

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru<sup>II</sup> με αρένια και ολιγοπυριδίνες: σύνθεση και χαρακτηρισμός



Θώμος Δημήτριος Χημικός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

# Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru<sup>II</sup> με αρένια και ολιγοπυριδίνες: σύνθεση και χαρακτηρισμός



Θώμος Δημήτριος Χημικός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

### ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας ερευνητικής εργασίας για την απόκτηση Διπλώματος Μεταπτυχιακής Ειδίκευσης του Τμήματος Χημείας, πραγματοποιήθηκε στο ερευνητικό εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τη χρονική περίοδο Νοέμβριος 2019 – Νοέμβριος 2021.

Η ανάθεση του θέματος, η επίβλεψη και η καθοδήγηση έγινε από τον καθηγητή Ανόργανης Χημείας κ. Αχιλλέα Γαρούφη.

Πρωτίστως θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον καθηγητή μου κ. Αχιλλέα Γαρούφη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση που μου προσέφερε αλλά και για την κατανόηση και στήριξη που μου επέδειξε σε όλες τις δυσκολίες, επιστημονικές και προσωπικές, κατά τη διάρκεια της μεταπτυχιακής μου έρευνας.

Ακολούθως, θα ήθελα εκ βάθεων να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου Δρ. Θεόδωρο Τσώλη και Δρ. Κωνσταντίνο Υψηλάντη για την βοήθεια την στήριξη και τις πολύτιμες γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν κατά τη διάρκεια της διατριβής μου. Ακόμη, δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ στους συνεργάτες μου στο εργαστήριο Ανόργανης Χημείας Αντωνία Γαρυπίδου, Χριστίνα Γεωργακοπούλου, Αναστάση Γρηγοριάδη και Ευαγγελία Σιφναίου για τις συμβουλές τους, την άψογη συνεργασία και την φιλία τους που μου προσέφεραν. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω και όλα τα μέλη του τομέα Ανόργανης Χημείας για το εξαιρετικό κλίμα και τις συμβουλές τους.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού NMR, τη Μονάδα Περιβαλλοντικής, Οργανικής και Βιοχημικής Ανάλυσης υψηλής ανάλυσης ORBITRAP – LC – MS και τη Μονάδα Περίθλασης Ακτίνων Χ Μονοκρυστάλλου του Δικτύου Εργαστηρίων Υποστήριξης Έρευνας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (ΔΕΥΕΠΙ).

Δεν θα μπορούσα να ξεχάσω τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου ακόμα και αν ήταν μακριά και ανέχθηκαν όλο μου το άγχος για να με στηρίξουν.

Επίσης, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου, που παρόλες τις δυσκολίες, υλικές και μη, με στήριξαν, μου στάθηκαν και με ενέπνευσαν να ακολουθήσω το όνειρό μου.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ θέλω να εκφράσω προς τη σύντροφό μου, τη Θάνια Ντρούλια, η οποία ήταν ο άνθρωπος που με βοήθησε περισσότερο από τον καθένα να ξεπερνάω τα άγχη μου και κάθε φορά που πίστευα ότι δεν θα τα καταφέρω εκείνη πίστευε σε εμένα περισσότερο από τον καθένα. Χωρίς εκείνη δεν θα είχα καταφέρει να φέρω εις πέρας την παρούσα διατριβή.

~ V ~

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru <sup>II</sup> με αρένια και ολιγοπυριδίνες: σύνθεση και χαρακτηρισμόςΙ
Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru <sup>II</sup> με αρένια και ολιγοπυριδίνες: σύνθεση και χαρακτηρισμός
ΠΡΟΛΟΓΟΣν
ΣΚΟΠΟΣΧ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΧΙΙ
ABSTRACTXIV
Κεφάλαιο 1°: Εισαγωγή2
1.1. Πολυπυρηνικά αντικαρκινικά σύμπλοκα4
1.2. Πολυπυρηνικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου6
1.3. Αντικαρκινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου11
1.4. Πολυπυρηνικά κυτταροτοξικά σύμπλοκα του ρουθηνίου15
<b>Κεφάλαιο 2º: Πειραματικό Μέρος</b> 25
<i>2.1.</i> Αντιδραστήρια27
2.2. Φασματοσκοπικές και αναλυτικές μέθοδοι
2.3. Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ
2.4. Σύνθεση των συμπλόκων
2.4.1. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου χλώρο δις( $\eta^6$ -p-κουμενιο)- $\mu$ -χλωροδιρουθήνιο(II), [Ru(cym)( $\mu$ -
Cl)Cl] <sub>2</sub> [A]
2.4.2. Σύνθεση του συμπλόκου εξαφθοροφωσφορικό χλωρο-2,2'-διπυριδινη-η <sup>6</sup> -p-κουμενιορουθήνιο(II),
[Ru(cym)(bpy)Cl][PF <sub>6</sub> ] [B]
2.4.3. Σύνθεση του συμπλόκου εξαφθοροφωσφορικό χλωρο-1,10-φαιναθρολίνη-η <sup>6</sup> -p-
κουμενιορουθήνιο(II), [Ru(cym)(phen)Cl][PF <sub>6</sub> ] [C]30
2.4.4. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-2,2'-διπυριδινη- $\mu$ -4,4'-διπυριδινη-δις- $\eta^6$ -p-
κουμενιορουθήνιο(II), <i>{[Ru(cym)(bpy)]</i> <sub>2</sub> (μ-BL-1)}Cl <sub>4</sub> [1]30
2.4.5. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο $\mu$ -1,2-δις(4-πυριδυλο)αιθανιο-δις-2,2'-διπυριδινη-δις-
η <sup>6</sup> -p-κουμενιοδιρουθήνιο(II), {[Ru(cym)(bpy)] <sub>2</sub> (μ-BL-2)}Cl <sub>4</sub> [2]31
2.4.6. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-2,2'-διπυριδινη-δις-η <sup>6</sup> -p-κουμενιο-μ-1,3-
δις(4-πυριδυλο)προπανιοδιρουθήνιο(ΙΙ), <i>{[Ru(cym)(bpy)]2(μ-BL-3)}Cl4[3]</i> 32
2.4.7. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο $\mu$ -4,4'-διπυριδινη-δις- $\eta^6$ -p-κουμενιο-δις-1,10-
φαιναθρολινηρουθήνιο(ΙΙ), {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-1)}Cl₄ [4]32
2.4.8. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο $\mu$ -1,2-δις(4-πυριδυλο)αιθανιο-δις- $\eta^6$ -p-κουμενιο-δις-
1,10-φαιναθρολινηρουθήνιο(II), {[Ru(cym)(phen)] <sub>2</sub> (μ-BL-2}Cl <sub>4</sub> [5]33
2.4.9. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-η <sup>6</sup> -p-κουμενιο-μ-1,3-δις(4-πυριδυλο)προπανιο-
δις-1,10-φαιναθρολινηδιρουθήνιο(ΙΙ), {[Ru(cym)(phen)] <sub>2</sub> (μ-BL-3)}Cl <sub>4</sub> [6]34

<b>Κεφάλαιο 3°: Αποτελέσματα – Συζήτηση</b> 36
<i>3.1</i> . Σύνθεση των συμπλόκων38
3.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων
3.3. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών και πρόδρομων συμπλόκων
3.3.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών με $^1$ Η NMR40
3.3.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός του συμπλόκου [(cym)Ru(bpy)Cl]Cl ([B]Cl) με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η
NMR
3.3.3. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός του συμπλόκου [(cym)Ru(phen)Cl]Cl ([C]Cl) με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η
NMR
3.4. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR, <sup>13</sup> C NMR και φασματομετρία HR-ESI-
MS44
3.4.1. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]₂(μ-BL-1)}Cl₄ ([1]Cl)45
3.4.1.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR45
3.4.2. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]₂(μ-BL-2)}Cl₄ ([2]Cl)49
3.4.2.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR49
<i>3.4.2.2.</i> Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>13</sup> C NMR54
3.4.3. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]₂(μ-BL-3)}Cl₄ ([3]Cl)
<i>3.4.3.1.</i> Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR56
<i>3.4.3.2.</i> Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS)61
3.4.4. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-1)}Cl₄ ([4]Cl)62
3.4.4.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR62
3.4.4.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ
3.4.5. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-2)}Cl₄ ([5]Cl)
3.4.5.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR70
3.4.5.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία $^{13}$ C NMR75
3.4.6. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-3)}Cl₄ ([6]Cl)
<i>3.4.6.1.</i> Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup> Η NMR77
<i>3.4.6.2.</i> Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS)83
<ul> <li>3.5. Ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού των πρωτονίων των γεφυρωτικών υποκαταστατών και των κουμενίων</li></ul>
Κεφάλαιο 4°: Συμπεράσματα

### ΣΚΟΠΟΣ

Η Fragment Based Approach (FBA) είναι μια τεχνική μέσω της οποίας πραγματοποιείται σύνθεση οργανικών ενώσεων με φαρμακευτική δράση. Αρχικά, η FBA χρησιμοποιήθηκε κατά τη σύνθεση οργανικών μορίων. Πλέον, όμως, έχει βρει εφαρμογή και κατά τη σύνθεση ανόργανων ενώσεων. Τα μόρια που αποτελούνται από πολλά "θραύσματα" έχουν τη δυνατότητα σχηματισμού διασταυρούμενων δεσμών με τα βιολογικά μόρια, αυξάνοντας έτσι τη δυσκολία επιδιόρθωσης από τους μηχανισμούς των κυττάρων και, κατά συνέπεια, τη μείωση της χημειοανθεκτικότητας που αναπτύσσεται απέναντί τους. Μάλιστα, όταν οι διασταυρούμενοι δεσμοί που σχηματίζονται είναι μεγάλου εύρους η δυσκολία διόρθωσης από τους μηχανισμούς του κυττάρου είναι ακόμα μεγαλύτερη.

Εύκολα, λοιπόν, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η σύνθεση συμπλόκων με περισσότερα του ενός μεταλλικού κέντρου είναι πολύ πιθανό να οδηγεί σε αύξηση της κυτταροτοξικότητας του συμπλόκου. Αρχικά το ερευνητικό ενδιαφέρον ήταν στραμμένο αποκλειστικά στις σύμπλοκες ενώσεις του λευκόχρυσου. Όμως, τα μειονεκτήματα που εμφανίζουν αυτές, όπως η χημειοανθεκτικότητα που αναπτύσσεται από τα κύτταρα και η τοξικότητα προς του οργανισμούς που το δέχονται, οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα στη σύνθεση σύμπλοκων ενώσεων και άλλων μετάλλων μετάπτωσης εκτός του λευκόχρυσου, όπως για παράδειγμα το ρουθήνιο.

Συνδυάζοντας, έτσι, τα παραπάνω σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η σύνθεση διπυρηνικών οργανομεταλλικών σύμπλοκων ενώσεων του Ru(II) με το κουμένιο (cym) και ολιγοπυριδινικούς υποκαταστάτες, που μπορούν να δρουν σε δύο διαφορετικά σημεία του DNA. Ως χηλικοί υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν η 1,10-φαιναθρολίνη (phen) και η 2,2'-διπυριδίνη (bpy), ενώ ως γεφυρωτικοί η 4,4'-διπυρηδίνη (BL-1), το 1,2-δις(4-πυριδιλ)αιθάνιο (BL-2) και η 4,4'-τριμεθυλδιπυριδίνη (BL-3). Απώτερος στόχος είναι οι σύμπλοκες ενώσεις που συντέθηκαν να μελετηθούν μελλοντικά ως προς την κυτταροτοξικότητά τους και τις αλληλεπιδράσεις τους με ολιγονουκλεοτίδια.

Για τον λόγο αυτό συντέθηκαν τα σύμπλοκα {[(cym)Ru(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-1)}Cl<sub>4</sub> [1], {[(cym)Ru(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-2)}Cl<sub>4</sub> [2], {[(cym)Ru(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-3)}Cl) [3], {[(cym)Ru(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-1)}Cl<sub>4</sub> [4], {[(cym)Ru(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-2)}Cl<sub>4</sub> [5] και {[(cym)Ru(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-3)}Cl<sub>4</sub> [6].

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει τη σύνθεση διπυρηνικών, οργανομεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου(ΙΙ) με τον υποκαταστάτη  $\eta^6$ -p-κουμένιο (cym). Ως χηλικοί υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν οι ετεροκυκλικές οργανικές ενώσεις 2,2'-διπυριδίνη (bpy) και η 1,10-φαιναθρολίνη (phen), ενώ ως γεφυρωτικοί υπακταστάτες χρησιμοποιήθηκαν οι 4,4'-διπυριδίνη (BL-1), 1,2-δις(4-πυριδιλ)αιθάνιο (BL-2) και 1,3-δις(4-πυριδιλ)προπάνιο (BL-3). Οι διπυρηνικές οργανομεταλλικές ενώσεις που συντέθηκαν έχουν κορεσμένη σφαίρα ένταξης, απομονώθηκαν με τη μορφή αλάτων του [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> και στη συνέχεια μετατράπηκαν σε χλωριούχα άλατα.

Τα σύμπλοκα μελετήθηκαν με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS) και με περίθλαση ακτίνων Χ μονοκρυστάλλου. Από τις προαναφερθείσες μελέτες προέκυψαν συμπεράσματα για τη γεωμετρία των συμπλόκων και τη θέση των υποκαταστατών σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα, από τη μελέτη της κρυσταλλικής δομής του συμπλόκου [4] βρέθηκε ότι οι υποκαταστάτες cym υιοθετούν διαφορετική θέση στο κάθε μεταλλικό κέντρο ρουθηνίου(II) και ότι η γεωμετρία που υιοθετεί το Ru<sup>II</sup> είναι "three legged piano stool", ενώ οι δύο phen βρίσκονται από την ίδια πλευρά του συμπλόκου και είναι σχεδόν παράλληλες. Ακόμη, από τη μελέτη με φασματοσκοπία NOESY προέκυψε πως στα σύμπλοκα [1], [2], [4] και [5] οι χηλικοί υποκαταστάτες είναι παράλληλοι, ενώ στα σύμπλοκα [3] και [6] σχηματίζουν γωνία περίπου 45° μεταξύ τους.

### ABSTRACT

This thesis deals with the synthesis of binuclear, organometallic complexes of ruthenium(II) with  $\eta^{6}$ p-cymene (cym), 2,2'-bipyridine (bpy) and 1,10-phenathroline (phen) were used as chelating ligands, whereas 4,4'-bipyridine (BL-1), 1,2-Bis(4-pyridyl)ethane (BL-2) and 1,3-Bis(4-pyridyl)propane (BL-3) were used as bridging ligands. The synthesized binuclear organometallic compounds have saturated coordination sphere, they were isolated as [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> salts and then the compensatory ion was exchanged for Cl<sup>-</sup>.

The complexes were studied by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), high resolution mass spectrometry (HR-ESI-MS) and X-ray monocrystal diffraction. The studies mentioned above led us to conclusions regarding the geometry of the complexes and the position of the ligands on the complexes. Furthermore, the study of the crystal of complex [4] showed us that each cym acquires a different position on each ruthenium(II) metal center and that the Ru<sup>II</sup> adopts the "three-legged piano stool" geometry. Moreover, the NOESY studies of the complexes showed us that on complexes [1], [2], [4] and [5] the chelating ligands are parallel to one another, whereas on the complexes [3] and [6] they form an angle of about 45° to one another.

## Κεφάλαιο 1°: Εισαγωγή

### 1.1. Πολυπυρηνικά αντικαρκινικά σύμπλοκα:

Το cisplatin ήταν το πρώτο εγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα. Από τη έγκρισή του και μετά έχουν συντεθεί πολλά σύμπλοκα τα οποία έχουν βρεθεί σε κλινικές δοκιμές για έλεγχο και αξιολόγηση της δυνατότητας χρήσης τους ως φάρμακα. Στη συντριπτική τους πλειοψηφία τα σύμπλοκα αυτά είναι μονοπυρηνικές ενώσεις διαφόρων μετάλλων, κυρίως όμως του λευκοχρύσου και του ρουθηνίου. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον έχουν προσελκύσει και τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα καθώς αυτά σε πολλές περιπτώσεις εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστικότητα από εκείνη των αντίστοιχων μονοπυρηνικών.

Η προσέγγιση αυτή, της χρήσης διακριτών δραστικών μονάδων συνδεδεμένων μεταξύ τους ονομάζεται Fragment Based Approach (FBA) και έχει χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα για τη σύνθεση οργανικών φαρμάκων και λιγότερο για ανόργανα φάρμακα. Τα πρώτα οργανικά φάρμακα που συντέθηκαν με βάση αυτή την προσέγγιση στόχευαν μόρια κινάσης. Σήμερα όμως, φάρμακα που συντίθενται με την προσέγγιση αυτή στοχεύουν όλων των ειδών τα βιομόρια, όπως πρωτεΐνες, RNA και DNA.<sup>1</sup> Με την FBA η ασθενής δέσμευση μικρών μορίων (<300 Da) σε συγκεκριμένα βιομόρια ενισχύεται με την εισαγωγή κατάλληλων δραστικών μονάδων (fragments) στο ήδη υπάρχον μόριο. Οι διασταυρούμενοι δεσμοί μεταξύ διαφορετικών βιομορίων ή διαφορετικών σημείων των ίδιων βιομορίων, είναι μια μεγαλύτερη πρόκληση για τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου και μπορεί να είναι το κλειδί για να ξεπεραστεί η χημειοανθεκτικότητα που αποκτούν τα καρκινικά κύτταρα στα διάφορα φάρμακα. Η FBA δίνει τη δυνατότητα σχηματισμού διασταυρούμενων δεσμών. Για παράδειγμα όταν σε ένα μονομεταλλικό σύμπλοκο εισαχθεί ένα επιπλέον ίδιο ή διαφορετικό ενεργό μεταλλικό κέντρο δίνεται η δυνατότητα στο νέο σύμπλοκο να συνδεθεί σε διαφορετικά σημεία του DNA. Αποτέλεσμα είναι η παρεμπόδιση των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA. Αυτό συμβαίνει επειδή με την εισαγωγή ενός δεύτερου ή ενός τρίτου μεταλλικού κέντρου, όταν το προϊόν προσθήκης του DNA με το ένα μεταλλικό κέντρο επιδιορθωθεί, το δεύτερο δεν επιδιορθώνεται, αμέσως τουλάχιστον. Έτσι, το πρώτο μεταλλικό κέντρο παραμένει σε γειτονική θέση ως προς το αρχικό σημείο πρόσδεσης στο DNA και έτσι το προϊόν προσθήκης μπορεί να σχηματιστεί εκ νέου.<sup>2</sup>

Υπάρχουν δύο τρόποι με τους οποίους τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα είναι δυνατό να συνδεθούν σε διαφορετικά σημεία του DNA, όπως αυτό φαίνεται και στην εικόνα 1.1. Ο πρώτος τρόπος αφορά δεσμούς μικρού εύρους, όπου τα σημεία σύνδεσης του συμπλόκου στο DNA

~ 4 ~

απέχουν έως και τρία ζεύγη βάσεων μεταξύ τους και μπορεί να βρίσκονται στον ίδιο ή σε διαφορετικούς κλώνους του ιδίου DNA. Ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει σύνδεση με νουκλεοβάσεις που βρίσκονται σε πιο απομακρυσμένα σημεία στο ίδιο μόριο του DNA, στον ίδιο ή σε διαφορετικούς κλώνους. Η απόσταση μεταξύ των δύο σημείων σύνδεσης στο DNA μπορεί να είναι 4, 6 ή και περισσότερα ζεύγη βάσεων. Για να γίνει μια τέτοιου τύπου σύνδεση πρέπει το σύμπλοκο να αποτελείται από δύο τουλάχιστον μεταλλικά κέντρα.<sup>2</sup> Οι διασταυρούμενοι δεσμοί μεγάλου εύρους δεν αναγνωρίζονται εύκολα από τις πρωτεΐνες HMG1 εξαιτίας της μικρής κάμψης που προκαλούν στο DNA. Όμως οι διασταυρούμενοι δεσμοί μεγάλου εύρους είναι πολύ αποτελεσματικοί στο να αλλάζουν τοπικά τη διαμόρφωση του DNA.<sup>3</sup> Ακόμη, τα προϊόντα προσθήκης με διασταυρούμενους δεσμούς μεγάλου εύρους διατηρούνται για αρκετό καιρό χωρίς να επιδιορθώνονται από τους μηχανισμούς των κυττάρων όπως έχουν δείξει μελέτες.<sup>3</sup> Οι διασταυρούμενοι δεσμοί μεγάλου εύρους σχηματίζονται με το Ν7 των γουανινών. Μία διαφορά που παρουσιάζουν οι 1,4-διασταυρούμενοι δεσμοί με τους αντίστοιχους 1,2 είναι ότι στην περίπτωση των 1,2 μόνο οι γουανίνες στις οποίες έχει ενταχθεί το μεταλλικό κέντρο αποκτούν syn διαμόρφωση, ενώ στην περίπτωση των 1,4-διασταυρούμενων δεσμών επηρεάζονται και γειτονικές αδενίνες, παρόλο που μπορεί να μην συμμετέχουν στο διασταυρούμενο δεσμό.<sup>3</sup>



Εικόνα 1.1: Τρόποι σύνδεσης πολυμεταλλικών συμπλόκων με το DNA.<sup>2</sup>

### 1.2. Πολυπυρηνικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου:

Το cisplatin (cis-διαμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II)) σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς μικρού εύρους με το DNA εξαιτίας του ότι είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο. Τα προϊόντα αυτά είναι κυρίως 1,2 αλλά και 1,3 προϊόντα προσθήκης. Τα προϊόντα αυτά είναι επιρρεπή στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Ακόμη, το cisplatin προκαλεί πολλές παρενέργειες στους ασθενείς που χορηγείται και έτσι δημιουργήθηκε η ανάγκη σύνθεσης νέων συμπλόκων, τα οποία θα σχηματίζουν προϊόντα προσθήκης πιο ανθεκτικά στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA και με λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Η εισαγωγή ενός δεύτερου ή και ενός τρίτου μεταλλικού κέντρου με σφαίρα ένταξης παρόμοια με αυτή του cisplatin, οδήγησε σε αύξηση της τοξικότητας απέναντι σε κυτταρικές σειρές με ανθεκτικότητα στο cisplatin κατά 2 με 3 τάξεις μεγέθους! Τέτοιο για παράδειγμα είναι το σύμπλοκο [{trans-PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}-μ-{trans-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> (triplain). Τα επιπλέον μεταλλικά κέντρα δίνουν τη δυνατότητα στο νέο σύμπλοκο για σχηματισμό προϊόντων προσθήκης μεγάλου εύρους, καθώς η απόσταση μεταξύ των μεταλλικών κέντρων λευκόχρυσου βρέθηκε ότι είναι 27,4 Å.<sup>3</sup> Εκτός από αυτό, το πολυπυρηνικό σύμπλοκο σχηματίζει ακαριαία τα προϊόντα προσθήκης εξαιτίας του εντοπισμένου +2 φορτίου στο κεντρικό μεταλλικό κέντρο λευκόχρυσου και της ηλεκτροστατικής έλξης από τις φωσφορικές ομάδες.<sup>2</sup> Το triplatin σχηματίζει διακλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς.<sup>5</sup> Το triplatin αλληλεπιδρά με το DNA αρχικά μέσω δεσμών υδρογόνου και ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων και ακολούθως με δεσμούς ένταξης.<sup>6</sup>



Εικόνα 1.2: Πολυμεταλλικές ενώσεις του λευκόχρυσου. Το Β είναι το γνωστό σύμπλοκο triplatin.<sup>7</sup>

Αρχικά η σύνθεση πολυπυρηνικών συμπλόκων ήταν επικεντρωμένη σε μεταλλικά κέντρα με σφαίρα ένταξης παρόμοια με αυτή του cisplatin. Το πρώτο σύμπλοκο που συντέθηκε ήταν ένα διπυρηνικό ανάλογο του cisplatin, όπου τα δύο μεταλλικά κέντρα λευκόχρυσου γεφυρώνονταν μεταξύ τους από μια αλειφατική διαμίνη, όπως αυτό φαίνεται και στις εικόνες 1.2 και 1.3. Αυτό είχε ως σκοπό, εκτός από τη χρήση των πλεονεκτημάτων ενός δεύτερου μεταλλικού κέντρου, την τήρηση των αρχών που αφορούν τη σύνθεση αντικαρκινικών συμπλόκων λευκόχρυσου. Δηλαδή, τη σύνθεση ουδέτερων συμπλόκων με επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία, χλώρια σε θέσεις cis και την ύπαρξη τουλάχιστον μιας αμινικής ομάδας ενταγμένη στο μεταλλικό κέντρο λευκόχρυσου.<sup>7</sup> Ακολούθως, και με σκοπό τη βελτίωση της υδατοδιαλυτότητας του τελικού συμπλόκων, οι υποκαταστάτες χλωρίου αντικαταστάθηκαν από μηλονικό ανιόν (εικόνα 1.3). Τα σύμπλοκα αυτά παρουσίασαν καλή δραστικότητα ακόμη και απέναντι σε καρκινικές σειρές κυττάρων με χημειοανθεκτικότητα στο cisplatin. Πιθανώς αυτό να οφείλεται στην ικανότητα των συμπλόκων αυτών για σχηματισμό διακλωνικών και ενδοκλωνικών διασταυρούμενων δεσμών μεγάλου εύρους με το DNA.<sup>7</sup>



Εικόνα 1.3: Διπυρηνικά ανάλογα του cisplatin.<sup>8</sup>

Η εισαγωγή του τρίτου μεταλλικού κέντρου ενδιάμεσα από τα δύο ακραία (εικόνα 1.2B) αυξάνει σημαντικά την κυτταροτοξικότητα σε σχέση με το διπυρηνικό ανάλογο που συντέθηκε πρώτο. Επομένως, μια λογική σκέψη, η οποία και διερευνήθηκε, ήταν εάν το τετραάμινο λευκοχρυσικό μεταλλικό κέντρο του συμπλόκου triplatin μπορεί να αντικατασταθεί με άλλες ομάδες ικανές για σχηματισμό δεσμών υδρογόνου, διατηρώντας παράλληλα παρόμοια ποσοστά κυτταροτοξικότητας. Πράγματι, τα σύμπλοκα που φαίνονται στην εικόνα 1.2 (C-E) έχουν παρόμοια επίπεδα κυτταροτοξικότητας με το τριμεταλλικό σύμπλοκο, ενώ σε ορισμένες κυτταρικές σειρές παρουσιάζουν μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα και από το cisplatin.<sup>6</sup>

Επιπροσθέτως, η σύγκριση του χρόνου που χρειάζεται καθένα από τα σύμπλοκα της εικόνας 1.2 για να σχηματίσει προϊόντα προσθήκης με το DNA έδειξε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου του γεφυρωτικού αμινοϋποκαταστάτη, τόσο ταχύτερη είναι και η ένταξη στο DNA. Αιτία αυτού είναι ο γρηγορότερος ρυθμός υδρόλυσης των συμπλόκων με πολυαμινικούς γεφυρωτικούς υποκαταστάτες. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι τα προαναφερθέντα σύμπλοκα σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς ταχύτερα και από το triplatin, γεγονός που οφείλεται στην μικρότερη στερική παρεμπόδιση, αλλά παρόμοια ικανότητα για ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και δεσμούς υδρογόνου, που επιτυγχάνεται με τις αμινομάδες των γεφυρωτικών υποκαταστατών. Έτσι, η πρόσβαση στη μικρή αύλακα του DNA είναι εφικτή σε αντίθεση με το triplatin.<sup>6</sup>

Οι καθοριστικοί παράγοντες για τον σχεδιασμό και τη σύνθεση πολυπυρηνικών συμπλόκων λευκόχρυσου είναι το μήκος της αλυσίδας, η ευκαμψία και η δυνατότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου του γεφυρωτικού υποκαταστάτη, καθώς και η θέση των υπόλοιπων υποκαταστατών σε σχέση με αυτόν.<sup>8</sup> Για γεφυρωτικούς υποκαταστάτες με αλειφατική αλυσίδα, το ιδανικό μήκος της αλυσίδας φαίνεται να είναι τα 8 άτομα (2 αμινομάδες και 6 μεθυλενομάδες), αφού σύμπλοκα με αυτού του μήκους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες έδειξαν πολύ μεγαλύτερη δραστικότητα από

~ 8 ~

σύμπλοκα με μακρύτερες ή κοντύτερες αλυσίδες γεφυρωτικών υποκαταστατών. Σχετικά με την ευκαμψία του γεφυρωτικού υποκαταστάτη, σύμπλοκα με μη εύκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες (εικόνα 1.4) φαίνεται να έχουν σημαντικά μειωμένη δραστικότητα ως προς τον σχηματισμό crosslinks, σε σχέση με σύμπλοκα με αλειφατικούς γεφυρωτικούς υποκαταστάτες.<sup>8</sup> Επίσης, σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα του Ν. J. Wheate και της ομάδας του, αλειφατικοί γεφυρωτικοί υποκαταστάτες ή υποκαταστάτες με αμινομάδες πρέπει να προτιμούνται σε σχέση υποκαταστάτες, αρωματικούς γεφυρωτικούς καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερη με κυτταροτοξικότητα. Επιπλέον αύξηση της κυτταροτοξικότητας του συμπλόκου προκαλεί η ικανότητα του γεφυρωτικού υποκαταστάτη να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου. Το ίδιο αποτέλεσμα έχει και η παρουσία θετικού φορτίου είτε στο μεταλλικό κέντρο λευκόχρυσου, είτε στις αμινομάδες των υποκαταστατών.8

Τα προϊόντα προσθήκης που σχηματίζουν τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου με το DNA φαίνεται να είναι σε μεγαλύτερο βαθμό διακλωνικά παρά ομοκλωνικά. Το γεγονός ότι τα προϊόντα προσθήκης των πολυμεταλλικών συμπλόκων με το DNA είναι αρκετά διαφορετικά σε σχέση με τα προϊόντα προσθήκης του cisplatin τα κάνει τρόπον τινά αόρατα για τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου.<sup>8</sup>

Η ταχύτητα της αντίδρασης των πολυμεταλλικών συμπλόκων με τα βιολογικά μόρια διαφέρει αρκετά και εξαρτάται από τη φύση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη, τη γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο και το φορτίο του συμπλόκου. Ένα μεγάλο θετικό φορτίο κάνει το σύμπλοκο να σχηματίσει διασταυρούμενους δεσμούς γρηγορότερα από ότι αν ήταν ουδέτερο.<sup>8</sup> Το καθοριστικό στάδιο της αντίδρασης είναι η αντίδραση υδρόλυσης του συμπλόκου.<sup>9</sup> Σε μελέτες που έχουν γίνει σε διπυρηνικά σύμπλοκα όμοια με εκείνα της εικόνας 1.4 έχει βρεθεί ότι το trans/trans σύμπλοκο αντιδρά με το DNA με ταχύτητα σχεδόν ίδια με εκείνον του cisplatin, ενώ το cis/cis συμπλόκου υπάρχει στερική παρεμπόδιση.<sup>10</sup>

~ 9 ~



Εικόνα 1.4: Trans/trans και cis/cis διπυρηνικά σύμπλοκα του Pt.<sup>8</sup>

Τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα, σε αντίθεση με το cisplatin, σχηματίζουν διακλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στον ενδοκλωνικούς. Αιτία αυτού είναι η γεωμετρία των cis/cis συμπλόκων η οποία προκαλεί τέτοια στερική παρεμπόδιση, ώστε είναι αδύνατος ο σχηματισμός δύο δεσμών ένταξης με την ίδια αλυσίδα του DNA. Τα διπυρηνικά σύμπλοκα σχηματίζουν τέτοιου είδους δεσμούς σε μεγαλύτερο βαθμό και από τα τριμεταλλικά σύμπλοκα.<sup>8</sup> Επιπροσθέτως, οι διακλωνικοί διασταυρούμενοι δεσμοί μπορεί να είναι είτε μικρού εύρους (1,2-δεσμοί ένταξης) είτε μεγάλου εύρους (1,3- και 1,4 δεσμοί ένταξης) αφού το μήκος των συμπλόκων ξεπερνάει τα 4 ζεύγη βάσεων.<sup>11</sup>

Οι διακλωνικοί διασταυρούμενοι δεσμοί σχηματίζονται κατά προτίμηση με αζωτούχες βάσεις γουανίνης που απέχουν μεταξύ τους κατά δύο ζεύγη βάσεως. Αυτοί οι δεσμοί είναι 1,4 δεσμοί ένταξης και σχηματίζονται προς και τις δύο κατευθύνσεις του DNA, προκαλώντας κάμψη και ξετύλιγμα της διπλής έλικας του DNA. Τα πειραματικά δεδομένα, επίσης, δείχνουν ότι οι 1,4 διακλωνικοί δεσμοί ένταξης είναι πιο ανθεκτικοί από τους ενδοκλωνικούς και για αυτό προκαλούν μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα.<sup>12</sup>

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι πολυπυρηνικά σύμπλοκα με μονοδοντικά μεταλλικά κέντρα έχουν την ικανότητα να αλλάζουν τη δομή του DNA από B- σε A- και Z-. Τα πειραματικά δεδομένα, ακόμη, δείχνουν ότι η αλλαγή αυτή, όταν πραγματοποιείται, είναι μη αντιστρεπτή λόγω ένταξης. Την ικανότητα αυτή, παρόλα αυτά, δεν την έχουν όλα τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα και συναρτάται με τον τρόπο ένταξης στο DNA.<sup>8</sup> Σε κάθε περίπτωση, οι διασταυρούμενοι δεσμοί στα πολυπυρηνικά σύμπλοκα επιτυγχάνονται με την ένταξη δύο διαφορετικών μεταλλικών κέντρων. Αποτέλεσμα είναι η μείωση των στερικών παρεμποδίσεων που υπάρχουν, όταν οι διασταυρούμενοι δεσμοί σχηματίζονται με ένα μόνο μεταλλικό κέντρο.<sup>13</sup> Μεταξύ των δύο πιο συνηθισμένων τύπων διασταυρούμενων δεσμών με το DNA, οι 1,6 και 1,4 διακλωνικοί διασταυρούμενοι δεσμοί, τα 1,6 προϊόντα σχηματίζονται αρκετά πιο αργά από τα 1,4.<sup>12</sup>

#### 1.3. Αντικαρκινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου:

Όπως, αναφέρθηκε και προηγουμένως, το cisplatin έχει δύο κύρια μειονεκτήματα: την χημειοανθεκτικότητα των κυττάρων απέναντί του και τις παρενέργειες που προκαλεί. Έτσι, εκτός από τη σύνθεση πολυμεταλλικών αναλόγων του cisplatin, η επιστημονική κοινότητα στράφηκε και στην αξιοποίηση συμπλόκων διαφορετικών μετάλλων μετάπτωσης, όπως το ρουθήνιο. Οι μελέτες των συμπλόκων του ρουθηνίου έδειξαν ότι τα σύμπλοκα του Ru(III) λειτουργούν ως προφάρμακα και η ουσιαστική βιολογική δραστικότητα προέρχεται από μεταλλικά κέντρα Ru(II). Από τα πλέον πρόσφατα σύμπλοκα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εκείνα με *η*<sup>6</sup> ενταγμένα αρένια. Επιπλέον, η σταθερότητα του δεσμού του ρουθηνίου με το εκάστοτε αρένιο επιτρέπει την τροποποίηση των συμπλόκων αυτών με τρόπο τέτοιο ώστε να ρυθμίζεται και η δραστικότητά τους. Ακόμη, εξαιτίας της υδροφοβικότητας των αρενίων, αυτά τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου παρουσιάζουν αυξημένη εκλεκτικότητα για τα βιολογικά μόρια-στόχους. Ένα άλλο πλεονέκτημα των οργανομεταλλικών ενώσεων του ρουθηνίου είναι η δυνατότητα ρύθμισης της τοξικότητάς τους μέσω εισαγωγής διαφορετικών υποκαταστατών στη θέση των υποκαταστατών χλωρίου (για παράδειγμα οξαλικό ανιόν, ανιόν του 1,1-κυκλοβουτυλδικαρβοξυλικού οξέος κ.α.).<sup>14</sup>

Έχουν υπάρξει κατά καιρούς διάφορα σύμπλοκα του ρουθηνίου που έχουν περάσει από κλινικές δοκιμές, όπως το NAMI-A, το KP1019, καθώς και τα RAPTA σύμπλοκα (εικόνα 1.5). Προτού όμως συντεθούν τα παραπάνω, τα σύμπλοκα του ρουθηνίου που είχαν συντεθεί προσομοίαζαν περισσότερο στη δομή του cisplatin. Αποτελούνταν, δηλαδή, από ένα μεταλλικό κέντρο ρουθηνίου με ενταγμένους υποκαταστάτες χλωρίου και αμίνης. Μια από τις πρώτες σύμπλοκες ενώσεις του ρουθηνίου με αντικαρκινική δραστικότητα ήταν η τριμεταλλική ένωση ruthenium red. Το σύμπλοκο αυτό περιείχε δύο μεταλλικά κέντρα ρουθηνίου με οξειδωτική κατάσταση +3. Το συγκεκριμένο σύμπλοκο είχε βρεθεί ότι προσδένεται στην

~ 11 ~

προστατευτική μεμβράνη από πολυσακχαρίτη των καρκινικών αλλά και υγειών κυττάρων.<sup>1516</sup> Άλλα δύο σύμπλοκα που συντέθηκαν με σκοπό να χρησιμοποιηθούν ως αντικαρκινικά φάρμακα ήταν τα εξής δύο: fac-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] και cis-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]. Τα σύμπλοκα αυτά όμως γρήγορα απορρίφθηκαν εξαιτίας προβλημάτων διαλυτότητας σε υδατικά μέσα.<sup>17</sup>

Όσον αφορά το σύμπλοκο KP1910, αυτό είναι σύμπλοκο του ρουθηνίου(III) και η αντικαρκινική του οφείλεται περισσότερο στον υποκαταστάτη ινδαζολίου.<sup>18</sup> Μελέτες σχετικά με την αντίδραση υδρόλυσης του συμπλόκου έδειξαν ότι οι υποκαταστάτες χλωρίου, κατά την υδρόλυση, υποκαθίστανται από νερό ή υδροξυλομάδες. Επίσης, η υδρόλυση του συμπλόκου εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το pH και είναι αρκετά αργή.<sup>18</sup> Το KP1019 προσδένεται εκλεκτικά στην τρανσφερίνη, μια πρωτεΐνη που μεταφέρει σίδηρο, και έτσι μεταφέρεται στα κύτταρα του οργανισμού. Όταν εισέλθει στα κύτταρα, το σύμπλοκο μπορεί να συνδεθεί με το DNA και πιο συγκεκριμένα με την γουανίνη. Όμως, το KP1019 σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς κατά 15 φορές λιγότερο από το cisplatin. Επιπλέον, τα προϊόντα προσθήκης του συμπλόκου με το DNA παρουσιάζουν την ικανότητα τερματισμού της μεταγραφής.<sup>19 20 21</sup> Επιπροσθέτως, το σύμπλοκο αυτό χαρακτηρίζεται από αρκετά χαμηλά επίπεδα τοξικότητας σε υγιείς ιστούς εξαιτίας της υψηλής συσσώρευσής του στους καρκινικούς ιστούς.<sup>22</sup>

Ένα ακόμη σημαντικό σύμπλοκο του ρουθηνίου με αντικαρκινικές ιδιότητες, όπως προαναφέρθηκε, είναι το NAMI-A. Το σύμπλοκο αυτό έδειξε υψηλή δραστικότητα έναντι των μεταστάσεων του καρκίνου και παράλληλα χαμηλή τοξικότητα σε φαρμακολογικά χρήσιμες ποσότητες. Είναι περισσότερο δραστικό σε ιστούς πλούσιους σε κολλαγόνο, καθώς προσδένεται σε αυτό πολύ αποτελεσματικά.<sup>23</sup> Παρά τις δομικές του ομοιότητες με KP1019 το NAMI-A παρουσιάζει διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις των καρκινικών κυττάρων με το εξωκυτταρικό ενδιάμεσο. Ακόμα το NAMI-A έχει βρεθεί ότι μπορεί να ενεργοποιήσει τους αποπτωτικούς μηχανισμούς σε κύτταρα του ενδοθηλιακού ιστού. Εκτός από τα παραπάνω, η συγκεκριμένη ένωση παρουσιάζει αρκετά χαμηλά επίπεδα τοξικότητας σε υγιείς ιστούς.<sup>22</sup>

Άλλη μια οικογένεια αντικαρκινικών συμπλόκων του ρουθηνίου, τα RAPTA σύμπλοκα, παρουσίασαν υψηλή εκλεκτικότητα για καρκινικά κύτταρα in vitro. In vivo αποδείχθηκε ότι μειώνουν τη μετάσταση ορισμένων τύπων όγκων χωρίς όμως να επηρεάζουν τον πρωταρχικό όγκο. Τεράστιο ρόλο στις κυτταροτοξικές ιδιότητες των RAPTA παίζει ο υποκαταστάτης PTA, καθώς σχηματίζει συγκεκριμένους δεσμούς υδρογόνου οι οποίοι είναι πολύ δύσκολο να σχηματιστούν

~ 12 ~

εάν ο υποκαταστάτης αυτός τροποποιηθεί.<sup>24</sup> Όμως, τα σύμπλοκα αυτά είναι αρκετά εύκολο να υδρολυθούν, γεγονός που τα κάνει δύσκολα στη μελέτη τους. Όπως είναι επόμενο, έγιναν απόπειρες σύνθεσης συμπλόκων τύπου RAPTA που να είναι υδατοδιαλυτά και να μην υδρολύονται τόσο εύκολα. Αντλώντας έμπνευση από τα αντικαρκινικά φάρμακα δεύτερης γενιάς του λευκόχρυσου, carboplatin και oxaliplatin, συντέθηκαν σύμπλοκα του ρουθηνίου με *n<sup>6</sup>* ενταγμένα αρένια με δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες. Το πλεονέκτημα τέτοιων συμπλόκων είναι η ανθεκτικότητά τους έναντι της υδρόλυσης. Όμως, η επιλογή του χηλικού δικαρβοξυλικού υποκαταστάτες που το κάτι δηλαδή σαν την καλή αποχωρούσα ομάδα των ενώσεων του λευκόχρυσου.<sup>22</sup>

Τα σύμπλοκα τύπου RAPTA στοχεύουν κυρίως τις πρωτεΐνες των κυττάρων, ως επί το πλείστον τις ιστόνες. Μελέτες έχουν δείξει ότι το RAPTA-C προτιμά τον σχηματισμό δεσμού με τις πρωτεΐνες του νουκλεοσώματος, παρά με τα νουκλεϊκά οξέα.<sup>25</sup> Άλλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το RAPTA-C μπορεί να ενταχθεί και σε ένζυμα.<sup>26 27</sup> Τα παραπάνω ερευνητικά αποτελέσματα αποτελούν ένδειξη ότι τα μεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου μπορούν να εμφανίζουν τις κυτταροτοξικές τους ιδιότητες και μέσω της αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες και καταστρέφοντας το DNA όπως τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου.<sup>28</sup> Οι ενώσεις RAPTA χαρακτηρίζονται από την τερματική ένταξη ενός αρενίου και του υποκαταστάτη 1,3,5-τριαζα-7-φωσφαταμαντάνιο, πιο σύντομα ΡΤΑ. Η δομή των συμπλόκων RAPTA αναφέρεται συνήθως ως piano-stool (σκαμπό πιάνου). Ο υποκαταστάτης ΡΤΑ είναι υδρόφιλος και είναι αυτός που δίνει στα σύμπλοκα RAPTA την καλή τους υδατοδιαλυτότητα. Η ρύθμιση της υδατοδιαλυτότητας των RAPTA συμπλόκων μπορεί να γίνει μέσω της αντικατάστασης των υποκαταστατών χλωρίου με χηλικούς δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες, όπως οξαλικό ανιόν ή 1,1-κυκλοβουτυλ-δικαρβοξυλικό οξύ (CBDCA) (εικόνα 1.5). Τα σύμπλοκα RAPTA συνήθως έχουν μέτριες κυτταροτοξικές ιδιότητες, της τάξεως των 50-500 μΜ. Η εισαγωγή των δικαρβοξυλικών υποκαταστατών στα σύμπλοκα RAPTA-3 και RAPTA-4 είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της υδατοδιαλυτότητάς τους σε σχέση με το σύμπλοκο RAPTA-C που φέρει υποκαταστάτες χλωρίου αντί για τους δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες. Παρά, όμως, την ελάττωση της διαλυτότητας, τα σύμπλοκα RAPTA-3 και RAPTA-4 διατηρούν παρόμοια επίπεδα κυτταροτοξικότητας με το RAPTA-C. Όσον αφορά την ένταξη των συμπλόκων τύπου RAPTA στο DNA αυτή γίνεται συνήθως από τη θέση που μένει κενή, αν μπορούμε να το πούμε έτσι, κατά την υδρόλυση του υποκαταστάτη χλωρίου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, βέβαια, έχει παρατηρηθεί και

~ 13 ~

διάσπαση του δεσμού του μεταλλικού κέντρου με τον υποκαταστάτη αρενίου, ενώ ο υποκαταστάτης ΡΤΑ παραμένει ενταγμένος στο μεταλλικό κέντρου του ρουθηνίου.<sup>29</sup>



**Εικόνα 1.5: (a)**Από αριστερά προς δεξιά: NAMI-A, KP1019, RAPTA-C **(b)** [(cym)Ru(en)Cl]<sup>+</sup>, [(biphen)Ru(en)Cl]<sup>+</sup>.<sup>29</sup>

Γενικά, τα σύμπλοκα του ρουθηνίου με δικαρβοξυλικούς υποκαταστάτες (για παράδειγμα οξαλικό, CBDCA) είναι μια κατηγορία συμπλόκων η οποία δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Από τις λίγες μελέτες που έχουν γίνει, είναι γνωστό ότι οι 5-μελείς χηλικοί δακτύλιοι (πχ οξαλικό) είναι πιο σταθεροί από τους 6-μελείς (πχ CBDCA). <sup>30</sup>

Στην ίδια ιδέα αλλά με μονολειτουργικό τρόπο δράσης μελετήθηκαν τα σύμπλοκα ρουθηνίου-αρενίου του τύπου [(n<sup>6</sup>-arene)Ru<sup>II</sup>(en)CI][PF<sub>6</sub>] (όπου en αιθυλενοδιαμίνη). Τα σύμπλοκα αυτά δρουν με διαφορετικό μηχανισμό από σύμπλοκα του Ru(III) όπως το NAMI-A. Ο δεσμός του μεταλλικού κέντρου με τον χηλικό υποκαταστάτη en γενικά δεν υδρολύεται. Κάτι τέτοιο, όμως, δεν

συμβαίνει και με τον υποκαταστάτη χλωρίου, ο οποίος εύκολα αντικαθίσταται από υποκαταστάτη νερού κάνοντας το σύμπλοκο δραστικό. Οι ενώσεις ρουθηνίου-αρενίου προσδένονται εκλεκτικά στις γουανίνες του DNA. Μάλιστα, σε πειράματα που έγιναν βρέθηκε ότι η παρουσία του κυτοχρώματος-ς ή της L-ιστιδίνης δεν επηρεάζει σχεδόν καθόλου τον σχηματισμό προϊόντων προσθήκης των συμπλόκων με το DNA.<sup>31</sup> Τα σύμπλοκα ρουθηνίου με πολυκυκλικά αρένια μπορούν να αλληλεπιδρούν με το DNA με δεσμούς ένταξης και παράλληλα με υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις του αρενίου με το DNA, όπως παρεμβολή ανάμεσα στις βάσεις (intercalation) στη μικρή αύλακα του DNA. Το ίδιο δεν συμβαίνει όταν το αρένιο είναι μονοκυκλικό, όπως το κουμένιο, όπου λαμβάνουν χώρα μόνο δεσμοί ένταξης. Τα προϊόντα προσθήκης τέτοιων συμπλόκων ρουθηνίουαρενίου βρέθηκε ότι παραμορφώνουν το DNA και αποσταθεροποιούν τη δομή του πολύ περισσότερο από τα σύμπλοκα με πολυκυκλικά αρένια. Όμως, τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου με μονοκυκλικά αρένια είναι πιο επιρρεπή στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA. Ο μηχανισμός με τον οποίο απομακρύνονται από το DNA, είναι διαφορετικός από αυτόν με τον οποίο επιδιορθώνονται τα προϊόντα προσθήκης του cisplatin, γεγονός που υποδεικνύει τον διαφορετικό μηχανισμό δράσης των συμπλόκων ρουθηνίου σε σχέση με τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου.32

### 1.4. Πολυπυρηνικά κυτταροτοξικά σύμπλοκα του ρουθηνίου:

Όπως έχει ήδη σημειωθεί, τα σύμπλοκα του ρουθηνίου είναι πολλά υποσχόμενα όσον αφορά τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες. Όμως, παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα σε σχέση με τα αντίστοιχα σύμπλοκα του λευκόχρυσου, τα οποία πρέπει να ξεπεραστούν. Ένας πιθανός τρόπος βελτίωσης της δράσης των συμπλόκων του ρουθηνίου είναι η σύνθεση πολυμεταλλικών συμπλόκων. Σε αρκετές περιπτώσεις η ένωση δύο μεταλλικών κέντρων ρουθηνίου είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της δραστικότητας των συμπλόκων σε σύγκριση με τα αντίστοιχα μονοπυρηνικά σύμπλοκα. Πολλές φορές, μάλιστα, η τιμή του δείκτη IC<sub>50</sub> ήταν μερικά μΜ, παρόμοιες δηλαδή τιμές με ήδη χρησιμοποιούμενα φάρμακα του λευκόχρυσου.<sup>33</sup> Έχει βρεθεί ότι αιτία των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων των διμεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου είναι ο σχηματισμός μεγάλου εύρους προϊόντων προσθήκης.<sup>34</sup>

Στο πλαίσιο αυτό συντέθηκαν και πολυπυρηνικά ανάλογα του μονομεταλλικού συμπλόκου NAMI-A (εικόνα 1.6). Τα πολυπυρηνικά αυτά σύμπλοκα βρέθηκε ότι παρουσιάζουν παρόμοια

~ 15 ~

επίπεδα δραστικότητας, έναντι καρκινικών σειρών κυττάρων, με το ΝΑΜΙ-Α. Όμως, διαφέρουν από το μονομεταλλικό σύμπλοκο στο χρόνο που χρειάζονται για να παρουσιάσουν δραστικότητα όμοια με εκείνη του ΝΑΜΙ-Α. Επιπλέον τα σύμπλοκα αυτά σε in vivo μελέτες έδειξαν να επηρεάζουν ελάχιστα τους πρωταρχικούς όγκους, όμως μειώνουν έως και 95% τους μεταστατικούς όγκους. Πιο συγκεκριμένα, σύμπλοκο 3 της εικόνας 1.6, παρουσίασε ίδια επίπεδα δραστικότητας με το ΝΑΜΙ-Α αλλά σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις και κατά συνέπεια και με πολύ λιγότερες παρενέργειες. Σχετικά με τον μηχανισμό λειτουργίας των συμπλόκων της εικόνας 1.6, τα πειράματα έδειξαν ότι σχηματίζονται διακλωνικοί διασταυρούμενοι δεσμοί με το ευθύγραμμο πλασμιδιακό DNA, σε μεγαλύτερο, μάλιστα, βαθμό από το ΝΑΜΙ-Α.<sup>15</sup>



Εικόνα 1.6: Πολυπυρηνικά σύμπλοκα ανάλογα του ΝΑΜΙ-Α.<sup>15</sup>

Έχουν συντεθεί αρκετές κατηγορίες πολυμεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου όπως, μεταλλοκυκλικά συστήματα (metalla-cycles), μεταλλικοί κλωβοί (metalla-cages) και δενδριμερή. Φυσικό επακόλουθο της τάσης των μονομεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου να εντάσσονται σε πρωτεΐνες είναι τα πολυπυρηνικά σύμπλοκά του να διατηρούν την τάση αυτή αλλά να σχηματίζουν παράλληλα περισσότερο δεσμούς μεγάλου εύρους παρά μικρού εύρους.<sup>28</sup> Σε μελέτες που έχουν γίνει όπου τα μεταλλικά κέντρα ρουθηνίου γεφυρώνονται μεταξύ τους από παράγωγα μαλτόλης, αποδείχθηκε ότι το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη επηρεάζει άμεσα την κυτταροτοξικότητα του συμπλόκου. Επιπλέον, αυτά τα σύμπλοκα μπορούν όχι μόνο να ενταχθούν σε διαφορετικά σημεία του DNA, ενώνοντας έτσι ίσως και διαφορετικές αλυσίδες DNA, αλλά και να ενταχθεί το ένα μεταλλικό κέντρο σε μόριο DNA και το άλλο σε κάποια πρωτεΐνη.<sup>28 35</sup> Έχουν συντεθεί και μόνο- και διπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου με υποκαταστάτες μαλτόλης, όπως και με φλαβονικούς υποκαταστάτες. Τα σύμπλοκα αυτά βρέθηκε ότι έχουν ασθενή κυτταροτοξική δράση. Παρόλα αυτά, αν στη θέση των προαναφερθέντων υποκαταστατών ενταχθεί ένα θειομαλτονάτο παράγωγο η κυτταροτοξικότητα αυξάνεται ραγδαία. Αιτία της αύξησης αυτής στην κυτταροτοξικότητα βρέθηκε ότι είναι η αστάθεια που παρουσιάζουν τα σύμπλοκα με τους μαλτολικούς υποκαταστάτες σε υδατικούς διαλύτες καθώς υδρολύονται. Κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει με τους υποκαταστάτες θειομαλτόλης.<sup>14</sup>

Μια διμεταλλική ένωση του ρουθηνίου που έχει συντεθεί με αντικαρκινικό ενδιαφέρον είναι η εξής: [Ru<sub>2</sub>(bispyridylimine)<sub>3</sub>]<sup>4+</sup>. Το παραπάνω είναι ένα φθορίζον σύμπλοκο, το οποίο, όπως αποδείχθηκε, αλληλεπιδρά με την μεγάλη αύλακα του DNA με μη ομοιοπολικό τρόπο. Αναλυτικότερα, προκαλεί σπάσιμο στις αλυσίδες του DNA μετά από ακτινοβόληση με UV ακτινοβολία.<sup>36</sup> Επιπροσθέτως, το αντίστοιχο σύμπλοκο που φέρει έναν μόνο υποκαταστάτη bispyridylimine βρέθηκε να είναι λιγότερο κυτταροτοξικό σε ορισμένες περιπτώσεις καρκινικών κυττάρων.<sup>37</sup> Ακόμη, βρέθηκε ότι τα εναντιομερή του τελευταίου συμπλόκου παρουσιάζουν διαφορές στη συμπεριφορά τους όπως ότι το ΔΔ εναντιομερές προσδένεται επιλεκτικά σε ζεύγη γουανίνης - κυτοσίνης, ενώ το ΛΛ εναντιομερές προτιμά ζεύγη αδενίνης - θυμίνης.<sup>38</sup>

Πολυπυρηνικά οργανομεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου με θειοφαινολικούς υποκαταστάτες του τύπου [(n<sup>6</sup>-arene)Ru<sub>2</sub>(SR)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> έχουν πολύ υψηλά επίπεδα κυτταροτοξικότητας, παρά το γεγονός ότι είναι σχετικά αδρανή ως προς την αντικατάσταση των υποκαταστατών τους. Σύμπλοκα αυτού του τύπου φαίνονται στην εικόνα 1.7. Τα θειοφαινολικά σύμπλοκα του ρουθηνίου είναι δραστικά τόσο απέναντι σε κυτταρικές σειρές με χημειοανθεκτικότητα στο

~ 17 ~

cisplatin όσο και σε κυτταρικές σειρές μη ανθεκτικές στο cisplatin. Πιστεύεται ότι μέρος της κυτταροτοξικής τους ικανότητας οφείλεται στην καταλυτική τους δράση στην οξείδωση της γλουταθειόνης. Επιπλέον, τα πειράματα έχουν δείξει ότι στις περιπτώσεις όπου στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη υπάρχει μακρά αλειφατική αλυσίδα, η κυτταροτοξικότητα αυξάνεται με το μέγεθος της ανθρακικής αλυσίδας.<sup>39</sup>



**Εικόνα 1.7:** Θειοφαινολικά οργανομεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου. Όπου X=H,Me, Ph, Br, OH, OMe, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Pr<sup>i</sup>, Bu<sup>t</sup>.<sup>39</sup>

Σε διμεταλλικές ενώσεις του ρουθηνίου, ανάλογες του RAPTA-C, όπου τα δύο μεταλλικά κέντρα ενώνονται μεταξύ τους από 1,2-διφαινυλαιθυλενοδιαμίνη (DPEN) η σχετική διαμόρφωση των RAPTA, καθορίζεται από την στερεοχημική διαμόρφωση της DPEN. Όταν η διαμόρφωση αυτής είναι είτε (RR) είτε (SS) η διαμόρφωση είναι πιο κλειστή, ενώ στο (R,S) παράγωγο η διαμόρφωση είναι πιο ανοιχτή και μοιάζει περισσότερο με σύμπλοκα με πιο εύκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες, όπως αυτό φαίνεται και στην εικόνα 1.8. Έτσι στα RR και SS σύμπλοκα, οι PTA υποκαταστάτες είναι γειτονικοί μεταξύ τους, ενώ στο διαστερεομερές RS οι υποκαταστάτες PTA είναι απομακρυσμένοι ο ένας από τον άλλο. Οι διαφορές αυτές στη στερεοχημική διαμόρφωση, αν ελεγχθούν, μπορούν να ορίσουν τις αλληλεπιδράσεις του συμπλόκου με τα βιομόρια, να

βελτιστοποιήσουν την κυτταροτοξικότητα και την εκλεκτικότητα. Απόδειξη του παραπάνω ισχυρισμού αποτελεί το γεγονός ότι τα σύμπλοκα με την κλειστή διαμόρφωση υδρολύονται με πιο αργούς ρυθμούς από το σύμπλοκο με την ανοιχτή διαμόρφωση.<sup>28</sup>

Επιπλέον, σε πειράματα όπου έγινε σύγκριση μεταξύ του χρόνου που χρειάζονται για να υδρολυθούν τα σύμπλοκα της εικόνας 1.8 και το κλασικό σύμπλοκο RAPTA-C αποδείχθηκε ότι η εισαγωγή του οξαλικού υποκαταστάτη είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα, την καθυστέρηση δηλαδή της υδρόλυσης του συμπλόκου σε συνθήκες παρόμοιες με τις βιολογικές. Ακόμη, τα πειράματα έδειξαν ότι η παρουσία [HCO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> σε συγκέντρωση παρόμοια με αυτή που βρίσκεται στους βιολογικούς ιστούς, οδηγεί σε σταδιακή αντικατάσταση του οξαλικού ανιόντος από το [HCO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>.



Εικόνα 1.8: Διπυρηνικά ανάλογα του RAPTA-C με οξαλικούς υποκαταστάτες.<sup>28</sup>

Εξίσου ενδιαφέρουσες είναι και οι μελέτες της ένταξης των διμεταλλικών συμπλόκων της εικόνας 1.8 σε βιολογικά μόρια. Εξετάστηκε η ένταξη των διμεταλλικών συμπλόκων στο δεκατριμερές ολιγονουκλεοτίδιο 5'-ΑΤΑCATCGTACAT-3' και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχουν 1:1 προϊόντα προσθήκης του συμπλόκου με το ολιγονουκλεοτίδιο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στα κύρια προϊόντα προσθήκης που παρατηρήθηκαν ο δεσμός του μετάλλου με το αρένιο χάθηκε κατά την ένταξη στο ολιγονουκλεοτίδιο, αποτέλεσμα που έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες ανάλογες μελέτες.<sup>40</sup> Όσον αφορά την ένταξη σε αναλογία 1:1 με το μεταλλικό σύμπλοκο, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν προϊόντα 2:1. Στα προϊόντα αυτά, κατά την ένταξη παρατηρήθηκε απώλεια των οξαλικών υποκαταστατών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις παρατηρήθηκε και απομάκρυνση του υποκαταστάτη ΡΤΑ. Το γεγονός της απώλειας 2 ή και 3

υποκαταστατών από κάθε μεταλλικό κέντρο ρουθηνίου υποδεικνύει ότι το κάθε μεταλλικό κέντρο εντάσσεται διδοντικά ή και τριδοντικά στα αμινοξεϊκά κομμάτια των πεπτιδίων. Η ένταξη γίνεται στις L-ιστιδίνες των πεπτιδίων και όλα τα διπυρηνικά σύμπλοκα ήταν ικανά για τον σχηματισμό τέτοιου είδους διασταυρούμενων δεσμών με τα πεπτίδια.<sup>28</sup>

Σχετικά με την κυτταροτοξικότητα των διμεταλλικών συμπλόκων της εικόνας 1.8, αυτή βρέθηκε ότι είναι αρκετά μεγαλύτερη από τα μονομεταλλικά ανάλογα τους. Επιπλέον, τη μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα παρουσιάζουν οι ενώσεις με κλειστή διαμόρφωση (RR και SS). Ακόμη, τα σύμπλοκα με υποκαταστάτες ανιόντα χλωρίου βρέθηκε ότι είναι πιο κυτταροτοξικά από τα αντίστοιχα με οξαλικούς υποκαταστάτες. Επίσης, η διαμόρφωση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη επηρεάζει και την χημειοανθεκτικότητα των κυττάρων απέναντι στα σύμπλοκα. Τα σύμπλοκα με την κλειστή διαμόρφωση εμφάνισαν μεγαλύτερη αντοχή απέναντι στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας από τις καρκινικές σειρές κυττάρων όπου έγιναν οι μελέτες.<sup>28</sup>

Άλλη μια ομάδα διμεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου που έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες φαίνεται στην εικόνα 1.9. Στα σύμπλοκα αυτά, στο μεταλλικό κέντρο ρουθηνίου είναι ενταγμένοι 2 υποκαταστάτες διπυριδίνης και ένας υποκαταστάτης χλωρίου, ενώ τα μεταλλικά κέντρα γεφυρώνονται μεταξύ τους από διαμίνες με διαφορετικό μήκος ανθρακικής αλυσίδας κάθε φορά. Για τα σύμπλοκα αυτά, βρέθηκε ότι η ένταξη τους στο DNA γίνεται μέσω της αντικατάστασης του υποκαταστάτη χλωρίου από τις αζωτούχες βάσεις θυμίνης και γουανίνης. Πιο συγκεκριμένα, η ένταξη της γουανίνης γίνεται μέσω του Ν7 αυτής, ενώ η θυμίνη εντάσσεται μέσω του Ν3. Επιπλέον, τα πειράματα έχουν αποδείξει ότι πολύ σημαντικό ρόλο στις τοποεκλεκτικές αντιδράσεις των συμπλόκων με τις αζωτούχες βάσεις του DNA παίζουν οι δεσμοί υδρογόνου και οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Σχετικά με την επίδραση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη βρέθηκε ότι όσο μεγαλύτερο είναι αυτό, τόσο πιο ισχυροί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ του συμπλόκου και του DNA. Τα σύμπλοκα αυτά είναι χειρόμορφα και υιοθετούν 3 διαφορετικές διαμορφώσεις, ΛΛ, ΔΔ και ΛΔ, όπως αυτές φαίνονται στην εικόνα 1.10, σε ποσοστά 25%, 25% και 50% αντίστοιχα. Από τα ισομερή αυτά, το ΛΛ εμφανίζει τη μεγαλύτερη ικανότητα αλληλεπίδρασης με το DNA, ενώ ακόμη και στο ΛΔ ισομερές το Λ κομμάτι του αλληλεπιδρά ισχυρότερα με το DNA. Έτσι, πρώτα προσδένεται το "Λ" κομμάτι του μορίου στις γουανίνες του DNA και στη συνέχεια ακολουθεί και το "Δ" κομμάτι. Ο σχηματισμός προϊόντων προσθήκης των συμπλόκων αυτών με το DNA έχει επιπτώσεις στη διαμόρφωσή του. Τις μεγαλύτερες

παραμορφώσεις στο DNA βρέθηκε ότι προκαλεί το σύμπλοκο με ανθρακική αλυσίδα του γεφυρωτικού υποκαταστάτη αποτελούμενη από 12 άνθρακες.<sup>30</sup>



**Εικόνα 1.9:** Διπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου γεφυρωμένα από διαμίνες. Όπου n=4,5,6,7,8,12.<sup>30</sup>

Άλλο ένα παράδειγμα διμεταλλικών συμπλόκων του ρουθηνίου με εύκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες φαίνεται στην εικόνα 1.10. Τα σύμπλοκα αυτά παρουσίασαν ανώτερη κυτταροτοξική ικανότητα από τα μονομεταλλικά ανάλογά τους.<sup>35</sup> Μάλιστα, η ικανότητα αυτή αυξάνεται με την αύξηση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Η αντίδραση υδρόλυσής τους είναι πολύ γρήγορη και, όπως και σε προαναφερθέντα σύμπλοκα, οι υποκαταστάτες χλωρίου αντικαθίστανται από υποκαταστάτες νερού. Επιπλέον, σχηματίζουν προϊόντα προσθήκης με το DNA μέσω ένταξης στις αζωτούχες βάσης γουανίνης. Η αντίδραση των συμπλόκων της εικόνας 1.10 με το DNA είναι αρκετά γρηγορότερη από την αντίστοιχη του cisplatin. Τα προϊόντα προσθήκης των συμπλόκων με το DNA είναι αρκετά γρηγορότερη από την αντίστοιχη του γεφυρωτικού υποκαταστάτη φαίνεται να επηρεάζει το ποσοστό κατά το οποίο το σύμπλοκο εντάσσεται στο DNA. Πιο συγκεκριμένα, στις περιπτώσεις όπου ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης είχε μήκος ανθρακικής αλυσίδας 4, 6 ή 8 μεθυλενομάδες το 60% της αρχικής

ποσότητας του συμπλόκου σχημάτισε προϊόντα προσθήκης με το DNA, ενώ στην περίπτωση του συμπλόκου με μήκος ανθρακικής αλυσίδας 12 μεθυλενομάδων το ποσοστό αυτό ήταν 75%, μετά από 40 ώρες αντίδρασης. Η πρόσδεση των παραπάνω συμπλόκων στο DNA ήταν μη αντιστρεπτή. Ακόμη, η μεταγραφή του DNA όπου είχαν ενταχθεί τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου διακόπηκε. Επιπροσθέτως, το σύμπλοκο με μήκος αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη ίσο με 12 άνθρακες παρουσίασε την ικανότητα να ξεδιπλώνει το πλασμιδιακό DNA, εν αντιθέσει με τα άλλα σύμπλοκα της εικόνας 1.9, όπου δεν παρουσιάζεται η ικανότητα αυτή. Αιτία της ικανότητας αυτής του συμπλόκου είναι ότι οι υποκαταστάτες αρενίου στο συγκεκριμένο σύμπλοκο έχουν τέτοια θέση, ώστε είναι ικανοί να αλληλεπιδράσουν με τη διπλή έλικα του DNA. Ένας ακόμη λόγος που το σύμπλοκο με τους 12 άνθρακες στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη παρουσιάζει την ικανότητα ξετυλίγματος της διπλής έλικας του DNA είναι πιθανώς και η υψηλότερη λιποφιλικότητα του σε σχέση με τα άλλα τρία σύμπλοκα.<sup>41</sup>



**Εικόνα 1.10:** Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru(II) του τύπου {(cym)RuCl[3-(oxo-κO)-2-methyl-4pyridinonato-κO<sub>4</sub>]}.<sup>41</sup>
Η ικανότητα των συμπλόκων ρουθηνίου με αρένια (εικόνα 1.10) για σχηματισμό διακλωνικών διασταυρούμενων δεσμών μελετήθηκε με πειράματα ηλεκτροφόρησης σε υδρογέλη αγαρόζης. Ως τυφλό δείγμα χρησιμοποιήθηκε το ίδιο ολιγονουκλεοτίδιο με το οποίο αντέδρασαν τα σύμπλοκα του ρουθηνίου. Τα ολιγονουκλεοτίδια με τα οποία τα σύμπλοκα ρουθηνίου είχαν σχηματίσει διακλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς κινούνται πιο αργά στην υδρογέλη αγαρόζης κατόπιν ηλεκτροφόρησης εξαιτίας του μεγαλύτερου μοριακού τους βάρους. Η ικανότητα των συμπλόκων αυτών για σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών με το DNA ήταν περίπου η ίδια με αυτή του cisplatin. Οι διασταυρούμενοι δεσμοί συνήθως γίνονται ενδομοριακά, στο ίδιο μόριο DNA δηλαδή. Αιτία του παραπάνω γεγονότος είναι ότι αφού το πρώτο μεταλλικό κέντρο ενταχθεί στο DNA, το δεύτερο είναι σε γειτονική θέση με το συγκεκριμένο μόριο DNA, οπότε και εντάσσεται στο ίδιο μόριο. Παρόλα αυτά, αν η διαμόρφωση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη αναγκάζει τα μεταλλικά κέντρα να αντικρίζουν διαφορετικές κατευθύνσεις, είναι πιθανή και η ένταξη σε διαφορετικά μόρια. Το σύμπλοκο με μήκος ανθρακικής αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη 12 ανθράκων παρουσίασε τη μεγαλύτερη ικανότητα για σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών τόσο μικρού όσο και μεγάλου εύρους. Ακόμη, τα σύμπλοκα του ρουθηνίου της εικόνας 1.10 έχουν την ικανότητα σχηματισμού διασταυρούμενων δεσμών DNA-πρωτεΐνης.<sup>41</sup>

# Κεφάλαιο 2°: Πειραματικό μέρος

#### 2.1. Αντιδραστήρια:

To ένυδρο τριχλωριούχο ρουθήνιο (RuCl<sub>3</sub> x 3H<sub>2</sub>O) καθαρότητας 99% το προμηθευτήκαμε από την εταιρία Fluka. Τους υποκαταστάτες 2,2'-διπυριδίνη (bpy), 4,4'-διπυριδίνη (BL-1), 1,2-δις(4πυριδιλ)αιθάνιο (BL-2) και 1,3-δις(4-πυριδιλ)προπάνιο (BL-3) τους προμηθευτήκαμε από την εταιρία Sigma Aldrich, ενώ την 1,10-φαιναθρολίνη (phen) την προμηθευτήκαμε από την Merck. Τα σύμπλοκα [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub> [A], [Ru(cym)(bpy)Cl<sub>2</sub>] [B] και [Ru(cym)(phen)Cl<sub>2</sub>] [C] συντέθηκαν με μικρές διαφοροποιήσεις των βιβλιογραφικών μεθόδων με σκοπό τη βελτίωση της απόδοσης. <sup>42 43</sup> <sup>44</sup> Οι διαλύτες CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO ήταν αναλυτικού βαθμού καθαρότητας (Fluka). Ως δευτεριωμένοι διαλύτες για τη λήψη φασμάτων NMR χρησιμοποιήθηκαν οι D<sub>2</sub>O, acetone-d οι οποίοι ήταν καθαρότητας >99,7 % από την εταιρία Sigma Aldrich.

#### 2.2. Φασματοσκοπικές και αναλυτικές μέθοδοι:

Για τις μετρήσεις πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού <sup>1</sup>Η NMR χρησιμοποιήθηκαν τα όργανα Brucker Avance 400 και 500 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 400,13 και 500,13 MHz αντίστοιχα. Τα φάσματα επεξεργάστηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος TopSpin 4.1.1 (Bruker Analytik GmbH) και MestreNova 14.1.1. Τα φάσματα δύο διαστάσεων COSY καταγράφηκαν με την τυποποιημένη διαδικασία Bruker σε ανάλυση 512 K, ενώ τα φάσματα NOESY καταγράφηκαν στα 1024 K με χρόνους ανάμιξης από 600 έως 800 ms.

Τα φάσματα μάζας λήφθηκαν σε φασματόμετρο υψηλής ανάλυσης στο σύστημα Thermo Scientific, LTQ Orbitrap XL<sup>™</sup> του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με την τεχνική Electrospray Ionization (ESI), σε αραιά υδατικά διαλύματα και διαλύματα ακετόνης (HR-ESI-MS).

Οι στοιχειακές αναλύσεις για C, Η και N έγιναν σε έναν αναλυτή Perkin-Elmer 2400 Series II.

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα εξής όργανα και συσκευές: ζυγός Mettler AC 100 (ακρίβειας 4 δεκαδικών ψηφίων), συσκευή υπερήχων Sultan 300-ProSonic, περιστροφικός εξατμιστήρας Aiset Ne-5000, αντλία υψηλού κενού AEG mini και μαγνητικός αναδευτήρας CAT M6.1.

#### 2.3. Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ:

Κατάλληλοι μονοκρύσταλλοι προσαρτήθηκαν σε λεπτή ίνα υάλου με κυανοακριλική κόλλα και τοποθετήθηκαν στην άκρη της κεφαλής του γωνιομέτρου. Τα δεδομένα περιθλάσεως ακτίνων Χ συλλέχθηκαν σε όργανο Bruker D8 Quest Eco, εξοπλισμένο με ανιχνευτή Photon II, μονοχρωμάτορα TRIUMPH (curved graphite) και ακτινοβολία Mo Ka (λ = 0.71073 Å), χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα APEX 3.<sup>45</sup> Τα στιγμιότυπα που λήφθηκαν ενοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Bruker Saint. Οι εμπειρικές διορθώσεις απορρόφησης έγιναν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Multi – Scan (SADABS).<sup>46</sup> Η δομή επιλύθηκε με το λογισμικό Bruker SHELXT Software Package και τελειοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πλήρους μήτρας ελαχίστων τετραγώνων με την τελευταία έκδοση του SHELXL 2018 / 3 <sup>47</sup> μέσω της διεπαφής ShelXle.<sup>48</sup> Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα του συμπλόκου φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2.1).

Πίνακας 2.1: Κρυσταλλικά δεδομένα του συμπλόκου {[(cym)Ru(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-1)}(PF<sub>6</sub>)<sub>4</sub> στους

Empirical formula	C <sub>27</sub> H26 F12 N3 P2 Ru						
Formula weight	783.52						
Temperature	296(2) K						
Wavelength	0.71073 Å						
Crystal System	triclinic						
Space group	PĪ						
Unit cell dimensions	a = 13.1201(5) Å, α = 92.147(2)°						
Volume	3436.1(2) Å <sup>3</sup>						
Z	4						
Density (calculated)	1.515 g/cm <sup>3</sup>						
Absorption coefficient	0.636 mm <sup>-1</sup>						
F(000)	1564						
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.15 mm <sup>3</sup>						
$\theta$ range for data collection	2.476 to 24.999°						
Index ranges	-15<=h<=15, -16<=k<=16, -22<=l<=22						
Reflections collected	190236						
Independent reflections	12094 [R <sub>int</sub> = 0.1323]						
Completeness to $\theta$ = 24.999°	99.9%						
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>						
Data / restraints / parameters	12094 / 217 / 854						
Goodness-of-fit	1.074						
Final R indices $[I > 2\sigma(I)]$	R <sub>obs</sub> = 0.0598, wR <sub>obs</sub> = 0.1583						
R indices [all data]	R <sub>all</sub> = 0.1038, wR <sub>all</sub> = 0.1769						
Largest diff, peak and hole	0.496 and -0.644 e·Å <sup>-3</sup>						

296(2) K.

#### 2.4. Σύνθεση συμπλόκων:

## 2.4.1. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου χλώρο δις(η<sup>6</sup>-p-κουμενιο)-μ-χλωροδιρουθήνιο(ΙΙ), [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub> [A]:

Το σύμπλοκο αυτό παρασκευάστηκε με μικρές τροποποιήσεις της βιβλιογραφικής<sup>42</sup> μεθόδου σε ό,τι αφορά τους διαλύτες, τις ποσότητες και τους χρόνους αντίδρασης επιτυγχάνοντας καλύτερη απόδοση.

202.5 mg τριύδατου χλωριδίου του ρουθηνίου(III) RuCl<sub>3</sub> x 3H<sub>2</sub>O (0.78 mmol) διαλύονται σε 10 mL αιθανόλης σε σφαιρική φιάλη των 50 mL. Στο διάλυμα προστίθεται 1 mL α-φελλανδρένης (6.21 mmol). Το μείγμα αναδεύεται για 4 ώρες εν βρασμώ με κάθετο ψυκτήρα (reflux). Κατά τη διάρκεια της ανάδευσης το αρχικά σκούρο κόκκινο χρώμα του διαλύματος εξασθενεί και το χρώμα του τελικού προϊόντος είναι κόκκινο. Μετά το πέρας των τεσσάρων ωρών ο όγκος του διαλύματος μειώνεται στο μισό του αρχικού ώστε να καταβυθιστεί το επιθυμητό στερεό. Ακολούθως το μίγμα ψύχεται για 24 ώρες στους 1-4° C με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον στερεού. Μετά το πέρας των 24 ωρών το στερεό συλλέγεται, εκπλένεται με 3 mL τολουολίου και 5 mL διαιθυλαιθέρα και ξηραίνεται. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με εκείνα της βιβλιογραφίας.<sup>42</sup>

## 2.4.2. Σύνθεση του συμπλόκου εξαφθοροφωσφορικό χλωρο-2,2'-διπυριδινη-η<sup>6</sup>-pκουμενιορουθήνιο(II), [Ru(cym)(bpy)Cl][PF<sub>6</sub>] [B]:

Το σύμπλοκο αυτό παρασκευάστηκε με μικρές τροποποιήσεις της βιβλιογραφικής μεθόδου<sup>43</sup> σε ό,τι αφορά τους διαλύτες, τις ποσότητες και τους χρόνους αντίδρασης και επιτεύχθηκε καλύτερη απόδοση.

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 47.8 mg [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub> (0.08 mmol), τα οποία διαλύονται σε 8 mL μεθανόλης. Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 25.6 mg bpy (0.16 mmol). Το μίγμα αρχικά είχε κίτρινο χρώμα το οποίο γίνεται πορτοκαλί με την προσθήκη της bpy. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ωρών το μίγμα διηθείται για απομάκρυνση μιας μικρής ποσότητας ιζήματος και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού στον περιστροφικό ξηραντήρα. Έπειτα το στερεό επαναδιαλύεται σε περίπου 3 mL H<sub>2</sub>O και στο προκύπτον διάλυμα προστίθενται 57.5 mg KPF<sub>6</sub> (0.31 mmol) με

~ 29 ~

αποτέλεσμα την καταβύθιση κίτρινου ιζήματος. Το ίζημα συλλέγεται, εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) και μίγμα MeOH/Et<sub>2</sub>O (2 x 1 mL/8 mL) και, τέλος, ξηραίνεται. Τα φασματοσκοπικά χαρακτηριστικά συμφωνούν με εκείνα της βιβλιογραφίας.<sup>43</sup> Απόδοση (%): 93%.

## 2.4.3. Σύνθεση του συμπλόκου εξαφθοροφωσφορικό χλωρο-1,10-φαιναθρολίνη-η<sup>6</sup>-pκουμενιορουθήνιο(II), [Ru(cym)(phen)Cl][PF<sub>6</sub>] [C]:

Το σύμπλοκο αυτό παρασκευάστηκε με μικρές τροποποιήσεις της βιβλιογραφικής μεθόδου<sup>44</sup> σε ό,τι αφορά τους διαλύτες, τις ποσότητες και τους χρόνους αντίδρασης και επιτεύχθηκε καλύτερη απόδοση.

62.0 mg [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub> (0.10 mmol) διαλύονται σε 8 mL MeOH. Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 38.3 mg phen (0.21 mmol) και το νέο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ωρών, το σχηματιζόμενο μαύρο ίζημα απομακρύνεται με διήθηση. Στη συνέχεια διήθημα, κίτρινου χρώματος, συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού στον περιστροφικό ξηραντήρα και το προκύπτον στερεό επαναδιαλύεται σε 3 mL H<sub>2</sub>O. Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 74.3 mg KPF<sub>6</sub> (0.40 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση κίτρινου ιζήματος. Το ίζημα αυτό συλλέγεται, εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) και μίγμα MeOH/Et<sub>2</sub>O (2 x 1 mL/8 mL) και, τέλος, ξηραίνεται. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με εκείνα της βιβλιογραφίας<sup>44</sup>.

## 2.4.4. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-2,2'-διπυριδινη-μ-4,4'-διπυριδινη-διςη<sup>6</sup>-p-κουμενιορουθήνιο(ΙΙ), {[Ru(cym)(bpy)]₂(μ-BL-1)}Cl₄ [1]:

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 69.9 mg [Ru(cym)(bpy)Cl][PF<sub>6</sub>] (0.12 mmol), τα οποία διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO (7 mL/1 mL). Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 18.7 mg AgNO<sub>3</sub> (0.11 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες με απουσία φωτός. Μετά το πέρας των 16 ωρών το λευκό ίζημα AgCl που έχει σχηματιστεί απομακρύνεται με διήθηση. Στο διήθημα αυτό προστίθενται 7.2 mg BL-1 (0.04 mmol) και το νέο διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Καθώς το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και παρατηρείται η καταβύθιση πορτοκαλί ιζήματος. Ακολούθως προστίθενται 89.8 mg KPF<sub>6</sub> (0.49 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον ιζήματος. Με την απομάκρυνση της ακετόνης από το μίγμα το προκύπτον ίζημα συλλέγεται και εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Το στερεό επαναδιαλύεται σε ξηρή ακετόνη (5 mL) και προστίθενται 20.4 mg LiCl (0.48 mmol). Το προκύπτον ίζημα εκπλένεται με ξηρή ακετόνη (3 x 3 mL) και ξηραίνεται. Απόδοση (%): 67%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>50</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 55.56% H: 4.85% N: 7.78%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>50</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 55.55%, H: 4.87% N: 7.77%. <sup>1</sup>H NMR (1-Cl) (400 MHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6c</sub>: 6.50 (d, 4H), H<sub>3c/5c</sub>: 6.09 (d, 4H), H<sub>7c</sub>: 1.84 (s, 6H), H<sub>8c</sub>: 2.50 (m, 2H), H<sub>9c/10c</sub>: 0.90 (d, 12H), H<sub>2b/6b</sub>: 8.36 (d, 4H), H<sub>3b/5b</sub>: 7.63 (d, 4H), H<sub>3/3'</sub>: 8.55 (d, 4H), H<sub>4/4'</sub>: 8.30 (t, 4H), H<sub>5/5'</sub>: 7.95 (t, 4H), H<sub>6/6'</sub>: 9.74 (d, 4H).

## 2.4.5. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο μ-1,2-δις(4-πυριδυλο)αιθανιο-δις-2,2'διπυριδινη-δις-η<sup>6</sup>-p-κουμενιοδιρουθήνιο(II), {[Ru(cym)(bpy)]<sub>2</sub>( $\mu$ -BL-2)}Cl<sub>4</sub> [2]:

55.4 mg [Ru(cym)(bpy)Cl][PF<sub>6</sub>] (0.10 mmol) διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO (7 mL/0.50 mL). Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 14.8 mg AgNO<sub>3</sub> (0.09 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75°C) για 16 ώρες με απουσία φωτός. Μετά το πέρας των 16 ωρών το μίγμα διηθείται προς απομάκρυνση του λευκού ιζήματος AgCl που είχε καταβυθιστεί κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Ακολούθως, στο διήθημα προστίθενται 6.2 mg BL-2 (0.04 mmol) και το νέο διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ωρών το διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και παρατηρείται η καταβύθιση καφέ ιζήματος. Στο μίγμα προστίθενται 71.4 mg KPF<sub>6</sub> (0.39 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον ποσότητας καφέ ιζήματος. Από το μίγμα απομακρύνεται η ακετόνη, συλλέγεται το ίζημα και εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Έπειτα το ίζημα επαναδιαλύεται σε 5 mL ξηρή ακετόνη. Στο διάλυμα προστίθενται 16.5 mg LiCl (0.39 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση καφέ στερεού το οποίο εκπλένεται με 3 x 3 mL ξηρής ακετόνης. Απόδοση (%): 69%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 56.68%, Η: 5.21% Ν: 7.48%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 56.69%, Η: 5.20% N: 7.48%. <sup>1</sup>H NMR (2-Cl) (400 MHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6c</sub>: 6.46ppm (d, 4H), H<sub>3c/5c</sub>: 6.02ppm (d, 4H), H<sub>7c</sub>: 1.71ppm (s, 6H), H<sub>8c</sub>: 2.47ppm (m, 2H), H<sub>9c/10c</sub>: 0.87ppm (d, 12H), H<sub>2b/6b</sub>: 8.24ppm (d, 4H), H<sub>3b/5b</sub>: 7.21ppm (d, 4H), H<sub>7b</sub>: 2.87ppm (s, 4H), H<sub>3/3</sub>: 8.38ppm (d, 4H), H<sub>4/4</sub>: 8.30ppm (t, 4H), H<sub>5/5</sub>: 7.93ppm (t, 4H), H<sub>6/6</sub>: 9.71ppm (d, 4H).

## 2.4.6. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-2,2'-διπυριδινη-δις-η<sup>6</sup>-p-κουμενιο-μ-1,3-δις(4-πυριδυλο)προπανιοδιρουθήνιο(ΙΙ), {[Ru(cym)(bpy)]₂(μ-BL-3)}Cl₄[3]:

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 30.0 mg [Ru(ηcym)(bpy)Cl][PF<sub>6</sub>] (0.05 mmol), τα οποία διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H2O/Me2CO (7 mL/0,50 mL). Στο διάλυμα προστίθενται 8.0 mg AgNO<sub>3</sub> (0.05 mmol), το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες με απουσία φωτός και μετά το πέρας του παραπάνω χρονικού διαστήματος το μίγμα διηθείται προς απομάκρυνση του λευκού ιζήματος AgCl. Στο διήθημα προστίθενται 3.9 mg BL-3 (0.02 mmol) και το νέο διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75°C) για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ωρών το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και παρατηρείται η καταβύθιση καφέ ιζήματος. Στη συνέχεια στο μίγμα προστίθενται 38.3 mg  $KPF_6$  (0.21 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον καφέ ιζήματος. Έπειτα απομακρύνεται από το μίγμα η ακετόνη και γίνεται συλλογή του ιζήματος. Το ίζημα εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Το στερεό επαναδιαλύεται σε ξηρή ακετόνη (5 mL) και στο διάλυμα προστίθενται 8.8 mg LiCl (0.21 mmol). Αποτέλεσμα είναι η καταβύθιση καφέπορτοκαλί ιζήματος το οποίο εκπλένεται με 3 x 3 mL ξηρής ακετόνης και ξηραίνεται. Απόδοση (%): 76%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>52</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 56.32%, H: 5.095%, N: 7.58%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>52</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 56.35%, H: 5.08%, N: 7.56%. <sup>1</sup>H NMR (3-Cl) (400 MHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6c</sub>: 6.46 (d, 4H), H<sub>3c/5c</sub>: 6.04 (d, 4H), H<sub>7c</sub>: 1.80 (s, 6H), H<sub>8c</sub>: 2.50 (m, 2H), H<sub>9c/10c</sub>: 0.91 (d, 12H), H<sub>2b/6b</sub>: 8.24 (d, 4H), H<sub>3b/5b</sub>: 7.19 (d, 4H), H<sub>7b</sub>: 2.56 (t, 4H), H<sub>8b</sub>: 1.75 (m, 2H), H<sub>3/3'</sub>: 8.37 (d, 4H), H<sub>4/4</sub>: 8.29 (t, 4H), H<sub>5/5</sub>: 7.90 (t, 4H) H<sub>6/6</sub>: 9.71 (d, 4H).

## 2.4.7. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο μ-4,4'-διπυριδινη-δις-η<sup>6</sup>-p-κουμενιο-δις-1,10-φαιναθρολινηρουθήνιο(II), {[Ru(cym)(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-1)}Cl<sub>4</sub> [4]:

68.8 mg [Ru(cym)(phen)Cl][PF<sub>6</sub>] (0.12 mmol) διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO (7 mL/0,50 mL). Στο προκύπτον διάλυμα προστίθενται 17.6 mg AgNO<sub>3</sub> (0.10 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ο σχηματιζόμενος AgCl απομακρύνεται με διήθηση. Στο διήθημα αυτό προστίθενται 6.8 mg BL-1 (0.04 mmol). Ακολουθεί ανάδευση υπό θέρμανση (T=75 °C) για 16 ώρες. Καθώς το μίγμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου παρατηρείται η καταβύθιση καφέ ιζήματος. Ακολούθως η προσθήκη 84.7 mg KPF<sub>6</sub> (0.46 mmol) είχε ως αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον ιζήματος. Έπειτα απομακρύνεται η ακετόνη από το μίγμα και το προκύπτον ίζημα συλλέγεται και εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Το προκύπτον

στερεό επαναδιαλύεται σε 5 mL ξηρής ακετόνης και στο διάλυμα προστίθενται 20.4 mg LiCl (0.48 mmol). Αποτέλεσμα είναι η καταβύθιση καφέ ιζήματος το οποίο εκπλένεται με 3 x 3 mL ξηρής ακετόνης και, τέλος, ξηραίνεται. Απόδοση (%): 72%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 58.46%, H: 4.99%, N: 7.18%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.49%, H: 4.99%, N: 7.15%. <sup>1</sup>H NMR (4-Cl) (400 MHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6c</sub>: 6.50 (d, 4H), H<sub>3c/5c</sub>: 6.14 (d, 4H), H<sub>7c</sub>: 1.77 (s, 6H) H<sub>8c</sub>: 2.35 (m, 2H), H<sub>9c/10c</sub>: 0.71 (d, 12H), H<sub>2b/6b</sub>: 8.45 (d, 4H), H<sub>3b/5b</sub>: 7.39 (d, 4H), H<sub>2/9</sub>: 10.02 (d, 4H), H<sub>3/8</sub>: 8.19 (t, 4H), H<sub>4/7</sub>: 8.80 (d, 4H), H<sub>5/6</sub>: 8.07 (s, 4H).

## 2.4.8. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο μ-1,2-δις(4-πυριδυλο)αιθανιο-δις-η<sup>6</sup>-pκουμενιο-δις-1,10-φαιναθρολινηρουθήνιο(ΙΙ), {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-2}Cl₄ [5]:

47.6 mg [Ru(cym)(phen)CI][PF<sub>6</sub>] (0.08mmol) διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO (7 mL/0,50 mL) και προστίθενται 12.2 mg AgNO<sub>3</sub> (0.07 2mmol). Το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες απουσία φωτός. Μετά το πέρας των 16 ωρών ο προκύπτον AgCl απομακρύνεται με διήθηση και στο διήθημα προστίθενται 4.8 mg BL-2 (0.03 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες και στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου οπότε και παρατηρείται η καταβύθιση καφέ ιζήματος. Ακολούθως προστίθεται 58.9 mg KPF<sub>6</sub> (0.32 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον ιζήματος. Έπειτα απομακρύνεται η ακετόνη από το μίγμα και το προκύπτον ίζημα συλλέγεται και εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Το προκύπτον στερεό επαναδιαλύεται σε ξηρή ακετόνη καφέ ιζήματος το οποίο εκπλένεται με 3 x 3 mL ξηρής ακετόνης και ξηραίνεται. Απόδοση(%): 76%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 58.13%, H: 4.88%, N: 7.26%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.88%, N: 7.26%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.88%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.88%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.88%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοιχειακή ανάλυση C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>ClaRu<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 58.13%, H: 4.89%, N: 7.26%. Δτοις (0.00 HHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6</sub>

## 2.4.9. Σύνθεση του διμερούς συμπλόκου τετράχλωρο δις-*η<sup>6</sup>*-p-κουμενιο-μ-1,3-δις(4πυριδυλο)προπανιο-δις-1,10-φαιναθρολινηδιρουθήνιο(II), {[Ru(cym)(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-3)}Cl<sub>4</sub> [6]:

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 55.1 mg [Ru(cym)(phen)Cl][PF<sub>6</sub>] (0.09 mmol) τα οποία διαλύονται σε μίγμα διαλυτών H2O/Me2Co (7 mL/0,50 mL). Στο διάλυμα προστίθενται 14.1 mg AgNO<sub>3</sub> (0.08 mmol) ακολουθεί ανάδευση υπό θέρμανση (T=75°C) για 16 ώρες απουσία φωτός. Μετά το πέρας των 16 ωρών το σχηματιζόμενο λευκό ίζημα AgCl απομακρύνεται με διήθηση και στο διήθημα προστίθενται 6.4 mg BL-3 (0.03 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται υπό θέρμανση (T=75° C) για 16 ώρες. Με τη ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου παρατηρείται η καταβύθιση σκούρου πράσινου ιζήματος. Στη συνέχεια στο μίγμα προστίθενται 67.7 mg KPF<sub>6</sub> (0.37 mmol) με αποτέλεσμα την καταβύθιση επιπλέον ποσότητας στερεού. Έπειτα απομακρύνεται η ακετόνη από το μίγμα και το στερεό εκπλένεται με 3 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Το προκύπτον στερεό επαναδιαλύεται σε 5 mL ξηρής ακετόνης και στο διάλυμα προστίθενται 15.6 mg LiCl (0.37 mmol). Αποτέλεσμα είναι η καταβύθιση σκούρου πράσινου ιζήματος το οποίο εκπλένεται με 3 x 3 mL ξηρής ακετόνης και ξηραίνεται. Απόδοση(%): 81%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>54</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (θεωρητικά): C: 57.45%, H: 4.64%, N: 7.44%. Στοιχειακή ανάλυση C<sub>54</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>Ru<sub>2</sub> (πειραματικά): C: 57.47%, H: 4.63%, N: 7.43%. <sup>1</sup>H NMR (6-Cl) (400 MHz, 298 K, D<sub>2</sub>O, δ σε ppm): H<sub>2c/6c</sub>: 6.53 (d, 4H), H<sub>3c/5c</sub>: 6.16 (d, 4H), H<sub>7c</sub>: 1.80 (s, 6H), H<sub>8c</sub>: 2.39 (m, 2H), H<sub>9c/10c</sub>: 0.78 (d, 12H), H<sub>2b/6b</sub>: 8.22 (d, 4H), H<sub>3b/5b</sub>: 7.03 (d, 4H), H<sub>7b</sub>: 2.40 (t, 4H), H<sub>8b</sub>: 1.59 (m, 2H), H<sub>2/9</sub>: 10.06 (d, 4H), H<sub>3/8</sub>: 8.25 (t, 4H), H<sub>4/7</sub>: 8.85 (d, 4H), H<sub>5/6</sub>: 8.12 (s, 4H).

# Κεφάλαιο 3°: Αποτελέσματα – Συζήτηση

#### 3.1. Σύνθεση των συμπλόκων:

Το διμερές σύμπλοκο [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]₂ συντέθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφηκε στο πειραματικό μέρος. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε αναγωγή του Ru<sup>III</sup> σε Ru<sup>II</sup>, ενώ ταυτόχρονα έλαβε χώρα οξείδωση της α-φαιλανδρίνης σε κουμένιο.

2 Ru<sup>III</sup>Cl<sub>3</sub> + 2 C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>  $\xrightarrow{\text{reflux, 4 hrs}}$  [(cym)Ru<sup>II</sup>Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> + 2 HCl

**Εικόνα 3.1:** Αντίδραση σύνθεσης [(cym)Ru(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub>.

Τα πρόδρομα σύμπλοκα του γενικού τύπου [Ru(cym)(N-N)Cl]PF<sub>6</sub> συντέθηκαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφική μέθοδο, σε ένα στάδιο κατά το οποίο μικρή περίσσεια του χηλικού υποκαταστάτη N-N και το σύμπλοκο [Ru(cym)(μ-Cl)Cl]<sup>2</sup> αντέδρασαν σε διάλυμα μεθανόλης και σε θερμοκρασία δωματίου. Αποτέλεσμα ήταν η διάσπαση του διμερούς συμπλόκου και η λήψη του επιθυμητού προϊόντος με κατάλληλες διεργασίες.

Τα διμερή σύμπλοκα του γενικού τύπου {[Ru(cym)(N-N)]<sub>2</sub>(μ-BL)} συντέθηκαν σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιήθηκε η απομάκρυνση του ενταγμένου Cl<sup>-</sup> από τη σφαίρα ένταξης του Ru<sup>II</sup>, έπειτα από αντίδραση των πρόδρομων συμπλόκων [B]PF<sub>6</sub> ή [C]PF<sub>6</sub> με ισομοριακή αναλογία AgNO<sub>3</sub> σε θερμοκρασία 75° C σε μίγμα διαλυτών H<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO (7:1). Η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε αυτή τη θερμοκρασία ήταν απαραίτητη, καθώς σε προηγούμενα πειράματα που έγιναν σε χαμηλότερες θερμοκρασίες παρατηρήθηκε μερική απομάκρυνση των ενταγμένων Cl<sup>-</sup>. Επιπροσθέτως, αυτό το στάδιο της αντίδρασης, κατά το οποίο συμμετέχουν ιόντα Ag<sup>+</sup>, λαμβάνει χώρα σε απουσία φωτός ώστε να αποφευχθεί η αναγωγή του Ag<sup>+</sup> σε Ag<sup>0</sup>. Στο δεύτερο στάδιο, μικρή περίσσεια του υδρολυμένου -πλέον- συμπλόκου αντέδρασε με τον εκάστοτε γεφυρωτικό υποκαταστάτη στο ίδιο μίγμα διαλυτών, με αποτέλεσμα την γεφυρωτική ένταξή του. Το επιθυμητό σύμπλοκο λήφθηκε με τη μορφή άλατος του PF<sub>6</sub><sup>-</sup> σε υδατικό διάλυμα. Οι ενώσεις που έχουν ως αντισταθμιστικά ιόντα PF<sub>6</sub><sup>-</sup> είναι συνήθως δυσδιάλυτες στο H<sub>2</sub>O. Μάλιστα, όσα περισσότερα ιόντα PF<sub>6</sub><sup>-</sup> είναι παρόντα ως αντισταθμιστικά, τόσο μειώνεται η διαλυτότητα του συμπλόκου. Ως εκ τούτου, οι εκπλύσεις του τελικού προϊόντος με νερό αποσκοπούν στην απομάκρυνση των ευδιάλυτων στο νερό πρόδρομων συμπλόκων, καθώς και του μη ενταγμένου γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αλλαγή των αντισταθμιστικών ιόντων με Cl<sup>-</sup>, σε κορεσμένο ακετονικό διάλυμα LiCl, για το χαρακτηρισμό των συμπλόκων σε D<sub>2</sub>O. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα τελικά επιθυμητά σύμπλοκα δεν μπορούν να ληφθούν όταν γίνει πρώτα η γεφύρωση των δύο μεταλλικών κέντρων από τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη και στη συνέχεια η προσθήκη του χηλικού υποκαταστάτη. Συγκεκριμένα, η ένταξη του χηλικού υποκαταστάτη γινόταν έπειτα από διάσπαση του δεσμού του μετάλλου με τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη.



**Εικόνα 3.2:** Γενική συνθετική πορεία για τα σύμπλοκα 1-6 – PF<sub>6</sub>. Όπου NN οι χηλικοί υποκαταστάτες bpy και phen. Όπου BL οι γεφυρωτικοί υποκαταστάτες BL-1, BL-2, BL-3.

#### 3.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων:

Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων που συντέθηκαν έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (<sup>1</sup>Η NMR, <sup>13</sup>C NMR), φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI) καθώς και με τη μέθοδο της περίθλασης ακτίνων Χ για ανάλυση της κρυσταλλικής δομής, όπου αυτό κατέστη δυνατό. Μερικοί από τους υποκαταστάτες έχουν χαρακτηριστεί στη βιβλιογραφία, εν τούτοις για λόγους σύγκρισης έγινε εκ νέου απόδοση των σημάτων συντονισμού τους <sup>1</sup>Η NMR σε συγκεντρώσεις, διαλύτες και συχνότητες συντονισμού οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν και για τον χαρακτηρισμό των συμπλόκων.

#### 3.3. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών και πρόδρομων συμπλόκων:

#### 3.3.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών με <sup>1</sup>Η NMR:

Οι τιμές των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-1 σε διαλύτη D<sub>2</sub>O βρέθηκε από την βιβλιογραφία.<sup>49</sup> Έτσι, είναι γνωστό ότι τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του υποκαταστάτη εμφανίζουν μία διπλή κορυφή (d) στα 8.55 ppm και άλλη μία διπλή κορυφή (d) στα 7.60 ppm.

Το φάσμα του BL-2 μετρήθηκε σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K καθώς δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία (εικόνα 3.3). Σε αυτό παρατηρούνται 3 σήματα συντονισμού που οφείλονται στα 12, ανά 4 ισοδύναμα, πρωτόνια του υποκαταστάτη. Στα 8.35 ppm παρατηρείται μια διπλή κορυφή (d) η οποία αποδίδεται στα H<sub>a</sub>. Στα 7.22 ppm παρατηρείται μια ακόμα διπλή κορυφή (d) η οποία οφείλεται στα H<sub>b</sub>. Τέλος, στα 3.03 ppm υπάρχει μια απλή κορυφή (s) η οποία αποδίδεται στα H<sub>c</sub>.



**Εικόνα 3.3:** Από αριστερά προς δεξιά παρουσιάζονται τα φάσματα των BL-2, BL-3 και phen σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στην εικόνα 3.3, ακόμη, παρουσιάζεται το φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του BL-3 σε D<sub>2</sub>O καθώς αυτό δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία. Στο φάσμα διακρίνονται 4 σήματα συντονισμού, τα οποία οφείλονται στα 14 πρωτόνια του μορίου του υποκαταστάτη. Στα 8.39 ppm παρατηρείται μια διπλή κορυφή (d) η οποία αποδίδεται στα H<sub>a</sub>. Στα 7.30 ppm διακρίνεται μια διπλή κορυφή (d) η οποία οφείλεται στα H<sub>b</sub>. Συνεχίζοντας, στα 2.70 ppm υπάρχει μία τριπλή κορυφή (t) η οποία οφείλεται στα H<sub>b</sub>. Τέλος, στα 2.02 ppm παρατηρείται μια πολλαπλή κορυφή (m) η οποία αποδίδεται στα H<sub>d</sub>. Όσον αφορά τη bpy, οι τιμές του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR σε D<sub>2</sub>O στους 298 K βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.<sup>50</sup> Σύμφωνα με αυτή, τα H<sub>6/6'</sub> εμφανίζουν σήμα συντονισμού στα 8.66 ppm (διπλή κορυφή, d). Τα H<sub>5/5'</sub> εμφανίζουν μία τριπλή κορυφή (t) στα 7.54 ppm. Επιπλέον, τα H<sub>4/4'</sub> εμφανίζουν μία τριπλή κορυφή (t) στα 8.02 ppm. Τέλος, τα H<sub>3/3'</sub> εμφανίζουν μία διπλή κουφή (d) στα 8.05 ppm.

Κλείνοντας σχετικά με τα φάσματα <sup>1</sup>Η NMR των υποκαταστατών, το φάσμα της phen σε D<sub>2</sub>O στους 298 Κ επίσης δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία. Σε αυτό διακρίνονται 4 σήματα συντονισμού τα οποία οφείλονται στα 8 πρωτόνια του μορίου του υποκαταστάτη. Συγκεκριμένα, τα 8.98 ppm παρατηρείται μία διπλή κορυφή (d) η οποία αποδίδεται στα H<sub>2/9</sub>. Στα 8.30 ppm διακρίνεται μία διπλή κορυφή oποία αποδίδεται στα H<sub>4/7</sub>. Τέλος, στα 7.71 ppm παρατηρείται μία κορυφή οποία οφείλεται στον συντονισμό τόσο των H<sub>5/6</sub> όσο και των H<sub>3/8</sub>.



**Εικόνα 3.4:** Αρίθμηση Η στα μόρια των υποκαταστατών. (α) BL-1, (β) BL-2, (γ) BL-3, (δ) bpy, (ε) phen.

3.3.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός του συμπλόκου [(cym)Ru(bpy)Cl]Cl ([B]Cl) με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:



**Εικόνα 3.5:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [B]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του πρόδρομου συμπλόκου [B]Cl σε D<sub>2</sub>O διακρίνονται 9 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 22 πρωτόνια του συμπλόκου. Αυτά παρουσιάζουν ισοδυναμίες μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, τα αρωματικά πρωτόνια του αρενίου είναι ισοδύναμα ανά ζεύγη μεταξύ τους (H<sub>2c</sub> με H<sub>6c</sub>, H<sub>3c</sub> με H<sub>5c</sub>), τα πρωτόνια της μεθυλομάδας είναι ισοδύναμα μεταξύ τους (H<sub>7c</sub>), τα πρωτόνια της ισοπροπυλομάδας H<sub>9c</sub> και H<sub>10c</sub> είναι ισοδύναμα μεταξύ τους, ενώ το πρωτόνιο H<sub>8c</sub> δεν παρουσιάζει κάποια ισοδυναμία. Συνεχίζοντας, σχετικά με τα πρωτόνια της bpy, αυτά είναι ισοδύναμα ανά δύο μεταξύ τους. Ειδικότερα, ισοδύναμα είναι τα H<sub>6</sub> με τα H<sub>6'</sub>, τα H<sub>5</sub> με τα H<sub>5'</sub>, τα H<sub>4</sub> με τα H<sub>4'</sub> και τα H<sub>3</sub> με τα H<sub>3'</sub>. Οι παραπάνω ισοδυναμίες διατηρούνται και στα καινούρια σύμπλοκα που συντέθηκαν (1-3). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων των πρωτονίων του συμπλόκου φαίνονται στον πίνακα 3.1. Πίνακας 3.1: Απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR του πρόδρομου συμπλόκου [B]Cl σε

Όνομα πρωτονίου	Χημική μετατόπιση
	(ppm)
H <sub>2c/6c</sub>	6.14, (d), 2H
H <sub>3c/5c</sub>	5.89, (d), 2H
H <sub>7c</sub>	2.24, (s), 3H
H <sub>8c</sub>	2.60, (m), 1H
H9c/10c	1.00, (d), 6H
H <sub>3/3′</sub>	8.42, (d), 2H
H <sub>4/4′</sub>	8.24, (t), 2H
H <sub>5/5′</sub>	7.78, (t), 2H
H <sub>6/6′</sub>	9.46, (d), 2H

διαλύτη D2O.

3.3.3. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός του συμπλόκου [(cym)Ru(phen)Cl]Cl ([C]Cl) με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:



**Εικόνα 3.6:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [C]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του πρόδρομου συμπλόκου [C]Cl σε D<sub>2</sub>O διακρίνονται 9 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 22 πρωτόνια του συμπλόκου, τα οποία εξαιτίας της δομής τους εμφανίζουν

ισοδυναμίες μεταξύ τους. Ειδικότερα, τα αρωματικά πρωτόνια του κουμενίου είναι ισοδύναμα ανά δύο μεταξύ τους (H<sub>2c</sub> με H<sub>6c</sub>, H<sub>3c</sub> με H<sub>5c</sub>), τα πρωτόνια της μεθυλομάδας του υποκαταστάτη είναι ισοδύναμα μεταξύ τους (H<sub>7c</sub>), τα πρωτόνια H<sub>9c</sub> και H<sub>10c</sub> της ισοπροπυλομάδας είναι ισοδύναμα μεταξύ τους, ενώ το πρωτόνιο H<sub>8c</sub> της ισοπροπυλομάδας δεν παρουσιάζει ισοδυναμία με άλλα πρωτόνια. Επιπροσθέτως, όσον αφορά τα πρωτόνια της phen, αυτά είναι ισοδύναμα ανά ζεύγη μεταξύ τους (H<sub>2</sub> με H<sub>9</sub>, H<sub>3</sub> με H<sub>8</sub>, H<sub>4</sub> με H<sub>7</sub> και H<sub>5</sub> με H<sub>6</sub>). Οι προαναφερθείσες ισοδυναμίες διατηρούνται και στα καινούρια σύμπλοκα (4-6). Οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων του συμπλόκου φαίνονται στον πίνακα 3.2.

Όνομα πρωτονίου	Χημική μετατόπιση (ppm)
H <sub>2c/6c</sub>	6.26, (d), 2H
H <sub>3c/5c</sub>	6.04, (d), 2H
H <sub>7c</sub>	2.24, (s), 3H
H <sub>8c</sub>	2.61, (m), 1H
H <sub>9c/10c</sub>	0.95, (d), 6H
H <sub>2/9</sub>	9.81, (d), 2H
H <sub>3/8</sub>	8.12, (t), 2H
H <sub>4/7</sub>	8.82, (d), 2H
H <sub>5/6</sub>	8.19, (s), 2H

Πίνακας 3.2: Απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR του πρόδρομου συμπλόκου

# 3.4. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR, <sup>13</sup>C NMR και φασματομετρία HR-ESI-MS:

Η λήψη των φασμάτων NMR των διμερών συμπλόκων έγινε στα σύμπλοκα με αντισταθμιστικά ιόντα  $PF_6^-$  σε ακετόνη-d6, ενώ στα σύμπλοκα με αντισταθμιστικά ιόντα  $CI^-$  σε  $D_2O$ .

Η λήψη των φασμάτων HR-ESI-MS των διμερών συμπλόκων έγινε στα σύμπλοκα με αντισταθμιστικά ιόντα  $PF_6^-$  σε ακετόνη, ενώ στα σύμπλοκα με αντισταθμιστικά ιόντα  $CI^-$  σε  $H_2O$ .

[C]Cl σε διαλύτη D2O.

3.4.1. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-1)}Cl<sub>4</sub> ([1]Cl):



3.4.1.1 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:

**Εικόνα 3.7:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [1]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του συμπλόκου [1]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O παρατηρούνται 11 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 52 πρωτόνια του συμπλόκου κάποια από τα οποία, λόγω της συμμετρίας του, είναι ισοδύναμα μεταξύ τους με τρόπο όμοιο με το πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl. Επιπλέον, σχετικά με τα πρωτόνια του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-1, τα H που είναι πλησιέστερα στο ενταγμένο N είναι ισοδύναμα μεταξύ τους (H<sub>a</sub>) όπως επίσης και τα αμέσως πιο απομακρυσμένα πρωτόνια (H<sub>b</sub>). Οι ολοκληρώσεις, καθώς και οι πολλαπλότητες των κορυφών είναι αναμενόμενες, λαμβάνοντας υπόψιν την γεφυρωτική ένταξη του BL-1, την χηλική ένταξη της bpy και την η<sup>6</sup> ένταξη του cym. H απόδοση των κορυφών έγινε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων COSY και NOESY. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3.3).

**Πίνακας 3.3:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-1 και bpy), των ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο B-Cl (cym και bpy) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο [1]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

			cym			BL-1		ру			
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H9c/10c	Ha	Η <sub>b</sub>	H <sub>3/3'</sub>	H <sub>4/4′</sub>	H <sub>5/5'</sub>	H <sub>6/6′</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.55	7.60	8.05	8.02	7.54	8.66
[B]Cl	6.14	5.89	2.24	2.60	1.00	-	-	8.42	8.24	7.78	9.46
[1]Cl	6.50	6.09	1.84	2.50	0.90	8.36	7.63	8.55	8.30	7.95	9.74
$\Delta_1 \delta = (\delta_{[1]Cl} - \delta_{lig})$	-	-	-	-	-	-0.19	+0.03	+0.50	+0.28	+0.41	+1.08
Δ <sub>2</sub> δ=(δ <sub>[1]Cl</sub> - δ <sub>[B]-Cl</sub> )	+0.36	+0.20	-0.40	-0.10	-0.10	-	-	+0.13	+0.06	+0.17	+0.28

Τα πρωτόνια H<sub>6/6'</sub> του bpy στο σύμπλοκο [1]Cl, όπως φαίνεται και στον πίνακα 3.3, μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές συντονισμού κατά 1.08 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη που υποδεικνύει τη χηλική ένταξη της bpy. Η μετατόπιση σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο B-Cl είναι +0.28 ppm και αντανακλά την αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από το άτομο N του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-1. Το ίδιο συμβαίνει, αλλά σε μικρότερο βαθμό, και σε όλα τα πρωτόνια της bpy που βρίσκονται μετατοπισμένα σε χαμηλότερα πεδία σε σύγκριση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη.

Σε ό,τι αφορά τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη BL-1, τα πρωτόνια H<sub>a</sub> βρίσκονται μετατοπισμένα κατά -0.19 ppm, ενώ η μετατόπιση των H<sub>b</sub> είναι αμελητέα. Οι μετατοπίσεις των πρωτονίων του υποκαταστάτη θα συζητηθούν λεπτομερώς παρακάτω.

Για να διερευνηθούν περισσότερο οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε το φάσμα NOESY του συμπλόκου σε t<sub>mix</sub> = 600 ms. Στο φάσμα διακρίνονται αρκετές διασταυρούμενες κορυφές από πρωτόνια που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του Ru(II) υποδεικνύοντας αποστάσεις μικρότερες των 4 Å (400 MHz, 298 K) μεταξύ των πρωτονίων αυτών. Πιο συγκεκριμένα, τα  $H_{6/6'}$  της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές σημαίνουν την ένταξη όλων των υποκαταστατών στο μεταλλικό κέντρο Ru(II). Επιπλέον, τα  $H_a$  του γεφυρωτικού υποκαταστάτη

παρουσιάζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα αρωματικά πρωτόνια του cym (H<sub>3c/5c</sub>) και με τα πρωτόνια της μεθυλομάδας (H<sub>7c</sub>). Επίσης, διακρίνονται διασταυρούμενες κορυφές και με τα πρωτόνια  $H_{2c/6c}$  και  $H_{9c/10c}$  του αρενίου, πολύ χαμηλής έντασης όμως. Αιτία του φαινομένου αυτού είναι πιθανώς ότι στο διάλυμα του συμπλόκου, κατά την περιστροφή (στην κλίμακα του NMR και στους 298 Κ) του αρενίου η μεθυλομάδα αυτού έρχεται πιο κοντά στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Η παρατήρηση αυτή σχετίζεται με τις μετατοπίσεις των σημάτων συντονισμού των πρωτονίων του cym οι οποίες θα αναλυθούν εκτενώς στη συνέχεια. Εκτός από τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του μεταλλικού κέντρου διακρίνονται και οι αναμενόμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη. Οι διασταυρούμενες κορυφές αυτού του τύπου βοήθησαν στην απόδοση των σημάτων συντονισμού στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR. Πιο συγκεκριμένα, τα πρωτόνια H<sub>a</sub> και H<sub>b</sub> του BL-1 εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή. Το ίδιο συμβαίνει και για τα H<sub>2c/6c</sub> με τα H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>. Επίσης, διασταυρούμενη κορυφή παρουσιάζουν τα H<sub>3c/5c</sub> με τα H<sub>7c</sub>. Με βάση τις παραπάνω διασταυρούμενες κορυφές έγινε η απόδοση των κορυφών συντονισμού των πρωτονίων του κουμενίου. Τέλος, τα πρωτόνια  $H_{6/6'}$  της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα  $H_{5/5'}$ , ενώ τα τελευταία αποδίδουν διασταυρούμενη κορυφή και με τα H<sub>4/4'</sub>.



**Εικόνα 3.8:** Τμήμα του φάσματος NOESY του συμπλόκου [1]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές που παρατηρούνται τόσο μεταξύ των πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand) όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές											
H <sub>6/6′</sub> -H <sub>5/5′</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub>	$H_{2c/6c}$ - $H_{8c}$	$H_{3c/5c}$ - $H_{7c}$								
H <sub>5/5'</sub> -H <sub>4/4'</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>3c/5c</sub> -									
	Interligand διασταυρούμενες κορυφές										
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	$H_{6/6'}$ - $H_a$	$H_a$ - $H_{3c/5c}$	H <sub>a</sub> -H <sub>2c/6c</sub>								
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>7c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	-								

Πίνακας 3.4: Διασταυρούμενες κορυφές του φάσματος NOESY του συμπλόκου [1]Cl.

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα πιο κάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru<sup>II</sup> του συμπλόκου.
- Ο υποκαταστάτης BL-1 δρα γεφυρωτικά και εντάσσεται, μέσω των Ν που φέρει, στα δύο μεταλλικά κέντρα Ru(II).
- iii. Η ύπαρξη διασταυρούμενων κορυφών μεταξύ του  $H_a$  του BL-1 και των  $H_{3c/5c}$  και  $H_{7c}$  αλλά και με τα  $H_{2c/6c}$  και  $H_{9c/10c}$  του cym οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το αρένιο περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο Ru<sup>II</sup>.
- ίν. Όταν το σύμπλοκο βρίσκεται σε διάλυμα, η μεθυλομάδα του κουμενίου βρίσκεται
  πλησιέστερα στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σχέση με την ισοπροπυλομάδα.

3.4.2. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-2)}Cl₄ ([2]Cl):



3.4.2.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:

**Εικόνα 3.9:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [2]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του συμπλόκου [2]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O διακρίνονται 12 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 56 πρωτόνια του συμπλόκου. Εξαιτίας της συμμετρίας του συμπλόκου, κάποια από τα πρωτόνια των υποκαταστατών παρουσιάζουν ισοδυναμία μεταξύ τους, όμοια με το πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl. Επιπλέον, οι ισοδυναμίες που περιγράφηκαν νωρίτερα για τα πρωτόνια του BL-2 διατηρούνται και στο σύμπλοκο [2]Cl. Οι ολοκληρώσεις των κορυφών του φάσματος, είναι αναμενόμενες, καθώς υπάρχει χηλική ένταξη της bpy, γεφυρωτική ένταξη του BL-2 και *η<sup>6</sup>* απτική ένταξη του cym. Τα αρωματικά πρωτόνια όλων των υποκαταστατών έχουν αναλογία στην ολοκλήρωση των κορυφών τους 1:1 καθώς είναι ίσα σε αριθμό. Επίσης, αναμενόμενες είναι και οι πολλαπλότητες των κορυφών του φάσματος. Η απόδοση των κορυφών για κάθε πρωτόνιο έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων 2D COSY και NOESY (εικόνα 3.9 και 3.10). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων φαίνονται στον πίνακα 3.5.



Εικόνα 3.10: Τμήμα του φάσματος COSY του συμπλόκου [2]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο σύμπλοκο [2]Cl τα πρωτόνια H<sub>6/6'</sub> της bpy βρίσκονται μετατοπισμένα σε υψηλότερες τιμές ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη κατά 1.04 ppm, γεγονός που αντανακλά την χηλική ένταξη του bpy μέσω των Ν. Το φαινόμενο της μετατόπισης σε χαμηλότερα πεδία σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη παρατηρείται και για τα υπόλοιπα πρωτόνια της bpy, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Συγκρίνοντας τις χημικές μετατοπίσεις των σημάτων των πρωτονίων της bpy στο σύμπλοκο [2]Cl και στο πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl παρατηρείται ότι για το H<sub>6/6'</sub> η μετατόπιση είναι +0.24 ppm, ενώ η μετατόπιση αυτή για τα υπόλοιπα πρωτόνια του υποκαταστάτη μικραίνει προοδευτικά (πίνακας 3.5). Μάλιστα η μετατόπιση των κορυφών των H<sub>3/3'</sub> και H<sub>4/4'</sub> είναι αμελητέα. Τέλος, η σχεδόν καθολική απουσία σημαντικών μετατοπίσεων σε υψηλότερα πεδία υποδεικνύει την μη ύπαρξη αρωματικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πρωτονίων της bpy και των αρωματικών νεφών ηλεκτρονίων των υπόλοιπων υποκαταστατών.

Όσον αφορά τα πρωτόνια του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-2, παρατηρείται ότι τα H<sub>a</sub> είναι μετατοπισμένα σε υψηλότερα πεδία κατά 0.11 ppm. Η παραπάνω μετατόπιση είναι μη αναμενόμενη καθώς η αφαίρεση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το N που εντάσσεται στο μεταλλικό κέντρο αναμένεται να οδηγήσει σε αφαίρεση ηλεκτρονιακής πυκνότητας και από τα γειτονικά πρωτόνια. Αποτέλεσμα του παραπάνω θα ήταν η αποπροστασία των πρωτονίων του υποκαταστάτη και η μετατόπιση σε υψηλότερες τιμές ppm. Η μετατόπιση των πρωτονίων του γεφυρωτικού υποκαταστάτη θα αναλυθεί εκτενώς στη συνέχεια.

Εν συνεχεία, μελετώντας τις μετατοπίσεις των πρωτονίων του cym, παρατηρείται ότι τα αρωματικά πρωτόνιά του είναι μετατοπισμένα σε χαμηλότερα πεδία ενώ τα πρωτόνια των μεθυλομάδων και των ισοπροπυλομάδων είναι μετατοπισμένα σε υψηλότερα πεδία σε σχέση πάντα με το πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl. Οι μετατοπίσεις των σημάτων συντονισμού του αρενίου θα συζητηθούν εκτενώς παρακάτω.

**Πίνακας 3.5:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-2 και bpy), των ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl (cym και bpy) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο [2]Cl σε D₂O στους 298 K.

			cym			BL-2			bpy			
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H <sub>9c/10c</sub>	Ha	H <sub>b</sub>	H <sub>c</sub>	H <sub>3/3'</sub>	H <sub>4/4'</sub>	H <sub>5/5′</sub>	H <sub>6/6′</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.35	7.22	3.03	8.05	8.02	7.54	8.66
[B]CI	6.14	5.89	2.24	2.60	1.00	-	-	-	8.42	8.24	7.78	9.46
[2]CI	6.46	6.02	1.71	2.47	0.88	8.24	7.21	2.88	8.38	8.30	7.94	9.70
Δ <sub>1</sub> δ=(δ <sub>[2]Cl</sub> - δ <sub>lig</sub> )	-	-	-	-	-	-0.11	-0.01	-0.15	+0.33	+0.28	+0.40	+1.04
Δ <sub>2</sub> δ=(δ <sub>[2]</sub> - <sub>CI</sub> -δ <sub>[B]CI</sub> )	+0.32	+0.13	-0.53	-0.13	-0.12	-	-	-	-0.04	+0.06	+0.16	+0.24

Για να διερευνηθούν περισσότερο οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε το φάσμα NOESY του συμπλόκου σε t<sub>mix</sub> = 600 ms. Στο φάσμα δύο διαστάσεων διακρίνονται αρκετές διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του Ru(II). Τα H<sub>6/6'</sub> της bpy δίνουν διασταυρούμενες κορυφές με τα αρωματικά πρωτόνια του cym και με τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του BL-2. Οι παραπάνω διασταυρούμενες κορυφές αποτελούν απόδειξη της ένταξης των υποκαταστατών στα μεταλλικά κέντρα Ru(II). Επιπροσθέτως, τα H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>7c</sub> και H<sub>3c/5c</sub> του cym. Ακόμη, εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>. Οι τελευταίες είναι χαμηλότερης έντασης σε σχέση με τις πρώτες. Πιθανώς αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της περιστροφής του cym στο διάλυμα, η μεθυλομάδα αυτού έρχεται πιο κοντά στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σχέση με την ισοπροπυλομάδα. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική για την ερμηνεία των σημάτων συντονισμού του αρενίου που θα γίνει στη συνέχεια. Εκτός των παραπάνω, στο φάσμα NOESY φαίνονται και διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την απόδοση των σημάτων συντονισμού στο αρενίου που θα γίνει στη συνέχεια. Εκτός των παραπάνω, στο φάσμα NOESY φαίνονται και διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την απόδοση των σημάτων συντονισμού στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR. Ειδικότερα, τα πρωτόνια H<sub>6/6</sub>, της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>5/5</sub>, ενώ τα τελευταία εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του BL-2 εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα πρωτόνια H<sub>a</sub>. Τα τελευταία αποδίδουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>c</sub>. Ακόμη, διασταυρούμενες κορυφές εμφανίζουν και τα πρωτόνια του κουμενίου μεταξύ τους (H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c/5c</sub>, H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c/10c</sub>, H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>3c/5c</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3</sub>, του κουμενίου μεταξύ τους (H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>3c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3c</sub>, του και τα πρωτόνια του κουμενίου μεταξύ τους (H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>3c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>2c/6c</sub> με H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, μ H<sub>3c</sub>, ε<sub>0</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, ε<sub>1</sub> μ H<sub>1</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, μ H<sub>3c</sub>, ε<sub>1</sub> μ H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>3c</sub>, μ H<sub>3c</sub>, ε<sub>1</sub> μ H<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>



**Εικόνα 3.11:** Τμήμα του φάσματος NOESY του συμπλόκου [2]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές που παρατηρούνται τόσο μεταξύ πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand) όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές										
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>5/5'</sub>	Ha-Hb	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>3c/5c</sub>							
H <sub>5/5</sub> ′-H <sub>4/4</sub> ′	H <sub>b</sub> -H <sub>c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>8c</sub> H <sub>3c/5c</sub> -H <sub>7c</sub>								
Interligand διασταυρούμενες κορυφές										
H <sub>6/6′</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	$H_{6/6'}$ - $H_a$	Ha-H <sub>3c/5c</sub>	-							
H <sub>6/6′</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	Ha-H7c	-	-							

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα πιο κάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru(II) του συμπλόκου.
- Ο υποκαταστάτης BL-2 δρα γεφυρωτικά και εντάσσεται, μέσω των N που φέρει, στα δύο μεταλλικά κέντρα Ru(II).
- iii. Και σε αυτό το σύμπλοκο, το cym περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο Ru<sup>II</sup>, καθώς παρατηρούνται διασταυρούμενες κορυφές των H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη, τόσο με τα H<sub>7c</sub> και H<sub>3c/5c</sub>, όσο και με τα H<sub>9c/10c</sub> και H<sub>2c/6c</sub> του cym.
- Όταν το σύμπλοκο είναι διαλυμένο, η μεθυλομάδα του κουμενίου βρίσκεται σε κοντινότερη απόσταση από τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σχέση με την ισοπροπυλομάδα.
- ν. Εξαιτίας της αλειφατικής αλυσίδας του BL-2, η απόσταση των δύο μεταλλικών κέντρων Ru(II) είναι μεγαλύτερη στο σύμπλοκο [2]Cl από ότι στο [1]Cl. Αποτέλεσμα είναι η περιστροφή των αρενίων να είναι πιο ελεύθερη και για τον λόγο αυτό εμφανίζεται και διασταυρούμενη κορυφή μεταξύ των H<sub>9c/10c</sub> και H<sub>6/6'</sub>, καθώς το cym μπορεί να πλησιάζει περισσότερο τον χηλικό υποκαταστάτη σε αυτό το σύμπλοκο.

#### 3.4.2.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>13</sup>C NMR:



**Εικόνα 3.12:** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του συμπλόκου [2]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Το σύμπλοκο [2]Cl χαρακτηρίστηκε επιπλέον με φασματοσκοπία <sup>13</sup>C NMR. Το φάσμα που λήφθηκε παρουσιάζεται στην εικόνα 3.12. Στο φάσμα διακρίνονται 16 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 26 άτομα άνθρακα του συμπλόκου. Η απόδοση των κορυφών του φάσματος έγινε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων HSQC (εικόνα 3.13). Οι άνθρακες των υποκαταστατών του συμπλόκου είναι ισοδύναμοι με όμοιο τρόπο με τα πρωτόνια αυτών. Επιπλέον, στα φάσμα <sup>13</sup>C NMR διακρίνονται και τα σήματα συντονισμού των τεταρτοταγών ανθράκων οι οποίο δεν φέρουν πρωτόνια. Αυτοί είναι ο C<sub>1c</sub> και ο C<sub>4c</sub> στο αρένιο, οι C<sub>11/12</sub> και C<sub>13/14</sub> στην phen και ο C<sub>g</sub> στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3.7.

Συγκρίνοντας τις μετατοπίσεις των σημάτων συντονισμού των ανθράκων του συμπλόκου [2]Cl με τα σήματα συντονισμού των ανθράκων του συμπλόκου [B]Cl (εικόνα 3.14) εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις αυτών ακολουθεί την ίδια τάση με φάσμα <sup>1</sup>Η NMR. **Πίνακας 3.7:** Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των ατόμων άνθρακα των συμπλόκων [2]Cl και [B]Cl στα φάσματα <sup>13</sup>C NMR αυτών σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

	Χημική μετατόπιση στο σύμπλοκο	Χημική μετατόπιση στο σύμπλοκο	
Όνομα ατόμου άνθρακα	[2]Cl	[B]Cl	$\Delta_1 \delta = (\delta_{[2]Cl} - \delta_{[B]Cl})$
	(ppm)	(ppm)	
C <sub>1c</sub>	108.1	104.3	+3.8
C <sub>2c/6c</sub>	91.7	87.8	+3.9
C <sub>3c/5c</sub>	84.4	84.4	0.0
C <sub>4c</sub>	104.6	104.0	+0.6
C <sub>7c</sub>	17.0	18.1	-1.1
C <sub>8c</sub>	30.6	30.6	0.0
C <sub>9c/10c</sub>	21.2	21.1	+0.1
C <sub>2/2'</sub>	155.3	154.7	+0.6
C <sub>3/3′</sub>	124.9	124.1	+0.8
C4/4'	141.2	140.3	+0.9
C <sub>5/5′</sub>	129.0	128.2	+0.8
C <sub>6/6′</sub>	155.2	155.3	-0.1
Ca	152.0	-	-
Cb	127.0	-	-
Cg	154.6	-	-
Cc	33.6	-	-

Η ερμηνεία του φάσματος <sup>13</sup>C NMR και η απόδοση των κορυφών αυτού έγινε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων HSQC (εικόνα 3.13).



**Εικόνα 3.13:** Αρωματική περιοχή του φάσματος δύο διαστάσεων HSQC του συμπλόκου [2]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.



**Εικόνα 3.14:** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του πρόδρομου συμπλόκου [B]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

### 3.4.3. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(bpy)]<sub>2</sub>(μ-BL-3)}Cl<sub>4</sub> ([3]Cl):

### 3.4.3.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:



**Εικόνα 3.15:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [3]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του συμπλόκου [3]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O παρατηρούνται 13 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 58 πρωτόνια του συμπλόκου τα οποία λόγω της συμμετρίας του, παρουσιάζουν τις γνωστές ισοδυναμίες που περιγράφηκαν και για το πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl και τον υποκαταστάτη BL-3. Τα αρωματικά πρωτόνια όλων των υποκαταστατών έχουν ολοκλήρωση 1:1 μεταξύ τους, γεγονός που αναμενόταν λαμβάνοντας υπόψιν την γεφυρωτική ένταξη του BL-3, την διδοντική ένταξη του bpy και την ένταξη του cym μέσω  $η^6$  απτικού δεσμού. Επίσης, αναμενόμενες είναι και οι πολλαπλότητες των κορυφών που διακρίνονται στο φάσμα. Η απόδοση των κορυφών για κάθε πρωτόνιο έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων 2D COSY και NOESY (εικόνα 3.16 και 3.17). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων φαίνονται στο παρακάτω πίνακα (πίνακας 3.8).



Εικόνα 3.16: Τμήμα του φάσματος COSY του συμπλόκου [3]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Τα πρωτόνια H<sub>6/6'</sub> της bpy μετατοπίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm κατά την ένταξη του υποκαταστάτη. Στην περίπτωση του πρόδρομου συμπλόκου [B]Cl το σήμα συντονισμού των συγκεκριμένων πρωτονίων είναι μετατοπισμένο σε χαμηλότερα πεδία κατά 0.80 ppm. Η τάση αυτή διατηρείται και στο διπυρηνικό σύμπλοκο [3]Cl όπου η μετατόπιση σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη είναι +1.05 ppm, ενώ σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο η μετατόπιση είναι +0.37

ppm (πίνακας 3.8). Οι παραπάνω μετατοπίσεις υποδεικνύουν την ένταξη των Ν της bpy, ενώ το γεγονός ότι τα πρωτόνια αυτά μετατοπίζονται σε ακόμη υψηλότερες τιμές ppm σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποιο φαινόμενο προστασίας από το αρωματικό νέφος ηλεκτρονίων του BL-3. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρείται και στα υπόλοιπα πρωτόνια της bpy.

Μελετώντας τη μετατόπιση των πρωτονίων του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-3 σε σχέση με τον ελεύθερο παρατηρείται μετατόπιση σε υψηλότερα πεδία. Η μετατόπιση αυτή είναι 0.15 ppm για τα H<sub>a</sub>, και 0.11 ppm για τα H<sub>b</sub>. Όμοια με τα προηγούμενα σύμπλοκα οι μετατοπίσεις αυτές είναι μη αναμενόμενες, καθώς είναι γνωστό ότι η ένταξη του N του υποκαταστάτη οδηγεί σε απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από τα γειτονικά του πρωτόνια. Η περαιτέρω συζήτηση των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων του BL-3 θα γίνει στη συνέχεια.

Όσον αφορά τα πρωτόνια του cym παρατηρείται ότι τα αρωματικά πρωτόνια του υποκαταστάτη αποπροστατεύονται κατά τον σχηματισμό του διμεταλλικού συμπλόκου, ενώ τα αλειφατικά πρωτόνια αυτού προστατεύονται. Οι αντίστοιχες μετατοπίσεις φαίνονται στον πίνακα 3.8. Η ανάλυση των μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του αρενίου θα γίνει παρακάτω.

**Πίνακας 3.8:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-3 και bpy), των ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο [B]Cl (cym και bpy) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο [3]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

			cym			BL-3				bру			
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H <sub>9c/10c</sub>	Ha	Hb	Hc	Hd	H <sub>3/3'</sub>	H <sub>4/4'</sub>	H <sub>5/5′</sub>	H <sub>6/6′</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.39	7.30	2.70	2.00	8.05	8.02	7.54	8.66
[B]CI	6.14	5.89	2.24	2.60	1.00	-	-	-	-	8.42	8.24	7.78	9.46
[3]Cl	6.46	6.04	1.80	2.50	0.91	8.24	7.19	2.56	1.75	8.37	8.29	7.90	9.71
$\Delta_1 \delta = (\delta_{[3]Cl} - \delta_{lig})$	-	-	-	-	-	-0.15	-0.11	-0.14	-0.25	+0.32	+0.27	+0.36	+1.05
Δ <sub>2</sub> δ=(δ <sub>[3]Cl</sub> - δ <sub>[B]Cl</sub> )	+0.32	+0.15	-0.44	-0.10	-0.09	-	-	-	-	-0.05	+0.05	+0.12	+0.37


**Εικόνα 3.17:** Τμήμα του φάσματος NOESY του συμπλόκου [3]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 Κ. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Για να διερευνηθούν οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε το φάσμα δύο διαστάσεων NOESY του συμπλόκου [3]Cl σε t<sub>mix</sub> = 600 ms (εικόνα 3.17). Σε αυτό, αρχικά, αξίζει να σημειωθούν οι διασταυρούμενες κορυφές των πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες. Πρώτα από όλα, παρατηρούνται διασταυρούμενες κορυφές όπως αυτές του H<sub>6/6'</sub> της bpy με τα αρωματικά πρωτόνια του cym (H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>3c/5c</sub>). Ακόμη, τα συγκεκριμένα πρωτόνια της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές και με τα αλειφατικά πρωτόνια του αρενίου (H7c. H8c και H9c/10c), αν και σε αρκετά μικρή ένταση. Επιπλέον, τα H<sub>6/6'</sub> εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Οι παραπάνω διασταυρούμενες κορυφές αποτελούν απόδειξη της ένταξης των υποκαταστατών στα μεταλλικά κέντρα Ru(II), μιας και σε περίπτωση που δεν βρισκόταν και οι τρεις υποκαταστάτες ενταγμένοι στο ίδιο μεταλλικό κέντρο δεν θα ήταν δυνατό να εμφανιστούν αυτές οι διασταυρούμενες κορυφές. Ακόμη τα H<sub>a</sub>παρουσιάζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα  $H_{7c}$  και  $H_{3c/5c}$  του cym, καθώς και με τα  $H_{9c/10c}$  και  $H_{2c/6c}$ , με τις τελευταίες δύο να είναι χαμηλότερης έντασης από τις πρώτες δύο. Η διαφορά στην ένταση των διασταυρούμενων κορυφών πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την περιστροφή του cym η μεθυλομάδα αυτό πλησιάζει περισσότερο τον BL-3 σε σύγκριση με την ισοπροπυλομάδα. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική για την ερμηνεία των μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του cym που θα γίνει στη συνέχεια. Εκτός από τις παραπάνω κορυφές διασταύρωσης, στο φάσμα NOE διακρίνονται και οι αναμενόμενες διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη. Ειδικότερα, τα H<sub>6/6'</sub> της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>5/5'</sub>. Τα τελευταία εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή και με τα H<sub>4/4'</sub>. Συνεχίζοντας, τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-3 εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα πρωτόνια H<sub>b</sub> του ίδιου υποκαταστάτη. Τα τελευταία, μάλιστα, αποδίδουν διασταυρούμενη κορυφή τόσο με τα H<sub>c</sub> όσο και με τα H<sub>d</sub>. Τέλος, τα πρωτόνια H<sub>2c/6c</sub> του αρενίου εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>b</sub>του με τα H<sub>gc/10c</sub>, με τα H<sub>ac</sub> όπως επίσης και με τα H<sub>3c/5c</sub>. Τα τελευταία δίνουν διασταυρούμενη κορυφή και με τα H<sub>7c</sub>.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές που παρατηρούνται, τόσο μεταξύ πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand), όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές									
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>5/5'</sub>	H <sub>3/3'</sub> -H <sub>5/5'</sub>	H <sub>b</sub> -H <sub>d</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>3c/5c</sub>					
H <sub>4/4'</sub> -H <sub>5/5'</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub>	H <sub>b</sub> -H <sub>c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>8c</sub>	H <sub>3c/5c</sub> -H <sub>7c</sub>					
Interligand διασταυρούμενες κορυφές									
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>6/6′</sub> -H <sub>7c</sub>	H <sub>6/6'</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>3c/5c</sub>					
H <sub>6/6'</sub> -H <sub>8c</sub>	H <sub>6/6′</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>6/6′</sub> -H <sub>a</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>7c</sub>	Ha-H <sub>2c/6c</sub>					

Πίνακας 3.9: Διασταυρούμενες κορυφές του φάσματος NOESY του συμπλόκου [3]Cl.

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα πιο κάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru<sup>II</sup> του συμπλόκου.
- ii. Η ένταξη του BL-3 γίνεται γεφυρωτικά σε δύο μεταλλικά κέντρα Ru<sup>II</sup> μέσω των ατόμων N
  που φέρει στο μόριό του.
- iii. Όμοια με τα προηγούμενα σύμπλοκα, το cym περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο, καθώς τα πρωτόνιά του H<sub>2c/6c</sub>, H<sub>3c/5c</sub>, H<sub>7c</sub> και H<sub>9c/10c</sub> εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη.
- ίν. Όταν το σύμπλοκο βρίσκεται σε διάλυμα, η μεθυλομάδα του κουμενίου είναι σε μικρότερη
  απόσταση από γεφυρωτικό υποκαταστάτη από ότι είναι η ισοπροπυλομάδα, αφού η

διασταυρούμενη κορυφή  $H_a$ - $H_{7c}$  και η  $H_a$ - $H_{3c/5c}$  είναι υψηλότερης έντασης από τις  $H_a$ - $H_{9c/10c}$  και  $H_a$ - $H_{3c/5c}$ .

ν. Η αλειφατική αλυσίδα του BL-3 αποτελείται από μία προπυλομάδα. Για αυτό, η απόσταση των δύο μεταλλικών κέντρων Ru(II) είναι μεγαλύτερη στο σύμπλοκο [3]Cl από ότι στο [2]Cl και στο [1]Cl. Αποτέλεσμα είναι η περιστροφή των αρενίων να είναι πιο ελεύθερη και για τον λόγο αυτό εμφανίζεται και διασταυρούμενη κορυφή μεταξύ των H<sub>9c/10c</sub>, H<sub>8c</sub>, H<sub>7c</sub> και H<sub>6/6</sub>, καθώς το cym μπορεί να πλησιάζει περισσότερο τον χηλικό υποκαταστάτη σε αυτό το σύμπλοκο.

### 3.4.3.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS):



**Εικόνα 3.18:** Φάσμα μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS) θετικών ιόντων του συμπλόκου [3]PF<sub>6</sub> σε διαλύτη ακετόνη. Ένθετα φαίνονται οι ισοτοπικές κατανομές των πειραματικών και θεωρητικών m/z για το τριφορτιακό κατιόν [Ru<sub>2</sub>C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>PF<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> και για το διφορτιακό κατιόν [Ru<sub>2</sub>C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>]<sup>2+</sup>.

To φάσμα μάζας υψηλής ανάλυσης με ιονισμό Electronspray (HR-ESI-MS) του συμπλόκου [3](PF<sub>6</sub>)<sub>4</sub> έδειξε την ύπαρξη τριφορτιακού κατιόντος με λόγο m/z = 375.7486 amu, που πιθανόν να αντιστοιχεί στο κατιόν με μοριακό τύπο [Ru<sub>2</sub>C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>PF<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>, καθώς η κορυφή αυτή συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα τόσο σε τιμή (m/z = 376.4149 amu), όσο και σε ισοτοπική κατανομή. Το ιόν αυτό παράγεται μετά από απόσπαση τριών ιόντων (PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup> από το διπυρηνικό σύμπλοκο [3](PF<sub>6</sub>)<sub>4</sub>. Ακόμη, στο φάσμα φαίνεται η ύπαρξη διφορτιακού κατιόντος με λόγο m/z = 636.1056 amu που πιθανόν αντιστοιχεί στο κατιόν με μοριακό τύπο [Ru<sub>2</sub>C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>]<sup>2+</sup>, καθώς η κορυφή αυτή συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα, τόσο σε τιμή (m/z = 637.1047 amu), όσο και σε ισοτοπική κατανομή, και παράγεται από το διπυρηνικό σύμπλοκο [3]PF<sub>6</sub> με απόσπαση δύο αντισταθμιστικών ιόντων (PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>.

3.4.4. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]₂(μ-BL-1)}Cl₄ ([4]Cl):
 3.4.4.1. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>H NMR:



**Εικόνα 3.19:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [4]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [4]Cl σε D<sub>2</sub>O διακρίνονται 11 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 52 πρωτόνια του συμπλόκου τα οποία, λόγω της συμμετρίας του, παρουσιάζουν ισοδυναμία μεταξύ τους, όμοια με το πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl και τον υποκαταστάτη BL-1 που περιγράφηκαν νωρίτερα. Οι ολοκληρώσεις καθώς και οι πολλαπλότητες των κορυφών είναι αναμενόμενες, λαμβάνοντας υπόψιν την γεφυρωτική ένταξη του BL-1, την χηλική ένταξης της phen και την  $η^6$  ένταξη του cym. Η απόδοση των κορυφών έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων COSY και NOESY (εικόνα 3.19 & 3.20).



**Εικόνα 3.19:** Αρωματική περιοχή φάσματος COSY του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> σε διαλύτη acetone-d6 στους 298 K.

**Πίνακας 3.10:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-1, phen), των ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl (cym, phen) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο [4]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

	cym					BL-1		phen			
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H <sub>9c/10c</sub>	Ha	Η <sub>b</sub>	H <sub>2/9</sub>	H <sub>3/8</sub>	H4/7	H <sub>5/6</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.55	7.60	8.98	8.30	7.71	7.71
[C]Cl	6.26	6.04	2.24	2.61	0.95	-	-	9.81	8.12	8.82	8.19
[4]Cl	6.52	6.15	1.79	2.36	0.72	8.47	7.40	10.03	8.21	8.82	8.08
$\Delta_1 \delta = (\delta_{[4]Cl} - \delta_{lig})$	-	-	-	-	-	-0.08	-0.20	+1.05	-0.09	+1.11	+0.37
$\Delta_2 \delta = (\delta_{[4]Cl} - \delta_{[C]Cl})$	+0.26	+0.11	-0.45	-0.25	-0.23	-	-	+0.22	+0.09	0.00	-0.11

Τα πρωτόνια H<sub>2/9</sub> της phen στο σύμπλοκο [4]Cl, όπως φαίνεται και στον πίνακα 3.10, μετατοπίζονται σε χαμηλότερα πεδία κατά 1.05 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη. Η μετατόπιση αυτή είναι αναμενόμενη λόγω της χηλικής ένταξης του υποκαταστάτη στο μεταλλικό κέντρο Ru(II). Η αντίστοιχη μετατόπιση σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl είναι -0.22 ppm και υποδηλώνει την αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από το N του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Παρόμοιες μετατοπίσεις παρουσιάζουν και τα πρωτόνια H<sub>4/7</sub> και H<sub>5/6</sub>. Σχετικά με τα πρωτόνια H<sub>3/8</sub> του ίδιου υποκαταστάτη, παρατηρείται ότι αυτά προστατεύονται κατά 0.18 ppm κατά την ένταξη του υποκαταστάτη στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl. Στο σύμπλοκο [4]Cl τα πρωτόνια αυτά επίσης αποδίδουν κορυφή συντονισμού σε πιο προστατευμένα πεδία σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη. Παρόλα αυτά η μετατόπιση είναι μικρότερη σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο (0.09 ppm), ενισχύοντας λοιπόν τον ισχυρισμό περί αφαίρεσης ηλεκτρονικής πυκνότητας από τον υποκαταστάτη κατά την αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη BL-1. Επιπροσθέτως, εξαιτίας των παραπάνω αντλείται το συμπέρασμα ότι τα πρωτόνια της phen δεν αλληλεπιδρούν με το αρωματικό νέφος του γεφυρωτικού υποκαταστάτη.

Όσον αφορά τα πρωτόνια του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-1, παρατηρείται η μετατόπιση αυτών σε υψηλότερα πεδία σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη (πίνακας 3.10). Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε και στα προηγούμενα σύμπλοκα που συντέθηκαν και θα συζητηθεί παρακάτω.

Στα αρωματικά πρωτόνια του αρενίου παρατηρείται διαφορετική συμπεριφορά σε σχέση με αυτή των πρωτονίων της μεθυλομάδας και της ισοπροπυλομάδας, κάτι που συμβαίνει και στα προηγούμενα σύμπλοκα. Συγκεκριμένα, τα αρωματικά πρωτόνια H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>3c/5c</sub> κατά την ένταξη του γεφυρωτικού υποκαταστάτη αποπροστατεύονται κατά 0.26 και 0.11 ppm αντίστοιχα. Αντιθέτως, τα πρωτόνια H<sub>7c</sub>, H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub> μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές ppm κατά 0.45, 0.25 και 0.23 ppm αντίστοιχα. Το φαινόμενο αυτό θα συζητηθεί εκτενώς στη συνέχεια.

Ακόμη, συγκρίνοντας τις χημικές μετατοπίσεις των σημάτων συντονισμού του συμπλόκου [4]Cl με εκείνα το συμπλόκου [(cym)Ru(phen)(py)]Cl, που βρέθηκε στη βιβλιογραφία, παρατηρούνται ελάχιστες διαφορές στα σήματα συντονισμού.<sup>51</sup> Συγκεκριμένα, στο μονομεταλλικό σύμπλοκο της βιβλιογραφίας τα περισσότερα σήματα συντονισμού των πρωτονίων του συμπλόκου [4] είναι ελαφρώς μετατοπισμένα είτε σε χαμηλότερα είτε σε χαμηλότερα ppm. Οι διαφορές αυτή είναι κάτω από 0.10 ppm και θεωρείται αμελητέα.

~ 64 ~



**Εικόνα 3.20:** Τμήμα του φάσματος NOESY του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> σε διαλύτη acetone-d6 στους 298 Κ. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Για να διερευνηθούν περισσότερο οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε τα φάσμα NOESY του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> σε t<sub>mix</sub> = 600 ms. Στο φάσμα αυτό διακρίνονται διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του Ru<sup>II</sup>. Πιο συγκεκριμένα, τα πρωτόνια H<sub>2/9</sub> της phen δίνουν διασταυρούμενη κορυφή με τα  $H_{2c/6c}$ ,  $H_{3c/5c}$  και  $_{H9c/10c}$  του cym, καθώς και με τα  $H_{a}$  του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-1. Η τελευταία κορυφή είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι οι υποκαταστάτες phen και BL-1 βρίσκονται αρκετά κοντά ώστε το αρωματικό νέφος της phen να επηρεάζει τα πρωτόνια του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Η παρατήρηση αυτή έχει σημασία στην διερεύνηση των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του γεφυρωτικού υποκαταστάτη που θα γίνει παρακάτω. Τα H<sub>a</sub> του BL-1 δίνουν, επιπλέον, διασταυρούμενη κορυφή και με τα  $H_{3c/5c}$  και  $H_{7c}$  του cym. Ακόμη, δίνουν κορυφή διασταύρωσης με τα  $H_{2c/6c}$  και  $H_{9c/10c}$  του cym, η οποία όμως είναι αρκετά χαμηλότερης έντασης. Η διαφορετική ένταση των διασταυρούμενων κορυφών αυτών οφείλεται, πιθανώς, στο γεγονός ότι κατά την περιστροφή του αρενίου μεθυλομάδα του πλησιάζει περισσότερο τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σύγκριση με την ισοπροπυλομάδα. Και αυτή η παρατήρηση είναι σημαντική για την ερμηνεία των σημάτων συντονισμού του αρενίου που θα γίνει στη συνέχεια. Στο φάσμα NOESY παρατηρούνται, φυσικά, και οι αναμενόμενες διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη. Ειδικότερα, τα H<sub>2/9</sub> της phen δίνουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>3/8</sub>, ενώ τα

~ 65 ~

τελευταία εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές και με τα  $H_{4/7}$  και  $H_{5/6}$ . Επιπλέον, τα  $H_a$  του BL-1 εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα  $H_b$ . Συνεχίζοντας, τα πρωτόνια  $H_{2c/6c}$  του κουμενίου δίνουν διασταυρούμενες κορυφές με τα  $H_{9c/10c}$ , με τα  $H_{8c}$  και με τα  $H_{3c/5c}$ . Τα τελευταία εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή και με τα  $H_{7c}$  του αρενίου.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές, τόσο μεταξύ των πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand), όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Πίνακας 3.11: Διασταυρούμενες κορυφές του φάσματος NOESY του συμπλόκου [4] PF<sub>6</sub>.

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές									
H <sub>2/9</sub> -H <sub>3/8</sub>	H <sub>4/7</sub> -H <sub>3/8</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>3c/5c</sub>						
H <sub>2/9</sub> -H <sub>4/7</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>8c</sub>	H <sub>3c/5c</sub> -H <sub>7c</sub>						
	Interligand διασταυρούμενες κορυφές								
H <sub>2/9</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2/9</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	$H_a$ - $H_{3c/5c}$						
H <sub>2/9</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>2/9</sub> -H <sub>a</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>7c</sub>	Ha-H <sub>2c/6c</sub>						

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα παρακάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru(II) του συμπλόκου.
- Ο υποκαταστάτης BL-1 δρα γεφυρωτικά. Η ένταξή του γίνεται μέσω των πυριδινικών ατόμων N του μορίου του.
- iii. Τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του BL-1 εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με όλα τα πρωτόνια του cym, εκτός από τα H<sub>8c</sub>. Συνεπώς, και στο σύμπλοκο [4], το cym περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο.
- iv. Όταν το σύμπλοκο είναι διαλυμένο, η μεθυλομάδα του κουμενίου βρίσκεται πλησιέστερα τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σχέση με την ισοπροπυλομάδα, καθώς η διασταυρούμενη κορυφή H<sub>a</sub>-H<sub>7c</sub> και η H<sub>a</sub>-H<sub>3c/5c</sub> είναι υψηλότερης έντασης από τις H<sub>a</sub>-H<sub>9c/10c</sub> και H<sub>a</sub>-H<sub>3c/5c</sub>.
- ν. Στο σύμπλοκο [4] δεν υπάρχει αλειφατική αλυσίδα μεταξύ των μεταλλικών κέντρων Ru(II)
  καθώς ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης είναι ο BL-1. Παρόλα αυτά, εμφανίζεται
  διασταυρούμενη κορυφή μεταξύ των H<sub>2/9</sub> της phen και H<sub>9c/10c</sub> του cym. Κάτι τέτοιο δεν

συμβαίνει στο σύμπλοκο [1] που φέρει τον ίδιο γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Αιτία του φαινομένου αυτό πιθανώς να είναι ότι το μόριο της phen έχει εκτενέστερο αρωματικό σύστημα. Για αυτό διευκολύνεται η γειτνίαση των υποκαταστατών και, παρόλο που το cym δεν είναι το ίδιο ελεύθερο να περιστραφεί όπως σε σύμπλοκα με τον BL-2 ή τον BL-3, εμφανίζεται η συγκεκριμένη διασταυρούμενη κορυφή.

#### 3.4.4.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ:

Κατάλληλοι κρύσταλλοι του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> απομονώθηκαν και μελετήθηκαν με κρυσταλλογραφία περίθλασης ακτίνων Χ μονοκρυστάλλου. Οι κρύσταλλοι αναπτύχθηκαν σε κλειστό κύκλωμα με αργή διάχυση διαιθυαιθέρα σε διάλυμα ακετονιτριλίου, όπου ήταν διαλυμένο το σύμπλοκο. Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> φαίνεται στην εικόνα 3.21.



Εικόνα 3.21: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [4] PF<sub>6</sub>.

Το σύμπλοκο κρυσταλλώνει στο τρικλινές σύστημα κρυστάλλωσης P $\overline{1}$  με a = 13.1201(5) Å, b = 13.8478(5) Å, c = 19.2251(7) Å, α = 92.147(2) °, β = 97.737(2) ° και γ = 96.195(2) °. Η γεωμετρία του κάθε ρουθηνίου είναι ψευδοκταεδρική, με το κουμένιο να καταλαμβάνει τις τρεις θέσεις ένταξης σε μορφή  $\eta^6$ , ενώ οι υπόλοιπες θέσεις ένταξης καταλαμβάνονται από τα άτομα N των χηλικών και των γεφυρωτικών υποκαταστατών. Τα μεταλλικά Ru(II) υιοθετούν δομή τρίποδου (three legged) "piano stool", η οποία είναι και το γενικό μοτίβο που έχει προταθεί για παρόμοια σύμπλοκα.<sup>51 52 53</sup>Αυτό προκύπτει από τις τιμές των γωνιών μεταξύ των Ν του γεφυρωτικού υποκαταστάτη του μεταλλικού κέντρου Ru(II) και του κάθε Ν του χηλικού υποκαταστάτη, οι οποίες φαίνονται στον πίνακα 3.12, και είναι κοντά στις 90°.

Τα μήκη των δεσμών N-Ru δεν διαφέρουν σημαντικά από το ένα μεταλλικό κέντρο Ru(II) στο άλλο στο σύμπλοκο [4]PF<sub>6</sub> και είναι περίπου 2.100 Å, ενώ του ίδιου περίπου μεγέθους είναι και στα σύμπλοκα [(cym)Ru(phen)(py)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> και [(cym)Ru(dmphen)Cl]PF<sub>6</sub> (όπου py: πυριδίνη, dmphen: 4,7-διμεθυλ-1,10-φαιναθρολίνη) που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.<sup>52 53</sup> Παρόμοιες είναι και οι αποστάσεις Ru-cym<sub>centroid</sub> και στα τρία σύμπλοκα, αν και παρατηρείται μικρή αύξηση της απόστασης, όσο πιο ογκώδης είναι ο τρίτος υποκαταστάτης, εκτός από το αρένιο και τον χηλικό.



**Εικόνα 3.22:** Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [4]PF<sub>6</sub> με επισημασμένα επιλεγμένα άτομα του μορίου του. Παραλείπεται η επισήμανση των ατόμων του Η.

Επιπλέον, από τη κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [3]PF<sub>6</sub> προκύπτει ότι σε στερεά κατάσταση η διευθέτηση των κουμενίων είναι αντιδιαμετρική στα δύο μεταλλικά κέντρα του συμπλόκου. Η απόσταση phenA<sub>cent</sub> – phenB<sub>cent</sub> είναι 10.787 Å και αντιστοιχεί περίπου στην απόσταση 3 ζευγών βάσεων. Εύκολα γίνεται αντιληπτό, λοιπόν, ότι και αυτό το σύμπλοκο, αλλά και ακόμη περισσότερο τα σύμπλοκα των BL-2 και BL-3 έχουν το κατάλληλο μέγεθος για να παρεμβληθούν ανάμεσα στις βάσεις του DNA σε δύο σημεία (bisintercalation). Τέλος,

παρατηρείται ότι οι δύο πυριδινικοί δακτύλιοι του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-2 δεν βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο. Η δίεδρη γωνία μεταξύ τους βρέθηκε ίση με 22.52°.

**Πίνακας 3.12:** Επιλεγμένα μήκη δεσμών και γωνίες για τα σύμπλοκα [4]PF<sub>6</sub> και τα σύμπλοκα [(cym)Ru(phen)(py)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub><sup>51</sup> και [(cym)Ru(dmphen)Cl]PF<sub>6</sub><sup>52</sup> που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία. Η κρυσταλλική τους δομή φαίνεται στην εικόνα 3.23.

	[4]I	PF6	[(cym)Ru(phe	n)(py)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> <sup>51</sup>	[(cym)Ru(dm	phen)Cl]PF <sub>6</sub> <sup>52</sup>	
	Ru1 – N1A	2.087(2)	Ru1 – N1	2.085(3)	Ru1 – N1	2.096(0)	
	Ru1 – N2A	2.096(9)	Ru1 – N12	2.097(1)	Ru1 – N2	2.105(5)	
	Ru1 – N3A	2.120(0)	Ru1 – N15	2.116(9)	-	-	
Μήκη (Å)	Ru1 - cym <sub>cent</sub>	1.717	Ru1 - cym <sub>cent</sub>	1.698	Ru1 - cym <sub>cent</sub>	1.683	
initial (r.)	Ru2 – N1B	2.078(7)	-	-	-	-	
	Ru2 – N2B	2.103(7)	-	-	-	-	
	Ru2 – N3B	2.105(4)	-	-	-	-	
	Ru2 - cym <sub>cent</sub>	1.717	-	-	-	-	
	phenA <sub>cent</sub> -	10.787	-	-	-	-	
	N1A – Ru1 – N3A	+86.79	N1 – Ru1 – N15	+87.03	N1 - Ru1 - Cl1	+82.67	
Γωνίες (°)	N2A – Ru1 – N3A	+83.26	N12 – Ru1 – N15	+85.35	N2 - Ru1 - Cl1	+87.14	
	N1B – Ru2 – N3B	+83.95	-	-	-	-	
	N2B – Ru2 – N3B	+84.45	-	-	-	-	
	C24B – C25B –	-22.52	-	-	-	-	



**Εικόνα 3.23:** Κρυσταλλική δομή των συμπλόκων [(cym)Ru(phen)(py)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub><sup>51</sup> και [(cym)Ru(dmphen)Cl]PF<sub>6</sub><sup>52</sup>. 3.4.5. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-2)}Cl<sub>4</sub> ([5]Cl):

3.4.5.1 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:



**Εικόνα 3.24:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O παρατηρούνται 12 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 56 πρωτόνια του συμπλόκου κάποια από τα οποία, λόγω της συμμετρίας αυτού, είναι ισοδύναμα μεταξύ τους με τρόπο όμοιο με εκείνο του πρόδρομου συμπλόκου [C]Cl και του υποκαταστάτη BL-2. Οι ολοκληρώσεις καθώς και οι πολλαπλότητες των κορυφών είναι αναμενόμενες, λαμβάνοντας υπόψιν την γεφυρωτική ένταξη του BL-2, την χηλική ένταξη της phen και την ένταξη του cym με  $\eta^6$  απτικό δεσμό. Η απόδοση των κορυφών έγινε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων COSY και NOESY. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3.13).



**Εικόνα 3.25:** Αρωματική περιοχή του φάσματος COSY του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Τα πρωτόνια H<sub>2/9</sub> της phen στο σύμπλοκο [5]Cl μετατοπίζονται κατά +1.07 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη όπως φαίνεται και στον πίνακα 3.13. Η μετατόπιση αυτή αντικατοπτρίζει την χηλική ένταξη της phen. Η αντίστοιχη μετατόπιση σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl είναι 0.24 ppm και οφείλεται στην αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από το άτομο N του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Το ίδιο συμβαίνει και για τα H<sub>3/8</sub> της phen, ενώ στα υπόλοιπα πρωτόνια του υποκαταστάτη η μετατόπιση είναι πρακτικά αμελητέα. Η μη ύπαρξη σημαντικών μετατοπίσεων σε υψηλότερα πεδία για τα πρωτόνια της phen σημαίνει ότι δεν υπάρχουν αρωματικές αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων αυτής με τους δακτυλίου του BL-2, όπως είναι αναμενόμενο από τη γεωμετρία piano stool.

Σχετικά με τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη BL-2 παρατηρείται ότι όλα του τα πρωτόνια μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές ppm. Αυτού του είδους οι μετατοπίσεις είναι μη αναμενόμενες, καθώς, όπως είναι γνωστό, η απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας που πραγματοποιείται κατά την ένταξη του Ν έχει ως συνέπεια την περαιτέρω απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας και από τα γειτονικά του πρωτόνια. Η ανάλυση των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του BL-2 θα γίνει στη συνέχεια, όπως και για τα υπόλοιπα σύμπλοκα.

Όσον αφορά τα αρωματικά πρωτόνια του cym παρατηρείται μετατόπιση σε αποπροστατευμένα πεδία, ενώ τα αλειφατικά πρωτόνιά του μετατοπίζονται σε πιο

~ 71 ~

προστατευμένα πεδία. Επίσης, παρατηρείται ότι η μετατόπιση των  $H_{3c/5c}$  είναι μικρότερη από τη μετατόπιση των  $H_{2c/6c}$ , ενώ η μετατόπιση των  $H_{7c}$  είναι μεγαλύτερη από αυτή των  $H_{8c}$  και  $H_{9c/10c}$ . Η ερμηνεία των παραπάνω παρατηρήσεων θα γίνει παρακάτω.

Όμοια με το σύμπλοκο [4], και στο σύμπλοκο [5] παρατηρούνται ελάχιστες διαφοροποιήσεις στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου σε σύγκριση με το σύμπλοκο [(cym)Ru(phen)(py)]Cl.<sup>51</sup> Οι διαφορές αυτές, των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού, είναι τόσο μικρές (< 0.10 ppm) που θεωρούνται αμελητέες.

**Πίνακας 3.13:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-2 και phen), των υποκαταστατών ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl (cym και phen) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο [5]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

	cym					BL-2			phen			
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H <sub>9c/10c</sub>	Ha	Нь	Hc	H <sub>2/9</sub>	H <sub>3/8</sub>	H4/7	H <sub>5/6</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.35	7.22	3.03	8.98	8.30	7.71	7.71
[C]Cl	6.26	6.04	2.24	2.61	0.95	-	-	-	9.81	8.12	8.82	8.19
[5]Cl	6.52	6.09	1.59	2.37	0.73	8.20	7.07	2.74	10.05	8.24	8.88	8.16
Δ <sub>1</sub> δ=(δ <sub>[5]Cl</sub> -	-	-	-	-	-	-0.15	-0.15	-0.29	+1.07	-0.06	+1.17	+0.45
Δ <sub>2</sub> δ=(δ <sub>[5]Cl</sub> -	+0.26	+0.05	-0.65	-0.24	-0.22	-	-	-	+0.24	+0.12	+0.06	-0.03



**Εικόνα 3.26:** Φάσμα NOESY του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D₂O στους 298 Κ. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Για να διερευνηθούν περισσότερο οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε το φάσμα NOESY του συμπλόκου [5]Cl σε t<sub>mix</sub> = 600 ms. Στο φάσμα διακρίνονται αρκετές διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του συμπλόκου. Συγκεκριμένα, τα H<sub>2/9</sub> της phen εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα αρωματικά πρωτόνια του cym ( $H_{2c/6c}$ ,  $H_{3c/5c}$ ) και με τα πρωτόνια του BL-2 που βρίσκονται εκατέρωθεν του ενταγμένου ατόμου N του μορίου (H<sub>a</sub>). Τα τελευταία εμφανίζουν επίσης διασταυρούμενη κορυφή με τα αρωματικά πρωτόνια του cym (H<sub>2c/6c</sub>, H<sub>3c/5c</sub>), με τα H<sub>9c/10c</sub> και με τα H<sub>7c</sub>. Οι κορυφές αυτές είναι πολύ χαμηλής έντασης. Επίσης, διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>7c</sub> εμφανίζουν και τα H<sub>b</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη. Αιτία του γεγονότος ότι μόνο το H<sub>7c</sub> του cym εμφανίζει διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>b</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη μπορεί να είναι ότι κατά την περιστροφή του cym, η μεθυλομάδα βρίσκεται πλησιέστερα γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σύγκριση με το υπόλοιπο μόριο του αρενίου. Η παρατήρηση αυτή θα φανεί χρήσιμη για την ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του αρενίου που θα γίνει στη συνέχεια. Επιπροσθέτως, η εμφάνιση διασταυρούμενων κορυφών μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του Ru(II) αντανακλά την κοντινή απόσταση των υποκαταστατών αυτών και κατά συνέπεια την ένταξη όλων αυτών των υποκαταστατών στα μεταλλικά κέντρα του συμπλόκου. Εκτός από τις προαναφερθείσες διασταυρούμενες κορυφές διακρίνονται και διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη, όπως, τα H<sub>2/9</sub> της phen που εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα Η<sub>3/8</sub>. Τα τελευταία εμφανίζουν επίσης κορυφή διασταύρωσης και με τα  $H_{4/7}$ , τα οποία με τη σειρά τους αποδίδουν κορυφή διασταύρωσης και με τα  $H_{5/6}$  του μορίου της phen. Επιπλέον, τα H<sub>b</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη εμφανίζουν κορυφή διασταύρωσης με τα H<sub>c</sub> του ίδιου υποκαταστάτη. Τέλος, τα H<sub>2c/6c</sub> του cym αποδίδουν κορυφή διασταύρωσης με τα H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>, ενώ τα H<sub>3c/5c</sub> εμφανίζουν κορυφή διασταύρωσης με τα H<sub>7c</sub>. Επιπλέον, τα αρωματικά πρωτόνια του αρενίου εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή και μεταξύ τους.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές, τόσο μεταξύ των πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand), όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές										
H <sub>2/9</sub> -H <sub>3/8</sub>	H <sub>4/7</sub> -H <sub>5/6</sub>	H <sub>3c/5c</sub> -H <sub>7c</sub>								
H <sub>4/7</sub> -H <sub>3/8</sub>	Ha-Hb	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>8c</sub> -H <sub>9c/10c</sub>						
	Interligand διασταυρούμενες κορυφές									
H <sub>2/9</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>2/9</sub> -H <sub>a</sub>	Ha-H3c/5c	H <sub>7c</sub> -H <sub>b</sub>	-						
H <sub>2/9</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	Ha-H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>7c</sub> -H <sub>a</sub>	H <sub>9c/10c</sub> -H <sub>a</sub>	-						

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα παρακάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru(II) του συμπλόκου.
- Ο υποκαταστάτης BL-2 δρα γεφυρωτικά και εντάσσεται μέσω των N που φέρει στα δύο μεταλλικά κέντρα Ru(II).
- iii. Η ύπαρξη διασταυρούμενων κορυφών μεταξύ του H<sub>a</sub> του BL-2 και των H<sub>3c/5c</sub> και H<sub>7c</sub>, του H<sub>b</sub> με τα H<sub>7c</sub>, αλλά και των H<sub>a</sub> με τα H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>9c/10c</sub> του cym οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το αρένιο περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο Ru<sup>II</sup>.
- iv. Όταν το σύμπλοκο είναι διαλυμένο, η μεθυλομάδα του κουμενίου βρίσκεται πλησιέστερα στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σχέση με το υπόλοιπο μόριο του cym για αυτό και το  $H_{7c}$  εμφανίζει διασταυρούμενη κορυφή με το πρωτόνιο  $H_b$  της γέφυρας, ενώ τα  $H_{9c/10c}$ ,  $H_{2c/6c}$  και  $H_{3c/5c}$  μόνο με τα  $H_a$  του BL-2.

#### 3.4.5.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>13</sup>C NMR:



**Εικόνα 3.27:** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR του συμπλόκου [5]Cl διακρίνονται 17 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 56 άτομα άνθρακα του συμπλόκου. Αυτά εμφανίζουν τις γνωστές ισοδυναμίες που έχουν περιγραφεί, ενώ εμφανίζονται και τα τεταρτοταγή άτομα άνθρακα των υποκαταστατών που δεν φέρουν πρωτόνια. Αυτά είναι τα εξής:  $C_{1c}$  και  $C_{4c}$  στο cym,  $C_{11/12}$  και  $C_{13/14}$  στη phen και  $C_{g}$  στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Η απόδοση των κορυφών στα άτομα άνθρακα έγινε με τη βοήθεια του φάσματος δύο διαστάσεων HSQC (εικόνα 3.29).

**Πίνακας 3.15:** Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των ατόμων άνθρακα των συμπλόκων [5]Cl και [C]Cl στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR αυτών σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

	Χημική μετατόπιση στο	Χημική μετατόπιση στο	
Όνομα ατόμου άνθρακα	σύμπλοκο [5]Cl	σύμπλοκο [C]Cl	$\Delta_1 \delta = (\delta_{[5]CI} - \delta_{[C]CI})$
	(ppm)	(ppm)	
Clc	107.3	104.3	+3.0
C <sub>2c/6c</sub>	90.8	86.3	+4.5
C <sub>3c/5c</sub>	84.3	84.1	+0.2
C <sub>4c</sub>	105.0	103.4	+1.6
C <sub>7c</sub>	16.9	18.1	-1.2
C <sub>8c</sub>	30.3	30.5	-0.2
C9c/10c	21.0	20.9	+0.1
C <sub>2/9</sub>	155.8	155.3	+0.5
C <sub>3/8</sub>	127.4	126.4	+1.0
C4/7	140.3	139.3	+1.0
C <sub>5/6</sub>	128.0	127.6	+0.4
C <sub>11/12</sub>	145.9	145.7	-0.2
C <sub>13/14</sub>	131.0	130.8	+0.2
Ca	152.0	-	-
C <sub>b</sub>	126.8	-	-
Cg	154.6	-	-
Cc	30.4	-	-

Συγκρίνοντας τις χημικές μετατοπίσεις των ατόμων άνθρακα στο σύμπλοκο [5]Cl και στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl γίνεται αντιληπτό ότι ο ισχυρισμός που έγινε νωρίτερα στον χαρακτηρισμό με φασματοσκοπία NOESY περί μεγαλύτερης επίδρασης του αρωματικού νέφους του γεφυρωτικού υποκαταστάτη στη πλευρά του κουμενίου που φέρει τη μεθυλομάδα σε σχέση με την ισοπροπυλομάδα ενισχύεται και με το φάσμα <sup>13</sup>C NMR.



**Εικόνα 3.28:** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του πρόδρομου συμπλόκου [C]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.



**Εικόνα 3.29:** Αρωματική περιοχή του φάσματος δύο διαστάσεων HSQC του συμπλόκου [5]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

### 3.4.6. Χαρακτηρισμός του συμπλόκου {[Ru(cym)(phen)]<sub>2</sub>(μ-BL-3)}Cl<sub>4</sub> ([6]Cl):

3.4.6.1 Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία <sup>1</sup>Η NMR:



**Εικόνα 3.30:** Φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου [6]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Στο φάσμα του συμπλόκου [6]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O παρατηρούνται 13 σήματα συντονισμού τα οποία αποδίδονται στα 52 πρωτόνια του συμπλόκου, κάποια από τα οποία, λόγω της συμμετρίας του, είναι ισοδύναμα μεταξύ τους. Οι ισοδυναμίες είναι ίδιες με το πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl και τον ελεύθερο υποκαταστάτη BL-3. Οι ολοκληρώσεις, καθώς και οι πολλαπλότητες των κορυφών είναι οι αναμενόμενες λαμβάνοντας υπόψιν τη γεφυρωτική ένταξη του BL-3, την χηλική ένταξη της phen και την *η<sup>6</sup>* ένταξη του cym. Η απόδοση των κορυφών έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων COSY και NOESY. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 3.16.



**Εικόνα 3.31:** Αρωματική περιοχή του φάσματος COSY του συμπλόκου [6]Cl σε διαλύτη D<sub>2</sub>O στους 298 K.

Τα πρωτόνια H<sub>2/9</sub> της phen στο σύμπλοκο [6]Cl, όπως φαίνεται και στον πίνακα 3.16, μετατοπίζονται κατά +1.09 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, υποδεικνύοντας τη χηλική ένταξη της phen. Η αντίστοιχη μετατόπιση σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl είναι +0.26 ppm και αντανακλά την αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από το άτομο N του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-3. Το ίδιο συμβαίνει, αλλά σε μικρότερο βαθμό, και στα υπόλοιπα πρωτόνια της phen, εκτός του H<sub>3/8</sub>, το οποίο όπως και στα προηγούμενα σύμπλοκα [5]Cl και [4]Cl μετατοπίζεται ελαφρώς σε πιο προστατευμένα πεδία. Όσον αφορά τα πρωτόνια H<sub>3/8</sub> παρατηρείται ότι στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl αυτά είναι μετατοπισμένα σε πιο υψηλά πεδία κατά 0.18 ppm, με την αντικατάσταση του Cl<sup>-</sup> από το N του γεφυρωτικού υποκαταστάτη να οδηγεί σε αποπροστασία σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο. Παρόλα αυτά, διατηρείται η μετατόπιση σε πιο προστατευμένα πεδία σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη (0.06 ppm). Έτσι αντλείται το συμπέρασμα ότι η διαθέσιμη ηλεκτρονιακή πυκνότητα είναι περισσότερη στο τελικό σύμπλοκο [6]Cl από ότι στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl. Η μετατόπιση της πλειονότητας των σημάτων της phen σε χαμηλότερα πεδία σε σχέση με το πρόδρομο σύμπλοκο σημαίνει την απουσία αρωματικών αλληλεπιδράσεων των πρωτονίων αυτού με τους δακτυλίους του BL-3, όπως αναμένεται από τη γεωμετρία piano stool.

Σε ότι αφορά τα πρωτόνια του γεφυρωτικού υποκαταστάτη BL-3, τα πρωτόνια H<sub>a</sub> που βρίσκονται εκατέρωθεν του εντασσόμενου N μετατοπίζονται κατά 0.14 ppm σε χαμηλότερες τιμές ppm. Παρόμοια συμπεριφορά παρουσιάζουν και τα υπόλοιπα πρωτόνια του υποκαταστάτη. Η μετατόπιση αυτή είναι μη αναμενόμενη, καθώς είναι γνωστό ότι η απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το άτομο δότη συνεπάγεται την απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας και από τα υπόλοιπα πρωτόνια του υποκαταστάτη. Η ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του γεφυρωτικού υποκαταστάτη θα γίνει παρακάτω.

Συνεχίζοντας, σχετικά με τα πρωτόνια του cym παρατηρείται ότι, όπως και στα προηγούμενα σύμπλοκα, τα αρωματικά πρωτόνια  $H_{2c/6c}$  και  $H_{3c/5c}$  μετατοπίζονται σε χαμηλότερα πεδία, ενώ τα πρωτόνια των μεθυλομάδων ( $H_{7c}$ ) και των ισοπροπυλομάδων ( $H_{8c}$ ,  $H_{9c/10c}$ ) βρίσκονται μετατοπισμένα σε υψηλότερα πεδία. Μάλιστα, παρατηρείται ότι η μετατόπιση των  $H_{7c}$  σε πιο προστατευμένα πεδία είναι μεγαλύτερη από αυτή των  $H_{8c}$  και  $H_{9c/10c}$ . Επίσης τα  $H_{2c/6c}$  βρίσκονται πιο αποπροστατευμένα σε σχέση με τα  $H_{3c/5c}$  στο σύμπλοκο [6]Cl. Οι παραπάνω παρατηρήσεις θα συζητηθούν εκτενώς στη συνέχεια.

Και στο σύμπλοκο [6] η σύγκριση των χημικών μετατοπίσεων στο φάσμα <sup>1</sup>Η NMR του συμπλόκου, σε σύγκριση με αυτό του συμπλόκου [(cym)Ru(phen)(py)]Cl της βιβλιογραφίας, δεν έδειξε κάποια ουσιαστική διαφορά, καθώς η διαφορά στις τιμές συντονισμού ήταν μικρότερες των 0.10 ppm.<sup>51</sup>

~ 79 ~

**Πίνακας 3.16:** Χημικές μετατοπίσεις σε ppm, των ελεύθερων υποκαταστατών (BL-3 και phen), των ενταγμένων στο πρόδρομο σύμπλοκο [C]Cl (cym και phen) και των παραπάνω υποκαταστατών στο σύμπλοκο[6]Cl σε D<sub>2</sub>O στους 298 K.

	сут					BL-3			phen				
	H <sub>2c/6c</sub>	H <sub>3c/5c</sub>	H <sub>7c</sub>	H <sub>8c</sub>	H <sub>9c/10c</sub>	Ha	Hb	Hc	H <sub>d</sub>	H <sub>2/9</sub>	H <sub>3/8</sub>	H <sub>4/7</sub>	H <sub>5/6</sub>
Ligand	-	-	-	-	-	8.39	7.30	2.70	2.00	8.98	8.30	7.71	7.71
[C]Cl	6.26	6.04	2.24	2.61	0.95	-	-	-	-	9.81	8.12	8.82	8.19
[6]Cl	6.53	6.16	1.80	2.40	0.77	8.25	7.04	2.40	1.60	10.07	8.24	8.85	8.12
$\Delta_1 \delta = (\delta_{[6]Cl} - \delta_{lig})$	-	-	-	-	-	-0.14	-0.26	-0.30	-0.40	+1.09	-0.06	+1.14	+0.41
Δ2δ=(δ <sub>[6]Cl</sub> - δ <sub>[C]Cl</sub> )	+0.27	+0.12	-0.44	-0.21	-0.18	-	-	-	-	+0.26	+0.12	+0.03	-0.07



**Εικόνα 3.32:** Τμήμα του φάσματος NOESY του συμπλόκου [6]PF<sub>6</sub> σε διαλύτη acetone-d6 στους 298 Κ. Σημειώνονται οι θέσεις των πρωτονίων που συμμετέχουν στις interligand διασταυρούμενες κορυφές.

Για να διερευνηθούν περισσότερο οι σχετικές θέσεις των υποκαταστατών και να γίνει η απόδοση των κορυφών του φάσματος <sup>1</sup>Η NMR λήφθηκε το φάσμα NOESY του συμπλόκου σε t<sub>mix</sub> = 600 ms. Στο φάσμα διακρίνονται αρκετές διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε διαφορετικούς υποκαταστάτες του συμπλόκου. Ειδικότερα, τα πρωτόνια H<sub>2/9</sub> δίνουν διασταυρούμενες κορυφές και με τα H<sub>9c/10c</sub>, H<sub>8c</sub> και H<sub>7c</sub> του αρενίου. Ακόμη δίνουν διασταυρούμενης κορυφή και με τα πρωτόνια H<sub>a</sub> του BL-3. Οι παραπάνω κορυφές αντανακλούν την κοντινή απόσταση των υποκαταστατών καθώς αυτοί

βρίσκονται ενταγμένοι στα δύο μεταλλικά κέντρα Ru(II) του συμπλόκου. Επιπλέον τα πρωτόνια Ha του γεφυρωτικού υποκαταστάτη δίνουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>7c</sub> και H<sub>3c/5c</sub> του cym. Παράλληλα, παρατηρούνται διασταυρούμενες κορυφές και μεταξύ αυτών και των H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>9c/10c</sub> του cym, οι οποίες όμως είναι χαμηλότερης έντασης. Η διαφορά της έντασης των διασταυρούμενων κορυφών αυτών πιθανώς να οφείλεται στο ότι κατά την περιστροφή του αρενίου, η μεθυλομάδα αυτού βρίσκεται πλησιέστερα στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σύγκριση με την ισοπροπυλομάδα του cym. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική για την ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού του αρενίου. Επιπροσθέτως, τα Η<sub>2/9</sub> της phen δίνουν διασταυρούμενη κορυφή με όλα τα πρωτόνια του κουμενίου. Όπως αναμενόταν, διακρίνονται και διασταυρούμενες κορυφές που οφείλονται σε ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται στον ίδιο υποκαταστάτη. Συγκεκριμένα, τα H<sub>2/9</sub> της bpy εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές τόσο με τα Η<sub>4/7</sub> όσο και με τα Η<sub>3/8</sub>. Επίσης, τα τελευταία δίνουν διασταυρούμενη κορυφή και μεταξύ τους. Ακόμη, τα Η<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη εμφανίζουν διασταυρούμενη κορυφή με τα H<sub>b</sub>, ενώ τα τελευταία εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα H<sub>c</sub> και με τα H<sub>d</sub>. Τέλος, τα αρωματικά πρωτόνια του κουμενίου H<sub>2c/6c</sub> εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές τόσο με τα  $H_{9c/10c}$  όσο και με τα  $H_{8c}$ , ενώ τα  $H_{3c/5c}$  δίνουν διασταυρούμενη κορυφή με τα Η<sub>7c</sub>.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται συνοπτικά οι διασταυρούμενες κορυφές, τόσο μεταξύ των πρωτονίων του ίδιου υποκαταστάτη (intraligand), όσο και μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand).

Intraligand διασταυρούμενες κορυφές										
H3/8-H4/7	Hb-Hc	H2c/6c-H9c/10c	H2c/6c-H3c/5c							
H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub>	H <sub>b</sub> -H <sub>d</sub>	H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>8c</sub>	H <sub>3c/5c</sub> -H <sub>7c</sub>							
Interligand διασταυρούμενες κορυφές										
H <sub>2/9</sub> -H <sub>7c</sub>	H <sub>2/9</sub> -H <sub>3c/5c</sub>	Ha-H9c/10c	Ha-H2c/6c							
H <sub>2/9</sub> -H <sub>2c/6c</sub>	$H_{2/9}$ - $H_a$	H <sub>a</sub> -H <sub>7c</sub>	H <sub>a</sub> -H <sub>3c/5c</sub>							
	Intra H <sub>3/8</sub> -H <sub>4/7</sub> H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub> Inte H <sub>2/9</sub> -H <sub>7c</sub> H <sub>2/9</sub> -H <sub>7c</sub>	Intraligand διασταυρούμενες κορι        H <sub>3/8</sub> -H <sub>4/7</sub> H <sub>b</sub> -H <sub>c</sub> H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub> H <sub>b</sub> -H <sub>d</sub> Interligand διασταυρούμενες κορι        H <sub>2/9</sub> -H <sub>7c</sub> H <sub>2/9</sub> -H <sub>3c/5c</sub> H <sub>2/9</sub> -H <sub>2c/6c</sub> H <sub>2/9</sub> -H <sub>a</sub>	Intraligand διασταυρούμενες κορυφές        H <sub>3/8</sub> -H <sub>4/7</sub> H <sub>b</sub> -H <sub>c</sub> H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>9c/10c</sub> H <sub>a</sub> -H <sub>b</sub> H <sub>b</sub> -H <sub>d</sub> H <sub>2c/6c</sub> -H <sub>8c</sub> Interligand διασταυρούμενες κορυφές      H <sub>2</sub> /9c-H <sub>8c</sub> H <sub>2</sub> /9c-H <sub>8c</sub> H <sub>2</sub> /9-H <sub>7c</sub> H <sub>2</sub> /9-H <sub>3</sub> c/Sc      H <sub>a</sub> -H <sub>9</sub> c/10c        H <sub>2</sub> /9-H <sub>7c</sub> H <sub>2</sub> /9-H <sub>3</sub> H <sub>a</sub> -H <sub>9</sub> c/10c							

Πίνακας 3.17: Διασταυρούμενες κορυφές του φάσματος NOESY του συμπλόκου [6] PF<sub>6</sub>.

Με βάση τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ πρωτονίων διαφορετικών υποκαταστατών (interligand) μπορούμε να εξάγουμε τα παρακάτω συμπεράσματα:

- i. Όλοι οι υποκαταστάτες είναι ενταγμένοι στα μεταλλικά κέντρα Ru(II) του συμπλόκου.
- Ο υποκαταστάτης BL-3 δρα γεφυρωτικά και εντάσσεται μέσω των N που φέρει στα δύο μεταλλικά κέντρα Ru<sup>II</sup>.
- iii. Παρόμοια με τα υπόλοιπα σύμπλοκα, το cym περιστρέφεται ελεύθερα πάνω από το μεταλλικό κέντρο Ru<sup>II</sup>. Για τον λόγο αυτό εμφανίζονται διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ των H<sub>a</sub> του BL-3 και όλων των πρωτονίων του cym εκτός του H<sub>8c.</sub>
- iv. Όταν το σύμπλοκο βρίσκεται σε διάλυμα, η μεθυλομάδα του κουμενίου βρίσκεται σε κοντινότερη απόσταση από τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη σε σύγκριση με την ισοπροπυλομάδα. Ως επακόλουθο, παρατηρείται διαφορά στις εντάσεις των διασταυρούμενων κορυφών των H<sub>a</sub> του γεφυρωτικού υποκαταστάτη με τα πρωτόνια του cym. Τα πρωτόνια που βρίσκονται στην πλευρά της μεθυλομάδας (H<sub>3c/5c</sub>, H<sub>7c</sub>) εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές μεγαλύτερης έντασης σε σχέση με αυτά που είναι στην πλευρά της ισοπροπυλομάδας (H<sub>2c/6c</sub>, H<sub>9c/10c</sub>).
- ν. Στο σύμπλοκο [6] υπάρχει αλειφατική αλυσίδα μήκους 3 ανθράκων μεταξύ των μεταλλικών κέντρων Ru<sup>II</sup> καθώς ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης είναι ο BL-3. Έτσι, η περιστροφή του cym πάνω από το μεταλλικό κέντρο είναι πιο ελεύθερη σε σύγκριση με τα σύμπλοκα του BL-1 και του BL-2. Για τον λόγο αυτό τα αλειφατικά πρωτόνια του αρενίου μπορούν να είναι πλησιέστερα στον χηλικό υποκαταστάτη σε σχέση με όταν γεφυρωτικός υποκαταστάτης είναι ο BL-1 ή ο BL-3 και έτσι παρατηρούνται οι διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ του H<sub>2/9</sub> και των H<sub>7c</sub>, H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>.

#### 3.4.6.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός με φασματοσκοπία μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-

MS):



**Εικόνα 3.33:** Φάσμα μάζας υψηλής ανάλυσης (HR-ESI-MS) ϑετικών ιόντων του συμπλόκου [6]PF<sub>6</sub> σε διαλύτη ακετόνη. Ένϑετα φαίνονται οι ισοτοπικές κατανομές των ϑεωρητικών και πειραματικών m/z για το τριφορτιακό κατιόν [Ru<sub>2</sub>C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>PF<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> και για το διφορτιακό κατιόν [Ru<sub>2</sub>C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>]<sup>2+</sup> με ελάχιστη απόκλιση από την πειραματική ακριβή μάζα.

Το φάσμα μάζας υψηλής ανάλυσης με ιονισμό Electronspray (HR-ESI-MS) του συμπλόκου [3]PF<sub>6</sub> έδειξε την ύπαρξη τριφορτιακού κατιόντος με λόγο m/z = 391.7494 amu, που πιθανόν να αντιστοιχεί στο κατιόν με μοριακό τύπο [Ru<sub>2</sub>C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>PF<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>, καθώς η κορυφή αυτή συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα τόσο σε τιμή (m/z = 392.4149 amu), όσο και σε ισοτοπική κατανομή. Το ιόν αυτό παράγεται μετά από απόσπαση τριών ιόντων (PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup> από το διπυρηνικό σύμπλοκο [3]PF<sub>6</sub>. Ακόμη, στο φάσμα φαίνεται η ύπαρξη διφορτιακού κατιόντος με λόγο m/z = 660.1078 amu που πιθανόν αντιστοιχεί στο κατιόν με μοριακό τύπο [Ru<sub>2</sub>C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>]<sup>2+</sup>, καθώς η κορυφή αυτή συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα, τόσο σε τιμή (m/z = 661.1047 amu), όσο και σε ισοτοπική κατανομή, και παράγεται από το διπυρηνικό σύμπλοκο [3]PF<sub>6</sub> με απόσπαση δύο αντισταθμιστικών ιόντων (PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>. 3.5. Ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού των πρωτονίων των γεφυρωτικών υποκαταστατών και των κουμενίων:

3.5.1. Ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού των πρωτονίων των γεφυρωτικών υποκαταστατών:

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως παρατηρήθηκε ότι σχεδόν όλα τα αρωματικά πρωτόνια των γεφυρωτικών υποκαταστατών μετατοπίστηκαν, απρόσμενα, σε χαμηλότερες τιμές ppm για όλα τα σύμπλοκα που συντέθηκαν, παρά την ένταξη που σηματοδοτούσε ακριβώς το αντίθετο. Στο παρακάτω διάγραμμα αποτυπώνονται οι μετατοπίσεις των πρωτονίων H<sub>a</sub> και H<sub>b</sub> για τους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες σε όλα τα σύμπλοκα που συντέθηκαν.



**Εικόνα 3.34:** Διαγραμματική απεικόνιση της μετατόπισης των πρωτονίων  $H_a$  και  $H_b$  των γεφυρωτικών υποκαταστατών στα σύμπλοκα [1]Cl, [2]Cl, [3]Cl, [4]Cl, [5]Cl και [6]Cl.

Οι μετατοπίσεις των H<sub>a</sub> είναι περίπου οι ίδιες (0.20 έως 0.11 ppm) και για τα έξι σύμπλοκα και δεν παρατηρείται κάποια σημαντική διαφορά εξαρτώμενη από τους χηλικούς υποκαταστάτες. Παρόλα αυτά, διαφορά παρατηρείται στα πρωτόνια H<sub>b</sub> των BL. Ειδικότερα, στα σύμπλοκα με χηλικό υποκαταστάτη phen ([4]Cl, [5]Cl και [6]Cl) παρατηρείται ότι η μετατόπιση των πρωτονίων αυτών σε χαμηλότερες τιμές ppm είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα αντίστοιχα πρωτόνια στα σύμπλοκα με bpy ([1]Cl, [2]Cl και [3]Cl).

Το φαινόμενο της μετατόπισης σε υψηλότερα πεδία πιθανόν οφείλεται στην αλληλεπίδραση των πρωτονίων των γεφυρωτικών υποκαταστατών με το αρωματικό σύστημα των χηλικών υποκαταστατών (bpy και phen). Η ηλεκτρονιακή αυτή πυκνότητα στου δακτυλίους των υποκαταστατών προστατεύει τα πρωτόνια H<sub>a</sub> και H<sub>b</sub> των γεφυρωτικών υποκαταστατών όταν αυτά βρίσκονται σε κοντινή απόσταση με το αρωματικό σύστημα του υποκαταστάτη. Έτσι οι παρατηρούμενες μετατοπίσεις αποτελούν το αλγεβρικό άθροισμα της αποπροστασίας εξαιτίας της απόσυρσης ηλεκτρονιακής πυκνότητας λόγω της ένταξης και της προστασίας που προκαλεί η αλληλεπίδραση με τα αρωματικά νέφη ηλεκτρονίων των υπολοίπων υποκαταστατών. Στα σύμπλοκα με τη bpy ως χηλικό υποκαταστάτη τα H<sub>b</sub> δεν βρίσκονται αρκετά κοντά στο αρωματικό νέφος ώστε να προστατευτούν, εκτός από το σύμπλοκο [3]Cl όπου ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης είναι αρκετά ογκώδης. Αντίθετα στα σύμπλοκα με phen ως χηλικό υποκαταστάτη η απόσταση των H<sub>b</sub> από τη phen είναι αρκετά μικρή ώστε να προστατεύονται και να μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές ppm. Παρόμοια συμπεριφορά έχει παρατηρηθεί και στη βιβλιογραφία.<sup>54</sup>

# 3.5.2. Ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων των σημάτων συντονισμού των πρωτονίων των κουμενίων:

Όμοια με προηγουμένως, οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων των cym είναι απρόσμενες. Τα αρωματικά πρωτόνια (H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>3c/5c</sub>) μετατοπίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm με την ένταξη των γεφυρωτικών υποκαταστατών και τον σχηματισμό των διμεταλλικών συμπλόκων. Όμως, τα αλειφατικά πρωτόνια των αρενίων (H<sub>7c</sub>, H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>) μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές ppm σε σχέση με τα πρόδρομα σύμπλοκα B-Cl και C-Cl, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.35.



**Εικόνα 3.35:** Διαγραμματική απεικόνιση της μετατόπισης των πρωτονίων των cym στα σύμπλοκα [1]Cl, [2]Cl, [3]Cl, [4]Cl, [5]Cl και [6]Cl.

Όπως διακρίνεται στην εικόνα 3.35, τα πρωτόνια H<sub>2c/6c</sub> μετατοπίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm περίπου το ίδιο σε όλα τα σύμπλοκα. Επίσης, στα σύμπλοκα με phen η μετατόπιση είναι μικρότερη σε σχέση με εκείνα της bpy. Στα πρωτόνια H<sub>3c/5c</sub> η μετατόπιση σε υψηλότερες τιμές ppm μοιάζει να μην ακολουθεί κάποιο μοτίβο που να εξαρτάται από τους χηλικούς υποκαταστάτες. Αντίθετα, η μετατόπιση φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο από τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Ειδικότερα, στα σύμπλοκα με τον γεφυρωτικό υποκαταστάτη BL-2 φαίνεται η μετατόπιση σε υψηλότερες τιμές ppm είναι μικρότερη από τα υπόλοιπα σύμπλοκα. Επιπροσθέτως, παρατηρείται ότι τα αλειφατικά πρωτόνια H<sub>7c</sub> μετατοπίζονται σε χαμηλότερες τιμές ppm εντονότερα στα σύμπλοκα [2]Cl και [5]Cl όπου ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης είναι ο BL-2. Αντίθετα, στα άλλα αλειφατικά πρωτόνια του cym (H<sub>8c</sub> και H<sub>9c/10c</sub>) ο χηλικός υποκαταστάτης επηρεάζει περισσότερο την μετατόπιση σε χαμηλότερες τιμές ppm. Πιο συγκεκριμένα, στα σύμπλοκα με phen τα προαναφερθέντα πρωτόνια είναι περισσότερο μετατοπισμένα σε σχέση με τα σύμπλοκα της bpy.

Κατά συνέπεια, γίνεται αντιληπτό ότι οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων του αρενίου οφείλονται στην αλληλεπίδραση με τα αρωματικά νέφη και των δύο υπολοίπων υποκαταστατών σε κάθε σύμπλοκο. Μάλιστα, αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι τα αρωματικά πρωτόνια των cym στα φάσματα δύο διαστάσεων NOESY εμφανίζουν διασταυρούμενες κορυφές με τα πρωτόνια H<sub>6/6'</sub> ή H<sub>2/9</sub> των χηλικών υποκαταστατών σε όλα τα σύμπλοκα. Επιπροσθέτως, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, οι διασταυρούμενες κορυφές των H<sub>a</sub> με τα H<sub>3c/5c</sub> και H<sub>7c</sub> είναι μεγαλύτερης έντασης από τις κορυφές με τα H<sub>9c/10c</sub>, H<sub>2c/6c</sub> και H<sub>8c</sub> (όπου εμφανίζονται). Έτσι, συνάγεται το συμπέρασμα ότι τα αρωματικά νέφη των γεφυρωτικών υποκαταστατών έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην πλευρά των cym που φέρει τη μεθυλομάδα, ενώ οι χηλικοί υποκαταστάτες επιδρούν ισχυρότερα με την πλευρά των cym που φέρει την ισοπροπυλομάδα. Σε κάθε περίπτωση, οι παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις είναι το αλγεβρικό άθροισμα της προστασίας που υφίστανται τα πρωτόνια των cym εξαιτίας της αλληλεπίδρασης με τα αρωματικά νέφη ηλεκτρονίων των άλλων υποκαταστατών και της αποπροστασίας που οφείλεται στην ένταξη στα μεταλλικά κέντρα.

### Κεφάλαιο 4°: Συμπεράσματα

- Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru(II) με αρένια και χηλικά ενταγμένη bpy ή phen γεφυρωμένα από 4,4' - διπυριδίνες συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν για πρώτη φορά.
- II. Η ένταξη του γεφυρωτικού υποκαταστάτη ήταν δυνατή μόνο εφόσον πρώτα είχαν απομακρυνθεί από το μεταλλικό κέντρο οι υποκαταστάτες Cl<sup>-</sup> από το πρόδρομο σύμπλοκο.
- III. Το cym περιστρέφεται ελεύθερα με αποτέλεσμα τα όλα τα αλειφατικά του πρωτόνια (της μεθυλομάδας και της ισοπροπυλομάδας) να βρίσκονται αμφότερα εγγύτερα στον γεφυρωτικό υποκαταστάτη.
- ΙV. Όσο μεγαλώνει το μήκος της αλειφατικής αλυσίδας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη, τόσο
  διευκολύνεται γειτνίαση του κουμενίου με τον χηλικό υποκαταστάτη.
- V. Στα σύμπλοκα [4] και [5] η απόσταση phen phen και η γεωμετρία είναι κατάλληλη ώστε αυτά να δρουν δυνητικά ως bisintercalators.

## Κεφάλαιο 5°: Βιβλιογραφία

- D. E. Scott, A. G. Coyne, S. A. Hudson and C. Abell, *Biochemistry*, 2012, **51**, 4990–5003.
- L. K. Batchelor and P. J. Dyson, *Trends in Chemistry*, 2019, **1**, 644–655.
- 3 Ae, Y. Q., Ae, N. J. S., Tran, M.-C., & Farrell, N. P. (2003). J. Biol. Inorg. Chem, **8**, 19–28.
- 4 V. Brabec, J. Kašpárková, O. Vrána, O. Nováková, J. W. Cox, Y. Qu and N. Farrell, *Biochemistry*, 1999, **38**, 6781–6790.
- 5 J. Zehnulova, J. Kasparkova, N. Farrell and V. Brabec, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, **276**, 22191–22199.
- 6 T. D. McGregor, A. Hegmans, J. Kašpárková, K. Neplechová, O. Nováková, H. Peňazová, O. Vrána, V. Brabec and N. Farrell, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2002, **7**, 397–404.
- 7 N. Farrell, Y. Qu, L. Feng and B. van Houten, *Biochemistry*, 1990, **29**, 9522 9531.
- 8 N. J. Wheate and J. G. Collins, *Coordination Chemistry Reviews*, 2003, **241**, 133–145.
- 9 M. S. Davies, S. J. Berners-Price, J. W. Cox and N. Farrell, *Chemical Communications*, 2003, 122–123.
- 10 K. J. Mellish, Y. Qu, N. Scarsdale and N. Farrell, Oxford University Press, 1997, 25.
- 11 J. Kasparkova, N. Farrell and V. Brabec, *Journal of Biological Chemistry*, 2000, **275**, 15789–15798.
- 12 J. Kasparkova, J. Zehnulova, N. Farrell and V. Brabec, *Journal of Biological Chemistry*, 2002, **277**, 48076–48086.
- 13 A. Hegmans, S. J. Berners-Price, M. S. Davies, D. S. Thomas, A. S. Humphreys and N. Farrell, *Journal of the American Chemical Society*, 2004, **126**, 2166–2180.
- 14 A. A. Nazarov, C. G. Hartinger and P. J. Dyson, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2014, **751**, 251–260.
- 15 C. G. Hartinger, A. D. Phillips and A. A. Nazarov, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, **11**, 2688 2702.
- 16 M. A. Oberc-Greenwood, L. M. Muul, M. K. Gately, P. L. Kornblith and B. H. Smith, *Journal of Neuro Oncology*, 1986, **3**, 387 396.
- 17 A. Amin and M. Buratovich, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2010, **9**, 1489–1503.
- 18 K.-G. Lipponer, E. Vogel and B. K. Keppler, *Metal Based Drugs*, 1996, **3**, 243 260.
- A. Kung, T. Pieper and B. K. Keppler, *Journal of Chromatography B*, 2001, **759**, 81 89.
- 20 S. Fruhauf, W. J. Zeller, *Cancer Research*, 1991 **51**, 2943 2948.
- 21 J. Malina, O. Novakova, B. K. Keppler, E. Alessio and V. Brabec, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2001, **6**, 435–445.
- 22 H. A. Wee, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat and P. J. Dyson, *Inorganic Chemistry*, 2006, **45**, 9006–9013.
- 23 G. Sava, S. Zorzet, C. Turrin, F. Vita, M. Soranzo, G. Zabucchi, M. Cocchietto, A. Bergamo, S. Digiovine, G. Pezzoni, L. Sartor and S. Garbisa, *Clinical Cancer Research*, 2003, **9**, 1898 1905.
- A. Casini, F. Edafe, M. Erlandsson, L. Gonsalvi, A. Ciancetta, N. Re, A. Ienco, L. Messori, M. Peruzzini and P. J. Dyson, *Dalton Transactions*, 2010, **39**, 5556–5563.
- 25 B. Wu, M. S. Ong, M. Groessl, Z. Adhireksan, C. G. Hartinger, P. J. Dyson and C. A. Davey, *Chemistry - A European Journal*, 2011, **17**, 3562–3566.
- A. Casini, C. Gabbiani, F. Sorrentino, M. P. Rigobello, A. Bindoli, T. J. Geldbach, A. Marrone, N. Re, C. G. Hartinger, P. J. Dyson and L. Messori, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, **51**, 6773–6781.
- 27 W. H. Ang, L. J. Parker, A. de Luca, L. Juillerat-Jeanneret, C. J. Morton, M. lo Bello, M. W. Parker and P. J. Dyson, *Angewandte Chemie - International Edition*, 2009, **48**, 3854–3857.
- 28 B. S. Murray, L. Menin, R. Scopelliti and P. J. Dyson, *Chemical Science*, 2014, **5**, 2536–2545.
- 29 W. H. Ang, A. Casini, G. Sava and P. J. Dyson, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2011, **696**, 989–998.
- 30 L. Bíró, E. Farkas and P. Buglyó, *Dalton Transactions*, 2010, **39**, 10272–10278.
- 31 F. Wang, J. Bella, J. A. Parkinson and P. J. Sadler, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2005, **10**, 147–155.
- 32 V. Brabec and O. Nováková, *Drug Resistance Updates*, 2006, **9**, 111–122.
- D. I. Jodrell, T. R. J. Evans, W. Steward, D. Cameron, J. Prendiville, C. Aschele, C. Noberasco,
  M. Lind, J. Carmichael, N. Dobbs, G. Camboni, B. Gatti and F. de Braud, *European Journal of Cancer*, 2004, 40, 1872–1877.
- 34 Y. Nakabayashi, H. Inada, Y. Minoura, N. Iwamoto and O. Yamauchi, *Inorganica Chimica Acta*, 2009, **362**, 869–877.
- 35 M. Mendoza Ferri, C. G. Hartinger, R. E. Eichinger, N. Stolyarova, K. Severin, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Organometallics*, 2008, **27**, 2405 2407.
- J. Malina, M. J. Hannon, V. Brabec, *Chemistry A European Journal*, 2008, **14**, 10408–10414.
- 37 U. McDonnell, J. M. C. A. Kerchoffs, R. P. M. Castineiras, M. R. Hicks, A. C. G. Hotze, M. J. Hannon, A. Rodger, *Dalton Transactions*, 2008, 667–675.
- 38 U. McDonnell, M. R. Hicks, M. J. Hannon and A. Rodger, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2008, **102**, 2052–2059.
- 39 F. Giannini, J. Furrer, A. F. Ibao, G. Süss-Fink, B. Therrien, O. Zava, M. Baquie, P. J. Dyson and P. Štěpnička, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2012, **17**, 951–960.
- 40 A. Dorcier, P. J. Dyson, C. Gossens, U. Rothlisberger, R. Scopelliti and I. Tavernelli, *Organometallics*, 2005, **24**, 2114–2123.
- 41 O. Nováková, A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, B. K. Keppler and V. Brabec, *Biochemical Pharmacology*, 2009, **77**, 364–374.
- 42 M. A. Bennett, T. N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, S. Ittel and W. Nickerson, *Inorganic Syntheses*, 2007, **21**, 74–78.
- 43 D. R. Robertson, I. W. Robertson, T. A. Stephenson, *Journal of Organometallic Chemistry*, 1980, **202**, 309 318.
- 44 J. Canivet, L. Karmazin-Brelot and G. Süss-Fink, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2005, **690**, 3202–3211.
- 45 Bruker, APEX 3; SAINT, SHELXT. (2016). Bruker AXS Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711.
- 46 G.M. Sheldrick, (1996). SADABS. University of Göttingen, Germany.
- 47 G.M. Sheldrick, Acta Cryst. C71 (2015) 3.
- 48 C.B. Hübschle, G.M. Sheldrick, B. Dittrich, J. Appl. Cryst., 2011, 44, 1281.
- 49 D. K. Lavallee and E. B. Fleischer, *Journal of the American Chemical Society*, 1972, **94**, 2583 2599.
- 50 W. Z. Shen, G. Trötscher-Kaus and B. Lippert, *Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions*, 2009, 8203–8214.
- 51 O. Hamelin, M. Rimboud, J. Pécaut and M. Fontecave, *Inorganic Chemistry*, 2007, **46**, 5354–5360.
- 52 S. Betanzos-Lara, L. Salassa, A. Habtemariam, O. Novakova, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, B. Liskova, V. Brabec and P. J. Sadler, *Organometallics*, 2012, **31**, 3466–3479.
- A. P.K. and P. Paira, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2020, **208**, 111099.
- 54 T. Tsolis, K. Ypsilantis, A. Kourtellaris and A. Garoufis, *Polyhedron*, 2018, **149**, 45–53.