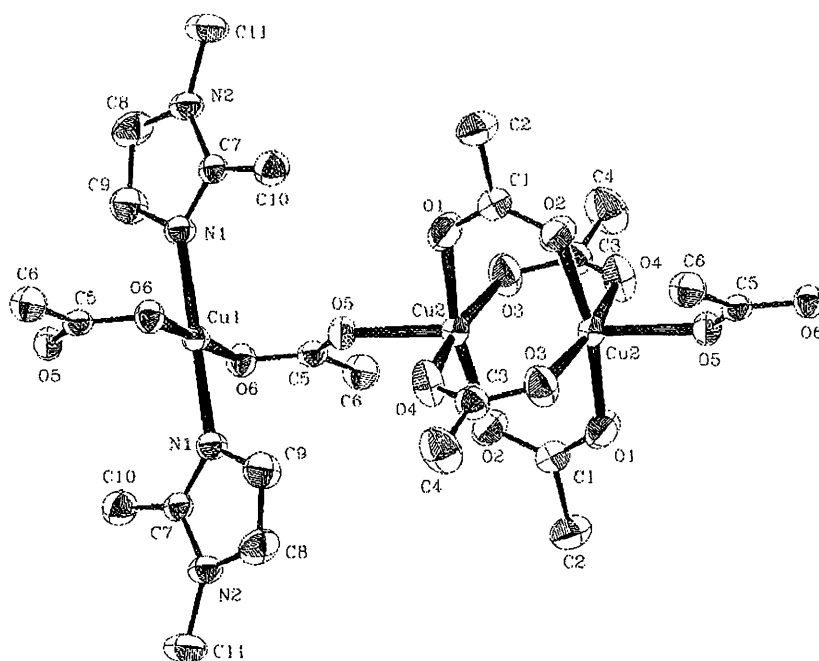


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
Τμήμα Χημείας
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Βιοανόργανης Χημείας



ΣΥΝΘΕΣΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΙΑΔΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΑΤΟ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ
Cu^{II} ΜΕ ΙΜΙΔΑΖΟΛΙΑ



Μπουζιάνης Παρασκευάς
Χημικός

Ιωάννινα 2003

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος ΕΠΕΑΕΚ στη Βιοανόργανη Χημεία, υπεύθυνος του οποίου είναι ο Καθηγητής Νικόλαος Χατζηλιάδης τον οποίο και ευχαριστώ θερμά για την ευκαιρία που μου έδωσε για την συμμετοχή μου στο πρόγραμμα αυτό.

Η πειραματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο του Καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Σπύρου Π. Περλεπέ, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά για την ανάθεση του θέματος, την επιστημονική επίβλεψη και την πολύτιμη βοήθεια του στην συγγραφή της εργασίας. Επίσης τον ευχαριστώ για την εξασφάλιση ορισμένων φασματοσκοπικών (EPK, Far-IR, Raman) μετρήσεων.

Οι κρυσταλλικές δομές της παρούσας εργασίας επιλύθηκαν στο Εργαστήριο Ακτινών Χ του Ινστιτούτου Επιστήμης Υλικών του Ε.ΚΕ.Φ.Ε. <<ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ>> από τον ερευνητή Α' κ. Άρη Τερζή και την Δρα Αικατερίνη Ραπτοπούλου τους οποίους και ευχαριστώ θερμά.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερος την οικογενειά μου για την συμπαράστασή της, τους φίλους και συνεργάτες μεταπτυχιακούς φοιτητές στην Πάτρα και τα Ιωάννινα. Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε με την οικονομική υποστήριξη της οικογένειάς μου.

Παρασκευάς Μπουζιάνης

Πάτρα 2003

Στη μνήμη της μητέρας μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	I
ABSTRACT.....	III
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
A. Η ΧΗΜΕΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ.....	2
A ₁ . Εισαγωγή.....	2
A ₂ . Τρόποι συμπλοκοποίησης του ιόντος RCOO ⁻ με μεταλλοϊόντα.....	4
A ₃ . Η φασματοσκοπία των καρβοξυλάτο συμπλόκων.....	13
B. Η ΒΙΟΑΝΟΡΓΑΝΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΙΜΙΔΑΖΟΛΙΟΥ.....	19
B ₁ . Εισαγωγή.....	19
B ₂ . Η περίπτωση της δισμουτάσης του σουπεροξειδίου (SOD)	21
Γ. ΜΕΤΑΛΛΑ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ	25
Γ ₁ . Εισαγωγή.....	25
Γ ₂ . Διατροφική αξία μετάλλων και ασθένειες που οφείλονται στην έλλειψή τους.....	26
Γ ₃ . Τοξικότητα των μετάλλων.....	27
Γ ₄ . Τα μέταλλα ως διαγνωστικά εργαλεία.....	29
Δ. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ	33
Δ ₁ . Η cis-πλατίνα και άλλα αντικαρκινικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου.....	33
Δ ₂ . Αντικαρκινικά σύμπλοκα που δεν περιέχουν Pt.....	37
Δ ₃ . Σύμπλοκα του χαλκού με αντικαρκινική δραστηριότητα.....	44
Δ ₄ . Βιολογικές μελέτες του συμπλόκου trans-[Cu(O ₂ CMe) ₂ L ₂] (L= 1-μεθυλο-4,5- διφαινυλοϊμιδαζόλιο).....	57
Ε. ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΝΕΣΗ.....	64
E ₁ . Εισαγωγή.....	64
E ₂ . Μέταλλα και σχηματισμός ελευθέρων ριζών.....	65
E ₃ . Χαλκός και καρκινογένεση.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕΡΟΥΣ I.....	72
II. ΣΤΟΧΟΙ-ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	74
III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	78
ΣΤ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....	79

ΣΤ ₁ . Αρχικά αντιδραστήρια.....	79
ΣΤ ₂ . Παρασκευή των συμπλόκων ενώσεων.....	81
ΣΤ ₃ . Ποσοτικές αναλύσεις και φασματοσκοπικές μετρήσεις.....	89
ΣΤ ₄ . Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ.....	89
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	91
Z. Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....	92
H. Η ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΔΟΜΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....	100
Θ. ΤΑ EPR ΦΑΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....	137
I. Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ IR, FAR-IR, ΚΑΙ RAMAN ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ.....	140
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕΡΩΝ III ΚΑΙ IV.....	164
V. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	166

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα Διατριβή περιλαμβάνει τη σύνθεση, το δομικό χαρακτηρισμό και φασματοσκοπικές μελέτες τριαδικών συμπλόκων $\text{Cu(II)/RCO}_2^-/\text{L}$ ($\text{L}=\text{διάφορα ιμιδαζόλια}$) με δυνητική αντικαρκινική δραστηριότητα. Πολλές πειραματικές παρατηρήσεις όπως η μεταβολή του μεταβολισμού του χαλκού(II) σε αρκετές νεοπλασίες, η μειωμένη ενζυματική δράση της Cu-Zn σουπεροξειδικής δισμουτάσης σε καρκινικά κύτταρα, το γεγονός ότι ορισμένα καρβοξυλάτο σύμπλοκα του Cu(II) μικρού μοριακού βάρους εμφανίζουν δραστηριότητα τύπου σουπεροξειδικής δισμουτάσης, καθώς και ορισμένες υποθέσεις για τον ρόλο των σουπεροξειδικών ριζών στην εμφάνιση του καρκίνου, κέντρισαν το ενδιαφέρον των ερευνητών για σύμπλοκα του Cu(II) με δυνητική κυτταροτοξική και αντικαρκινική δραστηριότητα. Το ενδιαφέρον μας για τη συγκεκριμένη έρευνα πηγάζει από την εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα που έχουν παρουσιάσει τα σύμπλοκα $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2(\text{HIm})_2]$ ($\text{HIm}=\text{ιμιδαζόλιο}$) και $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2]$ ($\text{L}=\text{1-μεθυλο-4,5-διφαινυλοϊμιδαζόλιο}$).

Στην παρούσα εργασία αναφέρουμε την παρασκευή των συμπλόκων $[\text{Cu(O}_2\text{CMe)(Im)(HIm)(EtOH)}]_n$ (1), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(\text{1Melm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (2), $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh)}_4(\text{1Melm})_2]$ (3), $[\text{Cu(1Melm)}_6](\text{Hsal})_2$ (4), $\text{trans-[Cu(Hsal)}_2(\text{1Melm})_2]2\text{MeOH}$ (5), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(2\text{MeHIm})_2]$ (6), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2(2\text{EtHIm})_2]$ (7), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(2\text{EtHIm})_2]$ (8), $\text{trans-[Cu(Hsal)}_2(2\text{EtHIm})_2]$ (9), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2(2\text{PhHIm})_2]$ (10), $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(2\text{PhHIm})_2]2\text{MeOH}$ (11), $[\text{Cu(Hsal)(2PhHIm)}_3](\text{Hsal})$ (12), $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe)}_4(4\text{MeHIm})_4]$ (13), $[\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe)}_6(1,2\text{diMelm})_2]_n$ (14), $\text{cis-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (15) και $\text{cis-[Cu(Hsal)}_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (16), όπου $\text{Me}=\text{CH}_3$, $\text{Ph}=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{H}_2\text{sal}=\text{σαλικυλικό οξύ}$, $\text{1Melm}=\text{1-μεθυλοϊμιδαζόλιο}$, $\text{2MeHIm}=\text{2-μεθυλοϊμιδαζόλιο}$, $\text{2EtHIm}=\text{2-αιθυλοϊμιδαζόλιο}$, $\text{2PhHIm}=\text{2-φαινυλοϊμιδαζόλιο}$, $\text{4MeHIm}=\text{4-μεθυλοϊμιδαζόλιο}$ και $\text{1,2-diMelm}=\text{1,2-διμεθυλοϊμιδαζόλιο}$.

Μελετήθηκε διεξοδικά η επίδραση διαφόρων συνθετικών παραμέτρων (γραμμομοριακή αναλογία ιμιδαζολίου: Cu^{II} , διαλύτης, φύση των ιμιδαζολικών και καρβοξυλάτο υποκαταστατών) στη χημική και δομική ταυτότητα των προϊόντων. Τα

νέα σύμπλοκα χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακές αναλύσεις, κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ μονοκρυστάλλου και φασματοσκοπικές (IR, far-IR, Raman, EPR) τεχνικές. Όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα μελετήθηκαν υπό το πρίσμα των γνωστών δομών και της φύσης του χημικού δεσμού. Τα προϊόντα των αντιδράσεων έχουν μεγάλη ποικιλία μονομερών (**2**, **4-12**, **15**, **16**), διμερών (**3**, **13**) και πολυμερών (**1**, **14**) δομικών τύπων, τονίζοντας τη δυνατότητα της καρβοξυλάτο ομάδας να υιοθετεί διάφορους τρόπους ένταξης, μονοδοντικούς και διδοντικούς, αλλά και τερματικούς και γεφυρωτικούς. Όλα τα ουδέτερα ιμιδαζόλια συμπεριφέρονται ως μονοδοντικοί υποκαταστάτες, με το πυριδινικού τύπου άζωτο να αποτελεί το άτομο-δότη. Το αποπρωτονιωμένο ιμιδαζόλιο, Im^- , στο 1D πολυμερές **1** γεφυρώνει δύο ιόντα Cu^{II} μέσω των ατόμων αζώτου (N,N'-γεφυρωτικός υποκαταστάτης). Τα σύμπλοκα **6-11** έχουν γενική σφαίρα ένταξης του τύπου $\text{trans-}\{\text{Cu}^{\text{II}}\text{N}_2\text{O}_2+\text{O}_2\}$, παρόμοια με αυτήν που έχουν τα αντικαρκινικά σύμπλοκα $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ (HIm=ιμιδαζόλιο) και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$.

Προκαταρκτικά πειράματα αποκαλύπτουν ότι τα σύμπλοκα **6-11** έχουν ικανοποιητική αντικαρκινική δραστηριότητα.

ABSTRACT

The present Thesis describes the synthesis, structural characterization and spectroscopic studies of ternary $\text{Cu(II)/RCO}_2^-/\text{L}$ ($\text{L} =$ various imidazoles) complexes with potential antitumour activity. A large body of experimental observations, such as the altered copper(II) metabolism in a variety of neoplastic diseases, the decreased Cu-Zn SOD activity of tumour cells (SOD= superoxide dismutase), the SOD-like activity of some copper(II) carboxylate complexes, as well as some hypotheses concerning the role of superoxide radicals and SOD in cancer, have led to a growth of interest in the potential cytotoxic and antitumour activity of Cu(II) complexes. The stimulus of our work has been the impressive antitumour activity of trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{Hlm})_2$] ($\text{Hlm} =$ imidazole) and trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2$] ($\text{L} =$ 1-methyl-4,5-diphenylimidazole).

We herein report the preparation of complexes [$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{lm})(\text{Hlm})(\text{EtOH})_n$] (**1**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1\text{Melm})_2(\text{H}_2\text{O})$] (**2**), [$\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(1\text{Melm})_2$] (**3**), [$\text{Cu}(1\text{Melm})_6(\text{Hsal})_2$] (**4**), trans-[$\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1\text{Melm})_2$]·2MeOH (**5**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHlm})_2$] (**6**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHlm})_2$] (**7**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{EtHlm})_2$] (**8**), trans-[$\text{Cu}(\text{Hsal})_2(2\text{EtHlm})_2$] (**9**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{PhHlm})_2$] (**10**), trans-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHlm})_2$]·2MeOH (**11**), [$\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHlm})_3(\text{Hsal})$] (**12**), [$\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHlm})_4$] (**13**), [$\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe})_6(1,2\text{diMelm})_2$] $_n$ (**14**), cis-[$\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2$] (**15**) and cis-[$\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2$] (**16**), where Me=CH₃, Ph=C₆H₅, H₂sal=salicylic acid, 1Melm=1-methylimidazole, 2MeHlm=2-methylimidazole, 2EtHlm=2-ethylimidazole, 2PhHlm=2-phenylimidazole, 4MeHlm=4-methylimidazole and 1,2-diMelm=1,2-dimethylimidazole.

The influence of several synthetic parameters (imidazole : Cu^{II} reaction ratio, solvent, nature of the imidazole and carboxylate ligands) of the chemical and structural identity of the products has been carefully studied. The new complexes were characterized by elemental analyses, single-crystal X-ray crystallography and spectroscopic techniques (IR, Far-IR, Raman, EPR). All spectroscopic data are discussed in terms of the nature of bonding and known structure. The products of the studied reactions comprise a wide variety of monomeric (**2**, **4-12**, **15**, **16**), dimeric (**3**, **13**), and polymeric (**1**, **14**) structural types, emphasizing the capability of the

carboxylate group to adopt a variety of coordination modes, both monodentate and bidentate, and both terminal and bridging. All the natural imidazoles used behave as monodentate ligands, with the pyridine-type nitrogen being the ligated atom. The deprotonated imidazole, Im^- , in the 1D polymer **1** bridges two Cu^{II} ions through its nitrogen atoms (N,N' -bridging ligand). Complexes **6-11** have a general coordination sphere of the type $\text{trans}\{-\text{Cu}^{\text{II}}\text{N}_2\text{O}_2+\text{O}_2\}$, completely similar to that observed in the antitumour complexes $\text{trans}\{-\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2\}$ ($\text{HIm}=\text{imidazole}$) and $\text{trans}\{-\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2\}$.

Preliminary results reveal that complexes **6-11** show a satisfactory anticancer activity.

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

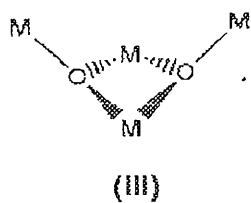
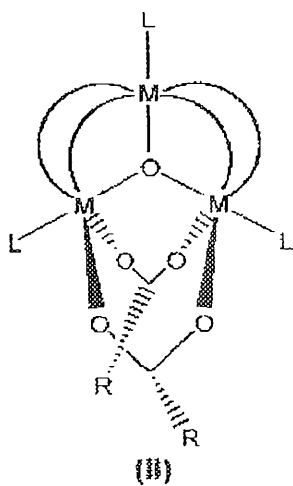
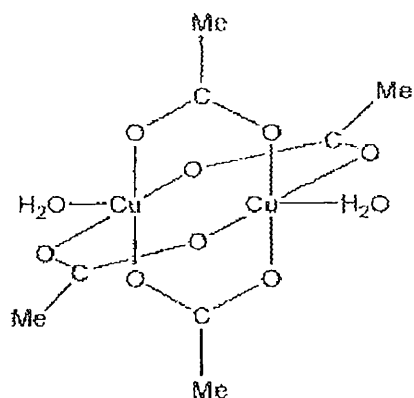
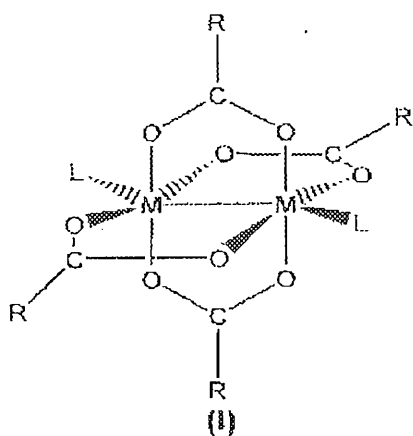
A: Η ΧΗΜΕΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ¹⁻⁴

A₁: Εισαγωγή

Η έντονη ερευνητική δραστηριότητα στο πεδίο των καρβοξυλάτο συμπλόκων οφείλεται στα ασυνήθιστα μαγνητικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν, κυρίως οι μαγνητικές πλειάδες με όξο ή υδρόξο γέφυρες, καθώς και γιατί μπορούν να αποτελέσουν μοντέλα πολυπυρηνικών μεταλλικών κέντρων σε μεταλλοπρωτεΐνες και μεταλλοένζυμα.

Χιλιάδες καρβοξυλάτο σύμπλοκα έχουν παρασκευαστεί και έχουν παίξει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της σύγχρονης ανόργανης χημείας. Τον πιο σημαντικό ρόλο σε αυτήν έχουν διαδραματίσει τα διπυρηνικά σύμπλοκα με τέσσερα καρβοξυλικά ιόντα – γέφυρες (paddlewheel), τα τριπυρηνικά βασικά καρβοξυλάτο σύμπλοκα και τα τετραπυρηνικά σύμπλοκα δομής πεταλούδας (butterfly). Οι δομικοί τύποι αυτών των συμπλόκων φαίνονται στο Σχήμα 1.

Οι αποστάσεις M...M στον τύπο **I** καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα τιμών. Αυτές μπορεί να είναι μη-δεσμικές, να υποδηλώνουν ασθενείς αλληλεπιδράσεις όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του Cu(II), ή να αναφέρονται σε πολλαπλούς δεσμούς M-M όπως στην περίπτωση του Cr(II) και του Mo(II). Ο υποκαταστάτης L μπορεί να είναι μονοδοντικός, οπότε έχουμε σχηματισμό διμερών, ή διδοντικός-γέφυρα, οπότε δημιουργούνται πολυμερείς δομές με τη σύνδεση διμερών δομικών υπομονάδων. Σε σπάνιες περιπτώσεις ο υποκαταστάτης L απουσιάζει. Σύμπλοκα του Cr(II) με τέτοιου είδους γέφυρες υποστηρίζονται από τετραπλό δεσμό M-M και σύμπλοκα των V, Mn, Fe και Co με όξο ή/και υδρόξο γέφυρες. Τα τριπυρηνικά όξο καρβοξυλάτο σύμπλοκα **II** αποτελούνται από ένα τρίγωνο που σχηματίζεται από τα μεταλλοϊόντα, από έξι καρβοξυλάτο γέφυρες και από τερματικούς μονοδοντικούς υποκαταστάτες. Τέτοια συστήματα μπορούν να θεωρηθούν ως τρία οκτάεδρα που μοιράζονται μια κοινή κορυφή, που είναι ένα ιόν $\mu_3\text{-O}^{2-}$ στο κέντρο ενός ισόπλευρου τριγώνου. Ένας μεγάλος αριθμός κατιόντων του τύπου $[\text{M}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_6\text{L}_3]^+$, M= Cr, V, Mn, Fe, Co, R=CH₃ και μια μεγάλη σειρά από άλλα καρβοξυλικά, και L=H₂O, πυριδίνη ή υποκατεστημένες πυριδίνες, τετραϋδροφουράνιο κ.λ.π., έχουν χαρακτηριστεί δομικά.



Σχήμα 1: Ο γενικός τύπος των διπυρηνικών συμπλόκων με τέσσερις καρβοξυλάτο γέφυρες (I), των τριπυρηνικών οξο καρβοξυλάτο συμπλόκων (II) και των τετραπυρηνικών συμπλόκων (butterfly) (III), καθώς και η δομή (με σχηματικό τρόπο) του $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$.

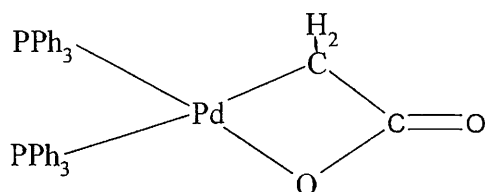
Οι συνήθεις οξειδωτικές καταστάσεις του μετάλλου σε αυτά τα συστήματα είναι +3 και +8/3. Το τριπλά γεφυρωτικό ιόν O^{2-} βρίσκεται συνήθως στο επίπεδο που ορίζουν τα τρία μέταλλα, χωρίς να αποκλείονται οι περιπτώσεις όπου το μ_3-O^{2-} βρίσκεται εκτός του επιπέδου του τριγώνου. Όσον αφορά τα τετραπυρηνικά καρβοξυλάτο σύμπλοκα που έχουν το δομικό πυρήνα $\{M_4O_2\}^{8+}$ σε μια δομική διευθέτηση γνωστή ως 'butterfly' (III), αυτά σχηματίζονται όταν τα τριπυρηνικά σύμπλοκα $[M_3O(O_2CMe)_6(py)_3](ClO_4)$ όπου $M = Mn, Fe$, αντιδρούν με ένα χηλικό διδοντικό υποκαταστάτη, όπως η 2,2'-διπυριδίνη ή το πικολινικό οξύ. Τέτοια τετραπυρηνικά σύμπλοκα αποτέλεσαν δομικά μοντέλα πρώτης γενιάς για τις χαμηλές οξειδωτικές βαθμίδες της τετραπυρηνικής πλειάδας του Mn στο φωτοσύστημα II. Επίσης το Cr και το V απέδειξαν την ικανότητα τους να σχηματίζουν τετραπυρηνικά butterfly σύμπλοκα. Για το Co έχει αναφερθεί η απομόνωση ενός τετραπυρηνικού συμπλόκου μικτού σθένους με δομή πεταλούδας με δομικό πυρήνα $\{Co_4(\mu_3-OH)_2\}^{+8}$.

Δομικές και φασματοσκοπικές μελέτες συμπλόκων των παραπάνω κατηγοριών οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση θεμάτων χημικού δεσμού και μαγνητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ μεταλλικών κέντρων που βρίσκονται κοντά το ένα στο άλλο. Τέτοιες ενώσεις σχετίζονται με τομείς μεγάλου ενδιαφέροντος όπως η βιομηχανική κατάλυση, η χημεία των υλικών, καθώς η δομή και δράση πολλών μεταλλοπρωτεϊνών αλλά και φαρμάκων.

A₂: Τρόποι συμπλοκοποίησης του ιόντος $RCOO^-$ με μεταλλοϊόντα

Υπάρχουν πολλοί τρόποι συμπλοκοποίησης του ιόντος $RCOO^-$ με μεταλλοϊόντα, γεγονός το οποίο εξηγεί γιατί υπάρχει μεγάλος αριθμός καρβοξυλάτο συμπλόκων. Τα ιόντα $RCOO^-$ χρησιμοποιούν σχεδόν πάντα ως δότες τα άτομα οξυγόνου. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός συμπλόκων έχουν ως υποκαταστάτες καρβοξυλικά ιόντα ενωμένα μέσω του ατόμου C. Μπορούν ως παράδειγμα να αναφερθούν ενώσεις του οξικού οξέος με μέταλλα όπως ο μόλυβδος(Pb), το μολυβδαίνιο (Mo) και ο σίδηρος (Fe) τα οποία μπορούν να σχηματίσουν δεσμό με την μεθυλική ομάδα του οξέος ($M-CH_2COOH$). Επίσης έχει παρατηρηθεί ο

σχηματισμός χηλικών συμπλόκων στα οποία το ιόν RCOO^- συμπλοκοποιείται χηλικά μέσω ενός καρβοξυλάτο O και του αλειφατικού C (Σχήμα 2).

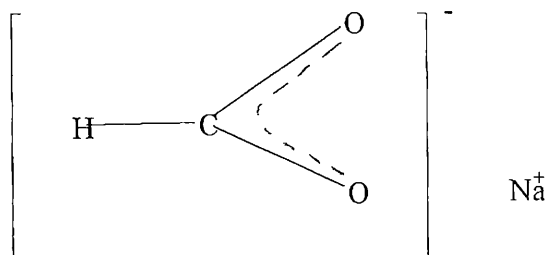


Σχήμα 2: Σχηματική δομή του συμπλόκου $[\text{Pd}(\text{CH}_2\text{COO})(\text{PPh}_3)_2]$ στο οποίο το ιόν $^-\text{CH}_2\text{COO}^-$ συμπεριφέρεται ως C,O-διδοντικός χηλικός υποκαταστάτης .

Τα απλά καρβοξυλικά συνήθως δρουν ως μονοδοντικοί, χηλικοί ή / και ως υποκαταστάτες-γέφυρες χρησιμοποιώντας τα άτομα οξυγόνου. Οι τρόποι με τους οποίους τα καρβοξυλικά ιόντα μπορούν να δράσουν ως υποκαταστάτες αναφέρονται στη συνέχεια.

1. Ιοντικά, μη-ενταγμένα ιόντα RCOO^-

Δεν έχουν προσδιοριστεί πολλές κρυσταλλικές δομές με ελεύθερα καρβοξυλικά ανιόντα. Παρόλα αυτά υπάρχουν φασματοσκοπικές μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι στο οξικό νάτριο υπάρχει μια μόνο μικρή αλληλεπίδραση κατιόντος – ανιόντος. Οι καρβοξυλικές ενώσεις των ισχυρά ηλεκτροθετικών στοιχείων, όπως του καλίου και του νατρίου, αναφέρονται ως ιοντικές με δομή αυτή του Σχήματος 3.

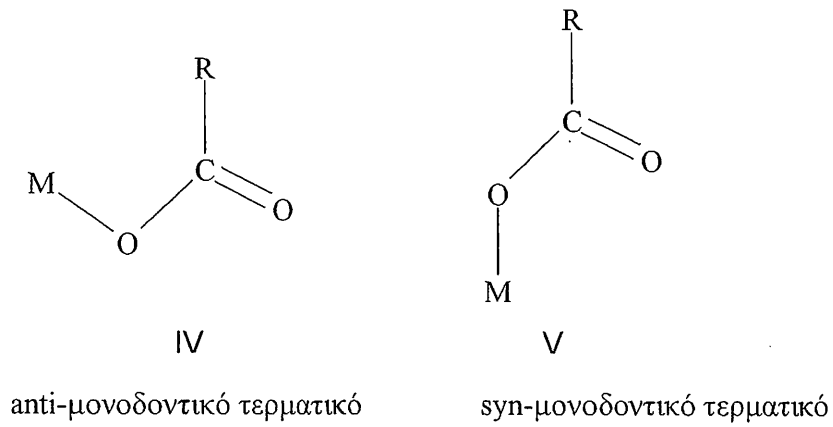


Σχήμα 3: Ιοντικό $\text{Na}(\text{O}_2\text{CH})$.

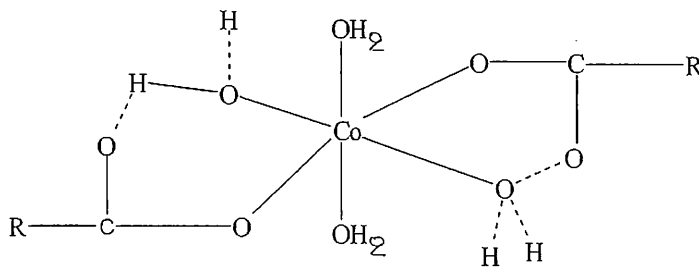
Ο ιοντικός χαρακτήρας της μυρμηκικής ομάδας του $\text{Na}(\text{O}_2\text{CH})$ έχει αποδειχθεί κρυσταλλογραφικά. Το ιόν του Na^+ έχει έξι άτομα οξυγόνου γύρω του σε μία απόσταση ίση με 2.44 \AA .

2. Μονοδοντικός τρόπος συμπλοκοποίησης του RCOO^-

Στο Σχήμα 4 φαίνονται οι μονοδοντικοί τρόποι συμπλοκοποίησης του καρβοξυλικού ιόντος. Παράδειγμα μονοδοντικής ένταξης του καρβοξυλικού ιόντος αποτελεί το σύμπλοκο του Co με το οξικό ανιόν (Σχήμα 5).



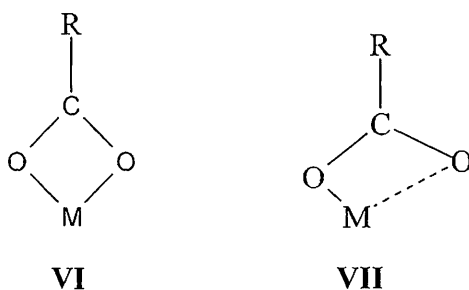
Σχήμα 4: Οι μονοδοντικοί τρόποι συμπλοκοποίησης του καρβοξυλικού ιόντος.



Σχήμα 5: Η δομή του 'άλατος' $[Co(O_2CMe)_2(H_2O)_4]$ με σχηματικό τρόπο.

3. Διδοντικός χηλικός τρόπος συμπλοκοποίησης του RCOO⁻

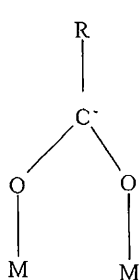
Λίγες είναι οι περιπτώσεις όπου το καρβοξυλικό ανιόν ενώνεται χηλικά με το μέταλλο. Κρυσταλλογραφικές μελέτες συμπλόκων Zn και U απέδειξαν ότι το οξικό ανιόν συμπλοκοποιείται συμμετρικά χηλικά (Σχήμα 6,VI) και σχηματίζει τετραμελή δακτύλιο. Όμως στην περίπτωση του [Sn(O₂CMe)₄] αποδείχθηκε ότι πρόκειται για 8-ενταγμένο σύμπλοκο όπου δεν υπάρχει αρκετός χώρος γύρω από το κεντρικό άτομο του Sn^{IV} για τα οκτώ άτομα-δότες με αποτέλεσμα η μία απόσταση Sn-O να είναι μεγαλύτερη από την άλλη σχηματίζοντας έτσι ένα χηλικό σύμπλοκο με μη-συμμετρικό MeCOO⁻ Σχήμα 6,VII.



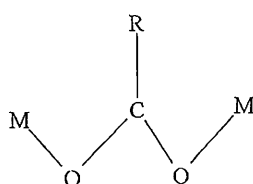
Σχήμα 6 : Συμμετρικό χηλικό (VI) και μη-συμμετρικό χηλικό (VII) οξικό ιόν, όπου R=CH₃.

4. Διδοντικός γεφυρωτικός τρόπος συμπλοκοποίησης του RCOO^-

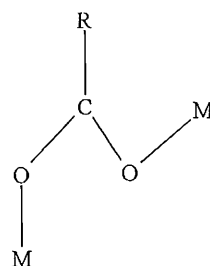
Τρεις είναι οι τύποι διδοντικής καρβοξυλάτο γέφυρας οι οποίοι φαίνονται στο Σχήμα 7 με κάποια αντιπροσωπευτικά παραδείγματα στον Πίνακα 1.



VIII



IX



X

Σχήμα 7: syn, syn διδοντικό γεφυρωτικό (VIII), anti, anti διδοντικό γεφυρωτικό (IX) και syn, anti διδοντικό γεφυρωτικό (X) καρβοξυλικό ιόν.

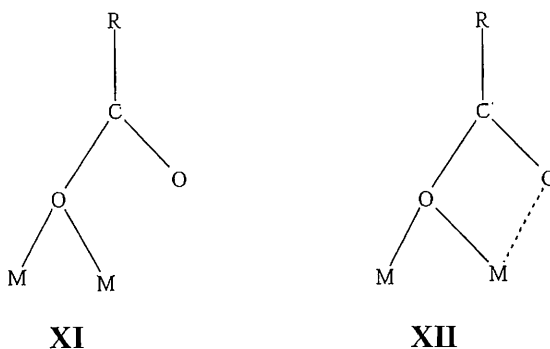
Πίνακας 1: Παραδείγματα συμπλόκων που περιέχουν γεφυρωτικούς καρβοξυλάτο υποκαταστάτες.

Ένωση	Τύπος Γέφυρας	Απόσταση M...M(Å) ^a
<u>1. Διπυρηνικά σύμπλοκα</u>		
α. Μια καρβοξυλική γέφυρα		
[Re ₂ (Ph ₃ P) ₂ (O ₂ CC ₂ H ₅)OCl ₅]	syn-syn	2.522
β. Δυο καρβοξυλικές γέφυρες		
[Re ₂ l ₄ (O ₂ CPh) ₄]	syn-syn	2.197
[Sn ₂ Ph ₄ (O ₂ CMe) ₂]	syn-syn	2.690
γ. Τρεις καρβοξυλικές γέφυρες		
[Re ₂ Cl ₂ (O ₂ CC ₃ H ₇) ₃] ⁺ ReO ₄ ⁻	syn-syn	2.259
δ. Τέσσερις καρβοξυλικές γέφυρες		
[Cu ₂ (O ₂ CMe) ₄ (H ₂ O) ₂]	syn-syn	2.615
[Cr ₂ (O ₂ CMe) ₄ (H ₂ O) ₂]	syn-syn	2.362
<u>2. Τριπυρηνικά σύμπλοκα</u>		
[Pd ₃ (O ₂ CMe) ₆]·1/2H ₂ O	syn-syn	3.154
<u>3. Τετραπυρηνικά σύμπλοκα</u>		
[Cu ₄ (O ₂ CCF ₃) ₄]·2C ₆ H ₆	syn-syn	2.800
<u>4. Πολυμερή σύμπλοκα</u>		
[Cu(O ₂ CH) ₂] _n	anti-syn	3.440
[Cu(O ₂ CH)(H ₂ O) ₂] _n	anti-syn
[Cu ₂ (O ₂ CMe) ₂] _n	syn-syn	2.556, 2.544
	μονοατομική
	syn-syn	3.6
[Mn(O ₂ CMe) ₂ (H ₂ O) ₂] _n ·2H ₂ O	anti-anti
	anti- syn
	μονοατομική

^a Οι τελείες υποδηλώνουν ότι η απόσταση M...M δεν αναφέρεται στην εργασία.

5. Συμπλοκοποίηση του RCOO⁻ υπό τη μορφή μονατομικής γέφυρας

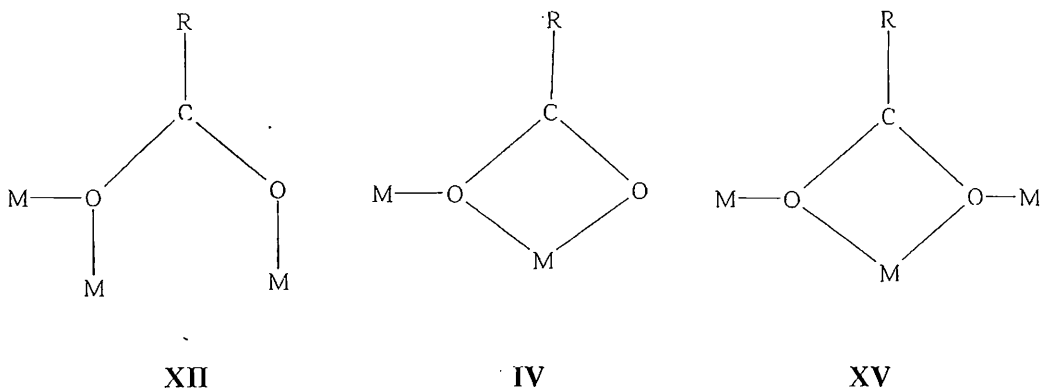
Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί το ένα καρβοξυλάτο οξυγόνο να γεφυρώσει τα δύο μεταλλοϊόντα. Συνήθως το ελεύθερο άτομο οξυγόνου αλληλεπιδρά με το μεταλλοκατιόν, έστω και ασθενώς με τον τρόπο που φαίνεται στο Σχήμα 8.



Σχήμα 8: Τρόποι γεφύρωσης υπό μορφή μονατομικής γέφυρας των καρβοξυλάτο υποκαταστατών με το μεταλλοκατιόν.

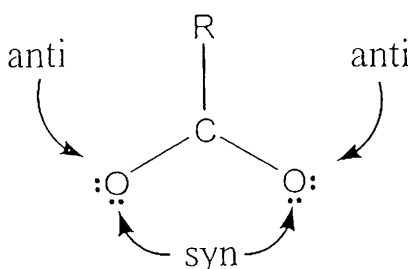
6. Τρόποι συμπλοκοποίησης με δυο από τους παραπάνω τρόπους

Πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν διαπιστωθεί και συνδυασμοί των προαναφερθέντων τρόπων ένταξης του καρβοξυλικού ανιόντος σε διάφορα σύμπλοκα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 9.



Σχήμα 9: Διάφοροι συνδυασμοί με τους οποίους μπορεί να ενταχθεί το καρβοξυλικό ανιόν σε μεταλλικά σύμπλοκα: (XIII), *syn, syn* διδοντικό-γέφυρα και μονατομική γέφυρα. (XIV), *anti, anti* χηλικό και μονατομική γέφυρα, (XV), χηλικό και διπλή-μονοατομική γέφυρα.

Αυτό το οποίο έχει αποδειχθεί κρυσταλλογραφικά είναι ότι ένα ιόν καρβοξυλίου μπορεί να ενωθεί το πολύ με τρία μεταλλοϊόντα μετάπτωσης. Όπως δείχνει και το Σχήμα 10 το καρβοξυλικό ιόν έχει τέσσερα ζεύγη ηλεκτρονίων στα δύο άτομα οξυγόνου τα οποία είναι μη-δεσμικά και επομένως μπορούν να σχηματίσουν δεσμό με το μέταλλο. Αυτά τα τέσσερα ελεύθερα ζεύγη ηλεκτρονίων είναι υπεύθυνα για την μεγάλη ποικιλία συμπλοκοποίησης του. Κάθε μονήρες ζεύγος βρίσκεται στο επίπεδο της καρβοξυλικής ομάδας. Έχει προταθεί με βάση στερεοηλεκτρονικά δεδομένα ότι τα *syn* μονήρη ζεύγη είναι περισσότερο βασικά από τα *anti* (Σχήμα 10) γεγονός το οποίο επιβεβαιώνουν και θεωρητικοί υπολογισμοί.



Σχήμα 10: Τα *syn* και *anti* μονήρη ζεύγη του ιόντος RCO_2^- .

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα μεταλλικά ιόντα προτιμούν τα *syn* ζεύγη ηλεκτρονίων λόγω της μεγαλύτερης βασικότητας τους. Τα *syn* ζεύγη ηλεκτρονίων συμμετέχουν στους πιο συνήθεις τρόπους ένταξης των καρβοξυλικών ιόντων που είναι ο μονοδοντικός τερματικός, ο χηλικός και ο διδοντικός γεφυρωτικός. Ο *anti* μονοδοντικός τερματικός, ο *syn*, *anti* διδοντικός γεφυρωτικός και ο *anti*, *anti* διδοντικός γεφυρωτικός τρόπος συμπλοκοποίησης είναι πιο σπάνιοι κυρίως λόγω της μικρότερης βασικότητας των *anti* μονήρων ζευγών ηλεκτρονίων. Η συμπλοκοποίηση υπό την μορφή μονατομικής γέφυρας είναι η μόνη που χρησιμοποιεί τα *syn* και τα *anti* μονήρη ζεύγη ηλεκτρονίων του ενός ατόμου οξυγόνου για το σχηματισμό των δεσμών ένταξης.

A₃: Η IR φασματοσκοπία των καρβοξυλάτο συμπλόκων

Τα IR φάσματα εξαρτώνται από τη διευθέτηση των ατόμων στο χώρο (μήκη και γωνίες δεσμών), τη μάζα τους και την ισχύ των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Η χρησιμότητα της IR φασματοσκοπίας έγκειται στο γεγονός ότι κατά τη συμπλοκοποίηση ενός μορίου υποκαταστάτη με ένα μεταλλικό ιόν επέρχονται μεταβολές στη γεωμετρία του υποκαταστάτη. Κατά συνέπεια είναι δυνατή η λήψη πληροφοριών για τη δομή του συμπλόκου και τον τρόπο συμπλοκοποίησης του υποκαταστάτη.

Το ελεύθερο καρβοξυλικό ιόν έχει δυο ισοδύναμους δεσμούς και οι χαρακτηριστικές δονήσεις του είναι η αντισυμμετρική δόνηση τάσης $\nu_{as}(\text{CO}_2)$ και η συμμετρική δόνηση τάσης $\nu_s(\text{CO}_2)$. Η πρώτη είναι ισχυρή και γενικά ευρεία με συχνότητα $1650\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ και η δεύτερη μετρίως έντασης στα $1450\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$. Η δόνηση παραμόρφωσης $\delta(\text{CO}_2)$ συζεύγνυται ισχυρά με άλλες δονήσεις παραμόρφωσης του μορίου και ο τύπος αυτός της δόνησης δεν είναι χαρακτηριστικός για την καρβοξυλομάδα.

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο υπάρχουν αρκετοί τρόποι ένταξης του καρβοξυλικού ιόντος με μέταλλα: οι πιο αντιπροσωπευτικοί από αυτούς είναι οι: **V**, **VI** και **VIII**. Οι τύποι **VI** και **VIII** έχουν την ίδια συμμετρία C_{2v} , και παρουσιάζουν πολλές φασματοσκοπικές ομοιότητες, αλλά τα φάσματα τους

διαφέρουν αρκετά από αυτά του τύπου **V** με συμμετρία C_s . Στη συνέχεια θα αναφερθούν προσπάθειες οι οποίες έγιναν με σκοπό να συσχετισθούν οι συχνότητες των δονήσεων C-O με την φύση της ένταξης της καρβοξυλικής ομάδας, και αυτό επειδή παρατηρήθηκε ότι δίνουν διαφορετικές δονήσεις οι ενταγμένες καρβοξυλικές ομάδες από αυτές του ελεύθερου ιόντος (στα μετά νατρίου και καλίου άλατα).

Έτσι λοιπόν μπορούμε να διακρίνουμε τις εξής περιπτώσεις :

1. Ιοντικό ή μη ενταγμένο ιόν $RCOO^-$

Οι Itoh και Bernstein μελέτησαν το φάσμα του NaO_2CMe στη στερεά κατάσταση και σε διάλυμα, κάτι που αργότερα έκανε και ο Nakamura με τους συνεργάτες του. Η απόδοση των ταινιών φαίνεται στον Πίνακα 2 και ήταν απόλυτα σύμφωνη και από τις δυο ομάδες.

Πίνακας 2: Οι χαρακτηριστικές IR δονήσεις του $MeCO_2^-$.

Δόνηση	Συχνότητα (cm^{-1})	
	Itoh & Bernstein	Nakamura
$\nu_{as}(C-H)$	2989 ή 3010	a
$\nu_{as}(CO_2)$	1578	1582
$\nu_s(CO_2)$	1414	1425
$\delta(CH_3)$	1344	1339
$\nu(C-C)$	924	a
$\delta(CO_2)$	624	647

^a Δεν αναφέρθηκαν.

2. Μονοδοντικός τρόπος συμπλοκοποίησης του $RCOO^-$

Τα σύμπλοκα που έχουν μονοδοντικές καρβοξυλάτο ομάδες (**V**) παρουσιάζουν αύξηση της συχνότητας της $\nu_{as}(CO_2)$ και μείωση της συχνότητας της $\nu_s(CO_2)$ σε σχέση με τη συχνότητα των αντίστοιχων δονήσεων του ελεύθερου καρβοξυλικού ιόντος, το οποίο θεωρείται ότι υπάρχει στα μετά νατρίου και καλίου άλατα του οξικού οξέος. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά την μονοδοντική ένταξη αίρεται η ισοδυναμία των

δυο καρβοξυλάτο οξυγόνων και στην πραγματικότητα έχουμε την διαμόρφωση τύπου ψευδοεστέρα V. Η καρβοξυλάτο ομάδα δεν μπορεί να περιγραφεί πλέον από τους τύπους δόνησης $\nu_{as}(\text{CO}_2)$ και $\nu_s(\text{CO}_2)$, αλλά μπορεί να περιγραφεί από τους τύπους $\nu(\text{C}=\text{O})$ και $\nu(\text{C}-\text{O})$, όπου $\nu(\text{C}=\text{O}) > \nu_{as}(\text{CO}_2)$ και $\nu(\text{C}-\text{O}) < \nu_s(\text{CO}_2)$.

Οι Deacon και Phillips πραγματοποίησαν μια λεπτομερή μελέτη IR φασμάτων εκατοντάδων δομικά χαρακτηρισμένων οξικών και τριφθοροοξικών συμπλόκων διαφόρων μετάλλων και συσχέτισαν τη διαφορά Δ [$\Delta = \nu_{as}(\text{CO}_2) - \nu_s(\text{CO}_2)$] με τον τρόπο συμπλοκοποίησης της καρβοξυλομάδας. Σύμφωνα με τους ερευνητές αν διαπιστωθεί ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} > \Delta_{\text{ιοντικό}}$, αυτό είναι μια ισχυρή ένδειξη μονοδοντικής συμπλοκοποίησης της καρβοξυλομάδας. Στον Πίνακα 3 φαίνονται μερικά σύμπλοκα με μονοδοντική ένταξη της καρβοξυλομάδας που χρησιμοποίησαν οι Deacon και Phillips για τη μελέτη τους.

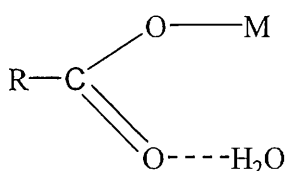
Πίνακας 3: Η συμμετρική (ν_s) και η αντισυμμετρική (ν_{as}) δόνηση τάσης της καρβοξυλομάδας και η διαφορά Δ των ενώσεων με μονοδοντική ένταξη της καρβοξυλομάδας.

Ένωση	$\nu_{as}(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\nu_s(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\Delta = \nu_{as} - \nu_s$ (cm^{-1})
$[\text{Co}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{NH}_3)_5](\text{Cl})\text{ClO}_4$	1600	a	...
$\text{Hg}(\text{O}_2\text{CMe})_2$	1600, 1566	1368	215
$\text{PhHg}(\text{O}_2\text{CMe})$	1615, 1590	1379, 1363	232
$\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{O}_2\text{CMe})_2$	1633	1320	313
$[\text{Ni}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	1550	1425	125
$[\text{Ni}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{py})_2]$	1550	1412	138
$[\text{Zn}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2]$	1577	1425	152

^a Η συχνότητα αυτή δεν αναφέρεται.

Υπάρχουν όμως σύμπλοκα με διαπιστωμένη κρυσταλλογραφικά μονοδοντική ένταξη που εμφανίζουν μικρές τιμές Δ , όπως για παράδειγμα τα $[\text{Ni}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, $[\text{Ni}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{py})_2]$ και $[\text{Zn}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2]$ που αναφέρονται στον Πίνακα 3. Στις περιπτώσεις αυτές το οξυγόνο της καρβοξυλάτο

ομάδας που δεν εντάσσεται με το μέταλλο εμπλέκεται σε δεσμούς υδρογόνου δίνοντας μια ‘ψευδογεφυρωτική’ διευθέτηση.



Σχήμα 11: Ψευδογεφυρωτική συμπλοκοποίηση της καρβοξυλάτο ομάδας.

3. Διδοντικός χηλικός τρόπος συμπλοκοποίησης του RCOO⁻

Στα σύμπλοκα που περιέχουν διδοντικές χηλικές καρβοξυλάτο ομάδες (VI, VII), οι τιμές Δ είναι σημαντικά μικρότερες από τις αντίστοιχες τιμές Δ της ιοντικής. Για παράδειγμα, το IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Mn}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$ εμφανίζει τις ταινίες $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ στα 1520 και 1437 cm^{-1} , αντίστοιχα η τιμή Δ είναι 83 cm^{-1} , πολύ μικρότερη από την τιμή Δ του ελεύθερου οξικού ιόντος που είναι 164 cm^{-1} . Επιπλέον παραδείγματα φαίνονται στον Πίνακα 4 που ακολουθεί.

Πίνακας 4: Η αντισυμμετρική και η συμμετρική δόνηση τάσης της καρβοξυλομάδας, μαζί με την διαφορά Δ και την γωνία O-C-O, για ενώσεις με διδοντικά χηλικά καρβοξυλικά ανιόντα.

Ένωση	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\Delta = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$ (cm^{-1})	O-C-O ($^\circ$)
$[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{Ph}_3\text{P})_2]$	1552	1421	131	121.8
$[\text{Hg}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{CO})_2(\text{Bu}_3\text{P})]$	1575	1403	172	120.9
$[\text{Mn}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$	1520	1437	83	115.8
$\text{Na}[\text{UO}_2(\text{O}_2\text{CMe})_3]$	1537	1472	65	121
$[\text{Sn}(\text{O}_2\text{CMe})_4]$	1568	1415	153	118.3
$[\text{Zn}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	1550	1456	94	111

4. Διδοντικός γεφυρωτικός τρόπος συμπλοκοποίησης του RCOO^-

Στα σύμπλοκα που περιέχουν περίπου συμμετρικές διδοντικές καρβοξυλάτο γέφυρες (**VIII**), οι τιμές Δ είναι μεγαλύτερες από εκείνες των διδοντικών χηλικών καρβοξυλάτο ομάδων (**VI**) και παρόμοιες με εκείνες των ιοντικών, βλέπε Πίνακα 5.

Η μείωση της τιμής Δ κατά τη μετάβαση από τον τρόπο συμπλοκοποίησης της καρβοξυλάτο ομάδας υπό μορφή διδοντικής γέφυρας (**VIII**) στο διδοντικό χηλικό τρόπο συμπλοκοποίησης (**VI**) δεν έχει ακόμα εξηγηθεί θεωρητικά. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η γωνία O-C-O στα χηλικά καρβοξυλάτο ιόντα είναι μικρότερη απ'ότι στα γεφυρωτικά, ενώ παράλληλα υπολογισμοί έχουν δείξει ότι η μείωση της γωνίας O-C-O οδηγεί σε μείωση της τιμής Δ .

Πίνακας 5: Η αντισυμμετρική και η συμμετρική δόνηση τάσης της καρβοξυλομάδας, η διαφορά Δ και η γωνία O-C-O ενώσεων με διδοντικά γεφυρωτικά καρβοξυλικά ανιόντα.

Ένωση	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ (cm^{-1})	$\Delta = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$ (cm^{-1})	O-C-O ($^\circ$)
$[\text{Cr}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$	1591	1420	171	112
$[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$	1603	1418	185	112
$[\text{Li}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	1597	1435	162	125.7
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CMe})_6(\text{Ph}_3\text{P})_3]$	1540	1415	125	124-128

Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι οι παράγοντες που επηρεάζουν την παράμετρο Δ είναι πιο πολύπλοκοι από τα μήκη δεσμών και τις γωνίες O-C-O. Οι παραπάνω τάσεις ισχύουν και για άλλα καρβοξυλάτο σύμπλοκα, πλην των ασετάτο.

Συμπερασματικά υπάρχουν τρεις χρήσιμες συσχετίσεις μεταξύ της τιμής Δ και του τρόπου συμπλοκοποίησης των RCO_2^- .

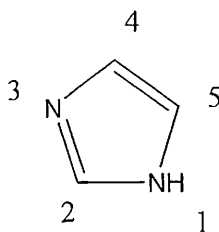
1. Τιμές Δ αρκετά μεγαλύτερες από τη $\Delta_{\text{ιοντικό}}$ υποδηλώνουν μονοδοντική ένταξη.
2. Τιμές Δ αρκετά μικρότερες από τη $\Delta_{\text{ιοντικό}}$ χαρακτηρίζουν χηλικά ή/και γεφυρωτικά RCOO^- .
3. Στα ασετάτο σύμπλοκα, πολύ μικρές τιμές Δ υποδηλώνουν χηλική ένταξη ή συνδυασμό χηλικής συμπεριφοράς και γεφύρωσης όταν υπάρχουν βραχείς δεσμοί μετάλλου – μετάλλου.

Είναι πολύ δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα όταν $\Delta_{\text{σμπλόκου}} \approx \Delta_{\text{ιοντικό}}$.

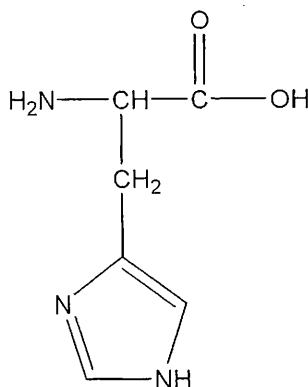
B: Η ΒΙΟΑΝΟΡΓΑΝΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΙΜΙΔΑΖΟΛΙΟΥ⁵⁻⁷

B₁: Εισαγωγή

Το ιμιδαζόλιο (HIm, Σχήμα 12) είναι ένας από τους σημαντικότερους βιολογικούς υποκαταστάτες στους ζωικούς και φυτικούς οργανισμούς. Ο ιμιδαζολικός δακτύλιος συναντάται σε πεπτίδια και πρωτεΐνες, κυρίως στην αλβουμίνη λόγω του αμινοξέος ιστιδίνη(Σχήμα 13).



Σχήμα 12: Ο ιμιδαζολικός δακτύλιος και η αρίθμησή του.



Σχήμα 13: Το αμινοξύ ιστιδίνη (His).

Ο ιμιδαζολικός δακτύλιος είναι πενταμελής και αποτελείται από δύο άτομα αζώτου στις θέσεις 1 και 3. Ως άτομο-δότης είναι το άζωτο το οποίο δεν είναι ενωμένο με το υδρογόνο, δηλαδή το N(3), το οποίο διαθέτει ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων. Ο ιμιδαζολικός δακτύλιος είναι μη-αποτελεσματικός π-δέκτης και καλός π-δότης, συγκρινόμενος με άλλους ετεροκυκλικούς δακτυλίους, όπως π.χ. η πυριδίνη. Επίσης ως ψευδοαρωματικός δακτύλιος βρίσκεται οριακά μεταξύ οξέος και βάσης, όπως αυτό προβλέπεται από την θεωρία H.S.A.B.. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι τιμές pK του ιμιδαζολίου και υποκατεστημένων ιμιδαζολίων. Η βασική τιμή pK_a (δηλαδή η ευκολία με την οποία προστίθεται ένα H⁺) σχετίζεται κατά προσέγγιση με την ισχύ ένταξης του υποκαταστάτη.

Πίνακας 6: Οι τιμές pK του ιμιδαζολίου και υποκατεστημένων παραγώγων του.

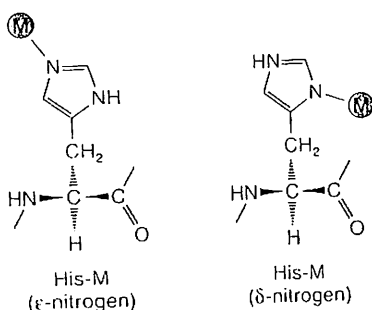
Υποκαταστάτης	pK _a (βάση)	pK _b (οξύ)
Ιμιδαζόλια		
1-H	7.0	14.4
1-Me	7.3	a
2-Me	7.9	b
4(5)-Me	7.5	b
2-Ph	6.4	13.3
4-NO ₂	0.0	9.3
2-Br	3.9	11.0

^a δεν διαθέτει όξινο υδρογόνο.

^b δεν είναι γνωστή με ακρίβεια.

Έχει αποδειχθεί ότι ο ιμιδαζολικός δακτύλιος βρίσκεται στο ενεργό κέντρο πολλών μεταλλοπρωτεϊνών παίζοντας σημαντικό ρόλο. Όταν ο ιμιδαζολικός δακτύλιος είναι ενταγμένος με κάποιο μεταλλοϊόν έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει μια σειρά παραμέτρων, όπως τη γεωμετρία, το φορτίο των συμπλόκων, τη διαλυτότητα των λιπιδίων και άλλων οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την κυτταρική ανάπτυξη.

Η ιστοιδίνη-(His) που περιέχει τον ιμιδαζολικό δακτύλιο εντάσσεται μέσω του βασικού δ μιμικού αζώτου και μερικές φορές μέσω του ε μιμικού αζώτου (ταυτομερείς δομές), βλέπε Σχήμα 14. Και τα δύο άτομα μπορούν να συμπλοκοποιηθούν μόνο ύστερα από αποπρωτονίωση (που προάγεται από μεταλλοϊόντα), δημιουργώντας τη μ-ιμιδαζολάτο ομάδα.



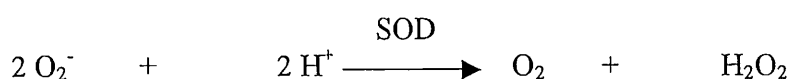
Σχήμα 14: Η ένταξη του ιμιδαζολικού δακτυλίου της His μέσω του ε και του δ ατόμου αζώτου.

B₂: Η περίπτωση της δισμουτάσης του σουπεροξειδίου (SOD)

Η αναγωγή του οξυγόνου με ένα ηλεκτρόνιο οδηγεί στο ανιόν του σουπεροξειδίου, O₂⁻ ενώ αναγωγή με δύο ηλεκτρόνια στο H₂O₂. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι σε ζωικούς ιστούς μπορούν να σχηματιστούν και τα δύο

παραπάνω προϊόντα. Οι ενώσεις αυτές έχουν μεγάλη δραστηριότητα και είναι δυνατόν να προκαλέσουν μη-αντιστρεπτές μεταβολές σε διάφορα βιολογικά μόρια. Η συγκέντρωση του H_2O_2 παραμένει πολλή χαμηλή λόγω του ενζύμου καταλάση που το διασπά σε H_2O και O_2 . Το O_2^- είναι ακόμα πιο δραστικό από το H_2O_2 και η τοξικότητα του οφείλεται στο ότι μπορεί να προκαλέσει διασπάσεις στο DNA, αποπολυμερισμό στους πολυσακχαρίτες, καθώς και οξείδωση λιπιδίων και μεμβρανών.

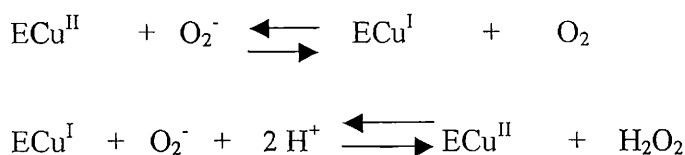
Δυο οικογένειες μεταλλοπρωτεϊνών είναι άριστοι καταλύτες για την αποτοξίνωση από το O_2^- , βάσει της εξίσωσης που ακολουθεί.



Αυτές είναι η σουπεροξειδική δισμουτάση (Cu_2Zn_2SOD) που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα ευκαριωτικά κύτταρα και σε μερικά προκαριωτικά, και οι Mn και Fe σουπεροξειδικές δισμουτάσες, MnSOD και FeSOD, που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια των ευκαριωτικών και μερικών προκαριωτικών κυττάρων. Η Cu_2Zn_2SOD αποτελείται από δυο ίδιες υπομονάδες που η καθεμία περιέχει ένα ιόν χαλκού και ένα ιόν Zn.

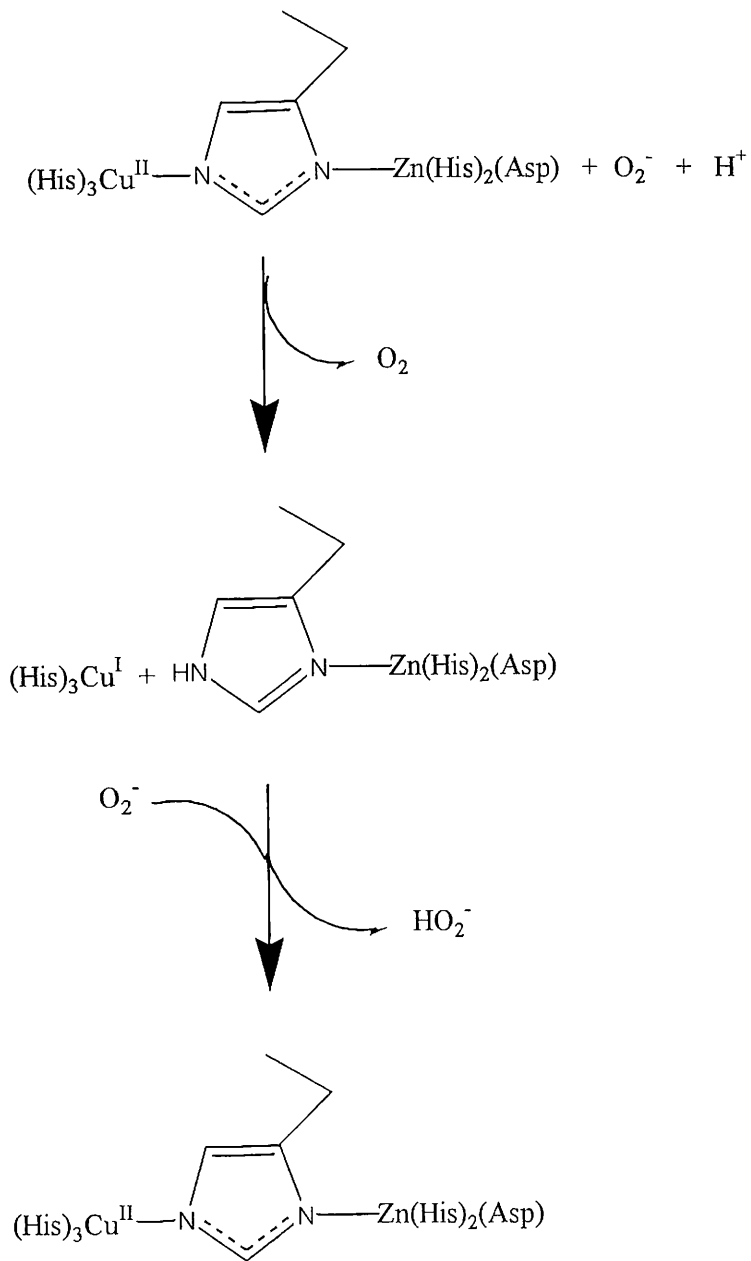
Το ιόν του χαλκού στο φυσικό ένζυμο αντιπροσωπεύει το καταλυτικό κέντρο, ενώ το ιόν του ψευδαργύρου έχει μόνο δομικό ρόλο. Κάθε παράγωγο που διατηρεί τον Cu(II) στη φυσική του θέση εμφανίζει σχεδόν πλήρη δραστηριότητα, ενώ κανένα παράγωγο στο οποίο ο χαλκός έχει αντικατασταθεί από άλλα μέταλλα δεν εμφανίζει δραστηριότητα. Το ιόν του χαλκού έχει επίσης και δομικό ρόλο και σταθεροποιεί το σύμπλοκο που σχηματίζεται.

Προσθήκη O_2^- στο πλήρως οξειδωμένο ένζυμο προκαλεί αποχρωματισμό, ενώ προσθήκη του στο πλήρως ανηγμένο ένζυμο επαναφέρει εν μέρει το χρώμα. Αυτή η συμπεριφορά υποδηλώνει ότι το ιόν του χαλκού ανάγεται και οξειδώνεται διαδοχικά κατά τη διάρκεια του καταλυτικού κύκλου. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι αυτός που ακολουθεί



Το ενεργό κέντρο της SOD αποτελείται από ένα ιόν Zn και ένα Cu. Ο χαλκός (II) εντάσσεται με τέσσερις ιστιδίνες και ένα μόριο H₂O. Ο Zn^{II} συνδέεται και αυτός με τον ιμιδαζολικό δακτύλιο μιας ιστιδίνης με την οποία εντάσσεται και ο χαλκός, και έτσι δημιουργείται μια γέφυρα του τύπου Cu – His – Zn. Το χαρακτηριστικό αυτής της γέφυρας είναι η δομική εξάρτηση της από το pH. Έτσι σε χαμηλές τιμές pH διατηρείται γέφυρα (pH=4), ενώ σε μεγαλύτερες τιμές (pH=9) η γέφυρα διασπάται και μένει ο ιμιδαζολικός δακτύλιος ενωμένος μόνο με τον Zn^{II} και όχι με το Cu.

Ένας πιθανός μηχανισμός της καταλυτικής δραστηριότητας του ενζύμου παρουσιάζεται στο Σχήμα 15. Σε αυτόν τον μηχανισμό, η ιμιδαζολάτο γέφυρα διασπάται και επαναδημιουργείται κατά την διάρκεια του κάθε καταλυτικού κύκλου. Η ένταξη του N με το Zn(II) ελαττώνει την τιμή pK_a του άλλου ατόμου N από 14 σε \cong 7-10. Έτσι αυτό το δεύτερο άτομο N προτιμά να ενώνεται με ένα H⁺ παρά με Cu(I), προτίμηση που οδηγεί στη διάσπαση της γέφυρας κατά το πρώτο στάδιο του μηχανισμού. Η επανοξείδωση του Cu(I) προς Cu(II) επαναδημιουργεί τη γέφυρα, με την μεταφορά του H⁺ στο O₂²⁻ (που ελευθερώνεται ως H₂O₂).



Σχήμα 15: Ένας πιθανός μηχανισμός για το ένζυμο $\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$ που περιλαμβάνει διάσπαση της μιδαζολάτο γέφυρας.

Γ: ΜΕΤΑΛΛΑ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ^{6,8-10}

Γ1: Εισαγωγή

Τα μέταλλα στον οργανισμό είναι υπεύθυνα για την ομαλή διεξαγωγή μιας σειράς διεργασιών. Είναι γνωστό για παράδειγμα ότι η έλλειψη Fe ευθύνεται για μια σειρά αναιμιών, έλλειψη Cu προκαλεί καρδιοπάθειες κ.λ.π.. Έτσι είναι αναγκαίο σε τέτοιου είδους παθήσεις να χορηγούνται τα αντίστοιχα μέταλλα με φαρμακευτική αγωγή. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι η λανθασμένη δοσολογία ενός τέτοιου φαρμάκου μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή, λόγω τοξικότητας του μετάλλου. Κάθε μεταλλοϊόν, αν χορηγηθεί σε υψηλότερη συγκέντρωση από την κανονική, είναι τοξικό. Έτσι είναι αναγκαίο να διευκρινιστεί ο μηχανισμός δράσης των μετάλλων και ο τρόπος τοξικής δράσης. Η παρασκευή, η δοσολογία και η μελέτη τέτοιου είδους φαρμάκων αποτελεί αντικείμενο της βιοανόργανης χημείας σε συνδυασμό με την ιατρική.

Δυστυχώς οι γνώσεις πάνω στο μηχανισμό δράσης τέτοιων συμπλόκων είναι περιορισμένες. Δύο από τα πιο γνωστά σύμπλοκα με φαρμακευτικές ιδιότητες είναι η *cis*-πλατίνα και το *aurofin*, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντικαρκινικό και για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αντίστοιχα. Επίσης πολλά σύμπλοκα ραδιενεργών μεταλλικών ιόντων, όπως ^{99m}Tc, και παραμαγνητικών μετάλλων, όπως Gd(III), χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά εργαλεία διάφορων ασθενειών.

Γενικά μπορούμε να δούμε τα μεταλλοϊόντα από τρεις οπτικές γωνίες:

- i) Από την πλευρά της διατροφικής αξίας και των ασθενειών που προέρχονται από την έλλειψη των μετάλλων.
- ii) Από την πλευρά της τοξικότητας των μετάλλων, και
- iii) Από την πλευρά της διαγνωστικής και θεραπευτικής ιατρικής.

Γ₂: Διατροφική αξία μετάλλων και ασθένειες που οφείλονται στην έλλειψή τους

Τα κυρίως απαραίτητα μέταλλα είναι τέσσερα (Na, K, Mg, Ca) και τα δευτερευούσης σημασίας είναι δέκα (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cd). Αυτά είναι αποδεδειγμένο ότι είναι απαραίτητα ή πιστεύεται πώς είναι απαραίτητα για την ομαλή ανάπτυξη και λειτουργία του οργανισμού. Ο οργανισμός τα μέταλλα αυτά τα προσλαμβάνει από την τροφή. Έλλειψη κάποιου από αυτά συνεπάγεται παρενέργειες στον οργανισμό με πλέον γνωστή την αναιμία. Στον Πίνακα 7 που ακολουθεί φαίνονται οι κύριες πηγές των μετάλλων και η επίπτωση της έλλειψής τους στον οργανισμό.

Εκτός από τις ασθένειες που αναγράφονται στον Πίνακα 7 υπάρχουν και περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί και συμπτώματα όπου ο οργανισμός για κάποιο λόγο δεν μπορεί να απορροφήσει και να κάνει σωστή κυκλοφορία και κατανομή των μετάλλων αυτών στο σώμα, π.χ. προβλήματα στην απορρόφηση μέσα στο κύτταρο, εισαγωγή τους σε κρίσιμες πρωτεΐνες για τον σχηματισμό του ενεργού τους κέντρου κ.λ.π.. Η αποσαφήνιση του λεπτομερούς μηχανισμού αυτών των φαινομένων, όπως για παράδειγμα η εισαγωγή των ιόντων Fe στο μόριο της φερριτίνης, σημαίνει μια σημαντική πρόοδο για τη Βιοανόργανη Χημεία.

Πίνακας 7: Συγκεντρώσεις σημαντικών μετάλλων στο θαλασσινό νερό και στο φλοιό της Γης, καθώς και οι επιπτώσεις από την έλλειψή τους.

Μέταλλο	Θαλασσινό νερό (ppm)	Φλοιός της Γης (ppm)	Ασθένειες από την έλλειψή τους
Na	$1.05 \cdot 10^4$	$2.83 \cdot 10^4$	
K	380	$2.59 \cdot 10^4$	
Mg	$1.35 \cdot 10^3$	$2.09 \cdot 10^4$	
Ca	400	$3.63 \cdot 10^4$	εξασθένηση στα κόκαλα
V	$2 \cdot 10^{-3}$	135	
Cr	$5 \cdot 10^{-5}$	100	εθισμός στη γλυκόζη
Mn	$2 \cdot 10^{-3}$	950	
Fe	$1 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^4$	αναιμία
Co	$1 \cdot 10^{-4}$	25	αναιμία
Ni	$2 \cdot 10^{-3}$	75	
Cu	$3 \cdot 10^{-3}$	55	εγκεφαλικές ασθένειες αναιμίες, καρδιοπάθειες
Zn	$1 \cdot 10^{-2}$	70	δερματοπάθειες
Mo	$1 \cdot 10^{-2}$	1.5	
Cd	$1.1 \cdot 10^{-4}$	0.2	

Γ₃: Τοξικότητα των μετάλλων

1. Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε και πριν η συγκέντρωση με την οποία ένα μέταλλο βρίσκεται στον οργανισμό μπορεί να είναι είτε επιβλαβής είτε ανεπαρκής. Αυτό εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Εκτός αυτού όμως υπάρχει και η περίπτωση σε έναν οργανισμό να υπάρχει η απαιτούμενη ποσότητα ενός μετάλλου, αλλά για κάποιο

λόγο αυτό να μην κατανέμεται σωστά. Αυτό μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα έλλειψης στον οργανισμό αλλά και φαινόμενα υπερσυγκέντρωσης του μετάλλου.

2. Χαλκός και η Ασθένεια Wilson

Η ασθένεια Wilson οφείλεται σε μια κληρονομική γενετική ανωμαλία στην οποία ο οργανισμός δεν μπορεί να αντέξει ούτε τα φυσιολογικά επίπεδα του χαλκού. Οι ασθενείς έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα χαλκού 'αποθηκευμένα' σε πρωτεΐνες. Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου είναι δυσλειτουργία του ήπατος, καταστροφή του νευρικού συστήματος και εμφάνιση καφέ η πράσινων κύκλων στον κερατοειδή χιτώνα. Για την θεραπεία του χρησιμοποιείται $K_2Ca(EDTA)$. Το ιόν Ca^{2+} ανανεώνει το σώμα και τα αποθέματα του Cu^{2+} μειώνονται καθώς αυτό εντάσσεται με το EDTA. Επίσης χρησιμοποιούνται η 2,3-διμερκαπτοπροπαν-1-ολη και η D-πενικιλλαμίνη, ενώσεις που μπορούν επίσης να μειώσουν τη συγκέντρωση του υπάρχοντος χαλκού, με αποτέλεσμα να εξαφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου. Ο χαλκός μπορεί επίσης να δεσμευθεί και απο σουλφυδρυλομάδες ως $Cu(I)$ και $Cu(II)$.

3. Τοξικότητα του Fe

Υψηλή συγκέντρωση Fe μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά στις μέρες μας. Οξεία δηλητηρίαση όμοια με αυτή που μπορεί να προέλθει από κατάποση $FeSO_4$ έχει ως αποτέλεσμα γαστρεντερικό σοκ. Χρόνια δηλητηρίαση ή αιμοχρωμάτωση μπορεί να προέλθει από πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων Fe κυρίως από την τροφή. Υψηλή συσώρευση Fe μπορεί να υπαρξει στο ήπαρ, στην καρδιά και στα νεφρά. Για τη δέσμευσή του χρησιμοποιείται δεσφερριόξαμίνη ή πεπτιδία τα οποία δεσμεύουν με μεγάλη ευκολία σίδηρο.

4. Τοξικότητα του πλουτωνίου

Ανάλογη με αυτή του Fe μπορεί να χαρακτηριστεί η δηλητηρίαση του πλουτωνίου, η σημαντική όμως διαφορά είναι ότι το πλουτώνιο μπορεί να προκαλέσει έντονη δηλητηρίαση σε ποσότητα 1.5 μg . Η θεραπεία η οποία ακολουθείται είναι χρήση του διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικού οξέος (DTPA) ή άλλων σιδηροφόρων ενώσεων που μπορούν να δεσμεύσουν το πλουτώνιο.

5. Η τοξικότητα του καδμίου

Χρόνια έκθεση στο Cd προκαλεί ανωμαλίες στο γαστρεντερικό σύστημα, στο νευρικό και στα νεφρά. Η θεραπεία η οποία ακολουθείται είναι χρήση του $\text{CaNa}_2(\text{EDTA})$ ή πενικιλλαμίνης. Αν και το $\text{Cd}(\text{II})$ δεσμεύεται με την ίδια ευκολία σε σουλφυδρυλομάδες της θειονίνης, εντούτοις δεν υπάρχουν πληροφορίες για το μηχανισμό δράσης και τοξικότητας του μετάλλου.

Γ4: Τα μέταλλα ως διαγνωστικά εργαλεία

1. Μέταλλα ως ραδιοδιαγνωστικοί παράγοντες

Μέταλλα τα οποία διαθέτουν ραδιενεργό πυρήνα μπορούν να βρουν ένα μεγάλο πλήθος εφαρμογών στην ιατρική όπως στη διάγνωση όγκων και στην απεικόνιση διαφόρων οργάνων και ιστών. Μπορεί να διαγνωστεί ένας όγκος και να αντιμετωπιστεί πρόωρα αν μπορέσει να γίνει 'φωτογράφιση' του με την χρήση ραδιενεργών μετάλλων, τα οποία έτσι μπορούν να διευκολύνουν τη θεραπεία είτε με χειρουργική αφαίρεση του όγκου είτε με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Τα ισότοπα αυτά χρησιμοποιούνται με στόχο την χρησιμοποίηση μικρής ισχύος και έντασης ακτινοβολίας γ και εκπομπή σωματιδίων α ή β . Στον Πίνακα 8 που ακολουθεί φαίνονται τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ραδιενεργά στοιχεία στην ιατρική. Από αυτά το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ είναι το στοιχείο με τις μεγαλύτερες παρενέργειες γιατί έχει την ισχυρότερη εκπομπή ακτινοβολίας η οποία φθάνει τα 140 Kev. Η ακτινοβολία του ανιχνεύεται με κάμερα σπινθηρισμού και μπορεί να δώσει εικόνα υψηλής ευκρίνειας. Το στοιχείο αυτό μπορεί να παραχθεί σε καθαρή μορφή αν φορτωθεί σε στήλη αλουμινίου μαζί με $^{99}\text{MoO}_4^-$ οπότε παραλαμβάνεται ως $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ και στη συνέχεια με κατάλληλη κατεργασία μπορεί να παραληφθεί σε καθαρή μορφή.

Το σπουδαιότερο επίτευγμα αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορεί ο γιατρός να παρακολουθεί το προς εξέταση όργανο σε πραγματικό χρόνο μιας και η χρήση αυτών των ουσιών γίνεται με ενδοφλέβια ένεση. Έτσι μπορεί να υπάρχει μια άμεση παρατήρηση του μυοκαρδίου, των αρτηριών και επίσης να γίνεται άμεση παρατήρηση των οργάνων και κατά την διάρκεια μια χειρουργικής επέμβασης. Αν και είναι γνωστό ότι οι ιστοί εμφανίζουν ιδιαίτερη ανταπόκριση όταν το εν λόγω μέταλλο είναι συμπλοκοποιημένο με φωσφίνες και ένα πλήθος άλλων υποκαταστατών, εν τούτοις γίνεται έρευνα ώστε να αναπτυχθούν καινούργια φάρμακα για αυτή την μέθοδο.

Πίνακας 8: Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα ραδιενεργά στοιχεία στην ιατρική.

Στοιχείο	χρόνος ημιζωής	ενέργεια σε (KeV)
⁵⁷ Co	271 d	836
⁶⁷ Ga	78 h	1.001
^{99m} Tc	6 h	140
¹¹¹ In	67 h	172, 247
^{113m} In	104 m	392
¹²³ I	13 h	1.230
¹⁶⁹ Yb	32 d	207
¹⁹⁷ Hg	64 h	159
²⁰¹ Tl	72 h	135, 167

2. Μαγνητικός Τομογράφος (MRI)

Η μαγνητική ή αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται στις μέρες μας για την ‘φωτογράφιση’ διάφορων ιστών και βιολογικών δειγμάτων. Η αρχή λειτουργίας της βασίζεται στο γεγονός ότι τα πρωτόνια του νερού τα οποία βρίσκονται στο προς εξέταση δείγμα έχουν διαφορετικό χρόνο αποδιέγερσης σε συνδυασμό με τα παραμαγνητικά μεταλλικά ιόντα που χρησιμοποιούνται. Ένα τέτοιο μέταλλο μπορεί

να είναι και το Mn(II), άλατα του οποίου χρησιμοποιούνται για την MRI ανάλυση της καρδιάς. Εκτός από το Mn(II) υπάρχουν και άλλα μέταλλα τα οποία χρησιμοποιούνται στην MRI ανάλυση, όπως Gd(III), Fe(III), τα οποία έχει βρεθεί ότι δίνουν καλούς χρόνους αποδιέγερσης. Σύμπλοκα του Gd(III) χρησιμοποιούνται για την ανάλυση όγκων στον εγκέφαλο, όπως το $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$.

Η μεγάλη ανάπτυξη των τεχνικών απεικόνισης με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR Imaging, MRI) και η περαιτέρω κλινική εφαρμογή τους δημιούργησε την ανάγκη για μια νέα κατηγορία φαρμάκων. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται στον ασθενή (α) για να βελτιώσουν την ποιότητα του ειδώλου στο συγκεκριμένο δείγμα, (β) για να ενισχύσουν τις διαφορές υγιών και ασθενών κυττάρων και (γ) για να δείξουν την κατάσταση λειτουργείας ενός ιστού. Η ένταση και η ποιότητα της εικόνας που λαμβάνεται κατά την απεικόνιση με 1H -NMR οφείλεται κυρίως στα πρωτόνια του νερού και εξαρτάται από τους χρόνους αποδιέγερσης του πυρηνικού spin. Το ενδιαφέρον των ερευνητών για τη σύνθεση ενώσεων που μπορούν να δράσουν ως αντιδραστήρια αντίθεσης (contrast agents) εστιάζεται σε παραμαγνητικά σύμπλοκα των μετάλλων μετάπτωσης ή των λανθανιδίων, τα οποία μπορούν να μειώσουν τους χρόνους αποδιέγερσης (relaxation times) γειτονικών πυρήνων μέσω διπολικών αλληλεπιδράσεων.

Τα αντιδραστήρια αντίθεσης της μαγνητικής τομογραφίας αποτελούν μια ολοκληρωμένη κατηγορία φαρμάκων τα οποία έχουν μοναδικές χημικές ιδιότητες. Όταν βρίσκονται στο κύτταρο δεν είναι άμεσα ορατά στην μαγνητική απεικόνιση, ανιχνεύονται όμως έμμεσα από τις αλλαγές που προκαλούν στην αποδιέγερση των πρωτονίων γειτονικών μορίων νερού. Για να χαρακτηριστεί ένα αντιδραστήριο ως αντιδραστήριο αντίθεσης πρέπει να πληροί κάποιες προϋποθέσεις οι οποίες είναι οι εξής : να είναι βιοσυμβατά, διαλυτά στο νερό, σταθερά και να μπορούν να μειώνουν τους χρόνους αποδιέγερσης των γειτονικών πυρήνων. Έτσι μπορούν να χωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με:

i) Ικανότητα αποδιέγερσης. Η ικανότητα με την οποία ένα σύμπλοκο αυξάνει την ταχύτητα αποδιέγερσης των πρωτονίων του νερού, που ονομάζεται ικανότητα αποδιέγερσης (relaxivity), είναι ικανοποιητική όταν προκαλεί σημαντική αύξηση στην ταχύτητα αποδιέγερσης του εξεταζόμενου ιστού. Η δόση στην οποία επιτυγχάνονται τα επιθυμητά αποτελέσματα πρέπει να είναι μη τοξική.

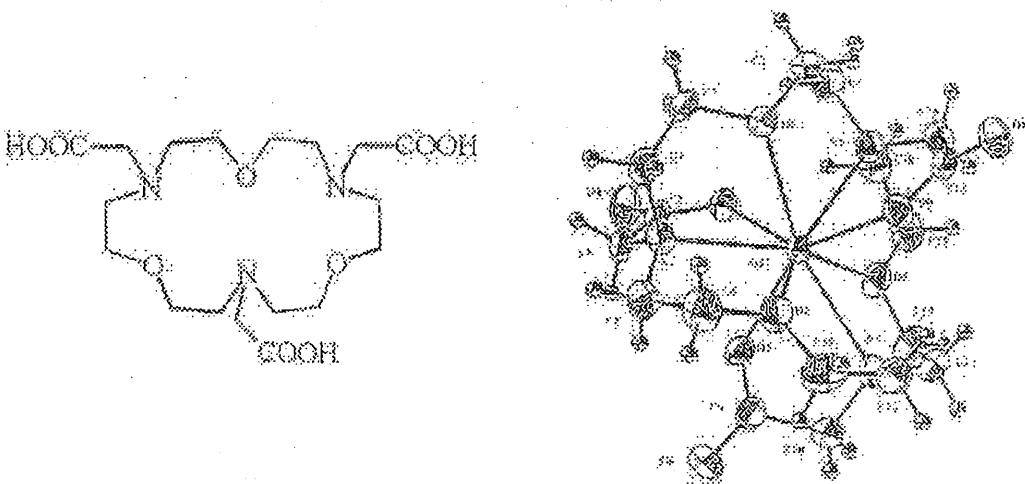
ii) Εξειδικευμένη κατανομή in vivo. Σε μία ιδανική περίπτωση, το αντιδραστήριο αντίθεσης θα έπρεπε να εντοπιζόταν μόνο στον υπό εξέταση ιστό, για κάποιο χρονικό

διάστημα χωρίς να πηγαίνει πουθενά αλλού. Η βασική προϋπόθεση του αντιδραστηρίου πρέπει να είναι η αύξηση της ταχύτητας αποδιέγερσης μόνο του εξεταζόμενου ιστού. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί και μέσω άλλων ιδιοτήτων εκτός της διαφοράς συγκέντρωσης ανάμεσα στον εξεταζόμενο ιστό και στο άμεσο περιβάλλον του.

iii) Σταθερότητα in vivo, αποβολή από τον οργανισμό και απουσία τοξικότητας.

Η οξεία και η χρόνια τοξικότητα των συμπλόκων που χορηγούνται ενδοφλέβια εξαρτάται από τη σταθερότητα τους in vivo και από την ικανότητα τους να μπορούν να απομακρυνθούν από τον ιστό χωρίς παρενέργειες. Τα λανθανίδια και τα μέταλλα μετάπτωσης είναι σχετικά τοξικά στη δοσολογία στην οποία χρησιμοποιούνται στην μαγνητική τομογραφία για την επίτευξη των επιθυμητών χρόνων και έτσι δεν θα πρέπει να συμβαίνει διάσπαση του συμπλόκου. Στην περίπτωση διάσπασης του αντιδραστηρίου αντίθεσης γίνεται τοξικός και ο υποκαταστάτης. Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι το αντιδραστήριο θα πρέπει μέσα σε μερικές ώρες από την χορήγησή του να αποβάλλεται από τον οργανισμό.

Μερικά από τα σημαντικότερα αντιδραστήρια τα οποία χρησιμοποιούνται για αυτόν το σκοπό είναι τα σύμπλοκα του Gd^{3+} με ισχυρά συμπλοκοποιούμενους ανιόντικούς υποκαταστάτες όπως το DTPA, TADTA, TOTAT, HPATAT και πολλά άλλα. Ο υποκαταστάτης TOTAT και τη δομή του συμπλόκου του με το $Gd(III)$ φαίνονται στο Σχήμα 16.

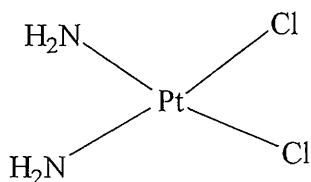


Σχήμα 16: Ο υποκαταστάτης 1,7,13-τριαζα-4,10,16-τριοξακυκλοδεκαοκτάνιο- N,N',N'' -τριοξικό οξύ (TATOTH₃) και η δομή του συμπλόκου [Gd(TATOT)].

Δ: ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ¹⁰⁻¹⁷

Δ₁: Η cis-πλατίνα και άλλα αντικαρκινικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου

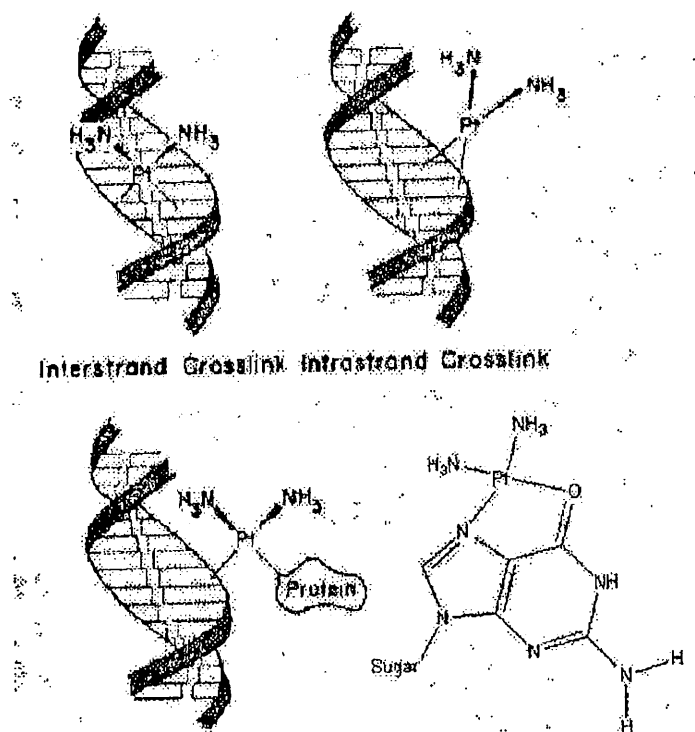
Η cis-πλατίνα [cis-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II)] (Σχήμα 17) είναι ένα απλό ανόργανο σύμπλοκο που έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ δραστικό αντικαρκινικό φάρμακο. Οι αντικαρκινικές του ιδιότητες ανακαλύφθηκαν στο τέλος της δεκαετίας του 1960. Η μετέπειτα περίοδος ονομάστηκε 'χρυσή' εποχή της χημειοθεραπείας του καρκίνου. Ως φάρμακο είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό εναντίων του καρκίνου των όρχεων, όπου και στις περισσότερες περιπτώσεις επέρχεται θεραπεία. Επίσης είναι αρκετά δραστικό σε περιπτώσεις όγκων των ωοθηκών, του λαιμού και του εγκεφάλου. Εμφανίζει όμως πολύ μικρή δραστικότητα εναντίων πιο συνηθισμένων καρκίνων, π.χ. πνευμόνων, εντέρων κ.λ.π.



Σχήμα 17: cis-πλατίνα [cis-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II)].

Από την εποχή της ανακάλυψης των αντικαρκινικών ιδιοτήτων της cis-πλατίνας από τον Barnet Rosenberg το 1969 μέχρι και σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες μελέτες, που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις του ουδέτερου επίπεδου τετραγωνικού συμπλόκου με νουκλεοτίδια και το DNA (που θεωρείται ο στόχος του φαρμάκου). Αυτές οι μελέτες έχουν οδηγήσει στην πεποίθηση ότι η ελεύθερη μη συνδεδεμένη cis-πλατίνα εισέρχεται τόσο στα υγιή όσο και στα καρκινικά κύτταρα και αντιδρά εκλεκτικά με το κυτταρικό DNA αναστέλλοντας τη μεταγραφή του. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στη διευκρίνιση της μοριακής φύσεως των διαφόρων παραγώγων της επίδρασης της cis-πλατίνας με το DNA.

Διαπιστώθηκε ότι ευνοείται η συμπλοκοποίηση του ατόμου N(7) της γουανίνης με το Pt(II). Αυτή η συμπλοκοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε inter- ή intrastrand cross linking καθώς επίσης και σε cross links με τη συμμετοχή μιας γουανίνης και ενός πρωτεϊνικού μορίου(Σχήμα 18).

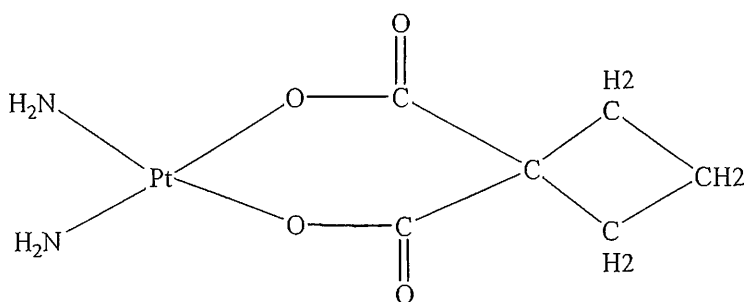


Σχήμα 18: Πιθανά μοντέλα με τα οποία η cis-πλατίνα μπορεί να ενωθεί με το DNA.

Η ενδοκυτταρική εφυδάτωση θεωρείται ότι είναι μια σημαντική πορεία για την ενεργοποίηση της cis-πλατίνας. Οι χλώρο υποκαταστάτες αντικαθίστανται από υποκαταστάτες, όπως το νερό που είναι πιο δραστικό. Αυτά τα είδη φαίνεται να είναι τα δραστικά για τη σύνδεση με το DNA. Μελέτες σε μοριακά μοντέλα απέδειξαν ότι δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα σε υποκαταστάτες NH_3 και στις διάφορες ομάδες του DNA παίζουν έναν κύριο ρόλο στον προσανατολισμό των δεσμών Pt-Cl και στην ευκολία με την οποία τα ιόντα Cl^- αντικαθίστανται. Υπολογισμοί μοριακής μηχανικής έδειξαν ότι αν και ο χλώρο υποκαταστάτης στο μονοϋποκατεστημένο παράγωγο βρίσκεται προς τα έξω, δηλαδή μακριά από την έλικα, ο ύδατο υποκαταστάτης που το αντικαθιστά βλέπει προς τα μέσα εξαιτίας των ισχυρών δεσμών υδρογόνου στους οποίους συμμετέχει. Και το cis και το trans ισομερές (trans-DDP), το δεύτερο σε

μεγαλύτερες δόσεις, αναστέλλουν την κυτταρική ανάπτυξη, αλλά κανένα δεν παρουσιάζει εκλεκτική πρόσληψη στους όγκους. Μπορεί η διαφορά στον τρόπο σύνδεσης των δύο ισομερών με το μοριακό DNA να συσχετισθεί με την ιδιαίτερη αντικαρκινική δράση που παρουσιάζει η cis-πλατίνα εναντίον των καρκινωμάτων των όρχεων και ενός μικρού αριθμού άλλων όγκων; Αυτό το ερώτημα δεν έχει απαντηθεί μέχρι σήμερα: η πιο ελκυστική υπόθεση είναι αυτή που αναφέρει για διαφορετικές επιδιορθώσεις που προκαλούν τα δύο ισομερή. Αυτό σημαίνει ότι οι intrastrand cross links που σχηματίζονται από την cis-πλατίνα μπορούν να επιδιορθωθούν από τα υγιή κύτταρα αλλά όχι από τα καρκινικά, με συνέπεια να αναστέλλονται οι λειτουργίες των καρκινικών κυττάρων και να επέρχεται ο θάνατος τους. Αντιθέτως οι βλάβες που προξενούνται από το trans ανάλογο της cis-πλατίνας μπορούν να επιδιορθωθούν επαρκώς από τα καρκινικά κύτταρα. Αυτός ο τρόπος δράσης μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά στη βιολογική δραστηριότητα μεταξύ των δύο ισομερών του διαμμινοδιχλωρολευκοχρύσου(II), αλλά επίσης και το γιατί η cis-πλατίνα δεν μπορεί να θεωρηθεί απλά ως ένα κυτταροτοξικό μέσο αλλά είναι αντικαρκινικό φάρμακο. Το μοντέλο αυτό προβλέπει ότι η cis-πλατίνα είναι δραστική μόνο εναντίον των καρκινικών κυττάρων τα οποία διαθέτουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης οι οποίοι δεν λειτουργούν ικανοποιητικά. Αντίθετα, όγκοι στους οποίους δεν ανταποκρίνεται η cis-πλατίνα διαθέτουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης οι οποίοι λειτουργούν ικανοποιητικά και έτσι αποφεύγεται ο κυτταρικός θάνατος.

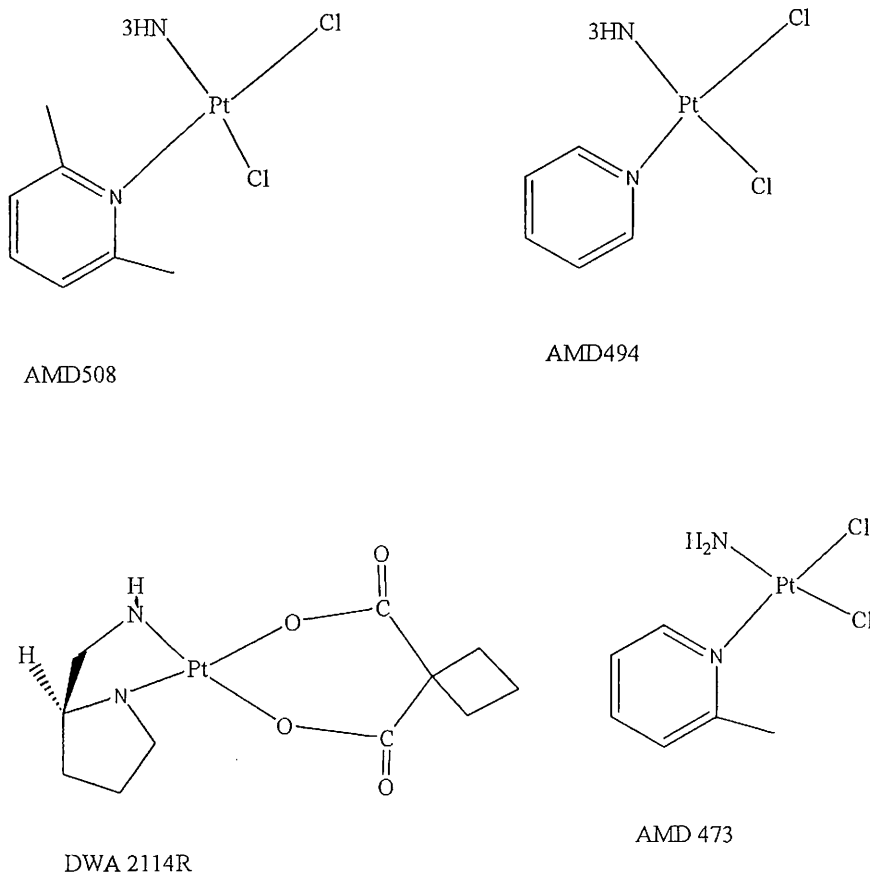
Οι παρενέργειες οι οποίες συνόδευαν τη θεραπεία με cis-πλατίνα οδήγησαν στην προσπάθεια σχεδιασμού πιο δραστικών και λιγότερο τοξικών αναλόγων της. Έτσι συντέθηκε η carboplatin [cis-διαμμινο(1,1-κυκλοβουτανιοδικαρβοξυλάτο) λευκόχρυσος(II)] (βλέπε Σχήμα 19). Η carboplatin θεωρείται ο κυριότερος εκπρόσωπος της αποκαλούμενης "δεύτερης γενιάς" αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκόχρυσου.



Σχήμα 19: carboplatin [cis-διαμμινο (1,1-κυκλοβουτανιοδικαρβοξυλάτο) λευκόχρυσος (II)].

Η αντικατάσταση των χλώρο υποκαταστατών στην περίπτωση αυτή έδειξε ότι οι παρενέργειες δεν μειώθηκαν και ότι η αντικαρκινική δραστηριότητα του έμεινε περίπου η ίδια. Ο μηχανισμός δράσης του είναι πιθανότατα ο ίδιος με αυτόν της *cis*-πλατίνας με το κυτταρικό DNA να αποτελεί στόχο και του φαρμάκου αυτού. Η διαφορά στην τοξικότητα πρέπει να είναι κινητικής φύσεως. Εξαιτίας του διδοντικού χηλικού υποκαταστάτη δεν μπορεί να αντιδράσει τόσο γρήγορα με άλλους υποκαταστάτες, και η ταχύτητα σύνδεσης του Pt(II) με μακρομόρια είναι περίπου δέκα φορές μικρότερη από αυτή της *cis*-πλατίνας. Το πλεονέκτημα του είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί σε πενταπλάσια δόση σε σχέση με την *cis*-πλατίνα.

Η στρατηγική των ερευνητών για να απαλλαγούν από τα μειονεκτήματα της *cis*-πλατίνας ήταν η χρήση στερεοχημικά παρεμποδισμένων καρβοκυκλικών αμινών. Τέτοια παράγωγα φαίνονται στο Σχήμα 20 και είναι τα DWA2114R, AMD508, AMD494 και το AMD473.



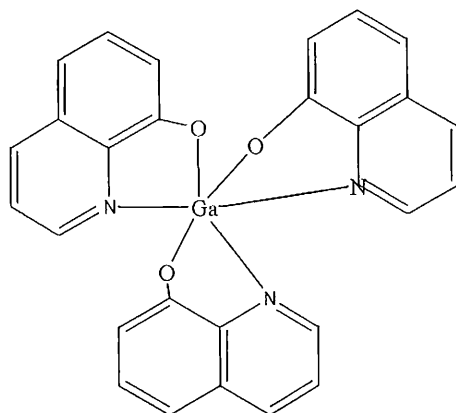
Σχήμα 20: Μερικά τρίτης γενιάς παράγωγα της *cis*-πλατίνας στα οποία έχει μελετηθεί η αντικαρκινική δραστηριότητα.

Δ₂: Αντικαρκινικά σύμπλοκα που δεν περιέχουν Pt

Η εντυπωσιακή δραστικότητα της *cis*-πλατίνας και των παραγώγων της πυροδότησε το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανακάλυψη και άλλων μεταλλικών συμπλόκων που δεν περιέχουν λευκόχρυσο με αντικαρκινική δράση. Οι ερευνητές προσδοκούν ότι η αντικατάσταση του λευκοχρύσου από άλλα μέταλλα θα επιτρέψει την ανάπτυξη συμπλόκων που θα έχουν δραστικότητα σε μορφές καρκίνου που η *cis*-πλατίνα και τα παράγωγα της δεν είναι αποτελεσματικά. Έχει βρεθεί και εκτιμηθεί βιολογικά μια ποικιλία αντικαρκινικών παραγώγων με μέταλλα των κυρίων ομάδων και των ομάδων μεταπτώσεως. Εξαιτίας των διαφορετικών χημικών χαρακτηριστικών τους, τον τύπο και το φάσμα της δραστικότητας τους διαφέρουν το ένα από το άλλο.

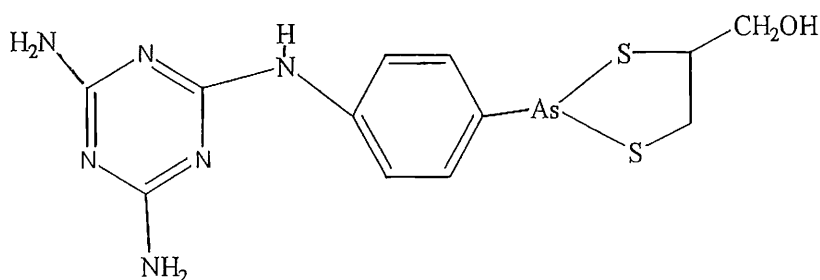
1. Ενώσεις μετάλλων κυρίων ομάδων

Άλατα του Ga(III) έχουν εισαχθεί στο στάδιο των κλινικών δοκιμών καθώς και ανάλογες ενώσεις των Al, In και Tl. Όλες οι ενώσεις δείχνουν *in vivo* δραστικότητα με το Ga(NO₃)₃ και το In(NO₃)₃ να υπερισχύουν. Ωστόσο το In(NO₃)₃ είναι πιο τοξικό από το άλας του γαλλίου. Στην προσπάθεια να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα και να αυξηθεί η συγκέντρωση του Ga(III) στο πλάσμα κατά την λήψη από το στόμα, συντέθηκαν σύμπλοκά του με οργανικούς υποκαταστάτες, όπως το τρις(8-κινολινάτο)γάλλιο (Σχήμα 21) που διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με το GaCl₃, αλλά είναι πιο τοξικό.



Σχήμα 21: Η ένωση τρις(8-κινολινάτο) γάλλιο(III).

Αντικαρκινική δράση βρέθηκε να παρουσιάζει και το δι-βουτυλοοξειδιο του κασσιτέρου(IV). Το διμερές δις[(2-μεθυλο-1,2-δικαρβα-closo-δωδεκαβορανο-1-καρβοξυλατο)-δι-η-βουτυλοκασσιτερος] οξειδιο παρουσίασε μεγαλύτερη δραστικότητα in vivo σε σχέση με την cis-πλατίνα και τη carboplatin σε διάφορους όγκους. Σε κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι το τριοξειδιο του αρσενικού εμφανίζει ενδιαφέρουσα δραστικότητα έναντι ενός σπάνιου καρκίνου του αίματος. Είναι επίσης γνωστό το οργανοαρσενικό φάρμακο melarsoprol (Σχήμα 22), που χρησιμοποιείται και για την θεραπεία της *trypanosomiasis*, αναστέλλει την ανάπτυξη των λευχαιμικών κυττάρων των λεμφαδένων προάγοντας την απόπτωση σε μικρότερες συγκεντρώσεις από το As_2O_3 .

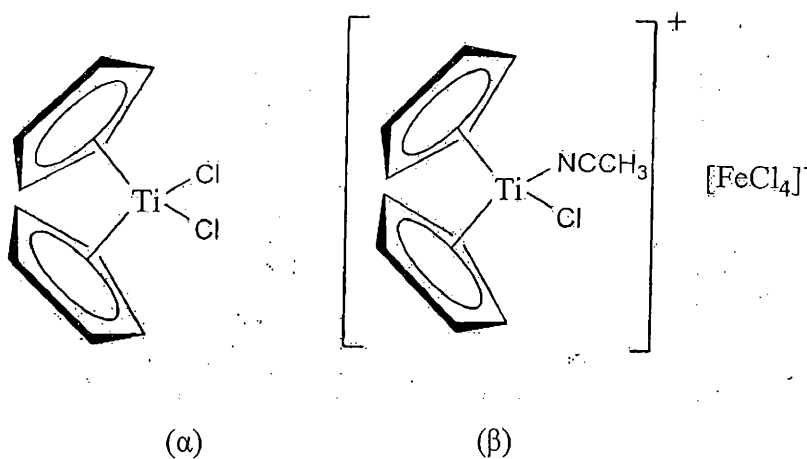


Σχήμα 22: Το melarsoprol .

2. Ενώσεις των μετάλλων μετάπτωσης

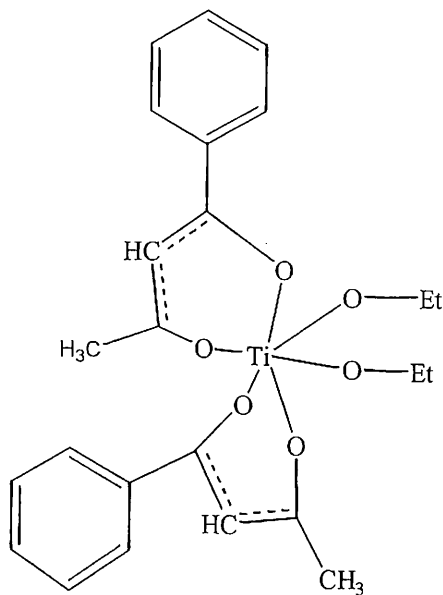
Πολλά μεταλλοκενικά σύμπλοκα των Ti, V, Nb, Mo και Re εμφανίζουν αντικαρκινική δράση σε διάφορα συστήματα όγκων. Αυτά αναστέλλουν την ανάπτυξη καρκινωμάτων των πνευμόνων, του στήθους και του γαστρεντερικού συστήματος. Το σύμπλοκο $[V(Cp)_2Cl_2]$ και κυρίως το $[Ti(Cp)_2Cl_2]$ Σχήμα 23 έχουν παρουσιάσει μεγαλύτερη δραστικότητα. Η τοξικολογία και οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του $[Ti(Cp)_2Cl_2]$ έχουν ήδη εκτιμηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ιοντικές ενώσεις των μεταλλοκενίων όπως $[\text{Ti}(\text{Cp})_2\text{Cl}(\text{NCMe})][\text{FeCl}_4]$ (Σχήμα 23), $[\text{Nb}(\text{Cp})\text{Cl}_2][\text{SbF}_6]$, $[\text{Mo}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2][\text{SbF}_6]_2$ και $[\text{Re}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2][\text{AsF}_6]$ είναι δραστικές εναντίον καρκινικών κυττάρων που προέρχονται από *Ehrlich Ascites*.



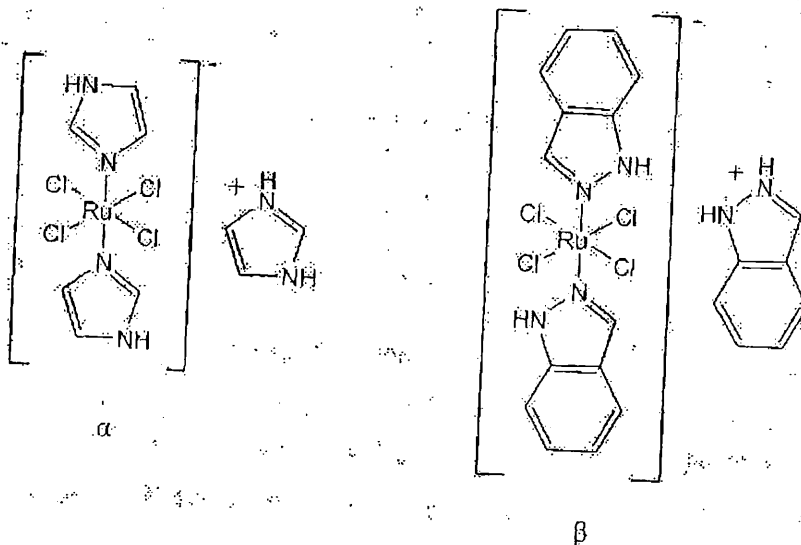
Σχήμα 23: Τα αντικαρκινικά σύμπλοκα $[\text{Ti}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2]$ (α), και $[\text{Ti}(\text{Cp})_2\text{Cl}(\text{NCMe})][\text{FeCl}_4]$ (β).

Μερικά δις(β-δικετονάτο) μεταλλικά σύμπλοκα των Ti(IV), Zr(IV) και Hf(IV), ιδίως εκείνα με υποκαταστάτη το 1-φαινυλοβουτάνιο-1,3-διονάτο, βρέθηκαν να έχουν σπουδαία αντικαρκινική δραστικότητα. Το σύμπλοκο *cis*-διαιθοξοδισ(1-φαινυλοβουτάνιο-1,3-διονάτο)τιτάνιο(IV) γνωστό ως budotitane (Σχήμα 24), εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα και έχει επιλεγθεί για περαιτέρω εξέταση. Ήταν το πρώτο σύμπλοκο με μέταλλο μετάπτωσης πλην του Pt, που εισήλθε σε κλινικές δοκιμές με ιδιαίτερη επιτυχία στον καρκίνο του εντέρου.



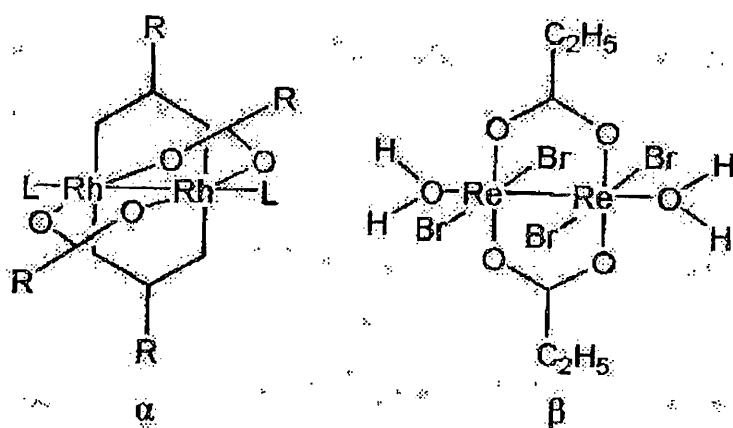
Σχήμα 24: Το budotitane.

Επίσης αρκετά σύμπλοκα του Ru (Σχήμα 25) εμφανίζουν κυτταροτοξική δραστηριότητα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα σύμπλοκα με ετεροκυκλικούς και χλώρο υποκαταστάτες.



Σχήμα 25: Αντικαρκινικά σύμπλοκα του Ru: $\text{trans}-(\text{H}_2\text{Im})[\text{RuCl}_4(\text{HIm})_2]$ (α), $\text{trans}-(\text{H}_2\text{Ind})[\text{RuCl}_4(\text{HInd})_2]$ (β).

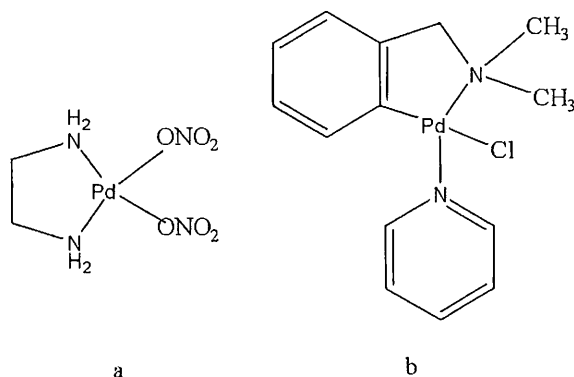
Διμερή μ-καρβοξυλάτο σύμπλοκα του ροδίου(II) του τύπου $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_2]$ (Σχήμα 26), $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CR})_2(\text{N-N})_2]$ και $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CR})_2(\text{N-N})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{O}_2\text{CR})_2$, όπου L= βάσεις Lewis, R=CH₃, CH₃CH(OH), C₆H₅CH(OH) και N-N= 1,10- φαιναθρολίνη και 4,7-διφαινυλο-1,10-φαινανθρολίνη, είναι γνωστά για τις κυτταροστατικές τους ιδιότητες. Δομικά ανάλογα και βιολογικά δραστικά μ-καρβοξυλάτο σύμπλοκα των Ru και Re είναι επίσης γνωστά. Το σύμπλοκο $[\text{Re}_2(\text{O}_2\text{CEt})_2\text{Br}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ (Σχήμα 26) έδειξε σημαντική δραστηριότητα σε κάποιο είδος λευχαιμίας και σε κάποιους δερματικούς καρκίνους. Επίσης έχουν παρασκευαστεί σύμπλοκα του Rh(III) ανάλογα με τα δραστικά σύμπλοκα του Ru(III) που έχουν ήδη αναφερθεί. Οι ενώσεις mer, cis- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})_2(\text{HIm})]$ και mer, cis- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})_2(\text{NH}_3)]$ εμφανίζουν κυτταροτοξική δραστηριότητα παρόμοια με αυτή της cis-πλατίνας, ενώ τα mer, cis- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})(\text{HIm})_2]$, trans- $\text{Na}[\text{RhCl}_4(\text{Me}_2\text{SO})(\text{HIm})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και trans- $(\text{H}_2\text{Im})[\text{RhCl}_4(\text{HIm})_2]$ δεν έχουν ιδιαίτερη δραστηριότητα.



Σχήμα 26: Τα αντικαρκινικά σύμπλοκα $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_2]$ (α), $[\text{Re}_2(\text{O}_2\text{CEt})_2\text{Br}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ (β).

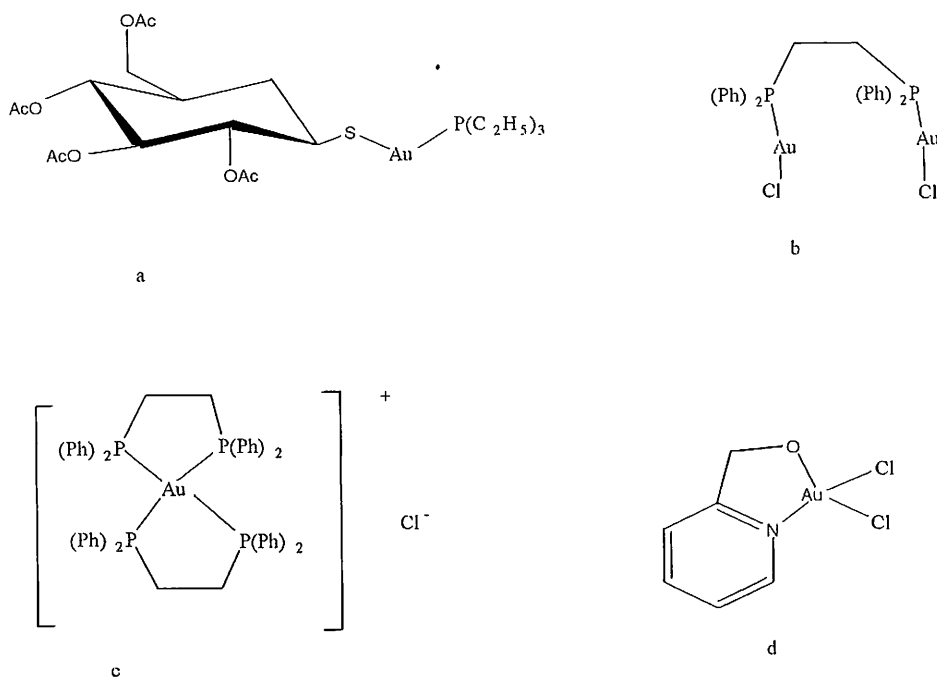
Επίσης αρκετά σύμπλοκα του παλλαδίου(II) είναι γνωστά για τις κυτταροστατικές τους ιδιότητες. Ενδεικτικά αναφέρουμε τα $[\text{PdCl}_2(\text{en})]$ και $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$ (Σχήμα 27) και σύμπλοκα του τύπου $[\text{Pd}(\text{N-C})\text{LX}]$ (Σχήμα 27), όπου N-C= μια αρωματική ή αλειφατική διδοντική αμίνη, L= αμίνη και X=Cl⁻ ή MeCO₂⁻, που

παρουσίασαν κυτταροτοξικότητα σε ένα ευρύ φάσμα επτά ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών. Τα σύμπλοκα $\text{trans-[PdBr}_2(2\text{-dqmp})_2]$, όπου 2-dqmp = διαιθυλο-2-κινολυλομεθυλοφωσφονικό, παρουσίασε κυτταροτοξική δραστηριότητα στις κυτταρικές σειρές KB και L2110.



Σχήμα 27: Τα αντικαρκινικά σύμπλοκα $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$ (α), $[\text{Pd}(\text{N-C})(\text{py})\text{Cl}]$ (β).

Σημαντική αντικαρκινική δράση εμφάνισαν και σύμπλοκα του χρυσού όταν αυτά δοκιμάστηκαν σε ζωικούς όγκους. Το ενδιαφέρον αναπτύχθηκε από την *in vitro* κυτταροτοξική δραστηριότητα του *auranofin* (Σχήμα 28) το οποίο ήδη χρησιμοποιείται στη θεραπεία χρόνιων πολυαρθρίτιδων, δυστυχώς όμως τα αποτελέσματα δεν επαληθεύτηκαν και *in vivo*. Στη συνέχεια διαπιστώθηκε μια σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα σε μια μεγάλη σειρά πειραματικών όγκων από σύμπλοκα του χρυσού(I) με υποκαταστάτη το 1,2-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)αιθάνιο (dppf) (Σχήμα 28). Με μελέτες κυτταροτοξικότητας αποδείχθηκε ότι το σύμπλοκο του Au(III) $[\text{AuCl}_3(\text{Hpm})]$, όπου Hpm = 2-υδροξυμεθυλοπυριδίνη, έχει δραστηριότητα ανάλογη της *cis*-πλατίνας.



Σχήμα 28: Τα αντικαρκινικά σύμπλοκα auranofin (a), $[Au_2Cl_2(dppe)]$ (b), $[Au(dppe)_2]Cl$ (c) και $[AuCl_2(pm)]$ (d).

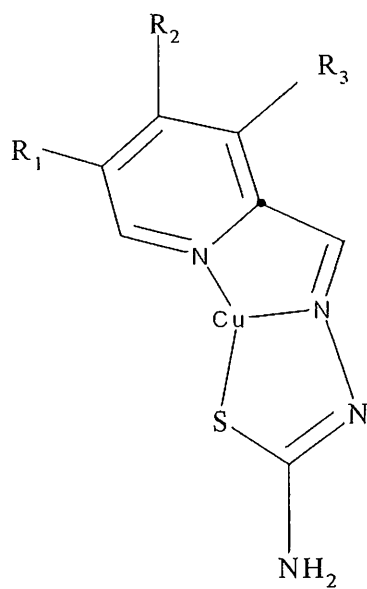
Δ₃: Σύμπλοκα του χαλκού με αντικαρκινική δραστικότητα

1. Εισαγωγή

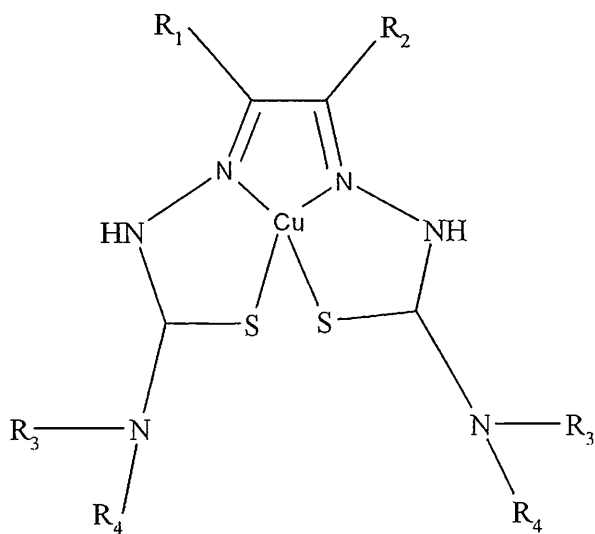
Η βασική κατεύθυνση των περισσότερων μελετών στο πεδίο των αντικαρκινικών μεταλλικών συμπλόκων για πολλά χρόνια ήταν ότι η εμφάνιση βιολογικών ιδιοτήτων προϋπέθετε την παρουσία τοξικών και βαρέων μετάλλων. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχει αρχίσει να αναπτύσσεται μια εναλλακτική προσέγγιση στη χημειοθεραπεία του καρκίνου με τη μελέτη συμπλόκων ενώσεων βιολογικά αναγκαίων μετάλλων και ιχνοστοιχείων, όπως ο χαλκός, ο ψευδάργυρος κ.λ.π. τα οποία έχουν χημεία τελείως διαφορετική από αυτήν των βαρέων μετάλλων. Πιστεύεται ότι κατά την εικοσαετία 1970 – 1990, οι περισσότεροι ερευνητές απέτυχαν στο να λάβουν υπόψη τους το γεγονός ότι οι κλινικές απαιτήσεις, όσον αφορά τη δραστικότητα ενός νέου ογκοστατικού μέσου, δεν πρέπει να χαρακτηρίζονται μόνο από την ανάγκη σύνθεσης ενώσεων πιο δραστικών από την *cis*-πλατίνα, αλλά από την ανάγκη για ενώσεις που θα δρουν με τελείως διαφορετικό τρόπο.

Η εναλλακτική αυτή προσέγγιση όσον αφορά το χαλκό ενισχύθηκε από τα κατά καιρούς δημοσιευμένα σύμπλοκα με ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες. Στη συνέχεια θα προσπαθήσουμε να δώσουμε μια σύντομη και αντιπροσωπευτική αναφορά τέτοιων συμπλόκων, με έμφαση στα πιο πρόσφατα αποτελέσματα.

➤ Σύμπλοκα του χαλκού Cu(II) με θειοσεμικαρβαζόνες ήταν οι πρώτες ενώσεις οι οποίες έδειξαν να αυξάνουν την αντικαρκινική δραστικότητα του ελεύθερου υποκαταστάτη. Το ενδιαφέρον για τη χημειοθεραπευτική δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών άρχισε από την ανακάλυψη ότι αυτές καταπολεμούσαν την φυματίωση. Από τότε πολλά σύμπλοκα με μονοθειοσεμικαρβαζόνες (Σχήμα 29) και δις-θειοσεμικαρβαζόνες (Σχήμα 30) έχουν συντεθεί και εξεταστεί ως προς την αντικαρκινική τους δραστικότητα.

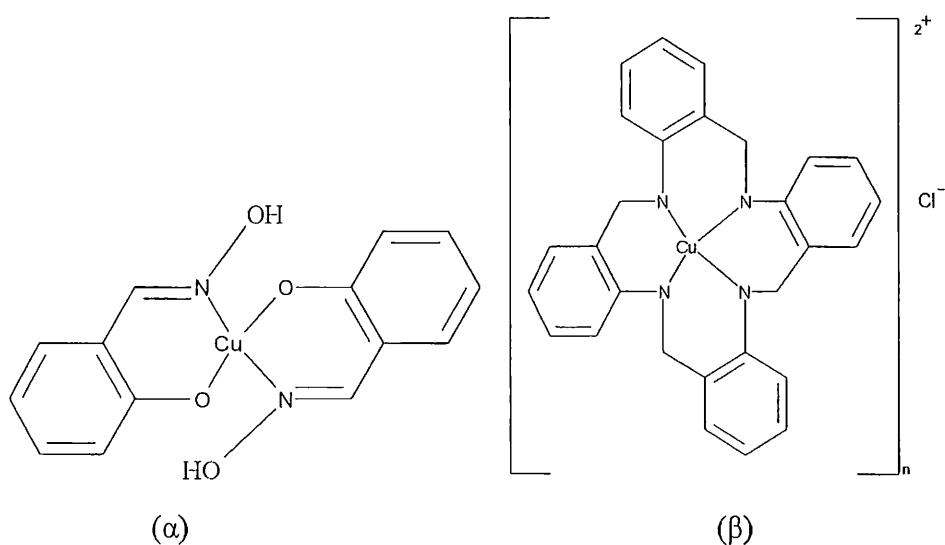


Σχήμα 29: Ο τρόπος συμπλοκοποίησης των μονοθειοσεμικαρβαζονών.



Σχήμα 30: Η δομή των συμπλόκων του Cu(II) με δις-θειοσεμικαρβαζόνες.

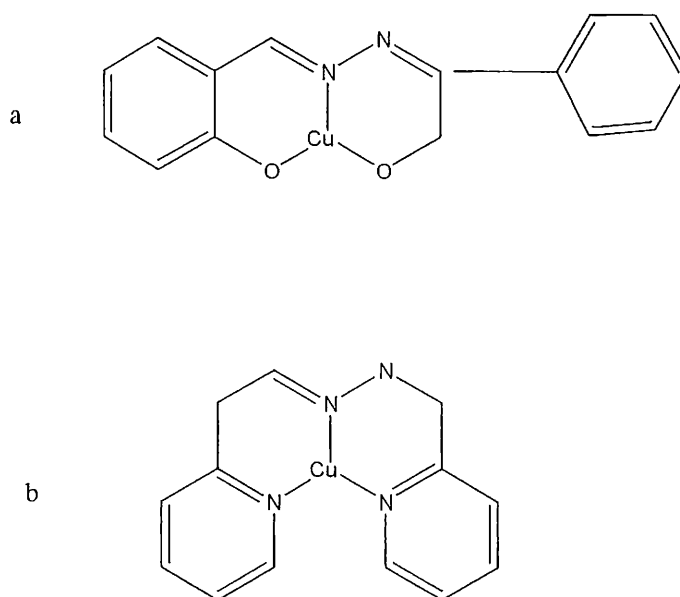
➤ Το σύμπλοκο του Cu(II) trans-δισ(1,2-υδροξυβενζαλδοξίματος)χαλκός(II) (Σχήμα 31) και τα παράγωγα του έδειξαν ιδιαίτερη δραστικότητα σε όγκους *Ehrlich Ascites* σε *in vivo* και *in vitro* δοκιμασία. Η κύρια ανεπιθύμητη επίδραση είναι η συσσώρευση του χαλκού στο πάγκρεας.



Σχήμα 31: Τα σύμπλοκα trans-δισ(1,2-υδροξυβενζαλδοξίματος)χαλκός(II) (α) και διχλωρίδιο του τετραβενζο(β,φ,ι,κ)-1,5,9,13-τετρααζακυκλοεξαδεκενιοχαλκού (II) (β).

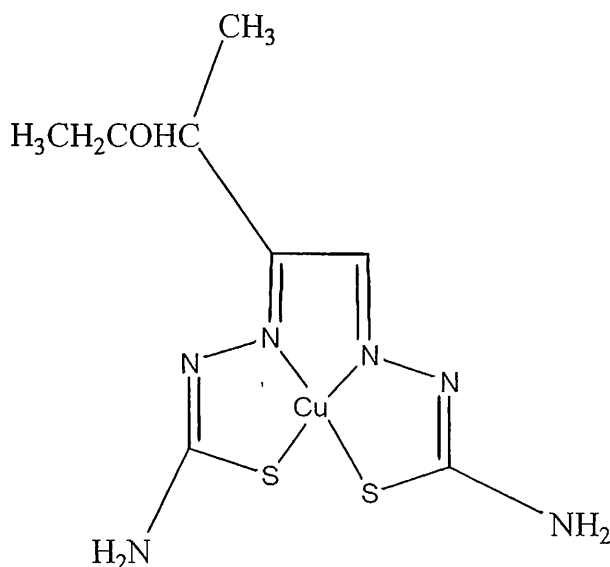
➤ Ενώσεις με το μακροκυκλικό υποκαταστάτη τετραβενζοτετρααζακυκλοεξαδεκένιο αποδείχθηκαν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες. Το σύμπλοκο με τον Cu(II) (Σχήμα 31) βρέθηκε δραστικό στο μελάνωμα B16 και στην λευχαιμία P388 με τιμές T/C 170% και 140%, αντίστοιχα.

➤ Πολλά συνθετικά ανάλογα της περιοχής που δεσμεύει τον χαλκό(II) στην αλβουμίνη έχουν παρασκευαστεί. Είναι αρκετά αποτελεσματικοί αναστολείς της μεταγραφής του DNA σε καλλιέργειες κυττάρων (in vivo) και επίσης αναστέλλουν σημαντικά την ανάπτυξη του *fibrosarcoma* σε ποντίκια. Τα δυο πιο πολλά υποσχόμενα αντικαρκινικά μέσα είναι οι σαλικυλαλδεϋδηβενζοϋλοϋδραζόνη (SBH) και η 2-πυριδινηκαρβοξαλδεϋδη-2'-πυριδυλοϋδραζόνη (PCPH). Τα σύμπλοκα με το χαλκό(II)(Σχήμα 32)είναι πιο δραστικά από τους ελεύθερους υποκαταστάτες.



Σχήμα 32: Ο τρόπος συμπλοκοποίησης του υποκαταστάτη PCPH(a) και του υποκαταστάτη SBH (b),

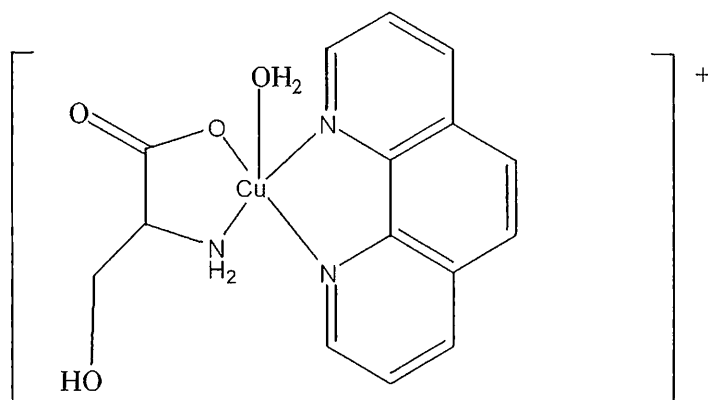
➤ Δραστικές ενώσεις είναι σύμπλοκα του Cu(II) με την 3-αιθοξυ-2-οξυβουτυροαλδεϋδηδισ(θειοσεμικαρβαζόνη) (Σχήμα 33), την 3-αιθοξυ-2-οξυβουτυροαλδεϋδη δισ(N⁴-αλλυλοθειοσεμικαρβαζόνη) και μεθυλογλυοξαλη δισ(N⁴-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη).



Σχήμα 33: Το σύμπλοκο του Cu(II) με τον δις αποπρωτονιομένο υποκαταστάτη 3-αιθοξυ-2-οξυβουτυροαλδεϋδηδισ(θειοσεμικαρβαζόνη).

> Σύμπλοκα του Cu(II) με την 1,10-φαινανθρολίνη είναι πολύ κυτταροτοξικά σε καρκινικά κύτταρα. Πρόσφατα βρέθηκε ότι το σύμπλοκο του Cu(I) με την 2,9-διμεθυλο-1,10-φαινανθρολίνη (neocuproine) είναι επίσης κυτταροτοξικό και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων σε ποντίκια.

> Τριαδικά σύμπλοκα Cu^{II}/αμινοξέων/rhen, όπως το [Cu(L-Ser)(phen)(H₂O)]⁺ (Σχήμα 34), έχουν αναφερθεί ως αποτελεσματικά αντικαρκινικά μέσα. Είναι πιθανό ότι κάποιο σύμπλοκο αυτής της κατηγορίας θα εισέλθει σύντομα στην φάση των κλινικών δοκιμών.



Σχήμα 34: Το αντικαρκινικό τριαδικό σύμπλοκο Cu^{II}/L-ser/phen.

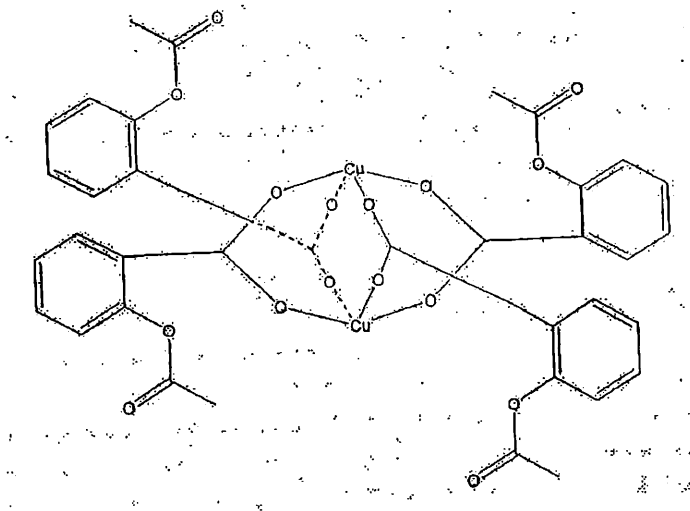
➤ Εκείνο που είναι αξιοσημείωτο είναι η εξέταση του μεταβολισμού του Cu(II) σε περιπτώσεις που υπάρχουν νεοπλασίες. Έχει βρεθεί ότι σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου η συγκέντρωση Cu(II) στον ορό του αίματος είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τα φυσιολογικά όρια. Όταν ο καρκίνος είναι σε ύφεση επανέρχονται οι τιμές στα φυσιολογικά επίπεδα. Ως παράδειγμα αναφέρουμε ότι αυξημένες συγκεντρώσεις Cu(II) έχουν βρεθεί σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του εντέρου, του στομάχου, του ήπατος, του αυχένος κ.λ.π. και όσο πιο προχωρημένη είναι η κατάσταση του καρκίνου τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του Cu(II). Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εμφανίζουν φυσιολογικές τιμές της συγκέντρωσης του Cu(II). Αντιθέτως ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία συνέχιζαν να παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις Cu(II). Η αύξηση της συγκέντρωσης του χαλκού στον ορό ή στο πλάσμα του αίματος είναι ιδιαίτερης σημασίας ύστερα από την ανακάλυψη ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα έχουν μειωμένη συγκέντρωση και άρα και μειωμένη ενζυμική δράση του ενζύμου δισμουτάση του σουπεροξειδίου (superoxide dismutase, Cu₂Zn₂SOD). Η αντίδραση την οποία καταλύει το ένζυμο αυτό είναι η εξής:



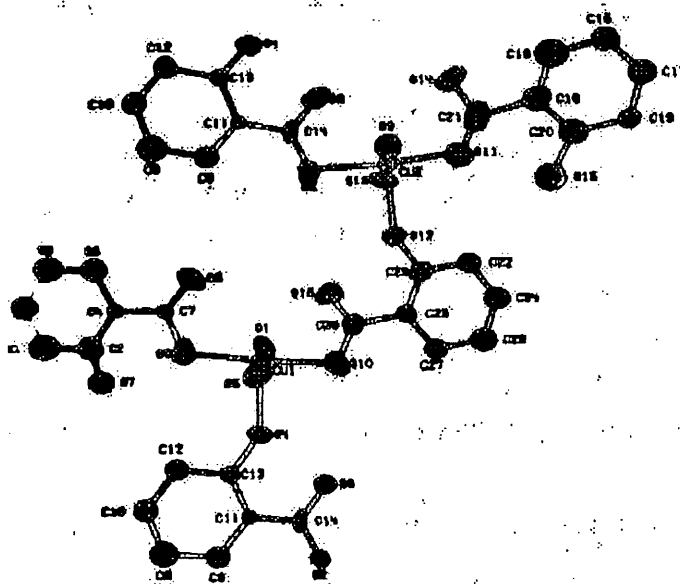
Ένας τρόπος αύξησης δράσης της ενζυμικής δράσης της SOD θα ήταν η προσθήκη του ενζύμου αυτού. Αυτό όμως δεν μπορεί να γίνει γιατί δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη εξαιτίας του μεγάλου όγκου της. Ο Sorenson εκμεταλλεύτηκε το γεγονός ότι ορισμένα μικρού μοριακού βάρους καρβοξυλάτο σύμπλοκα του Cu(II) καταλύουν την παραπάνω αντίδραση και τα χρησιμοποίησε για την πραγματοποίηση βιολογικών δοκιμών. Τα σύμπλοκα αυτά είναι τα [Cu₂(asp)₄]_n Σχήμα 35, [Cu(asp)₂(DMSO)₄], [Cu(Hsal)₂(H₂O)₂]_n Σχήμα 36, [Cu(HL)₂] και [Cu(HL')₂],

όπου: HL⁻ = 3,5-διϊσοπροπυλοσαλικυλάτο(-1) ιόν

HL^{'-} = 3,5-δι-t-βουτυλοσαλικυλάτο (-1) ιόν



Σχήμα 35: Η διπυρηνική δομική μονάδα στο σύμπλοκο $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$.



Σχήμα 36: Μέρος της πολυμερούς αλυσίδας στο σύμπλοκο $[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

Έτσι λοιπόν ο Sorenson παρατήρησε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η λιποδιαλυτότητα τόσο αυξάνεται η δραστηριότητα με αποτέλεσμα ο δις(3,5-διϊσοπροπυλοσαλικυλάτο)χαλκός(II), ο οποίος είναι διαλυτός ακόμα και στον αιθέρα, να είναι εντυπωσιακά δραστικός έναντι των κυττάρων του *sarcoma 180*, και να παρεμποδίζει την αύξηση του όγκου *Ehrlich Ascites* αυξάνοντας σημαντικά την ζωή των ποντικών με καρκίνο. Αυξανόμενου του αριθμού των κατεργασιών με το

σύμπλοκο, παρατείνεται ο χρόνος ζωής των ποντικών και ελαττώνεται η ανάπτυξη του όγκου. Εξέταση των κυττάρων του *neuroblastoma* σε καλλιέργειες αποκάλυψε ότι η αναστολή της ανάπτυξης του όγκου δεν οφειλόταν στο θάνατο αυτών των κυττάρων, αλλά στην ικανότητα του συμπλόκου να διακρίνει τα καρκινικά από τα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτή, καθώς και παρόμοιες μελέτες σε πειραματόζωα, φαίνονται να ενισχύουν την άποψη ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες των συμπλόκων του χαλκού οφείλονται στην ικανότητα τους να καταλύουν την αντίδραση μετατροπής των ιόντων O_2^- σε O_2 είτε στην βοήθεια που προσφέρουν στην de novo σύνθεση του ενζύμου SOD.

➤ Σύμπλοκα των Cu(I) και Cu(II) με υποκαταστάτες το 1,1-δισ(δифαινυλοφωσφίνο)φερροκένιο (dppf) και το διοξειδίο του odppf = 1,1-δισ(οξοδιφαινυλοφωσφορανυλο)φερροκένιο, $[Cu^I(dppf)_2(\mu-dppf)](BF_4)$, $[Cu^I(dppf)(odppf)](BF_4)$ και $[Cu^{II}(odppf)_2](BF_4)_2$ βρέθηκαν να εμφανίζουν κυτταροτοξικές ιδιότητες στην κυτταρική σειρά *Eagle's KB*.

➤ Σύμπλοκα του Cu(I) με διφαινυλοφωσφιναιθάνιο δοκιμάστηκαν για κυτταροτοξικότητα σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινων ωοθηκών. Η κυτταροτοξικότητα βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αδριαμισίνη, αλλά μικρότερη σε σχέση με την cis-πλατίνα.

➤ Σύμπλοκα με παράγωγα της οξίμης της 2-φουραλδεϋδης είναι κυτταροτοξικοί παράγοντες σε κυτταρικές σειρές όγκων ανθρώπων και ποντικών όπου αναστέλλουν τη σύνθεση DNA και RNA ενός είδους λευχαιμίας.

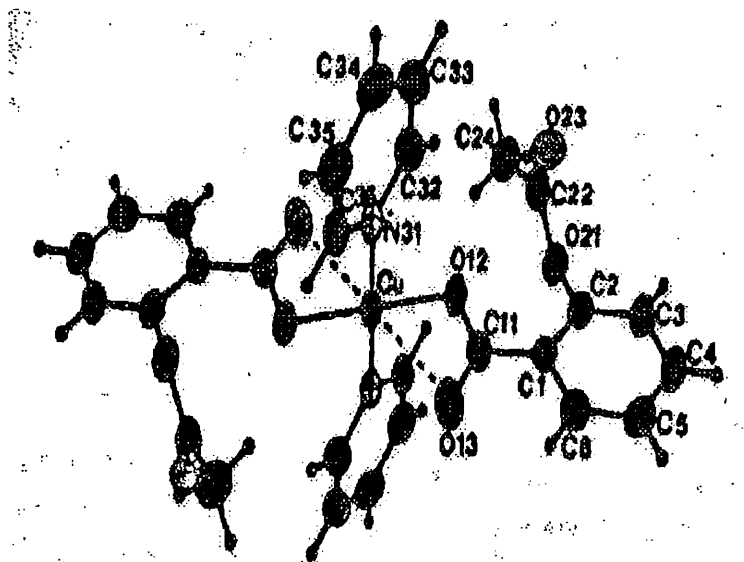
➤ Ένα σύμπλοκο του χαλκού με βενζοϋδροξαμικό οξύ μελετήθηκε σε όγκους *Ehrlich Ascites* ποντικών. Μια δόση 25 mg/kg έδωσε σημαντική αύξηση του χρόνου ζωής των ποντικών.

➤ Πρόσφατα αναφέρθηκαν αντικαρκινικές ιδιότητες συμπλόκων Cu(II) με υποκαταστάτες που περιέχουν βόριο. Το {N-[(τριμεθυλοαμινοβορυλο)καρβονυλο]-L-φαινυλαλανυλοκαρβοξυλατο}-δισ-{N-[(τριμεθυλοαμινοβορυλο)καρβόνυλο]-L-φαινυλαλανίνη}χαλκός(II) αναστέλλει τη μεταγραφή του DNA και RNA σε λευχαιμικά κύτταρα L1210 εμποδίζοντας τις πολλαπλές ενζυμικές δραστηριότητες για σύνθεση νουκλεϊκών οξέων.

➤ Από τα αντιπροσωπευτικά σύμπλοκα που αναφέραμε παραπάνω παραλείψαμε σκόπιμα τα σύμπλοκα του τύπου $Cu^{II}\{N_2O_2 + O_2\}$, όπου ο συμβολισμός μέσα στις αγκύλες αναφέρεται στα άτομα δότες των υποκαταστατών που υπάρχουν στην σφαίρα ένταξης του χαλκού. Αυτό γιατί αυτά τα σύμπλοκα παρουσιάζουν μεγάλη

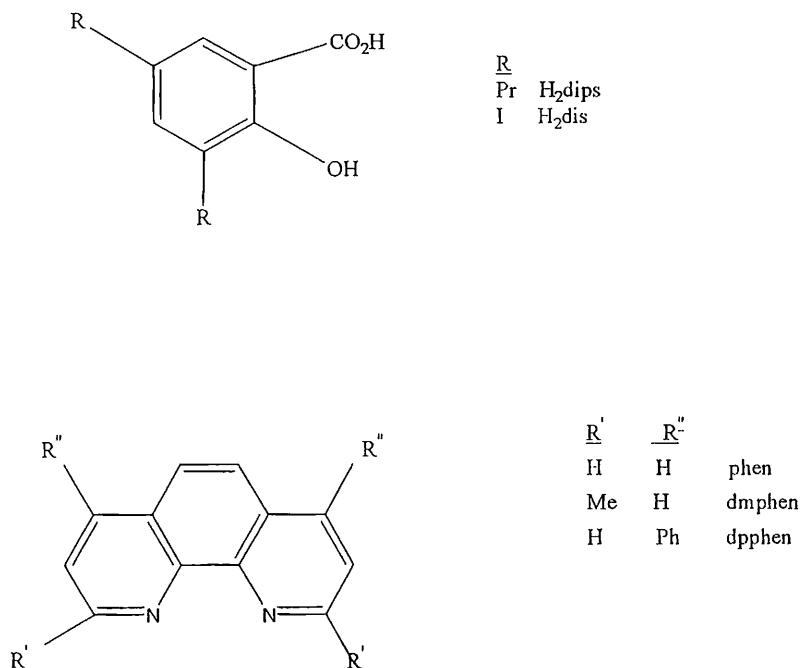
χημική ομοιότητα με τα σύμπλοκα του Cu(II) που θα περιγραφούν στην παρούσα διατριβή. Από αυτά τα σύμπλοκα έχουν μελετηθεί σε βιολογικά συστήματα τα εξής:

1. Μονομερή σύμπλοκα με γενικό τύπο $[Cu(asp)_2(L)_2]$, όπου L= πυριδίνη, νικοτιναμίδο, 3-πικολίνη, 4-πικολίνη, ιμιδαζόλιο, 1-μεθυλοϊμιδαζόλιο, διαιθυλοαμίνη και διμεθυλοσουλφοξείδιο και asp^- = το ασπιρινάτο(-1) ιόν. Τα σύμπλοκα αυτά παρασκευάστηκαν από τους Bhirud και Srivastava το 1990 και εμφανίζουν δραστικότητα ανάλογη της SOD. Τη μεγαλύτερη δραστικότητα εμφανίζει το $[Cu^{II}(asp)_2(py)_2]$ του οποίου η δομή έχει επιλυθεί κρυσταλλογραφικά με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X (Σχήμα 37).



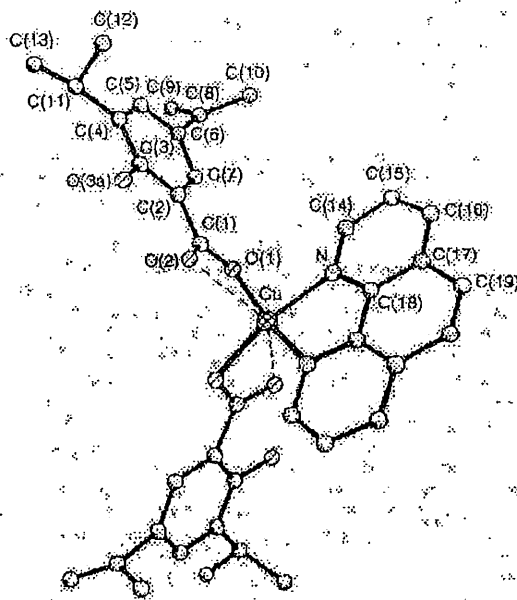
Σχήμα 37: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $[Cu^{II}(asp)_2(py)_2]$.

2. Ο Sadler και οι συνεργάτες του συνέθεσαν και μελέτησαν μονομερή τριαδικά σύμπλοκα $Cu^{II}/Hdips^-/L-L$, όπου $H_2dips=3,5$ -διϊσοπροπυλοσαλικυλικό οξύ και $L-L=1,10$ φαινανθρολίνη και παράγωγα της. Τα σύμπλοκα αυτά είναι τα εξής: $[Cu_2(Hdips)_4(DMSO)_2]$, $[Cu(dips)(phen)]$, $[Cu(dis)(phen)] \cdot 2H_2O$, $[Cu(Hdips)_2(phen)]$, $[Cu(Hdips)_2(dpphen)] \cdot 1/2H_2O$ και $[Cu(Hdips)_2(dmphe)]$. Οι χημικοί τύποι των υποκαταστατών αυτών φαίνονται αμέσως παρακάτω (Σχήμα 38).



Σχήμα 38: Οι χημικοί τύποι των υποκαστατών που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή συμπλόκων του Cu(II) από την ερευνητική ομάδα του Sadler.

Η μοριακή και κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [Cu(phen)(Hdips)₂] προσδιορίστηκε και φαίνεται στο Σχήμα 39. Το σύμπλοκο αυτό είναι μονομερές με τετραγωνικά παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία. Οι δεσμοί εντός του επιπέδου προέρχονται από τα δυο άζωτα της φαινανθρολίνης και δύο καρβοξυλάτο οξυγόνα από δυο διαφορετικά ιόντα Hdips⁻ με τους δυο αξονικούς δεσμούς [Cu-O=2.557 Å] να σχηματίζονται από τα άλλα δυο καρβοξυλάτο οξυγόνα, ενώ το υδροξυλικό οξυγόνο του Hdips⁻ δεν είναι συμπλοκοποιημένο. Από τις ενώσεις αυτές η [Cu(dmphen)(Hdips)₂] παρουσιάζει τη μεγαλύτερη δραστηριότητα σε σχέση με τις άλλες, η οποία είναι συγκρίσιμη με αυτή της cis-πλατίνας, όταν δοκιμάστηκε σε λευχαιμικά κύτταρα L1210. Οι in vivo όμως δοκιμές, οι οποίες έγιναν σε ασθενείς δεν έδωσαν την ίδια αντικαρκινική δραστηριότητα, γεγονός το οποίο οφείλεται στη διάσπαση της πριν φτάσει στα καρκινικά κύτταρα in vivo.



Σχήμα 39: Μοριακή δομή του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Hdips})_2]$.

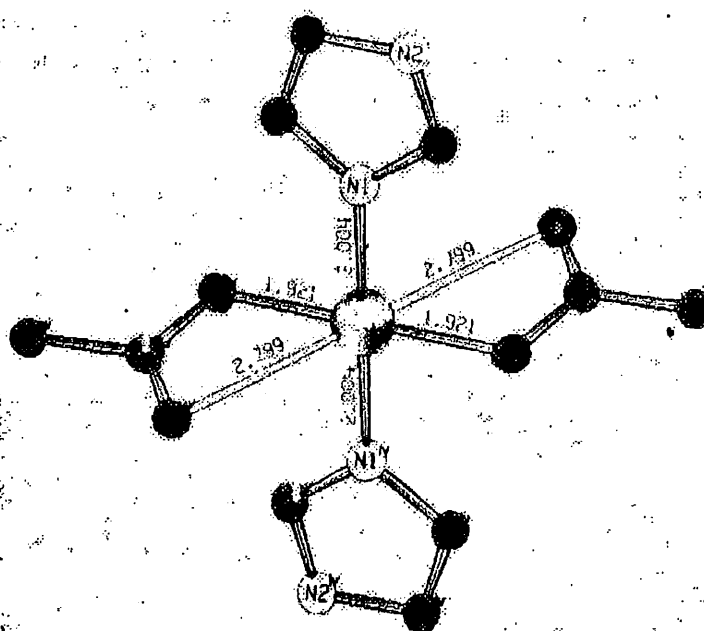
3. Μια ομάδα Ιαπόνων ερευνητών μελέτησε την αντικαρκινική δράση του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ σε ποντίκια και παρατήρησε ότι είναι συγκρίσιμη με αυτή της *cis*-πλατίνης και ανώτερη από αυτή του φαρμάκου mitomycin C. Με EPR φασματοσκοπία και με τη χρήση του περιοριστικού ενζύμου BamHI βρέθηκε ότι ο βιολογικός ρόλος του συμπλόκου είναι να δεσμεύεται στις βάσεις γουανίνης του DNA και να αναστέλλει τη μεταγραφή του. Το εξα-ενταγμένο μόριο σε αυτή την ένωση (Σχήμα 40) είναι κεντροσυμμετρικό με το ιόν MeCO_2^- να συμπεριφέρεται ως ανισοδιδοντικός χηλικός υποκατάστατης ($\text{Cu-O}=1.92 \text{ \AA}$, $\text{Cu}\dots\text{O}=2.8 \text{ \AA}$). Στην περίπτωση που η μεγάλη απόσταση $\text{Cu}\dots\text{O}$ θεωρηθεί ως μη δεσμική, τότε η γεωμετρία του συμπλόκου μπορεί να περιγραφεί ως επίπεδη τετραγωνική.

Στην συνέχεια όμως γεννήθηκαν δυο ερωτήματα τα οποία έχρηζαν απάντησης:

A: Μπορεί να υπάρξει το αντικαρκινικό σύμπλοκο $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ σε διάλυμα ;

B: Εάν ναι, εξακολουθεί να υφίσταται στις συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της βιοδραστικότητας;

Ο Rizarelli και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη που περιελάμβανε βιολογικές δοκιμές, πειράματα εξακρίβωσης ισορροπιών σε διάλυμα και τεχνικές μοντελοποίησης με ηλεκτρονικούς υπολογιστές. Δεν ανίχνευσαν τριαδικά σύμπλοκα $\text{Cu}/\text{MeCO}_2^-/\text{HIm}$ σε υδατικά διαλύματα που περιείχαν συγκεντρώσεις ιμιδαζολίου μικρότερες από 10^{-2} mol/l. Επίσης παρατήρησαν ότι η μεγαλύτερη συγκέντρωση $\text{Cu}(\text{II})$ in vitro βρίσκεται υπό τη μορφή μικτών συμπλόκων με υποκαταστάτες αμινοξέα (His) που υπάρχουν στο μέσο ανάπτυξης των κυττάρων, όπως για παράδειγμα το σύμπλοκο $[\text{Cu}(\gamma\text{λουταμίνη})(\text{ιστιδίνη})]$ το οποίο είναι και το μεγαλύτερης συγκέντρωσης χημικό είδος. Αργότερα παρασκευάστηκε το οκταεδρικό σύμπλοκο $\text{trans}-[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ από τους Abuhijleh και Wood που έχει το τετραγωνικά παραμορφωμένο χρωμοφόρο $\text{CuN}_4\dots\text{O}_2$.

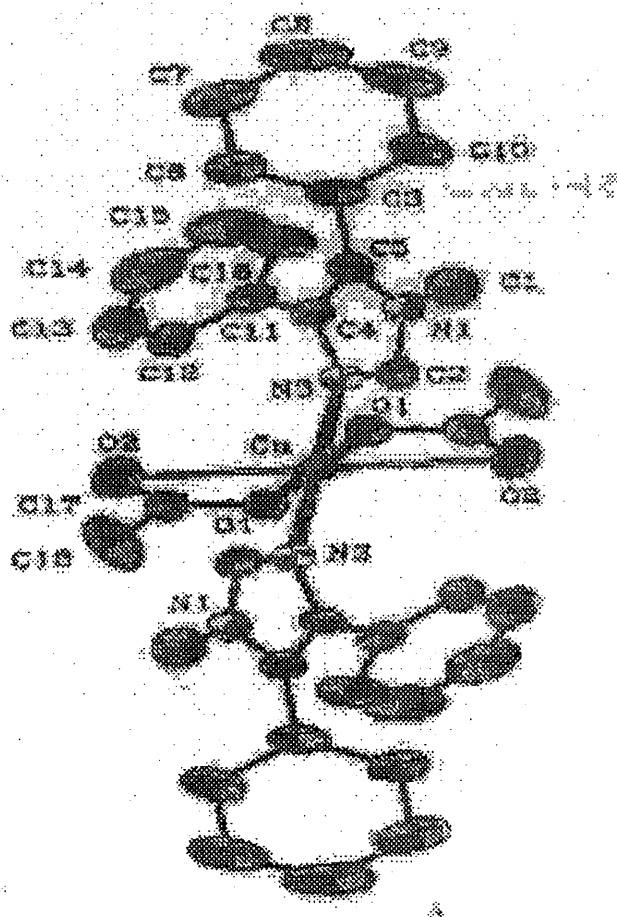


Σχήμα 40: Η δομή του $\text{trans}-[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$.

4: Ο Abuhijleh και οι συνεργάτες του συνέχισαν και παρασκεύασαν τα σύμπλοκα: $[\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{bpy})]$, $[\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{phen})]$, όπου $\text{Hvalp} = 2$ -προπυλοπεντανοϊκό οξύ στο οποίο χαλκός εντάσσεται με δυο άτομα αζώτου από την bpy ή την phen και δυο καρβοξυλάτο οξυγόνα από κάθε ιόν valp^- δίνοντας το χρωμοφόρο $\text{Cu}^{\text{II}}\{\text{N}_2\text{O}_2 + \text{O}_2\}$. Παράλληλα παρασκεύασαν και δυο άλλα σύμπλοκα, τα $[\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{dmphen})]$ και $[\text{Cu}(\text{valp})_2(4,4'\text{-bpy})_2]$, όπου: $4,4'\text{-bpy} = 4,4'$ -διμεθυλοδιπυριδίνη, με χρωμοφόρες

ομάδες CuO_3N_2 και CuO_2N_2 , αντίστοιχα. Σε αυτά τα σύμπλοκα η δραστηριότητα SOD μειώνεται κατά την παρακάτω σειρά: $[\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{bpy})] > [\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{phen})] > [\text{Cu}(\text{valp})_2(\text{dmphen})] > [\text{Cu}_2(\text{valp})_4] > [\text{Cu}(\text{valp})_2(4,4\text{-bpy})_2] > \text{Na}^+\text{valp}^-$. Όπως είναι προφανές από την σειρά αυτή η βιομιμητική δραστηριότητα SOD είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις των χρωμοφόρων $\text{Cu}^{\text{II}}\{\text{N}_2\text{O}_2 + \text{O}_2\}$.

5: Το 1998 δημοσιεύτηκε από το Εργαστήριο μας ένα σύμπλοκο με μεγάλη δομική ομοιότητα με το $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$, το $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$ (Σχήμα 41), με L= 1-μεθυλο-4,5-δифαινυλοϊμιδαζόλιο. Τα ιμιδαζόλια συνδέονται μονοδοντικά με το άτομο Cu^{II} μέσω των πυριδινικού τύπου αζώτων (N3), ενώ τα δυο οξικά ανιόντα συμπεριφέρονται ως ανισοδιδοντικοί χηλικοί υποκαταστάτες.



Σχήμα 41: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$, με L= 1-μεθυλο-4,5-δифαινυλοϊμιδαζόλιο.

Δ4: Βιολογικές μελέτες του συμπλόκου trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] (L= 1-μεθυλο-4,5-διφαινοϊμιδαζόλιο)¹²

Η προκαταρκτική βιολογική μελέτη αυτού του συμπλόκου απεκάλυψε σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα. Δεδομένα για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] παρουσιάζονται στα Σχήματα 42-46. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν :

1. Η απευθείας επίδραση του συμπλόκου στην ακεραιότητα του DNA

Χρησιμοποιήθηκε ds ευθύγραμμο pKS DNA. Η γραμμοποίηση του pKS DNA (μορφή I) πραγματοποιήθηκε με σχάση με το ένζυμο περιορισμού BamHI. Το Σχήμα 42 αποκαλύπτει ότι η κατεργασία του ευθύγραμμου pKS DNA με το σύμπλοκο σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 0.5 mM προκαλεί αποσύνθεση του γραμμικού pKS DNA.

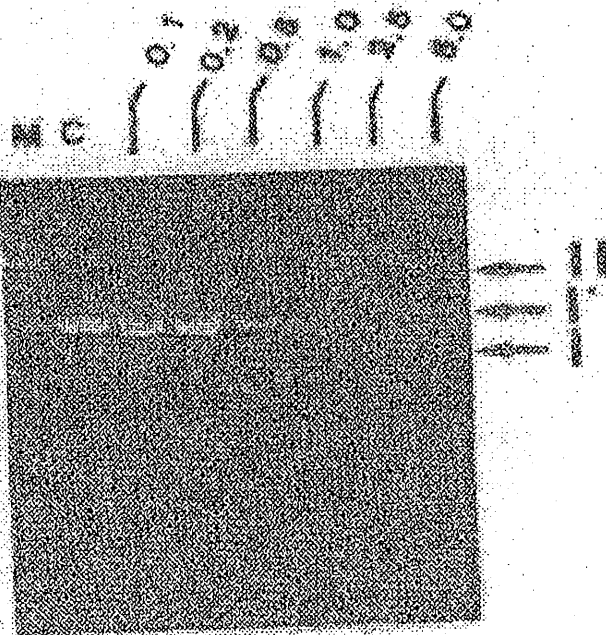
Σε ένα παρόμοιο πείραμα, αυξανόμενες συγκεντρώσεις του trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] προκαλούν προφανή μείωση στην ποσότητα του ds ή ss DNA που διαχωρίζεται την πηκτή αγαρόζης.

Το γεγονός ότι το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] αποσυνθέτει το ds ή ss DNA αποδεικνύεται περαιτέρω με την πιο ευαίσθητη μέθοδο της μέτρησης των διαλυτών σε οξέα δεοξυνουκλεοτιδίων. Ύστερα από την επώαση του DNA με το σύμπλοκο του Cu(II), παρατηρήθηκε μέγιστη αποσύνθεση του DNA και στις δυο περιπτώσεις σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 1 mM. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ταχύτητα της αποσύνθεσης του ss DNA είναι μεγαλύτερη από αυτήν του ds DNA Σχήμα 43.

2. Η in vitro παρεμπόδιση του συμπλόκου στην σχάση BamHI

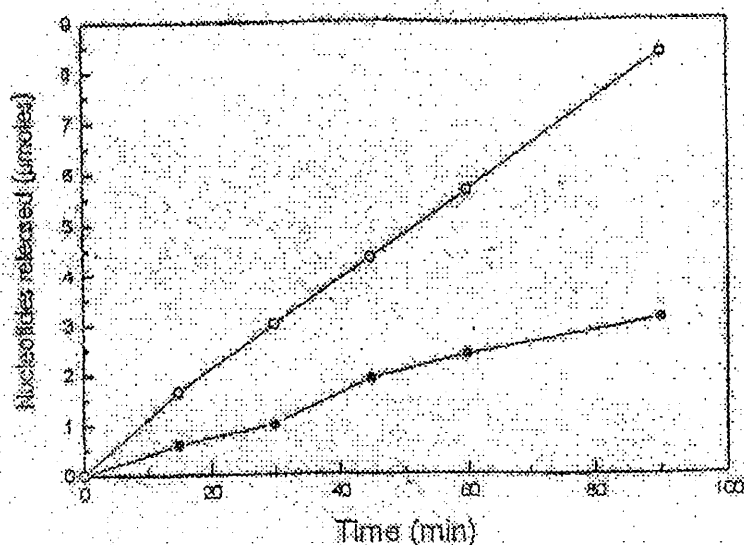
Εξετάστηκε η δραστηριότητα του ενζύμου περιορισμού BamHI στο πλασμιδιακό DNA που είχε προκατεργαστεί με το σύμπλοκο (Σχήμα 44). Το ένζυμο BamHI διασπά τις δυο μορφές του DNA (υπερελικωμένο, μορφή I, και χαλαρωμένο, II) με την αλληλουχία G↓GATCC. Όταν ένα μίγμα των μορφών I και II κατεργάζεται πρώτα με το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] και κατόπιν επωάζεται με το BamHI, η gel ηλεκτροφόρηση με αγαρόζη δείχνει ότι

παρεμποδίζεται η σχάση με το BamHI. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει από i) την ελάττωση του γραμμικού DNA (μορφή I) όταν η συγκέντρωση του συμπλόκου αυξάνεται, και ii) το γεγονός ότι η συνολική ποσότητα των μορφών I και II δεν επηρεάζεται από την επώαση του BamHI, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες συγκεντρώσεις του συμπλόκου.



Σχήμα 42: Ηλεκτροφόγραμμα σε πηκτή αгарόζης (1%) γραμμικού pKS DNA που βάφτηκε με EtBr ύστερα από κατεργασία με το σύμπλοκο $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$. Το κάθε δείγμα περιέχει 2 μg γραμμικού DNA (μορφή I') και κατεργάστηκε με αυξανόμενες συγκεντρώσεις (σε mM) του συμπλόκου (οι συγκεντρώσεις υποδηλώνονται στο σχήμα). Ζώνη M: $\lambda\text{DNA}/\text{Hind III}$ μάρτυρες 23, 130, 9416, 6557, 4361, 2322, 2027, 0.564 και 0.120 kb. Ζώνη C (κοντρολ) : γραμμικό DNA που δεν έχει υποστεί κατεργασία με το σύμπλοκο. Η μορφή I παριστάνει το υπερελικωμένο pKS DNA και η II το χαλαρωμένο pKS DNA.

Τα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂] πιθανόν δεσμεύεται στη θέση αναγνώρισης του pDNA και κατά συνέπεια το BamHI δεν μπορεί να το χρησιμοποιήσει ως υπόστρωμα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μεγάλες συγκεντρώσεις του συμπλόκου προκαλούν το σχηματισμό δομών του DNA που είναι γνωστές ως catenates ή knots (μορφές III).

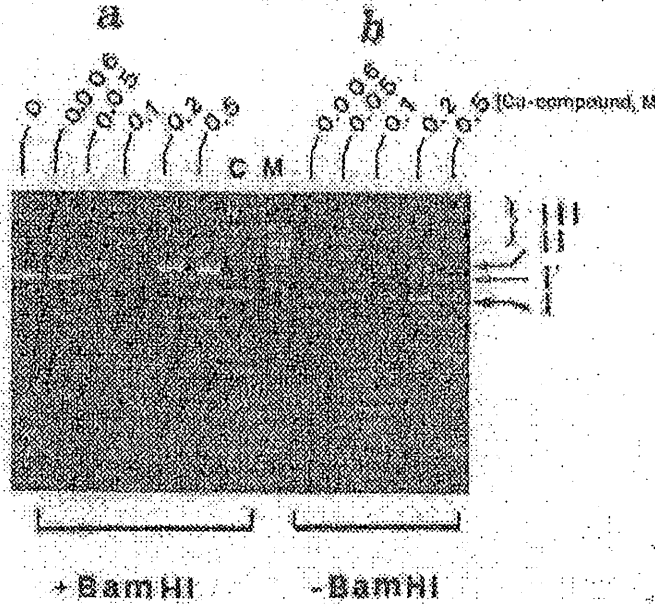


Σχήμα 43: Ταχύτητα της αποδέσμευσης των διαλυτών σε οξέα δεοξυνουκλεοτιδίων από το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂].

3. Η συγκριτική εξέταση της επίδρασης του συμπλόκου στην σγάση με το SacI

Σε παρόμοιο με το β πείραμα εξετάστηκε η επίδραση του συμπλόκου στη δραστικότητα ενός άλλου ενζύμου περιορισμού, συγκεκριμένα του SacI. Αυτό το ένζυμο αναγνωρίζει την αλληλουχία νουκλεοτιδίων GAGCT↓C στο πλασμίδιο που παράγει γραμμικά μόρια DNA. Το Σχήμα 45 δείχνει το ηλεκτροφορόγραμμα pKS πλασμιδίου, που διαπιστώθηκε με SacI, αφού προκατεργάστηκε με διάφορες συγκεντρώσεις του συμπλόκου trans-[Cu(O₂CMe)₂L₂]. Το γραμμικό DNA που

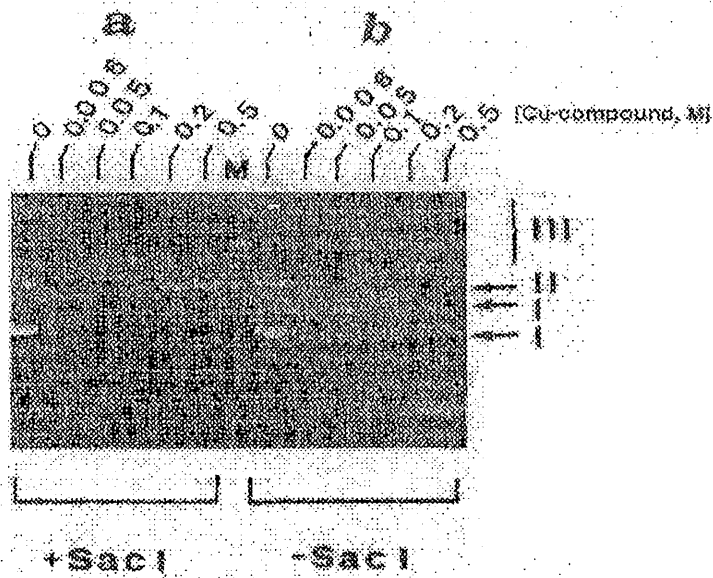
παράγεται ύστερα από την σχάση με *SacI* (μορφή I) δεν επηρεάζεται. Όπως και στην περίπτωση (Σχήμα 44) παρατηρήθηκε σχηματισμός catenates ή knots (μορφές III).



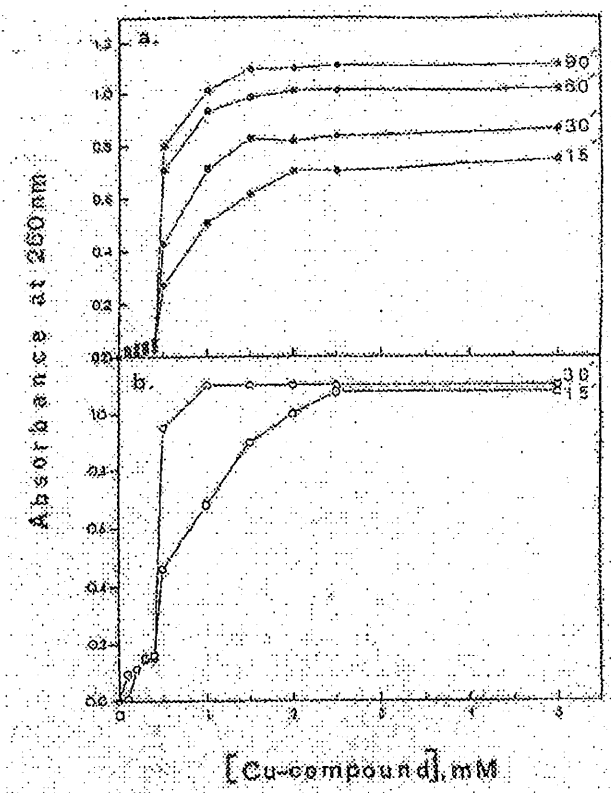
Σχήμα 44: Ηλεκτροφορήσεις σε πηκτή αγαρόζης (1%) του υπερελικωμένου και χαλαρωμένου DNA που επώαστηκαν με *BamHI*. Κάθε δείγμα, που περιείχει 2.5 μ g του pKS DNA σε 100 μ M ρυθμιστικού Tris-HCl pH=8, προεπώαστηκε με αυξανόμενες συγκεντρώσεις (σε mM) του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2]$ (οι συγκεντρώσεις φαίνονται στο σχήμα) και μετά είτε επώαστηκε (a) είτε δεν επώαστηκε (b) με *BamHI* στους 37 °C για 1 h. Ζώνη C: pDNA, άθικτο. Ζώνη M: λ DNA/*Hind* III μάρτυρες (μορφή I: υπερελικωμένο DNA, μορφή I' ευθύγραμμο DNA, και μορφή II: χαλαρωμένο pKS DNA).

4. Η επίδραση του συμπλόκου στην ταχύτητα υδρόλυσης του πολυγουανυλικού οξέος από την γουανυλοριβονουκλεάση

Τα δεδομένα για το σύμπλοκο $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2]$ παρουσιάζονται στο Σχήμα 46. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από 70% αναστολή της υδρόλυσης του polyG όταν αυτό το ομοπολυμερές προεπώαστηκε με το σύμπλοκο. Αυτά τα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με την παρεμπόδιση της σχάσης με το *BamHI* από το σύμπλοκο $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2]$.



Σχήμα 45: Ηλεκτροφορήσεις σε πηκτή αγαρόζης (1%) του υπερελικωμένου και του χαλαρωμένου DNA που επώαστηκαν με *SacI*. Οι πειραματικές λεπτομέρειες είναι ίδιες με αυτές του Σχήματος 44.



Σχήμα 46: Η ταχύτητα της υδρόλυσης του πολυγουανυλικού οξέος που κατεργάστηκε με το σύμπλοκο $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$. Γουανυλοριβονουκλεάση (5 μονάδες) επώαστηκε με 60 μg πολυγουανυλικού οξέος που είχε προκατεργαστεί (•) ή δεν είχε (○) με 0.1 mM του συμπλόκου.

5. Η κυτταρογεννητική επίδραση των συμπλόκων

Το σύμπλοκο επιφέρει ασήμαντες μεταβολές στις τιμές των χρωματιδιακών ανταλλαγών (Sister Chromatic Exchanges, SCEs). Αντίθετα σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων, το σύμπλοκο προκαλεί μείωση στις τιμές του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων (proliferation rate indices, PRIs), που αποτελούν δείκτη της κυτταροστατικής επίδρασης, και μείωση στις τιμές του μιτωτικού δείκτη (mitotic indices, MIs), που αποτελούν δείκτη της κυτταροτοξικής επίδρασης. Σε συγκεντρώσεις συμπλόκου μεγαλύτερες από 1.54×10^{-6} M παρατηρήθηκε ισχυρή κυτταροτοξικότητα. Το σύμπλοκο $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$ προκαλεί κυτταρογεννητική βλάβη σε καλλιέργεια ανθρώπινων λεμφοκυττάρων όταν η συγκέντρωση του είναι μεταξύ 0.77×10^{-7} και 1.54×10^{-6} M. Αυτή η βλάβη του DNA δείχνει την ισχυρή κυτταροστατική και κυτταροτοξική δράση του συμπλόκου.

Η λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν από την εφαρμογή των πειραματικών μεθόδων α, β, γ, δ και ε (αυτά τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν συνοπτικά παραπάνω) στο σύμπλοκο $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2\text{]}$ δεν θα αναφερθεί. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δείχνει ότι το σύμπλοκο $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{L}_2\text{]}$ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία ανθρώπινων όγκων. Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν ότι η παρεμβολή του συμπλόκου δεν λαμβάνει χώρα σε τυχαίες θέσεις, αλλά υπάρχει προτίμηση στις γουανοσίνες του DNA. Αυτό το συμπέρασμα εξάγεται από την αναστολή της σχάσης με το BamHI όταν το DNA προεπωάζεται με το σύμπλοκο. Αντίθετα η σχάση με το SacI δεν επηρεάζεται εξαιτίας της απουσίας της γουανοσίνης από την θέση αναγνώρισης. Εκτεταμένες έρευνες έχουν δείξει ότι πολλά αντικαρκινικά φάρμακα αντιδρούν με το N(7) της γουανοσίνης του DNA.

E: ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΝΕΣΗ

E₁: Εισαγωγή

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα μέταλλα όταν εισαχθούν σε έναν οργανισμό σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από την κανονική μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Σε αυτή την περίπτωση οι όγκοι οι οποίοι προκαλούνται είναι κακοήθεις, κάνουν μεταστάσεις και τελικά προκαλούν το θάνατο. Ο Sunderman και οι συνεργάτες του μελέτησαν διεξοδικά την επίδραση του νικελίου στην καρκινογένεση. Παρατηρήθηκε δημιουργία σαρκωμάτων σε τρωκτικά μετά από εμφύτευση νικελίου υποδόρια, ενδομυϊκά, ενδομηριαία και ενδοθωρακικά. Επίσης εισπνοή αερίου $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκινωμάτων από πλακώδη κύτταρα στους πνεύμονες των τρωκτικών και προκαλούσε καρκινογένεση στους απογόνους των αρουραίων.

Η πρόκληση όγκων από μέταλλα αρχικά θεωρήθηκε ως μια παραδοξότητα, ως ένα παράδειγμα <<στερεάς>> καρκινογένεσης. Από την στιγμή που ένας αριθμός αδρανών πλαστικών μπορούν να προκαλέσουν όγκους στη θέση εμφύτευσης, θεωρήθηκε ότι μια απλή διαταραχή από οποιαδήποτε αδρανή ξένη ουσία μπορεί να προκαλέσει καρκινογένεση. Στον Πίνακα 9 που ακολουθεί φαίνεται το είδος καρκίνου που μπορεί να προκληθεί από κάθε μέταλλο.

Πίνακας 9: Καρκινογένεση από μέταλλα σε πειραματόζωα.

Μέταλλα	Είδος	Δημιουργηθείς όγκος
Βηρύλλιο	Αρουραίος	Πνευμονικό καρκίνωμα
	Πίθηκος	Οστεοσάρκωμα
Κάδμιο	Αρουραίος	Σάρκωμα
Χρόμιο	Κουνέλι	Λιποσάρκωμα
Κοβάλτιο	Αρουραίος	Σάρκωμα
Σίδηρος	Αρουραίος	Σάρκωμα
Μόλυβδος	Ποντικός	Νεφρικό καρκίνωμα
Μαγγάνιο	Ποντικός	Πνευμονικό αδένωμα
Νικέλιο	Αρουραίος	Σάρκωμα
	Χοίρος	Πνευμονικό καρκίνωμα
Τιτάνιο	Αρουραίος	Λέμφωμα
Ψευδάργυρος	Επίμυς	Τετράτωμα

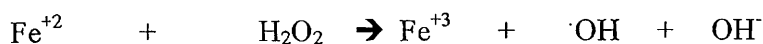
E₂: Μέταλλα και σχηματισμός ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες είναι οντότητες οι οποίες λόγω του ασύζευκτου ηλεκτρονίου που διαθέτουν αλλά και λόγω της διαμόρφωσής τους είναι εξαιρετικά δραστικές. Έτσι μπορούν να αντιδράσουν και να μετασχηματίσουν όλες τις βασικές κυτταρικές ουσίες επηρεάζοντας τις κυτταρικές λειτουργίες. Είναι όμως γνωστό ότι μπορούν να παραχθούν ελεύθερες ρίζες στον οργανισμό και ενδογενώς από φυσιολογικές λειτουργίες για τις οποίες διαθέτει μηχανισμό εξουδετέρωσης στον οποίο θα αναφερθούμε στη συνέχεια. Τα τοξικά φαινόμενα των ελευθέρων ριζών είναι αντιληπτά και επιβλαβή μόνο όταν η συγκέντρωσή τους αυξηθεί πάνω από ένα ορισμένο βαθμό. Ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία και την αύξηση της συγκέντρωσης των ελευθέρων ριζών είναι και τα μέταλλα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ορισμένα

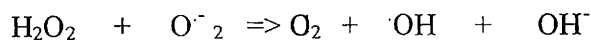
μέταλλα δρουν ως καταλύτες για την οξειδωτική απεικοδόμηση μακρομορίων και συνεπώς η τοξικότητα που σχετίζεται με αυτά τα μέταλλα μπορεί να οφείλεται εν μέρει και στην ικανότητα τους να δημιουργούν ελεύθερες ρίζες. Μέταλλα όπως Cu, Cr, Ni, Cd, V και άλλα σε μικρότερο βαθμό μπορούν να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες.

Σίδηρος

Το πιο μελετημένο μέταλλο στον οργανισμό είναι ο σίδηρος, ο οποίο βρίσκεται κυρίως στο ενεργό κέντρο της αιμογλοβίνης μεταφέροντας οξυγόνο στους ιστούς, ενώ ο υπόλοιπος είναι αποθηκευμένος στα κύτταρα ή στην φερριτίνη ή μεταφέρεται από την τρανσφερίνη ως Fe^{+3} . Η ρίζα O_2^- μπορεί να ανάγει το Fe^{3+} σε Fe^{2+} . Επίσης μπορεί το H_2O_2 καθώς και άλλα λιπιδικά υπεροξειδία να οξειδώσουν τον σίδηρο της αίμης και να δημιουργηθεί O_2^- . Είναι προφανές ότι στον οργανισμό τα κύτταρα πρέπει να έχουν τον απόλυτο έλεγχο των επιπέδων του O_2^- και των υπεροξειδίων τα οποία μπορούν να οξειδώσουν τον σίδηρο και να ελευθερωθούν ελεύθερες ρίζες. Ο προτεινόμενος καταλυτικός μηχανισμός με τον οποίο μπορούν τα ιόντα σιδήρου να οξειδωθούν και να δημιουργηθούν ελεύθερες ρίζες είναι ο εξής :



Έτσι η συνολική αντίδραση παρασκευής ελευθέρων ριζών λόγω της επίδρασης του Fe μπορεί να συνοψιστεί ως εξής:



Άλλα μέταλλα εκτός του Fe, π.χ. Cu, Cr, Ni, Co μπορούν με ανάλογους μηχανισμούς να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες.

Χρόμιο

Το χρώμιο είναι γνωστό για τις καρκινικές παρενέργειες που προκαλεί. Η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον οργανισμό είναι στον ορό του αίματος 1-2 ng/ml και είναι απαραίτητο στη διαίτα του ανθρώπου. Μερικές φορές δρα οξειδοαναγωγικά και μπορεί να αντιδράσει με το H_2O_2 και με οργανικά υπεροξειδία προς σχηματισμό δραστικών ελεύθερων ριζών. Λόγω της ικανότητάς του να μεταβάλλει τον αριθμό οξειδωσής του από +2 σε +6, το Cr έχει πολλαπλή οξειδοαναγωγική χημεία και έτσι σύμπλοκα του Cr μπορούν να συμμετάσχουν σε ένα πλήθος κυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Ο βιολογικός ρόλος του Cr σε αυτά τα σύμπλοκα εξαρτάται τόσο από το είδος του κυττάρου, όσο και από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση κάποιων μορίων όπως GSH, H_2O_2 , ασκορβικού οξέος και άλλων. Το Cr^{6+} έχει βρεθεί ότι είναι από τα πιο καρκινογόνα στοιχεία κυρίως λόγω της μεγάλης του βιοδιαθεσιμότητας. Συνήθως ενδοκυτταρικά το Cr^{6+} ανάγεται από μόρια όπως το ασκορβικό, το NAD(P)H, τη GSH και άλλα μόρια με αποτέλεσμα τη δημιουργία ελευθέρων ριζών και των αντίστοιχων προϊόντων αναγωγής. Για παράδειγμα το Cr^{5+} αντιδρά με H_2O_2 δημιουργώντας ρίζες OH.

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα πιστευόταν ότι το Cr^{3+} ήταν ανενεργό και ότι ήταν απλά ένα προϊόν του μεταβολισμού του Cr^{6+} , μέχρι που οι Stochs και Bagchi κατέληξαν στο ότι το Cr^{3+} μια από της πιο δραστικές οξειδοαναγωγικές μορφές του Cr. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι δημιουργεί ισχυρούς δεσμούς με θειολικές ομάδες και μπορεί να δημιουργήσει cross links μεταξύ DNA και πρωτεϊνών, κάτι το οποίο έχει παρατηρηθεί τόσο in vitro όσο και in vivo. Τέλος το Cr^{3+} μπορεί να δεσμευτεί στο DNA με αποτέλεσμα να μειώσει αισθητά τη συγγένεια μεταξύ του DNA και της DNA-πολυμεράσης γεγονός το οποίο συνεπάγεται μετάλλαξη και κατ' επέκταση καρκινογέννεση.

Κάδμιο

Το κάδμιο είναι ένα μη-απαραίτητο μέταλλο το οποίο βρίσκεται συσσωρευμένο στο περιβάλλον κυρίως ως αποτέλεσμα βιομηχανικών ρύπων. Λόγω αυτής της συσσώρευσης έχει παρατηρηθεί αυξημένη καρκινογέννεση σε βιομηχανικές περιοχές με

κρούσματα καρκίνου του πνεύμονα. Ο μηχανισμός καρκινογένεσης του καδμίου δεν είναι πλήρως κατανοητός. Φαίνεται ότι δεν προκαλεί δημιουργία ελευθέρων ριζών όπως τα υπόλοιπα μέταλλα, αλλά ότι προκαλεί αύξηση υπεροξειδίων λιπιδίων σε διάφορους ιστούς, τα οποία στη συνέχεια μακροπρόθεσμα μπορούν να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες και κατ' επέκταση καρκίνο. Έχει παρατηρηθεί ότι μια δόση CdCl_2 περίπου 30 $\mu\text{mol/Kg}$ βάρους είναι ικανή να προκαλέσει έστω και έμμεσα καρκίνο. Πολλές φορές αυτό συνδυάζεται και με αυξημένη συγκέντρωση ιόντων Fe τα οποία ευνοούνται από την παρουσία του καδμίου με αποτέλεσμα να προκαλείται οξείδωση των λιπιδίων και να δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες με το μηχανισμό που προαναφέρθηκε.

Αρσενικό

Αν και το αρσενικό είναι ένα αρκετά μελετημένο μέταλλο τόσο όσον αφορά τη χημεία του όσο και τις βιολογικές του λειτουργίες, τα τοξικά επίπεδα του στον οργανισμό δεν είναι πλήρως γνωστά. Παρ' όλα αυτά συγκεντρώσεις μικρότερες των 20 μM προκαλούν αναστολή της επιδιόρθωσης του DNA, προκαλώντας με κάποιο τρόπο, ο οποίος είναι άγνωστος, δυσλειτουργία σε ένζυμα και βιομόρια όπως DNA-πολυμεράση β, DNA-λιγάση I και III, τα οποία επιδιορθώνουν το DNA. Το As^{3+} είναι η πιο τοξική μορφή του μετάλλου, μπορεί να δεσμευτεί σε σουλφυδρυλομάδες όπως στην περίπτωση της δεϋδρογονάσης η οποία αναστέλλει τη δράση της σε μικρές συγκεντρώσεις του As^{3+} , ενώ δεν ισχύει το ίδιο για το As^{5+} . Τόσο το As^{3+} όσο και το As^{5+} μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκα με GSH οδηγώντας σε προϊόντα GSSG και να μειώσουν έτσι την συγκέντρωση της GSH στα κύτταρα. Επίσης τα σύμπλοκα As-GSH μπορούν να αναστείλουν τη λειτουργία μιας σειράς ενζύμων τα οποία εξαρτώνται από τη GSH, όπως η αναγωγή της γλουταθειόνης. Τα ενδοκυτταρικά επίπεδα τη γλουταθειόνης φαίνεται να επηρεάζουν το βασικό μηχανισμό της μεταγραφής του DNA.

Συνοψίζοντας, σε καμία περίπτωση το As δεν φαίνεται να είναι καρκινογόνο άμεσα αλλά έμμεσα, κυρίως προκαλώντας οξειδωτικό stress στα κύτταρα το οποίο με την σειρά του μπορεί να προκαλέσει καρκίνο.

Νικέλιο

Το νικέλιο είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μέταλλο σε πολυάριθμα μεταλλικά προϊόντα. Σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικά προβλήματα και καρκίνο του πνεύμονα. Ο μηχανισμός καρκινογένεσης του νικελίου είναι είτε μέσω ελευθέρων ριζών είτε με καταστροφή τμημάτων του DNA. Είναι πιθανόν να συμβεί συσσώρευση νικελίου και ιόντων σιδήρου με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση ελευθέρων ριζών και καταστροφής πολλών τμημάτων DNA ταυτόχρονα. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός δράσης του νικελίου είναι η παρέμβασή του σε συγκεκριμένα στάδια επιδιόρθωσης του DNA.

Ελεύθερα ιόντα Ni^{2+} δεν μπορούν να αντιδράσουν με υπεροξειδία παρά μόνο αν είναι συμπλοκοποιημένα με ολιγοπεπτίδια που περιέχουν κυστεΐνη ή ιστιδίνη. Σε αυτή την περίπτωση μπορούν να αντιδράσουν με H_2O_2 και με άλλα οργανικά υδροϋπεροξειδία προς σχηματισμό ελευθέρων ριζών.

E₃: Χαλκός και καρκινογένεση

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι ο χαλκός είναι ένα μέταλλο απαραίτητο για τη ζωή. Το 1816 ο Buchol και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι βρέθηκε χαλκός σε φυτικούς και ζωικούς ιστούς. Το 1981 αναφέρθηκε από τους May και Williams ότι ένας σημαντικός αριθμός ενεργών κέντρων πρωτεϊνών περιέχουν μέταλλα. Τα μεταλλικά κέντρα δημιουργούν τις καταλυτικές θέσεις δέσμευσης που είναι απαραίτητες για τη βιολογική δραστηριότητα ή τοξικότητα. Ο χαλκός είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον άνθρωπο και βρίσκεται στο ενεργό κέντρο ενός μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών που είναι γνωστές ως χαλκοπρωτεΐνες. Σε όλες τις περιπτώσεις ο χαλκός μπορεί να βρεθεί και στις δύο οξειδωτικές του βαθμίδες (+1 και +2) και έχει μεγάλη βιολογική σημασία το γεγονός ότι μπορεί να εναλλάσσεται από τη μια οξειδωτική βαθμίδα στην άλλη. Αυτό γίνεται κυρίως με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις στις οποίες ο χαλκός αντιδρά απευθείας με οξυγόνο παράγοντας ελεύθερες ρίζες. Ο χαλκός είναι το δεύτερο κατά σειρά μέταλλο που συμμετέχει σε επιβλαβείς αντιδράσεις για τον οργανισμό παρουσία οξυγόνου.

Επίσης περιέχεται και στο ενεργό κέντρο πολλών μεταλλοενζύμων όπως κυτοχρωμική οξειδάση, δισμουτάση του σουπεροξειδίου, ασκορβική οξειδάση και τυροσινάση.

1. Τοξικότητα και βιολογική δράση του χαλκού

Παρά το γεγονός ότι ο χαλκός είναι απαραίτητος και στις δύο οξειδωτικές του βαθμίδες, έχει βρεθεί ότι ο Cu^{2+} είναι αρκετά τοξικός κυρίως για τους κατώτερους οργανισμούς. Έτσι έχει βρεθεί ότι είναι τοξικός για τα βακτήρια και μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη διαφόρων μικροοργανισμών. Ο άνθρωπος χρησιμοποιεί τον Cu(II) ως αιμετικό, για παράδειγμα διάλυμα 5% CuSO_4 χρησιμοποιείται στις δηλητηριάσεις, ο $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ χρησιμοποιείται ως καυστικό μέσο στην ιατρική. Επίσης χρησιμοποιούνται και άλλες ενώσεις του χαλκού στην ιατρική όπως Cu_2O , Cu(OH)_2 ή CuCl_2 ως μυκητοκτόνα.

Ο χαλκός είναι στοιχείο το οποίο μπορεί να δεσμευτεί υπό την μορφή των ιόντων του με μεγάλη ευκολία στο DNA. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του CuCl_2 το οποίο δεσμεύεται στο DNA με το N(7) της γουανίνης σχηματίζοντας ψευδοοκταεδρική γεωμετρία συμπλοκοποιώντας παράλληλα και μόρια νερού. Τέτοιου είδους ενώσεις ιόντων Cu με βιολογικά μόρια, όπως πρωτεΐνες, πολυνουκλεοτίδια, DNA και βιολογικές μεμβράνες, είναι ικανές να αλλάξουν εντελώς τη διαμορφωσή τους.

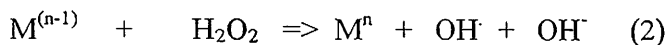
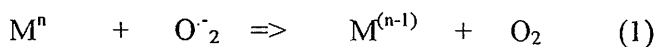
Η τοξικότητα του Cu είναι άμεσα συνυφασμένη με τη συγκέντρωσή του. Αν για κάποιο λόγο αυτή αυξηθεί τότε θα υπάρξουν παρενέργειες οφειλόμενες στην τοξικότητα του. Παράδειγμα αποτελεί η νόσος Wilson η οποία οφείλεται στον ανεπαρκή μεταβολισμό του Cu .

2. Αλληλεπίδραση Cu και νουκλεοτιδίων

Ο χαλκός είναι μέταλλο το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη διάσπαση της διπλής έλικας του DNA και μάλιστα έχει προταθεί ότι η 'ζημιά' αυτή εξαρτάται από την αλληλουχία των βάσεων, γεγονός που σημαίνει ότι μπορεί να δεσμεύεται σε συγκεκριμένες περιοχές του DNA. NMR μελέτες σε αυτές τις περιπτώσεις απεκάλυψαν τις θέσεις δέσμευσης του Cu^{2+} αλλά και τη διαμόρφωση του συμπλόκου που

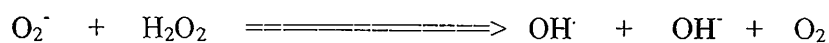
σχηματίζεται. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι δεσμεύεται στα N(1) και N(7) των πουρινικών δακτυλίων. Η δέσμευση αυτή εξαρτάται από το pH και η ένταξη του Cu^{2+} με το N(7) σταδιακά παύει να υφίσταται καθώς το pH του διαλύματος αυξάνεται. Ποτέ δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση του Cu^{2+} με τις υδροξυλομάδες της ριβόζης, γεγονός που δείχνει την προτίμηση του Cu^{2+} για μαλακές βάσεις, όπως τα άτομα N(7) και N(1).

Ο Cu δημιουργεί δεσμούς με βιολογικούς υποκαταστάτες με τους οποίους έχει μεγάλη συγγένεια και συχνά καταλύει οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Οι δεσμοί αυτοί εξαρτώνται από το μέγεθος του ιόντος του Cu, από την ευκολία με την οποία αλλάζει οξειδωτική βαθμίδα, και από τη γεωμετρία του σχηματιζόμενου συμπλόκου. Ο Cu όπως αναφέρθηκε και προηγουμένα έχει μεγάλη ευκολία στο να δεσμεύεται με το DNA και μάλιστα καλύτερα από κάθε άλλο δισθενές ιόν, προκαλώντας έτσι την οξείδωση του DNA. Τα οξειδοαναγωγικά-ενεργά μεταλλοϊόντα, όπως είναι ο Fe^{3+} και ο Cu^{2+} , όταν δρουν ως καταλύτες μπορούν επίσης να είναι τοξικά, λειτουργώντας ως καταλύτες για την δημιουργία ελευθέρων ριζών. Τέτοιες αντιδράσεις παρουσιάζονται αμέσως παρακάτω:



Συνολικά:

Μεταλλικός καταλύτης



Μεγάλη συγκέντρωση χαλκού παρουσία ελευθέρων ριζών μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτατο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και δημιουργία όγκων. Ο χαλκός μπορεί να αντιδράσει με H_2O_2 προς σχηματισμό συμπλόκων του τύπου $(\text{Cu}-\text{O}_2)^+$ όπου εδώ ο χαλκός έχει προταθεί ότι βρίσκεται σε οξειδωτική κατάσταση +3 με d^8 διαμόρφωση και δομή επίπεδη τετραγωνική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕΡΟΥΣ Ι

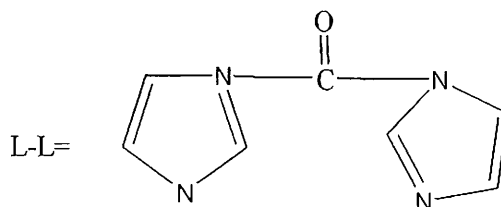
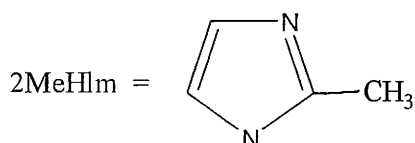
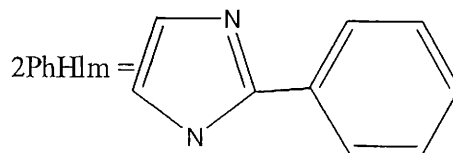
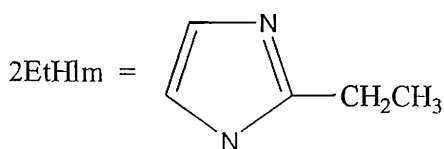
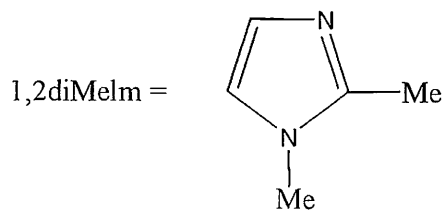
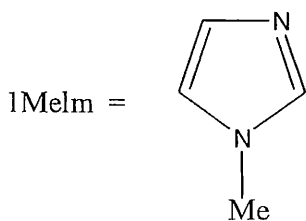
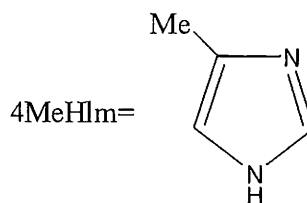
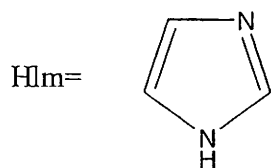
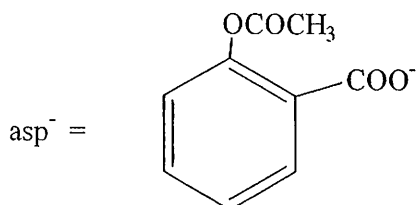
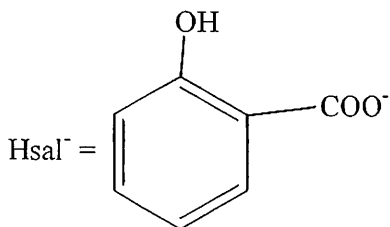
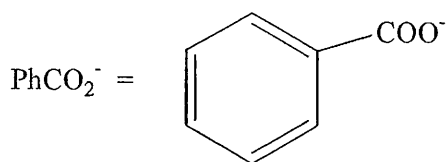
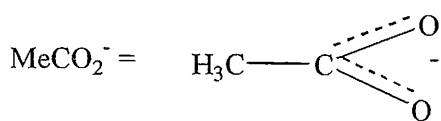
1. Σ. Χ. Πασχαλίδου, <<Αντιδράσεις Τετρακαρβοξυλάτο Ενώσεων του Διχαλκού (II) με Μονοδοντικούς, Διδοντικούς και Πολυδοντικούς Οργανικούς Υποκαταστάτες >>, Διδακτορική Διατριβή, Παν/μιο Πατρών, Πάτρα, 1996, σελ. 1-56.
2. R. C. Methrotra and R. Bohra, <<Metal Carboxylates>>, Academic Press, London, 1983.
3. G. B. Deacon and R. J. Phillips, *Coord. Chem. Rev.*, **33**, 227 (1980).
4. R. L. Rardin, W. B. Tolman and S. J. Lippard, *New J. Chem.*, **15**, 417(1991).
5. S. J. Lippard and J. M. Berg, <<Principles of Bioinorganic Chemistry>>, University Science Books, Mill Valley, California, 1944, pp. 45-47, 325-329.
6. W. Kaim and B. Schwederski, <<Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life>>, Wiley, New York, 1994, pp. 18, 209-212.
7. J. Reedijk, in <<Comprehensive Coordination Chemistry>>, G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty (Eds), Pergamon Press, Oxford, 1987, ch. 13.2, pp. 73-98.
8. Ι.Χ. Πλακατούρας, στο σύγγραμμα <<Βιοανόργανη Χημεία ΙΙ>>, Υπεύθυνος : Ν. Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 1999, σελ.329-352.
9. J.A. Cowan, <<Inorganic Biochemistry-An Introduction>>, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, 1997.
10. Z. Guo and P.J. Salder, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1512-1531(ένα χρήσιμο άρθρο ανασκόπησης).
11. Βλέπε τα διάφορα άρθρα στο σύγγραμμα <<Metal Complexes in Cancer Chemotherapy>>, B.K. Keppler(Ed.), VCH, Weinhein, Germany, 1993.
12. Σ. Διονυσοπούλου. << Σύνθεση και Μελέτη Καρβοξυλικών Ενώσεων του Cu(II) και του Co(II) με Μονοδοντικούς και Πολυδοντικούς Υποκαταστάτες >>, Διδακτορική Διατριβή, Παν/μιο Πατρών, Πάτρα, 2001, σελ. 48-80, 184-195.
13. Δ. Κόβαλα-Δεμετζή, στο σύγγραμμα <<Βιοανόργανη Χημεία ΙΙ>>, Υπεύθυνος: Ν. Χατζηλιάδης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 1999, σελ. 259-304.
14. F.T. Boyle and G.F. Costello, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 251 (1998).

15. S.E. Sherman and S.J. Lippard, *Chem. Rev.*, **87**, 1153 (1987).
16. J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, **198-200**, 873 (1992).
17. D.R. Williams, *Chem. Rev.*, **72**, 203 (1972).

II. ΣΤΟΧΟΙ-ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο στόχος της εργασίας μας ήταν η σύνθεση, ο δομικός χαρακτηρισμός και η φυσικοχημική/φασματοσκοπική μελέτη μονομερών τριαδικών συμπλόκων του Cu(II) με καρβοξυλάτο και μιδαζολικούς υποκαταστάτες. Κυρίως ενδιαφερόμασταν για την απομόνωση συμπλόκων με σφαίρες ένταξης των τύπων $\text{trans-Cu}^{\text{II}}\{\text{N}_2\text{O}_2+\text{O}_2\}$ και $\text{trans-Cu}^{\text{II}}\{\text{N}_2\text{O}_2\}$.

Το ενδιαφέρον μας γι' αυτήν την κατηγορία συμπλόκων πηγάζει από το γεγονός ότι τα σύμπλοκα $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$, όπου L= 1-μεθυλο-4-5-διφαινυλοϊμιδαζόλιο, παρουσιάζουν εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα, βλέπε υποκεφάλαια Δ₃ και Δ₄. Πιστεύουμε ότι και άλλα σύμπλοκα $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{RCO}_2^-/\text{L}'$ (L' = μιδαζολικός υποκαταστάτης) θα μπορούσαν να παρουσιάσουν παρόμοια δραστηριότητα. Επομένως το ενδιαφέρον μας εστιάσθηκε στην αναζήτηση συστημάτων αντίδρασης από τα οποία θα μπορούσαν δυνητικά να προκύψουν τέτοια σύμπλοκα. Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήσαμε φαίνονται στο Σχήμα 47.



Σχήμα 47: Οι χημικοί τύποι και οι συντομογραφίες των καρβοξυλάτο και ιμιδαζολικών υποκαταστατών που χρησιμοποιήθηκαν στις ερευνητικές μας προσπάθειες.

Στις προθέσεις μας ήταν η χρησιμοποίηση ποικιλίας καρβοξυλάτο και ιμιδαζολικών υποκαταστατών που θα είχαν μεγάλο εύρος στερεοχημικών και ηλεκτρονιακών απαιτήσεων, ώστε να μελετήσουμε την επιδρασή τους στη χημική και δομική ταυτότητα των προϊόντων. Ίσως φανεί περίεργη στους αναγνώστες η χρησιμοποίηση του 1,1-καρβονυλο-διιμιδαζολίου (L-L). Ο υποκαταστάτης αυτός δεν αναμενόταν να δράσει μονοδοντικά, με συνέπεια να ευνοούνται διμερή ή πολυμερή προϊόντα. Επειδή, όμως, δεν έχει χαρακτηριστεί δομικά κανένα σύμπλοκο με αυτόν τον υποκαταστάτη, προχωρήσαμε σε μερικές αντιδράσεις του με το Cu(II).

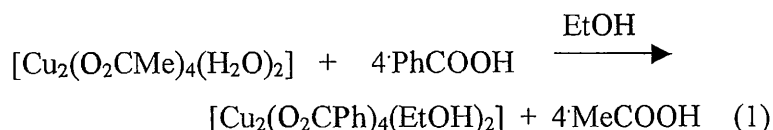
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το κύριο ενδιαφέρον μας εστιαζόταν στη μελέτη της χημείας των συστημάτων $Cu^{II}/RCO_2^-/L'$ και όχι στη μελέτη της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας, που θα πραγματοποιηθεί από άλλους πιο ειδικούς ερευνητές και θα συμπεριληφθεί σε διατριβές με βιολογικό προσανατολισμό. Δηλαδή με άλλα λόγια οι προσπάθειές μας αφορούσαν την απομόνωση όλων (εάν αυτό ήταν δυνατό) των προϊόντων από ένα δεδομένο σύστημα αντίδρασης και τον πλήρη δομικό και φασματοσκοπικό χαρακτηρισμό τους.

III. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤ: ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

ΣΤ₁: Αργικά αντιδραστήρια

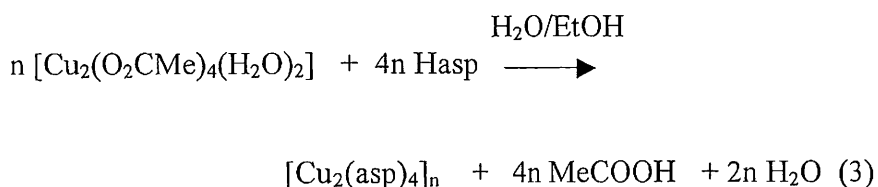
Η ένωση $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παρακάτω χημική εξίσωση :



Η ένωση $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ παρασκευάστηκε από την 1:2 αντίδραση $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ και $\text{Na}(\text{Hsal})$ σε διαλύτη νερό σύμφωνα με την εξίσωση (2). Το ίζημα εκπλενόταν με EtOH και Et_2O , και ξηραινόταν στον αέρα.



Η ένωση $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ παρασκευάστηκε από την 1:2 αντίδραση $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ και Hasp σε $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$. Το ίζημα που λαμβανόταν εκπλενόταν με Et_2O και ξηραινόταν στον αέρα. Η αντίδραση παρασκευής της ένωσης σκιαγραφείται στην εξίσωση (3).



Απόδοση : 98%

Τέλος τα διάφορα μιδαζόλια που χρησιμοποιήθηκαν ελήφθησαν από τις Aldrich και Merck .

Το H_2O ήταν απιονισμένο, ενώ οι οργανικοί διαλύτες MeOH , EtOH , Me_2CO , MeCN , Et_2O και n-εξάνιο που ελήφθησαν από τις εταιρίες Merck και Fluka ήταν υψηλού βαθμού καθαρότητας (proanalysis) και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

ΣΤ₂: Παρασκευή των συμπλόκων ενώσεων

[Cu(O₂CMe)(lIm)(HlIm)(EtOH)]_n (1)

Σ' ένα θερμό διάλυμα [Cu₂(O₂CMe)₄(H₂O)₂] (0.200 g , 0.50 mmol) σε 25 ml EtOH προστέθηκε υπό ανάδευση διάλυμα L-L (0.160 g, 1.00 mmol) σε 10 ml EtOH και σχηματίστηκε έντονο γαλάζιο διαυγές διάλυμα. Αυτό θερμάνθηκε σταδιακά και υπό ανάδευση έως ότου αρχίσει reflux. Μετά από 15 min reflux διακόπηκε η θέρμανση και υπό συνεχή ανάδευση το διάλυμα επανήλθε σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από διήθηση ελήφθη γαλάζιο διαυγές διάλυμα, η παραμονή του οποίου στο ψυγείο για μερικές μέρες έδωσε μπλε ρομβικούς κρυστάλλους κατάλληλους για κρυσταλλογραφική μελέτη. Αυτοί διηθήθηκαν υπό κενό και ξηράθηκαν στον αέρα. Απόδοση : 40 %. Δεν πραγματοποιήθηκαν στοιχειακές αναλύσεις . IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3223(wb), 3132(m), 2917(w), 1600(s), 1556(s), 1480(sh), 1470(s), 1404(sb), 1316(m), 1284(w), 1238(m), 1174(m), 1082(sb), 1024(sh), 972(w), 946(m), 916(w), 838(m), 748(s), 718(s), 668(s), 618(m), 486(m).

trans-[Cu(O₂CPh)₂(1Melm)₂(H₂O)] (2)

Σ' ένα κυανοπράσινο διάλυμα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.050 g, 0.14 mmol) σε 20 ml MeOH προστέθηκε 1Melm (0.100 ml, 1.14 mmol). Το μπλε διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου ανοικτό για αρκετές μέρες. Από την εξάτμιση του διαλύτη σχηματίστηκε μπλε λάδι το οποίο διαλύθηκε σε 10 ml Me₂CO. Η υγρή διάχυση του διαλύματος αυτού με Et₂O έδωσε μπλε κρυστάλλους κατάλληλους για κρυσταλλογραφικές μελέτες. Οι κρύσταλλοι απομονώθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με Et₂O και ξηράθηκαν στον αέρα. Απόδοση: 55%. Αναλυτικά δεδομένα: C 53.9, H 4.8, N 11.7, Cu 13.9%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₂H₂₄N₄O₅Cu : C 54.1, H 4.9, N 11.5, Cu 13.1%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3384(mb), 3124(m), 1606(s), 1566(s), 1534(s), 1474(w), 1448(w), 1422(w), 1382(s), 1286(m), 1246(m), 1174(wb), 1116(s), 1092(m), 1066(m), 1026(m), 952(m), 834(s), 746(m), 732(s), 694(w), 678(m), 658(s), 616(m), 566(wb), 458(mb), 433(mb), 421(w), 371(wb), 305(sh), 288(s), 254(w), 234(wb), 212(mb), 199(wb), 177(wb).

[Cu₂(O₂CPh)₄(1Melm)₂]₂·H₂O (3)

Σ' ένα θερμό αιώρημα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.220 g, 0.63 mmol) σε MeCN προστέθηκε 1Melm (0.110 ml, 1.27 mmol) σε 20 ml MeCN. Μετά από ανάδευση λίγων λεπτών σχηματίστηκε ένα διαυγές μπλε διάλυμα. Μετά από παραμονή του κλειστού διαλύματος σε θερμοκρασία δωματίου για πέντε μέρες ελήφθησαν πράσινοι κρύσταλλοι, η κρυσταλλογραφική μελέτη των οποίων απέδειξε ότι ήταν το [Cu₂(O₂CPh)₄(1Melm)₂]₂·H₂O. Το κρυσταλλικό στερεό συλλέχθηκε με διήθηση, εκπλύθηκε με Et₂O(2x6 ml), EtOH(2x6 ml) και ξηράνθηκε υπό κενό πάνω από silica gel. Υγρή διάχυση του αρχικού διαλύματος με την αντίδραση 1:1 μίγμα Et₂O/n-εξανίου έδωσε μίγμα μωβ και πράσινων κρυστάλλων. Το μίγμα διαχωρίστηκε εύκολα με μηχανικό τρόπο. Τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά ως τα σύμπλοκα trans-[Cu(O₂CPh)₂(1Melm)₂(H₂O)] (2) και [Cu₂(O₂CPh)₄(1Melm)₂]₂·H₂O (3), αντίστοιχα. Απόδοση: 50%. Αναλυτικά δεδομένα: C 54.2, H 4.2, N 6.9, Cu 16.5%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₃₆H₃₄N₄O₉Cu₂: C 54.4, H 4.3, N 7.1, Cu 16.1%. IR(KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 1632(s), 1572(s), 1530(w), 1402(s), 1287(w), 1234(w), 1100(m), 1096(w), 1070(m), 1030(m), 938(w), 842(w), 718(s), 684(m), 658(w), 618(wb), 482(wb), 458(m), 433(m), 421(wb), 399(w), 388(wb), 371(wb), 288(s), 254(wb), 234(m), 212(m), 199(w), 177(w), 142(w), 135(w), 129(w).

[Cu(1Melm)₆](Hsal)₂ (4)

Σ' ένα θερμό αιώρημα Cu(Hsal)₂·4H₂O (0.100 g, 0.24 mmol) σε 20 ml MeOH προστέθηκε στάγδην 1Melm (0.15 ml, 1.95 mmol) υπό μαγνητική ανάδευση. Αμέσως σχηματίστηκε γαλαζοπράσινο διάλυμα, το οποίο αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου ανοιχτό για αρκετές μέρες. Από την εξάτμιση του διαλύτη σχηματίστηκε μπλε λάδι, το οποίο διαλύθηκε σε 10 ml Me₂CO. Η υγρή διάχυση του διαλύματος που προέκυψε με Et₂O (15 ml) έδωσε μπλε κρυστάλλους, κατάλληλους για κρυσταλλογραφικές μελέτες. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 44.5, H 5.1, N 10.3, Cu 10.8%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₃₈H₄₆N₁₂O₆Cu: C 45.0, H 5.3, N 9.9, Cu 11.2%. IR(KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3128(s), 1628(m), 1588(vsb), 1562(s), 1542(m), 1522(w), 1482(s), 1444(m), 1420(w), 1392(s), 1364(s), 1302(s), 1286(w), 1252(s), 1228(w), 1200(w), 1160(w), 1142(w), 1094(vs), 1016(w), 952(s), 856(m), 828(m),

814(w), 769(w), 768(s), 758(m), 710(m), 670(s), 658(s), 622(m), 562(w), 536(w), 456(w).

trans-[Cu(Hsal)₂(1Melm)₂]·2MeOH (5)

Σ' ένα θερμό αιώρημα [Cu₂(asp)₄]_n (0.180 g, 0.24 mmol) σε 20 ml MeOH προστέθηκε 1Melm (0.15 ml, 1.91 mmol). Ακολούθησε ανάδευση για 10 min περίπου οπότε σχηματίστηκε ένα βαθύ πράσινο διαυγές διάλυμα. Ακολούθησε υγρή διάχυση με 1:1 μίγμα Et₂O/n-εξανίου. Μετά από παραμονή του συστήματος της αντίδρασης για πέντε μέρες στο ψυγείο σχηματίστηκαν γαλαζοπράσινοι κρύσταλλοι κατάλληλοι για δομικές μελέτες. Οι κρύσταλλοι απομονώθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκαν υπό κενό πάνω από P₄O₁₀. Απόδοση: 55%. Αναλυτικά δεδομένα: C 50.4, H 5.2, N 9.9, Cu 11.2%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₄H₃₀N₄O₈Cu: C 50.7, H 5.3, N 9.9, Cu 11.2%.

trans-[Cu(O₂CPh)₂(2MeHlm)₂] (6)

Σ' ένα κυανοπράσινο διάλυμα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.100 g, 0.28 mmol) σε 25 ml MeOH προστέθηκε διάλυμα του 2MeHlm (0.190 g, 2.27 mmol) στον ίδιο διαλύτη (10 ml). Το μωβ διάλυμα της αντίδρασης παρέμεινε σε ηρεμία και κλειστό για 2 μέρες. Στο χρονικό αυτό διάστημα καταβυθίστηκαν μωβ κρύσταλλοι, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για κρυσταλλογραφική μελέτη. Οι κρύσταλλοι απομονώθηκαν με διήθηση και ξηράθηκαν υπό κενό πάνω από silica gel. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 55.1, H 4.5, N 12.5, Cu 13.1%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₂H₂₂N₄O₄Cu: C 56.2, H 4.7, N 11.9, Cu 13.5%. IR(KBr, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3190(m), 3138(m), 2966(m), 2930(m), 1600(s), 1554(sb), 1492(w), 1392(sb), 1292(s), 1166(m), 1138(s), 1068(m), 1024(mb), 936(w), 850(s), 794(m), 744(s), 720(s), 678(s), 558(wb), 452(m), 434(m), 399(m), 300(sb), 289(m), 232(m), 204(w), 178(w), 137(s).

trans-[Cu(O₂CMe)₂(2EtHIm)₂] (7)

Σ' ένα θερμό αιώρημα του [Cu₂(O₂CMe)₄(H₂O)₂] (0.100 g, 0.25 mmol) σε MeCN (25 ml) προστέθηκε υπό ανάδευση και βρασμό με κάθετο ψυκτήρα (reflux) ένα διάλυμα του 2EtHIm (0.190 g, 4.06 mmol) στο ίδιο διαλύτη (10 ml). Μετά από μία ώρα σχηματίστηκε γαλάζιο διάλυμα, η υγρή διάχυση του οποίου με μίγμα 1:1 Et₂O/n-εξανίου (45 ml) έδωσε μώβ κρυστάλλους κατάλληλους για κρυσταλλογραφικές μελέτες. Οι κρύσταλλοι απομονώθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με ψυχρή EtOH (4 ml) και Et₂O (6 ml) και ξηράθηκαν στον αέρα. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 44.7, H 5.8, N 15.2, Cu 16.0 %. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₁₄H₂₂N₄O₄Cu: C 44.9, H 5.9, N 14.9, Cu 16.9%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3098(wb), 2927(m), 1563(s), 1479(m), 1427(s), 1335(w), 1167(m), 1133(m), 1055(m), 1009(m), 763(s), 733(s), 677(s), 621(m).

trans-[Cu(O₂CPh)₂(2EtHIm)₂] (8)

Σ' ένα κυανοπράσινο διάλυμα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.100 g, 0.28 mmol) σε 20 ml MeOH προστέθηκε στάγδην ένα άχρωμο διάλυμα 2EtHIm (0.220 g, 2.27 mmol) σε 10 ml του ίδιου διαλύτη. Το μπλε διαυγές διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε κλειστό σε ηρεμία για μια μέρα σε θερμοκρασία δωματίου οπότε σχηματίστηκαν μπλε βελονοειδείς κρύσταλλοι. Το προϊόν συλλέχθηκε με διήθηση, εκπλύθηκε με Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκε υπό κενό πάνω από P₄O₁₀. Μερικοί κρύσταλλοι ήταν κατάλληλοι για κρυσταλλογραφική μελέτη. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα : C 56.5, H 5.1, N 12.5, Cu 12.1%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₄H₂₆N₄O₄Cu: C 57.9, H 5.3, N 11.3, Cu 12.8%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3172(w), 3090(w), 2932(m), 2870(w), 1594(m), 1576(w), 1548(s), 1492(w), 1478(m), 1448(m), 1398(s), 1326(m), 1302(w), 1243(w), 1172(m), 1138(m), 1122(m), 1070(m), 1060(m), 1028(m), 942(m), 850(s), 806(m), 748(m), 718(s), 684(m), 650(w), 544(wb), 453(s), 429(m), 411(s), 381(mb), 303(m), 292(m), 239(sb), 176(wb), 148(s).

trans-[Cu(Hsal)₂(2EtHIm)₂] (9)

Σ' ένα αιώρημα Cu(Hsal)₂·4H₂O (0.100 g, 0.24 mmol) σε 10 ml MeOH προστέθηκε ένα άχρωμο διάλυμα 2EtHIm (0.190 g, 1.95 mmol) σε 10 ml του ιδίου διαλύτη. Ακολούθησε ήπια θέρμανση και μαγνητική ανάδευση για 5 min οπότε και σχηματίστηκε ένα πράσινο διάλυμα διαυγές. Υγρή διάχυση του διαλύματος με 1:1 μίγμα Et₂O/n-εξανίου (20 ml) έδωσε μωβ κρυστάλλους, οι οποίοι συλλέχθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκαν υπό κενό πάνω από P₄O₁₀. Μερικοί κρύσταλλοι ήταν κατάλληλοι για κρυσταλλογραφικές μελέτες. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 54.3, H 4.7, N 11.1, Cu 11.2%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₄H₂₆N₄O₆Cu: C 54.4, H 4.9, N 10.6, Cu 11.9%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3218(mb), 3142(m), 1624(m), 1582(mb), 1556(s), 1478(s), 1454(s), 1392(s), 1326(m), 1306(w), 1248(s), 1206(m), 1156(w), 1142(m), 1120(m), 1060(m), 1032(m), 952(m), 866(m), 848(wb), 814(m), 748(s), 720(s), 702(m), 666(m), 652(w), 532(m), 492(w), 437(w), 420(s), 378(m), 308(s), 271(w), 245(s), 227(s), 178(wb), 139(m), 104(w).

trans- [Cu(O₂CMe)₂(2PhHIm)₂] (10)

Στερεός [Cu₂(O₂CMe)₂(H₂O)₂] (0.088 g, 0.22 mmol) διαλύθηκε με ανάδευση σε ένα θερμό διάλυμα 2PhHIm (0.290 g, 2.01 mmol) σε 30 ml MeOH. Το γαλαζοπράσινο διάλυμα που προέκυψε μετά από θέρμανση 1 h υπό βρασμό με κάθετο ψυκτήρα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου κλειστό για δύο μέρες. Οι μπλέ κρύσταλλοι που σχηματίστηκαν συλλέχθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκαν υπό κενό πάνω από silica gel. Κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφική μελέτη προέκυψαν μετά από υγρή διάχυση του αρχικού διαλύματος της αντίδρασης με Et₂O. Απόδοση: 55%. Αναλυτικά δεδομένα: C 56.1, H 4.6, N 12.1, Cu 14.1%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₂H₂₂N₄O₄Cu: C 56.2, H 4.7, N 11.9, Cu 13.5%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3418(wb), 3052(w), 2922(m), 2814(m), 2360(m), 1606(m), 1576(wb), 1489(w), 1464(s), 1422(s), 1144(s), 1074(m), 1054(m), 982(w), 956(w), 914(m), 834(m), 772(s), 744(s), 724(s), 698(s), 542(wb), 452(m), 366(m), 324(s), 318(sh), 289(m), 234(m), 214(s), 161(mb), 125(m).

trans-[Cu(O₂CPh)₂(2PhHIm)₂]·2MeOH (11)

Ένα άχρωμο διάλυμα 2PhHIm (0.280 g, 1.94 mmol) σε MeOH (10 ml) προστέθηκε σ' ένα κυανοπράσινο διάλυμα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.100 g, 0.28 mmol) σε 20 ml MeOH. Ακολούθησε μαγνητική ανάδευση για 5 min οπότε και προέκυψε ένα κυανοπράσινο διάλυμα. Το διάλυμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου κλειστό, οπότε σχηματίστηκαν μώβ βελονοειδείς κρύσταλλοι. Το προϊόν συλλέχθηκε με διήθηση, εκπλύθηκε με Et₂O (2x6 ml) και ξηράνθηκε υπό κενό πάνω από P₄O₁₀. Μερικοί κρύσταλλοι, οι οποίοι φυλάγονταν στο μητρικό υγρό, ήταν κατάλληλοι για κρυσταλλογραφικές μελέτες. Απόδοση:80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 59.9, H 5.0, N 9.9, Cu 9.2%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₃₄H₃₄N₄O₆Cu: C 62.03, H 5.2, N 8.5, Cu 9.6%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3066(w), 1598(s), 1554(s), 1508(w), 1474(m), 1394(s), 1175(wb), 1150(w), 1118(mb), 1070(wb), 1026(m), 968(w), 926(wb), 850(m), 776(m), 752(w), 718(s), 694(m), 523(w), 463(wb), 451(wb), 442(w), 421(mb), 364(m), 251(w), 318(s), 305(sh), 286(sb), 230(sb), 210(wb), 197(mb), 173(wb).

[Cu(Hsal)(2PhHIm)₃](Hsal) (12)

Ένα διάλυμα 2PhHIm (0.280 g, 1.94 mmol) σε 20 ml MeCN προστέθηκε υπό ανάδευση σ' ένα αιώρημα Cu(Hsal)₂·4H₂O (0.100 g, 0.24 mmol) σε 10 ml του ίδιου διαλύτη. Το αιώρημα που προέκυψε αναδεύθηκε υπό βρασμό με κάθετο ψυκτήρα (reflux) για 60 min. Το διαυγές πράσινο διάλυμα που προέκυψε αφέθηκε στους 4 °C για τέσσερις μέρες και έδωσε πράσινους καλοσχηματισμένους κρυστάλλους οι οποίοι εκπλύθηκαν με Et₂O (2x6 ml) και EtOH (2x5 ml) και ξηράνθηκαν σε silica gel. Απόδοση:45%. Αναλυτικά δεδομένα:C 63.7, H 4.6, N 11.1, Cu 9.1%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₄₁H₃₄N₆O₆Cu: C 63.9, H 4.5, N 10.9, Cu 8.3%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2918(wb), 2752(wb), 1621(w), 1588(w), 1568(s), 1484(s), 1452(s), 1386(s), 1352(s), 1306(m), 1256(s), 1220(w), 1179(wb), 1144(s), 1114(s), 1074(w), 1032(m), 970(w), 860(m), 774(m), 752(m), 720(s), 700(s), 670(m), 532(w), 453(s), 435(sb), 415(mb), 382(sb), 376(m), 363(wb), 332(wb), 288(mb), 283(mb), 254(sb), 224(wb), 210(mb), 144(mb).

[Cu₂(O₂CMe)₄(4MeHIm)₄] (13)

Σ' ένα θερμό διάλυμα [Cu₂(O₂CMe)₄(H₂O)₂] (0.200 g, 0.50 mmol) σε MeCN (35 ml) προστέθηκε υπό ανάδυσση διάλυμα 4MeHIm (0.160 g, 2.0 mmol) σε 10 ml MeCN, και σταδιακά αυξήθηκε η θέρμανση έως ότου αρχίσει reflux. Μετά από 15 min διακόπηκε η θέρμανση και το διάλυμα επανήλθε σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα από διήθηση, το γαλάζιο διαυγές διάλυμα παρέμεινε στο ψυγείο για μία μέρα δίδονται μπλε ακτινωτούς κρυστάλλους κατάλληλους για κρυσταλλογραφική μελέτη. Το κρυσταλλικό δείγμα δεν στάλθηκε για στοιχειακές αναλύσεις. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3154(s), 3014(w), 2992(w), 2852(w), 1588(sb), 1498(m), 1415(sh), 1405(sh), 1394(s), 1334(m), 1256(m), 1238(m), 1135(sh), 1108(s), 1046(w), 1016(m), 966(m), 928(w), 830(mb), 778(w), 668(sh), 658(s), 620(m), 490(w).

[Cu₃(O₂CMe)₆(1,2diMelm)₂]_n (14)

Σ' ένα θερμό διάλυμα [Cu₂(O₂CMe)₄(H₂O)₂] (0.100 g, 0.25 mmol) σε 25 ml MeCN προστέθηκε στάγδην και υπό συνεχή ανάδευση 44.3 μl (0.5 mmol) 1,2diMelm και ελήφθη γαλάζιο διάλυμα. Ακολούθησε σταδιακή θέρμανση εως την έναρξη του reflux το οποίο διήρκεσε 15 min. Το γαλάζιο διαυγές διάλυμα παρέμεινε στο ψυγείο για μερικές μέρες και έδωσε μπλέ ορθογώνιους κρυστάλλους κατάλληλους για κρυσταλλογραφική μελέτη. Το κρυσταλλικό δείγμα δεν στάλθηκε για στοιχειακές αναλύσεις. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3148(m), 3120(m), 2972(w), 1644(sb), 1538(sb), 1416(sb), 1348(s), 1294(s), 1214(w), 1188(s), 1094(m), 1052(s), 1038(m), 1010(m), 944(m), 846(m), 748(s), 678(s), 624(s), 502(m).

cis-[Cu(O₂CPh)₂(1,2diMelm)₂] (15)

1,2diMelm (0.100 ml, 1.10 mmol) προστέθηκε υπό ανάδευση σ' ένα κυανοπράσινο διάλυμα [Cu₂(O₂CPh)₄(EtOH)₂] (0.050 g, 0.14 mmol) σε 10 ml MeOH. Υγρή διάχυση του μπλε διαλύματος που προέκυψε με Et₂O (10 ml) έδωσε κυανούς κρυστάλλους, οι οποίοι συλλέχθηκαν με διήθηση, εκπλύθηκαν με Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκαν υπό κενό πάνω απο P₄O₁₀. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 56.7, H 5.2, N 11.3, Cu 12.2%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₄H₂₆N₄O₄Cu: C

57.9, H 5.3, N 11.3, Cu 12.8%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3134(m), 3070(w), 2950(wb), 1602(s), 1566(s), 1508(m), 1488(w), 1446(m), 1370(s), 1286(m), 1210(w), 1156(s), 1092(w), 1064(m), 1026(m), 1008(m), 844(s), 746(m), 718(s), 682(m), 650(w), 544(wb), 452(s), 442(wb), 427(sb), 376(m), 291(m), 255(m), 245(w), 153(m).

cis-[Cu(Hsal)₂(1,2diMelm)₂] (16)

Σ' ένα αιώρημα Cu(Hsal)₂·4H₂O (0.100 g, 0.24 mmol) σε 10 ml MeCN προστέθηκε στάγδην 1,2diMelm (0.180 g, 1.95 mmol). Ακολούθησε μαγνητική ανάδευση. Διαλύθηκε αμέσως ο Cu(Hsal)₂·4H₂O και σχηματίστηκε μπλε διαυγές διάλυμα. Το διάλυμα αφέθηκε σε ηρεμία κλειστό για μία μέρα σε θερμοκρασία δωματίου οπότε σχηματίστηκαν πράσινοι κρύσταλλοι σχήματος κύβου κατάλληλοι για κρυσταλλογραφική μελέτη. Οι κρύσταλλοι αυτοί απομονώθηκαν με διήθηση και εκπλύθηκαν με ψυχρή EtOH (4 ml) και Et₂O (2x6 ml) και ξηράθηκαν στον αέρα. Απόδοση: 80%. Αναλυτικά δεδομένα: C 54.1, H 4.8, N 10.7, Cu 12.6%. Υπολογισμένες τιμές για τύπο C₂₄H₂₆N₄O₆Cu: C 54.4, H 4.9, N 10.5, Cu 11.9%. IR(KBr, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3444(wb), 1620(w), 1584(w), 1558(s), 1510(w), 1484(s), 1454(s), 1414(w), 1396(s), 1364(s), 1308(w), 1284(w); 1254(s), 1228(w), 1156(m), 1142(m), 1092(wb), 1030(w), 1008(w), 866(w), 844(m), 820(m), 804(w), 756(s), 704(m), 670(s), 652(w), 562(w), 536(w), 452(s), 443(w), 411(mb), 375(w), 319(sb), 280(sb), 269(mb), 253(m), 243(m), 213(w), 157(mb).

ΣΤ₃: Ποσοτικές αναλύσεις και φασματοσκοπικές μετρήσεις

Οι στοιχειακές αναλύσεις C, H και N των περισσότερων συμπλόκων πραγματοποιήθηκαν στο Μικροαναλυτικό Εργαστήριο του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ο Cu^{2+} αναλύθηκε συμπλοκομετρικά με πρότυπο διάλυμα EDTA 0.005 M και δείκτη murexide σε $\text{pH}=8$, ύστερα από τη διάσπαση των δειγμάτων σε αραιό υδατικό διάλυμα NH_3 . Τα IR φάσματα στην περιοχή 4000-450 cm^{-1} καταγράφηκαν με φασματόμετρο FT Perkin-Elmer 16 PC, με τα δείγματα υπό μορφή διάφανων δισκίων με φασματοσκοπικό KBr. Τα far-IR φάσματα (500-50 cm^{-1}) ορισμένων συμπλόκων καταγράφηκαν με φασματόμετρο FT Bruker IFS 113v, με τα δείγματα υπό μορφή διάφανων δισκίων με φασματοσκοπικό πολυαιθυλένιο. Η καταγραφή των φασμάτων έλαβε χώρα στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου της Antwerpen (Βέλγιο).

Τα φάσματα EPR στη στερεά κατάσταση ελήφθησαν στην περιοχή θερμοκρασιών 300-4 K με φασματόμετρο Bruker ER 200D-5RC. Αυτό λειτουργούσε στις συχνότητες της περιοχής X και ήταν εφοδιασμένο με κρυοστάτη Oxford Instruments. Τα φάσματα καταγράφηκαν στο Ινστιτούτο Επιστήμης Υλικών του ΕΚΕΦΕ <<Δημόκριτος>> (Αγία Παρασκευή Αττικής).

ΣΤ₄: Κρυσταλλογραφία ακτίνων X

Οι κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων 1-16 επιλύθηκαν στο Εργαστήριο Ακτίνων X του Ινστιτούτου Επιστήμης Υλικών του ΕΚΕΦΕ <<Δημόκριτος>> (Αγία Παρασκευή Αττικής). Χρησιμοποιήθηκαν περιθλασίμετρα Nicolet και Crystal Logic Dual Goniometer. Οι χειρισμοί των περισσότερων κρυστάλλων πραγματοποιήθηκαν στον αέρα, ενώ για τους κρυστάλλους ορισμένων συμπλόκων χρησιμοποιήθηκαν τριχοειδή σωληνάκια στα οποία υπήρχαν σταγόνες του μητρικού υγρού. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου.

Η ακτινοβολία που χρησιμοποιήθηκε για τα περισσότερα δείγματα προερχόταν από Mo και είχε γίνει μονοχρωματική με τη βοήθεια γραφίτη. Σε μερικά δείγματα χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία που προερχόταν από Cu και είχε διέλθει από φίλτρο Ni. Οι διαστάσεις της μοναδιαίας κυψελίδας προσδιορίστηκαν και βελτιστοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τις γωνιακές διευθετήσεις 25 αυτόματα

κεντραρισμένων ανακλάσεων στις περιοχές $11^\circ < 2\theta < 23^\circ$ (ακτινοβολία Mo) και $24^\circ < 2\theta < 54^\circ$ (ακτινοβολία Cu). Τρεις πρότυπες ανακλάσεις, που ελέγχονταν κάθε 97 ανακλάσεις, έδειχναν μεταβολή μικρότερη από 3% και επομένως δεν υπήρχαν προβλήματα διάσπασης των κρυστάλλων. Σε όλα τα σύμπλοκα πραγματοποιήθηκαν διορθώσεις Lorentz και πόλωσης, ενώ σε μερικά και διορθώσεις λόγω Ψ -scan απορρόφησης.

Η επίλυση των δομών πραγματοποιήθηκε με άμεσες μεθόδους χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SHELXS-86¹, ενώ η βελτιστοποίηση τους με τεχνικές πλήρους μήτρας πάνω στα F^2 χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SHELXS-93².

Σε όλες τις δομές όλα τα μη-υδρογονικά άτομα βελτιστοποιήθηκαν με ανιστροπικές θερμικές παραμέτρους. Μερικά από τα άτομα H εντοπίστηκαν στους διαδοχικούς χάρτες σύνθεσης διαφορών Fourier (και βελτιστοποιήθηκαν με ισοτροπικές θερμικές παραμέτρους), ενώ τα υπόλοιπα τοποθετήθηκαν σε υπολογισμένες θέσεις.

Δεν θεωρούμε σκόπιμο να παραθέσουμε αναλυτικούς πίνακες με κρυσταλλογραφικά δεδομένα και συνοπτικές πληροφορίες για τη συλλογή των δεδομένων και τη βελτιστοποίηση των δομών, γιατί πιστεύουμε ότι αυτές οι πληροφορίες δεν ενδιαφέρουν άμεσα το χημικό αναγνώστη. Τα δεδομένα αυτά και οι σχετικές πληροφορίες βρίσκονται στη διάθεση κάθε ενδιαφερόμενου.

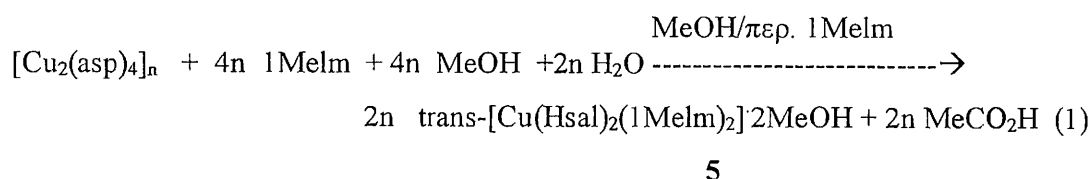
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Z: Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

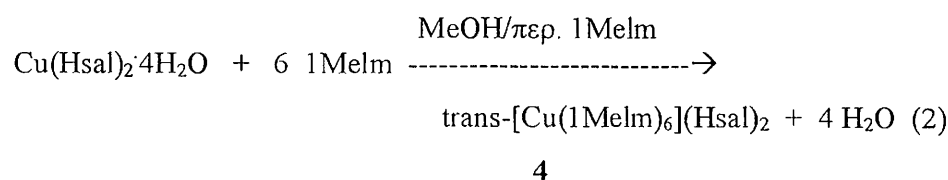
Η περιγραφή των συνθετικών διαδικασιών και προσπαθειών μας που ακολουθεί γίνεται με βάση τον ιμιδαζολικό υποκαταστάτη.

1. 1-μεθυλοϊμιδαζόλιο (1Melm)

Η κατεργασία ενός ισοδύναμου $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ με 8 ισοδύναμα 1Melm σε MeOH έδωσε βαθύ πράσινο διάλυμα. Μετά από υγρή διάχυση του τελευταίου με Et₂O/n-εξάνιο και την παραμονή του στο ψυγείο για αρκετές μέρες ελήφθη το γαλαζοπράσινο σύμπλοκο 5. Η αργή εξάτμιση σε θερμοκρασία δωματίου του μπλέ διαλύματος που προέκυψε από την 1:8 αντίδραση μεταξύ του $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ και του 1Melm έδωσε μπλέ ελαιώδες υλικό. Η διαλυτοποίησή του σε Me₂CO και η υγρή διαχυσή του διαλύματος με διαλύτες καταβύθισης έδωσε το μώβ σύμπλοκο 4. Οι στοιχειομετρικές αντιδράσεις παρασκευής τους φαίνονται στις εξισώσεις 1 και 2, αντίστοιχα.

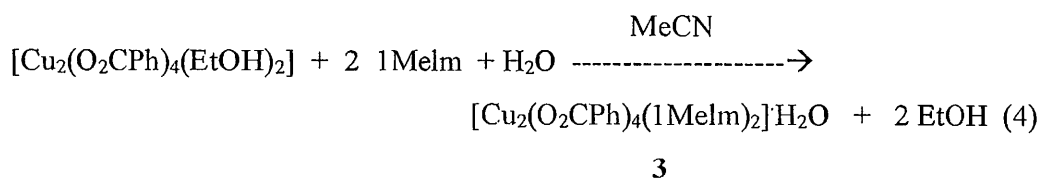
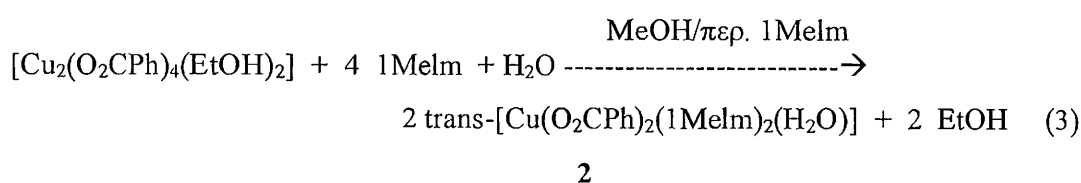


Όπως είναι φανερό κατά την παρασκευή του 5 πραγματοποιήθηκε υδρόλυση του asp^- σε Hsal^- που προάγεται από το μεταλλοϊόν.



Η αντίδραση του 1Melm με $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ σε αναλογία 8:1 σε MeOH έδωσε γαλάζιο διάλυμα από το οποίο απομονώθηκε το μπλε σύμπλοκο 2. Όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε αναλογία 2:1 σε MeCN λαμβάνεται μίγμα πράσινων

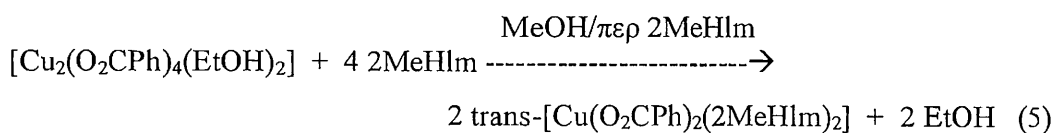
(σύμπλοκο 3) και μπλε (σύμπλοκο 2) κρυστάλλων. Η απομόνωση των προϊόντων στην δεύτερη περίπτωση είναι εύκολη γιατί οι πράσινοι κρύσταλλοι εμφανίζονται σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ η υγρή διάχυση του διαλύματος με Et₂O δίνει τους μπλε κρυστάλλους. Οι στοιχειομετρικές εξισώσεις παρασκευής των δυο συμπλόκων είναι οι 3 και 4, αντίστοιχα.



Στα συστήματα αντίδρασης Cu^{II}/RCO₂⁻/ L, όπου L μονοδοντικός N-υποκαταστάτης, έχει παρατηρηθεί συχνά η απομόνωση μονομερών του τύπου [Cu(O₂CR)₂L₂] ή [Cu(O₂CR)₂L₄] και των κλασικών 5-ενταγμένων διμερών [Cu₂(O₂CR)₄L₂]. Το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί α) στην ικανότητα των RCOO⁻ να υιοθετούν πολλούς τρόπους συμπλοκοποίησης, β) στην ικανότητα του Cu(II) να έχει στα συμπλοκά του αριθμούς ένταξης 4,5 και 6, και γ) στην παρουσία ενός ασύζευκτου ηλεκτρονίου στο ιόν Cu^{II} που αλληλεπιδρά με το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο γειτονικού Cu^{II} με συνέπεια το σχηματισμό διμερών συμπλόκων³. Γενικά έχει διαπιστωθεί^{5,6} ότι η τάση για σχηματισμό μονομερών συμπλόκων αυξάνεται με την αύξηση της οξύτητας του καρβοξυλικού οξέος και/ή με την αύξηση της βασικότητας του μονοδοντικού N-δότη. Δεν πραγματοποιήσαμε αντιδράσεις των [Cu₂(O₂CMe)₄(H₂O)₂] με το 1Melm γιατί το σύστημα ήταν είδη μελετημένο. Από αυτό έχει χαρακτηριστεί κρυσταλλογραφικά το σύμπλοκο [Cu₂(O₂CMe)₄(1Melm)₄]·6H₂O.⁷

2. 2-μεθυλοϊμιδαζόλιο (2MeHIm)

Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ με 8 ισοδύναμα 2MeHIm σε MeOH έδωσε μώβ κρυστάλλους. Η κρυσταλλογραφία ακτίνων X απέδειξε ότι πρόκειται για το σύμπλοκο 6. Η στοιχειομετρική αντίδραση παρασκευής του φαίνεται στην εξίσωση 5.



6

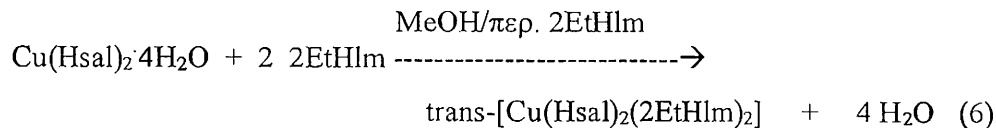
Το ίδιο προϊόν λαμβάνεται και σε γραμμομοριακή αναλογία 1:4 αλλά σε μικρότερη απόδοση.

Οι αντιδράσεις των $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ και $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ με 2MeHIm σε διάφορες γραμμομοριακές αναλογίες και σε ποικιλία διαλυτών δεν έδωσαν κάποιο καθαρό προϊόν.

Αντιδράσεις του $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ με το 2MeHIm δεν πραγματοποιήθηκαν γιατί το σύστημα αυτό ήταν ήδη μελετημένο και είχε χαρακτηριστεί κρυσταλλογραφικά το σύμπλοκο $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{2MeHIm})_2]^8$.

3. 2-αιθυλοϊμιδαζόλιο (2EtHIm)

Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ με 8 ισοδύναμα 2EtHIm σε MeOH έδωσε το σύμπλοκο 9. Η στοιχειομετρική εξίσωση παρασκευής του είναι η 6.

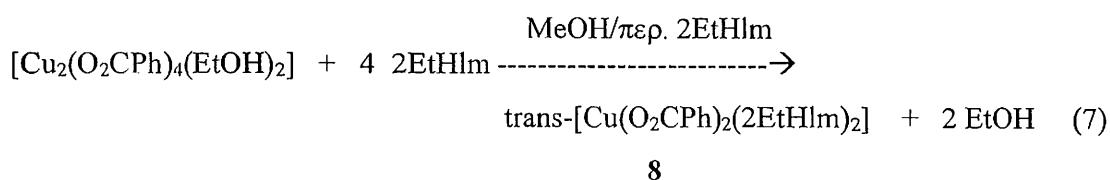


9

Όταν πραγματοποιείται παρόμοια αντίδραση σε MeCN οδηγούμαστε στο ίδιο προϊόν. Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγούμαστε και όταν η γραμμομοριακή αναλογία είναι 1:2.

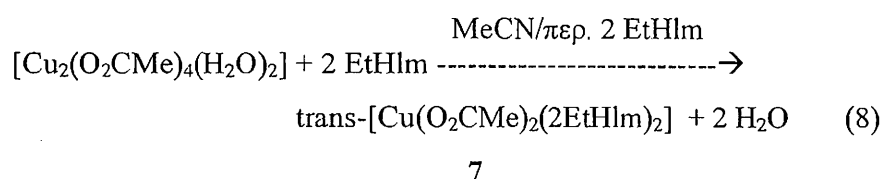
Ο $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ έδωσε το ίδιο προϊόν σε αναλογία 1:8 σε MeOH, ενώ οι μικρότερες αναλογίες δεν έδωσαν κάποιο καθαρό προϊόν.

Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ με 8 ισοδύναμα 2EtHIm σε MeOH οδήγησε στο σύμπλοκο **8**. Η στοιχειομετρική εξίσωση της παρασκευής του είναι η 7.



Όταν η γραμμομοριακή αναλογία είναι 1:4 λαμβάνουμε το ίδιο πάλι προϊόν αλλά σε μικρότερη απόδοση.

Η αντίδραση παρασκευής του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{2EtHIm})_2]$ (7) σκιαγραφείται από την χημική εξίσωση 8.

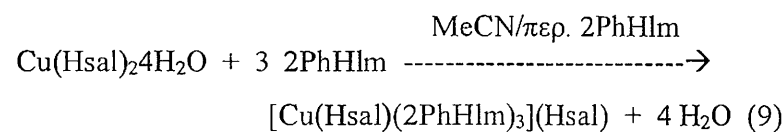


Η γραμμομοριακή αναλογία δεν φαίνεται να επηρεάζει την ταυτότητα του προϊόντος.

Για τον υποκαταστάτη 2EtHIm όλα τα σύμπλοκα που απομονώθηκαν έχουν την ίδια στοιχειομετρία.

4. 2-φαινυλοϊμιδαζόλιο (2PhHIm)

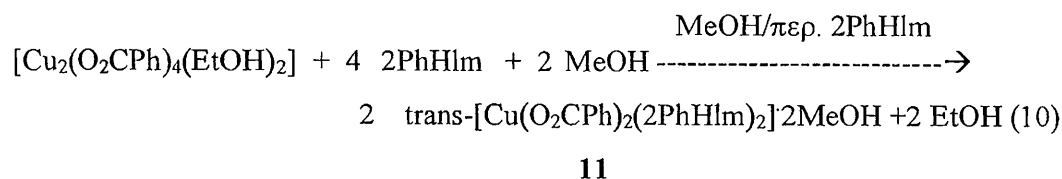
Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ με 8 ισοδύναμα 2PhHIm σε MeCN έδωσε πράσινους κρυστάλλους για τους οποίους η κρυσταλλογραφία ακτίνων X απεκάλυψε ότι είναι το σύμπλοκο **12**. Η στοιχειομετρική αντίδραση παρασκευής του φαίνεται στην εξίσωση 9.



Παρόμοια αντίδραση σε MeOH έδωσε το ίδιο προϊόν με καλή απόδοση, ενώ όταν η γραμμομοριακή αναλογία ήταν 1:1, 1:2 και 1:3 (σε MeCN και MeOH) δεν οδηγηθήκαμε σε απομόνωση καθαρών προϊόντων.

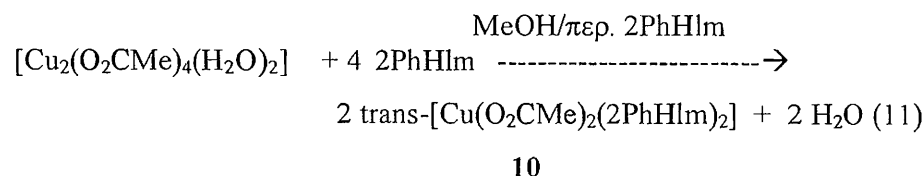
Η χρησιμοποίηση $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ σε γραμμομοριακή αναλογία 2PhHIm: $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ 8:1 σε MeCN οδήγησε πάλι στο σύμπλοκο **12**. Όταν η γραμμομοριακή αναλογία ήταν 3:1 σε MeCN ή MeOH ήταν αδύνατη η απομόνωση καθαρού προϊόντος.

Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ με 8 ισοδύναμα 2PhHIm σε MeOH οδήγησε στην απομόνωση του συμπλόκου **11**. Η στοιχειομετρική εξίσωση παρασκευής του είναι η 10.



Όταν η ίδια αντίδραση πραγματοποιηθεί σε MeCN οδηγούμαστε στο ίδιο προϊόν (με μόρια MeCN αντί MeOH), με μικρή όμως απόδοση. Όταν η γραμμομοριακή αναλογία είναι 1:4 λαμβάνεται πάλι το σύμπλοκο **11**, ενώ όταν είναι ίση με 1:2 λαμβάνεται πάλι το ίδιο σύμπλοκο σε μίγμα με πράσινους κρυστάλλους. Η αδυναμία να τους απομονώσουμε σε κατάλληλη μορφή για δομικές μελέτες μας απέτρεψε από τον περαιτέρω χαρακτηρισμό τους με φασματοσκοπικές μελέτες.

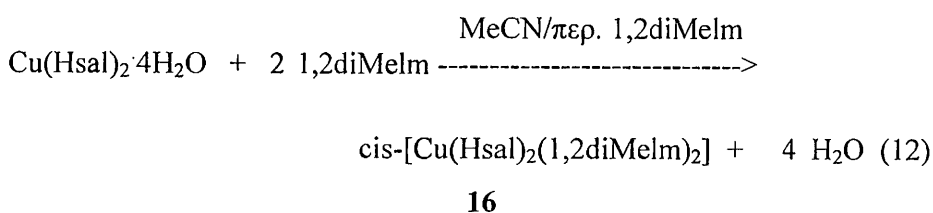
Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ με 8 ισοδύναμα 2PhHIm σε MeOH οδήγησε στο σύμπλοκο **10**. Η στοιχειομετρική εξίσωση παρασκευής του είναι η 11. Όταν η γραμμομοριακή αναλογία είναι 1:4 σε MeOH λαμβάνεται το ίδιο προϊόν με μικρή απόδοση.



Για τον υποκαταστάτη 2PhHIm τα 1:2 σύμπλοκα **11** και **10** έχουν την ίδια στερεοχημεία. Η αιτία της διαφοροποίησης της στοιχειομετρίας και της δομής του προϊόντος στην περίπτωση του HsaI' δεν είναι προφανής.

5. 1,2-διμεθυλοϊμιδαζόλιο (1,2diMelm)

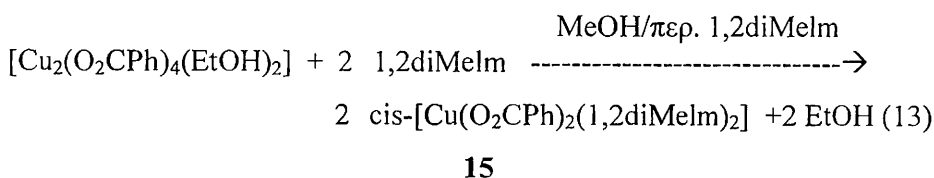
Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ με 8 ισοδύναμα 1,2diMelm σε MeCN έδωσε μπλε διάλυμα από το οποίο καταβυθίστηκαν πράσινοι κρύσταλλοι. Η κρυσταλλογραφία ακτίνων X έδειξε ότι πρόκειται για το σύμπλοκο **16**. Η στοιχειομετρική εξίσωση παρασκευής του συμπλόκου είναι η 12.



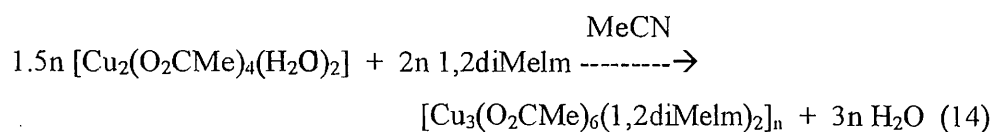
Στο ίδιο προϊόν καταλήγουμε και με αναλογίες 1:1 και 1:2 στον ίδιο διαλύτη. Η καταβύθιση πράσινου προϊόντος από μπλέ διάλυμα πιθανά υποδηλώνει ισορροπία δύο η περισσότερων συμπλόκων στο διάλυμα. Οι αντιδράσεις μεταξύ του 1,2diMelm και του $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ σε MeNO_2 και σε CH_2Cl_2 (σε πληθώρα γραμμομοριακών αναλογιών οδηγεί και πάλι στο ίδιο προϊόν, **16**).

Όταν στη θέση του $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ χρησιμοποιηθεί $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ λαμβάνεται το ίδιο προϊόν με υδρόλυση του asp^- σε Hsal^- , σε γραμμομοριακή αναλογία 1,2diMelm: $[\text{Cu}_2(\text{asp})_4]_n$ ίση με 8:1 σε MeOH. Η ίδια αναλογία σε MeCN έδωσε ελαιώδες υγρό. Στη βιβλιογραφία⁵ έχει αναφερθεί ένωση με τύπο $[\text{Cu}(\text{asp})_2(\text{1,2diMelm})_2]$, γεγονός το οποίο δεν μπορέσαμε να επαληθεύσουμε πειραματικά στο Εργαστηριό μας.

Η κατεργασία ενός ισοδυνάμου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ με 8 ισοδύναμα 1,2diMelm σε MeOH έδωσε κυανούς κρυστάλλους. Η δομική μελέτη τους απέδειξε ότι πρόκειται για το σύμπλοκο **15**. Η στοιχειομετρική εξίσωση παρασκευής του είναι η 13. Η ίδια η αντίδραση σε MeCN (1:8), καθώς και οι 1:1 και 1:2 αντιδράσεις σε MeOH δεν οδήγησαν στην απομόνωση κάποιου προϊόντος



Αντιδράσεις του 1,2diMelm με $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ δεν σκοπεύαμε να πραγματοποιήσουμε γιατί το σύστημα ήταν ήδη μελετημένο με τη δομή του συμπλόκου $\text{cis}-[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ να είναι γνωστή⁸. Παρόλα αυτά επιθυμούσαμε να μελετήσουμε την επίδραση του διαλύτη στη χημική και δομική ταυτότητα του προϊόντος και έτσι πραγματοποιήσαμε αντιδράσεις σε MeCN (και όχι σε αλκοόλες που είχαν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή του $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2]$). Ενώ σε μεγάλες γραμμομοριακές αναλογίες 1,2diMelm: Cu_2 (4:1, 7:1) απομονώνεται το μονομερές σύμπλοκο, σε μικρές γραμμομοριακές αναλογίες απομονώνεται το ενδιαφέρον 1D πολυμερές σύμπλοκο $[\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe})_6(1,2\text{diMelm})_2]_n$ (14) σύμφωνα με την στοιχειομετρική χημική εξίσωση 14.

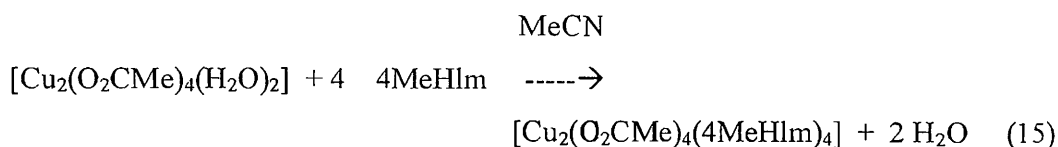


14

Όπως θα γίνει σαφές και παρακάτω η φύση του ιμιδαζολικού δακτυλίου φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στη γεωμετρία των μονομερών συμπλόκων. Το 1,2diMelm φαίνεται να δίνει *cis* οκταεδρικά σύμπλοκα (ενώσεις 16, 15), πιθανά λόγω ηλεκτρονικής αιτίας. Όλοι οι άλλοι ιμιδαζολικοί υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν δίνουν *trans* τριαδικά σύμπλοκα ανεξάρτητα της φύσης του RCO_2^- , του διαλύτη και του τρόπου κρυστάλλωσης των προϊόντων.

6. 4-μεθυλοϊμιδαζόλιο (4MeHIm)

Η 4:1 αντίδραση μεταξύ του 4MeHIm και του $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})]$ σε MeCN υπό θέρμανση έδωσε γαλάζιο διαυγές διάλυμα. Προς εκπλήξή μας από αυτό δεν απομονώθηκε το μονομερές $\llbracket [\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(4\text{MeHIm})_2] \rrbracket$ αλλά το δομικά ενδιαφέρον διπυρηνικό σύμπλοκο $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHIm})_4]$ (13) σύμφωνα με τη χημική εξίσωση 15.

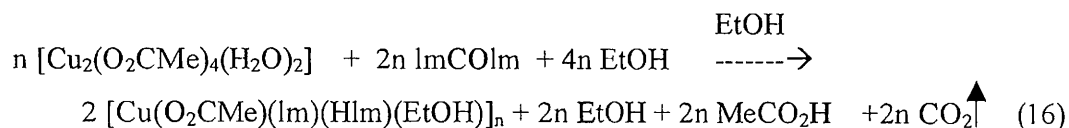


15

Δεν καταφέραμε (χωρίς όμως να επιμείνουμε ιδιαίτερα) να καταβυθίσουμε/κρυσταλλώσουμε κάποιο προϊόν από τα 1:1, 2:1 και 10:1 συστήματα αντίδρασης σε MeCN, EtOH και MeOH.

7. 1,1-καρβονυλοδιϊμιδαζόλιο (L-L)

Η 1:2 αντίδραση μεταξύ του $[\text{Cu}_2(\text{CO}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ και του L-L σε EtOH υπό θέρμανση οδήγησε σε γαλάζιο διαυγές διάλυμα, η ψύξη του οποίου έδωσε κρυστάλλους του πολυμερούς συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{Im})(\text{HIm})(\text{EtOH})]_n$ (1). Η επίλυση της δομής του συμπλόκου απεκάλυψε ότι ο υποκαταστάτης L-L είχε διασπαστεί. Παρόλο ότι δεν ασχοληθήκαμε με την διευκρίνιση του μηχανισμού της αντίδρασης, πιστεύουμε ότι λαμβάνει χώρα νουκλεόφιλη προσβολή του καρβονυλικού ατόμου C από δύο μόρια EtOH με συνέπεια να προκύπτουν δύο μόρια HIm και ένα μόριο του εστέρα EtO-(CO)-OEt, το οποίο με την παρουσία υγρασίας [που υπάρχει στον διαλύτη και στον διωδατοτετραοξεικόδιχαλκό(II)] μπορεί να δώσει CO₂ (υδρόλυση). Είναι πιθανό ότι ο ηλεκτρόφιλος χαρακτήρας του καρβονυλικού ατόμου C ενισχύεται από τη συμπλοκοποίηση του καρβονυλικού οξυγόνου με το Cu(II)⁹ επιταχύνοντας έτσι την αντίδραση. Μια χημική εξίσωση που μπορεί να εξηγήσει τις παραπάνω μηχανιστικές υποθέσεις είναι η 16. Η μισή διαθέσιμη ‘ποσότητα’ MeCO₂⁻ αποπρωτονιώνει τη μισή διαθέσιμη ‘ποσότητα’ του HIm που έχει παραχθεί από την αντίδραση του L-L με την EtOH.



1

όπου ImCOIm = L-L.

Η: Η ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΔΟΜΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

Επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες δεσμών για τα σύμπλοκα **1-16** υπάρχουν στους Πίνακες 10 - 27.

Οι μοριακές δομές των συμπλόκων *cis*-[Cu(Hsal)₂(1,2diMelm)₂] (**16**) (Σχήμα 48) και *cis*-[Cu(O₂CPh)₂(1,2diMelm)] (**15**) (Σχήμα 49) είναι παρόμοιες και αποκαλύπτουν την παρουσία 6-ενταγμένων μορίων [Cu(O₂CR)₂(1,2diMelm)₂]. Το μεταλλοϊόν βρίσκεται πάνω σε ένα κρυσταλλογραφικό άξονα δευτέρας τάξης (C₂) ο οποίος διχοτομεί την γωνία N(1)-Cu-N(1) ≠ 1 στο **16** και N(3)-Cu-N(3) ≠ 1 στο **15**. Η ένταξη γύρω από το άτομο του Cu^{II} είναι παραμορφωμένη οκταεδρική με δύο ανισοδοντικά χηλικά ιόντα RCO₂⁻ και δυο μονοδοντικούς υποκαταστάτες 1,2diMelm, που διευθετούνται σε *cis-trans-cis* διαμόρφωση. Τα μήκη δεσμού Cu-N και Cu-O(1) είναι περίπου ίδια (≅1.98Å) και στις δύο ενώσεις.

Πίνακας 10: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο [Cu(Hsal)₂(1,2diMelm)₂] (**16**)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1)	1.984(2)	N (1) ≠ 1 – Cu – N (1)	96.91 (11)
Cu – O (1) ≠ 1	1.984 (2)	N (1) ≠ 1 – Cu – O (1)	152.04 (7)
Cu – N (1) ≠ 1	1.983 (2)	N (1) – Cu – O (1)	92.42 (8)
Cu – O (2)	2.2597 (1)	N (1) ≠ 1 – Cu – O (1) ≠ 1	152.04 (7)
Cu – O (2) ≠ 1	2.2597 (1)	N (1) – Cu – O (1) ≠ 1	91.50 (11)
O (1) – C (12)	1.265 (3)	O (1) – Cu – O (1) ≠ 1	55.6 (1)
O (2) – C (12)	1.260 (3)	O (2) – Cu – O (1)	107.3 (1)
N (1) – C (3)	1.329 (3)	O (2) – Cu – N (1)	97.7 (1)
N (1) – C (1)	1.379 (3)	O (2) – Cu – N (1) ≠ 1	96.4 (1)
C (1) – C (2)	1.341 (4)	O (2) – Cu – O (2) ≠ 1	144.1 (1)
C (2) – N (2)	1.365 (4)	C (12) – O (1) – Cu	105.47 (14)
N (2) – C (3)	1.343 (3)	O (2) – C (12) – O (1)	121.7 (2)
N (2) – C (4)	1.471 (4)	O (2) – C (12) – C (6)	119.4 (2)
		O (1) – C (12) – C (6)	118.9 (2)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x+1/2, -y+1/2, z

Οι δομές των συμπλόκων **16** και **15** παρουσιάζουν σημαντική ομοιότητα όσον αφορά τον τρόπο ένταξης των υποκαταστατών και την γεωμετρία του πολυέδρου ένταξης με αυτές των ενώσεων $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2]^8$ και $[\text{Cu}(\text{fc})_2(1,2\text{diMelm})_2]^6$, όπου fc^- = φεροκένιο καρβοξυλάτο ιόν.

Πίνακας 11: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (**15**)^a

Μήκη δεσμών (Å)	Γωνίες δεσμών (°)
Cu – O (1) 1.970 (2)	O (1) – Cu – O (1) ≠ 1 93.48 (14)
Cu – O (1) ≠ 1 1.970 (2)	O (1) – Cu – N (3) 152.26 (11)
Cu – N (3) 1.985 (3)	O (1) ≠ 1 – Cu – N (3) 91.69 (10)
Cu – N (3) ≠ 1 1.985 (3)	O (1) – Cu – N (3) ≠ 1 91.69 (10)
O (1) – C (8) 1.273 (4)	O (1) ≠ 1 – Cu – N (3) ≠ 1 152.26 (11)
O (2) – C (8) 1.227 (4)	N (3) – Cu – N (3) ≠ 1 96.29 (14)
N (1) – C (5) 1.362 (5)	C (8) – O (1) – Cu 105.4 (2)
N (1) – C (2) 1.365 (5)	O (2) – C (8) – O (1) 123.2 (3)
	O (2) – C (8) – C (9) 120.3 (3)
	O (1) – C (8) – C (9) 116.5 (3)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων #1 -x+1/2, -y+1/2, z

Η δομή του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1\text{Melm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2**) (Σχήμα 50) αποτελείται από δυο κρυσταλλογραφικώς ανεξάρτητα μόρια που δομικά διαφέρουν ελάχιστα. Εμείς παρακάτω περιγράφουμε το ένα από αυτά το οποίο έχει ως κεντρικό μεταλλοϊόν τον Cu(1).

Υπάρχουν δύο μονοδοντικά μόρια 1Melm, δυο μονοδοντικά ιόντα PhCO_2^- και ένα τερματικό μόριο H_2O . Τα άτομα Cu(1) και OW(1) βρίσκονται πάνω σε κρυσταλλογραφικό άξονα δευτέρας τάξης (C_2). Η ένταξη του 1Melm λαμβάνει χώρα μέσω του πυριδινικού τύπου ατόμου αζώτου [N(3)] όπως αναμένεται. Η απόσταση

Cu....O(2) είναι 3.055(5) Å και μπορεί να θεωρηθεί ως ασθενής αλληλεπίδραση. Τα μήκη δεσμών C(6)-O(1) (1.249(5) Å) και C(6)-O(2) (1.223(5) Å) είναι διαφορετικά. Όπως είναι φυσικό ο δεσμός του άνθρακα με το οξυγόνο που ενώνεται με τον χαλκό(II) είναι ασθενέστερος από αυτόν με το μη-συμπλοκοποιημένο καρβοξυλάτο οξυγόνο. Το πολυέδρο ένταξης περιγράφεται ως τετραγωνική πυραμίδα, με το άτομο OW(1) να καταλαμβάνει τη κορυφή της.

Ένας διαγνωστικός τρόπος εύρεσης της γεωμετρίας ένταξης των πενταενταγμένων συμπλόκων είναι η προσέγγιση του Reedijk³⁹. Σύμφωνα με αυτή ορίζεται η γεωμετρική παράμετρος $\tau = (\beta - \alpha)/60$, όπου α , β είναι οι δύο μεγαλύτερες γωνίες δεσμών ατόμου δότη-μετάλλου-ατόμου δότη. Για την τέλεια τετραγωνική γεωμετρία : $\tau = 0$ ($\beta = \alpha = 180^\circ$). Για την τέλεια τριγωνική δυπυραμιδική γεωμετρία $\tau = 1$ ($\beta = 180^\circ$, $\alpha = 120^\circ$), ενώ για ενδιάμεσες γεωμετρίες η παράμετρος τ κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1.

Η παράμετρος τ στο σύμπλοκο **2** είναι 0.14 και επομένως η γεωμετρία γύρω από το μεταλλοϊόν μπορεί να θεωρηθεί ως ελαφρώς παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική. Η μοριακή δομή του συμπλόκου **2** είναι παρόμοια (όσον αναφορά τον τρόπο ένταξης των υποκαταστατών και τη γεωμετρία του πολυέδρου ένταξης) με αυτή των συμπλόκων $[\text{Cu}(\text{crof})_2(\text{HIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$, όπου crof^- = ιόν του κροτονικού οξέος¹⁰ και του $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{Ph})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})]$ ¹¹, όπου py = πυριδίνη.

Η ένωση $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(1\text{Melm})_2]\text{H}_2\text{O}$ (**3**) (Σχήμα 51), που αποτελείται από διμερή μόρια και ένα μόριο νερού πλέγματος, ανήκει στην κατηγορία των 'κλασικών'^{12,13} τετρακαρβοξυλάτο συμπλόκων του διχαλκού (II) που έχουν γενικό τύπο $[\text{Cu}_2(\text{OCR})_4\text{L}_2]$, όπου L= μονοδοντικός υποκαταστάτης. Τα τέσσερα PhCO_2^- συμπλοκοποιούνται με τρόπο $\eta^1 : \eta^1 : \mu_2$, ενώ ένα τερματικό μόριο 1Melm συμπληρώνει αριθμό ένταξης 5 γύρω από κάθε μεταλλικό κέντρο. Όπως σε όλους τους ουδέτερους ιμιδαζολικούς υποκαταστάτες, η ένταξη γίνεται μέσω του πυριδινικού τύπου αζώτου [N(3)]. Το μόριο έχει κέντρο συμμετρίας που βρίσκεται στο μέσο της απόστασης Cu...Cu. Η γεωμετρία ένταξης γύρω από τον χαλκό(II) είναι τετραγωνική πυραμιδική. Τα άτομα οξυγόνου καταλαμβάνουν το επίπεδο βάσης γύρω από κάθε άτομο Cu^{II} , ενώ η αξονική θέση

καταλαμβάνεται από το N(3). Οι αποστάσεις Cu-N (1Melm) είναι διαφορετικές στα σύμπλοκα **2** και **3** που περιέχουν τους ίδιους καρβοξυλατο (PhCO₂⁻) και ιμιδαζολικούς (1Melm) υποκαταστάτες, καθώς επίσης και άτομα Cu^{II} με τον ίδιο αριθμό ένταξης (5). Η απόσταση Cu(1)-N(3) στο πρώτο είναι 1.989(4) Å, ενώ στο δεύτερο σημαντικά μεγαλύτερη [Cu-N(3) = 2.139(3) Å]. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι στην ένωση **2** τα άτομα N(3) καταλαμβάνουν θέσεις στο επίπεδο βάσης στην τετραγωνική πυραμίδα του Cu^{II} (αυτές οι θέσεις σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με το μέταλλο), ενώ στην ένωση **3** το άτομο N(3) βρίσκεται στην αξονική θέση του πολυέδρου του μετάλλου.

Πίνακας 12: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο [Cu(O₂CPh)₂(1Melm)₂(H₂O)] (**2**)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu (1) – O (1) ≠1	1.956 (3)	O (1) ≠1 – Cu (1) – O (1)	177.2 (2)
Cu (1) – O (1)	1.956 (3)	O (1) ≠1 – Cu (1) – N (3)	91.43 (14)
Cu (1) – N (3)	1.989 (4)	O (1) – Cu (1) – N (3)	88.86 (14)
Cu (1) – N (3) ≠1	1.989 (4)	O (1) ≠1 – Cu (1) – N (3)	88.85 (14)
Cu (1) – OW (1)	2.316 (5)	≠1	91.43 (14)
O (1) – C (6)	1.249 (5)	O (1) – Cu (1) – N (3) ≠1	168.7 (2)
C (6) – O (2)	1.223 (5)	N (3) – Cu (1) – N (3) ≠1	88.58 (9)
N (3) – C (2)	1.298 (6)	O (1) – Cu (1) – OW (1)	88.58 (9)
N (3) – C (4)	1.348 (6)	N (3) – Cu (1) – OW (1)	95.65 (10)
N (1) – C (5)	1.324 (7)	N (3) – Cu (1) – OW (1)	95.65 (10)
N (1) – C (2)	1.330 (6)	O (2) – C (6) – O (1)	126.3 (4)
N (1) – C (1)	1.464 (7)	O (2) – C (6) – C (7)	118.5 (4)
N (13) – C (22)	1.301 (6)	O (1) – C (6) – C (7)	115.2 (4)
N (13) – C (24)	1.354 (6)		
N (11) – C (22)	1.329 (6)		
N (11) – C (25)	1.356 (7)		
N (11) – C (21)	1.463 (6)		

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x, y, -z+1/2

Πίνακας 13: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{1Melm})_2]\text{H}_2\text{O}$ (3)^a.

Μήκη Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (°)	
Cu – O(3)	1.975 (2)	O(3) – Cu – O(2) ≠1	88.71 (11)
Cu – O(2) ≠1	1.978 (2)	O(3) – Cu – O(1)	89.89 (12)
Cu – O(1)	1.980 (2)	O(2) ≠1 – Cu – O(1)	166.48 (11)
Cu – O(4) ≠1	1.986 (3)	O(3) – Cu – O(4) ≠1	166.49 (10)
Cu – N(3)	2.139 (3)	O(2) ≠1 – Cu – O(4) ≠1	89.57 (11)
Cu – Cu ≠1	2.7044 (12)	O(1) – Cu – O(4) ≠1	88.65 (12)
O(1) – C(6)	1.266 (4)	O(3) – Cu – N(3)	99.08 (11)
O(2) – C(6)	1.258 (4)	O(2) ≠1 – Cu – N(3)	100.87 (12)
O(2) – Cu ≠1	1.978 (2)	O(1) – Cu – N(3)	92.63 (12)
O(3) – C(13)	1.267 (4)	O(4) ≠1 – Cu – N(3)	94.40 (11)
O(4) – C(13)	1.253 (4)	O(3) – Cu – Cu ≠1	82.39 (8)
O(4) – Cu ≠1	1.986 (3)	O(2) ≠1 – Cu – Cu ≠1	85.84 (8)
OW – OW ≠2	1.79 (2)	O(1) – Cu – Cu ≠1	80.64 (9)
N(3) – C(2)	1.302 (5)	O(4) ≠1 – Cu – Cu ≠1	84.12 (8)
N(3) – C(4)	1.370 (5)	N(3) – Cu – Cu ≠1	173.13 (8)
N(1) – C(2)	1.335 (5)	C(6) – O(1) – Cu	127.2 (2)
N(1) – C(5)	1.358 (6)	C(6) – O(2) – Cu ≠1	121.2 (2)
N(1) – C(1)	1.469 (6)	C(13) – O(3) – Cu	125.2 (2)
		C(13) – O(4) – Cu ≠1	122.9 (2)
		O(2) – C(6) – O(1)	125.0 (3)
		O(2) – C(6) – C(7)	118.5 (3)
		O(1) – C(6) – C(7)	116.4 (3)
		O(4) – C(13) – O(3)	125.4 (3)
		O(4) – C(13) – C(14)	117.9 (3)
		O(3) – C(13) – C(14)	116.7 (3)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x, -y+1, -z #2 -x, -y+1, -z+1

Επίσης οι αποστάσεις Cu-O_{PhCOO} στη δεύτερη ένωση (μέσος όρος : 1.980 (2) Å) είναι μεγαλύτερες από την απόσταση Cu(1)-O_{PhCOO} στο σύμπλοκο 2 (μέσος όρος : 1.956 (3) Å), γεγονός που αντικατοπτρίζει τον διαφορετικό τρόπο συμπλοκοποίησης των

βενζοάτο υποκαταστατών στις δυο ενώσεις (η^1 στην ένωση **2** και $\eta^1: \eta^1: \mu_2$ στην **3**). Τα μονοδοντικά PhCO_2^- σχηματίζουν πιο ισχυρό δεσμό με το μεταλλοϊόν.

Προς μεγάλη μας έκπληξη η δομή του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHIm})_3](\text{Hsal})$ (**12**) (Σχήμα 52) απεκάλυψε ότι αυτό είναι ιοντικό. Αποτελείται από σύμπλοκα κατιόντα $[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHIm})_3]^+$ και ιόντα Hsal^- που αντισταθμίζουν το θετικό φορτίο των κατιόντων. Η απόσταση $\text{Cu}\dots\text{O}(2)$ είναι 2.804(6) Å. Αν θεωρήσουμε ότι αυτή η απόσταση είναι μη δεσμική μπορούμε να περιγράψουμε τη γεωμετρία ένταξης γύρω από το μέταλλο ως παραμορφωμένη επίπεδη τετραγωνική. Με την παραδοχή ότι η αλληλεπίδραση $\text{Cu}\dots\text{O}(2)$ είναι ασθενώς δεσμική η γεωμετρία γύρω από το μεταλλικό κέντρο μπορεί να περιγραφεί ως πολύ παραμορφωμένη τριγωνική διπυραμιδική με τα άτομα $\text{O}(2)$ και $\text{N}(3)$ να καταλαμβάνουν τις αξονικές θέσεις. Στο σύμπλοκο υπάρχουν δύο ενδομοριακοί δεσμοί H. Ο ένας σχηματίζεται μεταξύ της $-\text{OH}$ (δότης) του συμπλοκοποιημένου Hsal και του καρβοξυλάτου $\text{O}(2)$ (δέκτης). Οι διαστάσεις του είναι $\text{O}(3)\dots\text{O}(2) = 2.566$ Å, $\text{HO}(3)\dots\text{O}(2) 1.716$ Å και η γωνία $\text{O}(3)-\text{HO}(3)\dots\text{O}(2) = 165.5^\circ$. Ο άλλος σχηματίζεται μεταξύ του $\text{N}(11)$ (δότης) ενός ενταγμένου 1Melm και του καρβοξυλάτου οξυγόνου $\text{O}(5)$ (δέκτης) του μη συμπλοκοποιημένου Hsal . Οι διαστάσεις του είναι $\text{N}(11)\dots\text{O}(5) = 2.796$ Å, $\text{HN}(11)\dots\text{O}(5) = 2.199$ Å και $\text{N}(11)-\text{HN}(11)\dots\text{O}(5) = 162.7^\circ$. Απ' ότι είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε δεν έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ένωση του χαλκού(II) με δομή ανάλογη του συμπλόκου **12**.

Το σύμπλοκο (**5**) (Σχήμα 53) αποτελείται από κεντροσυμμετρικά επίπεδα τετραγωνικά μόρια $[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1\text{Melm})_2]$ και δύο πλεγματικά μόρια MeOH . Τα δύο μόρια του 1Melm εντάσσονται με το πυριδινικού τύπου άζωτο, ενώ τα Hsal^- δρούν ως μονοδοντικοί καρβοξυλάτο υποκαταστάτες. Η απόσταση $\text{Cu}\dots\text{O}(2)$ είναι 3.170 Å και δεν μπορεί να θεωρηθεί δεσμική. Η απόκλιση από την ιδανική επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία είναι ελάχιστη όπως φαίνεται από τις *cis* γωνίες και κυμαίνονται στην περιοχή $88.1-91.9^\circ$.

Πίνακας 14: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(Hsal)₂(1Melm)₂]·2MeOH (5)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1)	1.990 (2)	N (3) #1 – Cu – N (3)	180.0
Cu – O (1) #1	1.990 (2)	N (3) #1 – Cu – O (1) #1	88.14 (9)
Cu – O (2)	3.170	N (3) – Cu – O (1) #1	91.86 (9)
Cu – N (3) #1	1.967 (2)	N (3) #1 – Cu – O (1)	91.86 (9)
Cu – N (3)	1.967 (2)	N (3) – Cu – O (1)	88.14 (9)
O (1) – C (6)	1.256 (3)	O (1) #1 – Cu – O (1)	180.0
N (3) – C (2)	1.317 (3)	O (2) ... Cu – O (1)	44.2
N (3) – C (4)	1.378 (4)	O (2) ... Cu – N (3)	107.5
N (1) – C (2)	1.336 (3)	C (6) – O (1) – Cu	125.4 (2)
N (1) – C (5)	1.368 (4)	O (1) – C (6) – O (2)	124.1 (2)
N (1) – C (1)	1.457 (4)	O (1) – C (6) – C (7)	118.2 (2)
C (4) – C (5)	1.346 (4)	O (2) – C (6) – C (7)	117.7 (2)
O (2) – C (6)	1.264 (3)		

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x, -y, -z+1

Πίνακας 15: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο [Cu(Hsal)(2PhHlm)₃](Hsal) (**12**).

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1)	1.944 (6)	O (1) – Cu – N (23)	92.0 (3)
Cu – N (23)	1.970 (6)	O (1) – Cu – N (3)	146.9 (3)
Cu – N (3)	1.972 (6)	N (23) – Cu – N (3)	95.2 (3)
Cu – N (13)	1.983 (6)	O (1) – Cu – N (13)	95.6 (2)
Cu – O (2)	2.804 (6)	N (23) – Cu – N (13)	154.5 (3)
O (1) – C (32)	1.266 (10)	N (3) – Cu – N (13)	91.7 (2)
O (2) – C (32)	1.211 (10)	C (32) – O (1) – Cu	112.9 (6)
O (4) – C (39)	1.285 (9)	O (2) – C (32) – C (33)	122.3 (8)
O (5) – C (39)	1.261 (9)	O (1) – C (32) – C (33)	114.2 (9)
N (3) – C (2)	1.337 (10)	O (5) – C (39) – O (4)	121.2 (7)
N (3) – C (4)	1.389 (9)	O (5) – C (39) – C (40)	121.3 (7)
N (13) – C (12)	1.332 (9)	O (4) – C (39) – C (40)	117.5 (7)
N (13) – C (14)	1.387 (9)		
N (23) – C (22)	1.337 (9)		
N (23) – C (24)	1.386 (12)		
N (1) – C (2)	1.347 (10)		
N (1) – C (5)	1.365 (11)		
N (11) – C (15)	1.351 (12)		
N (11) – C (12)	1.354 (11)		
N (21) – C (25)	1.350 (12)		
N (21) – C (22)	1.354 (10)		

Στο σύμπλοκο (**4**) (Σχήμα 54) το εξαενταγμένο κατιόν [Cu(1MeIm)₆]²⁺ είναι κεντροσυμμετρικό. Τα ιόντα Hsal⁻ απλώς αντισταθμίζουν το φορτίο του συμπλόκου κατιόντος. Οι αποστάσεις Cu-N είναι 2.016(3), 2.020(3) και 2.738(4) Å. Οι δύο μεγάλες αποστάσεις Cu-N(3) [2.738(4) Å] οφείλονται σε ηλεκτρονιακούς λόγους (φαινόμενο Jahn-Teller). Τα μεγαλύτερα μήκη δεσμών Cu-N(3) και Cu-N(23) στο σύμπλοκο **4** σε σύγκριση με το μήκος Cu-N(3) στο σύμπλοκο **5** [1.967(2) Å] οφείλεται στο μεγαλύτερο αριθμό ένταξης (έξι) στο πρώτο. Το σύμπλοκο **4** είναι η πρώτη ένωση στη χημεία του χαλκού(II) στην οποία εμφανίζεται κατιόν του τύπου [Cu(ιμιδαζολικός υποκαταστάτης)₆]²⁺.

Οι μοριακές δομές των συμπλόκων **7**, **8**, **9**, **10** και **11** είναι παρόμοιες μεταξύ τους. Τα ιόντα RCO_2^- εντάσσονται με το μεταλλικό κέντρο μέσω των οξυγόνων με ανισοδιδοντικό χηλικό τρόπο, δηλαδή ο ένας δεσμός Cu-O είναι πολύ ισχυρότερος από τον άλλον. Με την παραδοχή ότι σχηματίζεται ασθενής δεσμός μεταξύ του μεταλλοϊόντος και του δεύτερου οξυγόνου [O(2)] του κάθε RCO_2^- μπορούμε να θεωρήσουμε ότι σχηματίζεται ένα οκτάεδρο με ισχυρή αξονική τετραγωνική παραμόρφωση (επιμήκυνση). Το οκτάεδρο αυτό απέχει πολύ από το να μπορεί να θεωρηθεί ως κανονικό. Η πολύ μικρή γωνία O(2)-Cu-O(1) είναι η κυρίως υπεύθυνη για την γωνιακή παραμόρφωση του οκταέδρου ένταξης.

Το σύμπλοκο (**6**) (Σχήμα 59) παρουσιάζει τελείως ανάλογη δομή με τις δομές των συμπλόκων **7-11**.

Οι δομές των συμπλόκων **6**, **7**, **8**, **9**, **10** και **11** παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα με τη δομή των αντικαρκινικών συμπλόκων $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]^{14,15}$ και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$, όπου L= 1-μεθυλο-4,5-διφαινυλοϊμιδαζόλιο, καθώς και τις δομές των συμπλόκων $[\text{Cu}(\text{hip})_2(\text{HIm})_2]^{16}$ (hip⁻= το μονοανιόν της βενζοϋλογλυκίνης), $[\text{Cu}(\text{val})_2(2\text{MeHIm})]^{17}$ (val⁻=2-προπυλοπεντανοάτο ιόν), $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{col})_2]^{18}$ (col=κολιδίνη), $[\text{Cu}(\text{fc})_2(1\text{MeIm})_2]^6$ (fc⁻= φερροκένιο καρβοξυλάτο ιόν), $[\text{Cu}(\text{ClCH}_2\text{CO}_2)_2(\text{a-pic})_2]^{18}$ (a-pic=2-μεθυλοπυριδίνη), $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\gamma\text{-pic})_2]^{19}$ (γ-pic=4-μεθυλοπυριδίνη) και $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{MeHIm})_2]^8$.

Πίνακας 16: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο [Cu(1Melm)₆](Hsal)₂ (**4**)^a.

Μήκη (Å)	Γωνίες (°)
Cu – N (13) 2.016 (3)	N (13) – Cu – N (13) #1 180.0
Cu – N (13) #1 2.016 (3)	N (13) – Cu – N (23) #1 91.40 (11)
Cu – N (23) #1 2.020 (3)	N (13) #1 – Cu – N (23) #1 88.60 (11)
Cu – N (23) 2.020 (3)	N (13) – Cu – N (23) 88.60 (11)
Cu – N (3) 2.738 (4)	N (13) #1 – Cu – N (23) 91.40 (11)
Cu – N (3) #1 2.738 (4)	N (23) #1 – Cu – N (23) 180.0
O (1) – C (31) 1.274 (4)	N (3) – Cu – N (13) 88.0 (1)
O (2) – C (31) 1.239 (4)	N (3) – Cu – N (13) #1 92.0 (1)
C (33) – O (3) 1.352 (5)	N (3) – Cu – N (23) 90.9 (1)
	N (3) – Cu – N (23) #1 89.1 (1)
	N (3) – Cu – N (3) #1 180.0
	C (2) – N (3) – C (4) 103.5 (4)
	C (12) – N (13) – C (14) 104.8 (3)
	C (12) – N (13) – Cu 130.3 (2)
	C (14) – N (13) – Cu 124.9 (2)
	C (22) – N (23) – C (24) 105.5 (3)
	C (22) – N (23) – Cu 129.7 (3)
	C (24) – N (23) – Cu 124.5 (2)
	O (2) – C (31) – O (1) 124.0 (3)
	O (2) – C (31) – C (32) 119.4 (3)
	O (1) – C (31) – C (32) 116.6 (3)

^a Διαργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδύναμων ατόμων:

#1 -x, -y, -z

Πίνακας 17: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂(2EtHIm)₂] (7)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1)	1.974 (2)	O (1) – Cu – O (1) $\neq 1$	180.0
Cu – O (2)	2.604 (3)	O (1) – Cu – O (2)	55.1 (1)
Cu – O (1) $\neq 1$	1.974 (2)	O (1) – Cu – N (3) $\neq 1$	90.50 (10)
Cu – N (3)	1.992 (3)	O (1) $\neq 1$ – Cu – N (3) $\neq 1$	89.50 (10)
O (1) – C (8)	1.267 (4)	O (1) – Cu – N (3)	89.50 (10)
O (2) – C (8)	1.243 (4)	O (1) $\neq 1$ – Cu – N (3)	90.50 (10)
N (3) – C (2)	1.330 (4)	N (3) $\neq 1$ – Cu – N (3)	180.0
N (3) – C (4)	1.375 (4)	C (8) – O (1) – Cu	106.1 (2)
N (1) – C (2)	1.342 (4)	O (2) – C (8) – O (1)	121.6 (3)
N (1) – C (5)	1.363 (5)	O (2) – C (8) – C (9)	122.4 (4)
		O (1) – C (8) – C (9)	116.0 (4)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδύναμων ατόμων:
#1 -x, -y, -z

Πίνακας 18: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CMe)₂(2PhHIm)₂] (10)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1) $\neq 1$	1.974 (2)	O (1) $\neq 1$ – Cu – O (1)	180.0
Cu – O (1)	1.974 (2)	O (1) $\neq 1$ – Cu – N (3) $\neq 1$	90.15 (8)
Cu – O (2)	2.763 (2)	O (1) – Cu – O (2)	55.1 (1)
Cu – N (3) $\neq 1$	1.977 (2)	O (1) – Cu – N (3) $\neq 1$	89.85 (8)
O (1) – C (12)	2.64 (3)	O (1) $\neq 1$ – Cu – N (3)	89.85 (8)
O (2) – C (12)	1.239 (3)	O (1) – Cu – N (3)	90.15 (8)
N (3) – C (2)	1.322 (3)	N (3) $\neq 1$ – Cu – N (3)	180.0
N (3) – C (4)	1.384 (3)	C (12) – O (1) – Cu	110.7 (2)
N (1) – C (2)	1.360 (3)	O (2) – C (12) – O (1)	122.7 (3)
N (1) – C (5)	1.360 (4)	O (2) – C (12) – C (13)	121.1 (3)
		O (1) – C (12) – C (13)	116.2 (3)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδύναμων ατόμων:
#1 -x+1, -y, -z

Πίνακας 19: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(Hsal)₂(2EHIm)₂] (**9**)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – N (3)	1.982 (2)	N (3) – Cu – N (3) ≠1	180.0
Cu – N (3) ≠1	1.982 (2)	N (3) – Cu – O (1)	88.94 (6)
Cu – O (1)	1.996 (2)	N (3) ≠1 – Cu – O (1)	91.06 (7)
Cu – O (2)	2.769 (2)	O (1) – Cu – O (2)	52.6 (1)
Cu – O (1) ≠1	1.996 (2)	N (3) – Cu – O (1) ≠1	91.06 (6)
O (1) – C (8)	1.270 (2)	N (3) ≠1 – Cu – O (1) ≠1	88.94 (6)
O (2) – C (8)	1.248 (2)	O (1) – Cu – O (1) ≠1	180.0
N (3) – C (2)	1.331 (2)	C (8) – O (1) – Cu	103.83 (11)
N (3) – C (4)	1.382 (2)	O (2) – C (8) – O (1)	122.9 (2)
N (1) – C (2)	1.345 (3)	O (2) – C (8) – C (9)	119.5 (2)
N (1) – C (5)	1.364 (3)	O (1) – C (8) – C (9)	117.6 (2)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x, -y, -z

Πίνακας 20: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CPh)₂(2PhHIm)₂]2MeOH (**11**)^a.

Μήκη δεσμών (Å)		Γωνίες δεσμών (°)	
Cu – O (1)	1.968 (2)	O (1) – Cu – O (1) ≠1	179.998 (1)
Cu – O (1) ≠1	1.968 (2)	O (1) – Cu – N (3)	90.39 (9)
Cu – O (2)	2.686 (3)	O (1) – Cu – O (2)	54.1 (1)
Cu – N (3)	1.981 (3)	O (1) ≠1 – Cu – N (3)	89.61 (9)
Cu – N (3) ≠1	1.981 (3)	O (1) – Cu – N (3) ≠1	89.61 (9)
O (1) – C (11)	1.274 (3)	O (1) ≠1 – Cu – N (3) ≠1	90.39 (9)
O (2) – C (11)	1.246 (3)	N (3) – Cu – N (3) ≠1	180.0
N (3) – C (2)	1.331 (3)	C (11) – O (1) – Cu	107.8 (2)
N (3) – C (4)	1.377 (4)	O (2) – C (11) – O (1)	122.6 (2)
N (1) – C (2)	1.350 (4)	O (2) – C (11) – C (12)	120.6 (3)
N (1) – C (5)	1.360 (5)	O (1) – C (11) – C (12)	116.8 (3)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:

#1 -x, -y, -z+1

Πίνακας 21: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CPh)₂(2MeHIm)₂] (6)^a.

Μήκη Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (°)	
Cu – O (1) ≠1	1.969 (2)	O (1) ≠1 – Cu – O (1)	180.0
Cu – O (1)	1.969 (2)	O (1) ≠1 – Cu – N (3)	90.99 (9)
Cu – N (3)	1.984 (2)	O (1) – Cu – N (3)	89.01 (9)
Cu – N (3) ≠1	1.984 (2)	O (1) ≠1 – Cu – N (3) ≠1	89.01 (9)
O (1) – C (6)	1.275 (3)	O (1) – Cu – N (3) ≠1	90.99 (9)
O (2) – C (6)	1.245 (3)	N (3) – Cu – N (3) ≠1	180.0
N (3) – C (2)	1.317 (4)	C (6) – O (1) – Cu	108.0 (2)
N (3) – C (4)	1.384 (4)	O (2) – C (6) – O (1)	123.0 (3)
N (1) – C (2)	1.349 (4)	O (2) – C (6) – C (7)	120.8 (3)
N (1) – C (5)	1.367 (4)	O (1) – C (6) – C (7)	116.2 (2)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:
#1 -x+1, -y, -z

Πίνακας 22: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο trans-[Cu(O₂CPh)₂(2EtHIm)₂] (8)^a.

Μήκη Δεσμών (Å)		Γωνίες Δεσμών (°)	
Cu – N (3)	1.982 (2)	N (3) – Cu – N (3) ≠1	180.0
Cu – N (3) ≠1	1.982 (2)	N (3) – Cu – O (1)	88.94 (6)
Cu – O (1)	1.996 (2)	N (3) ≠1 – Cu – O (1)	91.06 (7)
Cu – O (2)	2.583 (2)	O (1) – Cu – O (2)	56.0 (1)
Cu – O (1) ≠1	1.996 (2)	N (3) – Cu – O (1) ≠1	91.06 (6)
O (1) – C (8)	1.270 (2)	N (3) ≠1 – Cu – O (1) ≠1	88.94 (6)
O (2) – C (8)	1.248 (2)	O (1) – Cu – O (1) ≠1	180.0
N (3) – C (2)	1.331 (2)	C (8) – O (1) – Cu	103.83 (11)
N (3) – C (4)	1.382 (2)	O (2) – C (8) – O (1)	122.9 (2)
N (1) – C (2)	1.345 (3)	O (2) – C (8) – C (9)	119.5 (2)
N (1) – C (5)	1.364 (3)	O (1) – C (8) – C (9)	117.6 (2)

^a Διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων:
#1 -x, -y, -z

Στον Πίνακα 23 παρουσιάζονται οι αποστάσεις Cu-O και η χηλική γωνία O(1)-Cu-O(2) για τα μονομερή κεντροσυμμετρικά 1:2 σύμπλοκα **5**, **7**, **8**, **9**, **10** και **11**. Η απόσταση Cu...O(2) στο **5** είναι πολύ μεγάλη [3.170(2) Å] για να θεωρηθεί έστω και ασθενής αλληλεπίδραση. Κατά συνέπεια αυτό θεωρείται ότι έχει επίπεδη τετραγωνική δομή. Τα μήκη των ισχυρών δεσμών Cu...O(1) βρίσκονται μέσα στην 'στενή' περιοχή 1.935(3) - 1.996(2) Å, ενώ η περιοχή των ασθενών δεσμικών αλληλεπιδράσεων Cu...O(2) είναι πιο ευρεία. Αυτές εμφανίζονται να είναι πιο ασθενείς στην περίπτωση των σαλικυλάτο(-1) συμπλόκων, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την απομόνωση του 4-ενταγμένου συμπλόκου **5**. Όπως αναμένεται παρατηρείται και μείωση της γωνίας O(1)-Cu-O(2) με την αύξηση της απόστασης Cu...O(2). Για παράδειγμα η μικρότερη απόσταση Cu...O(2) [2.583(2) Å] το σύμπλοκο **8** συνοδεύεται από την μεγαλύτερη γωνία O(1)-Cu-O(2) [56.0(1)°].

Πίνακας 23: Οι αποστάσεις Cu-O και η <<χηλική>> γωνία O(1)-Cu-O(2) για τα σύμπλοκα **5**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**.

Σύμπλοκο	Cu-O(1) [Å]	Cu...O(2) [Å]	O(1)-Cu-O(2) [°]
trans-[Cu(O ₂ CPh) ₂ (2PhHIm) ₂]·2MeOH (11)	1.968(2)	2.686(3)	54.1(1)
trans-[Cu(Hsal) ₂ (2EtHIm) ₂] (9)	1.981(2)	2.769(2)	52.6(1)
trans-[Cu(O ₂ CPh) ₂ (2EtHIm) ₂] (8)	1.996(2)	2.583(2)	56.0(1)
trans-[Cu(O ₂ CMe) ₂ (2EtHIm) ₂] (7)	1.974(2)	2.604(3)	55.1(1)
trans-[Cu(Hsal) ₂ (1Melm) ₂]·2MeOH (5)	1.990(2)	3.170(2)	44.2(1)
trans-[Cu(O ₂ CMe) ₂ (2PhHIm) ₂] (10)	1.974(2)	2.763(2)	55.1(1)

Επίσης στα οκταεδρικά σύμπλοκα (δηλαδή αποκλείουμε το σύμπλοκο **5**), για δεδομένο καρβοξυλάτο υποκαταστάτη, όσο ισχυρότερος είναι ο δεσμός Cu-O(1) τόσο ασθενέστερη είναι η αλληλεπίδραση Cu...O(2). Η τάση αυτή φαίνεται να παραβιάζεται

στα σύμπλοκα **7** και **10** στα οποία η απόσταση Cu-O(1) είναι ίδια [1.974(2) Å] αλλά η ασθενής αλληλεπίδραση Cu...O(2) διαφέρει σημαντικά [2.604(3) Å] στο **7** και 2.763(2) Å στο **10**.

Για δεδομένο ιμιδαζολικό υποκαταστάτη, το μήκος δεσμού Cu...N δεν εξαρτάται από την φύση του καρβοξυλάτο υποκαταστάτη. Έτσι στα σύμπλοκα **7**, **8**, **9** που έχουν τον γενικό τύπο trans-[Cu(O₂CR)₂(2EtHIm)₂] (RCO₂⁻= MeCO₂⁻, Hsal⁻, PhCO₂⁻), τα μήκη δεσμών Cu-N κυμαίνονται από 1.982(3) έως 1.992(3) Å. Η ίδια διαπίστωση ισχύει και για τα σύμπλοκα **10** και **11**.

Τέλος για δεδομένο καρβοξυλάτο υποκαταστάτη, το μήκος των δεσμών Cu-N δεν φαίνεται να εξαρτάται από την φύση του ιμιδαζολικού υποκαταστάτη.

Η κρυσταλλική δομή των περισσότερων συμπλόκων σταθεροποιείται από διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου που είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία του κρυσταλλικού πλέγματος. Στον Πίνακα 24 παρατίθενται οι πιο σημαντικοί δεσμοί -H για ορισμένα αντιπροσωπευτικά σύμπλοκα.

Πίνακας 24: Σημαντικοί δεσμοί -H για αντιπροσωπευτικά σύμπλοκα.

Σύμπλοκο	Δ	H	A	Δ...A (Å)	H...A (Å)	∠ΔHA (°)
trans-[Cu(O ₂ CMe) ₂ (2EtHIm) ₂]	N(1)	H[N(1)]	O(2) [0.5+x, 0.5- , 0.5+z]	2.79	1.99	175
trans-[Cu(HSal) ₂ (2EtHIm) ₂]	N(1)	H[N(1)]	O(2) [-x, -y, 1-z]	2.89	2.23	175
trans-[Cu(O ₂ CPh) ₂ (2PhHIm) ₂ ·2MeOH]	N(1)	H[N(1)]	O(3) ^a [0.5-x, 0.5+y, 1.5- z]	2.78	1.98	173
	O(3)β	H[O(3)]	O(2) [0.5+x, 0.5- y, 0.5+z]	2.67	1.93	170
[Cu(HSal)(2PhHIm) ₂] (HSal)	O(3)	H[O(3)]	O(2)	2.57	1.72	165
	N(1)	H[N(1)]	O(5) [x, -1+y, z]	2.77	2.06	166
	N(11)	H[N(11)]	O(5)	2.80	2.20	163
	N(21)	H[N(21)]	O(4) [0.5+x, -y, 1-z]	2.81	2.10	171
[Cu(O ₂ CPh) ₂ (1MeIm) ₂ (H ₂ O)] ^b	OW(1)	H[OW(1)]	O(2) [x, -1+y, z]	2.77	1.90	164
	OW(2)	H[OW(2)]	O(4) [x, -1+y, z]	2.82	2.10	176

^aΤο O(3) είναι το μεθανολικό οξυγόνο.

^bΤα δύο άτομα οξυγόνου OW(1) και OW(2) προέρχονται από δύο κρυσταλλογραφικώς ανεξάρτητα μόρια [Cu(O₂CPh)₂(1MeIm)₂(H₂O)].

Δ=δότης, Α=αποδέκτης.

Το σύμπλοκο **1** είναι πολυμερές μιας διάστασης (1D). Μικρό τμήμα της αλυσίδας φαίνεται στο Σχήμα 61.

Πίνακας 25: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο [Cu(O₂CMe)(Im)(HIm)(EtOH)]_n (1).

Μήκη Δεσμών (Å)			
Cu-O(1)	2.039(2)	Cu-N(3)	2.031(3)
Cu-O(3)	2.383(3)	C(7)-O(1)	1.275(4)
Cu-N(1)	1.989(3)	C(7)-O(2)	1.231(4)
Cu-N(2)	1.984(3)		
Γωνίες Δεσμών (°)			
O(3)-Cu-N(2)	88.4(1)	O(1)-Cu-N(3)	164.7(1)
O(3)-Cu-N(1)	92.4(1)	N(1)-Cu-N(2)	178.4(1)
O(3)-Cu-N(3)	96.3(1)	N(1)-Cu-N(3)	89.8(1)
O(3)-Cu-O(1)	98.9(1)	N(2)-Cu-N(3)	91.5(1)
O(1)-Cu-N(1)	90.9(1)	C(7)-O(1)-Cu	109.3(2)
O(1)-Cu-N(2)	87.6(1)	O(1)-C(7)-O(2)	122.9(3)

Κάθε ιόν Cu^{II} εντάσσεται με ένα μονοδοντικό MeCO₂⁻, ένα τερματικό HIm, ένα τερματικό μόριο EtOH και δύο άτομα αζώτου [N(1), N(2)] που προέρχονται από δύο διαφορετικά ιόντα Im⁻. Κάθε ιόν Im⁻ συμπεριφέρεται ως διδοντικός γεφυρωτικός υποκαταστάτης δημιουργώντας το 1D πολυμερές. Το μόριο HIm συμπλοκοποιείται μέσω του πυριδινικού-τύπου αζώτου [N(3)].

Η γεωμετρία ένταξης του Cu είναι παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική. Την αξονική θέση καταλαμβάνει το αιθανολικό οξυγόνο [O(3)], ενώ το επίπεδο βάσης καταλαμβάνουν τα άτομα N(1), N(2), N(3) και O(1). Οι trans γωνίες στο επίπεδο βάσης είναι 164.7(1) και 178.4(1)°, με την πρώτη να <<απέχει>> αρκετά από την ιδανική τιμή των 180°.

Πίνακας 26: Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνίες δεσμών (°) για το σύμπλοκο $[\text{Cu}_3(\text{OC}_2\text{Me})_6(1,2\text{diMelm})_2]_n$ (14).^a

Μήκη Δεσμών (Å)			
Cu(1)-O(6)	1.972(2)	Cu(2)-O(4)#2	1.974(2)
Cu(1)-N(1)	1.983(2)	Cu(2)-O(5)	2.153(2)
Cu(2)-O(1)#2	1.963(2)	Cu(2)...Cu(2)#2	2.658(1)
Cu(2)-O(2)	1.963(2)	C(1)-O(1)	1.251(3)
Cu(2)-O(2)	1.985(2)	C(1)-O(2)	1.249(3)
Γωνίες Δεσμών (°)			
O(6)-Cu(1)-N(1)	89.8(1)	O(1)#2-Cu(2)-O(2)	167.0(1)
O(6)-Cu(1)-N(1)#1	90.2(1)	O(1)#1-Cu(2)-O(3)	87.5(1)
O(6)-Cu(1)-O(6)#1	180.0	O(1)#2-Cu(2)-O(4)#2	90.2(1)
N(1)-Cu(1)-N(1)#1	180.0	O(2)-Cu-O(3)	89.8(1)
O(5)-Cu(2)-O(1)#2	95.3(1)	O(2)-Cu(2)-O(4)#2	89.7(1)
O(5)-Cu(2)-O(2)	97.7(1)	O(3)-Cu(2)-O(4)#2	167.3(1)
O(5)-Cu(2)-O(3)	99.4(1)	O(1)-C(1)-O(2)	125.2(2)
O(5)-Cu(2)-O(4)#2	93.2(1)	O(5)-C(5)-O(6)	122.1(2)

^a Οι διεργασίες συμμετρίας που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ισοδύναμων ατόμων είναι: #1 -x+1, -y+1, -z. #2 -x+1, -y, -z+1.

Τα μήκη δεσμών Cu-N(αποπρωτονιωμένο ιμιδαζόλιο) είναι ελαφρώς μικρότερα από το μήκος δεσμού Cu-N(ουδέτερο ιμιδαζόλιο) [1.984(3), 1.989(3) σε σχέση με 2.031(3) Å]. Ο δεσμός Cu-O(1) [2.039(2) Å] είναι σημαντικά ισχυρότερος από το δεσμό Cu-O(3) [2.383(3) Å]. Αυτό οφείλεται αφενός στο αρνητικό φορτίο του MeCO_2^- , σε

σχέση με το ουδέτερο φορτίο της EtOH, και αφετέρου στο γεγονός ότι το O(1) καταλαμβάνει μια θέση στο επίπεδο βάσης του Cu ενώ το O(3) βρίσκεται στην κορυφή της τετραγωνικής πυραμίδας του μεταλλοϊόντος. Το ασετάτο οξυγόνο που είναι ενταγμένο [O(1)] σχηματίζει ασθενέστερο δεσμό με το άτομο C της καρβοξυλάτο ομάδας [C(7)-O(1)=1.275(4) Å] σε σύγκριση με το μη -ενταγμένο [C(7)-O(2)=1.231(4) Å], όπως αναμένεται. Η απόσταση Cu...Cu είναι 6.047(1) Å.

Η κρυσταλλική δομή σταθεροποιείται με δύο διαμοριακούς δεσμούς H. Στο ένα ο δότης είναι το N(7) και στο άλλο ο δέκτης είναι O(1), ενώ στον άλλο ο δότης είναι το O(3) και ο δέκτης το << ελεύθερο >> άτομο O(2).

Το σύμπλοκο **14** είναι πολυμερής αλυσίδα μίας διάστασης (1D). Μέρος της αλυσίδας φαίνεται στο Σχήμα 62. Η αλυσίδα αποτελείται από εναλλασσόμενες διμερείς $\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4$ και μονομερείς $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2$ υπομονάδες. Η υπομονάδα $\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4$ έχει κέντρο συμμετρίας στο μέσο της απόστασης Cu(2)...Cu(2) [2.658(1) Å], ενώ το ιόν Cu(1) αποτελεί κρυσταλλογραφικό κέντρο αναστροφής. Η σύνδεση της διμερούς με τη μονομερή υπομονάδα γίνεται μέσω των syn, anti MeCO_2^- που << ανήκουν >> στη μονομερή υπομονάδα· αυτά τα MeCO_2^- εντάσσονται με τρόπο η¹: η¹: μ₂. Δηλαδή η αλυσίδα μπορεί ότι αποτελείται από μονομερείς υπομονάδες $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2$ που γεφυρώνονται από τις διμερείς $\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4$ ή από διμερείς υπομονάδες $\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4$ που γεφυρώνονται από μονομερείς $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(1,2\text{diMelm})_2$. Τα μόρια 1,2diMelm στη μονομερή υπομονάδα εντάσσονται μονοδοντικά με άτομο-δότη το πυριδινικού τύπου άτομο [N(1)].

Η γεωμετρία ένταξης του Cu(1) είναι σχεδόν τέλεια επίπεδη τετραγωνική. Οι trans γωνίες δεσμού O(6)-Cu(1)-O(6) και N(1)-Cu(1)-N(1) είναι ακριβώς 180° (λόγω συμμετρίας), ενώ οι cis γωνίες διαφέρουν ελάχιστα από την ιδανική τιμή των 90° και είναι 89.8(1) και 90.2(1)°. Η γεωμετρία ένταξης του Cu(2) είναι τετραγωνική πυραμιδική. Το επίπεδο βάσης καταλαμβάνουν τα ασετάτο άτομα O(1), O(3), O(4) και την αξονική θέση το ένα άτομο οξυγόνου [O(5)] του syn, anti MeCO_2^- . Τα μήκη δεσμών Cu-O(επίπεδου βάσης) είναι στην περιοχή 1.963(2)-1.985(2) Å, σημαντικά μικρότερα

μικρότερα από το μήκος δεσμού Cu-O(αξονικής θέσης). Το γεγονός αυτό αποτελεί γενική δομική ιδιότητα των τετραγωνικών πυραμιδικών συμπλόκων του Cu(II)²⁰.

Η διμερής υπομονάδα $\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4$ περιέχει τέσσερα διδοντικά syn, syn MeCO_2^- που γεφυρώνουν τα ιόντα Cu^{II} με τρόπο $\eta^1: \eta^1: \mu_2$. Η απόσταση Cu(2)...Cu(2) είναι 2.658(1) Å παρόμοια με την απόσταση Cu...Cu [2.614(2) Å] στο μόριο $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{21}$. Η απόσταση αυτή είναι τυπική²² για σύμπλοκα του τύπου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4\text{L}_2]$ (2.6-2.7 Å)²² που περιέχουν τέσσερις syn, syn ασετάτο γέφυρες (L=μονοδοντικός υποκαταστάτης). Η απόσταση Cu(1)...Cu(2) είναι 4.608(2) Å, αρκετά μεγάλη επειδή τα ιόντα Cu(1) και Cu(2) γεφυρώνονται από ένα syn, anti MeCO_2^- .

Η δομή του συμπλόκου **13** αποτελείται από διπυρηνικά μόρια $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHIm})_4]$ (Σχήμα 63). Υπάρχει κρυσταλλογραφικό κέντρο αναστροφής στο μέσο της απόστασης Cu...Cu [3.600(2) Å]. Τα μόρια 4MeHIm συμπεριφέρονται ως μονοδοντικοί υποκαταστάτες με άτομα-δότες τα πυριδινικού τύπου άζωτα [N(1), N(11) και τα κεντροσυμμετρικά τους]. Υπάρχουν δύο είδη ασετάτο υποκαταστατών. Δύο είναι τερματικοί μονοδοντικοί [αυτά που έχουν ως άτομο-δότη το O(3)] και δύο υπεισέρχονται υπό τη σπάνια $\eta^1: \mu_2$ μορφή (δηλαδή υπό τη μορφή μονοατομικής γέφυρας). Η μονοατομική γέφυρα είναι ασύμμετρη με τις αποστάσεις Cu-O(1) και Cu#1-O(1) να είναι 1.969(2) και 2.505(2) Å, αντίστοιχα. Ο δεσμός Cu-O(3) είναι ελαφρά ισχυρότερος από τον ισχυρό δεσμό Cu-O(1) [1.956(2) έναντι 1.969(2) Å], όπως αναμένεται. Οι αποστάσεις Cu-N είναι σχεδόν ίδιες [2.004(2), 2.007(2) Å].

Πίνακας 27: Επιλεγμένα μήκη (Å) και γωνίες (°) δεσμών για το σύμπλοκο [Cu₂(O₂CMe)₄(4MeHIm)₄] (**13**).^a

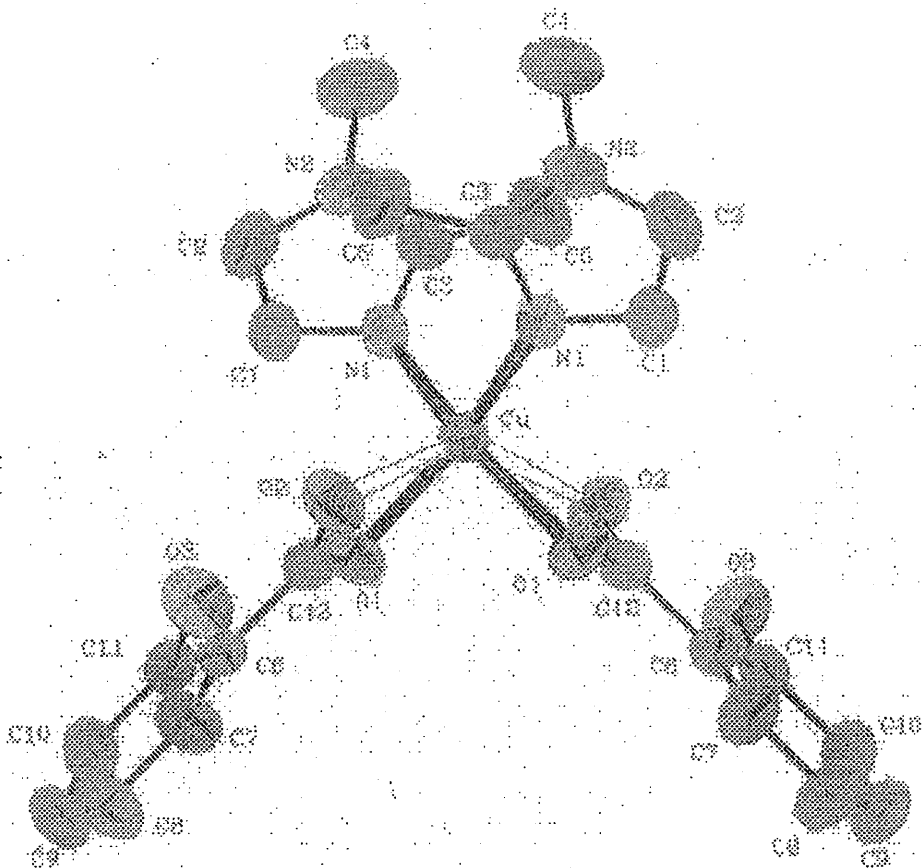
Μήκη δεσμών (Å)			
Cu-O(1)	1.969(2)	Cu-N(11)	2.007(2)
Cu-O(1)#1	2.505(2)	C(21)-O(1)	1.275(3)
Cu-O(3)	1.956(2)	C(21)-O(2)	1.240(3)
Cu-N(1)	2.004(2)		
Γωνίες Δεσμών (°)			
O(1)#1-Cu-O(1)	73.4(2)	O(1)-Cu-N(11)	90.7(1)
O(1)#1-Cu-O(3)	101.1(2)	O(3)-Cu-N(1)	89.7(1)
O(1)#1-Cu-N(1)	91.2(2)	O(3)-Cu-N(11)	89.8(1)
O(1)#1-Cu-N(11)	103.9(2)	N(1)-Cu-N(11)	164.7(1)
O(1)-Cu-O(3)	174.5(1)	O(2)-C(21)-O(1)	123.9(2)
O(1)-Cu-N(1)	91.3(1)	C(22)-C(21)-O(1)	115.3(2)

^a Η διεργασία συμμετρίας που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία ισοδυνάμων ατόμων είναι: #1 0.5-x, 0.5-y, 1-z.

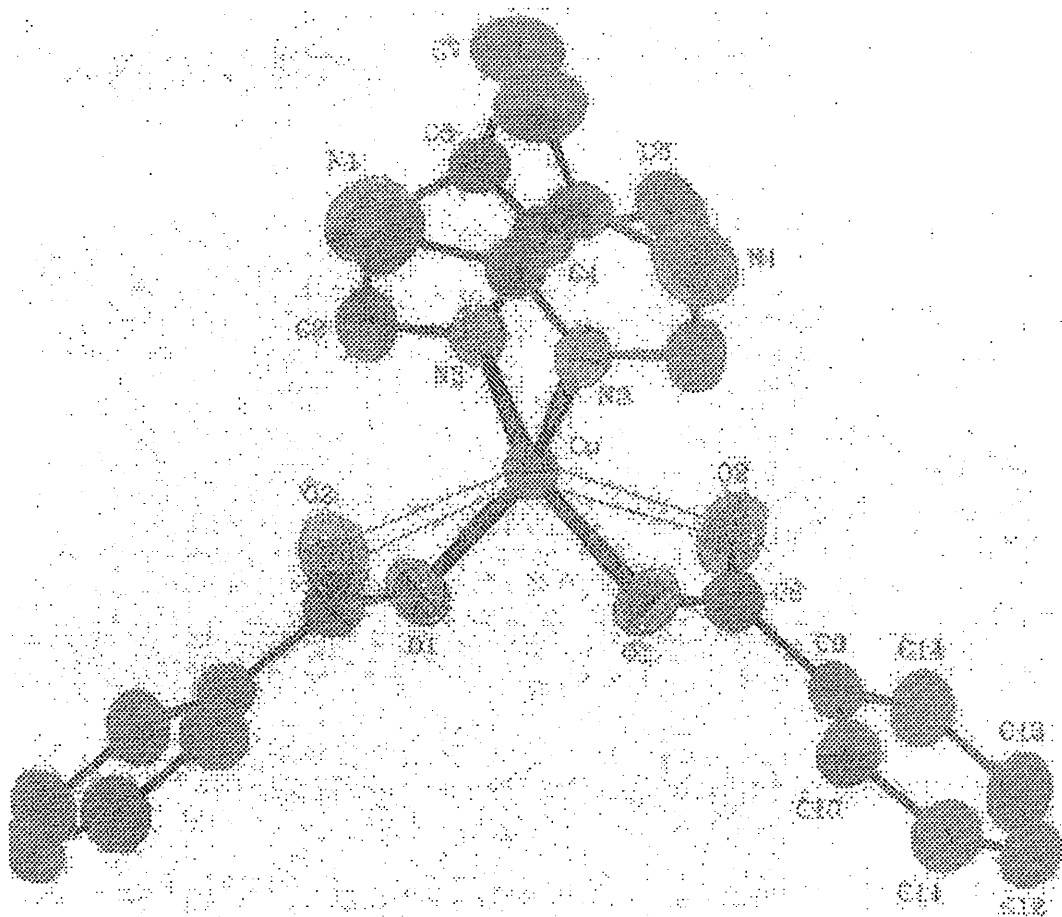
Η γεωμετρία γύρω από το κάθε ιόν Cu^{II} είναι παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική. Στο επίπεδο βάσης βρίσκονται τα άτομα O(1), O(3), N(1) και N(11) που σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με το Cu, ενώ την αξονική θέση καταλαμβάνει το O(1)#1

που σχηματίζει τον ασθενή δεσμό με το Cu. Στο επίπεδο βάσης οι trans γωνίες δεσμού είναι 174.5(1) και 164.7(1)°, ενώ οι cis γωνίες είναι στην περιοχή 89.7(1)-91.3(1)°. Είναι φανερό από το Σχήμα 63 ότι κάθε γεφυρωτικό άτομο O(1) καταλαμβάνει μια θέση στο επίπεδο βάσης του ενός μεταλλοϊόντος και την αξονική θέση στο πολύεδρο του άλλου μεταλλοϊόντος του διμερούς.

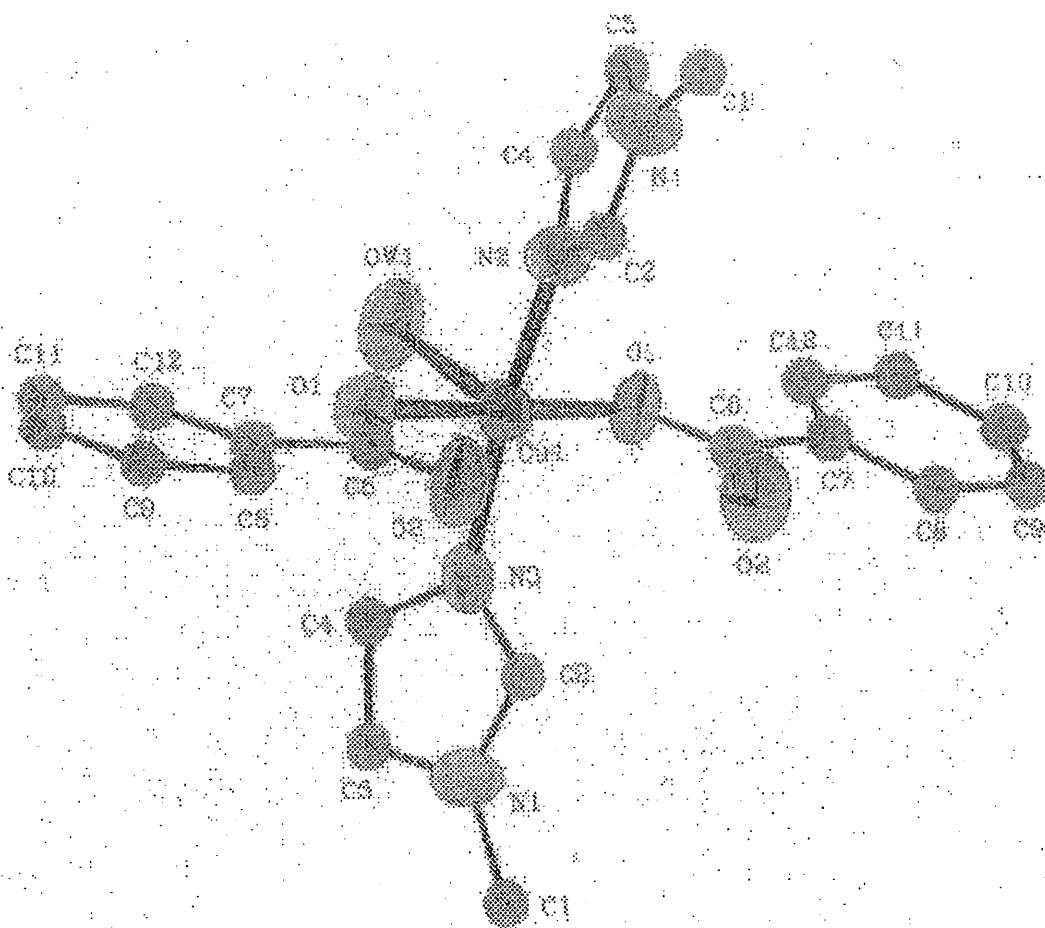
Η δομή του **13** παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με τη δομή²³ του συμπλόκου [Cu₂(O₂CMe)₄(1Melm)₄]·6H₂O. Η μόνη διαφορά είναι ότι η κρυσταλλική δομή αυτού του συμπλόκου σταθεροποιείται με δεσμούς H κυρίως από τα πλεγματικά μόρια H₂O (δότες), ενώ στην περίπτωση του **13** οι δότες των δεσμών H είναι τα άτομα N(2) και N(12).



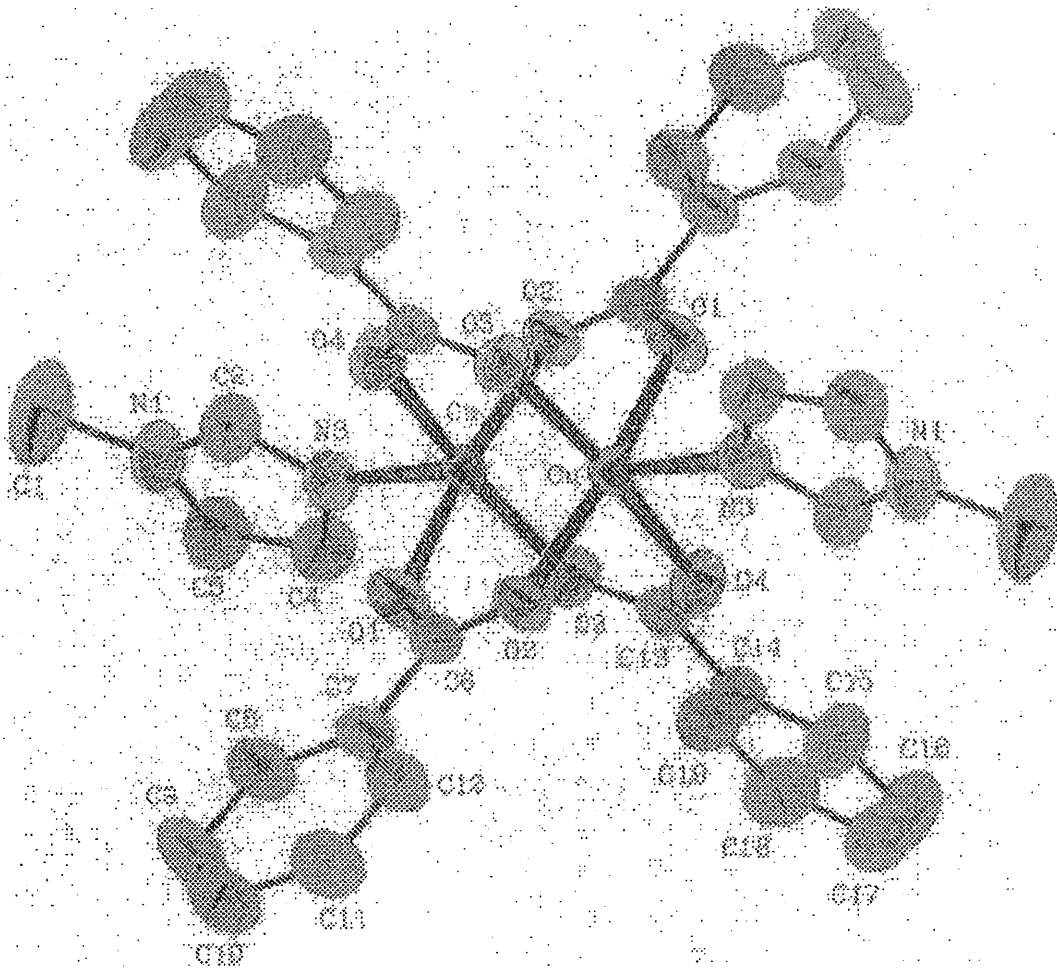
Σχήμα 48: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (**16**). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



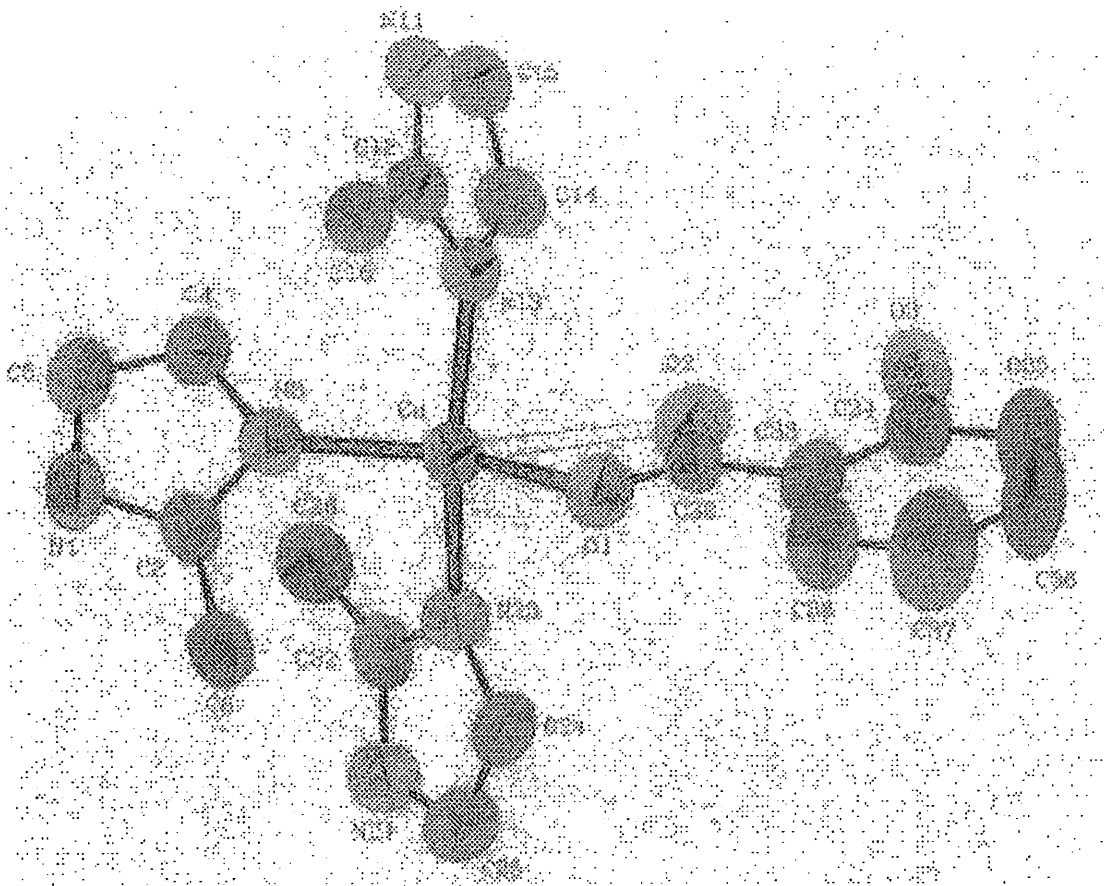
Σχήμα 49: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (15). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



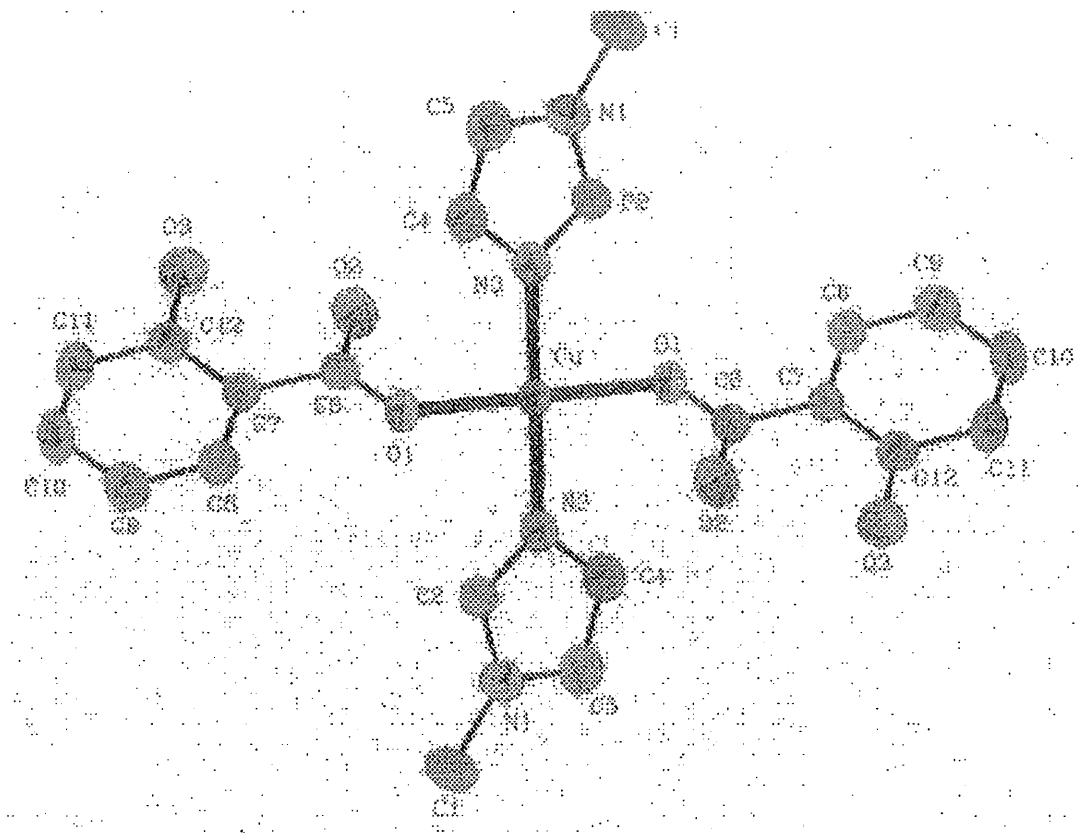
Σχήμα 50: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(1Melm)}_2\text{(H}_2\text{O)]}$ (2). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



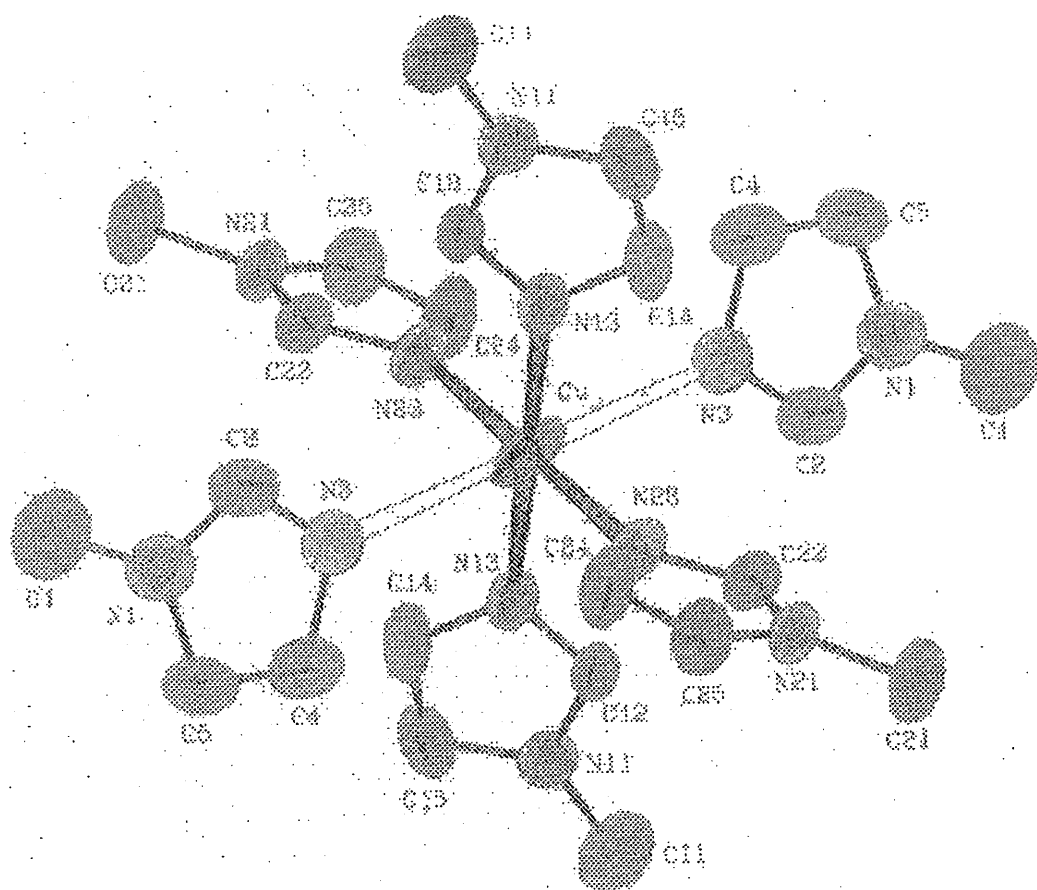
Σχήμα 51: Η μοριακή δομή ενός μορίου του συμπλόκου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{IMelm})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για τα άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



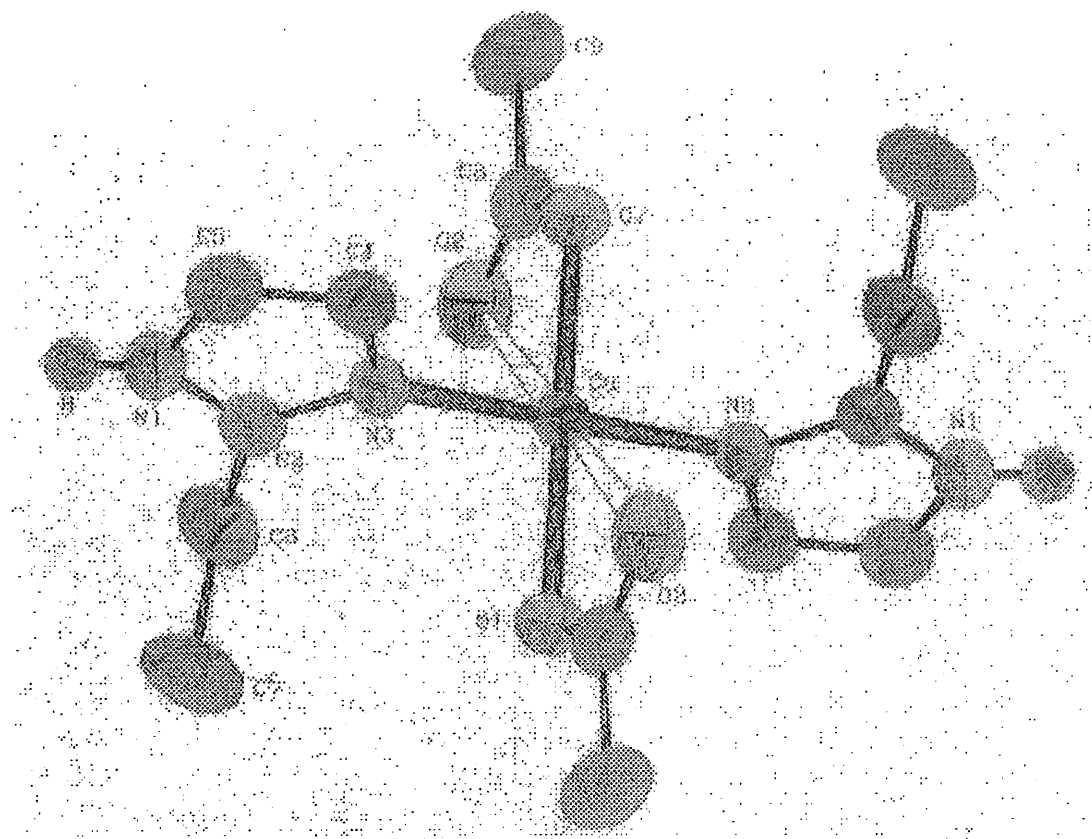
Σχήμα 52: Η δομή του κατιόντος του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHlm})_3](\text{Hsal})$ (12). Μόνο ένα φαινιλικό άτομο C του κάθε μορίου 2PhHlm έχει σχεδιαστεί.



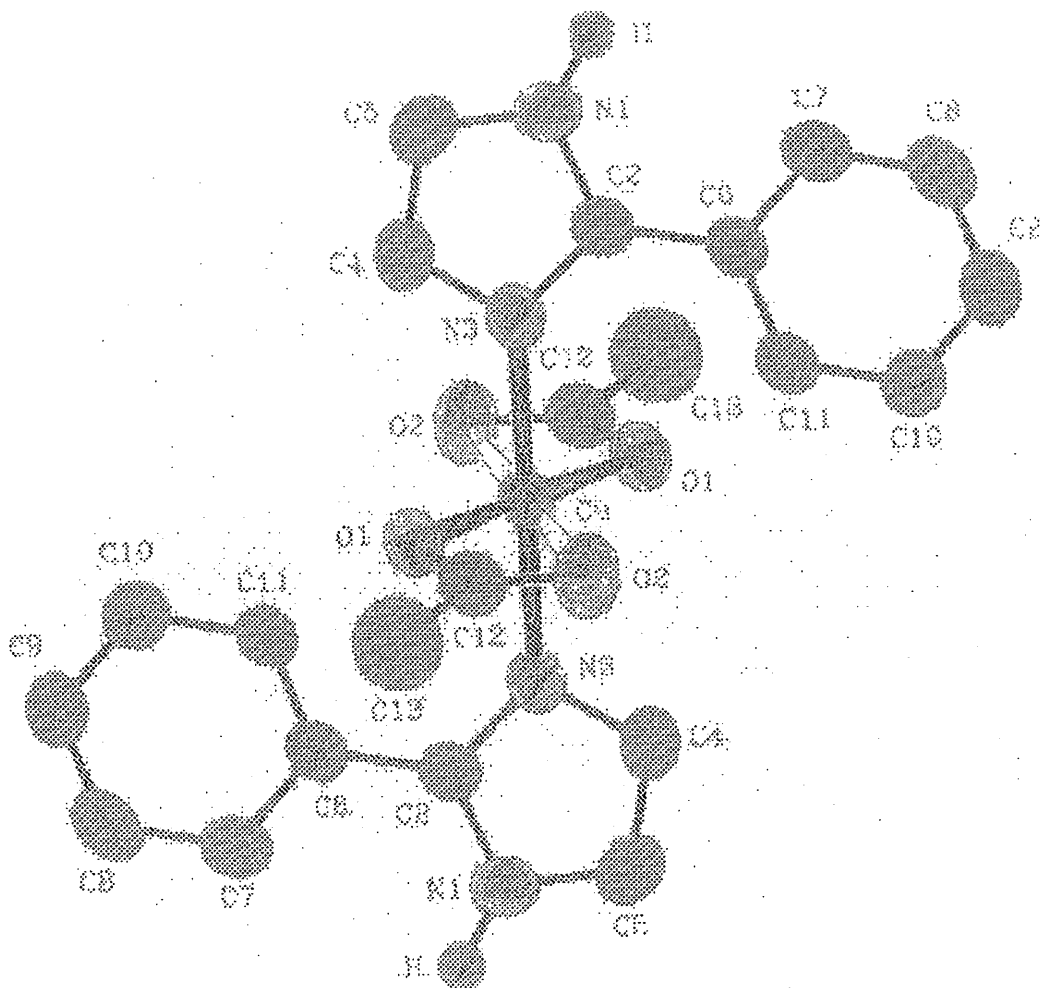
Σχήμα 53: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(Hsal)}_2\text{(1Melm)}_2\text{]}\cdot 2\text{MeOH}$ (5). Τα πλεγματικά μόρια MeOH έχουν παραληφθεί. Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



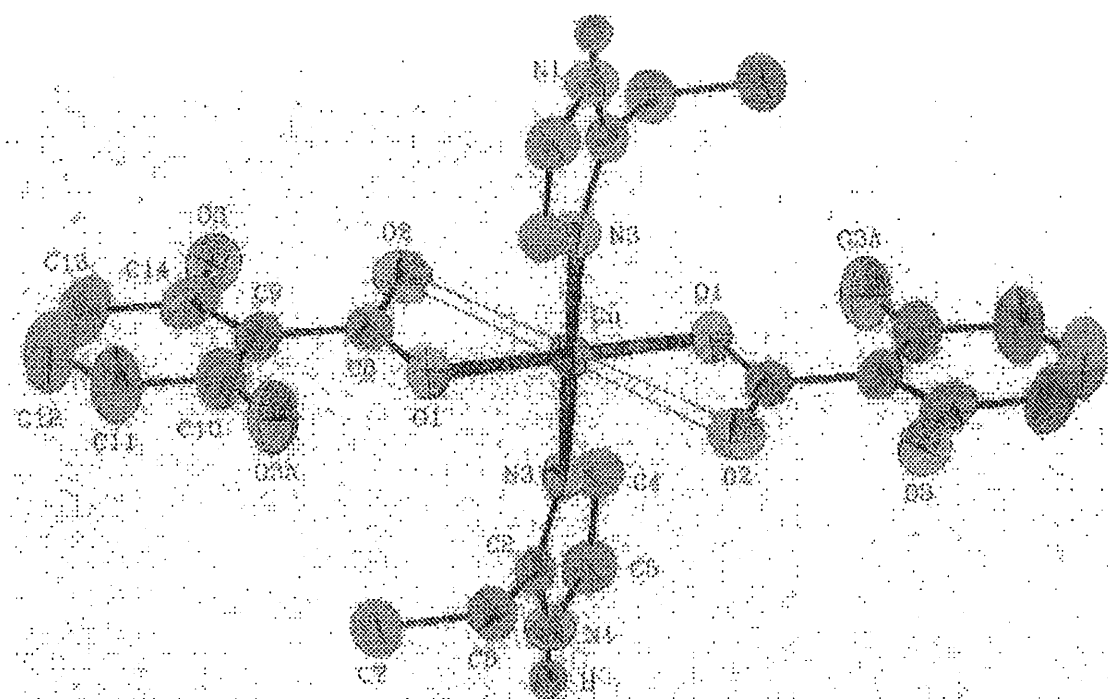
Σχήμα 54: Η μοριακή δομή του κατιόντος του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{1Melm})_6](\text{Hsal})_2$ (**4**). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



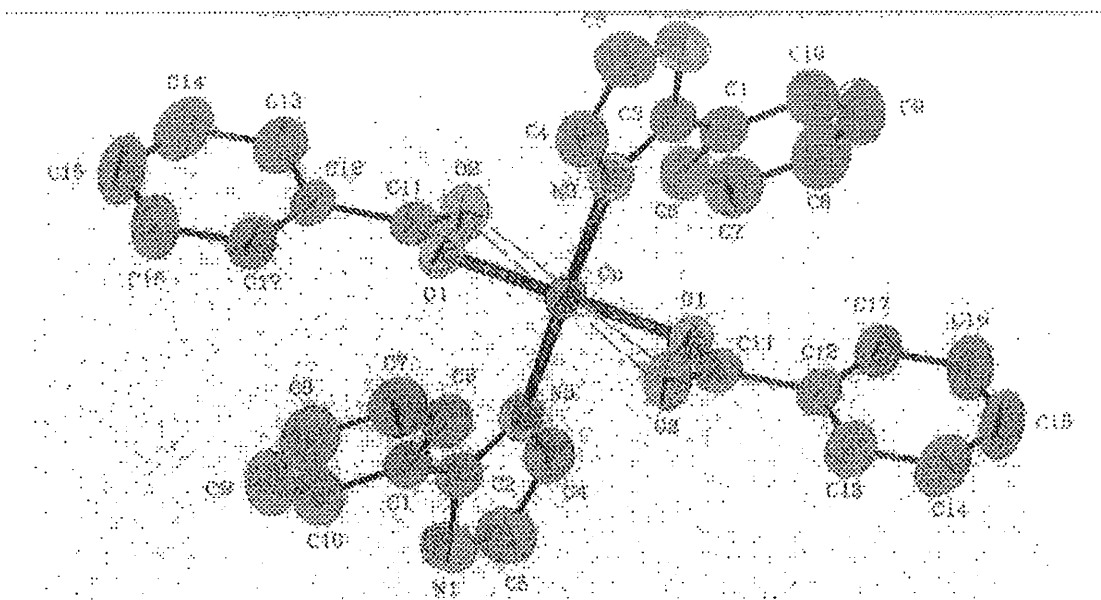
Σχήμα 55: Η δομή του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHlm})_2]$ (7). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



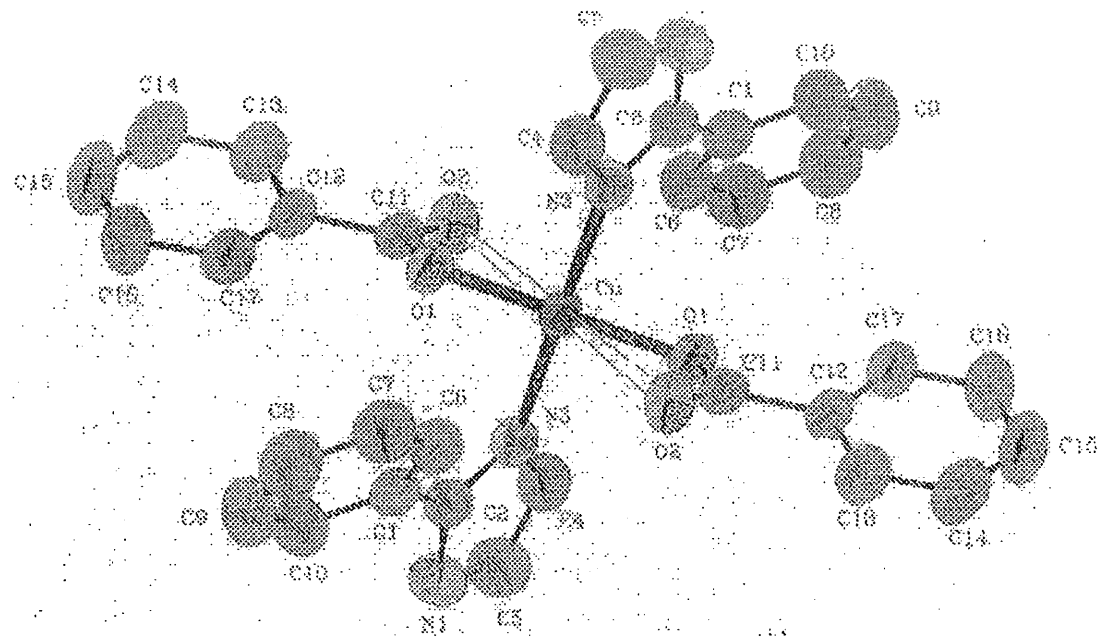
Σχήμα 56: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2(2\text{PhHIm)}_2]$ (**10**). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



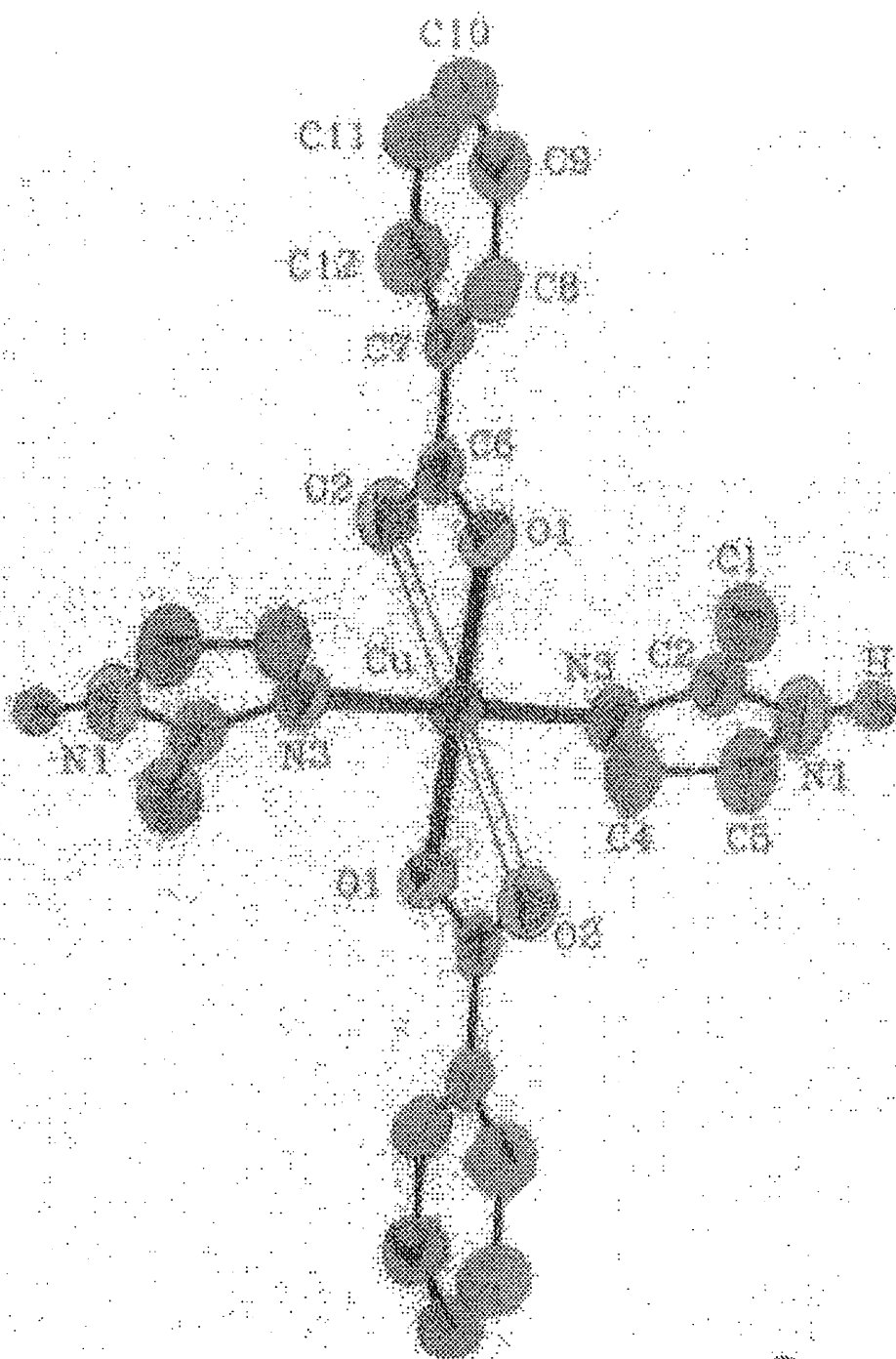
Σχήμα 57: Η δομή του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(Hsal)}_2\text{(2EtHIm)}_2\text{]}$ (9). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας. Η παρουσία δυο υδροξυλικών ατόμων O στο ιόν Hsal^- οφείλεται σε κρυσταλλογραφική αταξία.



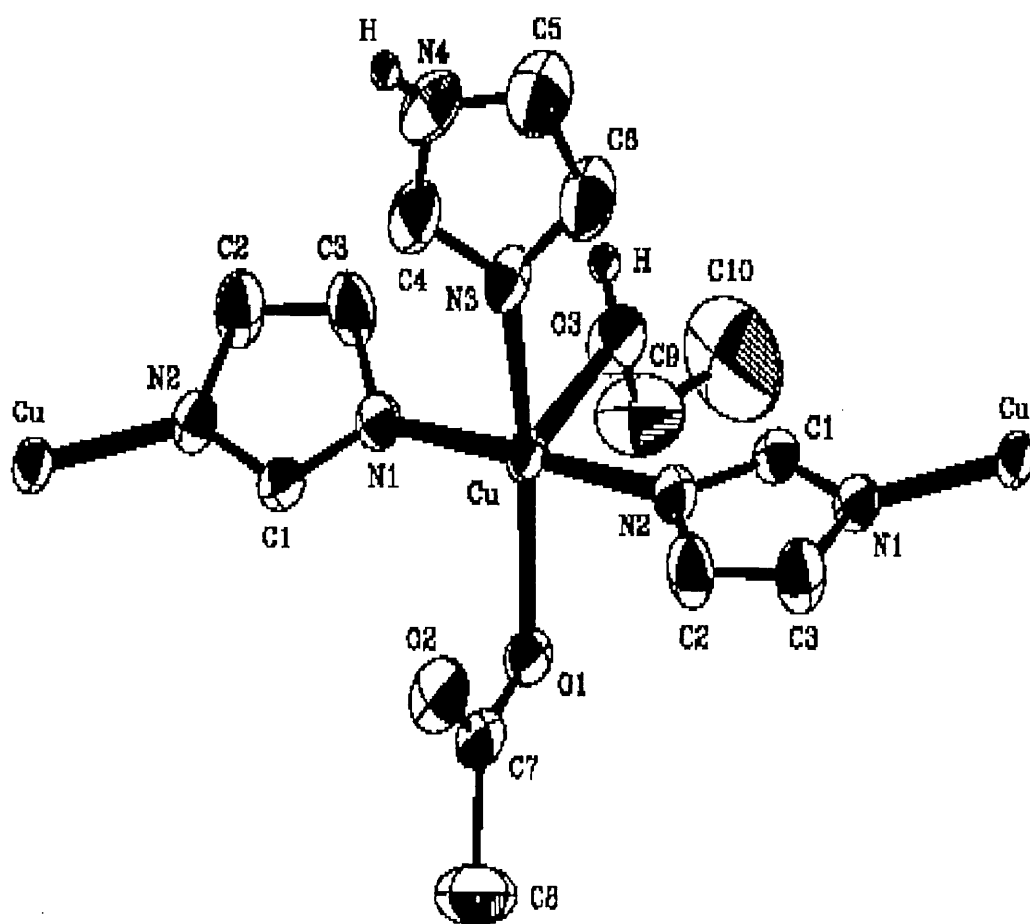
Σχήμα 58: Η δομή του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHIm})_2]\cdot 2\text{MeOH}$ (**11**). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας. Τα πλεγματικά μόρια MeOH έχουν παραλειφθεί.



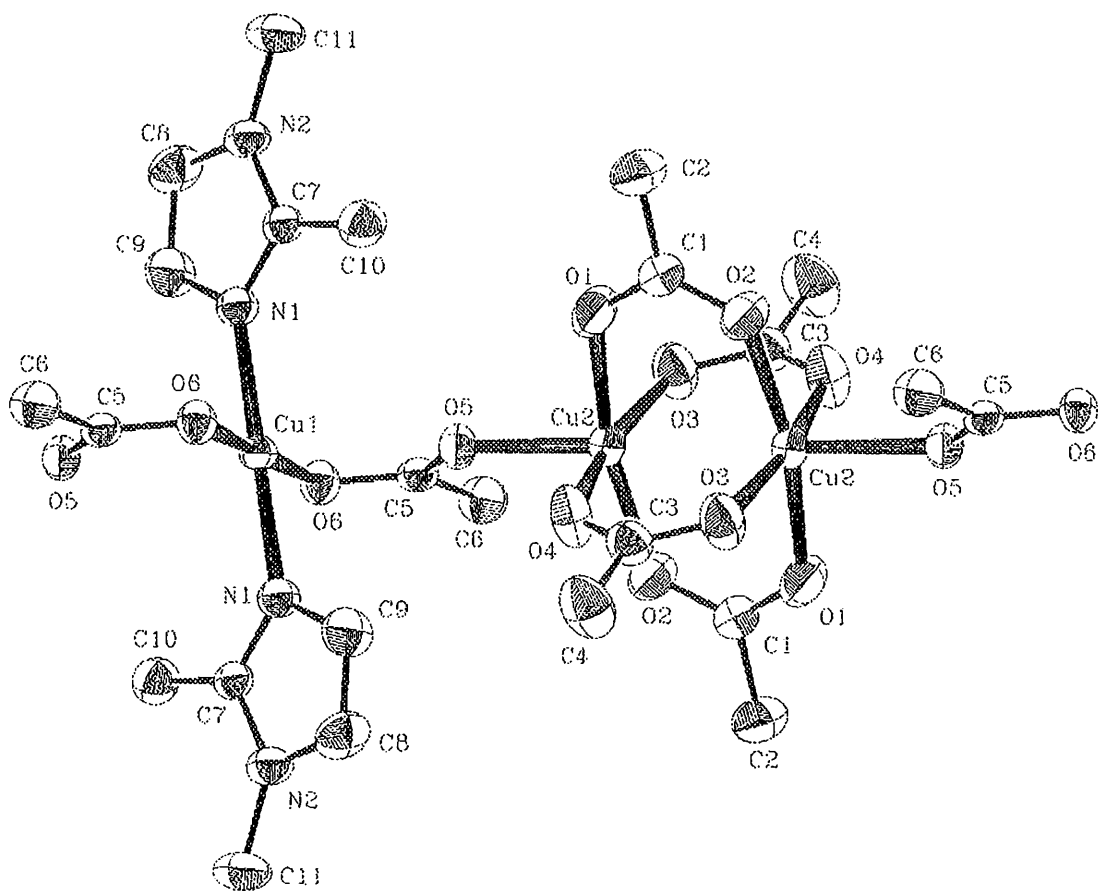
Σχήμα 59: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHIm})_2]$ (**6**). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



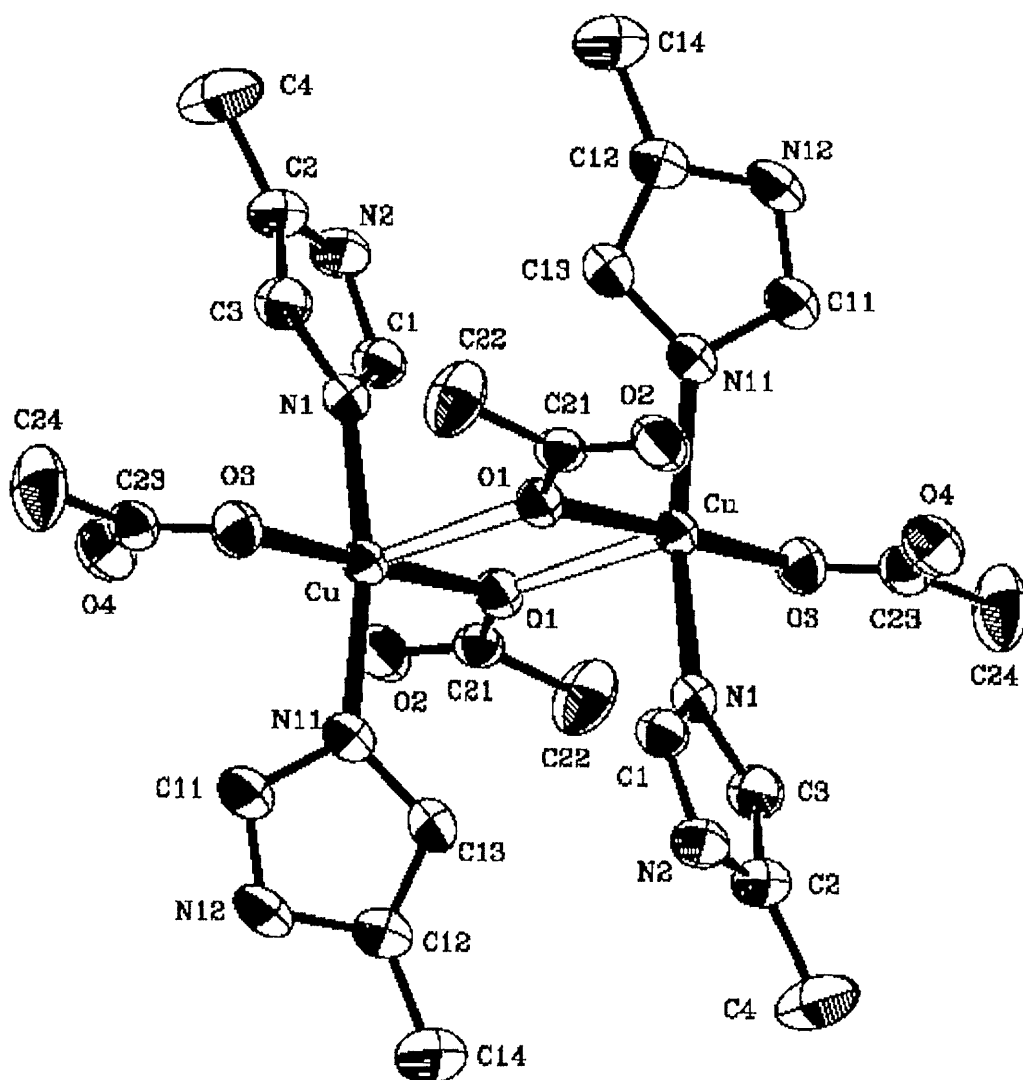
Σχήμα 60: Η δομή του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(2EtHIm)}_2\text{]}$ (8). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας.



Σχήμα 61: Μικρό τμήμα της πολυμερούς αλυσίδας του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{Im})(\text{HIm})(\text{EtOH})]_n$ (1). Η πλήρης ένταξη φαίνεται μόνο για ένα ιόν Cu^{II} .



Σχήμα 62: Μικρό μέρος της πολυμερούς αλυσίδας του συμπλόκου $[\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe})_6(1,2\text{diMelm})_2]_n$ (14). Η ίδια αρίθμηση χρησιμοποιείται για τα άτομα που προκύπτουν από τις διεργασίες συμμετρίας.



Σχήμα 63: Η μοριακή δομή του συμπλόκου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHIm})_4]$ (13). Η ίδια αρίθμηση έχει χρησιμοποιηθεί για τα άτομα που προκύπτουν από τη διεργασία συμμετρίας. Οι << ανοικτοί >> δεσμοί είναι ασθενείς $[\text{Cu}-\text{O}(1)=2.505(2) \text{ \AA}]$.

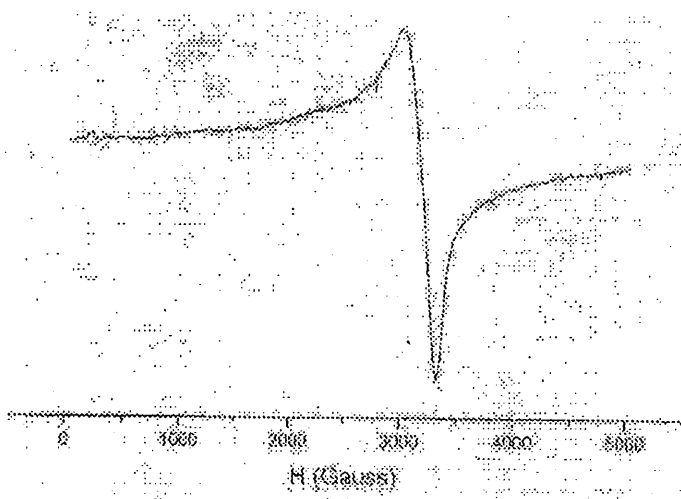
Θ: ΤΑ ΕΡΡ ΦΑΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

Καταγράφηκαν τα ΕΡΡ φάσματα πολυκρυσταλλικών δειγμάτων των συμπλόκων **2**, **4**, **8**, **11**, **12**, **15** και **16** στις συχνότητες της περιοχής X και σε θερμοκρασίες 5 K. Αντιπροσωπευτικά φάσματα παρουσιάζονται στα Σχήματα 64-67.

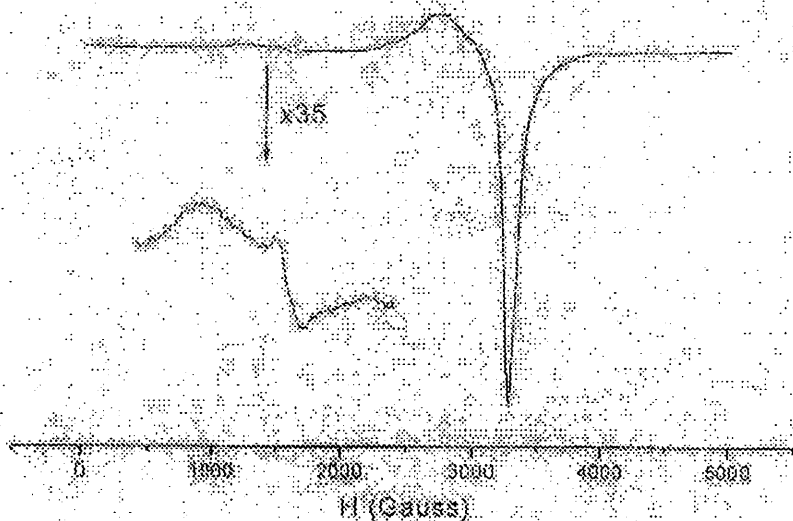
Τα σύμπλοκα **2** και **16** εμφανίζουν ισοτροπικά φάσματα ΕΡΡ ($g=2.06$) και με μικρή μετάπτωση ημίσεος πεδίου^{24,25}. Η προέλευση αυτής της μετάπτωσης είναι δύσκολο να εξηγηθεί στα μονοπυρηνικά σύμπλοκα του Cu(II) και πιθανά υποδηλώνει ασθενείς διαμοριακές αλληλεπιδράσεις Cu...Cu. Το σύμπλοκο **4** εμφανίζει μια σχεδόν ισοτροπική γραμμή ΕΡΡ με κέντρο σε τιμή $g=2.05$.

Το σύμπλοκο **12** παρουσιάζει μια πολύ ευρεία απορρόφηση (ισοτροπικό φάσμα) σε τιμή $g=2.09$.

Στό φάσμα του συμπλόκου **15** είναι εμφανής μια αξονική ανισοτροπία ($g_{\parallel}=2.47$, $g_{\perp}=2.08$) και μια ασθενής μετάπτωση ημίσεος πεδίου. Επίσης ισχύει η σχέση $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.03$. Οι τιμές g είναι συνεπείς με θεμελιώδη κατάσταση $d_{x^2-y^2}$ ²⁵. Η υπολογισθείσα τιμή της φασματοσκοπικής παραμέτρου G [$G=(g_{\parallel}-2)/(g_{\perp}-2)$] είναι σαφώς μεγαλύτερη από 4 και κατά συνέπεια, η έκταση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κέντρων Cu^{II} στο πολυκρυσταλλικό δείγμα είναι αμελειτέα²⁶. Η ασθενής μετάπτωση ημίσεος πεδίου υποδηλώνει κατά τη γνώμη μας ελάχιστη πρόσμιξη διπυρηνικού συμπλόκου³⁴.

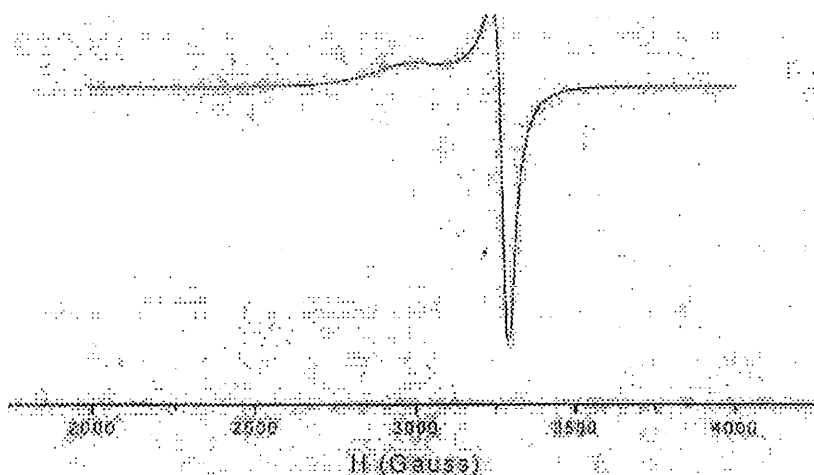


Σχήμα 64: Το ΕΡΡ φάσμα στις συχνότητες της περιοχής X ενός πολυκρυσταλλικού δείγματος του συμπλόκου **12** σε θερμοκρασία 5 K.



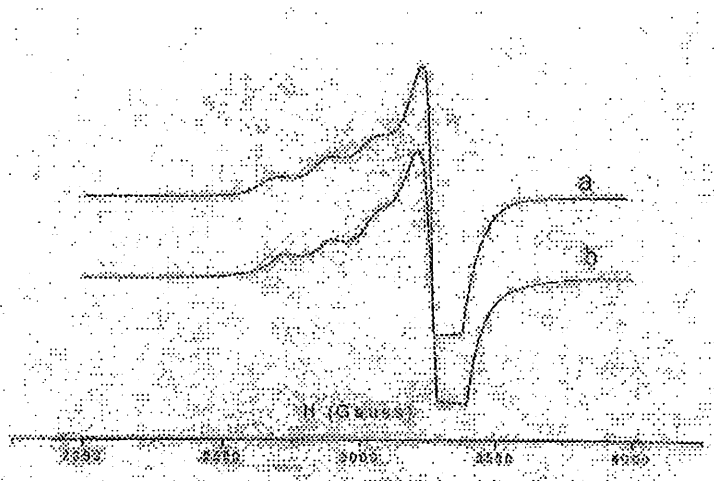
Σχήμα 65: Το EPR φάσμα στις συχνότητες της περιοχής X ενός πολυκρυσταλλικού δείγματος του συμπλόκου 15 σε θερμοκρασία 5 K.

Το φάσμα του συμπλόκου 8 είναι ανισοτροπικό με τιμές $g_{\parallel}=2.29$ και $g_{\perp}=2.06$. Οι τιμές g υποδηλώνουν θεμελιώδη κατάσταση $d_{x^2-y^2}$ και είναι συνεπείς με την επιμηκυσμένη οκταεδρική στερεοχημεία που διαπιστώθηκε κρυσταλλογραφικά²⁵. Πάλι η τιμή $G(4.83)$ είναι μεγαλύτερη από 4, γεγονός που φανερώνει απουσία αλληλεπιδράσεων $\text{Cu}\dots\text{Cu}$ ²⁶.



Σχήμα 66: Το EPR φάσμα στις συχνότητες της περιοχής X ενός πολυκρυσταλλικού δείγματος του συμπλόκου 8 σε θερμοκρασία 5 K.

Το σύμπλοκο **11** εμφανίζει υπέρλεπτη υφή στο EPR φάσμα του. Η προσομοίωση του φάσματος πραγματοποιήθηκε για αξονική συμμετρία θεωρώντας ότι $\Delta M_i=0$. Οι παράμετροι προσομοίωσης είναι $g_{\parallel}=2.280$, $g_{\perp}=2.065$, $A_{\parallel}=190 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ και $A_{\perp} < 10 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. Πάλι η τιμή G (4.30) είναι μεγαλύτερη από 4, σε συμφωνία με τη μονομερή δομή του συμπλόκου.



Σχήμα 67: Το EPR φάσμα στις συχνότητες της περιοχής X ενός πολυκρυσταλλικού δείγματος του συμπλόκου **11** σε θερμοκρασία 5 K. Η καμπύλη a είναι η πειραματική και η b αυτή που προέκυψε από διεργασίες προσομοίωσης.

Οι τιμές g των συμπλόκων **8**, **11** και **15** έχουν αναφερθεί σε άλλα καρβοξυλάτο σύμπλοκα του Cu(II) με χρωμοφόρο $\text{trans-[Cu}^{\text{II}}\text{N}_2\text{O}_2 \dots \text{O}_2]$ ^{6,27,28}.

I: ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ IR, FAR-IR ΚΑΙ RAMAN ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

Τα IR φάσματα των συμπλόκων είναι πολύπλοκα και γι' αυτό το λόγο είναι αδύνατη η ακριβής απόδοση (assignment) των περισσοτέρων ταινιών. Στους Πίνακες 28-32 παρουσιάζονται χαρακτηριστικές ταινίες των IR και far-IR φασμάτων ορισμένων ελεύθερων υποκαταστατών και των περισσοτέρων συμπλόκων του Cu(II). Τα IR φάσματα των συμπλόκων **2, 3, 7, 6, 8, 9, 11, 12, 15** και **16** παρουσιάζονται στα Σχήματα 67-76. τα far-IR φάσματα των συμπλόκων **2, 6, 8, 9, 10, 11, 15** και **16** φαίνονται στα Σχήματα 77-83. Τέλος τα φάσματα Raman των συμπλόκων **4, 8, 11** και **12** φαίνονται στα Σχήματα 84-87.

Η απόδοση των IR και far-IR ταινιών που έχουν καταχωρηθεί στους Πίνακες 28-32 βασίζεται α) στη σύγκριση των φασμάτων των συμπλόκων με τα αντίστοιχα των αρχικών αντιδραστηρίων του Cu(II), δηλαδή των $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(\text{EtOH})_2]$ και $\text{Cu}(\text{Hsal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, καθώς και των ελεύθερων υποκαταστατών και β) σε εκτεταμένη βιβλιογραφία.²⁹⁻³⁶

Στο φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHIm})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ (**11**) η ασθενής και ευρεία ταινία περί τα 3450 cm^{-1} (αυτή δεν έχει καταχωρηθεί στον Πίνακα 31) αποδίδεται στη δόνηση $\nu(\text{OH})_{\text{MeOH}}$ ²⁹. Η συχνότητα και η ευρύτητα της ταινίας υποδηλώνουν ότι αυτή δεν είναι συμπλοκοποιημένη και ενέχεται σε δεσμούς H.

Στο φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1\text{MeIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2**) η ισχυρή ταινία στα 3384 cm^{-1} είναι χαρακτηριστική της ύπαρξης συμπλοκοποιημένου H_2O και οφείλεται στη δόνηση $\nu(\text{OH})$ ^{29,30}. Η ευρύτητα αυτής της ταινίας υποδηλώνει συμμετοχή του μορίου H_2O σε δεσμούς H, γεγονός που πιστοποιήθηκε και κρυσταλλογραφικά.

Στα φάσματα των συμπλόκων που περιέχουν Hsal^- εμφανίζεται μια ασθενής ευρεία ταινία στα 3450 cm^{-1} που πιθανότατα οφείλεται στη δόνηση $\nu(\text{O-H})_{\text{Hsal}^-}$ ³¹. Προς έκπληξη μας αυτή η ταινία στο φάσμα του **9** υπάρχει σε αρκετά χαμηλή συχνότητα (3218 cm^{-1}), γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη συμμετοχή της ομάδας -OH σε ισχυρούς δεσμούς H.

Στην περιοχή λίγο πάνω από τα 3000 cm^{-1} παρατηρείται μια ταινία (μερικές φορές εμφανίζονται και δυο ταινίες) που οφείλονται στην δόνηση $\nu(\text{N-H})$ ³²⁻³⁵. Όπως

είναι φυσικό αυτή η ταινία απουσιάζει από τα φάσματα των συμπλόκων των 1Melm και 1,2diMelm.

Η συχνότητα αυτής της ταινίας δεν είναι σημαντικά μετατοπισμένη σε σχέση με τα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών, σε συμφωνία με την κρυσταλλογραφικά διαπιστωμένη μη-συμπλοκοποίηση της ομάδας -NH-. Η σε μερικές περιπτώσεις παρατηρούμενη διαφορά στη συχνότητα της ταινίας $\nu(\text{N-H})$ μεταξύ του ελεύθερου υποκαταστάτη και του συμπλόκου, π.χ. στις ενώσεις 2EtHlm και **9** ή **12**, μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς δεσμούς H στους οποίους συμμετέχει η ομάδα αυτή στις ενώσεις.

Πίνακας 28: Επιλεγμένες διαγνωστικές IR και Far-IR ταινίες (cm^{-1}) των συμπλόκων $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (**16**) και $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (**15**).

Απόδοση	$\text{cis-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2]$	$\text{cis-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2]$
	16	15
$\text{N}(\text{O-H})_{\text{Hsal}^-}$	3444(w)	
$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$	15558(s)	1566(s)
$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$	1396(s)	1370(s)
$\text{N}(\text{Cu-O})$	319(sb), 280(sb), 270(sb)	291(m), 271(m)
$\nu(\text{Cu-O})$	253(m), 243(m)	255(m), 245(w)

Πίνακας 29: Οι τιμές της φασματοσκοπικής παραμέτρου Δ για αντιπροσωπευτικά σύμπλοκα του Cu(II) και τα μετά Na^+ άλατα των MeCO_2^- , PhCO_2^- και Hsal^- .

Ένωση	$\Delta(\text{cm}^{-1})$
NaO_2CMe	164
NaO_2CPh	184
NaHsal	206
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (7)	177
$\text{cis-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (16)	164
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (9)	166
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHIm})_3](\text{Hsal})_2$ (12)	176, 186
$\text{trans-}[\text{Cu}(1\text{Melm})_6](\text{Hsal})_2$ (4)	196, 198
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHIm})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ (11)	162
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHIm})_2]$ (6)	162
$\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (8)	150
$[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(1\text{Melm})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3)	186

Στην περιοχή περί τα 3000 cm^{-1} εμφανίζονται αρκετές ασθενείς ταινίες στα φάσματα των συμπλόκων που προέρχονται από δονήσεις $\nu(\text{C-H})$.

Στην περιοχή $1650\text{-}1380 \text{ cm}^{-1}$ αναμένονται πολλές ταινίες. Μεταξύ αυτών οι $\nu(\text{C=N})_{\text{μιδ. δακτ.}}$, $\nu(\text{C=C})_{\text{μιδ. δακτ.}}$, $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$, $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$, $\delta(\text{CH}_3)$, $\delta(\text{CH}_2)$ κ.λ.π.. Η απόδοση κάθε ταινίας είναι αδύνατη (για την ακριβή απόδοση απαιτούνται ειδικές φασματοσκοπικές τεχνικές). Γι' αυτό τον λόγο οι περισσότερες από αυτές τις ταινίες δεν έχουν καταχωρηθεί στους πίνακες.

Πίνακας 30: Επιλεγμένες διαγνωστικές IR και far-IR ταινίες (cm^{-1}) των συμπλόκων $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1\text{MeHIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2**), $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(1\text{MeHIm})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**), και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHIm})]$ (**6**).

Απόδοση	Σύμπλοκο (2)	Σύμπλοκο (3)	Σύμπλοκο (6)
$\nu(\text{O-H})_{\text{H}_2\text{O}}$	3384(mb)		
$\nu(\text{N-H})$			3190(m), 3138(m)
$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$	1600(s)	1572(s)	1554(sb)
$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$	1382(s)	1402(s)	1392(sb)
$\nu_{\text{as}}(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$	288(s)	a	300(sb), 289(m)
$\nu(\text{Cu-O}_{\text{H}_2\text{O}})$	254(w)		
$\nu(\text{Cu-N})$	234(w)	a	232(m)

^a Δεν υπάρχουν δεδομένα

Πίνακας 30: Επιλεγμένες διαγνωστικές IR και far-IR ταινίες (cm^{-1}) των συμπλόκων $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{PhHIm})_2]$ (**10**), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHIm})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ (**11**), και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHIm})_3](\text{Hsal})$ (**12**).

Απόδοση	2PhHIm	Σύμπλοκο (10)	Σύμπλοκο (11)	Σύμπλοκο (12)
$\nu(\text{O-H})_{\text{Hsal}}$				3450(wb)
$\nu(\text{N-H})$	3118(w)	3052(w)	3066(w)	3410(w), 3120(w)
$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$		1576(wb)	1554(s)	1588(sh), 1568(vs)
$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$		1422(s)	1394(s)	1452(s), 1386(s)
$\nu_{\text{as}}(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$	324(s), 318(sh)		318(s), 305(sh)	332(m), 321(w)
$\nu(\text{Cu-N})$		234(m)	230(sb)	254(m), 225(w), 210(w)

Πίνακας 32: Επιλεγμένες διαγνωστικές IR και Far-IR ταινίες (cm^{-1}) των συμπλόκων $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (7), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (9) και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (8).

Απόδοση	2EtHIm	Σύμπλοκο (7)	Σύμπλοκο (9)	Σύμπλοκο (8)
$\nu(\text{O-H})_{\text{Hsal-}}$			3218(m)	
$\nu(\text{N-H})$	3050(m)	3089(wb)		3142(w), 3090(w)
$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$		1563(s)	1566(s)	1548(s)
$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$		1427(s)	1392(vs)	1398(s)
$\nu_{\text{as}}(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$		a	308(s), 271(w)	303(m), 292(m) ^a
$\nu(\text{Cu-N})$		a	254(sb)	239(sb) ^a

^a Δεν υπάρχουν δεδομένα

Όπως ήδη έχει αναφερθεί λεπτομερώς στην εισαγωγή η σύγκριση της διαφοράς Δ [$\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{CO}_2) - \nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$] μεταξύ του φάσματος συμπλόκου και του φάσματος του μετά νατρίου άλατος του αντίστοιχου καρβοξυλάτο υποκαταστάτη δίνει πληροφορίες για τον τύπο συμπλοκοποίησης της ιονισμένης καρβοξυλομάδας. Οι τιμές Δ για αντιπροσωπευτικά σύμπλοκα $\text{Cu}(\text{II})$ και τα άλατα NaO_2CMe , NaO_2CPh και NaHsal φαίνονται στον Πίνακα 29.

Στα σύμπλοκα **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** και **16** διαπιστώνεται ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} < \Delta_{\text{ιοντικό}}$. Αυτό σύμφωνα με το φασματοσκοπικό κριτήριο των Deacon και Phillips υποδηλώνει χηλική συμπλοκοποίηση της ομάδας $-\text{COO}^-$, σε συμφωνία και με τις δομές των αντίστοιχων συμπλόκων που προσδιορίστηκαν κρυσταλλογραφικά. Στο φάσμα του συμπλόκου **2** η τιμή Δ είναι 218 cm^{-1} , σημαντικά μεγαλύτερη από την τιμή Δ του NaO_2CPh (184 cm^{-1}). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μονοδοντική ένταξη των ομάδων $-\text{COO}^-$. Υπενθυμίζουμε ότι αυτός ο τρόπος συμπλοκοποίησης διαπιστώθηκε κρυσταλλογραφικά. Ανάλογα ισχύουν και για το φάσμα του συμπλόκου **5**, στο οποίο το Hsal^- είναι ενταγμένο μονοδοντικά. Στο φάσμα του συμπλόκου **12** εμφανίζονται δύο ταινίες που μπορούν να αποδοθούν σε δονήσεις $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και δύο που μπορούν να αποδοθούν σε δονήσεις $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$. Το ζεύγος στα 1588 και 1386 cm^{-1} εμφανίζεται περίπου στις ίδιες συχνότητες με τις ταινίες $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ [1582 cm^{-1}] και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ [1376 cm^{-1}] του NaHsal . Έτσι μπορεί να θεωρηθεί ότι το ζεύγος αυτό αντικατοπτρίζει το ιοντικό Hsal^- . Το ζεύγος στα 1568 cm^{-1} και 1452 cm^{-1} αποδίδεται σε δονήσεις

$\nu_{as}(\text{CO}_2)$ και $\nu_s(\text{CO}_2)$ αντίστοιχα, του συμπλοκοποιημένου Hsal^- . Το γεγονός ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} < \Delta_{\text{NaHsal}}$ υποδηλώνει ότι το Hsal^- είναι χηλικό. Υπενθυμίζουμε ότι σε αυτή τη δομή το Hsal^- μπορεί να χαρακτηριστεί είτε ως ασύμμετρο χηλικό είτε ως μονοδοντικό. Από φασματοσκοπικής πλευράς φαίνεται να είναι χηλικό. Στο φάσμα του συμπλόκου **2** οι στα 1588 cm^{-1} και 1382 cm^{-1} είναι συνεπείς με την παρουσία ιοντικών Hsal^- .

Στο φάσμα του συμπλόκου **15**, στο οποίο υπάρχουν δυο ανισοδοντικοί χηλικοί βενζοάτο υποκαταστάτες, ισχύει ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} (196 \text{ cm}^{-1}) < \Delta_{\text{NaO}_2\text{CPh}} (184 \text{ cm}^{-1})$ γεγονός που σύμφωνα με το κριτήριο των Deacon και Phillips υποδηλώνει μονοδοντική ένταξη. Η ασυμφωνία αυτή πιθανά να οφείλεται σε ανταλλαγή ανιόντων ή στις μεταβολές που προκαλούνται από την πίεση.

Τέλος στο φάσμα του διπυρηνικού συμπλόκου **3** ισχύει ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} (170 \text{ cm}^{-1}) < \Delta_{\text{NaO}_2\text{CPh}} (184 \text{ cm}^{-1})$ γεγονός που με πρώτη εκτίμηση θα υποδήλωνε χηλική συμπλοκοποίηση του PhCO_2^- . Η μελέτη όμως της δομής του συμπλόκου έδειξε ότι τα PhCO_2^- συμπεριφέρονται ως διδοντικοί γεφυρωτικοί υποκαταστάτες. Δεν είμαστε σε θέση να προσφέρουμε κάποια πειστική απάντηση γι' αυτό. Πιθανά το φασματοσκοπικό κριτήριο παραβιάζεται επειδή μεταβάλλεται ο τρόπος συμπλοκοποίησης των PhCO_2^- υπό τις συνθήκες λήψης του φάσματος.

Η περιοχή $1350 - 450 \text{ cm}^{-1}$ είναι αρκετά πολύπλοκη σε όλα τα φάσματα και είναι αδύνατη η ακριβής απόδοση των ταινιών. Στην περιοχή αυτή αναμένονται δονήσεις παραμόρφωσης των διαφόρων ομάδων. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο φάσμα του συμπλόκου **2** εμφανίζεται μια ασθενής ταινία στα 566 cm^{-1} η οποία απουσιάζει από το φάσμα του συμπλόκου **3** που έχει τον ίδιο καρβοξυλατο (PhCO_2^-) και τον ίδιο ιμιδαζολικό υποκαταστάτη 1Melm. Αυτή η ταινία αποδίδεται στην δόνηση $\rho_w(\text{H}_2\text{O})^{34}$ που είναι χαρακτηριστική του συμπλοκοποιημένου νερού. Η ταινία που οφείλεται στην δόνηση του $\rho_r(\text{H}_2\text{O})$ [αυτή η δόνηση είναι επίσης χαρακτηριστική του συμπλοκοποιημένου νερού] δεν εντοπίστηκε στο φάσμα του συμπλόκου **2** περί τα $700-800 \text{ cm}^{-1}$ είτε γιατί είναι πολύ ασθενής είτε γιατί αλληλοεπικαλύπτονται με άλλες ταινίες.

Το IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{Im})(\text{HIm})(\text{EtOH})]_n$ (**1**) είναι πολύπλοκο εξαιτίας της παρουσίας ουδέτερου και αποπρωτονιομένου ιμιδαζολίου. Στην περιοχή $3250-3000 \text{ cm}^{-1}$ υπάρχει μια ταινία στα 3132 cm^{-1} και δυο ώμοι (shoulders) στα 3223 και 3080 cm^{-1} . Αυτές οι ταινίες αποδίδονται στις δονήσεις τάσης των δεσμών O-H της EtOH και N-H του HIm. Ακριβέστερη απόδοση (δηλ. Το

ποία ταινία αντιστοιχεί σε ποία δόνηση) είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί. Το γεγονός πάντως ότι η δόνηση $\nu(\text{OH})_{\text{EtOH}}$ εμφανίζεται σε συχνότητα χαμηλότερη των 3250 cm^{-1} είναι ενδεικτικό της ένταξης³⁷ της EtOH. Οι ταινίες στα 1600 cm^{-1} και 1404 cm^{-1} οφείλονται σε δονήσεις $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ του ασετάτο υποκαταστάτη, με την ταινία στα 1600 cm^{-1} πιθανά να ενέχει και χαρακτήρα $\nu(\text{C}=\text{N})$. Το γεγονός ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}}(196 \text{ cm}^{-1}) > \Delta_{\text{NaO}_2\text{CMe}}(164 \text{ cm}^{-1})$ είναι σε συμφωνία με τον κρυσταλλογραφικά διαπιστωμένο μονοδοντικό τρόπο συμπλοκοποίησης του MeCO_2^-

Στο IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHIm})_4]$ (13), η ισχυρή ταινία στα 3154 cm^{-1} αποδίδεται στη δόνηση $\nu(\text{N-H})$. Επειδή το σύμπλοκο περιέχει δύο τύπους ασετάτο υποκαταστατών, θα περιμέναμε δυο ταινίες $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ με το ένα ζεύγος να αντιστοιχεί στα μονοδοντικά MeCO_2^- και το άλλο στα $\eta^1:\mu_2 \text{MeCO}_2^-$. Και για τα δυο ζεύγη τιμών θα περιμέναμε $\Delta_{\text{συμπλόκου}} > \Delta_{\text{NaO}_2\text{CMe}}$. Αυτό γιατί τα δυο MeCO_2^- είναι μονοδοντικά³⁸, ενώ στα δυο $\eta^1:\mu_2 \text{MeCO}_2^-$ (βλέπε Σχήμα 63) υπάρχει σημαντική διαφορά στα μήκη δεσμών C(21)-O(1) [$1.275(3) \text{ \AA}$] και C(21)-O(2) [$1.240(3) \text{ \AA}$] (βλέπε Πίνακα 27). Οι ανισοδυναμία των δυο δεσμών CO συνεπάγεται ότι ο δεσμός C(21)-O(2) έχει ενισχυμένο χαρακτήρα διπλού δεσμού, οπότε η δόνηση $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ μπορεί να περιγραφεί ως $\nu(\text{C}=\text{O})$. Ανάλογα ο δεσμός C(21)-O(1) έχει ενισχυμένο χαρακτήρα απλού δεσμού οπότε η δόνηση $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ μπορεί κατά προσέγγιση να θεωρηθεί ως $\nu(\text{C}-\text{C})$. Η παραπάνω θεώρηση των $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ ως $\nu(\text{C}=\text{O})$ και $\nu(\text{C}-\text{O})$ έχει ως συνέπεια μεγάλη τιμή Δ . Παρά τις προσδοκίες μας δεν παρατηρούνται δυο ταινίες που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε δόνηση $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$, ούτε δυο ταινίες που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$. Η ισχυρή ταινία στα 1588 cm^{-1} ενέχει χαρακτήρα $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ [ενώ πρέπει εν μέρη να οφείλεται και στην δόνηση $\nu(\text{C}=\text{N})$], ενώ η ισχυρή ταινία στα 1394 cm^{-1} αποδίδεται στη δόνηση $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$. Η ευρύτητα και η παρουσία ώμου για την ταινία στα 1588 cm^{-1} και η παρουσία ώμων στην ταινία στα 1394 cm^{-1} πιθανά αντικατοπτρίζουν την ύπαρξη δυο δονήσεων της καρβοξυλομάδας 'κάτω' από κάθε ταινία. Σε συμφωνία με τους συλλογισμούς μας $\Delta_{\text{συμπλόκου}}(1588-1394=194 \text{ cm}^{-1}) > \Delta_{\text{NaO}_2\text{CMe}}(164 \text{ cm}^{-1})$.

Στο IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe})_6(1,2\text{diMelm})_2]_n$ (14), η ταινία στα 1644 cm^{-1} αποδίδεται στη δόνηση $\nu(\text{C}=\text{N})$ του ιμιδαζολικού υποκαταστάτη. Οι δονήσεις $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ και $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ εμφανίζονται υπό μορφή ταινιών μεγάλης ευρύτητας περί τα 1540 και 1410 cm^{-1} . Πιθανά καθεμία από αυτές τις ταινίες να 'κρύβουν' δυο δονήσεις σύμφωνα με την κρυσταλλική δομή του συμπλόκου (Σχήμα 62) που

απεκάλυψε δύο τύπους (*syn, syn*- $\eta^1:\eta^1:\mu_2$, *syn, anti*- $\eta^1:\eta^1:\mu_2$) γεφυρωτικών ασετάτο υποκαταστατών. Παρατηρούμε ότι $\Delta_{\text{συμπλόκου}} (1540-1410=130 \text{ cm}^{-1}) < \Delta_{\text{NaO}_2\text{CMe}} (164 \text{ cm}^{-1})$, σε συμφωνία³⁷ με το διδοντικό γεφυρωτικό χαρακτήρα όλων των ασετάτο υποκαταστατών.

Τα far-IR φάσματα των συμπλόκων δίνουν πληροφορίες για την γεωμετρία της σφαίρας ένταξης και την ισχύ των δεσμών.

Το φάσμα του συμπλόκου **2** παρουσιάζει μία ταινία που αποδίδεται^{33,34} στην δόνηση τάσης του δεσμού Cu-O_{H₂O}, $\nu(\text{Cu-O}_{\text{H}_2\text{O}})$. Η χαμηλή συχνότητα αυτής της ταινίας οφείλεται στον ασθενή δεσμό Cu-O_{H₂O} [2.316(5) Å], συνέπεια της παρουσίας του μορίου του H₂O στην αξονική θέση της τετραγωνικής πυραμίδας γύρω από το μεταλλοϊόν.

Τα far-IR φάσματα των συμπλόκων **6**, **8**, **9**, **10**, και **11** είναι απλά, ενδεικτικά της υψηλής συμμετρίας τους. Αυτά έχουν μια ταινία $\nu(\text{Cu-N})$ και δύο ταινίες $\nu(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$. Η ταινία υψηλότερης συχνότητας αποδίδεται στη δόνηση τάσης του ισχυρού δεσμού Cu-O_{καρβοξυλάτο} (2.0 Å) και η χαμηλότερης συχνότητας στην αντίστοιχη δόνηση του ασθενούς δεσμού Cu-O_{καρβοξυλάτο} (2.583(2)- 2.769(2) Å). Η εμφάνιση τριών μόνο ταινιών για τις δονήσεις $\nu(\text{Cu-N})$ και $\nu(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$ υποδηλώνει ομάδα σημείου C_i (θεωρώντας μόνο τους δεσμούς ένταξης)³⁴, σε συμφωνία με την μοριακή δομή των συμπλόκων. Το γεγονός ότι η ταινία $\nu(\text{Cu-N})$ εμφανίζεται περίπου στην ίδια συχνότητα στα σύμπλοκα **6**, **8**, **9**, **10** και **11** αντικατοπτρίζει την παραπλήσια ισχύ του δεσμού Cu-N γεγονός που πιστοποιήθηκε και κρυσταλλογραφικά.

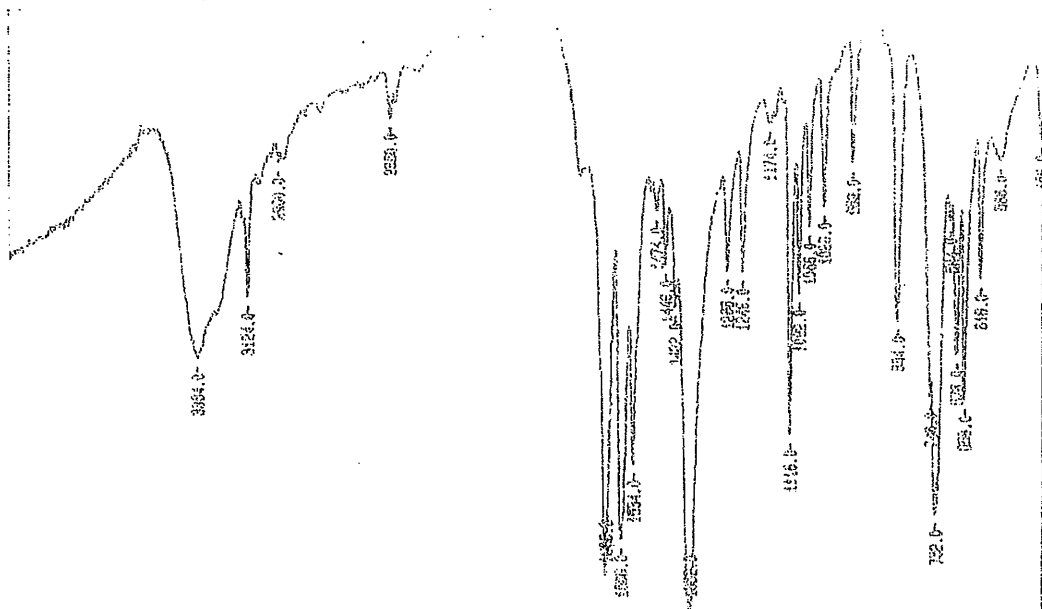
Η πολυπλοκότητα των far-IR φασμάτων των συμπλόκων **15** και **16** που εκφράζεται κυρίως από την εμφάνιση δυο ταινιών $\nu(\text{Cu-N})$, οφείλεται στην *cis* γεωμετρία τους³⁴.

Απλό είναι το far-IR φάσμα του συμπλόκου **2** στο οποίο εμφανίζεται μια ταινία $\nu(\text{Cu-O}_{\text{καρβοξυλάτο}})$ και μια ταινία $\nu(\text{Cu-N})$, γεγονός που αντικατοπτρίζει την *trans* γεωμετρία στο επίπεδο βάσης της τετραγωνικής πυραμίδας.

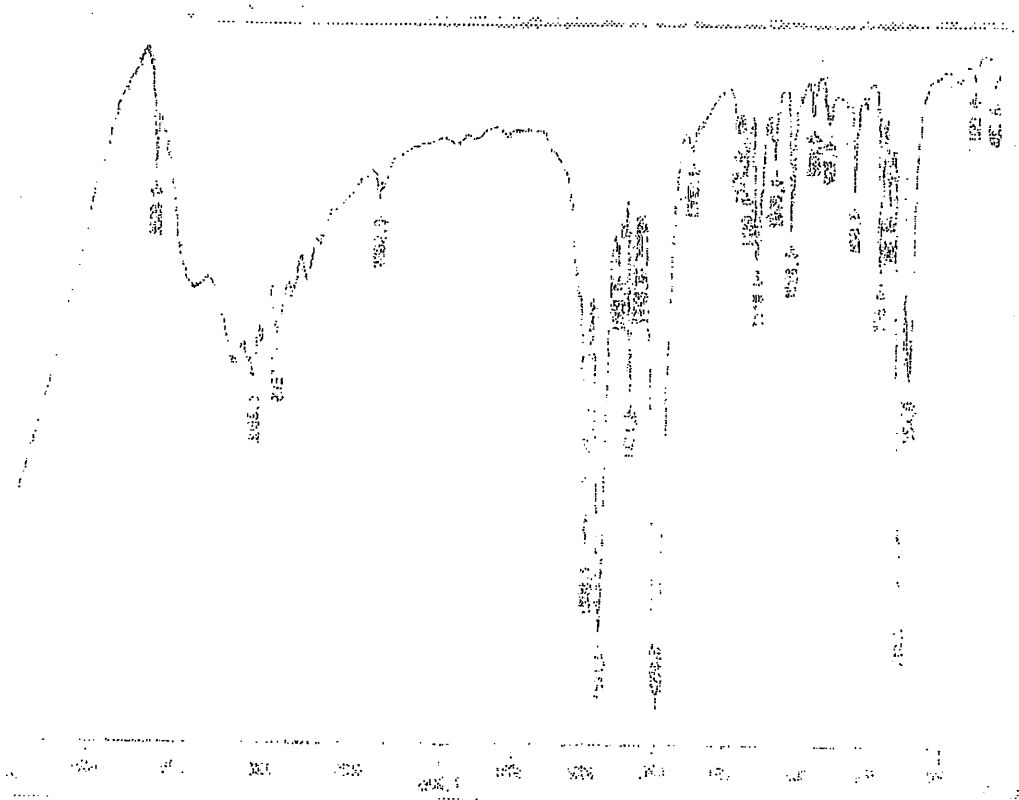
Τέλος το far-IR φάσμα του συμπλόκου **12** εμφανίζει τρεις ταινίες $\nu(\text{Cu-N})$, σε συμφωνία με την ύπαρξη τριών διαφορετικών δεσμών Cu-N.

Το χαρακτηριστικό των FT-Raman φασμάτων των συμπλόκων **4**, **8**, **11** και **12** είναι η ασθενής ένταση της ταινίας $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$, γεγονός που αναμενόταν³⁴. Οι ταινίες $\nu(\text{Cu-O})$ και $\nu(\text{Cu-N})$ βρίσκονται σε παραπλήσιες συχνότητες με τις αντίστοιχες των far-IR φασμάτων. Για παράδειγμα, η ταινία $\nu(\text{Cu-N})$ στο Raman φάσμα του

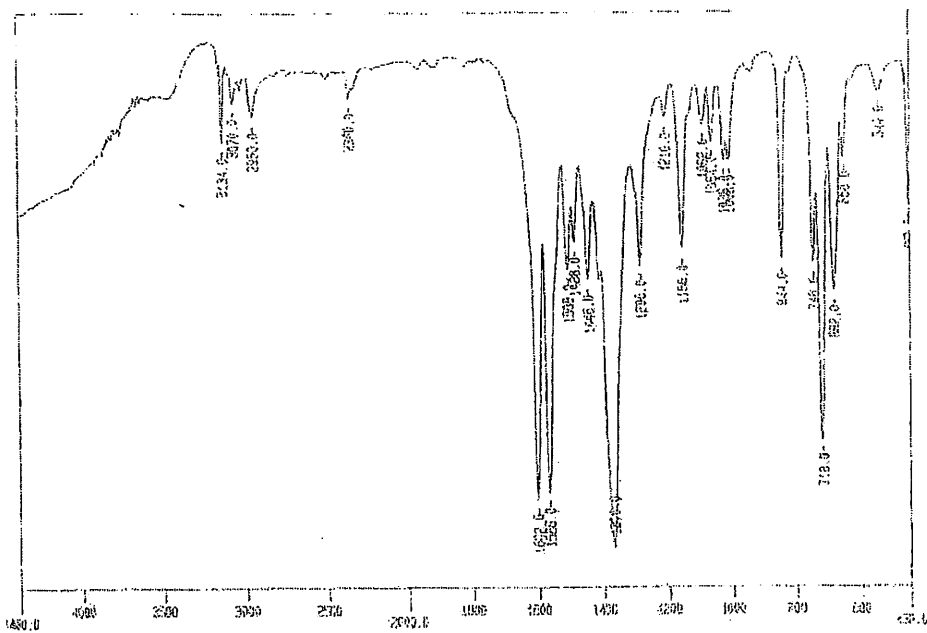
συμπλόκου **11** εμφανίζεται στα 240 cm^{-1} , ενώ η αντίστοιχη ταινία του far-IR φάσματος στα 230 cm^{-1} .



Σχήμα 67: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(\text{1MeIm})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2**).



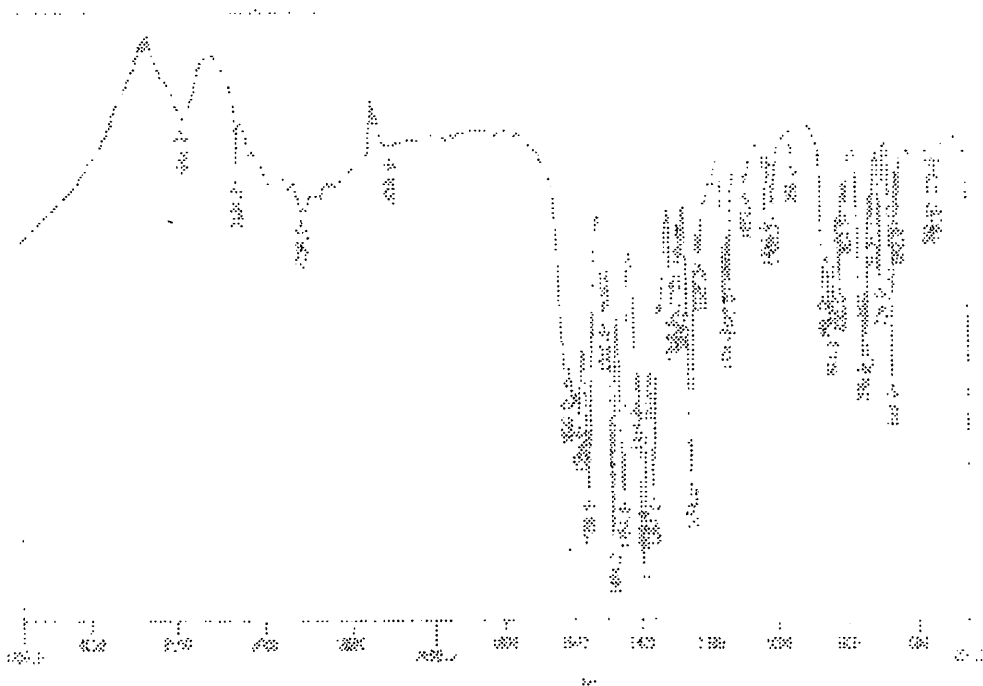
Σχήμα 68: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(\text{2PhHIm})_2]\cdot 2\text{MeOH}$ (**11**) στην περιοχή $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$.



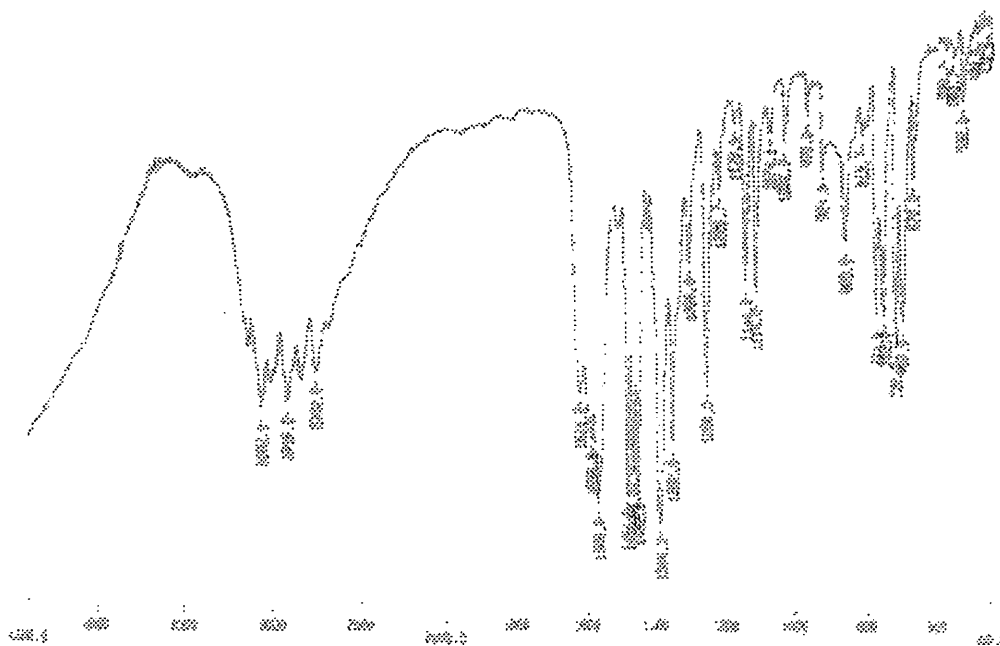
Σχήμα 69: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (15) στην περιοχή $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$.



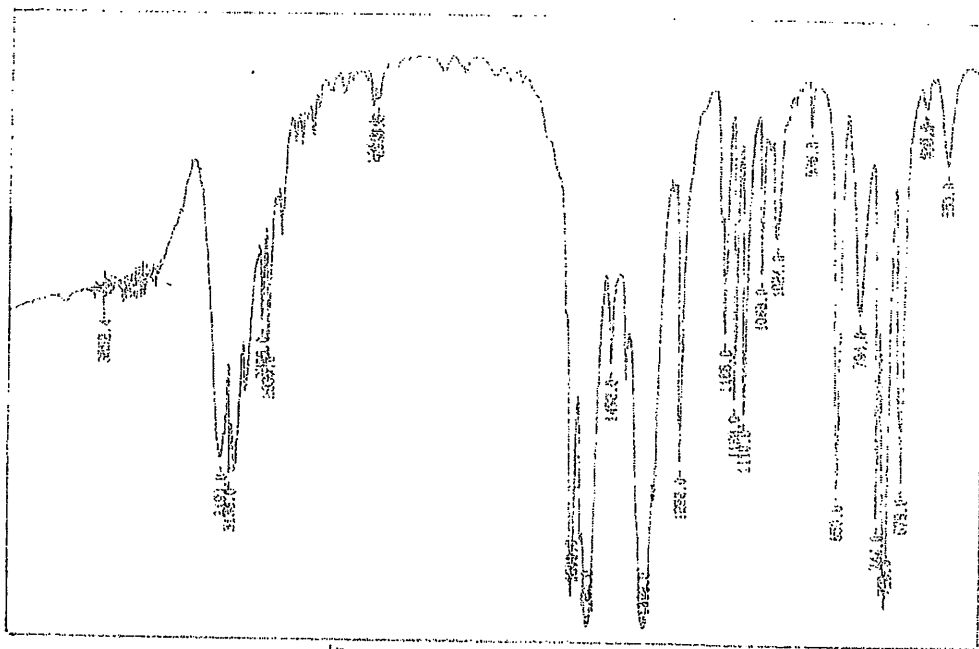
Σχήμα 70: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHlm})_2]$ (7).



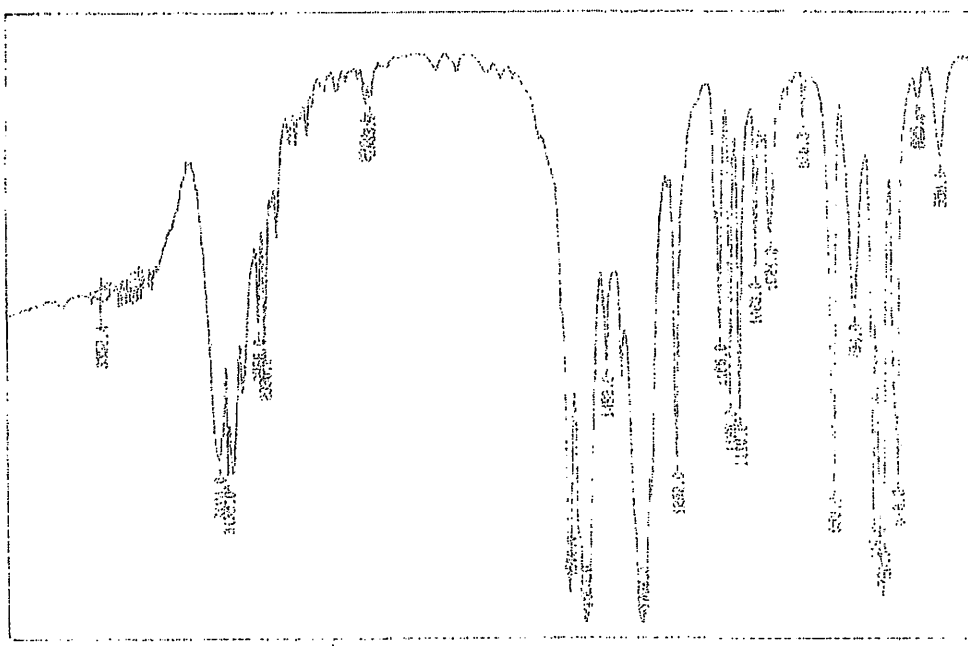
Σχήμα 71: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(1,2\text{diMelm})_2]$ (16).



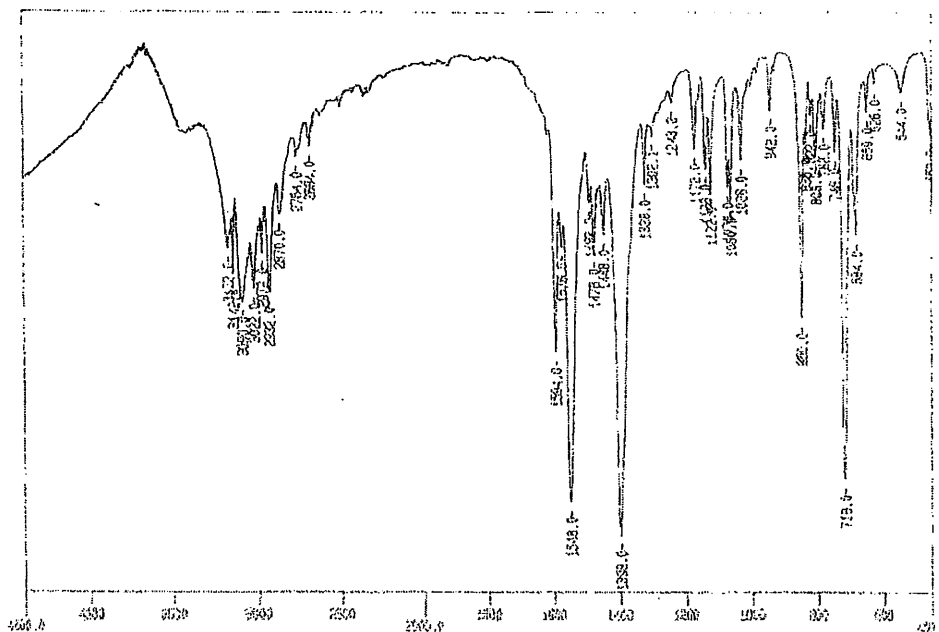
Σχήμα 72: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHlm})_3](\text{Hsal})$ (12) στην περιοχή $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$.



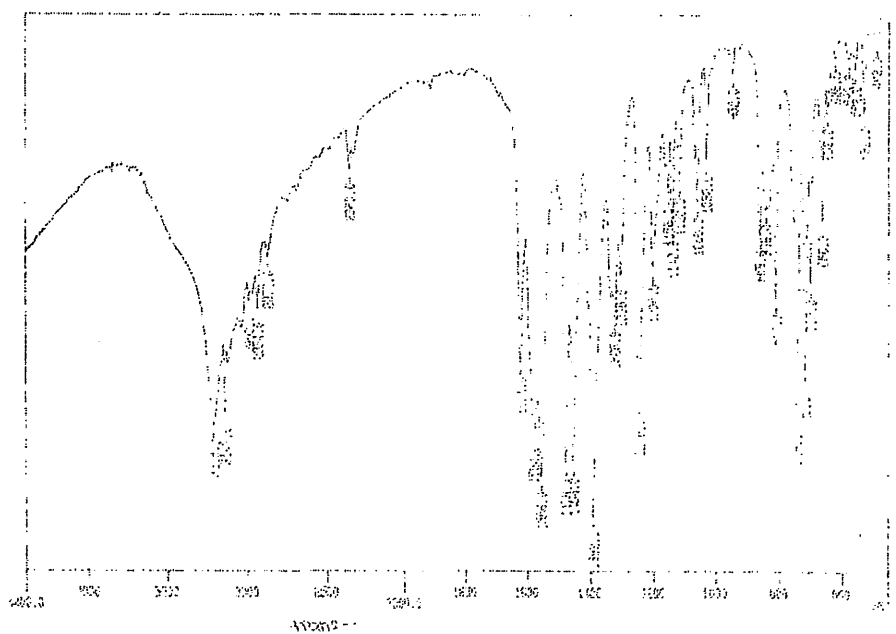
Σχήμα 73: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHIm})_2]$ (6).



Σχήμα 74: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CPh})_4(1\text{MeIm})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3).



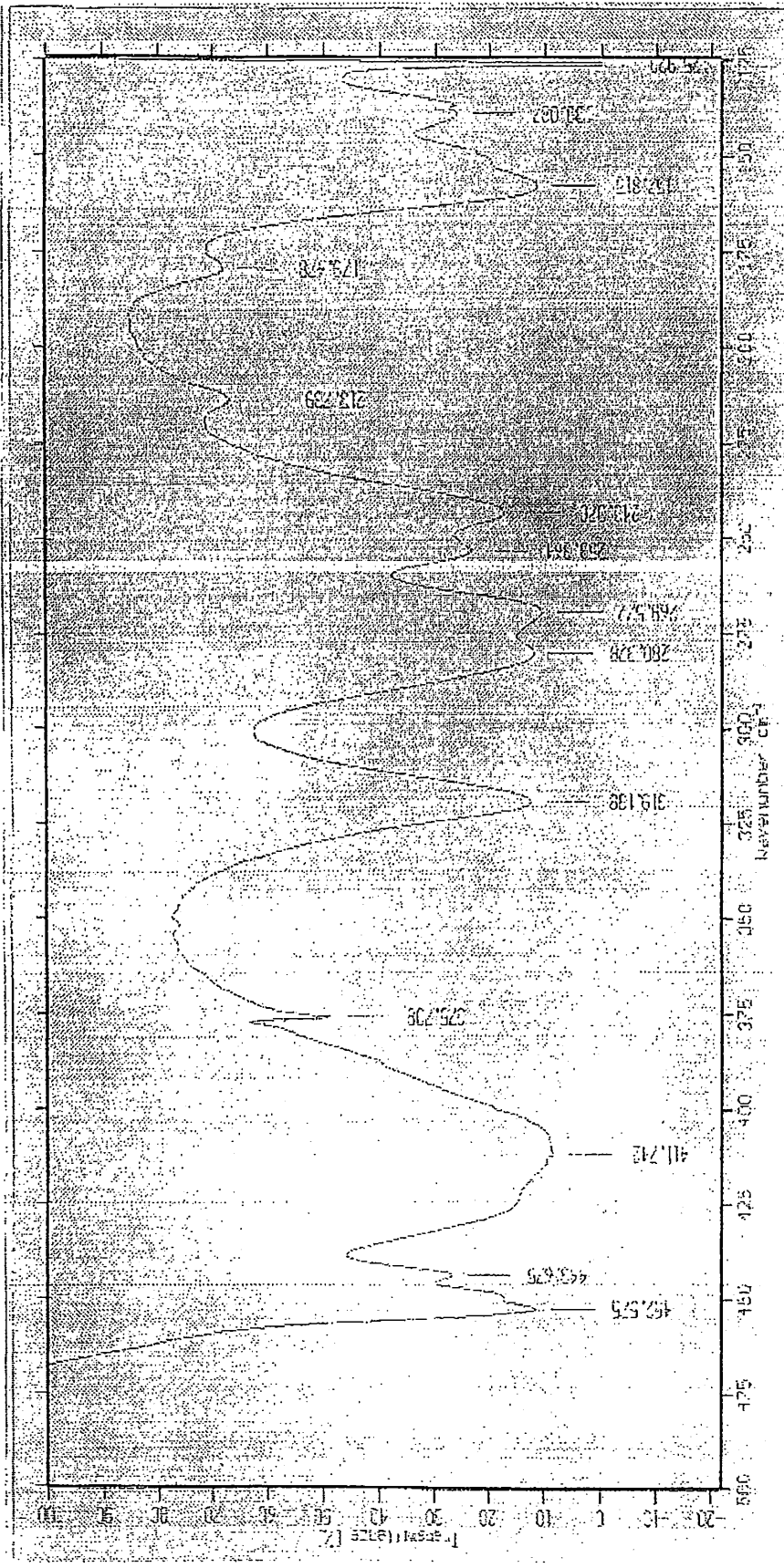
Σχήμα 75: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(2\text{EtHlm)}_2]$ (8).



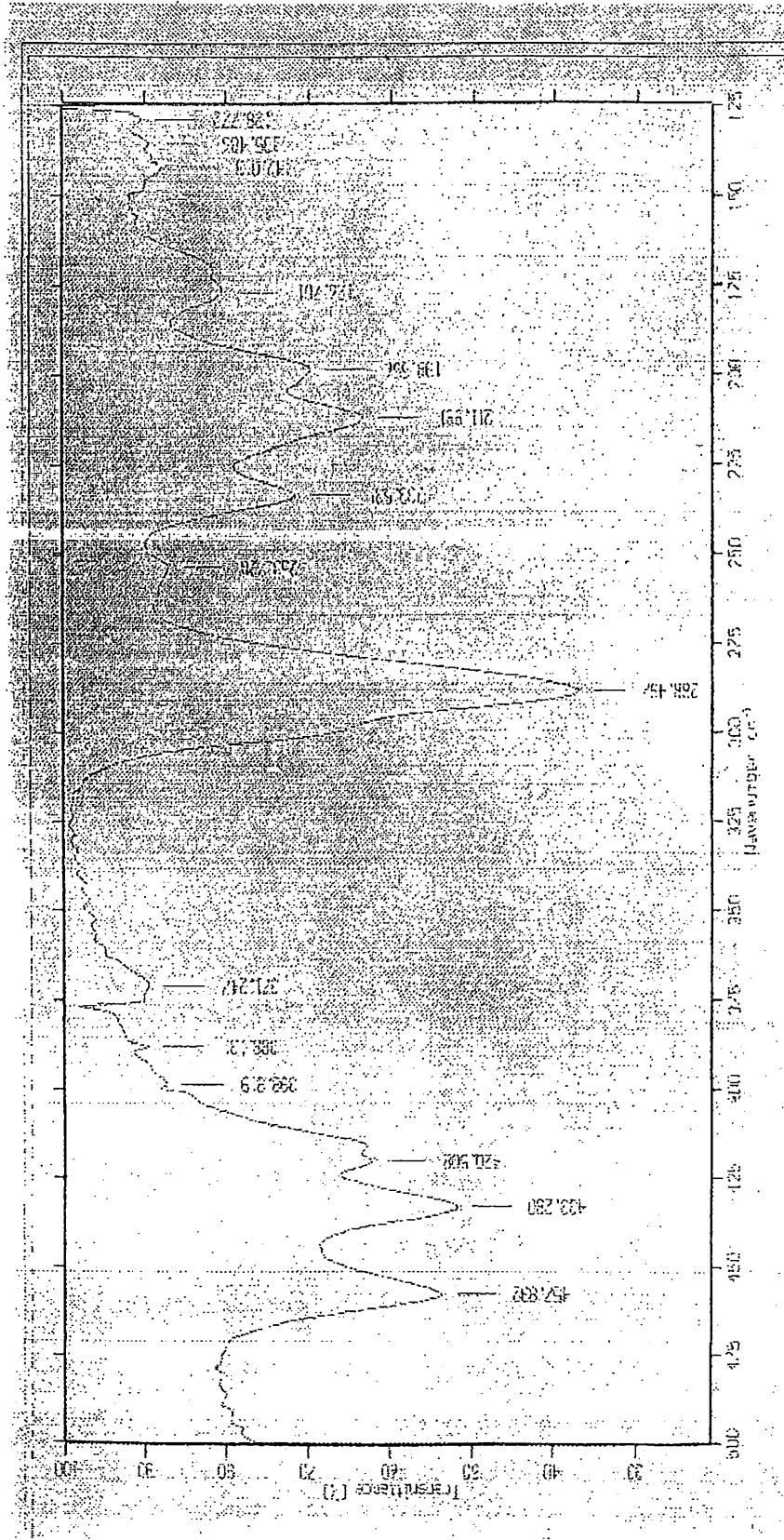
Σχήμα 76: Το FT-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(Hsal)}_2(2\text{EtHlm)}_2]$ (9).



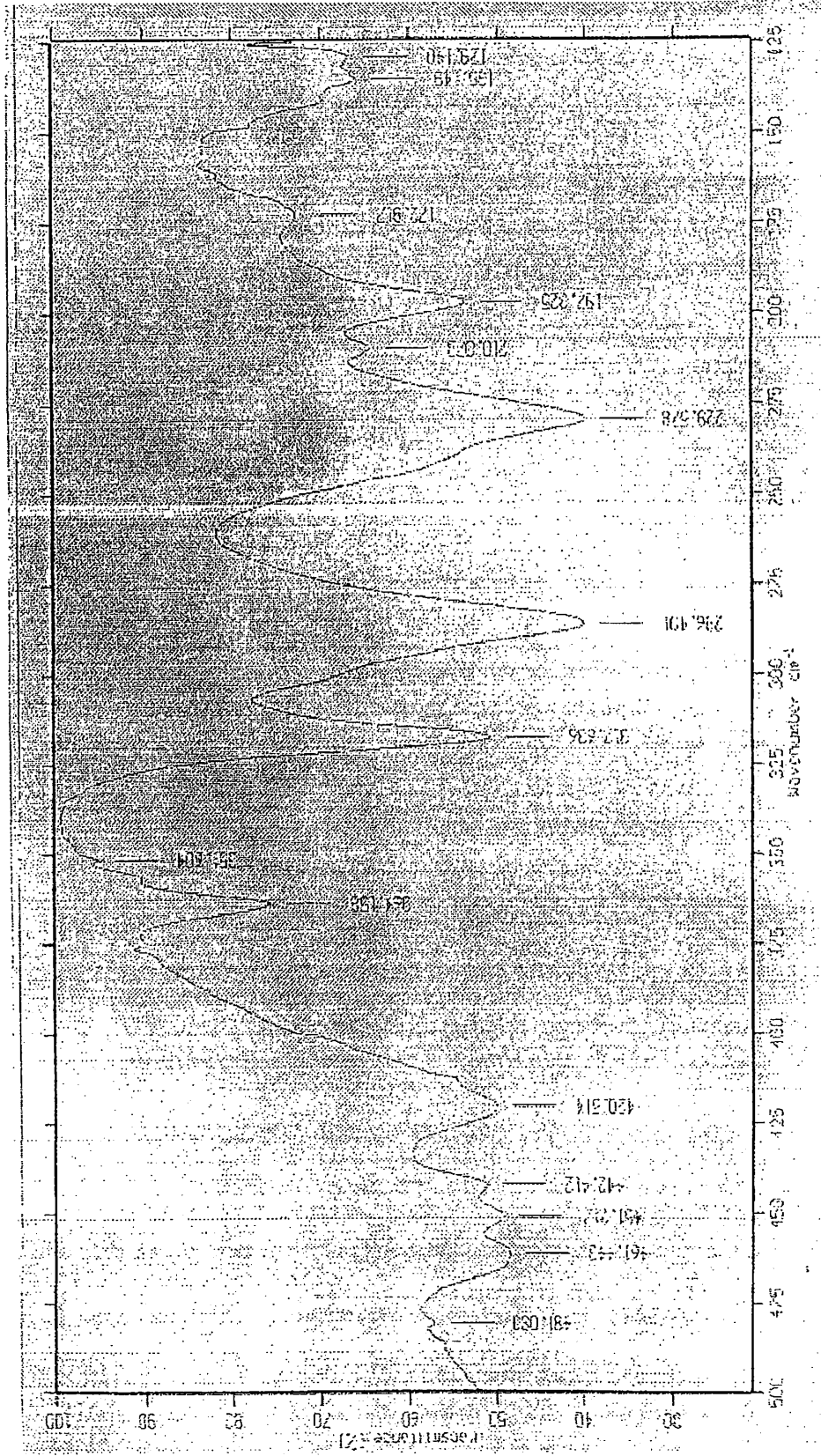
Σχήμα 77: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CMe)}_2\text{(2PhHIm)}_2\text{]}$ (10).



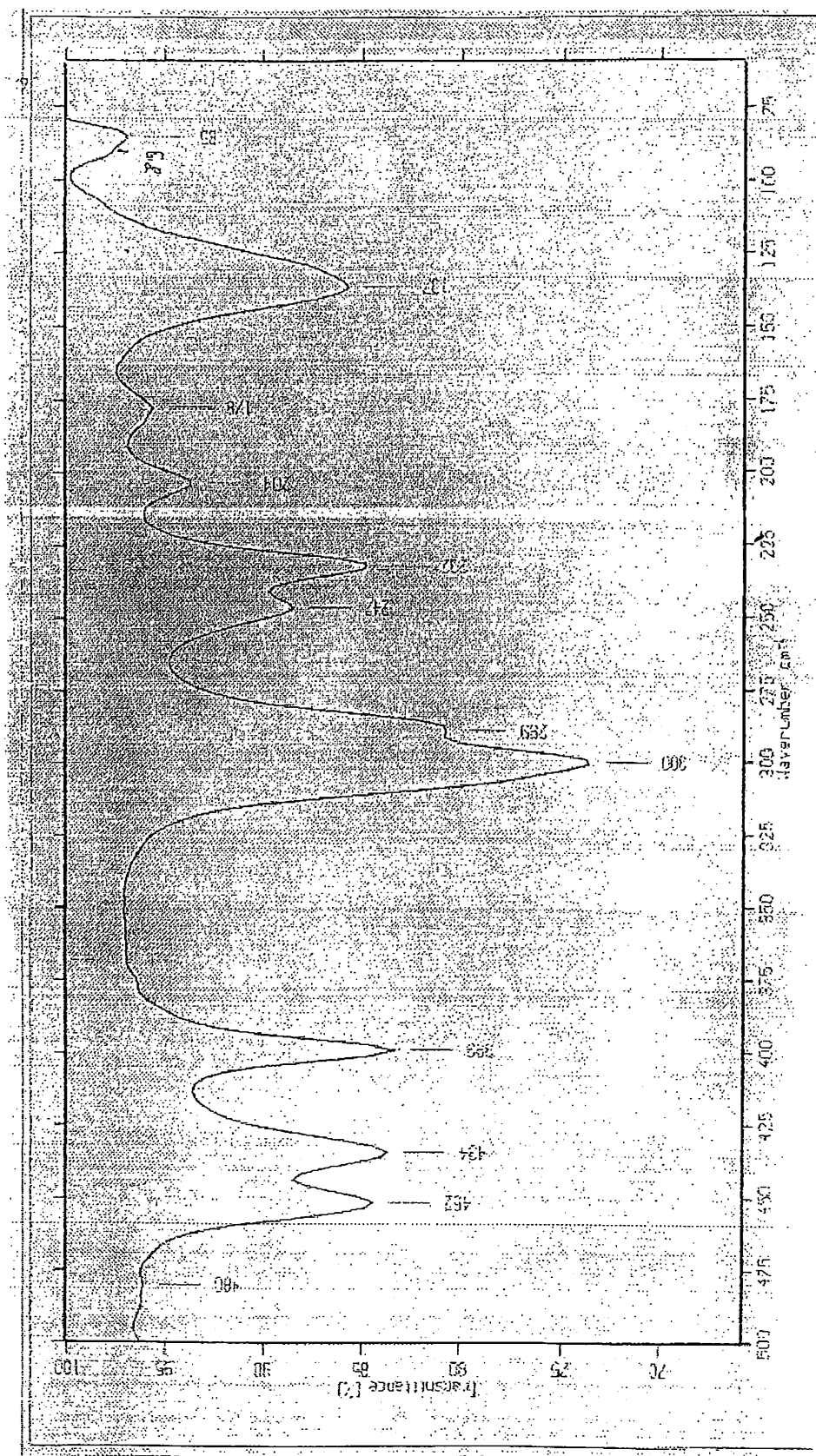
Σχήμα 78: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου cis-[Cu(Hsal)₂(1,2diMelm)₂] (16).



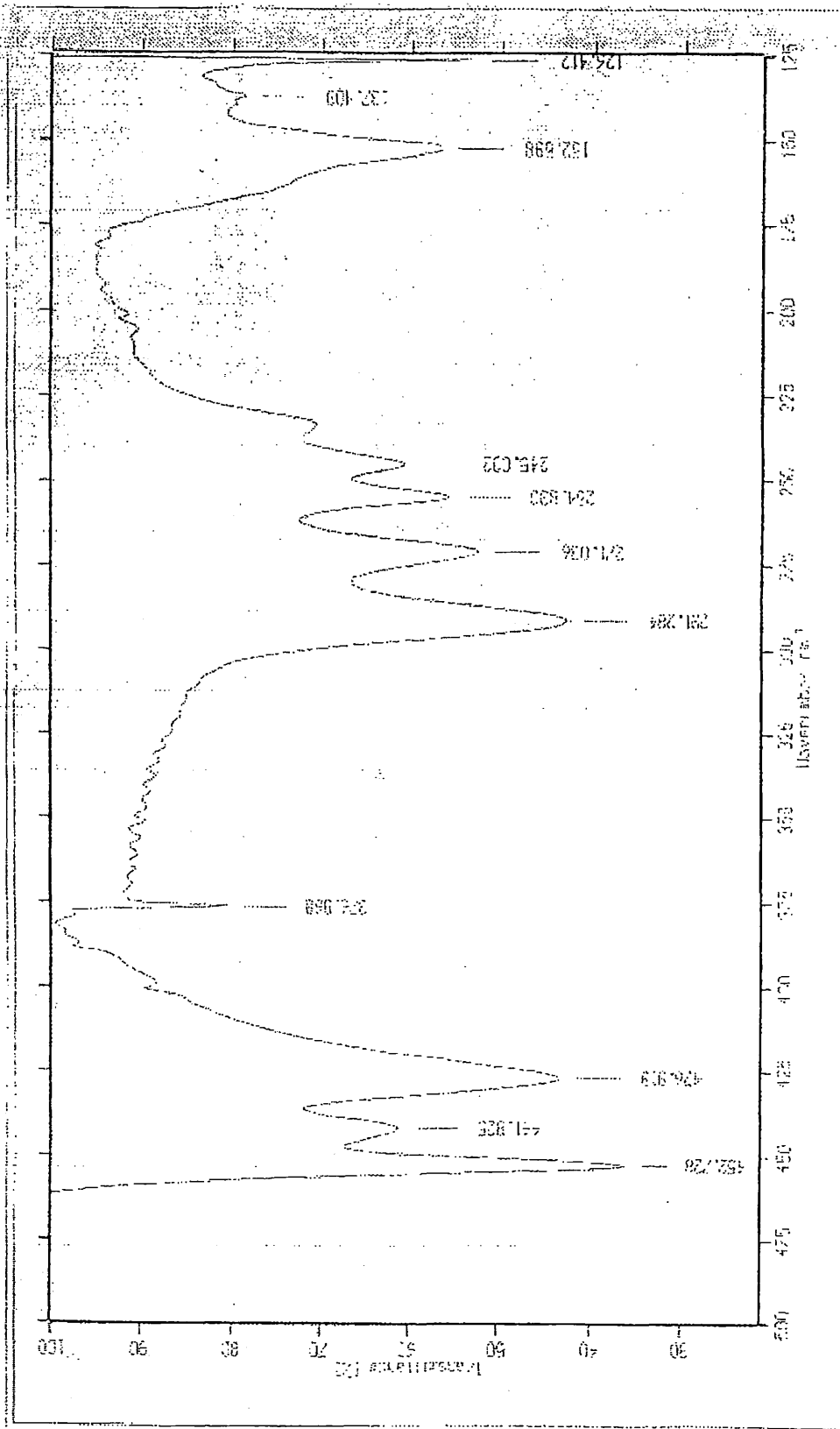
Σχήμα 79: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(1Melm)}_2\text{(H}_2\text{O)] (2)}$.



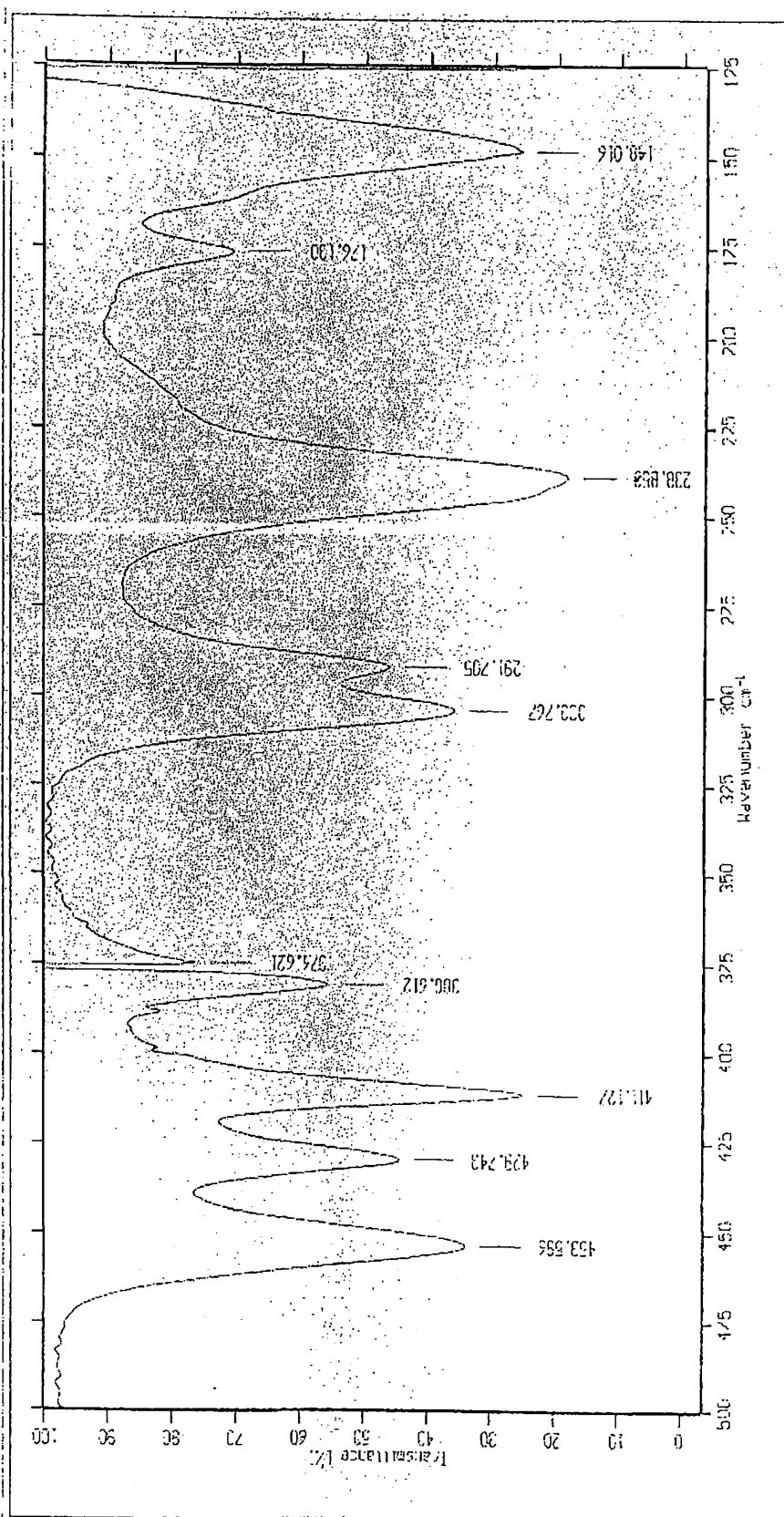
Σχήμα 80: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(2PhHIm)}_2\text{]}\cdot\text{2MeOH}$ (11).



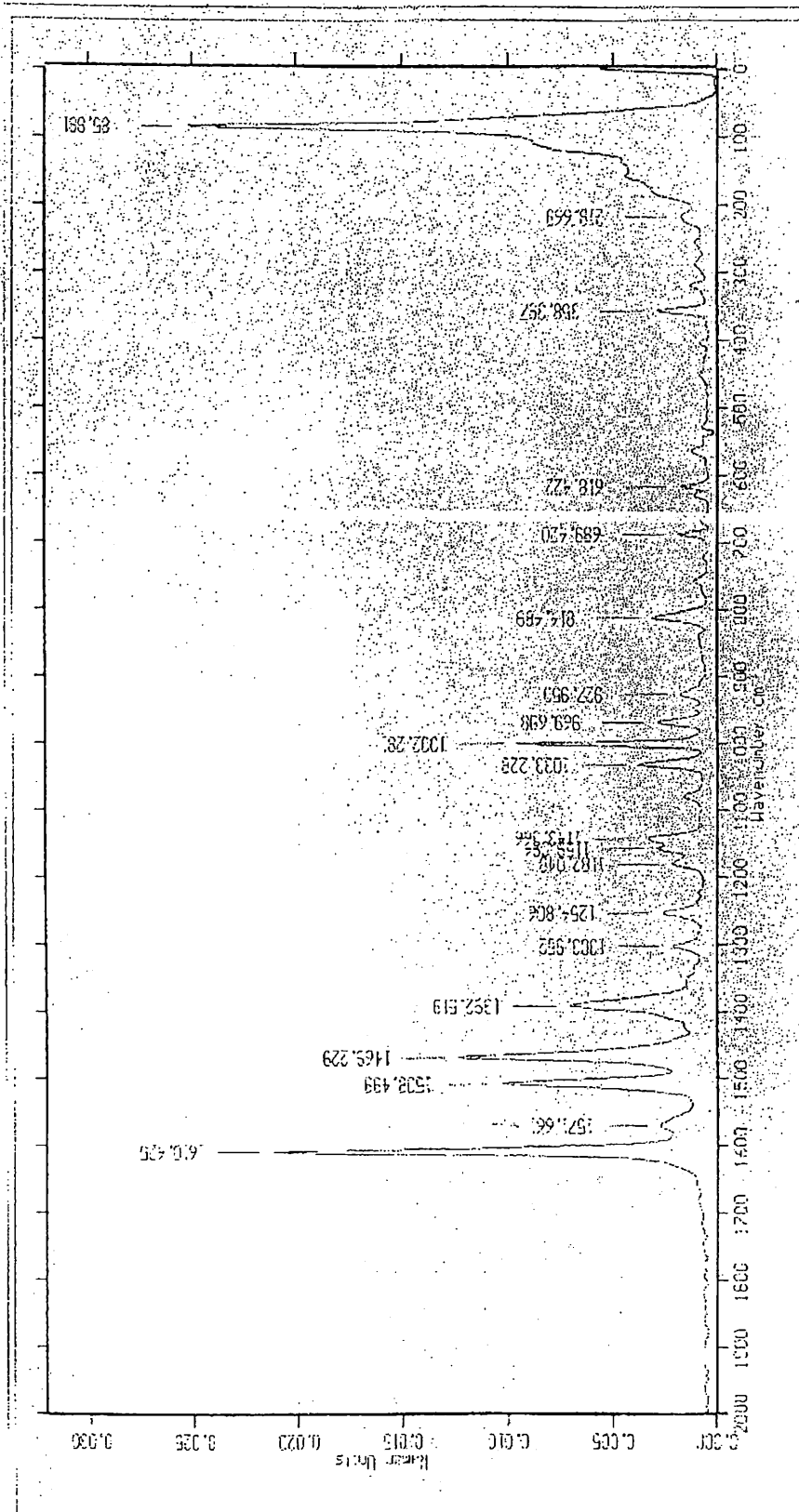
Σχήμα 81: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου trans-[Cu(O₂CPh)₂(2MeHlm)₂] (6).



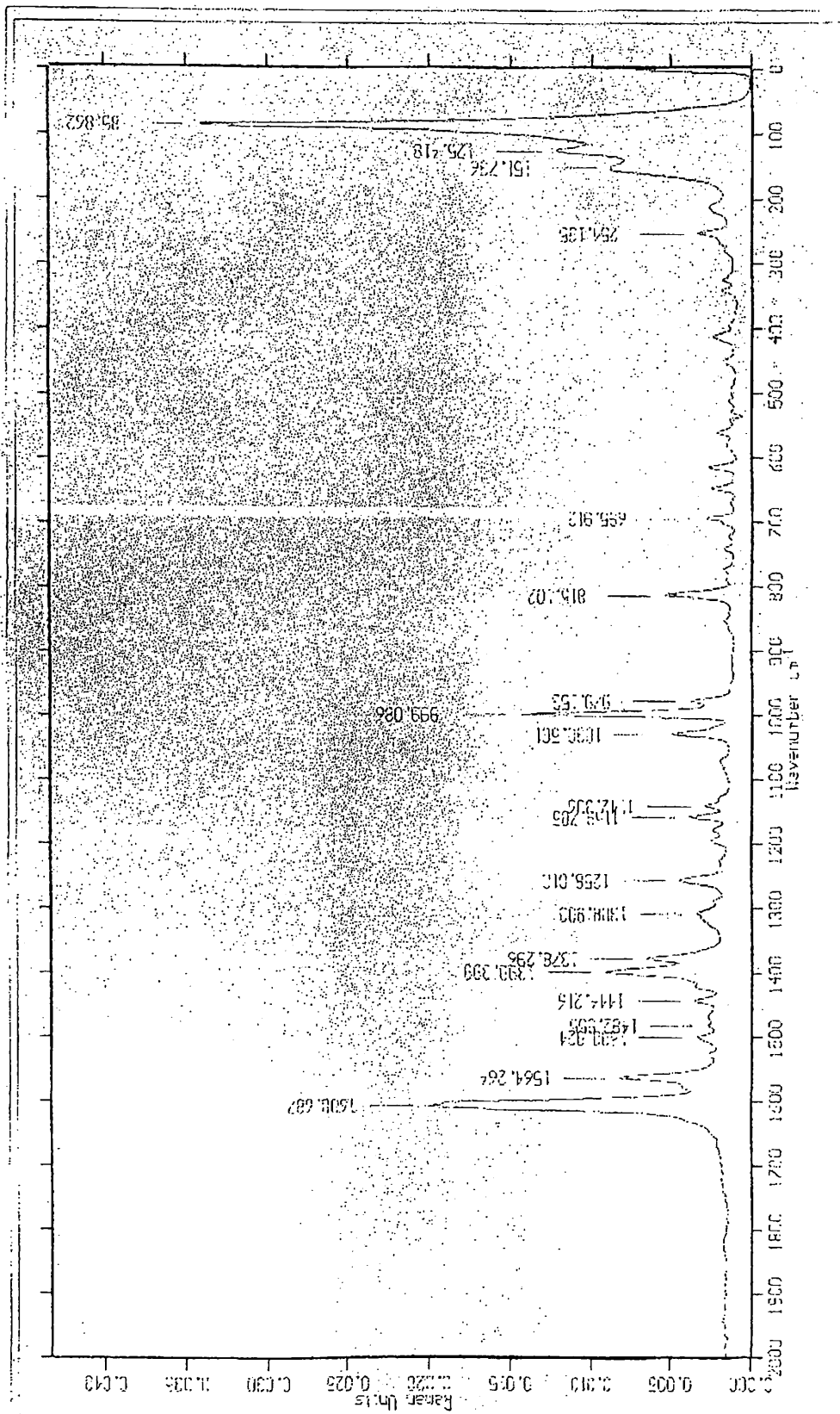
Σχήμα 82: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου *cis*-[Cu(O₂CPh)₂(1,2diMeHim)₂] (15).



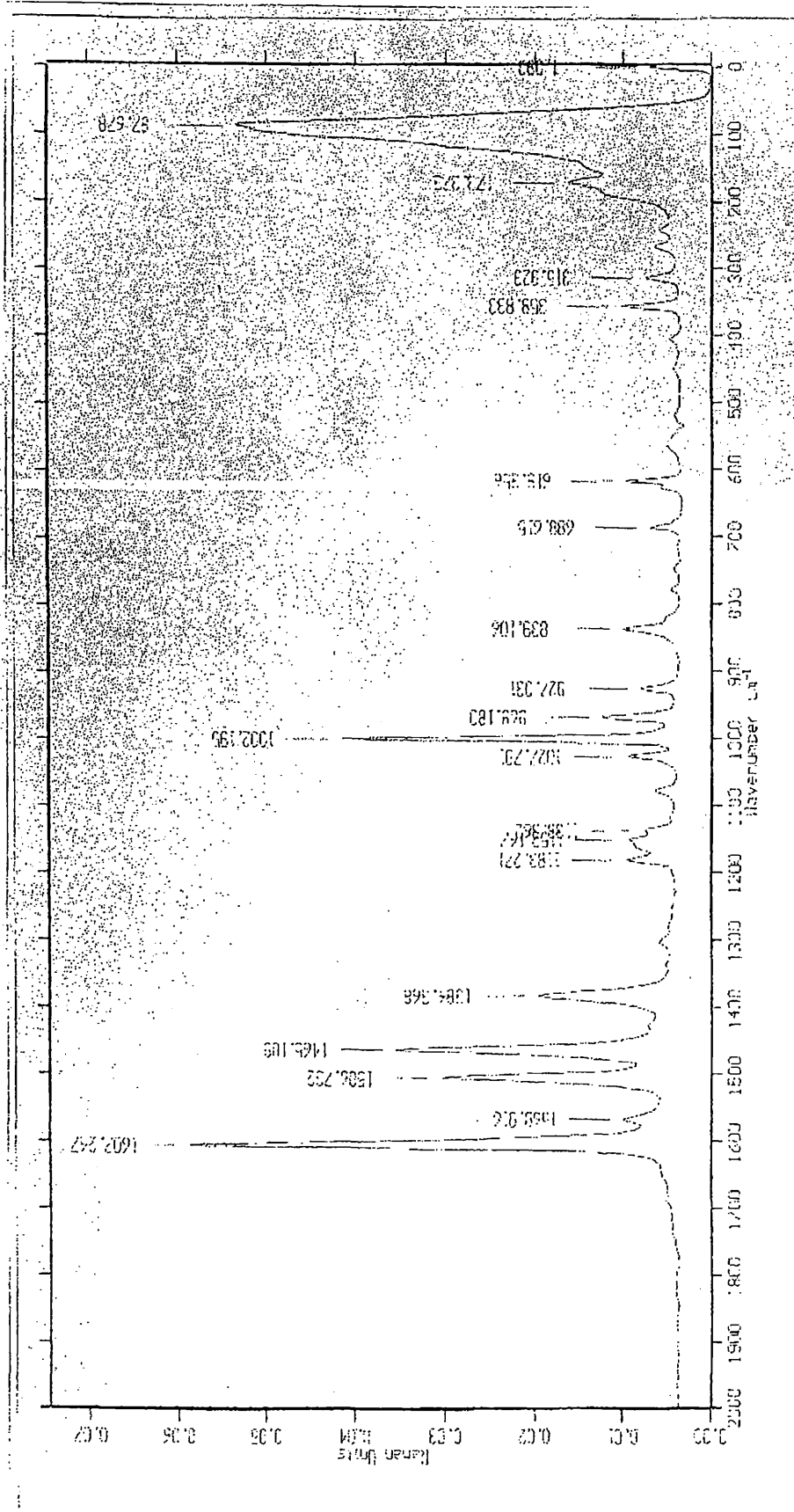
Σχήμα 83: Το Far-IR φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(2EtHlm)}_2\text{]}$ (8).



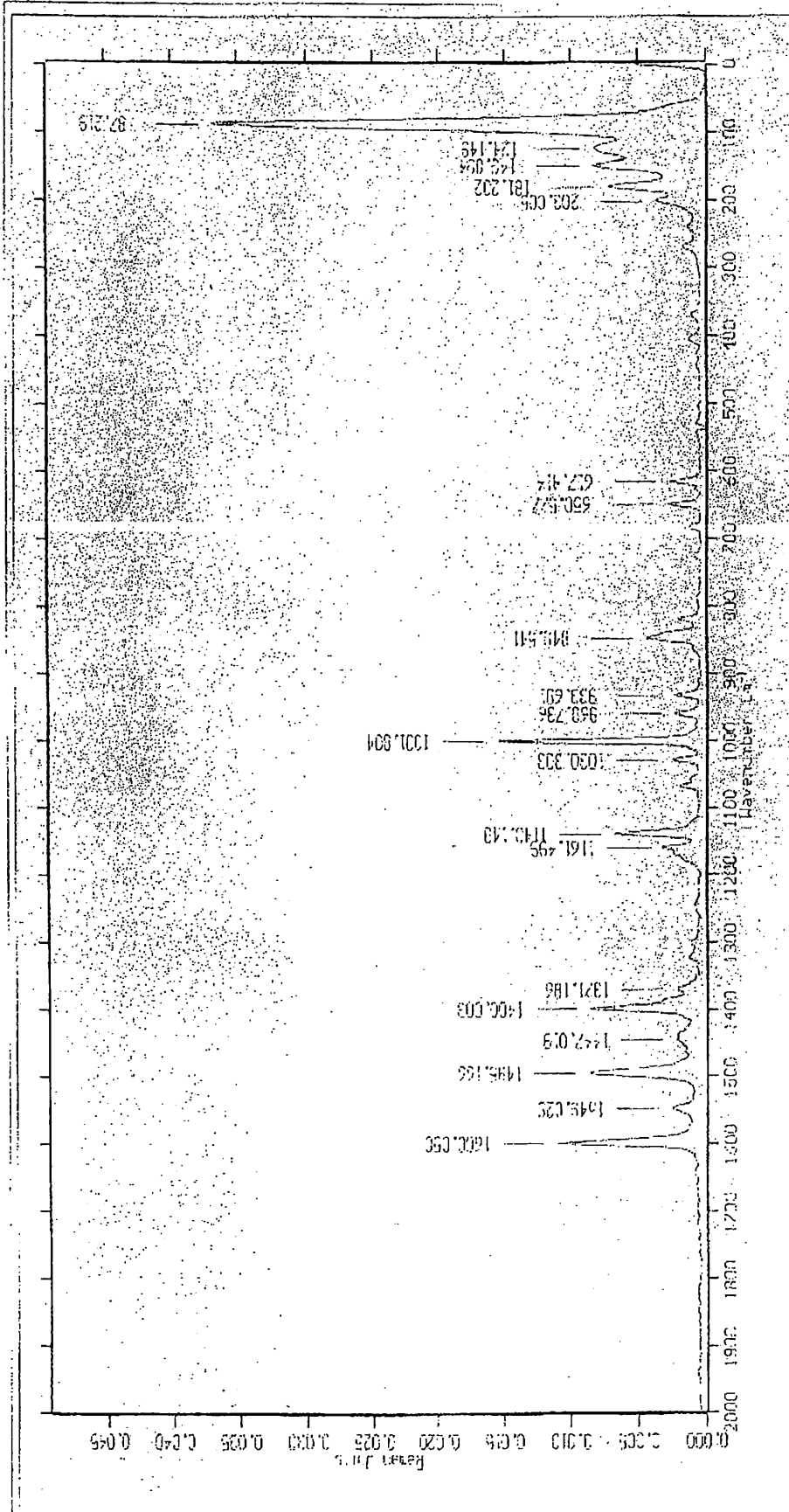
Σχήμα 84: Το Raman φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(Hsal)(2PhHlm)}_3\text{](Hsal)}$ (12).



Σχήμα 85: Το Raman φάσμα του συμπλόκου $[\text{Cu}(\text{1MeIm})_6](\text{Hsal})_2(4)$.



Σχήμα 86: Το Raman φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2\text{(2PhHlm)}_2\text{]}\cdot\text{2MeOH (II)}$.



Σχήμα 87: Το Raman φάσμα του συμπλόκου $\text{trans-[Cu(O}_2\text{CPh)}_2(2\text{EtHim)}_2]$ (8).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕΡΩΝ ΙΙΙ ΚΑΙ ΙV

1. G.M. Sheldrick, <<*SHELXS-86, Structure Solving Program*>>, University of Gottingen, Germany, 1986.
2. G.M. Sheldrick, <<*SHELXS-93, Crystal Structure Refinement*>>, University of Gottingen, Germany, 1993.
3. F.A. Cotton and G. Wilkinson, <<*Advanced Inorganic Chemistry*>>, 5th edition, Wiley-Interscience, New York, 1998.
4. F.T. Greenaway, A. Pezeshk and J.R.J. Sorenson, *Inorg. Chim. Acta*, **93**, 67 (1984).
5. A. Latif Abuhijleh, *Polyedron* **8**, 2777 (1989).
6. A. Latif Abuhijleh and C. Woods, *J.Chem. Soc. Dalton Trans*, 1249, (1992).
7. X. Boukari, A. Busnot, A. Leclaire and M.A. Bernard, *Acta Cryst.*, **B 38**, 2458 (1982).
8. A. Latif Abuhijleh, C. Woods and I.Y. Ahmed, *Inorg. Chim. Acta* **190**, 11 (1991).
9. E.C. Constable, <<*Metal and Ligand Reactivity*>>, VCH, Weinheim, Germany, 1996, pp. 46-48.
10. E. Escriva, M. Sanau, J.-V. Folgado and J. Garcig-Lozano, *Polyedron*, **15**, 3271 (1996).
11. C.K. Prout, M.J. Borrow and F.J.C. Rossoti, *J. Chem. Soc. (A)*, 3326 (1971).
12. G. Speir and V. Fulop, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 2331 (1989).
13. M. Kato and Y. Muto, *Cord. Chem. Rev.*, **92**, 45 (1988).
14. H. Tamura, H. Imai, J. Kuwahara and Y. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6870 (1987).
15. H.A. Henriksson, *Acta Cryst.*, **B 33**, 1947 (1977).
16. L. Antolini, L.P. Battaglia, A. Bonamarintini, Corradi, G. Marcotrigiano, L. Menabue, G.C. Pellacani and M. Saladini, *Inorg. Chem.*, **21**, 1391 (1982).
17. A. Latif Abuhijleh and C. Woods, *Inorg. Chim. Acta.*, **209**, 187 (1993).
18. W.E. Heimer and I.Y. Ahmed, *Inorg. Chim. Acta.*, **64**, L65 (1982).
19. E. Escriva, M. Sanau, J.-V. Folgado and J. Garcig-Lozano, M.C. Noble and J.R. Soreuson, *Inorg. Chim. Acta.*, **93**, 67 (1984).
20. S.P. Perlepes, J.C. Huffman, and G. Cristou, *Polyhedron*, **11**, 1471 (1992).

21. G.M Brown and R. Chidambaram, *Acta Crystallogr. Sec. B*, **29**, 2393 (1973).
22. M Melnik, *Coord. Chem. Rev.*, **42**, 259 (1982).
23. Y. Boukari, A. Busnot, Leclaire and M.A. Bernard, *Acta Crystallogr. Sect. B* **38**, 2458 (1982).
24. A. Bencini and D. Gatteschi, <<*EPR of Exchange Couples Systems*>>, Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, (1990).
25. B.J. Hathaway, *Coord. Chem. Rev.*, **35**, 211 (1981).
26. B.J. Hathaway, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1196 (1972).
27. L. Antolini, L.P. Batlaglia, L. Menabue, G.C. Pellacani and M.Saladini, *Inorg. Chem.*, **21**, 1391 (1982).
28. A. Latif Abuhijleh, *J. Inorg. Biochem.*, **55**, 255 (1994).
29. Σ. Χ. Πασχαλίδου, <<*Αντιδράσεις Τετρακαρβοξυλάτο Ενώσεων του Διχαλκού (II) με Μονοδοντικούς, Διδοντικούς και Πολυδοντικούς Οργανικούς Υποκαταστάτες*>>, Διδακτορική Διατριβή, Παν/μιο Πατρών, Πάτρα, 1996.
30. L.S Gelfand, F.J. Iaconianni, L.L. Pytlewski, A. N. Speca, C. M. Mikulski and N. M. Karayannis, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 377 (1980).
31. W. Lewandowski and H. Barnska, *J. Mol. Structure*, **174**, 417 (1988).
32. C. Pettinari, M. Pellei, F. Marcetti, C. Santini and M. Miliani, *Polyhedron*, **17**, 561 (1998).
33. I. Dreveni, O. Berkesi, J. A. Andor and J. Mink, *Inorg. Chim. Acta.*, **249**, 17 (1996).
34. K. Nakamoto, <<*Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*>>, 4th Edition, Wiley, New York, (1986).
35. C. Su and S. Chiu, *Polyhedron*, **15**, 2623 (1996).
36. J.J. Loper-Garriga, G.T. Babcock and J.F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7241 (1980).
37. R.S. Drago, <<*Physical Methods for Chemists*>> 2nd Ed., Saunders, Philadelphia, 1992, pp. 469-499, 429-435.
38. G. B. Deacon and R. J. Phillips, *Coord. Chem. Rev.*, **33**, 227 (1980).
39. J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, **198-200**, 873 (1992).

V. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν δεκαέξι (16) νέα τριαδικά σύμπλοκα του Cu(II) με καρβοξυλάτο και ιμιδαζολικούς υποκαταστάτες. Πιστεύουμε ότι εκπληρώθηκαν σε ικανοποιητικό βαθμό οι στόχοι που είχαμε θέσει στο Μέρος II. Έτσι :

1. Τα συστήματα αντίδρασης που μελετήσαμε έδωσαν ποικιλία προϊόντων. Μερικά από αυτά, π.χ. τα σύμπλοκα $[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})(\text{Im})(\text{HIm})(\text{EtOH})]_n$ (1), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})(2\text{PhHIm})_3](\text{Hsal})$ (12), $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CMe})_4(4\text{MeHIm})_4]$ (13) και $[\text{Cu}_3(\text{O}_2\text{CMe})_6(1,2\text{diMeIm})_2]_n$ (14) παρουσιάζουν πρωτότυπες δομές και μπορούν να θεωρηθούν ως ουσιαστική συνεισφορά στη χημεία ένταξης των καρβοξυλάτο συμπλόκων του Cu(II). Ιδιαίτερα η χρησιμοποίηση του υποκαταστάτη 1,1-καρβονυλο-διιμιδαζολίου (L-L), που οδηγεί σε σχηματισμό του ασυνήθιστου πολυμερούς **1**, μπορεί να αποτελέσει <<πηγή>> και άλλων ιμιδαζολάτο συμπλόκων του Cu(II) [αλλά και άλλων μετάλλων μετάπτωσης] που δεν έχουν παρασκευασθεί από την αντίδραση των μεταλλοϊόντων με το απλό HIm.
2. Αρκετά από τα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν, και πιο συγκεκριμένα τα $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{MeHIm})_2]$ (6), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (7), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (8), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{Hsal})_2(2\text{EtHIm})_2]$ (9), $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(2\text{PhHIm})_2]$ (10), και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CPh})_2(2\text{PhHIm})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ (11), έχουν σφαίρες ένταξης του γενικού τύπου $\text{trans-Cu}^{\text{II}}\{\text{N}_2\text{O}_2 + \text{O}_2\}$. Υπενθυμίζουμε στους αναγνώστες (βλέπε υποκεφάλαια Δ₃ και Δ₄ Μέρους I) ότι τα σύμπλοκα $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2(\text{HIm})_2]$ και $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})\text{L}_2]$, όπου L= 1-μεθυλο-4,5-διφαινυλοϊμιδαζόλιο, έχουν δείξει εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα.
3. Η προκαταρκτική μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας των συμπλόκων 6-11 έχει δείξει ότι αυτά παρουσιάζουν ικανοποιητική αντικαρκινική δραστηριότητα. Αυτή είναι μικρότερη από τη δραστηριότητα του $\text{trans-}[\text{Cu}(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{L}_2]$ και αυξάνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος του ιμιδαζολικού υποκαταστάτη. Επίσης έχει φανεί ότι η φύση του καρβοξυλάτο υποκαταστάτη δεν είναι κρίσιμη για την εμφάνιση αντικαρκινικών ιδιοτήτων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αντίστοιχα δυαδικά καρβοξυλάτο σύμπλοκα (δηλ. αυτά που δεν έχουν ιμιδαζολικό υποκαταστάτη) παρουσιάζουν μικρή δραστηριότητα. Αυτό πιθανά να σημαίνει ότι ο καρβοξυλάτο υποκαταστάτης βοηθάει τη μεταφορά του συμπλόκου στον πυρήνα του κυττάρου, ενώ ο N-δότης ευνοεί την

<<παρεμβολή>> (intercalation) του συμπλόκου με στο DNA και την ένωσή του με αυτό.

Πιστεύουμε ότι η έρευνα που περιγράφηκε στην παρούσα εργασία πρέπει να συνεχιστεί προς την κατεύθυνση της πλήρους μελέτης των βιολογικών ιδιοτήτων των συμπλόκων 6-11. Πιο συγκεκριμένα θα πρέπει να γίνει εκτεταμένη μελέτη της in vitro και in vivo αντικαρκινικής δραστηριότητας καθώς και της τοξικότητας των συμπλόκων, να βρεθεί για δεδομένο σύμπλοκο η κατανομή των διαφόρων χημικών ειδών σε υδατικά διαλύματα και στις in vitro καλλιέργειες (ώστε να διαπιστωθεί αν μεταβάλλεται η δομή στο διάλυμα και κάτω από τις συνθήκες που πραγματοποιούνται οι έλεγχοι της βιοδραστηριότητας), να επιχειρηθεί ποσοτικοποίηση σχέσεων δομής-βιολογικής δραστηριότητας και τέλος να διερευνηθεί ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δραστηριότητας.
