, οι LOXs και οι μεταβολίτες τους εμπλέκονται στον έλεγχο της ανάπτυξης συγκεκριμένων τύπων καρκινικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, οι LOXs φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρκινωμάτων και καρκίνων επιθηλιακής προέλευσης. Μεγάλος αριθμός ερευνών^[54] δείχνει αυξημένη δραστηριότητα των LOXs σε καρκινικά κύτταρα στο κόλον, στον πνεύμονα, στον μαστό, στον προστάτη, στο πάγκρεας, στα οστά και στον εγκέφαλο^[69]. Ορισμένοι καρκινικοί ιστοί έχουν εμφανίσει επιπλέον αυξημένη έκφραση της 5- και 12-LOX. Αντίθετα σε περιπτώσεις καρκίνων του προστάτη, του πνεύμονα και του παγκρέατος έχουν βρεθεί πολύ μικρές ή μη-ανιχνεύσιμες ποσότητες 5- και 12-LOX στα φυσιολογικά κύτταρα και στους ιστούς, ενώ στους αντίστοιχους αλλοιωμένους ιστούς οι συγκεντρώσεις των ενζύμων αυτών είναι ιδιαίτερα αυξημένες^[69]ν,70]. Έτσι, η αναστολή των LOXs μπορεί και αυτή να αποτελέσει έναν εξαιρετικό νέο στόχο για την θεραπευτική αγωγή σε μεγάλο αριθμό διαφορετικών καρκίνων.

1.1.6.ii.a. Σύμπλοκες Ενώσεις του Sb(III) ως αναστολείς της LOX

Οι σύμπλοκες ενώσεις του Sb(III) και Sb(V) αρχικά χρησιμοποιούνταν για την θεραπεία της λεϊσμανίασης. Η λεϊσμανίαση είναι μία λοιμώδης νόσος που προσβάλει κάθε χρόνο 2 εκατομμύρια ανθρώπους και σκοτώνει 70000. Προκαλείται από τα είδη Leishmania, ανθρώπινα πρωτοζωικά παράσιτα της οικογένειας trypanosomatidae^[71]. Η τρέχουσα θεραπεία της λεϊσμανίασης στηρίζεται στα αντιμονιακά σύμπλοκα Pentostam και Glucantime^[72] (Εικόνα 16). Τα πεντασθενή αντιμονιακά σύμπλοκα που είναι η πρώτη επιλογή για την θεραπεία κατά της σπλαγχνικής λεϊσμανίασης (visceral leishmaniasis), οφείλουν την δράση τους στην βιοαναγωγή του Sb(V) στην ενεργή του μορφή, Sb(III) ^[73]. Συγκεκριμένα, το Sb(III) αναστέλλει την αναγωγάση της τρυπανοθειόνης, TR (N1,N8-δις (γλουταθειονύλιο) σπερμιδίνη), ένα ένζυμο ζωτικής σημασίας για την επιβίωση και την μολυσματικότητα του παρασίτου. Επιπλέον, η αναγωγή της TR από το φωσφορικό δινουκλεοτιδίο

νικοτιναμιδίου αδενίνης (NADPH) είναι απαραίτητη για την αναστολή. *In vivo*, τα αντιμονιακά παρεμβάλλονται στον μεταβολισμό της TR, προκαλώντας ταχεία εκροή των ενδοκυττάριων TR και γλουταθειόνης και αναστέλλοντας την TR σε ακέραια κύτταρα^[73].

Σε πρόσφατες μελέτες^[71] αποδείχτηκε ότι η αλληλεπίδραση των Sb(III), του συμπλόκου αντιμονιακού τρυγικού καλίου και της TR, επιτυγχάνεται μέσω δυο υπολειμμάτων κυστεΐνης (Cys 52 και Cys57), ενός υπολείμματος θρεονίνης (Thr335) και ενός υπολείμματος ιστιδίνης (His461). (Εικόνα 17).



sodium stibogluconate

meglumine antimoniate

Εικόνα 16: Πεντασθενή αντιμονιακά σύμπλοκα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της λεϊσμανίασης, Pentostam και Glucantime, αντίστοιχα^[72iii].



λεϊσμανίασης^[71].

Παρά την διαδεδομένη χρήση του αντιμονίου για την θεραπεία παρασιτικών λοιμώξεων, η τοξικότητα του αντιμονίου δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Σύμπλοκα του Sb(III) ως αντικαρκινικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί από τα μέσα της δεκαετίας του '60^[74]. Πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι το SbO₃ αναστέλλει την ανάπτυξη κυττάρων οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (APL) *in vitro* και προκαλεί απόπτωση των κυττάρων, εξαρτώμενη της δόσης και του χρόνου^[75]. Αν και τα

περισσότερα σύμπλοκα Sb(III) που έχουν εξεταστεί ως προς την αντικαρκινική τους δράση, είναι οργανομεταλλικές ενώσεις^[76], ωστόσο σύμπλοκες ενώσεις του αντιμονίου με διάφορους οργανικούς υποκαταστάτες, έχουν εμφανίσει σημαντική δραστικότητα σε διαφορετικές καρκινικές σειρές^[77].

1.Εισαγωγή

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα σύμπλοκα του Sb(III) προκαλούν απόπτωση δεν έχει διευκρινιστεί. Ωστόσο, πρόσφατα έχει προταθεί ότι η δράση τους ίσως να οφείλεται μεταξύ άλλων και στην αναστολή της LOX. Το σύμπλοκο του Sb(III) με υποκαταστάτη N,N-δικυκλοεξυλδιθειο οξαμιδίο (HDTOA), {[SbCl₃(HDTOA)_{1.5}]}_n, εξετάστηκε ως προς την αναστολή κατά κυττάρων λειομυοσαρκώματος (LMS) και ανθρώπινου μαστικού αδενοκαρκινώματος (MCF-7), και βρέθηκαν οι τιμές ID₅₀ 4,74±0,27 και 5,87±0,79 αντίστοιχα. Η τιμές αυτές, οι οποίες είναι υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του cis-platin για τις ίδιες καρκινικές σειρές, ενδέχεται να οφείλονται στην αναστολή της LOX, όπως προκύπτει και από θεωρητικούς υπολογισμούς^[78].

Αντίστοιχες μελέτες πραγματοποιήθηκαν για 8 σύμπλοκες ενώσεις του Sb(III) με ιώδιο και υποκαταστάτες ετεροκυκλικά θειοαμίδια^[79] (Εικόνα 18). Τόσο από τις κινητικές όσο και από τις υπολογιστικές μελέτες, φαίνεται ότι τα σύμπλοκα αναστέλλουν την δράση της LOX, μάλλον αντιστρεπτά, αλλά η αντικαρκινική τους δράση, πιθανώς να οφείλεται και σε επιπλέον μηχανισμό, ανεξάρτητο της αναστολής της LOX^[79].



Εικόνα 18: Αλληλεπίδραση συμπλόκων Sb(III) με το ένζυμο LOX, όπως προκύπτει από υπολογιστικές μελέτες^[79].

Οι παραπάνω μελέτες^[78,79] που συνδέουν την δράση συμπλόκων του Sb(III) με την αναστολή της LOX και κατ' επέκταση την παρεμπόδιση σχηματισμού LTs, αποτελούν σημαντική απόδειξη τόσο για

τον ρόλο του συγκεκριμένου ενζύμου στην διαδικασία της καρκινογένεσης, όσο και για τον μηχανισμό δράσης των ιόντων Sb(III), που έως και σήμερα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

1.2. Άργυρος

1.2.1. Χημεία του αργύρου

Ο άργυρος είναι ένα σχετικά σπάνιο στοιχείο στον φλοιό της Γης και η αφθονία του είναι μόνο 0,07ppm. Το αυτοφυές ασήμι απαντάται ως συμπαγής μάζα και AgCl και προέρχεται από χημική αναγωγή μαζί με την δράση αλμυρού νερού. Συχνά βρίσκεται μεταξύ διαφόρων θειούχων μεταλλευμάτων όπως, ακανθίτης (Ag₂S), στρομεϋερίτης (CuAgS), προυστίτης (3Ag₂S·As₂S₃), στεφανίτης (5Ag₂S·Sb₂S₃) και μαργαρίτης (5g₂S·Sb₂S₃). Σήμερα, περίπου το 60% του αργύρου παράγεται ως παραπροϊόν κατά την την επεξεργασία μη σιδηρούχων μεταλλευμάτων, όπως γαληνίτη (PbS) και σιδηροπυριτικού χαλκού (CuFeS₂), και το υπόλοιπο με έκπλυση μεταλλευμάτων αργύρου με κυάνιο και ανάκτηση από κέρματα και βιομηχανικά απορρίμματα. Ο τελικός καθαρισμός επιτυγχάνεται συνήθως με ηλεκτρόλυση^[80i].

Ο άργυρος εμφανίζει δύο ισοτοπικές μορφές, ¹⁰⁷Ag και ¹⁰⁹Ag που απαντώνται σε παρόμοιες αναλογίες (51,839% και 48,161% αντίστοιχα). Έχει την υψηλότερη ηλεκτρική και θερμική αγωγιμότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα μέταλλα και η εξωτερική ηλεκτρονιακή του διαμόρφωση είναι 5s¹4d¹⁰. Εξαιτίας αυτής της διαμόρφωσης, ο άργυρος βρίσκεται οριακά μεταξύ των ομάδων των κυρίως μετάλλων και των στοιχείων μετάπτωσης. Ενώ ο Ag⁰ είναι σχετικά αδρανής, τα οξειδωμένα είδη Ag¹⁺ και Ag²⁺ μπορούν να συμμετάσχουν σε μεγάλο αριθμό αντιδράσεων. Η αλληλομετατροπή μεταξύ Ag⁰ και Ag¹⁺ περιγράφεται από το δυναμικό αναγωγής του ζεύγους στο νερό^[80ii] (Αντίδραση 1):

$$Ag^{1+} + e^{-} \rightarrow Ag^{0} E^{0} = +0,799 V$$
 (1)

Το δυναμικό αναγωγής +0,799 V, δείχνει μια σχετικά ισχυρή θερμοδυναμική κινητήρια δύναμη για τη αναγωγή της ελεύθερων ιόντων Ag¹⁺ στην κατάσταση Ag⁰. Παρ' όλα αυτά, η συμπλοκοποίηση των ιόντων Ag¹⁺ με υποκαταστάτες, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το δυναμικό^[80ii]. Για παράδειγμα όταν ένα ιόν Ag¹⁺ συνδέεται με δύο υποκαταστάτες NH₃, η αναγωγή σε Ag⁰ είναι δυσκολότερη (Αντίδραση 2), ενώ στην περίπτωση υποκαταστατών CN⁻, διευκολύνεται η αναγωγή (Αντίδραση 3):

> $[Ag(NH_3)_2]^+ + e^- \rightarrow Ag^0 + 2NH_3 \quad E^0 = +0,37 \text{ V}$ (2) $[AgCN_2]^- + e^- \rightarrow Ag^0 + 2CN^- \quad E^0 = -0,31 \text{ V}$ (3)

Τα φωτοτροπικά γυαλιά χρησιμοποιούν αυτή την αναστρέψιμη ιδιότητα του αργύρου^[81]. Περιέχουν ένα αλογονούχο άλας Ag¹⁺, το οποίο σκουραίνει κατά την έκθεση στο φως του ήλιου. Υπό αυτές τις συνθήκες, τα ηλεκτρόνια των ιόντων αλογόνου αποκτούν αρκετή ενέργεια για να κινηθούν και να ανάγουν τα ιόντα Ag⁺ σε μεταλλικό Ag⁰. Τα προκύπτοντα άτομα αργύρου στη συνέχεια σχηματίζουν συσσωματώματα, τα οποία σκεδάζουν το φως μετατρέποντας το γυαλί σε σκούρο. Η αντίδραση αντιστρέφεται κατά την απομάκρυνση της πηγής του φωτός^[81].

Το ιόν Ag¹⁺, με ηλεκτρονιακή διαμόρφωση d¹⁰, έχει μηδενική ενέργεια σταθεροποίησης

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

υποκαταστατών (LFSE) και σχηματίζει σχετικά ασταθή σύμπλοκα, στα οποία πραγματοποιείται γρήγορη εναλλαγή μεταξύ των αρχικών υποκαταστατών και των διαθέσιμων από το περιβάλλον σύστημα^[82]. Η μικρή πυκνότητα φορτίου του Ag¹⁺ του επιτρέπει να συμπεριφέρεται σαν «μαλακό» οξύ κατά Lewis και έτσι να έχει μία σχετικά μικρή προτίμηση προς τους «σκληρούς» δότες οξυγόνου, μία μεγαλύτερη προτίμηση για «μαλακούς» δότες θείου, σεληνίου και φωσφόρου και μία μέτρια προτίμηση για δότες αζώτου. Μελέτες που αφορούν τις αντιδράσεις ανταλλαγής υποκαταστατών έχουν προτείνει ότι η σχετική σειρά ισχύος δεσμού του Ag¹⁺ είναι^[83]:

$$Ag-P > Ag-S >> Ag-Cl > Ag-N >> Ag-O$$

Τα μέταλλα μετάπτωσης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε οργανικές συνθέσεις εδώ και πολλές δεκαετίες^[84]. Ο άργυρος χρησιμοποιείται σε διαδικασίες ετερογενούς οξείδωσης και σε ομογενείς καταλυτικές αντιδράσεις. Ο Ag¹⁺ θεωρείται ήπιο οξειδωτικό μέσο και είναι κατάλληλος για αποδοτικές οξειδώσεις πρωτοταγών και δευτεροταγών αλκοολών σε κετόνες και αλδεΰδες^[85]. Το οξείδιο του αργύρου, Ag₂O, σε αμμωνιακό διάλυμα, γνωστό και ως αντιδραστήριο Tollens, χρησιμοποιείται για την οξείδωση των αλδεϋδών σε καρβοξυλικά οξέα, όπου παράγεται μεταλλικός άργυρος κατά την διαδικασία της αντίδρασης^[86]. Σε πολλές περιπτώσεις, η επιλογή του αργύρου στις οργανικές συνθέσεις γίνεται εξαιτίας αφ' ενός της οξύτητάς του κατά Lewis και αφ' ετέρου λόγω της δυσδιαλυτότητας των αλογονούχων αλάτων του^[87]. Τα άλατα του αργύρου συμμετέχουν σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης, αλληλεπιδρώντας με άτομα αλογόνου και σχηματίζουν δυσδιάλυτα αλογονίδια αργύρου (εκτός του AgF που είναι ιδιαίτερα ευδιάλυτος στο νερό).

Οι κυριότερες εφαρμογές του αργύρου είναι σε κοσμήματα, αντικείμενα οικιακής χρήσης (ως κράμα με Cu: 92,5% Ag¹⁺ 7,5% Cu), φωτογραφικά φιλμ (ως φωτοευαίσθητος AgBr), ηλεκτρολογικά

εξαρτήματα, και καθρέπτες. Οι ενώσεις του (κυρίως ο AgNO₃) χρησιμοποιούνται ως χημικά αντιδραστήρια και ως μικροβιοκτόνα. Βομβίδες με εκρηκτικό μείγμα AgIO₃ + C, χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τεχνητής βροχής. Ο εμβολιασμός των νεφών με τον παραγόμενο (κατά την έκρηξη) AgI (AgIO₃ + 3C → AgI + 3CO) έχει ως αποτέλεσμα τη συμπύκνωση των υδρατμών και παραγωγή βροχής^[88].

1.2.2. Σύμπλοκες ενώσεις του αργύρου1.2.2.i) Ενώσεις Ag(I)

1.Εισαγωγή

Αυτή είναι η πιο συνήθης οξειδωτική κατάσταση του αργύρου και η σφαιρική, συμμετρική διαμόρφωση 4d¹⁰ του Ag⁺¹, εμφανίζει ένα εύρος αριθμού ένταξης από 2 έως 6. Τα τροχιακά του dz² και s είναι κοντά ενεργειακά, επιτρέποντας έτσι την δημιουργία εκτεταμένου υβριδισμού^[89]. Τα ηλεκτρόνια μεταξύ αυτών των υβριδικών τροχιακών



Τα $E_{i\kappa}$ όνα 19: Υβριδικά τροχιακά από τα (a) dz^2 και s $(\Psi_1 \kappa \alpha i \Psi_2)$ και (b) Ψ_2 και $p_z^{[90i]}$.
(Ψ₁ και Ψ₂) σχηματίζουν μία κυκλική περιοχή υψηλής πυκνότητας φορτίου, η οποία απωθεί τους υποκαταστάτες και επιπλέον μία περιοχή χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας πάνω και κάτω από τα όρια του δακτυλίου, η οποία έλκει τους υποκαταστάτες. Περαιτέρω συνδυασμός των Ψ₂ και p_z τροχιακών, οδηγεί σε δύο νέα υβριδικά τροχιακά κατάλληλα για τον σχηματισμό γραμμικών ομοιοπολικών δεσμών^[90i] (Εικόνα 19).

Αργυροφιλία (argentophilicity) είναι η τάση των ιόντων Ag¹⁺ να συνδέονται μεταξύ τους με απόσταση μικρότερη της van der Waals διαμέτρου των 3,44Å^[90ii]. Αυτή η ιδιότητα παρατηρείται και στο d¹⁰ ιόν του Au¹⁺ (χρυσοφιλία)^[90iii]. Η ομοιοπολική ακτίνα δύο ιόντων Ag¹⁺ (1,33Å) είναι μεγαλύτερη των αντίστοιχων του Cu¹⁺ (1,13Å) και του Au¹⁺ (1,25Å)^[90iv]. Η ιοντική ακτίνα του Ag¹⁺ είναι 1,29Å^[80ii]. Ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ των ιόντων Au¹⁺ είναι συγκρίσιμη σε ισχύ με τους δεσμούς υδρογόνου, οι αλληλεπίδράσεις Ag¹⁺...Ag¹⁺ είναι πολύ πιο ασθενείς. Η ισχύς των αλληλεπιδράσεων αυτών μπορεί να ευθύνεται για την διάταξη των κρυσταλλικών δομών του αργύρου. Ενώ η χρυσοφιλία στα σύμπλοκα του χρυσού μπορεί να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην δομή του συμπλόκων, η αργυροφιλία των συμπλόκων του Ag¹⁺ είναι ασθενέστερη και έτσι η δομή των συμπλόκων εξαρτάται κυρίως από τους δεσμούς υδρογόνου.

Το ιόν του Ag^{+1} είναι σταθερό σε υδατικά διαλύματα ως $[Ag(H_2O)_2]^+$, αλλά έχει σχετικά χαμηλή συγγένεια προς τους σκληρούς υδατικούς υποκαταστάτες, με αποτέλεσμα σχεδόν όλα τα κρυσταλλικά ανόργανα άλατά του να είναι άνυδρα^[91].

1.2.2.i.a. Αλογονίδια και ψευδοαλογονίδια

Τα αλογονίδια του αργύρου μπορούν να παρασκευαστούν άμεσα με την προσθήκη X⁻ (X = Cl, Br, I), σε διάλυμα Ag¹⁺, αν και ο AgF συντίθεται συνήθως από Ag₂O και υδροφθορικό οξύ. Το χρώμα και η αδιαλυτότητα των αλογόνων στον νερό αυξάνεται κατά την ακόλουθη σειρά Cl < Br < I. Τόσο ο AgCl όσο και ο AgBr έχουν κυβική κρυσταλλικό σύστημα άλατος (rock-salt, Fm3m) και είναι μονωτές, ενώ ο AgI έχει και κυβική δομή σφαλερίτη (zincblende, F43m) και εξαγωνική δομή βουρτσίτη (würtzite, 6mm) (Εικόνα 20). Η φωτοευαισθησία των αλογονιδίων αυτών (ο AgF μόνο στο υπεριώδες) και κυρίως του AgBr, αποτελεί την βασική αρχή για την χρήση τους στην φωτογραφία. Ο σχηματισμός του γραμμικού συμπλόκου [H₃N-Ag-NH₃]⁺ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό μειγμάτων των αλογονιδίων. Το υδατικό ανθρακικό αμμώνιο είναι ικανό να διαλύσει τον AgCl, δίνοντας [Ag(NH₃)₂]Cl, ενώ ο AgBr μπορεί να εξαχθεί με υδατική αμμωνία, στην οποία ο AgI είναι δυσδιάλυτος^[91].

Τα αλογονίδια AgX αντιδρούν με ανιόντα αλογόνων X⁻ δίνοντας μία σειρά ανιοντικών συμπλόκων [Ag_mX_n]^{(n-m)-}. Παραδείγματα^[91,93] τέτοιων ιωδο-συμπλόκων εμφανίζονται στην Εικόνα 21. Πολυμερικά είδη [(Ag_mX_n)^{(n-m)-}]_∞, έχουν βρεθεί σε πολλές



Εικόνα 20: Κρυσταλλικές δομές αλογονιδίων του αργύρου. (1) cubic rock-salt των AgCl, AgBr, (2) cubic zincblende και (3) hexagonal würtzite του AgI^[92].

κρυσταλλικές δομές. Επίσης, έχουν συντεθεί και σύμπλοκα με μείγματα αλογόνων, όπως το μονομερές $[Ag_2Br_4 Cl_2]^{4-}$ και το πολυμερές $[(Ag_6X_2I_6)^{2-}]_{\infty}$ (X = Cl, Br)^[94].

Τα ψευδοαλογονίδια AgCN, AgNCO και AgSCN έχουν όλα δομές άπειρης αλυσίδας. Το ιόν Ag¹⁺ στο AgN₃ συνδέεται τετραεδρικά με τέσσερις αζιδικές ομάδες, με την κάθε μία να περιβάλλεται από τέσσερα ιόντα Ag¹⁺ σε μία ψευδοτετραεδρική διάταξη^[91].

1.2.2.i.β. Υποκαταστάτες δότες φωσφόρου

Με τις μονοφωσφίνες τα σύμπλοκα είναι συνήθως της μορφής $[AgX(PR_3)_n]$ (n = 1-4). Οι 1:1 ενώσεις είναι τετραμερή με μορφή κουβανίου ή ανακλίντρου που εξαρτάται από την στερεοχημεία των X και PR₃. Τα σύμπλοκα $[AgX(PPh_2Bu)]$ (X = Cl, Br, I), έχουν κορμό Ag_4X^4 -, μορφής κουβανίου^[95].

Τα σύμπλοκα του αργύρου(Ι) με διδοντικές διφωσφίνες έχουν την τάση να σχηματίζουν γέφυρες διμερών ή τετραμερών (Εικόνα 22).



Εικόνα 21: Δομές ιωδο-αργυρικών συμπλόκων: (a) [AgI₂]⁻, (b) [AgI₃]²⁻, (c) [Ag₂I₄]²⁻, (d) δομή αλυσίδας [Ag₄I₈]⁴⁻ και (d) δομή κουβανίου [Ag₄I₈]^{4-[91]}.

Συνήθως, σχηματίζεται ένα πυρήνας $[Ag_2(dppm)_2]^{2+}$ (dppm: δις(διφαινυλφωσφανυλ) μεθάνιο) στα σύμπλοκα $[Ag_2X_2(dppm)_2]$ (X = NO₃, O₂, CH₂Ph, O₂CMe, CH₃COO). Τα σύμπλοκα $[Ag_3Cl_2(dppm)_3]X$ (X = ClO₄, SnPh₂(NO₃)Cl), $[Ag_3I_2(dppm)_3]I$ και $[Ag_4(\mu-dppm)_4(\mu_4-E)](OTf)_2$ (E = S, Se, Te) περιέχουν τρι- ή τετρα-πυρηνικά σύμπλοκα^[91].



Εικόνα 22: Δομές μερικών συμπλόκων Ag(I) με γεφυρωτικές διδοντικές διφωσφίνες^[91].

1.Εισαγωγή

1.2.2.i.γ. Υποκαταστάτες δότες αζώτου

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την υπερμοριακή χημεία των αυτοσυναρμολογούμενων (self-assembling) πολυμερών του Ag(I), λόγω της δομικής ποικιλομορφίας τους και των πιθανών εφαρμογών τους σε διάφορους τομείς^[96]. Μεγάλη πρόοδο στον τομέα αυτόν έχει συντελεστεί με τα πολυμερή του Ag(I) με υποκαταστάτες δότες αζώτου, όπως κυάνιο, θεικυάνιο, διπυριδίνη, ολιγοπυριδίνες, ιμιδαζόλια και αζίδιο, που σχηματίζουν λειτουργικά σύμπλοκα στερεάς κατάστασης με πλήθος διαμορφώσεων (ελικοειδή, κυψελοειδή, διαμαντοειδή κλπ.)^[97]. Η διαδικασία της συναρμολόγησης περιλαμβάνει πληθώρα διαμοριακών αλληλεπιδράσεων, όπως δεσμοί υδρογόνου, π-π αλληλεπιδράσεις, αλληλεπιδράσεις host-guest, van der Waals και ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις.



Εικόνα 23: Δομές υπερμοριακών συμπλόκων Ag(I) με υποκαταστάτες δότες αζώτου. **(1)** Κυψελοειδής δομή του συμπλόκου $[{[Ag(CF_3SO_3)]_{1.5}(tdapb)}_n], (tdapb = 1,3,5-τρις(4-(2,2-διπυριδιλαμίνο)$ φαινυλ)βενζόλιο)^[97ii] (Ag, N, C),**(2)**10πλάσια αλληλοδιείσδυση τουπλέγματος [Ag(ddn)₂]NO₃ (ddn = 1,12-δωδεκανιτρίλιο)^[97iii].

1.2.2.i.δ. Υποκαταστάτες δότες οξυγόνου

Οι πιο σημαντικές ομάδες υποκαταστατών δοτών οξυγόνου για συμπλοκοποίηση με τον Ag¹⁺ είναι οι β-δικετόνες, οι καρβοξυλικές ενώσεις, οι αιθέρες-στέμματα και τα καλιξαρένια. Τα σύμπλοκα του Ag(I) με τις β-δικετόνες σχηματίζονται συνήθως μέσω της αντίδρασης Ag₂O και β-δικετονών υπό την παρουσία άλλων υποκαταστατών (Εικόνα 24) ή με AgNO₃ και με την δικετόνη σε άνυδρη μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο. Για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα σταθερότητας των συμπλόκων αυτών χρησιμοποιείται η μεταλλο-οργανική χημική εναπόθεση ατμού, κατά την οποία οι β-δικετόνες ανάγονται κατευθείαν πάνω στην επιφάνεια του μετάλλου^[98].

Τα καρβοξυλικά σύμπλοκα του αργύρου είναι φωτοευαίσθητα και συνήθως δυσδιάλυτα στους περισσότερους διαλύτες, δυσκολεύοντας έτσι τον δομικό χαρακτηρισμό τους. Αντιθέτως, οι διιοντικοί βεταΐνικοί υποκαταστάτες R₃N⁺(CH₂)_nCO₂⁻ σχηματίζουν σταθερά σύμπλοκα ευδιάλυτα στο νερό και την μεθανόλη και σχηματίζουν ποικίλες δομές όπως διμερή, πολυμερικές αλυσίδες και δίκτυα που σχηματίζονται μέσω της σύνδεσης των διμερών^[99].



Εικόνα 24: Αντίδραση Ag_2O με εξαφθοροακετυλακετόνη και πολυαιθέρα L σε διαλύτη CH_2Cl_2 . Hhfa = 1,1,1,5,5,5-εξαφθόρο-2,4πεντανοδιόνη, L = 2,5,8,11,14-πενταοξοδεκατετράνιο^[98].

Έχει παρασκευαστεί μεγάλος αριθμός συμπλόκων αργύρου(Ι) με αιθέρες-στέμματα και καλιξαρένια (Εικόνα 25). Στον σχηματισμό μονομερών ή αλυσίδων πολυμερών για τον εγκλωβισμό ακετυλιδίων του αργύρου, οι αιθέρες-στέμματα λειτουργούν ως ομάδες δέσμευσης (blocking groups) ή ως προστατευτικοί δότες γύρω από τους πολυεδρικούς κλουβούς, C₂@Ag_n, ώστε να επιτευχθεί η δέσμευση υπερμορίων μικρότερων διαστάσεων^[100].



Εικόνα 25: Πολύεδρα του αργύρου με ενσωματωμένα ακετυλίδια: **(a)** $C_2@Ag_6$ στο $Ag_2C_2 \cdot AgNO_3^{[100i]}$, **(b)** $C_2@Ag_7$ στο $2Ag_2C_2 \cdot AgF \cdot 4AgCF_3SO_3 \cdot CH_3 CN^{[100ii]}$, **(c)** $C_2@Ag_8$ στο $[Ag_8(C_2)(CF_3CO_2)_6(L)_6]$ (L = 4-υδροξυκινολίνη)^[100iii], **(d)** $C_2@Ag_9$ στο $Ag_2C_2 \cdot 8AgF^{[100iv]}$, **(e)** $C_2@Ag_{10}$ στο $(L_2H)_4[Ag_{10}(C_2)(CF_3CO_2)_{12}(L)_2] \cdot 5H_2O$ (L = 4-υδροξυκινολίνη)^[100iii] και **(f)** $Ag_4C_4Ag_4$ συσσωμάτωμα στο $Ag_2C_4 \cdot 6AgNO3 \cdot nH_2O$ (n = 2, 3)^[100v].

1.Εισαγωγή

1.2.2.i.ε. Υποκαταστάτες δότες χαλκογόνων

Ο Ag(I) σχηματίζει διαφόρων ειδών σύμπλοκα με υποκαταστάτες που περιέχουν άτομα S, Se, και Te (ομάδα 16 του Π.Π.). Οι βασικοί τύποι υποκαταστατών θείου είναι θειόλες, που δίνουν ολιγομερή (AgSR)_n, θειοκαρβαμίδια, διθειοκαρβαμίδια, θειοκυανια, θειουρίες και θειοεστέρες. Ο άργυρος(I) συνδέεται επίσης με πεπτίδια και πρωτεϊνες με προτίμηση στις ομάδες -SR και -N του ιμιδαζολίου. Τα σύμπλοκα του Ag¹⁺ με θειο-στέμματα έχουν χρησιμοποιηθεί ως δομικές μονάδες για την σύνθεση εκτεταμένων πολυϊωδικών πλεγμάτων ή για τον σχηματισμό πολυμερών^[101].

1.2.2.ii) Ενώσεις Αργύρου(ΙΙ)

Το ιόν Ag^{2+} παράγεται ως πορτοκαλί παροδικό είδος, $[Ag(H_2O)_6]^{2+}$ μέσω της οξείδωσης αλάτων Ag^{1+} με O_3 σε ισχυρά όξινο διάλυμα και έχει την ικανότητα να οξειδώνει σχεδόν ακαριαία το νερό σε οξυγόνο. Ο φθοριούχος άργυρος(II), AgF_2 , σχηματίζεται μέσω της ισχυρώς εξώθερμης αντίδρασης φθορίου με $Ag_2O^{[102]}$. Ο AgF_2 είναι αντισιδηρομαγνητικός, με μαγνητική ροπή πολύ χαμηλότερη από την αναμενόμενη για ένωση με ένα αδέσμευτο e⁻. Ο άργυρος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός καταλύτης σε αντιδράσεις αερίων με φθόριο, χάρις στον σχηματισμό του AgF_2 ως ενδιάμεσο. Τα ιόντα F⁻ και ο AgF_2^{-}



Εικόνα 27: Τριγωνικό πρίσμα Ag(I) με ενθυλακωμένο ανιόν $C_2^{2-[104ii]}$



Εικόνα 26: Δωδεκάεδρο του Ag(I) με ενθυλακωμένο ανιόν $C_2^{2-[104i]}$

Σε όλες τις περιπτώσεις, το ιόν Ag^{2+} σχηματίζει οκταεδρικά σύμπλοκα με τα F^- με τετραγωνική παραμόρφωση^[91].

Ο άργυρος(ΙΙ) σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα με υποκαταστάτες δοτών αζώτου όπως πυριδίνη, υποκατατεστημένες διπυριδίνες και φαινανθρολίνη. Συνήθως, προκύπτουν μέσω της αντίδρασης άλατος Ag(I) με $S_2O_8^{2-}$, παρουσία του υποκαταστάτη^[103]. Η μετατροπή του Ag1+ σε μεταλλικό άργυρο και Ag2+ παρουσία Ν₄ μακροκυκλικών υποκαταταστατών, εξαρτάται από το μέγεθος του δακτυλίου. Έτσι, ενώ οι 15- και 16μελείς δακτύλιοι προκαλούν μετατροπή, οι μεγαλύτεροι δεν προκαλούν. Έχουν παρασκευαστεί δύο σύμπλοκα μεικτού φορτίου $[Ag^{II}(tmc)(BF_4)][AgI_6(C_2)(CF_3CO_2)_5(H_2O)] \cdot H_2O$ και $[Ag^{II}(tmc)][Ag^{II}(tmc)(H_2O)]_2[Ag^{I}_{11}(C_2)]$



Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

1,4,8,11-N₄-κυκλοδεκατετράνιο). Στο πρώτο σύμπλοκο, το κατιόν $[Ag^{II}(tmc)(BF_4)]^{1+}$, προκαλεί σχηματισμό τεθλασμένης ανιοντικής αλυσίδας (zig-zag), κατασκευασμένης από τα δωδεδάεδρα του Ag(I) και το καθένα από αυτά περιβάλει ένα μόριο C₂²⁻ (Εικόνα 26). Στην περίπτωση του δεύτερου συμπλόκου, τα σύμπλοκα κατιόντα $[Ag^{II}(tmc)]^{2+}$ και $[Ag^{II}(tmc)(H_2O)]^{2+}$, προκαλούν την αυτοσυναρμολόγηση διμερούς ανιοντικής κεντροσυμμετρικής πλειάδας (cluster) (Εικόνα 27), αποτελούμενη από τα είδη Ag(I), C₂²⁻ και CF₃CO^{2-[104]}.

Οι πορφυρίνες αποτελούν μια άλλη ομάδα υποκαταστατών δοτών αζώτου με προτίμηση στον Ag^{2+} από τον Ag^{1+} . Η δομή μακροκυκλίνης που έχουν, παρέχει ισχυρά πεδία πρόσδεσης που ευνοούν την οξείδωση του μετάλλου. Τα σύμπλοκα φθαλοκυανίνης του Ag(II) είναι πολύ σταθερά και μπορούν να οξειδωθούν ηλεκτροχημικά σε Ag(III). Επιπλέον οξείδωση προκαλεί σχηματισμό κατιοντικής ρίζας Ag(III) φθαλοκυανίνης^[105]. Επίσης, έχουν παρασκευαστεί αέρια σύμπλοκα του αργύρου(II) με υποκαταστάτες δότες αζώτου και οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένων αυτών της πυριδίνης, του τετραυδροφουράνιο βενζολίου και του CO_2 . Τα σύμπλοκα είναι του τύπου $[AgL_n]^{2+}$ ενώ το σύμπλοκο $[Ag(CO_2)_4]^{2+}$ είναι ιδιαίτερα σταθερό^[106].

1.2.2.iii) Ενώσεις Αργύρου (ΙΙΙ) και (ΙV)

1.Εισαγωγή

Η ανοδική οξείδωση ουδέτερων υδατικών διαλυμάτων AgClO₄ ή AgBF₄ σχηματίζει μαύρους μεταλλικούς κρυστάλλους Ag₂O₃, με επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία Ag(III). Η οξείδωση σε χαμηλότερα δυναμικά οδηγεί στο ημιαγώγιμο μονοξείδιο AgO, το οποίο είναι στην πράξη διαμαγνητικό Ag^IAg^{III}O₂. Μπορεί επίσης να παρασκευαστεί με οξείδωση του Ag₂O με S₂O₈²⁻ σε αλκαλικό διάλυμα. Το τετροξείδιο του αργύρου Ag₃O₄ περιέχει και δισθενή και τρισθενή άργυρο, Ag^{II}Ag^{III}₂O₄^[91].

Η οξείδωση του Ag(I) από το $S_2O_8^{2-}$ σε ισχυρό αλκαλικό διάλυμα οξυανιόντος ιωδίου ή τελουρίου, σχηματίζει πορτοκαλί διαμαγνητικά σύμπλοκα Ag³⁺, όπως K₅[Ag(IO₆H)₂] και Na₅[Ag(TeO₆H₂)₂]. Η οξείδωση μείγματος καλίου και αλογόνων Ag(I) με φθόριο σε αλκαλικό περιβάλλον, παράγει την επίσης πορτοκαλί ένωση, KAgF₄, η οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην υγρασία. Έχουν χαρακτηριστεί επίσης και τα αντίστοιχα άλατα του νατρίου και του καισίου και όλα αποτελούνται από το διαμαγνητικό, επίπεδο-τετραγωνικό ανιόν, [AgF₄]^{-[91]}. Επίσης, υπάρχουν μεικτά άλατα μετάλλων, όπως το KCs₂AgF₆ που περιέχουν το οκταεδρικό ανιόν [AgF₆]³⁻. Φθορίωση μείγματος CsCl και AgCl υπό πίεση σχηματίζει το τετρασθενές άλας του αργύρου, Cs₂[Ag^{IV}F₆]^[91].

1.3. Αντιμόνιο

1.3.1. Χημεία του αντιμονίου

To Sb είναι μεταξύ των λιγότερο άφθονων στοιχείων στον φλοιό της γης (0,6ppm). Το πιο σημαντικό μετάλλευμα του αντιμονίου είναι ο αντιμονίτης (σπιμπνίτης) και βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στην Κίνα, την Νότια Αφρική και την Βολιβία. Άλλα θειούχα ορυκτά είναι ο τετραεδρίτης, $Cu_3Sb_2S_3$ (tetrahedrite), το $CuSbS_2$ (wolfsbergite) και το $FePb_4Sb_6S_{14}$ (jamesonite). Η διάβρωση του αντιμονίτη οδηγεί στην δημιουργία βαλεντινίτη, Sb_2O_3 (valentinite)^[107].

Η ανάκτηση του αντιμονίτη από άλλα μεταλλεύματα είναι εύκολη, καθώς έχει χαμηλό σημείο

1.Εισαγωγή

τήξεως (546°C). Η θέρμανση στους 500 με 600°C, οδηγεί στην εκλεκτική τήξη του αντιμονίτη και μπορεί να συλλεχθεί ως ακατέργαστο τήγμα^[107]. Η παραμονή του στον αέρα, παράγει Sb₂O₃, το οποίο μπορεί να αναχθεί με την χρήση οπτάνθρακα (coke). Μία άλλη μέθοδος αναγωγής του Sb₂S₃, είναι η χρήση σιδήρου, όπου λαμβάνεται στοιχειακό αντιμόνιο. Στην συνέχεια μπορεί να καθαριστεί μέσω τήξης με νιτρικό ή ανθρακικό νάτριο^[108] (Αντίδραση 4).

$$Sb_2S_3 + 3Fe \rightarrow 2Sb + 3FeS$$
 (4)

Τα πιο σύνθετα ορυκτά του αντιμονίου μπορούν να κατεργαστούν με αλκαλικό υδροξείδιο ή σουλφίδιο και στην συνέχεια με ηλεκτρόλυση του προκύπτοντος διαλύματος με νιτρικό θειοαντιμόνιο, Na₂SbS₄. Το στοιχειακό αντιμόνιο μπορεί να ανακτηθεί και από την σκόνη καυσαερίων σε χυτήρια μολύβδου^[107].

Η κύρια χρήση του Sb είναι είναι ως συστατικό κραμάτων που χρησιμοποιούνται για την σκλήρυνση του μολύβδου, κυρίως σε μπαταρίες αυτοκινήτων^[108]. Τα κράματα Pb-Sb χρησιμοποιούνται επίσης για πυρομαχικά ή για κινητά είδη σε πιεστήρια. Το Sb₂O₃ εφαρμόζεται και σε χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τον εμποτισμό πλαστικών, υφασμάτων, ελαστικών και άλλων υλικών ως επιβραδυντικό φλόγας. Η πορτοκαλοκόκκινη μορφή του Sb₂S₃, που σχηματίζεται από το Sb(III) και το H₂S, χρησιμοποιείται ως χρωστική σε βαφές, πλαστικά και καουτσούκ^[107].

Το φυσικό αντιμόνιο απαντάται σε δύο ισότοπα, ¹²¹Sb (57,3%) και ¹²³Sb (42,7%). Σημαντικά τεχνητά ισότοπα του αντιμονίου είναι τα ¹²²Sb ($t_{1/2} = 2,8$ ημέρες), ¹²⁴Sb ($t_{1/2} = 60,4$ ημέρες) και ¹²⁵Sb ($t_{1/2} = 2,7$ χρόνια)^[107].

Το στοιχειακό αντιμόνιο είναι γκρι χρώματος, σταθερό σε φυσιολογικές θερμοκρασίες και πιέσεις, με μεταλλικό ρομβοεδρικό α-τύπο. Η ειδική ηλεκτρική αντίσταση των κρυστάλλων είναι σχετικά υψηλή (41,7µΩcm⁻¹ στους 20°C). Η μορφή του α-Sb αποτελείται από φύλλα ομοιοπολικά συνδεδεμένων αντιμονίων, τα όποια πακτώνονται σε στρώματα^[107]. Κάθε αντιμόνιο σχηματίζει τρεις κοντύτερους δεσμούς (2,91Å) στο ίδιο στρώμα και τρεις μακρύτερους (3,36Å) με άτομα αντιμονίου του γειτονικού στρώματος. Το μεταλλικό αντιμόνιο είναι σταθερό στον αέρα και την υγρασία, αλλά οξειδώνεται έπειτα από θέρμανση δίνοντας Sb₂O₃, Sb₂O₄ και Sb₂O₅. Το Sb αντιδρά με το Cl₂ δίνοντας SbCl₅, καθώς και με άλλα αλογόνα και με το θείο. Δεν είναι διαλυτό στο HCl ή στο αραιό H₂SO₄. Η αντίδρασή του όμως με πυκνό και θερμό H₂SO₄, σχηματίζει Sb₂(SO₄)₃, ενώ η αντίδραση με πυκνό HNO₃ δίνει ενυδατωμένο Sb₂O₅^[107].

Η ηλεκτρονιακή διαμόρφωση της βασικής κατάστασης είναι [Kr]4 $d^{10}5s^25p^3$. Η ομοιοπολική ακτίνα του είναι 1,4Å και η ιοντική 0,76 και 0,60Å για το Sb(III) και Sb(V) αντίστοιχα. Και οι δύο οξειδωτικές του καταστάσεις Sb³⁺ και Sb⁵⁺ είναι σταθερές. Επίσης, απαντάται και στην οξειδωτική κατάσταση Sb⁴⁺, όπως στην περίπτωση των διαμαγνητικών ενώσεων Sb₂O₄ και SbBr_{6²⁻}, οι οποίες περιέχουν ίσες ποσότητες Sb³⁺ και Sb⁵⁺. Οι πιο συχνοί αριθμοί ένταξης σε σύμπλοκες ενώσεις του αντιμονίου είναι 3 (π.χ. τριγωνική πυραμίδα στο SbH₃), 4 (τετραεδρική στο Sb(CH₃)⁴⁺, ψ-τριγωνική διπυραμίδα στο SbH₃), 4 (τετραεδρική διπυραμίδα στο SbPh₅) και 6 (οκταεδρικό Sb στα SbBr₆³⁻, SbF⁶⁻). Τέλος, έχουν αναφερθεί αριθμοί ένταξης 1 (Sb=Sb) και 2 (C₆H₅Sb, RSb=SbR, RSb=CR₂)^[107].

1.3.2. Σύμπλοκες ενώσεις του Αντιμονίου

1.3.2.i) Υδρίδια

Το πιο σημαντικό υδρίδιο του αντιμονίου, είναι η στιμπίνη SbH₃, ένα δύσοσμο και εξαιρετικά τοξικό αέριο (σ.β. -18°C, σ.τ. -88°C), που σχηματίζεται από διαλυτά σύμπλοκα του Sb και υδρογόνο εν τω γεννάσθαι (Αντίδραση 5). Μπορεί να σχηματιστεί και μέσω της αντίδρασης Mg₃Sb₂ με αραιό HCl ή με SbCl₃ και NaBH₄ σε HCl (Αντίδραση 6)^[109].

$$Sb(OH)_{3} + 6|H| \rightarrow SbH_{3} + 3H_{2}O$$

$$SbCl_{3} + 3NaBH_{4} \rightarrow SbH_{3} + 3NaCl + 3BH_{3}(6)$$

Το SbH₃ έχει πυραμιδική δομή με γωνία H-Sb-H, 91,54° και μήκος δεσμού Sb-H, 1,70Å^[109]. Ο σχηματισμός της ένωσης είναι ενδόθερμος ($\Delta H_f^\circ = 145,1 k Jmol^{-1}$) και αποσυντίθεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος σε μεταλλικό αντιμόνιο και υδρογόνο. Κατά την αντίδραση, παράγονται και μικρές ποσότητες Sb₂H₄. Η στιμπίνη χρησιμοποιείται σε διαδικασίες μεταλλο-οργανικής χημικής εναπόθεσης ατμού (MOCVD)^[108].

1.3.2.ii) Αντιμονίδια (Antimonides)

Η αναγωγή του αντιμονίου από αλκαλικές γαίες ή με άλλες μεθόδους, οδηγεί σε αντιμονίδια αλκαλικών γαιών (Zintl anions), διαφόρων τύπων. Γνωστά αντιμονίδια είναι τα ιόντα Sb³⁻ στα Li₃Sb, Na₃Sb, οι αλτήρες Sb₂⁴⁻ στο Cs₄Sb₂, οι μεμονωμένες αλυσίδες αντιμονίου, όπως για παράδειγμα το Sb₆⁸⁻ στο SrSb₃, οι εκτεταμένες σπείρες (Sb⁻)_x στα NaSb, RbSb, οι επίπεδοι τετραμερείς δακτύλιοι Sb₄²⁻ στο K(crypt)₃Sb₄, το ιόν Sb₇³⁻ στο CsSb₇ ή στο Na₃Sb₇TMEDA · 3THF, (TMEDA = τετραμεθυλαιθυλενοδιαμίνη, THF = τετραϋδροφουράνιο) και τα ανιόντα Sb₃²⁻ με σχήμα πλέγματος στο BaSb₃^[110].

1.3.2.iii) Ενώσεις με τις ομάδες των μετάλλων 13 (Al, Ga, In) και 15 (Si, Ge, Sn, Pb)

Σημαντικές διαμεταλλικές ενώσεις με την ομάδα 13 των μετάλλων είναι οι ημιαγωγοί υπέρυθρων ανιχνευτών, AlSb (ενεργειακό χάσμα, 2,2eV), GaSb (ενεργειακό χάσμα, 0,7eV) και InSb (ενεργειακό χάσμα, 0,2eV). Οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται ως δίοδοι σε συσκευές φαινομένου Hall (Εικόνα 28). Πρόδρομες ενώσεις των ημιαγωγών αυτών σχηματίζονται από τις αντιδράσεις των Sb(SiR₃)₃ και άλκυλο-παράγωγα της ομάδας 13, π.χ. οξέα κατά Lewis-βασικές ενώσεις προσθήκης, R₃M-Sb(SiR₃)₃ (M = Al, Ga, In, R = αλκύλιο) ή ετεροκυκλικές ενώσεις [R₂MSb(SiMe₃)₂]_n (n = 2,3)^[111].

Σύμπλοκες ενώσεις με δεσμούς μεταξύ του αντιμονίου και της ομάδας 15 των μετάλλων, είναι οργανομεταλλικές στιμπίνες (R_3M)₃Sb, διστιμπίνες (R_3M)₄Sb₂ και σιλυλο αντιμονίτες, π.χ. [(DME)LiSb(SiMe₃)₂]^[112]. Η αντίδραση του τελευταίου με *i*Pr₃SiCl, σχηματίζει την μεικτή στιμπίνη, *i*Pr₃SiSb(SiMe₃)₂^[112i]. Το νάτριο τρι(*tert*-βουτυλ)σιλανίδιο αντιδρά με το SbCl₃ και σχηματίζει την δικυκλική στιμπίνη R_6 Sb₈ (Εικόνα 29)^[113].

Aντιδράσεις ανταλλαγής μεταξύ του $(Me_3Si)_3Sb$ και του Me_3Cl οδηγούν στον σχηματισμό του συμπλόκου $(Me_3M)_3Sb$, (M = Ge, Sn, Pb). Η ένωση αποσυντίθεται με τον σχηματισμό $(Me_3Pb)_2$ και $(Me_3Pb)_4Sb_2^{[114]}$. Οι οργανοσυλιλοστιμπίνες, $(R_3Si)Sb$ συνήθως υιοθετούν μοριακές δομές με

πυραμιδικό αντιμόνιο. Οι διστιμπίνες, (R₃M)₄Sb₂ είναι κόκκινου χρώματος και στην κρυσταλλική φάση, τα μόρια βρίσκονται σε trans θέση και είναι ευθυγραμμισμένα με γραμμικές αλυσίδες μέσω βραχέων διαμοριακών αλληλεπιδράσεων Sb···Sb^[115].



Εικόνα 28: Οι αισθητήρες φαινομένου Hall, αποτελούνται από ένα λεπτό ορθογώνιο κομμάτι ημιαγώγιμου υλικού, p-τύπου (GaAs, InSb, InAs), το οποίο διαρρέεται από συνεχές ρεύμα. Όταν η συσκευή τοποθετηθεί σε μαγνητικό πεδίο, η μαγνητική ροή ασκεί μία δύναμη στο ημιαγώγιμο υλικό, η οποία εκτρέπει τους φορείς φορτίου (ηλεκτρόνια και οπές), προς τις αντίθετες πλευρές της ημιαγώγιμης πλάκας^[111ν].





Εικόνα 29: Δικυκλικό σύμπλοκο του αντιμονίου με πυρίτιο^[113].

1.3.2.iv) Υποκαταστάτες δότες οξυγόνου και αζώτου

Παρ' ότι οι δεσμοί Sb-N δεν είναι σταθεροί και υδρολύονται, έχουν χαρακτηριστεί αρκετές ενώσεις με δεσμό αντιμονίου-αζώτου^[116]. Συνήθως περιλαμβάνουν τρις-αμιδο μόρια, π.χ. Sb(NR₂)₃, που σχηματίζονται μέσω της αντίδρασης SbCl₃ με δευτεροταγείς αμίνες (Αντίδραση 7).

$$SbCl_3 + 3R_2NH \rightarrow Sb(NR_2)_3 + 3R_2NH_2Cl$$
 (7)

Άλλα παραδείγματα διπυρηνικών αμιδο-αμιδο ενώσεων, είναι του τύπου Sb₂(NR₂)₂(μ -NR)₂ και τα ανιόντα [Sb(NR)₃]³⁻, [Sb₂(NR)₂(μ -NR)₂]²⁻, ή [Sb₃(NR₂)₂(μ -NR)₄]^[116iv]. Η αντίδραση του SbCl₃ με το Li[NHPh], σχηματίζει εικοσιτετραμελή δακτύλιο αζώτου-αντιμονίου, Sb₁₂(NPh)₁₈ (Εικόνα 30)^[116iv].



Εικόνα 30: Εικοσιτετραμελής δακτύλιος αζώτου-αντιμονίου, $Sb_{12}(NPh)_{18}^{[116iv]}$.

Η αντίδραση του Sb₂Cl₃ [(PNR)₂(NRLi·THF)₂] οδηγεί στον σχηματισμό πολυκυκλικών κλωβών του τύπου [(PNR)₂(NR)₂Sb]Cl, στους οποίους το αντιμόνιο ενώνεται με τρία άζωτα και ένα άτομο χλωρίου^[117]. Δεσμός Sb-N υπάρχει και στα αζίδια αντιμονίου. Το μεικτό χλωριούχο αζίδιο SbCl(N₃)₂, σχηματίζεται από NaN₃ και SbCl₃ σε θερμοκρασία περιβάλλοντος^[118].

Οι μοριακές ενώσεις με δεσμούς Sb-P είναι ιδιαίτερα σπάνιες. Ένα παράδειγμα τέτοιας ένωσης είναι το ανιόν [*cyclo*-(RP)₄Sb]⁻, που σχηματίζεται από το Sb(NMe₂)₃ και πρωτοταγείς φωσφίνες^[119].

1.3.2.ν) Υποκαταστάτες δότες χαλκογόνων

1.3.2.ν.α. Παράγωγα αντιμονίου με οξυγόνο

Το οξείδιο του αντιμονίου(III), Sb₂O₃, απαντάται σε δύο μορφές: κυβική (senarmontite), η οποία περιέχει διακριτά τετραεδρικά μόρια Sb₄O₆ και ορθορομβική (valentinite) (Εικόνα 31)^[107]. Στην αέρια

1.Εισαγωγή

κατάσταση συνίσταται κυρίως από μόρια Sb₄O₆. Η κυβική μορφή περιέχει ομάδες Sb₄O₆, όπου κάθε αντιμόνιο σχηματίζει τρεις γεφυρωτικούς ενδομοριακούς δεσμούς Sb-O (1,98Å) και τρεις διαμοριακούς Sb-···O (3,8Å). Έπειτα από θέρμανση στους 606° η κυβική μορφή μετατρέπεται στην ορθορομβική, η οποία αποτελείται από απείρου μήκους διπλές αλυσίδες Sb-O, στις οποίες το αντιμόνιο γεφυρώνει δύο άτομα οξυγόνου, σχηματίζοντας έτσι οκταμελείς δακτυλίους^[120].





στρωμάτων υπάρχουν κέντρα Sb(III)^[107].

Δύο τύποι αλκοξειδίων του Sb(III) και του Sb(IV) έχουν χαρακτηριστεί, με τύπο Sb(OR)₃ και Sb(OR)₅ αντίστοιχα (Εικόνα 32)^[121]. Είναι και τα δύο διμερή στην στερεά κατάσταση, με γεφυρωτικές ομάδες αλκοξειδίου και τριγωνική πυραμιδική ή οκταεδρική γεωμετρία αντίστοιχα.



Εικόνα 32: Αλκοξείδια του Sb(III) (αριστερά) και Sb(IV) (δεξιά) με τριγωνική πυραμιδική και οκταεδρική γεωμετρία αντιστοίχως^[107,121].

1.3.2.ν.β. Σουλφίδια, σεληνίδια και τελλουρίδια του αντιμονίου

Το σουλφίδιο του αντιμονίου(III) είναι η πιο σημαντική θειο-ένωση του αντιμονίου. Σχηματίζεται φυσικά ως το ορυκτό στιμπνίτης με μορφή μαύρων κρυσταλλικών βελονών. Εργαστηριακά, παρασκευάζεται με όξινο διάλυμα Sb(III) Sb(IV) και προσθήκη H₂S. To Sb₂S₃ που λαμβάνεται είναι πορτοκαλοκόκκινου χρώματος αλλά με θέρμανση, απουσία αέρα σχηματίζεται η μαύρη μορφή του. Η δομή του στιμπνίτη αποτελείται από ταινίες τυχαίας δομής και διευθέτησης Sb₄S₆, που μπορούν να περιγραφούν ως τεθλασμένες αλυσίδες, οι οποίες μοιράζονται κυβικά μόρια Sb₄S₆, που μπορούν να περιγραφούν ως τεθλασμένες αλυσίδες, οι οποίες μοιράζονται κυβικά μόρια Sb₄S₄^[120]. Το σεληνίδιο του αντιμονίου(III) είναι μία γκρι ένωση που σχηματίζεται από την σύντηξη των στοιχείων που την αποτελούν. Έχει δομή αλυσίδας η οποία περιλαμβάνει βραχείς δεσμούς Sb-Se (2,58-2,77Å), ενώ οι αλυσίδες συγκροτούνται σε ζεύγη μέσω ασθενών δεσμών (2,9Å). Τα ζεύγη αυτά σχηματίζουν φύλλα με αλληλεπιδράσεις Sb-Se σε απόσταση 3,26Å και στην συνέχεια συγκροτούνται μεταξύ τους μέσω διαμοριακών αλληλεπιδράσεων Sb-Se (3,46Å).

Οξείδιο του αντιμονίου(IV) μπορεί να παρασκευαστεί από την αντίδραση του Sb₂O₃ με O₂ σε υψηλές πιέσεις και θερμοκρασίες ή μέσω υδρόλυσης του SbCl₅ με υδατική αμμωνία. Το SbCl₅ είναι πολυμερές, με τα άτομα του αντιμονίου να βρίσκονται σε οκταεδρική γεωμετρία. Υπάρχει και ένα τρίτο οξείδιο του αντιμονίου, Sb₂O₄, το οποίο μπορεί να περιγραφεί σωστότερα ως αντιμονιακό(IV) αντιμόνιο(III), Sb^{III}Sb^VO₄. Αποτελείται από στρώματα οκταέδρων SbO₆ και μεταξύ των 1.Εισαγωγή Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

χρώματος και συντίθεται άμεσα από τα συστατικά του σε υψηλή θερμοκρασία. Εμφανίζει δομή στρώματος, με μήκος δεσμού Sb-Te να κυμαίνεται μεταξύ 2,98 και 3,17Å. Το ενεργειακό χάσμα των παραπάνω συμπλόκων είναι 1,7eV για το Sb₂S₃, 1,3eV για το Sb₂Se₃ και 0,3eV, για το Sb₂Te₃, καθιστώντας τα ιδιαίτερα σημαντικά ως ημιαγώγιμα υλικά^[107].

1.3.2.vi) Αλογονίδια του αντιμονίου(ΙΙΙ)

Τα τριαλογονίδια του αντιμονίου, SbX₃, είναι ευρέως γνωστά ως σταθερές ενώσεις (X = F, Cl, Br, I). Το τριφθοριούχο αντιμόνιο, SbF₃, είναι ένα άχρωμο κρυσταλλικό στερεό, το οποίο παρασκευάζεται από Sb₂O₃ και υδροφθόριο. Η δομή του περιέχει πυραμιδικά μόρια SbF₃ (Sb-F 1,92Å) που συνδέονται μεταξύ τους με γέφυρες φθορίου (Sb···F 2,61Å) με αποτέλεσμα το κάθε άτομο Sb να περιβάλλεται από ένα παραμορφωμένο οκταεδρικό περιβάλλον^[107]. Το SbF₃ είναι χρήσιμος παράγοντας φθορίωσης, όπως στην περίπτωση παρασκευής PF₃ από PCl₃. Το SbF₃ ως



Εικόνα 33: Διμερές του $(SbF_4)_2$ που συνδέεται με γέφυρες φθορίου^[107].

ισχυρό οξύ κατά Lewis αντιδρά με φθορίδια αλκαλιμετάλλων, δίνοντας M_2SbF_5 , $MSbF_4$ και άλλα άλατα. Το ιόν SbF_5^{2-} είναι παραμορφωμένο ψ-οκτάεδρο με το Sb να βρίσκεται κάτω από το βασικό επίπεδο των τεσσάρων ατόμων F. Το ιόν $(SbF_4^{-})_2$ σχηματίζεται μέσω γεφυρών φθορίου που συνδέουν τα διμερή $(SbF_4^{-})_2$ σε $NaSbF_4$ ή τα τετραμερή $(SbF_4^{-})_4$ σε $KSbF_4$ (Εικόνα 33). Πιο περίπλοκα ανιόντα είναι οι ενώσεις $Sb_2F_{11}^{-}$, $Sb_4F_{12}^{-}$ και $Sb_4F_{13}^{-[112]}$.

Το τριχλωριούχο αντιμόνιο, SbCl₃, παρασκευάζεται μέσω της αντίδρασης Sb₂O₃ με υδροχλωρικό οξύ. Οι κρύσταλλοι του (σ.τ. 73°C) είναι υγροσκοπικοί και σχηματίζουν διαυγές διάλυμα στο νερό. Η διάλυσή τους οδηγεί στο σχηματισμό αδιάλυτων οξυχλωριούχων (T = 460°C) όπως φαίνεται στην Αντίδραση 8^[107]:

$$SbCl_3 \rightarrow SbOCl \rightarrow Sb_4O_5Cl \rightarrow Sb_8O_{11}Cl_2$$
 (8)

Η δομή SbOCl αποτελείται από πολυμερικά φύλλα, Sb₆O₆Cl₄²⁺και σχηματίζεται με την σύνδεση ατόμων Sb μέσω γεφυρών οξυγόνου-χλωρίου. Το θετικό φορτίο των φύλλων Sb₆O₆Cl₄²⁺ αντισταθμίζεται από τα ιόντα χλωρίου. Τήγματα του SbCl₃ (σ.β. 223°C) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως νανοϋδατικοί διαλύτες, κυρίως σε αντιδράσεις μεταφοράς χλωρίου^[107]. Το SbCl₃ έχει πυραμιδική δομή στην αέρια κατάσταση. Στην στερεά κατάσταση υπάρχουν ισχυρές αλληλεπιδράσεις Sb…Cl^[112]. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό αντιδραστήριο του αντιμονίου, ενώ μερικές αντιδράσεις του φαίνονται στην Εικόνα 34^[107].

To SbCl₃ είναι ασθενής δότης ηλεκτρονίων αλλά καλός δέκτης και έχουν χαρακτηριστεί αρκετά σύμπλοκα του SbCl₃ με δότες μόρια L^[113]. Υπάρχουν μόρια με μοριακό τύπο LSbCl₃ ή L₂SbCl₃ με δισφηνοειδή δομή ή δομή τετραγωνικής πυραμίδας αντίστοιχα. Η προσθήκη Cl⁻ στο SbCl₃ οδηγεί στον σχηματισμό των συμπλόκων SbCl₄⁻ (δισφηνοειδής δομή), SbCl₅²⁻ (δομή τετραγωνικής πυραμίδας) και SbCl₆³⁻ (οκταεδρική δομή).



Εικόνα 34: Αντιδράσεις που συμμετέχει το SbCl3^[112].

Το άχρωμο SbBr₃ (σ.τ. 96,6°C, σ.β. 288°C) και το κόκκινο SbI₃ (σ.τ. 171°C, σ.β. 400°C) μπορούν να σχηματιστούν από τα συστατικά τους ή μέσω της αντίδρασης HX με Sb₂O₃. Στην περίπτωση του SbI₃ το άτομο του Sb καταλαμβάνει οκταεδρικά διάκενα στα εξαγωνικά πακτωμένα συσσωματώματα των ατόμων του I (3Sb-I 2,87Å, 3Sb…I 3,32Å). Έχουν χαρακτηριστεί αρκετά παράγωγα της ένωσης SbI₃ (Sb2I₉, Sb₃I₁₁^{2–}, Sb₅I₁₈^{3–}, [SbI₄[–]]_x, [Sb₂I₇[–]]_x)^[112ii]. Το Sb₂I₄ σχηματίζεται μέσω της αμφίδρομης αντίδρασης τήγματος SbI₃ με στοιχειακό Sb στους 230°C^[117].

1.3.2.vii) Τριφαινυλαντιμόνιο(III)

Η τριφαινυλαντιμόνιο (triphenylstibine), SbPh₃, είναι μία οργανομεταλλική ένωση του αντιμονίου(III), με πυραμιδική γεωμετρία ενώ η διευθέτηση των φαινυλομάδων είναι σε στυλ «προπέλας». Είναι σχετικά σταθερή ένωση (σ.τ. 52-54 °C, σ.ζ. 377 °C), άχρωμη και στερεή σε θερμοκρασία δωματίου. Ανάλογες ενώσεις της SbPh₃ είναι η PPh₃ και η AsPh₃. Η μέση απόσταση των δεσμών Sb-C είναι 2,155 Å και η μέση γωνία C-Sb-C είναι 95,1-98°^[114].

Η SbPh₃ παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1886 από τριχλωριούχο αντιμόνιο σύμφωνα με την Αντίδραση 9^[115]:

 $6Na + 3C_6H_5Cl + SbCl_3 \rightarrow (C_6H_5)_3Sb + 6NaCl$ (9)

Η σύγχρονη μέθοδος παρασκευής της ένωσης περιλαμβάνει αντίδραση Grignard με φαινυλμαγνήσιο βρωμίδιο και SbCl₃ (Εικόνα 35). Αρχικά, παρασκευάζεται το αντιδραστήριο Grignard από βρωμοβενζόλιο και ρινίσματα μαγνησίου παρουσία ξηρού αιθέρα. Το αντιδραστήριο Grignard πρέπει να βρίσκεται σε περίσσεια ώστε να επιτευχθεί πλήρης απομάκρυνση όλου του αλογόνου από το

1.Εισαγωγή

αντιμόνιο. Στην συνέχεια, προστίθεται τριχλωριούχο αντιμόνιο και με ήπιο βρασμό λαμβάνεται το άχρωμο στερεό SbPh₃^[116]. Αναλόγως, μπορεί να παρασκευαστεί και η τρι-*p*-τολυ-στιμπίνη, χρησιμοποιόντας *p*-βρωμοτολουόλιο, αντί του βρωμοβενζολίου^[116].



Εικόνα 35: Σύνθεση τριφαινυλαντιμόνιο(III) με αντίδραση Grignard^[117].

To SbPh₃ χρησιμοποιείται ως υποκαταστάτης στην ανόργανη σύνθεση και ως αντιδραστήριο στην οργανική. Παράδειγμα συμπλόκου μετάλλου με SbPh₃, αποτελεί η περίπτωση της ένωσης [Pt(SbPh₃)₃], η οποία είναι ιδιαίτερα σταθερή^[117]. Συντίθεται μέσω αναγωγής του H₂[PtCl₆] με NaBH₄ και περίσσεια SbPh₃. Παράγωγα του συμπλόκου αυτού, [{Pt(SbPh₃)₃]₂N₂], [{Pt(SbPh₃)₃]₂C₂] και [Pt(CO)₂(SbPh₃)₂] παρασκευάζονται με την προσθήκη αζώτου, ακετυλενίου και μονοξειδίου του άνθρακα αντίστοιχα, μαζί με την προσθήκη του αναγωγικού. Στην περίπτωση των δύο πρώτων παραγώγων, εμφανίζεται γεφυρωτικός δεσμός N-N και -C=C- αντίστοιχα^[117]. Ένα άλλο παράδειγμα, είναι το σχετικά σπάνιο πενταϋποκατεστημένο σύμπλοκο του Ru^I με SbPh₃, [RhI(C₁₈H₁₅Sb)₃(CO)], με πυρήνα I-Ru-CO (Rh-Sb = 2,5962Å) και κωνική γωνία των ομάδων SbPh₃ 137^{o[118]}. Τα κατιοντικό σύμπλοκο [Ni(η³-CH₂CHCH₂)(SbPh₃)₃][BAr₄] (Ar = 3,5-C₆H₃(CF₃)₂), [Ni(η³-CH₂CHCH₂)(PPh₃)] (SbPh₃)][BAr₄] και τα ουδέτερα παράγωγά τους, [Ni(η³-CH₂C(R)CH₂)Br(SbPh₃)] έχουν χρησιμοποιηθεί ως δραστικοί καταλύτες για χαμηλού μοριακού βάρους ολιγομερισμό RC₆H₄CH=CH₂ σε διμερή και τριμερή του στυρολίου (R = H) ή 4-μεθυλοστυρολίου (R = CH3)^[119].

1.4. Χημεία καρβοξυλικών αλάτων

Τα καρβοξυλικά ιόντα (RCOO⁻) είναι μία πολύ σημαντική ομάδα υποκαταστατών στην βιοανόργανη χημεία, χάρις στην ευελιξία σύνδεσης που εμφανίζουν. Έχει χαρακτηριστεί ένας μεγάλος αριθμός μεταλλικών συμπλόκων με καρβοξυλικά οξέα και και είναι πλήρως μελετημένος ο τρόπος σύνδεσής τους^[120]. Στα σύμπλοκα αυτά, τα κατιοντικά μεταλλικά κέντρα, Mn^+ , ενώνονται με τις ανιοντικές καρβοξυλικές ομάδες. Η φύση της σύνδεσης κυμαίνεται από ιοντική έως πολική ομοιοπολική, ενώ οι φυσικές και οι χημικές ιδιότητες της ένωσης εξαρτώνται από την φύση της ομάδας $R^{[120]}$.

1.4.1. Τρόποι σύνδεσης καρβοξυλικών αλάτων

Τα καρβοξυλικά οξέα διίστανται ευκολότερα σε καρβοξυλικό ιόν μέσω αποπρωτονίωσης σε σχέση με τις αλκοόλες, καθώς το καρβοξυλικό ανιόν σταθεροποιείται μέσω συντονισμού^[121]. Το

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

1.Εισαγωγή

αρνητικό φορτίο που μένει μετά την αποπρωτονίωση απεντοπίζεται μεταξύ των δύο ηλεκτραρνητικών ατόμων οξυγόνου (Εικόνα 36).



Εικόνα 36: Δομές συντονισμού του καρβοξυλικού ανιόντος. Απεντοπισμός του αρνητικού φορτίου^[121].

Υπάρχουν πέντε τρόποι σύνδεσης των καρβοξυλικών ομάδων (Εικόνα 37)^[90i,120]:

- Ιοντική σύνδεση. Τα καρβοξυλικά άλατα Na⁺, K⁺, Rb⁺ και Cs⁺ έχουν ιοντικό χαρακτήρα και εμφανίζονται μόνο ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μετάλλου και ιόντων (αλληλεπιδράσεις Coulomb) (i).
- 2. Μονοδοντική σύνδεση. Το μέταλλο συνδέεται μόνο με ένα από τα καρβοξυλικά οξυγόνα (ii).
- 3. Διδοντική χηλική σύνδεση. Τα καρβοξυλικά ιόντα μπορούν να συνδεθούν με το μέταλλο μέσω και των δύο οξυγόνων, σχηματίζοντας έναν χηλικό δακτύλιο. Η σύνδεση αυτή μπορεί να γίνει με συμμετρικό τρόπο (iii) όπου οι δεσμοί μετάλλου-οξυγόνου έχουν το ίδιο μήκος ή με ασύμμετρο τρόπο (iv) όπου οι δεσμοί μετάλλου-οξυγόνου έχουν διαφορετικό μήκος. Η γωνία O-M-O είναι περίπου 60°.
- 4. Γεφυρωτική διδοντική σύνδεση. Τα καρβοξυλικά ιόντα μπορούν να σχηματίζουν σύμπλοκα, δημιουργώντας γεφυρωτικές συνδέσεις με δύο άτομα μετάλλου (v-vii). Αναλόγως, με το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων που συμμετέχει στην σύνδεση, το σύμπλοκο μπορεί να είναι synsyn, syn- anti ή anti-anti. Ο τρόπος σύνδεσης syn-syn επιτρέπει τον σχηματισμό βραχέων δεσμών μετάλλου-μετάλλου.
- 5. Γεφυρωτική μονοδοντική τερματική σύνδεση. Είναι ο πιο σπάνιος τρόπος σύνδεσης και θεωρείται ότι λειτουργεί ως ενδιάμεσο μεταξύ άλλων τρόπων σύνδεσης του καρβοξυλικού ανιόντος (viii).



Εικόνα 37: Τρόποι σύνδεσης καρβοξυλικής ομάδας στα μεταλλικά κέντρα.

1.4.2. Σύνθεση μεταλλο-καρβοξυλικών ενώσεων

1.Εισαγωγή

Οι κύριες συνθετικές μέθοδοι μεταλλο-καρβοξυλικών ενώσεων είναι οι εξής^[90i,120]:

 Αντιδράσεις καταβύθισης. Το μεταλλικό άλας αντιδρά με στοιχειομετρική ποσότητα καρβοξυλικού οξέος σε υδατικό ή αλκοολικό περιβάλλον. Οι αντιδράσεις αυτές, γενικά σχεδιάζονται έτσι ώστε ένα από τα προϊόντα να παραμείνει στο διάλυμα, ενώ το άλλο να καταβυθιστεί (Αντίδραση 10).

$$MX_n + nM'O_2CR \rightarrow M(O_2CR)_n + nM'X$$
(10)

(M = Cr, Fe, Rh, Zn, Cu, Ag κ . $\dot{\alpha}$., M['] = Na, K, NH₄ κ . $\dot{\alpha}$., X = Cl, NO₃, SO₄ κ . $\dot{\alpha}$.)

 Αντιδράσεις οξέος/βάσεως. Τα καρβοξυλικά οξέα μπορούν να αντιδράσουν άμεσα με ηλεκτροθετικές ενώσεις ή βασικά μεταλλικά άλατα (Αντίδραση 11-13).

$Mg + 2RCO_2H \rightarrow Mg(O_2CR)_2 + H_2$	(11)
--	------

 $MCO_3 + 2RCO_2H \rightarrow M(O_2CR)_2 + H_2O$ (12)

 $M(OH_2) + 2RCO_2H \rightarrow M(O_2CR)_2 + 2H_2O$ (13)

(M = Ca, Ba, Cu, Zn κ.ά.)

 Αντιδράσεις εισαγωγής διοξειδίου του άνθρακα. Το CO₂ εισάγεται σε μεταλλο-αλκυλο/αρυλο ή μεταλλο-υδριδιο ανθρακικούς δεσμούς, σχηματίζοντας αλκυλο/αρυλο καρβοξυλικές ή φορμικές ενώσεις (Αντίδραση 14-15).

> PhMgBr + 2CO₂ → BrMgO₂CPh (αντιδραστήριο (Grignard) (14) [Ru(H)₂(PPh₃)₄] + 2CO₂ → [RuH(O₂CH)(PPh₃)₃] (15)

4. Αντιδράσεις μετάθεσης. Οι μεταθέσεις αυτές, περιλαμβάνουν αντιδράσεις ανταλλαγής υποκαταστάτη (καρβοξυλικά ιόντα) στις οποίες το μεταλλο-καρβοξυλικό σύμπλοκο υφίσταται κατεργασία με μεγάλη περίσσεια ενός άλλου καρβοξυλικού οξέος ή άλατος. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται ανταλλαγή υποκαταστάτη και δημιουργία ενός νέου μεταλλο-καρβοξυλικού συμπλόκου. Οι αντιδράσεις προχωρούν με σταδιακή υποκατάσταση, ενώ το οξικό οξύ είναι το πιο κοινό αντιδρών (Αντίδραση 16).

$$M(O_2CCH_3)_2 + 2RCO_2H \rightarrow M(O_2CR)_2 + 2CH_3CO_2H$$
(16)

(M = Mn, Co, Rh, Ni, Cu, Mo, Ru κ . $\dot{\alpha}$., R = C₂H₅, C₆H₅, CF₃ κ . $\dot{\alpha}$.)

1.4.3. Υπέρυθρα φάσματα καρβοξυλικών συμπλοκών ενώσεων

Η ταινία απορρόφησης του C=O για το ελεύθερο καρβοξυλικό οξύ^[122] εμφανίζεται μεταξύ των 1760-1680cm⁻¹. Έπειτα από συμπλοκοποίηση του οξέος σε ένα μεταλλικών κέντρο, η ταινία *v*(C=O), εξαφανίζεται και εμφανίζονται δύο νέες ταινίες, (*v*(OCO)_{asym}) και (*v*(OCO)_{sym}) που σχετίζονται με την

ασύμμετρη και συμμετρική δόνηση τάσης του δεσμού στις περιοχές 1650-1550 και 1440-1335cm⁻¹ αντίστοιχα^[123]. Το εύρος του διαχωρισμού αυτών των δύο ζωνών (Δ_(OCO) cm⁻¹) χρησιμοποιείται ως αρχικό διαγνωστικό εργαλείο για τον προσδιορισμό του τρόπου σύνδεσης της καρβοξυλικής ομάδας στο μεταλλικό κέντρο (Σχέση 1)^[122].

1.Εισαγωγή

$$\Delta_{(OCO)} = (\nu(OCO)_{asym} - \nu(OCO)_{sym}) \text{ cm}^{-1}$$
 (1)

Η εύρεση του τρόπου σύνδεσης των καρβοξυλικών ομάδων στα μεταλλικά κέντρα βασίζεται στην μελέτη 84 οξικών και αλογονοξικών συμπλόκων ενώσεων^[122]:

- Τα οξικά ανιόντα (π.χ. των αλκαλικών γαιών) έχουν τιμές Δ_(OCO) περίπου 165cm⁻¹. Για τα ιοντικά τριφθοροξικά η τιμή Δ_(OCO) είναι 235cm⁻¹.
- Τιμές Δ_(OCO) < 105cm⁻¹ υποδεικνύουν συμμετρική χηλική σύνδεση της καρβοξυλομάδας.
 Σύμπλοκα στα οποία υπάρχουν βραχείς γεφυρωτικοί δεσμοί μετάλλου-καρβοξυλίου-μετάλλου, μπορεί να εμφανίσουν ταινίες απορρόφησης στην περιοχή αυτή.
- Όταν η τιμή της Δ_(OCO) είναι σημαντικά μικρότερη από τις αντίστοιχες τιμές των ιόντων (≪105cm⁻¹) υποδεικνύει χηλική ή γεφυρωτική σύνδεση. Σύμπλοκα με μονοδοντική σύνδεση που περιέχουν δεσμούς υδρογόνου (ψευδο-γεφυρωτική σύνδεση) μπορεί να εμπίπτουν στην συγκεκριμένη περιοχή.
- Οι τιμές Δ_(OCO) συμπλόκων των μετάλλων μετάπτωσης παρόμοιες με αυτές των οξικών ανιόντων (~ 165cm⁻¹) φάνηκαν ότι είναι αναξιόπιστες, όπως και πολλά άλλα παραδείγματα κάθε είδους σύνδεσης που εμπίπτει στην συγκεκριμένη κατηγορία.
- Τιμές Δ_(OCO) > 200cm⁻¹ υποδεικνύουν μονοδοντική σύνδεση. Αυτή η μεγάλη ενεργειακή διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο ένα άτομο οξυγόνου συνδέεται με το μέταλλο αυξάνοντας έτσι την ενέργεια της ασύμμετρης δόνησης έκτασης.

Έχουν υπάρξει πολλές αντιφάσεις κατά την μελέτης των τιμών της $\Delta_{(OCO)}$, κυρίως όσον αφορά την ακριβή θέση της ταινίας απορρόφησης $v(OCO)_{sym}$ και έτσι ο τρόπος σύνδεσης της καρβοξυλικής ομάδας δεν μπορεί να εξαχθεί μόνο από το φάσμα IR της ένωσης. Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα πρώτο διαγνωστικό εργαλείο. Οι τιμές των $\Delta_{(OCO)}$ μαζί με τους αντίστοιχους τρόπου; σύνδεσης συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πινακας 2	. 1	Διαφορα	$\Delta_{(OCO)}$	στα	φασματα	IR	για	τον	προσδιορισμο	του	τροπου	συνδεσης	των	καρβοξυλικων
υποκαταστ	ατα	ών												
														1

$\Delta_{(OCO)}$ (cm ⁻¹)	Τρόπος σύνδεσης
<105	Συμμετρικός χηλικός ή βραχύς γεφυρωτικός
≪105	Χηλικός ή γεφυρωτικός
~165	Αναξιόπιστα συμπεράσματα
>200	Μονοδοντικός

1.4.4. Σύμπλοκες ενώσεις αργύρου με καρβοξυλικά οξέα

Υπάρχει μεγάλος αριθμός συμπλόκων αργύρου με καρβοξυλικά οξέα και διαφορετικούς τρόπους σύνδεσης. Οι δεσμοί Ag-O επηρεάζουν σημαντικά την μορφολογία των συμπλόκων αλλά σε αρκετές περιπτώσεις θα πρέπει να συνεκτιμηθούν και οι αργυροφιλικές αλληλεπιδράσεις που συνεπικουρούν στην δομή των ενώσεων^[90i].

Έχουν χαρακτηριστεί πολυμερή σύμπλοκα του αργύρου με διδοντική μονοδοντική ή χηλική σύνδεση των καρβοξυλομάδων, όπως στην περίπτωση των ενώσεων $[Ag(fbc)]_n$, $[Ag_2(cpd)]_n$ και $[Ag_2(idc)]_n$ (fbcH = 4-φθοροβενζοϊκό οξύ, cpdH₂ = κυκλοπεντανο-1,1-δικαρβοξυλικό οξύ και idcH₂ = ιμινοδιοξικό οξύ). Στην περίπτωση των δύο πρώτων συμπλόκων σχηματίζονται δισδιάστατα πλέγματα (Εικόνα 38), ενώ στο τρίτο σύμπλοκο τρισδιάστατο πλέγμα^[124]. Και τα τρία σύμπλοκα εμφανίζουν δεσμούς Ag-Ag βραχύτερους από αυτούς του μεταλλικού αργύρου, ενώ οι δεσμοί Ag-O είναι ελαφρώς μακρύτεροι σε σχέση με τους συνήθεις δεσμούς Ag-O των αρωματικών καρβοξυλικών οξέων. Αυτό ίσως να οφείλεται στην



Εικόνα 38: Δισδιάστατο πλέγμα του συμπλόκου [Ag(fbc)]_n^[124].

ύπαρξη δεσμών Ag-Ag^[124]. Δύο σύμπλοκα του αργύρου(I) με υποκαταστάτη ακριδινο-9-καρβοξυλικό οξυ (L),{ $[AgL] \cdot (H_2O)_2$ _n και { $[Ag(L)(4,4'-bipy)] \cdot (H_2O)_5$ _n σχηματίζουν μονοδιάστατες αλυσίδες^[125]. Στην περίπτωση του πρώτου συμπλόκου, το ιόν του Ag(I) συνδέεται γεφυρωτικά με τον υποκαταστάτη μέσω του αζώτου και η πολυμερική αλυσίδα σχηματίζεται από την διδοντική χηλική σύνδεση της καρβοξυλομάδας. Στην περίπτωση του υποκαταστάτη 4,4'-διπυριδίνη, ενώ ο Ag(I) ενώνεται διδοντικά χηλικά με την καρβοξυλομάδα, αφήνοντας έτσι το άτομο του N ελεύθερο για σχηματισμό δεσμών υδρογόνου^[125].



Εικόνα 39: Μονοδιάστατη πολυμερής αλυσίδα του συμπλόκου $\{[AgL] \cdot (H_2O)_2\}_n$ (L = ακριδινο-9-καρβοξυλικό οξυ) που προκύπτει από την διδοντική χηλική σύνδεση της καρβοξυλομάδας με τον Ag(I)^[125].

Δύο άλλα καρβοξυλικά σύμπλοκα του Ag(I), AgAcBA και AgBDAME (AcBA = ο-ακετυλ-

1.Εισαγωγή

βενζοϊκό οξύ και BDAME = 1,2-βενζολοδικαρβοξυλικο μονομεθύλιο) (Εικόνα 40) επίσης εμφανίζουν πολυμερικά πλέγματα από τους οκταμελείς δακτυλίους του Ag(I) με διμερή καρβοξυλικών. Και στις δύο περιπτώσεις η καρβοξυλομάδα συνδέεται με τον άργυρο χηλικά διδοντικά (Εικόνες 41, 42)^[126].



Εικόνα 40: Δομές συμπλόκων του αργύρου(Ι) με καρβοξυλικούς υποκαταστάτες, AgBDAME (αριστερα) και AgAcBA (δεξιά)^[126].



Εικόνα 42: Πακτωμένη δομή του AgBDAME^[126].



Εικόνα 41: Σπειροειδής δομή του AgAcBA^[126].

2. <u>Πειραματικό Μέρος</u>

2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια, νιτρικός άργυρος(I) (AgNO₃), τριφαιλυαντιμόνιο(III) (Ph₃Sb), 2υδροξυβενζοϊκό οξύ (HSal), και 2-ακετοξυβενζοϊκό οξύ (HAsp), είναι διαθέσιμα στο εμπόριο από τις εταιρίες Sigma-Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αναλυτικώς καθαροί (reagent grade). Οι περισσότερο χρησιμοποιούμενοι διαλύτες είναι η μεθανόλη (CH₃OH), το ακετονιτρίλιο (CH₃CN), το τολουόλιο (C₆H₅CH₃) και το διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂).

2.2. Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξεως των ενώσεων μετρήθηκαν σε ανοιχτούς τριχοειδείς σωλήνες με την χρήση αναλογικής συσκευής STUART.

Τα φάσματα υπερύθρου στην περιοχή 4000-370cm⁻¹ κατεγράφησαν με την χρήση φασματοφωτομέτρου Perkin-Elmer Spectrum. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν δισκία KBr. Η ανάλυση των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα FT-IR spectrum v2.00.

Τα φάσματα ¹H, ¹³C NMR ελήφθησαν με το όργανο Bruker AC250 Mhz σε διαλύτη DMSO-*d*₆ (εκτός και αν αναγράφεται διαφορετικά).Οι χημικές μετατοπίσεις, (δ) δίνονται σε ppm χρησιμοποιώντας ως εσωτερική αναφορά το TMS(H). Τα φάσματα αναλύθηκαν με την χρήση των προγραμμάτων TOPSPIN 2.1 και MestReNova 6.0.2-5475. Ο χαρακτηρισμός των ταινιών γίνεται ως εξής: απλή(s), διπλή(d), τριπλή(t) και πολλαπλή(m).

Για τη λήψη των φασμάτων απορρόφησης υπεριώδους χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο Jasco UV/Vis/NIR V570, κυψελίδες από χαλαζία, πάχους 1cm και διαλύτες υψηλής καθαρότητας, κατάλληλοι για UV.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε διαλύματα CH₃OH/CH₃CH₂CN (500µL/500µL), με το όργανο υψηλής ανάλυσης, Thermo Scientific, LTQ Orbitrap XLTM (MHRMS).

Οι μετρήσεις αγωγιμότητας πραγματοποιήθηκαν σε αγωγιμόμετρο WTF LF-91 σε διαλύματα DMSO-*d*₆ στους 293K.

2.3. Περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου (XRD)

Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα των επιλυμένων δομών Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) και Ag(Sal) ελήφθησαν σε περιθλασίμετρο Brüker, τύπου P4 με πηγή ακτινοβολίας μολυβδαινίου (Mo K_{α} λ = 0,71073Å) και μονοχρωμάτορα γραφίτη σε θερμοκρασία δωματίου. Η συλλογή πειραματικών δεδομένων περίθλασης του συμπλόκου Ph₃Sb(Ac)₂ καθώς και του Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (2^η φορά) πραγματοποιήθηκε σε περιθλασίμετρο Oxford Diffraction CCD με πηγή ακτινοβολίας μολυβδαινίου (Mo K_{α} λ = 0,71073Å) και μονοχρωμάτορα γραφίτη (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία). Η επίλυση των δομών έγινε με άμεσες μεθόδους με την χρήση του προγράμματος SHELX97^[127i] και βελτιστοποιήθηκαν με τεχνικές ελαχίστων τετραγώνων πλήρους πλέγματος, βασισμένες σε F^2 με το SHELX97^[127ii]. Όλα τα άτομα, πλην των υδρογόνων, προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια χαρτών *Fourier* διαφορικής πυκνότητας και βελτιστοποιήθηκαν ανισοτροπικά. Όλα τα άτομα υδρογόνου, εκτός από τα υδροξυλικά (στα σύμπλοκα Ag(Ph₃Sb)₃ (Sal)Ag(Sal)), προστέθηκαν σε γεωμετρικές θέσεις και βελτιστοποιήθηκαν ισοτροπικά. Τα υδρογόνα των υδροξυλίων προσδιορίστηκαν με την χρήση διαφορικών χαρτών *Fourier* και βελτιστοποιήθηκαν ισοτροπικά με περιορισμένη απόσταση OH και γωνία COH. Στην περίπτωση του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), τα δύο άτομα οξυγόνου της ομάδας NO₃⁻ βελτιστοποιήθηκαν σε δύο θέσεις με παράγοντες κατάληψης χώρου 0,5.

2.4. Περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως (XRPD)

Τα μοτίβα διάθλασης ακτίνων-Χ κόνεως ελήφθησαν σε περιθλασιμέτρο Brüker AXS D8 Advance, γεωμετρίας Bragg–Brentano, εξοπλισμένο με πηγή ακτινοβολίας Cu σφραγισμένου σωλήνα (λ=1,54178 Å) και δευτερογενή μονοχρωμάτορα δέσμης γραφίτη. Το συνολικό εύρος 2θ μετρήθηκε σε βήματα των 0,02° διάρκειας 5s (Τμήμα Φυσικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων).

2.5. Συνθετικές πορείες

Στην παρούσα εργασία, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση τριών συμπλόκων ενώσεων του αργύρου, οι οποίες φέρουν τους υποκαταστάτες τριφαίνυλαντιμόνιο(III) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σαλικυλικό οξύ (HSal) ή ασπιρίνη (HAsp). Επιπλέον, θα αναφερθούν οι ενώσεις που σχηματίστηκαν κατά την προσπάθεια σύνθεσης των προαναφερθέντων συμπλόκων ενώσεων.

2.5.1. Σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Το ήδη γνωστό^[128i] σύμπλοκο του αργύρου(Ι), παρασκευάστηκε με διαφοροποιημένη πειραματική μέθοδο και με στόχο την χρήση του ως πρόδρομη ένωση στην σύνθεση των δύο επόμενων συμπλόκων.



Εικόνα 43: Διαφοροποιημένη σύνθεση της ήδη γνωστής ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)^[128i].

Σε ποτήρι ζέσεως των 50mL διαλύεται 0,5mmol AgNO₃ (0,085g) σε όγκο 3mL CH₃OH/CH₃CN (1:1) και αναδεύεται μέχρι να διαλυθεί όλο το στερεό. Ταυτοχρόνως, σε ξεχωριστό ποτήρι ζέσεως

2.Πειραματικό Μέρος

παρασκευάζεται διάλυμα 1,5mmol Ph₃Sb (0,530g) σε 7mL CH₃OH/CH₃CN (1:1) το οποίο αφήνεται και αυτό υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Τα δύο διαλύματα αναμιγνύονται και το προκύπτον διαυγές διάλυμα αναδεύεται για περίπου 30min σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια, διηθείται και το διήθημα φυλάσσεται στο σκοτάδι. Έπειτα από 2 μέρες, καταβυθίζονται άχρωμοι κρύσταλλοι της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (1), κατάλληλοι για ανάλυση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου.

Απόδοση Αντίδρασης	70%
Μοριακός Τύπος	$C_{54}H_{45}AgNO_3Sb_3$
Μοριακό Βάρος	1229,03gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	209-212°C

2.5.2. Σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Η σύμπλοκη ένωση Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (2) συντέθηκε με δύο διαφορετικές μεθόδους. Παρακάτω, περιγράφεται η κύρια σύνθεση που χρησιμοποιήθηκε, ενώ ακολούθως θα γίνει αναφορά και στην εναλλακτική μέθοδο.



Εικόνα 44: Σύνθεση της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(Sal)$.

Σε ποτήρι ζέσεως των 50mL διαλύεται 0,08mmol της ένωσης **1** (0,100g) σε όγκο 3mL CH₃OH/CH₃CN (1:1) και αναμιγνύεται με διάλυμα 0,08mmol HSal (0,0011g) σε 3mL CH₃OH/CH₃CN (1:1). Στο μείγμα προστίθενται στάγδην 3,5mmol (CH₃CH₂)₃N (0,5mL). Το προκύπτον διαυγές διάλυμα αναδεύεται για περίπου 30min σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια, διηθείται και φυλάσσεται σε ανοιχτή φιάλη στο σκοτάδι, έτσι ώστε να επιτευχθεί η βραδεία εξάτμιση των διαλυτών. Άχρωμοι κρύσταλλοι της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (**2**) σχηματίστηκαν μέσα στις επόμενες 24 ώρες και

χαρακτηρίστηκαν με περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου.

Απόδοση Αντίδρασης	50%
Μοριακός Τύπος	$C_{61}H_{50}AgO_3Sb_3$
Μοριακό Βάρος	11304,13gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	167-170°C

2.5.3. Σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Αρχικά, για την σύνθεση της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) (**3**) χρησιμοποιήθηκε η αντίστοιχη πειραματική πορεία που ακολουθήθηκε και στην περίπτωση της ένωσης **2**. Η αντίδραση όμως της τριαιθυλαμίνης με HAsp είχε ως αποτέλεσμα την υδρόλυση της ακετυλομάδας της HAsp και τελικό προϊόν της αντίδρασης ήταν το σύμπλοκο **2**. Ακόμη και με την αλλαγή βάσης, το προϊόν που λήφθηκε ήταν το **2** στην περίπτωση της προσθήκης NaOH, ενώ κατά την προσθήκη Na₂CO₃ δεν φαίνεται να πραγματοποιήθηκε αντίδραση, καθώς κατέληξε στο αρχικό προϊόν, **1**.



Εικόνα 45: Πρώτη ανεπιτυχής απόπειρα σύνθεσης της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω αποτελέσματα, επιχειρήθηκε η σύνθεση της ένωσης **3** μέσω αντίδρασης εστεροποίησης^[128ii].



Εικόνα 46: Δεύτερη ανεπιτυχής απόπειρα σύνθεσης της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp). Σύνθεση της ένωσης Ph₃Sb(Ac)₂.

Σε κωνική φιάλη των 10mL διαλύεται 1mmol της ένωσης 2 (1,304g) σε περίσσεια οξικού ανυδρίτη (5mL, 53mmol) και προστίθεται μία σταγόνα H₃PO₄ (85%) ως καταλύτη. Η κωνική τοποθετείται σε υδρόλουτρο και θερμαίνεται στους 75°C, υπό ανάδευση για περίπου 15min. Στο μείγμα, προστίθεται 1mL H₂O για την αδρανοποίηση πιθανής περίσσειας οξικού ανυδρίτη (στην περίπτωση αυτή σχηματίστηκαν ζεστοί ατμοί οξικού οξέος) Το διάλυμα, σταδιακά από άχρωμο μετατράπηκε σε σκούρο κίτρινο. Προστίθενται άλλα 2mL H₂O και στην συνέχεια η κωνική τοποθετείται σε παγόλουτρο. Όταν παγώσει το μείγμα, διηθείται. Μετά από παραμονή του διηθήματος στο ψυγείο για 3 μέρες σχηματίστηκαν κίτρινοι κρύσταλλοι, οι οποίοι ανακρυσταλώθηκαν σε 15mL τολουόλιο/CH₂Cl₂ (2:1). Οι κίτρινοι κρύσταλλοι που καταβυθίστηκαν μετά από μία εβδομάδα παραμονής του νέου διαλύματος στο ψυγείο, χαρακτηρίστηκαν ως το προϊόν, Ph₃Sb(Ac)₂ και όχι το αναμενόμενο προϊόν **3**.

2.Πειραματικό Μέρος

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Απόδοση Αντίδρασης	30%
Μοριακός Τύπος	$C_{22}H_{21}O_4Sb$
Μοριακό Βάρος	471,15gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	200-205°C

Μια διαφορετική προσέγγιση, ήταν προστασία της ακετυλομάδας της HAsp μέσω της αντίδρασης σχηματισμού κυκλικής ακετάλης^[128ii]. Σε πρώτο στάδιο, παρασκευάστηκε η γνωστή ένωση Ag(Asp) ^[129], η οποία αντιδρώντας με μία 1,2-διόλη θα σχημάτιζε κυκλική ακετάλη προστατεύοντας την ακετυλομάδα της HAsp από την υδρόλυση. Εν συνεχεία, θα εισαγόταν στην ένωση ο υποκαταστάτης τριφαινυλαντιμόνιο, παρουσία όξινου περιβάλλοντος θα γινόταν αποπροστασία της ακετυλομάδας.



Εικόνα 47: Σύνθεση της ήδη γνωστής πρόδρομης ένωσης, Ag(Asp)^[129].

Έτσι, αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της ήδη γνωστής ένωσης, Ag(Asp)^[129]. Σε ποτήρι ζέσεως των 50mL προστίθενται 1mmol AgNO3 (0,170g) και 1mmol HAsp (0,180g) σε 10mL H₂O. Το διάλυμα αναδεύεται για περίπου30min, έως ότου διαλυθούν τα δύο στερεά. Στην συνέχεια προστίθεται στάγδην το διάλυμα βάσης NaOH (1N), ενώ ταυτοχρόνως, μετρείται το pH. Το τελικό pH του διαλύματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 4, διότι μετά προκαλείται υδρόλυση της ακετυλομάδας και το διάλυμα μαυρίζει λόγω σχηματισμού Ag₂O. Ο τελικός όγκος διαλύματος βάσης που προστέθηκε στο διάλυμα ήταν 700μL. Στην τιμή pH 4, ξεκινά ο σχηματισμός λευκού ιζήματος του προϊόντος Ag(Asp).Το ίζημα διηθείται έπειτα από 5min και αφήνεται να ξηρανθεί για 24 ώρες. Το προϊόν χαρακτηρίστηκε με φασματοσκοπία υπερύθρου και ¹H-NMR.

2.Πειραματικό Μέρος Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Απόδοση Αντίδρασης	40%
Μοριακός Τύπος	$C_9H_7O_4Ag$
Μοριακό Βάρος	287,02gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	180-183°C

Σε δεύτερο χρόνο, πραγματοποιήθηκε αντίδραση προστασίας της ακετυλομάδας της ένωσης Ag(Asp), μέσω της χρήσης 1,2-διόλης και σχηματισμού κυκλικής ακετάλης^[128ii].



Εικόνα 48: Ανεπιτυχής απόπειρα προστασίας της ακετυλομάδας της ένωσης Ag(Asp).

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0,5mmol Ag(Asp) (0,144g) και περίσσεια 1,2-αιθανοδιόλης (1mL) σε 15mL τολουολίου. Στην αντίδραση προστίθεται και καταλυτική ποσότητα pτολουολοσουλφονικού οξέος (0,05g). Το διάλυμα θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο υπό αναρροή (reflux) με κάθετο ψυκτήρα. Στην διάταξη συνδέθηκε παγίδα νερού dean-strark, για να αποφευχθεί η μετατόπιση της ισορροπίας της αντίδρασης προς τα αριστερά λόγω του σχηματισμού H₂O. Μετά από 2 ώρες βρασμού, οπότε και σχηματίστηκε βαθυκόκκινο ίζημα, το όποιο διηθήθηκε. Από την ανάλυση του ιζήματος με φασματοσκοπία IR φάνηκε ότι δεν είχε σχηματιστεί το επιθυμητό προϊόν, οπότε και δεν προχώρησε η αντίδραση στο επόμενο στάδιο.

Τελικά, η ένωση 3, παρασκευάστηκε με την ακόλουθη αντίδραση:



Εικόνα 49: Επιτυχής σύνθεση της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).

Διάλυμα 0,33 mmol AgNO₃ (0,056 g) σε 2mL DMSO αναμείχθηκε με διάλυμα 0,33mmol HAsp (0,059g) 2mL DMSO. Στην συνέχεια στο μείγμα προστέθηκαν στάγδην 3,5mmol (CH₃CH₂)₃N (0,5mL). Το διάλυμα έμεινε υπό ανάδευση για 30min σε θερμοκρασία δωματίου, πριν την προσθήκη διαλύματος 1mmol Ph₃Sb (0,353g) σε 4mL DMSO. Το τελικό διάλυμα αφέθηκε να αναδεύεται για 24 ώρες, απουσία φωτός. Το ανοιχτό μωβ ίζημα που σχηματίστηκε διηθήθηκε και αφέθηκε να ξυρανθεί σε θερμοκρασία δωματίου, για άλλες 24 ώρες. Τελικά, το προϊόν ανακρυσταλλώθηκε σε 20mL τολουόλιο/ CH₂Cl₂ (1:1) και μετά από μία εβδομάδα παραμονής στο ψυγείο καταβυθίστηκαν άχρωμοι κρύσταλλοι του προϊόντος και χαρακτηρίστηκαν με περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου. Από το ενδιάμεσο προϊόν της αντίδρασης δεν απομονώθηκαν κρύσταλλοι κατάλληλοι για ανάλυση ακτίνων-Χ, αλλά η σύμπλοκη ένωση Ag(Asp), είναι ήδη γνωστή από την βιβλιογραφία.

Απόδοση Αντίδρασης	75%
Μοριακός Τύπος	$C_{63}H_{52}AgO_4Sb_3$
Μοριακό Βάρος	1346,17gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	184-187°C

2.Πειραματικό Μέρος

2.5.4. Εναλλακτική σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Η ένωση **2**, συντέθηκε επίσης με την ίδια πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε στην ένωση **3**.



Εικόνα 50: Εναλλακτική σύνθεση της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal).

Το ανοιχτό μωβ ίζημα που συλλέχθηκε συγκρίθηκε με το προϊόν **2**, της προηγούμενης πειραματικής διαδικασίας με XRPD και οι κορυφές περίθλασής τους καταδεικνύουν ότι τα δύο προϊόντα είναι ίδια.

3. Αποτελέσματα-Συζήτηση

3.1. Χαρακτηρισμός Ενώσεων

3.1.1. Περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου

Στην παρούσα εργασία, επιλύθηκαν οι δομές τριών συμπλόκων ενώσεων αργύρου(I)αντιμονίου(III), του ήδη γνωστού συμπλόκου, Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)^[128i] και δύο νέων ενώσεων, Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), οι οποίες φέρουν τους υποκαταστάτες, τα NSAIDs, σαλικυλικό οξύ (HSal) και ασπιρίνη (HAsp). Επιπλέον, χαρακτηρίστηκε η δομή του γνωστού διμερούς συμπλόκου, Ag(Sal)^[128iii] καθώς και του νέου συμπλόκου του τριφαινυλαντιμονίου(III), Ph₃Sb(Ac)₂, με υποκαταστάτη το οξικό οξύ.

3.1.1.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Παρ' ότι η δομή της ένωσης ήταν ήδη γνωστή από την βιβλιογραφία^[128i], ολοκληρώσαμε την επίλυσή της καθώς παρατηρήθηκαν ορισμένες διαφοροποιήσεις στον προσανατολισμό της νιτρικής ομάδας και τις παραμέτρους της μοναδιαίας κυψελίδας, που υποδεικνύουν τον σχηματισμό διαφορετικού ισομερούς. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα που προέκυψαν κατά την ανάλυση της δομής (παράμετροι κυψελίδας από την βιβλιογραφία, **NOPQUE**^[128i]: P2₁/n, a = 19,602(5), b = 14,455(1), c = 17,727(2) Å, β = 97,19(2)deg, R(%) = 3,4). Το σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) αποτελείται από ένα κατιόν Ag(I), το οποίο ενώνεται με τρία άτομα αντιμονίου(III) και ένα άτομο οξυγόνου της ομάδας NO₃⁻ και δημιουργείται μία τετραεδρική γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο (Σχήμα 51).



Εικόνα 51: Δομή του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃). Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.

Ο μέσος όρος του δεσμού Ag-Sb είναι 2,727Å (Ag-Sb1 = 2,754(1), Ag-Sb2 = 2,705(1) και Ag-Sb3 = 2,723(1)). Αντίστοιχος μέσος όρος παρατηρείται και στην περίπτωση του **NOPQUE**, 2,720Å (Ag-Sb1 = 2,7433(5), Ag-Sb2 = 2,7184(6) και Ag-Sb3 = 2,6980(9)). Μεγαλύτερη διαφορά παρατηρείται στην απόσταση του δεσμού Ag-O, όπου στην δική μας ανάλυση βρέθηκε ίση με 2,49(3) Å, ενώ η αντίστοιχη απόσταση στην βιβλιογραφία είναι 2,374(7)Å. Οι αποστάσεις των δεσμών N-O της νιτρικής ομάδας είναι N1-O1 = 1,20(3) Å, N1-O2 = 1,24(3)Å και N1-O3 = 1,21(2)Å και οδηγούν σε μονοσχιδή σύνδεση με το μεταλλικό ιόν, ενώ η αντίστοιχες αποστάσεις δεσμών στην περίπτωση του **NOPQUE** είναι N1-O1 = 1,12(1), N1-O2 = 1,122(8), N1-O3 = 1,165 (7), οι οποίες υποδεικνύουν χειλική σύνδεση στο μεταλλικό ιόν(Σχήμα 52).



Εικόνα 52: Διαφορετικός τρόπος σύνδεσης της νιτρικής ομάδας στο σύμπλοκο του αργύρου(Ι). (Α) Τρόπος σύνδεσης στο σύμπλοκο της παρούσας εργασίας, (Β) Τρόπος σύνδεσης όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία^[128i].

Ακολουθεί ο Πίνακας 3 με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, καθώς και ο Πίνακας 4 με τις επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Μοριακός τύπος	$C_{54}H_{45}AgNO_3Sb_3$			
Μοριακό βάρος (g·mol⁻¹)	1229,03	1229,06		
T (K)	293(2)	100		
Κρυσταλλικό σύστημα	Моvок	λινές		
Ομάδα χώρου	P2 ₁ /	'n		
a (Å)	17,815(2)	17,3575(7)		
b (Å)	14,488(2)	14,4695(5)		
c (Å)	19,648(4)	19,4437(9)		
α (deg)	90)		
β (deg)	97,130(10)	96,051(4)		
γ (deg)	90			
V (Å ³)	5032,0(14)	4856,2(3)		
Z	4			
ρ_{calc} (mg/m ³)	1,622	1,681		
F(000)	2400			
Συντελεστής απορρόφησης (mm ⁻¹)	2,018	2,091		
Ακτινοβολία (Å)	0,71073			
Theta Min-Max (deg)	1,75 – 2	25,00		
Τελικές ενδείξεις R [Ι>2,0 sigma(Ι)]	$R_1 = 0,0660,$ $wR_2 = 0,1771$	$R_1 = 0,0414,$ $wR_2 = 0,1552$		

Πίνακας 3:Κρυσταλλικά δεδομένα και λεπτομέρειες βελτιστοποίησης του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)*

(*Η επίλυση της δομής πραγματοποιήθηκε και δεύτερη φορά στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου της Λευκωσίας. Δεύτερη στήλη δεδομένων.) Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Αποστάσεια	ς Δεσμών (Å)	Γωνίες Δεσμών (deg)			
Ag-Sb1	2,7536(14)	Sb2-Ag-Sb1	110,70(4)		
Ag-Sb2	2,7051(14)	Sb3-Ag-Sb1	114,31(5)		
Ag-Sb3	2,7229(13)	Sb2-Ag-Sb3	113,95(4)		
Ag-O1	2,49(4)	O1-Ag-Sb1	99,9(10)		
N-01	1,196(17)	O1-Ag-Sb2	125,2(7)		
N-O2	1,238(16)	O1-Ag-Sb3	91,3(6)		
N-O3	1,212(11)	N-O1-Ag	108(2)		
		O2-O1-Ag	82,9(17)		
		O1-N-O3	123(2)		
		01-N-02	94(3)		
		O3-N-O2	120,7(17)		
		N-02-01	41,9(14)		

Πίνακας 4: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

3.1.1.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Στην περίπτωση του συμπλόκου του σαλικυλικού οξέος, τρία άτομα του αντιμονίου από το Ph₃Sb

και ένα άτομο οξυγόνου από την αποπρωτονιωμένη καρβοξυλομάδα του οξέος, σχηματίζουν ένα τετράεδρο γύρω από το ιόν του Ag(I) (Εικόνα 53). Το μέσο μήκος του δεσμού Ag-Sb είναι 2,737Å (Ag-Sb1 = 2,716, Ag-Sb2 = 2,695 και Ag-Sb3= 2,799). Η μέση απόσταση δεσμού Ag-O είναι 2,297Å, ενώ οι αντίστοιχες αποστάσεις δεσμών που έχουν παρατηρηθεί σύμπλοκα του Ag(I) σε με υποκαταστάτες Ph3P και σαλικυλικό οξύ είναι 2,4045(12)Å^[130]. Επιπλέον, η απόσταση Ag…O_{carboxylic} (3,194Å) είναι βραχύτερη από τον μέσο όρο της ακτίνας van der Waals του αργύρου και του οξυγόνου (3,65-4,08Å)^[129ii]. Παρ' όλα αυτά, η απόσταση αυτή δεν μπορούσε να χαρακτηριστεί ως δεσμική αλληλεπίδραση, καθώς η γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο είναι τετραεδρική, με γωνίες δεσμών Sb1-Ag-O1 = 118,22(18)deg, Sb1-Ag-Sb2 = 113,51(2)deg, Sb1-Ag-Sb3 = 109,10(2)deg, Sb2-Ag-O1 = 121,41(16) deg, Sb2-Ag-Sb3 = 109,05(2) deg,Sb3-Ag-O1 = 78,3(2)deg. Αντίθετα, η ύπαρξη δεσμού



Εικόνα 53: Δομή του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal). Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.

θα οδηγούσε σε τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία με γωνίες δεσμών 90deg^[130]. Η μικρή απόσταση Ag…O_{carboxylic}, μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη στερικής παρεμπόδισης εξαιτίας του sp² υβριδισμού του καρβοξυλικού άνθρακα, που συνδέεται με το οξυγόνο. Τέλος, έχουμε και σχηματισμό ενδομοριακού δεσμού οξυγόνου μεταξύ του υδρογόνου του υδροξυλίου και του O2 της καρβοξυλομάδας.

Ακολουθεί ο Πίνακας 5 με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, καθώς και ο Πίνακας 6 με τις επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών.

Μοριακός τύπος	$C_{61}H_{50}AgO_3Sb_3$		
Μοριακό βάρος (g·mol ⁻¹)	1304,13		
T (K)	293(2)		
Κρυσταλλικό σύστημα	Τρικλινές		
Ομάδα χώρου	P-1		
a (Å)	13,2880(10)		
b (Å)	13,9200(10)		
c (Å)	14,943(2)		
α (deg)	91,690(10)		
β (deg)	90,750(10)		
γ (deg)	102,960(10)		
V (Å ³)	2691,9(5)		
Z	2		
ρ_{calc} (mg/m ³)	1,609		
F(000)	1280		
Συντελεστής απορρόφησης (mm ⁻¹)	1,891		
Ακτινοβολία (Å)	0,71073		
Theta Min-Max (deg)	1,92 – 25,00		
Τελικές ενδείξεις R [I>2,0 sigma(I)]	$R_1 = 0,0635, wR_2 = 0,1315$		

Πίνακας 5:Κρυσταλλικά δεδομένα και λεπτομέρειες βελτιστοποίησης του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Αποστάσεις	, Δεσμών (Å)	Γωνίες Δεσμών (deg)			
Ag-Sb1	2,7161(7)	Sb2-Ag-Sb1	113,51(2)		
Ag-Sb2	2,6955(7)	Sb3-Ag-Sb1	109,10(2)		
Ag-Sb3	2,7994(8)	Sb2-Ag-Sb3	109,05(2)		
Ag-O1	2,305(6)	O1-Ag-Sb1	118,22(18)		
O1-C1	1,151(11)	O1-Ag-Sb2	121,41(16)		
O2-C1	1,295(12)	O1-Ag-Sb3	78,3(2)		
O3-C7	1,278(10)	C1-Ag-O1	120,2(7)		
		01-C1-O2	122,3(9)		
		С7-О3-Н100	111(4)		

Πίνακας 6: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

3.1.1.iii) Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Στο σύμπλοκο της ασπιρίνης, η τετραεδρική γεωμετρία γύρω από το ίον του Ag(I) σχηματίζεται από τρία άτομα του αντιμονίου των ομάδων Ph3Sb και ένα άτομο οξυγόνου από την αποπρωτονιωμένη καρβοξυλομάδα του οξέος (Εικόνα 54). Το μέσο μήκος του δεσμού Ag-Sb είναι 2,727Å (Ag-Sb1 = 2,7233(8), Ag-Sb2 = 2,7393(7) και Ag-Sb3= 2,7179(7)). Η μέση απόσταση δεσμού Ag-O είναι 2,391(6)Å, ενώ οι αντίστοιχες αποστάσεις δεσμών έχουν παρατηρηθεί που σε σύμπλοκα του Ag(I)με υποκαταστάτες Ph₃P και ασπιρίνη είναι 2,5230(12)Å^[130]. Επιπλέον, η απόσταση Ag…O_{carboxylic} (2,876Å) είναι βραχύτερη από τον μέσο όρο της ακτίνας van der Waals του



Εικόνα 54: Δομή του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal). Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.

αργύρου και του οξυγόνου $(3,65-4,08\text{Å})^{[129ii]}$. Ούτε στην περίπτωση αυτής της ένωσης, η απόσταση αυτή δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως δεσμική αλληλεπίδραση, καθώς η γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο είναι επίσης τετραεδρική, με γωνίες δεσμών Sb1-Ag-O1 = 103,72(13)deg, Sb1-Ag-Sb2 = 109,48(2)deg, Sb1-Ag-Sb3 = 125,25(2)deg, Sb2-Ag-O1 = 90,75(12)deg, Sb2-Ag-Sb3=

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

116,88(2)deg $\kappa \alpha i$ Sb3-Ag-O1 = 103,17(13)deg^[135].

Στην συνέχεια δίνεται ο Πίνακας 7 με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, καθώς και ο Πίνακας 8 με τις επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών.

Πίνακας 7:Κρυσταλλικά δεδομένα και λεπτομέρειες βελτιστοποίησης του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Μοριακός τύπος	$C_{63}H_{52}AgO_4Sb_3$
Μοριακό βάρος (g·mol⁻¹)	1346,17
Т (К)	293(2)
Κρυσταλλικό σύστημα	Τρικλινές
Ομάδα χώρου	P-1
a (Å)	13,211(2)
b (Å)	13,5270(10)
c (Å)	16,372(2)
α (deg)	86,640(10)
β (deg)	75,820(10)
γ (deg)	80,950(10)
V (Å ³)	2800,7(6)
Z	2
ρ_{calc} (mg/m ³)	1,596
F(000)	1324
Συντελεστής απορρόφησης (mm ⁻¹)	1,821
Ακτινοβολία (Å)	0,71073
Theta Min-Max (deg)	1,80 - 25,00
Τελικές ενδείξεις R [I>2,0 sigma(I)]	$R_1 = 0,0426, wR_2 = 0,0940$
Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Αποστάσεις Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (deg)	
Ag-Sb1	2,7232(7)	Sb2-Ag-Sb1	109,48(2)
Ag-Sb2	2,7394(7)	Sb3-Ag-Sb1	125,25(2)
Ag-Sb3	2,7179(8)	Sb2-Ag-Sb3	116,88(2)
Ag-O1	2,391(5)	O1-Ag-Sb1	103,72(13)
O1-C1	1,250(9)	O1-Ag-Sb2	90,75(12)
O2-C1	1,247(8)	O1-Ag-Sb3	103,17(13)
O3-C7	1,399(9)	C1-Ag-O1	104,3(4)
O3-C8	1,335(10)	O1-C1-O2	125,4(7)
O4-C8	1,209(10)		

Πίνακας 8:Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

3.1.1.iv) Ag(Sal)

Κατά την σύνθεση του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), απομονώθηκε το ενδιάμεσο προϊόν, Ag(Sal) ^[128iii]. Ένα άτομο οξυγόνου του σαλικυλικού ενώνεται με τον Ag(I) σχηματίζοντας επίπεδα σύμπλοκα (Εικόνα 55). Η δομή αποτελείται από διακριτά διμερή [C₆H₄(OH)COOAg—AgOOCC₆H₄(OH)], μετατοπισμένα παράλληλα κατά το (9 0 -5) κρυσταλλικό πλέγμα, σε διαδοχικές κάθετες μεταξύ τους στρώσεις^[128iii] (Εικόνα 56). Η δομή του συμπλόκου σχηματίζεται από μεμονωμένα μονάδες Ag(Sal), οι οποίες σταθεροποιούνται μέσω ασθενών διαμοριακών αλληλεπιδράσεων C-H···O. Τα κρυσταλλικά δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία είναι τα εξής: ομάδα χώρου P2₁/n),: a = 10,9868(15)Å, b = 8,8190(18)Å, c = 7,398(2)Å,και b = 112,27(3)Å, τα οποία έρχονται σε σχεδόν απόλυτη συμφωνία με την ανάλυση στην παρούσα εργασία.

Στην συνέχεια δίνεται ο Πίνακας 9 με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, καθώς και ο Πίνακας 10 με τις επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών.



Εικόνα 55: Δομή διμερούς του συμπλόκου Ag(Sal). Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Μοριακός τύπος	$C_7H_5AgO_3$	
Μοριακό βάρος (g·mol ⁻¹) 244,98		
T (K)	293(2)	
Κρυσταλλικό σύστημα	Μονοκλινές	
Ομάδα χώρου	$P2_1/c$	
a (Å)	7,4100(10)	
b (Å)	8,8350(10)	
c (Å)	10,687(2)	
α (deg)	90	
β (deg)	107,630(10)	
γ (deg)	90	
V (Å ³)	666,79(17)	
Z	4	
ρ_{calc} (mg/m ³)	2,440	
F(000)	472	
Συντελεστής απορρόφησης (mm ⁻¹)	2,964	
Ακτινοβολία (Å)	0,71073	
Theta Min-Max (deg)	2,88 – 25,00	
Τελικές ενδείξεις R [I>2,0 sigma(I)]	$R_1 = 0,0268, wR_2 = 0,0670$	

Πίνακας 9:Κρυσταλλικά δεδομένα και λεπτομέρειες βελτιστοποίησης του συμπλόκου Ag(Sal)



Εικόνα 56: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου, όπου φαίνονται τα διμερή να διατάσσονται παράλληλα μεταξύ τους.

Αποστάσεις Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (deg)		
Ag-O1	2,181(3)	O1-Ag1-O2(#1)	159,47(14)	
Ag1-O2(#1)	2,202(3)	O1-Ag1-C4(#2)	107,74(14)	
Ag1-C4(#2)	2,686(5)	O2(#1)-Ag1-C4(#2)	87,02(14)	
Ag1-Ag1(#1)	2,8607(9)	O1-Ag1-Ag1(#1)	80,90(10)	
O1-C1	1,274(6)	O2(#1)-Ag1-Ag1(#1)	81,73(10)	
O2-C1	1,246(6)	C4(#2)-Ag1-Ag1(#1)	164,57(10)	
O3-C3	1,351(6)	C1-O1-Ag1	124,7(3)	
		C1-O2-Ag1(#1)	124,2(3)	

Πίνακας 10:Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών του συμπλόκου Ag(Sal)

3.1.1.i) Ph₃Sb(Ac)₂



Εικόνα 57: Δομή του συμπλόκου Ph₃Sb(Ac)₂. Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.

Κατά την προσπάθεια σύνθεσης συμπλόκου του της ασπιρίνης, απομονώθηκε η ένωση Ph₃Sb(Ac)₂. Η δομή της αποτελείται από δύο οξυγόνα, προερχόμενα από αποπρωτονιωμένα οξικά οξέα, τα οποία ενώνονται με ένα μόριο τριφαινυλαντιμονίου(ΙΙΙ), σχηματίζοντας τετραεδρική γεωμετρία γύρω από το αντιμόνιο (Εικόνα 57).

Το κρυσταλλικό πλέγμα της ένωσης επεκτείνεται στον χώρο, κατά την παράλληλη διευθέτηση των τετραεδρικών μορίων Ph₃Sb(Ac)₂, σε διαδοχικές, κάθετες μεταξύ τους στρώσεις (Εικόνα 58).

Στην συνέχεια δίνεται ο Πίνακας 11 με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, καθώς και ο Πίνακας 12 με τις επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών.



Εικόνα 58: Διευθέτηση μορίων Ph₃Sb(Ac)₂ στο κρυσταλλικό πλέγμα.

Μοριακός τύπος C ₂₂ H ₂₁ O ₄ Sb	
Μοριακό βάρος (g·mol ⁻¹)	471,15
T (K)	100
Κρυσταλλικό σύστημα	Μονοκλινές
Ομάδα χώρου	C2/c
a (Å)	12,7257(9)
b (Å)	9,8981(7)
c (Å)	15,6343(12)
α (deg)	90
β (deg)	106,972(8)
γ (deg)	90
V (Å ³)	1883,5(3)
Z	4
ρ_{calc} (mg/m ³)	1,6615(3)
F(000)	944,0
Συντελεστής απορρόφησης (mm ⁻¹)	1,490
Ακτινοβολία (Å)	0,71073

Πίνακας 11:Κρυσταλλικά δεδομένα και λεπτομέρειες βελτιστοποίησης του συμπλόκου Ph₃Sb(Ac)₂

Πίνακας 12: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών του συμπλόκου Ph₃Sb(Ac)₂

Αποστάσεις Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (deg)	
Sb1-O1	2,128(4)	O1-Sb(1)-C1	89,79(18)
Sb1-C1	2,112(5)	O1-Sb1-C7	87,62(11)
Sb1-C7	2,116(7)	O1-Sb1-O1(a)	175,24(15)
O1-C11	1,303(7)	O1-Sb1-C1(a)	91,53(18)
O2-C11	1,222(7)	C1-Sb1-C7	106,10(16)
		C1-Sb1-C1(a)	147,8(2)

3.1.2. Περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως (XRPD)

Η περίθλαση ακτίνων-Χ μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε μονοκρυσταλλικά υλικά ή σε πολυκρυσταλλικά συστήματα (XRPD) (Πίνακας 9)^[131,132]. Οι τεχνικές βασίζονται στη καταγραφή της έντασης μίας σκεδαζόμενης δέσμης ακτίνων Χ, που βομβαρδίζει ένα δείγμα ως συνάρτηση της γωνίας πρόσπτωσης και σκέδασης, της πόλωσης και της ενέργειας ή του μήκους κύματος. Όταν οι ακτίνες Χ αλληλεπιδράσουν με ένα κρυσταλλικό σύστημα, λαμβάνεται ένα διάγραμμα περίθλασης, το οποίο αποτελεί ένα είδος δακτυλικού αποτυπώματος^[131]. Συγκεκριμένα, η περίθλαση κόνεως χρησιμεύει κυρίως στην ταυτοποίηση δύο διαφορετικών στερεών υλικών.

Υπάρχουν δύο τρόποι για την περιστροφή του δείγματος (μεταβάλλοντας την προσπίπτουσα γωνία θ) για να προκύψουν όλες οι πιθανές ανακλάσεις^[132,133]:

- Γωνιόμετρο θ-2θ: Η λυχνία ακτίνων Χ παραμένει σταθερή ενώ το δείγμα στρέφεται κατά μία γωνία θ και ο ανιχνευτής κινείται συγχρόνως κατά μία γωνία 2θ (χρησιμοποιήθηκε στις μετρήσεις που ακολουθούν).
- Γωνιόμετρο θ-θ: Το δείγμα παραμένει ακίνητο σε οριζόντια θέση ενώ η λυχνία ακτίνων-Χ και ο ανιχνευτής κινούνται συγχρόνως κατά την ίδια γωνία θ πάνω στον κύκλο εστιασμού.

Σε ένα τυπικό διάγραμμα περίθλασης ακτίνων-Χ απεικονίζονται οι ανακλώμενες εντάσεις έναντι της γωνίας 2θ (ή θ του ανιχνευτή, ανάλογα με τη διάταξη του γωνιομέτρου).

Γωνίες μεταξύ αξόνων	Μήκος αξόνων	Κρυσταλλικό σύστημα	Θεμελιώδεις Δείκτες Διεύθυνσης
$\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$	a = b = c	Κυβικό	(100), (111), (110)
$\alpha=\beta=\gamma=90^{\rm o}$	$a = b \neq c$	Τετραγωνικό ή Πυραμιδικό	(001), (100), (110)
$\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$	a≠b≠c	Ορθορομβικό ή Ρομβικό	(100), (010), (001)
$\alpha=\gamma=90^{\circ}\neq\beta$	a≠b≠c	Μονοκλινές	(010)
$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^{\circ}$	a≠b≠c	Τρικλινές	Ακαθόριστη
$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^{\circ}$	a = b = c	Τριγωνικό ή Ρομβοεδρικό	(111), (110), (112)
$\alpha = \beta = 90^{\circ}$, $\gamma = 120^{\circ}$	a = b ≠ c	Εξαγωνικό	(001), (110), (100)

Πίνακας 13:Τα επτά κρυσταλλικά συστήματα και οι αντίστοιχοι δείκτες κρυσταλλογραφικού επιπέδου^[131]

Προκειμένου να αποσαφηνιστεί αν τα προϊόντα Ag(Ph₃Sb₃)(Sal), που παρασκευάστηκαν με διαφορετικές συνθετικές πορείες, είναι ταυτόσημα, μελετήθηκαν με XRPD. Όπως προκύπτει από τα ακτινοδιαγράμματά τους, οι δύο ουσίες είναι ίδιες (Σχήμα 1). Επιπλέον, καθώς η επίλυση της κρυσταλλικής δομής του συμπλόκου, Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), πραγματοποιήθηκε με κρυστάλλους, που απομονώθηκαν μετά από την παραμονή του διηθήματος στο ψυγείο για 1 εβδομάδα, ενώ τα πειράματα που ακολουθούν έγιναν με το ίζημα που προέκυπτε μετά το πέρας της αντίδρασης (24ώρες), τα δύο προϊόντα ελέγχθηκαν με XRPD, και αποδείχτηκε ότι αποτελούν την ίδια ένωση (Σχήμα 2).



Σχήμα 1: Σύγκριση των δύο διαφορετικά συντεθειμένων προϊόντων Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), με περίθλαση ακτίνων-X κόνεως.



Σχήμα 2: Σύγκριση των κρυστάλλων και της σκόνης που ελήφθησαν ως προϊόντα Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), με περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως.

3.1.3. Φασματοσκοπία Υπερύθρου

3.1.3.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Πριν την ανάλυση του φάσματος IR της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), θα γίνει μία σύντομη αναφορά στην φασματοσκοπία υπερύθρου των νιτρικών ιόντων. Το NO₃⁻ είναι ένα επίπεδο ανιόν, το οποίο σταθεροποιείται μέσω δομών συντονισμού (Εικόνα 51). Οι τρεις δεσμοί N-O είναι ίσοι μεταξύ τους με μήκος μεταξύ απλού και διπλού δεσμού (1,33Å), ενώ οι γωνίες O-N-O είναι 120°^[134].



Εικόνα 59: Δομές συντονισμού νιτρικών ανιόντων

Τα νιτρικά ιόντα απαντώνται σε αρκετά σύμπλοκα και ανόργανα άλατα που έχουν απομονωθεί σε κρυσταλλική κατάσταση, με αποτέλεσμα να έχουν μελετηθεί εκτενώς με περίθλαση ακτίνων-X^[135]. Από την επίλυση των δομών φαίνεται ότι το νιτρικό ιόν μπορεί να συνδεθεί στα μεταλλικά κέντρα μονοδοντικά, χηλικά διδοντικά ή διδοντικά γεφυρωτικά (Εικόνα 52). Με την χρήση της φασματοσκοπίας υπερύθρου είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ο τρόπος σύνδεσης του νιτρικού ιόντος, καθώς εμφανίζονται διαφορές στα φάσματα ΙR του μονοδοντικού και του διδοντικού τρόπου σύνδεσης. Η χρήση της περιοχής του άπω υπερύθρου (400-10cm⁻¹) για την διαφοροποίηση μονοδοντικής-διδοντικής σύνδεσης των νιτρικών ιόντων παραμένει αντιφατική^[135]. Τα νιτρικά ιόντα εμφανίζουν δύο ταινίες απορρόφησης: μία διπλή στην περιοχή 1410–1340cm⁻¹ και μία απλή στην περιοχή 860-800cm^{-1[123]}.

Έχει προταθεί^[136i] ότι τα μονοδοντικά και τα διδοντικά νιτρικά ιόντα εμφανίζουν μία και δύο ταινίες απορρόφησης αντίστοιχα, στην περιοχή 350-250cm⁻¹. Ο κανόνας αυτός όμως δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε αρκετές περιπτώσεις συμπλόκων με νιτρικά ιόντα^[135]. Αντιθέτως, παρατηρηθεί έχει ότι 0 μονοδοντικός τρόπος σύνδεσης



Εικόνα 60: Τρόποι σύνδεσης νιτρικών ιόντων στο μεταλλικό κέντρο.

των NO₃⁻ εμφανίζει τρεις ταινίες απορρόφησης, όπως αναμένεται για την C_{2v} συμμετρία του ιόντος. Π.χ. στην περίπτωση του συμπλόκου Ni(en)₂(NO₃)₂ (en = αιθυλενοδιαμίνη), όπου το νιτρικό ιόν συνδέεται μονοδοντικά παρατηρούνται οι εξής δονήσεις:

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

$\nu(NO_2)_{asym}$	1420cm ⁻¹
$v(NO_2)_{sym}$	1305cm ⁻¹
v(NO)	1008cm ⁻¹

Στην περίπτωση του συμπλόκου [Ni(en)₂(NO₃)]ClO₄ όπου τα νιτρικά ιόντα συνδέονται χηλικά διδοντικά με το Ni εμφανίζονται οι παρακάτω δονήσεις:

v(N=O)	1476cm ⁻¹
$\nu(NO_2)_{asym}$	1290cm ⁻¹
v(NO) _{sym}	1025cm ⁻¹

Επιπλέον κατ' αντιστοιχία με τα καρβοξυλικά οξέα και στα νιτρικά ιόντα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το εύρος διαχωρισμού των ταινιών *v*_{asym} και *v*_{sym} για τον προσδιορισμό του τρόπου σύνδεσης στο μεταλλικό κέντρο^[135]. Έτσι στην περίπτωση της μονοδοντικής σύνδεσης η διαφορά Δ*ν*, είναι περίπου 115cm⁻¹, ενώ στην διδοντική σύνδεση είναι περίπου 186cm⁻¹.

Ακολούθως δίνονται τα φάσματα της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), του ελεύθερου υποκαταστάτη, Ph₃Sb, καθώς και ένα συγκριτικό φάσμα όπου φαίνονται ευκρινέστερα οι διαφορές μεταξύ των δύο (Σχήματα 3-5). Συγκρίνοντας το φάσμα του συμπλόκου με αυτό του υποκαταστάτη παρατηρούνται πολύ μικρές μετατοπίσεις. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται ευκρινώς η δόνηση τάσης ν(NO2)asym η οποία εμφανίζεται ως ένα σύνολο δύο κορυφών στην περιοχή 1407-1385cm⁻¹. Χαρακτηριστική είναι επίσης η ταινία απορρόφησης στα 1300cm⁻¹, μέτριας έντασης, η οποία αποδίδεται στην ασύμμετρη δόνηση τάσης, ν(NO₂)_{sym}. Στα 1036cm⁻¹ εμφανίζεται απορρόφηση, μικρής έντασης λόγω της δόνησης ν(NO) ^[136ii]. Όσον αφορά τις συμμετρικές και ασύμμετρες τάσεις των δεσμών C-H των αρωματικών δακτυλίων του υποκαταστάτη εμφανίζονται στην περιοχή των 3000cm⁻¹, με μικρή ένταση. Οι δύο ταινίες ισχυρής έντασης στα 1479 και 1432cm⁻¹ αντιστοιχούν σε δόνηση τάσης των δεσμών C=C, των αρωματικών δακτυλίων. Οι αντίστοιχες ταινίες του ελεύθερου υποκαταστάτη εμφανίζονται στα 1574 και 1476cm⁻¹. Τέλος, οι έντονες, εκτός επιπέδου κάμψεις των δεσμών C-H, που εμφανίζονται ως δύο έντονες ταινίες, δεν παρουσιάζουν κάποια σημαντική μετατόπιση στο σύμπλοκο σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη (732 και 694cm⁻¹, 730 και 695cm⁻¹ αντίστοιχα)^[137]. Αν και οι χαρακτηριστικές απορροφήσεις των νιτρικών ιόντων που παρατηρούνται στο φάσμα υπερύθρου της ένωσης (AgPh₃Sb)₃(NO₃) δεν συμφωνούν απολύτως με τον παραπάνω κανόνα για μονοδοντική σύνδεσή τους με το μεταλλικό ιόν, ωστόσο ο δομικός χαρακτηρισμός με περίθλαση ακτίνων-Χ εμφανίζει μονοδοντική σύνδεση των NO₃⁻ στον Ag¹⁺, όπως είδαμε προηγουμένως. Αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να θεωρηθεί και ως επισήμανση για το ότι από μόνη της η φασματοσκοπία υπερύθρου δεν αρκεί για την εύρεση του τρόπου σύνδεσης των υποκαταστατών σε ένα σύμπλοκο, αλλά μπορεί κάλλιστα να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση ένταξής τους.



Σχήμα 3: Φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃).



Σχήμα 4: Φάσμα υπερύθρου του υποκατάστατη τριφαινυλαντιμόνιο(III), Ph₃Sb.



Σχήμα 5:Σύγκριση των φασμάτων υπερύθρου του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) και του ελεύθερου υποκαταστάτη, Ph₃Sb.

3.1.3.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Στην συνέχεια δίνονται τα φάσματα του συμπλόκου, Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), του ελεύθερου υποκαταστάτη, HSal, καθώς και το συγκριτικό φάσμα όπου φαίνονται οι μεταξύ τους διαφορές (Σχήματα 6-8). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι δύο ισχυρές κορυφές που οφείλονται στις δονήσεις τάσεις της καρβοξυλικής ομάδας, η ασύμμετρη δόνηση τάσης, ν(OCO)_{asym}, η οποία εμφανίζεται σε υψηλότερες συχνότητες (~1500-1650cm⁻¹) και η συμμετρική δόνηση τάσης, ν(OCO)_{sym}, η οποία εμφανίζεται σε χαμηλότερες συχνότητες (~1380-1430 cm⁻¹). Στο σύμπλοκο του Ag¹⁺, η ασύμμετρη δόνηση τάσης εμφανίζεται στα 1588cm⁻¹ και η συμμετρική στα 1385cm⁻¹. Η διαφορά μεταξύ της συμμετρικής και της ασύμμετρης δόνησης τάσης, Δ_(OCO) είναι 203cm⁻¹ και αποτελεί ένδειξη ότι η καρβοξυλική ομάδα συνδέεται μονοσχιδώς^[122]. Στην περίπτωση του συγκεκριμένου συμπλόκου ο κανόνας αυτός έρχεται σε συμφωνία με την ανάλυση της κρυσταλλικής δομής. Μία άλλα χαρακτηριστική κορυφή στο φάσμα υπερύθρου είναι η δόνηση τάσης, ν(Ο-Η) του υδροξυλίου του υποκαταστάτη. Στο ελεύθερο HSal η κορυφή εμφανίζεται στην περιοχή των 3000cm⁻¹, ενώ στο σύμπλοκο στα 3443cm⁻¹. Οι συμμετρικές και ασύμμετρες τάσεις των δεσμών C-H των αρωματικών δακτυλίων εμφανίζονται στην περιοχή των 3063-3020cm⁻¹, στο σύμπλοκο, ενώ στον υποκαταστάτη αλληλεπικαλύπτονται με την ταινία του δεσμού Ο-Η και δεν φαίνονται ευκρινώς (3066-2360cm⁻¹). Τέλος, οι έντονες, εκτός επιπέδου κάμψεις των δεσμών C-H των αρωματικών δακτυλίων, εμφανίζονται στα 730 και 695cm⁻¹.



Σχήμα 6: Φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal).



Σχήμα 7:Φάσμα υπερύθρου του υποκατάστατη σαλικυλικό οξύ (Hsal).



 $\Sigma_{\chi \eta \mu \alpha} 8: \Sigma$ ύγκριση των φασμάτων υπερύθρου του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και του ελεύθερου υποκαταστάτη (HSal).

3.1.3.iii) Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

3.1.3.iii.a. Απομόνωση της ένωσης $Ph_3Sb(Ac)_2$

Κατά την προσπάθεια σύνθεσης του συμπλόκου του Ag^{1+} με το NSAID, HAsp, σχηματίστηκε η ένωση Ph₃Sb(Ac)₂, μέσω της αντίδρασης του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) με οξικό ανυδρίτη. Ακολουθούν το φάσμα υπερύθρου της ένωσης και το συγκριτικό φάσμα με το Ph₃Sb (Σχήματα 9, 10). Ο αδέσμευτος οξικός ανυδρίτης εμφανίζει δύο απορροφήσεις, λόγω της δόνησης του δεσμού C=O: η πρώτη εμφανίζεται σε υψηλές συχνότητες ~1840cm⁻¹, οφειλομένη στην ασύμμετρη δόνηση τάσης του δεσμού και η δεύτερη που οφείλεται στην συμμετρική δόνηση τάσης, εμφανίζεται χαμηλότερα στα ~1750cm^{-1[128ii]}. Χαρακτηριστικές είναι επίσης οι απορροφήσεις λόγω της κάμψης του δεσμού C-O-C η οποία απορροφά στα ~1150cm^{-1[138]}. Στο φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ph₃Sb(Ac)₂, οι δονήσεις αυτές εμφανίζονται καθαρά, αλλά με πολύ μεγάλη μετατόπιση, εξαιτίας της σύνδεσης με το αντιμόνιο. Συγκεκριμένα, η ν(CO)_{asym} βρίσκεται στα 1630cm⁻¹, η ν(CO)_{sym} στα 1756cm⁻¹, ενώ οι ταινίες λόγω της κάμψης των δεσμών C-H και C-O-C βρίσκονται στα 1379 και 1318cm⁻¹, αντίστοιχα. Επιπλέον, στα ~3000cm⁻¹, εμφανίζονται οι συμμετρικές και ασύμμετρες τάσεις των δεσμών C-H των αρωματικών δακτυλίων, του Ph₃Sb. Οι κάμψεις των δεσμών C-H, που εμφανίζονται ως δύο έντονες ταινίες, στα 736 και 689cm⁻¹, σχεδόν συμπίπτουν με αυτές του ελεύθερου Ph₃Sb^[137].



Σχήμα 9:Φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ph₃Sb(Ac)₂.



Σχήμα 10:Σύγκριση των φασμάτων υπερύθρου του συμπλόκου Ph₃Sb(Ac)₂.και του ελεύθερου τριφαινυλαντιμονίου(III) (Ph₃Sb).

3.1.3. Προστασία καρβοξυλομάδας

Καθώς παρατηρήθηκε ότι η άμεση κατεργασία της ασπιρίνης είχε ως συνέπεια την υδρόλυσή της προς σαλικυλικό οξύ, επιχειρήθηκε η προστασία της καρβοξυλομάδας, μέσω του σχηματισμού κυκλικής ακετάλης. Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης περιλάμβανε τον σχηματισμό της γνωστής, διμερούς ένωσης Ag(Asp)^[129]. Παρακάτω, δίνονται τα φάσματα της ένωσης και του υποκαταστάτη, καθώς και το συγκριτικό φάσμα αυτής με τον ελεύθερο υποκαταστάτη (Σχήματα 11-13). Στην ελεύθερη ασπιρίνη παρατηρείται μια διπλή ταινία, υψηλής έντασης η οποία οφείλεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C=O του εστέρα και της καρβοξυλομάδας (1753 και 1694cm⁻¹ αντίστοιχα)^[128ii]. Οι αντίστοιχες ταινίες στο σύμπλοκο εμφανίζουν πολύ μικρή μετατόπιση, 1750cm⁻¹ του εστέρα και 1693cm⁻¹ της καρβοξυλομάδας. Μικρή μετατόπιση εμφανίζει και η ταινία που οφείλεται στην δόνηση των δεσμών C=C των αρωματικών δακτυλίων, όπου στην ένωση εμφανίζεται στα 1606cm⁻¹, ενώ στον υποκαταστάτη στα 1605cm⁻¹. Εκεί που παρατηρείται η μεγαλύτερη διαφορά είναι στην ταινία δόνησης του δεσμού Ο-Η. Στην ασπιρίνη η απορρόφηση αυτή εμφανίζεται ως μία διευρυμένη περιοχή στα ~3000-2500cm⁻¹. Αυτή η διευρυμένη ταινία δεν παρατηρείται στην περίπτωση του συμπλόκου καθώς το οξυγόνο της υδροξυλομάδας σχηματίζει δεσμό με το ιόν Ag1+, δημιουργώντας έτσι διμερείς δομές^[129]. Αντιθέτως στην περιοχή αυτή παρατηρούνται μόνο οι δονήσεις των δεσμών C-H του αρωματικού δακτυλίου, που στην περίπτωση της ασπιρίνης καλύπτονται από την διευρυμένη ταινία Ο-H.

Η ένωση Ag(Asp), στην συνέχεια αντιδρά με 1,2-αιθανοδιόλη, ώστε να σχηματιστεί κυκλική ακετάλη για να προστατευτεί η ακετυλομάδα. Στο φάσμα υπερύθρου (Σχήμα 14), φαίνεται η χαρακτηριστική διπλή ταινία στην περιοχή των 3546-3392cm⁻¹, η οποία μπορεί να αποδοθεί στην έκταση του δεσμού C-H. Η κυκλική ακετάλη, 1,3-διοξολάνιο, εμφανίζει την συγκεκριμένη ταινία στα 2962-2860cm^{-1[138]}. Επιπλέον, η ακετάλη, εμφανίζει μία ακόμα διπλή ταινία, μεγάλης έντασης στην περιοχή 1050-1033cm⁻¹, λόγω της έκτασης του δεσμού C-O-C, η οποία στο σύμπλοκο εμφανίζεται στα 1225-1187cm^{-1[138]}. Τέλος, δεν παρατηρείται, η χαρακτηριστική διπλή κορυφή η οποία οφείλεται στις δονήσεις τάσεις των δεσμών C=O του εστέρα και της καρβοξυλομάδας στα 1753-1694cm⁻¹, αλλά μία απλή, μεγάλης έντασης στα 1737cm⁻¹. Καθώς αυτή η απορρόφηση θα μπορούσε κάλλιστα να παραπέμπει σε μία δόνηση τάσης C=O, δεν μπορέσαμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα, ότι η σύνθεση της ένωσης ήταν επιτυχής και κατά συνέπεια απορρίψαμε την συγκεκριμένη συνθετική διαδικασία.



Σχήμα 11:Φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ag(Asp)^[129].



Σχήμα 12:Φάσμα υπερύθρου του υποκατάστατη ασπιρίνη (HAsp).



Σχήμα 13: Σύγκριση των φασμάτων υπερύθρου του συμπλόκου Ag(Asp)^[129] και του ελεύθερου υποκαταστάτη ασπιρίνη (HAsp).



Σχήμα 14: Προϊόν προστασίας ακετυλομάδας της ένωσης Ag(Asp), μέσω του σχηματισμού κυκλικής ακετάλης.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση	Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων	Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου
-------------------------	-------------------------------------	----------------------------

3.1.3.iii.γ. Επιτυχής σύνθεση της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Τελικά το σύμπλοκο παρασκευάστηκε με άμεση αντίδραση νιτρικού αργύρου(Ι) και ασπιρίνης, ακολουθούμενη από την προσθήκη τριφαινυαντιμονίου(III). Ακολουθεί το φάσμα υπερύθρου του συμπλόκου και η σύγκρισή του με τον ελεύθερο υποκαταστάτη (Σχήματα 15, 16), ενώ το φάσμα IR της ασπιρίνης δίνεται παραπάνω (Σχήμα 10). Η χαρακτηριστική διπλή κορυφή που οφείλεται στην δόνηση των δεσμών C=O του εστέρα και του οξέως, στην περίπτωση του ελεύθερου υποκαταστάτη εμφανίζεται στα 1753 και 1694cm⁻¹, ενώ στο σύμπλοκο στα 1769 και 1743cm^{-1[128ii]}. Συγκεκριμένα. η ταινία του οξέος, είναι πολύ μικρής έντασης, σε σχέση με την αντίστοιχη του υποκαταστάτη και αυτό μπορεί να αποδοθεί στην σύνδεσή του με το μεταλλικό κέντρο. Μεγάλη μετατόπιση εμφανίζει η ταινία, ν(OH), όπου στην περίπτωση της ελεύθερης ασπιρίνης βρίσκεται, ως μεγάλη, διευρυμένη απορρόφηση, στα ~3000-2500cm⁻¹, ενώ στο σύμπλοκο είναι πολύ μικρότερη και βρίσκεται στα ~3380cm⁻¹, με αποτέλεσμα να φαίνονται ευκρινώς οι δονήσεις τάσεων των δεσμών C-H, των αρωματικών δακτυλίων (3063-2990cm⁻¹). Στο φάσμα του HAsp, οι δονήσεις αυτές αλληλεπικαλύπτονται από την διευρυμένη απορρόφηση του δεσμού Ο-Η. Η δόνηση του δεσμού C-O, του εστέρα, εμφανίζει μικρή μετατόπιση. Στο σύμπλοκο βρίσκεται στα 1217cm⁻¹ και στον υποκαταστάτη στα 1221cm^{-1[130]}.



Σχήμα 15:Φάσμα υπερύθρου της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).



Σχήμα 16:Σύγκριση των φασμάτων υπερύθρου του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) και του ελεύθερου υποκαταστάτη ασπιρίνη (HAsp).

3.1.4. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

3.1.4.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Στο φάσμα ¹H-NMR της ένωσης παρατηρούνται τρεις κορυφές (Σχήμα 17). Οι δύο πρώτες κορυφές αντιστοιχούν στον διαλύτη στα 2,5ppm (DMSO-*d*₆) και στο H₂O στα 3,5ppm. Η πολλαπλή κορυφή, η οποία φαίνεται και σε μεγέθυνση, εκτείνεται από τα 7,51 έως τα 7,39ppm και οφείλεται στα πρωτόνια της ένωσης. Το σύμπλοκο αποτελείται από τρεις ομάδες Ph₃Sb και κάθε μία από αυτές έχει τρία διαφορετικά πρωτόνια, a, b και c. Κάθε ομάδα Ph₃Sb, θα έπρεπε να εμφανίζει μια διακριτά ξεχωριστή κορυφή, καθώς έχει διαφορετικό προσανατολισμό ως προς την νιτρική ομάδα του συμπλόκου. Οι τρεις αυτές κορυφές, εμφανίζονται ως μία, εξαιτίας της διακριτικής ικανότητας του οργάνου. Η αντίστοιχη πολλαπλή κορυφή του ελεύθερου τριφαινυλαντιμονίου(III), εμφανίζεται στα 7,59-7,17ppm^[139]. Η μετατόπιση της κορυφής, καθώς και η διεύρυνσή της οφείλονται στην σύνδεσή του Sb με το μεταλλικό ιόν Ag(I).



Σχήμα 17: Φάσμα ¹H-NMR του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), σε διαλύτη DMSO-d₆.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Στο φάσμα ¹³C-NMR, εμφανίζονται 4 κορυφές σε ζεύγη των δύο, που αντιστοιχούν στους 4 διαφορετικούς άνθρακες (a, b, c και d) των ομάδων Ph₃Sb (Σχήμα 18). Ο τεταρτοταγής C^a, εμφανίζεται σε υψηλότερα ppm (136,32), όπως ήταν αναμενόμενο, ακολουθούμενος από τους C^b, στα 136,22ppm. Στα 129,94ppm εμφανίζονται οι C^c, και στα 129,79ppm ο C^d. Η απόσταση των δύο ζευγών κορυφών, πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία του αντιμονίου, που στην περίπτωση των δύο πρώτων ανθράκων σχηματίζει άμεσο δεσμό ή είναι σε θέση α ως προς το Sb(III), με αποτέλεσμα να μετακινούνται υψηλότερες τιμές ppm. Οι αντίστοιχες κορυφές σε στο ελεύθερο τριφαινυλαντιμόνιο(III) είναι οι εξής: 138,34ppm (a), 136,13ppm (b), 128,78ppm (c) και 128,48ppm (d)^[139]. Η μετατόπιση των κορυφών οφείλεται στην σύνδεση του αντιμονίου με τον άργυρο.



Σχήμα 18: Φάσμα ¹³C-NMR του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), σε διαλύτη DMSO-d₆.

3.1.4.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Στην περίπτωση του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), έχουμε 5 διαφορετικά πρωτόνια, λόγω του σαλικυλικού οξέος, συν τα πρωτόνια των ομάδων Ph₃Sb, τα οποία εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 7,51-7,42ppm (Σχήμα 19). Το H^h του υδροξυλίου θα έπρεπε να εμφανίζεται στην περιοχή των 10-11ppm. Το ότι δεν εμφανίζεται οφείλεται στην ταχεία ανταλλαγή του με τον διαλύτη DMSO- $d_6^{[141]}$. Η διπλή κορυφή στα 7,77-7,74ppm, αποδίδεται στο H^d, καθώς βρίσκεται σε μικρή απόσταση από την καρβοξυλομάδα, με αποτέλεσμα να αποπροστατεύεται περισσότερο. Το πρωτόνιο H^f εμφανίζει μία τριπλή κορυφή στα 7,23-7,17ppm, ενώ τα πρωτόνια H^e, H^g εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 6,71-6,64ppm. Αν ήταν μεγαλύτερη η διακριτική ικανότητα του οργάνου, θα εμφανίζονταν δύο διακριτές κορυφές, μία διπλή λόγω του H^g, ακολουθούμενη από μία τριπλή λόγω του H^e. Οι αντίστοιχες κορυφές του ελεύθερου υποκαταστάτη είναι 11,5ppm (s, H^h), 7,81-7,78ppm (d, H^d), 7,48-7,45ppm (t, H^f), 6,94-6,25ppm (d, H^g) και 6,91-6,68ppm (t, H^e)^[140].



Σχήμα 19: Φάσμα ¹H-NMR του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), σε διαλύτη DMSO-d₆.

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

3.1.4.iii) Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Το σύμπλοκο του αργύρου(Ι) με την ασπιρίνη, εμφανίζει μία κορυφή στα 2,58ppm, ακριβώς δίπλα από την κορυφή του διαλύτη, η οποία οφείλεται στα 3H^h, της ακετυλομάδας (Σχήμα 20). Τα πρωτόνια των ομάδων Ph3Sb, εμφανίζονται και σε αυτήν την ένωση ως μία πολλαπλή κορυφή στα ~7,48ppm (Σχήμα 21). Στα 7,93-7,90ppm εμφανίζεται μία διπλή κορυφή η οποία αντιστοιχεί στο H^d. Η χημική μετατόπισή της οφείλεται στο ότι βρίσκεται κοντά στην καρβοξυλομάδα της ασπιρίνης, με αποτέλεσμα να αποπροστατεύεται. Στα 7,28-7,22ppm, βρίσκεται η τριπλή κορυφή του H^e και στα 7,05-7,02ppm εμφανίζεται η διπλή κορυφή του H^g. Η τριπλή κορυφή του H^f, αναμένεται στην περιοχή των ~7,4ppm. Καθώς στην ίδια περιοχή εμφανίζεται η πολλαπλή κορυφή των πρωτονίων των ομάδων Ph₃Sb, υποθέτουμε ότι το σήμα της εμπεριέχεται στην πολλαπλή κορυφή. Οι αντίστοιχες κορυφές του ελεύθερου ακετυλο σαλικυλικού οξέως είναι οι εξής: 2,30ppm (s, H^h), 8,05ppm(d, H^d), 7,36ppm (t, H^e), 7,15 (d, H^g), ενώ η τριπλή κορυφή του H^f, εμφανίζεται στα 7,62ppm^[142].



2χημα 20: Πρωτονία, Η^h της ακετυλομάδας.



Σχήμα 21: Φάσμα ¹H-NMR του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), σε διαλύτη DMSO-d₆.

3.1.4.iv) Ag(Sal)

Στο φάσμα ¹H-NMR, παρατηρούμε 4 διαφορετικές κορυφές (Σχήμα 22). Το πρωτόνιο που εμφανίζει την μεγαλύτερη χημική μετατόπιση είναι το H^e, στα 7,81-7,78ppm (d), καθώς βρίσκεται πιο κοντά στην καρβοξυλομάδα του οξέος. Στην συνέχεια εμφανίζεται η τριπλή κορυφή στα 7,31-7,24ppm, η οποία αποδίδεται στο H^c. Τέλος και στην περίπτωση αυτής της ένωσης έχουμε την εμφάνιση πολλαπλή κορυφής στα ~6,74ppm, λόγω των H^d και H^b, που στην περίπτωση μεγαλύτερης ανάλυσης του οργάνου θα εμφανίζονταν ως τριπλή και διπλή αντίστοιχα^[143]. Ούτε σε αυτό το φάσμα παρατηρείται κορυφή του υδρογόνου του υδροξυλίου, εξαιτίας ταχείας ανταλλαγής με μόρια του διαλύτη (DMSO-*d*₆), αλλά αναμένεται να είναι στην περιοχή των 9-10ppm. Αν συγκρίνουμε τα φάσματα ¹H-NMR των ενώσεων Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Sal) παρατηρούμε ότι στην περίπτωση του πρώτου συμπλόκου η χημική μετατόπιση είναι πολύ μεγαλύτερη. Συνεπώς, υποθέτουμε ότι η σύνδεση του Ag(I) με τις ομάδες Ph₃Sb, έχει ως αποτέλεσμα την μετατόπιση των κορυφών προς τα αριστερά.



Σχήμα 22: Φάσμα ¹H-NMR του συμπλόκου Ag(Sal), σε διαλύτη DMSO-d₆.

Στο φάσμα ¹³C-NMR, παρατηρούνται έξι κορυφές (Σχήμα 23). Στα 162,12ppm εμφανίζεται ο C^a,

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

λόγω της σύνδεσής του με την υδροξυλομάδα. Σε χαμηλότερα ppm εμφανίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες, 132,82ppm (C^c), 131,08ppm (C^e), 119,54ppm (C^d), 117,62ppm (C^b) και 116,48ppm (C^f). Στο φάσμα δεν παρατηρείται κορυφή του C^h,η οποία αναμένεται στην περιοχή των ~175ppm. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι η κορυφή έχει μικρή ένταση, στα όρια του θορύβου Οι αντίστοιχες κορυφές του ελεύθερου σαλικυλικού οξέος είναι 161,29ppm (C^a), 117,21ppm (C^b), 135,76ppm (C^c), 119,28ppm (C^d), 130,40ppm (C^e), 113,02ppm (C^f) και ο (C^h) εμφανίζεται στα 172,08ppm^[143].



Σχήμα 23: Φάσμα ¹³C-NMR του συμπλόκου Ag(Sal), σε διαλύτη DMSO-d₆.

3.1.5. Φασματοσκοπία Μάζας

Τα σύμπλοκα Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), και Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) μελετήθηκαν με φασματοσκοπία μάζας μέσω ιοντισμού με ηλεκτροψεκασμό πλήρους φάσματος (ESI full ms). Το σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) δεν μελετήθηκε, καθώς είχε παρασκευαστεί σε DMSO- μη επιτρεπόμενος διαλύτης στο συγκεκριμένο όργανο. Μόνο στην περίπτωση του πρώτου συμπλόκου καταφέραμε να ανιχνεύσουμε το μοτίβο διάσπασης, ενώ σε κανένα από τα δύο σύμπλοκα δεν ανιχνεύθηκε το μοριακό ιόν, M⁺.

3.1.5.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Τα θραύσματα που ανιχνεύτηκαν κατά την ανάλυση του φάσματος μάζας της ένωσης παρουσιάζονται στο Πίνακα 14, μαζί με το θεωρητικό m/z του θραύσματος. Το αντίστοιχο φάσμα, παρουσιάζεται στον Σχήμα 24.

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Θραύσμα	Μοριακός τύπος	m/z (gmol ⁻¹)	$m/z_{\theta \epsilon \omega \rho}$ (gmol ⁻¹)
$[Ag(Ph_3Sb)_3]^+$	$AgSb_{3}C_{54}H_{45}$	1166,9656	1167,1022(32)
$[Ag(Ph_3Sb)_2]^+$ (Κύρια κορυφή)	$AgSb_2C_{36}H_{30}$	812,9438	814,0242(22)
$[(Ph_3Sb)Ag(SbPh_2)]^+$	$AgSb_2C_{30}H_{25}$	739,0372	736,9182(22)
$[Ag(SbPh_2)]^+$	$AgSbC_{12}H_{10}$	383,0373	383,8402

Πίνακας 14: Θραύσματα της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) που προέκυψαν από φασματοσκοπία μάζας ESI



Σχήμα 24: Φάσμα μάζας της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃).

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

3.1.5.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Ακολουθεί το φάσμα μάζας της ένωσης, από το οποίο όμως δεν προέκυψε κάποιο μοτίβο διάσπασης, ούτε ανιχνεύτηκε το μοριακό ιόν Μ⁺ (Σχήμα 25). Η κύρια κορυφή είναι η m/z 633,0834, η οποία δεν μπορούσε να αποδοθεί σε κάποιο θραύσμα.



Σχήμα 25:Φάσμα μάζας της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal).
3.Αποτελέσματα-Συζήτηση

3.2. Σταθερότητα Ενώσεων

Τα σύμπλοκα, Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), μελετήθηκαν ως προς την σταθερότητά τους σε διάλυμα με τις φασματοσκοπικές τεχνικές ¹H-NMR, και UV-vis. Οι μετρήσεις σταθερότητας πραγματοποιήθηκαν σε διαλύματα DMSO-d₆, και για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας. Δεδομένου ότι τα βιολογικά πειράματα απαιτούν έως και 48 ώρες επώασης με το εκάστοτε σύμπλοκο, η σταθερότητα και των τριών ενώσεων κρίθηκε επαρκής.

3.2.1. Φασματοσκοπία Μαγνητικού Πυρηνικού Συντονισμού (NMR)

3.2.1.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Από τα φάσμα ¹H-NMR, δεν παρατηρείται κάποια μετατόπιση στην κορυφή των αρωματικών πρωτονίων, των ομάδων Ph₃Sb, αλλά ούτε και αλλαγή της δομή της κορυφής (Σχήμα 26). Έτσι, συμπεραίνουμε ότι η ένωση είναι σταθερή για μία εβδομάδα, εντός διαλύματος. Η μείωση της έντασης, πιθανόν να οφείλεται στην καταβύθιση ιζήματος κατά το πέρας των ημερών.



Σχήμα 26: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$ με ¹H-NMR.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση	Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων	Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου
-------------------------	-------------------------------------	----------------------------

3.2.1.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Από τα φάσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 27, φαίνεται ότι το σύμπλοκο είναι σταθερό έως και 24 ώρες στο διάλυμα, ενώ μετά τις 48 ώρες, αρχίζει να αποσυντίθεται. Στην μία εβδομάδα, έχουν σχεδόν εξαφανιστεί οι κορυφές του αποπρωτονιομένου σαλικυλικού οξέος και η κορυφή των πρωτονίων των ομάδων Ph₃Sb έχει αλλοιωθεί. Ωστόσο, η σταθερότητα της ένωσης έως και τις 48 ώρες, κρίνεται κατάλληλη για την βιολογική μελέτη του συμπλόκου.



Σχήμα 27: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) με ¹H-NMR.

3.2.1.iii) Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Όπως φαίνεται από τα φάσματα που εμφανίζονται στο Σχήμα 28, το σύμπλοκο της ασπιρίνης είναι σταθερό σε διάλυμα DMSO- d_6 έως και 48 ώρες, καθώς δεν παρατηρείται αλλαγή στην δομή των κορυφών, αλλά ούτε κάποια μετατόπιση. Ωστόσο στην μία εβδομάδα, αρχίζουν να παρατηρούνται ορισμένες αλλοιώσεις, οι οποίες υποδηλώνουν την αποσύνθεση της ένωσης. Η σταθερότητα και αυτού του συμπλόκου κρίθηκε κατάλληλη για την βιολογική μελέτη του.



Σχήμα 28: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)$ με ¹H-NMR.

3.2.2. Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού (UV-vis)

3.2.2.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Από τα φάσμα UV-vis, δεν παρατηρείται κάποια αλλαγή ή μετατόπιση στην απορρόφηση της ένωσης (Σχήμα 29). Έτσι, συμπεραίνουμε ότι η ένωση είναι σταθερή για μία εβδομάδα, εντός διαλύματος. Η διαφορά στην κορυφή απορρόφησης οφείλεται στο όργανο.



Σχήμα 29: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$ με UV-vis.

3.2.3. Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Από τα φάσμα UV-vis, δεν παρατηρείται κάποια αλλαγή ή μετατόπιση στην απορρόφηση της ένωσης (Σχήμα 30). Ωστόσο, υπάρχει αναντιστοιχία της σταθερότητας που εμφανίζει η ένωση σε σχέση με την μελέτη ¹H-NMR, που παρουσιάστηκε παραπάνω. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι η διακριτική ικανότητα της φασματοσκοπίας UV-vis, δεν είναι κατάλληλη για την ανίχνευση μικρών αλλαγών στο σύμπλοκο.



Σχήμα 30: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(Sal)$ με UV-vis.

3.2.4. Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Κατά την διάρκεια της μελέτης σταθερότητας της ένωσης, το δείγμα φυλασσόταν στο ψυγείο. Στο Σχήμα 31 παρουσιάζονται οι απορροφήσεις της ένωσης, για χρονικό διάστημα έως και μία εβδομάδα. Και σε αυτήν την περίπτωση δεν παρατηρούνται αλλαγές στις απορροφήσεις, ενώ κάτι τέτοιο αναμενόταν, λαμβάνοντας υπ' όψιν την μελέτη ¹Η-NMR. Ως εκ τούτου, θεωρούμε ότι η ένωση είναι σταθερή έως και τις 48 ώρες και μετά την 1 εβδομάδα παραμονής του συμπλόκου στο διάλυμα αρχίζει η αποσύνθεσή του.



Σχήμα 31: Μελέτη σταθερότητας της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)$ με UV-vis.

3.3. Φωτοχημεία

Οι φωτοενεργοποιούμενες μεταλλικές ενώσεις έχουν την ικανότητα να διίστανται υπό την επίδραση ακτινοβολίας εντός των καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας απόπτωση^[144]. Πολλές σύμπλοκες ενώσεις, όπου το μεταλλικό κέντρο έχει d¹⁰ ηλεκτρονιακή διαμόρφωση, (π.χ. Cu¹⁺, Ag¹⁺), εμφανίζουν ενδιαφέρουσες φωτοφυσικές και φωτοχημικές ιδιότητες^[145]. Η ανάπτυξη τέτοιων νέων ενώσεων, που μπορούν να ενεργοποιηθούν εκλεκτικά στο κύτταρο-στόχο, είναι ιδιαίτερα σημαντική στον τομέα των μεταλλοθεραπευτικών ενώσεων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, προχωρήσαμε στην μελέτη των φωτοχημικών ιδιοτήτων των ενώσεων Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).

3.3.1. Φωτοευαισθησία Ενώσεων

3.3.1.i) Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Αρχικά μελετήθηκε η επίδραση της ακτινοβολίας με την χρήση φασματοσκοπίας UV-vis. Το διάλυμα του συμπλόκου, συγκέντρωσης 2,5x10⁻⁵M σε CH₂Cl₂ φωτοβολούνταν με ακτινοβολία UV-C για 10sec και στην συνέχεια μετρούνταν η απορρόφησή του. Ο συνολικός χρόνος φωτοβόλησης ήταν 70sec. Στο Σχήμα 32, εμφανίζονται οι αλλαγές στα φάσματα UV, που επέφερε η ακτινοβόληση. Παρατηρείται μείωση της απορρόφηση, χωρίς σχηματισμό νέων ταινιών, γεγονός που υποδεικνύει την αποσύνθεση του συμπλόκου.



Σχήμα 32: Σύγκριση φασμάτων απορρόφησης διαλύματος $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$ σε CH_2Cl_2 ($C = 2,5x10^{-5}M$) υπό την επίδραση ακτινοβολίας UV-C.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

Στην συνέχεια ακολούθησε φωτοβόληση διαλύματος συμπλόκου σε CH_2Cl_2 (C = 2,5x10⁻⁵M) για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου και κάτω από αερόβιες συνθήκες, με ακτινοβολία UV-C. Το φωτοπροϊόν χαρακτηρίστηκε με τις φασματοσκοπικές τεχνικές ¹H-NMR, IR, καθώς και με χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC).

Στο φάσμα ¹H-NMR (Σχήμα 33), παρατηρείται μετατόπιση στην κορυφή των αρωματικών πρωτονίων. Στο σύμπλοκο η κορυφή εμφανίζεται στα ~7,50-7,42ppm, ενώ στο φωτοπροϊόν η αντίστοιχη κορυφή βρίσκεται στα ~7,48-7,39ppm. Αυτό είναι απολύτως αναμενόμενο, αν θεωρήσουμε ότι δεν υπάρχει δεσμός Sb-Ag. Στο φωτοπροϊόν εμφανίζονται και άλλες δύο πολλαπλές κορυφές στα ~7,77 και 8,05ppm, οι οποίες βρίσκονται και αυτές στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων.



Σχήμα 33: Σύγκριση φασμάτων ¹H-NMR της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) και του φωτοπροϊόντος της μετά από ακτινοβόληση για μία ώρα με UV-C.

Στην ανάλυση TLC, σε silica gel και με μέσο έκλουσης CH_2Cl_2 , εμφανίστηκαν τρεις διακριτές κηλίδες ($R_{f1} = 0,350$, $R_{f2} = 0,625$, $R_{f3} = 0,875$). Η τρίτη κηλίδα ήταν μεγαλύτερης συγκέντρωσης και συνέπιπτε με την R_f της Ph_3Sb , που χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά. Από αυτό, αλλά και από το φάσμα ¹H-NMR, συμπεραίνουμε ότι, το φωτοπροϊόν είναι μείγμα της αρχική ένωση και της Ph_3Sb .

Και από την ανάλυση IR, παρατηρούμε ότι το φάσμα του φωτοπροϊόντος είναι αρκετά όμοιο με αυτό του υποκατάστατη, ωστόσο υπάρχουν ορισμένες διαφοροποιήσεις. Παρ' όλα αυτά δεν παρατηρείται η ταινία που αντιστοιχεί στην νιτρική ομάδα (Σχήμα 34).



Σχήμα 34: Συγκριτικό φάσμα υπερύθρου του υποκαταστάτη Ph_3Sb και του φωτοπροϊόντος της ένωσης $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$.

3.3.1.ii) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Παρακάτω εμφανίζεται η επίδραση της ακτινοβολίας UV-C, στο σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (Σχήμα 35). Τα φάσματα ελήφθησαν σε διάλυμα CH₂Cl₂, συγκέντρωσης 2,5x10⁻⁵M και με φωτοβόληση 10sec/μέτρηση, συνολικού χρόνου 70sec. Και σε αυτήν την περίπτωση παρατηρείται μείωση της απορρόφησης, χωρίς σχηματισμό νέων ταινιών. Οπότε η ακτινοβολία στο σύμπλοκο, έχει ως αποτέλεσμα την αποσύνθεσή του.



Σχήμα 35: Σύγκριση φασμάτων απορρόφησης διαλύματος $Ag(Ph_3Sb)_3(Sal)$ σε CH_2Cl_2 ($C = 2,5x10^{-5}M$) υπό την επίδραση ακτινοβολίας UV-C.

Ακολούθησε φωτοβόληση διαλύματος συμπλόκου σε CH₂Cl₂ (C = 2,5x10⁻⁵M) για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου με ακτινοβολία UV-C. Το φωτοπροϊόν χαρακτηρίστηκε με τις φασματοσκοπικές τεχνικές ¹H-NMR, IR, και με χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC).

Στο φάσμα ¹H-NMR (Σχήμα 36), παρατηρείται μετατόπιση στην κορυφή των αρωματικών πρωτονίων των ομάδων Ph₃Sb. Στο σύμπλοκο η κορυφή εμφανίζεται στα ~7,51-7,41ppm, ενώ στο φωτοπροϊόν η αντίστοιχη κορυφή βρίσκεται στα ~7,48-7,39ppm, η οποία συμπίπτει απόλυτα με την κορυφή του φωτοπροϊόντος του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃). Επιπλέον, έχουν εξαφανιστεί οι κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του σαλικυλικού οξέος και συνεπώς μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η ένωση έχει διασπαστεί και ότι το κύριο προϊόν της διάσπασης είναι η Ph₃Sb.



Σχήμα 36: Σύγκριση φασμάτων ¹H-NMR της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και του φωτοπροϊόντος της μετά από ακτινοβόληση για μία ώρα με UV-C.

Από την ανάλυση TLC, (μέσο έκλουσης CH_2Cl_2), εμφανίστηκε μία κηλίδα ($R_f = 0,837$), η οποία συμπίπτει απόλυτα με την R_f της Ph_3Sb , που χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά. Η ανάλυση TLC έρχεται σε συμφωνία με την ανάλυση ¹H-NMR.

Παρακάτω, δίνεται το φάσμα υπερύθρου του φωτοπροϊόντος (Σχήμα 37). Παρατηρούμε ότι η χαρακτηριστική διπλή κορυφή, που οφείλεται στην δόνηση του δεσμού C=O του εστέρα και του οξέος (1769 και 1743cm⁻¹), έχει εξαφανιστεί. Από αυτό, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το σύμπλοκο έχει διασπαστεί. Ωστόσο και σε αυτήν την περίπτωση, υπάρχουν αρκετές διαφορές σε σχέση με την ελεύθερη Ph₃Sb.



 $\Sigma_{\chi \eta \mu \alpha}$ 37: Συγκριτικό φάσμα υπερύθρου του υποκαταστάτη Ph₃Sb και του φωτοπροϊόντος της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Sal).

3.3.1.iii) Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Παρακάτω εμφανίζεται η επίδραση της ακτινοβολίας UV-C, στο σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) (Σχήμα 38). Τα φάσματα ελήφθησαν σε διάλυμα CH₂Cl₂, συγκέντρωσης 2,5x10⁻⁵M και με φωτοβόληση 10sec/μέτρηση, συνολικού χρόνου 70sec. Παρατηρείται μείωση της απορρόφησης, χωρίς σχηματισμό νέων ταινιών, γεγονός που υποδεικνύει την αποσύνθεση του συμπλόκου.



Σχήμα 38: Σύγκριση φασμάτων απορρόφησης διαλύματος $Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)$ σε CH_2Cl_2 ($C = 2,5x10^{-5}M$) υπό την επίδραση ακτινοβολίας UV-C.

Ακολούθησε φωτοβόληση διαλύματος συμπλόκου σε CH_2Cl_2 (C = 2,5x10⁻⁵M) για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου με ακτινοβολία UV-C. Το φωτοπροϊόν χαρακτηρίστηκε με την φασματοσκοπική τεχνική IR καθώς και με χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC).

Κατά την ανάλυση TLC, (μέσο έκλουσης CH_2Cl_2), εμφανίστηκε μία κηλίδα ($R_f = 0,839$), η οποία συμπίπτει απόλυτα με την R_f της Ph_3Sb , που χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά. Το φάσμα IR, του φωτοπροϊόντος και της ελεύθερης Ph_3Sb , συμπίπτουν αρκετά, ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες διαφορές, οι οποίες όμως δεν αντιστοιχούν στις ταινίες δόνησης τάσης του συμπλόκου $Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)$ ($\Sigma\chi\eta\mu\alpha$ 39). Συνεπώς, συμπεραίνουμε ότι η ένωση έχει διασπαστεί και το κύριο φωτοπροϊόν είναι το τριφαινυλαντιμόνιο(III).



Σχήμα 39: Συγκριτικό φάσμα υπερύθρου του υποκαταστάτη Ph₃Sb και του φωτοπροϊόντος της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).

4. Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία, παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν κρυσταλλογραφικά τα νέα ουδέτερα μονοπυρηνικά σύμπλοκα, Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), Ag(Ph₃Sb)₃(Asp), και Ph₃Sb(Ac)₂, καθώς και οι δύο, ήδη γνωστές από την βιβλιογραφία, ενώσεις Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) και Ag(Sal). Τα μεικτά σύμπλοκα Ag(I)-Sb(III) που φέρουν υποκαταστάτες τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σαλικυλικό οξύ ή ασπιρίνη, καθώς και η πρόδρομη ένωση αυτών, με υποκαταστάτη την νιτρική ομάδα χαρακτηρίστηκαν πλήρως με τις φασματοσκοπικές τεχνικές IR και ¹H, ¹³C-NMR. Επιπλέον, μελετήθηκε η σταθερότητά τους σε διάλυμα DMSO- d_6 , με φασματοσκοπία ¹H-NMR και UV-vis. Τέλος, μελετήθηκε η φωτοευαισθησία των συμπλόκων υπό την επίδραση της ακτινοβολία UV-C και ταυτοποιήθηκαν τα φωτοπροϊόντα, που προέκυψαν μετά την φωτόλυση τους.

Οι μεικτές ενώσεις Ag(I)-Sb(III), βρέθηκε ότι συνδέονται στο μεταλλικό κέντρο Ag(I), μονοσχιδώς, μέσω του οξυγόνου της νιτρικής ή καρβοξυλικής ομάδας, αντίστοιχα. Και οι τρεις ενώσεις εμφανίζουν τετραεδρική γεωμετρία. Στην περίπτωση του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), έχουμε τον σχηματισμό ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου, μεταξύ του υδρογόνου του υδροξυλίου και του οξυγόνου της καρβοξυλομάδας. Η γνωστή ένωση Ag(Sal), που αποτελεί την ενδιάμεση ένωση του συμπλόκου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), σχηματίζει επίπεδα διμερή μέσω διαμοριακών αλληλεπιδράσεων Ο…Ag…O. Επίσης, εμφανίζεται διαμοριακός δεσμός υδρογόνου, μεταξύ του υδρογόνου του υδροξυλίου του υδροξυλίου και του οξυγόνου της καρβοξυλομάδας. Τέλος, το σύμπλοκο του Sb(III), Ph₃Sb(Ac)₂ εμφανίζει τετραεδρική γεωμετρία, όπου δύο άτομα αποπρωτονιομένου οξικού οξέος, ενώνονται με το αντιμόνιο.

Από την φασματοσκοπία υπερύθρου, προκύπτουν οι χαρακτηριστικές ταινίες απορρόφησης $v(NO_2)_{asym}$ 1407-1385cm⁻¹ και $v(NO_2)_{sym}$ 1300cm⁻¹ για το σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), $v(OCO)_{asym}$ 1588cm⁻¹ και $v(OCO)_{sym}$ 1385cm⁻¹ για το σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), $v(C=O)_{ester}$ 1769cm⁻¹ και $v(C=O)_{acid}$ 1743cm⁻¹ για το σύμπλοκο Ag(Ph₃Sb)₃(Asp).

Στην φασματοσκοπία ¹H-NMR, οι κορυφές τόσο των πρωτονίων των ομάδων Ph₃Sb, όσο και των υποκατάστατων Sal και Asp, εμφανίζονται μετατοπισμένες σε σχέση με τους αντίστοιχους ελεύθερους υποκαταστάτες, γεγονός που υποδεικνύει την σύνδεσή τους με το μεταλλικό κέντρο. Συγκεκριμένα στο σύμπλοκο των νιτρικών η πολλαπλή κορυφή των αρωματικών πρωτονίων εμφανίζεται στα 7,51-7,39ppm, ενώ στην ελεύθερη Ph₃Sb στα 7,59-7,17ppm. Στο σύμπλοκο του σαλικυλικού οξέος η αντίστοιχη κορυφή εμφανίζεται στα 7,51- 7,42ppm και σε αυτό της ασπιρίνης στα 7,52- 7,38ppm. Ανάλογες μετατοπίσεις εμφανίζονται και στις κορυφές των πρωτονίων των οξέων.

Μόνο το σύμπλοκο $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$ μελετήθηκε αποτελεσματικά με φασματοσκοπία μάζας, υψηλής ανάλυσης, όπου ταυτοποιήθηκαν τα θραύσματα $[Ag(Ph_3Sb)_3]^+$ (m/z 1166,9656), $[Ag(Ph_3Sb)_2]^+$ (m/z 812,9438), $[(Ph_3Sb)Ag(SbPh_2)]^+$ (m/z 739,0372) και $[Ag(SbPh_2)]^+$ (m/z 383,0373), με κύρια κορυφή (100%) το θραύσμα $[Ag(Ph_3Sb)_2]^+$.

Από την σταθερότητα των ενώσεων σε διάλυμα DMSO-*d*₆, προέκυψε ότι το σύμπλοκο των νιτρικών είναι σταθερό και μετά το πέρας της μίας εβδομάδας ενώ το σύμπλοκο του σαλικυλικού και της ασπιρίνης είναι σταθερά έως και τις 48 ώρες. Ωστόσο, η σταθερότητα και των τριών ενώσεων κρίθηκε ικανοποιητική για την βιολογική μελέτη τους, καθώς απαιτείται να είναι σταθερά έως και 48 ώρες.

Τέλος τα τρία σύμπλοκα μελετήθηκαν φωτοχημικά, όπου παρατηρήθηκε η αποσύνθεσή τους ύστερα από ακτινοβόληση με UV-C και σχηματισμό Ph₃Sb, ως κύριο φωτοπροϊόν. Έτσι αναδείχθηκε η πιθανότητα χρήσης τους σε φωτοδυναμικές αντικαρκινικές θεραπείες.

Αν και τα σύμπλοκα σχεδιάστηκαν με σκοπό να μελετηθεί η αντικαρκινική τους δράση, δεν πραγματοποιήθηκαν βιολογικά πειράματα, καθώς εμφανίστηκαν προβλήματα διαλυτότητας. Έτσι όπως θα δούμε παρακάτω, προχωρήσαμε στην ενίσχυση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητάς τους, μέσω του σχηματισμού μικκυλίων.

Κεφάλαιο 2°

Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

1. <u>Εισαγωγή</u>

Παρ' όλα τα ενθαρρυντικά κυτταροτοξικά, αντικαρκινικά αποτελέσματα που εμφανίζουν πολλές μεταλλικές-μεταλλοειδείς ενώσεις, η κλινική εφαρμογή τους περιορίζεται εξ' αιτίας της χαμηλής διαλυτότητάς τους, που μειώνει όχι μόνο την βιοδιαθεσιμότητα, αλλά επίσης και την δραστικότητα των ενώσεων^[1]. Οι υδρόφοβες ουσίες εμφανίζουν μικρή διαλυτότητα λόγω της περιορισμένης ικανότητάς τους να συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου και σε αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου με μόρια νερού. Οι αλληλεπιδράσεις διαλύτη-διαλυμένης ουσίας μπορούν να βελτιωθούν με την χρήση επιφανειοδραστικών ουσιών^[2].

1.1. Επιφανειοδραστικές Ουσίες

Οι επιφανειοδραστικές (surfactants) ή τασιενεργές ουσίες αποτελούν πολύ σημαντικό κομμάτι στον τομέα των εφαρμοσμένων επιστήμων. Μία σημαντική ιδιότητα των ουσιών αυτών είναι ο σχηματισμός κολλοειδών συμπλεγμάτων σε διαλύματα, γνωστά και ως μικκύλια, τα οποία βρίσκουν συχνά εφαρμογή στην φαρμακευτική λόγω της ιδιότητάς τους να αυξάνουν την διαλυτότητα δυσδιάλυτων στο νερό ουσιών^[3]. Εμφανίζουν ανισότροπη κατανομή μορίων νερού στην δομή τους. Δηλαδή, η συγκέντρωση του νερού μειώνεται όσο προχωράμε από την επιφάνεια στον πυρήνα του μικκυλίου, καταλήγοντας σε ένα τελείως υδρόφοβο κέντρο. Με βάση την παραπάνω ιδιότητα, η χωρική θέση της διαλυτοποιημένης ουσίας στο μικκύλιο εξαρτάται από την πολικότητά του. Έτσι, μη πολικά μόρια διαλυτοποιούνται στον πυρήνα, ενώ ουσίες ενδιάμεσης πολικότητας κατανέμονται στην επιφάνεια των μορίων της επιφανειοδραστικής ουσίας, σε συγκεκριμένες ενδιάμεσες θέσεις που αντιστοιχούν στην πολικότητα των ουσιών^[4].

Έχει πραγματοποιηθεί εκτενής έρευνα σε μεγάλο αριθμό συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων, καθώς και συστημάτων στοχευμένης θεραπείας, με σκοπό να ελαχιστοποιηθεί η αποδόμηση και η απώλεια των φαρμακευτικών ουσιών, ενώ ταυτοχρόνως να αποτραπούν οι επιβλαβείς παρενέργειες και να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων^[4]. Στην προσπάθεια αυτή στηρίζεται και η χρήση επιφανειοδραστικών ουσιών, οι οποίες εμφανίζουν ορισμένα πλεονεκτήματα συγκρινόμενες με άλλες ουσίες που χρησιμοποιούνται, όπως τα πολυμερή και τα λιποσώματα^[5]. Τα μικκύλια μπορούν να διαλυτοποιήσουν δυσδιάλυτα φάρμακα, αυξάνοντας έτσι την βιοδιαθεσιμότητά τους, ώστε να παραμένουν στον οργανισμό (στο αίμα) όσο απαιτείται για να επιτευχθεί σταδιακή συσσώρευση στην περιοχή-στόχο. Επιπλέον, λόγω του μεγέθους τους καθίσταται δυνατή η συγκέντρωσή τους σε περιοχές αγγειακής διαρροής (όγκοι)^[6].

Οι επιφανειοδραστικές ουσίες αποτελούν σημαντικό στοιχείο της σύγχρονης φαρμακευτικής βιοτεχνολογίας, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ποικιλία επιφανειοδραστικών ουσιών ανάλογα με την επιθυμητή δόση του εκάστοτε φαρμάκου, για τον έλεγχο της σταθερότητας, της βιοδιαθεσιμότητας και πληθώρας άλλων ιδιοτήτων^[7]. Σε αντίθεση με τα λυόφοβα κολλοειδή, όπως τα πολυμερή, που είναι σχετικά ασταθή από άποψη θερμοδυναμικής και πολύ συχνά σχηματίζουν μεγάλα συσσωματώματα, τα κολλοειδή σύνδεσης (association colloids), όπως τα μικκύλια, σχηματίζονται αυθόρμητα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (self-assembling systems) και είναι θερμοδυναμικά

1.Εισαγωγή Σύνθεση,	Χαρακτηρισμός	και Βιολογικ	ή Μελέτη	Μικκυλίων	CTAB-Συμπλόκου
---------------------	---------------	--------------	----------	-----------	----------------

σταθερότερα από τα συσσωματώματα και τα κολλοειδή διάστασης (dissociation colloids)^[8].

1.1.1. Σχηματισμός μικκυλίων

Οι επιφανειοδραστικές ουσίες είναι διιοντικά μόρια, αποτελούμενα από ένα υδρόφιλο ή πολικό μέρος -γνωστό και ως κεφαλή (head)- και από ένα υδρόφοβο ή μη πολικό μέρος -γνωστό και ως ουρά (tail). Η κεφαλή μπορεί να είναι φορτισμένη (ανιοντική ή κατιοντική), διπολική (διιοντική) ή μη φορτισμένη (μη ιοντική)^[9]. Τα δωδεκακυλο θειικό νάτριο (SDS), δεκαεξακυλ-τριμεθυλ-αμμώνιο βρωμίδιο (CTAB), δωδεκακυλ-διμεθυλαμινοξείδιο (DDAO) και C₈-λεκιθίνη είναι τυπικά παραδείγματα ανιοντικών, κατιοντικών, μη- ιοντικών και διιοντικών επιφανειοδραστικών ουσιών, αντίστοιχα (Εικόνα 1). Η ουρά είναι συνήθως μία αλυσίδα υδρογονανθράκων μεγάλου μήκους και σπανιότερα αλογονωμένες ή οξυγονωμένες αλυσίδες υδρογονανθράκων^[10].



Εικόνα 1: Κατηγοριοποίηση επιφανειοδραστικών ουσιών ανάλογα με την σύνθεση της κεφαλής τους. 1 ανιοντική (SDS), 2 κατιοντική (CTAB), 3 μη ιοντική (DDAO) και 4 διιοντική (C8-λεκιθίνη).

Μια επιφανειοδραστική ουσία, όταν βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις σε ένα σύστημα, προσροφάται πάνω σε επιφάνειες ή διεπιφάνειες αλλάζοντας δραματικά την ελεύθερη ενέργεια της επιφάνειας ή της διεπιφάνειας. Έτσι χρησιμοποιούνται συνήθως για την μείωση της επιφανειακής ελεύθερης ενέργειας^[10]. Όταν μόρια της επιφανειοδραστικής ουσίας διαλυτοποιούνται σε νερό με συγκεντρώσεις πάνω από την κρίσιμη συγκέντρωση μικκυλίου (Critical Micelle Concentration, CMC), σχηματίζουν συσσωματώματα, τα μικκύλια^[11]. Στο μικκύλιο, οι υδρόφοβες ουρές συγκεντρώνονται στο εσωτερικό ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επαφή τους με το νερό και οι υδρόφιλες κεφαλές παραμένουν στην εξωτερική επιφάνεια, ώστε να μεγιστοποιήσουν την επαφή τους με το νερό (Εικόνα 2)^[11,12]. Η διαδικασία σχηματισμού των μικκυλίων στο νερό οφείλεται σε μία λεπτή ισορροπία διαμοριακών δυνάμεων που περιλαμβάνουν υδρόφοβες, στερικές, και ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, όπως επίσης και σχηματισμό δεσμών υδρογόνου, αλλά και αλληλεπιδράσεων ναη der Waals^[13]. Η κύρια ελκτική δύναμη προέρχεται από τις στερικές και τις ηλεκτροστατικές

1.Εισαγωγή

Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κεφαλών της ουσίας. Η συγκέντρωση της μονομερούς επιφανειοδραστικής ουσίας που απαιτείται για τον σχηματισμό μικκυλίων, εξαρτάται από την ισορροπία των δυνάμεων που ενισχύουν τον σχηματισμό και αυτών που τον εμποδίζουν^[14i]. Όσο μικρότερη είναι η CMC της κάθε επιφανειοδραστικής ουσίας, τόσο σταθερότερα είναι τα μικκύλια που σχηματίζονται. Αυτός ο παράγοντας είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε φαρμακευτικές εφαρμογές καθώς κατά την αραίωση σε μεγάλο όγκο του αίματος, (λαμβάνοντας υπ' όψιν την ενδοφλέβια χορήγηση), μόνο τα μικκύλια επιφανειοδραστικών ουσιών με υψηλή τιμή CMC μπορούν να διαχωριστούν στα μονομερή τους και το περιεχόμενο φάρμακό τους να καταβυθιστεί στο αίμα^[14ii].



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας σχηματισμού μικκυλίων.

Ο προσδιορισμός της κρίσιμης συγκέντρωσης, CMC είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την χρήση διαφόρων ιδιοτήτων της επιφανειοδραστικής ουσίας, όπως η οσμωτική πίεση, η θολότητα, η διαλυτοποίηση, η επιφανειακή τάση και η αυτοδιάχυση^[4]. Η φυσική κατάσταση των μορίων της ουσίας που είναι διαλυτοποιημένα σε νερό αλλάζει ραγδαία πάνω από την κρίσιμη συγκέντρωση, CMC, όπου και σχηματίζονται τα μικκύλια. Έτσι μέσω της κατασκευής γραφικής παράστασης των προαναφερθέντων ιδιοτήτων συναρτήσει της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσία, μπορεί να κάθε ιδιότητας (Εικόνα 3)^[9].

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας για τον χαρακτηρισμό των μικκυλίων είναι ο αριθμός συσσωμάτωσης, N_{ag} (aggregation number), που αντιστοιχεί στον μέσο αριθμό των μονομερών της επιφανειοδραστικής ουσίας σε κάθε μικκύλιο ή διάλυμα αυτού. Συνήθως, σε ένα διάλυμα μικκυλίων ο αριθμός συσσωμάτωσης είναι περίπου σταθερός για ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων (περίπου 100 φορές μεγαλύτερος από την CMC), αλλά ο αριθμός των μικκυλίων διαφοροποιείται^[16]. Σε συγκεκριμένες συνθήκες όμως τα μικκύλια μπορούν να αναπτυχθούν με τον παράγοντα

1.Εισαγωγή

συσσωμάτωσης να διαφοροποιείται ανάλογα με την συγκέντρωση της επιφανειοδραστικής ουσίας^[16].



Εικόνα 3: Αλλαγές φυσικοχημικών ιδιοτήτων γύρω από την κρίσιμη συγκέντρωση μικκυλίου, CMC.

Τα μικκύλια είναι ασταθείς δομές που σχηματίζονται μέσω μη ομοιοπολικών συσσωματωμάτων μονομερών της ουσίας. Γι' αυτό το σχήμα τους διαφοροποιείται σε σφαιρικό, κυλινδρικό ή επίπεδο (δίσκοι ή διπλοστιβάδες)^[4]. Το σχήμα και το μέγεθός τους μπορεί να ρυθμιστεί διαφοροποιώντας τις συνθήκες των διαλυμάτων, όπως την θερμοκρασία, την συγκέντρωση, την σύσταση της επιφανειοδραστικής ουσίας (στην περίπτωση των μικτών συστημάτων), την ιοντική ισχύ και το pH. Συγκεκριμένα, αναλόγως με τον τύπο της ουσίας και τις συνθήκες του διαλύματος, τα σφαιρικά μικκύλια μπορούν να αναπτυχθούν σε μονοδιάστατα κυλινδρικά μικκύλια ή σε δισδιάστατες διπλοστιβάδες και δισκοειδή μικκύλια^[11]. Η ανάπτυξη των μικκυλίων εξαρτάται κυρίως από τις κεφαλές της ουσίας, καθώς τόσο στον σχηματισμό των μονοδιάστατων όσο και των δισδιάστατων δομών, θα πρέπει οι κεφαλές να είναι κοντά μεταξύ τους, ώστε να μειωθεί ο διαθέσιμος χώρος ανά μόριο ουσίας στην επιφάνεια του μικκυλίου και ως εκ τούτου η καμπυλότητα της επιφάνειας^[16].

Εάν τα μικκύλια σχηματιστούν σε μη πολικό μέσο, τότε οι δομές που δημιουργούνται καλούνται αντεστραμμένα μικκύλια (reverse micelles), καθώς σε αυτήν την περίπτωση οι υδρόφιλες κεφαλές εντοπίζονται στον πυρήνα, αφήνοντας τις υδρόφοβες ομάδες εκτός του μικκυλίου (Εικόνα 4). Η κινητήριος δύναμη για τον σχηματισμό αντεστραμμένων μικκυλίων είναι οι αλληλεπιδράσεις διπόλουδιπόλου της επιφανειοδραστικής ουσίας^[17]. Ο αριθμός των συσσωματωμάτων είναι συνήθως μικρός και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την συγκέντρωση της επιφανειοδραστικής ουσίας, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει κάποια προφανής τιμή CMC. 1.Εισαγωγή



Εικόνα 4: Παράθεση δομών κανονικού και αντεστραμμένου μικκυλίου.

Και στις δύο περιπτώσεις (κανονικά και αντεστραμμένα), μόνο μία πολύ μικρή ποσότητα διαλυτοποιημένης υδρόφοβης ή υδρόφιλης ουσίας περιέχεται στο μικκύλιο. Παρ' όλα αυτά, είναι δυνατόν να επιτευχθεί ενίσχυση της διαλυτοποίησης με επιπλέον αύξηση της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας. Σε αυτήν την περίπτωση, αναφέρονται ως μικρογαλακτώματα ή διογκωμένα μικκύλια^[17,18].

1.1.2. Διαλυτοποίηση ουσιών

Ο όρος διαλυτοποίηση αναφέρεται στην διάλυση υδρόφοβων (υδρόφιλων) υλικών σε νερό (ή λάδι) σε βαθμό που υπερβαίνει κατά πολύ την κανονική τους διαλυτότητα. Στο εσωτερικό του μικκυλίου -ένα υδρόφοβο περιβάλλον- μπορούν να εισχωρήσουν μη πολικές ενώσεις^[17]. Έτσι, η διαλυτότητα του υδρόφοβου υλικού αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας. Η διαλυτότητα της επιφανειοδραστικής ουσίας δεν είναι ομαλή όσο αυξάνεται η θερμοκρασία. Σε μία συγκεκριμένη θερμοκρασία, την θερμοκρασία Krafft, παρατηρείται απότομη αύξηση της διαλυτότητας και το υλικό τότε μετατρέπεται σε ιδιαίτερα ευδιάλυτο (Εικόνα 5). Η θερμοκρασία Krafft εξαρτάται από την φύση των υδρόφοβων ομάδων και από την ιοντική σύνθεση της επιφανειοδραστικής ουσίας^[19].



Εικόνα 5: Γραφική παράσταση της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας συναρτήσει της θερμοκρασίας, όπου και παρατηρείται απότομη αύξηση της διαλυτοποίησης στην θερμοκρασία Krafft.

Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί τρόποι για να επιτευχθεί διαλυτοποίηση, αναλόγως με την υδροφοβικότητα της ουσίας (Εικόνα 6). Οι πλήρως αδιάλυτες υδρόφοβες ουσίες συγκεντρώνονται στον εσωτερικό πυρήνα του μικκυλίου (1) Ουσίες ενδιάμεσης διαλυτότητας εντοπίζονται σε ενδιάμεσες θέσεις εντός του μικκυλίου, όπως μεταξύ των υδρόφιλων κεφαλών (2) και στα όρια μεταξύ των υδρόφιλων ομάδων και των λίγων πρώτων ατόμων άνθρακα της υδρόφοβης ομάδας (3), ενώ οι υδρόφιλες ουσίες μπορούν να προσροφηθούν στην επιφάνεια του μικκυλίου (4)^[6,10]. Η ύπαρξη διαφορετικών τρόπων διαλυτοποίησης στο μικκύλιο οφείλεται στο ότι οι φυσικές ιδιότητες, όπως το μικροϊξώδες, η πολικότητα και ο βαθμός ενυδάτωσης, δεν είναι ομοιογενείς σε όλη την δομή του μικκυλίου^[20].

1.Εισαγωγή



Εικόνα 6: Τρόποι διαλυτοποίησης μιας ουσίας σε μικκύλιο

Ο βαθμός διαλυτοποίησης μίας ουσίας σε συγκεκριμένο μικκύλιο, εξαρτάται από την θέση διαλυτοποίησής τους και κατ' επέκταση από το σχήμα του μικκυλίου. Σύμφωνα με την παράμετρο $V_{\rm H}/l_c\alpha_o$, μπορεί να προσδιοριστεί το σχήμα του μικκυλίου ($V_{\rm H}$ = όγκος υδρόφοβης ομάδας, l_c = μήκος υδρόφοβης ομάδας και α_o = περιοχή διατομής που καταλαμβάνει η υδρόφιλη ομάδα σε διάλυμα)^[14i]. Συνεπώς, όσο αυτός ο παράγοντας αυξάνεται, το μικκύλιο γίνεται πιο ασύμμετρο και ο όγκος του εσωτερικού πυρήνα αυξάνεται, σε σχέση με το εξωτερικό κομμάτι^[10]. Έτσι είναι λογικό ότι η διαλυτοποίηση ουσιών στον υδρόφοβο πυρήνα, μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση της ασυμμετρίας, ενώ αντίθετα θα μειωθεί η διαλυτοποίηση στην εξωτερική περιοχή^[21].

1.1.3. Μικκύλια και στοχευμένη θεραπεία

Η λιπιδική διπλοστιβάδα, είναι κοινώς αποδεκτή ως δομή της κυτταρικής μεμβράνης^[4]. Συγκεκριμένα, τα λιπίδια αποτελούν περίπου το 50% της μάζας των περισσότερων ζωικών κυτταρικών μεμβρανών, ενώ σχεδόν όλη η υπόλοιπη μάζα τους αποτελείται από πρωτεΐνες. Όλα τα λιπιδικά μόρια της μεμβράνης είναι αμφίφιλα, δηλαδή έχουν υδρόφιλο και υδρόφοβο μέρος. Το μεγαλύτερο ποσοστό των λιπιδίων είναι φωσφολιπίδια, τα οποία αποτελούνται από μία πολική κεφαλή και δύο υδρόφοβες ουρές υδρογονανθράκων. Οι ουρές είναι συνήθως λιπαρά οξέα, διαφορετικού μήκους (συνήθως περιέχουν 14-24 άτομα άνθρακα). Κάθε ουρά έχει συνήθως έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς, ενώ η άλλη αλυσίδα είναι κορεσμένη. Η παρουσία του διπλού δεσμού έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό στρέβλωσης στην ουρά. Εξ' αιτίας του σχήματος και της αμφίφιλης φύσης των λιπιδικών μορίων, σχηματίζουν αυθόρμητα διπλοστιβάδες σε υδατικό περιβάλλον^[22].

Τα μικκύλια μπορούν να μεταφέρουν την ουσία που εγκολπώνουν, κατευθείαν μέσα στο κύτταρο, χάρις στην ομοιότητα της φύσης τους, με αυτήν της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η είσοδος του μικκυλίου στο κύτταρο, είναι ένα είδος φαγωκύττωσης, όπου τα μικκύλια συγχωνεύονται με την διπλοστιβάδα (Εικόνα 7). Έτσι, ουσίες που υπό άλλες συνθήκες δεν θα μπορούσαν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη, φτάνουν στο κύτταρο-στόχο^[23].



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση του μικκυλίου Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)-CTAB να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη.

1.1.4. Βρωμιούχο δεκαεξυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB)

1.Εισαγωγή

Το CTAB, ((C₁₆H₃₃)N(CH₃)₃Br, είναι μία κατιοντική επιφανειοδραστική ουσία που χρησιμοποιείται συνήθως για την εξαγωγή DNA, ενώ σε πρόσφατες έρευνες χρησιμοποιείται για την παρασκευή νανοσωματιδίων χρυσού^[24i-iii]. Βρίσκεται σε βιομηχανικά προϊόντα, σε μεγάλες συγκεντρώσεις, όπως τα καθαριστικά. Επιπλέον, χάρις στο θετικό φορτίο της κεφαλής του μορίου, έχει την δυνατότητα να απορροφάται ισχυρά σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, π.χ. στην κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων. Χρησιμοποιείται επίσης σε προϊόντα περιποίησης μαλλιών και σε υφάσματα^[24iv].

Σχηματίζει κυκλικά μικκύλια σε υδατικό περιβάλλον, στους 303K, με αριθμό συσσωμάτωσης (aggregation number) 75-120, αναλόγως με την μέθοδο προσδιορισμού. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες που αφορούν την ενθυλάκωση ουσιών, χαμηλής διαλυτότητας και την στοχευμένη μεταφορά τους στα κατάλληλα κύτταρα^[23ii,25,26]. Το γεγονός ότι είναι χαμηλής τοξικότητας^[27], αλλά και ότι μπορεί να λειτουργήσει και από μόνο του ως αντικαρκινικός παράγοντας^[28], αποτέλεσαν τα κύρια κριτήρια για την επιλογή του στην παρούσα εργασία.

2. <u>Πειραματικό Μέρος</u>

2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες

Το αντιδραστήριο βρωμιούχο δεκαεξυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB), είναι διαθέσιμο στο εμπόριο από την εταιρία Merck και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αναλυτικώς καθαροί (reagent grade).

2.2. Συσκευές και όργανα

Οι μετρήσεις αγωγιμότητας πραγματοποιήθηκαν σε αγωγιμόμετρο WTF LF-91 στους 303K.

Οι θερμικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν με το όργανο Shimadzu DTG-60, ταυτόχρονης μέτρησης DTA-TG, υπό ροή N_2 (50cm³ min⁻¹) με ρυθμό θέρμανσης 10°C min⁻¹.

Στην φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων-X (XRF), η διέγερση των δειγμάτων έγινε με ραδιοϊσοτοπική πηγή ²⁴¹Am (διεγείρουσα ακτινοβολία 59,5keV). Για την ανίχνευση των ακτίνων-X φθορισμού χρησιμοποιήθηκε ανιχνευτής Si(Li) (CANBERRA SL80175). Ο χρόνος μέτρησης επιλέχθηκε ώστε να συλλεχθούν ~2000 γεγονότα στην ασθενέστερη K_α κορυφή. Σε όλα τα δείγματα ανιχνεύθηκε Br, Ag και Sb. Από την ολοκλήρωση των κορυφών Br K_α (11,9keV), Ag K_α (22,1keV) και Sb K_α (26,3keV) και την καμπύλη ευαισθησίας της διάταξης στην περιοχή 11-40keV, προσδιορίστηκε η αναλογία ατόμων Sb:Ag και Br:Ag. Χρησιμοποιήθηκαν τα ατομικά βάρη 79,9, 107,87 και 121,76gmol⁻¹ για Br, Ag και Sb, αντίστοιχα.

Οι μετρήσεις ηλεκτρονικής μικροσκοπίας σάρωσης (SEM), ελήφθησαν σε μικροσκόπιο τύπου JEOL JSM-5600, διακριτικής ικανότητας 3,5nm (υπό 35kV, WD = 6nm). Ακολούθησε στοιχειακή μικρο-ανάλυση διαχεόμενης ενέργειας ακτίνων-X (EDX) με σύστημα του τύπου Link ISIS 300 της εταιρίας OXFORD Instruments.

Οι μετρήσεις ατομικής απορρόφησης Ag, πραγματοποιήθηκαν στο Γενικό Χημείο του Κράτους (Ιωάννινα), σε κλίβανο γραφίτη (GFAAS). Τα δείγματα που αναλύθηκαν, ήταν προϊόντα πέψης των ουσιών με HNO₃.

2.3. Συνθετική πορεία

Στην ενότητα αυτή, παρουσιάζεται η σύνθεση τριών μικκυλίων με την χρήση της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB. Τα μικκύλια σχεδιάστηκαν με σκοπό να εγκολπώσουν τις τρεις σύμπλοκες ενώσεις Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (1), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (2) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) (3) ώστε να βελτιωθεί η υδατοδιαλυτότητά τους και ως εκ τούτου η βιολογική τους δράση.

0,038mmol του εκάστοτε συμπλόκου (0,047g (1), 0,049g (2) και 0,051g (3)), διαλύονται σε CH₃OH/CH₃CN (3cm³, 1:1) και αφήνονται υπό ανάδευση στους 310K. Στην συνέχεια, στο διάλυμα προστίθενται 10cm³ απιονισμένου H₂O, με στόχο να σχηματιστεί γαλάκτωμα. Η προσθήκη του νερού έγινε με σκοπό να χρησιμοποιήσουμε την χαμηλή υδατοδιαλυτότητα των συμπλόκων ως διαγνωστικό εργαλείο, καθώς στο σημείο όπου όλο το σύμπλοκο θα έχει εγκολπωθεί σε μικκύλια, το διάλυμα θα είναι απολύτως διαυγές. Παράλληλα, παρασκευάστηκε ένα άλλο διάλυμα, 8mmol CTAB (3g) σε

απιονισμένο H₂O (30cm³), σε θερμοκρασία 303K. Το διάλυμα του CTAB προστέθηκε στάγδην (1 cm³ /προσθήκη), στο πρώτο διάλυμα, μέχρι να γίνει πλήρως διαυγές -δηλαδή μέχρι όλη η ποσότητα του εκάστοτε συμπλόκου να βρίσκεται εντός των μικκυλίων. Το διαυγές μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 30min στους 310K και στην συνέχεια διηθήθηκε. Το διήθημα αφέθηκε 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για αργή εξάτμιση. Τα μικκύλια συλλέχθηκαν ως άχρωμα συσσωματώματα.

2.4. Βιολογικές μελέτες

Οι βιολογικές μελέτες, κυτταροτοξικής δράσης^[29] και σύνδεσης με το DNA^[32] πραγματοποιήθηκαν από την **Δρ. Χριστίνα Ν. Μπαντή**. Έχοντας ως στόχο να εκτιμήσουμε την πιθανή βελτίωση της δράσης των συμπλόκων, όταν εγκολπώνονται στα μικκύλια, πραγματοποιήθηκαν πειράματα με τα τρία μικκύλια **a**, **b** και **c** καθώς και με τα αντίστοιχα σύμπλοκα **1**, **2** και **3**.

2.4.1. In vitro κυτταροτοξικότητα

2.4.1.i) Κυτταρικές σειρές και διατήρηση καλλιέργειας

Οι ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν ως στόχοι ήταν οι εξής: MCF-7 (μαστού, θετικά σε υποδοχείς οιστρογόνων, ER) και MDA-MB-231 (μαστού, αρνητικά σε υποδοχείς οιστρογόνων, ER). Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των ουσιών και στην υγιή κυτταρική σειρά MRC-5 (ινοβλάστες). Όλα τα κύτταρα ελήφθησαν από την American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA) και το Imperial Cancer Research Fund (ICRF, London). Τα κύτταρα αναπτύχθηκαν ως μονοστρωματικές καλλιέργειες σε φιάλες T-75 (Costar), σε ατμόσφαιρα 5% CO₂, 100% σχετική υγρασία στους 37°C και ανακαλλιεργούνταν δύο φορές την εβδομάδα, περιορίζοντας έτσι των συνολικό αριθμό των κυτταρικών περασμάτων κάτω από 20. Το μέσο καλλιέργειας που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Dulbecco's modified Eagle's medium, (DMEM, GIBCO BRL Glasgow, UK), ενισχυμένο με 10% ορό εμβρύου βοοειδών, 2mM γλουταμίνη (Sigma), 100µgmL⁻¹ στρεπτομυκίνη και 100IUmL⁻¹ πενικιλίνη. Τα κυτταρικά περάσματα διεξήχθησαν μέσω απόσπασης των προσκολλημένων κυττάρων στην λογαριθμική φάση ανάπτυξής τους, με την προσθήκη 2-3mL μείγματος θρυψίνης 0,05% (Gibco)-EDTA 0,02% (Sigma) και επώαση για 2-5min στους 37°C. Η απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης, ως μορφολογικό χαρακτηριστικό του κυτταρικού θανάτου, αναλύθηκε με την μέθοδο αποκλεισμού Trypan Blue^[30]. Ο αριθμός των ζωντανών κυττάρων εκτιμήθηκε με την χρήση αιμοκυτταρομέτρου και με μικροσκοπία αντίθεσης φάσης (phase contrast). Κάθε αποτέλεσμα αντιπροσωπεύει τον μέσο όρο τεσσάρων ανεξάρτητων μετρήσεων και χρησιμοποιείται για τον εμβολιασμό των κυττάρων στις μικροπλάκες.

2.4.1.ii) Εξεταζόμενες ουσίες

Τα τρία σύμπλοκα Ag(I)-Sb(III), τα μικκύλια αυτών, καθώς και χημειοθεραπευτικό φάρμακο cisplatin (PtCl₂(NH₃)₂) μελετήθηκαν σε εννιά εξαντλητικές αραιώσεις (έξι επαναλήψεων), σε πλήρες μέσο ανάπτυξης, με μέγιστη συγκέντρωση 10 και 50μΜ. Η κυτταροτοξική δράση όλων των ενώσεων μελετήθηκε σε συγκεντρώσεις από 0,001 έως 10μΜ για τα σύμπλοκα και τα μικκύλιά τους και 0,005 έως 50μΜ για το cisplatin. Τα σύμπλοκα και τα μικκύλια διαλυτοποιήθηκαν σε DMSO, με συγκέντρωση 10mM. Η τελική συγκέντρωση σε DMSO ήταν μικρότερη του 0,1% και έτσι δεν επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό (όπως έχει επιβεβαιωθεί από

πειραματικά δεδομένα). Τα stock διαλύματα αποστειρώθηκαν μέσω διήθησης και διατηρήθηκαν στους 2-4°C. Το cisplatin λήφθηκε ως έτοιμο διάλυμα, συγκέντρωσης 1,7235mM και διατηρούνταν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Για κάθε ουσία, παρασκευάστηκε ένα διάλυμα υψηλής συγκέντρωσης σε μέσο ανάπτυξης και χρησιμοποιούνταν κατευθείαν μετά τη διαλυτοποίηση της ουσίας για την δημιουργία διαδοχικών αραιώσεων.

2.4.1.iii) Εμβολιασμός κυττάρων - Έκθεση Ουσιών - Δοκιμή κυτταροτοξικότητας SRB

Τα κύτταρα επιστρώθηκαν (100µL/κυψέλη) σε επίπεδα μικροτρυβλία 96-κυψελών (Costar-Corning, Cambridge) με διαφορετική κυτταρική πυκνότητα εμβολιασμού (MDA-MB-231 και MRC-5: 5000κυτ./κυψέλη και MCF-7 10000κυτ./κυψέλη) ώστε τα μη επεξεργασμένα κύτταρα να βρίσκονται στην εκθετική φάση ανάπτυξης κατά την αξιολόγηση της κυτταροτοξικότητας. Τα κύτταρα παρέμειναν για 24 ώρες στους 37°C, για να ολοκληρωθεί η εκθετική φάση ανάπτυξης και να σταθεροποιηθούν. Στην συνέχεια εκτέθηκαν στις, υπό μελέτη, ενώσεις για άλλες 72 ώρες με τη προσθήκη ίσου όγκου (100µL), μέσου καλλιέργειας (κυψέλες control) είτε διπλάσιας συγκέντρωσης φαρμάκου διαλυτοποιημένης σε μέσο καλλιέργειας (κυψέλες test). Η κυτταροτοξικότητα των ουσιών μετρήθηκε μετρήθηκε με την μέθοδο SRB^[31]. Συγκεκριμένα, το μέσο καλλιέργειας αναρροφήθηκε με την χρήση ηλεκτρονικής πιπέτας, πολλαπλών κεφαλών (Tri-Continent Scientific, Inc., Grass Valley, CA). Σε κάθε κυψέλη προστέθηκαν 50μL ψυχρού τριχλωροακετοξικού οξέος (TCA) και αφέθηκαν για 30min στους 4°C. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε 5 φορές έκπλυση με απιονισμένο νερό και παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για να στεγνώσουν, τουλάχιστον 24 ώρες. Ακολούθως, σε κάθε κυψέλη προστέθηκαν 70mL χρωστικής σουλφοροδαμίνης B (SRB) των 0,4% (w/v) (Sigma) σε διάλυμα 1% οξικού οξέος και αφέθηκαν για 20min σε θερμοκρασία δωματίου. Η SRB απομακρύνθηκε και τα τρυβλία εκπλύθηκαν 5 φορές με οξικό οξύ 1%. Η δεσμευμένη SRB διαλυτοποιήθηκε με 200μL μη ρυθμιστικού διαλύματος Tris-base και τα τρυβλία παρέμειναν στον αναδευτήρα τρυβλίων για τουλάχιστον 10min. Η απορρόφηση μετρήθηκε στα 492nm, ενώ είχε αφαιρεθεί η απορρόφηση του backround στα 620nm. Η τιμή της οπτικής πυκνότητας (optical density, OD) υπολογίστηκε από την απορρόφηση κάθε κυψέλης μείον την τιμή του τυφλού (τυφλό είναι η μέση οπτική πυκνότητα του backround των κυψελών ελέγχου, n = 8). Οι μέσες τιμές και ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation, CV) κάθε έξι επαναλαμβανόμενων κυψελών υπολογίζοταν αυτόματα.

2.4.1.iv) Υπολογισμός αποτελεσμάτων

Για κάθε εξεταζόμενη ουσία σχεδιάστηκε μία καμπύλη δόσης-αποτελέσματος. Οι προσδιορισμοί (έξι επαναλήψεων) έδωσαν συντελεστή διακύμανσης, CV (Standard Deviation/mean %) της τάξης του 1-5%. Το πρότυπο σφάλμα (standard error, SE) που προέκυψε σε όλες τις περιπτώσεις ήταν πολύ χαμηλό. Τα αποτελέσματα που περιγράφουν την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης εκφράζονται συναρτήσει των ανεπηρέαστων κυττάρων (fu) σύμφωνα με την σχέση: fu = ODx/ODc (όπου ODx και ODc η οπτική πυκνότητα του test και του control αντίστοιχα). Η ισχύς του φαρμάκου εκφράστηκε με τιμές IC₅₀, (50% συγκέντρωση αναστολής) και υπολογίστηκε από τις γραφικές παραστάσεις δόσης-αποτελέσματος (μέσω παλινδρόμησης ελαχίστων τετραγώνων). Θεωρείται ότι υφίσταται σημαντική διαφορά όταν P≤0,02 (Student's *t* test).

2.Πειραματικό Μέρος Σύνθεση,	Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη	Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου
------------------------------	------------------------------------	--------------------------

2.4.2. Μελέτη σύνδεσης με το DNA - Φασματοσκοπία φθορισμού

Το βρωμιούχο αιθίδιο (ethidium bromide, EB) χρησιμοποιήθηκε για την προσδιορισμό των ιδιοτήτων πρόσδεσης των μικκυλίων **a**, **b** και **c** στο CT-DNA. Τα φάσματα φθορισμού διαλυμάτων EB (2,3μM) ελήφθησαν στα 610nm και περιείχαν CT-DNA (26μM), παρουσία ή απουσία μικκυλίων, διαφόρων συγκεντρώσεων (0, 50, 100, 150, 200 και 250 μM), ενώ πρώτα είχαν διεγερθεί στα 527nm^[32,33].

3. Αποτελέσματα-Συζήτηση

3.1. Φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων-Χ (XRF)

Στην ανάλυση XRF αρχικά το δείγμα βομβαρδίζεται με ιονίζουσα ακτινοβολία (στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ραδιοϊσοτοπική πηγή ²⁴¹Am, 59,5keV) με αποτέλεσμα τον ιονισμό εσωτερικού τροχιακού, το οποίο ισοδυναμεί με τη δημιουργία οπής ηλεκτρονίου. Η ατομική κατάσταση κατά την οποία ένα ηλεκτρόνιο εσωτερικής στοιβάδας έχει απομακρυνθεί από το άτομο είναι ιδιαίτερα ασταθής, με χρόνο ζωής της τάξης των 10⁻¹⁶-10⁻¹⁸sec, οπότε και ακολουθεί άμεσα αποδιέγερση. Η αποδιέγερση συντελείται με την κατάληψη της οπής από μετάπτωση ηλεκτρονίου υψηλότερης ενέργειας και μπορεί να γίνει με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς^[34]:

- Φωτονική αποδιέγερση (radiative transition). Η ενέργεια που παράγεται κατά την μετάπτωση του ηλεκτρονίου εκπέμπεται υπό μορφή φωτονίου.
- Μη φωτονική αποδιέγερση (ή αποδιέγερση Auger). Η ενέργεια που παράγεται κατά την μετάπτωση του ηλεκτρονίου προσφέρεται για την απομάκρυνση ενός επιπλέον ηλεκτρονίου από το άτομο, το οποίο ονομάζεται ηλεκτρόνιο Auger. Το άτομο στην τελική του κατάσταση είναι διπλά ιονισμένο.

Η πιθανότητα η οπή να καταληφθεί φωτονικά προσδιορίζεται από το συντελεστή φθορισμού ω (fluorescence yield), ενώ η πιθανότητα να καταληφθεί μη-φωτονικά προσδιορίζεται από το συντελεστή Auger α (Auger yield). Το άθροισμα των δύο συντελεστών ισούται με την μονάδα (ω + α = 1), που εκφράζει τη βεβαιότητα κατάληψης της εσωτερικής οπής από εξώτερο ηλεκτρόνιο^[34].

Στην φωτονική αποδιέγερση, τα ιονισμένα άτομα εκπέμπουν φωτόνια, χαρακτηριστικής ενέργειας, για κάθε άτομο, ενώ η ένταση της φασματικής γραμμής (φωτόνια/sec) εξαρτάται από την ποσοτική σύσταση του δείγματος^[34].

Η ημιποσοτική ανάλυση XRF χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο εγκλεισμός των τριών συμπλόκων Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (1), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) (2) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) (3), στα αντίστοιχα μικκύλια **a**, **b** και **c**. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των μικκυλίων αποδεικνύουν την παρουσία των ενώσεων στις τελικές δομές (Σχήμα 1). Και στα τρία γραμμικά φάσματα παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές μεταβάσεις K_{α} και K_{β} ($L_3 \rightarrow K_1$ και $M_3 \rightarrow K_1$) των στοιχείων Ag, Sb Η αναλογία Sb:Ag προσδιορίστηκε από την καμπύλη ευαισθησίας της διάταξης στην περιοχή 20-40keV. Επιπλέον, σε όλα τα δείγματα ανιχνεύτηκε Br και προσδιορίστηκε η αναλογία Br:Ag. Στο τέλος του Σχήματος 1, δίνεται το γραμμικό φάσμα για την περίπτωση του μικκυλίου **c**, όπου φαίνεται και η χαρακτηριστική μετάβαση του Br. Οι μεταβάσεις K_{α} και K_{β} του ινδίου, και L_{α} και L_{β} του μολύβδου προέρχονται από το υλικό θωράκισης της πηγής.



Σχήμα 1: Γραμμικά φάσματα των μικκυλίων **a**, **b** και **c**, που προέκυψαν από την ανάλυση XRF.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

3.2. Ηλεκρονιακή μικροσκοπία σάρωσης (SEM)

Κατά την ανάλυση με SEM, μία δέσμη ηλεκτρονίων που εκπέμπεται από ένα θερμό νήμα επιταχύνεται από μια ορισμένη διαφορά δυναμικού και στη συνέχεια με τη βοήθεια κατάλληλων μαγνητικών ή ηλεκτρικών πεδίων (μαγνητικοί ή ηλεκτρικοί φακοί) εστιάζεται στην επιφάνεια του υπό παρατήρηση δείγματος. Κατά την πρόσπτωση της δέσμης ηλεκτρονίων στο δείγμα προκαλούνται διάφορα φαινόμενα όπως απορρόφηση, ανάκλαση, ελαστική και ανελαστική σκέδαση ηλεκτρονίων, εκπομπή ακτίνων X κ.ά.^[35,36]. Από τα φαινόμενα αυτά, τα ανακλώμενα και τα ελαστικά σκεδαζόμενα ηλεκτρόνια παράγουν τη φωτεινή εικόνα του SEM, ενώ οι εκπεμπόμενες ακτίνες X αξιοποιούνται για τη μικροανάλυση του δείγματος με χρήση του φασματόμετρου ενεργειακής διασποράς. Ο πιο διαδεδομένος τρόπος απεικόνισης σε ένα SEM είναι αυτός με τη χρήση των δευτερογενών ηλεκτρονίων (δηλαδή των ηλεκτρονίων τα οποία εκπέμπονται από το δείγμα λόγω της πρόσπτωσης της ηλεκτρονιακής δέσμης)^[35,36].

Στην παρούσα εργασία, το μικκύλιο **b**, υποβλήθηκε σε ανάλυση SEM για να προσδιοριστεί το σχήμα και το μέγεθος των μικκυλίων και επιπλέον να επιβεβαιωθεί η παρουσία του συμπλόκου στα μικκύλια, με την χρήση φασματοσκοπίας ενεργειακής διασποράς ακτίνων-Χ (EDX). Εξαιτίας προβλημάτων εξάχνωσης που δημιουργήθηκαν κατά την ανάλυση του δείγματος με SEM, δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του σχήματος των μικκυλίων, καθώς η ανάλυση του δείγματος πραγματοποιήθηκε στην τάξη των μm, ενώ τα μικκύλια είναι της τάξης των 20-40nm (Σχήμα 2). Επιπλέον, λόγω της ανομοιογενούς φύσης του δείγματος και της χαμηλής συγκέντρωσης κάθε στοιχείου στο δείγμα δεν κατέστη δυνατή η αξιόπιστη στοιχειακή ποσοτικοποίηση του δείγματος, αλλά ωστόσο επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη του συμπλόκου **2**, στο μικκύλιο **b** (Σχήματα 3, 4).



Σχήμα 2: Ανάλυση του μικκυλίου b, με SEM.





Σχήμα 3: Ανάλυση EDX του μικκυλίου **b**, όπου ανιχνεύονται τα στοιχεία του συμπλόκου 2.



Σχήμα 4: Ανάλυση EDX του μικκυλίου **b**, όπου ανιχνεύτηκε το Br, του CTAB.

3.3. Φασματομετρία Ατομικής Απορρόφησης (AAS)

Η σύσταση των μικκυλίων (περιεκτικότητα σε σύμπλοκο) προσδιορίστηκε τελικά μέσω ατομικής απορρόφησης σε κλίβανο γραφίτη (GFAAS). Τα μικκύλια **a**, **b** και **c** εξετάστηκαν ως προς την περιεκτικότητά τους σε Ag και βρέθηκαν τα αποτελέσματα του Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Περιεκτικότητα των μικκυλίων στα αντίστοιχα σύμπλοκα, μετά από ανάλυση AAS

Μικκύλιο	m _{tot} (µg)	m _{Ag} (μg)	Περιεκτικότητα (%)
a	11600	6,77	0,66
b	9360	4,65	0,60
С	54170	76,3	1,76

Όπου m_{tot} , η ολική μάζα του μικκυλίου που δόθηκε προς ανάλυση,

 $m_{\mbox{\tiny Ag}}$, η μάζα του Ag που ανιχνεύτηκε στο δείγμα και

περιεκτικότητα (%), η περιεκτικότητα του μικκυλίου στο αντίστοιχο σύμπλοκο.

3.4. Προσδιορισμός CMC, μέσω αγωγιμομετρίας

Για να επιβεβαιωθεί ο σχηματισμός των μικκυλίων, προσδιορίστηκε η τιμή της κρίσιμης συγκέντρωσης μικκυλίου (CMC), μέσω μετρήσεων αγωγιμότητας^[37]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στην συγκέντρωση της επιφανειοδραστικής ουσίας, όπου αρχίζει ο σχηματισμός των μικκυλίων, σημείο στην γραμμική σχέση συγκέντρωσης-αγωγιμότητας. παρατηρείται ένα κρίσιμο Πραγματοποιήθηκαν πέντε πειράματα. Στο πρώτο, προσδιορίστηκε η CMC του CTAB σε νερού και η τιμή που βρέθηκε έρχεται σε συμφωνία με την βιβλιογραφία (~1,25x10⁻³mol·dm⁻³)^[38] (Σχήμα 5). Στην συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση των συν-διαλυτών, που χρησιμοποιήθηκαν για την διαλυτοποίηση των συμπλόκων, στην CMC (μείγμα 3cm³ CH₃OH και CH₃CN, αναλογία 1:1, σε 10cm³ H₂O) και παρατηρήθηκε διπλασιασμός της συγκέντρωσης (~2,50x10⁻³mol·dm⁻³) (Σχήμα 6). Τέλος, μελετήθηκαν οι αλλαγές, στην τιμή της CMC, που επιφέρουν τα σύμπλοκα 1, 2 και 3 (C = 5x10⁻³ mol·dm⁻³). Τα σύμπλοκα διαλυτοποιήθηκαν στον ίδιο όγκο που μελετήθηκαν και οι συν-διαλύτες. Οι τιμές της CMC ήταν 1,40x10⁻³, 2,0x10⁻³ και 2,0x10⁻³ mol·dm⁻³ αντίστοιχα (Σχήματα 7-9). Οι αναλογίες που χρησιμοποιήθηκαν για τις παραπάνω μετρήσεις ήταν αντίστοιχες αυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τον σχηματισμό των μικκυλίων CTAB-συμπλόκου. Έτσι, καταλήξαμε ότι ο σχηματισμός των μικκυλίων πραγματοποιήθηκε επιτυχώς. Η αγωγιμότητα των διαλυμάτων μετρήθηκε σε σταθερή θερμοκρασία 310Κ. Η θερμοκρασία των διαλυμάτων διατηρήθηκε σταθερή (310Κ) καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων με την χρήση υδρόλουτρου.



Σχήμα 5: Προσδιορισμός της CMC της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB.



Σχήμα 6: Προσδιορισμός της CMC της ουσίας CTAB, παρουσία CH₃OH και CH₃CN.



Σχήμα 7: Προσδιορισμός της CMC της ουσίας CTAB, παρουσία του συμπλόκου 1.


Σχήμα 8: Προσδιορισμός της CMC της ουσίας CTAB, παρουσία του συμπλόκου 2.



Σχήμα 9: Προσδιορισμός της CMC της ουσίας CTAB, παρουσία του συμπλόκου 3.

3.5. Θερμική Ανάλυση

3.5.1. Θερμιδομετρία διαφορικής σάρωσης (DSC)

Είναι μία θερμοαναλυτική τεχνική, κατά την οποία μετρείται η διαφορά θερμότητας που απαιτείται για την αύξηση της θερμοκρασίας μίας ένωσης και της ουσίας αναφοράς, συναρτήσει της θερμοκρασίας^[39i]. Και οι δύο ουσίες -δείγμα και αναφορά- διατηρούνται στην ίδια θερμοκρασία κάθε στιγμή κατά τη διεξαγωγή της μέτρησης. Γενικά, κατά την ανάλυση η θερμοκρασία του δείγματος αυξάνεται γραμμικά με τον χρόνο. Επιπλέον, η ένωση αναφοράς θα πρέπει να έχει μία καλά ορισμένη θερμοχωρητικότητα, υψηλότερη από το εύρος θερμοκρασίας του πειράματος. Η βασική αρχή της DSC, είναι ότι όταν το δείγμα υφίσταται έναν φυσικό μετασχηματισμό (αλλαγή κατάστασης), για να μπορέσουν να διατηρηθούν οι δύο ουσίες στην ίδια θερμοκρασία, θα υπάρξει περισσότερη ή λιγότερη ροή θερμότητας στο εξεταζόμενο δείγμα, αναλόγως με το αν η διαδικασία είναι εξώθερμη (π.χ. κρυσταλλοποίηση) ή ενδόθερμη (π.χ. τήξη). Παρατηρώντας τη διαφορά στη ροή θερμότητας που απορροφάται ή απελευθερώνεται κατά την διάρκεια αυτών των μεταβάσεων^[39i].

3.5.2. Διαφορική θερμοσταθμική ανάλυση (DTG)

Κατά την ανάλυση αυτή, η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ μιας ένωσης και ενός υλικού αναφοράς μετριέται συναρτήσει της θερμοκρασίας, καθώς η ένωση και το υλικό αναφοράς υποβάλλονται σε προγραμματισμένη μεταβολή της θερμοκρασίας^[39ii]. Η DTG μπορεί να δείξει θερμικά φαινόμενα, που δε συνοδεύονται από μεταβολή μάζας (τήξη, κρυστάλλωση ή υαλώδης μετάβαση). Ως υλικό αναφοράς χρησιμοποιείται, συνήθως, α-αλουμίνα. Το εξεταζόμενο δείγμα μαζί με το δείγμα αναφοράς υπόκεινται σε ένα ελεγχόμενο πρόγραμμα θέρμανσης, το οποίο είναι συνήθως γραμμικό σε σχέση με το χρόνο. Αρχικά, εφ' όσον το δείγμα δεν υπόκειται σε καμία φυσική ή χημική μεταβολή, δεν υπάρχει θερμοκρασιακή διαφορά ανάμεσα στο δείγμα και το υλικό αναφοράς, ενώ με την πάροδο του χρόνου αυτή αναπτύσσεται κατά Δt. Κατά την αφυδάτωση ή την τήξη του δείγματος, οπότε και λαμβάνει χώρα ενδόθερμη μεταβολή, η θερμοκρασία του δείγματος είναι χαμηλότερη από αυτήν του υλικού αναφοράς^[39ii].

3.5.3. Θερμοσταθμική ανάλυση (TGA)

Η ανάλυση αυτή βασίζεται στην απώλεια μάζας μίας ένωσης η οποία μετράται συναρτήσει της θερμοκρασίας, ενώ η ένωση υποβάλλεται σε προγραμματισμένη μεταβολή της θερμοκρασίας, συνήθως με σταθερό ρυθμό^[39ii]. Οι τεχνικές TG δίνουν πληροφορίες για την αρχική και την τελική θερμοκρασία αντίδρασης καθώς και ποσοτική ανάλυση της διαφοράς μάζας. Το διάγραμμα της μάζας ή του ποσοστού της μάζας ως συνάρτηση του χρόνου ή/και της θερμοκρασίας ονομάζεται θερμογράφημα ή καμπύλη θερμικής διάσπασης. Μία εναλλακτική και συμπληρωματική παρουσίαση είναι η χρήση της πρώτης παραγώγου της καμπύλης TGA σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία ή το χρόνο. Αυτό δείχνει το ρυθμό με τον οποίο η μάζα μεταβάλλεται και είναι γνωστή ως διαφορική θερμοσταθμική καμπύλη (Differential Thermogravimetric curve-DTC)^[39ii].

Τα μικκύλια **a**, **b** και **c**, υποβλήθηκαν σε θερμική ανάλυση και καταγράφηκαν τα θερμοδιαγράμματα DSG, TG DTG.

Μελετήθηκε η απώλεια βάρους των μικκυλίων, ενώ η θερμοκρασία αυξανόταν με ρυθμό 10°C min⁻¹, ξεκινώντας από θερμοκρασία δωματίου μέχρι και τους 600°C, υπό την διαβίβαση αζώτου/O₂. Οι ανάλυση των TG/TGA εμφανίζει μία ενδόθερμη κορυφή μεταξύ 200-280 (a) 210-290 (b) και 200-300 (c)°C, η οποία αποδίδεται στην απώλεια όλων των υποκαταστατών και των μορίων CTAB που περικλείουν τα σύμπλοκα. Τα υπολείμματα 10% (a), 4% (b) και 5% (c) αντιστοιχούν σε Ag⁰ και μείγμα Sb₂O₃/Sb₂O₄. Το οξείδιο του αργύρου, Ag₂O που σχηματίζεται κατά την αποσύνθεση των συμπλόκων, τήκεται στους 280°C, σχηματίζοντας στοιχειακό άργυρο^[40]. Αντίθετα, το οξείδιο Sb₂O₃ παραμένει σταθερό έως και τους 653°C^[41i], ενώ κατά την θέρμανσή του παράγεται και το οξείδιο μεικτού φορτίου Sb₂O₄, με σημείο τήξεως 930°C^[41ii]. Και στα τρία θερμογραφήματα DSC, παρατηρούνται μία ενδόθερμη κορυφή στους ~110°C που αντιστοιχεί σε εξάτμιση μορίων διαλυτών και άλλη μία μεγάλη ενδόθερμη κορυφή που αντιστοιχεί στην απώλεια των υποκαταστατών και των μορίων ζTAB, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Επιπλέον, παρατηρούνται 4 εξώθερμες κορυφές κρυστάλλωσης περίπου στους 200, 230, 280 και 330°C. Παρατηρούμε ότι και τα τρία μικκύλια έχουν παρόμοια θερμική συμπεριφορά, κάτι το οποίο αναμενόταν.



Σχήμα 10: Θερμοδιαγράμματα του μικκυλίου **a**.



Σχήμα 11: Θερμοδιαγράμματα του μικκυλίου **b**.



Σχήμα 12: Θερμοδιαγράμματα του μικκυλίου c.

3.6. Βιολογικές Μελέτες

3.6.1. *Ιη vitro* κυτταροτοξικότητα

Τα τρία μικκύλια CTAB-συμπλόκου, **a**, **b** και **c**, εξετάστηκαν *in vitro* ως προς την αναστολή του πολλαπλασιασμού ανθρώπινων μαστικών καρκινικών κυττάρων MCF-7 και MDA-MB-231 (θετικά και αρνητικά σε ER αντίστοιχα) και στα υγιή ανθρώπινα κύτταρα του πνεύμονα, MRC-5. Στις ίδιες κυτταρικές σειρές ελέγχθηκε και η δράση των συμπλόκων Ag(I)-Sb(III), **1**, **2** και **3**, ώστε να αξιολογηθεί η συνεισφορά των μικκυλίων στην δράση των ουσιών. Οι τιμές 50% κυτταρικής βιωσιμότητας (IC₅₀) παρουσία των παραπάνω ενώσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Επιπλέον, παρατίθενται για σύγκριση οι τιμές IC₅₀ του cisplatin για τις αντίστοιχες κυτταρικές σειρές^[29]. Η επιβίωση των κυττάρων υπολογίστηκε μέσω της μεθόδου SRB, μετά την έκθεση των κυττάρων σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις των εξεταζόμενων ουσιών, για 72 ώρες.

Πίνακας 2: Τιμές ΙC ₅₀ κυτταρικής βιωσιμότητας που εμφάνισαν τα σύμπλοκα	1 , 2 και 3, καθ	θώς και τα
αντίστοιχα μικκύλιά τους a , b και c έναντι των κυτταρικών σειρών MCF-7, MD.	A-MB-231 και	MRC-5.

	IC ₅₀ (μM)*				
Ένωση	Καρκινικο	Καρκινικοί Ινοβλάστες			
	MCF-7 MDA-MB-231		MRC-5		
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (NO ₃)	3,05±0,11	5,67±0,17	4,36±0,44		
Μικκύλιο a	0,045±0,004	0,042±0,002	0,070±0,008		
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Sal)	3,19±0,07	7,26±0,18	5,03±0,12		
Μικκύλιο b	0,048±0,006	0,044±0,004	0,062±0,005		
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Asp)	5,88±0,39	14,86±0,86	4,75±0,82		
Μικκύλιο c	0,103±0,011	0,157±0,013	0,263±0,050		
cisplatin	9,900	8,200	3,600		

*50% συγκέντρωση αναστολής

Όπως παρατηρείται από τις τιμές IC₅₀, στην περίπτωση των συμπλόκων εμφανίζεται μία σχετική εκλεκτικότητα ως προς τα κύτταρα, με υποδοχείς οιστρογόνων (MCF-7), αλλά ωστόσο αντίστοιχη δράση εμφανίζεται και στους υγιείς ινοβλάστες. Συγκρίνοντας τα σύμπλοκα **2** και **3** με τα αντίστοιχά τους με Ph₃P, [Ag(tpp)₂(o-Hbza)] (**2**') και {[Ag(tpp)₃(asp)](dmf)} (**3**') για τις κυτταρικές σειρές MCF-7 και MRC-5, παρατηρούμε ότι τα σύμπλοκα του αντιμονίου εμφανίζουν λιγότερο ισχυρή δράση, καθώς οι αντίστοιχες τιμές για τα MCF-7 είναι 2,5±0,5 (**2**') και 1,6±0,2 (**3**') και για τα MRC-5 είναι 3,1±0,3 (**2**') και 2,9±0,1 (**3**')^[421]. Από τα τρία σύμπλοκα Ag-Sb, καλύτερη κυτταροτοξικότητα στα υγιή κύτταρα.

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

Εξετάζοντας τις τιμές IC₅₀, των μικκυλίων, παρατηρούμε εντυπωσιακή βελτίωση της δράσης τους έναντι των καρκινικών σειρών, ενώ δεν παρατηρείται εκλεκτικότητα ως προς τους υποδοχείς οιστρογόνων, εκτός από την περίπτωση του μικκυλίου **c**, όπου εμφανίζει μικρή εκλεκτικότητα στα MCF-7 (0,103 έναντι 0,157 στα MDA-MB-231). Επιπλέον και στα τρία μικκύλια, οι τιμές IC₅₀, των καρκινικών σειρών είναι μεγαλύτερες σε σχέση με αυτές που απαιτούνται για τα υγιή κύτταρα, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει εκλεκτικότητα ως προς τα καρκινικά κύτταρα. Η αύξηση της κυτταροτοξικής δράσης των μικκυλίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 13.

Όπως παρατηρούμε, η δράση των μικκυλίων έναντι των συμπλόκων είναι αρκετά διαφοροποιημένη. Στην περίπτωση του μικκυλίου **a**, η δράση του είναι 67,8 φορές μεγαλύτερη στην περίπτωση των MCF-7 και 135 φορές μεγαλύτερη στα MDA-MB-231. Αντίστοιχη αύξηση παρουσιάζουν και τα μικκύλια **b** και **c** όπου εμφανίζουν 66,5 και 57,1 φορές μεγαλύτερη δράση στα MCF-7 αντίστοιχα και 165 και 94,6 φορές μεγαλύτερη δράση στα MDA-MB-231. Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι ενώ τα σύμπλοκα είναι τοξικά στις απαιτούμενες δόσεις, τα μικκύλιά τους δεν είναι. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τον δείκτη θεραπευτικής δραστικότητας (therapeutic potency index, TPI)^[42ii]. Ο TPI ορίζεται ως η τιμή του IC₅₀ κατά των υγιών κυττάρων, έναντι της τιμής του IC₅₀ κατά των καρκινικών κυττάρων του ίδιου ή παρόμοιου ιστού. Η χαμηλή τοξικότητα στα υγιή κύτταρα οδηγεί σε μεγάλες τιμές IC₅₀, ενώ η υψηλή τοξικότητα κατά των καρκινικών σειρών οδηγεί σε χαμηλές τιμές IC₅₀ και άρα σε υψηλότερες τιμές TPI. Έτσι, όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του TPI, τόσο καλύτερη είναι η θεραπευτική δραστικότητα της εξεταζόμενης.

		TPI
Ένωση	MCF-7	MDA-MB-231
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (NO ₃)	1,42	0,77
Μικκύλιο a	1,56	1,66
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Sal)	1,58	0,69
Μικκύλιο b	1,29	1,41
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Asp)	0,81	0,32
Μικκύλιο c	2,55	1,67
cisplatin	0,36	0,44

Πίνακας 3: Δείκτης θεραπευτικής δραστικότητας, ΤΡΙ, των συμπλόκων και των μικκυλίων τους

Από τις τιμές του TPI, είναι φανερή η αύξηση της θεραπευτική δραστικότητας των μικκυλίων έναντι των αντίστοιχων συμπλόκων και ιδιαίτερα στην περίπτωση του μικκυλίου **c**, της ασπιρίνης. Επίσης μεγάλη διαφορά εμφανίζεται και στην σύγκριση του TPI των μικκυλίων σε σχέση με το TPI του cisplatin. Η εκλεκτικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων και η μείωση της απαιτούμενης συγκέντρωσης για την θανάτωση του 50% των κυττάρων μπορεί λοιπόν να αποδοθεί στην βελτίωση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητας των συμπλόκων μέσα στα μικκύλια του CTAB.



Σχήμα 13: Συγκριτικό διάγραμμα των τιμών IC₅₀ που εμφάνισαν τα 3 σύμπλοκα και τα μικκύλιά τους στις καρκινικές σειρές MCF-7 και MDA-MB-231, καθώς και στα υγιή κύτταρα MRC-5.

3.6.2. Μελέτη σύνδεσης με το DNA - Φασματοσκοπία φθορισμού

Η φασματοσκοπία φθορισμού χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της σύνδεσης των μικκυλίων CTAB-συμπλόκου, καθώς η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την μελέτη της αλληλεπίδρασης DNA-μετάλλου και του τρόπου δέσμευσης των συμπλόκων στο CT-DNA^[43]. Το βρωμιούχο αιθίδιο (Ethidium bromide, EB) φθορίζει εντονότερα κατά την παρεμβολή του μεταξύ γειτονικών ζευγών βάσεων του DNA^[44i]. Καθώς η παρεμβολή λαμβάνει χώρα μέσω αλληλεπιδράσεων με την μικρή αύλακα της αλυσίδας, τυχόν μείωση της έντασης του φθορισμού, παρουσία μίας άλλης ένωσης, συνεπάγεται την εκτόπιση ή/και την αντικατάσταση του EB στην μικρή αύλακα από την ένωση αυτή^[43i-ii,44i]. Η μελέτη περιλαμβάνει την προσθήκη συμπλόκου στο DNA -το οποίο έχει υποστεί κατεργασία με EB- και μέτρηση της έντασης εκπομπής.

Καταγράφηκαν τα φάσματα εκπομπής διαλυμάτων EB (2,3μM), που περιείχαν CT-DNA (26μM), παρουσία ή απουσία διαφόρων συγκεντρώσεων των μικκυλίων (0–5,4μM). Τα φάσματα κατεγράφησαν στα 610nm, μετά από την διέγερσή τους στα 527nm (Σχήματα 14-16). Η φαινόμενη σταθερά σύνδεσης (apparent binding constant, K_{app}), υπολογίστηκε με βάση την Σχέση 1^[44ii]:

$K_{EB}[EB] = K_{app}[drug]$ (1)

όπου [drug] είναι η συγκέντρωση των μικκυλίων κατά την μείωση του φθορισμού κατά 50%, $K_{EB} = 10^7 M^{-1}$ και [EB] = 2,3µ $M^{[44ii]}$. Η συγκέντρωση του φαρμάκου κατά την μείωση του φθορισμού κατά 50% υπολογίζεται από το διάγραμμα I₀/I συναρτήσει της συγκέντρωσης του μικκυλίου [Q] (Σχήματα 14-16), όπου I₀ και I είναι οι εντάσεις φθορισμού του CT-DNA, παρουσία και απουσία των μικκυλίων **a**, **b** και **c**. Η K_{sv} είναι η σταθερά δυναμικής απόσβεσης Stern-Volmer και η [Q], η ολική συγκέντρωση του αποσβεστικού μέσου (μικκύλια **a**, **b** και **c**) (Σχέση 2)^[43i].



$$I_0/I = 1 + K_{SV} \times [Q]$$
 (2)

Σχήμα 14: Φάσμα εκπομπής του EB, συνδεδεμένο με CT-DNA, παρουσία του μικκυλίου **a**.



Σχήμα 15: Φάσμα εκπομπής του ΕΒ, συνδεδεμένο με CT-DNA, παρουσία του μικκυλίου **b**.

Η φαινόμενη σταθερά σύνδεσης, K_{app}, που βρέθηκε για τα δείγματα, είναι 17,8x10⁶(**a**), 22,6x10⁶(**b**) και 11,3x10⁶(**c**), υποδεικνύοντας ότι και τα τρία εγκλεισμένα σύμπλοκα παρεμβάλλονται στην μικρή αύλακα ή συνδέονται σε αυτήν. Δεν κατέστη δυνατή η αξιολόγηση της σύνδεσης των ελευθέρων συμπλόκων **1**, **2** και **3**, εξαιτίας προβλημάτων διαλυτότητας των ενώσεων.



Σχήμα 16:Φάσμα εκπομπής του ΕΒ, συνδεδεμένο με CT-DNA, παρουσία του μικκυλίου c.

4. Συμπεράσματα

Καθώς οι σύμπλοκες ενώσεις Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) εμφάνισαν ιδιαίτερα χαμηλή διαλυτότητα σε μία σειρά διαλυτών (H₂O, CH₃CH₂OH, CH₃CH₂CN, DMSO, CH₂Cl₂ κ.ά.), δεν ήταν δυνατή η αξιολόγηση της βιολογικής τους δράσης. Ως εκ τούτου, προχωρήσαμε στο σχηματισμό μικκυλίων των συμπλόκων αυτών, με την χρήση της επιφανειοδραστικής ουσίας CTAB. Τα μικκύλια χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων-X (XRF), ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM)-μικροανάλυση διαχεόμενης ενέργειας ακτίνων-X (EDX) και με ατομική απορρόφηση Ag (AA). Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκε η κρίσιμη συγκέντρωση σχηματισμού μικκυλίων (CMC), μέσω μετρήσεων αγωγιμότητας των διαλυμάτων τους Τέλος, προχωρήσαμε στην θερμική ανάλυση των ουσιών με την χρήση θερμιδομετρίας διαφορικής σάρωσης (DSC) και θερμοσταθμικής ανάλυσης TGA/TG. Όσον αφορά τις βιολογικές δυνατότητες των μικκυλίων, ερευνήθηκε η *in vitro* κυτταροτοξικότητά τους, ενώ παράλληλα η δράση τους συγκρίθηκε με αυτή των αδέσμευτων συμπλόκων. Η σύνδεση των εγκλεισμένων συμπλόκων με το CT-DNA, εξετάστηκε με την χρήση φασματοσκοπίας φθορισμού.

Για να επιβεβαιωθεί ο εγκλωβισμός των συμπλόκων μέσα στα μικκύλια προχωρήσαμε σε ανάλυση XRF. Από τα γραμμικά φάσματα των ενώσεων χαρακτηριστήκαν οι μεταβάσεις K_α και K_β των στοιχείων Ag και Sb των συμπλόκων και του Br του CTAB, επιβεβαιώνοντας τον εγκλεισμό των συμπλόκων στα μικκύλια. Για τον ίδιο σκοπό χρησιμοποιήθηκε και η φασματοσκοπία EDX. Η παρουσία των συμπλόκων στα μικκύλια επιβεβαιώθηκε, ωστόσο η ανάλυση δεν ήταν δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική αξιολόγηση του δείγματος, εξαιτίας της ανομοιογενούς φύσης του δείγματος και της χαμηλής συγκέντρωσης κάθε στοιχείου. Η περιεκτικότητα των μικκυλίων σε σύμπλοκο, προσδιορίστηκε με ατομική απορρόφηση κλιβάνου γραφίτη (GFAAS). Από την μάζα του Ag που βρέθηκε για κάθε μικκύλιο, υπολογίστηκε η περιεκτικότητα (% w/w) του συμπλόκου και βρέθηκε ίση με 0,66 (**a**), 0,60(**b**) και 1,76(**c**).

Ο προσδιορισμός της CMC έγινε με στόχο, πρώτον να επιβεβαιώσουμε ότι κατά την αρχική σύνθεση των μικκυλίων, οι συγκεντρώσεις του CTAB που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι απαιτούμενες για την δημιουργία μικκυλίων και δεύτερον για να μελετήσουμε την επίδραση των συμπλόκων αλλά και των διαλυτών, που χρησιμοποιήθηκαν (πέραν του H₂O), στην CMC. Ενώ η CMC του CTAB είναι ~1,25x10⁻³mol·dm⁻³, κατά την προσθήκη CH₃OH/CH₃CN η CMC διπλασιάστηκε (~2,50x10⁻³mol·dm⁻³). Η παρουσία των συμπλόκων όμως, μείωσε την αύξηση του CMC σε 1,40x10⁻³ (**a**), 2,0x10⁻³ (**b**) και 2,0x10⁻³ (**c**) mol·dm⁻³. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι όσο μικρότερη είναι η CMC, τόσο σταθερότερα είναι τα μικκύλια που σχηματίζονται. Έτσι, το ότι η παρουσία των συμπλόκων διατηρεί την CMC σε χαμηλές τιμές, ευνοεί την φαρμακευτική τους χρήση. Τέλος, καθώς οι αναλογίες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις αγωγιμότητας είναι ίδιες με αυτές της συνθετικής διαδικασίας των μικκυλίων, μπορούμε να επιβεβαιώσουμε την δημιουργία μικκυλίων κατά την πειραματική διαδικασία.

Κατά την θερμική ανάλυση των μικκυλίων παρατηρήθηκε μια ενδόθερμη κορυφή μεταξύ 200-280 (a) 210-290 (b) και 200-300 (c)°C, η οποία αποδίδεται στην απώλεια όλων των υποκαταστατών και

των μορίων CTAB που περικλείουν τα σύμπλοκα. Τα υπολείμματα 10% (**a**), 4% (**b**) και 5% (**c**) αντιστοιχούν σε Ag^0 και μείγμα Sb_2O_3/Sb_2O_4 .

Τέλος, αξιολογήθηκε η βιολογική δράση των μικκυλίων. Από τα *in vitro* πειράματα κυτταροτοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν στις ανθρώπινες μαστικές καρκινικές σειρές MCF-7 (θετικά σε υποδοχείς οιστρογόνων) και MDA-M-231 (αρνητικά σε υποδοχείς οιστρογόνων) και στα υγιή ανθρώπινα κύτταρα του πνεύμονα MRC-5, παρατηρήθηκε η αύξηση της δραστικότητας των συμπλόκων όταν βρίσκονται μέσα σε μικκύλια και η εκλεκτικότητά τους ως προς τα καρκινικά κύτταρα. Έτσι ενώ τα IC₅₀ των συμπλόκων βρέθηκαν 3,05 (1), 3,19 (2) και 5,88 (3)μΜ για τα MCF-7 οι αντίστοιχες τιμές των μικκυλίων είναι 0,045 (**a**), 0,048 (**b**) και 0,103 (**c**) μΜ. Ακόμη μεγαλύτερη διαφορά στην δράση εμφανίζεται στην περίπτωση των κυττάρων MDA-MB-231, με τιμές IC₅₀ για τα σύμπλοκα 5,67 (1), 7,26 (2) και 14,86 (3)μΜ και 0,042 (**a**), 0,044 (**b**) και 0,157 (**c**) μΜ για τα μικκύλια. Οι τιμές που στα υγιή κύτταρα βρέθηκαν 4,36 (1), 5,03 (2) και 4,75 (3) μΜ και 0,070 (**a**), 0,062 (**b**) και 0,263 (**c**)μΜ. Όπως είναι φανερό, η κατεργασία των συμπλόκων με την επιφανειοδραστική ουσία CTAB, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαλυτότητας των ενώσεων, που οδήγησε στην αύξηση της δράσης των συμπλοκών από 70 έως και 165 φορές, ανάλογα με την ένωση και την κυτταρική σειρά.

Από την μελέτη της φασματοσκοπίας φθορισμού αποδείχθηκε ότι ο τρόπος σύνδεσης των μικκυλίων στο CT-DNA, επιτυγχάνεται μέσω παρεμβολής ή σύνδεσης με την μικρή αύλακα. Οι τιμές της φαινόμενης σταθεράς σύνδεσης, K_{app}, βρέθηκαν ίσες με 17,8x10⁶ (**a**), 22,6x10⁶ (**b**) και 11,3x10⁶ (**c**). Οι σύμπλοκες ενώσεις δεν μελετήθηκαν με φασματοσκοπία φθορισμού, εξαιτίας της χαμηλής διαλυτότητάς τους.

Κεφάλαιο 3°

Ηλεκτρικές Ιδιότητες Συμπλόκων

Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

1. <u>Εισαγωγή</u>

1.1. Διηλεκτρικά υλικά

Ως διηλεκτρικό, ορίζεται το υλικό το οποίο εμφανίζει πολύ χαμηλή ηλεκτρική αγωγιμότητα και ως εκ τούτου θεωρείται ηλεκτρικός μονωτής. Όταν ένα διηλεκτρικό βρεθεί σε ηλεκτρικό πεδίο, εμφανίζει φαινόμενα πόλωσης^[1]. Εξαιτίας της διηλεκτρικής πόλωσης, τα θετικά φορτία προσανατολίζονται κατά την κατεύθυνση του πεδίου και τα αρνητικά κατά την αντίθετη κατεύθυνση. Αυτό δημιουργεί ένα εσωτερικό ηλεκτρικό πεδίο, το οποίο μειώνει το συνολικό πεδίο εντός του ίδιου του διηλεκτρικού. Το ενεργειακό χάσμα των υλικών αυτών υπερβαίνει τα 3eV, καθιστώντας αδύνατη την μετάβαση φορτίων από τη μια ζώνη στην άλλη και έτσι δεν παρατηρείται διέλευση ρεύματος^[2].

Απαντώνται δύο τύποι διηλεκτρικών υλικών^[2]:

- Πολικά διηλεκτρικά. Η κατανομή θετικών και αρνητικών φορτίων δεν συμπίπτει σε τέτοιου είδους μόρια, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μόνιμη ηλεκτρική διπολική ροπή (π.χ. CH₃Cl, CO).
- 2. Μη πολικά διηλεκτρικά. Η κατανομή θετικών και αρνητικών φορτίων συμπίπτει, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζουν μόνιμη ηλεκτρική διπολική ροπή. Αφορά μόρια με κέντρο συμμετρίας (π.χ. CH₄, C₂Cl₄).

1.1.1. Ηλεκτρική διπολική ροπή, πόλωση και ηλεκτρική μετατόπιση

Διπολική ροπή εμφανίζεται όταν υπάρχει διαχωρισμός φορτίου. Μπορεί να εμφανιστεί μεταξύ δύο ιόντων σε έναν ιοντικό δεσμό ή μεταξύ ατόμων σε έναν ομοιοπολικό δεσμό. Οι διπολικές ροπές προκύπτουν λόγω διαφοράς ηλεκτραρνητικότητας μεταξύ των ατόμων^[2]. Έτσι όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η διαφορά, τόσο μεγαλύτερη είναι η διπολική ροπή. Καθοριστικός παράγοντας για την διπολική ροπή είναι επίσης η απόσταση μεταξύ των ατόμων. Η διπολική ροπή είναι μέτρο της πολικότητας ενός μορίου. Καθορίζεται ως το διάνυσμα που κατευθύνεται από το κέντρο της κατανομής αρνητικού φορτίου προς το κέντρο του θετικού φορτίου^[2,3]:

$$\vec{p} = q \vec{r}$$
 (1)

όπου \vec{p} η ηλεκτρική διπολική ροπή, q η τιμή του θετικού ή αρνητικού φορτίου και \vec{r} η απόσταση των δύο κέντρων.

Η συνολική διπολική ροπή ενός μορίου υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$\vec{p}_{o\lambda} = \sum_{i} q_{i} \vec{r}_{i}$$
 (2)

στην περίπτωση συνεχούς κατανομής φορτίου $\rho(\vec{r})$, η ολική διπολική ροπή δίνεται από το ολοκλήρωμα:

$$\vec{p}_{o\lambda} = \int_{V} \vec{r} \rho(\vec{r}) dV$$
 (3)

Στην περίπτωση μη πολικών διηλεκτρικών, υπό την επίδραση εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου,

 \vec{E}_{ext} τα κέντρα κατανομής θετικού και αρνητικού φορτίου διαχωρίζονται με αποτέλεσμα επαγόμενη διπολική ροπή (Εικόνα 1)^[4]. Τα δίπολα μόρια των πολικών διηλεκτρικών, χωρίς επίδραση εξωτερικού πεδίου, έχουν τυχαίο προσανατολισμό στο χώρο. Υπό την επίδραση πεδίου όμως, τείνουν να προσανατολιστούν παράλληλα με αυτό. Ο προσανατολισμός των διπόλων εξαρτάται από την δομή των μορίων, την μόνιμη διπολική ροπή τους, την ένταση του \vec{E}_{ext} και την θερμοκρασία του περιβάλλοντος^[4].



Εικόνα 1: Μη πολικό (πάνω) και πολικό (κάτω) διηλεκτρικό υλικό, υπό την επίδραση εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου.

Μακροσκοπικά, τόσο τα πολικά όσο και τα μη πολικά διηλεκτρικά εμφανίζουν περίσσεια θετικού φορτίου στην μία επιφάνεια και αρνητικού φορτίου στην άλλη. Πρακτικά, το σύνολο του υλικού μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ηλεκτρικό δίπολο (Εικόνα 2). Τα μεμονωμένα θετικά και αρνητικά φορτία δεν αποχωρίζονται από τα μόρια του υλικού, αλλά παραμένουν δέσμια^[4]. Όταν σταματήσει η εφαρμογή εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου τα περισσότερα διηλεκτρικά επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση.

Η πόλωση **P** ενός διηλεκτρικού υλικού ορίζεται ως η ολική διπολική ροπή **p**_{oλ} ανά μονάδα όγκου του υλικού και εκφράζει την πυκνότητα της ηλεκτρικής διπολικής ροπής:

$$\vec{P} = \frac{\vec{p}_{o\lambda}}{V}$$
 (4)

Εμφανίζεται όταν ένα ηλεκτρικό πεδίο επάγει ή προσανατολίζει ατομικά ή μοριακά δίπολα. Αν το υλικό είναι ισότροπο, τότε η επαγόμενη πόλωση θα έχει τη διεύθυνση του ηλεκτρικού πεδίου:

Ηλεκτρικές Ιδιότητες Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου-Αντιμονίου

 $\vec{P} = \varepsilon_o \chi_e \vec{E}$ (5)

όπου ε_o η διηλεκτρική σταθερά του κενού, χ_e η ηλεκτρική επιδεκτικότητα και \vec{E} το ηλεκτρικό πεδίο. Τα υλικά που υπακούν στην Σχέση 5 ορίζονται ως γραμμικά διηλεκτρικά.



Εικόνα 2: Μακροσκοπική εικόνα διηλεκτρικού, υπό την επίδραση εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου. Φαινόμενο πόλωσης.

Κατά την εμφάνιση της πόλωσης, δημιουργείται ηλεκτρικό πεδίο πόλωσης \vec{E}_p λόγω του υλικού, αντίθετης φοράς από το εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο. Έτσι, το συνολικό πεδίο σε κάθε σημείο του υλικού, όσο και στον εξωτερικό χώρο, υπολογίζεται με βάση την Σχέση 6:

$$\vec{E} = \vec{E_{ext}} + \vec{E_p} \quad (6)$$

Το συνολικό ηλεκτρικό πεδίο \vec{E} και η πόλωση \vec{P} συνδέονται μεταξύ τους με την ηλεκτρική μετατόπιση \vec{D} , ένα μέγεθος που περιγράφει την συνεισφορά της πόλωσης στην πυκνότητα της ηλεκτρικής ροής του διηλεκτρικού^[3]:

$$\vec{D} = \varepsilon_o \vec{E} + \vec{P} \quad (7)$$

Η ηλεκτρική μετατόπιση \vec{D} εξαρτάται από το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο, αλλά είναι ανεξάρτητη της πόλωσης^[3]. Αποδεικνύεται ότι αν $\vec{E_{ext}}$, το εξωτερικό εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο, τότε:

$$\vec{D} = \varepsilon_o \vec{E_{ext}}$$
 (8)

και από τις Σχέσεις 7, 8 προκύπτει:

$$\vec{E} = \vec{E_{ext}} - \frac{\vec{P}}{\varepsilon_o} \quad (9)$$

Όπως φαίνεται από την Σχέση 9, η αύξηση της πόλωσης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του ηλεκτρικού πεδίου.

Για γραμμικά διηλεκτρικά και λαμβάνοντας υπ' όψιν τις Σχέσεις 5, 7, η ηλεκτρική μετατόπιση υπολογίζεται:

$$\vec{D} = \varepsilon_o (1 + \chi) \vec{E} = \varepsilon_o \varepsilon \vec{E} \quad (10)$$

και αντιστοίχως η πόλωση:

$$\vec{P} = \varepsilon_o(\varepsilon - 1)\vec{E}$$
 (11)

όπου ε, η σχετική διαπερατότητα ή διηλεκτρική σταθερά του υλικού.

Η διηλεκτρική σταθερά ενός υλικού υπολογίζεται με βάση την διαφορά δυναμικού μεταξύ των οπλισμών ενός πυκνωτή από την Σχέση 12:

$$\varepsilon = \frac{V_o}{V} \quad \dot{\eta} \quad \varepsilon = \frac{C_o}{C} \quad (12)$$

όπου V₀ η διαφορά δυναμικού μεταξύ των οπλισμών και C₀ η χωρητικότητα του πυκνωτή απουσία διηλεκτρικού, ενώ V και C τα αντίστοιχα μεγέθη παρουσία διηλεκτρικού. Στην πράξη, η ε περιγράφει την ικανότητα του διηλεκτρικού να πολωθεί ή να αποθηκεύσει φορτίο, υπό την επίδραση πεδίου^[3,5].

1.1.2. Πηγές ηλεκτρικής πόλωσης

Για την πληρέστερη ερμηνεία του φαινομένου πόλωσης, κρίνεται ουσιώδης η αναφορά μεγεθών που συνδέονται με τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά των διηλεκτρικών υλικών. Ως εκ τούτου ορίζεται η πολωσιμότητα α, ένα μέγεθος που περιγράφει την ικανότητα πόλωσης ατόμων ή μορίων ενός διηλεκτρικού υλικού. Για γραμμικά διηλεκτρικά, η α υπολογίζεται από την Σχέση 13^[3,6]:

$$\vec{p} = \alpha \vec{E}_p$$
 (13)

όπου \vec{p} η διπολική ροπή του ατόμου ή του μορίου κατά την επίδραση του τοπικού ηλεκτρικού πεδίου πόλωσης $\vec{E_p}$. Για τα πολυατομικά υλικά η πολωσιμότητα ορίζεται ως:

$$\alpha = \sum_{i} \frac{p_i}{E_{pi}} \quad (14)$$

Υπάρχουν διάφοροι τύποι διαδικασιών πόλωσης που εξαρτώνται από την δομή των μορίων που αποτελούν το υλικό. Τα τρία βασικά είδη μοριακής πολωσιμότητας, που τελικά οδηγούν μακροσκοπικά σε πόλωση της ένωσης, είναι^[3,6,7] (Εικόνα 3):

- Ηλεκτρονιακή πολωσιμότητα (α_e). Το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο προκαλεί μετατόπιση του κέντρου του ηλεκτρονιακού νέφους σε σχέση με τον πυρήνα, με συνέπεια την πόλωση των ατόμων και την εμφάνιση α_e. Επάγεται σε ένα βαθμό σε όλα τα άτομα και διατηρείται μόνο κατά την επίδραση του πεδίου. Λόγω της ατομικής φύσης του φαινομένου είναι ανεξάρτητο της θερμοκρασίας.
- 2. Ιοντική πολωσιμότητα (α_i). Στην περίπτωση ιοντικών στερεών, κάθε ζεύγος ιόντων σχηματίζει ένα ηλεκτρικό δίπολο. Λόγω της συμμετρικής διάταξης των ιόντων στο κρυσταλλικό πλέγμα, το στερεό είναι συνολικά ουδέτερο. Κατά την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου, ο ιοντικός δεσμός των μορίων παραμορφώνεται, καθώς τα ιόντα μετατοπίζονται από τις θέσεις ισορροπίας, προκαλώντας α_i. Ιοντική πολωσιμότητα εμφανίζεται στην περίπτωση ιοντικών μορίων (NaCl)

αλλά και σε πολικά μόρια (H₂O), λόγω της ύπαρξης πολωμένων ομοιοπολικών δεσμών. Η ιοντική πολωσιμότητα δημιουργείται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την ηλεκτρονιακή εξαιτίας της μεγαλύτερης μάζας των ιόντων σε σχέση με τα e⁻. Η α_i είναι ανεξάρτητη της θερμοκρασίας, λόγω της ενδομοριακής φύσης του φαινομένου.

3. Πολωσιμότητα προσανατολισμού ή διπολική πολωσιμότητα (α_d). Εμφανίζεται σε στερεά υλικά που αποτελούνται από μόρια με μόνιμη διπολική ροπή. Η εφαρμογή εξωτερικού πεδίου προκαλεί περιστροφή των μόνιμων διπολικών ροπών των μορίων προς την κατεύθυνση του πεδίου. Στην τάση για ευθυγράμμιση των διπολικών ροπών με το πεδίο αντιτίθεται η θερμική ενέργεια.



Εικόνα 3: Διαδικασίες πόλωσης: ηλεκτρονιακή (α_e), ιοντική (α_i) και πολωσιμότητα προσανατολισμού (α_d), υπό την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου.

Σε ένα διηλεκτρικό υλικό, είναι δυνατή η δημιουργία και των τριών ειδών πολωσιμότητας και η συνολική πολωσιμότητα υπολογίζεται ως εξής:

$$\alpha = \alpha_e + \alpha_i + \alpha_d$$
 (15)

1.2. Ενεργά διηλεκτρικά

Ενεργά διηλεκτρικά θεωρούνται όλα τα υλικά που έχουν την δυνατότητα να πολώνονται χωρίς το αίτιο να είναι η παρουσία εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου (πιεζοηλεκτρικά, σιδηροηλεκτρικά, κ.ά.). Τα υλικά αυτά μπορούν να είναι ανόργανα (κεραμικά ή μονοκρύσταλλοι) ή οργανικά (πολυμερή).

1.2.1. Σιδηροηλετρικά υλικά

1.2.1.i) Σιδηροηλεκτρισμός

Ο όρος σιδηροηλεκτρισμός αναφέρεται στην ιδιότητα ορισμένων υλικών να εμφανίζουν αυθόρμητη ηλεκτρική πόλωση, η οποία μπορεί να αντιστραφεί με την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου^[8]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, όταν σταματήσει η εφαρμογή εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου, τα περισσότερα διηλεκτρικά σταματούν να εμφανίζουν φαινόμενα πόλωσης και επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση. Σε ορισμένους κρυστάλλους, τα κέντρα των θετικών και των αρνητικών φορτίων δεν συμπίπτουν ακόμη και απουσία εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου, παρουσιάζοντας φαινόμενα «αυθόρμητης» πόλωσης σε διακριτούς τομείς (domains). Όταν η αυθόρμητη πόλωση του διηλεκτρικού μπορεί να αντιστραφεί από ένα ηλεκτρικό πεδίο τότε το υλικό αυτό καλείται σιδηροηλεκτρικό^[7,8].

Ένας σιδηροηλεκτρικός κρύσταλλος αποτελείται από τομείς στους οποίους τα δίπολα εμφανίζουν ηλεκτρική πόλωση \vec{P} , ίδιου προσανατολισμού. Το σύνολο των τομέων ενός κρυστάλλου εμφανίζει

πόλωση διαφορετικού προσανατολισμού, με αποτέλεσμα η συνολική πόλωση του υλικού να είναι μηδενική, χωρίς την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου (Εικόνα 4). Η αυθόρμητη πόλωση των τομέων εξαρτάται ισχυρά από την θερμοκρασία, καθώς ο προσανατολισμός των ατομικών διπολικών ροπών μεταβάλλεται κατά την θέρμανση (διαστολή) ή την ψύξη (συστολή) του υλικού^[3,8,9]. Οι διαχωριστικές επιφάνειες μεταξύ των τομέων αποκαλούνται σιδηροηλεκτρικά τοιχώματα (ferroelectric walls). Οι σιδηροηλεκτρικοί τομείς μεταβάλλονται σε μέγεθος και σχήμα με την μεταβολή του ηλεκτρικού πεδίου^[3].

Κατά την εφαρμογή εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου, τα δίπολα των σιδηροηλεκτρικών τομέων προσανατολίζονται προς την κατεύθυνση του ηλεκτρικού πεδίου, δημιουργώντας φαινόμενο πόλωσης στο υλικό.

1.2.1.ii) Βρόχος υστέρησης

Ενώ στα περισσότερα διηλεκτρικά υλικά, η ηλεκτρική πόλωση που εμφανίζουν είναι σχεδόν ανάλογη με το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο, δίνοντας μία γραμμική συνάρτηση, η ηλεκτρική



Εικόνα 4: Σιδηροηλεκτρικοί τομείς, στους οποίους εμφανίζεται ομογενής αυθόρμητη πόλωση.

1.Εισαγωγή

πόλωση των σιδηροηλεκτρικών δεν είναι ανάλογη του εφαρμοζόμενου πεδίου, αλλά δημιουργείται ένας βρόχος υστέρησης (hysteresis loop)^[8]. Συγκεκριμένα, στην Εικόνα 5 εμφανίζεται ένας χαρακτηριστικός βρόχος σιδηροηλεκτρικού υλικού, που περιγράφει την εξάρτηση της πόλωσης από το εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο ($\vec{P}=f(\vec{E})$). Για μικρές τιμές \vec{E} , η συνάρτηση είναι γραμμική (τμήμα OA). Η αύξηση του ηλεκτρικού πεδίου οδηγεί σε αύξηση της πόλωσης \vec{P} του υλικού, όπου η συνάρτηση σταματά να είναι γραμμική και τελικά οδηγεί σε κορεσμό. Ακολούθως με μείωση του ηλεκτρικού πεδίου οδηγεί σε αύξηση της πόλωσης \vec{P} του υλικού, όπου η συνάρτηση σταματά να είναι γραμμική και τελικά οδηγεί σε κορεσμό. Ακολούθως με μείωση του ηλεκτρικού πεδίου όταν το ηλεκτρικό πεδίο είναι μηδενικό εξαιτίας της σύζευξης μεταξύ των διπόλων, ενώ το σημείο c καλείται συνεκτικό πεδίο (ή πεδίο αποπόλωσης), όπου τελικά μηδενίζεται η πόλωση του υλικού. Με την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου αντίθετης διεύθυνσης, λαμβάνεται η διαδρομή cdef. Η καμπύλη 0ABa, λαμβάνεται μόνο στην περίπτωση υλικού που δεν έχει πολωθεί, ή έχει χάσει την δυνατότητα εμφάνισης παραμένουσας πόλωσης (π.χ. θέρμανση υλικού σε T> θερμοκρασίας αλλαγής φάσης). Τα σιδηροηλεκτρικά υλικά ταξινομούνται σε «μαλακά» και «σκληρά», ανάλογα με το εμβαδόν του βρόχου και την τιμή του συνεκτικού πεδίου. Επιπλέον, το εμβαδόν αποτελεί μέτρο των διηλεκτρικών απωλειών του υλικού^[10].



Εικόνα 5: Βρόχος υστέρησης σιδηροηλεκτρικού υλικού.

1.Εισαγωγή Ηλε	εκτρικές	Ιδιότητες	Συμπλόκων	Ενώσεων	Αργύρου-Αντιμονίου
----------------	----------	-----------	-----------	---------	--------------------

1.2.1.iii) Κρυσταλλική δομή και σιδηροηλεκτρισμός

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στο σιδηροηλεκτρικό φαινόμενο έχουμε την εμφάνιση αυθόρμητης πόλωσης, η οποία μπορεί να αντιστραφεί από ένα εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο. Για να υπάρξει αυθόρμητη πόλωση σε έναν κρύσταλλο ή σε ένα υλικό γενικότερα, θα πρέπει τα κέντρα των θετικών και των αρνητικών φορτίων να μην συμπίπτουν, απουσία εξωτερικού πεδίου. Συνεπώς, για την εμφάνιση σιδηροηλεκτρικού φαινόμενου απαραίτητη προϋπόθεση είναι να μην υπάρχει κέντρο συμμετρίας στην κρυσταλλική δομή του υλικού. Σύμφωνα με την κρυσταλλογραφική τους συμμετρία, οι κρύσταλλοι ταξινομούνται σε 32 ομάδες σημείου, 21 από τις οποίες είναι μη κεντροσυμμετρικές (Πινάκας 1)^[9]. Επιπλέον, οι 20 από αυτές -πλην της 432- έχουν την ιδιότητα να επάγουν θετικά και αρνητικά φορτία στην επιφάνειά τους, κατά την εφαρμογή πίεσης (πιεζοηλεκτρικά υλικά) και 10 εξ' αυτών είναι πυροηλεκτρικές, δηλαδή εμφανίζονται στην επιφάνεια του κρυστάλλου ηλεκτρικά φορτία εξαιτίας της αλλαγή της αυθόρμητης πόλωσης, με την μεταβολή της θερμοκρασίας του κρυστάλλου^[7].

Κρυσταλλικό Σύστημα	Ομάδα Σημείου	Ομάδα Χώρου
Τρικλινές	1	P1
Μονοκλινές	2	P2, P2 ₁ , C2
	m	Pm, Pc, Cm, Cc
Ορθορομβικό	222	P222, P222 ₁ , P2 ₁ 2 ₁ 2, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , C222, C222 ₁ , F222, I222, I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
	mm2	Pmm2, Pmc2 ₁ , Pcc2, Pma2, Pca2 ₁ , Pnc2, Pmn2 ₁ , Pba2, Pna2 ₁ , Pnn2, Cmm2, Cmc2 ₁ , Ccc2, Amm2, Abm2, Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2
Τετραγωνικό	4	P4, P4 ₁ , P4 ₂ , P4 ₃ , I4, I4 ₁
	$\overline{4}$	$P\overline{4}, I\overline{4}$
	422	P422, P4212, P4122, P41212, P4222, P42212, P4322, P43212, I422, I4212
	4mm	P4mm, P4bm, P4 ₂ cm, P4 ₂ nm, P4cc, P4nc, P4 ₂ mc, P4 ₂ bc, I4mm, I4cm, I4 ₁ md, I4 ₁ cd
	$\overline{4}2m$	$P\overline{4}2m$, $P\overline{4}2c$, $P\overline{4}2_1m$, $P\overline{4}2_1c$, $I\overline{4}2m$, $I\overline{4}2d$
Τριγωνικό	3	P3, P3 ₁ , P3 ₂ , R3
	312/321	P312, P3 ₁ 12, P3 ₂ 12, P321, P3 ₁ 21, P3 ₂ 21, R32
	31m/3m1	P31m, P31c/P3m1, P3c1, R3m, R3c
Εξαγωνικό	6	P6, P6 ₁ , P6 ₂ , P6 ₃ , P6 ₄ , P6 ₅
	$\overline{6}$	P6
	6mm	P6mm, P6cc, P6 ₃ cm, P6 ₃ mc
	$\overline{6}$ m2	P6m2, P6c2
Κυβικό	23	P23, P2 ₁ 3, F23, I23, I2 ₁ 3
	432	P432, P4 ₂ 32, P4 ₃ 32, P4 ₁ 32, F432, F4 ₁ 32, I432, I4 ₁ 32
	43m	P43m, P43n, F43m, F43c, I43m, I43d

Πίνουκοια 1.	110	นองรอด สามานอรองนูล์ล	au á Sac	anucíon vou		au á Saa	w/see
πινακας τ:	ΜŊ	κενιροουμμειρικες	ομαοες	οημειου και α	οι αντιστοιχες	ομαοες	χωρου
			•			•	

*μη πολικές (πιεζοηλεκτρικές εκτός της κυβικής) και πολικές (πυροηλεκτρικές) μη κεντρικές ομάδες σημείου

1.2.2. Πιεζοηλεκτρικά υλικά

1.2.2.i) Πιεζοηλεκτρισμός

Πιεζοηλεκτρισμός είναι η εμφάνιση εντοπισμένου ηλεκτρικού φορτίου σε ορισμένα στερεά υλικά (κυρίως κρύσταλλοι, ορισμένα κεραμικά και βιολογικά μόρια π.χ. DNA, οστά και πρωτεΐνες) σε απόκριση προς εφαρμοζόμενη μηχανική τάση. Αυτό οφείλεται στο διαχωρισμό του κέντρου των θετικών και των αρνητικών φορτίων λόγω της μηχανικής τάσης, οπότε και εμφανίζεται ηλεκτρική διπολική ροπή. Εφ' όσον το υλικό δεν έχει την δυνατότητα να άγει το φορτίο, η εμφάνιση ηλεκτρικού φορτίου προκαλεί διαφορά δυναμικού στα άκρα του υλικού^[11] (Εικόνα 6).

Το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο μπορεί να γίνει κατανοητό ως η γραμμική ηλεκτρομηχανική αλληλεπίδραση μεταξύ της μηχανικής και της ηλεκτρικής κατάστασης ενός μη κεντροσυμμετρικού κρυσταλλικού υλικού. Το φαινόμενο αυτό είναι μία αντιστρεπτή διαδικασία, δηλαδή όλα τα πιεζοηλεκτρικά υλικά εμφανίζουν^[12]:

- Ευθύ πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο. Η επίδραση της εξωτερικής τάσης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ηλεκτρικών φορτίων στην επιφάνεια του κρυστάλλου, ο οποίος υφίσταται μηχανική παραμόρφωση.
- Αντίστροφο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο. Εμφάνιση μηχανικής τάσης στον κρύσταλλο κατά την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου.



Εικόνα 6: Απλοϊκό μοριακό μοντέλο για την εξήγηση του πιεζοηλεκτρικού φαινομένου. Μόριο που δεν έχει υποστεί μηχανική τάση, έχει μηδενική διπολική ροπή (αριστερά), ανάπτυξη πόλωσης στο μόριο κατά την εφαρμογή μηχανικής τάσης (κέντρο), φαινόμενο πόλωσης στην επιφάνεια του υλικού (δεξιά)^[12].

Ένας κρύσταλλος μπορεί να είναι πιεζοηλεκτρικός χωρίς να είναι ταυτόχρονα και

σιδηροηλεκτρικός. Απαραίτητη προϋπόθεση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως για την εμφάνιση πιεζοηλεκτρικού και σιδηροηλεκτρικού φαινομένου είναι η απουσία κέντρου συμμετρίας στην μοναδιαία κυψελίδα του κρυστάλλου.

1.2.2.ii) Πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο

1.Εισαγωγή

Το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο σχετίζεται με την ηλεκτρική πόλωση P και την μηχανική τάση T, ή αντίστροφα με το ηλεκτρικό πεδίο E και την μηχανική παραμόρφωση S. Ακολούθως ορίζεται ο πιεζοηλεκτρικός συντελεστής $d^{[13]}$:

$$d = \left(\frac{\partial P}{\partial T}\right)_{E} = \left(\frac{\partial S}{\partial E}\right)_{T} \quad (16)$$

Ο πιεζοηλεκτρικός συντελεστής εκφράζει την μεταβολή της ηλεκτρικής πόλωσης συναρτήσει της μηχανικής τάσης σε σταθερό ηλεκτρικό πεδίο ή αντιστρόφως την μεταβολή της παραμόρφωσης συναρτήσει του ηλεκτρικού πεδίου με σταθερή μηχανική τάση.

Η μηχανική τάση και η επαγόμενη πόλωση συνδέονται μεταξύ τους μέσω της Σχέσης 17:

$$P_i = d_{ij}T_j$$
 (17)

όπου T_j η εφαρμοζόμενη μηχανική τάση στην διεύθυνση j, P_i η επαγόμενη πόλωση στην διεύθυνση i και d_{ij} το πλέγμα στο οποίο εμφανίζεται το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο. Ομοίως, η επαγόμενη παραμόρφωση S_j στην διεύθυνση j, συνδέεται με το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο E_i, στην διεύθυνση i:

$$S_i = d_{ij} E_i$$
 (18)

Επιπλέον η μηχανική τάση T_j συνδέεται με την επαγόμενη παραμόρφωση S_j μέσω του νόμου του Hooke:

$$T_i = c_{ii} S_i$$
 (19)

όπου c_{ij} το μέτρο ελαστικότητας του υλικού.

Η πιο σημαντική ιδιότητα ενός πιεζοηλεκτρικού υλικού είναι η μετατροπή ηλεκτρική ενέργειας σε μηχανική τάση και αντιστρόφως. Η ιδιότητα αυτή εκφράζεται με τον συντελεστή σύζευξης *k*²:

$$k^{2} = \frac{H \lambda ε \kappa τρική ενέργεια που μετατρέπεται σε μηχανική}{Προσφερόμενη ηλεκτρική ενέργεια}$$
(20)

ή

$$k^{2} = \frac{Mηχανική ενέργεια που μετατρέπεται σε ηλεκτρική}{Προσφερόμενη μηχανική ενέργεια}$$
(21)

1.3. Μεταβάσεις Φάσεων

Μία μετάβαση φάσης είναι μια μεταβολή ενός θερμοδυναμικού συστήματος από μία φάση ή μία κατάσταση ύλης σε μία άλλη. Σε μία τέτοια μετάβαση ενός συγκεκριμένου συστήματος, ορισμένες ιδιότητές του αλλάζουν, συχνά κατά ασυνεχή τρόπο, ως αποτέλεσμα της αλλαγής κάποιου εξωτερικού παράγοντα (θερμοκρασία, πίεση κ.ά.). Σε πολλές περιπτώσεις μετάβασης φάσης το σύστημα υπόκειται σε αλλαγή συμμετρίας. Ακολουθούν ορισμένες γενικά στοιχεία που αφορούν τις μεταβάσεις φάσεων^[14]:

- Μία μετάβαση φάσης μπορεί να προκληθεί από πληθώρα παραμέτρων θερμοκρασία, πίεση, χημική σύσταση, μαγνητικό ή ηλεκτρικό πεδίο κ.ά.. Εφ' όσον η οδηγούσα παράμετρος είναι η θερμοκρασία, η φάση υψηλής θερμοκρασίας χαρακτηρίζεται σχεδόν πάντα από μεγαλύτερη αταξία.
- Με βάση το παραπάνω, οι μεταβάσεις φάσεων επιφέρουν αλλαγή στην εντροπία του συστήματος. Η αλλαγή της εντροπίας μπορεί να είναι^[14]:
 - Ασυνεχής. Στην περίπτωση αυτή, η μετάβαση φάσης συνοδεύεται από την αποβολή θερμότητας (λανθάνουσα θερμότητα) και ασυνέχεια διαφόρων θερμοδυναμικών δυναμικών (εσωτερική ενέργεια, εντροπία, ενθαλπία, όγκος κλπ.). Μία τέτοια μετάβαση φάσης καλείται μετάβαση πρώτης τάξης (first-order transition).
 - 2. Συνεχής. Σε αυτήν την περίπτωση η μετάβαση φάσης είναι συνεχής στην περιοχή της θερμοκρασίας μετάβασης (T_c) ή άλλων παραμέτρων μετάβασης. Αν και οι θερμοδυναμικές ποσότητες είναι συνεχείς, η πρώτη παραγωγός τους είναι ασυνεχής. Παραδείγματος χάριν, η ειδική θερμότητα μπορεί να εμφανίζει μία έντονη ανωμαλία και ο συντελεστής θερμικής διαστολής εμφανίζει ένα κρίσιμο σημείο την στιγμή της μετάβασης.
- Ορισμένες μεταβάσεις φάσεων δεν επηρεάζουν την συμμετρία του συστήματος, π.χ. μετάβαση από την υγρή στην αέρια φάση. Οι μεταβάσεις αυτές είναι πρώτης τάξης.

1.3.1. Μεταβάσεις φάσεων ως αποτέλεσμα της διάρρηξης συμμετρίας

Η συμμετρία μίας δομής μπορεί να διαρρηχθεί στο επίπεδο μίας στοιχειώδους διέγερσης. Έτσι, σε οποιαδήποτε θερμοκρασία υψηλότερη από T = 0K, η ολική συμμετρία του συστήματος, προέρχεται επειδή ο πληθυσμός κάθε διέγερσης (π.χ. φωνονίου, μαγνονίου) είναι ταυτόσημος με αυτόν του συμμετρικά ισοδύναμου τρόπου. Αν θεωρήσουμε ότι σε μία συγκεκριμένη πεπερασμένη θερμοκρασία, η συχνότητα ενός τρόπου διέγερσης μηδενίζεται και επομένως το μοτίβο (π.χ. των μετατοπίσεων που αντιστοιχεί σε ένα φωνονικό τρόπο διέγερσης) «παγώνει» (γίνεται στατικό), τότε αυτή η θερμοκρασία αντιστοιχεί σε μια θερμοκρασία μετάβασης φάσης (T_c). Ως προς την συνολική συμμετρία του συστήματος μπορούν προκύψουν τα εξής^[14]:

Στην T_c, ένας μόνο τρόπος διέγερσης «παγώνει» σε κάποιο μακροσκοπικό όγκο του κρυστάλλου (πχ μία σιδηροηλεκτρική περιοχή) - αλλά όχι ο συμμετρικά ισοδύναμος, ούτε και οποιοσδήποτε άλλος μη ισοδύναμος. Ως αποτέλεσμα η συμμετρία της περιοχής αυτής

1.Εισαγωγή

ελαττώνεται εξαιτίας του «παγωμένου» τρόπου διέγερσης.

- Όμως η συνολική συμμετρία του συστήματος μπορεί να παραμένει υψηλή αν σε διαφορετικές περιοχές «παγώνουν» συμμετρικά ισοδύναμοι τρόποι διέγερσης. Αυτού του είδους η μετάβαση φάσης μπορεί να περιγράφει από μια παράμετρο τάξης, η οποία περιγράφει τον βαθμό απόκλισης του συστήματος από την υψηλή συμμετρία. Τέτοιες είναι π.χ. η ηλεκτρική πόλωση P στα σιδηροηλεκτρικά και μαγνήτιση M στα σιδηρομαγνητικά.
- Η αταξία μπορεί να οριστεί ως κατάσταση υψηλής συμμετρίας (περισσότερα στοιχεία συμμετρίας στο εκάστοτε κρυσταλλικό σύστημα), ενώ η τάξη ως χαμηλή συμμετρία (λιγότερες στοιχεία συμμετρίας στο εκάστοτε κρυσταλλικό σύστημα).

1.3.1.i) Αρχή Neumann

Όταν συμβαίνει μια μετάβαση φάσεως η ομάδα συμμετρίας της διατεταγμένης φάσεως είναι συνήθως υποομάδα της συμμετρίας της άτακτης φάσης. Για παράδειγμα το PbTiO₃ πάνω από την θερμοκρασία Curie βρίσκεται στην κυβική Pm3m (SG#221) ενώ κάτω από αυτήν στην τετραγωνική P4mm (SG#99). Αυτό εκφράζεται από την αρχή Neumman «τα στοιχεία συμμετρίας οποιασδήποτε μακροσκοπικής φυσικής ιδιότητας του κρυστάλλου θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα στοιχεία συμμετρίας της ομάδας σημείου του κρυστάλλου». Όταν η μετάβαση φάσης έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μίας νέας μακροσκοπικής ιδιότητας που συνδέεται με εξωτερικό πεδίο, τότε η μετάβαση καλείται σιδηρική (ferroic transition) π.χ. για ηλεκτρικό και μαγνητικό πεδίο έχουμε τις σιδηροηλεκτρικές και σιδηρομαγνητικές μεταβάσεις)^[14].

2. Πειραματικό Μέρος

2.1. Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι διαθέσιμα στο εμπόριο (Sigma-Aldrich και Merck) και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αναλυτικώς καθαροί (reagent grade).

2.2. Συσκευές και όργανα

Οι μετρήσεις της ηλεκτρικής διπολικής ροπής πραγματοποιήθηκαν σε σύστημα RT66B της RADIANT TECHNOLOGIES μέτρησης φορτίου, ρεύματος διαρροής, διηλεκτρικής κόπωσης, και υστέρησης P(E). Δυνατότητα μέτρησης του οργάνου σε συχνότητα από 0,125Hz μέχρι 200Hz, τάση 200V, φορτίο μέχρι 4,8μC, με ευαισθησία 122fC και ταχύτητα συλλογής 50μsec. Ανάλυση ηλεκτρομέτρου 305μV.

Οι μετρήσεις περίθλασης ακτίνων-Χ κόνεως ελήφθησαν σε περιθλασίμετρο Brüker AXS D8 Advance (για επιπλέον λεπτομέρειες ανατρέξτε στο Πειραματικό μέρος του πρώτου κεφαλαίου).

2.3. Θεωρητικοί υπολογισμοί

Οι διπολικές ροπές των συμπλόκων ενώσεων υπολογίστηκαν θεωρητικά με τις μεθόδους Single point energy (CGA/BLYP) και DND Basis Set (all electron core treatment).

2.4. Συνθετικές Πορείες

Οι συνθέσεις των ενώσεων Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) περιγράφονται στο Πειραματικό Μέρος του πρώτου κεφαλαίου (σελ. 49-55).

2.4.1. Σύνθεση της σύμπλοκης ένωσης Ag(Ph₃P)₃(NO₃)



Εικόνα 7: Σύνθεση της ένωσης Ag(Ph₃P)₃(NO₃)

Σε ποτήρι ζέσεως των 50mL διαλύθηκε 1mmol AgNO₃ (0,170g) σε όγκο 5mL CH₃OH/CH₃CN

2.Πειραματικό Μέρος Ηλεκτρικές	Ιδιότητες	Συμπλόκων	Ενώσεων	Αργύρου-Αντιμονίου
--------------------------------	-----------	-----------	---------	--------------------

(1:1) και αναδεύτηκε μέχρι να διαλυθεί όλο το στερεό. Σε ξεχωριστό ποτήρι ζέσεως, παρασκευάστηκε διάλυμα 3mmol Ph₃P (0,757g) σε 5mL CH₃OH/CH₃CN (1:1) το οποίο αφέθηκε και αυτό υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Τα δύο διαλύματα αναμίχθησαν και το προκύπτον διαυγές διάλυμα αναδεύτηκε για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια, διηθήθηκε και το διήθημα φυλάχθηκε στο σκοτάδι. Έπειτα από 2 μέρες, καταβυθίστηκε άχρωμο ίζημα το οποίο και αναλύθηκε με περίθλαση ακτίνων-X κόνεως, ώστε να συγκριθεί με την ένωση Ag(Ph₃P)₃(NO₃) που είχε παρασκευαστεί (και χαρακτηριστεί με περίθλαση ακτίνων-X μονοκρυστάλλου) παλιότερα στο εργαστήριο μας.

Απόδοση Αντίδρασης	21%
Μοριακός Τύπος	$C_{54}H_{45}AgNO_3P_3$
Μοριακό Βάρος	956,75gmol ⁻¹
Σημείο Τήξεως	230-235°C

2.4.2. Επίστρωση με spin coating

Προκειμένου να μετρηθεί η ηλεκτρική πόλωση των ενώσεων, με την εφαρμογή τάσης, πραγματοποιήθηκε εναπόθεση διαλύματος συμπλόκου (~50mg συμπλόκου σε 1ml CH₃OH και 2ml (CH₃)₂CO) σε παραλληλόγραμμη ύαλο, πάνω στην οποία είχε προηγουμένως τοποθετηθεί ηλεκτρόδιο αλουμινίου. Στην συνέχεια, ακολούθησε εφάπλωση δια περιστροφής (spin coating) με ταχύτητα 1500rpm (στροφές ανά λεπτό) και για χρονικό διάστημα Δt = 50sec. Οι ύαλοι αφέθηκαν τουλάχιστον 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, προς εξάτμιση τυχόν υπολείμματος διαλύτη, πριν την πραγματοποίηση κάθε μέτρησης. Τελικά, στην ύαλο τοποθετήθηκε δεύτερο ηλεκτρόδιο αλουμινίου, σχηματίζοντας έτσι έναν πυκνωτή, στον οποίο το υπό μελέτη δείγμα είχε το ρόλο του διηλεκτρικού υλικού και μετρήθηκε η πόλωση του διηλεκτρικού συναρτήσει της εφαρμοζόμενης τάσης.

3. Αποτελέσματα-Συζήτηση

Κατά τον χαρακτηρισμό των ενώσεων Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃), Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) και Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, θελήσαμε να πραγματοποιήσουμε και τον ηλεκτρικό χαρακτηρισμό των ενώσεων. Έτσι, υπολογίστηκε θεωρητικά η διπολική ροπή των ενώσεων και στην συνέχεια αξιολογήθηκε η διηλεκτρική συμπεριφορά τους. Καθώς παρατηρήθηκαν ορισμένες αναντιστοιχίες στις ηλεκτρικές ιδιότητες της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) (εμφάνιση σιδηροηλεκτρικού βρόχου, ενώ ανήκει στην κεντροσυμμετρική ομάδα χώρου P2₁/n) προχωρήσαμε στην σύνθεση και τον ηλεκτρικό χαρακτηρισμό της ένωσης Ag(Ph₃P)₃(NO₃), ώστε να συγκριθεί με το αντίστοιχο σύμπλοκο Ag(I)-Sb(III) και να μας βοηθήσει στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

3.1. Περίθλαση ακτίνων-Χ κόνεως (XRDP)

Καθώς η σύμπλοκη ένωση Ag(Ph₃P)₃(NO₃) είχε συντεθεί παλιότερα στο εργαστήριο μας και είχε πραγματοποιηθεί επίλυση της δομής της με περίθλαση ακτίνων-Χ μονοκρυστάλλου (Σχήμα 1, Πίνακας 2), το ίζημα που προέκυψε μέσω της συνθετικής πορείας που αναφέρθηκε προηγουμένως συγκρίθηκε με την ήδη γνωστή ένωση Ag(Ph₃P)₃(NO₃) με PXRD. Όπως φαίνεται από τα ακτινοδιαγράμματα του Σχήματος 2, οι δύο ουσίες είναι ταυτόσημες.

\bigcirc	
	•
P2 P2 P2 P3 P3 P3 P3 P3	2

Πίνακας 2: Κρυσταλλικά δεδομένα της ένωσης Ag(Ph₃P)₃(NO₃)

Μοριακός τύπος	$C_{54}H_{45}AgNO_3P_3$
Μοριακό βάρος (g·mol⁻¹)	956,75
T (K)	100
Κρυσταλλικό σύστημα	Μονοκλινές
Ομάδα χώρου	$P2_1/n$
a (Å)	17,913(3)
b (Å)	13,719(3)
c (Å)	18,9440(2)
α (deg)	90
β (deg)	94,90(1)
γ (deg)	90
V (Å ³)	4638,44
Ακτινοβολία (Å)	0,71073

Σχήμα 1: Δομή του συμπλόκου Ag(Ph₃P)₃(NO₃). Τα υδρογόνα έχουν παραληφθεί χάριν ευκρίνειας.



Σχήμα 2: Σύγκριση θεωρητικού ακτινοδιαγράμματος της ένωσης Ag(Ph₃P)₃(NO₃) με αυτό του ιζήματος.

3.2. Θεωρητικός υπολογισμός μοριακής διπολικής ροπής

Μία ένωση διαθέτει διπολική ροπή όταν τα κέντρα του θετικού και του αρνητικού φορτίου δεν συμπίπτουν. Θυμίζουμε ότι η συνολική μοριακή διπολική ροπή ενός μορίου υπολογίζεται από την σχέση $\vec{p}_{o\lambda} = \sum_{i} q_{i}\vec{r}_{i}$, όπου q τα μερικά φορτία δ⁺ και δ⁻ και \vec{r} η απόσταση μεταξύ των φορτίων.

Δείγμα	$\langle 0, w_{2} \rangle \langle \lambda^{3} \rangle$	Διπολική ροπι		κή ροπή
	Ογκος (Α΄)	Επιφανεία (Α΄) au*	Debye*	
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (NO ₃)	927,94	797,3	4,13284	10,5047
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Sal)	1017,45	834,83	3,52501	8,9598
Ag(Ph ₃ Sb) ₃ (Asp)	1059,66	886,8	2,35586	5,9880
$Ag(Ph_3P)_3(NO_3)$	902,97	700,81	3,95941	10,0639

Πίνακας 3: Τιμές ηλεκτρικής διπολικής ροπής συμπλόκων ενώσεων του Ag(I)

* 1 debye = 3,34x10⁻³⁰C·m (Coulomb·meter), 1a.u. = 8,478352x10⁻³⁰C·m

Όπως ήταν αναμενόμενο οι διπολικές ροπές των συμπλόκων με υποκαταστάτη την νιτρική ομάδα είναι αρκετά υψηλότερες, συγκρινόμενες με αυτές των συμπλόκων του σαλικυλικού οξέος και της ασπιρίνης, εξαιτίας του ότι η συνισταμένη διπολική ροπή την νιτρικής ομάδας είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των βενζοϊκών οξέων. Επιπλέον, τα δύο σύμπλοκα των νιτρικών εμφανίζουν σχεδόν ίση τιμή διπολικής ροπής, κάτι που ήταν επίσης αναμενόμενο, καθώς οι δύο ενώσεις έχουν ίδια συμμετρία (P2₁/n) και φέρουν ομάδες παρόμοιας ηλεκτραρνητικότητας (χ_{sb} = 2,05 και χ_P = 2,19).

3.3. Μετρήσεις πόλωσης συμπλόκων

3.3.1. Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η σύμπλοκη ένωση Ag(I)-Sb(III) ανήκει στην κεντροσυμμετρική ομάδα σημείου 2/m και συγκεκριμένα στην ομάδα χώρου P2₁/n. Κατά τη μελέτη της ηλεκτρικής συμπεριφοράς της ένωσης παρατηρήθηκε ο βρόχος υστέρησης που εμφανίζεται στο Σχήμα 3. Αν και αναμέναμε μία γραμμική εξάρτηση της πόλωσης ως προς την εφαρμοζόμενη τάση, το δείγμα εμφανίζει υστέρηση. Η μορφή του βρόχου οφείλεται στον κορεσμό του οργάνου. Αυτό, σημαίνει ότι το φορτίο υπερβαίνει τα 4,8µC, που είναι το όριο μέτρησης του συγκεκριμένου οργάνου. Τέτοιες τιμές φορτίου δεν ήταν αναμενόμενες με βάση και τον υπολογισμό της διπολικής ροπής της ένωσης, καθώς η θεωρητική πόλωση του υλικού υπολογίζεται περίπου στα 1,88 με 3,78µC/cm². Κατά την προσπάθεια μείωσης της επιφάνειας μέτρησης, εμφανίζεται και πάλι κορεσμός, ενώ με επιπλέον μείωση της επιφάνειας εξαφανίζεται ο βρόχος. Για να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο ο βρόχος υστέρησης να οφείλεται σε ρεύματα διαρροής, μετρήθηκε το ρεύμα διαρροής στο δείγμα και βρέθηκε ότι είναι πολύ μικρό (Σχήμα 4), ενώ η αντίσταση του δείγματος ιδιαιτέρως υψηλή με τιμή 42GΩ (παρόμοιες τιμές αντίστασης παρατηρούνται σε υάλους 1GΩ-10TΩ).



Σχήμα 3: Βρόχος υστέρησης του δείγματος Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃).



Σχήμα 4: Ρεύμα διαρροής του δείγματος Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃).

Επαναλάβαμε την μέτρηση σε νέο δείγμα, όπου παρατηρήθηκε η ίδια συμπεριφορά. Και πάλι το όργανο έρχεται σε κορεσμό λόγω υψηλού ρεύματος που συνοδεύει την αντιστροφή των φορτίων, ενώ επιπλέον παρατηρείται και μία χρονοεξαρτώμενη συμπεριφορά της πόλωσης ως προς την εφαρμοζόμενη τάση. Εάν ο βρόχος σαρωθεί με πιο αργό ρυθμό (συνολική περίοδος T=200ms) παρατηρείτε πιο απότομη μεταβολή του φορτίου με την τάση σε σχέση με την μέτρηση σε περίοδο σάρωσης T=50ms. Αυτό καταδεικνύει ότι το μετρούμενο φαινόμενο δεν έχει σχέση με την εφαρμοζόμενη ηλεκτρική τάση αλλά είναι καθαρά χρονικό φαινόμενο που τεχνητά εμφανίζεται ως σιδηροηλεκτρική υστέρηση με το πεδίο



Σχήμα 5: Εμφάνιση βρόχου υστέρησης και στο νέο δείγμα Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃).

3.3.2. Ag(Ph₃Sb)₃(Sal)

Η σύμπλοκη ένωση με υποκαταστάτη το σαλικυλικό οξύ ανήκει στην μη κεντροσυμμετρική ομάδα σημείου 1 και στην ομάδα χώρου P1. Έτσι λοιπόν, αναμένουμε με βάση την θεωρία να υπάρχει γραμμική εξάρτηση της πόλωσης συναρτήσει της εφαρμοζόμενης τάσης. Πράγματι, όπως παρατηρείται στο Σχήμα 6, υπάρχει γραμμική απόκριση, όπως θα συμπεριφερόταν και ένα απλό διηλεκτρικό υλικό, και η μέγιστη πόλωση είναι στα 9Volt. Κατά την μέτρηση δεν εντοπίστηκαν ρεύματα διαρροής, ενώ τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα μέτρησης, έδωσαν την ίδια απόκριση. Η μέτρηση επαναλήφθηκε με νέο δείγμα ένωσης και παρατηρήθηκε η ίδια ηλεκτρική συμπεριφορά. Η δεύτερη μέτρηση δεν ήταν καλή ποιοτικά, εξαιτίας της κακής επίστρωσης του διαλύματος της ένωσης πάνω στην ύαλο (Σχήμα 7).



Σχήμα 6: Γραμμική απόκριση της πόλωσης του δείγματος Ag(Ph₃Sb)₃(Sal) στην εφαρμοζόμενη τάση.



Σχήμα 7: Επανάληψη μέτρησης σε νέο δείγμα Ag(Ph₃Sb)₃(Sal), όπου βρέθηκαν τα ίδια αποτελέσματα.

3.3.3. Ag(Ph₃Sb)₃(Asp)

Η σύμπλοκη ένωση με υποκαταστάτη την ασπιρίνη ανήκει στην μη κεντροσυμμετρική ομάδα σημείου 1 και στην ομάδα χώρου P1. Η απόκριση του δείγματος προς την εφαρμοζόμενη τάση είναι γραμμική και το σχήμα που μοιάζει με βρόχο, οφείλεται σε ρεύμα διαρροής (Σχήμα 8). Αυτό είναι εμφανές τόσο από το σχήμα του βρόχου όσο και από το γεγονός ότι το εύρος του αυξάνεται με την περίοδο της μέτρησης T=5ms έως 100ms Δεν είχε γίνει πλήρης εξάτμιση των διαλυτών κατά την μέτρηση του δείγματος, προκαλώντας ετερογένεια και εμφάνιση ρεύματος διαρροής.



Σχήμα 8: Γραμμική απόκριση της πόλωσης του δείγματος Ag(Ph₃Sb)₃(Asp) στην εφαρμοζόμενη τάση.

3.3.4. Ag(Ph₃P)₃(NO₃)

Στην περίπτωση της μη κεντροσυμμετρικής ένωσης της ομάδας σημείου 2/m και συγκεκριμένα στην ομάδα χώρου P2₁/c, παρατηρήθηκε γραμμική απόκριση της πόλωσης συναρτήσει της εφαρμοζόμενης τάσης, ανάλογη με τις περιπτώσεις των δύο τελευταίων ενώσεων του σαλικυλικού οξέος και της ασπιρίνης.

3.4. Περίθλαση ακτίνων-Χ

Θέλοντας να ερμηνεύσουμε την εμφάνιση βρόχου υστέρησης στην περίπτωση της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) προβήκαμε στην μελέτη της επίδρασης της εφαρμοζόμενης τάσης στην δομή του

3.Αποτελέσματα-Συζήτηση

συμπλόκου. Πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις περίθλασης ακτίνων-Χ σε λεπτά υμένια της ένωσης. Τα υμένια επιστρώθηκαν πάνω σε πλάκα υάλου μέσω spin coating όπως περιγράφεται στην <u>Πειραματική πορεία</u>. Το πρώτο δείγμα αναλύθηκε ως είχε με XRD, ενώ στην περίπτωση του δεύτερου η ανάλυσή του έγινε με ταυτόχρονη εφαρμογή τάσης στο δείγμα 5kV.

Όπως παρατηρείται στο Σχήμα 9, στην περίπτωση του πρώτου δείγματος (χωρίς εφαρμογή τάσης, as is layer), το ακτινοδιάγραμμά του είναι πολύ κοντά σε αυτό του θεωρητικού που ελήφθη από τα δεδομένα της επίλυσης της δομής. Αντίθετα, στην περίπτωση του δεύτερου δείγματος (εφαρμογή τάσης 5kV) το ακτινοδιάγραμμα που εμφανίζεται διαφέρει και από το θεωρητικό άλλα και από το ακτινοδιάγραμμα του πρώτου δείγματος. Παρατηρούμε την εμφάνιση/εξαφάνιση ορισμένων κορυφών, ενώ ιδιαίτερα χαρακτηριστική είναι η μείωση της έντασης των κορυφών. Να επισημάνουμε εδώ ότι και τα δύο δείγματα προήλθαν από την ίδια παρτίδα σύνθεσης.

Το indexing των δεδομένων της περίθλασης έδωσε τα αποτελέσματα που εμφανίζονται στον Πίνακα 4. Παρατηρούμε ότι το δείγμα υπό τάση, εμφανίζει σημαντικές διαφορές με την κυψελίδα του θεωρητικού. Αντίθετα, η κυψελίδα του δείγματος χωρίς εφαρμογή τάσης είναι σχεδόν ταυτόσημη με αυτήν του θεωρητικού. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ως δεύτερη καλύτερη λύση του indexing για το δεύτερο δείγμα έδινε την ομάδα χώρου Pc, αφήνοντας όμως μόνο δύο μόρια στην κυψελίδα αντί των τεσσάρων που είναι στην P2₁/c. Να θυμίσουμε ότι η Pc είναι υποομάδα της 2/m, η οποία δεν έχει κέντρο συμμετρίας.

Δείγμα	Space group	V(Å ³)	а	b (Å)	С	β (deg)
Theoretical	P2 ₁ /c	5032	17,8	14,49	19,65	97,1
As is (layer)	P21/c	5028	17,9	14,4	19,6	97,1
5kV	P2 ₁ /c	5154	18,04	14,54	28,65	136,7

Πίνακας 4: Αποτελέσματα indexing από την μελέτη περίθλασης ακτίνων-Χ των δειγμάτων

Με βάση τις λύσεις που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, πραγματοποιήθηκε η τεχνική προσαρμογής, LeBail fit. Η μέθοδος αυτή εξάγει εντάσεις (I_{hkl}) από τα δεδομένα περίθλασης σε σκόνη, προκειμένου να βρει κατάλληλες εντάσεις της ατομικής δομής του κρυσταλλικού υλικού και να τελειοποιήσει τη μοναδιαία κυψελίδα. Έτσι είναι δυνατόν να δούμε αν όντως ταιριάζουν οι λύσεις.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 10, η προσαρμογή στην περίπτωση του πρώτου δείγματος είναι σχετικά ικανοποιητική, λαμβάνοντας υπ' όψιν και την ποιότητα της μέτρησης (η επίστρωση της ένωσης δεν ήταν απολύτως ομοιογενής). Αντίθετα, στο δεύτερο δείγμα δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή με τα δεδομένα του indexing, ενώ με την δοκιμή της μοναδιαίας κυψελίδας που βρέθηκε για το πρώτο δείγμα επίσης δεν γίνεται καλή προσαρμογή. Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορούμε να καταλήξουμε στο ότι ότι υπάρχει κάποια δομική διαφοροποίηση στην ένωση Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) κατά την εφαρμογή διαφοράς δυναμικού.



Σχήμα 9: Σύγκριση ακτινοδιαγραμμάτων περίθλασης της ένωσης Ag(Ph₃Sb)₃(NO₃) χωρίς εφαρμογή τάσης (as is layer) και με εφαρμογή τάσης 5kV (5kV) με το θεωρητικό ακτινοδιάγραμμα.



Σχήμα 10: LeBail fit για την περίπτωση του πρώτου δείγματος (χωρίς εφαρμογή τάσης). Το αποτέλεσμα κρίνεται ικανοποιητικό.


Σχήμα 11: LeBail fit για την περίπτωση του δεύτερου δείγματος (εφαρμογή τάσης 5kV). Δεν υπάρχει ικανοποιητική προσαρμογή.

4. Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάστηκε η μελέτη των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των συμπλόκων $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$ (1), $Ag(Ph_3Sb)_3(Sal)$ (2) και $Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)$ (3). Επιπλέον, εξαιτίας της εμφάνισης ιδιαζουσών ηλεκτρικών ιδιοτήτων στην ένωση (1) συντέθηκε η ένωση $Ag(Ph_3P)_3(NO_3)$ (1') με σκοπό να γίνει σύγκριση μεταξύ τους. Η σύνθεση της ένωσης 1', επιβεβαιώθηκε με ανάλυση XRD, καθώς η συγκεκριμένη ένωση είχε ξανασυντεθεί στο παρελθόν.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε θεωρητικός υπολογισμός της διπολικής ροπής των ενώσεων και βρέθηκαν οι εξής τιμές: 10,5047D (1), 8,9598D (2), 5,9880D (3) και 10,0639D (1'). Παρατηρούμε ότι οι τιμές διπολικής ροπής των ενώσεων 1, 1' είναι παρόμοιες, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο αν λάβουμε υπ' όψιν την ίδια γεωμετρία που παρουσιάζουν και ότι το αντιμόνιο και ο φωσφόρος ανήκουν στην ίδια ομάδα και εμφανίζουν παρόμοια ηλεκτραρνητικότητα.

Στην συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση της τάσης στην πόλωση των μορίων. Στην περίπτωση της ένωσης **1** παρατηρήθηκε χρονοεξαρτώμενη συμπεριφορά της πόλωσης και φορτίο μεγαλύτερο από το αναμενόμενο, καθώς κατά την μέτρηση εμφανίστηκε κορεσμός του οργάνου στα ~4,8µC. Με βάση τους υπολογισμούς της διπολικής ροπής η μέγιστη πόλωση, που μπορούσε να εμφανίσει η ένωση ήταν 3,78µC/cm². Αντίθετα κατά τις μετρήσεις των υπολοίπων ενώσεων, υπήρξε γραμμική απόκριση της πόλωσης σε σχέση με τη εφαρμοζόμενη τάση και η παρατηρούμενη πόλωση ήταν αρκετά μικρότερη σε σχέση με την αναμενόμενη. Ακόμη και στην περίπτωση της ένωσης **1**', η οποία είναι αρκετά όμοια με την **1** δεν παρατηρήθηκε κάποιος βρόχος, αλλά φυσιολογική απόκριση ενός κανονικού διηλεκτρικού υλικού.

Κατά την προσπάθεια εξήγησης του φαινομένου, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις XRD λεπτών υμενίων της ένωσης **1**, απουσία και παρουσία διαφοράς δυναμικού (5kV) και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με το θεωρητικό XRPD. Στην περίπτωση της ένωσης χωρίς εφαρμογή τάσης το ακτινοδιάγραμμα ήταν αρκετά όμοιο σε σχέση με το θεωρητικό, ενώ στην περίπτωση της ένωσης με εφαρμογή τάσης παρατηρήθηκε η μείωση της έντασης των περισσοτέρων κορυφών, ενώ παρατηρήθηκε και εμφάνιση ή εξαφάνιση κάποιων άλλων. Από τα αποτελέσματα του indexing είναι φανερό ότι υπάρχει διαφοροποίηση στην δομή της μοναδιαίας κυψελίδας με την εφαρμογής τάσης και αύξηση του όγκου της (5154Å³ έναντι 5032Å³ των θεωρητικών δεδομένων με το θεωρητικό και με το δείγμα χωρίς εφαρμογή τάσης, γεγονός που υποδεικνύει και αυτό την αλλαγή της δομής της κυψελίδας κατά την εφαρμογή τάσης.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα και ίσως με κάποια αφέλεια, θα μπορούσαμε να αποδώσουμε την εμφάνιση φορτίου > 4,8μC και την αλλαγή του όγκου και της δομής της κυψελίδας στην μετάβαση φάσης από μία μη πολική, σε μία πολική ομάδα χώρου, της 2/m (και εμφάνιση πιεζοηλεκτρισμού) μέσω της εφαρμογής τάσης στο υλικό και σε θερμοκρασία δωματίου. Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα θα θεωρούνταν μάλλον αυθαίρετο και μη στηριζόμενο στο θεωρητικό υπόβαθρο, συνεπώς η συγκεκριμένη συμπεριφορά της ένωσης χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Παράρτημα

Διαγράμματα ORTEP

1. $Ag(Ph_3Sb)_3(NO_3)$



2. $\underline{Ag(Ph_3Sb)_3(Sal)}$



3. $\underline{Ag(Ph_3Sb)_3(Asp)}$



4. <u>Ag(Sal)</u>



5. $\underline{Ph_3Sb(Ac)_2}$



Παραπομπές

Βιβλιογραφία

1. <u>Κεφάλαιο1</u>⁰

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου(Ι)-Αντιμονίου(ΙΙΙ)

- [1] (i) King, R. Cancer Biology, 2nd ed., Pearson Education Ltd.: Essex, 2000.
 - (ii) WorldHealthOrganisation, Cancer http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
 - (iii) Priestman, T. J. Cancer Chemotherapy: An Introduction, 3r^d ed., Springer-Verlag: Berlin, 1989.
- [2] C. Ophardt, Cancer Drugs I; <u>http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/655cancer.html</u>
- [3] (i) B. Lippert, Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug, *Verl. Helvetica Chimica Acta, Wiley-VCH*, Würzburg, Germany 1999.

(ii) L. R. Kelland, N. P. Farrell, Platinum-based Drugs in Cancer Therapy, *Humana Press Inc.*, Totawa, New Jersey, 2000.

(iii) R. B. Weiss, M. C. Christian, New cisplatin analogues in development. A review, Drugs, 1993, 46, 360–377.

(iv) D. Lebwohl, R. Canetta, Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update, *European Journal of Cancer*, 1998, **34**, 1522–1534.

(v) P. J. O'Dwyer, S. W. Johnson, T. C. Hamilton, Cisplatin and Its Analogues, V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg, Cancer: Principles and Practice of Oncology, **Ed. 6** 377-388, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

- [4] P. J. P., Williams, J. J. R. Fraústo da Silva, The chemistry of evolution: The development of our ecosystem, Elsevier B.V., Amsterdam, 2006.
- [5] J. A. Subirana, M. Soler-Lopez, Cations as hydrogen bond donors: A view of electrostatic interactions in DNA, *Annu. Rev. Bioph. Biom.*, 2003, **32**, 27-45.
- [6] C. R. Calladine, H. R. Drew, B. F. Luisi, A. A. Travers, Understanding DNA: The molecule & how it works, Elsevier Ltd., London, 2004.
- [7] P. J. P. Williams, J. J. R. Fraústo da Silva, The chemistry of evolution: The development of our ecosystem, Elsevier B.V., Amsterdam, 2006.
- [8] (i) N. V. Hud, Nucleic acid-metal ion interactions, RSC Publishing, Cambridge, 2009.
 - (ii) N. Hadjiliadis, E. Sletten, Metal complex-DNA interactions, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2009.
- [9] L. Coga, Interactions of metal ions with DNA, Faculty of Mathematics and Physics, University of Ljubljana, September 2012.
- [10] I. Turel, J. Kljun, Interactions of Metal Ions with DNA, Its Constituents and Derivatives, which may be Relevant for Anticancer Research, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2011, **11**, 2661-2687.
- [11] (i) B. Lippert, Coordinative bond formation between metal ions and nucleic acid bases, *Nucleic acid metal ion interactions*, Hud, N.V., Ed.; RSC Publishing, Cambridge, 2009, 39-74.

(ii) E. Sletten, N. A. Froystein, Sequence-selective binding of transition metal complexes to DNA, *Metal complex – DNA interactions*, N. Hadjiliadis; E. Sletten, Eds. John Wiley & Sons, Inc. Chichester, 2009, 1-30.

[12] (i) D. T Richens, Ed. The chemistry of aqua ions, John Wiley & Sons, Inc. Chichester, 1997.

(ii) J. P. Glusker, The binding of ions to proteins, *Protein: A comprehensive treatise*, vol. II, G. Allen, Ed.; Elsevier, Amsterdam, 1999, 99-152.

[13] (i) R. E. Dickerson, H.R. Drew, Structure of a B-DNA dodecamer 3. Geometry of hydration, *Journal of Molecular Biology*, 1981, 149, 761-786.

(ii) N. V. Hud, J. Feigon, Localization of divalent metal ions in the minor groove of DNA A-tracts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 5756-5757.

(iii) N. V. Hud, M., Polak, DNA-cation interactions: the major and minor grooves are flexible ionophores, *Curr. Opin. Struc.*, Biol., 2001, **11**, 293-301.

(iv) N. V Hud, J. Plavec, A unified model for the origin of DNA sequence-directed curvature, *Biopolymers*, 2003, **69**, 144-159.

- [14] J. Plavec, Metal ion coordination in G-quadruplexes, *Metal complex DNA interactions*, N. Hadjiliadis, E. Sletten, Eds., John Wiley & Sons, Inc. Chichester, 2009, 55-94.
- [15] N. V. Hud, A. E. Engelhart, Sequence-specific DNA-metal ion interactions, *Nucleic acid metal ion interactions*, N.V Hud, Ed. RSC Publishing: Cambridge, 2009, 75-117.
- [16] (i) S. B.Howerton, C. C. Sines, D. VanDerveer, L. D. Williams, Locating monovalent cations in the grooves of B-DNA, *Biochemistry*, 2001, **40**, 10023-10031.

(ii) B. Lippert, Multiplicity of metal ion binding patterns to nucleobases, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **200**, 487-516.

(iii) A. Jancso, L. Nagy, E. Moldrheim, E. Sletten, Potentiometric and spectroscopic evidence for co-ordination of dimethyltin(IV) to phosphate groups of DNA fragments and related ligands, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 1587-1594.

(iv) H. T. Chifotides, K.R. Dunbar, Interactions of metal-metal- bonded antitumor active complexes with DNA fragments and DNA, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 146-156.

- [17] B. Rosenberg, L. Vancamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents, *Nature*, 1969, **222**, 385-386.
- [18] P. J. Dyson, G. Sava, Metal-based antitumour drugs in the post genomic era, *Dalton Trans.*, 2006, 1929-1933.
- [19] C. R. Centerwall, K. A. Tacka, D. J. Kerwood, J. Goodisman, B. B. Toms, R. L. Dubowy, J. C. Dabrowiak, Modification and uptake of a cisplatin carbonato complex by Jurkat cells, *Mol. Pharmacol.*, 2006, **70**, 348-355.
- [20] (i) A. Eastman, Reevaluation of interaction of cis- dichloro(ethylenediamine)platinum(II) with DNA, *Biochemistry*, 1986, **25**, 3912-3915.

(ii) J. P. Caradonna, S. J. Lippard, M. J. Gait, M. Singh, The antitumor drug cis-dichlorodiammineplatinum forms an intrastrand d(GpG) crosslink upon reaction with [d(ApGpGpCpCpT)]₂, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5793-5795.

(iii) A. M. J. Fichtingerschepman, A. T. Vanoosterom, P. H. M. Lohman, F Berends, Cisdiamminedichloroplatinum(II)-induced DNA adducts in peripheral leukocytes from 7 cancer-patients quantitative immunochemical detection of the adduct induction and removal after a single dose of cisdiamminedichloroplatinum(II)., *Cancer Res.*, 1987, **47**, 3000-3004.

(iv) N. Poklar, D. S. Pilch, S. J. Lippard, E. A. Redding, S. U. Dunham, K. J. Breslauer, Influence of cisplatin intrastrand crosslinking on the conformation, thermal stability, and energetics of a 20-mer DNA duplex, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1996, **93**, 7606-7611.

(v) A. M. Pizarro, P. J. Sadler, *Metal ion - nucleic acid interactions in disease medicine*, Nucleic acid - metal ions interaction, N.V Hud,. Ed. RSC Publishing, Cambridge, 2009, 350-416.

- [21] P. M. Takahara, A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, Crystal-structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin, *Nature*, 1995, **377**, 649-652.
- [22] A. Gelasco, S. J. Lippard, NMR solution structure of a DNA dodecamer duplex containing a cisdiammineplatinum(II) d(GpG) intrastrand cross-link, the major adduct of the anticancer drug cisplatin, *Biochemistry*, 1998, **37**, 9230-9239.
- [23] atdbio, <u>http://www.atdbio.com/content/16/Nucleic-acid-drug-interactions</u>
- [24] (i) P. J. O'Dwyer, J. P. Stevenson, S. W. Johnson, Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin, and Other Platinumbased Antitumor Drugs, B. Lippert, Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug, 31-72. Wiley- VCH, New York 1999.

(ii) M. S. Highley, A. H. Calvert, Clinical Experience with Cisplatin and Carboplatin, L. R. Kelland, N. P. Farrell, 89-113, Humana-Totowa, New-Jersey, 2000.

- [25] G. Lummen, H. Sperling, H. Luboldt, T. Otto, H. Rubben, Phase II trial of titanocene dichloride in advanced renal-cell carcinoma, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 1998, **42**, 415-417.
- [26] (i) W. M. Stadler, T. M. Kuzel, D. Raghavan, E. Levine, N. J. Vogelzang, B. Roth, F. A. Dorr, Metastatic bladder cancer: Advances in treatment, *Eur. J. Cancer*, 1997, **33**, 23-26.

(ii) M. A.Jakupec, B. K. Keppler, Gallium in cancer treatment, Curr. Top. Med. Chem., 2004, 4, 1575-1583.

[27] (i) J. M. Rademaker-Lakhai, D. van den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, A phase I and

pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole- tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent, *Clin. Cancer Res.*, 2004, **10**, 3717-3727.

(ii) C. G. Hartinger, S.Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 891-904

- [28] J. Reedijk, Metal-ligand exchange kinetics in platinum and ruthenium complexes: Significance for effectiveness as anticancer drugs, *Platinum Met. Rev.*, 2008, **52**, 2-11.
- [29] S. Fruhauf, W. J. Zeller, New platinum, titanium, and ruthenium complexes with different patterns of DNA damage in rat ovarian tumor-cells, *Cancer Res.*, 1991, **51**, 2943-2948.
- [30] L. Morbidelli, S. Donnini, S. Filippi, L. Messori, F. Piccioli, P Orioli, G. Sava, M. Ziche, Antiangiogenic properties of selected ruthenium(III) complexes that are nitric oxide scavengers, *Brit. J. Cancer*, 2003, **88**, 1484-1491.
- [31] V. B. Arion, M. A. Jakupec, M. Galanski, P. Unfried, B. K. Keppler, Synthesis, structure, spectroscopic and in vitro antitumour studies of a novel gallium(III) complex with 2-acetylpyridine N-4- dimethylthiosemicarbazone, *J. Inorg. Biochem.*, 2002, **91**, 298-305.
- [32] (i) G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo, G. Mestroni, *Sulphoxide Ruthenium Complexes*, Non-Toxic Tools for the Selective Treatment of Solid Tumor Metastases. Topics in biological inorganic chemistry, M. J. Clarke, P. J. Sadler, Eds. Springer Verlag., Berlin, 1999, 143-169.

(ii) E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, Ruthenium antimetastatic agents. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, **4**, 1525-1535.

- [33] A. Bergamo, G. Sava, Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy, *Dalton Trans.*, 2007, 1267- 1272.
- [34] L. Strekowski, B. Wilson, Noncovalent interactions with DNA: An overvie, *Mutat. Res. Fund. Mol. M.*, 2007, **623**, 3-13.
- [35] S. J. Lippard, K. W. Jennette, G. Vassilia, W. R. Bauer, Metal- complexes that bind to DNA by intercalation, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.*, 1974, 2-2.
- [36] K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, Recognition and reaction of metallointercalators with DNA, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2777-2795.
- [37] S. Neidle, Interactions with DNA: Into the minor groove, *Nature Chemistry*, 2012, 4, 594-595.
- [38] Z. Guo, J. P. Sadler, Metal ions in medicine, *Angew. Chem. Int.*, 1999, **38**, 1512–1531.
- [39] R. E. Izatt, J. J. Christensen, J. H. Ryting. Site and thermodynamic quantities associated with proton and metal ion interaction with ribonucleic acid, deoxyribonucleic acid, and their constituent bases, nucleosides and nucleotides, *Chem. Rev.*, 1971, **71**, 439 481.
- [40] N. Dattagupta, D. M. Crothers, Solution structural studies of the Ag(I)-DNA complex, *Nucleic Acids Res.*, 1981, **9**, 2971–2985.
- [41] (i) M.Langlais, H. A. Tajmir-Riahi, R. Savoie. 1990. Raman spectroscopic study of the effects of Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ and Cd²⁺ ions on calf-thymus DNA: binding sites and conformational changes, *Biopolymers*, 1990 **30**, 743–752.

(ii) D. M. Loprete, K. A. Hartman, Conditions for the stability of the B, C, and Z structural forms of poly(dG-dC) in the presence of lithium, potassium, magnesium, calcium, and zinc cation,. *Biochemistry*, 1993, **32**, 4077–4082.

[42] (i) H. Arakawa, J. F. Neault, H. A. Tajmir-Riahi, Silver(I) Complexes with DNA and RNA Studied by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Capillary Electrophoresis, *Biophysical Journal*, 2001, **81**, 1580-1587.

(ii) Z. Hossain, F. Huq, Studies on the interaction between Ag⁺ and DNA, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002, **91**, 398-404.

- [43] J. Wesley Alexander, History of the Medical Use of Silver, *Surgical Infections*, **10**, 2009, 3.
- [44] L. Kyros, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, M. Kubicki, I. Sainis, S. K. Hadjikakou, Synthesis, characterization, and binding properties towards CT-DNA and lipoxygenase of mixed-ligand silver(I) complexes with 2mercaptothiazole and its derivatives and triphenylphosphine, *J Biol Inorg Chem*, 2014, DOI: 10.1007/s00775-

014-1089-6.

- [45] C. N. Banti, A. D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A. M. Owczarzak, M. Poyraz, M. Kubicki, K. Charalabopoulos, S. K. Hadjikakou, Mixed ligand–silver(I) complexes with anti-inflammatory agents which can bind to lipoxygenase and calf-thymus DNA, modulating their function and inducing apoptosis, *Metallomics*, 2012, 4, 545-560.
- [46] (i) American Cancer Society, Targeted Therapy, <u>http://www.cancer.org/treatment</u> /<u>treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/targetedtherapy/targeted-therapy-toc</u>

(ii) A. J Dannenberg, N. K Altorki, J. O Boyle, C. Dang, L. R. Howe, B. B. Weksler, K. Subbaramaiah, Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer, *THE LANCET Oncology*, 2001, **2**, 544-551.

(iii) L. G. Melstrom, D. J. Bentrem, M. R. Salabat, T. J. Kennedy, X.-Z. Ding, M. Strouch, S. M. Rao, R. C. Witt, C. A. Ternent, M. S. Talamonti, R. H. Bell, T. A. Adrian, Overexpression of 5-Lipoxygenase in Colon Polyps and Cancer and the Effect of 5-LOX Inhibitors In vitro and in a Murine Model, *Clin. Cancer Res.*, 2008, **14**, 6525.

[47] (i) W. E. Lands, The biosynthesis and metabolism of prostaglandins, *Annu. Rev. Physiol.*, 1979, **41**, 633–52.

(ii) W. L. Xie, J. G. Chipman, D. L. Robertson, R. L. Erikson, D. L. Simmons, Expression of a mitogenresponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, **88**, 2692–2696.

(iii) N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K.L. Roos, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **15**(99), 13926–13931.

[48] (i) J. R. Brown, R. N. DuBois, COX-2: A Molecular Target for Colorectal Cancer Prevention, *American Society of Clinical Oncology*, 2005, **23**, 2840-2855.

(ii) M. A. Hull, Cyclooxygenase-2: How good is it as a target for cancer chemoprevention?, *European Journal of Cancer*, 2005, 41 1854–1863.

(iii) D. Wang, R. N. DuBois, The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancerCOX-2 in IBD and CRC, *Oncogene*, 2010, **29**, 781-788.

[49] (i) R. W. Brueggemeier, A. L. Quinn, M. L. Parrett, F. S. Joarder, R. E. Harris, F. M. Robertson, Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens, *Cancer Lett.*, 1999, **140**, 27– 35.

(ii) A. V. Timoshenko, C. Chakraborty, G. F. Wagner, P. K. Lala, COX-2- mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer, *British Journal of Cancer*, 2006, **94**(8), 1154–63.

(iii) J. L. Masferrer, K. M. Leahy, A. T. Koki, et al., Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors, *Cancer Research*, 2000, **60**, 1306–11.

- [50] J. R. Vane, R. M. Botting, Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *The American Journal of Medicine*, 1998, **104**(34), 2S-8S.
- [51] (i) K. M Knights, A. A Mangoni, J. O Miners, Defining the COX Inhibitor Selectivity of NSAIDs: Implications for Understanding Toxicity, *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2010, 3(6), 769-776.

(ii) R. M. Botting, Inhibitors of Cyclooxygenases: Mechanisms, Selectivity and Uses, Journal of Physiology and Pharmacology, 2006, 57, 113-124.

[52] (i) C. Dubé, A. Rostom, G. Lewin, A. Tsertsvadze, N. Barrowman, C. Code, M. Sampson, D. Moher, U.S. Preventive Services Task Force, The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann. Intern. Med.*, 2007, **146**(5), 365.

(ii) C. Dubé, A. Rostom, G. Lewin, A. Tsertsvadze, N. Barrowman, C. Code, M. Sampson, D. Moher, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer, *Ann. Intern. Med.*, 2007, **146**(5), 376.

(iii) P. M. Rothwell, F. G. Fowkes, J. F. Belch, H. Ogawa, C. P. Warlow, T. W. Meade, Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials, *Lancet.*, 2011, **377**(9759), 31.

(iv) R. E. Harris, R. T. Chlebowski, R. D. Jackson, D. J. Frid, J. L. Ascenseo, G. Anderson, A. Loar, R. J.

Rodabough, E. White, A. McTiernan, Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative, *Cancer Res.*, 2003, **63**(18), 6096-101.

(v) D. J. A. de Groot, E. G. E. de Vries, H. J. M. Groen, S. de Jong, Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **61**, 2007, 52–69.

- [53] Joo-Heon Yoon, S. J. Baek, Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties, *Yonsei Med. J.*, 2005, **46**(5), 585-596.
- [54] (i) M. Romano, A. Catalano, M. Nutini, E. D'Urbano, C. Crescenzi, J. Clària, R. Libner, G. Davi, A. Procopio, 5-Lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor, *FASEB J.*, 2001, **15**, 2326-2336.

(ii) F. Cianchi, C. Cortesini, L. Magnelli, E. Fanti, L. Papucci, N. Schiavone, L. Messerini, A. Vannacci, S. Capaccioli, F. Perna, M. Lulli, V. Fabbroni, G. Perigli, P. Bechi, E. Masini, Inhibition of 5-lipoxygenase by MK886 augments the antitumor activity of celecoxib in human colon cancer cells, *Mol. Cancer Ther.*, 2006, 5, 2716.

(iii) L. G. Melstrom, D. J. Bentrem, M. R. Salabat, T. J. Kennedy, X.-Z. Ding, M. Strouch, S. M. Rao, R. C. Witt, C. A. Ternent, M. S. Talamonti, R. H. Bell, T. A. Adrian, Overexpression of 5-Lipoxygenase in Colon Polyps and Cancer and the Effect of 5-LOX Inhibitors In vitro and in a Murine Model, *Clin. Cancer Res.*, 2008, **14**, 6525.

(iv) I. Shureiqi, D. Chen, J. J. Lee, P.Yang, R. A. Newman, D. E. Brenner, R. Lotan, S. M. Fischer, S. M. Lippman, 15-LOX-1: a Novel Molecular Target of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Apoptosis in Colorectal Cancer Cells, *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, **92**, 14.

- [55] R. Natarajan, J. L. Nadler, Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, **24**, 1542-1548.
- [56] X. Z. Ding, W.G. Tong, T.E. Adrian, Multiple signal pathways are involved in the mitogenic effect of 5(S)-HETE in human pancreatic cancer, *Oncology*, 2003, **65**, 285-294.
- [57] A. Catalano, P. Caprari, S. Soddu, A. Procopio, M. Romano, 5-lipoxygenase antagonizes genotoxic stressinduced apoptosis by altering p53 nuclear trafficking, *FASEB J.*, 2004, **18**, 1740-1742.
- [58] L. Michalik, B. Desvergne, W. Wahli, Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories, *Nature Rev. Cancer*, 2004, **4**, 61-70.
- [59] (i) I. Rusyn, M. L. Rose, H. K. Bojes, R. G. Thurman, Novel role of oxidants in the molecular mechanism of action of peroxisome proliferators, *Antioxid. Redox Signal*, 2000, **2**, 607-621.

(ii) A. V. Yeldandi, M. S. Rao, J. K. Reddy, Hydrogen peroxide generation in peroxisome proliferator-induced oncogenesis, *Mutat. Res.*, 2000, **448**, 159-177.

- [60] D. C. Reiber, R. C. Murphy, Covalent binding of LTA(4) to nucleosides and nucleotides. Arch. Biochem. Biophys., 2000, 379, 119-126.
- [61] N. Rioux, A. Castonguay, Inhibitors of lipoxygenase: a new class of cancer chemopreventive agents, *Carcinogenesis*, 1999, **19**, 1393-1400.
- [62] (i) S. A. Belinsky, J. F Foley, C. M. White, M. W. Anderson, R. R Maronpot, Dose-response relationship between O6-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in the rat by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, *Cancer Res.*, 1990, **50**, 3772–3780.

(ii) S. A. Belinsky, T. R. Devereux, R. R. Maronpot, G. D. Stoner, M. W. Anderson, Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the K-ras protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines, *Cancer Res.*, 1989, **49**, 5305-5311.

(iii) L. A. Peterson, S. S. Hecht, O6-methylguanine is a critical determinant of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone tumorigenesis in A/J mouse lung, *Cancer Res.*, 1991, **51**, 5557-5564.

- [63] A. Catalano, S. Rodilossi, P. Caprari, V. Coppola, A. Procopio, 5-Lipoxygenase regulates senescence-like growth arrest by promoting ROS-dependent p53 activation, *EMBO J.*, 2004, **24**, 170-179.
- [64] M. Maccarrone, G. Melino, A. Finazzi-Agro, Lipoxygenases and their involvement in programmed cell death, *Cell Death Differ.*, 2001, **8**, 776-784.
- [65] G. P. Pidgeon, M. Kandouz, A. Meram, K. V. Honn, Mechanisms controlling cell cycle arrest and induction of

188

apoptosis after 12-lipoxygenase inhibition in prostate cancer cells, *Cancer Res.*, 2002, **62**, 2721-2727.

- [66] E. Appella, C. W. Anderson, Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses, *Eur. J. Biochem.*, 2001, **268**, 2764-2772.
- [67] (i) J. Timar, D. Tang, R. Bazaz, M. M. Haddad, V. A. Kimler, J. D. Taylor, K.V. Honn, PKC mediates 12(S)-HETE-induced cytoskeletal rearrangement in B16a melanoma cells, *Cell Motil. Cytoskel.*, 1993, **26**, 49-65.

(ii) B. Ulbricht, W. Hagmann, W. Ebert, E. Spiess, Differential secretion of cathepsins B and L from normal and tumor human lung cells stimulated by 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid, *Exp. Cell Res.*, 1996, **226**, 255-263.

(iii) J. Timar, R. Bazaz, V. Kimler, M. Haddad, D.G. Tang, D. Robertson, J. Tovari, J. D. Taylor, K. V. Honn, Immunomorphological characterization and effects of 12-(S)-HETE on a dynamic intracellular pool of the alpha IIb beta 3-integrin in melanoma cells, *J. Cell Sci.*, 1995, **108**, 2175-2186.

(iv) K. V. Honn, I. M. Grossi, C. A. Diglio, M. Wojtukiewicz, J. D. Taylor, Enhanced tumor cell adhesion to the subendothelial matrix resulting from 12(S)-HETE-induced endothelial cell retraction, *FASEB J.*, 1989, **3**, 2285-2293.

(v) B. Liu, L. J. Marnett, A. Chaudhary, C. Ji, I. A. Blair, C. R. Johnson, C. A. Diglio, K. V Honn, Biosynthesis of 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid by B16 amelanotic melanoma cells is a determinant of their metastatic potential, *Lab. Invest.*, 1994 **70**, 314-323.

[68] (i) M. Romano, A. Catalano, M. Nutini, E. D'Urbano, C. Crescenzi, J. Clària, R. Libner., G. Davi, A. Procopio, 5-Lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor, *FASEB J.*, 2001, 15, 2326-2336.

(ii) Y. N. Ye, E. S. Liu, V. Y Shin., W. K. Wu, C. H. Cho, Contributory role of 5-lipoxygenase and its association with angiogenesis in the promotion of inflammation-associated colonic tumorigenesis by cigarette smoking, *Toxicology*, 2004, **203**, 179-188.

[69] (i) R. J. Boado, W. M. Pardridge, H. V. Vinters, K. L. Black, Differential expression of arachidonate 5lipoxygenase transcripts in human brain tumors: evidence for the expression of a multitranscript family, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992 **89**, 9044-9048.

(ii) S. H. Hong, I. Avis, M. D. Vos, A. Martinez, A. M. Treston, J. L. Mulshine, Relationship of arachidonic acid metabolizing enzyme expression in epithelial cancer cell lines to the growth effect of selective biochemical inhibitors, *Cancer Res.*, 1999, **59**, 2223-2228.

(iii) I. Avis, S. H. Hong, A. Martinez, T. Moody, Y. H. Choi, J. Trepel, R. Das, M. Jett, J. L. Mulshine, Fivelipoxygenase inhibitors can mediate apoptosis in human breast cancer cell lines through complex eicosanoid interactions, *FASEB J.*, 2001 **15**, 2007-2009.

(iv) R. Hennig, X. Z. Ding, T. E. Adrian, On the role of the islets of Langerhans in pancreatic cancer, *Histol Histopathol.*, 2004 **19**, 999-1011.

- [70] H. M. Schuller, Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, **2**, 455-463.
- [71] Paola Baiocco, Gianni Colotti, Stefano Franceschini, Andrea Ilar, Molecular Basis of Antimony Treatment in Leishmaniasis, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2603-2612.
- [72] (i) S. Sundar, B. Benjamin, Diagnosis and treatment of Indian visceral leishmaniasis, *J. Assoc. Physicians India*, 2003, **51**, 195–201.

(ii) P. L. Olliaro, P. J. Guerin, S. Gerstl, A. A. Haaskjold, J. A. Rottingen, S. Sundar, Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004, *Lancet Infect. Dis.*, 2005, **5**, 763–774.

- [73] S. Wyllie, M. L. Cunningham, A. H. Fairlamb, Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen Leishmania donovani, *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**, 39925–39932.
- [74] B. Hsu, C. H. Chou, J. T. Chen, M. L. Shen, Studies on antitumor action of antimony-complexones, *J. Med. Chin.*, 1963, **82**, 155-163.
- [75] (i) S. Muller, W. H. Jr. Miller, A. Dejean, Trivalent antimonials induce degradation of the PML-RAR oncoprotein and reorganization of the promyelocytic leukemia nuclear bodies in acute promyeloctyic leukemia NB4 cells, *Blood*, 1998, **92**, 4308–4316.

(ii) K. K. Mann, K. Davison, M. Colombo, A. L. Colosimo, Z. Diaz, A. M..S. Padovani, Q. Guo, P. J. Scrivens, W. Gao, S. Mader, W. H. Jr. Miller, Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling, *Toxicology Letters*, 2006, **160**, 158–170.

[76] (i) C. Silvestru, C. Socaciu, A. Bara, I. Haiduc, The first organoantimony(III) compounds possessing antitumor properties: diphenylantimony(III) derivatives of dithiophosphorus ligands, *Anticancer Res.*, 1990, **10**, 803–804.

(ii) C. Socaciu, I. Pasca, C. Silvestru, A. Bara, I. Haiduc, Antitumor organometallics. IV. The mutagenic potential of some diphenylantimony(III) dithiophosphorus derivatives, *Metal-Based Drugs*, 1994, **1**, 291–297.

[77] (i) S. K. Hadjikakou, I. I. Ozturk, M. N. Xanthopoulou, P. C. Zachariadis, S. Zartilas, S. Karkabounas, N. Hadjiliadis, Synthesis, structural characterization and biological study of new organotin(IV), silver(I) and antimony(III) complexes with thioamides, Journal of Inorganic Biochemistry, 2008, **102**, 1007–1015.

(ii) S. K. Hadjikakou, C. D. Antoniadis, N. Hadjiliadis, M. Kubickib, J. Binolis, S. Karkabounas, K. Charalabopoulos, Synthesis and characterization of new water stable antimony(III) complex with pyrimidine-2-thione and in vitro biological study, 2005, **358**, 2861–2866.

(iii) A. M. Popov, R. L. Davidovich, I. A. Li, A. V. Skulbeda, S. H. Hu, Cytotoxic and antitumour activity of antimony (III) nitrilotriacetate complexes M₂Sb(Nta)(HNta)_nH₂O (M=NH₄, Na., n=1,2), *Pharm*. *Chem. J.* 2005, **39**, 119–21.

- [78] I. I. Ozturk, O. S. Urgut, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, A. M. Owczarzak, M. Kubicki, K. Charalabopoulos, S. K. Hadjikakou, Synthesis, structural characterization and cytotoxicity of the antimony(III) chloride complex with N,N-dicyclohexyldithiooxamide, *Polyhedron*, 2013, **52**, 2013, 1403–1410.
- I. Ozturk, S. Filimonova, S. K. Hadjikakou, N. Kourkoumelis, V. Dokorou, M. J. Manos, A. J. Tasiopoulos, M. M. Barsan, I. S. Butler, E. R. Milaeva, Jan Balzarini, N. Hadjiliadis, Structural Motifs and Biological Studies of New Antimony(III) Iodide Complexes with Thiones, *Inorg. Chem.*, 2010, 49, 488–501.
- [80] (i) N. Wiberg, Holleman-Wiberg: Inorganic Chemistry, Academic Press, San Diego, CA, 2001, 1265.
 - (ii) F. A. Cotton, G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons: New York, 1988.
- [81] Dr. G. Gliemeroth, Dr. K. H. Mader, Phototropic Glass, Angew. Chem. Internat. Edit., 1970, 9, 434-445.
- [82] R. B. King, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, 2nd ed., Wiley, 2005.
- [83] K. Nomiya,; K. Tsuda, T. Sudoh, M. J. Oda, Ag(I)-N bond-containing compound showing wide spectra in effective antimicrobial activities: polymeric silver(I) imidazolate, *Inorg. Biochem.*, 1997, **68**, 39-44.
- [84] (i) R. Bates, *Organic Synthesis using Transition Metals*, 1st ed., Sheffield Academic Press: Sheffield, 2000.
 - (ii) J. Tsuji, Transition Metal Reagents and Catalysts, Wiley & Sons: Chichester, 2000.
 - (iii) M. Beller, Transition Metals for Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinham, 2004.
- [85] M. Naodovic, H. Yamamoto, Recent Advance in Silver-Mediated Chemistry, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3132-3148.
- [86] P. Y Bruice, *Organic Chemistry*, 4th ed., Pearson Education Inc.: NJ, 2004.
- [87] J. M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, Ag-mediated reactions: coupling and heterocyclization reactions, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3149-3173.
- [88] Πανεπιστήμιο Αθηνών, Άργυρος (Ag), <u>http://www.chem.uoa.gr/quali/quali_C01_Ag.htm</u>
- [89] (i) G. M. Bancroft, T. Chan, R. J. Puddephatt, J. S Tse, Role of the gold 5d orbitals in bonding: photoelectron spectra of [AuMe(PMe3)], *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 2946-2949.

(ii) S. K. Chastain, W. R. Mason, Electronic and magnetic circular dichroism spectra of linear two-coordinate gold(I) complexes of alkyl isocyanide or trialkyl phosphite ligands, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 3717-3721.

[90] (i) Robert J. Curran, Silver(I) Complexes as Antimicrobial and Anticancer Drugs, Ph.D. Thesis, Department of Chemistry, National University of Ireland Maynooth, October 2009.

(ii) A. Bondi, van der Waals Volumes and Radii, J. Phys. Chem., 1964, 68, 441-451.

(iii) A. Codina, E. J. Fernandez, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. Lopez-De-Luzuriaga, M. Monge, M. E. Olmos, J. Perez, M. A. Rodriguez, Do Aurophilic Interactions Compete against Hydrogen Bonds? Experimental Evidence and Rationalization Based on ab Initio Calculations, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6781-6786.

(iv) A. Bayler, A. Schier, G. A. Bowmaker, H. Schmidbaur, Gold Is Smaller than Silver. Crystal Structures of [Bis(trimesitylphosphine)gold(I)] and [Bis(trimesitylphosphine)silver(I)] Tetrafluoroborate, *J. Am. Chem. Soc.*,

1996, **118**(19), 7006-7007.

- [91] C. W. Thoma, M. Zhao, X. L. Zhao, Silver: Inorganic & Coordination Chemistry, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- [92] (i) Cubic crystal system, <u>http://en.wikipedia.org/wiki/Cubic_crystal_system</u>
- (ii) Wurtzite crystal structure, <u>http://en.wikipedia.org/wiki/Wurtzite_crystal_structure</u>
- [93] W. Chen, F. Liu, Synthesis and characterization of oligomeric and polymeric silver-imidazol-2-ylidene iodide complexes, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2003, **673**, 5-12.
- [94] G. A. Bowmaker, Effendy, J. D. Kildea, B. W. Skelton, A. H. White, Mixed-Halide Iodoargentate Anions: the Structural Characterization of (Ag₃I₃X)⁻, X= Cl, Br, I, *Aust. J. Chem.*, 1990, **43**(12), 2113-2117.
- [95] R. J. Bowen, D. Camp, Effendy, P. C. Healy, B. W. Skelton, A. H. White, Structural and Solid-State 31P N.M.R. Studies of Tetrameric 1:1 Butyldiphenylphosphine Complexes of Silver(I) Halides, *Aust. J. Chem.*, 1994, **47**(4), 693-701.
- [96] C.-L. Chen, B.-S. Kang, C.-Y. Su, Recent advances in supramolecular design and assembly of silver(I) coordination polymers, *Aust. J. Chem.*, 2006, **59**(1), 3-18.
- [97] (i) G. F. Swiegers and T. J. Malefetse, New Self-Assembled Structural Motifs in Coordination Chemistry, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 3483-3538.

(ii) C. Seward, W.-L. Jia, R.-Y. Wang, G. D. Enright, S.-N. Wang, Luminescent 2D Macrocyclic Networks Based on Starburst Molecules: $[{Ag(CF_3SO_3)}_{1.5}(tdapb)]$ and $[{Ag(NO_3)}_3(tdapb)]$, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2004, **43**, 2933-2936.

(iii) L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, and S. Rizzato, Three Novel Interpenetrating Diamondoid Networks from Self-Assembly of 1,12-Dodecanedinitrile with Silver(I) Salts, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 1519-1526.

- [98] M. E. Fragalà, G. Malandrino, O. Puglisi, Synthesis, X-ray Structure, and Characterization of Ag(hfa)·Tetraglyme [hfa = Hexafluoroacetylacetonate]: A Novel Adduct for the Fabrication of Metallic Silver Based Films via in Situ Self Reduction, *Chem. Mater.*, 2000, **12** (2), 290–293.
- [99] (i) A. Michaelides, S. Skoulika, V. Kiritsis, A. Aubry, Crystal structure of silver(I) glutarate, a two-dimensional polynuclear coordination polymer, *Chem. Commun.*, 1995, 1415-1516.

(ii) K. Nomiya, S. Takahashi, and R. Noguchi, Synthesis and crystal structure of three silver(I) complexes with(S)-(+)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxylic acid (S-Hothf) and its isomeric forms (R-Hothf and R,S-Hothf) showing wide spectra of effective antibacterial and antifungal activities. Chiral helical polymers in the solid state formed by self-assembly of the dimeric [Ag(othf)]₂ cores, *Dalton Trans.*, 2000, 1343-1348.

(iii) P.-R. Wei, Q. Li, B.-M. Wu, and T. C. W. Mak, Preparation and crystal structures of two polymeric silver(I) complexes of betaine derivatives, *Polyhedron*, 1997, **16**(1), 153-160.

[100] (i) G.-C. Guo, G.-D. Zhou, T. C. W. Mak, Structural Variation in Novel Double Salts of Silver Acetylide with Silver Nitrate: Fully Encapsulated Acetylide Dianion in Different Polyhedral Silver Cages, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 21, 3136-3141.

(ii) Q.-M. Wang and T. C. W. Mak, Novel Honeycomb-Like Layered Structure: The First Isomorphous Triple Salts of Silver Acetylide, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7608-7609.

(iii) X.-L. Zhao, Q.-M. Wang, T. C. W. Mak, Self-Assembled Silver Polyhedra with Embedded Acetylide Dianion Stabilized by Perfluorocarboxylate and 4-Hydroxyquinoline Ligands, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 7872-7876.

(iv) G. C. Guo, G.-D. Zhou, Q. G. Wang, and T. C. W. Mak, A Fully Encapsulated Acetylenediide in Ag₂C₂·8 AgF, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, **37**, 630-632.

(v) L. Zhao, T. C. W. Mak, Silver(I) 1,3-Butadiynediide and Two Related Silver(I) Double Salts Containing the C_4^{2-} Dianion, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 6852-6853.

[101] (i) A. J. Blake, N. R. Champness, S. M. Howdle, P. B. Webb, Silver(I) Coordination Polymers Using Thioether Macrocycle Building Blocks, *Inorg. Chem.*, 2000, **39**, 1035-1038.

(ii) A. J. Blake, R. O. Gould, W.-S. Li, V. Lippolis, S. Parsons, C. Radek, M. Schroder, Silver–Thioether Crown Complexes as Templates for the Synthesis of Extended Polyiodide Networks: Synthesis and X-ray Crystal Structures of [Ag₂([15]aneS₅)₂]I₁₂, [Ag([18]aneS₆)]I₇, [Ag([18]aneS₆)]I₃, and [Ag([9]aneS₃)₂]I₅, *Inorg. Chem.*,

1998, 37, 5070-5077.

- [102] H. F. Priest, C. F. Swinehert, Anhydrous Metal Fluorides, L. F. Audrieth, Inorganic Syntheses, Volume 3, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA., 1950.
- [103] H. C. Rai, V. Kumari, Binuclear Metal Complexes of 1-Hydroxy-5-carboxylato-1,4-diaza-2-methyl-3-phenyl-1,-3-pentadiene with Bivalent Transition Metal Ions, *Asian J. Chem.*, 1995, 7(4), 881-885.
- [104] (i) Q.-M. Wang, T. C. W. Mak, Induced assembly of a catenated chain of edge-sharing silver(I) dodecahedra with embedded acetylide by silver(II)-tmc (tmc = 1,4,8,11-tetramethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane), *Chem. Commun.*, 2001, 807-808.

(ii) Q.-M. Wang, H. K. Lee, T. C. W. Mak, A mixed-valent silver(I, II) complex containing a self-assembled silver(I) cluster dimer with encapsulated dianion, *New J. Chem.*, 2002, **26**, 513-515.

- [105] S. Naylor, C. A. Hunter, J. A. Cowan, J. H. Lamb, J. K. M. Sanders, Metalloporphyrins in fast atom bombardment mass spectrometry: implications for processes occurring in the liquid matrix, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6507-6514.
- [106] N. R. Walker, R. R. Wright, A. J. Stace, Stable Ag(II) Coordination Complexes in the Gas Phase, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4837-4844.
- [107] H. J.Breunig, Antimony: Inorganic Chemistry, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- [108] D. B. Sowerby, Book review: Chemistry of arsenic, antimony and bismuth, N. C. Norman, Blackie Academic and Professional, London, 1998.
- [109] S. Aldridge, A. J. Downs, Hydrides of the Main-Group Metals: New Variations on an Old Theme, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 3305-3366.
- [110] (i) C. Hirschle, C. Rohr, Z. Darstellung und Kristallstruktur der bekannten Zintl-Phasen Cs₃Sb₇ und Cs₄Sb₂, *Anorg. Allg. Chem.*, 2000, **626**, 1992-1998.

(ii) A. Bashall, M. A. Beswick, N. Choi, A. D. Hopkins, S. J. Kidd, Y. G. Lawson, M. E. G. Mosquera, M. McPartlin, P. R. Raithby, A. A. E. H. Wheatley, J. A. Wood, D. S. Wright, A synthetic and structural study of the formation of cyclic $[(RP)_nE]^-$ anions and Zintl compounds using $E(NMe_2)_3$ (E = As, Sb), *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 479-486.

[111] (i) S. Schulz, The chemistry of Group 13/15 compounds (III–V compounds) with the higher homologues of Group 15, Sb and Bi, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **215**(1), 1-37.

(ii) E. E. Foos, R. J. Jouet, R. L. Wells, P. S. White, Preparation of [Et₂InSb(SiMe₃)₂]₃; a trimeric single-source precursor to indium antimonide, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2000, **598**, 182-186.

(iii) E. E. Foos, R. J. Jouet, R. L. Wells, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, Preparation of single-source precursors to nanocrystalline gallium arsenide and gallium antimonide. X-ray crystal structures of [Et₂GaAs(SiMe₃)₂]₂, [Et₂GaSb(SiMe₃)₂]₂ and Et₂GaAs(SiMe₃)2Ga(Et)₂Sb(SiMe₃)₂, *Journal of Organometallic Chemistry*, 1999, **582**(1), 45-52.

(iv) Hall Effect Sensor,<u>http://www.electronics-tutorials.ws/electromagnetism</u>/halleffect.html

[112] (i) C. von Hanisch, P. Scheer, B. Rolli, Cyclic and Polycyclic Gallium-Antimony Compounds: Synthesis and Crystal Structures of [GaCl(PnPr₂Ph)(SbSiiPr₃)]₂ and [(GaCl)₄(SbSiiPr₃)₄(PnPr₂Ph)₂], *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.*, 2002, **12**, 3268-3271.

(ii) C. J. Carmalt and J. W. Steed, Homoleptic silyl complexes of arsenic and antimony, *Polyhedron*, 2000, **19**(16), 1639-42.

(iii) C. von Hanisch, Structure and Properties of UO₂(H₂AsO₄)₂·H₂O, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2000, **626**(6), 1414-1420.

(iv) H. J. Breunig, M. Jonsson, R. Rosler, E. Lork, Crystal structures of tris(trimethylsilyl)stibine and pentacarbonyl(tris(trimethylsilyl)stibine)chromium, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2000, **608**, 60-62.

[113] M. Westerhausen, S. Weinrich, P. Mayer, 2,2',3,3',4,4'-Hexakis[tri(tert-butyl)silyl]-1,1'-di(cyclotetrastiban): Synthese, Charakterisierung und Struktur eines neuen polygonen Antimonclusters, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2003, 629, 1153-1156.

- [114] M. Ates, H. J. Breunig, M. Denker, Formation Of (Me₃M)₃Sb (M = Ge, Sn, Pb) And (Me₃M)₄Sb₂ (M = Pb) By Reaction Of (Me₃Si)₃Sb With Me₃MCl, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*, 1995, 102, 287-289.
- [115] H. J. Breunig, Thermochromism of organometallic derivatives containing As, Sb, or Bi, *The Chemistry of Organic Arsenic, Antimony and Bismuth Compounds*, ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1994.
- [116] (i) A. Bashall, M. A. Beswick, N. Feeder, A. D. Hopkins, S. J. Kidd, M. McPartlin, P. R. Raithby, Reactions of the spiro monoanion [{(Me₂N)Sb(μ-NCy)₂}₂Sb]⁻ with alcohols and thiols (REH; E = O or S); syntheses of *nido*-[Sb₃(μ-NCy)₃(μ₃-NCy)(ER)₂] anions and the unique antimony(III) imido cubane [(2-NC₅H₄O)Sb(μ₃-NCy)]₄ (Cy= cyclohexyl), D. S. Wright, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1841-1847.

(ii) D. C. Haagenson, L. Stahl, R. J. Staples, Syntheses and Structures of Bis(azido)- and Bis(*tert*-butoxy)cyclodistibazanes, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**(17), 4491-4193.

(iii) F. Garcia, D. J. Linton, M. McPartlin, A. Rothenberger, A. E. H. Wheatley, D. S. Wright, Synthesis and structure of $[{Sb(\mu-NCy)}_2(\mu-N)]_3(\text{Li-THF})_3(\text{Li=NNH})$, containing a macrocyclic $[{Sb(\mu-NCy)}_2N]_3^{3-}$ trianion, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 481-483.

(iv) R. Bryant, S. C. James, J. C. Jeffery, N. C. Norman, A. G. Orpen, U. Weckenmann, Antimony imido and imido–amido compounds: a new route to an imidoantimony, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2000, 4007-4009.

- [117] D. F. Moser, I. Schranz, M. C. Gerrety, L. Stahl, Polycyclic bis(amido)cyclodiphosphazane complexes of antimony(III) and bismuth(III): syntheses, molecular structures and solution behaviour, R. J. Staples, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, **5**, 751-758.
- [118] T. M. Klapotke, H. Noth, T. Schutt, M. Warchold, Synthesis, Characterization, Crystal Structure, and *hybrid DFT* Computation of Antimony(III) Chloride Diazide, SbCl(N₃)₂, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2001, **672**(1), 81-84.
- [119] M. A. Beswick, N. Choi, A. D. Hopkins, M. McPartlin, M. E. G. Mosquera, R. Raithby, A. Rothenberger, D. Stalke, A. J. Wheatley, D. S. Wright, Direct synthesis of heterocyclic [(RP)_nE]⁻ anions using [E(NMe₂)₃] (E = Sb, As); implications to the mechanism of formation of Zintl compounds, *Chem. Commun.*, 1998, 22, 2485-2286.
- [120] H. J. Breunig, E. Lork, R. R[°] osler, G. Becker, O. Mundt, W. Schwarz, Common Features in the Crystal Structures of the Compounds Bis(dimethylstibanyl)oxane and -sulfane, and the Minerals Valentinite and Stibnite (Grauspießglanz), Z. Anorg. Allg. Chem., 2000, 626(7), 1595-1606.
- [121] (i) H. Fleischer, H. Bayram, S. Elzner, N. W. Mitzel, Experimental and theoretical studies of the molecular and crystal structures of trialkoxy- and chlorodialkoxy-stibanes, *J. Chem. Soc.*, *Dalton Trans.*, 2001, **4**, 373-377.

(ii) G. A. Horley, M. F. Mahon, K. C. Molloy, M. M. Venter, Structures of $Sb(OC_6H_3Me_2-2,6)_3$ and $Sb(OEt)_5NH_3$: The First Authenticated Monomeric $Sb(OR)_n$ (n = 3, 5), *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 1652-1657.

- [122] G. A. Fisher, N. C. Norman, The Structures of the Group 15 Element(III) Halides and Halogenoanions, *Adv. Inorg. Chem.*, 1994, **41**, 233-271.
- [113] (i) A. J. Barton, N. J. Hill, W. Levason, G. Reid, Synthesis and structural studies on polymeric assemblies derived from antimony(III) halide complexes with bi- and tri-dentate and macrocyclic thio- and seleno-ether ligands, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2001, 10, 1621-1627.

(ii) N. C. Norman, Coordination Chemistry of Antimony and Bismuth: Lewis Acidity, σ * -Orbitals and Coordination Geometry, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*, 1994, **87**, 167-176.

- [114] E. A. Adams, J. W. Kolis, W. T. Pennington, Structure of triphenylstibine, *Acta Crystallographica*, 1990, **46**, 917-919.
- [115] A. Michaelis, A. Reese, Ueber die Verbindungen der Elemente der Stickstoffgruppe mit den Radicalen der aromatischen Reihe. Achte Abhandlung Ueber aromatische Antimonverbindungen, *Liebigs Annallen der Chemie*, 1886, **233**, 39-60.
- [116] G. S. Hiers, Triphenylstibine, *Organic Syntheses*, 1927, 7, 80.
- [117] R. S. Barbiéri, C. R. Bellato, A. C. Massabni, Compounds of triphenylstibine and platinum: synthesis, properties and reactivity, *Transition Metal Chemistry*, 2005, **30**(2), 217-220.
- [118] S. Otto, A. Roodt, *trans*-Carbonyliodotris(triphenylstibine-*κSb*)rhodium(I), *Acta Crystallographica*, 2002, **58**, 565-566.

- [119] M. Jimenez-Tenorio, C. Puerta, I. Salcedo, P. Valerga, I. de los Rios, K. Mereiter, Oligomerization of styrenes mediated by cationic allyl nickel complexes containing triphenylstibine or triphenylarsine, *Dalton Trans.*, 2009, 10, 1842–1852.
- [120] R. C. Mehrotra, Metal Carboxylates. Academic Press Inc.: London, 1983.
- [121] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, 2 ed. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 1997.
- [122] G. B. Deacon, R. J. Phillips, Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination, *Coord. Chem. Rev.*, 1980, **33**(3), 227-250.
- [123] Spectroscopic Tools, <u>http://www.science-and-fun.de/tools/</u>
- [124] H. L. Zhu, X. M. Zhang, X. Y. Liu, X. J. Wang, G. F. Liu, A. Usman, H. K. Fun, Clear Ag–Ag bonds in three silver(I) carboxylate complexes with high cytotoxicity properties, *Inorg. Chem. Commun.*, 2003, **6**, 1113-1116.
- [125] Q. Yu, Z. Z. Wei, J. R. Li, T. L. Hu,Silver(I) complexes with a bulky acridine-based carboxylic ligand: Syntheses, crystal structures, and luminescent properties, *Journal of Molecular Structure*, 2009, **931**, 68–75.
- [126] D.R. Whitcomb, M. Rajeswaran, Designing silver carboxylate polymers: Crystal structures of silver-acetylbenzoate and silver-1,2-benzenedicarboxylate monomethyl ester, *Polyhedron*, 2006, **25**, 1747–1752.
- [127] (i) G. M. Sheldrick, Phase annealing in *SHELX*-90: direct methods for larger structures, *Acta Cryst.*, 1990, **46**, 467-473.

(ii) G. M. Sheldrick, A short history of SHELX, Acta Cryst., 2008, 64, 112-122.

[128] (i) Effendy, J. D. Kildea, A. H. White, Lewis-Base Adducts of Group 11 Metal(I) Compounds. LXXIV Synthesis and Structure of the 1 : 1 Adduct of Silver(I) Nitrate with Triphenylstibine, *Aust. J. Chem.*, 1997, **50**, 671–674.

(ii) J. McMurry, Organic Chemistry, 7th ed., Thomson Learning, Inc., Belmont, USA, 2008.

(iii) M. Wolcyrz, M. Paściak, J. Kowalczyk, M. Maciejewski, Crystal structure of silver salicylate C₇H₅AgO₃ solved by reverse Monte-Carlo method from X-ray powder diffraction data and confirmed on single crystal, *Zeitschrift für Kristallographie*, 2006, **221**(4), 270–275.

[129] (i) M. I. Azócar, H. Muñoz, P. Levin, N. Dinamarca, G. Gómez, A. Ibañez, M. T. Garland, M. A. Paez, Synthesis and characterization of silver(I) complexes with ligands having anti-inflammatory properties, *Commun. Inorg. Synth.*, 2013, 1(1), 19-21.

(ii) S. S. Batsanov, Van der Waals Radii of Elements, Inorganic Materials, 2001, 37(9), 871-885.

- [130] M. Poyraz, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, V. Dokorou, M.J. Manos, M. Simcic, S. Golic-Grdadolnik, T. Mavromoustakos, A.D. Giannoulis, I.I. Verginadis, K. Charalabopoulos, S. K. Hadjikakou, Synthesis, structural characterization and biological studies of novel mixed ligand Ag(I) complexes with triphenylphosphine and aspirin or salicylic acid *Inorg. Chim. Acta*, 2011, **375**, 114–121.
- [131] (i) Π. Ι. Ρεντζεπέρης, Εισαγωγή στην κρυσταλλοδομή και τη φυσική των ακτινών Χ, Τόμος 1ος, Εκδόσεις Γιαχούδη-Γιαπούλη, Θεσ/νίκη, 1985, 3-5, 107- 115, 310-373.

(ii) Σ. Σκούλικα, Α. Μιχαηλίδης, Σημειώσεις Κρυσταλλογραφίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 12-15.

- [132] Κ. Καβούνης, Α. Μποζόπουλος, Α. Στεργίου, Γ. Στεργιούδη, Ι. Φουναριώτης, Σημειώσεις στο εργαστήριο φυσικής ΙΙΙ, Τμήμα Φυσικής Α.Π.Θ., Τομέας Εφαρμογών Φυσικής και Φυσικής Περιβάλλοντος, Θεσ/νίκη, 1993.
- [133] Ε. Φουστέρης, Παρασκευή συστημάτων των στερεών διασπορών φαρμακευτικών ουσιών σε κατάλληλους πολυμερικούς φορείς με την τεχνική ανάμιξης τήγματος, Διπλωματική Εργασία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, 2012.
- [134] W. Laue, M. Thiemann, E. Scheibler, K. W. Wiegand, Nitrates and Nitrites, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000
- [135] Π. Α. Παπανικολάου, Σύνθεση και Μελέτη της Μοριακής, της Ηλεκτρονιακής Δομής καθώς και της Φωτοφυσικής Συμπεριφοράς Ενώσεων Συναρμογής Μεταβατικών Μετάλλων με Δότες Εξωκυκλικές δις-Ιμίνες, Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2013.
- [136] (i) M. R. Rosenthal, The myth of the non-coordinating anion, J. Chem. Ed., 1973, 50(5), 331.

(ii) B. M. Gatehouse, S. E. Livinstone, R. S. Nyholm, Infrared spectra of some nitrato-co-ordination complexes, *J. Chem. Soc.*, 1957, **847**, 4222-4225.

- [137] IR Spectroscopy Tutorial: Aromatics, http://orgchem.colorado.edu/Spectroscopy/irtutor/arom aticsir.html
- [138] V. Mohaček-Grošev, K. Furić, H. Ivanković, Observed bands in Raman and infrared spectra of 1,3-dioxolane and their assignments, *Vibrational Spectroscopy*, 2013, **64**, 101-107.
- [139] Triphenylstibine, ¹H and ¹³C NMR, <u>http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgibin/chemical</u> <u>information</u>
- [140] Vlad's Analysis of the H-NMR of Salicylic acid, <u>http://chem242.wikispaces.com/Vlad</u> %27s+Analysis+of+the+H-NMR+of+Salicylic+acid
- [141] M. A. Abdellah, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Kubicki, T. Bakas, N. Kourkoumelis, Y. V. Simos, S. Karkabounas, M. M. Barsan, I. S. Butler, Synthesis, Characterization, and Biological Studies of Organotin(IV) Derivatives with o- or p-hydroxybenzoic Acids, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2009, 2009, 542979.
- [142] Lauren's Analysis of IR and HNMR Spectra for Aspirin, <u>http://chem242.wikispaces</u> .com/Laure%27s+Analysis+of+IR+and+HNMR+Spectra+for+Aspirin
- [143] M. J. M. Takac, D. V. Topic, FT-IR and NMR spectroscopic studies of salicylic acid derivatives. II. Comparison of 2-hydroxy- and 2,4- and 2,5-dihydroxy derivatives, *Acta Pharm.*, 2004, **54**, 177-191.
- [144] N. J. Farrer, J. A. Woods, L. Salassa, Y. Zhao, K. S. Robinson, G. Clarkson *et al*, A potent trans-diimine platinum anticancer complex photoactivated by visible light, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**(47), 8905–8908.
- [145] (i) A. Velalopoulou, G. K. Batsala, N. Kourkoumelis, S. Karkabounas, A. Evangelou, S. K. Hadjikakou, Photoactivated metallotherapeutics: copper(I) or silver(I) mixed ligand complexes with 2-mercaptopyrimidine and triphenylphosphine, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 2260–2265.

(ii) K. Lazarou, B. Bednarz, M. Kubicki, I. I. Verginadis, K. Charalabopoulos, N. Kourkoumelis, S. K. Hadjikakou, Structural, photolysis and biological studies of the bis(mu(2)-chloro)-tris(triphenyl- phosphine)-di-copper(I) and chlorotris(triphenylphosphine) -copper(I) complexes. Study of copper(I)–copper(I) interactions, *Inorg. Chim. Acta*, 2010, **363**(4), 763–772.

2. <u>Κεφάλαιο2</u>⁰

Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Βιολογική Μελέτη Μικκυλίων CTAB-Συμπλόκου

- [1] B. Dhillon, N. Kr. Goyal, R. Malviya, P. K. Sharma, Poorly Water Soluble Drugs: Change in Solubility for Improved Dissolution Characteristics a Review, *Global Journal of Pharmacology*, 2014, **8**, 26-35.
- [2] A. S. Narang, D. Delmarre, D. Gao, Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, **345**, 9-25.
- [3] S. Mall, G. Buckton, D. A. Rawlins, Dissolution behaviour of sulphonamides into sodium dodecyl sulphate micelles: A thermodynamic approach, *J. Pharm. Sci.*,1996, **85**(1), 75-78.
- [4] C. O. Rangel-Yagui, A. Pessoa-Jr, L. C. Tavares, Micellar solubilization of drugs, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2005, **8**(2), 147-163.
- [5] (i) G. S. Canto, S. L. Dalmora, A. G. Oliveira, Piroxicam encapsulated in liposomes: characterization and in vivo evaluation of topical anti-inflammatory effect, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1999, **25**, 1235-1239.

(ii) R. Gref, Y. Minamitake, M. T. Peracchia, V. S. Trubetskoy, V. P. Torchilin, R. Langer, Biodegradable longcirculating polymeric nanospheres, *Science*, 1994, **263**, 1600–1603.

(iii) M. C. Jones, J. C. Leroux, Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers, *Eur. J. Phar* . *Bio Pharm.*, 1999, **48**, 101–111.

- [6] V. P. Torchilin, Structure and design of polymeric surfactant-base drug delivery systems, *J Control Rel*, 2001, **73**, 137-172.
- [7] A. Martin, Physical Pharmacy, 4ed., Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 396–398, 1993.
- [8] R. J. Hunter, Introduction to Modern Colloid Science, Oxford University Press, Oxford, 1993.
- [9] M. N. Jones, D. Chapman, Micelles, monolayers and biomembranes. Wiley-Liss, New York, 1995.
- [10] M. J. Rosen, Surfactants and interfacial phenomena, 2ed., John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [11] Y. Chevalier, T. Zemb, The structure of micelles and microemulsion,. *Rep. Prog. Phys.*, 1990, **53**, 279-371.
- [12] C. Tanford, The hydrophobic effect: Formation of micelles and biological membrane,. Wiley, New York, 1980.
- [13] C. Tanford, The hydrophobic effect: Formation of micelles and biological membrane,. Wiley, New York, 1980.
- [14] (i) J. N. Israelachvili, Intermolecular and surface forces, 2ed., Academic Press, London, 1991.
 - (ii) M. Yokoyama, Block copolymers as drug carriers, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1992, **9**, 213-248.
- [15] P. C. Hiemenz, R. Rajagopalan, Principles of colloid and surface chemistry, 3^{ed}. Marcel Decker, New York, 1997.
- [16] S. Puvvada, D. Blankschtein, Molecular-thermodynamic approach to predict micellization, phase behavior, and phase separation of micellar solutions. I. Application to nonionic surfactant, *J. Chem. Phys.*, 1990, **92**(6), 3710-3724.
- [17] Z. L. Wang, Y. Liu, Z. Zhang, Microemulsions, Handbook of Nanophase and Nanostructured Materials, 2003, 1, 1-25.
- [18] L. Yang, D. Xiaoyan, S. Yan, New Development of Reverse Micelles and Applications in Protein Separation and Refolding, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2008, **16**(6) 949-955.
- [19] D. Myers, Surfactant Science and Technology, 3d ed., Wiley–Interscience, 380, 2006, New York.
- [20] G. B. Dutt, Rotational diffusion of hydrophobic probes in Brij-35 micelles: Effect of temperature on micellar internal environment, *J. Phys. Chem. B.*, 2003, **107**, 10546-10551.
- [21] A. K. Krishna, D. R. Flanagan, Micellar solubilization of a new antimalarial drug, β-arteether, J. Pharm. Sci., 1989, 78(7), 574-576.
- [22] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, *et al.*, The Lipid Bilayer, *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed., New York: Garland Science, 2002.

- (i) University of Queensland, Diamantina Institute, Australia, <u>http://www.di.uq.edu.au/proj5background</u>
 (ii) G. Verma, J. Bhattacharjee, P. A. Hassan, Self Assembled Systems: Design and Drug Delivery Perspectives, *Barc Newsletter*, 2012, **328**, 69-79.
- [24] (i) T. Sau, C. Murphy, Room Temperature, High-Yield Synthesis of Multiple Shapes of Gold Nanoparticles in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 8648-8649.

(ii) E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang, C. J. Murphy, M. A. El-Sayed, The golden age: gold nanoparticles for biomedicine, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 2740-2779.

(iii) R. Fenger, E. Fertitta, H. Kirmse, A. F. Thünemannc, K. Rademann, Size dependent catalysis with CTAB-stabilized gold nanoparticles, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 9343-9349.

(iv) A. Bhattar, G. Shrivastav, C. N. Adhikari, Stydy of critical micelle concentration of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) in pure water in presence and absence of magnesium sulphate and sodium sulphate by mesuring conductivity meter, *Bibechana*, 2014, **11**(1), 123-127.

[25] (i) Β. Μάλαμας, Χαρακτηρισμός Μαγνητικών Νανοσωματιδίων γ-Fe₂O₃ για εντοπισμένη καρκινική θεραπεία, Διπλωματική Εργασία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, 2013.

(ii) J.P. Clamme, S. Bernacchi, C. Vuilleumier, G. Duportail, Y. Mély, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2000, **1467**(2), 347–361.

[26] (i) P. A. Bhat, A. A. Dar, G. M. Rather, Solubilization Capabilities of Some Cationic, Anionic, and Nonionic Surfactants toward the Poorly Water-Soluble Antibiotic Drug Erythromycin, *J. Chem. Eng. Data*, 2008, 53, 1271–1277.

(ii) Y. Wang, D. S. D. Larsson, D. van der Spoel, Encapsulation of Myoglobin in a Cetyl Trimethylammonium Bromide Micelle in Vacuo: A Simulation Study, *Biochemistry*, 2009, **48**, 1006–1015.

(iii) M. Enache, E. Volanschi, Spectral studies on the molecular interaction of anticancer drug mitoxantrone with CTAB micelles, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, **100**, 558–565.

- [27] B. Isomaa, J. Reuter, B. M. Djupsund, The subacute and chronic toxicity of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), a cationic surfactant, in the rat, *Archives of Toxicology*, 1976, **35**, 91-96.
- [28] E. Ito, K.W. Yip, D. Katz, S.B. Fonseca, D.W. Hedley, S. Chow, G.W. Xu, T.E. Wood, C. Bastianutto, A.D. Schimmer, S.O. Kelley and F. Liu, Potential Use of Cetrimonium Bromide as an Apoptosis-Promoting Anticancer Agent for Head and Neck Cancer, *Journal of Molecular Pharmacology*, *2009*, **76**, 969-983.
- [29] V. I. Balas, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, S. K. Hadjikakou, G. D. Geromichalos, D. Sahpazidou, L. Male, M. B. Hursthouse, B. Bednarz, M. Kubicki, K. Charalabopoulos, N. Hadjiliadis, Structural and In Vitro Biological Studies of Organotin(IV) Precursors; Selective Inhibitory Activity Against Human Breast Cancer Cells, Positive to Estrogen Receptors, *Aust. J. Chem.*, 2012, **65**, 1625–1637.
- [30] A. Gorman, J. McCarthy, D. Finucane, W. Reville, T. Cotter, Techniques in Apoptosis. A User's Guide, Eds T. G. Cotter, S. J. Martin, 6, Portland Press Ltd: London, UK, 1996.
- [31] (i) P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(13), 1107-1112.

(ii) K. T. Papazisis, G. D. Geromichalos, K. A. Dimitriadis, A. H. Kortsaris, Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay, *J. Immunol. Methods*, 1997, **208**(2), 151-158.

- [32] C. N. Banti, A. D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A. M. Owczarzak, M. Kubicki, S. K. Hadjikakou, Novel metallo-therapeutics of the NSAID naproxen. Interaction with intracellular components that leads the cells to apoptosis, *Dalton Trans.*, 2014, **43**(18), 6848-6863.
- [33] Y. Zhao, J. Zhu, W. He, Z. Yang, Y. Zhu, Y. Li, J. Zhang και Z. Guo, Oxidative DNA Cleavage Promoted by Multinuclear Copper Complexes: Activity Dependence on the Complex Structure, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**(25), 6621-6629.
- [34] Δ. Φ. Αναγνωστόπουλος, Φασματοσκοπία εκπομπής ακτίνων-Χ, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών ,Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα 2013.
- [35] J. Verhoeven, Scanning electron microscopy in ASM Handbook, Vol. 10, Materilas Characterization, ASM International, New York, 2000.

- [36] Ε. Φουστέρης, Παρασκευή συστημάτων των στερεών διασπορών φαρμακευτικών ουσιών σε κατάλληλους πολυμερικούς φορείς με την τεχνική ανάμιξης τήγματος, Διπλωματική Εργασία, Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, 2012.
- [37] A. M. Khan, S. S. Shah, Determination of Micelle Concentarion (Cmc) of Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) and the effect of Low Concentration of Pyrene on its Cmc using ORIGIN Software, *J. Chem. Soc. Pak.*, 2008, **30**, 2.
- [38] W. Liangbing C. Hua, H. Yu-e, L. Yaozhong, L. Min, L. Xianjun, Long chain olefin hydroformylation in biphasic catalytic system—how the reaction is accelerated, Applied Catalysis A: General, 2003, 242(1), 85-88.
- [39] (i) B. Wunderlich, *Thermal Analysis*, Academic Press, 137-140, New York, 1990.

(ii) Γ. Μπασινά, Μελέτη Σύνθεσης και Επιφανειακής Τροποποίησης Μαγνητικών Νανοσωματιδίων για Βιοϊατρικές Εφαρμογές, Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογιών, Παναπιστήμιο Ιωαννίνων, 2012.

- [40] Silver oxide, <u>http://www.saltlakemetals.com/Silver_Oxide.htm</u>
- [41] (i) diantimony drioxide <u>http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/datreport415.pdf</u>

(ii) J. Amador, E. Gutierrez Puebla, M. A. Monge, I. Rasines, C. Ruiz Valero, Diantimony Tetraoxides Revisited, *Inorganic Chemistry*, 1988, **27**, 1367–1370.

[42] (i) M. Poyraz, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, V. Dokorou, M.J. Manos, M. Simcic, S. Golic-Grdadolnik, T. Mavromoustakos, A.D. Giannoulis, I.I. Verginadis, K. Charalabopoulos, S. K. Hadjikakou, Synthesis, structural characterization and biological studies of novel mixed ligand Ag(I) complexes with triphenylphosphine and aspirin or salicylic acid *Inorg. Chim. Acta*, 2011, **375**, 114–121.

(ii) C.N. Banti, L. Kyros, G.D. Geromichalos, N. Kourkoumelis, M. Kubicki, S.K. Hadjikakou, A novel silver iodide metalo-drug: Experimental and computational modelling assessment of its interaction with intracellular DNA, lipoxygenase and glutathione, *Eur. J. Med. Chem*, **77**, 2014, 388-399.

[43] (i) S. Anbu, M. Kandaswamy, S. Kamalraj, J. Muthumarry, B. Varghese, Phosphatase-like activity, DNA binding, DNA hydrolysis, anticancer and lactate dehydrogenase inhibition activity promoting by a new bis-phenanthroline dicopper(II) complex, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 7310-7318.

(ii) T. Afrati, A. A. Pantazaki, C. Dendrinou-Samara, C. Raptopoulou, A. Terzis, D. P. Kessissoglou, Copper inverse-9-metallacrown-3 compounds interacting with DNA, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 765-775.

[44] (i) R. Palchaudhuri, P. J. Hergenrother, DNA as a target for anticancer compounds: methods to determine the mode of binding and the mechanism of action., *Curr. Opin. Bio- technol.*, 2007, **18**, 497–503.

(ii) M. Lee, A. L. Rhodes, M. D. Wyatt, S. Forrow, J. A. Hartley, GC base sequence recognition by oligoimidazolecarboxamide and C-terminus-modified analogs of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron(II) footprinting studies, *Biochemistry*, 1993, **32**, 4237-4245.

3. <u>Κεφάλαιο3</u>⁰

Ηλεκτρικές Ιδιότητες Συμπλόκων Ενώσεων Αργύρου(Ι)-Αντιμονίου(ΙΙΙ)

- [1] J. D. Jackson, *Classical Electrodynamics*, 3rd.ed., John Wiley & Sons, New York, 1998.
- [2] M. Schwartz, Electrical dipole moment, *Principles of Electrodynamics*, Courier Dover Publications, 1987.
- [3] (i) Α. Σουλιντζής, Διηλεκτρική απόκριση σύνθετων υλικών εποξειδικής ριτίνης-ZnO, Μεταπτυχιακή Διατριβή, Τμήμα Φυσικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2008.

(ii) Γ. Χ. Ψαρράς, Μελέτη ηλεκτρικών ιδιοτήτων του σύνθετου υβριδικού συστήματος εποξειδικής ρητίνηςαραμιδικών ινών-κόκκων μετάλλου, Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, ΕΜΠ,1994.

- [4] Δ. Σκαρλάτος, Ηλεκτρομαγνητισμός Ι, Κεφ. 5: Διηλεκτρικά Τμήμα Φυσικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2010.
- [5] R. A. Levy, Αρχές της Φυσικής Στερεάς Κατάστασης, Εκδόσεις Γ. Πνευματικός, 1977.
- [6] C. Kittel, Introduction to Solid State Physics, 8th ed., John Wiley & Sons, New York, 2005.
- [7] Ν. Γ. Σιάδου, Εναπόθεση και Χαρακτηρισμός μαγνητο-ηλεκτρικών υμενίων, Διαδακτορική Διατριβή, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 2014.
- [8] W. Känzig, Ferroelectrics and Antiferroelectrics, *Solid State Physics* 4, Academic Press, 5,1957.
- [9] R. Whatmore, Ferroelectric Materials, Handbook of Electronic and Photonic Materials, Spinger, 597-623, 2007.
- [10] Π. Πίσσης, Κ. Ράπτης, Κεραμικά-Διηλεκτρικά, Εδκόσεις ΕΜΠ, ΣΕΜΦΕ, 2003.
- [11] F. J. Holler, D. A. Skoog, S. R. Crouch, Chapter 1, *Principles of Instrumental Analysis*, 6th ed., Cengage Learning, 2007.
- [12] T. G. Zielinski, Fundamentals of Piezoelectricity, Introductory Course on Multiphysics Modeling, http://bluebox.ippt.pan.pl/~tzielins/doc/ICMM TGZielinski Piezoelectricity.paper.pdf
- [13] D. Damjanovic, Ferroelectric, dielectric and piezoelectric properties of ferroelectric thin films and ceramics, *Rep. Prog. Phys.*, 1998, **61**, 1267-1324.
- [14] (i) L. D. Landau, E. M. Lifshitz, et al., Statistical Physics: Volume 5 (Course of Theoretical Physics), 3rd ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, Boston, Johannesburg, Melbourn, New Delhi, Singapore, 1980.

(ii) Phase Transitions, Lecture 10, Department of Physics, University of Oxford, <u>http://www2.physics.ox.ac.uk/sites/default/files/2011-1004/crystalstructure_handout10_pdf_19544.pdf</u>