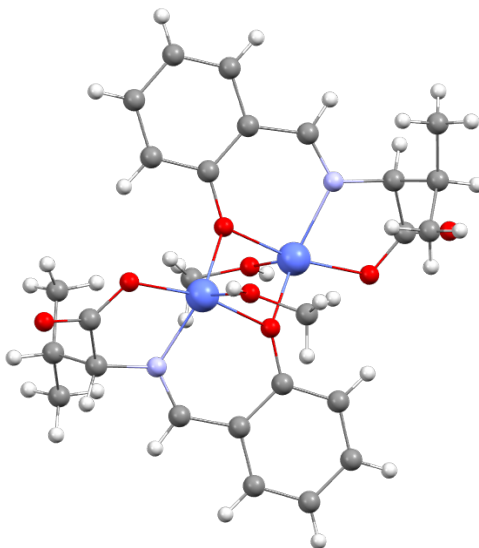




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Συμπλόκων Ενώσεων του Ψευδαργύρου με
Βιοανόργανο Ενδιαφέρον



Καρακούση Ροδαυγή

Επιβλέπων Καθηγητής : κ. Κων/νος Ι. Μήλιος
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μήλιος Κωνσταντίνος (Επιβλέπων)
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Χατζηκακού Σωτήριος
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Στούμπος Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Τεχνολογίας και Επιστήμης Υλικών,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας, στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης στην Βιολογική Ανόργανη Χημεία κατά το χρονικό διάστημα 2021-2023. Την ανάθεση του θέματος και την άμεση επίβλεψη είχε ο Καθηγητής του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης Κωνσταντίνος Ι. Μήλιος. Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου Εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη του επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Κωνσταντίνου Ι. Μήλιου. Είναι ο πρώτος άνθρωπος στον οποίο θα ήθελα να εκφράσω ένα τεράστιο “ευχαριστώ” για τη συνεχή του στήριξη, την υπομονή και την άρτια επιστημονική καθοδήγηση από τα πρώτα μου κιόλας βήματα, κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, μέχρι και σήμερα στην ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Σωτήρη Χατζηκακού και τον Αναπλ. Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Στούμπο, οι οποίοι δέχτηκαν να αποτελέσουν μέλη της Εξεταστικής μου Επιτροπής, καθώς επίσης και για τις επιστημονικές τους γνώσεις που μου παρείχαν συμβάλλοντας στη διεκπεραίωση της Εργασίας μου.

Στην εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής Εργασίας μεγάλη ήταν και η συμβολή του Δρ. Βασιλείου Χ. Παπαδημητρίου, από το Εργαστήριο Φωτοχημείας και Κινητικής, του Τμήματος Χημείας του Παν/μιου Κρήτης, ο οποίος ήταν υπεύθυνος για τη συλλογή και ερμηνεία όλων των οπτικών μετρήσεων οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της Εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου για τη βοήθεια τους καθ’ όλη τη διάρκεια της εργαστηριακής μου έρευνας, καθώς και το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για τον υλικοτεχνικό εξοπλισμό που μου παρείχε. Ένα μεγάλο «ευχαριστώ» οφείλω επίσης στο Δ.Π.Μ.Σ. «ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ» με έδρα το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την αποδοχή μου σε αυτό και τη συνεχή αρωγή όλων όσων συμμετέχουν στο πρόγραμμα για την επιτυχή διεκπεραίωση της παρούσας Εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους μου για την ψυχολογική στήριξη και τη διαρκή εμπύχωση. Το τελευταίο και μεγαλύτερο “ευχαριστώ” το οφείλω στην οικογένειά μου για την υλική, αλλά κυρίως για την ηθική στήριξη την οποία μου παρέχει όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
Περίληψη	13
Abstract	14
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
A. Εισαγωγή Στη Βιοανόργανη Χημεία	16
A.1 Ιστορική Αναδρομή- Ο όρος ‘βιοανόργανη’	16
A.2 Τα σημαντικότερα στοιχεία των ζωντανών οργανισμών	20
A.3 Αμινοξέα	22
A.4 Μεταλλοπρωτεΐνες και Μεταλλοένζυμα	24
A.5 Υποκαταστάτες σε φυσικά συστήματα	24
A.6 Φασματοσκοπικές τεχνικές στη Βιοανόργανη	26
A.7 Μεταλλοφάρμακα	26
B. Ο Ψευδάργυρος	29
B.1 Εισαγωγή	29
B.2 Σύμπλοκες ενώσεις του Zn(II)	31
B.3 Μεταλλοένζυμα του Zn(II)	32
B.3.1 Καρβονική Ανυδράση	33
B.3.2 Καρβοξυπεπτιδάση A	36
B.3.3 Αλκοολική Δεϋδρογονάση	39
B.3.4 Μεταλλο-β-Λακταμάση	42
B.3.5 Αμινοπεπτιδάση του βακτηρίου <i>Aeromonas Proteolytica</i>	48
B.3.6 Θερμολυσίνη	51

B.3.7 Αλκαλική Φωσφατάση	53
II. ΣΤΟΧΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	56
III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	58
3.1 Αντιδραστήρια	59
3.2 Οργανολογία	59
3.3. Παρασκευή των συμπλόκων	59
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	63
4.1. Συνθετική Προσέγγιση	64
4.2. Περιγραφή κρυσταλλικών δομών	67
4.3. Μελέτη Οπτικών Ιδιοτήτων	86
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	97
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	104

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ		
		Σελ.
Εικόνα 1	Η συνάφεια της Βιοανόργανης Χημείας με διάφορα επιστημονικά πεδία.	16
Εικόνα 2	α) Η παραδοσιακή μοριακή μορφή του <i>salvarsan</i> , β) η δομή του τριμερούς και γ) η δομή από το πενταμερές σύμφωνα με φασματοσκοπική ανάλυση μάζας.	17
Εικόνα 3	Ο μηχανισμός δράσης της αντικαρκινικής ένωσης <i>cisplatin</i> με το DNA.	18
Εικόνα 4	Τα πιο σημαντικά μέταλλα στον τομέα της βιοανόργανης χημείας. Τα στοιχεία τα οποία απαντώνται σε φυσικά συστήματα απεικονίζονται με πορτοκαλί χρώμα. Τα στοιχεία που απεικονίζονται με γκρι χρώμα χρησιμοποιούνται ως ανιχνευτές, καθώς και σε μεταλλοφάρμακα.	19
Εικόνα 5	Τα είκοσι απαραίτητα αμινοξέα για τους βιολογικούς οργανισμούς.	22
Εικόνα 6	Γνωστοί πολυδοντικοί υποκαταστάτες μεταλλοπρωτεϊνών.	25
Εικόνα 7	(α) Σφαλερίτης, (β) Σμιθσονίτης.	30
Εικόνα 8	Οι συνηθέστερες γεωμετρίες συναρμογής σύμπλοκων ενώσεων του Zn(II).	31
Εικόνα 9	Στερεοχημεία και αριθμός συναρμογής διαφόρων ενώσεων του Zn(II).	32
Εικόνα 10	Απεικόνιση της δομής καρβονικής ανυδράσης II βοϊκής προέλευσης σε ανάλυση 1.95 Å.	34
Εικόνα 11	Αντιδράσεις υδρόλυσης οι οποίες καταλύονται από την οικογένεια των καρβονικών ανυδρασών.	35
Εικόνα 12	Απεικόνιση του ενεργού κέντρου της καρβονικής ανυδράσης II βοϊκής προέλευσης.	35

Εικόνα 13	Καταλυτικός μηχανισμός της καρβονικής ανυδράσης.	36
Εικόνα 14	Απεικόνιση της κρυσταλλικής δομής του ενεργού κέντρου της καρβοξυπεπτιδάσης A του οργανισμού <i>Helicoverpa Armigera</i> σε ανάλυση 2.5 Å.	37
Εικόνα 15	Κρυσταλλική δομή του ενεργού κέντρου της καρβοξυπεπτιδάσης A από <i>Helicoverpa Armigera</i> .	38
Εικόνα 16	Προτεινόμενοι μηχανισμοί κατάλυσης της καρβοξυπεπτιδάσης A.	39
Εικόνα 17	Απεικόνιση της κρυσταλλικής δομής του αποένζυμου αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (<i>Equus Caballus</i>) σε ανάλυση 1.59 Å.	40
Εικόνα 18	Το περιβάλλον του Zn1 στο ενεργό κέντρο της αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (<i>Equus Caballus</i>) σε ανάλυση 1.59 Å.	41
Εικόνα 19	Απεικόνιση του Zn2 του ενεργού κέντρου της αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (<i>Equus Caballus</i>) σε ανάλυση 1.59 Å.	41
Εικόνα 20	Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού κατάλυσης ADHs.	42
Εικόνα 21	Κρυσταλλική δομή της μεταλλο-β-λακταμάσης από <i>Serratia marcescens</i> σε ανάλυση 1.98 Å.	43
Εικόνα 22	α) Η αντίδραση υδρόλυσης του β-λακταμικού δακτυλίου, β) Σημαντικά αντιβιοτικά β-λακτάμης.	44
Εικόνα 23	Μηχανισμός δράσης της β-λακτάμης ως καταστολέας της PBP (<i>Penicillin Binding Protein</i>).	45
Εικόνα 24	Απεικόνιση του ενεργού κέντρου του οργανισμού <i>Serratia marcescens</i> .	46
Εικόνα 25	Σχηματική απεικόνιση του καταλυτικού μηχανισμού υδρόλυσης του	47

	β-λακταμικού δακτυλίου.	
Εικόνα 26	Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης της νιτροκεφίνης από το διμεταλλικό σύμπλοκο Zn(II).	48
Εικόνα 27	Η κρυσταλλική δομή της αμινοπεπτιδάσης του <i>Aeromonas proteolytica</i> σε ανάλυση 0.95 Å.	49
Εικόνα 28	Απεικόνιση ενεργού κέντρου της αμινοπεπτιδάσης του <i>Aeromonas Proteolytica</i> .	50
Εικόνα 29	Προτεινόμενος καταλυτικός μηχανισμός της AAP βασισμένος σε θεωρητικές μελέτες DFT.	51
Εικόνα 30	Η κρυσταλλική δομή της θερμολυσίνης <i>Bacillus Proteolyticus</i> σε ανάλυση 1.6 Å.	52
Εικόνα 31	Απεικόνιση του ενεργού κέντρου της θερμολυσίνης του <i>Bacillus thermoproteolyticus</i> .	52
Εικόνα 32	Κρυσταλλική απεικόνιση της αλκαλικής φωσφατάσης ALK1 από <i>E.Coli</i> σε διακριτική ανάλυση 2.00 Å.	53
Εικόνα 33	Σχηματική απεικόνιση του ενεργού κέντρου της αλκαλικής φωσφατάσης.	54
Εικόνα 34	Γενικός καταλυτικός μηχανισμός ALPs.	55
Εικόνα 35	Οι οργανικοί υποκαταστάτες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν κατά την παρούσα Εργασία.	57
Εικόνα 36	Η μοριακή δομή του συμπλόκου 1 . Χρωματικός κώδικας: Zn ^{II} = μωβ, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.	68
Εικόνα 37	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος (L ¹) ²⁻ στο σύμπλοκο 1 .	68
Εικόνα 38	Η διευθέτηση των μορίων του συμπλόκου 1 στο κρυσταλλικό	69

	πλέγμα.	
Εικόνα 39	Τα διπυρηνικά τμήματα $\{Zn^{1,2,3}_2(L^2)_2\}$ τα οποία ενώνονται στη 2D διευθέτηση μέσω syn,anti και anti,anti -COO. Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.	70
Εικόνα 40	Ο τρόπος ένταξης του διανιόντος L^2 στο σύμπλοκο 2 .	70
Εικόνα 41	Η κρυσταλλική διευθέτηση του 2D πολυμερούς 2 .	71
Εικόνα 42	Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης 3 . Χρωματικός κώδικας : Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.	72
Εικόνα 43	Οι δύο τρόποι συναρμογής του διανιόντος $(L^3)^{2-}$ στην ένωση 3 .	73
Εικόνα 44	Η διευθέτηση των αλυσίδων μονοδιάστατου πολυμερούς του συμπλόκου 3 στο κρυσταλλικό πλέγμα.	73
Εικόνα 45	Η επαναλαμβανόμενη μονάδα της ένωσης 4 . Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.	74
Εικόνα 46	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(L^4)^{2-}$ στο σύμπλοκο 4 .	74
Εικόνα 47	Η απεικόνιση της περιμέτρου των εξαγωνικών καναλιών του 3D συμπλόκου 4 . Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = κίτρινο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι. H= λευκό.	75
Εικόνα 48	Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης 5 . Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.	76
Εικόνα 49	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(L^5)^{2-}$ στο σύμπλοκο 5 .	76
Εικόνα 50	Η διευθέτηση του 3D πολυμερούς ένταξης 5 στο κρυσταλλικό πλέγμα.	76

Εικόνα 51	Η κρυσταλλική δομή της ένωσης 6 επάνω στο επίπεδο <i>bc</i> , με κυκλωμένες τις {Zn ₂ } υπομονάδες. Χρωματικός κώδικας συμπλόκου: Zn ^{II} = κίτρινο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι. Τα άτομα H παραλείπονται για λόγους ευκρίνειας.	77
Εικόνα 52	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος (L ⁶) ²⁻ στο σύμπλοκο 6 .	78
Εικόνα 53	Η κρυσταλλική διευθέτηση της ένωσης 6 στο επίπεδο <i>ab</i> , με διαφορετικό χρώμα για κάθε στρώμα για λόγους ευκρίνειας.	78
Εικόνα 54	α) Η κρυσταλλική δομή της ένωσης 7 κατά τον άξονα <i>c</i> , και β) η εκτεταμένη μορφή του πολυμερούς.	79
Εικόνα 55	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος (L ⁷) ²⁻ στο σύμπλοκο 7 .	80
Εικόνα 56	Αναπαράσταση του κενού χώρου των καναλιών (κόκκινο χρώμα) του 3D πολυμερούς ένταξης 7 .	80
Εικόνα 57	(α) Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης 8 , και (β) η αναπαράσταση της αλυσίδας του μονοδιάστατου πολυμερούς. Χρωματικός κώδικας: Cd ^{II} = μπλε, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.	81
Εικόνα 58	Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος (L ⁸) ²⁻ στο σύμπλοκο 8 .	81
Εικόνα 59	Η κρυσταλλική διευθέτηση των αλυσίδων της ένωσης 8 α) στο επίπεδο <i>ab</i> , και β) στο επίπεδο <i>ac</i> .	82
Εικόνα 60	Η μοριακή μονάδα του συμπλόκου 9 . Χρωματικός κώδικας: Cd ^{II} = μπλε, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.	83
Εικόνα 61	Ο τρόπος ένταξης του υποκαταστάτη (L ⁵) ²⁻ στην ένωση 9 .	83
Εικόνα 62	Η διευθέτηση δύο γειτονικών φύλλων του 2D πολυμερούς 9 (α) κατά τον άξονα <i>b</i> , και (β) στο επίπεδο <i>ac</i> .	83
Εικόνα 63	Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης 10 . Χρωματικός κώδικας: Cd ^{II} = μπλε, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.	84
Εικόνα 64	Ο τρόπος γεφύρωσης του Cd ^{II} με γειτονικά μεταλλικά κέντρα στην	85

	κρυσταλλική διευθέτηση του πολυμερούς ένταξης του συμπλόκου 10 .	
Εικόνα 65	Ο τρόπος ένταξης του υποκαταστάτη $(L^9)^{2-}$ στην ένωση 10 .	85
Εικόνα 66	Η διευθέτηση των αλυσίδων του μονοδιάστατου (1D) πολυμερούς 10 στο κρυσταλλικό πλέγμα. Χρωματικός κώδικας: Cd ^{II} = μπες, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι.	86
Εικόνα 67	Φάσμα απορρόφησης <i>UV-Vis</i> των ενώσεων 6 (complex 1) και 7 (complex 2).	87
Εικόνα 68	Κανονικοποιημένο φάσμα φθορισμού των ενώσεων 6 (complex 1) και 7 (complex 2) σε διάλυμα, το οποίο λήφθηκε στα 229, 273 και 325 nm.	88
Εικόνα 69	Κανονικοποιημένο φάσμα φθορισμού στερεάς κατάστασης των συμπλοκών ενώσεων 6 (complex 1) και 7 (complex 2), το οποίο λήφθηκε σε $\lambda_{exc} = 317$ nm.	89
Εικόνα 70	Η απόσβεση του φθορισμού στερεάς κατάστασης των συμπλόκων 6 (κύκλοι) και 7 (τρίγωνα, με διέγερση υπό παλμικό ps λέιζερ διόδου (375 nm)). Οι συνεχείς γραμμές απεικονίζουν την προσαρμογή των δεδομένων (βλ. κείμενο).	90

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σελ.

Πίνακας 1	Τα σύμπλοκα του ψευδαργύρου και του καδμίου τα οποία απομονώθηκαν και μελετήθηκαν κατά την διάρκεια της παρούσας Εργασίας.	93
Πίνακας 2	Δομική σύγκριση των επαναλαμβανόμενων μονοπυρηνικών δομικών μονάδων των πολυμερών συμπλόκων του ψευδαργύρου 4 και 6 με δύο μονοπυρηνικά σύμπλοκα, τα οποία βρίσκονται στο ενεργό κέντρο της καρβονικής ανυδράσης και της καρβοξυπεπτιδάσης A.	94
Πίνακας 3	Δομική σύγκριση του διπυρηνικού συμπλόκου $[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (1) με τις διπυρηνικές δομικές μονάδες που βρίσκονται στο ενεργό κέντρα των μεταλλο-β-λακταμάσεων της B1 υποκατηγορίας και της αμινοπεπτιδάσης του <i>Aeromonas Proteolytica</i> .	95
Πίνακας 4	Οι θεωρητικοί υπολογισμοί οι οποίοι πραγματοποιήθηκαν για τον διαθέσιμο κενό όγκο ανά μοναδιαία κυψελίδα για τα σύμπλοκα 2 , 4 , 5 και 7 .	96

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AA	Αμινοξέα
AAP	Αμινοπεπτιδάση του <i>Aeromonas Proteolytica</i>
ADH	Αλκοολική δεϋδρογονάση
ALP	Αλκαλική Φωσφατάση
Br-SalH	5-βρωμο-σαλικυλική αλδεϋδη
CA	Καρβονική Ανυδράση
CPA	Καρβοξυπεπτιδάση A
Cys	Κυστεΐνη
E.K	Ενεργό κέντρο
Glu	Γλουταμινικό οξύ
Gly	Γλυκίνη
(h,k,l)	Δείκτες Miller
His	Ιστιδίνη
mAla	2-μεθυλαλανίνη
MBL	Μεταλλο-β-λακταμάση
NAD ⁺	Νικοτιναμίδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
NADP ⁺	Φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης
2-OH-NaphthH	2-υδροξυ-ναφθαλδεϋδη
NEt ₃	Τριαιθυλαμίνη
PSII	Φωτοσύστημα II
PXRD	Powder X-Ray Diffraction
SalH	Σαλικυλική Αλδεϋδη
Ser	Σερίνη
SOD	Δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου

Περίληψη

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός σύμπλοκων ενώσεων του ψευδαργύρου με υποκαταστάτες οι οποίοι παρουσιάζουν βιολογικό και βιοανόργανο ενδιαφέρον, με απώτερο σκοπό τη σύνθεση δομικών ανάλογων ενεργών κέντρων ενζύμων ψευδαργύρου. Για την πραγματοποίηση του στόχου αυτού η συνθετική προσέγγιση βασίστηκε στη διερεύνηση του τριαδικού συνθετικού συστήματος $Zn^{II}/AA/αλδεϋδες$ (AA: Αμινοξέα, αλδεϋδες : salH, Br-SalH, 2-OH-naphthH). Η χρήση των αλδεϋδικών υποκαταστατών έγινε εξαιτίας της ικανότητάς τους να σχηματίζουν κατάλληλες βάσεις-*Schiff* παρουσία των αμινοξέων ώστε: 1) να οδηγούν σε σχηματισμό σταθερών χηλικών δακτυλίων γύρω από τα μεταλλικά ιόντα, και 2) να παρουσιάζουν γεφυρωτική ικανότητα. Από τη διεξοδική διερεύνηση του παραπάνω συνθετικού συστήματος καταφέραμε να απομονώσουμε το διπυρηνικό σύμπλοκο $[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (**1**), το πολυμερές μιας διάστασης (1D) $\{[Zn_3(L^3)_3(MeOH)_3] \cdot 2MeOH\}_n$ (**3**·2MeOH), δύο πολυμερή δύο διαστάσεων (2D) $\{[Zn_3(L^2)_3] \cdot 4MeOH\}_n$ (**2**·4MeOH) και $[Zn(L^6)]_n$ (**6**) και τέλος, τρία πολυμερή τριών διαστάσεων (3D), $[Zn(L^4)]_n$ (**4**), $\{[Zn(L^5)] \cdot MeOH\}_n$ (**5**·MeOH) και $[Zn(L^7)]_n$ (**7**). Εν συνεχεία, για λόγους καθαρού ανόργανου ενδιαφέροντος, στραφήκαμε στη χρήση του 4d μεταλλικού κέντρου Cd(II), για να διερευνήσουμε την πιθανή σύνθεση δομικών ανάλογων καδμίου. Από την αλλαγή αυτή, απομονώσαμε άλλα τρία πολυμερή ένταξης, τα 1D $[Cd(L^8)(MeOH)]_n$ (**8**) και $[Cd(L^9)(MeOH)]_n$ (**10**) και το 2D $[Cd(L^5)]_n$ (**9**).

Τέλος, μελετήθηκαν οι οπτικές ιδιότητες των ενώσεων $[Zn(L^6)]_n$ (**6**) και $[Zn(L^7)]_n$ (**7**), με τις δύο αυτές ενώσεις να εμφανίζουν ισχυρή εκπομπή στα ~435 nm ($\lambda_{exc} = 317$ nm).

Λέξεις Κλειδιά Ανόργανη βιολογική χημεία, Βιοανόργανη χημεία, Σύμπλοκα Ψευδαργύρου, Σύμπλοκα Καδμίου, Υποκαταστάτες βάσεις-*Schiff*, Φθορισμός.

Abstract

The main objective of this MSc was the synthesis and full characterization of new Zn(II) complexes upon employment of ligands that would present biological and/or bioinorganic interest, aiming to the isolation of structural analogues of the active sites of various Zn-containing metalloenzymes. Therefore, we fully investigated the triad synthetic system of Zn^{II}/AA/aldehydes (AA: Amino acids, aldehydes: salH, Br-SalH, 2-OH-naphtH). The use of the aldehyde ligands was due to their ability to form *Schiff*-base ligands in the presence of amino acids, in order to: 1) form suitable and stable chelate rings around the metallic centres and 2) display bridging ability. From the above mentioned reaction scheme, we were able to isolate the dinuclear complex $[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2(\text{MeOH})_2]$ (**1**), the 1D coordination polymer $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_3(\text{MeOH})_3] \cdot 2\text{MeOH}\}_n$ (**3**·2MeOH), two 2D coordination polymers, $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_3] \cdot 4\text{MeOH}\}_n$ (**2**·4MeOH) and $[\text{Zn}(\text{L}^6)]_n$ (**6**), and three 3D polymers, $[\text{Zn}(\text{L}^4)]_n$ (**4**), $\{[\text{Zn}(\text{L}^5)] \cdot \text{MeOH}\}_n$ (**5**·MeOH) and $[\text{Zn}(\text{L}^7)]_n$ (**7**). Finally, due to purely inorganic interest/curiosity, we explored the same reaction system upon employment of the heavier Cd(II) metal atom, in order to investigate possible structural analogues, and we were able to isolate two 1D-chains, $[\text{Cd}(\text{L}^8)(\text{MeOH})]_n$ (**8**) and $[\text{Cd}(\text{L}^9)(\text{MeOH})]_n$ (**10**), and the 2D polymer $[\text{Cd}(\text{L}^5)]_n$ (**9**).

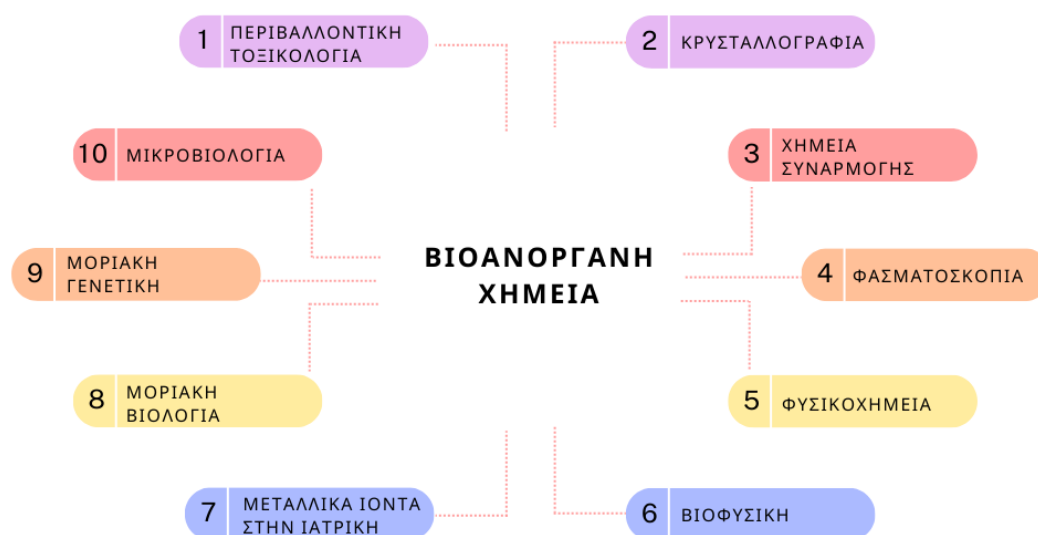
Furthermore, we studied the optical properties of compounds **6** and **7**, with both of them displaying strong emission at ~435 nm ($\lambda_{\text{exc}} = 317$ nm), in solution- and solid- state.

Keywords: Inorganic biological chemistry, Bioinorganic chemistry, Zinc complexes, Cadmium complexes, *Schiff*-base ligands, Photoluminescence.

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. Εισαγωγή στη Βιοανόργανη Χημεία

Ο όρος “Βιοανόργανη” είναι σύνθετος καθώς αποτελείται από δύο λέξεις, οι οποίες θα έλεγε κάποιος ότι είναι εξ’ ορισμού αντιδιαμετρικές. Το πρώτο συνθετικό “βιο-” σημαίνει ζωή, ενώ η λέξη α “ανόργανη” θεωρούταν για πάρα πολλά χρόνια συνυφασμένη με την επιστήμη της νεκρής ύλης. Αυτόν ακριβώς τον ισχυρισμό όμως κατάφεραν να διαψεύσουν χρόνιες επιστημονικές μελέτες, οι οποίες έφεραν την άνθηση του πολυσύνθετου αυτού πεδίου^[1]. Ο τομέας της ανόργανης βιολογικής χημείας, όπως αλλιώς ονομάζεται ο τομέας της βιοανόργανης χημείας, είναι πολυδιάστατος και περικλείει πολλά επιστημονικά πεδία όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1. Η βιοανόργανη χημεία προσπαθεί να συσχετίσει τη βιολογική δράση ενός ανόργανου συστήματος, με βάση τις δομικές, ηλεκτρονιακές και χημικές του ιδιότητες. Η σπουδαιότητα των μετάλλων στη βιολογία, το περιβάλλον και την ιατρική έχει γίνει ιδιαίτερα εμφανής τον τελευταίο περίπου μισό αιώνα. Στο γεγονός αυτό συνέβαλε φυσικά η ανάπτυξη νέων συνθετικών μονοπατιών, καθώς επίσης και η ανακάλυψη/βελτιστοποίηση φυσικοχημικών τεχνικών ανάλυσης, όπως η επίλυση κρυσταλλικών δομών μέσω της περίθλασης ακτίνων-Χ.

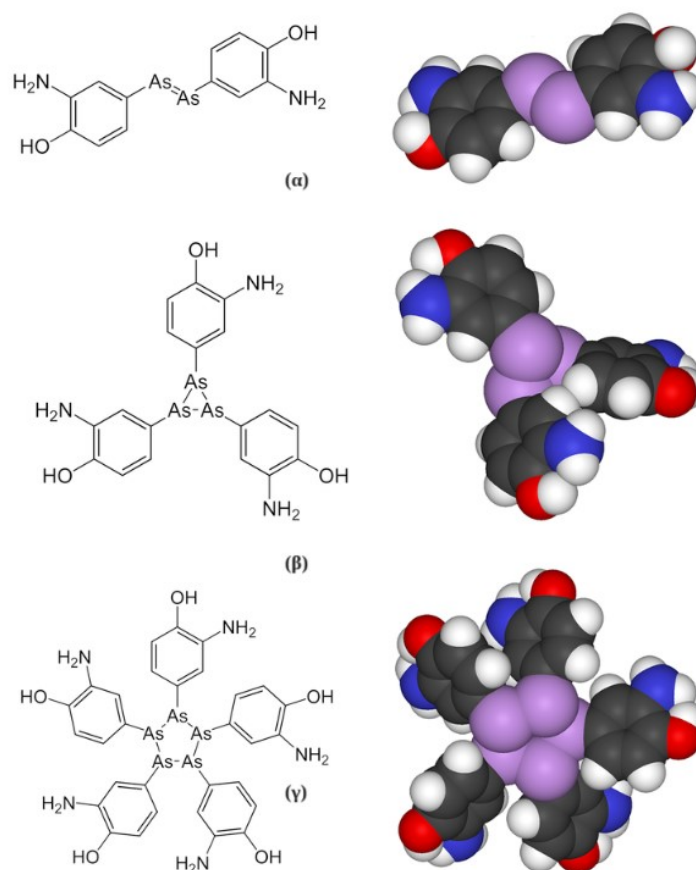


Εικόνα 1. Η συνάφεια της Βιοανόργανης Χημείας με διάφορα επιστημονικά πεδία.

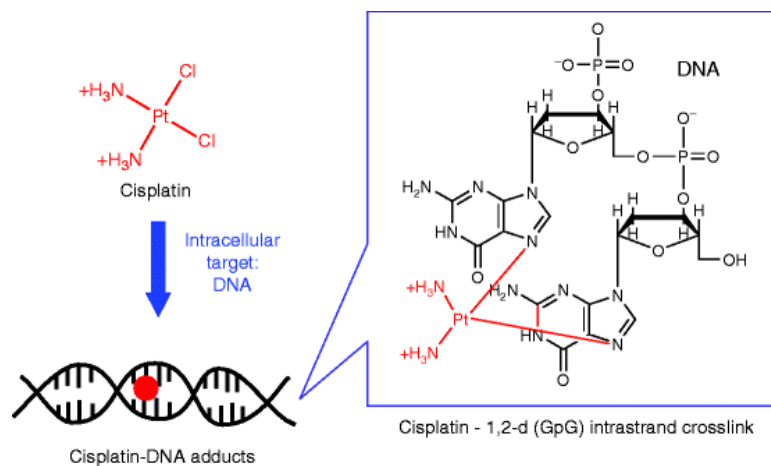
A.1 Ιστορική Αναδρομή- Ο όρος ‘βιοανόργανη’

Ο κλάδος της βιοανόργανης χημείας βρίσκει τις ρίζες του πολλά χρόνια πίσω. Στην αρχαιότητα, σε περιοχές όπως η Ινδία, η Κίνα, η Ελλάδα και η Αίγυπτος, οι λαοί είχαν αναγνωρίσει από πολύ νωρίς τις φαρμακευτικές ιδιότητες που έχουν διάφορες μεταλλικές ενώσεις, όπως ο θειικός χαλκός ο οποίος χρησιμοποιούταν ως μέθοδος αποστείρωσης). Παρόλα αυτά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η βιοανόργανη χημεία αναπτύχθηκε

ραγδαία από τα μέσα – τέλη του 20ου αιώνα. Μία μεγάλη συνεισφορά για να επιτευχθεί αυτό, ήταν εκείνη του Paul Erlich ^[2], ο οποίος το 1907 συνέθεσε για πρώτη φορά το *salvarsan*, μία οργανομεταλλική ένωση με Αρσενικό, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία για την σύφιλη. Ακόμη μεγαλύτερη ώθηση στην ανάπτυξη του κλάδου ήταν το ότι προσδιορίστηκε η δομή πρωτεϊνών και ενζύμων τα οποία περιέχουν μέταλλα στο ενεργό τους κέντρο καθώς και η επαναστατική ανακάλυψη της *cisplatin* ως αντικαρκινικό φάρμακο, το 1945 (η άδεια για ιατρική χρήση δόθηκε το 1978.)



Εικόνα 2. α) Η παραδοσιακή μοριακή μορφή του *salvarsan*, β) η δομή του τριμερούς και γ) η δομή από το πενταμερές σύμφωνα με φασματοσκοπική ανάλυση μάζας



Εικόνα 3. Ο μηχανισμός δράσης της αντικαρκινικής ένωσης *cisplatin* με το DNA.

Σύμφωνα με τους S. J. Lippard και J. M. Berg ^[3], ο κλάδος της Βιοανόργανης Χημείας έχει δύο κύρια σημεία ως βασικές αρχές. Το πρώτο είναι η εις βάθος μελέτη της θέσης που κατέχουν τα φυσικά προερχόμενα ανόργανα στοιχεία στον κλάδο της βιολογίας, και το δεύτερο είναι η εισαγωγή των μετάλλων μέσα σε βιολογικά συστήματα ως ανιχνευτές και φάρμακα. Επιπρόσθετα, ένας περιφερειακός κλάδος, τον οποίο καλύπτει η Βιοανόργανη Χημεία είναι η διερεύνηση της τοξικότητας των ανόργανων ειδών στη διατροφή και το κατά πόσο ο βαθμός τοξικότητας τους είναι ικανός να μετριάσει είτε μέσω φυσικών διεργασιών, είτε μέσω ανθρώπινης παρέμβασης. Παρόλο αυτά, δεν είναι δυνατό να οριοθετήσουμε μέχρι και σήμερα ακόμα τον κλάδο της Βιοανόργανης Χημείας, διότι εξελίσσεται και μεταλλάσσεται συνεχώς, με νέες πιθανές εφαρμογές και πεδία μελέτης. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται τα κύρια μεταλλικά στοιχεία τα οποία απασχολούν τη βιοανόργανη χημεία.

Πλέον, δεν είναι δυνατή η ξεκάθαρη διάκριση μεταξύ οργανικής και ανόργανης χημείας όταν αναφερόμαστε στη μελέτη της χημείας διεργασιών βιολογικών συστημάτων. Μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί περίπου 25 στοιχεία τα οποία κατατάσσονται ως αναγκαία για τα θερμόαιμα ζώα ^[4]. Συγκεκριμένα, όπως είναι ευρέως γνωστό, το 99.9% ενός ανθρώπινου οργανισμού απαρτίζεται συνολικά από 11 μόνο στοιχεία, με το ~99% να αποτελείται από H, O, C, N, καθώς από αυτά αποτελούνται όλες οι δομικές μονάδες των βιομορίων (αμινοξέα, πρωτεΐνες, λιπίδια κλπ.). Για το λόγο αυτό, τα τέσσερα στοιχεία που προαναφέρθηκαν υπάρχουν σε μεγάλη αφθονία. Άλλα αμέταλλα στοιχεία τα οποία συμμετέχουν σε βιολογικές διεργασίες είναι τα P, Cl, F, S, Si, Se και I. Ωστόσο, εκτός των αμετάλλων, υπάρχουν και μεταλλικά στοιχεία όπως είναι τα Na, K, Mg, Ca τα οποία βρίσκονται επίσης σε σχετικά μεγάλες ποσότητες, απουσία των οποίων δεν μπορεί να υπάρξει ζωή.

PERIODIC TABLE OF THE ELEMENTS

I		II		d-block transition elements										III		IV	
3 Li Lithium Alkali Metal	4 Be Beryllium Alkaline Earth Metal	Key: Atomic Number Symbol Name Chemical Group Block										5 B Boron Metalloid	6 C Carbon Nonmetal				
11 Na Sodium Alkali Metal	12 Mg Magnesium Alkaline Earth Metal											13 Al Aluminum Post-Transition Metal	14 Si Silicon Metalloid				
19 K Potassium Alkali Metal	20 Ca Calcium Alkaline Earth Metal	21 Sc Scandium Transition Metal	22 Ti Titanium Transition Metal	23 V Vanadium Transition Metal	24 Cr Chromium Transition Metal	25 Mn Manganese Transition Metal	26 Fe Iron Transition Metal	27 Co Cobalt Transition Metal	28 Ni Nickel Transition Metal	29 Cu Copper Transition Metal	30 Zn Zinc Transition Metal	31 Ga Gallium Post-Transition Metal	32 Ge Germanium Metalloid				
37 Rb Rubidium Alkali Metal	38 Sr Strontium Alkaline Earth Metal	39 Y Yttrium Transition Metal	40 Zr Zirconium Transition Metal	41 Nb Niobium Transition Metal	42 Mo Molybdenum Transition Metal	43 Tc Technetium Transition Metal	44 Ru Ruthenium Transition Metal	45 Rh Rhodium Transition Metal	46 Pd Palladium Transition Metal	47 Ag Silver Transition Metal	48 Cd Cadmium Transition Metal	49 In Indium Post-Transition Metal	50 Sn Tin Post-Transition Metal				
55 Cs Cesium Alkali Metal	56 Ba Barium Alkaline Earth Metal	72 Hf Hafnium Transition Metal	73 Ta Tantalum Transition Metal	74 W Tungsten Transition Metal	75 Re Rhenium Transition Metal	76 Os Osmium Transition Metal	77 Ir Iridium Transition Metal	78 Pt Platinum Transition Metal	79 Au Gold Transition Metal	80 Hg Mercury Transition Metal	81 Tl Thallium Post-Transition Metal	82 Pb Lead Post-Transition Metal					
87 Fr Francium Alkali Metal	88 Ra Radium Alkaline Earth Metal	104 Rf Rutherfordium Transition Metal	105 Db Dubnium Transition Metal	106 Sg Seaborgium Transition Metal	107 Bh Bohrium Transition Metal	108 Hs Hassium Transition Metal	109 Mt Meitnerium Transition Metal	110 Ds Darmstadtium Transition Metal	111 Rg Roentgenium Transition Metal	112 Cn Copernicium Transition Metal	113 Nh Nihonium Post-Transition Metal	114 Fl Flerovium Post-Transition Metal					

Εικόνα 4. Τα πιο σημαντικά μέταλλα στον τομέα της βιοανόργανης χημείας. Τα στοιχεία τα οποία απαντώνται σε φυσικά συστήματα απεικονίζονται με πορτοκαλί χρώμα. Τα στοιχεία που απεικονίζονται με γκρι χρώμα χρησιμοποιούνται ως ανιχνευτές, καθώς και σε μεταλλοφάρμακα.

Αυτά τα στοιχεία καλούνται συμμετέχοντα ποσοτικά και ρυθμίζουν πολλές λειτουργίες των οργανισμών, όπως είναι ο έλεγχος της ώσμωσης και τη δράση των νεύρων. Όμως, εκτός από τα στοιχεία αυτά, υπάρχουν και άλλα όπως τα Co, Cu, Fe, Cr, Sn, V, Ni και Zn, τα οποία απαντώνται σε πολύ μικρές ποσότητες στους οργανισμούς, καθώς οι απαιτήσεις της πρόσληψης τους είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με τα υπόλοιπα, και καλούνται “ιχνοστοιχεία”. Έλλειψη ενός ή περισσότερων ιχνοστοιχείων στον οργανισμό μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρές παθήσεις, και να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο του οργανισμού. Επομένως, γίνεται αντιληπτό, ότι η φύση επέλεξε για τη δημιουργία ζωντανών βιολογικών οργανισμών στοιχεία και από τους δύο κόσμους της χημείας, της οργανικής και της ανόργανης, τα οποία αν και βρίσκονται σε πολύ διαφορετικές συγκεντρώσεις είναι εξίσου σημαντικά.

A.2 Τα σημαντικότερα στοιχεία των ζωντανών οργανισμών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω γνωρίζουμε ότι 25 είναι τα στοιχεία τα οποία κυριαρχούν στους ζώντες οργανισμούς. Καθένα από αυτά τα στοιχεία έχει τη δική του ξεχωριστή συνεισφορά και ρόλο στον κλάδο της βιολογίας, και παρακάτω, παρουσιάζεται συνοπτικά ο βιολογικός ρόλος τον οποίο διαδραματίζει καθένα από αυτά

H: συμμετέχει σε πληθώρα ενώσεων μέσω σχηματισμού ομοιοπολικού δεσμού με σημαντικά αμέταλλα στοιχεία, όπως ο άνθρακας και το άζωτο, και μπορεί να μεταφέρεται ως H^+ , H^- ή H^0 .

K: υπεύθυνο μαζί με Na^+ και Cl^- για τη δημιουργία δυναμικού ηρεμίας των μεμβρανών όλων των κυττάρων. Συμμετοχή στη μεταγωγή σήματος και διέγερσης κυττάρων .

Na: απαραίτητο για τη ρύθμιση της ωσμωτικής πίεσης και μαζί με το κάλιο συμμετέχει στη μεταφορά νευρικών ώσεων.

Mg: αποτελεί συστατικό των χλωροφυλλών

C: αποτελεί συστατικό όλων των οργανικών ενώσεων (βιομορίων) και του CO_2

Ca: λειτουργεί ως δευτερογενές αγγελιοφόρος σε σηματοδοτικά μονοπάτια στο εσωτερικό του κυττάρου. Επίσης, συμβάλει στην ενεργοποίηση πολλών πρωτεασών και μυών. Επιπλέον, είναι βασικό δομικό στοιχείο των οστών.

O: συστατικό όλων των οργανικών και πάμπολλων ανόργανων μορίων

N: βασικό συστατικό αμινοξέων και άλλων βιομορίων. **S :** περιέχεται σε ορισμένα βασικά αμινοξέα διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση κυστεϊνικών καταλοίπων με πρωτεΐνες. Επίσης, συμμετέχει στις πρωτεΐνες Fe-S.

P: εμπλέκεται σε διαδικασίες μεταφοράς και αποθήκευσης ενέργειας υπό τη μορφή ATP /ADP. Επιπρόσθετα, συνδέει τα δεοξυριβονουκλεοτίδια και τα ριβονουκλεοτίδια με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς σχηματίζοντας τις αλυσίδες DNA και RNA αντίστοιχα.

Fe: Οι βασικές του βιολογικές λειτουργίες είναι η αποθήκευση και μεταφορά οξυγόνου (αιμοσφαιρίνη/μυοσφαιρίνη) ,η μεταφορά ηλεκτρονίων (κυτοχρώματα, αναπνευστική αλυσίδα) και η καταλυτική του δράση για την οξυγόνωση και υδροξυλίωση υποστρωμάτων (μεταλλοπρωτεϊνάσες, υπεροξειδάσες, καταλάσες, ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση).

Cl: συμμετέχει ως ανιόν στην πλασματική μεμβράνη του κυττάρου, ώστε να εξουδετερώνει το θετικό φορτίο που προέρχεται κυρίως από τα κατιόντα του καλίου. Μια σοβαρή ασθένεια η οποία συνδέεται με τη δυσλειτουργία στα κανάλια του χλωρίου είναι η κυστική ίνωση.

F: παρουσιάζει τρεις βασικές λειτουργίες: 1) πρόσδεση σε μεταλλικά κατιόντα (πχ. Zn^{2+} , Mn^{2+}) τα οποία βρίσκονται στο ενεργό κέντρο διαφόρων ενζύμων, 2) συντελεί στην αποτελεσματικότερη απορρόφηση ασβεστίου στα οστά, και 3) εμφανίζει αντι-τερηδογονόνο δράση στα δόντια.

Si: αποτελεί κύριο δομικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των διατόμων (κατηγορία φυτοπλαγκτόν)

B: υπεύθυνο για την προέλευση και την εξέλιξη της ζωής κάποιων βακτηρίων, φυτών, μυκήτων και φυκών.

I: αποτελεί ιδιαίτερης σημασίας στοιχείο, καθώς είναι υπεύθυνο για την ρύθμιση της μεταβολικής διαδικασίας των θηλαστικών. Ο μεταβολισμός ρυθμίζεται μέσω δύο ορμονών που εκκρίνει ο θυρεοειδής, της T3 (τριωδοθυρονίνη) και της T4 (θυροξίνη).

Co: λειτουργεί ως συμπαράγοντας για τη βιταμίνη B12

Cu: διαδραματίζει αντίστοιχο ρόλο με αυτόν του σιδήρου στην αιμοσφαιρίνη για μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου σε αρθρώποδα και μαλάκια μέσω της αιμοκυανίνης. Επίσης, απαντάται σε συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων (μπλε πρωτεΐνες χαλκού), καθώς και σε πρωτεΐνες μεταφοράς χαλκού (σερουλοπλασμίνη).

Mn: αποτελεί απαραίτητο ιχνοστοιχείο ενός οργανισμού. Εξαιτίας του μεγάλου φάσματος των οξειδωτικών καταστάσεων που μπορεί να υιοθετήσει, συμμετέχει σε διάφορες βιολογικές διεργασίες. Βρίσκεται στο ενεργό κέντρο διαφόρων ενζύμων (SOD, γλυκοζυλο-τρανσφεράση, φωσφατάση), ενώ επιπλέον παρουσιάζει φωτο-οξειδοαναγωγική δράση στο PSII (μετατροπή H_2O σε O_2)

Zn: δράση ως οξύ κατά Lewis, καθώς βρίσκεται στο ενεργό κέντρο διαφόρων μεταλλοενζύμων. Κάποια από τα σπουδαιότερα ένζυμα τα οποία περιλαμβάνουν ψευδάργυρο είναι οι καρβοξυπεπτιδάσες και οι αλκοολικές δεϋδρογονάσες.

Ni: απαντάται στο ενεργό κέντρο μεταλλοενζύμων, όπως είναι η ουρεάση και κάποιες υδρογονάσες.

V: Τα κατιόντα βαναδίου βρίσκονται στον Ε.Κ διαφόρων ενζύμων ενός οργανισμού (αλογονοϋπεροξειδάσες, νιτρογενάσες).

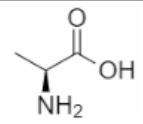
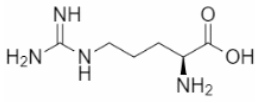
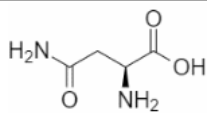
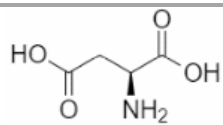
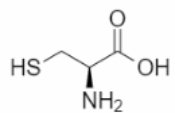
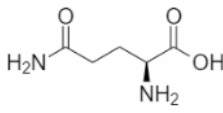
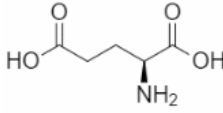
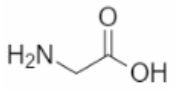
Cr: Το χρώμιο είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση των λιπιδίων και υδατανθράκων. Διεγείρει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εγκεφαλική λειτουργία και άλλες διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού.

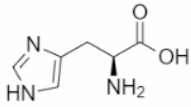
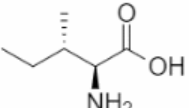
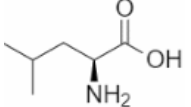
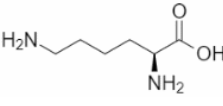
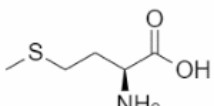
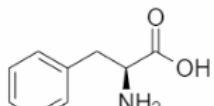
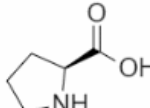
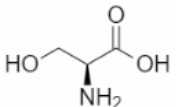
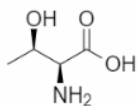
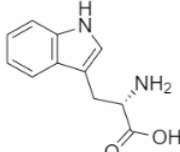
Se: Εμπεριέχεται στο ένζυμο Grx (Υπεροξειδάση Γλουταθειόνης), το οποίο έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση

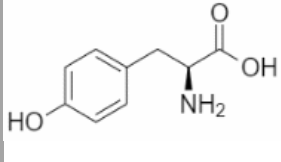
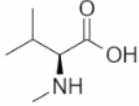
Μο: Είναι απαραίτητο για ένα μεγάλο αριθμό ενζύμων (π.χ. νιτρογενάσες, ξανθινοξειδάσες)

A.3 Αμινοξέα

Τα αμινοξέα αποτελούν τις δομικές μονάδες των πρωτεϊνών. Μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί είκοσι αμινοξέα τα οποία υπάρχουν στους βιολογικούς οργανισμούς, τα οποία παρουσιάζονται στην παρακάτω Εικόνα 5.

ΑΜΙΝΟΞΕΑ	ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΔΟΜΗ
Αλανίνη	Ala	$C_3H_7NO_2$	
Αργινίνη	Arg	$C_6H_{14}N_4O_2$	
Ασπαραγίνη	Asn	$C_4H_8N_2O_3$	
Ασπαραγινικό οξύ	Asp	$C_4H_7NO_4$	
Κυστεΐνη	Cys	$C_3H_7NO_2S$	
Γλουταμίνη	Gln	$C_5H_{10}N_2O_3$	
Γλουταμινικό Οξύ	Glu	$C_5H_9NO_4$	
Γλυκίνη	Gly	$C_2H_5NO_2$	

Ιστιδίνη	His	$C_6H_9N_3O_2$	
Ισολευκίνη	Ile	$C_6H_{13}NO_2$	
Λευκίνη	Leu	$C_6H_{13}NO_2$	
Λυσίνη	Lys	$C_6H_{14}N_2O_2$	
Μεθειονίνη	Met	$C_5H_{11}NO_2S$	
Φαινυλαλανίνη	Phe	$C_9H_{11}NO_2$	
Προλίνη	Pro	$C_5H_9NO_2$	
Σερίνη	Ser	$C_3H_7NO_3$	
Θρεονίνη	Thr	$C_4H_9NO_3$	
Τρυπτοφάνη	Trp	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	

Τυροσίνη	Tyr	$C_9H_{11}NO_3$	
Βαλίνη	Val	$C_5H_{11}NO_2$	

Εικόνα 5. Τα είκοσι απαραίτητα αμινοξέα για τους βιολογικούς οργανισμούς

A.4 Μεταλλοπρωτεΐνες και Μεταλλοένζυμα

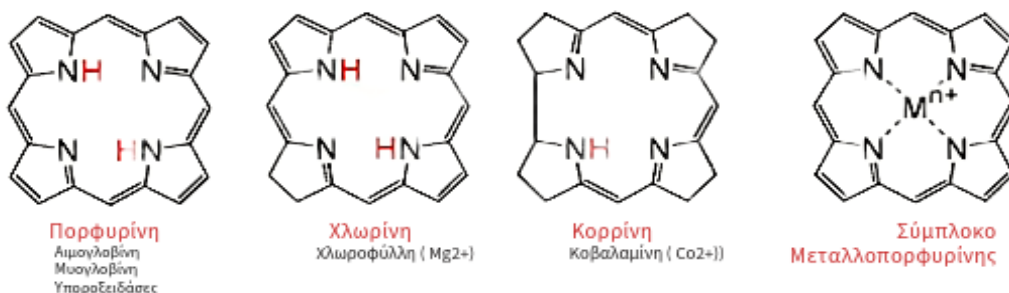
Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά μακρομόρια δομημένα από μονομερή των είκοσι βασικών αμινοξέων, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους μέσω αμιδικών δεσμών μεταξύ της α-καρβοξυλομάδας ενός αμινοξέος και της α-αμινομάδας του επόμενου. Η λειτουργία μιας πρωτεΐνης εξαρτάται αποκλειστικά και μόνο από την τριτοταγή της δομή. Οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι ομοιοπολικής φύσης, επίπεδοι, άκαμπτοι και λαμβάνουν κυρίως *trans*- διάταξη. Οι πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες βιολογικές διεργασίες των κυττάρων, όπως ενδεικτικά αναφέρουμε τη μεταφορά και αποθήκευση μορίων (πχ. O_2), τη διαβίβαση νευρικών ώσεων, τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, τη ρύθμιση της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης, τη μηχανική στήριξη και την καταλυτική δράση που εμφανίζουν ^[5]. Σε πολλές περιπτώσεις οι πρωτεΐνες για μπορέσουν να ενεργοποιηθούν και να επιτελέσουν σωστά την λειτουργία τους χρειάζονται ένα συμπάραγοντα, ο οποίος μπορεί να είναι κάποιο μεταλλικό κέντρο, ή κάποιο οργανικό μόριο. Τέλος, έχει υπολογιστεί ότι περίπου το $\frac{1}{3}$ του συνόλου των πρωτεϊνών² εμπεριέχει κάποιο μεταλλικό κέντρο, ώστε να μπορέσει να έχει ενεργό δράση στο βιοσύστημα το οποίο απαντάται ^[6]. Οι μεταλλοπρωτεΐνες, οι οποίες εμφανίζουν καταλυτική δράση ονομάζονται μεταλλοένζυμα.

A.5 Υποκαταστάτες σε φυσικά συστήματα

Όπως είδαμε αναλυτικά στην προηγούμενη ενότητα οι μεταλλοπρωτεΐνες διαδραματίζουν πολύ σπουδαίο ρόλο στα βιολογικά συστήματα. Είναι γνωστό ότι ο βιολογικός τους ρόλος συνδέεται άμεσα με τη δομή του ενεργού κέντρο όπου βρίσκεται το μεταλλοϊόν. Γνωρίζουμε ότι τα μεταλλοϊόντα στις σύμπλοκες ενώσεις δρουν ως οξέα κατά Lewis (δέκτες ηλεκτρονιακού ζεύγους), ενώ οι υποκαταστάτες ως βάσεις (δότες ηλεκτρονιακού ζεύγους). Ένας τυπικός δεσμός συναρμογής μετάλλου-υποκαταστάτη (M-L)

κυμαίνεται από 50 έως 150 kJ mol⁻¹ και είναι ασθενέστερος από έναν ομοιοπολικό δεσμό, π.χ. C-C, με ισχύ 346 kJ/mol. Το γεγονός αυτό, σε ένα βιολογικό σύστημα, προσδίδει στις μεταλλοπρωτεΐνες ιδιαίτερα μεγάλη ευκινησία στην πρόσδεση μικρών μορίων. Επίσης, απαντώνται και ακόμα ασθενέστεροι δεσμοί, όπως αλληλεπιδράσεις Van der Waals (<50 kJ/mol), και δεσμοί υδρογόνου (10-40 kJ/mol), οι οποίες διαδραματίζουν πολύ σπουδαίο ρόλο στην αναγνώριση του μορίου-στόχου.

Συχνά, στις μεταλλοπρωτεΐνες, τα μεταλλικά ιόντα δεσμεύονται μέσω δεσμών συναρμογής με τα άκρα των αμινοξέων. Από τα 20 κύρια αμινοξέα, σχετικά ένας μικρός αριθμός από αυτά έχει την ικανότητα να συναρμοστεί με τα μεταλλικά κέντρα. Πιο συχνά, ως υποκαταστάτες συναντώνται η θειολική ομάδα της κυστεΐνης, οι καρβοξυλομάδες της γλουταμίνης και του ασπαραγινικού οξέος, ο ιμιδαζολικός δακτύλιος της ιστιδίνης και ο φαινολικός δακτύλιος της τυροσίνης. Σπανιότερα, ως υποκαταστάτες έχουν βρεθεί το άτομο S της μεθειονίνης, η πλευρική NH₂ της λυσίνης, η ομάδα γουανιδίνης της αργινίνης και οι NH₂ ομάδες της ασπαραγίνης και της γλουταμίνης. Επίσης, τα μεταλλικά ιόντα μπορούν να δημιουργήσουν και δεσμούς ένταξης με τους πεπτιδικούς δεσμούς, μέσω ενός αποπρωτονιωμένου αζώτου ή μιας καρβοξυλομάδας, με το καρβόξυ- και το αμινο-τελικό άκρο μιας πρωτεΐνης. Επιπλέον, μία κατηγορία φυσικών υποκαταστατών στα βιολογικά συστήματα που δημιουργεί σταθερά σύμπλοκα είναι οι αιθέρες ‘στέμματα’. Θεωρούνται ως “σκληροί” υποκαταστάτες και αποτελούν ιδανικά μόρια για να εγκλωβίσουν στην εσωτερική κοιλότητά τους κάποιο ‘σκληρό’ μεταλλοϊόν (K⁺, Na⁺ κ.α.). Τέλος, είναι γνωστό ότι αρκετά μεταλλικά ιόντα είναι υδατοδιαλυτά σχηματίζοντας υδατοσύμπλοκα. Μερικά σημαντικά παραδείγματα πολυδοντικών υποκαταστατών σε μεταλλοπρωτεΐνες είναι οι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι κορινών και προρφυρίνων, που παρουσιάζονται στην Εικόνα 6. Είναι δύο κατηγορίες υποκαταστατών που απαρτίζονται από τέσσερις επίπεδους πυρήνες πυρρόλης. Τα άζωτα των πυρρολικών ενώσεων συναρμολάζονται με μεγάλη εκλεκτικότητα με διάφορα μεταλλικά κατιόντα όπως Fe²⁺, Co³⁺ και Mg²⁺.



Εικόνα 6. Γνωστοί πολυδοντικοί υποκαταστάτες μεταλλοπρωτεϊνών

Ο αριθμός ένταξης του μεταλλοϊόντος στα βιολογικά συστήματα κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 4-6, ενώ η γεωμετρία των μεταλλικών κέντρων μπορεί να είναι τριγωνική πυραμιδική, τετραεδρική, επίπεδη τετραγωνική, τριγωνική διπυραμιδική, τετραγωνική πυραμιδική ή οκταεδρική, ενώ συνήθως παρατηρείται κάποιου είδους παραμόρφωση σε δεσμούς και γωνίες μεταξύ των ατόμων.

A.6 Φασματοσκοπικές τεχνικές στη Βιοανόργανη Χημεία

Όπως είδαμε παραπάνω ένας από τους κύριους παράγοντες, ο οποίος συνέβαλε στη ραγδαία πρόοδο της ανόργανης βιολογικής χημείας ήταν η ανάπτυξη σύγχρονων μεθόδων απομόνωσης και περαιτέρω ανάλυσης των βιομορίων. Οι βιοφυσιολόγοι ήταν αυτοί που ουσιαστικά εδραίωσαν τον τομέα της βιοανόργανης χημείας² αναπτύσσοντας διάφορες τεχνικές όπως είναι η οπτική φασματοσκοπία, η φασματοσκοπία Mössbauer (κυρίως για ενώσεις οι οποίες περιέχουν Fe), η φασματοσκοπία ηλεκτρονικού παραμαγνητικού συντονισμού (EPR) και άλλες ανεπτυγμένες τεχνικές της όπως η ENDOR (electron nuclear double resonance), η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), εξελιγμένες τεχνικές της φασματοσκοπίας απορρόφησης ακτίνων X (XAS) όπως είναι η EXAFS, ο μαγνητικός κυκλικός διχρωσμός (MCD) και η φασματοσκοπία RAMAN. Αυτές οι τεχνικές σε συνδυασμό με προϋπάρχουσες (π.χ. κρυσταλλογραφία ακτίνων-X σε μονοκρυστάλλους και δείγματα σκόνης), αλλά και καινούριες μεθόδους μελέτης βιομορίων (π.χ PCR), έδωσαν απάντηση σε πάρα πολλά ερωτήματα σχετικά με το ρόλο των μετάλλων στα βιολογικά συστήματα, καθώς επιλύθηκαν ζητήματα που αφορούν τους τρόπους αλληλεπίδρασης των μετάλλων με τα βιομόρια.

A.7 Μεταλλοφάρμακα

Η ουσιαστική ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας με τη βιολογική ανόργανη χημεία πρωτοξεκίνησε τη δεκαετία του 1960, καθώς τότε διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η ύπαρξη μεταλλικών ιόντων σε πρωτεϊνικά μόρια, μέσω πρώιμων κρυσταλλογραφικών τεχνικών επίλυσης δομών ¹⁷¹.

Εν συνεχεία, έχοντας οι επιστήμονες κατανοήσει αρκετά για τον τεράστιο ρόλο που διαδραματίζουν τα μεταλλικά στοιχεία στους οργανισμούς, ξεκίνησαν να διερευνούν τη σχέση των μεταλλικών στοιχείων με τα διάφορα είδη ασθενειών. Σήμερα, η μελέτη της τοξικότητας των μετάλλων είναι ένα κομμάτι υψίστης σημασίας της βιοανόργανης χημείας.

Ως τοξικά χαρακτηρίζονται τα μέταλλα τα οποία εφόσον καταφέρουν να εισχωρήσουν στον οργανισμό μέσω κάποιας οδού (εισπνοής, κατάποσης, κλπ.), έχουν τη δυνατότητα να συναρμολογούνται με βιομόρια και να μεταβάλλουν αρνητικά τη δράση τους, ή και να την αναστείλουν εντελώς. Η πιο γνωστή κατηγορία τοξικών μετάλλων είναι αυτή των βαρέων μετάλλων, τα οποία είναι στοιχεία με μεγαλύτερη πυκνότητα από 6 g/cm^3 , με τα πιο επιβλαβή να είναι τα As, Pb, Cd, Hg και Cr. Το επιστημονικό ενδιαφέρον δεν έμεινε όμως μόνο στη μελέτη των βιολογικών συστημάτων και της τοξικότητας των μετάλλων, αλλά επεκτάθηκε και στη φαρμακευτική, μελετώντας τη χρήση ενώσεων-μεταλλοσυμπλόκων ως πιθανές φαρμακευτικές ουσίες, παρά το γεγονός ότι “παραδοσιακά” η φαρμακευτική αποτελούσε καθολικά τμήμα της οργανικής χημείας. Κομβικό σημείο, όπως προαναφέρθηκε, ήταν η ανακάλυψη της αντικαρκινικής δράσης του *cisplatin*. Σήμερα, τα μεταλλοφάρμακα κατηγοριοποιούνται αναλόγως της δράσης τους σε διαγνωστικά και θεραπευτικά μεταλλοφάρμακα. Οι κυριότερες υποκατηγορίες θεραπευτικών μεταλλοφαρμάκων είναι:

1. Αντικαρκινικά μεταλλοφάρμακα. Υπάρχουν τρεις υποκατηγορίες αντικαρκινικών μεταλλοφαρμάκων, οι οποίες είναι: α) τα χημειοθεραπευτικά μεταλλοφάρμακα, β) τα ραδιοφάρμακα, και γ) τα φωτοχημειοθεραπευτικά μεταλλοφάρμακα. Στην πρώτη κατηγορία, το παλαιότερο φάρμακο είναι το επίπεδο τετραγωνικό σύμπλοκο *cisplatin* ή *Platinol*, το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA τον Δεκέμβριο του 1978, και έκτοτε, το ίδιο καθώς και διάφορες παραλλαγές του, χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου. Εκτός από τα φάρμακα του λευκοχρύσου, αντικαρκινικής δράσης έχουν και κάποιες σύμπλοκες ενώσεις του γαλλίου και του ρουθηνίου. Στη δεύτερη κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων ανήκουν τα ραδιοφάρμακα τα οποία μέσω εκπομπής διαφόρων μορφών ραδιενέργειας χρησιμοποιούνται κυρίως στα τελευταία στάδια μεταστατικού καρκίνου, με κύριο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Τέλος, η τρίτη κατηγορία αντικαρκινικών μεταλλοφαρμάκων αναφέρεται σε αυτά τα οποία χρησιμοποιούνται κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία. Το πιο διαδεδομένο φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται ως φωτοευαισθητοποιητής ανήκει στην οικογένεια των φωτοπορφυρίνων (*Photofrin*).
2. Αντιμικροβιακά και παρασιτοκτόνα μεταλλοφάρμακα. Τα φάρμακα τα οποία στηρίζονται σε ενώσεις του As, ήταν από τα πρώτα στην κατηγορία των μεταλλοφαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνταν για αντιμικροβιακή και παρασιτοκτόνο δράση. Κάποια γνωστά παραδείγματα είναι το *salvarsan* για τη

θεραπεία της σύφιλης, και το *atoxyl* για τη θεραπεία της τρυπανοσωμιάσης. Ωστόσο σήμερα, λόγω της γνωστής τοξικότητας του αρσενικού, τα περισσότερα από αυτά έχουν αντικατασταθεί από λιγότερο βλαπτικά για την υγεία φάρμακα. Άλλες σύμπλοκες ενώσεις με καλή αντιμικροβιακή δράση έχουν ως βάση το Sb (κατά της λεισμανίασης) και το Bi (κατά του βακτηρίου *H. pylori*)

3. Αντι-αρθριτικά μεταλλοφάρμακα. Φάρμακα τα οποία βασίζονται σε ενώσεις του Au , συμπεριλαμβανομένου του ενέσιμου θειολικού πολυμερούς *aurothiomalate* καθώς επίσης και του τριαιθυλοφωσφινικού συμπλόκου *aurofin*, το οποίο χορηγείται δια του στόματος, κατέχουν ευρέως διαδεδομένη θέση ως θεραπευτικές ουσίες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επιπρόσθετα, πραγματοποιούνται μελέτες για τη διερεύνηση της δράσης σύμπλοκων ενώσεων του Mn, ως μιμητικά της υπεροξειδικής δισμουτάσης, για πιθανή θεραπεία της αρθρίτιδας και άλλων παθήσεων, όπως είναι ο μετεγχειρητικός ειλεός, λοιμώξεις και δερματοπάθειες.
4. Αντιδιαβητικά μεταλλοφάρμακα. Άλατα και ενώσεις συναρμογής του V(IV, V) έχουν δείξει ενδιαφέρουσες αντιδιαβητικές ιδιότητες όσον αφορά την αύξηση επιπέδων ινσουλίνης.
5. Αντικά μεταλλοφάρμακα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα μεταλλοφάρμακα κατά των ιών, ωστόσο υπάρχουν δυο ενώσεις οι οποίες έχουν περάσει τα πρώτα στάδια των κλινικών μελετών. Επιγραμματικά αναφέρουμε το CTC-96 (*doxovir*) το οποίο αποτελεί ένα σύμπλοκο του δισθενούς κοβαλτίου, και έχει περάσει επιτυχώς την φάση II των κλινικών δοκιμών για την καταπολέμηση του απλού επιχείλιου έρπη, και την φάση I των κλινικών δοκιμών για την θεραπεία δύο διαδεδομένων οφθαλμικών μολύνσεων.
6. Μεταλλοφάρμακα για τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) αποτελούν μια από τις βασικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Λόγω του περιορισμένου αριθμού διαγνωστικών, αλλά και θεραπευτικών μεθόδων η ερευνητική κοινότητα στράφηκε στην επιστήμη της νανοϊατρικής, μέσω 1) της ενσωμάτωσης νανοϋλικών σε βιοϋλικά τα οποία ήδη χρησιμοποιούνται σε συσκευές επιδιόρθωσης και μηχανικής υποστήριξης, 2) της ανάπτυξης νανοϋλικών τα οποία χορηγούνται ενέσιμα στο αίμα με σκοπό την αντιμετώπιση αγγειακών παθήσεων ή τη βελτίωση των διαγνωστικών απεικονιστικών μεθόδων. Κάποια χαρακτηριστικά υλικά τα οποία έχουν μελετηθεί κυρίως σε πειραματόζωα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα είναι νανοσωματίδια Au και CeO₂ για βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, νανοσωματίδια CuSO₄ για τη μείωση της αρτηριοσκλήρυνσης, και τέλος,

νανοσωματίδια FeO τα οποία παρουσίασαν θετική συνεισφορά σε μεθόδους ανίχνευσης αθηρωματικής πλάκας ^[8].

7. Βιταμίνες-Συμπληρώματα. Σήμερα η λήψη βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής είναι σχεδόν απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Κάποια βασικά μεταλλικά ιχνοστοιχεία τα οποία χορηγούνται συχνά σε συμπληρώματα είναι τα Fe, Zn, Cu και Se.
8. Ψυχοτρόπα μεταλλοφάρμακα. Το Li₂CO₃ χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της μανιοκατάθλιψης ^[9]. Η δράση του φαρμάκου είναι σταθεροποιητική (mood stabilizer) και ο πιθανός μηχανισμός δράσης του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της έκφρασης της GSK-3 (κινάσης της συνθάσης του γλυκογόνου), μιας πρωτεΐνης η οποία πιθανόν συνδέεται και με άλλες νευρολογικού τύπου ασθένειες. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η έλλειψη Zn στον άνθρωπο μπορεί να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης, και άλλων νευροψυχιατρικών παθήσεων, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η κατάλληλη ρύθμιση των επιπέδων Zn στον οργανισμό πιθανόν να επιφέρει βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς.

B. Ο Ψευδάργυρος

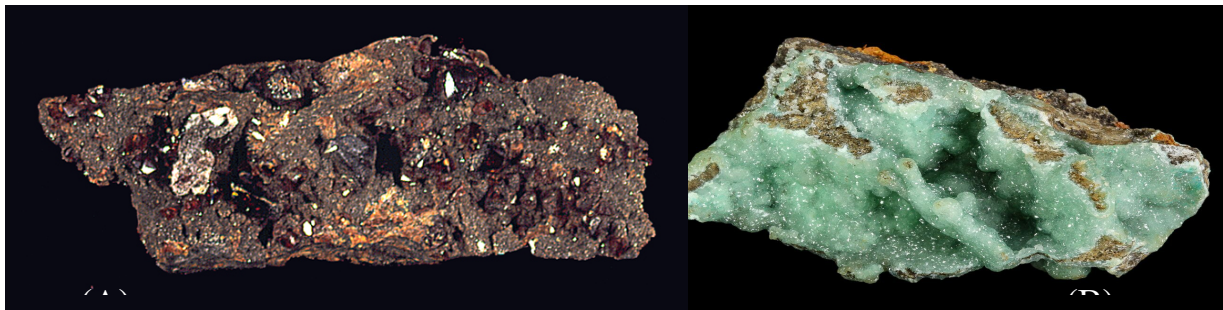
B.1 Εισαγωγή

Ο Zn είναι ένα μεταλλικό στοιχείο που βρίσκεται στην 4η περίοδο του Περιοδικού Πίνακα, μαζί με τα υπόλοιπα στοιχεία μετάπτωσης, και ανήκει στην ομάδα 12 μαζί με το Cd και τον Hg. Η ηλεκτρονιακή του διαμόρφωση είναι [Ar]3d¹⁰4s², ενώ ιστορικά εμφανίστηκε πολύ αργότερα εν σύγκριση με άλλα κοινά μέταλλα. Ο Zn είναι μεταλλικό στοιχείο με ιδιαίτερα πλούσια και ενδιαφέρουσα ιστορία. Η αγγλική ονομασία του είναι Zincum, από όπου προέρχεται και ο συμβολισμός του στοιχείου, και ονομάστηκε για πρώτη φορά από τον Paracelsus τον 16ο αιώνα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι αρχαίοι Έλληνες γνώριζαν την ύπαρξη του ψευδαργύρου και τον αποκαλούσαν ως “ψεύτικο ασήμι”, αλλά δεν είχαν κάποια μέθοδο για να τον παράγουν σε μεγάλες ποσότητες, ενώ οι Ρωμαίοι ήδη από το 200 π. Χ παρήγαγαν σημαντικές ποσότητες ορείχαλκου, το οποίο αποτελεί κράμα ψευδαργύρου και χαλκού. Παρόλα αυτά, ως ξεχωριστό μέταλλο στο δυτικό κόσμο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στην Αγγλία το 1546, ενώ το παλαιότερο σκεύος που έχει

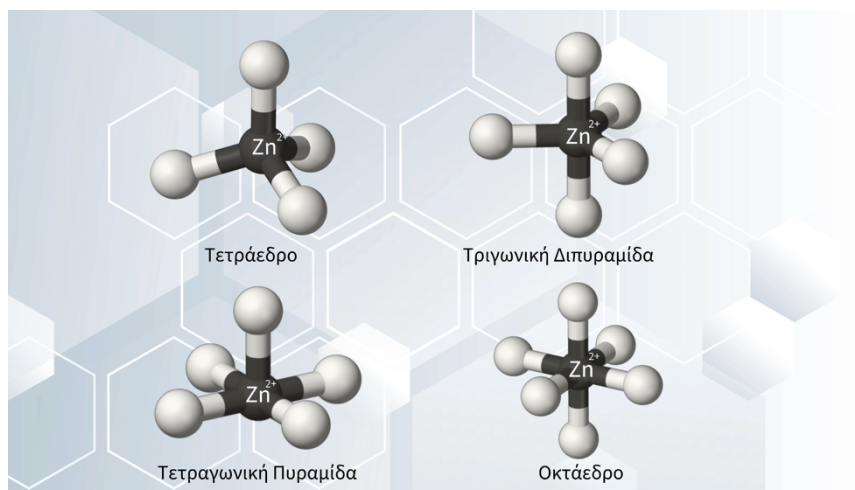
ανακαλυφθεί ήταν ένα κάτοπτρο ψευδαργύρου (~87% καθαρότητα) σε έναν προϊστορικό οικισμό του Dordosch στην Τρανσυλβανία ^[10].

Το χημικό στοιχείο έχει αργυρόλευκο χρώμα, ατομικό αριθμό 30 και ατομικό βάρος 65, 38g/mol. Η θερμοκρασία τήξης του είναι ίση με 419,58° C και η θερμοκρασία βρασμού του ίση με 907° C. Η μοναδική οξειδωτική του βαθμίδα είναι η +2, ενώ πιθανολογείται και η ύπαρξη της +1 οξειδωτικής βαθμίδας σε ελάχιστα οργανομεταλλικές ενώσεις με τύπο RZn₂R. Λόγω της πολύ υψηλής τιμής της τρίτης ενέργειας ιονισμού είναι πρακτικά αδύνατο να βρεθεί σε μεγαλύτερη οξειδωτική βαθμίδα από τη 2+. Επιπλέον, παρουσιάζει πέντε σταθερά ισότοπα, με το ραδιενεργό ⁶⁵Zn να έχει χρόνο ημιζωής 244.26 ημέρες. Αποτελεί το 23ο στοιχείο στη σειρά κατάταξης της φυσικής αφθονίας στο φλοιό της γης ^[11], ενώ καθώς οι ενώσεις του είναι άχρωμες και διαμαγνητικές είναι “αόρατος” στις περισσότερες φασματοσκοπικές μεθόδους. Τέλος, μέχρι πρόσφατα έχουν εντοπιστεί περίπου 55 διαφορετικά ορυκτά ψευδαργύρου με πιο σημαντικά να είναι ο σφαλερίτης (ZnS), ο σμιθσονίτης (ZnCO₃) και ο ερμιμορφίτης (Zn₄Si₂O₇(OH)₂H₂O) (Εικόνα 7).

Σήμερα, η σπουδαιότητα του ψευδαργύρου ως απαραίτητο στοιχείο της ζωής είναι αναμφισβήτητα αναγνωρισμένη. Όσον αφορά τον ανθρώπινο οργανισμό, ο ψευδάργυρος εντοπίζεται σε ιστούς, κόκκαλα, όργανα και κύτταρα. Επιτελεί σημαντικό αριθμό βιολογικών διεργασιών για τη ρύθμιση και τη σωστή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς είναι στοιχείο, το οποίο στις ενώσεις του έχει ιδιαίτερα ευνοϊκά χαρακτηριστικά. Κάποια από αυτά είναι η σταθερή του οξειδωτική κατάσταση, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, και το γεγονός ότι διαθέτει ποικίλες γεωμετρίες συναρμογής, καθώς λαμβάνει αριθμούς ένταξης οι οποίοι κυμαίνονται μεταξύ 4-6 (Εικόνα 8).



Εικόνα 7. (α) Σφαλερίτης, (β) Σμιθσονίτης



Εικόνα 8. Οι συνηθέστερες γεωμετρίες συναρμογής σύμπλοκων ενώσεων του Zn (II).

B.2 Σύμπλοκες ενώσεις του Zn(II)

Το ιόν Zn(II) χαρακτηρίζεται ως οξύ ενδιάμεσης σκληρότητας κατά Pearson ^[12]. Όπως αναφέρθηκε συνοπτικά παραπάνω, εξαιτίας της $3d^{10}$ ηλεκτρονιακής κατανομής του ιόντος η στερεοχημεία παραμένει ανεπηρέαστη από την ενέργεια σταθεροποίησης του πεδίου υποκαταστατών (LFSE) η οποία είναι μηδενική, και συνεπώς ο αριθμός συναρμογής και η στερεοχημεία εξαρτάται αποκλειστικά από το μέγεθος του κατιόντος και των στερικών παρεμποδίσεων των υποκαταστατών. Συνεπώς τα σύμπλοκα του Zn(II) δεν διαθέτουν κάποιον επιπλέον παράγοντα σταθεροποίησης, και είναι ιδιαίτερα ευκίνητα, όπως φαίνεται και από το ρυθμό ανταλλαγής μορίων νερού σε υδατοσύμπλοκα ο οποίος είναι $\sim 10^8 \text{ s}^{-1}$. Η ευελιξία που διαθέτει το ιόν ψευδαργύρου στον αριθμό ένταξης και στη γεωμετρία συναρμογής επιτρέπει στο μεταλλικό κέντρο να σχηματίζει μεγάλο φάσμα σύμπλοκων ενώσεων (Εικόνα 9). Συγκεκριμένα, σχηματίζει με ευκολία τετραεδρικά σύμπλοκα, κυρίως με αλογονίδια, καθώς επίσης και με μεγάλο αριθμό O-δοτών. Επιπρόσθετα, σχηματίζει μεγάλο αριθμό σταθερών συμπλοκών ενώσεων με N- και S- δότες, με τη δεύτερη κατηγορία ενώσεων να παρουσιάζει μεγαλύτερη ιδιομορφία στη γεωμετρία συναρμογής. Ακόμα, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι το ιόν Zn(II) σχηματίζει με ευκολία 1D, 2D και 3D πολυμερή ένταξης.

Αριθμός Συναρμογής	Στερεοχημεία	Παράδειγμα
2	Γραμμική	$ZnCl_2 \cdot ZnEt_2$
3	Τετραγωνική	$[ZnMe(NPh_3)_2]_2$, bis(ethylxanthato) (py)Zn
4	Τετραεδρική Τετραγωνική	$[ZnCl_4]^{2-}$, $[Zn(NH_3)_4]^{2+}$ $[Zn(TPP)]^{2+}$
5	Τετραγωνική Διπυραμιδική Τετραγωνική Πυραμιδική	$[Zn(tren)NCS]^+$, $[Zn(S_2CNEt_2)_2]_2$, $[Zn(acac)_2 \cdot OH_2]$
6	Οκταεδρική	$[Zn(en)_3]^{2+}$
7	Πενταγωνική Διπυραμιδική	$[Zn(H_2dapp)(H_2O)_2]^{2+}$
8	Παραμορφωμένη Δωδεκαεδρική	$[Zn(NO_3)_4]^{2-}$

Εικόνα 9. Στερεοχημεία και αριθμός συναρμογής διάφορων ενώσεων του Zn (II)

B.3 Μεταλλοένζυμα του Zn(II)

Η ιστορία του ψευδαργύρου ως απαραίτητο στοιχείο για διάφορες ενζυμικές λειτουργίες ξεκίνησε το 1869, όταν ο Raulin ανακάλυψε ότι ήταν αναγκαία η παρουσία του για την ανάπτυξη του μύκητα *Aspergillus niger* ^[13]. Έκτοτε, ξεκίνησε να φανερώνεται η καθοριστική σημασία της παρουσίας του για την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη διαφοροποίηση σε πολλούς

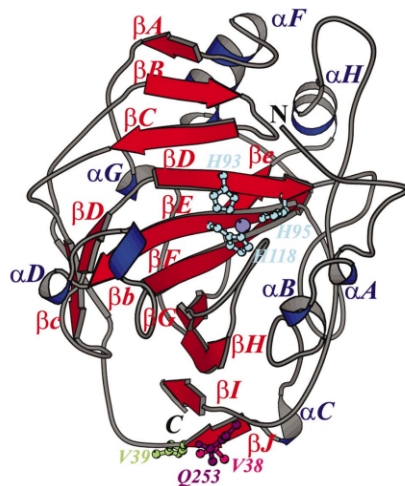
διαφορετικούς ζωντανούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων μικροοργανισμών, ζώων και φυτών. Μετά το σίδηρο, ο ψευδάργυρος είναι το δεύτερο σε αφθονία ιχνοστοιχείο στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς είναι γνωστό ότι ένας μέσος ενήλικας (70 kg) περιέχει περίπου 2.3 g ψευδαργύρου. Το πρώτο μεταλλοένζυμο ψευδαργύρου το οποίο ανακαλύφθηκε ήταν η καρβονική ανυδράση II, το 1940, και από τότε έχει βρεθεί ότι ο δισθενής ψευδάργυρος είναι υπεύθυνος για τη δομή και την καταλυτική λειτουργία περισσότερων από 300 ενζύμων ^[14]. Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα είναι η συμμετοχή του ως συμπάραγοντας της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD 1), βασικού ενζύμου το οποίο συμμετέχει σε αντιοξειδωτικές διεργασίες, αποτρέποντας το οξειδωτικό στρες.

Καθώς όπως προαναφέρθηκε ο ψευδάργυρος διαθέτει μόνο μια οξειδωτική κατάσταση (2+) δεν συμμετέχει σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, αλλά δρα αποκλειστικά ως οξύ κατά Lewis. Το γεγονός αυτό, τον καθιστά ιδανικό ιόν-συμπάραγοντα σε βιολογικές διεργασίες στις οποίες απαιτούνται σταθερά ιόντα που δεν οξειδώνονται για να δράσουν καταλυτικά.

Στις πρωτεΐνες, ο κύριος ρόλος του μετάλλου είναι καταλυτικός, ή συν-καταλυτικός, ή, τέλος, δομικός. Στην πρώτη περίπτωση το ιόν ψευδαργύρου, συμμετέχει άμεσα στη δημιουργία ή στο σπάσιμο ενός πεπτιδικού δεσμού, ενώ στη δεύτερη περίπτωση λειτουργεί ως συμπάραγοντας σε ένα ενεργό κέντρο το οποίο αποτελείται από κάποιο άλλο μεταλλικό ιόν, ενισχύοντας την καταλυτική λειτουργία. Τέλος, στην τρίτη περίπτωση, το ιόν ψευδαργύρου συμμετέχει στη σταθεροποίηση της τριτοταγής δομής πρωτεϊνών.

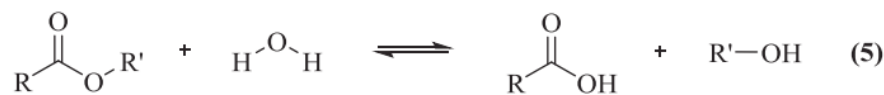
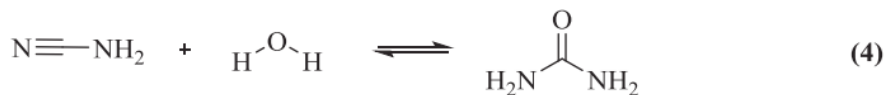
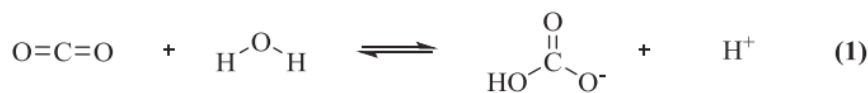
B.3.1 Καρβονική Ανυδράση

Ένα από τα σημαντικότερα μεταλλοένζυμα του ψευδαργύρου είναι η καρβονική ανυδράση (CA, Εικόνα 10). Στη φύση, το μεταλλοένζυμο αυτό συναντάται ευρέως σε θηλαστικά, φυτά, φύκια και βακτήρια. Οι καρβονικές ανυδράσες ταυτοποιήθηκαν πρώτη φορά το 1933 στα ερυθρά αιμοσφαίρια των βοοειδών και ανήκουν σε μια οικογένεια 16 ενζύμων που καταλύουν την αμφίδρομη αντίδραση του διοξειδίου του άνθρακα με νερό ^[15]. Αρχικά, οι καρβονικές ανυδράσες είχαν χωριστεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τον οργανισμό στον οποίο βρίσκονταν. Ωστόσο, μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί σύνολο 8 διαφορετικές τάξεις των CAs (α -1).



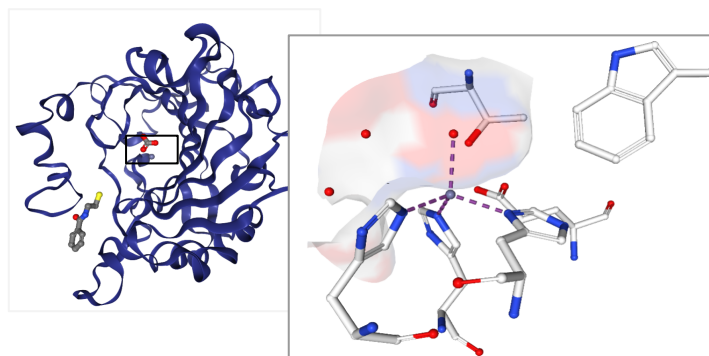
Εικόνα 10. Απεικόνιση της δομής καρβονικής ανυδράσης II βοϊκής προέλευσης σε ανάλυση 1.95 Å ^[16].

Οι α-CAs εμφανίζονται σε σπονδυλωτά, πρωτόζωα, φύκια, κοράλλια, βακτήρια και στο κυτταρόπλασμα των πράσινων φυτών, ενώ οι β-CAs απαντώνται σε βακτήρια μύκητες, αρχαία, φύκια και χλωροπλάστες των μόνο- και δικοτυληδονών. Οι γ-CAs έχουν εντοπιστεί σε αρχαία, βακτήρια και φυτά, οι δ-CAs σε φυτοπλαγκτόν όπως τα απόφυτα, τα δεινομαστιγώματα, τα διάτομα και τα χλωροφυτικά πρασινοφυτά, ενώ οι ζ-CAs έχουν εντοπιστεί μόνο σε θαλάσσια διάτομα. Τέλος, οι η-CAs εντοπίζονται μόνο στο πρωτόζωο *Plasmodium falciparum* και οι θ-CAs στο θαλάσσιο διάτομο *Phaeodactylum tricornutum*, ενώ πρόσφατα ανακαλύφθηκε στο θαλάσσιο διάτομο *T. pseudonana* και η τελευταία κατηγορία ι-καρβονικών αντιδράσεων ^[17]. Η βασική αμφίδρομη αντίδραση που καταλύει η καρβονική ανυδράση είναι η αμφίδρομη αντίδραση μεταξύ CO₂ και H₂O, και HCO₃⁻. Ωστόσο κάποιες τάξεις των CAs διαθέτουν σημαντική καταλυτική ευελιξία, έχοντας τη δυνατότητα να ενυδατώνουν και άλλα μικρά μόρια όμοια του διοξειδίου του άνθρακα όπως COS, CS₂ και κυαναμίδια (CH₂N₂). Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι CAs μπορούν να καταλύσουν αντιδράσεις υδρόλυσης των αλδευδών προς *gem* διόλες, όπως επίσης και αντιδράσεις υδρόλυσης εστέρων (Εικόνα 11) ^[18].



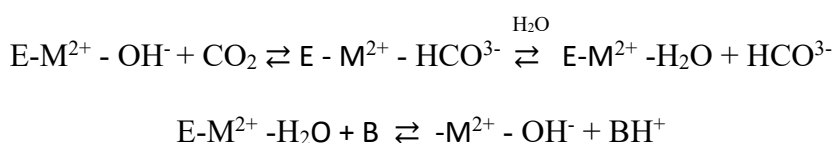
Εικόνα 11. Αντιδράσεις υδρόλυσης οι οποίες καταλύονται από την οικογένεια των καρβονικών ανυδρασών.

Ο ι-CAs είναι καταλυτικά μεταλλοένζυμα τα οποία διαθέτουν μόνο ένα μεταλλικό ιόν στην κοιλότητα του ενεργού κέντρου, ενώ το αποένζυμο δεν είναι υπεύθυνο για κάποια καταλυτική δράση. Το μεταλλικό ιόν στο ενεργό κέντρο, συνήθως βρίσκεται είναι Zn(II) ο οποίος βρίσκεται σε τετραεδρική γεωμετρία (Εικόνα 12), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί γίνει ανταλλαγή με Cd(II) ή Co(II) το οποίο βρίσκεται σε τριγωνική διπυραμιδική ή οκταεδρική γεωμετρία. Σημαντική παρατήρηση, αποτελεί το γεγονός ότι αν αντικατασταθεί ο ψευδάργυρος του ενεργού κέντρου, το ένζυμο χάνει αρκετή από την καταλυτική του δράση.



Εικόνα 12. Απεικόνιση του ενεργού κέντρου της καρβονικής ανυδράσης II βοϊκής προέλευσης.

Σε όλες τις κατηγορίες των CA, η αμφίδρομη αντίδραση μεταξύ CO₂ και H₂O, και HCO₃⁻ λαμβάνει χώρα μέσω ενός καταλυτικού μηχανισμού δύο βημάτων (Εικόνα 13). Στο πρώτο μέρος της αντίδρασης, το ανιόν υδροξειδίου που είναι συναρμοσμένο στο μεταλλικό κέντρο δρα ως ισχυρό πυρηνόφιλο προσβάλλοντας το μόριο του διοξειδίου του άνθρακα, παράγοντας Zn-HCO₃⁻. Κατά το δεύτερο στάδιο, το HCO₃⁻ αντικαθίσταται από ένα μόριο νερού, το οποίο απελευθερώνει στο τελικό βήμα ένα πρωτόνιο προσβάλλοντας έναν εξωγενή πρωτονιοδέκτη (B) ώστε να ξανασηματιστεί Zn-OH⁻ και να ξεκινήσει ξανά από την αρχή ο καταλυτικός κύκλος. Η ταχύτητα κατάλυσης αγγίζει τιμές πάνω από 10⁸ M¹ s⁻¹ σε κάποιες α- και ζ-CAS, τοποθετώντας το ένζυμο στους πιο δραστικούς φυσικούς καταλύτες.



Εικόνα 13. Καταλυτικός μηχανισμός της καρβονικής ανυδράσης

B.3.2 Καρβοξυπεπτιδάση A

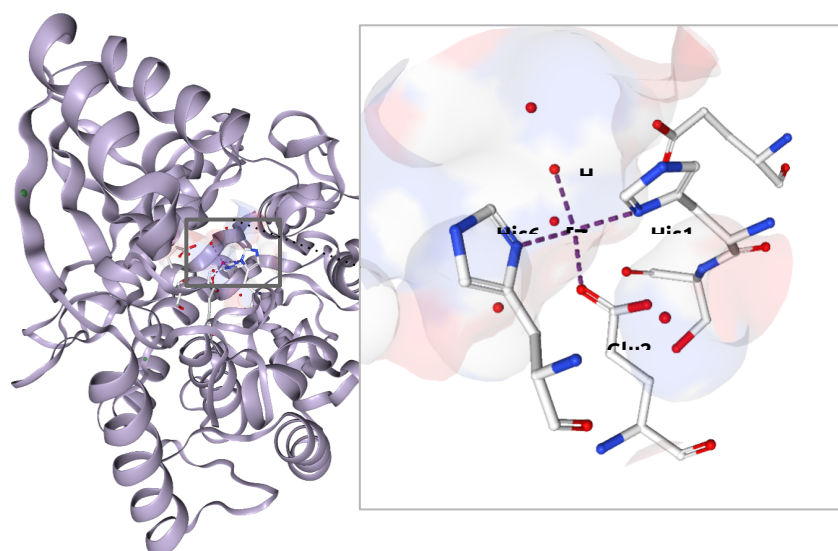
Οι καρβοξυπεπτιδάσες είναι μία οικογένεια ενζύμων που ανήκουν στην μεγάλη κατηγορία των πεπτιδασών, μία κατηγορία ενζύμων την οποία ήδη απαρτίζουν περίπου 2000 ένζυμα, ενώ εκτιμάται ότι υπάρχουν συνολικά περισσότερα από 25.000 ^[19]. Υπάρχουν δύο διαφορετικές υποκατηγορίες πεπτιδασών: οι εξωπεπτιδάσες και οι ενδοπεπτιδάσες. Οι πεπτιδάσες της πρώτης κατηγορίας επιλέγουν να δρουν στις εσωτερικές περιοχές των πεπτιδικών άκρων, μακριά από τα άκρα, σε αντίθεση με τις εξωπεπτιδάσες που δρουν μόνο γύρω από τις τερματικές περιοχές των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Ο διπλός ρόλος που κατέχουν και οι ενδοπεπτιδάσες και οι εξωπεπτιδάσες είναι να προσδένονται στο υπόστρωμα και έπειτα να καταλύουν την υδρόλυση συγκεκριμένων πεπτιδικών δεσμών. Οι εξωπεπτιδάσες χωρίζονται σε ακόμα δύο υποκατηγορίες σύμφωνα με την περιοχή στην οποία πραγματοποιούν υδρόλυση, δηλαδή στο N-αμινο τελικό άκρο ή στο C-τερματικό καρβοξυλικό άκρο. Όπως είναι προφανές και από το όνομα οι καρβοξυπεπτιδάσες ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία και διαχωρίζονται περαιτέρω σε 3 βασικές υποκατηγορίες, διαχωρισμός που προέρχεται από τον καταλυτικό τους μηχανισμό: 1) serine-type carboxypeptidases, 2) metallo-carboxypeptidases, και 3) cysteine-type carboxypeptidases ^[20].



Εικόνα 14. Απεικόνιση της κρυσταλλικής δομής της Καρβοξυπεπτιδάσης A του οργανισμού *Helicoverpa Armigera* σε ανάλυση 2.5 Å [21].

Η καρβοξυπεπτιδάση A (CPA), ανήκει στην κατηγορία των μεταλλοκαρβοξυπεπτιδασών και περιέχει μια μονή πλευρική αλυσίδα, η οποία απαρτίζεται από 307 αμινοξέα και ένα δισθενές ιόν ψευδαργύρου στο ενεργό της κέντρο, ιόν καθοριστικής σημασίας για την ενζυμική κατάλυση. Το ένζυμο αυτό έχει ελλειψοειδές σχήμα και είναι αρκετά συμπαγές. Είναι μία από τις σημαντικότερες εξωπεπτιδάσες, καθώς εντοπίζεται στο πάγκρεας και συμμετέχει στην διαδικασία της πέψης των εισερχόμενων πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια του μεταβολικού κύκλου. Κατά τη διαδικασία της υδρόλυσης, πραγματοποιεί την απομάκρυνση του C-τερματικού αμινοξέος, επιλέγοντας συνήθως αμινοξέα τα οποία εμπεριέχουν υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες. Ωστόσο, επειδή η δράση της καρβοξυπεπτιδάσης είναι πολύ ισχυρή, πρακτικά μπορεί να υδρολύσει οποιαδήποτε C-τελικό αμινοξύ, με μικρή εξαίρεση την προλίνη. Εκτός από πεπτίδια, οι CPA είναι ικανές να καταλύσουν και σε άλλα υποστρώματα αντιδράσεις υδρόλυσης. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι εστέρες.

Η καρβοξυπεπτιδάση A, επειδή αποτελεί ένα από τα πιο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της οικογένειας των μεταλλοενζύμων, τα οποία καταλύουν αντιδράσεις υδρόλυσης του ψευδαργύρου, έχει μελετηθεί σε βάθος ο καταλυτικός της μηχανισμός. Ένα σημαντικό παράδειγμα το οποίο πυροδότησε την μελέτη του μηχανισμού της καρβοξυπεπτιδάσης A, ήταν η ομοιότητα την οποία παρουσίαζε στην αλληλουχία και την δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), ένα ένζυμο ιδιαίτερα σημαντικό για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του οποίου η δομή ήταν άγνωστη ως το 2003.



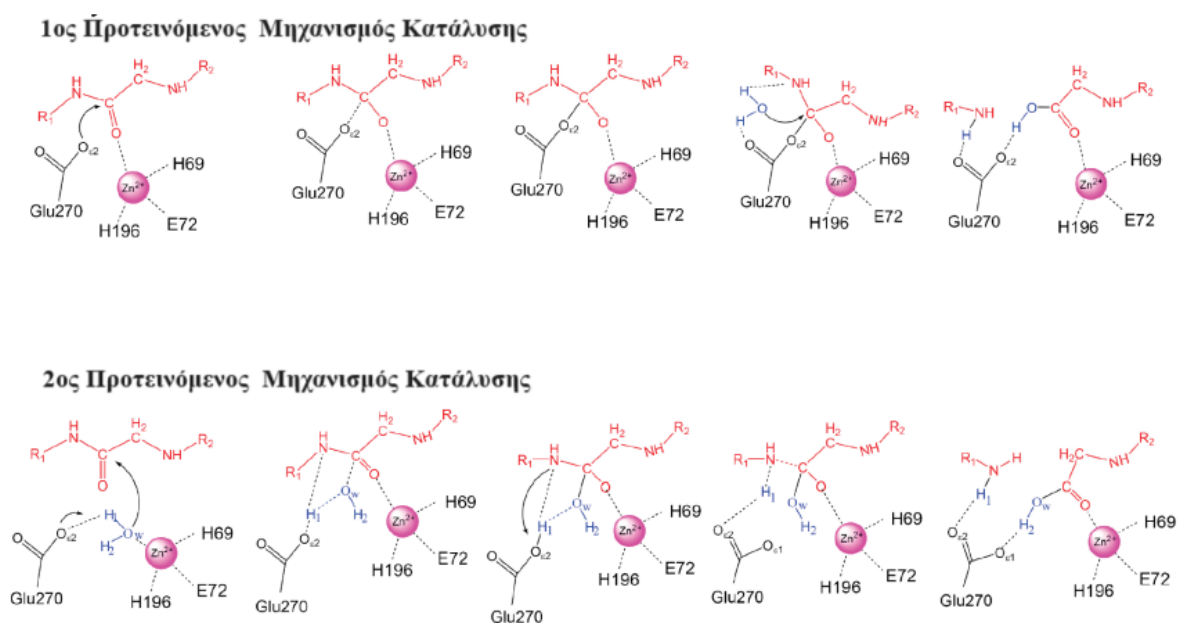
Εικόνα 15. Κρυσταλλική δομή του ενεργού κέντρου της καρβοξυπεπτιδάσης Α από *Helicoverpa Armigera*.

Η διαμόρφωση του ενεργού κέντρου του ενζύμου της CPA, όπως διακρίνεται και στην Εικόνα 15, αποτελείται από ένα τετραενταγμένο δισθενές ιόν ψευδαργύρου, σε παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία. Το ιόν ψευδαργύρου συναρμόζεται με δύο πλευρικές αλυσίδες ιστοιδίνης (His69, His169), μία πλευρική αλυσίδα γλουταμινικού και ένα μόριο νερού (ή OH⁻). Μέχρι σήμερα είναι γνωστό ότι έχουν χαρακτηριστεί με υψηλή ευκρίνεια πάρα πολλές δομές της CPA, είτε μόνη της είτε σε διάφορα υποστρώματα. Έχει παρατηρηθεί ότι η συναρμογή του ενζύμου σε κάποιο υπόστρωμα επιφέρει σημαντική επαναδιευθέτηση της Tyr248, καθώς δημιουργείται δεσμός υδρογόνου μεταξύ της φαινολικής της υδροξυλομάδας και του τερματικού καρβοξυλικού άκρου του υποστρώματος. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τρεις πλευρικές ομάδες της CPA, η Arg127, η Asn144, και η Arg145, όπως και η Tyr248 επίσης αλληλεπιδρούν ισχυρά με την ίδια καρβοξυλική ομάδα του υποστρώματος, γεγονός που θεωρείται ότι επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό και τον μηχανισμό κατάλυσης ^[22].

Καταλυτικός μηχανισμός καρβοξυπεπτιδάσης

Έπειτα από πολυάριθμες μελέτες του μηχανισμού κατάλυσης της καρβοξυπεπτιδάσης Α, δύο είναι τα μονοπάτια που θεωρήθηκαν σημαντικότερα και τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 16. Στο πρώτο μονοπάτι φαίνεται ότι η ομάδα καρβονυλίου του καρβοξυλικού άκρου της αλυσίδας του Glu270 κάνει απευθείας πυρηνόφιλη προσβολή στο άτομο του άνθρακα

του πεπτιδικού δεσμού σχηματίζοντας έναν ενδιάμεσο ανυδρίτη, ο οποίος έπειτα υδρολύεται από ένα μόριο νερού. Εναλλακτικά, στο δεύτερο μονοπάτι διακρίνεται ότι το μόριο νερού το οποίο είναι συναρμοσμένο στον ιόν ψευδαργύρου ενεργοποιείται σχηματίζοντας ισχυρό δεσμό υδρογόνου με το Glu270, και έπειτα η υδροξυλομάδα η οποία δημιουργείται κάνει πυρηνόφιλη προσβολή στο καρβονυλικό άτομο άνθρακα του πεπτιδικού δεσμού σχηματίζοντας και πάλι ένα ενδιάμεσο, το οποίο τελικά διασπάται όταν πρωτονιωθεί η αποχωρούσα ομάδα του αζώτου.



Εικόνα 16. Προτεινόμενοι μηχανισμοί κατάλυσης της καρβοξυπεπτιδάσης A [23].

B.3.3 Αλκοολική Δεϋδρογονάση

Οι αλκοολικές δεϋδρογονάσες, είναι μια κατηγορία μεταλλοενζύμων η οποία ανήκει στην πρωτεϊνική οικογένεια των δεϋδρογονασών/αναγωγασών μεσαίας αλυσίδας και απαντώνται σε διάφορα είδη οργανισμών, όπως ζώα, φυτά, μύκητες και βακτήρια. Είναι είτε διμερή είτε τετραμερή και χωρίζονται σε δύο όμοιες υπομονάδες. Σε κάθε μία υπομονάδα υπάρχουν θέσεις πρόσδεσης για δύο κατιόντα ψευδαργύρου και έχουν μοριακό βάρος περίπου ~40 kDa. Η μία υπομονάδα έχει καταλυτικό ρόλο, δηλαδή εμπλέκεται άμεσα στον καταλυτικό μηχανισμό της αντίδρασης, ενώ η άλλη υπομονάδα ουσιαστικά παρέχει δομική σταθερότητα [24].

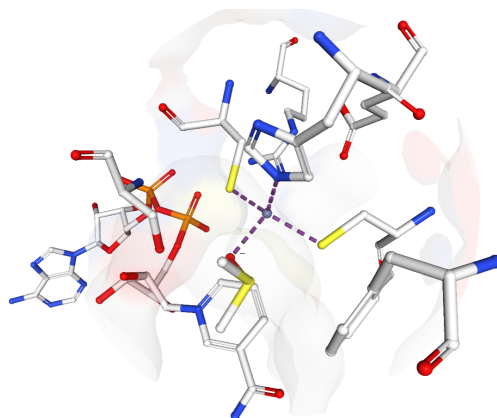


Εικόνα 17. Απεικόνιση κρυσταλλικής δομής αποένζυμου αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (*Equus Caballus*) σε ανάλυση 1.59 Å.

Κύρια λειτουργία αυτών των ενζύμων είναι η κατάλυση της αμφίδρομης αντίδρασης οξείδωσης πρωτοταγών και δευτεροταγών αλκοολών προς αλδεΐδες και κετόνες, παρουσία του συμπαραγόντα NAD(H) ή NADP(H), ανάλογα τη μορφή του νικοτιναμιδίου που υπάρχει στον οργανισμό, στη διαδικασία μεταφοράς υδριδίου. Οι αλκοολικές δεϋδρογονάσες απαντώνται και στον άνθρωπο με κύριο στόχο τη μείωση της αναλογίας τοξικών αλκοολών καθώς επίσης και την αναγέννηση λειτουργικών μονάδων αλκοολών, αλδεϋδών και κετονών για τη συμμετοχή σε βιοσυνθετικές διεργασίες.

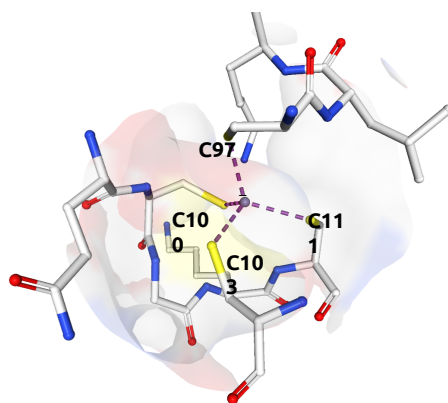
Περιγραφή ενεργού κέντρου ADHs

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ADHs αποτελούνται από δύο όμοιες υπομονάδες, με την καθεμία να διαθέτει δύο ιόντα ψευδαργύρου. Το ένα κέντρο ψευδαργύρου (Zn1, Εικόνα 18) είναι τετραενταγμένο και βρίσκεται σε παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία. Συναρμόζεται με 1 ιστιδίνη (His67) μέσω του αζώτου των ιμιδαζολίου, 2 κυστεΐνες μέσω του θείου (Cys46 και Cys174) και ένα μόριο H₂O.



Εικόνα 18. Το περιβάλλον του Zn1 στο ενεργό κέντρο της αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (*Equus Caballus*) σε ανάλυση 1.59 Å.

Το δεύτερο κέντρο ψευδαργύρου (Zn2, Εικόνα 19), γνωρίζουμε ότι είναι πιο κοντά στην εξωτερική επιφάνεια του ενζύμου σε σύγκριση με το Zn1 ο οποίος είναι πιο προστατευμένος, στο βάθος υδρόφοβων κοιλωμάτων της πρωτεΐνης. Συγκεκριμένα η μεταξύ τους απόσταση για την απεικονιζόμενη αλκοολική αφυδρογονάση είναι 19.4 Å. Το κέντρο Zn2 είναι και αυτό τετραενταγμένο, με την διαφορά όμως ότι περιβάλλεται αποκλειστικά από κυστεϊνικούς υποκαταστάτες (Cys97, Cys100, Cys103 και Cys111) οι οποίοι βρίσκονται στις κορυφές ενός σχεδόν κανονικού τετραέδρου.

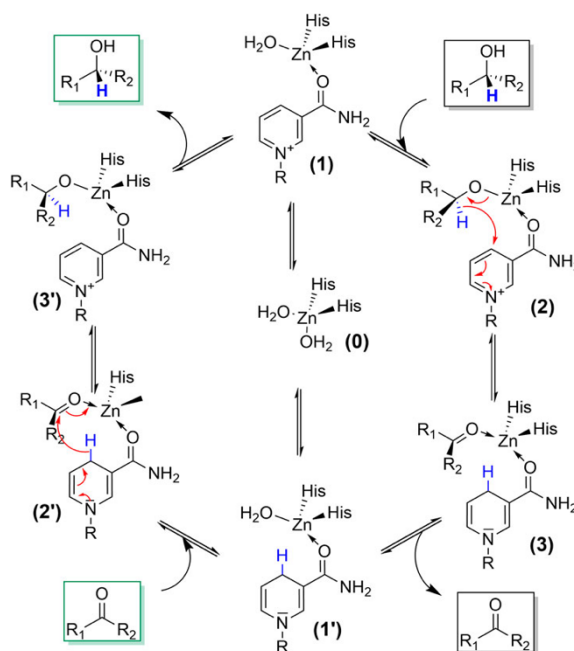


Εικόνα 19. Απεικόνιση του Zn2 του ενεργού κέντρου της αλκοολικής δεϋδρογονάσης ήπατος αλόγου (*Equus Caballus*) σε ανάλυση 1.59 Å.

Μηχανισμός Κατάλυσης ADHs

Όπως περιγράφηκε παραπάνω το ιόν ψευδαργύρου το οποίο βρίσκεται στην καταλυτική πλευρά του ενζύμου, στην αρο- μορφή του περιβάλλεται από τρεις πρωτεϊνικούς

υποκαταστάτες (1His και 2Cys) και ένα μόριο H₂O. Κατά την εκκίνηση της αντίδρασης, το μόριο νερού αντικαθίσταται από το υπόστρωμα. Το κατιόν ψευδαργύρου, το οποίο βρίσκεται στην άλλη πλευρά συνήθως αλληλεπιδρά με τέσσερις πλευρικές ομάδες κυστεΐνης. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι πριν την πρόσδεση του υποστρώματος στις ADHs, πραγματοποιείται πρόσδεση συμπαραγόντα (NAD ή NADP) [25]. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα από μελέτες σε διάφορους οργανισμούς έχουν δείξει ότι η πρόσδεση του συνενζύμου (NAD⁺ ή NADH) επιφέρει δραστικές αλλαγές στη διαμόρφωση του ενζύμου, με το κέντρο Zn1 να σχηματίζει ένα “σύμπλοκο” αλκοξειδίου. Το επόμενο βήμα στην αλληλουχία των αντιδράσεων είναι η δέσμευση του αλκοολικού υποστρώματος στο ιόν ψευδαργύρου της ενεργής υπομονάδας του ενζύμου, όπου συμβαίνει αποβολή του ενός πρωτονίου της υδροξυλομάδας και το υπόστρωμα μετατρέπεται σε ανιόν αλκοξειδίου. Έπειτα, όπως φανερώνεται και στη σχηματική αναπαράσταση ακολουθεί μεταφορά πρωτονίου από τον C-1 του υποστρώματος στο νικοτιναμιδικό δακτύλιο NAD⁺, προς σχηματισμό NADH, και τελικά παράγεται αλδεΐδη (ή κετόνη), η οποία αποδεσμεύεται από το ένζυμο [26].

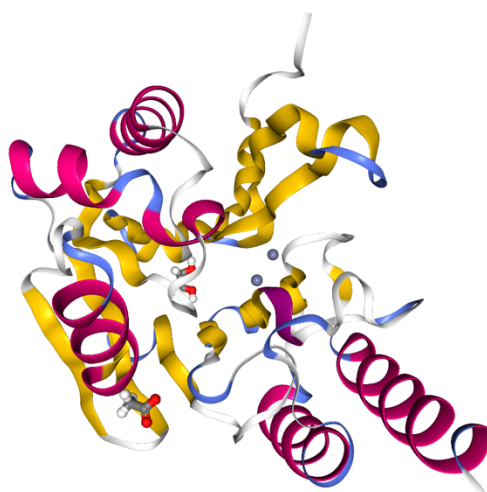


Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού κατάλυσης ADHs.

B.3.4 Μεταλλο-β-Λακταμάση

Μια ιδιαίτερα μεγάλη κατηγορία ενζύμων του ψευδαργύρου είναι αυτή των μεταλλο-β-λακταμασών. Οι β-λακταμάσες σύμφωνα με την κατάταξη του Ambler, χωρίζονται σε 4 διαφορετικές τάξεις (A, B, C και D), ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων τους.

Αρχικά ο Ambler είχε ξεχωρίσει δύο τάξεις, την A, η οποία αποτελούνταν από τις serine-β-λακταμάσες και την B η οποία στο ενεργό της κέντρο εμπεριείχε συνήθως ψευδάργυρο και ονομάζεται μεταλλο-β-λακταμάση (Εικόνα 19) ^[27]. Οι μεταλλο β-λακταμάσες χωρίζονται με τη σειρά τους σε 3 υποκατηγορίες, τις B1, B2 και B3, ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων στο ενεργό κέντρο, τους υποκαταστάτες του Zn(II), την “ποσότητα” ψευδαργύρου, και τέλος, τη μορφή της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης και το υπόστρωμα ^[28].

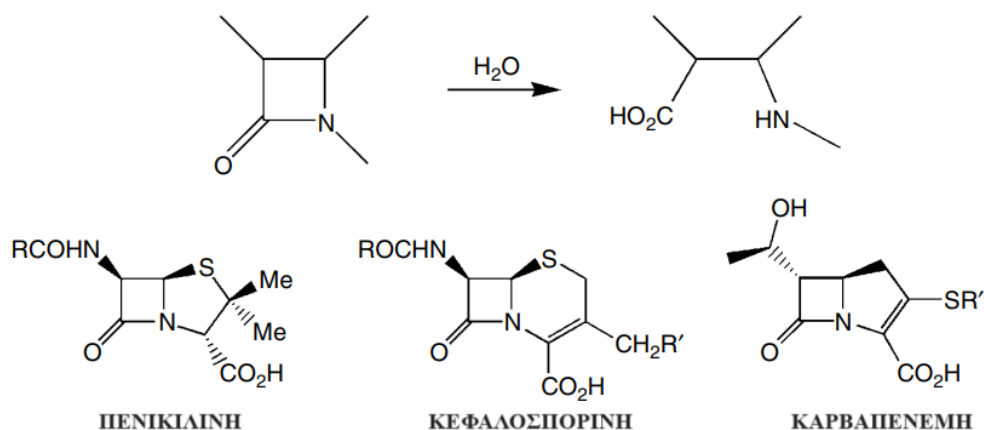


Εικόνα 21. Κρυσταλλική δομή της μεταλλο-β-λακταμάσης από *Serratia marcescens*, σε ανάλυση 1.98 Å.

Συγκεκριμένα η οικογένεια B1, η οποία είναι και η πιο διεξοδικά μελετημένη, αποτελείται από μονοπυρηνικά και διπυρηνικά μεταλλοένζυμα (BcII από *Bacillus cereus*, CcrA από *Bacteroides fragilis*, κλπ.), η ομάδα B2, η οποία είναι και η μικρότερη κατηγορία, μόνο από μονοπυρηνικά μεταλλοένζυμα (π.χ. CphA από *Aeromonas fragilis*), ενώ η ομάδα B3 αποτελείται από διάφορα ένζυμα με πιο αξιοσημείωτο το L1 του βακτηρίου *Stenotrophomonas maltophilia*, το οποίο είναι μια τετραμερής πρωτεΐνη, με δύο ιόντα ψευδαργύρου τα οποία συνδέονται μέσω μιας γέφυρας H₂O. Οι μεταλλο-β-λακταμάσες είναι ένζυμα τα οποία απαντώνται είτε στο περίπλασμα είτε στον εξωκυττάριο χώρο ενός βακτηρίου. Η πρώτη μεταλλο-β-λακταμάση η οποία ταυτοποιήθηκε ήταν αυτή στο βακτήριο *Bacillus Cereus* ^[29], και έκτοτε έχουν βρεθεί σε περισσότερους από 30 διαφορετικούς βακτηριακούς τύπους.

Λειτουργία των MBLs

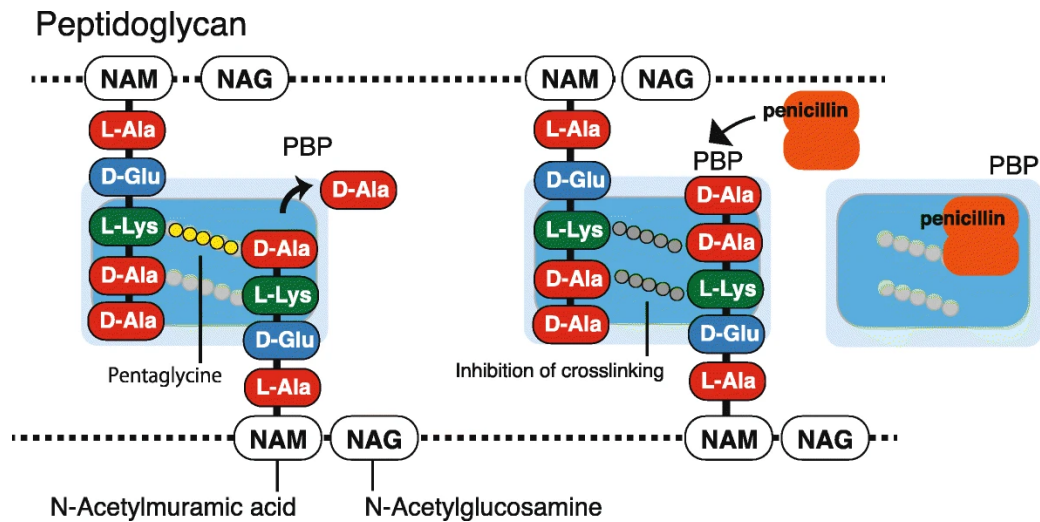
Οι MBLs δρουν στο ενεργό κέντρο των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Τα αντιβιοτικά β-λακτάμης έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό στις ενώσεις τους - το δακτύλιο της β-λακτάμης, ο οποίος εμπεριέχεται σε πολλά γνωστά αντιβιοτικά, όπως η πενικιλίνη, η κεφαλοσπορίνη και η καρβαπενέμη (Εικόνα 22).



Εικόνα 22. α) Η αντίδραση υδρόλυσης του β-λακταμικού δακτυλίου, β) σημαντικά αντιβιοτικά β-λακτάμης.

Δράση των αντιβιοτικών Β-Λακτάμης

Κάθε βακτήριο περιβάλλεται από κυτταρικό τοίχωμα το οποίο αποτελείται από σάκχαρα, NAG (N-ακετυλογλυκοζαμίνες) και NAM (N-Ακετυλομουραμικο οξύ), στα οποία είναι συνδεδεμένα μία συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων. Για να μπορέσει να σταθεροποιηθεί το κυτταρικό τοίχωμα, εισβάλλει μια trans-πεπτιδάση (PBP) και δημιουργεί αμιδικούς δεσμούς μεταξύ των αμινοξέων (cross-linking). Ουσιαστικά, το έργο των β-λακταμασών είναι η σύνδεση στο ενεργό κέντρο της PBP, με σκοπό την καταστολή της δημιουργίας νέων πεπτιδικών δεσμών και κατά συνέπεια την καταστροφή του κυτταρικού τοιχώματος, ώστε να επέλθει βακτηριακός θάνατος, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 23 ^[30].

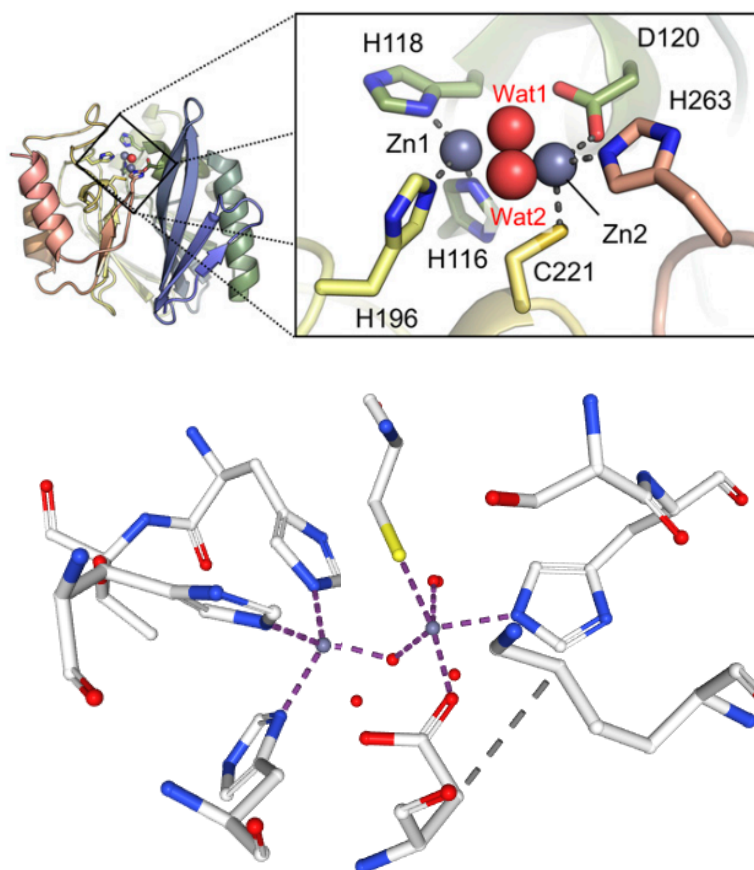


Εικόνα 23. Μηχανισμός δράσης της β-λακτάμης ως καταστολέας της PBP (Penicillin Binding Protein).

Περιγραφή ενεργού κέντρου MBLs

Όσον αφορά τη δομή των MBLs, υπάρχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των διαφόρων οικογενειών. Ένα από αυτά είναι η δομή τύπου “σάντουιτς” αβ/βα με το καταλυτικό κέντρο του ψευδαργύρου να βρίσκεται ενδιάμεσα των δύο αυτών επιφανειών. Στα διπυρηνικά ενεργά κέντρα των MBLs (B1 και B3) τα δύο κέντρα ψευδαργύρου είναι συνδεδεμένα μέσω γέφυρας H_2O . Στην ομάδα B1 ο Zn1 είναι τετραενταγμένος υιοθετώντας παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία, ενώ ο Zn2 βρίσκεται πενταενταγμένος, σε τριγωνική διπυραμιδική διευθέτηση (Εικόνα 24).

Στην ομάδα B1 το τετραεδρικό μεταλλικό κέντρο Zn(II) συναρμόζεται με 3 κατάλοιπα ιστιδίνης (His116, His118 και His196) μέσω του αζώτου και με ένα γεφυρωτικό μόριο H_2O/OH^- . Αντίστοιχα, το πενταενταγμένο κέντρο Zn2 συναρμόζεται με 1 ιστιδίνη (His 263), 1 ασπαραγινικό κατάλοιπο (Asp120) , 1 κυστεΐνη (Cys221), το γεφυρωτικό μόριο νερού, καθώς επίσης και με ένα τερματικό μόριο νερού (apical water ή Wat_2 , όπως συχνά αναφέρεται) ^[31]. Τα δύο μεταλλικά ιόντα του ενεργού κέντρου είναι σχετικά κοντά μεταξύ τους με την απόσταση για διαφορετικές MBLs να κυμαίνεται από ~3.4 - 4.4 Å . Στην ομάδα B3, όσον αφορά το δομικά χαρακτηριστικά του ενεργού κέντρου, αυτό που αλλάζει είναι ότι στο δεύτερο ιόν ψευδαργύρου η κυστεΐνη έχει αντικατασταθεί από ένα κατάλοιπο σερίνης.



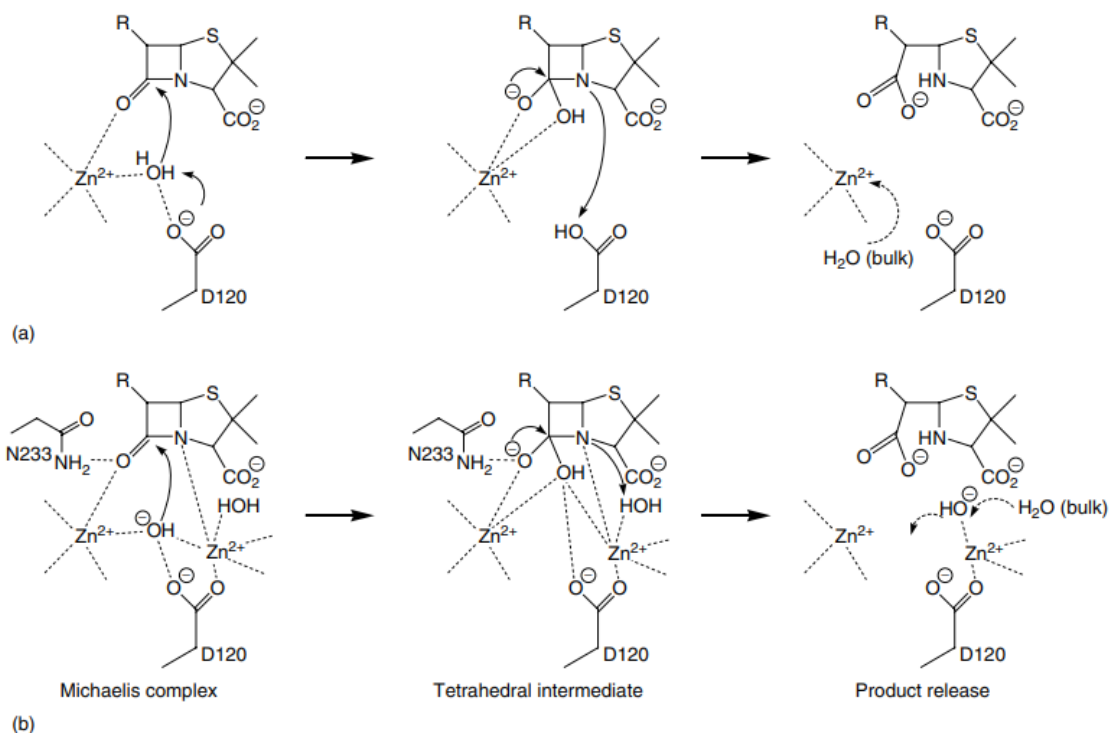
Εικόνα 24. Απεικόνιση του ενεργού κέντρου του οργανισμού *Serratia marcescens* [32].

Τέλος, στην ομάδα B2, το μοναδικό ιόν ψευδαργύρου το οποίο υπάρχει στο ενεργό κέντρο των ενζύμων, είναι συναρμοσμένο με μία ιστιδίνη, ένα ασπαραγινικό και μία κυστεΐνη, όπως ακριβώς και το δεύτερο κέντρο ψευδαργύρου της ομάδας B1.

Καταλυτικός Μηχανισμός Υδρόλυσης του β-Λακταμικού Δακτυλίου

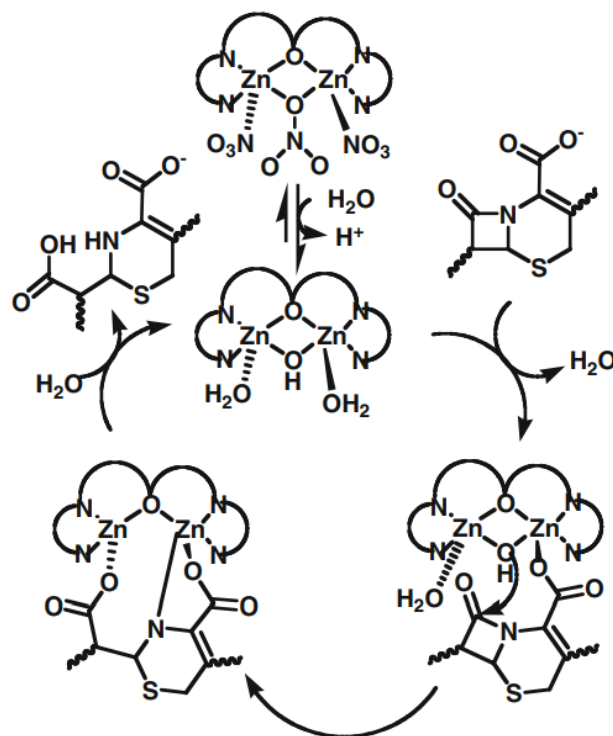
Ο μηχανισμός υδρόλυσης του β-λακταμικού δακτυλίου, λαμβάνει χώρα μέσω τριών σταδίων: πρώτα πραγματοποιείται πυρηνόφιλη προσβολή της καρβονυλικής ομάδας, ακολουθεί πρωτονίωση του αζώτου του β-λακταμικού δακτυλίου, και τέλος επιτυγχάνεται η διάσπαση του δεσμού C-N (Εικόνα 25). Με βάση διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί κατάλυσης και για τις τρεις υποκατηγορίες των μεταλλοενζύμων αυτών, οι οποίοι στηρίχθηκαν σε μηχανισμούς της καρβοξυπεπτιδάσης και της θερμολυσίνης.

Τις τελευταίες δεκαετίες εκπονήθηκαν πολλές προσπάθειες για δημιουργία βιομιμητικών συμπλόκων ενώσεων των MBLs, με πρώτη αυτή του Koike, το 1994. Η ερευνητική ομάδα του Koike ξεκίνησε τη σύνθεση μοντέλων των MBLs χρησιμοποιώντας ως υποκαταστάτη το κυκλένιο, καθώς παρατήρησε ότι η δομή τους είναι όμοια με τη δομή της καρβονικής



Εικόνα 25. Σχηματική απεικόνιση του καταλυτικού μηχανισμού υδρόλυσης του β-λακταμικού δακτυλίου.

ανυδράσης, ένα ήδη αρκετά μελετημένο ένζυμο. Μία ιδιαίτερα αξιοσημείωτη προσπάθεια για σύνθεση διπυρηνικών μοντέλων MBLs πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Lippard [33], με χρήση πολυδοντικών φαινολικών υποκαταστατών. Όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 26, ο μηχανισμός υδρόλυσης της νιτροκεφίνης λαμβάνει χώρα μέσω σχηματισμού ενδιάμεσου προϊόντος.

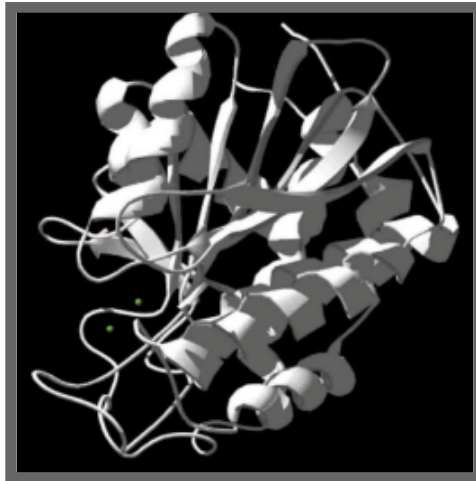


Εικόνα 26. Προτεινόμενος μηχανισμός κατάλυσης της νιτροκεφίνης από το διμεταλλικό σύμπλοκο του Zn(II).

B.3.5 Αμινοπεπτιδάση του Βακτηρίου *Aeromonas Proteolytica*

Οι αμινοπεπτιδάσες αποτελούν μια πολύ διαδεδομένη οικογένεια ενζύμων στη φύση και ανήκουν στην υποομάδα των εξωπεπτιδασών. Είναι πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία αφαιρούν αμινοξέα από τα τερματικά άκρα πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Η αμινοπεπτιδάση του βακτηρίου *Aeromonas proteolytica* (AAP), είναι ένα από τα πιο μελετημένα υδρολυτικά μονομερή ένζυμα, το οποίο περιέχει δύο Zn(II) στο ενεργό του κέντρο, και έχει μοριακό βάρος ~30 kDA (Εικόνα 27) ^[34].

Οι αμινοπεπτιδάσες αποκόπτουν αποκλειστικά αμινοξέα των αμινο-τελικών άκρων των πεπτιδίων. Συνήθως απομακρύνουν ένα κατάλοιπο ανά καταλυτικό κύκλο, αν και έχει αναφερθεί μια μικρή ομάδα των ενζύμων αυτών η οποία έχει τη δυνατότητα να αποκόβει δύο, ή ακόμα και τρία αμινοξέα κάθε φορά. Οι μεταλλοϋδρολάσες, οι οποίες περιέχουν δύο δισθενή κέντρα ψευδάργυρου στο ενεργό κέντρο, καταλύουν ένα μεγάλο φάσμα αντιδράσεων σημαντικών βιομορίων, όπως είναι τα φωσφολιπίδια, τα νουκλεϊκά οξέα, τα πολυπεπτίδια και τα αντιβιοτικά.

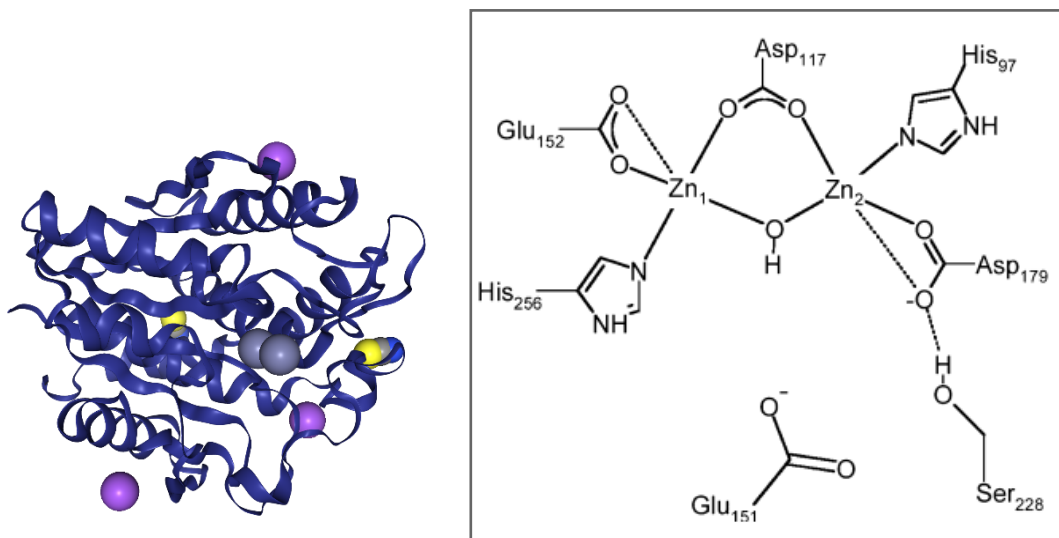


Εικόνα 27. Η κρυσταλλική δομή της αμινοπεπτιδάσης του *Aeromonas proteolytica* σε ανάλυση 0.95 Å ^[35].

Αυτό το γεγονός, προσδίδει στα συγκεκριμένα ένζυμα σημαντικό ρόλο σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως είναι η καρκινογένεση, η επιδιόρθωση ιστών, διάφορες νευρολογικές διαταραχές, η σύνθεση βακτηριακού τοιχώματος, η ρύθμιση ορμονικών επιπέδων και ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου.

Περιγραφή ενεργού κέντρου της AAP

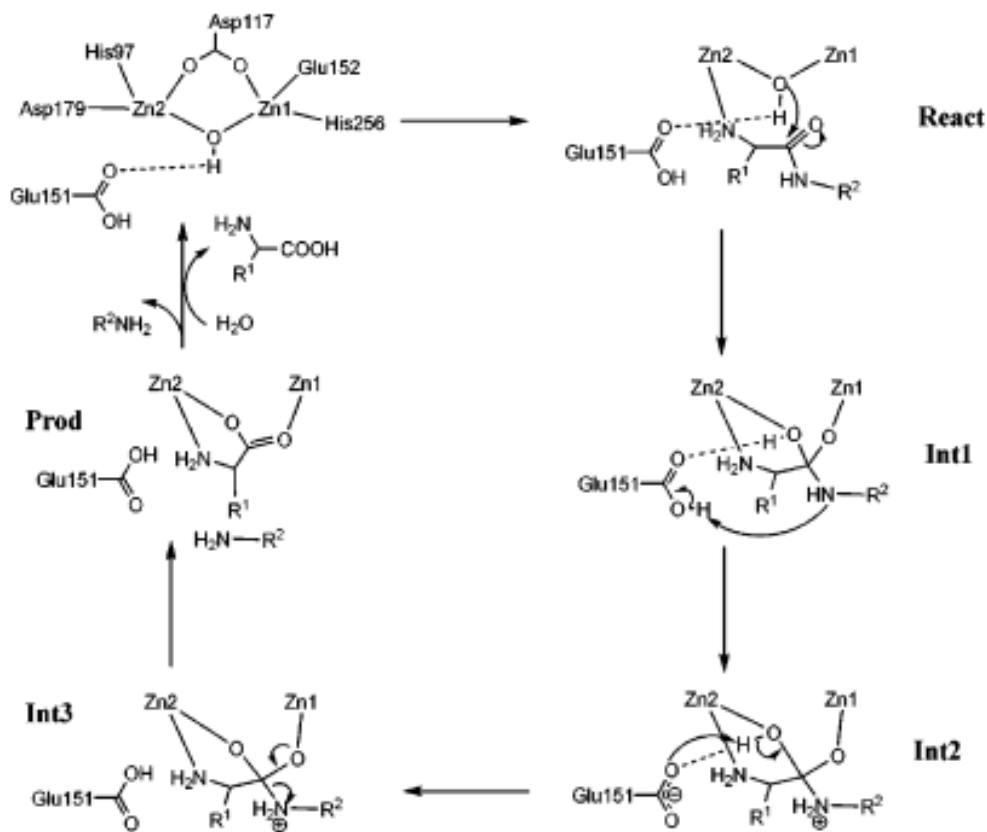
Η πρώτη κρυσταλλογραφική ανάλυση της δομής του ενεργού κέντρου της AAP πραγματοποιήθηκε το 1994, όταν ο Chevrier κατόρθωσε να επιλύσει τη δομή του ενζύμου με διακριτική ανάλυση 1.8 Å ^[36]. Η AAP πρωτεΐνη αναδιπλώνεται σε μια αρκετά συμπαγή α/β σφαιρική δομή διαστάσεων 35 x 40 x 48 Å, με το ενεργό κέντρο να βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια της. Το ενεργό κέντρο αποτελείται από δύο ιόντα ψευδαργύρου (Zn1 και Zn2) σε απόσταση 3.33 Å, τα οποία γεφυρώνονται μέσω του καρβοξυλικού ανιόντος ενός ασπαρτικού οξέος (Asp 117) και μέσω μιας υδροξυλομάδας. Το κέντρο Zn1 (Εικόνα 28) περιβάλλεται από τρεις πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων και ένα ιόν υδροξειδίου, και όχι μόριο νερού όπως είχε αρχικά προταθεί στη ανάλυση του Chevrier. Συγκεκριμένα, ο Zn1 συναρμόζεται με μία ιστιδίνη (His256), ένα γλουταμινικό οξύ (Glu152), και δύο γέφυρες (Asp117, OH⁻), ενώ ο Zn2 συμπληρώνει την πενταεταγμένη του δομή με ένα κατάλοιπο ιστιδίνης (His97) και ένα ασπαρτικό οξύ (Asp179). Και οι δύο Zn(II) βρίσκονται σε παραμορφωμένη τριγωνική διπυραμίδα με τους δεσμούς συναρμογής τους να κυμαίνονται από ~1.9 - 2.5 Å.



Εικόνα 28. Απεικόνιση ενεργού κέντρου της αμινοπεπτιδάσης του *Aeromonas Proteolytica*.

Καταλυτικός Μηχανισμός AAP

Σύμφωνα με υπολογιστικές/θεωρητικές μελέτες DFT οι οποίες βασίστηκαν στη δομή υψηλής ανάλυσης IRTQ της AAP, και με τη χρήση ενός απλού διπεπτιδίου αλανίνης ως υπόστρωμα, προτάθηκε ότι ο καταλυτικός μηχανισμός της AAP περιλαμβάνει τα ακόλουθα τρία βήματα τα οποία παρουσιάζονται στην Εικόνα 29 ¹³⁷. Αρχικά το υπόστρωμα συνδέεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου μέσω πυρηνόφιλης προσβολής του οξυγόνου της γεφυρωτικής ομάδας υδροξειδίου στον καρβονυλικό άνθρακα του πεπτιδικού δεσμού προκαλώντας ταυτόχρονη απομάκρυνση της ομάδας υδροξειδίου από τον Zn1 (Int1). Στη συνέχεια, ακολουθεί μεταφορά πρωτονίου από το ιόν υδροξειδίου στο Glu151, και το Glu151 πρωτονιώνει το άτομο αζώτου του πεπτιδικού δεσμού (Int2). Αξιοσημείωτο είναι ότι για να λάβει χώρα η πρωτονίωση του πεπτιδικού δεσμού, το Glu151 περιστρέφεται μακριά από το Asp179, ώστε να σπάσει ο δεσμός υδρογόνου. Τέλος, ακολουθεί διάσπαση του δεσμού C-N (Int3).

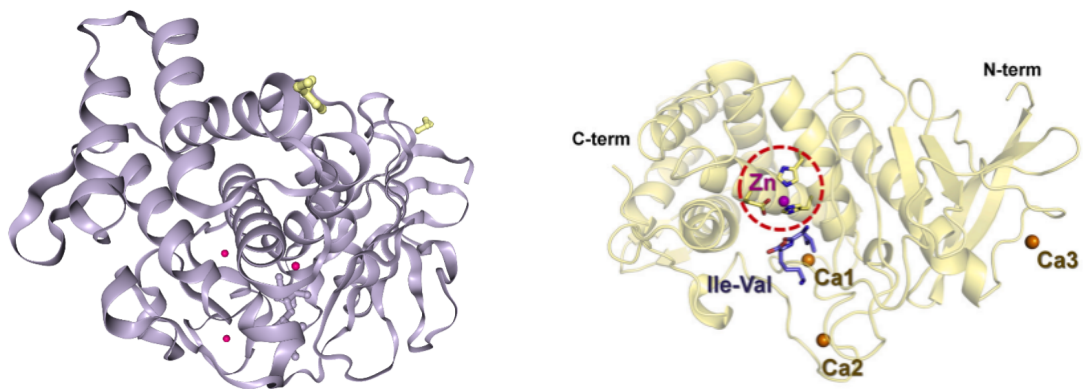


Εικόνα 29. Προτεινόμενος καταλυτικός μηχανισμός της AAP βασισμένος σε θεωρητικές μελέτες DFT

B.3.6 Θερμολυσίνη

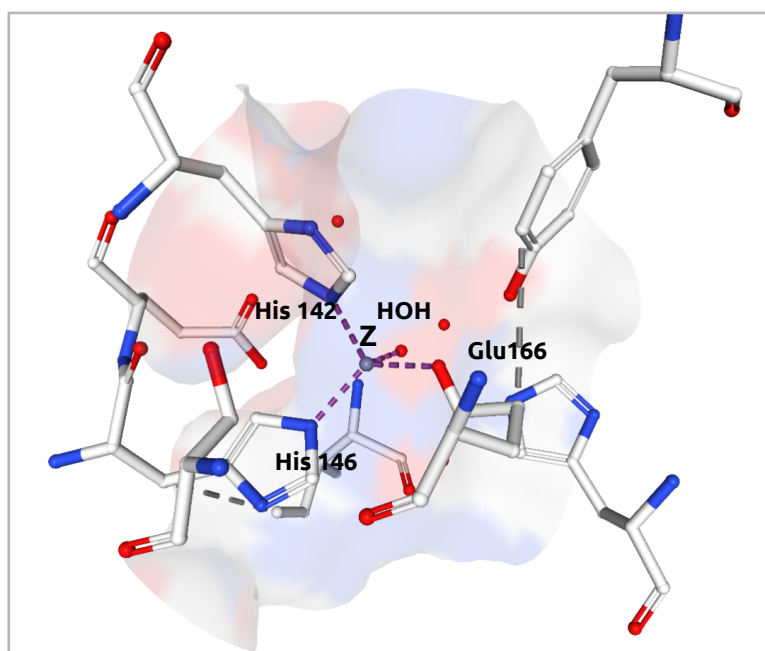
Το ένζυμο θερμολυσίνη που προέρχεται από το βακτήριο *Bacillus thermo proteolyticus*, αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της οικογένειας των M4 ενδοπεπτιδασών (Εικόνα 30) [38]. Όπως και οι υπόλοιπες πεπτιδάσες (καρβοξυ- πεπτιδάση και αμινο-πεπτιδάση) που συναντήσαμε παραπάνω, έχει στο ενεργό της κέντρο ένα ιόν ψευδαργύρου.

Η βασική λειτουργία των συγκεκριμένων ενζύμων είναι η υδρόλυση πρωτεϊνών σε μικρότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, μέσω της διάσπασης πεπτιδικών δεσμών. Η λειτουργία αυτή των πεπτιδασών φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαφόρων ασθενειών.



Εικόνα 30. Η κρυσταλλική δομή της θερμολυσίνης *Bacillus Proteolyticus* σε ανάλυση 1.6 Å [39].

Η θερμολυσίνη του βακτηρίου *Bacillus thermoproteolyticus* αποτέλεσε την πρώτη μέταλλο-ενδοπεπτιδάση της οποίας η δομή επιλύθηκε μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ. Όπως διακρίνεται στην Εικόνα 31, το ενεργό της κέντρο αποτελείται από ένα κέντρο ψευδαργύρου το οποίο περιβάλλεται από τέσσερις υποκαταστάτες, 3 κατάλοιπα αμινοξέων (His142, His146 και Glu166) και ένα μόριο H₂O, με το περιβάλλον ένταξης του μεταλλικού κέντρου να μοιάζει με ελαφρώς παραμορφωμένη τριγωνική πυραμίδα.



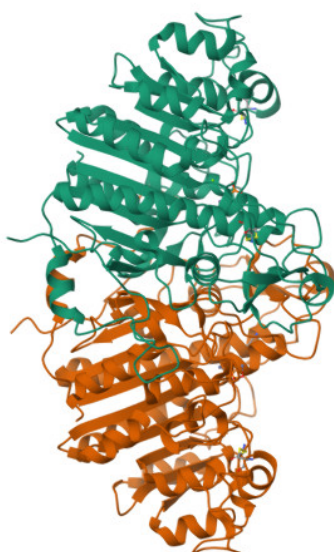
Εικόνα 31. Απεικόνιση του ενεργού κέντρου της θερμολυσίνης του *Bacillus thermoproteolyticus*.

Η θερμολυσίνη στοχεύει συνήθως στη διάσπαση υδρόφοβων ή ογκωδών N- τελικών άκρων πλευρικών αλυσίδων αμινοξέων, όπως της βαλίνης, λευκίνης, φαινυλαλανίνης και ισολευκίνης. Αυτό το γεγονός όμως δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να ενεργήσει καταλυτικά και σε διάφορα άλλα αμινοξέα όπως Met, Tyr, Ala, Gly, Lys ή His, προκαλώντας ακριβώς το ίδιο αποτέλεσμα.

Μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί δυο μηχανισμοί για την καταλυτική δράση της θερμολυσίνη ^[40]. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, το Glu166 του ενεργού κέντρο δρα ως πρωτονιοδέκτης, ενώ κατά το δεύτερο μηχανισμό το ρόλο αυτόν τον αναλαμβάνει μία από τις δύο ιστιδίνες. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό το εισερχόμενο υπόστρωμα εκτοπίζει το μόριο του νερού, μέσω πρωτονίωσης του Glu173. Στη συνέχεια, το H₂O κάνει πυρηνόφιλη προσβολή στον καρβονυλικό άνθρακα του υποστρώματος, προς σχηματισμό ενδιάμεσου, με τα δύο κατάλοιπα Tyr157 και His231 να υποβοηθούν στη σταθεροποίηση του ενδιάμεσου μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου με το υπόστρωμα. Τέλος, μέσω μεταφοράς πρωτονίων από το Glu173 στο άτομο αζώτου του υποστρώματος λαμβάνει χώρα το επιθυμητό σπάσιμο δεσμού C-N.

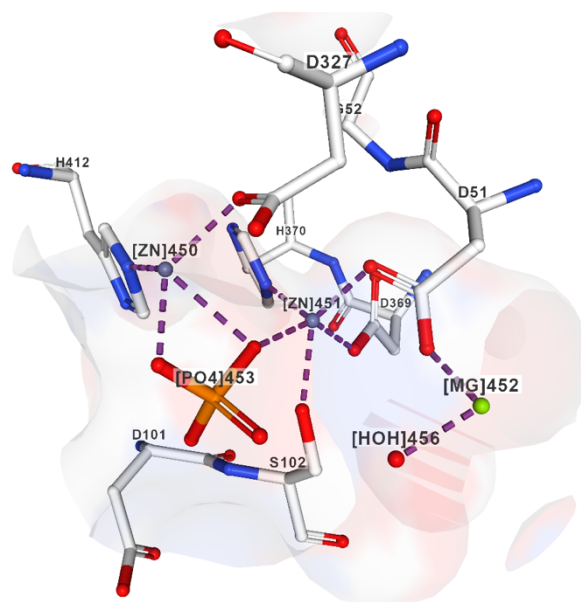
Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό, εκτός από το ενεργοποιημένο μόριο H₂O, το ιόν ψευδαργύρου και τα τρία κατάλοιπα αμινοξέων, προτείνεται ότι και τρεις ακόμα πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων κατέχουν σημαντικό ρόλο.

B.3.7 Αλκαλική Φωσφατάση



Εικόνα 32. Κρυσταλλική απεικόνιση της αλκαλικής φωσφατάσης ALK1 από *E.Coli* σε διακριτική ανάλυση 2.00 Å ^[41].

Η αλκαλική φωσφατάση αποτελεί ένα διμερές μεταλλοένζυμο το οποίο αρχικά βρέθηκε περίπλασμα της *E.coli*, εμπριέχοντας 449 αμινοξέα σε κάθε υπομονάδα (Εικόνα 32). Ανήκει στην ομάδα των φωσφατασών, οι οποίες είναι υδρολάσες με κύριο στόχο την απομάκρυνση φωσφορικών ομάδων από μία τεράστια ποικιλία υποστρωμάτων. Ο βασικός ρόλος της ALP είναι η κατάλυση της αποφωσφορυλίωσης διαφόρων βιολογικών ενώσεων προς σχηματισμό πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων και άλλων μικρών οργανικών ενώσεων. Η ALP, κάτω από αλκαλικές συνθήκες, εμφανίζει εξαιρετική καταλυτική δράση, η οποία οφείλεται στη μοναδική δομή της η οποία αποτελείται από δύο ίδια μονομερή, καθένα από τα οποία διαθέτει πέντε κυστεϊνικά κατάλοιπα, δύο κέντρα ψευδαργύρου και ένα ιόν μαγνησίου. Σήμερα είναι γνωστό ότι ένζυμα ALP εκφράζονται σε διάφορους ιστούς προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών οργανισμών, ενώ έχουν αναφερθεί άλλα έξι ισοένζυμα, τρία εκ των οποίων προέρχονται από το ήπαρ (APK1, APK2 και APK3), ένα από καρκινικά κύτταρα και τον πλακούντα (APK4) και ένα ακόμα από το λεπτό έντερο (APK5) [42]. Η εύρεση μη φυσιολογικών επιπέδων ALP στο αίμα συνδέεται με τη διάγνωση διαφόρων σοβαρών παθήσεων, όπως ο καρκίνος, διάφορες καρδιοπάθειες, οστικές ανωμαλίες και ηπατικές βλάβες [43].



Εικόνα 33. Σχηματική απεικόνιση του ενεργού κέντρου της αλκαλικής φωσφατάσης 1ALK.

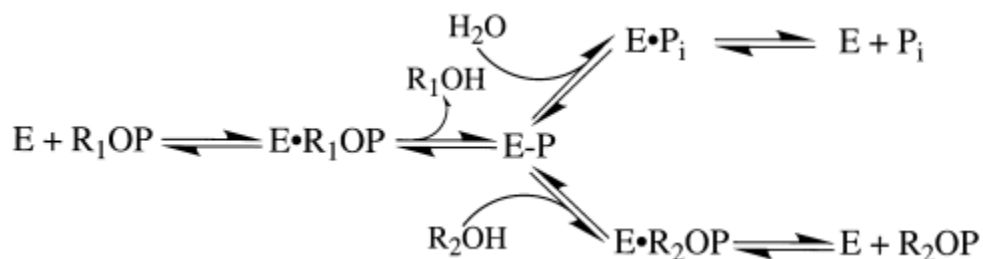
Περιγραφή ενεργού κέντρου της αλκαλικής φωσφατάσης

Στην Εικόνα 33 παρουσιάζεται η δομή του ενεργού κέντρου της αλκαλικής φωσφατάσης 1ALK. Παρατηρούμε ότι το μεταλλικό κέντρο Zn1 περιβάλλεται από πέντε κατάλοιπα

αμινοξέων υιοθετώντας μία ψευδο-τετραεδρική γεωμετρία. Συγκεκριμένα, το μεταλλικό ιόν συναρμόζεται με δύο ιστιδίνες μέσω του N- του ιμιδαζολίου, με ένα O- του PO_4^{3-} , και τέλος με το Asp327 μέσω χηλικής συναρμογής των δύο O- του καρβοξυλικού άκρου. Το κέντρο Zn2 είναι και αυτό πενταενταγμένο και γεφυρώνεται μέσω του PO_4^{3-} με το κέντρο Zn1. Το περιβάλλον ένταξης του αποτελείται από 2 μονοδοντικά ασπαραγινικά οξέα (Asp51 και Asp369), ένα κατάλοιπο σερίνης (Ser102), μία ιστιδίνη (His376), και το γεφυρωτικό PO_4^{3-} . Τέλος, το τρίτο μεταλλικό κέντρο του ενεργού κέντρου, Mg^{2+} , βρίσκεται σε ένα παραμορφωμένο οκταεδρικό περιβάλλον με έξι υποκαταστάτες γύρω του (Asp51, Glu332, Thr155 και 3 μόρια H_2O). Η απόσταση των δύο κέντρων ψευδαργύρου είναι 3.99 Å, και η απόσταση μεταξύ Zn2-Mg ίση με 4.64 Å.

Μηχανισμός Κατάλυσης ALPs

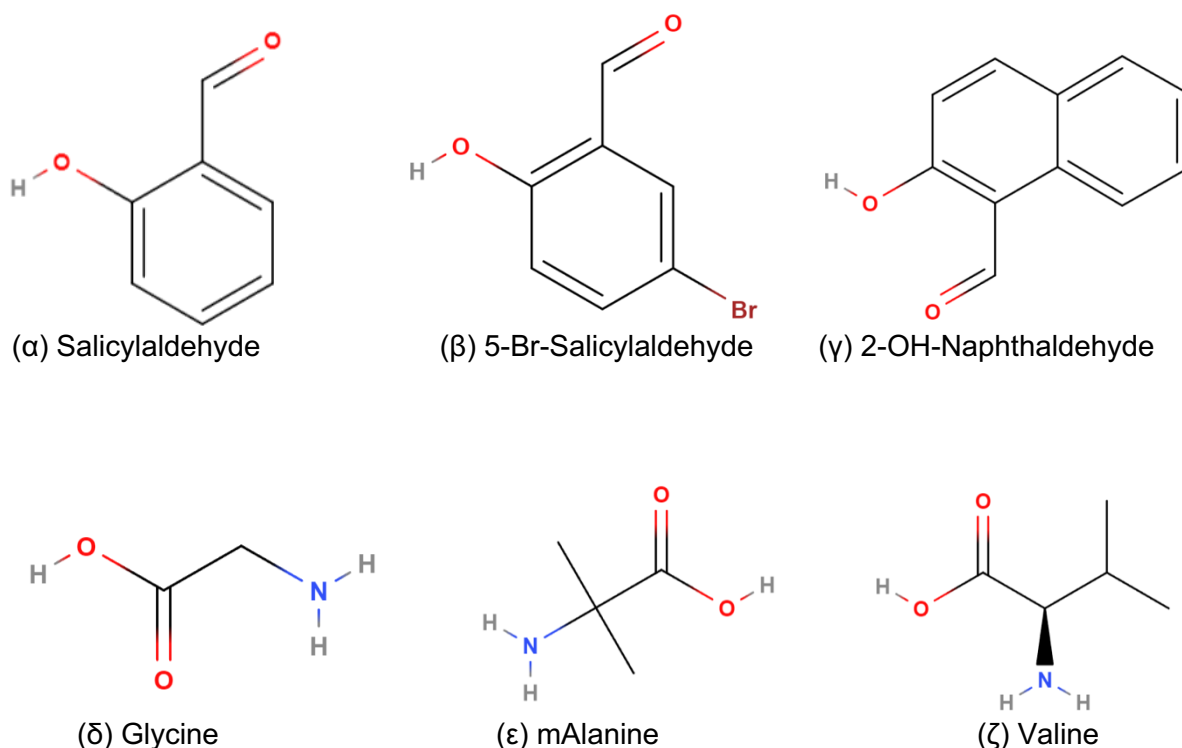
Ο μηχανισμός δράσης του ενζύμου προτάθηκε το 1999 από τον K.M Holtz ¹⁴⁴, και προϋποθέτει την άμεση συμμετοχή των δύο ιόντων Zn στην καταλυτική διαδικασία (Εικόνα 35). Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει τη σύνδεση του υποστρώματος μέσω της συναρμογής του εστερικού οξυγόνου στο κέντρο Zn1. Ακολουθεί ενεργοποίηση του ενταγμένου στον Zn2 κατάλοιπου Ser102 μέσω αποπρωτονίωσης της πλευρικής της υδροξυλομάδας, με σκοπό την πυρηνόφιλη προσβολή στο άτομο P του υποστρώματος. Η θέση του Zn1 τού προσδίδει διπλό ρόλο στην κατάλυση, καθώς συγκρατεί την αρνητικά φορτισμένη αποχωρούσα ομάδα του υποστρώματος, και σε δεύτερο βήμα ενεργοποιεί ένα μόριο H_2O . Το μόριο H_2O βρίσκεται σε κατάλληλη θέση για να κάνει πυρηνόφιλη επίθεση στο κέντρο του ατόμου φωσφόρου του φωσφορικού ενδιάμεσου. Μέσω της προσθήκης του H_2O το ενδιάμεσο, το οποίο είχε δημιουργηθεί, οδηγείται σε υδρόλυση σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο ενζύμου- PO_4^{3-} , το οποίο στη συνέχεια διασπάται προς αναγέννηση της ALP, ενώ και η ομάδα PO_4^{3-} απελευθερώνεται ή μεταφέρεται σε κάποιον άλλο δέκτη.



Εικόνα 34. Γενικός καταλυτικός μηχανισμός ALPs

II. ΣΤΟΧΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός σύμπλοκων ενώσεων του ψευδαργύρου με υποκαταστάτες οι οποίοι παρουσιάζουν βιολογικό και βιοανόργανο ενδιαφέρον, με απώτερο σκοπό τη σύνθεση δομικών ανάλογων ενεργών κέντρων ενζύμων ψευδαργύρου. Για την πραγματοποίηση του στόχου αυτού η συνθετική προσέγγιση βασίστηκε στη διερεύνηση του τριαδικού συνθετικού συστήματος $Zn^{II}/AA/αλδεϋδες$ (AA: Αμινοξέα, αλδεϋδες: salH, Br-SalH, 2-OH-naphthH). Η χρήση των αλδεϋδικών υποκαταστατών έγινε εξαιτίας της ικανότητάς τους να σχηματίζουν κατάλληλες βάσεις-Schiff παρουσία των αμινοξέων ώστε: 1) να οδηγούν σε σχηματισμό σταθερών χηλικών δακτυλίων γύρω από τα μεταλλικά ιόντα και 2) να παρουσιάζουν γεφυρωτική ικανότητα. Στην Εικόνα 35 παρουσιάζονται οι υποκαταστάτες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν κατά την εκπόνηση του πειραματικού μέρους της παρούσας εργασίας.



Εικόνα 35. Οι οργανικοί υποκαταστάτες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν κατά τη συνθετική πορεία της παρούσας Εργασίας.

III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Αντιδραστήρια

Όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα Εργασία ελήφθησαν από εμπορικά διαθέσιμες πηγές (Sigma-Aldrich, Merck).

3.2. Οργανολογία

Όλα τα πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε συνθήκες υψηλής πίεσης και θερμοκρασίας έλαβαν χώρα σε αυτόκλειστα δοχεία τύπου Parr κατασκευασμένα από τεφλόν σε φούρνο Memment GmbH μοντέλο UN30.

Φυσικοχημικές και φασματοσκοπικές μετρήσεις

Τα διαγράμματα περίθλασης Ακτίνων-Χ λήφθηκαν ενώ τα δείγματα ήταν υπό μορφή μικροκρυσταλλικής σκόνης, και πραγματοποιήθηκαν σε περιθλασίμετρο Panalytical model X'Pert Pro MPD του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Τα δεδομένα για όλες τις κρυσταλλικές δομές συλλέχθηκαν σε περιθλασίμετρο Bruker D8 Venture dual source, του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

3.3 Παρασκευή των συμπλόκων

$[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (1)

Σε 15 ml MeOH προστέθηκαν $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.5 mmol, 143 mg), salH (1 mmol, 122 mg) και valine (1 mmol, 117 mg), παρουσία βάσης NEt_3 (1 mmol). Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) αποτελούμενο από τεφλόν και τοποθετήθηκε σε ειδικό φούρνο στους $120^\circ C$ για 12 ώρες. Μετά από αργή επαναφορά σε θερμοκρασία δωματίου το διάλυμα διηθήθηκε και αφέθηκε σε ηρεμία. Μετά το πέρας τεσσάρων ημερών παρατηρήθηκε σχηματισμός υποκίτρινων κρυστάλλων, οι οποίοι απομονώθηκαν με διήθηση και αφέθηκαν προς ξήρανση στον αέρα. Το δείγμα που στάλθηκε για κρυσταλλογραφική ανάλυση παρέμεινε μέσα στο μητρικό υγρό. Απόδοση ~ 40 %.

$\{[Zn_3(L^2)_3] \cdot 4MeOH\}_n$ (2·4MeOH)

Μέσα σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) προστέθηκαν 5-Br-salH (1 mmol, 201 mg), valine (1 mmol, 117 mg) και 1 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (1 mmol, 143 mg) σε 15 ml MeOH. Εν συνεχεία το αυτόκλειστο δοχείο σφραγίστηκε καλά, και μεταφέρθηκε σε ειδικό φούρνο στους $120^\circ C$ για 12 ώρες. Το αυτόκλειστο επανήλθε αργά σε θερμοκρασία δωματίου, ακολούθησε διήθηση

και το διήθημα αφέθηκε προς αργή εξάτμιση, οδηγώντας στο σχηματισμό άχρωμων κρυστάλλων σε διάστημα 4 ημερών, οι οποίοι συλλέχθηκαν με διήθηση. Απόδοση ~ 35 %. Το δείγμα που προοριζόταν για κρυσταλλογραφική ανάλυση παρέμεινε μέσα στο μητρικό του υγρό.

$\{[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_3(\text{MeOH})_3] \cdot 2\text{MeOH}\}_n$ (3·2MeOH)

Σε 15 ml MeOH προστέθηκαν $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mmol, 143mg), 5-Br-salH (1 mmol, 201 mg) και mAla (1 mmol, 103 mg). Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) αποτελούμενο από τεφλόν και τοποθετήθηκε σε ειδικό φούρνο στους 120° C για 12 ώρες. Μετά από αργή επαναφορά σε θερμοκρασία δωματίου το διάλυμα διηθήθηκε και αφέθηκε σε ηρεμία για αργή εξάτμιση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας δύο ημερών παρατηρήθηκε σχηματισμός άχρωμων κρυστάλλων σχήματος ακίδας οι οποίοι απομονώθηκαν με διήθηση. Απόδοση ~ 35 %. Το δείγμα που στάλθηκε για κρυσταλλογραφική ανάλυση παρέμεινε μέσα στο μητρικό υγρό.

$[\text{Zn}(\text{L}^4)]_n$ (4)

Μέσα σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) αποτελούμενο από τεφλόν, προστέθηκαν 5-Br-salH (1 mmol, 183 mg), glycine (1 mmol, 75 mg) και $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mmol, 143mg) σε MeOH (15 ml). Εν συνεχεία, το αυτόκλειστο δοχείο σφραγίστηκε καλά και μεταφέρθηκε σε ειδικό φούρνο στους 120° C, όπου αφέθηκε για 12 ώρες. Το αυτόκλειστο δοχείο επανήλθε με αργό ρυθμό σε θερμοκρασία δωματίου και εμφανίστηκαν υποκίτρινοι κρύσταλλοι. Απόδοση ~ 40 %.

$\{[\text{Zn}(\text{L}^5)] \cdot \text{MeOH}\}_n$ (5·MeOH) (5)

Σε αυτόκλειστο δοχείο Parr προστέθηκαν salH (1 mmol, 122 mg), glycine (1 mmol, 75 mg) και $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mmol, 143mg) σε MeOH (15 ml).. Το αυτόκλειστο παρέμεινε στο φούρνο για 12 ώρες σε θερμοκρασία 120° C και στη συνέχεια αφέθηκε να επιστρέψει αργά σε θερμοκρασία δωματίου, σχηματίζοντας υποκίτρινους κρυστάλλους σχήματος ακίδας. Απόδοση ~ 45 %.

$[\text{Zn}(\text{L}^6)]_n$ (6)

Σε 15 ml MeOH προστέθηκαν $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mmol, 131 mg), 2-OH-naphthH (1 mmol, 172 mg), mAla (1 mmol, 103 mg) και CH_3ONa (0.5 mmol, 27 mg). Το διάλυμα

μεταφέρθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) και τοποθετήθηκε σε ειδικό φούρνο στους 120° C για 12 ώρες. Μετά από αργή επαναφορά σε θερμοκρασία δωματίου εμφανίστηκαν άχρωμοι μονοκρύσταλλοι οι οποίοι συλλέχθηκαν με διήθηση και αφέθηκαν προς ξήρανση στον αέρα. Απόδοση 35 %.

[Zn(L⁷)]_n (7)

Σε αυτόκλειστο δοχείο προστέθηκαν Zn(NO₃)₂·4H₂O (0.5 mmol, 131 mg), 2-OH-naphthH (1 mmol, 172 mg), glycine (1 mmol, 75 mg) και CH₃ONa (0.5 mmol, 27 mg) σε 15 ml MeOH. Το δοχείο τοποθετήθηκε στους 120° για 12 ώρες. Μετά από την αργή ψύξη του δοχείου σε θερμοκρασία δωματίου, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός άχρωμων κρυστάλλων οι οποίοι απομονώθηκαν μέσω διήθησης. Απόδοση ~ 40 %.

[Cd(L⁸)(MeOH)]_n (8)

Μέσα σε αυτόκλειστο δοχείο προστέθηκαν salH (1.5 mmol, 183.0 mg), mAla (1.5 mmol, 154 mg), Cd(OAc)₂·2H₂O (0.75 mmol, 199 mg) και NEt₃ (1 mmol) σε MeOH (15 ml). . Εν συνεχεία, το αυτόκλειστο δοχείο σφραγίστηκε καλά, και μεταφέρθηκε σε ειδικό φούρνο στους 120° C, όπου και αφέθηκε για 12 ώρες. Όταν το αυτόκλειστο επέστρεψε αργά σε θερμοκρασία δωματίου, ανοίχτηκε και ακολούθησε διήθηση του θολού διαλύματος, και το διήθημα αφέθηκε για αργή εξάτμιση σχηματίζοντας άχρωμους κρυστάλλους σε σχήμα ακίδας. Απόδοση ~ 45 %.

[Cd(L⁵)]_n (9)

Σε 15 ml MeOH προστέθηκαν Cd(OAc)₂·2H₂O (0.5 mmol, 133 mg), salH (1 mmol, 122 mg) και glycine (1 mmol, 75 mg). Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε αυτόκλειστο δοχείο (Parr) αποτελούμενο από τεφλόν και τοποθετήθηκε σε ειδικό φούρνο στους 120° C για 12 ώρες. Μετά από αργή επαναφορά σε θερμοκρασία δωματίου εμφανίστηκαν άχρωμοι μονοκρύσταλλοι στα τοιχώματα του δοχείου. Οι κρύσταλλοι συλλέχθηκαν με διήθηση και αφέθηκαν προς ξήρανση στον αέρα. Απόδοση ~ 40 %.

[Cd(L⁹)(MeOH)]_n (10)

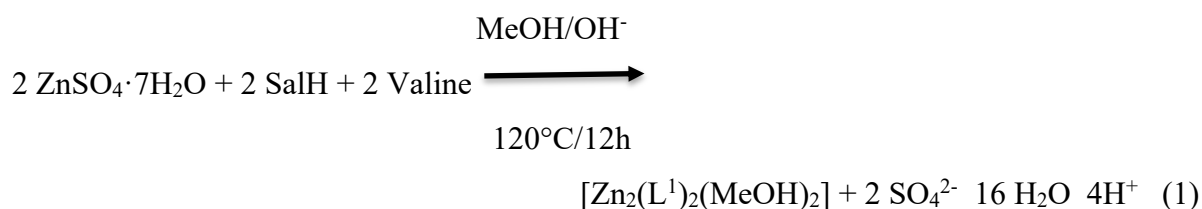
Σε αυτόκλειστο δοχείο πραγματοποιήθηκε προσθήκη 1-OH-2-naphthH (1 mmol, 172 mg), valine (1 mmol, 117 mg) και Cd(OAc)₂·2H₂O (0.5 mmol, 133 mg) σε MeOH (15 ml). Εν συνεχεία, το σφραγίστηκε και μεταφέρθηκε σε ειδικό φούρνο για 12 ώρες στους 120°. Όταν

το δοχείο επανήλθε αργά στη θερμοκρασία δωματίου, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός μικρών άχρωμων κρυστάλλων, οι οποίοι συλλέχθηκαν με διήθηση. Απόδοση ~ 35 %.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

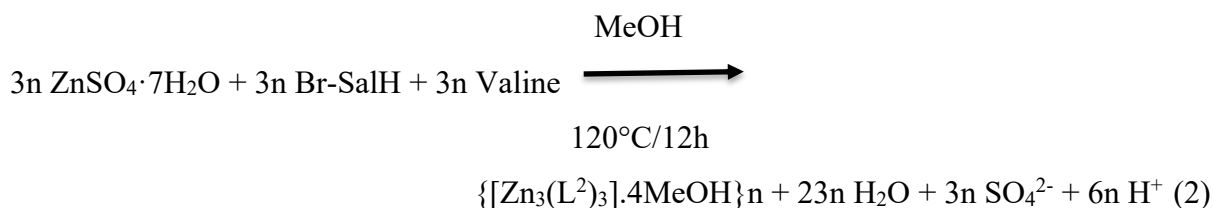
4.1 Συνθετική Προσέγγιση

Όπως αναφέραμε και στο στόχο της παρούσας Εργασίας, σκοπός μας ήταν η σύνθεση και χαρακτηρισμός συμπλόκων του ψευδαργύρου τα οποία θα παρουσίαζαν βιοανόργανο ενδιαφέρον, αναφορικά με τις δομικές, φασματοσκοπικές ή καταλυτικές τους ιδιότητες, συγκριτικά με ενεργά κέντρα ενζύμων ψευδαργύρου. Το πρώτο σύστημα αντιδράσεων το οποίο μελετήθηκε εκτενώς, ήταν το δυαδικό σύστημα αντιδράσεων Zn^{II}/AA (AA: αμινοξέα) κάτω από διάφορες συνθετικές συνθήκες. Παρόλες τις αντιδράσεις που πραγματοποιήσαμε, μεταβάλλοντας πληθώρα συνθετικών παραμέτρων (αναλογίες αντιδρώντων, φύση αντιδρώντων, πίεση, θερμοκρασία, παρουσία/απουσία βάσης) δεν καταφέραμε να απομονώσουμε κάποιο προϊόν το οποίο να μην είχε ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία, καθώς οι ενώσεις που απομονώσαμε ήταν γνωστά μονοπυρηνικά σύμπλοκα του ψευδαργύρου της μορφής $[Zn(AA)_2]$ (AA: η αποπρωτονιωμένη μορφή του αμινοξέος). Εν συνεχεία, στραφήκαμε στη διερεύνηση του τριαδικού συνθετικού συστήματος $Zn^{II}/AA/αλδεϋδη$, με τη χρήση κατάλληλων αλδεϋδικών υποκαταστατών (σαλικυλική αλδεϋδη και ανάλογα αυτής) οι οποίες θα είχαν την ικανότητα: 1) να σχηματίζουν βάσεις-Schiff με τα αμινοξέα, και 2) να σχηματίζουν χηλικούς δακτυλίους γύρω από τα μεταλλικά κέντρα, αλλά και να εμφανίζουν γεφυρωτική ικανότητα. Η επιλογή του συγκεκριμένου συνθετικού συστήματος βασίστηκε σε προηγούμενη εμπειρία του εργαστηρίου μας, η οποία έδειξε ότι η σαλικυλική αλδεϋδη και ανάλογα αυτής υπό κατάλληλες συνθήκες μπορούν να σχηματίσουν κατάλληλες βάσεις-Schiff παρουσία αμινοξέων, και να σχηματίζουν χηλικούς δακτυλίους γύρω από δισθενή μεταλλικά κέντρα. Κατά την αντίδραση $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, βαλίνης και σαλικυλικής αλδεϋδης υπό διαλυτοθερμικές συνθήκες, παρουσία βάσης, καταφέραμε να απομονώσουμε το διπυρηνικό σύμπλοκο $[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (1), σύμφωνα με τη στοιχειομετρική εξίσωση (1):

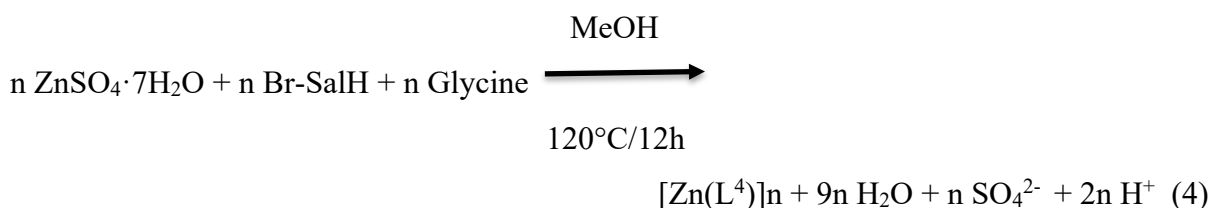
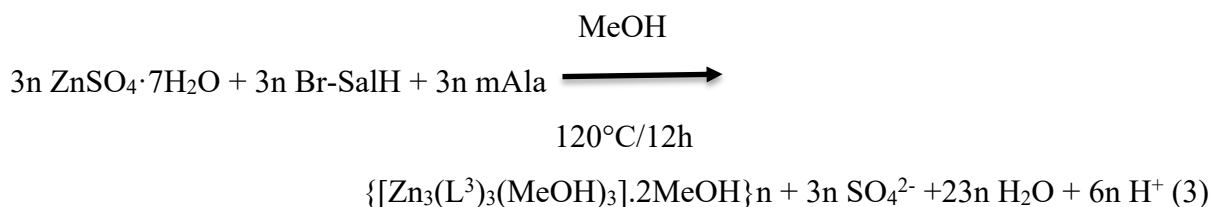


Στη συνέχεια, στραφήκαμε στη χρήση της 4-βρωμοσαλικυλικής αλδεϋδης με σκοπό την απομόνωση του ανάλογου διπυρηνικού συμπλόκου, αλλά προς μεγάλη μας έκπληξη αυτό δεν ήταν εφικτό. Κατά την αντίδραση $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, βαλίνης, και 5-Br-σαλικυλικής αλδεϋδης υπό διαλυτοθερμικές συνθήκες σε MeOH απομονώσαμε το πολυμερές συναρμογής δύο

διαστάσεων $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_3] \cdot 4\text{MeOH}\}_n$ (**2**), σύμφωνα με τη την στοιχειομετρική εξίσωση (2) που παρουσιάζεται παρακάτω:

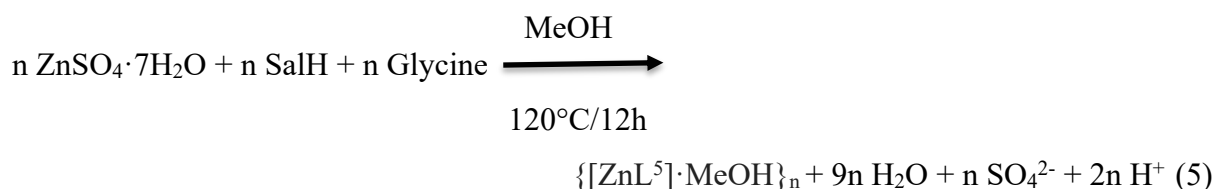


Καθώς διαπιστώσαμε ότι η χρήση της 5- βρωμο-υποκατεστημένης σαλικυλικής αλδεΐδης δεν οδήγησε στην απομόνωση του αντίστοιχου με το σύμπλοκο **1** προϊόν, στραφήκαμε στη χρήση μεθυλαλανίνης αντί βαλίνης, για να διαπιστώσουμε αν η χρήση ενός διαφορετικού αμινοξέος θα μπορούσε να οδηγήσει στην απομόνωση διπυρηνικών συμπλόκων. . Πραγματοποιώντας λοιπόν την αντίδραση που οδήγησε στο σχηματισμό του συμπλόκου **1** παρουσία μεθυλαλανίνης αντί για βαλίνη, καταφέραμε και απομονώσαμε το πολυμερές ένταξης μιας διάστασης $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_3(\text{MeOH})_3] \cdot 2\text{MeOH}\}_n$ (**3**), ενώ η ίδια αντίδραση παρουσία γλυκίνης οδήγησε στο σχηματισμό του 3D πολυμερούς ένταξης $[\text{ZnL}^4]_n$ (**4**), σύμφωνα με τις στοιχειομετρικές εξισώσεις (3) και (4), αντίστοιχα.



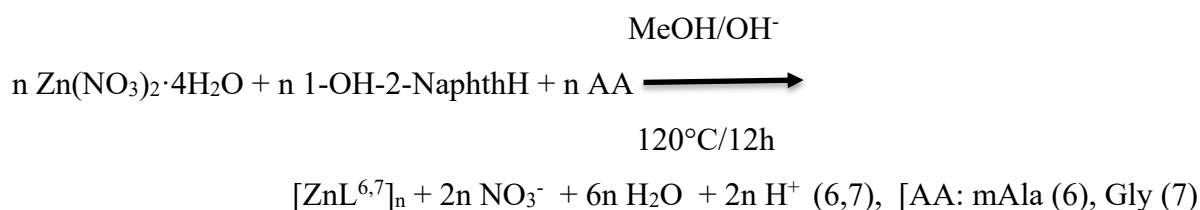
Εφόσον διαπιστώσαμε ότι η χρήση διαφορετικών από τη βαλίνη (σύμπλοκο **1**) αμινοξέων οδηγεί σε πολυμερή ένταξης 1D (μεθυλαλανίνη για το σύμπλοκο **3**) και 3D (γλυκίνη για το σύμπλοκο **4**), σκεφτήκαμε να διερευνήσουμε τον τρόπο με τον οποίον αυτά τα αμινοξέα θα επηρέαζαν την ταυτότητα του συμπλόκου **1**, με στόχο να κατανοήσουμε αν ο πολυμερισμός των συμπλόκων **3** και **4** οφείλονται στις φυσικές (π.χ. στερική παρεμπόδιση) ή χημικές (π.χ. pKa) ιδιότητες του εκάστοτε αμινοξέος. Έτσι, από την αντίδραση από την αντίδραση $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, γλυκίνης και σαλικυλικής αλδεΐδης σε MeOH υπό διαλυτοθερμικές συνθήκες επιτεύχθηκε η απομόνωση του 3D πολυμερούς ένταξης $\{[\text{ZnL}^5] \cdot \text{MeOH}\}_n$ (**5**), σύμφωνα με

τη στοιχειομετρική εξίσωση (5):

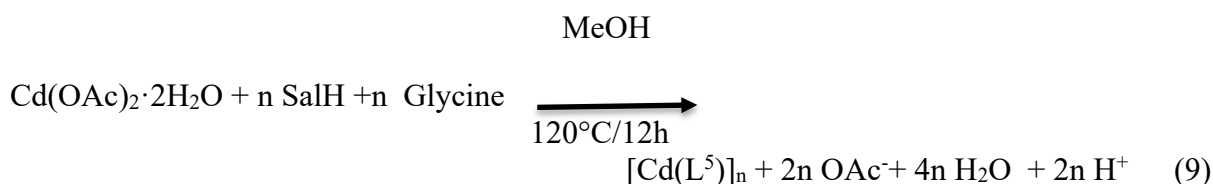
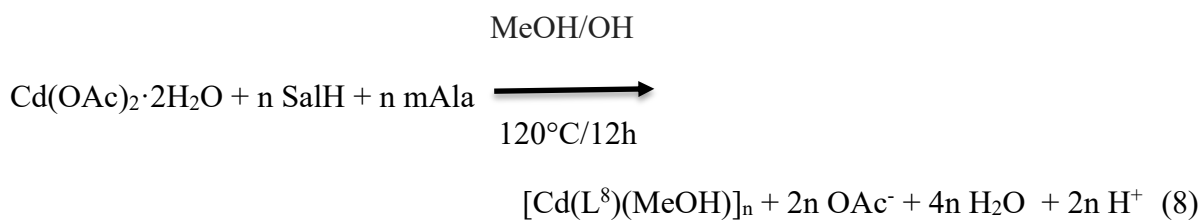


Το σύμπλοκο **5**, όπως θα συζητηθεί παρακάτω, εμφανίζει δομή ανάλογη με αυτήν του συμπλόκου **4**, παρά το γεγονός ότι το σύμπλοκο **4** φέρει διαφορετικό υποκαταστάτη αλδεϋδης (5-Brsal στο **4** έναντι sal στο **5**), γεγονός το οποίο αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι ο πολυμερισμός δεν οφείλεται τόσο στην αλδεϋδικό υποκαταστάτη, αλλά μάλλον στη φύση του εκάστοτε αμινοξέος. Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με το αμινοξύ mAla, από την οποία όμως δεν καταφέραμε να χαρακτηρίσουμε κάποιο προϊόν.

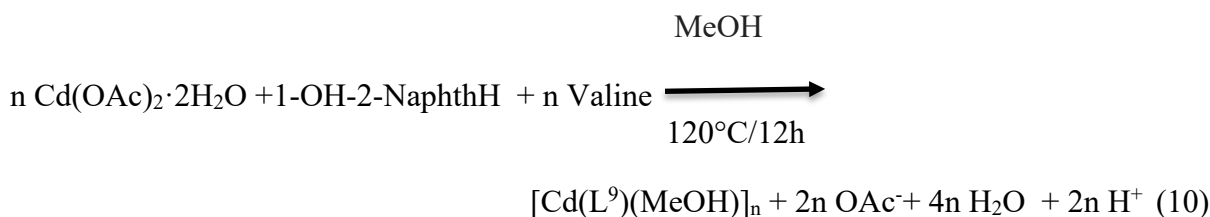
Καθώς παρατηρήσαμε ότι το συνθετικό σύστημα Zn/AA/αλδεϋδη οδηγεί συνήθως στο σχηματισμό πολυμερών ένταξης παρουσία “μικρών” αμινοξέων, στραφήκαμε στη χρήση της ογκώδους 2-OH-ναφθαλδεϋδης, για να δούμε αν οι μεγάλες στεरिकές παρεμποδίσεις των δυο “fused” (συμπυκνωμένων) αρωματικών δακτυλίων θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην παρεμπόδιση του πολυμερισμού, και συνεπώς στην απομόνωση διακριτών συμπλόκων ψευδαργύρου. Από την αντίδραση $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ μεθυλαλανίνης και 2-OH-ναφθαλδεϋδης, υπό διαλυτοθερμικές συνθήκες καταφέραμε την απομόνωση του 2D πολυμερούς ένταξης $[\text{ZnL}^6]$ (**6**), ενώ η αντίστοιχη αντίδραση παρουσία γλυκίνης έδωσε το 3D πολυμερές $[\text{ZnL}^7]$ (**7**), σύμφωνα με τις εξισώσεις (6) και (7) που φαίνονται παρακάτω:



Τέλος, από καθαρό “ανόργανο” ενδιαφέρον, και βλέποντας τα αξιοσημείωτα αποτελέσματα που λάβαμε στη χημεία του ψευδαργύρου, αποφασίσαμε να διευρύνουμε περαιτέρω το συνθετικό μας σύστημα και στη χημεία του καδμίου, για να δούμε αν το μεγαλύτερο 4d μεταλλικό κέντρο θα σταματούσε τον πολυμερισμό που λαμβάνει χώρα στο μικρότερο κέντρο ψευδαργύρου. Από την αντίδραση $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, σαλικυλικής αλδεϋδης και μεθυλαλανίνης, καταφέραμε να απομονώσουμε το 1D πολυμερές ένταξης $[\text{Cd}(\text{L}^8)(\text{MeOH})]_n$ (**8**), όπως φαίνεται στη στοιχειομετρική εξίσωση (8), ενώ η ανάλογη αντίδραση με γλυκίνη οδήγησε στο 2D πολυμερές ένταξης $[\text{Cd}(\text{L}^5)]_n$ (**9**), όπως παρουσιάζεται στην εξίσωση (9).



Τέλος, από την αντίδραση $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2-OH-ναφθαλδεΐδης και βαλίνης, καταφέραμε να απομονώσουμε το 1D πολυμερές ένταξης $[\text{Cd}(\text{L}^9)(\text{MeOH})]_n$ (**10**), όπως φαίνεται και στη στοιχειομετρική εξίσωση (10):

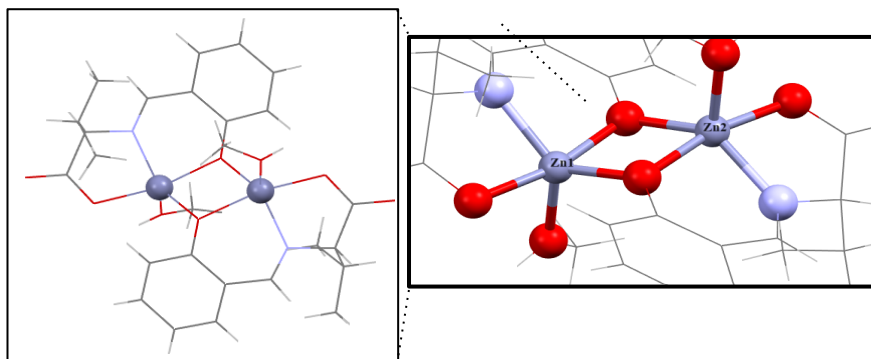


4.2. Περιγραφή των Κρυσταλλικών Δομών

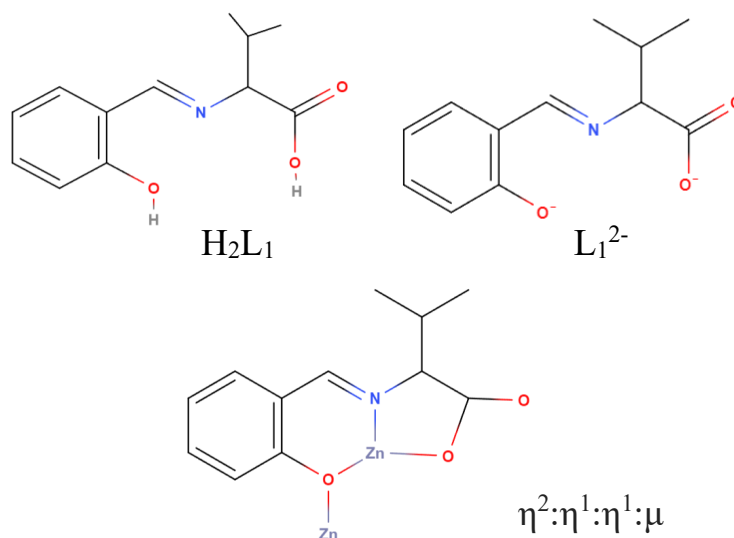
$[\text{Zn}_2(\text{L}^1)_2(\text{MeOH})_2]$ (**1**)

Η μοριακή δομή του συμπλόκου **1** διακρίνεται στην Εικόνα 36, ενώ επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π1 του Παραρτήματος. Σύμφωνα με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα, το σύμπλοκο **1** κρυσταλλώνει στο ορθορομβικό $Pca2_1$ κρυσταλλικό σύστημα. Το σύμπλοκο **1** αποτελείται από δύο πενταενταγμένα μεταλλικά κέντρα ψευδαργύρου με σφαίρα ένταξης $\{\text{O}_4\text{N}\}$, τα οποία βρίσκονται σε απόσταση $\sim 3.16 \text{ \AA}$. Κάθε μεταλλικό κέντρο συναρμόζεται με έναν πλήρως αποπρωτονιομένο υποκαταστάτη L^1 , υιοθετώντας τρόπο ένταξης $\eta^2:\eta^1:\eta^1:\mu$ (Εικόνα 37). Κάθε υποκαταστάτης $(\text{L}^1)^{2-}$ σχηματίζει δυο χηλικούς δακτυλίους γύρω από ένα μεταλλικό κέντρο ψευδαργύρου: ένα 5-μελή δακτύλιο, μέσω του N-ατόμου της βάσης Schiff και ενός εκ των δύο ατόμων ORCOO του καρβοξυλάτου υποκαταστάτη, και έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο μέσω του N-ατόμου της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου οξυγόνου O_R . Τέλος, η ομάδα O_R είναι υπεύθυνη για τη γεφύρωση του δεύτερου κέντρου Zn . Η σφαίρα

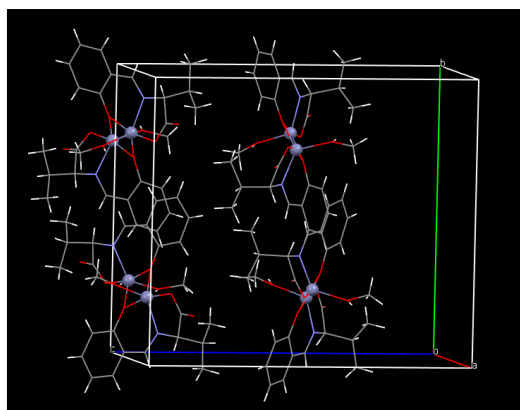
ένταξης κάθε μεταλλικού ατόμου ολοκληρώνεται από την παρουσία ενός τερματικού μορίου MeOH. Το κέντρο Zn1 υιοθετεί παραμορφωμένη τριγωνική διπυραμιδική γεωμετρία ($\tau_5 = 0.65$), ενώ το κέντρο Zn2 υιοθετεί ισχυρά παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική (ή τριγωνική διπυραμιδική) γεωμετρία ($\tau_5 = 0.51$). Στο κρυσταλλικό πλέγμα, τα μόρια του **1** διευθετούνται σχηματίζοντας αλυσίδες κατά μήκος του άξονα *b* (Εικόνα 38).



Εικόνα 36. Η μοριακή δομή του συμπλόκου **1**. Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.



Εικόνα 37. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(\text{L}^1)^{2-}$ στο σύμπλοκο **1**.

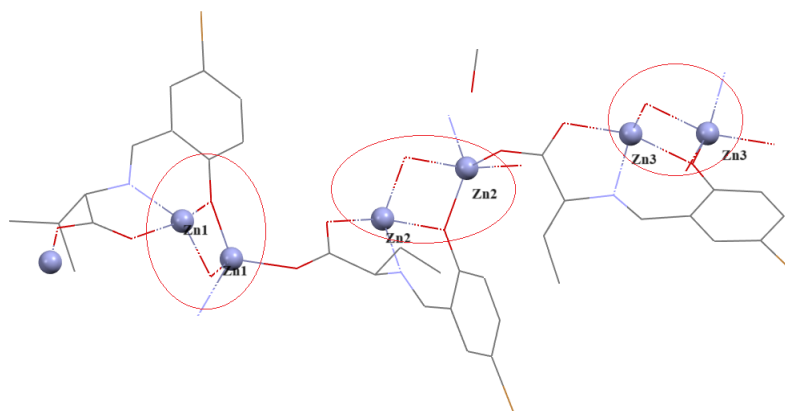


Εικόνα 38. Η διευθέτηση των μορίων του συμπλόκου **1** στο κρυσταλλικό πλέγμα.

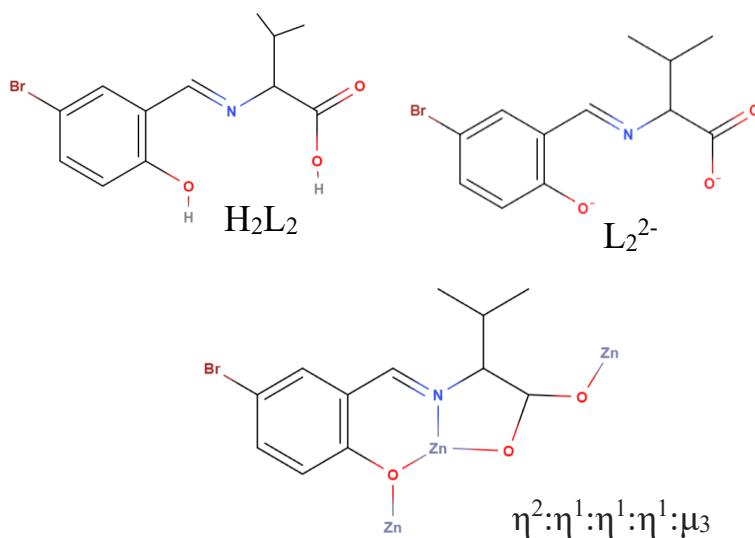
$\{[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_3] \cdot 4\text{MeOH}\}_n \cdot 2 \cdot 4\text{MeOH}$

Η μοριακή δομή του συμπλόκου **2** παρουσιάζεται στην Εικόνα 39, ενώ επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και επιλεγμένες γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π2 του Παραρτήματος. Το σύμπλοκο **2** αποτελεί πολυμερές ένταξης δύο διαστάσεων (2D) και κρυσταλλώνει στο μονοκλινές σύστημα $C2/c$. Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης αποτελείται από το τριπυρηνικό σύμπλοκο $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_3] \cdot 4\text{MeOH}\}$, με τα τρία μεταλλικά κέντρα Zn^{II} να είναι πενταενταγμένα $\{\text{O}_4\text{N}\}$, σε γεωμετρία παραμορφωμένης τετραγωνικής πυραμίδας, με τις γωνίες και τα μήκη των δεσμών για κάθε μεταλλικό κέντρο να παρουσιάζουν μικρή απόκλιση. Συγκεκριμένα, ο παράγοντας τ_5 για τα Zn1, Zn2 και Zn3 λαμβάνει τις τιμές 0.53, 0.41, 0.35, αντίστοιχα, με τα κέντρα να υιοθετούν ισχυρά παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία. Εναλλακτικά, η δομή του **2** μπορεί να περιγραφεί βάσει της “επαναλαμβανόμενης” δομικής μονάδας, η οποία αποτελείται από ουδέτερα διπυρηνικά τμήματα $\{\text{Zn}^{1,2,3}_2(\text{L}^2)_2\}$ τα οποία ενώνονται στη 2D διευθέτηση μέσω των γεφυρωτικών syn,anti (Zn1-Zn2) και anti,anti (Zn2-Zn3) -COO ομάδων των πλήρως αποπρωτονιωμένων $(\text{L}^2)^{2-}$ υποκαταστατών. Εντός κάθε διπυρηνικής μονάδας: 1) τα δύο μεταλλικά κέντρα βρίσκονται σε απόσταση $\sim 3.25 \text{ \AA}$ (Zn1...Zn1), $\sim 3.15 \text{ \AA}$ (Zn2...Zn2) και $\sim 3.14 \text{ \AA}$ (Zn3...Zn3), 2) τα μεταλλικά κέντρα γεφυρώνονται από δύο αλκόξυ ομάδες που ανήκουν σε δύο $(\text{L}^2)^{2-}$ υποκαταστάτες, 3) κάθε $(\text{L}^2)^{2-}$ υποκαταστάτης σχηματίζει δυο χηλικούς δακτυλίους γύρω από ένα μεταλλικό κέντρο ψευδαργύρου: ένα 5-μελή δακτύλιο, μέσω του N- ατόμου της βάσης Schiff και ενός εκ των δύο ατόμων O_{RCOO} του καρβοξυλάτου υποκαταστάτη, και έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο μέσω του N- ατόμου της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου οξυγόνου O_{R} , ενώ μέσω του δεύτερου ατόμου O_{RCOO} γεφυρώνει σε ένα κέντρο ψευδαργύρου το οποίο ανήκει σε γειτονική $\{\text{Zn}_2\}$ υπομονάδα, και συνεπώς είναι υπεύθυνο για τον

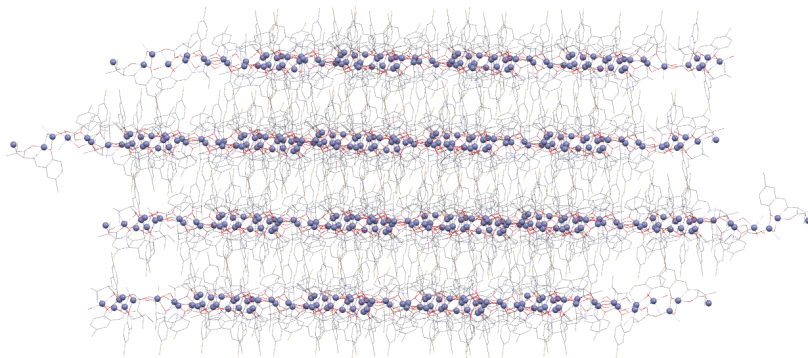
πολυμερισμό της ένωσης. Κάθε $(L^2)^{2-}$ υποκαταστάτης υιοθετεί $\eta^2:\eta^1:\eta^1:\eta^1:\mu_3$ τρόπο ένταξης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 40. Στην κρυσταλλική διεύθυνση της ένωσης, τα φύλλα του πολυμερούς διευθετούνται κάθετα προς τον άξονα c, ενώ η κοντινότερη Zn...Zn απόσταση μεταξύ γειτονικών φύλλων είναι $\sim 12 \text{ \AA}$ (Εικόνα 41).



Εικόνα 39. Τα διπυρηνικά τμήματα $\{Zn^{1,2,3}_2(L^2)_2\}$ τα οποία ενώνονται στη 2D διεύθυνση μέσω syn,anti και anti,anti -COO. Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.



Εικόνα 40. Ο τρόπος ένταξης του διανιόντος L^2 στο σύμπλοκο **2**.



Εικόνα 41. Η κρυσταλλική διεύθετηση του 2D πολυμερούς **2**.

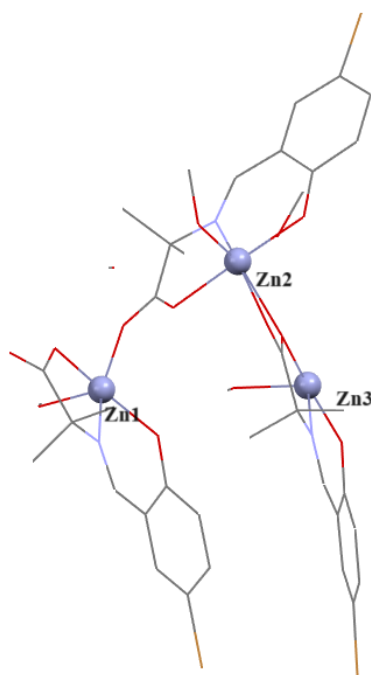


Η ασύμμετρη μονάδα του συμπλόκου **3** παρουσιάζεται στην Εικόνα 42, ενώ επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π3 του Παραρτήματος. Το σύμπλοκο **3** αποτελεί πολυμερές ένταξης μιας διάστασης (1D) και κρυσταλλώνει στο μονοκλινές σύστημα $P2_1/n$. Η δομική μονάδα του μονοδιάστατου πολυμερούς αποτελείται από το τριπυρηνικό σύμπλοκο $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_3(\text{MeOH})_3] \cdot 2\text{MeOH}\}$, με τα μεταλλικά κέντρα να βρίσκονται σε τριγωνική διάταξη κατά μήκος του πολυμερούς. Το μεταλλικό κέντρο Zn1 είναι πενταενταγμένο $\{\text{O}_4\text{N}\}$ υιοθετώντας γεωμετρία τετραγωνικής πυραμίδας ($\tau_5 = 0.13$), ενώ τα Zn2 και Zn3 είναι εξαενταγμένα με $\{\text{O}_5\text{N}\}$ σφαίρα ένταξης, σε γεωμετρία ισχυρά παραμορφωμένου Oh, με τις γωνίες δεσμών μεταξύ αζονικών και ισημερινών ζευγών ατόμων να αποκλίνουν αρκετά από τις 180° . Μέσα σε κάθε αλυσίδα οι αποστάσεις μεταξύ Zn1...Zn2, Zn2...Zn3 και Zn1...Zn3 είναι $\sim 4.92 \text{ \AA}$, 4.44 \AA και 5.36 \AA αντίστοιχα. Η γεφύρωση μεταξύ Zn1 και Zn2 πραγματοποιείται μέσω της καρβοξυλομάδας της βάσης Schiff, η οποία γεφυρώνει τα δυο μεταλλικά κέντρα με syn,anti τρόπο, αλλά και μέσω μιας μονοατομικής O_{COO} γέφυρας, όπως ακριβώς συμβαίνει και για τη γεφύρωση των Zn2 και Zn3, ενώ τα Zn1 και Zn3 γεφυρώνονται μόνο μέσω syn,-anti καρβοξυλομάδας της βάσης Schiff.

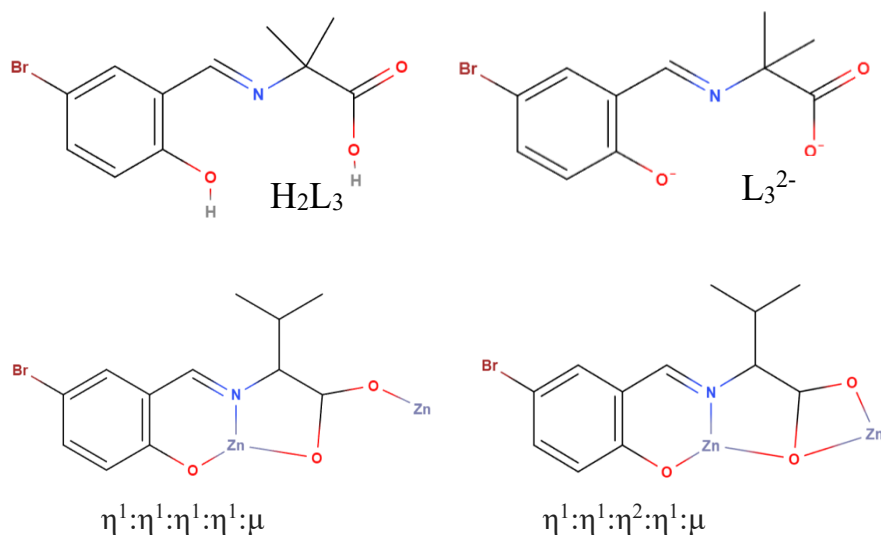
Στο μεταλλικό κέντρο Zn1 κάθε πλήρως αποπρωτονιωμένος υποκαταστάτης $(\text{L}^3)^{2-}$ σχηματίζει δύο χηλικούς δακτυλίους, έναν 5-μελή δακτύλιο, μέσω του ατόμου N της βάσης Schiff και ενός εκ των δύο ατόμων O_{RCOO} του καρβοξυλάτου υποκαταστάτη, και έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο μέσω του ατόμου N της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου οξυγόνου O_R , με τη σφαίρα συναρμογής του μετάλλου να συμπληρώνεται μέσω ενός τερματικού μορίου MeOH. Σε αντίθεση με τον Zn1, γύρω από τον Zn2, σχηματίζονται τρεις χηλικοί δακτύλιοι, ένας 5-μελής μέσω του N- ατόμου της βάσης Schiff και ενός εκ των δύο

ατόμων O_{RCOO} του καρβοξυλάτου υποκαταστάτη ο οποίος συμμετείχε στη γεφύρωση με τον Zn1, ένας 6-μελής δακτύλιος μέσω του N-ατόμου της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου οξυγόνου O_R και ένας 4-μελής χηλικός δακτύλιος μέσω των 2 ατόμων O_{RCOO} ενός επόμενου υποκαταστάτη $(L^3)^{2-}$, ο οποίος ανήκει στην γειτονική υπομονάδα, με την σφαίρα συναρμογής να κλείνει με ένα μόριο μεθανόλης.

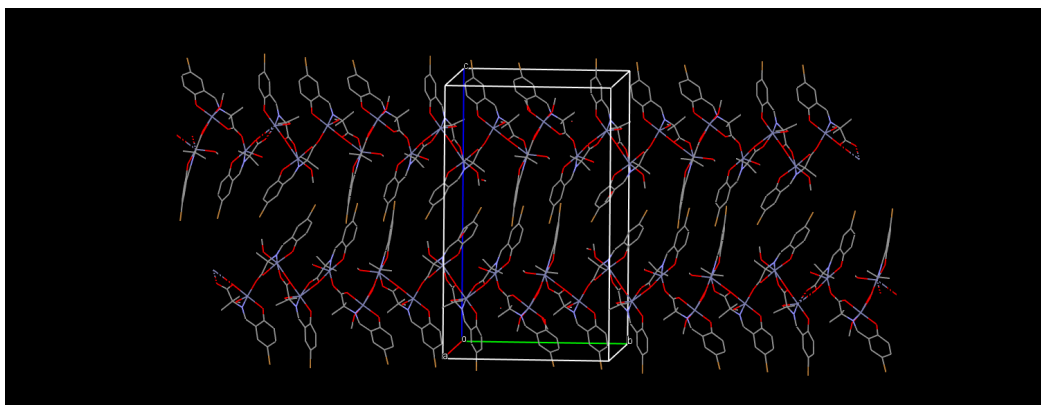
Τέλος, το κέντρο Zn3 διαθέτει το ίδιο ακριβώς περιβάλλον ένταξης με τον Zn2. Από τους τρεις υποκαταστάτες $(L^3)^{2-}$ οι οποίοι βρίσκονται εντός της τριπυρηνικής επαναλαμβανόμενης υπομονάδας, οι δυο εντάσσονται με τρόπο $\eta^2:\eta^1:\eta^1:\eta^1:\mu$, ενώ ο τρίτος με τρόπο $\eta^1:\eta^1:\eta^1:\eta^1:\mu$ (Εικόνα 43). Στην κρυσταλλική διεύθυνση της ένωσης οι αλυσίδες του πολυμερούς εκτείνονται κατά μήκος του c άξονα (Εικόνα 44).



Εικόνα 42. Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης **3**. Χρωματικός κώδικας : Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.



Εικόνα 43. Οι δύο τρόποι συναρμογής του διανιόντος $(\text{L}^3)^{2-}$ στην ένωση **3**.

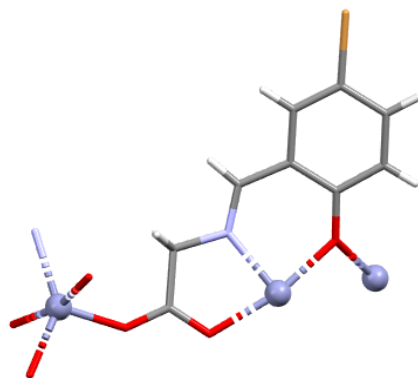


Εικόνα 44. Η διεύθετηση των αλυσίδων μονοδιάστατου πολυμερούς του συμπλόκου **3** στο κρυσταλλικό πλέγμα.

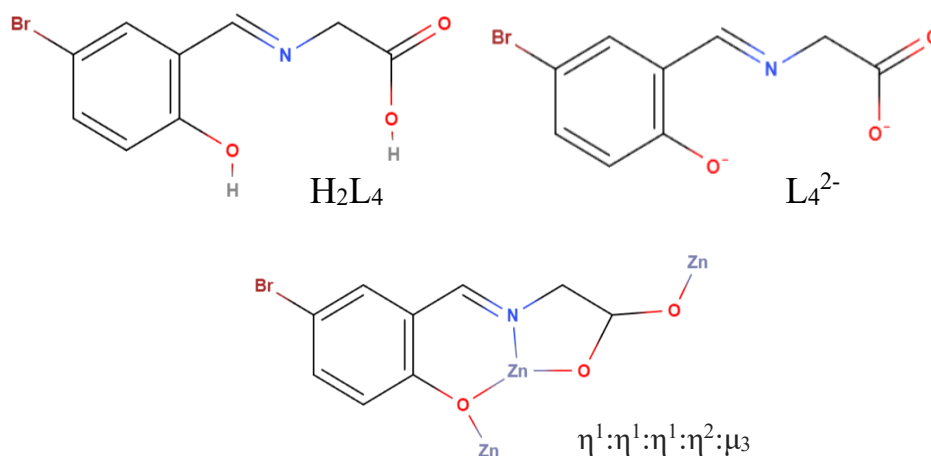
$[\text{Zn}(\text{L}^4)]_n$ (**4**)

Η επαναλαμβανόμενη μονάδα του συμπλόκου **4** παρουσιάζεται στην Εικόνα 45, ενώ επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π4 του Παραρτήματος. Το σύμπλοκο **4** αποτελεί ένα πολυμερές ένταξης τριών διαστάσεων (3D) και κρυσταλλώνει στο *τριγωνικό σύστημα R-3*. Η ασύμμετρη δομική μονάδα της ένωσης αποτελείται από το μονοπυρηνικό σύμπλοκο $[\text{ZnL}^4]$, με το διανιονικό υποκαταστάτη $(\text{L}^4)^{2-}$ να υιοθετεί τρόπο συναρμογής $\eta^1:\eta^1:\eta^1:\eta^2:\mu_3$ (Εικόνα 46). Κάθε ιόν ψευδαργύρου είναι πενταενταγμένο $\{\text{O}_4\text{N}\}$ σε γεωμετρία ισχυρά παραμορφωμένης τετραγωνικής πυραμίδας ($\tau_5 = 0.45$). Κάθε πλήρως αποπρωτονιωμένος $(\text{L}^4)^{2-}$ υποκαταστάτης προσδέεται χηλικά γύρω από

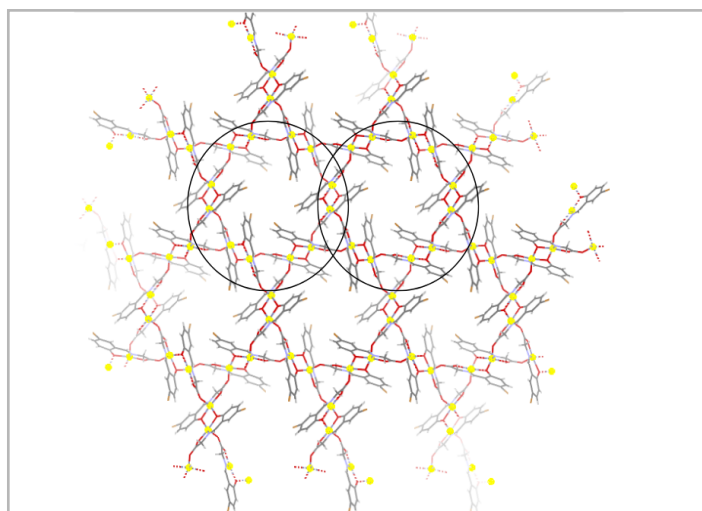
το μεταλλικό κέντρο σχηματίζοντας έναν πενταμελή δακτύλιο, ο οποίος οφείλεται στη συναρμογή του ενός εκ των δύο O_{RCOO} και του ατόμου N της βάσης Schiff, και έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο μέσω του N- ατόμου της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου οξυγόνου O_R . με το τελευταίο να δρα και γεφυρωτικά καθώς γεφυρώνει σε ένα γειτονικό μεταλλικό κέντρο “Zn2”. Η γεφύρωση προς ένα τρίτο κέντρο “Zn3” λαμβάνει χώρα μέσω της anti, anti καρβοξυλάτο ομάδας του διανιόντος της βάσης Schiff. Η απόσταση ανάμεσα στα δύο μεταλλικά κέντρα τα οποία γεφυρώνονται μέσω της alkoxy ομάδας είναι ίση με $\sim 3.1 \text{ \AA}$, ενώ τα μεταλλικά κέντρα τα οποία γεφυρώνονται μέσω της anti, anti καρβοξυλάτο ομάδας βρίσκονται σε απόσταση $\sim 5.8 \text{ \AA}$. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τον πολυμερισμό του συμπλόκου **4** σχηματίζονται “εξαγωνικά” κανάλια τα οποία απαρτίζονται περιμετρικά από 12 κέντρα $\{Zn\}$ (Εικόνα 47), με το συνολικό διαθέσιμο κενό όγκο να είναι 7.8 % του διαθέσιμου όγκου της κυψελίδας.



Εικόνα 45. Η επαναλαμβανόμενη μονάδα της ένωσης **4**. Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, Br = πορτοκαλί, C = γκρι, H = λευκό.



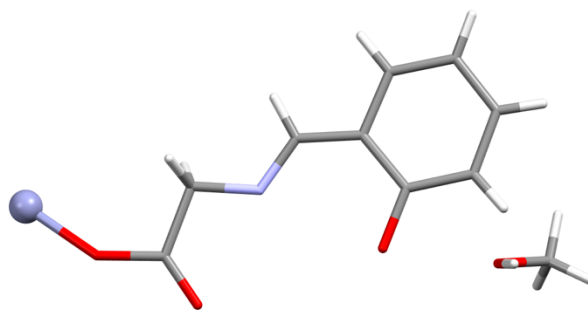
Εικόνα 46. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(L^4)^{2-}$ στο σύμπλοκο **4**.



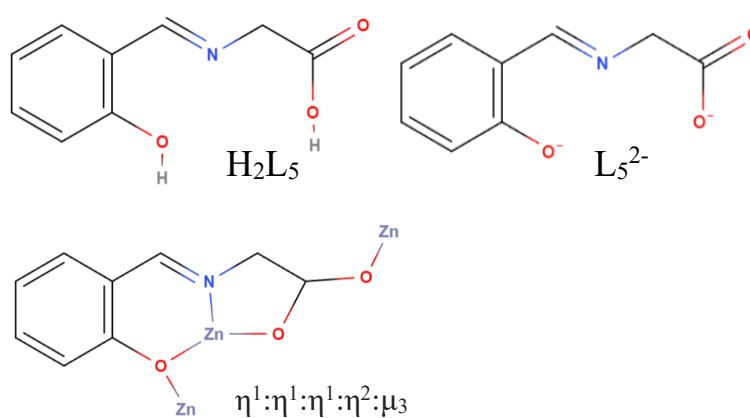
Εικόνα 47. Η απεικόνιση της περιμέτρου των εξαγωνικών καναλιών του 3D συμπλόκου **4**. Χρωματικός κώδικας: Zn^{II} = κίτρινο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι. H= λευκό.

{[Zn(L⁵)]·MeOH}_n (5·MeOH)

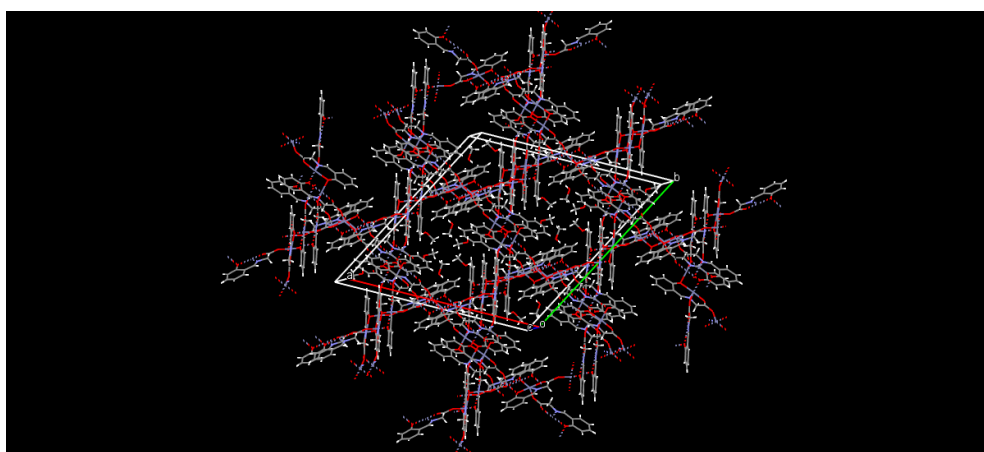
Η μοριακή μονάδα του συμπλόκου **5** παρουσιάζεται στην Εικόνα 48, ενώ επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π5 του Παραρτήματος. Η ένωση **5** σχηματίζει ένα πολυμερές ένταξης τριών διαστάσεων (3D) και κρυσταλλώνει στο *τριγωνικό σύστημα R-3* (Εικόνα 50), ακριβώς όπως και το σύμπλοκο **4**. Στη διευθέτηση του πολυμερούς η δομική μονάδα η οποία επαναλαμβάνεται αποτελείται από το μονοπυρηνικό τμήμα [ZnL⁵], με τον πλήρως αποπρωτονιωμένο υποκαταστάτη (L⁵)²⁻ να υιοθετεί τρόπο συναρμογής η¹:η¹:η¹:η²:μ₃ (Εικόνα 49), και να σχηματίζει δύο χηλικούς δακτυλίους γύρω από το μεταλλικό κέντρο, έναν 5-μελή και έναν 6-μελή, με τον πρώτο να σχηματίζεται μεταξύ του ατόμου του O_R της αλκοξυ ομάδας και του N της βάσης Schiff, και το δεύτερο ανάμεσα στο N και στο ένα εκ των δύο O_{RCOO} της βάσης Schiff. Ο πολυμερισμός πραγματοποιείται με τον ίδιο τρόπο που λαμβάνει χώρα και στην ένωση **4**, δηλαδή μέσω γεφύρωσης 2 μεταλλικών υπομονάδων μέσω του αλκοξειδίου O_R και του δεύτερου O_{RCOO} της καρβοξυλάτο ομάδας. Σύμφωνα με τον παράγοντα τ₅ ο οποίος υπολογίστηκε ίσος με 0.16, το μεταλλικό κέντρο λαμβάνει γεωμετρία παραμορφωμένης τετραγωνικής πυραμίδας. Η απόσταση ανάμεσα σε γειτονικά μεταλλικά κέντρα κυμαίνεται μεταξύ ~3.08-5.79 Å. Τέλος, σχηματίζονται και πάλι κενά “εξαγωνικά” κανάλια, τα οποία διαθέτουν σύμφωνα με θεωρητικούς υπολογισμούς όγκο ίσο με 14.8% του όγκου της κυψελίδας, σημαντικά αυξημένο σε αναφορικά με τα κανάλια που παρατηρούνται στην προηγούμενη ένωση **4**.



Εικόνα 48. Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης **5**. Χρωματικός κώδικας Zn^{II} = μωβ σκούρο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.



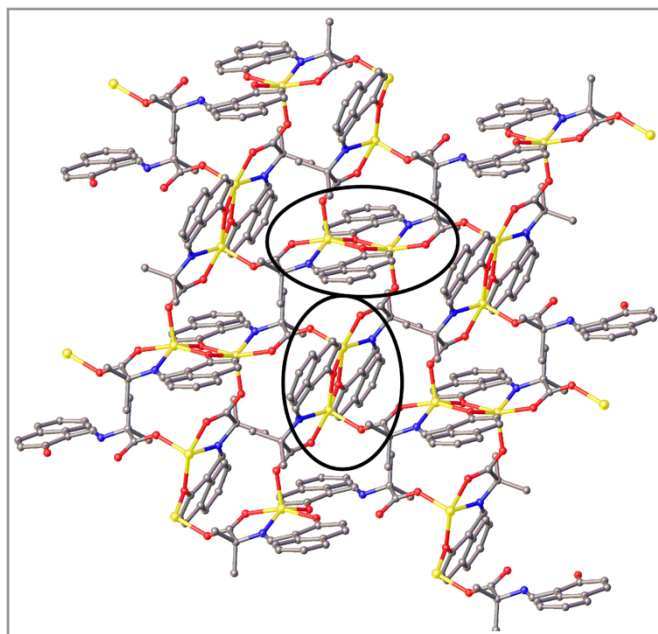
Εικόνα 49. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(L^5)^{2-}$ στο σύμπλοκο **5**.



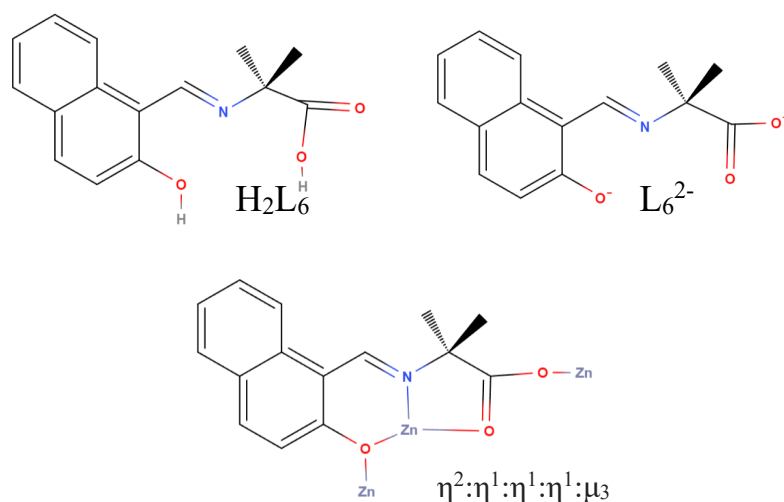
Εικόνα 50. Η διεύθετηση του 3D πολυμερούς ένταξης **5** στο κρυσταλλικό πλέγμα.

[Zn(L⁶)]_n (6)

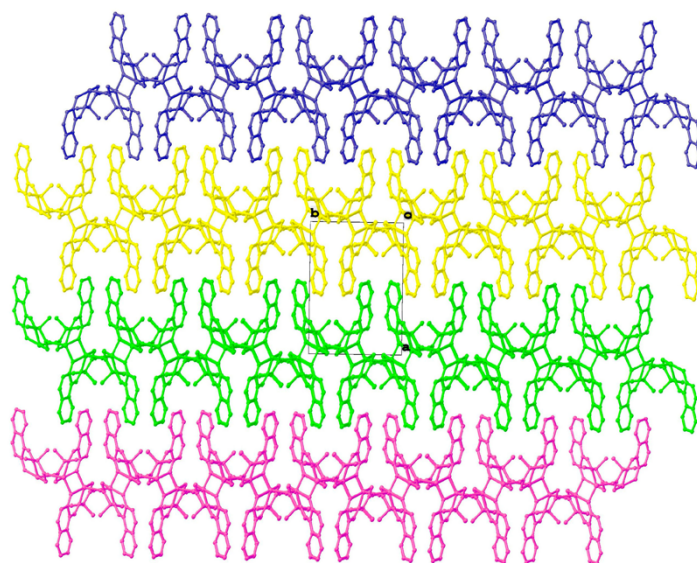
Η σύμπλοκη ένωση **6** κρυσταλλώνει στο κεντροσυμμετρικό μονοκλινές σύστημα $P2_1/c$ (Εικόνα 51), και αποτελεί πολυμερές ένταξης 2D, με επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρουσιάζονται στον Πίνακα Π6 του Παραρτήματος. Η ασύμμετρη μονάδα της περιέχει ένα κρυσταλλογραφικά ανεξάρτητο κέντρο ψευδαργύρου συνδεδεμένο με ένα αποπρωτονιωμένο (L⁶)²⁻ υποκαταστάτη (Εικόνα 52). Κάθε (L⁶)²⁻ υποκαταστάτης υιοθετεί η²:η¹:η¹:η¹:μ₃ τρόπο συναρμογής, δημιουργώντας έναν εξαμελή χηλικό δακτύλιο γύρω από κάθε μεταλλικό κέντρο, ενώ παράλληλα γεφυρώνει δύο γειτονικά κέντρα Zn δια μέσου της αλκοξυ- ομάδας και ενός καρβοξυλάτο οξυγόνου. Επιπλέον, η καρβοξυλομάδα του υποκαταστάτη (L⁶)²⁻ υιοθετεί syn, anti η¹:η¹:μ τρόπο συναρμογής, γεφυρώνοντας τα δύο μεταλλοϊόντα Zn σε απόσταση ~5.59 Å. Κάθε Zn^{II} ιόν παρουσιάζει παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική {O₄N} γεωμετρία ($\tau_5 = 0.31$). Στο κρυσταλλικό πλέγμα, η ένωση **6** σχηματίζει 2D “φύλλα” τα οποία διευθετούνται το ένα πάνω από το άλλο κατά τον άξονα *a* (Εικόνα 53).



Εικόνα 51. Η κρυσταλλική δομή της ένωσης **6** επάνω στο επίπεδο *bc*, με κυκλωμένες τις {Zn₂} υπομονάδες. Χρωματικός κώδικας συμπλόκου: Zn^{II} = κίτρινο, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι. Τα άτομα H παραλείπονται για λόγους ευκρίνειας.



Εικόνα 52. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(\text{L}^6)^{2-}$ στο σύμπλοκο **6**.

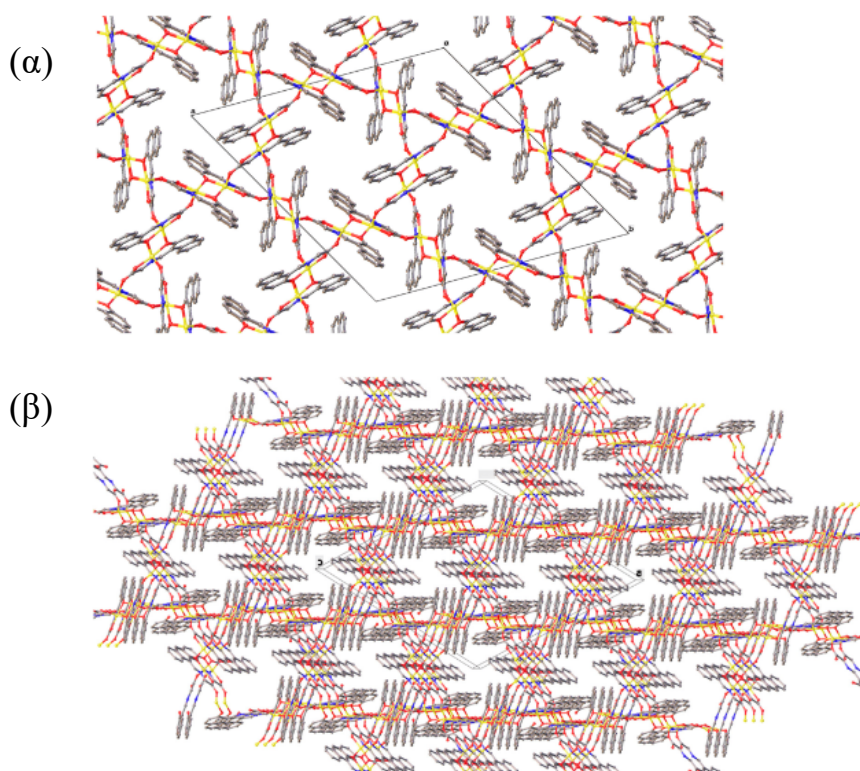


Εικόνα 53. Η κρυσταλλική διεύθυνση της ένωσης **6** στο επίπεδο ab , με διαφορετικό χρώμα για κάθε στρώμα για λόγους ευκρίνειας.

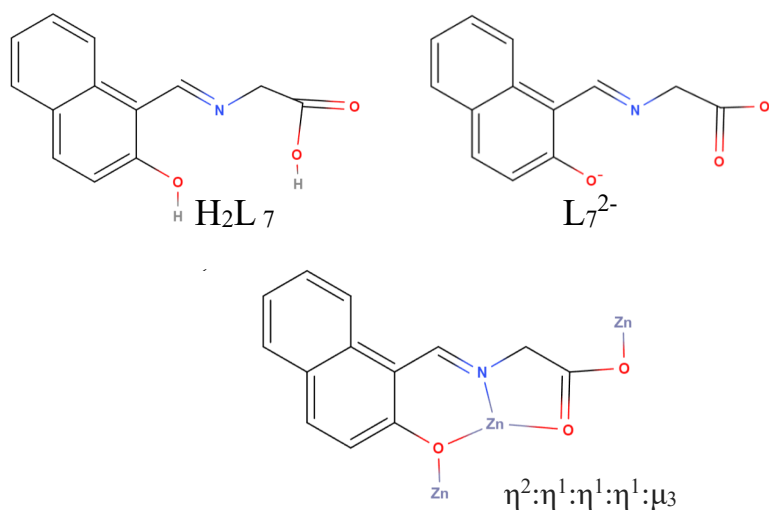
$[\text{Zn}(\text{L}^7)]_n$ (**7**)

Το σύμπλοκο **7**, το οποίο παρουσιάζεται στην Εικόνα 54, κρυσταλλώνει στην τριγωνική ομάδα συμμετρίας $R\bar{3}$, σχηματίζοντας ένα 3D πολυμερές ένταξης, με επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών να παρουσιάζονται στον Πίνακα Π7. Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης αποτελείται από ένα μεταλλικό κέντρο ψευδαργύρου συνδεδεμένο σε έναν αποπρωτονιωμένο υποκαταστάτη L_7^{2-} , ο οποίος υιοθετεί $\eta^2:\eta^1:\eta^1:\eta^1:\mu_3$ τρόπο συναρμογής (Εικόνα 55), σχηματίζοντας έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο γύρω από το μεταλλικό κέντρο, ενώ ταυτόχρονα γεφυρώνει δύο γειτονικούς Zn^{II} με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που συμβαίνει

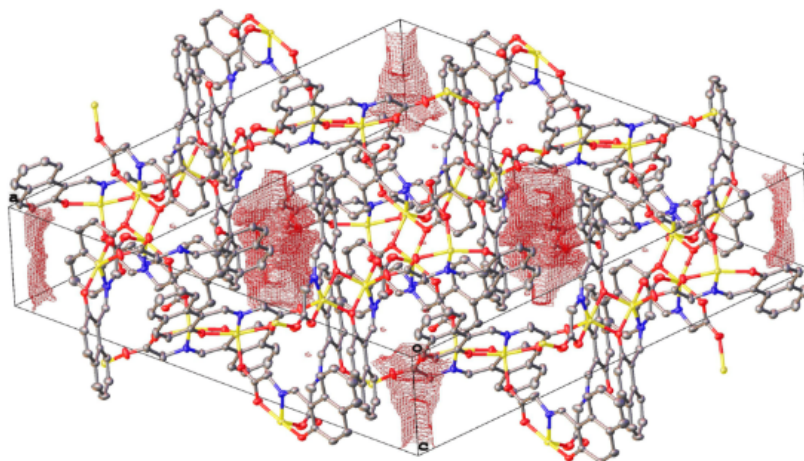
και στην ένωση **6**. Θεωρούμε ότι το γεγονός το οποίο προκαλεί την αλλαγή της διάστασης του πολυμερούς (από 2D για την ένωση **6** σε 3D για την ένωση **7**) είναι ότι η καρβοξυλομάδα της πλευράς του αμινοξέος του υποκαταστάτη L_7^{2-} υιοθετεί τώρα έναν anti, anti- $\eta^1:\eta^1:\mu$ τρόπο ένταξης, σε αντίθεση με τον L_6^{2-} , ο οποίος όπως είδαμε παραπάνω είχε syn, anti- $-\eta^1:\eta^1:\mu$ τρόπο συναρμογής. Επιπλέον, η γεωμετρία των μεταλλικών κέντρων είναι πιο ισχυρά παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική συγκριτικά με την ένωση **6** ($\tau_5 = 0.46$ στο **7** και 0.31 στην ένωση **6**). Τέλος, παρατηρούνται πάλι κυλινδρικά κανάλια, τα οποία διαθέτουν προσβάσιμο όγκο διαλύτη $\sim 531 \text{ \AA}^3$ ανά μοναδιαία κυψελίδα (Εικόνα 56).



Εικόνα 54. α) Η κρυσταλλική δομή της ένωσης **7** κατά τον άξονα c , και β) η εκτεταμένη μορφή του πολυμερούς.



Εικόνα 55. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος $(\text{L}^7)^{2-}$ στο σύμπλοκο **7**.

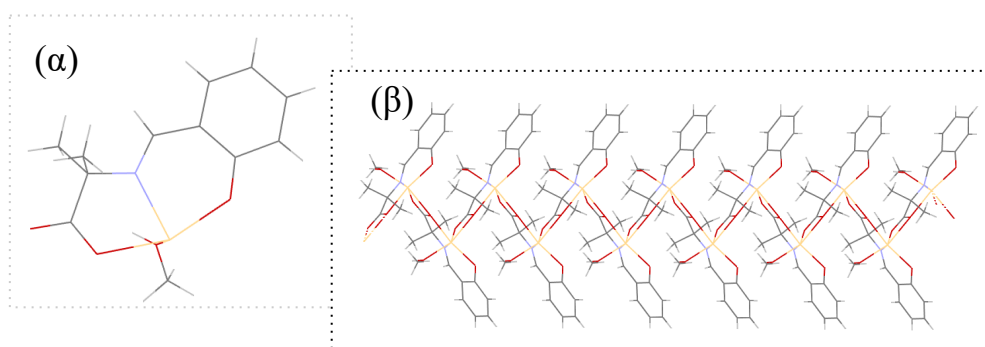


Εικόνα 56. Αναπαράσταση του κενού χώρου των καναλιών (κόκκινο χρώμα) του 3D πολυμερούς ένταξης **7**.

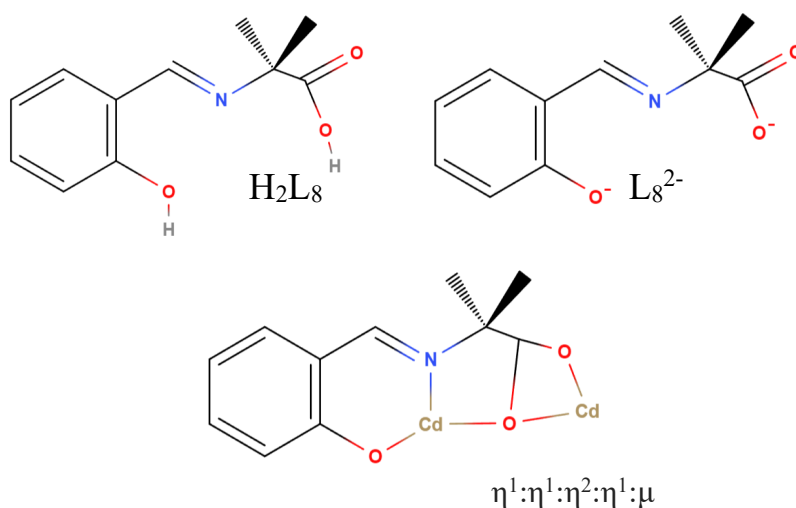
$[\text{Cd}(\text{L}^8)(\text{MeOH})]_n$ (**8**)

Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης **8** παρουσιάζεται στην Εικόνα 57, με το σύμπλοκο να κρυσταλλώνει στο μονοκλινές κρυσταλλικό σύστημα $P2_1/c$, και κάποιες σημαντικές δεσμικές αποστάσεις και γωνίες να αναγράφονται στον Πίνακα Π8 του Παραρτήματος. Η δομική μονάδα του μονοδιάστατου 1D πολυμερούς ένταξης αποτελείται από το μονοπυρηνικό κομμάτι $[\text{Cd}(\text{L}^8)(\text{MeOH})]$, με τον πλήρως αποπρωτονιωμένο υποκαταστάτη $(\text{L}^8)^{2-}$ να συναρμόζεται χηλικά υιοθετώντας τρόπο συναρμογής $\eta^1:\eta^1:\eta^2:\eta^1:\mu$. (Εικόνα 58). Συγκεκριμένα, ο υποκαταστάτης σχηματίζει δύο χηλικούς δακτυλίους γύρω από το

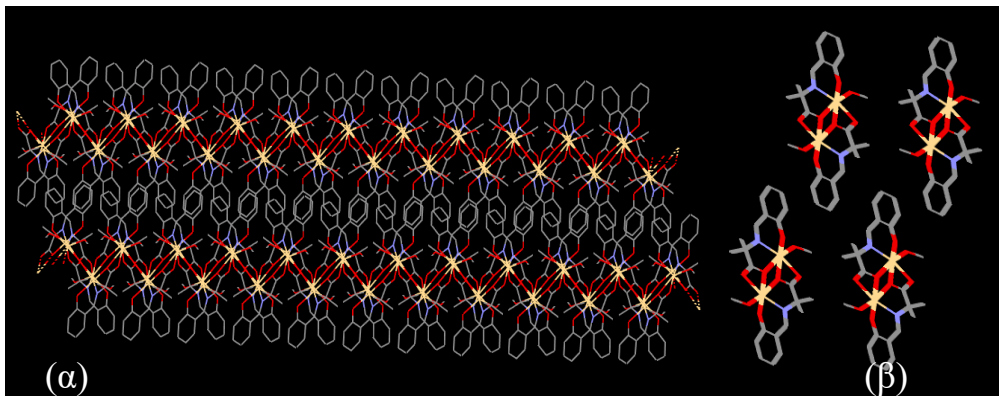
μεταλλικό κέντρο Cd: έναν 5-μελή και έναν 6-μελή, με τον πρώτο να σχηματίζεται μεταξύ των ατόμων O_R και N της βάσης Schiff και το δεύτερο ανάμεσα στο N- άτομο και στο ένα εκ των δύο O_{RCOO}. Η καρβοξυλάτο ομάδα της βάσης Schiff συναρμόζεται με τρόπο η²:η¹:μ. Η απόσταση μεταξύ των γειτονικών μεταλλικών κέντρων είναι ίση ~4.5 Å, ενώ κάθε μεταλλικό κέντρο είναι εξα-ενταγμένο, σε ελαφρώς παραμορφωμένη {NO₅}οκταεδρική γεωμετρία με τη σφαίρα συναρμογής να συμπληρώνεται από ένα τερματικό μόριο MeOH. Οι αλυσίδες του πολυμερούς **8** διευθετούνται η μια πάνω από την άλλη κατά τον άξονα *b* (Εικόνα 59).



Εικόνα 57. (α) Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης **8**, και (β) η αναπαράσταση της αλυσίδας του μονοδιάστατου πολυμερούς. Χρωματικός κώδικας: Cd^{II} = μπεζ, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.



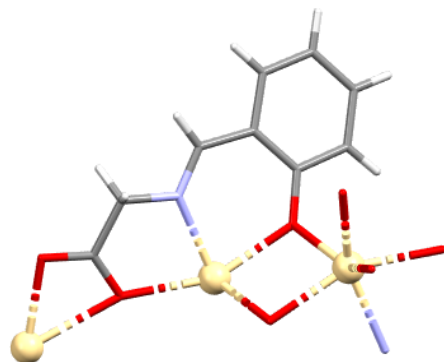
Εικόνα 58. Ο τρόπος συναρμογής του διανιόντος (L⁸)²⁻ στο σύμπλοκο **8**.



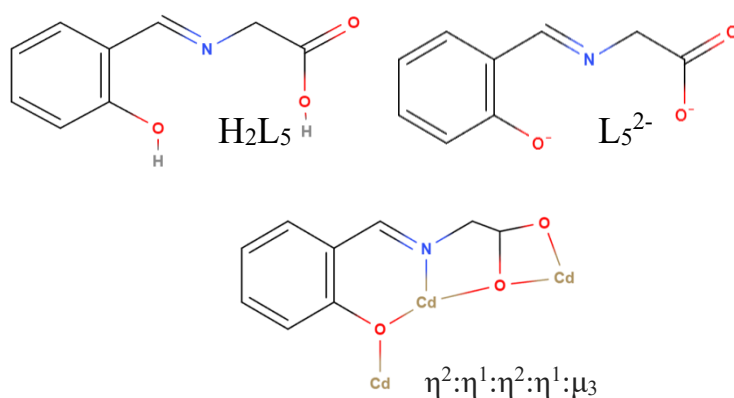
Εικόνα 59. Η κρυσταλλική διεύθυνση των αλυσίδων της ένωσης **8** (α) στο επίπεδο (α) *ab*, και (β) στο επίπεδο *ac*.

$[\text{Cd}(\text{L}^5)]_n$ (**9**)

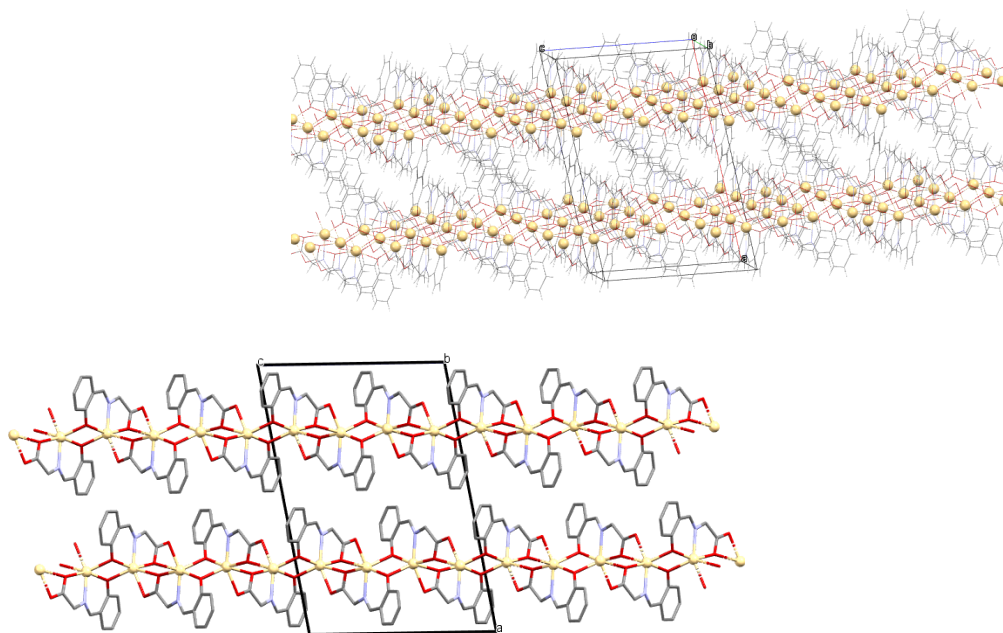
Η μοριακή μονάδα της ένωσης **9** παρουσιάζεται στην Εικόνα 60, ενώ κάποιες σημαντικές αποστάσεις και γωνίες αναγράφονται στον Πίνακα Π9 του Παραστήματος. Η ένωση κρυσταλλώνει στο μονοκλινές κρυσταλλικό σύστημα *C2/c*. Το σύμπλοκο **9** σχηματίζει ένα διδιάστατο 2D πολυμερές ένταξης, με επαναλαμβανόμενη δομική μονάδα το μονοπυρηνικό σύμπλοκο $[\text{Cd}(\text{L}^5)]$. Το μεταλλικό κέντρο κάθε δομικής μονάδας είναι εξα-ενταγμένο $\{\text{O}_5\text{N}\}$ σε ελαφρώς παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία. Κάθε $(\text{L}^5)^{2-}$ υποκαταστάτης συναρμόζεται με τρόπο $\eta^2:\eta^1:\eta^2:\eta^1:\mu_3$ (Εικόνα 61), καθώς το αλκόξυ άτομο O_R και το N-άτομο σχηματίζουν έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο γύρω από το μεταλλικό κέντρο, και το άτομο O_R γεφυρώνει το μεταλλικό κέντρο με ένα γειτονικό μεταλλικό κέντρο. Επίσης, το N-άτομο της βάσης Schiff μαζί με ένα O_{RCOO} της καρβοξυλομάδας του $(\text{L}^5)^{2-}$ σχηματίζουν έναν 5-μελή χηλικό δακτύλιο, ενώ τέλος η καρβοξυλάτο ομάδα υιοθετεί $\eta^2:\eta^1:\mu$ τρόπο ένταξης. Η απόσταση μεταξύ γειτονικών μεταλλικών κέντρων κυμαίνεται μεταξύ ~ 3.5 - 4.8 Å. Τέλος, η μικρότερη απόσταση μεταξύ μεταλλικών κέντρων που ανήκουν σε γειτονικά φύλλα είναι ~ 10.5 Å. (Εικόνα 62)



Εικόνα 60. Η μοριακή μονάδα του συμπλόκου **9**. Χρωματικός κώδικας: Cd^{II} = μπεζ, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.



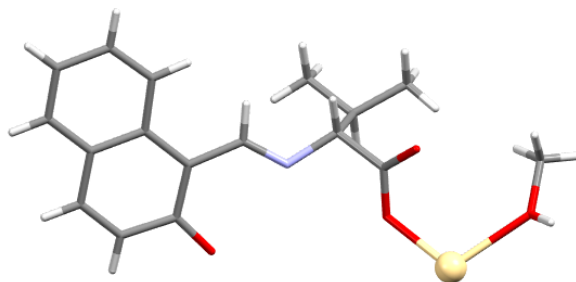
Εικόνα 61. Ο τρόπος ένταξης του υποκαταστάτη (L⁵)²⁻ στην ένωση **9**.



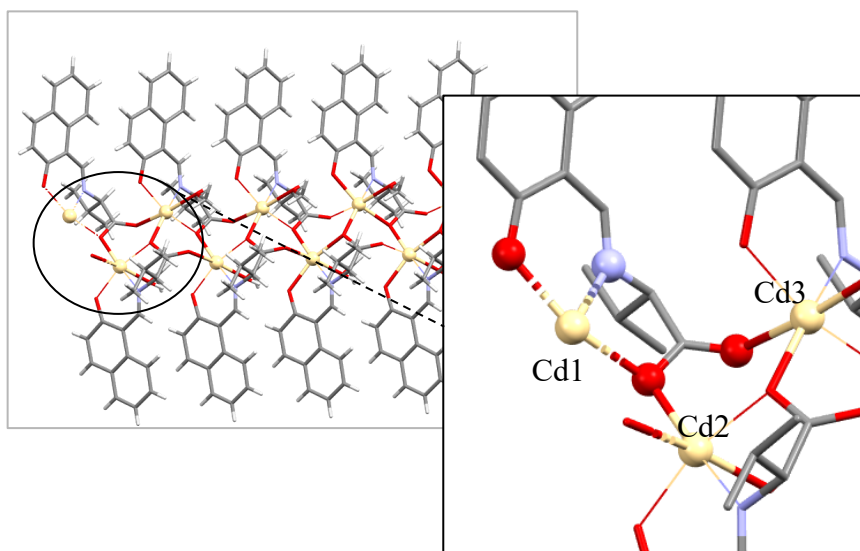
Εικόνα 62. Η διεύθετηση δύο γειτονικών φύλλων του 2D πολυμερούς **9**, (πάνω) κατά τον άξονα *b*, και (κάτω) στο επίπεδο *ac*.

[Cd(L⁹)(MeOH)]_n (10)

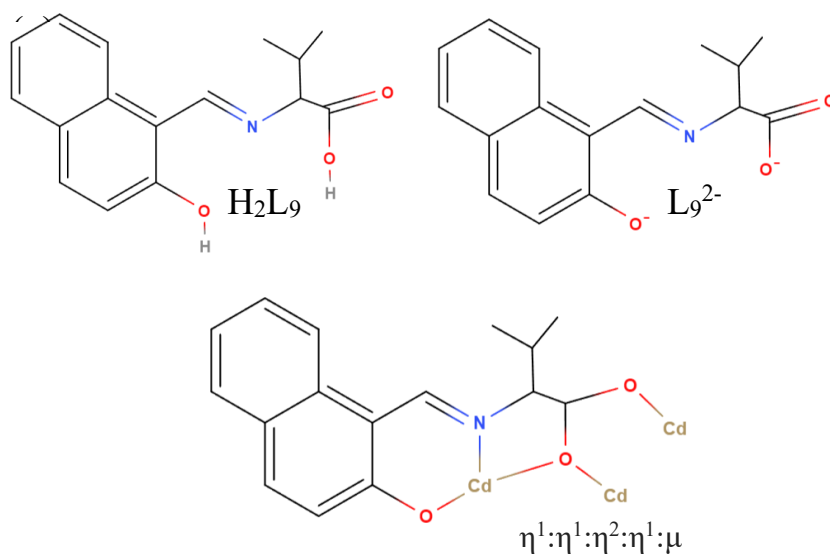
Η ασύμμετρη μονάδα του συμπλόκου **10** παρουσιάζεται στην Εικόνα 63, ενώ κάποιες σημαντικές αποστάσεις και γωνίες αναγράφονται στον Πίνακα Π10 του Παραστήματος. Η ένωση **10** κρυσταλλώνει στο μονοκλινές κρυσταλλικό σύστημα $P2_1/c$, σχηματίζοντας ένα μονοδιάστατο 1D πολυμερές ένταξης. Η επαναλαμβανόμενη δομική μονάδα του πολυμερούς είναι το σύμπλοκο [Cd(L⁹)(MeOH)], στην οποία το εξα-ενταγμένο μεταλλικό κέντρο Cd^{II} βρίσκεται σε ελαφρώς παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία. Σε κάθε δομική μονάδα ο (L⁹)²⁻ υποκαταστάτης σχηματίζει δυο χηλικούς δακτυλίους γύρω από ένα μεταλλικό κέντρο καδμίου: ένα 5-μελή δακτύλιο, μέσω του N-ατόμου της βάσης Schiff και ενός εκ των δύο ατόμων O_{RCOO} του καρβοξυλάτου υποκαταστάτη, και έναν 6-μελή χηλικό δακτύλιο μέσω του ατόμου N της βάσης Schiff και του αλκόξυ ατόμου O_R, ενώ η καρβοξυλάτο ομάδα εμφανίζει η²:η¹:μ τρόπο ένταξης. Οι αποστάσεις μεταξύ των γειτονικών μεταλλικών κέντρων κυμαίνονται μεταξύ ~3.9 - 5.3 Å. Συνεπώς, κάθε (L⁹)²⁻ υποκαταστάτης συναρμόζεται υιοθετώντας η¹:η¹:η²:η¹:μ τρόπο συναρμογής (Εικόνα 65). Η διευθέτηση της αλυσίδα του 1D πολυμερούς ένταξης κατά την κρυστάλλωση πραγματοποιείται κατά μήκος του άξονα b (Εικόνα 66).



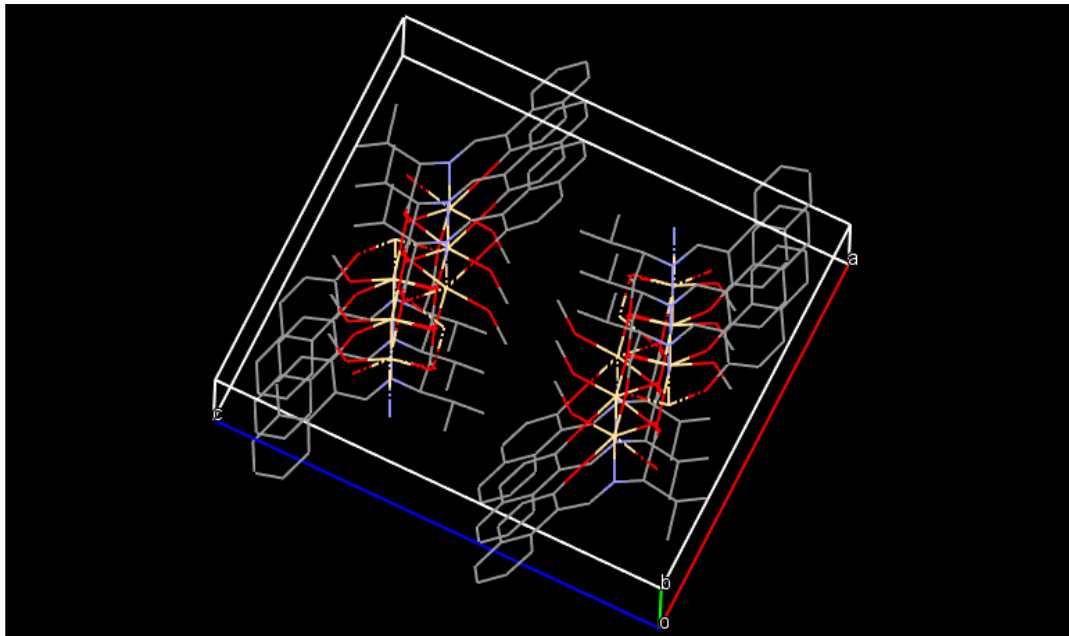
Εικόνα 63. Η ασύμμετρη μονάδα της ένωσης **10**. Χρωματικός κώδικας: Cd^{II} = μπεζ, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι, H = λευκό.



Εικόνα 64. Ο τρόπος γεφύρωσης του Cd^{II} με γειτονικά μεταλλικά κέντρα στην κρυσταλλική διεύθυνση του πολυμερούς ένταξης του συμπλόκου **10**.



Εικόνα 65. Ο τρόπος ένταξης του υποκαταστάτη $(\text{L}^9)^{2-}$ στην ένωση **10**.

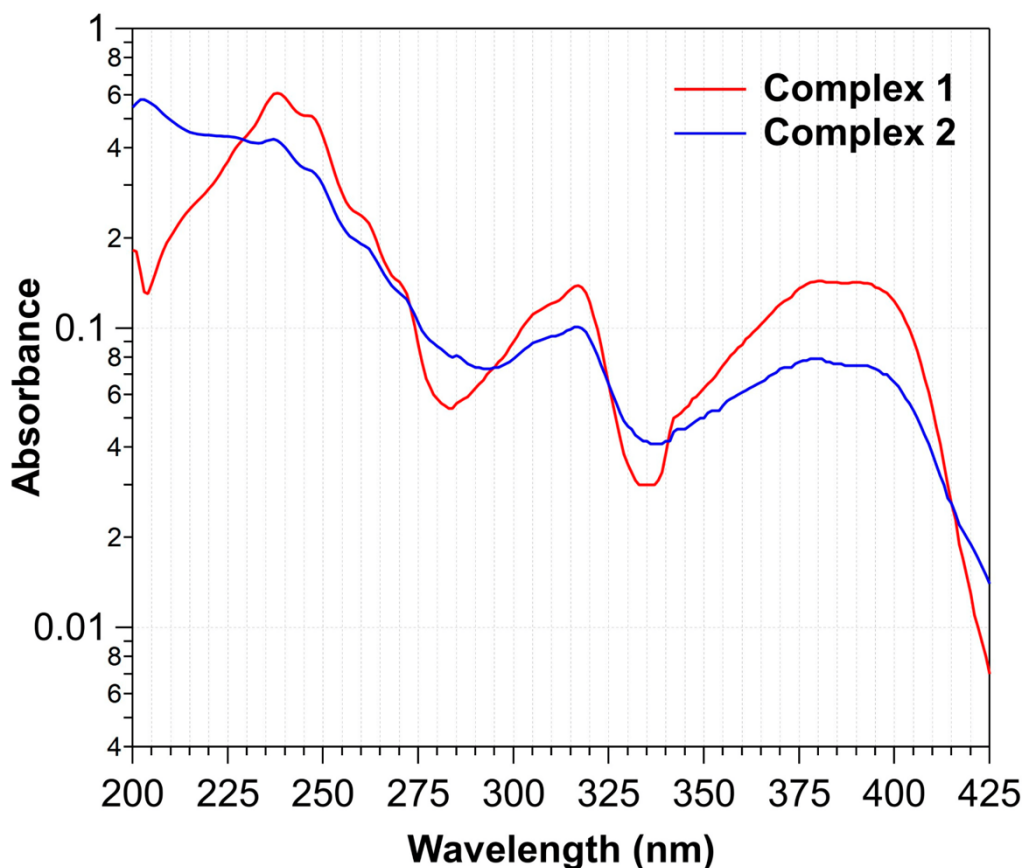


Εικόνα 66. Η διεύθεση των αλυσίδων του μονοδιάστατου (1D) πολυμερούς **10** στο κρυσταλλικό πλέγμα. Χρωματικός κώδικας: Cd^{II} = μπλε, O = κόκκινο, N = μπλε, C = γκρι.

4.3. Μελέτη Οπτικών Ιδιοτήτων

Τα πολυμερή ένταξης τα οποία φθορίζουν αντιπροσωπεύουν μία ιδιαίτερα σημαντική υποκατηγορία υλικών, καθώς απαντώνται συχνά σε τεχνολογικές εφαρμογές, όπως είναι οι χημικοί αισθητήρες. Οι ενώσεις αυτές είναι ιδανικές ως αισθητήρες καθώς πολλές φορές συνδυάζουν την πορώδη δομή (ή δομή με κενούς χώρους) με υψηλή εκλεκτικότητα προς ένα εξωτερικό μόριο και φαινόμενα φωταύγειας (φθορισμού ή φωσφορισμού). Στις περισσότερες των περιπτώσεων, η φωταύγεια οφείλεται στον οργανικό υποκαταστάτη των πολυμερών ένταξης.

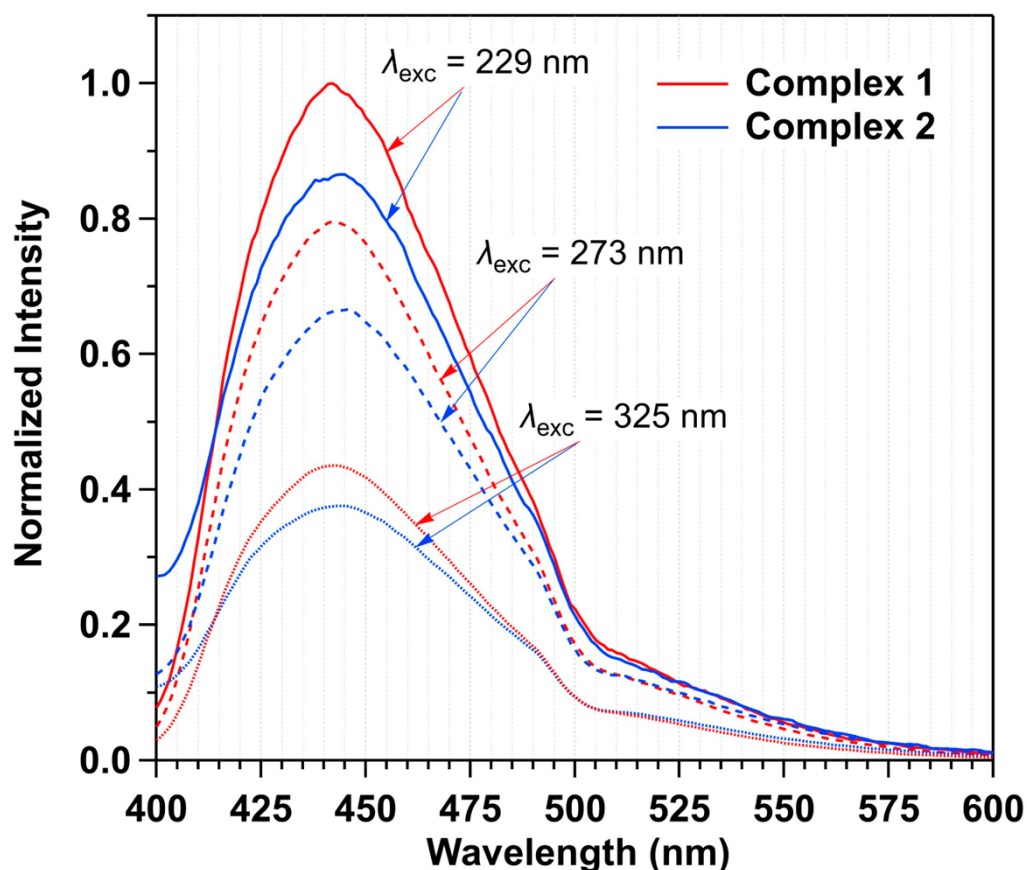
Στην Εικόνα 67 παρουσιάζονται τα φάσματα UV-Vis τα οποία καταγράφηκαν για τα σύμπλοκα **6** και **7** σε μεθανολικό διάλυμα, στην περιοχή 200-425 nm. Η καθαρότητα των δειγμάτων πριν την καταγραφή των φασμάτων επιβεβαιώθηκε μέσω μετρήσεων περίθλασης σε σκόνη, pXRD, και σύγκρισης με τα θεωρητικά διαγράμματα pXRD των ενώσεων **6** και **7** (Εικόνες Π11 και Π13).



Εικόνα 67. Φάσμα απορρόφησης UV-Vis των ενώσεων **6** (complex 1) και **7** (complex 2).

Τρεις κύριες ταινίες και για τα δυο σύμπλοκα με μέγιστα κορυφών στα 238 (*b1*), 317 (*b2*), and 380 (*b3*) nm, με πιο ισχυρή αυτή στα 238 nm, οι οποίες αποδίδονται σε ταινίες μεταφοράς φορτίου (metal-to-ligand charge transfer, MLCT). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε η ύπαρξη δονητικής υφής σε όλες τις ταινίες απορρόφησης, η οποία ήταν ταυτόσημη σε μέγεθος και μήκος κύματος και για τα δύο σύμπλοκα. Επιπλέον, οι παρόμοιες ιδιότητες των φασμάτων UV-Vis αποκαλύπτουν την παρουσία του ίδιου του χρωμοφόρου στα είδη, όπως αναμενόταν από τις κρυσταλλικές τους δομές. Η μοναδική σημαντική διαφορά μεταξύ των φασμάτων βρίσκεται στην αντίστροφη τάση στην ένταση απορρόφησης μεταξύ των κορυφών *b2* και *b3*, με τη *b2* να είναι ισχυρότερη για το σύμπλοκο **6** και ασθενέστερη για το σύμπλοκο **7**. Τα ίδια μεθανολικά διαλύματα των ενώσεων **6** και **7**, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για μετρήσεις απορρόφησης, χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για μετρήσεις φθορισμού. Τα φάσματα φθορισμού των ενώσεων **6** και **7** μετρήθηκαν σε μήκη κύματος εκπομπής, για τα οποία οι τιμές απορρόφησης ήταν ίσες για τα δύο σύμπλοκα, δηλαδή στα 229, 273, και 325 nm (Εικόνα 68). Στην Εικόνα 69 παρουσιάζονται τα φάσματα φθορισμού στερεής

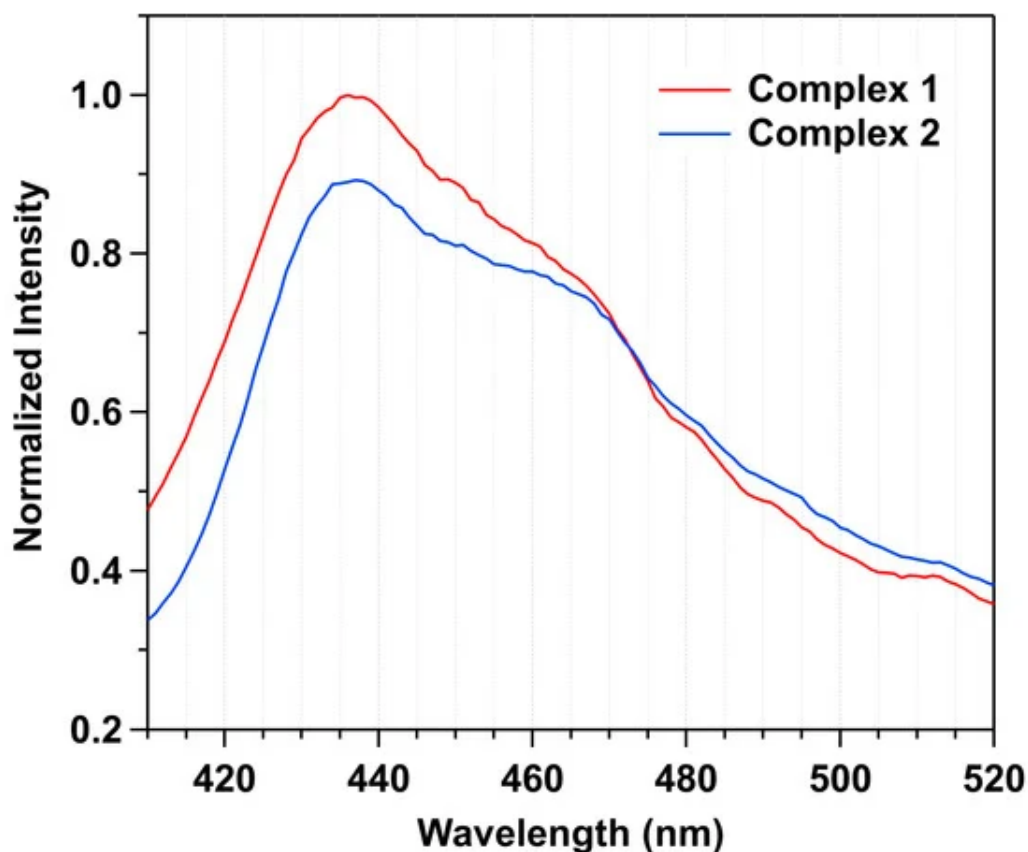
κατάστασης των συμπλόκων 6 και 7, χρησιμοποιώντας ως ακτινοβολία διέγερσης τα τρία μήκη κύματος στα οποία τα σύμπλοκα 6 και 7 έχουν ίση απορρόφηση.



Εικόνα 68. Κανονικοποιημένο φάσμα φθορισμού των ενώσεων 6 (complex 1) και 7 (complex 2) σε διάλυμα, το οποίο λήφθηκε στα 229, 273 και 325 nm ^[45].

Παρόλο που τα φάσματα φθορισμού των δύο συμπλόκων ενώσεων είναι αρκετά όμοια, παρατηρήθηκε μία μικρή, αλλά συστηματική μετατόπιση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος για το σύμπλοκο 7 με λ_{1max} και λ_{2max} να λαμβάνουν τις τιμές 442 και 445 nm αντίστοιχα. Ακόμα, για το σύμπλοκο 7 παρατηρήθηκε μείωση της έντασης του φθορισμού κατά ~ 15 % συγκριτικά με το σύμπλοκο 6, για τα τρία διαφορετικά μήκη κύματος διέγερσης στα οποία η απορρόφηση ήταν ίση, υποδεικνύοντας ότι το σύμπλοκο 6 παρουσιάζει υψηλότερη πιθανότητα φθορισμού, γεγονός το οποίο έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με τη μικρότερη διάρκεια ζωής φθορισμού του, όπως παρουσιάζεται παρακάτω. Στην Εικόνα 68 παρουσιάζονται τα φάσματα φθορισμού στερεάς κατάστασης των 6 και 7, τα οποία καταγράφηκαν για μήκος κύματος διέγερσης $\lambda_{exc} = 317$ nm. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι και πάλι τα φάσματα παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα μεταξύ τους, όπως και στην περίπτωση των διαλυμάτων. Ωστόσο στα φάσματα στερεάς κατάστασης η μέγιστη ένταση, όπως ήταν

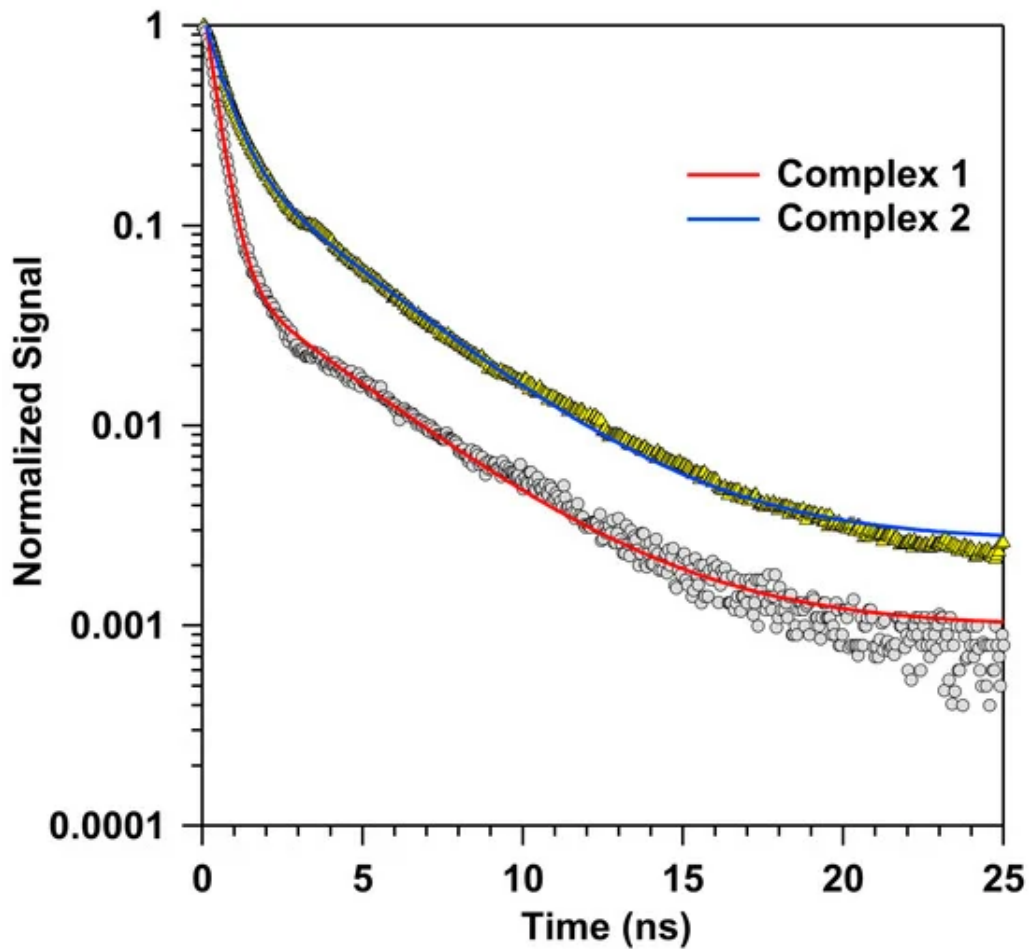
αναμενόμενο, παρατηρείται σε μικρότερα μήκη κύματος ~ 435 nm συγκριτικά με το διάλυμα, καθώς δεν συμβαίνουν φαινόμενα χαλάρωσης των μορίων διαλύτη κατά τα οποία μόρια διαλύτη προσανατολίζονται γύρω από το δίπολο της διεγερμένης κατάστασης, μειώνοντας αποτελεσματικά την ενέργεια, μετατοπίζοντας το φθορισμό σε μεγαλύτερα μήκη κύματος.



Εικόνα 69. Κανονικοποιημένο φάσμα φθορισμού στερεάς κατάστασης των συμπλόκων ενώσεων **6** (complex 1) και **7** (complex 2), το οποίο λήφθηκε σε $\lambda_{exc} = 317$ nm.

Για λόγους σύγκρισης, πέρα από τη λήψη φασμάτων φθορισμού στερεάς κατάστασης των ενώσεων **6** και **7**, πραγματοποιήθηκε και η λήψη φάσματος φθορισμού στερεάς κατάστασης για τον υποκαταστάτη 1-OH-naphthaldehyde χρησιμοποιώντας $\lambda_{exc} = 317$ nm. Σε αυτό το φάσμα παρατηρήθηκε ότι το μέγιστο σήμα φθορισμού λαμβάνεται σε $\lambda_{max} = 451$ nm, το οποίο ουσιαστικά σημαίνει ότι με τη συμπλοκοποίηση του υποκαταστάτη ο φθορισμός μετατοπίζεται σε μικρότερα μήκη κύματος (blue-shift) κατά περίπου 16 nm.

Τέλος, για τις δύο ενώσεις **6** και **7** πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις χρόνου ζωής φθορισμού στερεάς κατάστασης, κατόπιν διέγερσης με παλμικό (ps) λέιζερ διόδου (375 ± 10 nm), οι οποίες παρουσιάζονται στην Εικόνα 70. Έπειτα πραγματοποιήθηκε προσαρμογή (fit) των πειραματικών δεδομένων απόσβεσης του φθορισμού χρησιμοποιώντας τη διπλά εκθετική εξίσωση κινητικής (1), η οποία φαίνεται παρακάτω, και η οποία μας επέτρεψε να προσδιορίσουμε τους χρόνους ζωής του φθορισμού για τα δύο σύμπλοκα.



Εικόνα 70. Η απόσβεση του φθορισμού στερεάς κατάστασης των συμπλόκων **6** (κύκλοι) και **7** (τρίγωνα, με διέγερση υπό παλμικό ps λέιζερ διόδου (375 nm). Οι συνεχείς γραμμές απεικονίζουν την προσαρμογή των δεδομένων (βλ. κείμενο).

$$F(t) = Y_0 + a_1 \times \exp[-(t - t_0)/\tau_1] + a_2 \times \exp[-(t - t_0)/\tau_2] \quad (1)$$

όπου $F(t)$ το σήμα της έντασης του φθορισμού συναρτήσει του χρόνου, τ_1 και τ_2 είναι οι δύο χρόνοι ζωής φθορισμού, t_0 η χρονική στιγμή εκκίνησης της απόσβεσης, και a_1 και a_2 οι κανονικοποιημένες συνεισφορές των δύο χρόνων ζωής του φθορισμού. Για το σύμπλοκο **6** τα τ_1 και τ_2 βρέθηκαν 0.36 και 3.59 ns, αντίστοιχα, με τη μέση τιμή να υπολογίζεται $\tau_{av} = 2.0$

ns. Για το σύμπλοκο **6**, η συνεισφορά του γρήγορου χρόνου απόσβεσης φθορισμού βρέθηκε ίση με 90%, ενώ η συνεισφορά του αργού χρόνου απόσβεσης βρέθηκε 10%. Για το σύμπλοκο **7**, ο γρήγορος χρόνος απόσβεσης φθορισμού βρέθηκε $\tau_1 = 0.62$ ns, λίγο μεγαλύτερος συγκριτικά με τον αντίστοιχο του **6**, ενώ ο αργός χρόνος απόσβεσης βρέθηκε $\tau_2 = 3.42$ ns, αρκετά όμοιος με τον αντίστοιχο στο σύμπλοκο **6**. Επίσης, το σύμπλοκο **7** βρέθηκε να έχει μεγαλύτερο μέσο χρόνο ζωής φθορισμού από ότι το **6**, με $\tau_{av} = 2.45$ ns (αντί $\tau_{av} = 2.0$ ns για το **6**). Τέλος, αναφορικά με τις συνεισφορές των δύο χρόνων απόσβεσης στο σύμπλοκο **7**, βρέθηκε σημαντική απόκλιση συγκριτικά με το σύμπλοκο **6**, καθώς ο γρήγορος χρόνος διάσπασης συνεισφέρει κατά 75%, ενώ ο αργός κατά 25 %. Ο μεγαλύτερος χρόνος ζωής φθορισμού, καθώς και η μεγαλύτερη συνεισφορά του αργού χρόνου απόσβεσης, για το σύμπλοκο **7** συγκριτικά με το σύμπλοκο **6**, βρίσκεται σε συμφωνία με την 3D δομή του **7** έναντι της 2D δομής του συμπλόκου **6**.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της παρούσας ερευνητικής εργασίας πραγματοποιήθηκε η διερεύνηση του τριαδικού συνθετικού συστήματος $Zn^{II}/AA/αλδεϋδες$. Από τη διεξοδική διερεύνηση του παραπάνω συνθετικού συστήματος καταφέραμε να απομονώσουμε το διπυρηνικό σύμπλοκο $[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (**1**), το πολυμερές μιας διάστασης (1D) $\{[Zn_3(L^3)_3(MeOH)_3] \cdot 2MeOH\}_n$ ($3 \cdot 2MeOH$) (**3**), δύο πολυμερή δύο διαστάσεων (2D) $\{[Zn_3(L^2)_3] \cdot 4MeOH\}_n$ ($2 \cdot 4MeOH$) (**2**) και $[Zn(L^6)]_n$ (**6**) και τέλος, τρία πολυμερή τριών διαστάσεων (3D), $[Zn(L^4)]_n$ (**4**), $\{[Zn(L^5)] \cdot MeOH\}_n$ (**5**·MeOH) (**5**) και $[Zn(L^7)]_n$ (**7**). Εν συνεχεία, για λόγους καθαρού ανόργανου ενδιαφέροντος, στραφήκαμε στη χρήση του 4d μεταλλικού κέντρου Cd(II), για να διερευνήσουμε την πιθανή σύνθεση δομικών ανάλογων καδμίου. Από την αλλαγή αυτή, απομονώσαμε άλλα τρία πολυμερή ένταξης, τα 1D $[Cd(L^8)(MeOH)]_n$ (**8**) και $[Cd(L^9)(MeOH)]_n$ (**10**) και το 2D $[Cd(L^5)]_n$ (**9**). Τα σύμπλοκα τα οποία απομονώθηκαν στα πλαίσια της παρούσας Εργασίας, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον παρακάτω Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τα σύμπλοκα Zn και Cd τα οποία απομονώθηκαν και μελετήθηκαν κατά την παρούσα Εργασία.

Σύμπλοκα Zn		
Σύμπλοκο	Αμινοξύ	Αλδεϋδη
$[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (1)	Val	Sal
$\{[Zn_3(L^2)_3] \cdot 4MeOH\}_n$ ($2 \cdot 4MeOH$)	Val	Br-Sal
$\{[Zn_3(L^3)_3(MeOH)_3] \cdot 2MeOH\}_n$ ($3 \cdot 2MeOH$)	mAla	Br-Sal
$[Zn(L^4)]_n$ (4)	Gly	Br-Sal
$\{[Zn(L^5)] \cdot MeOH\}_n$ (5 ·MeOH)	Gly	Sal
$[Zn(L^6)]_n$ (6)	mAla	2-OH-naphth
$[Zn(L^7)]_n$ (7)	Gly	2-OH-naphth
Σύμπλοκα Cd		
Σύμπλοκο	Αμινοξύ	Αλδεϋδη
$[Cd(L^8)(MeOH)]_n$ (8)	mAla	Sal

$[\text{Cd}(\text{L}^5)]_n$ (9)	Gly	Sal
$[\text{Cd}(\text{L}^9)(\text{MeOH})]_n$ (10)	Val	2-OH-naphth

Βιοανόργανο Ενδιαφέρον

Από την αναλυτική περιγραφή των δομών που προηγήθηκε, παρατηρούμε ότι η δομική επαναλαμβανόμενη μονάδα των πολυμερών συμπλόκων του ψευδαργύρου **4**, **5**, **6** και **7** αποτελείται από ένα μονοπυρηνικό πεντα-ενταγμένο κέντρο Zn^{II} , με τη σφαίρα συναρμογής του να απαρτίζεται από τέσσερα O- και ένα N-άτομο, σε παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία. Για τον λόγο αυτό, επιλέξαμε να πραγματοποιήσουμε δομική σύγκριση των **4** και **6**, με γνωστά μονοπυρηνικά σύμπλοκα του ψευδαργύρου τα οποία βρίσκονται στο ενεργό κέντρο: i) του ενζύμου της καρβονικής ανυδράσης II, ii) του ενζύμου της καρβοξυπεπτιδάσης A. Τα αποτελέσματα της παραπάνω δομικής σύγκρισης παρουσιάζονται στον παρακάτω Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δομική σύγκριση των επαναλαμβανόμενων μονοπυρηνικών δομικών μονάδων των πολυμερών συμπλόκων **4** και **6** με δύο μονοπυρηνικά σύμπλοκα, τα οποία βρίσκονται στο ενεργό κέντρο της καρβονικής ανυδράσης (CA II) και της καρβοξυπεπτιδάσης A (CPA).

	Ενεργό κέντρο CA II	Ενεργό κέντρο CPA	$[\text{Zn}(\text{L}^4)]_n$ (4)	$[\text{Zn}(\text{L}^6)]_n$ (6)
Οξειδωτική βαθμίδα Zn	+2	+2	+2	+2
Σφαίρα ένταξης	{ON ₃ }	{O ₂ N ₂ }	{O ₄ N}	{O ₄ N}
Αριθμός ένταξης Zn	4	4	5	5
Μέση τιμή απόστασης δεσμού Zn···O (Å)	2.19	2.34	2.01	2.03
Μέση τιμή απόστασης δεσμού Zn···N (Å)	2.14	2.3	2.03	2.03
Γεωμετρία ένταξης	τετραεδρική	παραμ. τετραεδρική	παραμ. τετραγωνική	παραμ. τετραγωνική

			πυραμιδική	πυραμιδική
--	--	--	------------	------------

Στη συνέχεια, στρέφουμε το ενδιαφέρον μας στο διπυρηνικό σύμπλοκο $[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$ (**1**), το οποίο αποτελείται από δύο πεντα-ενταγμένα μεταλλικά κέντρα Zn^{II} σε απόσταση $\sim 3.16 \text{ \AA}$ και γεφυρώνονται μέσω δύο γεφυρών $O_{alkoxide}$. Η δομική σύγκριση του συμπλόκου **1** με τις διπυρηνικές μονάδες των ενεργών κέντρων των μεταλλο-β-λακταμάσεων της B1 υποκατηγορίας και της αμινοπεπτιδάσης του *Aeromonas Proteolytica* παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Δομική σύγκριση του διπυρηνικού συμπλόκου **1** με τα διπυρηνικά ενεργά κέντρα που βρίσκονται στη B1 υποκατηγορία μεταλλο-β-λακταμάσεων (MBLs B1) και της αμινοπεπτιδάσης του *Aeromonas Proteolytica* (AAP).

Zn	Ενεργό κέντρο MBLs B1		Ενεργό κέντρο AAP		$[Zn_2(L^1)_2(MeOH)_2]$	
	Zn1	Zn2	Zn1	Zn2	Zn1	Zn2
Οξειδωτική βαθμίδα Zn	+2	+2	+2	+2	+2	+2
Σφαίρα ένταξης	{ON ₃ }	{O ₃ NS}	{O ₄ N}	{O ₄ N}	{O ₄ N}	{O ₄ N}
Αριθμός ένταξης Zn	4	5	5	5	5	5
Μέση τιμή απόστασης δεσμού Zn...O (Å)	2.43	2.04	2.16	2.08	2.03	2.03
Μέση τιμή απόστασης Zn...N (Å)	2.08	2.14	2.03	2.03	2.04	2.03
Γεωμετρία ένταξης	παραμ. τετραγ. πυραμίδα	παραμ. τριγωνική διπυραμίδα	παραμ. τριγωνική διπυραμίδα	παραμ. τριγωνική διπυραμίδα	παραμ. τριγωνική διπυραμίδα	παραμ. τετραγ. πυραμίδα
Απόσταση Zn...Zn (Å)	3.42		3.33		3.16	
Γέφυρα Zn...Zn	H ₂ O		RCOO ⁻ OH ⁻		O _{alkoxide} O _{alkoxide}	

Ακόμα, μελετήθηκαν οι οπτικές ιδιότητες των συμπλόκων $[Zn(L^6)]_n$ (**6**) και $[Zn(L^7)]_n$ (**7**) τα οποία παρουσίασαν ισχυρή εκπομπή στα ~ 435 nm ($\lambda_{exc} = 317$ nm) σε διάλυμα αλλά και σε στερεή κατάσταση, με το δεύτερο σύμπλοκο να δείχνει λίγο μεγαλύτερο χρόνο ζωής $\tau_{av} = 2.45$ ns σε σχέση με το πρώτο ($\tau_{av} = 2.02$ ns).

Τέλος, μέσω του λογισμικού PLATO υπολογίστηκε ο διαθέσιμος όγκος των περισσότερων πολυμερών ένταξης (Πίνακας 4), με τις ενώσεις **2** και **5** να παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ποσοστό διαθέσιμου κενού όγκου κυψελίδας με 25.3 % και 14.8 %, αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Υπολογισμοί PLATO για το ποσοστό διαθέσιμου κενού όγκου ανά μοναδιαία κυψελίδα για τα σύμπλοκα **2**, **4**, **5** και **7**.

Σύμπλοκο	Δομή Πολυμερούς	Θεωρητικός διαθέσιμος κενός όγκος ανά μοναδιαία κυψελίδα (%)
$\{[Zn_3(L^2)_3] \cdot 4MeOH\}_n$ (2·4MeOH) (2)	2D	25.3%
$[Zn(L^4)]_n$ (4)	3D	7.8%
$\{[Zn(L^5)] \cdot MeOH\}_n$ (5·MeOH) (5)	3D	14.8%
$[Zn(L^6)]_n$ (6)	3D	10.1%

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Beinert, H. (2002). Bioinorganic Chemistry : A New Field or Discipline? Words, Meanings, and Reality. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 277(41), 37967-37972. 10.1074/jbc.X200002200
- [2] Hosmane, N. (2017). Bioinorganic Chemistry and Applications. 225-249. 10.1016/B978-0-12-801982-5.00012-6.
- [3] Lippard, S. J., & Berg, J. M. (1994). *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books.
- [4] Crichton, R. R. (2008). *Biological inorganic chemistry : an introduction*. Elsevier Science.
- [5] Ελευθεριάδης, Ν. (n.d.). Κεφάλαιο 8 Ένζυμα: Βασικές αρχές και κινητική. In *Τμήμα Χημείας*. Πανεπιστήμιο Κρήτης. https://www.chemistry.uoc.gr/eclass/modules/document/file.php/CHEM-UNDER124/04_Biochemistry_Enzymes_Eleftheriadis.pdf
- [6] Michalke, B. (Ed.). (2016). *Metallomics: Analytical Techniques and Speciation Methods*. Wiley.
- [7] Mjos, K. D., & Orvig, C. (2014). Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews*, 114(8), 4540-4563. 10.1021/cr400460s
- [8] Smith, R. B., & Edelman, R. E. (2023). Nanomedicines for cardiovascular disease. *Nature Cardiovascular Research*, 2, 351-367. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00232-y>
- [9] Gielen, M., & Tiekink, E. R. T. (Eds.). (2005). *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. Wiley. 10.1002/0470864052
- [10] Burgess, J., & Prince, H. R. (2006). Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition*. 10.1002/0470862106.ia260
- [11] Jayabalan, R., Lončar, E. S., Vitas, J. S., Malbašsa, R. V., & Sathishkumar, M. (2014). A Review on Kombucha Tea-Microbiology Cosmosition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *ComprehensiveReviews in Food Science and Food Safety*, vol 13. 10.1111/1541-4337.12073

- [12] Atkins, P. (2010). *Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry*. OUP Oxford.
- [13] McCall, K. A., Huang, C., & Fierke, C. C. (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of Nutrition*, Volume 130(Issue 5), 1437S-1446S. 10.1093/jn/130.5.1437S
- [14] Cheng, Y., & Chen, H. (2021). Aberrance of Zinc Metalloenzymes-Induced Human Diseases and Its Potential Mechanisms. *Nutrients*, 13. 10.3390/nu13124456
- [15] Koltai, T., Reshkin, S. J., & Harguindey, S. (2020). Chapter 7 - Carbonic anhydrases. In *An Innovative Approach to Understanding and Treating Cancer: Targeting PH: From Etiopathogenesis to New Therapeutic Avenues* (pp. 157-176). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819059-3.00007-1>
- [16] Saito, R., Sato, T., Ikai, A., & Tanaca, N. (2004). Structure of bovine carbonic anhydrase II at 1.95 Å resolution. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 60(4), 792-795. <https://doi.org/10.1107/S0907444904003166>
- [17] Del Prete, S., Nocentini, A., Supuran, C. T., & Capasso, C. (2020). Bacterial α -carbonic anhydrase: a new active class of carbonic anhydrase identified in the genome of the Gram-negative bacterium *Burkholderia territorii*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35, 1060-1068. 10.1080/14756366.2020.1755852
- [18] Supuran, C. T., & Nocentini, A. (Eds.). (2019). *Carbonic Anhydrases: Biochemistry and Pharmacology of an Evergreen Pharmaceutical Target*. Elsevier Science. 10.1016/B978-0-12-816476-1.00001-0
- [19] Barrett, A. J., & Rawlings, N. D. (2007). "'Species' of peptidases". *Biological Chemistry*, 388(111), 1151-1157. 10.1515/BC.2007.151
- [20] Barrett, A. J. (1994). [1] Classification of peptidases. *Methods in Enzymology*, (244), 1-15. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)44003-4](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)44003-4)

- [21] Estébanez-Perpiñá, E., Bayés, A., Vendrell, J., Jongsma, M. A., Bown, D. P., Gatehouse, J. A., Huber, R., Bode, W., Avilés, F. X., & Reverter, D. (2001). Crystal structure of a novel Mid-gut procarboxypeptidase from the cotton pest *Helicoverpa armigera* Edited by D. Rees. *Journal of Molecular Biology*, 313(3), 629-638. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.5076>
- [22] Xu, D., & Hua, G. (2009). Quantum mechanical/molecular mechanical and density functional theory studies of a prototypical zinc peptidase (carboxypeptidase A) suggest a general acid-general base mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 131(28), 9780-9788. 10.1021/ja9027988
- [23] Wu, S., Zhang, C., Cao, R., Xu, D., & Guo, H. (2011). pH-Dependent reactivity for glycyl-L-tyrosine in carboxypeptidase-A-catalyzed hydrolysis. *The Journal of Physical chemistry. B*, 115(34), 10360-10367. 10.1021/jp2046504
- [24] Jörnvall, H., & Bergman, T. (2013). Zinc Alcohol Dehydrogenases. *Encyclopedia of Metalloproteins*, 2349–2354. 10.1007/978-1-4614-1533-6_181
- [25] Eklund, H., & Ramaswamy, S. (2008). Medium- and short-chain dehydrogenase/reductase gene and protein families: Three-dimensional structures of MDR alcohol dehydrogenases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(24), 3907-3917. 10.1007/s00018-008-8589-x
- [26] de Miranda, A. S., Milagre, C. D. F., & Hollmann, F. (2022). Alcohol Dehydrogenases as Catalysts in Organic Synthesis. *Frontiers in Catalysis*, 2. 10.3389/fctls.2022.900554
- [27] Hall, B. G., & Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of β -lactamases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55(6), 1050-1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
- [28] Boyd, S. E., Livermore, D. M., Hooper, D. C., & Hope, W. W. (2020). Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(10), e00397-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00397-20>

- [29] Carfi, A., Pares, S., Duée, E., Galleni, M., Duez, C., Frère, J. M., & Dideberg, O. (1995). The 3-D structure of a zinc metallo- β -lactamase from *Bacillus cereus* reveals a new type of protein fold. *EMBO Journal*, 14(20), 4914–4921. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00174.x>
- [30] Bahr, G., González, L. J., & Vila, A. J. (2021). Metallo- β -lactamases in the Age of Multidrug Resistance: From Structure and Mechanism to Evolution, Dissemination, and Inhibitor Design. *Chemical Reviews*, 121(13), 7957–8094. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00138>
- [30] Page, M. I., & Badarau, A. (2008). The mechanisms of catalysis by metallo β -lactamases. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. <https://doi.org/10.1155/2008/576297>
- [31] Hinchliffe, P., González, M. M., Mojica, M. F., González, J. M., Castillo, V., Saiz, C., Kosmopoulou, M., Tooke, C. L., Llarrull, L. I., Mahler, G., Bonomo, R., Vila, A. J., & Spencer, J. (2016). Cross-class metallo- β -lactamase inhibition by bisthiazolidines reveals multiple binding modes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(26), E3745–E3754. 10.1073/pnas.1601368113
- [32] Kaminskaia, N. V., Spingler, B., & Lippard, S. J. (2001). Intermediate in β -Lactam Hydrolysis Catalyzed by a Dinuclear Zinc(II) Complex: Relevance to the Mechanism of Metallo- β -lactamase. *Journal of the American Chemical Society*, 123(27), 6555–6563. 10.1021/ja002699e
- [33] Holz, R. C., Starus, A., & Gillner, D. M. (2013). Zinc Aminopeptidases, Aminopeptidase from *Vibrio Proteolyticus* (*Aeromonas proteolytica*) as Prototypical Enzyme. In R. H. Kretsinger, V. N. Uversky, & E. A. Permyakov (Eds.), *Encyclopedia of Metalloproteins* (pp. 2359–2371). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_199
- [34] Desmarais, W., Bienvenue, D. L., Bzymek, K. P., Petsko, G. A., Ringe, D., & Holz, R. C. (2006). The high-resolution structures of the neutral and the low pH crystals of

- aminopeptidase from *Aeromonas proteolytica*. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11(4), 398-408. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0093-x>
- [35] Chevrier, B., Schalk, C., , D'Orchymont, H., Rondeau, J. M., Moras, D., & Tarnus, C. (1994). Crystal structure of *Aeromonas proteolytica* aminopeptidase: a prototypical member of the co-catalytic zinc enzyme family. *Structure*, 2(4), 283-291. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(00\)00030-7](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(00)00030-7)
- [36] Chen, S. L., Marino, T., Fang, W. H., Russo, N., & Himo, F. (2008). Peptide hydrolysis by the binuclear zinc enzyme aminopeptidase from *Aeromonas proteolytica*: A density functional theory study. *Journal of Physical Chemistry B*, 112(8), 2494-2500. <https://doi.org/10.1021/jp710035j>
- [38] Burg, B., Eijsink, V., Beynon, O., Beaumont, U., & Burg, R. (2004). Thermolysin and related *Bacillus metallopeptidases*. In A. J. Barrett, N. D. Rawlings, & J. F. Woessner (Eds.), *Handbook of Proteolytic Enzymes, Two-Volume Set with CD-ROM* (pp. 374-387). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-079611-3.50102-6>
- [39] Nam, K. H. (2021). Structural analysis of metal chelation of the metalloproteinase thermolysin by 1,10-phenanthroline. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 215, 111319. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111319>
- [40] Adekoya, O. A., & Sylte, I. (2013). Thermolysin. In R. H. Kretsinger, V. N. Uversky, & E. A. Permyakov (Eds.), *Encyclopedia of Metalloproteins* (pp. 2213-2221). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_50
- [41] Kim, E. E., & Wyckoff, H. W. (1991). Reaction mechanism of alkaline phosphatase based on crystal structures: Two-metal ion catalysis. *Journal of Molecular Biology*, 218(2), 449-464. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(91\)90724-K](https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90724-K)

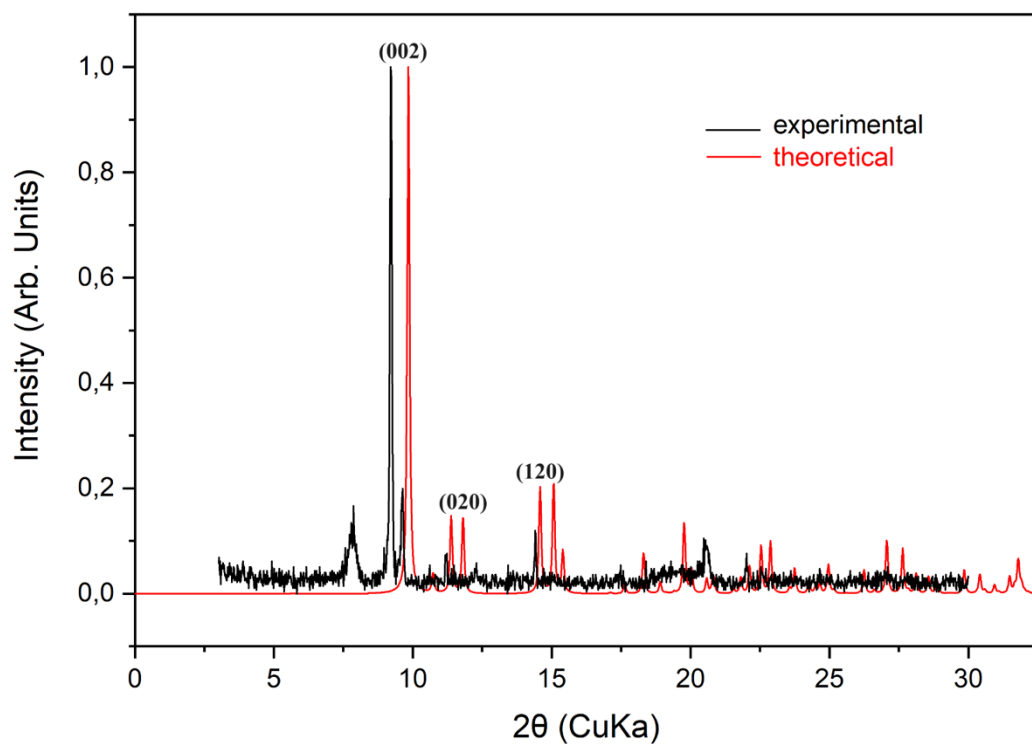
- [42] Shaban, S. M., Jo, S. B., Hafez, E., Cho, J. H., & Kim, D.-H. (2022). A comprehensive overview on alkaline phosphatase targeting and reporting assays. *Coordination Chemistry Reviews*, 465. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214567>
- [43] Tan, Y., Zhang, L., Man, K. H., Peltier, R., Chen, G., Zhang, H., Zhou, L., Wang, F., Ho, D., & Yao, S. Q. (2017). Reaction-Based Off-On Near-infrared Fluorescent Probe for Imaging Alkaline Phosphatase Activity in Living Cells and Mice. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 9(8), 6796-6803. 10.1021/acsami.6b14176
- [44] Holtz, K. M., Stec, B., & Kantrowitz, E. R. (1999). A model of the transition state in the alkaline phosphatase reaction. *The Journal of biological chemistry*, 274(13), 8351–8354. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.13.8351>
- [45] Karakousi, R., Tsami, P. A., Spanoudaki, M.-A. I., Dalgarno, S. J., Papadimitriou, V. C., & Milios, C. J. (2023). Blue-Emitting 2D- and 3D-Zinc Coordination Polymers Based on Schiff-Base Amino Acid Ligands. *Chemistry*, 5(3), 1770-1780. <https://doi.org/10.3390/chemistry5030121>

VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Σύμπλοκο 1: [Zn₂(L¹)₂(MeOH)₂]

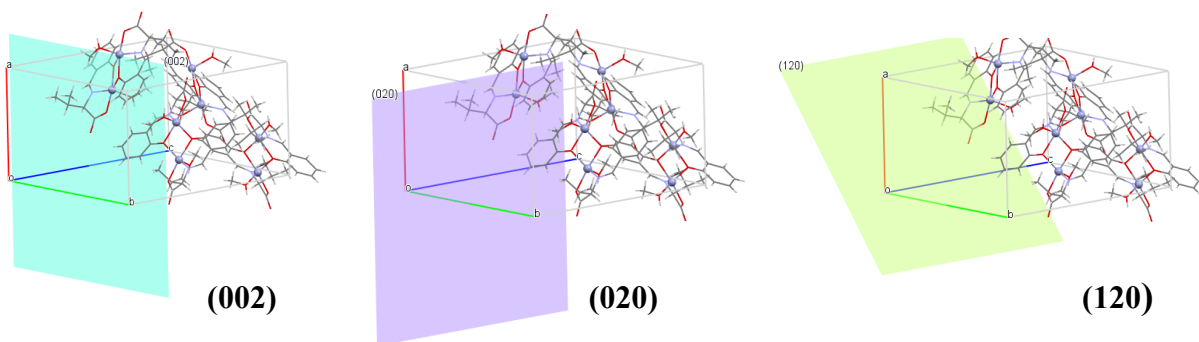
Πίνακας Π1. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **1**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—O003	2.0887 (16)	Zn02—O003	1.9828 (16)
Zn01—O004	1.9758 (16)	Zn02—O004	2.0995 (16)
Zn01—O006	2.0288 (19)	Zn02—O005	2.0350 (18)
Zn01—O007	2.0403 (18)	Zn02—N008	2.0330 (19)
Zn01—N00C	2.043 (2)	Zn02—O00B	2.013 (2)
Γωνίες (°)			
O004—Zn01—O003	78.36 (6)	O003—Zn02—O004	77.95 (6)
O004—Zn01—O006	107.73 (8)	O003—Zn02—O005	110.05 (8)
O004—Zn01—O007	112.48 (8)	O003—Zn02—N008	137.38 (8)
O004—Zn01—N00C	128.82 (8)	O003—Zn02—O00B	104.11 (8)
O006—Zn01—O003	93.56 (7)	O005—Zn02—O004	168.65 (7)
O006—Zn01—O007	89.62 (8)	N008—Zn02—O004	87.01 (7)
O006—Zn01—N00C	122.05 (8)	N008—Zn02—O005	81.67 (8)
O007—Zn01—O003	167.16 (7)	O00B—Zn02—O004	95.64 (8)
O007—Zn01—N00C	80.80 (8)	O00B—Zn02—O005	90.23 (8)
N00C—Zn01—O003	86.99 (7)	O00B—Zn02—N008	117.02 (9)
Zn01—O004—Zn02	101.74 (7)	Zn02—O003—Zn01	101.89 (7)



Εικόνα Π1. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο **1**.

Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι δείκτες Miller των αντίστοιχων πλεγματικών επιπέδων.

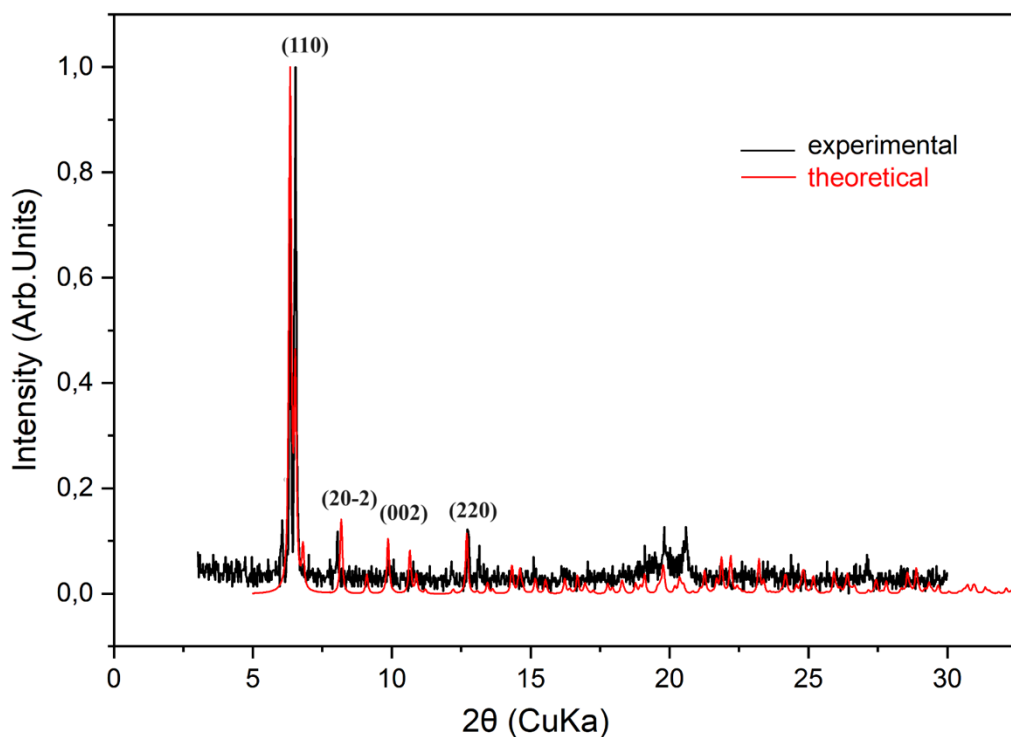


Εικόνα Π2. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **1**.

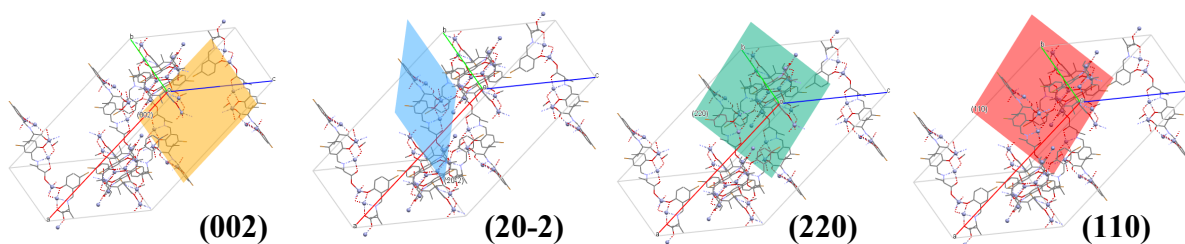
Σύμπλοκο 2: $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^2)_3] \cdot 4\text{MeOH}\}_n (2 \cdot 4\text{MeOH})$

Πίνακας Π2. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης 2.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—O007	1.964 (5)	Zn02—O00A	1.953 (5)
Zn01—O007 ⁱ	2.182 (4)	Zn02—O00F	1.982 (5)
Zn01—O008	1.966 (5)	Zn02—N00I ⁱⁱ	2.035 (6)
Zn01—O00C ⁱ	2.094 (5)	Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	3.1405 (17)
Zn01—N00G ⁱ	2.060 (6)	Zn03—O00B ^{iv}	1.975 (5)
Zn02—Zn02 ⁱⁱ	3.1539 (16)	Zn03—O00D ⁱⁱⁱ	2.090 (5)
Zn02—O009 ⁱⁱ	2.099 (5)	Zn03—O00D	1.969 (5)
Zn02—O00A ⁱⁱ	2.116 (5)	Zn03—O00E ⁱⁱⁱ	2.037 (6)
Zn03—N00H ⁱⁱⁱ	2.035 (6)	C00U—C011	1.517 (11)
Γωνίες (°)			
O007—Zn01—O007 ⁱ	76.2 (2)	Zn02—O00A—Zn02 ⁱⁱ	101.6 (2)
O007—Zn01—O008	112.9 (2)	Zn03—O00D—Zn03 ⁱⁱⁱ	101.3 (2)
O007—Zn01—O00C ⁱ	108.60 (19)	Zn01—O007—Zn01 ⁱ	103.3 (2)
O007—Zn01—N00G ⁱ	131.2 (2)	N00H ⁱⁱⁱ —Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	116.64 (16)
O008—Zn01—O007 ⁱ	98.86 (19)	N00H ⁱⁱⁱ —Zn03—O00D ⁱⁱⁱ	85.8 (2)
O008—Zn01—O00C ⁱ	100.2 (2)	O00B ^{iv} —Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	106.17 (17)
O008—Zn01—N00G ⁱ	112.8 (2)	O00B ^{iv} —Zn03—O00D ⁱⁱⁱ	97.0 (2)
O00C ⁱ —Zn01—O007 ⁱ	156.32 (19)	O00B ^{iv} —Zn03—O00E ⁱⁱⁱ	97.8 (2)
N00G ⁱ —Zn01—O007 ⁱ	81.1 (2)	O00B ^{iv} —Zn03—N00H ⁱⁱⁱ	107.3 (2)
N00G ⁱ —Zn01—O00C ⁱ	78.7 (2)	O00D ⁱⁱⁱ —Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	37.92 (13)
O009 ⁱⁱ —Zn02—Zn02 ⁱⁱ	151.80 (15)	O00D—Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	40.73 (14)
O00A—Zn02—O00F	109.4 (2)	O00E ⁱⁱⁱ —Zn03—O00D ⁱⁱⁱ	162.7 (2)
O00A—Zn02—O00A ⁱⁱ	78.4 (2)	O00E ⁱⁱⁱ —Zn03—Zn03 ⁱⁱⁱ	142.87 (16)
O00A—Zn02—Zn02 ⁱⁱ	41.09 (13)	O00D—Zn03—O00E ⁱⁱⁱ	105.0 (2)
O00A—Zn02—O009 ⁱⁱ	112.00 (19)	O00D—Zn03—N00H ⁱⁱⁱ	142.4 (2)



Εικόνα Π3. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο **2**.



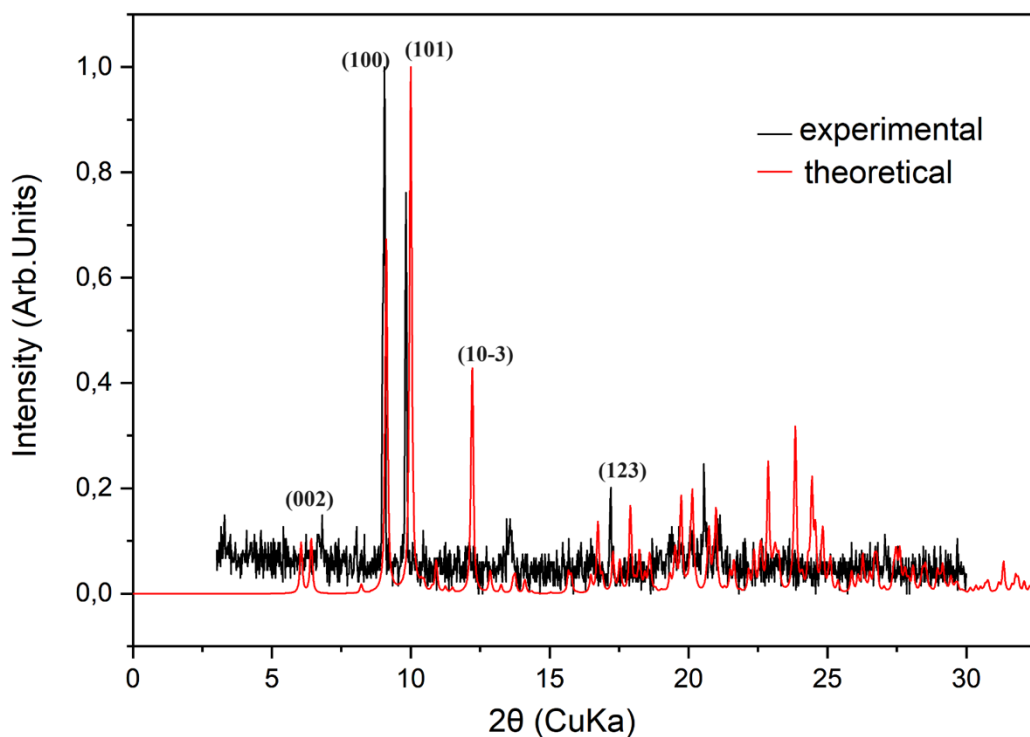
Εικόνα Π4. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **2**.

Σύμπλοκο 3: $\{[\text{Zn}_3(\text{L}^3)_3(\text{MeOH})_3] \cdot 2\text{MeOH}\}_n (3 \cdot 2\text{MeOH})$

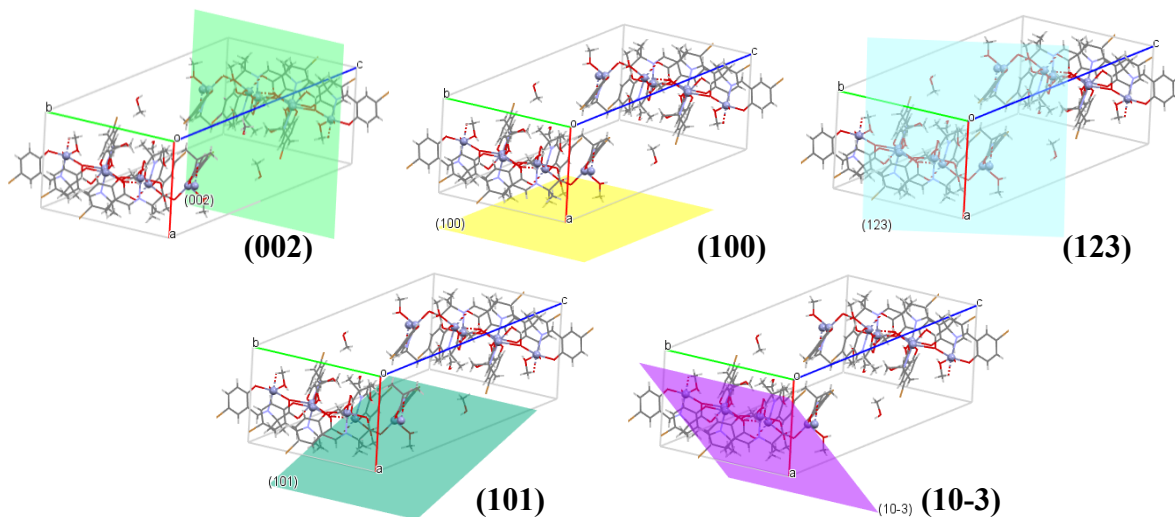
Πίνακας Π3. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **3**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—O009	2.0590 (19)	Zn02—N00I	2.093 (2)
Zn01—O00C	2.050 (2)	Zn03—O007	2.4445 (18)
Zn01—O00D	2.0185 (19)	Zn03—O008	2.0986 (19)

Zn01—O00G	1.9879 (19)	Zn03—O00B	2.0476 (19)
Zn01—N00K	2.068 (2)	Zn03—O00H	2.0157 (19)
Zn02—O007	2.0672 (19)	Zn03—N00L	2.048 (2)
Zn02—O00A ⁱ	2.080 (2)	Zn03—O00M	2.072 (2)
Zn02—O00E	1.995 (2)	Zn03—C00P	2.563 (3)
Zn02—O00F	2.055 (2)		
Γωνίες (°)			
O009—Zn01—N00K	79.21 (8)	O007—Zn03—C00P	29.01 (8)
O00C—Zn01—O009	92.82 (9)	O008—Zn03—O007	78.29 (7)
O00C—Zn01—N00K	107.58 (9)	O008—Zn03—C00P	81.09 (8)
O00D—Zn01—O009	164.28 (8)	O00B—Zn03—O007	57.63 (7)
O00D—Zn01—O00C	100.28 (9)	O00B—Zn03—O008	89.83 (8)
O00D—Zn01—N00K	88.52 (8)	O00B—Zn03—N00L	154.92 (9)
O00G—Zn01—O009	94.09 (8)	O00B—Zn03—O00M	98.44 (10)
O00G—Zn01—O00C	94.75 (8)	O00B—Zn03—C00P	28.78 (8)
O00G—Zn01—O00D	93.44 (8)	O00H—Zn03—O007	94.30 (7)
O00G—Zn01—N00K	156.88 (9)	O00H—Zn03—O008	166.39 (9)
O007—Zn02—O00A ⁱ	95.12 (8)	O00H—Zn03—O00B	95.85 (8)
O007—Zn02—N00I	78.34 (8)	O00H—Zn03—N00L	89.99 (8)
O00E—Zn02—O00A ⁱ	94.31 (9)	N00L—Zn03—O007	97.68 (8)
O00E—Zn02—O00F	98.27 (9)	N00L—Zn03—O008	79.84 (8)
O00E—Zn02—N00I	88.94 (9)	N00L—Zn03—O00M	105.19 (10)
O00F—Zn02—O007	92.09 (8)	N00L—Zn03—C00P	126.23 (9)
Zn02—O007—Zn03	160.15 (10)	O00M—Zn03—O007	154.82 (9)



Εικόνα Π5. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο **3**.

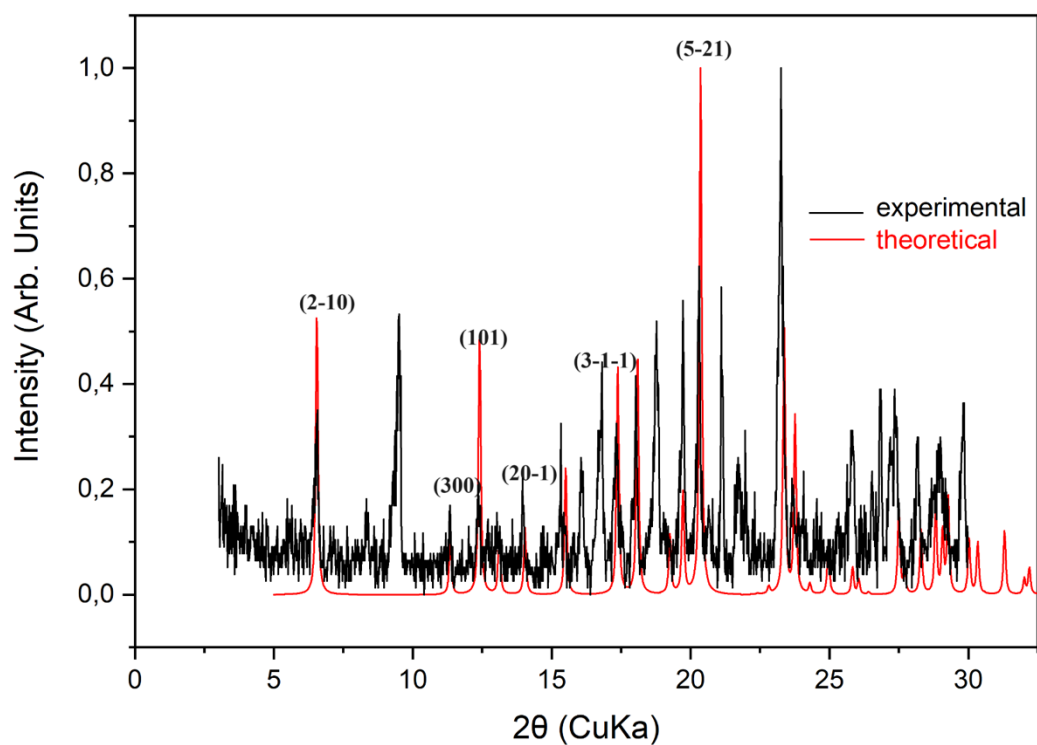


Εικόνα Π6. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **3**.

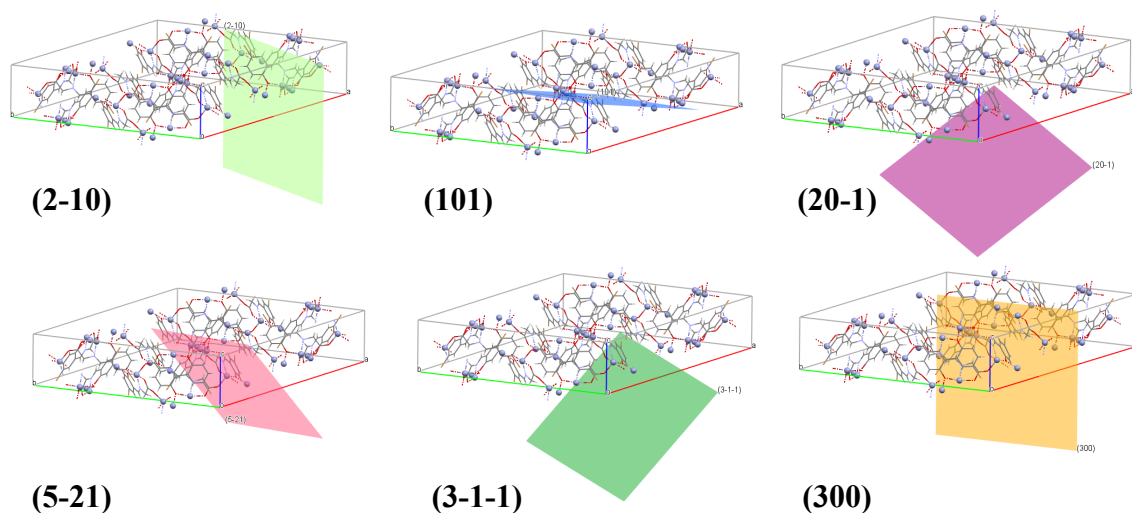
Σύμπλοκο 4: [Zn(L⁴)]_n

Πίνακας Π4. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **4**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—Zn01 ⁱ	3.0811 (8)	Zn01—O004 ⁱⁱ	2.058 (3)
Zn01—O003 ⁱⁱ	2.047 (2)	Zn01—O005	1.978 (3)
Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	1.992 (2)	Zn01—N006 ⁱⁱ	2.031 (3)
Γωνίες (°)			
O003 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	40.94 (7)	O005—Zn01—O003 ⁱⁱ	97.18 (11)
O003 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	39.64 (6)	O005—Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	102.13 (11)
O003 ⁱⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱ	80.58 (10)	O005—Zn01—O004 ⁱⁱ	96.15 (12)
O003 ⁱⁱ —Zn01—O004 ⁱⁱ	165.56 (11)	O005—Zn01—N006 ⁱⁱ	118.79 (12)
O003 ⁱⁱⁱ —Zn01—O004 ⁱⁱ	102.01 (10)	N006 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	117.48 (8)
O003 ⁱⁱⁱ —Zn01—N006 ⁱⁱ	138.59 (11)	N006 ⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱ	87.97 (10)
O004 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	141.06 (8)	N006 ⁱⁱ —Zn01—O004 ⁱⁱ	80.74 (11)
O005—Zn01—Zn01 ⁱ	102.65 (8)	Zn01 ^{iv} —O003—Zn01 ^v	99.42 (10)



Εικόνα Π7. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο 4.



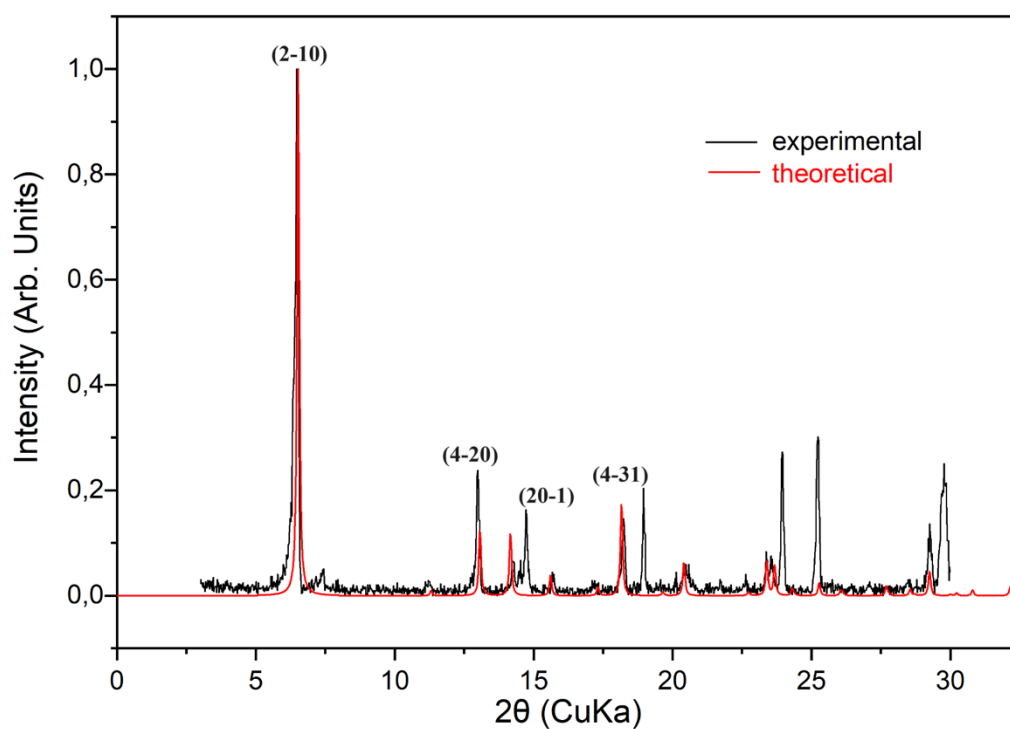
Εικόνα Π8. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου 4.

Σύμπλοκο 5: $\{[\text{Zn}(\text{L}^5)] \cdot \text{MeOH}\}_n$ ($5 \cdot \text{MeOH}$)

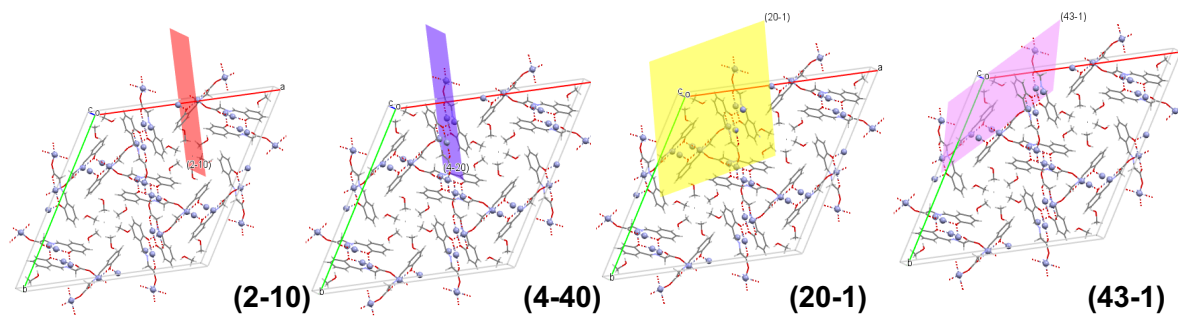
Πίνακας Π5. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης 5.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—Zn01 ⁱ	3.0852 (17)	Zn01—O11 ⁱⁱ	1.956 (14)
Zn01—O1 ⁱⁱ	2.172 (15)	Zn01—O11 ⁱⁱⁱ	1.776 (10)
Zn01—O1 ⁱⁱⁱ	2.216 (11)	Zn01—N2 ⁱⁱ	1.799 (14)
Zn01—O003 ⁱⁱ	2.24 (2)	Zn01—O0AA	1.84 (2)
Zn01—O004	2.109 (19)	Zn01—O4 ⁱⁱ	1.94 (2)
Zn01—N005 ⁱⁱ	2.253 (14)		
Γωνίες (°)			
O1 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	45.9 (3)	N2 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	118.5 (7)
O1 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	44.7 (4)	N2 ⁱⁱ —Zn01—O004	120.4 (11)
O1 ⁱⁱ —Zn01—O1 ⁱⁱⁱ	90.6 (5)	O0AA—Zn01—Zn01 ⁱ	109.1 (6)
O1 ⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱ	157.5 (9)	O0AA—Zn01—O1 ⁱⁱⁱ	100.2 (9)
O1 ⁱⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱ	93.4 (7)	O0AA—Zn01—O1 ⁱⁱ	106.5 (10)

O1 ⁱⁱⁱ —Zn01—N005 ⁱⁱ	148.6 (8)	O0AA—Zn01—O003 ⁱⁱ	94.6 (11)
O1 ⁱⁱ —Zn01—N005 ⁱⁱ	79.8 (7)	O0AA—Zn01—N005 ⁱⁱ	111.2 (11)
O003 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	133.9 (6)	O0AA—Zn01—O11 ⁱⁱ	102.3 (8)
O004—Zn01—Zn01 ⁱ	98.1 (6)	O0AA—Zn01—O4 ⁱⁱ	86.2 (10)
N005 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	119.3 (7)	O4 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	146.6 (5)
O11 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	36.2 (4)	O4 ⁱⁱ —Zn01—O1 ⁱⁱ	158.3 (7)
O4 ⁱⁱ —Zn01—N005 ⁱⁱ	79.2 (9)	O4 ⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱ	12.9 (10)
O11 ⁱⁱ —Zn01—O004	89.9 (8)	Zn01 ^v —O1—Zn01 ^{vi}	89.4 (5)



Εικόνα Π9. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο 5.

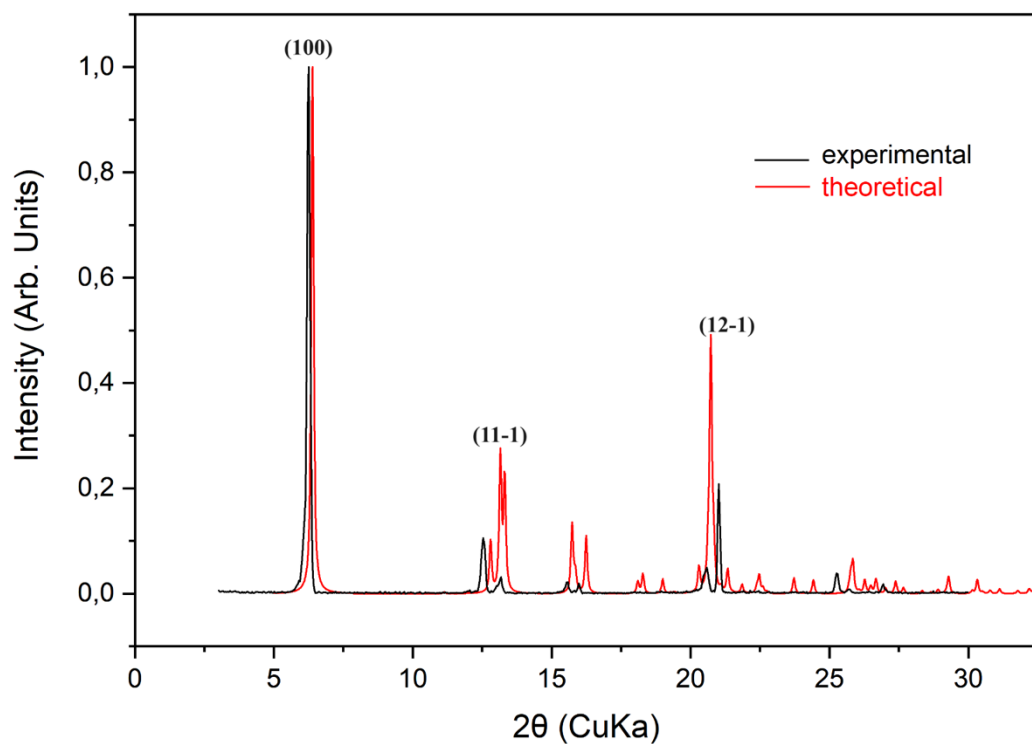


Εικόνα Π10. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **5**.

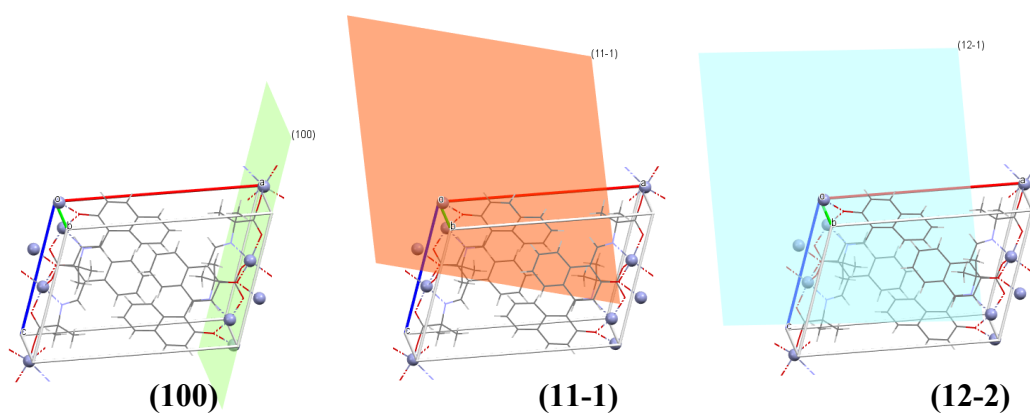
Σύμπλοκο **6**: $[Zn(L^6)]_n$

Πίνακας Π6. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **6**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—O002 ⁱ	1.9927 (11)	Zn01—O004 ⁱⁱ	2.0737 (11)
Zn01—O002 ⁱⁱ	2.1249 (11)	Zn01—N005 ⁱⁱ	2.0320 (13)
Zn01—O003	1.9591 (11)		
Γωνίες (°)			
O002 ⁱ —Zn01—O002 ⁱⁱ	79.38 (5)	N005 ⁱⁱ —Zn01—O002 ⁱⁱ	85.19 (5)
O002 ⁱ —Zn01—O004 ⁱⁱ	104.59 (5)	N005 ⁱⁱ —Zn01—O004 ⁱⁱ	79.82 (5)
O002 ⁱ —Zn01—N005 ⁱⁱ	141.55 (5)	Zn01 ⁱⁱⁱ —O002—Zn01 ^{iv}	100.62 (4)
O003—Zn01—O002 ⁱ	107.88 (5)	C007—O002—Zn01 ^{iv}	127.91 (10)
O003—Zn01—O002 ⁱⁱ	100.64 (5)	C007—O002—Zn01 ⁱⁱⁱ	130.76 (10)
O003—Zn01—O004 ⁱⁱ	96.66 (5)	C009—O003—Zn01	135.90 (11)
O003—Zn01—N005 ⁱⁱ	109.48 (5)	C009—O004—Zn01 ^{iv}	116.42 (10)
O004 ⁱⁱ —Zn01—O002 ⁱⁱ	160.11 (5)	C006—N005—Zn01 ^{iv}	127.27 (11)
C00A—N005—Zn01 ^{iv}	115.69 (10)	C006—N005—C00A	116.91 (13)



Εικόνα Π11. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο 6.

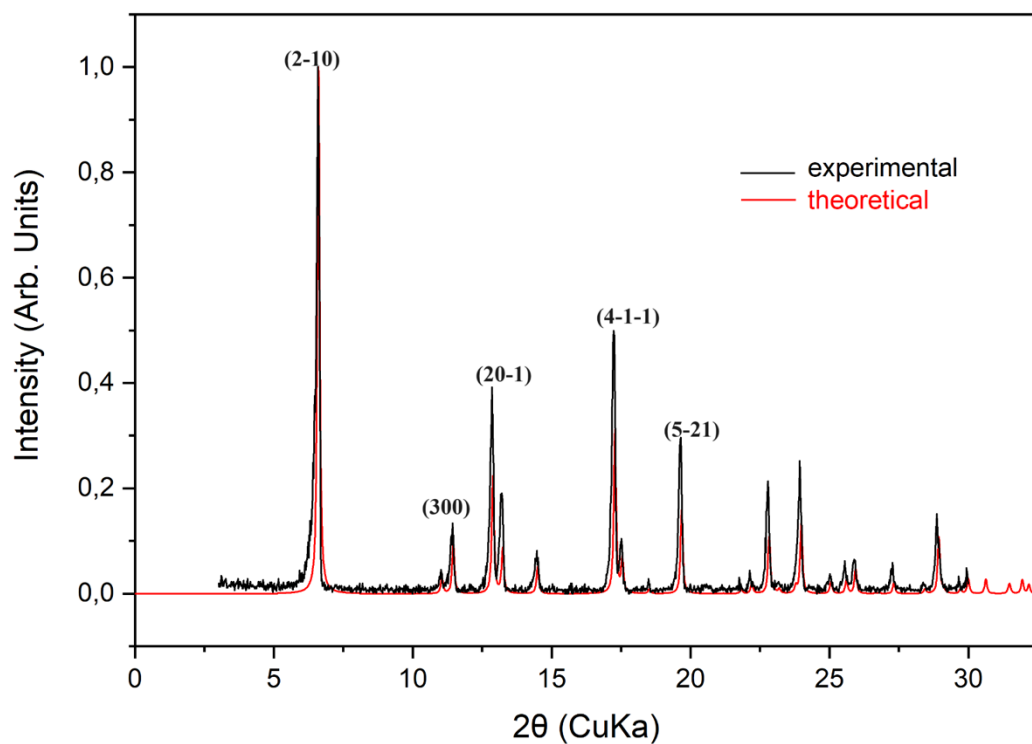


Εικόνα Π12. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου 6.

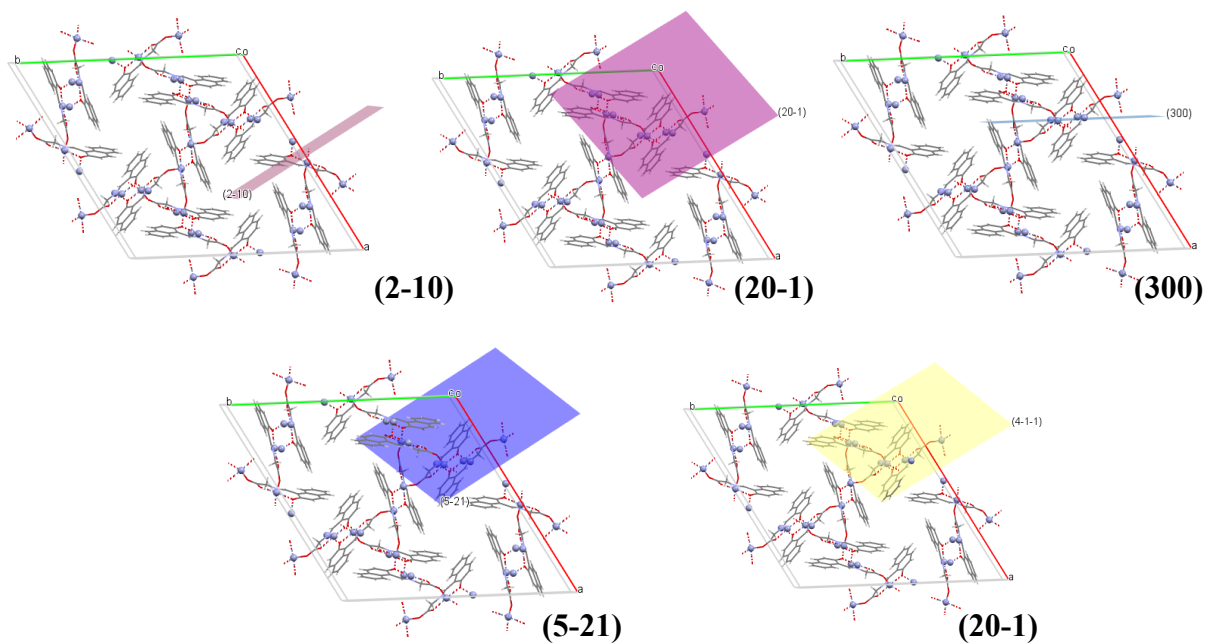
Σύμπλοκο 7: [Zn(L⁷)]_n

Πίνακας Π7. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης 7.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Zn01—Zn01 ⁱ	3.1449 (5)	Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	2.0754 (16)
Zn01—O002 ⁱⁱ	2.0157 (15)	Zn01—O004	1.9796 (17)
Zn01—O002 ⁱⁱⁱ	2.0731 (15)	Zn01—N005 ⁱⁱⁱ	2.0258 (19)
Γωνίες (°)			
O002 ⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	40.40 (4)	O004—Zn01—N005 ⁱⁱⁱ	123.57 (8)
O002 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	39.06 (4)	N005 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	115.71 (6)
O002 ⁱⁱ —Zn01—O002 ⁱⁱⁱ	79.45 (7)	N005 ⁱⁱⁱ —Zn01—O002 ⁱⁱⁱ	86.60 (7)
O002 ⁱⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	165.32 (7)	N005 ⁱⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	80.79 (7)
O002 ⁱⁱ —Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	104.96 (6)	Zn01 ^{iv} —O002—Zn01 ^v	100.54 (7)
O002 ⁱⁱ —Zn01—N005 ⁱⁱⁱ	137.54 (7)	C007—O002—Zn01 ^{iv}	126.70 (13)
O003 ⁱⁱⁱ —Zn01—Zn01 ⁱ	143.43 (5)	C007—O002—Zn01 ^v	128.79 (13)
O004—Zn01—Zn01 ⁱ	100.97 (5)	C009—O003—Zn01 ^v	116.02 (15)
O004—Zn01—O002 ⁱⁱⁱ	98.60 (7)	C009—O004—Zn01	137.46 (15)
O004—Zn01—O003 ⁱⁱⁱ	94.64 (7)	C008—N005—Zn01 ^v	128.89 (16)



Εικόνα Π13. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο 7.

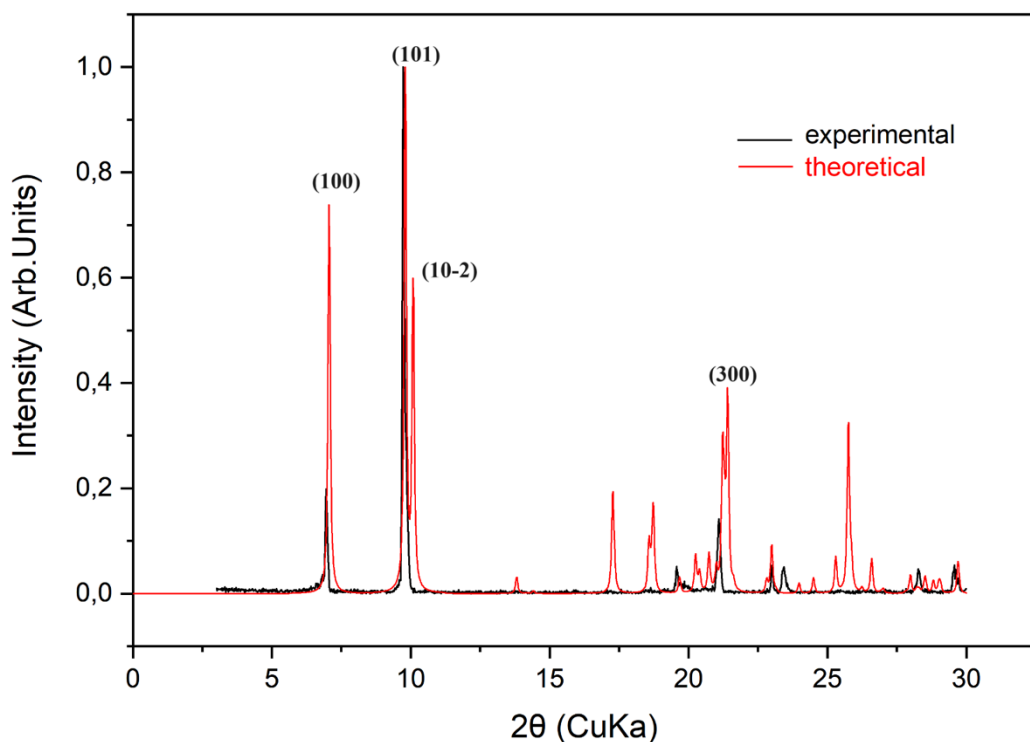


Εικόνα Π14. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου 7.

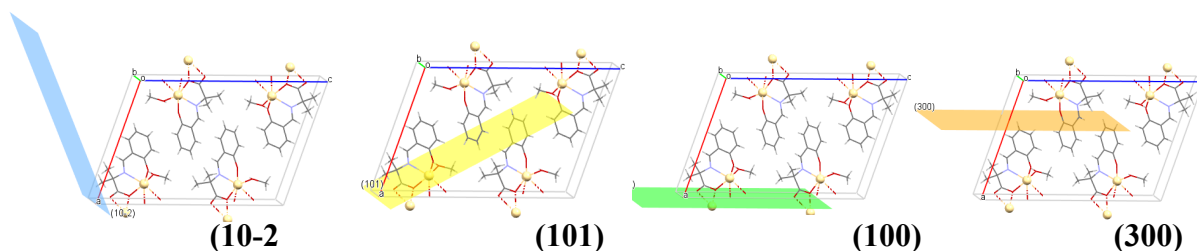
Σύμπλοκο 8: [Cd(L⁸)(MeOH)]_n

Πίνακας Π8. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **8**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Cd01—O002 ⁱ	2.3855 (15)	Cd01—O005	2.2691 (18)
Cd01—O002	2.2865 (16)	Cd01—N006	2.2791 (18)
Cd01—O003	2.1973 (17)	Cd01—C007 ⁱ	2.710 (2)
Cd01—O004 ⁱ	2.3442 (19)	O002—C007	1.260 (3)
Γωνίες (°)			
O002—Cd01—O002 ⁱ	82.67 (3)	O004 ⁱ —Cd01—C007 ⁱ	27.28 (7)
O002—Cd01—O004 ⁱ	94.49 (7)	O005—Cd01—O002	92.12 (7)
O002 ⁱ —Cd01—C007 ⁱ	27.70 (6)	O005—Cd01—O002 ⁱ	140.80 (6)
O002—Cd01—C007 ⁱ	86.83 (6)	O005—Cd01—O004 ⁱ	87.12 (6)
O003—Cd01—O002	150.69 (7)	O005—Cd01—N006	97.51 (6)
O003—Cd01—O002 ⁱ	95.89 (6)	O005—Cd01—C007 ⁱ	113.56 (7)
O003—Cd01—O004 ⁱ	108.66 (7)	N006—Cd01—O002 ⁱ	117.26 (6)
O003—Cd01—O005	106.40 (8)	N006—Cd01—O002	72.11 (6)
O003—Cd01—N006	82.90 (6)	N006—Cd01—O004 ⁱ	165.90 (7)
O003—Cd01—C007 ⁱ	105.43 (6)	N006—Cd01—C007 ⁱ	143.14 (7)
O004 ⁱ —Cd01—O002 ⁱ	54.89 (6)	Cd01—O002—Cd01 ⁱⁱ	148.36 (8)
Cd01—O002—C007—Cd01 ⁱⁱ	170.59 (15)	C007—O002—Cd01	119.71 (14)



Εικόνα Π15. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο **8**.



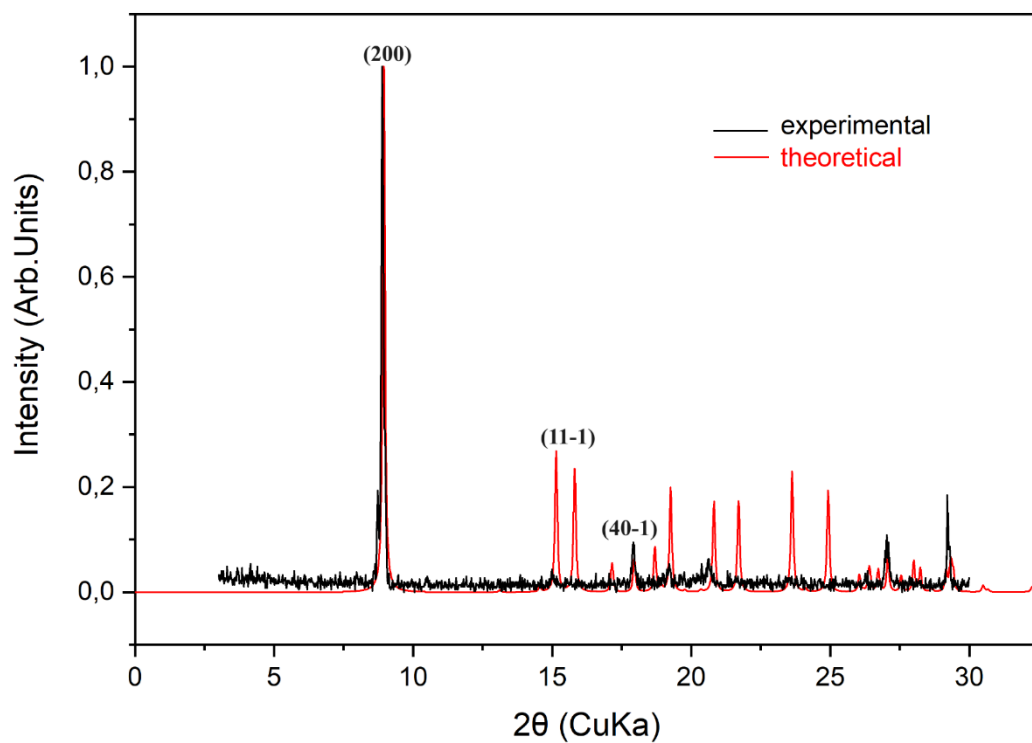
Εικόνα Π16. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **8**.

Σύμπλοκο **9**: $[\text{Cd}(\text{L}^5)]_n$

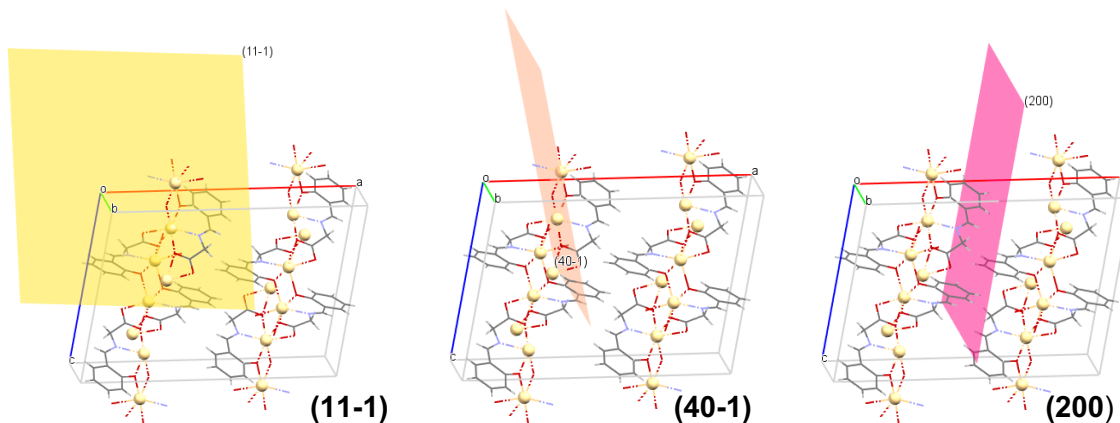
Πίνακας Π9. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **9**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Cd01—O002	2.2433 (14)	Cd01—O004 ⁱⁱ	2.2586 (16)
Cd01—O002 ⁱ	2.2618 (14)	Cd01—N005 ⁱ	2.2530 (18)
Cd01—O003 ⁱⁱ	2.5453 (14)	Cd01—C006 ⁱⁱ	2.733 (2)

Cd01—O003 ⁱ	2.3195 (15)	O002—C009	1.326 (2)
Γωνίες (°)			
O002—Cd01—O002 ⁱ	77.92 (6)	O004 ⁱⁱ —Cd01—O003 ⁱ	93.03 (6)
O002—Cd01—O003 ⁱⁱ	141.77 (5)	O004 ⁱⁱ —Cd01—O003 ⁱⁱ	54.24 (5)
O002 ⁱ —Cd01—O003 ⁱⁱ	97.20 (5)	O004 ⁱⁱ —Cd01—C006 ⁱⁱ	26.93 (6)
O002—Cd01—O003 ⁱ	109.97 (5)	N005 ⁱ —Cd01—O002 ⁱ	81.05 (6)
O002 ⁱ —Cd01—O003 ⁱ	154.72 (6)	N005 ⁱ —Cd01—O003 ⁱⁱ	102.92 (6)
O002—Cd01—O004 ⁱⁱ	91.70 (5)	N005 ⁱ —Cd01—O003 ⁱ	73.77 (6)
O002—Cd01—N005 ⁱ	113.45 (6)	N005 ⁱ —Cd01—O004 ⁱⁱ	154.24 (6)
O002—Cd01—C006 ⁱⁱ	117.03 (6)	N005 ⁱ —Cd01—C006 ⁱⁱ	129.39 (7)
O002 ⁱ —Cd01—C006 ⁱⁱ	105.70 (6)	Cd01—O002—Cd01 ⁱ	102.08 (6)
O003 ⁱ —Cd01—O003 ⁱⁱ	90.639 (15)	C009—O002—Cd01 ⁱ	128.45 (13)
O003 ⁱ —Cd01—C006 ⁱⁱ	92.23 (6)	C009—O002—Cd01	119.33 (12)
O004 ⁱⁱ —Cd01—O002 ⁱ	111.06 (6)	Cd01 ⁱ —O003—Cd01 ⁱⁱⁱ	158.31 (7)



Εικόνα Π17. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο 9.

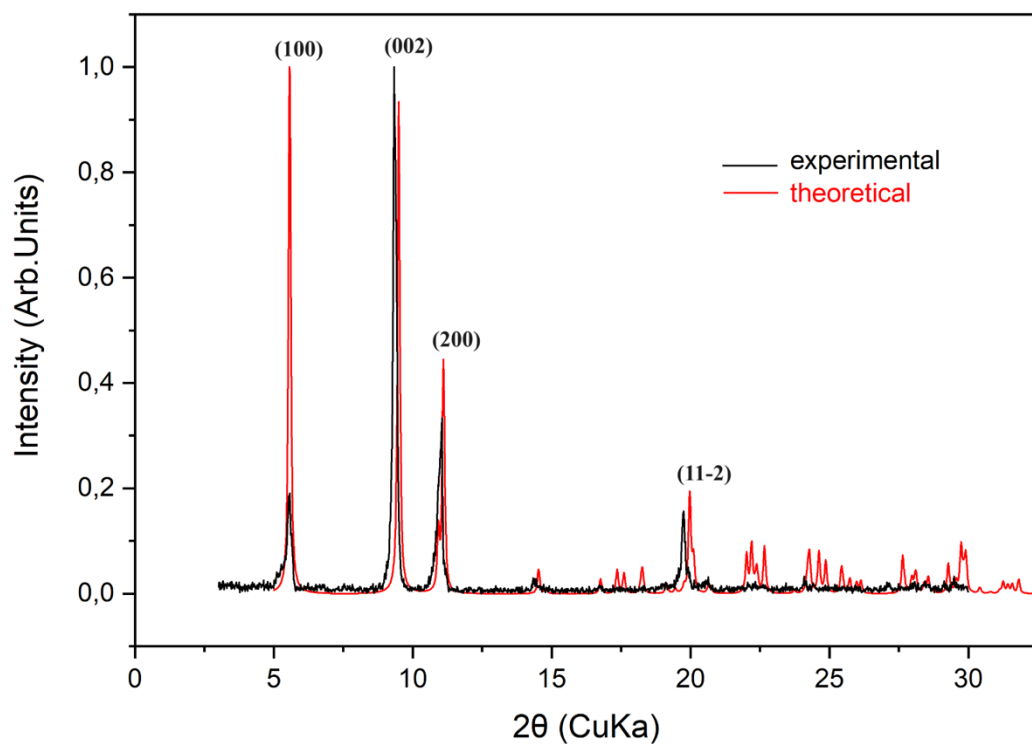


Εικόνα Π18. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **9**.

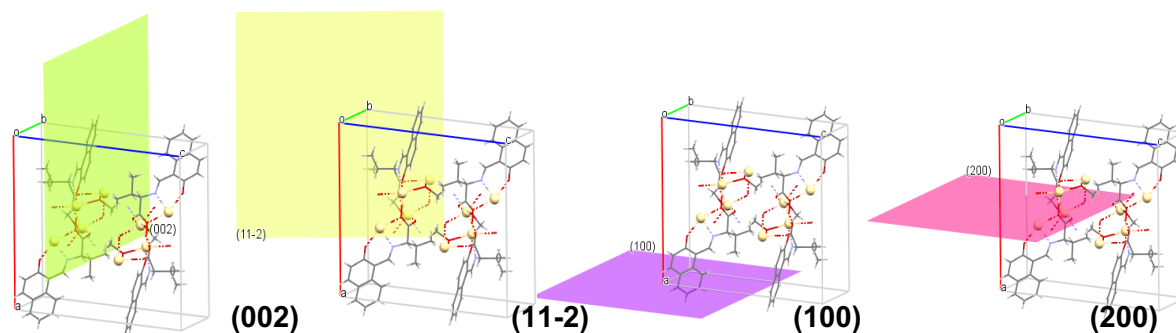
Σύμπλοκο 10: $[\text{Cd}(\text{L}^9)(\text{MeOH})]_n$

Πίνακας Π10. Χαρακτηριστικά μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών της ένωσης **10**.

Μήκη Δεσμών (Å)			
Cd01—O002	2.205 (3)	Cd01—O004 ⁱⁱ	2.443 (3)
Cd01—O002 ⁱ	2.350 (3)	Cd01—O005	2.364 (3)
Cd01—O003 ⁱ	2.205 (3)	Cd01—N006 ⁱ	2.241 (3)
Γωνίες (°)			
O002—Cd01—O002 ⁱ	98.41 (6)	O003 ⁱ —Cd01—N006 ⁱ	81.39 (11)
O002—Cd01—O003 ⁱ	104.96 (10)	O005—Cd01—O004 ⁱⁱ	169.09 (10)
O002 ⁱ —Cd01—O004 ⁱⁱ	90.13 (9)	N006 ⁱ —Cd01—O002 ⁱ	73.92 (10)
O002—Cd01—O004 ⁱⁱ	82.94 (10)	N006 ⁱ —Cd01—O004 ⁱⁱ	87.44 (11)
O002—Cd01—O005	107.95 (10)	N006 ⁱ —Cd01—O005	81.69 (11)
O002 ⁱ —Cd01—O005	87.71 (10)	Cd01—O002—Cd01 ⁱⁱ	118.69 (11)
O002—Cd01—N006 ⁱ	167.73 (11)	C007—O002—Cd01 ⁱⁱ	111.3 (2)
O003 ⁱ —Cd01—O002 ⁱ	154.77 (9)	C007—O002—Cd01	114.7 (2)
O003 ⁱ —Cd01—O004 ⁱⁱ	83.55 (10)	C00B—O003—Cd01 ⁱⁱ	126.9 (2)
O003 ⁱ —Cd01—O005	93.91 (11)	C007—O004—Cd01 ⁱ	123.5 (3)



Εικόνα Π19. Σύγκριση θεωρητικού και πειραματικού διαγράμματος pXRD για το σύμπλοκο **10**.



Εικόνα Π20. Τα πλεγματικά επίπεδα των οικογενειών (hkl) τα οποία αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικές κορυφές του διαγράμματος pXRD του συμπλόκου **10**.