



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

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

**ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ  
ΜΕ ΜΣΑΦ**

**ΒΛΑΔΙΜΗΡΟΣ ΧΡΥΣΟΥΛΙΔΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

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

**ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ(III) ΜΕ ΜΣΑΦ**

**ΒΛΑΔΙΜΗΡΟΣ ΧΡΥΣΟΥΛΙΔΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Εισαγωγή στο ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
(Δ.Π.Μ.Σ.) «ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»  
του κ. Βλαδίμηρου Χρυσουλίδη**

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: Γεώργιος Ψωμάς

Θέμα: «Δομή και βιολογική δράση συμπλόκων ενώσεων του δημητρίου(III) με ΜΣΑΦ»

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

- 1 Γεώργιος Ψωμάς
- 2 Σωτήριος Χατζηκακού
- 3 Νικόλαος Κουρκουμέλης

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στις

---

Ο Διευθυντής του Δ.Π.Μ.Σ.  
Καθηγητής \_\_\_\_\_

Ο/Η Γραμματέας  
\_\_\_\_\_

## Περιεχόμενα

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....                                                                                   | 1  |
| <b>1. ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ</b> .....                                                                              | 2  |
| 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ.....                                                           | 2  |
| 1.2 ΑΦΘΟΝΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ.....                                                           | 4  |
| 1.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ.....                                                                  | 6  |
| 1.4 Η ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ.....                                              | 7  |
| 1.5 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ.....                                                             | 9  |
| 1.5.1 Λανθανιδική συστολή.....                                                                          | 10 |
| 1.6 ΕΝΩΣΕΙΣ ΕΝΤΑΞΗΣ.....                                                                                | 11 |
| 1.6.1 Σύμπλοκα με υποκαταστάτες που περιέχουν άτομα δότες οξυγόνου.....                                 | 11 |
| 1.6.1.1 Ύδατο-Σύμπλοκα.....                                                                             | 11 |
| 1.6.1.2 Σύμπλοκα καρβοξυλικών οξέων.....                                                                | 12 |
| 1.6.1.3 β-δικετονάτο-σύμπλοκα.....                                                                      | 13 |
| 1.7 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ.....                                                                       | 13 |
| <b>2. ΔΗΜΗΤΡΙΟ</b> .....                                                                                | 15 |
| 2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....                                                                                | 15 |
| 2.2 ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ.....                                                                 | 15 |
| 2.3 ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΣΟΤΟΠΩΝ ΤΟΥ.....                                                     | 17 |
| 2.4 ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ.....                                                  | 18 |
| 2.4.1 Νανοσωματίδια Ce.....                                                                             | 18 |
| 2.5 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....                                             | 21 |
| 2.5.1 $[Ln^{III}(sul)_3]nH_2O$ , Ln = Ce <sup>3+</sup> .....                                            | 21 |
| 2.5.2 $[CeCl_3((Pph_3)(Ath)_2)]$ και $[CeCl_3((Pph_3)(Atz)_2)]$ , [M=Ru(III), Ce(III) and La(III)]..... | 22 |
| 2.5.3 $[Ce_2(L)(NO_3)_3(H_2O)_5(EtOH)_2]NO_3$ και $[Ce_2(L)(NO_3)_4(H_2O)_3(EtOH)_3]$ .....             | 23 |
| 2.5.4 Ce-curcumin και Ce-quercetin.....                                                                 | 24 |
| <b>3. ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ</b> .....                                                     | 25 |
| 3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ.....                                                                     | 26 |
| 3.3 Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΩΝ.....                                                  | 27 |
| 3.4 ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ.....                                                                    | 29 |
| 3.4.1 PGE <sub>2</sub> .....                                                                            | 30 |
| 3.4.2 PGE <sub>1</sub> .....                                                                            | 30 |
| 3.4.3 PGI <sub>2</sub> .....                                                                            | 30 |
| 3.4.4 PGD <sub>2</sub> .....                                                                            | 31 |
| 3.4.5 PGF <sub>2α</sub> .....                                                                           | 31 |

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4.6 TxA <sub>2</sub> .....                                                                                    | 31        |
| 3.4.7 Παράγωγα των PGE, PGF και PGD.....                                                                        | 31        |
| 3.5 ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗ .....                                                                                        | 32        |
| 3.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ.....                                                                | 33        |
| 3.6.1 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση τη δομή τους .....                                                            | 33        |
| 3.6.2 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση την αλληλεπίδραση και την ικανότητα αναστολής των COX-1 και COX-2.....        | 34        |
| 3.6.3 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση το χρόνο ημιζωής στο πλάσμα.....                                              | 35        |
| 3.6.4 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση την κινητική της αλληλεπίδρασης με την COX-1 και/ή την COX-2.....             | 35        |
| 3.7 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ .....                                                                              | 35        |
| 3.8 ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ.....                                                          | 36        |
| 3.9 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....                                                                | 38        |
| 3.10 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....                                                                       | 40        |
| 3.11 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....                                                                       | 41        |
| 3.12 ΤΑ ΜΣΑΦ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΓΕΣ) .....                                               | 42        |
| 3.13 ΤΑ ΜΣΑΦ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ) .....                                            | 43        |
| 3.14 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ.....                                                                                | 43        |
| 3.15 ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ .....                                                                                      | 44        |
| 3.16 ΤΟΛΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ .....                                                                                     | 44        |
| 3.17 ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ .....                                                                                            | 45        |
| 3.18 ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ.....                                                                                          | 46        |
| 3.19 ΙΝΔΟΜΕΘΑΣΙΝΗ.....                                                                                          | 48        |
| 3.20 ΔΙΦΛΟΥΝΙΖΑΛΗ.....                                                                                          | 49        |
| 3.21 ΤΡΟΠΟΙ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΟΥ .....                                                      | 50        |
| <b>4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....</b>                                                               | <b>51</b> |
| <b>5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>                                                                                | <b>51</b> |
| 5.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ.....                                                                             | 51        |
| 5.2 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ – ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ .....                                                                   | 51        |
| 5.2.1 Φασματοσκοπία Υπερύθρου .....                                                                             | 52        |
| 5.2.2 Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού .....                                                                     | 53        |
| 5.2.3 Φασματοσκοπία Φθορισμού .....                                                                             | 55        |
| 5.2.4 Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ.....                                                                            | 57        |
| 5.2.5 Ιξωδομετρία.....                                                                                          | 58        |
| 5.3.1 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) ..... | 58        |
| 5.3.2 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2).....      | 58        |

|           |                                                                                |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3.3     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(dicl)_6(H_2O)_4]$ <b>(3)</b> .....                | 59         |
| 5.3.4     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(Hdifl)_6(H_2O)_4]$ <b>(4)</b> .....               | 59         |
| 5.3.5     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(indo)_6(H_2O)_4]$ <b>(5)</b> .....                | 59         |
| 5.3.6     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(tolf)_6(phen)_2]$ <b>(6)</b> .....                | 59         |
| 5.3.7     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(dicl)_6(phen)_2]$ <b>(7)</b> .....                | 60         |
| 5.3.8     | Σύνθεση του συμπλόκου $[Ce_2(dicl)_6(bipyam)_2]$ <b>(8)</b> .....              | 60         |
| <b>6.</b> | <b>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ</b> .....                                   | <b>61</b>  |
| 6.1       | ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ .....                                                              | 61         |
| 6.2       | ΓΡΑΜΜΟΜΟΡΙΑΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΜΕΤΡΙΑ .....                                              | 61         |
| 6.3       | ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR) .....                                             | 62         |
| 6.4       | ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ-ΟΡΑΤΟΥ (UV-vis).....                                  | 65         |
| 6.5       | ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....                                                        | 66         |
| 6.5.1     | Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $[Ce_6(mef)_{12}(O)_4(OH)_4]$ <b>(1)</b> .....  | 66         |
| 6.5.2     | Προτεινόμενες δομές για τα σύμπλοκα <b>2-8</b> .....                           | 69         |
| <b>7.</b> | <b>ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ</b> .....                            | <b>70</b>  |
| 7.1       | ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ .....                          | 70         |
| 7.1.1     | Προσδιορισμός της ικανότητας αναγωγής των ριζών DPPH.....                      | 71         |
| 7.1.2     | Προσδιορισμός της ικανότητας της απομάκρυνσης των κατιονικών ριζών ABTS .....  | 73         |
| 7.1.3     | Ικανότητα αναγωγής του $H_2O_2$ .....                                          | 74         |
| 7.2       | ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΒΙΟΜΟΡΙΑ.....                                        | 75         |
| 7.2.1     | Μελέτη αλληλεπίδρασης συμπλόκων με το CT DNA .....                             | 75         |
| 7.2.1.1   | Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με φασματοσκοπία UV-vis..... | 78         |
| 7.2.1.2   | Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με ιζοδομετρία .....         | 80         |
| 7.3       | ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΤΟ ΕΒ.....                       | 81         |
| 7.4       | ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΕΣ.....                         | 86         |
| 7.4.1     | Μελέτη αλληλεπίδρασης με την BSA.....                                          | 88         |
| 7.4.2     | Μελέτη αλληλεπίδρασης με την HSA.....                                          | 92         |
|           | <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....                                                      | <b>96</b>  |
|           | <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....                                                      | <b>98</b>  |
|           | <b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....                                                         | <b>109</b> |

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είχε σκοπό τη σύνθεση, τον χαρακτηρισμό και τη μελέτη της βιολογικής δράσης συμπλόκων ενώσεων του Ce με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) παρουσία και απουσία των *N,N'*-δοτών 1,10-φαινανθρολίνη (phen) και 2,2'-διπυριδυλαμίνη (bipyam). Τα σύμπλοκα χαρακτηρίστηκαν με κατάλληλες φασματοσκοπικές και φυσικοχημικές τεχνικές. Ακόμη, μελετήθηκε η ικανότητα αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το calf-thymus DNA (CT DNA) μέσω φασματοσκοπίας UV-vis και ιξωδομετρίας αλλά και με μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης τους με το αιθίδιο βρωμίδιο (EB). Τέλος, μελετήθηκε και η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με τις αλβουμίνες ανθρώπινου ορού (HSA) και βόειου ορού (BSA) με φασματοσκοπία φθορισμού.

Θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κ. Γεώργιο Ψωμά, καθηγητή του Τμήματος Χημείας Α.Π.Θ., για την αμέριστη υποστήριξη και βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου διατριβής, τις πολύτιμες γνώσεις που αποκόμισα, τις συμβουλές που μου παρείχε κατά τη συνεργασία μας, όπως και για την ηθική συμπαράσταση και κατανόηση που επέδειξε σε όλες τις περιστάσεις.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής της μεταπτυχιακής διατριβής κ. Σωτήριο Χατζηκακού, καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον κ. Νικόλαο Κουρκουμέλη, αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αντώνιο Χατζηδημητρίου, αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Χημείας Α.Π.Θ., για την επίλυση της κρυσταλλικής δομής.

Επιπλέον, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλη την ομάδα του Εργαστηρίου Ανόργανης Χημείας Α.Π.Θ, μεταπτυχιακούς συμφοιτητές και υποψήφιους διδάκτορες, η στήριξη και η βοήθεια των οποίων ήταν καταλυτικές για την ολοκλήρωση της διατριβής μου, αλλά και για την άψογη συνεργασία και τις πολύ όμορφες στιγμές που μοιραστήκαμε σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Τέλος, απευθύνω κι ένα μεγάλο ευχαριστώ στο Θεό, στην οικογένειά μου και στους φίλους μου που με συντρόφευαν και με υποστήριζαν ο καθένας με τον τρόπο του σε κάθε μου βήμα. Σε αυτούς αφιερώνω και την εργασία μου, ως ένδειξη ευγνωμοσύνης.

# 1. ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ

## 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΑΝΘΑΝΙΔΕΣ

Η αρχή για την ανακάλυψη των λανθανίδων έλαβε χώρα στη Σκανδιναβία [1]. Το έτος 1794 ο Johann Gadolin, φινλανδός χημικός, κατάφερε να απομονώσει μία γαία (οξειδίο) σε ένα λατομείο κοντά στο σουηδικό χωριό Ytterby το οποίο ονόμασε ύττρια. Το οξειδίο αυτό προήλθε από ένα μαύρο ορυκτό, που τελικά ονομάστηκε γαδολινίτης [1][2]. Λίγο αργότερα οι M.H. Klaproth, J.J. Berzelius και W. Hisinger ανακάλυψαν μία άλλη γαία τη σέρια (δημήτρια) που προερχόταν από το σερίτη [1].

Αναφορικά με τις γαίες και πιο συγκεκριμένα τις «σπάνιες γαίες», φαίνεται ότι ο όρος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για το χαρακτηρισμό όλων των οξειδίων που φυσιολογικά εμφανίζονταν στη φύση αλλά ήταν ακόμη άγνωστα. Ο πρώτος διαχωρισμός των γαιών αυτών στα συστατικά τους οξείδια συνέβη την περίοδο 1839-1843 από τον Σουηδό C.G. Mosander κι έτσι η δημήτρια διαχωρίστηκε στα οξείδια του δημητρίου, του λανθανίου και ενός ανάμεικτου οξειδίου «διδύμιο» που αποτελεί μείγμα οξειδίων των μετάλλων από το Pr (Πρασεοδύμιο) μέχρι το Gd (Γαδολίνιο). Παρόμοια και η ύττρια διαχωρίστηκε στις εξής ουσίες, την έρβια, την τέρβια και την ύττρια. Η ήδη πεπλεγμένη κατάσταση χειροτέρεψε περισσότερο κι από τα μέσα φασματοσκοπικής ανάλυσης της εποχής τα οποία πρόσφεραν ευκαιρίες για ψευδή ταυτοποίηση, με αποτέλεσμα τον λανθασμένο χαρακτηρισμό και ταυτοποίηση περί των 70 στοιχείων [1].

Η τότε ανακάλυψη και του περιοδικού πίνακα από τον Mendeleev δεν κατάφερε να διαλευκάνει το τοπίο, καθώς κατά την έκδοσή του το 1869 αυτός περιείχε μόνο το λανθάνιο, το δημήτριο, το δυδύμιο (μείγμα πρασεοδυμίου και νεοδυμίου), ένα μείγμα με τη μορφή της έρβιας, και το ύτριο. Η τοποθέτηση των στοιχείων ακόμη ήταν ένα δύσκολο εγχείρημα, αφού δεν υπήρχαν σαφή και αποδεδειγμένα δεδομένα για την ατομική μάζα των στοιχείων. Κάποια από τα στοιχεία βέβαια δεν είχαν απομονωθεί σε καθαρή μορφή. Μέχρι ο Henry Moseley να αναλύσει τα φάσματα των ακτίνων-X των στοιχείων και να προσδιορίσει καλύτερα την έννοια ατομικός αριθμός δεν είχε επιτευχθεί μια λύση υπολογισμού περί του πλήθους των στοιχείων. Ο Moseley απέδειξε ότι από το λανθάνιο μέχρι το λουτήτιο υπήρχαν 15 στοιχεία ενώ για το προμήθειο το οποίο έχει ραδιενεργές ιδιότητες ισχύει ότι ανακαλύφθηκε αργότερα κατά την περίοδο του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου [1].

Η κατάταξη των στοιχείων σε σειρά αποτέλεσε απαιτητικό εγχείρημα λόγω της μεγάλης ομοιότητας των ιδιοτήτων των λανθανίδων μεταξύ τους. Η πλήρης αποσαφήνιση περί του αριθμού των στοιχείων αυτών επιτεύχθηκε από τη συνεργατική μελέτη του Bohr και του Moseley, ενώ παράλληλα πλέον στους σύγχρονους περιοδικούς πίνακες το λανθάνιο βρίσκεται κάτω από το σκάνδιο και το ύτριο [1].



Περί το 1920, ο όρος «σπάνιες γαίες» άρχισε να χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό των ίδιων των στοιχείων σε αντίθεση με τη χρήση του για την ονομασία των οξειδίων. Σχετικά με τη διαχωρισιμότητα, τα στοιχεία αυτά κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες με την πρώτη να είναι η «ομάδα του δημητρίου» ή αλλιώς «ελαφριές γαίες» που περιλαμβάνουν τα στοιχεία από το La (Λανθάνιο) μέχρι περίπου το Eu (Ευρώπιο) και την «ομάδα του υτρίου» ή αλλιώς «βαρεές γαίες» με τα στοιχεία από το Gd έως το Lu (Λουτήτιο) συν το Y (Υτριο), το οποίο παρ' όλο το γεγονός του ότι είναι κατά πολύ ελαφρύτερο από τα υπόλοιπα στοιχεία, λόγω της παρόμοιας σε μέγεθος ιοντικής του ακτίνας εντοπίζεται σε κοινά μεταλλεύματα και μάλιστα σαν το πιο σύνηθες συστατικό [3]. Σήμερα με τον όρο «σπάνιες γαίες» περιγράφονται τα 14 στοιχεία που ακολουθούν το La και συγκεκριμένα από το Ce (Δημήτριο) μέχρι το Lu, ενώ συχνά σε αυτά συμπεριλαμβάνονται το La όπως και το Sc (Σκάνδιο) αλλά και το Y ενίοτε [3].

**Πίνακας 1:** Στοιχεία για την ανακάλυψη των σπάνιων γαιών [3].

| Στοιχείο               | Εφευρέτης                                | Έτος | Προέλευση ονόματος            |
|------------------------|------------------------------------------|------|-------------------------------|
| <b>Από τη δημήτρια</b> |                                          |      |                               |
| <b>Δημήτριο, Ce</b>    | C. G. Mosander                           | 1839 | Αστεροειδής Δήμητρα           |
| <b>Λανθάνιο, La</b>    | C. G. Mosander                           | 1839 | Λανθάνειν                     |
| <b>Πρασεοδύμιο, Pr</b> | C. A. von Welsbach                       | 1885 | Πράσιος + δίδυμος             |
| <b>Νεοδύμιο, Nd</b>    | C. A. von Welsbach                       | 1885 | Νέος + δίδυμος                |
| <b>Σαμάριο, Sm</b>     | L. de Boisbaudran                        | 1879 | Ορυκτό σαμαρκίτης             |
| <b>Ευρώπιο, Eu</b>     | E. A. Demarcay                           | 1901 | Ευρώπη                        |
| <b>Από την ύττρια</b>  |                                          |      |                               |
| <b>Υτριο, Y</b>        | C. G. Mosander                           | 1843 | Ytterby                       |
| <b>Τέρβιο, Tb</b>      | C. G. Mosander                           | 1843 | Ytterby                       |
| <b>Έρβιο, Er</b>       | C. G. Mosander                           | 1843 | Ytterby                       |
| <b>Υττέρβιο, Yb</b>    | J. C. G. de Marignac                     | 1878 | Ytterby                       |
| <b>Σκάνδιο, Sc</b>     | L. F. Nilson                             | 1879 | Σκανδιναβία                   |
| <b>Όλμιο, Ho</b>       | P. T. Cleve                              | 1879 | Λατινικό Holmia: Στοκχόλμη    |
| <b>Θούλιο, Tm</b>      | P. T. Cleve                              | 1879 | Λατινικό Thule: πιο βόρεια γη |
| <b>Γαδολίνιο, Gd</b>   | J. C. G. de Marignac                     | 1880 | Φινλανδος χημικός J. Gadolin  |
| <b>Δυσπρόσιο, Dy</b>   | L. de Boisbaudran                        | 1886 | Δυσπρόσιτος                   |
| <b>Λουτήτιο, Lu</b>    | G. Urbain, C.A. von Welsbach<br>C. James | 1907 | Λατινικό Lutetia: Παρίσι      |

Προς αποφυγή παρερμηνεύσεων αλλά και επειδή ένα πλήθος εκ των στοιχείων αυτών τίποτα άλλο παρά σπάνια δεν είναι, εισήχθησαν οι όροι «λανθανίδα», «λανθάνον» και «λανθανοειδές». Παρ'

όλα αυτά δεν έχει βρεθεί μια κοινά αποδεκτή απόφαση περί του εάν η ομάδα των στοιχείων αυτών εκτείνεται από το λανθάνιο έως το λουτήτιο ή από το δημήτριο έως το λουτήτιο [3].

## 1.2 ΑΦΘΟΝΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Τα στοιχεία των σπάνιων γαιών εντοπίζονται ομαδικά σε ποικιλία ορυκτών στο εσωτερικό του φλοιού της Γης [2]. Από γεωχημικής άποψης οι σπάνιες γαίες είναι περισσότερο συγκεντρωμένες στο φλοιό της Γης παρά στον υποκείμενο μανδύα, ενώ σχετικά με τη θέση τους στο φλοιό η αφθονία τους είναι μεγαλύτερη στα ανώτερα στρώματά του παρά στα κατώτερα. Η συγκέντρωση των στοιχείων των σπάνιων γαιών στον φλοιό της Γης κυμαίνεται από 43 ppm για το Ce έως 0.3 ppm για τα στοιχεία Tm, Lu, ενώ οι ελαφριές σπάνιες γαίες είναι πιο άφθονες από τις βαριές. Υπάρχουν αναφορές σχετικά με το γεγονός ότι στοιχεία σπάνιων γαιών είναι πιο άφθονα από τον χαλκό (27 ppm), τον κασσίτερο (1.7 ppm) και το μολυβδαίνιο (0.8 ppm) στον ηπειρωτικό φλοιό. Η αιτία αυτού του γεγονότος είναι η ασυμβατότητα κάποιων σπάνιων γαιών που τις αναγκάζουν να συγκεντρώνονται σε μερικά τήγματα, τα οποία κρυσταλλώνονται σχηματίζοντας το φλοιό της Γης και οι ελαφριές σπάνιες γαίες κατέχουν μεγαλύτερες ιοντικές ακτίνες από τις βαρέες, προσδίδοντάς τους πιο ασύμβατο χαρακτήρα από ό,τι στις βαρέες σπάνιες γαίες [1].

Από τα δεδομένα αυτά, εξάγονται τα δύο εξής συμπεράσματα, με το πρώτο να είναι ότι οι λανθανίδες με μικρότερο ατομικό βάρος είναι πιο άφθονες από αυτές με μεγαλύτερο ατομικό βάρος και το δεύτερο να είναι ότι τα στοιχεία με ζυγό ατομικό αριθμό συναντώνται επίσης σε μεγαλύτερη ποσότητα από αυτά με περιττό αριθμό [1].

Το γεγονός της αφθονίας των λανθανίδων συνίσταται στον τρόπο με τον οποίο τα στοιχεία αυτά συντέθηκαν μέσω πυρηνικής σύντηξης σε αστρικούς πυρήνες με τα στοιχεία με μεγαλύτερο βάρος να προκύπτουν μόνο σε εκρήξεις *supernova*. Η δημιουργία των βαρύτερων στοιχείων λαμβάνει χώρα μόνο σε υψηλότερες θερμοκρασίες και πιέσεις, με αποτέλεσμα όσο περισσότερο ο ατομικός αριθμός αυξάνεται τόσο πιο δύσκολη να γίνεται. Η διαδοχή περιττών με ζυγούς αριθμούς είναι γενικευμένη και αποτελεί ένδειξη του γεγονότος ότι τα στοιχεία με περιττούς μαζικούς αριθμούς διαθέτουν μεγαλύτερη διατομή πυρηνικής σύλληψης και έχουν περισσότερες πιθανότητες για πρόσληψη ενός περαιτέρω νετρονίου, οπότε και προκύπτει ότι μικρότερη συχνότητα εμφάνισης κατέχουν τα στοιχεία με περιττό ατομικό αριθμό παρά αυτά με τον ζυγό [1][4].

Πέραν του Pm (προμηθείου), το οποίο εντοπίζεται σε μικρές ποσότητες σε μεταλλεύματα ουρανίου, οι λανθανίδες είναι συχνώς εμφανιζόμενα στοιχεία. Το Pm έχει ως σταθερότερο ισότοπο το  $^{147}\text{Pm}$  (χρόνος ημιζωής  $t_{1/2} = 2,6$  χρόνια), και σχηματίζεται από τη σχάση βαρέων πυρήνων με προκύπτουσες μάζες της τάξεως των mg, λαμβανόμενο από προϊόντα πυρηνικών αντιδραστήρων [1][5]. Το δημήτριο, με ποσότητα 66 ppm στο φλοιό της Γης, είναι σε σειρά το εικοστό έκτο πιο σύνηθες στοιχείο. Για στοιχεία όπως το Th (Θούλιο) ακόμη που είναι η πιο

σπάνια λανθανίδα μετά το Pm, ισχύει ότι υπάρχει σε μεγαλύτερες ποσότητες στο φλοιό της Γης από ό,τι το I (Ιώδιο) [3].

Υπάρχει παγκοσμίως μεγάλο πλήθος αποθεμάτων σπάνιων γαιών ανά τον κόσμο, σε 38 χώρες από όλες τις ηπείρους. Η υπολογισμένη ποσότητα των αποθεμάτων αυτών ξεπερνά τους 200 τόνους. Η Κίνα είναι μια χώρα με αφθονία σε αποθέματα σπάνιων γαιών σε 22 επαρχίες. Το ποσοστό των αποθεμάτων αυτών, συνιστά το 30% του παγκοσμίου συνόλου καθώς είναι ευρέως διασπαρμένο στη χώρα και με μεγάλη συγκέντρωση. Έτσι, η Κίνα αποτελεί τον μεγαλύτερο προμηθευτή στοιχείων σπάνιων γαιών στην παγκόσμια αγορά φτάνοντας σε ποσοστό προσφοράς το 58% [6]. Αναφορικά με τα Κινέζικα αποθέματα ισχύει ότι εμφανίζονται με τη μορφή μεταλλευμάτων απορρόφησης ιόντων και συγκεκριμένα ως διαβρωμένοι από τις καιρικές συνθήκες γρανίτες οι οποίοι έχουν προσροφημένες λανθανίδες πάνω σε επιφάνειες πυριτικού αλουμινίου. Ενίοτε τα μεταλλεύματα αυτά είναι χαμηλά σε δημήτριο και έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε βαρύτερες λανθανίδες (αποθέματα στη Longnan) ενώ αντίθετα στην Xunwu τα μεταλλεύματα περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες ελαφρών λανθανίδων [1].

Ειδικότερα για την προέλευση των λανθανίδων ο μπαστνεσίτης, ο μοναζίτης και ο ξενοτίμης συνιστούν μεταλλεύματα που αποτελούν τις κύριες πηγές τους [1][5]. Ο μοναζίτης, ένα μεικτό φωσφορικό άλας (Ce, La, Nd, Pr, Th, Y, ...)PO<sub>4</sub>, αποτελεί πηγή όλων των μετάλλων των λανθανίδων εκτός του Pm, ενώ ο μπαστνεσίτης (Ce, La ...)CO<sub>3</sub>F είναι πλουσιότερος σε ελαφρύτερα στοιχεία των λανθανίδων [5]. Ο ξενοτίμης τέλος, είναι ένα φωσφορικό μέταλλευμα που προσομοιάζει στον μοναζίτη. Παράλληλα, είναι πλούσιος σε Y ενώ περιέχει μικρότερες ποσότητες ελαφριών σπάνιων γαιών [7][5].



(α)



(β)



(γ)

**Εικόνα 1:** Τα ορυκτά (α) μοναζίτης, (β) μπαστνεσίτης και (γ) ξενοτίμης [8], [9], [10].

**Πίνακας 2:** Η αφθονία των λανθανίδων στο φλοιό της Γης και τα πιο κοινά ορυκτά προέλευσής τους [11].

| Ατομικός αριθμός | Στοιχείο | Σύμβολο | Αφθονία (ppm) | Μοναζίτης | Μπαστνεσίτης |
|------------------|----------|---------|---------------|-----------|--------------|
| 57               | Λανθάνιο | La      | 32            | 20%       | 33%          |

|    |             |    |     |         |         |
|----|-------------|----|-----|---------|---------|
| 58 | Δημήτριο    | Ce | 68  | 43%     | 49%     |
| 59 | Πρασεοδύμιο | Pr | 9.5 | 4.5%    | 4.3%    |
| 60 | Νεοδύμιο    | Nd | 38  | 16%     | 12%     |
| 61 | Προμήθειο   | Pm | 0   | 0%      | 0       |
| 62 | Σαμάριο     | Sm | 8   | 2.5%    | 0.8%    |
| 63 | Ευρώπιο     | Eu | 2   | 0.1%    | 0.1%    |
| 64 | Γαδολίνιο   | Gd | 8   | 1.5%    | 0.2%    |
| 65 | Τέρβιο      | Tb | 1   | 500 ppm | 160 ppm |
| 66 | Δυσπρόσιο   | Dy | 6   | 0.6%    | 300 ppm |
| 67 | Όλμιο       | Ho | 1.4 | 50 ppm  | 50 ppm  |
| 68 | Έρβιο       | Er | 4   | 0.2%    | 35 ppm  |
| 69 | Θούλιο      | Tm | 0.5 | 200 ppm | 10 ppm  |
| 70 | Υττέρβιο    | Yb | 3   | 0.1%    | 5 ppm   |
| 71 | Λουτήτιο    | Lu | 0.5 | 200 ppm | 1 ppm   |

### 1.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Ένα πλήθος γνωρισμάτων χαρακτηριστικών των λανθανίδων είναι υπεύθυνο για τη διαφοροποίησή τους από τα στοιχεία της ομάδας d του Περιοδικού Πίνακα. Τα στοιχεία αυτά παρουσιάζουν δραστικότητα η οποία είναι μεγαλύτερη από αυτή των στοιχείων μετάπτωσης και μάλιστα είναι παρόμοια με αυτήν των στοιχείων της ομάδας II. Κάποια κύρια χαρακτηριστικά των λανθανίδων είναι τα εξής:

1. Ένα μεγάλο πλήθος αριθμών συναρμογής με εύρος από 6 έως 12 [1].
2. Εμφανίζουν μια τάση μείωσης του αριθμού συναρμογής παράλληλα με την αύξηση της ιοντικής ακτίνας τους [12].
3. Οι γεωμετρίες συναρμογής καθορίζονται από παράγοντες που σχετίζονται με τη στερεοχημική παρεμπόδιση των ligand παρά με φαινόμενα του κρυσταλλικού πεδίου.
4. Διευκολύνουν την ανταλλαγή ligand στις ενώσεις που σχηματίζουν καθώς είναι ενώσεις με ασθενή ιοντικό χαρακτήρα [1][12].
5. Τα τροχιακά 4f στα ιόντα  $Ln^{3+}$  δε λαμβάνουν μέρος στο σχηματισμό δεσμών άμεσα καθώς είναι προστατευμένα από τα τροχιακά  $5s^2$  και  $5p^6$ . Λόγω αυτού οι φασματοσκοπικές και οι μαγνητικές ιδιότητές τους εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον υποκαταστάτη.
6. Μικρές σχάσεις πεδίου υποκαταστατών και πολύ οξεία ηλεκτρονικά φάσματα σε αντιπαράθεση με τα στοιχεία του τομέα d.

7. Εμφανίζουν προτίμηση για ανιονικούς υποκαταστάτες με άτομα που λειτουργούν ως δότες με αρκετά μεγάλη ηλεκτραρνητικότητα.
8. Έχουν μεγάλη τάση προς σχηματισμό εφυδατωμένων συμπλόκων με συνέπεια την αβεβαιότητα στην απόδοση αριθμών συναρμογής.
9. Απουσία συμπλεκτικών παραγόντων, τα αδιάλυτα υδροξείδια κατακρημνίζονται σε ουδέτερο pH.
10. Η χημεία τους χαρακτηρίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό οξειδωτικής κατάστασης (+3) (κυρίως σε υδατικά διαλύματα).
11. Δε συμμετέχουν στο σχηματισμό πολλαπλών δεσμών του τύπου  $L_n=O$  και  $L_n\equiv N$  όπως συμβαίνει με πολλά από τα μέταλλα μετάπτωσης και τα ακτινίδια.
12. Τα σχηματιζόμενα καρβονύλιά τους δεν παρουσιάζουν σταθερότητα και επίσης η χημεία τους δεν περιλαμβάνει τον αριθμό οξείδωσης 0 [1].

**Πίνακας 3:** Μερικές φυσικές ιδιότητες των λανθανίδων [1].

| Σύμβολο | Ενέργεια Ιοντισμού (kJ/mol) | Σημείο τήξεως (°C) | Σημείο ζέσεως (°C) |
|---------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| La      | 538                         | 920                | 3469               |
| Ce      | 527                         | 795                | 3468               |
| Pr      | 523                         | 935                | 3127               |
| Nd      | 529                         | 1024               | 3027               |
| Pm      | 536                         | 1042               | 3000               |
| Sm      | 543                         | 1072               | 1900               |
| Eu      | 546                         | 826                | 1429               |
| Gd      | 593                         | 1312               | 3000               |
| Tb      | 564                         | 1356               | 2800               |
| Dy      | 572                         | 1407               | 2600               |
| Ho      | 581                         | 1461               | 2600               |
| Er      | 589                         | 1497               | 2900               |
| Tm      | 597                         | 1545               | 1727               |
| Yb      | 603                         | 824                | 1427               |
| Lu      | 523                         | 1652               | 3327               |

#### 1.4 Η ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ

Ούτε ο Mendeleev αλλά ούτε και οι μεταγενέστεροί του κατάφεραν να κατατάξουν τις λανθανίδες στον Περιοδικό Πίνακα. Οι λόγοι για το παραπάνω γεγονός ήταν πρώτον ότι δεν είχε καθιερωθεί

ακόμη μια ατομική θεωρία και δεύτερον σχετικά με την ομαδοποίηση των στοιχείων στην τότε εποχή, η οποία στηριζόταν στη σύγκριση των καταταγόμενων στοιχείων με άλλα, δεν υπήρχαν ομάδες ατόμων με συγκρίσιμες ιδιότητες. Τα στοιχεία των λανθανίδων εμφάνιζαν ιδιόρρυθμες ιδιότητες. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το έργο των Moseley και Bohr διαλεύκανε την υπόθεση περί του πλήθους αλλά και της τοποθέτησης των στοιχείων στον Περιοδικό Πίνακα. Πιο συγκεκριμένα, ο Moseley κατάφερε να αποδείξει ότι τα στοιχεία από το La έως το Lu είναι 15 και οι ατομικοί αριθμοί τους εκτείνονται από το 57 έως το 71 για τα στοιχεία αυτά. Ο Bohr με τη σειρά του έδειξε ότι η στιβάδα με κβαντικό αριθμό 4 ήταν ικανή να φιλοξενήσει 32 ηλεκτρόνια και ότι στις λανθανίδες λαμβάνει χώρα συμπλήρωση των 4f τροχιακών με ηλεκτρόνια [1].

Η τοποθέτηση των στοιχείων στον Περιοδικό Πίνακα γίνεται με βάση τον ατομικό τους αριθμό και η θέση τους στον Περιοδικό Πίνακα είναι ανάμεσα στο βάριο με ατομικό αριθμό 56 και το άφνιο με ατομικό αριθμό 72. Στους πιο σύγχρονους Περιοδικούς Πίνακες οι ομάδες ΙΙΑ και ΙVB διαχωρίζονται μόνο από την ομάδα ΙΙIB για λόγους εξοικονόμησης χώρου. Το La και το Ac (Ακτίνιο) βρίσκονται στην ίδια ομάδα με το Sc και το Y. Παρ' όλα αυτά έχουν υπάρξει ισχυρισμοί περί μίας διαφορετικής διαμόρφωσης κατά την οποία το Lu και το Lr (Λωρένσιο) ομαδοποιούνται μαζί με το Sc και το Y, με βάση το γεγονός ότι η διακύμανση στις ιδιότητες στο πλέγμα Sc-Y-Lu προσομοιάζουν αυτές της ομάδας των στοιχείων Ti-Zr-Hf με μεγάλη εγγύτητα, με ταυτόχρονη ύπαρξη ομοιοτήτων σε συγκεκριμένες δομές δυαδικών ενώσεων. Από άποψη μεγέθους, το Lu εμφανίζει ομοιότητες με το Y και το Sc, πολύ περισσότερο απ' ό,τι το La, λόγω του φαινομένου της λανθανιδικής συστολής, το οποίο θα αναλυθεί στη συνέχεια [1].

**IUPAC Periodic Table of the Elements**

The table shows the periodic table with the lanthanide series (La-Lu) highlighted in orange. The lanthanides are placed in a separate block below the main table, between the 57th and 71st elements. The table includes atomic numbers, symbols, and names for all elements from Hydrogen (1) to Oganesson (118).

**Εικόνα 2:** Η θέση των λανθανίδων στον περιοδικό πίνακα [13].

## 1.5 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Για τον προσδιορισμό της ηλεκτρονιακής διαμόρφωσης των στοιχείων των λανθανίδων χρησιμοποιήθηκαν πειράματα. Η αρχή της μεθόδου για τον προσδιορισμό αυτό στηρίζεται στο γεγονός ότι κάθε γραμμή σε ένα φάσμα εκπομπής αποτυπώνει τη μεταβολή ενέργειας που προκύπτει από τη μετάπτωση του ηλεκτρονίου από το ένα ενεργειακό επίπεδο στο άλλο [14]. Το ζήτημα που προκύπτει με αυτήν την τεχνική σχετικά με τις λανθανίδες συνίσταται στη μικρή ενεργειακή διαφορά των υποστιβάδων 4f και 5d με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η διάκρισή τους [14].

Οι λανθανίδες εμφανίζουν ομοιότητες στην ηλεκτρονιακή τους διαμόρφωση, γεγονός που δικαιολογεί και τις φυσικές τους ομοιότητες. Αυτό που διαφοροποιεί τα στοιχεία αυτά από τα στοιχεία των κύριων ομάδων είναι η τοποθέτηση ηλεκτρονίων τους σε τροχιακά f. Συγκεκριμένα, μετά το La η ενέργεια της υποστιβάδας 4f γίνεται χαμηλότερη από αυτή της 5d κι έτσι τα ηλεκτρόνια αρχίζουν να συμπληρώνουν πρώτα την υποστιβάδα 4f και έπειτα την 5d [14].

Στον **Πίνακα 4** αναγράφονται οι απεικονίσεις της ηλεκτρονιακής κατανομής των στοιχείων από το La έως το Lu, οι οποίες μάλιστα φαίνεται να συμφωνούν με τιμές ηλεκτρονιακών φασματοσκοπικών δεδομένων. Αρχίζοντας στη σειρά των λανθανίδων με το La, εξάγεται το ότι η 5d υποστιβάδα βρίσκεται σε χαμηλότερη ενεργειακή στάθμη από την 4f με αποτέλεσμα το La να αποκτά ηλεκτρονιακή διαμόρφωση της μορφής  $[\text{Xe}]5d^16s^2$  στη θεμελιώδη του κατάσταση. Προχωρώντας στο Ce υπάρχει διχογνωμία περί του εάν η διαμόρφωση των ηλεκτρονίων είναι η  $[\text{Xe}]4f^15d^16s^2$  ή η  $[\text{Xe}]4f^26s^2$ . Αυτό συμβαίνει καθώς τα 4f και 5d τροχιακά έχουν παραπλήσιες ενέργειες, όμως κατά την προσθήκη πρωτονίων στον πυρήνα τα 4f τροχιακά υφίστανται συστολή ταχέως, αποκτώντας έτσι μεγαλύτερη σταθερότητα από τα 5d, γεγονός που οδηγεί το Pr σε μια ηλεκτρονιακή διαμόρφωση της μορφής  $[\text{Xe}]4f^36s^2$  εκτείνοντας αυτήν την τάση έως και το Eu με διαμόρφωση  $[\text{Xe}]4f^76s^2$ . Αναφορικά όμως με το Gd, λόγω των ημισυμπληρωμένων 4f τροχιακών, του αποδίδεται μια μεγάλη σταθερότητα με αποτέλεσμα η συμπλήρωση των ηλεκτρονίων να συνεχίζει στα 5d τροχιακά, αποδίδοντας στο Gd μια διαμόρφωση της μορφής  $[\text{Xe}]4f^75d^16s^2$ . Το φαινόμενο αυτό δε συνεχίζει για πολύ ώστε από το Tb ( $[\text{Xe}]4f^96s^2$ ) και έπειτα να συνεχίζει η συμπλήρωση των 4f τροχιακών έως ότου συμπληρωθούν πλήρως στο Yb καταλήγοντας στη διαμόρφωση του Lu η οποία είναι η  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$ . Το Y τέλος παρουσιάζει παρόμοια ηλεκτρονιακή δόμηση ( $[\text{Kr}]4d^15s^2$ ) με το La [1][12].

**Πίνακας 4:** Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση και χαρακτηριστικά λανθανιδών [15].

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

### 1.5.1 Λανθανιδική συστολή

Με τον όρο λανθανιδική συστολή ορίζεται η σταθερή μείωση του μεγέθους τόσο των ατομικών ακτίνων όσο και των ακτίνων των ιόντων Ln<sup>3+</sup> των στοιχείων από το La έως και το Lu [1][5]. Με την αύξηση του πυρηνικού φορτίου από το La έως το Lu, συμβαίνει μία μείωση του μεγέθους της 4f υποστιβάδας [5]. Τα 4f ηλεκτρόνια βρίσκονται εσωτερικά των 5s και των 5p δεχόμενα προστασία από τα ligand τους και άρα δεν συμμετέχουν στο σχηματισμό δεσμών, αποκτώντας ιδιότητες, η φύση των οποίων δεν εξαρτάται από το περιβάλλον [1][12]. Αναφορικά για τα 5s και 5p τροχιακά, αυτά διαπερνούν την υποστιβάδα 4f και δεν προασπίζονται από το όλο και αυξανόμενο φορτίο του πυρήνα, οπότε και μειώνουν το μέγεθός τους με την πορεία από την αρχή έως το τέλος της σειράς [12].

Η χημεία των d-μετάλλων της τρίτης σειράς επηρεάζεται σημαντικά από το φαινόμενο της λανθανιδικής συστολής που συμβαίνει στη σειρά των λανθανιδών. Η λανθανιδική συστολή παρουσιάζει ομοιότητες με αυτή μιας περιόδου των d-μετάλλων και έχει ως αιτία την μη επαρκή προάσπιση ενός ηλεκτρονίου από ένα άλλο στην ίδια υποστιβάδα [5].



## 1.6 ΕΝΩΣΕΙΣ ΕΝΤΑΞΗΣ

Τα στοιχεία των λανθανίδων θεωρούμενα ως «σκληρά» οξέα έχουν τάση προς συμπλοκοποίηση με βάσεις που θεωρούνται επίσης «σκληρές», όπως το οξυγόνο και το φθόριο, παρά με «μαλακές» βάσεις με άτομα αζώτου, φωσφόρου, θείου και ιωδίου. Χρησιμοποιώντας, παρ' όλα αυτά μη-υδατικούς διαλύτες γίνεται δυνατή η σύνθεση συμπλόκων με «μαλακούς» δότες, που εμφανίζουν την πιο σταθερή οξειδωτική κατάσταση +3 στη χημεία τους, ενώ παράλληλα υπάρχουν σύμπλοκα με λανθανίδες στις οξειδωτικές καταστάσεις +2 και +4 [12].

### 1.6.1 Σύμπλοκα με υποκαταστάτες που περιέχουν άτομα δότες οξυγόνου

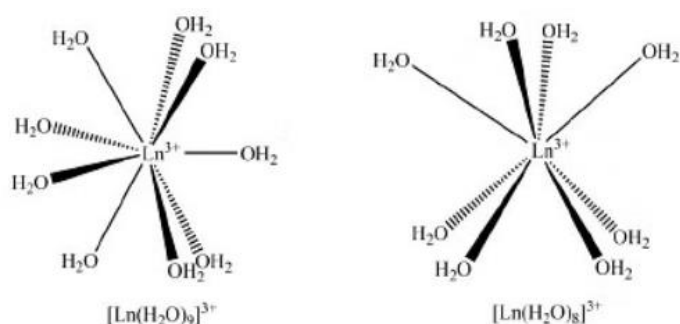
#### 1.6.1.1 Ύδατο-Σύμπλοκα

Οι λανθανίδες έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν πληθώρα εφυδατωμένων αλάτων με κάποια από αυτά να έχουν στη σφαίρα συναρμογής τους αποκλειστικά ligand  $H_2O$ . Κατά συνέπεια, τα σύμπλοκα  $LnX_3 \cdot 9H_2O$  ( $X = BrO_3, EtSO_4, CF_3SO_3$ ) περιέχουν ιόντα  $[Ln(H_2O)_9]^{3+}$  με τρισεπιτετασμένη τριγωνική πρισματική γεωμετρία του μεταλλοϊόντος. Για την επιβεβαίωση αυτού του γεγονότος χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα κρυσταλλογραφίας ακτίνων X για ανάλυση αρκετών συμπλόκων, ενώ παράλληλα κατά την πορεία στην σειρά των λανθανιδίων συμβαίνει μια συστηματική μείωση στην απόσταση των δεσμών Ln-O [12].

Αναφορικά με τα εφυδατωμένα άλατα των λανθανιδίων ισχύει πως παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία και το περιεχόμενο της σφαίρας ένταξής τους αποτελείται εκτός από μόρια νερού κι από μέταλλα και ανιόντα. Κατά συνέπεια, τα  $LnCl_3 \cdot 6H_2O$  περιέχουν τα ιόντα  $[LnCl_2(H_2O)_6]^+$  (οκτασυναρμοσμένη τετραγωνική αντιπρισματική γεωμετρία) ενώ τα  $LnCl_3 \cdot 7H_2O$  έχουν διμερείς μονάδες  $[(H_2O)_7LnCl_2Ln(H_2O)_7]^{4+}$  ( $Ln = La - Pr$ ) με εννεασυναρμοσμένα μεταλλικά ιόντα. Σχετικά με τα  $LnBr_3 \cdot 6H_2O$ , επικρατεί η πεποίθηση ότι οι δομές τους είναι ίδιες με αυτές των αντίστοιχων χλωριδίων, όμως όσον αφορά στα ιωδίδια και τις δομές τους  $LnI_3 \cdot nH_2O$  ( $Ln = La - Gd$   $n = 9$ ,  $Ln = Tb - Lu$ ,  $n = 8$ ) ισχύει πως είναι άγνωστες. Πιθανότατα τα ιωδίδια αποδίδονται με τη δομή  $[Ln(OH_2)_n]^{3+}(I)_3$  [12].

Σχετικά με τα θειοκυανιούχα λανθανίδια  $[Ln(NCS)_3(H_2O)_n]$  ( $Ln = La - Nd$ ,  $n = 7$  και  $Sm - Lu$ ,  $n = 6$ ) αυτά διαθέτουν αριθμούς συναρμογής 9 (3N και 6O) και 8 (3N και 5O) με ένα ligand  $H_2O$  να βρίσκεται συγκρατημένο στο κρυσταλλικό πλέγμα. Τα νιτρικά άλατα με λανθανίδια  $M(NO_3)_3 \cdot xH_2O$  ( $M = La, Ce$ ,  $x = 6$  και  $M = Pr - Lu$ ,  $x = 5$ ) εμφανίζουν επίσης συστολή της σφαίρας συναρμογής, ενώ ένα μόριο νερού συγκρατείται επίσης στο κρυσταλλικό πλέγμα με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αριθμούς συναρμογής 10 και 11 αντίστοιχα με διδραστικά χηλικά νιτρικά ιόντα. Οι συγκεκριμένες δομές για τα στοιχεία La και Pr έχουν αποδειχτεί με χρήση της κρυσταλλογραφίας ακτίνων-X [12].

Οι δομές των συμπλόκων γίνονται πιο περίπλοκες όσον αφορά τα θειικά άλατα. Το θειικό άλας του La με δομή  $\text{La}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  και το αντίστοιχο του Ce παρουσιάζουν δύο είδη γεωμετριών συναρμογής και συγκεκριμένα το ένα λανθανίδιο βρίσκεται ενταγμένο σε έξι **διδραστικά** θειικά με αποτέλεσμα να έχει αριθμό συναρμογής ίσο με 12, ενώ το άλλο εμφανίζει αριθμό συναρμογής 9 καθώς είναι συναρμοσμένο σε έξι μόρια νερού και τρία **μονοδραστικά** θειικά. Τα οκταεφυδατωμένα θειικά λανθανίδια ( $\text{Ln} = \text{Ce}, \text{La} \cdot \text{Pr} - \text{Lu}, \text{Y}$ ) συνιστούν δύο σειρές με αριθμούς συναρμογής 9 και 8 αντίστοιχα. Στα σύμπλοκα με δομή  $\text{Ln}_2(\text{SO}_4) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{La} - \text{Nd}$ ) το λανθανίδιο έχει βρεθεί ότι έχει αριθμό συναρμογής 9, με δύο μόρια νερού και επτά μονοδραστικά θειικά στη σφαίρα συναρμογής του, με γεωμετρία παραμορφωμένου τρισεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος [12].



**Εικόνα 3:** Δομή συμπλόκων (α)  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$  και (β)  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$  [16].

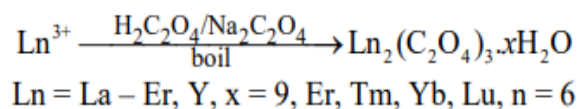
### 1.6.1.2 Σύμπλοκα καρβοξυλικών οξέων

Τα λανθανίδια αντιδρούν με οξειδία παρουσία θερμού οξικού οξέος και παράγουν ένυδρα σύμπλοκα οξικών λανθανιδίων, τα οποία μπορούν να αφυδατωθούν μέσω αζεοτροπικής απόσταξης με DMF ή βενζόλιο. Υπάρχει πληθώρα ένυδρων συμπλόκων που έχουν συντεθεί. Στον τύπο  $\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  το  $x$  παίρνει συνήθως την τιμή 1.5 για τα ελαφριά λανθανίδια και την τιμή 4 για τα υπόλοιπα λανθανίδια. Για το σύμπλοκο του Er ( $\text{Er}(\text{OOCCH}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) ισχύει ότι είναι διμερές με αριθμό συναρμογής 9 ενώ για το σύμπλοκο του Ce ( $\text{Ce}(\text{OOCCH}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) έχει βρεθεί ότι διαθέτει πολυμερή δομή με αριθμό συναρμογής επίσης 9 [12].

Υπάρχουν κι άλλα καρβοξυλικά σύμπλοκα με αριθμούς συναρμογής 8 και 9 όπως το σύμπλοκο  $\text{Y}(\text{HCOO})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  που απαρτίζεται από ένα τρισδιάστατο πλέγμα με τα άτομα του Y να είναι οκτασυναρμοσμένα και παράλληλα να διαθέτει 6 μυρμηκικά ligand. Το σύμπλοκο  $\text{Pr}(\text{CF}_3\text{COO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  διαθέτει τέσσερα γεφυρωμένα τριφθοροξικά ligand και έναν σε τερματική θέση καθώς επίσης και τρία μόρια νερού στη σφαίρα συναρμογής καθενός από τα άτομα του Pr [12].

Η σημασία των οξαλικών στη χημεία των λανθανιδίων είναι μεγάλη καθώς είναι παράγοντες οι οποίοι έχουν σαν αποτέλεσμα την πλήρη καταβύθισή τους. Τα ιζήματα μετά από πύρωση δίνουν

ζυγίσια οξειδία. Οι συνθήκες είναι καθοριστικές για τη σύσταση των ιζημάτων και τα κανονικά οξαλικά μπορούν να συντεθούν με βάση την παρακάτω αντίδραση



**Εικόνα 4:** Σύνθεση κανονικών οξαλικών [12].

Η περίθλαση ακτίνων-X στα συστήματα που είναι εννεαεφυδατωμένα (Nd) έδειξε αριθμό συναρμογής 9 και γεωμετρία τριεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος με 3 διδραστικά οξαλικά ligand και 3 ligand H<sub>2</sub>O. Από την άλλη, στα εξαεφυδατωμένα σύμπλοκα η περίθλαση ακτίνων-X έδωσε αριθμό συναρμογής ίσο με 8 και δωδεκαεδρική γεωμετρία με 3 διδραστικά οξαλικά ligand και 2 ligand H<sub>2</sub>O [12].

### 1.6.1.3 β-δικετονάτο-σύμπλοκα

Ο αριθμός των β-δικετονάτο συμπλόκων είναι μεγάλος και τα σύμπλοκα αυτά κατατάσσονται στις εξής ευρύτερες κατηγορίες: τα ουδέτερα [M(RCOCHCOR)<sub>3</sub>], τις ενώσεις προσθήκης [M(RCOCHCOR)<sub>3</sub>Ln] (n = 1, 2), και τα ανιονικά σύμπλοκα [M(RCOCHCOR)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>. Η επιστημονική κοινότητα έχει επιδείξει μεγάλο ενδιαφέρον για τις ενώσεις αυτές καθώς πιθανότατα έχουν εφαρμογή ως αντιδραστήρια μετατόπισης στο NMR. Ακόμη λόγω της πτητικότητας που επιδεικνύουν διευκολύνουν το διαχωρισμό τους με χρήση αέριας χρωματογραφίας αλλά και επιτρέπουν τη χρήση τους ως πρόδρομες ενώσεις για την κατασκευή υλικών [12].

Σε σύγκριση με τα μέταλλα μετάπτωσης, που έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν σύμπλοκα οκταεδρικά της μορφής M(acac)<sub>3</sub>, τα δικετονάτο σύμπλοκα των λανθανιδίων εμφανίζουν σπάνια αριθμό συναρμογής 6. Κατά συνέπεια, τα σύμπλοκα των λανθανιδίων [Ln(acac)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (Ln = La, Pr, Nd, Eu, Ho, Y) έχουν όλα αριθμό συναρμογής 8 ενώ στο [Y(acac)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)] το Y(III) είναι επτασυναρμοσμένο. Η δέσμευση των μορίων νερού πάνω στο μέταλλο είναι ισχυρή ενώ η διάσπαση των συμπλόκων επιτυγχάνεται με θέρμανση. Εάν τα σύμπλοκα αυτά αφυδατωθούν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος τότε σχηματίζονται τα πολυμερή [Ln(acac)<sub>3</sub>]<sub>n</sub> [12].

## 1.7 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΛΑΝΘΑΝΙΔΩΝ

Η χρήση των λανθανιδίων στη βιομηχανία στηρίζεται περισσότερο στις ενώσεις τους, όπως για παράδειγμα τα οξειδία, παρά στην αξιοποίηση των στοιχείων στην καθαρή τους μορφή. Η πλειονότητα των ενώσεων αυτών αποτελούν ενώσεις του Ce ή ακόμη και μίγματα λανθανιδίων όπως συναντώνται στα μεταλλεύματα. Κάποιες από τις χρήσεις των λανθανιδίων περιλαμβάνουν:

- 1) Χρήση τους σε **φωτισμό με λαμπτήρες τόξου άνθρακα**. Συγκεκριμένα ο στρατός των Η.Π.Α, το ναυτικό και η ακτοφυλακή κάνουν χρήση προβολέων που περιέχουν άνθρακα με πυρήνες λανθανιδίων.
- 2) **Κράματα λανθανιδίων**. Αυτά τα κράματα βρίσκουν εφαρμογή στους πυρόλιθους των αναπτήρων, σε κράματα μαγνησίου καθώς και σιδήρου.
- 3) Στη **βιομηχανία γυαλιού**: Οι χρήσεις τους εδώ συνίστανται στο χρωματισμό και αποχρωματισμό του γυαλιού, στο γυάλισμα φακών γυαλιών οράσεως όπως και φακών σε οπτικά όργανα αλλά και στην προετοιμασία της επιφάνειας των καθρεπτών όπως και σε άλλες κατασκευές γυαλιού.
- 4) Στην **ιατρική**: Η ένωση του Gd (Gd-DTPA) χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως σαν παράγοντας αντίθεσης στη μαγνητική τομογραφία (MRI) [17].

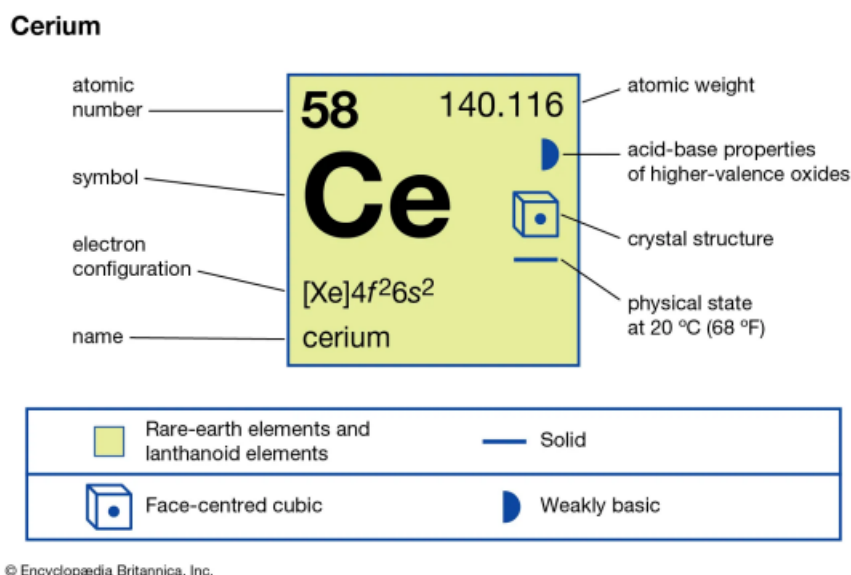
Από βιοχημικής άποψης τα λανθανίδια μπορούν να συνδέονται σε αζωτούχες βάσεις νουκλεοτιδίων, ιδίως στη γουανίνη όπως και στον φωσφορικό σκελετό του DNA. Ακόμη οι λανθανίδες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σπάσιμο των νουκλεϊνικών οξέων καθώς αποτελούν σκληρά οξέα κατά Lewis. Οι μορφές των στοιχείων που είναι υπεύθυνες για δράση τύπου νουκλεάσης είναι ιόντα λανθανιδίων σε ελεύθερη μορφή, οι μεταλλικές ενώσεις τους αλλά και τα οξειδιά τους. Άλλη χρήση των λανθανιδίων είναι αυτή των δομικών και μηχανιστικών ανιχνευτών μεταλλικών ιόντων για τη μελέτη ριβοενζύμων αλλά και στην επιτάχυνση ορισμένων ενζύμων του DNA. Τέλος, ιόντα λανθανιδίων όπως το  $Ce^{3+}$ , το  $Eu^{3+}$  και το  $Yb^{3+}$  βρίσκουν εφαρμογή στην επιλογή ενζύμων του DNA υπεύθυνα για τη διάσπαση του DNA [18].

Τα λανθανίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε άλλες εφαρμογές όπως φωσφόρων για οθόνες ακτίνων-X και σωλήνες τηλεόρασης, σε καταλύτες, σε laser, σε ισχυρούς μαγνήτες καθώς και σε υπεραγωγούς υψηλής θερμοκρασίας [17].

## 2. ΔΗΜΗΤΡΙΟ

### 2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το δημήτριο (Ce) με ατομικό αριθμό 58 είναι στοιχείο που ανήκει στις λανθανίδες και μάλιστα αυτό με τη μεγαλύτερη αφθονία στη φύση εξ όλων των λανθανίδων, με ποσοστό στο φλοιό της Γης που φτάνει το 0.0046% [19][20]. Το όνομά του προέρχεται από τον πλανήτη νάνο Σίρις (Δήμητρα στα ελληνικά), ο οποίος αποτελεί ανακάλυψη του Ιταλού αστρονόμου Giuseppe Piazzi το έτος 1801. Ο Giuseppe Piazzi ονόμασε τον πλανήτη Ceres προς τιμήν της Ρωμαίας θεάς της γεωργίας και της συγκομιδής Ceres η οποία είναι η αντίστοιχη της Ελληνίδας θεάς Δήμητρας. Η ανακάλυψη του στοιχείου δημητρίου συνέβη 2 χρόνια αργότερα από τον Γερμανό χημικό Martin-Heinrich Klaproth, ο οποίος του έδωσε αρχικά το όνομα ωχρή γη εξ αιτίας του κίτρινου χρώματός του [21].



**Εικόνα 5:** Το στοιχείο δημήτριο [22].

Ταυτόχρονη ανακάλυψη του Ce πραγματοποιήθηκε και από τον Σουηδό χημικό Jöns Jacob Berzelius και τον επίσης Σουηδό ορυκτολόγο Wilhelm von Hisinger οι οποίοι το ονόμασαν δημήτρια. Η απομόνωσή του για πρώτη φορά συνέβη το 1875 από τον Αμερικανό ορυκτολόγο και χημικό William Francis Hillebrand και τον Αμερικανό χημικό Thomas H. Norton [21].

### 2.2 ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Η κύρια πηγή του Ce πλέον είναι η άμμος μοναζίτη, ο οποίος όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα διαθέτει πλήθος στοιχείων σπάνιων γαιών. Το Ce απομονώνεται ως επί το πλείστον από την άμμο

αυτή με χρήση της μεθόδου ιονανταλλαγής [20]. Άλλα ορυκτά που αποτελούν πηγές του Ce είναι ο αλλανίτης, ο μπαστνεσίτης, ο σερίτης και ο σαμαρσκίτης [23].



(α)



(β)

**Εικόνα 6:** Τα ορυκτά (α) αλλανίτης και (β) σαμαρσκίτης [24], [25].

Το Ce ως μέταλλο απομονώνεται είτε μέσω ηλεκτρόλυσης άνυδρων τηγμένων αλογονιδίων είτε με μεταλλοθερμική αναγωγή αλογονιδίων με μέταλλα αλκαλίων ή αλκαλικών γαιών. Το μέταλλο εμφανίζεται με τέσσερις αλλοτροπικές μορφές. Πρώτη είναι η α-φάση ( $a = 4,85 \text{ \AA}$ ) με ενδοκεντρωμένη κυβική δομή σε θερμοκρασία  $77 \text{ K}$  ( $-196 \text{ }^\circ\text{C}$ , ή  $-321 \text{ }^\circ\text{F}$ ). Έπειτα υπάρχει η β-φάση η οποία σχηματίζεται σε θερμοκρασία ακριβώς χαμηλότερη από τη θερμοκρασία δωματίου (διπλή εξαγωνική επιστεγασμένη) με το  $a$  να ισούται με  $3.6810 \text{ \AA}$  και το  $c$  με  $11.857 \text{ \AA}$ . Η γ-φάση υφίσταται σε θερμοκρασία δωματίου και η δομή της είναι κυβική ενδοκεντρωμένη με  $a = 5.1610 \text{ \AA}$  σε θερμοκρασία  $24 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $75 \text{ }^\circ\text{F}$ ). Τέλος, υπάρχει και η δ-φάση με δομή χωροκεντρωμένη με το  $a$  να ισούται με  $4.12 \text{ \AA}$  στους  $757 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $1.395 \text{ }^\circ\text{F}$ ) [22].

Το Ce εμφανίζεται με 4 ισότοπα τα οποία είναι το  $^{140}\text{Ce}$  σε ποσοστό 88.45%, το ραδιενεργό  $^{142}\text{Ce}$  σε ποσοστό 11.11%, το  $^{138}\text{Ce}$  με ποσοστό εμφάνισης 0.25% και με 0.19% το  $^{136}\text{Ce}$ . Μη λαμβάνοντας υπόψιν τα πυρηνικά ισομερή, εξάγεται ότι έχουν ταυτοποιηθεί 38 ραδιενεργά ισότοπα. Οι τιμές των μαζών τους κυμαίνονται από 119 έως 157 με χρόνους ημιζωής 1.02 δευτερόλεπτα αναφορικά με το συντομότερο χρόνο ημιζωής που αντιστοιχεί στο  $^{151}\text{Ce}$  και  $5 \times 10^6$  έτη ως ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής για το ισότοπο  $^{142}\text{Ce}$  [22].

**Πίνακας 5:** Ιδιότητες δημητρίου [26].

| Ομάδα                   | Λανθανίδες       |
|-------------------------|------------------|
| Περίοδος                | 6                |
| Τομέας                  | f                |
| Ατομικός αριθμός        | 58               |
| Ατομικό βάρος           | 140.116          |
| Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση | [Xe] $4f^2 6s^2$ |

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| Ηλεκτραρνητικότητα                 | 1.12    |
| Ατομική ακτίνα                     | 2.42    |
| Οξειδωτική κατάσταση               | +3, +4  |
| Ενέργεια 1 <sup>ου</sup> ιοντισμού | 534.403 |
| Σημείο τήξεως                      | 799 °C  |
| Σημείο ζέσεως                      | 3443 °C |
| Πυκνότητα (g cm <sup>-3</sup> )    | 6.77    |

### 2.3 ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΣΟΤΟΠΩΝ ΤΟΥ

Υπάρχει μεγάλη γκάμα όσον αφορά στη χρήση των ενώσεων του Ce [22]. Αρχικά το καθαρό Ce μπορεί να αναφλεχθεί εάν γρατζουνηθεί με κάποιο αιχμηρό εργαλείο, όμως καθίσταται ασφαλές για χρήση εάν συνυπάρχει αναμειγμένο με άλλα υλικά [20]. Το δημήτριο σε ένωση όπως είναι το διοξείδιο του δημητρίου χρησιμοποιείται στη βιομηχανία οπτικών για γυάλισμα φινιρίσματος του γυαλιού αλλά και ως παράγοντας αποχρωματισμού στη βιομηχανία παραγωγής γυαλιού. Στη βιομηχανία καυσίμων χρησιμοποιείται για την πυρόλυση του πετρελαίου και στα οχήματα βρίσκει εφαρμογή στους καταλύτες εκπομπής τριών δρόμων λόγω και της δυνατότητάς του να εμφανίζεται σε δύο οξειδωτικές βαθμίδες με σθένος +3 και +4 [22]. Οξείδια του δημητρίου όπως τα Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub> και CeO<sub>2</sub> συναντώνται επίσης ως συστατικό στα τοιχώματα των αυτοκαθαριζόμενων φούρνων [20]. Το Ce αποτελεί όπως και άλλα μέταλλα των σπάνιων γαιών συστατικό στοιχείο κραμάτων σιδήρου για την απομάκρυνση και τον καθαρισμό του θείου και του οξυγόνου και παράλληλα για τη δημιουργία οξειδίων χυτοσιδήρου. Άλλη χρήση του είναι αυτή στα μη σιδηρούχα κράματα κυρίως για βελτίωση της αντίστασης στην οξείδωση υψηλής θερμοκρασίας των υπερκράματων. Το μέταλλο Misch με την εξής συνήθη σύσταση, 50% Ce, 25% La, 18% Nd, 5% Pr και 2% άλλα μέταλλα σπάνιων γαιών, είναι ένα μέταλλο με εφαρμογή στους πυρόλιθους των αναπτήρων αλλά και στα κράματα ως πρόσθετο [22].

Το δημήτριο, όπως και το πρασεοδύμιο αλλά και το τέρβιο παρουσιάζουν διαφορές από άλλες σπάνιες γαίες. Συγκεκριμένα, μπορεί και συμμετέχει σε ενώσεις με αριθμό οξείδωσης ίσο με +4, αποτελώντας το μοναδικό στοιχείο από τις σπάνιες γαίες με την ικανότητα να έχει +4 αριθμό οξείδωσης σε διαλύματα. Άλατα του Ce<sup>4+</sup> αποτελούν ισχυρά και παράλληλα σταθερά οξειδωτικά αντιδραστήρια, με χρήση στην αναλυτική χημεία ως ογκομετρικοί οξειδωτικοί παράγοντες εύρεσης ουσιών που μπορούν να υποστούν οξείδωση όπως ο σίδηρος με οξειδωτική κατάσταση +2 [22], [23]. Αντίθετα το Ce<sup>+3</sup> συμπεριφέρεται σαν μία κοινή σπάνια γαία [22].

Τα ισότοπα του δημητρίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες αναλύσεις. Αρχίζοντας με τη χρήση τους στην επιστήμη της Γης και των πλανητών το <sup>138</sup>Ce σε συνδυασμό με το <sup>138</sup>La και

το  $^{147}\text{Sm}$  με το  $^{143}\text{Nd}$  αποτελούν δύο συστήματα αποσύνθεσης που χρησιμοποιούνται για τη διαλεύκανση των διαφόρων διεργασιών που είναι καθοριστικές για τα πιο ελαφριά στοιχεία των σπάνιων γαιών (λανθάνιο, δημήτριο, πρασεοδύμιο, νεοδύμιο και σαμάριο) αλλά και για την πυριγενή εξέλιξη της Σελήνης και τη Γης κι αυτό γιατί τα διάφορα πυριγενή υλικά επιδεικνύουν διαφορετική σύσταση αναφορικά με τα ισότοπα του δημητρίου [27].

Για τους σκοπούς της γεωχρονολόγησης επιστρατεύεται το ισότοπο του δημητρίου  $^{138}\text{Ce}$ , το οποίο αποτελεί ένα ραδιογενές ισότοπο που προέρχεται από αποσύνθεση του  $^{138}\text{La}$ , με χρόνο ημιζωής ίσο με  $1,06 \times 10^{11}$  έτη, έναν από τους μεγαλύτερους στη γεωχρονολόγηση. Για το λόγο αυτό, ο λόγος του ισότοπου  $^{138}\text{Ce}$  προς το  $^{142}\text{Ce}$  αξιοποιείται στη χρονολόγηση πετρωμάτων, η ηλικία των οποίων φτάνει ακόμα και δισεκατομμύρια έτη αλλά και στην ιχνηθέτηση σε γεωχημικές αναλύσεις [27].

Τέλος, το δημήτριο και το ισότοπό του  $^{144}\text{Ce}$  με χρόνο ημιζωής 0,78 έτη χρησιμοποιείται στη βραχυθεραπεία σε σωματικά κύτταρα και αγγεία. Ο χρόνος ημιζωής αλλά και η εξειδίκευση που επιδεικνύει στη δράση του το συγκεκριμένο ισότοπο το καθιστά πιο αποδοτικό σε σύγκριση με το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ισότοπο του ιριδίου  $^{192}\text{Ir}$ , με μεγαλύτερο ποσοστό ακτινοβολίας που φτάνει σε κοντινότερες αποστάσεις και με χαμηλότερα ποσοστά ακτινοβολίας στα περιφερικά του όγκου όργανα. Το ισότοπο  $^{144}\text{Ce}$  τέλος, σε αντίθεση με το  $^{32}\text{P}$ , είναι αποτελεσματικότερο στη θεραπεία αρτηριών μεγαλύτερου μεγέθους [27].

## 2.4 ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

Τα νανοένζυμα, τα οποία είναι νανοϋλικά λόγω της ικανότητάς τους να εμφανίζουν μια δράση που μιμείται αυτή των φυσικώς υπαρχόντων ενζύμων, κατέληξαν να χρησιμοποιούνται σε διάφορες βιοχημικές εφαρμογές όπως οι βιοαισθητήρες, οι ανοσολογικές δοκιμασίες, η αποικοδόμηση οργανικών ρύπων, ο μαγνητικός διαχωρισμός αλλά και η προάσπιση των κυττάρων από τις δραστικές μορφές οξυγόνου [28], [29]. Η δραστικότητά τους ως ένζυμα, αλλά και η σύνθεσή τους σε μεγάλες ποσότητες, η αποθήκευσή τους αλλά και το φθινό κόστος παραγωγής έχει αποτελέσει πόλο έλξης του ενδιαφέροντος της παγκόσμιας κοινότητας των επιστημόνων [28].

### 2.4.1 Νανοδοματίδια Ce

Από τα νανοδοματίδια Ce, τα  $\text{CeO}_2$  εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον, κυρίως λόγω της ικανότητάς του δημητρίου να εμφανίζεται με δύο σταθερές οξειδωτικές καταστάσεις τις (+3) και (+4), αλλά και λόγω του χαμηλού δυναμικού αναγωγής για την εναλλαγή μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων [28], [30]. Για αυτό το λόγο προσφέρονται για πλήθος εφαρμογών από το γυάλισμα δισκίων μέχρι τα βιοφάρμακα αλλά και ως θερμοδομετρικοί αισθητήρες στις βιοαναλύσεις. Η



ενζυμομιμητική δράση των νανοσωματιδίων  $\text{CeO}_2$  εξαρτάται από την οξειδωτική κατάσταση του δημητρίου ενώ το  $\text{Ce(III)}$  και το  $\text{Ce(IV)}$  επιδεικνύουν βιολογική δράση σουπεροξειδικής δισμουτάσης και καταλασομιμητική δράση, αντίστοιχα [28].

Αναφορικά με τη χρήση τους στη βιοϊατρική, έχουν εκμεταλλευθεί για την αντιοξειδωτική θεραπεία ασθενειών στις οποίες συμμετέχουν οι δραστικές μορφές οξυγόνου, όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα στα οποία εμφανίζονται το οξειδωτικό στρες και η πολλαπλή σκλήρωση [28]. Το  $\text{CeO}_2$  έχει την ικανότητα να δράσει ως εξισορροπιστής της συγκέντρωσης των ελευθέρων ριζών στους οργανισμούς καθώς μπορεί και εμφανίζει παράλληλα αντιοξειδωτική αλλά και προοξειδωτική δράση λόγω της διπλής οξειδωτικής του κατάστασης και της εναλλαγής του μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων [31].

Τα νανοσωματίδια του οξειδίου του δημητρίου  $\text{CeO}_2$  αποδείχθηκε σε μια έρευνα ότι διέθεταν δύο ενζυμομιμητικές λειτουργίες, οι οποίες είναι αυτή της λιποϋπεροξειδάσης και της φωσφολιποϋπεροξειδάσης. Τα νανοσωματίδια του δημητρίου φάνηκε ότι είναι ικανά να αποικοδομούν καταλυτικά υποστρώματα οργανικών υπεροξειδίων προς σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Η προοξειδωτική δραστηριότητα των νανοσωματιδίων  $\text{CeO}_2$  αξιολογήθηκε σε ποσοτική κλίμακα μέσω μιας χημειοφωταυγαστικής μεθόδου με τον αισθητήρα φωταύγειας coumarin 334. Τα νανοσωματίδια επέδειξαν μικρότερης ισχύος δράση λιποϋπεροξειδάσης από ό,τι φωσφολιποϋπεροξειδάσης, με πιθανή αιτία τη μεγαλύτερη συγγένεια (τροπισμό) των νανοσωματιδίων δημητρίου έναντι των φωσφορικών ομάδων. Παρ' όλα αυτά και οι δύο δραστηριότητες εμφανίζονταν με μικρότερη ισχύ από αυτήν της δεοξυαιμογλοβίνης. Λόγω αυτού, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι τα νανοσωματίδια  $\text{CeO}_2$  μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μια πιο ήπια προσέγγιση στην υπεροξειδωση των φωσφολιπιδίων. Η ήπια αυτή δράση τους προσδίδει πλεονεκτική θέση ως προς τη χρήση τους σαν ρυθμιστές των ριζών λιπιδίων και φωσφολιπιδίων στους ζωντανούς οργανισμούς [31].

Τα νανοσωματίδια χρυσού και διοξειδίου του δημητρίου είναι γνωστό ότι επιδεικνύουν το καθένα ξεχωριστά λειτουργίες ενζύμων όπως η φυσική καταλάση, η οξειδάση, η σουπεροξειδική δισμουτάση και η υπεροξειδάση. Ένα παράδειγμα πολυλειτουργικού νανοσωματιδίου που συνδυάζει τα δύο προηγούμενα είναι αυτό με κέλυφος αποτελούμενο από οξείδιο του δημητρίου και πυρήνα από χρυσό ( $\text{Au/CeO}_2$  CSNPs). Το σύμπλεγμα  $\text{Au/CeO}_2$  CSNPs παρουσιάζει τη δυνατότητα συνδυασμού πολλών εξ αυτών των ενζυμομιμητικών λειτουργιών, δίνοντάς του τη δυνατότητα να αποτελέσει εργαλείο για πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές και ειδικότερα για τις σχετικές με τα ένζυμα υπεροξειδάση, καταλάση και σουπεροξειδική δισμουτάση (SOD). Τα νανοσωματίδια  $\text{Au/CeO}_2$  CSNPs είναι κολλοειδώς σταθερά σε φυσιολογικές συνθήκες. Οι λειτουργίες της SOD και της καταλάσης γίνονται μέγιστες σε τιμές ουδέτερου pH ενώ αυτής της υπεροξειδάσης σε όξινες τιμές pH. Η μελέτη των κινητικών παραμέτρων ( $k_m$  και  $V_{max}$ ) έδειξε ότι

αυτές οι δομές εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια για το υπόστρωμα από την υπεροξειδάση χρένου αλλά μικρότερη ταχύτητα αντίδρασης. Άλλη χρήση των νανοδομών αυτών είναι αυτή για τον εντοπισμό της γλυκόζης σε συγκεντρώσεις από 100  $\mu\text{M}$  έως 1mM σε λίγο χρόνο (περίπου 5 λεπτά). Όλα τα παραπάνω καθιστούν αυτό τον νανοκαταλύτη μία ενδιαφέρουσα επιλογή για μελλοντική χρήση σε περιπτώσεις εντοπισμού γλυκόζης καθώς και άλλων βιοαισθητηρίων μεθοδολογιών [28].

Άλλη ένωση του δημητρίου με βιοδραστικό ενδιαφέρον είναι η  $\text{CeVO}_4$ . Η ένωση αυτή αποτελεί νανοένζυμο που μπορεί και καταλύει τη μεταφορά τεσσάρων ηλεκτρονίων στο διοξυγόνο ανάγοντάς το σε νερό, σε φυσιολογικές τιμές pH, μιμούμενο την κυτοχρωμική οξειδάση c, η οποία αποτελεί μιτοχονδριακό μεταλλοένζυμο που συμμετέχει στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Παραδόξως, κατά την αναγωγή του οξυγόνου πλήρως σε νερό δεν παράγονται καθόλου μερικώς ανηγμένες μορφές οξυγόνου (PROS) τα οποία μπορούν να δημιουργήσουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Πέρα από τη δράση τους ως κυτοχρωμική οξειδάση c, τα  $\text{CeVO}_4$  σωματίδια επέδειξαν και δράση σουπεροξειδικής δισμουτάσης. Έτσι, οι δύο αυτές λειτουργίες του, με παράλληλη έλλειψη παράπλευρης τοξικής επίπτωσης καθιστούν το νανοένζυμο  $\text{CeVO}_4$  πολλά υποσχόμενο συστατικό νανοϋλικών που θα μπορούν να διατηρήσουν τα μιτοχόνδρια σε όσο το δυνατό πιο υγιή κατάσταση σε περίπτωση ασθενειών [29].

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ενώσεις που παρουσιάζουν πολυδραστικές ιδιότητες εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Τέτοιες ιδιότητες είναι αυτές του καταλύτη αλλά και των φθοριζόντων βιοαισθητήρων. Σε μία μελέτη περιγράφηκε η πορεία για τη σύνθεση σταθερών, διεσπαρμένων σε νερό και ισχυρώς φθοριζόντων νανοκρυστάλλων δημητρίου ενδυναμωμένων με λανθανίδα (ευρώπιο), ( $\text{EuCe NCs}$ ). Οι νανοκρυστάλλοι αυτοί μπορούν και διατηρούν τη σταθερότητά τους για πολλούς μήνες σε διάφορα διαλύματα buffer αλλά και συνθήκες pH, διαθέτοντας παράλληλα την ικανότητα να εκπέμπουν φθορισμό. Η χρησιμότητα των  $\text{EuCe NCs}$  ως ένα νανοένζυμο με ιδιότητες φθορίζοντος αισθητήρα αποδείχτηκε μέσω του ελέγχου του  $\text{H}_2\text{O}_2$  και της ποσοτικοποίησης της ενζυματικής μεταμόρφωσης των αντιδράσεων των ενζύμων οξειδάσης. Ακόμη αποδείχτηκε ότι το  $\text{H}_2\text{O}_2$  μπορούσε να προάγει το φθορισμό των  $\text{EuCe NCs}$ , γεγονός που διευκόλυνε τον εντοπισμό του αλλά και την μέτρηση της γλυκόζης και του γαλακτικού, με όρια ευαισθησίας της τάξεως των  $\mu\text{M}$ , ανάλογα και με το υπόστρωμα. Η οξειδωτική δράση των νανοκρυστάλλων αυτών εκμεταλλεύτηκε και για τη μέτρηση νευροδιαβιβαστών με βιολογικό ενδιαφέρον, όπως είναι η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη, μέσω της παρατήρησης των αλλαγών στο φθορισμό των νανοκρυστάλλων έπειτα από αναδιαμόρφωση της επιφάνειας των νανοκρυστάλλων ως αποτέλεσμα οξείδωσης [32].

Η δράση του οξειδίου του δημητρίου ως φωσφατάση αποδείχθηκε με βάση μια έρευνα στην οποία φάνηκε η καταλυτική αποφωσφορυλίωση του υποστρώματος CDP-star από τη νανοδομή

δημητρίου, η οποία και χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό μέσω φωταύγειας του ιόντος του αλουμινίου  $Al^{3+}$ . Η ένταση της φωταύγειας του συστήματος του νανοδημητρίου/CDP-star μειωνόταν με την αυξανόμενη προσθήκη ιόντων  $Al^{3+}$  σε εύρος συγκεντρώσεων που κυμαίνεται από 30 nM έως 3.5 mM. Το συγκεκριμένο σύστημα με το νανοένζυμο να έχει το ρόλο φωσφατάσης επιδεικνύει πλεονέκτημα έναντι της αλκαλικής φωσφατάσης καθώς μπορεί να εκφράζει τη δραστηριότητά του σε pH 7 σε αντίθεση με την αλκαλική φωσφατάση που χρειάζεται βασικό pH, γεγονός το οποίο καθιστά δύσκολο τον εντοπισμό με φωταύγεια σε συνθήκες φυσιολογικού pH. Έπειτα στο συγκεκριμένο σύστημα δεν είναι απαραίτητη η παρουσία του  $H_2O_2$  όπως συμβαίνει σε άλλες αναλύσεις φωταύγειας, το οποίο  $H_2O_2$  μπορεί να αντιδράσει με άλλα μικρά μόρια και ιόντα μετάλλων. Τέλος, ο εντοπισμός με φωταύγεια του  $Al^{3+}$  γινόταν σε μείγματα οργανικών διαλυτών με νερό ή απλά οργανικών διαλυτών, ενώ το νέο αυτό σύστημα προσφέρει τη δυνατότητα της πραγματοποίησης της ανάλυσης σε υδατικά διαλύματα [33].

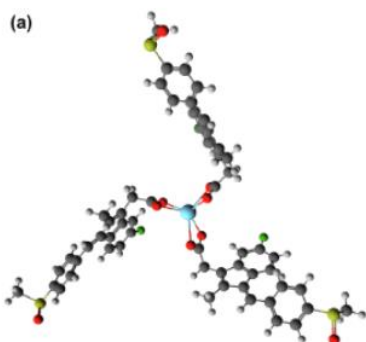
## 2.5 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι σύμπλοκες ενώσεις των λανθανίδων(III) έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας όχι μόνο λόγω του εκτεταμένου χημικού περιβάλλοντος και της συναρμογής τους που τις καθιστά ιδανικές για πολλές εφαρμογές αλλά και λόγω των διαφόρων βιολογικών δραστηριοτήτων τους. Τα ιόντα των λανθανίδων έχουν την ικανότητα ακόμη να εμφανίζουν κάποιες σημαντικές φασματοσκοπικές και φωταυγαστικές ιδιότητες που επιτρέπουν τη χρήση τους για σκοπούς όπως βιοαπεικονιστικών και βιοαναλυτικών εφαρμογών. Οι ιδιότητες αυτές των συμπλόκων των λανθανίδων περιλαμβάνουν αντιβακτηριδιακές, αντικαρκινικές, αντιαλλεργικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπηκτικές ιδιότητες. Ακόμη, φαίνεται πως τα ιόντα των λανθανίδων προκαλούν την ταχύτερη δράση και ενδυνάμωση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπευτικής ουσίας. Τα ιόντα των λανθανίδων είναι ικανά να ενισχύσουν το φάσμα δράσης τους μέσω της δημιουργίας δεσμών συναρμογής. Η συναρμογή αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην ιατρική κυρίως για τη διάγνωση του καρκίνου και τη θεραπεία, αλλά και για τη δράση της ως αντιβακτηριδιακός παράγοντας [34].

### 2.5.1 $[Ln^{III}(sul)_3]nH_2O$ , $Ln = Ce^{3+}$

Αρχίζοντας με το σύμπλοκο του  $Ce^{3+}$  με το sulindac φαίνεται από τα φασματοσκοπικά δεδομένα ότι υπάρχει μια μεταφορά φορτίου από το μέταλλο στον υποκαταστάτη  $Ce^{3+} \rightarrow Ce^{4+}$  (metal-to-ligand charge transfer ή MLCT). Η οξειδωτική αυτή διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας πηγές ορατού φωτός, με αποτέλεσμα να καθίσταται η συγκεκριμένη ένωση πιθανή για χρήση σε φωτοκαταλυτικές διαδικασίες. Ακόμη η ένωση του sulindac με το ιόν

δημητρίου ήταν η μόνη που κατάφερε να αυξήσει τη βιωσιμότητα των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις (0.31 και 0.16 mg/mL) [35].



**Εικόνα 7:** Προτεινόμενο απλοποιημένο μοντέλο δομής για το πολυμερές σύμπλοκο  $[Ln(sul)_3]$  (μονάδα μονομερούς) [35].

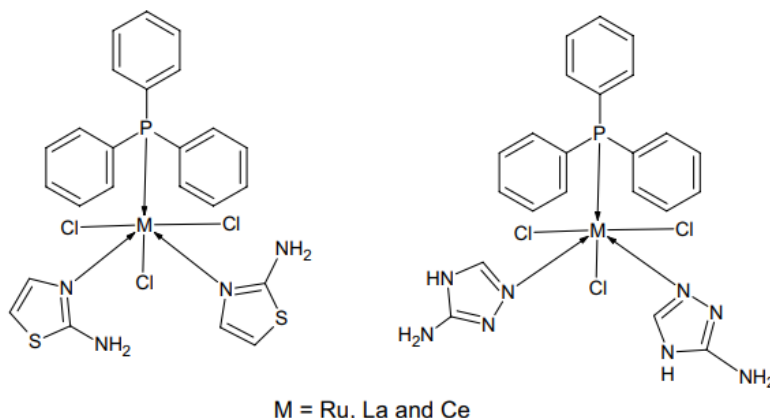
### 2.5.2 $[CeCl_3((Pph_3)(Ath)_2)]$ και $[CeCl_3((Pph_3)(Atz)_2)]$ , $[M=Ru(III), Ce(III)$ and $La(III)]$

Σε μία έρευνα για την αντιμικροβιακή δράση των ενώσεων των λανθανιδών συντέθηκαν οι ενώσεις με τις λανθανίδες Ru, Ce και La σε οξειδωτική κατάσταση (III) και με 2 ligand με την τριφαινυλοφωσφίνη κοινή για όλα και τις 2-αμινοθειαζόλη (Ath) και 2-αμινοτριαζόλη (Atz) αντίστοιχα να διαφοροποιούν τα δύο είδη ενώσεων. Μελέτες για την αντιμικροβιακή δράση αυτών των ενώσεων ενάντια σε δύο gram αρνητικά βακτήρια (*E. coli*, *S. typhi*), σε δύο gram θετικά (*S. aureus*, *B. subtilis*) και δύο ζυμομήκυτες (*A. niger*, *C. albicans*) έδειξαν πως οι ενώσεις αυτές συμπεριλαμβανομένης και αυτής του δημητρίου ήταν πιο αποτελεσματικές ενάντια στα gram θετικά από ό,τι στα gram αρνητικά βακτήρια, ενώ μια μικρή αύξηση της αποτελεσματικότητας συνέβη όταν το ligand ήταν η τριαζόλη. Η ένωση  $[CeCl_3(Pph_3)(Atz)_2]$  του δημητρίου επέδειξε σημαντική δραστηριότητα έναντι των gram-θετικών βακτηρίων. Ακόμη από την έρευνα απεφάνθη ότι και οι δύο ενώσεις επέδειξαν σημαντική δραστηριότητα έναντι των μυκήτων. Το γεγονός ότι οι ενώσεις αυτές επιδεικνύουν μεγαλύτερη δραστηριότητα οφείλεται πιθανότατα στο μικρό μέγεθος του ιόντος που χρησιμεύει στην αύξηση της πολικής φύσης της σύμπλοκης ένωσης σε σημείο που του προσδίδει έξτρα λιποφιλικότητα [36].

Αναφορικά με την αντιοξειδωτική δράση, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη για την ικανότητα της απομάκρυνσης των DPPH. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι ενώσεις που συντέθηκαν ήταν ικανές να εκφράσουν αντιοξειδωτική δράση σε επαρκή βαθμό, σε σύγκριση με την ένωση αναφοράς [36].

Οι ενώσεις επίσης ήταν ικανές να προσδεθούν στο CT-DNA μέσω πρόσδεσης στην αύλακα όπως φάνηκε από μελέτες τιτλοδότησης ηλεκτρονικής απορρόφησης αλλά και μελέτες φθορισμού.

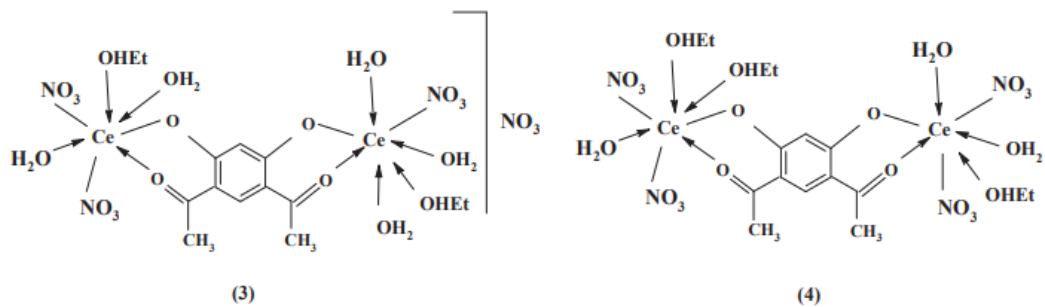
Έπειτα σε μελέτες docking αποδείχτηκε ότι οι ενώσεις που περιείχαν αμινοτριαζόλη έδωσαν ελαφρώς πιο αρνητικές τιμές, αποτελώντας έτσι μία ένδειξη του ότι η σύνδεσή τους με το DNA είναι πιο ισχυρή σε σχέση με τις ενώσεις που έχουν ως ligand την αμινοθειαζόλη [36].



**Εικόνα 8:** Προτεινόμενες δομές ενώσεων  $[CeCl_3((PPh_3)(Ath)_2)]$  και  $[CeCl_3((PPh_3)(Atz)_2)]$  [36].

### 2.5.3 $[Ce_2(L)(NO_3)_3(H_2O)_5(EtOH)_2]NO_3$ και $[Ce_2(L)(NO_3)_4(H_2O)_3(EtOH)_3]$

Σε μία άλλη έρευνα, συντέθηκαν διπυρηνικές ενώσεις του οξοβαναδίου (IV), του δημητρίου (III) και του διοξοουρανίου (VI) με το bis(διδραστικό) ligand (4,6-διακετυλορεσορκινόλη: H<sub>2</sub>L). Αντιμικροβιακές μελέτες έναντι των μικροοργανισμών *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *C. albicans* και *A. fumigatus* έδειξαν ότι το ελεύθερο ligand επέδειξε χαμηλή αντιμικροβιακή δραστηριότητα σε αντίθεση με τις ενώσεις του με τα μέταλλα και τα οξείδια αυτών. Βάσει της θεωρίας της χηλικοποίησης, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το θετικό φορτίο του μετάλλου απεντοπίζεται μερικώς σε άτομα δότες πάνω στο χηλικό ligand, έχοντας έτσι έναν απεντοπισμό ηλεκτρονίων πάνω στον χηλικοποιημένο δακτύλιο που επιφέρει αύξηση των λιποειδών στρωμάτων των βακτηριακών μεμβρανών. Γενικότερα, φαίνεται ότι οι χηλικοποιημένες σύμπλοκες ενώσεις δρουν επί διαφόρων κυτταρικών ενζύμων που λαμβάνουν μέρος σε μεταβολικές διαδικασίες των μικροοργανισμών. Αλλά και άλλοι παράγοντες όπως η αγωγιμότητα, η διαλυτότητα και η διπολική ροπή, επηρεάζονται από το μεταλλικό ιόν και άρα μπορεί να αποτελούν αιτία της βελτιωμένης δραστηριότητας σε αντίθεση με την ένωση-ligand πριν από τη συμπλοκοποίηση [37].



**Εικόνα 9:** Αντιπροσωπευτικές δομές των συμπλόκων (3)  $[\text{Ce}_2(\text{L})(\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5(\text{EtOH})_2]\text{NO}_3$  και (4)  $[\text{Ce}_2(\text{L})(\text{NO}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{EtOH})_3]$  [37].

#### 2.5.4 Ce-curcumin και Ce-quercetin

Σε μια προσέγγιση για την εφαρμογή του δημητρίου στη θεραπεία του καρκίνου φάνηκε πως η συμπλοκοποίησή του με πολυφαινολικές ουσίες όπως η κουρκουμίνη και η κουερσετίνη αύξησε τη φωτοδυναμική τους δραστηριότητα. Με προκατεργασία των καρκινικών κυττάρων με κόκκινο φως αυξήθηκε η διαπερατότητά τους ως προς τα σύμπλοκα των δύο πολυφαινολικών ουσιών με τα ιόντα δημητρίου. Ακόμη οι συμπλοκοποιημένες μορφές των δύο αυτών ουσιών με το δημήτριο έδειξαν βελτιωμένη φωτοδυναμική δραστηριότητα σε αντίθεση με τις ελεύθερες μορφές τους. Το αποτέλεσμα της σχετικής έρευνας ήταν ότι τα σύμπλοκα της κουρκουμίνης και της κουερσετίνης με το δημήτριο θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ένα νέο εργαλείο στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου στα κύτταρα του μαστού και του μελανώματος [38].

### 3. ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το σαλικυλικό οξύ και τα σαλικυλικά αποτελούν συστατικά πολλών φυτών που έχουν μεγάλο ιστορικό χρήσης ως φαρμακευτικά προϊόντα. Ο αιγυπτιακός πάπυρος Έμπερς για παράδειγμα, περίπου 3.500 χρόνια πριν, προέτρεπε τη χρήση ενός αφεινήματος αποξηραμένων φύλλων μυρτιάς ως αλοιφή πάνω στην πλάτη ή στην κοιλιά για την ανακούφιση ρευματικών πόνων της μήτρας. Μια χιλιετία αργότερα, ο Ιπποκράτης εκμεταλλεύτηκε τους χυμούς του δέντρου της λεύκας, προς ίαση οφθαλμικών ασθενειών αλλά και το φλοιό της ιτιάς ως αναλγητικό φάρμακο, που χορηγούταν σε γυναίκες κατά τον τοκετό αλλά και ως αντιπυρετικό. Όλα τα παραπάνω φαρμακευτικά γιατροσόφια περιέχουν ως συστατικό τα σαλικυλικά [39].

Ο αιδεσιμότατος Edward Stone που ήταν εφημέριος στο Chipping Norton του Oxfordshire ήταν ο πρώτος στο Ηνωμένο Βασίλειο ο οποίος εξέδωσε μία «κλινική μελέτη» περί του φλοιού της ιτιάς. Στις 2 Ιουνίου, του 1763, ο Edward Stone διάβασε στην βασιλική κοινότητα μία αναφορά σχετικά με τη θεραπεία του πυρετού χρησιμοποιώντας φλοιό ιτιάς. Ο ίδιος υποστήριζε το «δόγμα των ταυτοτήτων» το οποίο όριζε ότι η θεραπεία για τις ασθένειες εντοπίζεται στο μέρος όπου εμφανίστηκε η ασθένεια. Καθώς η ιτιά ακμάζει σε έδαφος με υγρασία το οποίο αποτελεί πρόσφορο περιβάλλον για τον ελώδη πυρετό, συνέλεξε μια λίβρα φλοιού ιτιάς, την οποία αποξήρανε και τη μετέτρεψε σε σκόνη. Ποσότητα αυτής της σκόνης ίση με ένα δράμι (1,8 g) φάνηκε να είναι ικανή για τη θεραπεία περίπου 50 ασθενών με ασφάλεια [39].

Η παρασκευή του σαλικυλικού οξέος έλαβε χώρα το 1860 στη Γερμανία και χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως εξωτερικό αντισηπτικό, αντιπυρετικό και ως φάρμακο για τη θεραπεία ρευματισμών. Ακολούθως, ο Felix Hoffman, χημικός της Bayer, με ισχυρή προτροπή του πατέρα του να ετοιμάσει μια πιο εύγεστη έκδοση του σαλικυλικού για τη θεραπεία οξείων ρευματισμών, συνέθεσε το ακετυλοσαλικυλικό, αλλιώς γνωστό ως ασπιρίνη και ζήτησε από τον πατέρα του να πραγματοποιήσει μια δοκιμή. Ο υπεύθυνος έρευνας της Bayer, Δρ. Heinrich Dreser, συνειδητοποίησε ότι κατείχε ένα νέο αξιόλογο φάρμακο, το οποίο γνωστοποίησε το έτος 1899. Παράλληλα, ο Dreser συνέταξε μία εργασία στην οποία εξέφραζε την άποψη ότι η ασπιρίνη αποτελεί έναν εύκολο τρόπο για να προσλάβει το σώμα τη δραστική ουσία σαλικυλικό. Η γνώμη αυτή δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη, όμως όλα δείχνουν ότι η ασπιρίνη μπορεί και λειτουργεί ανεξάρτητα [39].

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η ασπιρίνη χρησιμοποιούταν θεραπευτικά για τρεις κυρίως σκοπούς και συγκεκριμένα ως αντιπυρετικό, ως αντιφλεγμονώδες και ως αναλγητικό. Στην πορεία, ανακαλύφθηκαν κι άλλα φάρμακα που μοιράζονταν μερίδα ή ακόμα και όλο το πλήθος των χαρακτηριστικών της ασπιρίνης που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τέτοια φάρμακα είναι η αντιπυρίνη, η φενακετίνη, η ακεταμινοφένη (παρακεταμόλη), η φαινυλβουταζόνη και πιο

πρόσφατα τα φεναμικά, ινδομεθασίνη, ιβουπροφαίνη και ναπροξένη. Λόγω των κοινών αυτών χαρακτηριστικών, τα φάρμακα αυτά ομαδοποιήθηκαν και έγιναν γνωστά ως τα «ασπιρινομιμητικά φάρμακα». Ακόμη λόγω της διαφοροποίησης των φαρμάκων αυτών από τα γλυκοκορτικοστεροειδή (η άλλη μεγάλη κατηγορία αντιφλεγμονωδών φαρμάκων) ονομάστηκαν επίσης «μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα» (ΜΣΑΦ) [39]. Από χημικής άποψης, πρόκειται για ασθενή οξέα (pKa 3-5), ή άλατά τους, τα οποία ιοντίζονται πλήρως σε φυσιολογικές τιμές pH (7,4) [40].

Ανάλογα με τη δοσολογία τα φάρμακα αυτά είναι ικανά να ανακουφίσουν τον ασθενή από το πρήξιμο, την ερυθρότητα και τον πόνο λόγω της φλεγμονής, να ρίξουν τον πυρετό αλλά και να θεραπεύσουν τον πονοκέφαλο. Πέρα από τις θεραπευτικές ιδιότητες, τα ΜΣΑΦ μοιράζονται και είτε περισσότερες είτε λιγότερες παρενέργειες. Έτσι σε διάφορες δοσολογίες μπορούν να προκαλέσουν στομαχικές ενοχλήσεις, σε υψηλές ποσότητες πρόσληψης είναι ικανά να καθυστερήσουν τον τοκετό και σε υπερβολικές ποσότητες μπορούν ακόμη να καταστούν καταστροφικά για τους νεφρούς [39].

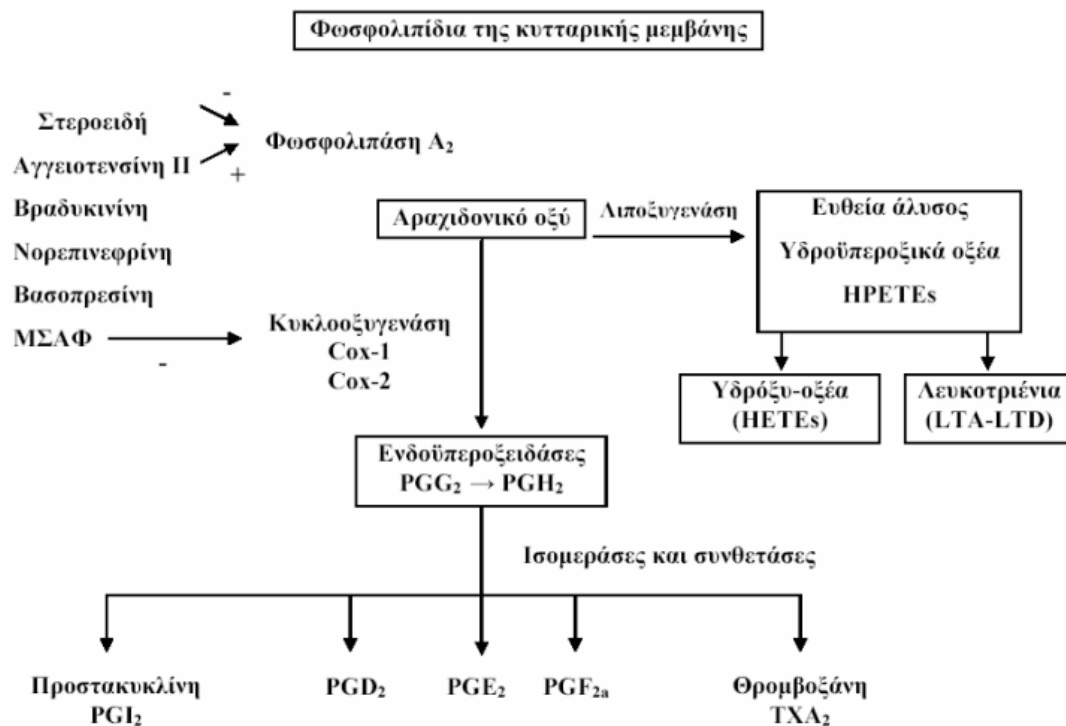
### 3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Η έναρξη για την εξήγηση της δράσης των προστανοειδών έγινε το έτος 1930, οπότε και οι Kurzrok και Leib παρατήρησαν πως το ανθρώπινο σπερματικό υγρό είχε την ικανότητα να προκαλεί σύσπαση σε απομονωμένες ίνες μυός ανθρώπινης μήτρας [41]. Την ίδια δεκαετία, ο Goldblatt και ο von Euler απέδειξαν ότι στο ανθρώπινο σπερματικό υγρό και στους αναπαραγωγικούς αδένες, υπήρχαν λιποδιαλυτά οξέα που μπορούσαν να μειώνουν την πίεση του αίματος και να προκαλούν σύσπαση σε λείους μύες τα αποτελέσματα των οποίων δεν ενέπιπταν σε κάποια κατηγορία των έως τότε γνωστών ορμονών των ιστών [41], [42]. Ο von Euler ονόμασε τις νέες αυτές ουσίες προσταγλανδίνες καθώς πίστευε ότι συντίθενται από τον προστάτη. Ο Bergström και ο Sjövall έθεσαν τα θεμέλια για την έρευνα περί των προσταγλανδινών έπειτα από την πρώτη ταυτοποίηση μιας προσταγλανδίνης τη δεκαετία του 1960. Φάνηκε πως οι ορμόνες αυτές παράγονται από ένα πλήθος κυττάρων των θηλαστικών και έπαιρναν μέρος σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες [42].

Άλλο μεγάλο γεγονός προς την ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης των ΜΣΑΦ αποτέλεσε η ανακάλυψη του Vane και των συνεργατών του ότι η δράση του ακετυλοσαλικυλικού ως αναλγητικό, αντιπυρετικό, και αντιφλεγμονώδες φάρμακο στηριζόταν στην αναστολή της ενζυματικής σύνθεσης των προσταγλανδινών [42], [43]. Υπήρχε ήδη η γνώση περί της δράσης των ενζύμων COX, και των 5-, 12-, και 15-λιποοξυγενασών επί του αραχιδονικού οξέος που είχε σαν αποτέλεσμα της παραγωγή φλεγμονωδών προσταγλανδινών όπως οι E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> και της θρομβοξάνης [43]. Ο Vane έκανε και μια άλλη ανακάλυψη η οποία του χάρισε την ευκαιρία να



μοιραστεί το βραβείο Nobel ιατρικής το 1982. Η ανακάλυψη αφορούσε το γεγονός ότι η ασπιρίνη αναστέλλει την COX και μέσω αυτής της αναστολής εκφράζει τη θεραπευτική της δράση [43]. Ο Vane κατάφερε να αποδείξει ότι τα αντιφλεγμονώδη αναλγητικά με όξινο χαρακτήρα μειώναν τις συγκεντρώσεις των προσταγλανδινών που προκαλούσαν φλεγμονή μέσω της αναστολής των κυκλοοξυγενασών. Οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι λογικές καθώς οι προσταγλανδίνες που ταυτοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1960 φάνηκε ότι συμμετέχουν στην πρόκληση αλλά και τη διατήρηση της φλεγμονής μέσω αύξησης της διαπερατότητας των αγγείων και κάνοντας ισχυρότερη τη δράση άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως οι κινίνες, η σεροτονίνη και η ισταμίνη. Η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> για παράδειγμα, συμμετέχει στην πρόκληση του πυρετού. Πλέον, είναι γνωστό ότι οι προσταγλανδίνες δεν αποτελούν μεσολαβητές πόνου με μεγάλη σημασία, αλλά ευαισθητοποιούν τους υποδοχείς πόνου σε άλλα ερεθίσματα σε τραυματισμένο ιστό. Μπορούν και εναλλάσσουν τη λειτουργία των πολυτροπικών υποδοχέων που δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν, σε μια κατάσταση που είναι εύκολο για αυτούς να γίνουν δραστήριοι [42].



Εικόνα 10: Μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ [44].

### 3.3 Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΩΝ

Οι προσταγλανδίνες και οι θρομβοξάνες είναι όξινα λιπίδια που ανήκουν στην τάξη των εικοσανοειδών (από τη λέξη είκοσι, ενδεικτικό του ότι είναι παράγωγα των λιπαρών οξέων με είκοσι άτομα άνθρακα), και συντίθενται σε πλήθος κυττάρων στον οργανισμό των θηλαστικών, ως απόκριση σε μηχανικά, χημικά και ανοσολογικά ερεθίσματα [41], [42], [45]. Η

κυκλοοξυγενάση είναι ένα ένζυμο γνωστό και με το όνομα «συνθετάση της προσταγλανδίνης H» υπεύθυνο για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος (Arachidonic acid ή AA) στα ενδοϋπεροξειδία των προσταγλανδινών PGG<sub>2</sub> και PGH<sub>2</sub>, με το PGH<sub>2</sub> να αποτελεί πρόδρομο μόριο για τις προσταγλανδίνες που εμφανίζουν βιολογική δράση, και τις θρομβοξάνες [42]. Το AA είναι ένα πολυακόρεστο ωμέγα-6 λιπαρό οξύ (20:4(ω-6) (*cis*-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid), το οποίο εναποτίθεται και εστεροποιείται στον τομέα sn-2 των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης [41]. Το AA, με τη βοήθεια της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), απελευθερώνεται από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης. Το απελευθερωμένο AA καθίσταται έτσι ικανό να υποστεί μεταβολισμό από την COX σε μια ακολουθία δύο σταδίων. Στο πρώτο στάδιο, το AA μετατρέπεται στο ενδοϋπεροξειδίο της προσταγλανδίνης G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) μέσω μιας αντίδρασης διοξυγενάσης της κυκλοοξυγενάσης. Στη συνέχεια, μέσω μιας αντίδρασης υπεροξειδάσης, η PGG<sub>2</sub> ανάγεται σε PGH<sub>2</sub>, το οποίο είναι ένα κυκλικό ενδοϋπεροξειδίο που υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό από ισομεράσες, συνθετάσες και υδρολάσες, ειδικές προς τους ιστούς, που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ή στο κυτταρόπλασμα [41]. Έτσι, παράγονται οι βιολογικά ενεργές προσταγλανδίνες PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> και η θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) μέσω ειδικών προς τους ιστούς συνθετασών [46].

Η μετατροπή των ενδοϋπεροξειδίων στις προσταγλανδίνες PGD<sub>2</sub> και PGE<sub>2</sub> λαμβάνει χώρα μέσω της καταλυτικής δράσης συγκεκριμένων ισομερασών, ενώ για την PGF<sub>2α</sub> συγκεκριμένα, ισχύει πως την δράση αυτή αναλαμβάνουν πιθανώς αλδοκετοαναγωγάσες [45]. Οι συνθετάσες υπεύθυνες για τη σύνθεση των προστανοειδών παρουσιάζουν συνήθως έναν συγκεκριμένο μοτίβο κατανομής στα διάφορα είδη κυττάρων. Για παράδειγμα η συνθετάση της TxA<sub>2</sub> (TXAS) εκφράζεται στα αιμοπετάλια και στα μακροφάγα, η συνθετάση της PGI<sub>2</sub> (PGIS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και της PGF<sub>2α</sub> (PGFS) στη μήτρα και στους οφθαλμούς. Για τις συνθετάσες των PGD και PGE (PGDS και PGES αντίστοιχα), έχουν υπάρξει αναφορές για πολλές ισομορφές τους. Έτσι για την PGE<sub>2</sub> ισχύει πως μπορεί να παραχθεί είτε μέσω της συνθετάσης της PGE<sub>2</sub> του κυτοσολίου (cPGES) είτε της μικροσωμικής συνθετάσης της PGE<sub>2</sub> (mPGES)-1 και -2. Περαιτέρω, για τη σύνθεση της PGD<sub>2</sub> υπεύθυνη είναι η αιμοποιητική συνθετάση της προσταγλανδίνης D (H-PGDS: εκφράζεται στα αιμοποιητικά κύτταρα) και σε μικρότερο βαθμό η συνθετάση της προσταγλανδίνης D τύπου λιποκαλίνης (L-PGDS: εκφράζεται στον εγκέφαλο, στον λιπώδη ιστό και το δέρμα). Τέλος, η PGF<sub>2α</sub> μπορεί να προκύψει ως προϊόν διαφόρων ενζυματικών μονοπατιών με αρχή τα μόρια των PGE<sub>2</sub> ή PGD<sub>2</sub> [41].

Κάθε συνθετάση εμφανίζει μια τάση για συνεργιστική δράση με μία συγκεκριμένη COX (COX-1 ή COX-2). Έτσι, για παράδειγμα η COX-1 έχει την τάση να συνδυάζει της δράση της με τη δράση των συνθετασών TXAS, PGES και cPGES, ενώ η COX-2 συζεύγνυται συνήθως με τις PGIS και mPGES-1. Αυτή είναι και η αιτία του σχηματισμού των προϊόντων της COX βάσει του τύπου του κυττάρου ή της κατάστασης της ασθένειας. Δηλαδή η ρυθμιζόμενη και ιστοεξαρτώμενη έκφραση

αλλά και η σύζευξη της COX με την εκάστοτε συνθετάση, που οδηγούν τα κύτταρα στο να παράγουν ένα ή δύο προστανοειδή σε μεγαλύτερη ποσότητα [41].

Σχετικά, έχει βρεθεί πως σε κύτταρα όπως αυτά του μαστού, παράγεται η PGD<sub>2</sub> αλλά όχι η PGE<sub>2</sub>, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό της υπόθεσης ότι η διασπορά και συγκέντρωση αυτών των ισομερασών είναι σημασίας για τους τύπους των παραγόμενων προσταγλανδινών σε κάθε είδος κυττάρου. Εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων η επικρατέστερα παραγόμενη προσταγλανδίνη από την κυκλοοξυγενάση είναι η PGI<sub>2</sub>, αλλιώς γνωστή ως προστακυκλίνη, η παραγωγή της οποίας διαμεσολαβείται από τη συνθετάση της προστακυκλίνης [45]. Άλλα κύτταρα που παράγουν PGI<sub>2</sub> είναι τα λεία μυϊκά [47]. Η PGI<sub>2</sub> δεν κατέχει μεγάλη σταθερότητα και γι' αυτό υδρολύεται ταχέως προς το ασθενέστερο μόριο 6-keto-PGF<sub>1α</sub> [45]. Η παραγωγή της PGE<sub>2</sub> μπορεί να λάβει χώρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όσον αφορά στην μικροκυκλοφορία ενώ και η PGI<sub>2</sub> αλλά και η PGE<sub>2</sub> συντίθενται και στα κύτταρα των νεφρών. Δευτερευόντως στους νεφρούς παράγονται και οι PGF<sub>2α</sub> και TxA<sub>2</sub> [47]. Η TxA<sub>2</sub> συντίθεται από ενδοϋπεροξειδία στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων, των μακροφάγων καθώς και άλλων κυττάρων από τη συνθετάση της θρομβοξάνης [45].

Οι υποκαταστάτες πάνω στον δακτύλιο του κυκλοπεντανίου και το πλήθος των διπλών δεσμών που υπάρχουν στην πλευρική αλυσίδα (σημειώνεται ως δείκτης στο όνομα της προσταγλανδίνης) των προστανοειδών είναι τα στοιχεία που αποτελούν σημεία διαφοροποίησης της δομής των μορίων αυτών. Οι προσταγλανδίνες PGE<sub>2</sub> και PGD<sub>2</sub> χαρακτηρίζονται ως υδροξυκετόνες, ενώ η PGF<sub>2α</sub> είναι μια 1,3-διόλη. Η PGI<sub>2</sub> διαθέτει ένα διπλό δακτύλιο στη δομή της και η TxA<sub>2</sub> έναν εξαμελή γεφυρωμένο δακτύλιο οξιρανίου αντί ενός δακτυλίου κυκλοπεντανίου [41]. Ο χρόνος ζωής της TxA<sub>2</sub> είναι πολύ μικρός με αποτέλεσμα η TxA<sub>2</sub> να υφίσταται μετατροπή μέσω υδρόλυσης χωρίς τη συμμετοχή κάποιου ενζύμου για να παραχθεί το ανενεργό μόριο TxB<sub>2</sub> [41], [48].

### 3.4 ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ

Οι δράσεις των προσταγλανδινών είναι πολλές και εξαρτώνται από τον τύπο του κυττάρου στον οποίο στοχεύουν τη δράση τους. [42]. Έτσι, οι προσταγλανδίνες δρουν σε αρκετούς στόχους στο σώμα όπως είναι οι λείοι μύες, τα αιμοπετάλια, οι νεφροί, τα αναπαραγωγικά όργανα, το κεντρικό και το περιφερειακό νευρικό σύστημα, η φλεγμονή και η ανοσολογία, ο μεταβολισμός των οστών, οι οφθαλμοί και ο καρκίνος [47]. Κάποιες από αυτές τις δράσεις τους περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της συσώρευσης των θρομβοκυττάρων, τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, την πρόκληση πόνου και πυρετού, τη ρύθμιση της αιμάτωσης των αγγείων αλλά και πολλές άλλες [42].

### 3.4.1 PGE<sub>2</sub>

Η προσταγλανδίνη PGE<sub>2</sub> είναι υπεύθυνη για διάφορες διεργασίες σε ποικίλα συστήματα του οργανισμού. Αρχικά διευκολύνει τη συστολή των επιμηκών μυών και τη χαλάρωση των κυκλοτερών στο έντερο. Χαλάρωση επιφέρει και στους λείους μύες του αναπνευστικού. Σχετικά με την επίδραση στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ισχύει πως σε χαμηλές συγκεντρώσεις την ενισχύει ενώ έχει τα αντίθετα αποτελέσματα σε μεγαλύτερες. Η PGE<sub>2</sub> είναι ακόμη ικανή να διατηρεί την αιμάτωση των νεφρών καθώς και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, μπορεί και δρα ρυθμιστικά επί της συστημικής αιματικής ροής στους νεφρούς ρυθμίζοντας την αποβολή νερού και νατρίου. Τέλος, όσον αφορά στη δράση της στους νεφρούς, ενισχύει την απελευθέρωση ρενίνης [47].

Σχετικά με το αναπαραγωγικό σύστημα, σε χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλεί συσπάσεις στη μήτρα σε αντίθεση με το χαλαρωτικό αποτέλεσμα επ' αυτής όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Στο νευρικό σύστημα η PGE<sub>2</sub> παίζει ρόλο στην πρόκληση του πυρετού και στην ευαισθητοποίηση απέναντι στον πόνο. Ως φλεγμονώδης διαμεσολαβητής είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη οιδήματος και για την διευκόλυνση της διαπερατότητας των λευκοκυττάρων στα αγγεία. Τέλος, έχει βρεθεί πως η PGE<sub>2</sub> είναι το προστανοειδές με τη μεγαλύτερη ογκογενετική ικανότητα, αφού μπορεί και προκαλεί, μεταξύ άλλων, την έναρξη του όγκου, την εξέλιξη και τη μετάστασή του μέσω διαφόρων διεργασιών [47].

### 3.4.2 PGE<sub>1</sub>

Η PGE<sub>1</sub> σε αντίθεση με την PGE<sub>2</sub> έχει κυρίως δράση στο αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα, όπου ως ένα μόριο με χαλαρωτική δράση επί των λείων μυών, επιδρά στη στύση μέσω χαλάρωσης των λείων μυών του σπογγώδους σώματος [47].

### 3.4.3 PGI<sub>2</sub>

Η PGI<sub>2</sub> έχει επίσης γενικευμένη δράση ως προς το πλήθος των συστημάτων τα οποία επηρεάζει. Αρχίζοντας από το λείο μυϊκό σύστημα, ισχύει πως μπορεί και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και προκαλεί χαλάρωση τους στο αναπνευστικό σύστημα. Ακόμη, η παρουσία της είναι ανασταλτική για την συσσώρευση των αιμοπεταλίων [47].

Στους νεφρούς η PGI<sub>2</sub> έχει τις ίδιες δράσεις με την PGE<sub>2</sub>, οι οποίες αναφέρθηκαν νωρίτερα. Σε σχέση με το αναπαραγωγικό σύστημα η PGI<sub>2</sub> προκαλεί χαλάρωση των μυών της μήτρας και προάγει την ωρίμανση των λείων μυϊκών κυττάρων της. Η PGI<sub>2</sub> είναι επίσης διαμεσολαβητής πόνου και φλεγμονής, οπότε μπορεί και αυξάνει την ευαισθησία των περιφερειακών νεύρων στον πόνο και συμβάλλει στη ανάπτυξη οιδήματος. Τέλος, έχει την ικανότητα να αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων σε λευκοκύτταρα [47].

### 3.4.4 $PGD_2$

Η  $PGD_2$  έχει μεταξύ άλλων αγγειοδιασταλτική δράση και προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος. Σχετικά με τα αιμοπετάλια, αποτρέπει τη συσσώρευσή τους και με την είσοδό της στις εγκεφαλικές κοιλίες, επιφέρει επιθυμία για ύπνο. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα να μειώνει την αγγειογένεση, με αποτέλεσμα να επιβραδύνει και να αποτρέπει την ανάπτυξη όγκων [47].

### 3.4.5 $PGF_{2\alpha}$

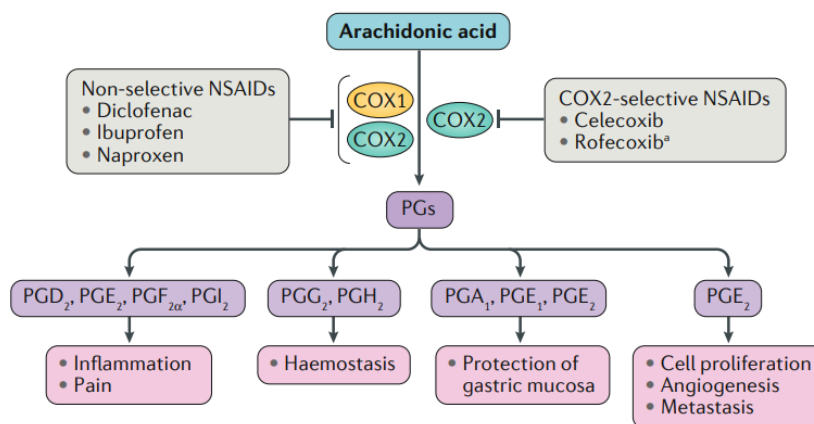
Η  $PGF_{2\alpha}$  είναι επίσης αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, ενώ προκαλεί σύσπαση των επιμηκών και των κυκλωτερών μυών στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως και στα λεία μυϊκά κύτταρα του αναπνευστικού και των μυών της μήτρας. Τέλος, μπορεί πιθανώς να προκαλεί αύξηση της πίεσης μέσω κανονισμού της ποσότητας της ρενίνης που εκκρίνεται από τους νεφρούς [47].

### 3.4.6 $TxA_2$

Η θρομβοξάνη  $TxA_2$  αποτελεί έναν ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα που παράλληλα λειτουργεί και ως μιτογόνος παράγοντας επί των λείων μυών. Στα λεία μυϊκά κύτταρα του αναπνευστικού, έχει σαν αποτέλεσμα επίσης τη σύσπαση και για τα αιμοπετάλια ισχύει πως επιφέρει εντόνως τη συσσώρευσή τους. Ακόμη, όσον αφορά στους νεφρούς, έχει καταστροφική επίπτωση στη λειτουργία τους, αφού προκαλεί αγγειοσυστολή στο εσωτερικό τους. Τέλος, η  $TxA_2$  συσπά τους μύες της μήτρας και αυξάνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων [47].

### 3.4.7 Παράγωγα των PGE, PGF και PGD

Γενικά τα παράγωγα των προσταγλανδινών PGE, PGF και PGD δρουν στους οφθαλμούς μειώνοντας την πίεση σε αυτούς [47].

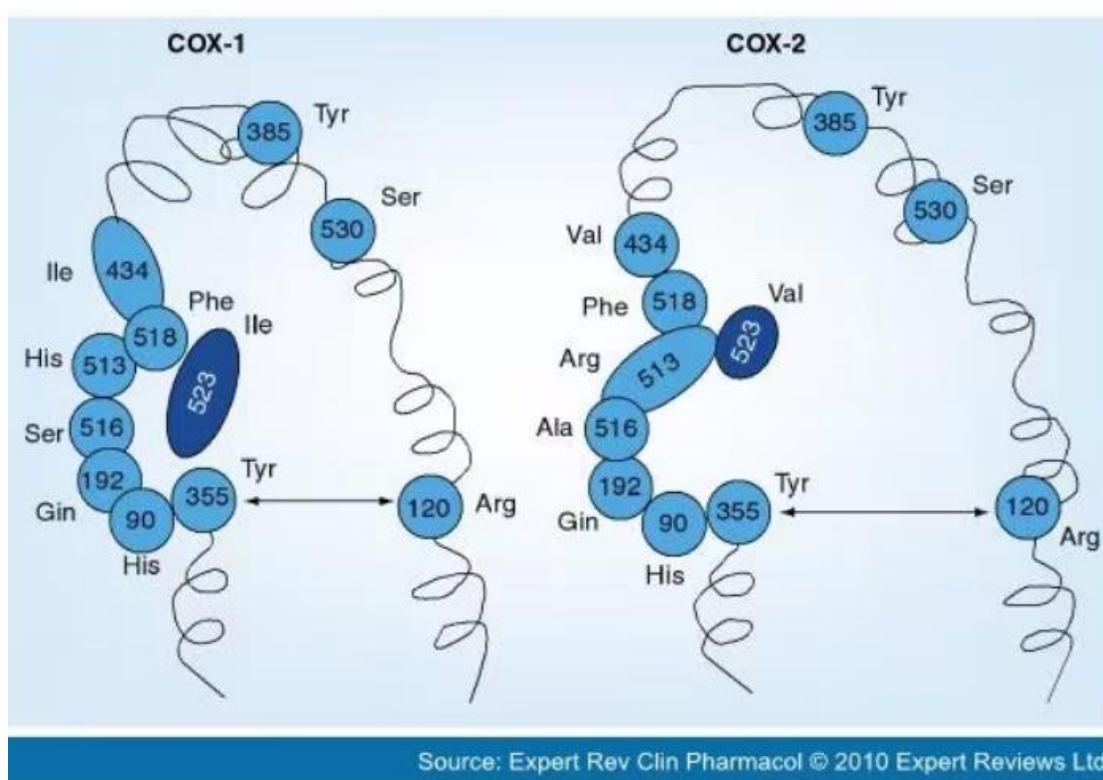


Εικόνα 11: Μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ και λειτουργίες των προσταγλανδινών [49].

### 3.5 ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗ

Οι κυκλοοξυγενάσες εμφανίζονται με δύο ισομορφές, τις COX-1 και COX-2. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες που φέρουν αίμη, ανήκουν στην υπεροικογένεια των μυελοϋπεροξειδασών και είναι επιφορτισμένες με τη σύνθεση των προστανοειδών. Ο βαθμός ομοιότητας των δύο κρυσταλλικών δομών των κυκλοοξυγενασών φτάνει το 60-65%, αναφορικά με το είδος των αμινοξέων που περιέχουν. Ο αριθμός αυτών φτάνει τα 600 κατά προσέγγιση, με την COX-2 να είναι μεγαλύτερη κατά 11 αμινοξέα από την COX-1 [41].

Τα γονίδια υπεύθυνα για την σύνθεση των κυκλοοξυγενασών είναι τοποθετημένα στο χρωμόσωμα 9 για την COX-1 και στο χρωμόσωμα 1 για τη COX-2. Ένα σημείο διαφοροποίησης των δύο είναι το αμινοξύ της θέσης 523 του ενεργού κέντρου το οποίο είναι η ισολευκίνη για την COX-1 ενώ για την COX-2 είναι η βαλίνη. Με τη βαλίνη να είναι λιγότερο ογκώδης στην COX-2, δίνεται η ευκαιρία για σχηματισμό μιας υδρόφοβης θέσης, κατάλληλη για την πρόσδεση των πιο ογκωδών κοζιμπών, καθιστώντας έτσι την COX-2 εκλεκτική για τις κοζίμπες [40], [41].



**Εικόνα 12:** Σημείο διαφοροποίησης αμινοξέος στη θέση 523 μεταξύ της COX-1 (ισολευκίνη) και COX-2 (βαλίνη) [50].

Η COX-1 γενικά είναι παρούσα και εκφράζεται σε πλήθος κυττάρων των θηλαστικών, αποτελώντας τον κυριότερο παράγοντα σύνθεσης των προστανοειδών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την προστασία του ενδοθηλίου του στομάχου και τη διατήρηση της ομοιόστασης. Σε αντίθεση με την COX-1, η COX-2 δεν φτάνει υψηλά επίπεδα στους ιστούς των θηλαστικών όμως μπορεί

και εκφράζεται σε μεγαλύτερες ποσότητες σε απόκριση σε διαμεσολαβητές φλεγμονής και μιτογόνων ερεθισμάτων. Έτσι, η COX-2 μπορεί και δρα στην παραγωγή των προστανοειδών σε συνθήκες φλεγμονής και καρκίνου. Παρ' όλα αυτά, η παραγωγή της COX-2 είναι σταθερή σε ιστούς και όργανα όπως ο εγκέφαλος, οι νεφροί, οι όρχεις και τα αγγεία [41].

Δεν αποτελεί ωστόσο μοναδικό προνόμιο της COX-2 να παράγει προστανοειδή σε απόκριση σε κάποια φλεγμονή. Έτσι, και οι δύο είναι ικανές για την παραγωγή προστανοειδών, απαραίτητων για την ομοιόσταση. Οι προσταγλανδίνες που παράγονται από την COX-2, χρειάζονται για τη σύνθεσή τους χρονικό εύρος κάποιων ωρών κι όχι λεπτών, γεγονός που έρχεται σε αντιδιαστολή με την παραγωγή των προστανοειδών που εξαρτώνται από την COX-1, η οποία παίρνει μόνο μερικά δευτερόλεπτα ή λεπτά [41].

### 3.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Η ταξινόμηση των ΜΣΑΦ γίνεται με βάση κάποια κριτήρια [51]. Τα κριτήρια αυτά είναι η χημική τους δομή, η εκλεκτικότητά τους ως προς τις COX-1 και COX-2, η ικανότητά τους να τις αναστέλλουν και ο χρόνος ημιζωής τους αλλά και η κινητική της αλληλεπίδρασης με την COX-1 και/ή την COX-2 [51].

#### 3.6.1 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση τη δομή τους

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν μία δομική ποικιλία, όμως παράλληλα έχουν όλα κοινές θεραπευτικές δράσεις [39]. Ανάλογα με τη δομή που παρουσιάζουν ταξινομούνται σε κατηγορίες. Οι κατηγορίες στις οποίες εμπίπτουν είναι οι εξής: ακετυλιωμένα σαλικυλικά (ασπιρίνη), μη-ακετυλιωμένα σαλικυλικά (διφλουνιζάλη, σαλσαλικό), προπιονικά οξέα (ναπροξένη, ιβουπροφαίνη), οξικά οξέα (δικλοφαινάκη, ινδομεθασίνη), ενολικά οξέα (μελοξικάμη, πιροξικάμη), ανθρανιλικά οξέα (μεκλοφαιναμικό, μεφαιναμικό οξύ) και ναφθυλαλανίνη (ναβουμετόνη) [52], [53], [54], [55].

**Πίνακας 6:** Κατηγορίες ΜΣΑΦ [56].

| <b>Σαλικυλικά</b>                       | <b>Φαιναμικά</b>                                           | <b>Αλκανόνες</b>                       | <b>Παράγωγα οξικού οξέος</b>         |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| Ασπιρίνη<br>Διφλουνιζάλη                | Μεφαιναμικό οξύ<br>Μεκλοφαιναμικό οξύ<br>Φλουφαιναμικό οξύ | Ναβουμετανόνη                          | Ινδομεθασίνη<br>Δικλοφαινάκη         |
| <b>Παράγωγα προπιονικού οξέος</b>       | <b>Σουλφοναμίδια</b>                                       | <b>Παράγωγα ενολικού οξέος</b>         | <b>Διαρυλο-ετεροκυκλικές ενώσεις</b> |
| Ιβουπροφαίνη<br>Ναπροξένη<br>Οξαπροζίνη | Νιμεσουλίδη                                                | Πιροξικάμη<br>Μελοξικάμη<br>Τενοξικάμη | Σελεκοξίμπη<br>Ετορικοξίμπη          |

### 3.6.2 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση την αλληλεπίδραση και την ικανότητα αναστολής των COX-1 και COX-2

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, τα ένζυμα υπεύθυνα για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προστανοειδή είναι οι κυκλοοξυγενάσες ή αλλιώς γνωστές ως PGHS (prostaglandin endoperoxide-H synthase). Τα δύο κύρια ένζυμα για τη μετατροπή αυτή είναι τα PGHS-1 και PGHS-2 ή αλλιώς COX-1 και COX-2, αντίστοιχα. Ο τρόπος με τον οποίο μετρείται η ικανότητα και αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ να αναστέλλουν τα παραπάνω ένζυμα, γίνεται με βάση το δείκτη  $IC_{50}$ , δηλαδή τη συγκέντρωση των ΜΣΑΦ που είναι ικανή να αναστείλει τα ένζυμα σε ποσοστό 50% [57].

Αξίζει να σημειωθεί ότι όλα τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν και τις δύο ισομορφές των κυκλοοξυγενασών σε διαφορετικό βαθμό. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται ο λόγος  $COX-1 IC_{50}/COX-2 IC_{50}$ , ώστε με βάση την τιμή αυτού, να προκύπτει το συμπέρασμα σχετικά με το βαθμό εκλεκτικότητας κάθε φαρμάκου ως προς τη μία ή την άλλη μορφή. Έτσι, εάν ο λόγος είναι ίσος με 1, τότε αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο είναι το ίδιο εκλεκτικό ενάντια και στις δύο ισομορφές του ενζύμου. Εάν ο λόγος είναι μικρότερος του 1, τότε το φάρμακο επιδεικνύει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την COX-1, ενώ τέλος αν ο λόγος είναι μεγαλύτερος του 1, τότε το φάρμακο αναστέλλει ισχυρότερα την COX-2 [57].

Βάσει και της ισχύος που επιδεικνύουν ενάντια στη δράση των COX-1 και COX-2, προκύπτει μια κατάταξη των ΜΣΑΦ σε τέσσερις κατηγορίες:

- i) Μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ, πλήρης αναστολή και των δύο COX
- ii) πλήρεις αναστολές και των δύο COX, με μία ειδική εκλεκτικότητα για την COX-2
- iii) ισχυροί αναστολείς της COX-2, με παράλληλη ασθενή αναστολή της COX-1
- iv) ασθενείς αναστολείς και των δύο COX [57].

Μιλώντας για λόγο αναστολής του 50% των δύο COX, αξίζει να σημειωθεί ότι ο λόγος της αναστολής της COX-1 προς την COX-2 χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των πιθανών παρενεργειών. Παραδείγματα εκλεκτικών της COX-2 αναστολέων κατάφεραν να εμποδίσουν το έντονο άλγος χωρίς να επιφέρουν κάποιες παρενέργειες. Για παράδειγμα, φάρμακα όπως η ινδομεθασίνη και η ασπιρίνη, με λόγο  $COX-1/COX-2$  μικρότερο του 1, δηλαδή με μεγαλύτερη ικανότητα αναστολής της προστατευτικής COX-1, προκαλούν πιο πολλές παρενέργειες σε σχέση με την ιβουπροφαίνη με τον ίδιο λόγο να έχει τιμή μεγαλύτερη του 1. Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως για να επιτευχθεί μια έγκυρη κλίμακα σύγκρισης μεταξύ των ΜΣΑΦ θα πρέπει τα αποτελέσματα να αφορούν το ίδιο σύστημα κυττάρων [57][58].



### 3.6.3 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση το χρόνο ημιζωής στο πλάσμα.

Άλλη μια κατηγοριοποίηση των ΜΣΑΦ γίνεται με βάση το χρόνο ημιζωής τους στο πλάσμα. Έτσι, τα ΜΣΑΦ διακρίνονται σε αυτά με σύντομο χρόνο δράσης (χρόνος ημιζωής στο πλάσμα λιγότερο από 6 ώρες), όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη, και σε αυτά με μεγάλο χρόνο δράσης (χρόνος ημιζωής στο πλάσμα κατά προσέγγιση μεγαλύτερος από 10 ώρες) όπως η ναπροξένη και η σελεκοξίμη. Τα φάρμακα με τον ταχύτερο χρόνο δράσης θεωρούνται χρήσιμα στην αντιμετώπιση έντονου άλγους σε αντίθεση με τα φάρμακα με μεγάλο χρόνο δράσης που χορηγούνται συνήθως σε χρόνιες παθήσεις [57].

### 3.6.4 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ με βάση την κινητική της αλληλεπίδρασης με την COX-1 και/ή την COX-2.

Με βάση την κινητική της αλληλεπίδρασης με την COX-1 και/ή την COX-2, τα ΜΣΑΦ μπορούν να διακριθούν στις εξής τρεις κατηγορίες:

- 1) ΜΣΑΦ που δρουν ανασταλτικά μέσω πλήρους ανταγωνισμού ως προς το AA (π.χ. ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη): δρουν ανταγωνιστικά με το AA με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση που προσλαμβάνεται για τη σύνδεση σε μια κοινή θέση πρόσδεσης στο ενεργό κέντρο του ενζύμου [41].
- 2) Χρονοεξαρτώμενοι, αργά-αντιστρεπτοί μη-ομοιοπολικοί αναστολείς (π.χ. ινδομεθασίνη, ναπροξένη κ.α.): δρουν αλληλεπιδρώντας ασθενώς με το ενεργό κέντρο του ενζύμου, προκαλώντας μια αλλαγή στη δομή, η οποία συνήθως αντιστρέφεται αργά, με αποτέλεσμα να αποδίδει στο ένζυμο μια δομή που το καθιστά ανενεργό. Τέτοια φάρμακα περιέχουν τυπικά στο μόριό τους ένα αλογόνο, μια κορβοξυλομάδα ή μια σουλφονομάδα [41].
- 3) Μη-αντιστρεπτοί αναστολείς (π.χ. ασπιρίνη). Η ασπιρίνη είναι το μόνο φάρμακο αποδεδειγμένα ικανό να μεταβάλλει τη δομή της COX μέσω ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης. Αυτό το επιτυγχάνει μέσω ακετυλίωσης ενός καταλοίπου σερίνης του ενεργού κέντρου του ενζύμου (Ser<sup>529</sup> για την COX-1 και Ser<sup>516</sup> για την COX-2). Απόρροια αυτού είναι η αδυναμία πρόσδεσης του AA πάνω στην COX λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης [41].

## 3.7 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Η χορήγηση των ΜΣΑΦ γίνεται κυρίως από το στόμα σε μορφή ταμπλέτας ενώ παράλληλα υπάρχουν και σε μορφή κατάλληλη για στοχευμένη τοπική χρήση, κυρίως για πόνους που προκαλούνται από τραύματα μαλακών ιστών και από οστεοαρθρίτιδα [53], [59]. Η διαδικασία της απορρόφησής τους συμβαίνει με ταχείς ρυθμούς και συνήθως σε ποσοστό που φτάνει το 100%.

Αυτή λαμβάνει χώρα κυρίως στο άνω λεπτό έντερο και δευτερευόντως στο στομάχι. Σε περίπτωση λήψης τροφής ή γαστροστάσεως που συνδέεται με οξύ άλγος, το φάρμακο αργεί να δράσει λόγω μη-έγκαιρης μεταφοράς του στο χώρο του λεπτού εντέρου [40].

Στον αντίποδα, η απορρόφησή τους μπορεί να συμβεί από οποιαδήποτε βλεννώδη μεμβράνη, οπότε αρκετά ΜΣΑΦ αλλά και η παρακεταμόλη μπορούν να χορηγηθούν σε μορφή υπόθετου. Ακόμη, τα ΜΣΑΦ που υπάρχουν σε μορφή άλατος, έχουν ταχύτερους ρυθμούς απορρόφησης σε σχέση με τα αντίστοιχα σε όξινη μορφή, τα οποία εμφανίζουν δυσκολία στη διάλυσή τους [40].

Η πλειονότητα των ΜΣΑΦ εμφανίζουν μεγάλη συγγένεια για τις πρωτεΐνες του πλάσματος, γεγονός που αποδεικνύεται από το ότι συνδέονται σε αυτές σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 98%. Εξάιρεση αποτελούν η πιροξικάμη, τα σαλικυλικά και η παρακεταμόλη, με ποσοστό πρόσδεσης στις πρωτεΐνες μικρότερο του 20% [40]. Ακόμη, λόγω της λιποφιλικότητάς τους, τους δίνεται η δυνατότητα να διασχίσουν το κανάλι πρόσδεσης του αραχιδονικού, το οποίο παρουσιάζει επίσης υδροφοβικότητα. Καθώς τα ΜΣΑΦ είναι ασθενή οξέα, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, εμφανίζουν πλεονέκτημα ως προς την είσοδο σε ιστούς με φλεγμονή ως πρωτονιωμένα φάρμακα και αυτό γιατί το pH εκεί είναι χαμηλότερο από την pKa των φαρμάκων [41].

Αναφορικά με τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση των ΜΣΑΦ από τον οργανισμό, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι τα ΜΣΑΦ μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, το οποίο και τα μετατρέπει στην ανενεργή τους μορφή [40]. Ο μεταβολισμός τους στο ήπαρ συνίσταται στην οξειδωση ή υδροξυλίωσή τους από το κυτόχρωμα P450 [41]. Η εκκαθάριση αυτών από το σώμα είναι συνυφασμένη με την ικανότητά τους για πρόσδεση στις πρωτεΐνες κι όχι στην ηπατική αιματική ροή. Η ασπιρίνη και η δικλοφαινάκη για παράδειγμα έχουν ικανοποιητικό βαθμό απομάκρυνσης με το πρώτο πέρασμα, το οποίο συμβάλλει σε μια βιοδιαθεσιμότητα που φτάνει σε ποσοστό 60% και 54%, αντίστοιχα. Τα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται σε ακυλο-γλυκουρονίδια απομακρύνονται κατά κανόνα από τους νεφρούς. Τέλος, η απομάκρυνση από τους νεφρούς των ΜΣΑΦ που δεν έχουν μεταβολιστεί δεν αποτελεί κύριο τρόπο αποβολής αυτών, εκτός από τα φάρμακα αζαπροαζόνη και τα σαλικυλικά [40].

### 3.8 ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Κατά βάση, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κύρια οδός μέσω της οποίας τα ΜΣΑΦ καταφέρνουν να αντιμετωπίσουν τον πόνο και τη φλεγμονή είναι η αναστολή της λειτουργίας των κυκλοοξυγενασών, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των προστανοειδών [41], [60]. Τα ΜΣΑΦ ακόμη, φαίνεται πως έχουν την δυνατότητα να αναστέλλουν τη δράση και των λιποοξυγενασών, οι οποίες ως ένζυμα μπορούν να παράγουν ουσίες που επιφέρουν πόνο. Τέλος, ανεξαρτήτως από την αναστολή της παραγωγής των προσταγλανδινών, τα ΜΣΑΦ έχουν την ιδιότητα να παρεμβάλλονται στη μεταγωγή σήματος μέσω των G πρωτεϊνών [60].

Πέραν της περιφερειακής δράσης των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου, φαίνεται ότι τα ίδια φάρμακα επεκτείνονται και σε έναν κεντρικό μηχανισμό, ο οποίος ενισχύει τη δράση του περιφερειακού. Αυτός ο κεντρικός μηχανισμός πιθανότατα εμπεριέχει την αναστολή των προσταγλανδινών που συντίθενται μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ενδεικτικά αναφέρεται πως τα ΜΣΑΦ δικλοφαινάκη, ινδομεθασίνη και ναπροξένη παρουσίασαν αναστολή της παραγωγής των προσταγλανδινών των σειρών F- και E- ανάλογη της προσληφθείσας δόσης. Στον κεντρικό μηχανισμό δράσης των ΜΣΑΦ συμπεριλαμβάνονται και ευρήματα περί της αναλγητικής δράσης των ΜΣΑΦ μέσω ενός κεντρικού μηχανισμού οπιοειδών [60]. Για παράδειγμα, σε μοντέλα ζώων τα φάρμακα δικλοφαινάκη και κετορολόκη καταπολεμούν τον πόνο, ενώ παράλληλα τα αναλγητικά τους οφέλη μπορούν να αντιστραφούν μέσω της δράσης της ναλοξόνης, ενός ανταγωνιστή των οπιοειδών [60], [61]. Ακόμη, μελέτες έδειξαν πως η δικλοφαινάκη ήταν ικανή να μειώσει τα επίπεδα της σεροτονίνης και του 5-υδροξυινδολοξικού οξέος στο στέλεχος του εγκεφάλου και το νωτιαίο μυελό, προτείνοντας έτσι μια σύνδεση μεταξύ του σεροτονεργικού μηχανισμού και του αναλγητικού αποτελέσματος των ΜΣΑΦ [60].

Μια ακόμη πρόταση σχετικά με έναν κεντρικό μηχανισμό δράσης των ΜΣΑΦ προέρχεται από μια μελέτη σε αρουραίους, στους οποίους προκλήθηκε αύξηση των διεγερτικών αμινοξέων γλουταμινικό και ασπαρτικό στο νωτιαίο μυελό, έπειτα από έκθεση σε ερεθίσματα πόνου [60]. Η χορήγηση στο μυελό ασπιρίνης, S(+)-ιβουπροφαίνης και κετορολόκης κατάφεραν να δράσουν ανταγωνιστικά στην υπεραλγησία που είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των μυελικών υποδοχέων γλουταμινικού και της ουσίας P, ενός νευροπεπτιδίου 11 αμινοξέων, η έκφραση του οποίου λαμβάνει χώρα στο ΚΝΣ, το περιφερειακό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού [60], [62].

Τα ΜΣΑΦ είναι γνωστό πλέον ότι δρουν ως αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετικά φάρμακα. Χορηγούνται για την αντιμετώπιση πόνου ήπιας-μεσαίας κλίμακας σε διάφορες περιπτώσεις, όπως τραυματισμοί, φλεγμονή, δερματική κακοήθεια, σε πόνους των μυών, των οστών, πονοκεφάλους, δυσμηνόρροια κ.α [40]. Λόγω της καλής αναλγητικής τους δράσης, χορηγούνται σε πληθώρα ασθενών με παθήσεις, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ενώ στην περίπτωση ισχυρότερων πόνων, υπάρχει το ενδεχόμενο να χορηγηθούν παράλληλα με οπιοειδή [40], [63]. Έτσι, καταφέρνουν και κατέχουν μια από τις υψηλότερες θέσεις παγκοσμίως, όσον αφορά στη συχνότητα χρήσης τους [40].

Συγκριτικές μελέτες με θέμα τον πόνο έπειτα από χειρουργική επέμβαση έδειξαν πως οι μέγιστες συνιστώμενες δόσεις των ΜΣΑΦ εμφανίζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με τις τυπικές, όχι όμως απαραίτητα πλήρεις δόσεις οπιοειδών. Όμως, τα ΜΣΑΦ δεν επιδεικνύουν ενισχυμένη δράση με την αύξηση της δόσης τους. Αντιθέτως, η αύξηση της δόσης τους επιφέρει παρενέργειες, παρά ισχυρότερη αναλγησία. Οι αναστολείς της COX-2 καταφέρνουν και την υψηλότερη απόδοση,

αναστέλλοντας σε μικρότερο βαθμό την COX-1, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η αποδοτικότητά τους είναι μεγαλύτερη [40].

Έχει αναφερθεί πως ο συνδυασμός ΜΣΑΦ με οπιοειδή είναι πιθανότατα η ιδανική λύση για την αντιμετώπιση πόνου ήπιας έως μεσαίας κλίμακας. Πλήθος μελετών έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα ΜΣΑΦ βελτιώνουν την αναλγησία, καθιστούν τα οπιοειδή λιγότερο απαραίτητα σε ποσοστό 30-50% ή συνδυάζουν και τα δύο προαναφερθέντα αποτελέσματα. Ακόμη, τα ΜΣΑΦ πιθανώς να επεκτείνουν χρονικά τη δράση των οπιοειδών, μειώνοντας την απελευθέρωση από τους νεφρούς ενεργών μεταβολιτών οπιοειδών [40]. Σε μια μετα-ανάλυση, φάνηκε πως η παράλληλη χορήγηση ΜΣΑΦ ήταν καταλυτική στην εξομάλυνση συμπτωμάτων, όπως η ναυτία, ο εμετός και η νάρκωση, χωρίς όμως να υπάρχουν αξιόλογα αποτελέσματα στη μείωση του κνησμού, της κατακράτησης ούρων και της αναπνευστικής καταστολής [40], [64].

Η χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να ενέχει κάποιες ανεπιθύμητες παρενέργειες, όμως είναι πολύ σημαντικό να αναφερθούν και άλλες ωφέλιμες μετεγχειρητικές δράσεις τους πέρα από την αναλγησία και την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Κατά κανόνα τα ΜΣΑΦ ελαχιστοποιούν τον ετεροτοπικό σχηματισμού οστού, σε συνέχεια κάποιων συγκεκριμένων ορθοπαιδικών διαδικασιών, με την επιφύλαξη να μη χρησιμοποιούνται επί συχνής βάσης. Το φάρμακο κετορολάκη σε μια μεγάλη στατιστική μελέτη πέτυχε 50% μείωση στην εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου έπειτα από εγχείρηση. Πιθανότατα, το φαινόμενο αυτό εξηγείται από τον αντιαιμοπεταλιακό μηχανισμό ή/και μέσω καλύτερης κυκλοφορίας και λειτουργίας του αίματος, μάλλον που επιτυγχάνεται με βελτιωμένη αναλγησία. Τέλος, τα ΜΣΑΦ αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα αντιμετώπισης οξέος πόνου, κάτι που μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη αυτού του πόνου σε χρόνιο [40].

### 3.9 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου από τα ΜΣΑΦ βασίζεται στην επίδραση που έχουν αυτά επί της σύνθεσης των προστανοειδών. Υπήρξαν αρκετές κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων υποστήριζαν ότι η χρήση ΜΣΑΦ επιτελούσε στην αντιμετώπιση όγκων και η χρήση τους για μεγάλο χρονικό διάστημα μείωνε τις πιθανότητες εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, καρκίνου του οισοφάγου, του μαστού και των πνευμόνων. Στην πράξη τα ΜΣΑΦ παρουσίασαν τοξικότητα και μη-εστιασμένα αποτελέσματα τα οποία ήταν πιο ασθενή από τα αντίστοιχα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία, εμποδίζοντας όμως την ανάπτυξη του όγκου επιδρώντας πάνω στο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του [65].

Πλήθος μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν πιθανώς να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση του καρκίνου, καθώς έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν την

απόπτωση και την απόκριση στις συνηθισμένες θεραπείες, καθιστώντας παράλληλα λιγότερο πιθανή την εισβολή και τη μετάσταση [65].

Από επιδημιολογικά δεδομένα έχει εξαχθεί το αποτέλεσμα ότι με τη χρήση ΜΣΑΦ από ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο των πνευμόνων μειώθηκε η εμφάνιση και η θνησιμότητα σε αντίθεση με ασθενείς των αντίστοιχων μορφών καρκίνου που δεν λάμβαναν ΜΣΑΦ. Τα στοιχεία αυτά είναι αρκετά έγκυρα σε σχέση με τον ορθοκολικό καρκίνο απ' ό,τι με άλλες μορφές καρκίνου. Ακόμη, σε διάφορες μελέτες καταγράφηκε η χρήση της ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ για τη δυνατότητα καταπολέμησης της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στις μισές περιπτώσεις φάνηκε να υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των ΜΣΑΦ ή της ασπιρίνης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ άλλες μελέτες με θέμα τη λήψη ασπιρίνης ως προληπτικό μέσο δεν κατέληξαν σε κάποια πιθανή προστατευτική ιδιότητα της ασπιρίνης εναντίον του καρκίνου του μαστού [65].

Άτομα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση που έλαβαν το ΜΣΑΦ σουλινδάκη, κατέγραψαν έναν μικρότερο αριθμό επανεμφάνισης καθώς και λιγότερους πολύποδες. Άλλα ΜΣΑΦ όπως η ιβουπροφαίνη και η πιροξικάμη κατάφεραν να αποτρέψουν σε ένα βαθμό τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου και καρκίνου του μαστού, αποτελώντας έτσι μια βάση για την εδραίωση μιας συνάρτησης μεταξύ της χρήσης ΜΣΑΦ και μικρότερης πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου. Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τη σχέση της λήψης ΜΣΑΦ και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και των νεφρών έρχονται σε αντιπαράθεση ενώ παράλληλα δεν είναι αρκετά για ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων. Για παράδειγμα, σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι η λήψη ΜΣΑΦ συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αιματολογικής κακοήθειας και καρκίνου των νεφρών. Όμως σε τέτοιου είδους μελέτες, οι υποψήφιοι εμφανίζουν συνήθως πληθώρα χαρακτηριστικών που κάνουν την ανάλυση περίπλοκη και τα οποιαδήποτε αποτελέσματα είναι επισφαλής και ανεπαρκή [65].

Μια μετα-ανάλυση με 300.000 υποψηφίους πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη, του μαστού, των πνευμόνων και ορθοκολικό καρκίνο από 16 μελέτες υποστήριξε την άποψη περί της ικανότητας των ΜΣΑΦ να περιορίζουν την απομακρυσμένη μετάσταση διαφόρων τύπου καρκίνου. Παρόλο που τα ΜΣΑΦ θα μπορούσαν να είναι πολύ βοηθητικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου, αυτό που δεν επιτρέπει την εκτενή χρήση τους είναι οι παρενέργειες που τη συνοδεύουν. Έτσι λοιπόν, σχηματίστηκαν ΜΣΑΦ με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την COX-2 με σκοπό να αντιμετωπιστούν οι αυξημένες παρενέργειες των φαρμάκων αυτών. Κλινικές μελέτες συμπέραναν ότι το εκλεκτικό για την COX-2 ΜΣΑΦ σελεκοξίμπη, που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, κατάφερε να πετύχει αναχαίτιση των αδενωμάτων [66]. Έτσι η σελεκοξίμπη πήρε έγκριση από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. για επικουρική χρήση στη θεραπεία της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης

[67]. Παρά τα θετικά αποτελέσματα της σελεκοξίμπης, η γενικευμένη χρήση της βρίσκεται υπό αμφισβήτηση, αφού αρκετές μελέτες δεν υποστήριξαν την αντικαρκινική της δράση λόγω των επιπτώσεών της στην υγεία του γαστρεντερικού και της καρδιάς. Παράλληλα, μελετώνται για τους παραπάνω σκοπούς άλλα εκλεκτικά για την COX-2 φάρμακα όπως τα ροφεκοξίμπη (VioxxR) και βαλδεκοξίμπη (BextraR) [65].

### 3.10 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι προσταγλανδίνες δεν επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία των νεφρών στα υγιή άτομα, όμως καταφέρνουν και διατηρούν τη ροή του αίματος στους νεφρούς σε συνθήκες αγγειοσυστολής, όπως η υποογκαιμία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οι βαριές εγχειρήσεις. Έχουν αντίκτυπο στην εσωτερική νεφρική κατανομή της διάχυσης, βοηθώντας τον μυελό που εμφανίζει μικρότερη διάχυση και κάνοντας ευκολότερη την έκκριση του αλατιού και του νερού [68].

Η δράση των ΜΣΑΦ είναι σε θέση να προκαλέσει οίδημα, να δυσχεραίνει ή να αυξήσει την αρτηριακή πίεση ή/και να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόμη μπορεί να επιφέρει υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια [68]. Αρχικά, σε περιπτώσεις περιορισμένης αιματικής ροής στις αρτηρίες, αυξάνεται και ο βαθμός επικινδυνότητας για τους νεφρούς και της λειτουργίας τους από την παρεμπόδιση της σύνθεσης προσταγλανδινών από τους νεφρούς. Ειδικότερα, σε ασθενείς που εμφανίζουν ήδη μικρότερο βαθμό αιματικής ροής στους νεφρούς, η παρεμπόδιση της σύνθεσης προσταγλανδινών με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες έχει ως αποτέλεσμα της επιδείνωση της σπειραματικής ροής του αίματος καθώς και τη γενική νεφρική διάχυση. Έτσι, σε κλινικό επίπεδο, υπό αντίστοιχες συνθήκες όπου η αιματική ροή στους νεφρούς στηρίζεται στις υπεύθυνες για αυτήν προσταγλανδίνες, τα ΜΣΑΦ εμποδίζοντας τη δράση των προσταγλανδινών, παρεμβαίνουν στην αιματική ροή στους νεφρούς, με αποτέλεσμα την οξεία νεφρική ανεπάρκεια [69].

Η PGE-2 είναι υπεύθυνη μεταξύ άλλων για την πρόκληση διούρησης και την έκκριση του νατρίου μέσω αυτής, με αποτέλεσμα να εμποδίζει την κατακράτηση νατρίου και νερού. Έτσι, τα ΜΣΑΦ που μπορούν και αναστέλλουν την παραγωγή της PGE-2, είναι ικανά να προκαλέσουν επαναρρόφηση νατρίου και νερού, συντελώντας στην αύξηση του σωματικού βάρους και σε οίδημα [69].

Τα μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ, ανάλογα με την προσλαμβανόμενη δόση, μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε μερικές περιπτώσεις. Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, εμφανίζεται ασθενέστερη αιματική ροή στους νεφρούς, βάσει και της ηλικίας. Όπως προαναφέρθηκε, τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν τη νεφρική αιματική ροή και

έτσι να συντελέσουν σε επιδείνωση της αρτηριακής πίεσης με τη λήψη αλατιού, η οποία είναι ανάλογη της χορηγούμενης δόσης [69].

Σχετικά με τη χρήση των εκλεκτικών για την COX-2 ΜΣΑΦ, μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η επίδραση στη λειτουργία των νεφρών και την αρτηριακή πίεση δε διέφερε σημαντικά από αυτήν που έχουν τα μη-εκλεκτικά, αλλά προκαλούν μικρές αλλαγές [69].

### 3.11 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η χρήση των ΜΣΑΦ δεν είναι απίθανο να συνοδεύεται από ήπια αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών στον ορό, πιθανή ένδειξη τοξικότητας που οφείλεται σε κάποιο φάρμακο [40], [70]. Η συνθήκη αυτή είναι εντονότερη ειδικότερα όσον αφορά στη χρήση των ΜΣΑΦ δικλοφαινάκη και λουμιρακοξίμπη [40]. Η ηπατική βλάβη που προέρχεται από τα ΜΣΑΦ είναι πιθανότατα ιδιοσυγκρασιακή. Το τραύμα που προκαλείται σε αυτήν την περίπτωση είναι σπάνιο (1-10 περιστατικά ανά 100.000 συνταγογραφήσεις) και εμφανίζεται ως οξεία ηπατίτιδα σε ένα διάστημα 1-3 μηνών από τη στιγμή της πρώτης λήψης του φαρμάκου. Περιστατικά θανατηφόρας ηπατίτιδας εμφανίζονται έπειτα από μεγαλύτερα διαστήματα, του εύρους 12-15 μηνών. Όπως αναφέρθηκε για τη δικλοφαινάκη νωρίτερα αλλά και η σουλινδάκη είναι ΜΣΑΦ που σχετίζονται με την πρόκληση τοξικότητας στο ήπαρ. Πρακτικά, όλα τα ΜΣΑΦ για τα οποία έχει επέλθει μια μακρά περίοδος χρήσης, οδήγησαν τουλάχιστον σπάνια σε βλάβη του ήπατος. Το τραύμα που προκαλείται συνήθως εστιάζεται σε ηπατοκυτταρικό επίπεδο, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις χολοστατικού (σουλινδάκη, ιβουπροφαίνη), και μικτού τύπου (ναπροξένη) [71].

Η συνήθης συμπτωματολογία της ηπατοτοξικότητας περιλαμβάνει πυρετό, δυσφορία, ίκτερο και κνησμό. Βάσει του τύπου της βλάβης, παρουσιάζεται διακύμανση στη συμπτωματολογία. Έτσι, στην ηπατοκυτταρική τοξικότητα, εμφανίζεται αύξηση στις αμινοτρανσφεράσες του ορού, κόπωση και ίκτερος, ενώ στη χολοστατική βλάβη τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ίκτερο και κνησμό με παράλληλη αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης [71].

Πέραν της ιδιοσυγκρασιακής μορφής βλάβης, εμφανίζονται ακόμη παροδικές, ήπιες αλλά και ασυμπτωματικές συσσωρεύσεις των αμινοτρασφερασών στον ορό που σχετίζονται με τη μακροχρόνια λήψη ΜΣΑΦ σε ποσοστό που φτάνει το 18%. Ο ρυθμός εμφάνισης αυτών των διακυμάνσεων των επιπέδων των αμινοτρασφερασών σχετίζεται με το είδος του ΜΣΑΦ, όμως βασίζεται σε μεγάλο βαθμό και στη συχνότητα εύρεσης και το βαθμό διακύμανσης που υπολογίστηκε. Ακόμη εξαρτάται από τα προς εξέταση άτομα, με τάση να έχει μεγαλύτερη συχνότητα για παχύσαρκους ασθενείς και για αυτούς με κρίσιμα υποκείμενα νοσήματα. Η αύξηση πάντως των αμινοτρασφερασών εξαιτίας της χρήσης των ΜΣΑΦ πολλές φορές υποχωρεί χωρίς κάποια παρέμβαση, δεν εμφανίζει παράλληλη συμπτωματολογία ή ακόμα επιστρέφει σε

κανονικές συνθήκες παρά τη συνέχιση της θεραπείας [71]. Τέλος, μια ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών με θέμα την οξεία ηπατίτιδα που χρήζει νοσηλείας καταλήγει στην πρόταση πως περαιτέρω κίνδυνοι από τη χρήση ΜΣΑΦ έχουν χαμηλή πιθανότητα και αφορούν κυρίως τα φάρμακα νιμεσουλίδη και σουλινδάκη [40], [72].

### 3.12 ΤΑ ΜΣΑΦ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΓΕΣ)

Τα ΜΣΑΦ είναι η δεύτερη αιτία πρόκλησης έλκους του πεπτικού, έπειτα από το ελικοβακτήριο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) στην άνω γαστρεντερική οδό. Λόγω της αναστολής της δράσης της COX-1 από τα ΜΣΑΦ, η οποία είναι επιφορτισμένη με την παραγωγή προστατευτικών για το βλεννογόνο προστανοειδών, η χρήση τους καταλήγει συχνά σε βλάβη στο βλεννογόνο. Ακόμη τα ΜΣΑΦ προκαλούν ελάττωση στην έκκριση προστατευτικού διττανθρακικού βλενώδους στρώματος στο περιβάλλον του στομάχου και του λεπτού εντέρου [73].

Τα ΜΣΑΦ έχουν ένα εύρος επιπτώσεων στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Μεταξύ άλλων είναι ο πόνος από δυσπεψία, το έλκος, η αιμορραγία και η διάρρηξη. Οι λόγοι για τα παραπάνω είναι κυρίως η αύξηση της σύνθεσης οξέος στο περιβάλλον του στομάχου, η παρεμπόδιση του σχηματισμού του προστατευτικού στρώματος βλέννας που αναφέρθηκε και νωρίτερα, όπως και η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων που είναι σε θέση να επιφέρει απώλεια αίματος στο γαστρεντερικό [40].

Η εμφάνιση επιπλοκών έλκους είναι πιο πιθανή στους ασθενείς με παρόμοιο ιστορικό, στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, υψηλές δόσεις ή ταυτόχρονα μεγάλο αριθμό ΜΣΑΦ (ακόμα και μικρές δόσεις ασπιρίνης), σε άτομα που καταναλώνουν σε συχνή βάση αλκοόλ ή σε καπνιστές και σε ασθενείς με αιμοστατική δυσχέρεια κληρονομικής, παθολογικής ή ιατρογενούς φύσης. Η χρήση των ΜΣΑΦ επιφέρει αρκετά συχνά συμπτώματα δυσπεψίας και μέσω ενδοσκόπησης μπορεί να εντοπιστούν έλκη στο βλεννογόνο λόγω της χρήσης τους. Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρείται ιδιαίτερη μεταβολή, αν όχι καθόλου, σε ό,τι αφορά τις παρενέργειες όταν η χορήγηση των ΜΣΑΦ αφορά μικρό χρονικό διάστημα σε κλινικές ή αναδρομικές μελέτες κοόρτης. Μολαταύτα, αυξήσεις στις επιπτώσεις της θεραπείας παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους, όταν η αγωγή αφορούσε μεγαλύτερη δόση και λάμβανε χώρα για διάστημα μεγαλύτερο των 5 ημερών [40].

Το 33% των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ αποκτά πρόβλημα δυσπεψίας στο τμήμα του απώτερου τμήματος του οισοφάγου, του στομάχου και του εγγύς δωδεκαδακτύλου όπως και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Τα συμπτώματα αυτά δεν υποδεικνύουν πάντα την ύπαρξη βλάβης στο βλεννογόνο, με το 20% των ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα να δίνουν μια φυσιολογική εικόνα έπειτα από οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (ΟΓΔ). Το 70% των ασθενών πάντως, που λαμβάνουν ΜΣΑΦ για εκτεταμένο χρονικό διάστημα παρουσιάζουν μη-



φυσιολογική εικόνα κατά την ενδοσκόπηση (διάβρωση του βλεννογόνου, έλκος και υποεπιθηλιακή αιμορραγία) ανεξαρτήτως από το γεγονός ότι το 10% ανέφερε συμπτώματα δυσπεψίας. Το έλκος λοιπόν που εντοπίζεται στο γαστροδωδεκαδακτυλικό τμήμα εμφανίζεται έως και πέντε φορές συχνότερα σε άτομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ [73].

Τα εκλεκτικά για την COX-2 ΜΣΑΦ παρουσιάζουν μικρότερη τοξικότητα στην γαστροοισοφαγική κοιλότητα από ό,τι τα μη-εκλεκτικά, με την ιβουπροφαίνη να είναι η ασφαλέστερη και τα πιο επιβλαβή η δικλοφαινάκη και η ναπροξένη. Έτσι, τα εκλεκτικά για την COX-2 προσφέρουν τη δυνατότητα θεραπείας με μικρότερη πιθανότητα αιμορραγίας έλκους και μικρότερης βλάβης του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου [73].

### 3.13 ΤΑ ΜΣΑΦ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ)

Οι περισσότερες ομάδες των κυττάρων του ΚΝΣ παράγουν και την COX-1 αλλά και την COX-2. Η παρουσία της COX-1 έχει επιβεβαιωθεί σε νευρώνες των πυραμιδικών και κοκκιωδών κυττάρων του ιπποκάμπου, του φλοιού, των αμυγδαλών και σε ένα πλήθος υποφλοιωδών πυρήνων. Αντίθετα η COX-2 έχει πιο ισχυρή παρουσία στο φλοιό παρά στις δομές υπό αυτού. Η COX-2 μπορεί και δρα στους νευρώνες, αλλά και σε λίγα άλλα κύτταρα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Μαζί με τους νευρώνες, τα γλοία, συμπεριλαμβανομένων των μικρογλοίων και τα αστροκύτταρα, είναι σημεία παραγωγής και των δύο COX ενζύμων [74].

Οι επιπτώσεις των ΜΣΑΦ στο ΚΝΣ δεν εντοπίζονται συνήθως, όμως μεταξύ αυτών είναι η ζάλη και η υπνηλία, η κυκλοθυμία και η αλλαγή στην νοητική ικανότητα και την αντίληψη. Συνήθως τα συμπτώματα αυτά δεν είναι σοβαρά, όμως αποκτούν πιο σοβαρό χαρακτήρα όταν αφορούν ενήλικες. Τα ΜΣΑΦ ινδομεθασίνη και σουλινδάκη, όπως επίσης και οι εκλεκτικοί για την COX-2 αναστολείς έχουν κατηγορηθεί για την εμφάνιση ψύχωσης. Ακόμη, υπήρξε εμφάνιση ασηπτικής μηνιγγίτιδας σε γυναίκες κυρίως νεαρής ηλικίας με συστηματικό ερυθριματώδη λύκο, στις οποίες επαναχορηγήθηκε η ιβουπροφαίνη έπειτα από διακοπή της [40].

### 3.14 ΤΑ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

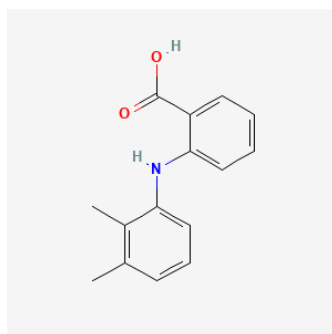
Τα ΜΣΑΦ, όπως και μικρές δόσεις ασπιρίνης, που επιτυγχάνουν αναστολή της COX-1 επιφέρουν την αποτροπή της αγγειοσύσπασης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερους χρόνους απώλειας αίματος πιθανά και έπειτα από χειρουργικές επεμβάσεις, παρόλο που η σημαντικότητά τους σε κλινικό επίπεδο δεν έχει αποσαφηνιστεί. Τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων έδειξαν ότι η χορήγηση συνηθισμένων ΜΣΑΦ έπειτα από αμυγδαλεκτομή, αύξαναν τον κίνδυνο για επανάληψη του χειρουργείου, με έναν αναγκαίο αριθμό προς πρόκληση βλάβης 29 ή 60. Σε αντίθεση, η ανασκόπηση του οργανισμού Cochrane σχετικά

με τη χρήση των ΜΣΑΦ έπειτα από αμυγδαλεκτομή σε παιδιά δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά [40].

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να μη λαμβάνονται από άτομα που εμφανίζουν διαταραχές της πήξης ή από αυτά που μια πιθανή αιμορραγία θα είχε καταστροφικά αποτελέσματα για την υγεία τους. Τα αιμοπετάλια δεν είναι σε θέση να παράγουν COX-2 και άρα μια θεραπεία με εκλεκτικά για την COX-2 φάρμακα δεν συντελεί στην εμφάνιση αιμορραγίας, που είναι το επιθυμητό [40].

### 3.15 ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ

Το μεφαιναμικό οξύ (Hmef) ανήκει στην κατηγορία των φαιναμικών και είναι παράγωγο του ανθρανιλικού οξέος και έχει χρόνο ημιζωής που αγγίζει τις τρεις με τέσσερις ώρες. Χρησιμοποιείται συνήθως για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων της δυσμηνόρροιας, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις για πιο αποτελεσματική δράση σε σχέση με την ιβουπροφαίνη. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καταγραφεί η θρομβοκυτταροπενία, η αιμολυτική και απλαστική αναιμία. Ακόμη φαίνεται να έχει τοξική δράση επί του ΚΝΣ, επιφέροντας σπασμούς σε περίπτωση λήψης δόσης ανώτερης της προτεινόμενης [40].



Εικόνα 13: Μεφαιναμικό οξύ [75]

### 3.16 ΤΟΛΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ

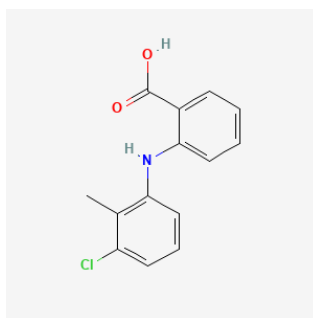
Το τολφαιναμικό οξύ (Htolf) είναι και αυτό φαιναμικό παράγωγο του ανθρανιλικού οξέος και συγκεκριμένα ένα *N*-υποκατεστημένο παράγωγο αυτού [40], [76]. Ανήκει στην ομάδα των αμινοβενζοϊκών οξέων, με μια αμινομάδα να βρίσκεται συνδεδεμένη με το βενζόλιο του βενζοϊκού οξέος. Η ανακάλυψή του έγινε από επιστήμονες στη Medica Pharmaceutical Company στη Φινλανδία και βγήκε στην αγορά το 1977. Με τη δράση του καταφέρει την αναστολή και των δύο ενζύμων COX [76].

Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ισχυρής ημικρανίας, δυσμηνόρροιας, ρευματοειδής αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας, με σκοπό την καταπολέμηση του πόνου. Σε έναν αριθμό κλινικών δοκιμών, το τολφαιναμικό οξύ έχει σταθεί αποτελεσματικότερο από την ινδομεθασίνη στην αντιμετώπιση

της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας με μικρότερο αριθμό παρενεργειών. Έχει βρεθεί ακόμη πρόσφατα πως το τολφαιναμικό οξύ βοήθησε στην αντιμετώπιση του καρκίνου διαφόρων τύπων σε μελέτες πάνω σε κυτταρικές σειρές και ζώα. Ακόμη, έχουν γίνει αναφορές για πιθανή υποβοήθηση της αναχαίτησης της νόσου Alzheimer σε μελέτες με ποντίκια [76].

Η εκ του στόματος λήψη του τολφαιναμικού οξέος οδηγεί σε ποσοστό βιοδιαθεσιμότητας περίπου ίσο με 60% και μέγιστη συγκέντρωση αυτού στο πλάσμα έπειτα από 60 με 90 λεπτά. Η ικανότητα πρόσδεσης στις πρωτεΐνες φτάνει το 99% [76].

Οι σημαντικότερες παρενέργειες του τολφαιναμικού οξέος περιλαμβάνουν διαταραχές στο γαστρεντερικό, σε μικρότερο όμως βαθμό σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ. Άλλες σοβαρές επιπτώσεις είναι η ναυτία, η διάρροια, η περιστασιακή αιμορραγία και η δημιουργία έλκους. Λιγότερο σημαντικές παρενέργειες είναι η δυσουρία (μεγαλύτερη συχνότητα σε άντρες λόγω πρόκλησης ερεθισμού σε τοπικό επίπεδο της ουρήθρας από κάποιον μεταβολίτη), σύγχυση, δυσφορία, παραισθήσεις, ηωσινοφιλία, παραισθησία, τρέμουλο, ευφορία, κόπωση και οπτική διαταραχή. Το τολφαιναμικό οξύ δεν ενδείκνυται για χρήση από ασθενείς με ηπατικές και νεφρολογικές νόσους καθώς εμφανίζει τοξικότητα που επηρεάζει το ήπαρ [76].



**Εικόνα 14:** Τολφαιναμικό οξύ [77]

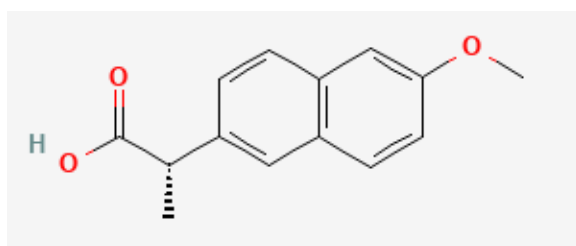
### 3.17 ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ

Η ναπροξένη (Nap) στην αγορά διατίθεται ως η καθαρή μορφή του S-εναντιομερούς το οποίο είναι ενεργό [40]. Την πρώτη έγκριση πήρε η ναπροξένη ως συνταγογραφούμενο φάρμακο το 1976 ενώ το 1994 άλλαξε το καθεστώς χορήγησής της σε μη-συνταγογραφούμενο φάρμακο. Ο μηχανισμός δράσης της ναπροξένης περιλαμβάνει την αναστολή λειτουργίας και των δύο ισομορφών της COX. Παρόλα αυτά εμφανίζει μικρή εκλεκτικότητα ως προς τον τρόπο έκφρασης της αντιφλεγμονώδους δράσης της, μέσω της παρεμπόδισης της δράσης της COX-2 [78].

Έχει πάρει έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. για χρήση σε παθήσεις όπως η οξεία ουρική αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η θυλακίτιδα, η πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η τενοντίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο πόνος και η πρόωρη δυσμηγόρροια. Η ναπροξένη είναι από τα πρώτα φάρμακα που

χρησιμοποιείται για την οξεία ουρική αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, τους μυοσκελετικούς πόνους, τη φλεγμονή και τη δυσμηνόρροια. Με τη θεραπεία με ναπροξένη δεν αντιμετωπίζεται η αιτία της νόσου αυτή καθαυτή, αλλά μόνο τα συμπτώματα που τη συνοδεύουν. Η χορήγηση της ναπροξένης μπορεί να γίνει από του στόματος με δισκία άμεσης ή ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σε μορφή εναιωρήματος αλλά και τοπικά [78].

Ανεπιθύμητες επιδράσεις της ναπροξένης περιλαμβάνουν κυρίως δυσπεψία, ναυτία, ζάλη, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υποβιβασμένη λειτουργία των νεφρών, εξανθήματα, μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας αίματος και έλκη στο γαστρεντερικό. Παρενέργειες με μικρότερη πιθανότητα αλλά εξίσου σοβαρές είναι η δυσκρασία αίματος, σύνδρομο Stevens-Johnson, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, ανεπάρκεια καρδιάς και αναφυλαξία. Η τοξικότητα από τη ναπροξένη προκύπτει λόγω του ότι η ναπροξένη είναι μη-συνταγογραφούμενη, όμως η λήψη μεγαλύτερης δόσης από το φυσιολογικό δεν καταλήγει συχνά σε σημαντικές επιπτώσεις [78].



Εικόνα 15: Ναπροξένη [79]

### 3.18 ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ

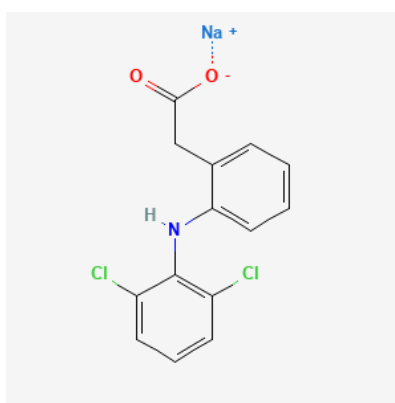
Η δικλοφαινάκη (Hdicl) είναι ένα ΜΣΑΦ με έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.. Παρασκευάστηκε το έτος 1973 και σήμερα είναι το ΜΣΑΦ με το μεγαλύτερο αριθμό συνταγογραφήσεων παγκοσμίως [80]. Από χημικής άποψης ανήκει στην οικογένεια των φαινολοξικών οξέων, δε διαθέτει χειρόμορφα κέντρα και εκφράζει τη δράση της μέσω αναστολής και των δύο ισομορφών της COX με ανταγωνιστική παρεμπόδιση της πρόσδεσης του αραχιδονικού οξέος πάνω στην COX. Παρόλο που μπορεί και αναστέλλει σχεδόν στον ίδιο βαθμό και τις δύο ισομορφές, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν μία ελαφριά εκλεκτικότητα για την COX-2, που είναι προσεγγιστικά τέσσερις φορές μεγαλύτερη από αυτήν για την COX-1, σε *in vitro* συνθήκες [40], [80].

Η δικλοφαινάκη αξιοποιείται στην αντιμετώπιση του οξέος και χρόνιου πόνου, που συνδέεται με την εμφάνιση φλεγμονής, και ιδιαίτερα στις παραπάνω συνθήκες που αφορούν στο μυοσκελετικό σύστημα [40], [80]. Ασθένειες αυτού του τύπου είναι η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα ενώ με τοπική χρήση χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

της ακτινικής κεράτωσης. Έχει επίσης εγκριθεί από την ίδια υπηρεσία για οφθαλμική χρήση στην αφαίρεση του καταρράκτη, σε αντιμετώπιση οφθαλμικών πόνων και της φωτοφοβίας. Η δικλοφαινάκη έχει τη δυνατότητα να θεραπεύσει τον πόνο που σχετίζεται με φλεγμονώδεις καταστάσεις, αλλά δεν είναι σε θέση να επαναφέρει στο φυσιολογικό τις αρθρώσεις από τις βλάβες που έχουν υποστεί από παθήσεις, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα [80].

Συνήθως παρασκευάζονται άλατα της δικλοφαινάκης με νάτριο, κάλιο ή και άλας αυτής με επολαμίνη. Το μετά νατρίου άλας της δικλοφαινάκης μπορεί να ληφθεί εκ του στόματος σε μορφή δισκίου ή εναιωρήματος, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως σε μορφή διαλύματος, διαδερμικά σε μορφή γέλης ή ως υπόθετο [40], [80]. Το μετά καλίου άλας της δικλοφαινάκης διατίθεται με τη μορφή πόσιμων δισκίων ή πόσιμου εναιωρήματος. Τέλος, το άλας της επολαμίνης με τη δικλοφαινάκη χρησιμοποιείται σε διαδερμικά επιθέματα [80].

Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες της δικλοφαινάκης περιλαμβάνουν περισσότερο παθήσεις που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό και θάνατο. Αυτό γιατί η δικλοφαινάκη είναι περισσότερο εκλεκτική για την COX-2 από ό,τι για την COX-1. Λόγω αυτής της εκλεκτικότητας δεν εμφανίζονται σοβαρές γαστρεντερικές παρενέργειες, όπως αιμορραγία, διάτρηση και πρόκληση έλκους. Με τη χρήση του φαρμάκου επέρχονται πιθανότητες για πρόκληση βλάβης στους νεφρούς, παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται από όλα τα ΜΣΑΦ, αλλά και ηπατική βλάβη, όπως και αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών. Η αιμορραγία αποτελεί κλασσική παρενέργεια της δικλοφαινάκης όπως και των ΜΣΑΦ λόγω αναστολής της COX-1 και άρα παρεμπόδισης του αντιπηκτικού μηχανισμού των αιμοπεταλίων. Παρόλη τη σπανιότητα υπάρχει η πιθανότητα για εμφάνιση αναφυλαξίας, ενώ η τοπική χρήση είναι δυνατό να προκαλέσει ήπιας έως μεσαίας κλίμακας ερεθισμό στο δέρμα [80].



**Εικόνα 16:** Δικλοφαινάκη [81]

### 3.19 ΙΝΔΟΜΕΘΑΣΙΝΗ

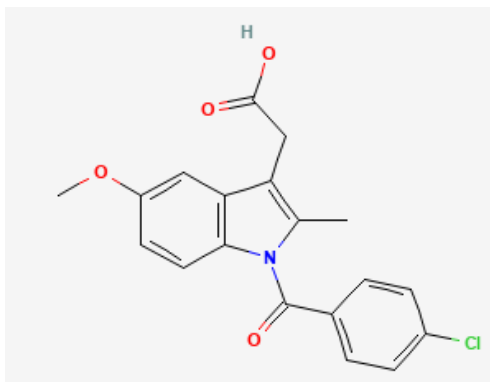
Η ινδομεθασίνη (Hindo) ανακαλύφθηκε το 1963 και πήρε έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. το 1965 και από χημικής πλευράς αποτελεί μεθυλιωμένο παράγωγο του ινδολοξικού οξέος με ένα χρόνο ημιζωής 4,5-6 ωρών [40], [82], [83]. Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, έτσι και η ινδομεθασίνη εκφράζει τη λειτουργία της μέσω παρεμπόδισης της παραγωγής των προσταγλανδινών από την COX [84].

Η ινδομεθασίνη θεωρείται ένα ισχυρό ΜΣΑΦ, και οι παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων έχει πάρει έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. είναι ο πόνος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η θυλακίτιδα, η ουρική αρθρίτιδα, ο ανοικτός αρτηριακός πόρος, η αφθώδης στοματίτιδα, η πελματιαία απονευρωσίτιδα, ο πρόωρος τοκετός και οι διαταραχές πονοκεφάλου [84].

Οι τρόποι χορήγησης της ινδομεθασίνης περιλαμβάνουν κάψουλες ταχείας (25 mg, 50 mg) και βραδείας (75 mg) αποδέσμευσης, πόσιμο εναιώρημα (25 mg/5 mL), αλλά και ενδοφλέβια ένεση (1 mg ανά φιαλίδιο) ακόμα και υπόθετα (50 mg). Συστήνεται η λήψη του φαρμάκου με φαγητό για την αποφυγή πρόκλησης βλάβης στο γαστρεντερικό [84].

Η χρήση της ινδομεθασίνης μπορεί να προκαλέσει ζημιά σε πολλά συστήματα του οργανισμού συμπεριλαμβανομένων του γαστρεντερικού, νευρολογικού, νεφρικού, αιματολογικού, και καρδιοπνευμονικού. Οι παρενέργειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι ο πονοκέφαλος, η ζάλη, η δυσπεψία και η ναυτία. Αποκρίσεις του οργανισμού λόγω αυξημένης ευαισθησίας στην ινδομεθασίνη περιλαμβάνουν αναφυλαξία, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Στο γαστρεντερικό τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα είναι κυρίως ο σχηματισμός έλκους, μεταξύ των άλλων κλασσικών παρενεργειών των ΜΣΑΦ για το σύστημα αυτό. Η ινδομεθασίνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά και το νευρολογικό σύστημα επιφέροντας εμβοές, ίλιγγο, κατάθλιψη, ζάλη και πονοκέφαλο. Άλλα πιο σοβαρά περιστατικά που αναφέρονται, αφορούν την ασηπτική μηνιγγίτιδα, την ψύχωση και τη διανοητική δυσλειτουργία. Ακόμη, έχουν καταγραφεί επιπτώσεις στην ηπατική λειτουργία με υψηλά επίπεδα ενζύμων και την εμφάνιση ίκτερου, αλλά και στη νεφρική λειτουργία όπου δύναται να την υποβιβάσει και να επιφέρει υπερκαλιαιμία και οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Όσον αφορά στις επιδράσεις της στο αιματολογικό σύστημα, για την ινδομεθασίνη έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ακκοκιοκυτταραιμίας, απλαστικής και αιμολυτικής αναιμίας, λευκοπενίας, θρομβοκυτταροπενίας, θρομβοπενικής πορφύρας και λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας προκαλούμενες από την ινδομεθασίνη. Στο καρδιοπνευμονικό σύστημα η ινδομεθασίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, πνευμονικό οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η ινδομεθασίνη παρεμποδίζοντας τη δράση της COX, καταφέρει και διοχετεύει το αραχιδονικό οξύ για την παραγωγή λευκοτριενίων, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση

ρινικών πολυπόδων, με παράλληλο πιθανό σύμπτωμα αναπνευστικά προβλήματα. Τέλος, μπορεί να επιφέρει αίσθημα κόπωσης και υπνηλίας [84].



**Εικόνα 17:** Ινδομεθασίνη [85]

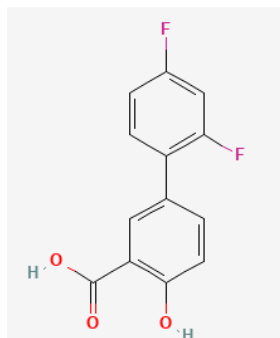
### 3.20 ΔΙΦΛΟΥΝΙΖΑΛΗ

Η διφλουνιζάλη (H<sub>2</sub>difl) ανήκει και αυτή στα ΜΣΑΦ. Ανακαλύφθηκε μετά από μια μακροχρόνια χημική και φαρμακολογική μελέτη (1962-71) ενώ έχει πάρει έγκριση κι από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. [86],[87]. Η διφλουνιζάλη είναι ένα μη-ακετυλιωμένο διφθοροφαινολικό παράγωγο του σαλικυλικού οξέος [40], [86]. Δεν εμφανίζει εκλεκτικότητα για κάποια από τις δύο COX, οπότε μηχανιστικά μπορεί και αναστέλλει και τις δύο [86]. Ο μεταβολισμός της δεν περιλαμβάνει τη μετατροπή της σε σαλικυλικό και τα ιόντα φθορίου δεν απομακρύνονται από το διφθοροφαινολικό δακτύλιο [40].

Η χρήση της διφλουνιζάλης ενδείκνυται για τη θεραπεία της φλεγμονής, του ήπιου έως μεσαίας κλίμακας πόνου και του πυρετού, αν και λόγω της μικρής διαπερατότητας του φραγμού αίματος-εγκεφάλου δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πυρετού [40], [86]. Ακόμη, χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της χρόνιας αρθρίτιδας εξαιτίας της οστεοαρθρίτιδας ή ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της μη-σταθερότητας των παραλλαγών της τρανσθυρετίνης που εμπλέκονται στην παθογένεση της αμυλοείδωσης, γεγονός που οδήγησε στην εκτός ενδείξεως χρήση της στην οικογενή αμυλοείδωση. Ο τρόπος διάθεσης του φαρμάκου περιλαμβάνει ταμπλέτες των 500 mg [86].

Παρενέργειες της διφλουνιζάλης είναι οι εντερικές διαταραχές, η ναυτία, η καούρα, ο πονοκέφαλος, η υπνηλία, η ζάλη, το περιφερειακό οίδημα και οι αντιδράσεις λόγω υπερευαισθησίας, οι οποίες συνοδεύονται από συμπτώματα τύπου γρίπης με τη σταδιακή εμπλοκή πολλών οργάνων με την πάροδο του χρόνου [40], [86]. Άλλη παρενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητα, εφήμερες και χωρίς συμπτώματα αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες, οι οποίες μπορεί να παρέλθουν ακόμη και με περαιτέρω χρήση του φαρμάκου. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές για ίκτερο ως σημάδι βλάβης του ήπατος από τη διφλουνιζάλη [86]. Σε φυσιολογικές δόσεις δεν

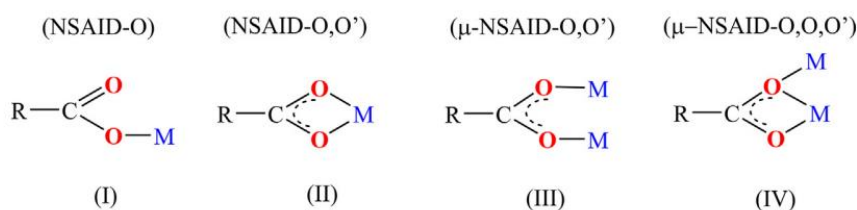
επιρεάζει τη λειτουργία και την ακεραιότητα του γαστρεντερικού στο βαθμό που την επιρεάζει η ασπιρίνη, αλλά καταφέρει μεγαλύτερη βλάβη από την ιβουπροφαίνη [40].



**Εικόνα 18:** Διφλουνιζάλη [88]

### 3.21 ΤΡΟΠΟΙ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΟΥ

Κρυσταλλογραφικά δεδομένα που αφορούν το πλήθος των συμπλόκων ενώσεων μετάλλων με ΜΣΑΦ δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ συνδέονται πάνω στο μέταλλο μέσω της καρβοξυλικής τους ομάδας, αφού πρώτα αυτή υποστεί αποπρωτονίωση. Το καρβοξύλιο συναρμόζεται στο μέταλλο με έναν από τους τέσσερις εξής τρόπους που απεικονίζονται στην **Εικόνα 19** [89].



**Εικόνα 19:** Τρόποι συναρμογής των ΜΣΑΦ μέσω του καρβοξυλίου [89].

Αναφορικά με τον τρόπο συναρμογής των ΜΣΑΦ για τα μονοπυρηνικά σύμπλοκα ισχύει ότι η καρβοξυλική ομάδα συνδέεται με το μέταλλο είτε μονοδραστικά μέσω του καρβοξυλικού οξυγόνου είτε διδραστικά χηλικά μέσω και των δύο καρβοξυλικών οξυγόνων (κ-O,O). Στην περίπτωση των πολυπυρηνικών συμπλόκων, η καρβοξυλική ομάδα είναι σε θέση να σχηματίσει γέφυρα μεταξύ των ιόντων του μετάλλου διδραστικά μέσω των δύο καρβοξυλικών οξυγόνων (μ<sub>1,3</sub>-O,O'), αλλά και τριδραστικά (μ-ΜΣΑΦ-O,O,O') [89].



#### **4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η σύνθεση συμπλόκων ενώσεων του δημητρίου με τα ΜΣΑΦ μεφαιναμικό οξύ (Hmef), ναπροξένη, (Hnap), δικλοφαινάκη (Nadicl), ινδομεθασίνη (Hindo), τολφαιναμικό οξύ (Htolf) και διφλουνιζάλη (H<sub>2</sub>difl), ο δομικός και φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός τους, η μελέτη της αλληλεπίδρασής τους με το calf-thymus DNA (CT DNA) και την αλβουμίνη βόειου (BSA) και ανθρώπινου (HSA) ορού καθώς και η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής τους δράσης.

#### **5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

##### **5.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ**

Για τη σύνθεση των συμπλόκων ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν το CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O της εταιρείας Sigma-Aldrich, τα ΜΣΑΦ Hmef, Hnap και Htolf της εταιρείας Sigma-Aldrich, Nadicl της εταιρείας Cayman Chemical Company, Hindo της εταιρείας TCI, H<sub>2</sub>difl της εταιρείας Fluka, οι αζωτοδότες 1,10-φαινανθρολίνη (phen) της εταιρείας Aldrich-Chemie και 2,2'-διπυριδυλαμίνη (bipyam) της εταιρείας Sigma-Aldrich, η βάση MeONa (μεθοξείδιο του νατρίου) της εταιρείας Merck και διάφοροι διαλύτες της εταιρείας Chemlab. Τα αντιδραστήρια trisodium citrate, NaCl, CT DNA, BSA, HSA και ethidium bromide (EB) που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις βιολογικές μελέτες ήταν από την εταιρεία Merck.

Για την παρασκευή του διαλύματος DNA, κατάλληλη ποσότητα του CT DNA προστέθηκε προς διάλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα, το οποίο περιείχε 150 mM NaCl και 15 mM trisodium citrate και pH = 7.0, που επετεύχθη μέσω στάγδην ρύθμισης με διάλυμα HCl 0.1 M. Ο λόγος των εντάσεων απορρόφησης του DNA στα 260 και 280 nm βρέθηκε μεγαλύτερος από 1.8, επιβεβαιώνοντας την καθαρότητα του DNA. Μετρώντας την απορρόφηση στα 260 nm και αξιοποιώντας τον τύπο των Lambert-Beer  $A = \epsilon \cdot c \cdot d$ , όπου  $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , c η συγκέντρωση του διαλύματος και d το πλάτος της κυψελίδας, υπολογίστηκε η συγκέντρωση του διαλύματος DNA το οποίο παρασκευάστηκε έπειτα από αραιώση κατ' όγκο 1:20 του αρχικού διαλύματος.

##### **5.2 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ – ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ**

Ο χαρακτηρισμός και η μελέτη των συμπλόκων που παρασκευάστηκαν πραγματοποιήθηκε με χρήση φασματοσκοπικών τεχνικών, όπως της φασματοσκοπίας υπερύθρου (infrared spectroscopy, IR), υπεριώδους-ορατού (Ultraviolet-Visible spectroscopy, UV-vis), και φθορισμού (Fluorescence spectroscopy, FL), με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X σε μονοκρύσταλλο (X-ray diffraction analysis), με ιξοδομετρία και με μοριακή αγωγιμομετρία.

Τα φάσματα IR των συντιθέμενων συμπλόκων λήφθηκαν στην περιοχή 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  σε φασματοόμετρο Thermo Scientific Nicolet iS20 FTIR. Τα φάσματα UV-vis λήφθηκαν σε διάλυμα DMSO σε φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης Hitachi U-2001 στην περιοχή 200-1100 nm, σε κυψελίδες χαλαζία οπτικής διαδρομής 1 cm. Η λήψη των φασμάτων φθορισμού πραγματοποιήθηκε σε φθορισμόμετρο τύπου Hitachi F-7000. Οι μετρήσεις γραμμομοριακής αγωγιμότητας διαλυμάτων των ενώσεων σε DMSO συγκέντρωσης  $10^{-3}$  M πραγματοποιήθηκαν στους 25 °C σε αγωγιμόμετρο Crison Basic 30. Η κρυσταλλική δομή της ένωσης **1** επιλύθηκε με περιθλασίμετρο Bruker Kappa APEX 2 και χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα Bruker SAINT [90], SADABS [91], SUPERFLIP [92] και Crystals [93]. Για τη μέτρηση του ιξώδους χρησιμοποιήθηκε το περιστροφικό ιξωδόμετρο τύπου ALPHA-L της Fungilab, εφοδιασμένο με 18-mL LCP spindle στα 100 rpm.

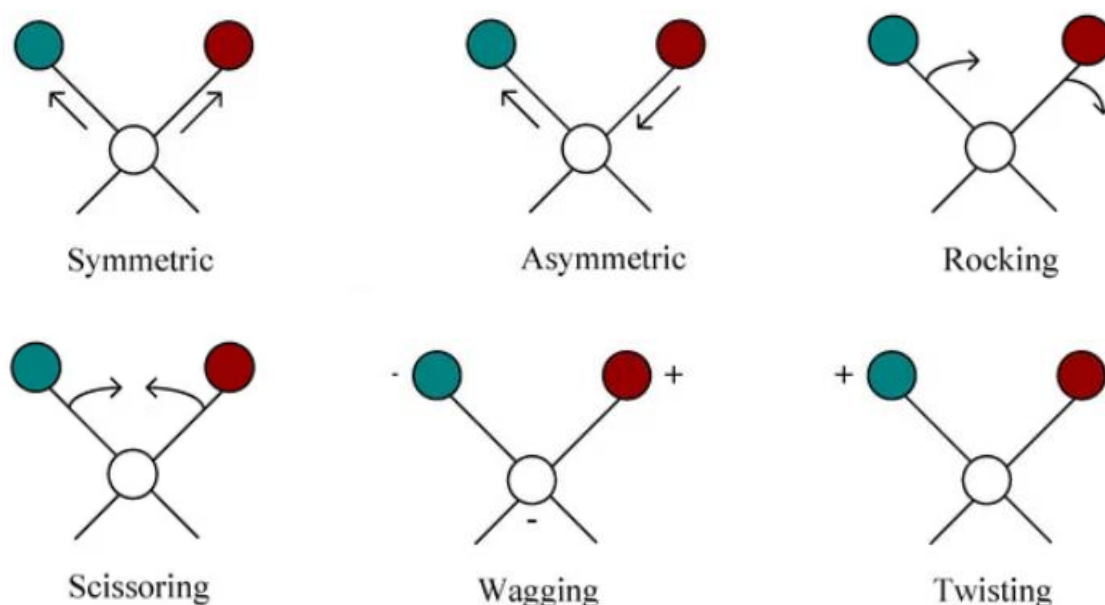
### 5.2.1 Φασματοσκοπία Υπερύθρου

Στη φασματοσκοπία υπερύθρου μελετάται η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τις μοριακές δονήσεις, με μέτρηση των μεταπτώσεων μεταξύ των μοριακών δονητικών ενεργειακών επιπέδων εξ αιτίας της απορρόφησης της υπέρυθρης ακτινοβολίας [94]. Το φάσμα υπερύθρου προκύπτει από τη γραφική παράσταση της εντάσεως (απορρόφησης ή εκπομπής) έναντι του κυματάριθμου, ο οποίος είναι ανάλογος προς την ενεργειακή διαφορά μεταξύ της θεμελιώδους και της διεγερμένης δονητικής κατάστασης και της συχνότητας και αντιστρόφως ανάλογος του μήκους κύματος [94], [95].

Η περιοχή της υπέρυθρης ακτινοβολίας οριοθετείται μεταξύ των 0,8  $\mu\text{m}$  και 200  $\mu\text{m}$ , που αντιστοιχούν σε μεγαλύτερα μήκη κύματος από του ορατού φάσματος. Η περιοχή αυτή διαιρείται περαιτέρω σε 3 υποπεριοχές: το εγγύς υπέρυθρο ( $12000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ ), το μέσο υπέρυθρο ( $4000\text{--}667\text{ cm}^{-1}$ ) και το άπω υπέρυθρο ( $667\text{--}100\text{ cm}^{-1}$ ). Τα φάσματα IR περιέχουν δύο χαρακτηριστικές περιοχές, τη διαγνωστική στα  $1500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ , στην οποία αποτυπώνονται οι δονήσεις των τριπλών και διπλών δεσμών, όπως και αυτές των δεσμών X-H, και την περιοχή δακτυλικού αποτυπώματος όπου εμφανίζονται οι δονήσεις των περισσότερων απλών δεσμών [95].

Δύο σημαντικές συνιστώσες της φασματοσκοπίας IR είναι η συχνότητα της ακτινοβολίας και η διπολική ροπή του μορίου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ακτινοβολίας και των μορίων συνίσταται στην αντιστοίχιση μιας συγκεκριμένης συχνότητας ταλαντευόμενης ακτινοβολίας με μια ήδη υπάρχουσα συχνότητα μίας ταλάντωσης του μορίου. Έτσι, για να επιτευχθεί η μεταφορά της ενέργειας από το φωτόνιο της υπέρυθρης ακτινοβολίας σε ένα μόριο μέσω απορρόφησης, θα πρέπει να αλλάζει η διπολική ροπή του μορίου κατά τη διάρκεια της δονητικής ταλάντωσης του [94].

Οι δονητικές κινήσεις των πολυατομικών μορίων είναι οι δονήσεις τάσης (αντισυμμετρικές και οι συμμετρικές), οι δονήσεις τάσης εκτός επιπέδου (αιώρησης - rocking και ψαλιδιού - scissoring) και οι δονήσεις κάμψης εκτός επιπέδου (σεισης – wagging και συστροφής – twisting) [96]. Κάθε δεσμός που δονείται απορροφά σε συγκεκριμένο κυματάριθμο του υπέρυθρου φάσματος κι έτσι, καθώς τα δονητικά ενεργειακά επίπεδα είναι μοναδικά για το κάθε μόριο, το φάσμα υπέρυθρου αποτελεί ένα είδος «ταυτότητας» του μορίου [94], [97]. Για το λόγο αυτό, συγκεκριμένες ομάδες δίνουν καθορισμένες δονήσεις ανεξαρτήτως περιβάλλοντος στο μόριο και άρα εμφανίζονται σε ξεχωριστές συχνότητες [94]. Ως εκ τούτου προκύπτει και το φάσμα IR, οι κορυφές του οποίου αντιστοιχούν στις δονητικές κινήσεις των δεσμών που απορρόφησαν υπέρυθρη ακτινοβολία [95]. Έτσι, ο εμπειρικός αυτός κανόνας χρησιμοποιείται για τη διασαφήνιση της ύπαρξης ή της απουσίας χαρακτηριστικών ομάδων σε ένα μόριο [94].



**Εικόνα 20:** Συμμετρική και αντισυμμετρική δόνηση τάσης, δονήσεις κάμψης αιώρησης (Rocking) και ψαλιδιού (Scissoring) εκτός επιπέδου και δονήσεις κάμψης σεισης (Wagging) και συστροφής (Twisting) εκτός επιπέδου [97].

Αναφορικά με τον κυματάριθμο ( $\bar{\nu}$ ) απορρόφησης, αυτός είναι ανάλογος της ισχύος του δεσμού και της ανηγμένης μάζας των ατόμων του δεσμού ( $m_{red}$ ,  $m_{red} = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$ ) και δίνεται από τον τύπο

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \times \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{m_{red}}} \quad [97].$$

### 5.2.2 Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού

Στην φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού μετράται η ποσότητα του φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος που απορροφάται από τον αναλύτη. Η ποσότητα της ακτινοβολίας που

απορροφάται είναι γραμμικά ανάλογη της ποσότητας του αναλύτη στο δείγμα και τοποθετείται σε διάγραμμα συναρτήσεως του μήκους κύματος της ακτινοβολίας κι έτσι δημιουργείται το φάσμα του αναλύτη. Η απορρόφηση του φωτός εδώ αφορά τα ηλεκτρονιακά ενεργειακά επίπεδα και εξαρτάται από την ηλεκτρονιακή διαμόρφωση των ενώσεων που απορροφούν είτε αυτά είναι άτομα, μόρια ή ιόντα. Ένα ηλεκτρονιακό ενεργειακό επίπεδο αποτελείται από διάφορα δονητικά ενεργειακά επίπεδα και ένα δονητικό ενεργειακό επίπεδο με τη σειρά του αποτελείται από διάφορα περιστροφικά ενεργειακά επίπεδα. Για να μπορέσει ένα φωτόνιο να προκαλέσει μια μετάπτωση μεταξύ των επιπέδων αυτών, καθώς αλληλεπιδρά με ένα μόριο, θα πρέπει η διαφορά της ενέργειας μεταξύ των δύο επιπέδων να είναι ίση με την προσφερόμενη από το φωτόνιο ενέργεια [95].

Σε ένα μόριο τα ηλεκτρόνια σχετίζονται με περισσότερους από έναν πυρήνες και εμπλέκονται στο σχηματισμό δεσμών με διάφορα άτομα. Εάν λάβουν την απαραίτητη ενέργεια τα ηλεκτρόνια αυτά μπορούν να πραγματοποιήσουν διάφορες μεταπτώσεις. Η απορρόφηση της ακτινοβολίας UV-vis οδηγεί σε διέγερση των ηλεκτρονίων σθένους από τη θεμελιώδη σε μια διεγερμένη κατάσταση. Έπειτα από τη διέγερση, η μετάπτωση συμβαίνει από τα υψηλότερα μοριακά τροχιακά (μη-δεσμικά). Το μήκος κύματος της απορροφούμενης ακτινοβολίας είναι ανάλογο της ενεργειακής διαφοράς μεταξύ των τροχιακών ( $E_2$ ) που είναι αυτό στο οποίο βρίσκεται το ηλεκτρόνιο σε θεμελιώδη κατάσταση και το ( $E_1$ ) που είναι αυτό στο οποίο μεταπίπτει [95].

Τα ηλεκτρόνια στις οργανικές ενώσεις συμμετέχουν σε ισχυρούς σ-δεσμούς, σε ασθενείς π-δεσμούς αλλά και σε ζεύγη τα οποία είναι μη-δεσμικά. Οι παρατηρούμενες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στη φασματοσκοπία UV-vis είναι οι εξής. Αρχικά υπάρχουν οι  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  μεταπτώσεις οι οποίες απαιτούν το μεγαλύτερο ποσοστό ενέργειας και άρα εμφανίζονται στη άπω υπεριώδη περιοχή (120-200 nm). Έπειτα έρχονται οι μεταπτώσεις  $\pi \rightarrow \pi^*$  οι οποίες έχουν μικρότερες ενεργειακές απαιτήσεις και συμβαίνουν σε μήκη κύματος μεταξύ 160-190 nm. Τρίτο είδος μεταπτώσεων με χαμηλότερη ενεργειακή απαίτηση είναι οι  $n \rightarrow \sigma^*$  και για αυτό εμφανίζονται σε μεγαλύτερα μήκη κύματος της περιοχής UV-vis (150-250 nm). Τέλος, υπάρχουν και οι μεταπτώσεις του τύπου  $n \rightarrow \pi^*$ , όπου τα μη-δεσμικά ηλεκτρόνια συγκρατούνται ασθενώς στα  $\pi^*$ -τροχιακά, και έτσι εμφανίζονται σε μήκη κύματος μέχρι και 280 nm [95].

Αναφορικά με τις σύμπλοκες ενώσεις, πέρα από τις ενεργειακές καταστάσεις των ligand οι οποίες αντιστοιχούν στις προαναφερθείσες μεταπτώσεις των οργανικών ενώσεων, υπάρχουν και αυτές των τροχιακών του μετάλλου [98]. Ανάλογα με την αρχική και την τελική κατάσταση του ηλεκτρονίου σε ένα φάσμα UV-vis παρατηρούνται οι d-d διεγέρσεις (για μέταλλα μετάπτωσης), οι f-f και οι f-d μεταπτώσεις (για ιόντα των λανθανίδων), οι ταινίες μεταφοράς φορτίου (charge transfer, CT) και οι εσωτερικές των ligands διεγέρσεις (Intraligand, I-L) [98], [99].

- Οι d-d και οι f-f διεγέρσεις συμβαίνουν μεταξύ των τροχιακών του μετάλλου που εμφανίζονται σε μεγαλύτερο μήκος κύματος λόγω χαμηλότερης ενέργειας από τις υπόλοιπες [98], [99].
- Οι f-d μεταπτώσεις που περιλαμβάνουν τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από ένα f τροχιακό του μετάλλου σε ένα d τροχιακό του και είναι ευρύτερες από τις f-f [99].
- Μετάπτωση ηλεκτρονίων από τροχιακά των μετάλλων προς αυτά των ligand. Ανάλογα με την ενεργειακή κατάσταση που αποτελεί την αφετηρία και το τέλος της μετάπτωσης του ηλεκτρονίου, ορίζονται δύο τύποι μεταπτώσεων. Τέτοιου είδους διεγέρσεις ονομάζονται ταινίες μεταφοράς φορτίου (Charge transfer, CT), καθώς το ηλεκτρόνιο κατά τη διέγερση μεταβαίνει σε τροχιακό άλλου τμήματος του μορίου από αυτό στο οποίο βρισκόταν αρχικά στη θεμελιώδη κατάσταση. Οι ταινίες αυτές συγκεκριμένα είναι οι μεταφορές από το ligand στο μέταλλο (Ligand-to-Metal CT, LMCT) ή από το μέταλλο στο ligand (Metal-to-Ligand CT, MLCT). Το μέταλλο σε οποιαδήποτε από τις δύο περιπτώσεις παρουσιάζει διαφορετική οξειδωτική βαθμίδα και για το λόγο αυτό έχει αποδοθεί η ονομασία «φάσμα οξειδοαναγωγής» σε αυτό το κομμάτι του φάσματος [98].
- Τέλος, σε υψηλότερες τιμές ενέργειας εμφανίζονται οι μεταπτώσεις μεταξύ των τροχιακών των ligand (Intraligand, I-T) [98].

Σε ένα φάσμα UV-vis, μπορούν να συμβούν 4 είδη μετατόπισης των κορυφών απορρόφησης. Αρχικά υπάρχει η βαθυχρωμική μετατόπιση ή αλλιώς γνωστή κι ως ερυθρή μετατόπιση (bathochromic shift, red-shift) λόγω της μετατόπισης του  $\lambda_{\max}$  σε μεγαλύτερα μήκη κύματος, και η υπυχρωμική μετατόπιση ή αλλιώς κυανή μετατόπιση (hypsochromic shift, blue-shift) χαρακτηριστικό της οποίας είναι η μετατόπιση του  $\lambda_{\max}$  σε μικρότερες τιμές. Τέλος, όταν η απορρόφηση παρουσιάζει αύξηση, τότε η μετατόπιση αυτή ονομάζεται υπερχρωμική (hyperchromic shift), ενώ αντίθετα όταν μειώνεται η απορρόφηση ονομάζεται υποχρωμική (hypochromic shift) [95].

### 5.2.3 Φασματοσκοπία Φθορισμού

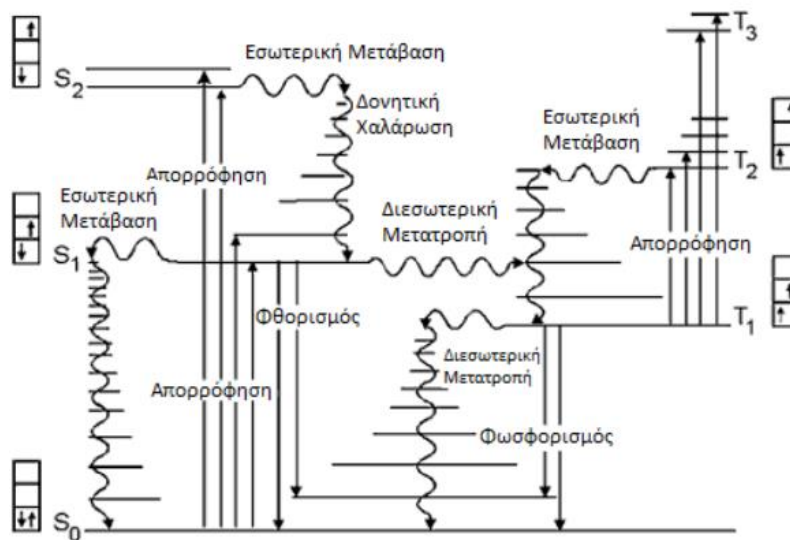
Η φασματοσκοπία φθορισμού στηρίζεται στο φαινόμενο της φωταύγειας. Φωταύγεια ονομάζεται η εκπομπή ακτινοβολίας από χημικά είδη τα οποία διεγέρθηκαν μέσω απορρόφησης φωτονίων. Με τον όρο **φωταύγεια** περιγράφονται τα φαινόμενα του φθορισμού και του φωσφορισμού. Συνήθως, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία εμφανίζεται σε μεγαλύτερα μήκη κύματος από αυτήν της διέγερσης ενώ υπάρχει και η περίπτωση η ακτινοβολία εκπομπής και διέγερσης να εμφανίζονται στο ίδιο μήκος κύματος (φθορισμός συνήχησης) [100].

Η διαφορά μεταξύ του φθορισμού και του φωσφορισμού συνίσταται στο ότι τα ηλεκτρόνια κατά τις ενεργειακές τους μεταπτώσεις στο φθορισμό δεν υφίστανται αλλαγή του spin σε αντίθεση με

το φωσφορισμό. Για το λόγο αυτό η αποδιέγερση κατά το φθορισμό είναι σύντομη ενώ διαρκεί σημαντικά περισσότερο χρόνο κατά το φωσφορισμό και συγκεκριμένα από δευτερόλεπτα έως και λεπτά [100].

Ένα ηλεκτρόνιο από ένα ζεύγος ηλεκτρονίων μπορεί να διεγερθεί από τη θεμελιώδη απλή κατάσταση  $S_0$ , σε ένα από τα δονητικά επίπεδα μίας από τις απλές διεγερμένες καταστάσεις  $S_1$ ,  $S_2$ , ...,  $S_n$  και με πολύ μικρότερη πιθανότητα σε μία τριπλή κατάσταση  $T_1$ ,  $T_2$ , ...,  $T_n$  (απαγορευμένη μετάπτωση). Στην απλή διεγερμένη κατάσταση, το ηλεκτρόνιο διατηρεί το spin του ως αντιπαράλληλο του spin του άλλου ηλεκτρονίου του ζεύγους στο οποίο βρισκόταν. Στην τριπλή κατάσταση αντίθετα, το ηλεκτρόνιο αλλάζει spin, με το τελευταίο να γίνεται παράλληλο του spin του ηλεκτρονίου του ζεύγους [100].

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους ένα μόριο επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση. Συγκεκριμένα, υπάρχουν ο **φθορισμός** και ο **φωσφορισμός** οι οποίοι εμπεριέχουν την εκπομπή ακτινοβολίας, ενώ τα υπόλοιπα μηχανιστικά στάδια αποδιέγερσης δεν περιλαμβάνουν την εκπομπή ακτινοβολίας. Τέτοια στάδια είναι η δονητική χαλάρωση, η εσωτερική και η εξωτερική μετατροπή και η διασυστηματική διασταύρωση. Κατά τη **δονητική χαλάρωση** τα μόρια του αναλύτη συγκρούονται με τα μόρια του διαλύτη με αποτέλεσμα τη μετάπτωση προς το χαμηλότερο δονητικό επίπεδο της διεγερμένης κατάστασης. Στη συνέχεια, το μόριο μεταβαίνει μέσω **εσωτερικής μετατροπής**, χωρίς να εκπέμπει ακτινοβολία σε μια χαμηλότερη ενεργειακά ηλεκτρονιακή κατάσταση της ίδιας πολλαπλότητας. Εάν το ηλεκτρόνιο πέσει στο πρώτο δονητικό επίπεδο της χαμηλότερης απλής διεγερμένης κατάστασης, τότε μπορεί να επιστρέψει είτε απευθείας στη θεμελιώδη κατάσταση κι άρα να επέλθει φθορισμός είτε μέσω **διασυστηματικής διασταύρωσης** να συμβεί αλλαγή του spin και να μεταφερθεί το ηλεκτρόνιο σε μια τριπλή κατάσταση. Στην τελευταία περίπτωση, το ηλεκτρόνιο θα επανέλθει στην θεμελιώδη κατάσταση από την τριπλή μέσω του φαινομένου του φωσφορισμού [100].



**Εικόνα 21:** Σχηματική αναπαράσταση ηλεκτρονιακών επιπέδων και μεταπτώσεων κατά τον φθορισμό και τον φωσφορισμό [101].

#### 5.2.4 Κρυσταλλογραφία ακτίνων-X

Η περίθλαση ακτίνων-X (XRD) είναι από τις σημαντικότερες τεχνικές χαρακτηρισμού των ιδιοτήτων που φέρουν τα διάφορα υλικά, όπως η κρυσταλλική δομή, το μέγεθος του κρυσταλλίτη κ.α.. Η αρχή πάνω στην οποία στηρίζεται η τεχνική είναι αυτή της εξίσωσης του Bragg, η οποία περιγράφεται βάσει της ανάκλασης προσπίπτουσών ευθυγραμμισμένων δεσμών ακτίνων-X πάνω σε ένα κρυσταλλικό επίπεδο του προς ανάλυση δείγματος [102].

Οι ακτίνες-X συνιστούν ηλεκτρομαγνητικά κύματα υψηλής ενέργειας με μήκος κύματος που κυμαίνεται από  $10^{-3}$  έως  $10^{-1}$  nm. Μόλις οι ακτίνες-X φτάσουν στο υλικό, υπάρχει ένας αριθμός διαφόρων ειδών αλληλεπιδράσεων που μπορούν να λάβουν χώρα, με αποτέλεσμα και διαφορετικά φαινόμενα απορρόφησης και περίθλασης. Μια ελαστική περίθλαση, γνωστή αλλιώς και με το όνομα **περίθλαση Rayleigh**, είναι αυτή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης των φωτονίων και των ηλεκτρονίων που περικλείουν τον πυρήνα του ατόμου. Έτσι, τα φωτόνια των ακτίνων-X που προσπίπτουν πάνω σε όλα τα άτομα ενός όγκου που δέχεται ακτινοβολία, περιθλώνται προς όλες τις κατευθύνσεις. Λόγω της περιοδικότητας της δομής ενός κρυσταλλικού στερεού, έπειτα από την ακτινοβολήση και την περίθλαση προκύπτουν σημεία ενισχυτικής και ακυρωτικής συμβολής των ακτινοβολιών που περιθλώνονται. Συνεπώς, δημιουργούνται μοναδικά φαινόμενα περίθλασης, τα οποία αξιοποιούνται για τη μελέτη της κρυσταλλικής δομής της ένωσης [103].

Με το νόμο του Bragg (**Εξίσωση 1**) αποδίδεται γεωμετρικά το φαινόμενο της περίθλασης ακτίνων-X, όπου  $n$  είναι η τάξη διάθλασης,  $\lambda$  το μήκος κύματος της προσπίπτουσας δέσμης,  $d_{hkl}$

η απόσταση μεταξύ των επιπέδων του πλέγματος και  $\theta$  η γωνία σε μοίρες της περιθλώμενης ακτινοβολίας [103].

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin(\theta) \quad (\text{Εξίσωση 1})$$

### 5.2.5 Ιξωδομετρία

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

### 5.2.6 Γραμμομοριακή αγωγιμομετρία

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

## 5.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

### 5.3.1 Σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Ce}_6(\text{mef})_{12}(\text{O})_4(\text{OH})_4]$ (1)

Το μεφαιναμικό οξύ (0,3 mmol, 0,0725 g) και το MeONa (0,3 mmol, 0,0162 g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (5 mL έκαστο) (διαλύματα  $\Delta_1$  και  $\Delta_2$ , αντίστοιχα). Στη συνέχεια τα  $\Delta_1$  και  $\Delta_2$  αναμίχθηκαν και αφέθηκαν υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα  $\Delta_3$ ). Μετά από ανάδευση 1 ώρας, το  $\Delta_3$  προστέθηκε σε υδατικό διάλυμα (5 mL)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,1 mmol, 0,0375 g) (διάλυμα  $\Delta_4$ ) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα  $\Delta_5$ ). Το  $\Delta_5$  διηθήθηκε και προέκυψε απευθείας κιτρινοπράσινο ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Το ίζημα ανακρυσταλλώθηκε με μεθανονιτρίλιο και DMF και μετά από 4 εβδομάδες καταβυθίστηκαν σκούροι κόκκινοι κρύσταλλοι, κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία ακτίνων-X. Απόδοση 19%.

### 5.3.2 Σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Ce}_2(\text{nap})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$ (2)

Η ναπροξένη (0,3 mmol, 0,0692 g) και το MeONa (0,3 mmol, 0,0164 g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (5 mL έκαστο) (διαλύματα  $\Delta_1$  και  $\Delta_2$ , αντίστοιχα). Στη συνέχεια τα  $\Delta_1$  και  $\Delta_2$  αναμίχθηκαν και αφέθηκαν υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα  $\Delta_3$ ). Το  $\Delta_3$  διάλυμα έπειτα προστέθηκε σε υδατικό διάλυμα (5 mL)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα  $\Delta_4$ ) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα  $\Delta_5$ ). Κατόπιν διήθησης του  $\Delta_5$  προέκυψε λευκό άμορφο προϊόν το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 39%.



### 5.3.3 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (3)

Η μετά νατρίου δικλοφαινάκη (0,3 mmol, 0,0956 g) διαλύθηκε σε μεθανόλη (5 mL) (διάλυμα Δ<sub>1</sub>). Το Δ<sub>1</sub> έπειτα προστέθηκε σε υδατικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0375 g) (διάλυμα Δ<sub>2</sub>) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Το Δ<sub>3</sub> διηθήθηκε και προέκυψε λευκό ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 42%.

### 5.3.4 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(Hdifl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (4)

Η διφλουριζάλη (0,3 mmol, 0,0751 g) και το MeONa (0,3 mmol, 0,0164 g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (5 mL έκαστο) (διαλύματα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub>, αντίστοιχα). Στη συνέχεια, τα δύο διαλύματα αναμίχθηκαν και αφέθηκαν υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Το διάλυμα έπειτα προστέθηκε σε υδατικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα Δ<sub>4</sub>). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>5</sub>). Το Δ<sub>5</sub> διηθήθηκε και προέκυψε λευκό άμορφο ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 41%.

### 5.3.5 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(indo)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (5)

Η ινδομεθασίνη (0,3 mmol, 0,1075 g) και το MeONa (0,3 mmol, 0,0165 g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (5 mL έκαστο) (διαλύματα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub>, αντίστοιχα). Στη συνέχεια, τα διαλύματα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub> αναμίχθηκαν και αφέθηκαν υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Το Δ<sub>3</sub> έπειτα προστέθηκε σε ένα υδατικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα Δ<sub>4</sub>) και το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>5</sub>). Το Δ<sub>5</sub> διηθήθηκε και προέκυψε μπεζ άμορφο ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 43%.

### 5.3.6 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(tolf)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (6)

Το τολφαιναμικό οξύ (0,3 mmol, 0,07851 g) και το MeONa (0,3 mmol, 0,016206 g) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (5 mL έκαστο) (διαλύματα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub>, αντίστοιχα). Στη συνέχεια τα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub> αναμίχθηκαν και αφέθηκαν υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Διαλύθηκε η phen (0,1 mmol, 0,018 g) σε 5 mL μεθανόλης (διάλυμα Δ<sub>4</sub>). Τα Δ<sub>3</sub> και Δ<sub>4</sub> έπειτα προστέθηκαν σε μεθανολικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα Δ<sub>5</sub>). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>6</sub>). Το Δ<sub>6</sub> διηθήθηκε και προέκυψε υποκίτρινο άμορφο ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 20%.

### 5.3.7 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (7)

Η μετά νατρίου δικλοφαινάκη (0,3 mmol, 0,09543 g) διαλύθηκε σε 5 mL μεθανόλης (διάλυμα Δ<sub>1</sub>). Διαλύθηκε η phen (0,1 mmol, 0,0180261 g) σε 5 mL μεθανόλης (διάλυμα Δ<sub>2</sub>). Τα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub> έπειτα προστέθηκαν σε μεθανολικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>4</sub>). Το Δ<sub>4</sub> διηθήθηκε και προέκυψε κίτρινο άμορφο προϊόν το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 36%.

### 5.3.8 Σύνθεση του συμπλόκου [Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(bipyam)<sub>2</sub>] (8)

Η μετά νατρίου δικλοφαινάκη (0,3 mmol, 0,09543 g) διαλύθηκε σε 5 mL μεθανόλης (διάλυμα Δ<sub>1</sub>). Διαλύθηκε η bipyam (0,1 mmol, 0,01712 g) σε 5 mL μεθανόλης (διάλυμα Δ<sub>2</sub>). Τα Δ<sub>1</sub> και Δ<sub>2</sub> έπειτα προστέθηκαν σε μεθανολικό διάλυμα (5 mL) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,1 mmol, 0,0374 g) (διάλυμα Δ<sub>3</sub>). Το μείγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για μία ώρα (διάλυμα Δ<sub>4</sub>). Το Δ<sub>4</sub> διηθήθηκε και προέκυψε λευκό άμορφο ίζημα το οποίο αφέθηκε για ξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Απόδοση 35%.

## 6. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Για το χαρακτηρισμό και την ταυτοποίηση των ενώσεων διενεργήθηκαν μελέτες με φασματοσκοπία IR, φασματοσκοπία UV-vis και κρυσταλλογραφία ακτίνων-X.

### 6.1 ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ

Στον Πίνακα 7 φαίνονται οι διαλυτότητες των συμπλόκων 1-8. Όλα τα σύμπλοκα είναι διαλυτά σε μεθανόλη (CH<sub>3</sub>OH), διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) και ακετονιτρίλιο (CH<sub>3</sub>CN). Όλα τα σύμπλοκα εκτός του 6 είναι αδιάλυτα στο νερό (H<sub>2</sub>O). Τέλος, όλες οι ενώσεις είναι διαλυτές στο διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) και στην ακετόνη με μόνη εξαίρεση τα σύμπλοκα 6 και 8 που είναι αδιάλυτα στο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και την ακετόνη αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Διαλυτότητα των συμπλόκων 1-8.

| Σύμπλοκο                                                                      | CH <sub>3</sub> OH | DMSO | DMF | H <sub>2</sub> O | CH <sub>3</sub> CN | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Ακετόνη |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|-----|------------------|--------------------|---------------------------------|---------|
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | Δ                  | Δ    | Δ   | Δ                | Δ                  | A                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | Δ       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | Δ                  | Δ    | Δ   | A                | Δ                  | Δ                               | A       |

Δ: Διαλυτό, A: Αδιάλυτο

### 6.2 ΓΡΑΜΜΟΜΟΡΙΑΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΜΕΤΡΙΑ

Τα σύμπλοκα 1-8, σε διάλυμα σε DMSO με συγκέντρωση 10<sup>-3</sup> M, μελετήθηκαν ως προς την γραμμομοριακή τους αγωγιμότητα στους 25 °C, με σκοπό τον προσδιορισμό της ηλεκτρολυτικής τους ικανότητας. Για να θεωρείται μια ένωση σε διάλυμα DMSO (10<sup>-3</sup> M) ηλεκτρολύτης 1:1, θα πρέπει οι τιμές γραμμομοριακής αγωγιμότητας (Λ<sub>μ</sub>) που παρουσιάζει να είναι 50-90 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>, για να θεωρείται ηλεκτρολύτης 1:2 οι τιμές Λ<sub>μ</sub> θα πρέπει να είναι ~110 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup> και για να είναι ηλεκτρολύτης 1:3 οι τιμές Λ<sub>μ</sub> θα πρέπει να είναι μεγαλύτερες των 150 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup> [104]. Σύμφωνα με τον Πίνακα 8, τα σύμπλοκα 1-8 εμφανίζουν τιμές γραμμομοριακής αγωγιμότητας που κυμαίνονται από 14 έως 35 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>, ενδεικτικό της μη-ηλεκτρολυτικής τους φύσης.

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

| Σύμπλοκο                                                                               | $\Lambda\mu$ ( $S\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] ( <b>1</b> ) | 32                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>2</b> )     | 14                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>3</b> )    | 24                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>4</b> )   | 30                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>5</b> )    | 30                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>6</b> )                | 35                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>7</b> )                | 31                                                       |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] ( <b>8</b> )              | 35                                                       |

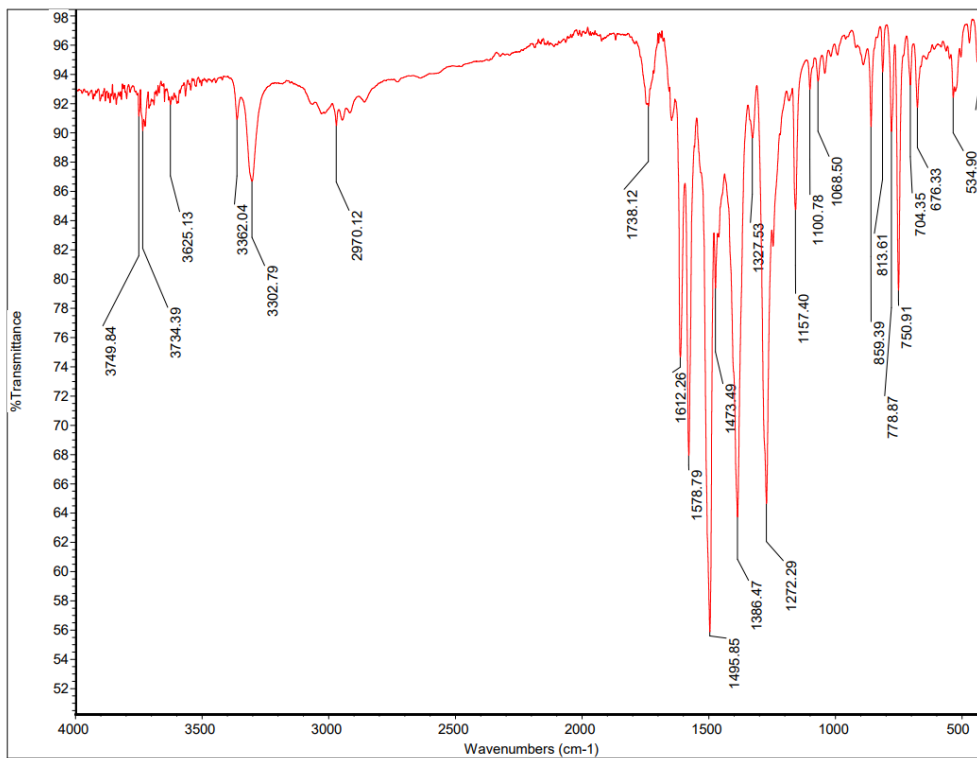
### 6.3 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)

Τα ελεύθερα ΜΣΑΦ εμφανίζουν τρεις χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα IR. Η πρώτη κορυφή αφορά τη δόνηση τάσης του δεσμού O-H του υδροξυλίου, η δεύτερη είναι αυτή του διπλού δεσμού C=O, ((C=O)<sub>carboxyl</sub>), ενώ η τρίτη αντιστοιχεί στον απλό δεσμό C-O, ((C-O)<sub>carboxyl</sub>), της καρβοξυλικής ομάδας. Όλα τα ελεύθερα ligand εκτός της δικλοφαινάκης διαθέτουν κύρια χαρακτηριστική κορυφή για την υδροξυλομάδα της καρβοξυλικής ομάδας και αυτό γιατί η δικλοφαινάκη βρίσκεται υπό μορφή άλατος νατρίου. Οι τιμές για όλες τις παραπάνω κορυφές των ελεύθερων ΜΣΑΦ βρίσκονται στον παρακάτω **Πίνακα 9**.

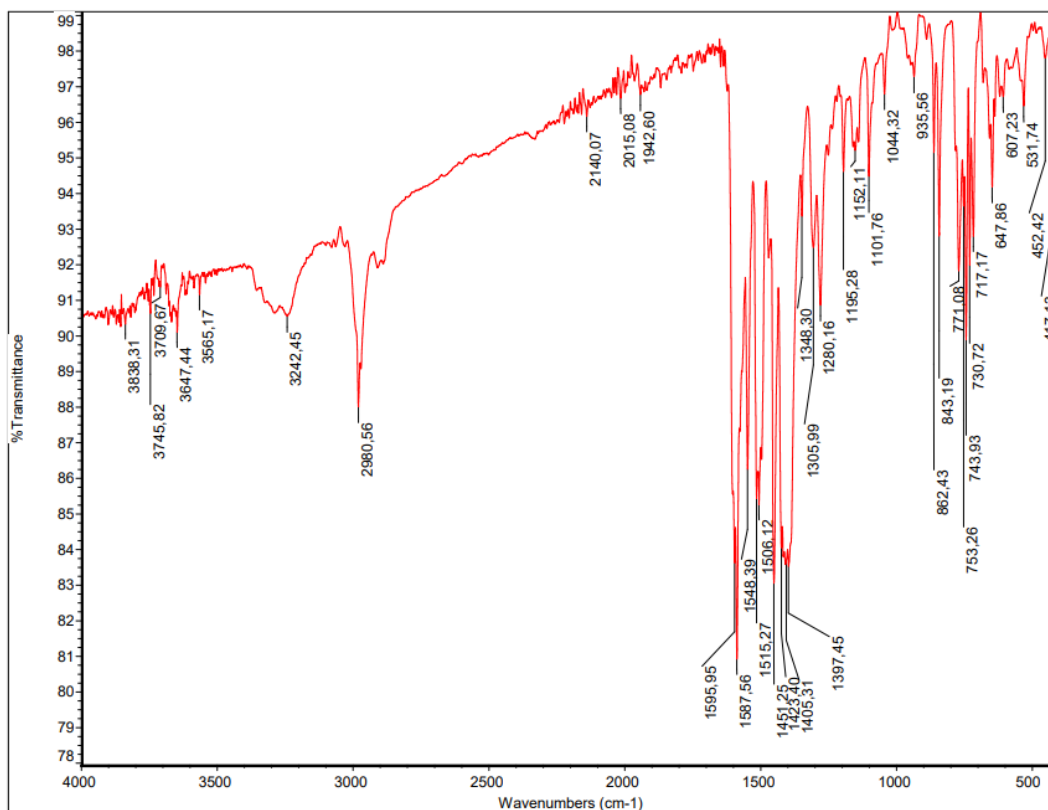
**Πίνακας 9:** Χαρακτηριστικές κορυφές (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των ΜΣΑΦ στο φάσμα IR [105], [106], [107], [108], [109].

| Ligand                   | $\nu(\text{O-H})$ | $\nu(\text{C=O})_{\text{carboxyl}}$    | $\nu(\text{C-O})_{\text{carboxyl}}$ |
|--------------------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Hmef</b>              | 3370              | 1655                                   | 1255                                |
| <b>Htolf</b>             | 3355              | 1661                                   | 1265                                |
| <b>Hnap</b>              | 3385              | 1728                                   | 1265                                |
| <b>Nadicl</b>            | -                 | $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}) = 1575$ | $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})=1399$ |
| <b>H<sub>2</sub>difl</b> | 3436              | 1689                                   | 1269                                |
| <b>Hindo</b>             | 3430              | 1717                                   | 1223                                |

Τα φάσματα IR των συμπλόκων **1** και **7** παρατίθενται παρακάτω στις **Εικόνες 22** και **23** και των υπόλοιπων στο Παράρτημα (**Εικόνες 52 - 57**).



Εικόνα 22: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_6(mef)_{12}(O)_4(OH)_4]$  (**1**).



Εικόνα 23: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_2(dicl)_6(phen)_2]$  (**7**).

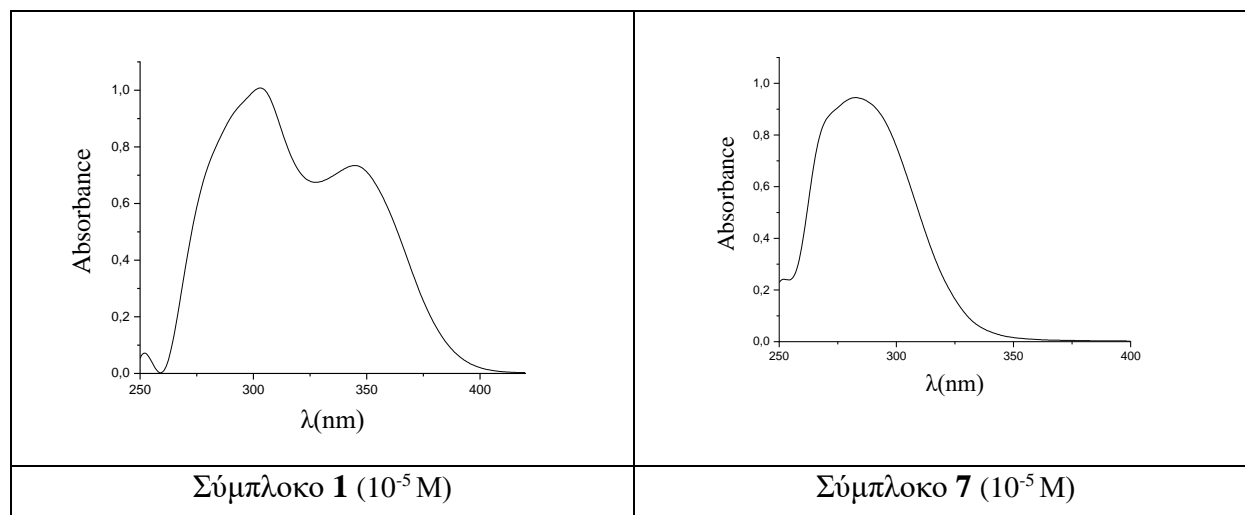
**Πίνακας 10:** Χαρακτηριστικές κορυφές (σε  $\text{cm}^{-1}$ ) των συμπλόκων (1)-(8) στο φάσμα IR.

| Σύμπλοκο                                                                      | $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ | $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ | $\Delta\nu(\text{COO})$ | $\rho(\text{C-H})_{\text{N,N}'\text{-donor}}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | 1612, 1578                      | 1386                           | 192, 226                |                                               |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | 1605                            | 1392, 1409, 1423               | 182, 196, 213           |                                               |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | 1578, 1604                      | 1404, 1429                     | 149, 174, 200           |                                               |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | 1563, 1590                      | 1374, 1410                     | 189, 206, 216           |                                               |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | 1595                            | 1365, 1399, 1423               | 172, 196, 230           |                                               |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | 1562, 1574                      | 1393                           | 169, 181                | 729                                           |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | 1587                            | 1397, 1405, 1423               | 164, 173, 190           | 730                                           |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | 1588, 1606                      | 1405                           | 183, 201                | 768                                           |

Αναφορικά με τα σύμπλοκα, η χαρακτηριστική κορυφή του δεσμού O-H των ligands παύει να εμφανίζεται στα φάσματα IR, γεγονός που επιβεβαιώνει την αποπρωτονίωση των ligand και τη συναρμογή τους στο ιόν του μετάλλου. Ταυτόχρονα, οι κορυφές των δονήσεων τάσης των δεσμών  $(\text{C}=\text{O})_{\text{carboxyl}}$  και  $(\text{C}-\text{O})_{\text{carboxyl}}$  μετατοπίζονται από τις τιμές που εμφανίζονταν στα φάσματα των ελεύθερων ΜΣΑΦ σε νέες στα σύμπλοκα, που αντιστοιχούν στη συμμετρική ( $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ ) και την αντισυμμετρική ( $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ ) δόνηση τάσης της καρβοξυλικής ομάδας. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στο γεγονός ότι τα ligand έχουν αποπρωτονιωθεί και συναρμοστεί πάνω στο μέταλλο [105], [107], [108], [110], [111], [112]. Ο τρόπος με τον οποίο καρβοξυλικά ligand συναρμολογούνται μπορεί να προταθεί με τον υπολογισμό της διαφοράς  $\Delta\nu(\text{COO}) = \nu_{\text{asym}}(\text{COO}) - \nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ , ενός εργαλείου που βοηθάει να προσδιορίσουμε τον τρόπο συναρμογής των ligands μέσω της καρβοξυλικής ομάδας [113], [114]. Συγκρίνοντας τη  $\Delta\nu(\text{COO})$  των ενώσεων με αυτή του άλατος του ligand εξάγεται ένα συμπέρασμα για τον πιθανό τρόπο συναρμογής του ligand στο μέταλλο. Αρχικά η ένωση **1** με βάση το φάσμα υπερύθρου της εμφανίζει δύο  $\Delta\nu$  ενδεικτικά του χηλικού διδραστικού και γεφυρωτικού τρόπου συναρμογής του mef<sup>-1</sup> στο μέταλλο, γεγονός που επιβεβαιώνεται κι από την κρυσταλλική δομή της ένωσης [115], [116]. Σχετικά με τα σύμπλοκα **2-5** και **7** υπολογίστηκαν τρεις τιμές για τη  $\Delta\nu(\text{COO})$  που αποδίδονται πιθανότατα στο χηλικό διδραστικό, μονοδραστικό και γεφυρωτικό τρόπο συναρμογής των nap<sup>-1</sup>, dicl<sup>-1</sup>, Hdifl<sup>-1</sup> και indo<sup>-1</sup> στο μέταλλο αντίστοιχα, αφού τα  $\Delta\nu$  είναι κατά σειρά μεγαλύτερα, μικρότερα και κοντά στην τιμή του  $\Delta\nu$  του άλατος του ligand [107], [108], [117], [118], [119]. Τέλος, οι ενώσεις **6** και **8** εμφανίζουν, με βάση τα φάσματα υπερύθρου, δύο τιμές για τη  $\Delta\nu(\text{COO})$  που αντιστοιχούν σε χηλικό διδραστικό και γεφυρωτικό τρόπο συναρμογής των ligand πάνω στο μέταλλο [106], [107].

## 6.4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ-ΟΡΑΤΟΥ (UV-vis)

Τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων **1-8** λήφθηκαν σε διάλυμα DMSO και φαίνονται στην **Εικόνα 24** και στο Παράρτημα (**Εικόνα 58**). Στον **Πίνακα 11** περιέχονται οι ταινίες απορρόφησης των αντίστοιχων φασμάτων.



**Εικόνα 24:** Φάσματα UV-vis των συμπλόκων (**1**) και (**7**) σε DMSO.

**Πίνακας 11:** Μήκη κύματος ( $\lambda_{\max}$ , σε nm) των μεγίστων των ταινιών απορρόφησης των φασμάτων UV-Vis των συμπλόκων **1-8** σε διάλυμα DMSO. (Στην παρένθεση δίνονται οι τιμές του  $\epsilon$ , σε  $M^{-1} cm^{-1}$ ).

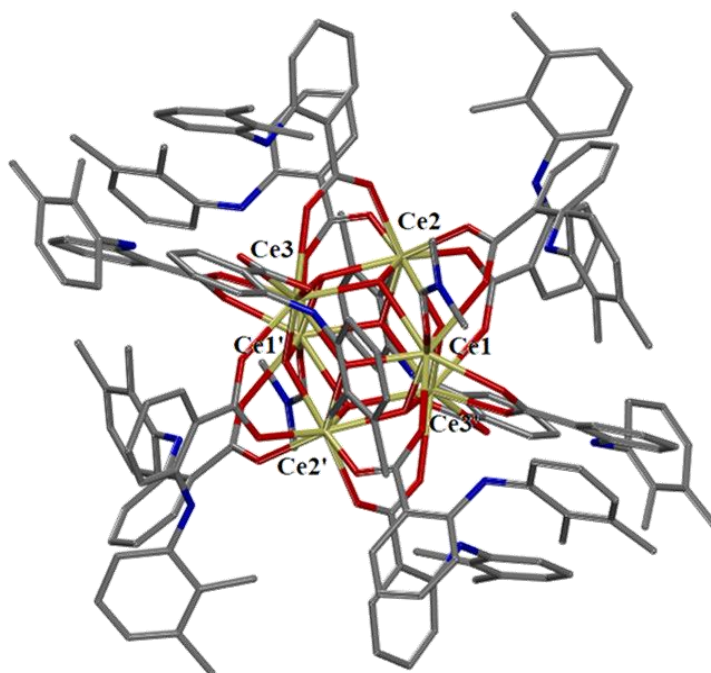
| Σύμπλοκο                                                                               | Ταινία I    | Ταινία II    | Ταινία III  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] ( <b>1</b> ) | 342 (73400) | 308 (100800) | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>2</b> )     | 333 (10963) | 319 (10325)  | 276 (15725) |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>3</b> )    | 300 (60850) | –            | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>4</b> )   | 305 (27460) | 280 (23640)  | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>5</b> )    | 318 (26100) | 276 (31375)  | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>6</b> )                | 301 (95900) | 269 (78100)  | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>7</b> )                | 283 (94500) | –            | –           |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] ( <b>8</b> )              | 290 (81800) | –            | –           |

Στα φάσματα UV-vis των συμπλόκων εμφανίζονται μία έως τρεις ταινίες στην περιοχή 269 – 342 nm που μπορούν να αποδοθούν σε Intraligand μεταπτώσεις.

## 6.5 ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

### 6.5.1 Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $[\text{Ce}_6(\text{mef})_{12}(\text{O})_4(\text{OH})_4]$ (**1**)

Όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 25**, η ένωση **1** είναι ένα εξαπυρηνικό σύμπλοκο του Ce(IV) με αριθμό συναρμογής 8. Δέκα ligand  $\text{mef}^1$  συναρμόζονται γεφυρωτικά πάνω στα μεταλλικά ιόντα μέσω των δύο οξυγόνων της καρβοξυλικής ομάδας, σχηματίζοντας πενταμελείς και εξαμελείς δακτυλίους. Ακόμη, δύο ligand  $\text{mef}^1$  συναρμόζονται χηλικά διδραστικά μέσω των καρβοξυλικών οξυγόνων σχηματίζοντας τετραμελείς δακτυλίους. Τέλος, στην ένωση εμφανίζονται 4 όξο- και 4 υδροξογέφυρες μεταξύ των ιόντων Ce(IV).



**Εικόνα 25:** Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου (**1**).

Στους **Πίνακες 12** και **13** αναγράφονται τα μήκη δεσμών και οι γωνίες δεσμών της σφαίρας συναρμογής του Ce στο σύμπλοκο **1**. Παρατηρείται ότι τα μήκη των δεσμών Ce-O<sub>καρβοξυλικό</sub> κυμαίνονται από 2.327 – 2.503 Å και είναι μεγαλύτερα από τα μήκη των δεσμών Ce-O<sub>όξο/υδροξο</sub> (2.222 – 2.409 Å) (**Πίνακας 14**). Η γεωμετρία γύρω από τα Ce(IV) είναι δισηπισταγαμένη τριγωνική πρισματική.

**Πίνακας 12:** Μήκη δεσμών του συμπλόκου (**1**).

| Δεσμός               | Μήκος (Å) | Δεσμός  | Μήκος (Å) |
|----------------------|-----------|---------|-----------|
| Ce1—O12 <sup>i</sup> | 2.443 (5) | Ce2—O6  | 2.354 (5) |
| Ce1—O4 <sup>i</sup>  | 2.286 (5) | Ce2—O7  | 2.362 (5) |
| Ce1—O2 <sup>i</sup>  | 2.244 (5) | Ce2—O11 | 2.339 (4) |



|                      |           |         |           |
|----------------------|-----------|---------|-----------|
| Ce1—O1               | 2.230 (5) | Ce3—O1  | 2.298 (5) |
| Ce1—O3               | 2.240 (5) | Ce3—O2  | 2.322 (5) |
| Ce1—O5               | 2.492 (5) | Ce3—O3  | 2.283 (5) |
| Ce1—O9               | 2.321 (5) | Ce3—O4  | 2.322 (5) |
| Ce1—O17              | 2.388 (5) | Ce3—O8  | 2.463 (5) |
| Ce2—O4 <sup>i</sup>  | 2.366 (5) | Ce3—O10 | 2.400 (4) |
| Ce2—O16 <sup>i</sup> | 2.327 (5) | Ce3—O13 | 2.460 (4) |
| Ce2—O3 <sup>i</sup>  | 2.229 (5) | Ce3—O14 | 2.496 (5) |
| Ce2—O1               | 2.245 (5) | Ce3—O15 | 2.425 (5) |
| Ce2—O2               | 2.330 (5) |         |           |

**Πίνακας 13:** Επιλεγμένες γωνίες δεσμών του συμπλόκου (**1**).

| Δεσμός                                | Γωνία (°)   | Δεσμός                                | Γωνία (°)   |
|---------------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|
| O12 <sup>i</sup> —Ce1—O4 <sup>i</sup> | 139.67 (17) | O1—Ce1—O3                             | 68.30 (18)  |
| O12 <sup>i</sup> —Ce1—O2 <sup>i</sup> | 76.94 (17)  | O12 <sup>i</sup> —Ce1—O5              | 127.15 (15) |
| O4 <sup>i</sup> —Ce1—O2 <sup>i</sup>  | 67.71 (18)  | O4 <sup>i</sup> —Ce1—O5               | 75.38 (17)  |
| O12 <sup>i</sup> —Ce1—O1              | 139.67 (18) | O2 <sup>i</sup> —Ce1—O5               | 138.98 (17) |
| O4 <sup>i</sup> —Ce1—O1               | 71.86 (18)  | O1—Ce1—O5                             | 76.51 (17)  |
| O2 <sup>i</sup> —Ce1—O1               | 107.11 (19) | O3—Ce1—O5                             | 140.91 (17) |
| O12 <sup>i</sup> —Ce1—O3              | 76.19 (17)  | O12 <sup>i</sup> —Ce1—O9              | 76.02 (16)  |
| O4 <sup>i</sup> —Ce1—O3               | 107.88 (19) | O4 <sup>i</sup> —Ce1—O9               | 144.17 (17) |
| O2 <sup>i</sup> —Ce1—O3               | 70.24 (18)  | O2 <sup>i</sup> —Ce1—O9               | 143.19 (18) |
| O1—Ce1—O9                             | 79.15 (18)  | O1—Ce1—O17                            | 145.39 (18) |
| O3—Ce1—O9                             | 79.37 (17)  | O3—Ce1—O17                            | 146.26 (17) |
| O12 <sup>i</sup> —Ce1—O17             | 72.45 (17)  | O5—Ce1—O9                             | 77.79 (16)  |
| O4 <sup>i</sup> —Ce1—O17              | 88.73 (19)  | O5—Ce1—O17                            | 70.88 (16)  |
| O2 <sup>i</sup> —Ce1—O17              | 90.60 (18)  | O9—Ce1—O17                            | 104.42 (17) |
| O3 <sup>i</sup> —Ce2—O11              | 78.96 (17)  | O4 <sup>i</sup> —Ce2—O3 <sup>i</sup>  | 69.14 (17)  |
| O1—Ce2—O11                            | 140.30 (17) | O16 <sup>i</sup> —Ce2—O3 <sup>i</sup> | 79.91 (18)  |
| O2—Ce2—O11                            | 75.77 (17)  | O4 <sup>i</sup> —Ce2—O1               | 70.13 (18)  |
| O6—Ce2—O7                             | 75.30 (16)  | O16 <sup>i</sup> —Ce2—O1              | 141.23 (17) |
| O6—Ce2—O11                            | 124.18 (16) | O3 <sup>i</sup> —Ce2—O1               | 104.94 (19) |
| O7—Ce2—O11                            | 74.90 (16)  | O4 <sup>i</sup> —Ce2—O2               | 109.46 (19) |
| O4 <sup>i</sup> —Ce2—O16 <sup>i</sup> | 76.34 (18)  | O16 <sup>i</sup> —Ce2—O2              | 142.53 (16) |

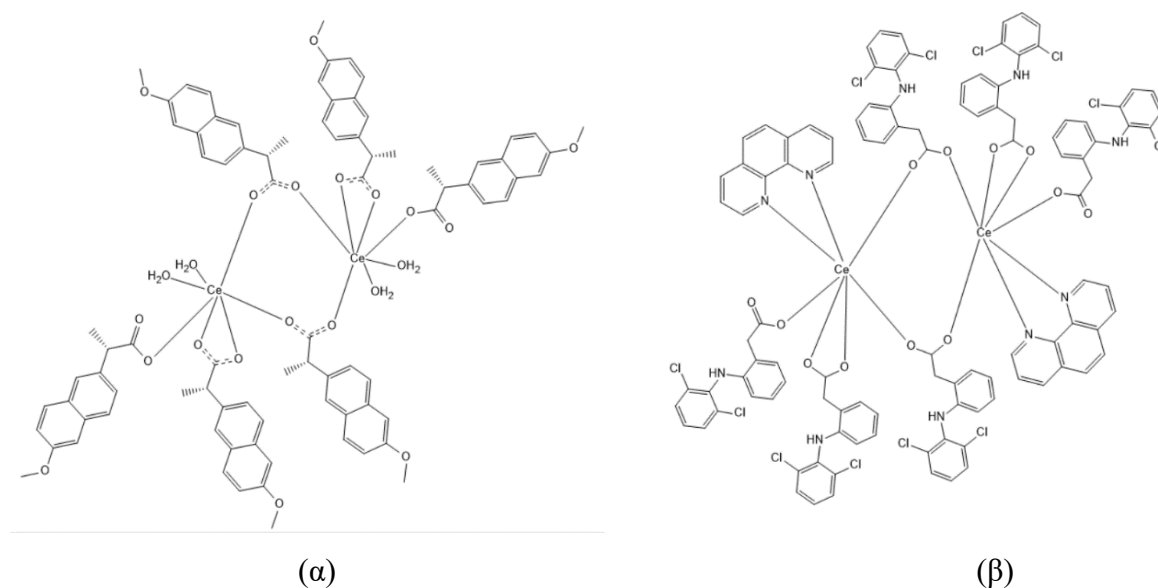
|                           |             |                          |             |
|---------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| O3 <sup>i</sup> —Ce2—O2   | 68.87 (17)  | O2—Ce2—O6                | 140.53 (17) |
| O1—Ce2—O2                 | 69.49 (17)  | O4 <sup>i</sup> —Ce2—O7  | 142.72 (17) |
| O4 <sup>i</sup> —Ce2—O6   | 76.45 (17)  | O16 <sup>i</sup> —Ce2—O7 | 119.47 (17) |
| O16 <sup>i</sup> —Ce2—O6  | 76.86 (16)  | O3 <sup>i</sup> —Ce2—O7  | 142.64 (16) |
| O3 <sup>i</sup> —Ce2—O6   | 142.06 (17) | O1—Ce2—O7                | 80.13 (17)  |
| O1—Ce2—O6                 | 76.87 (18)  | O2—Ce2—O7                | 79.07 (17)  |
| O16 <sup>i</sup> —Ce2—O11 | 78.43 (16)  | O4 <sup>i</sup> —Ce2—O11 | 142.09 (17) |
| O1—Ce3—O2                 | 68.76 (18)  | O1—Ce3—O8                | 74.83 (17)  |
| O1—Ce3—O3                 | 66.42 (17)  | O2—Ce3—O8                | 73.54 (17)  |
| O2—Ce3—O3                 | 102.34 (19) | O3—Ce3—O8                | 139.30 (16) |
| O1—Ce3—O4                 | 104.9 (2)   | O4—Ce3—O8                | 135.69 (17) |
| O2—Ce3—O4                 | 65.86 (18)  | O1—Ce3—O10               | 76.01 (17)  |
| O3—Ce3—O4                 | 69.04 (17)  | O2—Ce3—O10               | 141.26 (17) |
| O3—Ce3—O13                | 147.50 (16) | O3—Ce3—O10               | 76.88 (17)  |
| O4—Ce3—O13                | 82.52 (17)  | O4—Ce3—O10               | 141.56 (17) |
| O8—Ce3—O13                | 72.70 (16)  | O8—Ce3—O10               | 82.32 (15)  |
| O1—Ce3—O14                | 133.09 (18) | O1—Ce3—O13               | 139.20 (17) |
| O2—Ce3—O14                | 124.41 (17) | O2—Ce3—O13               | 78.79 (17)  |
| O8—Ce3—O15                | 136.24 (16) | O4—Ce3—O14               | 121.78 (18) |
| O10—Ce3—O13               | 122.47 (16) | O8—Ce3—O14               | 68.79 (16)  |
| O10—Ce3—O14               | 70.79 (15)  | O1—Ce3—O15               | 138.72 (17) |
| O13—Ce3—O14               | 52.03 (15)  | O2—Ce3—O15               | 135.89 (17) |
| O10—Ce3—O15               | 82.02 (17)  | O3—Ce3—O15               | 74.85 (17)  |
| O13—Ce3—O15               | 82.02 (16)  | O4—Ce3—O15               | 72.54 (19)  |
| O14—Ce3—O15               | 67.49 (16)  |                          |             |

**Πίνακας 14:** Επιλεγμένα μήκη των δεσμών Ce-O στο σύμπλοκο (1).

| Δεσμός                      | Μήκος (Å)     |
|-----------------------------|---------------|
| <b>Ce1-O<sub>carb</sub></b> | 2.385 – 2.494 |
| <b>Ce1-O</b>                | 2.226 – 2.323 |
| <b>Ce2-O<sub>carb</sub></b> | 2.327 – 2.409 |
| <b>Ce2-O</b>                | 2.222 – 2.409 |
| <b>Ce3-O<sub>carb</sub></b> | 2.412 – 2.503 |
| <b>Ce3-O</b>                | 2.277 – 2.299 |

### 6.5.2 Προτεινόμενες δομές για τα σύμπλοκα 2-8

Έπειτα από σύγκριση των αποτελεσμάτων της φασματοσκοπίας IR με αυτά της βιβλιογραφίας, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι δομές των συμπλόκων 2-8 είναι παρόμοιες με αυτές των συμπλόκων του Ce(III) με διάφορα καρβοξυλικά ligand [120], [121]. Οι ενώσεις 2-5 είναι διπυρηνικά σύμπλοκα του Ce(III) με αριθμό συναρμογής 7, με 6 ligand ΜΣΑΦ και 4 ligand H<sub>2</sub>O. Από τα 6 ligand ΜΣΑΦ, πιθανόν τα δύο ligand ΜΣΑΦ συναρμόζονται (ασύμμετρα) γεφυρωτικά στα δύο ιόντα Ce(III), τα δύο χηλικά διδραστικά ένα σε κάθε Ce(III) και τα άλλα δύο μονοδραστικά ένα σε κάθε Ce(III), ενώ δύο ligand H<sub>2</sub>O συναρμόζονται πάνω σε κάθε Ce(III). Αντίστοιχη δομή παρουσιάζουν και τα σύμπλοκα 6-8 με τη διαφορά ότι στη σφαίρα συναρμογής κάθε Ce(III) υπάρχει ένα ligand *N,N'*-δότη αντί των δύο H<sub>2</sub>O [121]. Πιο συγκεκριμένα, στο σύμπλοκο 7 τα ΜΣΑΦ συναρμόζονται κατά τον τρόπο που αναφέρθηκε νωρίτερα, ενώ τα ligand των αζωτοδοτών συναρμόζονται χηλικά διδραστικά, ένα πάνω σε ένα Ce(III), δίνοντας αριθμό συναρμογής στο μεταλλικό ιόν ίσο με 7. Τέλος, στα σύμπλοκα 6 και 8 πιθανώς τα δύο ligand ΜΣΑΦ συναρμόζονται γεφυρωτικά στα δύο ιόντα και τα υπόλοιπα τέσσερα χηλικά διδραστικά, ενώ τα ligand των αζωτοδοτών συναρμόζονται χηλικά διδραστικά, ένα πάνω σε ένα Ce(III), έχοντας σαν αποτέλεσμα αριθμό συναρμογής στο ιόν ίσο με 8.



Εικόνα 26: Προτεινόμενες δομές των συμπλόκων (2) (α) και (7) (β).

## **7. ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ**

### **7.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ**

Ως ελεύθερες ρίζες νοούνται άτομα, μόρια ή ιόντα που διαθέτουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια, με αποτέλεσμα να καθίστανται ιδιαίτερα ασταθή και άμεσα έτοιμα για αντίδραση με άλλα μόρια. Οι ρίζες αυτές προκύπτουν από στοιχεία όπως οξυγόνο, άζωτο και θείο. Στην περίπτωση των ελευθέρων ριζών με στοιχείο το οξυγόνο, τα σώματα αυτά αποκαλούνται δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species ή ROS). Τέτοια είναι η σουπεροξειδική ρίζα ( $O_2^{\cdot-}$ ), η ρίζα υδροξυλίου ( $OH^{\cdot}$ ), οι αλκοξυ-ρίζες ( $RO^{\cdot}$ ), το μονοξειδίο του αζώτου ( $NO^{\cdot}$ ), το υποχλωριώδες οξύ ( $HOCl$ ), το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) και άλλα [122]. Οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS συντίθενται είτε από φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού (αναπνευστική αλυσίδα, σύνθεση προσταγλανδινών) είτε προκύπτουν από εξωγενείς παράγοντες (έκθεση σε ακτίνες-X, κάπνισμα, βιομηχανικά χημικά) [123]. Η φύση των ριζών τις καθιστά ικανές να αποδώσουν ή να λάβουν ένα ηλεκτρόνιο από άλλα μόρια, με αποτέλεσμα να δρουν είτε ως αναγωγικά είτε ως οξειδωτικά σώματα [123]. Έτσι, μπορούν και καταστρέφουν μόρια βιολογικού ενδιαφέροντος, όπως το DNA, οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια κ.α., με αποτέλεσμα ακόμα και την πρόκληση ασθενειών όπως ο καρκίνος και η αθηροσκλήρωση [122], [123]. Ο οργανισμός καταφέρνει και διατηρεί μια ισορροπία μεταξύ των παραγόμενων ελευθέρων ριζών και των αμυντικών του μηχανισμών, η οποία όταν διαταράσσεται επέρχεται μια κατάσταση γνωστή ως οξειδωτικό στρες, αποτέλεσμα της οξείδωσης που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα [123].

Στην καταπολέμηση των ελευθέρων ριζών, έρχονται τα αντιοξειδωτικά τα οποία είναι μόρια σταθερά που είναι πρόθυμα να προσφέρουν ένα ηλεκτρόνιο στην ελεύθερη ρίζα, ώστε να μειώσουν ή και να παύσουν τη δραστηριότητά της. Κατ' αυτόν τον τρόπο τα αντιοξειδωτικά καταφέρνουν να αυξήσουν τον χρόνο ζωής των κυττάρων αναστέλλοντας προσωρινώς ή και τελείως τη δράση των ελευθέρων ριζών. Αντιοξειδωτικά μπορεί και παράγει ο ίδιος ο οργανισμός ως φυσικά προϊόντα του μεταβολισμού. Τέτοια είναι η γλουταθειόνη, η ουμπικινόλη και το ουρικό οξύ. Ο άνθρωπος όμως λαμβάνει σημαντικά αντιοξειδωτικά, τα οποία δεν μπορεί να τα παράγει ο ίδιος κι από την τροφή του, όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) και το Β-καροτένιο [123].

Πέραν των προαναφερθέντων μορίων και της αντιοξειδωτικής τους δράσης, υπάρχουν ενδείξεις περί της αντιοξειδωτικής δράσης των ΜΣΑΦ ως αναστολείς της σύνθεσης ελευθέρων ριζών ή ακόμη και ως καταστροφείς αυτών. Ενώσεις αυτού του είδους μπορούν να αποτελέσουν μια καλή λύση στην αντιμετώπιση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες ταυτοχρόνως, οδηγώντας σε αποτελεσματικά φάρμακα [124].

Η αντιοξειδωτική δράση των ενώσεων αξιολογήθηκε από την ικανότητά τους να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες DPPH, ABTS και να ανάγουν το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Η ρίζα DPPH (1,1-diphenyl-picrylhydrazyl) είναι ένα σταθερό οργανικό μόριο το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της ικανότητας διαφόρων ενώσεων να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες ή την ικανότητά τους να αποδώσουν υδρογόνο. Σε μορφή ρίζας, η DPPH απορροφά στα 515 nm, με ένα βαθύ ιώδες χρώμα σε μεθανολικό διάλυμα. Εάν εξουδετερωθεί προς τη μη-ριζική της μορφή, το χρώμα της αλλάζει από μωβ σε κίτρινο ή άχρωμο και αυξάνεται η απορρόφησή του [125].

Το ABTS (2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) είναι μία ρίζα αζώτου με δραστηριότητα έναντι των αντιοξειδωτικών καθώς και με κάθε ένωση η οποία αποδίδει άτομο υδρογόνου ή ένα ηλεκτρόνιο. Το διάλυμα της ρίζας είναι σκούρου πράσινου χρώματος και απορροφά στα 734 nm. Αφού επέλθει η αντίδραση εξουδετέρωσης το ABTS χάνει το πράσινο χρώμα του και μετατρέπεται σε άχρωμο [126].

Αναφορικά τέλος με το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ισχύει πως κατέχει ιδιαίτερα σημαντική θέση, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι μπορεί και διαπερνά τις βιολογικές μεμβράνες. Παρ' όλη τη μικρή του δραστηριότητα, μπορεί να αποβεί τοξικό στο κύτταρο, λόγω της πιθανής πρόκλησης ανάπτυξης ριζών υδροξυλίου [126][127].

Τα αντιοξειδωτικά που χρησιμοποιήθηκαν ως ενώσεις αναφοράς για την μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων είναι το NDGA (nordihydroguaiaretic acid), το trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchromane-2-carboxylic acid), το L-ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C ((2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-one) και το BHT (butylated hydroxytoluene).

### 7.1.1 Προσδιορισμός της ικανότητας αναγωγής των ριζών DPPH

Η ικανότητα εξουδετέρωσης της ρίζας DPPH αποτελεί δείκτη της πιθανής δραστηριότητας ενάντια στη γήρανση, τον καρκίνο αλλά και της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας, δίνοντας πιθανότητα για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της φλεγμονής. Η ρίζα DPPH σε διάλυμα μεθανόλης αποκτά ένα ιώδες χρώμα, μέσω της μεταφοράς ηλεκτρονίου. Όταν βρεθεί στο περιβάλλον της ένα αντιοξειδωτικό μόριο, προκαλείται αναγωγή της σταθερής ελεύθερης ρίζας και το διάλυμα αποχρωματίζεται. Η αντιοξειδωτική ικανότητα των ενώσεων μετρήθηκε δύο φορές, πρώτα στα 30 λεπτά και έπειτα ξανά μετά το πέρας άλλων 30 λεπτών, για τη διασαφήνιση πιθανού χρονοεξαρτώμενου τρόπου δράσης. Η αντιοξειδωτική ικανότητα ως προς τη δέσμευση των ριζών DPPH εκφράστηκε ως το ποσοστό της μείωσης των τιμών απορρόφησης που εμφάνιζε αρχικά το διάλυμα DPPH. Οι ενώσεις αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι NDGA και BHT [126].

**Πίνακας 15:** % Ικανότητα δέσμευσης της DPPH (0.1 mM) που υπολογίστηκε για τα σύμπλοκα **1-8** (0.1 mM), τις ενώσεις αναφοράς BHT και NDGA και για τα ελεύθερα Hmef, Htolf, Hnap, Nadicl, H<sub>2</sub>difl και Hindo.

| Ένωση                                                                                  | DPPH% (30 min) | DPPH% (60 min) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Hmef [109]                                                                             | 5.72±0.08      | 11.74±0.20     |
| Htolf [89]                                                                             | 14.57±0.62     | 17.86±0.54     |
| Hnap [119]                                                                             | 8.03±0.32      | 8.43±0.20      |
| Nadicl [124]                                                                           | 18.26±0.60     | 17.43±0.23     |
| H <sub>2</sub> difl [124]                                                              | 10.42±0.56     | 14.31±0.45     |
| Hindo [89]                                                                             | 20.32±0.73     | 24.65±0.47     |
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] ( <b>1</b> ) | 18.30±0.94     | 30.13±0.79     |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>2</b> )     | 20.25±0.48     | 29.31±0.12     |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>3</b> )    | 34.75±1.12     | 44.65±1.22     |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>4</b> )   | 29.38±1.20     | 36.04±1.27     |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] ( <b>5</b> )    | 23.61±0.81     | 32.12±0.98     |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>6</b> )                | 32.30±0.67     | 41.41±0.57     |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] ( <b>7</b> )                | 31.61±1.02     | 43.08±0.98     |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] ( <b>8</b> )              | 30.41±1.10     | 43.94±1.11     |
| BHT                                                                                    | 58.43±1.41     | 78.88±0.69     |
| NDGA                                                                                   | 93.68±0.95     | 92.85±0.29     |

Η αντιοξειδωτική δράση όλων των συμπλόκων ενάντια στη ρίζα της DPPH φαίνεται να είναι χρονοεξαρτώμενη καθώς υπάρχει σημαντική αύξηση στο ποσοστό δέσμευσης αυτής μεταξύ των μετρήσεων στα 30 και 60 λεπτά. Όλα τα σύμπλοκα επέδειξαν μέτρια δραστηριότητα σε σύγκριση με τις ενώσεις αναφοράς με τα **3**, **7** και **8** να διαθέτουν την υψηλότερη δραστηριότητα. Παρ' όλα αυτά η δράση των συμπλόκων ήταν ισχυρότερη από αυτήν των αντίστοιχων ελεύθερων ΜΣΑΦ. Συμπερασματικά, οι ενώσεις **1** και **5** έχουν παρόμοια δραστηριότητα ενάντια της ρίζας DPPH με σύμπλοκα του Co(II) και Ni(II) με τα αντίστοιχα ΜΣΑΦ [118], [128]. Ακόμη οι ενώσεις **2-4**, **6-8** επέδειξαν μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση ενάντια της ρίζας DPPH από ενώσεις των Co(II), Ni(II), Mn(II), Zn(II) και Cu(II) με τα αντίστοιχα ΜΣΑΦ και *N,N'*-δότη [106], [107], [112], [117], [119], [129], [130], [131], [132].

### 7.1.2 Προσδιορισμός της ικανότητας της απομάκρυνσης των κατιονικών ριζών ABTS

Η ικανότητα εξουδετέρωσης της κατιονικής ρίζας ABTS είναι ενδεικτική της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας των ενώσεων. Η κατιονική ρίζα ABTS<sup>+</sup> δημιουργείται έπειτα από αντίδραση του ABTS με το υπερθειικό κάλιο (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) για 12-16 ώρες σε σκοτεινό περιβάλλον. Το ABTS δεν οξειδώνεται πλήρως, διότι αντιδρά με το K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> με στοιχειομετρική αναλογία 1:0.5. Η οξείδωση του ABTS ξεκίνησε άμεσα, όμως η απορρόφηση έγινε μέγιστη στις 6 ώρες, οπότε και συνέχισε να παραμένει σταθερή. Σε διάλυμα DMSO η απορρόφηση είναι ίση με 0.7 και εμφανίζεται στα 734 nm, ενώ έπειτα από προσθήκη αντιοξειδωτικού μειώνεται. Με την προσθήκη του αντιοξειδωτικού, η ρίζα ABTS ανάγεται και αποχρωματίζεται. Η ικανότητα των ενώσεων για εξουδετέρωση των ριζών εκφράστηκε ως το ποσοστό της αναστολής της απορρόφησης του ABTS του αρχικού διαλύματος (ABTS %). Η ένωση Trolox χρησιμοποιήθηκε ως ένωση αναφοράς [107].

**Πίνακας 16:** % Ικανότητα δέσμευσης του ABTS που υπολογίστηκε για τα σύμπλοκα **1-8** (0.1 mM), την ένωση αναφοράς Trolox και για τα ελεύθερα Hmef, Htolf, Hnap, Nadicl, H<sub>2</sub>difl και Hindo.

| Ένωση                                                                         | ABTS%        |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Hmef [109]                                                                    | 66.3±0.38    |
| Htolf [89]                                                                    | 59.43±0.33   |
| Hnap [109]                                                                    | 87.51±0.17   |
| Nadicl [124]                                                                  | 76.35 ± 0.75 |
| H <sub>2</sub> difl [124]                                                     | 76.58±0.74   |
| Hindo [89]                                                                    | 79.64±0.30   |
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | 93.26±0.27   |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | 7.91±0.45    |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | 96.11±0.41   |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | 1.10±0.16    |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | 31.89±1.13   |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | 51.15±0.54   |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | 88.43±0.85   |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | 94.30±0.33   |
| Trolox                                                                        | 91.8±0.17    |

Από όλα τα σύμπλοκα μόνο τα **1, 3, 7** και **8** παρουσίασαν αξιόλογη δράση ως προς τη ρίζα ABTS και συγκρίσιμη ή καλύτερη από την ένωση αναφοράς. Μάλιστα τα συγκεκριμένα σύμπλοκα ήταν τα μόνα που επέδειξαν ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ. Τέλος, οι ενώσεις **1** και **7** είχαν παρόμοια δραστηριότητα με ενώσεις των Zn(II) και Mn(II)

με τα αντίστοιχα ΜΣΑΦ αλλά και οι ενώσεις **1-3** και **8** έχουν καλύτερη αντιοξειδωτική δραστηριότητα σε σχέση με σύμπλοκες ενώσεις των Co(II), Cu(II), Ni(II) και Mn(II) με τα ανάλογα ΜΣΑΦ και *N,N'*-δότη [107], [115], [116], [119], [128], [129], [130].

### 7.1.3 Ικανότητα αναγωγής του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Οι ενώσεις που έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν τις ρίζες υδροξυλίου μπορούν πιθανά να δράσουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες και των ενεργών μορφών οξυγόνου. Στην παρούσα μελέτη, 20 μL των συμπλόκων αντέδρασαν με H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (40 mM) σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (50 μM, pH=7.4). Η απορρόφηση του υπεροξειδίου μετρήθηκε στα 230 nm μετά από 20 λεπτά. Ως ένωση αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το L-ασκορβικό οξύ.

**Πίνακας 17:** % Ικανότητα αναγωγής του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που υπολογίστηκε για τα σύμπλοκα **1-8** (0.1 mM), την ένωση αναφοράς ασκορβικό οξύ και για τα ελεύθερα Hmef, Htolf, Hnap, Nadicl, H<sub>2</sub>difl και Hindo.

| Ένωση                                                                        | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> % |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Hmef</b> [109]                                                            | 92.51±0.44                      |
| <b>Htolf</b> [89]                                                            | 75.46±0.44                      |
| <b>Hnap</b> [109]                                                            | 89.55±0.44                      |
| <b>Nadicl</b> [124]                                                          | 75.46 ± 0.44                    |
| <b>H<sub>2</sub>difl</b> [124]                                               | 86.06 ± 0.38                    |
| <b>Hindo</b> [89]                                                            | 91.34±0.74                      |
| <b>[Ce<sub>6</sub>(mef)<sub>12</sub>(O)<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>] (1)</b> | 79.48±0.74                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(nap)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (2)</b>     | 93.04±0.17                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (3)</b>    | 69.77±0.50                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(Hdifl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (4)</b>   | 91.92±0.66                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(indo)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (5)</b>    | 70.02±1.18                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(tolf)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (6)</b>              | 85.31±0.68                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (7)</b>              | 76.13±0.32                      |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(bipyam)<sub>2</sub>] (8)</b>            | 77.03±0.57                      |
| <b>L-ascorbic acid</b>                                                       | 98.54 ±2.90                     |

Τα σύμπλοκα **2** και **4** επέδειξαν παρόμοια ισχύ δράσης με την ένωση αναφοράς και παράλληλα ισχυρότερη αντιοξειδωτική ικανότητα σε σχέση με τα ελεύθερα ΜΣΑΦ. Ακόμη, ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με τα ελεύθερα ΜΣΑΦ εμφάνισαν τα σύμπλοκα **6**, **7** και **8**. Συνολικά, όλα τα σύμπλοκα είχαν αξιόλογη και συγκρίσιμη δράση με αυτή της ένωσης αναφοράς. Συμπερασματικά, οι ενώσεις **1**, **2**, **4** και **6** επέδειξαν παρόμοια ικανότητα αναγωγής του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> με



αυτήν των συμπλόκων των ιόντων των Co(II), Ni(II), Zn(II), Cu(II) και Mg(II) με τα αντίστοιχα ΜΣΑΦ και *N,N'*-δότη [106], [112], [117], [119], [128], [129], [131], [132].

## 7.2 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΒΙΟΜΟΡΙΑ

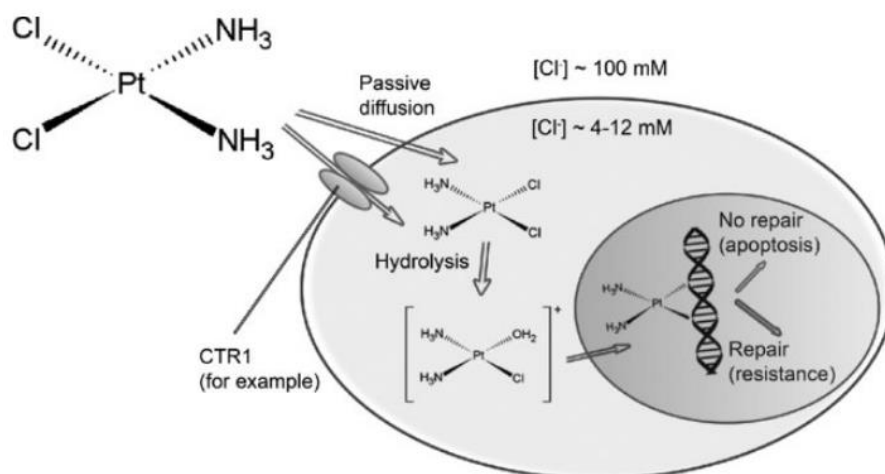
Για να εκτιμηθεί ο βαθμός της αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA, την BSA και την HSA οι ουσίες διαλύθηκαν σε DMSO (1 mM). Σε όλους τους υπολογισμούς λήφθηκε υπόψη η επίδραση του DMSO και διενεργήθηκαν οι αντίστοιχες διορθώσεις [6], [107].

### 7.2.1 Μελέτη αλληλεπίδρασης συμπλόκων με το CT DNA

Η αλληλεπίδραση μορίων στο DNA μπορεί να είναι αντιστρεπτή ή μόνιμη. Με τον όρο αντιστρεπτή εννοείται η ανάπτυξη μη-ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων, ενώ με τον όρο μόνιμη, εννοείται η ανάπτυξη ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ του μορίου και του DNA. Στην κατηγορία των μη-ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων εμπίπτουν οι ηλεκτροστατικής φύσεως, με δέσμευση είτε πάνω στην κύρια (μεγάλη) είτε στη δευτερεύουσα (μικρή) αύλακα και η παρεμβολή. Τα μεταλλικά σύμπλοκα δεσμεύονται από το DNA τόσο μέσω ομοιοπολικών δεσμών όσο και μέσω ετεροπολικών δεσμών, καθώς και μπορούν να επιφέρουν και ρήξη στο DNA [133].

- Ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Σχετικά με τις ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις, συμβαίνει αντικατάσταση ενός ή και περισσότερων ευκίνητων ligand των συμπλόκων από μία βάση αζώτου του DNA. Παράδειγμα μιας τέτοιας είναι το N-7 της γουανίνης. Με ομοιοπολικό δεσμό προσδένεται και το γνωστό αντικαρκινικό φάρμακο *cisplatin*. Το φάρμακο αυτό αποτελεί ένα σύμπλοκο του λευκοχρύσου με τύπο  $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ . Το *cisplatin* έπειτα από αποβολή (λόγω υδρόλυσης) δύο ανιόντων  $Cl^-$ , προσδένεται στην έλικα του DNA με τη μορφή  $[Pt(NH_3)_2]^{2+}$  σχηματίζοντας ομοιοπολικό δεσμό Pt-N7<sub>(γουανίνης)</sub> με αποτέλεσμα την κάμψη της κύριας αύλακας του DNA κατά 26° [133].



**Εικόνα 27:** Συντακτικός τύπος του *cisplatin* και μηχανισμός δράσης του [134].

- Μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Στις μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνονται η παρεμβολή, οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και η επιφανειακή πρόσδεση των συμπλόκων στο εξωτερικό τμήμα του DNA μέσω της μικρής ή της μεγάλης αύλακας. Στην περίπτωση ενός κατιονικού συμπλόκου, αυτό μπορεί να αλληλεπιδράσει εξωτερικά με το DNA μέσω ηλεκτροστατικών δυνάμεων (Coulomb) που αναπτύσσονται μεταξύ του φορτίου του και της φωσφορικής ομάδας. Οι μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις, μεταξύ των οποίων είναι και η υδρόφοβη αλληλεπίδραση, οι δεσμοί van der Waals, οι π-π αλληλεπιδράσεις και οι δεσμοί υδρογόνου συνεισφέρουν στην αύξηση της σταθερότητας της δομής του DNA-συμπλόκου [133].

1. Παρεμβολή

Η παρεμβολή είναι ένα είδος μη-ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης, η οποία περιλαμβάνει τη μερική εισχώρηση αρωματικών ετεροκυκλικών δακτυλίων των ligand μεταξύ γειτονικών βάσεων του DNA. Αποτελέσματα αυτής είναι η αύξηση της απόστασης μεταξύ των ζευγών βάσεων του DNA περισσότερο από 3,4 Å, και κατά συνέπεια η μερική αποελίκωση της διπλής έλικας του. Ακόμη, η παρεμβολή προκαλεί μείωση της περιστροφής του DNA και απομάκρυνση μεταξύ των φωσφορικών ομάδων [133].

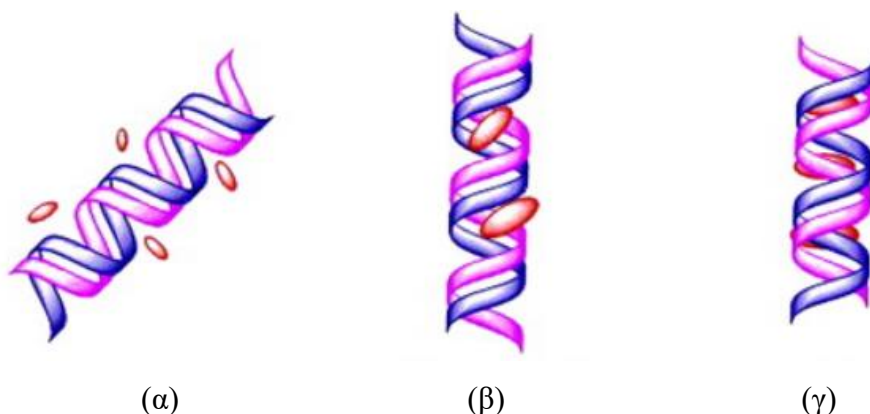
2. Σύνδεση στις αύλακες (groove binding)

Άλλο ένα είδος μη-ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης είναι η σύνδεση στην αύλακα. Πρώτο στάδιο σε αυτό το μοντέλο είναι η μετατόπιση του ligand με κατεύθυνση από το διάλυμα προς την έλικα, με την επακόλουθη ανάπτυξη μη-ομοιοπολικών μοριακών αλληλεπιδράσεων. Τέτοιες είναι οι δεσμοί υδρογόνου με τα ζεύγη αδενίνης-θυμίνης, αλλά και οι δεσμοί van der Waals με τα

τοιχώματα της αύλακας. Η σύνδεση στην αύλακα συντελεί τελικά στην αύξηση της σταθερότητας του σχηματιζόμενου είδους μορίου-DNA. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ένωσης που αλληλεπιδρά μέσω παρεμβολής με το DNA είναι το αντιβιοτικό netropsin [133].

### 3. Εξωτερική (Ηλεκτροστατική) αλληλεπίδραση (external binding)

Στην εξωτερική αλληλεπίδραση οι δυνάμεις που την εδραιώνουν είναι κυρίως ηλεκτροστατικής φύσεως. Το αρνητικό φορτίο που προσδίδουν οι φωσφορικές ομάδες στο εξωτερικό τμήμα του ολιγονουκλεοτιδίου επιφέρει μια ηλεκτροστατικής φύσεως αλληλεπίδραση μεταξύ του συμπλόκου και του DNA, η οποία στηρίζεται από τις ιοντικές δυνάμεις μεταξύ των αντίθετων φορτίων. Γίνεται κατανοητό ότι για να αλληλεπιδράσει μια ένωση με το DNA ηλεκτροστατικά είναι απαραίτητη η ύπαρξη θετικού φορτίου στη χημική ένωση. Γι' αυτό το λόγο τα κατιονικά σύμπλοκα είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν εξωτερικά με το DNA μέσω ηλεκτροστατικών δυνάμεων με τη φωσφορική ομάδα στον εξωτερικό σκελετό του DNA. Παραδείγματα ενώσεων που αλληλεπιδρούν με τον παραπάνω τρόπο με το DNA αποτελούν το σύμπλοκο του Ru(II)  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ , (bipy = 2,2'-διπυριδίνη) με φορτίο +2 όπως και τα κατιόντα  $\text{Mg}^{2+}$  [133].



**Εικόνα 28:** Τρόποι αλληλεπίδρασης με το DNA. (α) Ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση, (β) Σύνδεση στην αύλακα και (γ) Παρεμβολή [135].

- Ρήξη

Τα σύμπλοκα των στοιχείων μετάπτωσης που προκαλούν ρήξη στο DNA έχουν δράση χημικής νουκλεάσης. Ο τρόπος που δρουν οι νουκλεάσες είναι αποδομώντας το DNA και εισχωρώντας σε αυτό έπειτα από διάρρηξή του είτε μέσω των φωσφορικών μονοεστέρων είτε τροποποιώντας τα σάκχαρα στην 3'- και 5'- θέση. Το DNA μπορεί να υποστεί αποδόμηση μέσω οξειδωτικού ή υδρολυτικού μηχανισμού ή/και φωτολυτικά. Αποτέλεσμα της ρήξης είναι η αποικοδόμηση του DNA σε μικρότερα θραύσματα. Ο όρος ρήξη επεκτείνεται και πέρα από τον κατακερματισμό του DNA για να περιλαμβάνει και την απομάκρυνση των δύο κλώνων του δίκλωνου DNA, σπάζοντας τους δεσμούς υδρογόνου που ενώνουν τους δύο κλώνους. Έπειτα από μια τέτοια μεταβολή, το δίκλωνο DNA μετατρέπεται σε μονόκλωνο [133].

Η μελέτη της αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το CT DNA μελετήθηκε με φασματοσκοπία UV-vis, με μέτρηση του ιξώδους αλλά και μέσω της ανταγωνιστικής δράσης των ενώσεων με το EB για πρόσδεση στο CT DNA με φασματοσκοπία φθορισμού εκπομπής [107].

### 7.2.1.1 Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με φασματοσκοπία UV-vis

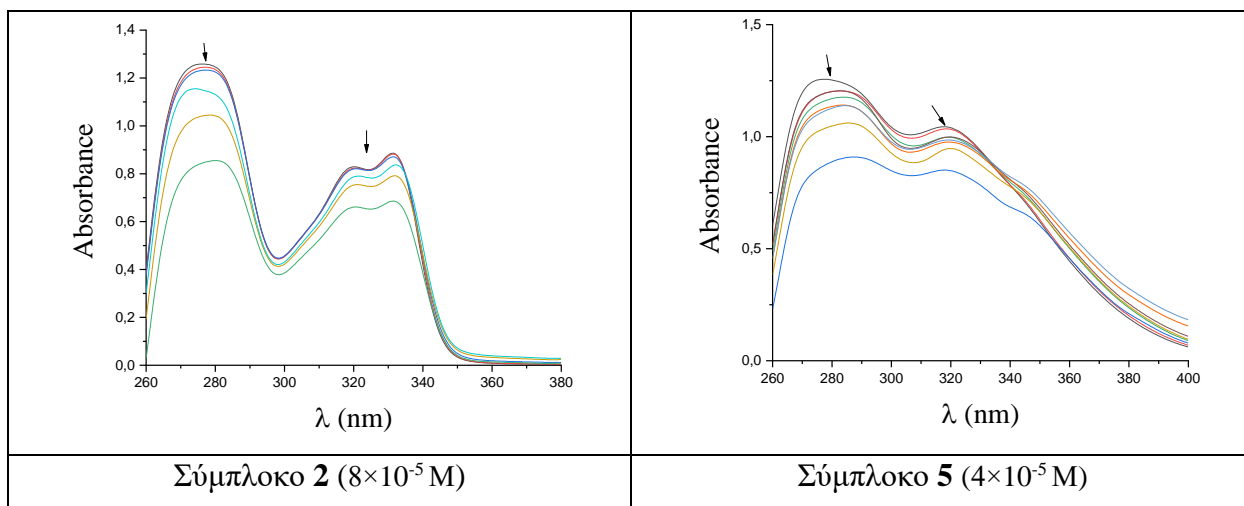
Η φασματοσκοπία UV-vis χρησιμοποιήθηκε ως μέσο για την εκτίμηση της αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το CT DNA αλλά και για τον υπολογισμό της σταθεράς σύνδεσης ( $K_b$ ) των ενώσεων σε αυτό. Μεταβολές στο φάσμα UV-vis όπως, αυτές που συμβαίνουν στο μέγιστο της απορρόφησης και στο μήκος κύματος που εμφανίζεται αυτό, είναι ενδεικτικές του τρόπου αλληλεπίδρασης του CT DNA και των ενώσεων. Ειδικότερα, ένδειξη παρεμβολής αποτελεί η υποχρωμία σε συνδυασμό με βαθυχρωμία, ενώ σημάδι συναρμογής στην αύλακα είναι η υπερχρωμία [136]. Γι' αυτό το λόγο καταγράφηκαν τα φάσματα UV-vis των ενώσεων των οποίων οι συγκεντρώσεις παρέμεναν σταθερές, απουσία ή παρουσία αυξανόμενης συγκέντρωσης του DNA δίνοντας διάφορες τιμές  $r$ , οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της σταθεράς  $K_b$  (σε  $M^{-1}$ ) με τη βοήθεια της εξίσωσης Wolfe-Shimer (**Εξίσωση 2**) και των διαγραμμάτων  $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_f)$  έναντι της  $[DNA]$ . Από τα διαγράμματα αυτά προκύπτει μια εξίσωση της μορφής  $y = ax + b$ , και από την τεταγμένη επί την αρχή της εξίσωσης αυτής υπολογίζεται η  $K_b$ . Έγιναν πειράματα ελέγχου της επίδρασης του DMSO και δεν υπήρξαν κάποιες αλλαγές στα φάσματα του CT DNA [137].

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

(**Εξίσωση 2**)

Στην εξίσωση Wolfe-Shimer ισχύει όπου,  $\epsilon_A = A/[ένωση]$  για κάθε μέτρηση,  $\epsilon_f$  = συντελεστής μοριακής απορρόφησης ελεύθερης ένωσης και  $\epsilon_b$  = συντελεστής μοριακής απορρόφησης πλήρως δεσμευμένης ένωσης.

Στην **Εικόνα 29** φαίνονται τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων **2** και **5** σε DMSO, παρουσία αυξανόμενων συγκεντρώσεων DNA (και για τα υπόλοιπα στο Παράρτημα (**Εικόνα 59**)). Στα σύμπλοκα **2** και **5** εμφανίζεται υποχρωμία για όλες τις ταινίες απορρόφησης, κάτι το οποίο αποτελεί ένδειξη παρεμβολής στο CT DNA [110].



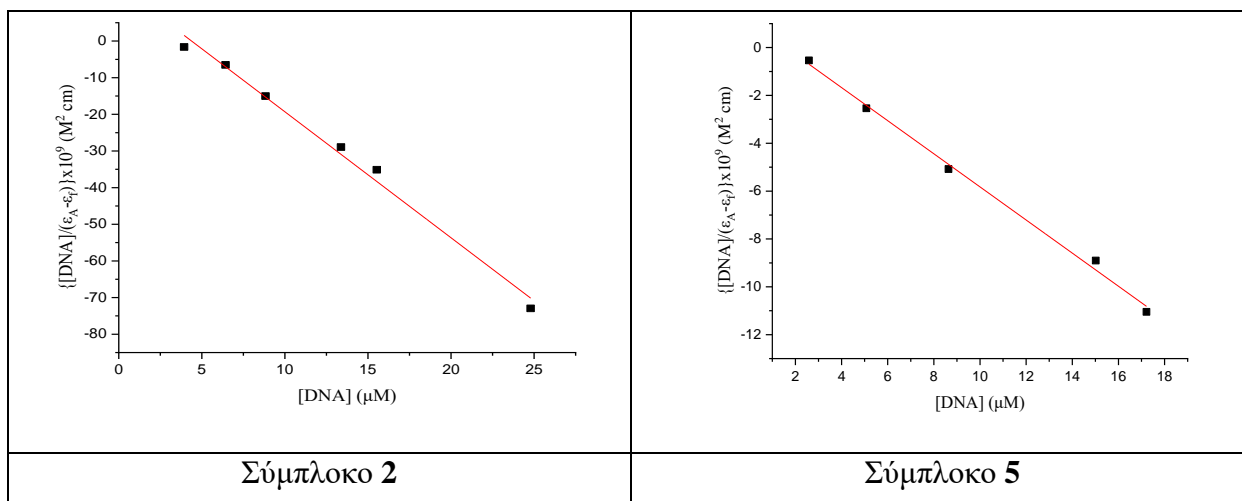
**Εικόνα 29:** Φάσματα UV-vis των συμπλόκων **(2)** και **(5)** σε DMSO παρουσία αυξανόμενων ποσοτήτων CT DNA. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη CT DNA.

**Πίνακας 18:** Μέγιστα μήκη κύματος  $\lambda_{\max}$  (σε nm), ποσοστά υπερχρωμίας ή υποχρωμίας ( $\Delta A/A_0$ , σε %), ερυθρή ή κυανή μετατόπιση ( $\Delta\lambda$ , σε nm), σταθερές σύνδεσης στο DNA  $K_b$ .

| Ένωση                                                                        | $\lambda_{\max}$ (nm) ( $\Delta A/A_0$ (%) <sup>a</sup> , $\Delta\lambda$ (nm) <sup>β</sup> ) | $K_b$ (M <sup>-1</sup> )     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Hmef</b> [109]                                                            | 324 (+10, 0)                                                                                  | $1.05(\pm 0.02) \times 10^5$ |
| <b>Htolf</b> [138]                                                           | 305 (+40, +5); 348 (-60, -2)                                                                  | $5.00(\pm 0.10) \times 10^4$ |
| <b>Hnap</b> [109]                                                            | 325(+22, +2)                                                                                  | $2.67(\pm 0.22) \times 10^4$ |
| <b>Nadicl</b> [138]                                                          | 295 (-7.5, 0)                                                                                 | $3.16(\pm 0.14) \times 10^4$ |
| <b>H<sub>2</sub>difl</b> [138]                                               | 295 (+15, +2)                                                                                 | $3.08(\pm 0.15) \times 10^3$ |
| <b>Hindo</b> [105]                                                           | 314 (-10, 0)                                                                                  | $3.37(\pm 0.23) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>6</sub>(mef)<sub>12</sub>(O)<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>] (1)</b> | 308 (-14, +2); 342 (sh) (-5, +1)                                                              | $3.19(\pm 0.30) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(nap)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (2)</b>     | 276 (-33, +4); 319 (-20, +0,5); 333 (-23, 0)                                                  | $2.28(\pm 0.40) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (3)</b>    | 300 (-8, +3)                                                                                  | $3.36(\pm 0.35) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(Hdifl)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (4)</b>   | 305 (-14, -1,5)                                                                               | $2.28(\pm 0.38) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(indo)<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] (5)</b>    | 276 (-18, +0,5); 318 (-18, +0,5)                                                              | $6.32(\pm 0.45) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(tolf)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (6)</b>              | 301 (-5, +3)                                                                                  | $8.06(\pm 0.21) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(phen)<sub>2</sub>] (7)</b>              | 283 (-5, +3)                                                                                  | $9.06(\pm 0.32) \times 10^5$ |
| <b>[Ce<sub>2</sub>(dicl)<sub>6</sub>(bipyam)<sub>2</sub>] (8)</b>            | 290 (+5, 0)                                                                                   | $3.44(\pm 0.44) \times 10^5$ |

<sup>a</sup> “+” δηλώνει υπερχρωμία και “-” υποχρωμία.

<sup>β</sup> “+” δηλώνει ερυθρή μετατόπιση και “-” δηλώνει κυανή μετατόπιση



**Εικόνα 30:** Διαγράμματα για τον υπολογισμό της  $K_b$  για τα σύμπλοκα (2) - (5).

Στον **Πίνακα 18** παρατίθενται οι τιμές της σταθεράς  $K_b$  για όλα τα σύμπλοκα, όπως υπολογίστηκαν βάσει της εξίσωσης Wolfe-Shimer και τα αντίστοιχα διαγράμματα για τις ενώσεις **2** και **5** στην **Εικόνα 30** (και για τις υπόλοιπες στο Παράρτημα (**Εικόνα 60**)). Με βάση τα δεδομένα του **Πίνακα 18**, το σύμπλοκο με τη μεγαλύτερη τιμή σταθεράς  $K_b$  είναι το **7**, γεγονός που σημαίνει ότι συνδέεται στο DNA ισχυρότερα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα σύμπλοκα αλλά και με τα ελεύθερα ΜΣΑΦ. Ακόμη, όλα τα σύμπλοκα αλληλεπιδρούν ισχυρότερα με το DNA από τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ, λόγω και της υψηλότερης τιμής  $K_b$  που εμφανίζουν. Συνολικά, όλα τα σύμπλοκα επέδειξαν καλύτερη και ισχυρότερη αλληλεπίδραση με το DNA από αντίστοιχα σύμπλοκα των ΜΣΑΦ με ιόντα μετάλλων όπως τα Co(II), Cu(II), Ni(II), Zn(II) και Mn (II) [105], [106], [107], [110], [113], [117], [118], [119], [128], [129], [131], [132].

### 7.2.1.2 Μελέτη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το DNA με ιξωδομετρία

Μια άλλη μέθοδος για το προσδιορισμό του τρόπου αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το CT DNA είναι η καταγραφή του ιξώδους του DNA μετά από κάθε προσθήκη διαδοχικά αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων ενώσεων. Ανάλογα με τον τρόπο αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA, το ιξώδες του τελευταίου θα αλλάξει, λόγω της αλλαγής του μήκους και της γεωμετρίας του μορίου του DNA. Συγκεκριμένα, εάν η ένωση παρεμβάλλεται στο DNA, τότε το μήκος του DNA θα αυξηθεί εξ αιτίας της παρεμβολής των ενώσεων μεταξύ των βάσεων που οδηγεί τελικά σε επιμήκυνσή του. Αντιθέτως, στους μη-τυπικούς τύπους παρεμβολής, όπως η συναρμογή στην αύλακα και οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, το ιξώδες είτε θα μειωθεί ελάχιστα είτε θα παραμείνει πρακτικά αμετάβλητο. Τέλος, εάν το DNA υποστεί ρήξη έπειτα από αλληλεπίδραση με τις ενώσεις, τότε είναι προφανές ότι το μήκος του θα ελαττωθεί και κατ' επέκταση και το ιξώδες του [124], [133].

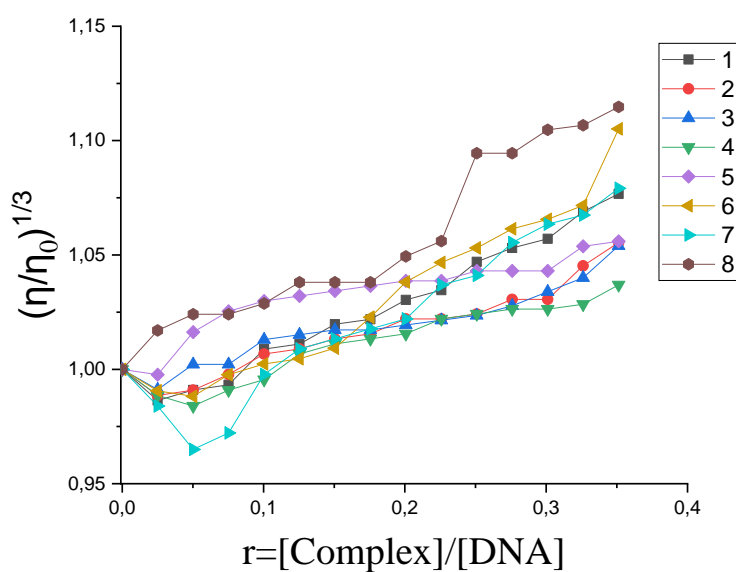
Η παρακάτω εξίσωση (**Εξίσωση 3**) συνδέει το ιξώδες του διαλύματος DNA με το μήκος του:

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

όπου  $L_0$ : το μήκος του DNA απουσία ένωσης,  $L$ : το μήκος του DNA παρουσίας της ένωσης,  $\eta_0$ : το ιξώδες του DNA σε διάλυμα buffer απουσία ένωσης και  $\eta$ : το ιξώδες του DNA σε διάλυμα buffer παρουσία ένωσης.

Το ιξώδες διαλύματος buffer (150 mM NaCl και 15 mM κιτρικό νάτριο σε pH 7.0) του CT DNA (0,1 mM) μετρήθηκε με αυξανόμενες ποσότητες προστιθέμενων ενώσεων. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με το λόγο  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  έναντι του  $r$ , με το  $\eta$  να είναι το ιξώδες του DNA όταν υπάρχει ένωση στο διάλυμα και το  $\eta_0$  το ιξώδες του DNA στο buffer απουσία ένωσης [137].

Με βάση το διάγραμμα της **Εικόνας 31**, όλες οι ενώσεις εκτός από την **8** εμφανίζουν αρχικά μια μικρή ελάττωση στο ιξώδες, η οποία μπορεί να αποδοθεί στην αρχική εξωτερική αλληλεπίδραση των συμπλόκων με το DNA. Κατόπιν, το ιξώδες αυξάνεται, γεγονός το οποίο μπορεί να υποδηλώνει την αλληλεπίδραση μέσω παρεμβολής των συμπλόκων στο DNA, επιβεβαιώνοντας έτσι και τα δεδομένα της μελέτης φασματοσκοπίας UV-vis [139].



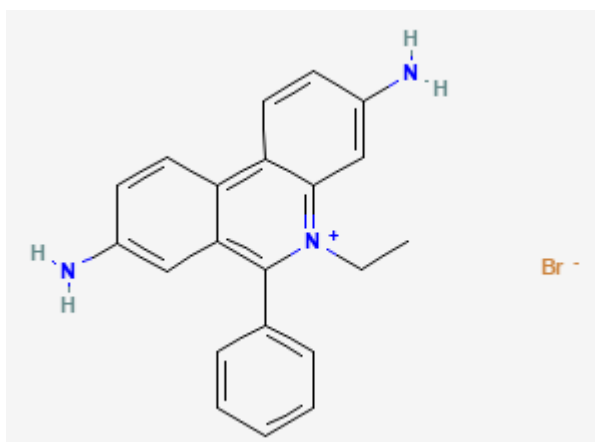
**Εικόνα 31:** Διάγραμμα  $(\eta/\eta_0)^{1/3}$  συναρτήσεως του  $r = [\text{σύμπλοκο}]/[\text{DNA}]$  κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων.

### 7.3 ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΤΟ ΕΒ

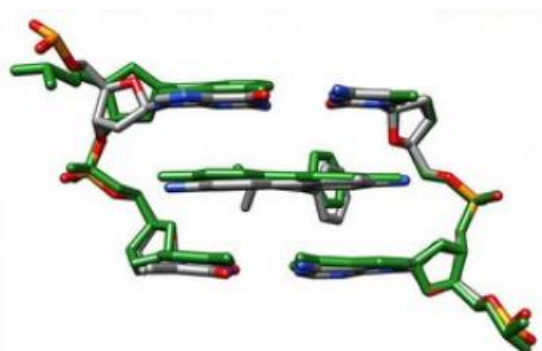
Για τη διασαφήνιση του τρόπου αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA, ερευνήθηκε η ανταγωνιστική δράση των ενώσεων με το ΕΒ, ενός μορίου με γνωστό τρόπο και σταθερά

σύνδεσης στο DNA ( $K_b = 1.23(\pm 0.07) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  [140]), για πρόσδεση στο DNA. Η μελέτη πραγματοποιείται μέσω μέτρησης της ικανότητας των ενώσεων να εκτοπίζουν το EB από το σύμπλεγμα EB-DNA με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας φθορισμού εκπομπής [124].

Το αιθίδιο βρωμίδιο (3,8-diamino-5-ethyl-6-phenyl-phenanthridinium bromide ή ethidium bromide ή EB), είναι μία χρωστική με ικανότητα φθορισμού που χρησιμοποιείται σε μελέτες της μοριακής βιολογίας. Το EB έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε φθορισμομετρικές μελέτες νουκλεϊκών οξέων. Είναι γνωστό ότι ο φθορισμός του γίνεται εικοσαπενταπλάσιος έπειτα από τη σύνδεσή του πάνω στο DNA [141]. Ο τρόπος με τον οποίο το EB ενώνεται με το DNA είναι μέσω παρεμβολής του επίπεδου φαινανθριδινικού δακτυλίου του μεταξύ των γειτονικών ζευγών βάσεων [142].



**Εικόνα 32:** Συντακτικός τύπος του EB [143].



**Εικόνα 33:** Παρεμβολή του EB μεταξύ γειτονικών βάσεων του DNA [142].

Σημαντικός παράγοντας στην διερεύνηση του τρόπου αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA είναι και η μεταβολή του φθορισμού του EB, όταν αυτό συναρμόζεται στο DNA. Αυτό μελετάται λαμβάνοντας το φάσμα φθορισμού του συμπλέγματος EB-DNA, από το οποίο απομακρύνεται το EB στην περίπτωση που η υπό μελέτη ένωση μπορεί και συναρμόζεται στο DNA, με αποτέλεσμα να αλλάζει και ο φθορισμός του EB-DNA. Προϋπόθεση για την επίτευξη της μελέτης είναι να μη φθορίζουν τα ΜΣΑΦ και τα διαλύματα των συμπλόκων ενώσεων είτε όταν βρίσκονται μόνα τους είτε σε κοινό διάλυμα με το CT DNA ή το EB κατά την διέγερσή τους στα 540 nm [124].



Όταν επέλθει διέγερση του διαλύματος του συμπλόκου EB-DNA με ακτινοβολία μήκους κύματος 540 nm, εμφανίζεται μια έντονη ταινία εκπομπής φθορισμού με  $\lambda_{\max} = 592$  nm λόγω της παρεμβολής του EB μεταξύ των βάσεων του DNA [144]. Κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων η ταινία φθορισμού στα 592 nm παρουσιάζει μείωση της έντασής της. Αυτό υποδεικνύει την ανταγωνιστική δράση της ένωσης και του EB ως προς την ίδια θέση σύνδεσης πάνω στο DNA [124].

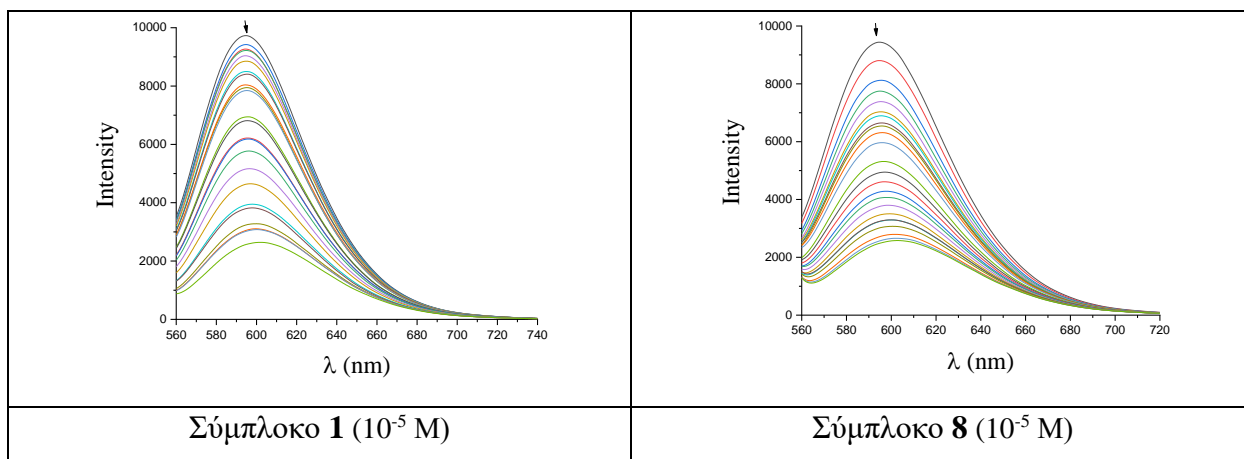
Για την εξαγωγή συμπερασμάτων για την ικανότητα των ενώσεων για ελάττωση του φθορισμού, χρησιμοποιείται η σταθερά Stern–Volmer  $K_{SV}$  (σε  $M^{-1}$ ). Αυτή υπολογίζεται από την εξίσωση Stern–Volmer και τα διαγράμματα  $I_0/I$  συναρτήσει της συγκέντρωσης της ένωσης [Q]. Απαραίτητος είναι και ο υπολογισμός της ικανότητας του συμπλόκου να αποσβένει το φθορισμό, όπως επίσης και ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτή η απόσβεση. Αυτό επιτυγχάνεται με τον προσδιορισμό της σταθεράς απόσβεσης  $k_q$  (σε  $M^{-1}s^{-1}$ ). Θεωρώντας  $\tau_0 = 23$  ns ως το χρόνο ημιζωής φθορισμού του συμπλόκου EB-DNA [107], η σταθερά  $k_q$  λόγω της προσθήκης των ενώσεων υπολογίζεται από την εξίσωση Stern-Volmer (**Εξίσωση 4**). Συγκεκριμένα, από το διάγραμμα  $I_0/I$  συναρτήσει της [Q], από την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων  $y = ax + b$  υπολογίζεται η  $K_{SV}$ . Γνωρίζοντας την  $K_{SV}$  και το  $\tau_0$ , υπολογίζεται η σταθερά απόσβεσης  $k_q$ . Εάν η τιμή της  $k_q$  είναι μεγαλύτερη από το  $10^{10} M^{-1}s^{-1}$ , τότε ο μηχανισμός απόσβεσης του φθορισμού χαρακτηρίζεται ως **στατικός**, που σημαίνει ότι ο φθορισμός του φθοροφόρου (EB-DNA) ελαττώνεται εξ αιτίας της αλληλεπίδρασής του με τη σύμπλοκη ένωση και όχι με τα μόρια του διαλύτη (δυναμικός μηχανισμός απόσβεσης) [107].

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

(Εξίσωση 4)

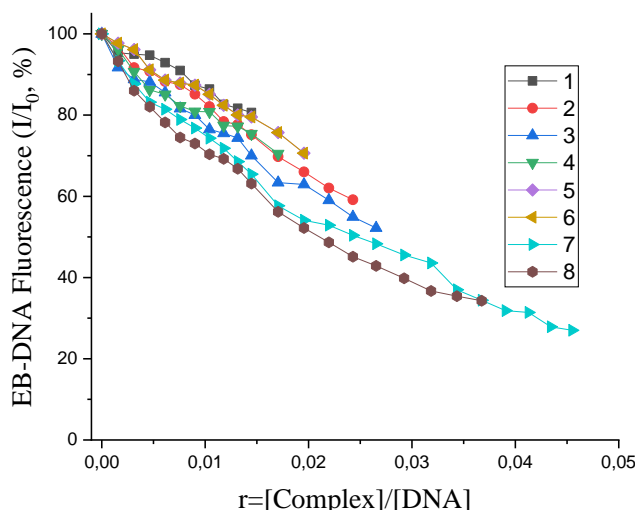
όπου  $I_0$ : η ένταση εκπομπής του συμπλόκου EB-DNA απουσία ενώσεων,  $I$ : η ένταση εκπομπής του διαλύματος EB-DNA παρουσία των ενώσεων, [Q]: η συγκέντρωση του συμπλόκου,  $\tau_0$ : ο χρόνος ημιζωής του φθορισμού του συμπλόκου EB-DNA,  $K_{SV}$ : η σταθερά Stern-Volmer και  $k_q$ : η σταθερά απόσβεσης φθορισμού.

Η μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης των συμπλόκων με το EB έγινε με φασματοσκοπία φθορισμού. Παρασκευάστηκε διάλυμα EB-DNA με προσθήκη 20  $\mu M$  EB και 26  $\mu M$  CT-DNA σε διάλυμα buffer (150 mM NaCl και 15 mM κιτρικό νάτριο σε pH = 7.0). Σε αυτό προστέθηκαν αυξανόμενες ποσότητες των ενώσεων και καταγράφηκαν τα φάσματα εκπομπής φθορισμού των ενώσεων. Στην **Εικόνα 34** απεικονίζονται τα φάσματα εκπομπής των ενώσεων **1** και **8** (για τις υπόλοιπες στο Παράρτημα (**Εικόνα 61**)).



**Εικόνα 34:** Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων **(1)** και **(8)** σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

Παρατηρείται ότι με την αυξανόμενη προσθήκη ποσοτήτων των ενώσεων, ο φθορισμός του EB-DNA ελαττώνεται σημαντικά (σε ποσοστό έως ~79% για το σύμπλοκο **3**, Πίνακας **19**), γεγονός που μαρτυρεί ότι τα σύμπλοκα **1-8** διαθέτουν ισχυρή ικανότητα απόσβεσης του φθορισμού αλλά και αντικατάστασης του EB. Επίσης, από τη μείωση του φθορισμού γίνεται αντιληπτό ότι ο πιθανότερος τρόπος αλληλεπίδρασης με το DNA είναι μέσω παρεμβολής. Ακόμη, όλα τα σύμπλοκα επιφέρουν μείωση του φθορισμού του EB-DNA σε ποσοστό που φτάνει κοντά στο 70% και περισσότερο, απόδειξη της ισχυρής τους ικανότητας για αντικατάσταση του EB.

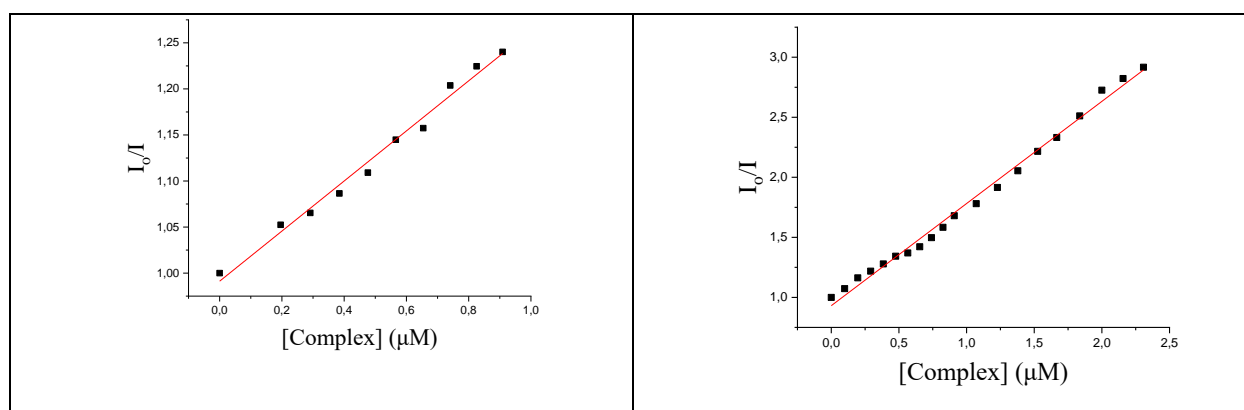


**Εικόνα 35:** Διάγραμμα μεταβολής έντασης φθορισμού του EB-DNA ( $I/I_0$ , %) σε  $\lambda_{\text{max,εκπ}} = 592 \text{ nm}$  σε συνάρτηση με το λόγο  $r = [\text{complex}]/[\text{DNA}]$ .

**Πίνακας 19:** Τιμές σταθερών  $K_{sv}$ ,  $k_q$  και ποσοστά ελάττωσης φθορισμού ( $\Delta I/I_0$ , %) των ΜΣΑΦ και των συμπλόκων τους για την αντικατάσταση του EB.

| Ένωση                                                                         | $\Delta I/I_0(\%)$ | $K_{sv} (M^{-1})$            | $k_q (M^{-1}s^{-1})$            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Hmef [109]                                                                    | 80,0               | $1.58(\pm 0.06) \times 10^5$ | $6.87(\pm 0.26) \times 10^{12}$ |
| Htolf [138]                                                                   | 74,0               | $1.15(\pm 0.04) \times 10^6$ | $5.00(\pm 0.17) \times 10^{13}$ |
| Hnap [109]                                                                    | 82,0               | $1.47(\pm 0.04) \times 10^5$ | $6.39(\pm 0.17) \times 10^{12}$ |
| Nadicl [138]                                                                  | 65,0               | $2.47(\pm 0.06) \times 10^5$ | $1.07(\pm 0.03) \times 10^{13}$ |
| H <sub>2</sub> difl [138]                                                     | 65,0               | $8.59(\pm 0.35) \times 10^5$ | $3.73(\pm 0.15) \times 10^{13}$ |
| Hindo [138]                                                                   | 87,5               | $3.62(\pm 0.09) \times 10^5$ | $1.57(\pm 0.04) \times 10^{13}$ |
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | 73,6               | $2.72(\pm 0.11) \times 10^5$ | $1.18(\pm 0.05) \times 10^{13}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | 69,1               | $5.47(\pm 0.21) \times 10^4$ | $2.23(\pm 0.09) \times 10^{12}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | 78,1               | $2.65(\pm 0.08) \times 10^5$ | $1.15(\pm 0.03) \times 10^{13}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | 74,2               | $7.34(\pm 0.28) \times 10^4$ | $3.19(\pm 0.12) \times 10^{12}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | 76,9               | $7.82(\pm 0.27) \times 10^4$ | $3.40(\pm 0.12) \times 10^{12}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | 67,2               | $6.97(\pm 0.12) \times 10^5$ | $3.03(\pm 0.05) \times 10^{13}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | 73,0               | $6.60(\pm 0.17) \times 10^5$ | $2.87(\pm 0.07) \times 10^{13}$ |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | 73,7               | $8.51(\pm 0.17) \times 10^5$ | $3.70(\pm 0.07) \times 10^{13}$ |

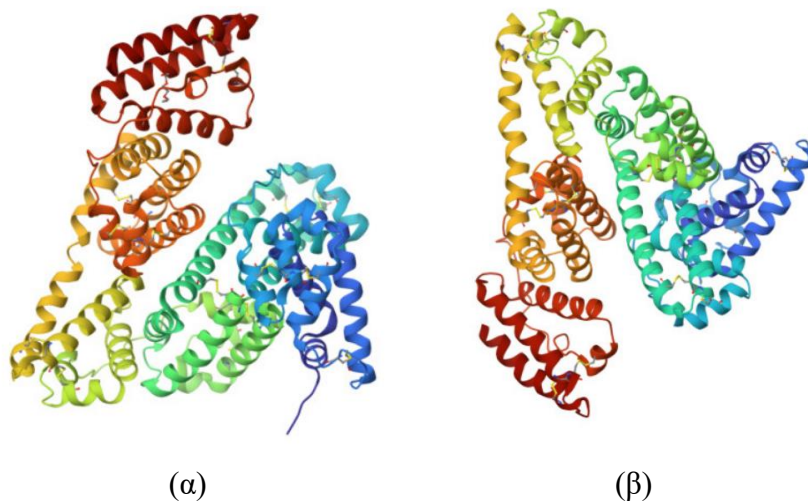
Στον Πίνακα 19, παρατίθενται οι τιμές της σταθεράς  $K_{sv}$ , οι οποίες είναι υψηλές, ενδεικτικό του ότι τα σύμπλοκα 1-8 έχουν την ικανότητα να εκτοπίσουν το EB από το EB-DNA και να προσδεθούν πάνω στο DNA. Οι τιμές των σταθερών  $k_q$  είναι μεγαλύτερες από  $10^{10} M^{-1}s^{-1}$ , το οποίο σημαίνει ότι ο μηχανισμός απόσβεσης του φθορισμού είναι στατικός, με το σύμπλοκο 8 να έχει μεγαλύτερη τιμή από τα υπόλοιπα σύμπλοκα και το ελεύθερο ΜΣΑΦ. Τέλος, τα σύμπλοκα 3 και 6 έχουν τιμές  $K_{sv}$  παρόμοιες με αυτές άλλων συμπλόκων (Co(II) και Cu(II)) με ΜΣΑΦ, ενδεικτικό της παρόμοιας ικανότητας πρόσδεσης των ενώσεων στο DNA. Παράλληλα, οι ενώσεις 1 και 6-8 επιδεικνύουν καλύτερη δραστηριότητα ως προς τη σύνδεση στο DNA λόγω και μεγαλύτερης  $K_{sv}$  σε σύγκριση με σύμπλοκα με αντίστοιχα ΜΣΑΦ των μετάλλων Cu(II), Mn(II) και Co(II) [106], [107], [110], [116].



**Εικόνα 36:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα (1) και (8).

#### 7.4 ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΕΣ

Οι αλβουμίνες είναι πρωτεΐνες με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα. Για την ακρίβεια αποτελούν το ήμισυ του συνόλου των πρωτεϊνών του πλάσματος στους υγιείς ενήλικες (3.5 g/dL με 5 g/dL) [145], [146]. Στους ιστούς η συγκέντρωση των αλβουμινών είναι μικρότερη (1.4 g/dL) και στα παιδιά κάτω των τριών ετών η συγκέντρωσή τους κυμαίνεται φυσιολογικά μεταξύ 2.9 και 5.5 g/dL [146]. Αναφορικά με τον κατακερματισμό τους, αυτός φτάνει περίπου τα 14 g ημερησίως, με το 40% με 60% να λαμβάνει χώρα στους μύες και το δέρμα [147]. Η σύνθεση των αλβουμινών πραγματοποιείται από τα ηπατοκύτταρα ενώ στη συνέχεια εισέρχονται ταχέως στην αιματική κυκλοφορία σε ποσότητες που φτάνουν τα 10 με 15 g ημερησίως, με πολύ μικρές ποσότητες αυτών να παραμένουν στο ήπαρ [145]. Ο χρόνος ημιζωής της αλβουμίνης φτάνει τις 15 μέρες, ενώ αν κριθεί απαραίτητο ένα υγιές ήπαρ μπορεί να αυξήσει την παραγωγή των αλβουμινών έως και 300% [146]. Περίπου το 60% της ποσότητας που περνά στην κυκλοφορία του αίματος, καταλήγει στον εξωαγγειακό χώρο. Μέρος αυτού του ποσοστού εντοπίζεται συνδεδεμένο με ιστούς (δέρμα, μύες και νεφροί) [146].



**Εικόνα 37:** Τρισδιάστατη αναπαράσταση των α) BSA και β) HSA [148], [149].

Οι πρωτεΐνες αυτές είναι επιφορτισμένες με πολλές και σημαντικές λειτουργίες. Αρχικά, οι αλβουμίνες στον άνθρωπο είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της κολλοειδούς ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος αλλά και για τη μεταφορά ενδογενών μορίων (λιπαρά οξέα, μεταβολίτες) αλλά και εξωγενών μορίων (φάρμακα) [145], [146]. Άλλες λειτουργίες περιλαμβάνουν τη διατήρηση της

οξεοβασικής ισορροπίας, την αντιοξειδωτική δράση με καταστροφή των ελεύθερων ριζών μεταξύ άλλων, την αγγειοπροστατευτική ικανότητα αλλά και αντιθρομβωτική δράση [146].

Η ανθρώπινη αλβουμίνη είναι ένα μόριο με 585 αμινοξέα με πληθώρα υπολειμμάτων λυσίνης, αργινίνης, γλουταμινικού και ασπαρτικού και σχετικά λιγότερα υπολείμματα τρυπτοφάνης και μεθειονίνης ενώ δεν περιέχει μόρια υδατανθράκων. Το μοριακό της βάρος φτάνει τα 66.500 Da [146]. Σε τιμές φυσιολογικού pH, η αλβουμίνη φέρει αρνητικό φορτίο και συνδέεται στον επιφανειακό κυτταρικό υποδοχέα, αλμποντίνη [150]. Το πολυπεπίδιο της αλβουμίνης αποτελείται από α-έλικες, αναδιπλωμένες και στερεωμένες με 17 ζεύγη δισουλφιδικών γεφυρών [146], [151]. Έτσι προκύπτουν 3 ομόλογοι τομείς, ο καθένας από τους οποίους μπορεί και μετακινείται σε σχέση με τους άλλους. Κρυσταλλογραφικά, το μόριο φαίνεται να έχει ένα σχήμα καρδιάς, ενώ μέσα σε διάλυμα (πλάσμα) φαίνεται ότι αποκτά μια ελλειψοειδή μορφή. Αυτή η ευπλαστότητα τη διευκολύνει να προσδένει διάφορα μόρια πάνω της αλλά και να τα ενσωματώνει βαθιά μέσα της [146].

Η ανθρώπινη αλβουμίνη απαρτίζεται από τρεις σφαιρικούς τομείς που παρουσιάζουν ομοιότητες και χαρακτηρίζονται ως I, II, III. Κάθε τομέας υποδιαιρείται περαιτέρω σε δύο πανομοιότυπες υποπεριοχές τις A και B με αποτέλεσμα να προκύπτουν οι υποτομείς IA, IB, IIA, IIB, IIIA και IIIB [151], [152]. Σχετικά με τις θέσεις πρόσδεσης των μορίων, υπάρχουν δύο κυρίως περιοχές όπου αυτά προσδέονται, η site I (Sudlow I) και η site II (Sudlow II), οι οποίες εντοπίζονται στις υποπεριοχές IIA και IIIA, αντίστοιχα. Πιο ειδικά, η site I αποτελεί μία υδρόφοβη περιοχή σύνδεσης της υποπεριοχής IIA, στην οποία προσδέονται κυρίως δικαρβοξυλικά οξέα και/ή ογκώδη ετεροκυκλικά μόρια (π.χ. βαρφαρίνη). Η site II βρίσκεται στον υποτομέα IIIA και πάνω σε αυτήν προσδέονται συνήθως αρωματικά καρβοξυλικά οξέα (π.χ. ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη) [153].

Όσον αφορά τις υπόλοιπες αλβουμίνες, οι δομές τους λύθηκαν με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X. Οι μετρήσεις αυτές έδειξαν πως η αμινοξική αλληλουχία και οι δομές τους συμπίπτουν σε ποσοστό 71-76% με αυτά της ανθρώπινης αλβουμίνης, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα για κοινούς τόπους πρόσδεσης των φαρμάκων μεταξύ τους. Ακόμη, οι site I και II των αλβουμινών των θηλαστικών παρουσιάζουν ομοιότητες με αυτές των ανθρώπινων [154].

Μεταξύ των αλβουμινών των θηλαστικών η πιο εκτενώς μελετημένη είναι αυτή των βοοειδών (Bovine Serum Albumin, BSA). Η δομή της βρέθηκε να συμπίπτει με αυτήν της ανθρώπινης, ενώ παράλληλα, διατηρεί τις sites I και II [154]. Κολλοειδώς, και οι δύο έχουν σφαιρικό σχήμα και είναι αρνητικά φορτισμένες σε ουδέτερο pH [155]. Κάποια από τα σημεία διαφοροποίησης των δύο αλβουμινών είναι το ότι η βόεια αλβουμίνη έχει δύο υπολείμματα τρυπτοφάνης (Trp-134 και Trp-212) σε αντίθεση με την ανθρώπινη που έχει μόνο ένα (Trp-214) [156], [157]. Ακόμη, η HSA είναι θερμικά πιο σταθερή, όπως και πιο υδροφοβική από την BSA. Τέλος, παρ' όλες τις

ομοιότητες που παρουσιάζουν, υπάρχει κι ένα πλήθος διαφορών που εντοπίζονται στις περιοχές δέσμευσης αλλά και στις δομές των επιφανειών αυτών, όπως και τη διασπορά του φορτίου [155]. Η μελέτη της πρόσδεσης στις αλβουμίνες πραγματοποιήθηκε με πειράματα απόσβεσης του φθορισμού της τρυπτοφάνης της BSA (3  $\mu\text{M}$ ) και HSA (3  $\mu\text{M}$ ) σε διάλυμα buffer, το οποίο περιέχει 15 mM κιτρικό νάτριο και 150 mM NaCl σε pH 7.0. Μέσα στα διαλύματά τους οι αλβουμίνες BSA και HSA, και έπειτα από διέγερση στα 295 nm, εμφανίζουν μία έντονη ταινία εκπομπής φθορισμού, με τις κορυφές τους να βρίσκονται στα 343 και 351 nm, αντίστοιχα. Ο φθορισμός και των δύο οφείλεται στα υπολείμματα τρυπτοφάνης που διαθέτουν. Στη συνέχεια, η διαδοχική προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συντιθέμενων συμπλόκων προκάλεσε ελάττωση της έντασης της ταινίας φθορισμού. Οι πιθανοί λόγοι για αυτή την ελάττωση είναι η αλλαγή της διαμόρφωσης της πρωτεΐνης, η σύνδεση των υπομονάδων, η πρόσδεση του υποστρώματος ή η μετουσίωση. Τα φάσματα φθορισμού των συμπλόκων λήφθηκαν στην ίδια περιοχή, ενώ πριν από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων, όλα τα φάσματα εκπομπής της αλβουμίνης διορθώθηκαν κατάλληλα [137], [158].

Οι ενώσεις **1-8** χρησιμοποιήθηκαν για την απόσβεση του φθορισμού του καταλοίπου τρυπτοφάνης στις αλβουμίνες στα 343 nm για την BSA και στα 351 nm για τη HSA. Για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης των ενώσεων με τις αλβουμίνες χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις Stern-Volmer και Scatchard. Από την εξίσωση Stern-Volmer και λαμβάνοντας το  $\tau_0$ , που είναι ο χρόνος ημιζωής του φθορισμού της αλβουμίνης, ίσο με  $10^{-8}$  s, υπολογίζονται οι σταθερές  $K_{sv}$  και  $k_q$  με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε νωρίτερα [118]. Αντίστοιχα, από την εξίσωση Scatchard (**Εξίσωση 5**) και με βάση τα διαγράμματα  $(\Delta I/I_0)/[Q]$  σε συνάρτηση με το λόγο  $\Delta I/I_0$ , υπολογίζεται από την κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων η σταθερά σύνδεσης των ενώσεων στις αλβουμίνες  $K$ . Τέλος, από την τεταγμένη επί την αρχή, υπολογίζεται ο αριθμός  $n$ , που είναι ο αριθμός θέσεων δέσμευσης του συμπλόκου στην αλβουμίνη.

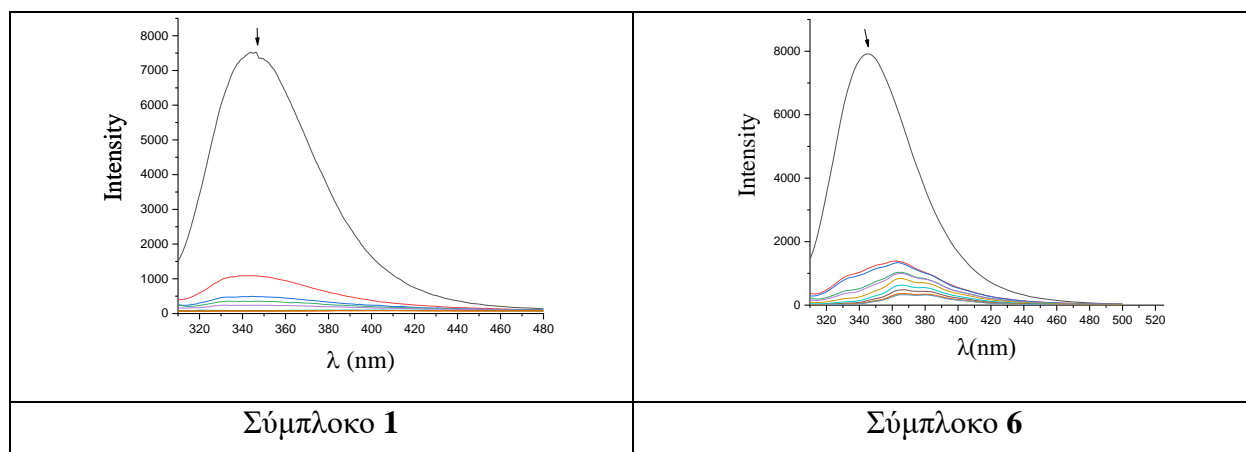
$$\frac{\Delta I/I_0}{[Q]} = nK - K \frac{\Delta I}{I_0} \quad (\text{Εξίσωση 5})$$

όπου:  $I_0$  ο φθορισμός του διαλύματος της αλβουμίνης,  $I$  ο φθορισμός του διαλύματος της αλβουμίνης αφού προστέθηκε ποσότητα ένωσης,  $[Q]$  η συγκέντρωση της ένωσης,  $\Delta I$ :  $I_0 - I$ ,  $K$  σταθερά σύνδεσης της ένωσης στην αλβουμίνη και  $n$  ο αριθμός των θέσεων σύνδεσης στην αλβουμίνη [158].

#### 7.4.1 Μελέτη αλληλεπίδρασης με την BSA

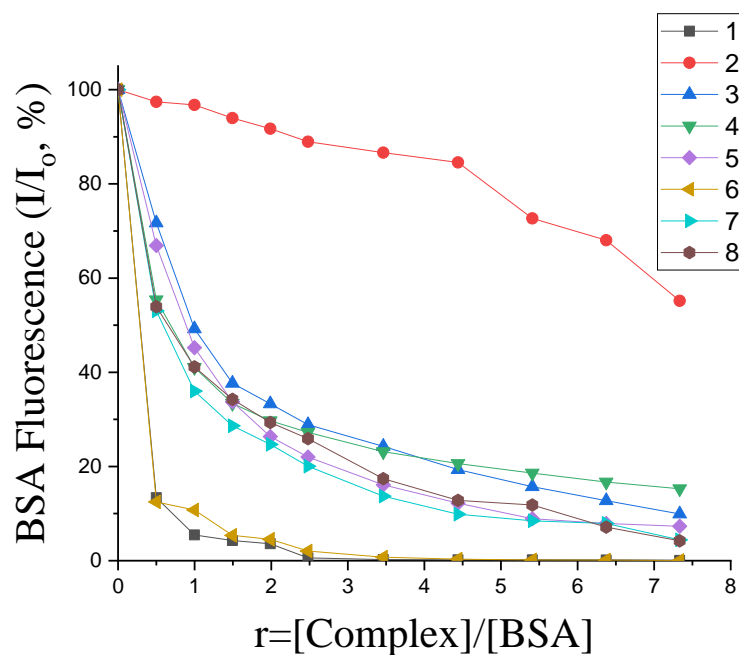
Η λήψη του φάσματος εκπομπής του φθορισμού της BSA έγινε στα 300-500 nm, με προσθήκη αυξανόμενων συγκεντρώσεων συμπλόκων ( $10^{-4}$  M) σε DMSO και στη συνέχεια καταγράφηκαν

τα φάσματα εκπομπής φθορισμού όλων των ενώσεων. Στην **Εικόνα 38** απεικονίζονται τα φάσματα εκπομπής φθορισμού των ενώσεων **1** και **6** (για τις υπόλοιπες στο Παράρτημα (**Εικόνα 63**)). Η καταγραφή του φάσματος φθορισμού των συμπλόκων έγινε στην ίδια περιοχή. Η ταινία στα 343 nm αντιστοιχεί στο φθορισμό της BSA και το ύψος της μειώνεται παρουσία συμπλόκου, κάτι το οποίο είναι ενδεικτικό της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης.



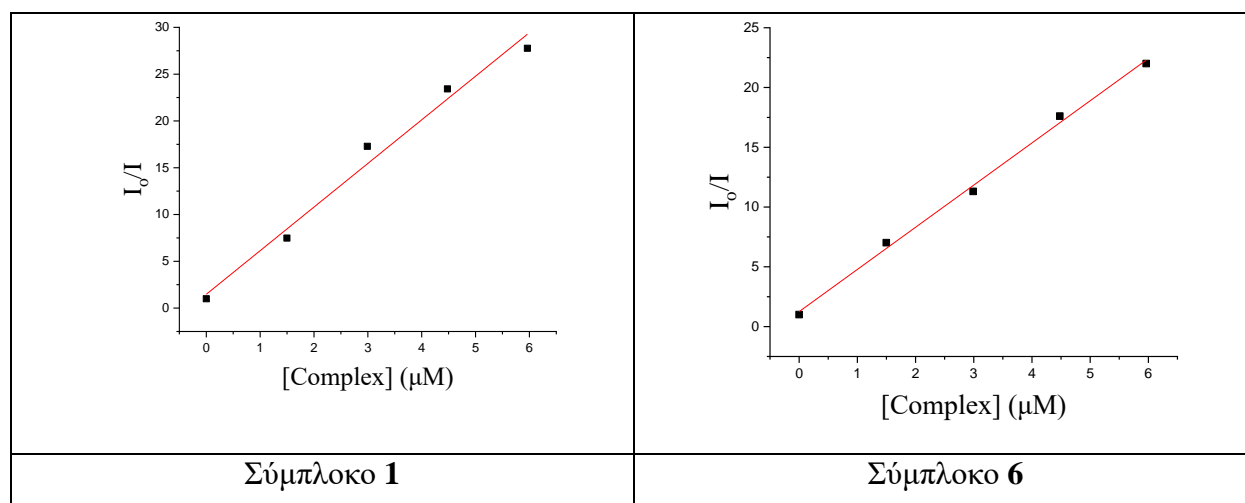
**Εικόνα 38:** Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (**1**) και (**6**) συγκέντρωσης  $10^{-4}$  M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

Όλα τα σύμπλοκα ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του φθορισμού της BSA, με την προσθήκη τους στο διάλυμα, όπως φαίνεται και στα αντίστοιχα διαγράμματα (**Εικόνες 38** και **63**). Το σύμπλοκο **2** εμφανίζει ταινία εκπομπής με  $\lambda_{\max} = 357$  nm, η οποία συμπίπτει με την περιοχή του μέγιστου της κορυφής του φθορισμού της BSA (343 nm), το **4** σε  $\lambda_{\max} = 422$  nm, το σύμπλοκο **5** σε  $\lambda_{\max} = 370$  nm, το σύμπλοκο **6** σε  $\lambda_{\max} = 368$  nm και το σύμπλοκο **7** σε  $\lambda_{\max} = 367$  nm. Αναφορικά, οι τελικές τιμές των ποσοστών ελάττωσης του φθορισμού της BSA των συμπλόκων **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** και **8** είναι 99,9%, 44,8%, 90,1%, 84,7%, 92,7%, 99,9%, 95,6% και 95,8% αντίστοιχα. Μεγαλύτερη αποσβεστική ικανότητα έχουν τα σύμπλοκα **1** και **6** (**Εικόνα 39**).



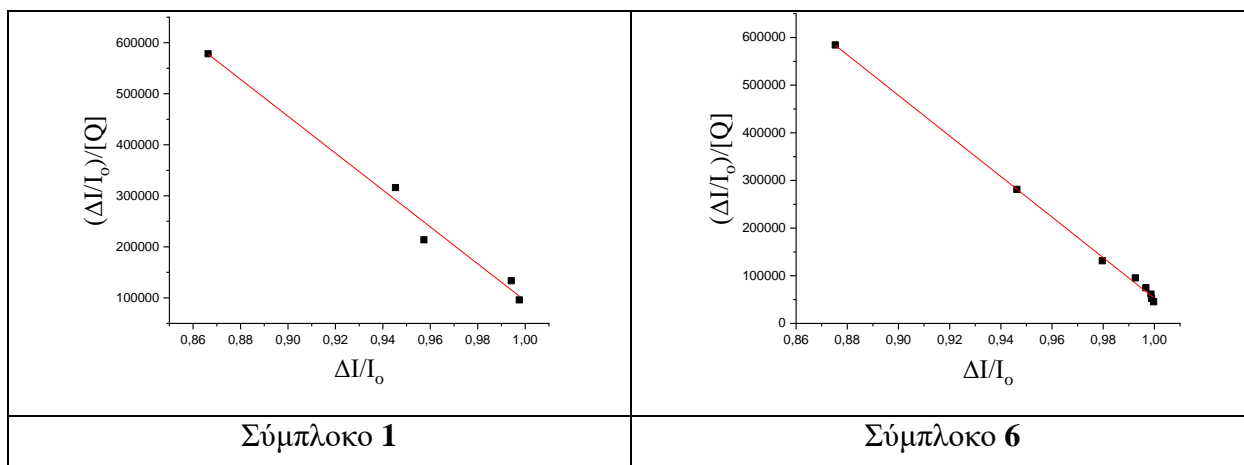
**Εικόνα 39:** Διάγραμμα ελάττωσης του ποσοστού έντασης φθορισμού της BSA ( $I/I_0$ , %) σε  $\lambda = 343$  nm σε συνάρτηση με το λόγο  $r = [\text{complex}]/[\text{BSA}]$ .

Στον **Πίνακα 20** παρατίθενται οι τιμές των σταθερών  $K_{sv}$ ,  $k_q$  και  $K$ , οι οποίες υπολογίστηκαν από τις εξισώσεις Stern-Volmer και Scatchard, ενώ τα αντίστοιχα διαγράμματα για τις ενώσεις **1** και **6** στις **Εικόνες 40** και **41** (για τις υπόλοιπες στο Παράρτημα (**Εικόνες 64** και **65**)).



**Εικόνα 40:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα (**1**) και (**6**).





Εικόνα 41: Διαγράμματα Scatchard της BSA για τα σύμπλοκα (1) και (6).

Πίνακας 20: Τιμές σταθερών  $K_{sv}$ ,  $k_q$  και  $K$  των ΜΣΑΦ και των συμπλόκων τους για την αλληλεπίδρασή τους με BSA .

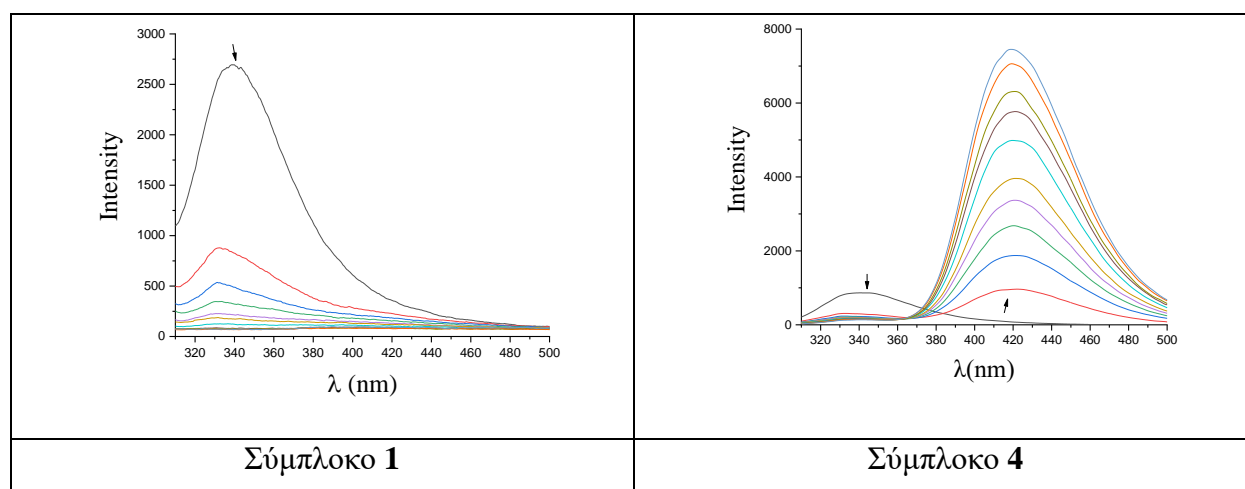
| Ένωση                                                                         | $K_{sv} (M^{-1})$             | $k_q (M^{-1}s^{-1})$             | $K (M^{-1})$                  | $n$  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------|
| Hmef [115]                                                                    | $2.78 (\pm 0.20) \times 10^5$ | $2.78 (\pm 0.20) \times 10^{13}$ | $1.35 (\pm 0.22) \times 10^5$ | 1.2  |
| Htolf [112]                                                                   | $2.18 (\pm 0.12) \times 10^5$ | $2.18 (\pm 0.12) \times 10^{13}$ | $1.60 (\pm 0.14) \times 10^5$ | 1.11 |
| Hnap [110]                                                                    | $1.18 (\pm 0.06) \times 10^4$ | $1.18 (\pm 0.06) \times 10^{12}$ | $5.35 \times 10^3$            | 2.14 |
| Nadicl [110]                                                                  | $8.11 (\pm 0.34) \times 10^4$ | $8.11 (\pm 0.34) \times 10^{12}$ | $3.55 \times 10^5$            | 1.61 |
| H <sub>2</sub> difl [108]                                                     | $1.53 (\pm 0.08) \times 10^5$ | $1.53 (\pm 0.08) \times 10^{13}$ | $1.93 (\pm 0.15) \times 10^5$ | 1.04 |
| Hindo [105]                                                                   | $7.68 (\pm 0.28) \times 10^4$ | $7.68 (\pm 0.28) \times 10^{12}$ | $8.95 (\pm 0.40) \times 10^5$ | 0.71 |
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | $4.66 (\pm 0.35) \times 10^6$ | $4.66 (\pm 0.35) \times 10^{14}$ | $3.61 (\pm 0.25) \times 10^6$ | 1.03 |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | $2.52 (\pm 0.14) \times 10^4$ | $2.52 (\pm 0.14) \times 10^{12}$ | $4.06 (\pm 0.33) \times 10^4$ | 0.44 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | $3.40 (\pm 0.12) \times 10^5$ | $3.40 (\pm 0.12) \times 10^{13}$ | $2.44 (\pm 0.09) \times 10^5$ | 1.07 |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | $2.44 (\pm 0.10) \times 10^5$ | $2.44 (\pm 0.10) \times 10^{13}$ | $6.71 (\pm 0.15) \times 10^5$ | 0.88 |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | $6.17 (\pm 0.21) \times 10^5$ | $6.17 (\pm 0.21) \times 10^{13}$ | $3.64 (\pm 0.09) \times 10^5$ | 1.06 |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | $3.53 (\pm 0.12) \times 10^6$ | $3.53 (\pm 0.12) \times 10^{14}$ | $4.26 (\pm 0.07) \times 10^6$ | 1.01 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | $6.51 (\pm 0.25) \times 10^5$ | $6.51 (\pm 0.25) \times 10^{13}$ | $5.62 (\pm 0.23) \times 10^5$ | 1.01 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | $4.66 (\pm 0.17) \times 10^5$ | $4.66 (\pm 0.17) \times 10^{13}$ | $7.47 (\pm 0.04) \times 10^5$ | 0.86 |

Από τα δεδομένα του πίνακα, οι τιμές της σταθεράς  $k_q$  για όλα τα σύμπλοκα είναι μεγαλύτερες από  $10^{10} M^{-1}s^{-1}$ , γεγονός που υποδεικνύει στατικό μηχανισμό απόσβεσης και αποδεικνύει την αλληλεπίδραση των συμπλόκων με τη BSA. Μεταξύ των συμπλόκων, τη μεγαλύτερη τιμή  $k_q$  διαθέτει το σύμπλοκο 1, αποτελώντας τον καλύτερο αποσβέστη. Όλα τα σύμπλοκα έχουν μεγαλύτερη τιμή σταθεράς  $k_q$  από τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ.

Ακόμη, όλα τα σύμπλοκα έχουν τιμές  $K$  της τάξεως του  $10^4 - 10^6 \text{ M}^{-1}$ . Τα σύμπλοκα **1**, **2**, **4**, **6**, **7** και **8** συνδέονται ισχυρότερα στην BSA από ό,τι τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ, καθώς έχουν σταθερά  $K$  μεγαλύτερη των τελευταίων. Επίσης, το ότι η τιμή της  $K$  δεν είναι μεγαλύτερη από  $10^{15} \text{ M}^{-1}$ , η οποία είναι η σταθερά σύνδεσης της αβιδίνης με διάφορα ligand, που είναι γνωστή ως η πιο ισχυρή μη ομοιοπολική αλληλεπίδραση, σημαίνει ότι τα σύμπλοκα μπορούν και απελευθερώνονται από την BSA όταν φτάσουν στον βιολογικό στόχο[118]. Ακόμη, η ένωση **2** έχει παρόμοια τιμή  $K$  με αυτήν του συμπλόκου της ναπροξένης με το Ni(II), ενδεικτικό της παρόμοιας ισχύος σύνδεσής της στην BSA, ενώ οι ενώσεις **1-7** έχουν μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης στην BSA λόγω και της μεγαλύτερης σταθεράς  $K$  που παρουσιάζουν από σειρά συμπλόκων των Cu(II), Zn(II), Ni(II), Co(II) και Mn(II) με ΜΣΑΦ [105], [106], [108], [110], [112], [113], [116], [117], [118], [131], [132], [159].

#### 7.4.2 Μελέτη αλληλεπίδρασης με την HSA

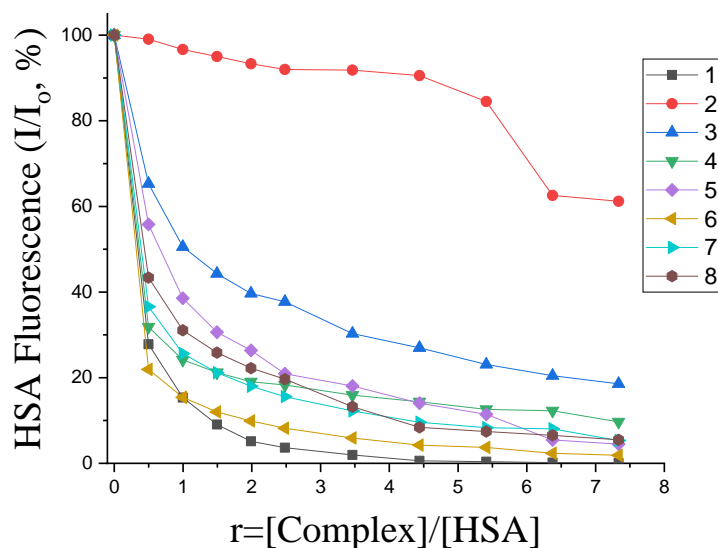
Το φάσμα εκπομπής φθορισμού της HSA λήφθηκε στα 300-500 nm, με παράλληλη προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων ( $10^{-4} \text{ M}$ ) (Εικόνα 42 και στο Παράρτημα (Εικόνα 66)). Στην ίδια περιοχή μηκών κύματος καταγράφηκε και το φάσμα εκπομπής φθορισμού των συμπλόκων. Η ταινία στα 351 nm λόγω του φθορισμού της HSA, μειώνεται παρουσία των συμπλόκων, απόδειξη της αλληλεπίδρασης μεταξύ των συμπλόκων και της αλβουμίνης.



**Εικόνα 42:** Φάσματα φθορισμού της HSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (**1**) και (**4**) συγκέντρωσης  $10^{-4} \text{ M}$  σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

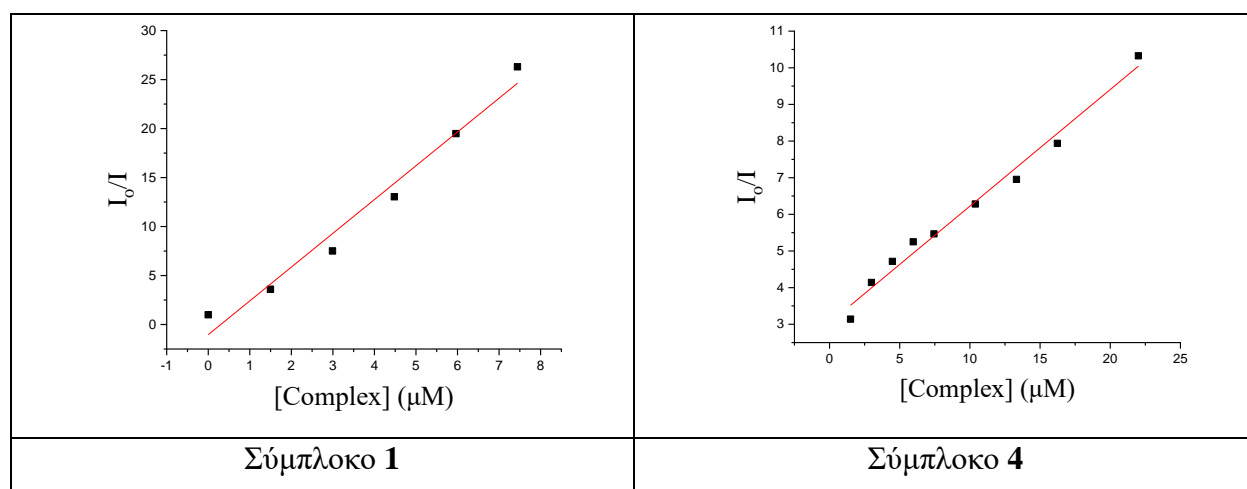
Όλα τα σύμπλοκα ήταν σε θέση να μειώσουν το φθορισμό της HSA, έπειτα από την προσθήκη τους στο διάλυμα αυτής, όπως φαίνεται και στα αντίστοιχα διαγράμματα (Εικόνες 42 και 66). Το σύμπλοκο **2** εμφανίζει ταινία εκπομπής με  $\lambda_{\text{max}} = 357 \text{ nm}$ , η οποία συμπίπτει με την περιοχή του μέγιστου της κορυφής του φθορισμού της HSA (351 nm), το **4** σε  $\lambda_{\text{max}} = 422 \text{ nm}$ , το σύμπλοκο **5**

σε  $\lambda_{\max} = 370$  nm, το σύμπλοκο **6** σε  $\lambda_{\max} = 368$  nm, το σύμπλοκο **7** σε  $\lambda_{\max} = 367$  nm. Αναφορικά, οι τελικές τιμές των ποσοστών ελάττωσης του φθορισμού της HSA των συμπλόκων **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** και **8** είναι 99,9%, 38,8%, 81,4%, 90,3%, 95,5%, 98,1%, 94,7% και 94,5% αντίστοιχα. Μεγαλύτερη αποσβεστική ικανότητα έχει το σύμπλοκο **1** (Εικόνα 43).

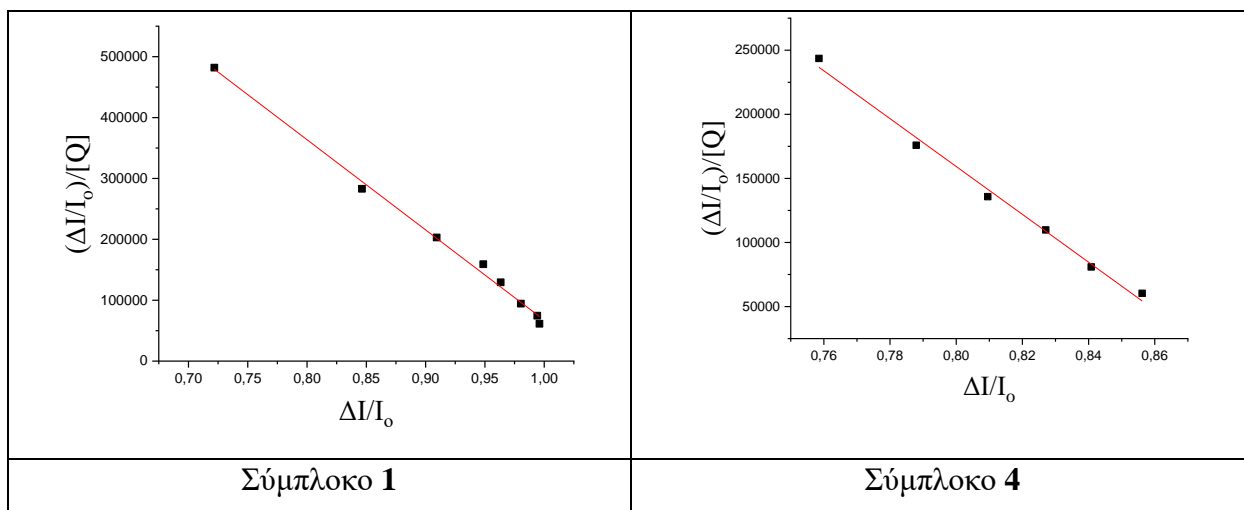


**Εικόνα 43:** Διάγραμμα ελάττωσης του ποσοστού έντασης φθορισμού της HSA ( $I/I_0$ , %) σε  $\lambda = 351$  nm σε συνάρτηση με το λόγο  $r=[\text{complex}]/[\text{HSA}]$ .

Στον **Πίνακα 21** συνοψίζονται οι τιμές των σταθερών  $K_{sv}$ ,  $k_q$  και  $K$ , όπως υπολογίστηκαν από τις εξισώσεις Stern–Volmer και Scatchard και τα αντίστοιχα διαγράμματα για τις ενώσεις **1** και **4**, τα οποία απεικονίζονται στις **Εικόνες 44** και **45** (για τις υπόλοιπες στο Παράρτημα (**Εικόνες 67** και **68**)).



**Εικόνα 44:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα (**1**) και (**4**).



Εικόνα 45: Διαγράμματα Scatchard της HSA για τα σύμπλοκα (1) και (4).

Πίνακας 21: Τιμές σταθερών  $K_{sv}$ ,  $k_q$  και  $K$  των ΜΣΑΦ και των συμπλόκων τους για την αλληλεπίδρασή τους με HSA .

| Ένωση                                                                         | $K_{sv}$ ( $M^{-1}$ )         | $k_q$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )         | $K$ ( $M^{-1}$ )              | $n$  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------|
| Hmef [115]                                                                    | $7.13 (\pm 0.34) \times 10^4$ | $7.13 (\pm 0.34) \times 10^{12}$ | $1.32 (\pm 0.15) \times 10^5$ | 0.82 |
| Htolf [112]                                                                   | $6.10 (\pm 0.38) \times 10^4$ | $6.10 (\pm 0.38) \times 10^{12}$ | $3.12 (\pm 0.25) \times 10^5$ | 0.63 |
| Hnap [110]                                                                    | $1.24 (\pm 0.09) \times 10^4$ | $1.24 (\pm 0.09) \times 10^{12}$ | $3.27 \times 10^4$            | 0.43 |
| Nadicl [110]                                                                  | $1.81 (\pm 0.17) \times 10^4$ | $1.81 (\pm 0.17) \times 10^{12}$ | $1.63 \times 10^5$            | 0.32 |
| H <sub>2</sub> difl [108]                                                     | $2.67 (\pm 0.16) \times 10^4$ | $2.67 (\pm 0.16) \times 10^{12}$ | $1.22 (\pm 0.07) \times 10^5$ | 0.53 |
| Hindo [105]                                                                   | $7.80 (\pm 0.60) \times 10^4$ | $7.80 (\pm 0.60) \times 10^{12}$ | $2.22 (\pm 0.19) \times 10^5$ | 0.74 |
| [Ce <sub>6</sub> (mef) <sub>12</sub> (O) <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ] (1) | $3.45 (\pm 0.28) \times 10^6$ | $3.45 (\pm 0.28) \times 10^{14}$ | $1.48 (\pm 0.04) \times 10^6$ | 1.05 |
| [Ce <sub>2</sub> (nap) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (2)     | $1.21 (\pm 0.04) \times 10^4$ | $1.21 (\pm 0.04) \times 10^{12}$ | $1.61 (\pm 0.11) \times 10^4$ | 0.75 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (3)    | $1.89 (\pm 0.06) \times 10^5$ | $1.89 (\pm 0.06) \times 10^{13}$ | $4.54 (\pm 0.22) \times 10^5$ | 0.85 |
| [Ce <sub>2</sub> (Hdifl) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (4)   | $3.18 (\pm 0.15) \times 10^5$ | $3.18 (\pm 0.15) \times 10^{13}$ | $1.87 (\pm 0.08) \times 10^6$ | 0.89 |
| [Ce <sub>2</sub> (indo) <sub>6</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] (5)    | $4.60 (\pm 0.13) \times 10^5$ | $4.60 (\pm 0.13) \times 10^{13}$ | $5.55 (\pm 0.15) \times 10^5$ | 0.97 |
| [Ce <sub>2</sub> (tolf) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (6)                | $1.58 (\pm 0.05) \times 10^6$ | $1.58 (\pm 0.05) \times 10^{14}$ | $1.39 (\pm 0.03) \times 10^6$ | 1.01 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (phen) <sub>2</sub> ] (7)                | $7.41 (\pm 0.37) \times 10^5$ | $7.41 (\pm 0.37) \times 10^{13}$ | $1.30 (\pm 0.06) \times 10^6$ | 0.94 |
| [Ce <sub>2</sub> (dicl) <sub>6</sub> (bipyam) <sub>2</sub> ] (8)              | $7.83 (\pm 0.19) \times 10^5$ | $7.83 (\pm 0.19) \times 10^{13}$ | $5.29 (\pm 0.13) \times 10^5$ | 1.03 |

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 21, οι τιμές  $k_q$  όλων των συμπλόκων είναι μεγαλύτερες από το  $10^{10} M^{-1}s^{-1}$ , γεγονός που υποδηλώνει στατικό μηχανισμό απόσβεσης και αποδεικνύει την αλληλεπίδραση των συμπλόκων με τη HSA. Ισχυρότερη ικανότητα απόσβεσης διαθέτει το σύμπλοκο 1 λόγω της μεγαλύτερης  $k_q$  που εμφανίζει. Όλα τα σύμπλοκα είναι καλύτεροι αποσβέστες από τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ, καθώς διαθέτουν μεγαλύτερη  $k_q$  από αυτά.

Συγκρίνοντας τις τιμές  $K$  των συμπλόκων με αυτές των ελεύθερων ΜΣΑΦ, προκύπτει το συμπέρασμα ότι είναι όλες μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ελεύθερων ΜΣΑΦ εκτός από αυτήν του συμπλόκου **2**. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι οι ενώσεις **1** και **3-8** δεσμεύονται στην HSA ισχυρότερα από τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ και παράλληλα αντιστρεπτά, αφού η  $K$  όλων των ενώσεων είναι μικρότερη του  $10^{15} \text{ M}^{-1}$ , για τον ίδιο λόγο που αναφέρθηκε και νωρίτερα. Εν κατακλείδι, όλες οι ενώσεις εμφανίζουν τιμές  $K$  μεγαλύτερες από αυτές μιας σειράς συμπλόκων ενώσεων των Co(II), Cu(II), Ni(II), Mn(II) και Zn(II) με τα αντίστοιχα ΜΣΑΦ, αποδεικνύοντας την ισχυρότερη σύνδεσή τους στην HSA σε σχέση με τα προαναφερθέντα σύμπλοκα των μετάλλων [105], [106], [108], [110], [112], [113], [116], [117], [118], [119], [128], [129], [130], [131], [132], [159].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση οκτώ συμπλόκων του δημητρίου με διάφορα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενός εξαπυρηνικού και επτά διπυρηνικών. Ως ligand χρησιμοποιήθηκαν τα ΜΣΑΦ μεφαιναμικό οξύ, τολφαιναμικό οξύ, ναπροξένη, δικλοφαινάκη, ινδομεθασίνη και διφλουνιζάλη, ενώ ως *N,N'*-δότες επιλέχθηκαν η 1,10-φαινανθρολίνη και η 2,2'-διπυριδυλαμίνη. Τα σύμπλοκα χαρακτηρίστηκαν μέσω φασματοσκοπικών και φυσικοχημικών τεχνικών (γραμμομοριακή αγωγιμότητα, ιξωδομετρία), ενώ η δομή ενός συμπλόκου επιλύθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ. Αρχικά η ένωση **1** είναι ένα εξαπυρηνικό σύμπλοκο του Ce, στο οποίο δέκα ligand  $\text{mef}^1$  συναρμόζονται γεφυρωτικά σχηματίζοντας εξαμελείς και πενταμελείς δακτυλίους, ενώ δύο ligand  $\text{mef}^1$  συναρμόζονται χηλικά διδραστικά σχηματίζοντας τετραμελείς δακτυλίους. Παράλληλα στην ένωση **1** υπάρχουν 4 όξο- και 4 υδροξογέφυρες. Για τα σύμπλοκα **2-5** πρόκειται για οκτασυναρμοσμένα διπυρηνικά σύμπλοκα του Ce(III) με τα 6 ΜΣΑΦ να συναρμόζονται τα δύο γεφυρωτικά πάνω στα μεταλλικά ιόντα, τα δύο διδραστικά χηλικά έκαστο πάνω σε ένα ιόν και τα δύο μονοδραστικά έκαστο πάνω σε κάθε μεταλλικό ιόν καθώς και με δύο ligand  $\text{H}_2\text{O}$  πάνω στο κάθε ιόν. Για τα σύμπλοκα **6-8** ισχύει ότι είναι διπυρηνικά σύμπλοκα του Ce(III). Συγκεκριμένα, στο σύμπλοκο **7** τα έξι ΜΣΑΦ συναρμόζονται όπως και προηγουμένως, με τη διαφορά ότι στη σφαίρα συναρμογής κάθε ιόντος συναρμόζεται διδραστικά ένας *N,N'*-δότης αντί  $\text{H}_2\text{O}$  και στα σύμπλοκα **6** και **8** τα 6 ligand ΜΣΑΦ συναρμόζονται τα δύο γεφυρωτικά, και τα άλλα τέσσερα διδραστικά χηλικά δύο σε κάθε ιόν ενώ πάνω σε κάθε ιόν επίσης συναρμόζεται ένας *N,N'*-δότης. Η φασματοσκοπία IR επιβεβαίωσε την συναρμογή των ΜΣΑΦ πάνω στο μέταλλο.

Αναφορικά με τις βιολογικές μελέτες, η εμφάνιση της υπερχρωμίας και υποχρωμίας στα φάσματα UV-Vis συνιστά ένδειξη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων με το CT DNA, η οποία μάλιστα χαρακτηρίζεται αρκετά ισχυρή, λαμβάνοντας υπόψη και τις τιμές της σταθεράς  $K_b$  που υπολογίστηκαν για κάθε σύμπλοκο. Με τη μέτρηση του ιξώδους του DNA, καταγράφηκε η αύξηση αυτού με προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των ενώσεων, γεγονός που υποδεικνύει παρεμβολή. Αυτό γίνεται αντιληπτό και από τη μελέτη της ανταγωνιστικής δράσης με το EB και συγκεκριμένα από την μείωση του φθορισμού κατά την προσθήκη των συμπλόκων, καθώς οι ενώσεις εκτοπίζουν το EB από το DNA.

Ακόμη, όλα τα σύμπλοκα διαθέτουν ικανότητα ισχυρής και αντιστρεπτής δέσμευσης στις αλβουμίνες BSA και HSA, κάτι που αποδεικνύεται κι από τις σταθερές σύνδεσης  $K$  των συμπλόκων, οι οποίες προέκυψαν από κατάλληλες μελέτες. Επιπλέον, οι αντιοξειδωτικές μελέτες έδειξαν ότι η πλειονότητα των συμπλόκων είχαν καλύτερη αντιοξειδωτική δράση από τα αντίστοιχα ελεύθερα ΜΣΑΦ ή/και συγκρίσιμη με αυτά.

Όλα τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν τις συντιθέμενες ενώσεις του δημητρίου με ΜΣΑΦ συνηγορούν στο ότι όλα τα σύμπλοκα είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν με βιολογικά μόρια, με σημαντική αντιοξειδωτική δράση.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1] S. Cotton, *Lanthanide and Actinide Chemistry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006. doi: 10.1002/0470010088.
- [2] M. Hoshino, K. Sanematsu, and Y. Watanabe, "REE Mineralogy and Resources," in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, vol. 49, Elsevier B.V., 2016, pp. 129–291. doi: 10.1016/bs.hpcr.2016.03.006.
- [3] "The Lanthanide Elements (Z = 58–71)," in *Chemistry of the Elements*, Elsevier, 1997, pp. 1227–1249. doi: 10.1016/b978-0-7506-3365-9.50036-5.
- [4] F. Wall, "Rare Earth Elements," in *Encyclopedia of Geology*, Elsevier, 2021, pp. 680–693. doi: 10.1016/b978-0-08-102908-4.00101-6.
- [5] C. Housecroft E. and A. Sharpe G., *Ανόργανη Χημεία*, 3rd ed. Essex, England: Pearson Education Limited, 2008.
- [6] J. Bai *et al.*, "Evaluation of resource and environmental carrying capacity in rare earth mining areas in China," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-10105-2.
- [7] Z. Zhang, Q. Jia, and W. Liao, "Progress in the Separation Processes for Rare Earth Resources," in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, vol. 48, Elsevier, 2015, pp. 287–376. doi: 10.1016/B978-0-444-63483-2.00004-1.
- [8] "Monazite: A rare-earth phosphate mineral." Accessed: Apr. 07, 2024. [Online]. Available: <https://geology.com/minerals/monazite.shtml>
- [9] "Bastnäsite: Mineral information, data and localities." Accessed: Apr. 07, 2024. [Online]. Available: <https://www.mindat.org/min-563.html>
- [10] "Xenotime: Mineral information, data and localities." Accessed: Apr. 07, 2024. [Online]. Available: <https://www.mindat.org/min-6613.html>
- [11] John Emsley, *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*, 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001.
- [12] Ι.Χ. Πλακατούρας Καθηγητής, *ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΘΗΜΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΧΗΜΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΙΔΙΩΝ*. 2012.
- [13] "Periodic Table of Elements - IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry." Accessed: Feb. 18, 2024. [Online]. Available: <https://iupac.org/what-we-do/periodic-table-of-elements/>
- [14] "Lanthanides: Properties and Reactions - Chemistry LibreTexts." Accessed: Jan. 25, 2024. [Online]. Available: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_and\\_Websites\\_\(Inorganic\\_Chemistry\)/Descriptive\\_Chemistry/Elements\\_Organized\\_by\\_Block/4\\_f-Block\\_Elements/The\\_Lanthanides/aLanthanides%3A\\_Properties\\_and\\_Reactions](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_(Inorganic_Chemistry)/Descriptive_Chemistry/Elements_Organized_by_Block/4_f-Block_Elements/The_Lanthanides/aLanthanides%3A_Properties_and_Reactions)
- [15] A. Cotton, G. Wilkinson, and P. Gaus, *Βασική Ανόργανη Χημεία*, 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc, Canada, 2015.
- [16] "A Textbook of Physical Chemistry – Volume 1 - Dalal Institute : CHEMISTRY." Accessed: Apr. 06, 2024. [Online]. Available: <https://www.dalalinstitute.com/chemistry/books/a-textbook-of-physical-chemistry-volume-1/>



- [17] C. E. Lambert and M.-L. Ledrich, "Lanthanide Series of Metals," in *Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, 2014, pp. 43–47. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00515-7.
- [18] P. J. J. Huang and J. Liu, "In vitro selection and application of lanthanide-dependent DNAzymes," in *Methods in Enzymology*, vol. 651, Academic Press Inc., 2021, pp. 373–396. doi: 10.1016/bs.mie.2021.01.013.
- [19] K. Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed. Wiley Blackwell, 2004.
- [20] "It's Elemental - The Element Cerium." Accessed: Nov. 15, 2023. [Online]. Available: <https://education.jlab.org/itselemental/ele058.html>
- [21] J. R. de Laeter *et al.*, "Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 75, no. 6, pp. 683–800, Jan. 2003, doi: 10.1351/pac200375060683.
- [22] "Cerium | Uses, Properties, & Facts | Britannica." Accessed: Nov. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.britannica.com/science/cerium>
- [23] "Periodic Table of Elements: Los Alamos National Laboratory." Accessed: Nov. 15, 2023. [Online]. Available: <https://periodic.lanl.gov/58.shtml>
- [24] "Titanium-bearing Samarskite-(Y): Mineral information, data and localities." Accessed: Mar. 22, 2024. [Online]. Available: <https://www.mindat.org/min-29535.html>
- [25] "Allanite: Mineral information, data and localities." Accessed: Mar. 22, 2024. [Online]. Available: <https://www.mindat.org/min-124.html>
- [26] "Cerium - Element information, properties and uses | Periodic Table." Accessed: Jan. 23, 2024. [Online]. Available: <https://www.rsc.org/periodic-table/element/58/cerium>
- [27] N. E. Holden *et al.*, "IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes (IPTEI) for the Education Community (IUPAC Technical Report)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 90, no. 12. De Gruyter, pp. 1833–2092, Dec. 01, 2018. doi: 10.1515/pac-2015-0703.
- [28] S. Bhagat, N. V. Srikanth Vallabani, V. Shutthanandan, M. Bowden, A. S. Karakoti, and S. Singh, "Gold core/ceria shell-based redox active nanozyme mimicking the biological multienzyme complex phenomenon," *J Colloid Interface Sci*, vol. 513, pp. 831–842, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jcis.2017.11.064.
- [29] N. Singh and G. Mugesh, "CeVO 4 Nanozymes Catalyze the Reduction of Dioxygen to Water without Releasing Partially Reduced Oxygen Species," *Angewandte Chemie*, vol. 131, no. 23, pp. 7879–7883, Jun. 2019, doi: 10.1002/ange.201903427.
- [30] V. Seminko *et al.*, "Mechanism and Dynamics of Fast Redox Cycling in Cerium Oxide Nanoparticles at High Oxidant Concentration," *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 125, no. 8, pp. 4743–4749, Mar. 2021, doi: 10.1021/acs.jpcc.1c00382.
- [31] M. M. Sozarukova, E. V. Proskurnina, A. L. Popov, A. L. Kalinkin, and V. K. Ivanov, "New facets of nanozyme activity of ceria: Lipo- And phospholipoperoxidase-like behaviour of CeO<sub>2</sub>nanoparticles," *RSC Adv*, vol. 11, no. 56, pp. 35351–35360, Oct. 2021, doi: 10.1039/d1ra06730c.
- [32] A. Othman, A. Hayat, and S. Andreescu, "Eu-Doped Ceria Nanocrystals as Nanoenzyme Fluorescent Probes for Biosensing," *ACS Appl Nano Mater*, vol. 1, no. 10, pp. 5722–5735, Oct. 2018, doi: 10.1021/acsanm.8b01345.

- [33] X. Tian, H. Liao, M. Wang, L. Feng, W. Fu, and L. Hu, "Highly sensitive chemiluminescent sensing of intracellular Al<sup>3+</sup> based on the phosphatase mimetic activity of cerium oxide nanoparticles," *Biosens Bioelectron*, vol. 152, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.bios.2020.112027.
- [34] E. Kusriani *et al.*, "Monoclinic cerium(III) picrate tetraethylene glycol complex: design, synthesis and biological evaluation as anti-amoebic activity against *Acanthamoeba* sp.," *J Mater Sci*, vol. 55, no. 23, pp. 9795–9811, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10853-020-04793-2.
- [35] R. Barrach Guerra, D. Alves Gálico, T. Fernanda de Campos Fraga-Silva, J. Aguiar, J. Venturini, and G. Bannach, "Rare-earth complexes with anti-inflammatory drug sulindac: Synthesis, characterization, spectroscopic and in vitro biological studies," *Inorganica Chim Acta*, vol. 526, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ica.2021.120516.
- [36] S. Naik, P. P. Naik, G. Krishnamurthy, N. Venugopal, N. Naik, and T. R. R. Naik, "Synthesis, Characterization, DFT Studies and Biological Activity of Ru(III), La(III) and Ce(III) Triphenylphosphine Complexes Containing 2-Aminothiazole and 2-Aminotriazole," *J Inorg Organomet Polym Mater*, vol. 30, no. 9, pp. 3332–3356, Sep. 2020, doi: 10.1007/s10904-020-01492-y.
- [37] H. F. El-Shafiy and M. Shebl, "Binuclear oxovanadium(IV), cerium(III) and dioxouranium(VI) nano complexes of a bis(bidentate) ligand: Synthesis, spectroscopic, thermal, DFT calculations and biological studies," *J Mol Struct*, vol. 1194, pp. 187–203, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.05.063.
- [38] R. Hosseinzadeh, K. Khorsandi, H. S. Esfahani, M. Habibi, and G. Hosseinzadeh, "Preparation of cerium-curcumin and cerium-quercetin complexes and their LEDs irradiation assisted anticancer effects on MDA-MB-231 and A375 cancer cell lines," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 34, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102326.
- [39] J. R. Vane and R. M. Botting, "Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs," *Am J Med*, vol. 104, no. 3, pp. 2S-8S, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(97)00203-9.
- [40] S. Jones F. and A. O'Donnell M., "Clinical pharmacology: traditional NSAIDs and selective COX-2 inhibitors," in *Clinical Pain Management: Acute Pain (Hodder Arnold Publication)*, 2nd Edition., vol. Volume 1, P. Macintyre E., S. Walker M., and D. Rowbotham J., Eds., CRC Press, 2008, pp. 68–83.
- [41] L. L. Mazaleuskaya and E. Ricciotti, "Eicosanoid Pathway Modulators: Prostaglandins, Prostacyclin, and Thromboxane," in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wiley, 2021, pp. 1–54. doi: 10.1002/0471266949.bmc284.
- [42] J. Steinmeyer, "Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs," *Arthritis Res*, vol. 2, pp. 379–385, 2000, [Online]. Available: <http://arthritis-research.com/content/2/5/379>
- [43] G. A. Green, "Understanding NSAIDs: From Aspirin to COX-2," *clinical CORNERSTONE. SPORTS MEDICINE n*, vol. 3, no. 5, doi: 10.1016/s1098-3597(01)90069-9.
- [44] Ζ. Άννα, Μ. Παναγιώτα, Γ. Νίκος, and Γ. Μαρία, "Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (cox-2) στην αντιμετώπιση του πόνου," 2004. [Online]. Available: [www.anesthesia.gr/ejournal](http://www.anesthesia.gr/ejournal)
- [45] E. R. Pettipher, "Prostaglandins," *Encyclopedia of Immunology*, pp. 2024–2027, Jan. 1998, doi: 10.1006/RWEI.1999.0512.

- [46] R. Nørregaard, T. H. Kwon, and J. Frøkiær, "Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney," *Kidney Research and Clinical Practice*, vol. 34, no. 4. Elsevier B.V., pp. 194–200, Dec. 01, 2015. doi: 10.1016/j.krcp.2015.10.004.
- [47] J. Hwa and K. Martin, "The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds," in *Basic & Clinical Pharmacology Fourteenth Edition*, 14th ed., B. G. Katzung, Ed., New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto,: McGraw-Hill Education, 2018, pp. 321–338.
- [48] L. H. Wang, A. L. Tsai, and P. Y. Hsu, "Substrate Binding Is the Rate-limiting Step in Thromboxane Synthase Catalysis," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 18, pp. 14737–14743, May 2001, doi: 10.1074/jbc.M009177200.
- [49] "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) - MSK - Medbullets Step 1." Accessed: Mar. 22, 2024. [Online]. Available: <https://step1.medbullets.com/msk/112053/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids>
- [50] "Medscape Registration." Accessed: Feb. 18, 2024. [Online]. Available: [https://www.medscape.com/viewarticle/733075\\_2?form=fpf](https://www.medscape.com/viewarticle/733075_2?form=fpf)
- [51] J. Rovenský and Juraj Payer, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — classification," in *Dictionary of Rheumatology*, Vienna: Springer Vienna, 2009, pp. 144–145. doi: 10.1007/978-3-211-79280-3\_797.
- [52] M. P. J. van den Bekerom, A. Sjer, M. P. Somford, G. H. Bulstra, P. A. A. Struijs, and G. M. M. J. Kerkhoffs, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 23, no. 8. Springer Verlag, pp. 2390–2399, Aug. 27, 2015. doi: 10.1007/s00167-014-2851-6.
- [53] R. L. Barkin, "Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome." [Online]. Available: [www.americantherapeutics.com](http://www.americantherapeutics.com)
- [54] J. Zacher *et al.*, "Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: An evidence-based review," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 24, no. 4. pp. 925–950, Apr. 2008. doi: 10.1185/030079908X273066.
- [55] J. J. May, G. Lovell, and W. G. Hopkins, "Effectiveness of 1% diclofenac gel in the treatment of wrist extensor tenosynovitis in long distance kayakers," *J Sci Med Sport*, vol. 10, no. 1, pp. 59–65, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.jsams.2006.05.009.
- [56] C. Pereira-Leite, C. Nunes, and S. Reis, "Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with membranes: In vitro assessment and relevance for their biological actions," *Prog Lipid Res*, vol. 52, no. 4, pp. 571–584, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.plipres.2013.08.003.
- [57] S. Bindu, S. Mazumder, and U. Bandyopadhyay, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective," *Biochemical Pharmacology*, vol. 180. Elsevier Inc., Oct. 01, 2020. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- [58] P. Rao and E. E. Knaus, "Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond," *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, vol. 11, no. 2, p. 81, Sep. 2008, doi: 10.18433/J3T886.
- [59] "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Dec. 21, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/#article-25968.r8>
- [60] J. N. Cashman, "The Mechanisms of Action of NSAIDs in Analgesia," *Drugs*, vol. 52, no. Supplement 5, pp. 13–23, 1996, doi: 10.2165/00003495-199600525-00004.

- [61] S. F. J. Clarke, "Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope," *Emergency Medicine Journal*, vol. 22, no. 9, pp. 612–616, Sep. 2005, doi: 10.1136/emj.2003.009613.
- [62] S. B. Graefe, N. Rahimi, and S. S. Mohiuddin, *Biochemistry, Substance P*. StatPearls Publishing, 2023.
- [63] P. G. Conaghan, "A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity," *Rheumatology International*, vol. 32, no. 6, pp. 1491–1502, Jun. 2012. doi: 10.1007/s00296-011-2263-6.
- [64] A. Gupta and M. Bah, "NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain," *Curr Pain Headache Rep*, vol. 20, no. 11, p. 62, Nov. 2016, doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
- [65] S. Zappavigna *et al.*, "Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 7, p. 2605, Apr. 2020, doi: 10.3390/ijms21072605.
- [66] S. Gill and F. A. Sinicrope, "Colorectal cancer prevention: Is an ounce of prevention worth a pound of cure?," *Semin Oncol*, vol. 32, no. 1, pp. 24–34, Feb. 2005, doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.038.
- [67] G. L. T. North, "Celecoxib as Adjunctive Therapy for Treatment of Colorectal Cancer," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 35, no. 12, pp. 1638–1643, Dec. 2001, doi: 10.1345/aph.10133.
- [68] A. Whelton, "Clinical Implications of Nonopioid Analgesia for Relief of Mild-to-Moderate Pain in Patients with or at Risk for Cardiovascular Disease," *Am J Cardiol*, vol. 97, no. 9, pp. 3–9, May 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.017.
- [69] M. R. Weir, "Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs.," *Cleve Clin J Med*, vol. 69, no. Suppl\_1, pp. S153–S153, Apr. 2002, doi: 10.3949/ccjm.69.Suppl\_1.S153.
- [70] Z. Galvin, A. McDonough, J. Ryan, and S. Stewart, "Blood alanine aminotransferase levels >1,000 IU/l – causes and outcomes," *Clinical Medicine*, vol. 15, no. 3, pp. 244–247, Jun. 2015, doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-244.
- [71] W. W. Bolten, "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)," *Local Treatment of Inflammatory Joint Diseases: Benefits and Risks*, pp. 63–70, Mar. 2020, doi: 10.1007/978-3-319-16949-1\_4.
- [72] J. H. Rubenstein and L. Laine, "The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 20, no. 4, pp. 373–380, Aug. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x.
- [73] F. W. D. Tai and M. E. McAlindon, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract," *Clinical Medicine*, vol. 21, no. 2, pp. 131–134, Mar. 2021, doi: 10.7861/clinmed.2021-0039.
- [74] E. Auriel, K. Regev, and A. D. Korczyn, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system," 2014, pp. 577–584. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00038-2.
- [75] "Mefenamic Acid | C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> | CID 4044 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4044#section=2D-Structure>
- [76] S. Ahmed, M. A. Sheraz, and I. Ahmad, "Tolfenamic Acid," 2018, pp. 255–319. doi: 10.1016/bs.podrm.2018.01.001.
- [77] "Tolfenamic acid | C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> | CID 610479 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/610479>

- [78] "Naproxen - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Jan. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525965/>
- [79] "Naproxen | C14H14O3 | CID 156391 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156391#section=2D-Structure>
- [80] "Diclofenac - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Jan. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/>
- [81] "Diclofenac sodium | C14H10Cl2NNaO2 | CID 5018304 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac-sodium>
- [82] F. D. Hart and P. L. Boardman, "Indomethacin: A New Non-steroid Anti-inflammatory Agent," *BMJ*, vol. 2, no. 5363, pp. 965–970, Oct. 1963, doi: 10.1136/bmj.2.5363.965.
- [83] S. Lucas, "The Pharmacology of Indomethacin," *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 56, no. 2, pp. 436–446, Feb. 2016, doi: 10.1111/head.12769.
- [84] "Indomethacin - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Jan. 06, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555936/>
- [85] "Indomethacin | C19H16ClNO4 | CID 3715 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3715#section=2D-Structure>
- [86] J. Hannah *et al.*, "Discovery of diflunisal.," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 4, no. S1, Feb. 1977, doi: 10.1111/j.1365-2125.1977.tb04508.x.
- [87] E. T. Powers and J. W. Kelly, "From uncovering the mechanism of transthyretin aggregation to the drug tafamidis for ameliorating neurodegeneration and cardiomyopathy," in *Neurotherapeutics in the Era of Translational Medicine*, Elsevier, 2021, pp. 65–103. doi: 10.1016/B978-0-12-816475-4.00004-5.
- [88] "Diflunisal | C13H8F2O3 | CID 3059 - PubChem." Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3059#section=2D-Structure>
- [89] G. Psomas, "Copper(II) and zinc(II) coordination compounds of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural features and antioxidant activity," *Coord Chem Rev*, vol. 412, p. 213259, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.ccr.2020.213259.
- [90] "Bruker Analytical X-ray Systems, Inc. Apex2, Version 2 User Manual, M86–E01078." 2006.
- [91] "Siemens Industrial Automation, Inc. SADABS: Area–Detector Absorption Correction." 1996.
- [92] L. Palatinus and G. Chapuis, "SUPERFLIP— a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions," *J Appl Crystallogr*, vol. 40, no. 4, pp. 786–790, Aug. 2007, doi: 10.1107/S0021889807029238.
- [93] P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout, and D. J. Watkin, "CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis," *J Appl Crystallogr*, vol. 36, no. 6, pp. 1487–1487, Dec. 2003, doi: 10.1107/S0021889803021800.
- [94] P. Larkin, *IR and Raman Spectroscopy (Principles and Spectral Interpretation)*. AMSTERDAM • BOSTON • HEIDELBERG • LONDON NEW YORK • OXFORD • PARIS • SAN DIEGO SAN FRANCISCO • SINGAPORE • SYDNEY • TOKYO: Elsevier, 2011.
- [95] M. S. H. Akash and K. Rehman, *Essentials of pharmaceutical analysis*. Springer Singapore, 2019. doi: 10.1007/978-981-15-1547-7.

- [96] D. C. Harris and M. D. Bertolucci, *Symmetry and spectroscopy : an introduction to vibrational and electronic spectroscopy*. Dover Publications, 1989.
- [97] H. Yu *et al.*, "Impact of ultraviolet radiation on the aging properties of SBS-modified asphalt binders," *Polymers (Basel)*, vol. 11, no. 7, 2019, doi: 10.3390/polym11071111.
- [98] Δ. Κεσίσογλου, Π. Ακρίβος, Π. Ασλανίδης, Π. Καραφίλογλου, and Α. Δενδρινού - Σαμαρά, "Φασματοσκοπία Υπεριώδους - Ορατού (UV-Vis)," in *Βιοσυναρμοστική Χημεία*, 1η., vol. 2, Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ζήτη, 2006, pp. 87–88.
- [99] J.-C. G. Bünzli and S. V. Eliseeva, "Basics of Lanthanide Photophysics," 2010, pp. 1–45. doi: 10.1007/4243\_2010\_3.
- [100] D. A. Skoog, F. J. Holler, and S. R. Crouch, *Principles of instrumental analysis*, 6η. Αθήνα: ΚΩΣΤΑΡΑΚΗ.
- [101] Χ. Τσιούσας, "Σχεδιασμός και κατασκευή κυκλώματος παραγωγής παλμών υψηλής ενέργειας και μικρής χρονικής διάρκειας," ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ, Αθήνα, 2018.
- [102] N. Raval, R. Maheshwari, D. Kalyane, S. R. Youngren-Ortiz, M. B. Chougule, and R. K. Tekade, "Importance of Physicochemical Characterization of Nanoparticles in Pharmaceutical Product Development," in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier, 2019, pp. 369–400. doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00010-8.
- [103] J. Epp, "X-ray diffraction (XRD) techniques for materials characterization," in *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods*, Elsevier, 2016, pp. 81–124. doi: 10.1016/B978-0-08-100040-3.00004-3.
- [104] I. Ali, W. A. Wani, and K. Saleem, "Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance," *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, vol. 43, no. 9, pp. 1162–1170, Oct. 2013, doi: 10.1080/15533174.2012.756898.
- [105] A. Tarushi, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, D. P. Kessissoglou, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Structure and biological perspectives of Cu(II)–indomethacin complexes," *J Inorg Biochem*, vol. 140, pp. 185–198, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.07.006.
- [106] M. Zampakou *et al.*, "Manganese(II) Complexes with the Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Tolfenamic Acid: Structure and Biological Perspectives," *Inorg Chem*, vol. 53, no. 4, pp. 2040–2052, Feb. 2014, doi: 10.1021/ic4025487.
- [107] S. Perontsis, A. Dimitriou, P. Fotiadou, A. G. Hatzidimitriou, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Cobalt(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac and nitrogen-donor ligands," *J Inorg Biochem*, vol. 196, p. 110688, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.04.002.
- [108] S. Fountoulaki, F. Perdih, I. Turel, D. P. Kessissoglou, and G. Psomas, "Non-steroidal anti-inflammatory drug diflunisal interacting with Cu(II). Structure and biological features," *J Inorg Biochem*, vol. 105, no. 12, pp. 1645–1655, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2011.09.004.
- [109] F. Dimiza, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Manganese(ii) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and mefenamic acid: synthesis, structure, antioxidant capacity, and interaction with albumins and DNA," *New Journal of Chemistry*, vol. 42, no. 20, pp. 16666–16681, 2018, doi: 10.1039/C8NJ03226B.
- [110] F. Dimiza, F. Perdih, V. Tangoulis, I. Turel, D. P. Kessissoglou, and G. Psomas, "Interaction of copper(II) with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and diclofenac: Synthesis,

- structure, DNA- and albumin-binding," *J Inorg Biochem*, vol. 105, no. 3, pp. 476–489, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2010.08.013.
- [111] X. Totta, A. A. Papadopoulou, A. G. Hatzidimitriou, A. Papadopoulos, and G. Psomas, "Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes with mefenamate and nitrogen-donor ligands," *J Inorg Biochem*, vol. 145, pp. 79–93, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.01.009.
- [112] A. Tarushi, S. Perontsis, A. G. Hatzidimitriou, A. N. Papadopoulos, D. P. Kessissoglou, and G. Psomas, "Copper(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid: Structure and biological features," *J Inorg Biochem*, vol. 149, pp. 68–79, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.019.
- [113] M. Kyropoulou, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, and G. Psomas, "Ni(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Structure and interaction with DNA and albumins," *Polyhedron*, vol. 61, pp. 126–136, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.poly.2013.05.043.
- [114] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B: Applications in Coordination, Organometallic and Bioinorganic Chemistry*, 6th ed. New Jersey: Wiley, 2009.
- [115] A. Tarushi *et al.*, "Antioxidant capacity and DNA-interaction studies of zinc complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid," *J Inorg Biochem*, vol. 128, pp. 85–96, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.013.
- [116] F. Dimiza *et al.*, "Non-steroidal anti-inflammatory drug–copper(ii) complexes: Structure and biological perspectives," *Dalton Transactions*, vol. 40, no. 34, p. 8555, 2011, doi: 10.1039/c1dt10714c.
- [117] A. Tarushi *et al.*, "Zinc complexes of diflunisal: Synthesis, characterization, structure, antioxidant activity, and in vitro and in silico study of the interaction with DNA and albumins," *J Inorg Biochem*, vol. 170, pp. 85–97, May 2017, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.02.010.
- [118] S. Perontsis, A. Tialiou, A. G. Hatzidimitriou, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Nickel(II)-indomethacin mixed-ligand complexes: Synthesis, characterization, antioxidant activity and interaction with DNA and albumins," *Polyhedron*, vol. 138, pp. 258–269, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.poly.2017.09.008.
- [119] X. Totta, A. G. Hatzidimitriou, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Nickel(II)–naproxen mixed-ligand complexes: synthesis, structure, antioxidant activity and interaction with albumins and calf-thymus DNA," *New Journal of Chemistry*, vol. 41, no. 11, pp. 4478–4492, 2017, doi: 10.1039/C7NJ00257B.
- [120] W. Brzyska, Z. Rzaczyńska, E. Świta, R. Mrozek, and T. Głowiak, "CRYSTAL STRUCTURE OF DIMERIC OCTAAQUABIS( $\mu$ -2,6-DICHLOROBENZOATO O,O,O') TETRAKIS (2,6-DICHLOROBENZOATO O) DILANTHANIDE(III) DIHYDRATES," *J Coord Chem*, vol. 41, no. 1–2, pp. 1–12, Feb. 1997, doi: 10.1080/00958979708027952.
- [121] K. P. Carter *et al.*, "Supramolecular Assembly of Molecular Rare-Earth–3,5-Dichlorobenzoic Acid–2,2':6',2"-Terpyridine Materials: Structural Systematics, Luminescence Properties, and Magnetic Behavior," *Inorg Chem*, vol. 55, no. 14, pp. 6902–6915, Jul. 2016, doi: 10.1021/acs.inorgchem.6b00408.
- [122] İ. Gulcin, "Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview," *Archives of Toxicology*, vol. 94, no. 3. Springer, pp. 651–715, Mar. 01, 2020. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3.

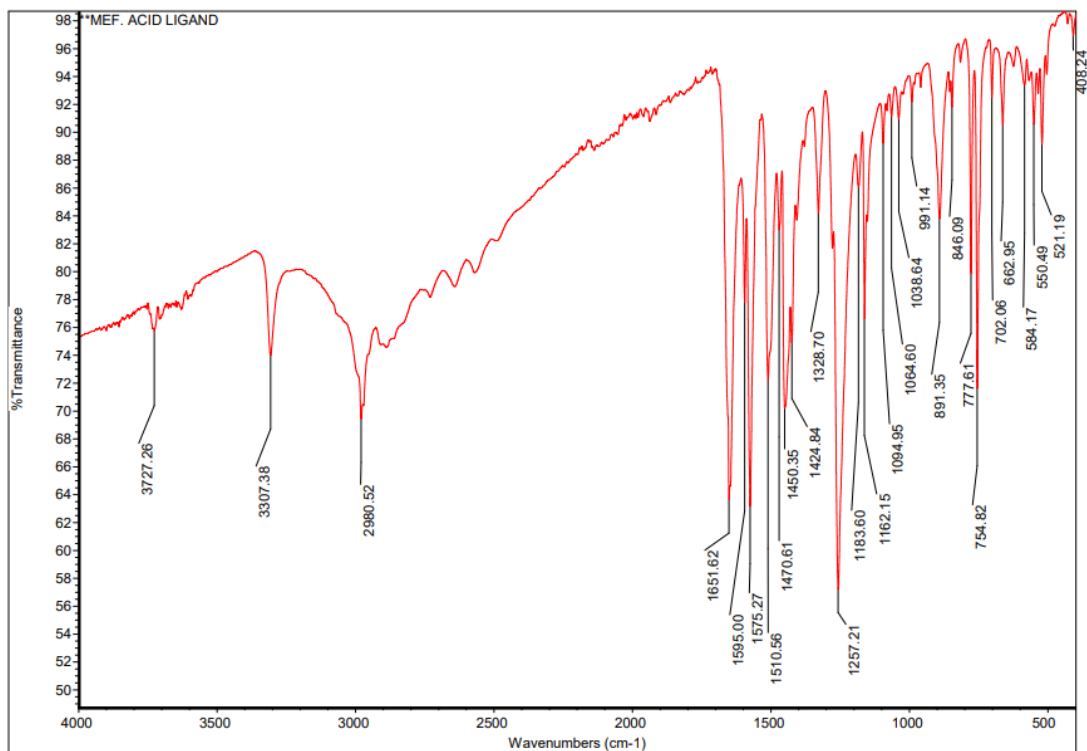
- [123] V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, and N. Chandra, "Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health," *Pharmacognosy Reviews*, vol. 4, no. 8. pp. 118–126, Jul. 2010. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
- [124] F. Dimiza *et al.*, "Iron(III) Complexes with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Structure, Antioxidant and Anticholinergic Activity, and Interaction with Biomolecules," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 7, p. 6391, Mar. 2023, doi: 10.3390/ijms24076391.
- [125] E. Mfotie Njoya, "Medicinal plants, antioxidant potential, and cancer," in *Cancer*, Elsevier, 2021, pp. 349–357. doi: 10.1016/B978-0-12-819547-5.00031-6.
- [126] G. Malis, E. Geromichalou, G. D. Geromichalos, A. G. Hatzidimitriou, and G. Psomas, "Copper(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural characterization, in vitro and in silico biological profile," *J Inorg Biochem*, vol. 224, p. 111563, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111563.
- [127] "Hydrogen Peroxide Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf." Accessed: Jan. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585102/>
- [128] F. Dimiza *et al.*, "Biological evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs-cobalt(ii) complexes," *Dalton Transactions*, vol. 39, no. 19, p. 4517, 2010, doi: 10.1039/b927472c.
- [129] F. Dimiza *et al.*, "Biological evaluation of cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen," *J Inorg Biochem*, vol. 107, no. 1, pp. 54–64, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2011.10.014.
- [130] M. Zampakou, V. Tangoulis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Structurally Diverse Manganese(II)–Diclofenac Complexes Showing Enhanced Antioxidant Activity and Affinity to Serum Albumins in Comparison to Sodium Diclofenac," *Eur J Inorg Chem*, vol. 2015, no. 13, pp. 2285–2294, May 2015, doi: 10.1002/ejic.201500078.
- [131] S. Perontsis, A. G. Hatzidimitriou, A. N. Papadopoulos, and G. Psomas, "Nickel-diflunisal complexes: synthesis, characterization, in vitro antioxidant activity and interaction with DNA and albumins," *J Inorg Biochem*, vol. 162, pp. 9–21, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.06.003.
- [132] A. Tarushi *et al.*, "Antioxidant activity and interaction with DNA and albumins of zinc–tolfenamato complexes. Crystal structure of [Zn(tolfenamato)<sub>2</sub>(2,2'-dipyridylketoneoxime)<sub>2</sub>]," *Eur J Med Chem*, vol. 74, pp. 187–198, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.019.
- [133] Δ. Κεσίσογλου and Γ. Ψωμάς, "Αλληλεπίδραση Μεταλλικών Ιόντων με το DNA," in *BIOANORGANH XHMEIA*, 1η., Θεσσαλονίκη: ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΖΗΤΗ, 2011, pp. 187–199.
- [134] R. J. Browning *et al.*, "Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy," *ACS Nano*, vol. 11, no. 9, pp. 8560–8578, Sep. 2017, doi: 10.1021/acsnano.7b04092.
- [135] Z. Chen *et al.*, "Resonance light scattering technique as a new tool to determine the binding mode of anticancer drug oridonin to DNA," *Eur J Med Chem*, vol. 66, pp. 380–387, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2013.05.042.
- [136] M. Sirajuddin, S. Ali, and A. Badshah, "Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry," *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 124, pp. 1–19, Jul. 05, 2013. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.03.013.
- [137] S. Tsiliou *et al.*, "Cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs and α-diimines," *J Inorg Biochem*, vol. 160, pp. 125–139, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.12.015.



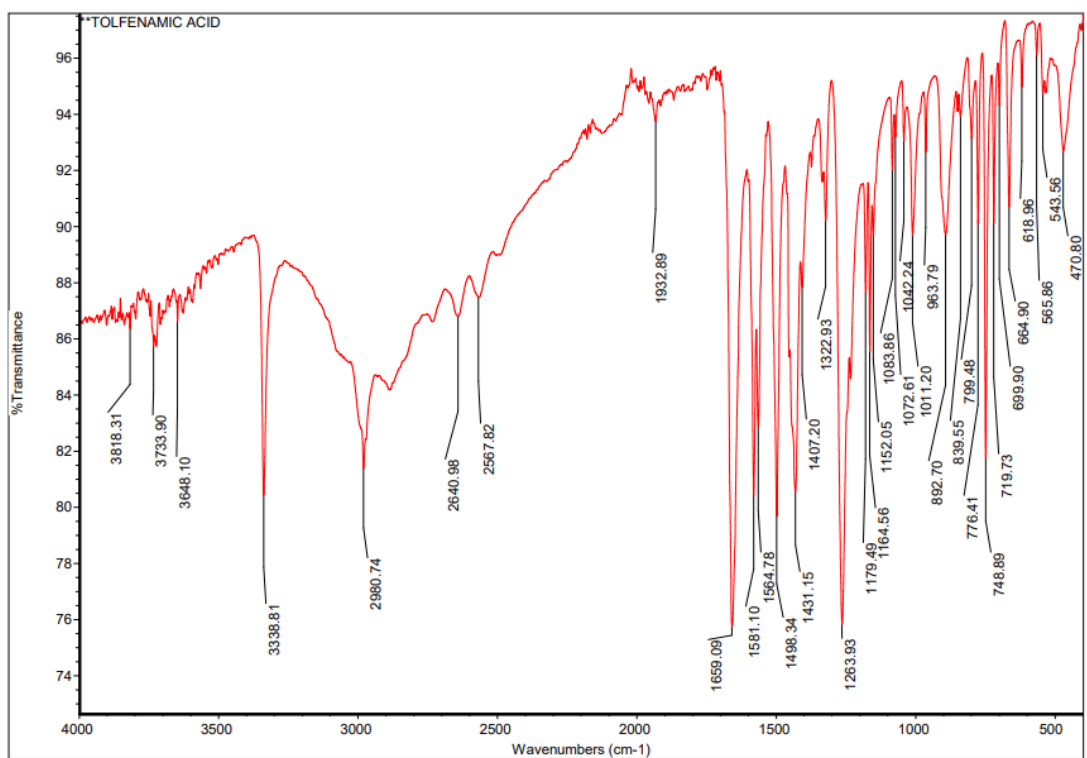
- [138] S. Perontsis, C. T. Chasapis, A. G. Hatzidimitriou, and G. Psomas, "Synthesis, characterization and (in vitro and in silico) biological activity of a series of dioxouranium(VI) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs," *J Inorg Biochem*, vol. 223, p. 111534, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111534.
- [139] A. Zianna, E. Vradi, A. G. Hatzidimitriou, S. Kalogiannis, and G. Psomas, "Zinc(ii) complexes of 3-bromo-5-chloro-salicylaldehyde: characterization and biological activity," *Dalton Transactions*, vol. 51, no. 46, pp. 17629–17641, 2022, doi: 10.1039/D2DT02404G.
- [140] E. Arnaouti, C. Georgiadou, A. G. Hatzidimitriou, S. Kalogiannis, and G. Psomas, "Erbium(III) complexes with fluoroquinolones: Structure and biological properties," *J Inorg Biochem*, vol. 255, p. 112525, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112525.
- [141] "Ethidium Bromide." Accessed: Nov. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com/GR/en/technical-documents/technical-article/genomics/nucleic-acid-labeling-and-detection/ethidium-bromide>
- [142] R. Galindo-Murillo and T. E. Cheatham, "Ethidium bromide interactions with DNA: An exploration of a classic DNA-ligand complex with unbiased molecular dynamics simulations," *Nucleic Acids Res*, vol. 49, no. 7, pp. 3735–3747, Apr. 2021, doi: 10.1093/nar/gkab143.
- [143] "Homidium bromide | C21H20BrN3 | CID 14710 - PubChem." Accessed: Apr. 02, 2024. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Homidium-bromide>
- [144] E. Zygouri *et al.*, "pH-Sensitive Gold Nanorods for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Delivery and DNA-Binding Studies," *Molecules*, vol. 28, no. 9, May 2023, doi: 10.3390/molecules28093780.
- [145] P. Yuwen *et al.*, "Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: A meta-analysis," *BMC Surg*, vol. 17, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1186/s12893-016-0186-6.
- [146] J. Rozga, T. Piatek, and P. Małkowski, "Human albumin: Old, new, and emerging applications," *Annals of Transplantation*, vol. 18, no. 1. Medical Science International, pp. 205–217, 2013. doi: 10.12659/AOT.889188.
- [147] J. P. Nicholson, M. R. Wolmarans, and G. R. Park, "The role of albumin in critical illness," *Br J Anaesth*, vol. 85, no. 4, pp. 599–610, Oct. 2000, doi: 10.1093/bja/85.4.599.
- [148] "RCSB PDB - 4F5S: Crystal Structure of Bovine Serum Albumin." Accessed: Apr. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.rcsb.org/structure/4F5S>
- [149] "RCSB PDB - 1AO6: CRYSTAL STRUCTURE OF HUMAN SERUM ALBUMIN." Accessed: Apr. 04, 2024. [Online]. Available: <https://www.rcsb.org/structure/1AO6>
- [150] J. E. Schnitzer and P. Oh, "Albondin-mediated Capillary Permeability to Albumin: Differential Role of Receptors in Endothelial Transcytosis and Endocytosis of Native and Modified Albumins," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 269, no. 8, pp. 6072–6082, Feb. 1994, doi: 10.1016/s0021-9258(17)37571-3.
- [151] R. Raoufinia, A. Mota, N. Keyhanvar, F. Safari, S. Shamekhi, and J. Abdolalizadeh, "Overview of Albumin and its Purification Methods," *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 6, no. 4. Tabriz University of Medical Sciences, pp. 495–507, 2016. doi: 10.15171/apb.2016.063.
- [152] M. Dockal, D. C. Carter, and F. Rüker, "The three recombinant domains of human serum albumin. Structural characterization and ligand binding properties," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 41, pp. 29303–29310, Oct. 1999, doi: 10.1074/jbc.274.41.29303.

- [153] V. T. G. Chuangl and M. Otagiri, "Stereoselective binding of human serum albumin," in *Chirality*, 2006, pp. 159–166. doi: 10.1002/chir.20237.
- [154] Hoeger Ulrich and Harris J. Robin, *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins*, 1st ed. Springer Cham, 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7>.
- [155] R. Maier, M. R. Fries, C. Buchholz, F. Zhang, and F. Schreiber, "Human versus Bovine Serum Albumin: A Subtle Difference in Hydrophobicity Leads to Large Differences in Bulk and Interface Behavior," *Cryst Growth Des*, vol. 21, no. 9, pp. 5451–5459, Sep. 2021, doi: 10.1021/acs.cgd.1c00730.
- [156] E. L. Gelamo and M. Tabak, "Spectroscopic studies on the interaction of bovine (BSA) and human (HSA) serum albumins with ionic surfactants," 2000. [Online]. Available: [www.elsevier.nl/locate/saa](http://www.elsevier.nl/locate/saa)
- [157] L. Zheng *et al.*, "Spectroscopic analysis of the interaction between tetra-(p -sulfoazophenyl-4-aminosulfonyl)-substituted aluminum (III) phthalocyanines and serum albumins," *J Innov Opt Health Sci*, vol. 10, no. 2, Mar. 2017, doi: 10.1142/S1793545816500437.
- [158] A. Tarushi, J. Kljun, I. Turel, A. A. Pantazaki, G. Psomas, and D. P. Kessissoglou, "Zinc(ii) complexes with the quinolone antibacterial drug flumequine: Structure, DNA- and albumin-binding," *New Journal of Chemistry*, vol. 37, no. 2, pp. 342–355, 2013, doi: 10.1039/c2nj40798a.
- [159] S. Tsiliou, L.-A. Kefala, F. Perdih, I. Turel, D. P. Kessissoglou, and G. Psomas, "Cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid: Structure and biological evaluation," *Eur J Med Chem*, vol. 48, pp. 132–142, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.12.004.

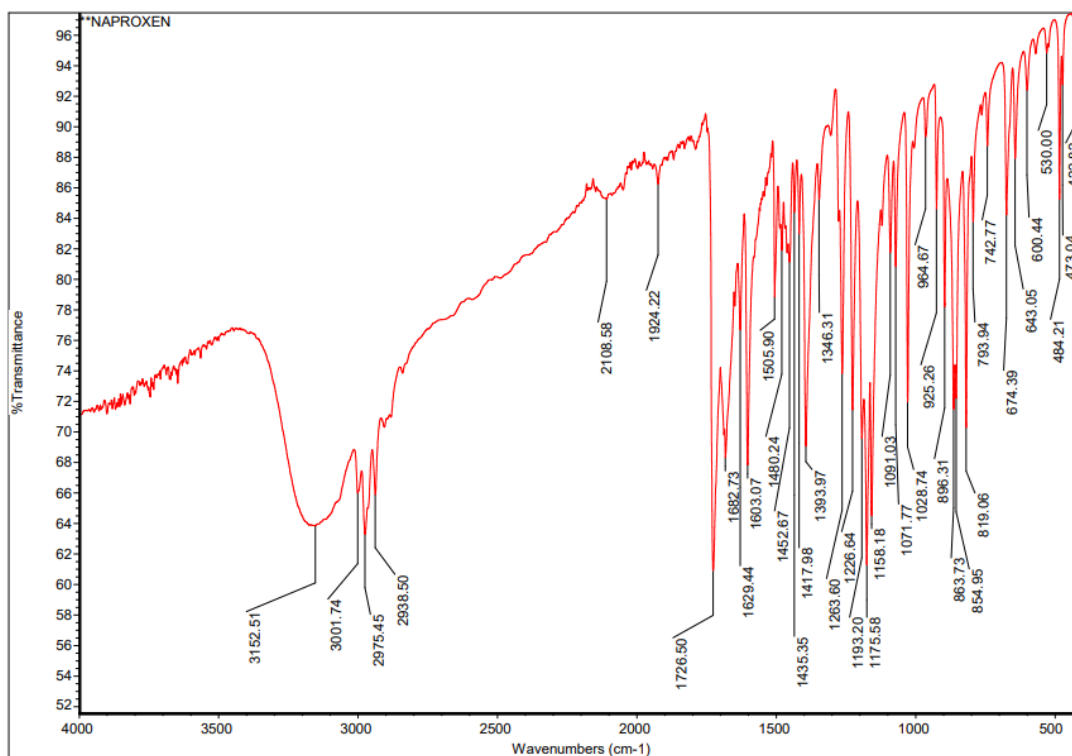
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



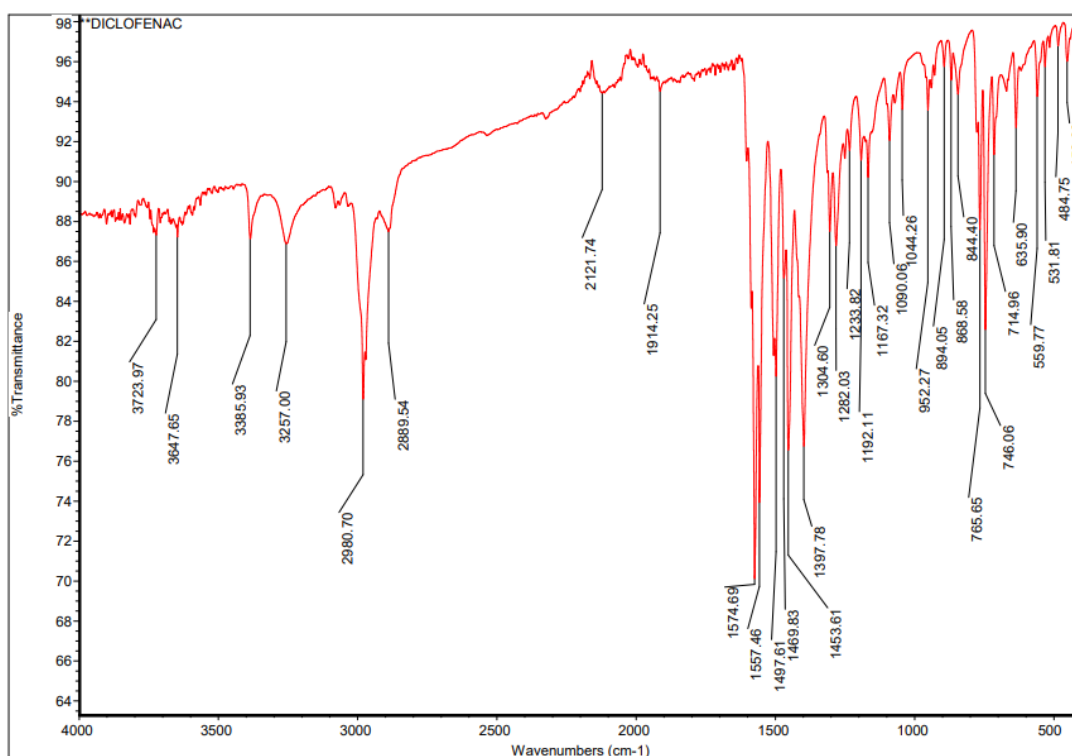
Εικόνα 46: Φάσμα IR του μεφαιναμικού οξέος.



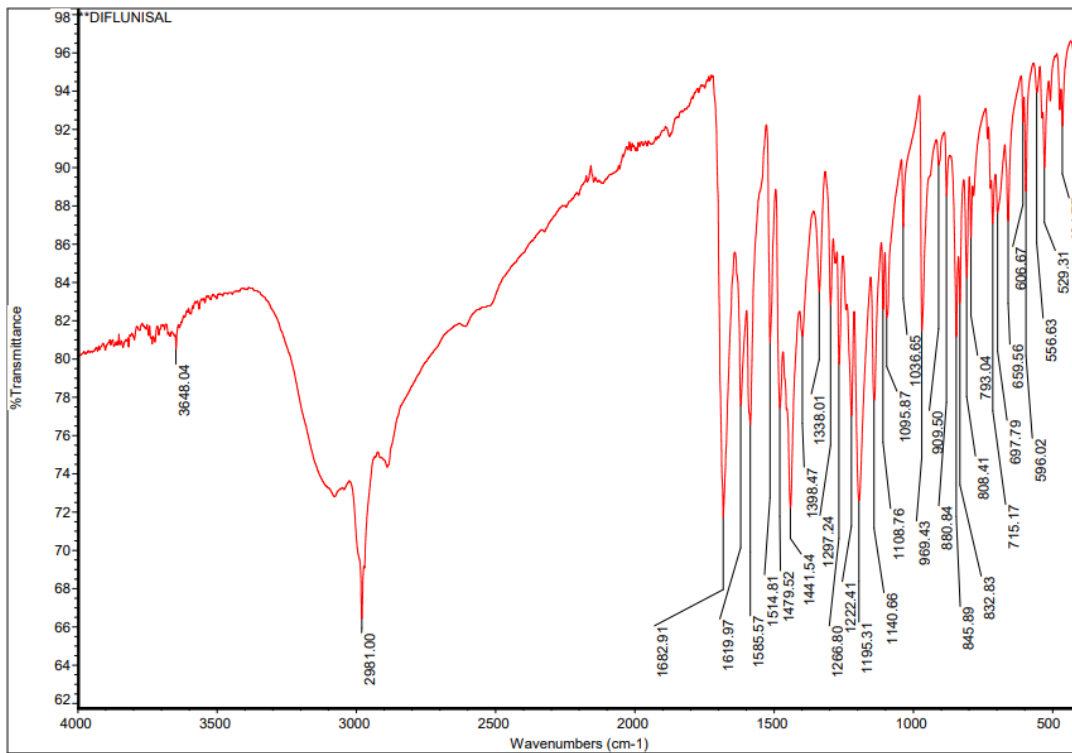
Εικόνα 47: Φάσμα IR του τολφαιναμικού οξέος.



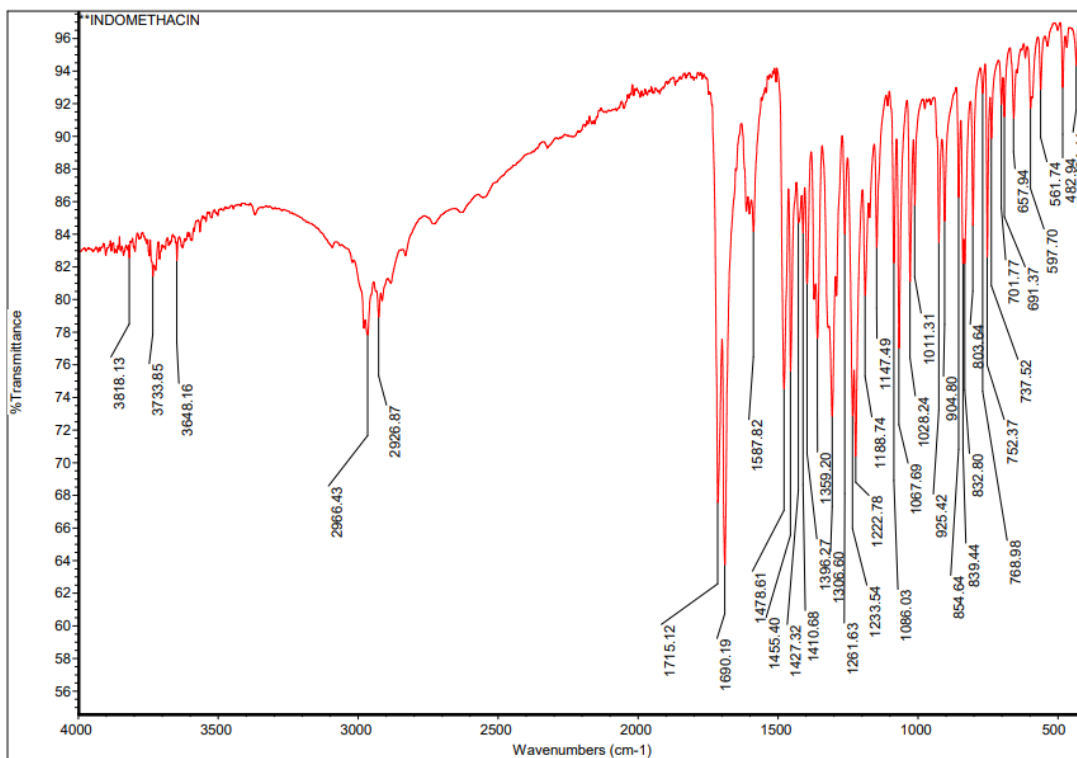
Εικόνα 48: Φάσμα IR της ναπροξένης.



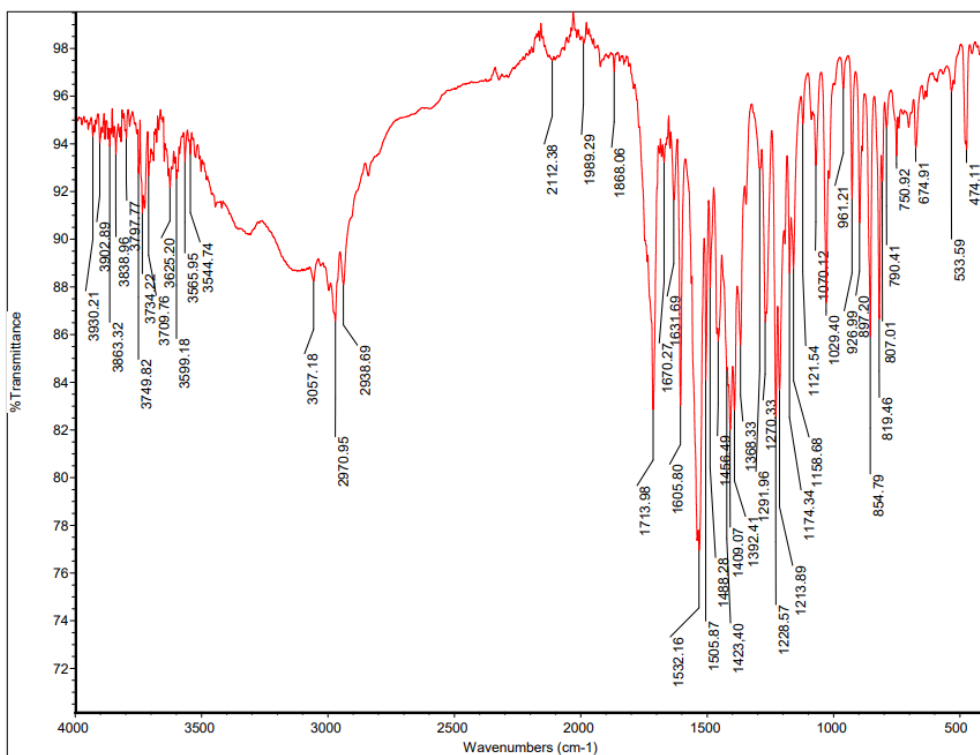
Εικόνα 49: Φάσμα IR της δικλοφαινάκης.



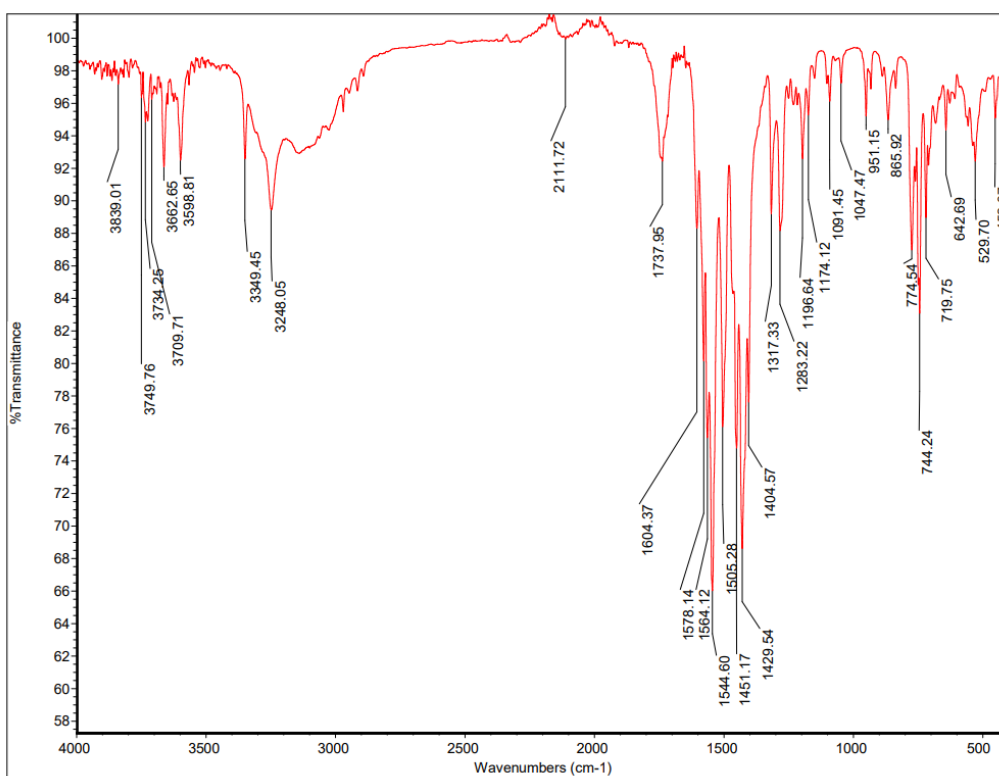
Εικόνα 50: Φάσμα IR της διφλουνιζάλης.



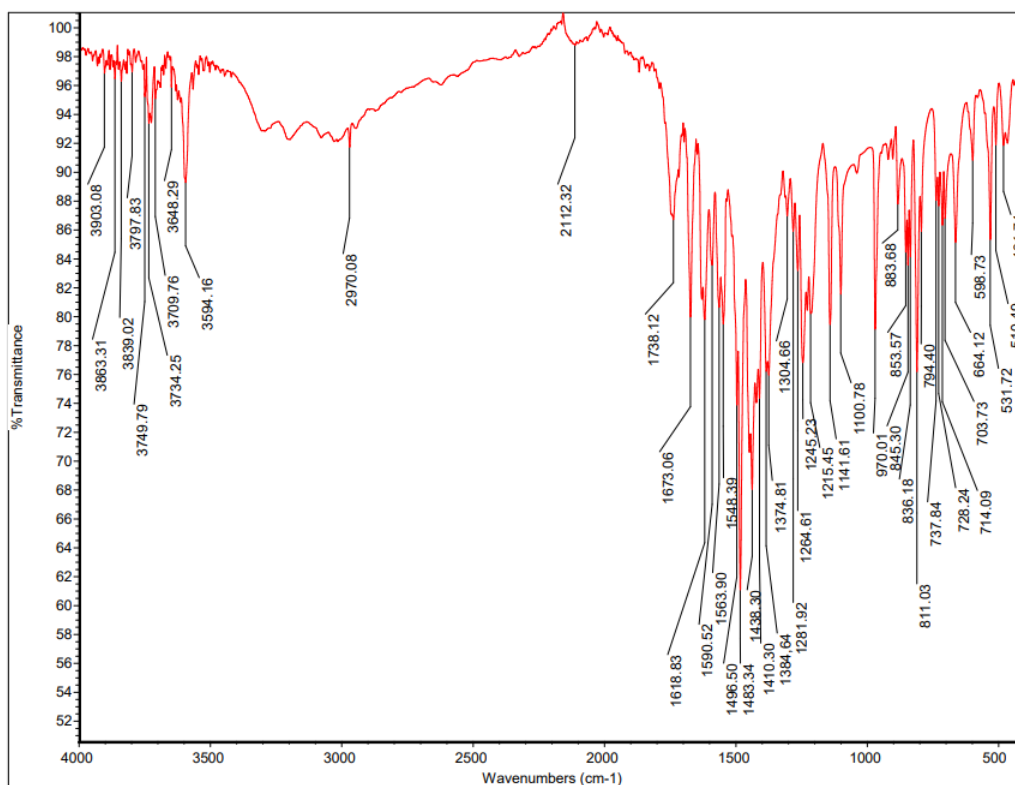
Εικόνα 51: Φάσμα IR της ινδομεθασίνης.



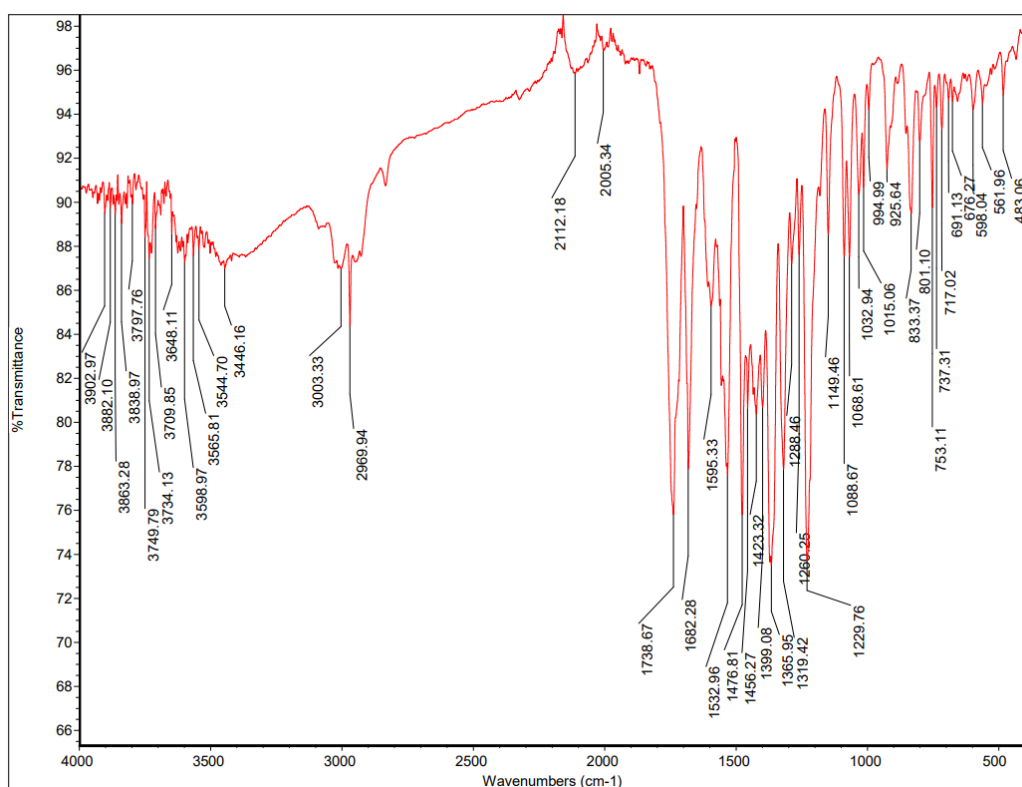
Εικόνα 52: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[\text{Ce}_2(\text{nap})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$  (2).



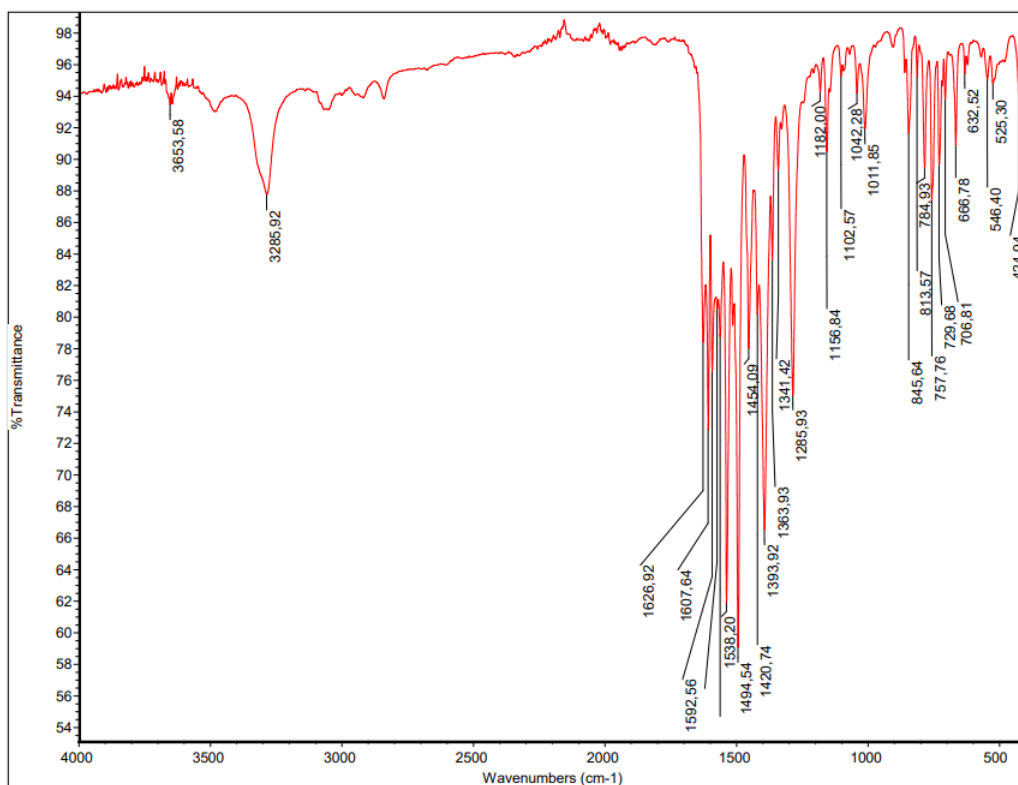
Εικόνα 53: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[\text{Ce}_2(\text{dicl})_6(\text{H}_2\text{O})_4]$  (3).



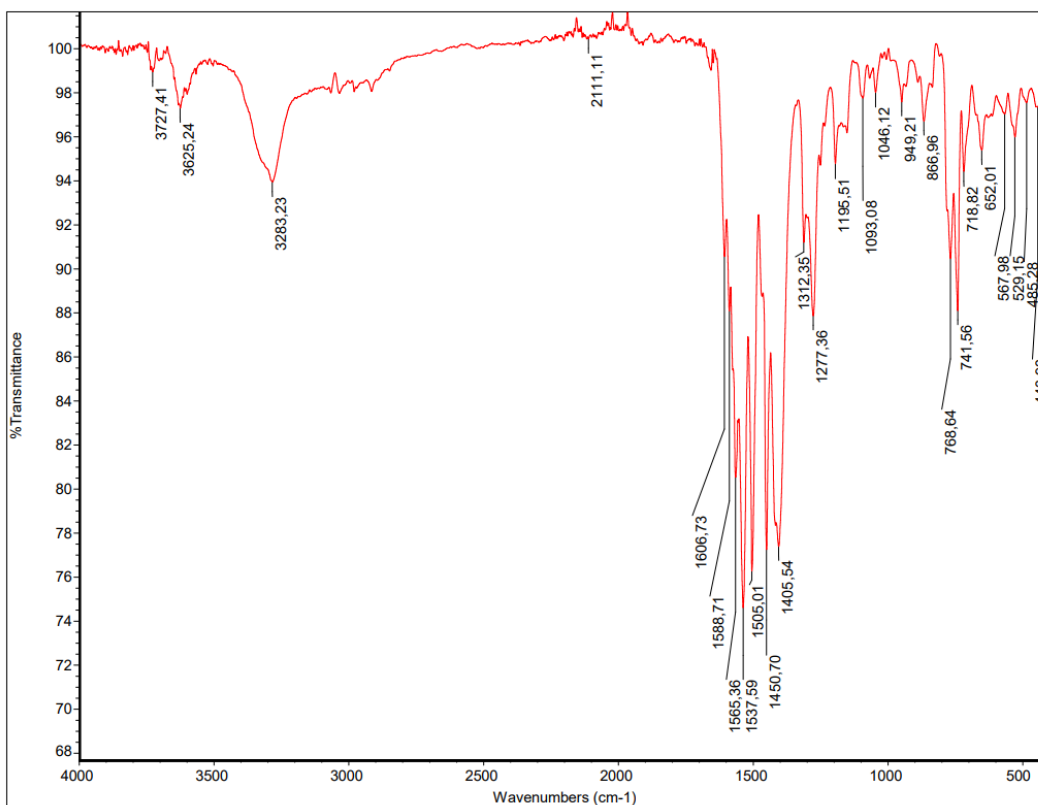
Εικόνα 54: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_2(difl)_6(H_2O)_4]$  (4).



Εικόνα 55: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_2(indo)_6(H_2O)_4]$  (5).

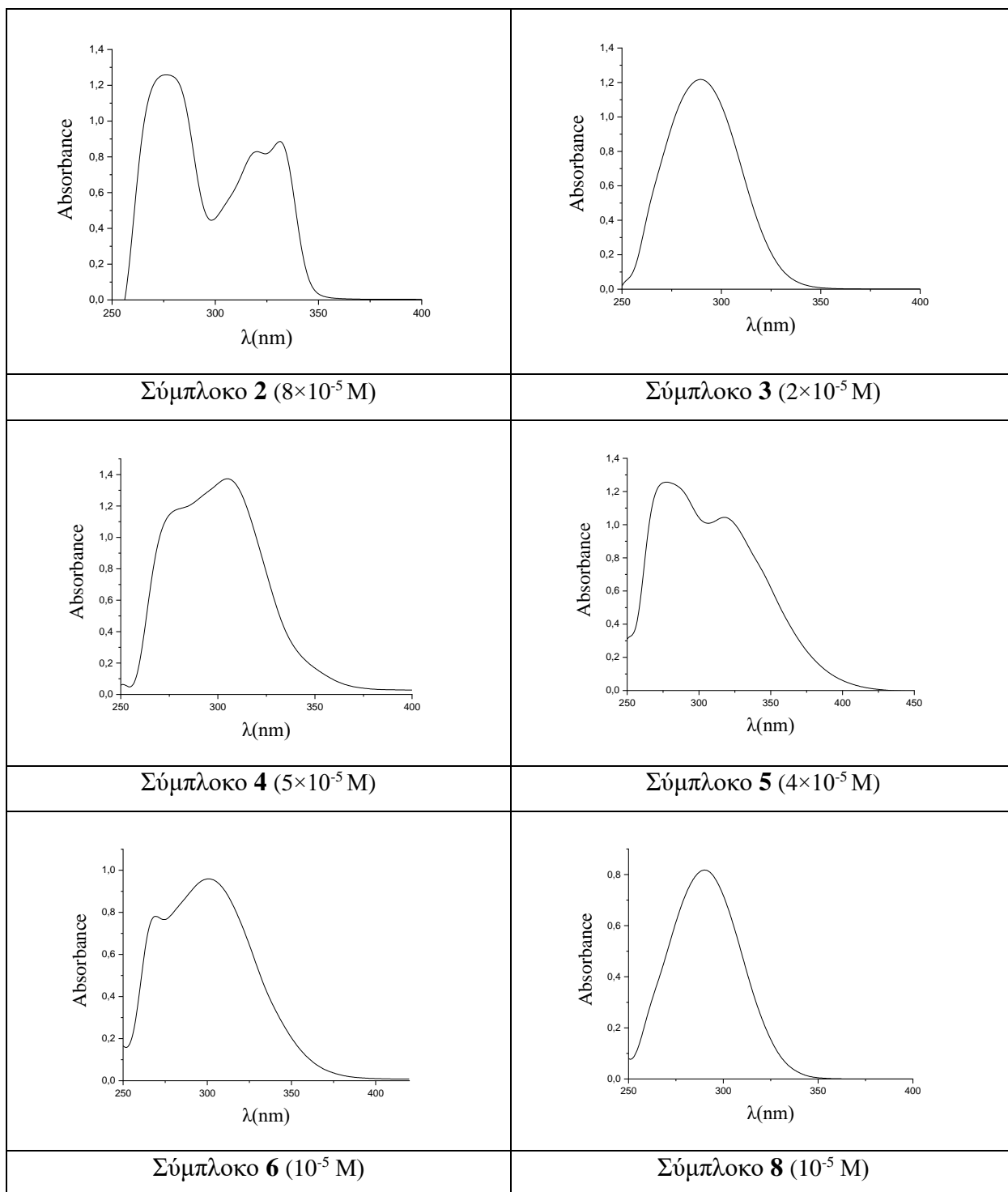


Εικόνα 56: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_2(tol)_6(phen)_2]$  (6).

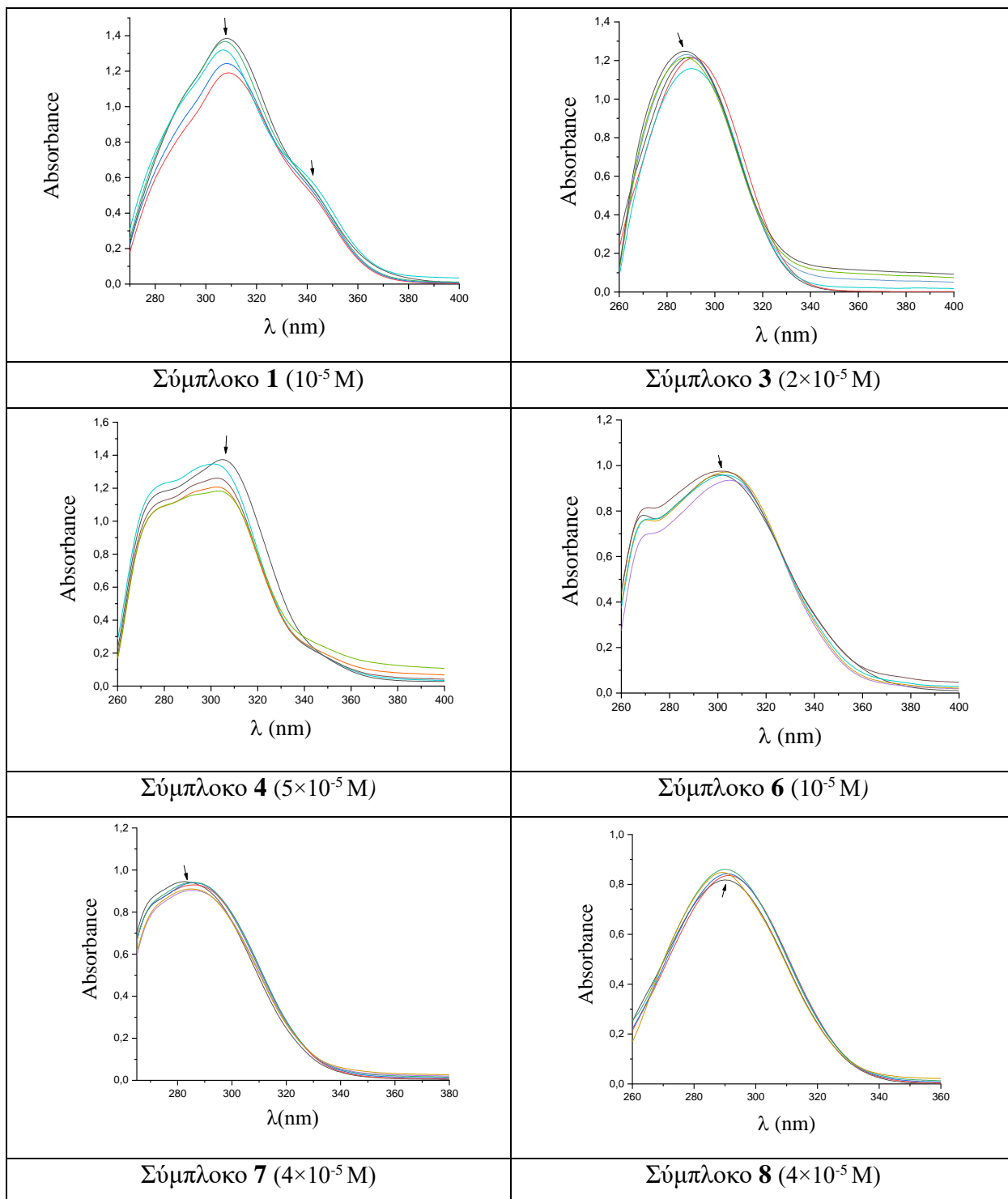


Εικόνα 57: Φάσμα IR του συμπλόκου  $[Ce_2(dicl)_6(bipyam)_2]$  (8).

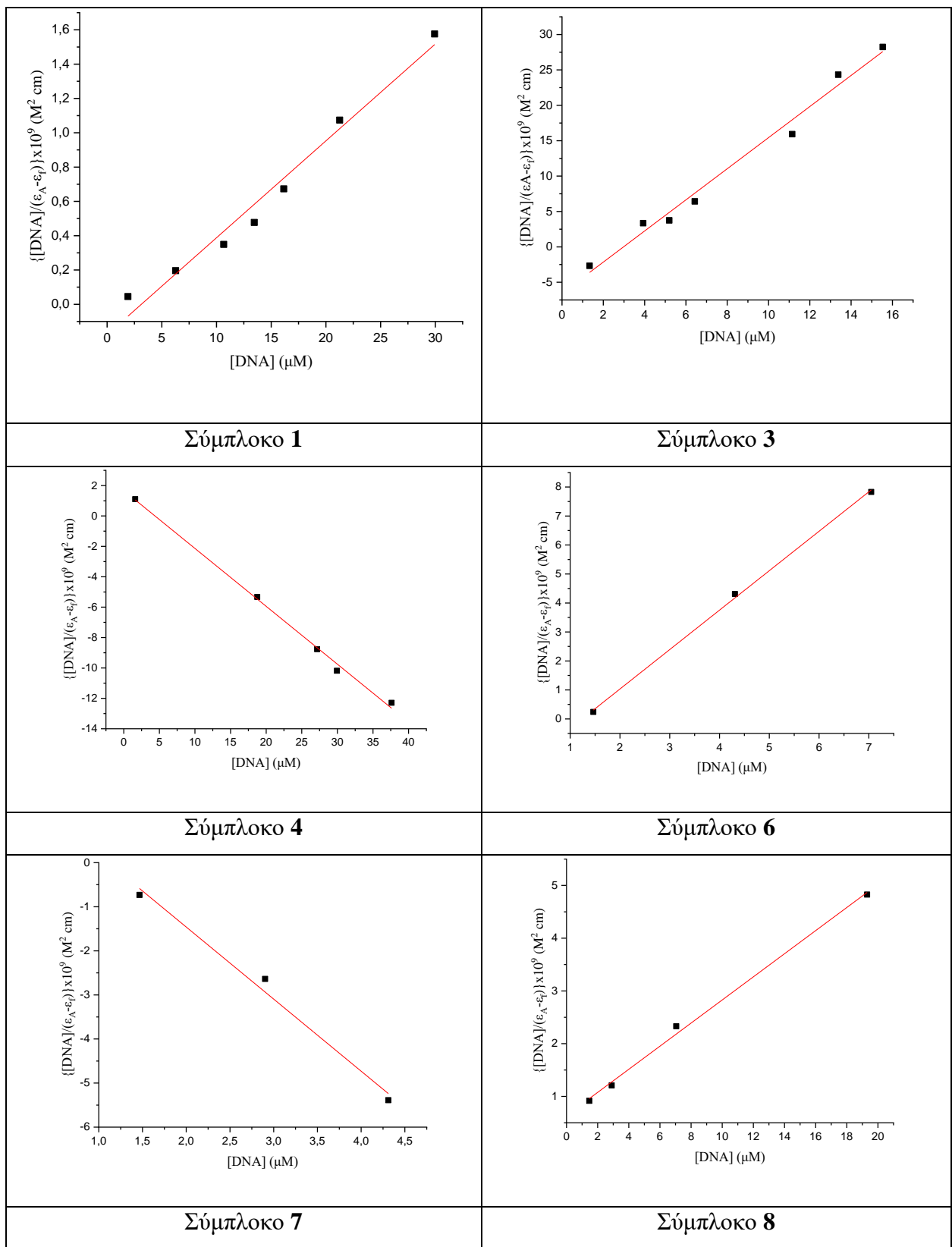




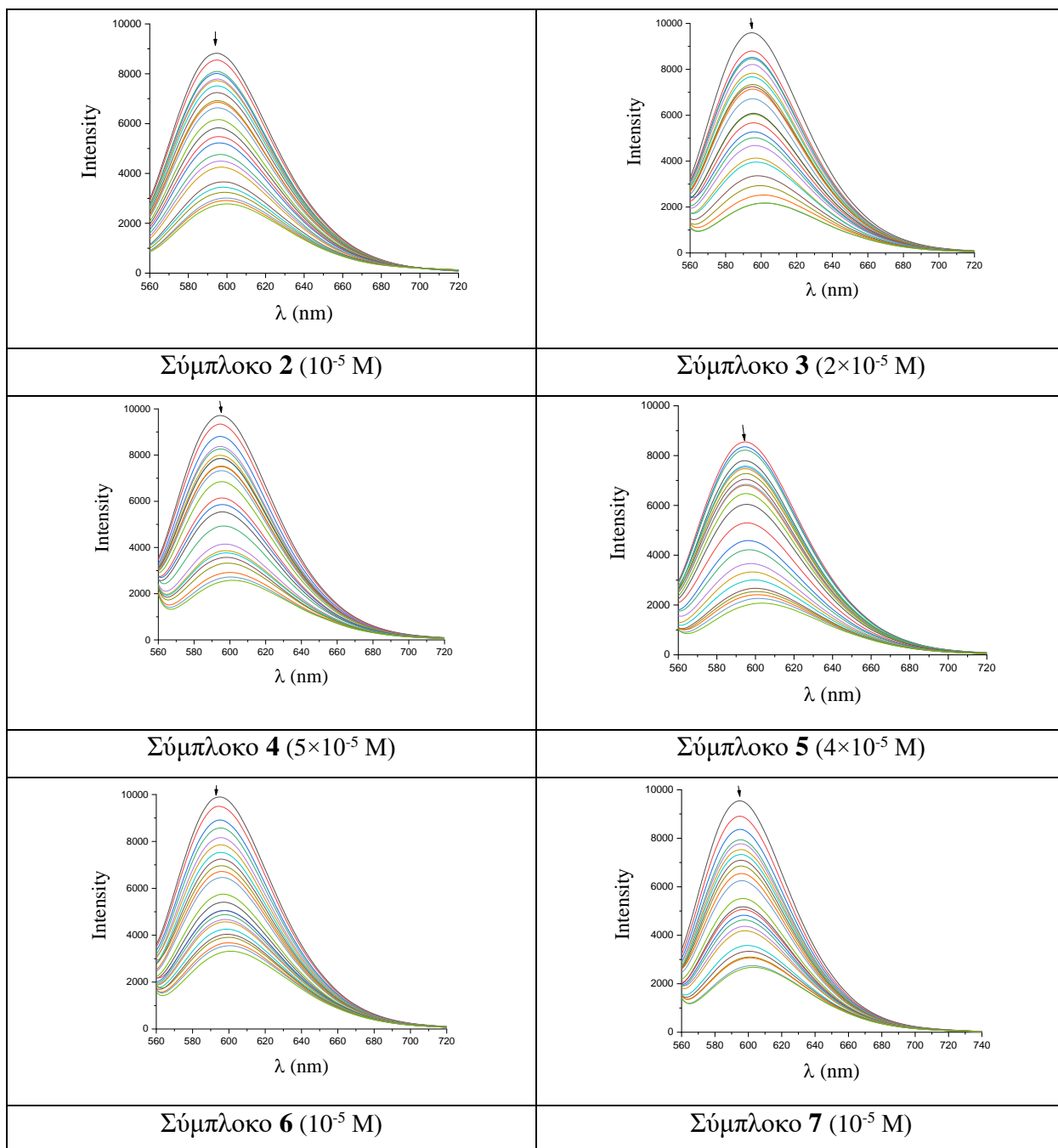
**Εικόνα 58:** Φάσματα UV-vis των συμπλόκων (2)-(6) και (8).



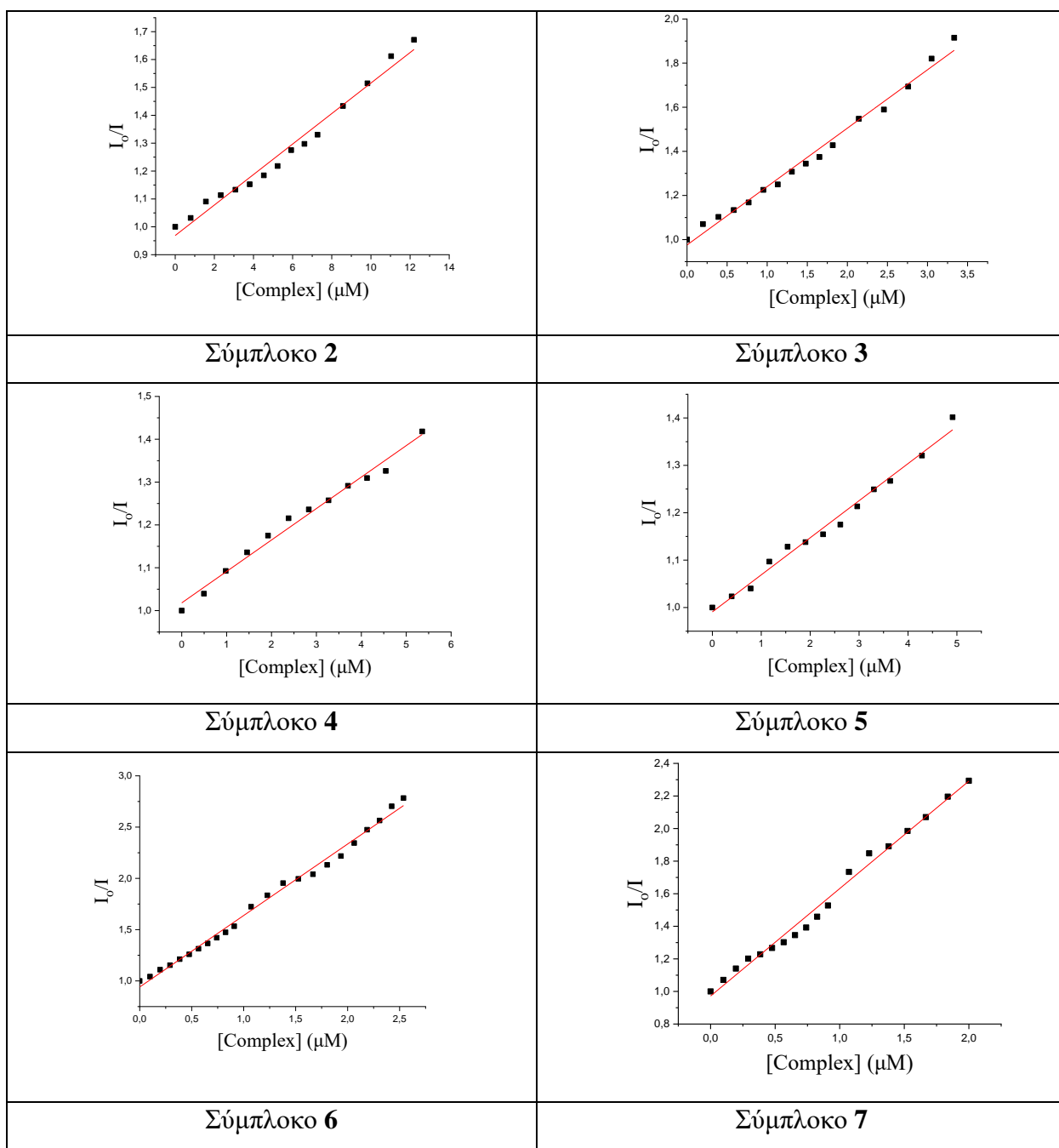
**Εικόνα 59:** Φάσματα UV-vis των συμπλόκων (1), (3), (4) και (6) – (8).



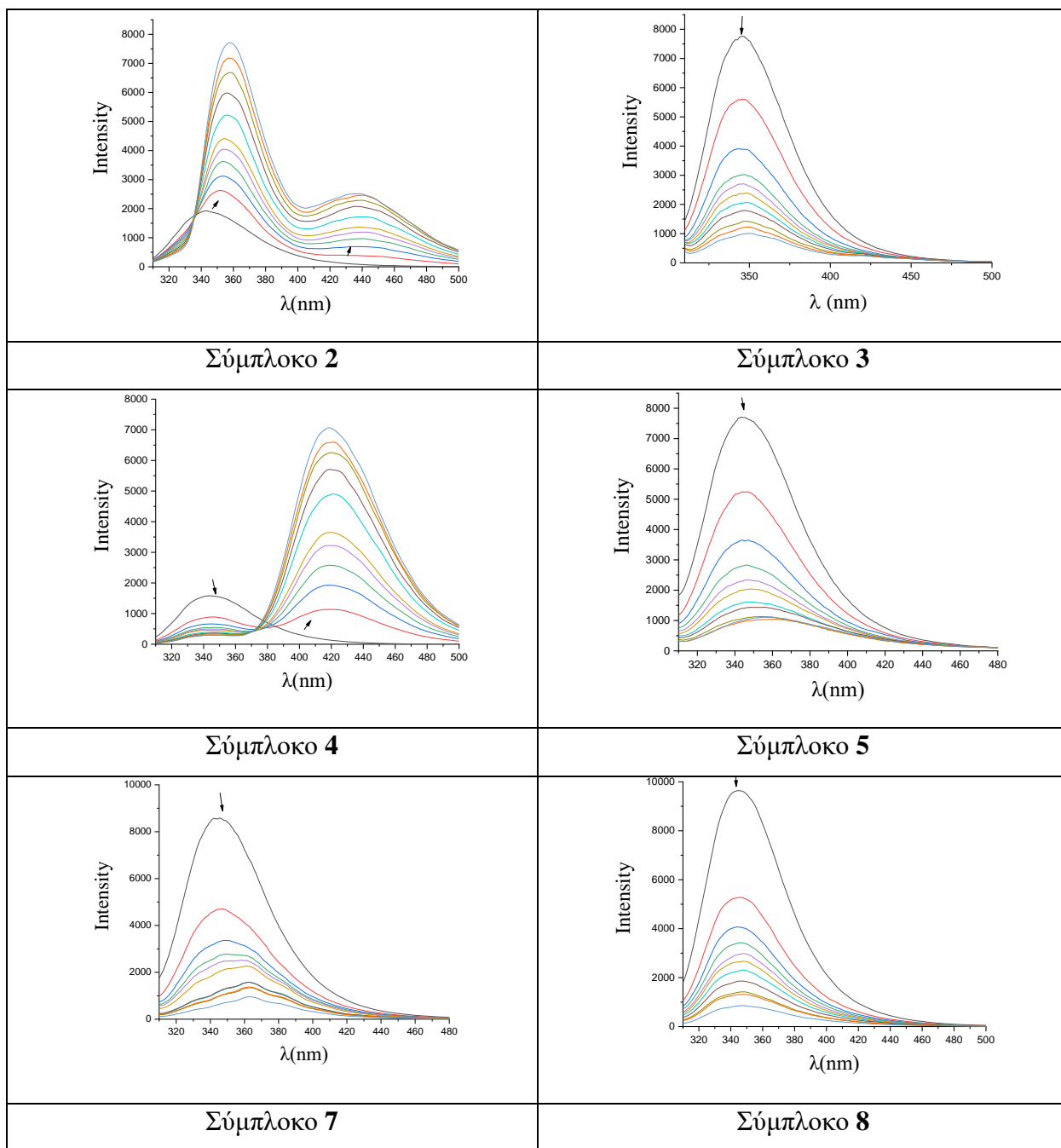
**Εικόνα 60:** Διαγράμματα για τον υπολογισμό της  $K_b$  για τα σύμπλοκα (1), (3), (4) και (6) - (8).



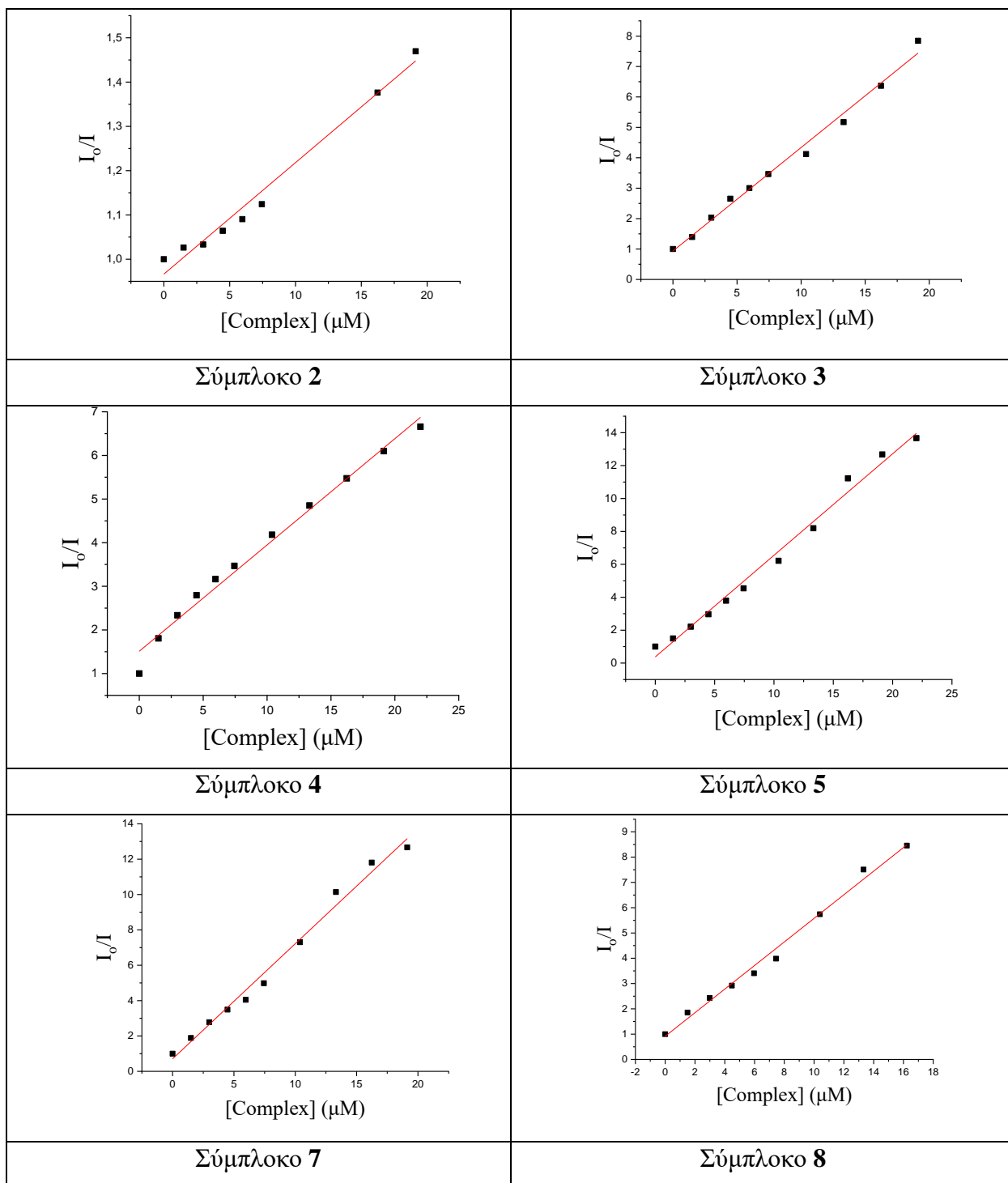
**Εικόνα 61:** Φάσματα φθορισμού του EB-DNA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (2) - (7) σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.



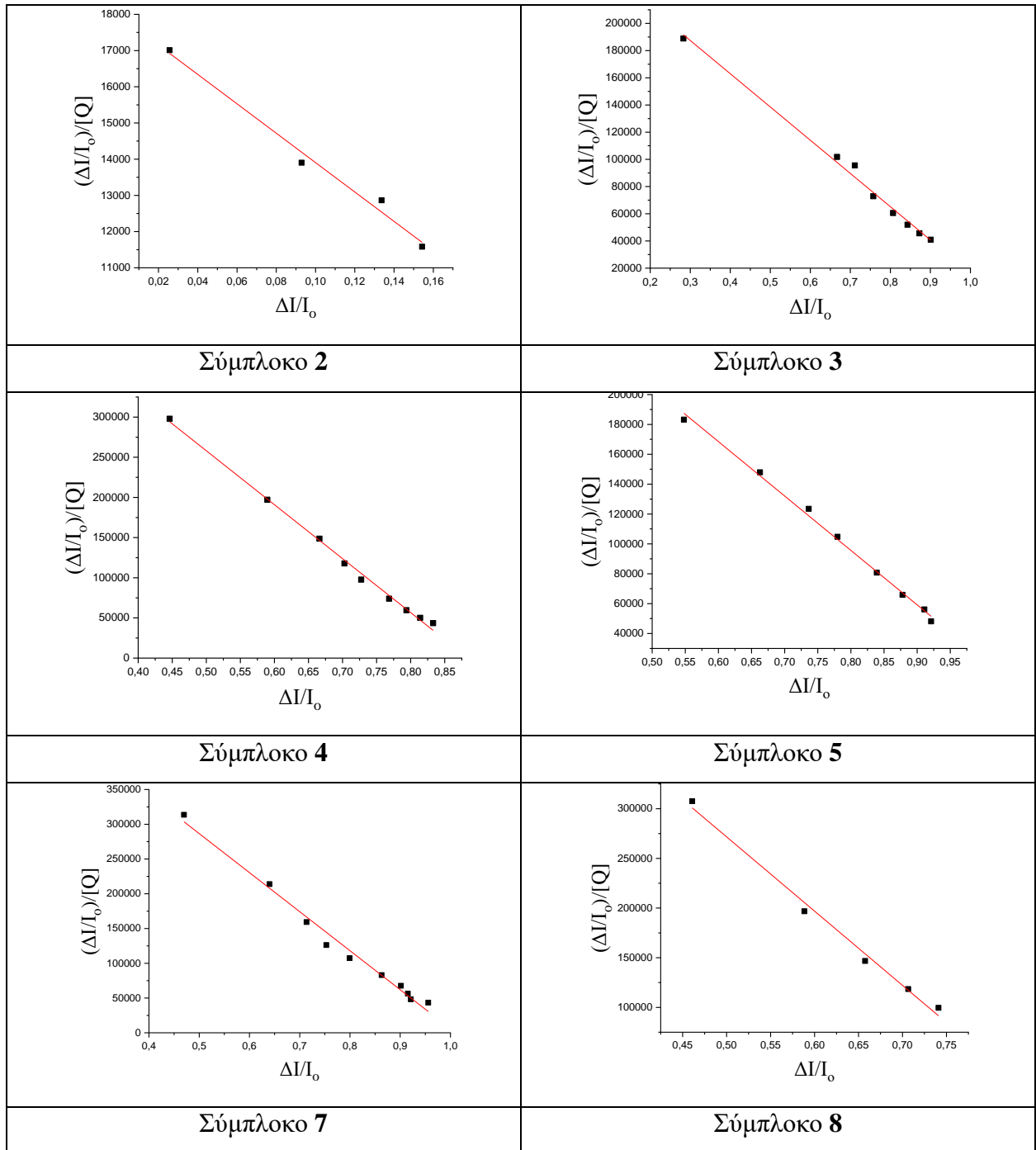
**Εικόνα 62:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού του συστήματος EB-DNA για τα σύμπλοκα (2) - (7).



**Εικόνα 63:** Φάσματα φθορισμού της BSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (2) - (5), (7) και (8) συγκέντρωσης  $10^{-4}$  M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.

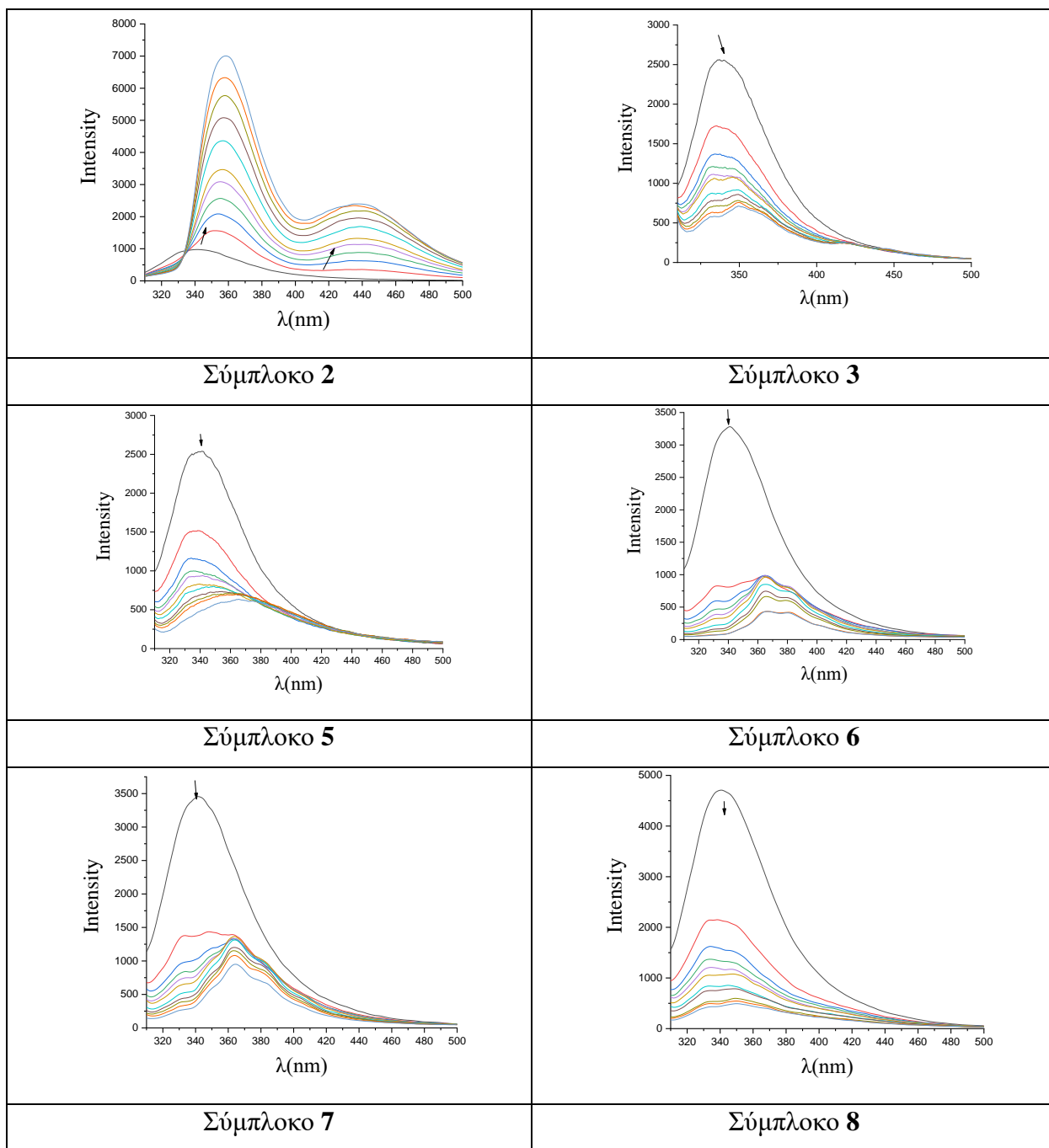


**Εικόνα 64:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της BSA για τα σύμπλοκα (2) - (5), (7) και (8).

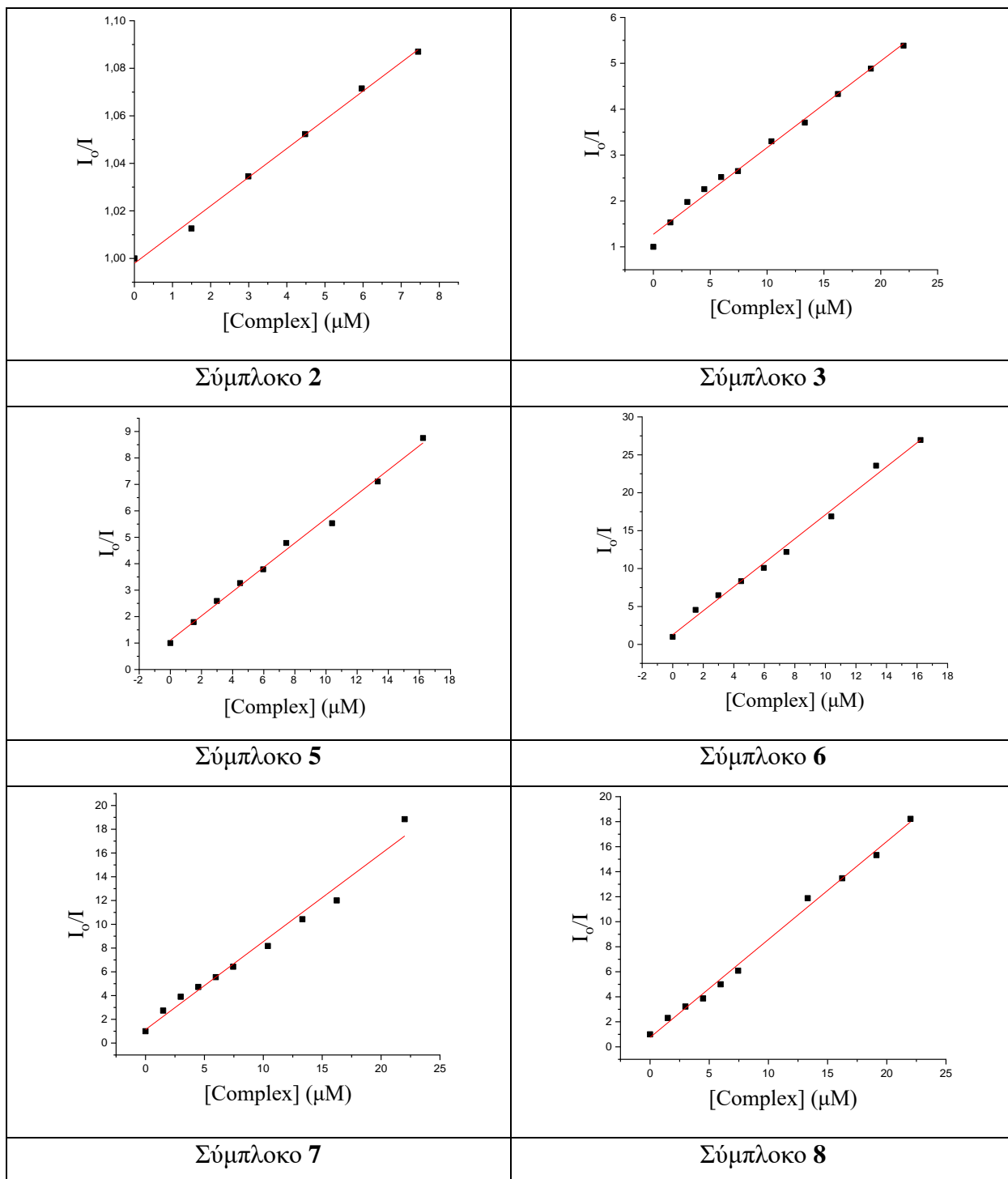


**Εικόνα 65:** Διαγράμματα Scatchard της BSA για τα σύμπλοκα (2) - (5), (7) και (8).

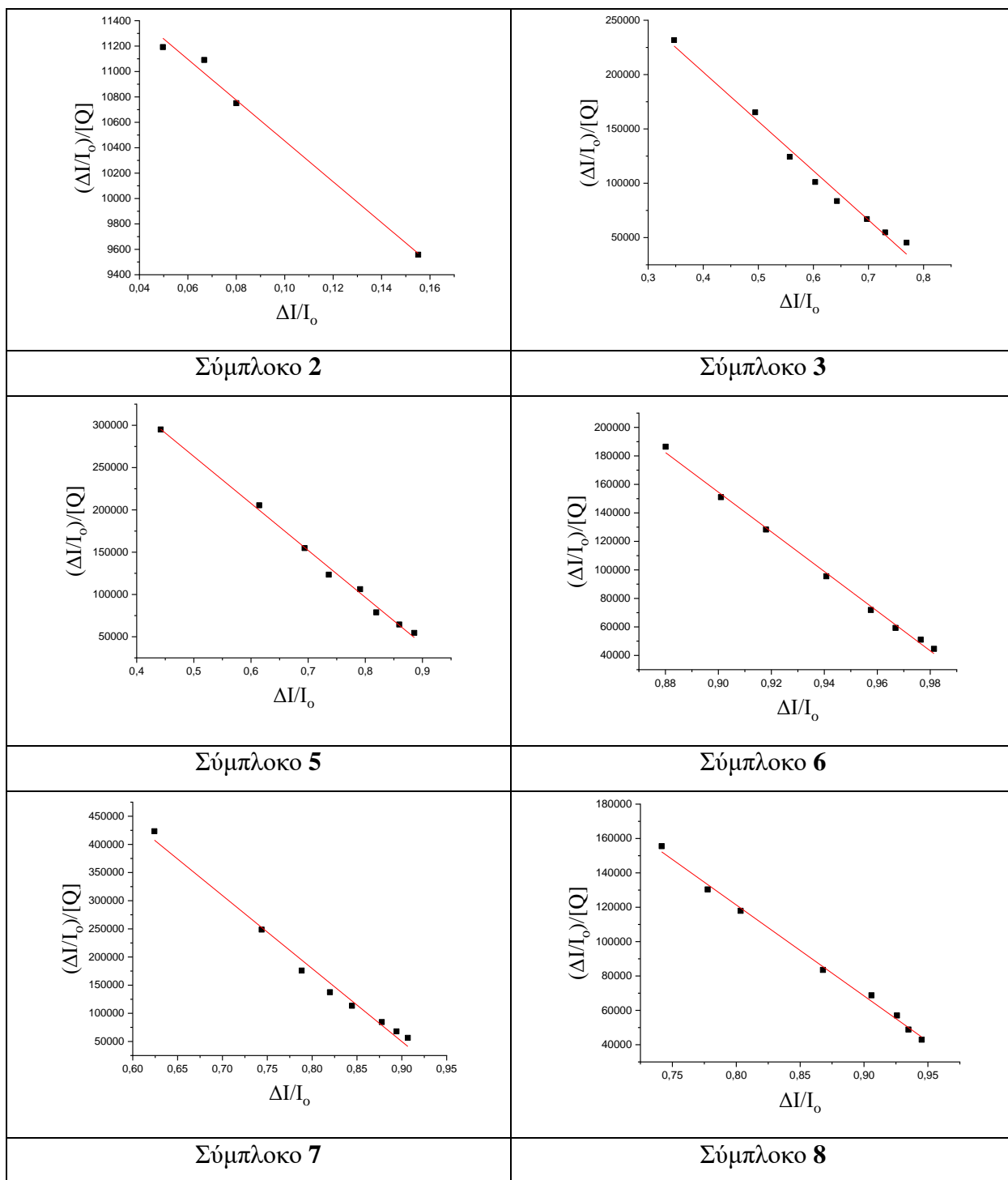




**Εικόνα 66:** Φάσματα φθορισμού της HSA κατά την προσθήκη αυξανόμενων ποσοτήτων των συμπλόκων (2), (3), (5) – (8) συγκέντρωσης  $10^{-4}$  M σε DMSO. Τα βέλη συμβολίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την προσθήκη των συμπλόκων.



**Εικόνα 67:** Διαγράμματα Stern-Volmer της ελάττωσης φθορισμού της HSA για τα σύμπλοκα (2), (3), (5) – (8).



**Εικόνα 68:** Διαγράμματα Scatchard της HSA για τα σύμπλοκα (2), (3), (5) – (8).