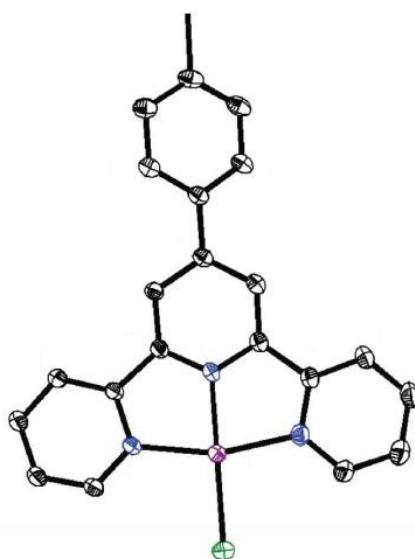




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Σύνθεση και χαρακτηρισμός συμπλόκων του Pt^{II} και
του Pd^{II} με τροποποιημένες τερπυριδίνες



Κιαπέκος Αλέξανδρος
Χημικός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

Πρόλογος

Η εκπόνηση της παρούσας ερευνητικής εργασίας για την απόκτηση Διπλώματος Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης του Τμήματος Χημείας, πραγματοποιήθηκε στο ερευνητικό Εργαστήριο της Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τη χρονική περίοδο Οκτώβριος 2014 - Ιούνιος 2020. Η ανάθεση του θέματος, η επίβλεψη και η καθοδήγηση έγινε από τον καθηγητή Ανόργανης Χημείας Αχιλλέα Γαρούφη.

Κατ' αρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δάσκαλό μου Αχιλλέα Γαρούφη για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις συμβουλές του σε προσωπικό επίπεδο, την κατανόησή του στις δυσκολίες που αντιμετώπισα, αλλά και την άπειρη υπομονή του.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω τα τωτέμ του εργαστηρίου Δρ. Υψηλάντη Κωνσταντίνο και Δρ. Τσώλη Θεόδωρο, για το μη μετρήσιμο χρόνο που αφιέρωσαν αλλά και την καθοδήγησή τους ώστε να ολοκληρωθεί η εργασία αυτή. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνάδελφο, φίλο και συγγάτοικό μου Γκίκα Ανδρέα για την άψογη συνεργασία και την υποστήριξη εντός και εκτός εργαστηρίου. Επίσης, ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη και μη του εργαστηρίου, Γεωργιανού Μαριαλένα, Γαρυπίδου Αντωνία, Σιφναίου Ευαγγελία, Κυριάκου Δήμητρα και Γρηγοριάδη Αναστάσιο, με τα οποία συνεργάστηκα όλο αυτό τον καιρό και βοήθησαν στη πραγματοποίηση της διατριβής αυτής αλλά και στο να γίνεται η καθημερινότητά μου ομορφότερη.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ στην οικογένειά μου. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου και τον αδερφό μου Γιώργο, για την πίστη και την συνεισφορά τους, ώστε να εκπληρωθεί αυτός ο στόχος.

Περιεχόμενα

Πρόλογος	i
Περιεχόμενα	iii
Σκοπός	vii
Περίληψη	ix
Abstract	xi
1 Εισαγωγή	3
1.1 Τερपुरιδίνες	3
1.2 Τρόποι σύνθεσης τερपुरιδινών	4
1.2.1 Σύνθεση δακτυλίου	5
1.2.2 Διασταυρούμενη σύζευξη	6
1.2.3 2,2':6',2''-Τερपुरιδίνες τύπου Kröhnke	8
1.3 Σύμπλοκα τερपुरιδινών με στοιχεία μετάπτωσης	9
1.3.1 Φάσματα ^1H NMR συμπλόκων τερपुरιδίνης	10
1.4 Τερपुरιδινικά μεταλλικά σύμπλοκα με βιολογική δραστικότητα	12
1.4.1 Παρεμβολή ανάμεσα στις βάσεις του DNA	13
1.4.1.1 Μονοτερपुरιδινικά σύμπλοκα μετάλλων d^8 ως παρεμβολείς	14
1.4.1.2 Διπυρηνικά μονοτερपुरιδινικά σύμπλοκα Pt^{II}	19
1.4.1.3 Δέσμευση σε μικρά βιομόρια μέσω δεσμού ένταξης	21
1.4.2 Κυτταροτοξικότητα	26
1.4.2.1 Χημειοθεραπευτικές ενώσεις	27
2 Πειραματικό Μέρος	38
2.1 Αντιδραστήρια	38
2.2 Φασματοσκοπικές και φυσικοχημικές μέθοδοι – Οργανολογία	38
2.3 Σύνθεση υποκαταστατών	39

2.3.1	Σύνθεση της 4'-(4-μεθυλφαινυλ)-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (mptpy)	39
2.3.2	Σύνθεση της 4'-[4-(βρωμομεθυλ)φαινυλ]-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (bromomptpy)	40
2.3.3	Σύνθεση του διαιθυλ 2-(4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)βενζυλ)-2-ακεταμιδομηλονικού εστέρα (deambtpy)	40
2.3.4	Σύνθεση του 3-[4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)φαινυλ]-2-αμινοπροπανικού οξέος (D,L-τερπυριδινυλ-φαινυλαλανίνη, Phe-tpy)	41
2.4	Σύνθεση συμπλόκων	41
2.4.1	Σύνθεση συμπλόκων του λευκόχρυσου Pt ^{II}	41
2.4.1.1	Σύνθεση του [Pt(deambtpy)Cl]Cl	41
2.4.1.2	Σύνθεση του [Pt(Phe-tpy)Cl]Cl	42
2.4.2	Σύνθεση συμπλόκων του παλλαδίου Pd ^{II}	42
2.4.2.1	Σύνθεση του [Pd(deambtpy)Cl]Cl	42
2.4.2.2	Σύνθεση του [Pd(Phe-tpy)Cl]Cl	43
3	Αποτελέσματα - Συζήτηση	47
3.1	Σύνθεση υποκαταστατών και συμπλόκων	47
3.1.1	Σύνθεση υποκαταστατών	47
3.1.2	Σύνθεση των συμπλόκων	50
3.2	Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός υποκαταστατών	52
3.2.1	Απόδοση των σημάτων ¹ H NMR των υποκαταστατών.	52
3.2.1.1	Απόδοση των σημάτων ¹ H NMR της 4'-(4-μεθυλφαινυλ)-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (mptpy)	52
3.2.1.2	Απόδοση των σημάτων ¹ H NMR της 4'-[4-(βρωμομεθυλ)φαινυλ]-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (bromomptpy)	53
3.2.1.3	Απόδοση των σημάτων ¹ H NMR του διαιθυλ 2-[4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)βενζυλ]-2-ακεταμιδομηλονικού εστέρα (deambtpy)	55

3.2.1.4	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του 2-αμινο-3-[4-((2,2':6',2''-τερπυριδινυλ)-4'-υλ)φαινυλο]προπανικού οξέος (Phe-try)	57
3.2.2	Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των υποκαταστατών	58
3.2.2.1	Απόδοση της κορυφής HR-ESI-MS της deambtry	58
3.2.2.2	Απόδοση της κορυφής ESI-MS της Phe-try	59
3.3	Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[\text{M}(\text{deambtry})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	60
3.3.1	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR των συμπλόκων (1) και (2) της μορφής $[\text{M}(\text{deambtry})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	60
3.3.1.1	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (1)	60
3.3.1.2	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (2)	63
3.3.2	Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων (1) και (2) της μορφής $[\text{M}(\text{deambtry})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	64
3.4	Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[\text{M}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	65
3.4.1	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR των συμπλόκων (3) και (4) της μορφής $[\text{M}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	66
3.4.1.1	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (3)	66
3.4.1.2	Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (4)	72
3.4.2	Απόδοση των κορυφών ESI-MS των συμπλόκων (3) και (4) της μορφής $[\text{M}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)	74
3.5	Εξάρτηση της χημικής μετατόπισης των πρωτονίων των συμπλόκων (1) και (3) του λευκόχρυσου από την συγκέντρωση	75
	Συμπεράσματα	80
	Βιβλιογραφία	82

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και η μελέτη νέων υποκατεστημένων τερपुरιδινών (try) και των συμπλόκων τους με Pt^{II} και Pd^{II} .

Έχει αποδειχθεί ότι σύμπλοκα του Pt^{II} με try εμφανίζουν σημαντική αντικαρκινική δραστικότητα που σχετίζεται με έναν συνδυασμένο μηχανισμό, αλληλεπίδρασης της τερपुरιδίνης με τις βάσεις του DNA και σχηματισμού δεσμού ένταξης με μονολειτουργικό τρόπο μέσω της ελεύθερης θέσης στη σφαίρα ένταξης του λευκόχρυσου με το N7 της γουανίνης. Η φύση της τερपुरιδίνης αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αλληλεπίδραση με το DNA. Υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μέσω παρεμβολής από το αρωματικό σύστημα της try ή αλληλεπιδράσεις από τις χαρακτηριστικές ομάδες υποκατεστημένων try στις αύλακες του DNA με δεσμούς υδρογόνου κλπ. Έτσι συνθέσαμε και χαρακτηρίσαμε για πρώτη φορά δύο υποκατεστημένες τερपुरιδίνες, τον διαιθυλ 2-(4-([2,2':6',2''-τερपुरιδιν]-4'-υλ)βενζυλ)-2-ακεταμιδομηλονικό εστέρα (deambtry) και το υδρολυμένο παράγωγό του, το 3-(4-([2,2':6',2''-τερपुरιδιν]-4'-υλ)φαινυλ)-2-αμινοπροπανικό οξύ (D,L-τερपुरιδινυλ-φαινυλαλανίνη, Phe-try). Το τελευταίο συνδυάζει τα χαρακτηριστικά ενός εκτεταμένου αρωματικού συστήματος κατάλληλου για αρωματικές αλληλεπιδράσεις τύπου stacking και ενός αμινοξικού άκρου κατάλληλου για την δημιουργία δεσμών υδρογόνου.

Για τον λόγο αυτόν, λοιπόν, χρησιμοποιήσαμε την Phe-try αλλά και τον εστέρα της deambtry, ως υποκαταστάτες, για να συνθέσουμε, να χαρακτηρίσουμε και να μελετήσουμε τα σύμπλοκά τους με Pt^{II} και Pd^{II} .

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν η τροποποιημένη τερपुरιδίνη 3-(4-([2,2':6',2''-τερपुरιδιν]-4'-υλ)φαινυλ)-2-αμινοπροπανικό οξύ (D,L-τερपुरιδινυλ-φαινυλαλανίνη, Phe-try) και ο εστέρας της διαιθυλ 2-(4-([2,2':6',2''-τερपुरιδιν]-4'-υλ)βενζυλ)-2-ακεταμιδομηλονικό εστέρα (deambtry). Ακόμη συντέθηκαν τα σύμπλοκά τους με Pt^{II}, [Pt(Phe-try)Cl]Cl και [Pt(deambtry)Cl]Cl, και με Pd^{II}, [Pd(Phe-try)Cl]Cl και [Pd(deambtry)Cl]Cl. Τα σύμπλοκα αυτά, χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία NMR και HR-ESI-MS και αποδόθηκαν επίπεδες τετραγωνικές δομές με τριδοντική ένταξη των υποκαταστατών Phe-try και deambtry σε όλες τις περιπτώσεις.

Τα σύμπλοκα [Pt(Phe-try)Cl]Cl και [Pt(deambtry)Cl]Cl έδειξαν να δημιουργούν νανοδομές σε διάλυμα (nanoaggregates) που καθοδηγούνται από την ελκτική μεταλλοφιλική αλληλεπίδραση των ατόμων του Pt^{II} και ενισχύονται από το φαινόμενο stacking των αρωματικών δακτυλίων του τερपुरιδινικού σκελετού.

Συσχέτιση των νανοδομών αυτών με φάσματα ορατού, φθορισμό, καθώς και οι βιολογικές ιδιότητες των συμπλόκων, θα αποτελέσουν αντικείμενο μελετών στο εγγύς μέλλον.

Abstract

In this thesis, the modified terpyridine 3-(4-([2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yl)phenyl)-2-aminopropanoic acid (D,L-terpyridinyl-phenylalanine, Phe-tpy) and its ester diethyl 2-(4-([2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yl)benzyl)-2-acetamidomalonate (deambtpy) were synthesized and characterized. Their complexes with Pt^{II}, [Pt(Phe-tpy)Cl]Cl and [Pt(deambtpy)Cl]Cl, and with Pd^{II}, [Pd(Phe-tpy)Cl]Cl and [Pd(deambtpy)Cl]Cl, were also synthesized. These complexes were characterized with NMR and HR-ESI-MS spectroscopy and square planar structures with tridentate coordination of the ligands Phe-tpy and deambtpy were attributed in all cases.

[Pt(Phe-tpy)Cl]Cl and [Pt(deambtpy)Cl]Cl complexes indicated a formation of nanoaggregates in solution guided by attractive metallophilic interactions between Pt^{II} atoms and enhanced by the aromatic stacking of the terpyridine backbone rings.

Correlation of those nanoaggregates with UV/Vis spectra and fluorescence, as well as the biological properties of the complexes, will be the subject of studies in the near future.

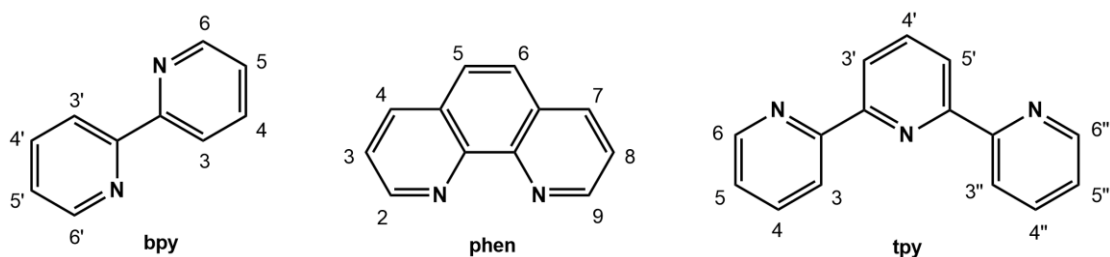
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Εισαγωγή

1 Εισαγωγή

1.1 Τερπυριδίνες

Η υπερμοριακή χημεία μπορεί να προσδιοριστεί ως η χημεία πέρα του μορίου που βασίζεται σε οργανωμένες οντότητες μεγαλύτερης πολυπλοκότητας, οι οποίες προκύπτουν από τη σύνδεση δύο ή περισσότερων χημικών ειδών που συγκρατούνται από διαμοριακές δυνάμεις [1]. Τέτοιες δυνάμεις αναπτύσσονται ανάμεσα σε υποκαταστάτες συμπλόκων σχηματίζοντας υπερμοριακά συγκροτήματα ή ανάμεσα σε οργανικά μόρια και μεταλλικά ιόντα σχηματίζοντας υπερμοριακές δομές. Διαμοριακές δυνάμεις που αναπτύσσονται ανάμεσα σε σύμπλοκα με αρωματικούς υποκαταστάτες οδηγούν σε υπερμοριακές δομές συσσώρευσης. Τέτοια είναι χηλικά σύμπλοκα που προέρχονται από N-ετεροαρωματικούς υποκαταστάτες, κυρίως βασισμένοι στη 2,2'-διπυριδίνη, στην 1,10-φαινανθρολίνη και στη 2,2':6',2''-τερπυριδίνη (Εικόνα 1.1), τα οποία έχουν γίνει ένα διαρκώς διευρυνόμενο συνθετικό και δομικό πεδίο έρευνας.



Εικόνα 1.1. Δομές της 2,2'-διπυριδίνης (bpy), της 1,10-φαινανθρολίνης (phen) και της 2,2':6',2''-τερπυριδίνης (tpy).

Πριν από περίπου 90 χρόνια, ο Morgan και ο Burstall απομόνωσαν για πρώτη φορά την tpy μέσω μιας διαδικασίας κατά την οποία η πυριδίνη θερμαινόταν (340 °C) παρουσία άνυδρου FeCl₃ μέσα σε αυτόκλειστο (50 atm) για 36 h [2, 3]. Από την πρωτοποριακή αυτή ανακάλυψη, η χημεία της τερπυριδίνης δεν μελετήθηκε ιδιαίτερα για σχεδόν 60 χρόνια και από εκεί και έπειτα οι μοναδικές της ιδιότητες χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή υπερμοριακών συγκροτημάτων. Οι τερπυριδίνες και τα δομικά της ανάλογα έχουν κερδίσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες ως λειτουργικά πρότυπα στους τομείς της υπερμοριακής χημείας, της χημείας ένταξης αλλά και στον τομέα της επιστήμης των υλικών [4, 5].

Το μόριο της 2,2':6',2''-τερπυριδίνης (Εικόνα 1.1, trp) περιλαμβάνει τρία άτομα αζώτου και για το λόγο αυτό μπορεί να δρα ως τριδοντικός υποκαταστάτης [6, 7]. Η πλούσια χημεία ένταξης και η υψηλή συγγένεια δέσμευσης της τερπυριδίνης με διάφορα ιόντα μετάλλων μετάπτωσης αλλά και σπανίων γαιών, σε συνδυασμό με τις αξιοσημείωτες οξειδοαναγωγικές και φωτοφυσικές ιδιότητές τους, έχουν συμβάλλει στη δημιουργία ποικίλων συμπλόκων με πληθώρα δυνητικών εφαρμογών. Εξαιτίας των φωτοχημικών, των ηλεκτροχημικών, των καταλυτικών και των μαγνητικών τους ιδιοτήτων, τα σύμπλοκα των τερπυριδινών μελετήθηκαν για ένα ευρύ φάσμα πιθανών εφαρμογών, οι κυριότερες από τις οποίες είναι οι εξής:

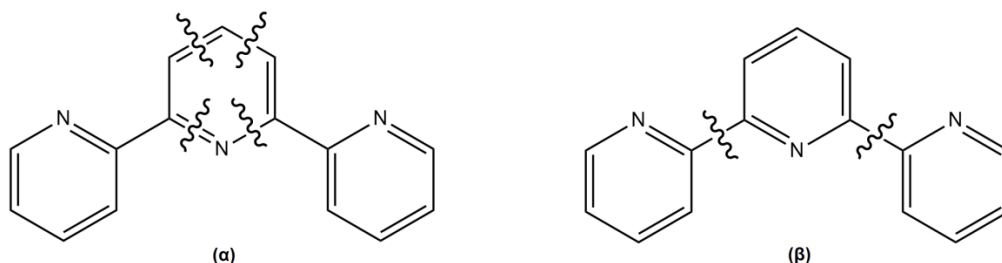
- Τα φωτοβολταϊκά στοιχεία [8, 9], τα ηλεκτροχημικά στοιχεία εκπεμπόμενου φωτός (light-emitting electrochemical cells, LECs) [10, 11], οι οργανικοί δίοδοι εκπεμπόμενου φωτός (organic light-emitting diodes, OLEDs) [12, 13] και τα μη γραμμικά οπτικά υλικά (non-linear optical materials) [14].
- Τα πολυοξομεταλλικά σύμπλοκα της τερπυριδίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φωτοαισθητήρες ή ηλεκτροχημικοί αισθητήρες [15].
- Οι βιολογικές και φαρμακευτικές τους εφαρμογές, ως δραστικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες [16-20].

Περαιτέρω, η καταλυτική δράση των τερπυριδινών και των συμπλόκων τους με μέταλλα μετάπτωσης έχει χρησιμοποιηθεί σε οργανικές αντιδράσεις [21, 22], όπως ο σχηματισμός απλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα [23], η αιθεροποίηση [24], η οξείδωση αλκοολών ή αιθέρων [25], η κυκλοπροπανοποίηση [26], η εποξείδωση [27], η καταλυόμενη από Cu^I κυκλοπροσθήκη αλκυλίου-αζιδίου [28], η υδροσιλυλίωση [29] και ο ελεγχόμενος πολυμερισμός μέσω ριζών [30]. Επιπροσθέτως, τα δις τερπυριδινικά σύμπλοκα του Ru^{II} έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φωτοκαταλυτική διάσπαση του νερού [31].

1.2 Τρόποι σύνθεσης τερπυριδινών

Γενικά υπάρχουν δύο βασικές συνθετικές προσεγγίσεις για τις τερπυριδίνες: α) η σύνθεση δακτυλίου και β) η διασταυρούμενη σύζευξη (Εικόνα 1.2). Η μέθοδος σύνθεσης δακτυλίου εξακολουθεί να είναι μια κοινή και γενική στρατηγική, ειδικά για τη σύνθεση των 4'-αρυλ-υποκατεστημένων τερπυριδινών,

των λεγόμενων τερपुरιδινών τύπου Kröhnke. Λόγω της απλότητας και της αποτελεσματικότητάς τους, οι σύγχρονες διεργασίες διασταυρούμενης σύζευξης καταλυόμενες από Pd^0 , έχουν γίνει πρόσφατα μια ευέλικτη εναλλακτική έναντι των μάλλον παραδοσιακών μεθόδων σύνθεσης δακτυλίου.



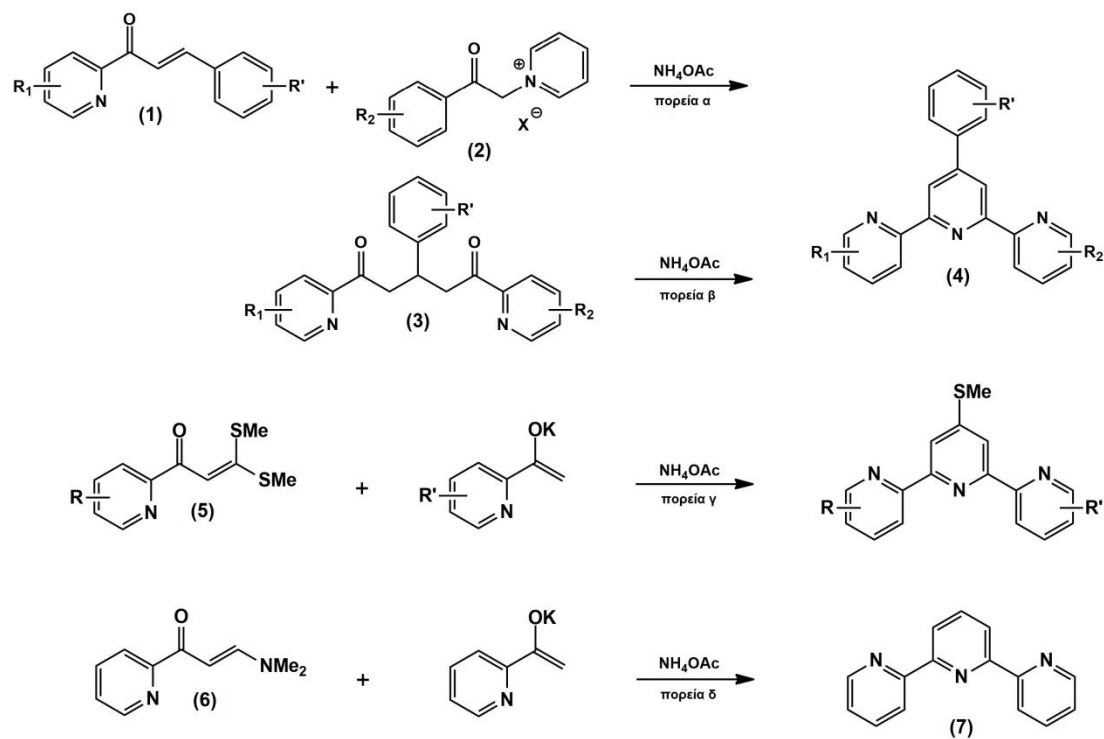
Εικόνα 1.2. Οι δύο τρόποι σχηματισμού τερपुरιδίνης: (α) μέθοδος σύνθεσης δακτυλίου και (β) οι αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης.

1.2.1 Σύνθεση δακτυλίου

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί διάφορες νέες στρατηγικές σύνθεσης δακτυλίου για τερपुरιδίνες, βασισμένες στις παραδοσιακές τύπου Hantsch [32] και τύπου Tschitschibabin [33] συνθέσεις πυριδινικών παραγώγων. Το Σχήμα 1.1 απεικονίζει τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες πορείες σήμερα. Η πιο κοινή μέθοδος σύνθεσης δακτυλίου 4'-υποκατεστημένων τερपुरιδινών (**4**) είναι η ευρέως γνωστή συμπύκνωση Kröhnke (πορεία α), η οποία περιλαμβάνει τη σύνθεση N-ετεροπυριδινικών αλάτων (**2**) ($\text{X}^- = \text{Br}^-$ ή I^-) μέσω μιας αντίδρασης Ortoleva-King [34] και εν συνεχεία τη συμπύκνωση αμμωνίας με μια ενόλη (**1**), η οποία παρασκευάστηκε μέσω αλδολικής συμπύκνωσης της 2-ακετυλπυριδίνης με μια ετεροαρωματική αλδεΐδη [35, 36]. Εναλλακτικά, 1,5-δικετόνες (**3**) μπορούν να παρασκευαστούν, μέσω των διαδοχικών αντιδράσεων αλδολικής συμπύκνωσης και προσθήκης Michael, ακολουθούμενες από κλείσιμο δακτυλίου με μια κατάλληλη πηγή αζώτου (πορεία β) [37,38]. Το πρωτόκολλο Kröhnke καθιστά δυνατή τη σύνθεση συμμετρικών ($\text{R}_1 = \text{R}_2$) και ασύμμετρων ($\text{R}_1 \neq \text{R}_2$) τερपुरιδινών σε μέτριες έως καλές αποδόσεις.

Εναλλακτικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση των τερपुरιδινών μέσω σύνθεσης δακτυλίου είναι: α) η μέθοδος της α-οξοκέτο διθειοακετάλης (**5**) που εισήγαγε ο Potts [35] (πορεία γ) και β) η μέθοδος Jameson [39], η οποία περιλαμβάνει τη συμπύκνωση μιας N,N-διμεθυλαμινόνης (**6**) με το ενολικό άλας της 2-ακετυλπυριδίνης (πορεία δ). Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των μεθόδων,

όσον αφορά τη προσιτή δομική ποικιλομορφία, τις καθιστούν λίγοτερο ελκυστικές από τη μέθοδο Kröhnke, καθώς η τελευταία εξακολουθεί να είναι η πλέον αποτελεσματικότερη για τη σύνθεση της μητρικής 2,2':6',2''-τερπυριδίνης (**7**).

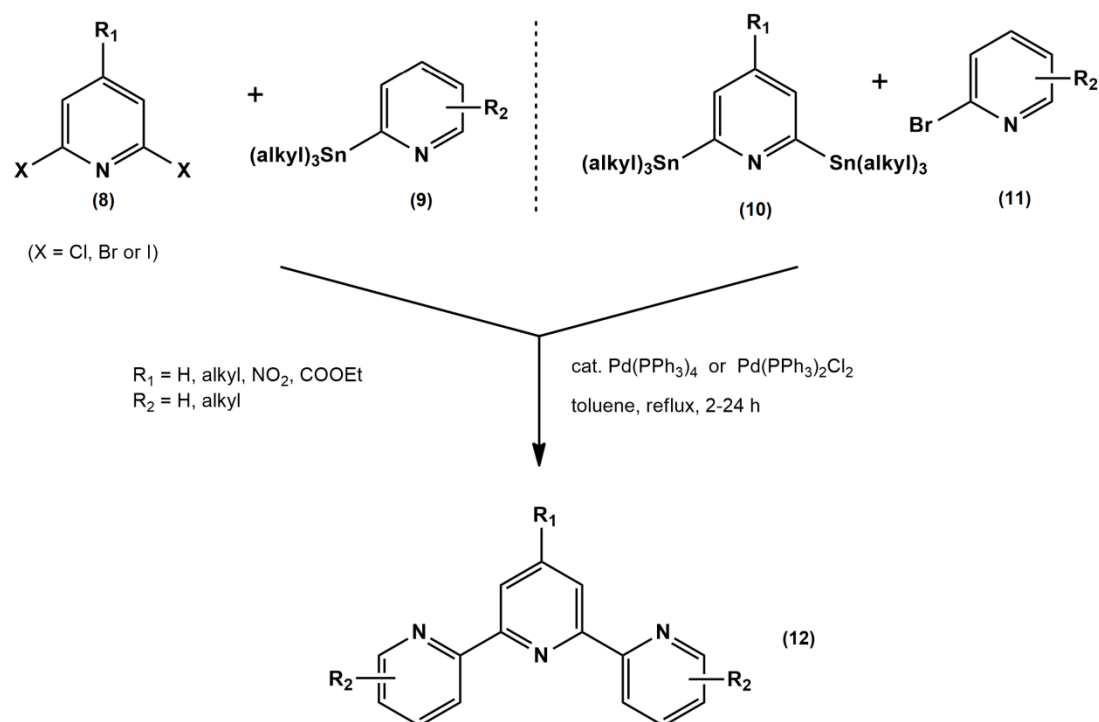


Σχήμα 1.1. Γενικές μέθοδοι σύνθεσης δακτυλίου: η συμπύκνωση Kröhnke (πορείες α και β), η μεθοδολογία του Potts (πορεία γ) και το πρωτόκολλο Jameson (πορεία δ).

1.2.2 Διασταυρούμενη σύζευξη

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι «καθοδηγούμενες» αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης, ως κατάλληλα εργαλεία για την κατασκευή του λειτουργικού πυρήνα τργ, έχουν γίνει επίκεντρο για τους χημικούς που ασχολούνται με τη σύνθεση. Οι παραδοσιακές μεθοδολογίες, όπως η διασταυρούμενη σύζευξη των οργανοθεικών ενώσεων [40] ή των λιθιοπυριδινών με CuCl_2 [41], υστερούν σε αποδόσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις και σε κατευθυντικότητα. Επιπλέον, οι συνθέσεις συχνά περιλαμβάνουν ακραίες συνθήκες αντίδρασης και συνεπώς πολλές λειτουργικές ομάδες δεν είναι ανθεκτικές. Αντίθετα, οι σύγχρονες αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης, που καταλύονται από Pd^0 συνδυάζουν την επιθυμητή αποτελεσματικότητα και απλότητα με ελεγχόμενες δυνατότητες υποκατάστασης. Η πρωτοποριακή έρευνα στον τομέα αυτό τιμήθηκε το 2010 με Νόμπελ Χημείας [42]. Οι αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki [43],

Negishi [44] και Stille [45] βασίζονται όλες σε ένα καταλυτικό κύκλο $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ και συγκεκριμένα η τελευταία έχει γίνει μια δημοφιλής πορεία για τη σύνθεση τερπυριδινών για τους εξής λόγους: α) την καθολική αρχή της ως δομικό στοιχείο, β) την προσβασιμότητά της σε πολλαπλά προϊόντα και γ) την καλά κατευθυνόμενη δυνατότητά της σε σχεδόν κάθε επιθυμητή θέση.

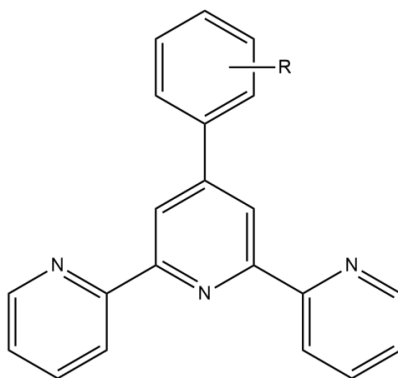


Σχήμα 1.2. Σύνθεση υποκαταστημένων 2,2':6',2''-τερπυριδινών μέσω των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης Stille.

2,2':6',2''-Τερπυριδίνες, λειτουργικά υποκατεστημένες στον κεντρικό και/ή στους εξωτερικούς δακτυλίους **(12)**, είναι δυνατόν να αποκτηθούν σε εξαιρετικές αποδόσεις χρησιμοποιώντας κατάλληλες 2,6-διαλοπυριδίνες **(8)**, ως κεντρικά δομικά στοιχεία, οι οποίες αντιδρούν με 2-τριαλκυλστανυλπυριδίνες **(9)** και έναν καταλύτη Pd^0 σε τολουόλιο υπό reflux για τουλάχιστον 24 h (Σχήμα 1.2, πορεία α) [46, 47]. Εναλλακτικά, μπορεί να πραγματοποιηθεί η σύνθεση μέσω της διαδικασίας διασταυρούμενης σύνθεσης Stille χρησιμοποιώντας 2,6-δισ(τριμεθυλστανυλ)πυριδίνες **(10)**, ως κεντρικό δακτύλιο και σύζευξη αυτών με τις αντίστοιχες 2-βρωμοπυριδίνες **(11)** (Σχήμα 1.2, πορεία β) [48].

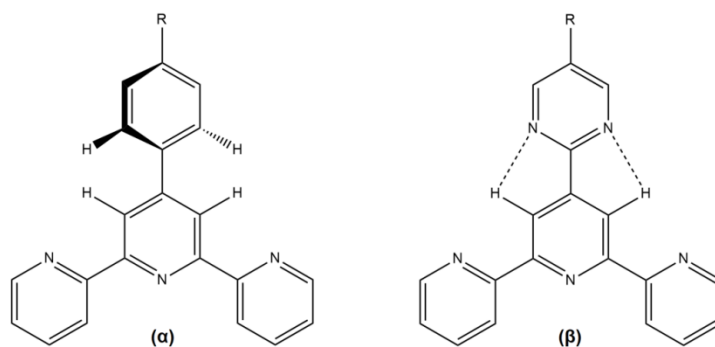
1.2.3 2,2':6',2''-Τερपुरιδίνες τύπου Kröhnke

4'-Αρυλ- και 4'-ετεροαρυλ-2,2':6',2''-τερपुरιδίνες μπορούν να παρασκευαστούν εύκολα μέσω των μεθοδολογιών σύνθεσης δακτυλίου σύμφωνα με τον Kröhnke (Σχήμα 1.1, πορεία α και β) και μέχρι σήμερα έχει αναφερθεί μια μεγάλη ποικιλία τερपुरιδινών τύπου Kröhnke, εφαρμόζοντας το παραδοσιακό πρωτόκολλο αντιδράσεων [36] ή μία από τις μοντέρνες παραλλαγές [49-51]. Οι 4'-φαινυλ-2,2':6',2''-τερपुरιδίνες με δραστικές λειτουργικές ομάδες στον φαινυλικό δακτύλιο (Εικόνα 1.3) είναι υψίστης σημασίας για τη δημιουργία πολυπλοκότερων δομών όπως συστημάτων με εκτεταμένο συζυγιακό φαινόμενο.



Εικόνα 1.3. Η τερपुरιδίνη τύπου Kröhnke.

Στις τερपुरιδίνες τύπου Kröhnke, ο φαινυλικός και ο κεντρικός πυριδινικός δακτύλιος στρέφονται κατά μέσο όρο περίπου 20-30° εξαιτίας της απωστικής αλληλεπίδρασης των γειτονικών πρωτονίων (Εικόνα 1.4) [52]. Τα μόρια δεν είναι επίπεδα σε σχέση με το τερπυδικό τμήμα και τον φαινυλικό δακτύλιο και έτσι υπάρχουν αναντιστοιχίες μεταξύ των γεωμετριών στη βασική και στη διεγερμένη κατάσταση. Το αποτέλεσμα είναι να ελαχιστοποιείται ο απεντοπισμός φορτίου μέσω των π τροχιακών, πράγμα που είναι αρνητικό για τη βελτίωση των φωτοφυσικών τους ιδιοτήτων [53].



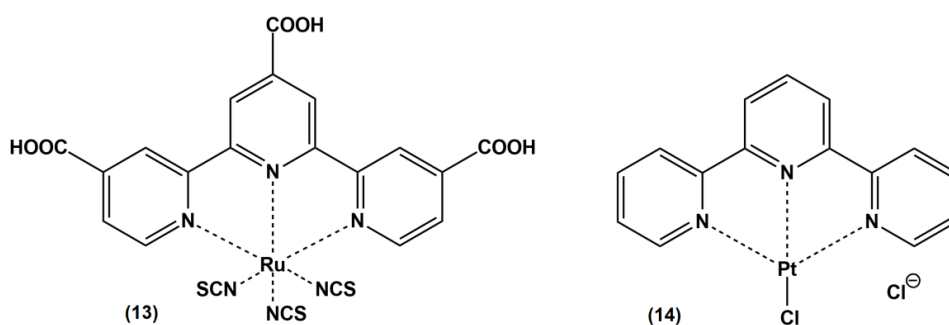
Εικόνα 1.4. (α) Μη επίπεδες τερπυριδίνες τύπου Kröhnke και (β) επίπεδες 4'-(πυριμιδιν-2-υλ)-2,2':6',2''-τερπυριδίνες.

1.3 Σύμπλοκα τερπυριδινών με στοιχεία μετάπτωσης

Στη δεκαετία του 1930, ο Morgan και ο Burstall ανέφεραν το πρώτο σύμπλοκο το οποίο περιείχε ένα μεταλλικό ιόν μετάπτωσης μαζί με έναν τερπυριδινικό υποκαταστάτη και συγκεκριμένα το $[\text{Fe}(\text{tpy})_2]^{2+}$ ($\text{tpy} = 2,2':6',2''$ -τερπυριδίνη) [2, 3]. Από τότε, μια τεράστια ποικιλία συμπλόκων στα οποία τερπυριδινικοί υποκαταστάτες εντάσσονται σε μεταλλικά ιόντα των στοιχείων μετάπτωσης αλλά και μεταλλικά ιόντα λανθινιδίων και ακτινιδίων, έχουν δημοσιευτεί, από απλά μονοπυρηνικά είδη, μέχρι πολυπυρηνικά μακρομόρια.

Παρόλο που τα σύμπλοκα των στοιχείων μετάπτωσης της πρώτων σειρών και των ακτινιδίων μπορούν να παρουσιάσουν κάποιες ιδιομορφίες, τα αντίστοιχα σύμπλοκα με τα βαρύτερα στοιχεία μετάπτωσης και το Eu^{III} έχουν μελετηθεί σαφώς εκτενέστερα. Πιο συγκεκριμένα, σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων d^6 (π.χ. Fe^{II} , Ru^{II} , Os^{II}), d^8 (όπως ο Pt^{II}) και d^{10} (όπως ο Zn^{II}) βρίσκονται στο προσκήνιο τρεχουσών ερευνών. Η γεωμετρία των συμπλόκων ποικίλει και εξαρτάται από το μεταλλικό ιόν. Η οκταεδρική διαμόρφωση (έστω και παραμορφωμένη) αποτελεί το πιο κοινό μοτίβο είτε υπάρχουν δύο τερπυριδίνες ως υποκαταστάτες, είτε μία, συνοδευόμενη από άλλους υποκαταστάτες συνδεδεμένους στο μεταλλικό κέντρο. Επίσης, γνωστά είναι και τριγωνικά διπυραμιδικά και επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα με το μεταλλικό κέντρο να είναι Cu^{II} , Pd^{II} , Pt^{II} , Au^{III} κ.ά.. Τα λανθανίδια και τα ακτινίδια, εξαιτίας των f τροχιακών τους, μπορούν να συνδεθούν με τρία μόρια τερπυριδίνης σχηματίζοντας εννέα δεσμούς ένταξης. Η σταθερότητα και οι πλούσιες φωτοχημικές και ηλεκτροχημικές ιδιότητες των συμπλόκων αυτών μπορούν να βρουν εφαρμογή σε

τομείς όπως η κατάλυση, οι βιοεπιστήμες και η οπτοηλεκτρονική. Δύο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα των συμπλόκων αυτών είναι η «μαύρη χρωστική» **(13)**, που χρησιμοποιείται ευρέως σαν φωτοευαίσθητοποιητής σε φωτοβολταϊκά στοιχεία με χρωστική ουσία (dye-sensitized solar cells, DSSCs) [54] και το μονοτερπυριδινικό σύμπλοκο Pt^{II} **(14)**, ένα πολλά υποσχόμενο αντικαρκινικό σύμπλοκο [19] και τα οποία φαίνονται στην Εικόνα 1.5.



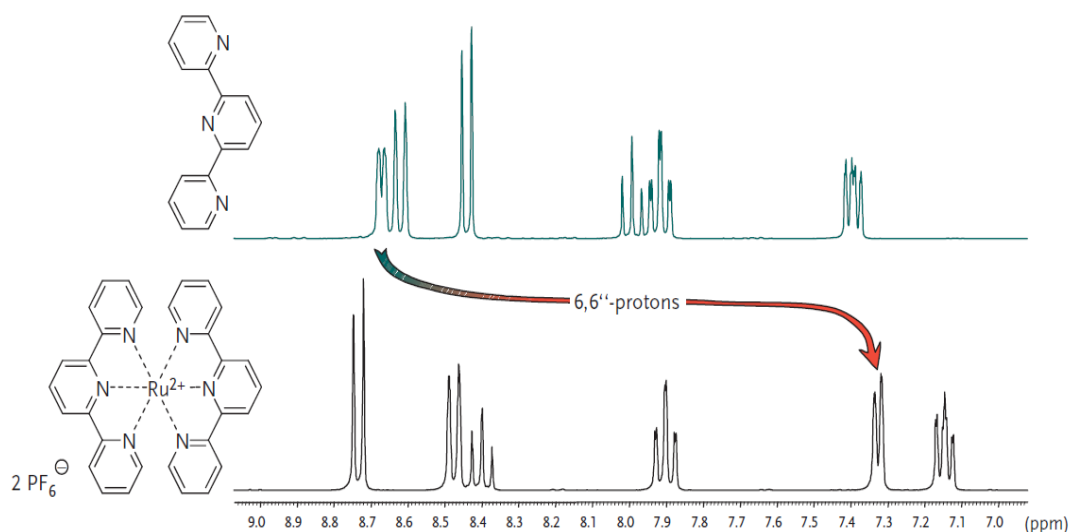
Εικόνα 1.5. Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα **(13)** και **(14)**.

1.3.1 Φάσματα 1H NMR συμπλόκων τερπυριδίνης

Για τα διαμαγνητικά σύμπλοκα, η φασματοσκοπία 1H NMR μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα εργαλείο χαρακτηρισμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις το σήμα των πρωτονίων 6,6'' του ελεύθερου υποκαταστάτη και του ενταγμένου παρουσιάζει σημαντική μετατόπιση. Συνήθως μετατοπίζονται σε χαμηλότερα πεδία (downfield), λόγω απόσυρσης ηλεκτρονιακής πυκνότητας από τα άτομα N προς το μέταλλο. Όμως δεν είναι πάντα έτσι. Για παράδειγμα (Εικόνα 1.6) σε ένα οκταεδρικό σύμπλοκο οι υποκαταστάτες είναι κάθετοι μεταξύ τους. Αποτέλεσμα της διευθέτησης αυτής είναι τα πρωτόνια 6,6'' να βρίσκονται εκατέρωθεν από το επίπεδο του κεντρικού δακτυλίου του άλλου υποκαταστάτη και εξαιτίας της αλληλεπίδρασης αυτής να μετατοπίζονται σε υψηλότερο πεδίο (upfield) κατά τη συμπλοκοποίηση. Γενικότερα και τα υπόλοιπα πρωτόνια εμφανίζουν κάποιες, αλλά λιγότερα έντονες, μετατοπίσεις όταν συγκρίνονται με τον ελεύθερο υποκαταστάτη.

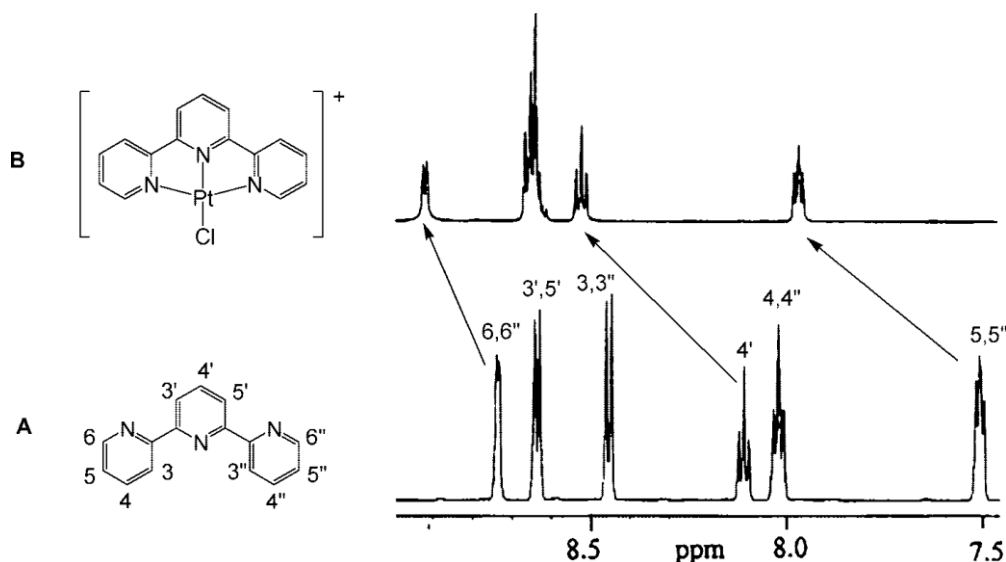
Εκτός από την επίδραση που οφείλεται στη ένταξη στο μέταλλο, το χημικό περιβάλλον των πρωτονίων είναι διαφορετικό σε σχέση με εκείνο του ελεύθερου υποκαταστάτη και αυτό οφείλεται στο προσανατολισμό των ατόμων αζώτου πριν και μετά την ένταξη στο μέταλλο. Στον ελεύθερο υποκαταστάτη τα άτομα αζώτου

κατέχουν έναν συνολικό *anti* προσανατολισμό, αλλά στα σύμπλοκα ο συνολικός *syn* προσανατολισμός είναι απαραίτητος ώστε να πραγματοποιηθεί η τριδοντική N-ένταξη [55].



Εικόνα 1.6. Η αρωματική περιοχή των φασμάτων ^1H NMR του υποκαταστάτη tryp (πάνω) και του συμπλόκου $[\text{Ru}(\text{tryp})_2]^{2+}$ (κάτω).

Για τα τετραγωνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου (II), στο φάσμα ^1H NMR τα τερπυριδινικά πρωτόνια εμφανίζουν συνήθως έξι σήματα συντονισμού μεταξύ των 7,8 και 9,0 ppm περίπου, ως τρεις διπλές και τρεις τριπλές κορυφές. Κατά την συμπλοκοποίηση, τα πρωτόνια 6, 6'' μετατοπίζονται προς χαμηλότερα πεδία (downfield) σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη λόγω της επίδρασης του μετάλλου (Εικόνα 1.7). Η χημική αυτή μετατόπιση είναι δε ιδιαίτερα ευαίσθητη ως προς τη φύση του τέταρτου υποκαταστάτη, για παράδειγμα, όταν αυτός είναι χλώριο η μεταβολή στη χημική μετατόπιση είναι μεγαλύτερη από εκείνη όταν είναι υποκαταστάτης που περιέχει άτομο-δότη άζωτο. Επίσης, παρατηρούνται μετατοπίσεις μικρότερης έντασης και για τα υπόλοιπα πρωτόνια του τερπυριδινικού σκελετού [19].



Εικόνα 1.7 Η αρωματική περιοχή των φασμάτων ^1H NMR (A) της τερπυριδίνης και (B) του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ σε DMSO- d_6 .

1.4 Τερπυριδιδικά μεταλλικά σύμπλοκα με βιολογική δραστηριότητα

Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για σύμπλοκα μετάλλων των στοιχείων μετάπτωσης, τα οποία μπορούν να συνδεθούν με βιομόρια σε συγκεκριμένες θέσεις με ασθενή και αντιστρεπτό τρόπο. Τέτοια σύμπλοκα μπορούν είτε να δρουν ως παρεμβολείς (intercalators) μεταξύ των βάσεων του DNA είτε να δεσμεύονται σε ένζυμα, για παράδειγμα, και να αναστέλλουν κάποιες λειτουργίες τους [56-60]. Το cisplatin, παρότι δρα με τρόπο μη αντιστρεπτό, εξακολουθεί να είναι ένας από τους ισχυρότερους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [61, 62]. Οι παρεμβολείς είναι μικρά μόρια που περιέχουν ένα επίπεδο αρωματικό σύστημα και μπορούν να εισχωρούν ανάμεσα σε δύο διαδοχικές βάσεις του ίδιου κλώνου του DNA [63].

Ο S. Lippard και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που καθιέρωσαν τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα Pt^{II} , τα οποία περιείχαν έναν ετεροαρωματικό υποκαταστάτη, ως μεταλλο-παρεμβολείς του DNA [64]. Η ομάδα της J. Barton, μετέπειτα επέκτεινε το πεδίο αυτό στις τρεις διαστάσεις χρησιμοποιώντας οκταεδρικά σύμπλοκα, επιτρέποντας έτσι την στόχευση ειδικών θέσεων του DNA, αντιστοιχίζοντας το σχήμα, τη συμμετρία και τους υποκαταστάτες του μεταλλικού συμπλόκου με εκείνες του στόχου DNA [65]. Οι τριδοντικοί χηλικοί υποκαταστάτες, όπως οι 2,2':6',2''-τερπυριδίνες, μπορούν να σχηματίσουν με τον Pt^{II} σύμπλοκα που δρουν ως ισχυροί παρεμβολείς. Το 1978, ο S. Lippard πρότεινε ότι τα

μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II} μπορεί να αντιπροσωπεύουν νέους τύπους αντικαρκινικών ενώσεων λόγω της ικανότητάς τους να παρεμβάλλονται αποτελεσματικά στο DNA [66] καθιερώνοντας από τότε το πεδίο των κυτταροτοξικών ενώσεων που ονομάζονται μεταλλοπαρεμβολείς.

1.4.1 Παρεμβολή ανάμεσα στις βάσεις του DNA

Οι τρόποι με τους οποίους μπορεί ένα μόριο να αλληλεπιδράσει με το DNA είναι οι εξής: α) με ομοιοπολική σύνδεση (αλκυλιωτικά αντιδραστήρια) ή δεσμό ένταξης (σύμπλοκα του Pt^{II}), β) με ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση ή δεσμούς υδρογόνου και γ) με παρεμβολή. Η παρεμβολή συμβαίνει όταν ένα υπόστρωμα κατάλληλου μεγέθους και χημικής φύσης ταιριάζει μεταξύ δύο διαδοχικών βάσεων του DNA. Γενικά, τέτοια μόρια είναι επίπεδα πολυκυκλικά, αρωματικά συστήματα και έχουν μελετηθεί ως κυτταροτοξικές ενώσεις για την αναστολή της αντιγραφής του DNA σε ταχέως αναπτυσσόμενα καρκινικά κύτταρα, όπως στο λέμφωμα Hodgkin, τον όγκο Wilms, το σάρκωμα Ewing κλπ [67]. Για να επιτραπεί σε ένα μόριο να παρεμβάλλεται μεταξύ των βάσεων, το DNA ξετυλίγεται ώστε να ανοίξει δυναμικά ένα χώρο μεταξύ των διαδοχικών βάσεών του, γεγονός που προκαλεί τοπικές δομικές αλλαγές στον κλώνο του DNA, όπως επιμήκυνσή του, ή η μερική στροφή των βάσεων. DNA στο οποίο έχουν παρεμβληθεί τέτοια μόρια, παρουσιάζει αύξηση της θερμοκρασίας τήξης και μεταβολές στο μήκος του, όπως βρέθηκε σε πλασμιδιακό DNA [68]. Αυτές οι δομικές τροποποιήσεις μπορούν να οδηγήσουν σε λειτουργικές αλλαγές, συνήθως στην αναστολή των διαδικασιών της μεταγραφής, της αντιγραφής και της επιδιόρθωσης του DNA, γεγονός που καθιστά τους παρεμβολείς ισχυρούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Για τους λόγους αυτούς, οι παρεμβολείς DNA είναι συχνά εξαιρετικά καρκινογόνοι.

Η παρεμβολή μικρών μορίων στο DNA, τα οποία συσσωρεύονται (stacked) μεταξύ των βάσεων προτάθηκε από τον Lerman το 1961 για να εξηγήσει τη μεγάλη συγγένεια των επίπεδων χρωστικών ενώσεων με το DNA [63], όπως το Hoechst 33342 (Εικόνα 1.8). Όταν μια χρωστική παρεμβάλλεται στο DNA, τα μέγιστα στο φάσμα UV-vis θα μετατοπιστούν και θα εμφανιστούν οπτικά ενεργά κέντρα, που μελετώνται με κυκλικό διχρωισμό (CD). Για τη διαδικασία της παρεμβολής ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι ο ακόλουθος και συμβαίνει στα εξής στάδια: (α)

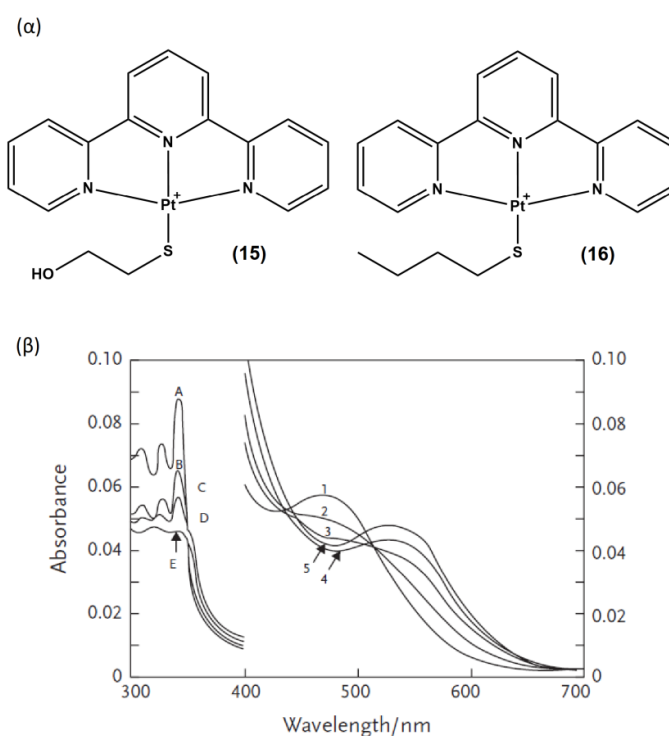
στο υδατικό ισοτονικό διάλυμα που βρίσκεται διαλυμένο το DNA, ο κατιονικός παρεμβολέας προσελκύεται ηλεκτροστατικά από τις φωσφορικές ομάδες, (β) αντικαθίστανται τα ιόντα Na^+ και Mg^{2+} , τα οποία πάντα περιβάλλουν το DNA (για να εξισορροπείται το φορτίο) και δημιουργείται ασθενής ηλεκτροστατική δέσμευση με την εξωτερική επιφάνεια του DNA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο παρεμβολέας να μπορεί να ολισθήσει στην υδρόφοβη περιοχή μεταξύ των βάσεων, μακριά από το υδρόφιλο εξωτερικό περιβάλλον του DNA [67].

1.4.1.1 Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα μετάλλων d^8 ως παρεμβολείς

Τη δεκαετία του 1970, ανακαλύφθηκε η ικανότητα των βαρύτερων d^8 μεταλλικών ιόντων μετάπτωσης (όπως τα Pt^{II} , Pd^{II} , Au^{III}) να σχηματίζουν σταθερά επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα με τερπυριδινικούς υποκαταστάτες. Μεταξύ αυτών, τα σύμπλοκα του Pt^{II} μελετήθηκαν εκτενώς λόγω των φωτοχημικών ιδιοτήτων τους [69-71]. Έτσι, ξεπρόβαλαν πιθανές εφαρμογές στα πεδία των χημειοαισθητήρων [72, 73] αλλά και της φωτοκατάλυσης [74, 75]. Σχετικά πρόσφατα, η βιολογική δράση των μονοτερπυριδινικών συμπλόκων Pt^{II} έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον [19].

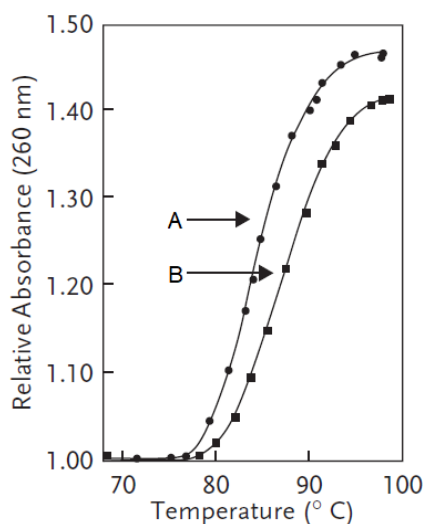
Από τις αρχές της κιάλας της δεκαετίας του 1970, ο S. Lippard και οι συνεργάτες του πρότειναν μία συμπεριφορά παρεμβολής για τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt^{II} , τα οποία είναι παρόμοια με τα μικρά μόρια των χρωστικών [64, 66]. Έτσι κατασκευάστηκε μία βιβλιοθήκη τέτοιων συμπλόκων, όπως το **(15)** και το **(16)** και επιβεβαιώθηκε η ικανότητά τους να παρεμβάλλονται (Εικόνα 1.8α). Τα σύμπλοκα αυτά δεν περιέχουν ευκίνητο υποκαταστάτη χλώριο, αλλά συνδέονται με μόρια που περιέχουν άτομο-δότη θείο. Η σύνδεση με δεσμό ένταξης των συμπλόκων αυτών με το DNA δε μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω του χημικά αδρανούς δεσμού Pt-S . Με άλλα λόγια οι θείο- υποκαταστάτες των συμπλόκων αυτών δεν συνιστούν «καλώς αποχωρούσες ομάδες», παραμένοντας συνδεδεμένοι στον λευκόχρυσο. Τα φάσματα απορρόφησης UV-vis του **(15)** με αυξανόμενες ποσότητες ct-DNA (ct: calf thymus, θύμος αδένας μόσχου), αποκάλυψαν αξιοσημείωτες μεταβολές, όπως ισχυρή μείωση στην ένταση των ταινιών στα 350 nm (υποχρωμία) και μετατόπιση προς το ερυθρό στις ταινίες στα 480 nm, κατά περίπου 70 nm, ενώ εμφανίστηκαν καλά καθορισμένα ισοσβεστικά

σημεία που δείχνουν ότι υπάρχει πλήρης μετατροπή των αντιδρώντων προς ένα μοναδικό προϊόν (Εικόνα 1.8β). Ακόμη, παρατηρήθηκε μια ισχυρή εξάρτηση των μετατοπίσεων αυτών από την συγκέντρωση του συμπλόκου, του DNA καθώς και της ιοντικής ισχύος του ρυθμιστικού διαλύματος ($I = [M^+]$). Γενικά, οι μετατοπίσεις προς το ερυθρό μπορούν να αποδοθούν στην παρεμβολή, ενώ η έντονη υποχρωμία αντιστοιχεί σε ηλεκτρονική αλληλεπίδραση μεταξύ δεσμευμένων μορίων και DNA [68].



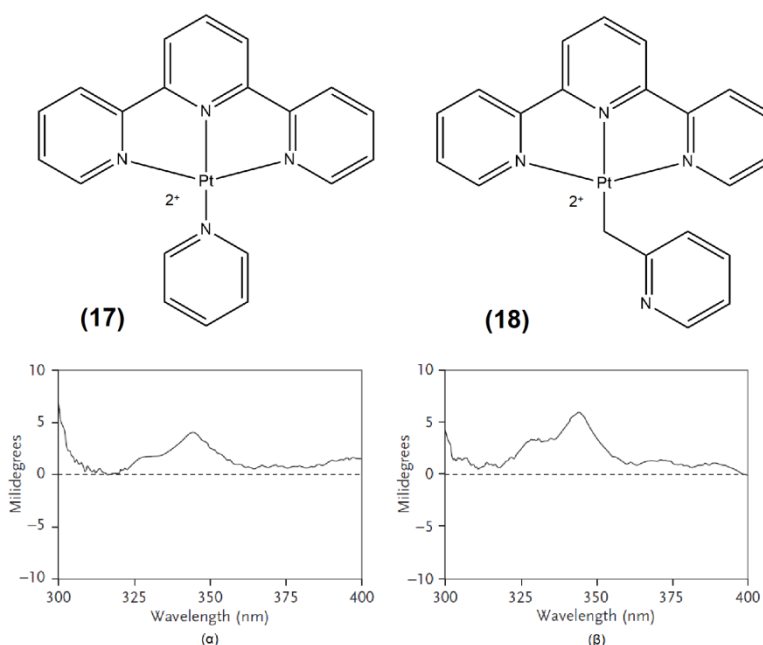
Εικόνα 1.8. (α) Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II} **(15)** και **(16)**. (β) Φάσματα απορρόφησης UV-vis του συμπλόκου **(15)** κατά την προσθήκη διαφόρων ποσοτήτων ct-DNA σε buffer Na₃PO₄ 1 mM με NaCl 3 mM σε pH 6,8. Στις καμπύλες A-E, η συγκέντρωση του **(15)** ήταν 6,97 μM και του DNA ήταν (A) 0, (B) 17, (C) 34, (D) 146 και (E) 303 μM. Στις καμπύλες 1-5, η συγκέντρωση του **(15)** ήταν 70,4 μM και του DNA ήταν (1) 0, (2) 97,7, (3) 189, (4) 356 και (5) 700 μM [64].

Κατά την εισχώρηση ενός παρεμβολέα στο DNA, αυτό ξετυλίγεται [76, 77], με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας τήξης (T_m), η οποία αναφέρεται στην μετατροπή του δίκλωνου, σε μονόκλωνο DNA, μέσω της θερμικής θραύσης των δεσμών υδρογόνου. Αυτή η διαδικασία θερμικής μετουσίωσης παρακολουθείται εύκολα από τις μεταβολές στην απορρόφηση στα 260 nm του DNA (Εικόνα 1.9).



Εικόνα 1.9. Καμπύλες θερμικής μετουσίωσης του ct-DNA 85 μM (A) και με 3,5 μM από το (15) (B) [64].

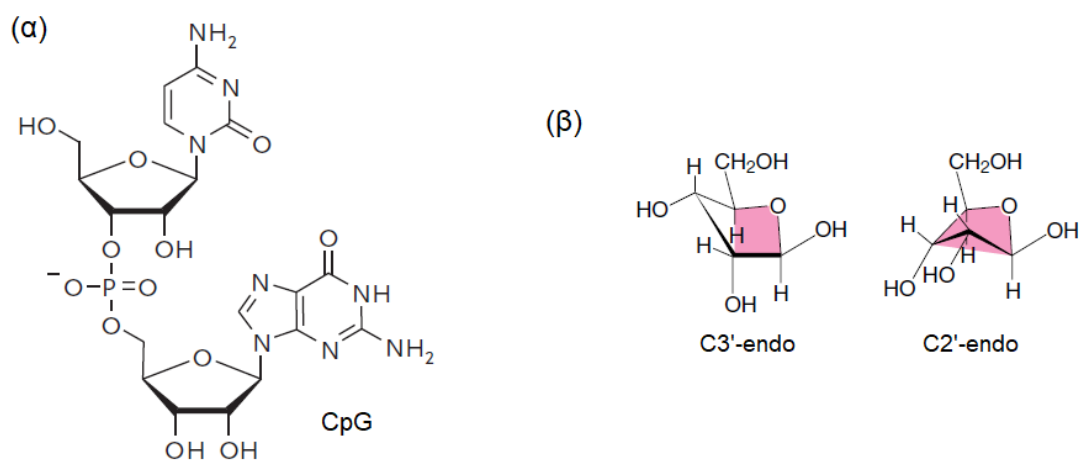
Τα φάσματα κυκλικού διχρωισμού εφαρμόστηκαν ως πρόσθετο εργαλείο για την επιβεβαίωση της παρεμβολής των μονοτερπυριδινικών συμπλοκών του Pt^{II} σε DNA: στην περιοχή 300-500 nm, τα σήματα Cotton που παρατηρούνται, αποδόθηκαν στο επαγόμενο φαινόμενο της παρεμβολής [64, 78-80]. Για παράδειγμα, τα φάσματα CD των υπό μελέτη συμπλόκων (17) και (18) έδειξαν θετικές ταινίες Cotton μεταξύ 300 και 400 nm, παρουσία ct-DNA (Εικόνα 1.10).



Εικόνα 1.10. Τα σύμπλοκα Pt^{II} (17) και (18) και τα φάσματα CD του (17) (α) και του (18) (β) (50-80 μM) παρουσία μιας δεκαπλάσιας περίσσειας DNA στους 25 $^{\circ}\text{C}$ (φωσφορικό buffer 1 mM με $I = 0,0015$ σε pH 7,0) [78].

Έως σήμερα έχουν εισαχθεί πολλές αναλυτικές μέθοδοι για να αποδειχθεί η παρεμβολή των μονοτερπυριδινικών συμπλόκων Pt^{II} στο DNA, όμως οι στερεοχημικές λεπτομέρειες για την κατανόηση της πραγματικής επίδρασης της παρεμβολής στη γεωμετρία του σκελετού του DNA δεν μπορούν να εξαχθούν με αυτές τις μεθόδους [81].

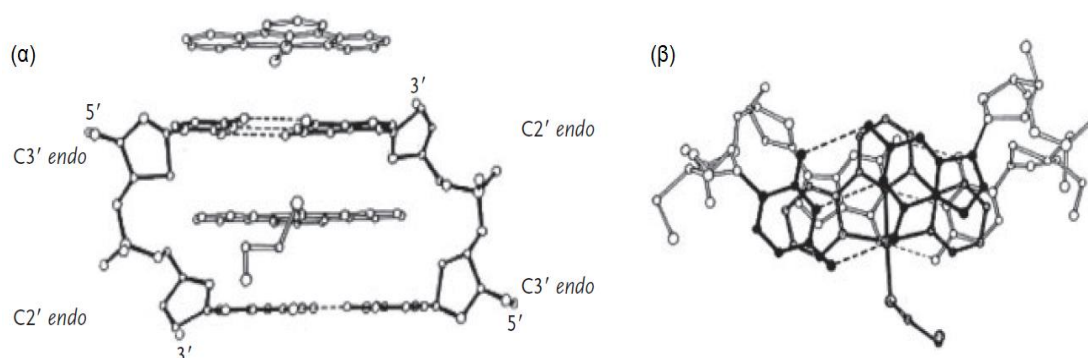
Η ανάλυση με ακτίνες X της δομής μονοκρυστάλλων του συμπλόκου **(15)** με το δινουκλεοτίδιο CrG (Εικόνα 1.11α) έδωσε σαφή εικόνα του τρόπου με τον οποίο γίνεται η παρεμβολή [82]. Στο κρυσταλλικό πλέγμα, δύο κατιόντα του **(15)** αντιστάθμισαν το φορτίο τους από τις φωσφορικές ομάδες και σχημάτισαν ένα ουδέτερο σύμπλοκο με το διμερές του CrG, το οποίο σταθεροποιείται μέσω τριών δεσμών υδρογόνου των ζευγών βάσεων γουανίνης και κυτοσίνης, όπως στη διπλή έλικα του DNA. Γενικά, οι δακτύλιοι φουρανόζης δεν είναι επίπεδοι, έτσι ώστε τα τέσσερα άτομα να είναι σχεδόν στο ίδιο επίπεδο και το πέμπτο 0,5 Å μακριά από το επίπεδο αυτό. Αυτή η στερεοδιάταξη καλείται μορφή φακέλου διότι η δομή μοιάζει με ανοιχτό φάκελο με το πίσω μέρος ανασηκωμένο (Εικόνα 1.11β).



Εικόνα 1.11. (α) Η δεοξυκυτιδινyl-(3',5')-δεοξυγουανοσίνη (CrG) και (β) οι μορφές C2'-endo και C3'-endo της β-D-ριβόζης, το χρώμα δείχνει τα τέσσερα άτομα τα οποία βρίσκονται κατά προσέγγιση σε ένα επίπεδο.

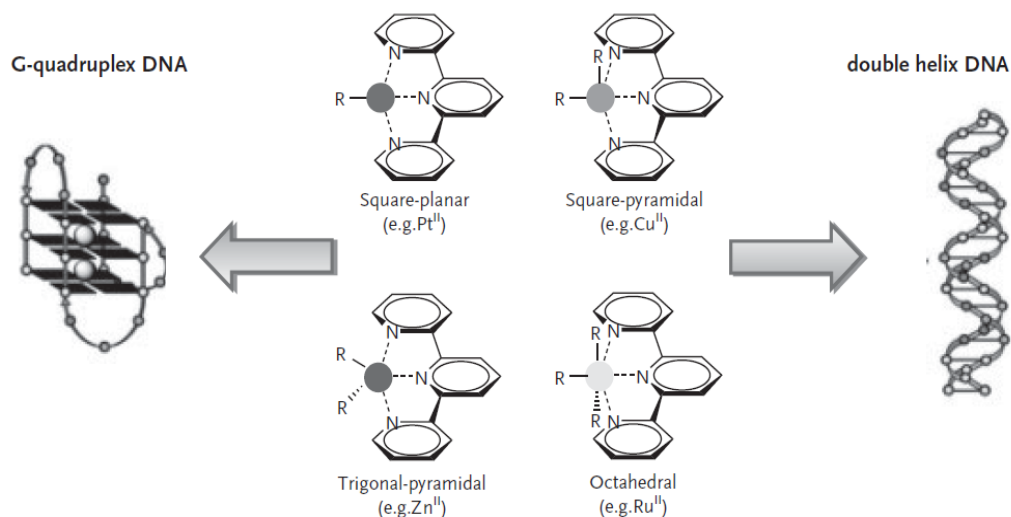
Το σύμπλοκο **(15)** εντοπίστηκε να παρεμβάλλεται μεταξύ των δύο ζευγών βάσεων του διμερούς CrG (Εικόνα 1.12α). Συνεπώς, η διαμόρφωση του τμήματος της δεοξυριβόζης και στις δύο πλευρές της αλυσίδας στο 3'-άκρο του δινουκλεοτιδίου ήταν C2'-endo, όπου είναι και η κανονική διαμόρφωση που συναντάται στο B-DNA. Ωστόσο, η μονάδα της δεοξυριβόζης στα 5'-άκρα του

θραύσματος του DNA ήταν C3'-endo, μια τροποποιημένη διαμόρφωση, η οποία γενικά συναντάται στο RNA και όχι στο B-DNA. Αυτή η τροποποίηση στη διαμόρφωση του δακτυλίου της δεοξυριβόζης προσδιορίστηκε με περίθλαση ακτίνων X και μοντελοποίηση [83]. Μία απεικόνιση της κρυσταλλικής δομής με ακτίνες X δείχνει τις διαφορές στη διαμόρφωση του δακτυλίου δεοξυριβόζης στα 3'- και 5'-άκρα του διμερούς CpG (Εικόνα 1.12β). Οι βάσεις γουανίνη και κυτοσίνη παρουσίασαν εκτεταμένες π-π αλληλεπιδράσεις με το σύμπλοκο **(15)** και συγκεκριμένα τα άτομα O6 των μονάδων γουανίνης τοποθετούνταν σχεδόν πάνω και κάτω από το κέντρο Pt^{II} , το οποίο απέχει 3,4 Å από το κάθε οξυγόνο.



Εικόνα 1.12. (α) Κρυσταλλική δομή ακτίνων X του συμπλόκου [CrG:(**15**)] κάθετα ως προς το σκελετό του DNA και (β) δομή ακτίνων X του ίδιου συμπλόκου από άλλη οπτική, όπου το πάνω ζεύγος βάσεων είναι σκιασμένο (μαύρο), το σύμπλοκο **(15)** βρίσκεται στο κέντρο (τα άτομά του φαίνονται με λευκές μπίλιες) και το κάτω ζεύγος βάσεων είναι χωρίς σκίαση.

Η ικανότητα των τερπυριδινικών μεταλλικών συμπλόκων να παρεμβάλλονται στο G-τετραπλό DNA παρουσιάστηκε πρόσφατα από τον Teulade-Fichou και τους συνεργάτες του [65, 84]. Η γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο των συμπλόκων κατά την παρεμβολή καθόρισε την προτίμηση των συμπλόκων αυτών είτε για το G-τετραπλό είτε για το DNA διπλής έλικας. Γενικά, τα μονοτερπυριδινικά επίπεδα-τετραγωνικά του Pt^{II} όπως και τα τετραγωνικά-πυραμιδικά σύμπλοκα του Cu^{II} προτίμησαν παρεμβολή στο G-τετραπλό DNA, ενώ τα τριγωνικά-διπυραμιδικά του Zn^{II} ή τα οκταεδρικά του Ru^{II} αλληλεπιδράσαν αποκλειστικά με τη διπλή έλικα του DNA (Εικόνα 1.13). Η συμπεριφορά αυτή αποδόθηκε αναμφισβήτητα στην στερεοχημική παρεμπόδιση και συνεπώς, η π-π αλληλεπίδραση με τις εξωτερικές G-τετράδες φαίνεται να ευνοείται στις πρώτες περιπτώσεις και να παρεμποδίζεται στις τελευταίες [65].

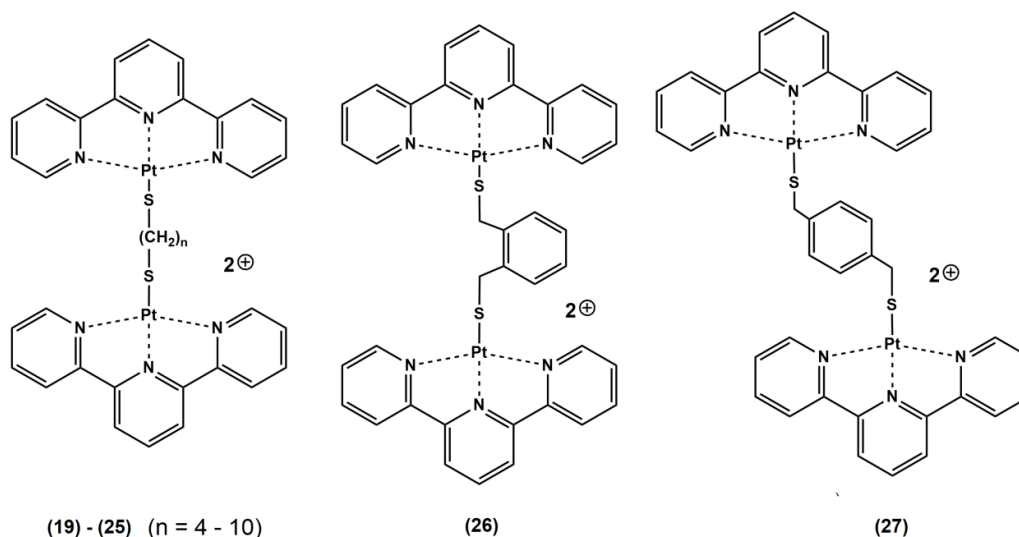


Εικόνα 1.13. Διαφορετικοί τύποι γεωμετριών ένταξης και οι προτιμήσεις τους για σύνδεση με το G-τετραπλό DNA (αριστερά) και το DNA διπλής έλικας (δεξιά), αντίστοιχα [65].

Λόγω του πρωτοποριακού έργου του S. Lippard και των συνεργατών του, η παρεμβολή των μονοτερπυριδινικών συμπλόκων Pt^{II} στο DNA είναι σήμερα καλά κατανοητή και από τότε έχουν αναπτυχθεί νέες γενιές τέτοιων μεταλλο-παρεμβολέων.

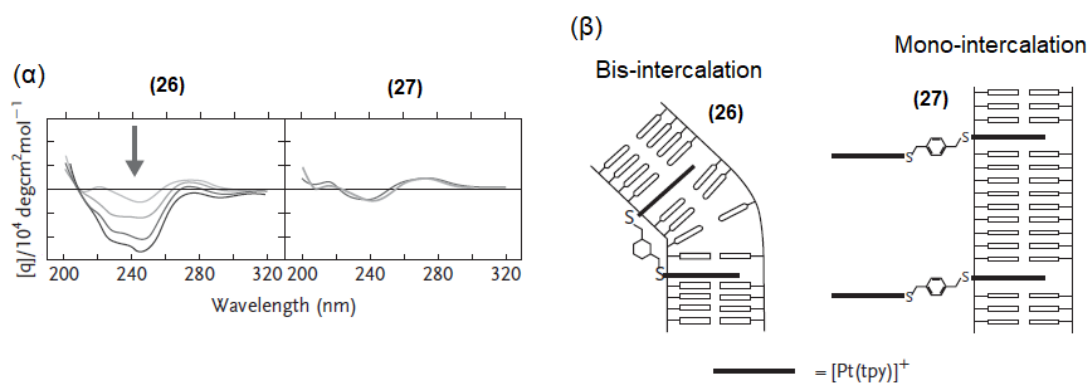
1.4.1.2 Διπυρηνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II}

Μία σειρά από διπυρηνικούς παρεμβολείς του DNA **(19)-(27)** συντέθηκαν ενώνοντας δύο μονοτερπυριδινικές μονάδες Pt^{II} είτε μέσω α,ω-διθειολών του τύπου $HS-(CH_2)_n-SH$ ($n = 4-10$) είτε φαινυλδι(μεθανοθειολών) (Εικόνα 1.14) [76, 80]. Η παρεμβολή αυτών των διπυρηνικών συμπλόκων αποδείχτηκε από βαθοχρωμικές μεταβολές και υποχρωμικότητα στα πειράματα τιτλοδότησης UV-vis, μείωση της έντασης των κορυφών στα φάσματα CD, αυξημένο ιξώδες όπως και αυξημένες θερμοκρασίες τήξεως για το ct-DNA. Συγκρίνοντας διάφορες τιμές, όπως οι παράμετροι σύνδεσης, οι γωνίες ξετυλίγματος, των διπαρεμβολέων **(19)-(25)** με αυτές του μονοπαρεμβολέα **(16)** προτάθηκε ότι τα σύμπλοκα **(20)**, **(21)** και **(24)** δρούσαν με παρεμβολή σε δύο θέσεις (διπλή παρεμβολή), ενώ τα **(22)** και **(23)** παρουσίαζαν ένα μίγμα μονής και διπλής παρεμβολής. Τα δεδομένα δεν επέτρεψαν τη σίγουρη απόδειξη του τρόπου σύνδεσης των συμπλόκων **(19)** και **(24)**. Επίσης η σχετική συγγένεια σύνδεσης (ϵ) για τα διπυρηνικά σύμπλοκα αποκάλυψε μια μειωμένη προτίμηση για σύνδεση στο ζεύγος G-C του DNA σε σχέση με το σύμπλοκο **(16)**.



Εικόνα 1.14. Διπυρηνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} (19)-(27).

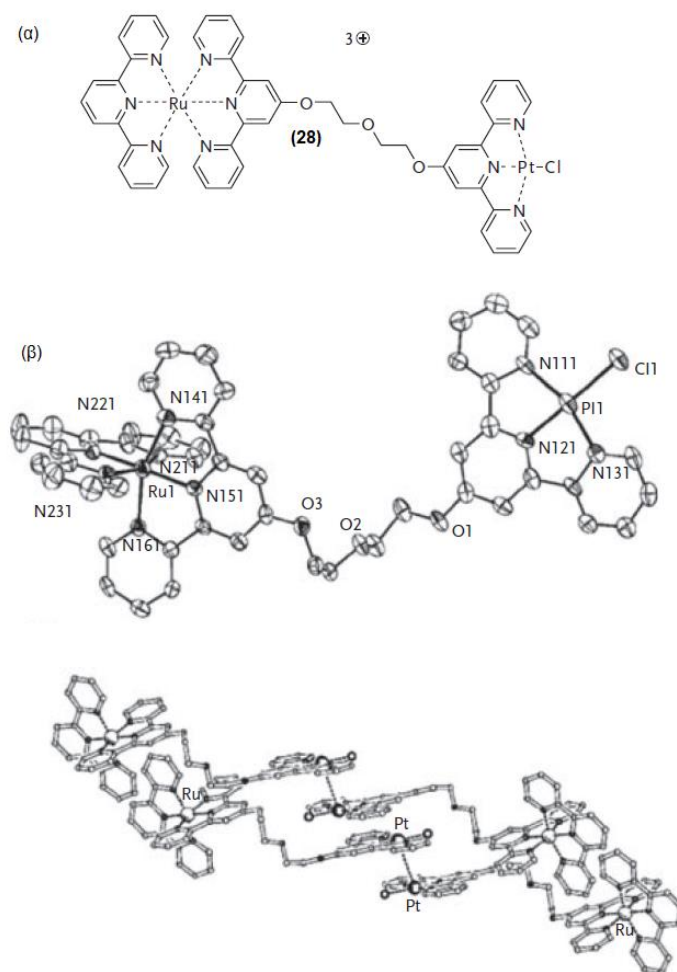
Τα γεφυρωμένα διπυρηνικά σύμπλοκα του Pt^{II} (26) και (27) χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως διπαρεμβολείς [80] και το φάσμα CD παρουσίασε ένα φυσιολογικά μειωμένο φαινόμενο Cotton (μείωση της έντασης στα 270 nm) για το (27) και το μονοπυρηνικό του ανάλογο (Εικόνα 1.15α). Έτσι, προέκυψε ότι η παρεμβολή του διπυρηνικού συμπλόκου αυτού συνέβαινε αποκλειστικά με τη μία μονοτερπυριδινική πλευρά. Σε αντίθεση, παρατηρήθηκε ένα αρνητικό φαινόμενο Cotton για το (26), υποδεικνύοντας ότι το DNA ήταν κεκαμμένο, πιθανώς λόγω της διπλής παρεμβολής που απεικονίζεται στην Εικόνα 1.15β.



Εικόνα 1.15. Τα φάσματα CD (α) και οι προτεινόμενοι τρόποι σύνδεσης (β) για τα διπυρηνικά σύμπλοκα Pt^{II} (26) και (27) [80].

Τα πρώτα έτερο-διπυρηνικά σύμπλοκα, τα οποία περιελάμβαναν ένα επίπεδο-τετραγωνικό μονοτερπυριδινικό σύμπλοκο Pt^{II} αλλά και ένα οκταεδρικό διτερπυριδινικό Ru^{II} ενωμένα μέσω ενός εύκαμπτου υποκαταστάτη (linker) διαιθυλενογλυκόλης, αναφέρθηκαν από τον van der Schilden και τους συνεργάτες

του [85]. Η ανάλυση της δομής μονοκρυστάλλου με ακτίνες Χ του συμπλόκου **(28)** αποκάλυψε ένα ενδομοριακό stacking μεταξύ των μονοτερπυριδινικών τμημάτων του λευκόχρυσου παρά τις ογκώδεις ομάδες $[Ru(trpy)_2]^{2+}$. Στη στερεά κατάσταση βρέθηκε πως τα κέντρα του Pt^{II} στοιβάζονταν επ' άπειρον με μια διαμόρφωση «κεφαλής προς ουρά» με εναλλάξ μικρές και μεγάλες αποστάσεις $Pt \cdots Pt$ (3,49 και 6,7 Å) (Εικόνα 1.16). Τα κέντρα Pt^{II} βρίσκονταν, δηλαδή, στο κέντρο της δομής ενώ ακολουθούν τα κέντρα Ru^{II} που τοποθετούνταν προς το εξωτερικό της.

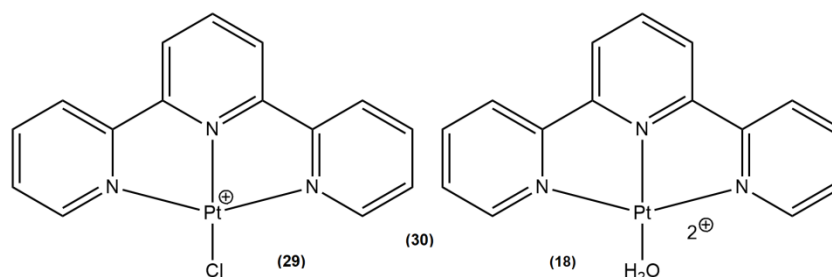


Εικόνα 1.16. (α) Ένα ετερο-διπυρηνικό σύμπλοκο $Ru^{II}-Pt^{II}$. (β) Πάνω: αναπαράσταση της κρυσταλλικής δομής ακτίνων Χ του συμπλόκου **(28)**. Κάτω: αναπαράσταση της συσσώρευσης του **(28)** μέσα στον κρύσταλλο, όπου παρατηρούνται εναλλασσόμενες βραχείες και μακριές αποστάσεις $Pt \cdots Pt$.

1.4.1.3 Δέσμευση σε μικρά βιομόρια μέσω δεσμού ένταξης

Η παρεμβολή των μονοτερπυριδινικών συμπλόκων του Pt^{II} στο DNA, αντιπροσωπεύει μια νέα πορεία προς νέους τύπους αντικαρκινικών φαρμάκων. [86-88]. Υπάρχουν, όμως, σαφείς περιορισμοί των συμπλόκων του Pt^{II} , ως φάρμακα,

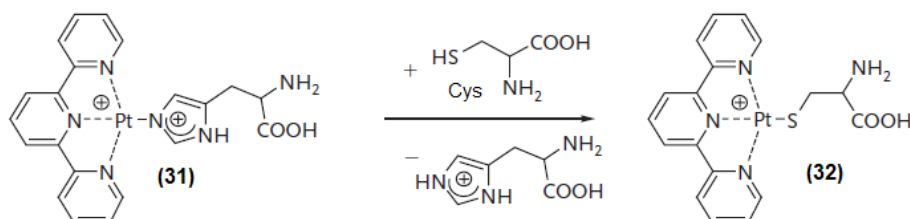
όπως η χορήγηση του μεταλλοφαρμάκου με ένεση ή έγχυση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις του μεταλλικού κέντρου με βιομόρια που περιέχουν θείο και βρίσκονται στο διακυτταρικό υγρό ή τον ορό του αίματος σχηματίζοντας έναν σταθερό δεσμό $Pt^{II}-S$ προτού φτάσει στο DNA για να πραγματοποιηθεί η παρεμβολή ή η δημιουργία δεσμού ένταξης με τη βάση της γουανίνης και να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου.



Εικόνα 1.17. Τα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} **(29)** και **(30)**.

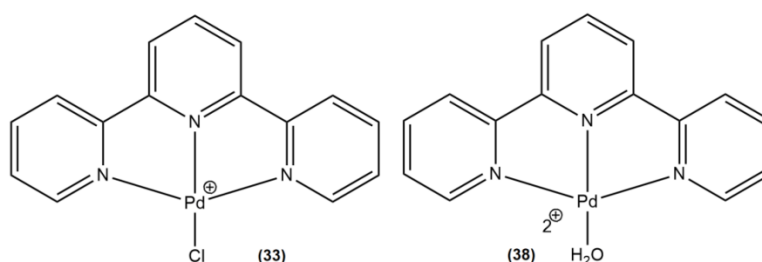
Για να αποκτήσουμε περισσότερη γνώση σχετικά με τη δραστηριότητα και τους μηχανισμούς της αλληλεπίδρασης για ορισμένα από τα βιομόρια με σύμπλοκα του Pt^{II} , εξετάστηκαν διάφορα «θειούχα» και «αζωτούχα» αμινοξέα, μικρά πεπτίδια και βιομόρια, νουκλεϊκά οξέα, ριβονουκλεοσίδια και ριβονουκλεοτίδια ως προς την ικανότητά τους να δημιουργούν δεσμούς ένταξης με τα σύμπλοκα $[Pt(try)Cl]^+$ **(29)** και $[Pt(try)H_2O]^{2+}$ **(30)** (Εικόνα 1.17). Σε αυτές τις μελέτες, τα επίπεδα τετραγωνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} επιλέχθηκαν ως πρότυπες ενώσεις για δύο λόγους: α) περιέχουν καλές αποχωρούσες ομάδες (π.χ., Cl^- ή H_2O) και β) έχουν χαμηλότερες τιμές pK_a από παρόμοια σύμπλοκα του Pt^{II} με τριδοντικούς $N^+N^+N^-$ υποκαταστάτες [π.χ., **(30)**: $pK_a = 4,5$] [89-91]. Σύμφωνα με τον Kostić και τους συνεργάτες του [89-92] απ' όλα τα φυσικά αμινοξέα μόνο τρία τμήματά τους βρέθηκαν να αντιδρούν με το σύμπλοκο **(29)**, τα οποία είναι: η θειόλη της κυστεΐνης (Cys), το ιμιδαζόλιο της ιστιδίνης (His) και οι αμινομάδες της αργινίνης (Arg). Η σύνδεση του **(29)** σε βιομόρια που περιείχαν αυτά τα αμινοξέα επιβεβαιώθηκε με το NMR (1H και ^{195}Pt), τη φασματοσκοπία UV-vis, καθώς παρατηρήθηκαν νέες MLCT ταινίες μεταξύ 300 και 350 nm και με τη φασματοσκοπία μάζας. Οι κινητικές μελέτες έδειξαν ότι τα βιομόρια που περιείχαν την ομάδα $-SOH$ (δηλ., η Cys, το τριπεπτίδιο Glu-Cys-Glu γλουταθειόνης ή GSH) αντέδρασαν 300 φορές ταχύτερα υπό παρόμοιες συνθήκες απ' ότι η His, το His-His ή το Gly-His-Gly, που περιείχαν

ιμιδαζόλιο [91]. Η κατεργασία ενός ισομοριακού μίγματος GSH και Gly-His-Gly με το σύμπλοκο **(29)** αποκάλυψε ότι το τμήμα $[Pt(trpy)]^{2+}$ συνδέεται αποκλειστικά στην ομάδα θειόλης του GSH. Το σύμπλοκο **(31)**, το οποίο έχει σαν υποκαταστάτη μια His, αντέδρασε μέσω μιας πυρηνόφιλης υποκατάστασης με την Cys για να δώσει το σύμπλοκο **(32)** [89], όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.3.



Σχήμα 1.3. Μια S_N -αντίδραση του συμπλόκου **(31)** με κυστεΐνη δίνει το **(32)**.

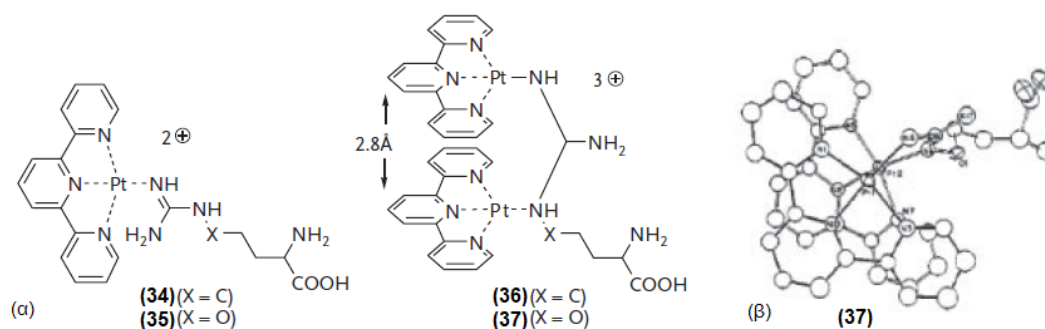
Το μονοτερπυριδινικό σύμπλοκο του Pd^{II} **(33)** (Εικόνα 1.18) έδειξε επίσης ότι μπορεί να συνδεθεί ισχυρά στη θειόλη της Cys [93]. Αναφορές έγιναν για την κινητική της αντίδρασης και τις σταθερές ταχύτητας των συμπλόκων **(29)** και **(33)**, με την Cys, το GSH και την D-πενικιλαμίνη [94, 95]. Γενικά, οι θειόλες, λόγω του μεγέθους τους και των μικρότερων τιμών pK_a ήταν δραστικότερες με το **(29)** σε σχέση με το ιμιδαζόλιο. Ο Appleton και οι συνάδελφοί του πρότειναν ότι τα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} μπορούν να συνδεθούν και στις δύο θέσεις του ιμιδαζολίου της His και της N-ακετυλ-His, κυρίως στο N^1 και λιγότερο στο N^3 [96].



Εικόνα 1.18. Τα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pd^{II} **(33)** και **(38)**.

Διάφορα βιομόρια που περιείχαν γουανιδίνη (π.χ., η μεθυλγουανιδίνη, η Arg και η N-ακετυλ-Arg με τιμές pK_a 13,5, 12,5 και 12,5 αντίστοιχα) αντέδρασαν με το σύμπλοκο **(29)** υπό σχετικά ακραίες συνθήκες (όπως υψηλές θερμοκρασίες ή και ήπια βασικό pH). Κατ' εξαίρεση, η καναβανίνη (με $pK_a = 7$) αντέδρασε με το σύμπλοκο **(29)** υπό φυσιολογικές συνθήκες. Τόσο η Arg όσο και η καναβανίνη

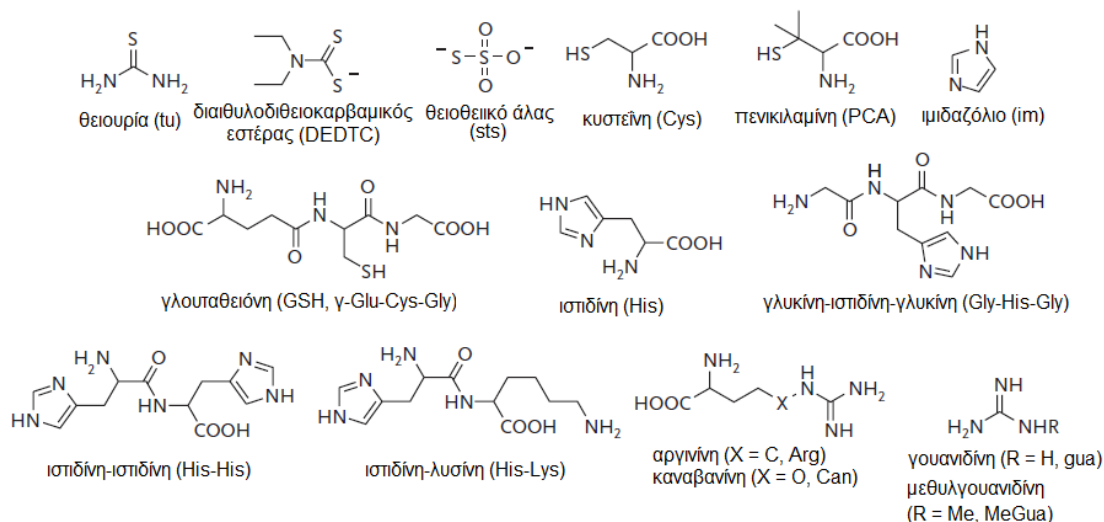
σχημάτισαν με το **(29)** τα κίτρινα μονοπυρηνικά σύμπλοκα **(34)** και **(35)** αλλά και τα κόκκινα διπυρηνικά **(36)** και **(37)**, αντίστοιχα (Εικόνα 1.19α). Η ανάλυση ακτίνων Χ μονοκρυστάλλου του **(37)** αποκάλυψε ότι η απόσταση μεταξύ των επίπεδων τμημάτων $[Pt(try)]^{2+}$, που συνδέονται μέσω μιας ομάδας γουανιδινιλίου, ήταν περίπου 2,8 Å υποδηλώνοντας ισχυρή μεταλλοφιλικότητα (metallophilicity) (Εικόνα 1.19β). Η η d-d αλληλεπίδραση των τροχιακών των κέντρων του Pt^{II} όπως και η π-π αλληλεπίδραση μεταξύ των τερπυριδινικών συστημάτων συνεισέφεραν στις χαμηλής ενέργειας ταινίες απορρόφησης.



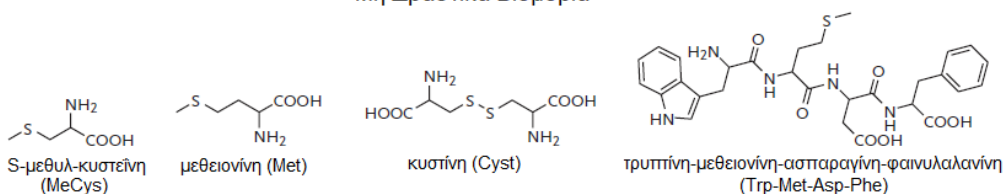
Εικόνα 1.19. (α) Μονο- και διπυρηνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} με Arg ($X=C$) [(34) και (35)] και με καναβανίνη ($X=O$) [(36) και (37)] ως υποκαταστάτες. (β) Κρυσταλλική δομή ακτίνων Χ του συμπλόκου **(37)** [92].

Υποστρώματα που περιέχουν μια ομάδα R_2S , όπως η μεθειονίνη (Met) και τα παράγωγά της αμίδια και εστέρες, η κυστεΐνη (Cys), η S-μεθυλκυστεΐνη (MeCys), η οξειδομένη γλουταθειόνη και τετραπεπτίδιο Trp-Met-Asp-Phe, δεν παρουσίασαν καθόλου δραστικότητα ως προς τα σύμπλοκα **(29)** και **(33)**, ακόμη και υπό ακραίες συνθήκες (π.χ., 100 °C, δεκαπλάσια περίσσεια υποστρώματος) [90, 93]. Ορισμένα «θειούχα» βιομόρια (όπως η θειουρία, ο διαιθυλοδιθειοκαρβαμικός εστέρας ή DEDTC, το θειοθειικό άλας, η Cys, το GSH και η πενικιλλαμίνη) έδειξαν υψηλή τάση να αντιδράσουν (υπό φυσιολογικές συνθήκες) με τα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} και του Pd^{II} , $[Pt(try)H_2O]^{2+}$ (**30**) και $[Pd(try)H_2O]^{2+}$ (**38**), αντίστοιχα [97-99]. Η Εικόνα 1.20 παρουσιάζει μια επισκόπηση των δραστικών και μη αμινοξέων και μικρών πεπτιδίων σε σχέση με τα σύμπλοκα του Pt^{II} και του Pd^{II} .

Δραστικά Βιομόρια



Μη Δραστικά Βιομόρια

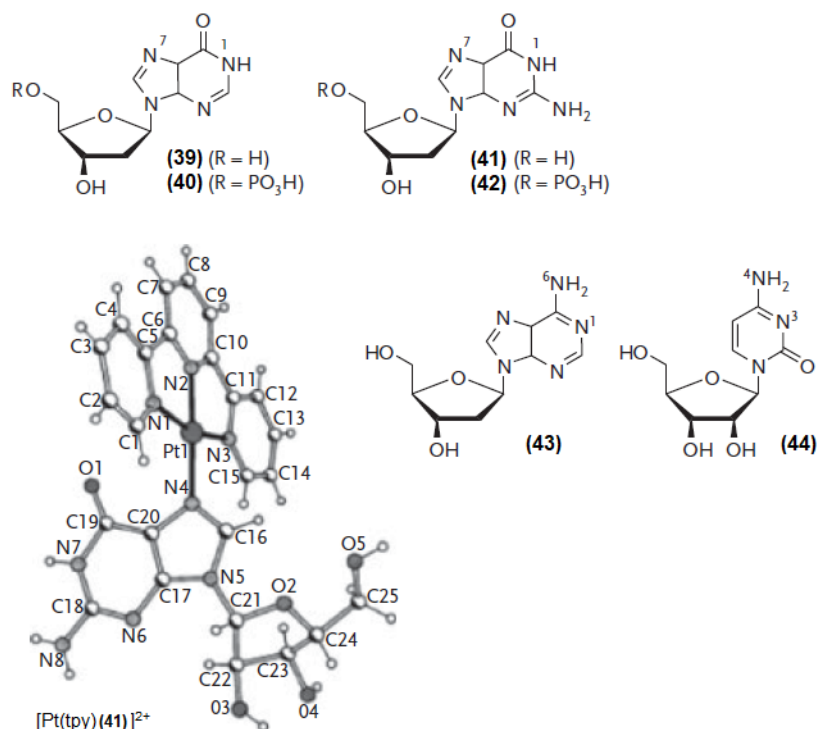


Εικόνα 1.20. Δραστικά και μη δραστικά βιομόρια σε σχέση με τα σύμπλοκα Pt^{II} (**29**) και (**30**) και του Pd^{II} (**33**) και (**38**).

Τέλος, τα νουκλεοτίδια και οι νουκλεοζίτες που περιέχουν γουανίνη (**39**)-(**42**), (Εικόνα 1.21), συνδέθηκαν στον λευκόχρυσο μέσω δεσμού ένταξης στην θέση N⁷ της γουανίνης, πράγμα που αποδείχθηκε μέσω της ανάλυσης μονοκρυστάλλου με ακτίνες X (βλ. Εικόνα 1.21 για τη δομή του [Pt(try)(**41**)]²⁺) καθώς και με φασματομέτρία μάζας υψηλής ανάλυσης [97, 100]. Αντιθέτως, η αδενοσίνη (**43**) και η κυτιδίνη (**44**) εντάχθηκαν στον λευκόχρυσο μονοδοντικά αλλά και διδοντικά στις N¹,N⁶- και N³,N⁴-θέσεις, αντίστοιχα, γεγονός που αποδείχθηκε με φασματοσκοπία NMR (¹H και ¹⁹⁵Pt) και φασματομετρία μάζας [100, 101].

Συμπερασματικά, στο δίκλωνο DNA, οι N¹,N⁶- και N³,N⁴-θέσεις της αδενοσίνης και της κυτιδίνης εμπλέκονται σε δεσμούς υδρογόνου και επομένως τα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} μπορούν να συνδεθούν στη γουανίνη στη θέση N⁷. Επιπλέον, οι νουκλεοσιδικοί υποκαταστάτες μπορούν εύκολα να αντικατασταθούν από τα περισσότερο πυρηνόφιλα θειολούχα μόρια (όπως τη θειουρία, το DEDTC, το GSH, την Cys, το sts) και δεν μπορεί να συμβεί μεταγενέστερη αντικατάσταση από νουκλεοτίδια [97]. Γενικά, η δραστηριότητα των

επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{tpy})\text{Cl}]^+$ (**29**) και $[\text{Pt}(\text{tpy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (**30**) με βιομόρια μπορεί να αποδοθεί στο ότι το κέντρο του Pt^{II} αποτελεί δέκτη ηλεκτρονίων και στην ηλεκτρονιακή επικοινωνία μεταξύ των πυριδινικών δακτυλίων του τερπυριδινικού συστήματος [102, 103].



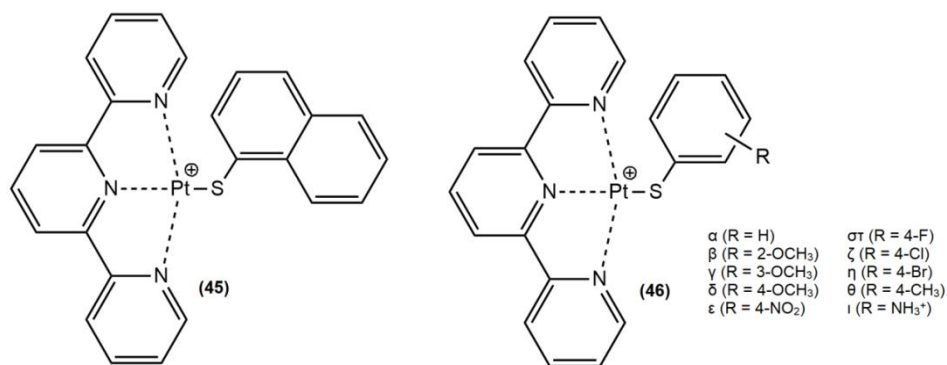
Εικόνα 1.21. Νουκλεοτίδια και νουκλεοζίτες ως εν δυνάμει υποκαταστάτες σε σύμπλοκα Pt^{II} και Pd^{II} [90, 91, 97, 99-101]. Επίσης φαίνεται και η δομή του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{tpy})(\mathbf{41})]^{2+}$ [97].

1.4.2 Κυτταροτοξικότητα

Η παρεμβολή των συμπλόκων του Pt^{II} στο DNA και η σύνδεσή τους μέσω ένταξης σε βιομόρια (π.χ., πεπτίδια και ένζυμα) έχει μελετηθεί εκτενώς. Από τους δύο αυτούς τύπους αλληλεπίδρασης, η παρεμβολή σε DNA ή ένζυμα θα προκαλέσει μορφολογικές παραμορφώσεις και, συνεπώς, θα οδηγήσει σε δυσλειτουργία αυτών των βιομορίων και τελικά στην κυτταρική απόπτωση. Διάφοροι τύποι ενώσεων που διαθέτουν επίπεδο αρωματικό σύστημα, όπως η δακτινομυκίνη, η αδριαμυκίνη, η ελλυπτίνη, η μπλεομυκίνη και τα ανάλογά τους, που μπορούν να παρεμβληθούν στο DNA, χρησιμοποιήθηκαν κλινικά ως αντικαρκινικά φάρμακα [105]. Εκτός από αυτούς τους αποκλειστικά οργανικούς παρεμβολείς, διάφοροι επίπεδοι τετραγωνικοί μεταλλοπαρεμβολείς Pt^{II} και Pd^{II} μελετήθηκαν επίσης *in vitro* και *in vivo*, σε ότι αφορά την κυτταροτοξικότητά τους.

1.4.2.1 Χημειοθεραπευτικές ενώσεις

Το 1985, ο McFadygen και οι συνεργάτες του ανέφεραν την πρώτη λεπτομερή μελέτη κυτταροτοξικότητας διαφόρων μονοτερπυριδινικών συμπλόκων του Pt^{II} [(**29**) βλ. Εικόνα 1.17, (**45**) και (**46**) βλ. Εικόνα 1.22] έναντι κυττάρων λευχαιμίας L1210 τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε ποντίκια [106]. Η τιμή IC_{50} , η οποία είναι η συγκέντρωση που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης των κυττάρων κατά 50%, προσδιορίστηκε από τη γραφική παράσταση της ανάπτυξης των κυττάρων ως ποσοστό του ελέγχου προς τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Για τα σύμπλοκα (**45**) και (**46**), οι τιμές IC_{50} έναντι των κυτταρικών γραμμών L1210 ήταν στην περιοχή 4-32 μM . Το σύμπλοκο (**29**), όμως, παρουσίασε IC_{50} 450 μM έναντι των L1210, υποδηλώνοντας τη πιθανή σύνδεση σε άλλα βιομόρια μέσω δεσμών ένταξης προτού φτάσει στο DNA. Επιπλέον, το (**29**) έδειξε ενισχυμένη κυτταροτοξικότητα έναντι των επιθηλιακών κυττάρων MCF-7 του καρκίνου του μαστού (με IC_{50} 25 μM) σε σύγκριση με τα L1210, αλλά δεν ήταν τόσο αποτελεσματικό όσο το cisplatin, το οποίο έχει IC_{50} της τάξης των 5,6 μM έναντι των MCF-7 [107]. Το εν δυνάμει αντικαρκινικό σύμπλοκο (**46a**) με IC_{50} 4 μM ερευνήθηκε επίσης *in vivo* έναντι των L1210 σε ποντίκια, ωστόσο δεν είχε τη παραμικρή αντικαρκινική δράση [106]. Μερικοί από τους ελεύθερους τερπυριδινικούς υποκαταστάτες παρουσίασαν κυτταροτοξικότητα με τιμές IC_{50} περίπου 2 μM έναντι των L1210, υψηλότερες ακόμη και από τα αντίστοιχα σύμπλοκά τους με τον Pt^{II} , υποδηλώνοντας ότι ένας ελεύθερος τερπυριδινικός υποκαταστάτης είναι ικανός είτε από μόνος του είτε σχηματίζοντας μεταλλικά σύμπλοκα μέσα στο βιολογικό σύστημα, τα οποία εν συνεχεία μπορούν να αναστέλλουν την κυτταρική ανάπτυξη.

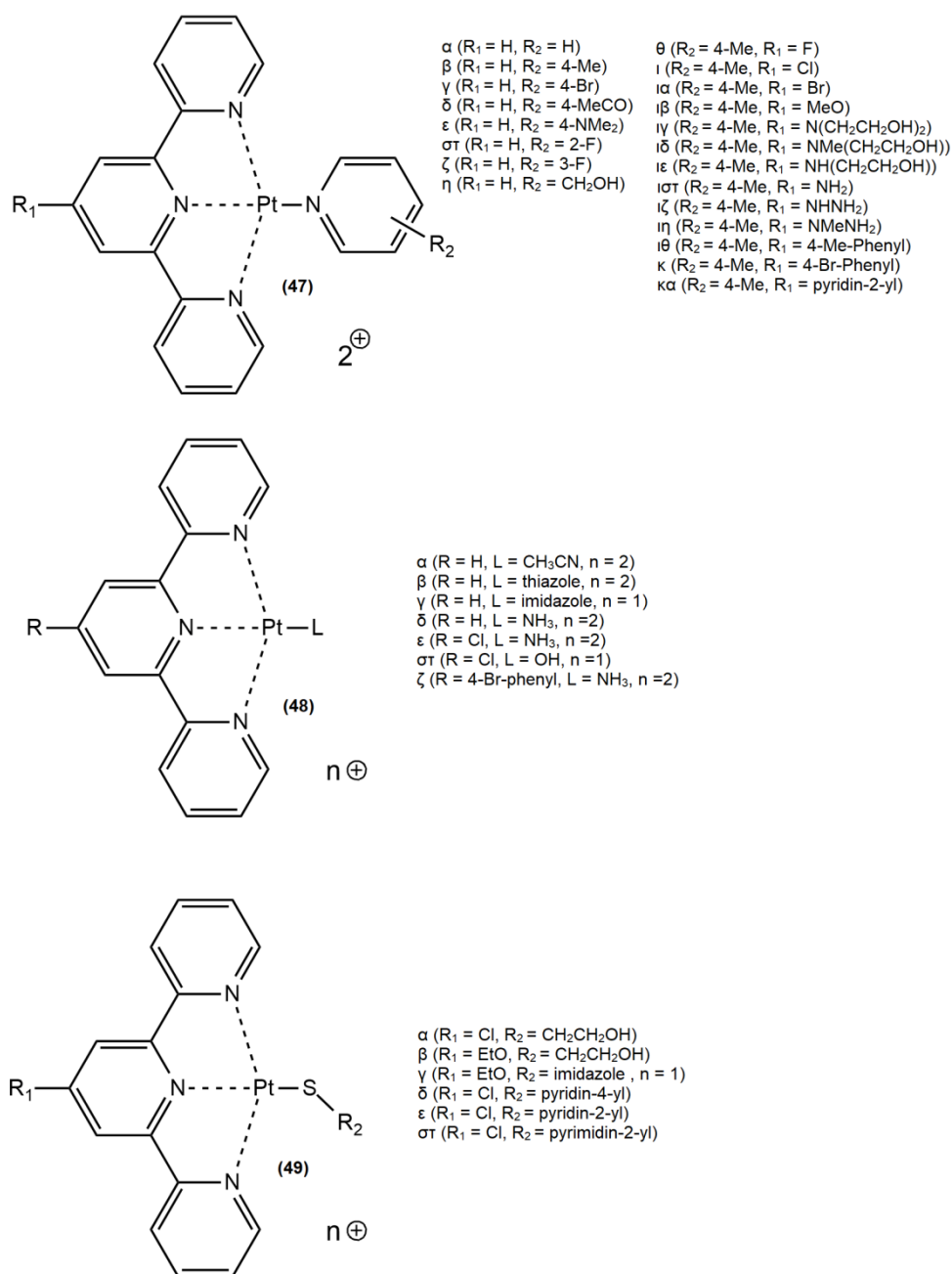


Εικόνα 1.22. Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} (**45**) και (**46**) ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες.

Το μονοπυρηνικό **(16)** (βλ. Εικόνα 1.8) και τα διπυρηνικά **(19)-(25)** (βλ. Εικόνα 1.14), τα οποία διέθεταν όλα εύκαμπτες θειοαλκυλο- αλυσίδες, εμφάνισαν *in vitro* κυτταροτοξικότητα έναντι των κυττάρων L1210 με τιμές IC_{50} 4-14 μ M, υποδηλώνοντας ότι η κυτταροτοξικότητα είναι ανεξάρτητη από τη φύση του παρεμβολέα [108]. Επιπλέον, τα σύμπλοκα αυτά παρουσίασαν εκτεταμένη λύση της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δρούσαν στην κυτταρική μεμβράνη και δεν έφταναν στον πυρήνα του κυττάρου ώστε να παρεμβληθούν στο DNA.

Λόγω της υψηλής συγγένειας πρόσδεσης κατά την παρεμβολή [80] και της ικανότητας για ένταξη με το DNA [100, 101] του συμπλόκου $[Pt(try)(py)]^{2+}$ **(17)** (βλ. Εικόνα 1.9) και των παραγώγων του, ο Lowe και οι συνεργάτες του ερεύνησαν την κυτταροτοξικότητά τους έναντι παρασίτων [109] και καρκινικών κυττάρων [110]. Έτσι, διάφορα μονοπυρηνικά **(47)**, Εικόνα 1.23] αλλά και διπυρηνικά σύμπλοκα του Pt^{II} **(50)** και **(51)**, Εικόνα 1.24] διερευνήθηκαν ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες και τα αποτελέσματά τους συγκρίθηκαν με αυτά των φαρμάκων cisplatin και carboplatin.

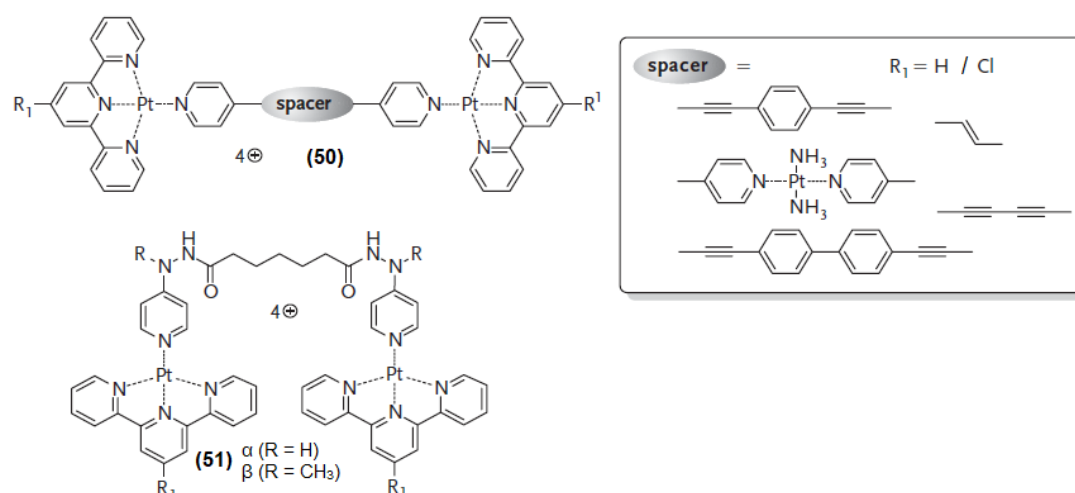
Αρκετά μονοπυρηνικά και διπυρηνικά σύμπλοκα **[(48)-(51)]**, που απεικονίζονται στις Εικόνες 1.23 και 1.24 αντίστοιχα, διερευνήθηκαν για την *in vitro* κυτταροτοξικότητά τους έναντι των εξής πέντε κυτταρικών σειρών του ανθρώπινου καρκίνου ωοθηκών [110]: CH1, ανθεκτική στο cisplatin $CH1cis^R$, ανθεκτική στη δοξορουμπισίνη $CH1dox^R$, A2780 και ανθεκτική στο cisplatin $A2780cis^R$. Συμπεριλήφθηκε, επίσης, η κυτταρική σειρά SKOV-3 αφού είναι μία από τις πλέον ανθεκτικές στα γνωστά φάρμακα του Pt. Τα κύτταρα επώαστηκαν με τα υπό μελέτη σύμπλοκα για τέσσερις μέρες και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι τιμές IC_{50} (Πίνακας 1.1).



Εικόνα 1.23. Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} **(47)-(49)** ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες.

Τα αποτελεσματικότερα σύμπλοκα έναντι των καρκινικών κυττάρων ανθρώπινων ωοθηκών *in vitro* βρέθηκαν να είναι τα διπυρηνικά σύμπλοκα του Pt^{II} με βραχείς και δύσκαμπτους γεφυροποιούς υποκαταστάτες (spacers) (π.χ., το **(50)**, με σύνδεση *trans*-βινυλίου ή βουταδιενίου), με ελαφρώς μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα από το cisplatin έναντι ανθεκτικών στο cisplatin σειρών (όπως CH1cis^R και A2780cis^R). Αντιθέτως, το διπυρηνικό σύμπλοκο **(51α)**, με έναν εύκαμπτο υποκαταστάτη, έδειξε σχετικά χαμηλή κυτταροτοξικότητα σε σχέση με τα

δύσκαμπτα ανάλογα του **(50)** (Πίνακας 1.1). Διάφορα μονοπυρηνικά σύμπλοκα, όπως το **(47γ)**, παρουσίασαν σημαντική κυτταροτοξικότητα έναντι του καρκίνου των ωοθηκών, ενώ σύμπλοκα με ογκώδεις υποκαταστάτες, όπως π.χ. το **(47ιδ)**, έδειξαν σημαντικά μειωμένη αντικαρκινική δράση. Οι ογκώδεις υποκατάστατες, λοιπόν, φάνηκε να αποτρέπουν την παρεμβολή [110]. Περαιτέρω, τα δομικά απλά σύμπλοκα **(29)**, **(30)** και **(48δ)** ήταν λιγότερο κυτταροτοξικά από άλλα μονοπυρηνικά σύμπλοκα του Pt^{II} λόγω των δεσμών ένταξης με άλλα βιομόρια (Τμήμα 1.4.1.3).



Εικόνα 1.24. Διπυρηνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II} **(50)** και **(51)** σύμφωνα με τον Lowe και τους συνεργάτες του [110].

Πίνακας 1.1. Τιμές IC₅₀ (μΜ, μετά από 4 μέρες) για την αναστολή της ανάπτυξης *in vitro* των κυτταρικών σειρών των ανθρώπινων ωοθηκών από μονοπυρηνικά και διπυρηνικά μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II}.

Σύμπλοκο	CH1	CH1cis ^R	CH1dox ^R	A2780	A2780cis ^R	SKOV-3
Cisplatin	0,4	1,2	0,5	0,53	8,8	2,25
Carboplatin	6,2	14	6,0	35	>100	>100
(11)	6,6	6,4	3,75	49	41	19,5
(47γ)	2,1	2,1	0,85	5,8	6,7	9,2
(47ιδ)	>100	>100	17,5	40	>100	>100
(50α)ⁱ	1,35	0,63	5,1	1,6	2,4	1,3
(50β)ⁱⁱ	0,73	0,73	0,44	2	1,8	1,7
(50γ)ⁱⁱⁱ	0,55	0,81	0,42	13,5	20,5	1,7
(51α)	48	42	40	19	40	9,8

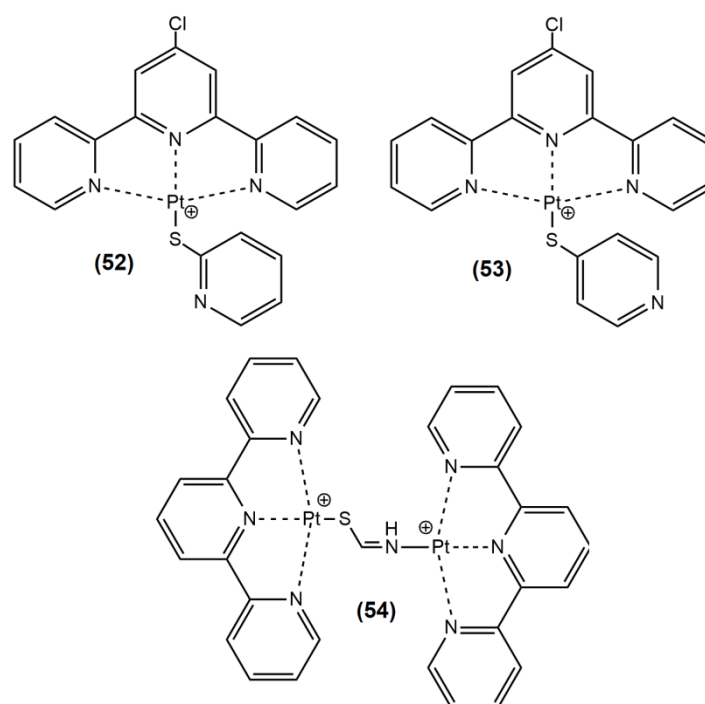
(i) Spacer: *trans*-βινυλ, R₁ = H

(ii) Spacer: βουταδιένιο, R₁ = H

(iii) Spacer: φαινυλ-Pt(NH₃)₂-φαινυλ, R₁ = Cl

Δεδομένου ότι διάφορες κοινές επίπεδες χρωστικές όπως το EthBr παρουσιάζουν δραστηριότητα έναντι των παρασίτων *Trypanosoma* και *Leishmania*

σpp, ο Lowe και οι συνεργάτες του μελέτησαν την κυτταροτοξική δράση των μονο- και διπυρηνικών συμπλόκων **(46)-(51)** (Εικόνες 1.22, 1.23 και 1.24) έναντι των *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* και *Trypanosoma brucei*, τα οποία ευθύνονται για την λεισμανίαση, τη νόσο του Chagas και τη νόσο του ύπνου αντίστοιχα [109]. Κινητικές και φασματοσκοπικές μελέτες αποκάλυψαν ότι τα σύμπλοκα **(47)** και **(48)** δεσμεύθηκαν μη αντιστρεπτά στην Cys 52 της αναγωγάσης της τρυπανοθειόνης (trypanothione reductase, TR), ένζυμο του *Trypanosoma cruzi* και τελικά ανέστειλαν τη λειτουργία της [111]. Σε αντίθεση με τον μη αντιστρεπτό τρόπο δράσης στο παρασιτικό ένζυμο, τα περισσότερα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} αλληλεπιδρούν αντιστρεπτά με την ανθρώπινη αναγωγάση της γλουταθειόνης (glutathione reductase, GR), η οποία είναι παρόμοια σε δομή και λειτουργία με το ένζυμο TR [112].



Εικόνα 1.25. Μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα του Pt^{II} **(52)-(54)** [113].

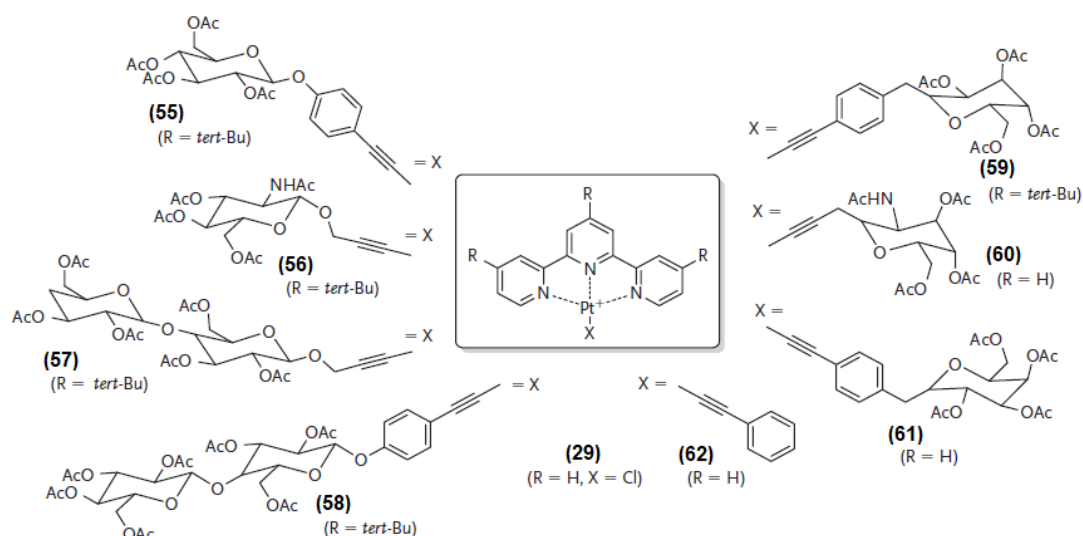
Το ανθρώπινο σύστημα θειορεδοξίνης, αποτελείται από την πρωτεΐνη 12-kDa θειορεδοξίνη (hTrx) και το σεληνο-ένζυμο αναγωγάση της θειορεδοξίνης (hTrxR) και εμπλέκεται στην αντιοξειδωτική άμυνα και στις ρυθμιστικές διαδικασίες οξειδοαναγωγής, όπου μεσολαβούν θειόλες, συμπεριλαμβανομένου του μεταγραφικού ελέγχου, της σύνθεσης του DNA και της απόπτωσης, υποστηρίζοντας έτσι τον απότομο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Πολλά καρκινικά κύτταρα έχει

αναφερθεί ότι περιέχουν αυξημένη Trx και TrxR και μπορούν να απελευθερώσουν την Trx για να διεγείρουν την κυτταρική ανάπτυξη. Έτσι, η αναστολή της TrxR θα μπορούσε να προκαλέσει τον εκλεκτικό θάνατο των ταχέως αναπτυσσόμενων καρκινικών κυττάρων. Ο Becker και οι συνεργάτες του ανέφεραν την αποτελεσματική αναστολή του ενζύμου hTrxR των συμπλόκων **(52)**-**(54)** (Εικόνα 1.25) είτε μέσω αντιστρεπτής ανταγωνιστικής είτε μη αντιστρεπτής δέσμευσης στην ενζυμική δομή [113]. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, αποτελεσματική *in vitro* κυτταροτοξικότητα με αξιοσημείωτες τιμές IC₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών γλοιοβλαστώματος NCH37, NCH87, NCH89, HNO97, HNO199 και C6 (Πίνακας 1.2) [103, 104]. Επίσης αναφέρθηκαν οι επιδράσεις των hTrxR αναστολέων **(52)** και **(53)** για γλοιοβλάστωμα σε πειραματόζωα αρουραίους [114]. Η χορήγηση των συμπλόκων αυτών του Pt^{II} είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση στην ανάπτυξη του όγκου.

Πίνακας 1.2. Τιμές IC₅₀ (μM) των συμπλόκων **(53)** και **(54)** έναντι κυτταρικών σειρών γλοιοβλαστώματος.

Σύμπλοκο	Κυτταρική σειρά					
	NCH37	NCH87	NCH89	HNO97	HNO199	C6
(53)	10,5	7,4	2,5	5,5	9,2	3,5
(54)	5,7	3,9	2,5	4,8	6,8	-

Ο Ma και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την κυτταροτοξικότητα των γλυκοζυλιωμένων ακετυλίδο- και αρυλακετυλίδο-συμπλόκων **(55)**-**(62)** (Εικόνα 1.26) έναντι 5 ανθρώπινων κυτταρικών καρκινικών σειρών (HeLa, HepG2, SF-268, NCI-H460, MC7-7) και φυσιολογικών νεφρικών κυττάρων 293 [115]. Ο Πίνακας 1.3 συνοψίζει τις τιμές IC₅₀ των συμπλόκων **(55)**-**(62)** και του cisplatin (για αναφορά). Συγκεκριμένα, τα σύμπλοκα **(55)**, **(57)**-**(59)**, **(61)** και **(62)** έδειξαν σημαντική κυτταροτοξικότητα έναντι αυτών των κυττάρων και το **(55)** εμφάνισε αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα περίπου εκατό φορές αποτελεσματικότερη από τα κλινικά αποδεδειγμένα φάρμακα του cisplatin. Επιπλέον, το **(55)** αλλά και το **(59)** βρέθηκε να έχουν υψηλότερη κυτταροτοξικότητα έναντι των καρκινικών από τα φυσιολογικά νεφρικά κύτταρα 293.



Εικόνα 1.26. Τα γλυκοζυλιωμένα μονοτερπυριδινικά σύμπλοκα Pt^{II} (55)-(62).

Πίνακας 1.3. Τιμές IC₅₀ (μM) διάφορων γλυκοζυλιωμένων συμπλόκων Pt^{II} και του cisplatin έναντι στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα και στα φυσιολογικά κύτταρα 293 [115].

Σύμπλοκο	Ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές					293
	HeLa	HepG2	SF-268	NCI-H460	MC7-7	
(55)	0,1	0,1	0,06	0,1	0,08	0,5
(57)	2,0	1,7	1,2	2,8	1,9	10,5
(58)	0,09	0,1	0,008	0,1	0,1	0,3
(59)	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,9
(61)	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,5
(62)	2,7	3,0	2,1	2,5	3,4	4,6
Cisplatin	11,6	20,6	15,6	25,1	19,1	>100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Πειραματικό Μέρος

2 Πειραματικό Μέρος

2.1 Αντιδραστήρια

- Το τετραχλωρολευκοχρυσικό (II) κάλιο 99,9% και το διχλωριούχο παλλάδιο(II) 99,9% προμηθεύτηκαν από την εταιρεία Alfa Aesar.
- Τα σύμπλοκα $\text{cis-Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$ και $\text{cis-Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ που χρησιμοποιήθηκαν ως αρχικά σύμπλοκα για τις αντιδράσεις, παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο μας, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [116, 117].
- Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τις συνθέσεις των οργανικών υποκαταστατών είναι η 2-ακετυλπυριδίνη 99%, η οποία προμηθεύτηκε από την εταιρεία Merck, η *p*-τολουαλδεΐδη, το υπεροξείδιο του βενζολίου, το *N*-βρωμοσουλφοναμίδιο και ο διαιθυλακεταμιδομηλονικός εστέρας επίσης της εταιρείας Alfa Aesar και ήταν καθαρότητας μεγαλύτερης από 99%.
- Τα χημικά αντιδραστήρια NaOH, HCl, NH₃, KI και K₂CO₃ ήταν καθαρότητας 99 έως 99,9% και δεν ακολουθήθηκαν άλλες διαδικασίες καθαρισμού.
- Ως ξηραντικό υλικό χρησιμοποιήθηκε MgSO₄ της εταιρείας Fluka.
- Οι διαλύτες CH₃OH, CH₃CH₂OH, (CH₃CH₂)₂O, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN, (CH₃)₂CO, DMSO, που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αναλυτικού βαθμού καθαρότητας (Fluka).
- Ως δευτεριωμένοι διαλύτες για την λήψη των φασμάτων NMR χρησιμοποιήθηκαν οι DMSO-d₆, D₂O, DCl, NaOD και CDCl₃, καθαρότητας >99,7% από την εταιρεία Sigma Aldrich.

2.2 Φασματοσκοπικές και φυσικοχημικές μέθοδοι – Οργανολογία

- Οι στοιχειακές αναλύσεις για C, H και N έγιναν σε έναν αναλυτή Perkin-Elmer 2400 Series II.
- Χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα εξής όργανα-συσσκευές: ζυγός Mettler AC 100 (ακρίβειας 4 δεκαδικών ψηφίων), συσκευή υπερήχων Sultan 300- ProSonic, περιστροφικός εξατμιστήρας Büchi R110, αντλία υψηλού κενού AEG minni, μαγνητικός αναδευτήρας CAT M6.1.
- Για τις μετρήσεις πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) χρησιμοποιήθηκε όργανο Bruker Avance 250 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου

250 MHz, Bruker Avance 400 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 400,13 MHz και Bruker Avance 500 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 500,13 MHz και τα φάσματα ^1H NMR που καταγράφηκαν υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας τα προγράμματα TopSpin 4.0.8 (Bruker Analytik GmbH) και MestreNova 9.0. Τα φάσματα δύο διαστάσεων COSY καταγράφηκαν με την τυποποιημένη διαδικασία Bruker σε ανάλυση 512 K, ενώ τα φάσματα NOESY καταγράφηκαν στα 1024 K και οι χρόνοι ανάμιξης στην περιοχή 600 έως 800 ms.

- Τα φάσματα μάζας λήφθηκαν σε φασματόμετρο υψηλής ανάλυσης στο σύστημα Thermo Scientific, LTQ Orbitrap XL™ του πανεπιστημίου Ιωαννίνων με τις τεχνικές Electrospray Ionization (ESI), σε αραιά διαλύματα μεθανόλης, ακετονιτριλίου, χλωροφορμίου και νερού (HR-ESI-MS).

2.3 Σύνθεση υποκαταστατών

2.3.1 Σύνθεση της 4'-(4-μεθυλφαινυλ)-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (mtrpy)

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με μικρές τροποποιήσεις της βιβλιογραφικής μεθόδου [118, 119]. Σε κωνική φιάλη των 500 mL προστίθενται με την εξής σειρά 100 mL μεθανόλης, 7 mL 2-ακετυλπυριδίνης (62 mmol), 3,8 mL p-τολουαλδεΐδης (31 mmol), 4,5 g υδροξειδίου του καλίου, 225 mL πυκνής αμμωνίας και 7,5 mL νερού. Το διάλυμα αφήνεται σε ανάδευση για 12 ώρες και στη συνέχεια συλλέγεται το κολλοειδές πορτοκαλί ίζημα που προκύπτει. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση σε μεθανόλη, από την οποία συλλέγονται λευκοί βελονοειδείς κρύσταλλοι μετά από έκπλυση με ψυχρή μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL).

- Απόδοση αντίδρασης: 30%.
- Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (θεωρητικά): C: 81,71%, H: 5,30%, N: 12,99%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 81,50%, H: 5,41%, N: 13,09%. m/z: 323,14.
- ^1H NMR (CDCl_3): 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,91 (t, 2H), 8,67 (d, 2H), 8,73 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).
- ESI-MS: m/z: 324,40.

2.3.2 Σύνθεση της 4'-[4-(βρωμομεθυλ)φαινυλ]-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (bromomptpy)

Η ένωση συντέθηκε με μικρές τροποποιήσεις της βιβλιογραφικής μεθόδου [119, 120]. Σε δίλιιμη σφαιρική φιάλη των 250 mL που περιέχει 100 mL τετραχλωράνθρακα προστίθενται 810 mg (2,5 mmol) mptpy και παρέχεται αέριο N₂ υπό ανάδευση, ώσπου να διαλυθεί πλήρως το στερεό. Έπειτα στο υποκίτρινο διάλυμα προστίθενται 445 mg (2,5 mmol) NBS και μια μικρή ποσότητα υπεροξειδίου του βενζολίου, που λειτουργεί σαν εκκινητής της αντίδρασης. Το μίγμα θερμαίνεται στους 75 °C με κάθετο ψυκτήρα (reflux) σε ατμόσφαιρα αζώτου κάτω από λάμπα για ακτινοβολήση για 12 ώρες. Το προκύπτον πορτοκαλοκίτρινο διάλυμα ξηραίνεται με την προσθήκη MgSO₄, διηθείται και εξατμίζεται στον περιστροφικό συμπυκνωτήρα. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση του κίτρινου στερεού, απ' όπου λαμβάνονται λευκοί κρύσταλλοι, που με τη σειρά τους εκπλένονται με ψυχρή αιθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνονται υπό κενό.

- Απόδοση αντίδρασης: 90%.
- Στοιχειακή ανάλυση C₂₂H₁₆BrN₃ (θεωρητικά): C: 65,68%, H: 4,01%, N: 10,45%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 65,73%, H: 4,09%, N: 10,32%.
- ¹H NMR (CDCl₃): 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,91 (t, 2H), 8,67 (d, 2H), 8,73 (m, 4H), 4.5 (s, 2H).
- ESI-MS: m/z: 403,29.

2.3.3 Σύνθεση του διαιθυλ 2-(4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)βενζυλ)-2-ακεταμιδομηλονικού εστέρα (deambtpy)

Σε σφαιρική φιάλη των 100 ml προστίθενται 100 ml ακετονιτρίλιο, 804 mg (2 mmol) bromomptpy, 435 mg (2 mmol) διαιθυλακεταμιδομηλονικού εστέρα, 550 mg (4 mmol) K₂CO₃ και 330 mg (2 mmol) KI. Το λευκό μίγμα αφήνεται εν βρασμό με κάθετο ψυκτήρα (reflux) για 12 ώρες. Το προκύπτον καφεπορτοκαλί διάλυμα διηθείται και το διήθημα μεταφέρεται στον περιστροφικό συμπυκνωτήρα για την απομάκρυνση του διαλύτη. Το πορτοκαλί ίζημα που απομένει εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση αντίδρασης: 82%.

- Στοιχειακή ανάλυση $C_{31}H_{30}N_4O_5$ (θεωρητικά): C: 69,13%, H: 5,61%, N: 10,40%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 69,10%, H: 5,73%, N: 10,31%.
- 1H NMR (DMSO- d_6) : 7,20 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,05 (t, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,71 (s, 2H), 8,77 (d, 2H), 4,20 (q, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,21 (t, 6H).
- ESI-MS: m/z: 539,60.

2.3.4 Σύνθεση του 3-[4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)φαινυλ]-2-αμινοπροπανικού οξέος (D,L-τερπυριδινυλ-φαινυλαλανίνη, Phe-try)

Σε σφαιρική φιάλη των 250 mL διαλύονται 1,080 g (2 mmol) deambtry σε 100 mL υδατικού διαλύματος υδροχλωρικού οξέος συγκέντρωσης 4 M. Το διάλυμα αφήνεται εν βρασμό με κάθετο ψυκτήρα (reflux) για 12 ώρες. Στη συνέχεια, το πορτοκαλοκίτρινο διάλυμα μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως των 250 mL και πραγματοποιείται ρύθμιση του pH στην περιοχή από 5,5 έως 7 με στάγδην προσθήκη υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του καλίου. Στην περιοχή αυτή του pH, το αμινοξικό παράγωγο απαντάται στην ουδέτερη μορφή του διπολικού ιόντος και καθιζάνει ως λευκό ίζημα, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), ακετόνη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση αντίδρασης: 70%.
- Στοιχειακή ανάλυση $C_{24}H_{20}N_4O_2$ (θεωρητικά): C: 72,71%, H: 5,08%, N: 14,13%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 72,65%, H: 5,14%, N: 14,11%.
- 1H NMR (D_2O/DCl , pH = 2) : 7,44 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,08 (t, 2H), 8,69 (t, 2H), 8,71 (s, 2H), 8,80 (d, 2H), 8,89 (d, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,28 (m, 2H).
- ESI-MS: m/z: 397,45.

2.4 Σύνθεση συμπλόκων

2.4.1 Σύνθεση συμπλόκων του λευκόχρυσου Pt^{II}

2.4.1.1 Σύνθεση του $[Pt(deambtry)Cl]Cl$

Αρχικά, σε ποτήρι ζέσεως των 100 mL που περιέχει 50 mL μεθανόλης, διαλύονται 539 mg του υποκαταστάτη deambtry (1 mmol) με θέρμανση. Σε ξεχωριστό ποτήρι ζέσεως των 50 mL που περιέχει 25 mL νερό, διαλύονται 415 mg K_2PtCl_4 (1 mmol) και το διάλυμα αυτό αναμιγνύεται στάγδην με το προηγούμενο και

το τελικό διάλυμα που προκύπτει αφήνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες και έως ότου καθιζάνει σκούρο κίτρινο ίζημα. Το δείγμα φυγοκεντρείται και το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με ακετόνη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση: 85 %.
- Στοιχειακή ανάλυση $C_{31}H_{30}Cl_2N_4O_5Pt$ (θεωρητικά): C: 46,28 %, H: 3,76 %, N: 6,96 %. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 46,15%, H: 3,87%, N: 6,98%.
- 1H NMR (DMSO- d_6): 7,27 (d, 2H), 7,96 (t, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,55 (t, 2H), 8,90 (d, 2H), 8,94 (d, 2H), 9,01 (s, 2H), 4,21 (q, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (t, 6H).
- ESI-MS: m/z: 769,12.

2.4.1.2 Σύνθεση του $[Pt(Phe-try)Cl]Cl$

Σε ποτήρι ζέσεως των 100 mL που περιέχει 50 mL πολύ αραιό υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος, διαλύονται 539 mg (1 mmol) του αμινοξικού υποκαταστάτη Phe-try. Σε ξεχωριστό ποτήρι ζέσεως των 50 mL που περιέχει 25 mL νερό, διαλύονται 415 mg (1 mmol) K_2PtCl_4 και το διάλυμα αυτό προστίθεται στάγδην στο προηγούμενο. Το τελικό διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα ώσπου και καθιζάνει ίζημα κίτρινου χρώματος. Στη συνέχεια, το δείγμα φυγοκεντρείται και ακολουθεί έκπλυση του στερεού με νερό (2 x 5 mL), ακετόνη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση: 90 %.
- Στοιχειακή ανάλυση $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O_2Pt$ (θεωρητικά): C: 43,51%, H: 3,04%, N: 8,46%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 43,36%, H: 3,12%, N: 8,53%.
- 1H NMR (DMSO- d_6): 7,60 (d, 2H), 7,92 (t, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,52 (t, 4H), 8,57 (b, 2H), 8,85 (d, 2H), 8,92 (d, 2H), 9,01 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 3,28 (d, 2H).
- ESI-MS: m/z: 626,97.

2.4.2 Σύνθεση συμπλόκων του παλλαδίου Pd^{II}

2.4.2.1 Σύνθεση του $[Pd(deambtry)Cl]Cl$

Σε ποτήρι ζέσεως των 100 mL που περιέχει 50 mL μεθανόλης, διαλύονται 539 mg του υποκαταστάτη deambtry (1 mmol) με θέρμανση. Σε ξεχωριστό ποτήρι

ζέσεως των 50 mL που περιέχει 25 mL νερό, διαλύονται 259 mg (1 mmol) $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ και το διάλυμα αυτό αναμιγνύεται στάγδην με το προηγούμενο και το τελικό διάλυμα που προκύπτει αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα και έως ότου καθιζάνει σκούρο πορτοκαλί ίζημα. Το δείγμα φυγοκεντρείται και το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με ακετόνη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση: 85%
- Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{Pd}$ (θεωρητικά): C: 52,01%, H: 4,22%, N: 7,83%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 52,08%, H: 4,19%, N: 7,79%.
- ^1H NMR (DMSO-d_6): 7,26 (d, 2H), 7,88 (t, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,49 (t, 2H), 8,70 (d, 2H), 8,88 (d, 2H), 8,97 (s, 2H), 4,20 (q, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (t, 6H).
- ESI-MS: m/z: 680,47.

2.4.2.2 Σύνθεση του $[\text{Pd}(\text{Phe-tpy})\text{Cl}]\text{Cl}$

Σε ποτήρι ζέσεως των 100 mL που περιέχει 50 mL πολύ αραιό υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος, διαλύονται 539 mg (1 mmol) του αμινοξικού υποκαταστάτη Phe-tpy. Σε ξεχωριστό ποτήρι ζέσεως των 50 mL που περιέχει 25 mL νερό, διαλύονται 259 mg (1 mmol) $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ και το διάλυμα αυτό προστίθεται στάγδην στο προηγούμενο. Το τελικό διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα ώσπου και καθιζάνει ίζημα ανοιχτού καφέ χρώματος. Στη συνέχεια, το δείγμα φυγοκεντρείται και ακολουθεί έκπλυση του στερεού με νερό (2 x 5 mL), ακετόνη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (1 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

- Απόδοση: 87 %.
- Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}$ (θεωρητικά): C: 50,24%, H: 3,51%, N: 9,76%. Στοιχειακή ανάλυση (πειραματικά): C: 50,10%, H: 3,61%, N: 9,80%.
- ^1H NMR (DMSO-d_6): 7,61 (d, 2H), 7,93 (t, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,53 (t, 4H), 8,79 (d, 2H), 8,94 (d, 2H), 9,04 (s, 2H), 4,28 (t, 1H), 3,26 (d, 2H).
- ESI-MS: m/z: 538,31.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

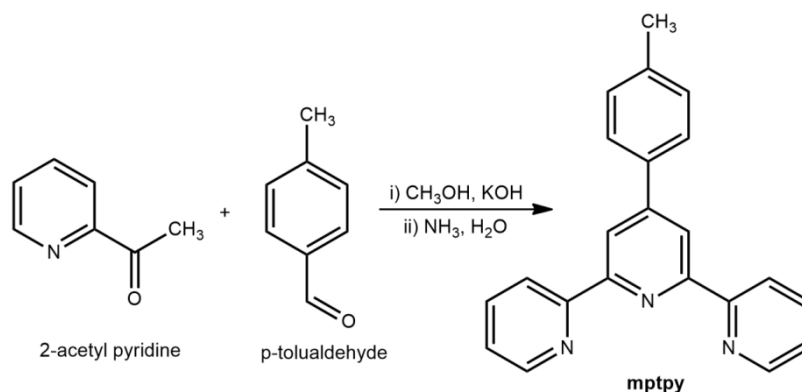
Αποτελέσματα - Συζήτηση

3 Αποτελέσματα - Συζήτηση

3.1 Σύνθεση υποκαταστατών και συμπλόκων

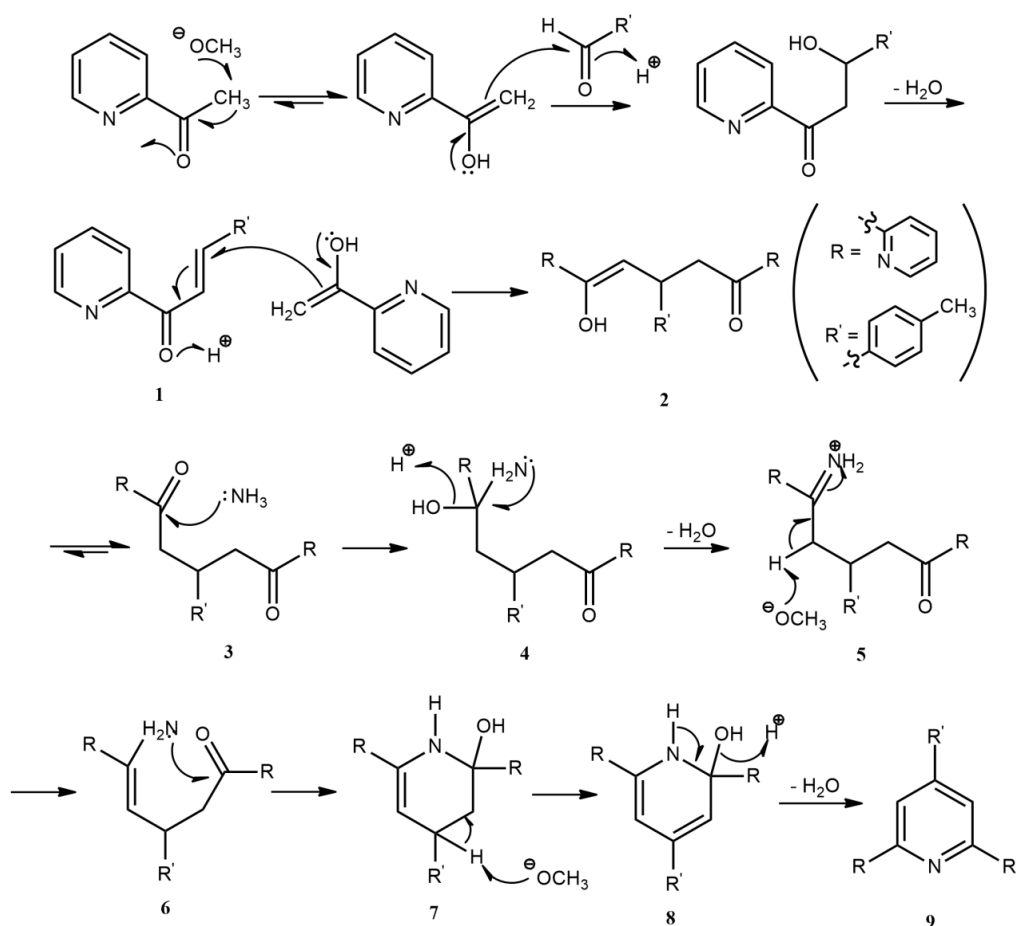
3.1.1 Σύνθεση υποκαταστατών

Η mptpy συντέθηκε με τη μέθοδο Kröhnke, κατά την οποία η 2-ακετυλπυριδίνη αντιδρά με την p-τολουαλδεΐδη σε αναλογία 2:1, όπως φαίνεται και από τη γενική αντίδραση του Σχήματος 3.1.



Σχήμα 3.1. Η αντίδραση της 2-ακετυλπυριδίνης με την p-τολουαλδεΐδη για τον σχηματισμό της mptpy.

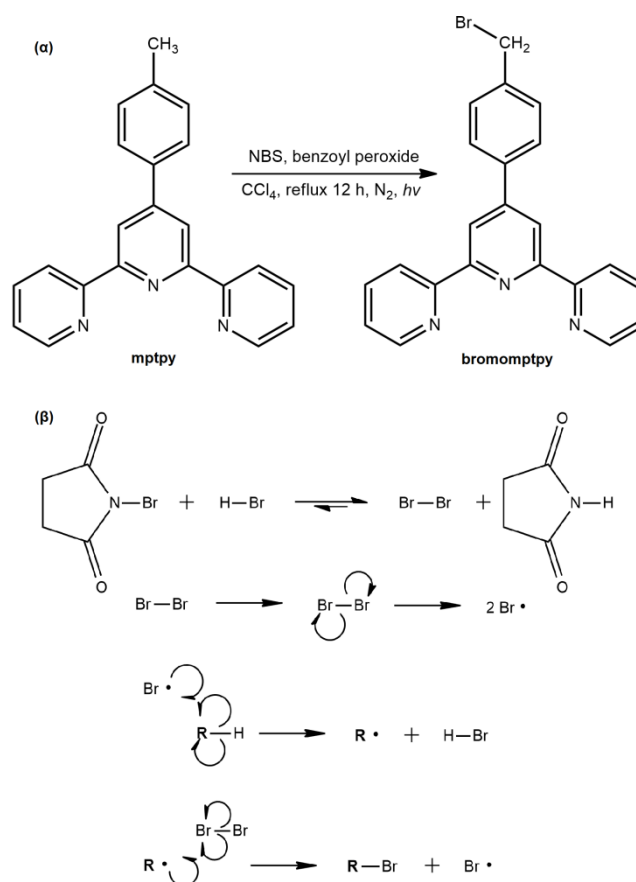
Ο μηχανισμός πυριδινικής σύνθεσης Kröhnke (Σχήμα 3.2) ξεκινά με αλδολική συμπύκνωση ενός μορίου 2-ακετυλπυριδίνης με ένα μόριο p-τολουαλδεΐδης για το σχηματισμό μιας α,β-ακόρεστης κετόνης **1**. Ακολουθεί ενολοποίηση ενός δεύτερου μορίου 2-ακετυλπυριδίνης και η προσθήκη Michael αυτού στην **1** με αποτέλεσμα τη δημιουργία του προϊόντος προσθήκης Michael **2**, το οποίο και ταυτομεριώνεται στην 1,5-δικαρβόνυλο ένωση **3**. Προσθήκη αμμωνίας στην **3**, ακολουθούμενη από αφυδάτωση του ενδιάμεσου **4**, οδηγεί στο ενδιάμεσο ιμίνης **5**. Το **5** μετά αποπρωτονιώνεται και δίνει την εναμίνη **6**, το άζωτο της οποίας προσβάλλει το γειτονικό καρβονύλιο και σχηματίζεται έτσι το κυκλοποιημένο ενδιάμεσο **7**. Τέλος το πυριδινικό κατιόν εξουδετερώνεται για τη παραγωγή μιας υδροξυ-διεναμίνης **8**, η οποία μέσω ακόλουθης απώλειας νερού προσφέρει την επιθυμητή ετεροκυκλική πυριδίνη **9**.



Σχήμα 3.2. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της αντίδρασης Kröhnke.

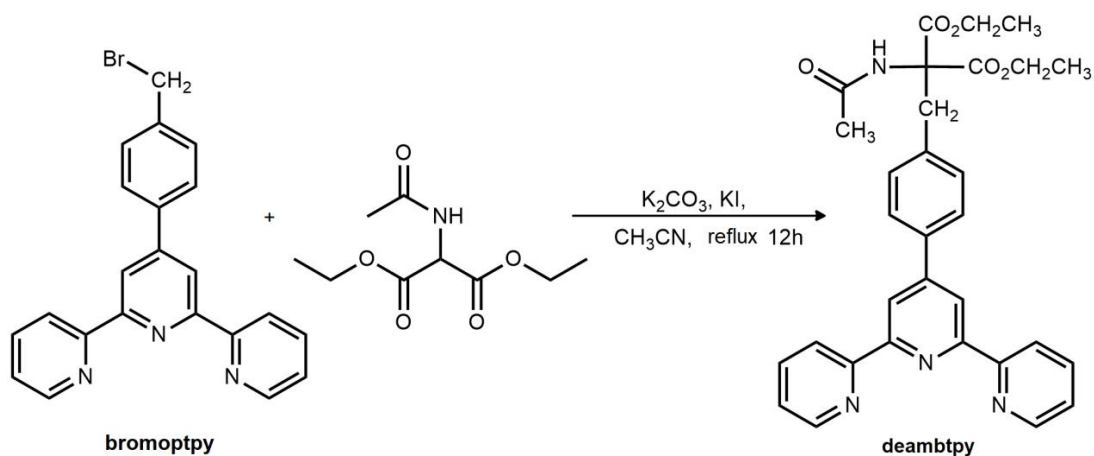
Στη συνέχεια συντίθεται το βρωμιωμένο παράγωγο της mptpy, η bromomptpy, το οποίο χρησιμοποιείται ως ενδιάμεσο για την παρασκευή των τελικών υποκαταστατών, με βρωμίωση μέσω ελευθέρων ριζών. Η mptpy αντιδρά με το NBS σε αναλογία 1:1 σύμφωνα με την αντίδραση του Σχήματος 3.3α και το βενζοϊκό υπεροξείδιο παίζει το ρόλο του καταλυτικού εκκινητή σ' αυτήν την αντίδραση ριζών, όπου ο μηχανισμός της φαίνεται στο Σχήμα 3.3β.

Κατόπιν, ο υποκαταστάτης deambtpry συντέθηκε μέσω μιας S_N2 πυρηνόφιλης υποκατάστασης (αλκυλίωση), κατά την οποία ο διαιθυλακεταμιδομηλονικός εστέρας παρουσία βάσης χάνει ένα όξινο πρωτόνιο και μετατρέπεται σε ένα ισχυρό πυρηνόφιλο που προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα του bromomptpy. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αλκυλίωση να συμβαίνει σε α-θέση σύμφωνα με την αντίδραση του Σχήματος 3.4.

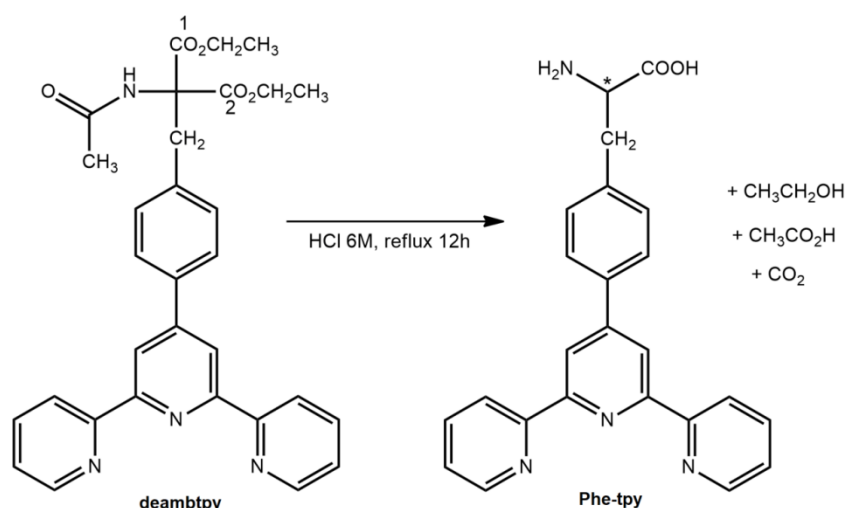


Σχήμα 3.3. (α) Η αντίδραση σχηματισμού της bromomptpy και (β) ο μηχανισμός της βρωμίωσης μέσω ελεύθερων ριζών.

Η σύνθεση του υποκαταστάτη Phe-try πραγματοποιήθηκε με όξινη υδρόλυση του deambtry ακολουθούμενη από την αποκαρβοξυλίωση του, η οποία συμβαίνει ταχύτατα. Το αμινοξικό παράγωγο που προκύπτει παρουσιάζει δύο οπτικά ισομερή, D και L, διότι η αποκαρβοξυλίωση μπορεί να λάβει χώρα με την ίδια πιθανότητα και στις δύο θέσεις (Σχήμα 3.5).



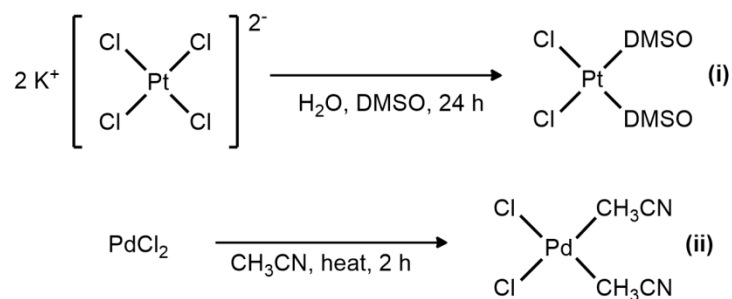
Σχήμα 3.4. Η πυρηνόφιλη υποκατάσταση της bromomptpy για το σχηματισμό της deambtry.



Σχήμα 3.5. Η όξινη υδρόλυση του υποκαταστάτη deambtpy για την παραγωγή του Phe-tpy.

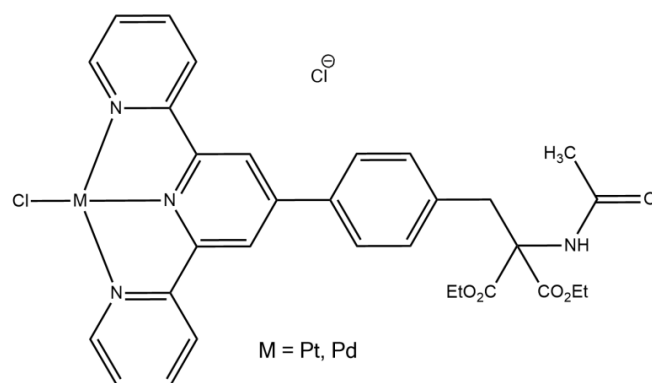
3.1.2 Σύνθεση των συμπλόκων

Η σύνθεση των συμπλόκων του Pt^{II} και του Pd^{II} με τον υποκαταστάτη deambtpy με το προστατευμένο αμινοξικό άκρο και η αποπροστασία έγινε εν συνεχεία με όξινη υδρόλυση και αποκαρβοξυλίωση. Ξεκινώντας από K_2PtCl_4 και PdCl_2 παρασκευάστηκαν τα αρχικά σύμπλοκα $\text{cis-Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$ **(i)** και $\text{cis-Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ **(ii)** αντίστοιχα (Σχήμα 3.6).



Σχήμα 3.6. Αντιδράσεις παρασκευής των αρχικών συμπλόκων.

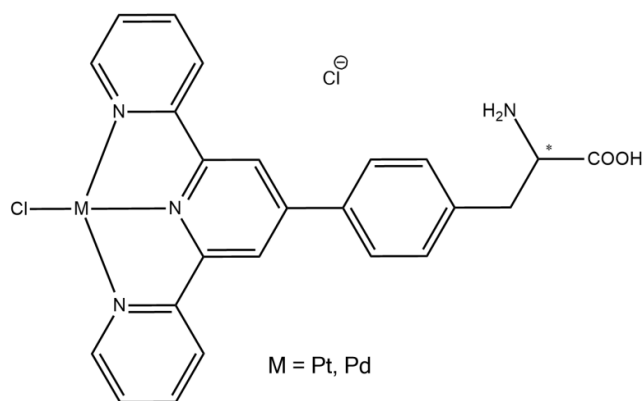
Στη συνέχεια, ο υποκαταστάτης deambtpy εντάσσεται στα σύμπλοκα **(i)** και **(ii)**, σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφηκαν στο πειραματικό μέρος και λαμβάνονται τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{deambtpy})\text{Cl}]\text{Cl}$ και $[\text{Pd}(\text{deambtpy})\text{Cl}]\text{Cl}$ της μορφής που απεικονίζεται στην Εικόνα 3.1.



Εικόνα 3.1. Σύμπλοκα $[\text{M}(\text{deambtpy})\text{Cl}]\text{Cl}$, όπου $M = \text{Pt, Pd}$.

Τα τελικά σύμπλοκα του Pt^{II} και του Pd^{II} με τον υποκαταστάτη Phe-try, συντέθηκαν χρησιμοποιώντας ως αρχικά σύμπλοκα το K_2PtCl_4 και το $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (ii). Ως διαλύτης των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε αραιό υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος, με σκοπό την πρωτονίωση του $-\text{NH}_2$ άκρου και της καρβοξυλομάδας του υποκαταστάτη Phe-try, για τον αποκλεισμό της πιθανότητας δημιουργίας δεσμού ένταξης μέσω του αμινοξικού άκρου με τα μέταλλα. Η απευθείας ένταξη του αμινοξικού υποκαταστάτη Phe-try οδήγησε στη λήψη των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$ και $[\text{Pd}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$, της μορφής που απεικονίζεται στην παρακάτω Εικόνα 3.2.

Αρχικά τα σύμπλοκα αυτά είχαν παρασκευαστεί με όξινη υδρόλυση των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{deambtpy})\text{Cl}]\text{Cl}$ και $[\text{Pd}(\text{deambtpy})\text{Cl}]\text{Cl}$, ώστε ο υποκαταστάτης deambtpy να υδρολύεται ενώ βρίσκεται ήδη ενταγμένος στα μέταλλα του Pt^{II} και του Pd^{II} , για την αποφυγή παράπλευρων αντιδράσεων που πιθανώς να οδηγούσαν στον σχηματισμό πολυμερών δομών. Η μέθοδος αυτή αν και οδηγούσε στα σωστά προϊόντα εγκαταλείφθηκε, γιατί οι αντιδράσεις αυτές απαιτούσαν πολύ χρόνο ώστε να ολοκληρωθούν και είχαν επίσης αρκετά χαμηλές αποδόσεις.



Εικόνα 3.2. Σύμπλοκα $[\text{M}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$, όπου $M = \text{Pt, Pd}$.

3.2 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός υποκαταστατών

Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών και των συμπλόκων έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού πρωτονίου (^1H NMR) και φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης με ιονισμό Electrospray (ESI). Μερικοί από τους υποκαταστάτες έχουν χαρακτηριστεί στην βιβλιογραφία, εν τούτοις για λόγους σύγκρισης έγινε και εκ νέου απόδοση των σημάτων συντονισμού τους ^1H NMR σε διαλύτες και συχνότητες συντονισμού οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό των συμπλόκων.

3.2.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR των υποκαταστατών.

3.2.1.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR της 4'-(4-μεθυλφαινυλ)-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (mptpy)

Στο φάσμα ^1H NMR της mptpy σε CDCl_3 παρατηρήθηκαν επτά σήματα συντονισμού, των οποίων οι χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, αποδίδονται στον Πίνακα 3.1 και συμφωνούν, με μικρές αποκλίσεις, με τη βιβλιογραφία. Στα 8,72 ppm παρατηρείται μια πολλαπλή κορυφή με ολοκλήρωση 4H η οποία οφείλεται στα πρωτόνια H_6 , $\text{H}_{6''}$, $\text{H}_{3'}$ και $\text{H}_{5'}$.

Πίνακας 3.1 Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων της mptpy σε CDCl_3 .

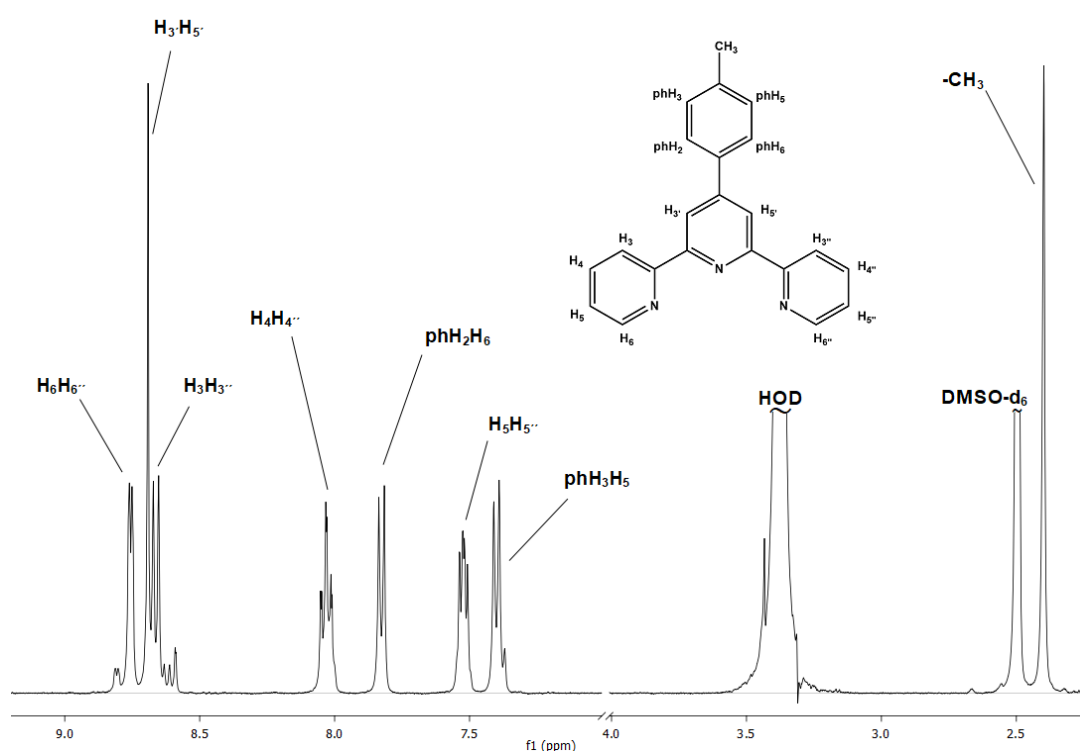
H_6	$\text{H}_{3'}$	H_3	H_4	pH_2	H_5	pH_3	$-\text{CH}_3$
8,72(br)	8,72(br)	8,67(d)	7,90(t)	7,83(d)	7,38(t)	7,31(d)	2,42(s)

Αν και η ένωση αυτή έχει χαρακτηριστεί στη βιβλιογραφία [121] με φασματοσκοπία ^1H και ^{13}C , MS κλπ, εντούτοις για λόγους σύγκρισης έγινε εκ νέου η απόδοση των πρωτονίων της στο φάσμα ^1H NMR, σε διαλύτη $\text{DMSO}-d_6$. Στο φάσμα της Εικόνας 3.3 παρατηρούμε οκτώ διακριτά σήματα συντονισμού, που με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων COSY και TOCSY αποδόθηκαν στα αντίστοιχα πρωτόνια και οι αντίστοιχες χημικές τους μετατοπίσεις, σε ppm, παρατίθενται στον Πίνακα 3.2. Ο αριθμός των σημάτων είναι μόνο οκτώ λόγω της συμμετρίας του μορίου. Εδώ παρατηρείται μία διπλή κορυφή στα 8,77 ppm, που αντιστοιχεί στα πρωτόνια H_6 , $\text{H}_{6''}$ και μια απλή στα 8,70 ppm, που αντιστοιχεί στα $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$, σε σχέση με το φάσμα σε CDCl_3 , όπου οι δύο αυτές κορυφές αλληλεπικαλύπτονται και δίνουν την πολλαπλή, που αναφέραμε νωρίτερα. Η απλή

κορυφή στα 2,41 ppm οφείλεται στην μεθυλομάδα. Τα πρωτόνια της φαινυλομάδας phH_2 και phH_3 μαζί με τα ισοδύναμά τους εμφανίζουν διπλές κορυφές στα 7,84 και στα 7,41 ppm αντίστοιχα. Οι δύο τριπλές κορυφές του φάσματος στα 8,04 και 7,54 ppm αποδίδονται αντίστοιχα στα H_4 και H_5 και στα ισοδύναμά τους και η διπλή που περισσεύει στα 8,67 ppm οφείλεται στο H_3 και στο ισοδύναμό του H_3'' .

Πίνακας 3.2. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων της mtrpy σε DMSO-d_6 .

H_6	H_3'	H_3	H_4	phH_2	H_5	phH_3	$-\text{CH}_3$
8,77(d)	8,70(s)	8,67(d)	8,04(t)	7,84(d)	7,54(t)	7,41(d)	2,41(s)



Εικόνα 3.3. Το φάσμα ^1H NMR της mtrpy, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

3.2.1.2 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR της 4'-[4-(βρωμομεθυλ)φαινυλ]-2,2':6',2''-τερπυριδίνης (bromomtrpy)

Το φάσμα της bromomtrpy λήφθηκε αρχικά σε διαλύτη CDCl_3 , όπου παρατηρήθηκαν έξι σήματα συντονισμού, των οποίων οι χημικές μετατοπίσεις φαίνονται στον Πίνακα 3.3 και συμφωνούν με τη βιβλιογραφία με μικρές αποκλίσεις. Λόγω της συμμετρίας του μορίου αναμέναμε οκτώ σήματα συντονισμού, αλλά οι κορυφές στα 8,75 και στα 7,89 ppm έχουν ολοκλήρωση 4H η

καθεμία, πράγμα που σημαίνει ότι τα σήματα των H₆ και H_{3'} και των ισοδύναμων τους πρωτονίων καθώς και αυτά των H₄ και ρhH₂ και των ισοδύναμων τους αλληλεπικαλύπτονται. Στα 4,57 ppm αντιστοιχεί η απλή κορυφή που οφείλεται στα πρωτόνια της -CH₂Br ομάδας.

Πίνακας 3.3. Χημικές μετατοπίσεις δ, σε ppm, των κορυφών ¹H NMR των πρωτονίων της bromomptpy σε CDCl₃.

H ₆	H _{3'}	H ₃	H ₄	ρhH ₂	ρhH ₃	H ₅	-CH ₂ Br
8,75(br)	8,75(br)	8,68(d)	7,89(m)	7,89(m)	7,55(t)	7,37(d)	4,57(s)

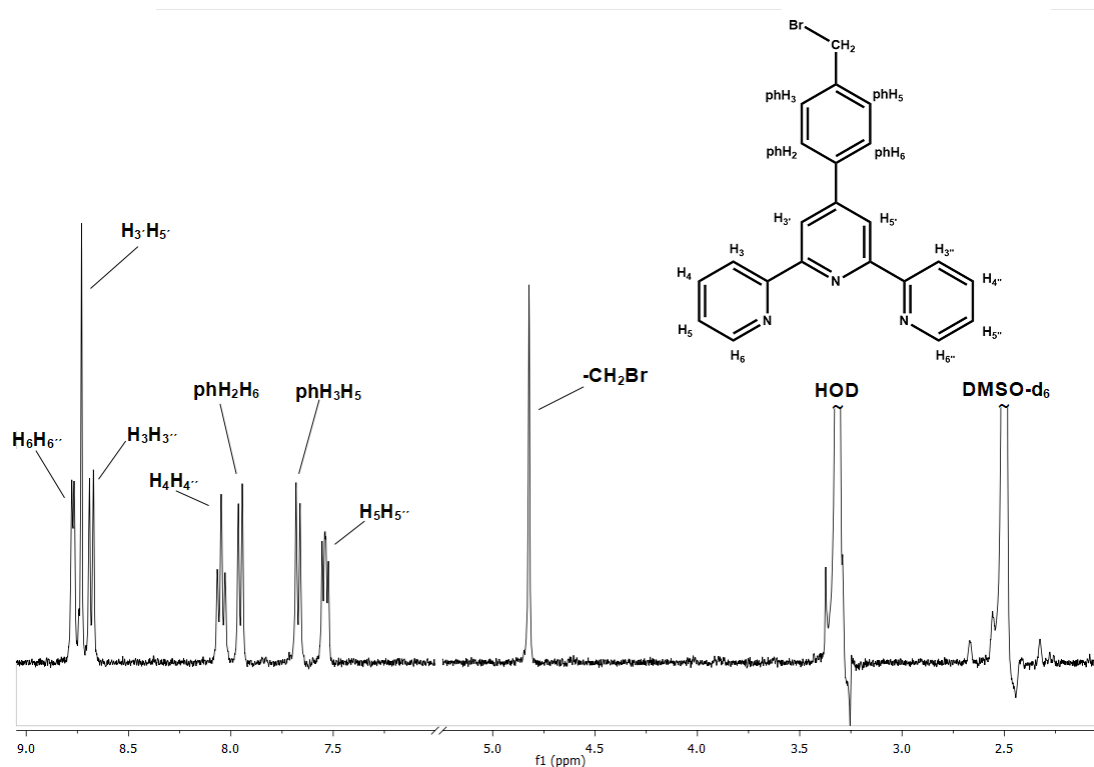
Για λόγους σύγκρισης έγινε εκ νέου η απόδοση των πρωτονίων της bromomptpy στο φάσμα ¹H NMR σε διαλύτη DMSO-d₆. Στην ένωση αυτή ένα πρωτόνιο της μεθυλομάδας έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο βρωμίου και η ολοκλήρωση της κορυφής αυτής αντιστοιχεί πλέον σε δύο πρωτόνια. Στην Εικόνα 3.4 παρουσιάζεται το φάσμα της bromomptpy με τα οκτώ διακριτά σήματα συντονισμού να έχουν αποδοθεί στα αντίστοιχα πρωτόνια με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων COSY και TOCSY και οι χημικές τους μετατοπίσεις, σε ppm, παρατίθενται στον Πίνακα 3.4. Σε αντίθεση με το φάσμα σε CDCl₃, όλες οι σχάσεις των πρωτονίων είναι διακριτές.

Πίνακας 3.4. Χημικές μετατοπίσεις δ, σε ppm, των κορυφών ¹H NMR των πρωτονίων της bromomptpy σε DMSO-d₆.

H ₆	H _{3'}	H ₃	H ₄	ρhH ₂	ρhH ₃	H ₅	-CH ₂ Br
8,77(d)	8,73(s)	8,69(d)	8,05(t)	7,96(d)	7,68(t)	7,55(d)	4,82(s)

Η επίδραση του βρωμίου στη χημική μετατόπιση, δ, των πρωτονίων της μεθυλομάδας είναι η ισχυρή αποπροστασία τους και κατά συνέπεια η μετατόπισή τους 2,41 ppm σε χαμηλότερα πεδία, όπως παρατηρείται και σε παρόμοιες ενώσεις [121]. Αυτό συμβαίνει γιατί το ηλεκτραρνητικότερο βρώμιο έλκει ηλεκτρονιακή πυκνότητα από τα δύο γειτονικά πρωτόνια της μεθυλομάδας με αποτέλεσμα αυτά να αποπροστατεύονται. Οι μετατοπίσεις των πρωτονίων του τερπυριδινικού σκελετού είναι σχεδόν αμελητέες, με μέγιστη αυτή του χημικά ισοδύναμου ζεύγους H_{3'}, H_{5'} κατά +0,03 ppm. Από την άλλη, τα φαινυλικά πρωτόνια παρουσιάζουν αισθητές μετατοπίσεις της τάξεως των 0,12 ppm για το ζεύγος ρhH₂, ρhH₆ και 0,27 ppm για το ζεύγος ρhH₃, ρhH₅ προς χαμηλότερα πεδία. Παρατηρούμε, λοιπόν, πως η προσθήκη του βρωμίου στην μεθυλομάδα επηρεάζει το γειτονικό φαινυλικό

δακτύλιο και η αποπροστασία των πρωτονίων είναι μεγαλύτερη όσο μικρότερη είναι η απόστασή τους από το άτομο του βρωμίου.



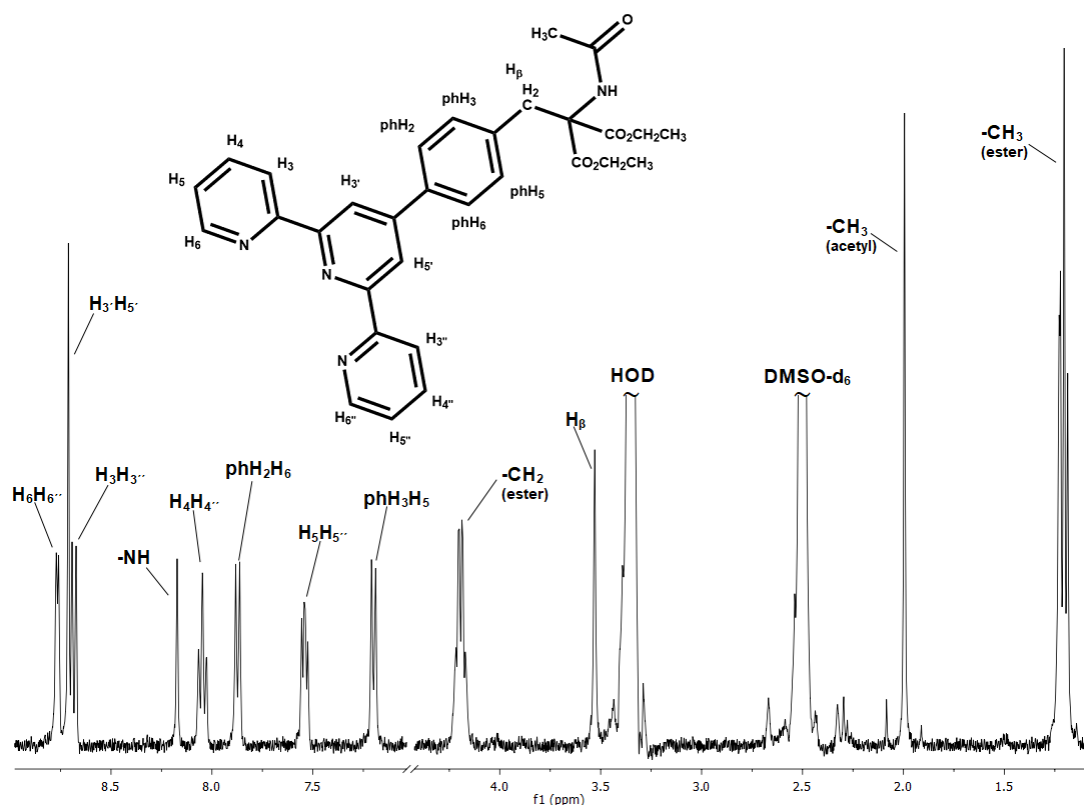
Εικόνα 3.4. Το φάσμα ^1H NMR της bromomptpy, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

3.2.1.3 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του διαιθυλ 2-[4-((2,2':6',2''-τερπυριδιν)-4'-υλ)βενζυλ]-2-ακεταμιδομηλονικού εστέρα (deambtpry)

Στην ένωση αυτή το βρώμιο αντικαθίσταται από τον διαιθυλακεταμιδομηλονικό εστέρα και συνεπώς το φάσμα που προκύπτει είναι πολυπλοκότερο. Στο φάσμα της Εικόνας 3.5, το οποίο λήφθηκε σε διαλύτη DMSO-d_6 , παρατηρούμε δώδεκα σήματα συντονισμού, που με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων COSY και TOCSY αποδόθηκαν στα αντίστοιχα πρωτόνια και οι χημικές τους μετατοπίσεις, σε ppm, συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5 που ακολουθεί. Τα πρωτόνια του τερπυριδινικού σκελετού αλλά και τα φαινυλικά πρωτόνια αποδίδουν επτά σήματα συντονισμού στην αρωματική περιοχή του φάσματος, καθώς δημιουργούνται επτά ισοδύναμα ζεύγη πρωτονίων, λόγω της συμμετρίας του μορίου.

Πίνακας 3.5. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων της deambtry σε DMSO-d_6 .

H_6	$\text{H}_{3'}$	H_3	$-\text{NH}$	H_4	phH_2
8,77(d)	8,71(s)	8,68(d)	8,17(s)	8,05(d)	7,87(t)
H_5	phH_3	$-\text{CH}_2$ (ester)	H_β	$-\text{CH}_3$ (acetyl)	$-\text{CH}_3$ (ester)
7,54(t)	7,20(d)	4,20(q)	3,53(s)	2,00(s)	1,20(t)



Εικόνα 3.5. Το φάσμα ^1H NMR της deambtry, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

Η λήψη του φάσματος επαναλήφθηκε αλλά αυτή τη φορά με την προσθήκη μιας σταγόνας D_2O στο δείγμα. Με την απλή αυτή τεχνική καταφέραμε να προσδιορίσουμε την κορυφή στα 8,17 ppm, καθώς τα πρωτόνια του αμιδίου ($-\text{NH}$) της ένωσης μπορούν να ανταλλάσσονται με τα δευτέρια του διαλύτη (D_2O) ώστε η κορυφή αυτή να εξαφανίζεται από το νέο φάσμα.

Η απώλεια του βρωμίου και η προσθήκη του εστέρα μεταβάλλουν τη χημική μετατόπιση των πρωτονίων του C_β που προκύπτει από την αντίδραση κατά 1,29 ppm σε υψηλότερα πεδία. Το ίδιο παρατηρείται και με τα σήματα των φαινυλικών πρωτονίων phH_2 , phH_6 και phH_3 , phH_5 τα οποία βρίσκονται

μετατοπισμένα κατά 0,09 και 0,48 ppm αντίστοιχα, πάλι προς υψηλότερα πεδία. Οι μετατοπίσεις αυτές δικαιολογούνται καθώς συμβαίνει αντικατάσταση του βρωμίου από τον εστέρα, με αποτέλεσμα τα πρωτόνια του C_β, κοντά στον εστέρα, να προστατεύονται σημαντικά. Οι μετατοπίσεις των πρωτονίων του τερπυριδινικού σκελετού είναι σχεδόν αμελητέες, με μέγιστη αυτή των H_{3'} και H_{5'} κατά -0,02 ppm.

Η προσθήκη, λοιπόν, των εστερομάδων έχει ως συνέπεια την εμφάνιση τεσσάρων νέων σημάτων συντονισμού. Τα σήματα των πρωτονίων των δύο καρβοξυλικών εστέρων εμφανίζονται ισοδύναμα ως μια τετραπλή και μία τριπλή κορυφή στα 4,20 και 1,20 ppm αντίστοιχα. Τα πρωτόνια της ακετυλομάδας που συνδέεται με το άζωτο αποδίδονται στο φάσμα σαν μια απλή κορυφή στα 2,00 ppm, ενώ η άλλη απλή στην αρωματική περιοχή στα 8,17 ppm οφείλεται όπως προαναφέραμε στο πρωτόνιο του αμιδίου.

3.2.1.4 Απόδοση των σημάτων ¹H NMR του 2-αμινο-3-[4-((2,2':6',2''-τερπυριδινυλ)-4'-υλ)φαινυλο]προπανικού οξέος (Phe-try)

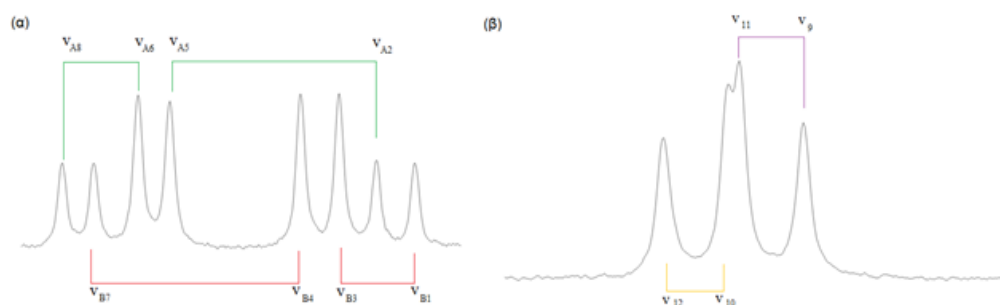
Η ένωση αυτή, στην αμφολυτική της μορφή, δεν είναι διαλυτή σε DMSO-d₆ και για το λόγο αυτό παρασκευάστηκε το υδροχλωρικό της άλας, Phe-try·HCl, που ήταν διαλυτό στο D₂O. Το φάσμα της Εικόνας 3.7 είναι πλέον απηλλαγμένο από τους εστέρες και την ακετυλομάδα του deambtry και είναι λιγότερο πολύπλοκο. Σε αυτό εμφανίζονται εννιά σήματα συντονισμού, που αντιστοιχούν τόσο στα πρωτόνια του τερπυριδινικού σκελετού όσο και σε αυτά των πρωτονίων του C_α και του C_β, και οι χημικές τους μετατοπίσεις, σε ppm, παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 3.6.

Πίνακας 3.6. Χημικές μετατοπίσεις δ, σε ppm, των κορυφών ¹H NMR των πρωτονίων της Phe-try σε D₂O.

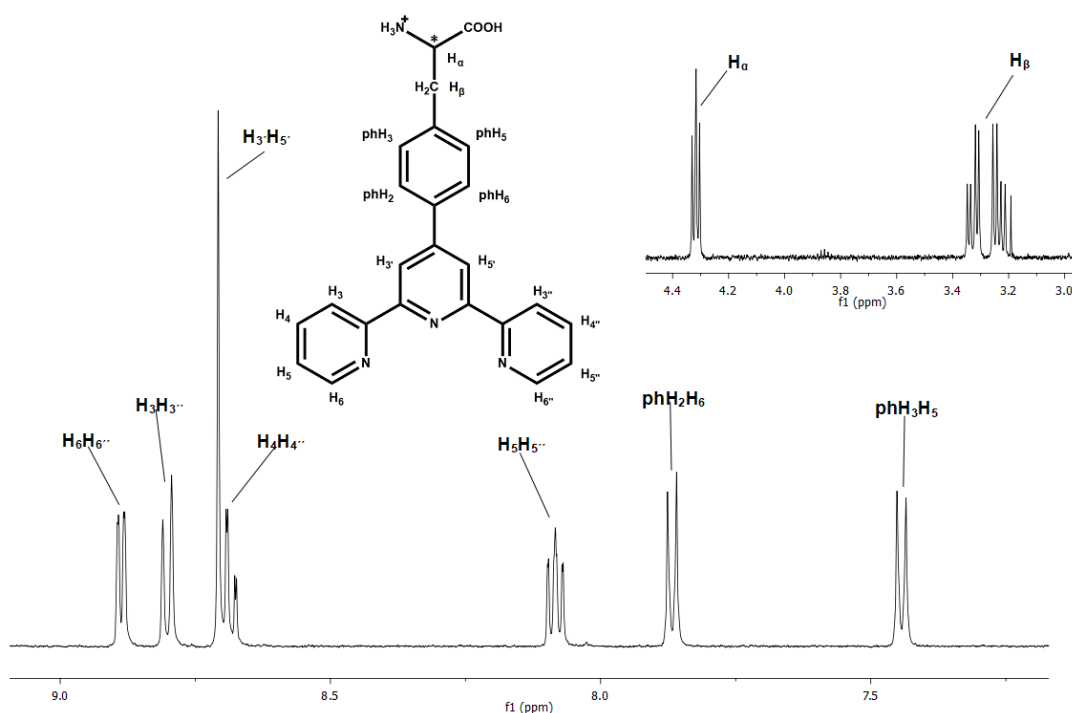
H ₆	H ₃	H _{3'}	H ₄	H ₅	phH ₂	phH ₃	H _α	H _β
8,89(d)	8,80(d)	8,71(s)	8,68(t)	8,08(t)	7,87(d)	7,44(d)	4,32(t)	3,28(q)

Η απόδοση των παραπάνω σημάτων έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων COSY και TOCSY. Η απουσία των σημάτων των πρωτονίων της καρβοξυλομάδας και της αμινομάδας οφείλεται στην ανταλλαγή των πρωτονίων αυτών με τα δευτέρια του διαλύτη D₂O που χρησιμοποιήθηκε. Τέλος, η απόδοση των τιμών δ για τα πρωτόνια του C_α και του C_β έγινε θεωρώντας ότι πρόκειται για σύστημα του τύπου

ABX (Εικόνα 3.6). Έτσι, τα πρωτόνια H_β , τα οποία δεν είναι ισοδύναμα αποδίδονται σε $\delta = 3,26$ ppm και $\delta = 3,30$ ppm, ενώ το H_α εμφανίζεται στα 4,32 ppm.



Εικόνα 3.6. (α) Τα σήματα συντονισμού για τα πρωτόνια H_A και H_B του C_β , όπως σχάζονται εξαιτίας της 3J αλληλεπίδρασής τους με το H_X του C_α και (β) το σήμα συντονισμού του H_X που σχάζεται εξαιτίας της ανισοδυναμίας του H_A και H_B .



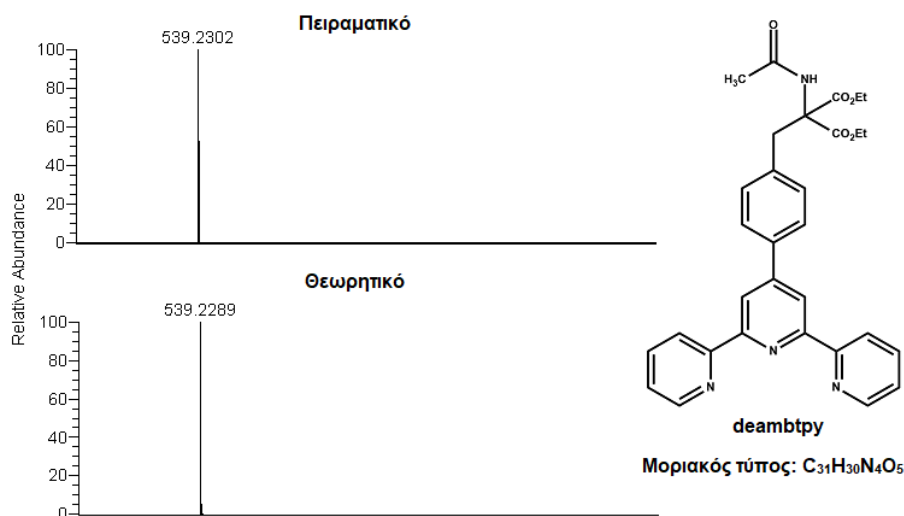
Εικόνα 3.7. Το φάσμα 1H NMR της Phe-try, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλυτή D_2O @ 400 MHz στους 298 K.

3.2.2 Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των υποκαταστατών

3.2.2.1 Απόδοση της κορυφής HR-ESI-MS της deambtry

Το φάσμα ESI-MS του υποκαταστάτη deambtry στην περιοχή για θετικά ιόντα παρουσιάζει μια ταινία με λόγο $m/z = 539,2302$, η οποία αντιστοιχεί στο

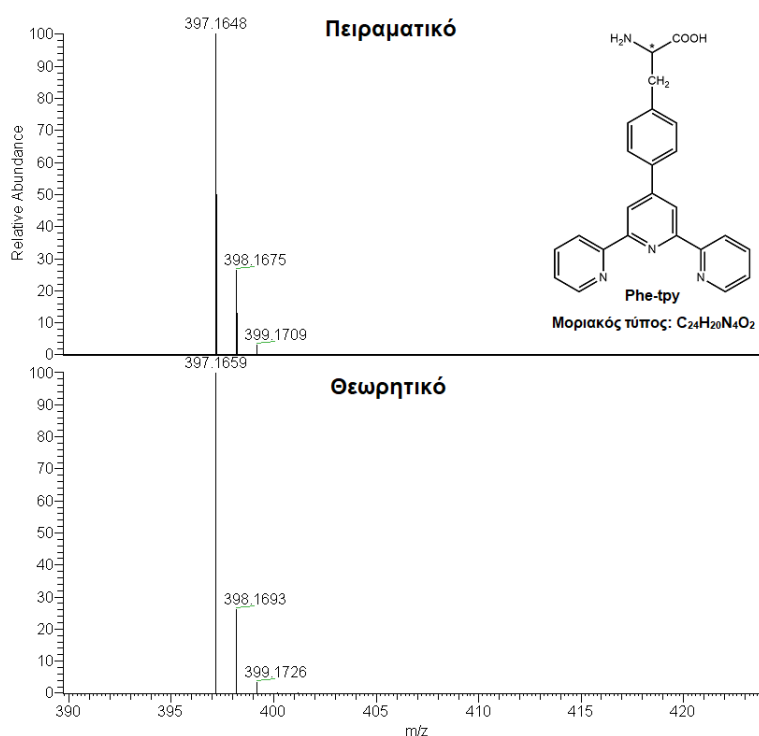
μονοφορτιακό ιόν {deambtry + H⁺}⁺, καθώς ταυτίζεται σχεδόν με τη θεωρητική του τιμή 539,2289 του μοριακού ιόντος C₃₁H₃₀N₄O₅ + H⁺.



Εικόνα 3.8. Απεικόνιση περιοχής του φάσματος ESI-MS της deambtry.

3.2.2.2 Απόδοση της κορυφής ESI-MS της Phe-try

Το φάσμα ESI-MS του υποκαταστάτη deambtry στην περιοχή για θετικά ιόντα παρουσιάζει μια ταινία με λόγο m/z = 397,1648, η οποία αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν {Phe-try + H⁺}⁺, καθώς ταυτίζεται σχεδόν με τη θεωρητική του τιμή 397,1659 του μοριακού ιόντος C₂₄H₂₀N₄O₂ + H⁺.



Εικόνα 3.9. Απεικόνιση περιοχής του φάσματος ESI-MS της Phe-try.

3.3 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής [M(deambtpy)Cl]Cl (M = Pt και Pd)

Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων [Pt(deambtpy)Cl]Cl (**1**) και [Pd(deambtpy)Cl]Cl (**2**) έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και με φασματομετρία μάζας ESI-MS. Τα φάσματα ^1H NMR των ενώσεων αυτών λήφθηκαν σε διαλύτη DMSO- d_6 .

3.3.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR των συμπλόκων (**1**) και (**2**) της μορφής [M(deambtpy)Cl]Cl (M = Pt και Pd)

3.3.1.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (**1**)

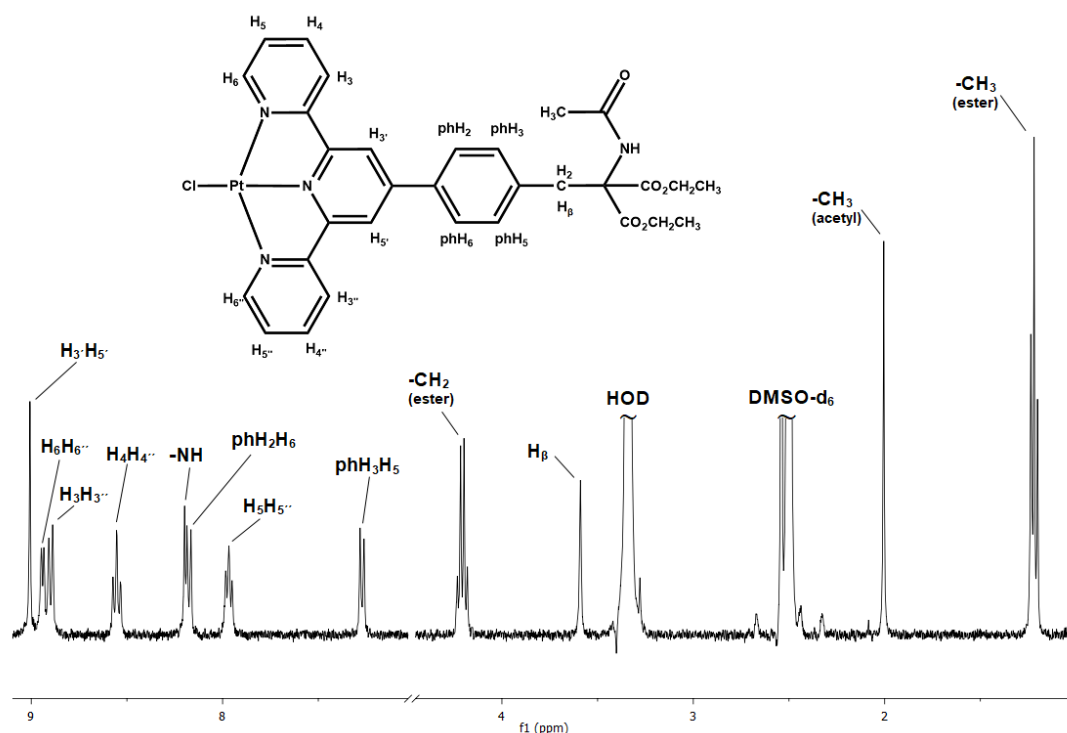
Το φάσμα του συμπλόκου (**1**) λήφθηκε σε διαλύτη DMSO- d_6 και αποτελείται από δώδεκα σήματα συντονισμού (Εικόνα 3.10), όπως και ο ελεύθερος υποκαταστάτης deambtpy, των οποίων η απόδοση έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων COSY και TOCSY. Στον Πίνακα 3.7 που ακολουθεί, παρατίθενται οι χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, των σημάτων αυτών.

Πίνακας 3.7. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου (**1**) σε DMSO- d_6 .

$\text{H}_{3'}$	H_6	H_3	H_4	phH_2	$-\text{NH}$
9,01(s)	8,94(d)	8,90(d)	8,56(t)	8,19(d)	8,16(s)
H_5	phH_3	$-\text{CH}_2$ (ester)	H_β	$-\text{CH}_3$ (acetyl)	$-\text{CH}_3$ (ester)
7,97(t)	7,27(d)	4,21(q)	3,59(s)	2,01(s)	1,22(t)

Στην αρωματική περιοχή του φάσματος εμφανίζονται οκτώ σήματα, εκ των οποίων τα πέντε αντιστοιχούν στα πρωτόνια του τερπυριδινικού σκελετού, τα δύο στα ισοδύναμα φαινυλικά πρωτόνια και το ένα στο πρωτόνιο της $-\text{NH}$ ομάδας του C_α . Η απλή και σχετικά ευρεία κορυφή στα 8,16 ppm, με την προσθήκη μιας σταγόνας D_2O στο δείγμα, εξαφανίζεται με τον ίδιο τρόπο που συμβαίνει και στον ελεύθερο υποκαταστάτη, υποδεικνύοντας ότι το σήμα αυτό οφείλεται σε ανταλλάξιμο πρωτόνιο, δηλαδή στο $-\text{NH}$ του C_α . Η εναπομένουσα απλή κορυφή στα 8,97 ppm, που αντιστοιχεί στα $\text{H}_{3',5'}$, έχει μετατοπιστεί κατά 0,30 ppm σε χαμηλότερα πεδία σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, πράγμα που παρατηρείται και σε ανάλογα σύμπλοκα του (**1**) [123], σε διαλύτη DMSO- d_6 .

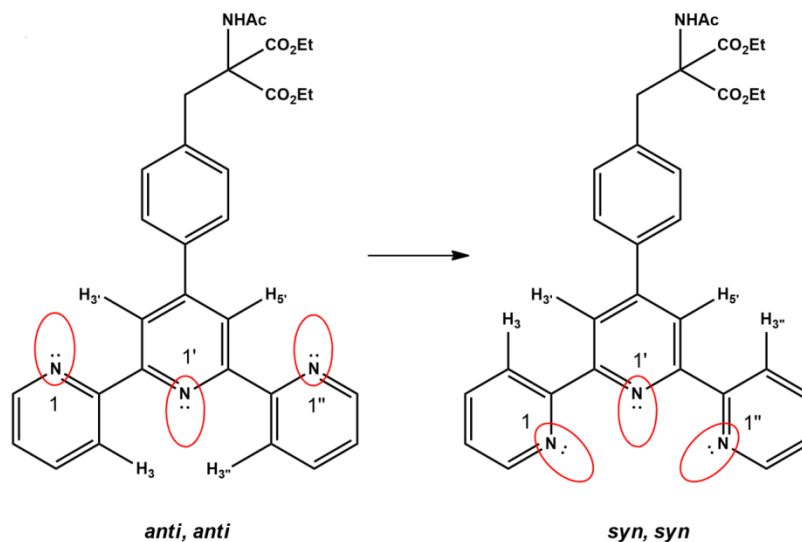
Τα $H_{6,6''}$, όπως ήταν αναμενόμενο, μετατοπίζονται κατά 0,17 ppm σε χαμηλότερα πεδία, λόγω της ένταξης του γειτονικού αζώτου στο λευκόχρυσο. Η διαφορά αυτή φαίνεται να συμφωνεί με τις μετατοπίσεις, σε διαλύτη DMSO- d_6 , των $H_{6,6''}$ τερπυριδινικών υποκαταστατών που εντάσσονται στο λευκόχρυσο για τον σχηματισμό τετραγωνικών συμπλόκων. Για παράδειγμα, στο φάσμα του συμπλόκου [Pt(try)Me]Cl [123], το σήμα των πρωτονίων $H_{6,6''}$ εμφανίζεται μετατοπισμένο κατά +0,15 ppm σε σχέση με την ελεύθερη try.



Εικόνα 3.10. Το φάσμα 1H NMR του συμπλόκου (**1**), με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO- d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

Κατά τη συμπλοκοποίηση, πραγματοποιείται στροφή του υποκαταστάτη από την *anti*, *anti* στην *syn*, *syn* διαμόρφωση (Εικόνα 3.11), με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η περιβάλλουσα ηλεκτρονιακή πυκνότητα των $H_{3',5'}$ και των $H_{3,3''}$, να αποπροστατεύονται και τέλος να μετατοπίζονται τα σήματα τους σε χαμηλότερα πεδία. Αναφέραμε ήδη, λοιπόν, πως το σήμα των $H_{3',5'}$ μετατοπίζεται κατά +0,30 ppm, ενώ των $H_{3,3''}$ κατά +0,22 ppm. Τις μεγαλύτερες μετατοπίσεις εμφανίζουν τα σήματα των $H_{4,4''}$ και των $H_{5,5''}$ (τριπλές κορυφές) κατά +0,50 και +0,43 ppm αντίστοιχα. Μετατοπίσεις παρόμοιας έκτασης παρατηρούνται επίσης στα σήματα των αντίστοιχων πρωτονίων του συμπλόκου [Pt(try)Me]Cl [123], για τον ίδιο δευτεριωμένο διαλύτη. Η μεταβολή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας των πρωτονίων

H₃, H₃'' των πυριδινικών δακτυλίων και κατ' επέκταση το ρεύμα δακτυλίου της πυριδίνης λόγω της ένταξης στο λευκόχρυσο, πιθανώς να επηρεάζουν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα και των υπολοίπων πρωτονίων των δακτυλίων και να δικαιολογούν τις μετατοπίσεις αυτές.

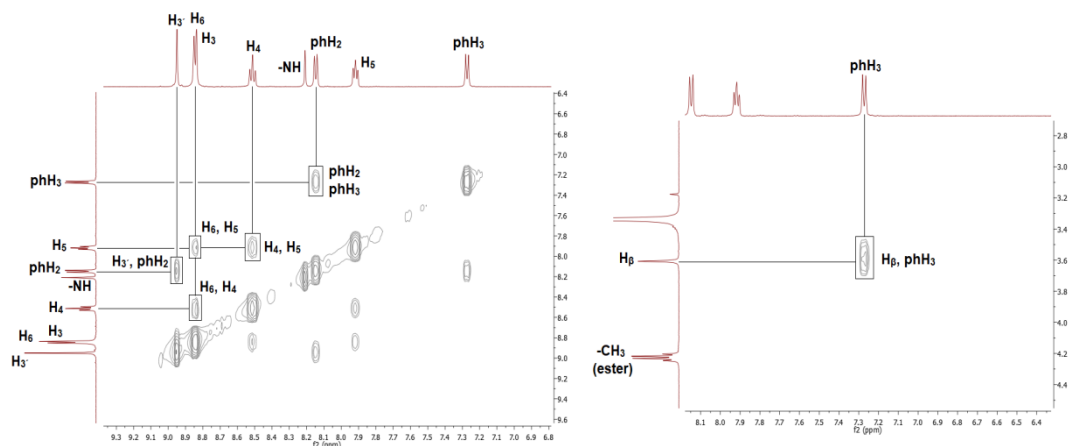


Εικόνα 3.11. Η μεταβολή από *anti, anti* σε *syn, syn* διαμόρφωση του υποκατάστατη deambtry κατά τη συμπλοκοποίηση.

Τα φαινυλικά $\rho\text{H}_{2,6}$ και $\rho\text{H}_{3,5}$ μετατοπίζονται προς χαμηλότερα πεδία κατά 0,32 και 0,07 ppm αντίστοιχα, επειδή πιθανόν τα $\rho\text{H}_{2,6}$ βρίσκονται πιο κοντά στο λευκόχρυσο και προστατεύονται περισσότερο. Στην αλειφατική περιοχή του φάσματος, τέλος, τα σήματα των πρωτονίων του συμπλόκου (**1**) εμφάνισαν μικρές μετατοπίσεις, με σημαντικότερη εκείνη των H_β κατά +0,05 ppm.

Για την ακριβή απόδοση των αρωματικών πρωτονίων του συμπλόκου (**1**) χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία NOESY. Στο τμήμα του φάσματος (Εικόνα 3.12) που λήφθηκε διακρίνονται πέντε NOE σήματα, που αφορούν τα αρωματικά πρωτόνια του συμπλόκου. Τα H_{3',5'} δίνουν σήμα NOE με τα φαινυλικά $\rho\text{H}_{2,6}$ και αυτά με τη σειρά τους με τα γειτονικά $\rho\text{H}_{3,5}$. Στο φάσμα μιας διάστασης, οι κορυφές των H_{6,6''} και H_{3,3''} αλληλεπικαλύπτονται και δίνουν μία διπλή κορυφή με ολοκλήρωση 4H στα 8,84 ppm. Στο φάσμα δύο διαστάσεων όμως, τα πρωτόνια αυτά δίνουν δύο διασταυρούμενες κορυφές με τα H_{4,4''} και τα H_{5,5''} καθώς είναι λογικό τα H_{6,6''} να επηρεάζονται από τα H_{5,5''} και τα H_{3,3''} από τα H_{4,4''}. Τα H_{4,4''} και τα H_{5,5''} εμφανίζουν μία διασταυρούμενη κορυφή μεταξύ τους. Τέλος, τα φαινυλικά

πρωτόνια pH_3 εμφανίζουν μία διασταυρούμενη κορυφή με τα κοντινά τους πρωτόνια H_β .



Εικόνα 3.12. Τμήματα του φάσματος NOESY που παρουσιάζουν τις διασταυρούμενες κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του συμπλόκου **(1)** σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 500 MHz στους 298 K και $T_{\text{mix}} = 800$ ms.

3.3.1.2 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου **(2)**

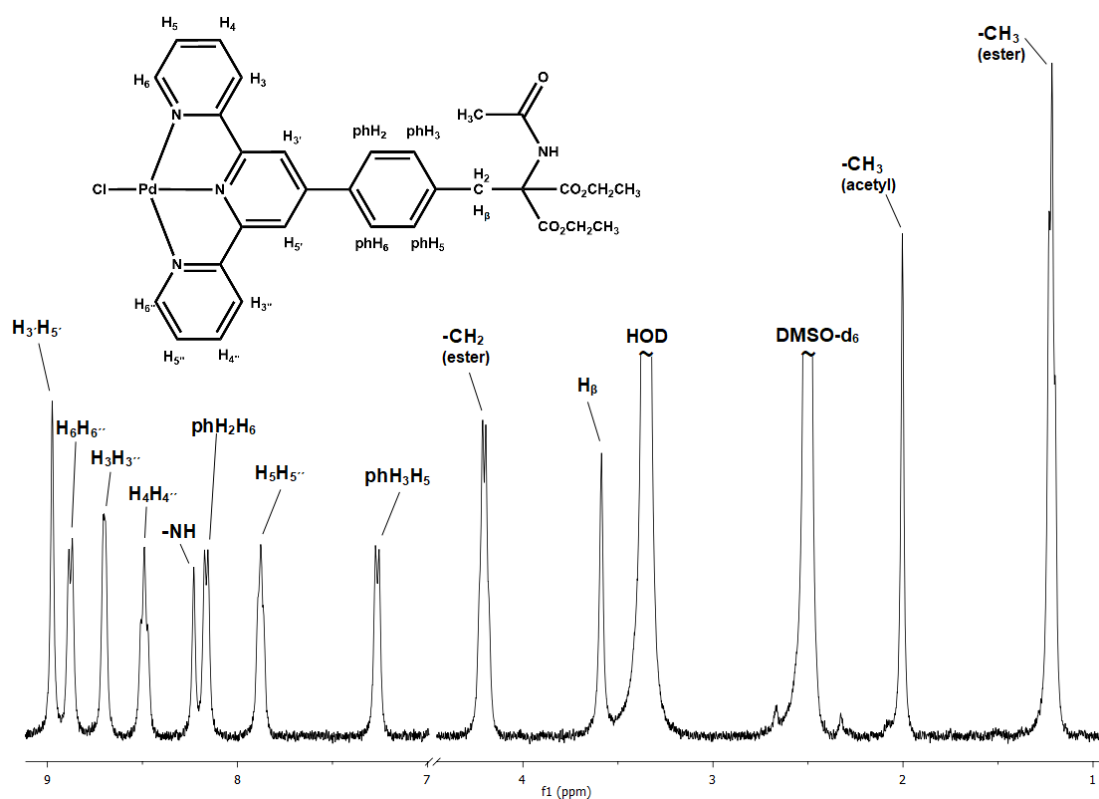
Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου **(2)** του παλλαδίου (Εικόνα 3.13), σε διαλύτη DMSO-d_6 , αποτελείται από δώδεκα σήματα συντονισμού, των οποίων οι χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3.8. Η ταυτοποίηση της απλής κορυφής στα 8,23 ppm, που οφείλεται στο αμιδικό πρωτόνιο του υποκαταστάτη *deambtry*, έγινε ξανά με την προσθήκη μιας σταγόνας D_2O .

Πίνακας 3.8. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου **(2)** σε DMSO-d_6 .

$\text{H}_{3'}$	H_6	H_3	H_4	-NH	pH_2
8,98(s)	8,88(d)	8,70(d)	8,49(t)	8,23(s)	8,17(d)
H_5	pH_3	$-\text{CH}_2$ (ester)	H_β	$-\text{CH}_3$ (acetyl)	$-\text{CH}_3$ (ester)
7,88(t)	7,27(d)	4,20(q)	3,59(s)	2,00(s)	1,22(t)

Όπως και στο σύμπλοκο **(1)** του λευκόχρυσου, παρατηρούνται μεταβολές της χημικής μετατόπισης, δ , όλων των πρωτονίων του τερπυριδινικού σκελετού και του φαινυλικού δακτυλίου σε χαμηλότερα πεδία, οι οποίες οφείλονται στην ένταση του μετάλλου. Οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες και στα δύο σύμπλοκα καθώς το Pd^{II} και ο Pt^{II} παρουσιάζουν σχεδόν την ίδια χημεία ένταξης. Οι μετατοπίσεις στην περίπτωση των συμπλόκων του Pd^{II} είναι μικρότερες, πιθανώς γιατί το παλλάδιο είναι λιγότερο ηλεκτραρνητικό από τον λευκόχρυσο. Πιο συγκεκριμένα, η ένταση

του μετάλλου προκαλεί απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από τα πρωτόνια H₆ και H_{6''}, οπότε η κορυφή που αντιστοιχεί στο ζεύγος αυτό μετατοπίζεται κατά 0,11 ppm σε χαμηλότερα πεδία. Η ένταξη, επίσης, προκαλεί και τη στροφή από την *anti*, *anti* στην *syn*, *syn* διαμόρφωση του υποκαταστάτη όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, γεγονός το οποίο μεταβάλλει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα γύρω από τα πρωτόνια H_{3'}, H_{5'} και H₃, H_{3''} και μετατοπίζοντας τα σήματά τους κατά +0,26 και +0,02 ppm αντίστοιχα. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε ελάττωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας των πυριδινικών δακτυλίων με αποτέλεσμα τα πρωτόνια H₄, H_{4''} και H₅, H_{5''} να μην μένουν ανεπηρέαστα και να μετατοπίζονται κατά +0,44 και +0,34 ppm αντίστοιχα. Τέλος, μια σημαντική διαφορά που παρατηρείται μεταξύ των δύο συμπλόκων **(1)** και **(2)** είναι η χημική μετατόπιση του σήματος του ζεύγους πρωτονίων H_{3,3''}, όπου είναι μεγαλύτερη κατά +0,20 ppm για το σύμπλοκο **(1)** του λευκόχρυσου.



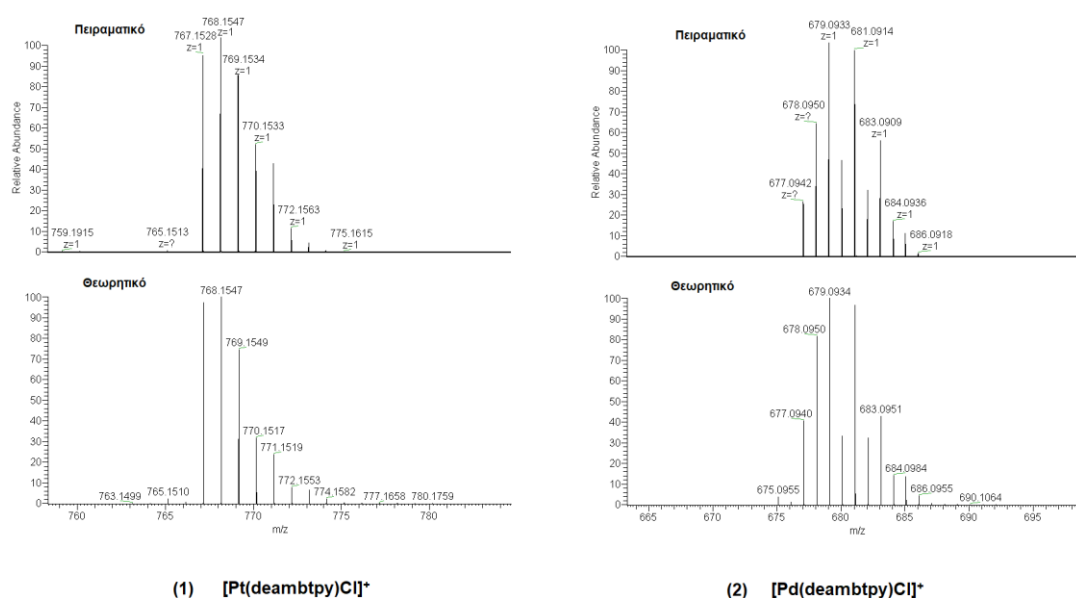
Εικόνα 3.13. Το φάσμα ¹H NMR του συμπλόκου **(2)**, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d₆ @ 400 MHz στους 298 K.

3.3.2 Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων **(1)** και **(2)** της μορφής [M(deambtpy)Cl]Cl (M = Pt και Pd)

Τα σύμπλοκα **(1)** και **(2)** χαρακτηρίστηκαν με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-MS) και πιο συγκεκριμένα με την τεχνική Electrospray

Ionisation (ESI). Τα φάσματα θετικών ιόντων που λήφθηκαν απεικονίζονται παρακάτω στην Εικόνα 3.14.

Το φάσμα του συμπλόκου **(1)** (αριστερά) εμφανίζει μία κυρίως κορυφή στη θετική περιοχή με λόγο $m/z = 768,1547$, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό τύπο $PtC_{31}H_{30}N_4O_5Cl$ και στο μονοφορτιακό ιόν $[Pt(deambtpy)Cl]^+$. Στο φάσμα του συμπλόκου **(2)** (δεξιά) διακρίνουμε την ύπαρξη της κύριας κορυφής με $m/z = 679,0933$, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό τύπο $PdC_{31}H_{30}N_4O_5Cl$ και στο μονοφορτιακό ιόν $[Pd(deambtpy)Cl]^+$. Τα ιόντα αυτά προκύπτουν μετά την απώλεια του αντισταθμιστικού ιόντος χλωρίου των αρχικών συμπλόκων **(1)** και **(2)** κατά τον ιονισμό τους.



Εικόνα 3.14 Απεικόνιση περιοχής των φασμάτων ESI-MS των φασμάτων των συμπλόκων **(1)** και **(2)**.

3.4 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[M(Phe-tpy)Cl]Cl$ ($M = Pt$ και Pd)

Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων $[Pt(Phe-tpy)Cl]Cl$ **(3)** και $[Pd(Phe-tpy)Cl]Cl$ **(4)** έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και με φασματομετρία μάζας ESI-MS. Τα φάσματα 1H NMR των ενώσεων αυτών λήφθηκαν σε διαλύτη DMSO- d_6 και D_2O .

3.4.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR των συμπλόκων (3) και (4) της μορφής $[\text{M}(\text{Phe-try})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)

3.4.1.1 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (3)

Το φάσμα του συμπλόκου (3) (Εικόνα 3.15), σε διαλύτη DMSO-d_6 , αποτελείται από δέκα σήματα συντονισμού, των οποίων η απόδοση έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων COSY και TOCSY. Οι χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, των πρωτονίων του φάσματος αυτού περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3.9 που ακολουθεί.

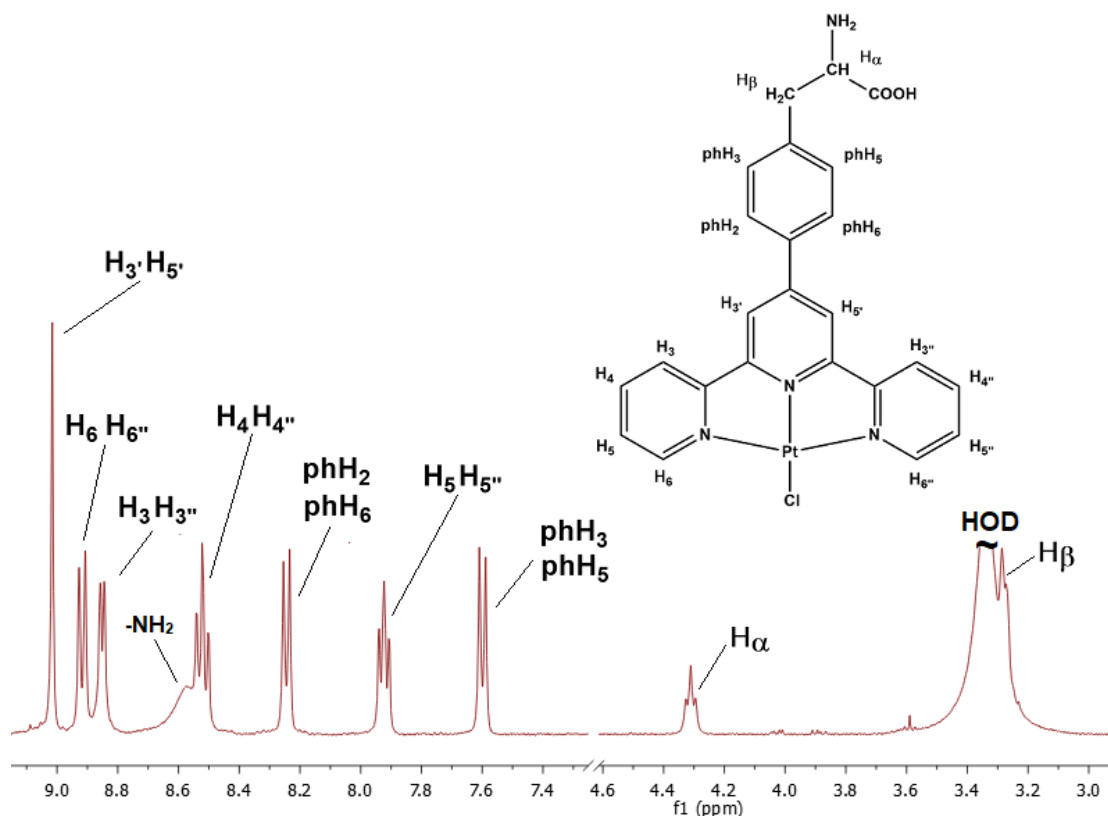
Πίνακας 3.9. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κουφών ^1H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου (3) σε DMSO-d_6 .

$\text{H}_{3'}$	H_6	H_3	$-\text{NH}_2$	H_4
9,01(s)	8,92(d)	8,85(d)	8,57(b)	8,52(t)
pHH_2	H_5	pHH_3	H_α	H_β
8,24(d)	7,92(t)	7,60(d)	4,31(t)	3,28(d)

Στην αρωματική περιοχή του φάσματος εμφανίζονται οκτώ σήματα, που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του σκελετού της try, του φαινυλικού δακτυλίου και της αμινομάδας. Η ευρεία κορυφή στα 8,57 ppm αποδίδεται στα πρωτόνια της αμινομάδας $-\text{NH}_2$ του αμινοξικού άκρου, έχει διπλάσια ολοκλήρωση και είναι μετατοπισμένη κατά +0,42 ppm από την κορυφή της $-\text{NH}$ ομάδας του συμπλόκου (1), γιατί τα πρωτόνια αυτά αποπροστατεύονται καθώς αντικαθίσταται η ακετυλομάδα που είναι συνδεδεμένη με το άζωτο από ένα υδρογόνο κατά την υδρόλυση. Τα πρωτόνια των ανθράκων C_α και C_β (H_α και H_β) εμφανίζονται στα 4,34 ppm το H_α και στα 3,28 ppm τα H_β , σε συμφωνία και με τα αντίστοιχα πρωτόνια της ελεύθερης D,L-φαινυλαλανίνης, στον ίδιο διαλύτη [122], υποδηλώνοντας ότι η αμινομάδα και η καρβοξυλομάδα του συμπλόκου είναι ελεύθερες.

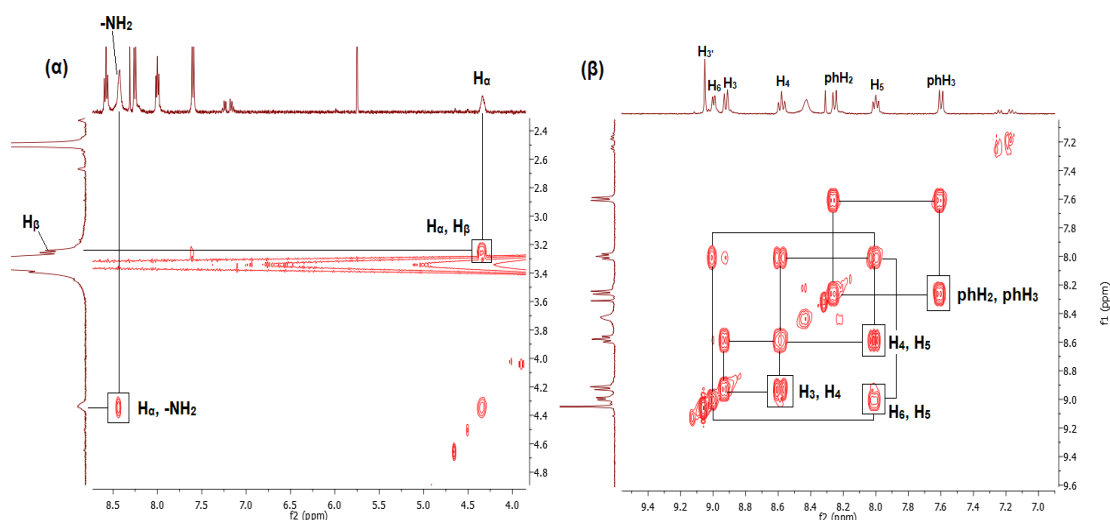
Τα τερπυριδινικά πρωτόνια παραμένουν σχεδόν ανεπηρέαστα σε σύγκριση με εκείνα του συμπλόκου (1), διότι βρίσκονται σε μεγάλη απόσταση από τον C_α του αμινοξέος, με διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις από 0,02 έως και 0,05 ppm προς υψηλότερα πεδία, ενώ τα πρωτόνια $\text{H}_{3',5'}$ δεν παρουσιάζουν καμία μετατόπιση. Αντιθέτως, όλα τα φαινυλικά πρωτόνια αλλά κυρίως το ισοδύναμο ζεύγος $\text{pH}_{3,5}$, λόγω της κοντινής του απόστασης από το αμινοξικό άκρο, ως αποτέλεσμα της υδρόλυσης αποπροστατεύεται και παρουσιάζει χημικές μετατοπίσεις σε

χαμηλότερα πεδία. Πιο συγκεκριμένα, τα σήματα των $\text{phH}_{2,6}$ μετατοπίζονται κατά 0,05 ppm, ενώ τα $\text{phH}_{3,5}$ κατά 0,33 ppm.



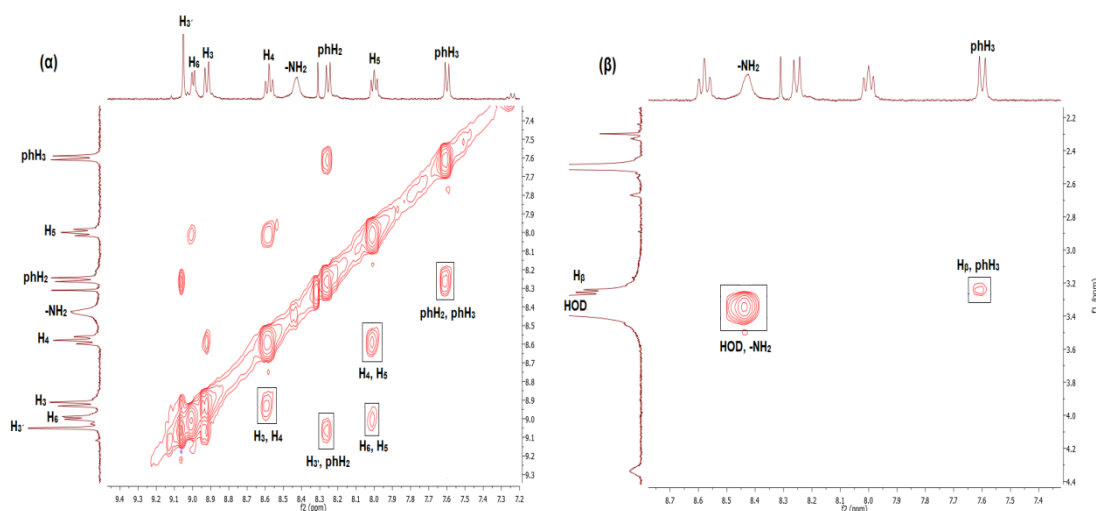
Εικόνα 3.15. Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου (**3**), με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

Το σήμα των πρωτονίων H_β στα 3,28 ppm στο φάσμα ^1H NMR φαίνεται ελάχιστα γιατί καλύπτεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από την κορυφή του νερού που υπάρχει στον διαλύτη. Η απόδοση των πρωτονίων αυτών πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων COSY (Εικόνα 3.16), όπου παρατηρούμε ότι εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με το γειτονικό πρωτόνιο H_α . Εκτός αυτού, το πρωτόνιο H_α δίνει σήμα με τα πρωτόνια της $-\text{NH}_2$ ομάδος του αμινοξέος. Για τα πρωτόνια της αρωματικής περιοχής του συμπλόκου (**3**) εμφανίζονται τέσσερα σήματα, όπου τα τρία οφείλονται στα ισοδύναμα ζεύγη πρωτονίων του τερπυριδινικού σκελετού $\text{H}_{6,6''}$, $\text{H}_{5,5''}$, $\text{H}_{4,4''}$, $\text{H}_{3,3''}$ που είναι γειτονικά μεταξύ τους και το ένα στα ισοδύναμα ζεύγη πρωτονίων $\text{phH}_{3,5}$, $\text{phH}_{2,6}$ του φαινυλικού δακτυλίου.



Εικόνα 3.16. Τμήματα του φάσματος COSY που παρουσιάζουν τις διασταυρούμενες κορυφές (α) των πρωτονίων των ανθράκων C_α και C_β και (β) των αρωματικών πρωτονίων του συμπλόκου **(3)** σε διαλύτη DMSO- d_6 @ 500 MHz στους 298 K και $T_{mix} = 800$ ms.

Στο φάσμα δύο διαστάσεων NOESY που λήφθηκε σε διαλύτη DMSO- d_6 για τα αρωματικά πρωτόνια του συμπλόκου **(3)** παρατηρούνται πέντε NOE σήματα, τα τέσσερα εκ των οποίων είναι τα ίδια με εκείνα του φάσματος COSY και το πέμπτο οφείλεται στην αλληλεπίδραση των $H_{3',5'}$ του κεντρικού δακτυλίου της τερπουριδίνης με τα φαινυλικά $pH_{2,6}$. Τα H_β εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή μικρής έντασης με τα φαινυλικά πρωτόνια $pH_{3,5}$ και τέλος, τα αμιδικά πρωτόνια $-NH_2$ εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή μεγάλης έντασης με το νερό του διαλύτη, η οποία πιθανόν να είναι κορυφή χημικής ανταλλαγής.



Εικόνα 3.17. Τμήματα του φάσματος NOESY που παρουσιάζουν τις διασταυρούμενες κορυφές (α) των αρωματικών πρωτονίων και (β) των H_β και των αμιδικών πρωτονίων του συμπλόκου **(3)** σε διαλύτη DMSO- d_6 @ 500 MHz στους 298 K και $T_{mix} = 800$ ms.

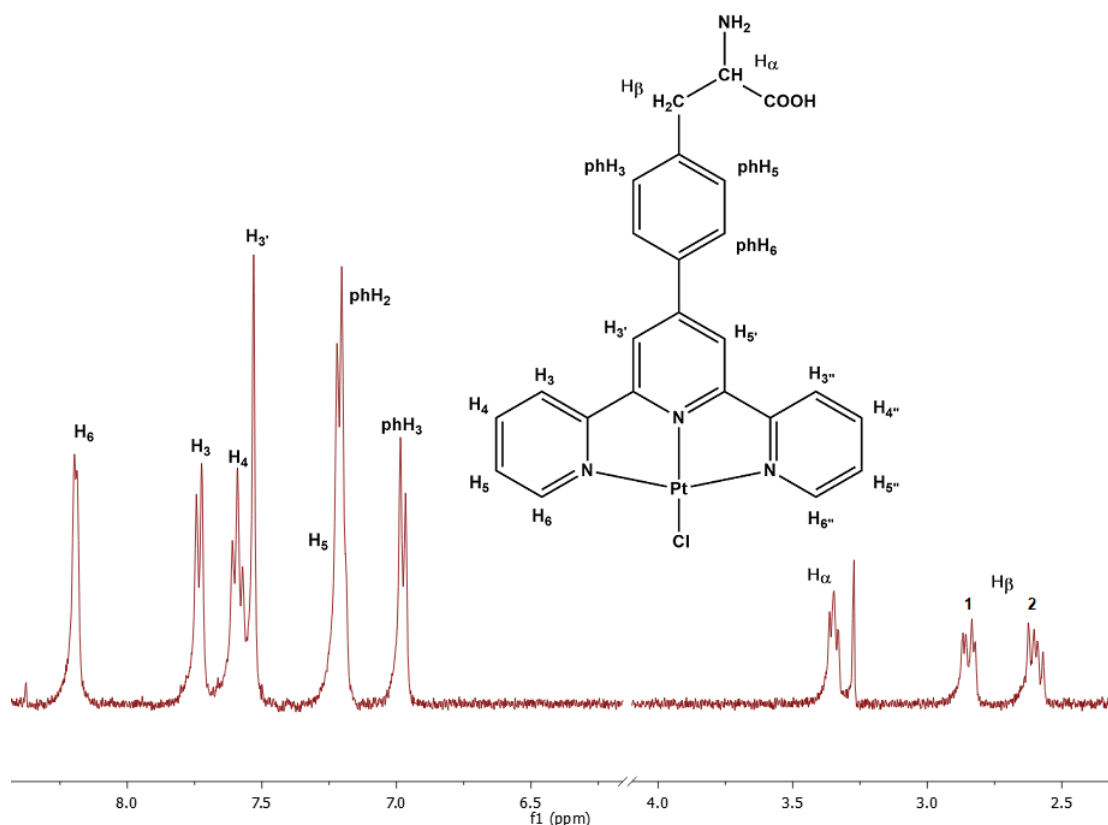
Το σύμπλοκο **(3)** δεν είναι διαλυτό στο νερό, οπότε παρασκευάστηκε το μετά νατρίου άλας του, το οποίο ήταν διαλυτό στο D₂O. Το pH του δείγματος που παρασκευάστηκε για τη συγκεκριμένη μέτρηση ήταν οκτώ. Το φάσμα αυτό (Εικόνα 3.18) αποτελείται από εννιά σήματα συντονισμού, των οποίων οι χημικές μετατοπίσεις περιλαμβάνονται στον παρακάτω Πίνακα 3.10.

Πίνακας 3.10. Χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, των κορυφών ¹H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου **(3)** σε D₂O.

H₆	H₃	H₄	H_{3'}	H₅
8,19(d)	7,73(d)	7,59(t)	7,53(s)	7,21(m)
ρH_{H₂}	ρH_{H₃}	H_α	H_{β1}	H_{β2}
7,21(m)	6,98(d)	3,35(t)	2,84(dd)	2,60(dd)

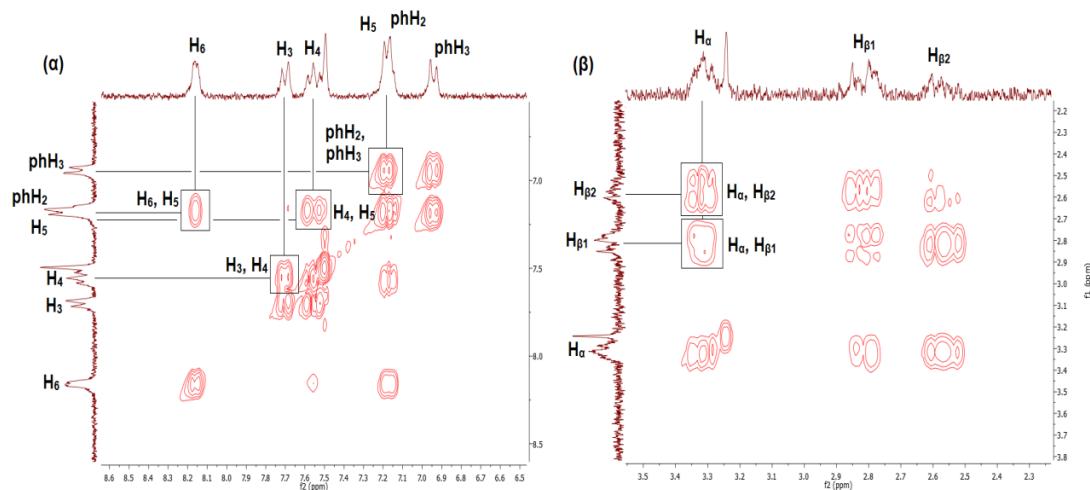
Στην αρωματική περιοχή του φάσματος παρατηρούμε μια απλή κορυφή στα 7,53 ppm η οποία αντιστοιχεί στα H_{3',5'}. Η διπλή κορυφή που παρατηρείται στα 8,19 ppm αντιστοιχεί στα H_{6,6''}, ενώ η διπλή κορυφή στα 7,73 ppm αντιστοιχεί στα H_{3,3''}. Η τριπλή κορυφή στα 7,59 ppm οφείλεται στα H_{4,4''} και η διπλή στα 6,97 ppm αποδίδεται στα φαινυλικά ρH_{H_{3,5}}. Η εναπομένουσα πολλαπλή κορυφή στα 7,21 ppm αποτελείται πιθανότατα από μια διπλή κορυφή για τα φαινυλικά ρH_{H_{2,6}} και μια τριπλή κορυφή για τα τερπιριδινικά H_{5,5'}, οι οποίες επικαλύπτονται και συνθέτουν την πολλαπλή κορυφή αυτή με διπλάσια ολοκλήρωση από τις υπόλοιπες.

Στην αλειφατική περιοχή του φάσματος παρατηρείται μια τριπλή κορυφή στα 3,35 ppm η οποία αντιστοιχεί στα H_α και δύο διπλές, διπλών κορυφών, η μία στα 2,84 και η άλλη στα 2,60 ppm που αντιστοιχούν στα H_β. Τα δύο πρωτόνια του C_β σε διαλύτη D₂O δεν είναι ισοδύναμα, οπότε υπάρχει σχάση του ενός με το άλλο δίνοντας σήμα δύο διπλών κορυφών, το οποίο σχάζεται με τη σειρά του από το πρωτόνιο H_α (σύστημα ABX).



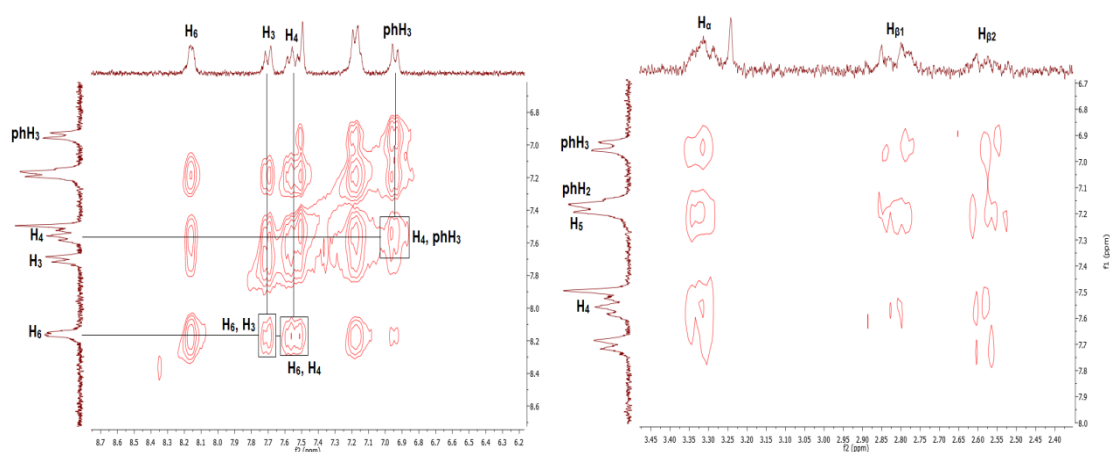
Εικόνα 3.18. Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου **(3)**, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη D_2O @ 400 MHz στους 298 K.

Για την ακριβή απόδοση των σημάτων του συμπλόκου **(3)** σε D_2O , χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία COSY και NOESY. Για τα αρωματικά πρωτόνια του συμπλόκου **(3)**, στο φάσμα COSY (Εικόνα 3.19) εμφανίζονται τέσσερις διασταυρούμενες κορυφές όπως και στο αντίστοιχο φάσμα του συμπλόκου σε διαλύτη DMSO-d_6 . Τα τρία σήματα οφείλονται στα ισοδύναμα πρωτόνια των ακραίων δακτυλίων της τερπυριδίνης, δηλαδή τα $\text{H}_{6,6''}$, τα $\text{H}_{5,5''}$, τα $\text{H}_{4,4''}$, τα $\text{H}_{3,3''}$. Η πολλαπλή κορυφή στα 7,21 ppm, όντως οφείλεται στα πρωτόνια $\text{H}_{5,5''}$ και $\text{rhH}_{2,6}$ καθώς εμφανίζει δύο διασταυρούμενες κορυφές, μία με τα γειτονικά $\text{H}_{6,6''}$ των $\text{H}_{5,5''}$ και μία με τα γειτονικά $\text{rhH}_{3,5}$ των $\text{rhH}_{2,6}$ αντίστοιχα. Εμφανής είναι, επίσης, η σχάση των πρωτονίων $\text{H}_{\beta 1}$ και $\text{H}_{\beta 2}$ από το πρωτόνιο H_{α} , λόγω της ύπαρξης δύο διασταυρούμενων κορυφών.



Εικόνα 3.19. Τμήματα του φάσματος COSY που παρουσιάζουν τις διασταυρούμενες κορυφές (α) των αρωματικών πρωτονίων και (β) των πρωτονίων των ανθράκων C_α και C_β του συμπλόκου **(3)** σε διαλύτη D_2O @ 500 MHz στους 298 K και $T_{mix} = 800$ ms.

Στο φάσμα NOESY του συμπλόκου **(3)** σε D_2O παρατηρούνται παραπάνω σήματα από τα αναμενόμενα. Ενδεικτικά, αναφέρονται οι διασταυρούμενες κορυφές των $H_{6,6''}$ με τα $H_{3,3''}$ και με τα $H_{4,4''}$, αλλά και αυτή των $phH_{3,5}$ με τα $H_{4,4''}$. Επίσης, τα πρωτόνια των C_α και C_β εμφανίζουν ασθενή NOE σήματα με τα φαινυλικά πρωτόνια (Εικόνα 3.20). Εξ αιτίας της γεωμετρίας του συμπλόκου και των αποστάσεων των πρωτονίων, που εμφανίζουν τις διασταυρούμενες κορυφές στο φάσμα NOESY, υπάρχει το ενδεχόμενο οι κορυφές αυτές να οφείλονται σε διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, λόγω του φαινομένου *stacking* μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων.



Εικόνα 3.20. Τμήματα του φάσματος NOESY τα οποία παρουσιάζουν τις διασταυρούμενες κορυφές, που πιθανώς υποδηλώνουν διαμοριακές αλληλεπιδράσεις για το σύμπλοκο **(3)**, σε διαλύτη D_2O @ 500 MHz στους 298 K και $T_{mix} = 800$ ms.

3.4.1.2 Απόδοση των σημάτων ^1H NMR του συμπλόκου (4)

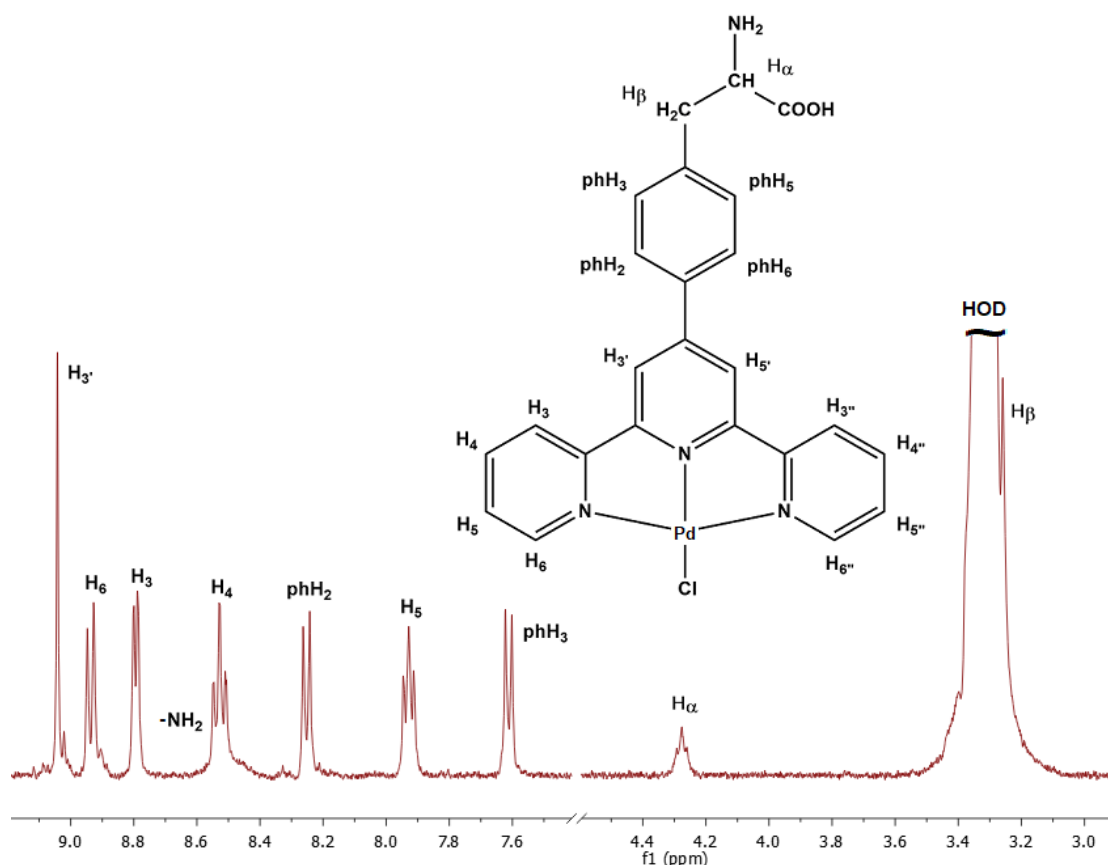
Στο φάσμα του συμπλόκου (4), σε διαλύτη DMSO- d_6 της Εικόνας 3.21, παρατηρούνται εννέα σήματα συντονισμού. Οι χημικές μετατοπίσεις, σε ppm, των πρωτονίων του φάσματος αυτού, παρατίθενται στον επακόλουθο Πίνακα 3.11.

Πίνακας 3.11. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου (4) σε DMSO- d_6 .

$\text{H}_{3'}$	H_6	H_3	H_4	$-\text{NH}_2$
9,04(s)	8,94(d)	8,79(d)	8,53(t)	8,53(t)
pH_2	H_5	pH_3	H_α	H_β
8,25(d)	7,93(t)	7,61(d)	4,28(t)	3,26(d)

Η απομάκρυνση της ακετυλομάδας και των εστερομάδων του υποκαταστάτη deambtry, κατά την υδρόλυσή του σε Phe-try, δεν επηρέασε αισθητά τις χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων του συμπλόκου (4), όπως αντίστοιχα συμβαίνει και στο σύμπλοκο (3) του λευκόχρυσου. Όλες οι κορυφές των πρωτονίων της try είναι μετατοπισμένες σε χαμηλότερα πεδία σε σύγκριση με αυτές του συμπλόκου (2). Οι κορυφές των $\text{H}_{3',5'}$ και $\text{H}_{6,6'}$ βρίσκονται μετατοπισμένες κατά +0,06 ppm, ενώ αυτή των $\text{H}_{3,3'}$ δεν παρουσιάζει καμία μεταβολή. Οι δύο τριπλές κορυφές των $\text{H}_{4,4'}$ και των $\text{H}_{5,5'}$ που εμφανίζονται είναι μετατοπισμένες κατά +0,14 και +0,05 ppm αντίστοιχα. Το σήμα των φαινυλικών πρωτονίων $\text{pH}_{2,6}$ μετατοπίζεται κατά +0,08 ppm, ενώ αυτό των $\text{pH}_{3,5}$, τα οποία είναι και τα κοντινότερα πρωτόνια στη θέση που λαμβάνει χώρα η υδρόλυση, κατά +0,34 ppm.

Τα σήματα των πρωτονίων H_α και H_β εμφανίζονται στα 4,28 και 3,26 ppm αντίστοιχα και η ευρεία κορυφή των πρωτονίων της $-\text{NH}_2$ ομάδας στα 8,53 ppm, επικαλυπτόμενη από την τριπλή κορυφή των $\text{H}_{4,4'}$. Οι χημικές αυτές μετατοπίσεις είναι αρκετά παρόμοιες με αυτές του συμπλόκου (3).



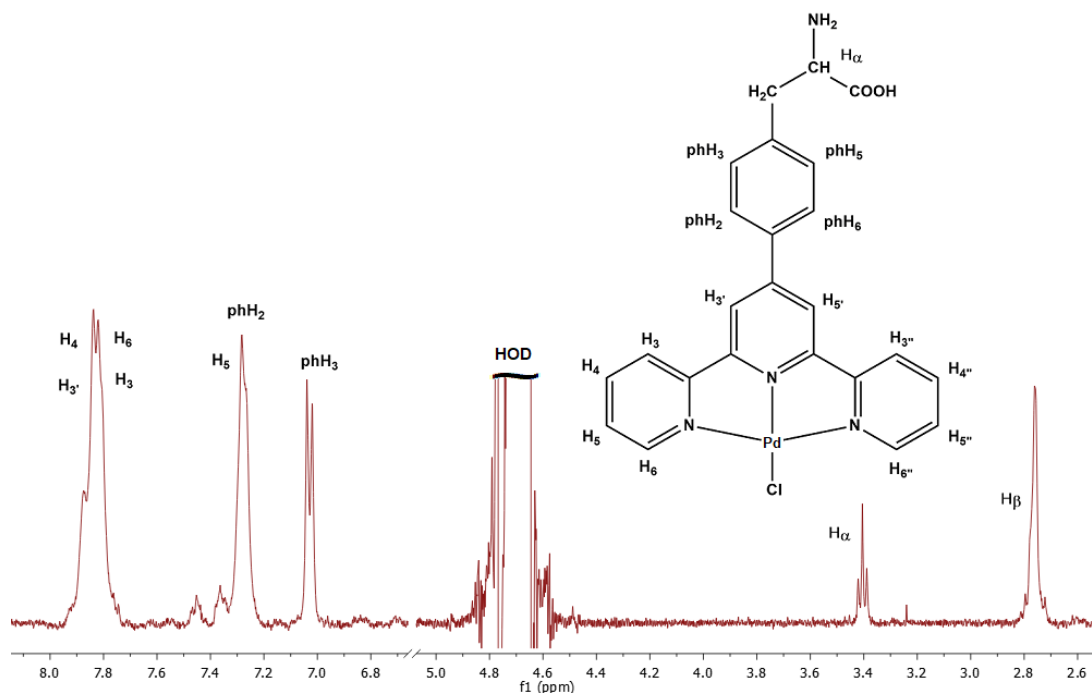
Εικόνα 3.21. Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου **(4)**, με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη DMSO-d_6 @ 400 MHz στους 298 K.

Φάσμα του συμπλόκου **(4)** λήφθηκε επίσης σε διαλύτη D_2O (Εικόνα 3.22), σε δείγμα με $\text{pH} = 8$, και εμφάνισε πέντε σήματα συντονισμού. Οι χημικές μετατοπίσεις των σημάτων αυτών σε ppm, φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα 3.12.

Πίνακας 3.12. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των κορυφών ^1H NMR των πρωτονίων του συμπλόκου **(4)** σε D_2O .

H_6 H_3 $\text{H}_{3'}$ H_4	H_5 phH_2	phH_3	H_α	H_β
7,83(m)	7,27(m)	7,03(d)	3,40(t)	2,76(d)

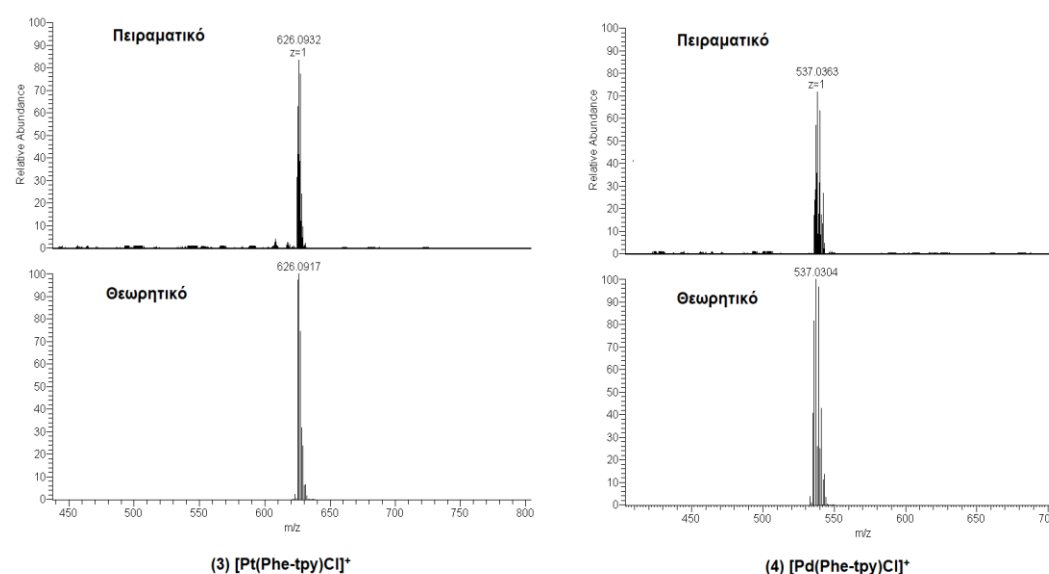
Η διπλή κορυφή στα 7,03 ppm αντιστοιχεί στα φαινυλικά πρωτόνια $\text{phH}_{3,5}$ και η πολλαπλή στα 7,27 ppm με ολοκλήρωση 4H στα $\text{H}_{5,5''}$ και στα $\text{phH}_{2,6}$. Η άλλη πολλαπλή κορυφή στα 7,83 ppm έχει ολοκλήρωση 8H, οπότε οφείλεται στα πρωτόνια $\text{H}_{3',5'}$, $\text{H}_{6,6''}$, $\text{H}_{3,3''}$, $\text{H}_{4,4''}$. Τέλος, τα σήματα των πρωτονίων H_α και H_β βρίσκονται στα 3,40 και 2,76 ppm αντίστοιχα. Οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων του συμπλόκου **(4)** σε διαλύτη D_2O συμπίπτουν με αυτές του συμπλόκου **(3)**.



Εικόνα 3.22. Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου (4), με απόδοση των σημάτων στα αντίστοιχα πρωτόνια, σε διαλύτη D_2O @ 400 MHz στους 298 K.

3.4.2 Απόδοση των κορυφών ESI-MS των συμπλόκων (3) και (4) της μορφής $[\text{M}(\text{Phe-tpy})\text{Cl}]\text{Cl}$ ($\text{M} = \text{Pt}$ και Pd)

Τα σύμπλοκα (3) και (4) χαρακτηρίστηκαν, επίσης, με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-MS) και πιο συγκεκριμένα με την τεχνική Electrospray Ionisation (ESI). Τα φάσματα θετικών ιόντων που λήφθηκαν απεικονίζονται παρακάτω στην Εικόνα 3.23.



Εικόνα 3.23. Τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων (3) και (4), και το θεωρητικώς παραγόμενα φάσματα των κατιόντων $[\text{Pt}(\text{Phe-tpy})\text{Cl}]^+$ και $[\text{Pd}(\text{Phe-tpy})\text{Cl}]^+$.

Το φάσμα του συμπλόκου του λευκόχρυσου **(3)** (αριστερά) εμφανίζει μία κυρίως κορυφή στη θετική περιοχή με λόγο $m/z = 626,0932$, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό τύπο $PtC_{24}H_{20}N_4O_2Cl$ και στο μονοφορτιακό ιόν $[Pt(Phe-try)Cl]^+$. Στο φάσμα του συμπλόκου του παλλαδίου **(4)** (δεξιά) διακρίνουμε την ύπαρξη της κύριας κορυφής με $m/z = 537,0363$, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό τύπο $PdC_{24}H_{20}N_4O_2Cl$ και στο μονοφορτιακό ιόν $[Pd(Phe-try)Cl]^+$. Τα ιόντα αυτά προκύπτουν μετά την απώλεια του αντισταθμιστικού ιόντος χλωρίου των αρχικών συμπλόκων **(3)** και **(4)** και κατά τον ιονισμό τους.

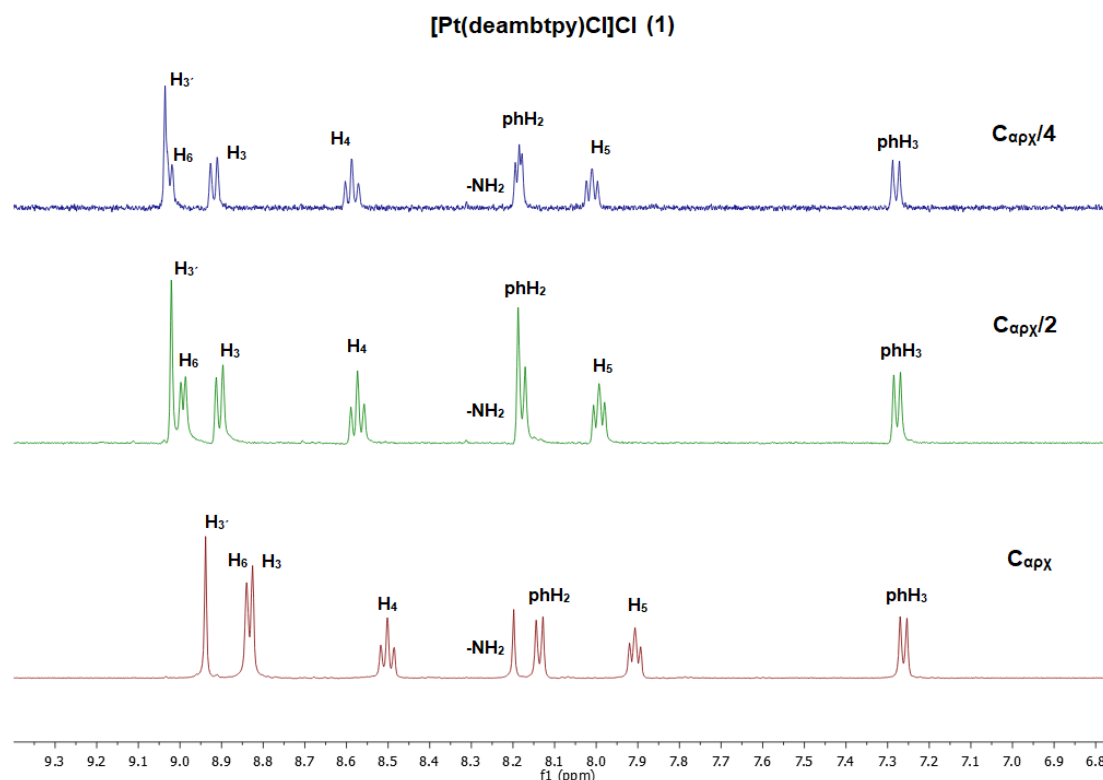
3.5 Εξάρτηση της χημικής μετατόπισης των πρωτονίων των συμπλόκων **(1)** και **(3)** του λευκόχρυσου από την συγκέντρωση

Από την ανάλυση των φασμάτων 1H NMR και NOESY των συμπλόκων του λευκόχρυσου **(1)** και **(3)**, παρατηρήθηκε εξάρτηση των χημικών μετατοπίσεων των αρωματικών πρωτονίων από τη συγκέντρωση των δειγμάτων που μετρήθηκαν. Για το λόγο αυτό παρασκευάστηκαν τρία διαλύματα, ελαττούμενης συγκέντρωσης, για το κάθε σύμπλοκο. Ξεκινώντας από τα διαλύματα με αρχική συγκέντρωση ίση με αυτή των κορεσμένων διαλυμάτων των συμπλόκων **(1)** και **(3)**, σε διαλύτη DMSO- d_6 , και υποδιπλασιάζοντας τη συγκέντρωση κάθε φορά, λήφθηκαν έξι δείγματα (τρία για το κάθε σύμπλοκο), τα οποία μετρήθηκαν σε όργανο με διακριτική ικανότητα 500 MHz στους 298 K. Οι χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, των αρωματικών πρωτονίων των συμπλόκων **(1)** και **(3)**, στις διαφορετικές συγκεντρώσεις, παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.13 που ακολουθεί.

Πίνακας 3.13. Χημικές μετατοπίσεις δ , σε ppm, στις διαφορετικές συγκεντρώσεις των αρωματικών πρωτονίων των συμπλόκων **(1)** και **(3)**, σε διαλύτη DMSO- d_6 .

Σύμπλοκο	Συγκέντρωση	$H_{3'}$	H_6	H_3	H_4	H_5	phH_2	phH_3
(1)	$C_{αρχ}$	8,94	8,83	8,83	8,50	7,91	8,14	7,26
	$C_{αρχ}/2$	9,02	8,99	8,90	8,57	7,99	8,18	7,28
	$C_{αρχ}/4$	9,04	9,02	8,92	8,59	8,01	8,19	7,28
(3)	$C_{αρχ}$	8,81	8,81	8,81	8,18	7,65	7,99	7,52
	$C_{αρχ}/2$	9,01	8,92	8,85	8,52	7,92	8,24	7,60
	$C_{αρχ}/4$	9,05	9,00	8,92	8,58	8,00	8,25	7,60

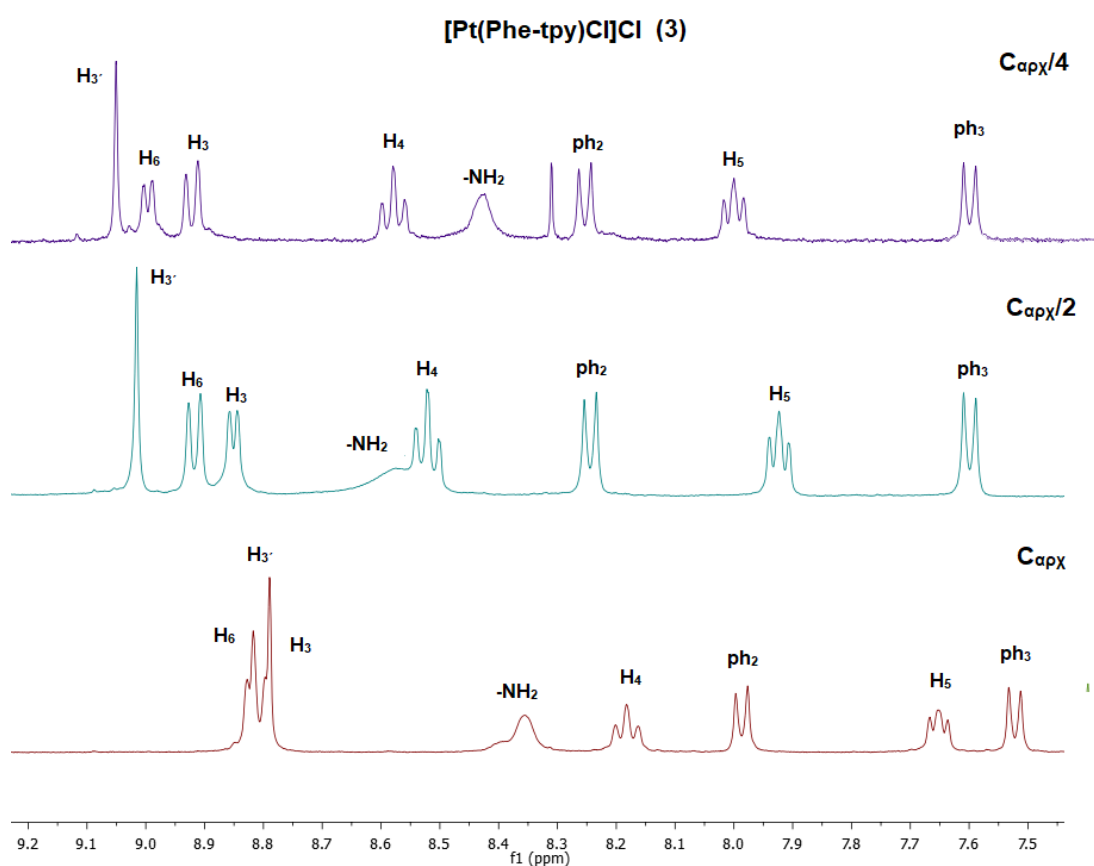
Από τα φάσματα του συμπλόκου **(1)** (Εικόνα 3.24) παρατηρούμε ότι με την ελάττωση της συγκέντρωσης, τα σήματα όλων των αρωματικών πρωτονίων του συμπλόκου **(1)** μετατοπίζονται προς χαμηλότερα πεδία. Οι διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις από το πυκνότερο προς το αραιότερο διάλυμα είναι της τάξεως από +0,02 έως και +0,19 ppm, πράγμα που σημαίνει ότι κατά την αραίωση, τα πρωτόνια του τερπυριδινικού σκελετού αλλά και του φαινυλικού δακτυλίου αποπροστατεύονται, δηλαδή βρίσκονται σε περιβάλλον με χαμηλή ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Η παρατήρηση αυτή συνάδει με το φαινόμενο συσώρευσης των αρωματικών δακτυλίων (stacking) του τερπυριδινικού υποκαταστάτη όσο πιο πυκνό είναι το διάλυμα [124, 125].



Εικόνα 3.24. Εξάρτηση από τη συγκέντρωση των φασμάτων ^1H NMR του συμπλόκου **(1)**, σε διαλύτη DMSO-d_6 , @500 MHz στους 298 K.

Κατά την προσέγγιση αυτή τα ηλεκτρονικά νέφη του υποκαταστάτη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς βρίσκεται το ένα πάνω από το άλλο προσφέροντας μεγαλύτερη ηλεκτρονιακή πυκνότητα στα πρωτόνια των δακτυλίων όσο πιο πυκνό είναι το διάλυμα. Σε αραιά διαλύματα το φαινόμενο αυτό εξασθενεί αποπροστατεύοντας τα πρωτόνια των δακτυλίων και μετατοπίζοντάς τα σε χαμηλότερα πεδία.

Στα φάσματα του συμπλόκου **(3)** (Εικόνα 3.25), παρατηρείται το ίδιο φαινόμενο, μόνο που οι διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις των αρωματικών πρωτονίων είναι ακόμα μεγαλύτερες προς χαμηλότερα πεδία, κατά την αραιώση. Ενδεικτικά, αναφέρονται οι κορυφές των πρωτονίων της τργ $H_{4,4''}$ και $H_{5,5''}$, οι οποίες είναι μετατοπισμένες κατά +0,40 και +0,35 ppm αντίστοιχα.



Εικόνα 3.25. Εξάρτηση από τη συγκέντρωση των φασμάτων ^1H NMR του συμπλόκου **(3)**, σε διαλύτη DMSO-d_6 , @500 MHz στους 298 K.

Οι διαφορές αυτές, μεταξύ των δύο συμπλόκων, μπορεί να οφείλονται στο ότι ο υποκαταστάτης του συμπλόκου **(3)**, το αμινοξικό παράγωγο Phe-tpy, είναι πιο επίπεδο μόριο από την προδρομή του deambtpy, λόγω της απώλειας των εστερομάδων και τη ακευλομάδας, και έτσι να ελαττώνονται οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις μεταξύ των γειτονικών μορίων του συμπλόκου **(3)**, που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω π-π stacking. Τα φαινυλικά πρωτόνια $\text{ph}_{3,5}$, που είναι και τα πιο απομακρυσμένα του αρωματικού συστήματος, φαίνεται να επηρεάζονται λιγότερο και στα δύο σύμπλοκα, δηλαδή +0,02 για το **(1)** και +0,08 ppm για το **(3)** καθώς το φαινόμενο stacking αφορά κυρίως τον τερπυριδινικό

δακτύλιο. Τα ανταλλάξιμα πρωτόνια των -NH και -NH₂ ομάδων των συμπλόκων, που εμφανίζονται στην αρωματική περιοχή των φασμάτων δεν επηρεάζονται από το stacking καθώς βρίσκονται μακριά από την «περιοχή» της αλληλεπίδρασης [124, 126].

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι τα αντίστοιχα σύμπλοκα του Pd^{II} δεν εμφανίζουν ανάλογο φαινόμενο stacking. Οι μετατοπίσεις που παρατηρούνται σε πυκνά και αραιά διαλύματα είναι μικρές και βρίσκονται στο όριο του πειραματικού σφάλματος. Αν υποθέσουμε ότι τα σύμπλοκα Pt^{II} και Pd^{II} έχουν την ίδια γεωμετρία, τότε το φαινόμενο του stacking στην περίπτωση των συμπλόκων **(1)** και **(3)** μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στο μέταλλο, καθώς από μόνος του ο ελεύθερος υποκαταστάτης δεν εμφανίζει το φαινόμενο stacking.

Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως μεταλλοφιλικές (metallophilic) αλληλεπιδράσεις και αφορά μη-ομοιοπολικές ελκτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ατόμων των βαρέων στοιχείων της 6^{ης} ομάδας του Π.Π. [127, 128]. Επίσης, το φαινόμενο αυτό μπορεί να δημιουργήσει υπερμοριακές δομές όπως η συσσώρευση και να ενισχυθεί από άλλες δυνάμεις, όπως π.χ. οι π-π αρωματικές αλληλεπιδράσεις. Οι νανοδομές, που σχηματίζονται με αυτόν τον τρόπο, διαφοροποιούν τα φάσματα ορατού, το φθορισμό και τη βιολογική δραστηριότητα των συμπλόκων, και θα αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης στο μέλλον.

Συμπεράσματα

1. Συντέθηκε και χαρακτηρίστηκε η υποκατεστημένη τερπυριδίνη 3-[4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)φαινυλ]-2-αμινοπροπανικό οξύ και ο εστέρας της διαιθυλ 2-(4-([2,2':6',2''-τερπυριδιν]-4'-υλ)βενζυλ)-2-ακεταμιδομηλονικός εστέρας με φασματοσκοπικές μεθόδους NMR και φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης HR-ESI-MS.
2. Συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν τα σύμπλοκα των δύο πιο πάνω υποκαταστατών με Pt^{II} και Pd^{II} . Η δομή των συμπλόκων μελετήθηκε με φασματοσκοπία NMR.
3. Παρ' όλη την ομοιότητα στη γεωμετρία των δομών τους τα σύμπλοκα του Pt^{II} βρέθηκε να διαφέρουν ως προς τα αντίστοιχα του Pd^{II} ως προς τη δυνατότητά τους να σχηματίζουν υπερμοριακές δομές στο διάλυμα λόγω του φαινομένου της μεταλλοφιλικής έλξης. Η έλξη ανάμεσα στα άτομα του Pt^{II} των συμπλόκων **(1)** και **(3)** δημιουργεί νανοδομές που ενισχύονται από τις π-π αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποκαταστατών. Η επίδραση των νανοδομών αυτών στα φάσματα ορατού, στο φθορισμό και στη βιολογική δραστικότητα των συμπλόκων θα μελετηθούν στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Lehn J. -M., *Science*, 1993, **260**, 1762-1763.
2. Morgan G. T., Burstall F. H., *J. Chem. Soc.*, 1937, 1649-1655.
3. Morgan G. T., Burstall F. H., *J. Chem. Soc.*, 1932, 20-30.
4. Wild A., Winter A., Schlütter F., Schubert U. S., *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1459-1511.
5. Constable E. C., *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 246-253.
6. McWhinnie W. R., Miller J. D., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 1969, **12**, 135-215.
7. Constable E. C., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 1986, **30**, 69-121.
8. Zakeeruddin S. M., Nazeeruddin M. K., Pechy P., Rotzinger F. P., Humphry- Baker R., Kalyanasundaram K., Grätzel M., Shklover V., Haibach T., *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 5937-5946.
9. OuRegan B., Grätzel M., *Nature*, 1991, **353**, 737-740.
10. Bolink H. J., Capelli L., Coronado E., Gavina P., *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 5966-5968.
11. Holder E., Marin V., Tekin E., Kozodaev D., Meier M. A. R., Lohmeijer B. G. G., Schubert U. S., *Org. Nanocomp. Opt. Mater.*, 2005, **846**, 67-72.
12. Hepp A., Ulrich G., Schmechel R., von Seggern H., Ziessel R., *Synth. Metals.*, 2004, **146**, 11-15.
13. Williams J. A. G., Wilkinson A. J., Whittle V. L., *Dalton Trans.*, 2008, 2081-2099.
14. Tessore F., Roberto D., Ugo R., Pizzotti M., Quici S., Cavazzini M., Bruni S., De Angelis F., *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 8967-8978.
15. Tang B., Yu F. -B, Li P., Tong L., Duan X., Xie T., Wang X., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 30163023.
16. Peterson J. R., Smith T. A., Thordarson P., *Chem. Commun.*, 2007, 1899-1901.
17. Peterson J. R., Smith T. A., Thordarson P., *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 151-162.
18. Bertrand H., Sombard S., Monchaud D., Talbot E., Guedin A., Mergny J. -L., Grunert R., Bednarski P. J., Teulade-Fichou M. -P., *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2864-2871.
19. Eryazici I., Moorefield C. N., Newkome G. R., *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 1834-1895.
20. Jung Y. -W., Lippard S. J., *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1387-1407.
21. Dannacher J., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, **251**, 159-176.

22. Kwong H. -L., Yeung H. -L., Yeung C. -T., Lee W. -S., Lee C. -S., Wong W. -T., *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 2188-2222.
23. Liu P., Zhou C. -Y., Xiang S., Che C. -M., *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2739-2741.
24. Gnanamgari D., Leung C. -H., Schley N. D., Hilton S. T., Crabtree R. H., *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 4442-4445.
25. Chen X., Liu Q., Sun H. -B., Yu X. -Q., Pu L., *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 2345-2347.
26. Yeung C. -T., Teng P. -F., Yeung H. -L., Wong W. -T., Kwong H. -L., *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 3859-3864.
27. Liu P., Wong E. L. -M., Yuen A. W. -H., Che C. -M., *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3275-3278.
28. Suzuka T., Ooshiro K., Kina K., *Heterocycles*, 2010, **81**, 601-610.
29. Seckin T., Özdemir I., Köytepe S., Gürbüz N., *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2009, **19**, 143-151.
30. Tang H., Rodosz M., Shen Y., *AiChE J.*, 2009, **55**, 737-746.
31. Concepcion J. J., Jurss J. W., Norris M. R., Chen Z. -F., Templeton J. L., Meyer T. J., *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 1277-1279.
32. Hollins C., *The Synthesis of Nitrogen Ring Compounds*, D. Van Nostrand & Company, New York, 1924.
33. Tschitschibabin A. E., *J. Prakt. Chem.*, 1924, **107**, 122-128.
34. Kröhnke F., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, **2**, 225-238.
35. Potts K. T., Usifer D. A., Guadalupe A., and Abruña H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3961-3967.
36. Kröhnke F., *Synthesis*, 1976, 1-25.
37. Constable E. C., Lewis J., *Polyhedron*, 1982, **1**, 303-304.
38. Newkome G. R., Hager D. C., Kiefer G. E., *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 850-853.
39. Jameson D. L., Guise L. E., *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1999-2002.
40. Uenishi J., Tanaka T., Wakabayashi S., Oae S., *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4625-4628.
41. Parks J. E., Wagner B. E., Holm R. H., *J. Organomet. Chem.*, 1973, **56**, 53-66.
42. Research News, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 8300.
43. Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2457-2483.

44. Negishi E., *In Current Trends in Organic Synthesis* (ed. H. Nozaki), Pergamon, New York, 1983: 269-.
45. Stille J. K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, **25**, 508-524.
46. Fallahpour R. -A., *Synthesis*, 2000, 1665-1667.
47. Heller M., Schubert U. S., *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 8269-8272.
48. Schubert U. S., Eschbaumer C., *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1027-1029.
49. Winter A., van den Berg A. M. J., Hoogenboom R., Kickelbick G., Schubert U. S., *Synthesis*, 2006, 2873-2878.
50. Smith C. B., Raston C. L., Sobolev N. A., *Green Chem.*, 2005, **7**, 650-654.
51. Cave G. M. V., Raston C. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2001, **1**, 3258-3264.
52. Brock C. P., Minton R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 4586-4593.
53. Fang Y. -Q., Taylor N. J., Laverdière F., Hanan G. S., Loiseau F., Nastasi F., Campagna S., Nierengarten H., Leize-Wagner E., Van Drosselaer A., *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 2854-2863.
54. Grätzel M., *J. Photochem. Photobiol. C*, 2003, **4**, 145-153.
55. Schubert U. S., Winter A., Newkome G. R., *Terpyridine-Based Materials: For Catalytic, Optoelectronic and Life Science Applications*, 2011: 68-69, 70-71.
56. Winkler J. R., Gray H. B. Jr, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 369-379.
57. Erkkila K. E., Odom D. T., Barton J. K., *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2777-2796.
58. McLendon G., *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 160-167.
59. Beilstein A. E., Tierney M. T., Grinstaff M. W., *Comments Inorg. Chem.*, 2000, **22**, 105-127.
60. Lakowicz J. R., Gryczynski I., Piszczek G., Tolosa L., Nair R., Johnson M. L., Nowaczyk K., *Methods Enzymol.*, 2000, **323**, 473-509.
61. Reed E., *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.*, 1999, **18**, 144-151.
62. Trimmer E. E., Essigmann J. M., *Essays Biochem.*, 1999, **34**, 191-211.
63. Lerman L. S., *J. Mol. Biolol.*, 1961, **3**, 18-30.
64. Jennette K. W., Lippard S. J., Vassiliades G. A., Bauer W. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1974, **71**, 3839-3843.
65. Bertrand H., Monchaud D., De Cian A., Guillot R., Mergny J. -L., Teulade-Fichou, M. -P., *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 2555-2559.
66. Lippard S. J., *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 211-217.

67. Richards A. D., Rodger A., *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 471-483.
68. Long E. C., Barton J. K., *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 271-273.
69. McMillin D. R., Moore J. J., *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **229**, 113-121.
70. Yam V. W. -W., Tang R. P. -L., Wong K. M. -C., Cheung K. -K., *Organometallics*, 2001, **20**, 4476-4482.
71. Kunugi Y., Mann K. R., Milelr L. L., and Exstrom C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 589-590.
72. Wadas T. J., Wang Q. -M., Kim Y. -J., Flaschenreim C., Blanton T. N., Eisenberg R., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 16841-16849.
73. Exstrom C. L., Sowa J. R. Jr, Daws C. A., Janzen D., Mann K. R., Moore G. A., Stewart F. F., *Chem. Mater.*, 1995, **7**, 15-17.
74. Du P. -W., Schneider J., Jarosz P., Eisenberg R., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7726-7727.
75. Cortes M., Carney J. T., Oppenheimer J. D., Downey K. E., Cummings S. D., *Inorg. Chim. Acta*, 2002, **333**, 148-151.
76. McFayden W. D., Wakelin L. P., Roos I. A., Hillcoat B. L., *Biochem. J.*, 1986, **238**, 757-763.
77. Cohen G., Eisenberg H., *Biopolymers*, 1966, **4**, 429-440.
78. Cusumano M., Di Pietro M. L., Giannetto A., *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 1754-1758.
79. McCoubrey A., Latham H. C., Cook P. R., Rodger A., Lowe G., *FEBS Lett.*, 1996, **380**, 73-78.
80. Kurosaki H., Yamakawa N., Sumimoto M., Kimura K., Goto M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 825-828.
81. Crothers D. M., *Biopolymers*, 1968, **6**, 575-584.
82. Wang A. H. -J., Nathans J., van der Marel G., van Boom J. H., Rich A., *Nature*, 1978, **276**, 471-474.
83. Bond P. J., Langridge R., Jennette K. W., Lippard S. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1975, **72**, 4825-4829.
84. Bertrand H., Sombard S., Monchaud D., Talbot E., Guedin A., Mergny J. -L., Grunert R., Bednarski P. J., Teulade-Fichou M. -P., *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2864-2871.

85. Van der Schilden K., García F., Kooijman H., Spek A. L., Haasnoot J. G., Reedijk J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 5668-5670.
86. Wong E. L. -M., Giandomenico C. M., *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2451-2466.
87. Reedijk J., *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2499-2510.
88. Kozelka J., Legendre F., Reeder F., Chottard J. -C., *Coord. Chem. Rev.*, 1999, 190-192, 61-82.
89. Ratilla E. M. A., Kostić N.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 4427-4428.
90. Ratilla E. M. A., Brothers H. M. II, Kostić N. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 4592-4599.
91. Brothers H. M. II, Kostić N. M., *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 1761-1767.
92. Ratilla E. M. A., Scott B. K., Moxness M. S., Kostić N. M., *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 918-926.
93. Karkalič R., Bugarčić Ž. D., *Monatsh. Chem.*, 2000, **131**, 819-824.
94. Bugarčić Ž. D., Liehr G., van Eldik R., *Dalton Trans.*, 2002, 951-956.
95. Jaganyi D., Tiba F., *Transition Met. Chem.*, 2003, **28**, 803-807.
96. Appleton T. G., Pesch F. J., Wienken M., Menzer S., Lippert B., *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 4410-4419.
97. Bugarčić Ž. D., Heinemann F. W., van Eldik R., *Dalton Trans.*, 2004, 279-286.
98. Bugarčić Ž. D., Liehr G., van Eldik R., *Dalton Trans.*, 2002, 2825-2830.
99. Bugarčić Ž. D., Soldatović T., Jelič R., Algueró B., Granadas A., *Dalton Trans.*, 3869-3877.
100. Lowe G., Vilaivan T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 1499-1504.
101. Lowe G., McCloskey J. A., Ni J. -S., Vilaivan T., *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, **4**, 1007-1013.
103. Weber C. F., van Eldik R., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 4755-4761.
104. Hofmann A., Jaganyi D., Munro O. Q., Liehr G., van Eldik R., *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 1688-1700.
105. Pratt W. B., *The Anticancer Drugs, 2nd edn*, Oxford University Press, London, 1994.
106. McFadyen W. D., Wakelin L. P. G., Roos I. A. G., Leopold V.A., *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1113-1116.

107. Bligh S. W. A., Bashall A., Garrud C., McPartlin M., Wardle N., White K., Padhye S., Barve V., Kundu G., *Dalton Trans.*, 2003, 184-188.
108. McFadyen W. D., Wakelin L. P., Roos I. A., Hillcoat B. L., *Biochem. J.*, 1986, **238**, 757-763.
109. Lowe G., Droz A. S., Vilaivan T., Weaver G. W., Tweedale L., Pratt J. B., Rock P., Yardley V., Croft S. L., *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 999-1006.
110. Lowe G., Droz A. S., Vilaivan T., Weaver G. W., Park J. J., Pratt J. B., Tweedale L., Kelland L. R., *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 3167-3174.
111. Bonse S., Richards J. M., Ross S. A., Lowe G., Krauth-Siegel R. L., *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 4812-4821.
112. Inhoff O., Richards J. M., Briët J. W., Lowe G., Krauth-Siegel R. L., *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 4524-4530.
113. Becker K., Herold-Mende C., Park J. J., Lowe G., Schirmer R. H., *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 2748-2792.
114. Ahmadi R., Urig S., Hartmann M., Helmke B. M., Koncarevic S., Allenberger B., Kienhöfer C., Neher M., Steiner H. -H., Unterberg A., Herold-Mende C., Becker K., *Free Radical Biol. Med.*, 2006, **40**, 763-778.
115. Ma D. -L., Shum T. Y. -T., Zhang F. -Y., Che C. -M., Yang M. -S., *Chem. Commun.*, 2005, 4675-4677.
116. Price J. H., Williamson A. N., Schramm R. F., Wayland B. B., *Inorg. Chem.*, 1972, **11**, 1280-1284.
117. Hartley F. R., Murray S. G., McAuliffe C. A., *Inorg. Chem.*, 1979, **18**, 1394-1397.
118. Collin J. P., Guillerez S., Sauvage J. P., Barigelletti F., De Cola L., Flamigni L., Balzani V., *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 4230-4238
119. Spahni W., Calzaferri G., *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 450-454.
120. Bhaumik C., Das S., Saha D., Dutta S., Baitalik S., *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 5049-5062.
121. Romashkina R. B., Majouga A. G., Beloglazkina E. K., Pichugina D. A., Askerka M. S., Moiseeva A. A., Rakhimov R. D., Zyk N. V., *Russ. Chem. B.*, 2012, **61**, 2265-2281.
122. Nartowski K. P., Ramalheté S. M., Martin P. C., Foster J. S., Heinrich M., Eddleston M. D., Green H. R., Day G. M., Khimyak Y. Z., Lloyd G. O., *Crystal Growth & Design*, 2017, **17**, 4100-4109.

123. Arena G., Monsú Scolaro L., Pasternack R. F., R. Romeo, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 2994-3002.
124. Mitra A., Seaton P. J, Assarpour R. A, Williamson T., *Tetrahedron Lett.*, 1998, **54**, 15489-15498.
125. Ewing D. F., *Org. Magn. Reson.*, 1973, **5**, 321-325.
126. Shetty A. S., Zhang J., Moore J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 1019-1027.
127. Romanova J., Prabhath M. R. R., Jarowski P. D., *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 2002-2012.
128. Kolari K., Bulatov E., Tatikonda R., Bertula K., Kalenius E., Nonappa, Haukka M., *Soft Matter*, 2020, **16**, 2795-2802.