

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΙΟΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΓΑΛΑΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ
ΜΕ ΠΥΡΑΖΟΛΟΝΗ

Επιβλέπων Καθηγητής
Καθηγήτρια Δήμητρα Κόβαλα-Δεμερτζή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε την περίοδο 2005-2007, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος Ειδίκευσης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τομέα Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας. Η ανάθεση του θέματος έγινε από την Καθηγήτρια κ. Δήμητρα Κόβαλα –Δεμερτζή την οποία και ευχαριστώ για την επίβλεψη, την συνεχή καθοδήγηση και την βοήθεια στη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Σπυρίδων Περλεπέ, και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Πλακατούρα, μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ευχαριστίες οφείλω στην δόκτορα Χριστίνα Παπαχριστοδούλου για την διεξαγωγή των αναλύσεων βαρέων μετάλλων, οι οποίες διεξήχθησαν στην Μονάδα Φασματοσκοπίας Φθορισμού Ακτίνων Χ, καθώς επίσης και στην δόκτορα Αναστασία Μπαδέκα για την λήψη των Φασμάτων Μάζης, η οποία διεξήχθη στην Μονάδα Φασματοσκοπίας Μάζης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Για την πολύτιμη καθοδήγησή του όσον αφορά την λήψη των Φασμάτων Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$, η οποία διεξήχθη στο Κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ευχαριστώ τον υποψήφιο διδάκτορα Νικόλαο Αέκκα.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω αρχικά την φίλη και συνάδελφο Malgorzata Staninska για την πολύτιμη βοήθειά της στην αρχή της εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Θα ήθελα ακόμη να προσθέσω πως για την διεξαγωγή της παρούσας διατριβής βοήθησαν με την άψογη συνεργασία τους όλοι οι φίλοι πρώτα και συνάδελφοι μετά, Χ. Κρίνας, Δ. Τσίλιγιάννης, Α. Αλεξανδράτος, Γ. Μπίλη, Α. Ιωάννου, Ι. Νυχάς, Β. Ντόκορου, J.Wiecek, I. Ismet-Ozturk, M. Bucsa και ιδιαίτερα τις Άντα Πριμυκίρη και Malgorzata Staninska για την ηθική συμπαράσταση, και εξαισία συνεργασία.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω στον Καθηγητή κ. Αλέξανδρο Τσελέπη, τους χημικούς: Α. Τσιρώνη, Ι. Μήτσιο, Μ. Πετράκη, Β. Λουρίδα και Ε. Παπαβασιλείου, για την χρήση του φωτόμετρου.

Οφείλω ακόμη να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Θεόδωρο Φώτση και την καθηγήτρια κ. Μαρία-Ελένη Λέκκα για την βοήθεια του στις κυτταρικές σειρές MCF-7, T24 και A-549 αντίστοιχα.

Ευχαριστώ επίσης τις ιατρούς: Κωστούλα Αγγελική και Μπομπογιάννη Χαρά για τις μετρήσεις των δειγμάτων.

Για την σημαντική βοήθεια , στην λήψη των φασμάτων UV-solid καθώς επίσης και για την θερμική ανάλυση, ευχαριστώ τον Ι.Σερβετά και την Δ. Γιασαφάκη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένειά μου για την ηθική και οικονομική συμπαράσταση.

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A' ΜΕΡΟΣ ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ	2
1 ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΑΛΚΟ	5
1.1 Ο Χαλκός και οι χρήσεις του	6
1.2 Η χημεία του χαλκού	6
1.3 Ο χαλκός στα βιολογικά συστήματα	8
1.4 Αντικαρκινική δράση του χαλκού	10
1.4.1 Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα του χαλκού	12
Βιβλιογραφία	16
2 ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟ	16
2.1 Ο Ψευδάργυρος και οι χρήσεις του	16
2.2 Η χημεία του ψευδαργύρου	18
2.3 Βιολογικές ιδιότητες του ψευδαργύρου	19
2.4 Αντικαρκινική δράση του ψευδαργύρου	20
Βιβλιογραφία	24
3.ΟΡΓΑΝΟΚΑΣΣΙΤΕΡΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	26
3.1 Εισαγωγή	26
3.2 Βιομηχανικές εφαρμογές του κασσιτέρου	27
3.3 Αντικαρκινικές ιδιότητες των ενώσεων του κασσιτέρου και μηχανισμός δράσης αυτών	30
Βιβλιογραφία	36
4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΠΥΡΑΖΟΛΟΝΕΣ	38
4.1 Οι πυραζολόνες και η χημεία τους	39
4.2 Σύμπλοκες ενώσεις των πυραζολονών με μέταλλα μετάπτωσης	39
4.2.1 Πυραζολόνες με επιπρόσθετο άτομο δότη στο N1	40
4.3 Οι πυραζολόνες ως αναλγησιακά φάρμακα	46
4.4 Τοξικότητα των πυραζολονών	47
4.5 Βιολογική δραστηριότητα πυραζολονών	50
Βιβλιογραφία	52
5. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	54
5.1 Ο ορισμός του όγκου	55
5.2 Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι	56
5.3 Βασικά αίτια πρόκλησης όγκων	57
5.4 Σχηματισμός και εξάπλωση του όγκου	58
5.5 Καρκίνος και μεταλλικά σύμπλοκα	61
5.6 Χαρακτηριστικά των κυτταρικών σειρών	62
5.6.1 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς A-549	62
5.6.2 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς T-24	63
5.6.3 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς MCF-7	65
5.6.4 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς L-929	66
Βιβλιογραφία	69
B' ΜΕΡΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
6. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ-ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ	72
6.1 Μέθοδος Παρασκευής των Πυραζολονών	72
6.1.2 Συνθετικές Πορείες	73
6..1.3 Φυσικές Ιδιότητες	75
6.2 Σύμπλοκες Ενώσεις	76
6.2.1 Σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού	76
6.2.2 Σύνθεση	77
6.2.3 Φυσικές ιδιότητες των συμπλόκων	78
6.3 Σύμπλοκες ενώσεις του ψευδαργύρου	79
6.3.1 Σύνθεση	79
6.3.2 Φυσικές ιδιότητες των συμπλόκων	80
6.4 Σύνθεση οργανοκασσιτεριικών ενώσεων	81
6.4.1 Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν	81
6.4.2 Σύνθεση του διφαινυλ-κασσιτεριικού οξειδίου	81
6.4.3 Σύνθεση της συμπλόκου ένωσης 411 με τον υποκαταστάτη H2pyr1	82
Βιβλιογραφία	84

7. IN VITRO ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ	86
7.1 Πρωτόκολλα των κυτταρικών σειρών	86
7.1.1 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς A-549	86
7.1.2 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς T24	87
7.1.3 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς MCF-7	88
7.1.4 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς L-929	89
7.1.5 SRB & MTT	89
Βιβλιογραφία	90
Γ' ΜΕΡΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	91
8. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΩ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ	93
8.1 Ανάλυση των φασμάτων των υποκαταστατών και των συμπλόκων ενώσεων	93
8.1.1 Ανάλυση των φασμάτων της οργανοκασσιτερικής ένωσης	94
8.2 Τα φάσματα υπερύθρου και άπω υπερύθρου	96
Βιβλιογραφία	102
9. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	103
9. ΓΕΝΙΚΑ	104
9.1 Ανάλυση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των υποκαταστατών	104
9.2 Ανάλυση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του συμπλόκου του ψευδαργύρου	106
9.2.1 Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της $\text{H}_2\text{pyr1}$	108
9.2.2 Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της $\text{H}_2\text{pyr2}$	109
9.3 Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των συμπλόκων του ψευδαργύρου	111
Βιβλιογραφία	113
10. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-Vis	115
10.1 Ανάλυση των φασμάτων	115
10.2 Τα ηλεκτρονικά φάσματα UV-Vis	117
Βιβλιογραφία	121
11. ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ	122
11. ΓΕΝΙΚΑ	123
11.1 Ανάλυση	123
Βιβλιογραφία	124
12. ΘΕΡΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	125
12. ΓΕΝΙΚΑ	126
12.1 Ανάλυση	126
Βιβλιογραφία	127
ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	128
13. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΥ	130
13. Ανάλυση της δομής του νέου υποκαταστάτη	131
Βιβλιογραφία	136
14. IN VITRO ΕΡΕΥΝΑ	137
14. Ανάλυση της αντικαρκινικής δράσης των υποκαταστατών και των συμπλόκων	138
14.1 Γενικά	138
14.2 In vitro αντικαρκινική δραστηριότητα	138
ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ	140
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	141
ABSTRACT	142

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΓΕΝΙΚΗ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Η Χημεία θεωρείται ένας ξεχωριστός επιστημονικός κλάδος από τα αρχαία χρόνια. Στη σύγχρονη εποχή όμως, με την συνεχή ανάπτυξη των επιστημών, είναι ουσιαστικά αλληλένδετη με τις άλλες θετικές επιστήμες, μιας και κάθε μια επιστημονική προσπάθεια σε οποιοδήποτε επιστημονικό κλάδο και σε οποιοδήποτε επίπεδο, προκαλεί "αλυσιδωτές αντιδράσεις" στην υπόλοιπη επιστημονική κοινότητα.

Σήμερα που η ανθρωπότητα μαστιάζεται από ένα πλήθος διαφορετικών ασθενειών, ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας εργάζεται πυρετωδώς για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Για να συμβεί όμως κάτι τέτοιο χρειάζεται η συνεχή συνεργασία όλων των Φαρμακοβιομηχανιών με Γιατρούς, Βιολόγους, Φυσικούς και Χημικούς. Όπως επίσης και η αμφίδρομη συνεργασία αυτών μεταξύ τους.

Σε αυτόν τον πολύ σημαντικό κλάδο της Φαρμακευτικής Χημείας λοιπόν μπορούμε να συναντήσουμε εκτός από Οργανικούς Χημικούς και Ανόργανους, αφού πλέον ως φάρμακα χρησιμοποιούνται όχι μόνο οργανικές αλλά και ανόργανες ή και ανόργανες –οργανικές ενώσεις. Αυτή η "ανατροπή" συνέβη μετά την ανακάλυψη ότι στα βιολογικά συστήματα και στις πιο πολλές αντιδράσεις της ζωής παίρνουν εκτενώς μέρος ανόργανα συστατικά και ενώσεις ένταξης (ενώσεις μετάλλων) δημιουργώντας μάλιστα ένα νέο επιστημονικό κλάδο, την Βιοανόργανη Χημεία, η οποία δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην Ανόργανη πλευρά της ζωής. Μάλιστα οι ενώσεις ένταξης, ενώσεις μετάλλων οι οποίες ουσιαστικά και πρακτικά βρίσκονται στο πεδίο της ανόργανου Χημείας, έδωσαν νέα ώθηση στην Ανόργανη Χημεία, γιατί όπως ήδη αναφέρθηκε, παρουσίαζαν τεράστιο ενδιαφέρον στη Φαρμακευτική Χημεία και όχι μόνο.

Έτσι, λοιπόν ξεκίνησε η σύνθεση και η μελέτη τέτοιων νέων φαρμακευτικών ενώσεων που έχουν ως βάση το μέταλλο και ανάλογα με το αν το μέταλλο είναι απαραίτητο για τον ανθρώπινο οργανισμό, το φάρμακο χρησιμοποιείται για διαφορετική φαρμακευτική λειτουργία.

Έτσι, στην περίπτωση που το μέταλλο είναι απαραίτητο, ο οργανισμός εφοδιάζεται με την κατάλληλη ποσότητα αυτού για την σωστή λειτουργία του ή απομακρύνεται επιπλέον ποσότητα του μετάλλου από τον οργανισμό. Αν τώρα το μέταλλο είναι μη απαραίτητο, το φάρμακο έχει ως σκοπό την αντιμετώπιση ασθενειών από όγκους,

ιούς, βακτήρια και παράσιτα. Ακόμη τέτοια σκευάσματα με βάση το μέταλλο χρησιμοποιούνται όχι ως απ'ευθείας φάρμακα αλλά στην προσπάθεια διάγνωσης ασθενειών με διάφορες τεχνικές απεικόνισης (π.χ. Μαγνητική τομογραφία MRI).

Το σημαντικό σημείο στην Φαρμακευτική Χημεία με βάση το μέταλλο είναι ότι ασχολούνται με αυτή Ανόργανοι, Βιοανόργανοι, Οργανικοί Χημικοί καθώς και Βιολόγοι και Γιατροί. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ραγδαία ανάπτυξη της καθώς και η εξαγωγή αρκετά σημαντικών αποτελεσμάτων την τελευταία πενήνταετία. Είναι φυσικό λοιπόν οι επιστήμονες να εστιάζονται στην σύνθεση φαρμάκων για ασθένειες ανίατες ή που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν και χρησιμοποιούν πολλά μέταλλα σε διάφορες αναλογίες και με διάφορους υποκαταστάτες. Εξαντλώντας σιγά-σιγά και μεθοδικά τα περιθώρια του λάθους έχουν φθάσει πλέον κοντά στην ίαση ασθενειών όπως ο καρκίνος και το AIDS. Είναι σχεδόν βέβαιο πως νέες ασθένειες θα εμφανιστούν που θα είναι το ίδιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν, όπως είναι βέβαιο πως οι επιστήμονες θα προσπαθήσουν να τις μετατρέψουν πάλι σε ιάσιμες είτε με απλά φάρμακα, είτε με φάρμακα με βάση το μέταλλο [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΧΑΛΚΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΑΛΚΟ

Ο Χαλκός, (Cu), είναι σχετικά σπάνιο μέταλλο, αφού αποτελεί μόνο το 0,0068% της μάζας του στερεού φλοιού της Γης. Στην φύση τον συναντάμε ως αυτοφυή (Χιλή, Βολιβία και στην λίμνη Michigan της Βόρειας Αμερικής), κυρίως όμως τον συναντάμε με την μορφή ορυκτών. Είναι γνωστά περισσότερα από 160 ορυκτά του χαλκού, κυρίως σουλφίδια, οξείδια και ανθρακικά, αλλά μόνο δέκα από αυτά έχουν εμπορική αξία. Μερικά αντιπροσωπευτικά ορυκτά του αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα 1.1.

Πίνακας:1.1 Μερικά αντιπροσωπευτικά ορυκτά του χαλκού.

Όνομα	Χημικός Τύπος	%Περιεκτικότητα σε Cu
Κυπρίτης	Cu ₂ O	88,80
Χαλκοσίνης	Cu ₂ S	79,80
Μαλαχίτης	CuCO ₃ Cu(OH) ₂	57,30
Αζουρίτης	2CuCO ₃ Cu(OH) ₂	55,10
Χαλκοπυρίτης	CuFeS ₂	34,50

Ο άνθρωπος χρησιμοποίησε πρώτη φορά τον χαλκό το 8000π.Χ. περίπου, αφού τον έβρισκε ως αυτοφυή. Αλλά και η εξαγωγή του από τα ορυκτά πραγματοποιήθηκε αρκετά νωρίς (Περσία, Μεσοποταμία, Αίγυπτος 4000π.Χ.) με θέρμανση αυτών με ξυλάνθρακα. Αργότερα (3900 π.Χ.) ο άνθρωπος παρασκεύασε το πρώτο κράμα του χαλκού με κασσίτερο Sn, τον μπρούντζο [1].



Χαλκοπυρίτης



Αυτοφυής χαλκός

Σχήμα:1.1 Στην αριστερή εικόνα παρατίθενται ο χαλκοπυρίτης και στην δεξιά ο αυτοφυής χαλκός.

1.1 Ο Χαλκός και οι χρήσεις του

Ο χαλκός χρησιμοποιήθηκε από τον άνθρωπο για την κατασκευή διαφόρων αντικειμένων, εργαλείων και αργότερα όπλων. Εκτός των άλλων όμως, ο χαλκός είναι και καλός αγωγός του ηλεκτρισμού, πιο συγκεκριμένα δεύτερος μετά τον άργυρο ενώ παράλληλα είναι και αδρανής στις ατμοσφαιρικές συνθήκες. Για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιήθηκε πολύ και στην ηλεκτροτεχνία. Μόνο που για τον σκοπό αυτόν ο χαλκός πρέπει να είναι πολύ καθαρός (ηλεκτροχημικός χαλκός).

Ο χαλκός αν και είναι το λιγότερο δραστικό από τα μέταλλα μετάπτωσης της πρώτης σειράς, κατά την παρατεταμένη παραμονή του στις ατμοσφαιρικές συνθήκες σχηματίζει μια ένωση $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$ (βασικός ανθρακικός χαλκός), που είναι γνωστή με το όνομα *patina*. Σε αυτήν οφείλεται το πράσινο χρώμα που βλέπουμε στις στέγες μερικών εκκλησιών ή σε κάποια μνημεία από χαλκό ή μπρούντζο. Η *patina* σχηματίζει λεπτό συμπαγές film, το οποίο συγκρατείται σταθερά πάνω στην επιφάνεια του αντικειμένου και έτσι, εκτός από την αισθητική παρεμποδίζει την περαιτέρω διάβρωση του.

Το μεγαλύτερο μέρος της παγκόσμιας παραγωγής του χαλκού χρησιμοποιείται στην κατασκευή ηλεκτρολογικού υλικού ενώ το υπόλοιπο χρησιμοποιείται στην παρασκευή κραμάτων. Σήμερα, ενώσεις του χαλκού παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη υλικών με τεράστιο τεχνολογικό ενδιαφέρον. Τα υλικά αυτά χρησιμοποιούνται στην κατασκευή ισχυρότατων μαγνητών, που βρίσκουν εφαρμογή, στην διαγνωστική ιατρική ή σε τρένα που κινούνται με μεγάλες ταχύτητες χωρίς να εφάπτονται στις σιδηροτροχιές. Τέλος, έχει βρεθεί ότι κάποιες ενώσεις του χαλκού παρουσιάζουν αντικαρκινικές ιδιότητες [1].

1.2 Η χημεία του χαλκού

Ο χαλκός ανήκει στην IB ομάδα του περιοδικού συστήματος και είναι μέλος της πρώτης μεταπτώτικης σειράς των μετάλλων μετάπτωσης. Στις στοιβάδες του κατανέμονται $29e^-$ και η ηλεκτρονιακή απεικόνιση της εξωτερικής του στοιβάδας είναι $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$. Οι κύριες οξειδωτικές του καταστάσεις είναι η I και η II, παρόλα αυτά είναι γνωστές και ενώσεις του τρισθενούς (K_3CuF_6) και τετρασθενούς (Cs_2CuF_6) χαλκού. Οι ενώσεις του μονοσθενούς χαλκού είναι σταθερές σε στερεά

κατάσταση και σε άνυδρο περιβάλλον. Είναι διαμαγνητικές και κατά συνέπεια άχρωμες [1]. Οι περισσότερες ενώσεις του μονοσθενούς χαλκού οξειδώνονται αμέσως σε ενώσεις του δισθενούς, αλλά περαιτέρω οξείδωση προς τρισθενή χαλκό είναι πολύ δύσκολο να συμβεί [2].

Εξαιτίας της d^9 ηλεκτρονιακής διαμόρφωσης, ο δισθενής χαλκός έχει συνήθως παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία λόγω του φαινομένου Jahn-Teller, συχνά μάλιστα η παραμόρφωση αυτή είναι τόσο μεγάλη που η γεωμετρία του είναι η επίπεδη τετραγωνική [3]. Η τυπική παραμόρφωση είναι μια επιμήκυνση κατά μήκος ενός τετραπλού άξονα, έτσι ώστε να υπάρχει μια επίπεδη περιοχή που να αποτελείται από τέσσερις βραχύς δεσμούς ανάμεσα στον Cu-L και δυο επιμήκεις. Στο όριο, η επιμήκυνση οδηγεί σε μια μη διακρινόμενη από την τετραγωνική γεωμετρία κατάσταση, όπως βρέθηκε στο CuO καθώς και σε αρκετά ξεχωριστά σύμπλοκα του δισθενούς χαλκού [2].

Χλώρο-σύμπλοκα: Χλώρο-σύμπλοκα σχηματίζονται σε υδατικά διαλύματα και αρκετά άλατα έχουν απομονωθεί. Έτσι, λοιπόν άλατα της ακόλουθης στοιχειομετρίας $M^I CuCl_3$ περιέχουν συνήθως ανιόντα $[CuCl_6]^{2-}$ καθώς και μεγάλα κατιόντα όπως Ph_4P^+ , προκειμένου να κρατούν τα ανιόντα καλά διαχωρισμένα. Τα ανιόντα $[Cu_2Cl_6]^{2-}$ σχηματίζονται από δύο τετράεδρα τα οποία μοιράζονται την ίδια άκρη. Στα μικρότερα κατιόντα, τα διμερή συνδέονται με επιμήκεις δεσμούς Cu-Cl, δίνοντας έτσι ατελείωτες αλυσίδες με πέντα- ή εξαενταγμένο Cu(II). Τα Χλώρο-σύμπλοκα της μορφής $CsCuCl_3$ είναι μοναδικά στον σχηματισμό ατελείωτων αλυσίδων από παραμορφωμένα οκτάεδρα τα οποία μοιράζονται τις απέναντι τριγωνικές όψεις [4].

Άλλα σύμπλοκα: Στο σύμπλοκο $K_2Pb[Cu(NO_2)_6]$ υπάρχει ένα κανονικό οκτάεδρο όπου τα άτομα του αζώτου βρίσκονται τοποθετημένα γύρω από τον Cu^{2+} σε θερμοκρασία δωματίου. Παραμορφωμένα τετραεδρικά είδη εμφανίζονται και στο $[Cu(C_6H_{11}NH_2)_4](NO_3)_2$ το οποίο αποτελεί πραγματικά ένα ενδιάμεσο μεταξύ τετραέδρου αλλά και τετραγώνου. Παραμορφωμένες τετραεδρικές δομές με ιμιδαζόλια, κυστείνες, μεθειονίνες και παρόμοιους υποκαταστάτες έχουν μελετηθεί συστηματικά ως μοντέλα του Cu^{II} στην αζουρίνη και στην πλαστοκυανίνη. Παρόμοια παραμορφωμένος Cu^{II} βρέθηκε σε ορισμένα σύμπλοκα με βάσεις του Schiff, με ογκώδεις υποκαταστάτες στα άζωτα. Με εξαίρεση αυτές τις ελάχιστες περιπτώσεις, ουδέτερα σύμπλοκα με τετραενταγμένο Cu^{II} με χηλικούς υποκαταστάτες έχουν επίπεδη ένταξη. Τέλος, γεωμετρία τριγωνικής διπυραμίδας βρέθηκε σε ορισμένες

περιπτώσεις, κυρίως με παραμόρφωση. Ορισμένα παραδείγματα είναι τα ακόλουθα: Cu(terpy)Cl_2 , $[\text{Cu(bipy)}_2\text{I}]^+$, $[\text{Cu(phen)}_2(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ [4].

1.3 Ο Χαλκός στα βιολογικά συστήματα

Τα μεταλλικά ιόντα, ως βασικά στοιχεία ή ιχνοστοιχεία, παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλά βιολογικά συστήματα και βιολογικές διεργασίες. Σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις, το ένα τρίτο των πρωτεϊνών, στα οποία έγινε χαρακτηρισμός της δομής περιέχει μεταλλικά ιόντα. Τα μεταλλικά ιόντα συμμετέχουν στην διατήρηση της δομής του DNA ή των πρωτεϊνών, ως καταλύτες ή ως δραστικά κέντρα, κ.α. Ο ρόλος των μετάλλων στους ζώντες οργανισμούς είναι πράγματι σημαντικός κυρίως λόγω των οξειδοαναγωγικών τους ιδιοτήτων επειδή μπορούν να συμμετέχουν σε βιολογικές διαδικασίες μεταφοράς ηλεκτρονίων, μεταφοράς οξυγόνου καθώς και σε μεγάλο αριθμό καταλυτικών διεργασιών.

Ένα από τα μέταλλα που απαντάται σε πολλές πρωτεΐνες, είναι ο χαλκός. Ιστορικά, αναφέρεται ότι ο χαλκός δεν ήταν απαραίτητος στην λειτουργία των κυττάρων μέχρι την εμφάνισή του οξυγόνου. Πιστεύεται, δηλαδή, ότι πριν από την εμφάνιση του οξυγόνου με τις τότε επικρατούσες αναγωγικές συνθήκες, ο χαλκός βρισκόταν ως ισχυρά αδιάλυτο θειούχο άλας του Cu(II) και έτσι δεν ήταν διαθέσιμος για τις βιοχημικές αντιδράσεις. Επίσης θεωρείται ότι τα κυανοβακτήρια ευθύνονται για την έναρξη της παραγωγής μοριακού οξυγόνου, το οποίο εμφανίζεται πριν από περίπου ένα δισεκατομμύριο χρόνια. Υπολογίστηκε ότι για την εμφάνιση μιας σημαντικής ποσότητας οξυγόνου στην ατμόσφαιρα απαιτήθηκαν επιπλέον 200-300 εκατομμύρια χρόνια, επειδή το αρχικά παραγόμενο οξυγόνο καταναλώθηκε στην οξείδωση του σιδήρου των ωκεανών. Η εμφάνιση του οξυγόνου ήταν θανατηφόρα για τους περισσότερους ζωντανούς οργανισμούς, ενώ πιστεύεται ότι επηρέασε μη αναστρέψιμα την ζωή στη Γη [5].

Ενώ η οξείδωση του σιδήρου τον μετέτρεψε προς τον αδιάλυτο και σπάνιο τρισθενή σίδηρο, αντίθετα η οξείδωση του μονοσθενούς χαλκού οδήγησε στην παραγωγή υδατοδιαλυτών αλάτων του δισθενούς χαλκού. Στον κλάδο της βιολογίας διαπιστώθηκε ότι τα ένζυμα που συμμετείχαν σε διεργασίες αναερόβιου μεταβολισμού ήταν έτσι σχεδιασμένα ώστε να λειτουργούν στη <<χαμηλότερη>> οξειδοαναγωγική βαθμίδα. Η δημιουργία όμως του μοριακού οξυγόνου προκάλεσε στους οργανισμούς την ανάγκη παρουσίας δραστικών μετάλλων που θα ήταν ικανά

να αποκτήσουν υψηλότερα δυναμικά αναγωγής. Ο χαλκός, προσιτός, πλέον στα βιολογικά συστήματα, ήταν ιδανικός για να αξιοποιήσει το μοριακό οξυγόνο. Ο χαλκός άρχισε να χρησιμοποιείται από βιολογικά συστήματα όπως η κυτοχρωμική οξειδάση c. Πιστεύεται ότι η εμφάνιση του χαλκού συμπίπτει με την εξέλιξη πολυκυτταρικών οργανισμών, που ανέπτυξαν εξωκυτταρικά πλαίσια ανάπτυξης, τα οποία λειτούργησαν προστατευτικά έναντι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Ο χαλκός είναι συμπαράγοντας των ενζύμων υπεροξειδική δισμουτάση χαλκού-ψευδαργύρου και σερουλοπλασμίνη που αποτελούν την αντιοξειδωτική ασπίδα του κυττάρου. Τα ιόντα χαλκού είναι απαραίτητα για την απορρόφηση και μεταφορά σιδήρου καθώς και για την παραγωγή μελανίνης. Συμμετέχουν στο σχηματισμό ελαστίνης και κολλαγόνου, συνιστώντα μέρη του συνδετικού ιστού και των οστών, και προστατεύουν τον άνθρωπο από την οστεοπόρωση [5].

Οι σχηματιζόμενες ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια και άλλα σημαντικής σημασίας βιολογικά μόρια με αντιδράσεις προσθήκης ή απόσπασης ατόμων υδρογόνου προκαλώντας μια σειρά από σχάσεις και υπεροξειδώσεις με αποτέλεσμα την εμφάνιση σειράς ασθενειών όπως του νευρικού συστήματος, τον καρκίνο και την γήρανση. Μία από τις πιο σημαντικές δράσεις των ελεύθερων ριζών είναι η καταστροφή των αλυσίδων των φωσfolιπιδίων των μεμβρανών του κυττάρου, ιδιαίτερα αυτών που βρίσκονται στις μιτοχονδριακές μεμβράνες, οι οποίες βρίσκονται εκτεθειμένες σε ανιόντα υδροϋπεροξυλίου που παράγονται κατά την αναπνοή του κυττάρου.

Γνωρίζουμε ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των μετάλλων στο εσωτερικό του κυττάρου είναι χαμηλές, τα δε κύτταρα ανέπτυξαν τους απαραίτητους μηχανισμούς ώστε τα μεταλλικά ιόντα να συνδέονται με τις κατάλληλες πρωτεΐνες. Η ορθή σύμπλεξη των μετάλλων είναι σημαντική γιατί τα μέταλλα λόγω των ιδιοτήτων τους θα μπορούσαν να συμπλεχθούν με πλήθος άλλες πρωτεΐνες και επομένως να παρεμποδίσουν τις λειτουργίες τους καταλαμβάνοντας το ενεργό κέντρο τους. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα τα μέταλλο-ένζυμα χαλκού βρίσκονται σε αρκετά κυτταρικά διαμερίσματα όπως τα μιτοχόνδρια και την κυτταρική επιφάνεια. Έτσι οι οργανισμοί από τα βακτήρια μέχρι τα θηλαστικά έχουν αναπτύξει διάφορους, πολλές φορές πολύπλοκους μηχανισμούς ελέγχου ομοιοστασίας στοιχείων [5].

Μέχρι το 1997 πίστευαν ότι για τον σχηματισμό ενός μέταλλο-ενζύμου αρκούσε απλή αντίδραση μεταξύ του ενζύμου και του ελεύθερου μεταλλικού ιόντος. Σήμερα, δέχονται ότι τα μεταλλικά ιόντα δεν αντιδρούν άμεσα με τα ένζυμα, αλλά

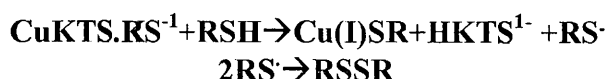
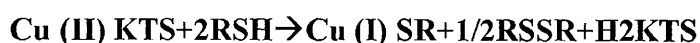
μέσω ειδικών πρωτεϊνών- συνοδών. Με τον τρόπο αυτό ρυθμίζεται η συγκέντρωση των μεταλλικών ιόντων στον οργανισμό. Σε ευκαρυωτικά και προκαρυωτικά κύτταρα έχουν διαπιστωθεί μηχανισμοί που διατηρούν τα επίπεδα της συγκέντρωσης μεταλλικών στοιχείων σταθερά.

Έτσι, οι συγκεντρώσεις του ενδοκυτταρικού χαλκού πρέπει να ελέγχονται και η ομοιοστασία του χαλκού να εξαρτάται από ομάδα πρωτεϊνών μεμβράνης και μικρότερες υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες οι οποίες ανταλλάσσουν χαλκό με τα μεμβρανικά κανάλια μεταφοράς χαλκού ή ενσωματώνουν το χαλκό κατευθείαν σε εξαρτώμενα από το χαλκό ένζυμα [5].

1.4 Αντικαρκινική δράση του χαλκού

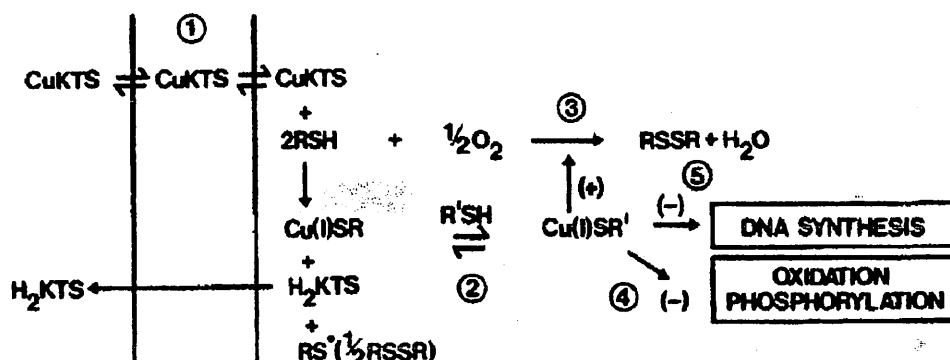
Ορισμένες ενώσεις του χαλκού έχουν εμφανίσει αντικαρκινική, αντιδιαβητική, αντισπασμολυτική δραστηριότητα καθώς επίσης φάνηκε να εμφανίζουν και ραδιοπροστατευτική συμπεριφορά.

Αρκετά είναι τα σύμπλοκα του χαλκού που έχουν αναφερθεί, με δραστηριότητα έναντι διαφόρων όγκων όπως τα σύμπλοκα του χαλκού με thiosemicarbazones και bis(thiosemicarbazones). Το σύμπλοκο του χαλκού (II) [Cu(KTS)], όπου το KTS είναι η 3-ethoxyl-2-oxobutylaldehyde-bisthiosemicarbazone, εμφανίζει πολύ καλή δραστηριότητα κατά του καρκινώματος Walker 256, του σαρκώματος 180 και του DBA₂. Είναι περισσότερο δραστικό από τον ελεύθερο υποκαταστάτη και υφίστανται ενδοκυτταρικά αναγωγή σε Cu(I) με αποδέσμευση του υποκαταστάτη, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση, με χρήση των glutathione και dithiothreitol σαν αναγωγικά.



Παρακάτω απεικονίζεται αντίδραση του συμπλόκου [Cu(KTS)], με κύτταρα Ehrlich, όπου και φαίνεται η αναγωγή και η απελευθέρωση του υποκαταστάτη,

επιπροσθέτως οξειδοαναγωγική διαδικασία εμπλέκει O_2 στην αντίδραση 3 ενώ το σύμπλοκο του Cu χρησιμεύει σαν οξειδοαναγωγικός καταλύτης.



Σχήμα:1.2

Ο υποκαταστάτης ενδέχεται να συντελεί στην μεταφορά του Cu(I) στα κύτταρα και να δρα σαν αναστολέας μεταλλοενζύμου, όπως το ριβονουκλεοτίδιο ρεντουκτάση.

Με βάση τα παραπάνω, καταλήγουμε στο ότι η αντίδραση του CuL με τα κύτταρα παράγει τρία τουλάχιστον φαινόμενα:

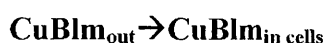
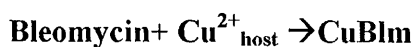
- Το σύμπλοκο σχηματίζει δεσμούς με τα βιολογικά μόρια του κυττάρου.
- Οι θειολικές ομάδες των βιολογικών αυτών μορίων οξειδώνονται, και
- παράγονται ανοιγμένες ρίζες οξυγόνου.

Οι θειοσεμικαρβαζόνες είναι μια σπουδαία ομάδα οργανικών ενώσεων οι οποίες έχουν ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας. Ο μηχανισμός δράσης τους οφείλεται στην αναστολή της βιοσύνθεσης του DNA, μπλοκάροντας την δράση του ενζύμου της ριβονουκλεοτιδικής ρεδοκτάσης, επίσης έχει βρεθεί ότι ενώνονται με τις βάσεις του DNA και του RNA εμποδίζοντας την αντιγραφή των βάσεων. Έχει προταθεί ακόμη ότι η βιολογική δραστηριότητα των proligands οφείλεται στην ικανότητα να εντάσσονται τριδοντικά μέσω των ατόμων N,N και S με τον Cu (II) ή με τα ουσιώδη μεταλλικά ιόντα [4].

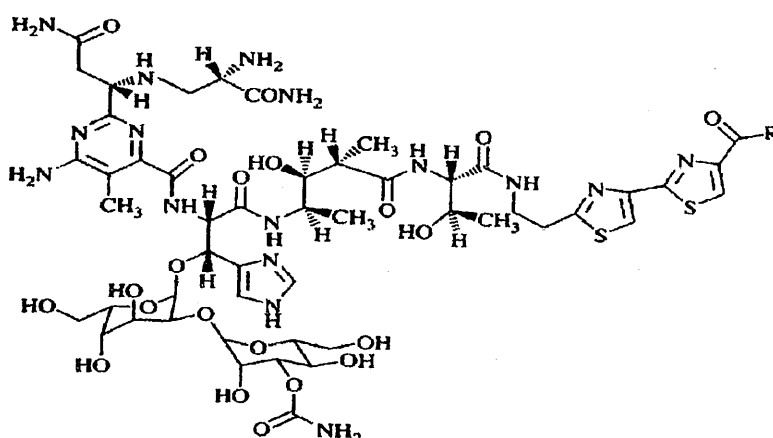
1.4.1 Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα του χαλκού

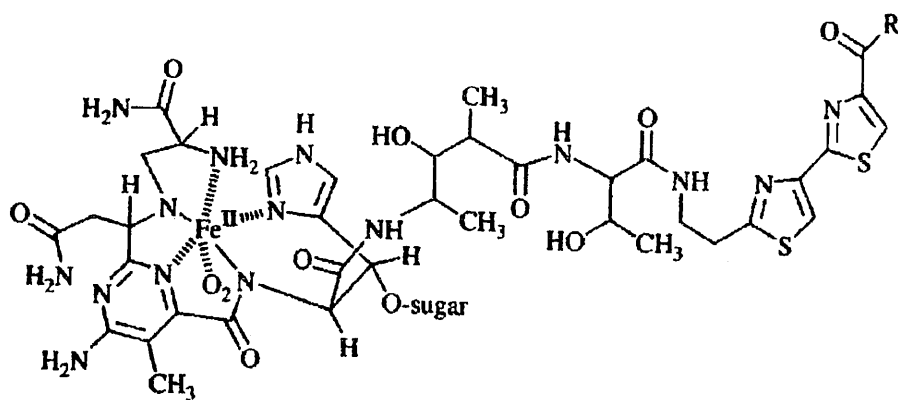
Αλληλεπίδραση του χαλκού με αντικαρκινικά αντιβιοτικά όπως η bleomycin και η anthracycline οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα μεταλλικά ιόντα είναι ουσιώδη στον

μηχανισμό δράσης αυτών των αντικαρκινικών φαρμάκων. Ομάδες οι οποίες μπορούν να δράσουν σαν δυναμικοί χηλικοί παράγοντες, όπως στην περίπτωση της bleomycin, οφείλουν την δράση τους στην παρεμπόδιση μεταλλοενζύμων τα οποία απαιτούνται για την ταχεία ανάπτυξη των κακοηθών κυττάρων. Το σύμπλοκο της bleomycin με Cu (II) αλληλεπιδρά με O₂ και δίνει ένα τριαδικό σύμπλοκο το οποίο είναι υπεύθυνο για την δραστικότητα και την ικανότητα διάσπασης του DNA. Η μετατροπή της bleomycin in vivo γίνεται σύμφωνα με τις ακόλουθες αντιδράσεις [4]:



Υψηλή αντικαρκινική δραστικότητα παρουσιάζει και η ένωση Razoxane η οποία υδρολύεται μεσοκυττάρια αποκτώντας μεγάλη ικανότητα χήλισης. Η υδρόλυση καταλύεται από ιόντα του Cu(II). Άλλο εξίσου σημαντικό αντικαρκινικό φάρμακο του χαλκού, είναι το σύμπλοκο του με τον υποκαταστάτη doxorubicin το οποίο σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη υπερτερεί εξαιτίας της χαμηλότερης καρδιοτοξικότητας, και είναι δραστικό έναντι ενός ευρέως φάσματος στερεών καρκίνων. Τέλος, η daunomycin η οποία ανήκει στην ίδια οικογένεια με την doxorubicin είναι ενεργή μόνο έναντι λευχαιμίας [4].





Σχήμα:1.3 Το αντικαρκινικό φάρμακο bleomycin είναι μίγμα αρκετών αντιβιοτικών γλυκοπεπτιδίων και το κύριο συστατικό του είναι η bleomycin $A_2[R=NH(CH_2)_3S^+(CH_3)_2]$. Το σύμπλοκο του Cu (II) ή του Fe(II) αλληλεπιδρά με O_2 και δίνει το ανωτέρω τριαδικό σύμπλοκο [5].

Βιβλιογραφία 1^{ου} κεφαλαίου

- [1] Θ.Ζαφειρόπουλος, *Στοιχεία Μεταπτώσεως και Ενώσεις Εντάξεως Γενική και Ανόργανη Χημεία τόμος Έ*, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, (2001) 84-85, 88-89.
- [2] F.A .Cotton and Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry Fifth Edition*, (1999) 766-768.
- [3] J.E.Huheey, *Ανόργανη Χημεία-Αρχές δομής και δραστικότητα*, (1993) 867.
- [4]Δ.Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη ΧημείαII*, Ν.Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (1999) 283-287,308-309.
- [5] Μ.Κατσαρού, *Διδακτορική Διατριβή*, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε Δημόκριτος, (2005) 81-82.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

2. ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟ

Ο Ψευδάργυρος είναι ένα στοιχείο το οποίο βρίσκεται σε μέτρια αφθονία στον εξωτερικό φλοιό της Γης [1]. Ανήκει στα βαριά μέταλλα, με σχετικά χαμηλά σημεία τήξεως και σημεία ζέσεως. Εμφανίζει μεγάλη αναλογία ιδιοτήτων με το κάδμιο, ενώ και τα δύο τους διαφέρουν αρκετά από τον υδράργυρο [1].

Οι αρχαίοι, χωρίς να γνωρίζουν τίποτα για την σύσταση του μετάλλου, χρησιμοποίησαν ένα κράμα το οποίο δεν διέφερε πολύ από τον σημερινό ορείχαλκο. Πολλά χαλκούχα μεταλλεύματα περιείχαν ψευδάργυρο σε ικανοποιητικές ποσότητες και με αυτό τον τρόπο μέσω της κατεργασίας προέκυπταν κράματα και όχι καθαρά μέταλλα. Η ονομασία ψευδάργυρος δόθηκε από τον Paracelus τον 16 αιώνα για ένα μέταλλο, το οποίο ερχόταν από τις ανατολικές Ινδίες με το όνομα <<Tutanego>>. Στην αρχή του 18^{ου} αιώνα αναγνωρίστηκε το μέταλλο αυτό. Η ονομασία του προήλθε από τον Στράβωνα τον 1^{ον} π.Χ αιώνα, ο οποίος και το ονόμασε ψευδάργυρο [2].

Ο ψευδάργυρος βρίσκεται στην φύση με την μορφή ορυκτών, τα σπουδαιότερα εκ των οποίων είναι ο σφαλερίτης, ο σμιθσονίτης, η καλαμίνα, ο βιλεμίτης και ο ζιγκίτης. Τα σημαντικότερα κοιτάσματα των ορυκτών του ψευδαργύρου, βρίσκονται στο Βέλγιο, στην Αγγλία, στην Αυστραλία και στις Ηνωμένες Πολιτείες [1].

2.1 Ο Ψευδάργυρος και οι χρήσεις του

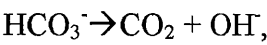
Το μέταλλο αυτό χρησιμοποιείται κυρίως σε επιστρώσεις σκεπών, ως αντιδιαβρωτικό, στις μπαταρίες και σε ορισμένα εξειδικευμένα μεταλλοκράματα. Όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα 2.1, η συγκέντρωση του διαλυμένου στα φυσικά νερά Zn^{2+} είναι αρκετά χαμηλή, παρά το γεγονός ότι δεν είναι καθόλου ευκαταφρόνητη στα απόβλητα. Ο ψευδάργυρος είναι ουσιώδες στοιχείο για την ζωή, όντας ένα από τα πιο σημαντικά ιχνοστοιχεία.

Πίνακας:2.1

Πίνακας:2.1

Εντοπισμός	Συγκέντρωση
Εξωτερικός Φλοιός Γης	75 ppm
Θαλασσινό Νερό	
Επιφάνεια	0.05 ppb
Βυθός	0.5 ppb
Γλυκά Νερά	10 ppb
Απόβλητα	30-1000 ppm
Ανθρώπινο Σώμα	
Μέσος Όρος	30 ppm
Αίμα	7 ppm
Μυς	240 ppm

Πιο συγκεκριμένα, ένας ενήλικας μέσου βάρους περιέχει περίπου 2,5gr ψευδαργύρου, το μεγαλύτερο μέρος του οποίου αποτελεί μέρος εξειδικευμένων ενζύμων και άλλων πρωτεϊνών. Ο ψευδάργυρος δεν έχει οξειδοαναγωγική δραστικότητα, εμφανιζόμενος στην βιολογία, όπως και στο ανόργανο περιβάλλον, αποκλειστικά στην μορφή Zn^{2+} . Συχνά δεσμεύεται μέσω αζώτου και θείου ενώ παράλληλα έχει μια συνδυαστική ικανότητα η οποία διευκολύνει τις αντιδράσεις οξέων-βάσεων διαφορετικών ειδών. Ένα παράδειγμα αποτελεί η καρβονική ανυδράση η οποία καταλύει την παρακάτω αντίδραση.



Η οποία διαφορετικά θα εξελισσόταν αρκετά αργά [1].

2.2 Η χημεία του ψευδαργύρου

Ο Ψευδάργυρος ανήκει στην IIB ομάδα του περιοδικού συστήματος, είναι μέλος της πρώτης μεταπτωσητικής σειράς των μετάλλων. Στις στοιβάδες του κατανέμονται $30e^-$ και η ηλεκτρονιακή απεικόνιση της εξωτερικής του στοιβάδας είναι: $[Ar]3d^{10}4s^2$. Ο ψευδάργυρος διαθέτει 2s ηλεκτρόνια εξωτερικά από τα πλήρως συμπληρωμένα d-τροχιακά. Απομάκρυνση ενός ή δύο ηλεκτρονίων από τα d-τροχιακά δεν παρατηρείται στα στοιχεία της ομάδας IIB.

Διαφοροποίηση από το σθένος 2^+ παρατηρείται μόνον στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Στα μονοσθενή μέταλλο-μέταλλο δεσμευμένα ιόντα M_2^{2+} , εκ των οποίων μόνο ο Hg_2^{2+} είναι συνήθως σταθερός.
- Στα ιόντα του υδραργύρου σε χαμηλές συνήθως οξειδωτικές καταστάσεις, όπως $Hg^{0.33+}$.
- Και τέλος, σε ένα βραχύβιο σύμπλοκο του υδραργύρου Hg^{III} .

Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι το τρίτο δυναμικό ιονισμού είναι πολύ υψηλό [3]. Έτσι λοιπόν τα στοιχεία αυτά είναι γνωστά σαν μη μεταφορικά στοιχεία.

Η στερεοχημεία των στοιχείων της ομάδας IIB συνοψίζεται στον πίνακα 2.2. Έτσι, λοιπόν από την στιγμή που δεν υπάρχει καμία σταθεροποιητική επίδραση του πεδίου των υποκαταστατών στα Zn^{2+} και Cd^{2+} ιόντα εξαιτίας των πλήρως συμπληρωμένων d-τροχιακών, η στερεοχημεία τους καθορίζεται από το μέγεθος τους, τις ηλεκτροστατικές αλλά και τις ομοιοπολικές δυνάμεις [3].

Πίνακας:2.2 Στερεοχημεία των δισθενών Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} .

Coordination number	Geometry	Examples
2	Linear	$Zn(CH_3)_2$, HgO , $Hg(CN)_2$, $Cd[N(SiMe_3)_2]$
3	Planar	$[Me_3S]^+HgX_2^-$, $[MeHg\ bipy]^+$, $Hg(SiMe_3)_2$, $Zn_2(\mu-OH)_2[C(SiMe_3Ph)_3]_2$
4	Tetrahedral	$[Zn(CN)_4]^{2-}$, $ZnCl_2(s)$, ZnO , $[Cd(NH_3)_4]^{2+}$, $HgCl_2(OAsPh_3)_2$
5 ^a	Planar <i>trig</i>	$Bis(glycinyl)Zn$ $Terpy\ ZnCl_2$, $[Zn(SCN)\ tren]^+$, $[Co(NH_3)_4][CdCl_4]$
6	<i>sp</i> Octahedral	$Zn(acac)_2 \cdot H_2O$ $[Zn(NH_3)_6]^{2+}$ (solid only), CdO , $CdCl_2$, $[Hg(en)_3]^{2+}$, $[Hg(C_6H_4NO)_4]^{2+}$
7	Pentagonal bipyramid Distorted pentagonal bipyramid	$[Zn(H_2dapp)(H_2O)_4]^{2+}$ $Cd(quin)(H_2O)(NO_3)_2$
8	Distorted square antiprism Dodecahedral ^d	$[Hg(NO_3)_4]^{2-}$ $(Ph_4As)_2Zn(NO_3)_4$

Υδατικά διαλύματα ZnCl_2 εξαρτώμενα από τις συγκεντρώσεις των Zn^{2+} και Cl^- μπορεί να έχουν τις ακόλουθες μορφές: $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]$, $[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$, $[\text{ZnCl}_4]^{2-}$, $[\text{ZnCl}_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$, $[\text{ZnCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, σε υδατικά διαλύματα μεθανόλης και DMF υπάρχει μια οκταεδρική-τετραεδρική γεωμετρία ανταλλάσσοντας παραπάνω ένα κλάσμα μορίου νερού των 0.5 [3].

2.3 Βιολογικές ιδιότητες του ψευδαργύρου

Η συνολική αναλογία του Ψευδαργύρου στο ανθρώπινο σώμα ανέρχεται στο 1,5-2,5gr και είναι το δεύτερο στοιχείο σε περιεκτικότητα, μέσα στο ανθρώπινο σώμα, μετά τον σίδηρο. Είναι ευρέως κατανεμημένο στα διάφορα τρόφιμα, και οι περισσότερες δίαιτες εύκολα μπορούν να ικανοποιήσουν τις ανάγκες του οργανισμού σε ψευδάργυρο.

Μέχρι το 1960 επικρατούσε η αντίληψη ότι έλλειψη ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό δεν μπορεί να υπάρξει, μιας και η παρουσία του στα διάφορα τρόφιμα ήταν αρκετά ικανοποιητική. Μόλις το 1961 ο Prasad περιέγραψε ένα ιδιαίτερο σύνδρομο σε υποσιτισμένους κατοίκους του Ιράν, το οποίο, και απέδωσε σε έλλειψη ψευδαργύρου.

Το 1973 οι Barnes & Moynahan απεκάλυψαν ότι η θανατηφόρα ασθένεια acrodermatitis enteropathica δεν ήταν παρά μόνο, μια γενετική δυσλειτουργία η οποία προερχόταν από ανεπάρκεια ψευδαργύρου και η οποία ήταν πλήρως ιάσιμη μετά την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε ψευδάργυρο. Μια επίκτητη έλλειψη ψευδαργύρου έχει αναγνωριστεί σήμερα, σε διάφορες ασθένειες όπως είναι η κίρρωση του ήπατος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κ.α.

Το πρώτο ένζυμο το οποίο αναγνωρίστηκε σαν μεταλλοένζυμο του ψευδαργύρου ήταν η καρβονική ανυδράση η οποία αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Keilin και Mann το 1940. Σήμερα ο ψευδάργυρος θεωρείται απαραίτητο στοιχείο σε περισσότερα από 300 μεταλλοένζυμα τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, των πρωτεϊνών καθώς και των νουκλεϊνικών οξέων. Την τελευταία δεκαετία περισσότεροι από 2000 ανεξάρτητοι μεταγραφικοί παράγοντες του ψευδαργύρου εμπλέκονται στην γενετική έκφραση διαφόρων πρωτεϊνών.

Όσον αφορά τώρα τον ρόλο του ψευδαργύρου στην δρεπανοκυτταρική αναιμία, αυτός έχει ερευνηθεί από 2 απόψεις: Τόσο σαν αντι-δρεπανοκυτταρικός

παράγοντας όσο και από την άποψη της αξίας της πλήρωσης του στον οργανισμό. Έτσι λοιπόν η χρόνια ανεπάρκεια ψευδαργύρου που οφείλεται σε υπερβολική νεφρική έκκριση, συμβαίνει σε ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Διόρθωση αυτής της κατάστασης στους ασθενείς που πάσχουν από την ασθένεια αυτή μπορεί να επέλθει με ελάττωση των συμβάντων των διαφόρων μολύνσεων [4].

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του ψευδαργύρου είναι ότι προκαλεί ανεπάρκεια χαλκού. Πιο συγκεκριμένα, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός άλλοτε απορροφούνται στο παχύ έντερο και άλλοτε δεσμεύονται από την μεταλλοθειονίνη. Η περίσσεια του ψευδαργύρου ρυθμίζει την μεταλλοθειονίνη, η οποία δεσμεύει τον ψευδάργυρο και τον απομονώνει στα εντερικά κύτταρα όπου τελικά αποβάλλεται δια μέσου του εντερικού σωλήνα. Αυτός ο μηχανισμός περιορίζει την απορρόφηση του ψευδαργύρου. Ωστόσο η μεταλλοθειονίνη δεσμεύει και χαλκό με μια μεγαλύτερη συγγένεια από ότι αυτή του ψευδαργύρου. Επιπροσθέτως ο δεσμός χαλκού-μεταλλοθειονίνης είναι πιο ανθεκτικός στην πρωτεϊνόλυση από ότι ο δεσμός ψευδαργύρου-μεταλλοθειονίνης. Συνεπώς ο δεσμευμένος ψευδάργυρος εκτοπίζεται από τον χαλκό και ο απορροφούμενος χαλκός απομονώνεται στα εντερικά κύτταρα και τελικά χάνεται δια μέσου των κοπράνων καθώς τα εντερικά κύτταρα αποβάλλονται.

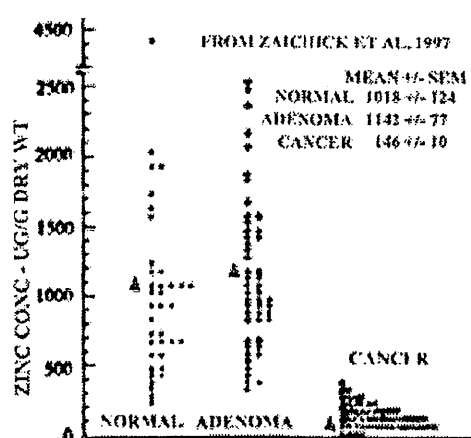
Ενώ λοιπόν η απορρόφηση του χαλκού παρεμποδίζεται, η έκκρισή του δια μέσου της χολής όπως και οι ενδογενής εκκρίσεις συνεχίζονται, με αποτέλεσμα να οδηγούμαστε τελικά σε ανεπάρκεια χαλκού. Αυτό το φαινόμενο χρησιμοποιείται σαν θεραπευτική τεχνική στην ασθένεια Wilson όπου έχουμε χορήγηση σημαντικής ποσότητας ψευδαργύρου προκειμένου να ελαττωθεί η απορρόφηση του χαλκού [4].

2.4 Αντικαρκινική δράση του ψευδαργύρου

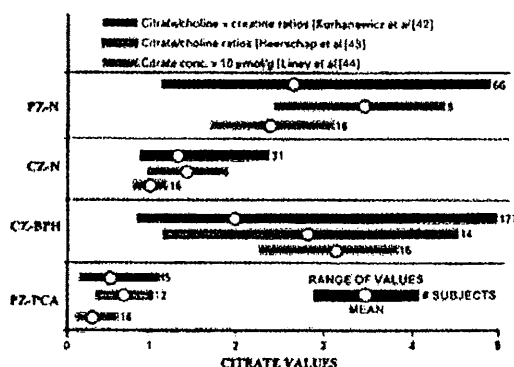
Οποιαδήποτε πρόταση για καταστολή του όγκου του καρκίνου του προστάτη είτε από έναν παράγοντα είτε από ένα γονίδιο πρέπει να έχει μια καλά τεκμηριωμένη κλινική αλλά και πειραματική βάση. Παρακάτω απαριθμούνται ορισμένες προτάσεις όσον αφορά τον ψευδάργυρο και την κατασταλτική του δράση στον καρκίνο του προστάτη.

Ο καρκινικός ιστός του προστάτη χαρακτηρίζεται από μια δραματική μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου σε σύγκριση με τα αρκετά υψηλά επίπεδα ψευδαργύρου στους κανονικούς ιστούς. Συγκεκριμένα και σύμφωνα πάντα με μελέτες τα επίπεδα ψευδαργύρου στους καρκινικούς ιστούς μειώνονται κατά 85% σε σύγκριση με τα κανονικά.

Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η διακίνηση των επιπέδων ψευδαργύρου στο σχήμα 2.1 αντικατοπτρίζει τις παρατηρήσεις στις αλλαγές του κιτρικού που απεικονίζονται στο σχήμα 2.2. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η μείωση του κιτρικού οφείλεται αλλά και ξεπερνάτε από την ελάττωση του ψευδαργύρου, οι *in situ* MRS μελέτες είναι έμμεσες μετρήσεις των αλλαγών του ψευδαργύρου. Όλες αυτές οι αποδείξεις αποκορυφώθηκαν με την *in situ* μελέτη η οποία έδειξε ότι η ελάττωση του ψευδαργύρου σε αδένες με αδενοκαρκίνωμα αντιτίθενται στον συσσωρευμένο ψευδάργυρο στο αδενικό επιθήλιο των περιφερειακών κυττάρων. Αυτή η μελέτη επιπλέον ενισχύει την γνώμη ότι η μείωση του ψευδαργύρου στους καρκινικούς ιστούς του προστάτη οφείλεται στην μείωση στα υγρά του προστάτη περισσότερο από ότι στην μείωση στον κυτταρικό ψευδάργυρο. Τέλος παραδεχόμαστε ότι όλες αυτές οι παρατηρήσεις σε συνδυασμό επαληθεύουν ότι το κανονικό αδενικό επιθήλιο του προστάτη συσσωρεύει υψηλά επίπεδα ψευδαργύρου και αντιστρόφως ότι τα καρκινικά κύτταρα χάνουν την ικανότητα να συσσωρεύουν ψευδάργυρο από την αρχή κιόλας της διαδικασίας.



Σχήμα:2.1 Σύγκριση των επιπέδων ψευδαργύρου σε καλοήθεις και κακοήθεις ιστούς. Κάθε σημείο αναπαριστά ένα δείγμα από διαφορετικό αίτιο.



Σχήμα:2.2 Απεικόνιση των in situ αναλύσεων του κιτρικού από αδένες προστάτη από τρεις διαφορετικές μελέτες.

Η ανικανότητα των καρκινικών κυττάρων να συσσωρεύουν ψευδαργύρο δεν είναι από μόνη της απόδειξη της κατασταλτικής δράσης του ψευδαργύρου πάνω σε έναν όγκο. Πρέπει να υπάρχουν επιδράσεις αλλά και συνέπειες του ψευδαργύρου οι οποίες είναι ανασταλτικές για τα καρκινικά κύτταρα. Τέτοιες αντικαρκινικές επιπτώσεις υπάρχουν και παρατίθενται παρακάτω.

1.Μεταβολικές και βιοενεργητικές επιδράσεις. Όπως ήδη περιγράψαμε, η συσσώρευση ψευδαργύρου στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη, περικόπτει τον κύκλο του Krebs και αναστέλλει την οξείδωση του κιτρικού. Επιπροσθέτως τα υψηλά επίπεδα του ψευδαργύρου αναστέλλουν την αναπνοή και την καταληκτική οξείδωση στα μιτοχόνδρια, του προστάτη.

2.Επιδράσεις στην ανάπτυξη και τον πολ/σμό. Η συσσώρευση ψευδαργύρου αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι ο ψευδάργυρος παρακινεί απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη η οποία προέρχεται από την ευθεία επίδραση τους στην απελευθέρωση του κυτοχρώματος στα μιτοχόνδρια.

3. Μεταναστευτικές επιδράσεις. Ο ψευδάργυρος βρέθηκε ότι αναστέλλει επίσης τις επιδρομικές ικανότητες των καρκινικών κυττάρων. Ο Ishii αναφέρει ότι η ικανότητα εισβολής των καρκινικών κυττάρων καταστέλλεται από τον δισθενή ψευδάργυρο. Σε μια άλλη έρευνα βρέθηκε ότι η αμινοπεπτιδάση ήταν αντιστρεπτά ανασταλτική από χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου.

Έτσι λοιπόν όλες αυτές οι επιδράσεις της συσσώρευσης του ψευδαργύρου ήταν ανασταλτικές και ασύμβατες με την εξέλιξη του κακοήθους προστάτη και

μπορούν να ερμηνευτούν ως κατασταλτικές επιδράσεις του ψευδαργύρου στην ανάπτυξη του όγκου του προστάτη. Από την άλλη όμως η ανεπάρκεια ψευδαργύρου η οποία εμφανίζεται στα καρκινικά κύτταρα εξαλείφει τις αντικαρκινικές ιδιότητες. Υπό αυτές τις συνθήκες μάλιστα, τα κύτταρα είναι ικανά να αναπτυχθούν και να πολλαστούν [5].

Βιβλιογραφία 2^ο κεφαλαίου

- [1] P.A.Cox, *Inorganic Chemistry in the Environment-The Elements on Earth*, (1998) 278-279.
- [2] Α.Γ.Γαληνού, *Ανόργανος Χημεία Στοιχεία-Ενώσεις*, Πανεπιστήμιο Πατρών, (1980) 321-323.
- [3] F.A.Cotton and G.Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry-Fifth Edition*, (1998) 597-599,607.
- [4] A.M.Mullally, G.B.Vogelsang, A.R.Moliterno, *Blood Reviews*, 18 (2004) 227-234.
- [5] L.C.Costello, R.B.Franklin, *BioMed Central*, (2006) 8-9.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΡΓΑΝΟΚΑΣΣΙΤΕΡΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

3. ΟΡΓΑΝΟΚΑΣΣΙΤΕΡΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

3.1 Εισαγωγή

Ο κασσίτερος είναι ένα στοιχείο το οποίο έχει πολύ μεγάλη σχέση με την ανθρωπότητα. Από την πρώτη κιόλας στιγμή της χρήσης του, συμμετείχε στην ενδυνάμωση του χαλκού μέσω του σχηματισμού της κράματος χαλκού-κασσιτέρου, ένα αρκετά σημαντικό γεγονός το οποίο σηματοδότησε την έναρξη της Χάλκινης Περιόδου, γύρω στο 3500π.Χ. Από την στιγμή αυτή, τόσο ο κασσίτερος όσο και οι σύμπλοκες ενώσεις αυτού χρησιμοποιήθηκαν, σε αρκετές εφαρμογές ορισμένες εκ των οποίων ήταν η γεωργία, η κατάλυση, η τέχνη και η ιατρική [1].

Σήμερα η μελέτη των οργανοκασσιτερικών ενώσεων, έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, πράγμα το οποίο οφείλεται σε διάφορους λόγους. Πολλές από τις ενώσεις αυτές εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα. Για παράδειγμα οι τρι-οργανοκασσιτερικές ενώσεις του τύπου R_3SnX , είναι γνωστό ότι εμφανίζουν μια συγκεκριμένη δράση στην οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια. Η δραστικότητα των ενώσεων αυτών είναι ανεξάρτητη από την φύση του ανιονικού υποκαταστάτη X και καθορίζεται από την φύση της ομάδας R . Έτσι λοιπόν, όταν $R=Me, Et$, ή $n-Pr$ οι ενώσεις αυτές είναι περισσότερο δραστικές έναντι των θηλαστικών ενώ όταν $R=n-octyl$ η τοξικότητα των ενώσεων αυτών ελαττώνεται σημαντικά.

Παρομοίως, υδατικοί οργανισμοί όπως είναι τα ψάρια, τα σαλιγκάρια, τα οστρακόδερμα και τα φύκια εμφανίζουν ευαισθησία στις τρι-βουτυλ, τρι-φαινυλ, και τρι-κυκλοεξυλκασσιτερικές ενώσεις. Με βάση το γεγονός αυτό η παραπάνω τρι-οργανοκασσιτερικές ομάδες ενσωματώνονται στις βαφές των πλοίων ως αντιδιαβρωτικά συστατικά, γνωστά και ως antifouling, τα οποία χρησιμοποιούνται στις μαρίνες για την προστασία των σκαφών.

Επίσης τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί εκτεταμένα και η *in-vitro* δραστικότητα πολλών δι- και τρι-οργανοκασσιτερικών ενώσεων έναντι μιας μεγάλης ποικιλίας καρκινικών σειρών. Η έρευνα έδειξε ότι οι ενώσεις αυτές είναι το ίδιο αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερο αποτελεσματικές (*in-vitro*) από τα παραδοσιακά αντικαρκινικά φάρμακα των βαρέων μετάλλων όπως το cis-platin για παράδειγμα.

Επιπροσθέτως σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι με την βιολογική της δραστηριότητα, οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ως αντιδραστήρια, όσο και ως καταλύτες σε διάφορες οργανικές αντιδράσεις. Πρόσφατα βρέθηκε ότι αρκετά organostannoxanes, είναι σημαντικοί καταλύτες σε αντιδράσεις εστεροποίησης. Μια άλλη σημαντική βιομηχανική χρήση των οργανοκασσιτερικών ενώσεων είναι ως σταθεροποιητές PVC. Παρατηρήθηκε ότι περισσότερο αποτελεσματικά σταθεροποιητικά είναι τα δι- και μονό-οργανοκασσιτερικά παράγωγα [2].

3.2 Βιομηχανικές εφαρμογές του κασσιτέρου

Οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις αποτελούν μια πολύ σημαντική κατηγορία ενώσεων τόσο λόγω των φυσικών και χημικών της ιδιοτήτων, όσο και λόγω των βιολογικών της. Έτσι λοιπόν ο αριθμός των οργανομεταλλικών παραγώγων που διαθέτει σήμερα στην βιομηχανία ο κασσίτερος, είναι μεγαλύτερος από οποιουδήποτε άλλου στοιχείου.

Το γεγονός αυτό αντανακλάται στις ευρείες εφαρμογές που εμφανίζουν κυρίως οι ενώσεις του με γενικό τύπο R_4Sn , R_3SnX , R_2SnX_2 , $RSnX_3$. Παρόλο που οι τετρα-οργανοκασσιτερικές ενώσεις δεν εμφανίζουν σε μεγάλη κλίμακα βιομηχανικές εφαρμογές ωστόσο είναι πολύ σημαντικές αφού αποτελούν ενδιάμεσα για την σύνθεση μικρότερων αλκυλπαραγώγων [3]. Έτσι λοιπόν μερικές από της πιο σημαντικές εφαρμογές των οργανοκασσιτερικών ενώσεων παρατίθενται παρακάτω:

Antifouling coatings: Από περιβαλλοντικής άποψης η χρήση των οργανοκασσιτερικών παραγώγων ως βιοκτόνων είναι προφανώς η πιο σημαντική. Ευρεία χρήση των τρι-βουτυλ-κασσιτερικών ενώσεων ως antifouling συστατικών ξεκίνησε στις αρχές του 1970, με την αντικατάσταση των αρχικών antifouling συστατικών με βάση το Cu_2O τα οποία αποδείχθηκαν μη-αποτελεσματικά.

Τα antifouling paints αποτελούνται από ένα λεπτό στρώμα υλικού, με βιοκτόνα συστατικά και χρωστική. Η δράση της στηρίζεται στην ελευθέρωση μικρών ποσοτήτων των βιοκτόνων συστατικών από την επιστρωμένη επιφάνεια που βρίσκεται μέσα στο νερό, σχηματίζοντας με τον τρόπο αυτό ένα στρώμα με υψηλή περιεκτικότητα σε TBT ενώσεις γύρω από το πλοίο. Έτσι λοιπόν η τοξικότητα των ενώσεων αυτών εμποδίζει την προσκόλληση στα ύφαλα των πλεούμενων, διαφόρων

θαλάσσιων ζώων και φυτών της ερυθροφύκει, κυανοφύκη, στρείδια και θαλάσσια βρυότα οποία παρεμποδίζουν την καλή πλοήγηση του σκάφους.

Τα antifouling paints διακρίνονται σε δυο κατηγορίες :α) Στα free-association antifouling paints και στα β) Self-polishing antifouling paints. Στα πρώτα τα βιοκτόνα συστατικά, απελευθερώνονται στο υδάτινο περιβάλλον μέσω διάχυσης, με αποτέλεσμα το τοξικό συστατικό να εκλύεται σε μεγάλες ποσότητες αρχικά και με την πάροδο του χρόνου η απελευθέρωση του να ελαττώνεται σταδιακά. Η διάρκεια δράσης των ενώσεων αυτών είναι 1-2 χρόνια, ενώ η χρήση αυτών περιορίστηκε σε πολλές χώρες. Στα δεύτερα τα βιοκτόνα συστατικά τα οποία συνδέονται χημικά με το πολυμερές απελευθερώνονται σταδιακά (κατά την σταδιακή διάβρωση της βαφής των πλοίων) μέσω χημικής αντίδρασης με το θαλασσινό νερό. Η διάρκεια δράσης των ουσιών αυτών είναι 5-7 χρόνια. Το μεγάλο μειονέκτημα αυτών είναι ότι είναι εξαιρετικά τοξικές για της θαλάσσιους οργανισμούς [3].

Ως PVC σταθεροποιητές: Πάνω από το 70% της συνολικής παραγωγής των οργανοκασσιτερικών ενώσεων χρησιμοποιούνται ως προσθετικές ουσίες, στην βιομηχανία των πλαστικών προς επίτευξη σταθερότητας έναντι της θερμοκρασίας και του φωτός, καθώς και ως καταλύτες στην παραγωγή σιλικόνων. Το PVC έχει την τάση να αποσυντίθεται με θέρμανση στους 180-200°C ή με την παρατεταμένη έκθεση στο φως και αυτό εξαιτίας της αποδέσμευσης HCl από το πολυμερές. Η διαδικασία αυτή αποφεύγεται με την προσθήκη οργανοκασσιτερικών παραγώγων, κυρίως δι- και μονο-αλκυλ-κασσιτερικών ενώσεων. Οι ενώσεις που περιλαμβάνουν δεσμούς Sn-S παρέχουν σταθερότητα στη θερμότητα ενώ αυτές με δεσμούς Sn-O διασφαλίζουν μακροχρόνια σταθερότητα έναντι της επίδρασης του φωτός.

Εκτεταμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η διήθηση των οργανοκασσιτερικών συστατικών από το PVC και άλλα σχετικά υλικά οδηγούν στην μόλυνση των τροφίμων, του πόσιμου νερού, άλλων πόσιμων υγρών, της δημοτικής ύδρευσης καθώς και των λυμάτων των υπονόμων. Ωστόσο πολύ λίγα είναι γνωστά για την αποδέσμευση των οργανοκασσιτερικών ενώσεων κατά την διάσπαση των PVC υλικών στους χώρους ταφής απορριμμάτων. Κατά συνέπεια η αυξανόμενη παραγωγή και χρήση αυτών των υλικών θα οδηγήσει στην συσσώρευση δι- και μονο-οργανοκασσιτερικών ενώσεων στο περιβάλλον με πιθανές επιδράσεις στον άνθρωπο και τα διάφορα οικοσυστήματα [3].

Συντήρηση του ξύλου: Στο τέλος της δεκαετίας του 1950 το Osmose Wood Preserving Company of America, ξεκίνησε έρευνες για την συντήρηση του ξύλου με

βάση οργανοκασσιτερικές ενώσεις ως συστατικά συντήρησης. Το 1960 διατέθηκε στην αγορά ένα συντηρητικό ξύλου με την ονομασία 'Oz' το οποίο περιείχε τριβουτυλκασσιτερικές ενώσεις. Οι ενώσεις bis(tri-n-butyltin oxide), tributyltin naphthenate, και tributyltin phosphate χρησιμοποιούνται ως αντιμυκητοκτόνα συστατικά στα παρασκευάσματα για την συντήρηση του ξύλου. Λόγω της μικρής διαλυτότητας της στο νερό απαιτείται η χρήση οργανικών διαλυτών, (1-3% wt διαλύματος σε κάποιο οργανικό διαλύτη). Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να δημιουργείται επιπλέον μόλυνση αλλά και κίνδυνοι για την υγεία τόσο στο περιβάλλον όσο και στο χώρο εργασίας. Με σκοπό την αύξηση της διαλυτότητας στο νερό το TBT οξείδιο συνδυάζεται με άλατα του τεταρτοταγούς αμμωνίου, καθώς επίσης έχει επιτευχθεί και η σύνθεση νέων υδατοδιαλυτών ενώσεων, οι οποίες διατηρούν της αντιμυκητικές ιδιότητες της.

Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται για την προστασία του ξύλου με οργανοκασσιτερικά παράγωγα, είναι μέσω ψεκασμού, επίστρωσης και του double-vacuum εμποτισμού. Η τελευταία είναι η περισσότερο αποτελεσματική και χρησιμοποιείται ευρέως και στην βιομηχανία.

Αγροχημικά: Μέχρι πρόσφατα οι έρευνες για την περιβαλλοντική μόλυνση από τις οργανοκασσιτερικές ενώσεις είχε επικεντρωθεί στα TBT παράγωγα. Η μόλυνση του πόσιμου νερού και του εδάφους από τις οργανοκασσιτερικές ενώσεις οι οποίες χρησιμοποιούνταν ως μικροβιοκτόνα είχε προσελκύσει λιγότερο ενδιαφέρον. Ωστόσο, η χρήση των ενώσεων αυτών ως αγροχημικών και βιοκτόνων αποτελεί μια σημαντική πηγή μόλυνσης του περιβάλλοντος, λόγω της απευθείας εισαγωγής της στο έδαφος, το νερό και τον αέρα μέσω ψεκασμού.

Μέχρι τις αρχές του 1960 οι ενώσεις triphenyltin hydroxide, Ph_3SnOH και triphenyltin acetate χρησιμοποιούνταν ως μυκητοκτόνα και βακτηριοκτόνα στη γεωργία. Δυστυχώς η υψηλή φυτοτοξικότητα των ενώσεων αυτών περιόρισε την χρήση της. Η δεύτερη γενιά των οργανοκασσιτερικών αγροχημικών, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν από τα τέλη της δεκαετίας του 60, ήταν μια ομάδα 3 ενώσεων (cyclohexyl) $_3\text{SnOH}$, $[(\text{Neo})_3\text{Sn}]_2\text{O}$ (neo=2-methyl-2-phenylpropyl) και (cyclohexyl) $_3\text{Sn}$ -(1,2,4-triazole). Οι ενώσεις αυτές εμφανίζουν το πλεονέκτημα της εκλεκτικότητας για τον οργανισμό -στόχο- καθώς της και της τοξικότητας για της οργανισμούς, δεν απορροφούνται δηλαδή από τα φυτά, αλλά έχουν κυρίως προστατευτική δράση σε αντίθεση με τα συστηματικά μικροβιοκτόνα. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό για την αποφυγή της μόλυνσης της τροφικής αλυσίδας [3].

3.3 Αντικαρκινικές ιδιότητες των ενώσεων του κασσιτέρου και μηχανισμός δράσης αυτών

Οι βιολογικές ιδιότητες των οργανοκασσιτερικών ενώσεων έχουν ερευνηθεί εκτεταμένα. Πρόσφατα, έχει συγκεντρωθεί η προσοχή στις αντικαρκινικές του ιδιότητες και μόνο κατά την περίοδο 1980-1982, εξετάστηκαν περισσότερες από 12 οργανοκασσιτερικές ενώσεις στο Εθνικό Αντικαρκινικό Ίδρυμα των ΗΠΑ. Τα καλύτερα αποτελέσματα εξήχθησαν από τα συμπλοκοποιημένα και μη διοργανοκασσιτερικά παράγωγα [5]. Οι πρώτες οργανοκασσιτερικές ενώσεις που αναφέρθηκε ότι εμφάνισαν αντικαρκινική δραστηριότητα ήταν διοργανοκασσιτερικά οξείδια R_2SnO , διοργανοκασσιτερικά υδροξείδια $[R_2Sn(OH)X]$, distannoxanes $[(XR_2Sn)_2]$ και di-(methylcarbonylmethoxides) $[R_2Sn(CH_2CO-Me)_2]$, όπου $R=$ αλκύλια $X=$ αλογονίδια.

Ο Brown το 1972 παρατήρησε αναστολή του εμφυτευμένου καρκίνου από την ένωση triphenylacetatotin (IV) όταν χορηγηθεί είτε στην τροφή είτε ενέσιμο. Ένας μεγάλος αριθμός οργανοκασσιτερικών οκταεδρικών διαλογονιδίων με δεσμούς Sn-O ή Sn-N παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν. Μεταξύ αυτών οι ενώσεις, του τύπου $SnR_2X_2L_2$, όπου L_2 είναι ένας διδοντικός υποκαταστάτης με άτομα δότες οξυγόνο ή άζωτο, $SnR_2X_2L_2$, ($R=Me, Et, Pr, Bu, Ph, Oct$ $X=F, Cl, Br, I, NCS, L=2-(2-pyridyl)$ benzimidazole, 3,4,7,8-tetra methyl (1,10) phenanthroline, 2,2-bipyridyl, 1,10-phenanthroline και άλλες παρασκευάστηκαν και μελετήθηκε η δραστηριότητα τους κατά της λευχαιμίας [4].

Ο διδοντικός χαρακτήρας των υποκαταστατών εξασφαλίζει την cis-διαμόρφωση και η υψηλότερη δραστηριότητα σχετίστηκε με τους τύπους εκείνους των δομών που ήταν ανάλογες με την δομή του αντικαρκινικού φαρμάκου cis-platinum στο οποίο η επίπεδη τετραγωνική συμμετρία γύρω από το άτομο του λευκοχρύσου σχετίζεται με την αντικαρκινική δραστηριότητα. Επίσης στα σύμπλοκα με γενικό τύπο $R_2SnX_2L_2$ (όπου L αζωτούχος υποκαταστάτης) η δραστηριότητα βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με το μήκος του δεσμού Sn-N. Έτσι λοιπόν προτάθηκε ότι οι δραστικές ενώσεις έχουν σχετικά ασθενείς δεσμούς Sn-N και προφανώς η αντικαρκινική δραστηριότητα σχετίζεται με κάποιο μηχανισμό διάσπασης [5].

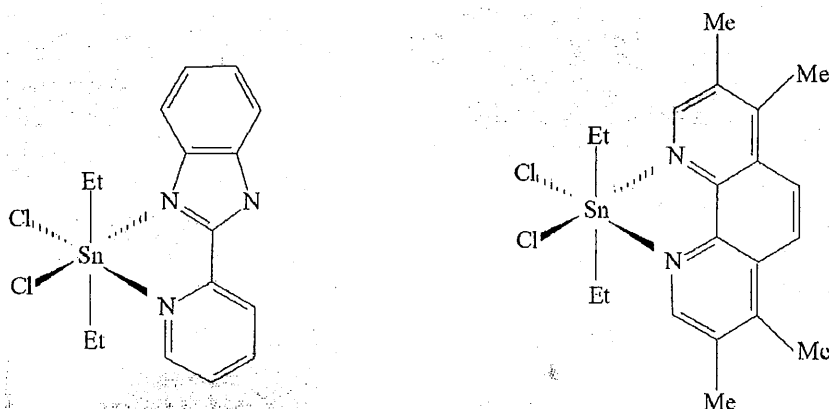
Πίνακας:3.1 Δραστικές διοργανοκασσιτερικές ενώσεις με $T/C\% \geq 170$ έναντι λευχαιμίας P388 (lymphocytic leukemia).

Ένωση	Δόση (mg/kg)	T/C%
$Et_3SnCl_2 \cdot PBI$	100	171
$Et_2SnCl_2 \cdot PBI$	40	218 ^a
$Et_2SnCl_2 \cdot phen$	25	177
$Et_2SnBr_2 \cdot PBI$	12.5	175
$Et_2SnBr_2 \cdot phen$	25	176
$Et_2SnI_2 \cdot phen$	200	184
$Et_2Sn(NCS)_2 \cdot bipy$	12.5	179
$Et_2Sn[SCH_2(NH_2(CO))]$	25	180
$Et_2Sn(CH_2CO \cdot OMe)_2$	12.5	170
$EtPhSn(CH_2CO \cdot OMe)_2$	50	181
Ph_3SnF_2	196	
$Ph_2SnCl_2 \cdot 2 py$	180	
$Ph_2SnCl_2 \cdot TMphen$	12.5	173 ^a
$Ph_2SnCl_2 \cdot TMphen$	6.25	177
$Ph_2SnCl(OH)$	25	198
$Ph_2Sn[SCH_2CH(NH \cdot CO \cdot O)]$	50	181
Bu_2SnCl_2	3	186 ^b

Από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι η δραστικότητα των ενώσεων, $SnR_2X_2L_2$ και SnR_2X_2L , γενικά ελέγχεται από την φύση της ομάδας SnR_2 . Για την ομάδα τώρα $SnR_2X_2L_2$ τρεις παράγοντες εμπλέκονται σε συσχέτιση δομής και δράσης, η οργανική ομάδα R, το αλογονίδιο X, και το άτομο δότη του υποκαταστάτη L.

Οι περισσότερες δραστικές από αυτή την ομάδα των ενώσεων δοκιμάστηκαν κατά του μελανώματος B16, του όγκου των μαστών CD8F1 του ξενογραφήματος του παχέος εντέρου CX-1, του παχέως εντέρου 38, της λευχαιμίας L1210 και σε κάποια από αυτά βρέθηκαν δραστικά.

Μελετήθηκε η αντικαρκινική δραστικότητα σε μια σειρά ενώσεων $(4-ZC_6H_4)_2SnL_2$ και φάνηκε ότι ελαττώνεται η δραστικότητα και η τοξικότητα καθώς ελαττώνεται η ισχύς της ομάδας Z του άρυλ-υποκαταστάτη. Τα τρία 4-methoxy παράγωγα, τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα $(4-MeOC_6H_4)_2SnCl_2L_2$ $\{L_2=bipy, phen, AMP (2-aminomethylpyridine)\}$, ήταν περισσότερες δραστικά σε αυτή την σειρά των συμπλόκων ενώσεων.



Σχήμα:3.1 Παράδειγμα δραστικών οργανοκασσιτερικών ενώσεων.

Οι Sherman και Huber πρότειναν πως οι πιο δραστικές οργανοκασσιτερικές ενώσεις είναι εκείνες που περιλαμβάνουν αρυλ ή κυκλοαρυλ ομάδες ή βιολογικά δραστικές ομάδες, μια που οι χαμηλού μοριακού βάρους, οργανοκασσιτερικές ομάδες R_3Sn ($R=Me, Et, Pr, Bu$) έχουν δυσμενή επίδραση στο ανοσοποιητικό και στο νευρικό σύστημα των τρωκτικών.

Οι τριοργανοκασσιτερικές ενώσεις υφίστανται αποακυλίωση ή αποφαινυλίωση *in vivo* αποδίδοντας τις αντίστοιχες διοργανοκασσιτερικές. Η ημιπερίοδος ζωής για να υποστεί αποβουτυλίωση το τριβουτυλοκασσιτερικό χλωρίδιο είναι μεταξύ 3,7 και 6,6 μέρες. Η αποχώρηση της οργανικής ομάδας αποδίδει την ομάδα $R_2Sn(IV)[6]$.

Πίνακας:3.2 Δραστικότητα των διοργανοκασσιτερικών ενώσεων (IV), (4-substitutedphenyl)tin (IV) dichloride, $(4-ZC_6H_4)_2SnL_2$.

Z	L ₂	Τα δύο καλλίτερα αποτελέσματα (T/C%)		Δομή
OMe	bipy	158	151	<i>trans</i> ^a
	phen	152	142	<i>trans</i>
	AMP	158	130	<i>cis</i> ^b
Me	bipy	ανενεργό		<i>cis</i>
	phen	ανενεργό		<i>trans</i>
	AMP	138	122	<i>cis</i>
F	bipY	ανενεργό		<i>trans</i>
	phen	ανενεργό		<i>trans</i>
	AMP	ανενεργό		<i>cis</i>
Cl	bipy	ανενεργό		<i>trans</i>
	phen	ανενεργό		<i>trans</i>
	AMP	146	136	<i>cis</i>
CF ₃	bipy	ανενεργό		<i>trans</i>
	phen	131	131	<i>cis</i>
	AMP	150	137	<i>cis</i>
H	bipy	ανενεργό		<i>trans</i>
	phen	ανενεργό		<i>trans</i>
	AMP	153	150	<i>cis</i>

In vivo έρευνες των τετραοργανοκασσιτερικών ενώσεων, δείχνουν ότι αυτές είναι αναποτελεσματικές, ενώ οργανοκασσιτερικά αλογονίδια καθώς και τα σύμπλοκα αυτών με αμίνες και άλλους υποκαταστάτες επιδεικνύουν οριακή δραστικότητα έναντι P388 και L1210 λευχαιμίας [7].

Μηχανισμός:

Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης των οργανοκασσιτερικών ενώσεων είναι, πιθανά, διαφορετικός από αυτόν των φαρμάκων του *cis-platin*. Η δραστικότητα του *cis-platin* εμφανίζεται με την απώλεια των ιόντων αλογόνου και όταν η γωνία Cl-Pt-Cl είναι μικρότερη από 95° επιτρέποντας στην συνέχεια το σχηματισμό δεσμού με τις αζωτούχες βάσεις του DNA. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι επίσης πιθανός για τις διοργανοκασσιτερικές ενώσεις και είναι γνωστά συμπλοκά τους με πουρινικές και πυριμιδικές βάσεις. Κρυσταλλογραφικά όμως δεδομένα τόσο για τα ενεργά όσο και για τα ανενεργά διοργανοκασσιτερικά σύμπλοκα αποκαλύπτουν πως η γωνία Cl-Sn-Cl είναι μεγαλύτερη από 103° , πράγμα που θα οδηγούσε σε μη δραστικότητα σύμφωνα με τον μηχανισμό του *cis-platin*.

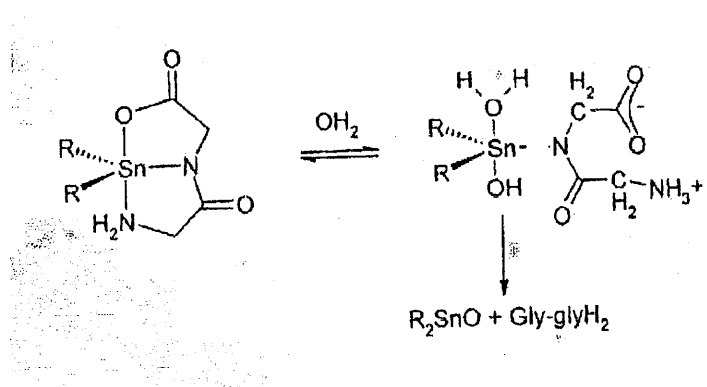
Έχει σημειωθεί πως για τους αζωτούχους υποκαταστάτες οι ενώσεις που περιέχουν ισχυρότερους δεσμούς Sn-N < $2,39 \text{ \AA}$ είναι ανενεργές ενώ δραστικές είναι αυτές που έχουν μέσο μήκος δεσμού Sn-N > $2,39 \text{ \AA}$. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στο συμπέρασμα πως τα πιο σταθερά σύμπλοκα είχαν την μικρότερη δραστικότητα, πράγμα που υπαινίσσεται πως μια προδιάσπαση του διδοντικού υποκαταστάτη μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό βήμα της δράσης των συμπλόκων του κασσιτέρου.

Προτάθηκε ότι τα διοργανοκασσιτερικά παράγωγα συμπεριφέρονται ως αντιμεταβολίτες. Ο Ruisi απέδειξε πως η αντικαρκινική δράση που παρατηρείται στα γλυκυλογλικυνάτο διοργανοκασσιτερικά δεν οφείλεται στον υποκαταστάτη GlyGly²⁻ ή στην διαμόρφωσή του όταν εντάσσεται στο μεταλλικό κέντρο, αλλά ότι ο εντασσόμενος υποκαταστάτης ευνοεί κατά κάποιο τρόπο την μεταφορά των φαρμάκων στα κύτταρα. Σε μια μελέτη που έγινε σε διακυλκασσιτερικές ενώσεις με Glygly, φάνηκε ότι η αντικαρκινική δράση δεν οφείλεται στον ενταγμένο υποκαταστάτη Glygly⁻ ή στην διαμόρφωσή του όταν συμπλέκεται με το μεταλλικό κέντρο, αλλά ότι ο ενταγμένος υποκαταστάτης διευκολύνει την μεταφορά του φαρμάκου στα κύτταρα και ότι η αντικαρκινική δράση προκύπτει από την ομάδα R₂Sn(IV) που αποδεσμεύεται βραδέως με υδρόλυση.

Επιπλέον μελέτη αυτού του συστήματος έδειξε ότι σε οργανικούς διαλύτες υπάρχει το σύμπλοκο 1, ενώ σε υδατικά διαλύματα το διστάμενο σύμπλοκο 2 και ότι

οι ενώσεις 1 και 2 βρίσκονται σε ισορροπία σε ύδωρ και σε μείγμα ύδατος και οργανικού διαλύτη, στο ύδωρ η ομάδα $R_2Sn(IV)$ ελευθερώνεται βραδέως. Για αυτό τον λόγο η ένωση 1 προτιμά την κυτταρική φάση, ενώ η 2 την λιγότερο λιπόφιλη περιοχή μέσα και έξω από τα κύτταρα. Οι ενώσεις αυτές θα είναι υπεύθυνες για την μεταφορά των φαρμάκων αυτών στα κύτταρα. Αντικαρκινική δράση προκύπτει από τις ομάδες $R_2Sn(IV)$ που ελευθερώνονται με αργή υδρόλυση των συμπλόκων. Έτσι, φαίνεται πως για τις διοργανοκασσιτερικές ενώσεις R_2SnX_2 η δράση της ομάδας X_2 είναι να μεταφέρει την ενεργή ομάδα R_2Sn στο κέντρο δράσης όπου ελευθερώνεται με υδρόλυση.

Αυτός ο μηχανισμός βοηθά την εξήγηση των μεταβολών της δραστηριότητας που εμφανίζονται σε μια σειρά διοργανοκασσιτερικών ενώσεων στις οποίες το R διατηρείται σταθερό και το X μεταβάλλεται [8].



Σχήμα:3.2 Το σύμπλοκο 1 και το διστάμενο σύμπλοκο 2.

Βιβλιογραφία 3^{ου} κεφαλαίου

- [1] M.Gielen and Edward R.T.Tiekink, *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, (2005) 421.
- [2] Β.Ντόκορου, *Διδακτορική Διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (2005) 1.
- [3] Β.Ντόκορου, *Διδακτορική Διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (2005) 35-39.
- [4] Δ.Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, Ν.Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (1999) 295.
- [5] Β.Ντόκορου, *Μεταπτυχιακή Διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (2000) 13
- [6] Δ.Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, Ν.Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (1999) 296-297,302.
- [7] M.Gielen & Edward, R.T.Tiekink, *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*, (2005) 422-423.
- [8] Δ.Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, Ν.Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (1999) 301-302.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΥΡΑΖΟΛΟΝΕΣ

(Pyrazolones)

4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΠΥΡΑΖΟΛΟΝΕΣ

Οι πυραζολόνες είναι μία μεγάλη κατηγορία οργανικών ενώσεων οι οποίες έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό, εξαιτίας των ιδιοτήτων τους και των εφαρμογών τους. Έπειτα την σύνθεση της αντιπυρίνης από τον Knoor, το 1883, μεγάλη προσοχή δόθηκε στις αναλγητικές και αντιπυρετικές τους ιδιότητες. Η ανακάλυψη αυτών των ιδιοτήτων έστρεψε την προσοχή των ερευνητών στην ανακάλυψη νέων μορφών πυραζολόνων με παρόμοια συμπεριφορά και με καλύτερες θεραπευτικές ιδιότητες. Σαν αποτέλεσμα αυτού του ενδιαφέροντος, η αμινοπυρόνη συντέθηκε και εισήχθη στην φαρμακοποιία σαν αντιπυρετικό αρχικά και αργότερα σαν αναλγητικό και αντιφλεγμονώδες.

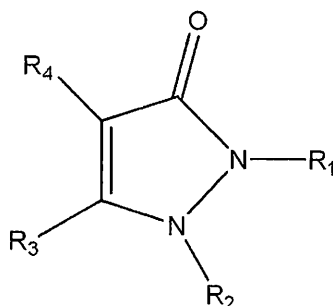
Ωστόσο, η χρήση αυτών των ενώσεων στην θεραπεία των διάφορων ασθενειών εγκαταλείφθηκε μετά την ανακάλυψη της μεγάλης τοξικότητας της.

Μία νέα έρευνα σε αυτό το πεδίο εμφανίστηκε ξανά το 1949, όταν ο Stenzl συνέθεσε την φαινυλβουταζόνη ένα προϊόν για την θεραπεία του ρευματοειδούς αρθρίτη. Και πάλι όμως η υψηλή τοξικότητα αυτών των ενώσεων στο ανθρώπινο είδος, περιόρισε την χρήση τους, η οποία περιορίστηκε στους χώρους της κτηνιατρικής. Μετά από αυτές τις ιστορικές στιγμές, η σύνθεση των πυραζολονών παρέμεινε σε έναν μεγάλο βαθμό συγκεντρωμένη στην έρευνα για λιγότερο τοξικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Όπως επίσης και στην προετοιμασία νέων ενώσεων με αντιμηκυτιακές, αντικαρκινικές και αντιυπεργλυκαιμικές ιδιότητες.

Παρόλο που η χρήση των πυραζολονών σαν φάρμακα έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής, πολύ περισσότερες εφαρμογές έχουν καταστρωθεί για αυτή την ομάδα των μορίων έξω από το φαρμακευτικό πεδίο. Για παράδειγμα, έχουν επιδοθεί στην εξαγωγή μεταλλικών ιόντων, για αναλυτικούς σκοπούς, στην προετοιμασία άζω-χρωστικών ενώσεων, σαν υποκαταστάτες σε σύμπλοκα με καταλυτική δραστηριότητα και τέλος στην σύνθεση σπάνιων μεταλλικών συμπλόκων με φωτοφυσικές ιδιότητες [1].

4.1 Οι Πυραζολόνες και η χημεία τους

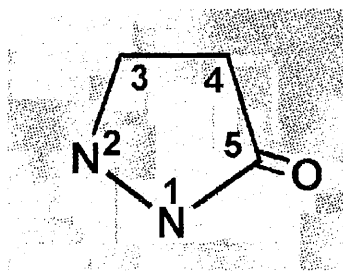
Οι Πυραζολόνες είναι μια μεγάλη κατηγορία οργανικών ενώσεων και η δομή τους φαίνεται στο σχήμα:



Σχήμα:4.1 Η δομή των πυραζολονών

Όπως βλέπουμε στο σχήμα, μία πυραζολόνη αποτελείται από τον κυρίως πυραζολονικό δακτύλιο καθώς επίσης και από τις μεταβλητές R1,R2,R3 και R4 ομάδες. Οι μέθοδοι σύνθεσης των πυραζολονών ποικίλουν για τις διάφορες πυραζολόνες, αλλά ο πιο συνήθης τρόπος σύνθεσής τους περιλαμβάνει την συμπύκνωση μιας β-κέτο-αλδεύδης ή ενός β-κέτο-εστέρα με μία υδραζίνη. Σε διάλυμα οι ενώσεις αυτές συνυπάρχουν με τις ταυτομερές τους μορφές, η σχετική αφθονία των οποίων εξαρτάται από την δομή των ενώσεων (αριθμός και θέση των υποκαταστατών), την συγκέντρωση, την φύση του διαλύτη και την θερμοκρασία [1].

Η ονοματολογία αυτού του είδους των μορίων δεν είναι πάντα σύμφωνη με την βιβλιογραφία, ιδιαίτερα όταν είναι υποκατεστημένες. Με βασικό σκοπό μας να αποφύγουμε οποιαδήποτε σύγχυση, έχουμε υιοθετήσει για τον πυραζολονικό δακτύλιο την αρίθμηση του παρακάτω σχήματος,



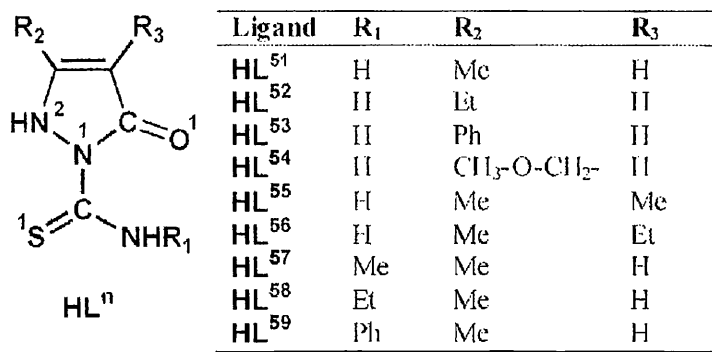
Σχήμα:4.2 Υιοθετούμενη αρίθμηση για τον Πυραζολικό δακτύλιο

αδιαφορώντας για τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τους συγγραφείς και θεωρώντας ότι πρόκειται για 5-πυραζολόνες. Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι τα μόρια μπορούν να υιοθετήσουν διαφορετικές ταυτομερής δομές και μόνο μια από αυτές θα χρησιμοποιηθεί να αναπαραστήσει σχηματικά το μόριο σε κάθε περίπτωση [1].

4.2 Σύμπλοκες ενώσεις των πυραζολονών με μέταλλα μεταπτώσης.

4.2.1 Πυραζολόνες με επιπρόσθετο άτομο δότη στο N1

Οι υποκαταστάτες αυτού του τύπου που έχουν συντεθεί μέχρι σήμερα έχουν όλοι τους την ακόλουθη μορφή N1-carbothioamide-5-pyrazolones (σχήμα 4.3) και ορισμένα από τα σύμπλοκά τους βρίσκονται καταγεγραμμένα στον ακόλουθο πίνακα:

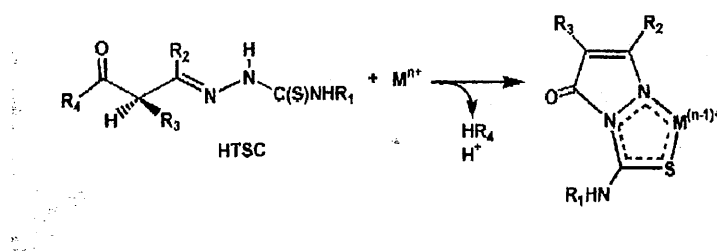


Σχήμα:4.3 Μορφή υποκαταστατών

Πίνακας:4.1 Ορισμένα παραδείγματα συμπλόκων

Ligand	Complex	CSD code	Pyrazolone donor atoms	Reference
HL ⁵¹	[Re(L ⁵¹)(CO) ₃] ₄ ·PhCH ₃	ALIBAY	N2, S1, O1	[109]
	[Zn(L ⁵¹) ₂ (H ₂ O)]·DMSO	XIHBAR	N2, S1	[110]
	[Cd(L ⁵¹) ₂ (py)]	HOXLEL	N2, S1	[111]
HL ⁵²	[Zn(L ⁵²) ₂ (MeOH)]	TAYQIU	N2, S1	[112]
HL ⁵³	[Zn(L ⁵³) ₂]·MeOH	TAYQOA	N2, S1	[112]
HL ⁵⁴	[Cd(L ⁵³) ₂ (DMSO)]·DMSO	BEYKOG	L ⁵³ : N2, S1, O1; 1 ⁵³ : N2, S1	[113]
	[Zn(L ⁵⁴) ₂]·H ₂ O	BEYKEW	N2, S1	[113]
	[ReBr(CO) ₃ (HL ⁵⁵)]	ALEZOG	N2, S1	[109]
HL ⁵⁵	[Re(L ⁵⁵)(CO) ₃ (H ₂ O)]	ALIBEC	N2, S1	[109]
	[Zn(L ⁵⁵) ₂ (H ₂ O)]·2DMSO	XIHBEB	N2, S1	[110]
	[Cd(L ⁵⁵) ₂ (H ₂ O)]·DMSO	BEYKIA	N2, S1	[113]
HL ⁵⁶	[Zn(L ⁵⁶) ₂]	TAYQUG	N2, S1	[112]
	[Zn(L ⁵⁶) ₂]	TAYQUG01	N2, S1	[112]
HL ⁵⁷	[Re(L ⁵⁷)(CO) ₃] ₃ ·0.5PhCH ₃	"	N2, S1, O1	[114]
HL ⁵⁸	[Zn(L ⁵⁸) ₂]	TAYRAN	N2, S1	[112]
HL ⁵⁹	[Re(L ⁵⁹)(CO) ₃] ₃	"	N2, S1, O1	[114]
	[Re(L ⁵⁹)(CO) ₃] ₃ ·2PhCH ₃	"	N2, S1, O1	[114]

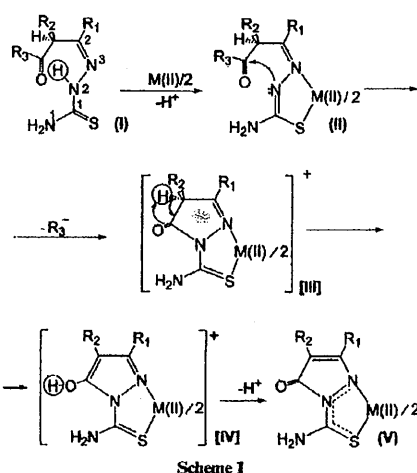
Όλες αυτές οι carbothioamide-5-pyrazolones αποκτήθηκαν μέσω των διαδικασιών αποβολής-κυκλοποίησης περικλείοντας β-κετοεστέρες ή θειοσεμικαρβαζόνες των β-κέτοαμιδίων με την παρουσία ενός μεταλλικού κατιόντος (παρόλο που άλλοι παράγοντες όπως είναι το pH, η θερμοκρασία, και η φύση του διαλύτη μπορεί να επηρεάσουν την διαδικασία){βλ. ακόλουθο σχήμα 4.4}[1].



Σχήμα:4.4 Αντίδραση κυκλοποίησης θειοσεμικαρβαζονών προς πυραζολόνες.

Παρά το γεγονός ότι παραδείγματα ταυτομερισμού αλυσίδας-δακτυλίου, των θειοσεμικαρβαζονών ήταν γνωστά από πολύ παλιά, η εξερεύνηση αυτού του φαινομένου ανάμεσα στις μονοθειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από τους β-κετο-εστέρες και τα β-κετο-αμίδια, είναι πιο πρόσφατη. Έτσι λοιπόν σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα, η κυκλοποίηση του I, παρουσία ενός μεταλλικού άλατος ή ενός οργανομεταλλικού υποστρώματος όπως είναι τα: $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Cd}(\text{OAc})_2$, $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$, ή $[\text{ReX}(\text{CO})_3(\text{MeCN})_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$), συνήθως οδηγεί μέσω μιας ενδιάμεσης διαδρομής στην αντίστοιχη πυραζολόνη, εφόσον οι ελεύθερες πυραζολόνες είναι πολύ εύκολο να αποκτηθούν από το παραγόμενο μεταλλικό σύμπλοκο, όπως θα δούμε παρακάτω.

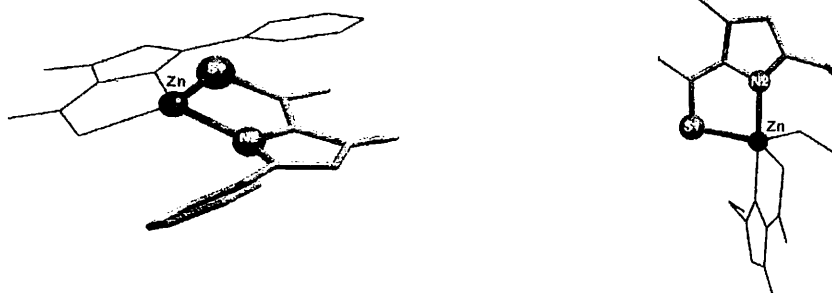
Προγενέστερες μελέτες, πρότειναν ότι αυτή η κυκλοποίηση πιθανόν να ξεκινά με την συμπλοκοποίηση του I από το μέταλλο ή από το οργανομεταλλικό υπόστρωμα παρακινώντας συγχρόνως την αποπρωτονίωσή του. Και ότι η κυκλοποίηση του παραγόμενου thiosemicarbazone συμπλόκου II προέρχεται διαμέσου της πυρηνόφιλης προσβολής του αποπρωτονιωμένου N(2) πάνω στην ομάδα $\text{R}_3\text{C}(\text{O})$. Η επαναδιευθέτηση του παραγόμενου δακτυλίου στο τελικό pyrazolonate είναι λιγότερο διασαφηνισμένη, αλλά πειράματα με σύμπλοκα του Ru, προτείνουν ότι η απώλεια του R_3^- οδηγεί στον σχηματισμό του III, το οποίο δια μέσου της ενολικής μορφής IV και χάνοντας ένα πρωτόνιο καταλήγει στο σύμπλοκο V [2].



Σχήμα:4.5 Μηχανισμός αντίδρασης.

Όταν αντιδρούν με υδατικό τριφλουροξικό οξύ, αυτά τα σύμπλοκα απελευθερώνουν την πυραζολόνη η οποία έπειτα απομονώνεται πολύ εύκολα. Σε αυτή την ελεύθερη μορφή όλοι αυτοί οι υποκαταστάτες υιοθετούν την μορφή της κέτο-θειόνης, στην στερεά κατάσταση. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα παραδείγματα τέτοιων συμπλόκων .

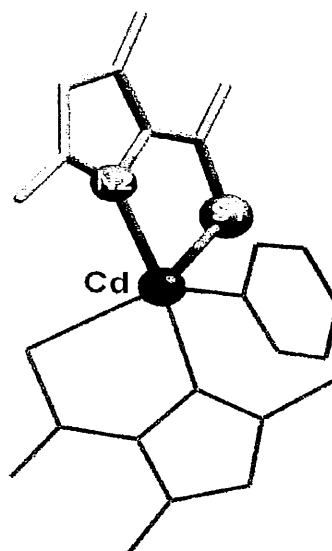
Σύμπλοκα δισθενούς ψευδαργύρου με τον γενικό τύπο $[Zn(L^n)_2]$ καθώς και με τον $[Zn(L^n)_2(soln)]$ έχουν προετοιμαστεί, όπως περιγράφηκε στο παραπάνω σχήμα, με την αντίδραση του $Zn(OAc)_2$ και του αντίστοιχου υποκαταστάτη της θειοσεμικαρβαζόνης σε μεθανόλη. Αυτά τα σύμπλοκα περιέχουν μονοαποπρωτονιωμένο $N2$, και δεσμευμένο S . Τα σύμπλοκα της μορφής $[Zn(L^n)_2]$ έχουν μία παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία (σχήμα 4.6) ενώ τα σύμπλοκα της μορφής $[Zn(L^n)_2(soln)]$ έχουν δομή παραμορφωμένης τριγωνικής διπυραμίδας (σχήμα 4.6). Επιπλέον, πολυμερή σύμπλοκα της μορφής $[Zn(L^n-H)]$ έχουν επίσης απομονωθεί, αλλά η δομή τους δεν έχει ακόμη πλήρως καθοριστεί.



Σχήμα:4.6 Τρόποι ένταξης του υποκαταστάτη στα σύμπλοκα $[Zn(L^{53})_2MeOH]$ και $[Zn(L^{52})_2(MeOH)]$ [1].

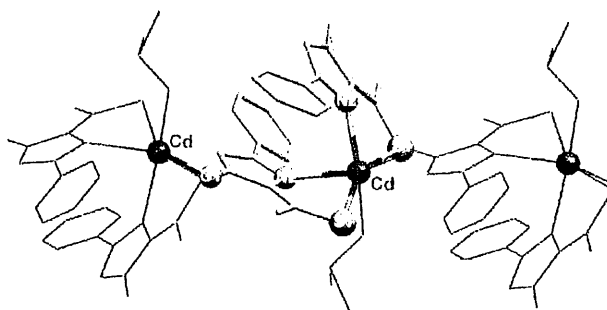
Ομοίως με τα σύμπλοκα του ψευδαργύρου συντέθηκαν και τα σύμπλοκα του δισθενούς καδμίου, αλληλεπιδρώντας $Cd(OAc)_2$ με την αντίστοιχη θειοσεμικαρβαζόνη. Όπως άλλωστε αναμέναμε, δοθείσας της αυξήσεως του μεταλλικού κατιόντος, και τα τρία σύμπλοκα είχαν την ακόλουθη στοιχειομετρία $[Cd(L^n)_2(Solv)]$, ($n=51$ solv=Py, $n=53$ solv=DMSO, $n=55$ solv= H_2O).

Στα σύμπλοκα $[Cd(L^{51})_2(Py)]$ και $[Cd(L^{55})_2(H_2O)]$ δυο μονοφορτισμένοι pyrazolonate υποκαταστάτες δεσμεύουν χειλικά το μέταλλο διαμέσου των N2 και S1 ατόμων. Ένας επιπρόσθετος δότης (N ή O) από το μόριο του διαλύτη συμπληρώνει τον αριθμό συναρμογής 5, οδηγώντας σε μια γεωμετρία παραμορφωμένης τριγωνικής διπυραμίδας.



Σχήμα:4.7 Το $[Cd(L^{51})_2(Py)]$ σύμπλοκο [1].

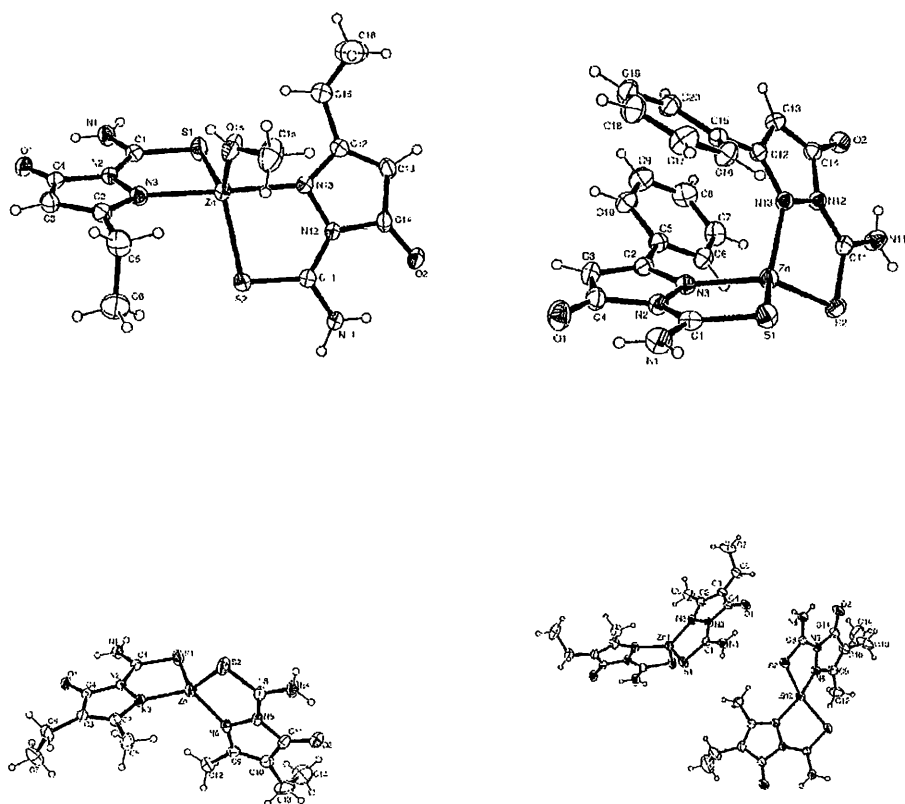
Στο $[\text{Cd}(\text{L}^{53})_2(\text{DMSO})]\text{DMSO}$ σύμπλοκο, ο υποκαταστάτης δεσμεύει το μέταλλο όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, δηλαδή διαμέσου N2 και S1 ατόμων, πράγμα το οποίο είναι και πάλι σύμφωνο με την αύξηση του μεγέθους του μεταλλικού ιόντος. Ωστόσο όμως, ένας από τους L^{53} υποκαταστάτες συνδέεται επίσης και με ένα δεύτερο μέταλλο διαμέσου του O1 για να δώσει μια αλυσίδα. Αυτός ο δεσμός σε συνδυασμό με αυτόν από το μόριο του διαλύτη αυξάνει τον βαθμό συναρμογής του καδμίου σε 6 και οδηγεί σε τριγωνική πρισματική γεωμετρία [1].



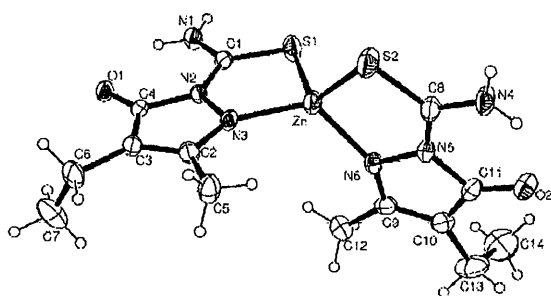
Σχήμα:4.8 Το $[\text{Cd}(\text{L}^{53})_2(\text{DMSO})]\text{DMSO}$ σύμπλοκο [1].

Άλλα παραδείγματα τέτοιων συμπλόκων, στα οποία το μεταλλικό ιόν παρακινεί την κυκλοποίηση των θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από 1,3 δикаρβόνυλ-ενώσεις, παρατίθενται παρακάτω: Σε όλες τις περιπτώσεις, οδηγούμαστε σε 5-pyrazolone-1-carbothioamide υποκαταστάτες.

Το διαφορετικό σε όλες αυτές τις περιπτώσεις όπως είπαμε και προηγουμένως, είναι ότι το μεταλλικό ιόν κατέχει έναν πολύ σημαντικό ρόλο. Έχει προταθεί ότι η επιρροή του μεταλλικού ιόντος στην όλη διαδικασία οφείλεται τόσο σε επαγωγικές, όσο και σε στερεοχημικές επιδράσεις καθώς επίσης στο ότι οι υποκαταστάτες της β-κετο-ομάδας, και ο διαλύτης μπορούν να έχουν και αυτά μια επιρροή [3].



Σχήμα:4.9 Μοριακές δομές των Zn(II)-pyrazonolate συμπλόκων [3].



Σχήμα:4.10 Μοριακές δομές των Zn(II)-pyrazonolate συμπλόκων [3].

4.3 Οι Πυραζολόνες ως αναλγησιακά φάρμακα

Η χρήση των πυραζολονών, όπως επίσης της ασπιρίνης και της ακεταμινοφαινόνης στην θεραπεία τόσο των ήπιων όσο και των σφοδρών πόνων, έχει γίνει εξαιρετικά πολύπλοκη. Αυτό που καθορίζει την αποτελεσματικότητα ενός

φαρμάκου είναι περισσότερο η ένταση του πόνου παρά η φύση του. Έχει εξακριβωθεί πως υπάρχει μια αλληλένδετη σχέση ανάμεσα στην χορήγηση ενός φαρμάκου και στην ανταπόκριση που υπάρχει από τον ίδιο τον οργανισμό, η οποία εξαρτάται από την συχνότητα της χορήγησης.

Αντίθετα με την άποψη που επικρατεί στο ευρύτερο σύνολο, η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαινόνη φαίνεται να είναι ισοδύναμες στην ανταπόκριση έναντι των περισσότερων πόνων.

Ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι ισοδύναμα ποσά διπυρόνης προκαλούν μεγαλύτερη ανακούφιση στον πόνο από ότι η ασπιρίνη ή η ακεταμινοφαινόνη. Ωστόσο όμως, αυτοί οι ισχυρισμοί συγκρούονται με την πραγματικότητα, βάση της οποίας η διπυρόνη αποδεικνύεται λιγότερο αποτελεσματική έναντι των άλλων δυο αναλγησιακών φαρμάκων, δεδομένο ότι ανακουφίζει λιγότερο τους πόνους της γέννας όπως και τους πόνους από διάφορα είδη αδιαθεσίας [4].

4.4 Τοξικότητα των πυραζολονών

Η δηλητηρίαση από Πυραζολόνες, θεωρείται από τις πιο ήπιες μορφές δηλητηρίασης στην Δυτική Γερμανία. Δηλητηριάσεις από Πυραζολόνες που να είναι βαριές ή και θανατηφόρες είναι πολύ σπάνιες.

Στην γερμανική βιβλιογραφία, μόνο 50 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέσα σε 62 χρόνια. Το 80 με 90 τις εκατό αυτών, προκλήθηκαν από αμινοπυρίνη η οποία αποσύρθηκε από την αγορά της Δυτικής Γερμανίας το 1978 και αντικαταστάθηκε από την προπυφαιναζόνη. Παρόλα αυτά, τα συμπτώματα της δηλητηρίασης, που προκαλούνται είναι τα ίδια και στις δυο περιπτώσεις. Η τοξικότητα της διπυρόνης είναι σχετικά ελαφρύτερη από της προπυφαιναζόνης ενώ η φαινυλβουταζόνη και η οξυφαινυλβουταζόνη προκαλούν λιγότερο βαριές αντιδράσεις.

Χαρακτηριστικά συμπτώματα, περιλαμβάνουν αδυναμία συγκέντρωσης, σπασμούς και σταδιακή κατάληξη σε κόμμα. Επιπροσθέτως αρρυθμία και καρδιακό σοκ είναι πιθανόν να εμφανιστούν. Βαριά δηλητηρίαση από αμινοπυρίνη μπορεί να γίνει πολύ σύνθετη, από πρόκληση ξαφνικής άπνοιας. Είναι πολύ πιθανόν να προκληθεί βλάβη στο συκώτι μετά από μια λανθάνουσα περίοδο ενός 24ώρου και

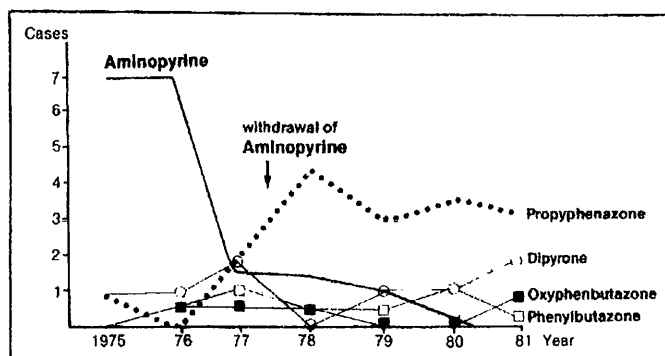
ιδιαίτερα μάλιστα μετά από δηλητηρίαση από φαινυλβουταζόνη και οξυφαινυλβουταζόνη.

Η θεραπεία περιλαμβάνει πρόκληση εμετού ή στην περίπτωση που δεν είναι δυνατή πλύση στομάχου όπως επίσης και επαγωγή διάρροιας. Παρόλο που ακριβή κλινικοτοξικολογικά δεδομένα για την αιμοδιάχυση δεν είναι διαθέσιμα, διακινήσεις ποσοτήτων και εκτελώνίσεις ενδογενούς πλάσματος όπως επίσης και αποτελέσματα από τις *in vitro* δοκιμές, όλα εγκυνόνται την αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας.

Κατά την περίοδο 1980-1981, 52% των δηλητηριάσεων από ήπια αναλγητικά, προκλήθηκαν από πυραζολόνες 26% από παρακεταμόλη και μόλις το 22% από ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Περισσότερο επιρρεπή στις δηλητηριάσεις ήταν τα παιδιά στα οποία η δηλητηρίαση προκλήθηκε από υπερβολική δόση καθώς επίσης και από κατά λάθος πόση των φαρμάκων αυτών.

Περίπου 11 παρασκευάσματα από πυραζολόνες κυκλοφορούν αυτήν την στιγμή στην αγορά της Γερμανίας, και το περισσότερο σημαντικό είναι ότι τα παρασκευάσματα αυτά περιέχουν προπυφαιναζόνη, διπυρόνη, φαινυλβουταζόνη και οξυφαινυλβουταζόνη.

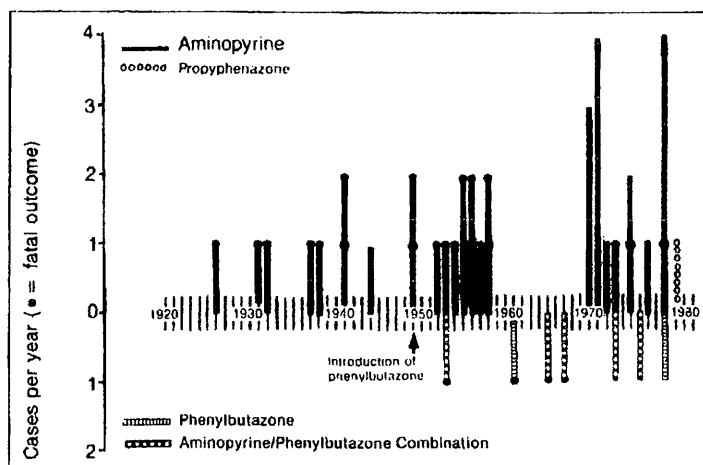
Μετά τη απόσυρση της αμινοπυρίνης, τα συμβάντα από δηλητηριάσεις ελαττώθηκαν δραματικά, ενώ αυξήθηκαν σταδιακά οι δηλητηριάσεις από προπυφαιναζόνη [5].



Σχήμα:4.11 Δηλητηριάσεις από πυραζολόνες ανά 1000 τηλεφωνήματα στο κέντρο δηλητηριάσεων του Μαϊντζ στην Γερμανία.

Ευτυχώς πρόκληση βαριάς και θανατηφόρας δηλητηρίασης από πυραζολόνες είναι πολύ σπάνια.

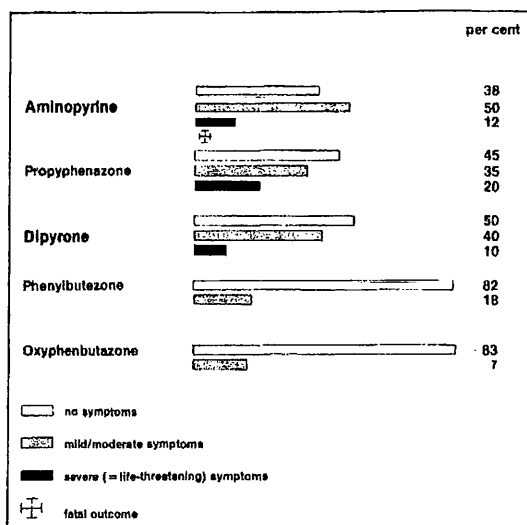
Στην Γερμανική βιβλιογραφία, περίπου 50 υποθέσεις, έχουν περιγραφεί τα τελευταία 52 χρόνια, το 80-90% τοις εκατό όπως αναφέραμε και πρωτύτερα προκλήθηκε από την αμινοπυρίνη [5].



Σχήμα:4.12 Θανατηφόρες δηλητηριάσεις από πυραζολόνες, οι οποίες αναφέρονται στην γερμανική βιβλιογραφία από το 1920-1982.

Το 1979 αναφέρθηκε μόλις μία περίπτωση βαριάς δηλητηρίασης από προπυφαιναζόνη. Το 1980 άλλες τρεις περιπτώσεις δηλητηρίασης αναφέρθηκαν στο Poison Information Centre του Μαϊντζ, της Δ.Γερμανίας. Δύο από αυτές προκλήθηκαν από προπυφαιναζόνη και μία από αμινοπυρίνη. Σήμερα, δεν έχει αναφερθεί κανένας θάνατος από προπυφαιναζόνη.

Εφόσον η προπυφαιναζόνη είναι ένα παλιό φάρμακο, είναι λογικό ότι δεν είχαν διεκπεραιωθεί τεστ τοξικότητας. Έτσι λοιπόν ευθεία σύγκριση της τοξικότητας της προπυφαιναζόνης με την αμινοπυρίνη, είναι αδύνατη. Παρόλα αυτά κλινική εμπειρία από το Poison Information Centre, δείχνει ότι βαριές περιπτώσεις δηλητηρίασεως από αυτές τις δύο πυραζολόνες, εμφανίζονται περίπου στην ίδια αναλογία [5].



Σχήμα:4.13 Βαρύτητα των συμπτωμάτων που ακολουθούν την αμινοπυρίνη, την προπυφαιναζόνη, την διπυρόνη, την φαινυλβουταζόνη και την οξυφαινυλβουταζόνη.

Η αμινοπυρίνη και η προπυφαιναζόνη προκαλούν ήπια με μέτρια, όπως επίσης και βαριά δηλητηρίαση σε περίπου τις ίδιες αναλογίες, ενώ η διπυρόνη προκαλεί λιγότερο συχνά βαριά δηλητηρίαση συγκρινόμενη με την προπυφαιναζόνη. Θανατηφόρες δηλητηριάσεις γενικά οφείλονται στην αμινοπυρίνη. Από την άλλη πάλι πλευρά, η φαινυλβουταζόνη και η οξυφαινυλβουταζόνη οδηγούν σχεδόν αποκλειστικά, σε μέτριες μορφές δηλητηρίασης.

Τα βρέφη φαίνονται να έχουν μία μικρή ανεκτικότητα στις πυραζολόνες και ποσότητες της τάξεως των 0,7-1,3 gr είναι ικανές να προκαλέσουν τον θάνατο σε αυτά, ενώ στα παιδιά οι ποσότητες αυτές κυμαίνονται από 1 έως 3 gr.

Η φαινυλβουταζόνη έχει συσχετιστεί με μία περίπτωση βαριάς δηλητηρίασης. Ένα παιδάκι 19 μόλις μηνών πέθανε μετά την λήψη 5 gr φαινυλβουταζόνης ενώ ένα άλλο 21 μόλις μηνών επέζησε μετά από χορήγηση 2,2 gr αυτής, ανέπτυξε όμως μετά την πάροδο μικρού διαστήματος ηπατίτιδα [5].

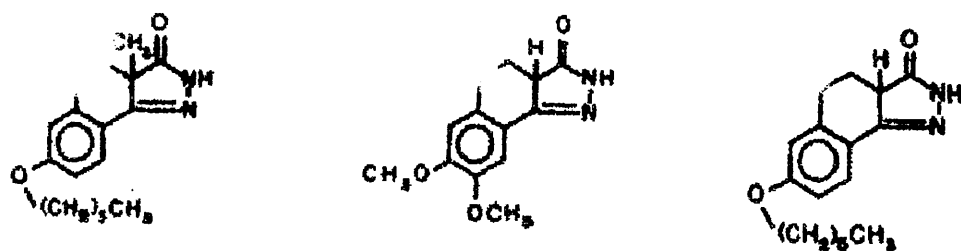
4.5 Βιολογική δραστικότητα πυραζολονών

Η συστηματική μελέτη νέων πυραζολονών, θειοσεμικαρβαζονών αλλά και υποκατεστημένων θειαζολών, έδειξε ότι υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα στην δομή των ενώσεων και στις αντιβακτηριδιακές τους ιδιότητες. Παρατηρήθηκε ότι οι

ενώσεις που έχουν λιπόφιλη αλυσίδα έχουν καλύτερες αντιβακτηριδιακές ιδιότητες από εκείνες που έχουν λιγότερο λιπόφιλες δομές, όπως για παράδειγμα μια μεθόξυ-ομάδα. Ο υδρόφιλος χαρακτήρας των ενώσεων συνεισφέρει στο να μπορούν εύκολα να εισέρχονται μέσα σε υδατικά διαλύματα ενώ ο λιπόφιλος αυξάνει την ικανότητα τους να αλληλεπιδρούν με την υδρόφοβη περιοχή της μεμβράνης. Αυτά τα χαρακτηριστικά τα οποία συνεισφέρουν στην αύξηση της διαλυτότητας και στην αλληλεπίδραση με την μεμβράνη έχουν ως αποτέλεσμα να αυξάνουν την βιολογική δραστηριότητα των ενώσεων.

Η κυτταρική μεμβράνη η οποία λειτουργεί σαν φραγμός διαπερατότητας για το κύτταρο, παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιβακτηριδιακή και την αντικαρκινική χημειοθεραπεία. Η ρύθμιση των συστατικών τα οποία την διαπερνούν μπορεί να συνεισφέρει σε μια ποικιλία γνωστών φυσιολογικών καταστάσεων. Ο Durham αναφέρει την σύνθεση μοναδικών ετεροκυκλικών ουσιών με λειτουργικές ομάδες οι οποίες σταδιακά αυξάνουν την διαλυτότητα στο νερό. Ενώ ο Chesnut αναφέρει ότι η hydroxybenzindazole αναστέλλει την μικροβιακή ανάπτυξη και εισηγήθηκε ότι η ένωση αυτή παρήγαγε μια αναστρέψιμη παραμόρφωση η οποία αποδιοργάνωσε αλλά δεν κατέστρεψε την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η μελέτη επέκτεινε την έρευνα στην σύνθεση νέων ετεροκυκλικών μορίων τα οποία να βασίζονται σε μοντέλα στεροειδών και ενώσεων που έχουν αποδείξει την βιολογική τους δραστηριότητα, με σκοπό να συσχετίσουν την βιολογική δραστηριότητα με την παρουσία συγκεκριμένων λειτουργικών ομάδων. Η καλύτερη δραστηριότητα βρέθηκε στις πυραζολόνες, τις θειοσεμικαρβαζόνες και στις θειαζόλες [6].

Συγκεκριμένα οι ενώσεις αυτές εξετάσθηκαν για την αναστολή της ανάπτυξης του *Bacillus subtilis* και του *Pseudomonas fluorescens*. Οι πυραζολόνες σαν ομάδα δεν επέδειξαν μεγάλη δραστηριότητα. Η ένωση 3 απεδείχθη ως η πιο δραστική και αυτό χάρη στην ικανότητα της λιπόφιλης αλυσίδας να αλληλεπιδρά με τα κυτταρικά συστατικά και να προάγει έτσι την διακίνηση της πυραζολόνης στην ενεργή πλευρά. Από την άλλη πάλι πλευρά η ένωση 1 έχει μεν μια λιπόφιλη αλυσίδα αλλά έχει και ένα μεθύλιο σαν προγεφύρωμα το οποίο ίσως ήταν η αιτία που έχανε την δραστηριότητα της. Στην ένωση 2 η λιπόφιλη αλυσίδα αντικαταστάθηκε από μια μεθόξυ ομάδα ενώ το προγεφύρωμα μετακινήθηκε [6].



Σχήμα:4.14 Διάφορες μορφές πυραζολονών, από δεξιά προς αριστερά βρίσκονται η 1, 2 και 3 αντίστοιχα.

Βιβλιογραφία 4^ο κεφαλαίου

- [1] J.S.Casas, M.S.Garcia-Tasende, A.Sanchez, J.Sordo, A.Touceda, *Coordination Chemistry Reviews*, 251 (2007) 1561-1562, 1579-1582.
- [2] J.S.Casas, M.V.Castano, M.S.Garcia-Tasende, E.Rodriguez-Castellon, A. Sanchez, L.M.Sanjuan, J.Sordo, *Dalton Transactions:An international journal of inorganic chemistry/RSoC*, (2004) 2019.
- [3] J.S.Casas, M.v.Castano, M.S.Garcia-Tasende, A. Sanchez, J.Sordo, A.Touceda, *Polyhedron*, 24 (2005) 3057, 3060.
- [3] D.R.Mehlish, M.D., D.D.S, *The American Journal of Medicine*, (1983) 47-48.
- [5] S.Okonek, M.D., H.J.Reinecke, *American Journal of Chemistry*, (1983) 94-96.
- [6] R.Brown, R.Fischer, J.Blunk, K.D.Berlin, K.Ramalingam, N.N Durham, *Proceedings of the Oklahoma Academy of Science*, 56 (1976)15-17.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

5. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, όλα τα όργανα υπάρχουν και λειτουργούν εξαιτίας μιας αρμονικής και εξαιρετικά πειθαρχημένης συμβίωσης των διαφορετικών ειδών κυττάρων. Μια από τις αιτίες που μπορεί να καταστρέψει αυτή την αρμονία, είναι η άσκοπη ανάπτυξη ενός κυτταρικού στοιχείου, η οποία και θα οδηγήσει ουσιαστικά στην ανάπτυξη ενός όγκου.

Είναι αξιωμακάριστο το ότι καταφέρνουμε να γράψουμε αυτό το κεφάλαιο σήμερα, αρκετά χρόνια μετά το 1976. Πριν από αυτή την χρονολογία ο κόσμος των όγκων όπως αποκαλείται από τους μη εμπειρογνώμονες, ήταν αρκετά απογοητευτικός. Τα καρκινικά κύτταρα ήταν επικηρυγμένα διότι συμπεριφερόταν σαν παρανοϊκά. Δεν ακολουθούσαν τους συνηθισμένους κανόνες. Το θέμα των καρκινικών όγκων, φαίνεται να αντιπαραβάλλεται έντονα με άλλα κορυφαία θέματα της γενικής παθολογίας. Τίποτα δεν ήταν όμορφο σχετικά με τα κύτταρα και λίγα πράγματα ήταν προβλεπόμενα. Η πραγματικότητα είναι, όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο επιφανής Μεξικάνος Παθολόγος Tamayo ότι 'καμία γενίκευση δεν μπορεί να γίνει για τους όγκους'.

Αργότερα έγινε κατανοητό ότι αρκετοί όγκοι κατευθύνονται από κανονικά γονίδια τα οποία και εκφράζονται ακατάλληλα. Καθώς επίσης, ότι ορισμένοι όγκοι προκαλούνται από την απώλεια κανονικών γονιδίων. Κατά συνέπεια λοιπόν τα καρκινικά κύτταρα δεν είναι ούτε ανυπότακτα αλλά ούτε και τρελά. Αντιθέτως πρόκειται για συνηθισμένα κύτταρα τα οποία απλά υπακούουν σε λανθασμένες εντολές. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις είναι έτοιμα να βελτιώσουν τις ιδιοτροπίες τους αν το εσωτερικό ερέθισμα τροποποιηθεί.

Εξαιτίας του ότι υπάρχουν αρκετά είδη καρκινικών κυττάρων-περίπου γύρω στα 200 για το ανθρώπινο είδος-και άλλα τόσα γονίδια στα οποία υπακούουν, η ποικιλία των καρκινικών όγκων είναι τόσο μεγάλη που είναι δύσκολο να ξεχωρίσεις την μονάδα. Αλλά τώρα, γνωρίζουμε που να την αναζητήσουμε και οι μοριακοί βιολόγοι εργάζονται σκληρά προκειμένου να επιτύχουν τον σκοπό τους.

Στο ανθρώπινο είδος, ο αριθμός των καρκινικών όγκων ο οποίος είναι ευδιάκριτος στο μικροσκόπιο, ξεπερνά τους 600 και κάθε ένας από αυτούς έχει την δική του ιστορία. Υπάρχουν και ζώα τα οποία βρίσκονται στην δυσάρεστη θέση να βασανίζονται από όγκους οι οποίοι είναι ομόλογοι με αυτούς του ανθρώπινου είδους

αλλά όχι πανομοιότυποι. Αυτό σημαίνει ότι δεν υφίστανται η έννοια του παγκόσμιου όγκου που να εκτελεί τα καθήκοντα ενός μοντέλου και αντίστοιχα δεν υφίστανται παγκόσμιοι κανόνες στους οποίους και να υπακούουν.

Μολαταύτα, η ιστορία των καρκινικών κυττάρων έχει εξελιχθεί σε μια συναρπαστική αφήγηση, ξεπερνώντας όλα τα κεφάλαια της γενικής παθολογίας και αγγίζοντας περισσότερο από κάθε άλλο τύπο ασθένειας, όλες τις πλευρές της ζωής [1].

5.1 Ο ορισμός του όγκου

Είναι αρκετά σημαντικό, το να περιοριστούμε σε έναν επαρκή ορισμό του όγκου. Ο Henry Pitot, ο συγγραφέας ενός εξαιρετικού βιβλίου, το οποίο διαπραγματεύεται τους όγκους, πρότεινε τον ακόλουθο ορισμό: <Ένας όγκος είναι μία σχετικά αυτόνομη ανάπτυξη ενός ιστού>. Ο καθένας από εμάς θα μπορούσε να δεχθεί ότι οι όγκοι αντιπροσωπεύουν μια ανάπτυξη, εφόσον εμείς καταστήσουμε πρώτα σαφές το ότι ορισμένοι όγκοι παύουν να αναπτύσσονται για αρκετά χρόνια. Η αναφορά στον ιστό γίνεται για να υποδηλώσει ότι οι όγκοι είναι η κατάρα των πολυκύτταρων πλασμάτων, είτε αυτά είναι ζώα είτε είναι φυτά.

Οι όγκοι γενικά περιλαμβάνουν καλοήθεις και κακοήθεις ποικιλίες, διαφοροποιούμενοι από τους άλλους τύπους κυτταρικής ανάπτυξης σε τέσσερα τουλάχιστον σημεία.

- Είναι άσκοποι. Εννοώντας δια μέσω της ανθρώπινης οπτικής ότι δεν είναι κατανοητοί η χρήση τους στο κύτταρο-ξενιστή.
- Είναι άτυποι. Πράγμα το οποίο σημαίνει, ότι τα μικροσκοπικά τους σχήματα και τα ξεχωριστά κύτταρα είναι δομικά και λειτουργικά μη φυσιολογικά σε ποικίλους βαθμούς.
- Είναι αυτόνομοι, αυτό διότι καταφέρνουν να διαφεύγουν τον ελέγχων που καθορίζουν την κυτταρική ανάπτυξη. Και τέλος,

Είναι επιθετικοί διότι καταφέρνουν και εισβάλλουν στο κύτταρο ξενιστή.

Ανακεφαλαιώνοντας, όγκος αποκαλείται η άσκοπη ανάπτυξη ενός ιστού ο οποίος τείνει να είναι άτυπος, αυτόνομος και επιθετικός [1].

5.2 Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι

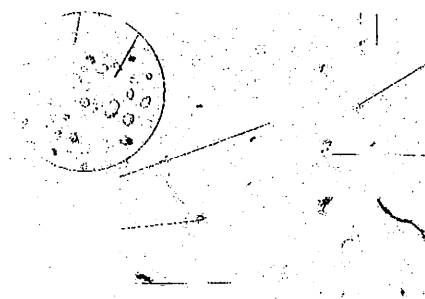
Είναι γεγονός ότι όλοι μας σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις όγκοι, ιδιαίτερου όμως ενδιαφέροντος αποτελεί το γεγονός ότι οι ειδικοί του είδους φαίνεται να μην αντιλαμβάνονται αυτό τον διαχωρισμό. Αυτοί αγνοούν τους καλοήθεις όγκους και σχεδόν ποτέ δεν μιλούν για αυτούς. Παρόλα αυτά εμείς θα κάνουμε μια σύντομη αναφορά και σε αυτούς:

Οι καλοήθεις (μη καρκινογόνοι) όγκοι λοιπόν, είναι συνήθεις και περιλαμβάνουν λιπώματα, τα οποία είναι συγκεντρώσεις λίπους κάτω από το δέρμα, καθώς και πολλές δερματικές αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικό αυτών των όγκων είναι ότι δεν εισβάλλουν μέσα στον ιστό άλλα του ασκούν πίεση καθώς μεγαλώνουν αργά μέσα σε αυτόν. Οι όγκοι του είδους αυτού δεν εξαπλώνονται και δεν κάνουν μεταστάσεις μέσα στο σώμα.



Σχήμα:5.1 Δομή ενός καλοήθους όγκου.

Από την άλλη πάλι πλευρά ένας καρκινώδης ή καρκινικός όγκος είναι μια συλλογή από πολλά ανώμαλα κύτταρα, τα περισσότερα από τα οποία διαιρούνται και κατά συνέπεια, πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα. Οι κακοήθεις όγκοι διεισδύουν σε γειτονικούς ιστούς διανοίγοντας βίαια δρόμο ανάμεσα από τα φυσιολογικά κύτταρα και μπορούν να διασπαρθούν σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος μέσω των αιμοφόρων ή των λεμφικών αγγείων. Τα καρκινογόνα κύτταρα είναι εξαιρετικά ακανόνιστου σχήματος και μεγέθους και συχνά, εμφανίζουν ελάχιστη ομοιότητα με τα κύτταρα από τα οποία προήλθαν αρχικά. Αυτή η χαρακτηριστική ακανόνιστη εμφάνιση των καρκινογόνων κυττάρων χρησιμεύει συχνά για την διάγνωση του καρκίνου [2].



Σχήμα:5.2 Δομή ενός κακοήθους όγκου.

5.3 Βασικά αίτια πρόκλησης των όγκων

Είναι γνωστό ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα υποφέρουν από μια ανωμαλία στο DNA, η οποία οδηγεί σε έναν ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Το γεγονός αυτό φαίνεται να αποτελεί ένα αρκετά σοβαρό θέμα, το οποίο επιβεβαιώθηκε το 1902 από τον Theodor Boveri, έναν γερμανό βιολόγο, ο οποίος εντυπωσιασμένος από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονιμοποιημένων αυγών των αχινών από 2 αρσενικούς γαμέτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και οι κακοήθεις όγκοι πρέπει να προέρχονται από ανωμαλίες στα χρωμοσώματα. Για αυτό άλλωστε λαμβάνουν χώρα με πολλαπλή μίτωση.

Όμως οι όγκοι δεν προκαλούνται μόνο από μια αιτία, αντιθέτως είναι το αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, μερικοί εκ των οποίων είναι:

- Εθνικοί και Κοινωνικοί
- Οικολογικοί
- Βιοχημικοί
- Γενετικοί
- Μολυσματικοί και τέλος,
- Ανοσολογικοί

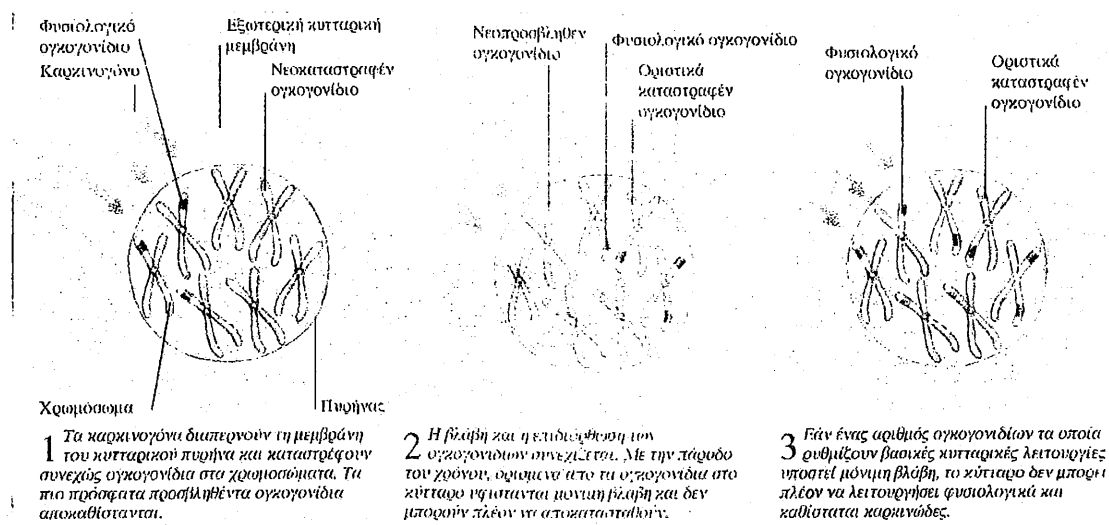
Πέρα όμως από όλα αυτά σημαντικό είναι να αναφέρουμε επίσης, ότι οι περισσότεροι όγκοι είναι αποτέλεσμα αλληπάλληλων γενετικών αλλαγών. Αυτό σημαίνει ότι ο ακριβής χρόνος γέννησης τους είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστεί. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τόσο το καρκίνωμα του παχέως εντέρου όσο και μερικά άλλα μελανώματα.

Ολοκληρώνοντας τώρα με τις αιτίες οι οποίες είναι ικανές να προκαλέσουν καρκίνο, αναφέρουμε το ακόλουθο παράδοξο: Οι όγκοι μπορούν να προκληθούν και χωρίς την βοήθεια μεταλλάξεων. Αυτό οφείλεται σε ορισμένες ορμόνες οι οποίες δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως γενοτοξικές, παρόλα αυτά όμως είναι ικανές να προκαλέσουν αλλοίωση του γενετικού υλικού. Τέτοιες είναι τα οιστρογόνα τα οποία επηρεάζουν την ενδομήτρια νεοπλασία και καταλήγουν τελικά σε καρκίνωμα [3].

5.4 Σχηματισμός και εξάπλωση του όγκου

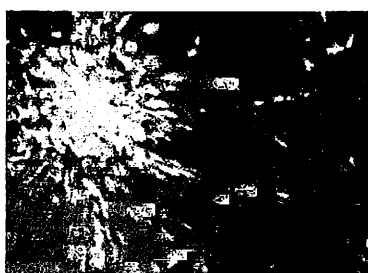
Τα κύτταρα βομβαρδίζονται συνεχώς με καρκινογόνα (δηλαδή με καρκινογόνους παράγοντες, όπως είναι το ηλιακό φως και ορισμένοι ιοί.). Τα καρκινογόνα αυτά καταστρέφουν συγκεκριμένα γονίδια (τμήματα του DNA τα οποία ρυθμίζουν συγκεκριμένες κυτταρικές λειτουργίες), γνωστά ως ογκογονίδια τα οποία ρυθμίζουν ζωτικές διαδικασίες όπως η κυτταρική διαίρεση. Τα περισσότερα κατεστραμμένα γονίδια επιδιορθώνονται, αλλά περιστασιακά η διαδικασία αυτή αποτυγχάνει. Έτσι λοιπόν, η προοδευτική καταστροφή των ογκογονιδίων μπορεί να προκαλέσει την ανώμαλη λειτουργία του κυττάρου και να το καταστήσει τελικά καρκινογόνο.

Τα ογκογονίδια ρυθμίζουν την ταχύτητα με την οποία γίνεται η διαίρεση του κυττάρου. Επιπλέον επιδιορθώνουν κατεστραμμένα γονίδια και προγραμματίζουν την αυτοκαταστροφή των ελαττωματικών κυττάρων. Με την πάροδο του χρόνου τα καρκινογόνα μπορεί να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη βλάβη στα ογκογονίδια ενός κυττάρου. Καθώς λοιπόν, συσσωρεύεται η βλάβη, τα ογκογονίδια μπορεί να αρχίσουν να λειτουργούν ανώμαλα, καθιστώντας έτσι το κύτταρο καρκινώδες. Στην περίπτωση που κληρονομηθεί ένα τέτοιο ογκογονίδιο, ένα κύτταρο θα γίνει καρκινώδες πολύ ταχύτερα.



Σχήμα:5.3 Περιγραφή της γενετικής βλάβης.

Το ειδοποιό χαρακτηριστικό ενός κακοήθους όγκου είναι η ικανότητα του να εξαπλώνεται όχι μόνο τοπικά, αλλά και σε απομακρυσμένα επίσης σημεία του σώματος, μέσω μιας διαδικασίας η οποία ονομάζεται μετάσταση.



Σχήμα:5.4 Μετάσταση του καρκίνου.

Κατά την μετάσταση, ένα καρκινογόνο κύτταρο αποσπάται από έναν όγκο και ταξιδεύει μέσω του αίματος ή της λέμφου προς μια νέα περιοχή. Το καρκινογόνο κύτταρο προκειμένου να εγκατασταθεί επιτυχώς σε ένα καινούριο σημείο και να σχηματίσει έναν δευτερογενή όγκο, θα πρέπει να ξεπεράσει πολλά εμπόδια. Έτσι λοιπόν, πρέπει να επιβιώσει των επιθέσεων που δέχεται από το ανοσοποιητικό

σύστημα και να διεγείρει την ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων στην περιοχή εγκατάστασής του για εξασφάλιση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών(η αποκαλούμενη αγγειογένεση).

Ο πρωτογενής καρκίνος κάνει συνήθως μετάσταση

σε σημεία του σώματος με άφθονη αιμάτωση,

όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα οστά και ο

εγκέφαλος. Το ήπαρ είναι ένα σύνηθες

σημείο μετάστασης δεδομένου

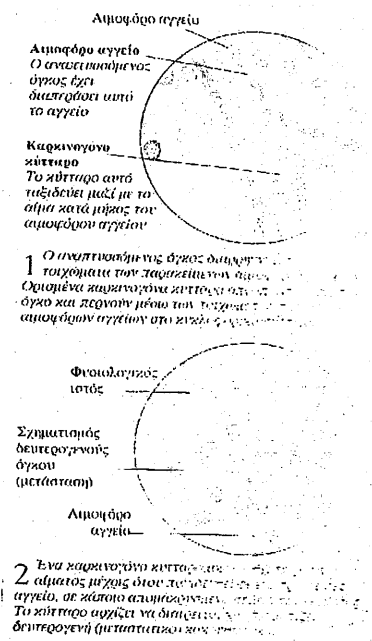
ότι δέχεται αίμα από την καρδιά και τα έντερα.

Όταν τα καρκινογόνα κύτταρα φτάσουν σε

πολύ μικρά αιμοφόρα αγγεία, τα διαπερνούν

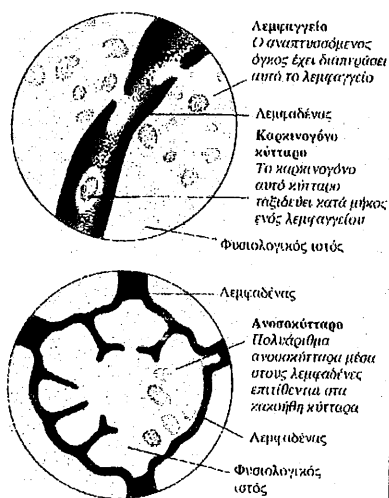
με απώτερο σκοπό να

εισβάλλουν στους ιστούς.



Σχήμα:5.5 Εξάπλωση του καρκίνου στο αίμα

Τα καρκινογόνα κύτταρα μπορούν επίσης να εξαπλωθούν στο λεμφικό σύστημα, το οποίο είναι ένα σύστημα αγγείων που μεταφέρουν λεμφικό υγρό σε παραπλήσιους λεμφαδένες, όπου και φιλτράρεται. Ένα καρκινικό κύτταρο μπορεί να παγιδευτεί σε έναν λεμφαδένα και να πολλαπλασιαστεί εκεί σχηματίζοντας όγκο. Ανοσοκύτταρα τα οποία υπάρχουν στον λεμφαδένα επιτίθενται στον όγκο και πιθανόν να αναχαιτίσουν την εξέλιξη του καρκίνου [4].



Σχήμα:5.6 Εξάπλωση του καρκίνου στο λεμφικό υγρό

5.5 Καρκίνος και μεταλλικά σύμπλοκα

Ένα από τα πιο σημαντικά κατορθώματα της Ανόργανης Χημείας είναι η αποτελεσματικότητα των συμπλόκων του λευκοχρύσου στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε την αφετηρία, για τη ανακάλυψη νέων ανόργανων φαρμάκων με βελτιωμένες ιδιότητες.

Μια εναλλακτική προσέγγιση πάνω σε αυτό το θέμα είναι ο σχεδιασμός ενός φαρμάκου με συγκεκριμένο στόχο. Συγκεκριμένοι στόχοι ερευνήθηκαν, οι οποίοι κατέχουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων και οι οποίοι είναι μοναδικοί. Πρόκειται για την ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση ένα μόριο το οποίο υπόσχεται πολλά στην θεραπεία του καρκίνου.

Η ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση κατέχει ένα ρόλο κλειδί, είναι ένα σημαντικό βήμα στην σύνθεση του DNA ελέγχοντας την παραγωγή των τεσσάρων δομικών λίθων των δεοξυριβονουκλεοτιδίων. Αυτή ελέγχει την ισορροπία των δεξαμενών των δεοξυριβονουκλεοτιδίων και μπορεί να διαφοροποιήσει τον αυθόρμητο ρυθμό μεταβολής των κυττάρων. Αύξηση της δραστηριότητας της αυτής συσχετίστηκε με αρκετές ασθένειες περιλαμβανομένου και του καρκίνου.

Αρκετά μεταλλικά ιόντα έχουν ερευνηθεί για τις επιδράσεις τους πάνω σε αυτό το ένζυμο. Ο Fe, ο Cu, και ο Zn επηρεάζουν την ανάπτυξη και είναι ρυθμιστικά στοιχεία στον μεταφορικό κύκλο του Fe. Πρόσφατες μελέτες των ιόντων αυτών πάνω στην ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση σε κανονικά και λευχαιμικά ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έδειξαν ότι ο Zn αναστέλλει το ένζυμο και στους δυο τύπους κυττάρων ενώ ο Cu και ο Fe έχουν διεγερτικές επιδράσεις. Επιπροσθέτως μεταλλικά σύμπλοκα με καρβοθειοαμίδια και θειοσεμικαρβαζόνες αναστέλλουν αποτελεσματικά το ένζυμο και έχουν σπουδαία αντικαρκινική ιδιότητα [5].

5.6 Χαρακτηριστικά των κυτταρικών σειρών

5.6.1 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς A-549

ATCC^{B®} CCL-185β,, Α

Χαρακτηρισμός: A549

Οργανισμός: Ανθρώπινη Φυλή

Πηγή: Όργανο: Πνεύμονας

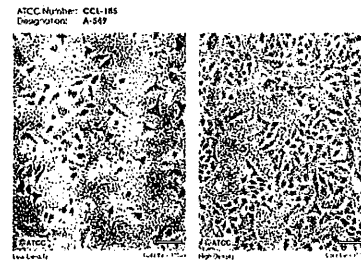
Αρρώστια: καρκίνωμα

Σχήμα: Παγωμένα

Ιδιότητες Ανάπτυξης: Προσκολλημένα

Μορφολογία: Επιθηλιακά

Μορφή:



Κυτταρικά Προϊόντα: κερατίνη

Απομόνωση: 1972

Εφαρμογή: Επιμόλυνση του ξενιστή

Αντίστροφη Μεταγραφή: Αρνητική

DNA Profile: Amelogenin: X, Y

CSF1PO: 10, 12

D13S317: 11

D16S539: 11, 12

D5S818: 11

D7S820: 8, 11

TH01: 8, 9.3

TPOX: 8, 11

vWA: 14

Κυτταρογενετική Ανάλυση: Πρόκειται για μια κυτταρική σειρά με ένα τυπικό χρωμόσωμα 12, το οποίο εμφανίζεται στο 24% των κυττάρων. Κύτταρα με αριθμούς χρωμοσώματος 64(22%), 65 και 67 εμφανίζονται σε σχετικά μεγάλες συχνότητες. Η σειρά με τον μεγαλύτερο βαθμό επανάληψης των χρωμοσωμάτων ήταν χαμηλή στο 0,4%. Υπήρχαν 6 γενετικοί σημειωτές παρόντες σε μοναδικά αντίγραφα σε όλα τα κύτταρα. Αυτοί περιλαμβάνουν $der(6)t(1;6) (q11;q27)$; $?del(6) (p23)$; $del(11) (q21)$, $del(2) (q11)$, M4 και M5. Τα περισσότερα κύτταρα έχουν 2 χρωμοσώματα το X και το Y. Ωστόσο 1 ή 2 Y χρωμοσώματα έχουν χαθεί στο 40 με 50% των κυττάρων που αναλύθηκαν. Τα χρωμοσώματα N2 και N6 έχουν μοναδικά αντίγραφα ανά κύτταρο. Ενώ τα N12 και N17 συνήθως έχουν 4 αντίγραφα.

Ισοένζυμα: G6PD, B

Ηλικία: 58 ετών

Γένος: Θηλυκό

Εθνικότητα: Καυκασιανή

Σχόλια: Αυτή η σειρά πρωτοεισήχθει το 1972 από τον D.J.Giard κ άλλους, μέσω της καλλιέργειας καρκινώματος πνευμονικού ιστού, το οποίο προερχόταν από έναν Καυκάσιο άνδρα 58 χρόνων. Περισσότερες μελέτες, έγιναν από τον M.Lieber κ.α, οι οποίες απεκάλυψαν ότι τα κύτταρα A549 μπορούσαν να συνθέσουν λεκιθίνη, με ένα μεγάλο ποσοστό ακόρεστων λιπαρών οξέων εκμεταλλευόμενη τον δρόμο της διφωσφοχολικής κυτιδίνης. Τα κύτταρα βρέθηκαν θετικά στην ύπαρξη κερατίνης, μέσω ανίχνευσης με ανοσοϋπεροξειδάση.

Πολλαπλασιασμός: ATTC complete growth medium: F-12K Ham's medium συμπληρωμένο με 1% glutamine, 1% antibiotic-antimycotic, 2% NaHCO₃, fetal calf serum 10% [2].

Θερμοκρασία: 37.0°C

Ατμόσφαιρα: αέρας 95%, διοξείδιο του άνθρακα 5% [6].

5.6.2 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς T24

ATCC^{B®} HTB-4β[]A

Χαρακτηρισμός: T24

Οργανισμός: Ανθρώπινη Φυλή

Πηγή: Όργανο: Ουροδόχος Κύστη

Αρρώστια: μεταβατικό κυτταρικό καρκίνωμα

Σχήμα: Παγωμένα

Ιδιότητες Ανάπτυξης: Προσκολλημένα

Μορφολογία: Επιθηλιακά

Κυτταρικά Προϊόντα: ειδικό καρκινικό αντιγόνο

Καρκινογενής: Όχι σε άτριχο ποντίκι, ναι σε hamster

Εφαρμογή: Επιμόλυνση του ξενιστή

Έκφραση αντιγόνου: HLA A1, A3, B18, Bw35, Cw4, DRw2, Dw4

DNA Profile: Amelogenin: X,

CSF1PO: 10, 12

D13S317:12

D16S539:9

D5S818:10, 12

D7S820:10, 11

THO1:6

TPOX: 8, 11

vWA: 17

Κυτταρογενετική Ανάλυση:υποδιπλοειδή μέχρι υποπενταπλοειδή, σειρά 86, 2 μέχρι 4 τελοκεντρικά, 3-4 ελάχιστα, υποτετραπλοειδή με υπερτατραπλοειδή με ανωμαλίες οι οποίες περιλαμβάνουν δικεντρικά, σπασίματα, κονιοποίηση ,ελάχιστα και τελοκεντρικούς σημειωτές.

Ισοένζυμα: AK-1, 1;G6PD, B; GLO-I,1;Me-2,1-2; PGM1,1;PGM3,1

Ηλικία: 81 ετών

Γένος: Θηλυκό

Εθνικότητα: Καυκασιανή

Σχόλια: Λευκοκύτταρα και οροί από ασθενείς με μεταφορικό κυτταρικό καρκίνωμα ήταν κυτταροτοξικοί στα T24 και σε σχετικές σειρές.

Τα κύτταρα αυτά έχουν χρόνο αναπαραγωγής 19 ώρες .

Περιέχουν το ras-ογκογονίδιο

Πολλαπλασιασμός: ATTC complete growth medium: DMEM (Dulbeco's modified Eagle's medium) συμπληρωμένο με 1% αντιβιοτικό και 1% non-essential και εμβρυϊκό μοσχαρίσιο ορό, 10% [7].

5.6.3 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς MCF7

ATCC^{B®} HTB-22β,, Α

Χαρακτηρισμός: MCF7

Οργανισμός: Ανθρώπινη Φυλή

Πηγή: Όργανο: Μαστικός Αδένας, Στήθος

Αρρώστια: Αδενοκαρκίνωμα

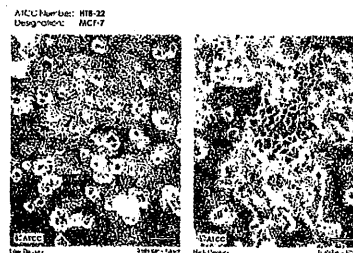
Σχήμα: Παγωμένα

Ιδιότητες Ανάπτυξης: Προσκολλημένα

Μορφολογία: Επιθηλιακά

Κυτταρικά Προϊόντα: insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) BP-2; BP-4; BP-5

Μορφή:



Εφαρμογή: Επιμόλυνση του ξενιστή

Υποδοχέας: υποδοχέας οιστρογόνου, εξεφρασμένος

Έκφραση αντιγόνου: Ομάδα αίματος O Rh⁺

DNA Profile: Amelogenin: X

CSF1PO:10

D13S317:11

D16S539:11, 12

D5S818:11, 12

D7S820:8, 9

THO1:6

TPOX: 9, 12

vWA: 14,15

Κυτταρογενετική Ανάλυση: Αριθμός Έκφρασης =82, Ποικιλία 66 με 87. Οι αριθμοί χρωμοσώματος της βλαστικής κυτταρικής σειράς ποικίλουν από υπερτριπλοειδή σε υποτετραπλοειδή, με το 2S συστατικό να εμφανίζεται σε αναλογία 1%. Υπήρχαν 29 με 34 χρωμοσώματα δείκτες για κάθε S μετάφαση. 24 με 28 δείκτες εμφανίστηκαν σε λιγότερα από 30% κύτταρα, και γενικά ένας μεγάλος M1 και 3 μεγάλοι (ο M2, ο M3 και ο M4) δείκτες αναγνωρίζονται στο 80% της μετάφασης. Δεν ανιχνεύθηκε DM. Το χρωμόσωμα 20 ήταν ασωμικό ενώ το X δισωμικό.

Ισοένζυμα: AK-1,1; ES-D, 1-2; G6PD, B; GLO-I, 1-2; PGM1, 1; PGM3, 1

Ηλικία: 69 ετών

Γένος: Θηλυκό

Εθνικότητα: Καυκασιανή

Σχόλια: Η MCF7 κυτταρική σειρά περιλαμβάνει αρκετά χαρακτηριστικά των διαφοροποιημένων μαστικών επιθηλιακών κυττάρων περιλαμβάνοντας την ικανότητα να επεξεργάζεται οιστραδιόλη δια μέσου κυττοπλασματικών υποδοχέων οιστρογόνου καθώς και την ικανότητα να σχηματίζει δομές. Τα κύτταρα εκφράζουν το WNT7B ογκογονίδιο. Περιέχουν το T_x-4 ογκογονίδιο. Η ανάπτυξη των MCF-7 κυττάρων αναστέλλεται από τον παράγοντα νέκρωσης Άλφα. Η έκκριση του IGFBP'S μπορεί να ρυθμιστεί με θεραπεία με αντιοιστρογόνα.

Πολλαπλασιασμός: ATTC complete growth medium: DMEM (Dulbeco's modified Eagle's medium) συμπληρωμένο με 1% αντιβιοτικό και εμβρυϊκό μοσχάρι ορό , 10% [6].

Θερμοκρασία: 37.0°C

Ατμόσφαιρα: αέρας 95%, διοξείδιο του άνθρακα 5% [8].

5.6.4 Χαρακτηριστικά της κυτταρικής σειράς L-929

ATCC^{B®} CCL-1β,, 'A

Χαρακτηρισμός: L-929

Οργανισμός: Ποντίκια

Πηγή: Όργανο: Υποδόριος Συνδετικός ιστός

Σχήμα: Παγωμένα

Ιδιότητες Ανάπτυξης: Προσκολλημένα

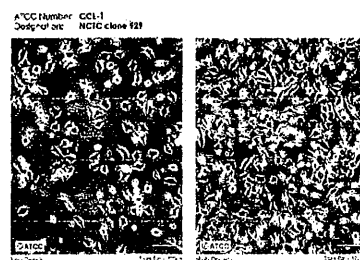
Μορφολογία: Ινοβλάστες

Μορφή:

Απομόνωση: Απομονώθηκαν τον Μάρτιο του 1948.(Ο NCTC κλώνος 929 του στελέχους L , συνδετικός ιστός από ποντίκι ,παρήχθη τον Μάρτιο του 1948). Το στέλεχος L ήταν μια από τις

πρώτες κυτταρικές σειρές που καθιερώθηκε σε συνεχής καλλιέργειες και ο κλώνος 929 ήταν το πρώτο αναπτυγμένο κλωνοποιημένο στέλεχος.

Εφαρμογή: Επιμόλυνση του ξενιστή, Έλεγχος, Έλεγχος Τοξικότητας.



Ευπάθεια στους ιούς: Φλυκταινώδη στοματίτιδα, Εγκεφαλομυοκαρδίτιδα

Αντίσταση στους ιούς: Ιός πολιομυελίτιδας 1,2

Καρκινογενής: Ναι στα ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια

Αντίστροφη αντιγραφή: Θετική

Έκφραση αντιγόνου: H-2k

Κυτταρογενετική Ανάλυση: Αριθμός έκφρασης χρωμοσώματος =66, Ποικιλία 65 με 68, Υπήρξαν 20-30 δείκτες χρωμοσωμάτων παρόντες σε κάθε μετάφαση. Ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των δεικτών ήταν κοινό στα περισσότερα αναλυμένα κύτταρα. Ένα επίμηκες μετακεντρικό χρωμόσωμα με δευτερογενή περίσφιξη παρατηρήθηκε σε 77/100 κύτταρα.

Στέλεχος: C3H/An

Γένος: Αρσενικό

Ηλικία: 100 ημερών

Σχόλια: Ο NCTC κλώνος 929(συνδετικός ιστός ποντικού) , κλώνος του στελέχους L που απομονώθηκε τον Μάρτιο του 1948. Το στέλεχος αυτό ήταν ένα από τα πρώτα στελέχη που καθιερώθηκε σε συνεχείς καλλιέργειες και ο κλώνος αυτός ήταν το πρώτο ανεπτυγμένο κλωνοποιημένο στέλεχος. Το μητρικό L στέλεχος απομονώθηκε από ένα υποδόριο λιπώδη ιστό από ένα 100 ημερών ηλικιωμένο αρσενικό CH/An ποντίκι. Ο κλώνος 929 καθιερώθηκε από την 95 γενιά του μητρικού στελέχους. Δοκιμάστηκε και βρέθηκε αρνητικό έναντι ενός ιού των ποντικών που καλείται ectromelia virus.

Πολλαπλασιασμός: ATTC complete growth medium: Hepes-buffered RPMI 1640 medium συμπληρωμένο με 10% εμβρυϊκό μοσχαρίσιο ορό, πενικιλίνη (50 U/ml) και στρεπτομυκίνη (50 mg/ml) [8].

Θερμοκρασία: 37.0°C

Ατμόσφαιρα: αέρας 95%, διοξείδιο του άνθρακα 5% [9].

Βιβλιογραφία 5^{ου} κεφαλαίου

- [1] G.Majno, I.Joris, *Cells, Tissues & Disease Principles of general Pathology*, (1996), 715-716-717.
- [2] D.R.Goldmann, MD FACP, *Medical in 21st century*, American College of Physicians, (1999) 275.
- [3] G.Majno, I.Joris, *Cells, Tissues & Disease Principles of general Pathology*, (1996), 921-923.
- [4] D.R.Goldmann, MD FACP, *Medical in 21st century*, American College of Physicians, (1999) 276-277.
- [5] J.Wiecek, *PhD Thesis*, University of Ioannina, (2005) 45, 48-52.
- [6] <http://www.lgcpromochematcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?atccNum=ccL-185>, (2007).
- [7] <http://www.lgcpromochematcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?atccNum=HTB-4>, (2007).
- [8] <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?atccNum=HTB-22>, (2007).
- [9] <http://www.lgcpromochematcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?atccNum=CCL-1>, (2007).

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

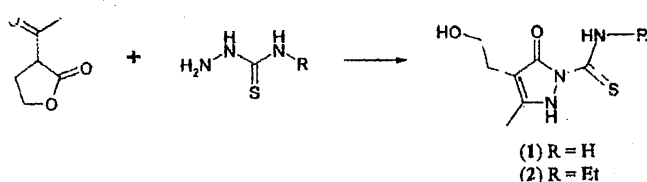
6. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ (LIGANDS)

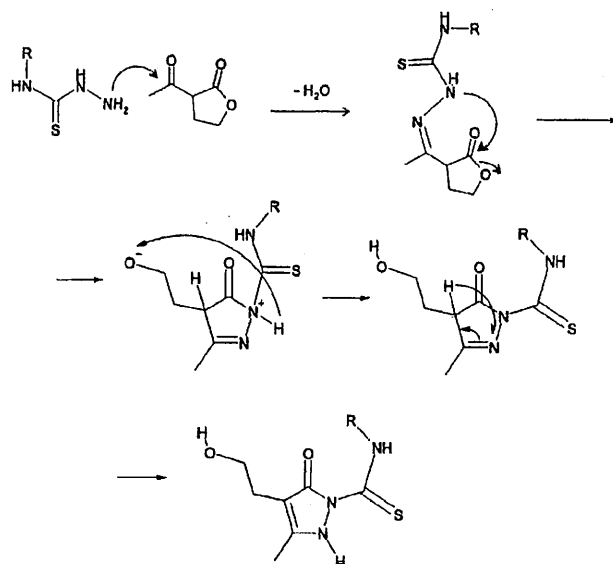
Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, είναι οι: 4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide, και το αίθυλο υποκατεστημένο παράγωγό της στο N(13) τελικό της άκρο, δηλαδή το N-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide. Αμέσως μετά βλέπουμε τις γενικές μεθόδους παρασκευής των πυραζολονών και τις ακριβείς πορείες σύνθεσης των πυραζολονών της διατριβής αυτής .

6.1 Μέθοδος παρασκευής των Πυραζολονών.

Οι μέθοδοι σύνθεσης των Πυραζολονών ποικίλουν, αλλά συνήθως, η προετοιμασία περιλαμβάνει, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, την συμπύκνωση μίας β-κέτο-αλδεύδης ή ενός β-κέτο-εστέρα με μία υδραζίνη [1].

Στην παρούσα διατριβή, η μέθοδος σύνθεσης η οποία και ακολουθήθηκε ήταν η συμπύκνωση της λακτόνης με ένα θειοσεμικαρβαζίδιο η οποία στην συνέχεια ακολουθήθηκε από μια πυρηνόφιλη προσβολή του N(2) στο καρβονυλικό οξυγόνο. Η λακτόνη η οποία χρησιμοποιήθηκε όμως στην περίπτωσή μας είχε δύο ομάδες, οι οποίες μπορούσαν να υποστούν πυρηνόφιλη προσβολή από το N(2) του θειοσεμικαρβαζιδίου, έτσι λοιπόν ήταν πιθανόν να αποκτηθούν δυο προϊόντα. Ωστόσο τα προϊόντα τα οποία λήφθηκαν φαίνεται να είναι παράγωγα του θειοκαρβοπυραζολικού οξέος, τα οποία προήλθαν με μια πολλών σταδίων αντίδραση με άνοιγμα και κλείσιμο του δακτυλίου του αντίστοιχου ενδιάμεσου. Παρακάτω παρατίθενται η αντίδραση και ο μηχανισμός αυτής [2].



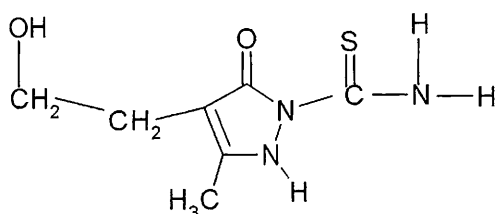


Σχήμα:6.1 Αντίδραση και μηχανισμός αυτής [2].

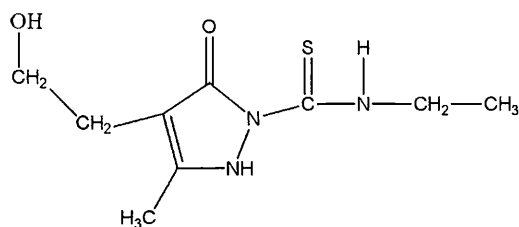
6.1.1 Συνθετικές Πορείες

Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι οι ακόλουθοι:

- ✧ H 4-(2hydroxyetyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (H₂pyr1).
- ✧ H N-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (H₂pyr2).



Σχήμα:6.2 H 4-(2hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.



Σχήμα:6.3 H N-ethyl-4-(2hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.

Σύνθεση: 4-(2hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.

Διαλύουμε 2,730gr (30mmol) thiosemicarbazide σε 10ml καθαρής αιθανόλης και ακολουθεί αντίδραση σε συνθήκες επαναροής. Έπειτα προστίθενται στάγδην διάλυμα (2,15 ml,30 mmol) 2acetylbutyrlactone υπό συνεχή ανάδευση και ακολουθεί αντίδραση σε συνθήκες επαναροής για τουλάχιστον άλλες 2 ώρες. Κατά την διάρκεια της αντίδρασης λαμβάνεται λευκό προϊόν. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το λαμβανόμενο προϊόν διηθείται και εκπλένεται με προσθήκη μικρής ποσότητας ψυχρής αιθανόλης. Τέλος ξηραίνεται υπό κενό στους 50°C για 2 τουλάχιστον ώρες.

Χρώμα: Υπόλευκο

Σ.τ=154-156 °C

α % =69,77

m=3,6902gr

Σύνθεση: N-ethyl-4-(2hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.

Ένα διάλυμα από 4-ethylthiosemicarbazide (0,5959 gr,10mmol) σε αιθανόλη (20ml), ένα διάλυμα 2M HCl (20ml), 0,5ml HCl (πυκνό) και ένα διάλυμα 2-acetylbutyrlactone (0,538ml, 10mmol) σε 100ml αιθανόλης, προστίθενται εναλλακτικά και στάγδην σε 75ml αιθανόλης με ισχυρή ανάδευση. Το διάλυμα αναδεύεται υπό συνθήκες επαναροής για 3 τουλάχιστον ώρες (οπότε και δεν παρατηρείται ο σχηματισμός ιζήματος). Ακολουθεί εξάτμιση του μεγαλύτερου μέρους του διαλύτη σε περιστροφικό εξατμιστήρα, μέχρις τελικού όγκου 10 ml. Έπειτα από την προσθήκη μερικών σταγόνων απεσταγμένου νερού και την τοποθέτηση της σφαιρικής φιάλης σε υγρό άζωτο λαμβάνεται λευκό προϊόν. Το

προϊόν αυτό απομονώνεται με διήθηση, εκπλένεται με προσθήκη μικρής ποσότητας ψυχρής αιθανόλης και ξηραίνεται για 2 τουλάχιστον ώρες στους 30°C υπό κενό.

Χρώμα: Λευκό

Σ.τ=105-107 °C

α%=57,74

m=0,7137gr

6.1.2 Φυσικές Ιδιότητες

Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις είχαν ικανοποιητικές αποδόσεις, ενώ σε κάθε μία από τις παραπάνω Πυραζολόνες μετρήθηκε το σημείο τήξης. Όλα αυτά φαίνονται στους επόμενους πίνακες, όπου υπάρχουν και οι κωδικές ονομασίες των υποκαταστατών, H₂pyr1 και H₂pyr2 τις οποίες θα χρησιμοποιούμε από εδώ και στο εξής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1
ΟΙ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ

Υποκαταστάτης	M.B	Συν. Τύπος	Απόδοση%	Χρώμα	Σ.Τήξης °C
H ₂ pyr1	201,24	C ₇ H ₁₁ N ₃ SO ₂	69,77	υπόλευκο	154-156
H ₂ pyr2	229.30	C ₉ H ₁₃ N ₃ SO ₂	57,74	λευκό	105-107

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2
ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ

Διαλύτες	H ₂ pyr1	H ₂ pyr2
CHCl ₃	-	+
CH ₃ NO ₂	-	+
DMSO	+	+
DMF	+	+
THF	+	+
C ₆ H ₆	+/-	-
Toluene	-	-
Acetone	+/-	+
EtOH	+/-	+
MeOH	+	+
CH ₃ CN	+/-	+
Cyclohexane	-	-
Et ₂ O	-	+/-
Hexane	-	-

6.2 Σύμπλοκες ενώσεις

6.2.1 Σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού.

Μετά την σύνθεση και τον καθαρισμό με ανακρυστάλλωση των Πυραζολονών H₂pyr1 και H₂pyr2 αντίστοιχα, που χρησιμοποιήθηκαν ως υποκαταστάτες, συντέθηκαν και τα συμπλοκά τους με Cu(II) και Zn(II). Οι πορείες που ακολουθήσαμε στην σύνθεση των συμπλόκων αυτών είναι παρόμοιες μεταξύ τους με μεταβλητά σημεία το pH των αντιδράσεων, οι διαλύτες και η γραμμομοριακή αναλογία του μετάλλου προς τους υποκαταστάτες καθώς και η θερμοκρασία και ο χρόνος της κάθε αντίδρασης διότι οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου.

6.2.2 Σύνθεση

Σύνθεση του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$.

0.0998gr (1.0 mmol) οξικού χαλκού $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{H}_2\text{O}$ διαλύονται σε 5 ml μεθανόλης, ενώ 0.2213gr (2.2 mmol) του υποκαταστάτη $\text{H}_2\text{pyr1}$ διαλύονται σε άλλα 5 ml μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη του υποκαταστάτη στο άλας, και η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες, υπό συνεχή ανάδευση οπότε και λαμβάνεται προϊόν χακί χρώματος. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με ελάχιστη ποσότητα ψυχρής μεθανόλης. Τέλος, ξηραίνεται στους 40-50 °C υπό κενό για μια ώρα και ζυγίζεται.

Χρώμα: Χακί

Σ.τήξης: 182-184 °C

α %=65,24

m=0,2095gr

Σύνθεση του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2\text{H}_2\text{O}$.

0.0998gr (1.0 mmol) οξικού χαλκού $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{H}_2\text{O}$ διαλύονται σε 5 ml μεθανόλης, ενώ 0.2533 gr (2.1 mmol) του υποκαταστάτη $\text{H}_2\text{pyr2}$ διαλύονται σε άλλα 5ml μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη του υποκαταστάτη στο άλας και η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και υπό συνεχή ανάδευση για 4 ώρες, οπότε και λαμβάνεται προϊόν χακί χρώματος. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με ελάχιστη ποσότητα ψυχρής μεθανόλης. Τέλος, ξηραίνεται στους 30-40 °C για 2 τουλάχιστον ώρες υπό κενό και ζυγίζεται.

Χρώμα: Χακί

Σ.τήξης: 93-95 °C

α %=46,64

m=0,1647gr

6.2.3 Φυσικές Ιδιότητες των Συμπλόκων

Για όλες τις παραπάνω αντιδράσεις υπολογίστηκαν οι αποδόσεις, ενώ για κάθε σύμπλοκη ένωση μετρήθηκε το σημείο τήξεως και έγινε στοιχειακή ανάλυση. Όλα αυτά φαίνονται στους ακόλουθους πίνακες:

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.3
ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΧΑΛΚΟΥ

Σύμπλοκο	Συντ. Τύπος	M.B	Συνθήκες	Απόδοση%	Χρώμα	Σ. Τήξης °C
$\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$	$\text{Cu}_2\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_6$	463,976	(1/2)	65,24	Χακί	182-184
$\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Cu}_2\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_6$	556,092	(1/2)	46,64	Χακί	93-95

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.4
ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Σύμπλοκο	Είδος Τιμών	C%	H%	N%
$\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$	Πειραματική	35,84	5,79	17,89
	Θεωρητική	36,24	4,34	18,11
$\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Πειραματική	38,90	4,39	15,05
	Θεωρητική	38,88	5,79	15,11

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.5
ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΕΣ

	Cu(Hpyr1)_2	$\text{Cu(Hpyr2)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
CHCl_3	+/-	+
CH_3NO_2	+/-	+
DMSO	+	+
DMF	+	+
THF	+/-	+
C_6H_6	+/-	+/-
Toluene	+/-	+/-
Acetone	+/-	+
EtOH	+/-	+
MeOH	+/-	+
CH_3CN	+/-	+/-
Cyclohexane	-	+/-
Et_2O	+/-	+/-
Hexane	+/-	+/-

6.3 Σύμπλοκες ενώσεις του ψευδαργύρου.

6.3.1 Σύνθεση

Σύνθεση του συμπλόκου Zn(Hpyr1)_2

0.1097gr (1.0mmol) οξικού ψευδαργύρου $\text{Zn(CH}_3\text{COO)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ διαλύονται σε 4ml μεθανόλης, ενώ 0.2214gr (2.2mmol) του υποκαταστάτη $\text{H}_2\text{pyr1}$ διαλύονται σε άλλα 4ml μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη του μετάλλου στον υποκαταστάτη και ρύθμιση του $\text{pH} \approx 7$ με την βοήθεια μεθανολικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου. Στην συνέχεια η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και υπό συνεχή ανάδευση για τουλάχιστον 3 ώρες, οπότε και λαμβάνεται προϊόν λευκού χρώματος. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλύνεται με ελάχιστη ποσότητα ψυχρής μεθανόλης. Τέλος, ξηραίνεται στους 30-40 °C για 2 τουλάχιστον ώρες υπό κενό και ζυγίζεται.

Χρώμα: Λευκό

Σ.τήξης: 189-191 °C

α%=67,65

m=0,2240gr

Σύνθεση του συμπλόκου Zn(Hpyr2)2

0.0438gr (1.0mmol) οξικού ψευδαργύρου Zn(CH₃COO)₂·2H₂O διαλύονται σε 3ml μεθανόλης, ενώ 0.1008gr (2.2mmol) του υποκαταστάτη H₂pyr2 διαλύονται σε άλλα 3ml μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη του μετάλλου στον υποκαταστάτη και ρύθμιση του pH≈7 με την βοήθεια μεθανολικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου. Η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και υπό συνεχή ανάδευση για τουλάχιστον 3 ώρες, οπότε και λαμβάνεται προϊόν λευκού χρώματος. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με ελάχιστη ποσότητα ψυχρής μεθανόλης. Τέλος, ξηραίνεται στους 30-40 °C για 2 τουλάχιστον ώρες υπό κενό και ζυγίζεται.

Χρώμα:Λευκό

Σ.τήξης: 80-82 °C

α%=39,76

m=0,0575gr

6.3.2 Φυσικές Ιδιότητες των Συμπλόκων

Για όλες τις παραπάνω αντιδράσεις υπολογίστηκαν οι αποδόσεις, ενώ για κάθε σύμπλοκη ένωση μετρήθηκε το σημείο τήξεως και έγινε ανάλυση βαρέως μετάλλου. Όλα αυτά φαίνονται στους ακόλουθους πίνακες:

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.6

ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Σύμπλοκο	Συντ.Τύπος	M.B	Συνθήκες	Απόδοση%	Χρώμα	Σ.Τήξης °C
Zn(Hpyr1) ₂	ZnC ₁₄ H ₂₀ N ₆ S ₂ O ₄	465,810	(1:2)	64,80	Λευκό	191-193
Zn(Hpyr2) ₂	ZnC ₁₈ H ₂₈ N ₆ S ₂ O ₄	521,910	(1:2)	39,76	Λευκό	80-82

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.7
ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Συμπλοκο	Είδος Τιμών	Zn%
Zn(Hpyr1) ₂	Πειραματική	13,1
	Θεωρητική	14,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.8
ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΕΣ

	Zn(Hpyr1) ₂	Zn(Hpyr2) ₂
CHCl ₃	+/-	+
Nitromethane	+/-	+
DMSO	+	+
DMF	+/-	+
THF	+/-	+
C ₆ H ₆	-	+/-
Toluene	-	+/-
Acetone	-	+
EtOH	-	+
MeOH	-	+
CH ₃ CN	-	+
Cyclohexane	-	-
Et ₂ O	-	-
Hexane	-	-

6.4 Σύνθεση οργανοκασσιτερικών ενώσεων

6.4.1 Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνθεση των συμπλόκων ενώσεων του κασσιτέρου με τον υποκαταστάτη, H₂pyr1 ήταν τα ακόλουθα:

✧ Δι-φαινυλ-κασσιτερικό οξείδιο, *Diphenyl tin oxide*, Ph_2SnO , $(C_{12}H_{10}SnO)$.

$Ph=C_6H_5$

Το διοργανοκασσιτερικό οξείδιο *Diphenyl tin oxide* παρασκευάστηκε στο εργαστήριο μας.

6.4.2 Σύνθεση του διφαινυλ-κασσιτερικού οξειδίου Ph_2SnO

2,54 gr diphenyl tin dichloride (Ph_2SnCl_2), διαλύονται σε 10 ml αιθανόλης. Ακολουθεί ρύθμιση του pH του προκύπτοντος διαλύματος, με προσθήκη διαλύματος KOH 1M, σε pH=8. Στην συνέχεια το διάλυμα διηθείται και εκπλένεται αρχικά με νερό και τέλος με διαιθυλαιθέρα. Το προκύπτον ίζημα ξηραίνεται σε ξηραντήρα κενού.

6.4.3 Σύνθεση της συμπλόκου ένωσης $[PhSnO(L)]_2$

1,1mmol (0,3177) Ph_2SnO διαλύονται σε 40 ml βενζολίου υπό συνεχή ανάδευση. Στο παραπάνω αιώρημα προστίθενται σιγά-σιγά 1.0 mmol (0,2012gr) H_2pyr1 . Ακολουθεί αντίδραση για 24 ώρες σε συνθήκες επαναροής με χρήση παγίδας Dean Stark, με σκοπό την αζεοτροπική απομάκρυνση του παραγόμενου νερού. Το προκύπτον διάλυμα υπόλευκου χρώματος ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($25^{\circ}C$) και στην συνέχεια όλη η ποσότητα του διαλύτη απομακρύνεται σε περιστροφικό εξατμιστήρα. Το ίζημα απομονώνεται και τέλος εκπλένεται με διαιθυλαιθέρα.

Χρώμα: Υπόλευκο

Σ.αποσύνθεσης: $262^{\circ}C$

$\alpha\%$ =74,31

m=0,3857gr

ΠΙΝΑΚΕΣ 6.9

ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ ΤΟΥ ΚΑΣΣΙΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΕΣ

Σύμπλοκο	Συντ.Τύπος	M.B	Συνθήκες	Απόδοση%	Χρώμα	Σ.Αποσύνθεσης $^{\circ}C$
$[PhSnO(L)]_2$	$Sn_2C_{24}H_{28}N_4O_6$	705,831	(1:1)	74,31	υπόλευκο	262

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.10
ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Σύμπλοκο	Είδος Τιμών	Sn%
[PhSnO(L)] ₂	Πειραματική	33,4
	Θεωρητική	33,6

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.11
ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Σύμπλοκο	Είδος Τιμών	C%	H%	N%
[PhSnO(L)] ₂	Πειραματική	41,98	3,84	8,47
	Θεωρητική	40,84	3,99	7,94

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.12
ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΕΣ

	[PhSnO(L)] ₂
CHCl ₃	-
Nitromethane	-
DMSO	+
DMF	+
THF	+
C ₆ H ₆	+/-
Toluene	+/-
Acetone	+
EtOH	+
MeOH	+/-
CH ₃ CN	-
Cyclohexane	-
Et ₂ O	+/-
Hexane	+/-

Βιβλιογραφία 6^{ου} κεφαλαίου

- [1] J.S.Casas, M.S.Garcia-Tasende, A.S.J.Sordo, A.Touceda, *Coordination Chemistry Reviews*, 251 (2007) 1561-1589.
- [2] M.L.Glowka, M.Blaszczyk, Ch.Pretzas, D.Kovala-Demertzi, *Polish Journal of Chemistry*, 78 (2004) 2013-2022.
- [3] J.S.Casas, M.V.Castano, M.S.Garcia-Tasende, E.Rodriguez-Castellon, A.Sanchez, L.M.Sanjuan, J.Sordo, *Dalton Transactions*, (2004) 2019-2026.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΚΥΤΤΑΡΑ

7. ΓΕΝΙΚΑ

Η ανακάλυψη φαρμάκων μετασχηματίστηκε, μετά τις νέες εξελίξεις στην μοριακή βιολογία και τις επιστήμες της πληροφόρησης. Μόλις το 1985, δημιουργήθηκε το πρώτο επιστημονικό πρόγραμμα στο οποίο τόσο οι χημικές όσο και οι μη χημικές ενώσεις δοκιμαζόταν σε *in vitro* καλλιέργειες για την ικανότητά τους να αναστέλλουν την ανάπτυξη του καρκίνου σε διάφορες κυτταρικές σειρές όπως είναι το μελάνωμα, η λευχαιμία, ο καρκίνος του στήθους, ο καρκίνος του προστάτη αλλά και άλλες μορφές όπως του πνεύμονα, του λεπτού εντέρου, των ωοθηκών, του νεφρού και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι ενώσεις που δοκιμάστηκαν προερχόταν κυρίως από την συνθετική Χημεία αλλά και τα φυσικά προϊόντα. Αυτή η στρατηγική ανακάλυψης φαρμάκων βασίστηκε στην υπόθεση ότι η εξειδικευμένη *in vitro* δραστηριότητα έναντι μιας σειράς καρκινικών σειρών για ένα συγκεκριμένο οργανίδιο θα προμήνυε και δραστηριότητα έναντι αντιστοίχων καρκίνων στο ανθρώπινο σώμα.

Ωστόσο παραδείγματα δραστηριότητας που παρατηρήθηκαν με τον τρόπο αυτόν, αποδείχθηκαν προφητικά με ένα ακόμη πιο δυναμικό τρόπο σε μοριακό επίπεδο. Έτσι λοιπόν διασφάλισαν εντυπωσιακές πληροφορίες όσον αφορά τους μηχανισμούς δράσης των ενώσεων αυτών. Ωστόσο οι κυτταρικές σειρές δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικές των στερεών καρκινικών όγκων στο ανθρώπινο σώμα, αλλά τα παραδείγματα της φαρμακολογικής τους απόκρισης είναι αρκετά πλούσια σε πληροφορίες [1].

7.1 Πρωτόκολλα των κυτταρικών σειρών

7.1.1 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς A-549

Πρωτόκολλο:

1. Απομάκρυνση του θρεπτικού υλικού από την κυτταροκαλλιέργεια.
2. Έκπλυση της κυτταρικής καλλιέργειας με 4ml PBS [Phosphate Buffered Saline pH=7,4 (+CaCl₂, MgCl₂)]
3. Προσθήκη 1,5 ml trypsin-EDTA στην φλάσκα και τοποθέτηση αυτής στο θάλαμο επώασης, στους 37.0°C για 5 λεπτά για την διευκόλυνση της αποκόλλησης των κυττάρων. Ακολουθεί παρατήρηση των κυττάρων στο μικροσκόπιο για την διαπίστωση της αποκόλλησης τους.

4. Απομάκρυνση των κυττάρων με 5ml θρεπτικού υλικού, από την φλάσκα και φυγοκέντρωση τους για 5 λεπτά στους 1500 κύκλους/λεπτό.
5. Απόχυση του υπερκείμενου και επαναιώρηση των κυττάρων σε 2ml θρεπτικού υλικού.
6. και τέλος προσθήκη κατάλληλης ποσότητας κυτταρικού αιωρήματος σε 8 ml θρεπτικού υλικού για νέα καλλιέργεια.
7. Επώαση της καλλιέργειας στους 37.0°C.

Ανανέωση θρεπτικού υλικού: 2 με 3 φορές την εβδομάδα.

Συντήρηση: θερμοκρασία αποθήκευσης : υγρό άζωτο [2].

7.1.2 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς T24

Πρωτόκολλο:

1. Απομάκρυνση του θρεπτικού υλικού από την κυτταροκαλλιέργεια.
2. Έκπλυση της κυτταρικής καλλιέργειας με 4ml PBS [Phosphate Buffered Saline ph=7,4 (+CaCl₂, MgCl₂)]
3. Προσθήκη 1,2 ml trypsin-EDTA στην φλάσκα και τοποθέτηση αυτής στο θάλαμο επώασης, στους 37.0°C για 5 λεπτά για την διευκόλυνση της αποκόλλησης των κυττάρων. Ακολουθεί παρατήρηση των κυττάρων στο μικροσκόπιο για την διαπίστωση της αποκόλλησης τους.
4. Απομάκρυνση των κυττάρων με 5ml θρεπτικού υλικού, από την φλάσκα και φυγοκέντρωση τους για 5 λεπτά στους 1500 κύκλους/λεπτό .
5. Απόχυση του υπερκείμενου και επαναιώρηση των κυττάρων σε 2ml θρεπτικού υλικού.
6. και τέλος προσθήκη κατάλληλης ποσότητας κυτταρικού αιωρήματος σε 8 ml θρεπτικού υλικού για νέα καλλιέργεια.
7. Επώαση της καλλιέργειας στους 37.0°C.

Ανανέωση θρεπτικού υλικού: 2 με 3 φορές την εβδομάδα [3].

7.1.3 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς MCF7

Πρωτόκολλο:

1. Απομάκρυνση του θρεπτικού υλικού από την κυτταροκαλλιέργεια.
2. Έκπλυση της κυτταρικής καλλιέργειας με 4ml PBS [Phosphate Buffered Saline pH=7,4 (+CaCl₂, MgCl₂), ούτως ώστε να απομακρυνθούν όλα τα ίχνη serum, τα οποία αποτελούν αναστολέα της δράσης της θρυψίνης.
3. Προσθήκη 1,0 ml trypsin-EDTA στην φλάσκα και τοποθέτηση αυτής στο θάλαμο επώασης, στους 37.0°C για 5 λεπτά για την διευκόλυνση της αποκόλλησης των κυττάρων. Ακολουθεί παρατήρηση των κυττάρων στο μικροσκόπιο για την διαπίστωση της αποκόλλησης τους.
4. Απομάκρυνση των κυττάρων με 5ml θρεπτικού υλικού, από την φλάσκα και φυγοκέντρωση τους για 5 λεπτά στους 1500 κύκλους/λεπτό.
5. Απόχυση του υπερκείμενου και επαναιώρηση των κυττάρων σε 2ml θρεπτικού υλικού.
6. και τέλος προσθήκη κατάλληλης ποσότητας κυτταρικού αιωρήματος σε 8 ml θρεπτικού υλικού για νέα καλλιέργεια.
7. Επώαση της καλλιέργειας στους 37.0°C.

Ανανέωση θρεπτικού υλικού: 2 με 3 φορές την εβδομάδα.

Χρόνος διπλασιασμού: 29 ώρες [4].

7.1.4 Πρωτόκολλο της κυτταρικής σειράς L-929

Πρωτόκολλο:

1. Απομάκρυνση του θρεπτικού υλικού από την κυτταροκαλλιέργεια.
2. Έκπλυση της κυτταρικής καλλιέργειας με 4ml PBS [Phosphate Buffered Saline pH=7,4 (+CaCl₂, MgCl₂), ούτως ώστε να απομακρυνθούν όλα τα ίχνη του serum τα οποία λειτουργούν ως αναστολείς της δράσης της θρυψίνης.
3. Προσθήκη 1,0 ml trypsin-EDTA στην φλάσκα και τοποθέτηση αυτής στο θάλαμο επώασης, στους 37.0°C για 5 λεπτά για την διευκόλυνση της αποκόλλησης των κυττάρων. Ακολουθεί παρατήρηση των κυττάρων στο μικροσκόπιο για την διαπίστωση της αποκόλλησης τους.
4. Απομάκρυνση των κυττάρων με 5ml θρεπτικού υλικού, από την φλάσκα και φυγοκέντρωση τους για 5 λεπτά στους 1500 κύκλους/λεπτό.

5. Απόχυση του υπερκείμενου και επαναιώρηση των κυττάρων σε 2ml θρεπτικού υλικού.
6. και τέλος προσθήκη κατάλληλης ποσότητας κυτταρικού αιωρήματος σε 8 ml θρεπτικού υλικού για νέα καλλιέργεια.
7. Επώαση της καλλιέργειας στους 37.0°C.

Ανανέωση θρεπτικού υλικού: 2 με 3 φορές την εβδομάδα [5].

7.1.5 SRB & MTT

Μέτρηση της κυτταροτοξικότητας: Οι κυτταρικές σειρές A-549, MCF-7, και L-929 διαφέρουν από την κυτταρική σειρά T24 ως προς την επεξεργασία που ακολουθείται για την μέτρηση της κυτταροτοξικότητας τους. Έτσι λοιπόν στις 3 πρώτες κυτταρικές σειρές ακολουθείται η μέθοδος της σουλφοροδαμίνης B, SRB, ενώ στην κυτταρική σειρά T24 ακολουθείται η μέθοδος MTT.

Η μέθοδος της σουλφοροδαμίνης SRB περιλαμβάνει την μονιμοποίηση των κυττάρων με την προσθήκη 50 µl 80% τριχλωροξικού οξέος (TCA), και την επώασή τους για 1 ώρα στους 4 °C. Κατόπιν ακολουθεί απόχυση του υπερκείμενου και έκπλυση της πλάκας με νερό, όπως και στέγνωμα αυτής. Έπειτα ακολουθεί προσθήκη 50 µl διαλύματος SRB και παραμονή της πλάκας σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Η σουλφοροδαμίνη SRB απομακρύνεται με έκπλυση με 1% TCA. Τέλος η πλάκα στεγνώνει και προστίθενται σε αυτή 150 µl ρυθμιστικού διαλύματος Tris και μετρείται η οπτική πυκνότητα στα 540 nm των δειγμάτων μετά την πάροδο 30 λεπτών.

Ενώ η μέθοδος MTT περιλαμβάνει την προσθήκη 20 µl διαλύματος MTT κατά την διάρκεια των 4 τελευταίων ωρών επώασης. Τα μιτοχόνδρια των ζωντανών κυττάρων ανάγουν το απαλό κίτρινο χρώμα του MTT σε χρώμα navy της formazan, έτσι ώστε όσο περισσότερα κύτταρα είναι παρόντα τόσο περισσότερη ποσότητα του MTT θα αναχθεί. Όταν συμπληρωθεί ο χρόνος επώασης προστίθενται 80 µl lysing σε κάθε well. Έπειτα από 24ωρη παραμονή της πλάκας στον επωαστικό θάλαμο και εφόσον έχουν διαλυθεί οι κρύσταλλοι της formazan μετρείται η οπτική πυκνότητα του δείγματος στα 570 nm [6].

Βιβλιογραφία 7^ο κεφαλαίου

- [1] J.Wiecek, *PhD Thesis*, University of Ioannina, (2005) 92.
- [2]<http://www.lgcpromochematcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?atccNum=CCL-185>, τροποποιημένο ως προς τη 2 και 4 παράγραφο του πρωτοκόλλου, (2007).
- [3]<http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?AtccNum=HTB-4>, τροποποιημένο ως προς τη 2, 4 και 5 παράγραφο του πρωτοκόλλου, (2007).
- [4] <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?AtccNum=HTB-22>, τροποποιημένο ως προς τη 2, 3 και 4 παράγραφο του πρωτοκόλλου, (2007).
- [5] <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/numResults.cfm?AtccNum=CCL-1>, τροποποιημένο ως προς τη 2 και 4 παράγραφο του πρωτοκόλλου, (2007).
- [6] D.KovalaDemertzi, A.Galani, N.Kourkoumelis, J.R.Miller, M.A.Demertzis, *Polyedron*, (2007) 2874.

ΜΕΡΟΣ Γ΄

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΩ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ

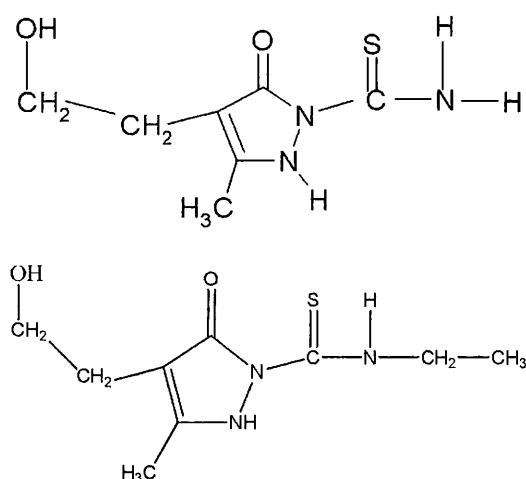
8. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΩ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα φάσματα υπερύθρου και άπω υπερύθρου των υποκαταστατών H₂pyr1 και H₂pyr2 καθώς και των συμπλόκων ενώσεων αυτών με Cu(II) και Zn(II). Συσχετίζοντας τα φάσματα των συμπλόκων με αυτά των υποκαταστατών βγάζουμε χρήσιμα συμπεράσματα για τις σύμπλοκες ενώσεις.

Στα φάσματα των υποκαταστατών αλλά και των συμπλόκων θα δούμε κάποιες κορυφές οι οποίες είναι χαρακτηριστικές για τις πυραζολόνες αυτές και προέρχονται από τις δονήσεις των δεσμών του κύριου κορμού τους, όπως είναι οι δονήσεις C=S, N-H, C=O, καθώς και του δακτυλίου τους. Στα επόμενα κεφάλαια ακολουθεί ανάλυση των φασμάτων, πίνακες για την καλύτερη κατανόησή τους και φυσικά τα ίδια τα φάσματα.

8.1 Ανάλυση των φασμάτων των υποκαταστατών και των συμπλόκων ενώσεων

Έχοντας πάντα υπόψιν μας τον κύριο κορμό των υποκαταστατών αναλύουμε πιο κάτω τα φάσματά τους και αυτά των συμπλόκων ενώσεών τους.



Σχήμα:8.1 Οι υποκαταστάτες H₂pyr1 και H₂pyr2.

Οι πιο σημαντικές από τις κορυφές που παρατηρήσαμε στα φάσματα υπερύθρου και άπω υπερύθρου φαίνονται στον πίνακα 8.1. Ξεκινώντας από τις μεγαλύτερες τιμές συχνοτήτων, οι κορυφές στην περιοχή $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ αποδίδονται στην δόνηση του δεσμού O-H της υδρόξυλομάδας. Στην περιοχή $3100\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι κορυφές λόγω της δόνησης του δεσμού N(H).

Λίγο πιο χαμηλά και στην περιοχή $2800\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δεσμών C-H. Ενώ στην περιοχή $1600\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζεται η κορυφή του δεσμού C=O. Εδώ είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι παρά το γεγονός ότι η καρβόνυλομάδα δεν παίρνει μέρος στην ένταξη, εμπλέκεται ωστόσο σε δεσμούς υδρογόνου και σε συνδυασμό με την ηλεκτρονική επαναδιευθέτηση- η οποία οφείλεται στην αποπρωτονίωση-, αλλά και την N-ένταξη του μετάλλου μετατοπίζεται σε χαμηλότερους κυματάριθμους. Στην περιοχή τώρα $1550\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζεται η κορυφή που αντιστοιχεί στην δόνηση του δακτυλίου. Αυτή στα φάσματα των συμπλόκων μετατοπίζεται σε μεγαλύτερες συχνότητες [1].

Τα φάσματα τώρα και των δύο υποκαταστατών παρουσιάζουν μια ισχυρή ταινία κοντά στην δ (CH_3) ταινία. Εξαιτίας της ένταξής της αυτή η κορυφή, η οποία αποδίδεται στην δόνηση του θειοαμιδίου, είναι χρήσιμο διαγνωστικό στοιχείο στην κυκλοποίηση του HTSCs προς πυραζολόνες που φέρουν μια ομάδα καρβοθειοαμιδίου. Κατά την διάρκεια της αποπρωτονίωσης και της μέσω N και S ένταξης αυτή μετατοπίζεται σε υψηλότερους κυματάριθμους γεγονός το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με την ελαφρά ενίσχυση της διπλής κορυφής του δεσμού C-N. Οι κορυφές τώρα, στα $900\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ αντιστοιχούν στην δόνηση του δεσμού C=S. Αυτές στα φάσματα των συμπλόκων μετατοπίζονται σε χαμηλότερες συχνότητες, πράγμα το οποίο συμφωνεί με την μέσω N,S ένταξη [1-3]. Τέλος οι κορυφές στις περιοχές $330\text{-}350\text{ cm}^{-1}$, $415\text{-}480\text{ cm}^{-1}$ και 380 cm^{-1} αποδίδονται στις δονήσεις των δεσμών M-S, M-N και M-O αντίστοιχα [4-6,8].

8.1.1 Ανάλυση των φασμάτων της οργανοκασσιτερικής ένωσης

Στο φάσμα υπερύθρου της οργανοκασσιτερικής ένωσης παρατηρούμε τις χαρακτηριστικές κορυφές του C=O, του πυραζολονικού δακτυλίου και του διπλού δεσμού N=N, οι οποίες εμφανίζονται αντίστοιχα στα 1702 , στα 1589 και στα 2051 cm^{-1} . Στο φάσμα άπω υπερύθρου τώρα, της οργανοκασσιτερικής ένωσης, η κορυφή

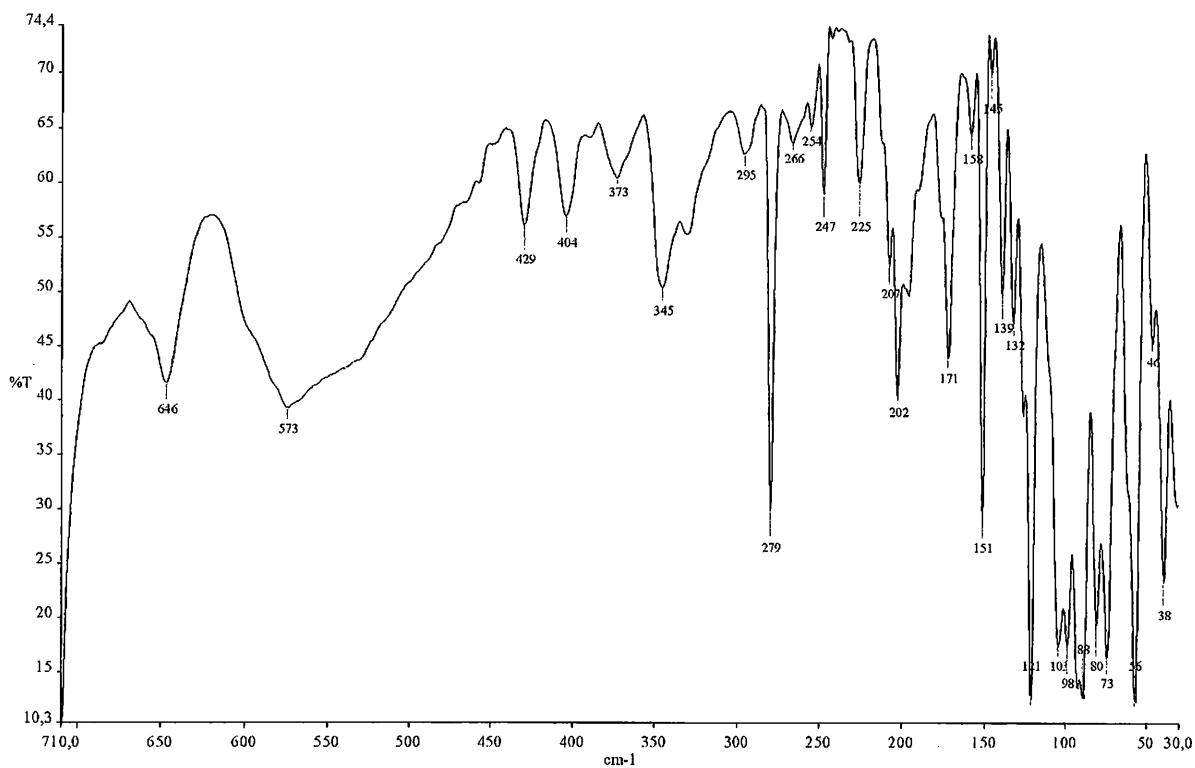
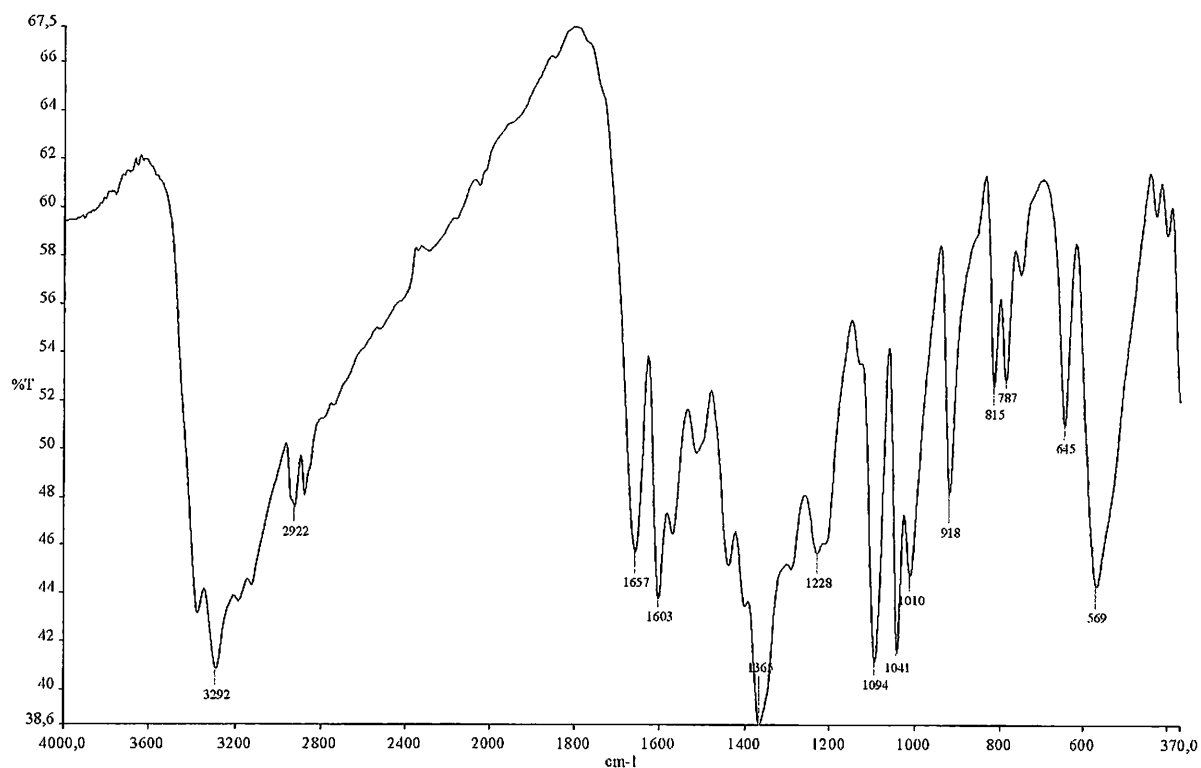
στα 660cm^{-1} αποδίδεται στην δόνηση τάσης της ομάδας $(\text{Sn-O})_2$ προτείνοντας γεφυρωμένη δομή Sn-O-Sn για το σύμπλοκο αυτό, ενώ οι ταινίες στα 591 και 529cm^{-1} αποδίδονται στην δόνηση τάσης $\nu(\text{Sn-C})$ [7].

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1
ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ IR ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ ΚΑΙ
ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ .

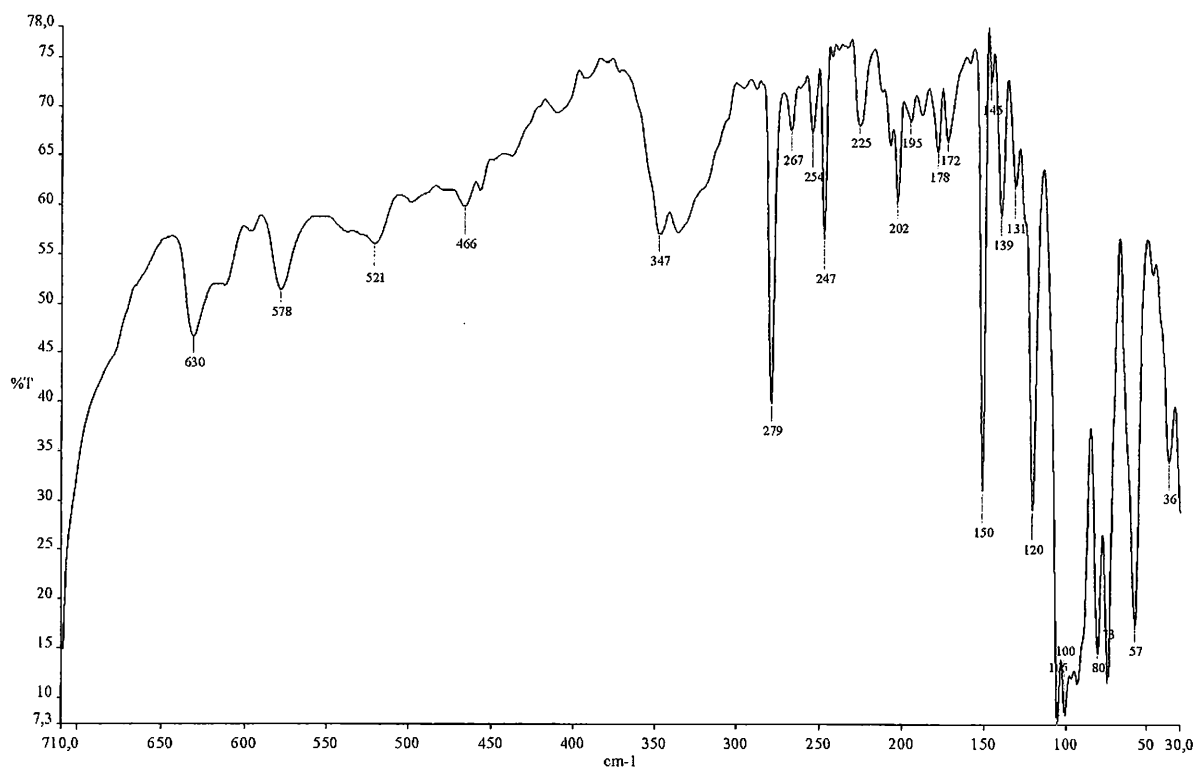
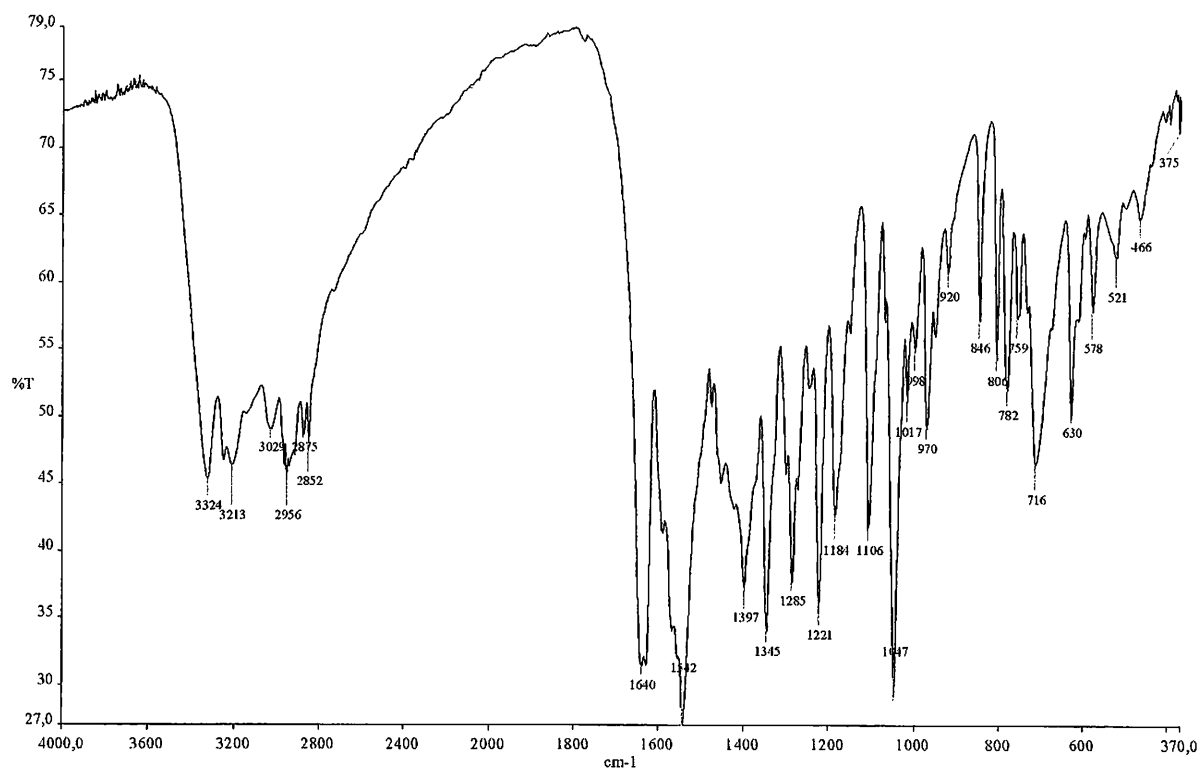
S=strong, m=medium, w=weak, br=broad

νωση	H ₂ pyr1	H ₂ pyr2	Cu(Hpyr1) ₂	Cu(Hpyr2) ₂ 2H ₂ O	Zn(Hpyr1) ₂	Zn(Hpyr2) ₂	[PhSnO(L)] ₂
εσμός							
(OH)	3377b	3324s	3260br	3405br	3237br	3386br	3393br
N-H)	3292b	3213m	3086br	3200br	3027br	3239br	2919s
Ring	1603s	1542s	1627s	1575s	1583s	1564s	1589s
C=O)	1657b	1640b	1651s	1635s	1650s	1611m	1702s
(C-N)	1365d	1397d	1393d	1479d	1397d	1399d	1365s
N=N)	-	-	-	-	-	-	2051vs
C=S)	1094s 918s	1106s 970s	824s	778br	822s	789br	-
M-N)	-	-	480br	457br	417w	418w	-
M-S)	-	-	348br	333br	364m	367m	-
M-O)	-	-	-	380br	-	-	-
Sn-O) ₂	-	-	-	-	-	-	660m
Sn-C)	-	-	-	-	-	-	591s, 529m

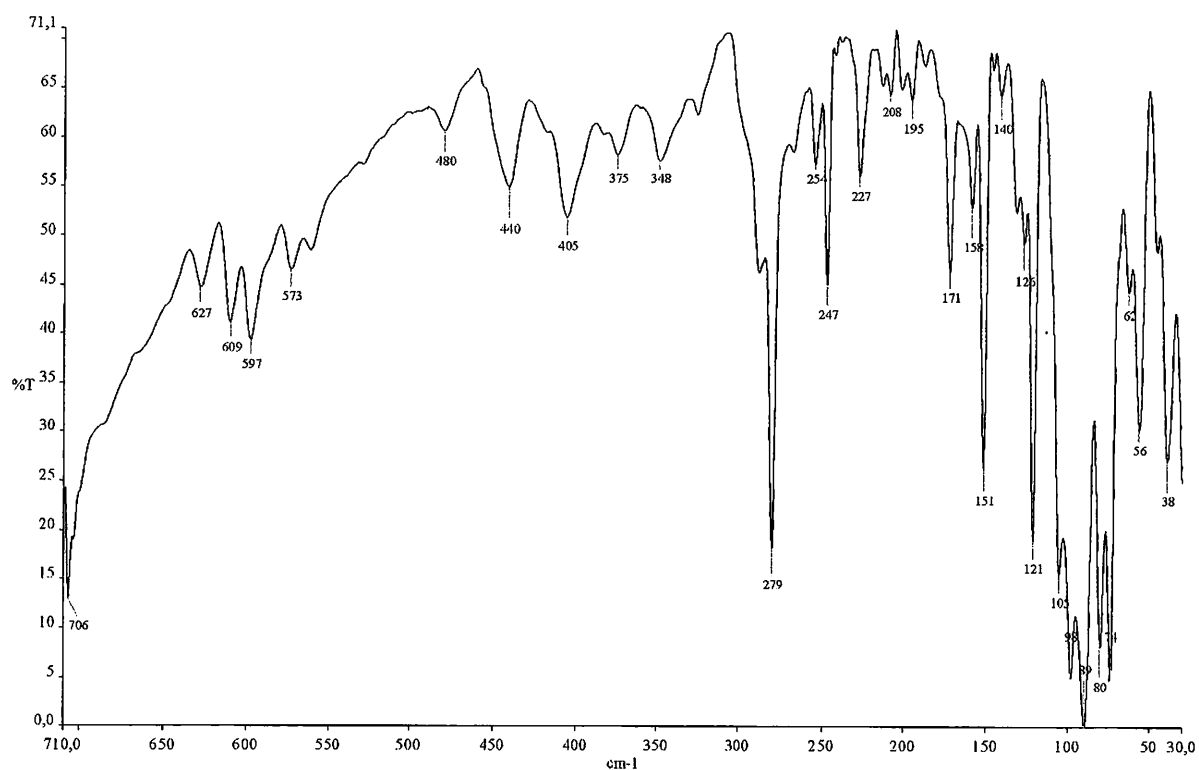
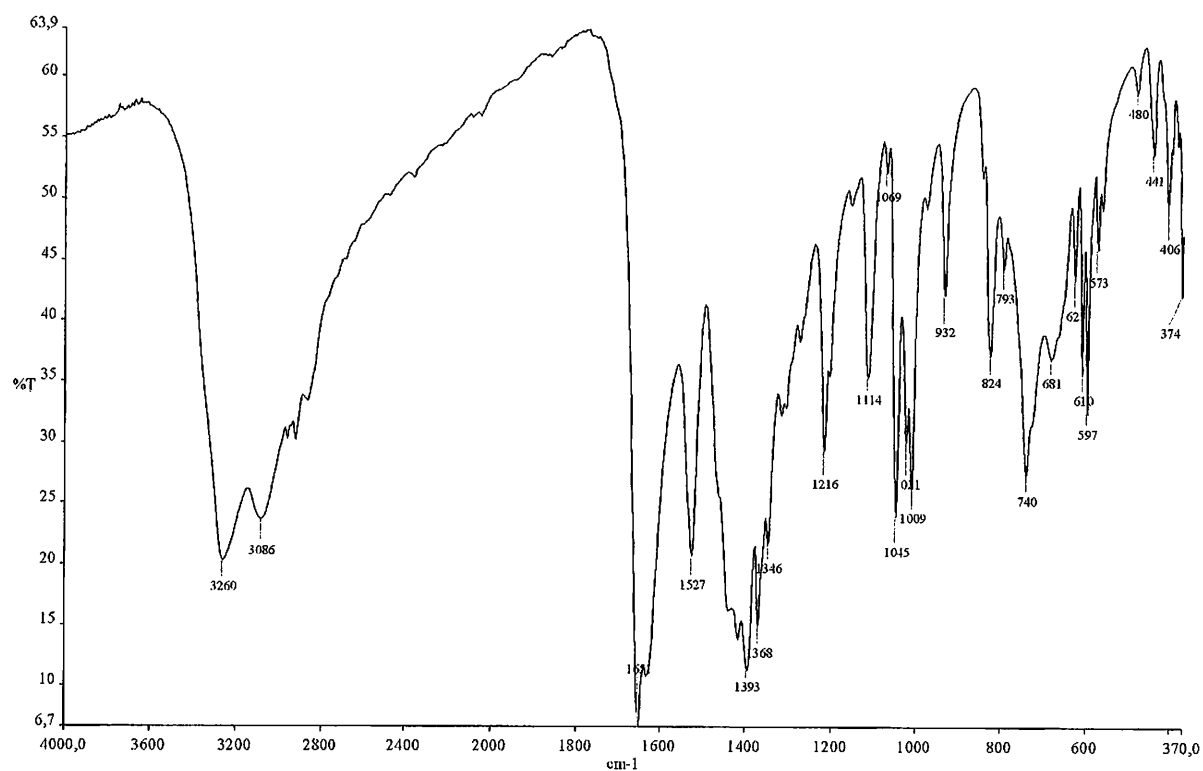
8.2 Τα φάσματα υπερύθρου (mid-IR) και άπω υπερύθρου (far-IR) των υποκαταστατών και των συμπλόκων ενώσεων αυτών.



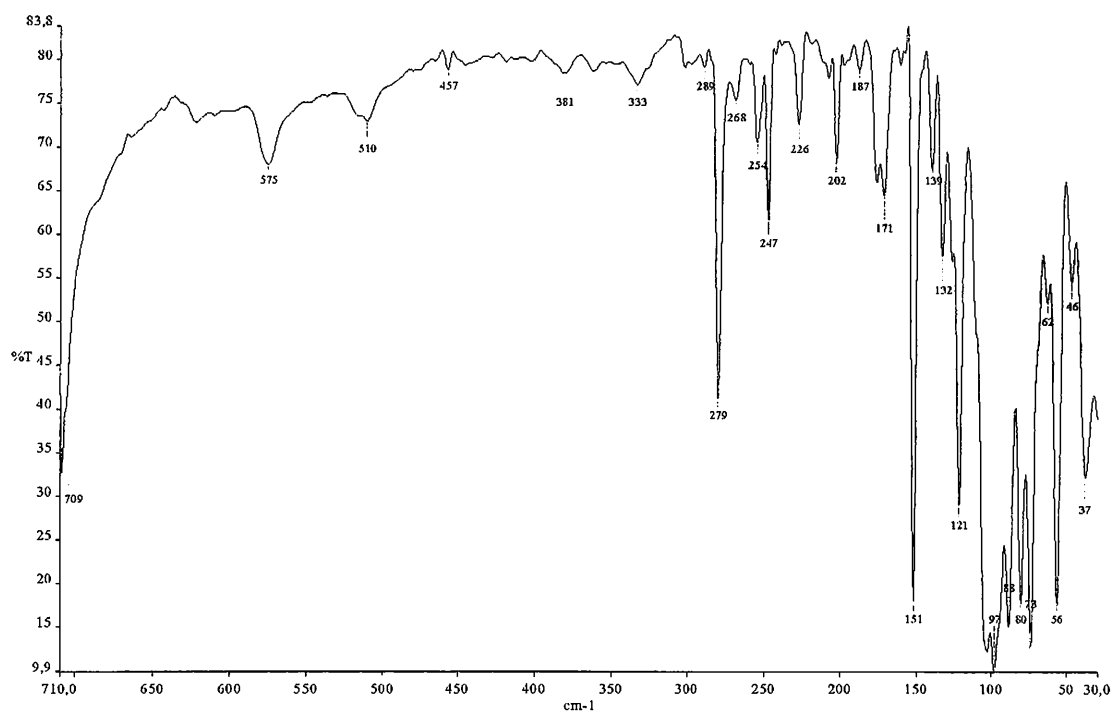
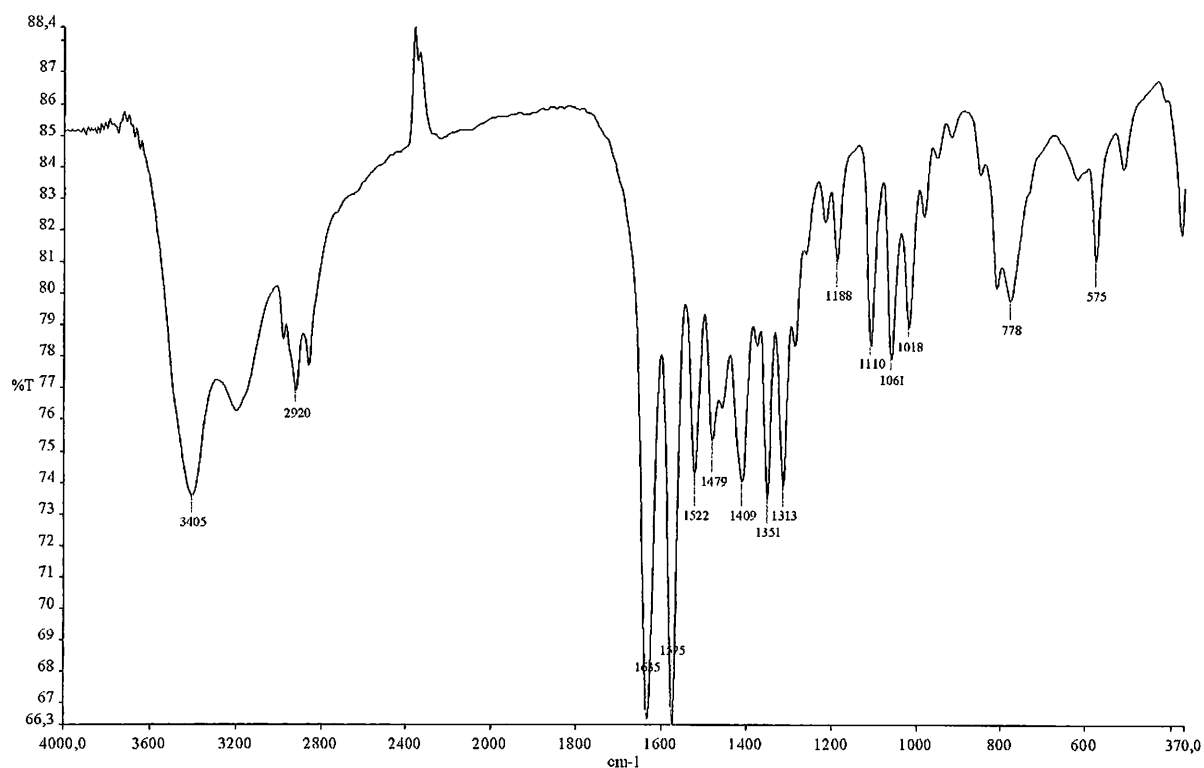
Σχήμα:8.2 Τα φάσματα mid και far του υποκαταστάτη H₂pyr1.



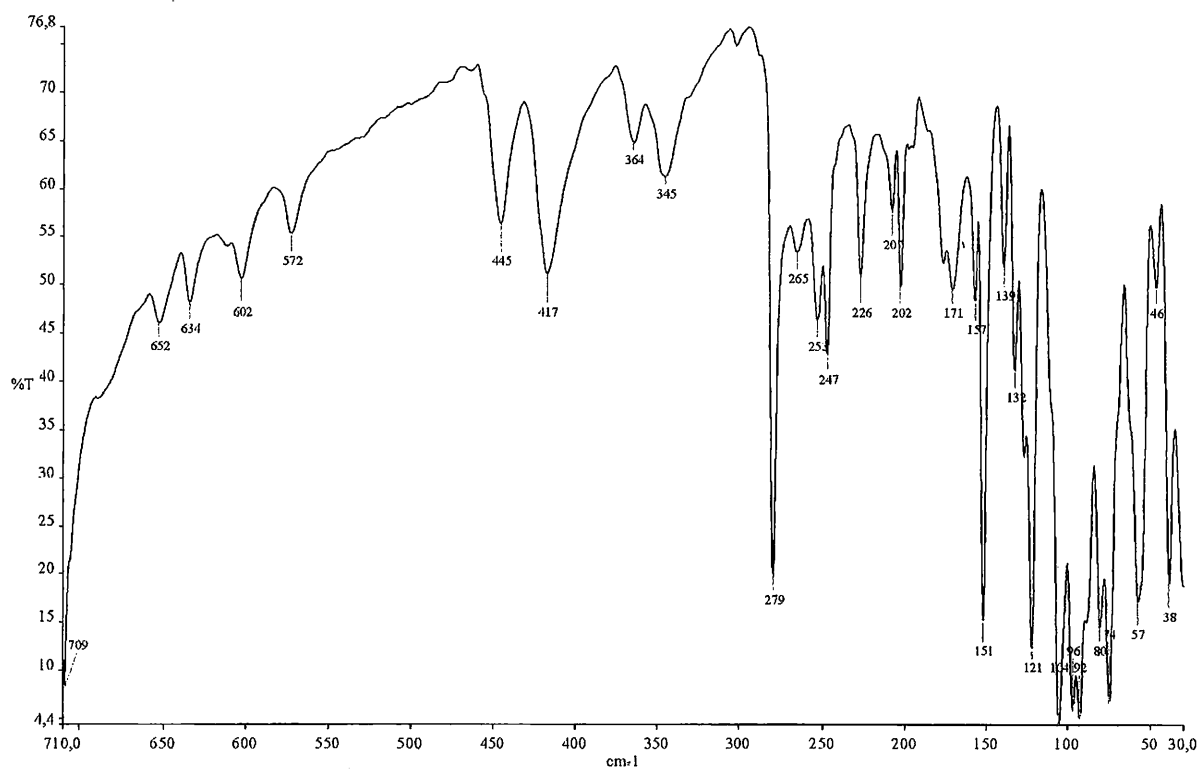
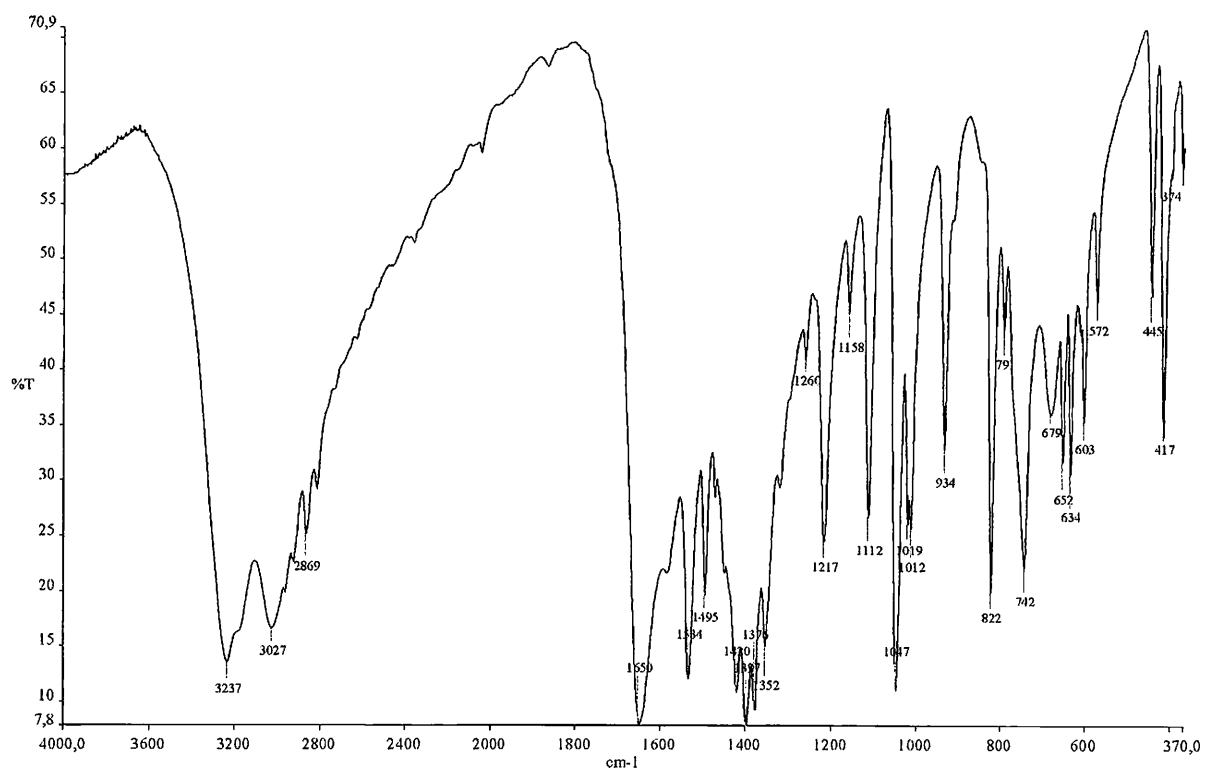
Σχήμα:8.3 Τα φάσματα mid και far του υποκαταστάτη H_2pyr_2 .



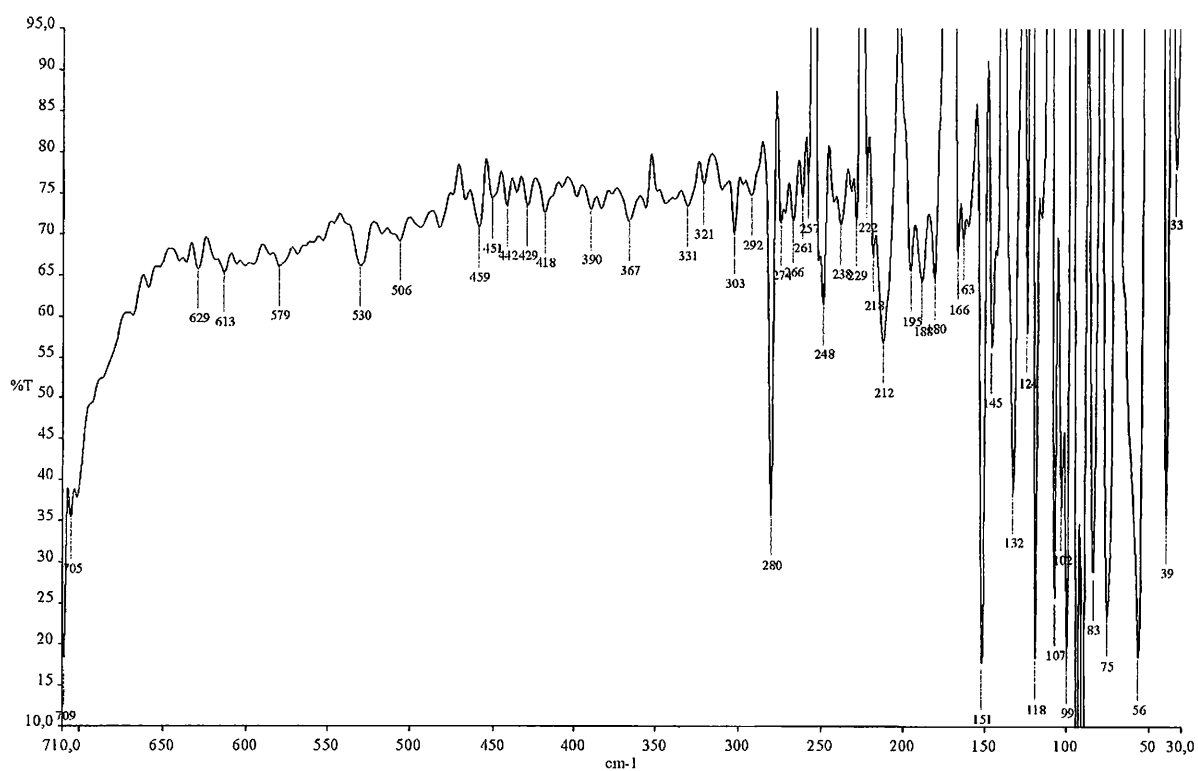
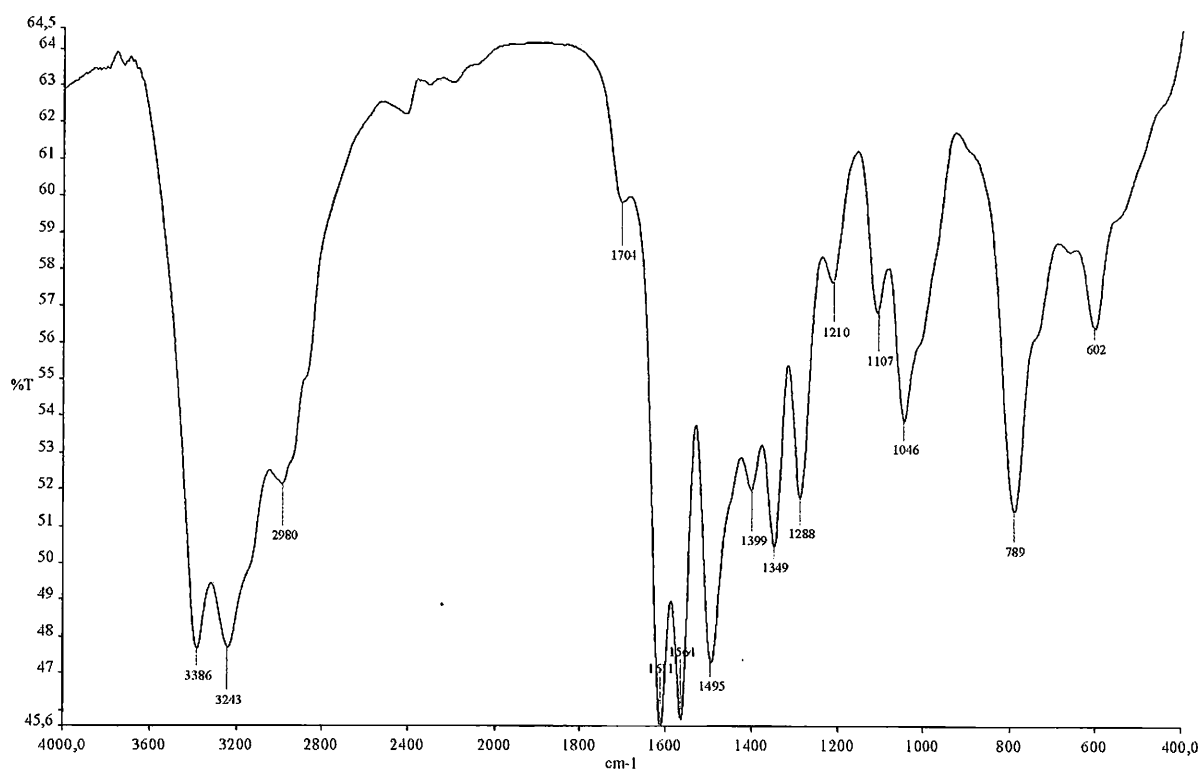
Σχήμα:8.4 Τα φάσματα mid και far του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$.



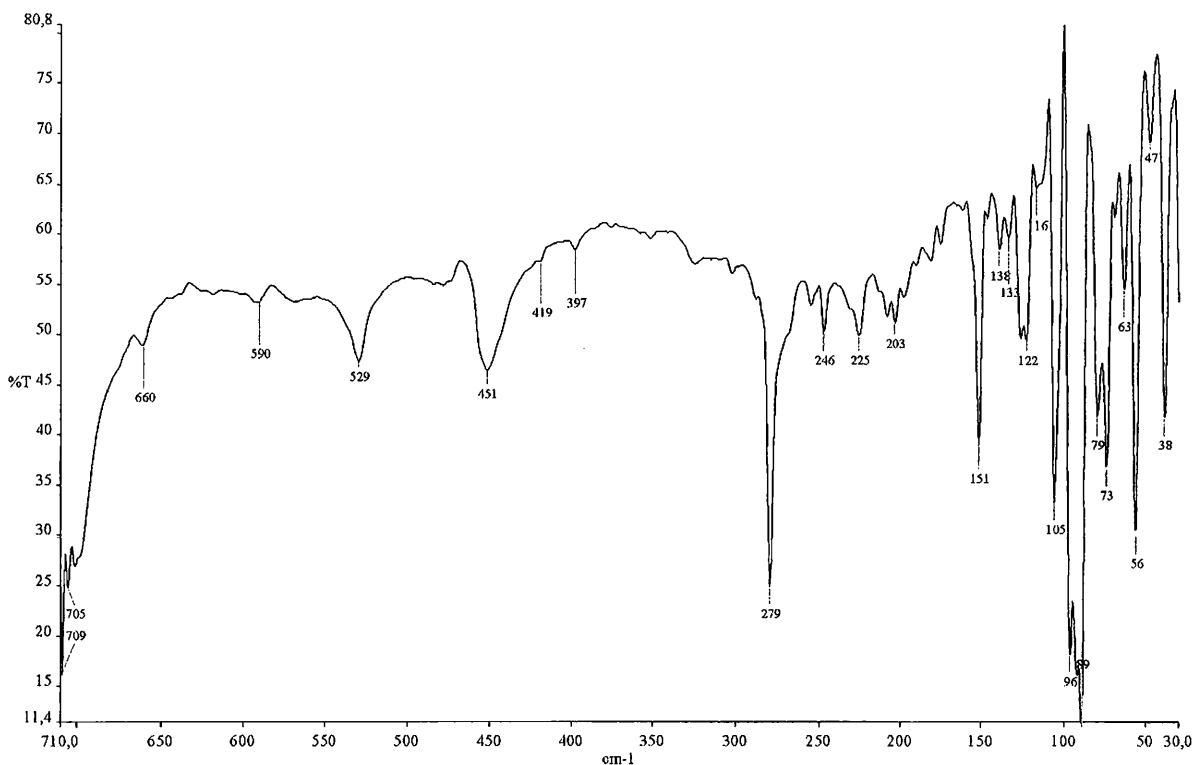
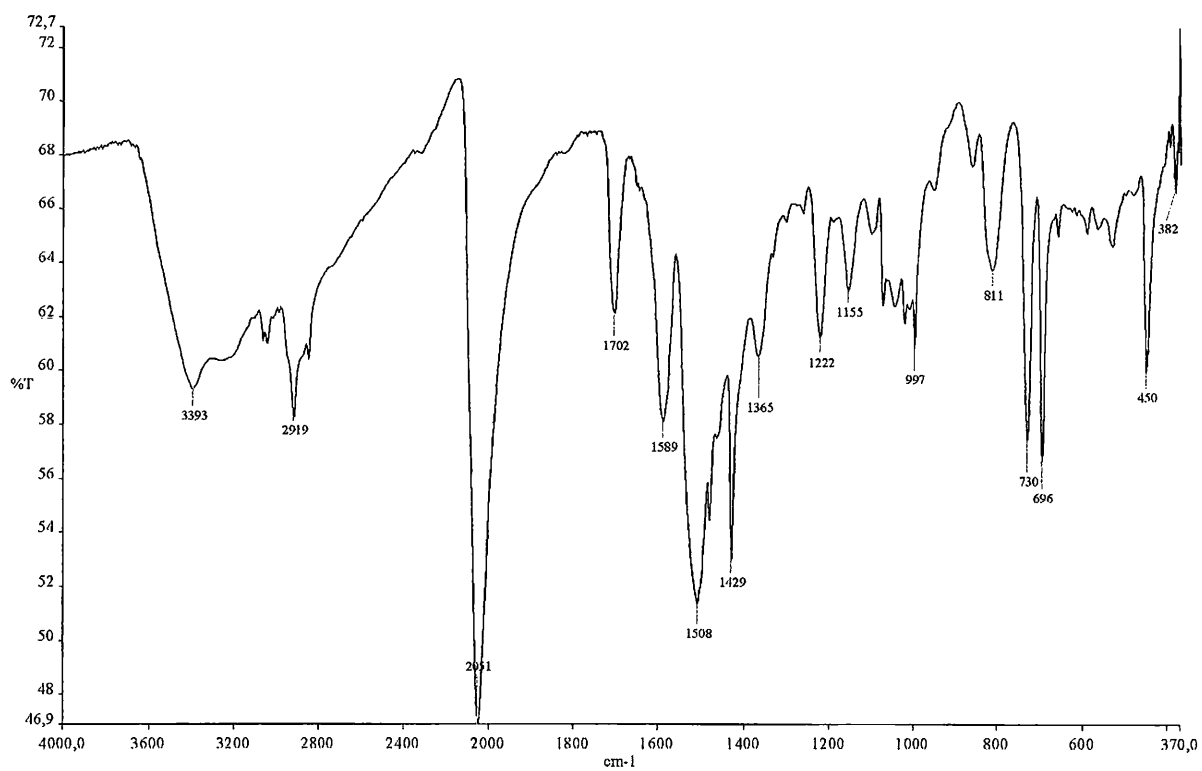
Σχήμα 8.5: Τα φάσματα mid και far του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr}2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.



Σχήμα:8.6 Τα φάσματα mid και far του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$.



Σχήμα:8.7 Τα φάσματα mid και far του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr2})_2$



Σχήμα:8.8 Τα φάσματα mid και far του συμπλόκου $[\text{PhSnO}(\text{L})]_2$.

Βιβλιογραφία 8^{ου} κεφαλαίου

- [1] J.S.Casas, E.E.Castellano, J.Ellena, M.S.Garcia-Tasende, A.Sanchez, J.Sordo, A.Touceda, S.V.Rodriguez, *Polyedron*, 26 (2007) 4228-4238.
- [2] J.S.Casas, M.V.Castano, E.E.Castellano, J.Ellena, M.S.Garcia-Tasente, A.Gato, A.Sanchez, L.M.Sanjuan, J.Sordo, *Inorganic Chemistry*, 41 (2002) 1550-1557.
- [3] J.S.Casas, M.V.Castano, E.E.Castellano, M.S.Garcia-Tasente, A.Sanchez, M.L.Sanjuan, J.Sordo, *European Journal of Inorganic Chemistry*, (2000) 83-89.
- [4] D.Kovala-Demertzi, P.N.Yadav, J.Wiecek, S.Skoulika, T.Varadinova, M.A.Demertzis, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100 (2006) 1559.
- [5] S.Sharma, F.Athar, M.R.Maurya, A.Azam, *European Journal of Medical Chemistry*, 40 (2005) 1415.
- [6] L.Latheef, M.R.Prathapachandra Kurup, *Spectrochimica acta part A*, in press.
- [7] Β.Ν.Ντόκοπου, *Διδακτορική διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (2005) 168.
- [8] Beata Szymańska, Danuta Skrzypek, Dimitra Kovala-Demertzi, Malgorzata Staninska, Mavroudis A. Demertzis, *Spectrochimica acta part A*, 63 (2006) 519.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

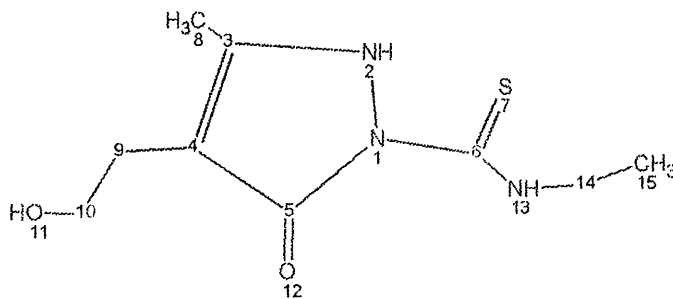
ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ(NMR)

9. ΓΕΝΙΚΑ

Η τεχνική του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι μια από τις πιο χρήσιμες φασματοσκοπικές μεθόδους, ακόμη και για τις σύμπλοκες ενώσεις όταν σε αυτές υπάρχουν άτομα υδρογόνου ^1H ή και άτομα ^{13}C . Εδώ θα δούμε τα φάσματα πρωτονίου των συμπλόκων ενώσεων μας σε διαλύματα $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, από τα οποία προκύπτουν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τον τρόπο ένταξης, αφού τα πρωτόνια που βρίσκονται κοντά στις θέσεις ένταξης εμφανίζουν σημαντικές μεταβολές στις χημικές μετατοπίσεις των κορυφών τους [1].

9.1 Ανάλυση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των υποκαταστατών.

Για να γίνουν πιο κατανοητά τα φάσματα, παρακάτω παρατίθενται ο σκελετός των πυραζολονών με αριθμημένα τα άτομα άνθρακα και αζώτου.



N-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamide

Σχήμα:9.1 Ο κύριος κορμός των υποκαταστατών της διατριβής αυτής με αριθμημένα τα άτομα άνθρακα και αζώτου.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ παρουσιάζονται για τους υποκαταστάτες $\text{H}_2\text{pyr1}$ και $\text{H}_2\text{pyr2}$ και για τις σύμπλοκες ενώσεις αυτών στους πίνακες 9.1, 9.2, 9.3 και 9.4 από τους οποίους συγκρίνοντας τα φασματοσκοπικά δεδομένα των υποκαταστατών με αυτά των συμπλόκων καταλήγουμε σε πολύ

σημαντικά συμπεράσματα. Σημαντικό είναι να αναφέρουμε πριν προχωρήσουμε στην ανάλυση των φασμάτων, πως στην περιοχή χημικών μετατοπίσεων $\delta=2,4-2,6$ ppm εμφανίζεται η κορυφή του διαλύτη $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, ενώ στην περιοχή $\delta=3,1-3,9$ ppm εμφανίζεται μιας μεγάλης έντασης κορυφή η οποία αντιστοιχεί στο νερό του διαλύτη.

$^1\text{H-NMR}$: Στα φάσματα των πυραζολονών, σε υψηλές τιμές $\delta=9,63, 10,38$ ppm (χαμηλό πεδίο) εμφανίζονται τα πρωτόνια του αζώτου N(13) και σε λίγο πιο υψηλές τιμές $\delta=11,61$ ppm εμφανίζεται το πρωτόνιο του N(2), ως απλές κορυφές. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας του άνθρακα C(8) εμφανίζονται στην περιοχή $\delta=2,15-2,20$ ppm και η κορυφή είναι απλή μιας και τα πρωτόνια είναι όλα ισοδύναμα. Στην περιοχή τώρα $\delta=3,4-3,5$ ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια του άνθρακα C(10) και όπως παρατηρούμε η κορυφή αυτή σχάζεται σε τριπλή εξαιτίας της αλληλεπίδρασης των πρωτονίων αυτών με τα γειτονικά τους πρωτόνια. Ομοίως η απορρόφηση στην περιοχή $\delta=2,2-2,3$ ppm αντιστοιχεί στα πρωτόνια του άνθρακα C(9) και σχάζεται σε τριπλή λόγω της σύζευξης με τα γειτονικά πρωτόνια. Τέλος τα πρωτόνια του C14 και C15 της $\text{H}_2\text{pyr2}$ εμφανίζονται στα 3,65 ppm και 1,22 ppm αντίστοιχα.

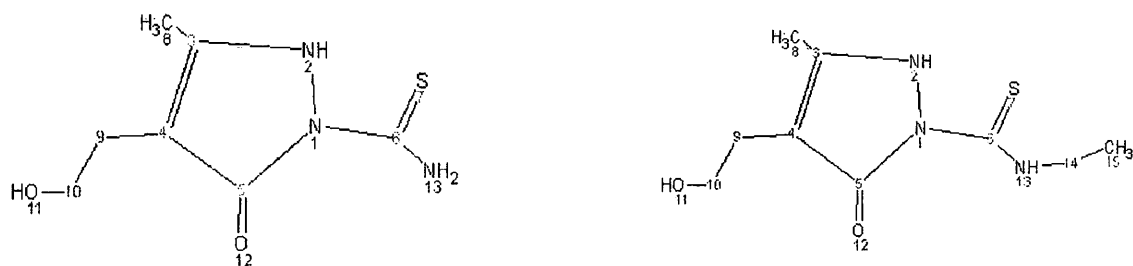
$^{13}\text{C-NMR}$: Η κορυφή στην περιοχή $\delta=175-177$ ppm αντιστοιχεί στον άνθρακα C(6) και παρουσιάζεται σε τόσο χαμηλό πεδίο εξαιτίας των ηλεκτραρνητικών ατόμων που τον περιβάλλουν, ελαττώνοντάς έτσι την ηλεκτρονιακή του πυκνότητα και συνεπώς την προστασία του. Η κορυφή τώρα στην περιοχή $\delta=163-164$ ppm αποδίδεται στον καρβονυλικό άνθρακα δηλαδή στον C(5). Ο C(3) εμφανίζει μια κορυφή στην περιοχή $\delta=151-152$ ppm ενώ η κορυφή στα 101-102 ppm αποδίδεται στον άνθρακα C(4). Τέλος οι κορυφές στα 60,8 και στα 26,2 ppm αποδίδονται στους άνθρακες C(10) και C(9) αντίστοιχα. Επιπροσθέτως η $\text{H}_2\text{pyr2}$ όσον αφορά την ανάλυση του φάσματος του $^{13}\text{C-NMR}$ εμφανίζει δύο επιπλέον κορυφές, μια στα 11,4 ppm που αντιστοιχεί στον C(15) και μια στα 40,2 ppm που αποδίδεται στον C(14) [2-4].

9.2 Ανάλυση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των συμπλόκων του ψευδαργύρου.

Όπως προκύπτει από την ανάλυση των φασμάτων NMR άνθρακα αλλά και πρωτονίου για τα σύμπλοκα του ψευδαργύρου, φαίνεται ότι η ένταξη του μεταλλικού

ιόντος πραγματοποιείται μέσω του N(2), διότι η απορρόφηση του N(2)H εξαφανίζεται στο φάσμα του συμπλόκου, σε αντίθεση με το φάσμα του υποκαταστάτη, γεγονός το οποίο οφείλεται στην αποπρωτονίωσή του. Ενώ παράλληλα παρατηρείται αποπροστασία των γειτονικών πρωτονίων του N(13).

Επιπροσθέτως, από την εξέταση του ^{13}C -NMR φάσματος, επιβεβαιώνεται η ένταξη του μεταλλικού ιόντος στο N(2), μιας και παρατηρείται αποπροστασία των ατόμων άνθρακα C(3) και C(5) αντίστοιχα προς χαμηλότερες τιμές πεδίου κατά 5-6 ppm για τον πρώτο και κατά 1-2 ppm για τον δεύτερο. Τέλος σε αντίθεση με τους άνθρακες 3 και 5, ο άνθρακας 4 προστατεύεται κατά 5-6 ppm σε σύγκριση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, ενώ ο άνθρακας C(6) προστατεύεται κατά 2 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, στη συγκεκριμένη περίπτωση υπάρχει μεταφορά φορτίου από το μέταλλο προς τον υποκαταστάτη [2-4].



Σχήμα:9.2 Αρίθμηση των υποκαταστατών H₂pyr1 (αριστερά) και H₂pyr2 (δεξιά)

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.1

Δεδομένα των Φασμάτων ^1H -NMR των υποκαταστατών H₂pyr1 και H₂pyr2.

Άτομο H	N(2)H	N(13)H ₂	C(8)H ₃	C(9)H ₂	C(10)H ₂	-C(14)H ₂ C(15)H ₃	N(13)H
H ₂ pyr1	11.61	10.38,9.63	2.15	2.28	3.40	-	-
H ₂ pyr2	11.74	-	2.20	2.33	3.46	3.65,1.22	11.46

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.2

Δεδομένα των Φασμάτων ¹³C-NMR των υποκαταστατών H₂pyr1 και H₂pyr2.

Ατομο H	C(3)	C(8)	C(9)	C(10)	C(5)	C(6)	C(15)	C(14)	C(4)
H ₂ pyr1	151.95	11.38	26.29	60.79	163.92	176.86	-	-	101,60
H ₂ pyr2	151.19	14.46	26.24	60.82	164.06	175.55	11.42	40,20	101,77

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.3

Δεδομένα του Φάσματος ¹H-NMR των συμπλόκων Zn(Hpyr1)₂ και Zn(Hpyr2)₂.

Ατομο H	N(2)H	N(13) H2	C(8)H3	C(9)H2	C(10)H2	C(14)H2C(15)H3	N(13)H
Zn(Hpyr1) ₂	-	11.44,10.29	2.08	2.29	3.40	-	-
Zn(Hpyr2) ₂	-	-	2.12	2.31	3.62	4.65, 1.26	12.75

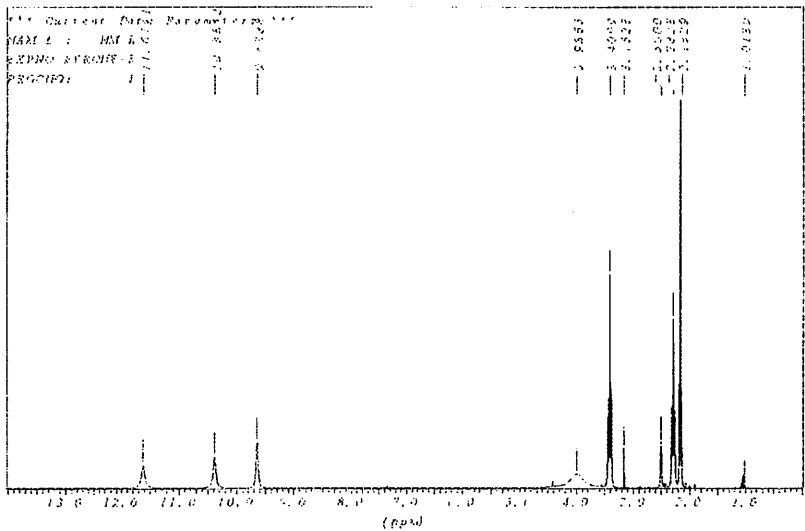
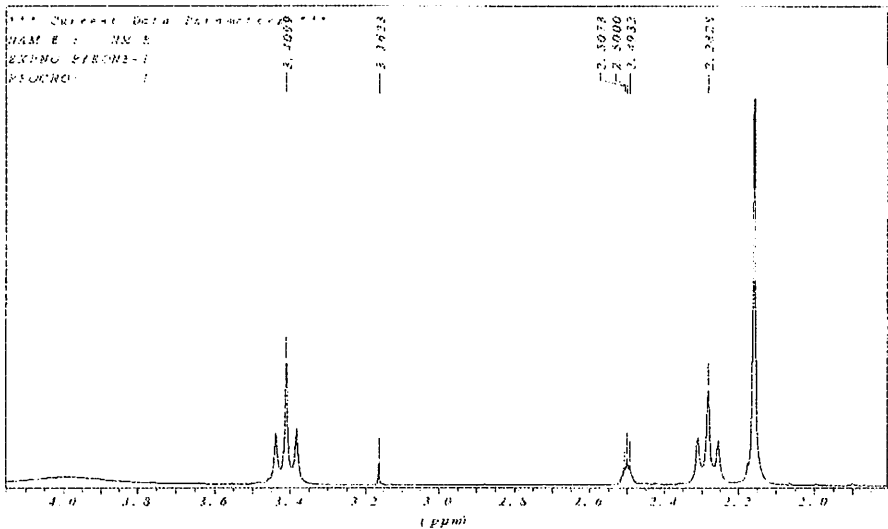
ΠΙΝΑΚΑΣ 9.4

Δεδομένα του Φάσματος ¹³C-NMR των συμπλόκων Zn(Hpyr1)₂ και Zn(Hpyr2)₂.

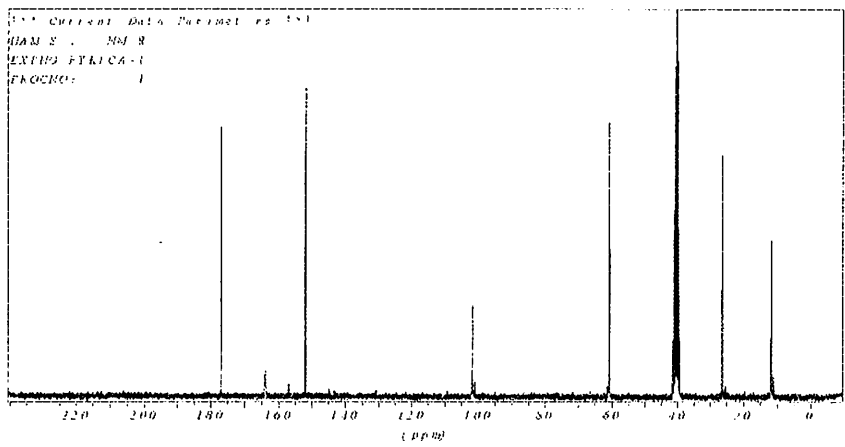
Ατομο H	C(3)	C(8)	C(9)	C(10)	C(5)	C(6)	C(4)	C(14)	C(15)
Zn(Hpyr1) ₂	156.96	13.86	27.01	61.67	165.22	174.81	96,07	-	-
Zn(Hpyr2) ₂	155.23	14.12	26.36	61.09	164.47	173.55	95.88	40.85	13.06

9.2.1 Τα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR της $\text{H}_2\text{pyr1}$.

Το πρώτο φάσμα είναι μεγέθυνση του φάσματος του πρωτονίου.



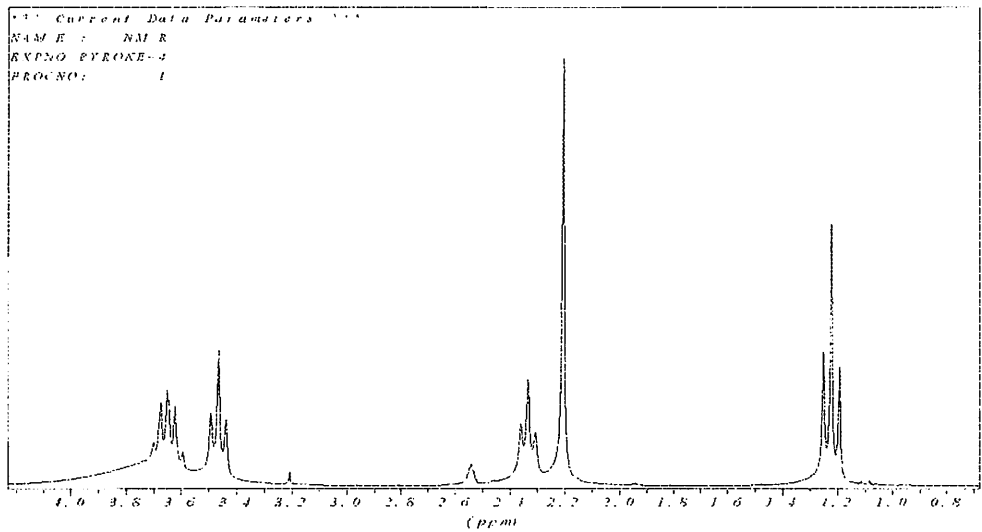
Σχήμα:9.3 Φάσμα ^1H -NMR της $\text{H}_2\text{pyr1}$.

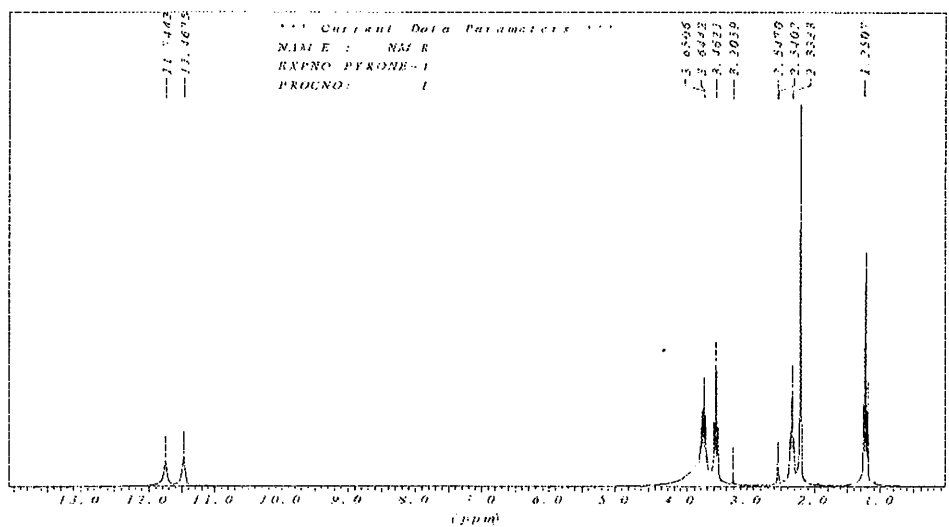


Σχήμα:9.4 Φάσμα ¹³C-NMR της H₂pyr1.

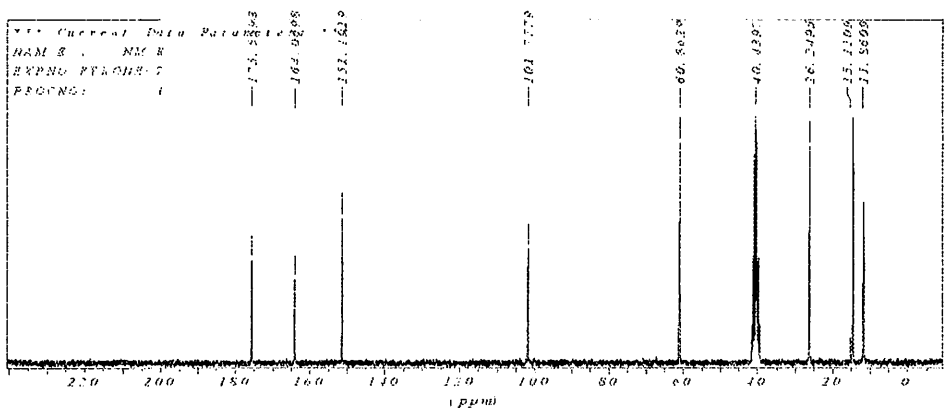
9.2.2 Τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR της H₂pyr2.

Το πρώτο φάσμα είναι μεγέθυνση του φάσματος του πρωτονίου.



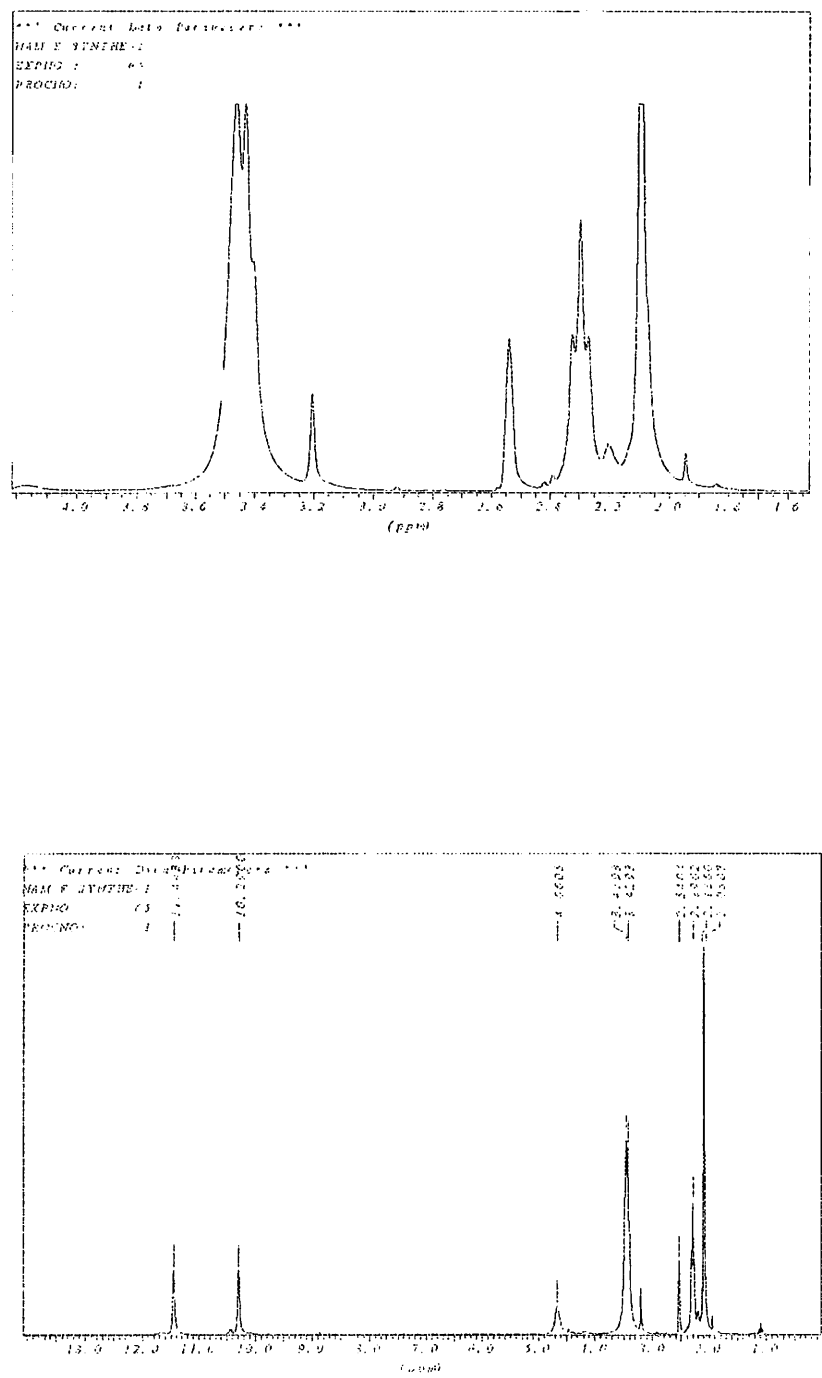


Σχήμα:9.5 Φάσμα ^1H -NMR της $\text{H}_2\text{pyr}2$.

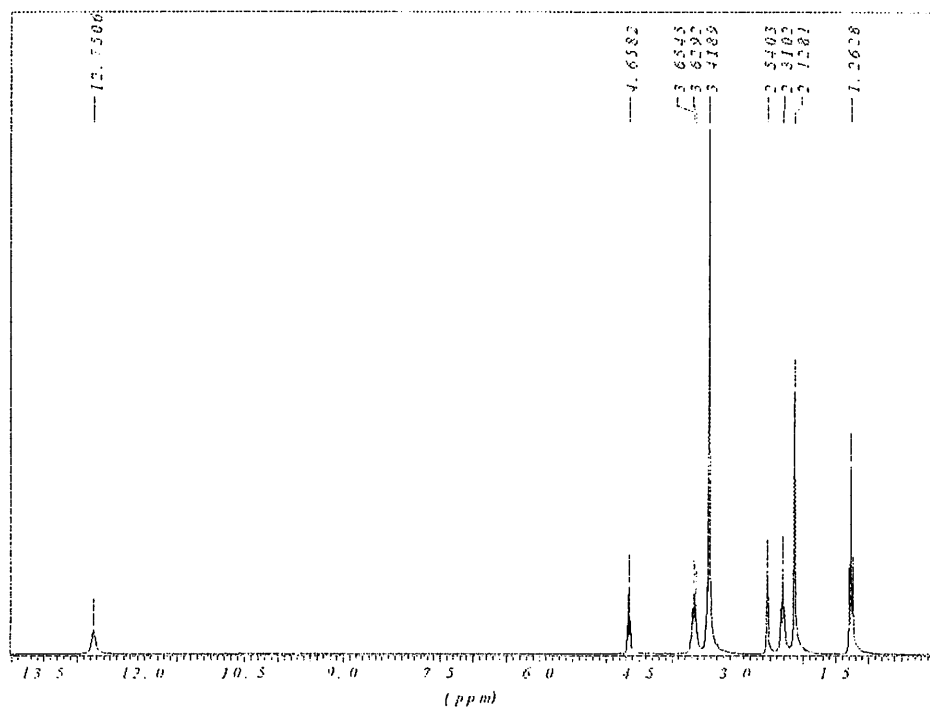


Σχήμα:9.6 Φάσμα ^{13}C -NMR της $\text{H}_2\text{pyr}2$.

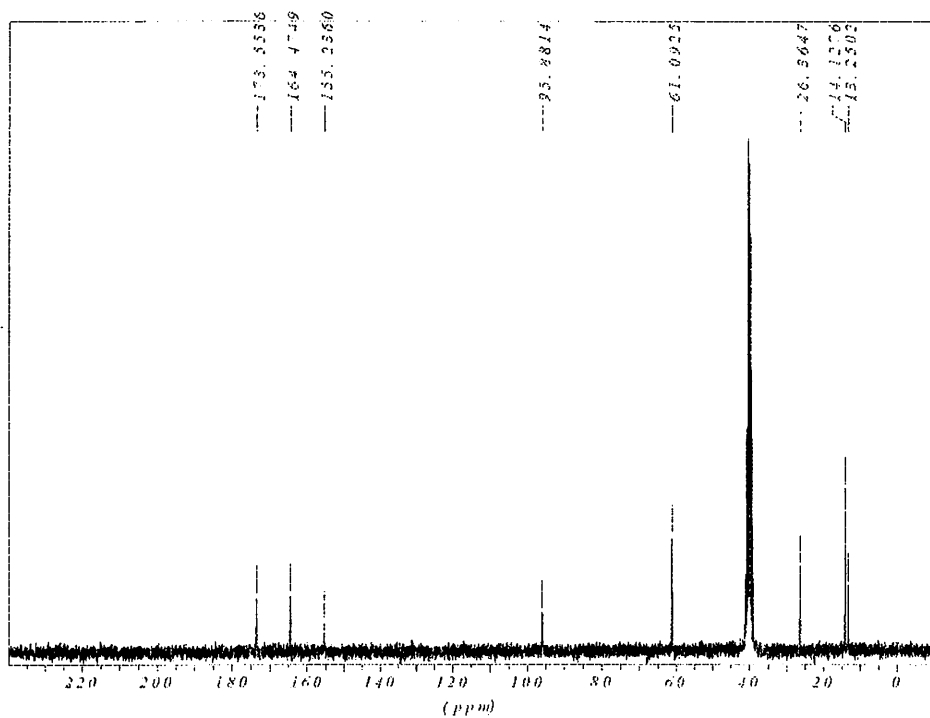
9.3 Τα φάσματα ¹H-NMR και ¹³C-NMR των συμπλόκων του ψευδαργύρου.



Σχήμα:9.7 Φάσμα ¹H-NMR του συμπλόκου Zn(Hpyr1)₂.



Σχήμα:9.9 Φάσμα ^1H -NMR του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr}2)_2$.



Σχήμα:9.10 Φάσμα ^{13}C -NMR του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr}2)_2$.

Βιβλιογραφία 9^{ου} κεφαλαίου.

- [1] Χ.Πρέντζας, *Μεταπτυχιακή Διατριβή*, (2003) 104.
- [2] J.S.Casas, E.E.Castellano, J.Ellena, M.S.Garcia-Tasende, A.Sanchez, J.Sordo, A.Touceda, S.V.Rodriquez, *Polyedron*, 26 (2007) 4228-4231.
- [3] J.S.Casas, M.V.Castano, E.E.Castellano, J.Ellena, M.S.Garcia-Tasente, A.Gato, A.Sanchez, L.M.Sanjuan, J.Sordo, *Inorganic Chemistry*, 41 (2002) 1550-1557.
- [4] J.S.Casas, M.V.Castano, E.E.Castellano, M.S.Garcia-Tasente, A.Sanchez, M.L.Sanjuan, J.Sordo, *European Journal of Inorganic Chemistry*, (2000) 83-89.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-Vis ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

10. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-Vis

Η ηλεκτρονιακή φασματοσκοπία UV-Vis είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανάλυση, διότι μας δίνει πολύτιμες πληροφορίες για τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις των υποκαταστατών αλλά και των συμπλόκων τους, στα φάσματα των οποίων μπορούμε να δούμε και τις d-d μεταπτώσεις, που είναι υπεύθυνες για το χρώμα τους [1].

10.1 Ανάλυση των φασμάτων

Στα φάσματα των ελεύθερων πυραζολονών, βλέπουμε τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του καρβονυλικού δεσμού (C=O), όπως επίσης και του δεσμού (C=S), οι οποίες είναι $\pi \rightarrow \pi^*$ καθώς και $n \rightarrow \pi^*$.

Στα αντίστοιχα φάσματα των συμπλόκων ενώσεων τους, εμφανίζονται δύο ταινίες απορρόφησης στην ορατή περιοχή, η I στα 13495 cm^{-1} και η II στα 19342 cm^{-1} για το πρώτο σύμπλοκο, ενώ οι αντίστοιχες ταινίες απορρόφησης για το δεύτερο σύμπλοκο είναι: 13642 cm^{-1} και 19455 cm^{-1} . Οι ταινίες αυτές οφείλονται στις d-d ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του μετάλλου Cu(II). Επίσης εμφανίζεται και μια ταινία στην υπεριώδη περιοχή: Στα 27855 cm^{-1} για το πρώτο σύμπλοκο και στα 29498 cm^{-1} για το δεύτερο, η οποία αποδίδεται στην μεταφορά φορτίου από τον υποκαταστάτη στο μέταλλο (LMCT), και πιο συγκεκριμένα από το $S \rightarrow \text{Cu(II)}$ [2,3,4].

Στην βάση των ηλεκτρονιακών φασμάτων λοιπόν, προτείνεται μια παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία (τετραγωνική). Έτσι λοιπόν, τρεις μεταπτώσεις είναι πιθανές: $dx^2-y^2 \leftarrow dz^2$, $dx^2-y^2 \leftarrow dxy$, $dx^2-y^2 \leftarrow dxz, dyz$ ($^2A_{1g} \rightarrow ^2B_{1g}$, $^2B_{2g} \rightarrow ^2B_{1g}$ και $^2E_g \rightarrow ^2B_{1g}$) [2,3]. Η γεωμετρία αυτή επιβεβαιώνεται όπως βλέπουμε και παρακάτω και από το φάσμα της διαχυτικής ανακλάσεως, όσον αφορά το πρώτο σύμπλοκο. Στο φάσμα αυτό παρατηρούνται τρεις ταινίες απορρόφησης στα 24390 cm^{-1} , στα 17825 cm^{-1} και τέλος στα 12987 cm^{-1} .

Στον επόμενο πίνακα φαίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των φασμάτων του υποκαταστάτη H₂pyr1 και του συμπλόκου του με Cu(II) καθώς και του υποκαταστάτη H₂pyr2 και του αντίστοιχου συμπλόκου του με χαλκό. Τα δύο πρώτα ελήφθησαν σε διαλύτη DMF και χρησιμοποιήθηκαν διαλύματά τους με συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, ενώ τα επόμενα δύο ελήφθησαν σε διαλύτη MeOH και χρησιμοποιήθηκαν

και για αυτά διαλύματά τους με συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4} \text{M}$. Οι υπολογισμοί των τιμών του συντελεστή μοριακής απορροφητικότητας έγιναν με τον νόμο του Beer:

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

Όπου c η συγκέντρωση των διαλυμάτων ίση με $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$,

Οι τιμές των ενεργειών των ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων υπολογίστηκαν με την :

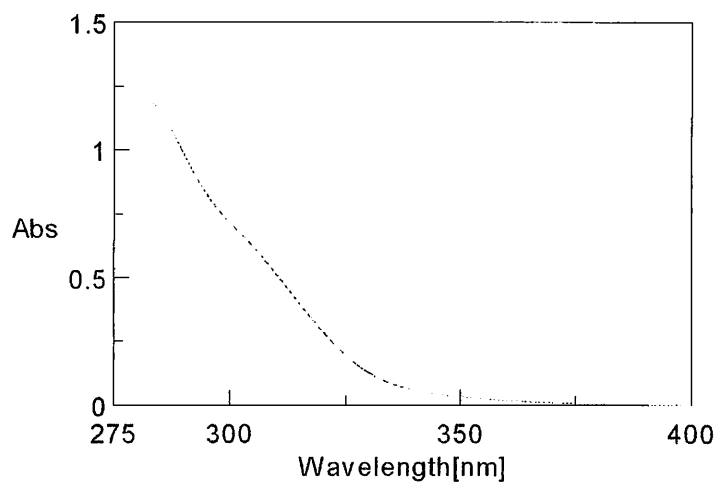
$$E(\text{KJ/mol}) = \nu(\text{cm}^{-1}) \cdot 1 \text{KJ/mol} / 83,6 \text{cm}^{-1}$$

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.1 Ανάλυση των φασμάτων.

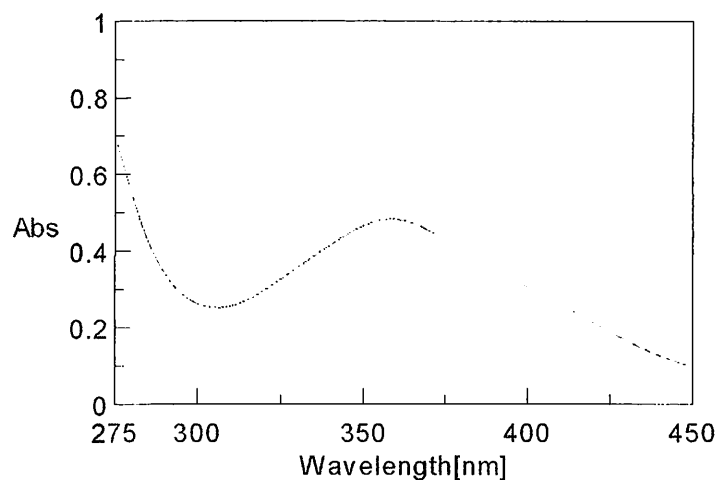
Ένωση	Μήκος κύματος	Συχνότητα	Απορρόφηση	Μοριακή Απορροφητικότητα		Ενέργεια	Χαρακτηρισμ Μετάπτωσης
	λ (nm)	ν (cm ⁻¹)	A	ϵ (L/mol·cm)	log ϵ	E (KJ/mol)	
H ₂ pyr1	280	35714	1,2136	12136	4,08	127,5	n→π*
	306sh.	32679	0,6008	6008	3,77	106,8	n→π*
H ₂ pyr2	275	36363	1,3532	13532	4,13	132,2	n→π*
	297sh	33670	0,7264	7264	3,86	113,4	n→π*
(Hpyr1) ₂	359	27855	0,4830	4830	3,68	77,6	LMCT
	517	19342	0,7000	700	2,84	37,41	d-d
	741	13495	0,5609	561	2,74	18,21	d-d
Hpyr2) ₂ 2H ₂ O	339	29498	0,4962	4942	3,69	87,01	LMCT
	514	19455	0,3614	361	2,56	37,85	d-d
	733	13642	0,3307	331	2,52	18,61	d-d

Shoulder= ώμος

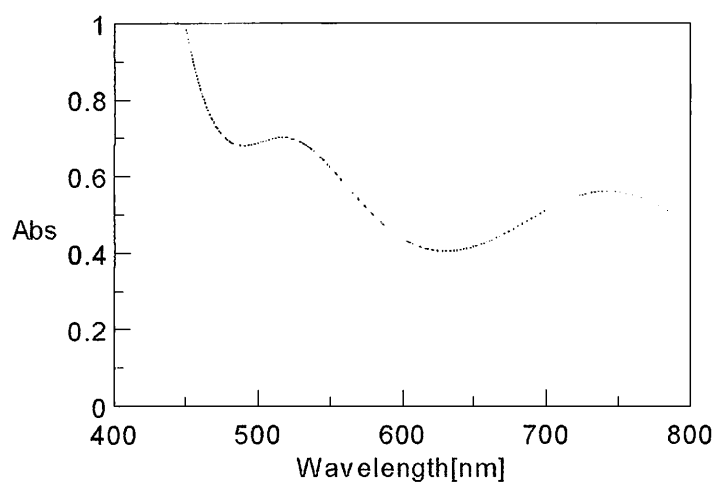
10.2 Τα ηλεκτρονικά φάσματα UV-Vis



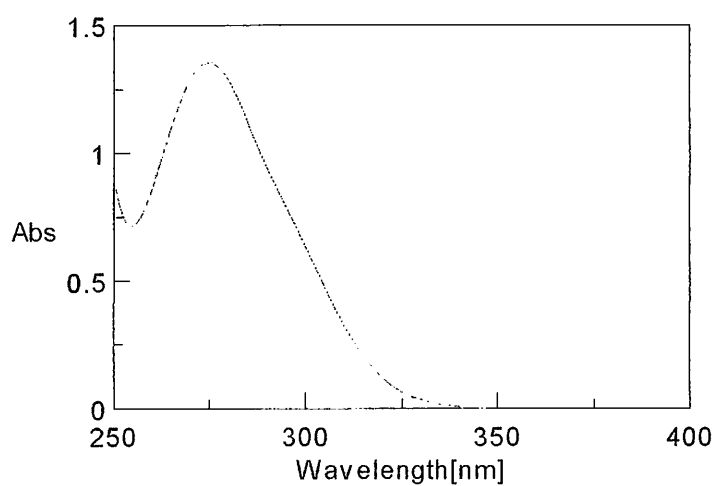
Σχήμα:10.1 Το ηλεκτρονικό φάσμα του H_2pyr1 σε διαλύτη DMF και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4}$ M.



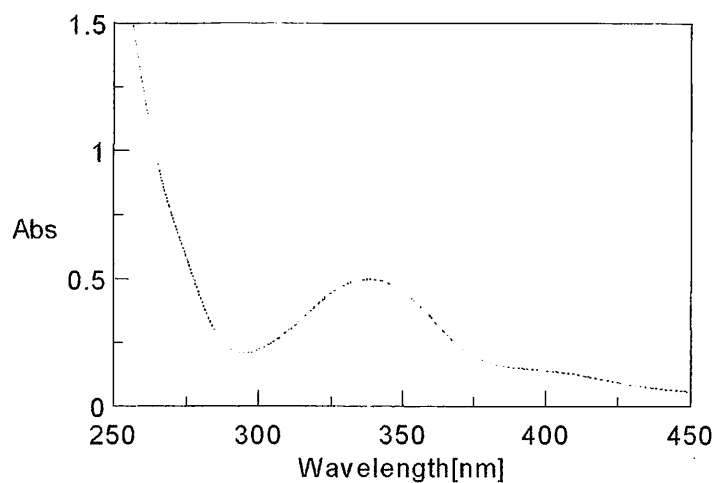
Σχήμα:10.2 Το ηλεκτρονικό φάσμα του $Cu(Hpyr1)_2$ σε διαλύτη DMF και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4}$ M, (υπεριώδη περιοχή).



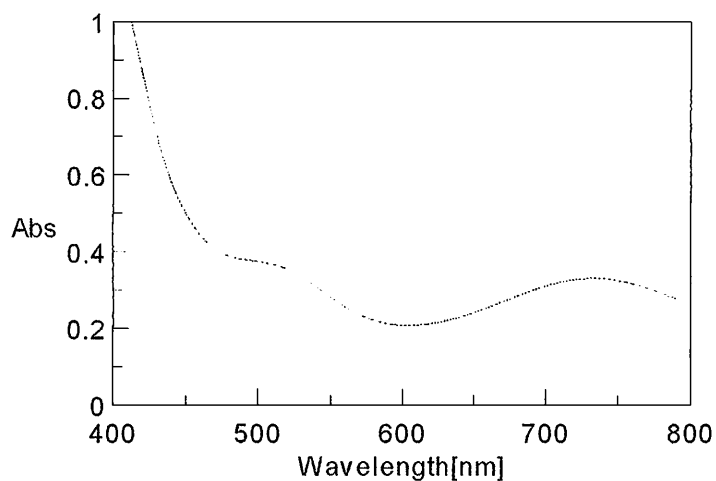
Σχήμα:10.3 Το ηλεκτρονικό φάσμα του $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$ σε διαλύτη DMF και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-3}$ M, (ορατή περιοχή).



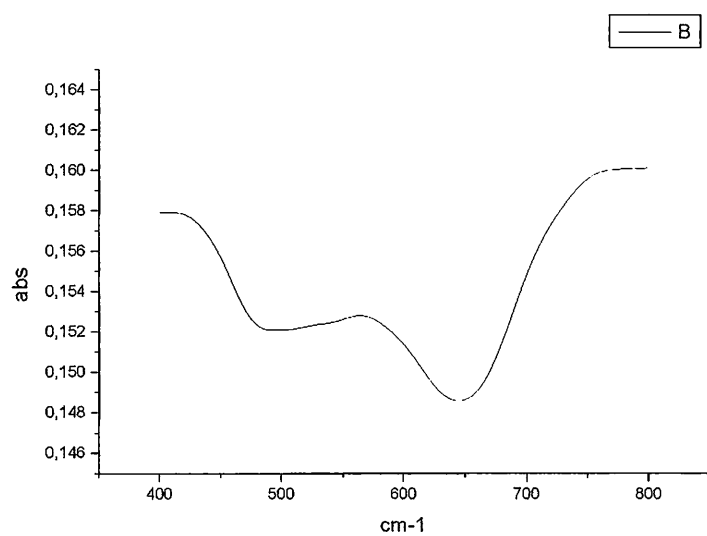
Σχήμα:10.4 Το ηλεκτρονικό φάσμα του υποκαταστάτη $\text{H}_2\text{pyr2}$ σε διαλύτη MeOH και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4}$ M.



Σχήμα:10.5 Το ηλεκτρονικό φάσμα του υποκαταστάτη $\text{Cu}(\text{Hpyr}2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε διαλύτη MeOH και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-4}$ M, (υπεριώδη περιοχή).



Σχήμα:10.6 Το ηλεκτρονικό φάσμα του υποκαταστάτη $\text{Cu}(\text{Hpyr}2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ σε διαλύτη MeOH και σε συγκέντρωση $1 \cdot 10^{-3}$ M, (ορατή περιοχή).



Σχήμα:10.7 Φάσμα διαχυτικής ανακλάσεως για το σύμπλοκο $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$.

Βιβλιογραφία 10^{ου} κεφαλαίου

- [1] Χ.Πρέντζας, *Μεταπτυχιακή διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (2003) 95.
- [2] L.Latheef, M.R.Prathapachandra Kurup, *Spestrochimica Acta Part A*, **in press**.
- [3] P.M.M.S.Kinthada, *Inorganica Chimica Acta*, 141 (1988) 179-183.
- [4] C.Pettinari, F.Marchetti, R.Pettinari, D.Martini, A.Drozdov, S.Troyanov, *Journal of Chemical Society-Dalton Transactions*, (2001) 1797.
- [5] Κόβαλα-Δεμερτζή Δ., *Διδακτορική Διατριβή*, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, (1982) 131.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

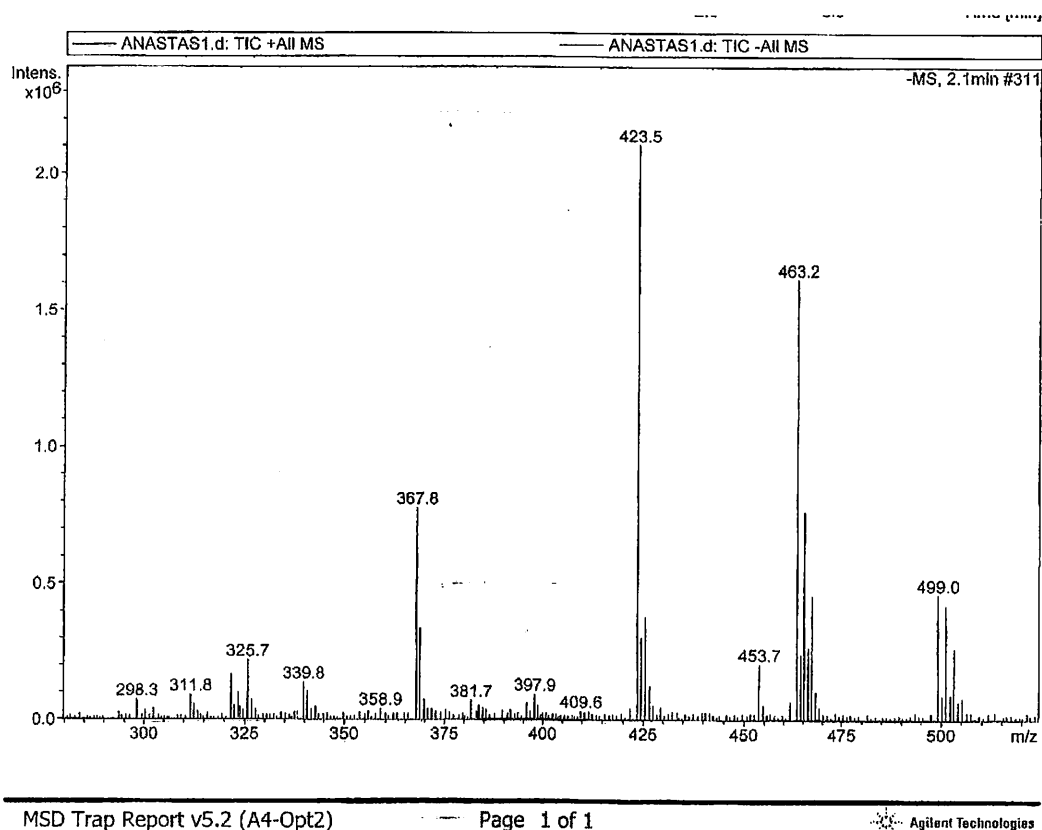
ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΗΣ

11. ΓΕΝΙΚΑ

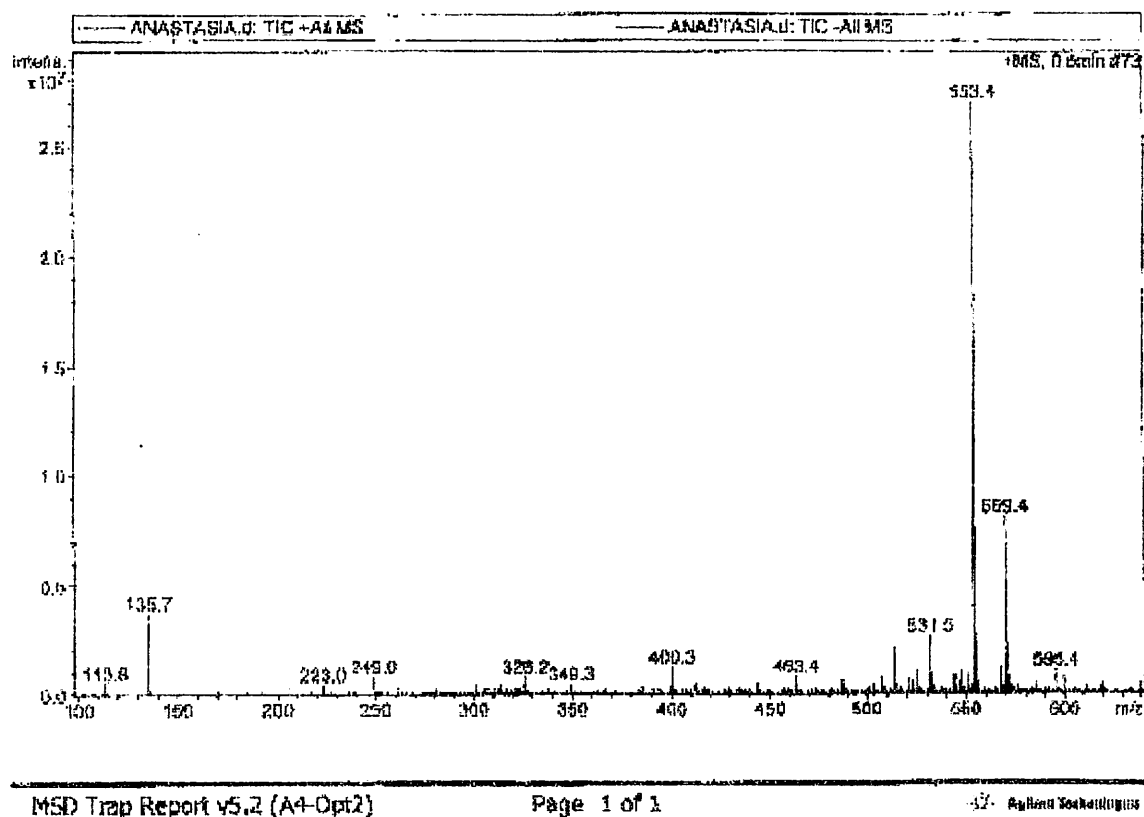
Η φασματομετρία μαζών είναι μια πολύ χρήσιμη τεχνική, μιας και μας επιτρέπει να μετρήσουμε την μάζα ενός μορίου και κατά συνέπεια να προσδιορίσουμε το μοριακό βάρος του μορίου αυτού. Συχνά είναι δυνατό να συγκεντρώσουμε πληροφορίες για μια άγνωστη δομή, μετρώντας την μάζα των θραυσμάτων που προκύπτουν από την αποσύνθεση μορίων υψηλής ενέργειας.

11.1 Ανάλυση

Όπως παρατηρούμε παρακάτω (σχήματα 11.1,11.2), όπου και παρατίθενται τα φάσματα μάζας των συμπλόκων του ψευδαργύρου, η κορυφή σε $m/z=463,2$ αντιστοιχεί στο μοριακό βάρος της συμπλόκου ένωσης $Zn(Hpyr1)_2$ από την οποία έχουν αφαιρεθεί δυο πρωτόνια, ενώ η κορυφή που παρατηρείται σε $m/z=553,4$ αντιστοιχεί στο μοριακό ιόν της συμπλόκου ένωσης $Zn(Hpyr2)_2$, στο οποίο έχει προστεθεί ένα μόριο μεθανόλης.

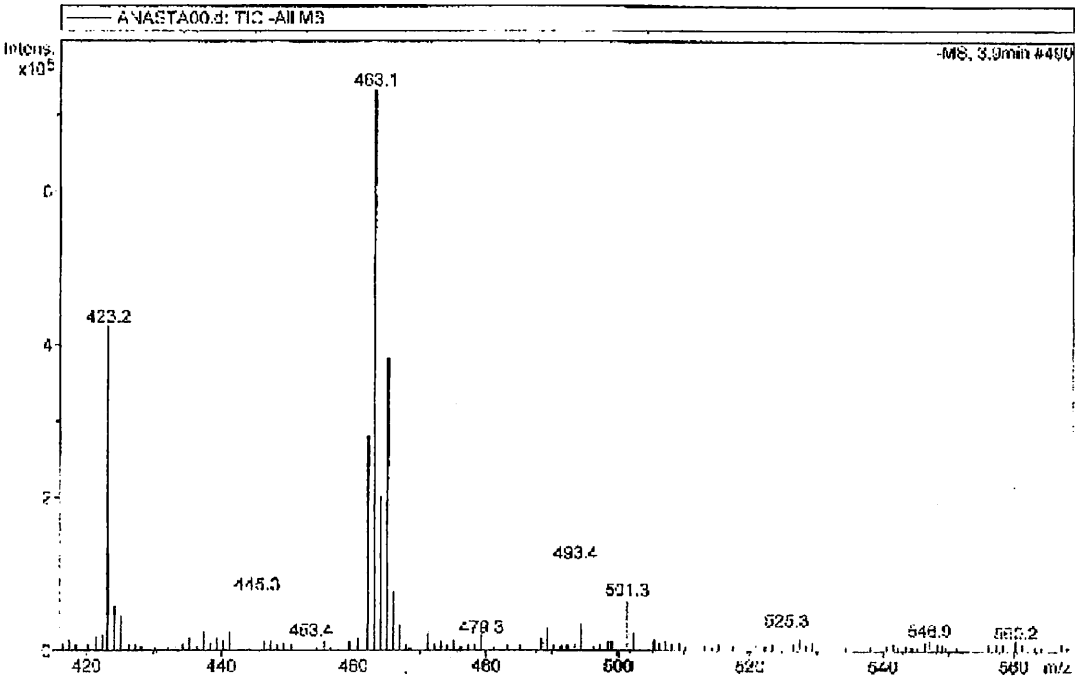


Σχήμα 11.1: Φάσμα μάζας του συμπλόκου $Zn(Hpyr1)_2$.

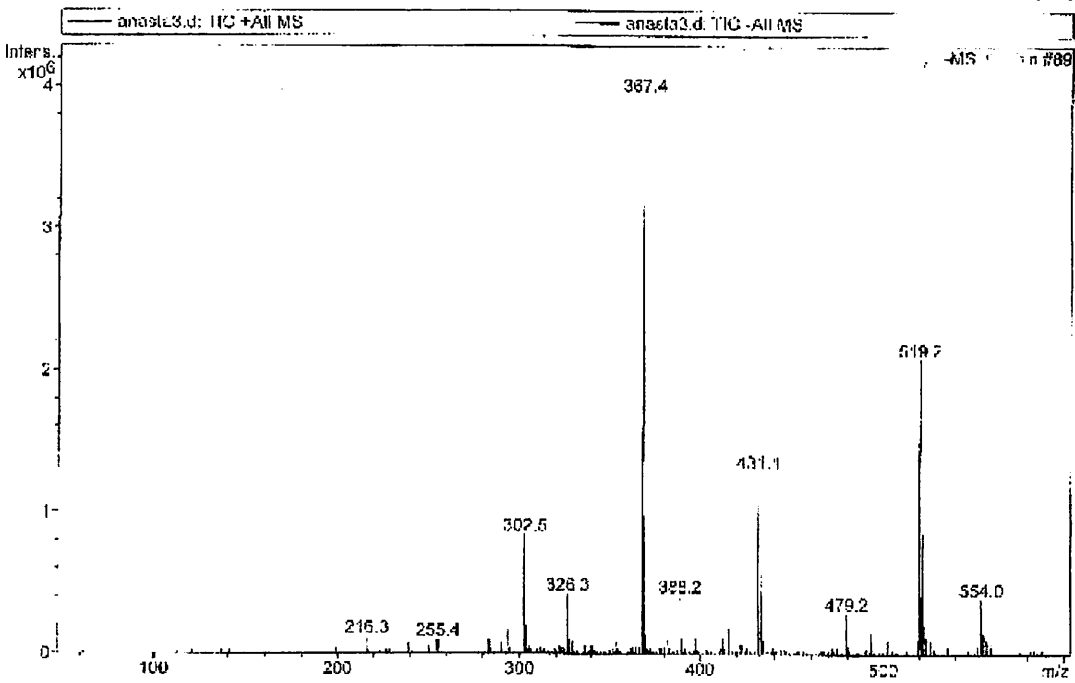


Σχήμα:11.2 Φάσμα μάζης του συμπλόκου $Zn(Hpyr2)_2$.

Τώρα όσον αφορά τα σύμπλοκα του χαλκού (σχήματα 11.3, 11.4), η κορυφή που αντιστοιχεί σε $m/z=463,1$ αντιστοιχεί στο μοριακό βάρος του συμπλόκου του χαλκού $Cu(Hpyr1)_2$, ενώ οι κορυφές σε $m/z= 556$ που παρατηρείται στο σχήμα 11.4 αποδίδεται αντίστοιχα στο μοριακό βάρος της συμπλόκου ένωσης του χαλκού $Cu(Hpyr2)_2 \cdot 2H_2O$.



Σχήμα:11.3 Φάσμα μάζας του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$.



Σχήμα:11.4 Φάσμα μάζας του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Βιβλιογραφία 11^{ου} κεφαλαίου

[1] J.McMurry, *Organic Chemistry Part I*, (1998) 524.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

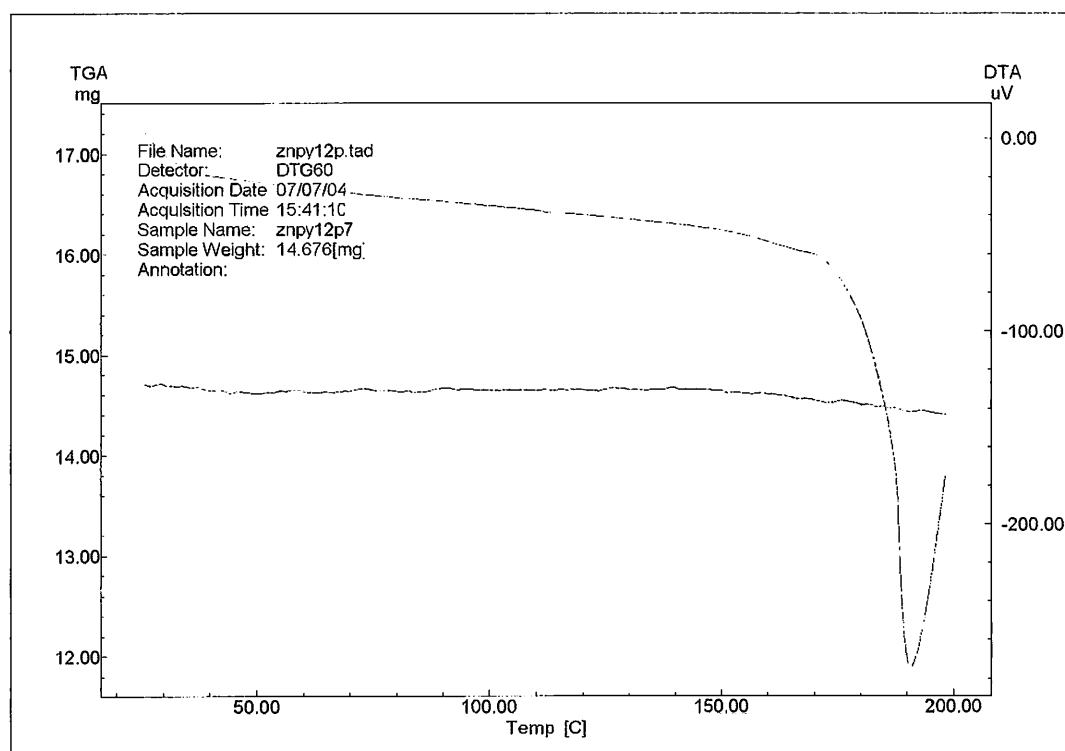
ΘΕΡΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

12.ΓΕΝΙΚΑ

Η θερμική ανάλυση (TG-DTA), είναι πολύ χρήσιμη τεχνική, διότι μας δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την θερμική διάσπαση των μορίων μας. Σημαντικές ωστόσο είναι οι πληροφορίες που μας παρέχει, όσον αφορά το ποσοστό του περιεχόμενου στο μορίο μας, νερού. Παρακάτω παρατίθενται το φάσμα της θερμικής ανάλυσης του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$.

12.1 Ανάλυση

Όπως παρατηρούμε από το φάσμα θερμικής ανάλυσης (TG-DTA) της σύμπλοκης ένωσης του ψευδαργύρου $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι στο μορίο μας δεν περικλείεται νερό, μιας και η μόνη ενδόθερμη καμπύλη που παρουσιάζεται είναι αυτή που αντιστοιχεί στην θερμοκρασία στην οποία το σύμπλοκο μας τήκεται [1].



Σχήμα:12.1 Φάσμα θερμικής ανάλυσης της συμπλόκου ένωσης $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$.

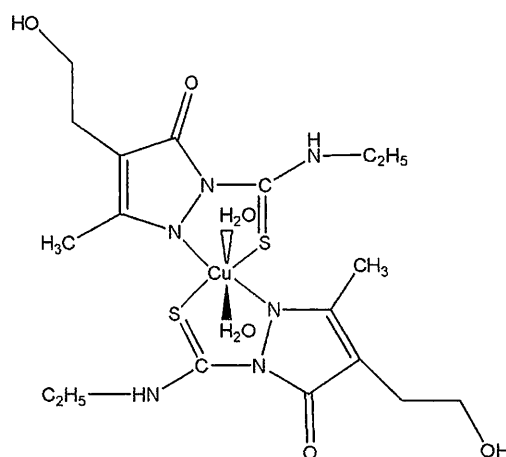
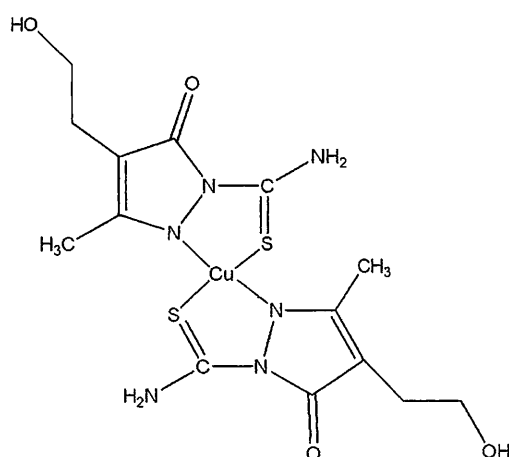
Βιβλιογραφία 12^{ου} κεφαλαίου

- [1] Y.Akama, T.Sawada, T.Ueda, *Journal of Molecular Structure*, 750 (2005) 47.

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

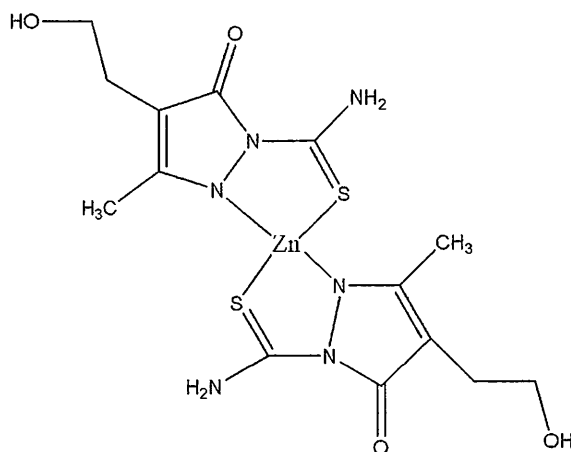
Παρατηρώντας με προσοχή τις πορείες σύνθεσης και την ανάλυση όλων των φασματοσκοπικών μεθόδων που χρησιμοποιήσαμε (IR, UV, NMR), καθώς και των αναλύσεων βαρέων μετάλλων της διατριβής αυτής, εξάγουμε τα ακόλουθα συμπεράσματα:

✧ Για τις σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού με γενικό τύπο $\text{Cu}(\text{Hpyr})_2$, προτείνουμε μια διδοντική ένταξη του υποκαταστάτη στο μεταλλικό ιόν, μέσω των ατόμων θείου και αζώτου του πενταμελή δακτυλίου, ενώ την σφαίρα ένταξης του χαλκού συμπληρώνουν δύο μόρια νερού όσον αφορά το σύμπλοκο του χαλκού με την H_2pyr_2 .

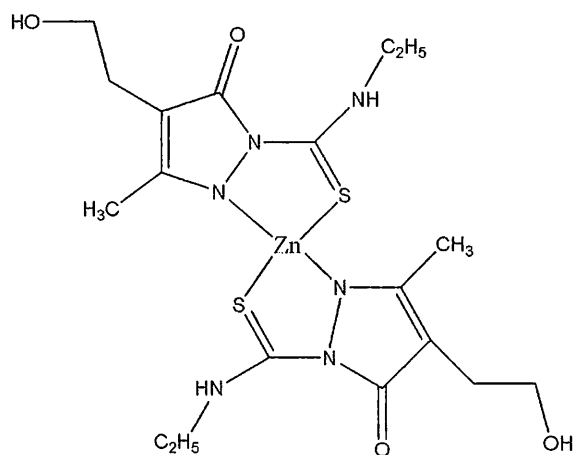


Προτεινόμενες δομές για τις ενώσεις του χαλκού με γενικό τύπο $\text{Cu}(\text{Hpyr})_2$.

✧ Όσον αφορά τώρα τις σύμπλοκες ενώσεις του ψευδαργύρου με γενικό τύπο $\text{Zn}(\text{Hpyr}_1)_2$ και $\text{Zn}(\text{Hpyr}_2)_2$, προτείνουμε μια διδοντική ένταξη του κάθε υποκαταστάτη, μέσω των ατόμων θείου και αζώτου του πενταμελή δακτυλίου, -όπως φαίνεται από τα φάσματα υπέρυθρου και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού- με το μεταλλικό ιόν. Η δομή αυτή επιβεβαιώθηκε με βάση την κρυσταλλογραφία ακτίνων X.

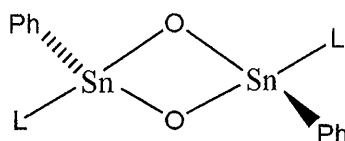


Προτεινόμενη δομή για την σύμπλοκη ένωση του ψευδαργύρου με γενικό τύπο $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$.



Προτεινόμενη δομή για την σύμπλοκη ένωση του ψευδαργύρου με γενικό τύπο $\text{Zn}(\text{Hpyr2})_2$.

✧ Και τέλος για την σύμπλοκη ένωση του κασσιτέρου με γενικό τύπο $[\text{PhSnO}(\text{L})]_2$, προτείνουμε μια ένταξη του υποκαταστάτη μέσω του οξυγόνου του υδροξυλίου.



Προτεινόμενη δομή για την σύμπλοκη ένωση του κασσιτέρου με γενικό τύπο $[\text{PhSnO}(\text{L})]_2$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΥ

.

13. Ανάλυση της δομής του νέου υποκαταστάτη

Μετά από ανακρυστάλλωση της οργανοκασιτερικής μας ένωσης σε ένα μίγμα διαλυτών το οποίο αποτελούνταν από μεθανόλη και κυκλοεξανόλη, λάβαμε έναν νέο υποκαταστάτη, του οποίου τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα συνοψίζονται στους ακόλουθους πίνακες.

Όπως γίνεται αντιληπτό από το παρακάτω σχήμα, ο νέος υποκαταστάτης διαφέρει από τις πυραζολόνες που μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή, ως προς την ομάδα του θειοαμιδίου η οποία έχει αποσπαστεί από τον νέο υποκαταστάτη.

Το γενικό σχήμα του μελετούμενου μορίου, εξαρτάται από την διαμόρφωση της υδροξυαίθυλ-αλυσίδας. Η διαμόρφωση της αλυσίδας αυτής είναι αρκετά διαφορετική σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διαμορφώσεις της στις άλλες δυο πυραζολόνες, δηλαδή της H₂pyr1 και της H₂pyr2. Πιο συγκεκριμένα ενώ οι ιδιαίτερες γωνίες στρέψης O(4)-C(42)-C(41)-C(4), C(42)-C(41)-C(4)-C(3) και C(42)-C(41)-C(4)-C(5), οι οποίες είναι ισοδύναμες με τις χαρακτηριστικές τιμές 164.9(2) και 178.1(5), -81.2(2) και -94.2(8), 95.1(2) και 82.6(7) στις προηγούμενες δύο πυραζολόνες, στην παρούσα υπό μελέτη πυραζολόνη διαφοροποιούνται αρκετά μιας και οι αντίστοιχες εδώ τιμές τους είναι οι ακόλουθες 55.23, 72.00 και -103.85. Πέρα όμως από τις βασικές αυτές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τις γωνίες στρέψης, εμφανίζεται ακόμη μια σημαντική διαφορά στον νέο μας υποκαταστάτη. Αυτή έχει να κάνει με την απόσταση του δεσμού C(1)-N(1) 1.3561, η οποία έχει ελαττωθεί αρκετά σε σχέση με τις άλλες δυο πυραζολόνες των οποίων οι τιμές ήταν 1.417 και 1.416 αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι έχει αποσπαστεί πλέον η ομάδα του θειοαμιδίου με αποτέλεσμα να μην υφίστανται πλέον ανταγωνιστική σύζευξη μεταξύ του ασύζευκτου ζεύγους ηλεκτρονίων του N(1) με το C(1)-S(1) θειοκαρβονυλικό σύστημα.

Πίνακας:13.1 Κρυσταλλογραφικά δεδομένα και λεπτομερής καθορισμός της δομής για τον υποκαταστάτη $C_6H_{10}N_2O_2$.

Crystal Data

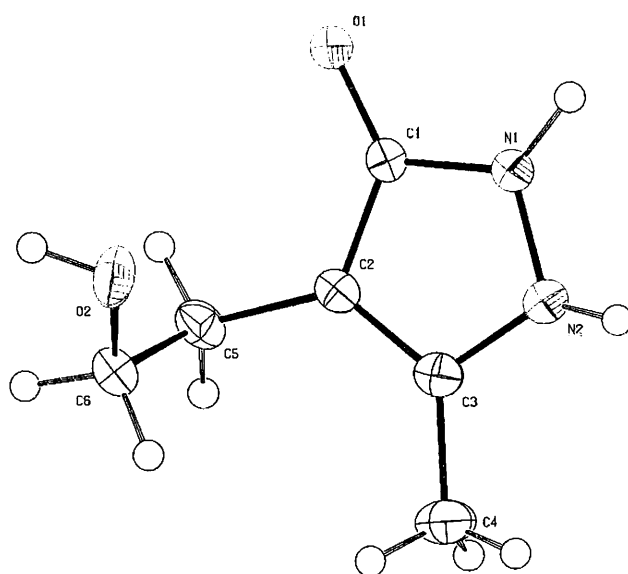
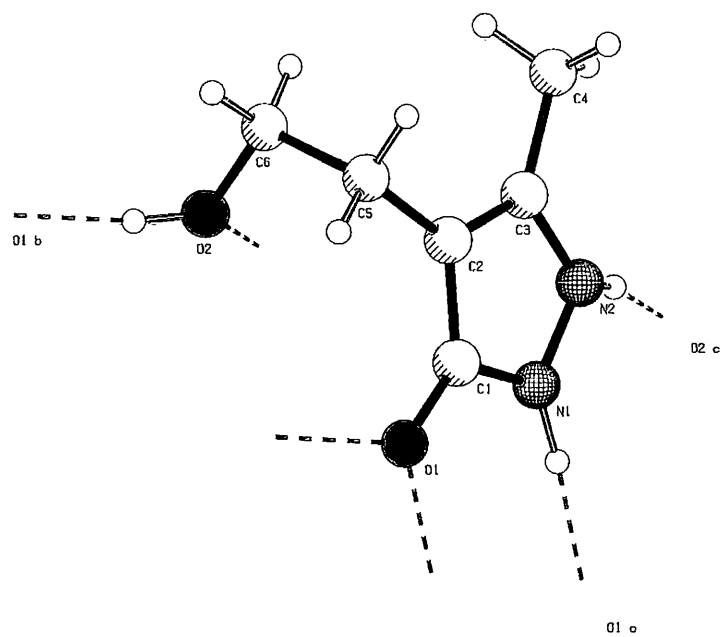
Empirical formula	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂
Formula weight	142.16
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁ /n (No. 14)
Unit cell dimensions	a = 6.825(5) Å alpha = 90.000(5) deg. b = 13.347(5) Å beta = 109.638(5) deg. c = 7.893(5) Å gamma = 90.000(5) deg.
Volume	677.2(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.596 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.258 mm ⁻¹
F(000)	348
Crystal size	? x ? x ? mm
Theta range for data collection	3.05 to 30.49 deg.
Limiting indices	-9 ≤ h ≤ 9, -19 ≤ k ≤ 19, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	3996 / 2052 [R(int) = 0.0134]
Completeness to theta = 30.49	99.4 %
Refinement method	Full-matrix-block least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2052 / 0 / 116
Goodness-of-fit on F ²	1.095
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0409, wR2 = 0.1125
R indices (all data)	R1 = 0.0515, wR2 = 0.1200
Largest diff. peak and hole	0.250 and -0.265 e.Å ⁻³

Πίνακας:13.2 Επιλεγμένες τιμές μήκους (Å) και γωνιών ($^{\circ}$) δεσμών για τον υποκαταστάτη $C_6H_{10}N_2O_2$. Σε παρένθεση η αντίστοιχη τιμή της τυπικής απόκλισης.

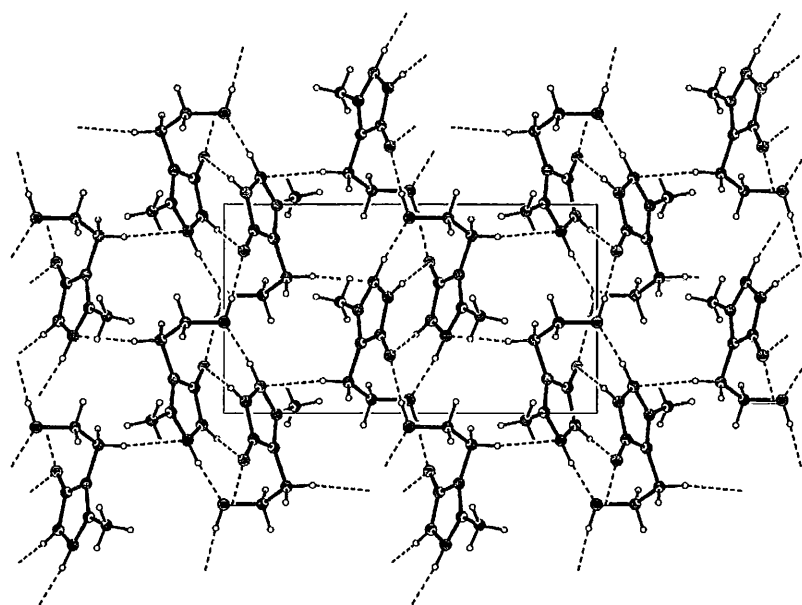
N(1)-C(1)	1.3561(15)
N(1)-N(2)	1.3702(14)
O(2)-C(6)	1.4291(15)
N(2)-C(3)	1.3526(15)
O(1)-C(1)	1.2829(13)
C(2)-C(3)	1.3815(17)
C(2)-C(1)	1.4238(16)
C(2)-C(5)	1.5001(16)
C(3)-C(4)	1.4908(17)
C(5)-C(6)	1.5190(17)
C(1)-N(1)-N(2)	109.49(9)
C(3)-N(2)-N(1)	108.08(10)
C(3)-C(2)-C(1)	106.16(9)
C(3)-C(2)-C(5)	129.26(10)
C(1)-C(2)-C(5)	124.48(9)
N(2)-C(3)-C(2)	109.26(10)
N(2)-C(3)-C(4)	120.02(11)
C(2)-C(3)-C(4)	130.68(10)
O(1)-C(1)-N(1)	122.37(10)
O(1)-C(1)-C(2)	130.67(10)
N(1)-C(1)-C(2)	106.95(9)
C(2)-C(5)-C(6)	112.91(9)
O(2)-C(6)-C(5)	111.17(9)

Πίνακας:13.3 Ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις τύπου C-H...N και ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου για τον υποκαταστάτη $C_6H_{10}N_2O_2$.

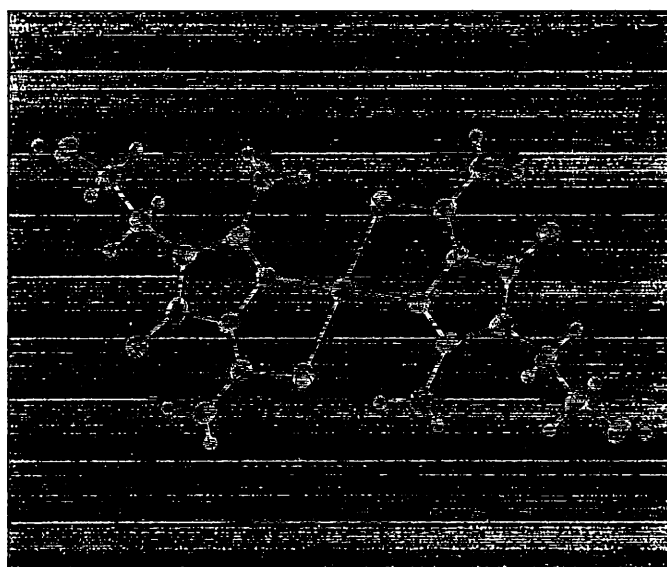
D-H...A	D(H...A)	D(D-H)	D(D...A)	D-H...A
N1 -- H1 ... O1	0.9700	1.7300	2.6998	176.00
N2 -- H2 ... O2	0.9300	1.7600	2.6866	170.00
O2 -- H3 ... O1	0.8900	1.7500	2.6327	172.00
C5 -- H5A... N2	0.9700	2.6200	3.5684	165.00



Σχήμα :13.1 Η κρυσταλλική δομή του υποκαταστάτη $C_6H_{10}N_2O_2$.



Σχήμα:13.2 Διευθέτηση του μορίου και των δεσμών υδρογόνου στο κρυσταλλικό πλέγμα.



Σχήμα :13.3 Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$.

Βιβλιογραφία 13^{ου} κεφαλαίου

- [1] M.L.Głowka, M.Błaszczuk, Ch.Prentzas and D.Kovala-Demertzi, *Polish Journal of Chemistry*, 78 (2004) 2013-2022.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

IN VITRO ΕΡΕΥΝΑ

14. Ανάλυση της αντικαρκινικής δράσης των υποκαταστατών και των συμπλόκων.

14.1 Γενικά

Η προπαρασκευή των διαλυμάτων της τάξεως του (1mg/ml) τόσο των υποκαταστατών όσο και των συμπλόκων έγινε ως ακολούθως: Οι ουσίες αυτές διαλύθηκαν σε 100μl DMSO, ενώ προστέθηκαν παράλληλα άλλα 900 μl του απαιτούμενου ανάλογα με την κυτταρική σειρά θρεπτικού υλικού, έως ότου ο τελικός όγκος του διαλύματος να είναι 1 ml. Έπειτα, ακολούθησε αραιώση των αρχικών διαλυμάτων ούτως ώστε οι τελικές συγκεντρώσεις των διαλυμάτων να είναι της τάξεως των 100, 10, 1 και 0,1 μg/ml.

14.2 In vitro αντικαρκινική δραστηριότητα

Τα σύμπλοκα του Cu(II) τόσο με τον υποκαταστάτη H₂pyr1, όσο και με τον υποκαταστάτη H₂pyr2, παρουσίασαν χαρακτηριστική αντικαρκινική δράση στα *in vitro* πειράματα που πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο μας, σε όλες τις κυτταρικές σειρές. Πιο συγκεκριμένα τα σύμπλοκα του Cu(II) με τον υποκαταστάτη H₂pyr2 παρουσίασαν σε όλες τις κυτταρικές σειρές εξαιρετική δραστηριότητα, σε αντίθεση με τα σύμπλόκά του με την H₂pyr1, τα οποία έδωσαν καλύτερα αποτελέσματα στις κυτταρικές σειρές MCF-7 και L929, ενώ και τα αποτελέσματά τους όσον αφορά τις κυτταρικές σειρές A-549 και T-24 ήταν εξίσου ικανοποιητικά.

Σημαντικό κρίνεται στο σημείο αυτό να αναφέρουμε ότι ο υποκαταστάτης H₂pyr1 δεν εμφάνισε καμία απολύτως δράση όταν εφαρμόστηκε στις παραπάνω κυτταρικές σειρές. Όπως και ο υποκαταστάτης H₂pyr2, με εξαίρεση μόνον τις κυτταρικές σειρές A-549 και MCF-7 όπου και εμφάνισε ελάχιστη δράση. Το ίδιο πράγμα συνέβη όμως και με τα άλατα του χαλκού, πέρα από την κυτταρική σειρά T24 όπου εμφάνισαν κάποια ελάχιστη δραστηριότητα, σε γενικές γραμμές δεν ήταν ούτε αυτά δραστικά. Γεγονός το οποίο μας οδήγησε στο ακόλουθο συμπέρασμα όσον αφορά τα σύμπλοκα του Cu(II): Η συμπλοκοποίηση επιφέρει την αντικαρκινική δράση.

Όσον αφορά τώρα τα σύμπλοκα του Zn(II), δεν παρουσίασαν αντικαρκινική δράση σε αντίθεση με τα άλατά τους τα οποία στην κυτταρική σειρά L929 βρέθηκαν αρκετά δραστικά.

Τέλος το σύμπλοκο του κασσιτέρου παρουσίασε εξαιρετική δράση σε όλες τις κυτταρικές σειρές σε αντίθεση με το οξείδιο του το οποίο μόνο στην κυτταρική σειρά T24 παρουσίασε ικανοποιητική δράση.

Πίνακας 14.1 In vitro αντικαρκινική δράση των συμπλόκων του Cu(II), Zn(II), με τους υποκαταστάτες H₂pyr1 και H₂pyr2 αντίστοιχα σε µg/ml.

Ένωση	MCF-7	T-24	A-549	L-929
H ₂ pyr1	Non active	Non active	Non active	Non active
H ₂ pyr2	29,00	Non active	16,00	Non active
Cu(Hpyr1) ₂	0,47	1,46	3,62	0,37
Cu(Hpyr2) ₂ 2H ₂ O	0,44	0,37	0,98	0,43
CuCl ₂	44,50	13,53	60,50	82,00
Cu(CH ₃ COO) ₂ 2H ₂ O	48,00	17,50	70,50	Non active
Zn(Hpyr1) ₂	Non active	Non active	Non active	Non active
ZnCl ₂	17,50	Non active	49,00	4,39
Zn(CH ₃ COO) ₂ 2H ₂ O	24,50	Non active	Non active	4,19
Ph ₂ SnO	19,00	1,92	57,00	26,00
[PhSnO(L)] ₂	0,51	0,53	0,29	0,37

ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ

Οι αναλύσεις βαρέων μετάλλων ,πραγματοποιήθηκαν σε διάταξη XRF, στην οποία η διέγερση των δειγμάτων επιτεύχθηκε μέσω δακτυλιοειδούς ραδιοϊσοτοπικής πηγής, η οποία στεγάζεται σε κυλινδρικό δοχείο αλουμινίου. Για την ανίχνευση από τα δείγμα ακτίνων-X, χρησιμοποιήθηκε ανιχνευτής Si(Li) (τύπος SL80175 της CANBERRA), με ενεργό επιφάνεια 80 mm^2 και διακριτική ικανότητα 171eV στα 5,9 keV(κορυφή Kα του Mn).

Οι στοιχειακές αναλύσεις άνθρακα, υδρογόνου, αζώτου και θείου των ενώσεων έγιναν σε στοιχειακό αναλυτή Carlo-Erba EA1108-CHNS-O (University of Ioannina, Department of Chemistry).

Οι μετρήσεις των φασμάτων υπερύθρου έγιναν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer, Spectrum GX, FT-IR System, σε δίσκια KBr και polyethylene (University of Ioannina, Department of Chemistry).

Τα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR φάσματα πάρθηκαν σε φασματογράφο AC-250 Bruker ενώ οι ενώσεις βρισκόταν διαλυμένες σε διαλύτη $\text{d}_6 (\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$, με εσωτερική ουσία αναφοράς το τετραμεθυλοσιλάνιο $(\text{CH}_3)_4\text{Si}(\text{TMS})$. (University of Ioannina, Department of Chemistry).

Οι μετρήσεις των φασμάτων Uv-Visible έγιναν σε φασματοφωτόμετρο JASCO V-530 UV, VIS, NIR Spectrophotometer. (University of Ioannina, Department of Chemistry).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατριβή αυτή είναι χωρισμένη σε τρία μεγάλα μέρη: την Γενική Εισαγωγή, το Πειραματικό Μέρος, και τα Αποτελέσματα –Συζήτηση.

Στην Γενική Εισαγωγή αναφέρονται οι χημικές ιδιότητες, οι φυσικές ιδιότητες, καθώς και η βιολογική δραστηριότητα, του χαλκού, του ψευδαργύρου, και του κασσιτέρου καθώς επίσης και των πυραζολονών, αλλά και διαφόρων συμπλόκων ενώσεων των πυραζολονών με τα παραπάνω μέταλλα. Επιπλέον γίνεται μια σύντομη αναφορά στον καρκίνο, και στις ακόλουθες κυτταρικές σειρές: Αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, Καρκίνο της Ουροδόχου Κύστης, Καρκίνο του Μαστού και Μυϊκό Ινοσάρκωμα.

Στο πειραματικό μέρος παρουσιάζονται οι γενικές μέθοδοι παρασκευής πυραζολονών και φυσικά οι ακριβείς πειραματικές πορείες σύνθεσης των υποκαταστατών της διατριβής: της 4-(2hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide και της N-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide, καθώς και των συμπλόκων ενώσεων της διατριβής αυτής: $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$, $\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$, $\text{Zn}(\text{Hpyr2})_2$, και $[\text{PhSnO}(\text{L})]_2$ μαζί με τις φυσικές τους ιδιότητες και τις αναλύσεις Βαρέων Μετάλλων καθώς και τις στοιχειακές αναλύσεις. Επίσης παρουσιάζονται τα πρωτόκολλα των παραπάνω κυτταρικών σειρών.

Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει τον χαρακτηρισμό και την μελέτη των συμπλόκων ενώσεών μας, όπως επίσης τα αποτελέσματα της αντικαρκινικής δράσης των συμπλόκων αυτών ενώσεων στις παραπάνω κυτταρικές σειρές. Πιο συγκεκριμένα οι ενώσεις μας αναλύονται και χαρακτηρίζονται φασματοσκοπικά μέσω των φασμάτων υπερύθρου, πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και άνθρακα, υπεριώδους ορατού (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Vis), φασματομετρίας μάζας, και θερμικής ανάλυσης (TG-DTA), ενώ δίνονται τα αποτελέσματα από την κρυσταλλογραφική ανάλυση ενός υποκαταστάτη και ενός συμπλόκου.

ABSTRACT

Pyrazolones constitute a group of organic compounds that have been extensively studied due to their properties and applications. Since the synthesis of antipyrine, a great deal of attention has been paid to the analgesic and antipyretic properties of these compounds. The discovery of these properties prompted the search for other pyrazolones with similar behavior but with a better therapeutic action. Since these first historical moments, the synthesis of pyrazolones has remained to a large extent focused on the search for less toxic new anti-inflammatory drugs or the preparation of new compounds with antifungal, antitumor and antihyperglycemic activities. Depending on that antitumor activity of pyrazolones, we undertook the synthesis of three novel copper and zinc complexes with this class of ligands.

The ligands that we used are: 4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide and N-ethyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide. These ligands were identified by means of heavy metal analysis and spectroscopy (IR, UV-Vis, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR).

We present at this work the synthesis and characterization of four novel complexes $\text{Cu}(\text{Hpyr1})_2$, $\text{Cu}(\text{Hpyr2})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{Hpyr1})_2$, $\text{Zn}(\text{Hpyr2})_2$ prepared by mixing a methanol solution of the ligand with a methanol solution of the salt of the metal, followed by stirring in room temperature, filtering and drying in *vacuo* and one novel complex of tin $[\text{PhSnO}(\text{L})]_2$. Characterization was performed by means of heavy metals analysis and spectroscopy (IR, UV-Vis, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS and TG-DTA). We give also the crystallographic analysis of one new ligand and from one complex.

All these new complexes with pyrazolone ligands were prepared in order to find or to help in discovering novel compounds which show increased antitumor activity with decreased toxicity.