



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)
«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»**

**ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΡΒΙΟΥ(III) ΜΕ
ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

ΕΛΕΝΗ ΑΡΝΑΟΥΤΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)
«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»**

**ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΡΒΙΟΥ(III) ΜΕ
ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

ΕΛΕΝΗ ΑΡΝΑΟΥΤΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2023

Εισαγωγή στο ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)
«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»
της κ. Ελένης Αρναούτη

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: Γεώργιος Ψωμάς

Θέμα: «Δομή και βιολογική δράση συμπλόκων ενώσεων του ερβίου(III) με κινολόνες»

Ορισμός Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής από την Επιτροπή Προγράμματος Σπουδών (ΕΠΣ):.....^A/...-...-.....

- 1 Γεώργιος Ψωμάς
- 2 Σωτήριος Χατζηκακού
- 3 Κωνσταντίνος Μήλιος

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στις

Ο Διευθυντής του Δ.Π.Μ.Σ.
Καθηγητής _____

Ο/Η Γραμματέας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
1. ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ	2
1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	2
1.2. ΠΗΓΕΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	4
1.3. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	6
1.4. ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ	7
1.5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	8
1.5.1. Οξειδωτικές καταστάσεις.....	9
1.5.2. Ηλεκτρονική διαμόρφωση	9
1.5.3. Λανθανιδική συστολή	11
1.5.4. Φασματοσκοπικές, φωταυγείς και μαγνητικές ιδιότητες	12
1.6. ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	13
1.7. ΧΗΜΕΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	13
1.8. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ.....	15
1.9. ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	16
1.9.1. Ύδατο-σύμπλοκα	16
1.9.2. Σύμπλοκα καρβοξυλικών οξέων	16
1.9.3. Β-δικετονάτο σύμπλοκα	17
1.10. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	17
1.11. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	18
1.12. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ	19
2. ΕΡΒΙΟ.....	22
2.1. ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΕΡΒΙΟΥ	22
2.2. ΤΟ ΕΡΒΙΟ ΣΤΗΝ ΦΥΣΗ.....	22
2.3. ΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	23
2.4. ΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	25
2.5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΕΡΒΙΟΥ	26
2.6. ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΤΟΥ ΕΡΒΙΟΥ(III) ΜΕ ΠΙΘΑΝΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ	27
2.6.1. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με βάσεις του Schiff.....	28
2.6.2. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Οξέα	31
2.6.3. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Καρβονυλικές Ενώσεις.....	32
2.6.4. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Σαλικυλαλδεΰδες	33
3. ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ	35

3.1.	ΦΥΣΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	35
3.2.	ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ	35
3.3.	ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ	36
3.4.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ	37
3.5.	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	43
3.6.	ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	46
3.7.	ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ & ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ	48
3.8.	ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ	51
3.9.	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	54
3.10.	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ	56
3.11.	ΤΡΟΠΟΙ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ	60
3.12.	ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ	62
4.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	67
5.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	68
5.1.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ - ΔΙΑΛΥΤΕΣ	68
5.2.	ΟΡΓΑΝΑ & ΤΕΧΝΙΚΕΣ - ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ	68
5.2.1.	Φασματοσκοπία Υπερύθρου (Infra-red spectroscopy, IR)	68
5.2.2.	Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού (Ultraviolet-visible spectroscopy, UV-vis) ...	70
5.2.3.	Φασματοσκοπία Φθορισμού (Fluorescence spectroscopy)	71
5.2.4.	Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ (X-ray diffraction analysis)	73
5.2.5.	Γραμμομοριακή αγωγιμότητα	73
5.2.6.	Ιξωδομετρία	74
5.3.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	74
6.	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	77
6.1.	Γραμμομοριακή αγωγιμότητα	77
6.2.	Διαλυτότητα	77
6.3.	Φασματοσκοπία υπερύθρου (IR)	78
6.4.	Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-vis)	85
6.5.	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	87
7.	ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	90
7.1.	Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA	90
7.1.1.	Μελέτη αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με φασματοσκοπία UV-vis ..	92
7.1.2.	Μελέτη αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με ιξωδομετρία	97
7.1.3.	Μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης των συμπλόκων με το αιθίδιο βρωμίδιο	98

7.2.	Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με τις αλβουμίνες του ορού αίματος	104
7.2.1.	Μελέτη αλληλεπίδρασης με την BSA.....	107
7.2.2.	Μελέτη αλληλεπίδρασης με την HSA.....	113
7.3.	Μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης των συμπλόκων.....	118
8.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	121
9.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	123
10.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	130

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποσκοπεί στη σύνθεση, το χαρακτηρισμό και τη μελέτη της βιολογικής δράσης συμπλόκων ενώσεων του ερβίου(III) με κινολόνες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς, παρουσία ή απουσία του N,N'-δότη 1,10-φαινανθρολίνη (phen). Για το χαρακτηρισμό και τη μελέτη των συμπλόκων χρησιμοποιήθηκαν φασματοσκοπικές και φυσικοχημικές τεχνικές. Διερευνήθηκε η ικανότητα αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το calf-thymus (CT) DNA με φασματοσκοπία UV-vis και ιξωδομετρία καθώς και μέσω της ανταγωνιστικής δράσης τους με το αιθίδιο βρωμίδιο (EB). Παράλληλα, μελετήθηκε η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με αλβουμίνες ανθρώπινου ορού (Human serum albumin, HSA) και ορού βοειδών (Bovine serum albumin, BSA) με φασματοσκοπία φθορισμού.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής πτυχιακής μου εργασίας κ. Γεώργιο Ψωμά για την ανεκτίμητη βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής διατριβής, τις πολύτιμες γνώσεις και συμβολές που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της συνεργασίας μας, καθώς και για την ηθική συμπαράστασή του. Τον ευχαριστώ τόσο για την επιστημονική του καθοδήγηση όσο και για την υπομονή και την κατανόηση του.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής της μεταπτυχιακής διατριβής κ. Σωτήριο Χατζηκακού, καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Κωνσταντίνο Μήλιο, καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αντώνιο Χατζηδημητρίου, αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Α.Π.Θ, για την επίλυση της κρυσταλλικής δομής, και τον κ. Σταύρο Καλογιάννη, αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας του ΔΙ.ΠΑ.Ε., για τις αντιμικροβιακές μελέτες.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην απευθύνω ένα βαθύ ευχαριστώ σε όλη την ομάδα του εργαστηρίου, μεταπτυχιακούς συμφοιτητές και υποψήφιους διδάκτορες για την πολύτιμη βοήθεια, την υποστήριξη και την άψογη συνεργασία.

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου για την αμέριστη υποστήριξή τους σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

1. ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ

1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το 1787, η εξόρυξη του γαδολινίτη (Εικόνα 1), ενός μαύρου ορυκτού, από ένα λατομείο κοντά στο χωριό Ytterby της Σουηδίας, έμελλε να αποτελέσει την απαρχή της ανακάλυψης των σπάνιων γαιών [1]. Για πρώτη φορά, το 1794, ο Φινλανδός χημικός J. Gadolin απομόνωσε από τον γαδολινίτη, την “γαία” ύττρια, ένα ακάθαρμο οξείδιο του υτρίου [2]. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1803, ο Γερμανός M. H. Klaproth και οι Σουηδοί J. J. Berzelius και W. Hisinger κατάφεραν να απομονώσουν την πρώτη ένωση του δημητρίου, την “γαία” Δημήτρια, η οποία πήρε το όνομα της από τον αστεροειδή Δήμητρα [3]. Από την «ύττρια» επρόκειτο να προκύψουν τα στοιχεία ύτριο, τέρβιο, έρβιο, υτέρβιο, λουτήτιο, όλμιο, θούλιο και δυσπρόσιο, ενώ από την «δημήτρια» τα στοιχεία δημήτριο, λανθάνιο, νεοδύμιο, πρασεοδύμιο, σαμάριο, γαδολίνιο και ευρώπιο [4].



Εικόνα 1: Το ορυκτό γαδολινίτης

Μεταξύ 1839 και 1843, ο Σουηδός χειρουργός C. G. Mosander διαπίστωσε ότι τόσο η ύττρια όσο και η δημήτρια αποτελούσαν μείγματα οξειδίων [3]. Πιο συγκεκριμένα, απέδειξε ότι η ύττρια ήταν μίγμα οξειδίων του υτρίου, του ερβίου και του τερβίου, ενώ η δημήτρια ήταν μίγμα οξειδίων του λανθανίου και του δημητρίου. Παράλληλα, ο Mosander κατόρθωσε να διαχωρίσει το διδύμιο από το λανθάνιο, με το διδύμιο στη συνέχεια να διαχωρίζεται σε σαμάριο, ευρώπιο, νεοδύμιο και πρασεοδύμιο. Την περίοδο 1878-80, οι Cleve και Marignac αντιλήφθηκαν ότι το οξείδιο του ερβίου στην πραγματικότητα συνίσταται όχι μόνο από έρβιο, αλλά και από όλμιο, θούλιο, και υτέρβιο [5]. Η απομόνωση του λουτητίου έλαβε χώρα το 1907 [2].

Η ανακάλυψη της τελευταίας σπάνιας γαίας, του προμηθείου, χρονολογείται το 1947, δηλαδή περίπου 150 χρόνια μετά την ανακάλυψη πρώτης σπάνιας γαίας. Το προμήθειο δεν

εμφανίζεται στον φλοιό της Γης σε ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις, καθώς είναι ραδιενεργό στοιχείο, που δημιουργείται μέσω διάσπασης ασταθών ισοτόπων ευρωπίου και ουρανίου, με το μεγαλύτερο χρόνος ημιζωής να κυμαίνεται στα 17,7 χρόνια για το ^{145}Pm [2].

Μέχρι το 1920, ο όρος «σπάνια γαία» αναφερόταν σε οποιοδήποτε φυσικό οξείδιο, άγνωστης σύστασης [3]. Επινοήθηκε από τους πρώτους χημικούς, λόγω της δυσκολίας που αντιμετώπιζαν στο διαχωρισμό των στοιχείων [6]. Η συχνή ταύτιση του συγκεκριμένου όρου με τη χαμηλή αφθονία, δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, δεδομένου ότι οι σπάνιες γαίες απαντώνται σε σημαντικές ποσότητες στον ανώτερο μανδύα της Γης και μάλιστα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα βιομηχανικά στοιχεία [7,8]. Μάλιστα, το δημήτριο κατατάσσεται στην 25^η θέση των πιο διαδεδομένων στοιχείων του φλοιού της Γης (63 ppm), ενώ τα La, Pr και Nd συναντώνται, επίσης, στα 10-40 ppm, μια ποσότητα που δύναται να συγκριθεί με την αντίστοιχη μετάλλων Cu, Zn και Mo [7].

Από το 1920 και μετά, η ονομασία «σπάνιες γαίες» άρχισε να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των στοιχείων, αντί των οξειδίων τους [3]. Η IUPAC όρισε τις σπάνιες γαίες ως μια ομάδα 17 στοιχείων αποτελούμενη από το σκάνδιο, το ύτριο με ατομικό αριθμό 39 και από 15 λανθανοειδή στοιχεία ή λανθανίδες ή λανθανίδια με ατομικούς αριθμούς 57–71 [6,8]. Στα 15 λανθανοειδή στοιχεία συμπεριλαμβάνονται το λανθάνιο (La), το δημήτριο (Ce), το πρασεοδύμιο (Pr), το νεοδύμιο (Nd), το προμήθειο (Pm), το σαμάριο (Sm), το ευρώπιο (Eu), το γαδολίνιο (Gd), το τέρβιο (Tb), το δυσπρόσιο (Dy), το όλμιο (Ho), το έρβιο (Er), το θούλιο (Tm), το υπτέρβιο (Yb) και το λουτήτιο (Lu) [7]. Παρόλο που το La ανήκει αυστηρά στην 3^η ομάδα των μετάλλων, η χημική ομοιότητα του με τα στοιχεία Ce-Lu, το συγκατατάσσει μαζί με τα υπόλοιπα λανθανίδια [9].

Οι σπάνιες γαίες ταξινομούνται σε ελαφριές (LREEs: La-Eu) και βαριές (HREEs: Gd-Lu και Y), με το σκάνδιο να μη συμπεριλαμβάνεται στην ταξινόμηση. Οι ελαφριές λανθανίδες (93 ppm) είναι πιο άφθονες από τις βαριές (32 ppm). Το γαδολίνιο ανήκει στις βαριές λανθανίδες, καθώς ενσωματώνεται επιλεκτικά σε ορυκτά HREE. Το Y δεν είναι ακριβώς βαριά λανθανίδα, αν αναλογιστεί κανείς ότι είναι ελαφρύτερο από τις υπόλοιπες λανθανίδες. Παράλληλα, οι REE διακρίθηκαν σε τύπο «ομάδας δημητρίου» (La-Gd) και σε τύπο ομάδας υτρίου (Tb-Lu και Y) [2].

Λόγω της συχνής παρερμηνείας της έννοιας «σπάνιες γαίες», αυτή αντικαταστάθηκε εν μέρει από τους όρους «λανθανίδια», «λάνθανον» και «λανθανοειδές» [3].

Πίνακας 1: Ανακάλυψη σπάνιων γαιών [3].

Στοιχείο	Εφευρέτης	Έτος	Προέλευση ονόματος
----------	-----------	------	--------------------

Από τη δημήτρια			
Δημήτριο, <i>Ce</i>	C. G. Mosander	1839	αστεροειδής Δήμητρα
Λανθάνιο, <i>La</i>	C. G. Mosander	1839	λανθάνειν
Πρασεοδύμιο, <i>Pr</i>	C. A. von Welsbach	1885	πράσιος + δίδυμος
Νεοδύμιο, <i>Nd</i>	C. A. von Welsbach	1885	νέος + δίδυμος
Σαμάριο, <i>Sm</i>	L. de Boisbaudran	1879	ορυκτό σαμαρσκίτης
Ευρώπιο, <i>Eu</i>	E. A. Demarcay	1901	Ευρώπη
Από την ύττρια			
Ύττριο, <i>Y</i>	C. G. Mosander	1843	Ytterby
Τέρβιο, <i>Tb</i>	C. G. Mosander	1843	Ytterby
Έρβιο	C. G. Mosander	1843	Ytterby
Υπτέρβιο, <i>Yb</i>	J. C. G. de Marignac	1878	Ytterby
Σκάνδιο, <i>Sc</i>	L. F. Nilson	1879	Σκανδιναβία
Όλμιο, <i>Ho</i>	P. T. Cleve	1879	λατινικό Holmia: Στοκχόλμη
Θούλιο, <i>Tm</i>	P. T. Cleve	1879	Λατινικό Thule: πιο βόρεια γη
Γαδολίνιο, <i>Gd</i>	J. C. G. de Marignac	1880	Φινλανδός χημικός J. Gadolin
Δυσπρόσιο, <i>Dy</i>	L. de Boisbaudran	1886	δυσπρόσιτος
Λουτήτιο, <i>Lu</i>	G. Urbain	1907	λατινικό Lutetia: Παρίσι
	C. A. von Welsbach C. James		

1.2. ΠΗΓΕΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Οι λανθανίδες αποτελούν τη μεγαλύτερη φυσική ομάδα στον περιοδικό πίνακα [3]. Το όνομα τους προήλθε από το στοιχείο λανθάνιο, με το οποίο εμφανίζουν μεγάλη χημική ομοιότητα [1]. Εκτιμάται ότι οι λανθανίδες εμπεριέχονται σε πάνω από 100 μεταλλεύματα, σε διαφορετική συγκέντρωση σε καθένα από αυτά [3]. Από γεωχημικής άποψης, η μεγαλύτερη ποσότητα αυτών εντοπίζεται στο γήινο φλοιό, παρά στο βαθύτερο μανδύα, με τη μορφή οξειδίων, αλογονιδίων, ανθρακικών, φωσφορικών και πυριτικών ενώσεων. Οι πιο διαδεδομένες εμπορικές μορφές τους είναι τα οξείδια και τα ανθρακικά, τα οποία χαρακτηρίζονται από μικρή διαλυτότητα και κινητικότητα, σε αντίθεση με τα χλωριούχα, νιτρικά και οξικά λανθανίδια, τα οποία έχουν μεγάλη διαλυτότητα και δύνανται να διαφύγουν σε υπόγεια και επιφανειακά ύδατα [2].

Οι κύριες πηγές των λανθανιδών με τη μεγαλύτερη εμπορική σημασία είναι τα ορυκτά «μοναζίτης» και «μπαστνεσίτης» (Εικόνα 2, Πίνακας 2) [3]. Ο μοναζίτης είναι ένα μικτό φωσφορικό άλας (Ce, La, Nd, Pr, Th, Y, ...)PO₄, ενώ ο μπαστνεσίτης είναι ένα μικτό ανθρακικό φθοριούχο άλας (Ce, La ..)CO₃F [9]. Η διαφορά τους έγκειται στο ότι ο μοναζίτης περιέχει

επιπρόσθετα 5-10 % ThO₂ και 3% ύτριο [3]. Ο φόβος για τη ραδιενέργεια του θορίου, οδήγησε στη σταδιακή αντικατάσταση του μοναζίτη από το μπαστνεσίτη για την παραγωγή των λανθανιδών, λόγω της χαμηλότερης περιεκτικότητάς του τελευταίου σε θόριο [2]. Η πλειοψηφία των κοιτασμάτων μοναζίτη και μπαστνεσίτη βρίσκεται στο Bayan Obo (Μογγολία, Κίνα) και στο Mountain Pass (Καλιφόρνια, Ηνωμένες Πολιτείες) [6].



(α)



(β)

Εικόνα 2: Τα ορυκτά (α) μοναζίτης και (β) μπαστνεσίτης.

Πίνακας 2: Η αφθονία των λανθανιδών στον φλοιό της Γης και τα πιο κοινά ορυκτά [4].

Ατομικός αριθμός	Στοιχείο	Σύμβολο	Αφθονία (ppm)	Μοναζίτης	Μπαστνεσίτης
57	Λανθάνιο	La	32	20%	33%
58	Δημήτριο	Ce	68	43%	49%
59	Πρασεοδύμιο	Pr	9.5	4.5%	4.3%
60	Νεοδύμιο	Nd	38	16%	12%
61	Προμήθειο	Pm	0	0%	0
62	Σαμάριο	Sm	8	2.5%	0.8%
63	Ευρώπιο	Eu	2	0.1%	0.1%
64	Γαδολίνιο	Gd	8	1.5%	0.2%
65	Τέρβιο	Tb	1	500 p.p.m	160 p.p.m
66	Δυσπρόσιο	Dy	6	0.6%	300 p.p.m
67	Όλμιο	Ho	1.4	50 p.p.m	50 p.p.m
68	Έρβιο	Er	4	0.2%	35 p.p.m
69	Θούλιο	Tm	0.5	200 p.p.m	10 p.p.m
70	Υττέρβιο	Yb	3	0.1%	5 p.p.m
71	Λουτήτιο	Lu	0.5	200 p.p.m	1 p.p.m

Πέραν του μοναζίτη και του μπαστνεσίτη, βασική πηγή λανθανιδών αποτελούν τα παράγωγα των ανθρακικών του ανθρακίτη, ενώ επαρκή ποσότητα Ln περιέχουν και τα

μαγματικά ορυκτά. Ίχνη λανθανιδών απαντώνται στον απατίτη και το βωξίτη, αλλά και στα οξείδια μαγγανίου και τις λάσπες των βαθέων ωκεανών. Τα ιζήματα στον Ειρηνικό Ωκεανό περιέχουν λανθανίδες με τη μορφή φωσφορικών αλάτων.

Σε ό,τι αφορά το σκάνδιο, σπάνια συνυπάρχει στα ίδια ορυκτά με τις άλλες λανθανίδες, εμφανίζοντας πολύ διαφορετική γεωχημική συμπεριφορά στο φλοιό από αυτές. Γενικά, δεν παράγεται από τα κύρια ορυκτά μεταλλεύματα, με εξαίρεση την αιγίρινη που είναι σημαντική πηγή Sc. Το μεγαλύτερο τμήμα αυτού βρίσκεται σε ιχνοποσότητες σε ορυκτά, όπως το κλινοπυροξένιο [6].

1.3. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Το πρώτο βήμα για την απομόνωση των μετάλλων από το μοναζίτη είναι η απομάκρυνση των φωσφορικών και του θορίου. Το μέταλλευμα θερμαίνεται με καυστική σόδα και μετά ψύχεται. Το Na_3PO_4 παραμένει διαλυμένο στο νερό. Τα παραμένοντα εφυδατωμένα οξείδια Th(IV) και Ln(III) θερμαίνονται σε υδατικό διάλυμα HCl . Το ThO_2 δε διαλύεται, αλλά τα οξείδια των Ln(III) δίνουν διάλυμα MCl_3 ($\text{M} = \text{La, Ce...}$) το οποίο στη συνέχεια καθαρίζεται. Ξεκινώντας από το μπαστνεσίτη, γίνεται επεξεργασία του μεταλλεύματος με αραιό HCl οπότε αφαιρείται το CaCO_3 και στη συνέχεια μετατρέπεται σε υδατικό διάλυμα MCl_3 ($\text{M} = \text{La, Ce ...}$) [9].

Ο διαχωρισμός των λανθανιδών από τα υπόλοιπα στοιχεία πραγματοποιείται κατόπιν καταβύθισης με οξαλικά ή φθοριούχα με προσθήκη διαλύματος HNO_3 [10]. Η ομοιότητα του μεγέθους και των ιδιοτήτων των λανθανιδίων κάνει δύσκολο το μεταξύ τους διαχωρισμό [9]. Οι μέθοδοι διαχωρισμού τους είναι ο χημικός διαχωρισμός, η κλασματική κρυστάλλωση, η ιοντοανταλλαγή και η υγρή εκχύλιση με χρήση $(\text{nBuO})_3\text{PO}$ [1,9]. Από αυτές τις μεθόδους, μόνο η εκχύλιση με διαλύτη χρησιμοποιείται σε εμπορική κλίμακα. Ο χημικός διαχωρισμός στηρίζεται στη χρήση σταθερών ασυνήθιστων οξειδωτικών καταστάσεων. Για παράδειγμα, το Eu^{2+} , το μόνο ιόν που η δισθενής οξειδωτική του βαθμίδα προκύπτει με αναγωγή με αμάλαμα ψευδαργύρου, μπορεί να καταβυθιστεί ως EuSO_4 . Από την άλλη πλευρά, η επαναλαμβανόμενη κλασματική κρυστάλλωση με χρήση αλάτων γειτονικών λανθανιδών με ελάχιστα διαφορετικές διαλυτότητες, π.χ. βρωμικά $\text{Ln}(\text{BrO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, θεικοί αιθυλεστέρες και διπλά νιτρικά είναι ένας ενδεικτικός τρόπος παραλαβής καθαρών λανθανιδών [1].

Οι λανθανίδες χωρίζονται η μία από την άλλη με ιονανταλλακτικές ρητίνες. Αρχικά, αφαιρούνται το ευρώπιο και το δημήτριο, το οποίο υφίσταται οξείδωση προς Ce^{IV} και καταβύθιση με ιωδικά με χρήση HNO_3 6 M ή εκχύλιση με οργανικούς διαλύτες. Από την άλλη, το ευρώπιο υπόκειται σε αναγωγή προς Eu^{2+} και καταβυθίζεται ως EuSO_4 [10]. Μια τυπική

κατιονανταλλακτική ρητίνη είναι το σουλφονιωμένο πολυστυρένιο ή το άλας του με Na^+ . Όταν ένα διάλυμα που περιέχει ιόντα Ln^{3+} περνά μέσα από μία στήλη ρητίνης, γίνεται ανταλλαγή των κατιόντων με ιόντα H^+ ή Na^+ . Τα δεσμευμένα στη ρητίνη ιόντα Ln^{3+} αφαιρούνται χρησιμοποιώντας ένα συμπλεκτικό αντιδραστήριο όπως το EDTA^{4-} . Αν μια στήλη στην οποία όλα τα ιόντα Ln^{3+} έχουν απορροφηθεί εκλούεται μαζί με αραιό υδατικό διάλυμα H_4EDTA , και το pH ρυθμίζεται στο 8 χρησιμοποιώντας NH_3 , τότε κατά προτίμηση συμπλοκοποιούνται πρώτα τα ιόντα Lu^{3+} μετά τα ιόντα Yb^{3+} , και ούτω καθεξής. Χρησιμοποιώντας μια μακριά στήλη ιονανταλλαγής, το 99% των καθαρών συστατικών μπορούν να διαχωριστούν [9].

Όσον αφορά στο σκάνδιο, η μέθοδος διαχωρισμού του στηρίζεται στην κατιονανταλλαγή με χρήση οξαλικού οξέος ως διάλυμα έκλουσης, όπου το σκάνδιο διαχωρίζεται από το Y και τα λανθανίδια των ορυκτών [10].

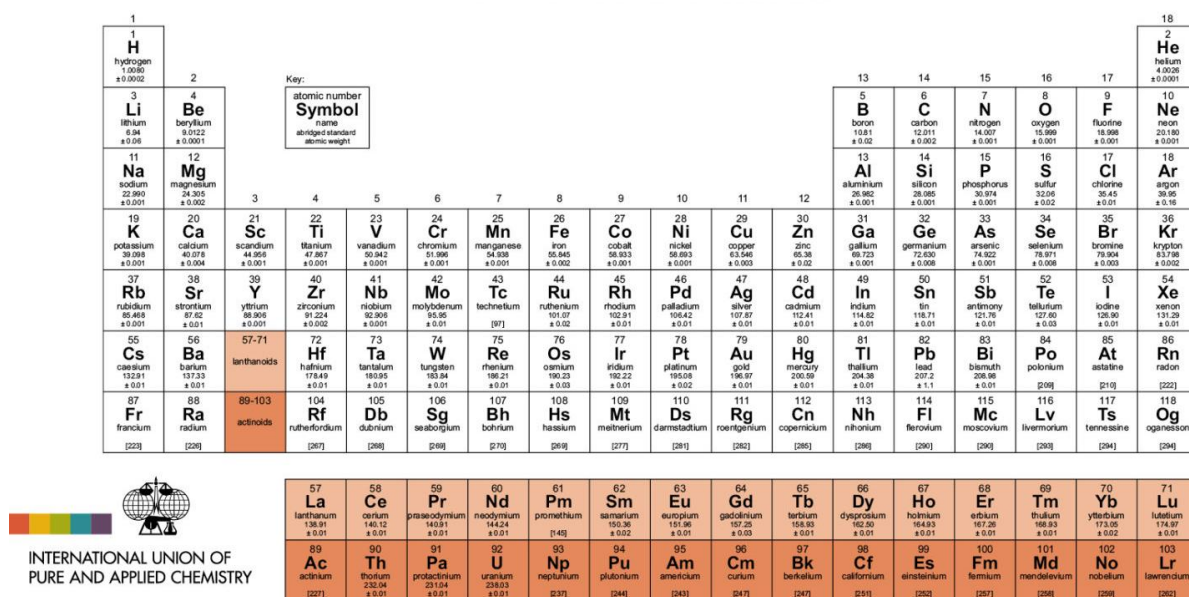
1.4. ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ

Το 1869, κατά την τοποθέτηση των χημικών στοιχείων στον περιοδικό πίνακα από τον Mendeleev, ούτε αυτός, αλλά ούτε και οι διάδοχοί του κατάφεραν να βρουν μια θέση για τα λανθανίδια. Η αδυναμία αυτή οφειλόταν στην ανυπαρξία μιας κοινώς αποδεκτής ατομικής θεωρίας για τη σύγκριση των ομάδων των στοιχείων και την ταξινόμησή τους. Οι λανθανίδες θεωρούνταν «*suī generis*», δηλαδή στοιχεία με ξεχωριστά χαρακτηριστικά που δεν τους επέτρεπαν να ενταχθούν σε κάποια προ υπάρχουσα ομάδα [1].

Η δυσκολία αυτή αντιμετωπίστηκε από τους Moseley και Bohr. Το 1913, ο πρώτος χρησιμοποιώντας φάσματα ακτίνων-X, απέδειξε ότι μεσολαβούν 15 στοιχεία μεταξύ του λανθανίου και του αφνίου (συμπεριλαμβανομένου του λανθανίου) με ατομικούς αριθμούς 57 έως 71 [3]. Λίγο αργότερα, το 1918, ο Niels Bohr συμπέρανε ότι η τέταρτη κβαντική στοιβάδα P δύναται να περιέχει 32 ηλεκτρόνια και ότι τα ηλεκτρόνια σθένους των λανθανιδών κατανέμονται στην 4f υποστοιβάδα [1].

Είναι γεγονός ότι στον περιοδικό πίνακα τα στοιχεία τοποθετούνται κατά αύξοντα ατομικό αριθμό, με τα λανθανίδια να παρεμβαίνουν μεταξύ βαρίου (56) και αφνίου (72) (Εικόνα 3). Στους σύγχρονους περιοδικούς πίνακες μεταξύ των ομάδων IIA και IVB (2 και 4) υπάρχει η ομάδα IIIB (τρία στοιχεία) για λόγους εξοικονόμησης χώρου. Παρατηρείται ότι το La βρίσκεται στην ίδια ομάδα με το Sc, λόγω των παρόμοιων χημικών ιδιοτήτων τους (ατομική ακτίνα, σημείο τήξης) [1].

IUPAC Periodic Table of the Elements



Key: atomic number, Symbol, name, atomic weight

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY

For notes and updates to this table, see www.iupac.org. This version is dated 4 May 2022. Copyright © 2022 IUPAC, the International Union of Pure and Applied Chemistry.

Εικόνα 3: Η θέση των λανθανιδών στον Περιοδικό Πίνακα.

1.5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Μια χαρακτηριστική χημική ιδιότητα των λανθανιδών είναι η υψηλή ηλεκτροθετικότητα τους, που καθιστά τη χημεία τους και κυρίως των ιόντων +3, ιοντική [10]. Πρόκειται για σκληρά οξέα κατά Lewis, μαλακά που σκληραίνουν κατά μήκος της σειράς [3,11]. Τα μέταλλα των λανθανιδών είναι αργυρόλευκα, εκτός από τα Eu και Yb που έχουν ανοιχτό κίτρινο χρώμα. Τα περισσότερα από αυτά εμφανίζονται σε περισσότερες από μία κρυσταλλογραφικές μορφές και η αγωγιμότητά τους είναι αισθητά χαμηλότερη από αυτήν των άλλων μετάλλων [3]. Παρουσιάζουν παρόμοιες φυσικές ιδιότητες σε όλη τη σειρά, με τις αλλαγές να γίνονται αργά και βαθμιαία (Πίνακας 3) [5].

Πίνακας 3: Φυσικές ιδιότητες λανθανιδών [1].

Σύμβολο	Ενέργεια Ιοντισμού (kJ/mol)	Σημείο τήξεως (°C)	Σημείο ζέσεως (°C)
La	538	920	3469
Ce	527	795	3468
Pr	523	935	3127
Nd	529	1024	3027
Pm	536	1042	3000
Sm	543	1072	1900
Eu	546	826	1429
Gd	593	1312	3000
Tb	564	1356	2800

Dy	572	1407	2600
Ho	581	1461	2600
Er	589	1497	2900
Tm	597	1545	1727
Yb	603	824	1427
Lu	523	1652	3327

1.5.1. Οξειδωτικές καταστάσεις

Στην πλειοψηφία τους, τα ιόντα των λανθανιδών βρίσκονται στην οξειδωτική κατάσταση +3 για λόγους σταθερότητας [1]. Βέβαια, κάποια λανθανίδια εμφανίζουν μεταβλητό σθένος και δύνανται να βρίσκονται σε οξειδωτική κατάσταση +2 ή +4, με τα δισθενή και τα τετρασθενή ιόντα εύκολα να οξειδώνονται και να ανάγονται αντίστοιχα σε τρισθενή. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην υψηλή σταθερότητα των κενών, μερικώς και πλήρως συμπληρωμένων τροχιακών τους [10]. Τα Ce(IV) και Tb(IV), για παράδειγμα, οφείλουν την ύπαρξή τους στην σταθερότητα του κενού 4f τροχιακού και του ημισυμπληρωμένου 4f⁷ τροχιακού, αντίστοιχα [3,10]. Παρόμοια, η ύπαρξη του Eu^{II} (4f⁷) και του Yb^{II} (4f¹⁴) οφείλεται στη σταθερότητα που προσφέρουν τα ημισυμπληρωμένα και συμπληρωμένα, αντίστοιχα, f τροχιακά τους [3].

Η επικράτηση της κατάστασης οξείδωσης +3 απορρέει από τις σταθεροποιητικές επιδράσεις που ασκούνται σε διαφορετικά τροχιακά. Κατά τη διαδοχική απομάκρυνση ηλεκτρονίων από ένα ουδέτερο άτομο λανθανίδας, διεισδύουν κατά σειρά τα τροχιακά 4f, 5d και 6s προς τον πυρήνα, μέσω του αδρανούς κέντρου των ηλεκτρονίων. Για το σχηματισμό του ιοντικού φορτίου + 3, αδειάζουν τα τροχιακά 6s και 5d, κάτι το οποίο σταθεροποιεί τα τροχιακά 4f [3].

1.5.2. Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση

Σε ό,τι αφορά την ηλεκτρονιακή διαμόρφωση των στοιχείων των λανθανιδών, αυτή παρουσιάζει διαφοροποιήσεις από αυτήν των d-μετάλλων. Το πρώτο στοιχείο της ομάδας των λανθανιδών έχει στη θεμελιώδη κατάσταση ηλεκτρονιακή δομή εξωτερικής στιβάδας 5d¹6s², καθώς η 5d υποστοιβάδα είναι ενεργειακά χαμηλότερα από την 4f [5]. Επομένως, τα επόμενα 8 κατά σειρά στοιχεία που ακολουθούν το λανθάνιο, αναμένεται να συμπληρώνουν σταδιακά με ηλεκτρόνια τα 5d τροχιακά τους, έχοντας τα στο τέλος ημισυμπληρωμένα [10].

Στην πραγματικότητα, όμως, κάτι τέτοιο δεν παρατηρείται [10]. Από το δημήτριο μέχρι και το ευρώπιο, τα τροχιακά 4f σταθεροποιούνται περισσότερο από τα 5d τροχιακά, με αποτέλεσμα τα ηλεκτρόνιά τους να αρχίζουν να καταλαμβάνουν τα 4f τροχιακά (Πίνακας 4).

Ωστόσο, υπάρχει ασυμφωνία για το αν το Ce είναι $[\text{Xe}]4f^15d^16s^2$ ή $[\text{Xe}]4f^26s^2$. Για το γαδολίνιο που ακολουθεί το ευρώπιο, η σταθερότητα των ημισυμπληρωμένων 4f τροχιακών του οδηγεί στην προσθήκη του επόμενου ηλεκτρονίου στα 5d τροχιακά, αποδίδοντας του τη διαμόρφωση $[\text{Xe}]4f^75d^16s^2$. Το φαινόμενο αυτό έχει μικρή διάρκεια, οπότε συνεχίζεται κανονικά η ανάπτυξη της λανθανιδικής σειράς από το τέρβιο με διαμόρφωση $[\text{Xe}]4f^96s^2$ μέχρι το υττέρβιο, όπου η 4f υποστοιβάδα συμπληρώνεται πλήρως [5]. Με αυτόν τον τρόπο, το τελευταίο λανθανίδιο, το λουτήτιο αποκτά στη θεμελιώδη κατάσταση εξωτερική ηλεκτρονιακή κατανομή $6s^25d^14f^{14}$ [10]. Το ύττριο έχει διαμόρφωση $[\text{Kr}]4d^{15}5s^2$, παρόμοια με αυτήν του λανθανίου [5].

Εφόσον τα La και Lu έχουν ημισυμπληρωμένα τα 5d τροχιακά τους και πλήρως συμπληρωμένα όλα τα υπόλοιπα τροχιακά, θα έπρεπε να αποτελούν στοιχεία του d-τομέα. Ωστόσο, ένας τέτοιος ισχυρισμός δεν είναι ορθός, από την στιγμή που και τα 15 στοιχεία της ομάδας των λανθανιδών μοιράζονται κοινές χημικές και φυσικές ιδιότητες. Για αυτόν το λόγο, όλο το σύνολο των λανθανιδίων θεωρούνται στοιχεία του f-τομέα [10].

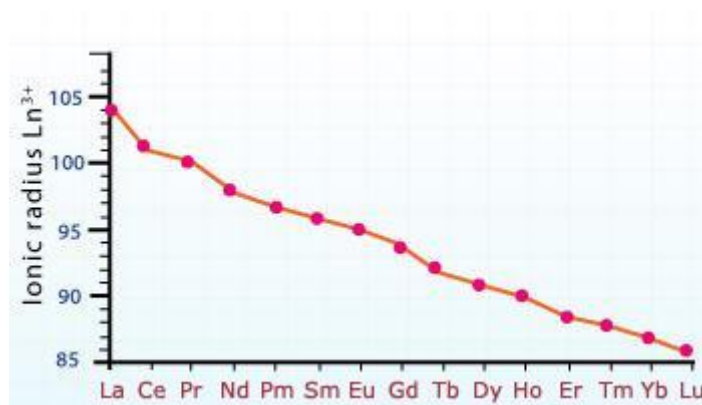
Πίνακας 4: Ηλεκτρονική διαμόρφωση και χαρακτηριστικά λανθανιδών [10].

Z	Όνομα ένωσης	Σύμβολο	Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση [Xe]		Ατομική ακτίνα (pm)	Ιοντική ακτίνα M^{3+} (pm)	E° (V) M^{3+}/M	Χρώμα Ln^{3+}
			Ln	Ln^{3+}				
57	Λανθάνιο	La	$5d^16s^2$	-	187	106	-2.52	Άχρωμο
58	Δημήτριο	Ce	$4f^45d^16s^2$	$4f^1$	183	103	-2.48	Άχρωμο
59	Πρασεοδύμιο	Pr	$4f^36s^2$	$4f^2$	182	101	-2.46	Πράσινο
60	Νεοδύμιο	Nd	$4f^46s^2$	$4f^3$	181	100	-2.43	Λιλά
61	Προμήθειο	Pm	$4f^56s^2$	$4f^4$	-	98	-2.42	Κίτρινο
62	Σαμάριο	Sm	$4f^66s^2$	$4f^5$	179	96	-2.41	Κίτρινο
63	Ευρώπιο	Eu	$4f^76s^2$	$4f^6$	204	95	-2.41	Απαλό ροζ
64	Γαδολίνιο	Gd	$4f^75d^16s^2$	$4f^7$	180	94	-2.40	Άχρωμο
65	Τέρβιο	Tb	$4f^96s^2$	$4f^8$	178	92	-2.39	Απαλό ροζ
66	Δυσπρόσιο	Dy	$4f^{10}6s^2$	$4f^9$	177	91	-2.35	Κίτρινο
67	Όλμιο	Ho	$4f^{11}6s^2$	$4f^{10}$	176	89	-2.32	Κίτρινο
68	Έρβιο	Er	$4f^{12}6s^2$	$4f^{11}$	175	88	-2.30	Ροζ
69	Θούλιο	Tm	$4f^{13}6s^2$	$4f^{12}$	174	87	-2.28	Απαλό πράσινο
70	Υττέρβιο	Yb	$4f^{14}6s^2$	$4f^{13}$	194	86	-2.27	Άχρωμο
71	Λουτήτιο	Lu	$4f^{14}5d^16s^2$	$4f^{14}$	174	85	-2.26	Άχρωμο

1.5.3. Λανθανιδική συστολή

Άλλο ένα κύριο γνώρισμα των λανθανιδών είναι η χαρακτηριστική σταδιακή μείωση των ατομικών και ιοντικών τους ακτίνων κατά μήκος της σειράς με την αύξηση του ατομικού τους αριθμού (Εικόνα 4). Λόγω του σχήματος των f τροχιακών, η θωράκιση των ηλεκτρονίων σθένους από τα εσωτερικά ηλεκτρόνια των 4f τροχιακών για την προστασία από την πυρηνική έλξη δεν είναι αποτελεσματική. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι κατά την αύξηση του ατομικού αριθμού, που συνοδεύεται από την ταυτόχρονη αύξηση του πυρηνικού φορτίου, αυξάνεται η επίδραση του αποτελεσματικού πυρηνικού φορτίου, με αποτέλεσμα ο θετικά φορτισμένος πυρήνας να έχει μεγαλύτερη έλξη προς τα ηλεκτρόνια σθένους. Αυτό έχει ως συνέπεια την ελάττωση του μεγέθους των ατόμων ή των ιόντων από το La προς το Lu. Η βαθμιαία αυτή συρρίκνωση καλείται «λανθανιδική συστολή».

Το φαινόμενο της «λανθανιδικής συστολής» έχει σημαντικές συνέπειες για τη χημεία των λανθανοειδών στοιχείων. Για παράδειγμα, το ύτριο στην τρισθενή ιοντική του μορφή, έχοντας αποκτήσει δομή ευγενούς αερίου, διαθέτει παρόμοια ιοντική ακτίνα με τα Tb^{3+} και Dy^{3+} , ως αποτέλεσμα της λανθανιδικής συστολής. Επιπλέον, η λανθανιδική συστολή καθιστά εφικτό των διαχωρισμό των λανθανιδών, καθώς σε διαφορετική περίπτωση όλες οι λανθανίδες θα είχαν το ίδιο μέγεθος και θα ήταν πολύ δύσκολος ο διαχωρισμός τους. Ακόμα, λόγω της μείωσης του μεγέθους των ιόντων M^{3+} από την λανθανιδική συστολή, παρατηρείται αύξηση του ομοιοπολικού χαρακτήρα του δεσμού $M-OH$ και ως εκ τούτου μειώνεται ο βασικός χαρακτήρας του υδροξειδίου. Το παραπάνω φαινόμενο κάνει τα ατομικά μεγέθη των μεταβατικών στοιχείων της δεύτερης και τρίτης σειράς να είναι σχεδόν παρόμοια. Όσο προχωρούμε προς τα κάτω από τη σειρά 4d στην 5d, το μέγεθος των στοιχείων παραμένει σχεδόν ίδιο, λόγω του ότι τα ηλεκτρόνια 4f των στοιχείων 5d δεν θωρακίζονται αποτελεσματικά [10].



Εικόνα 4: Γραφική παράσταση της μεταβολής της ιοντικής ακτίνας των λανθανιδών κατά μήκος της σειράς.

1.5.4. Φασματοσκοπικές, φωταυγείς και μαγνητικές ιδιότητες

Η πλειοψηφία των λανθανιδών παρουσιάζει αξιοσημείωτες φασματοσκοπικές ιδιότητες. Τα τρισθενή λανθανίδια διαθέτουν ένα ευρύ φάσμα μεταπτώσεων, με αποτέλεσμα τα φάσματά τους να εμφανίζουν ένα μεγάλο αριθμό απορροφήσεων [9]. Τα ηλεκτρόνια 4f, ως εσωτερικά ηλεκτρόνια, προασπίζονται ικανοποιητικά από τις εξωτερικές υποστιβάδες $5s^2$ και $5p^2$, οι οποίες παρεμποδίζουν την επίδραση εξωτερικών δυνάμεων προς αυτά [10]. Αυτό έχει ως συνέπεια αφενός την εξασθένηση των επιδράσεων του περιβάλλοντος και του πεδίου των υποκαταστατών στα 4f ηλεκτρόνια και αφετέρου το σχηματισμό ιδιαίτερα στενών ταινιών απορρόφησης κατά τις f-f μεταπτώσεις [9,10]. Η θέση των φασματικών ταινιών επηρεάζεται λιγότερο από το σχηματισμό του συμπλόκου. Η μικρή ένταση των απορροφήσεων, ως απόρροια των περιορισμένων πιθανοτήτων των f-f μεταπτώσεων, υποδηλώνει μίξη d-f. Οι απορροφήσεις προερχόμενες από τις μεταπτώσεις 4f-5d είναι ευρείες και επηρεάζονται από το περιβάλλον [9].

Οι λανθανίδες αποτελούν εξαιρετικούς παράγοντες φωταύγειας. Κατά την ακτινοβόληση των συμπλόκων Ln^{3+} με υπεριώδες φως, προκαλούνται 4f-4f μεταπτώσεις, με αποτέλεσμα την εκδήλωση φθορισμού. Ειδικότερα, τα ιόντα Ln^{3+} , απορροφώντας την ακτινοβολία, αφού μεταβούν σε μια διεγερμένη κατάσταση, επιστρέφουν στη θεμελιώδη είτε με εκπομπή ενέργειας (φθορισμός) είτε μέσω μιας μη-ακτινοβολούσας οδού [9]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι f-f μεταπτώσεις που είναι υπεύθυνες για τη φωταύγεια είναι απαγορευμένες κατά Laporte και ανέφικτες για f^0 , f^7 (spin-απαγορευμένη) και f^{14} καταστάσεις, κάτι το οποίο έχει ως συνέπεια οι λανθανίδες να απορροφούν ασθενώς [9,11]. Τα ιόντα που είναι σημαντικά από εμπορικής απόψεως για την ιδιότητά τους να φθορίζουν είναι το Eu^{3+} (κόκκινη εκπομπή) και το Tb^{3+} (πράσινη εκπομπή) [9].

Εφόσον, οι f-f ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις είναι απαγορευμένες κα Laporte, η άμεση φωτοδιέγερση των ιόντων λανθανιδών καθίσταται δύσκολη. Μπορεί, ωστόσο, να επιτευχθεί κατόπιν συναρμογής σε αυτά χηλικών οργανικών χρωμοφόρων, όπως αρωματικά καρβοξυλικά οξέα, αρωματικές φαινόλες και ετεροκυκλικές ενώσεις. Τα ligand αυτά απορροφούν το φως και το μεταφέρουν στο λανθανιδικό ιόν μέσω ενός ενδομοριακού μονοπατιού μεταφοράς ενέργειας. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως «φαινόμενο κεραίας» (antenna effect) [12].

Οι λανθανίδες διαθέτουν μαγνητικές ιδιότητες. Τα μαγνητικά χαρακτηριστικά είναι απόρροια του ότι κάθε κινούμενο ηλεκτρόνιο συμπεριφέρεται ως ένας μικρομαγνήτης. Τα στοιχεία των λανθανιδών μπορεί να είναι είτε διαμαγνητικά είτε παραμαγνητικά (έγχρωμα), δηλαδή τα ηλεκτρόνια τους να είναι συζευγμένα ή ασύζευκτα, αντίστοιχα. Διαμαγνητικά ιόντα είναι τα La^{3+} , Lu^{3+} , Yb^{2+} και Ce^{4+} , ενώ όλα τα υπόλοιπα είναι παραμαγνητικά [1].

1.6. ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Οι λανθανίδες είναι πολύ δραστικά μέταλλα. Με εξαίρεση το Yb, η δραστικότητά τους εξαρτάται από το μέγεθος, με το Eu να είναι το πιο δραστικό, δεδομένου ότι έχει τη μεγαλύτερη ακτίνα [3]. Μπορούν να αντιδράσουν με το νερό, αργά εν ψυχρώ ή γρήγορα με θέρμανση, ελευθερώνοντας υδροξείδιο και υδρογόνο [10]. Ακόμα, μαυρίζουν στον αέρα και καίγονται εύκολα σε αέρα ή O_2 , δίνοντας οξείδια τύπου Ln_2O_3 . Εξαίρεση αποτελούν το Ce που αποδίδει CeO_2 , όπως και το πρασεοδύμιο και το τέρβιο, η καύση των οποίων δίνει μη-στοιχειομετρικά προϊόντα, όπως Pr_6O_{11} και Tb_4O_7 , αντίστοιχα [3]. Παράλληλα, κατά την αντίδραση των λανθανιδίων με αλογονίδια, παρουσία θέρμανσης, παράγονται LnX_3 , με εξαίρεση τα Ce, Pr και Tb που δίνουν LnF_4 [3,9]. Η αντίδραση των ίδιων στοιχείων με το υδρογόνο, απελευθερώνει LnH_2 και LnH_3 . Επιπλέον, οι λανθανίδες δύνανται να αντιδράσουν με τα περισσότερα αμέταλλα, παρουσία θέρμανσης, αν και συνήθως ασθενώς. Τέλος, διαλύονται ταχύτατα σε αραιά οξέα, ακόμα και σε κρύες συνθήκες, αποδίδοντας υδατικά διαλύματα αλάτων Ln^{III} [3].

1.7. ΧΗΜΕΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Το μεγάλο μέγεθος των μετάλλων των λανθανιδίων δείχνει ότι αυτά σχηματίζουν κατ'εξοχήν ιοντικούς δεσμούς και ότι αναμένεται μεγάλος αριθμός συναρμογής (> 6) στα σύμπλοκα τους [3]. Η επιλογή μεταξύ διαφορετικών αριθμών συναρμογής και γεωμετριών καθορίζεται τόσο από στερεοχημικά φαινόμενα όσο και από την λανθανιδική συστολή [9,10]. Για παράδειγμα, στα τριχλωρίδια των μετάλλων La έως Ga παρατηρείται αριθμός συναρμογής 9, ενώ αντίθετα τα σύμπλοκα χλωριδίων με μέταλλα Tb έως Lu είναι οκταεδρικά. Υπάρχει μια τάση μείωσης του αριθμού συναρμογής όσο μειώνεται η ιοντική ακτίνα [5].

Τιμές αριθμού συναρμογής ίσες και μικρότερες του 6 είναι ασυνήθιστες και παρατηρούνται μόνο στην περίπτωση ιδιαίτερα ογκωδών ligand. Οι πιο χαρακτηριστικοί αριθμοί συναρμογής των ιόντων λανθανιδίων +3 είναι οι 7, 8 και 9. Τα σύμπλοκα των λανθανιδίων είναι στις περισσότερες περιπτώσεις οκτασυναρμοσμένα ή εννιασυναρμοσμένα, ανάλογα με το μέγεθος του ιόντος λανθανιδίου, ενώ λιγοστά εξασυναρμοσμένα σύμπλοκα έχουν συντεθεί. Οι λανθανίδες στις ενώσεις τους σχηματίζουν τρισδιάστατα πλέγματα, λόγω του ιοντικού χαρακτήρα των δεσμών τους [3]. Τα σχηματιζόμενα κρυσταλλικά σύμπλοκα συγκρατούνται μεταξύ τους με ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις [1,11].

Η στερεοχημεία των συμπλόκων λανθανιδίων διαμορφώνεται από τα εκάστοτε ligand που εισέρχονται στην σφαίρα συναρμογής του μετάλλου [3]. Αυτή συμπληρώνεται κυρίως από πολυδραστικά ligand, με μια ιδιαίτερη προτίμηση στους δότες σκληρών ηλεκτραρνητικών

ατόμων οξυγόνου ή φθόριου [1,11]. Τα λανθανίδια ως ‘σκληρά’ οξέα τείνουν να συμπλοκοποιούνται με ‘σκληρές’ βάσεις – οξυγόνο και φθόριο – περισσότερο από τις ‘μαλακές’ βάσεις που περιέχουν άτομα όπως άζωτο, φωσφόρο, θείο και ιώδιο. Τα ιοντικά σύμπλοκα μπορούν να ανταλλάζουν ligands πολύ γρήγορα [5].

Άλλα ligand που εντάσσονται στα μέταλλα των λανθανιδών είναι τα χηλικά, τα οποία αποδίδουν προϊόντα που μπορούν να απομονωθούν από υδατικό διάλυμα. Μάλιστα, τα χηλικά NO_3^- ή SO_4^{2-} , δύνανται να δώσουν σύμπλοκα με αριθμό συναρμογής μεγαλύτερου του 10 [3]. Στο σύμπλοκο $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$, το Ce γειτονεύει με 12 άτομα οξυγόνου των έξι χηλικών ομάδων NO_3^- [10]. Παράλληλα, το μικρό μόριο του H_2O , επειδή έχει μεγάλη αντοχή, συναρμόζεται στο μέταλλο, χωρίς να είναι γνωστός ο αριθμός των θέσεων συναρμογής που καταλαμβάνει. Αφόρτιστα μονοδραστικά ligand με δότες ατόμων εκτός του O, μπορούν να αποδώσουν σύμπλοκα, μόνο απουσία νερού [3]. Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι τα ηλεκτρόνια των 4f τροχιακών των λανθανιδών δε συμμετέχουν στη δημιουργία δεσμών με τα ligand, λόγω της αποτελεσματικής θωράκισής τους από τα από τα ηλεκτρόνια των 5s και 5p τροχιακών, με αποτέλεσμα η επίδραση από το κρυσταλλικό πεδίο να είναι μικρή [1,11]. (Πίνακας 5)

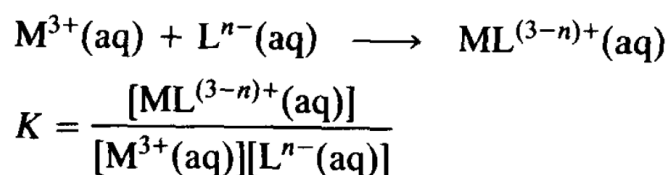
Πίνακας 5: Οξειδωτική βαθμίδα (OB), αριθμός συναρμογής (A) και στερεοχημεία των ενώσεων των λανθανιδίων [3].

OB	AΣ	Στερεοχημεία	Παραδείγματα ενώσεων
2	6	Οκταεδρική	LnZ (Ln = Sm, Eu, Yb / Z = S, Se, Te)
	8	Κυβική	LnF_2 (Ln = Sm, Eu, Yb)
3	3	Πυραμιδική	$[\text{Ln}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3]$ (Ln = Nd, Eu, Yb)
	4	Τετραεδρική	$[\text{Lu}(2,6\text{-dimethylphenyl})_4]^+$
		Παραμορφωμένη τετραεδρική	$[\text{Ln}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3(\text{OPPh}_3)]$ (Ln = Eu, Lu)
	6	Οκταεδρική	$[\text{LnX}_6]^{3-}$ (X = Cl, Br) LnCl_3 (Ln = Dy-Lu)
	7	Μονοεπιστεγασμένη τριγωνική πρισματική	$[\text{Dy}(\text{dpm})_3(\text{H}_2\text{O})]$
		Μονοεπιστεγασμένη οκταεδρική	$[\text{Ho}\{\text{PhC}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{Ph}\}_3(\text{H}_2\text{O})]$
	8	Δωδεκαεδρική	$[\text{Ho}(\text{tropolonate})_4]^+$
		Τετραγωνική αντιπρισματική	$[\text{Eu}(\text{acac})_3(\text{phen})]$
		Διεπιστεγασμένη τριγωνική πρισματική	LnF_3 (Ln = Sm-Lu)
	9	Τριεπιστεγασμένη τριγωνική πρισματική	$[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ $[\text{Eu}(\text{terpy})_3]^{3+}$

		Μονοεπιστεγασμένη τετραγωνική αντιπρισματική	$[\text{Pr}(\text{terpy})\text{Cl}_3(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
		Διεπιστεγασμένη δωδεκαεδρική	$[\text{Ln}(\text{NO}_3)_5]^{2-}$ (Ln = Ce, Eu)
	12	Εικοσαεδρική	$[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{3-}$
4	6	Οκταεδρική	$[\text{CeCl}_6]^{2-}$
	8	Κυβική	LnO_2 (Ln = Ce, Pr, Tb)
		Τετραγωνική αντιπρισματική	$[\text{Ce}(\text{acac})_4]$, LnF_4 (Ln = Ce, Pr, Tb)
	10	Σύνθετη	$[\text{Ce}(\text{NO}_3)_4(\text{OPPh}_3)_2]$
	12	Εικοσαεδρική	$[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$

1.8. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Η σταθερά σχηματισμού (σταθερότητας), K της αντίδρασης συμπλοκοποίησης μεταξύ ενός λανθανιδικού ιόντος M^{3+} και ενός ligand L^{n-} , διαμορφώνεται ως εξής (Εξίσωση 1):



Εξίσωση 1: Σταθερά σχηματισμού K της αντίδρασης συμπλοκοποίησης.

Πίνακας 6: Σταθερές σχηματισμού ($\log K_1$) για λανθανιδικά (3+) και άλλα κατιόντα στους 25°C.

	La^{3+}	Lu^{3+}	Y^{3+}	Sc^{3+}	Fe^{3+}	Cu^{2+}	Ca^{2+}	U^{4+}	UO_2^{2+}	Th^{4+}
F⁻ (1M)	2.67	3.61	3.60	6.2*	5.2	0.9	0.6	7.78	4.54	7.46
Cl⁻ (1M)	-0.1	-0.4	-0.1	0	0.63	-0.06	-	0.30	-0.10	0.18
Br⁻ (1M)	-0.2	-	-0.15	-0.07	-0.2	-0.5*	-0.11	0.18	-0.3	-0.13*
NO₃⁻ (1M)	0.1	-0.2	-	0.3	-0.5	-0.01	-0.06	0.28	-0.3	0.67*
OH⁻ (0.5M)	4.7	5.8	5.4	9.3*	11.0*	6.3*	1.3*	12.2	8.0*	9.6*
acac⁻ (0.1M)	4.94	6.15	5.89	8	10	8.16	-	-	-	8
EDTA⁴⁻ (0.1M)	15.46	19.8	18.1	23.1	25.0	18.7	10.6	25.7	7.4	25.3
DTPA⁵⁻ (0.1M)	19.5	22.4	22.1	24.2	28	21.4	10.8	-	-	28.8
CH₃COO⁻ (0.1M)	1.82	1.85	1.68	-	3.38	1.83	0.5*	-	2.61	3.89*

*Τα δεδομένα προέρχονται από διαλύματα με ελαφρώς διαφορετική ιοντική ισχύ.

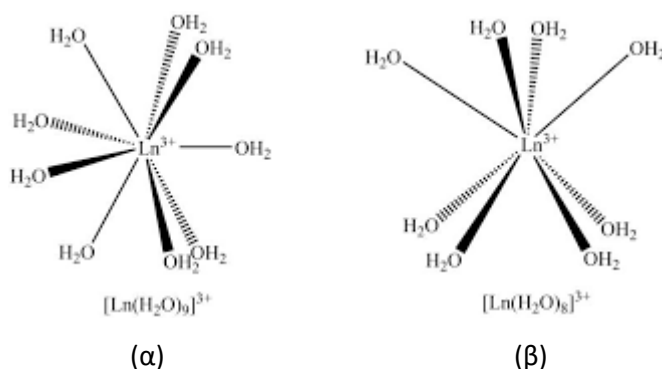
Οι τιμές της K_1 για το λουτήτιο ξεπερνούν αυτές του λανθανίου, κάτι το οποίο εξηγείται από την ηλεκτροστατική θεώρηση, αφού το μικρότερο ιόν έχει μεγαλύτερη πυκνότητα φορτίου. Ομοίως, το πολύ μικρό σκάνδιο έχει μεγαλύτερες τιμές K_1 , όπως και τα Fe^{3+} , Th^{4+} και U^{4+} . Από την άλλη πλευρά, το Ca^{2+} , ένα ιόν παρόμοιου μεγέθους, αλλά μικρότερου φορτίου από τα λανθανίδια, σχηματίζει λιγότερο σταθερά σύμπλοκα (Πίνακας 6).

Τα λανθανίδια, ως σκληρά οξέα, δημιουργούν σταθερότερα σύμπλοκα με τα φθοριούχα από ό,τι με τα χλωριούχα και τα βρωμιούχα. Η συναρμογή πολυδραστικών ligand δίνει ιδιαίτερα σταθερά σύμπλοκα (το χηλικό φαινόμενο), το οποίο οφείλεται στην ευνοϊκή μεταβολή της εντροπίας [5].

1.9. ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

1.9.1. Υδατο-σύμπλοκα

Τα υδατο-σύμπλοκα των τρισθενών λανθανιδών είναι συνήθως οκτασυναρμοσμένα ή εννιασυναρμοσμένα, λόγω του μεγάλου μεγέθους των ιόντων. Έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση της ιοντικής ακτίνας των λανθανιδών κατά μήκος της σειράς, λόγω της λανθανιδικής συστολής, συνεπάγεται τη μείωση του αριθμού των συναρμοζόμενων ligand H_2O από 9 σε 8. Τα σύμπλοκα $[Ln(H_2O)_9]^{3+}$ έχουν τριεπισταγμένη τριγωνική πρισματική γεωμετρία (π.χ. $[Nd(H_2O)_9]^{3+}$) (Εικόνα 5), σε αντίθεση με τα $[Ln(H_2O)_8]^{3+}$ που είναι τετραγωνικής αντιπρισματικής δομής $[Lu(H_2O)_8]^{3+}$.



Εικόνα 5: Δομή συμπλόκων (α) $[Ln(H_2O)_9]^{3+}$ και (β) $[Ln(H_2O)_8]^{3+}$.

Σε ό,τι αφορά στα εφυδατωμένα άλατα των λανθανιδίων, τα $LnCl_3 \cdot 6H_2O$ περιέχουν τα ιόντα $LnCl_2(H_2O)_6^+$ οκτασυναρμοσμένης τετραγωνικής αντιπρισματικής γεωμετρίας, ενώ τα $LnCl_3 \cdot 7H_2O$ έχουν διμερείς μονάδες $(H_2O)_7LnCl_2Ln(H_2O)_7^{4+}$ με εννεασυναρμοσμένα μέταλλα La – Pr. Παρόμοια δομή παρουσιάζουν και τα $LnBr_3 \cdot 6H_2O$.

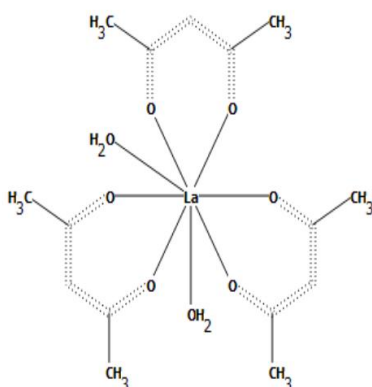
Τα θειοκυανιούχα σύμπλοκα $Ln(NCS)_3(H_2O)_7$ των La – Nd και $Ln(NCS)_3(H_2O)_6$ των Sm – Lu έχουν αριθμούς συναρμογής 9 (3N και 6O) και 8 (3N και 5O), αντίστοιχα. Αντίθετα, τα νιτρικά σύμπλοκα $[Ln(NO_3)_3(H_2O)_6]$ των La και Ce και τα $[Ln(NO_3)_3(H_2O)_5]$ των Pr–Lu είναι δεκασυναρμοσμένα και εντεκασυναρμοσμένα με διδραστικά χηλικά νιτρικά ιόντα [13].

1.9.2. Σύμπλοκα καρβοξυλικών οξέων

Η αντίδραση των οξειδίων των λανθανιδίων με θερμό οξικό οξύ καταλήγει στην παραγωγή ένυδρων οξικών λανθανιδίων $\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Συνήθως, το x είναι 4 για τις ελαφριές λανθανίδες και 1.5 για τις υπόλοιπες. Το $\text{Er}(\text{OOCCH}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ είναι διμερές με $\text{AS} = 9$, ενώ το $\text{Ce}(\text{OOCCH}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ έχει πολυμερή δομή με $\text{AS} = 9$. Ακόμα, το $\text{Y}(\text{HCOO})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ αποτελείται από ένα τρισδιάστατο πλέγμα με οκτασυναρμοσμένα άτομα Y και έξι διαφορετικά μυρμηκικά ligand. Το $\text{Pr}(\text{CF}_3\text{COO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ έχει τέσσερα γεφυρωμένα και ένα τερματικό τριφθοροξικό ligand και τρία ύδατο-ligand στη σφαίρα συναρμογής του κάθε Pr [5].

1.9.3. Β-δικετονάτο σύμπλοκα

Αν και τα μέταλλα μετάπτωσης σχηματίζουν οκταεδρικά β-δικετονάτο σύμπλοκα τύπου $\text{M}(\text{acac})_3$, τα δικετονάτο σύμπλοκα των λανθανιδίων είναι σπάνια εξασυναρμοσμένα. Πιο συγκεκριμένα, τα $[\text{Ln}(\text{acac})_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Ho}, \text{Y}$) είναι όλα οκτασυναρμοσμένα (Εικόνα 6), ενώ το $[\text{Y}(\text{acac})_3(\text{H}_2\text{O})]$ είναι επτασυναρμοσμένο. Τα ligand H_2O είναι ισχυρά συνδεδεμένα στο μέταλλο και τα σύμπλοκα διασπώνται με θέρμανση [5].



Εικόνα 6: Δομή συμπλόκου $[\text{La}(\text{acac})_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ [14].

1.10. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Οι βιολογικές ιδιότητες των ιόντων λανθανιδίων(III) προέρχονται από την ομοιότητά τους με τα ιόντα ασβεστίου. Αυτό αποτέλεσε την κινητήρια δύναμη για την έναρξη των μελετών σχετικά με την πιθανή χρήση τους στην ιατρική. Μάλιστα, μια από τις πρώτες θεραπευτικές εφαρμογές των λανθανιδικών ιόντων ήταν η χρήση οξαλοξικού δημητρίου ως αντιεμετικός παράγοντας. Ιόντα λανθανιδίων(III) με τη μορφή συμπλόκων χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τη θεραπεία εγκευμάτων. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα χρησιμοποιήθηκαν άλατα ιόντων λανθανιδίων για τη θεραπεία της φυματίωσης. Αργότερα, βρέθηκε ότι υπάρχουν ενώσεις λανθανιδικών ιόντων που διαθέτουν αντιθρομβωτική δράση, χωρίς όμως να μπορούν να αξιοποιηθούν, λόγω

των παρενεργειών τους. Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι το χλωριούχο λανθάνιο μειώνει την υπερβολική εναπόθεση ασβεστίου, καθυστερώντας το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα, το ανθρακικό λανθάνιο έχει χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας δέσμευσης φωσφορικών αλάτων στη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μάλιστα είναι εγκεκριμένο τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη [15].

1.11. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Τα στοιχεία των λανθανιδών εμφανίζουν παρόμοια τοξικότητα, η οποία διαφοροποιείται στις ενώσεις τους. Όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την τοξικοκινητική, δηλαδή την απορροφητικότητα και την τοξικότητα των λανθανιδών, αντλήθηκαν μετά από μελέτη των διαλυτών αλάτων τους. Σε μία μελέτη εξ αυτών, φάνηκε ότι στα ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε ο παράγοντας χηλικοποίησης DTPA μία με δύο μέρες μετά την δια του στόματος χορήγηση χλωριούχου δημητρίου, το ποσοστό κατακράτησης του διαλυτού δημητρίου μειώθηκε από 40% σε 2%.

Ασφαλώς, κάθε τύπος λανθανίδας έχει διαφορετική ταχύτητα κατανομής και απέκκρισης στα διάφορα όργανα. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι οι ενδοφλεβίως εγχυόμενες χηλικές λανθανίδες συσσωρεύονται προσωρινά στους νεφρούς, ενώ το μεγαλύτερο κομμάτι των ενέσιμων χηλικών λανθανιδών αποβάλλεται στα ούρα. Αντίθετα, τα διαλυτά άλατα λανθανιδών εισέρχονται στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα, όπου στην συνέχεια το μεγαλύτερο μέρος αυτών μεταφέρεται και συγκεντρώνεται στο ήπαρ και την σπλήνα, με αποτέλεσμα την ηπατική ανεπάρκεια. Από την άλλη πλευρά, με βάση *in vitro* μελέτες βιοπροσβασιμότητας που πραγματοποιήθηκαν, διαπιστώθηκε ότι οι αδιάλυτες ενώσεις των λανθανιδών, όπως τα οξείδια και τα ανθρακικά, έχουν ιδιαίτερα χαμηλή γαστρεντερική βιοπροσβασιμότητα της τάξεως του 6% (η ποσότητα μιας λαμβανόμενης θρεπτικής ουσίας που είναι διαθέσιμη για απορρόφηση στο έντερο μετά την πέψη).

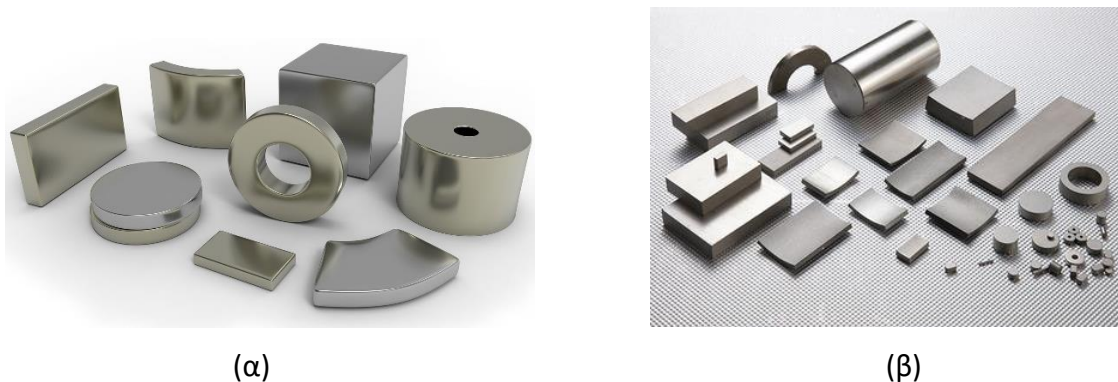
Σε ό,τι αφορά το μηχανισμό τοξικότητας αυτός διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος της ένωσης λανθανίδας. Τα διαλυτά άλατα λανθανιδών (π.χ. χλωρίδια, νιτρικά, και οξικά) προκαλούν σοβαρό ερεθισμό στο δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους, κατόπιν σωματικής επαφής με αυτά. Ο ερεθισμός φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της έκθεσης στο ανιόν (π.χ. νιτρικά) του διαλυτού άλατος και όχι στο κατιόν της λανθανίδας. Η πρόσληψη δια στόματος διαλυτών ενώσεων λανθανιδών επιφέρει τη διήθηση ηωσινόφιλων του υποβλεννογόνιου χιτώνα, την υπερκεράτωση του στομάχου και γαστρικές αιμορραγίες. Και σε αυτήν την περίπτωση, οι

επιπτώσεις αυτές οφείλονται στο ανιόν του άλατος και ειδικότερα στις όξινες συνθήκες που αυτό διαμορφώνει.

Ιστορικά, τα στοιχεία των λανθανιδών θεωρούνται μέταλλα χαμηλής τοξικότητας και ως εκ τούτου δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς από τοξικολογική πλευρά. Τυχόν ερευνητικά δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί, προέρχονται κυρίως από οξείες και χρόνιες μελέτες σε ζώα. Παρά την εκτεταμένη βιομηχανική χρήση των λανθανιδών, σπάνια η ανθρώπινη έκθεση σε αυτές έχει οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα και επομένως ελάχιστα περιστατικά ανθρώπινης τοξικότητας έχουν καταγραφεί [8].

1.12. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Η βιομηχανική εφαρμογή των REE ξεκίνησε στα τέλη του 19^{ου} αιώνα με τη χρήση οξειδίων του θορίου και του δημητρίου σε αέριους μανδύες για τεχνητό φωτισμό [2]. Μέχρι τη δεκαετία του 1940, μικρές ποσότητες λανθανιδών αποτελούσαν υλικό ειδικών γυαλιών για τον έλεγχο της απορρόφησης σε συγκεκριμένα μήκη κύματος. Κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου (1939-1945), δημιουργήθηκαν κράματα μαγνησίου με λανθανίδες, τα οποία αποτέλεσαν αεροναυτικά συστατικά [3]. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, αξιοποιήθηκε το κράμα σιδήρου-δημητρίου στους πυριτόλιθους αναπτήρων [2]. Τα τελευταία χρόνια, οι σύνθετες ηλεκτρονικές διαμορφώσεις και οι χημικές ιδιότητες των λανθανιδών επιτρέπουν την αξιοποίησή τους σε σύγχρονα τεχνολογικά μέσα και εφαρμογές [6,7]. Ειδικότερα, στην παραγωγή μπαταριών χρησιμοποιούνται το λανθάνιο και το δημήτριο, ενώ υπάρχουν μαγνήτες κατασκευασμένοι από νεοδύμιο, οι λεγόμενοι NdFeB (Εικόνα 7), με μικρές ποσότητες πραιοδυμίου, δυσπροσίου και τερβίου [16]. Οι μαγνήτες αυτοί χρησιμοποιούνται ευρέως σε ανεμογεννήτριες, κινητήρες άμεσης μετάδοσης ηλεκτρικών οχημάτων, εργοστασιακά μηχανήματα, δίσκους υπολογιστών κ.α. και αντικατέστησαν τους μαγνήτες SmCo (Εικόνα 7) που κατασκευάζονταν από σαμάριο [6].



Εικόνα 7: Μαγνήτες (α) SmCo και (β) NdFeB.

Άλλα προηγμένα υλικά στα οποία συναντώνται λανθανίδες είναι τα λέιζερ και τα έγχρωμα γυαλιά. Πιο συγκεκριμένα, το νεοδύμιο, το έρβιο και το υτέρβιο αποτελούν στοιχεία κατασκευής λέιζερ (Εικόνα 8), ενώ στην παραγωγή έγχρωμων γυαλιών συχνά χρησιμοποιείται το νεοδύμιο [17]. Τα στοιχεία των λανθανιδών αξιοποιούνται επίσης στα κεραμικά, με το πρασεοδύμιο, το νεοδύμιο και το δημήτριο με τη μορφή οξειδίων να χρησιμοποιούνται για το χρωματισμό τους [18].



Εικόνα 8: Λέιζερ νεοδυμίου (YAG Laser).

Στην βιομηχανία χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον λανθανίδες με τη μορφή ενώσεων (π.χ. οξείδια), παρά ως καθαρά στοιχεία, με τις περισσότερες από αυτές να περιέχουν δημήτριο ή μείγματα λανθανιδίων [8]. Στην παραγωγή των πυριτόλιθων των αναπτήρων χρησιμοποιείται ένα μίγμα λανθανιδών αποτελούμενο από 50% δημήτριο, 25% λανθάνιο και μικρότερες ποσότητες νεοδυμίου και πρασεοδυμίου [19]. Ακόμα, το δημήτριο και το λανθάνιο παίζουν ρόλο στην κατάλυση σημαντικών βιομηχανικών διεργασιών, όπως στην παραγωγή πετροχημικών και την καταλυτική πυρόλυση για τη διύλιση του πετρελαίου [2,6]. Παράλληλα, η ικανότητα φθορισμού των Gd, Lu, Eu, Er και Tb τα καθιστά χρήσιμα στις οθόνες, τα φώτα και την έγχρωμη τηλεόραση [5,6]. Τα Lu, Eu και Tb χρησιμοποιούνται επίσης και σε υπεραγωγούς υψηλών θερμοκρασιών [8].

Από την οπτική της βιοχημείας, οι λανθανίδες θεωρούνται εξαιρετικοί καταλύτες. Η άποψη αυτή έρχεται σε αντίθεση με την παλαιότερη αντίληψη που θεωρούσε τις λανθανίδες βιολογικά ανενεργές, λόγω της χαμηλής διαλυτότητάς τους και ως εκ τούτου της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς τους [7]. Ακόμα, τόσο τα ελεύθερα ιόντα λανθανιδών και τα μεταλλικά τους σύμπλοκα όσο και τα οξείδια των μετάλλων έχουν δράση νουκλεάσης, συμβάλλοντας στην διάσπαση των νουκλεϊκών οξέων. Επιπλέον, οι λανθανίδες έχουν αξιοποιηθεί ως ανιχνευτές της δομής και του μηχανισμού δράσης των ριβοενζύμων [20].

Ενώσεις λανθανιδών βρίσκουν εφαρμογή και στην ιατρική [8]. Ειδικότερα, παραμαγνητικά σύμπλοκα των λανθανιδίων χρησιμοποιούνται ευρέως στη μαγνητική

τομογραφία (MRI) ως σκιαγραφικά μέσα με σκοπό την ενίσχυση της αντίθεσης μεταξύ του πάσχοντος και του φυσιολογικού ιστού, μέσω σύμπτυξης του διαμήκους και εγκάρσιου χρόνου χαλάρωσης του όγκου του νερού. Τα σύμπλοκα του Gd(III) είναι από τις πιο διαδεδομένες σκιαγραφικές ενώσεις, λόγω των επτά μονήρων f-ηλεκτρονίων που διαθέτουν και του μεγάλου χρόνου ηλεκτρονικής χαλάρωσης [11]. Για παράδειγμα, το γαδολίνιο διαιθυλενο-τριαμινο-πενταοξικό οξύ (DTPA) αποτελεί ενδοφλέβιο σκιαγραφικό στην μαγνητική τομογραφία [8].

2. ΕΡΒΙΟ

2.1. ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΕΡΒΙΟΥ

Το έρβιο εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην ύττρια του ορυκτού γαδολινίτη, κατά την εξόρυξή του στο χωριό Ytterby της Σουηδίας, από το οποίο έλαβε και το όνομα του. Το έρβιο, με τη μορφή οξειδίου, ήταν ένα από τα πρώτα στοιχεία σπάνιων γαιών που ανακαλύφθηκαν [4]. Το 1843 στη Στοκχόλμη της Σουηδίας, ο Carl Gustav Mosander χώρισε την «ύττρια» σε τρία κλάσματα οξειδίων που τα ονόμασε ύττρια (οξύδιο του υτρίου), έρβια (οξύδιο του ερβίου) χρώματος ροζ και τερβία (οξύδιο του τερβίου) κίτρινου χρώματος [9]. Αρχικά, ο Mosander ονόμασε αντίστροφα τα δύο τελευταία οξείδια, αλλά αργότερα εργάτες που επιβεβαίωσαν την ανακάλυψή του τα μπερδέψαν και τους έδωσαν τα ονόματα με τα οποία τα γνωρίζουμε σήμερα [4].

Από το 1860 και μετά, η έρβια αποδείχθηκε ότι αποτελείται από πέντε οξείδια, γνωστά ως έρβια, σκάνδια, όλμια, θούλια και υττέρβια [9]. Το 1878 ο Ελβετός χημικός Jean-Charles Galissard de Marignac, εξήγαγε από το οξύδιο του ερβίου το οξύδιο του υττερβίου. Την ίδια χρονιά, ο Cleve μελετώντας πολύ προσεκτικά το υπολειπόμενο έρβιο από την αφαίρεση του υττέρβιου, διαπίστωσε την ύπαρξη του ολμίου, προχωρώντας στην απομόνωσή του. Έναν χρόνο αργότερα, το 1879, επετεύχθη ο διαχωρισμός του θουλίου από το έρβιο και του σκανδίου από το υττέρβιο. Το 1907 το έρβιο απέδωσε το λουτήτιο [4].

Μέχρι το 1905, οι Urbain και ο James κατόρθωσαν ανεξάρτητα να απομονώσουν αρκετά καθαρό Er_2O_3 [9]. Το πρώτο δείγμα καθαρού μετάλλου ερβίου παρήχθη το 1934, όταν οι Klemm και Bommer ανήγαγαν το καθαρό άνυδρο χλωριούχο έρβιο με ατμούς καλίου [4,9].

2.2. ΤΟ ΕΡΒΙΟ ΣΤΗΝ ΦΥΣΗ

Το έρβιο εντοπίζεται σε ορυκτά, όπου συνυπάρχει με άλλα στοιχεία σπάνιων γαιών [4]. Οι σημαντικότερες πηγές ερβίου είναι ο μοναζίτης, ο μπαστνεσίτης, ο λατερίτης, το ξενότιμο και ο ευξενίτης (Εικόνα 9) [4,7]. Αν και το έρβιο δεν είναι το κύριο συστατικό κανενός από τα μεταλλεύματα, υπάρχει σε εκχυλίσιμες ποσότητες. Καλύτερες πηγές του είναι το ξενότιμο (κυρίως φωσφορικό ύτριο) και ο ευξενίτης (σύνθετο μέταλλευμα πολλών μετάλλων), με τις κύριες περιοχές εξόρυξης να είναι η Κίνα και οι ΗΠΑ [4]. Το έρβιο εμφανίζεται επίσης στα προϊόντα της πυρηνικής σχάσης [7].



Εικόνα 9: Τα ορυκτά ξενότιμο (αριστερά) και ευξενίτης (δεξιά).

Το έρβιο είναι ένα από τα πιο άφθονα στοιχεία σπάνιων γαιών. Η περιεκτικότητά του στο φλοιό της Γης αγγίζει τα 4 ppm, καθιστώντας το 44^ο πιο άφθονο στοιχείο. Μάλιστα, η αφθονία του φτάνει την αντίστοιχη του τανταλίου και του βολφραμίου, ενώ είναι διπλάσια από αυτή του κασσίτερου. Στο έδαφος, η ποσότητα του ερβίου προσεγγίζει τα 1.6 ppm, ενώ στο θαλασσίνο νερό τα 0.8 ppt. Στην ατμόσφαιρα η συγκέντρωσή του είναι πρακτικά μηδενική. Αξίζει να σημειωθεί ότι το έρβιο δεν αποτελεί περιβαλλοντική απειλή για τα φυτά ή τα ζώα [4].

Το έρβιο που απαντάται στη φύση είναι ένα μείγμα έξι ισοτόπων, τα οποία είναι όλα σταθερά [9]. Το έρβιο-166 αποτελεί το 33,5%, το έρβιο-168 το 27% και το έρβιο-167 το 23%, το έρβιο-162 το 0,1%, το έρβιο-164 1,5% και το έρβιο-170 το 15%, κανένα εκ των οποίων δεν είναι ραδιενεργό [4]. Η μάζα τους κυμαίνεται από 142 έως 177. Επιπλέον, αναγνωρίζονται και 27 ραδιενεργά ισότοπα του ερβίου, τα οποία είναι σχετικά ασταθή: ο χρόνος ημιζωής τους κυμαίνεται από 1 δευτερόλεπτο (έρβιο-145) έως 9,4 ημέρες (έρβιο-169) [7,9].

Το έρβιο βρίσκεται σε μικρές ποσότητες στον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς να διαθέτει ουσιαστικό βιολογικό ρόλο. Φαίνεται, όμως, ότι τα άλατα του ενεργοποιούν το μεταβολισμό. Υψηλότερα επίπεδα του ανιχνεύονται στα οστά, ενώ μικρότερες ποσότητες εντοπίζονται στο ήπαρ και τα νεφρά.

Η ποσότητα του ερβίου σε έναν μέσο ενήλικα δεν είναι γνωστή και δεν έχει ακολουθηθεί διατροφή για περιεκτικότητα σε έρβιο. Έτσι, δεν έχουν γνωστοποιηθεί τα ακριβή όρια λαμβανόμενης ποσότητας, αλλά είναι πιθανώς μόνο ένα χιλιοστόγραμμα περίπου ετησίως. Το έρβιο δεν προσλαμβάνεται από τις ρίζες των φυτών και έτσι μικρό ποσοστό εισέρχεται στην κύρια τροφική αλυσίδα. Η κατάποση του μπορεί να προκαλέσει ήπια τοξικότητα στον οργανισμό, αλλά τα αδιάλυτα άλατα του είναι εντελώς μη-τοξικά [4].

2.3. ΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το έρβιο αποτελεί χημικό στοιχείο της σειράς λανθανιδών του περιοδικού πίνακα, η οποία περιέχει τα μέταλλα La μέχρι Lu με ατομικούς αριθμούς 57-71 [4]. Πρόκειται για ένα μαλακό και εύπλαστο μέταλλο, που διαθέτει μια λαμπερή ασημί μεταλλική λάμψη [9]. Εμφανίζει πολύ ισχυρές παραμαγνητικές ιδιότητες πάνω από τους 85 K ($-188\text{ }^{\circ}\text{C}$ ή $-307\text{ }^{\circ}\text{F}$), ενώ μεταξύ 85 K και 20 K ($-253\text{ }^{\circ}\text{C}$ ή $-424\text{ }^{\circ}\text{F}$) το μέταλλο είναι αντισιδηρομαγνητικό. Κάτω από τους 20 K είναι διατεταγμένο σε μια κωνική σιδηρομαγνητική δομή [7].

Όπως και σε άλλα μέταλλα σπάνιων γαιών, οι ιδιοτήτές του εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από τις προσμίξεις που εμπεριέχει [9]. Το έρβιο συμπεριφέρεται ως τυπικό στοιχείο σπανίων γαιών, σχηματίζοντας ενώσεις στις οποίες η κατάσταση οξειδωσής του είναι +3, όπως το οξειδίο Er_2O_3 . Το ιόν Er^{3+} είναι ροζ σε διάλυμα [7]. Το μέταλλο είναι αρκετά σταθερό στον αέρα και δεν οξειδώνεται τόσο γρήγορα όσο άλλα στοιχεία σπάνιων γαιών [9]. Αντιδρά αργά με το οξυγόνο και το νερό, ενώ διαλύεται γρήγορα σε αραιωμένα οξέα, εκτός από το υδροφθορικό οξύ (HF) λόγω του σχηματισμού του προστατευτικού στρώματος φθορίου (ErF_3) στην επιφάνεια του μετάλλου [4,7].

Η παγκόσμια παραγωγή ερβίου είναι 500 τόνοι ετησίως, κυρίως με τη μορφή οξειδίου του ερβίου. Το έρβιο παράγεται με θέρμανση χλωριούχου ερβίου με ασβέστιο υπό κενό και διατίθεται ως πλινθώματα, σβώλοι ή σκόνη [4]. Το ίδιο το μέταλλο παρασκευάζεται επίσης με μεταλλοθερμική αναγωγή του άνυδρου φθορίου με ασβέστιο. Ο εμπορικός καθαρισμός επιτυγχάνεται με μεθόδους εκχύλισης υγρού-υγρού και ιοντοανταλλαγής. Μόνο μία αλλοτροπική (δομική) μορφή είναι γνωστή για το έρβιο. Το στοιχείο υιοθετεί μια κλειστή εξαγωνική δομή με $a = 3,5592\text{ }\text{\AA}$ και $c = 5,5850\text{ }\text{\AA}$ σε θερμοκρασία δωματίου [7].

Πίνακας 7: Χημικές και Φυσικές ιδιότητες ερβίου [21].

Χημικός συμβολισμός	Er
Ατομικός αριθμός	68
Ατομικό βάρος	167.259
Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση	$[\text{Xe}]4f^{12}6s^2$
Ηλεκτραρνητικότητα	1.24
Ατομική ακτίνα	226 pm
Οξειδωτική κατάσταση	+3
Ιοντική ακτίνα	89 pm
Ενέργεια 1 ^{ου} Ιοντισμού	589 kJ/mol

Σημείο τήξεως	1529 °C
Σημείο ζέσεως	2868 °C
Πυκνότητα	9.07 g/cm ³
Οξείδιο	Er ₂ O ₃

2.4. ΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

■ Αντίδραση ερβίου με οξυγόνο

Το έρβιο αμαυρώνεται αργά και καίγεται εύκολα στον αέρα, σχηματίζοντας οξείδιο του ερβίου (III), Er₂O₃.



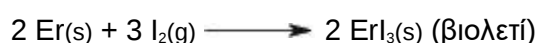
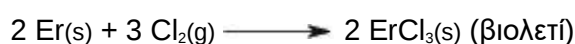
■ Αντίδραση ερβίου με νερό

Το έρβιο αντιδρά αργά με κρύο νερό και γρήγορα με ζεστό νερό, απελευθερώνοντας υδροξείδιο του ερβίου (Er(OH)₃) και αέριο υδρογόνο (H₂).



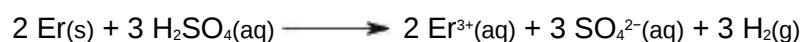
■ Αντίδραση ερβίου με αλογόνα

Το έρβιο αντιδρά με τα αλογόνα, δίνοντας τα αντίστοιχα αλογονίδια ερβίου(III).



■ Αντίδραση ερβίου με οξέα

Το έρβιο διαλύεται εύκολα σε αραιό θεικό οξύ, σχηματίζοντας ιόντα Er(III) και αέριο υδρογόνο (H₂). Το διάλυμα είναι κίτρινο, πιθανότατα λόγω της παρουσίας του Er(III) με την μορφή του συμπλόκου [Er(H₂O)₉]³⁺.



Πίνακας 8: Ενώσεις του ερβίου [4].

Ομάδα ενώσεων	Ένωση	Χημικός τύπος	Οξειδωτική κατάσταση ερβίου
Νιτρίδια	νιτρίδιο του ερβίου	ErN	+3

Σουλφίδια	θειούχο έρβιο	ErS	+2
	τριθειούχο διέρβιο	Er ₂ S ₃	+3
Σελενίδια	τρισελενίδιο του διερβίου	Er ₂ Se ₃	+3
Τελλουρίδια	τελλουρίδιο ερβίου	ErTe	+2
	τριτελλουρίδιο του διερβίου	Er ₂ Te ₃	+3
Υδρίδια	τριυδρίδιο του ερβίου	ErH ₃	+3
Φθοριούχα	τριφθοριούχο έρβιο	ErF ₃	+3
Χλωρίδια	τριχλωριούχο έρβιο	ErCl ₃	+3
	εξαένυδρο τριχλωριούχο έρβιο	ErCl ₃ · 6H ₂ O	+3
Ιωδίδια	τριιωδιούχο έρβιο	ErI ₃	+3
Οξείδια	τριοξείδιο του διερβίου	Er ₂ O ₃	+3

2.5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΕΡΒΙΟΥ

Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνικές παραγωγής που βασίζονται στη χρήση αντιδράσεων ιονανταλλαγής έχουν οδηγήσει στη μείωση των τιμών τόσο των μετάλλων των σπάνιων γαιών όσο και των ενώσεων τους. Μάλιστα, το κόστος του 99,9% του μετάλλου ερβίου είναι περίπου \$21/g. Αυτό έχει ως συνέπεια το έρβιο να βρίσκει εφαρμογή σε πυρηνικές και μεταλλουργικές χρήσεις [9]. Προστίθεται, για παράδειγμα, σε κράματα με μέταλλα, όπως το βανάδιο, μειώνοντας τη σκληρότητά τους και βελτιώνοντας τη λειτουργικότητά τους [4,9]. Το έρβιο βρίσκει ελάχιστη χρήση ως μέταλλο επειδή αμαυρώνει αργά στον αέρα και αλληλεπιδρά με το νερό. Ωστόσο, είναι πιο ανθεκτικό στη διάβρωση από τα άλλα στοιχεία λανθανιδών [4].

Τα περισσότερα από τα οξείδια των σπάνιων γαιών έχουν οξειές ζώνες απορρόφησης στο ορατό, το υπεριώδες και το σχεδόν υπέρυθρο. Αυτή η ιδιότητα, που σχετίζεται με την ηλεκτρονική δομή, δίνει όμορφα παστέλ χρώματα σε πολλές από τις ενώσεις των σπάνιων γαιών και τις καθιστά καλές χρωστικές [9]. Το ελκυστικό ροζ χρώμα των γυαλιών ηλίου, των κρυστάλλινων γυάλινων σκευών, των κεραμικών, των κοσμημάτων, των ποτηριών πορσελάνης και των βερνικιών προέρχεται από οξείδιο του ερβίου που δρα ως χρωστική [4,9]. Επειδή, το έρβιο απορροφά φως μόνο σε μια στενή ζώνη του φάσματος, αυτή με μήκος κύματος 530 nm, δηλαδή στην πράσινη περιοχή, εμφανίζεται με το συμπληρωματικό χρώμα, το ροζ. Γι' αυτό και τα άλατα του ερβίου έχουν ροζ χρώμα [9].

Το οξείδιο του ερβίου είναι σημαντικό και σε άλλες εφαρμογές που περιλαμβάνουν ορατό και υπέρυθρο φως. Για παράδειγμα, προστιθέμενο στα ειδικά γυαλιά ασφαλείας συγκολλητών συμβάλλει στην προστασία των ματιών τους, απορροφώντας τις ακτίνες του

έντονου υπέρυθρου φωτός που έρχονται σε επαφή με αυτά. Επιπλέον, το έρβιο ενσωματώνεται σε φωσφόρους που μπορούν να μετατρέψουν το υπέρυθρο φως σε ορατό, δίνοντας μια πράσινη εικόνα [4].

Το έρβιο αξιοποιείται σε μεγάλο βαθμό στις τηλεπικοινωνίες οπτικών ινών ως συστατικό των ενισχυτών σήματος σε καλώδια τηλεφώνου και δεδομένων μεγάλων αποστάσεων. Ειδικότερα, το ιόν Er^{3+} αφού διεγερθεί σε μια κατάσταση υψηλής ενέργειας με απορρόφηση υπέρυθρου φωτός, αρχίζει να εκπέμπει φωτόνια σε μήκος κύματος 1,55 μm . Πρόκειται για ένα από τα μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται συνήθως στη μετάδοση σήματος οπτικών ινών [7].

Μια άλλη μικρής κλίμακας χρήση του ερβίου είναι οι κρυοψύκτες χαμηλής θερμοκρασίας. Ειδικότερα, χρησιμοποιείται η διαμεταλλική ένωση Er_3Ni , η οποία έχει υψηλή μαγνητική θερμοχωρητικότητα περίπου 4 K (-269°C ή -452°F) και συμβάλλει στην αποτελεσματική ανταλλαγή θερμότητας σε χαμηλές θερμοκρασίες [7]. Το ισότοπο έρβιο-167 είναι εξαιρετικός απορροφητής νετρονίων και χρησιμοποιείται στην κατασκευή ειδικών ράβδων πυρηνικού καυσίμου που έχουν παρατεταμένη διάρκεια ζωής, επιτρέποντας στους αντιδραστήρες νερού υπό πίεση να λειτουργούν σε υποβρύχια για περιόδους έως και 2 ετών [4].

Το κράμα ερβίου-νικελίου, σύστασης Er_3Ni , συνεισφέρει στην απορρόφηση της θερμότητας, συμβάλλοντας στη διασφάλιση της οικονομικής λειτουργίας των σαρωτών μαγνητικής τομογραφίας σώματος, που λειτουργούν σε θερμοκρασία υγρού ηλίου, γύρω στους -270°C . Ταυτόχρονα, το ισότοπο έρβιο-169 (χρόνος ημιζωής 9,5 ημέρες) είναι ένας εκπομπός σωματιδίων β υψηλής ενέργειας που μελετάται επί του παρόντος για χρήση στην ακτινοθεραπεία.

Τα λέιζερ με βάση το έρβιο έχουν εισαχθεί για ιατρική και οδοντιατρική χρήση. Λειτουργούν σε μήκος κύματος 2,9 μικρομέτρων. Αυτό το μήκος κύματος απορροφάται έντονα από το νερό και, ως εκ τούτου, είναι κατάλληλο για παροχή ενέργειας χωρίς να προκαλεί υπερθέρμανση [4].

2.6. ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΤΟΥ ΕΡΒΙΟΥ(III) ΜΕ ΠΙΘΑΝΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

Τα σύμπλοκα των λανθανιδών αποτελούν αντικείμενα βιολογικού ενδιαφέροντος από τον 19^ο αιώνα. Τη δεκαετία του 1960 γνωστοποιήθηκαν για πρώτη φορά οι αντιβακτηριακές, αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές, αντιπηκτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες κάποιων συμπλόκων ιόντων λανθανιδών(III) [22]. Τα τελευταία χρόνια, η ευρεία χρήση τους στους τομείς της βασικής και της εφαρμοσμένης έρευνας διευρύνει ολοένα και περισσότερο τη χημεία

συντονισμού και το βιολογικό ενδιαφέρον των ενώσεων τους. Τα μικτά σύμπλοκα λανθανιδών-ligand είναι καίριας σημασίας για τη βιολογική χημεία, καθώς αφενός εντοπίζονται στα βιολογικά υγρά, όπου η μικτή χηλικοποίηση λαμβάνει χώρα, λόγω της προσπάθειας πολλών ligand να ενταχθούν στο μέταλλο *in vivo* και αφετέρου εμπλέκονται στην αποθήκευση και μεταφορά ουσιών μέσω μεμβρανών. Η φαρμακευτική ανόργανη χημεία εξακολουθεί να ερευνά μέχρι και σήμερα σύμπλοκα λανθανιδών εκμεταλλευόμενη μια ποικιλία χηλικών ligand με σκοπό τον έλεγχο και την τροποποίηση των ιδιοτήτων τους στα βιολογικά συστήματα [23].

2.6.1. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με βάσεις του Schiff

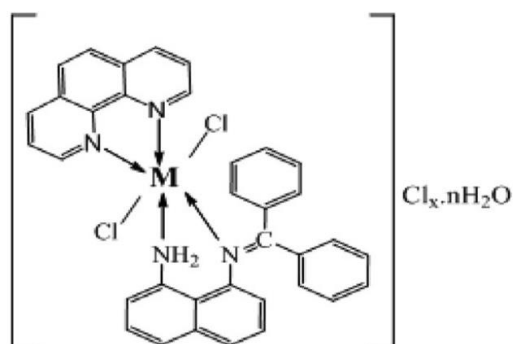
Οι βάσεις του Schiff εμφανίζουν αντικαρκινική, αντιβακτηριακή, αντικρκική και αντιμυκητιακή δράση που αποδίδεται στην ομάδα αζωμεθίνης που εμπεριέχουν [22,24]. Οι ενώσεις αυτές καλούνται συχνά «προνομιούχα ligand», καθώς αποκτιούνται εύκολα και είναι ικανοί να σχηματίζουν σύμπλοκα με τα ιόντα λανθανιδών(III), εξαιτίας της αυξημένης ευκαμψίας τους [22]. Τα σύμπλοκα των λανθανιδών με βάσεις του Schiff παρουσιάζουν εξαιρετικές αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές και αντικαρκινικές ιδιότητες, οπότε επόμενο είναι το ενδιαφέρον να στραφεί στη σύνθεση φαρμάκων με βάση αυτά και τη μελέτη των φαρμακευτικών δράσεων τους. Από το συνδυασμό των ιδιοτήτων των λανθανιδικών ιόντων και των βάσεων του Schiff προέκυψαν νέα και ασυνήθιστα μονοπυρηνικά, πολυπυρηνικά και πολυμερικά σύμπλοκα, κάποια εκ των οποίων εμφάνισαν βελτιωμένη δράση σε σχέση με τις ελεύθερες βάσεις του Schiff [23].

❖ [Er(L)(phen)Cl₂]Cl·2H₂O (L = N¹-(διφαινυλομεθυλενο)ναφθαλινο-1,8-διαμίνη)

Πρόκειται για ένα μικτό μονοπυρηνικό οκταεδρικό σύμπλοκο του Er(III) με πρωτεύον διδραστικό ligand τη βάση του Schiff N¹-(διφαινυλομεθυλενο)ναφθαλινο-1,8-διαμίνη (L) και δευτερεύον ligand τη 1,10-φαινανθρολίνη (phen) (1:1:1). Η βάση του Schiff προήλθε από την συμπύκνωση της βενζοφαινόνης με την 1,8-ναφθυλενοδιαμίνη. Στην προτεινόμενη δομή το μεταλλικό ιόν συναρμόζεται με την ομάδα αζωμεθίνης, την αμινομάδα και το πυριδυλικό άζωτο. Τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών έδειξαν ότι η βάση του Schiff είχε χαμηλότερη αντιβακτηριακή δράση έναντι των Gram-θετικών *Bacillus subtilis* και Gram-αρνητικών *Escherichia coli* από τα τυπικά αντιβιοτικά (αμφοτερικίνη, αμπικιλίνη, γενταμικίνη). Αντίθετα, το σύμπλοκο [Er(L)(phen)Cl₂]Cl·2H₂O (Εικόνα 10) παρουσίαζε υψηλότερη αντιβακτηριακή δράση έναντι των προαναφερθέντων βακτηριακών στελεχών τόσο από τα αντιβιοτικά όσο και από το ελεύθερο ligand. Παρόμοια, σε ό,τι αφορά την

αντιμυκητιακή δράση έναντι των *Aspergillus flavus* και *Candida albicans*, αυτή ήταν πιο αυξημένη στο σύμπλοκο $[\text{Er}(\text{L})(\text{phen})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ απ' ό,τι στην ελεύθερη βάση Schiff [23].

Η ενισχυμένη αντιμικροβιακή δράση του συμπλόκου του ερβίου σε σχέση με το ελεύθερο ligand μπορεί να εξηγηθεί με βάση τη θεωρία της χηλικοποίησης του Tweedy [23]. Όπως είναι ήδη γνωστό, η λιπιδική κυτταρική μεμβράνη ως εκλεκτικά διαπερατή, επιτρέπει την διέλευση αποκλειστικά λιποδιαλυτών ουσιών, με τη λιποδιαλυτότητα να αποτελεί σημαντικό παράγοντα ελέγχου της αντιμικροβιακής δράσης. Κατά τη χηλικοποίηση, αφενός η πολικότητα του μεταλλικού ιόντος μειώνεται, εξαιτίας της μερικής κατανομής του θετικού του φορτίου σε ομάδες δοτών, αλλά και της επικάλυψης του τροχιακού του ligand, και αφετέρου αυξάνεται η κυκλοφορία των ηλεκτρονίων σε ολόκληρο το χηλικό δακτύλιο [24]. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της λιποφιλικότητας του συμπλόκου, το οποίο πλέον διαπερνά εύκολα τις λιπιδικές στιβάδες της κυτταρικής μεμβράνης και μπλοκάρει τις θέσεις δέσμευσης των μετάλλων στα ένζυμα των μικροοργανισμών. Η διέλευση του συμπλόκου μέσα από την κυτταρική μεμβράνη διευκολύνεται και από τις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη συναρμογή. Αφού εισέλθουν στο κύτταρο του μικροβίου, τα μεταλλικά σύμπλοκα προκαλούν το θάνατό του αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του [23]. Ειδικότερα, διαταράσσουν τη διαδικασία αναπνοής του κυττάρου και έτσι παρεμποδίζουν τη σύνθεση πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αδυναμία ανάπτυξης του οργανισμού [24]. Ένας εναλλακτικός μηχανισμός δράσης προβλέπει τη διατάραξη της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος, με αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, την μεταβολή της κυτταρικής διαπερατότητας και ως εκ τούτου την επαγωγή του κυτταρικού θανάτου [25].

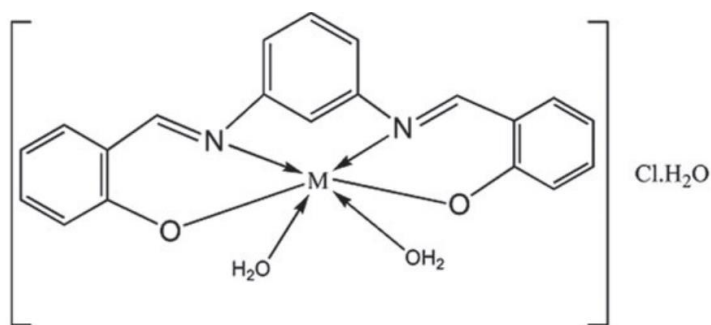


$\text{M} = \text{Mn}(\text{II})$ and $\text{Zn}(\text{II})$; $x=0$, $n=1$
 $\text{M} = \text{La}(\text{III})$; $\text{Er}(\text{III})$ and $\text{Yb}(\text{III})$; $x=1$, $n=2$

Εικόνα 10: Δομή συμπλόκου $[\text{Er}(\text{L})(\text{phen})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, όπου $\text{L} = \text{N}^1$ -(διφαινυλομεθυλενο) ναφθαλινο-1,8-διαμίνη.

- ❖ $[Er(L)(H_2O)_2]Cl \cdot H_2O$ ($H_2L = 2,2'-((1E,1'E)-(1,3-φαιθυλενοδισ(αζανυλυλιδένιο))δισ(μεθανυλυλιδένιο))διφαινόλη$)

Πρόκειται για ένα μονοπυρηνικό οκταεδρικό σύμπλοκο του Er(III) με τετραδραστικό ligand τη βάση του Schiff $2,2'-((1E,1'E)-(1,3-φαιθυλενοδισ(αζανυλυλιδένιο))δισ(μεθανυλυλιδένιο))διφαινόλη$ (H_2L). Η βάση του Schiff συντέθηκε με συμπύκνωση m-φαιθυλενοδιαμίνης και 2-υδροξυβενζαλδεΐδης (1:2). Το ligand συναρμόζεται στο μέταλλο με τετραδραστικό τρόπο (ONNO), και συγκεκριμένα μέσω δύο αποπρωτονιωμένων ατόμων φαινολικού οξυγόνου και δύο ατόμων αζώτου ομάδων αζωμεθίνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών, το σύμπλοκο $[Er(L)(H_2O)_2]Cl \cdot H_2O$ (Εικόνα 11) εμφάνισε μεγαλύτερη αντιμικροβιακή δράση σε σχέση με την ελεύθερη βάση Schiff. Συγκεκριμένα, σε ποσότητα 0.25 $\mu g/mL$ το σύμπλοκο είχε πιο ενισχυμένη αντιβακτηριακή δράση έναντι τόσο των θετικών κατά Gram βακτηρίων *S. aureus* και *B. Subtilis* όσο και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων *Salmonella sp.* και *E. coli*, συγκριτικά με το ελεύθερο ligand. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και με την αντιμυκητιακή δράση του συμπλόκου, η οποία είναι ισχυρότερη έναντι των *A. fumigatus* και *C. albicans* σε σύγκριση με το ελεύθερο ligand. Και σε αυτήν την περίπτωση, η αυξημένη αντιμικροβιακή δραστηριότητα μπορεί να ερμηνευτεί με τη θεωρία της χηλικοποίησης [24].



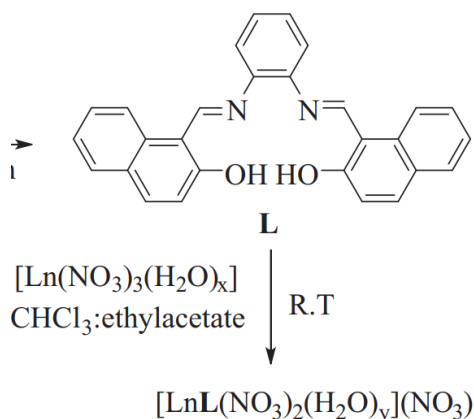
$M = La(III), Er(III), Yb(III)$

Εικόνα 11: Δομή συμπλόκου $[Er(L)(H_2O)_2]Cl \cdot H_2O$, όπου $H_2L = 2,2'-((1E,1'E)-(1,3-φαιθυλενοδισ(αζανυλυλιδένιο))δισ(μεθανυλυλιδένιο))διφαινόλη$.

- ❖ $[ErL(NO_3)_2(H_2O)](NO_3)$ ($L = N, N-δισ(1-ναφθαλδιμίνη)-ο-φαιθυλενοδιαμίνη$)

Πρόκειται για ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο του Er(III) με ligand την τετραδραστική βάση του Schiff ($N,N-δισ(1-ναφθαλδιμίνη)-ο-φαιθυλενοδιαμίνη$) (L). Η βάση του Schiff προέκυψε από τη συμπύκνωση της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με την ο-φαιθυλενοδιαμίνη σε αναλογία 2:1. Το ligand συναρμόζεται στο μέταλλο μέσω των ατόμων αζώτου ιμίνης και των

δύο ατόμων φαινολικού οξυγόνου με στοιχειομετρία 1:1. Από τις βιολογικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του συμπλόκου, αυξάνεται και η ικανότητά του να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, δηλαδή αυξάνεται η αντιοξειδωτική του δράση. Ακόμα, το $[\text{ErL}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)]$ (Εικόνα 12) είναι καλύτερο αντιοξειδωτικό από το ελεύθερο ligand, καθώς είναι πιο αποτελεσματικό στην δέσμευση των ριζών DPPH. Κατά την αλληλεπίδραση του ligand με το θετικά φορτισμένο Er(III) , αντλείται ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το οξυγόνο. Αυτή η κίνηση των ηλεκτρονίων πολώνει περισσότερο τον δεσμό O-H, με αποτέλεσμα τα άτομα H να ιοντίζονται πιο εύκολα απ' ό,τι τα αντίστοιχα του ελεύθερου ligand, να μην προσδένονται στο μεταλλικό ιόν και έτσι να αυξάνονται οι πιθανότητες για HAT αντίδραση [26].



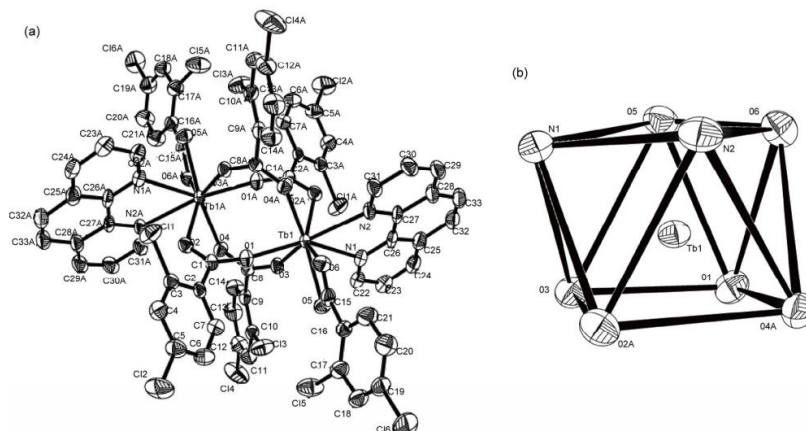
Εικόνα 12: Σύνθεση συμπλόκου $[\text{ErL}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)]$, όπου $\text{L} = \text{N, N'-bis(1-ναφθαλδιμίνη)-ο-φαινυλενοδιαμίνη}$.

2.6.2. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Οξέα

❖ $[\text{Er}(2,4\text{-DCIBA})_3\text{phen}]_2$

Πρόκειται για ένα οκτασυναρμοσμένο διπυρηνικό σύμπλοκο του Er(III) τετραγωνικής αντιπρισματικής γεωμετρίας με ligand το 2,4-διχλωροβενζοϊκό οξύ (DCIBA) και την 1,10-φαινανθρολίνη (phen). Τα δύο ιόντα ερβίου(III) συνδέονται μεταξύ τους με τέσσερα διδραστικά γεφυρωτικά καρβοξυλικά ligand. Καθένα από τα δύο ιόντα συναρμόζεται με οκτώ άτομα: δύο άτομα οξυγόνου του διδραστικού χηλικού καρβοξυλικού ligand, τέσσερα άτομα οξυγόνου των τεσσάρων διδραστικών γεφυρωτικών καρβοξυλικών ligand και δύο άτομα αζώτου της διδραστικής χηλικής phen. Από τα αποτελέσματα των βιολογικών μελετών, φάνηκε πως το σύμπλοκο $[\text{Er}(2,4\text{-DCIBA})_3\text{phen}]_2$ (Εικόνα 13) έχει καλύτερη βακτηριοστατική δράση έναντι του *S. aureus*, και καλύτερη αντιμικροβιακή ικανότητα έναντι

των *E. coli* και *C. albicans*, σε αντίθεση με το χλωριούχο έρβιο και το ελεύθερο 2,4-διχλωροβενζοϊκό, τα οποία δεν εμφάνισαν αντιμικροβιακή δράση στις ίδιες συνθήκες πειράματος. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην θεωρία της χηλικοποίησης [25].



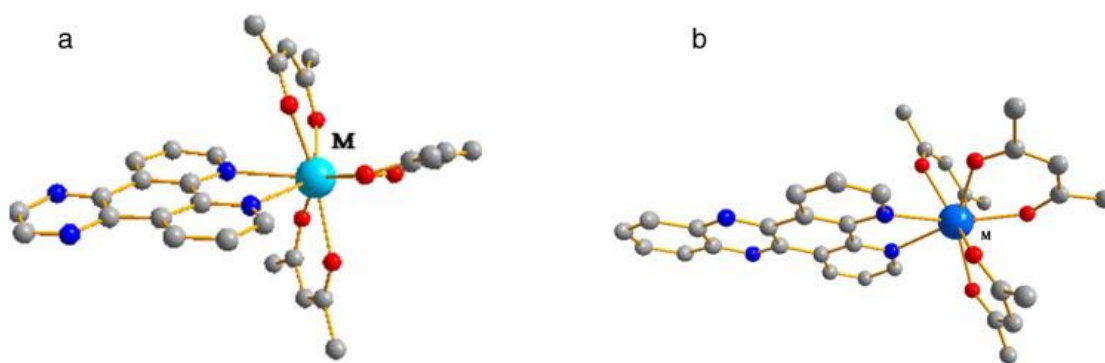
Εικόνα 13: Δομή συμπλόκου $[Tb(2,4\text{-DCIBA})_3\text{phen}]_2$, το οποίο είναι ισοδομικό με το σύμπλοκο $[Er(2,4\text{-DCIBA})_3\text{phen}]_2$.

2.6.3. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Καρβονυλικές Ενώσεις

❖ $[Er(acac)_3(dpq)]$ και $[Er(acac)_3(dppz)] \cdot CH_3OH$

Πρόκειται μονοπυρηνικά σύμπλοκα του Er(III) παραμορφωμένης τετραγωνικής αντιπρισματικής γεωμετρίας με ligand το ακετυλακετονικό (acac), τη διπυριδο[3,2-d:20,30-f]κινόξαλίνη (dpq) και τη διπυριδο[3,2-a:20,30-c] φαιναζίνη (dppz), αντίστοιχα (Εικόνα 14). Τα σύμπλοκα εξετάστηκαν για τη δυνατότητα ή μη χρήσης τους στην φωτοδυναμική θεραπεία (PDT). Η PDT προβλέπει την εκλεκτική ενεργοποίηση του φωτοευαίσθητοποιητικού φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα, με στόχο την καταστροφή τους, αφήνοντας ταυτόχρονα ανεπηρέαστα τα υγιή κύτταρα. Έτσι, μελετήθηκε η ικανότητα των συμπλόκων dpq και dppz να αναστέλλουν την ανάπτυξη και να επάγουν θάνατο των κυττάρων *HeLa* με ακτινοβολήση με φυσικό φως και φως UVA. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν διπλάσια κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων dppz για τα κύτταρα *HeLa* κατά την ακτινοβολήση με φυσικό φως από τα σύμπλοκα dpq. Επιπλέον, η κυτταροτοξικότητα τους είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη σε φως UVA από ό,τι σε φυσικό φως.

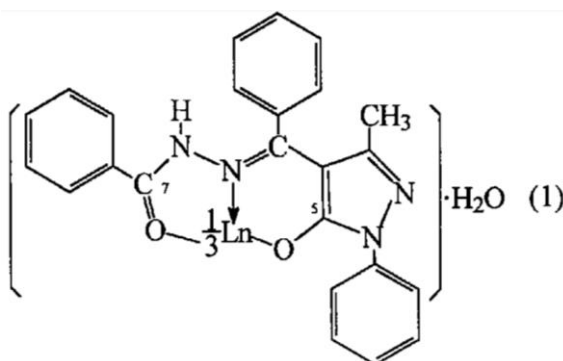
Μέχρι σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι η φωτοφρίνη ($IC_{50} = 4,28 \mu M$ σε ορατό φως) αποτελεί το πιο επιτυχημένο υπόστρωμα στη μελέτη PDT. Τα σύμπλοκα που παρήχθησαν παρουσιάζουν σχεδόν ίσες τιμές IC_{50} με τη φωτοφρίνη για την ίδια κυτταρική σειρά, υποδεικνύοντας ότι είναι πολλά υποσχόμενα αντικαρκινικά φάρμακα [27].



Εικόνα 14: Δομή συμπλόκων (a) $[\text{Er}(\text{acac})_3(\text{dprq})]$ και (b) $[\text{Er}(\text{acac})_3(\text{dppz})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.

❖ $[\text{Er}(\text{HL})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (H_2L : 1-φαινυλ-3-μεθυλ-5-υδροξυλ-4-πυραζολόνη βενζυλο-υδραζόνη)

Πρόκειται για ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο του $\text{Er}(\text{III})$ με ligand την 1-φαινυλ-3-μεθυλ-5-υδροξυλ-4-πυραζολόνη βενζυλο-υδραζόνη (H_2L). Συντέθηκε με σκοπό να αντικαταστήσει την σουπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η οποία εξουδετερώνει τις περιττές ελεύθερες ρίζες του οργανισμού προκειμένου αυτές να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η SOD είναι φυσικός παράγοντας απομάκρυνσης των O_2^- ριζών. Ωστόσο, η ακρίβεια και η αστάθεια του, καθιστούν απαραίτητη την αντικατάσταση του από νέα μεταλλικά σύμπλοκα. Τα πειραματικά δεδομένα των βιολογικών μελετών έδειξαν ότι το $[\text{Er}(\text{HL})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Εικόνα 15) καταστρέφει τις ρίζες O_2^- και έχει ανασταλτική επίδραση στη λιπιδική υπεροξειδωση. Μπορεί το σύμπλοκο του ερβίου να έχει μεν αντιοξειδωτική δράση, ωστόσο συγκριτικά με την SOD, ο μέσος ρυθμός καταστολής των ριζών και αναστολής της λιπιδικής υπεροξειδωσης είναι μικρότερος [28].

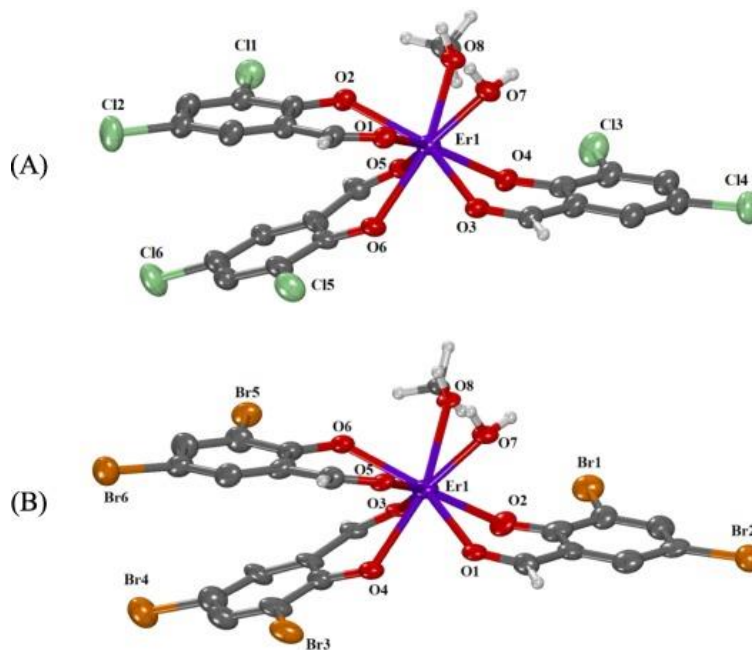


Εικόνα 15: Δομή συμπλόκου $[\text{Er}(\text{HL})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, όπου H_2L : 1-φαινυλ-3-μεθυλ-5-υδροξυλ-4-πυραζολόνη βενζυλο-υδραζόνη.

2.6.4. Σύμπλοκα Ερβίου(III) με Σαλικυλαλδεΐδες

Πρόκειται για μονοπυρηνικά σύμπλοκα του $\text{Er}(\text{III})$ που έχει αριθμό συναρμογής 8. Οι αποπρωτονιωμένες υποκατεστημένες σαλικυλαλδεΐδες συναρμόζονται διδραστικά στο

μεταλλικό ιόν μέσω του φαινολικού και του καρβονυλικού οξυγόνου, δημιουργώντας εξαμελείς χηλικούς δακτυλίους (Εικόνα 16). Η σφαίρα συναρμολής συμπληρώνεται από ένα ligand H_2O και ένα ligand MeOH . Τα παραπάνω σύμπλοκα παρουσίασαν μέτρια ικανότητα δέσμησης των ριζών DPPH και ABTS και υψηλή ικανότητα μείωσης του H_2O_2 . Κάθε ένα από αυτά αλληλεπιδρά ισχυρά με το CT DNA μέσω παρεμβολής, ενώ παράλληλα δεσμεύεται ισχυρά με αλβουμίνες του ορού. Η δέσμηση σε αυτές είναι αντιστρεπτή, που σημαίνει ότι τα σύμπλοκα μπορούν να απελευθερωθούν μόλις φτάσουν στο βιολογικό τους στόχο [29].



Εικόνα 16: Κρυσταλλική δομή των συμπλόκων A) $[\text{Er}(3,5\text{-diCl-salo})_3(\text{MeOH})(\text{H}_2\text{O})]$ και B) $[\text{Er}(3,5\text{-diBr-salo})_3(\text{MeOH})(\text{H}_2\text{O})]$.

3. ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

3.1. ΦΥΣΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Οι κινολόνες είναι μόρια που προέρχονται από την ετεροδικυκλική αρωματική ένωση κινολίνη, η οποία έλαβε το όνομα της από την ελαιώδη ουσία που λαμβάνεται κατά την αλκαλική απόσταξη της κινίνης. Η κινίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον φλοιό Cinchona το 1811 και έκτοτε πληθώρα παραγώγων κινολίνης έχουν απομονωθεί από φυσικές πηγές, όπως φυτά στην περίπτωση της 2-υδροξυκινολίνης και 4-υδροξυκινολίνης. Πολλά διαφορετικά ζωικά και βακτηριακά είδη, επίσης, παράγουν ενώσεις της κατηγορίας κινολονών. Αυτές διαφέρουν τόσο στη θέση υποκατάστασης στους καρβοξυλικούς και αρωματικούς δακτυλίους όσο και στο ότι διαθέτουν και άλλους δακτυλίους συγχωνευμένους στον πυρήνα της κινολόνης. Ορισμένες φυσικές κινολόνες έχουν βαθιά φαρμακευτική δράση, ενώ άλλες αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για το σχεδιασμό άλλων συνθετικών κινολονών με φαρμακευτικές ιδιότητες [30].

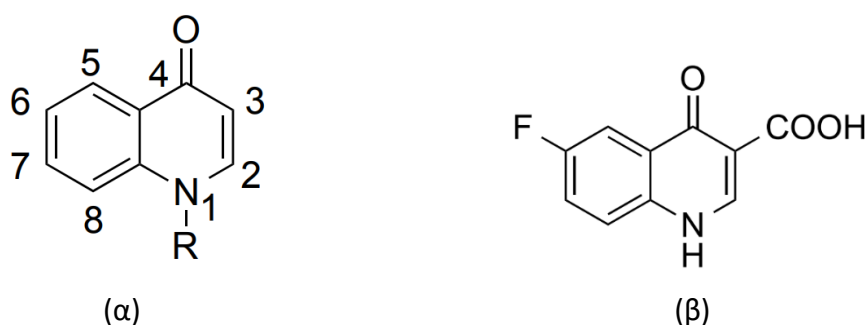
3.2. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

Στην πορεία των χρόνων, οι κινολόνες συνδέθηκαν στενά με τη θεραπεία πολλών και διαφορετικών βακτηριακών λοιμώξεων, λόγω της αυξημένης αντιβιοτικής τους δράσης [31,32]. Το πρώτο αντιβιοτικό κινολόνης ανακαλύφθηκε το 1962 και ήταν το nalidixic acid, το οποίο αποτελούσε μέρος της σειράς των 1-αλκυλο-1,8-ναφθυριδινών που συντέθηκαν στο Sterling-Winthrop Research Institute. Το 2015, κατά τη λεπτομερή εξέταση της προέλευσης των κινολονικών αντιβιοτικών, διαπιστώθηκε ότι η ανακάλυψη του nalidixic acid χρονολογείται στα τέλη της δεκαετίας του 1950, ως προϊόν επεξεργασίας του χλωρο-1-αιθυλ-1,4-διυδρο-4-οξο-3-κινολινοκαρβοξυλικού οξέος το οποίο αποτελούσε υποπροϊόν της σύνθεσης της χλωροκίνης. Το nalidixic acid δρα κατά των βακτηρίων του εντέρου και χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος [31].

Κατά την δεκαετία 1970-1980, η οικογένεια των κινολονών διευρύνθηκε σημαντικά από την πρωτοποριακή ανάπτυξη των φθοριοκινολονών, οι οποίες χαρακτηρίζονταν από ευρύτερο φάσμα δράσης και βελτιωμένη φαρμακοκινητική, σε σχέση με τις αρχικές κινολόνες. Εδώ και πέντε δεκαετίες οι κινολόνες έχουν καθιερωθεί ως τυπικά αντιβιοτικά. Οι λόγοι είναι η υψηλή δραστηριότητα, το ευρύ φάσμα δράσης, η βιοδιαθεσιμότητα, η υψηλή συγκέντρωση στον ορό και η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι γαστρεντερικές αντιδράσεις, αντιδράσεις του ΚΝΣ, γονοτοξικότητα, φωτοτοξικότητα, καθώς και άλλες πιο ήπιες [31].

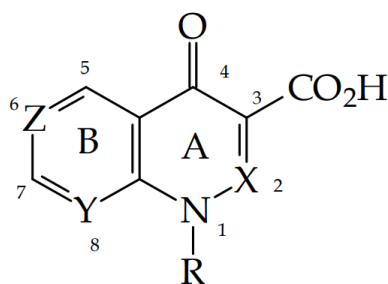
3.3. ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

Οι κινολόνες δομούνται από έναν δικυκλικό ετεροαρωματικό πυρήνα, ο οποίος απαρτίζεται από ένα R-υποκατεστημένο άζωτο στη θέση 1 του ενός δακτυλίου και ένα καρβονύλιο στη θέση 4 του ίδιου δακτυλίου. Αυτές ονομάζονται 4-κινολόνες, με τις πιο γνωστές να είναι οι φθοροκινολόνες (6-φθορο-4-κινολόνη-3-καρβοξυλικό οξύ) υψηλής αντιβακτηριακής δραστηριότητας (Εικόνα 17). Μάλιστα, οι τελευταίες αναφέρονται πολλές φορές απλά ως «κινολόνες», ενώ οι 4-κινολόνες προσδιορίζονται ως μη φθοριωμένες ή μη καρβοξυλιωμένες κινολόνες, έχοντας αντικαρκινική και ανασταλτική δράση έναντι του HIV [33].



Εικόνα 17: Δομή (α) 4-κινολόνης και (β) φθοροκινολόνης.

Τα παράγωγα των κινολονών είναι εξίσου σημαντική κατηγορία αντιβακτηριακών παραγόντων με ευρεία δράση. Πρόκειται για ενώσεις επίσης δικυκλικής δομής, η οποία συνίσταται από ένα δακτύλιο τύπου 4-πυριδόνης (A) συνδεδεμένο με έναν αρωματικό ή ετεροαρωματικό δακτύλιο (B). Ο δακτύλιος A θα πρέπει να έχει απαραίτητα διπλό δεσμό μεταξύ των θέσεων 2 και 3, ένα λειτουργικό ελεύθερο οξύ στη θέση 3 και έναν υποκαταστάτη στο άζωτο της θέσης 1 (Εικόνα 18).



Εικόνα 18: Δομή παραγώγου κινολόνης.

Μελέτες σε κινολόνες έχουν δείξει ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση αντιβακτηριακής δράσης αποτελεί η παρουσία ενός υποκαταστάτη (R_1) στο άζωτο της θέσης-1. Έτσι, εκεί συναντώνται συχνά το αιθύλιο (norfloxacin, lomefloxacin), το κυκλοπροπύλιο (ciprofloxacin) κ.α. Στη θέση-2 του δακτυλίου υπάρχει ως επί το πλείστον υδρογόνο (R_2) ενωμένο

με τον αντίστοιχο άνθρακα. Η αντικατάσταση του υδρογόνου με κάποιον άλλο υποκαταστάτη επιφέρει μειονεκτήματα, με εξαίρεση ενώσεις με κατάλληλους C-1 και C-2, που εμφανίζουν αποδεδειγμένα βιολογική δραστηριότητα. Στη συνέχεια παρατηρείται συχνά η παρουσία της καρβοξυλικής ομάδας στην θέση-3 του δακτυλίου. Η όξο-ομάδα της θέσης-4 είναι αναγκαία για την ανάπτυξη αντιβακτηριακής δράσης. Παράλληλα, η επιλογή του υποκαταστάτη για τη θέση-5 καθορίζεται από στερικά φαινόμενα, τη φύση του υποκαταστάτη του αζώτου της πρώτης θέσης και τον υποκαταστάτη του C-8 (R^5 = μεθύλιο, αλογόνο, αμινο, για $X = CF$). Ο R^6 δύναται να είναι H, Cl, F, NO_2 , NH_2 , CN, CH_3SCH_3 , $COCH_3$, με την φύση του να επηρεάζει την ανασταλτική δράση της DNA-γυράσης και την κυτταρική διείσδυση. Η θέση-7 μπορεί να καταληφθεί από υποκατεστημένες/μη-υποκατεστημένες πιπεραζίνες, αμινοπυρρολιδίνες, αμινοαλκυλοπυρρολιδίνες. Η επιλογή του κατάλληλου υποκαταστάτη για τη θέση αυτή είναι ένα βασικό ζήτημα που αποτελεί την κινητήρια δύναμη για το σχεδιασμό νέων αντιβακτηριακών κινολονών. Τέλος, στη θέση C-8 μπορεί να τοποθετηθεί είτε ένα άτομο υδρογόνου ($X = CH$) είτε ένα άτομο αζώτου (ναφθυριδίνη) ($X = N$). Ωστόσο, οι συμπαγείς λιόφιλες ομάδες ($X = CF$, $C-CF_3$, CCl , $COCH_3$) αυξάνουν την αντιβακτηριακή δράση [34].

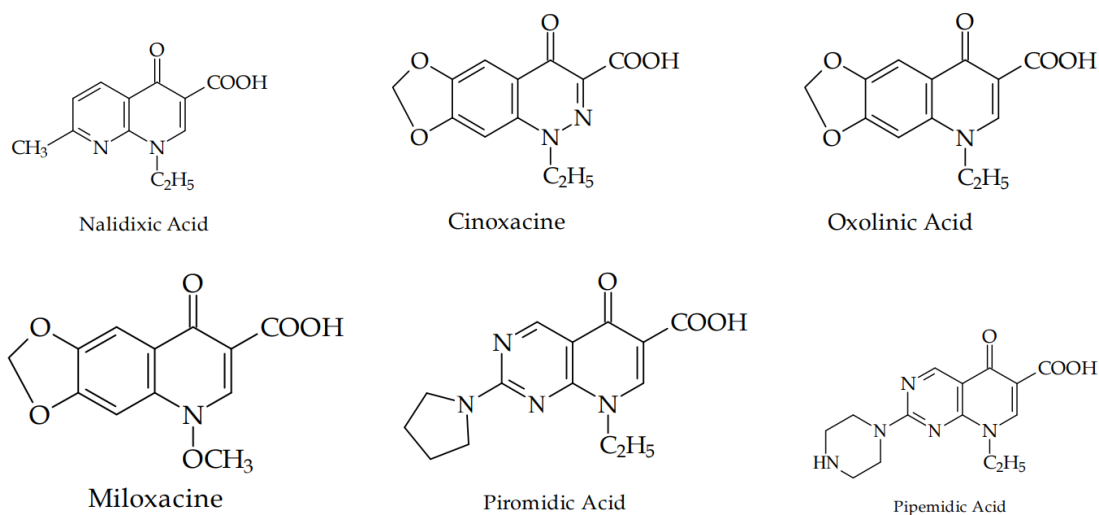
Τα περισσότερα μόρια κινολόνης είναι αμφιτεριονικά λόγω της παρουσίας του καρβοξυλικού οξέος στην θέση 3 και του βασικού πιπεραζινυλικού δακτυλίου (ή άλλο N-ετεροκυκλικού) στη θέση 7. Οι ομάδες αυτές είναι υπεύθυνες για την καλή διαλυτότητα των κινολονών σε όξινα ή βασικά μέσα [35].

3.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι κινολόνες μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες «γενιές» με βάση την αντιμικροβιακή τους δράση. Οι κινολόνες πρώτης γενιάς, που έχουν περιορισμένη χρήση σήμερα, έχουν μέτρια αντιμικροβιακή δραστηριότητα έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Αντιθέτως, οι κινολόνες δεύτερης γενιάς έχουν διευρυμένη αντιβακτηριακή δράση απέναντι στα Gram-αρνητικά βακτήρια και κάποια άτυπα παθογόνα. Ωστόσο, η δραστηριότητά τους είναι ιδιαίτερα χαμηλή στην περίπτωση των Gram-θετικών βακτηρίων. Οι κινολόνες τρίτης γενιάς όχι μόνο διατηρούν τη χαρακτηριστική δράση των κινολονών της προηγούμενης γενιάς, αλλά παρουσιάζουν, ταυτόχρονα βελτιωμένη δραστηριότητα έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων. Τέλος, οι κινολόνες τέταρτης γενιάς επεκτείνουν την Gram-θετική δράση τους, διατηρούν την Gram-αρνητική δραστηριότητά τους και αποκτούν αναερόβια κάλυψη [36].

Οι κινολόνες πρώτης γενιάς περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη cinoxacin και το nalidixic acid (Εικόνα 19). Πρόκειται για τις πιο παλιές και σπανιότερα χρησιμοποιούμενες κινολόνες, οι

οποίες, ωστόσο, δεν συνιστώνται για χρήση σε ασθενείς με κακή νεφρική λειτουργία, λόγω των σημαντικά μειωμένων συγκεντρώσεων στα ούρα. Η χρήση των φαρμάκων αυτών για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος είναι περιορισμένη, συγκριτικά με τις νεότερες κινολόνες. Αυτό οφείλεται στην ελαχιστοποίηση των επιπέδων ορού, την απαίτηση για συχνότερη δόση και την ταχεία ανάπτυξη βακτηριακής ανθεκτικότητας έναντι των αντιβιοτικών αυτών, τα οποία χάνουν ένα μέρος της αποτελεσματικότητάς τους. Επιπλέον, οι κινολόνες πρώτης γενιάς είναι δραστικές μόνο στα Gram-αρνητικά βακτήρια, με εξαίρεση το είδος *Pseudomonas* [31,36].



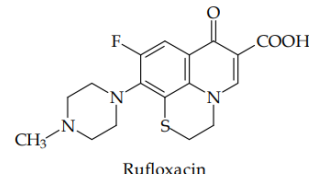
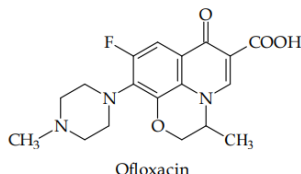
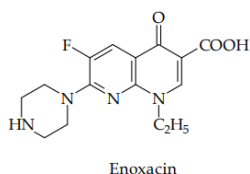
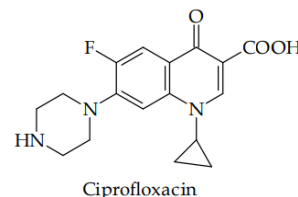
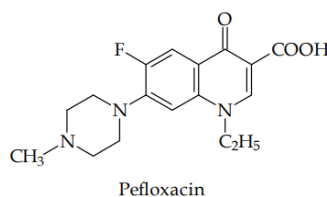
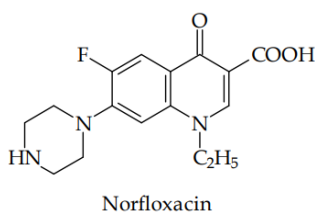
Εικόνα 19: Πρώτης γενιάς κινολόνες.

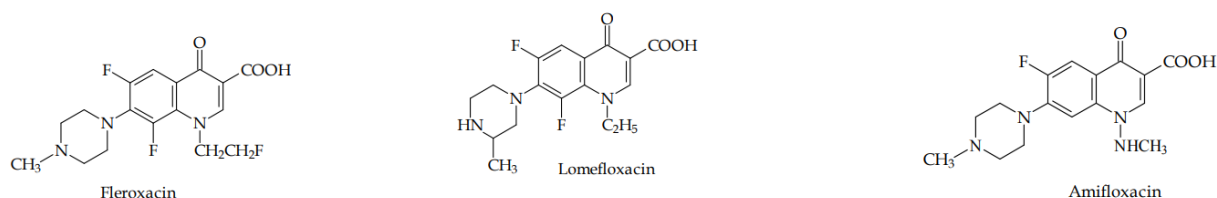
Η ανάγκη ανακάλυψης νέων κινολονών με βελτιωμένες ιδιότητες οδήγησε σε αυτές της δεύτερης γενιάς (Εικόνα 20), τις λεγόμενες φθοροκινολόνες [31,36]. Η πρώτη από αυτές, η flumequine, προήλθε από την προσθήκη ενός ατόμου φθορίου στη θέση R⁶ του δακτυλίου της κινολόνης. Άλλες φθοροκινολόνες δεύτερης γενιάς, ικανές να αναστέλλουν όλα τα Gram-αρνητικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Pseudomonas* ήταν οι enoxacin, norfloxacin και ciprofloxacin. Και στις τρεις αυτές ενώσεις, εντοπίζεται ο φθορο-υποκαταστάτης, με τη θέση R⁷ να είναι κατειλημμένη από έναν δακτύλιο πιπεραζίνης. Η θέση R¹ έχει καταληφθεί από μια αιθυλομάδα στην περίπτωση της enoxacin και της norfloxacin και από μια κυκλοπροπυλική ομάδα στη ciprofloxacin. Φάνηκε ότι ο πιπεραζινικός δακτύλιος της τελευταίας ενδυνάμωσε την δραστικότητά της έναντι των κατά Gram-αρνητικών μικροβίων, ενώ ταυτόχρονα η ομάδα κυκλοπροπυλίου ενίσχυσε τη συνολική δραστικότητά της, καθιστώντας την πιο δραστική από τις πρώιμες ενώσεις της δεύτερης γενιάς και την πρώτη επιλογή κατά του

Pseudomonas aeruginosa [31]. Λόγω της καλής διείσδυσής της στα οστά, το δια του στόματος χορηγούμενο ciprofloxacin συμβάλλει στη θεραπεία της οστεομυελίτιδας [36].

Η περαιτέρω ανάπτυξη της δεύτερης γενιάς αντιβιοτικών έφερε στο φως η ofloxacin, ένα αντιβιοτικό δραστικό απέναντι σε ορισμένα Gram-θετικά βακτήρια, όπως το *Staphylococcus aureus*, και κάποιους άτυπους οργανισμούς, όπως τους *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae*. Τόσο η ενσωμάτωση της μεθυλιωμένης πιπεραζίνης στη θέση R⁷ όσο και η προσθήκη ενός υποκαταστάτη –OCH₃ στη θέση R⁸ του κινολονικού δακτυλίου ευνόησε την Gram-θετική δράση. Από όλες τις ενώσεις δεύτερης γενιάς, η ofloxacin θεωρείται η πιο ισχυρή διότι συνδυάζει όλους τους νέους υποκαταστάτες και γι' αυτό εξακολουθεί να χρησιμοποιείται κλινικά. Παρόμοιας φιλοσοφίας κινολόνη με την ofloxacin είναι και η lomefloxacin, διαθέτοντας μια μεθυλιωμένη πιπεραζίνη στην θέση R⁷ και ένα δεύτερο υποκαταστάτη φθορίου στη θέση R⁸. Η δομή αυτή αυξάνει την ισχύ της κινολόνης έναντι των Gram-αρνητικών και Gram-θετικών βακτηρίων [31].

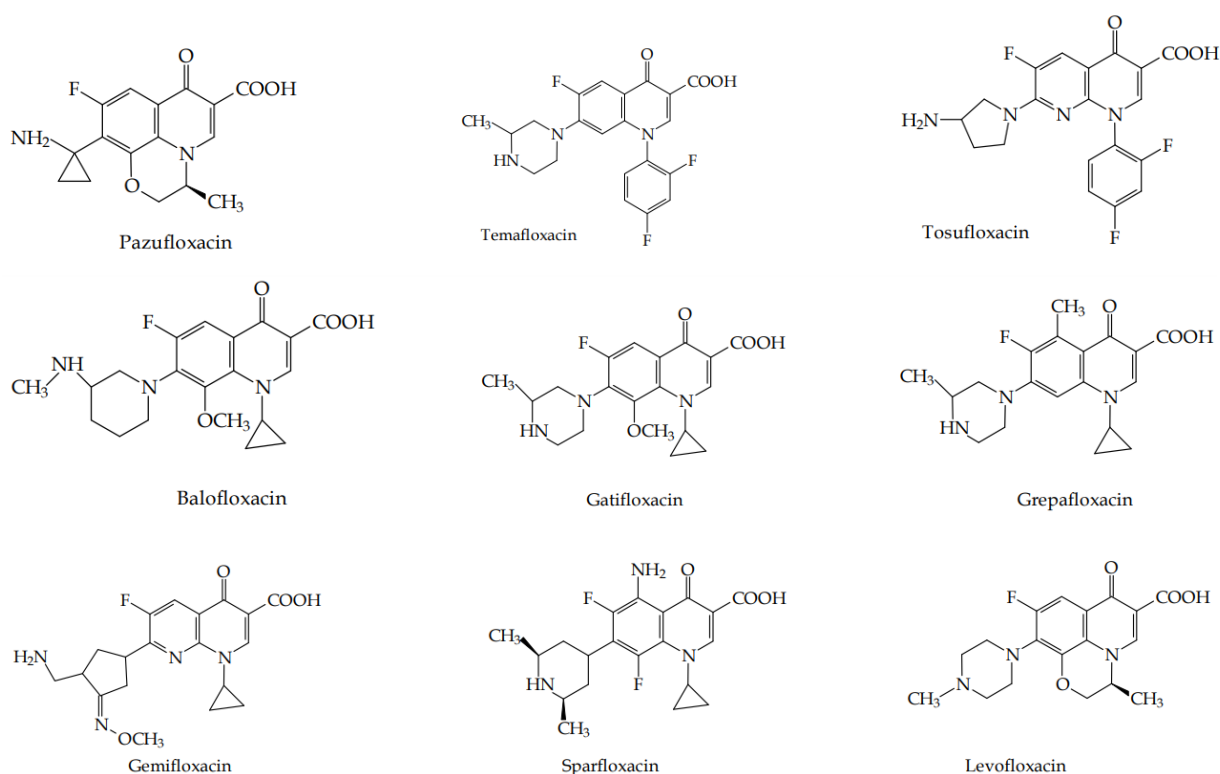
Σε σχέση με τα φάρμακα πρώτης γενιάς, οι κινολόνες δεύτερης γενιάς έχουν ευρύτερες κλινικές εφαρμογές, καθώς αξιοποιούνται στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και της πυελονεφρίτιδας, σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, επιλεγμένων πνευμονιών και δερματικών λοιμώξεων. Αν και ο FDA έχει εγκρίνει ορισμένες εξ αυτών για τη θεραπεία λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και της οξείας ιγμορίτιδας, θα πρέπει να επισημανθεί η ανθεκτικότητα του *S. pneumoniae* σε αυτές. Έτσι, γίνεται κατανοητό ότι οι κινολόνες δεύτερης γενιάς δεν είναι πρώτης επιλογής φάρμακα για την αντιμετώπιση τέτοιων ασθενειών [36].





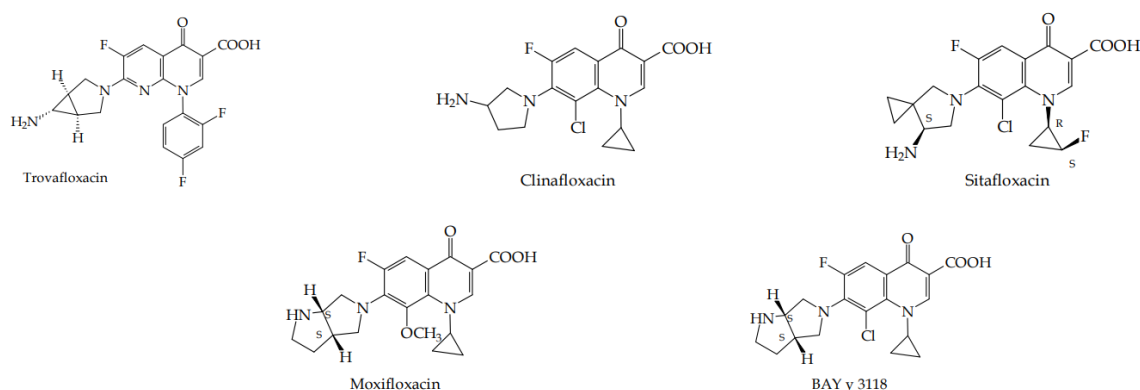
Εικόνα 20: Δεύτερης γενιάς κινολόνες.

Στις τρίτης γενιάς κινολόνες ανήκουν, μεταξύ άλλων, η levofloxacin, η gatifloxacin, η grepafloxacin, η clinafloxacin και η sparfloxacin (Εικόνα 21) [31,36]. Αυτές προέκυψαν από την πρόσδεση της αλκυλιωμένης πιπεραζίνης και του πυρρολιδινυλίου στη θέση R⁷, καθώς και των ομάδων -NH₂, -OH και -CH₃ στη θέση R⁵. Σε ορισμένες κινολόνες, η κυκλοπροπυλική ομάδα και η ομάδα -OCH₃ παρέμειναν στις θέσεις R¹ και R⁸, αντίστοιχα, ενώ σε άλλες εισήχθησαν νέοι υποκαταστάτες, όπως χλώριο, στη θέση R⁸ [31]. Οι παραπάνω τροποποιήσεις επέκτειναν την δράση των κινολονών τρίτης γενιάς έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων, των βακτηρίων ανθεκτικών στην πενικιλίνη (*S. pneumoniae*) και των άτυπων παθογόνων όπως το *Mycoplasma pneumoniae* και το *Chlamydia pneumoniae*. Ωστόσο, είναι λιγότερο δραστικές από το ciprofloxacin έναντι των ειδών *Pseudomonas*. Λόγω του διευρυμένου αντιμικροβιακού τους φάσματος, οι κινολόνες τρίτης γενιάς είναι χρήσιμες στη θεραπεία της πνευμονίας, της οξείας ιγμορίτιδας και των συμπτωμάτων της χρόνιας βρογχίτιδας [36].

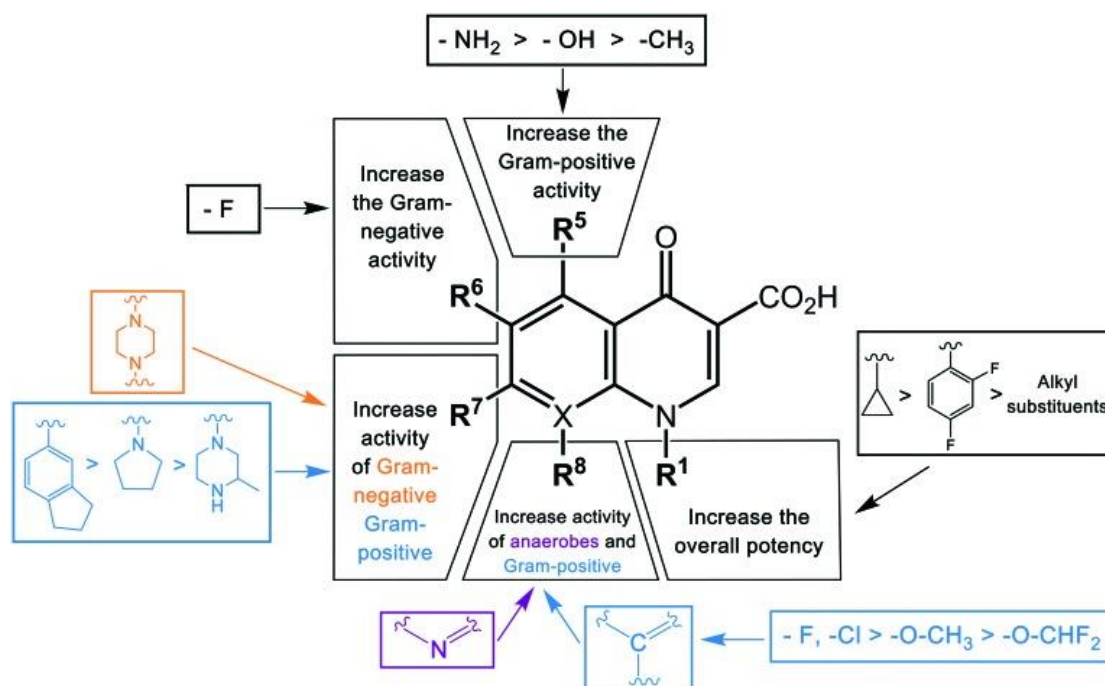


Εικόνα 21: Τρίτης γενιάς κινολόνες.

Οι κινολόνες τέταρτης γενιάς είναι οι moxifloxacin, gemifloxacin, garenoxacin και trovafloxacin (Εικόνα 22) και χαρακτηρίζονται από μια επιπρόσθετη δραστικότητα έναντι των αναερόβιων οργανισμών. Η παρουσία αζώτου στη θέση R⁸ είναι υπεύθυνη για τη βελτιωμένη δράση τους έναντι των αναερόβιων, ενώ το 2,4-διφθοροφαινύλιο στη θέση N βελτιώνει τη συνολική ισχύ τους. Οι τροποποιήσεις που αυξάνουν τη δραστικότητά τους κατά των Gram-θετικών βακτηρίων είναι η σύνδεση αζαδικυκλικής ομάδας και μια ογκώδους πλευρικής αλυσίδας στην πυρρολιδινική ομάδα της θέσης R⁷, όπως και η προσθήκη μιας ομάδας διφθορομεθυλαιθέρα στη θέση R⁸. Η αζαδικυκλική ομάδα καθιστά τη moxifloxacin πιο ισχυρό σε σύγκριση με την gatifloxacin [31].



Εικόνα 22: Τέταρτης γενιάς κινολόνες.



Εικόνα 23: Οι σχέσεις δομής-δραστικότητας (SAR) των κινολονών. Η αντιβακτηριακή δράση των κινολονών βελτιώνεται με τροποποιήσεις διαφορετικών υποκαταστατών σε διαφορετικές θέσεις.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, χρησιμοποιήθηκαν ως ligands για τη σύνθεση συμπλόκων ενώσεων του ερβίου(III) οι κινολόνες enrofloxacin, levofloxacin, flumequine και sparfloxacin. Πρόκειται για βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά της οικογένειας των φθοριοκινολονών, τα οποία χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στη θεραπεία διαφόρων βακτηριακών λοιμώξεων, αναστέλλοντας τη λειτουργία των βακτηριακών ενζύμων DNA-γυράση και τοποϊσομεράση IV [31].

Το enrofloxacin, μια κινολόνη δεύτερης γενιάς, χρησιμοποιείται ευρέως στην κτηνιατρική ως αντιβακτηριακός παράγοντας, ενώ δεν έχει εγκριθεί για χρήση ως φάρμακο σε ανθρώπους [37,38]. Η υψηλή δραστηριότητά της έναντι τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, τη καθιστά κύριο φαρμακευτικό μέσο θεραπείας αναπνευστικών, ουροποιητικών, γαστρεντερικών και δερματικών φλεγμονών σε σκύλους και γάτες. Έχει βρεθεί ότι η επιπεφυκίτιδα σε γάτες, που προκαλείται από το *Chlamydophila felis*, μπορεί επίσης να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με χορήγηση enrofloxacin. Επιπλέον, στα βοοειδή, το enrofloxacin έχει χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο βακτηριακών λοιμώξεων της μαστίτιδας, του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος [37].

Το levofloxacin αποτελεί αντιβιοτικό τρίτης γενιάς που στοχεύει στην DNA-γυράση [36,39]. Λόγω της υψηλής βιοδιαθεσιμότητάς του, έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με πνευμονία (νοσοκομειακή ή της κοινότητας), λοιμώξεις του δέρματος ή του ουροποιητικού συστήματος, δέρμα, χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα ή βρογχίτιδα και βακτηριακή ιγμορίτιδα. Ακόμα, το levofloxacin μπορεί να χορηγηθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες για αντιμετώπιση της νόσου του εισπνεόμενου άνθρακα, μετά από την έκθεσή τους σε αυτόν, αλλά της πανώλης [39].

Το flumequine είναι η πρώτη φθοριοκινολόνη που συντέθηκε και ανήκει στις κινολόνες πρώτης γενιάς. Είναι περισσότερο δραστήρια έναντι των εντεροβακτηρίων, σε σχέση με άλλα βακτήρια, και ειδικότερα κατά των Gram-αρνητικών [40]. Παρότι, αρχικά χορηγούνταν και στον άνθρωπο, κάποιες ανεπιθύμητες παρενέργειες, περιόρισαν τη χρήση του αποκλειστικά στην κτηνιατρική. Παρά τη διαθεσιμότητα των νεότερων φθοριοκινολονών, το flumequine επιλέγεται ακόμα ως μαζική φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία λοιμώξεων στο πεπτικό, αναπνευστικό και ουροποιητικό σύστημα των ζώων, λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους και της καλής ανεκτικότητάς του. Επίσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία της κολιβακίλωσης, της εντερίτιδας και της γαστρεντερίτιδας που προκαλούνται από Gram-αρνητικά βακτήρια [41].

Το sparfloxacin κατατάσσεται στις κινολόνες τρίτης γενιάς και δρα έναντι ενός ευρέος φάσματος Gram-αρνητικών και Gram-θετικών βακτηρίων [36,42]. Λόγω του ότι έχει ισχυρή

δράση έναντι όλων σχεδόν των κοινών παθογόνων του αναπνευστικού, είναι εξίσου αποτελεσματική με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού, πνευμονία της κοινότητας και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Το sparfloxacin εμποδίζει την ανάπτυξη βακτηρίων κυρίως μέσω αναστολής της δράσης της γυράσης του DNA [42].

3.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Οι κινολόνες εξουδετερώνουν τα βακτήρια, παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του DNA και αναστέλλοντας την αντιγραφή του. Όπως είναι γνωστό, απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της σύνθεσης του DNA αποτελεί το ξετύλιγμα της διπλής έλικας του. Από το δίκλωνο μόριο DNA προκύπτουν δύο μονόκλωνες πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που χρησιμοποιούνται ως καλούπι για τη σύνθεση των νέων συμπληρωματικών αλυσίδων. Η διαδικασία εκτύλιξης του βακτηριακού DNA πραγματοποιείται από δύο τοποϊσομεράσες τύπου II, τη DNA-γυράση και την DNA-τοποϊσομεράση IV. Αναστέλλοντας τα ένζυμα αυτά, οι κινολόνες καταφέρνουν και μπλοκάρουν τη συνθετική διαδικασία.

Υπό κανονικές συνθήκες, το DNA είναι πολύ συμπυκνωμένο. Όσο προχωράει το ξετύλιγμα και η παράλληλη αντιγραφή του, δημιουργούνται μπροστά θετικές υπερέλικες. Για να μπορέσει να συνεχιστεί η αντιγραφή, οι τοποϊσομεράσες τύπου II κόβουν και τους δύο κλώνους του DNA και στη συνέχεια περνούν το ένα τμήμα DNA δια μέσου της τομής, επανασυνδέοντας το τετμημένο DNA. Η DNA-γυράση εκμεταλλεύεται την ενέργεια από την υδρόλυση του ATP για να εισάγει αρνητικές υπερέλικες στο DNA. Ωστόσο, απουσία ATP, προκαλεί χαλάρωση του DNA κατά τη διαδικασία της αντιγραφής. Αντίθετα, η τοποϊσομεράση IV δεν έχει την ικανότητα να ενσωματώνει αρνητικές υπερέλικες, παρά μόνο να χαλαρώνει τις θετικές. Η κύρια λειτουργία της είναι ο διαχωρισμός των θυγατρικών κυττάρων.

Από γενετικές μελέτες σε στελέχη *E. coli* διαπιστώθηκε ότι οι κινολόνες στοχεύουν κυρίως στην DNA-γυράση και δευτερευόντως στην τοποϊσομεράση IV. Κάτι τέτοιο επιβεβαιώνεται και από την ύπαρξη περισσότερων συμπλόκων διάσπασης γυράσης κατά την επώαση του *E. coli* με διαφορετικές κινολόνες. Βέβαια, αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση του *Streptococcus pneumoniae*, όπου μελέτες ανέδειξαν την τοποϊσομεράση ως πρωταρχικό στόχο του ciprofloxacin. Τελικά, προτάθηκε ως πρωτεύων στόχος η τοποϊσομεράση IV για τα Gram-θετικά στελέχη και η DNA-γυράση για τα Gram-αρνητικά βακτήρια. Ωστόσο, αυτό διαψεύστηκε από αρκετούς ερευνητές, διότι βρέθηκε ότι ορισμένα θετικά κατά Gram βακτήρια στοχεύουν στην γυράση (π.χ. η γυράση είναι ο πρωταρχικός στόχος για *Staphylococcus aureus* σε θεραπείες

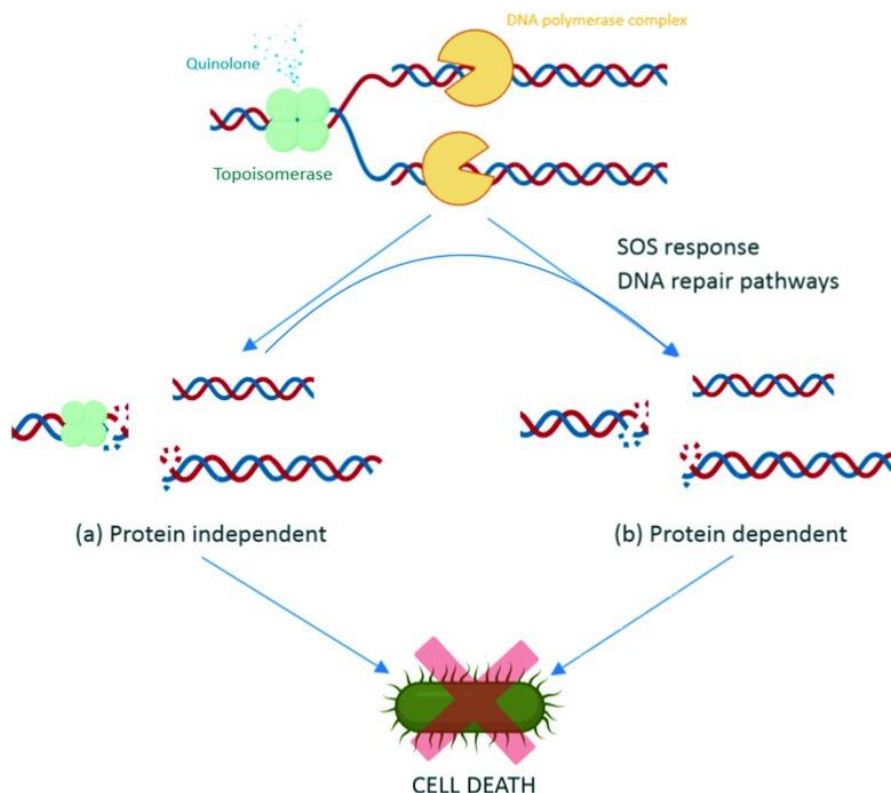
με norfloxacin), ενώ η τοποϊσομεράση IV είναι επίσης πρωταρχικός στόχος σε ορισμένα Gram-αρνητικά βακτήρια [31].

Ο μηχανισμός δράσης των κινολονών (Εικόνα **24**) ξεκινά με την πρόσδεση της κινολόνης στο σύμπλοκο διάσπασης DNA. Το τελευταίο δημιουργείται κατά την πρόσδεση της γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV στο DNA με σκοπό τη χαλάρωσή του. Οι κινολόνες προτιμούν να συνδέονται στο σύμπλοκο, παρά στα ελεύθερα ενζύμα, αναστέλλοντας, έτσι, την αντιγραφή και επάγοντας τον κυτταρικό θάνατο. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα κινολόνης-σμπλόκου διάσπασης DNA, το οποίο, συσσωρευόμενο στα σημεία διάσπασης του DNA, δρα ως ένα φυσικό εμπόδιο στην απολίνωση (ένωση δύο θραυσμάτων νουκλεϊκού οξέος μέσω της δράσης ενός ενζύμου), με αποτέλεσμα να προκύπτουν θραύσματα DNA [31]. Ο μηχανισμός αντιγραφής του DNA σταματά σε μπλοκαρισμένες διχάλες αντιγραφής, κάτι το οποίο οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης του DNA και ως εκ τούτου στην βακτηριόσταση και τελικά στον κυτταρικό θάνατο. Αυτό το σηματοδοτικό μονοπάτι είναι ανεξάρτητο από πρωτεΐνες.

Τα θραύσματα DNA, προερχόμενα από την αναστολή της διαδικασίας της αντιγραφής από τις κινολόνες, πυροδοτούν την απόκριση στρες (SOS απόκριση). Συγκεκριμένα, οι βλάβες του DNA κατά το βακτηριακό στρες ενεργοποιούν την πρωτεΐνη RecA, η οποία προάγει την αυτοδιάσπαση της πρωτεΐνης καταστολέα LexA, προκαλώντας την έκφραση γονιδίων απόκρισης SOS, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA. Αυτά δεν μπορούν να επιδιορθώσουν τις βλάβες του DNA και επάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Αυτή η σηματοδοτική οδός είναι άμεσα εξαρτώμενη από τις πρωτεΐνες [43].

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η μείωση του αριθμού των στοχευόμενων ενζύμων ελαττώνει τη δραστηριότητα των κινολονών, ενώ ο μηχανισμός θανάτου εξαρτάται από την πρωτεϊνοσύνθεση. Η βακτηριοκτόνος δράση των κινολονών οφείλεται τόσο στην αναστολή της σύνθεσης του DNA όσο και στην επακόλουθη βακτηριακή απόκριση μέσω έκφρασης πρωτεϊνών προκαλούμενης από το στρες. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, ενώ ο πρωταρχικός στόχος των αντιβιοτικών κινολόνης είναι σαφής, ο υποκείμενος μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στο θάνατο είναι ακόμα ασαφής, όπως συμβαίνει με πολλές κατηγορίες αντιβιοτικών.

Μια άλλη δράση των κινολονών είναι η αναστολή της δραστηριότητας της βακτηριακής τοποϊσομεράσης II. Μετά την αναστολή της απολίνωσης των ενζύμων, διαταράσσουν επίσης τις καταλυτικές λειτουργίες τους [31].

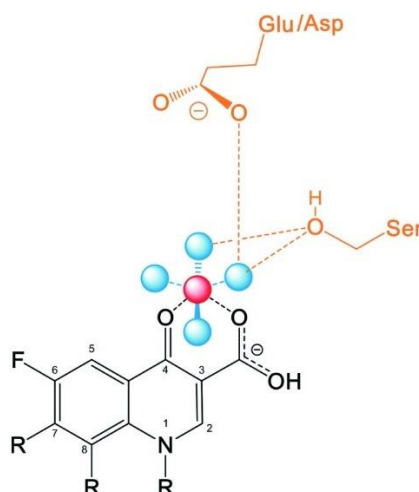


Εικόνα 24: Ενδοκυτταρική δράση κινολονών.

Η αλληλεπίδραση των κινολονών με τα ένζυμα του συμπλόκου διάσπασης του DNA, δηλαδή την γυράση και την τοποϊσομεράση IV, είναι ύψιστης σημασίας για το μηχανισμό δράσης τους (Εικόνα 25). Βρέθηκε ότι τα αμινοξέα GyrA-Serine 83 και GyrA-ασπαρτικό 87 παίζουν σπουδαίο ρόλο στη δέσμευση των κινολονών, καθώς κατά τη μετατροπή τους σε αλανίνη, κατόπιν μετάλλαξης, τα βακτήρια αντιστέκονταν στα αντιβιοτικά. Έτσι, κατέστη σαφές ότι τα δύο αυτά αμινοξέα εμπλέκονται με κάποιον τρόπο στην αλληλεπίδραση κινολόνης-ενζύμου. Κρυσταλλογραφικές μελέτες έδειξαν ότι τα αντιβιοτικά κινολονών αλληλεπιδρούν τόσο με το σύμπλοκο διάσπασης του DNA όσο και με το ίδιο το DNA, μπλοκάροντας τη φυσιολογική διαδικασία της διάσπασης και της επανασύνδεσης του DNA.

Κατά την τοποθέτηση της κινολόνης κοντά στη σερίνη και σε όξινα κατάλοιπα αμινοξέων βακτηριακών ενζύμων τύπου II, διαπιστώθηκε ότι τα αμινοξέα δεν ήταν αρκετά κοντά για να προάγουν μια άμεση σύνδεση με το φάρμακο. Ταυτόχρονα, ανιχνεύθηκε ένα μη-καταλυτικό Mg^{2+} , συναρμολογημένο χημικά με τους C_3/C_4 του φαρμάκου και τέσσερα μόρια νερού, δύο εκ των οποίων βρίσκονταν αρκετά κοντά στη σερίνη και τα όξινα υπολείμματα, κάτι το οποίο ευνοούσε το σχηματισμό δεσμών υδρογόνου. Προτάθηκε ότι η αλληλεπίδραση του νερού με το μέταλλο, γεφυρώνει την κινολόνη με το ένζυμο. Τυχόν μεταλλάξεις στη θέση της σερίνης ή κοντά σε ένα άλλο αμινο-κατάλοιπο οδηγούν σε μείωση της συγγένειας του ενζύμου για τις κινολόνες στη

θέση του μη-καταλυτικού Mg^{2+} . Πέραν αυτού, οι μεταλλάξεις αυτές μειώνουν τη συγγένεια της γυράσης και της τοποϊσομεράσης-IV για τις κινολόνες. Στην μετάλλαξη και στα δύο κατάλοιπα, υπάρχει πλήρης απώλεια σχετικών κινολονών που σταθεροποιούν τα σύμπλοκα διάσπασης.



Εικόνα 25: Ένα απλοποιημένο διάγραμμα της γέφυρας νερού- ιόντων μετάλλου μεταξύ μιας φθοροκινολόνης και της τοποϊσομεράσης IV - συμπλέγματος διάσπασης DNA. Η φθοροκινολόνη (μαύρο) δεσμεύεται μέσω ενός μη-καταλυτικού ιόντος Mg^{2+} , (κόκκινο) μέσω τεσσάρων μορίων νερού (μπλε) που συμπληρώνουν τη σφαίρα συναρμογής του ιόντος Mg^{2+} , αλληλεπιδρώντας με τις πλευρικές αλυσίδες της σερίνης και τα όξινα υπολείμματα (κίτρινο).

Συμπερασματικά, προκύπτει ότι το σύμπλεγμα ιόντων μετάλλου-νερού γεφυρώνει την κινολόνη με τα ένζυμα βακτηριακού τύπου II, επιτρέποντας την να δράσει με τη σερίνη και τα όξινα υπολείμματα να λειτουργούν ως σημεία αγκύρωσης της γέφυρας με τα ένζυμα. Η ανθρώπινη τοποϊσομεράση τύπου II που στερείται σερίνης και όξινων υπολειμμάτων, αδυνατεί να εδραιώσει τη γέφυρα ιόντων μετάλλου-νερού και επομένως δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει αυτόν τον κρίσιμο μηχανισμό για να αλληλεπιδράσει με τις κινολόνες. Γι' αυτό, η τοξικότητα των κινολονών είναι χαμηλή για τον άνθρωπο. Αυτές οι διαφορές στη δομή των τοποϊσομερασών κάνουν τις κινολόνες να διαφοροποιούν τη δράση τους απέναντι στις βακτηριακές και τις ανθρώπινες τοποϊσομεράσες και ανοίγουν ελπιδοφόρους δρόμους για αυτή την κατηγορία φαρμάκων [44].

3.6. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Συχνά, η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση των παθογόνων βακτηρίων κάνει τα τελευταία να αποκτούν σταδιακά αντίσταση στη δράση των φαρμακευτικών αυτών ενώσεων. Η λεγόμενη βακτηριακή ανθεκτικότητα αποτελεί μείζον κλινικό ζήτημα. Έχει

αποδειχθεί ότι τόσο οι περισσότεροι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE) όσο και ο ανθεκτικός στην μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) είναι ανθεκτικοί στις φθοριοκινολόνες. Η βακτηριακή αντοχή στις κινολόνες μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις επιμέρους κατηγορίες: την μεσολαβούμενη από στόχο, από πλασμίδιο και από χρωμόσωμα.

Η βακτηριακή ανθεκτικότητα μεσολαβούμενη από στόχο προκαλείται από μετάλλαξη στη θέση-στόχο της κινολόνης. Οι πιο κοινές μεταλλάξεις συμβαίνουν στην υπομονάδα GyrE της γυράσης και την ParC υπομονάδα της τοποϊσομεράσης-IV των βακτηρίων, με αποτέλεσμα να αντιστέκονται στις κινολόνες. Πιο συγκεκριμένα, η σερίνη και το όξινο κατάλοιπο των αμινοξέων που δημιουργούν τη γέφυρα νερού-μετάλλου υφίστανται μετάλλαξη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ικανότητα δέσμευσης των κινολονών. Πιθανότατα, η αναστάτωση που επικρατεί στη γέφυρα νερού-ιόντος μετάλλου ευθύνεται για την αντίσταση στην κινολόνη. Στα περισσότερα ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη, το κατάλοιπο σερίνης είναι αυτό που μεταλλάσσεται πιο συχνά και μετατρέπεται σε λευκίνη στα MRSA και σε ισολευκίνη, αργινίνη ή τυροσίνη στην υπομονάδα GyrA στα VRE. Η μετάλλαξη στη γυράση και την τοποϊσομεράση-IV δεν παύει τη διάσπαση του DNA, με τις κινολόνες να έχουν μικρή ικανότητα ενίσχυσης της προκαλούμενης από ένζυμα διάσπασης του DNA. Άλλωστε, η ικανότητα των κινολονών για δέσμευση και αναστολή της απολίνωσης του DNA μειώνονται κατά πολύ.

Η δεύτερη μέθοδος βακτηριακής αντίστασης παρέχεται από τα πλασμίδια που φέρουν τα βακτήρια. Ορισμένα πλασμίδια διαθέτουν γονίδια ανθεκτικότητας στις κινολόνες, τα οποία προκαλούν αντίσταση χαμηλού επιπέδου (λιγότερο από 10 φορές), κάτι το οποίο αποτελεί εξίσου σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Η μετάδοση των πλασμιδίων που επάγουν την αντίσταση στην κινολόνη από τη μια βακτηριακή γενιά στην άλλη μπορεί να γίνει είτε οριζόντια μέσω σύζευξης είτε κάθετα. Η βακτηριακή ανθεκτικότητα λόγω πλασμιδίου οφείλεται σε τρεις ομάδες γονιδίων: τα γονίδια qnr, AAC (6)-Ib-cr και τα γονίδια που εκφράζουν τις αντλίες εκροής. Τα qnr γονίδια παρέχουν αντίσταση, μειώνοντας τη σύνδεση του DNA με τη γυράση και την τοποϊσομεράση-IV, με συνέπεια τη μείωση των θέσεων-στόχων των χρωμοσωμάτων. Το γονίδιο AAC (6)-Ib-cr είναι μια εναλλακτική πρωτεΐνη μιας αμινογλυκοσιδικής ακετυλοτρανσφεράσης που εμφανίζει μια μετάλλαξη σε δύο συγκεκριμένα σημεία, προκαλώντας ανθεκτικότητα στις κινολόνες. Τα ένζυμα ελαττώνουν τη δραστηριότητα των κινολονών με ακυλίωση των μη-υποκατεστημένων αζώτων του C₇ του πιπεραζινικού δακτυλίου του norfloxacin και του ciprofloxacin. Τέλος, η αντλία εκροής είναι επίσης μια πλασμιδιακή κωδικοποιημένη πρωτεΐνη που δημιουργεί βακτηριακή ανθεκτικότητα.

Η βακτηριακή αντοχή μεσολαβούμενη από χρωμόσωμα είναι ο τρίτος τρόπος απόκτησης αντίστασης. Η συγκέντρωση των κινολονών στο εσωτερικό του κυττάρου καθορίζεται αφενός από τη ρυθμιζόμενη από τη διάχυση πρόσληψη φαρμάκων και αφετέρου από την εκροή που δημιουργεί η αντλία. Για να μεταφερθεί ένα φάρμακο στο κύτταρο ενός Gram-αρνητικού βακτηρίου, θα πρέπει να περάσει επιπλέον εμπόδια. Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από πρωτεϊνικά κανάλια που ονομάζονται πορίνες και που κωδικοποιούνται από χρωμοσώματα. Η μειωμένη έκφραση πορινών, περιορίζει την αντίσταση στις κινολόνες. Ακόμα, η ταυτόχρονη ενίσχυση της έκφρασης των πλασμιδιακών και χρωμοσωμικών αντλιών εκροής θα μπορούσε επίσης να επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα [44].

3.7. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ & ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η νεότερη γενιά αντιβιοτικών κινολονών, δηλαδή η sparfloxacin, η trovafloxacin, η grepafloxacin, η clinafloxacin, η moxifloxacin και η gatifloxacin, έχει παρόμοια φαρμακοκινητική με την προηγούμενη (Εικόνα 26). Η levofloxacin διαθέτει παρόμοια κινητική με την ofloxacin. Όλες οι φθοριοκινολόνες απορροφώνται σε ικανοποιητικό βαθμό, με τη συγκέντρωσή τους στον ορό να μεγιστοποιείται μέσα σε 1–2 ώρες, ενώ οι όγκοι κατανομής τους είναι ιδιαίτερα υψηλοί, φτάνοντας τα 1,5–4,5 λίτρα/kg. Το ποσοστό δέσμευσής τους στις πρωτεΐνες κυμαίνεται στο 50% ή λιγότερο (48% για τη moxifloxacin και 20% για το gatifloxacin), ενώ είναι υψηλότερο (70%) στην περίπτωση της trovafloxacin [45].

Τα νεότερα αντιβιοτικά φθοροκινολόνες έχουν καλύτερες φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε σχέση με τις πρώιμες κινολόνες [36,46]. Με τη δια στόματος χορήγησης τους, τα επίπεδα φαρμάκου στον ορό είναι συγκρίσιμα με εκείνα της ενδοφλέβιας έγχυσης, κάτι το οποίο προωθεί τη μετάβαση από την ενδοφλέβια στη στοματική θεραπεία και την πιθανή μείωση του κόστους της [36]. Εν συνεχεία, απορροφώνται γρήγορα και σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα με μέτρια έως εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα [36,46].

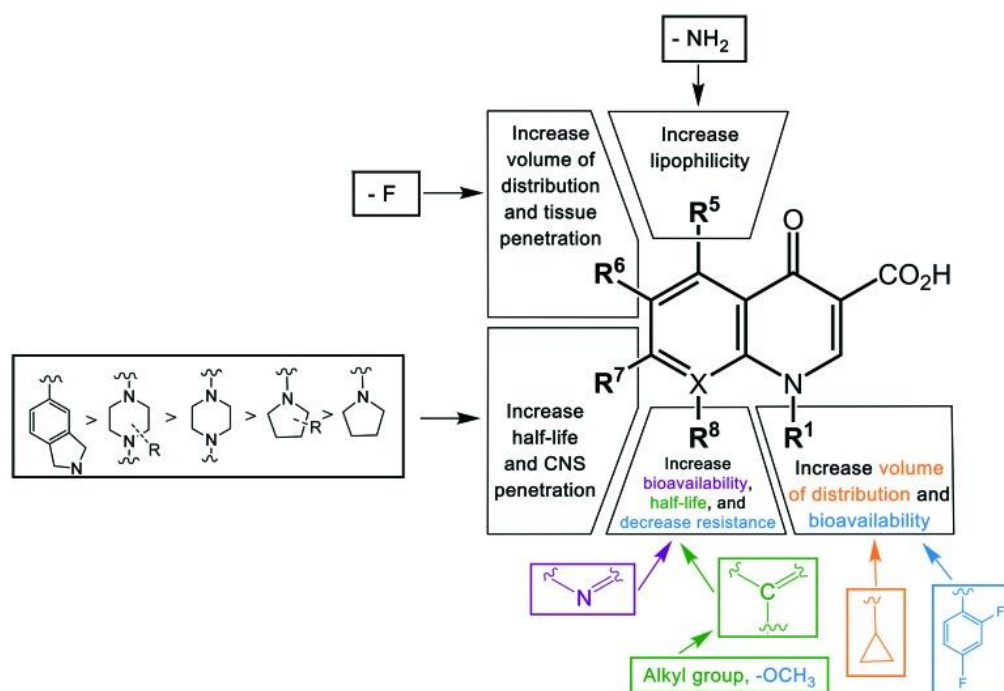
Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση των περισσότερων κινολονών. Ωστόσο, η συγχορήγηση φθοριοκινολονών με κατίοντα, όπως αλουμίνιο, μαγνήσιο, ασβέστιο, σίδηρο ή ψευδάργυρο, μειώνει σημαντικά την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα των πρώτων, λόγω του σχηματισμού αδιάλυτων συμπλοκών φαρμάκου-κατιονικού χηλικού στη γαστρεντερική οδό [36,46]. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό και την περιορισμένη διείσδυση στον ιστό-στόχο [36]. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την πρόσληψη των μεταλλικών ιόντων τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν ή δύο ώρες μετά τη χορήγηση φθοριοκινολόνες. Η σουκραλφάτη (καραφάτη) μπορεί επίσης να

μειώσει την απορρόφηση των κινολονών, λόγω του ότι περιέχει αλουμίνιο [46]. Παράλληλα, οι κινολόνες, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με παράγοντες από άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, όπως βήτα-λακτάμες και αμινογλυκοσίδες, δε δρουν συνεργιστικά, δεδομένου ότι η ciprofloxacin (Cipro) και η ριφαμπικίνη (Rifadin) φαίνεται να είναι ανταγωνιστικές έναντι του *Staphylococcus aureus* [36].

Οι κινολόνες κατανέμονται ευρύτατα σε όλο το σώμα. Έχοντας μεγάλο όγκο κατανομής, η συγκέντρωσή τους στους ιστούς είναι υψηλότερη από αυτή που επιτυγχάνεται στο ορό [36]. Ειδικότερα, η διείσδυσή τους είναι υψηλή στους ιστούς των νεφρών, των πνευμόνων, του προστάτη, των βρόγχων, της μύτης, της χοληδόχου κύστης, της χολής και του γεννητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, οι παράγοντες αυτοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στη θεραπεία λοιμώξεων στα όργανα αυτά. Η κατανομή των φθοριοκινολονών σε ιστούς και υγρά της αναπνευστικής οδού παρουσιάζει επίσης αξιοσημείωτο ενδιαφέρον, λόγω της δραστηριότητας των φαρμάκων έναντι κοινών παθογόνων του αναπνευστικού [46].

Οι κινολόνες διεισδύουν επίσης καλά στα βιολογικά υγρά του σώματος. Η διείσδυση στο προστατικό υγρό, το σάλιο, τα οστά και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό δεν υπερβαίνει τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό. Δεδομένου ότι τα επίπεδα των κινολονών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι αναμενόμενα φτωχά, εικάζεται ότι οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες είναι ανεπαρκείς για θεραπεία πρώτης γραμμής της μηνιγγίτιδας [36]. Ωστόσο, μια άλλη επικρατούσα άποψη υποστηρίζει ότι το trovafloxacin ενσωματώνεται στις μη-φλεγμονώδεις μήνιγγες και μπορεί μελλοντικά να έχει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας [46].

Οι καινούργιες φθοριοκινολόνες διαθέτουν μεγάλους χρόνους ημιζωής (1,5 έως 16 ώρες), γεγονός που επιτρέπει τη χορήγησή τους κάθε 12 με 24 ώρες [36,46]. Η αποβολή τους γίνεται μέσω νεφρικών και μη-νεφρικών οδών. Μόνο η ofloxacin και η levofloxacin αποβάλλονται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Αντίθετα, το nalidixic acid, η cinoxacin, η norfloxacin, η ciprofloxacin, η enoxacin, η lomefloxacin, η gatifloxacin και η sparfloxacin αποβάλλονται μέσω νεφρικών και μη-νεφρικών (γαστρεντερικοί ή ηπατικοί) μηχανισμών [46]. Η moxifloxacin και η trovafloxacin απεκκρίνονται κυρίως μέσω ηπατικών μηχανισμών [36,46]. Περίπου το 50% μιας δόσης trovafloxacin καταλήγει στο ήπαρ, ενώ το 43% αποβάλλεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Σοβαρές ηπατικές νόσοι ενδέχεται να αυξήσουν το χρόνο ημιζωής αποβολής της trovafloxacin [46].



Εικόνα 26: Η σχέση δομής-φαρμακοκινητικής των κινολονών. Η φαρμακοκινητική των κινολονών βελτιώνεται με τροποποιήσεις διαφορετικών υποκαταστατών σε διαφορετικές θέσεις.

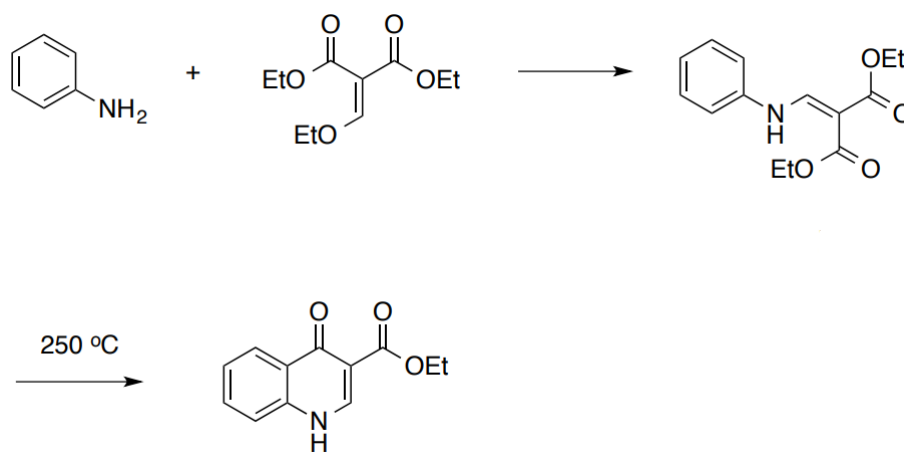
Πέρα από την φαρμακοκινητική των κινολονών, η επιστημονική κοινότητα βασίζεται και σε κάποιες φαρμακοδυναμικές παραμέτρους για την πρόβλεψη του αποτελέσματος της αντιβακτηριακής τους δράσης. Η ικανότητα των κινολονών να προκαλούν το θάνατο των μικροβίων εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους. Τόσο ο λόγος μέγιστης συγκέντρωσης ορού προς ανασταλτική συγκέντρωση ($C_{max}:MIC$) όσο και η περιοχή κάτω από την καμπύλη αναστολής ορού (AUC) χρησιμεύουν για τη μοντελοποίηση της κλινικής και βακτηριολογικής απόκρισης στην πνευμονία της κοινότητας (CAP) και τη χρόνια βρογχίτιδα (AECBs). Για να εκδηλωθεί η αντιμικροβιακή δράση των κινολονών θα πρέπει ο λόγος C_{max}/MIC και το AUC να είναι το λιγότερο 12 και 100–125 mg/λίτρο·ώρα, αντίστοιχα. Στην περίπτωση αυτή, τα ποσοστά εκρίζωσης ξεπερνούν το 80%, ενώ παράλληλα προβλέπεται βακτηριακή εκρίζωση εντός 48 ωρών (για τις φθοριοκινολόνες) και ανάπτυξη αντοχής σε λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων. Η βακτηριοκτόνος δράση των κινολονών καθίσταται πιο ισχυρή, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό γίνει κατά 30 φορές μεγαλύτερη από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) [36]. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις κινολόνης αναστέλλουν παραδόξως τη σύνθεση RNA και πρωτεϊνών, μειώνοντας έτσι τη βακτηριοκτόνο δράση. Οι κινολόνες έχουν μετα-αντιβιοτική δράση περίπου 1 έως δύο ώρες [36,45].

Οι προαναφερθέντες φαρμακοδυναμικοί δείκτες σε συνδυασμό με τη φαρμακοδυναμική παράμετρο της έντασης του αντιβιοτικού αποτελέσματος (IE) μπορούν να αξιοποιηθούν στον ορισμό των ελάχιστων δόσεων για την εκδήλωση της βιολογικής δράσης. Στις παλαιότερες κινολόνες, οι παράμετροι PD φανέρωναν τα μη-ικανοποιητικά αποτελέσματα ή την ανάγκη αύξηση της δόσης ή της συχνότητας αυτής. Τα τρέχοντα επίπεδα δόσης των νεότερων κινολονών moxifloxacin, gatifloxacin και gemifloxacin υπερβαίνουν τις κατώτατες δόσεις [45].

3.8. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

➤ Μέθοδος Gould-Jacobs

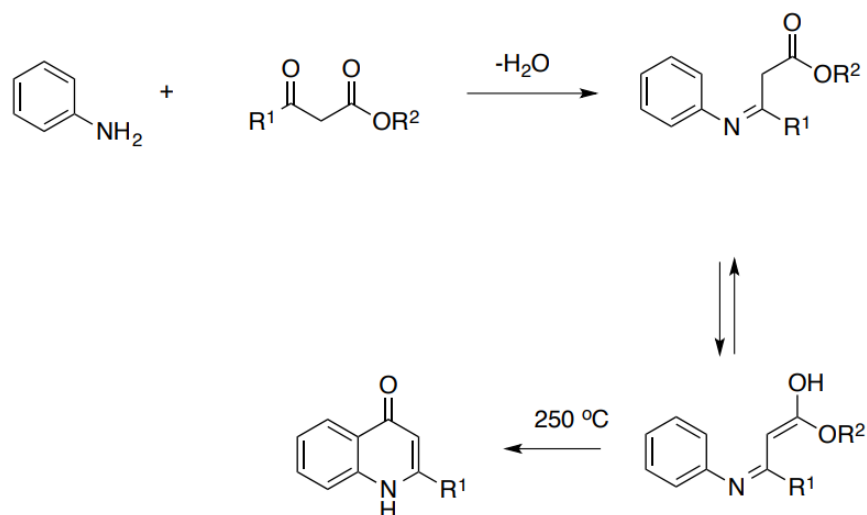
Η μέθοδος Gould-Jacobs είναι μια από τις πιο γνωστές μεθόδους σύνθεσης κινολονών. Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στην αντίδραση προσθήκης-αποβολής μεταξύ της ανιλίνης και του αίθυλο-αιθοξυμεθυλενομηλονικού δίνοντας ένα ενδιάμεσο προϊόν, το οποίο υφίστανται, στη συνέχεια, θερμική κυκλοποίηση σε υψηλές θερμοκρασίες. Τελικά, προκύπτει το σύστημα της 4(1H)-κινολόνης (Εικόνα **27**).



Εικόνα 27: Σύνθεση κατά Gould-Jacobs.

➤ Μέθοδος Conrad-Limpach

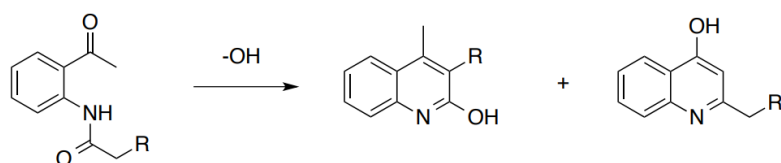
Βασίζεται στη συμπύκνωση της ανιλίνης με έναν ακετοακετοξικό εστέρα από την οποία προκύπτει ένα ενδιάμεσο βάσης Schiff. Αυτό στη συνέχεια υπόκειται σε ταυτομερισμό, πριν τη θερμική κυκλοποίηση (250°C), δίνοντας ένα παράγωγο 4-κινολόνης (Εικόνα **28**).



Εικόνα 28: Σύνθεση κατά Conrad-Limpach.

➤ Μέθοδος Camps

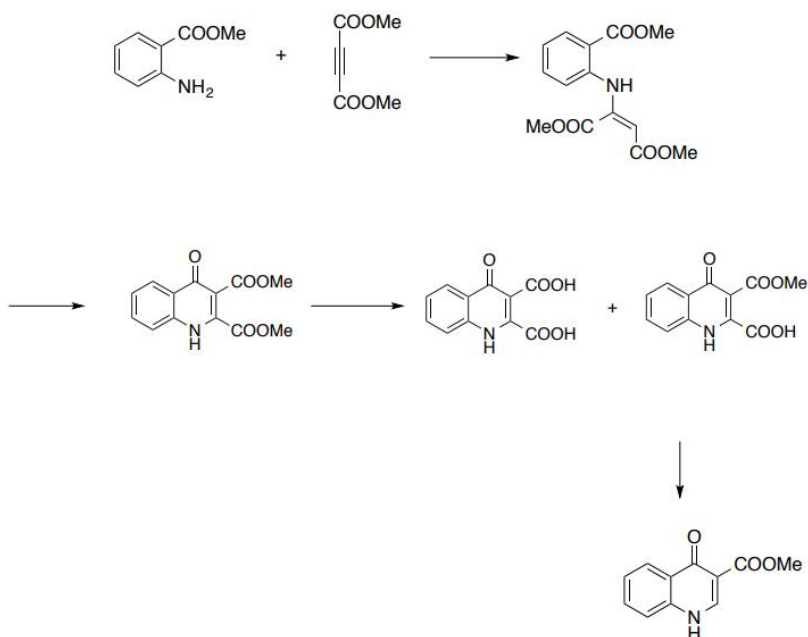
Στην μέθοδο αυτή, μια ο-ακετυλαμινοακετοφαινόνη κυκλοποιείται παρουσία ενός ιόντος υδροξειδίου προς τον σχηματισμό δύο υδροξυκινολινών σε αναλογία 70:20 αντίστοιχα (Εικόνα 29).



Εικόνα 29: Σύνθεση κατά Camps.

➤ Μέθοδος Biere-Seelen

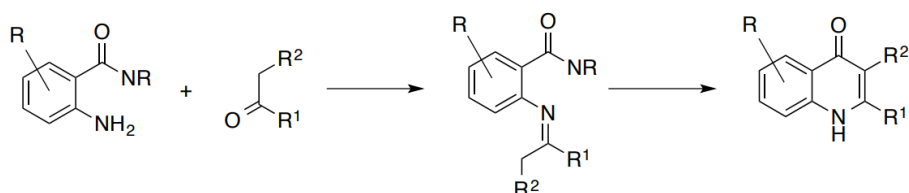
Η συνθετική διαδικασία αναπτύχθηκε το 1979 και περιλαμβάνει μια προσθήκη Michael, η οποία αποδίδει έναν ενάμινο-εστέρα. Αυτός, μετέπειτα, κυκλοποιείται παρουσία μιας ισχυρής βάσης και υδρολύεται πλήρως ή τοποεκλεκτικά, παράγοντας δικαρβοξυλικό οξύ και εστερικό οξύ. Με θερμική αποκαρβοξυλίωση του εστερικού οξέος, προκύπτει καρβοξυλοκινολόνη (Εικόνα 30).



Εικόνα 30: Σύνθεση κατά Biere-Seelen.

➤ Μέθοδος Snieccus

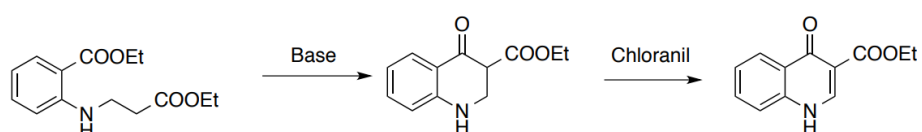
Αποτελεί μία από τις λίγες μεθόδους σύνθεσης 3-αλκυλ-υποκατεστημένων-4-κινολονών. Αρχικά, συντέθηκαν 4-κινολόνες μέσω συμπύκνωσης μιας ορθο-υποκατεστημένης ανιλίνης με μια κετόνη. Ακολούθησε αποπρωτονίωση και ενδομοριακή κυκλοποίηση με χρήση ισχυρής παρεμποδιστικής βάσης με στόχο την παραγωγή της κινολόνης (Εικόνα 31).



Εικόνα 31: Σύνθεση κατά Snieccus.

➤ Μέθοδος κυκλοποίησης Dieckmann

Η μέθοδος αυτή προβλέπει το ενδομοριακό κλείσιμο του δακτυλίου ενός διεστέρα παρουσία βάσης προς σχηματισμό της διυδροκινολόνης. Η οξείδωση της τελευταίας αποδίδει την 4-κινολόνη (Εικόνα 32) [34].



Εικόνα 32: Σύνθεση κατά Dieckmann.

3.9. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Οι κινολόνες έχουν συνδεθεί με ένα πλήθος παρενεργειών. Οι πιο συχνές από αυτές είναι γαστρεντερικής φύσεως, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια, που συναντώνται στο 3-6% των ασθενών, καθώς και η αρθραλγία (ή πόνος στις αρθρώσεις) που σχετίζεται με τα δομικά χαρακτηριστικά του φαρμακοφόρου κινολόνης [31,46]. Η ανησυχία για τις δυσμενείς επιπτώσεις των κινολονών στις αρθρώσεις βασίζεται κυρίως σε πειραματικά στοιχεία σε νεαρά ζώα [46]. Εάν ένας ασθενής αρχίσει να εμφανίζει σημάδια πιθανής τενοντίτιδας ή ρήξης τένοντα, όπως πόνος, πρήξιμο ή φλεγμονή, η σύσταση είναι η άμεση διακοπή της χορήγησης κινολόνης [32]. Άλλες πιο σοβαρές, αλλά λιγότερο συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson, η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η ηπατοτοξικότητα (trovafloxacin [Trovan]), η καρδιοτοξικότητα (sparfloxacin), η φωτοτοξικότητα (περισσότερο συχνή με τη lomefloxacin [Moxaquin] και sparfloxacin [Zagam]), η αναφυλία, αλλά και αυτές που αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (κεφαλαλγία, σύγχυση και ζάλη). Λόγω των ανησυχιών εκδήλωσης των παραπάνω παρενεργειών των κινολονών, τα φάρμακα αυτά δεν συνιστώνται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, ηλικιωμένους και ασθενείς με ανεύρυσμα αορτής [31,46].

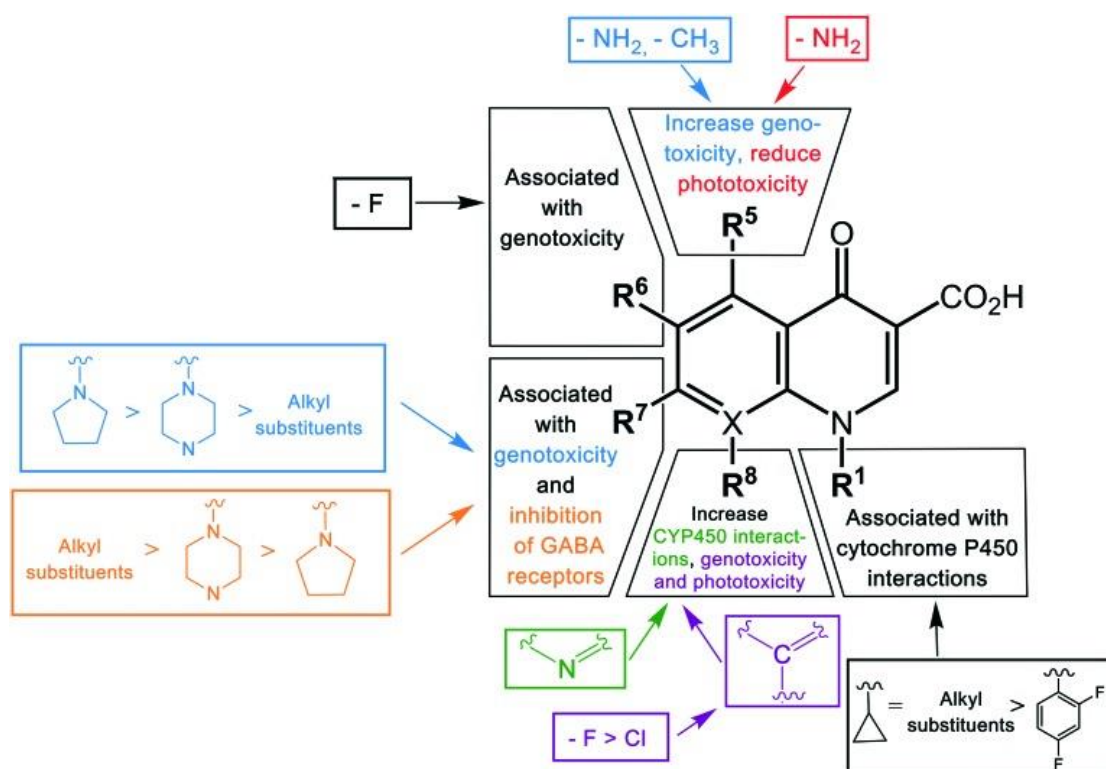
Το είδος της τοξικολογικής απόκρισης των κινολονών βρέθηκε να εξαρτάται από τον τύπο της κινολόνης. Πιο συγκεκριμένα, σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν sparfloxacin και grepafloxacin, διαπιστώθηκε μια επιμήκυνση του διαστήματος QTc σε τέτοιο βαθμό που θα μπορούσε να δημιουργήσει καρδιακές αρρυθμίες. Από την άλλη, κατά τη χρήση clinafloxacin και sparfloxacin παρατηρήθηκε φωτοτοξικότητα, ενώ φαινόμενα αιματολογικής τοξικότητας και ηπατίτιδας καταγράφηκαν κατά την πρόσληψη temafloxacin και trovafloxacin, αντίστοιχα. Περιστατικά υπογλυκαιμίας σημειώθηκαν σε μερικούς ασθενείς στους οποίους δόθηκε clinafloxacin και gatifloxacin. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κινολόνες, όπως η lomefloxacin, η ciprofloxacin και η moxifloxacin, ανέπτυξαν γονιδιοτοξική συμπεριφορά, κατά την έκθεσή τους στο υπεριώδες φως (UV). Μάλιστα, είχαν τοξική και μεταλλαξιογόνο δράση, κατόπιν αλληλεπίδρασής τους με την ανθρώπινη τοποϊσομεράση IIa παρουσία υπεριώδους ακτινοβολίας.

Ο μηχανισμός εκδήλωσης τοξικότητας καθορίζεται από τη φύση των υποκαταστατών στις θέσεις υποκατάστασης των δακτυλίων της κινολόνης (Εικόνα 33). Η κατάληψη της θέσης R¹ από κυκλοπροπύλιο ή αλκυλομάδες προκαλεί ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις του κυτοχρώματος P450, συγκριτικά με την 2,4-διφθοροφαινυλο-ομάδα. Οι ίδιες αλληλεπιδράσεις αναπτύσσονται και από την αντικατάσταση του ατόμου άνθρακα με άζωτο στη θέση X, αλλά και από

ενσωμάτωση μιας ογκώδους πλευρικής αλυσίδας στην θέση X^8 . Ακόμα, η πρόσδεση των υποκαταστατών NH_2 και CH_3 στη θέση R^5 , φθορίου (F) στις θέσεις R^6 και R^8 και χλωρίου (Cl) στη θέση R_8 αποδείχθηκε πως επάγει την γονιδιοτοξικότητα. Μια άλλη ειδική δομική αλλαγή που ευθύνεται για την αύξηση της γονοτοξικότητας είναι η προσθήκη του πυρρολιδινυλίου ή της πιπεραζίνης ή των αλκυλομάδων στη θέση R^7 .

Η φωτοτοξικότητα είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλείται από τη συσσώρευση ευαίσθητων φαρμάκων στο δέρμα, όπου μπορούν να ενεργοποιηθούν κατά την έκθεση στο ηλιακό φως, προκαλώντας δερματική βλάβη. Παρατηρείται όταν υπάρχει ομάδα NH_2 στη θέση R^5 και φθόριο (F) ή χλώριο (Cl) στη θέση R_8 του κινολονικού δακτυλίου. Στις κινολόνες που προκαλούν φωτοτοξικότητα συμπεριλαμβάνονται η lomefloxacin, η sparfloxacin και η clinafloxacin. Παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) που περιλαμβάνουν ζάλη, αϋπνία και πονοκέφαλο έχουν αποδοθεί επίσης σε ορισμένες κινολόνες και οφείλονται στην αναστολή του υποδοχέα GABA, ενός κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, η οποία επάγεται από την σύνδεση ομάδων στη θέση R_7 . Σε αντίθεση με την περίπτωση της γονοτοξικότητας, ο βαθμός επίδρασης του ΚΝΣ αυξάνεται με την αντίστροφη σειρά, δηλαδή αλκυλο- > πιπεραζινο- > πυρρολιδινυλο-ομάδα.

Ορισμένες από τις παραπάνω ανεπιθύμητες δράσεις των κινολονών είναι υπεύθυνες για τη μερική απόσυρσή τους από την αγορά. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, η τοξικότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων έχει υποχωρήσει, λόγω των δομικών αλλαγών που έχουν υποστεί. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η garenoxacin, ένα από τα πιο πρόσφατα ανακαλυφθέντα αντιβιοτικά κινολόνης, έχει αποδεδειγμένα λίγα ανεπιθύμητα τοξικολογικά δεδομένα [31].



Εικόνα 33: Η σχέση δομής–τοξικότητας των κινολονών. Η τοξικότητα των κινολονών βελτιώνεται με τροποποιήσεις διαφορετικών υποκαταστατών σε διαφορετικές θέσεις.

3.10. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

✓ Λοιμώξεις του Ουροποιητικού Συστήματος

Η βακτηριακή ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά β-λακτάμης, και όχι μόνο, έχει οδηγήσει στην εκτεταμένη χρήση των κινολονών τόσο σε απλές όσο και σε πολύπλοκες ουρολοιμώξεις, οι οποίες οφείλονται σε αρνητικά και θετικά κατά Gram βακτήρια. Τα φάρμακα αυτά είναι άκρως αποτελεσματικά στις απλές λοιμώξεις, λόγω της αυξημένης ικανότητάς τους να αποτρέπουν τη μεταφορά του ουροπαθογόνου *E. coli* στο έντερο, και στις σύνθετες, λόγω της υψηλότερης νεφρικής συγκέντρωσης και κάθαρσής τους (ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin (Moxaquin), enoxacin (Penetrex), levofloxacin και gatifloxacin) [36,45]. Οι κινολόνες είναι το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματικές από τις β-λακτάμες, την αμοξικιλίνη-κλαβουλανική, τη νιτροφουραντοΐνη και την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη [45].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας προβλέπει, μεταξύ άλλων, και τη χρήση των κινολονών. Η δια στόματος χορήγησή levofloxacin και ciprofloxacin αποδίδει καλά κλινικά αποτελέσματα από την άποψη της βακτηριακής εκρίζωσης [36,45]. Παρόμοια, η από του στόματος χορηγούμενη norfloxacin οδηγεί στη θεραπεία της απλής πυελονεφρίτιδας με ρυθμό

βακτηριολογικής θεραπείας ίσο με εκείνο της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης. Εξίσου πολύτιμη για την αντιμετώπιση της λοίμωξης αυτή αποδείχθηκε ότι ήταν και η gatifloxacin [36].

Η βακτηριακή προστατίτιδα είναι ένα πρόβλημα που δεν αντιμετωπίζεται τόσο καλά με τετρακυκλίνες, κεφαλοσπορίνες και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη [45]. Οι κινολόνες είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της προστατίτιδας λόγω της εξαιρετικής διείσδυσής τους στον προστατικό ιστό. Όταν λαμβάνονται για τέσσερις έως έξι εβδομάδες, η norfloxacin, η ciprofloxacin, η levofloxacin και η ofloxacin έχουν ποσοστά εκκρίωσης από 67 έως 91% [36]. Η ciprofloxacin, η refloxacin και η ofloxacin έχουν επίσης βρεθεί αποτελεσματικές σε λοιμώξεις συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης (CAPD), αλλά η ισχύ τους έχει υποχωρήσει, λόγω της ανάπτυξης αντίστασης των σταφυλόκοκκων [45].

✓ Γαστρεντερικές λοιμώξεις

Έχει αποδειχθεί ότι οι κινολόνες συμβάλλουν στη διαχείριση πολλών μορφών μέτριας έως σοβαρής εντερικής λοίμωξης [45]. Η ciprofloxacin και η ofloxacin, χορηγούμενες από το στόμα τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, συνεισφέρουν στην αντιμετώπιση του τυφοειδούς πυρετού, μειώνοντας κατά πολύ τα ποσοστά υποτροπής σε σχέση με άλλα αντιβιοτικά [36,45]. Η ciprofloxacin είναι επίσης αποτελεσματική στην θεραπεία της σιγκέλλωσης [45]. Οι φθοροκινολόνες χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της διάρροιας των ταξιδιωτών, προκαλούμενης από τα είδη *Shigella*, το εντεροτοξιγονικό *E. coli*, ή το *Campylobacter jejuni*, καθώς και στη διαχείριση της διηθητικής σαλμονέλλωσης σε ασθενείς με AIDS [36,45]. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η norfloxacin και η ciprofloxacin έχουν συγκρίσιμη δράση με την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη στη θεραπεία της διάρροιας των ταξιδιωτών. Ωστόσο, η χρήση τους στην θεραπεία της οξείας βακτηριακής διάρροιας δεν ενδείκνυται, ενώ ο ρόλος τους στη μη επεμβατική σαλμονέλλωση παραμένει αμφιλεγόμενος [45].

✓ Λοιμώξεις του Αναπνευστικού Συστήματος

Η οξεία βακτηριακή ιγμορίτιδα μπορεί να είναι η επιπλοκή μιας αρχικής ιογενούς ασθένειας. Η αντιμετώπιση των κύριων βακτηριακών στελεχών που την προκαλούν, όπως των *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*, μπορεί να γίνει με τη χρήση gatifloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin και levofloxacin. Η οξεία βρογχίτιδα μπορεί να θεραπευτεί επίσης με φθοριοκινολόνες. Αυτές είναι αποτελεσματικές έναντι του *H. influenzae* και του *M. catarrhalis*, των πρωταρχικών παθογόνων μικροοργανισμών. Η levofloxacin, η

sparfloxacin, η ofloxacin, η gatifloxacin και η moxifloxacin φάνηκε πως θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον παραπάνω σκοπό.

Η πνευμονία της κοινότητας σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και προκαλείται, μεταξύ άλλων, από τα παθογόνα *S. pneumoniae*, *H. influenzae* και *M. Pneumoniae*. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών μεταξύ των οποίων και φθοροκινολόνες, όπως levofloxacin, gatifloxacin και moxifloxacin. Σε σύγκριση με άλλες κινολόνες, η moxifloxacin και η gatifloxacin έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ανώτερη *in vitro* δράση έναντι των πνευμονόκοκκων. Αν και αυτή η δραστηριότητα μπορεί να κάνει τη moxifloxacin και τη gatifloxacin ελκυστικές επιλογές για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις, αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει πιθανώς να προορίζονται για τη θεραπεία λοιμώξεων με άτυπα παθογόνα ή για απειλητικές για τη ζωή πνευμονίες. Από τις φθοριοκινολόνες, η ciprofloxacin και η trovafloxacin έχουν μελετηθεί εκτενέστερα στη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας. Επί του παρόντος, οι κινολόνες χρησιμοποιούνται καλύτερα σε συνδυασμένη αντιμικροβιακή θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας. Η μονοθεραπεία με φθοροκινολόνη μπορεί να επιδεινώσει το αυξανόμενο πρόβλημα της αντίστασης στα αντιβιοτικά στο νοσοκομειακό περιβάλλον [36].

✓ Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

Όλες οι φθοριοκινολόνες είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της απλής ουρηθρικής, πρωκτικής και στοματοφαρυγγικής γονόρροιας. Η ofloxacin είναι αξιόπιστα αποτελεσματική για διάστημα επτά ημερών στη χλαμυδιακή ουρηθρίτιδα στους άνδρες και πιθανώς λιγότερο στις γυναίκες. Κάποια δεδομένα για την trovafloxacin δείχνουν υψηλή αποτελεσματικότητα για τα χλαμυδιακά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ). Ωστόσο, οι φθοριοκινολόνες δεν συνιστώνται για την αντιμετώπιση της σύφιλης [45]. Οι επιλογές θεραπείας της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, μιας πολυμικροβιακής λοίμωξης, με χρήση κινολονών περιλαμβάνουν ofloxacin συν μετρονιδαζόλη, ofloxacin συν κεφοξιτίνη (μεφοξίνη) και ciprofloxacin συν κλινδαμυκίνη, καθώς η μονοθεραπεία με φθοροκινολόνη είναι ατελής [36].

Κάποιες από τις έρευνες για την εύρεση εναλλακτικών θεραπειών για τον HIV, έφεραν στην επιφάνεια την αντική δράση των φθοριοκινολονών. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι κινολόνες θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως αναστολείς του HIV. Η ανακάλυψη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια ανάπτυξης μια θεραπείας βασισμένης στις κινολόνες που δύναται να καταστείλει την αναπαραγωγή του HIV [33].

✓ Λοιμώξεις του Δέρματος & των Μαλακών Ιστών

Οι φθοροκινολόνες είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών που προκαλούνται από θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Η trovafloxacin φάνηκε πως είχε δραστηριότητα έναντι αναερόβιων βακτηρίων, όπως των *Bacteroides* spp, βοηθώντας στην αντιμετώπιση των διαβητικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πολυμικροβιακής νόσου [45].

✓ Λοιμώξεις των οστών

Η συνεισφορά των φθοριοκινολονών στη δια στόματος διαχείριση της Gram-αρνητικής βακτηριακής και πολυμικροβιακής οστεομυελίτιδας ήταν καθοριστική, επιτυγχάνοντας τη θεραπεία σε ποσοστό μεταξύ 65 και 95%. Για την αντιμετώπιση της σταφυλοκοκκικής οστεομυελίτιδας και ιδιαίτερα αυτής που προκαλείται από τα MRSA και τους σταφυλόκοκκους, έχει προταθεί η συνδυαστική χρήση των αρχικών φθοριοκινολονών (π.χ., rifloxacina) και της ριφαμπικίνης [45].

✓ Καρκίνος

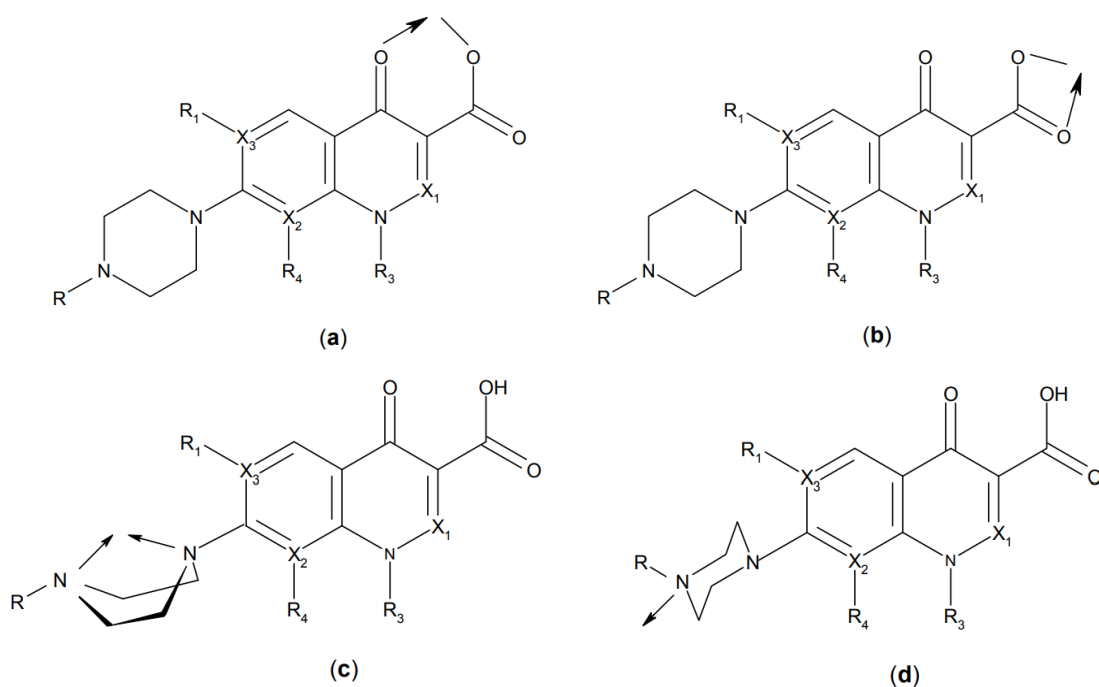
Όπως αναφέρθηκε, οι κινολόνες είναι γνωστές για την αντιβακτηριδιακή τους δράση, η οποία στηρίζεται στην ικανότητα τους να παρεμβάλλονται στη διαδικασία αντιγραφής του DNA των βακτηριακών κυττάρων. Πέραν αυτού, είναι ικανές να σκοτώνουν και τα καρκινικά κύτταρα. Έχει διαπιστωθεί ότι κάποια αντικαρκινικά φάρμακα (τοποτεκάνη και αμσακρίνη) έχουν ίδιο μηχανισμό δράσης με τις φθοριοκινολόνες. Καμία, όμως, από τις τελευταίες δεν έχει εγκριθεί ακόμη για χρήση, επειδή δεν είναι τόσο στοχευμένες όσο τα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Ωστόσο, οι κινολόνες, ως αποτελεσματικοί κυτταρικοί δολοφόνοι, μελετώνται εκτενέστερα για την αποτελεσματικότητά τους στη διακοπή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων [33].

✓ Διαταραχές του Άγχους

Το άγχος ορίζεται ως μια νευρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση υπερβολικής ανησυχίας και φόβου. Οι Kahnberg et al. ανακάλυψαν ένα παράγωγο κινολόνης το οποίο λειτουργούσε αποτελεσματικά ως αντιανγχωτικός παράγοντας και οδήγησε στην ανακάλυψη παρόμοιων φαρμάκων. Μερικά από αυτά εμφανίζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με τα γνωστά φάρμακα κατά του άγχους που ήδη συνταγογραφούνται. Ο τρόπος δράσης των κινολονών αυτό βασίζεται στην σύνδεσή τους στις θέσεις των υποδοχέων του εγκεφάλου, που είναι υπεύθυνοι για την ρύθμιση του άγχους [33].

3.11. ΤΡΟΠΟΙ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

Οι κινολόνες έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν μεταλλικά σύμπλοκα, λόγω της ικανότητάς τους να δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα. Στα μεταλλικά τους σύμπλοκα δρουν ως διδραστικά, μονοδραστικά ή γεφυρωτικά ligand (Εικόνα 34). Πιο συχνά, οι κινολόνες συναρμόζονται με διδραστικό τρόπο, μέσω ενός από τα άτομα οξυγόνου της αποπρωτονιωμένης καρβοξυλικής ομάδας και του ατόμου οξυγόνου του καρβονυλίου του δακτυλίου. Πιο σπάνιος τρόπος συναρμογής είναι ο διδραστικός μέσω των δύο ατόμων οξυγόνου του καρβοξυλίου ή μέσω και των δύο ατόμων αζώτου του πιπεραζινικού δακτυλίου. Οι κινολόνες μπορούν επίσης να δημιουργήσουν σύμπλοκα ως μονοδραστικά ligand, συναρμολόμενες μέσω του τελικού πιπεραζινικού ατόμου αζώτου στο μέταλλο. Στα στερεά πολυμερικά συμπλέγματα, πολλοί τρόποι συναρμογής είναι ταυτόχρονα εφικτοί. Σε ιδιαίτερα όξινες συνθήκες, οι κινολόνες πρωτονιώνονται και εμφανίζονται ως κατιόντα στα ιοντικά σύμπλοκα.



Εικόνα 34: Κύριοι τρόποι συναρμογής των κινολονών.

Οι κινολόνες είναι ικανές να σχηματίζουν χηλικά σύμπλοκα, κατά τη συναρμογή τους στα μέταλλα, μέσω της καρβονυλικής και της καρβοξυλικής ομάδας. Κατά τη δέσμευσή τους σε δισθενή κατιόντα (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} κ.λπ.) δίνουν χηλικές ενώσεις με στοιχειομετρία 1:1 ή 1:2 (μέταλλο : ligand), ενώ σε τρισθενή κατιόντα (Al^{3+} , Fe^{3+}) σχηματίζουν χηλικές ενώσεις στοιχειομετρίας 1:1, 1:2 ή 1:3. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των συναρμωσμένων ligand εξαρτάται από το pH. Συγκεκριμένα, σε όξινο περιβάλλον ευνοείται ένα

σύμπλοκο 1:1, ενώ σε βασικό περιβάλλον το σύμπλοκο 1:2. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι κινολόνες σχηματίζουν πιο σταθερές χηλικές ενώσεις όταν συνδέονται με σκληρά οξέα Lewis όπως τα τρισθενή κατιόντα (Al^{3+} , Fe^{3+}). Λιγότερο σταθερά χηλικά σύμπλοκα προκύπτουν με τα κατιόντα της δεύτερης ομάδας (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}).

Οι κινολόνες είναι εξαιρετικά πολυδραστικά ligand. Αυτή τους η ιδιότητα τις καθιστά χρήσιμες στην κατασκευή μεταλλικών-οργανικών πολυμερών, τα οποία αξιοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές, λόγω της υψηλής υψηλότερης ηλεκτρονικής πυκνότητας του οξυγόνου και του αζώτου. Τέτοια υβριδικά οργανικά-ανόργανα υλικά λαμβάνονται με τη χηλική ενσωμάτωση της κινολόνης στην επιφάνεια ενός πολυοξομεταλικού ανιόντος. Τα πολυοξομεταλικά (POM) είναι γνωστά αντικαρκινικά, αντικά και αντιβακτηριακά ανόργανα ιατρικά μέσα. Η τροποποίηση της επιφάνειάς τους με ενώσεις με βιολογική δράση, όπως είναι οι κινολόνες, αποσκοπεί στη βελτίωση των ιδιοτήτων τους.

Ο μονοδραστικός χαρακτήρας των κινολονών έχει εντοπιστεί σε αρκετά σύμπλοκα μετάλλων. Ειδικότερα, το τελικό άζωτο (N_4) του δακτυλίου πιπεραζίνης στη θέση 7 της ένωσης συναρμόζεται μονοδραστικά στο μέταλλο. Αυτού του είδους η συναρμογή έχει ανιχνευτεί στα σύμπλοκα των μετάλλων μετάπτωσης Ag(I) , Au(III) και Ru(III) [35].

Η ανάλυση των δομικών δεδομένων αποκάλυψε ότι στις ελεύθερες κινολόνες οι αποστάσεις άνθρακα-οξυγόνου του καρβονυλίου του δακτυλίου κυμαίνεται από 1,246 έως 1,276 Å, ενώ οι αντίστοιχες αποστάσεις μεταξύ άνθρακα και καρβοξυλικού οξυγόνου είναι από 1.205 έως 1.327 Å. Αν η καρβοξυλική ομάδα δεν ιοντιστεί, ο διπλός δεσμός της καρβοξυλικής ομάδας είναι μικρότερος από τον απλό δεσμό που φέρει το υδρογόνο. Ωστόσο, επειδή τα περισσότερα μόρια κινολόνης είναι αμφιτερονικά, τα μήκη και των δύο δεσμών άνθρακα-οξυγόνου του καρβοξυλίου είναι σχεδόν ίσα (περίπου 1,25 Å). Οι δεσμοί άνθρακα-οξυγόνου τόσο του καρβονυλίου όσο και του καρβοξυλίου του δακτυλίου επιμηκύνονται κατά τη συναρμογή των ατόμων οξυγόνου της κινολόνης στο μέταλλο. Τα μήκη των δεσμών επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες, όπως ο δεσμός υδρογόνου. Ακολούθως, βρέθηκε ότι κατά τη χηλική σύνδεση του μετάλλου με το καρβονυλικό οξυγόνο και ένα από τα καρβοξυλικά οξυγόνα, η απόσταση του δεσμού μετάλλου-οξυγόνου ήταν παρόμοια. Ωστόσο, στην καρβοξυλική ομάδα το συναρμοσμένο στο μέταλλο οξυγόνο απείχε περισσότερο από το άνθρακα σε σχέση με το μη-συναρμοσμένο οξυγόνο.

Άλλες αξιοσημείωτες διαφορές στα μήκη δεσμών των ελεύθερων κινολονών και των μεταλλικών συμπλόκων τους δεν έχουν παρατηρηθεί. Οι πιο συχνοί αριθμοί συναρμογής στα σύμπλοκα μετάλλων-κινολονών είναι από τέσσερα έως οκτώ, ενώ οι αναλογίες

μέταλλο:κινολόνη είναι μεταξύ 1:1 και 1:3. Ο πιο διαδεδομένος τρόπος συναρμογής στο μέταλλο είναι μέσω του καρβονυλικού οξυγόνου και ενός από τα δύο καρβοξυλικά οξυγόνα του κινολονικού δακτυλίου [47].

3.12. ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

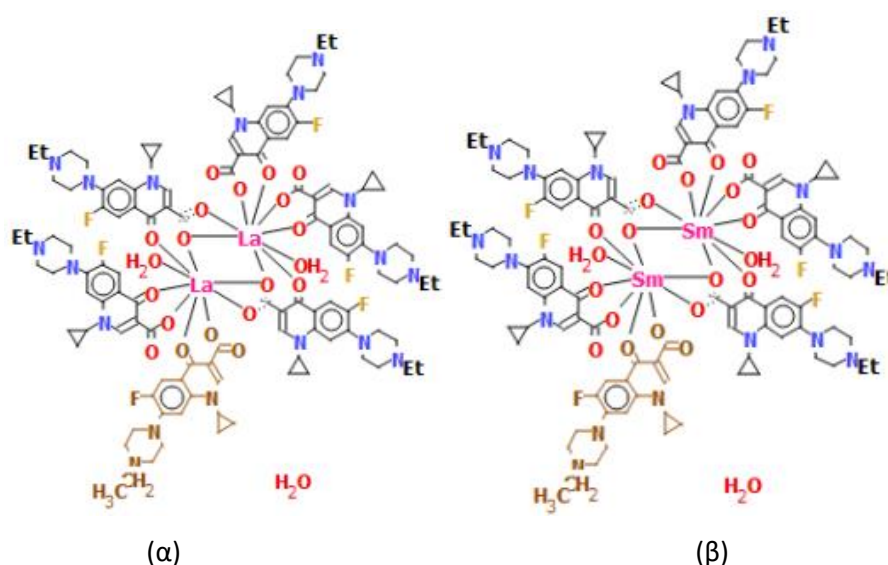
- Σύμπλοκα κινολονών με λανθανίδες

Μέχρι και σήμερα, αρκετά σύμπλοκα λανθανιδών με κινολόνες έχουν συντεθεί και αξιολογηθεί ως προς την βιολογική τους δράση. Πιο συγκεκριμένα, δοκιμάστηκαν ως προς τις αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές, αντικαρκινικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες τους, καθώς και την ικανότητά σύνδεσης τους τόσο με το calf-thymus (CT) DNA όσο και με την αλβουμίνη του ορού βοοειδών (BSA). Η αντιβακτηριακή δράση δοκιμάστηκε έναντι των *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* και *Bacillus subtilis*, και η αντιμυκητιακή δράση έναντι των *Candida albicans* και *Aspergillus awamori*.

Στην πλειοψηφία τους, τα σύμπλοκα λανθανιδών-κινολονών παρουσίαζαν καλύτερη αντιμικροβιακή δράση από τα ελεύθερα ligand. Ειδικότερα, τα σύμπλοκα $[\text{Ce}(\text{CPX})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και $[\text{Er}(\text{CPX})_2(\text{H}_2\text{O})_8]\text{Cl}$ βρέθηκε ότι έχουν σχεδόν διπλάσια αντιβακτηριακή δράση έναντι των *E. coli* και *P. aeruginosa*, σε σχέση με την ελεύθερη ciprofloxacin. Ομοίως, τα $[\text{La}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ και $[\text{Sm}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (Εικόνα 35) αποδείχθηκε πως διέθεταν καλύτερες βακτηριοκτόνες ιδιότητες έναντι των *B. subtilis*, *S. aureus* και *E. coli*, συγκριτικά με την ελεύθερη enrofloxacin, με το σύμπλοκο του Sm^{3+} να είναι πιο δραστικό από το αντίστοιχο του La^{3+} . Ακόμα, το σύμπλοκο $[\text{Ce}(\text{GMFX})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ έχει αισθητά υψηλότερη αντιβακτηριακή δραστηριότητα κατά των *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* και *P. aeruginosa*, ενώ είναι το μόνο σύμπλοκο Ce^{4+} με αντιμυκητιακή δράση έναντι του *C. albicans*. Όσον αφορά στη levofloxacin, το σύμπλοκο $[\text{Ce}(\text{LEVO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ αποδεικνύεται πιο δραστικό έναντι των *B. subtilis* and *B. otitidis*, σε σύγκριση με αυτήν. Παρόμοια αποτελέσματα εξήχθησαν και στο $[\text{Ce}(\text{MOXI})_2](\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, όπου η αντιβακτηριακή δράση ήταν υψηλότερη κατά των *B. subtilis*, *B. otitidis* και *S. aureus* απ' ό,τι στην ελεύθερη moxifloxacin.

Σε ότι αφορά την αντικαρκινική δράση, αυτή είναι μεγαλύτερη στο $[\text{Ce}(\text{GMFX})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ απ' ό,τι στο $[\text{La}(\text{GMFX})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, αλλά μικρότερη στον καρκίνο του εντέρου. Στην περίπτωση της ofloxacin, τα σύμπλοκα $[\text{Pr}(\text{L-OFLO})(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})](\text{NO}_3)$ και $[\text{Nd}(\text{L-OFLO})(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})](\text{NO}_3)$ εμφάνισαν ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση, σε σχέση με αυτό.

Σχετικά με τη δέσμευση στο CT DNA και την BSA, πειράματα απέδειξαν ότι τα σύμπλοκα είχαν υψηλότερη συγγένεια και ως προς τα δύο υποστρώματα από το ελεύθερο ligand. Η ικανότητα σύνδεσης των συμπλόκων λανθανιδών-κινολονών στο DNA μελετήθηκε με φασματοσκοπία UV-vis, φθορισμομετρία και ηλεκτροφόρηση. Διαπιστώθηκε ότι το σύμπλοκο $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{CPX})_2]\text{Cl}$ μπορούσε να προσδεθεί ισχυρά στο CT- DNA υπό βασικές συνθήκες και λιγότερο ισχυρά σε όξινες συνθήκες, ενώ τα $[\text{La}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ και $[\text{Sm}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ είχαν την δυνατότητα να συνδεθούν στην BSA, όπως επιβεβαιώθηκε από τη μείωση του φθορισμού της αλβουμίνης. Παρόμοια, η παρατηρούμενη θραύση του DNA κατά την ηλεκτροφόρηση πηκτής, παρουσία του συμπλόκου $[\text{Ce}(\text{LEVO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, προέρχεται από τη δέσμευση του τελευταίου στο πρώτο. Παράλληλα, το $[\text{N}(\text{CH}_3)_4][\text{Ln}(\text{NOR})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (όπου $\text{Ln} = \text{Nd}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Ho}^{3+}$) ενώνεται στο DNA πιο ισχυρά από το ligand και έχει ενισχυμένη ικανότητα σύνδεσης στην BSA. Από την άλλη, οι φασματοσκοπικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα $[\text{Pr}(\text{L-OFLO})(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})](\text{NO}_3)$ και $[\text{Nd}(\text{L-OFLO})(\text{NO}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})](\text{NO}_3)$ παρεμβάλλονται στο DNA και μάλιστα ισχυρότερα από το ofloxacin. Τέλος, το $[\text{Pr}(\text{L-OFLO})_2(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)_2$ συνδέεται τόσο ισχυρά στην BSA που προκαλεί διαμορφωτική αλλαγή, ενώ ταυτόχρονα ενώνεται με το DNA ισχυρότερα απ' ό,τι η ofloxacin [48].

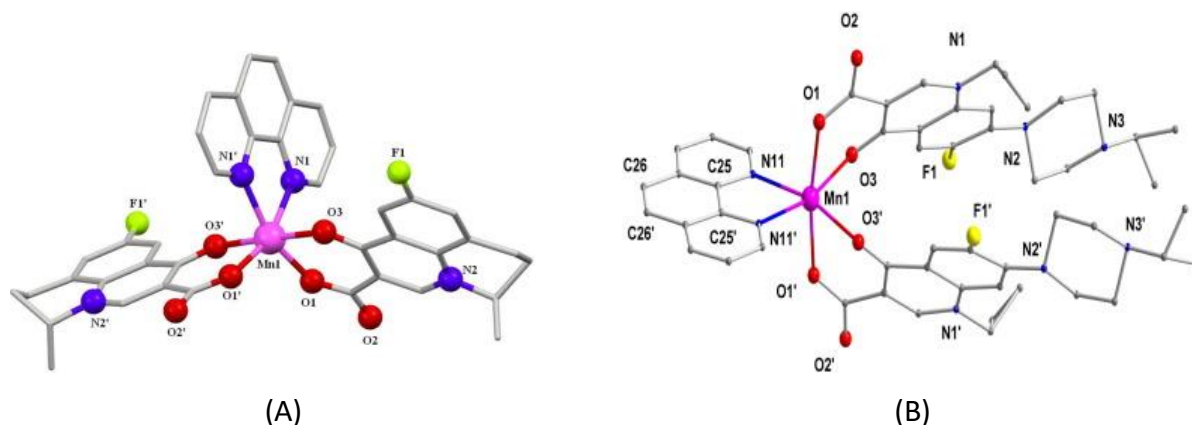


Εικόνα 35: Δομή συμπλόκων (α) $[\text{La}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ και (β) $[\text{Sm}_2(\text{EF})_6(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$.

- Σύμπλοκα κινολονών με $\text{Mn}(\text{II})$

Τα $[\text{Mn}(\text{flmq})_2(\text{phen})]$ και $[\text{Mn}(\text{erx})_2(\text{phen})]$ είναι μονοπυρηνικά σύμπλοκα του μαγγανίου(II), με ligands το flumequine και το enrofloxacin, αντίστοιχα, παρουσία της 1,10-φαινανθρολίνης ως N-δότη (Εικόνα 36). Η γεωμετρία γύρω από το Mn είναι παραμορφωμένη οκταεδρική, όπου τα ligand συναρμόζονται με χηλικό διδραστικό τρόπο

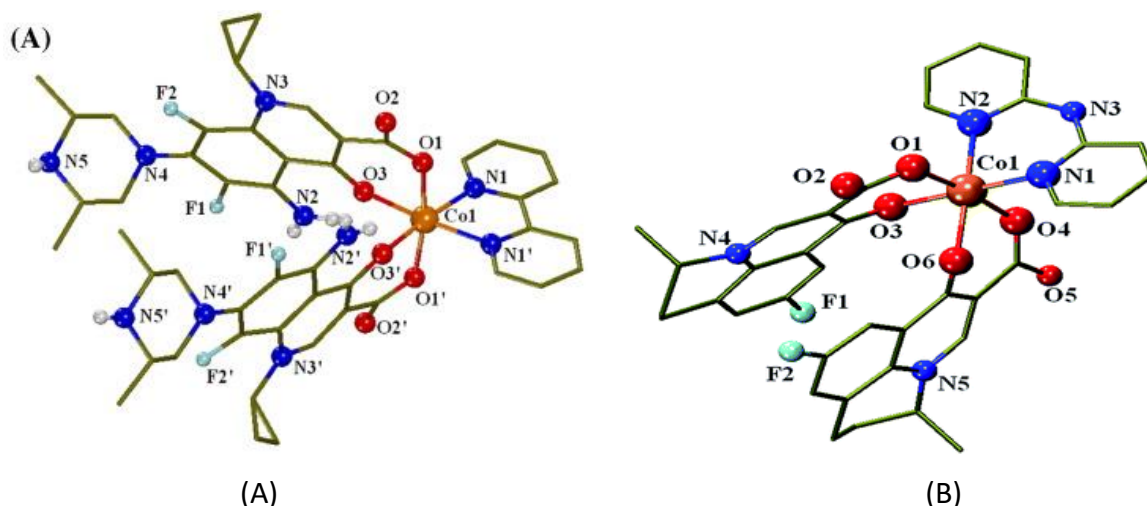
στο μεταλλικό ιόν μέσω του πυριδονικού και του καρβοξυλικού οξυγόνου. Οι ενώσεις εμφανίζουν σημαντική αντιβακτηριακή δράση έναντι τόσο των Gram-θετικών, *B. subtilis* και *S. aureus* όσο και των Gram-αρνητικών βακτηρίων, *X. campestris* και *E. Coli*, σε σχέση με τις ελεύθερες κινολόνες. Επιπλέον, τα σύμπλοκα μπορούν να συνδεθούν αντιστρεπτά στις αλβουμίνες BSA και HSA με σχετικά υψηλή σταθερά σύνδεσης, ενώ ταυτόχρονα αλληλεπιδρούν με το DNA, μέσω παρεμβολής [49,50].



Εικόνα 36: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκων Α) $[Mn(flmg)_2(phen)]$ και $[Mn(erx)_2(phen)]$.

- Σύμπλοκα κινολονών με $Co(II)$

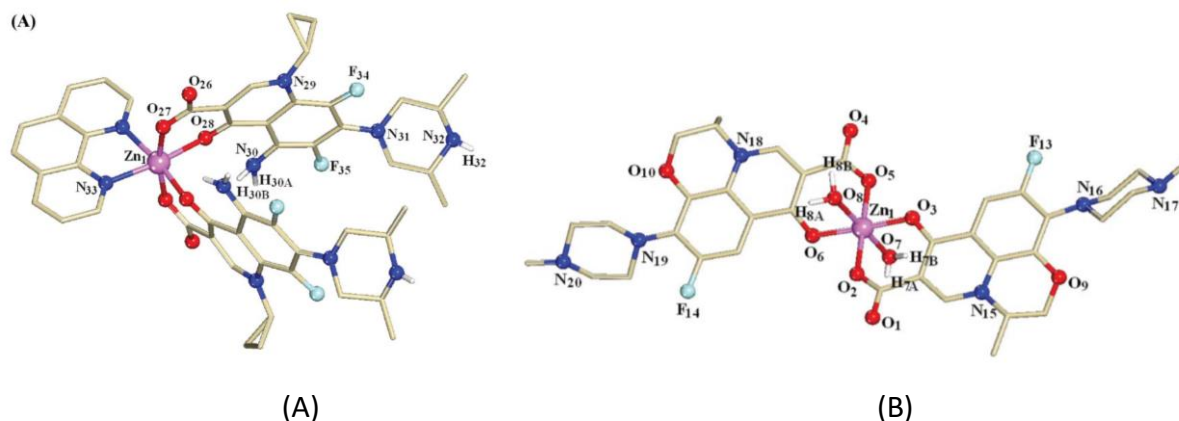
Στα μονοπυρηνικά σύμπλοκα $[Co(sf)_2(bipy)] \cdot 3MeOH \cdot 2H_2O$ και $[Co(flmg)_2(bipyam)] \cdot H_2O$, τα ligand sparfloxacin και flumequine συνδέονται στο μέταλλο μέσω του πυριδονικού οξυγόνου και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου, και οι N,N' -δότες bipy και bipyam μέσω δύο πυριδινικών ατόμων N (Εικόνα 37). Οι μελέτες έδειξαν την παρεμβολή ως κύριο τρόπο αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA καθώς και την ικανότητά τους να συνδέονται αντιστρεπτά με τις αλβουμίνες του ορού. Το σύμπλοκο $[Co(sf)_2(bipy)]$ εμφανίζει καλύτερη αντιμικροβιακή δράση από το ελεύθερο Hsf, όντας πιο δραστικό έναντι του *X. campestris* και του *E. coli* και έπειτα έναντι των *S. aureus* και *B. subtilis* [51]. Η ένωση $[Co(flmg)_2(bipyam)]$ παρουσιάζει ισχυρότερη αντιμικροβιακή δράση έναντι του *E. coli*, ενώ είναι λιγότερο δραστική κατά του *S. aureus* [51,52].



Εικόνα 37: Κρυσταλλική δομή των συμπλόκων A) $[\text{Co}(\text{sf})_2(\text{bipy})] \cdot 3\text{MeOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και B) $[\text{Co}(\text{flmg})_2(\text{bipyam})] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

- Σύμπλοκα κινολονών με Zn(II)

Τα σύμπλοκα $[\text{Zn}(\text{levo})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ και $[\text{Zn}(\text{sf})_2(\text{phen})]$ έχουν παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία γύρω από το Zn(II) (Εικόνα 38). Τόσο τα ligand levofloxacin και sparfloxacin, όσο και ο *N,N'*-δότης 1,10-φαινανθρολίνη συναρμόζονται στο μέταλλο με χηλικό διδραστικό τρόπο. Οι ενώσεις αλληλεπιδρούν με το DNA μέσω παρεμβολής και χαρακτηρίζονται από καλή συγγένεια δέσμευσης με τις BSA και HSA [53].

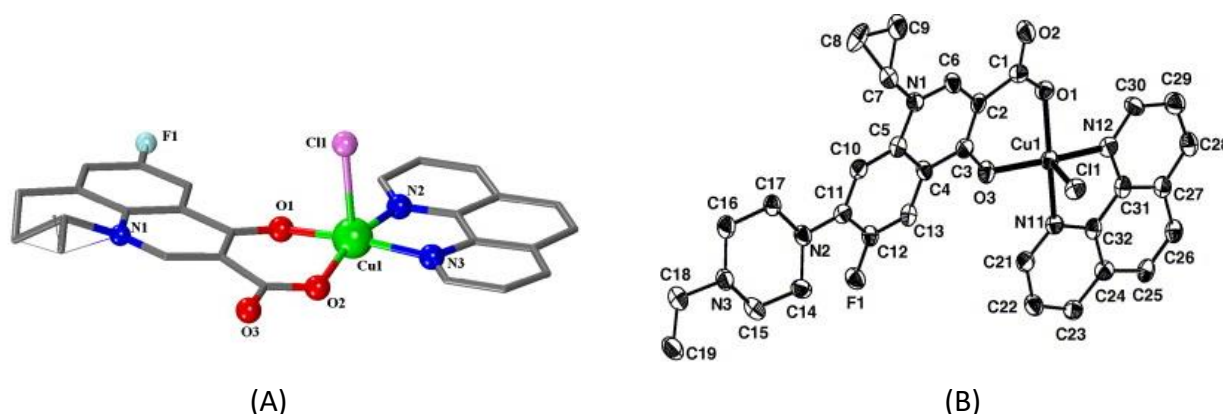


Εικόνα 38: Κρυσταλλική δομή των συμπλόκων A) $[\text{Zn}(\text{levo})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ και B) $[\text{Zn}(\text{sf})_2(\text{phen})]$.

- Σύμπλοκα κινολονών με Cu(II)

Τα σύμπλοκα $[\text{Cu}(\text{flmg})(\text{phen})\text{Cl}]$ και $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}]$ διαθέτουν παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία γύρω από το Cu(II) (Εικόνα 39). Τα ligand flumequine και enrofloxacin, αλλά και η 1,10-φαινανθρολίνη είναι συναρμοσμένα διδραστικά χηλικά. Η σύνδεση τους στο DNA γίνεται μέσω παρεμβολής, ενώ δύνανται να προσδένονται ισχυρά

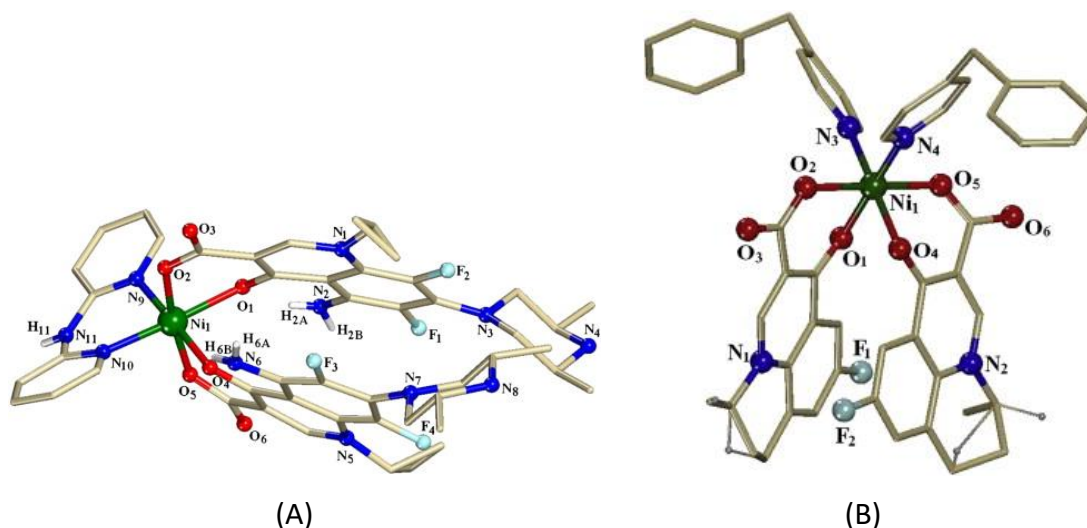
στις αλβουμίνες, εμφανίζοντας υψηλότερες σταθερές δέσμευσης από τις ελεύθερες κινολόνες. Η ένωση $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}]$ προκαλεί ισχυρή αναστολή της ανάπτυξης των *E. coli* και *P. Aeruginosa* [54,55].



Εικόνα 39: Κρυσταλλική δομή των συμπλόκων A) $[\text{Cu}(\text{flmaq})(\text{phen})\text{Cl}]$ και B) $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}]$.

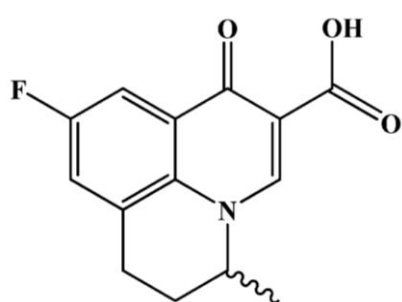
- Σύμπλοκα κινολονών με Ni(II)

Στα σύμπλοκα $[\text{Ni}(\text{sf})_2(\text{bipyam})] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ και $[\text{Ni}(\text{flmaq})_2(4\text{bzpy})_2]$ τα ligands sparfloxacin και flumequine ενώνονται με το νικέλιο (II) μέσω του πυριδονικού και του καρβοξυλικού οξυγόνου (Εικόνα 40). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ενώσεων και του DNA, όπως και η σύνδεση τους στις αλβουμίνες γίνεται ισχυρά. Το σύμπλοκο $[\text{Ni}(\text{sf})_2(\text{bipyam})] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ εμφανίζει χαμηλή έως μέτρια αντιοξειδωτική δράση, μεγαλύτερη, ωστόσο, από την ελεύθερη κινολόνη. Τέλος, η ένωση $[\text{Ni}(\text{flmaq})_2(4\text{bzpy})_2]$ παρουσιάζει υψηλότερη συγγένεια για την HSA απ' ό,τι για την BSA [56,57].

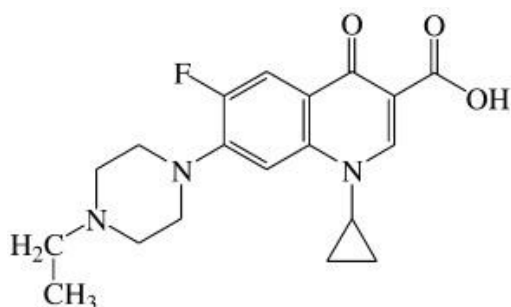


4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας αποτελεί η σύνθεση συμπλόκων ενώσεων του ερβίου(III) με την κινολόνη πρώτης γενιάς flumequine (Hflmq), την κινολόνη δεύτερης γενιάς enrofloxacin (Herx), και τις κινολόνες τρίτης γενιάς levofloxacin (Hlevo) και sparfloxacin (Hsf) (Εικόνες **41** & **42**), ο χαρακτηρισμός τους και η μελέτη της αλληλεπίδρασής τους με το calf-thymus DNA (CT DNA) και την αλβουμίνη βόειου (BSA) και ανθρώπινου ορού (HSA) με φυσικοχημικές και φασματοσκοπικές τεχνικές.

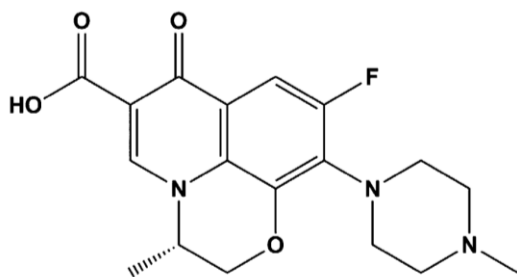


(A)

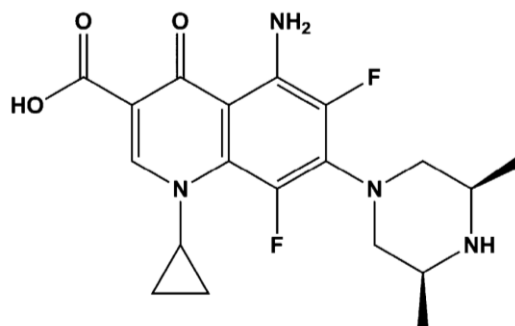


(B)

Εικόνα 41: Δομή A) Flumequine (Hflmq) και B) Enrofloxacin (Herx).



(A)



(B)

Εικόνα 42: Δομή A) Levofloxacin (Hlevo) και B) Sparfloxacin (Hsf).

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

5.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ - ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Για τους σκοπούς της σύνθεσης των συμπλόκων ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν οι κινολόνες enrofloxacin της εταιρείας Honeywell Fluka και levofloxacin, flumequine και sparfloracin της εταιρείας TCI, καθώς και το άλας $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ της εταιρείας Sigma-Aldrich. Οι διαλύτες που επιλέχθηκαν τόσο για τη σύνθεση των ενώσεων όσο και για τις φασματοσκοπικές και αγωγιμομετρικές μετρήσεις ήταν βαθμού καθαρότητας spectroscopic grade και pro analysis, αντίστοιχα, της Merck. Τα αντιδραστήρια Tris, NaCl, CT-DNA και ethidium bromide που αξιοποιήθηκαν κατά τις βιολογικές μελέτες ήταν της εταιρείας Merck.

Για την παρασκευή του διαλύματος DNA, διαλύθηκε κατάλληλη ποσότητα CT DNA σε ρυθμιστικό διάλυμα, το οποίο περιείχε 150 mM NaCl και 15 mM Tris και pH = 7.0, κατόπιν ρύθμισής του με διάλυμα HCl 0.1 M. Ο λόγος των εντάσεων απορρόφησης του DNA στα 260 και 280 nm βρέθηκε μεγαλύτερος του 1.8, γεγονός που πιστοποιεί την καθαρότητα του διαλύματός του. Με μέτρηση της απορρόφησης στα 260 nm και κάνοντας χρήση του τύπου Lambert-Beer $A = \epsilon \cdot c \cdot d$, όπου $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, προσδιορίστηκε η συγκέντρωση του διαλύματος DNA που προέκυψε κατόπιν 1:20 αραίωσης κατ' όγκο του αρχικού διαλύματος.

5.2. ΟΡΓΑΝΑ & ΤΕΧΝΙΚΕΣ - ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

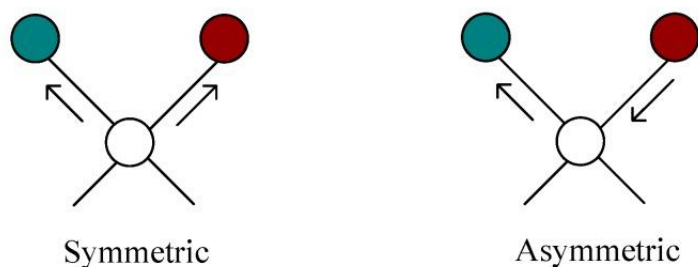
Ο χαρακτηρισμός και η μελέτη των παρασκευασθέντων συμπλόκων ενώσεων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση φασματοσκοπικών τεχνικών και μη, όπως της φασματοσκοπίας υπερύθρου (Infrared spectroscopy, IR), της φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (Ultraviolet-Visible spectroscopy, UV-Vis), της φασματοσκοπίας φθορισμού (Fluorescence spectroscopy, FL), της κρυσταλλογραφίας ακτίνων-X (X-ray diffraction analysis), της ιξωδομετρίας και της μοριακής αγωγιμομετρίας.

5.2.1. Φασματοσκοπία Υπερύθρου (Infra-red spectroscopy, IR)

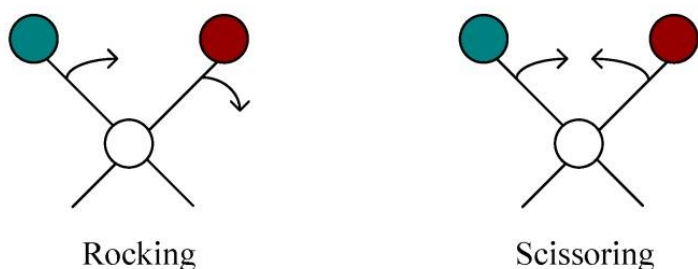
Η φασματοσκοπία υπερύθρου παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση της υπέρυθρης ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με τα διάφορα μόρια. Τα μόρια μπορούν και αποθηκεύουν ενέργεια μέσω δόνησης των δεσμών τους σε συγκεκριμένα επίπεδα ενέργειας που διαφέρουν μεταξύ τους κατά μια ενεργειακή διαφορά ΔE , η οποία καθορίζεται από την φύση του δεσμού. Αν ο δεσμός απορροφήσει στην υπέρυθρη περιοχή φωτόνιο ενέργειας ίσης με την ΔE , τότε θα επέλθει η δονητική διέγερσή του. Υπάρχουν πολλά και διαφορετικά είδη

δονητικών διεγέρσεων, με πιο γνωστές τις δονήσεις τάσης (Εικόνα 43), όπου συμβαίνει η επιμήκυνσή τους και τις δονήσεις κάμψης (Εικόνα 44 & 45), όπου οι δεσμοί κάμπτονται. Κάθε δεσμός απορροφά και δονείται σε συγκεκριμένο κυματάριθμο της υπέρυθρης περιοχής. Όσον αφορά στη δόνηση τάσης, ο κυματάριθμος απορρόφησης εξαρτάται από την ισχύ του δεσμού και τις μάζες των ατόμων που δημιουργούν τον δεσμό (ανηγμένη μάζα) και δίνεται από τον

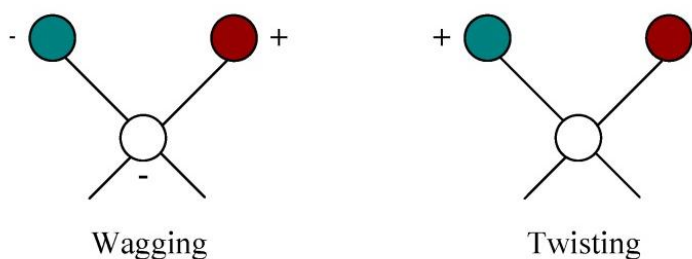
$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \times \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{m_{red}}}, \text{ όπου } m_{red} = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} [58].$$



Εικόνα 43: Δονήσεις τάσης - συμμετρική & αντισυμμετρική.



Εικόνα 44: Δονήσεις κάμψης εντός επιπέδου – αιώρησης (rocking) & ψαλιδιού (scissoring).



(b)

Εικόνα 45: Δονήσεις κάμψης εκτός επιπέδου – σείσης (wagging) & συστροφής (twisting).

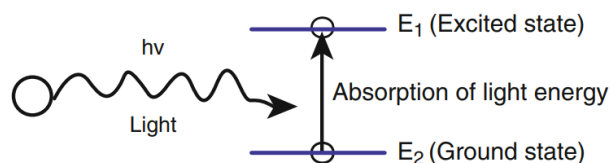
Η φασματοσκοπία IR παρέχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης λειτουργικών ομάδων που περιλαμβάνονται σε μία ένωση [59]. Τα φάσματα υπέρυθρου (IR) των συντιθέμενων συμπλόκων λήφθηκαν στην περιοχή 400-4000 cm⁻¹ σε φασματόμετρο Thermo Scientific Nicolet iS20 FTIR.

5.2.2. Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού (Ultraviolet-visible spectroscopy, UV-vis)

Η φασματοσκοπία UV-Vis στηρίζεται στο φαινόμενο απορρόφησης ακτινοβολίας, όπου η ποσότητα αυτής που απορροφάται είναι ανάλογη της ποσότητας της ένωσης του διαλύματος του αναλυόμενου δείγματος. Καθώς η συγκέντρωση της προς ανάλυση ένωσης αυξάνεται, η απορρόφηση του φωτός αυξάνεται επίσης γραμμικά. Στην περιοχή UV-vis, η απορρόφηση της ακτινοβολίας, εξαρτάται από την ηλεκτρονική διαμόρφωση των παραγόντων που απορροφούν, όπως άτομα, μόρια, ιόντα ή σύμπλοκα.

Ένα ηλεκτρονικό επίπεδο ενέργειας αποτελείται από διάφορα δονητικά ενεργειακά επίπεδα, τα οποία με τη σειρά τους συνίστανται από διάφορα περιστροφικά ενεργειακά επίπεδα. Σε ένα μόριο, τα ηλεκτρόνια συνδέονται με περισσότερους από έναν πυρήνες, συμμετέχοντας στο σχηματισμό δεσμών μεταξύ των διαφόρων ατόμων. Τα ηλεκτρόνια αυτά υπόκεινται σε μεταπτώσεις σε διάφορα ενεργειακά επίπεδα, υπό την επίδραση κατάλληλων ακτινοβολιών. Ειδικότερα, κατά την αλληλεπίδραση ενός φωτονίου με ένα μόριο, δύναται να συμβεί μετάβαση από το ένα ηλεκτρονικό ενεργειακό επίπεδο στο άλλο, με την προϋπόθεση ότι η ενέργεια του φωτονίου είναι ίση με τη διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο επιπέδων. Το ποσό ακτινοβολίας που απορροφάται από την αναλυόμενη ένωση καταγράφεται συναρτήσει του μήκους κύματος και λαμβάνεται το αντίστοιχο φάσμα UV-vis, δηλαδή η γραφική παράσταση της έντασης της απορρόφησης σε σχέση με το μήκος κύματος.

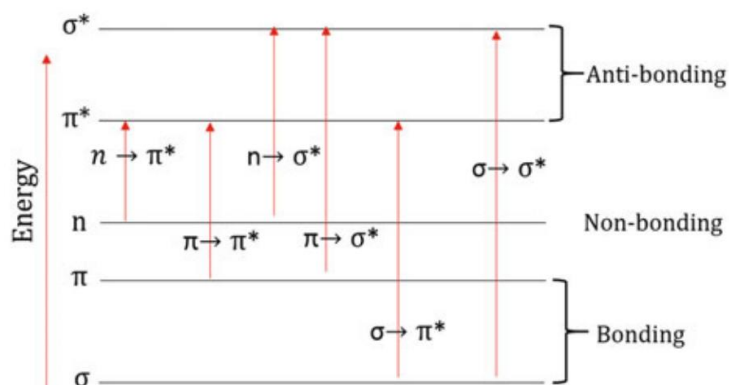
Κατά την απορρόφηση ακτινοβολίας UV-vis από ένα μόριο, τα ηλεκτρόνια σθένους διεγείρονται και μεταπίπτουν από τη θεμελιώδη στη διεγερμένη κατάσταση (Εικόνα 46). Μετά την απορρόφηση ενέργειας, οι ηλεκτρονικές μεταπτώσεις πραγματοποιούνται από τη διεγερμένη κατάσταση που διαθέτει τα υψηλότερα μοριακά τροχιακά, γνωστά ως μη-δεσμικά. Το μήκος κύματος της απορροφούμενης ακτινοβολίας εξαρτάται από τη διαφορά ενέργειας μεταξύ του τροχιακού (E_2) που βρίσκεται αρχικά το ηλεκτρόνιο (θεμελιώδης κατάσταση) και του τροχιακού (E_1) στο οποίο μεταβαίνει (διεγερμένη κατάσταση).



Εικόνα 46: Σχηματική αναπαράσταση των ηλεκτρονικών επιπέδων ενέργειας.

Τα ηλεκτρόνια των διαφόρων μορίων εμπλέκονται στη δημιουργία ισχυρών σ-δεσμών, μη-ισχυρών π-δεσμών, ενώ υφίστανται ως μη-δεσμικά ζεύγη (non-bonding). Με βάση το είδος

του δεσμού, οι ηλεκτρονικές μεταπτώσεις που επάγονται από την απορρόφηση UV-vis ακτινοβολίας είναι οι $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ και $n \rightarrow \pi^*$ (Εικόνα 47). Η μετάβαση $\sigma \rightarrow \sigma^*$ απαιτεί μεγάλο ποσό ενέργειας, με το μήκος κύματος της να εντοπίζεται στην άπω-υπεριώδη περιοχή στα 120–200 nm. Αντίθετα, τόσο η μετάπτωση $\pi \rightarrow \pi^*$ όσο και η $n \rightarrow \sigma^*$ προϋποθέτουν χαμηλότερη ενέργεια και ως εκ τούτου γίνονται σε μεγαλύτερα μήκη κύματος της περιοχής UV-Vis και συγκεκριμένα στα 160–190 nm και 150–250 nm, αντίστοιχα. Ομοίως, και η μετάβαση $n \rightarrow \pi^*$ είναι χαμηλής ενέργειας, της οποίας το μήκος κύματος κυμαίνεται στα 280 nm.



Εικόνα 47: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων ηλεκτρονικών μεταπτώσεων.

Στο φάσμα UV-vis ανιχνεύονται τέσσερα είδη μετατόπισης απορρόφησης. Μία εξ' αυτών, η βαθυχρωμική μετατόπιση ή ερυθρή μετατόπιση (bathochromic shift, red-shift) γίνεται αντιληπτή από τη μετατόπιση του $\lambda_{\max}$ σε μεγαλύτερες τιμές, ενώ η υψιχρωμική μετατόπιση ή μπλε μετατόπιση (hypsochromic shift, blue-shift) χαρακτηρίζεται από μετατόπιση του $\lambda_{\max}$ προς μικρότερες τιμές. Σε περίπτωση που η ένταση απορρόφησης της ένωσης αυξάνεται, τότε πρόκειται για υπερχρωμική μετατόπιση (hyperchromic shift), ενώ αν παρουσιάζει μείωση τότε η μετατόπιση ονομάζεται υποχρωμική (hypochromic shift) [60].

Τα φάσματα UV-vis λήφθηκαν σε διάλυμα DMSO σε φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης Hitachi U-2001 στην περιοχή 200–1100 nm, κάνοντας χρήση των κυψελίδων χαλαζία οπτικής διαδρομής 1 cm.

5.2.3. Φασματοσκοπία Φθορισμού (Fluorescence spectroscopy)

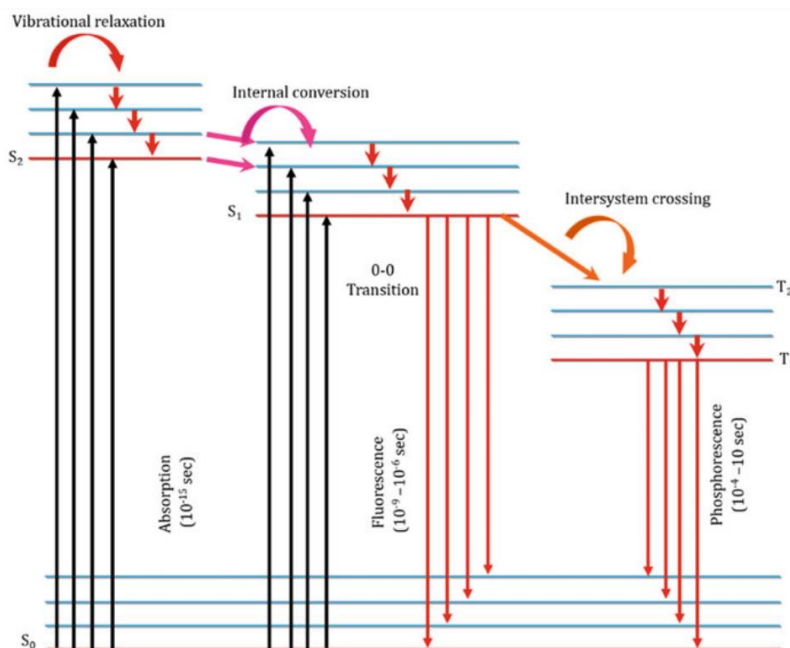
Η φωταύγεια είναι το φαινόμενο εκπομπής ακτινοβολίας, κατά το οποίο μόρια απορροφώντας ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος και διεγερόμενα από τη θεμελιώδη σε διεγερμένη κατάσταση, επιστρέφουν στην πρώτη, εκπέμποντας ακτινοβολία μεγαλύτερου μήκους κύματος από αυτό της απορρόφησης. Είδη φωταύγειας αποτελούν ο

φθορισμός και ο φωσφορισμός. Ο φθορισμός είναι μικρής διάρκειας φαινόμενο και προβλέπει την ακαριαία εκπομπή της ακτινοβολίας, αμέσως μετά την απορρόφησή της. Αντίθετα, στο φωσφορισμό η ακτινοβολία εκπέμπεται συνεχώς, μετά τη διακοπή της απορρόφησης της, και επομένως διαρκεί περισσότερο.

Κατά την διέγερση ενός ηλεκτρονίου από ένα ζεύγος ηλεκτρονίων, επέρχεται η μετάβαση του από τη θεμελιώδη απλή κατάσταση, S_0 , τόσο σε απλές διεγερμένες καταστάσεις $S_1, S_2, \dots, S_n$, όσο και σε τριπλές διεγερμένες καταστάσεις $T_1, T_2, \dots, T_n$, καθεμία από τις οποίες περιλαμβάνει δονητικά και περιστροφικά επίπεδα. Στην απλή διεγερμένη κατάσταση, το διεγερμένο ηλεκτρόνιο διατηρεί αντιπαράλληλο spin ως προς το άλλο ηλεκτρόνιο της θεμελιώδους κατάστασης, ενώ στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση το spin του γίνεται παράλληλο με αυτό.

Η αποδιέγερση του ηλεκτρονίου μπορεί να πραγματοποιηθεί με διαφόρους μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, μέσω δονητικής χαλάρωσης (vibrational relaxation), μεταφέρεται πλεονάζουσα ενέργεια από το διεγερμένο μόριο στα μόρια του διαλύτη, με αποτέλεσμα το πρώτο να επιστρέφει στο πρώτο δονητικό επίπεδο της διεγερμένης κατάστασης. Στην συνέχεια, μέσω εσωτερικής μετατροπής (internal conversion) το μόριο μεταβαίνει από την απλή διεγερμένη κατάσταση στην οποία βρίσκεται σε άλλη ίδιας πολλαπλότητας. Εφόσον βρεθεί στο πρώτο δονητικό επίπεδο της νέας απλής διεγερμένης κατάστασης, συντελείται είτε φθορισμός (fluorescence), δηλαδή εκπομπή φωτονίου, και επιστροφή στη θεμελιώδη κατάσταση είτε διασυστηματική διασταύρωση (intersystem crossing). Στην δεύτερη περίπτωση, ενέργεια μεταφέρεται από την απλή στην τριπλή κατάσταση, με ταυτόχρονη αλλαγή του spin. Από την τριπλή κατάσταση το μόριο αποδιεγείρεται με φωσφορισμό (Εικόνα 48) [60].

Η λήψη των φασμάτων φθορισμού πραγματοποιήθηκε σε φθορισμόμετρο τύπου Hitachi F-7000.



Εικόνα 48: Σχηματική αναπαράσταση ηλεκτρονικών επιπέδων και μεταπτώσεων κατά τον φθορισμό και τον φωσφορισμό.

5.2.4. Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ (X-ray diffraction analysis)

Η περίθλαση ακτίνων-Χ (XRD) αποτελεί κύρια τεχνική χαρακτηρισμού των ιδιοτήτων ενός υλικού, όπως η κρυσταλλική δομή και το μέγεθος του κρυσταλλίτη. Η XRD βασίζεται στην αρχή της εξίσωσης Bragg, η οποία δύναται να περιγραφεί με όρους ανάκλασης ευθυγραμμισμένων δεσμών ακτίνων-Χ που προσπίπτουν πάνω σε κρυσταλλικό επίπεδο του δείγματος που θα χαρακτηριστεί [61]. Με την είσοδο των ακτίνων-Χ στο προς ανάλυση υλικό, τα νέφη ηλεκτρονίων γύρω από τα άτομα τις διασκορπίζουν. Η περιοδικότητα των επιπέδων πλέγματος συντελεί στην παρεμβολή των ακτίνων Χ, με την ένταση των διάσπαρτων ακτίνων Χ να απεικονίζεται σε σχέση με την γωνία 2θ . Με βάση τις κορυφές του γραφήματος και το νόμο του Bragg $n\lambda = 2d_{hkl}\sin\theta$, υπολογίζεται η απόσταση του πλέγματος [62].

Η κρυσταλλική δομή μίας σύμπλοκες επιλύθηκε με περιθλασίμετρο Bruker Kappa APEX 2 και χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα Bruker SAINT [63], SADABS [64], SUPERFLIP [65] και Crystals [66].

5.2.5. Γραμμομοριακή αγωγιμότητα

Οι μετρήσεις γραμμομοριακής αγωγιμότητας πραγματοποιήθηκαν στους 25°C σε αγωγιμόμετρο Crison Basic 30, με στόχο να διερευνηθεί η ηλεκτρολυτική ικανότητα των ενώσεων. Μετρήθηκε η αγωγιμότητα διαλυμάτων των ενώσεων σε DMSO συγκέντρωσης 10^{-3} M.

5.2.6. Ιξωδομετρία

Για την μέτρηση του ιξώδους χρησιμοποιήθηκε το περιστροφικό ιξωδόμετρο τύπου ALPHAL της Fungilab, εφοδιασμένο με 18-mL LCP spindle στα 100 rpm.

5.3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[Er(erx)_3(MeOH)_2]$ (**1**)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το enrofloxacin (Herx) (0,3 mmol, 108 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1 h. Ακολουθεί η διάλυση του $Er(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και η προσθήκη του στο Δ_1 . Το σχηματιζόμενο διάλυμα αφήνεται για ανάδευση για 1 h. Δημιουργείται απευθείας ίζημα, το οποίο απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε άσπρο ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 67%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[Er(Hlevo)_4](PF_6)_3$ (**2**)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το levofloxacin (Hlevo) (0,4 mmol, 145 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,4 mL KOH 1 M (0,4 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1 h. Στη συνέχεια, το διάλυμα προστίθεται σε διάλυμα του $Er(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και το τελικό διάλυμα αναδεύεται για 1 h. Μετά το πέρας της 1 h, προστίθεται 4 mL μεθανολικού διαλύματος ammonium hexafluorophosphate (NH_4PF_6) (0,1 mmol, 17 mg) και το σχηματιζόμενο διάλυμα αναδεύεται για 15 min και τελικά φυγοκεντρείται για την απομάκρυνση του ιζήματος. Το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Μπεζ κρύσταλλοι παραλήφθηκαν μετά από 5 εβδομάδες που ήταν κατάλληλη για επίλυση της δομής τους με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X. Απόδοση 83%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[Er(flmg)_3(MeOH)_2]$ (**3**)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το flumequine (Hflmg) (0,3 mmol, 79 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1h. Ακολουθεί η διάλυση του $Er(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και η προσθήκη του στο Δ_1 . Το σχηματιζόμενο διάλυμα αφήνεται για ανάδευση για 1 h. Σχηματίζεται απευθείας ίζημα, το οποίο απομακρύνεται με φυγοκέντρηση και το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία

δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε ροζ ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 76%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (4)

Σε 12 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το sparfloxacin (Hsf) (0,3 mmol, 118 mg). Στην συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1 h. Ακολουθεί η διάλυση του $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και η προσθήκη του στο Δ_1 . Το σχηματιζόμενο διάλυμα αφήνεται για ανάδευση για 1 h. Δημιουργείται απευθείας ίζημα, το οποίο απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε καφέ ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 83%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{phen})]$ (5)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το enrofloxacin (Herx) (0,3 mmol, 108 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1 h. Ακολουθεί η διάλυση του $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και της 1,10-phenanthroline (phen) (18 mg, 0,1 mmol) σε 3 mL MeOH. Τα μεθανολικά διαλύματα των erx⁻ και phen προστίθενται ταυτόχρονα σε αυτό του μετάλλου και το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση σε κάθετο ψυκτήρα για 3 h (reflux). Σχηματίζεται απευθείας ίζημα, το οποίο απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε ροζ ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 58%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (6)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το levofloxacin (Hlevo) (0,3 mmol, 109 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ_1) αναδεύεται για 1 h. Ακολουθεί η διάλυση του $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και της phen (18 mg, 0,1 mmol) σε 3 mL MeOH. Τα μεθανολικά διαλύματα των levofloxacin και phen προστίθενται ταυτόχρονα σε αυτό του μετάλλου και το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση σε κάθετο ψυκτήρα (reflux) για 3 h. Μετά τις 3h, το διάλυμα αποσύρεται και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε πορτοκαλί ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 56%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου [Er(flmg)₃(phen)] (7)

Σε 10 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το flumequine (Hflmg) (0,3 mmol, 79 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1 M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ₁) αναδεύεται για 1h. Ακολουθεί η διάλυση του Er(NO₃)₃·5H₂O σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και της phen (18 mg, 0,1 mmol) σε 3 mL MeOH. Τα μεθανολικά διαλύματα των flmg⁻ και phen προστίθενται ταυτόχρονα σε αυτό του μετάλλου και το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση σε κάθετο ψυκτήρα (reflux) για 3h. Μετά τις 3 h, το διάλυμα αποσύρεται και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε ροζ ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 41%.

▪ Σύνθεση του συμπλόκου [Er(sf)₃(phen)] (8)

Σε 12 mL MeOH διαλύεται υπό ανάδευση το sparflloxacin (Hsf) (0,3 mmol, 118 mg). Στη συνέχεια, προστίθενται σε αυτό 0,3 mL KOH 1M (0,3 mmol) και το διάλυμα (Δ₁) αναδεύεται για 1h. Ακολουθεί η διάλυση του Er(NO₃)₃·5H₂O σε 4 mL MeOH (0,1 mmol, 45 mg) και της phen (18mg, 0,1 mmol) σε 3 mL MeOH. Τα μεθανολικά διαλύματα των sf⁻ και phen προστίθενται ταυτόχρονα σε αυτό του μετάλλου και το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται υπό θέρμανση σε κάθετο ψυκτήρα για 3h (reflux). Δημιουργείται απευθείας ίζημα, το οποίο απομακρύνεται με διήθηση και το διάλυμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την αργή εξάτμιση του διαλύτη. Παραλήφθηκε καφέ ίζημα σε διάστημα 4 εβδομάδων. Απόδοση 60%.

6. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Οι σύμπλοκες ενώσεις που λαμβάνονται χαρακτηρίζονται με τις παρακάτω μεθόδους:

- ✓ Γραμμομοριακή αγωγιμότητα
- ✓ Διαλυτότητα
- ✓ Φασματοσκοπία υπερύθρου (IR)
- ✓ Φασματοσκοπία υπεριώδους – ορατού (UV-vis)
- ✓ Κρυσταλλογραφία ακτίνων-X

6.1. Γραμμομοριακή αγωγιμότητα

Τα σύμπλοκα **1-8** συγκέντρωσης 10^{-3} M σε διάλυμα DMSO μελετήθηκαν ως προς την γραμμομοριακή τους αγωγιμότητα στους 25°C , προκειμένου να προσδιοριστεί η ηλεκτρολυτική τους ικανότητα. Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων, μια ένωση σε διάλυμα DMSO (10^{-3} M) θεωρείται ηλεκτρολύτης 1:1 για τιμές γραμμομοριακής αγωγιμότητας (Λ_{μ}) $50\text{-}90\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$, ηλεκτρολύτης 1:2 για τιμές $\Lambda_{\mu} \sim 110\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ και ηλεκτρολύτης 1:3 για τιμές $>110\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ [67]. Σύμφωνα με τον **Πίνακα 9**, τα σύμπλοκα **1** και **3-8** έχουν τιμές γραμμομοριακής αγωγιμότητας $7\text{-}30\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν είναι ηλεκτρολύτες σε διάλυμα DMSO. Αντίθετα, το σύμπλοκο **2** με τιμή αγωγιμότητας $130\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ φαίνεται πως είναι ηλεκτρολύτης 1:3.

Πίνακας 9: Τιμές μοριακής αγωγιμότητας των συμπλόκων **1-8** σε διάλυμα DMSO (10^{-3} M).

Σύμπλοκο	Λ_{μ} ($\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$)
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	10
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	130
[Er(flmaq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	27
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	19
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	19
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	30
[Er(flmaq) ₃ (phen)] (7)	25
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	7

6.2. Διαλυτότητα

Στον **Πίνακα 10** απεικονίζεται η διαλυτότητα των συμπλόκων **1-8**. Όλα τα σύμπλοκα διαλύονται σε μεθανόλη (CH₃OH), διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF). Τα περισσότερα από αυτά είναι διαλυτά στο νερό (H₂O), μερικώς διαλυτά στο ακετονιτρίλιο (CH₃CN) και αδιάλυτα στο διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂) και την ακετόνη.

Πίνακας 10: Διαλυτότητα των συμπλόκων **1-8**.

Σύμπλοκο	CH ₃ OH	DMSO	DMF	H ₂ O	CH ₃ CN	CH ₂ Cl ₂	Ακετόνη
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	Δ	Δ	Δ	Δ	ΜΔ	Α	Α
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	Δ	Δ	Δ	Δ	Α	Α	Α
[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Α
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	Δ	Δ	Δ	ΜΔ	Α	Α	ΜΔ
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	Δ	Δ	Δ	Δ	ΜΔ	Α	Α
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	Δ	Δ	Δ	Δ	Α	Α	Α
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	Δ	Δ	Δ	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	Α
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	Δ	Δ	Δ	ΜΔ	Α	Α	ΜΔ

Δ: Διαλυτό, ΜΔ: Μερικώς Διαλυτό, Α: Αδιάλυτο

6.3. Φασματοσκοπία υπέρυθρου (IR)

Η φασματοσκοπία IR χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση λειτουργικών ομάδων που περιλαμβάνονται σε μία ένωση, η οποία απορροφά στην υπέρυθρη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος [59]. Η υπέρυθρη περιοχή εκτείνεται από τα 0,8 μm έως τα 200 μm, δηλαδή σε μεγαλύτερα μήκη κύματος από το ορατό, και ταξινομείται σε 3 υποπεριοχές: το εγγύς υπέρυθρο (12,500–4000 cm⁻¹), το μέσο υπέρυθρο (4000–667 cm⁻¹) και το άπω υπέρυθρο (667–100 cm⁻¹). Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μονάδα είναι ο κυματάρθμος (cm⁻¹), όντας ανάλογος της ενέργειας και της συχνότητας και αντιστρόφως ανάλογος του μήκους κύματος [60].

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό ενώσεων που φέρουν διπολική ροπή. Κατά την αλληλεπίδραση των δίπολων μορίων με την υπέρυθρη ακτινοβολία, προκαλούνται αλλαγές στη διπολική τους ροπή και ως εκ τούτου δονήσεις, οι οποίες απεικονίζονται στο φάσμα IR με την μορφή κορυφών. Κάθε κορυφή αντιπροσωπεύει δονήσεις τάσης ή κάμψης των δεσμών της αναλυόμενης ένωσης, διευκολύνοντας την ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών ομάδων της [60]. Τα φάσματα IR διακρίνονται σε δύο περιοχές, τη διαγνωστική περιοχή στα 1500-4000 cm⁻¹, που περιλαμβάνει δονήσεις τριπλών και

διπλών δεσμών, καθώς και δεσμών X-H και την περιοχή του δακτυλικού αποτυπώματος που αποτυπώνει τις δονήσεις των περισσότερων απλών δεσμών [59].

Ξεκινώντας από τα ελεύθερα ligands, καθεμία από τις κινολόνες εμφανίζει 4 κύριες χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα IR, με μικρές διαφοροποιήσεις στους κυματάριθμους, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 11. Η πρώτη χαρακτηριστική κορυφή εμφανίζεται στα 3420-3460 cm^{-1} περίπου, προερχόμενη από την δόνηση τάσης του δεσμού O-H του υδροξυλίου της καρβοξυλομάδας της κινολόνης. Η δεύτερη κύρια κορυφή που εντοπίζεται στα 1620-1640 cm^{-1} αντιστοιχεί στη δόνηση τάσης του διπλού δεσμού C=O του πυριδονικού καρβονυλίου. Η τρίτη κορυφή στα 1715-1736 cm^{-1} οφείλεται στη δόνηση τάσης του διπλού δεσμού C=O του καρβοξυλίου, ενώ η τέταρτη και τελευταία κύρια κορυφή στα 1255-1290 cm^{-1} αποδίδεται στη δόνηση τάσης του απλού δεσμού C-O της καρβοξυλομάδας [53,68–70]. Τα φάσματα IR των κινολονών Herx, Hlevo, Hflmq και Hsf βρίσκονται στο παράρτημα.

Πίνακας 11: Χαρακτηριστικές κορυφές (σε cm^{-1}) των κινολονών στο φάσμα IR.

Ligand	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})_{\text{pyridone}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{carboxyl}}$	$\nu(\text{C-O})_{\text{carboxyl}}$
Herx	3442	1627	1736	1254
Hflmq	3443	1620	1716	1271
Hlevo	3442	1621	1722	1290
Hsf	3422	1639	1714	1291

Περνώντας από τα φάσματα των ελεύθερων ligands σε αυτά των συμπλόκων **1-4**, η χαρακτηριστική κορυφή του δεσμού O-H εξαφανίζεται, κάτι το οποίο επιβεβαιώνει την αποπρωτονίωση των ligand κατά τη συναρμογή τους στο μεταλλικό ιόν. Παράλληλα, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 12, οι κορυφές των δονήσεων τάσης των δεσμών $(\text{C=O})_{\text{carboxyl}}$ και $(\text{C-O})_{\text{carboxyl}}$ μετατοπίζονται από τα 1714-1736 στα 1567-1593 cm^{-1} και από τα 1254-1291 στα 1364-1379 cm^{-1} και χαρακτηρίζονται ως αντισυμμετρική και συμμετρική, αντίστοιχα δόνηση τάσης. Η κορυφή της δόνησης τάσης του δεσμού $(\text{C=O})_{\text{pyridone}}$ μετατοπίζεται από τα 1627-1639 στα 1616-1630 cm^{-1} . Τα παραπάνω φασματικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι τα αποπρωτονιωμένα ligands συναρμόζονται στο μέταλλο με χηλικό διδραστικό τρόπο, μέσω του πυριδονικού και του καρβοξυλικού οξυγόνου [53,68–70]. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τις τιμές $\Delta\nu(\text{COO})$ των συμπλόκων. Συγκρίνοντας το $\Delta\nu(\text{COO})$ των ενώσεων με το αντίστοιχο του άλατος του ligand, φαίνεται ότι τόσο το σύμπλοκο **2** όσο και το σύμπλοκο **3** έχουν υψηλότερη τιμή $\Delta\nu(\text{COO})$ από το άλας νατρίου του enrofloxacin και τα άλας καλίου του flumequine, αντίστοιχα, των οποίων οι

τιμές προσεγγίζουν το 194 cm^{-1} . Ομοίως, λόγω του ότι το $\Delta\nu(\text{COO})$ των συμπλόκων **1** και **4** είναι μεταξύ $180\text{-}220\text{ cm}^{-1}$ και $190\text{-}205\text{ cm}^{-1}$, αντίστοιχα, γίνεται κατανοητό ότι και σε αυτές τις περιπτώσεις το καρβοξύλιο της κινολόνης δρα μονοδραστικά. Μέσω αυτού και του καρβονυλίου της πυριδόνης, το κινολονικό φάρμακο συνδέεται διδραστικά στο μέταλλο.

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικές κορυφές (σε cm^{-1}) των συμπλόκων **1-4** στο φάσμα IR.

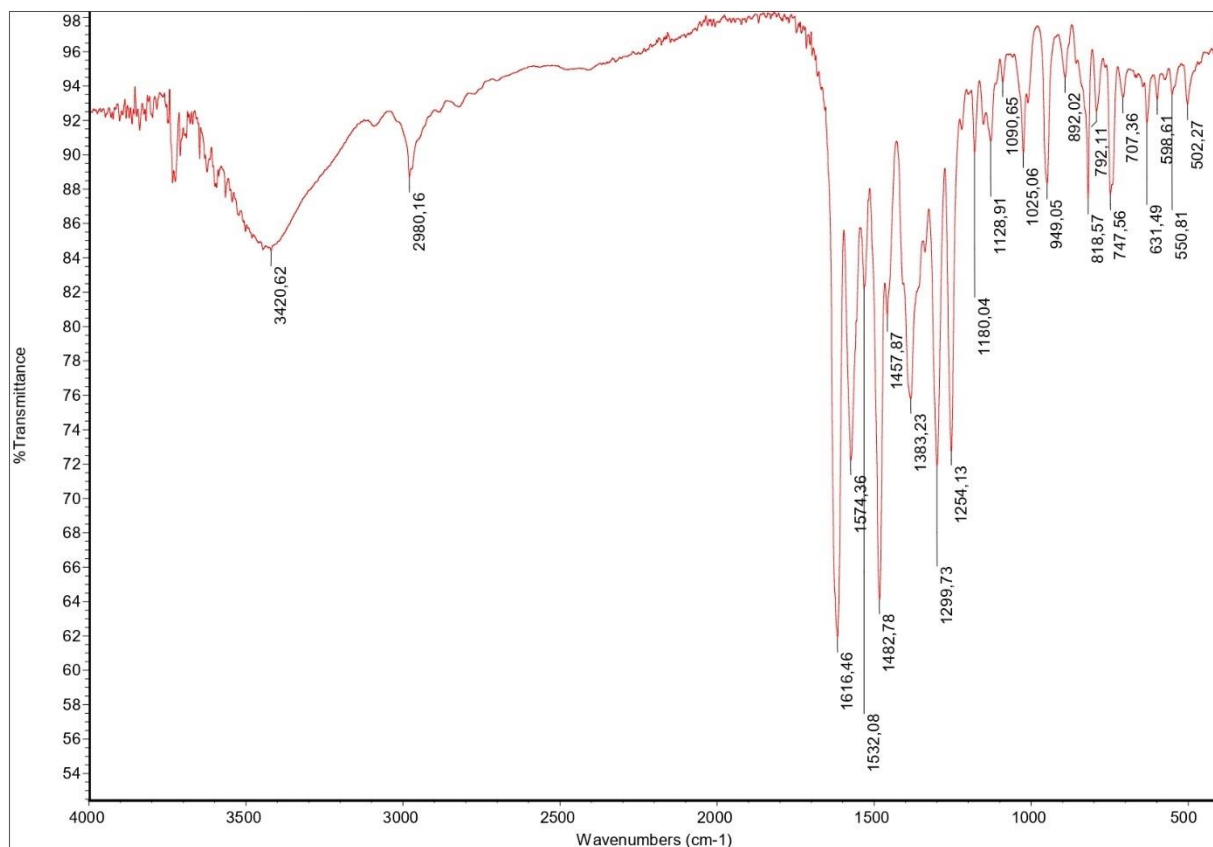
Σύμπλοκο	$\nu(\text{C=O})_{\text{pyridone}}$	$\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$	$\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$	$\Delta\nu(\text{COO})$
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	1616	1574	1383	191
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	1614	1575	1364	211
[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	1624	1593	1379	214
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	1635	1592	1381	211

Σε ότι αφορά τα σύμπλοκα **5-8**, τα φάσματά τους είναι παρόμοια με αυτά των συμπλόκων **1-4**, εμφανίζοντας σχεδόν ίδιες μετατοπίσεις στις κορυφές. Η διαφορά τους έγκειται στην παρουσία μιας κορυφής στα $730\text{-}740\text{ cm}^{-1}$ στα φάσματα των ενώσεων **5-8**, που οφείλεται στην εκτός επιπέδου δόνηση του δεσμού C-H του αρωματικού δακτυλίου της 1,10-φαινανθρολίνης, επιβεβαιώνοντας την παρουσία της. Οι χαρακτηριστικές κορυφές των συμπλόκων **5-8** παρατίθενται στον **Πίνακα 13**. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τις τιμές του $\Delta\nu(\text{COO})$, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τόσο οι κινολόνες όσο και η 1,10-φαινανθρολίνη συναρμόζονται διδραστικά στο μέταλλο, μέσω του πυριδονικού και του καρβοξυλικού οξυγόνου και των αζώτων, αντίστοιχα.

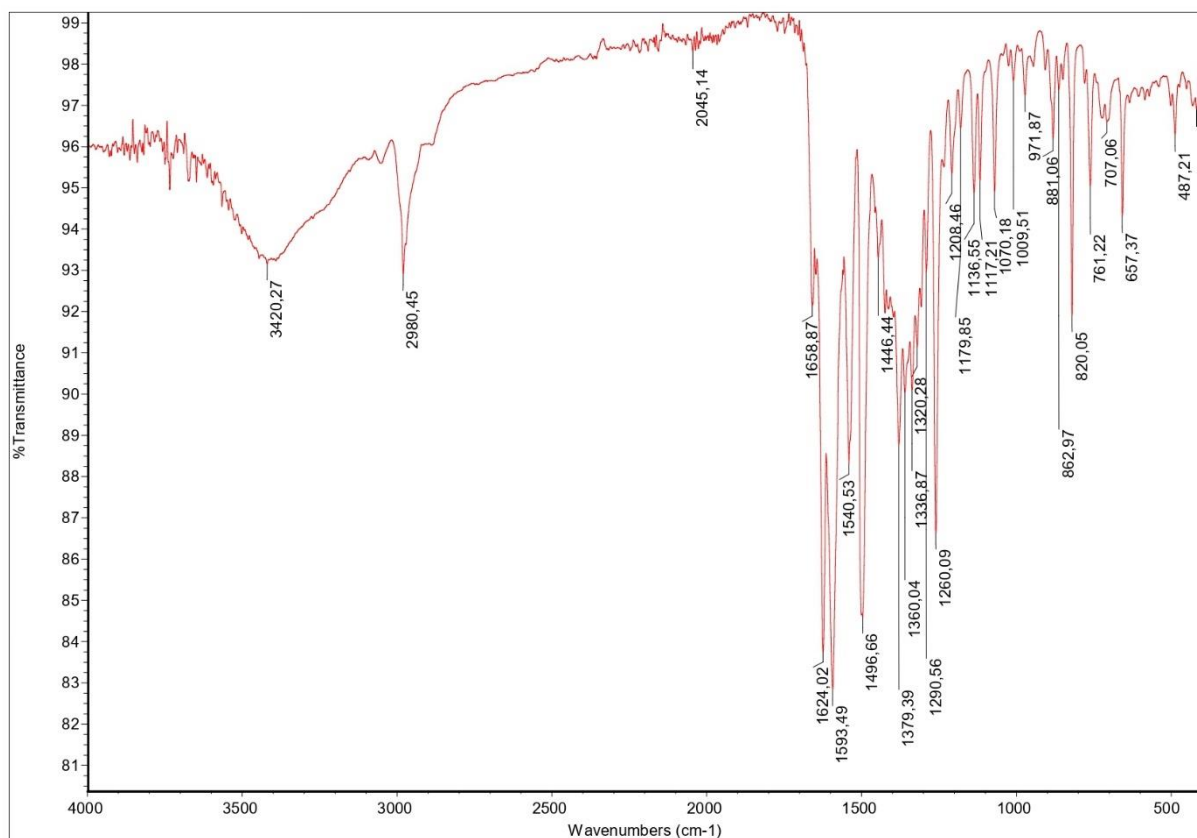
Τα φάσματα IR των συμπλόκων **1-8** απεικονίζονται στις **Εικόνες 49-56**.

Πίνακας 13: Χαρακτηριστικές κορυφές (σε cm^{-1}) των συμπλόκων **5-8** στο φάσμα IR.

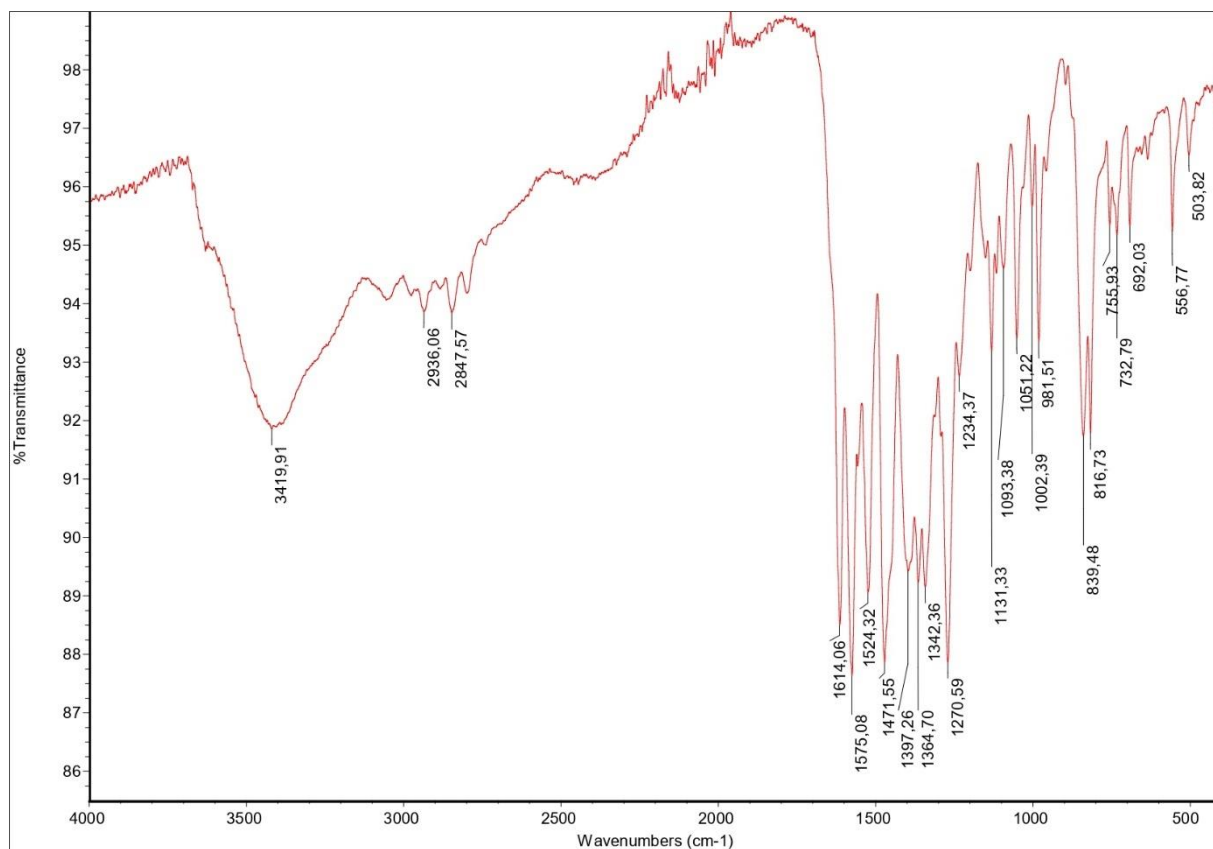
Σύμπλοκο	$\nu(\text{C=O})_{\text{pyridone}}$	$\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$	$\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$	$\rho(\text{C-H})_{\text{N,N'-donor}}$	$\Delta\nu(\text{COO})$
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	1613	1572	1379	733	193
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	1615	1573	1364	733	209
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	1622	1592	1378	734	214
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	1632	1568	1378	733	190



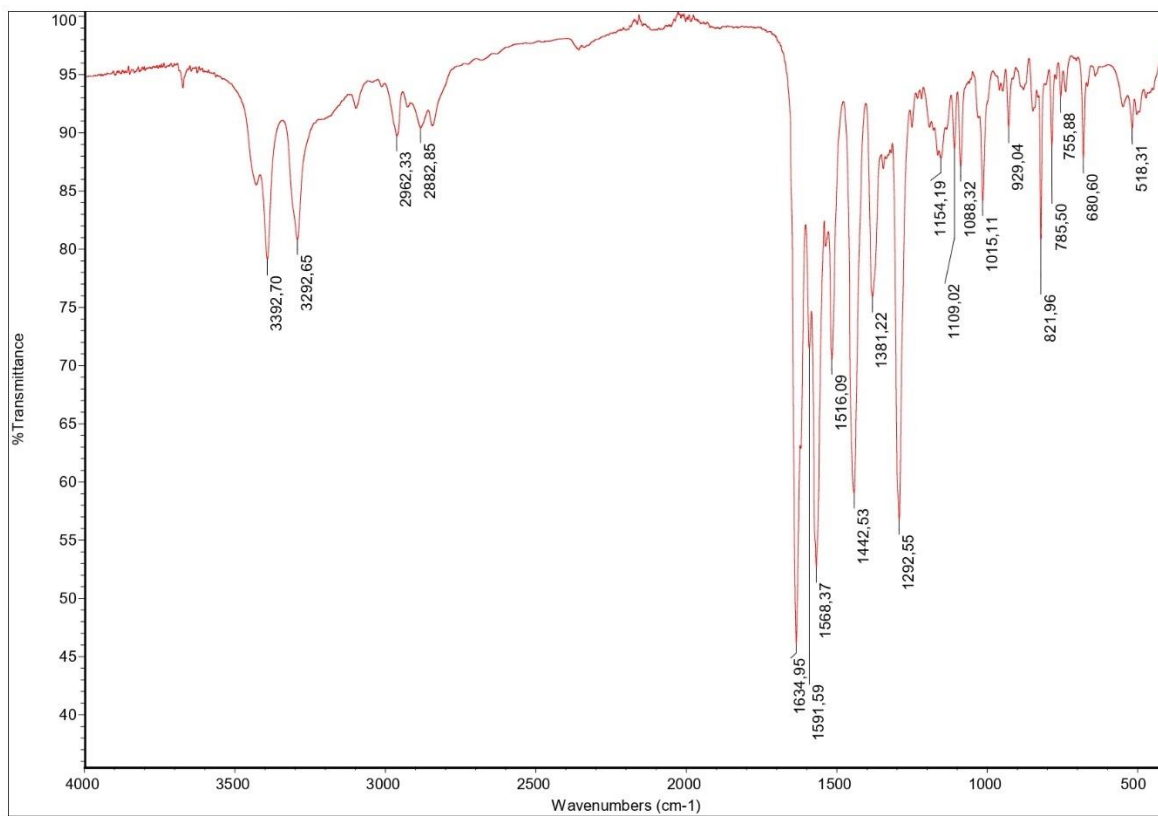
Εικόνα 49: Φάσμα IR του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**).



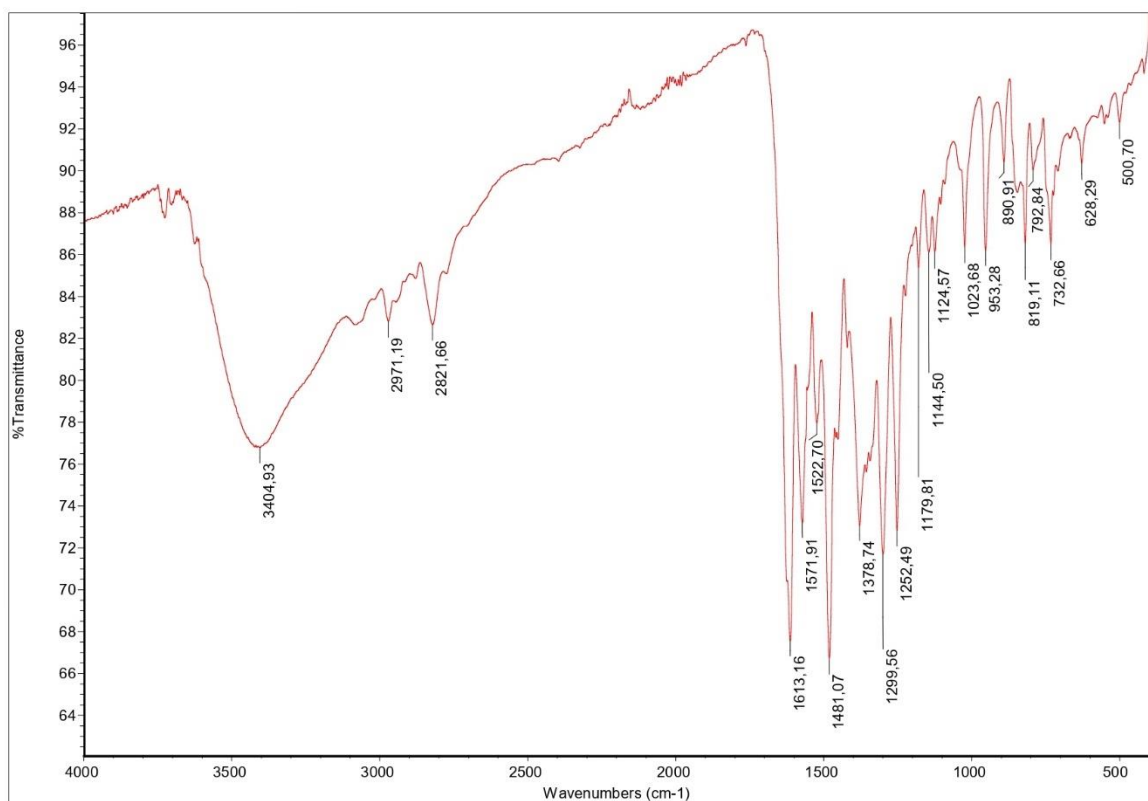
Εικόνα 50: Φάσμα IR του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**).



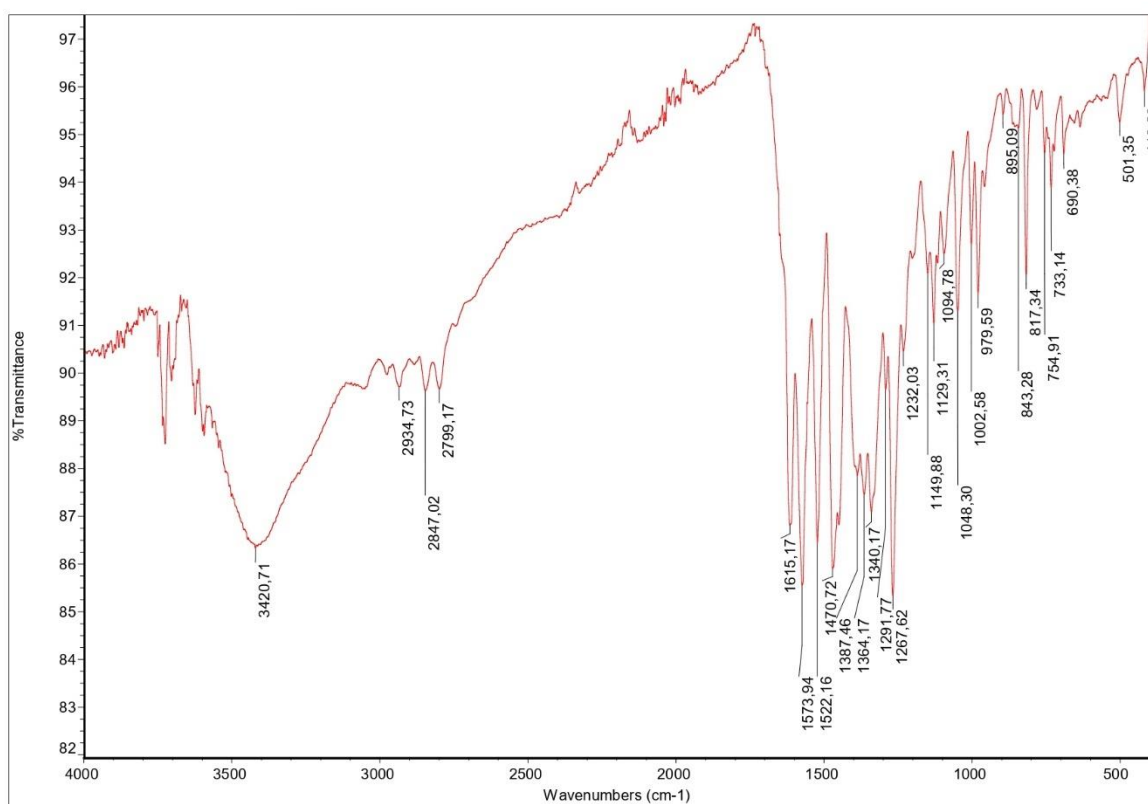
Εικόνα 51: Φάσμα IR του συμπλόκου [Er(flmq)₃(MeOH)₂] (**3**).



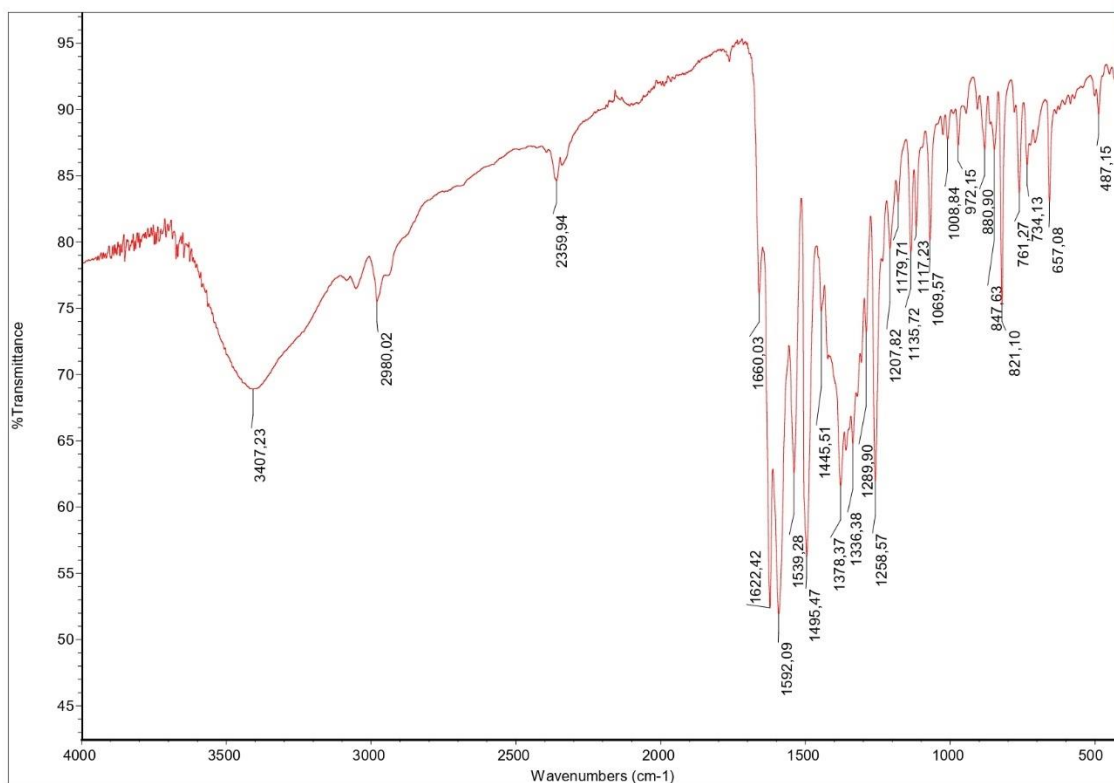
Εικόνα 52: Φάσμα IR του συμπλόκου [Er(sf)₃(MeOH)₂] (**4**).



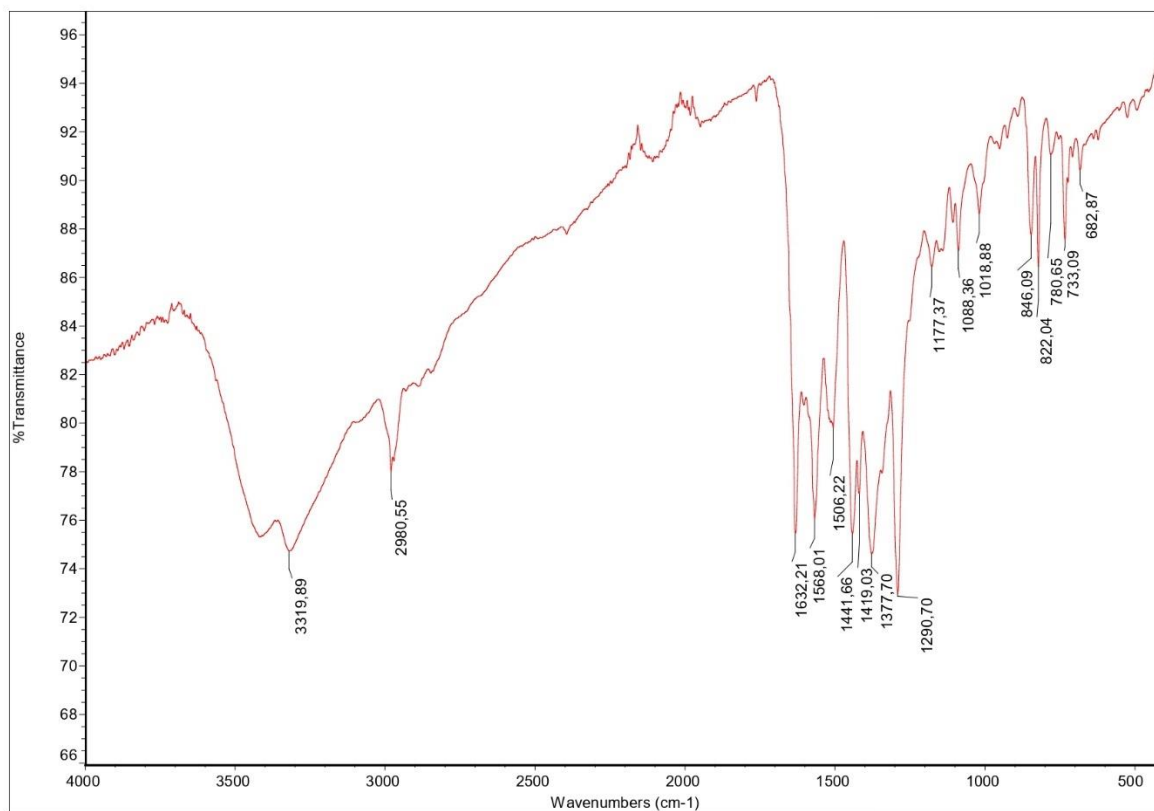
Εικόνα 53: Φάσμα IR του συμπλόκου [Er(ox)₃(phen)] (**5**).



Εικόνα 54: Φάσμα IR του συμπλόκου [Er(levo)₃(phen)] (**6**).



Εικόνα 55: Φάσμα IR του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (7).



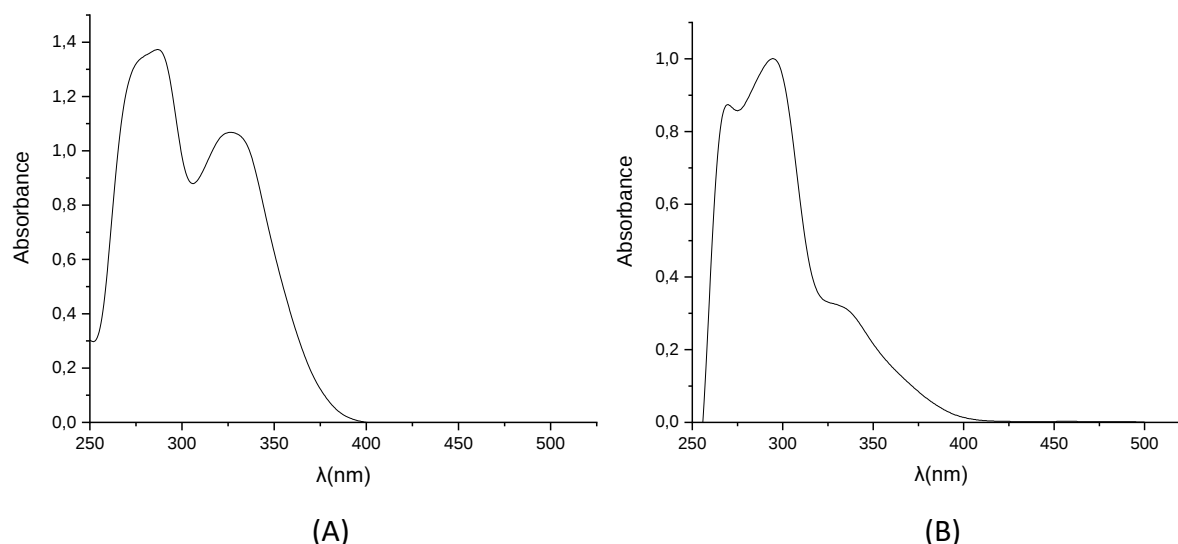
Εικόνα 56: Φάσμα IR του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (8).

6.4. Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-vis)

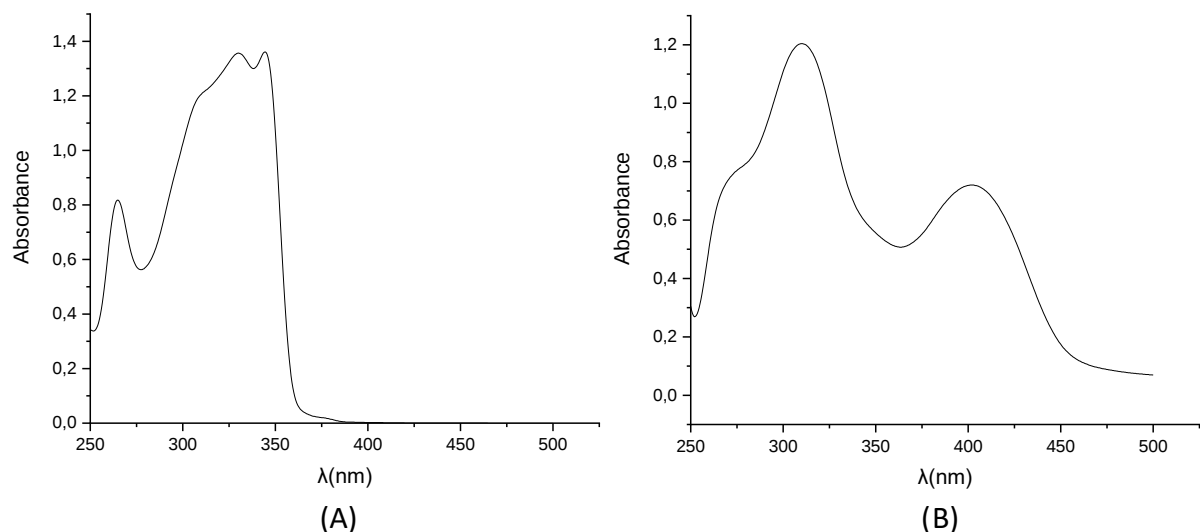
Τα διαλύματα των συμπλόκων **1-8** σε DMSO μελετήθηκαν με φασματοσκοπία UV-Vis με στόχο την καταγραφή των ηλεκτρονικών μεταπτώσεών τους. Πραγματοποιήθηκε λήψη του φάσματος στα 250-500 nm, όπου κάθε κορυφή αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο είδος ηλεκτρονιακής διέγερσης. Ανάλογα με την αρχική και την τελική κατάσταση του ηλεκτρονίου, σε ένα φάσμα UV-vis συναντώνται οι d-d διεγέρσεις, οι ταινίες μεταφοράς φορτίου (Charge transfer, CT) και οι Intraligand διεγέρσεις (I-L).

- ✓ Οι d-d διεγέρσεις οφείλονται σε μεταπτώσεις ηλεκτρονίων μεταξύ τροχιακών του μετάλλου και παρατηρούνται στη χαμηλότερη ενέργεια ή το μεγαλύτερο μήκος κύματος.
- ✓ Οι ταινίες μεταφοράς φορτίου (Charge transfer, CT) περιλαμβάνουν διεγέρσεις μεταξύ των τροχιακών του μετάλλου και των ligands. Ονομάστηκαν έτσι επειδή το τροχιακό στο οποίο βρίσκεται το ηλεκτρόνιο στη διεγερμένη κατάσταση εντοπίζεται σε άλλη περιοχή του μορίου από εκείνη στην οποία άνηκε στη θεμελιώδη κατάσταση. Οι CT διεγέρσεις ταξινομούνται σε ταινίες μεταφοράς από το μέταλλο στο ligand (MLCT) ή από το ligand στο μέταλλο (LMCT).
- ✓ Οι Intraligand διεγέρσεις (I-L) είναι εκείνες που συμβαίνουν μεταξύ των ενεργειακών επιπέδων των ligands και εντοπίζονται στις υψηλότερες ενέργειες [71].

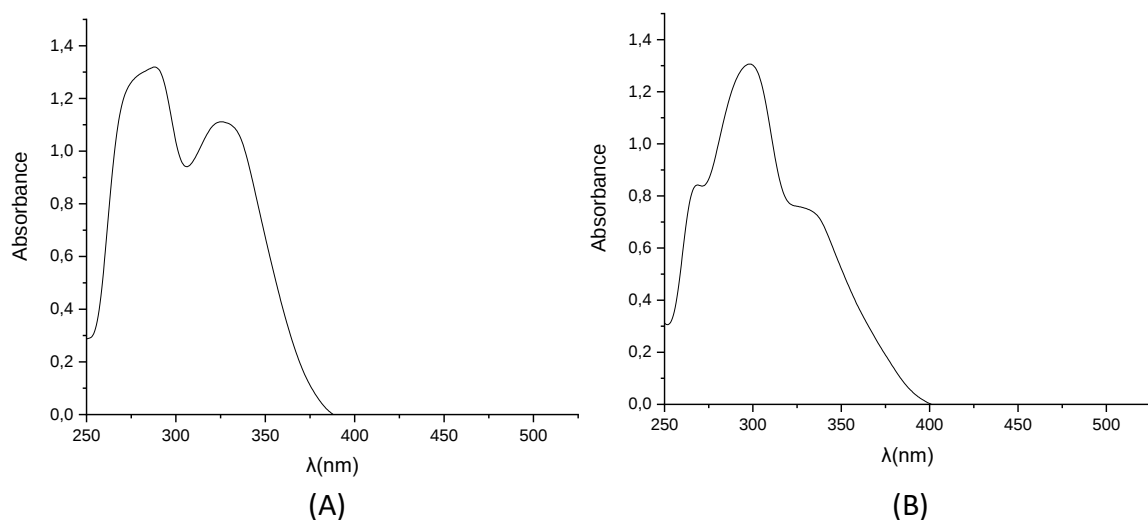
Τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων **1-8** αποτυπώνονται στις **Εικόνες 57-60**. Στον **Πίνακα 14** περιέχονται οι ταινίες απορρόφησης των αντίστοιχων φασμάτων.



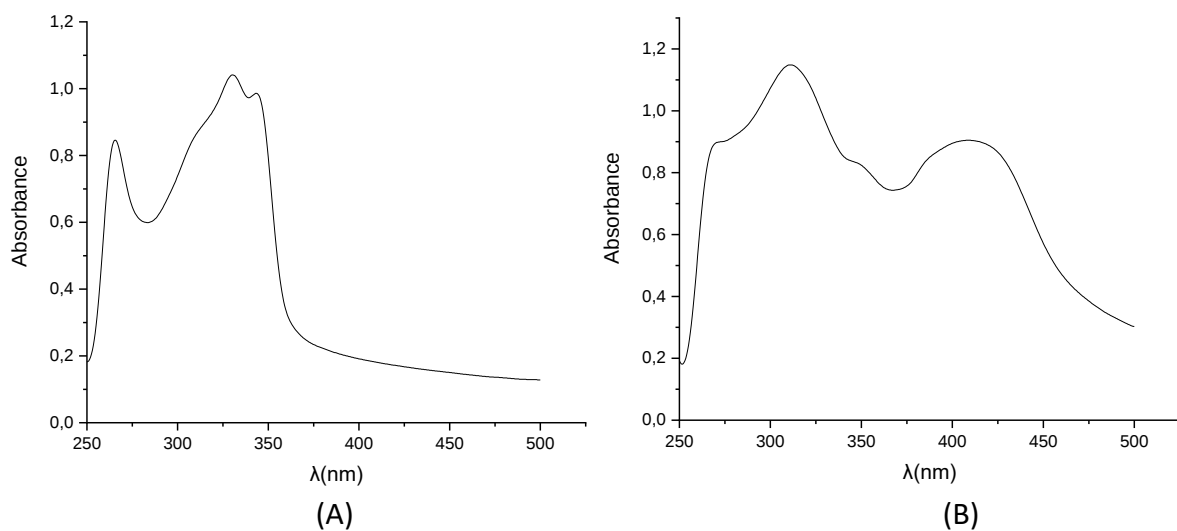
Εικόνα 57: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) 2×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**) 10^{-5} M σε DMSO.



Εικόνα 58: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ **(3)** 3×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ **(4)** 4×10^{-5} M σε DMSO.



Εικόνα 59: Φάσματα UV-Vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{phen})]$ **(5)** 3×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ **(6)** 2×10^{-5} M σε DMSO.



Εικόνα 60: Φάσματα UV-Vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ **(7)** 8×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ **(8)** 3×10^{-5} M σε DMSO.

Πίνακας 14: Μήκη κύματος ($\lambda_{\max}$, σε nm) των μεγίστων των ταινιών απορρόφησης των φασμάτων UV-vis των συμπλόκων **1-8** σε διάλυμα DMSO. (Στην παρένθεση δίνονται οι τιμές του ϵ , σε $M^{-1}cm^{-1}$).

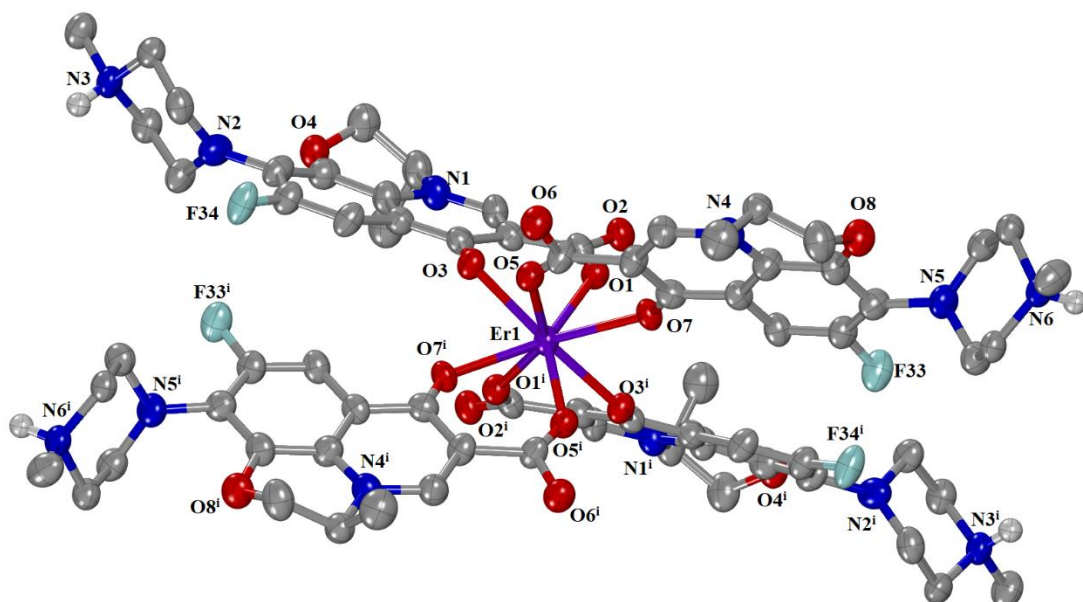
Σύμπλοκο	Ταινία I	Ταινία II	Ταινία III
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	327 (53400)	287 (68650)	-
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	336 (30900)	295 (99200)	-
[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	346 (45666)	330 (45500)	308 (40033)
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	403 (18000)	310 (30100)	-
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	326 (37033)	288 (43966)	-
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	333 (37150)	299 (65300)	-
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	343 (12325)	330 (13012)	-
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	409 (30166)	310 (38266)	-

Στο φάσμα UV-vis η Ταινία I αποδίδεται σε Charge Transfer διεγέρσεις και ειδικότερα σε LMCT μεταπτώσεις, ενώ οι Ταινίες II και III αντιστοιχούν σε Intraligand διεγέρσεις.

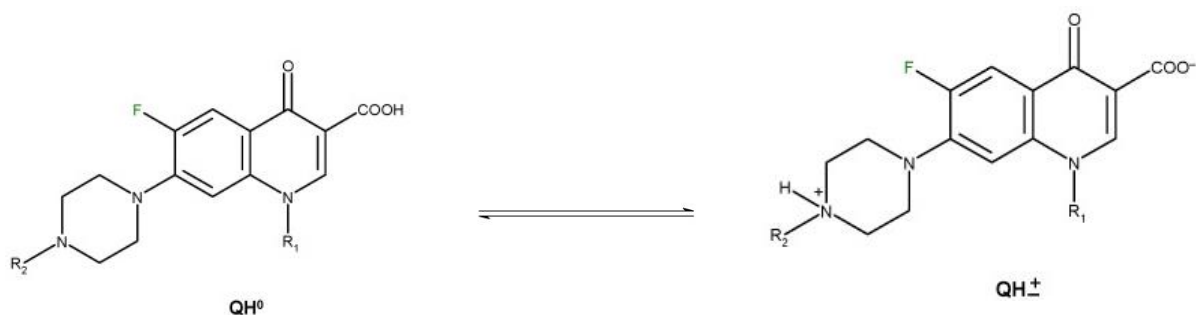
6.5. Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ

6.5.1. Περιγραφή της κρυσταλλικής δομής του συμπλόκου [Er(Hlevo)₄](PF₆)₃ (**2**)

Όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 61**, πρόκειται για ένα κατιονικό μονοπυρηνικό σύμπλοκο του Er(III) με αριθμό συναρμογής 8. Τα τέσσερα ligand Hlevo που βρίσκονται συναρμοσμένα στο μεταλλικό ιόν είναι σε μορφή zwitterion, δηλαδή ουδέτερες ενώσεις που έχουν ενδομοριακά θετικό και αρνητικό φορτίο [72]. Πιο συγκεκριμένα, το πρωτόνιο της καρβοξυλικής ομάδας μεταφέρεται στο N-4 του πιπεραζινικού δακτυλίου του ίδιου ligand, με αποτέλεσμα το καρβοξύλιο να αποκτά αρνητικό και ο δακτύλιος πιπεραζίνης θετικό φορτίο (**Εικόνα 62**). Τα zwitterion, πλέον, ligand Hlevo συναρμόζονται διδραστικά στο Er(III) μέσω του καρβοξυλικού και του καρβονυλικού οξυγόνου, σχηματίζοντας εξαμελείς χηλικούς δακτυλίους. Εξωτερικά της σφαίρας συναρμογής υπάρχουν 3 αντισταθμιστικά ιόντα PF₆⁻.



Εικόνα 61: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου **2**.



Εικόνα 62: Σχηματική αναπαράσταση της πρωτονίωσης του αζώτου του πιπεραζινικού δακτυλίου στη θέση 7 του ligand [35].

Στους **Πίνακες 15** και **16** αναγράφονται οι αποστάσεις και οι γωνίες δεσμών της σφαίρας συναρμογής του συμπλόκου **2**. Παρατηρείται ότι οι αποστάσεις των δεσμών Er-O κυμαίνονται στα 2.300 – 2.400 Å, με τις μικρότερες τιμές να ανήκουν τους δεσμούς ερβίου-καρβοξυλικού οξυγόνου. Η γεωμετρία γύρω από το Er(III) είναι παραμορφωμένη τετραγωνική αντιπρισματική.

Πίνακας 15: Επιλεγμένες αποστάσεις δεσμών του συμπλόκου **2**.

Δεσμός	Απόσταση (Å)
Er1—O1	2.301 (5)
Er1—O3	2.340 (5)
Er1—O5	2.308 (5)
Er1—O7	2.396 (5)

Πίνακας 16: Επιλεγμένες γωνίες δεσμών του συμπλόκου **2**.

Δεσμός	Γωνία(°)	Δεσμός	Γωνία(°)
O7ⁱ—Er1—O3ⁱ	123.88 (17)	O7ⁱ—Er1—O5	76.94 (17)
O7ⁱ—Er1—O5ⁱ	71.92 (17)	O5ⁱ—Er1—O5	86.3 (3)
O3ⁱ—Er1—O5ⁱ	75.00 (17)	O7ⁱ—Er1—O7	136.9 (2)
O7ⁱ—Er1—O1ⁱ	74.16 (17)	O1ⁱ—Er1—O1	87.1 (3)
O3ⁱ—Er1—O1ⁱ	71.86 (17)	O7ⁱ—Er1—O3	73.61 (17)
O5ⁱ—Er1—O1ⁱ	104.38 (18)	O3ⁱ—Er1—O3	136.0 (2)
O7ⁱ—Er1—O1	143.66 (17)	O5ⁱ—Er1—O3	143.65 (17)
O3ⁱ—Er1—O1	76.62 (18)	O5ⁱ—Er1—O1	144.01 (17)

6.5.2. Προτεινόμενες δομές για τα σύμπλοκα **1** και **3-8**

Συγκρίνοντας τα πειραματικά αποτελέσματα με αυτά της βιβλιογραφίας, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι δομές των συμπλόκων **1** και **3-8** είναι παρόμοιες με αυτές των συμπλόκων του Er(III) με σαλικυλαλδεΰδες [29]. Οι ενώσεις **1**, **3** και **4** είναι μονοπυρηνικά σύμπλοκα του Er(III) με 3 ligand κινολονών, συναρμοσμένων χηλικά διδραστικά στο μέταλλο, και δύο ligand MeOH. Παρόμοια δομή παρατηρείται και στα σύμπλοκα **5-8** με τη διαφορά ότι η σφαίρα συναρμογής τους συμπληρώνεται από την 1,10-φαινανθρολίνη, της οποίας η συναρμογή επιτυγχάνεται χηλικά διδραστικά μέσω των δύο ατόμων N.

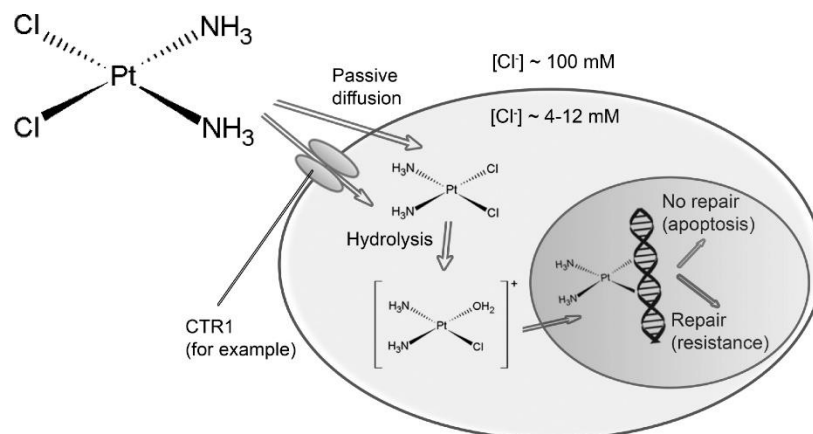
7. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

7.1. Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA

Οι διάφορες χημικές ενώσεις αλληλεπιδρούν με το DNA με ποικίλους τρόπους. Ανάλογα με το είδος της σύνδεσής τους στο DNA, εάν είναι μόνιμη ή αντιστρεπτή, οι αλληλεπιδράσεις διακρίνονται σε ομοιοπολικές και μη-ομοιοπολικές, αντίστοιχα. Στην πρώτη περίπτωση, προβλέπεται ο σχηματισμός ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ (του μεταλλικού ιόντος) της ένωσης και του DNA, κάτι το οποίο συναντάται σε φάρμακα, όπως το cisplatin. Στην δεύτερη περίπτωση, παρατηρούνται αλληλεπιδράσεις, μέσω της κύριας και της δευτερεύουσας αύλακας του DNA. Οι σύμπλοκες ενώσεις ενώνονται με το DNA, μέσω τόσο ομοιοπολικών όσο και ετεροπολικών αλληλεπιδράσεων, ενώ δύνανται να προκαλέσουν και ρήξη στο DNA.

ο Ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Σε αυτό το είδος αλληλεπίδρασης, μία βάση азώτου του DNA, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το азωτο-7 της γουανίνης, αντικαθιστά ένα ή περισσότερα από τα ευκίνητα ligand των συμπλόκων. Με αυτόν τον τρόπο δρα το cisplatin, το $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_2]$, ένα σύμπλοκο του λευκοχρύσου με αντικαρκινική δράση, το οποίο αποβάλλοντας δύο ιόντα Cl, συναρμόζεται στο DNA με την μορφή $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ και κάμπτεται κατά 26° την κύρια έλικα του DNA (Εικόνα 63).



Εικόνα 63: Δομή και μηχανισμός δράσης cisplatin [73].

ο Μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Στις μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις συγκαταλέγονται η παρεμβολή (intercalation), οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και η επιφανειακή συναρμογή στην κύρια ή τη δευτερεύουσα αύλακα. Η δομή του συστήματος DNA-σύμπλοκο σταθεροποιείται από την

παρουσία μη-ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων, όπως δεσμών van der Waals, π-π αλληλεπιδράσεων και δεσμών υδρογόνου [74].

i. Παρεμβολή (intercalation)

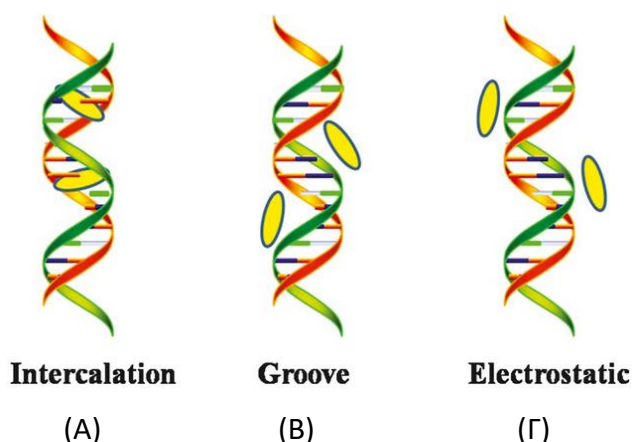
Πρόκειται για ένα είδος μη-ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης όπου επίπεδοι αρωματικοί δακτύλιοι εισάγονται μεταξύ των γειτονικών ζευγών βάσεων του DNA (Εικόνα 64). Η παρεμβολή προκαλεί σταθεροποίηση, τοπικό ξετύλιγμα, επιμήκυνση και κάποιες άλλες δομικές αλλαγές στο DNA. Παρ' ότι η Β-μορφή του DNA διατηρείται, μεταβάλλονται οι βιολογικές του δράσεις [75].

ii. Συναρμογή στην αύλακα (groove-binding)

Σε αυτόν τον τύπο αλληλεπίδρασης, το ligand κατευθύνεται από το διάλυμα προς την έλικα του DNA, όπου αναπτύσσονται μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις, όπως δυνάμεις van der Waals με τα τοιχώματα της αύλακας και δεσμοί υδρογόνου με τα ζεύγη αδενίνης-θυμίνης (Εικόνα 64). Κάτι τέτοιο συντελεί στη σταθεροποίηση του DNA. Το αντιβιοτικό netropsin είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα ένωσης που αλληλεπιδρά με το DNA με συναρμογή στην αύλακα.

iii. Εξωτερική συναρμογή (external binding)

Πρόκειται για μια μορφή αλληλεπίδρασης ηλεκτροστατικής φύσης. Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται κατά την αλληλεπίδραση κατιονικών συμπλόκων στο DNA, λόγω της παρουσίας της φωσφορικής ομάδας του τελευταίου (Εικόνα 64). Η σύνδεση του συμπλόκου στο DNA εξαρτάται από τις ιοντικές δυνάμεις που δημιουργούνται μεταξύ των αντίθετων φορτίων.



Εικόνα 64: Τύποι αλληλεπιδράσεων με το DNA. Α) Παρεμβολή, Β) Συναρμογή στην αύλακα και Γ) Ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση [76].

- ο Ρήξη

Τα σύμπλοκα των μετάλλων μετάπτωσης, δρώντας ως χημικές νουκλεάσες, προκαλούν διάσπαση του DNA. Μετά την αποδόμησή του, εισέρχονται σε αυτό, είτε μέσω διάρρηξής του, είτε μέσω των φωσφορικών μονοεστέρων, είτε ακόμα και προκαλώντας αλλαγές στα σάκχαρα των θέσεων 3'- και 5'-. Η καταστροφή του DNA επιτυγχάνεται με οξειδωτικό υδρολυτικό ή φωτολυτικό μηχανισμό. Το DNA κατακερματίζεται και διασπάται σε μικρότερα θραύσματα. Ο όρος ρήξη αναφέρεται και στο διαχωρισμό των δύο κλώνων του DNA, που προκαλεί η διάσπαση των δεσμών υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών βάσεων του. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μετατροπή όλου ή τμήματος του δίκλωνου DNA σε μονόκλωνο [74].

7.1.1. Μελέτη αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με φασματοσκοπία UV-vis

Η φασματοσκοπία UV-vis χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση του τρόπου αλληλεπίδρασης του συμπλόκου με το CT DNA, καθώς και για τον προσδιορισμό της ισχύος της σύνδεσης σε αυτό, μέσω υπολογισμού της σταθεράς σύνδεσης K_b . Για αυτό το λόγο πραγματοποιούνται διαδοχικές προσθήκες αυξανόμενων ποσοτήτων DNA στο διάλυμα του συμπλόκου και λαμβάνεται το αντίστοιχο φάσμα απορρόφησης. Οι μεταβολές στο μέγιστο της απορρόφησης και του μήκους κύματος παρέχουν πληροφορίες για το είδος της αλληλεπίδρασης. Ειδικότερα, η μείωση της απορρόφησης (υποχρωμία) και η ταυτόχρονη μετατόπισή της σε μεγαλύτερα μήκη κύματος αποτελεί ένδειξη παρεμβολής, ενώ η υπερχρωμία αντιστοιχεί είτε σε εξωτερική συναρμογή είτε σε συναρμογή στην αύλακα [74,77].

Ο υπολογισμός της K_b έγινε με τη βοήθεια της εξίσωσης Wolfe–Shimer (**Εξίσωση 2**) και των διαγραμμάτων $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_f)$ συναρτήσεως της $[DNA]$. Ο λόγος της τεταγμένης επί την αρχή προς την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων των παραπάνω διαγραμμάτων δίνει την K_b .

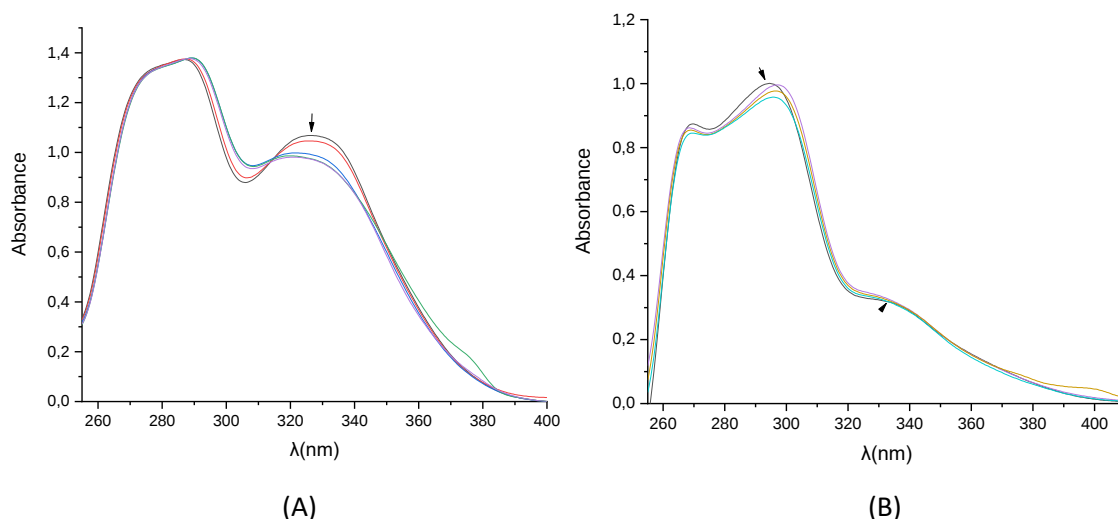
$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_A - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)}$$

Εξίσωση 2: Εξίσωση Wolfe – Shimer

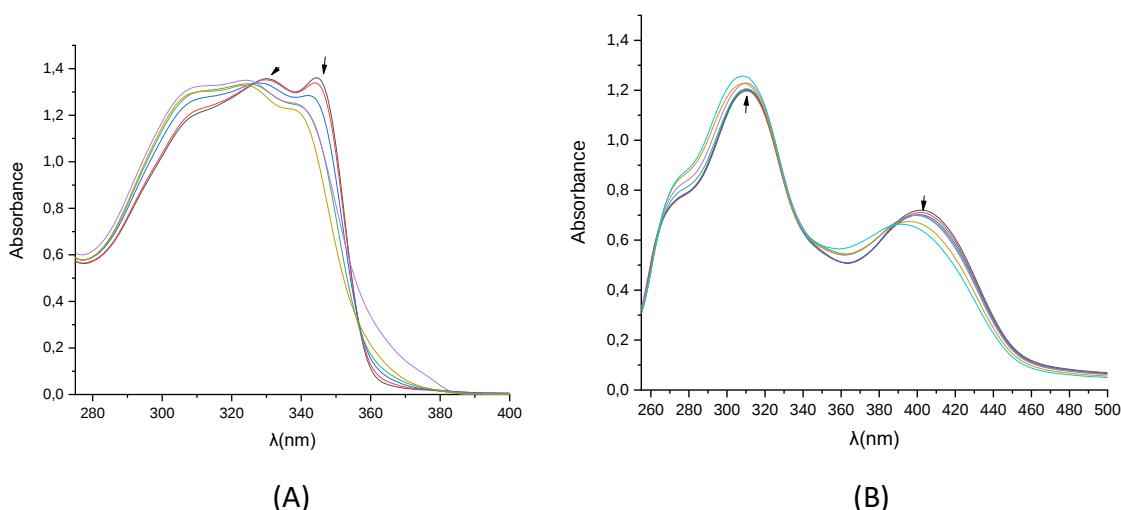
όπου $[DNA]$: η συγκέντρωση του DNA, ϵ_A : ο λόγος της απορρόφησης προς τη συγκέντρωση της ένωσης σε κάθε μέτρηση, ϵ_f : ο συντελεστής μοριακής απορρόφησης για την ελεύθερη ένωση, ϵ_b : ο συντελεστής μοριακής απορρόφησης της πλήρως δεσμευμένης ένωσης και K_b : η σταθερά σύνδεσης στο DNA.

Στις **Εικόνες 65-68** φαίνονται τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων **1-8** σε DMSO, παρουσία αυξανόμενων συγκεντρώσεων DNA. Στα σύμπλοκα **1, 3** και **7** εμφανίζεται υποχρωμία σε όλες τις ταινίες απορρόφησης, κάτι το οποίο αποτελεί ένδειξη παρεμβολής. Στα σύμπλοκα **2**,

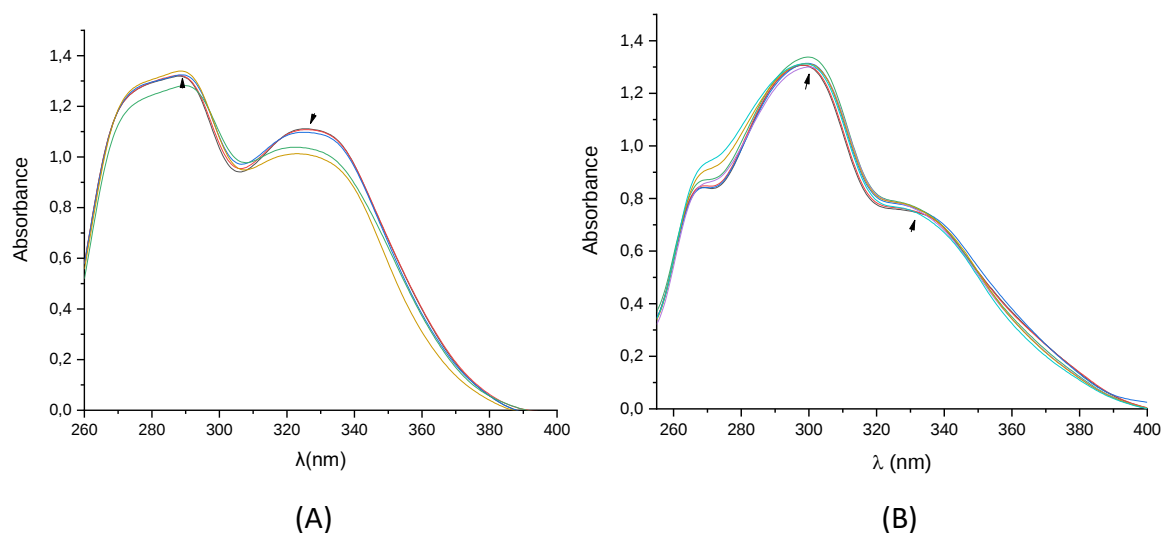
4, 5 και **8** η μια ταινία απορρόφησης παρουσιάζει υποχρωμία και η άλλη υπερχρωμία, γεγονός που δυσχεραίνει τον προσδιορισμό του τρόπου αλληλεπίδρασης τους με το DNA. Στο σύμπλοκο **6** και οι δύο ταινίες απορρόφησης εμφανίζουν υπερχρωμία, γεγονός που παραπέμπει στην καταστροφή των δεσμών υδρογόνου μεταξύ των βάσεων του DNA. Τέλος, σε όλες τις ενώσεις λαμβάνει χώρα μια πολύ μικρή ένταση υψιχρωμία, που αποτελεί πιθανή ένδειξη αποσταθεροποίησης της έλικας του DNA [29].



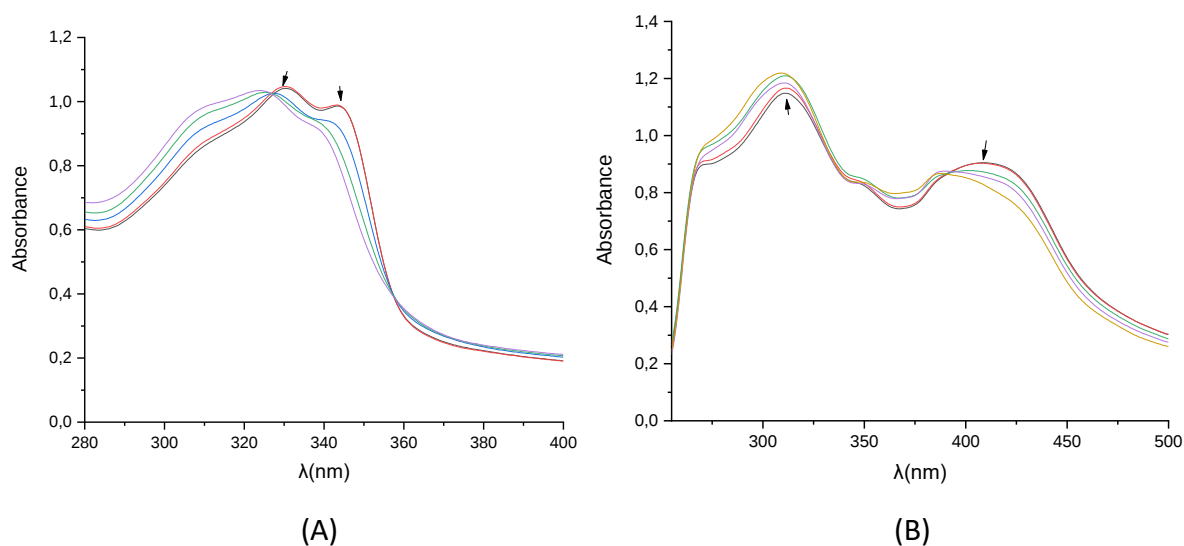
Εικόνα 65: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**) 10^{-5} M σε DMSO παρουσία αυξανόμενων ποσοτήτων CT DNA. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη CT DNA.



Εικόνα 66: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**) $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ σε DMSO παρουσία αυξανόμενων ποσοτήτων CT DNA. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη CT DNA.



Εικόνα 67: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{phen})]$ (**5**) 3×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{lno})_3(\text{phen})]$ (**6**) 2×10^{-5} M σε DMSO παρουσία αυξανόμενων ποσοτήτων CT DNA. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη CT DNA.



Εικόνα 68: Φάσματα UV-vis των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) 8×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**) 3×10^{-5} M σε DMSO παρουσία αυξανόμενων ποσοτήτων CT DNA. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη CT DNA.

Ο Πίνακας 17 συνοψίζει τις τιμές K_b των συμπλόκων **1-8**, όπως υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση Wolfe-Shimer. Στις Εικόνες 69-72 βρίσκονται τα αντίστοιχα διαγράμματα υπολογισμού της K_b . Βάσει των δεδομένων του Πίνακα 17, μεγαλύτερη τιμή K_b εμφανίζει το σύμπλοκο **8**, γεγονός που σημαίνει ότι συνδέεται πιο ισχυρά στο DNA, σε σχέση με τα υπόλοιπα σύμπλοκα και το ελεύθερο ligand. Αντίθετα, τη μικρότερη ισχύ σύνδεσης στο DNA παρουσιάζουν οι ενώσεις **3** και **7** που έχουν τη μικρότερη τιμή K_b , συγκριτικά με τις υπόλοιπες δομές και το ελεύθερο flumequine. Ακόμα, τα σύμπλοκα **1, 2, 4, 5, 6** και **8**, αλληλεπιδρούν

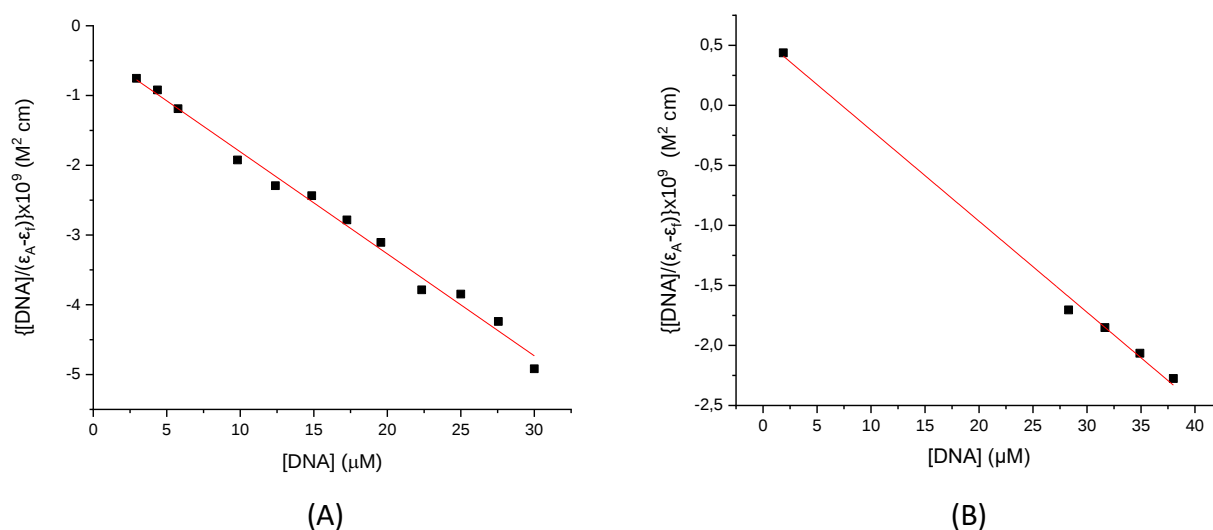
ισχυρότερα με το DNA σε σχέση με τα ελεύθερα ligand τους, λόγω του ότι έχουν υψηλότερη τιμή K_b από αυτά.

Πίνακας 17: Μέγιστα μήκη κύματος $\lambda_{\max}$ (nm), ποσοστά υπερχρωμίας ή υποχρωμίας ($\Delta A/A_0$, %), σταθερές σύνδεσης στο DNA K_b [52,53,68,69,77–79].

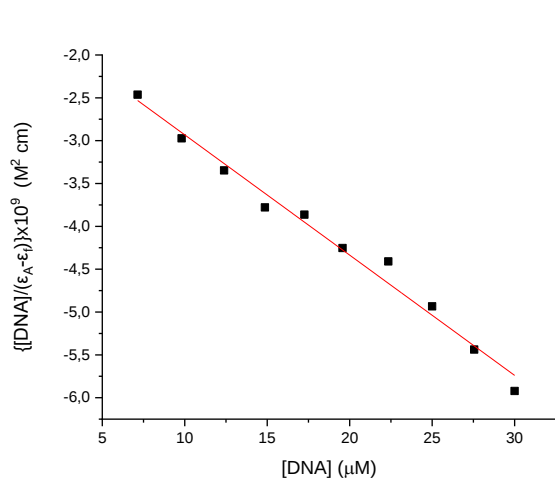
Ένωση	$\lambda_{\max}$ (nm) ($\Delta A/A_0$ (%) ^a , $\Delta\lambda$ (nm) ^b)	K_b (M ⁻¹)
Enrofloxacin	325(+12, +3)	$1.69(\pm 0.04) \times 10^3$
Levofloxacin	302(-15, 0)	$4.36(\pm 0.15) \times 10^4$
Flumequine	326(-15, +2), 342(+5, +2)	$3.53(\pm 0.45) \times 10^5$
Sparfloxacin	308(-12, -12)	$1.25(\pm 0.02) \times 10^5$
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	327(-9, -2)	$4.24(\pm 0.55) \times 10^5$
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	295(-4, 0), 336(3, 0)	$1.37(\pm 0.33) \times 10^5$
[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	330(-6, -2), 346(-30, -1)	$9.18(\pm 0.37) \times 10^4$
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	310(4, 0), 403(-11, -3)	$1.82(\pm 0.36) \times 10^5$
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	288(5, 0), 326(-9, 0)	$2.83(\pm 0.45) \times 10^5$
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	299(2, 0), 333(3, 0)	$1.11(\pm 0.30) \times 10^5$
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	330(-5, -2), 343(-16, -1)	$1.00(\pm 0.03) \times 10^5$
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	310(6, 0), 409(-12, -5)	$4.94(\pm 0.54) \times 10^5$

^a “+” δηλώνει υπερχρωμία και “-” υποχρωμία.

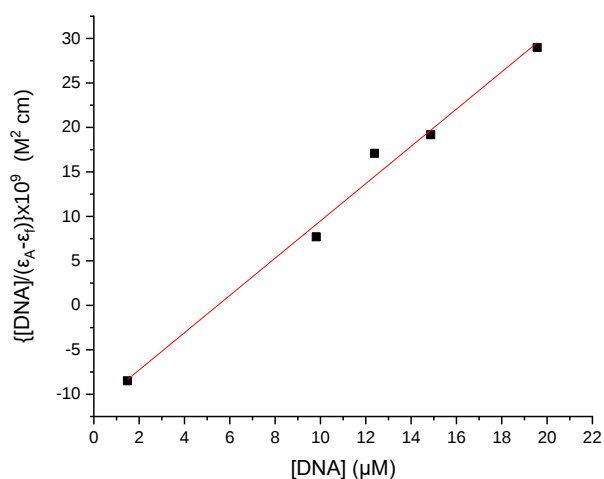
^b “+” δηλώνει red-shift and “-” δηλώνει blue-shift



Εικόνα 69: Διαγράμματα υπολογισμού της K_b για τα σύμπλοκα Α) [Er(erx)₃(MeOH)₂] (**1**) και Β) [Er(Hlevo)₄](PF₆)₃ (**2**).

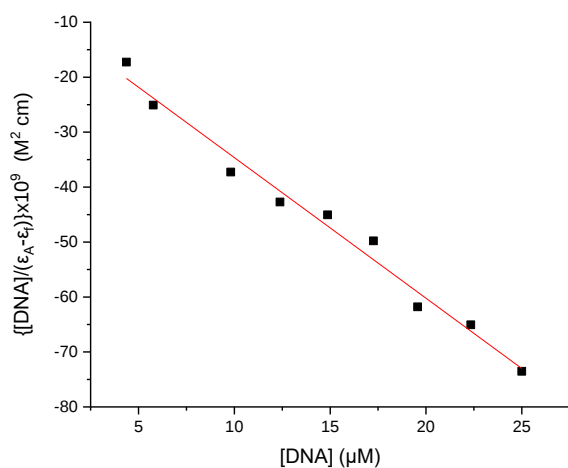


(A)

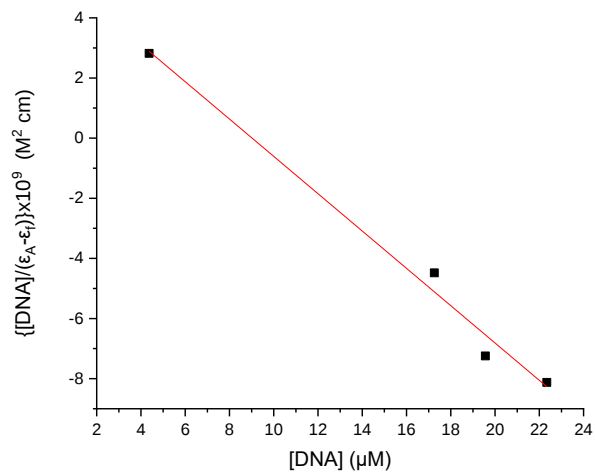


(B)

Εικόνα 70: Διαγράμματα υπολογισμού της K_b για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**).

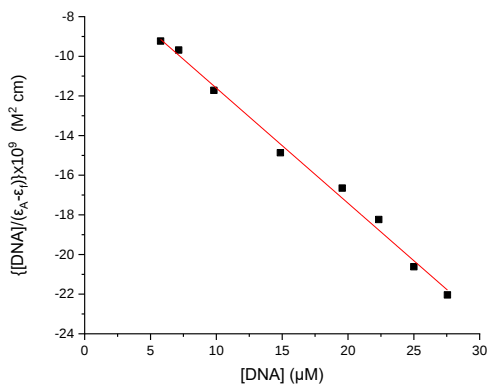


(A)

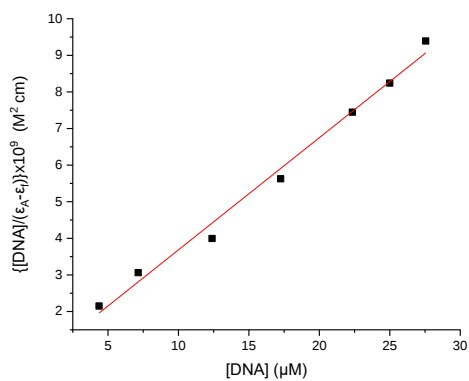


(B)

Εικόνα 71: Διαγράμματα υπολογισμού της K_b για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{phen})]$ (**5**) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**).



(A)



(B)

Εικόνα 72: Διαγράμματα υπολογισμού της K_b για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**).

7.1.2. Μελέτη αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με ιζωδομετρία

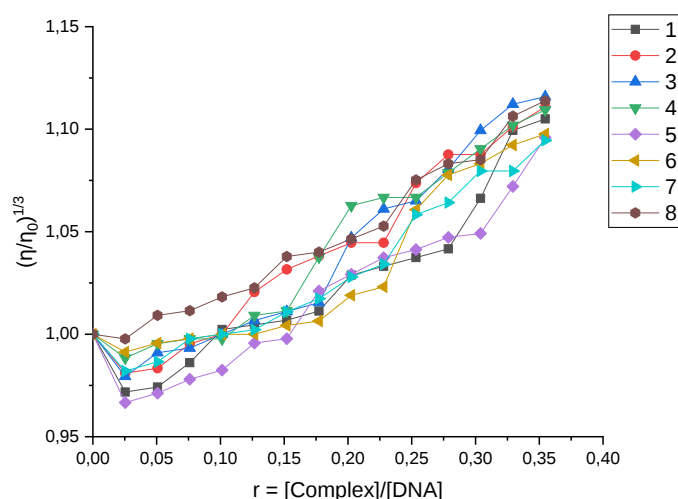
Με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το CT DNA, καταγράφηκαν οι μεταβολές του ιζώδους διαλύματος DNA κατά την διαδοχική προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των ενώσεων. Κατά την μεταξύ τους αλληλεπίδραση, μεταβάλλεται το μήκος του DNA και κατ' επέκταση και το ιζώδες του κατά ανάλογο τρόπο, λόγω του ότι εξαρτάται άμεσα από αυτό. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του ιζώδους υποδηλώνει παρεμβολή, δεδομένου ότι μεγαλώνει η απόσταση μεταξύ των συμπληρωματικών βάσεων του DNA, οδηγώντας στην επιμήκυνσή του. Από την άλλη, δεν παρατηρείται καμία σημαντική μεταβολή (ή παρατηρείται μια ελάχιστη μείωση) στο μήκος και το ιζώδες, όταν η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με το DNA συντελείται στην επιφάνεια του DNA ή με ηλεκτροστατικό τρόπο. Τέλος, σε περίπτωση ρήξης του DNA είναι εμφανής η ελάττωση του μήκους και τους ιζώδους του [74,80].

Η εξίσωση που συνδέει το ιζώδες του διαλύματος DNA με το μήκος του είναι:

$$\frac{L}{L_0} = \left(\frac{\eta}{\eta_0}\right)^{1/3} \quad (\text{Εξίσωση 3})$$

όπου L_0 : το μήκος του DNA απουσία ένωσης, L : το μήκος του DNA παρουσία ένωσης, η_0 : το ιζώδες του DNA σε διάλυμα buffer απουσία ένωσης και η : το ιζώδες του DNA σε διάλυμα buffer παρουσία ένωσης.

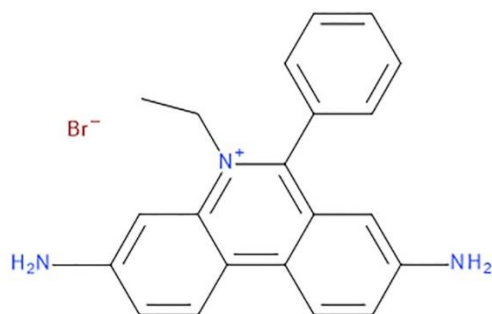
Πραγματοποιήθηκε μέτρηση του ιζώδους διαλύματος CT-DNA (0,1 mM) κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων **1-8** συγκέντρωσης 10^{-4} M σε DMSO σε θερμοκρασία δωματίου. Με βάση το διάγραμμα της **Εικόνας 73**, κατά τις πρώτες προσθήκες των ενώσεων, το ιζώδες εμφανίζει μια μικρή ελάττωση, που μπορεί αποδοθεί στο γεγονός ότι τα σύμπλοκα αλληλεπιδρούν αρχικά εξωτερικά με το DNA. Στη συνέχεια, το ιζώδες αυξάνεται, κάτι το οποίο παραπέμπει σε αλληλεπίδραση μέσω παρεμβολής, επιβεβαιώνοντας τα δεδομένα της μελέτης με φασματοσκοπία UV-vis [80].



Εικόνα 73: Διάγραμμα $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ συναρτήσει του $r = [\text{σύμπλοκο}]/[\text{DNA}]$ κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων.

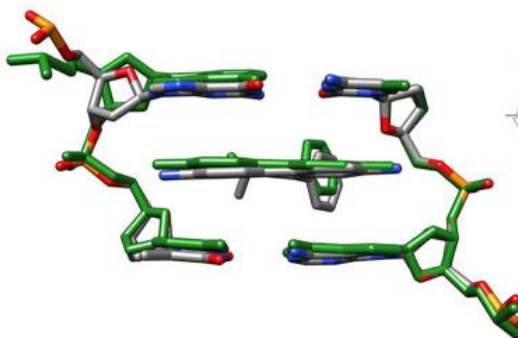
7.1.3. Μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης των συμπλόκων με το αιθίδιο βρωμίδιο

Για την επιβεβαίωση του τρόπου αλληλεπίδρασης μιας ένωσης με το DNA, πραγματοποιείται η μελέτη της ανταγωνιστικής της δράσης με ένα μόριο, το οποίο συνδέεται στο DNA με γνωστό τρόπο και έχει παραπλήσια σταθερά σύνδεσης. Ένα τέτοιο μόριο είναι το αιθίδιο βρωμίδιο (EB) (Εικόνα 74), το οποίο δρα ως φθορισμομετρικός αισθητήρας για την επιβεβαίωση της αλληλεπίδρασης μέσω παρεμβολής [74].



Εικόνα 74: Δομή αιθιδίου βρωμιδίου.

Το αιθίδιο βρωμίδιο (3,8-diamino-5-ethyl-6-phenyl-phenanthridinium bromide ή ethidium bromide, EB) είναι μια φαινανθριδίνη με ιδιότητες φθορισμού, η οποία συνδεόμενη στο DNA σχηματίζει ευδιάλυτα σύμπλοκα με αυτό [74]. Συγκαταλέγεται στους τυπικούς δείκτες παρεμβολής του DNA, καθώς έχει την ικανότητα να παρεμβάλλεται μέσω του επίπεδου φαινανθριδινικού δακτυλίου μεταξύ των γειτονικών ζευγών βάσεων (Εικόνα 75) [81].



Εικόνα 75: Παρεμβολή του EB μεταξύ των γειτονικών βάσεων του DNA.

Η εξέταση του τρόπου αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA στηρίζεται, μεταξύ άλλων, και στις φασματοσκοπικές αλλαγές που υφίστανται το EB, όντας συναρμοσμένο σε αυτό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το φάσμα φθορισμού του συμπλόκου EB-DNA, το οποίο αλλάζει μορφή κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων της ένωσης. Για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μεθόδου, θα πρέπει η προστιθέμενη ένωση να μη φθορίζει στην περιοχή φθορισμού του EB-DNA, ούτως ώστε να μην υπάρχει επικάλυψη δύο διαφορετικών φαινομένων [74].

Ένα διάλυμα EB που διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος $\lambda_{\max} = 540 \text{ nm}$, παρουσιάζει ασθενή φθορισμό σε $\lambda_{\max} = 600 \text{ nm}$, λόγω των μορίων του διαλύτη. Όταν το διάλυμα του συμπλόκου EB-DNA διεγερθεί με ακτινοβολία ίδιου μήκους, τότε δημιουργείται μια έντονη ταινία εκπομπής φθορισμού στα 592 nm που οφείλεται στην παρεμβολή του δακτυλίου της φαινανθριδίνης του EB μεταξύ των βάσεων του DNA. Κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων ένωσης στο παραπάνω σύμπλοκο με ίδια ή μεγαλύτερη ισχύ σύνδεσης στο DNA από το EB, τότε η ταινία φθορισμού στα 592 nm ελαττώνεται. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η ένωση και το EB ανταγωνίζονται για την ίδια θέση σύνδεσης στο DNA [74,81].

Οποιαδήποτε σημαντική μείωση του φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη της ένωσης, αποτελεί απόδειξη της ικανότητάς της να αντικαθιστά το EB και ως εκ τούτου παραπέμπει σε παρεμβολή. Αντίθετα, μικρή ή αμελητέα ελάττωση του φθορισμού υποδηλώνει ότι η προστιθέμενη ένωση δεν δρα ως παρεμβολέας και συνεπώς δεν μπορεί να αντικαταστήσει το EB. Για τον προσδιορισμό της ικανότητας της ένωσης να προκαλεί μείωση του φθορισμού, χρησιμοποιείται η εξίσωση Stern – Volmer (**Εξίσωση 4**). Από το διάγραμμα I_0/I συναρτήσει της συγκέντρωσης της ένωσης, προσδιορίζεται η σταθερά Stern-Volmer K_{sv} (σε M^{-1}), από την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων. Από την τιμή της K_{sv} , εξάγονται συμπεράσματα για την ικανότητα σύνδεσης της ένωσης με το DNA.

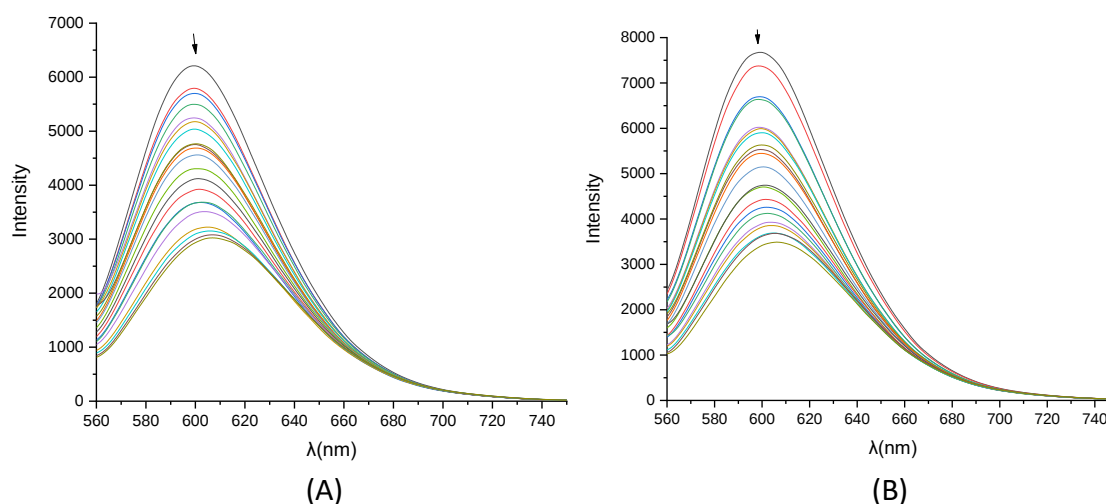
Τέλος, είναι αναγκαίος και ο προσδιορισμός της ικανότητας του συμπλόκου να προκαλεί απόσβεση του φθορισμού, η οποία εκφράζεται με την σταθερά απόσβεσης k_q (σε $M^{-1}s^{-1}$). Η σταθερά αυτή υπολογίζεται, επίσης, με την εξίσωση Stern –Volmer. Αν η τιμή της είναι μεγαλύτερη από το $10^{10} M^{-1}s^{-1}$, τότε ο μηχανισμός απόσβεσης είναι στατικός, δηλαδή το φθοροφόρο (EB-DNA) χάνει τον φθορισμό του, λόγω αλληλεπίδρασης του με την σύμπλοκη ένωση και όχι λόγω κρούσεων με τον διαλύτη (δυναμικός μηχανισμός απόσβεσης) [74].

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 [Q] = 1 + K_{SV} [Q]$$

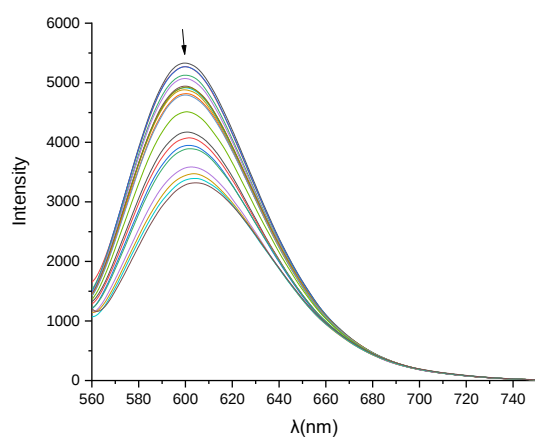
Εξίσωση 4: Εξίσωση Stern – Volmer

όπου I_0 : η ένταση εκπομπής απουσία του συμπλόκου, I : η ένταση εκπομπής παρουσία του συμπλόκου, $[Q]$: η συγκέντρωση του συμπλόκου, τ_0 : ο χρόνος φθορισμού (fluorescence lifetime) του EB-DNA (23 ns), K_{SV} : η σταθερά Stern-Volmer, k_q : η σταθερά απόσβεσης του φθορισμού

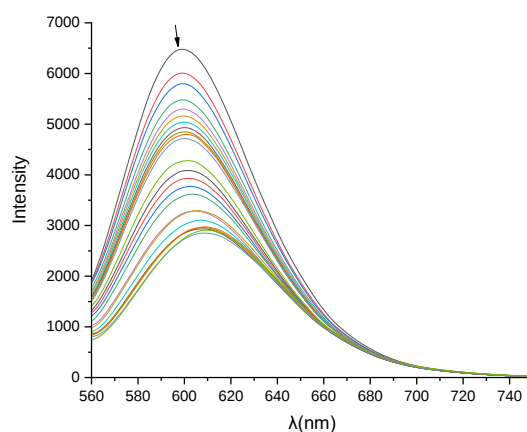
Η μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης των συμπλόκων με το EB έγινε με φασματοσκοπία φθορισμού. Παρασκευάστηκε διάλυμα EB-DNA με προσθήκη 20 μM EB και 26 μM CT-DNA σε διάλυμα buffer (150 mM NaCl και 15 mM trisodium citrate σε pH = 7.0). Σε αυτό προστέθηκαν αυξανόμενες ποσότητες των ενώσεων και καταγράφηκαν τα φάσματα εκπομπής φθορισμού, τα οποία φαίνονται στις **Εικόνες 76-79**.



Εικόνα 76: Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων Α) $[Er(ery)_3(MeOH)_2]$ (**1**) $2 \times 10^{-5} M$ και Β) $[Er(Hlevo)_4](PF_6)_3$ (**2**) $10^{-5} M$ σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν την προσθήκη των συμπλόκων.

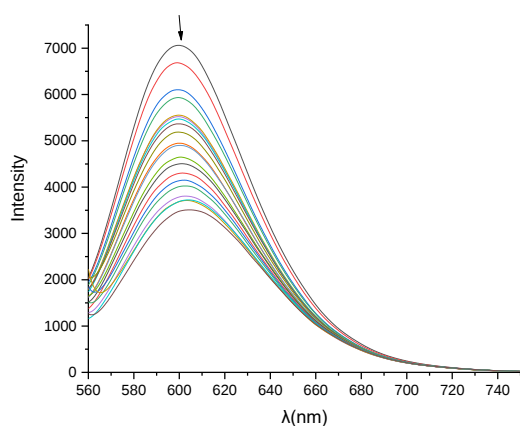


(A)

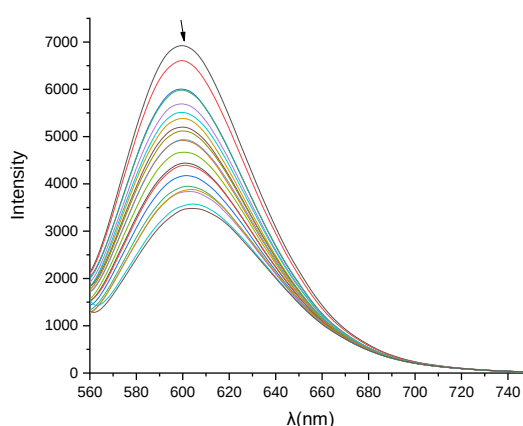


(B)

Εικόνα 77: Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) 3×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**) 4×10^{-5} M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

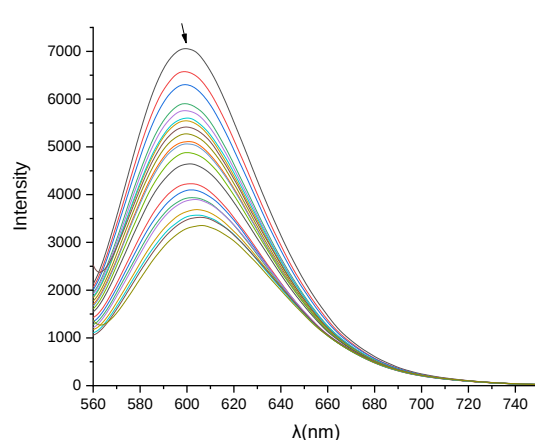


(A)

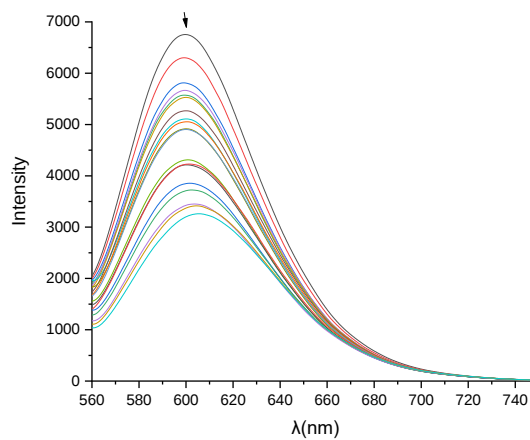


(B)

Εικόνα 78: Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{ery})_3(\text{phen})]$ (**5**) 3×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**) 2×10^{-5} M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.



(A)

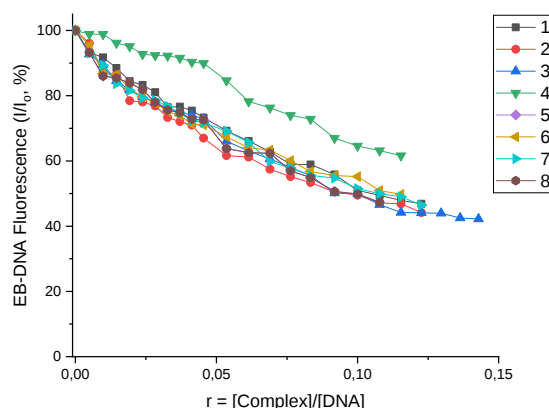


(B)

Εικόνα 79: Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) 8×10^{-5} M και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**) 3×10^{-5} M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

Κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των ενώσεων, παρατηρήθηκε μείωση του φθορισμού του EB-DNA στο φάσμα εκπομπής, κάτι το οποίο αποδεικνύει ότι αφενός τα σύμπλοκα **1-8** έχουν ισχυρή ικανότητα απόσβεσης του φθορισμού και αντικατάστασης του EB και αφετέρου ο πιθανότερος τρόπος αλληλεπίδρασης με το DNA είναι μέσω παρεμβολής. Σύμφωνα με το διάγραμμα της **Εικόνας 80** και τον **Πίνακα 18**, καλύτεροι αποσβέστες φθορισμού φαίνεται να είναι τα σύμπλοκα **2** και **3**. Μάλιστα, όλα τα σύμπλοκα προκαλούν μείωση του φθορισμού του EB-DNA της τάξεως του 40-60%, γεγονός που υποδηλώνει την ικανότητα τους να αντικαθιστούν το EB.

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 18**, οι τιμές για τις σταθερές K_{SV} είναι υψηλές, κάτι το οποίο δείχνει ότι τα σύμπλοκα **1-8** έχουν την ικανότητα να εκτοπίσουν το EB και να καταλάβουν την θέση του στο DNA. Οι σταθερές k_q έχουν τιμές μεγαλύτερες από $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, που υποδηλώνουν στατικό μηχανισμό απόσβεσης του φθορισμού, με τα σύμπλοκα **1** και **2** να εμφανίζουν υψηλότερη τιμή τόσο από τα ελεύθερα ligands όσο και από τα υπόλοιπα σύμπλοκα.

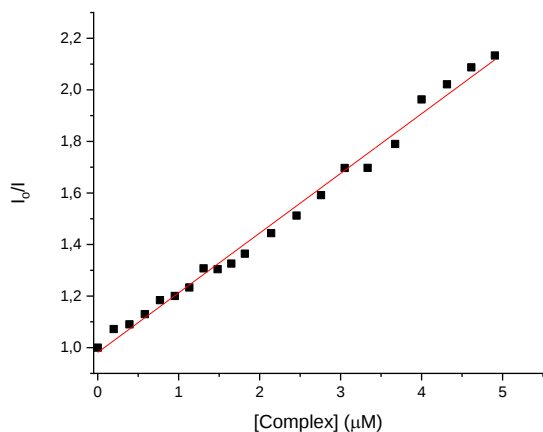


Εικόνα 80: Διάγραμμα ελάττωσης του ποσοστού έντασης φθορισμού του EB-DNA (I/I_0 , %) σε $\lambda = 592 \text{ nm}$ σε συνάρτηση με το λόγο $r = [\text{complex}]/[\text{DNA}]$.

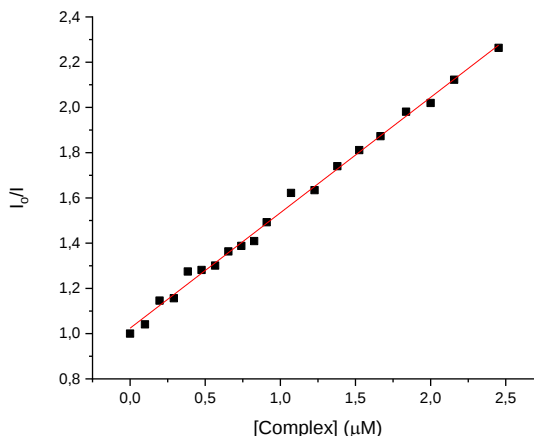
Πίνακας 18: Τιμές σταθερών K_{SV} , k_q και ποσοστά ελάττωσης φθορισμού ($\Delta I/I_0$, %) των κινολονών και των συμπλόκων τους για την αντικατάσταση του EB [49,51,53,68,78,79].

Ένωση	$\Delta I/I_0(\%)$	$K_{SV} (\text{M}^{-1})$	$k_q (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
Enrofloxacin	48.0	$1.91(\pm 0.07) \times 10^5$	$8.30(\pm 0.30) \times 10^{12}$
Levofloxacin	77.0	$1.11(\pm 0.03) \times 10^6$	$4.83(\pm 0.13) \times 10^{13}$
Flumequine	55.0	$1.19(\pm 0.06) \times 10^6$	$5.17(\pm 0.26) \times 10^{13}$
Sparfloxacin	80.0	$2.13(\pm 0.09) \times 10^6$	$9.52(\pm 0.39) \times 10^{13}$
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	52.8	$2.32(\pm 0.05) \times 10^5$	$1.01(\pm 0.02) \times 10^{13}$
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	55.7	$5.10(\pm 0.08) \times 10^5$	$2.22(\pm 0.04) \times 10^{13}$

[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	55.1	$1.64(\pm 0.03) \times 10^5$	$7.13(\pm 0.12) \times 10^{12}$
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	38.5	$7.01(\pm 0.24) \times 10^4$	$3.05(\pm 0.10) \times 10^{12}$
[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	50.7	$1.45(\pm 0.02) \times 10^5$	$6.31(\pm 0.10) \times 10^{12}$
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	50.2	$2.11(\pm 0.04) \times 10^5$	$9.19(\pm 0.16) \times 10^{12}$
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	53.5	$5.64(\pm 0.11) \times 10^4$	$2.45(\pm 0.05) \times 10^{12}$
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	52.7	$1.68(\pm 0.04) \times 10^5$	$7.29(\pm 0.15) \times 10^{12}$

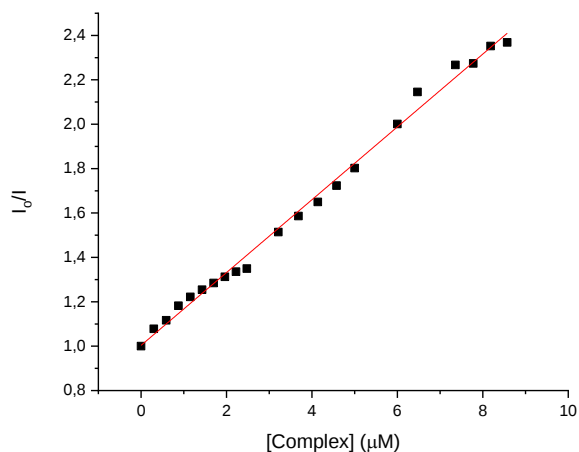


(A)

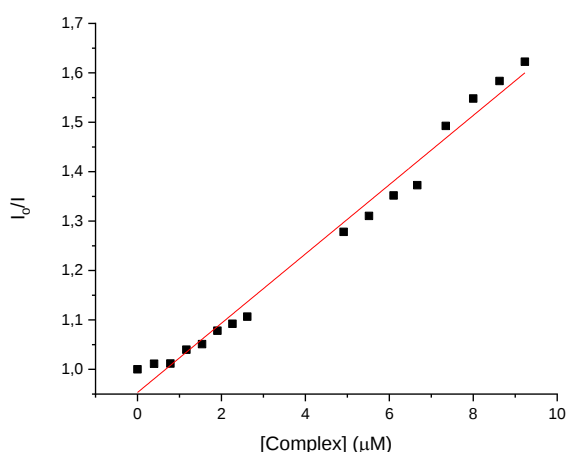


(B)

Εικόνα 81: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα A) [Er(erx)₃(MeOH)₂] (**1**) και B) [Er(Hlevo)₄](PF₆)₃ (**2**).

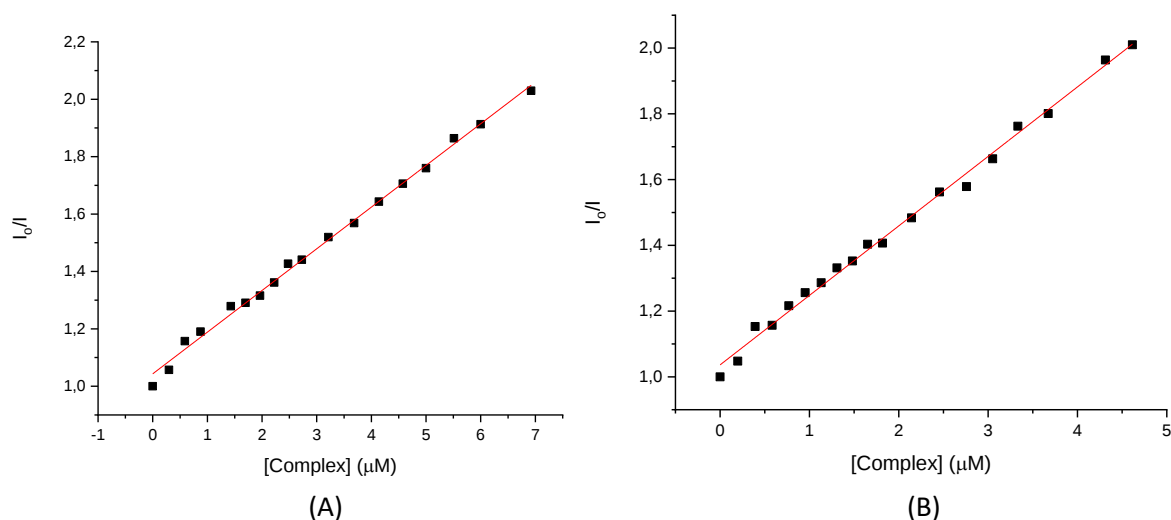


(A)

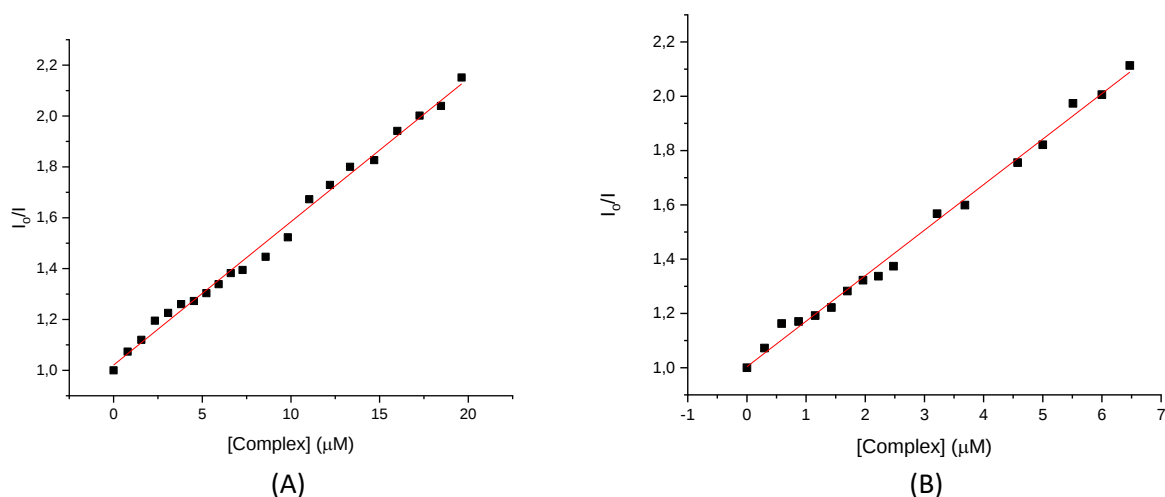


(B)

Εικόνα 82: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα A) [Er(flmq)₃(MeOH)₂] (**3**) και B) [Er(sf)₃(MeOH)₂] (**4**).



Εικόνα 83: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{phen})]$ (**5**) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**).



Εικόνα 84: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmg})_3(\text{phen})]$ (**7**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**).

7.2. Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με τις αλβουμίνες του ορού αίματος

Η αλβουμίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη του πλάσματος των ασπόνδυλων και σπονδυλωτών οργανισμών, καταλαμβάνοντας περισσότερο από το 50% της περιεκτικότητας του, με τη συγκέντρωση της να φτάνει περίπου τα 0,6 mmol/L [82–84]. Είναι υπεύθυνη για ένα πλήθος λειτουργιών, όπως η δέσμευση και μεταφορά ενώσεων και φαρμάκων, η διατήρηση της κολλοειδούς ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος και της αγγειακής ενδοθηλιακής ακεραιότητας, η αναστολή της ενδοθηλιακής απόπτωσης, η ρύθμιση της λειτουργίας των ουδετερόφιλων και των μονοπατιών των οξειδίων του αζώτου, η επίτευξη της οξεοβασικής ισορροπίας και η αντιμετώπιση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες [82,85].

Εκτός του πλάσματος, η αλβουμίνη εντοπίζεται και στα περισσότερα εξωκυττάρια υγρά. Ειδικότερα, αποτελεί κύριο συστατικό του μεσοκυττάριου υγρού, της λέμφου, και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, η αλβουμίνη εισέρχεται στους διάφορους ιστούς και τα όργανα. Για παράδειγμα, εισχωρεί στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με μοριακή διάχυση [82].

Η αλβουμίνη είναι ιδιαίτερα υδατοδιαλυτή και διαθέτει ελλειπτικό σχήμα και χαμηλές ιξώδεις. Συντίθεται σε πολυσώματα που συνδέονται με το ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατικών κυττάρων [85]. Βάσει της δομής της, διακρίνονται σε όλα τα θηλαστικά δύο τουλάχιστον κύριες θέσεις δέσμευσης ligands, γνωστές ως Site I και Site II. Ο βαθμός δέσμευσης σε αυτές ποικίλλει και εξαρτάται τόσο από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων όσο και από το μικροπεριβάλλον των σημείων σύνδεσης [83].

Μεταξύ των διαφόρων τύπων αλβουμίνης, η ανθρώπινη αλβουμίνη (Human Serum Albumin, HSA) έχει μελετηθεί εκτενέστερα όσον αφορά στη δομή και τη λειτουργία της. Αποτελούμενη από 585 υπολείμματα αμινοξέων, έχει σχήμα καρδιάς, διαθέτοντας α-έλικες (67%) και καθόλου β-φύλλα. Περιλαμβάνει τρεις ομόλογες περιοχές, γνωστές ως τομέας I, II και III [83]. Κάθε τομέας συγκροτείται από δύο υποτομείς, που ονομάζονται IA, IB, IIA, IIB και IIIA, IIIB, αντίστοιχα [86]. Παρότι, έχουν υδρόφοβη όψη και κοινά συμπλέγματα βασικών υπολειμμάτων αμινοξέων, ξεχωρίζουν στο βαθμό ειδικότητας σύνδεσης [87].

Εκτός από μόριο-φορέας φαρμάκων, η ανθρώπινη αλβουμίνη λειτουργεί και ως βιοδείκτης για ορισμένες ασθένειες. Τα φαρμακευτικά μόρια δεσμεύονται στις δύο πιθανές θέσεις της, τα Site I και II, που βρίσκονται στους υποτομείς IIA και IIIA, αντίστοιχα. Για παράδειγμα, φάρμακα, όπως η warfarin και το indomethacin, προσδένονται στο Site I, ενώ τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) που περιέχουν αρωματικά καρβοξυλικά οξέα, όπως η κετοπροφαίνη και η ιβουπροφαίνη, συνδέονται στο Site II.

Οι δομές των υπόλοιπων αλβουμινών έχουν προσδιοριστεί με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αλληλουχίες των αμινοξέων και οι δομές των μορίων αυτών είναι κατά 71–76% ομόλογες της ανθρώπινης αλβουμίνης, κάτι το οποίο σημαίνει ότι έχουν κοινές ιδιότητες δέσμευσης φαρμάκων με αυτήν. Μάλιστα, φάνηκε ότι τα Site I και II των αλβουμινών των θηλαστικών είναι παρόμοια με αυτά της ανθρώπινης [83].

Από τις πιο ευρέως μελετημένες αλβουμίνες των θηλαστικών είναι αυτή των βοοειδών (Bovine Serum Albumin, BSA). Η τρισδιάστατη δομή της συμπίπτει με αυτήν της ανθρώπινης, διατηρώντας, ταυτόχρονα, τις θέσεις δέσμευσης I και II. Η διαφορά τους έγκειται σε μεταβολές στο μικροπεριβάλλον των Site της αλβουμίνης των βοοειδών, η οποία προκαλείται από

διαφορές στο μέγεθος ή/και την υδροφοβικότητα της θέσης δέσμευσης [83]. Από φασματοσκοπική άποψη, μία από τις κύριες διαφορές μεταξύ των δύο πρωτεϊνών είναι ότι η BSA διαθέτει δύο υπολείμματα τρυπτοφάνης (Trp-134 και Trp-212), ενώ η HSA μόνο ένα (Trp-214) (Εικόνα 85) [88].



Εικόνα 85: Χημικές δομές των πρωτεϊνών α) BSA και β) HSA. Με γκρι χρώμα απεικονίζονται τα υπολείμματα τρυπτοφάνης.

Η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με τις αλβουμίνες έγινε με φασματοσκοπία φθορισμού. Χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα BSA (3 μM) και HSA (3 μM) σε buffer (που περιείχε 15 mM trisodium citrate και 150 mM NaCl σε pH 7.0). Κατά τη διέγερση τους στα 295 nm, τα διαλύματα BSA και HSA εμφανίζουν έντονη ταινίας εκπομπής φθορισμού, με μια κορυφή στα 343 nm και 351 nm αντίστοιχα, λόγω των υπολειμμάτων τρυπτοφάνης. Με διαδοχικές προσθήκες αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων παρατηρείται ελάττωση του φθορισμού στο φάσμα εκπομπής, που λαμβάνεται στα 300-500 nm, λόγω της μεταβολής στη διαμόρφωση της πρωτεΐνης, της σύνδεσης των υπομονάδων, της δέσμευσης του υποστρώματος ή μετουσίωσης. Τα φάσματα φθορισμού των συμπλόκων καταγράφηκαν στην ίδια περιοχή. Πριν από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων, προηγήθηκε η διόρθωση των φασμάτων εκπομπής της αλβουμίνης.

Για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης συμπλόκου-αλβουμίνης, αξιοποιούνται οι εξισώσεις Stern–Volmer (**Εξίσωση 5**) για τον υπολογισμό των σταθερών K_{SV} και k_q και Scatchard για τον προσδιορισμό της σταθεράς σύνδεσης στην αλβουμίνη, K , και του αριθμού των θέσεων σύνδεσης ανά αλβουμίνη, n . Με βάση την εξίσωση Stern–Volmer και τα διαγράμματα I_0/I συναρτήσει της συγκέντρωσης της ένωσης, προσδιορίζονται οι σταθερές K_{SV} και k_q από την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων:

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 [Q] = 1 + K_{SV} [Q]$$

Εξίσωση 5: Εξίσωση Stern – Volmer

όπου I_0 : η ένταση εκπομπής απουσία του συμπλόκου, I : η ένταση εκπομπής παρουσία του συμπλόκου, $[Q]$: η συγκέντρωση του συμπλόκου, τ_0 : ο χρόνος φθορισμού της αλβουμίνης (10^{-8} s), K_{SV} : η σταθερά Stern-Volmer και k_q : η σταθερά απόσβεσης του φθορισμού

Βάσει της εξίσωσης Scatchard (**Εξίσωση 6**) και των διαγραμμάτων $(\Delta I/I_0)/[Q]$ συναρτήσει του $\Delta I/I_0$, υπολογίζεται από την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων η σταθερά K και από την τεταγμένη επί την αρχή ο αριθμός n .

$$\frac{\frac{\Delta I}{I_0}}{[Q]} = nK - K \frac{\Delta I}{I_0}$$

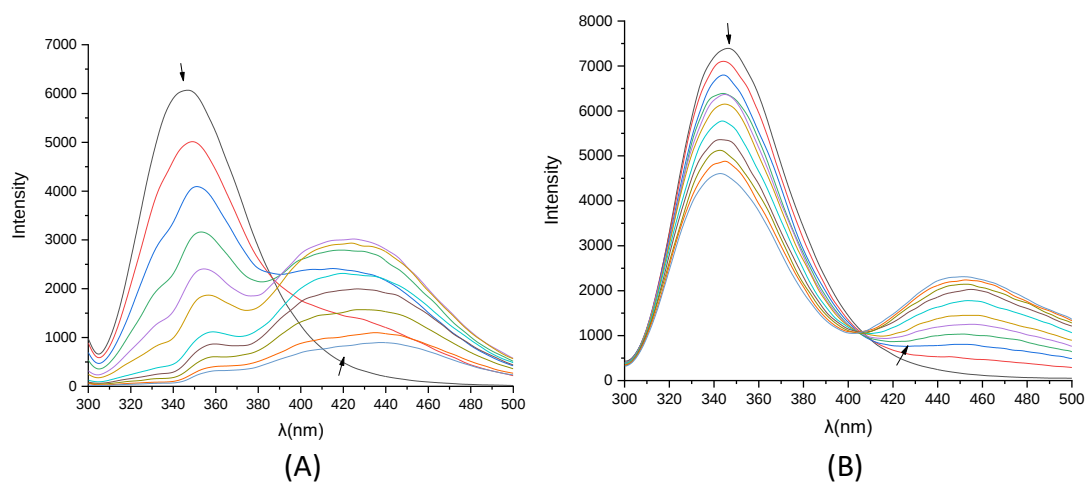
Εξίσωση 6: Εξίσωση Scatchard.

όπου I_0 : ο αρχικός φθορισμός του διαλύματος της αλβουμίνης, I : ο φθορισμός του διαλύματος της αλβουμίνης μετά την προσθήκη της ένωσης, $[Q]$: η συγκέντρωση της ένωσης. ΔI : $I_0 - I$, n : ο αριθμός των θέσεων δέσμησης ανά αλβουμίνη και K : η σταθερά σύνδεσης στην αλβουμίνη

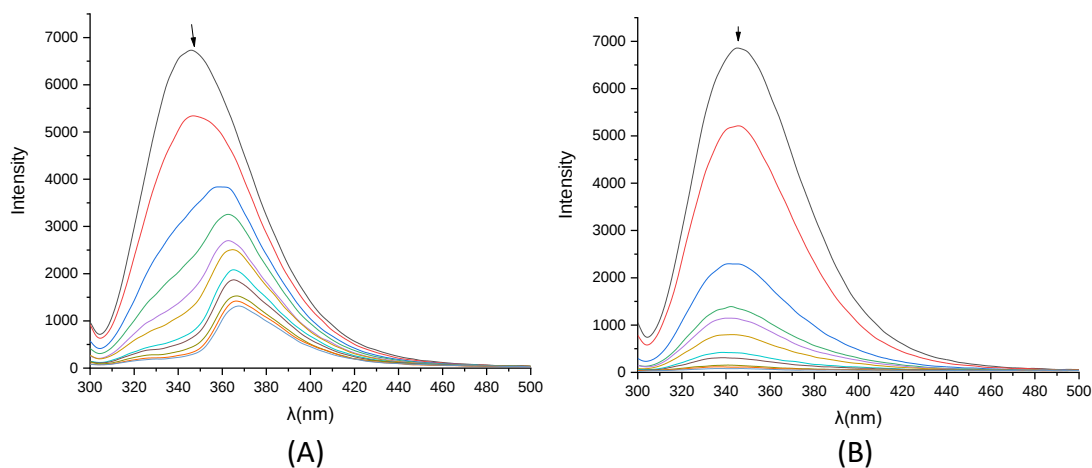
Σε περίπτωση που η τιμή της k_q είναι μεγαλύτερη από το $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, τότε ο μηχανισμός απόσβεσης του φθορισμού είναι στατικός. Επιπλέον, αν η τιμή της K είναι μικρότερη του 10^{15} M^{-1} , η δέσμηση του συμπλόκου στην BSA ή την HSA είναι αντιστρεπτή, δηλαδή μπορεί και αποδεσμεύεται από αυτές, όταν φτάσει στο βιολογικό του στόχο. Από την τεταγμένη επί την αρχή γίνεται γνωστός ο αριθμός θέσεων δέσμησης του συμπλόκου στην αλβουμίνη [69].

7.2.1. Μελέτη αλληλεπίδρασης με την BSA

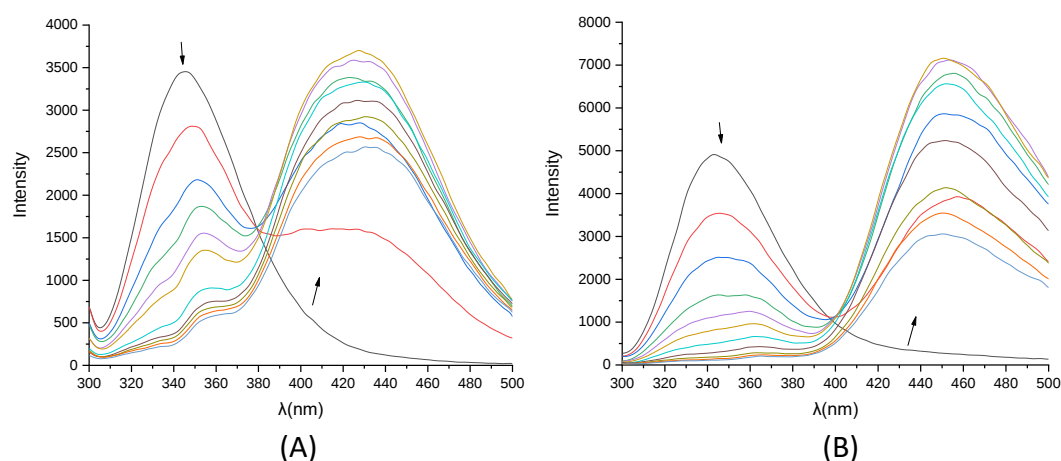
Το φάσμα εκπομπής φθορισμού της BSA λήφθηκε στα 300-500 nm, με προσθήκη αυξανόμενων συγκεντρώσεων των συμπλόκων (10^{-4} M) σε DMSO και καταγράφηκαν τα φάσματα εκπομπής φθορισμού, τα οποία φαίνονται στις **Εικόνες 86-89**. Στην ίδια περιοχή καταγράφηκε και το φάσμα φθορισμού των συμπλόκων. Η κορυφή στα 343 nm που οφείλεται στο φθορισμό της BSA παρουσιάζει μείωση παρουσία του συμπλόκου, κάτι το οποίο φανερώνει την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.



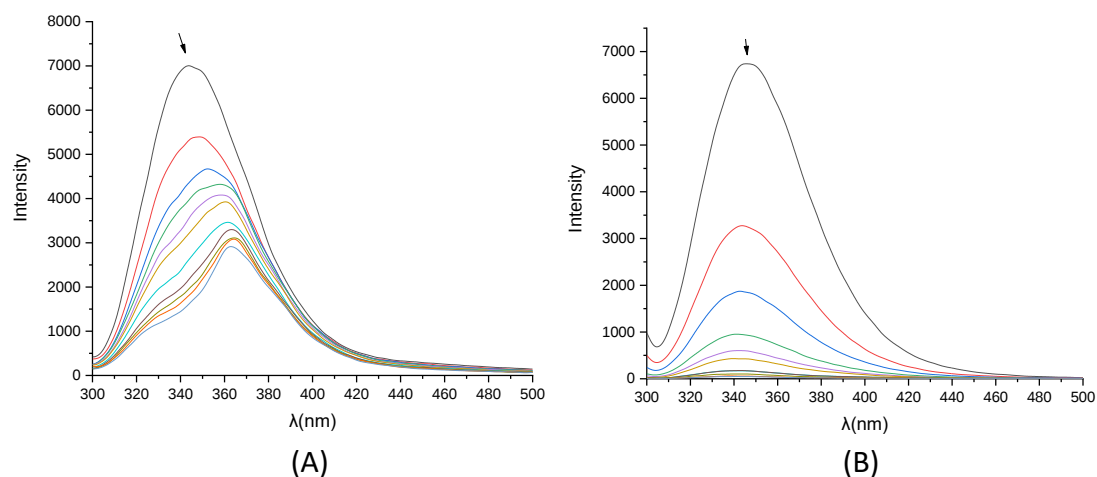
Εικόνα 86: Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**) συγκέντρωσης 10^{-4}M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν την προσθήκη των συμπλόκων.



Εικόνα 87: Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**) συγκέντρωσης 10^{-4}M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

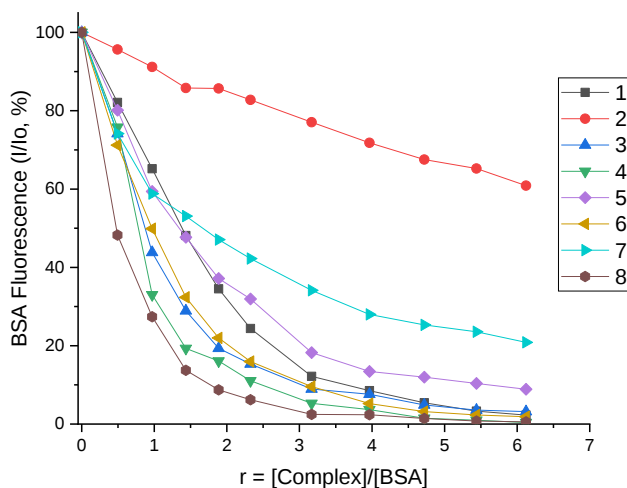


Εικόνα 88: Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{phen})]$ (**5**) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**) συγκέντρωσης 10^{-4}M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.



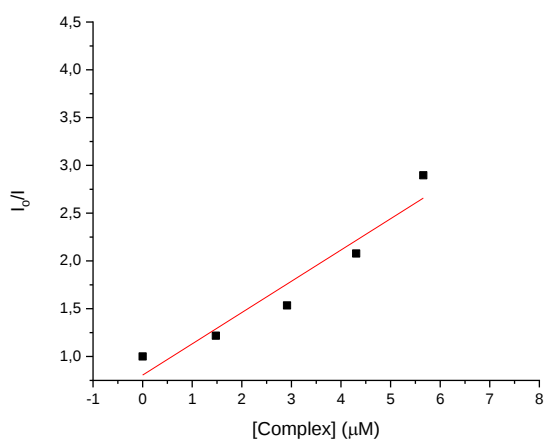
Εικόνα 89: Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**) συγκέντρωσης 10^{-4}M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

Τα σύμπλοκα **1-8** προκάλεσαν μείωση του φθορισμού της BSA, κατά την προσθήκη τους στο διάλυμα, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 90**. Ταυτόχρονα, τα σύμπλοκα **1-3** και **5-7** φθόριζαν στα 400-500 nm, με εξαίρεση την ένωση **3**, της οποίας ο φθορισμός παρατηρήθηκε μέσα στην περιοχή φθορισμού της BSA. Η ελάττωση του φθορισμού της αλβουμίνης μπορεί να αποδοθεί στην τροποποίηση της δευτεροταγούς δομής της. Μεγαλύτερη πτώση του φθορισμού φαίνεται να προκαλεί το σύμπλοκο **8**, ενώ λιγότερο αποτελεσματικός αποσβέστης του φθορισμού θεωρείται ότι είναι το σύμπλοκο **2**.

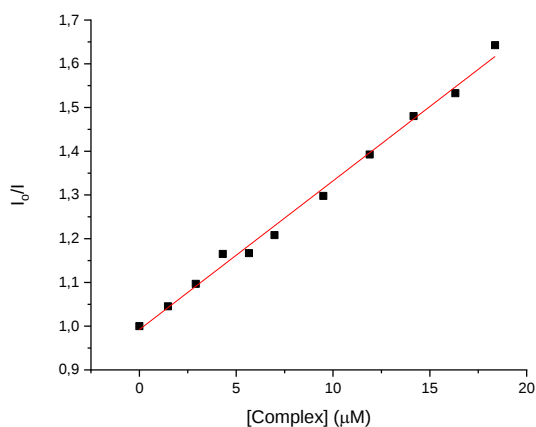


Εικόνα 90: Διάγραμμα ελάττωσης του ποσοστού έντασης φθορισμού της BSA (I/I_0 , %) σε $\lambda = 343$ nm σε συνάρτηση με το λόγο $r = [\text{complex}]/[\text{BSA}]$.

Στον **Πίνακα 19** συνοψίζονται οι τιμές των σταθερών K_{sv} , k_q και K , όπως υπολογίστηκαν από τις εξισώσεις Stern–Volmer και Scatchard και τα αντίστοιχα διαγράμματα, τα οποία απεικονίζονται στις **Εικόνες 91-98**.

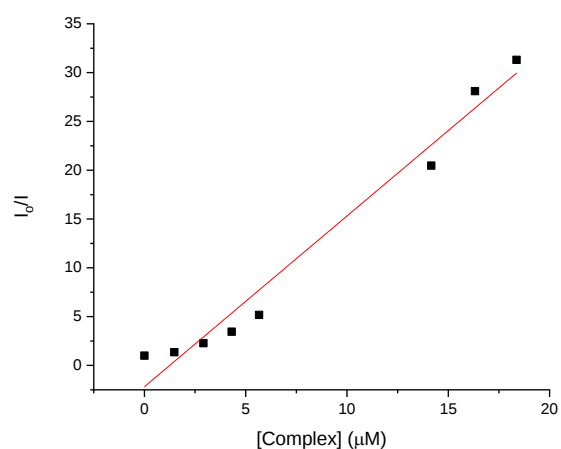


(A)

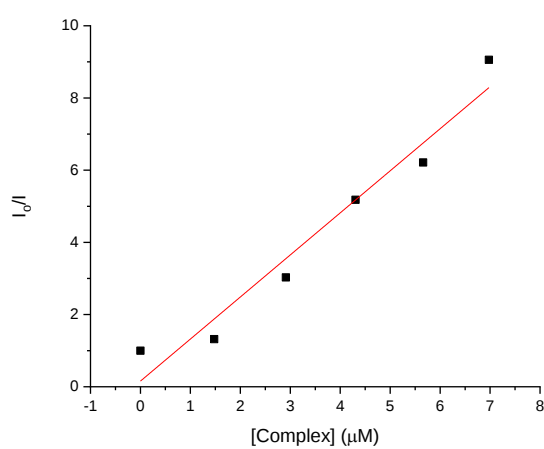


(B)

Εικόνα 91: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**).

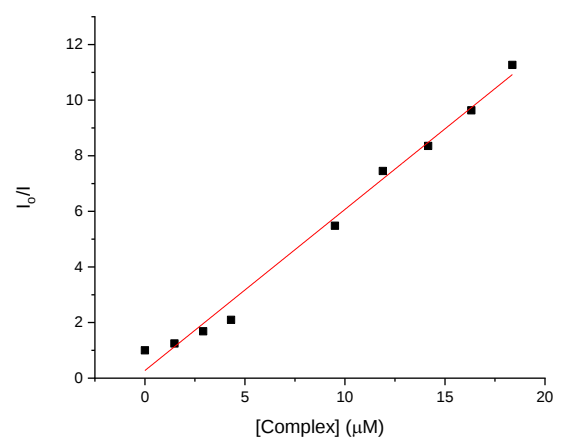


(A)

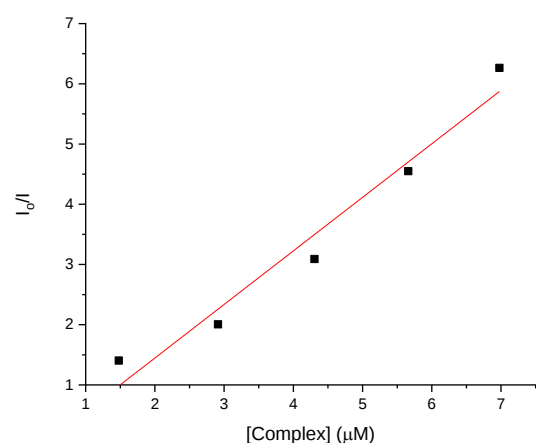


(B)

Εικόνα 92: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**).

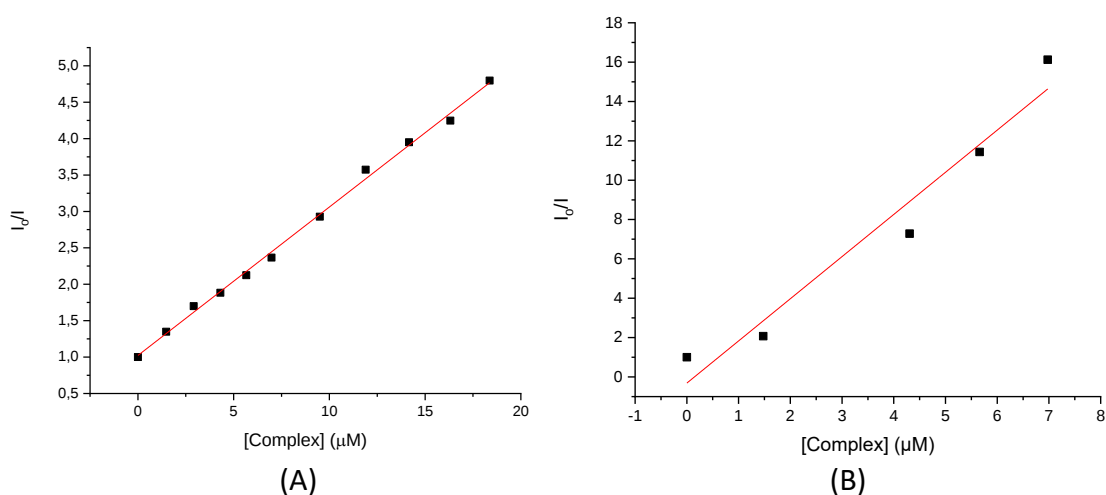


(A)

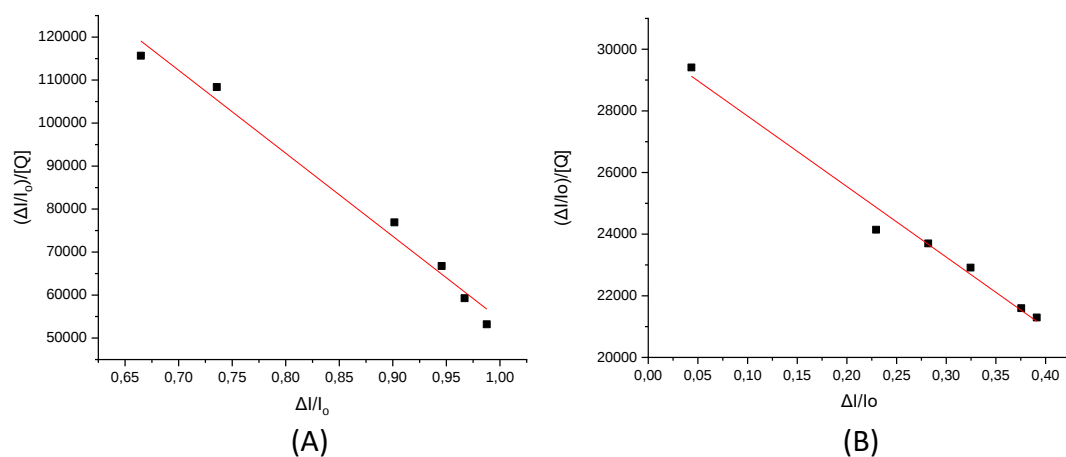


(B)

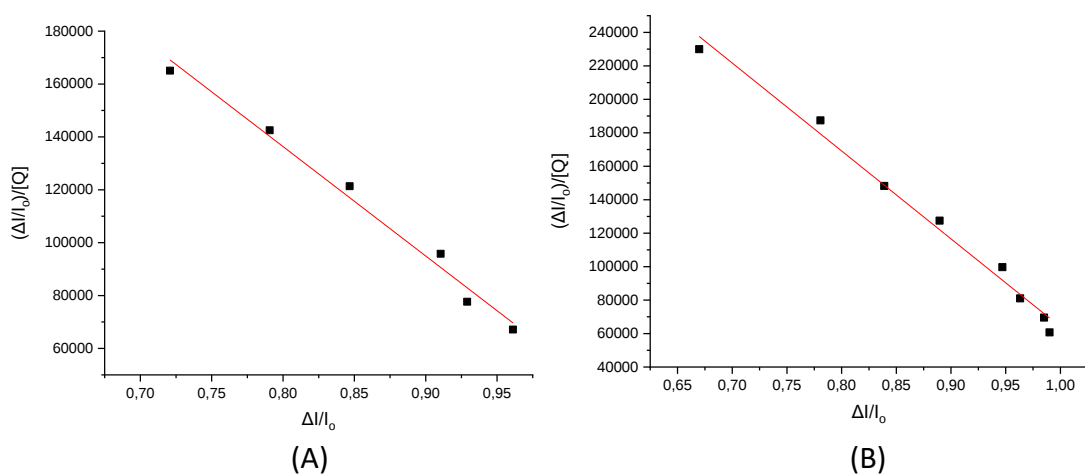
Εικόνα 93: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{phen})]$ (**5**) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**).



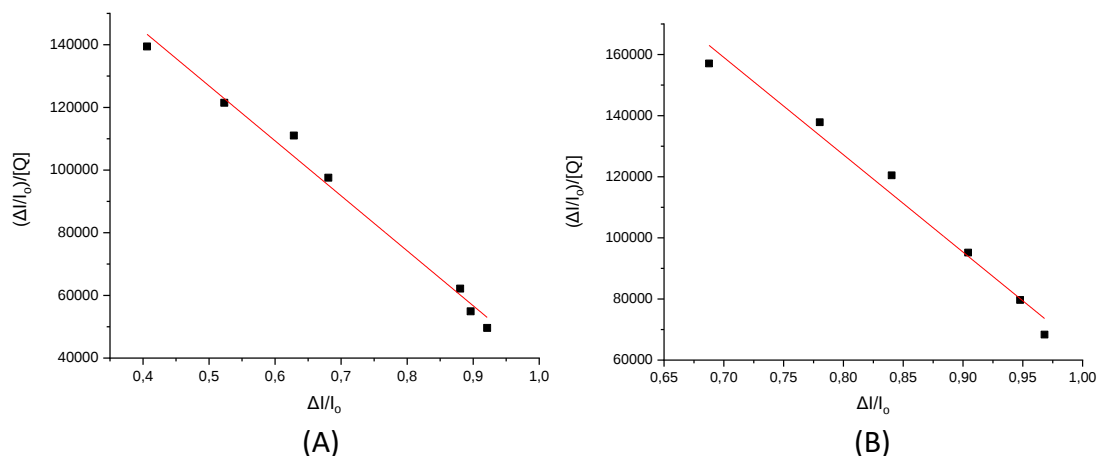
Εικόνα 94: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα A) $[Er(flmq)_3(phen)]$ (7) και B) $[Er(sf)_3(phen)]$ (8).



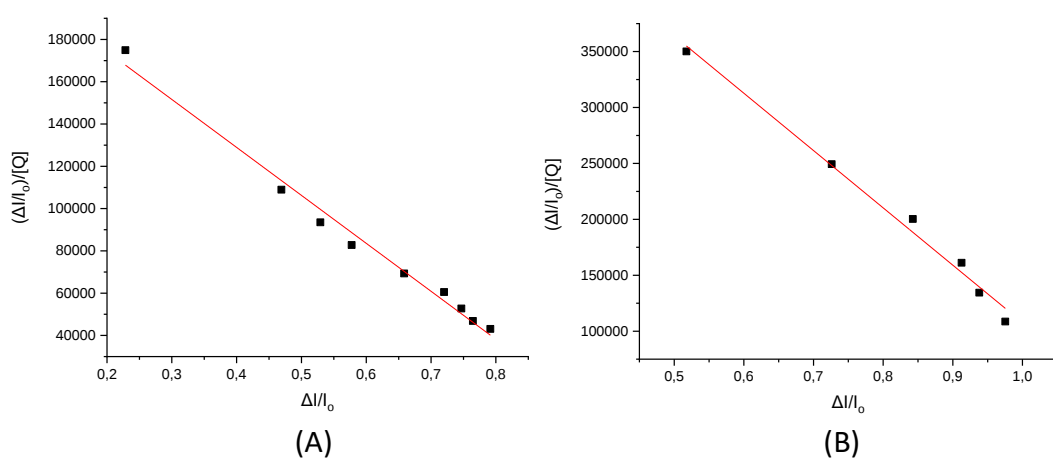
Εικόνα 95: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[Er(erx)_3(MeOH)_2]$ (1) και B) $[Er(Hlevo)_4](PF_6)_3$ (2).



Εικόνα 96: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[Er(flmq)_3(MeOH)_2]$ (3) και B) $[Er(sf)_3(MeOH)_2]$ (4).



Εικόνα 97: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{ernx})_3(\text{phen})]$ (5) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (6).



Εικόνα 98: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (7) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (8).

Πίνακας 19: Τιμές σταθερών K_{sv} , k_q και K των κινολονών και των συμπλόκων τους για την αλληλεπίδρασή τους με BSA [53,69,79].

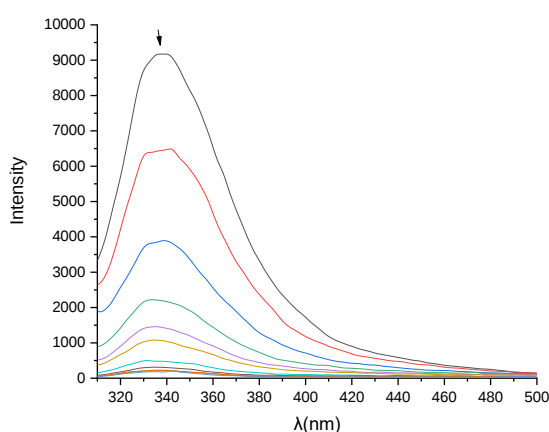
Ένωση	$K_{sv} (\text{M}^{-1})$	$k_q (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$K (\text{M}^{-1})$	n
Enrofloxacin	$4.48(\pm 0.40) \times 10^4$	$4.40(\pm 0.40) \times 10^{12}$	$1.82(\pm 0.15) \times 10^4$	1.14
Levofloxacin	$9.47(\pm 0.59) \times 10^4$	$9.47(\pm 0.59) \times 10^{12}$	3.59×10^4	1.71
Flumequine	$8.27(\pm 0.36) \times 10^4$	$8.26(\pm 0.36) \times 10^{12}$	6.67×10^4	0.66
Sparfloxacin	$1.04(\pm 0.05) \times 10^5$	$1.04(\pm 0.05) \times 10^{13}$	6.30×10^4	1.40
$[\text{Er}(\text{ernx})_3(\text{MeOH})_2]$ (1)	$3.27(\pm 0.53) \times 10^5$	$3.27(\pm 0.53) \times 10^{13}$	$1.93(\pm 0.12) \times 10^5$	1.28
$[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (2)	$3.40(\pm 0.09) \times 10^4$	$3.40(\pm 0.09) \times 10^{12}$	$2.29(\pm 0.14) \times 10^4$	1.32
$[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (3)	$1.75(\pm 0.16) \times 10^6$	$1.75(\pm 0.16) \times 10^{14}$	$4.14(\pm 0.25) \times 10^5$	1.13
$[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (4)	$1.17(\pm 0.13) \times 10^6$	$1.17(\pm 0.13) \times 10^{14}$	$5.25(\pm 0.23) \times 10^5$	1.12
$[\text{Er}(\text{ernx})_3(\text{phen})]$ (5)	$5.80(\pm 0.23) \times 10^5$	$5.80(\pm 0.23) \times 10^{13}$	$1.75(\pm 0.09) \times 10^5$	1.22
$[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (6)	$8.89(\pm 0.10) \times 10^5$	$8.89(\pm 0.10) \times 10^{13}$	$3.19(\pm 0.23) \times 10^5$	1.20
$[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (7)	$2.04(\pm 0.04) \times 10^5$	$2.04(\pm 0.04) \times 10^{13}$	$2.27(\pm 0.10) \times 10^5$	0.97
$[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (8)	$2.14(\pm 0.27) \times 10^6$	$2.14(\pm 0.27) \times 10^{14}$	$5.12(\pm 0.26) \times 10^5$	1.21

Σύμφωνα με τα δεδομένα του **Πίνακα 19**, για όλα τα σύμπλοκα οι τιμές k_q είναι μεγαλύτερες του $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, που υποδεικνύει στατικό μηχανισμό απόσβεσης του φθορισμού. Ειδικότερα, μεγαλύτερη ικανότητα απόσβεσης του φθορισμού διαθέτει το σύμπλοκο **8**, λόγω της υψηλότερης τιμής k_q που έχει, ενώ ο λιγότερο ισχυρός αποσβέστης είναι το σύμπλοκο **2**, έχοντας την μικρότερη τιμή σταθεράς. Όλα τα σύμπλοκα, με εξαίρεση το σύμπλοκο **2**, έχουν μεγαλύτερη τιμή k_q , συγκριτικά με τα ελεύθερα ligands τους, δηλαδή είναι καλύτεροι αποσβέστες από αυτά.

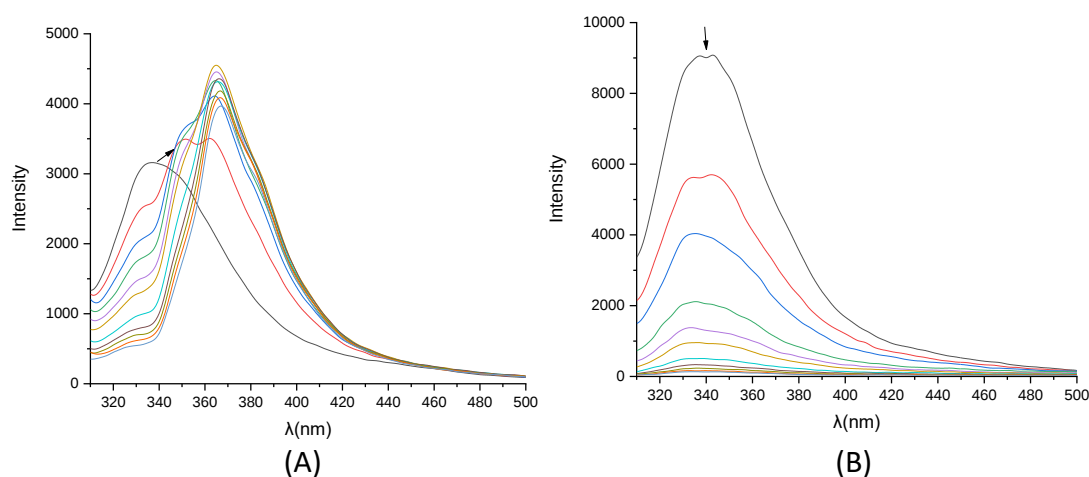
Παράλληλα, όλα τα σύμπλοκα έχουν τιμές K της τάξεως του 10^5 M^{-1} , που είναι μεγαλύτερες από αυτές των ελεύθερων κινολονών, με εξαίρεση το σύμπλοκο **2**, όπου κυμαίνεται στο 10^4 M^{-1} . Αυτό σημαίνει ότι οι ενώσεις **1** και **3-8** συνδέονται ισχυρότερα στην BSA, σε σχέση με τα ελεύθερα ligands και μάλιστα η δέσμευση τους είναι αντιστρεπτή, δηλαδή μπορούν και αποδεσμεύονται από αυτήν, όταν φτάσουν στο βιολογικό τους στόχο, δεδομένου ότι η K καθενός από αυτά είναι μικρότερη του 10^{15} M^{-1} .

7.2.2. Μελέτη αλληλεπίδρασης με την HSA

Το φάσμα εκπομπής φθορισμού της HSA καταγράφηκε στα 300-500 nm, κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (10^{-4} M). Στην ίδια περιοχή μηκών κύματος λήφθηκε και το φάσμα φθορισμού των συμπλόκων. Παρουσία των ενώσεων, η κορυφή στα 351 nm που αποδίδεται στον φθορισμό της HSA μειώνεται, γεγονός που αποδεικνύει την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

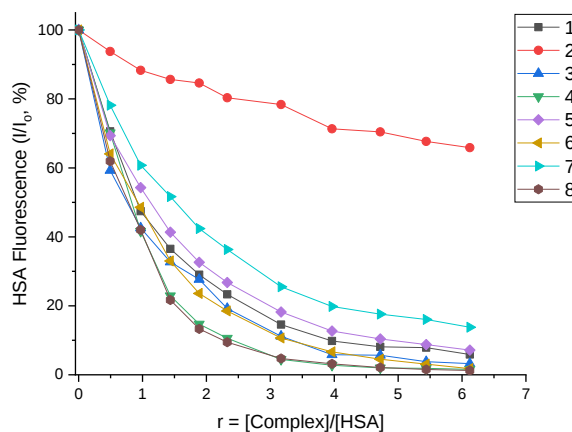


Εικόνα 99: Φάσμα φθορισμού της HSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων του συμπλόκου $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) συγκέντρωσης 10^{-4} M σε DMSO. Το βέλος συμβολίζει τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.



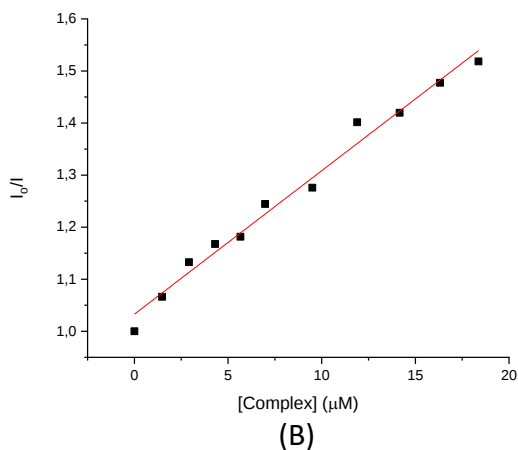
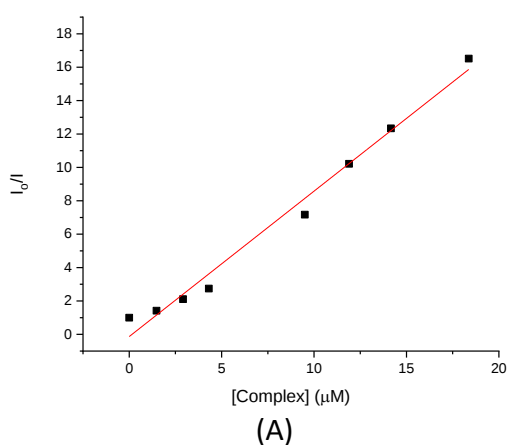
Εικόνα 100: Φάσματα φθορισμού της HSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων Α) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) και Β) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**) συγκέντρωσης 10^{-4} M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

Κατά την προσθήκη των συμπλόκων **1-8** στο διάλυμα της HSA, ο φθορισμός της ελαττώθηκε, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 101**. Ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε ο φθορισμός των συμπλόκων **1-3** και **5-7** στα 400-500 nm, με εξαίρεση την ένωση **3**, η οποία φθόριζε μέσα στην περιοχή φθορισμού της HSA. Η ελάττωση του φθορισμού της αλβουμίνης οφείλεται πιθανότατα στην τροποποίηση της δευτεροταγούς δομής της. Μεγαλύτερη πτώση του φθορισμού φαίνεται να προκαλεί το σύμπλοκο **8**, ενώ λιγότερο αποτελεσματικός αποσβέστης του φθορισμού θεωρείται ότι είναι το σύμπλοκο **2**.

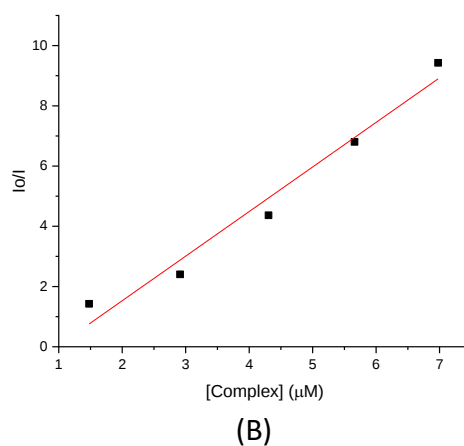
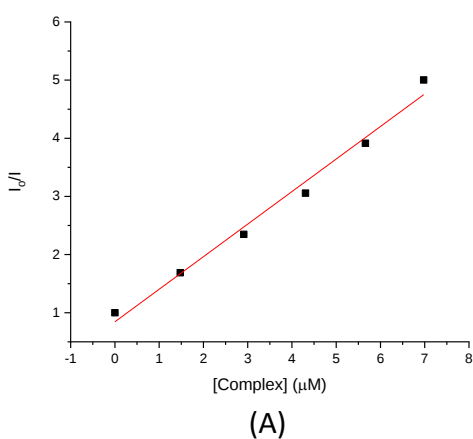


Εικόνα 101: Διάγραμμα ελάττωσης του ποσοστού έντασης φθορισμού της HSA (I/I_0 , %) σε $\lambda = 351$ nm σε συνάρτηση με το λόγο $r = [\text{complex}]/[\text{HSA}]$.

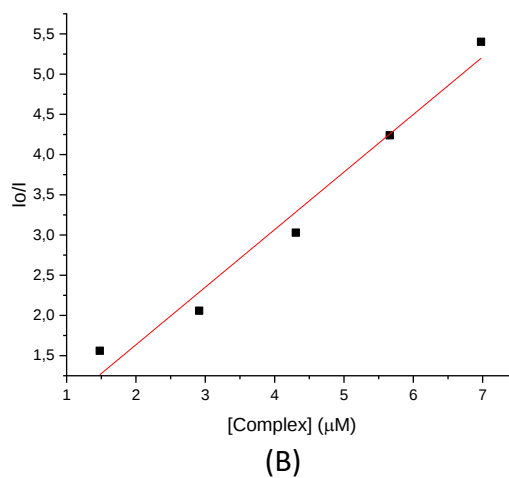
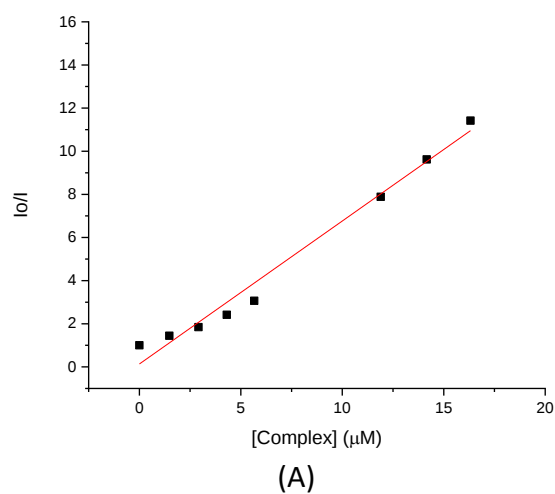
Στον **Πίνακα 20** παρατίθενται οι τιμές των σταθερών K_{sv} , k_q και K , όπως προέκυψαν από τις εξισώσεις Stern–Volmer και Scatchard και τα αντίστοιχα διαγράμματα, τα οποία απεικονίζονται στις **Εικόνες 102-109**.



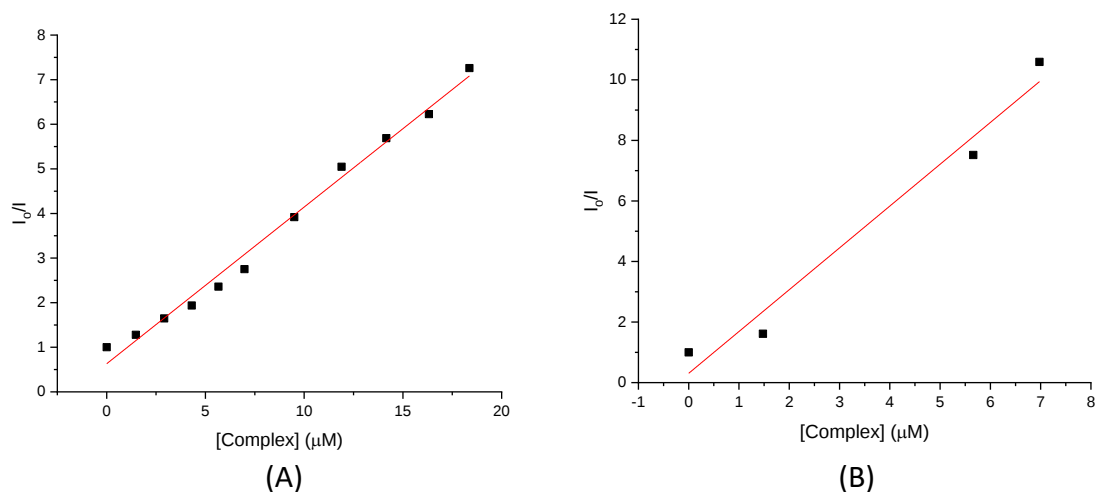
Εικόνα 102: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**).



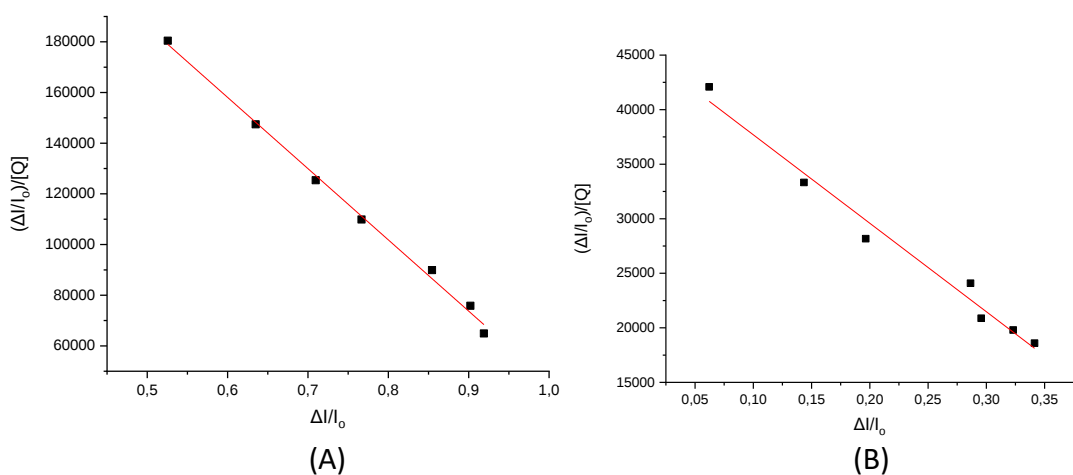
Εικόνα 103: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**).



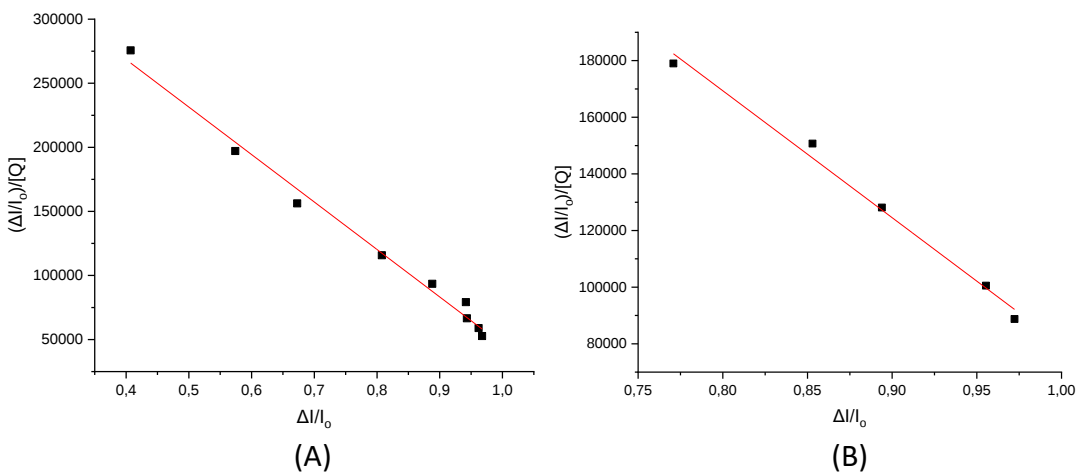
Εικόνα 104: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{erx})_3(\text{phen})]$ (**5**) και B) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (**6**).



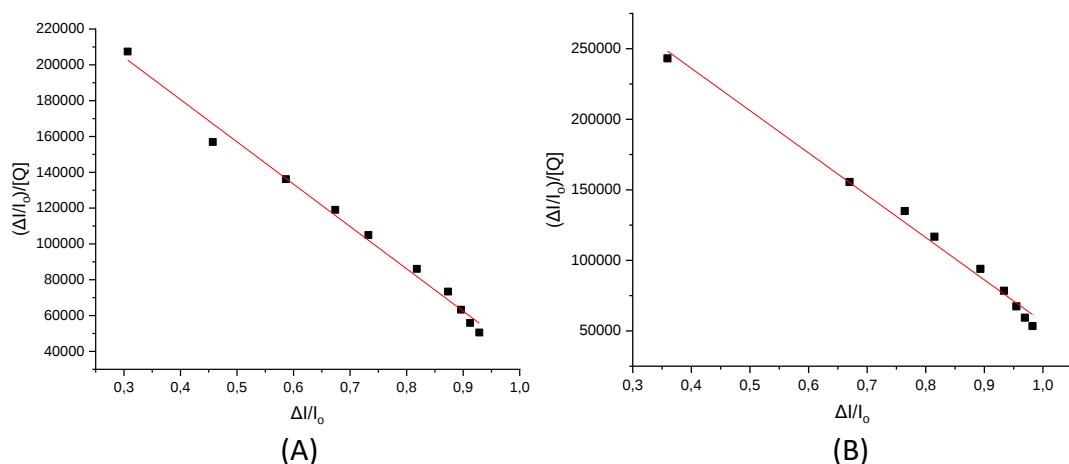
Εικόνα 105: Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (**7**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (**8**).



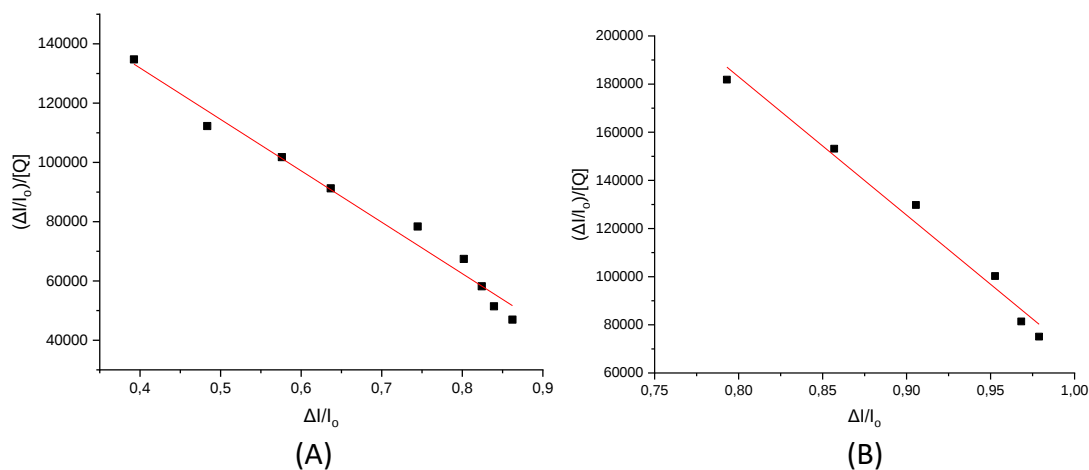
Εικόνα 106: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{ery})_3(\text{MeOH})_2]$ (**1**) και B) $[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (**2**).



Εικόνα 107: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα A) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (**3**) και B) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (**4**).



Εικόνα 108: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα Α) $[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{phen})]$ (5) και Β) $[\text{Er}(\text{levo})_3(\text{phen})]$ (6).



Εικόνα 109: Διαγράμματα Scatchard για τα σύμπλοκα Α) $[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{phen})]$ (7) και Β) $[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{phen})]$ (8).

Πίνακας 20: Τιμές σταθερών K_{sv} , k_q και K των κινολονών και των συμπλόκων τους για την αλληλεπίδρασή τους με HSA [53,69,79].

Ένωση	$K_{sv} (\text{M}^{-1})$	$k_q (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$K (\text{M}^{-1})$	n
Enrofloxacin	$3.56(\pm 0.14) \times 10^4$	$3.56(\pm 0.14) \times 10^{14}$	$7.63(\pm 0.23) \times 10^4$	0.71
Levofloxacin	$8.43(\pm 0.15) \times 10^3$	$8.43(\pm 0.15) \times 10^{11}$	1.15×10^5	0.89
Flumequine	$1.00(\pm 0.17) \times 10^5$	$1.00(\pm 0.17) \times 10^{13}$	2.37×10^6	0.67
Sparfloxacin	$1.26(\pm 0.04) \times 10^5$	$1.26(\pm 0.04) \times 10^{13}$	6.04×10^4	0.65
$[\text{Er}(\text{ern})_3(\text{MeOH})_2]$ (1)	$8.71(\pm 0.44) \times 10^5$	$8.71(\pm 0.44) \times 10^{13}$	$2.81(\pm 0.08) \times 10^5$	1.16
$[\text{Er}(\text{Hlevo})_4](\text{PF}_6)_3$ (2)	$2.76(\pm 0.12) \times 10^4$	$2.76(\pm 0.12) \times 10^{12}$	$8.11(\pm 0.52) \times 10^4$	0.56
$[\text{Er}(\text{flmq})_3(\text{MeOH})_2]$ (3)	$5.60(\pm 0.34) \times 10^5$	$5.60(\pm 0.34) \times 10^{13}$	$3.71(\pm 0.14) \times 10^5$	1.12
$[\text{Er}(\text{sf})_3(\text{MeOH})_2]$ (4)	$1.48(\pm 0.15) \times 10^6$	$1.48(\pm 0.15) \times 10^{14}$	$4.48(\pm 0.25) \times 10^5$	1.18

[Er(erx) ₃ (phen)] (5)	6.63(±0.37)×10 ⁵	6.63(±0.37)×10 ¹³	2.36(±0.08)×10 ⁵	1.16
[Er(levo) ₃ (phen)] (6)	7.16(±0.67)×10 ⁵	7.16(±0.67)×10 ¹³	3.00(±0.11)×10 ⁵	1.19
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	3.51(±0.12)×10 ⁵	3.51(±0.12)×10 ¹³	1.73(±0.09)×10 ⁵	1.16
[Er(sf) ₃ (phen)] (8)	1.38(±0.17)×10 ⁶	1.38(±0.17)×10 ¹⁴	5.75(±0.39)×10 ⁵	1.12

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του **Πίνακα 20**, οι τιμές k_q όλων των συμπλόκων είναι μεγαλύτερες του $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, κάτι το οποίο παραπέμπει σε στατικό μηχανισμό απόσβεσης του φθορισμού. Ειδικότερα, το σύμπλοκο **8** διαθέτει ισχυρότερη ικανότητα απόσβεσης, αφού έχει την υψηλότερη τιμή k_q , σε αντίθεση με το σύμπλοκο **2**, το οποίο έχοντας τη μικρότερη τιμή σταθεράς, είναι λιγότερο αποτελεσματικός αποσβέστης. Όλα τα σύμπλοκα, με εξαίρεση το σύμπλοκο **2**, έχουν μεγαλύτερη τιμή k_q , συγκριτικά με τα ελεύθερα ligands τους, δηλαδή είναι καλύτεροι αποσβέστες από αυτά.

Παράλληλα, οι τιμές K όλων των συμπλόκων κυμαίνονται περίπου στο 10^5 M^{-1} , δηλ. μεγαλύτερες από αυτές των ελεύθερων κινολονών, με εξαίρεση το σύμπλοκο **2**, όπου κυμαίνεται στο 10^4 M^{-1} . Αυτό σημαίνει ότι οι ενώσεις **1** και **3-8** δεσμεύονται ισχυρότερα στην HSA, σε σχέση με τα ελεύθερα ligands και μάλιστα η δέσμευση τους είναι αντιστρεπτή, δηλαδή μπορούν και αποδεσμεύονται από αυτήν, όταν φτάσουν στον βιολογικό τους στόχο, δεδομένου ότι η K καθενός από αυτά είναι μικρότερη του 10^{15} M^{-1} .

7.3. Μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης των συμπλόκων

Τα σύμπλοκα **1-4** και **7** αξιολογήθηκαν ως προς την αντιμικροβιακή τους δράση, με κριτήριο τις τιμές της ελάχιστης συγκέντρωσης αναστολής (Minimum inhibitory concentration, MIC) έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων *E. coli* και *X. Campestris* και των Gram-θετικών βακτηρίων *S. aureus* και *B. subtilis*. Για το σκοπό αυτό, αναπτύχθηκαν καλλιέργειες των μικροβιακών αυτών στελεχών σε πλούσιο θρεπτικό μέσο άγαρ και αποθηκεύτηκαν στους 4°C. Αναφορικά με τα θρεπτικά μέσα, για τα στελέχη *B. subtilis* και *S. aureus* χρησιμοποιήθηκαν Θρεπτικό Άγαρ ή Broth, ενώ για τα *X. campestris* και *E. coli* επιλέχθηκαν Yeast Mold Agar ή Broth και Luria Agar ή Broth, αντίστοιχα.

Από την επιφάνεια των αποθηκευμένων καλλιεργειών, συλλέχθηκαν κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των υγρών προκαλλιιεργειών του ίδιου θρεπτικού μέσου σε αρχική θολότητα περίπου 1 μονάδα McFarland. Ακολούθησε η επώαση των προκαλλιιεργειών για 24 ώρες σε επωαστήρα περιστροφικής ανακίνησης και ο εμβολιασμός των δοκιμαστικών

καλλιεργείων που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του MIC σε αρχική θολότητα 0,5 μονάδων McFarland. Οι καλλιέργειες δοκιμής αποτελούνταν από Mueller–Hinton Broth (Deben Diagnostics Ltd) που περιλάμβανε διαφορετικές συγκεντρώσεις των ενώσεων. Αυτές επιτεύχθηκαν με διάλυση της ένωσης σε DMSO σε συγκέντρωση 1 mg/mL και αραιώσή της με τον ίδιο διαλύτη, κάνοντας χρήση της μεθόδου της προοδευτικής διπλής αραιώσης. Με αυτόν τον τρόπο, προέκυψαν διαλύματα εργασίας με φθίνουσες συγκεντρώσεις των υπό εξέταση ενώσεων. Εν συνεχεία, τα διαλύματα εργασίας αραιώθηκαν στην τελική επιθυμητή συγκέντρωση με προσθήκη στο μέσο ανάπτυξης σε αναλογία 2:98.

Οι τιμές MIC προσδιορίστηκαν ως οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις των χημικών ενώσεων που ανέστειλαν την ανάπτυξη κάθε μικροοργανισμού μετά από επώαση 24 ωρών. Η βακτηριακή ανάπτυξη προσδιορίστηκε με μέτρηση της θολότητας κατάλληλα αραιωμένων καλλιεργείων στα 600 nm, σε σύγκριση με ένα αραιωμένο, αλλά αποστειρωμένο, μέσο ανάπτυξης. Η προκαλούμενη αναστολή υπολογίστηκε, συγκρίνοντας τη θολότητα κάθε καλλιέργειας με τον μέσο όρο της θολότητας τριών μη-ανασταλμένων καλλιεργείων. Όλες οι καλλιέργειες δοκιμής αναπτύχθηκαν εις τριπλούν, ενώ για τον προσδιορισμό της MIC, απαιτούνταν η εις τριπλούν αναστολή της ανάπτυξης σε τουλάχιστον δύο καλλιέργειες. Η θερμοκρασία επώασης σε όλα τα στάδια ήταν 37°C εκτός από το *X. campestris* που καλλιεργήθηκε στους 28°C [49].

Οι αντιμικροβιακές μελέτες έδειξαν ότι τα εξεταζόμενα σύμπλοκα στην πλειοψηφία τους είναι δραστικά έναντι τόσο των Gram-αρνητικών όσο και των Gram-θετικών βακτηρίων, με τις τιμές MIC να κυμαίνονται στα 0.0625-64 µg/mL, τη στιγμή που οι αντίστοιχες τιμές για τις ελεύθερες κινολόνες βρίσκονται στα 0.0625-16 µg/mL (Πίνακας 21). Σύμφωνα με τον **Πίνακα 21**, λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές της MIC σε μονάδες μοριακότητας, είναι φανερό ότι οι περισσότερες σύμπλοκες ενώσεις είναι πιο δραστικές σε σχέση με τις αντίστοιχες κινολόνες. Πιο συγκεκριμένα, με εξαίρεση το σύμπλοκο **4**, όλα τα υπόλοιπα σύμπλοκα εμφανίζουν καλύτερη αντιμικροβιακή δράση έναντι του *X. campestris* σε σχέση με τα ελεύθερα ligands τους, έχοντας μικρότερη τιμή MIC από αυτά. Όσον αφορά στο *E. coli*, η ανάπτυξή του αναστέλλεται αποτελεσματικότερα από τις όλες τις σύμπλοκες ενώσεις συγκριτικά με τις ελεύθερες κινολόνες, αφού οι τιμές MIC των πρώτων είναι χαμηλότερες. Τέλος, σε ό,τι αφορά τα στελέχη *S. aureus* και *B. subtilis*, φαίνεται ότι όλα τα υπό μελέτη σύμπλοκα έχουν καλύτερη ή παραπλήσια αντιμικροβιακή ικανότητα από τα ελεύθερα ligands.

Πίνακας 21: Η αντιμικροβιακή δράση των συμπλόκων **1-4** και **7** και των ελεύθερων κινολονών αξιολογείται με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) σε µg/mL και σε µM (οι τιμές σε παρενθέσεις).

Ένωση	<i>X. campestris</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>
Enrofloxacin	<0.25 (<0.70)	0.125 (0.35)	0.25 (0.70)	0.25 (0.70)
[Er(erx) ₃ (MeOH) ₂] (1)	<0.25 (<0.20)	0.125 (0.10)	0.5 (0.39)	0.5 (0.39)
Levofloxacin	1 (2.77)	0.125 (0.35)	0.125 (0.35)	0.25 (0.69)
[Er(Hlevo) ₄](PF ₆) ₃ (2)	1 (0.49)	0.25 (0.12)	0.5 (0.24)	1 (0.49)
Sparfloxacin	0.5 (1.27)	0.0625 (0.16)	0.5 (1.27)	0.25 (0.64)
[Er(sf) ₃ (MeOH) ₂] (4)	2 (1.42)	0.0625 (0.04)	2 (1.42)	1 (0.71)
Flumequine	8 (30.6)	1 (3.83)	2 (0.76)	16 (31.2)
[Er(flmq) ₃ (MeOH) ₂] (3)	8 (7.91)	1 (0.99)	2 (1.98)	32 (31.6)
[Er(flmq) ₃ (phen)] (7)	8(7.08)	0.5 (0.44)	2 (1.77)	64 (56.7)

Συγκρίνοντας την αντιμικροβιακή δράση των συμπλόκων **1, 3, 4** και **7** με αυτήν των συμπλόκων του Cu(II) [55], Co(II) [52], Mn(II) [49] και Ni(II) [89], φαίνεται ότι οι ενώσεις του Er(III) έχουν παρόμοια ή μεγαλύτερη αντιμικροβιακή δράση από τα τελευταία. Πιο συγκεκριμένα, βάσει των τιμών MIC, τα σύμπλοκα **1** και **4** είναι καλύτεροι αντιβακτηριακοί παράγοντες έναντι των *E. coli* και *S. aureus* από τα σύμπλοκα [Cu(erx)₂(H₂O)] και [Ni(sf)₂(H₂O)₂], αντίστοιχα [55,89]. Ομοίως, οι ενώσεις **3** και **7** διαθέτουν ισχυρότερη αντιμικροβιακή δράση έναντι των στελεχών *X. campestris*, *E. coli* και *S. aureus*, σε σχέση με τα σύμπλοκα [Co(flmq)₂(MeOH)₂], [Mn(flmq)₂(MeOH)₂] και [Co(flmq)₂(phen)], [Mn(flmq)₂(phen)], αντίστοιχα [49,52].

Οι πέντε πιο κοινοί παράγοντες που συντελούν στην αυξημένη αντιμικροβιακή δράση των συμπλόκων είναι: 1) το χηλικό φαινόμενο των ligands, 2) η φύση των ligands, 3) η φύση και η πυρηνικότητα του μετάλλου, 4) το ολικό φορτίο και 5) η ύπαρξη και η φύση των αντισταθμιστικών ιόντων. Όπως παρατηρείται, στην περίπτωση των υπό μελέτη συμπλόκων, η αντιμικροβιακή τους δράση τροποποιείται, όταν αλλάζει το κινολονικό ligand που συναρμόζεται, γεγονός που επιβεβαιώνει την επίδραση της φύσης του ligand σε αυτήν. Επιπλέον, η χηλικότητα που εμφανίζουν οι ενώσεις με τη συναρμογή τόσο των κινολονικών ligand όσο και των *N,N'*-δοτών παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της αντιμικροβιακής τους ικανότητας [49].

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για τις ανάγκες της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση και η μελέτη οκτώ μονοπυρηνικών συμπλόκων του ερβίου(III). Ως ligand χρησιμοποιήθηκαν οι κινολόνες enrofloxacin, levofloxacin, flumequine και sparfloxacin, ενώ ως *N,N'*-δότης επιλέχθηκε η 1,10-phenanthroline. Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων ενώσεων έγινε με φασματοσκοπικές και φυσικοχημικές τεχνικές, ενώ παράλληλα η δομή ενός συμπλόκου επιλύθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ. Πρόκειται για οκτασυναρμοσμένα μονοπυρηνικά σύμπλοκα του Er(III) με τα ligand κινολονών να συναρμόζονται διδραστικά χηλικά, μέσω του καρβονυλικού και καρβοξυλικού οξυγόνου και την 1,10-φαινανθρολίνη να συναρμόζεται χηλικά διδραστικά μέσω των ατόμων αζώτου. Όλα τα σύμπλοκα είναι ουδέτερα, με εξαίρεση το σύμπλοκο **2**, που είναι κατιονικό και τα ligand levofloxacin είναι σε μορφή zwitterion.

Όλα τα σύμπλοκα διαλύονται σε μεθανόλη (CH_3OH), διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF). Τα περισσότερα από αυτά είναι διαλυτά στο νερό (H_2O), μερικώς διαλυτά στο ακετονιτρίλιο (CH_3CN) και αδιάλυτα στο διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και την ακετόνη. Με τη φασματοσκοπία IR, επιβεβαιώθηκε η επίτευξη της συναρμογής μετάλλου-κινολονών, ενώ τα φάσματα UV-vis έδειξαν CT και intraligand μεταπτώσεις.

Όσον αφορά στις βιολογικές μελέτες, η παρουσία υπερχρωμίας και υποχρωμίας στα φάσματα UV-vis αποτελούν ένδειξη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το CT-DNA, η οποία είναι αρκετά ισχυρή, βάσει των τιμών K_b που υπολογίστηκαν. Παράλληλα, από την αύξηση του ιξώδους του DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των ενώσεων, γίνεται αντιληπτή η παρεμβολή. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης με το EB και ειδικότερα από την ελάττωση του φθορισμού κατά την προσθήκη των συμπλόκων, που οφείλεται στο γεγονός ότι οι ενώσεις αντικαθιστούν το EB και παρεμβάλλονται στην θέση του στο DNA.

Επιπλέον, όλα τα σύμπλοκα συνδέονται με αντιστρεπτό τρόπο στις αλβουμίνες BSA και HSA, όπως φαίνεται από τις τιμές της σταθεράς σύνδεσης K των συμπλόκων, που υπολογίστηκαν κατά την αντίστοιχη μελέτη. Τέλος, οι αντιμικροβιακές μελέτες αποκάλυψαν παρόμοια ή καλύτερη αντιβακτηριακή δράση των συμπλόκων σε σύγκριση με τις ελεύθερες κινολόνες έναντι των περισσότερων βακτηριακών στελεχών που δοκιμάστηκαν.

Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα, τα συντιθέμενα σύμπλοκα του Er(III) με κινολόνες είναι ικανά να αλληλεπιδρούν με βιολογικά μόρια, ενώ παράλληλα εμφανίζουν ισχυρότατη αντιβακτηριακή δράση. Στη συνέχεια, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να εξεταστεί η αλληλεπίδραση των ενώσεων με το DNA σε διαφορετικές θερμοκρασίες με φασματοσκοπία UV-

vis, αλλά και να προσδιοριστεί η περιοχή δέσμευσης τους στις αλβουμίνες, μέσω μελέτης της ανταγωνιστικής δράσης με warfarin και ibuprofen με φασματοσκοπία φθορισμού. Η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με άλλα βιολογικά μόρια υψηλού ενδιαφέροντος, θα μπορούσε, επίσης, να μελετηθεί θεωρητικά με molecular docking. Τέλος, θα μπορούσαν να γίνουν δοκιμές σύνθεσης συμπλόκων του Er(III) με διαφορετικές κινολόνες και αυτά στην συνέχεια να αξιολογηθούν ως προς τη βιολογική τους δράση.

9. BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] S. Cotton, Lanthanide and Actinide Chemistry, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2006.
<https://doi.org/10.1002/0470010088>.
- [2] M. Hoshino, K. Sanematsu, Y. Watanabe, REE Mineralogy and Resources, in: Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Elsevier B.V., 2016: pp. 129–291.
<https://doi.org/10.1016/bs.hpcr.2016.03.006>.
- [3] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, The Lanthanide Elements (Z = 58–71), in: Chemistry of the Elements, 2nd ed., Elsevier, 1997: pp. 1227–1249. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7506-3365-9.50036-5>.
- [4] John Emsley, Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements , 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, UK, 2001.
- [5] Ι.Χ. Πλακατούρας Καθηγητής, ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΘΗΜΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΧΗΜΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΙΔΙΩΝ, (2012).
- [6] F. Wall, Rare Earth Elements, in: Encyclopedia of Geology, Elsevier, 2021: pp. 680–693.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102908-4.00101-6>.
- [7] L. Hemmerle, A.M. Ochsner, T. Vonderach, B. Hattendorf, J.A. Vorholt, Mass spectrometry-based approaches to study lanthanides and lanthanide-dependent proteins in the phyllosphere, in: Methods Enzymol, Academic Press Inc., 2021: pp. 215–236.
<https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.01.006>.
- [8] C.E. Lambert, Lanthanide Series of Metals, in: Encyclopedia of Toxicology, Elsevier, 2005: pp. 691–694. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369400-0/01096-6>.
- [9] C. Housecroft, A. Sharpe, Ανόργανη Χημεία, 3rd ed., Pearson Education Limited, Essex, England, 2008.
- [10] A. Cotton, G. Wilkinson, P. Gaus, Βασική Ανόργανη Χημεία, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc, Canada, 2015.
- [11] A.F.A. Peacock, De Novo Designed Imaging Agents Based on Lanthanide Peptides Complexes, in: Methods Enzymol, Academic Press Inc., 2016: pp. 557–580.
<https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.05.051>.
- [12] Z.A. Taha, A.M. Ajlouni, K.A. Al-Hassan, A.K. Hijazi, A.B. Faiq, Syntheses, characterization, biological activity and fluorescence properties of bis-(salicylaldehyde)-1,3-propylenediimine Schiff base ligand and its lanthanide complexes, Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 81 (2011) 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.06.018>.
- [13] M. Dalal, A Textbook of Physical Chemistry , 1st ed., Dalal Institute, 2018.
<https://www.dalalinstitute.com/books/a-textbook-of-physical-chemistry-volume-1/> (accessed April 14, 2023).
- [14] K.B. Hussein, Crystal and Molecular Structure of Tris- acetylacetonate with Lanthanum (III) Metal Ion Complex , JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON for Pure and Applied Sciences. 29 (2021) 130–146.
- [15] W.DeW. Horrocks, Lanthanide ion probes of biomolecular structure , in: G.L. Eichorn, L.G. Marzilli (Eds.), Advances in Inorganic Biochemistry , Elsevier, New York, 1982: pp. 201–261.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/ja00496a010>.

- [16] H. Kara, Lanthanide resources and alternatives, 2010. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14766.66884>.
- [17] N.S. Hussain, J.D. Da Silva Santos, eds., Physics and chemistry of rare-earth ions doped glasses, 46–47 (2008) 293. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-5088\(85\)90164-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-5088(85)90164-X).
- [18] G. Yoldjian, The use of rare earths in ceramics, *Journal of the Less Common Metals*. 111 (1985) 17–22.
- [19] T. Behrsing, G.B. Deacon, P.C. Junk, The chemistry of rare earth metals, compounds, and corrosion inhibitors, in: *Rare Earth-Based Corrosion Inhibitors*, Elsevier Inc., 2014: pp. 1–37. <https://doi.org/10.1533/9780857093585.1>.
- [20] P.J.J. Huang, J. Liu, In vitro selection and application of lanthanide-dependent DNAzymes, in: *Methods Enzymol*, Academic Press Inc., 2021: pp. 373–396. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.01.013>.
- [21] T.E. of E. Britannica, Erbium, *Encyclopedia Britannica*. (2021). <https://www.britannica.com/science/erbium> (accessed April 14, 2023).
- [22] M.T. Kaczmarek, M. Zabiszak, M. Nowak, R. Jastrzab, Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity, *Coord Chem Rev*. 370 (2018) 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.05.012>.
- [23] E.A.M. Khalil, G.G. Mohamed, Preparation, spectroscopic characterization and antitumor-antimicrobial studies of some Schiff base transition and inner transition mixed ligand complexes, *J Mol Struct*. 1249 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131612>.
- [24] M.A. Diab, G.G. Mohamed, W.H. Mahmoud, A.Z. El-Sonbati, S.M. Morgan, S.Y. Abbas, Inner metal complexes of tetradentate Schiff base: Synthesis, characterization, biological activity and molecular docking studies, *Appl Organomet Chem*. 33 (2019). <https://doi.org/10.1002/aoc.4945>.
- [25] J. Liu, N. Ren, J. Zhang, C. Zhang, H. Song, Crystal structures, thermal behavior and biological activities of lanthanide compounds with 2,4-dichlorobenzoic acid and 1,10-phenanthroline, *Sci China Chem*. 57 (2014) 1520–1531. <https://doi.org/10.1007/s11426-014-5133-8>.
- [26] Z.A. Taha, A.M. Ajlouni, W. Al Momani, A.A. Al-Ghzawi, Syntheses, characterization, biological activities and photophysical properties of lanthanides complexes with a tetradentate Schiff base ligand, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 81 (2011) 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.06.052>.
- [27] G.J. Chen, Z.G. Wang, X. Qiao, J.Y. Xu, J.L. Tian, S.P. Yan, Synthesis, DNA binding, photo-induced DNA cleavage, cytotoxicity studies of a family of heavy rare earth complexes, *J Inorg Biochem*. 127 (2013) 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.06.002>.
- [28] Z.Y. Yang, Synthesis, characterization, and biological activity of rare earth complexes of 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl-5-pyrazolone benzoylhydrazone, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. 32 (2002) 903–912. <https://doi.org/10.1081/SIM-120005610>.
- [29] C. Gkisiou, G. Malis, A.G. Hatzidimitriou, G. Psomas, Erbium(III) coordination compounds with substituted salicylaldehydes: Characterization and biological profile, *J Inorg Biochem*. 242 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112161>.
- [30] S. Heeb, M.P. Fletcher, S.R. Chhabra, S.P. Diggle, P. Williams, M. Cámara, Quinolones: From antibiotics to autoinducers, *FEMS Microbiol Rev*. 35 (2011) 247–274. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x>.

- [31] T.D.M. Pham, Z.M. Ziora, M.A.T. Blaskovich, Quinolone antibiotics, *Medchemcomm.* 10 (2019) 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>.
- [32] A. Yan, E.E. Bryant, Quinolones, in: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/> (accessed April 15, 2023).
- [33] S.N. Clinton, A CONTINUOUS PROCESS TOWARDS THE SYNTHESIS OF QUINOLONES, Virginia Commonwealth University, 2015. <https://doi.org/https://doi.org/10.25772/CJJY-3811>.
- [34] P. Lucia, Quinolones: Synthesis and Antibacterial Activity, in: *Antimicrobial Agents*, InTech, 2012. <https://doi.org/10.5772/33215>.
- [35] V. Uivarosi, Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: An update, *Molecules.* 18 (2013) 11153–11197. <https://doi.org/10.3390/molecules180911153>.
- [36] C.M. Oliphant, G.M. Green, Quinolones: a comprehensive review., *Am Fam Physician.* 65 (2002) 455–64.
- [37] S. Paudel, C. Cerbu, C.E. Astete, S.M. Louie, C. Sabliov, D.F. Rodrigues, Enrofloxacin-Impregnated PLGA Nanocarriers for Efficient Therapeutics and Diminished Generation of Reactive Oxygen Species, *ACS Appl Nano Mater.* 2 (2019) 5035–5043. <https://doi.org/10.1021/acsanm.9b00970>.
- [38] Ł. Grabowski, L. Gaffke, K. Pierzynowska, Z. Cyske, M. Choszcz, G. Węgrzyn, A. Węgrzyn, Enrofloxacin—The Ruthless Killer of Eukaryotic Cells or the Last Hope in the Fight against Bacterial Infections?, *Int J Mol Sci.* 23 (2022) 3648. <https://doi.org/10.3390/ijms23073648>.
- [39] V. Podder, N.M. Sadiq, Levofloxacin, *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* (2023).
- [40] K. Koutsoumanis, A. Allende, A. Alvarez-Ordóñez, D. Bolton, S. Bover-Cid, M. Chemaly, R. Davies, A. De Cesare, L. Herman, F. Hilbert, R. Lindqvist, M. Nauta, G. Ru, M. Simmons, P. Skandamis, E. Suffredini, D.I. Andersson, V. Bampidis, J. Bengtsson-Palme, D. Bouchard, A. Ferran, M. Kouba, S. López Puente, M. López-Alonso, S.S. Nielsen, A. Pechová, M. Petkova, S. Girault, A. Broglia, B. Guerra, M.L. Innocenti, E. Liébana, G. López-Gálvez, P. Manini, P. Stella, L. Peixe, Maximum levels of cross-contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed. ^[1]Part 10: Quinolones: flumequine and oxolinic acid, *EFSA Journal.* 19 (2021). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6862>.
- [41] J.M. Rodríguez, M.J. Díez, M. Sierra, J.J. García, N. Fernández, R. Díez, A.M. Sahagún, Distribution of Flumequine in Intestinal Contents and Colon Tissue in Pigs after Its Therapeutic Use in the Drinking Water, *Animals.* 11 (2021) 1514. <https://doi.org/10.3390/ani11061514>.
- [42] K.L. Goa, H.M. Bryson, A. Markham, Sparfloxacin, *Drugs.* 53 (1997) 700–725. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753040-00010>.
- [43] M.A. Kohanski, D.J. Dwyer, J.J. Collins, How antibiotics kill bacteria: From targets to networks, *Nat Rev Microbiol.* 8 (2010) 423–435. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>.
- [44] A. Naeem, S.L. Badshah, M. Muska, N. Ahmad, K. Khan, The current case of quinolones: Synthetic approaches and antibacterial activity, *Molecules.* 21 (2016). <https://doi.org/10.3390/molecules21040268>.
- [45] P. Ball, The quinolones: history and overview, in: *The Quinolones*, 3rd ed., Elsevier, 2000: pp. 1–31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012059517-4/50002-7>.
- [46] D.E. King, R. Malone, S.H. Lilley, New classification and update on the quinolone antibiotics., *Am Fam Physician.* 61 (2000) 2741–8.

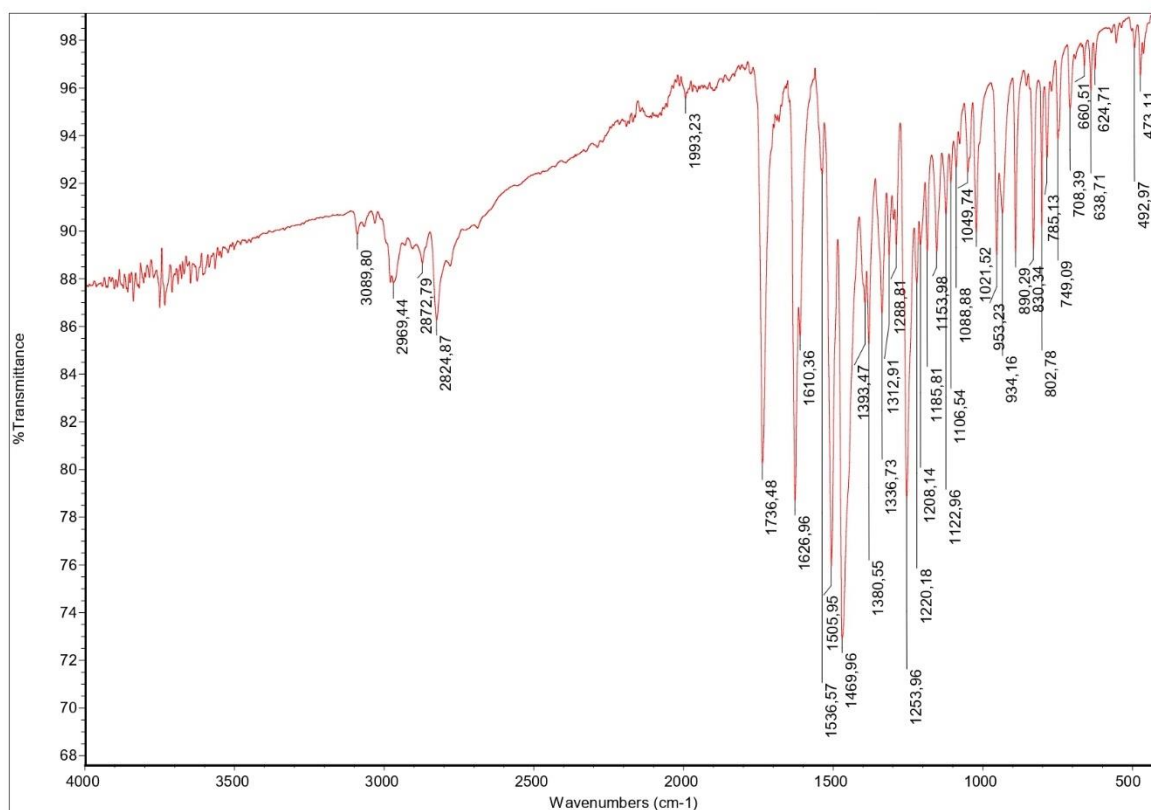
- [47] I. Turel, The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents, *Coord Chem Rev.* 232 (2002) 27–47. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00027-9](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00027-9).
- [48] A.M. Măciucă, A.C. Munteanu, V. Uivarosi, Quinolone complexes with lanthanide ions: An insight into their analytical applications and biological activity, *Molecules.* 25 (2020). <https://doi.org/10.3390/molecules25061347>.
- [49] A. Barmpa, O. Frousiou, S. Kalogiannis, F. Perdih, I. Turel, G. Psomas, Manganese(II) complexes of the quinolone family member flumequine: Structure, antimicrobial activity and affinity for albumins and calf-thymus DNA, *Polyhedron.* 145 (2018) 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.02.006>.
- [50] M. Zampakou, M. Akrivou, E.G. Andreadou, C.P. Raptopoulou, V. Psycharis, A.A. Pantazaki, G. Psomas, Structure, antimicrobial activity, DNA- and albumin-binding of manganese(II) complexes with the quinolone antimicrobial agents oxolinic acid and enrofloxacin, *J Inorg Biochem.* 121 (2013) 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.12.013>.
- [51] E. Kouris, S. Kalogiannis, F. Perdih, I. Turel, G. Psomas, Cobalt(II) complexes of sparfloxacin: Characterization, structure, antimicrobial activity and interaction with DNA and albumins, *J Inorg Biochem.* 163 (2016) 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.022>.
- [52] I. Tsitsa, A. Tarushi, P. Doukoume, F. Perdih, A. De Almeida, A. Papadopoulos, S. Kalogiannis, A. Casini, I. Turel, G. Psomas, Structure and biological activities of metal complexes of flumequine, *RSC Adv.* 6 (2016) 19555–19570. <https://doi.org/10.1039/c5ra25776j>.
- [53] A. Tarushi, E. Polatoglou, J. Kljun, I. Turel, G. Psomas, D.P. Kessissoglou, Interaction of Zn(II) with quinolone drugs: Structure and biological evaluation, *Dalton Transactions.* 40 (2011) 9461–9473. <https://doi.org/10.1039/c1dt10870k>.
- [54] E. Chalkidou, F. Perdih, I. Turel, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, Copper(II) complexes with antimicrobial drug flumequine: Structure and biological evaluation, *J Inorg Biochem.* 113 (2012) 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.03.005>.
- [55] E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, M. Katsarou, C.P. Raptopoulou, A. Karaliota, N. Katsaros, G. Psomas, Neutral and cationic mononuclear copper(II) complexes with enrofloxacin: Structure and biological activity, *J Inorg Biochem.* 100 (2006) 1378–1388. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.03.013>.
- [56] K.C. Skyrianou, F. Perdih, A.N. Papadopoulos, I. Turel, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, Nickel–quinolones interaction. Part 5 - Biological evaluation of nickel(II) complexes with first-, second- and third-generation quinolones, *J Inorg Biochem.* 105 (2011) 1273–1285. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.06.005>.
- [57] K.C. Skyrianou, F. Perdih, I. Turel, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, Nickel–quinolones interaction. Part 3 - Nickel(II) complexes of the antibacterial drug flumequine, *J Inorg Biochem.* 104 (2010) 740–749. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.03.007>.
- [58] H. Yu, X. Bai, G. Qian, H. Wei, X. Gong, J. Jin, Z. Li, Impact of ultraviolet radiation on the aging properties of SBS-modified asphalt binders, *Polymers (Basel).* 11 (2019). <https://doi.org/10.3390/polym11071111>.
- [59] D. Klein, Φασματοσκοπία Υπερύθρου και Φασματομετρία Μάζας, in: *Οργανική Χημεία*, 2η, Utopia, 2015: pp. 781–785.
- [60] M.S.H. Akash, K. Rehman, *Essentials of pharmaceutical analysis*, Springer Singapore, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-1547-7>.

- [61] N. Raval, R. Maheshwari, D. Kalyane, S.R. Youngren-Ortiz, M.B. Chougule, R.K. Tekade, Importance of physicochemical characterization of nanoparticles in pharmaceutical product development, in: *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier, 2018: pp. 369–400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00010-8>.
- [62] P.P. Pednekar, S.C. Godiyal, K.R. Jadhav, V.J. Kadam, Chapter 23 - Mesoporous silica nanoparticles: a promising multifunctional drug delivery system, 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46144-3/00023-4>.
- [63] Bruker Analytical X-ray Systems, Inc. Apex2, Version 2 User Manual, M86–E01078, (2006).
- [64] Siemens Industrial Automation, Inc. SADABS: Area–Detector Absorption Correction, (1996).
- [65] L. Palatinus, G. Chapuis, SUPERFLIP– a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions, *J Appl Crystallogr.* 40 (2007) 786–790. <https://doi.org/10.1107/S0021889807029238>.
- [66] P.W. Betteridge, J.R. Carruthers, R.I. Cooper, K. Prout, D.J. Watkin, CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis, *J Appl Crystallogr.* 36 (2003) 1487–1487. <https://doi.org/10.1107/S0021889803021800>.
- [67] I. Ali, W.A. Wani, K. Saleem, Empirical formulae to molecular structures of metal complexes by molar conductance, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry.* 43 (2013) 1162–1170. <https://doi.org/10.1080/15533174.2012.756898>.
- [68] C. Protogeraki, E.G. Andreadou, F. Perdih, I. Turel, A.A. Pantazaki, G. Psomas, Cobalt(II) complexes with the antimicrobial drug enrofloxacin: Structure, antimicrobial activity, DNA- and albumin-binding, *Eur J Med Chem.* 86 (2014) 189–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.043>.
- [69] A. Tarushi, J. Kljun, I. Turel, A.A. Pantazaki, G. Psomas, D.P. Kessissoglou, Zinc(ii) complexes with the quinolone antibacterial drug flumequine: Structure, DNA- and albumin-binding, *New Journal of Chemistry.* 37 (2013) 342–355. <https://doi.org/10.1039/c2nj40798a>.
- [70] E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulou, A. Karaliota, N. Katsaros, G. Psomas, Crystal structure, spectroscopic, and biological study of the copper(II) complex with third-generation quinolone antibiotic sparfloxacin, *Bioorg Med Chem Lett.* 16 (2006) 3864–3867. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.04.034>.
- [71] Δ. Κεσίσογλου, Π. Ακρίβος, Π. Ασλανίδης, Π. Καραφίλογλου, Α. Δενδρινού-Σαμαρά, Φασματοσκοπία Υπεριώδους - Ορατού (UV-Vis), in: *Βιοσυναρμοστική Χημεία*, 1η, Εκδόσεις Ζήτη, Θεσσαλονίκη, 2006: pp. 87–88.
- [72] Y. Delaviz, J.P. Santerre, D.G. Cvitkovitch, Infection resistant biomaterials, in: *Biomaterials and Medical Device - Associated Infections*, Elsevier Inc., 2015: pp. 223–254. <https://doi.org/10.1533/9780857097224.2.223>.
- [73] R.J. Browning, P.J.T. Reardon, M. Parhizkar, R.B. Pedley, M. Edirisinghe, J.C. Knowles, E. Stride, Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy, *ACS Nano.* 11 (2017) 8560–8578. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04092>.
- [74] Δ. Κεσίσογλου, Γ. Ψωμάς, Αλληλεπίδραση Μεταλλικών Ιόντων με το DNA, in: *Βιοανόργανη Χημεία*, 1η, Εκδόσεις Ζήτη, Θεσσαλονίκη, 2011: pp. 193–199.

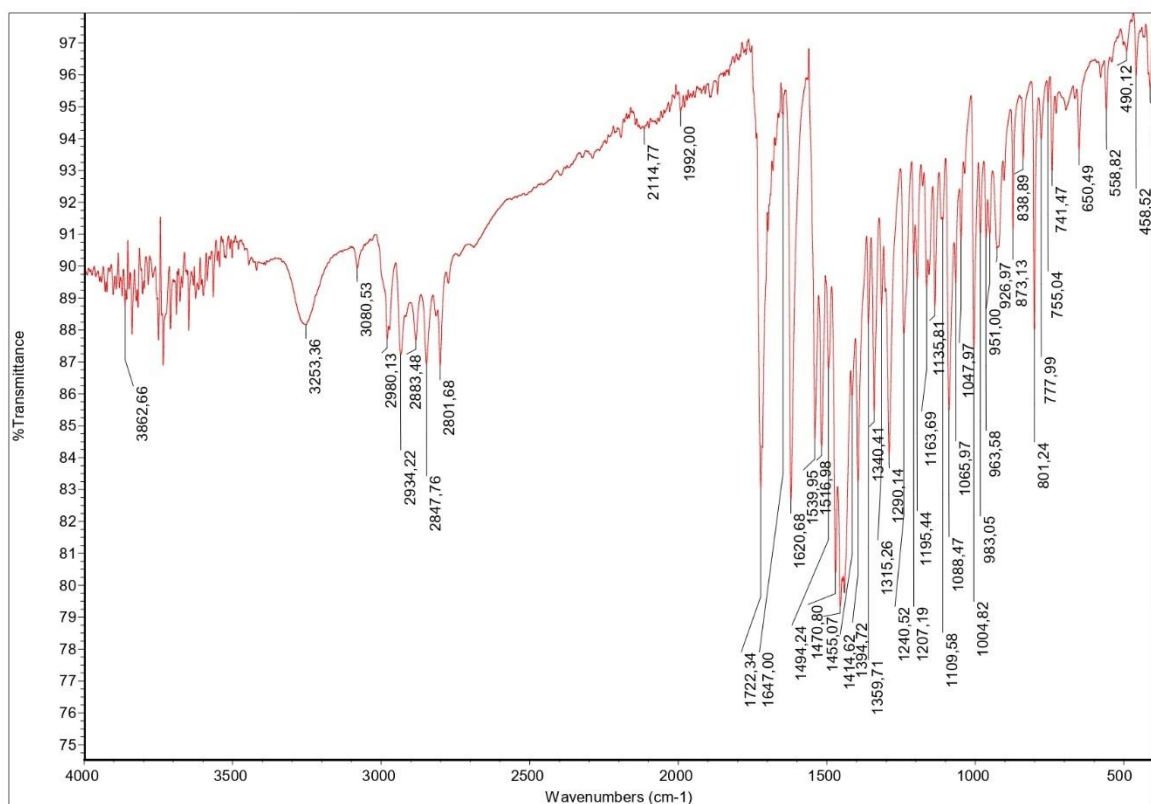
- [75] A. Mukherjee, W.D. Sasikala, Drug-DNA intercalation: From discovery to the molecular mechanism, in: *Adv Protein Chem Struct Biol*, Academic Press Inc., 2013: pp. 1–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411636-8.00001-8>.
- [76] Y. Sha, X. Chen, B. Niu, Q. Chen, The Interaction Mode of Groove Binding Between Quercetin and Calf Thymus DNA Based on Spectrometry and Simulation, *Chem Biodivers.* 14 (2017). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700133>.
- [77] Z. Papadopoulos, E. Doulopoulou, A. Zianna, A.G. Hatzidimitriou, G. Psomas, Copper(II) Complexes of 5–Fluoro–Salicylaldehyde: Synthesis, Characterization, Antioxidant Properties, Interaction with DNA and Serum Albumins, *Molecules.* 27 (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27248929>.
- [78] C.C. Pagoni, V.S. Xylouri, G.C. Kaiafas, M. Lazou, G. Bompola, E. Tsoukas, L.C. Papadopolou, G. Psomas, D. Papagiannopoulou, Organometallic rhenium tricarbonyl–enrofloxacin and – levofloxacin complexes: synthesis, albumin-binding, DNA-interaction and cell viability studies, *Journal of Biological Inorganic Chemistry.* 24 (2019) 609–619. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01666-1>.
- [79] K.C. Skyrianou, V. Psycharis, C.P. Raptopoulou, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, Nickel-quinolones interaction. Part 4 - Structure and biological evaluation of nickel(II)-enrofloxacin complexes compared to zinc(II) analogues, *J Inorg Biochem.* 105 (2011) 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.09.007>.
- [80] A. Zianna, E. Vradi, A.G. Hatzidimitriou, S. Kalogiannis, G. Psomas, Zinc(ii) complexes of 3-bromo-5-chloro-salicylaldehyde: characterization and biological activity, *Dalton Transactions.* 51 (2022) 17629–17641. <https://doi.org/10.1039/d2dt02404g>.
- [81] A. Zianna, G. Geromichalos, A.M. Fiotaki, A.G. Hatzidimitriou, S. Kalogiannis, G. Psomas, Palladium(II) Complexes of Substituted Salicylaldehydes: Synthesis, Characterization and Investigation of Their Biological Profile, *Pharmaceuticals.* 15 (2022). <https://doi.org/10.3390/ph15070886>.
- [82] S.M. Ahn, K. Byun, K. Cho, J.Y. Kim, J.S. Yoo, D. Kim, S.H. Paek, S.U. Kim, R.J. Simpson, B. Lee, Human microglial cells synthesize albumin in brain, *PLoS One.* 3 (2008). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002829>.
- [83] U. Hoeger, J.R. Harris, eds., *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins*, Springer International Publishing, Cham, 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7>.
- [84] G.J. Quinlan, G.S. Martin, T.W. Evans, Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential, *Hepatology.* 41 (2005) 1211–1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>.
- [85] S. Bihari, J. Bannard-Smith, R. Bellomo, Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion, *Critical Care and Resuscitation •.* 22 (2020) 257–265.
- [86] J.R. Olivieri, A.F. Craievich, The subdomain structure of human serum albumin in solution under different pH conditions studied by small angle X-ray scattering, *Eur Biophys J.* 24 (1995) 77–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/bf00211402>.
- [87] E.L. Gelamo, C.H.T.P. Silva, H. Imasato, M. Tabak, Interaction of bovine (BSA) and human (HSA) serum albumins with ionic surfactants: spectroscopy and modelling, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology.* 1594 (2002) 84–99. www.bba-direct.com.

- [88] L. Zheng, Y. He, P. Lin, L. Liu, H. Yang, Y. Peng, S. Xie, Spectroscopic analysis of the interaction between tetra-(p -sulfoazophenyl-4-aminosulfonyl)-substituted aluminum (III) phthalocyanines and serum albumins, *J Innov Opt Health Sci.* 10 (2017).
<https://doi.org/10.1142/S1793545816500437>.
- [89] K.C. Skyrianou, E.K. Efthimiadou, V. Psycharis, A. Terzis, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, Nickel-quinolones interaction. Part 1 - Nickel(II) complexes with the antibacterial drug sparfloxacin: Structure and biological properties, *J Inorg Biochem.* 103 (2009) 1617–1625.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.08.011>.

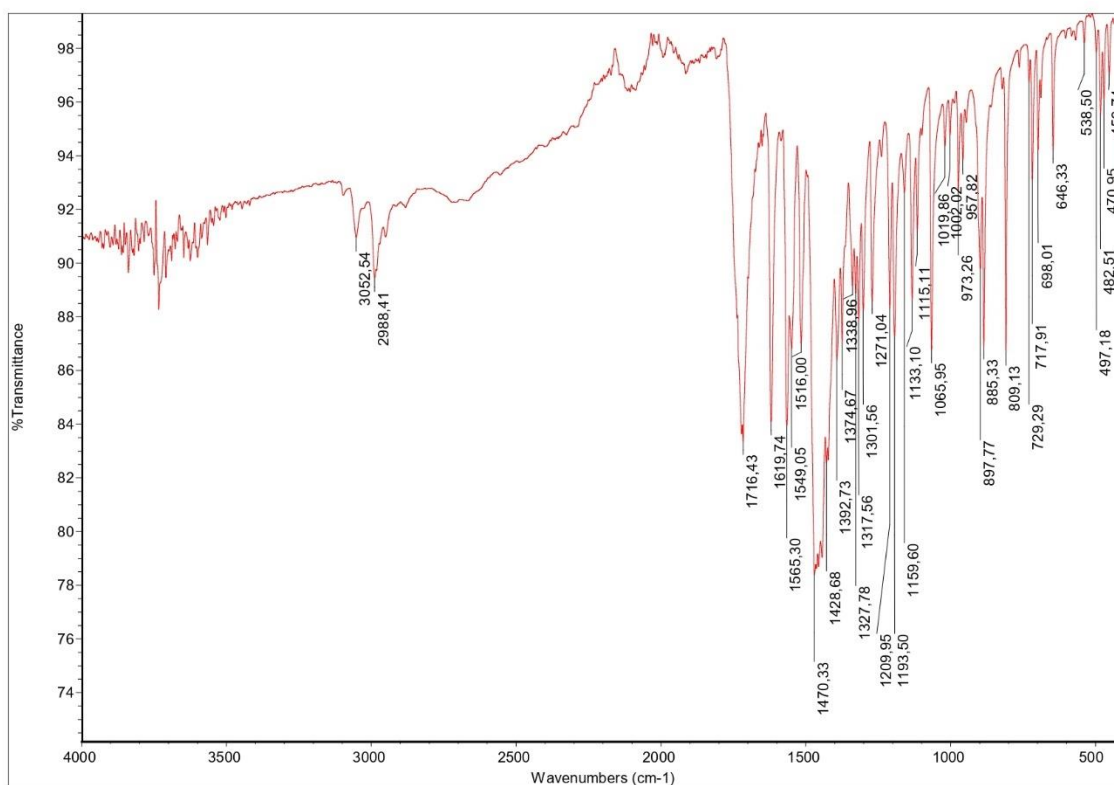
10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



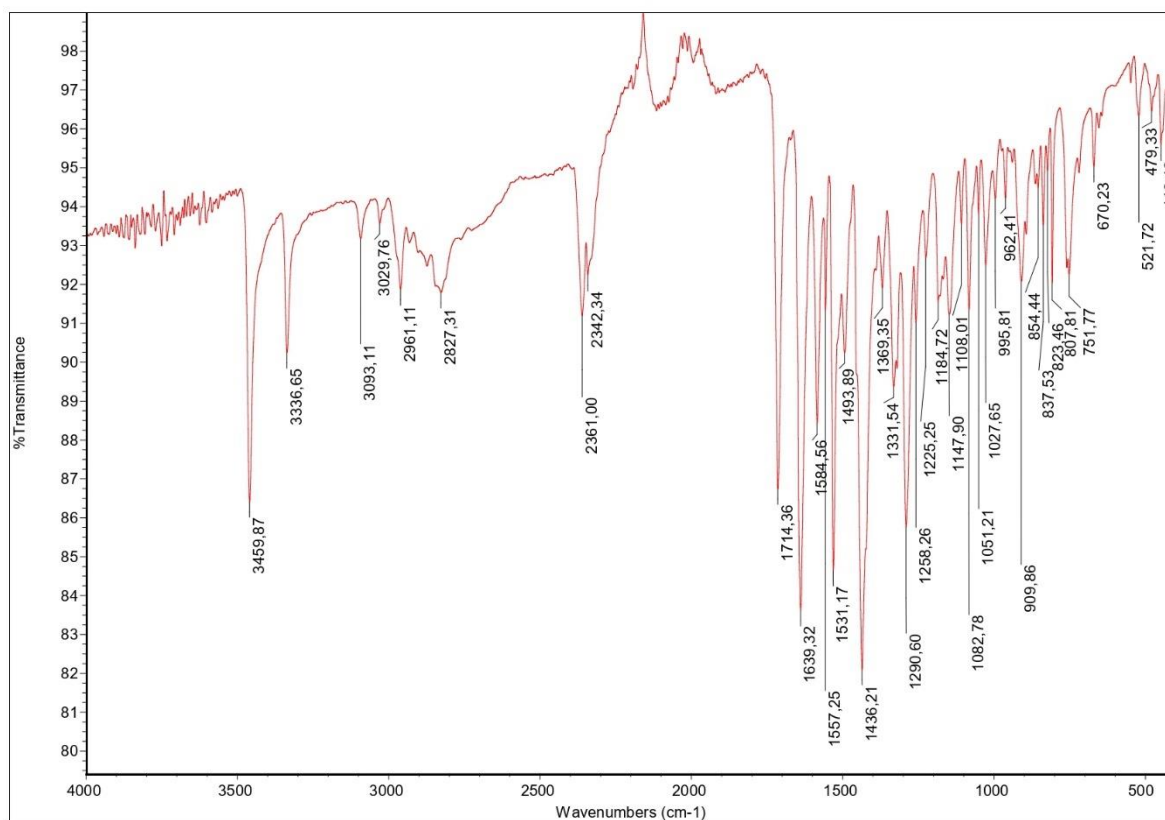
Εικόνα 110: Φάσμα IR του enrofloxacin.



Εικόνα 111: Φάσμα IR του levofloxacin.



Εικόνα 112: Φάσμα IR του flumequine.



Εικόνα 113: Φάσμα IR του sparfloxacin.

Πίνακας 22: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα του συμπλόκου 2.

Crystal data	
Chemical formula sum	$C_{72}H_{82}ErF_{22}N_{12}O_{17}P_3$
Chemical formula sum	$C_{72}H_{80}ErF_4N_{12}O_{16}$, 3(F ₆ P), H ₂ O
M_r	2065.65
Crystal system, space group	Monoclinic, $C2/c$
Temperature (K)	295
a, b, c (Å)	35.672 (14), 14.407 (6), 24.617 (11)
β (°)	133.604 (9)
V (Å ³)	9161 (7)
Z	4
Radiation type	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	1.08
Crystal size (mm)	0.20 × 0.16 × 0.09
Data collection	
Diffractometer	Bruker Kappa Apex2
Absorption correction	Numerical Analytical Absorption (De Meulenaer & Tompa, 1965)
T_{min}, T_{max}	0.84, 0.91
No. of measured, independent and observed [$I > 2.0\sigma(I)$] reflections	58902, 8743, 6104
R_{int}	0.027
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å ⁻¹)	0.616
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.060, 0.141, 1.00
No. of reflections	6104
No. of parameters	608
No. of restraints	30
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	1.23, -0.79