

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΠΡΕΝΤΖΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ
ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΥ(II)
ΜΕ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ
ΤΗΣ 3-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΦΟΡΜΥΛΟ-ΠΥΡΙΔΙΝΗΣ**

Επιβλέπων Καθηγητής
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δήμητρα Κόβαλα-Δεμερτζή

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003

Στην οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε την περίοδο 2001-2003, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τομέα Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η ανάθεση του θέματος έγινε από την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Δήμητρα Κόβαλα-Δεμερτζή και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Μαυρουδή Δεμερτζή τους οποίους και ευχαριστώ και για την επίβλεψη, τη συνεχή καθοδήγηση και τη βοήθεια στη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω και τον Καθηγητή κ. Σπυρίδων Περλεπέ ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω αρχικά τον φίλο και συνάδελφο Paras Nath Yadav για την πολύτιμη βοήθειά του στην αρχή της εκπόνησης αυτής της διατριβής. Ακόμη θέλω να ευχαριστήσω τους Χρήστο Χασάπη, Μάριο Μυλωνά, Ειρήνη Βλάχου και Γ. Μαλανδρίνο για την διεξαγωγή των στοιχειακών αναλύσεων, το κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον Παναγιώτη Βουτσά για την βοήθειά του στην λήψη των φασμάτων NMR.

Θα ήθελα ακόμη να προσθέσω πως για την διεξαγωγή της παρούσας διατριβής βοήθησαν με την άψογη συνεργασία τους όλοι οι φίλοι πρώτα και συνάδελφοι μετά Β. Ντόκορου, Π. Κοτόγλου, Μ. Τούντα, J. Wiecek, Δ. Ζώης, Ε. Ευαγγέλου, Κ. Αντωνιάδης, Χ. Μοίρας, Γ. Τριανταφύλλου και ιδιαίτερα την Αναστασία Καραπανάγου για την ηθική συμπαράσταση.

Ευχαριστώ τέλος το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων που μέσω του προγράμματος «ΣΩΤΗΡΗΣ ΔΑΚΑΡΗΣ» με ενίσχυσε οικονομικά κατά την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής και φυσικά τον υπεύθυνο του προγράμματος Επίκουρο Καθηγητή κ. Μαυρουδή Δεμερτζή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α' ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ	2
1 ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΣ ή ΠΛΑΤΙΝΑ (Pt)	4
1.1 Ο Λευκόχρυσος ως φυσικό στοιχείο	5
1.1 Ο Λευκόχρυσος ως χημικό στοιχείο	5
1.1 Ο Pt σε φάρμακα και βιολογικά συστήματα	8
1.3.1 Αντικαρκινική δράση του Pt	9
1.3.1.1 Cisplatin ή cis-DDP	9
1.3.1.2 Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα του Pt	10
1.3.1.3. Μηχανισμός δράσης του cisplatin και τα μπλεσόμεπλοκα του Pt.	12
1.3.2 Αντιική, αντιβακτηριακή, αντιπαρασιτική και ανοσοκατασταλτική δράση των συμπλόκων του Pt.	19
Βιβλιογραφία	20
2 ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ (THIOSEMICARBAZONES) (TSCs)	22
2.1 Οι Θειοσεμικαρβαζόνες και η Χημεία τους	23
2.1.1 Δομή και ισομερή	23
2.1.1 Η Χημεία Ένταξης	25
2.1.2.1 Σύμπλοκες ενώσεις θειοσεμικαρβαζόνων με μέταλλα μετάπτωσης	27
2.1.2.2 Σύμπλοκες ενώσεις Pt(II)-θειοσεμικαρβαζόνων	31
2.1.3 Οι θειοσεμικαρβαζόνες και η δράση τους σε βιολογικά συστήματα	37
-αντικαρκινική δραστηριότητα	37
-αντιική, αντιπαρασιτική και αντιμικροβιακή δραστηριότητα	39
2.1.3.1 Μηχανισμός δράσης των θειοσεμικαρβαζόνων	42
Βιβλιογραφία	48
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	51
Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	52
3 ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	53
3.1 ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ (LIGANDS)	54
3.1.1 Γενικές μέθοδοι παρασκευής TSCs	54
3.1.2 Συνθετικές πορείες	57
3.1.3 Φυσικές ιδιότητες	61
3.2 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	63
3.2.1 Σύνθεση	63
3.2.2 Φυσικές ιδιότητες	65
Βιβλιογραφία	69
Γ' ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	70
4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΩ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ	71
4.1 Γενικά	72
4.1 Ανάλυση των φασμάτων	72
4.3 Τα φάσματα υπερώθρου (mid-IR) και άπω υπερώθρου (far-IR)	77
Βιβλιογραφία	93

5 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-Vis	94
5.1 Γενικά	95
5.1 Ανάλυση των φασμάτων	95
5.3 Τα ηλεκτρονικά φάσματα UV-Vis	98
Βιβλιογραφία	102
6 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (NMR)	103
6.1 Γενικά	104
6.1 Ανάλυση των φασμάτων NMR	104
6.2 Τα φάσματα ¹ H NMR	108
Βιβλιογραφία	111
7 ΚΥΚΛΙΚΗ ΒΟΛΤΑΜΕΤΡΙΑ CV	112
7.1 Γενικά	113
7.2 Ανάλυση των βολταμογραφημάτων	113
7.3 Τα κυκλικά βολταμογραφήματα	116
Βιβλιογραφία	119
ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	120
ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ	122
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	123
ABSTRACT	124

ΜΕΡΟΣ Α΄

**ΓΕΝΙΚΗ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Η Χημεία θεωρείται ένας ξεχωριστός επιστημονικός κλάδος από τα αρχαία χρόνια. Στη σύγχρονη εποχή όμως, με τη συνεχή ανάπτυξη των επιστημών, είναι ουσιαστικά αλληλένδετη με τις άλλες θετικές επιστήμες, μιας και κάθε μια επιστημονική προσπάθεια σε οποιοδήποτε επιστημονικό κλάδο και σε οποιοδήποτε επίπεδο, εκτός του ότι χρησιμοποιεί και επεξεργάζεται δεδομένα άλλων κλάδων, συνήθως προκαλεί «αλυσιδωτές αντιδράσεις» στην υπόλοιπη επιστημονική κοινότητα. Νέες ανακαλύψεις στη Φυσική έχουν αναπτύξει εκτός από τη Φυσική αλλά και τη Χημεία και αντίστροφα καθώς και την Ιατρική ή ακόμα και την Πληροφορική.

Σήμερα που η ανθρωπότητα μαστίζεται από ένα πλήθος διαφορετικών ασθενειών, ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας εργάζεται πυρετωδώς για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Για να συμβεί όμως κάτι τέτοιο χρειάζεται συνεχή συνεργασία όλων των Φαρμακοβιομηχανιών με Γιατρούς, Βιολόγους, Χημικούς και Φυσικούς και αμφίδρομη συνεργασία αυτών μεταξύ τους. Για του λόγου το αληθές ποτέ δε θα είχε βρεθεί το αντικαρκινικό φάρμακο *cisplatin* το 1969, αν δεν συνεργάζονταν Φυσικοί με Χημικούς και Βιολόγους για να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα και ποτέ δε θα γνωρίζαμε τι ακριβώς ήταν το φάρμακο αυτό αν δεν είχαν βρεθεί από Φυσικούς τρόποι να μπορούμε να αναγνωρίσουμε τα στοιχεία μιας ένωσης και τη στοιχειομετρία τους σε αυτή.

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

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

Έτσι αν το μέταλλο είναι απαραίτητο ο οργανισμός εφοδιάζεται με την κατάλληλη ποσότητα του μετάλλου για τη σωστή λειτουργία του ή απομακρύνεται επιπλέον ποσότητα μετάλλου από τον οργανισμό. Αν το μέταλλο είναι μη απαραίτητο, το φάρμακο έχει ως σκοπό την αντιμετώπιση ασθενειών από όγκους, ιούς, βακτήρια και παράσιτα. Ακόμη τέτοια σκευάσματα με βάση το μέταλλο χρησιμοποιούνται όχι ως απ' ευθείας φάρμακα αλλά στην προσπάθεια διάγνωσης ασθενειών με διάφορες τεχνικές απεικόνισης (π.χ. Μαγνητική τομογραφία MRI).

Απαραίτητα ή μη τα μέταλλα, το σημαντικό σημείο στη Φαρμακευτική Χημεία με βάση το μέταλλο είναι ότι ασχολούνται με αυτή απλοί Ανόργανοι, Βιοανόργανοι, Οργανικοί Χημικοί αλλά και Βιολόγοι και Γιατροί. Αποτέλεσμα αυτού είναι να αναπτύσσεται ραγδαία και να δίνει σημαντικά αποτελέσματα την τελευταία πεντηκονταετία. Είναι φυσικό λοιπόν οι επιστήμονες να εστιάζονται στη σύνθεση φαρμάκων για ασθένειες ανίατες ή που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν και χρησιμοποιούν πολλά μέταλλα σε διάφορες αναλογίες και με διάφορους υποκαταστάτες. Εξαντλώντας σιγά-σιγά και μεθοδικά τα περιθώρια λάθους έχουν φθάσει πλέον κοντά στην ίαση ασθενειών όπως ο καρκίνος και το AIDS. Είναι σίγουρο πως νέες ασθένειες θα εμφανιστούν που θα είναι το ίδιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν, όπως είναι το ίδιο σίγουρο πως οι επιστήμονες θα προσπαθήσουν και πάλι να τις μετατρέψουν σε ιάσιμες είτε με φάρμακα απλά είτε με φάρμακα με βάση το μέταλλο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΣ

ή

ΠΛΑΤΙΝΑ

Pt

1.1 Ο Λευκόχρυσος ως φυσικό στοιχείο

Ο Λευκόχρυσος (Pt) έγινε γνωστός στην Ευρώπη στα μέσα του 18^{ου} αιώνα, αν και πιθανότατα ήταν γνωστός ακόμη και από τους αρχαίους Έλληνες ή και από τους Αιγύπτιους.

Η κυριότερη πηγή Λευκόχρυσου σήμερα είναι η Ν.Αφρική και ο Καναδάς και η φυσική του αφθονία είναι περίπου 10⁻⁶%. Χρησιμοποιείται στην κατασκευή συρμάτων, στην κοσμηματοποιία καθώς και για ορθοπεδικές χρήσεις και μετατροπές στις εξατμίσεις αυτοκινήτων. Είναι σχετικά αδρανής, απρόσβλητος από οξέα και διαλύεται σε βασιλικό ύδωρ προς H₂PtCl₆ [1], [2].

1.2 Ο Λευκόχρυσος ως χημικό στοιχείο

Ο Pt ανήκει στην VIII B ομάδα του περιοδικού συστήματος, είναι μέλος της τρίτης μεταπτωσητικής σειράς των μετάλλων και μαζί με το Ρουθίνιο, το Όσμιο, το Ρόδιο, το Ιρίδιο και το Παλλάδιο αποτελούν τα μέταλλα της ομάδας του Λευκόχρυσου. Στις στοιβάδες του κατανέμονται 78 e⁻ και η ηλεκτρονιακή απεικόνιση της εξωτερικής του στοιβάδας είναι: [Rn] 5d⁹ 6s¹. Έτσι σχηματίζει και αυτός, όπως όλα τα μέταλλα μετάπτωσης, σύμπλοκες ενώσεις που εμφανίζουν χρώμα λόγω των μερικώς συμπληρωμένων d τροχιακών. Οι κύριες οξειδωτικές του βαθμίδες είναι η II και η IV ενώ έχει βρεθεί και στην III, V και VI οξειδωτική κατάσταση. Αν και θεωρείται αδρανές σχετικά μέταλλο ο Pt καταλύει αρκετές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις.

Στην πιο βασική οξειδωτική του βαθμίδα, την II, ο Pt(II) έχει ηλεκτρονιακή απεικόνιση [Rn] 5d⁸ 6s⁰ και δίνει σ δεσμούς μέσω των τροχιακών 5 dx²-y², 6p_x και 6p_y και π δεσμούς μέσω των d_{xy}, d_{xz}, d_{yz}, p_x, p_y και p_z τροχιακών του. Συνήθως σχηματίζει χαμηλού spin διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις με γεωμετρία επίπεδη τετραγωνική κατά κύριο λόγο με πιθανό τύπο PtL₄²⁺, PtL₃X⁺, PtL₂X₂, PtLX₃, PtX₄²⁻ καθώς και ενώσεις με χηλικούς υποκαταστάτες ή και ενώσεις πενταενταγμένες (σπάνιες) [3]. Ο Pt(II) είναι ένα μαλακό οξύ κατά Lewis με συνέπεια να προτιμά ως

άτομα δότες άτομα αζώτου N, αλογόνα X και ιόντα κυανίου CN⁻, με τα p τροχιακά των οποίων σχηματίζει π δεσμούς μέσω των δικών του d τροχιακών, καθώς και άτομα θείου S, φωσφόρου P, αρσενικού As, και σεληνίου Se με τα κενά d τροχιακά των οποίων σχηματίζει π δεσμούς, μέσω και πάλι των δικών του d τροχιακών. Μικρότερη τάση για σύνδεση παρουσιάζει για άτομα δότες όπως το οξυγόνο O και το φθόριο F [4].

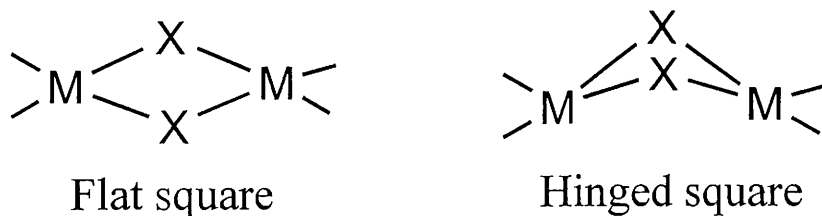
Άξιο αναφοράς είναι ότι από κινητικής άποψης οι σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) (και του Pt(IV)) είναι εξαιρετικά αδρανείς, με αποτέλεσμα οι υποκαταστάτες τους να αντικαθίστανται δύσκολα από άλλους, κάτι που εξηγεί και τη μη αλληλομετατροπή των cis-trans ισομερών των συμπλόκων του κατά την παραμονή {η μετατροπή αυτή σε σύμπλοκα των Ni(II) είναι πολύ γρήγορη και ενδιάμεση σε σύμπλοκα του Pd(II)}.

Μία ιδιομορφία της χημείας του Pt(II) είναι ότι σε πολλά επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκά του σε στερεή κατάσταση, παρατηρήθηκε η τοποθέτηση-στοίβαγμα αυτών των τετραγωνικών συγκροτημάτων του ενός πάνω στο άλλο. Ταυτόχρονα έχουμε αλληλεπίδραση των d τροχιακών των μεταλλικών κέντρων ώστε να διαπιστώνονται αποστάσεις Pt-Pt κοντά στα 3Å, δηλαδή πλησίον ενός χημικού δεσμού! Αποτέλεσμα αυτού είναι οι δυνατές πλέον d-d ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις από το ένα τετραγωνικό συγκρότημα στο άλλο, οι οποίες απαιτούν μικρή ενέργεια, οδηγώντας σε απορρόφηση στο ορατό. Έτσι παρατηρήθηκαν διαφορές στο χρώμα μεταξύ διαφόρων αλάτων-συμπλόκων του Pt(II) ανάλογα με την απόσταση Pt-Pt { Mg[Pt(CN)₄]₂·2H₂O κόκκινο, Li₂[Pt(CN)₄]₄·4H₂O πράσινο και Na₂[Pt(CN)₄]₃·3H₂O άχροο } [5].

Σημαντική ένωση του Pt(II) είναι το κόκκινο σύμπλοκο K₂[PtCl₄], το οποίο παρασκευάζεται συνήθως από PtCl₂ με προσθήκη π.HCl και κατόπιν KCl, γιατί χρησιμοποιείται πολύ συχνά ως αντιδρών στη σύνθεση πολλών συμπλόκων ενώσεων του Pt (II). Εδώ είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως για τον Pt(II) ισχύει το trans φαινόμενο, ενώ παράλληλα πρέπει να γνωρίζουμε πως ανιονικοί υποκαταστάτες εκδιώκονται ευκολότερα από τους ουδέτερους.

Πολλές διαφορετικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt (II) έχουν συντεθεί και καταχωρηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι περισσότερες, αν όχι όλες από αυτές, είναι επίπεδες τετραγωνικές, χαμηλού spin και διαμαγνητικές με d⁸ ηλεκτρονιακή διαμόρφωση. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικά απλά είδη συμπλόκων ενώσεων του Pt (II).

Έτσι έχουν συντεθεί απλά ένυδρα ιόντα $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_4]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, ιόντα με αλογόνα $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, νιτροομάδες $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$, κυανιούχα ιόντα $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$, ουδέτερα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (cisplatin), σύμπλοκα με φωσφίνες και υδρίδια $[\text{PtXH}(\text{PR}_3)_2]$ και $[\text{PtH}_2(\text{PR}_3)_2]$ σε cis και trans διαμορφώσεις καθώς και πιο πολύπλοκα διτυρηγικά, γεφυρωμένα σύμπλοκα δύο μορφών, όπως στο επόμενο σχήμα:



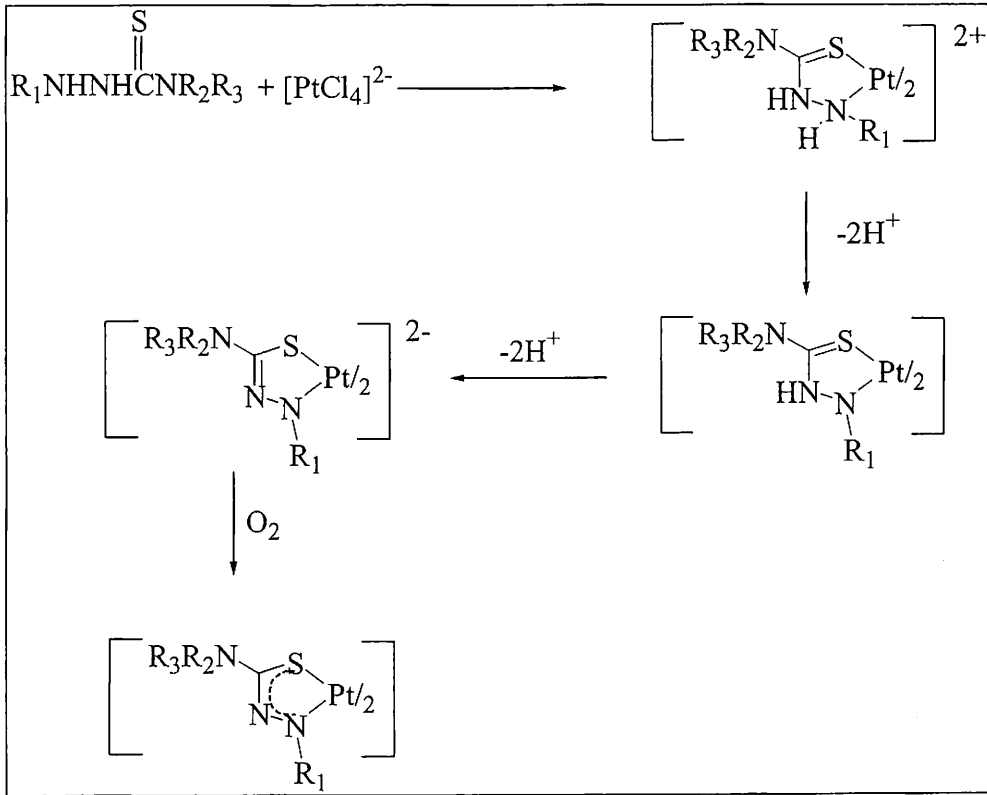
Σχήμα 1.1 Διτυρηγικά γεφυρωμένα σύμπλοκα

Ακόμη έχουν συντεθεί σύμπλοκα με άτομα δότες S και O, όπως το [Pt acetate] και το σύνθετο σύμπλοκο $[\text{Pt}_6(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_8]^{4+}$ όπου τα 6 άτομα Pt είναι ενωμένα με διπλά γεφυρωμένα άτομα S σε τρεις δακτυλίους, έναν κεντρικό οκταμελή Pt_4S_4 , και δύο εξωτερικούς εξαμελείς Pt_3S_3 [6].

Τέλος έχουμε και τις πολύ σημαντικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) με υποκαταστάτες αμίνες και νουκλεοτίδια ή και παρόμοιους με αυτούς υποκαταστάτες, που θα μας απασχολήσουν ιδιαίτερα, με κοινό χαρακτηριστικό αυτών το άτομο ή άτομα αζώτου N που εντάσσονται στον Λευκόχρυσο II. Τέτοιου είδους σύμπλοκα έχουν συντεθεί επανειλημμένα και σε πολύ μεγάλη κλίμακα, με διάφορους υποκαταστάτες (ligands), από τους πιο απλούς (NH_3) ως πολύ πολύπλοκους, ιδιαίτερα μετά την τεράστια επιτυχία του Rosemberg, που το 1968 ανακάλυψε πως η απλή σύμπλοκη ένωση cis- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ και πιο γνωστή ως cisplatin εμφανίζει αντικαρκινικές ιδιότητες. Όπως ήταν φυσικό, μετά την ανακάλυψη αυτή η έρευνα εστιάστηκε στον τρόπο αντικαρκινικής δράσης του cisplatin και στη σύνθεση παρόμοιων ενώσεων με αυτό.

Η σειρά συμπλόκων Pt-TSC που παρουσιάζονται στη διατριβή αυτή συντέθηκαν με ακριβώς αυτό το σκοπό: την πιθανή αντικαρκινική δραστηριότητά τους. Μάλιστα έχουν ήδη συντεθεί σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) με TSC και έχουν

δείξει πιθανή δραστηριότητα. Έτσι πριν περάσουμε στη βιολογική δράση του Pt(II), στο cisplatin και σε παράγωγά του που είναι αντικαρκινικά ενεργά, ας δούμε πως ο Pt(II) αλληλεπιδρά με θειοσεμικαρβαζίδια στο επόμενο σχήμα [7].



Σχήμα 1.2 Αλληλεπίδραση Pt (II) με θειοσεμικαρβαζίδια

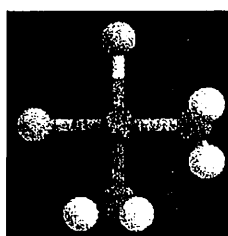
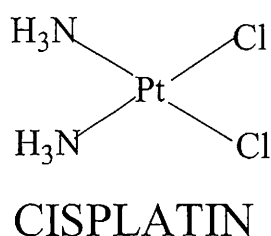
1.3 Ο Pt σε φάρμακα και βιολογικά συστήματα

Ο Pt, όπως ήδη αναφέρθηκε, μετά την επιτυχία του cisplatin ως αντικαρκινικό φάρμακο μετατράπηκε αυτόματα στο πιο συχνά μελετούμενο και «απαραίτητο» μέταλλο στη Φαρμακευτική Χημεία, αν και είναι μη απαραίτητο μέταλλο για τον οργανισμό.

1.3.1 Αντικαρκινική δράση του Pt

1.3.1.1 Cisplatin ή cis-DDP

Το cis ισομερές του συμπλόκου $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ απέκτησε βιολογικό και φαρμακευτικό ενδιαφέρον μετά τις μελέτες του Rosenberg το 1965, που έδειξαν νηματοειδή ανάπτυξη σε βακτηριακά κύτταρα που υπήρχαν σε διάλυμα στο οποίο διαβιβαζόταν ηλεκτρικό ρεύμα μέσω ηλεκτροδίων Pt.



Σχήμα 1.3 Το cisplatin

Παρατήρησε δηλαδή αναστολή της διαίρεσης των κυττάρων αλλά όχι της ανάπτυξής τους. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν απόρροια όχι του ηλεκτρικού ρεύματος αλλά των προϊόντων ηλεκτρόλυσης των ηλεκτροδίων Pt(II). Συνεχείς μελέτες έδειξαν πως από όλα αυτά τα προϊόντα η δραστική ουσία ήταν το cis $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ για το οποίο μετέπειτα μελέτες (1969-1972) σε διάφορους ζωικούς καρκινικούς όγκους έδειξαν ιδιαίτερη δραστηριότητα κατά του Σαρκώματος 180 και της Λευχαιμίας L1210, αν και ήταν δραστικό έναντι και άλλων καρκινικών όγκων.

Από τα αποτελέσματα των πειραμάτων που έγιναν για τη δραστηριότητα του cisplatin, εξήχθησαν τα εξής συμπεράσματα [8]:

1. Παρουσιάζει ευρύ φάσμα αντικαρκινικής δραστηριότητας εναντίον ανθεκτικών και μη όγκων.
2. Παρουσιάζει δραστηριότητα έναντι βραδέως αλλά και ταχέως αναπτυσσόμενων όγκων.
3. Δεν δείχνει εκλεκτικότητα ανάλογα με το είδος και το φορέα των όγκων.

4. Δρα έναντι χημικά προκαλούμενων όγκων αλλά και μεταμοσχευμένων όγκων.

5. Επηρεάζει συμπαγείς και διεσπαρμένους όγκους.

Η έγκριση του cisplatin από τον Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής ήρθε το 1978 με την ονομασία *Platinol* ενώ στην Μ. Βρετανία εγκρίθηκε το 1979 με την ονομασία *Neoplatin*. Σήμερα το cisplatin είναι το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία του καρκίνου των όρχεων, ενώ σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα χρησιμοποιείται έναντι καρκινικών όγκων των ωοθηκών, του αυχένα, του τραχήλου και της ουροδόχου κύστης, αλλά και άλλων ειδών καρκίνου [9].

Το μόνο πρόβλημα που παρουσίαζε το cisplatin ήταν η τοξικότητά του, κάτι που δυστυχώς δεν επιτρέπει την λήψη μεγάλων συγκεντρώσεων του φαρμάκου και δεν αφήνει περιθώρια για πιο πλήρη αντιμετώπιση των καρκινικών όγκων που αντιμετωπίζονται με το συγκεκριμένο φάρμακο.

Εδώ πρέπει να αναφέρουμε πως το “transplatin”, δηλαδή το trans ισομερές του cisplatin, το οποίο ήταν και αυτό ένα από τα προϊόντα ηλεκτρόλυσης των ηλεκτροδίων Pt (II) στο πείραμα του Rosemberg, δεν παρουσιάζει κανένα φαρμακευτικό-αντικαρκινικό ενδιαφέρον. Αυτή η παρατήρηση δείχνει την εκλεκτικότητα της δομής του cisplatin στην αντικαρκινική δραστηριότητα. Ο μηχανισμός αντικαρκινικής δράσης του cisplatin, που παρουσιάζεται στο υποκεφάλαιο 1.3.1.3, αιτιολογεί και τη μη δράση του transplatin έναντι καρκινικών όγκων.

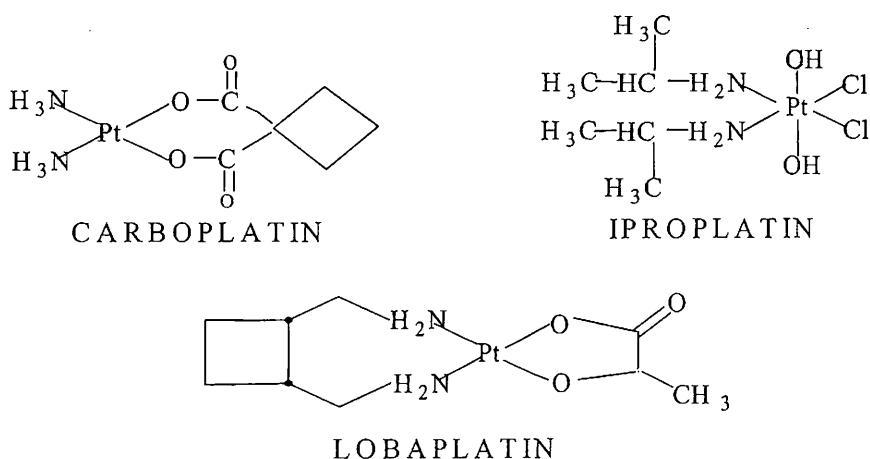
1.3.1.2 Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα του Pt

Μετά την καθιέρωση του cisplatin ως αντικαρκινικό φάρμακο, συντέθηκαν πολλές σύμπλοκες ενώσεις του Pt, ακολουθώντας κάποιους κανόνες, οι οποίοι θεωρούνταν βασική προϋπόθεση ώστε η νέα ένωση να παρουσιάζει δραστηριότητα έναντι καρκινικών όγκων :

1. Τα σύμπλοκα πρέπει να είναι ουδέτερα, επίπεδα τετραγωνικά Pt(II) ή οκταεδρικά Pt(IV).
2. Οι αποχωρούσες ομάδες σε περίπτωση που είναι μονοδοντικές να έχουν cis διαμόρφωση ή να είναι μία διδοντική.
3. Οι μη αποχωρούσες ομάδες, συχνά αμίνες, να έχουν τουλάχιστο ένα άτομο υδρογόνου ενταγμένο στο άτομο του αζώτου.

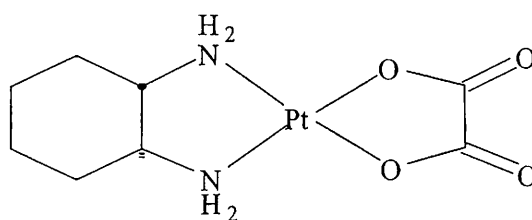
Πράγματι, οι επιστήμονες κατάφεραν να συνθέσουν τέτοιες ενώσεις που παρουσιάζουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Μερικές από τις πιο σημαντικές είναι το carboplatin, το iproplatin και το lobaplatin και η δομή τους φαίνεται στο επόμενο σχήμα 5.

Από αυτά τα νέα σκευάσματα, το carboplatin παρουσίαζε τουλάχιστον την ίδια δραστηριότητα με το cisplatin, ενώ ήταν και λιγότερο τοξικό από αυτό, καθιστώντας δυνατή τη λήψη του σε μεγάλες σχετικά συγκεντρώσεις. Μάλιστα δρα ακριβώς με τον ίδιο τρόπο όπως το cisplatin και χρησιμοποιείται πλέον στην Φαρμακοβιομηχανία [10].



Σχήμα 1.4 Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα

Τελευταία συντέθηκε άλλη μια παρόμοια ένωση, η οποία παρουσιάζει τουλάχιστον αξιόλογη δραστηριότητα και ήδη σήμερα χρησιμοποιείται στην Φαρμακευτική Χημεία, έχοντας αρχίσει δοκιμές πάνω σε αυτή ο Mathe από το 1986. Αυτή είναι το oxaliplatin [11] :



OXALIPLATIN

Σχήμα 1.5 Το πολύ σημαντικό φάρμακο oxaliplatin

Το oxaliplatin, ένα τρίτης γενιάς φάρμακο του Pt(II), κατάφερε μάλιστα να «παρακάμψει» μερικώς την αντίσταση των καρκινικών κυττάρων, περισσότερο και από το cisplatin. Ακριβώς για το λόγο αυτό θεωρείται πολλά υποσχόμενο αντικαρκινικό φάρμακο και οι έρευνες πάνω σε αυτό φυσικά δεν έχουν σταματήσει. Πιστεύεται πως είναι πιο αποτελεσματικό από το cisplatin, όντας παράλληλα και λιγότερο τοξικό και πιθανότατα ο μηχανισμός δράσης του διαφέρει από αυτόν του cisplatin, τουλάχιστον στο σημείο της αντίστασης κατά του φαρμάκου[12].

Παρατηρώντας αυτά τα νέα σκευάσματα, βλέπουμε πως όντως ακολουθούν τους παραπάνω κανόνες. Όμως μέχρι σήμερα έχουν συντεθεί και άλλες πολλές ενώσεις, οι οποίες παραβιάζουν ένα ή και περισσότερες από αυτούς τους κανόνες, παρουσιάζοντας παράλληλα αξιοσημείωτη δράση έναντι διαφόρων μορφών καρκινικών κυττάρων.

1.3.1.3. Μηχανισμός δράσης του cisplatin και τα μπλε σύμπλοκα του Pt.

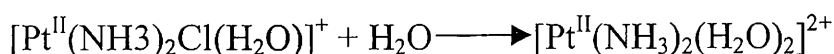
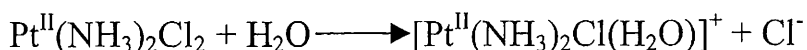
Όπως ήταν φυσικό, από τη στιγμή που το cisplatin καθιερώθηκε ως αντικαρκινικό φάρμακο, παράλληλα με τη σύνθεση νέων ενώσεων πολλά υποσχόμενων σ' αυτόν τον τομέα ξεκίνησαν και τα πειράματα ταυτοποίησης τρόπου αλληλεπίδρασης του cisplatin και των παραγώγων του με τα καρκινικά κύτταρα.

Πλήθος μελετών έδειξαν ότι το cisplatin εκφράζει την αντικαρκινική του δραστηριότητα, έχοντας ως στόχο το DNA των καρκινικών κυττάρων και πιο συγκεκριμένα ότι στοχεύει τις βάσεις του DNA, με τις οποίες σχηματίζει ενδοκλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς προκαλώντας κύρια βλάβη σε αυτό αποσταθεροποιώντας την δευτεροταγή δομή και την έλικά του. Το πολύ μικρό ποσοστό διακλωνικών διασταυρούμενων δεσμών που σχηματίζει το cisplatin δεν παίζει κανένα ρόλο στην αντικαρκινική του δραστηριότητα, κάτι που πιστοποιείται και από την μη δραστηριότητα του transplatin.

Περνώντας σε μια πιο λεπτομερή ανάλυση του μηχανισμού δράσης του cisplatin πρέπει να πούμε πως αυτός (ο μηχανισμός δράσης) δεν έχει πιστοποιηθεί με ακρίβεια, αλλά είναι γνωστές πλέον πολλές και σημαντικές λεπτομέρειες.

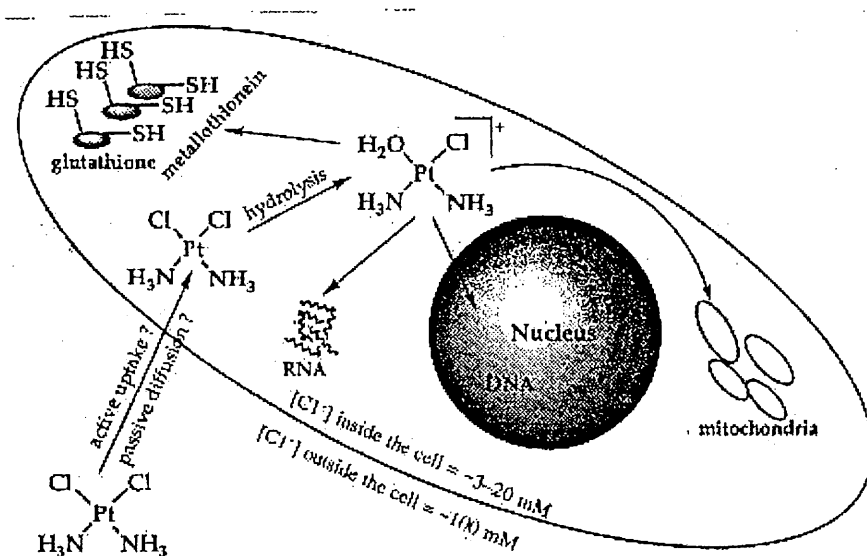
Η δραστηριότητα του cisplatin εμφανίζεται μετά την απώλεια των ιόντων Cl^- και μάλιστα πρέπει (γενικά στα άλλα φάρμακα) η γωνία Cl-Pt-Cl είναι μικρότερη των 95° [13]. Όταν το φάρμακο βρίσκεται ακόμη στο αίμα, όπου η συγκέντρωση των Cl^- είναι $\sim 100\text{mM}$, τα ιόντα Cl^- υπάρχουν ενταγμένα στο κεντρικό μεταλλικό άτομο του Pt II. Όταν όμως το φάρμακο διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, μέσω παθητικής διάχυσης ή με κάποιο μηχανισμό μεταφοράς και βρεθεί στο κυτόπλασμα (cellular uptake) όπου η C των Cl^- είναι $\sim 3\text{-}20\ \mu\text{M}$, υφίσταται υδρόλυση και αρχικά αντικαθιστά το ένα ιόν Cl^- με ένα μόριο ύδατος και στη συνέχεια αντικαθιστά και το δεύτερο ιόν Cl^- με ένα δεύτερο μόριο ύδατος [14].

Μέσα στο κύτταρο



Εδώ πρέπει να πούμε πως ένα μέρος του φαρμάκου (μέχρι και 50%) είτε δεν μπορεί να διαπεράσει τη μεμβράνη (cellular uptake), λόγω πιθανότατα σύνδεσής του με πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, είτε εξέρχεται πάλι μέσω άλλων πρωτεϊνών (cellular efflux) [15].

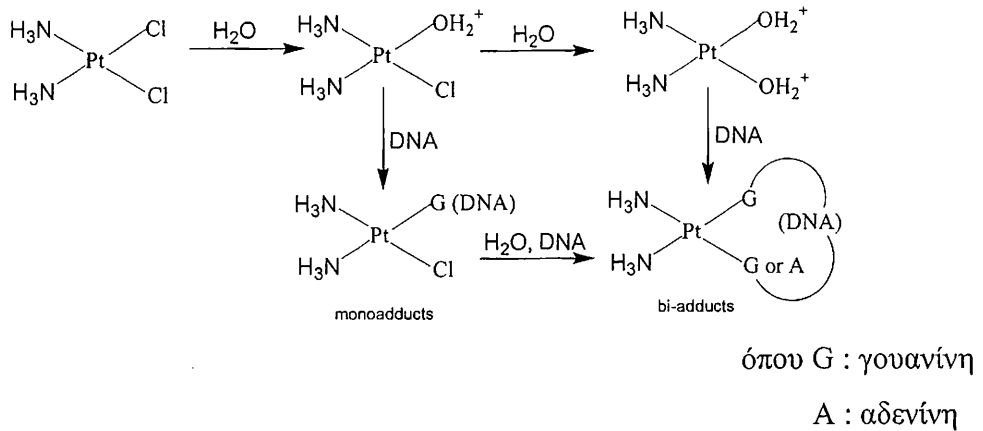
Το μόνο- και δυ-υδρολυμένο πλέον cisplatin μπορεί να δώσει αντιδράσεις αντικατάστασης των μορίων νερού του με πρωτεΐνες, μόρια RNA, μόρια DNA και θειούχες ενώσεις [15]. Από τις μελέτες αυτές πιστοποιήθηκε πως η δράση του cisplatin προέρχεται από την ένταξη σε αυτό μόνο του DNA (και όχι του RNA και των πρωτεϊνών). Η δέσμευσή του με το RNA και με άλλες πρωτεΐνες σχετίζεται περισσότερο με την αντίσταση έναντι στο φάρμακο (ή ανθεκτικότητα του φαρμάκου), παρά με την αντικαρκινική δραστηριότητα, όπως επίσης και η σύνδεσή του με θειούχες ενώσεις (γλουταθειόνες και μεταλλοθειονίνες), η οποία μπορεί να συμβεί και στο μονουδρολυμένο cisplatin, που οδηγεί ουσιαστικά στην αναστολή της δράσης του φαρμάκου. Ακόμη τελευταία έχει πιστοποιηθεί πως το cisplatin αντιδρά και με το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), αλλά δεν έχει διαπιστωθεί αν αυτή η δέσμευση παίζει κάποιο ρόλο στην αντικαρκινική του δραστηριότητα.



Σχήμα 1.6 Η είσοδος του cisplatin στο κύτταρο και οι πιθανοί του στόχοι.

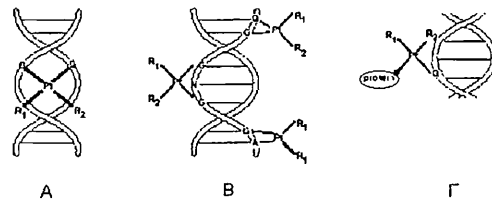
Σχετικά λοιπόν με τους δεσμούς του cisplatin με το γονιδιακό DNA, οι οποίοι θεωρούνται υπαίτιοι για την αντικαρκινική δραστηριότητα, το μονο-υδρολυμένο cisplatin, έχοντας ως στόχο τις βάσεις του DNA αρχικά δημιουργεί μονοενταγμένα σύμπλοκα (monoadducts), ενώ μπορεί να υδρολυθεί εκ νέου και να

δώσει, όπως και το απευθείας δις-υδρολυμένο cisplatin, διπλά ενταγμένα σύμπλοκα (bi-adducts) [11].



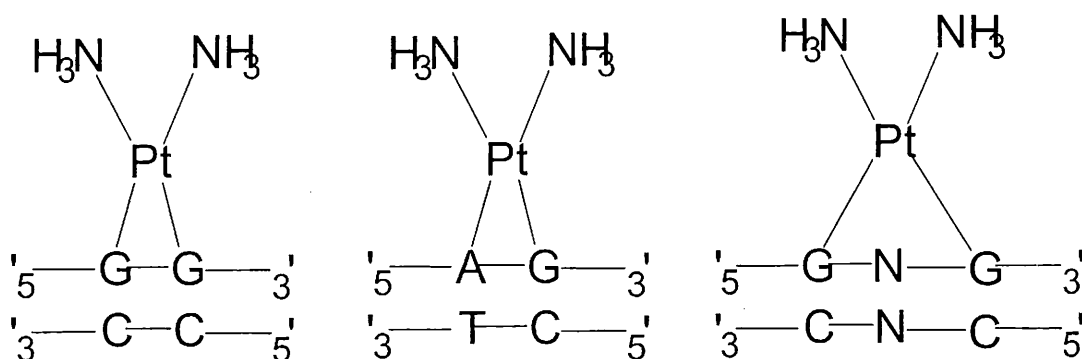
Σχήμα 1.7 Σχηματισμός μονοενταγμένων (monoadducts) και διπλά ενταγμένων (bi-adducts) συμπλόκων του cisplatin με το DNA

Έχοντας λοιπόν ως στόχο τις βάσεις του DNA, το cisplatin σχηματίζει με αυτές 1,2 και 1,3-ενδοκλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς, αντικαθιστώντας τα μόρια ύδατος με βάσεις. Μάλιστα το cisplatin έχει δείξει ισχυρή προτίμηση σύνδεσης με πουρίνες και ιδιαίτερα με τη γουανίνη. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί πως το 65% του cisplatin δένεται στα άτομα N-7 δύο γειτονικών γουανινών, το 25% στο άτομο N-7 μιας γουανίνης και στο N-7 μιας γειτονικής αδενοσίνης και το 6% στα άτομα N-7 δύο γουανινών μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται μια άλλη βάση. Το υπόλοιπο ποσοστό του cisplatin σχηματίζει διακλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς με το DNA καθώς και δεσμούς με πρωτεΐνες [15].



Σχήμα 1.8 Οι διακλωνικοί (Α), ενδοκλωνικοί (Β) διασταυρούμενοι δεσμοί του cisplatin με το DNA και οι δεσμοί του με πρωτεΐνες (Γ)

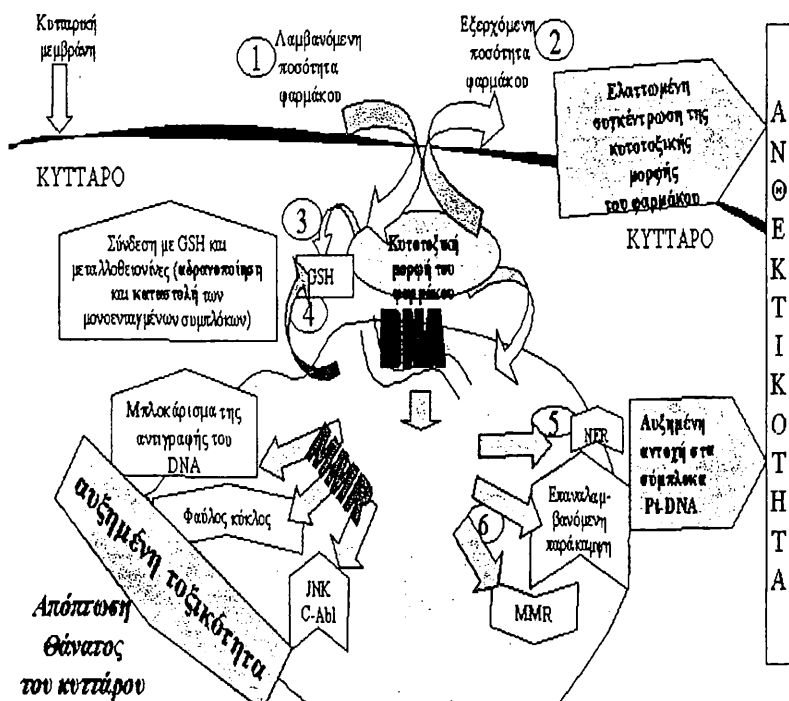
Από όλους αυτούς τους δεσμούς μόνο οι 1,2-ενδοκλωνικοί και οι 1,3-ενδοκλωνικοί διασταυρούμενοι δεσμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την αντικαρκινική δραστικότητα του cisplatin. Η δημιουργία τέτοιων δεσμών αναστέλλει την διαδικασία της αντιγραφής του DNA (σταματώντας την ικανότητα του κυττάρου να συνθέτει νέο DNA και προκαλώντας απόπτωση, δηλαδή θάνατο αυτού) και της μετάφρασης του DNA (προκαλώντας πιθανότατα αναστολή της RNA πολυμεράσης II) [14], [16]. Χαρακτηριστική είναι η διατήρηση των δύο αμινών ενταγμένων στο μεταλλικό κέντρο, όπως φαίνεται και στο σχήμα 9 [17].



Σχήμα 1.9 Η διατήρηση των αμινομάδων του cisplatin στους 1,2 και 1,3-ενδοκλωνικούς δεσμούς του με το DNA

Αντίστοιχα, τα άλλα τροποποιημένα αντικαρκινικά φάρμακα του Pt(II) διατηρούν τις αντίστοιχες αμινικές ομάδες που εντάσσονται στον λευκόχρυσο, οι οποίες ανάλογα με τις ιδιότητές τους, δίνουν και ξεχωριστές ιδιότητες στο κάθε φάρμακο (π.χ. υδατοδιαλυτότητα).

Για να έχουμε μια πιο πλήρη άποψη του μηχανισμού δράσης του cisplatin (και των άλλων αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II)) πρέπει να αναφερθούμε και στην ανθεκτικότητά του. Στο σχήμα 10 βλέπουμε συγκεντρωτικά τις διαδικασίες αντίστασης ενός κυττάρου στα αντικαρκινικά φάρμακα του Pt(II), καθώς και τους τρόπους που το cisplatin πολλές φορές καταφέρνει και τις προσπερνάει παρουσιάζοντας αντικαρκινική δραστικότητα.



Σχήμα 1.10 Ανθεκτικότητα έναντι ενώσεων του λευκοχρύσου(II) (π.χ. cisplatin)

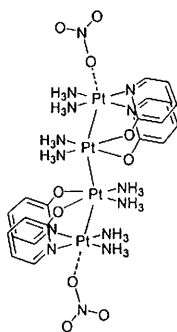
Όπως βλέπουμε υπάρχουν τουλάχιστον έξι πιθανοί τρόποι αντίστασης του κυττάρου έναντι στο φάρμακο. Αρχικά το κύτταρο μπορεί να αντισταθεί στην είσοδο του φαρμάκου σε αυτό με ελάττωση της λαμβανόμενης και αύξηση της εκροούμενης ποσότητας (decreased cellular uptake and increased cellular efflux) (1 και 2 στο σχήμα), ενώ όταν το φάρμακο εισέλθει στο κύτταρο αδραναιοποιείται μέσω παράπλευρων αντιδράσεων με σουλφυδρικές ομάδες (3 στο σχήμα). Παρόμοιες αντιδράσεις με σουλφυδρικές ομάδες (γλουτοθειόνες GSH και μεταλλοθειονίνες) δίνουν ακόμη και τα ήδη μονοενταγμένα σύμπλοκα Pt-DNA (monoadducts) αναστέλλοντας τη δράση τους (4 στο σχήμα) [11], [14], [15].

Αφού πραγματοποιηθούν όλες οι παραπάνω διαδικασίες, ένα μέρος του φαρμάκου θα δώσει τους ενδοκλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς με το DNA. Από αυτούς, ένα μέρος θα μας δώσει την αντικαρκινική δραστηριότητα που θέλουμε και μπορεί να οδηγήσει σε αποπτωτικό θάνατο το κύτταρο (κάτω αριστερά στο σχήμα 10). Μάλιστα ένα ποσοστό τους ανιχνεύεται από την πρωτεΐνη ανίχνευσης MMR (mismatch repair pathway), αλλά δεν μπορεί να επισκευαστεί από αυτή οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο και θάνατο πάλι του κυττάρου, ενώ ένα άλλο μέρος τους επικαλύπτεται από τις ευκίνητες πρωτεΐνες HMG (high mobility protein group) και δεν μπορεί να ανιχνευθεί από τις πρωτεΐνες αποκοπής-επιδιόρθωσης NER

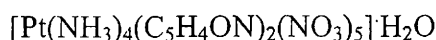
(nucleotide excision repair). Το υπόλοιπο μέρος αυτών των δεσμών όμως θα διορθωθεί μέσω διαφόρων μηχανισμών επιδιόρθωσης που διαθέτει το κύτταρο, όπως είναι οι NER πρωτεΐνες που ήδη αναφέρθηκαν και η διαδικασία της επαναλαμβανόμενης παράκαμψης (replicative bypass) ή ακόμη και με ελάττωση της MMR διαδικασίας (5 και 6 στο σχήμα 10). Η NER είναι μια ευπροσάρμοστη μηχανή επισκευής του DNA που αφαιρεί ογκώδεις ομάδες που αποσταθεροποιούν την έλικά του, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που προκαλούνται από το cisplatin [11], [14], [18]. Τα τελευταία χρόνια οι επιστήμονες εστιάζονται στην NER γιατί, αν με κάποιο τρόπο επιτευχθεί η αναστολή της λειτουργίας της, θα έχουμε φθάσει πολύ κοντά στον τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου, αφού δεν θα μπορούν να διορθωθούν οι τροποποιήσεις που προκαλούν τα φάρμακα στο DNA.

Με τον ίδιο τρόπο ή ελαφρά τροποποιημένο δρουν και οι υπόλοιπες αντικαρκινικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II), αφού σε αντίστοιχα πειράματα παρατηρούνται παρόμοια αποτελέσματα. Το μόνο φάρμακο που πιθανώς διαφέρει είναι το oxaliplatin πάνω στο οποίο εστιάζεται τελευταία η έρευνα.

Η παρατήρηση ότι ο Pt έχει προτίμηση και στις πυριμιδινικές βάσεις και η συστηματική μελέτη αυτών των δράσεων απέδωσε κάποιες νέες απροσδόκητα ενδιαφέρουσες σύμπλοκες ενώσεις του Pt. Αυτές είναι τα μπλε σύμπλοκα λευκόχρυσου-πυριμιδινών που εκτός της υποσχόμενης δραστηριότητά τους παρουσίαζαν υψηλή διαλυτότητα στο νερό και χαμηλή τοξικότητα, ενώ περιέχουν την ομάδα $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ ανά μόριο πυριμιδίνης. Δυστυχώς όμως η δυσκολία στη σύνθεση και απομόνωση αυτών των ενώσεων λόγω των πολλών παραπροϊόντων εμπόδισε την ανάπτυξη τους και την πιο διεξοδική μελέτη τους. [10]. Ένα πολύπλοκο παράδειγμα αυτών των ενώσεων φαίνεται στο αμέσως επόμενο σχήμα.



Σχήμα 1.11 Μπλε σύμπλοκο του λευκόχρυσου (εδώ με πυριδίνες)



1.3.2 Αντική, αντιβακτηριακή, αντιπαρασιτική και ανοσοκατασταλτική δράση των συμπλόκων του Pt.

Το cisplatin χρησιμοποιήθηκε με τροποποιημένα νουκλεοτίδια όπως το acyclovir και για αντικές εφαρμογές αλλά η τοξικότητα του δυστυχώς δεν υπερνικήθηκε. Χρησιμοποιήθηκε εν τέλει ως απενεργοποιητής του ιού herpes simplex παρουσία φωτός ή οξυγόνου. Το σύμπλοκο cis $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{guo})_2]^{2+}$ αναφέρθηκε για αντική δραστηριότητα εκτός της αντικαρκινικής. [19]

Η αλληλεπίδραση των βακτηρίων με σύμπλοκα του Pt με αμίνες που οδήγησαν στη συνέχεια στην ανακάλυψη των αντικαρκινικών τους ιδιοτήτων, έδειξε νηματοειδή ανάπτυξη αυτών, αντίθετα από τα απλά άλατα όπως $[\text{Pt CL}_2]^{2-}$ που είναι bacteriocidal και δεν προκαλούν νηματοειδή ανάπτυξη και φυσικά θεωρούνται αντιβακτηριακά δραστικά σύμπλοκα του Pt με αμίνες. [20]

Μετά την εύρεση του τρόπου δράσης του cisplatin έναντι των καρκινικών κυττάρων(αλληλεπίδραση με το DNA αυτών) ο λευκόχρυσος δοκιμάστηκε σε σύμπλοκα του και για αντιπαρασιτική δράση, ιδιαίτερα έναντι του τρυπανοσώματος και παρουσίασε αξιόλογη δραστηριότητα in vitro μειωμένη όμως in vivo. Σε συνδυασμό όμως με άλλες φαρμακευτικές ουσίες η δραστηριότητα του in vivo αυξάνεται κατακόρυφα όπως στην περίπτωση του T.Congolese όπου το cis $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ χορηγείται σε συνδυασμό με πολυγλουταμινικό οξύ.[21].

Το εμπόδιο που βάζουν το cisplatin και οι λοιπές αντικαρκινικές ενώσεις στη βιοσύνθεση του DNA προοιωνίζει την εφαρμογή τους ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε περιπτώσεις αλλοίωσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Τρανταχτό παράδειγμα η χορήγηση συμπλόκων του Pt για τον περιορισμό φλεγμονών που προκαλούνται από αρθρίτιδα [21].

Βιβλιογραφία

- [1] I. M. Τσαγκάρης, *Ανόργανος Χημεία Στοιχείων Μετάπτωσης*, τόμος 2, p. 163, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 2000
- [2] F.A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, p. 868, Wiley Interscience
- [3] F.A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, p. 918, Wiley Interscience
- [4] Α. Ντομπούλου, *Διδακτορική διατριβή*, p. 81, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [5] I. M. Τσαγκάρης, *Ανόργανος Χημεία Στοιχείων Μετάπτωσης*, τόμος 2, p. 168, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 2000
- [6] F.A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, p. 919, Wiley Interscience
- [7] Λ. Ο. Παπαθανάσης, *Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα ΕΠΕΑΕΚ, Βιοανόργανης Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας* 2000
- [8] N. Farrel, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic agents*, p.47, Kluwer Academic Publishers 1989
- [9] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [10] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [11] A.M. Di Francesco, A. Ruggiero and R. Riccardi *Cell. Mol. Life Sci.*, **59** (2002) 1914
- [12] S. Faivre, D. Chan, R. Salinas, B. Woynarowska, J. M. Woynarowski *Biochemical Pharmacology*, **66** (2003) 225
- [13] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [14] E. R. Jamieson and S. J. Lippard *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2467
- [15] M. Kartalou, J. M. Essigmann, *Mutation Research*, **478** (2001) 23
- [16] V. Brabec, J. Kasparikova, *Drug Resistance Updates*, **5** (2002) 147
- [17] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998

- [18] S. M. Cohen, Y. Mikata, Q. He, and S. J. Lippard, *Biochemistry*, **39** (2000) 11771
- [19] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [20] N. Farrel, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic agents*, p.220, Kluwer Academic Publishers 1989
- [21] N. Farrel, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic agents*, p.232, Kluwer Academic Publishers 1989

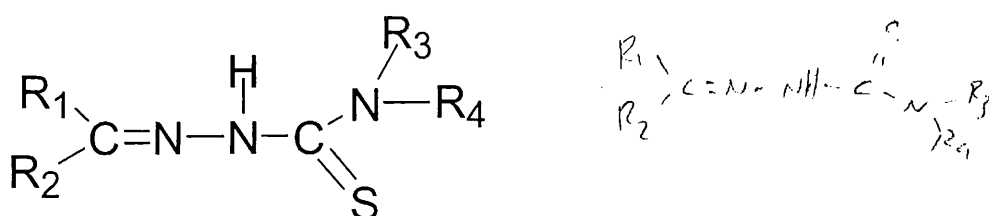
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ (THIOSEMICARBAZONES) (TSCs)

2.1 Οι Θειοσεμικαρβαζόνες και η Χημεία τους

2.1.1 Δομή και ισομερή

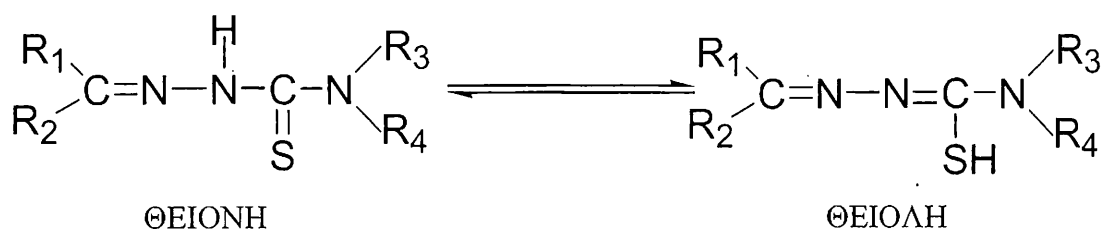
Οι θειοσεμικαρβαζόνες (thiosemicarbazones ή TSCs) είναι μια μεγάλη κατηγορία οργανικών ενώσεων και η δομή τους φαίνεται στο σχήμα:



Σχήμα 2.1 Η δομή των θειοσεμικαρβαζόνων (TSCs)

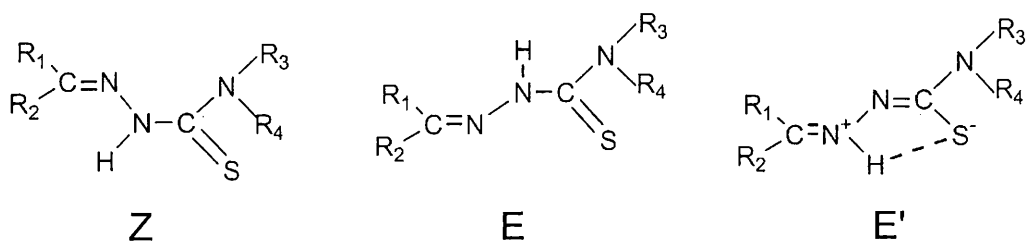
Όπως βλέπουμε στο σχήμα ο κύριος σκελετός των θειοσεμικαρβαζόνων (TSCs) είναι ο $C=N-N-C(=S)-N$ ενώ οι ομάδες R_1 , R_2 , R_3 και R_4 είναι μεταβλητές. Ο πιο συνήθης τρόπος σύνθεσής τους είναι η συμπύκνωση της κατάλληλης καρβονυλομάδας $(R_1)(R_2)C=O$ με το κατάλληλο θειοσεμικαρβαζίδιο $H_2N-N-C(=S)-N(R_3)(R_4)$. Σύμφωνα με τους κανόνες ονοματολογίας κατά IUPAC, κατά τους οποίους ο σκελετός τους έχει την αρίθμηση $C=N(1)-N(2)-C(3)(=S)-N(4)$ ονομάζονται από την υποκατάσταση του τελικού ατόμου αζώτου $N(4)$ και τη συμπυκνούμενη καρβονυλομάδα. Π.χ. αν είχαμε την ένωση $H_2C=N-N-C(=S)-NH(C_2H_5)$ αυτή θα ονομαζόταν αίθυλο-θειοσεμικαρβαζόνη της φορμαλδεύδης. Ανάλογα όμως με την πολυπλοκότητα των μεταβλητών ομάδων (R_x) αλλάζει λίγο και η ονοματολογία αυτών των ενώσεων.

Οι θειοσεμικαρβαζόνες στη στερεά μορφή τους έχουν τη δομή της θειόνης που είδαμε και στο σχήμα 2.1. Σε διάλυμα όμως συνυπάρχει και η ταυτομερής δομή της, η θειόλη, όπου μάλιστα απαντάται πιο συχνά :



Σχήμα 2.2 Ισορροπία των ταυτομερών μορφών της θειόνης και της θειόλης

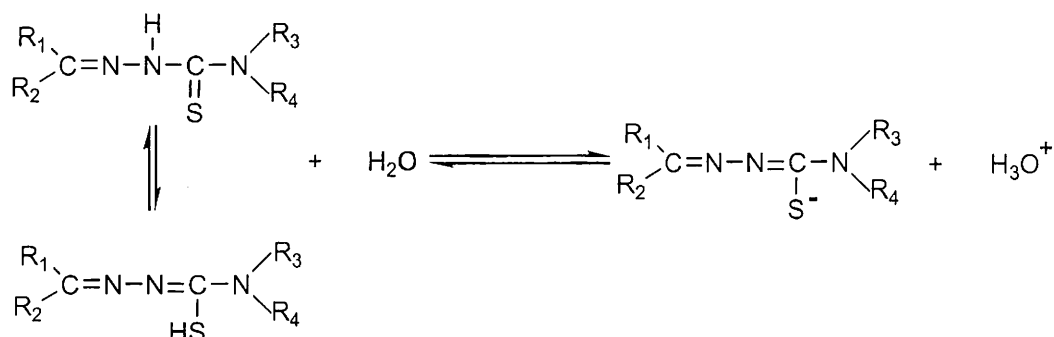
Εδώ πρέπει να πούμε πως σε διάλυμα οι TSCs μπορούν να πάρουν διάφορες διευθετήσεις στο χώρο, ανάλογα με τους στερικούς και ηλεκτρονικούς παράγοντες του κάθε μορίου. Αυτές είναι η E, E' και Z διαμόρφωση, με την E να υπερισχύει [1]:



Σχήμα 2.3 Οι διαμορφώσεις Z, E και E' των θειοσεμικαρβαζόνων.

Όπως βλέπουμε η μετατροπή του ενός ισομερούς στο άλλο θεωρείται μάλλον δύσκολη υπόθεση αφού πρέπει να έχουμε περιστροφή γύρω από τον διπλό αζωμεθινικό δεσμό. Παρόλα αυτά όμως, σε διάλυμα παρατηρείται η αλληλομετατροπή των ταυτομερών μορφών ακόμη και αν γίνει επιλογή της διαδικασίας παρασκευής, που παίζει ρόλο στο ποιο ισομερές θα είναι το προϊόν. Η υποκατάσταση του τελικού αζώτου N(4) παίζει κι αυτή σημαντικό ρόλο στην επιλογή του ισομερούς από το μόριο (στερικός παράγοντας). Μικρού όγκου υποκαταστάτες όπως η μέθυλο και αίθυλο ομάδα οδηγεί το μόριο στην E διαμόρφωση σε ποσοστό 100%, ενώ μόρια με ογκώδεις υποκαταστάτες (εξαμεθυλοενημίνη) εμφανίζονται και στις τρεις διαμορφώσεις, με την E διαμόρφωση όμως να υπερισχύει και πάλι.

Οι θειοσεμικαρβαζόνες σε διάλυμα μπορούν να αποπρωτονιωθούν δίνοντας την ανιονική μορφή τους



Σχήμα 2.4 Οι θειοσεμικαρβαζόνες σε υδατικό διάλυμα

Όπως βλέπουμε, οι θειοσεμικαρβαζόνες σε διάλυμα βρίσκονται και σε μονοανιονική μορφή ενώ αν σε αυτές υπάρχουν επιπλέον ομάδες (μητρικές καρβονυλικές ενώσεις και υποκαταστάτες του τελικού αζώτου N(4)) που μπορούν να αποπρωτονιωθούν, τότε σε διάλυμα μπορούν να βρίσκονται και σε μεγαλύτερες ανιονικές βαθμίδες. Ακόμη, ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν στο διάλυμα (pH) και τις επιπλέον ομάδες, που πιθανά διαθέτουν άτομα ικανά να δεχθούν πρωτόνια, μπορούν να εμφανιστούν ακόμη και σε κατιονική μορφή [2-5].

Από τις διαμορφώσεις E, E' και Z καθώς και την ανιονική μορφή των θειοσεμικαρβαζόνων σε διάλυμα συμπεραίνουμε για τους δεσμούς μεταξύ των ατόμων τους, ότι πολλοί από αυτούς δεν είναι ούτε απλοί ούτε διπλοί, αλλά κάτι ενδιάμεσο. Αυτό το συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε και από τις πειραματικές μετρήσεις του μήκους των δεσμών αυτών [5]:

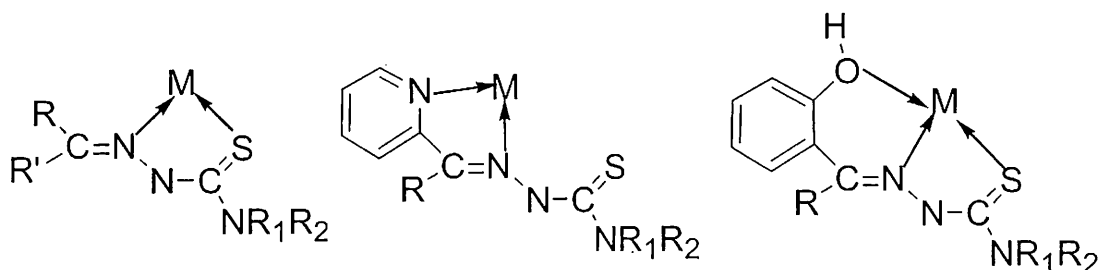
C-N(1): 1.285 N(1)-N(2): 1.377 N(2)-C(3): 1.370 C(3)-S: 1.685

2.1.2 Η Χημεία Ένταξης

Είδαμε πως οι θειοσεμικαρβαζόνες σε διάλυμα βρίσκονται είτε στην ουδέτερη είτε στην ανιονική μορφή ή ακόμη και στην κατιονική τους μορφή. Οι συνθήκες

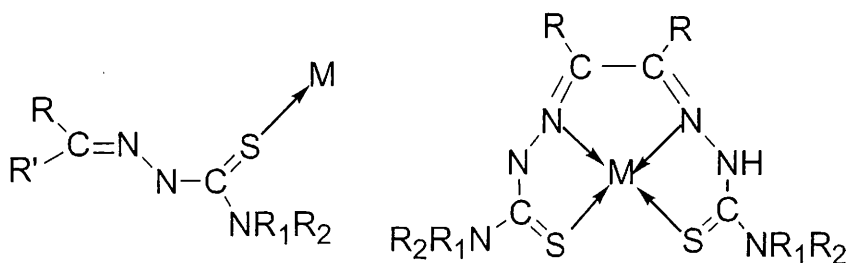
αντίδρασεις παρασκευής συμπλόκων ενώσεων πραγματοποιούνται σε διαλύματα. Έτσι οι θειοσεμικαρβαζόνες στη Χημεία Ένταξης εμφανίζονται σε όλες αυτές τις μορφές ξεχωριστά. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούμε να δούμε και σύμπλοκες ενώσεις με την ίδια θειοσεμικαρβαζόνη σε διαφορετικές ταυτομερείς μορφές όπως το ουδέτερο σύμπλοκο του κοβαλτίου $[\text{Co}(\text{HNQTSC})(\text{NQTSC})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ όπου η (2-υδροξυ)-1,4-ναφθοκινόνη-1-θειοσεμικαρβαζόνη βρίσκεται και στην ουδέτερη (HNQTSC) αλλά και στην μονοανιονική της μορφή (NQTSC).

Τα άτομα δότες που διαθέτει μια απλή θειοσεμικαρβαζόνη είναι σίγουρα το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου N(1) και το άτομο θείου S, οπότε μπορούν να δράσουν μονοδοντικά αλλά και διδοντικά. Συνήθως εμφανίζονται ως διδοντικοί υποκαταστάτες μέσω αυτών των δύο ατόμων, όπου τα σύμπλοκα είναι πιο σταθερά. Σε περίπτωση που στις πλευρικές μεταβλητές ομάδες υπάρχει επιπλέον άτομο δότης και βρίσκεται σε κατάλληλη θέση (2-ακετυλοπυριδίνη, 2-υδροξυακετοφαινόνη), τότε το μόριο μπορεί να δράσει και τριδοντικά. Μερικές φορές έχει παρατηρηθεί διδοντική ένταξη μέσω του αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου δότη του πλευρικού υποκαταστάτη, ενώ το άτομο θείου θεωρείται από λίγο ως σχεδόν καθόλου ενταγμένο [2-6].



Σχήμα 2.5 Διδοντική και τριδοντική ένταξη των θειοσεμικαρβαζόνων

Υψηλότεροι βαθμοί ένταξης, αν και σπάνιοι, αναφέρονται στη βιβλιογραφία και περιλαμβάνουν συνήθως δις-θειοσεμικαρβαζόνες. Η μονοδοντική ένταξη γίνεται συνήθως μέσω του ατόμου του θείου S και μόνο όταν οι συνθήκες του πειράματος το επιβάλλουν [2-6].



Σχήμα 2.6 Οι σπάνιες περιπτώσεις μονοδοντικής και τετραδοντικής ένταξης των θειοσεμικαρβαζόνων

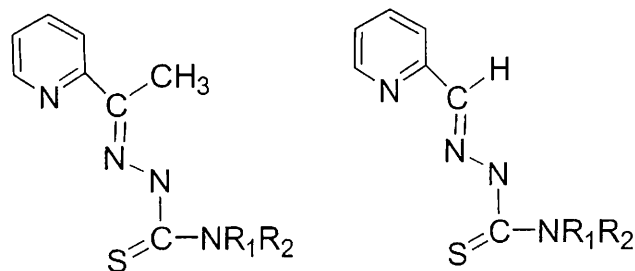
Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και πολυπυρηνικά σύμπλοκα θειοσεμικαρβαζόνων και σε μερικά από αυτά το άτομο του θείου δρα ως γέφυρα μεταξύ των μεταλλικών κέντρων [7], [8].

Η στεreoχημεία των συμπλόκων ενώσεων μετάλλων με θειοσεμικαρβαζόνες εξαρτάται πρωτίστως από το μέταλλο, όμως οι πιο συνηθισμένες διαμορφώσεις είναι οκταεδρικές και τετραγωνικές [5].

2.1.2.1 Σύμπλοκες ενώσεις θειοσεμικαρβαζόνων με μέταλλα μετάπτωσης

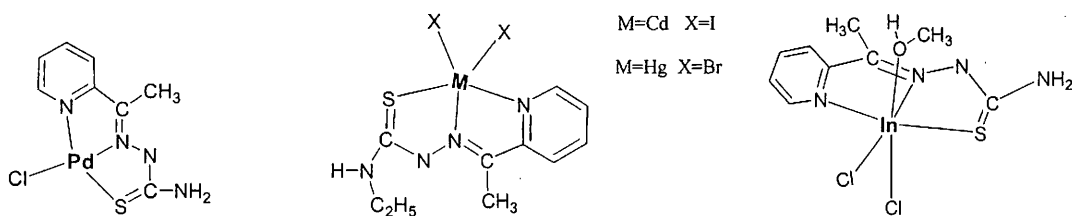
Οι θειοσεμικαρβαζόνες έχουν βρεθεί ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον. Πλήθος συμπλόκων ενώσεων θειοσεμικαρβαζόνων με μέταλλα μετάπτωσης έχουν συντεθεί και χαρακτηριστεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ιδιαίτερα μετά την απόδειξη μέσω βιολογικών πειραμάτων πως πολλά σύμπλοκα είναι πιο δραστικά από τα αντίστοιχες ελεύθερες θειοσεμικαρβαζόνες. Περισσότερο έχουν συντεθεί σύμπλοκα με θειοσεμικαρβαζόνες οι οποίες έχουν βρεθεί ιδιαίτερα δραστικές όπως οι α-(N)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες, η 4-φορμυλοαντιπυρίνη TSC, η 2-ύδροξυακετοφαινόνη TSC καθώς και μερικές δις-θειοσεμικαρβαζόνες. Παρακάτω θα δούμε μερικά παραδείγματα τέτοιων συμπλόκων καθώς και μερικά αξιοπρόσεκτα, λόγω διαμόρφωσης, δομής και πιθανής δραστικότητας σύμπλοκα θειοσεμικαρβαζόνων.

Σύμπλοκα της N(4) υποκατεστημένης θειοσεμικαρβαζόνης της 2-ακετυλο- και 2-φόρμυλο-πυριδίνης

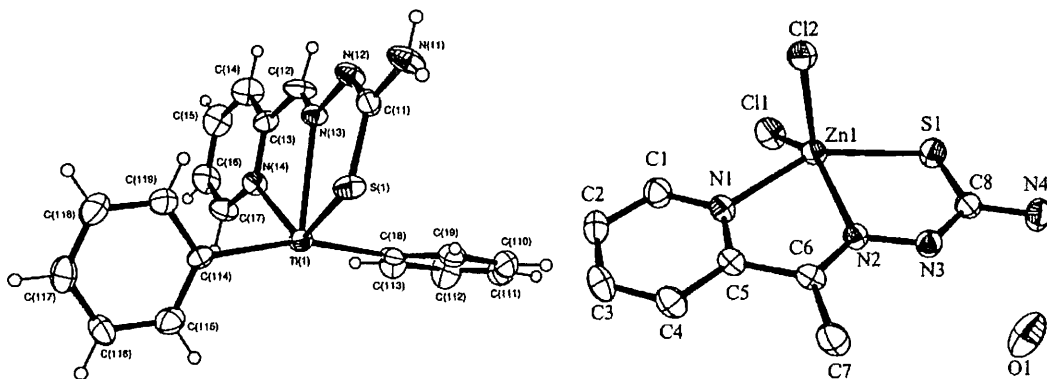


Σχήμα 2.7 N(4)-υποκατεστημένη 2-ακετυλπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη

έχουν συντεθεί και χαρακτηριστεί με Fe(III), Ni(II), Pd(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II) και ακόμη με Tl(II) και In(II) [9-15]. Το σύμπλοκο με Hg(II) είναι δραστικό έναντι στο *Aspergillus niger*. Τα σύμπλοκα του Παλλαδίου(II) είναι μάλιστα πιο δραστικά από τις αντίστοιχες θειοσεμικαρβαζόνες έναντι καρκινικών όγκων [4].

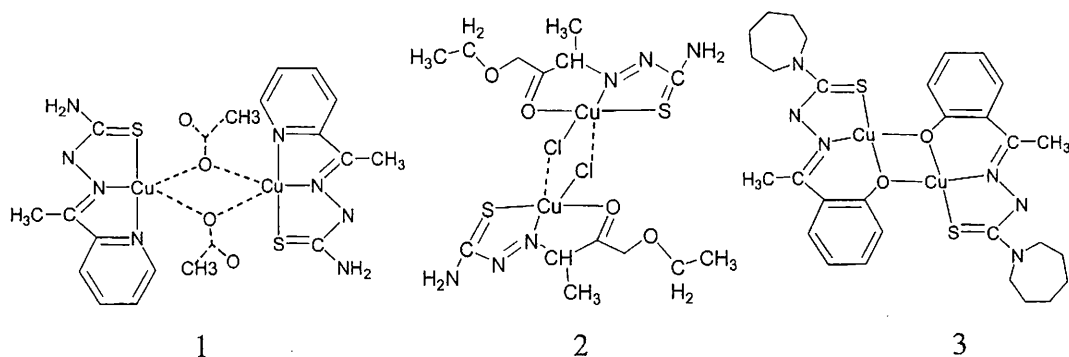


Σχήμα 2.8 Σύμπλοκα του Pd και In με 2-ακετυλπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και του Hg και Cd με N(4)αίθυλο2-ακετυλπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη



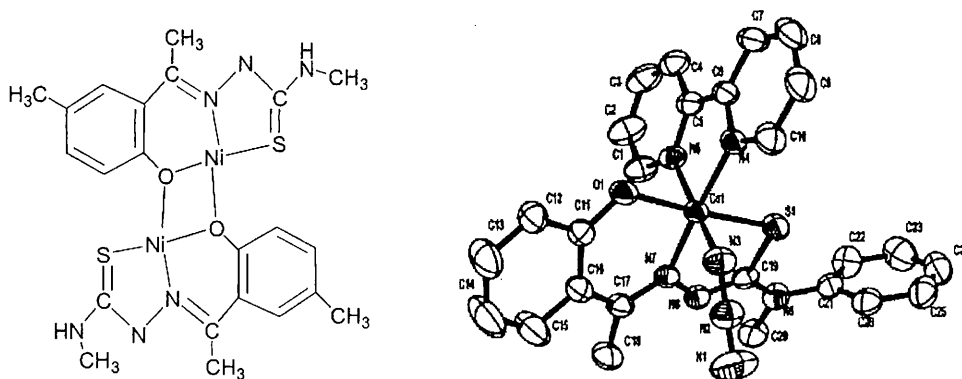
Σχήμα 2.9 Διαγράμματα ORTEP των συμπλόκων του Θαλλίου [Tl(Ph)₂(HfoPytsc)] και του Ψευδαργύρου [Zn(HfoPytsc)Cl₂]

Διμερή του Χαλκού (II) έχουν συντεθεί και με άλλες θειοσεμικαρβαζόνες ενώ στο διμερές με την 2-ύδροξυακετοφαινόνη ^4N -εξαμεθυλοενιμίνη θειοσεμικαρβαζόνη ο υποκαταστάτης είναι διανιονικός και παρόμοιο με αυτό το σύμπλοκο 3 του χαλκού έχει συντεθεί και με Ni(II) [6], [10], [16].



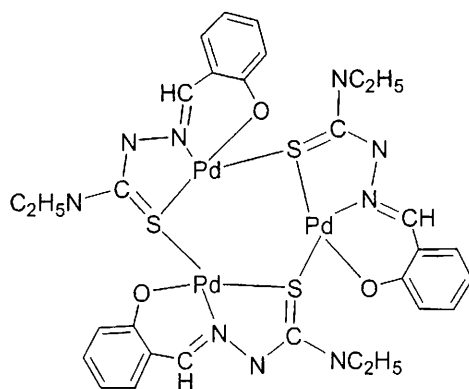
Σχήμα 2.9 Το διμερές του Χαλκού $[\text{Cu}(\text{HFoPytsc})(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2]_2$ και τα διμερή με την πυρουβική αλδεύδη ^4N μέθυλο Tsc $[\text{Cu}(\text{Pyrouald4me-tsc})\text{Cl}_2]_2$ και την 2-ύδροξυ-ακετοφαινόνη ^4N -εξαμεθυλοενιμίνη Tsc $[\text{Cu}(2\text{-HyAp4hexim-tsc})]_2$

Με την 2-ύδροξυ-ακετοφαινόνη θειοσεμικαρβαζόνη έχουν χαρακτηριστεί σύμπλοκα εκτός του Cu(II) αλλά και των Co(II) και Ni(II) (διμερές) [6], [15].



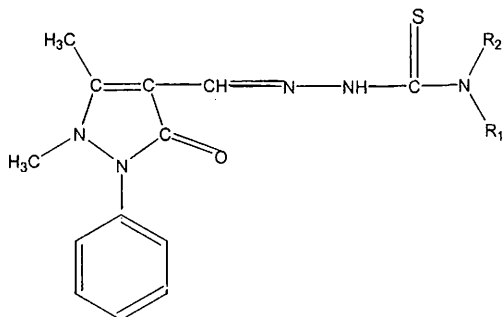
Σχήμα 2.11 Αναπαράσταση του $[\text{Ni}(2\text{-Hy},5\text{-meAp4methyl-tsc})]_2$ και το διάγραμμα ORTEP του $[\text{Co}(2\text{-HyAp-4phenyl-tsc})\text{Py}_2]$

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το τριπυρηνικό σύμπλοκο του Pd(II) με την 2-ύδροξυακετοφαινόνη ^4N -αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνη, όπου έχουμε ένα εξαμελή δακτύλιο με εναλασσόμενα άτομα Pd και S σε μορφή ανακλίτρου.



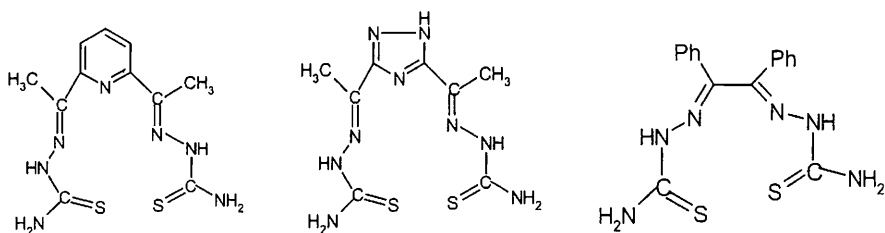
Σχήμα 2.12 Το τρικυρηνικό σύμπλοκο $[\text{Pd}(2\text{-Hy-Ap3-ethyl thiosemicarbazone})]_3$

Σύμπλοκα του $\text{Cu}(\text{II})$ και του $\text{Ni}(\text{II})$ έχουν συντεθεί και με την $\text{N}(3)$ υποκατεστημένη 4-φορμυλοαντιπυρίνη TSC, όπου ο υποκαταστάτης δρα διδοντικά (NS) ή και τριδοντικά (ONS) [17], [18]. Ίδια ένταξη παρατηρήθηκε και με $\text{Fe}(\text{III})$, $\text{Co}(\text{III}, \text{II})$, και $\text{Zn}(\text{II})$, ενώ ο υποκαταστάτης βρισκόταν στην ουδέτερη ή ανιονική μορφή και στη θειονική ή θειολική μορφή [19], [20].

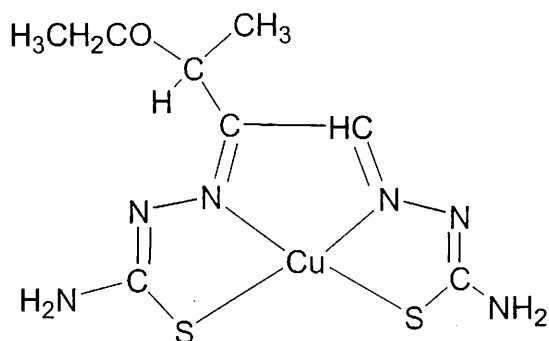


Σχήμα 2.13 Η 4-φορμυλοαντιπυρίνη $\text{N}(3)$ υποκατεστημένη θειοσεμικαρβαζόνη

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν σύμπλοκα των δις-θειοσεμικαρβαζόνων, όπως η 3-αιθοξυ-2-οξοβουτυραλδεΐδη δις(θειοσεμικαρβαζόνη) ή KTS όπου το σύμπλοκό της με $\text{Cu}(\text{II})$ παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα έναντι της φυματίωσης και κάποιων καρκινικών όγκων [6],[21]. Παρόμοια σύμπλοκα του $\text{Pd}(\text{II})$, $\text{Fe}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ και $\text{Mn}(\text{II})$ με την 2,6-διακετυλπυριδίνη δις(θειοσεμικαρβαζόνη) έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί [22].



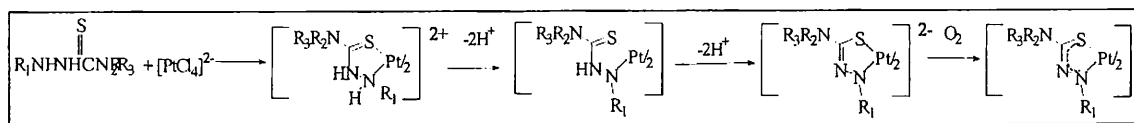
Σχήμα 2.14 Μερικές δις θειοσεμικαρβαζόνες



Σχήμα 2.15 Το αντικαρκινικό σύμπλοκο [Cu(KTS)]

2.1.2.2 Σύμπλοκες ενώσεις Pt(II)-θειοσεμικαρβαζόνων

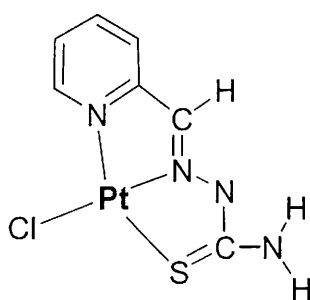
Είδαμε ήδη στο 1^ο κεφάλαιο και στο σχήμα 1.3 τον γενικό τρόπο αλληλεπίδρασης των θειοσεμικαρβαζιδίων με τον Λευκόχρυσο.



Σχεδόν με τον ίδιο τρόπο αλληλεπιδρούν και οι θειοσεμικαρβαζόνες με τον Pt(II), όπως δηλαδή και με τα περισσότερα από τα μέταλλα μετάπτωσης που είδαμε πιο πάνω.

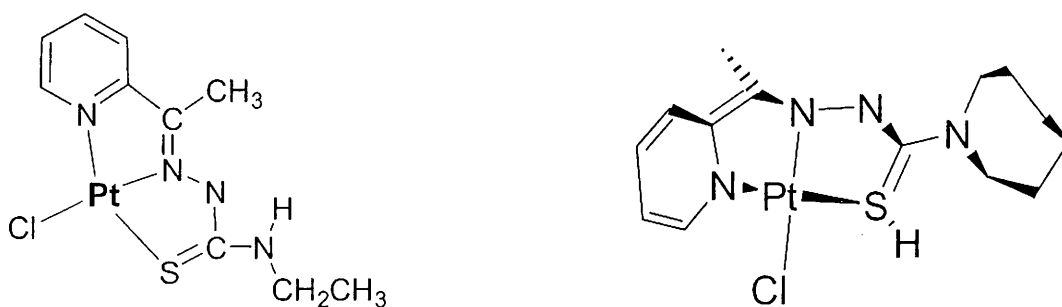
Εδώ δεν θα επεκταθούμε πολύ, αλλά θα δούμε συνοπτικά μερικά από τα πιο σημαντικά παραδείγματα συμπλόκων ενώσεων του Λευκοχρύσου(II) με θειοσεμικαρβαζόνες.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι α-(N) ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες καθώς και τα N(4) υποκατεστημένα παραγωγά τους εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα, ενώ πολλά συμπλοκά τους εμφανίζουν αυξημένη δραστικότητα σε σχέση με αυτές. Έτσι συντέθηκαν πολλές σύμπλοκες ενώσεις και με λευκόχρυσο(II), που είναι πολύ σημαντικό μέταλλο στη Φαρμακευτική Χημεία, με σκοπό φυσικά την αυξημένη δραστικότητα. Σύμπλοκα με την πιο απλή θειοσεμικαρβαζόνη αυτής της σειράς την 2-φόρμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (2-FoPyDH Tsc) έχουν χαρακτηριστεί [4].

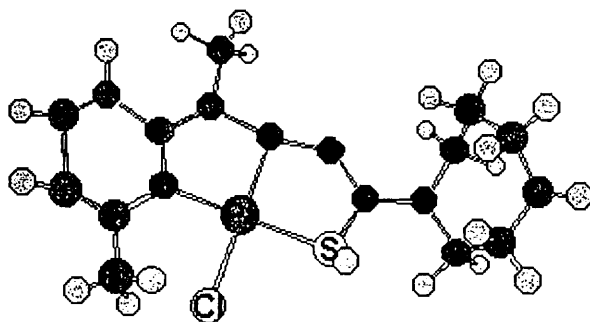


Σχήμα 2.16 Το σύμπλοκο [Pt(FoPyDH Tsc)Cl]

Στη συνέχεια συντέθηκαν σύμπλοκα με υποκατεστημένο το άζωτο-τελικό άκρο της θειοσεμικαρβαζόνης [N(4) τελικό άκρο] ή και υποκατεστημένο τον πυριδινικό δακτύλιο, με σκοπό τη συσχέτιση της δομής του υποκαταστάτη με τη δραστικότητα του συμπλόκου. Αυτές οι Tscs είναι η AcPy4Ethyl Tsc, η AcPy4Hexamethylenimine Tsc και η 6-methyl-AcPy4Hexamethylenimine Tsc [23-25].

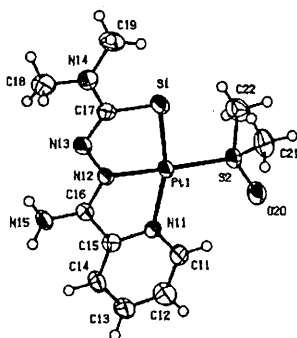


Σχήμα 2.17 Τα N(4) ethyl και Hexim υποκατεστημένα σύμπλοκα της AcPyTsc με Pt(II)



Σχήμα 2.18 Αναπαράσταση του συμπλόκου
[Pt(6-methyl-2-acetylpyridine-N(4)hexamethylenimine Tsc)Cl]

Όπως βλέπουμε, σε όλα αυτά τα σύμπλοκα έχουμε τριδοντική ένταξη του υποκαταστάτη μέσω του πυριδινικού αζώτου, του αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου του θείου, όπως ακόμη και στο πρόσφατα συντεθειμένο επόμενο σύμπλοκο, που η μητρική καρβονυλική ένωση έχει επιπλέον αμινομάδα στην αντίθετη πλευρά από το πυριδινικό άτομο [26]. Την τέταρτη θέση υποκατάστασης καταλαμβάνει συνήθως ένα ιον αλογόνου (εδώ Cl) ή ένα μόριο διαλύτη (εδώ DMSO).

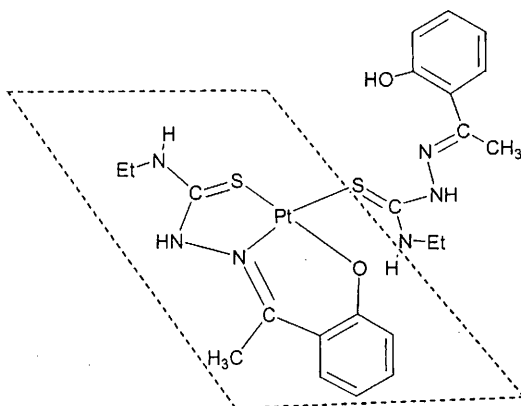


Σχήμα 2.19 Διάγραμμα ORTEP του συμπλόκου
[Pt(2-Pyridine,Amine Aldehyde 4Dimethyl Tsc)DMSO]

Ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην μονοανιονική του μορφή, έχοντας αποπρωτονιωθεί το ίμινο άτομο αζώτου N(3). Η γεωμετρία τους είναι επίπεδη τετραγωνική, ελαφρά παραμορφωμένη, όπως στα περισσότερα σύμπλοκα του Pt(II),.

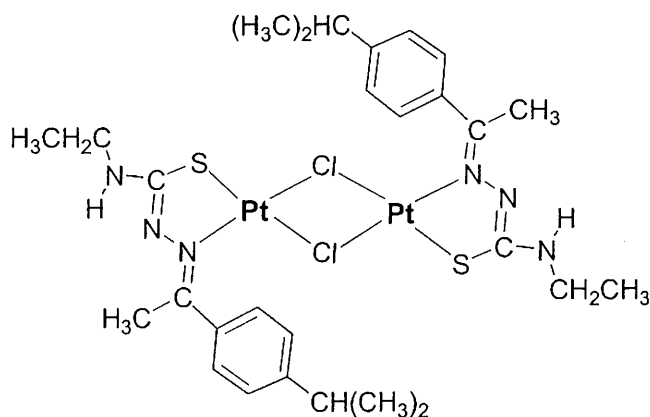
Η 2-υδροξύ ακετοφαινόνη Tsc (OApTsc) και τα N(4) υποκατεστημένα παράγωγά της εντάσσεται στο λευκόχρυσο και αυτή ως τριδοντικός υποκαταστάτης αλλά μέσω του αζώτου του αζωμεθινίου, του ατόμου του θείου και του ατόμου οξυγόνου του φαινολικού δακτυλίου. Την τέταρτη θέση ένταξης, στην και πάλι

επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία του συμπλόκου, καταλαμβάνει συνήθως ένα μόριο διαλύτη, ενώ στα σύμπλοκα μοριακής αναλογίας μετάλλου/υποκαταστάτη 1/2, που έχει συνθέσει η κ. Κόβαλα-Δεμερτζή και οι συνεργάτες της, έχουμε δει ως τέταρτο άτομο ένταξης το άτομο θείου ενός δεύτερου μορίου υποκαταστάτη. Άξιο παρατήρησης είναι και το ότι η τριδοντική 2-υδροξυ ακετοφαινόνη Tsc βρίσκεται στην διανιωνική της μορφή.



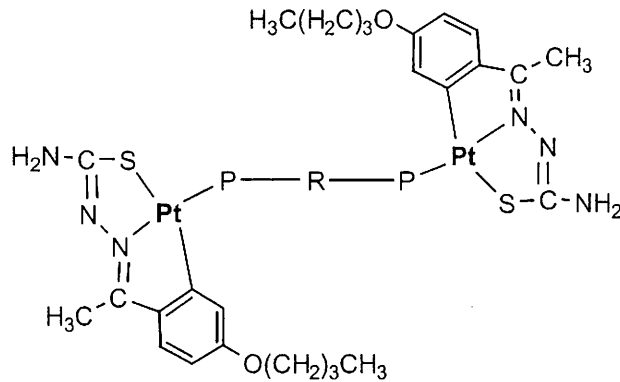
Σχήμα 2.20 Το σύμπλοκο $[Pt(OApEt)_2]$

Έχουν ακόμη συντεθεί και χαρακτηριστεί διπυρηνικά σύμπλοκα του Pt(II) με θειοσεμικαρβαζόνες, τα οποία μάλιστα μετά από βιολογικά πειράματα βρέθηκαν δραστικά έναντι καρκινικών κυττάρων που εμφάνιζαν ιδιαίτερη ανθεκτικότητα έναντι του cisplatin. Τρανταχτό παράδειγμα αυτών είναι το διμερές σύμπλοκο με την Acetyl (p-isopropyl)Phenyl 3-Et Tsc όπου τα δύο άτομα Pt(II) είναι γεφυρωμένα από δύο άτομα Cl.



Σχήμα 2.21 Το διπυρηνικό αντικαρκινικό σύμπλοκο
 $[Pt(Ac-(p-isopropyl)Ph-3-Et Tsc)(\mu-Cl)_2]$

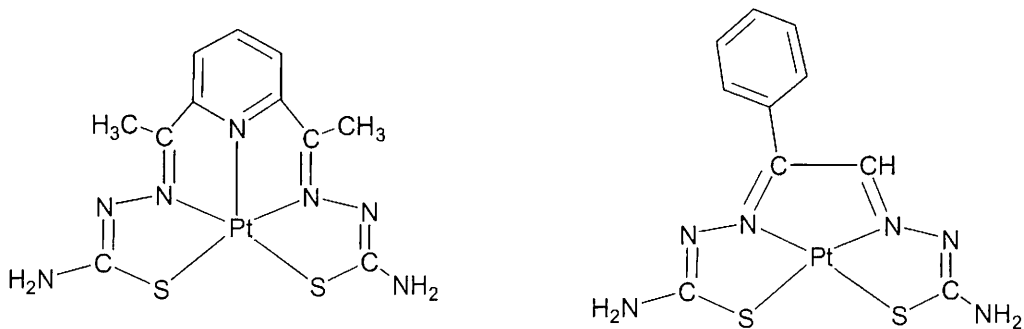
Παρατηρούμε μάλιστα πως ο υποκαταστάτης εντάσσεται διδοντικά ενώ βρίσκεται στην θειολική του μορφή [27]. Στη θειολική της μορφή βίσκεται και η μεθυλο, p-βουτοξυ-φαινυλο κετόνη θειοσεμικαρβαζόνη στο διπυρηνικό σύμπλοκο της με τον λευκόχρυσο, όπου τα δύο μεταλλικά κέντρα ενώνονται μέσω μιας γέφυρας διφωσφίνης P-R-P ενώ έχουμε δει ως γέφυρα και το άτομο θείου των θειοσεμικαρβαζόνων [28].



Σχήμα 2.22 Το διπυρηνικό σύμπλοκο

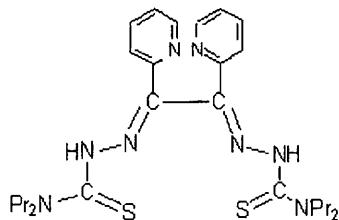


Όπως είναι φυσικό, συντέθηκαν σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) και με δις-θειοσεμικαρβαζόνες όπου και αυτές εμφανίζουν αντικαρκινική και αντιϊκή δραστηριότητα. Μάλιστα εδώ έχουμε και ένα παράδειγμα της ασυνήθιστης για τον λευκόχρυσο πενταδοντικής ένταξης της TSC [22].

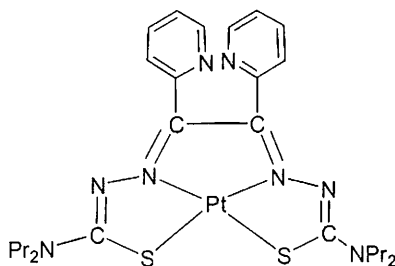


Σχήμα 2.23 Σύμπλοκα του Pt(II) με πεντα και τετραδοντικές δις-θειοσεμικαρβαζόνες

Ένα ασυνήθιστο σύμπλοκο του Pt(II) με δις-θειοσεμικαρβαζόνη είναι το σύμπλοκο με την pyridil bis(N(4)-dipropyl thiosemicarbazone H₂P14DP:

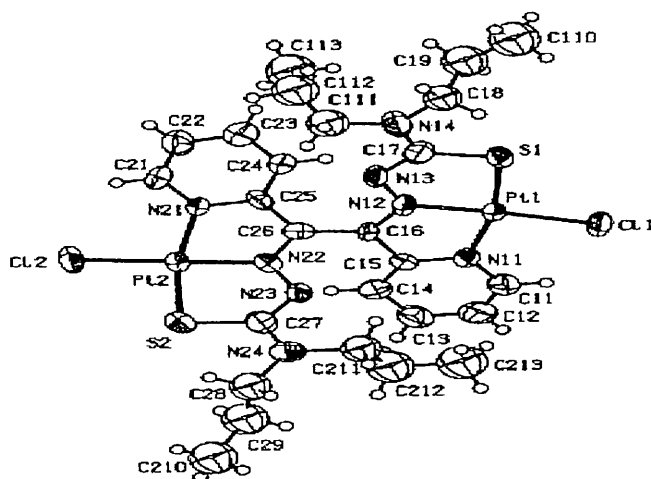


Σε μοριακή αναλογία 1:1 απομονώνεται το αναμενόμενο σύμπλοκο, με τον Pt(II) τετραενταγμένο στο εσωτερικό της δις-θειοσεμικαρβαζόνης.



Σχήμα 2.24 Το αναμενόμενο σύμπλοκο [Pt(pyridil bis(N(4)-dipropyl Tsc)]

Σε μοριακή αναλογία μετάλλου-υποκαταστάτη 2:1 έχουμε αλλαγή της διαμόρφωσης της θειοσεμικαρβαζόνης με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να δεχθεί τριδοντικά (μέσω του πυριδινικού αζώτου, του αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου του θείου) δύο άτομα Pt(II) στις δύο εξωτερικές πλευρές της, κάτι που διακρίνεται πιο εύκολα στο σχήμα [29]:



Σχήμα 2.25 Διάγραμμα ORTEP της σπάνιας διευθέτησης της pyridil bis(N(4)-dipropyl thiosemicarbazone στο σύμπλοκό της με 2 άτομα Pt(II)

2.1.3 Οι θειοσεμικαρβαζόνες και η δράση τους σε βιολογικά συστήματα

Οι θειοσεμικαρβαζόνες μετά από πολλά πειράματα σε βιολογικά συστήματα έδειξαν ιδιαίτερη δραστηριότητα ενάντια διάφορων ειδών ασθενειών. Την πιο ικανοποιητική δράση την έδειξαν έναντι μικροβίων, ιών, παρασίτων, βακτηρίων, και ελονοσίας. Μερικές θειοσεμικαρβαζόνες μάλιστα βρέθηκαν εντυπωσιακά δραστικές ενάντια σε καρκινικούς όγκους θηλαστικών.

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

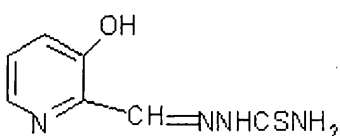
Οι α-(N)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες και πρώτη η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη έδειξαν πως είναι δραστικές έναντι σε καρκίνους, με την παρατήρηση πως με τη χορήγησή τους παρατεινόταν η ζωή μυϊκών ιστών με λευχαιμία L1210 [30]. Έτσι ξεκίνησαν οι έρευνες και για άλλες θειοσεμικαρβαζόνες καθώς και για υποκατεστημένα παράγωγά τους που πιθανότατα θα παρουσίαζαν δραστηριότητα. Παράλληλα οι επιστήμονες εστίασαν και στον μηχανισμό δράσης τους, ώστε να μπορέσουν να σχεδιάσουν θεωρητικά τις πιο δραστικές μορφές τους.

Αρχικά η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη, βρέθηκε δραστική έναντι της Λευχαιμίας L1210, L82T και L4946 ενώ βρέθηκαν ιδιαίτερα δραστικά διάφορα παράγωγά της [31], [32]. Η δις θειοσεμικαρβαζόνη της 3-αιθοξυ 2-οξοβουτυραλδεϋδης H₂KTS χρησιμοποιήθηκε έναντι του Σαρκώματος 180 και είναι δραστική και κατά άλλων μορφών καρκίνου. Μάλιστα η παρατήρηση πως αυτές οι TSCs μπορούν να δράσουν πολυδοντικά οδήγησε τους ερευνητές στην υπόθεση πως αυτές δρουν απομακρύνοντας σημαντικά για την ανάπτυξη του όγκου μέταλλα μέσω συμπλοκοποίησής τους [33]. Έμφαση δόθηκε και στην υποκατάσταση του N(4) τελικού άκρου αυτών των TSCs όπου αποδείχθηκε ότι ογκώδεις ομάδες σ' αυτή τη θέση αυξάνει την δραστηριότητά τους [34].

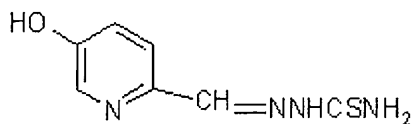
Τα υποκατεστημένα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνης φυσικά είναι πάρα πολλά, αλλά τα πιο σημαντικά από αυτά είναι η 3-ύδροξυ και 5-ύδροξυ 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (3-HP και 5-HP αντίστοιχα) και η 3-

άμινο και 5-άμινο 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (3-AP και 5-AP αντίστοιχα).

Η 3-HP και περισσότερο η 5-HP βρέθηκαν δραστικές έναντι διάφορων ειδών λευχαιμίας, σε μεγαλύτερο ποσοστό από την μητρική τους ένωση. Μάλιστα η 5-HP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική κατά της Λευχαιμίας L1210, L5178Y και του Σαρκόματος 180 ενώ παράλληλα έχει υψηλή διαλυτότητα σε pH 7 και χαμηλή τοξικότητα. Όπως ήταν φυσικό η 5-HP προωθήθηκε για κλινικές δοκιμές και έφτασε ως το στάδιο 1 όπου και απορρίφθηκε διότι στον ανθρώπινο οργανισμό μεταβολίζεται σε ο-γλυκουρανίδιο, το οποίο δεν είναι δραστικό, και απομακρύνεται ταχέως από αυτόν [32], [35], [36].



3-Hy Formyl Pyridine TSC (3-HP)

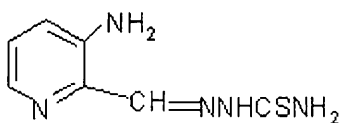


5-Hy Formyl Pyridine TSC (5-HP)

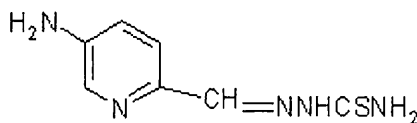
Σχήμα 2.26 Οι αντικαρκινικές TSCs 3-HP και 5-HP

Τελευταία συντέθηκαν διάφορες νέες HCT {α-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazone} οι οποίες λόγω της δομής τους είναι ανθεκτικές στην ο-γλυκουρονιδίωση, με πιο σημαντικές τις 3- και 5 αμινοπυριδίνο-2-καρβοξυαλδεΰδο θειοσεμικαρβαζόνες (3-AP και 5-AP) και έδειξαν σημαντική αντικαρκινική δράση σε μύες που έφεραν τη λευχαιμία L1210. Η 3-AP είναι γενικά περισσότερο δραστική από την 5-HP και ως αναστολέας της CDP (cytidine diphosphate) ρεδουκτάσης, και έναντι της ανάπτυξης των κυττάρων L1210 καθώς και κυττάρων ανθεκτικών σε υδροξουρία. Η 3-AP ήταν θεραπευτική για μερικούς μύες λευχαιμίας L1210, ενώ προκάλεσε επίσης έντονη αναστολή της ανάπτυξης του μυϊκού καρκινώματος των ποντικών M109. Μάλιστα αναστέλλει την αντιγραφή του DNA σε μεγαλύτερο ποσοστό στα καρκινικά κύτταρα απ' ό τι στα υγιή. Συνδιασμός της 3-AP με διάφορα άλλα φάρμακα που προκαλούν βλάβη στο DNA όπως το etoposide, το cisplatin, το doxorubicin, και η 1-ακετυλο-1,2-δι(μεθυλσουλφονυλ)-2-(2-χλωροαιθυλ)υδραζίνη δρα συνεργικά στην αναστολή της λευχαιμίας L1210,

επιμηκύνοντας τη ζωή των καρκινικών μυών. Αυτή η συμπεριφορά της 3-AP οδήγησε στην υπόθεση πως δρα αποτρέποντας την διόρθωση του DNA [37], [38].



3-AminoFormylPyridine TSC (3-AP)



5-AminoFormylPyridine TSC (5-AP)

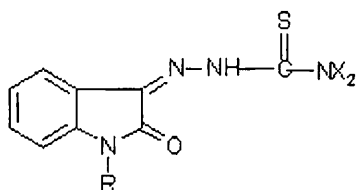
Σχήμα 2.27 Οι υποσχόμενες αντικαρκινικές TSCs 3-AP και 5-AP

Μέχρι σήμερα έχουν συντεθεί και άκυλο-παράγωγα αυτών των πιθανών αντικαρκινικών ενώσεων όπως οι μεθυλιωμένες στην 4 θέση του πυριδινικού δακτυλίου 3-HP και 5-HP και τα αμινο-μεθυλιωμένα παράγωγα της 3-AP και της 5-AP (δευτεροταγείς αμίνες) με σκοπό την αύξηση της λιποφιλικότητας, αλλά η δράση τους κυμάνθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα από των μη μεθυλιωμένων προγόνων τους [37], [38].

ΑΝΤΙΪΚΗ, ΑΝΤΙΠΑΡΑΣΙΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πολλές από τις θειοσεμικαρβαζόνες που αναφέρθηκαν ως αντικαρκινικοί παράγοντες αλλά και πολλές άλλες παρουσιάζουν δραστικότητα έναντι και άλλων διάφορων ασθενειών.

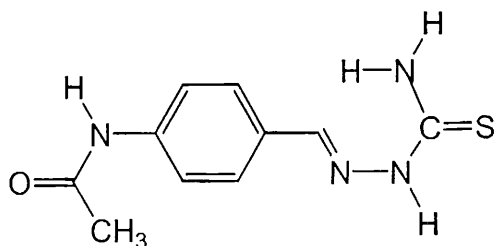
Ενάντια στον ιό *variola* έχουμε δει την ισατίνη β-θειοσεμικαρβαζόνη ενώ το μεθυλιωμένο παράγωγό της, η **μεθισαζόνη** (1-μεθυλισατίνη β-θειοσεμικαρβαζόνη) προφυλάσσει από ευλογιά (χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο αν και σήμερα έχει εκτοπιστεί από τον εμβολιασμό), αναστέλλει τον ιό *Rous Sarcoma* (RSV), ενώ επίσης αδρανοποιεί τους *Eczema vaccinatum* και *Vaccinia gangrenosum*, μερικούς RNA ιούς καθώς και τον ιό *herpes simplex* [39]. Ο *herpes simplex virus* αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά και από τις TSCs της 2-ακετυλ πυριδίνης όπως και ο *vaccinia virus*. Άλλα μεθυλιωμένα παράγωγα της ισατίνη β-θειοσεμικαρβαζόνης καταστέλλουν την δράση των ιών *ectromelia* και *poliomyelitis* [40].



Σχήμα 2.28 Ισατίνη β-θειοσεμικαρβαζόνη.(R = H, Me και X = H, Me)

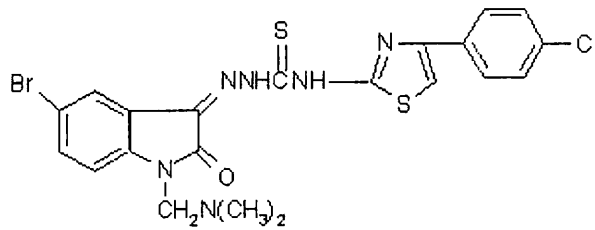
Μεθισαζόνη: R = Me και X = H

Οι θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 1-φορμυλισοκινολίνη, την 2-φορμυλπυριδίνη και σχετικές ετεροκυκλικές καρβονυλικές ομάδες αναστέλλουν την ανάπτυξη των ιών του έρπητα και του *Rous sarcoma*. Η H₂KTS, 3-αιθοξυ-2-οξοβουτυραλδεΐδη διςθειοσεμικαρβαζόνη (σχ.2.15) δρα ενάντια στον ιό της κυστικής στοματίτιδας αναστέλλοντας την σύνθεση ιϊκού mRNA και πρωτεΐνης, αλλά υπήρξε επίσης αξιοσημείωτη αναστολή της σύνθεσης κυτταρικού DNA, RNA και πρωτεΐνης. Μερικές ετεροκυκλικές και βενζαλδεΐδο-TSC βρέθηκαν δραστικές έναντι της φυματίωσης, όπως η **θειακεταζόνη** που γνώρισε μάλιστα ευρεία χρήση ενώ είναι δραστική και ενάντια στον *vaccinia virus* [41].



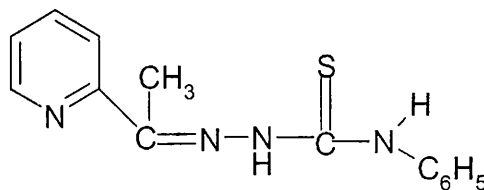
Σχήμα 2.29 Ενάντια στη φυματίωση χρησιμοποιήθηκε η θειακεταζόνη
(p-ακεταμιδοβενζαλδεΐδη TSC)

Η ένωση 1-[N,N-διμεθυλαμινομεθυλ]-5-βρωμοϊσατινο 3-{1'-[4''-(p-χλωροφαινυλ)θειαζολ-2''-υλ) θειοσεμικαρβαζόνη}, όπως και η 3-πυριδαζινοκαρβαλδεΐδη TSC εμφάνισε σημαντική δράση έναντι στον ιό της ανοσοποιητικής ανεπάρκειας HIV και έναντι σε άλλα παθογόνα βακτήρια και μικρόβια [42].



Σχήμα 2.30 Η αντι-HIV 1-[N,N-Διμεθυλαμινομεθυλ]-5-βρωμοϊσατινο 3-{1'-[4''-(p-χλωροφαινυλ)θειαζολ-2''-υλ] θειοσεμικαρβαζόνη

Η 2-ακετυλ N(4)-φαινυλ-3-θειοσεμικαρβαζόνη είναι ιδιαίτερα δραστική ενάντια στην ελονοσία ενώ τα περισσότερα υποκατεστημένα παράγωγά της είτε στην πυριδουλαιθυλδενο-ομάδα είτε στο N(4) τελικό άκρο δεν έδειξαν μεγαλύτερη ικανότητα αντιμετώπισης της ασθένειας. Μόνο όταν το N(4) τελικό άκρο βρισκόταν εντός δακτυλίου παρατηρήθηκε αυξημένη δραστικότητα αποδεικνύοντας την σημαντικότητα της ύπαρξης της 2-πυριδουλαιθυλδενο ομάδας [43].



Σχήμα 2.31 Η 2-ακετυλ N(4)-φαινυλ-3-θειοσεμικαρβαζόνη

Η 2-ακετυλοπυριδίνη N⁴-(2-αμινοφαινυλ) TSC εξετάστηκε για την αντινηματιακή δράση και κατέστειλε 100% τα μακρονημάτια του *Brugia pahangi* και 94% του *Acanthocheilonema viteae*. Δραστικά βρέθηκαν και ισομερή της με αλλαγή στη θέση της αμινομάδας του φαινυλίου [44].

Η 2-ακετυλοπυριδίνη N⁴-(2-ακτοξυαιθοξυμεθυλ) θειοσεμικαρβαζόνη έδειξε ότι έχει, ανάμεσα σε ένα αρκετά μεγάλο αριθμό θειοσεμικαρβαζονών, τη μεγαλύτερη ανασταλτική δράση έναντι της ανάπτυξης των παρακάτω μικροοργανισμών [45]: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* και *Aspergillus niger*.

Άξια αναφοράς είναι η ικανότητα των ετεροκυκλικών TSCs να δεσμεύουν χημικά τον σίδηρο (Fe) του οργανισμού μας και να τον απομακρύνουν σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης από αυτόν (μεταγγίσεις, αναιμία του Cooley). Δραστική βρέθηκε αρχικά η 5-HP αλλά η κυτταροτοξικότητά της την εκτόπισε από τα πειράματα και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν TSCs της πιπεραζίνης [46].

2.1.3.1 Μηχανισμός δράσης των θειοσεμικαρβαζονών

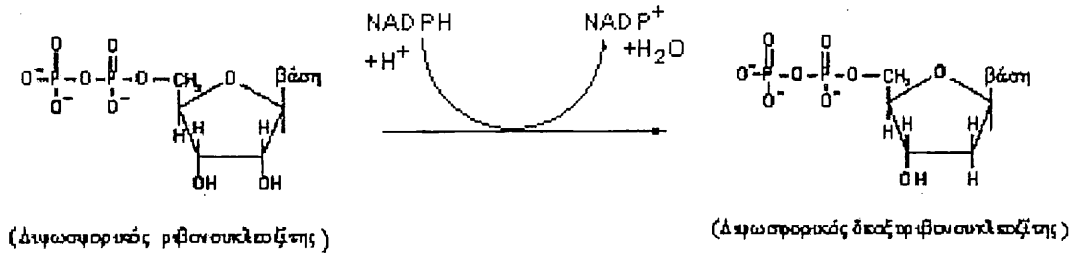
Πολλές θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν αξιοσημείωτη δραστηριότητα ενάντια σε ασθένειες που προέρχονται από ιούς, μικροοργανισμούς, βακτήρια ή και από όγκους. Αρχικά αποδείχθηκε πως δεν επηρεάζουν τη σύνθεση του RNA και των πρωτεϊνών αλλά ότι δρουν, αναστέλλοντας με κάποιο τρόπο την σύνθεση του DNA. Οι ερευνητές πλέον καλούνταν να ανακαλύψουν σε ποιο ακριβώς επίπεδο συμβαίνει αυτό, αφού η σύνθεση του DNA έχει πολλά στάδια. Μετά από πολλά πειράματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπλοκάρουν την σύνθεση του DNA, εμποδίζοντας την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια και πιο συγκεκριμένα αναστέλλοντας την δράση του ενζύμου αναγωγή (ρεδουκτάση) των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων, αφού πιο πριν είχε βρεθεί πως αυτή σχετίζεται με ιόντα σιδήρου [31],[47-49]. Η ικανότητα αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στην ένταξη μέσω του τριδοντικού N-N-S συστήματος δέσμευσης, το οποίο διαθέτουν μερικές ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες και φυσικά η δραστηριότητά τους κυμαίνεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, σε υψηλότερα επίπεδα από τις TSCs που δεν το διαθέτουν, επιτυγχάνοντας το σκοπό τους ως εξής [50]:

(1) οι TSCs πριν φθάσουν στο ένζυμο, σχηματίζουν μια σύμπλοκη ένωση με τον σίδηρο Fe, η οποία στη συνέχεια δεσμεύεται στο ένζυμο και αναστέλλει την δράση του ή

(2) οι TSCs ως ελεύθερος υποκαταστάτης συμπλέκεται με ένα από τα άτομα σιδήρου του ενζύμου, τα οποία είναι απαραίτητα για την δραστηριότητα του, αναστέλλοντας την λειτουργία του.

Αμέσως πιο κάτω θα δούμε με μεγαλύτερη λεπτομέρεια τον μηχανισμό δράσης των TSCs.

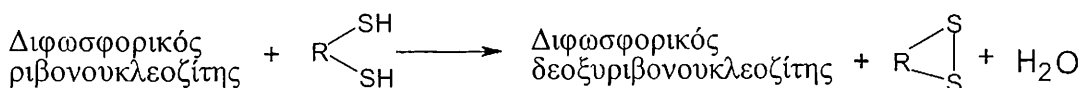
Τα δεοξυριβονουκλεοτίδια είναι τα δομικά στοιχεία του DNA και ο κάθε οργανισμός τα συνθέτει με αναγωγή των αντίστοιχων ριβονουκλεοτιδίων όπου η 2'-υδροξυλομάδα του ριβόζυλο-τμήματος αντικαθίσταται από ένα άτομο Η. Στα βακτήρια *E. Coli* και στα θηλαστικά τα υποστρώματα στην αντίδραση αυτή είναι οι διφωσφορικοί νουκλεοζίτες (γι' αυτό και το ένζυμο ονομάζεται συνολικά ρεδουκτάση των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων RR).



Σχήμα 2.32 Αναγωγή διφωσφορικού ριβονουκλεοζίτη σε διφωσφορικό δεοξυριβονουκλεοζίτη.

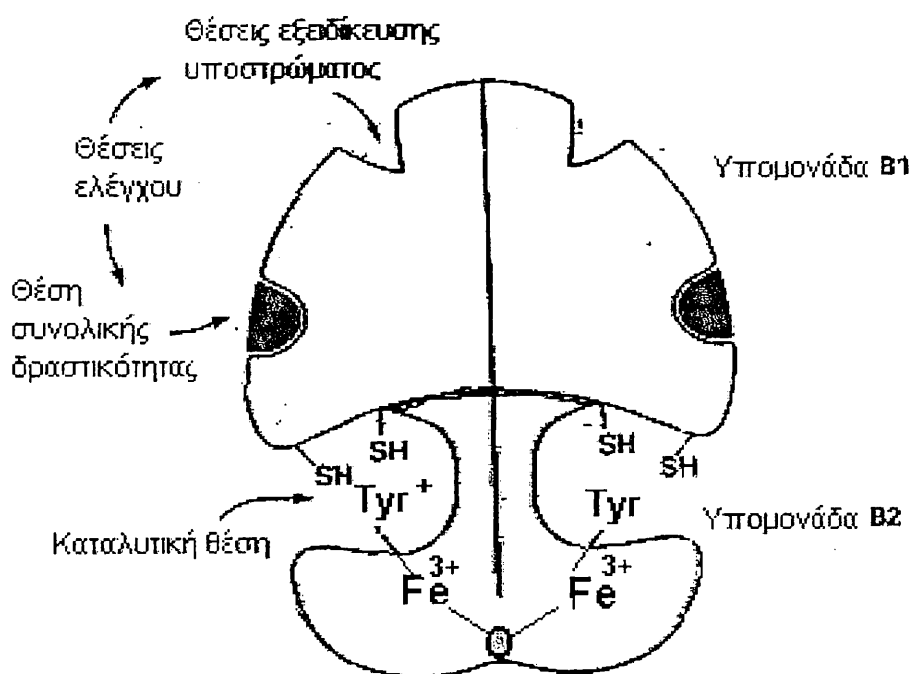
Όπως είπαμε, η συγκεκριμένη αντίδραση είναι μια οξειδοαναγωγική αντίδραση, κάτι που σημαίνει μεταφορά ηλεκτρονίων. Όμως στις αντιδράσεις της ζωής τα πράγματα δεν είναι τόσο απλά και ως συνήθως ο μηχανισμός μιας οξειδοαναγωγικής αντίδρασης είναι πολύ πιο σύνθετος από ότι φαίνεται.

Το NADPH είναι ο πιο συνήθης μεταφορέας ηλεκτρονίων. Έτσι και στα βακτήρια *E. Coli* που μελετήθηκαν, τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται μέσω του NADPH προς το υπόστρωμα μέσω μιας σειράς σουλφυδρύλο-ομάδων. Το ένζυμο αναγωγάση των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RR) καταλύει το τελευταίο στάδιο όπως δείχνει και το σχήμα:



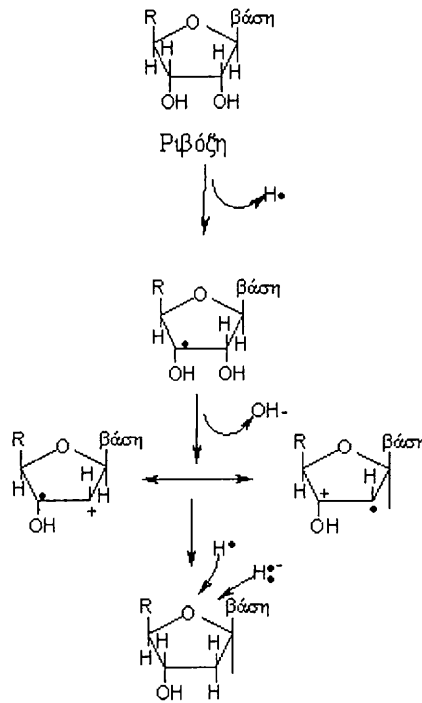
Η αναγωγάση των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RR) αποτελείται από τις υπομονάδες B1(160 kd) και B2 (78 kd) [51]. Η υπομονάδα B1 περιέχει τις θέσεις

δέσμευσης των ριβονουκλεοτιδικών υποστρωμάτων καθώς και τις σημαντικές σουλφυδρυλικές ομάδες που αποτελούν τους ενδιάμεσους δότες ηλεκτρονίων στην αναγωγή της ριβοζυλομάδας. Η υπομονάδα B2 συμμετέχει στην κατάλυση μέσω μιας ασυνήθους, εξαιρετικά σταθερής, οργανικής κατιονικής ελεύθερης ρίζας τυροσίνης, που βρίσκεται στην καρδιά της καταλυτικής δραστηριότητας του ενζύμου. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, το ενεργό κέντρο του ενζύμου αποτελείται και από τις δύο υπομονάδες. Η κατιονική ρίζα της τυροσίνης σταθεροποιείται από ένα σύστημα δύο τρισθενών κατιόντων σιδήρου συνδεδεμένων με μια οξογέφυρα



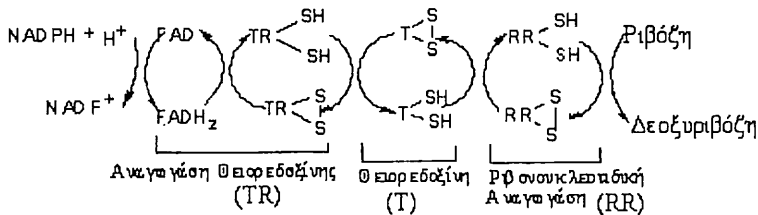
Σχήμα 2.33 Μοντέλο της ριβονουκλεοτιδικής ρεδοκτάσης από E.Coli

Η ίδια η ρίζα παίρνει μέρος στον καταλυτικό κύκλο αφού ουσιαστικά η κατάλυση επιτυγχάνεται με τη μεταφορά των ιδιοτήτων της ελεύθερης ρίζας από το ένζυμο στο υπόστρωμα όπως φαίνεται σχήμα:



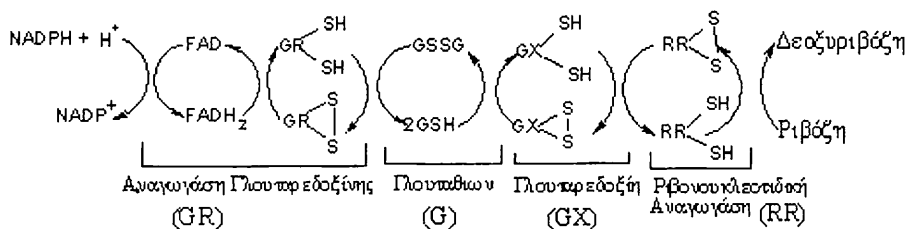
Σχήμα 2.34 Αναγωγή ριβονουκλεοτιδίων με σχηματισμό ενδιάμεσων ελευθέρων ριζών.

Τα ηλεκτρόνια τα απαιτούμενα για την αναγωγή μεταφέρονται από το NADPH στις σουλφυδρυλικές ομάδες του καταλυτικού κέντρου με τη βοήθεια της θειορεδοξίνης, μιας πρωτεΐνης 12 kd με δυο εκτεθειμένα γειτονικά κατάλοιπα κυστεΐνης. Τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται από το NADPH προς το δεσμευμένο στην αναγωγή της θειορεδοξίνης φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (FAD) και στη συνέχεια προς τη δειορεδοξίνη.



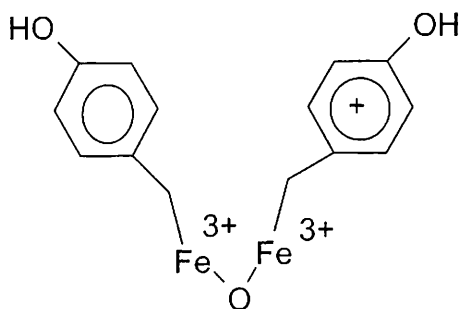
Σχήμα 2.35 Μεταφορά ηλεκτρονίων στις σουλφυδρυλικές ομάδες του ενζύμου μέσω της θειορεδοξίνης.

Απουσία θειορεδοξίνης, τον ίδιο ρόλο μπορεί να παίζει η γλουταρεδοξίνη. Η θειορεδοξίνη και η γλουταρεδοξίνη είναι ομόλογες πρωτείνες με τα θειολικά ζεύγη να εμφανίζονται με παρόμοια δομή.



Σχήμα 2.36 Μεταφορά ηλεκτρονίων στις σουλφυδρυλικές ομάδες του ενζύμου μέσω της γλουταρεδοξίνης.

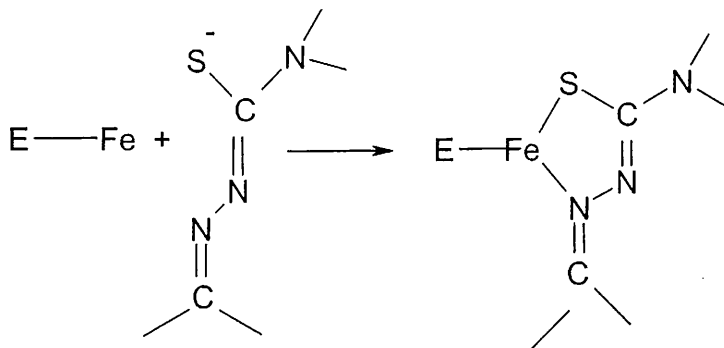
Όσον αφορά στις θειοσεμικαρβαζόνες, το ενδιαφέρον εστιάζεται στο σύστημα κατιοντικής ρίζας τυροσίνης-σιδήρου, διότι πιθανότατα εκεί δεσμεύονται και αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου:



Σχήμα 2.37 Το σύστημα σιδήρου-ελεύθερης ρίζας τυροσίνης στο ενεργό κέντρο της RR

Το κέντρο σιδήρου που περιέχει η υπομονάδα B2 είναι απαραίτητο για την καταλυτική δράση του ενζύμου, καθώς με την προσθήκη κατάλληλου συμπλεκτικού αντιδραστηρίου, όπως η 8-υδροξυκινολίνη, αναστέλλεται η καταλυτική δραστηριότητα με την συμπλοκοποίηση των τρισθενών ιόντων σιδήρου και ως επακόλουθο την αποσταθεροποίηση-καταστροφή της ελεύθερης ρίζας της τυροσίνης.

Με βάση τις παραπάνω διαπιστώσεις, για τη δράση των θειοσεμικαρβαζονών έχουν προταθεί τα δύο επόμενα κυρίαρχα μοντέλα. Σύμφωνα με το πρώτο μοντέλο η δράση του ενζύμου αναστέλλεται με την ένταξη του χηλικού συστήματος της θειοσεμικαρβαζόνης στο σίδηρο του ενεργού κέντρου όπως φαίνεται στο σχήμα [52]:



Σχήμα 2.38 Αλληλεπίδραση θειοσεμικαρβαζόνης-σιδήρου στο ενεργό κέντρο της αναγωγάσης των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων.

Στο δεύτερο μοντέλο ο στόχος της θειοσεμικαρβαζόνης δεν είναι ο σίδηρος, αλλά η ίδια η ελεύθερη ρίζα τυροσίνης. Πιστεύεται δηλαδή ότι η από πριν συμπλοκοποιημένη θειοσεμικαρβαζόνη δεσμεύεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου καταστρέφοντας οξειδοαναγωγικά την ελεύθερη ρίζα οπότε καταστρέφεται αυτόματα η καταλυτική του ικανότητα [53].

Η έρευνα πάνω στο μηχανισμό δράσης των θειοσεμικαρβαζονών δεν έχει σταματήσει μέχρι σήμερα και έχουν προταθεί και άλλα μοντέλα, όπως η δέσμευση συμπλόκων μετάλλων-θειοσεμικαρβαζονών στα νουκλεϊκά οξέα και τις πρωτείνες των ιών ή ακόμη και ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες ως ικανοί χηλικοί υποκαταστάτες σχηματίζουν σύμπλοκες ενώσεις με δραστικά μέταλλα, ικανά να προκαλούν βλάβες στα κύτταρα, δρώντας ως απλοί μεταφορείς τους [54].

Βιβλιογραφία

- [1] M. L. A. Temperini, M. R. dos Santos and V. R. P. Monteiro, *Spectrochimica Acta*, **51** (1995) 1517-1524
- [2] Λ. Ο. Παπαθανάσης, *Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα ΕΠΕΑΕΚ, Βιοανόργανης Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας* 2000
- [3] S. Padhye and G. B. Kauffman, *Coord. Chem. Rev.*, **263** (1985) 127
- [4] D. Kovala-Demertzi, J. R. Miller, N. Kourkouvelis, S. Hadjikakou, M. A. Demertzis, *Polyhedron*, **18** (1999) 1005-1013
- [5] P. N. Yadav, Διδακτορική διατριβή, *Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας* 2002
- [6] D. X. West, A. E. Liberta, S. B. Padhye, R. C. Chikate, P. B. Sonawane, A. S. Kumbhar and R. G. Yerande, *Coord. Chem. Rev.*, **123** (1993) 49
- [7] D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, M. A. Demertzis, J. R. Miller, C. S. Frampton, J. K. Swearingen and D. X. West, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2000) 72
- [8] D. Kovala-Demertzi, N. Kourkouvelis, D. X. West, J. Valdes-Martinez and S. Hernandez-Ortega, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (1998) 861
- [9] D. X. West, P. M. Ahrweiler, G. Ertem, J. P. Schovill, D. L. Klayman, J. L. Fippen-Anderson, R. Gilardi, C. George, L. K. Pannel, *Transition Met. Chem.*, **10** (1985) 264
- [10] D. X. West, J. P. Schovill, J. V. Silvetron and A. Bavoso, *Transition Met. Chem.*, **10** (1985) 264
- [11] D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzis, A. Castemneiras and D. X. West, *Polyhedron*, **10** (1997) 3739
- [12] P. Souza, L. Sanz and V. Fernandez, *Z. Naturforsch.*, **46** (1991) 767-774
- [13] E. Bermejo et al, *Polyhedron*, **18** (1999) 3695
- [14] T. S. Lobana, J. S. Casas, A. Castiñeiras, M. S. García-Tasende, A. Sánchez and J. Sordo *Inorganica Chimica Acta*, **347** (2003) 23
- [15] R. P. John, A. Sreekanth, M. R. Prathapachandra Kurup and S. M. Mobin, *Polyhedron*, **21**(2002) 2515
- [16] D. X. West, Y. Yang, T. L. Klein, K. I. Goldberg, A. E. Liberta, J. Valdes-Martinez and R. A. Toscano, *Polyhedron*, **12** (1995) 1981

- [17] A. K. El-Sawaf, D. X. West, F. A. El-Saied and R. M. El-Bahnasawy, *Transition Met. Chem.*, **22** (1997) 360
- [18] A. K. El-Sawaf, D. X. West, F. A. El-Saied and R. M. El-Bahnasawy, *Transition Met. Chem.*, **23** (1998) 417
- [19] A. K. El-Sawaf, D. X. West, F. A. El-Saied and R. M. El-Bahnasawy, *Transition Met. Chem.*, **23** (1998) 565
- [20] A. K. El-Sawaf, D. X. West, F. A. El-Saied and R. M. El-Bahnasawy, *Transition Met. Chem.*, **23** (1998) 649
- [21] Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, *Βιοανόργανη Χημεία II*, p. 320, Ν. Χατζηλιάδης Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 1998
- [22] M.Mohan, P. Sharma, M. Kumar and N. K. Jha, *Inorg. Chimica Acta*, **125** (1986) 9
- [23] D. Kovala Demertzi, P. N. Yadav, M. A. Demertzis M. Colyccia, *J. Inorg. Biochem.*, **78** (2000) 347
- [24] Λ. Ο. Παπαθανάσης, *Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα ΕΠΕΑΕΚ, Βιοανόργανης Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας* 2000, p.79
- [25] Karen I. Goldberg , Jesus Valdes-Martínez , Georgina Espinosa-Perez , Lily J. Ackerman , Douglas X. West, *Polyhedron*, **18** (1999) 1177
- [26] Larissa M. Fostiak, Isabel García, John K. Swearingen, Elena Bermejo, Alfonso Castiñeiras and Douglas X. West, *Polyhedron*, **22** (2003) 83
- [27] A. G. Quiroga, J. M. Perez, I. Lopez-Solera, E. I. Montero, J. R. Masaguer, C. Alonso, C. Navarro-Ranningen, *J. Inorg. Biochem.*, **69** (1998) 275
- [28] D. Vazquez-García, A. Fernandez, J.J. Fernandez, M. Lopez-Torres, A. Suarez, J. M. Ortigueira, J. M. Vila and H. Adams, *J. Organometallic Chem.*, **595** (2000) 199
- [29] A. Castineiras, M. Gil, E. Bermejo, D. X. West, *Polyhedron*, **20** (2001) 449
- [30] R. W. Brockman, J. R. Thomson, M. J. Bell, H. E. Skipper, *Cancer Research*, **16** (1961) 167
- [31] F.A. French, E.J.Jr. Blanz, *J. Med. Chem*, **17** (1974) 172.
- [32] E.J.Jr. Blanz, F.A. French, J. R. DoAmaral and D. A.French, *J. Med. Chem*, **13** (1970) 1124.
- [33] D. H. Petering, *Metal ions in biological systems*, Vol. **11**, p.200
- [34] D. Kovala Demertzi, M. A. Demertzis, V. Varagi, A. Papageorgiou, D. Mourelatos, E. Mioglou, Z. Iakovidou, *Chemotherapy*, **44** (1998) 421

- [35] E. J. Blanz, Jr. and F.A. French, *Cancer Research*, **28** (1968) 2419
- [36] Mao-Chin Liu, Tai-Shun Lin, J. G. Cory, A. H. Cory and A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **39** (1996) 2586.
- [37] R.A. Finch, M.-C. Liu, S.P. Grill, W.C. Rose, R. Loomis, K.M. Vasquez, Y.-C. Cheng, A.C. Sartorelli, *Biochemical Pharmacology*, **59**, 8 (2000) 983
- [38] D. R. Richardson, *Cl. Rev. in Onc./Hemat.*, **000**(2000) 000
- [39] N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents Vol. 11*, p. 216, Kluwer Academic Publishers (1989)
- [40] E. H. Sigel, M. Dekker, *Metal ions in biological systems*, **14** (1982) 218
- [41] P. Khanna, S. Kaur, G.G. Sanwal and B. Ali, *J. Pharm. Exper. Therap.*, Vol **262** (1992) 1225
- [42] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. DeClercq, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **9** (1999) 25
- [43] D.L. Klayman, J.P. Scovill, J.F. Bartosevich, and C.J. Mason, *J. Med. Chem.*, **22** (1979) 1367
- [44] D.L. Klayman, A.J. Lin, J.W. McCall, S.-Y. Wang, S. Townson, M. Grogl and K.E. Kinnamon, *J. Med. Chem.*, **34** (1991) 1422
- [45] W.O. Foye, A.R. Banijamali, C.J. Patarapanich, *Pharm. Sci.*, **75** (1986) 1180
- [46] N.E. Spingarn and A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **22**, 11 (1979) 1314
- [47] E. C. Moore and P. Reichard, *J. Biol. Chem.*, **239** (1964) 3453
- [48] K. G. Agrawal, B. A. Booth and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **11** (1968) 700
- [49] K. G. Agrawal and A.C. Sartorelli, *Progress in Medicinal Chemistry*, **15** (1978) 320
- [50] D.L. Klayman, J.P. Scovill, C.J. Mason, J.F. Bartosevich, J. Bruce and A.J. Lin, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **33II** (1983) 909
- [51] Βιοχημεία, 4th Edition, pp748, by Lubert Stryer, W.H. Freeman and Company, New York (1995).
- [52] F.A. French, E.J. Blanz Jr., J.R. DoAmaral and D.A. French, *J. Med. Chem.*, **13** (1970) 1117.
- [53] L. Thelander and A. Graslund, *J. Biol. Chem.*, **258**, 7 (1983) 4063.
- [54] W.E. Levinson, *Antibiotics Chemother.*, **27** (1980) 288.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Θέλοντας να συμβάλλουμε και εμείς στις προσπάθειες εύρεσης-ανακάλυψης νέων φαρμάκων κατά του καρκίνου ή και άλλων ιών και βακτηρίων, με όποιον τρόπο μπορούμε και με όση γνώση και μέσα διαθέτουμε, παρασκευάσαμε μια σειρά συμπλόκων ενώσεων (ή ενώσεων ένταξης), οι οποίες έχουν ως κεντρικό μεταλλικό ιόν το ιόν του Pt(II) (λευκοχρυσού II) και ως υποκαταστάτες (ligands) μια σειρά από θειοσεμικαρβαζόνες (TSC).

Ο λευκόχρυσος έχοντας πολλές επιτυχίες στη Φαρμακευτική Χημεία είναι πλέον το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο και ουσιαστικά «απαραίτητο» μέταλλο στην Φαρμακευτική Χημεία με βάση το μέταλλο, παρά το ότι είναι μη απαραίτητος για τον οργανισμό. Ιδιαίτερη έμφαση στον λευκόχρυσο, τις ιδιότητές του και τις επιτυχίες του δίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Οι θειοσεμικαρβαζόνες είναι οργανικές ενώσεις που διαθέτουν άτομα δότες, ικανές να σχηματίζουν ακόμη και πολυδοντικά σύμπλοκα, και λειτουργώντας είτε ως αυτόνομα μόρια είτε ως υποκαταστάτες σε σύμπλοκα έχουν δείξει αξιόλογη δραστηριότητα έναντι ασθενειών όπως ο καρκίνος, η ελονοσία, η ευλογιά, η φυματίωση ή και έναντι πρωτοζώων. Η δομή και η χημεία των TSC καθώς και η δραστηριότητα αυτών και συμπλόκων τους με διάφορα μέταλλα μετάπτωσης αναλύονται στο κεφάλαιο 2.

Όπως είναι κατανοητό, η επιλογή δεν ήταν τυχαία ούτε για το συγκεκριμένο μέταλλο αλλά ούτε και για τους συγκεκριμένους υποκαταστάτες (ligands). Η γνώση των ιδιοτήτων του Pt(II) και των TSC καθώς και προηγούμενες μελέτες συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) με TSC ή και άλλων μετάλλων με TSC που έδειξαν κάποια δραστηριότητα, μας οδήγησαν στην συγκεκριμένη επιλογή. Στην παρούσα διατριβή λοιπόν παρουσιάζεται και αναλύεται διεξοδικά η σύνθεση και η φασματοσκοπική μελέτη συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) με 5 θειοσεμικαρβαζόνες της (3-υδρόξυ)-2-φόρμυλοπυριδίνης, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την υποκατάσταση στο N-4 τελικό τους άκρο.

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

**ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ
ΚΑΙ
ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ**

3.1 ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ (LIGANDS)

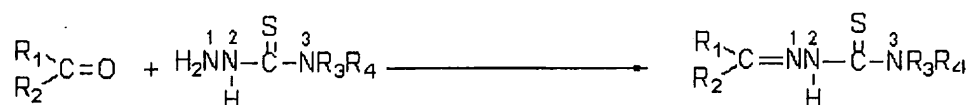
Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, είναι η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-3-θειοσεμικαρβαζόνη και τέσσερα υποκατεστημένα παράγωγά της στο άζωτο N(4) τελικό της άκρο. Αμέσως μετά βλέπουμε τις γενικές μεθόδους παρασκευής θειοσεμικαρβαζόνων και τις ακριβείς πορείες σύνθεσης των θειοσεμικαρβαζόνων της διατριβής αυτής.

3.1.1 Γενικές μέθοδοι παρασκευής TSCs

ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΜΕ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΙΔΙΑ

Οι θειοσεμικαρβαζόνες θεωρούνται γενικά ότι προέρχονται από συμπύκνωση κατάλληλης καρβονυλικής ένωσης με το κατάλληλο θειοσεμικαρβαζίδιο. Όμως μερικές φορές η παρασκευή κάποιων TSCs είναι δύσκολη ή η αντίδραση παρασκευής τους έχει μικρή απόδοση δημιουργώντας έτσι την ανάγκη τροποποίησης των γνωστών μεθόδων σύνθεσης. Αυτές οι τροποποιήσεις συνίστανται κατά κύριο λόγο στην παρασκευή των θειοσεμικαρβαζιδίων.

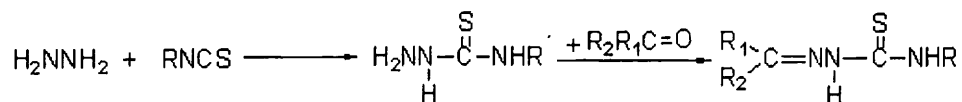
A. Η κλασσική μέθοδος παρασκευής TSCs είναι η απ' ευθείας συμπύκνωση μιας καρβονυλικής ένωσης με ένα θειοσεμικαρβαζίδιο, που φαίνεται στο επόμενο σχήμα και χρησιμοποιείται όταν το θειοσεμικαρβαζίδιο είναι διαθέσιμο εμπορικά.



Σχήμα 3.1 Συμπύκνωση καρβονυλικής ένωσης με θειοσεμικαρβαζίδιο

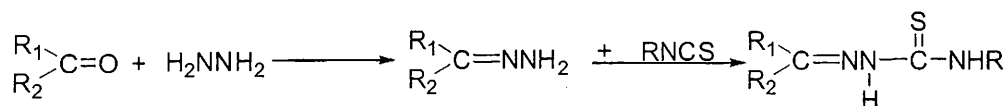
B. Όταν το θειοσεμικαρβαζίδιο δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο, τότε για να παρασκευάσουμε την επιθυμητή TSC ακολουθούμε δύο πορείες, ανάλογα με την υποκατάσταση της στο άζωτο N(3) (τελικό άκρο).

I. Εάν το άζωτο N(3) είναι μονοϋποκατεστημένο, τότε χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ισοθειοκυανικό αντιδραστήριο (που συνήθως είναι εμπορικά διαθέσιμο) και υδραζίνη παρασκευάζουμε αρχικά το επιθυμητό θειοσεμικαρβαζίδιο και στη συνέχεια προχωρούμε στην αντίδραση συμπύκνωσης [1]:



Σχήμα 3.2 Αντίδραση υδραζίνης με ισοθειοκυανικό αντιδραστήριο και συμπύκνωση

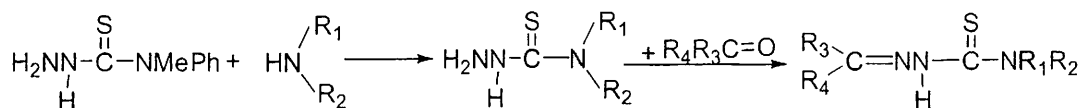
Εδώ πρέπει να αναφέρουμε τον εναλλακτικό τρόπο σύνθεσης TSCs με ισοθειοκυανικά, όπου έχουμε πρώτα την αντίδραση μεταξύ υδραζίνης και καρβονυλικής ένωσης προς υδραζόνη και την μετέπειτα αντίδρασή της με ισοθειοκυανικά όπως φαίνεται και στο επόμενο σχήμα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται πολύ σπάνια [1].



Σχήμα 3.3 Εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης μονοϋποκατεστημένης TSCs

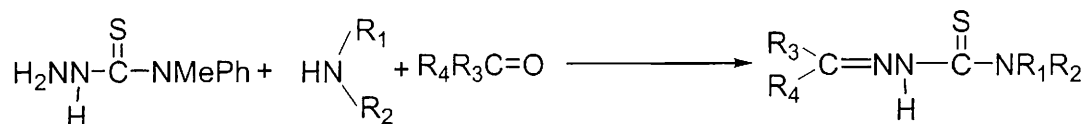
II. Εάν το άζωτο N(3) της TSC είναι δις-ϋποκατεστημένο, τότε ακολουθούμε την εναλλακτική μέθοδο του *J.P. Scovill* που πραγματοποιείται με δύο πορείες

a. Αυτή η μέθοδος μας οδηγεί αρχικά στην τρανσαμίνωση του N(3)-μεθυλ-N(3)-φαίνυλ-θειοσεμικαρβαζιδίου από την κατάλληλη δις-υποκατεστημένη αμίνη, απόμονώνοντας το επιθυμητό θειοσεμικαρβαζίδιο και στη συμπύκνωση αυτού με την κατάλληλη καρβονυλική ένωση.



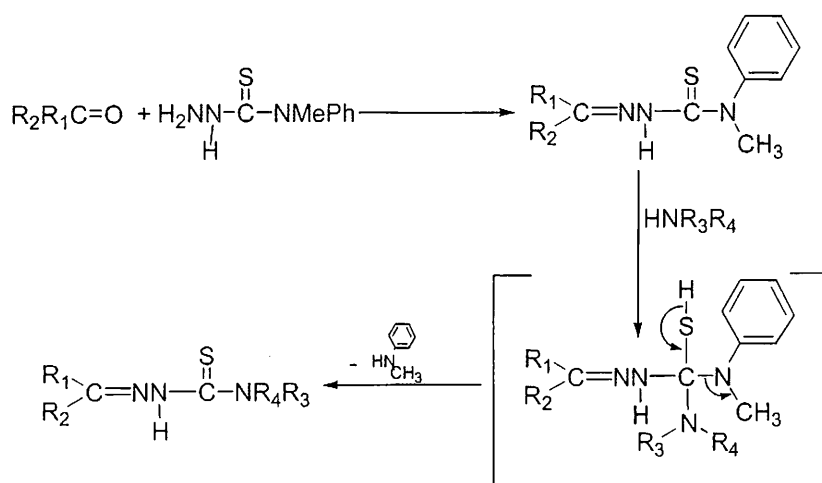
Σχήμα 3.4 Τρανσαμίνωση του N(3)-μεθυλ-N(3)-φαίνυλ-θειοσεμικαρβαζιδίου και στη συνέχεια συμπύκνωση του προϊόντος θειοσεμικαρβαζιδίου

b. Αυτή η μέθοδος αναφέρεται ξεχωριστά και για το λόγο ότι πολλές φορές (αν όχι όλες) η τρανσαμίνωση και η συμπύκνωση δεν πραγματοποιούνται σε δύο ξεχωριστές αντιδράσεις αλλά γίνονται μαζί σε μία αντίδραση, όπως στο σχήμα 3.5.



Σχήμα 3.5 Απ' ευθείας τρανσαμίνωση και συμπύκνωση του N(3)-μεθυλ-N(3)-φαίνυλ-θειοσεμικαρβαζιδίου

Εδώ πρέπει να πούμε πως ουσιαστικό ρόλο στην πραγματοποίηση αυτής της αντίδρασης παίζει η σχετική πυρηνοφιλία της αμίνης που εισέρχεται στο θειοσεμικαρβαζίδιο με αυτήν της αμίνης που αντικαθιστάται. Όσο πιο πυρηνόφιλη είναι η εισερχόμενη αμίνη τόσο μεγαλύτερη η απόδοση της αντίδρασης. Περιπτώσεις που η σχετική πυρηνοφιλία είναι πολύ μικρή οδηγούν είτε σε πολύ μικρή απόδοση είτε σε μη αντίδραση. Όλα αυτά εξηγούνται εάν δούμε το μηχανισμό αυτής της αντίδρασης [2].



Σχήμα 3.6 Μηχανισμός της αντίδρασης τρανσαμίνωσης του J. P. Scovill

3.1.2 Συνθετικές πορείες

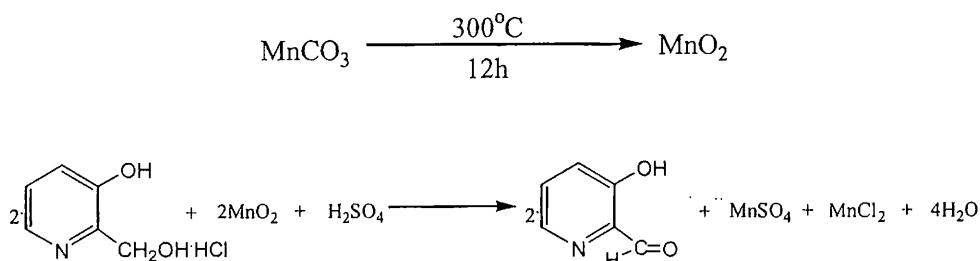
Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή είναι :

- η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-3-TSC και η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-αιθυλ-3-TSC που συντέθηκαν με τη μέθοδο Α
- η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-εξαμεθυλοεπινιμίνη-3-TSC που συντέθηκε με τη μέθοδο ΒΙα
- η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(2-πυριδιλ)-πιπεραζίνη]-3-TSC και η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(4-φθορο-φαινυλο)-πιπεραζίνη]-3-TSC που συντέθηκαν με τη μέθοδο ΒΙβ

Όπως είναι φανερό η καρβονυλική ένωση δεν είναι άλλη από την 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη η οποία συντέθηκε και αυτή κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Διευκρινίζουμε εδώ ότι για το λόγο ότι περιέχει και η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη ένα άζωτο, που ονομάζεται N(1) και είναι το άζωτο της πυριδίνης, το τελικό άζωτο των θειοσεμικαρβαζόνων θα ονομάζεται πλέον N(4) {αντί N(3)}, κάτι που στη συνέχεια θα συναντούμε αρκετά συχνά ενώ των θειοσεμικαρβαζιδίων N(3).

Σύνθεση της 3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης



Σχήμα 3.7 Σύνθεση της 3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης

Αρχικά παρασκευάζουμε 0.03 mol MnO₂ με θέρμανση MnCO₃ στους 300-320°C για 12 ώρες. Στη συνέχεια σε δλίαιμη σφαιρική φιάλη προσθέτουμε 150ml H₂O, 0.01 mol (3-Hydroxy-2-hydroxymethyl)Pyridine hydrochloride και 200ml CHCl₃. Στο παραπάνω διφασικό διάλυμα προστίθενται 0.03 mol MnO₂ και

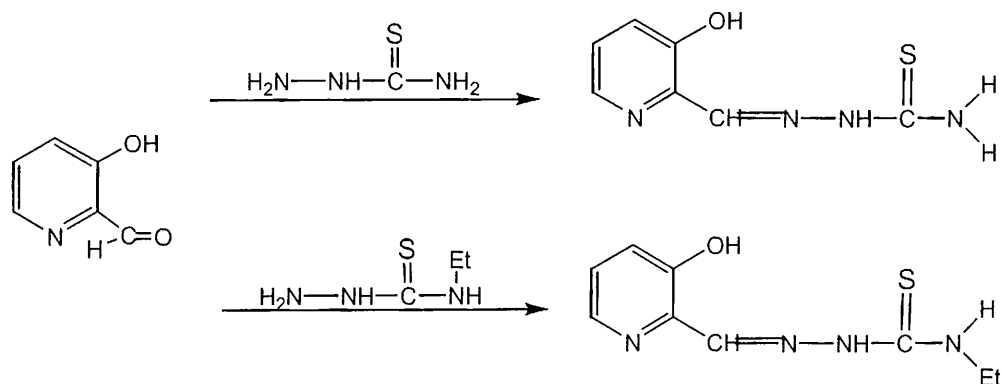
θερμαίνουμε με κάθετο ψυκτήρα για 30 λεπτά στους 60 °C υπό συνεχή ανάδευση. Στη συνέχεια προσθέτουμε στάγδην 50ml διαλύματος H_2SO_4 0.2N από το δεύτερο λαιμό της φιάλης. Η προσθήκη του διαλύματος του H_2SO_4 0.2N πρέπει να γίνεται αργά και να διαρκέσει τουλάχιστον για τα επόμενα 30 λεπτά ενώ παράλληλα συνεχίζεται η θέρμανση και η ανάδευση. Μετά το τέλος της προσθήκης του δ/τος του θεικού οξέος, αφήνουμε τη θέρμανση και την ανάδευση για άλλα 30 λεπτά, ψύχουμε ελαφρώς και διηθούμε για την απομάκρυνση των στερεών προϊόντων και της περίσσειας MnO_2 . Στη συνέχεια διαχωρίζουμε τις δύο φάσεις όπου κρατείται η κάτω φάση (χλωροφόρμιο $CHCl_3$), ενώ η υδατική φάση εκχειλίζεται τρεις φορές με 35ml θερμού χλωροφορμίου κάθε φορά. Τα εκχυλίσματα χλωροφορμίου αναμιγνύονται και ξηραίνονται πάνω από Na_2SO_4 για τουλάχιστον 6 ώρες. Διηθούμε και το διήθημα εξατμίζεται σε flash evaporator στους 30-40 °C μέχρι πολύ μικρού όγκου ελαιώδους προϊόντος. Η 3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη κρυσταλλώνει σύντομα με ψύξη. Απόδοση = 62.5%, Χρώμα = Κίτρινο, Σ.Τ. (m.p.) = 77 °C [3].

Σύνθεση υποκαταστατών

(3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη) 3-TSC (H_2L1)

(3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη)-N(4)-αιθυλ-3-TSC (H_2L2)

Οι (3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη)-3-θειοσεμικαρβαζόνη (υποκαταστάτης 1), (3-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη)-N(4)-αιθυλ-3-θειοσεμικαρβαζόνη (υποκαταστάτης 2) συντέθηκαν με τη μέθοδο A :

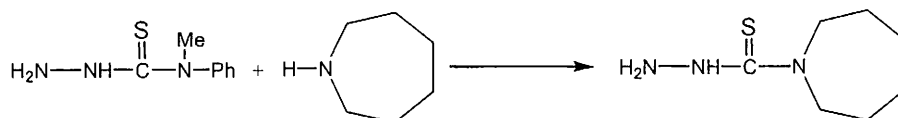


Σχήμα 3.8 Σύνθεση των υποκαταστατών H_2L1 και H_2L2

Σε 3.5ml αιθανολικού διαλύματος προσθέσαμε 1mmol 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης και σε αυτό το διάλυμα προσθέσαμε 1.6ml θερμού υδατικού διαλύματος το οποίο περιείχε 1mmol του αντίστοιχου κάθε φορά θειοσεμικαρβαζιδίου. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με reflux, θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα και συνεχή ανάδευση, για 2 ώρες. Το μίγμα της κάθε αντίδρασης ψύχθηκε για 24 ώρες, διηθήθηκε και το κάθε ίζημα εκπλύθηκε με λίγη ψ. EtOH και ξηράθηκε στους 40-50 °C υπό κενό.

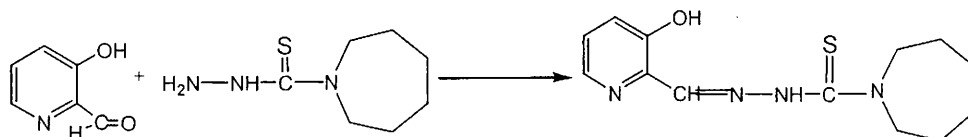
(3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη)-N(4)-εξαμεθυλοεπινιμίνη-3-TSC (H_2L3)

Η (3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη)-N(4)-εξαμεθυλοεπινιμίνη-3-TSC συντέθηκε με τη μέθοδο B II a:



Σχήμα 3.9 Σύνθεση του N(3)-εξαμεθυλοεπινιμίνη-θειοσεμικαρβαζιδίου

Σε διάλυμα 0.905g N(3)-μεθυλ-N(3)-φαίνυλ-θειοσεμικαρβαζιδίου (5mmol) (συντέθηκε με τη μέθοδο J.P. Scovill [2]) σε 4 ml MeCN προστίθενται 0.55 ml εξαμεθυλοεπινιμίνης (5mmol) και το μίγμα θερμαίνεται 2 ώρες στους 80 °C. Το διάλυμα ψύχεται για 24 ώρες και το προϊόν διηθείται, χωρίς έκπλυση. Το λευκό ίζημα ανακρυσταλλώνεται από MeOH.



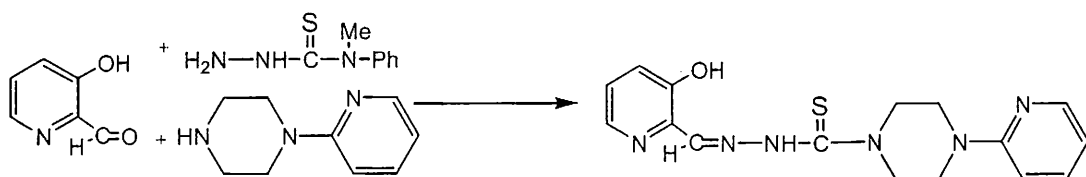
Σχήμα 3.10 Σύνθεση του υποκαταστάτη H_2L3

Το προϊόν N(3)-εξαμεθυλοεπινιμίνη-θειοσεμικαρβαζίδιο 0.173g (1mmol) διαλύεται σε 1.6ml θερμού νερού και το διάλυμα αυτό προστίθεται σε διάλυμα 0.123g (1mmol) 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης σε 3.5 ml EtOH. Το νέο διάλυμα θερμαίνεται στους 80 °C για 2 ώρες υπό συνεχή ανάδευση (reflux). Το μίγμα της αντίδρασης ψύχθηκε για 24 ώρες, διηθήθηκε και το ίζημα εκπλύθηκε με λίγη ψ. EtOH και ξηράθηκε στους 40-50 °C υπό κενό.

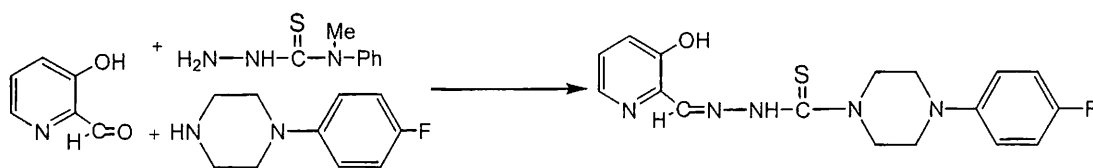
3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(2-πυριδινό)-πιπεραζίνη]-3-TSC (H_2L4)

3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(4-φθορο-φαινυλ)-πιπεραζίνη]-3-TSC (H_2L5)

Η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(2-πυριδινό)-πιπεραζίνη]-3-TSC όπως και η 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(4-φθορο-φαινυλο)-πιπεραζίνη]-3-TSC συντέθηκαν με τη μέθοδο B II b :



Σχήμα 3.11 Σύνθεση του υποκαταστάτη H_2L4



Σχήμα 3.12 Σύνθεση του υποκαταστάτη H_2L5

Σε 2 ίδια διαλύματα 0.1810g N(3)-μεθυλ-N(3)-φαινυλ-θειοσεμικαρβαζιδίου (1mmol) (που συντέθηκε με τη μέθοδο J.P. Scovill [2]) σε 2 ml MeCN, προστίθεται 0.16ml 1-(2-πυριδινό)-πιπεραζίνη (1mmol) στο ένα και 0.1802g 1-(4-φθορο-φαινυλο)-πιπεραζίνη (1mmol) στο άλλο και από 1mmol (0.1230g) 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης στο κάθε ένα. Τα διαλύματα θερμαίνονται στους 90 °C για 2 ώρες υπό συνεχή ανάδευση. Τα μίγματα των αντιδράσεων ψύχονται για 24 ώρες,

διηθούνται και τα ιζήματα εκπλύνονται με λίγη ψ. EtOH και ξηραίνονται στους 40-50 °C υπό κενό. Ανακρυσταλλώνουμε με EtOH και τα δύο ιζήματα.

3.1.3 Φυσικές ιδιότητες

Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις είχαν ικανοποιητικές αποδόσεις, ενώ σε κάθε μία από τις παραπάνω θειοσεμικαρβαζόνες μετρήθηκε το σημείο τήξης και έγινε στοιχειακή ανάλυση άνθρακα C, υδρογόνου H, αζώτου N και θείου S. Όλα αυτά φαίνονται στους επόμενους πίνακες, όπου υπάρχουν και οι κωδικές ονομασίες των υποκαταστατών H₂L1, H₂L2, H₂L3, H₂L4 και H₂L5 τις οποίες θα χρησιμοποιούμε από εδώ και στο εξής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1
ΟΙ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ

Φυσικές Ιδιότητες των Υποκαταστατών						
Υποκαταστάτης	Κωδικό όνομα	M.B	Συν.τύπος	Απόδοση%	Χρώμα	Σ.Τήξης ⁰ C
H ₂ L1	HyFoPy4DH	209.72	C ₇ H ₈ N ₄ SO	92	Κίτρινο	209-210
H ₂ L2	HyFoPy4Et	224.26	C ₉ H ₁₂ N ₄ SO	80	Κίτρινο	201
H ₂ L3	HyFoPy4Hex	296.36	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ SO	85	Υποκίτρινο	100
H ₂ L4	HyFoPy4pyrip	342.39	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ SO	40	Υποκίτρινο	174
H ₂ L5	HyFoPy4Fphrip	359.40	C ₁₇ H ₁₈ N ₅ SOF	44	Κίτρινο	162

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2
ΟΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ

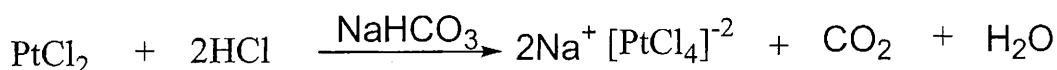
Στοιχειακές Αναλύσεις					
Κωδικό όνομα	Είδος τιμών	C	H	N	S
H _y FoPy4DH · H ₂ O	θεωρητική	39.25	4.70	26.15	14.97
H ₂ L1	πειραματική	40.09	4.56	26.72	15.29
H _y FoPy4Et	θεωρητική	48.20	5.39	24.98	14.30
H ₂ L2	πειραματική	48.17	5.22	24.69	14.40
H _y FoPy4Hex · H ₂ O	θεωρητική	52.69	6.80	18.91	10.82
H ₂ L3	πειραματική	53.50	6.73	19.20	10.79
H _y FoPy4pyrip	θεωρητική	56.13	5.29	24.54	9.36
H ₂ L4	πειραματική	55.39	5.27	24.05	9.45
H _y FoPy4Fphrip	θεωρητική	56.81	5.04	19.49	8.92
H ₂ L5	πειραματική	56.52	5.17	19.30	8.46

3.2 ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Μετά τη σύνθεση και τον καθαρισμό με ανακρυστάλλωση των θεισεμικαρβαζόνων H_2L1 , H_2L2 , H_2L3 , H_2L4 και H_2L5 που χρησιμοποιήθηκαν ως υποκαταστάτες, συντέθηκαν και τα σύμπλοκά τους με Pt(II). Οι πορείες που ακολουθήσαμε στη σύνθεση των συμπλόκων αυτών είναι παρόμοιες μεταξύ τους με μεταβλητά σημεία το pH των αντιδράσεων, οι διαλύτες, η γραμμομοριακή αναλογία του μετάλλου προς τους υποκαταστάτες καθώς και η θερμοκρασία και ο χρόνος της κάθε αντίδρασης.

3.2.1 Σύνθεση

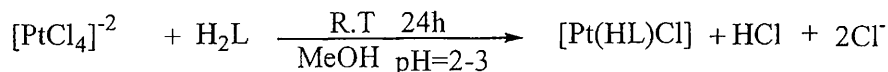
Συντέθηκαν λοιπόν τα σύμπλοκα του Pt(II) με όλους τους πιο πάνω υποκαταστάτες με μοριακή αναλογία μετάλλου-υποκαταστάτη 1:1 και 1:2. Ως πηγή λευκοχρύσου χρησιμοποιήσαμε ένα stock διάλυμά του $[PtCl_4]^{2-}$ 0.02 N το οποίο παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση.



Σχήμα 3.13 Παρασκευή του stock διαλύματος $[PtCl_4]^{2-}$

Σύνθεση των συμπλόκων με γραμμομοριακή αναλογία 1:1

Στο επόμενο σχήμα βλέπουμε πως ακριβώς πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις σύνθεσης των συμπλόκων με γραμμομοριακή αναλογία 1:1.



H_2L και HL οι υποκαταστάτες 1, 2, 3, 4 και 5

στην ελεύθερη και μονοαποπρωτονιωμένη τους μορφή αντίστοιχα

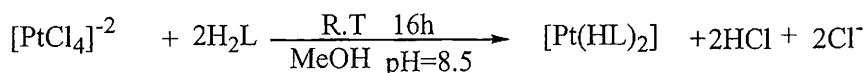
Σχήμα 3.14 Παρασκευή των συμπλόκων γραμμομοριακής αναλογίας 1:1

Η μεθοδολογία που ακολουθήσαμε για τη σύνθεσή τους περιγράφεται πιο κάτω:

0.4 mmol του υποκαταστάτη (H_2L_1 , H_2L_2 , H_2L_3 , H_2L_4 ή H_2L_5) διαλύονται σε 5 ml MeOH. Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 0.4 mmol $[PtCl_4]^{2-}$ (20 ml του stock δ/τος $[PtCl_4]^{2-}$ 0.2 N) και το pH ρυθμίζεται στην περιοχή 2-3 με διάλυμα HCl 2N. Η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί υπό συνεχή ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλύνεται με λίγη ψ.MeOH και ψ.H₂O, ξηραίνεται στους 40-50 °C υπό κενό και ζυγίζεται.

Σύνθεση των συμπλόκων με γραμμομοριακή αναλογία 1:2

Όπως είπαμε πραγματοποιήθηκαν και οι αντιδράσεις σύνθεσης των συμπλόκων με γραμμομοριακή αναλογία 1:2 οι οποίες φαίνονται σχηματικά εδώ:



H_2L και HL οι υποκαταστάτες 1, 2, 3, 4 και 5

στην ελεύθερη και αποπρωτονιωμένη τους μορφή αντίστοιχα

Σχήμα 3.14 Παρασκευή των συμπλόκων γραμμομοριακής αναλογίας 1:2

Αυτά τα σύμπλοκα, γραμμομοριακής αναλογίας μετάλλου-υποκαταστάτη 1:2, συντέθηκαν με μεθοδολογία ελαφρά τροποποιημένη από αυτή των 1:1 :

0.4 mmol του υποκαταστάτη (H_2L_1 , H_2L_2 , H_2L_3 , H_2L_4 ή H_2L_5) διαλύονται σε 5 ml MeOH. Στο διάλυμα αυτό προστίθενται 0.2 mmol $[PtCl_4]^{2-}$ (10 ml του stock δ/τος $[PtCl_4]^{2-}$ 0.2 N) και το pH ρυθμίζεται στην περιοχή 8.5 με διάλυμα Et₃N. Η αντίδραση αφήνεται να εξελιχθεί υπό συνεχή ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα εκπλύνεται με λίγη ψ.MeOH και ψ.H₂O, ξηραίνεται στους 40-50 °C υπό κενό και ζυγίζεται.

3.2.2 Φυσικές ιδιότητες

Για όλες τις παραπάνω αντιδράσεις υπολογίστηκαν οι αποδόσεις, ενώ για κάθε σύμπλοκη ένωση μετρήθηκε το σημείο τήξης και έγινε στοιχειακή ανάλυση άνθρακα C, υδρογόνου H, αζώτου N και θείου S. Όλα αυτά, καθώς και η διαλυτότητα των ενώσεων σε διάφορους διαλύτες φαίνονται στους επόμενους πίνακες, όπου υπάρχουν και οι κωδικές ονομασίες των συμπλόκων που θα χρησιμοποιούνται πλέον χάριν συντομίας. Εδώ πρέπει να πούμε πως θα χωρίσουμε τις σύμπλοκες ενώσεις σε δύο ομάδες για καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων των φασμάτων, αλλά για την εξ αρχής κατανόηση του, ο διαχωρισμός γίνεται από εδώ:

Ομάδα 1 : Σύμπλοκες ενώσεις των υποκαταστατών που στο τελικό τους άζωτο είναι δεσμευμένο τουλάχιστον ένα άτομο υδρογόνου. Αυτές είναι οι σύμπλοκες ενώσεις του H₂L1 (HyFoPy4DH) που στο τελικό του άζωτο είναι δεσμευμένα δύο άτομα υδρογόνου και του H₂L2 (HyFoPy4Et) που στο τελικό του άζωτο είναι δεσμευμένο ένα άτομο υδρογόνου.

Ομάδα 2 : Σύμπλοκες ενώσεις των υποκαταστατών που στο τελικό τους άζωτο δεν είναι δεσμευμένα άτομα υδρογόνου (δηλαδή είναι δις-υποκατεστημένα). Αυτές είναι οι σύμπλοκες ενώσεις του H₂L3 (HyFoPy4Hex), του H₂L4 (HyFoPy4pyrip) και του H₂L5 (HyFoPy4Fphrip).

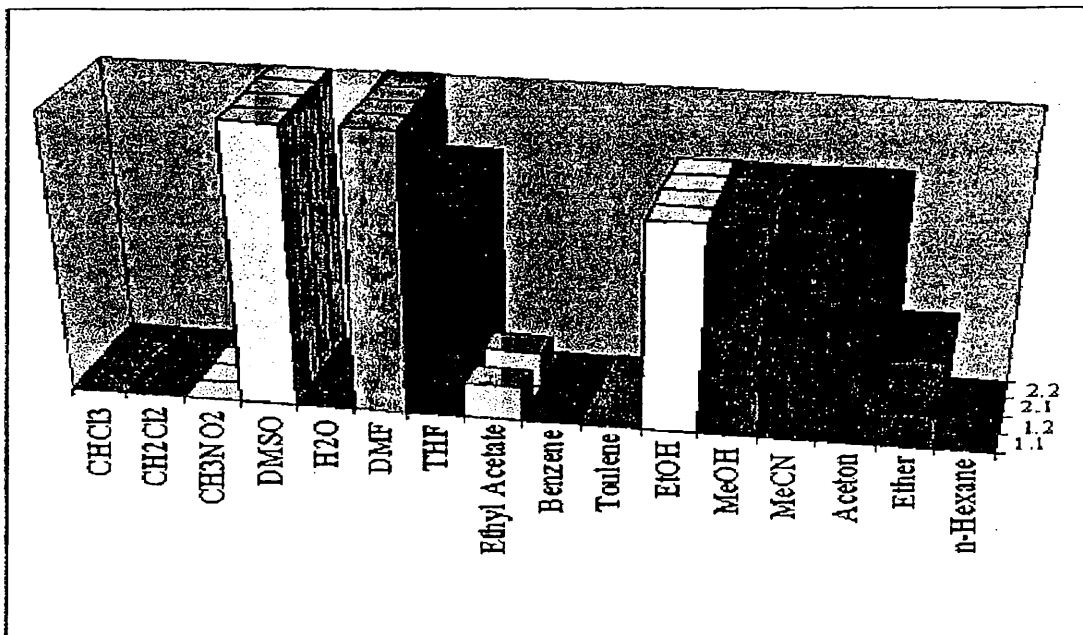
ΟΜΑΔΑ 1

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3

Φυσικές ιδιότητες							
Σύμπλοκο	Κωδική Ονομασία	Συν. Τύπος	M.B	Συνθήκες	Απόδοση%	Χρώμα	Σ. Τήξης (Σ. Αποσύνθεσης) °C
Pt(HL1)Cl	1.1	PtC ₇ H ₇ N ₄ SOCl	425,750	(1/1) pH=1.2	76%	καφέ	>300
Pt(HL1) ₂	1.2	PtC ₁₄ H ₁₄ N ₈ S ₂ O ₂	585,504	(1/2) pH=8.5	96%	κεραμυδί	208
Pt(HL2)Cl	2.1	PtC ₉ H ₁₁ N ₄ SOCl	453,800	(1/1) pH=1.3	81%	πορτοκαλί	(208)
Pt(HL2) ₂	2.2	PtC ₁₈ H ₂₂ N ₈ S ₂ O ₂	641,604	(1/2) pH=8.5	84%	μοβ	(197)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4

Στοιχειακές αναλύσεις						
Κωδικό όνομα	Είδος τιμών	C%	H%	N%	S%	Cl%
1.1	πειραματική	19.80	1.89	13.69	7.82	9.23
Pt(HL1)Cl	θεωρητική	19.75	1.66	13.16	7.53	8.33
1.2	πειραματική	29.05	2.37	18.67	10.37	0.00
Pt(HL1) ₂	θεωρητική	28.72	2.41	19.14	10.95	0.00
2.1	πειραματική	23.61	3.03	13.13	7.44	7.92
Pt(HL2)Cl	θεωρητική	23.82	2.44	12.35	7.06	7.81
2.2	πειραματική	33.85	3.73	17.40	9.26	0.00
Pt(HL2) ₂	θεωρητική	33.70	3.45	17.46	9.99	0.00



Σχήμα 3.15 Διαλυτότητα των συμπλόκων της ομάδας 1

Όπως μπορούμε να δούμε από το διάγραμμα του σχήματος 3.15 αλλά και από αυτό του σχήματος 3.16 οι ενώσεις μας είναι ιδιαίτερα διαλυτές σε DMSO και DMF, αρκετά διαλυτές σε EtOH, MeOH, THF, Aceton και MeCN ενώ είναι αδιάλυτες στο νερό.

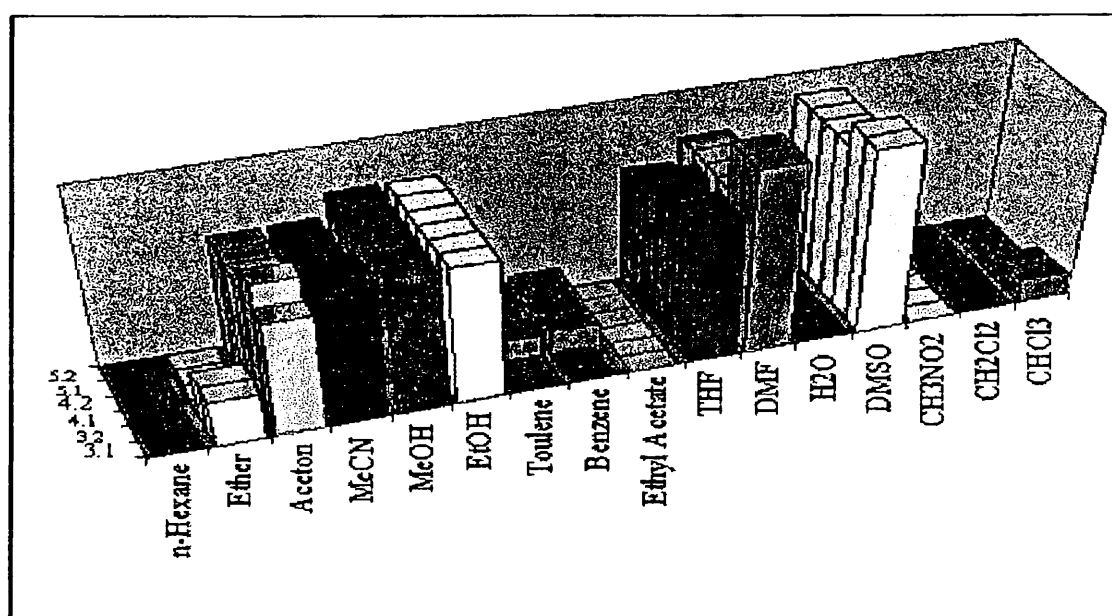
ΟΜΑΔΑ 2

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5

Σύμπλοκο	Κωδική Ονομασία	Συν. Τύπος	M.B	Συνθήκες	Απόδοση %	Χρώμα	Σ. Τήξης (Σ. Αποσύνθεσης) °C
Pt(HL3)Cl	3.1	PtC ₁₃ H ₁₇ N ₄ SOCl	507.886	(1/1) pH=1.1	81	κεραμυδί	214-215
Pt(HL3) ₂	3.2	PtC ₂₆ H ₃₄ N ₈ S ₂ O ₂	749.776	(1/2) pH=8.5	51	κεραμυδί	176-178
Pt(HL4)Cl	4.1	PtC ₁₆ H ₁₇ N ₆ SOCl	572.939	(1/1) pH=1.1	97	καφέ	(277-278)
Pt(HL4) ₂	4.2	PtC ₃₂ H ₃₄ N ₁₂ S ₂ O ₂	879.882	(1/2) pH=8.5	77	μπορντώ	218-219
Pt(HL5)Cl	5.1	PtC ₁₇ H ₁₇ N ₅ SOFCI	588.935	(1/1)pH=1.6	75	κεραμυδί	148
Pt(HL5) ₂	5.2	PtC ₃₂ H ₃₄ N ₁₂ S ₂ O ₂ F ₂	911.874	(1/2)pH=8.5	68	καφέ-κοκκ	169-171

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6

Στοιχειακές αναλύσεις						
Κωδικό όνομα	Είδος τιμών	C%	H%	N%	S%	Cl%
3.1	πειραματική	31.44	3.75	10.75	6.68	9.01
Pt(HL3)Cl	θεωρητική	30.74	3.37	11.03	6.31	8.33
3.2	πειραματική	42.89	4.27	15.23	8.17	0.00
Pt(HL3) ₂	θεωρητική	41.65	4.57	14.94	8.55	0.00
4.1	πειραματική	33.13	3.08	14.24	5.31	6.21
Pt(HL4)Cl	θεωρητική	33.60	2.99	14.69	5.61	6.19
4.2	πειραματική	44.93	3.98	18.74	6.94	0.00
Pt(HL4) ₂	θεωρητική	43.78	3.90	19.15	7.30	0.00
5.1	πειραματική	33.70	3.46	12.41	5.15	5.92
Pt(HL5)Cl	θεωρητική	34.67	2.91	11.89	5.44	6.02
5.2	πειραματική	43.63	3.62	13.97	7.61	0.00
Pt(HL5) ₂	θεωρητική	44.78	3.75	15.36	7.03	0.00



Σχήμα 3.15 Διαλυτότητα των συμπλόκων της ομάδας 2

Βιβλιογραφία

- [1] D. L. Klayman, T. S. Griffin, C. J. Mason, J. F. Bartoshevich and J. P. Scovill, *J. Med. Chem.*, **22** (1979) 855
- [2] J. P. Scovill, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **60** (1991) 15
- [3] D. Heinert and A. E. Martell, *J. Am. Chem Soc.*, **81** (1959) 3933

ΜΕΡΟΣ Γ΄

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ

ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ

ΚΑΙ

ΑΠΩ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ

4.1 Γενικά

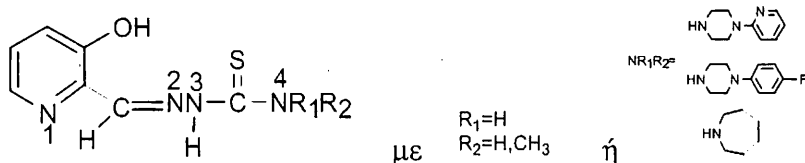
Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα φάσματα υπερύθρου και άπω υπερύθρου των υποκαταστατών H_2L1 , H_2L2 , H_2L3 , H_2L4 και H_2L5 καθώς και των συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) που παρασκευάστηκαν για τη διατριβή αυτή. Συσχετίζοντας τα φάσματα των συμπλόκων με αυτά των υποκαταστατών βγάζουμε χρήσιμα συμπεράσματα για τις σύμπλοκες ενώσεις, όπως είναι η μορφή του υποκαταστάτη, ο εντοπισμός των ατόμων που εντάσσονται και ο τρόπος που αυτά εντάσσονται στον Pt(II).

Στα φάσματα των υποκαταστατών αλλά και των συμπλόκων θα δούμε κάποιες κορυφές οι οποίες είναι χαρακτηριστικές για όλες τις θειοσεμικαρβαζόνες και προέρχονται από τις δονήσεις των δεσμών του κύριου κορμού τους $C=N-N-C(=S)-N$ και είναι οι δονήσεις των δεσμών $C=N$, $N-N$, $C=S$ και $C-N$. Φυσικά θα δούμε και κορυφές που αντιστοιχούν στη μητρική καρβονυλική ένωση (εδώ η 3-υδροξυ-2φορμυλο-πυριδίνη) καθώς και στους υποκαταστάτες του τελικού αζώτου της θειοσεμικαρβαζόνης, όπου αυτοί υπάρχουν. Τέλος στα φάσματα άπω υπερύθρου των συμπλόκων θα δούμε τις χαρακτηριστικές κορυφές των δεσμών του Pt(II) με τα άτομα δότες των υποκαταστατών. Στα επόμενα υποκεφάλαια θα δούμε την ανάλυση των φασμάτων, πίνακες για την καλύτερη κατανόησή τους και φυσικά τα ίδια τα φάσματα.

4.1 Ανάλυση των φασμάτων

Προχωρώντας σε μια πιο διεξοδική ματιά των φασμάτων που παρουσιάζονται γραφικά στο υποκεφάλαιο 4.2, αρχικά χωρίζουμε τα σύμπλοκα και τους υποκαταστάτες σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν στο N(4) έχουν δεσμευμένο υδρογόνο ή όχι. Έτσι η ομάδα 1 αποτελείται από τους υποκαταστάτες H_2L1 και H_2L2 , και τα σύμπλοκα 1.1, 1.2, 2.1 και 2.2 και η ομάδα 2 αποτελείται από τους υποκαταστάτες H_2L3 , H_2L4 και H_2L5 και τα σύμπλοκα 3.1, 3.2, 4.1, 4.2, 5.1 και 5.2. Αυτός ο διαχωρισμός μας διευκολύνει στην ανάλυση και θα συνεχιστεί και στα επόμενα κεφάλαια.

Έχοντας πάντα υπ' όψιν τον κύριο κορμό των υποκαταστατών αναλύουμε πιο κάτω τα φάσματά τους καθώς και αυτά των συμπλόκων ενώσεών τους.



Σχήμα 4.1 Ο κύριος κορμός των υποκαταστατών της διατριβής με αριθμημένα τα άτομα αζώτου (N)

Οι πιο σημαντικές από τις κορυφές που παρατηρήσαμε στα φάσματα υπερέθρου και άπω υπερέθρου φαίνονται στους πίνακες 4.1 και 4.2. Ξεκινώντας από τις μεγαλύτερες τιμές συχνοτήτων, οι κορυφές στην περιοχή $3250\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$ αποδίδονται στην δόνηση κάμψης του δεσμού O-H της υδροξυλομάδας της μητρικής καρβονυλικής ένωσης. Οι διαφορετικές κάθε φορά μετατοπίσεις των κορυφών αυτών στα φάσματα των συμπλόκων είναι ανάλογες της ενέργειας των δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται. Στην περιοχή $3100\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι κορυφές λόγω της δόνησης κάμψης των δεσμών N(3)-H και N(4)-H (όπου υπάρχουν), με τη δεύτερη να είναι υψηλότερης ενέργειας. Εδώ είναι σημαντικό να πούμε πως στα φάσματα των συμπλόκων οι κορυφές του δεσμού O-H παραμένουν, όπως επίσης και του δεσμού N(4)-H αν και μετατοπίζονται λίγο λόγω των αναπτυσσόμενων δεσμών υδρογόνου, ενώ αυτές του δεσμού N(3)-H εξαφανίζονται δείχνοντάς μας την αποπρωτονίωση του αζώτου N(3). Η μικρή μετατόπιση των κορυφών των δεσμών O-H και N(4)-H δείχνει πως δεν έχουμε αλληλεπίδραση των ατόμων αυτών με το μεταλλικό κέντρο [1], [2].

Λίγο πιο χαμηλά και στην περιοχή $2800\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές των δεσμών C-H, οι οποίες όμως δεν έχουν διαγνωστική αξία.

Στην περιοχή $1570\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται κορυφές που αποδίδονται στη δόνηση κάμψης του δεσμού C=N(2), η οποία μετατοπίζεται σε χαμηλότερες ενέργειες στα σύμπλοκα, υποδηλώνοντας έτσι την ένταξη του αζωμεθινικού αζώτου N(2) στο μεταλλικό κέντρο, καθώς και στη δόνηση τάσης των δεσμών N(3)-H και N(4)-H και οι οποίες μερικές φορές αλληλεπικαλύπτονται. Η αποπρωτονίωση του N(3) αζώτου στα σύμπλοκα, προκαλεί (και σ' αυτή την περιοχή των φασμάτων τους) εκτός από την εξαφάνιση της αντίστοιχης κορυφής και την ενίσχυση του δεσμού N(3)-C ο οποίος τείνει να γίνει διπλός [N(3)=C], με αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας νέας κορυφής στην περιοχή αυτή. Μερικές φορές στα 1:2 σύμπλοκα, αυτή η κορυφή δεν

μετατοπίζεται, κάτι που προτείνει την μη ένταξη του δεύτερου μορίου υποκαταστάτη από τη θέση αυτή [1-4].

Στην περιοχή από 1222-1233 cm^{-1} εμφανίζεται η κορυφή που αντιστοιχεί στη δόνηση του δεσμού άνθρακα-οξυγόνου C-O η οποία μετατοπίζεται λίγο στα σύμπλοκα, κάτι που δεν σχετίζεται με ένταξη του οξυγόνου στο μέταλλο αλλά μόνο με τους αναπτυσσόμενους δεσμούς υδρογόνου.

Στην περιοχή 1015-1100 cm^{-1} οι κορυφές αντιστοιχούν στην κάμψη του δεσμού N(2)-N(3), οι οποίες με την πιθανή ένταξη του αζώτου του αζωμεθινίου N(2) στο μεταλλικό κέντρο του Pt(II) μετατοπίζονται συνήθως σε μεγαλύτερες συχνότητες, αν και στα 1:2 σύμπλοκα αυτή η κορυφή δεν μετατοπίζεται, προτείνοντας έτσι τη μη ένταξη του δεύτερου μορίου υποκαταστάτη από τη θέση αυτή. Στα 795-840 cm^{-1} οι κορυφές αντιστοιχούν στην κάμψη του δεσμού C=S. Στα φάσματα των συμπλόκων όμως, αυτές μετατοπίζονται σε χαμηλότερες ενέργειες, κάτι που είναι απόρροια της αποδυνάμωσης του δεσμού αυτού, πιθανότατα λόγω της ένταξης του ατόμου του θείου στον λευκόχρυσο(II). Στα 1:2 σύμπλοκα έχουμε και μια δεύτερη κορυφή στην περιοχή αυτή, κάτι που μαζί με τα προηγούμενα συμπεράσματα μας οδηγεί στην υπόθεση ότι το δεύτερο μόριο του υποκαταστάτη είναι μονοδοντικό, με άτομο δότη το άτομο του θείου. Μάλιστα επειδή στην περιοχή 2700-2800 cm^{-1} δεν υπάρχει κορυφή λόγω του δεσμού S-H, υποθέτουμε πως ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην θειόλατο μορφή του [2-5].

Πριν περάσουμε σε πολύ χαμηλότερες συχνότητες και στα φάσματα άπω υπερέθρου πρέπει να αναφέρουμε και τις χαρακτηριστικές κορυφές του πυριδινικού δακτυλίου για τις εκτός και εντός επιπέδου παραμορφώσεις του στα 625-695 cm^{-1} και στα 420-490 cm^{-1} αντίστοιχα που μετατοπίζονται λόγω ένταξης του πυριδινικού αζώτου σε χαμηλότερες ή και σε υψηλότερες τιμές κυματάριθμων. Στα 1:2 σύμπλοκα, αυτές οι κορυφές μετατοπίζονται ελαφρώς μόνο, κάτι που προτείνει την μη ένταξη του δεύτερου μορίου υποκαταστάτη από τη θέση αυτή [2], [5].

Η ένταξη του πυριδινικού αζώτου N(1), του αζώτου του αζωμεθινίου N(2) και του ατόμου του θείου S φαίνεται και από τα φάσματα άπω υπερέθρου, όπου βλέπουμε τις χαρακτηριστικές καινούργιες, στα φάσματα των συμπλόκων, κορυφές που αντιστοιχούν στους δεσμούς των παραπάνω ατόμων με τον Pt(II). Στα 211-220 cm^{-1} έχουμε την κορυφή του δεσμού Pt-N_{py}, στα 439-478 cm^{-1} την κορυφή του δεσμού Pt-N(2) και στα 356-443 cm^{-1} την κορυφή του δεσμού Pt-S. Μάλιστα στα σύμπλοκα μοριακής αναλογίας 1:2 βλέπουμε και ένα δεύτερο δεσμό Pt-S από το

δεύτερο μόριο υποκαταστάτη. Στα σύμπλοκα μοριακής αναλογίας 1:1 την τέταρτη θέση ένταξης καταλαμβάνει ένα άτομο χλωρίου ο δεσμός του οποίου με τον Pt(II) φαίνεται στα $330\text{-}337\text{ cm}^{-1}$ [2], [4], [5].

Σύμφωνα λοιπόν με τη συζήτηση που έγινε πιο πάνω, για τα 1:1 σύμπλοκα προτείνεται τριδοντική ένταξη του υποκαταστάτη μέσω των ατόμων αζώτου του αζωμεθινίου, του πυριδινικού αζώτου και του ατόμου του θείου, με την τέταρτη θέση ένταξης να καταλαμβάνεται από ένα ανιόν χλωρίου και για τα 1:2 σύμπλοκα η ίδια τριδοντική ένταξη για το ένα μόριο υποκαταστάτη και για το άλλο μόριο μονοδοντική ένταξη, μέσω του ατόμου του θείου. Εδώ πρέπει επίσης να πούμε πως τριδοντική ένταξη του υποκαταστάτη είναι σύμφωνη με την E διαμόρφωση όπως την είδαμε στο κεφάλαιο 2. Αμέσως πιο κάτω βλέπουμε τους πίνακες που δείχνουν αναλυτικά τις κορυφές των φασμάτων των υποκαταστατών και των συμπλόκων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1

Ανάλυση των φασμάτων IR						
ΕΝΩΣΗ	H ₂ L1	1.1	1.2	H ₂ L2	2.1	2.2
ΔΕΣΜΟΣ						
v(OH)	3550s 3449m	3413s 3319s	3379w 3291sh	3456w	3439w	3405w
v(NH ₂)	3292m	3214m	3144m	3255s	3344s	3219s
v[N(3)H]	3197m			3128s		
δ(NH ₂)	1639s	1622s	1611d	1597sh	1617sh	1657m
v(C=N)		1576s	1578sh		1579s	1581s
δ[N(3)H]	1596s			1543s		
v(C-O)	1229s	1231s	1241d	1222s	1255s	1226s
v(NCN)	1174m 1100m	1189s 1126s	1180s 1124m	1167m 1123m	1179s 1129s	1148m 1082m
v(N-N)		1077m	1049m	1084s	1092s	1049m
v(CS)	827s	803s	799s	841m	809s	797s
Ring I.P.	623m	626m	626m, 559m	646m	637s	616m
Ring O.P.	418m	420m	463m	448m	435m	420m
Pt-N		439	442		444	444
Pt-S		422	419 356		387	379 356
Pt-Cl		330			330	
Pt-N _{py}		218	216		220	217

s=sharp m=medium w=wide b=broad d=double

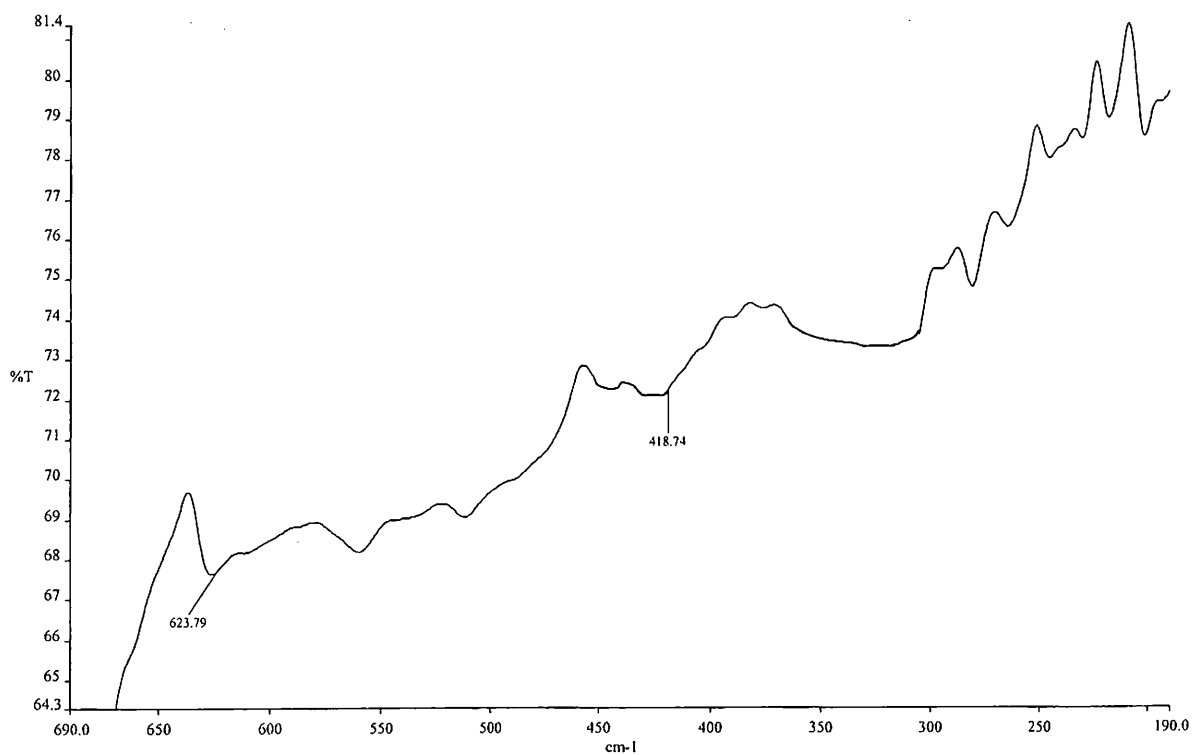
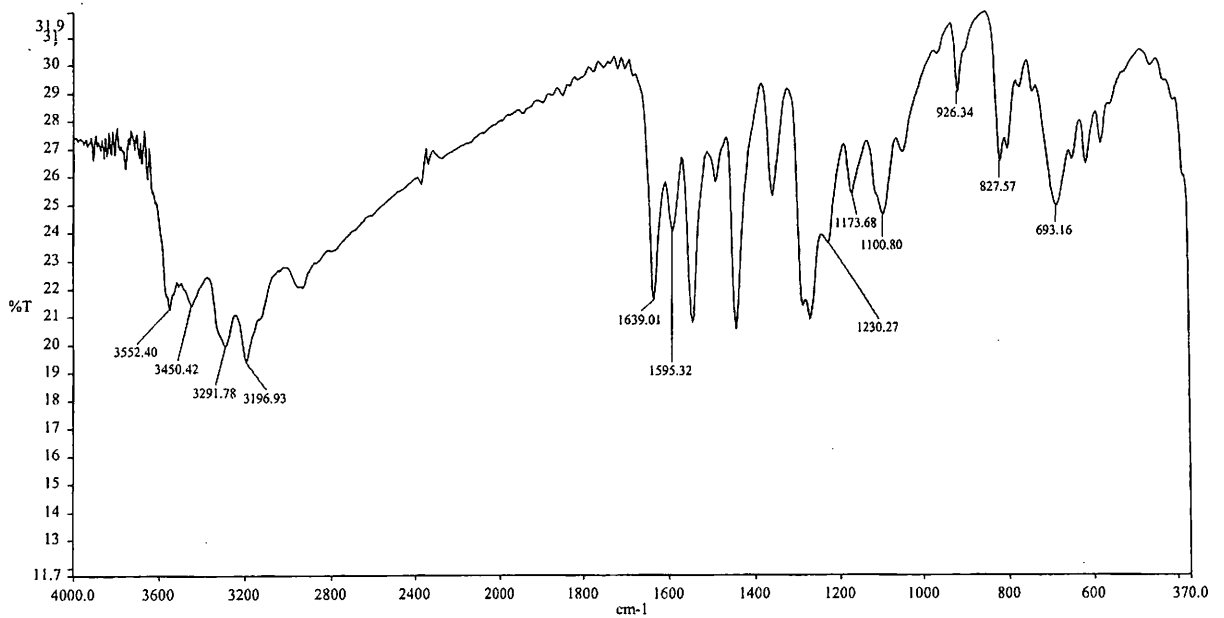
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2

Ανάλυση των φασμάτων IR									
ΕΝΩΣΗ	H ₂ L3	3.1	3.2	H ₂ L4	4.1	4.2	H ₂ L5	5.1	5.2
ΔΕΣΜΟΣ									
v(OH)	3384w	3410w	3405w 3161w	3439w	3415w	3414w	3456w	3433w 3273s	3426w
v[N(3)H]	3171w			3261s			3127w		
v(C=N)	1655w	1575s	1646s 1558m	1599s	1640d 1573s	1596s 1572sh	1594sh	1542s	1570s
δ[N(3)H]	1566s			1560m			1570s		
v(C-F)							1264s	1264m	1265s
v(C-O)	1225s	1258s	1227s	1233s	1233w	1229s	1215s	1229m	1217s
v(NCN)	1202s	1240sh	1199s	1193m	1233w	1178s	1158s	1158m	1158s
v(N-N)	1184m	1191s	1168m	1139m	1173s	1091s	1111s	1109m	1112s
	1153m	1095s	1102m	1023m	1097s	1015s	1058m	1026m	1035d
	1104sh						1035m		
v(CS)	800s	802s	799,757m	868m	800m	772,802s	805s	804m	806m
Ring I.P.	696s	667m	696m	661,644m	636,613m	664,647m	698m	697m	698s
Ring O.P.	480m	402m	471m	491,466m	508,474m	468w	423m	418m	466m
Pt-N		443	441		478	467		423	443
Pt-S		443	427 400		439	431 407		388	423 354
Pt-Cl		336			337			291	
Pt-N _{py}		211	212		278	268		210	207

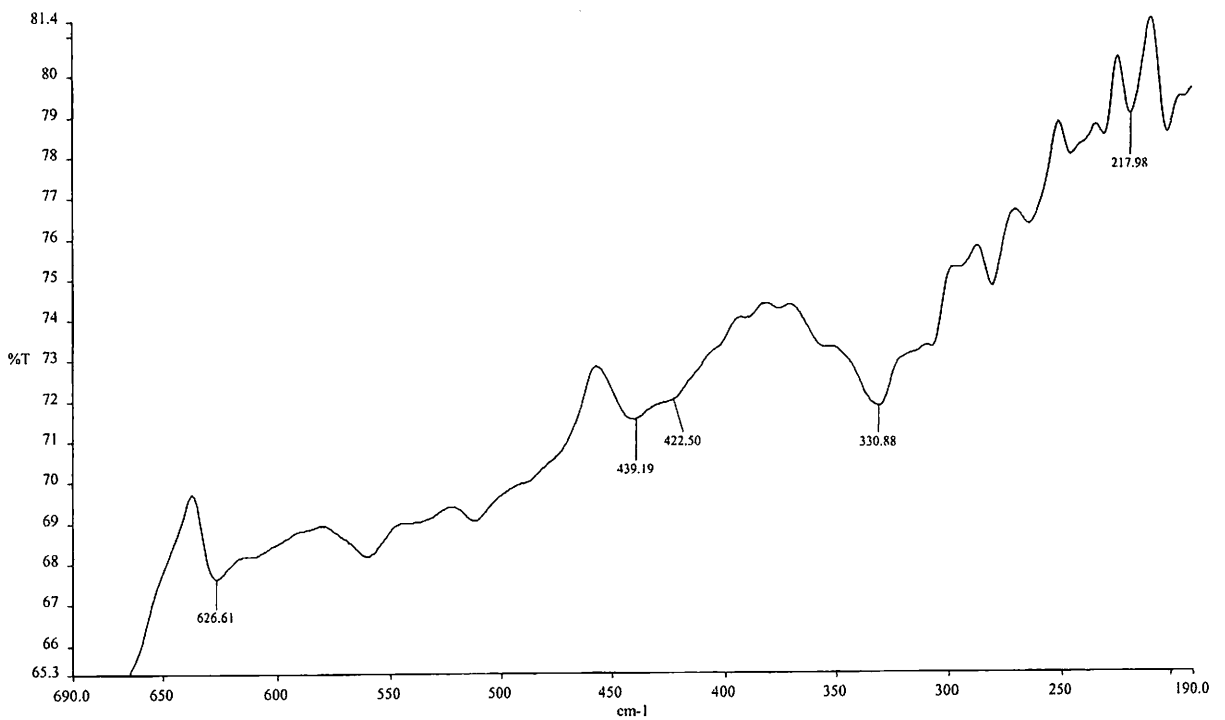
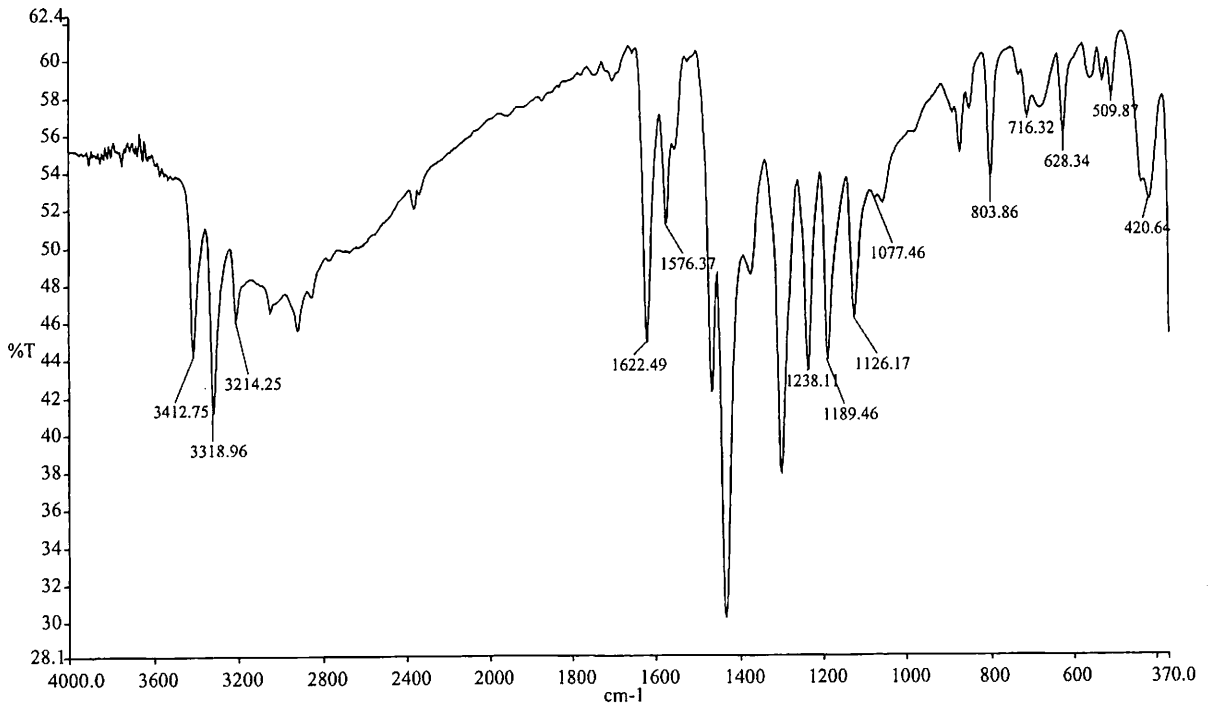
s=sharp m=medium w=wide b=broad d=double

4.3 Τα φάσματα υπέρθρου (mid-IR) και άπω υπέρθρου (far-IR)

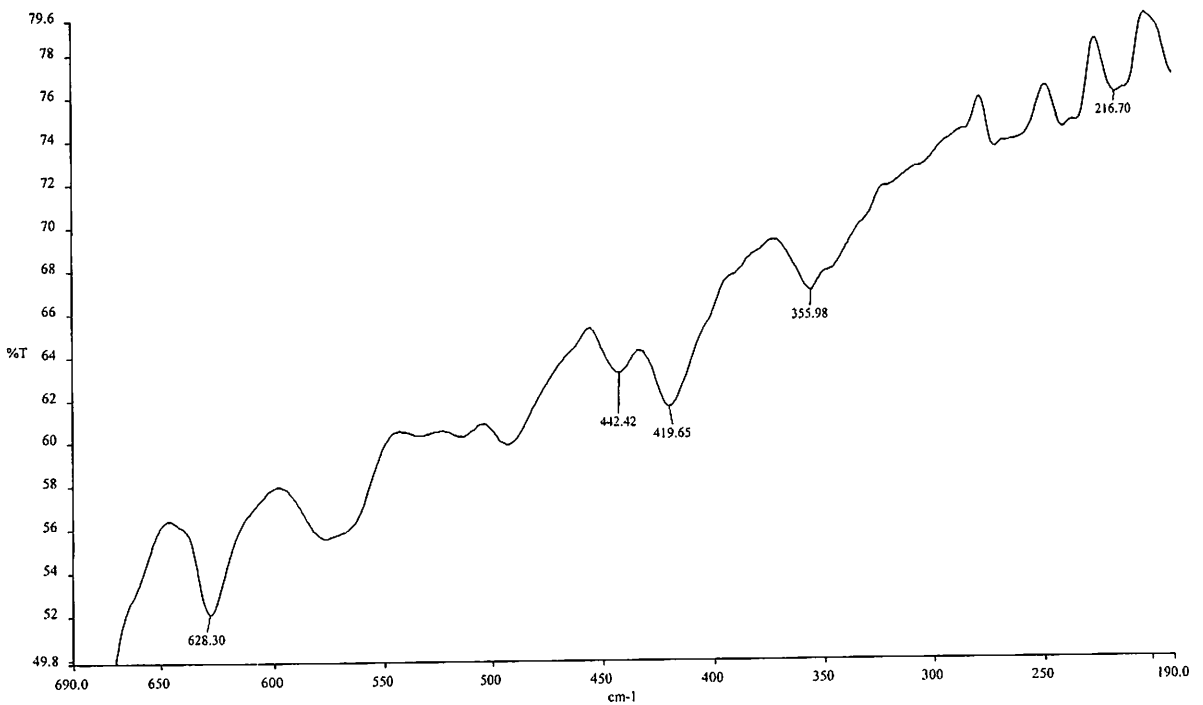
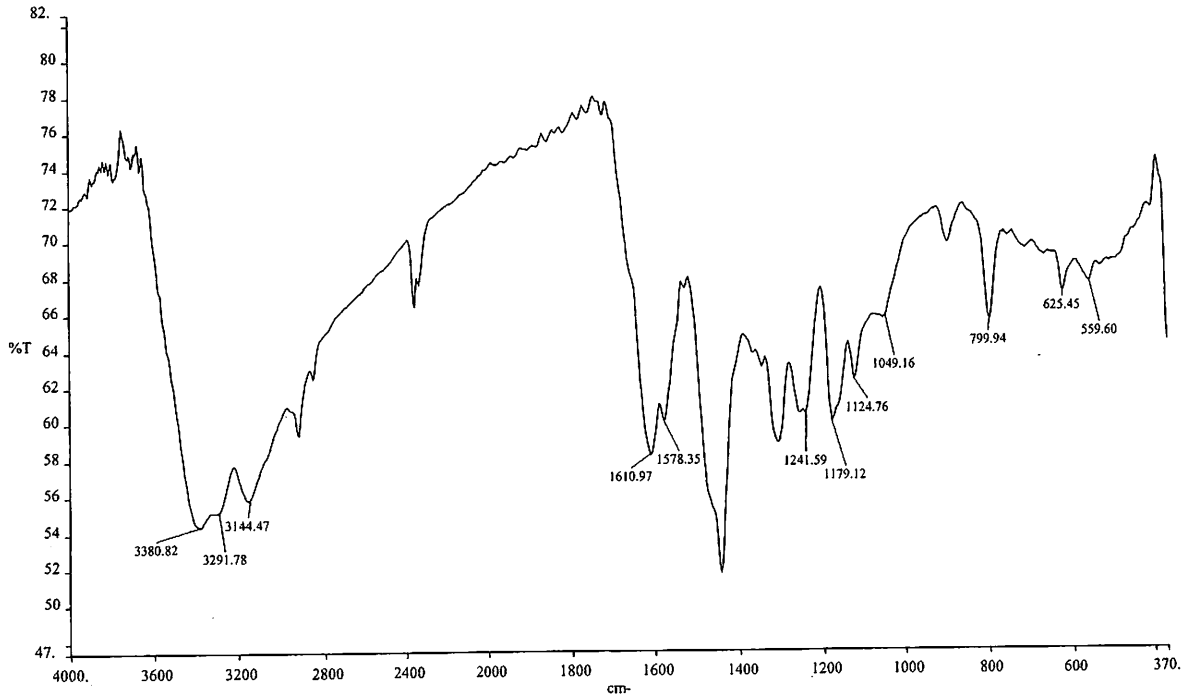
Τα φάσματα mid και far-IR του υποκαταστάτη H₂L1

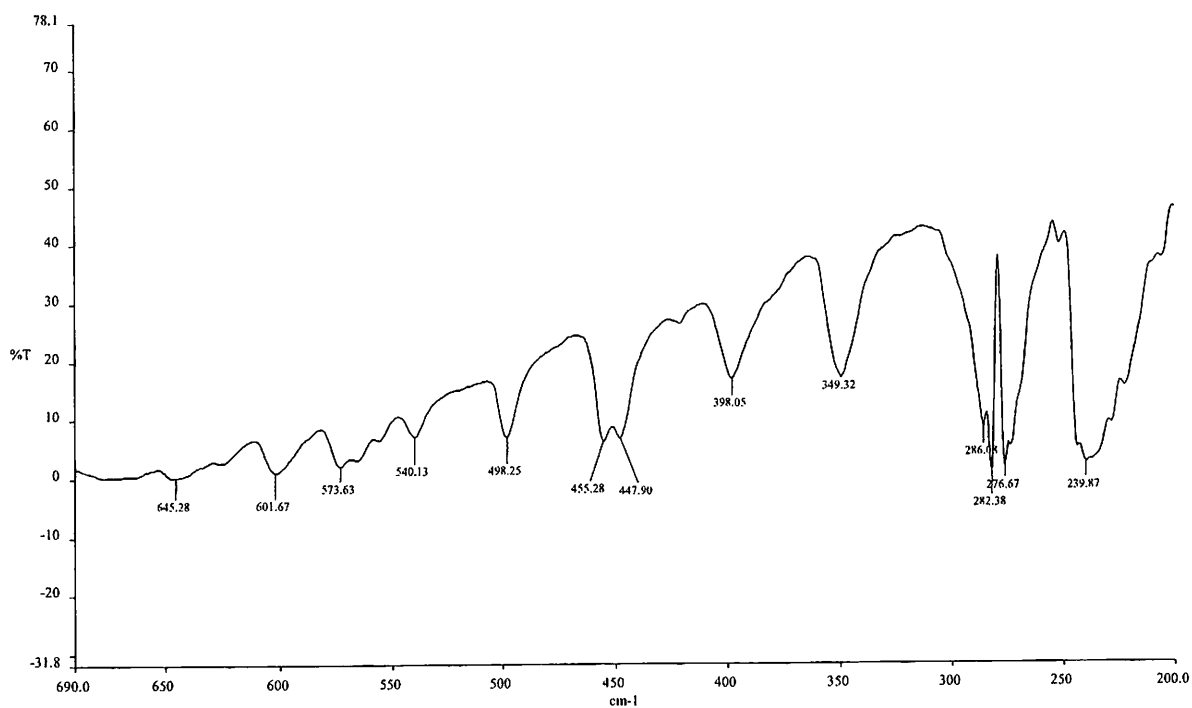
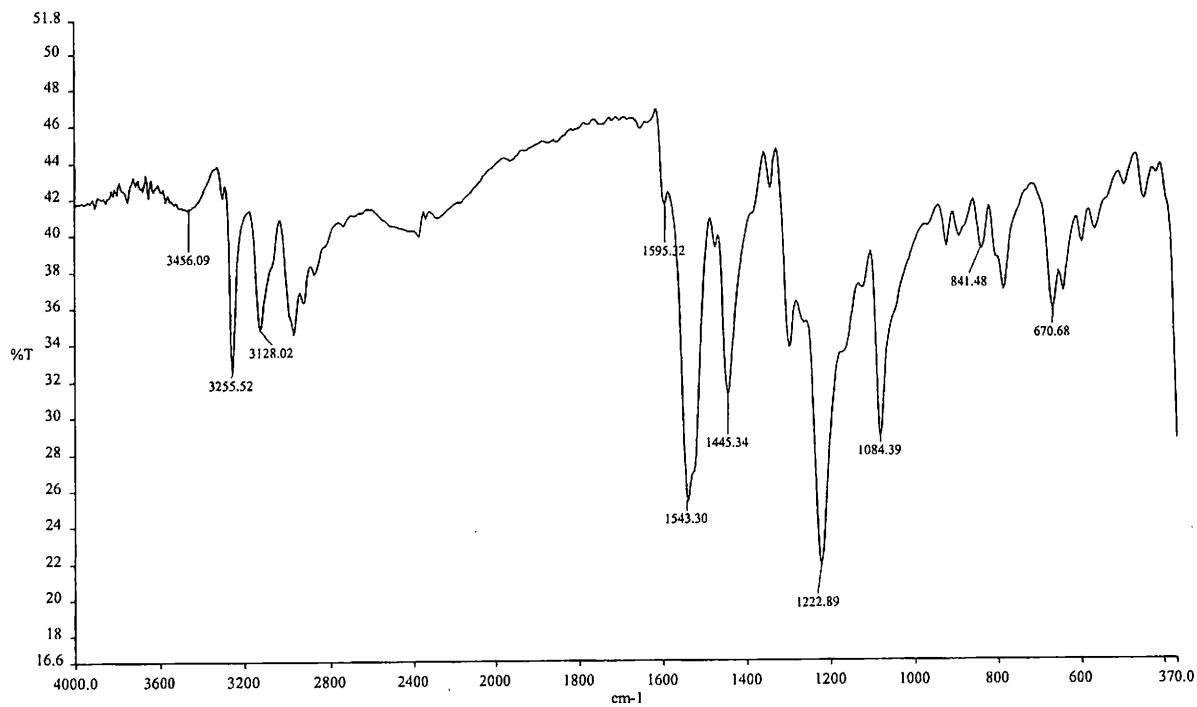


Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 1.1

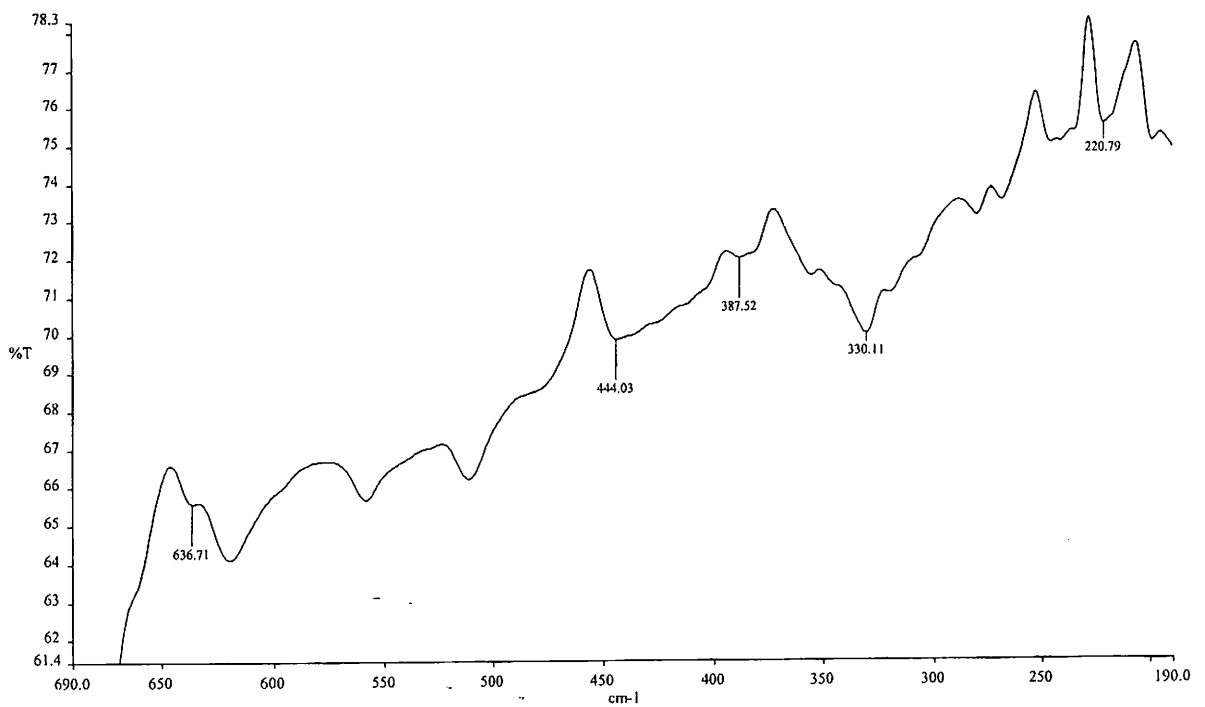
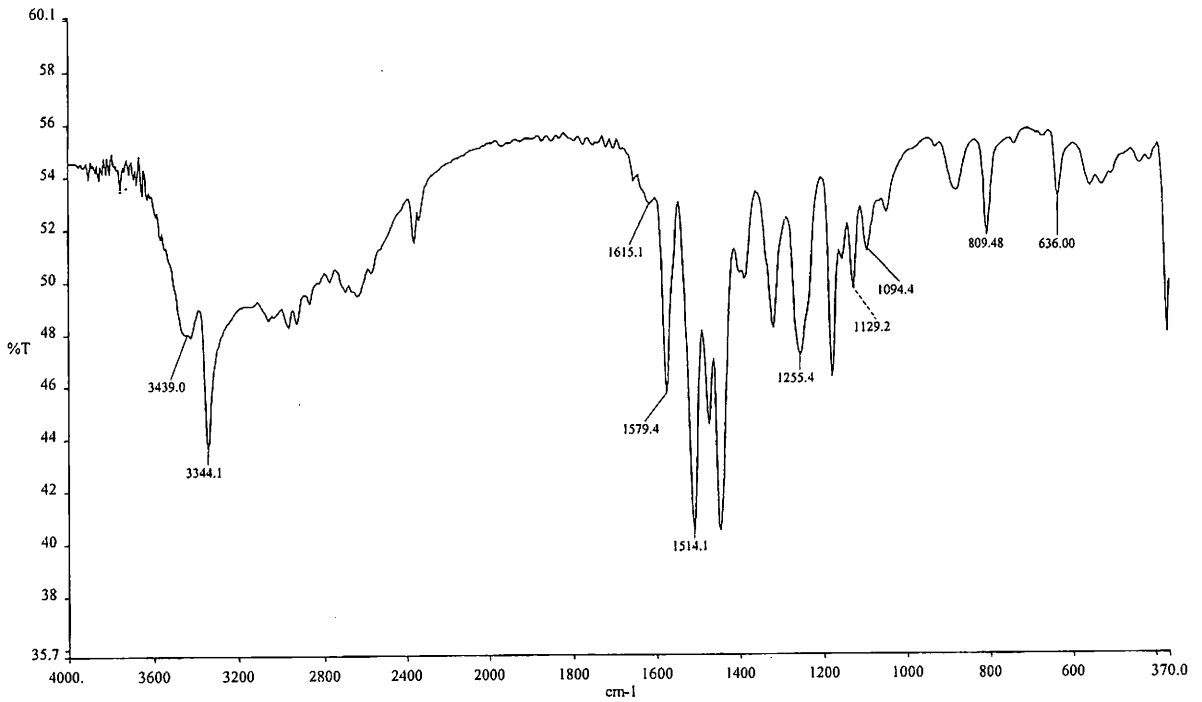


Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 1.2

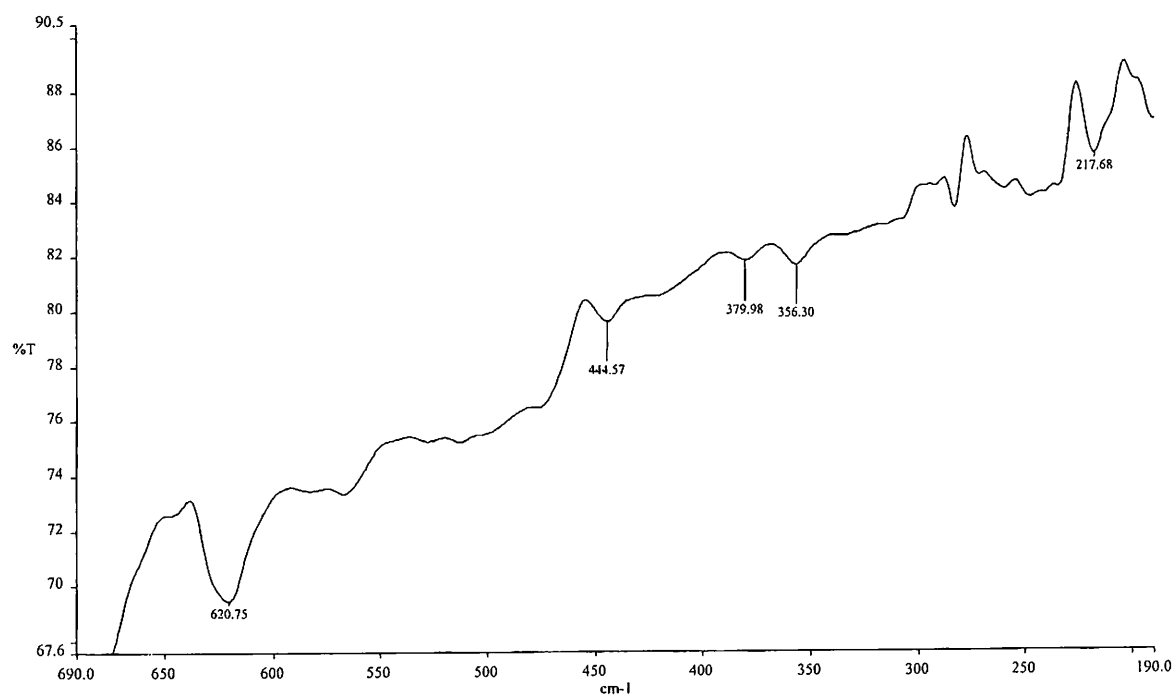
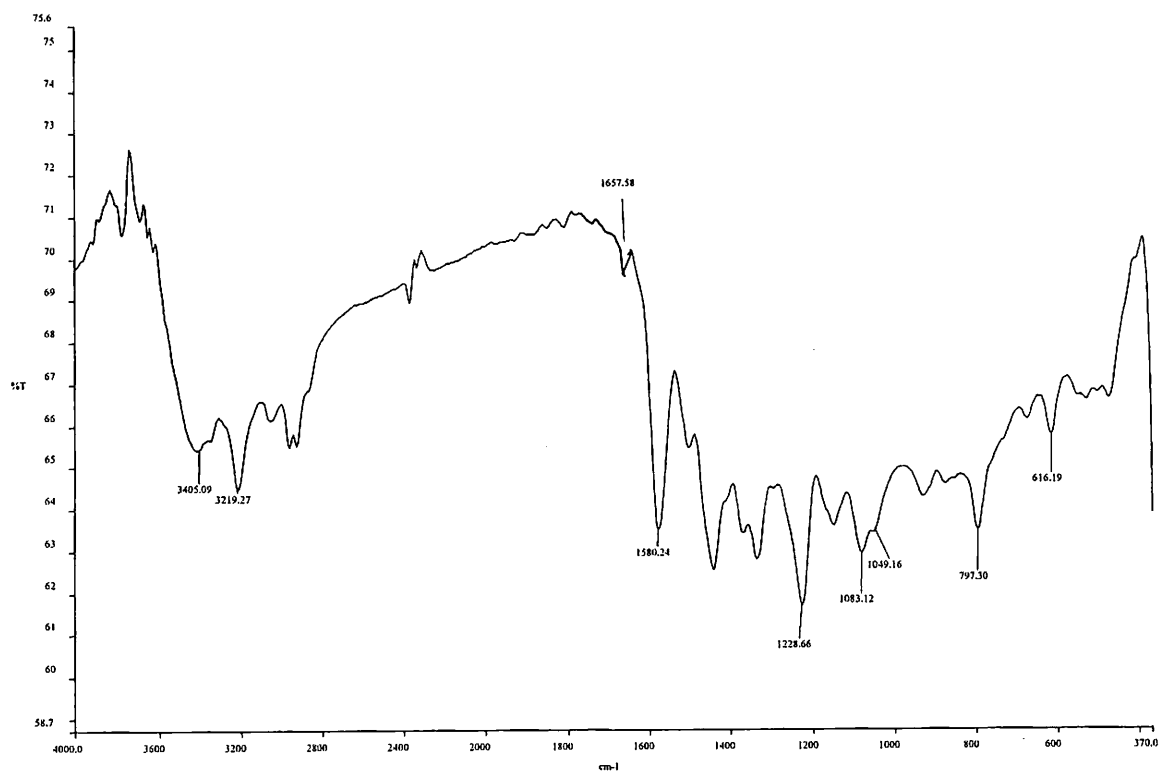


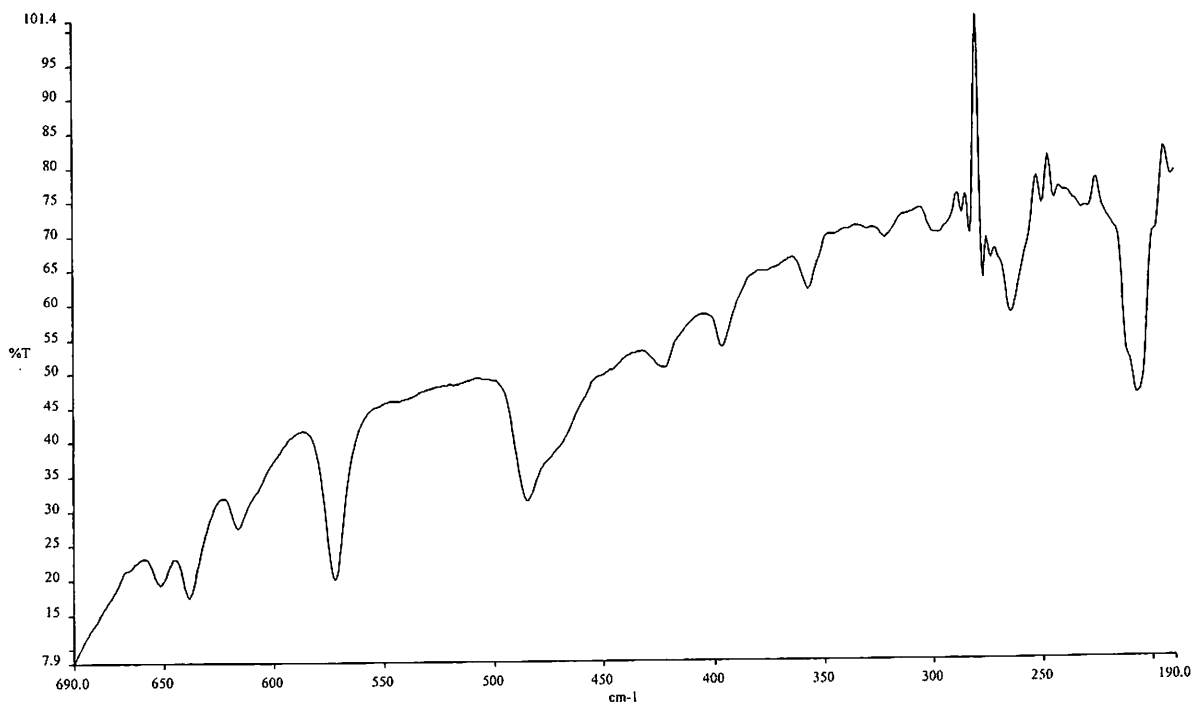
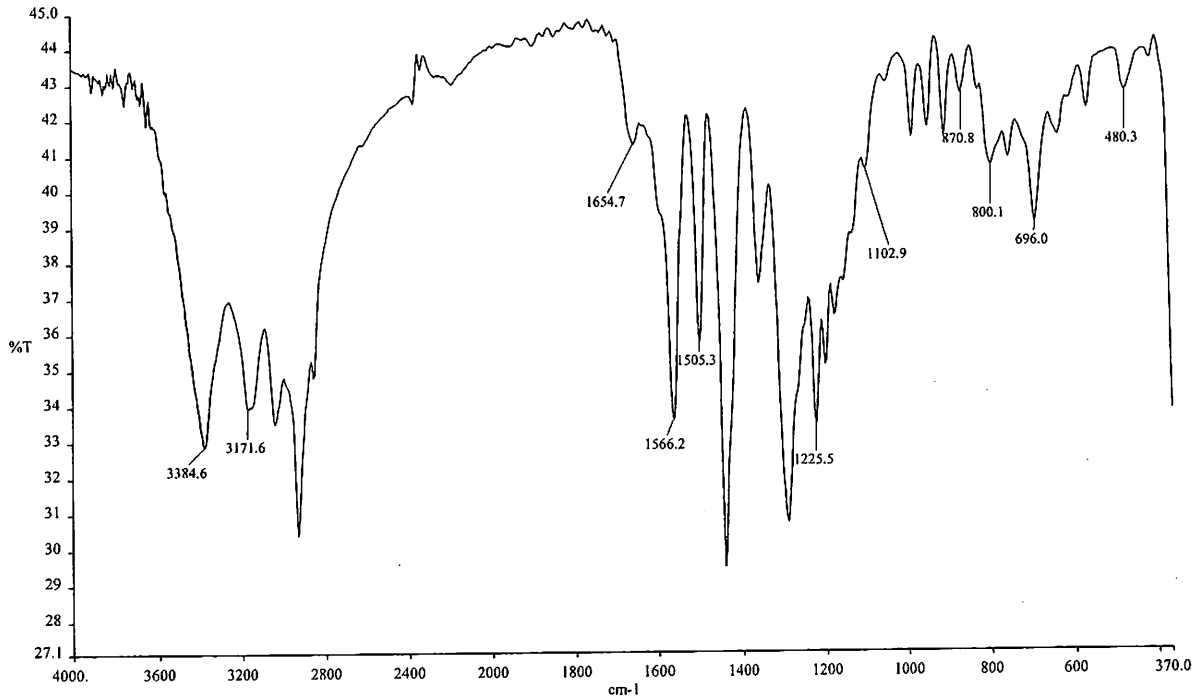
Τα φάσματα mid και far-IR του υποκαταστάτη H₂L2

Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 2.1

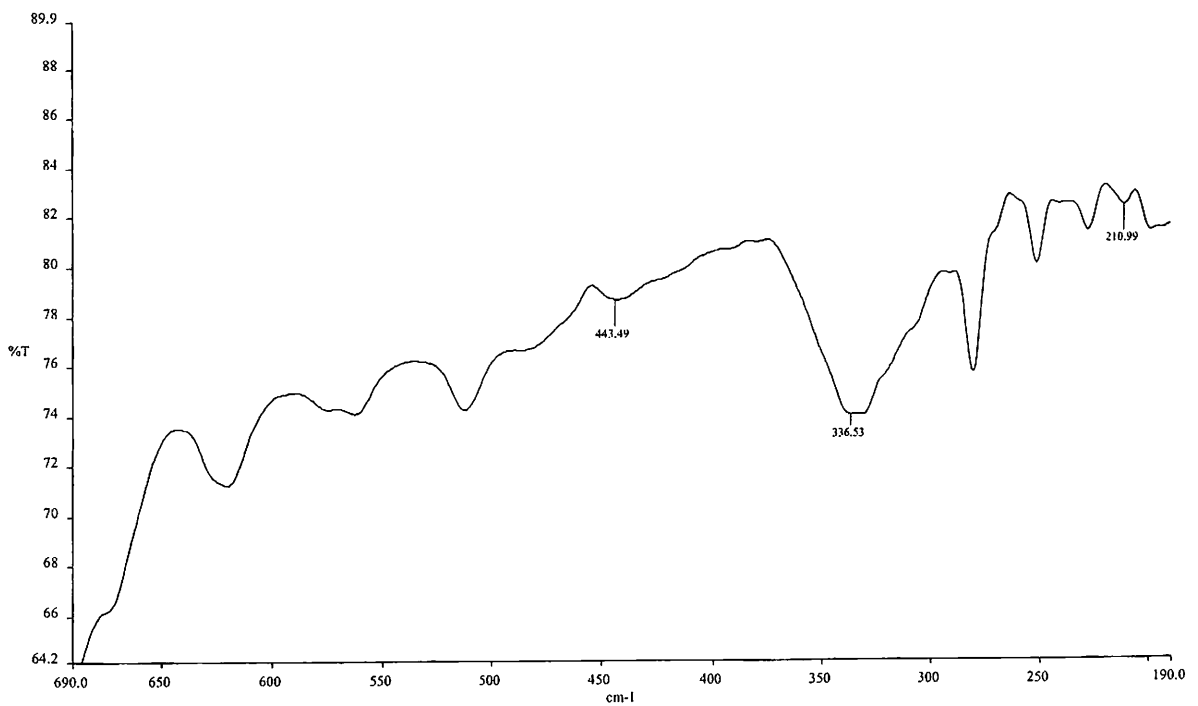
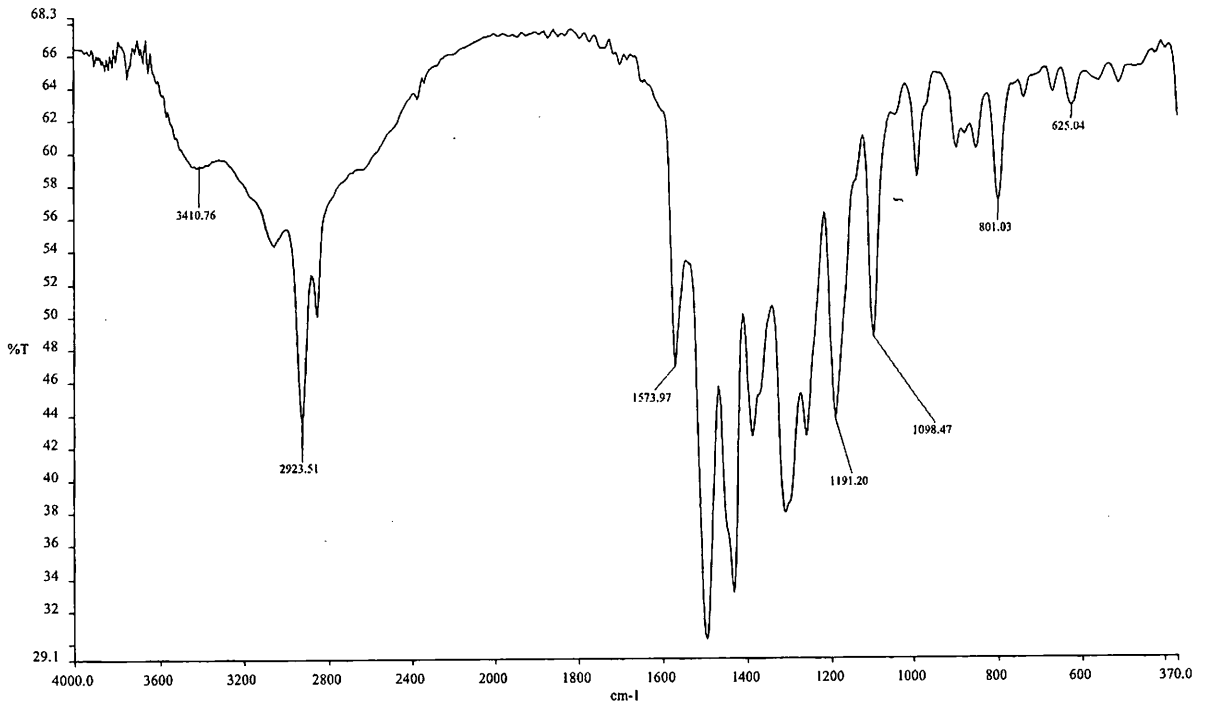


Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 2.2

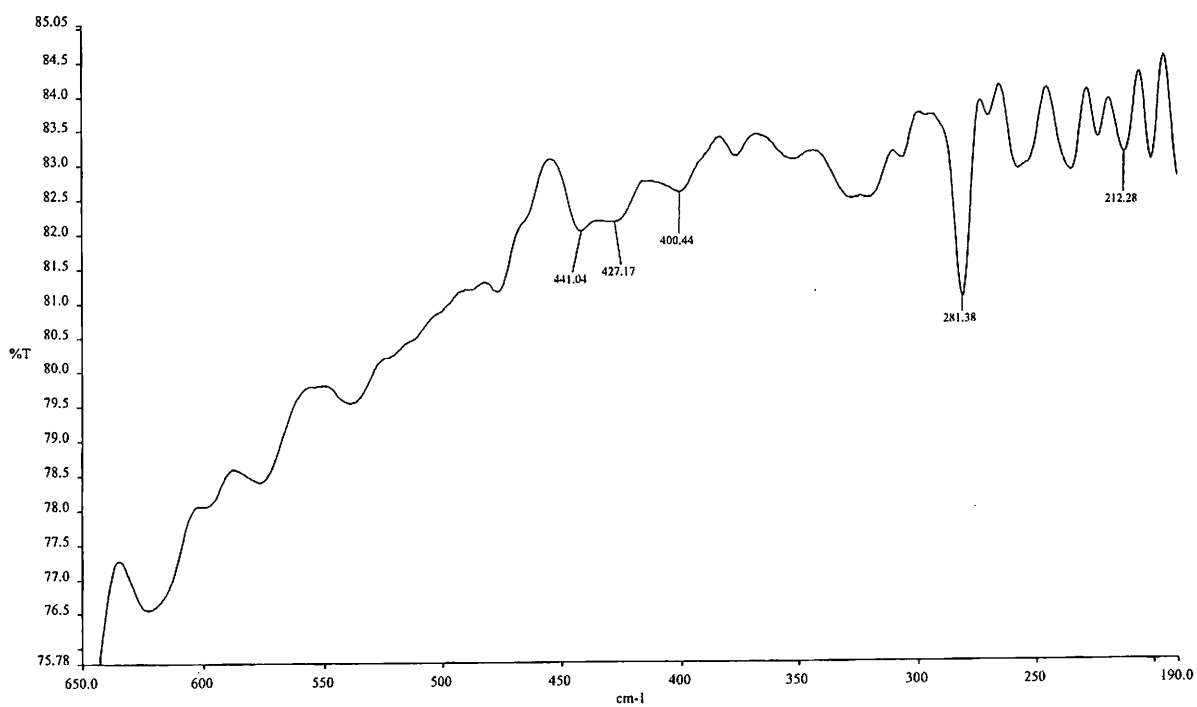
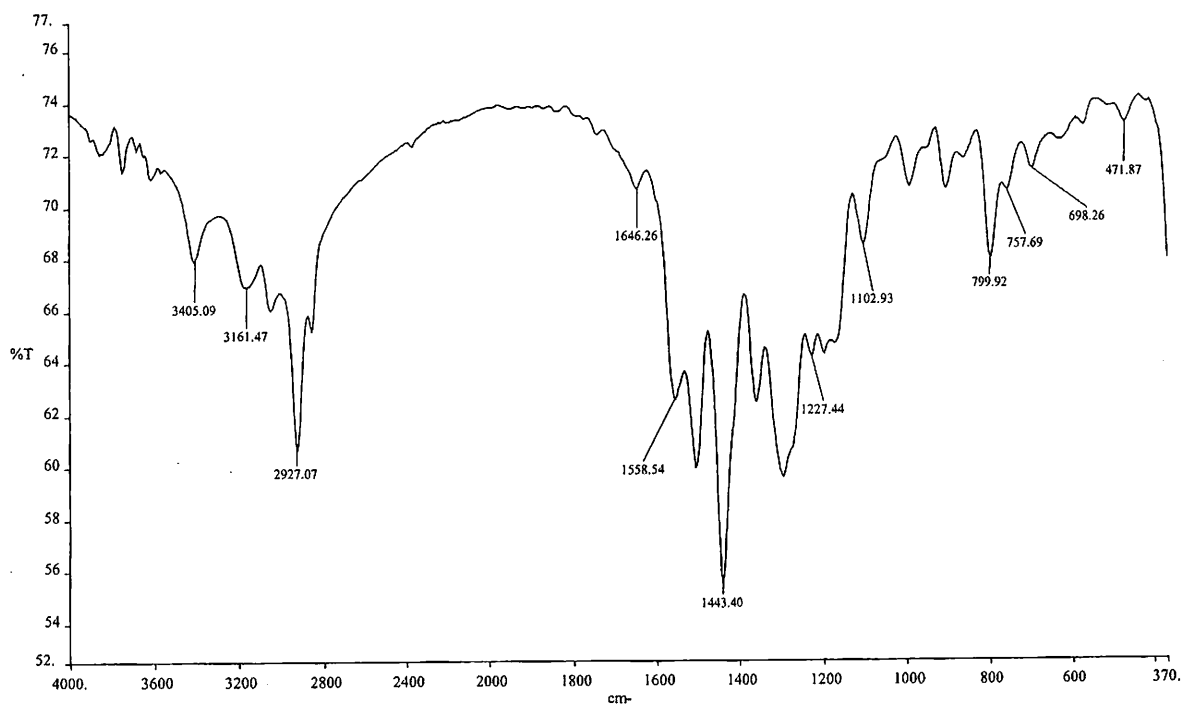


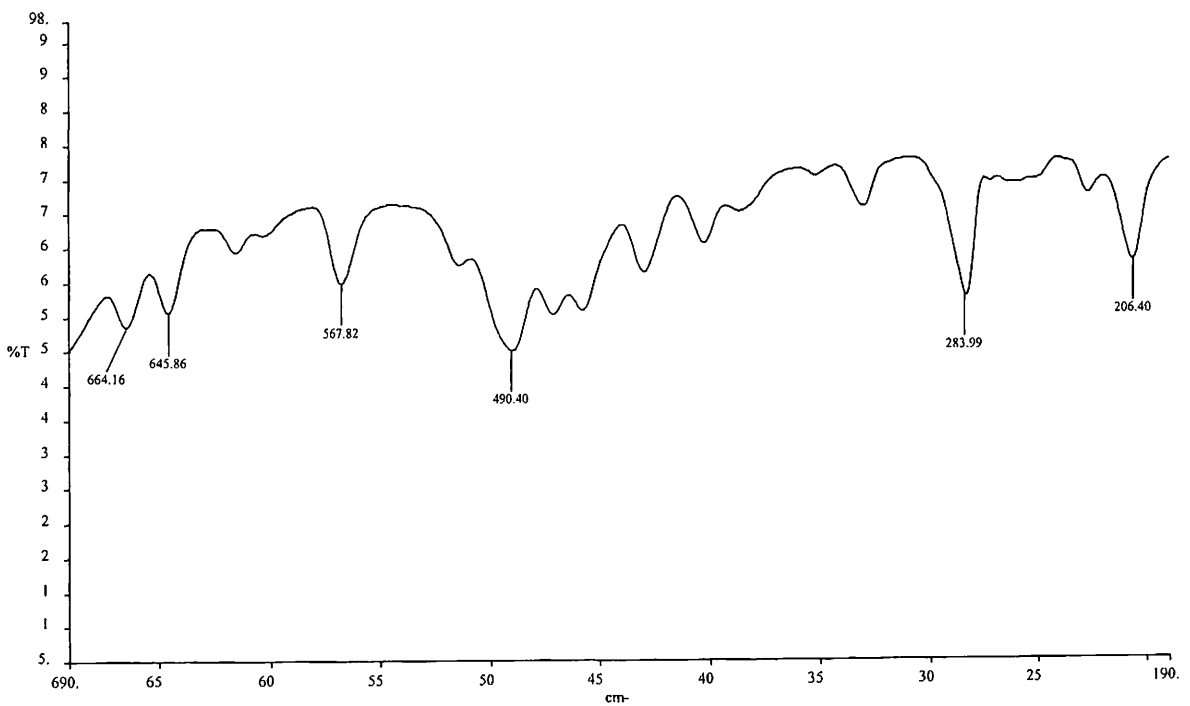
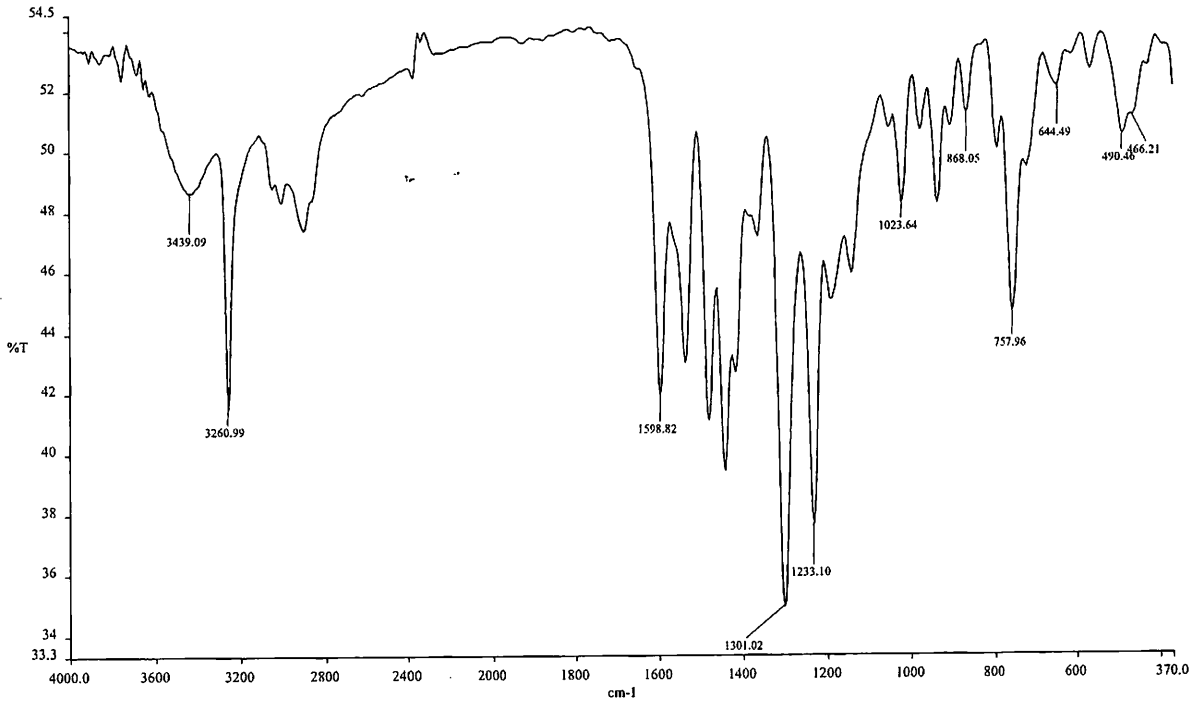
Τα φάσματα mid και far-IR του υποκαταστάτη H₂L3

Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 3.1

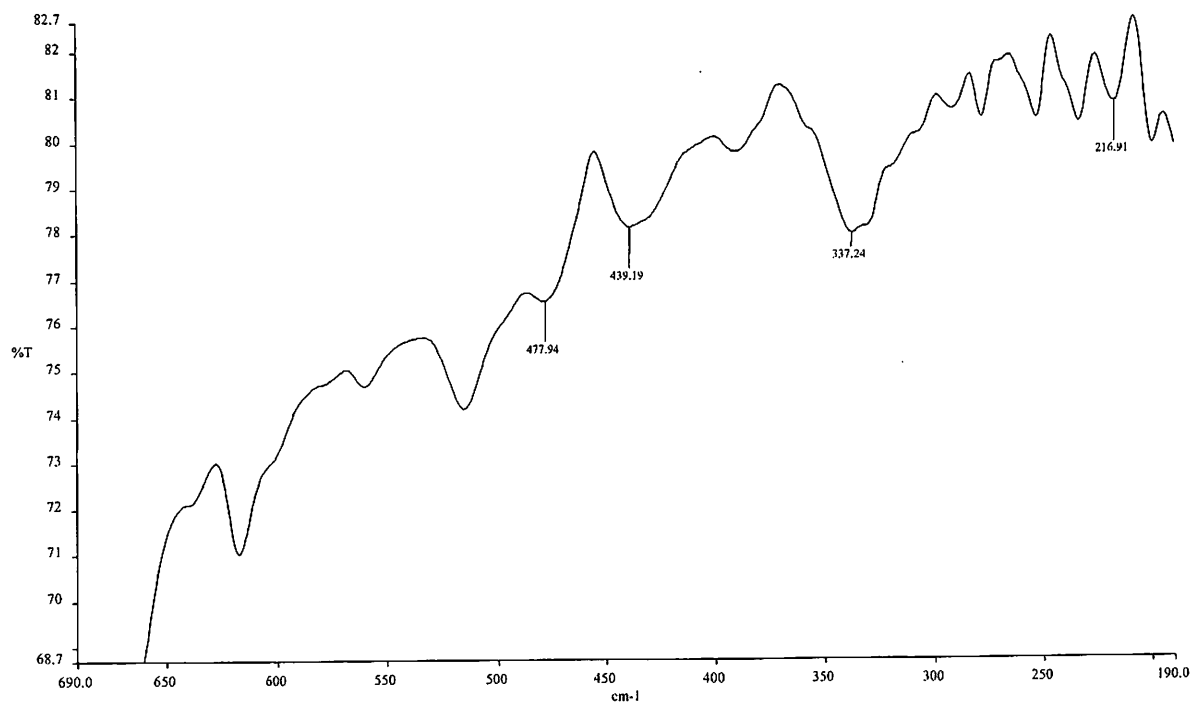
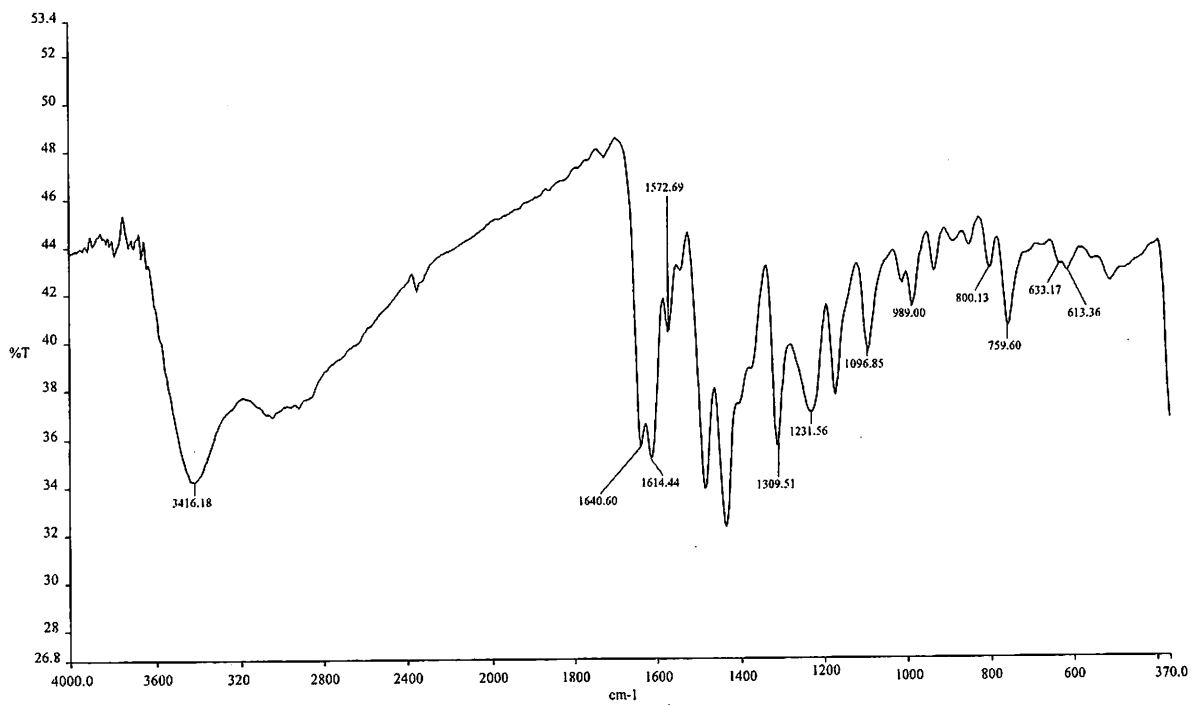


Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 3.2

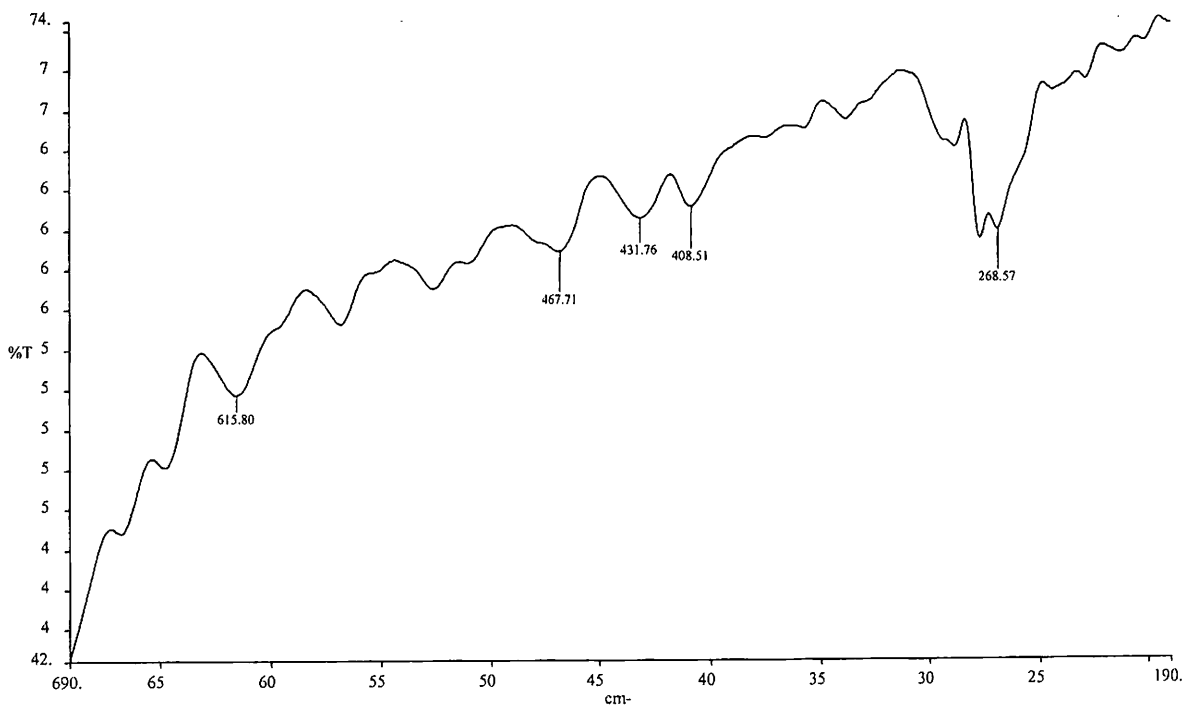
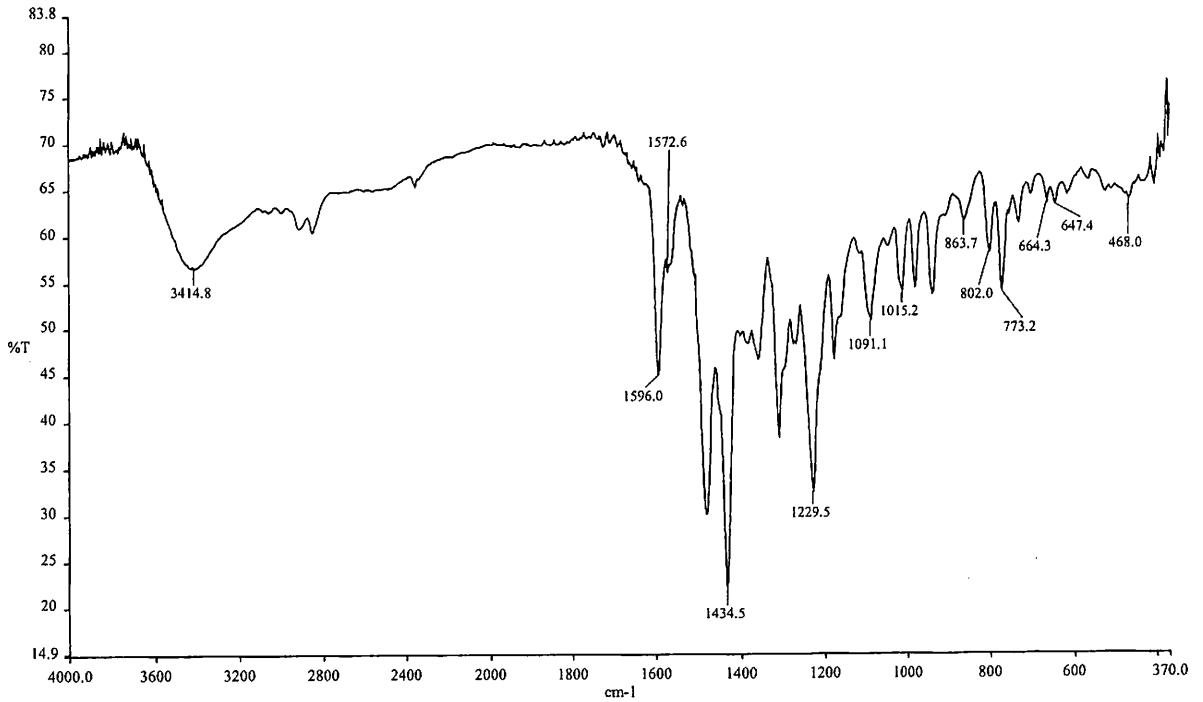


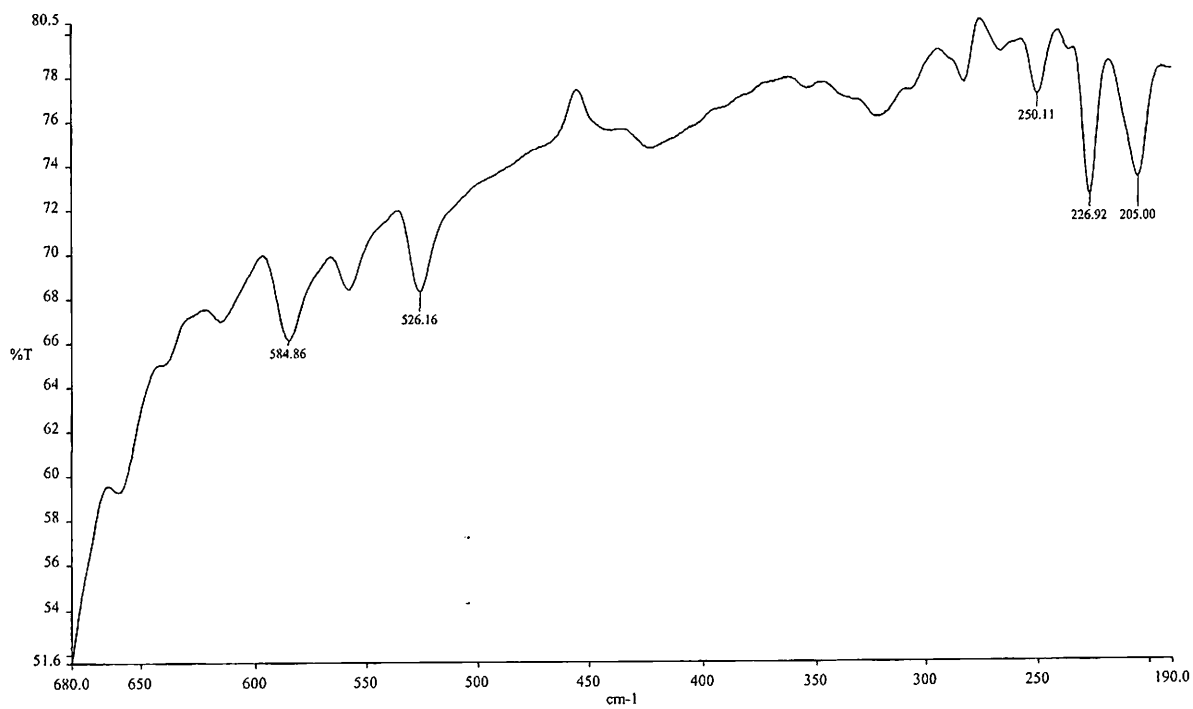
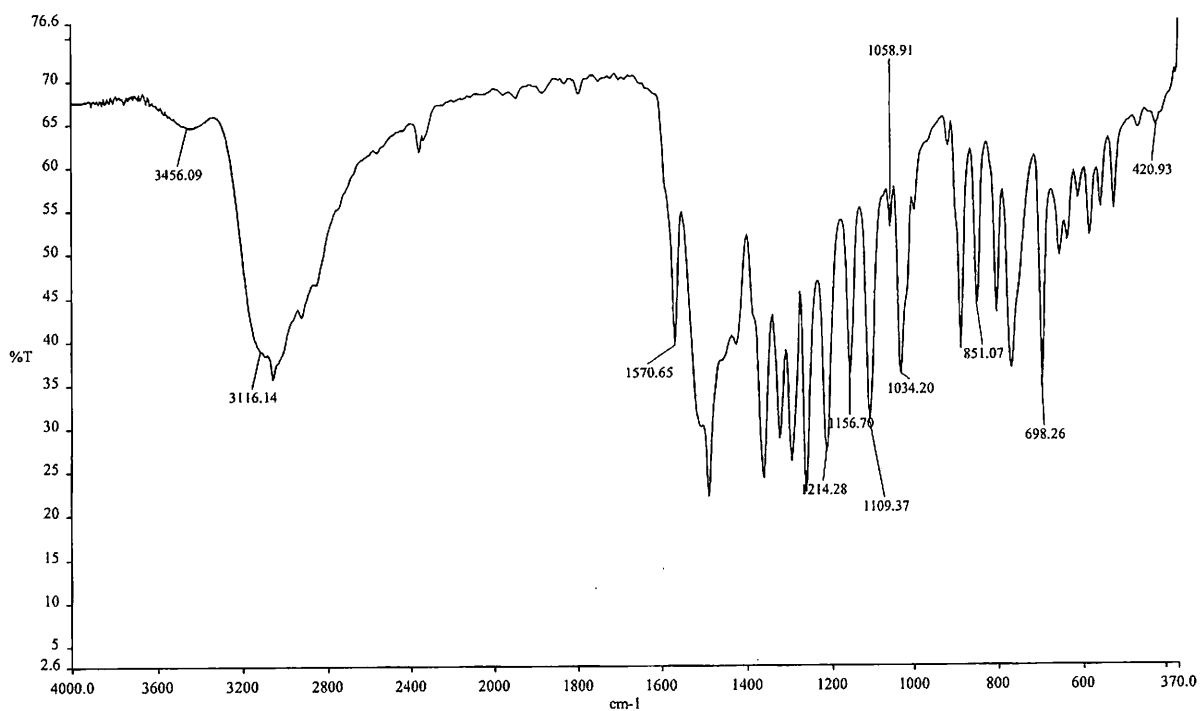
Τα φάσματα mid και far-IR του υποκαταστάτη H₂L4

Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 4.1

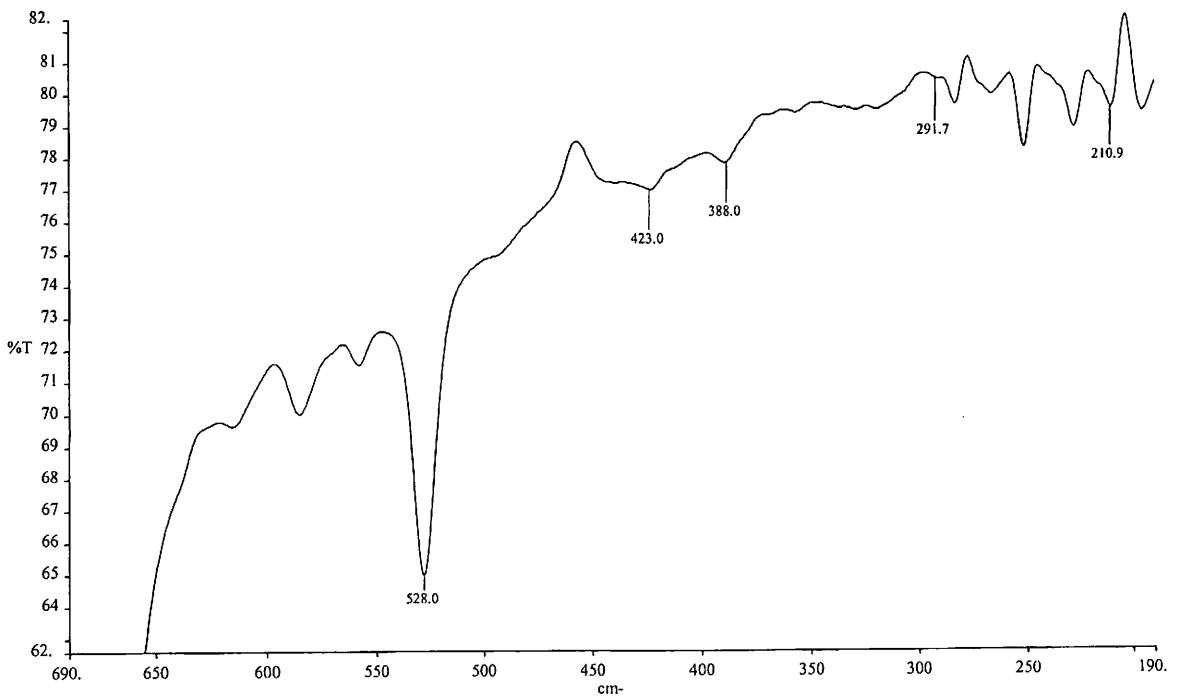
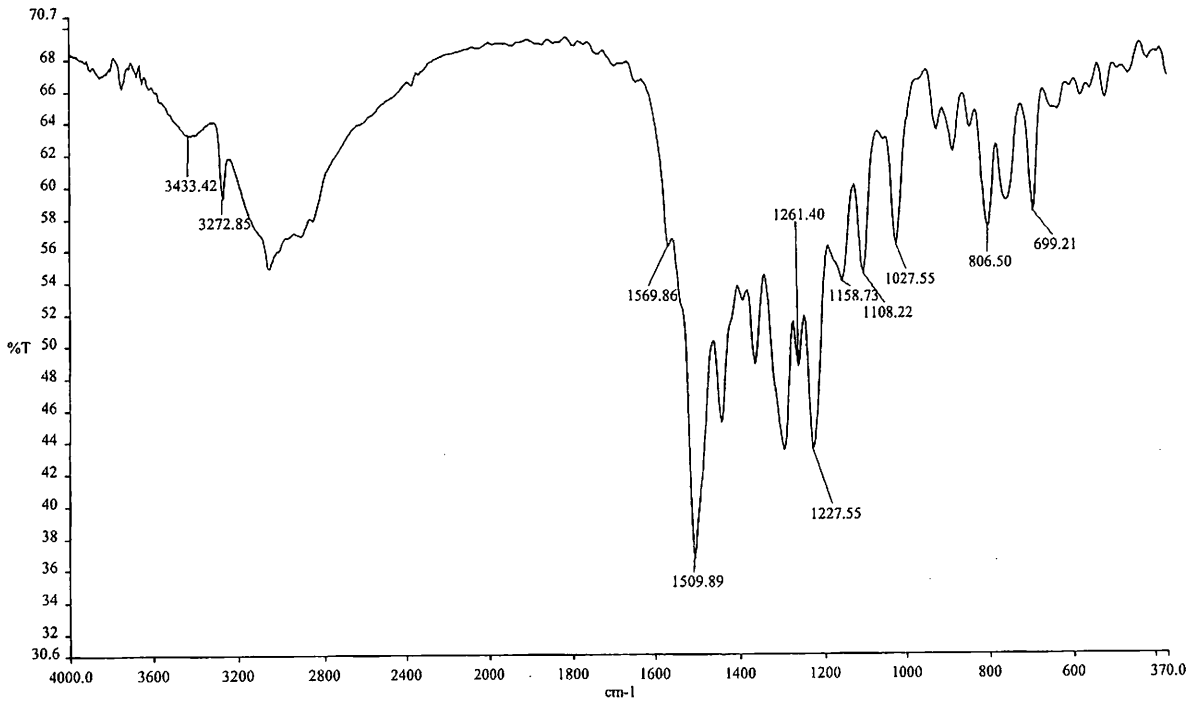


Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 4.2

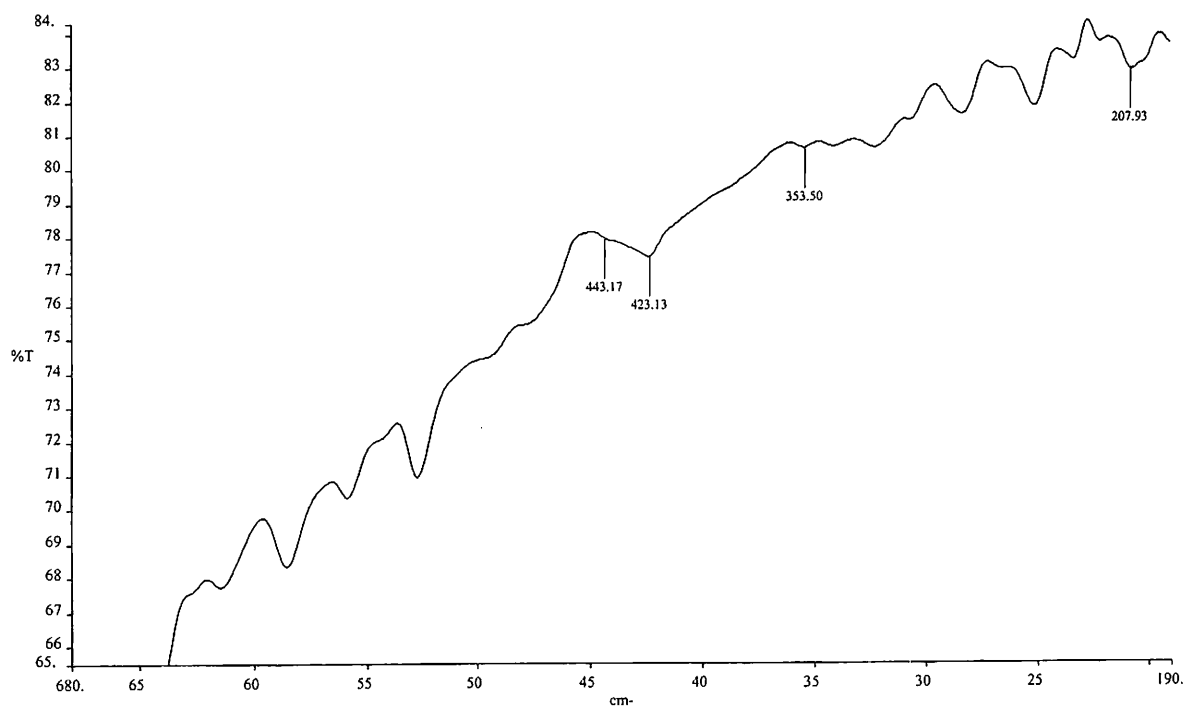
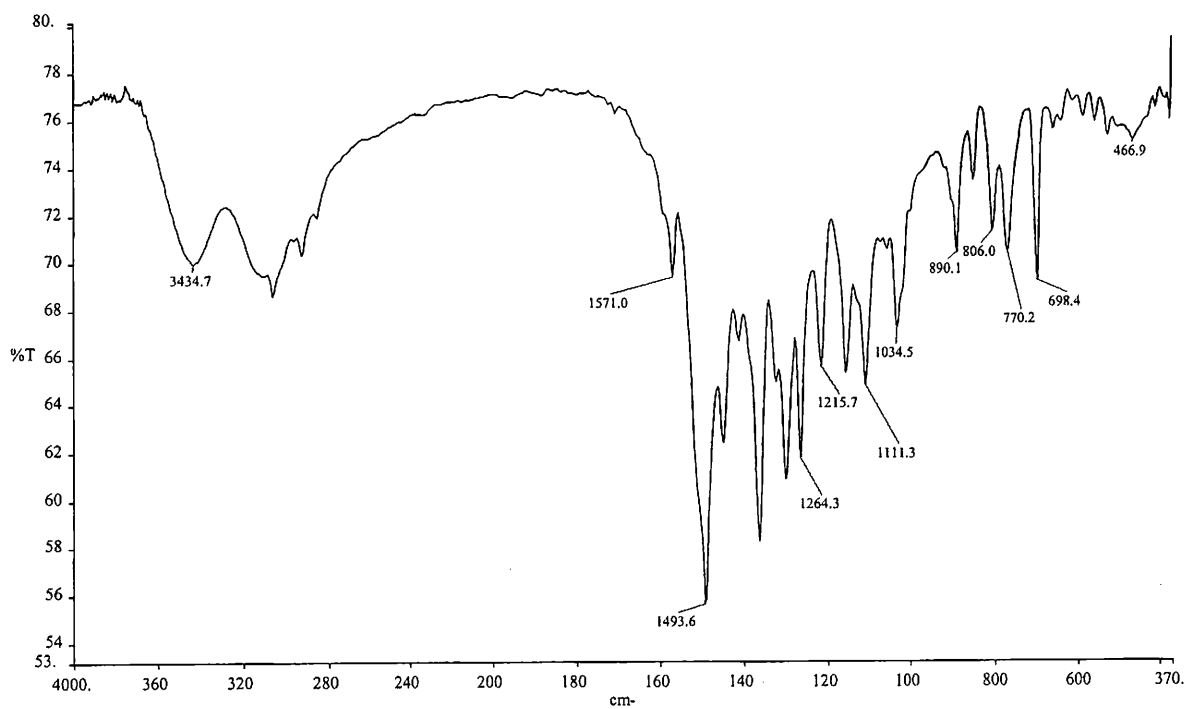


Τα φάσματα mid και far-IR του υποκαταστάτη H₂L5

Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 5.1



Τα φάσματα mid και far-IR του συμπλόκου 5.2



Βιβλιογραφία

- [1] L. M. Fostiak, I. Garcia, J. K. Swearingen, E. Bermejo, A. Castineiras and D. X. West, *Polyhedron*, **22** (2003) 83
- [2] D. Kovala-Demertzi, P. N. Yadav, M. A. Demertzis and M. Coluccia, *J.Inorg.c Biochem.*, **78** (2000) 347
- [3] A. Castineiras, E. Bermejo, D. X. West, L. J. Ackerman, J. Valdes-Martinez and S. Hernandez-Ortega, *Polyhedron*, **18** (1999) 1463
- [4] A. Castineiras, M. Gil, E. Bermejo and D. X. West, *Polyhedron*, **20** (2001) 449
- [5] D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzis, J.R. Miller, C. Papadopoulou, C. Dodorou and G. Filousis, *J. Inorg. Biochem.*, **86** (2001) 555

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ UV-Vis

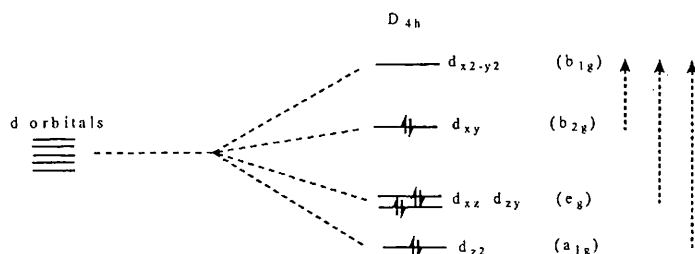
5.1 Γενικά

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

5.2 Ανάλυση των φασμάτων

Στα φάσματα των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζόνων βλέπουμε τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις των δεσμών της θειόνης (C=S) και του αζωμεθινίου (C=N) καθώς και των αρωματικών δακτυλίων της μητρικής καρβονυλικής ένωσης και των υποκαταστατών του τελικού αζώτου N(4) οι οποίες είναι $\pi \rightarrow \pi^*$ ή $n \rightarrow \pi^*$. Στα φάσματά μας βλέπουμε μία κορυφή στην περιοχή $25700-32000 \text{ cm}^{-1}$ η οποία αποδίδεται ακριβώς σε αυτές τις $n \rightarrow \pi^*$ μεταπτώσεις [1].

Στα αντίστοιχα φάσματα των συμπλόκων ενώσεών τους, βλέπουμε πάλι τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις των θειοσεμικαρβαζόνων, οι οποίες εδώ είναι μετατοπισμένες, αλλά βλέπουμε και ταινίες απορρόφησης που οφείλονται στις d-d ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του μετάλλου Pt(II) οι οποίες δεν είναι ευδιάκριτες λόγω και της μεταφορά φορτίου από τον υποκαταστάτη στο μέταλλο (LMCT) στην ίδια περιοχή $16700-22000 \text{ cm}^{-1}$. Αυτές οι d-d ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του Pt(II), ο οποίος είναι ένα σύστημα d^8 , χαμηλού spin, σύμφωνα με την θεωρία για την επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία D_{4h} μπορούν να είναι οι εξής: $a_{1g}(dz^2) \rightarrow b_{1g}(dx^2-y^2)$, $b_{2g}(dxy) \rightarrow b_{1g}(dx^2-y^2)$ και $e_g(dxz, dzy) \rightarrow b_{1g}(dx^2-y^2)$ ή $^1A_{1g} \rightarrow ^1A_{2g}$, $^1A_{1g} \rightarrow ^1B_{1g}$ και $^1A_{1g} \rightarrow E_g$ [1-3].



Σχήμα 5.1 Οι πιθανές d-d ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο d^8 σύστημα του Pt(II)

Στους επόμενους πίνακες φαίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των φασμάτων των ενώσεων της ομάδας 1 και 2, για τα οποία χρησιμοποιήθηκαν διαλύματά τους με συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} \text{M}$ σε διαλύτη DMF. Οι υπολογισμοί των τιμών του συντελεστή μοριακής απορροφητικότητας έγιναν με τον νόμο του Beer:

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

όπου c η συγκέντρωση των διαλυμάτων ίση με $5 \cdot 10^{-5} \text{mol/l}$.

Οι τιμές των ενεργειών των ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων υπολογίστηκαν με την

$$E(\text{KJ/mol}) = \nu(\text{cm}^{-1}) \cdot \frac{1 \text{KJmol}^{-1}}{83.6 \text{ cm}^{-1}}$$

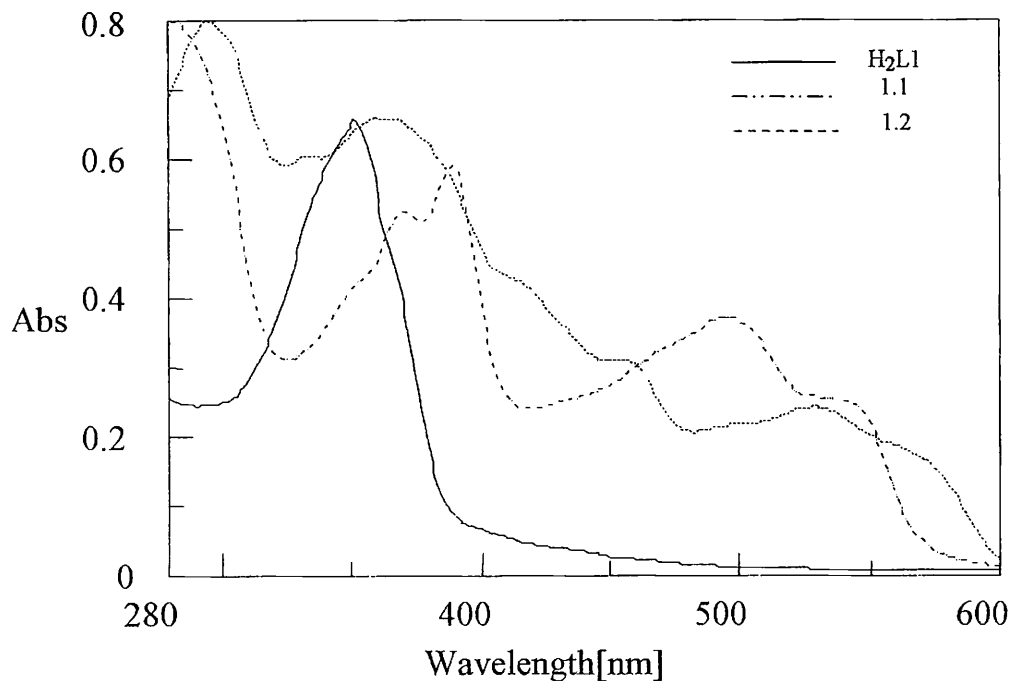
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1 Ανάλυση των φασμάτων των ενώσεων της ομάδας 1

Ένωση	Μήκος κύματος	Συχνότητα	Απορρόφηση	Μοριακή απορροφητικότητα		Ενέργεια	Χαρακτηρισμός μεταπτώσης
	λ (nm)	ν (cm^{-1})	A	ϵ ($\text{L/mol}\cdot\text{cm}$)	$\log \epsilon$	E (KJ/mol)	
HyFoPy4DH H ₂ L1	351	28490	0,875	17500	4,24	340,8	$n \rightarrow \pi^*$
	283	35336	0,835	16700	4,22	422,7	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4DH)Cl] 1.1	370	27027	0,549	10980	4,04	323,3	$n \rightarrow \pi^*$
	389	25707	0,616	12320	4,09	307,5	$n \rightarrow \pi^*$
	496	20161	0,389	7780	3,89	241,2	d-d, LMCT
	545	18349	0,254	5080	3,71	219,5	d-d, LMCT
	295	33898	0,759	15180	4,18	405,5	$\pi \rightarrow \pi^*$
	334	29940	0,576	11520	4,06	358,1	$n \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4DH) ₂] 1.2	365	27397	0,626	12520	4,10	327,7	$n \rightarrow \pi^*$
	415	24096	0,403	8060	3,91	288,2	$n \rightarrow \pi^*$
	457	21882	0,294	5880	3,77	261,7	d-d, LMCT
	529	18904	0,23	4600	3,66	226,1	d-d, LMCT
HyFoPy4Et H ₂ L2	351	28490	1,142	22840	4,36	340,8	$n \rightarrow \pi^*$
	293	34130	0,661	13220	4,12	408,2	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4Et)Cl] 2.1	399	25063	0,593	11860	4,07	299,8	$n \rightarrow \pi^*$
	425	23529	0,733	14660	4,17	281,5	$n \rightarrow \pi^*$
	463	21598	0,232	4640	3,67	258,4	d-d, LMCT
	531	18832	0,219	4380	3,64	225,3	d-d, LMCT
	574	17422	0,143	2860	3,46	208,4	d-d, LMCT
	295	33898	0,887	17740	4,25	405,5	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4Et) ₂] 2.2	372	26882	0,942	18840	4,28	321,6	$n \rightarrow \pi^*$
	417	23981	0,573	11460	4,06	286,9	$n \rightarrow \pi^*$
	462	21645	0,381	7620	3,88	258,9	d-d, LMCT
	531	18832	0,344	6880	3,84	225,3	d-d, LMCT
	573	17452	0,227	4540	3,66	208,8	d-d, LMCT

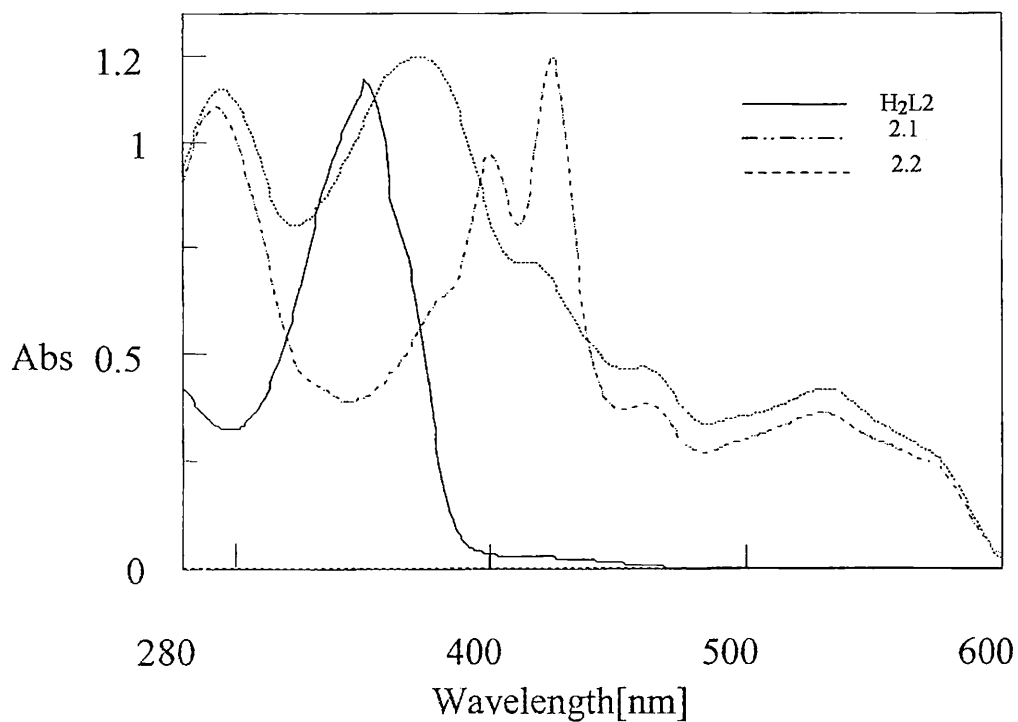
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2 Ανάλυση των φασμάτων των ενώσεων της ομάδας 2

Ένωση	Μήκος κύματος	Συχνότητα	Απορρόφηση	Μοριακή απορροφητικότητα		Ενέργεια	Χαρακτηρισμός
	λ (nm)	ν (cm ⁻¹)	A	ϵ (L/mol·cm)	log ϵ	E (KJ/mol)	
HyFoPy4Hex H ₂ L3	344	29070	0,805	16100	4,21	347,7	$n \rightarrow \pi^*$
	294	34014	0,759	15180	4,18	406,9	$\pi \rightarrow \pi^*$
	407	24570	0,574	11480	4,06	293,9	$n \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4Hex)Cl] 3.1	431	23202	0,759	15180	4,18	277,5	$n \rightarrow \pi^*$
	463	21598	0,245	4900	3,69	258,4	d-d , LMCT
	537	18622	0,253	5060	3,70	222,8	d-d , LMCT
	584	17123	0,143	2860	3,46	204,8	d-d , LMCT
[Pt(HyFoPy4Hex) ₂] 3.2	302	33113	0,525	10500	4,02	396,1	$\pi \rightarrow \pi^*$
	373	26810	1,317	26340	4,42	320,7	$n \rightarrow \pi^*$
	426	23474	0,948	18960	4,28	280,8	$n \rightarrow \pi^*$
	466	21459	0,362	7240	3,86	256,7	d-d , LMCT
	545	18349	0,346	6920	3,84	219,5	d-d , LMCT
	588	17007	0,259	5180	3,71	203,4	d-d , LMCT
HyFoPy4pypip H ₂ L4	341	29326	1,004	20080	4,30	350,8	$n \rightarrow \pi^*$
	295	33898	0,65	13000	4,11	405,5	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4pypip)Cl] 4.1	406	24631	0,575	11500	4,06	294,6	$n \rightarrow \pi^*$
	429	23310	0,765	15300	4,18	278,8	$n \rightarrow \pi^*$
	463	21598	0,211	4220	3,63	258,4	d-d , LMCT
	537	18622	0,192	3840	3,58	222,8	d-d , LMCT
	583	17153	0,123	2460	3,39	205,2	
[Pt(HyFoPy4pypip) ₂] 4.2	301	33223	0,775	15500	4,19	397,4	$\pi \rightarrow \pi^*$
	374	26738	1,151	23020	4,36	319,8	$n \rightarrow \pi^*$
	420	23810	0,809	16180	4,21	284,8	$n \rightarrow \pi^*$
	462	21645	0,414	8280	3,92	258,9	d-d , LMCT
	546	18315	0,4	8000	3,90	219,1	d-d , LMCT
HyFoPy4Fphpip H ₂ L5	345	28986	1,234	24680	4,39	346,7	$n \rightarrow \pi^*$
	287	34843	0,789	15780	4,20	416,8	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4Fphpip)Cl] 5.1	383	26110	0,512	10240	4,01	312,3	$n \rightarrow \pi^*$
	405	24691	0,747	14940	4,17	295,4	$n \rightarrow \pi^*$
	429	23310	0,865	17300	4,24	278,8	d-d , LMCT
	277	36101	1,185	23700	4,37	431,8	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pt(HyFoPy4Fphpip) ₂] 5.2	350	28571	1,586	31720	4,50	341,8	$n \rightarrow \pi^*$
	421	23753	0,505	10100	4,00	284,1	$n \rightarrow \pi^*$
	469	21322	0,271	5420	3,73	255,0	d-d , LMCT
	545	18349	0,235	4700	3,67	219,5	d-d , LMCT
	589	16978	0,179	3580	3,55	203,1	d-d , LMCT

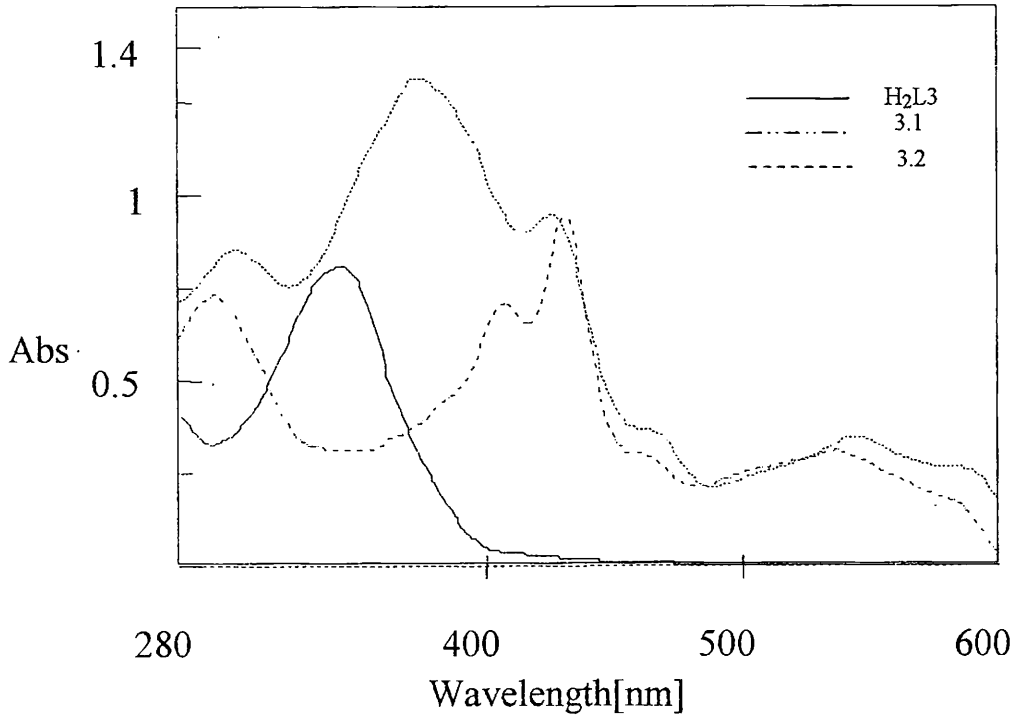
5.3 Τα ηλεκτρονικά φάσματα UV-Vis



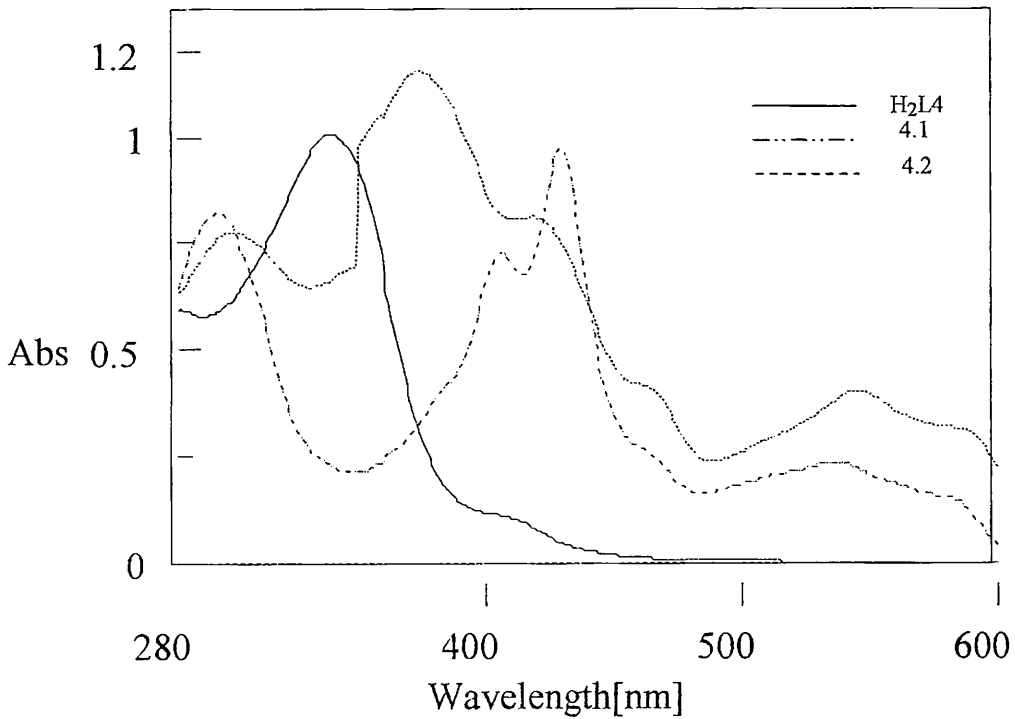
Σχήμα 5.2 Τα ηλεκτρονικά φάσματα του H₂L1 και των συμπλόκων 1.1 και 1.2 σε διαλύτη DMF και συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} \text{M}$



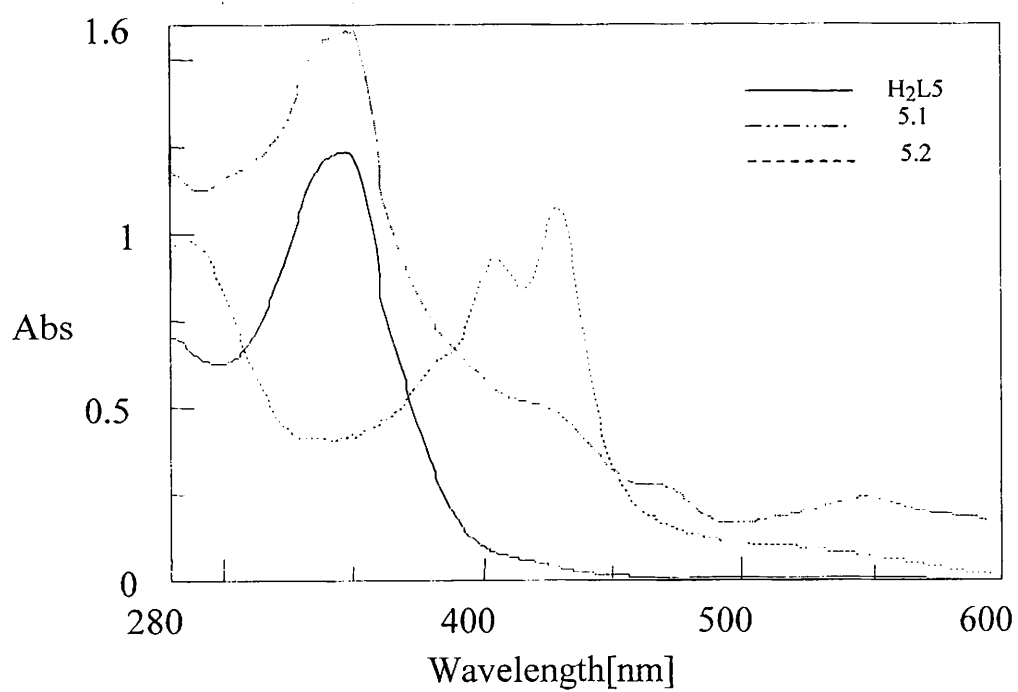
Σχήμα 5.3 Τα ηλεκτρονικά φάσματα του H₂L2 και των συμπλόκων 2.1 και 2.2 σε διαλύτη DMF και συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} \text{M}$



Σχήμα 5.4 Τα ηλεκτρονιακά φάσματα του H_2L3 και των συμπλόκων 3.1 και 3.2 σε διαλύτη DMF και συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} M$



Σχήμα 5.5 Τα ηλεκτρονιακά φάσματα του H_2L4 και των συμπλόκων 4.1 και 4.2 σε διαλύτη DMF και συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} M$



Σχήμα 5.6 Τα ηλεκτρονιακά φάσματα του H₂L5 και των συμπλόκων 5.1 και 5.2 σε διαλύτη DMF και συγκέντρωση $5 \cdot 10^{-5} \text{M}$

Βιβλιογραφία

- [1] D. Kovala-Demertzi, P. N. Yadav, M. A. Demertzis and M. Coluccia, *J. Inorg. Biochem.*, **78** (2000) 347
- [2] A. Castineiras, M. Gil, E. Bermejo and D. X. West, *Polyhedron*, **20** (2001) 449
- [3] D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzis, J.R. Miller, C. Papadopoulou, C. Dodorou and G. Filousis, *J. Inorg. Biochem.*, **86** (2001) 555

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

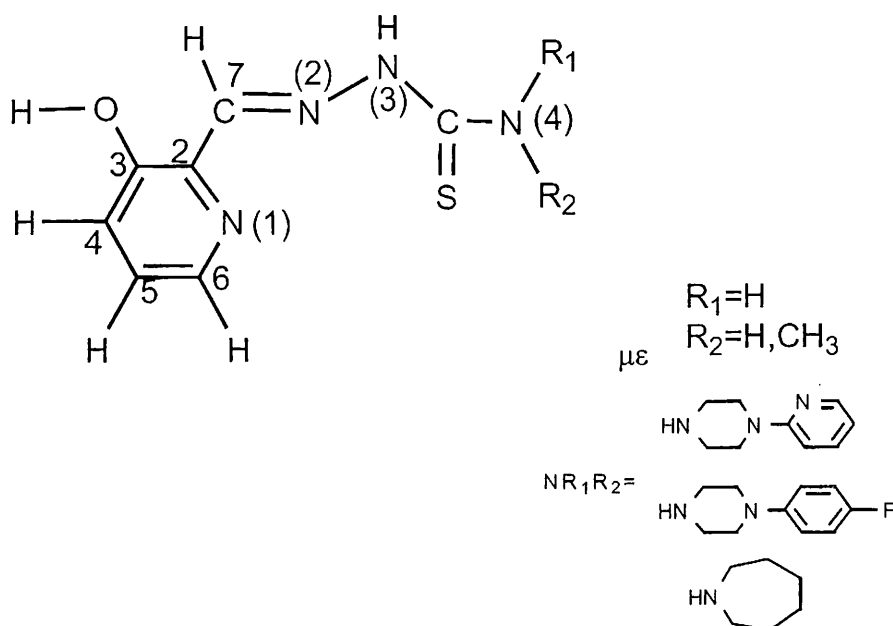
ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (NMR)

6.1 Γενικά

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

6.2 Ανάλυση των φασμάτων NMR

Για να γίνουν πιο κατανοητά τα φάσματα, αμέσως πιο κάτω φαίνεται ο σκελετός των θειοσεμικαρβαζόνων με αριθμημένα τα άτομα άνθρακα και αζώτου.



Σχήμα 6.1 Ο κύριος κορμός των υποκαταστατών της διατριβής με αριθμημένα τα άτομα άνθρακα και αζώτου (N)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ^1H NMR παρουσιάζονται για τους υποκαταστάτες $\text{H}_2\text{L1}$, $\text{H}_2\text{L2}$ και $\text{H}_2\text{L3}$ και τις σύμπλοκες ενώσεις 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 3.1 και 3.4 στους πίνακες 6.1, 6.2 και 6.3 από τους οποίους συγκρίνοντας τα

φασματοσκοπικά δεδομένα των υποκαταστατών με αυτά των συμπλόκων καταλήγουμε σε πολύ σημαντικά συμπεράσματα. Πρέπει πριν προχωρήσουμε να πούμε πως στην περιοχή χημικών μετατοπίσεων $\delta=2.4-2.6$ ppm εμφανίζεται η κορυφή του διαλύτη $(CD_3)_2SO$ ενώ στην περιοχή $\delta=3.1-3.8$ ppm εμφανίζεται μια μεγάλης έντασης κορυφή η οποία αντιστοιχεί στο νερό του διαλύτη.

Στα φάσματα των θειοσεμικαρβαζόνων, σε υψηλές τιμές $\delta=11.5-15.6$ ppm (χαμηλό πεδίο) εμφανίζεται το πρωτόνιο του αζώτου N(3) και σε λίγο πιο χαμηλές τιμές $\delta=9.6-11.5$ ppm το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας του πυριδινικού δακτυλίου και αυτά είναι που ξεχωρίζουν ιδιαίτερα. Η κορυφή του πρωτονίου του αζώτου N(3) εξαφανίζεται στα φάσματα των συμπλόκων, κάτι που συμβαδίζει με αποπρωτονίωση των υποκαταστατών από τη θέση αυτή στα σύμπλοκα, ενώ αυτή του πρωτονίου της υδροξυλομάδας του πυριδινικού δακτυλίου παραμένει στα σύμπλοκα (αν και μετατοπίζεται λόγω των αναπτυσσομένων δεσμών υδρογόνου) και μας δείχνει πως οι υποκαταστάτες δεν χάνουν δεύτερο πρωτόνιο, παραμένοντας στην μονοαποπρωτονιωμένη τους μορφή [1], [2], [3].

Σε ενδιάμεσες τιμές δ από 7 έως και 8.9 ppm εμφανίζονται οι κορυφές των υπόλοιπων πρωτονίων του πυριδινικού δακτυλίου καθώς και του άνθρακα του αζωμεθινίου και του τελικού αζώτου N(4). Στην περιοχή $\delta=7.80-8.65$ βλέπουμε σε μεγαλύτερες τιμές δ να αντιστοιχούν τα πρωτόνια του τελικού αζώτου N(4) και λίγο πιο χαμηλά των ανθράκων C(7) και C(6) τα οποία βρίσκονται κοντά σε ετεροάτομα. Στα φάσματα των συμπλόκων η κορυφή του πρωτονίου του N(4) (στα σύμπλοκα των υποκαταστατών H_2L1 και H_2L2) και οι κορυφές των πρωτονίων των ανθράκων αυτών μετατοπίζονται πολύ, κάτι που εξηγείται από ένταξη στο μεταλλικό κέντρο των ετεροατόμων που βρίσκονται πλησίον τους. Αυτά τα άτομα είναι το πυριδινικό άτομο αζώτου N(1), το άζωτο του αζωμεθινίου N(2) και το άτομο του θείου [1], [2]. Βέβαια εδώ πρέπει να δώσουμε λίγη έμφαση γιατί στα σύμπλοκα του υποκαταστάτη H_2L3 λόγω της ένταξης των ετεροατόμων και της προκαλούμενης ελάττωσης της ηλεκτρονιακής πυκνότητας έχουμε φυσιολογική μετατόπιση σε χαμηλότερα πεδία. Στα σύμπλοκα όμως των υποκαταστατών H_2L1 και H_2L2 έχουμε μετατόπιση σε υψηλότερα πεδία, κάτι που αντιτίθεται στην ελάττωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας λόγω ένταξης και εξηγείται με το φαινόμενο της επαναφοράς από το κέντρο του Λευκοχρύσου(II), στο οποίο κατέληξαν ερευνητές που μελετούσαν την 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και την αλληλεπίδρασή της με δισθενή μεταλλικά ιόντα. Στα φάσματα 1H NMR των συμπλόκων δισθενών μεταλλικών

ιόντων με την 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη οι ερευνητές παρατήρησαν για τα αντίστοιχα πρωτόνια μετατοπίσεις σε υψηλό πεδίο, ενώ στα φάσματα ^1H NMR των συμπλόκων τρισθενών μεταλλικών ιόντων παρατήρησαν για τα αντίστοιχα πρωτόνια μετατοπίσεις σε χαμηλό πεδίο για τα ίδια πρωτόνια, αν και η ένταξη γινόταν από τα ίδια άτομα των υποκαταστατών [5]. Εδώ είναι επίσης αξιοσημείωτο πως στα φάσματα των συμπλόκων 1.2, 2.2 και 3.2 όπου έχουμε δύο μόρια υποκαταστάτη ανά μεταλλικό κέντρο, οι κορυφές μερικών πρωτονίων εμφανίζονται δύο φορές και ιδιαίτερα αυτές των ανθράκων C(7) και C(6) που εμφανίζονται με διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις τους. Αυτή η διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις μεταφράζεται σε διαφορετικό τρόπο ένταξης των δύο μορίων του υποκαταστάτη. Έτσι αφού η μία κορυφή μετατοπίζεται αρκετά σε σχέση με την αντίστοιχη στο φάσμα του ελεύθερου υποκαταστάτη και η δεύτερη ελάχιστα ή και καθόλου, και αυτό ισχύει και για τα δύο αυτά πρωτόνια, συμπεραίνουμε πως το δεύτερο μόριο του υποκαταστάτη δεν εντάσσεται από τα ετεροάτομα που βρίσκονται δίπλα σε αυτά τα πρωτόνια, προτείνοντας μονοδοντική ένταξη από το θειολάτο άτομο του θείου [2], [6].

Στην περιοχή $\delta=7.10-7.65$ ppm εμφανίζεται ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα κορυφών όπου έχουμε τις κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια των ανθράκων C(4) και C(5) με αυτές του C(4) να βρίσκονται λίγο πιο ψηλά λόγω του ότι βρίσκονται σε para θέση ως προς το ετεροάτομο. Λόγω της ένταξης του πυριδινικού αζώτου αυτές οι κορυφές μετατοπίζονται ελαφρά σε χαμηλότερο πεδίο [1-6].

Τέλος στην περιοχή δ από 4-1.5 ppm εμφανίζονται οι κορυφές των πρωτονίων των υποκαταστατών της τελικής θέσης N(4) της θειοσεμικαρβαζόνης.

Πίνακας 6.1 Δεδομένα των φασμάτων ^1H NMR του $\text{H}_2\text{L1}$ και των 1.1 και 1.2

Ατομο H	C(3)OH	C(4)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	N(3)H	N(4)H ₂
Ενώση							
HyFoPy4DH $\text{H}_2\text{L1}$	9.67	7.37-7.65	7.27-7.34	8.13-8.14	8.36	14.10, 11.55	8.21
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4DH})\text{Cl}]$ 1.1	11.78	7.7	7.55	7.98	8.23		8.13
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4DH})_2]$ 1.2	12.71, 9.72	7.39, 7.46	7.26, 7.29	8.26, 7.88	8.36, 7.93		8.11

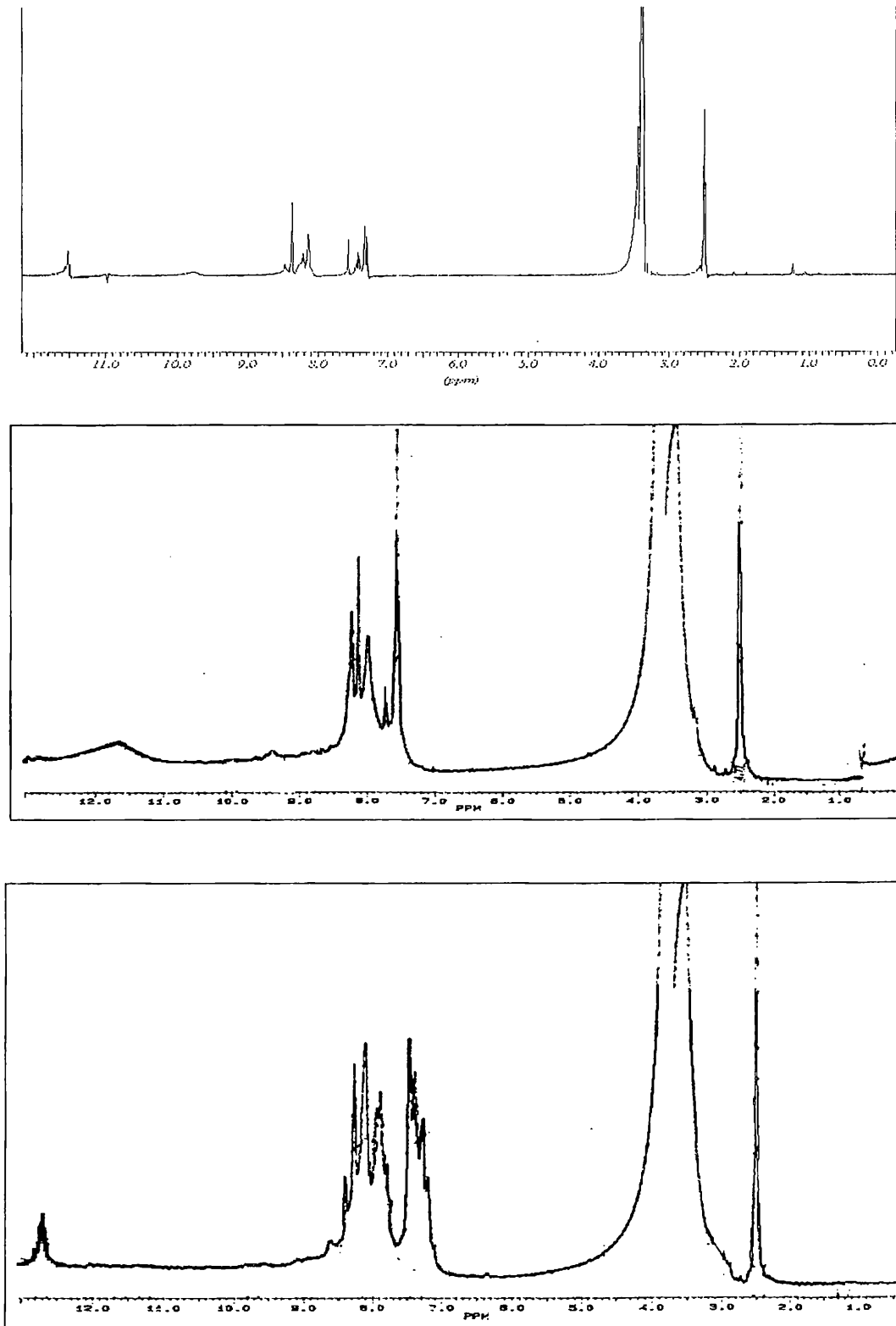
Πίνακας 6.2 Δεδομένα των φασμάτων ^1H NMR του $\text{H}_2\text{L2}$ και των 2.1 και 2.2

Ατομο Η	C(3)OH	C(4)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	N(3)H	N(4)H	CH_2CH_3
Ενωση								
HyFoPy4Et $\text{H}_2\text{L2}$	9.82	7.33-7.41	7.24-7.30	8.12-8.15	8.37	11.53, 14.19	8.48	1.13, 3.56
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4Et})\text{Cl}]$ 2.1	11.56	7.6	7.48	7.79	8.16		8.01	1.07, 3.25
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4Et})_2]$ 2.2	12.73	7.49	7.34-7.19	8.26	8.37, 8.08		8.18	1.09, 3.36

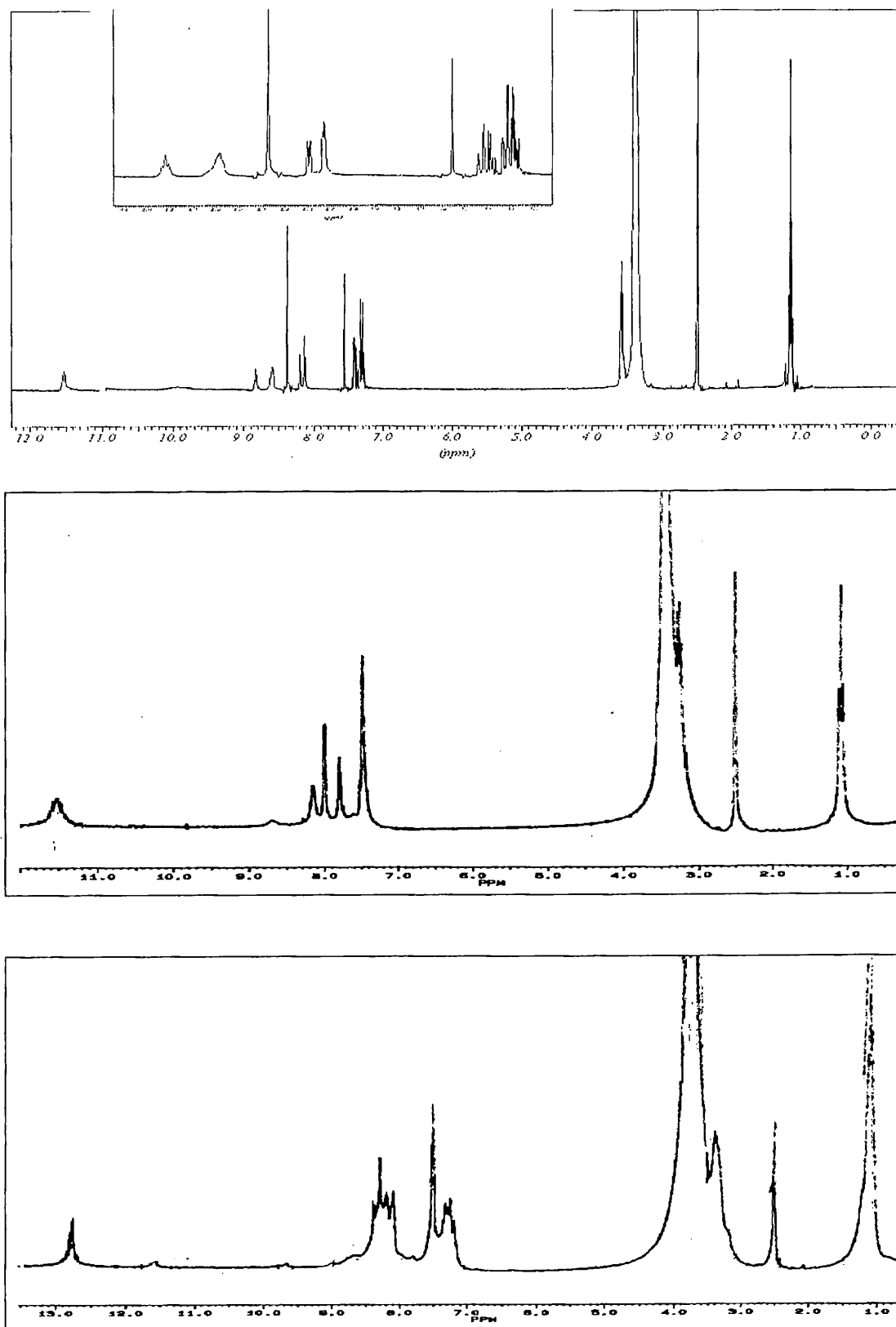
Πίνακας 6.3 Δεδομένα των φασμάτων ^1H NMR του $\text{H}_2\text{L3}$ και των 3.1 και 3.2

Ατομο Η	C(3)OH	C(4)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	N(3)H	$(\text{CH}_2)_6$
Ενωση							
HyFoPy4Hex $\text{H}_2\text{L3}$	11.45	7.33-7.28	7.28-7.26	8.15-8.13	8.65	11.88	1.51, 1.76, 3.90
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4Hex})\text{Cl}]$ 3.1	11.56	7.58	7.3	8.3	8.8		1.50, 1.75, 3.90
$[\text{Pt}(\text{HyFoPy4Hex})_2]$ 3.2	11.6	7.98, 7.50	7.60, 7.41	8.35	8.86		1.51, 1.72 3.60-3.90

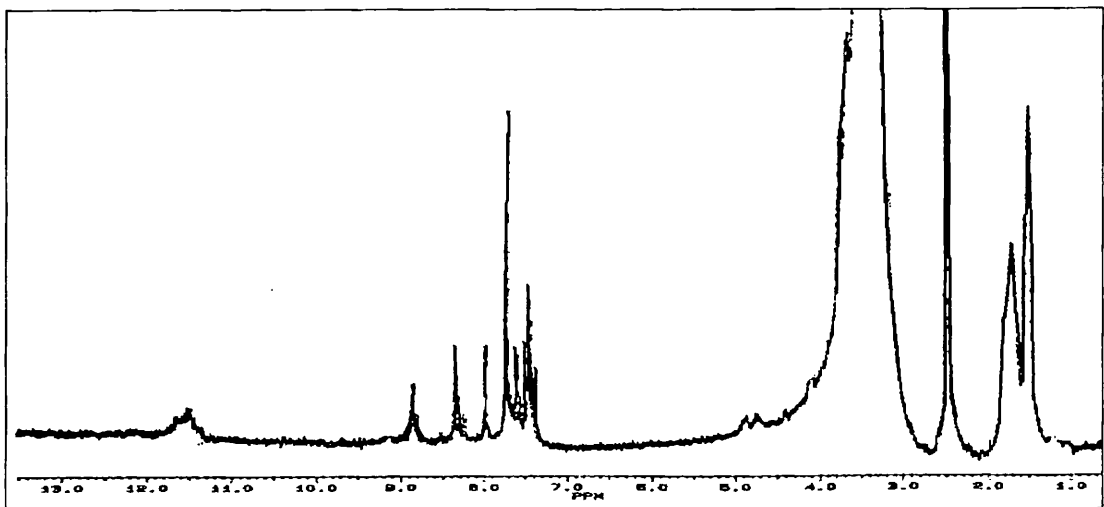
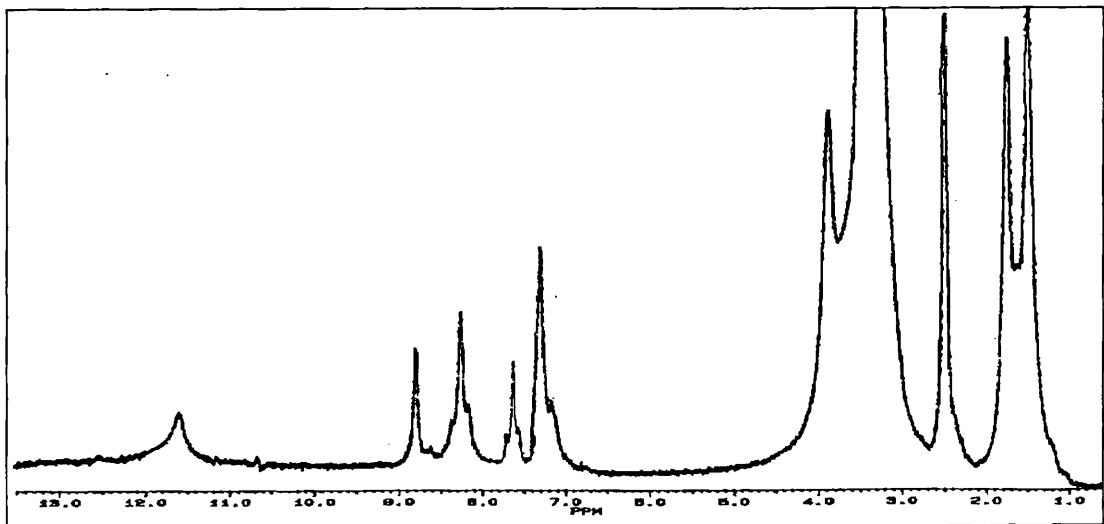
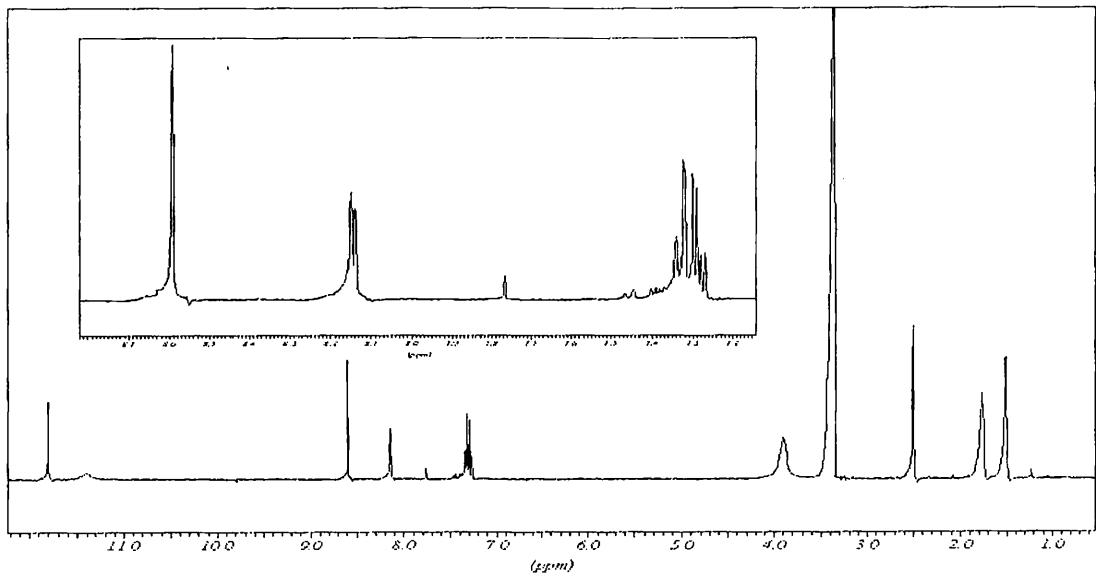
6.2 Τα φάσματα ^1H NMR



Σχήμα 6.2 Τα φάσματα NMR των $\text{H}_2\text{L1}$, 1.1 και 1.2



Σχήμα 6.3 Τα φάσματα NMR των H_2L_2 , 2.1 και 2.2



Σχήμα 6.4 Τα φάσματα NMR των $\text{H}_2\text{L3}$, 3.1 και 3.2

Βιβλιογραφία

- [1] D. Kovala-Demertzi, P. N. Yadav, M. A. Demertzis, M. Coluccia, *J. Inorg. Biochem.*, **78** (2000) 347
- [2] D. Kovala-Demertzi, M. A. Demertzis, J.R. Miller, C. Papadopoulou, C. Dodorou, G. Filousis, *J. Inorg. Biochem.*, **86** (2001) 555
- [3] A. Castineiras, E. Bermejo, D. X. West, L. J. Ackerman, J. Valdes-Martinez and S. Hernandez-Ortega, *Polyhedron*, **18** (1999) 146
- [4] L. M. Fostiak, I. Garcia, J. K. Swearingen, E. Bermejo, A. Castineiras and D. X. West, *Polyhedron*, **22** (2003) 83
- [5] D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, M. A. Demertzis, J. Valdes-Martinez, S. Hernandez-Ortega, G. Espinosa-Perez, D.X. West, M. M. Salberg and P. D. Bloom, *Polyhedron*, **15** (1996) 2587
- [6] D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, M. A. Demertzis, G. Valle and A. Papageorgiou, *J. Inorg. Biochem.*, **68** (1997) 147

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΚΥΚΛΙΚΗ ΒΟΛΤΑΜΕΤΡΙΑ CV

7.1 Γενικά

Η κυκλική βολταμετρία είναι η πιο συνήθης ηλεκτροχημική τεχνική με την οποία μελετούνται σύμπλοκες ενώσεις, γιατί είναι σχετικά απλή και γιατί μπορούμε να μελετήσουμε με αυτή την ηλεκτροχημική συμπεριφορά των μετάλλων αλλά και των υποκαταστατών της σύμπλοκης ένωσης. Εδώ λοιπόν θα δούμε και θα αναλύσουμε τα κυκλικά βολταμογραφήματα των υποκαταστατών και των συμπλόκων ενώσεων της διατριβής μας.

7.2 Ανάλυση των βολταμογραφημάτων

Μελετήθηκαν λοιπόν οι υποκαταστάτες H_2L1 , H_2L2 , H_2L3 , H_2L4 και H_2L5 καθώς και οι σύμπλοκες ενώσεις 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 4.1, 4.2, 5.1 και 5.2 για την ηλεκτροχημική τους συμπεριφορά (οξειδοαναγωγική συμπεριφορά) σε διαλύματά τους συγκέντρωσης 10^{-3} M, χρησιμοποιώντας ως φέρων ηλεκτρολύτη τετραβούτυλο αμμώνιο-τετραφθοροβορίδιο (Bu_4NBF_4) σε συγκέντρωση 0.1 M, σε διαλύτη DMF. Στους επόμενους πίνακες φαίνονται οι τιμές των δυναμικών οξείδωσης E_{pa} και αναγωγής E_{pc} . Όλα τα δυναμικά μετρήθηκαν ως προς το Πρότυπο Ηλεκτρόδιο Υδρογόνου με ουσία αναφοράς το αντιστρεπτό ζεύγος του φερροκενίου (+0.400V, $\Delta E_p=90mV$ σε $r=100mV/s$).

Στα κυκλικά βολταμογραφήματα όλων των Tsc έχουμε δύο μη αντιστρεπτές αναγωγικές δράσεις στις περιοχές από -0.571 έως -0.503V και από -1.111 έως -1.174V, οι αρνητικές τιμές των οποίων δείχνουν τη δυσκολία του μορίου στην αναγωγή. Αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με το συμπέρασμα ερευνητών ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες που είναι υποκατεστημένες στη 2-θέση του πυριδινικού δακτυλίου ανάγονται σε πιο αρνητικά δυναμικά από ότι τα άλλα ισομερή τους. Οι πιθανοί ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου είναι αυτοί που μειώνουν την ικανότητα αναγωγής των Tsc [1]. Οι κορυφές αυτές πιθανότατα αντιστοιχούν στην αναγωγή του συζυγούς (συζευγμένου) τμήματος του μορίου της Tsc και της ομάδας του αζωμεθινίου αντίστοιχα [2]. Σε όλες τις Tsc βλέπουμε μια και πάλι μη αντιστρεπτή οξειδωτική δράση, σε θετικά δυναμικά από 0.620 έως 0.674V. Παρατηρήσαμε ότι σε

πιο θετικά δυναμικά οξειδώνονται οι δις υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες στο N(4) τελικό τους άκρο, δηλαδή οι υποκαταστάτες H₂L3, H₂L4 και H₂L5. Μάλιστα στο κυκλικό βολταμογράφημα του H₂L4 παρατηρήθηκε και μια δεύτερη οξειδωτική δράση στα +1.208V η οποία οφείλεται σε οξείδωση η οποία μάλλον επικεντρώνεται στο δεύτερο πυριδινικό δακτύλιο του μορίου της. Για τις οξειδοαναγωγικές αυτές δράσεις οι ερευνητές αρχικά πρότειναν πορεία τεσσάρων ηλεκτρονίων αλλά αργότερα συμφώνησαν ότι κάτι τέτοιο είναι απίθανο λόγω της ανεπάρκειας του περιορισμένου ρεύματος και του μερικού σχηματισμού θειοσεμικαρβαζιδίων.

Περνώντας στα κυκλικά βολταμογραφήματα των συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) χωρίζουμε τις μελετούμενες ενώσεις σε δύο ομάδες, ανάλογα με το αν αυτές είναι μοριακής αναλογίας 1:1 και έχουν γενικό τύπο [Pt(HL)Cl] ή 1:2 και έχουν γενικό τύπο [Pt(HL)₂]. Στα κυκλικά βολταμογραφήματα όλων των συμπλόκων εμφανίζονται πάλι σε αρνητικά δυναμικά οι δύο αναγωγικές κορυφές των θειοσεμικαρβαζόνων, αλλά αυτή τη φορά σε λίγο πιο θετικές τιμές, επαληθεύοντας το συμπέρασμα πολλών ερευνητών ότι οι ενταγμένες θειοσεμικαρβαζόνες ανάγονται πιο εύκολα από τις ελεύθερες. Παρατηρήθηκε επίσης μια τρίτη μη αντιστρεπτή καθοδική κορυφή στα κυκλικά βολταμογραφήματα των συμπλόκων, σε πολύ αρνητικά δυναμικά από -1.692 έως -1.721V, η οποία πιθανώς αντιστοιχεί σε μη αντιστρεπτή αναγωγή του μεταλλικού κέντρου Pt(II)/Pt(I). Αυτή η κορυφή δεν φαίνεται καθαρά σε όλα τα σύμπλοκα λόγω της μη πληρότητας των τροχιακών των υποκαταστατών, διότι πιθανότατα επικεντρώνεται στο συζευγμένο μέρος της θειοσεμικαρβαζόνης και γι' αυτό εμφανίζεται σε τόσο αρνητικά δυναμικά [2].

Σε ανοδικά ρεύματα, σε όλα τα σύμπλοκα έχουμε μια οξειδωτική κορυφή στην περιοχή από -0.352 έως -0.520V. Αυτή η κορυφή αντιστοιχεί σε μη αντιστρεπτή οξείδωση ενός ηλεκτρονίου του λευκοχρύσου Pt(II)/Pt(III) και επικεντρώνεται στο μέταλλο. Χαρακτηριστική, στα μοριακής αναλογίας 1:1 σύμπλοκα, είναι η απουσία της οξειδωτικής δράσης των Tsc στα 0.620 έως 0.674V.

Όλες οι υπόλοιπες οξειδωτικές δράσεις που φαίνονται πολύ ελαφρά στα κυκλικά βολταμογραφήματα των συμπλόκων είναι μη αντιστρεπτές και αντιστοιχούν σε μεταφορά ηλεκτρονίων από το μέταλλο στον υποκαταστάτη, ο οποίος μπορεί να δεχθεί ηλεκτρόνια στα π* αντιδεσμικά τροχιακά του πυριδινικού δακτυλίου, στους διπλούς δεσμούς C=N και στα μη δεσμικά d τροχιακά του ατόμου θείου της θειόλης.

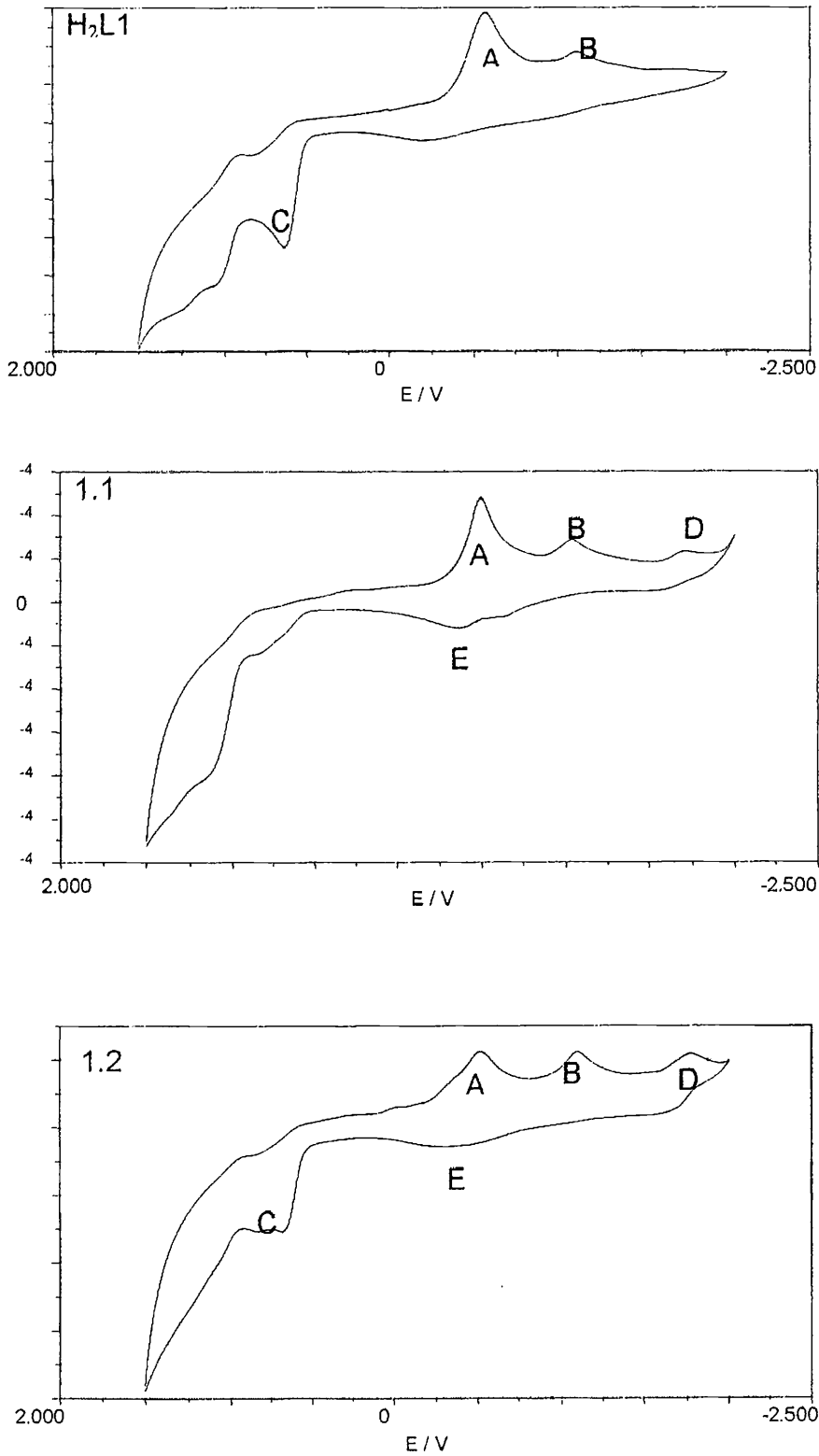
Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η υποκατάσταση στο N(4) τελικό άκρο της θειοσεμικαρβαζόνης δεν αλλάζει ιδιαίτερα την ηλεκτροχημική

συμπεριφορά των θειοσεμικαρβαζόνων αλλά ούτε των συμπλόκων τους με Pt(II), παρά μόνο επηρεάζει τα δυναμικά οξείδωσης και αναγωγής.

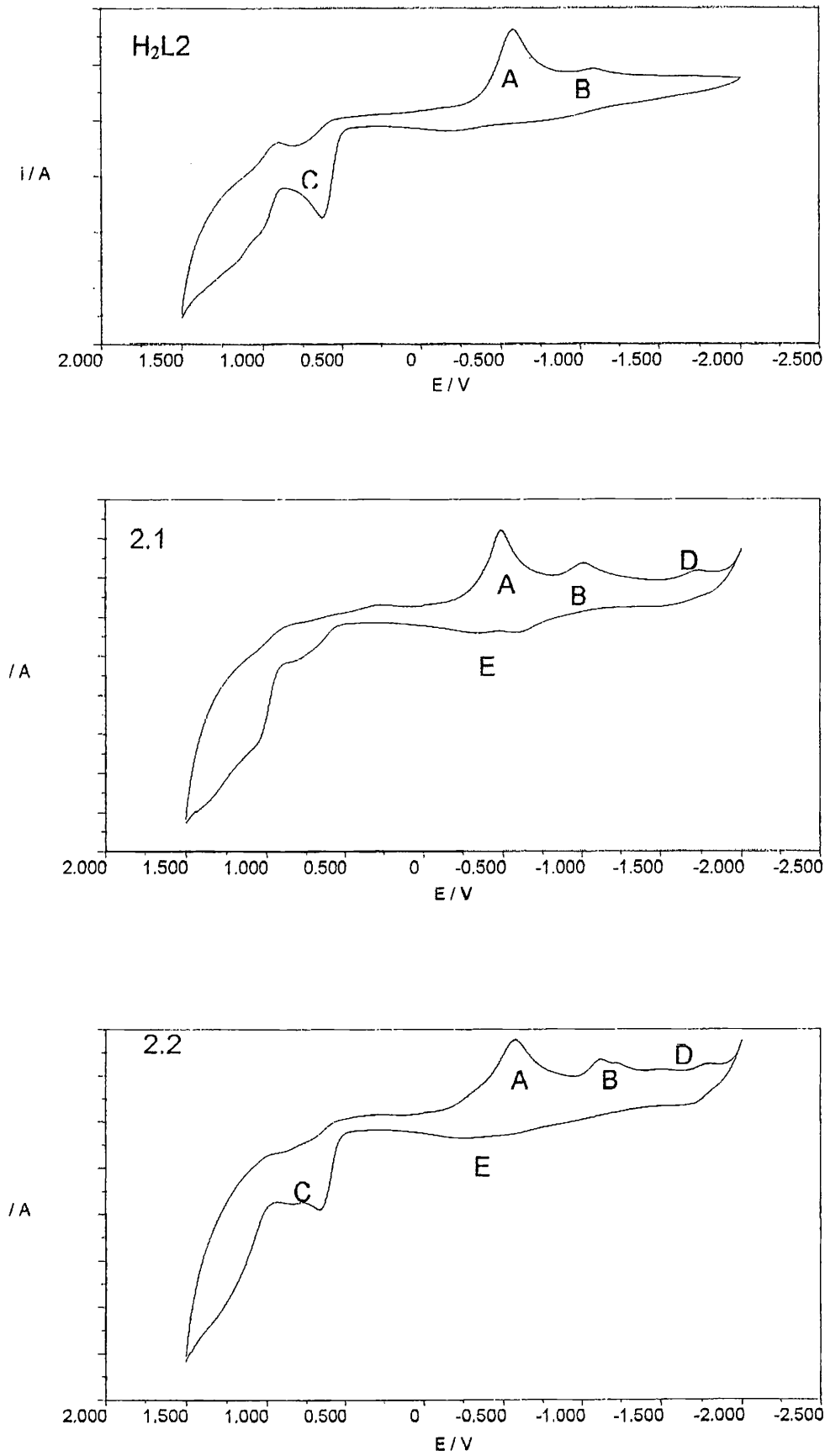
ΠΙΝΑΚΑΣ 7.1 Δεδομένα Κυκλικής βολταμετρίας

Ένωση	Ep(c)A	Ep(c)B	Ep(a)C	Ep(c)D	Ep(a)E	Ep(a)F
H ₂ L1	-0.564	-1.111	0.621			
1.1	-0.486	-1.042		-1.692	-0.371	
1.2	-0.522	-1.094	0.688	-1.765	-0.364	
H ₂ L2	-0.571	-1.094	0.621			
2.1	-0.491	-1.016		-1.721	-0.342	
2.2	-0.564	-1.111	0.664	-1.766	-0.308	
H ₂ L3	-0.535	-1.161	0.659			
3.1	-0.483	-0.964		-1.724	-0.396	
3.2	-0.51	-1.016	0.691	-1.761	-0.368	
H ₂ L4	-0.503	-1.147	0.662			1.208
4.1	-0.554	-0.991		-1.411	-0.411	
4.2	-0.568	-1.015	0.662	-1.685	-0.444	
H ₂ L5	-0.54	-1.174	0.674			
5.1	-0.503	-1.138	0.625		-0.501	
5.2	-0.51	-1.147	0.671		-0.521	

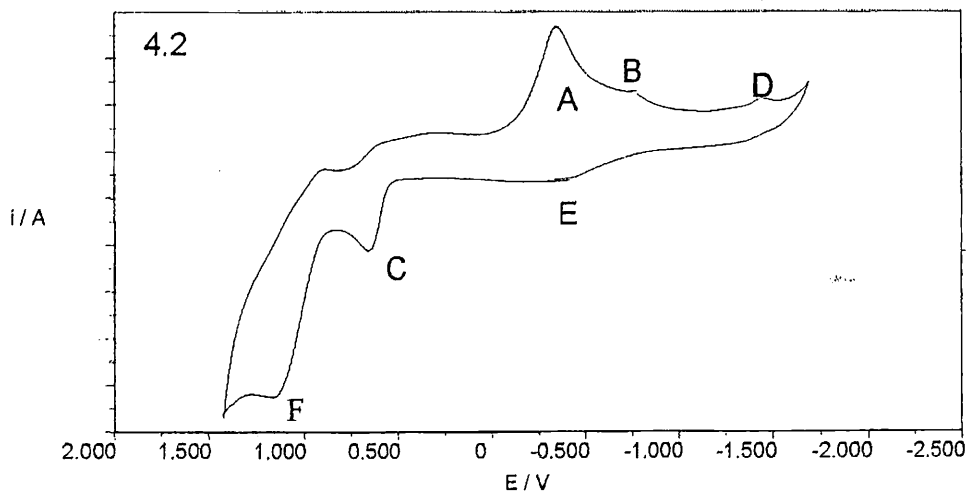
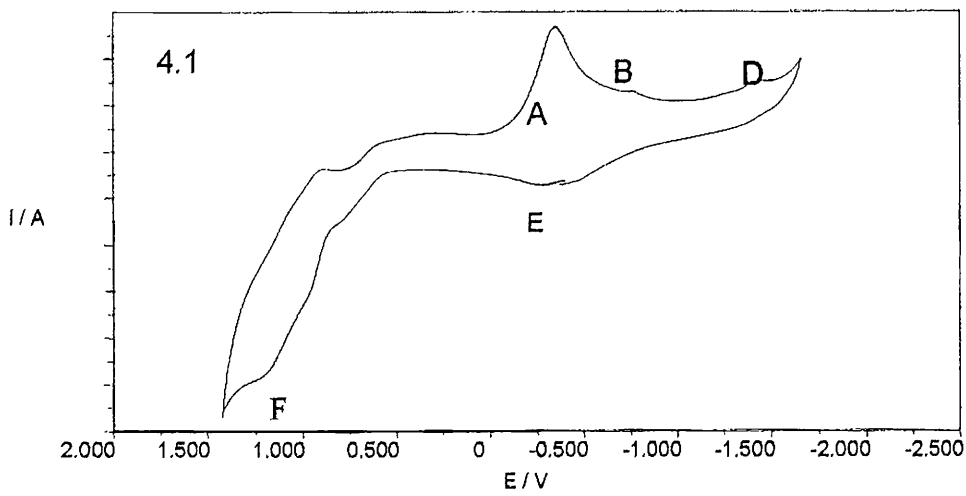
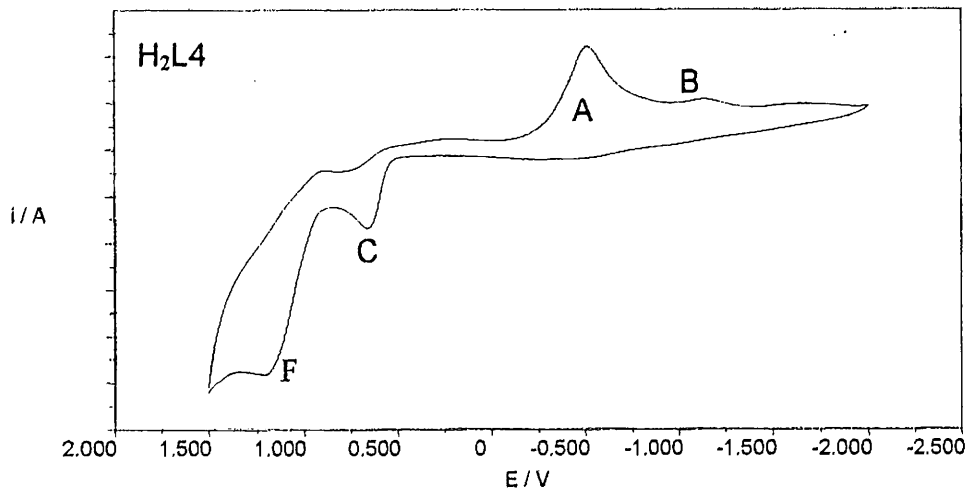
7.3 Τα κυκλικά βολταμογραφήματα



Σχήμα 7.1 Τα κυκλικά βολταμογραφήματα των H_2L1 , 1.1 και 1.2



Σχήμα 7.2 Τα κυκλικά βολταμογραφήματα των H₂L₂, 2.1 και 2.2



Σχήμα 7.4 Τα κυκλικά βολταμογραφήματα των H_2L4 , 4.1 και 4.2

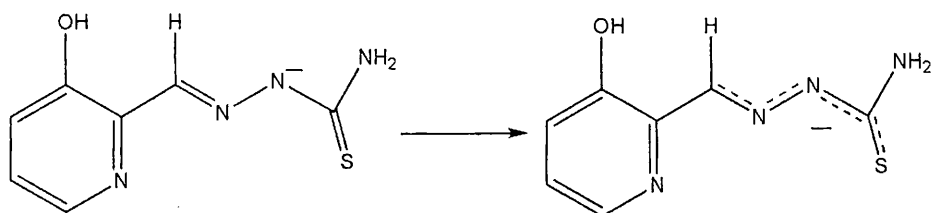
Βιβλιογραφία

- [1] A. G. Pozdeeva and E. G. Novikov, *J. Appl. Chem.*, **39** (1966) 2508
- [2] Z. Afrasiabi, E. Sihn, J. Chen, Y. Ma, A. Rheingold, L. Zakharov, N. Rath and S. Padhye, *Inorg. Chim. Acta*, **12** (2003) 234
- [3] A. Arquero, M. A. Mendiola, P. Souza and M. T. Sevilla, *Polyhedron*, **15** (1996) 1657
- [4] D. Kovala-Demertzi, J.R. Miller N. Kourkoumelis, S. K. Hadjikakou and M. A. Demertzis, *Polyhedron*, **18** (1999) 1005

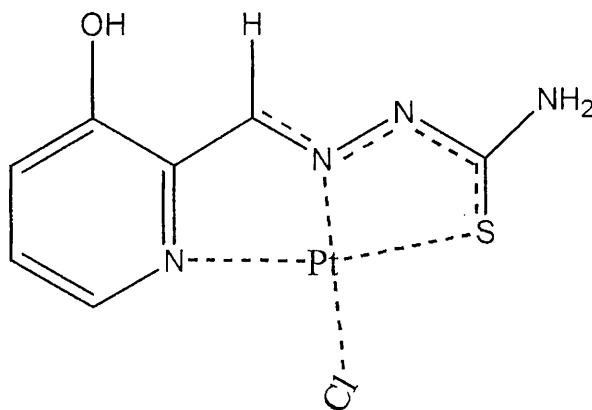
ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρατηρώντας με προσοχή τις πορείες σύνθεσης και την ανάλυση όλων των φασματοσκοπικών μεθόδων που χρησιμοποιήσαμε (IR, UV, NMR) καθώς και των στοιχειακών αναλύσεων των συμπλόκων ενώσεων της διατριβής αυτής, βγάζουμε τα εξής συμπεράσματα:

1. Οι υποκαταστάτες όταν εντάσσονται στο μεταλλικό κέντρο βρίσκονται στην μονοανιονική τους μορφή, έχοντας χάσει το άτομο υδρογόνου που συνδέεται με το άζωτο της αμινοομάδας. Αυτό το φορτίο απεντοπίζεται στο συζυγιακό σύστημα της θειοσεμικαρβαζόνης.

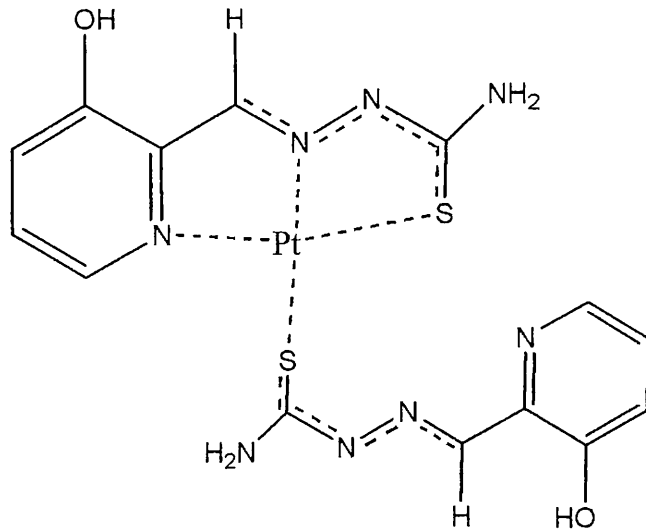


2. Για όλες τις σύμπλοκες ενώσεις με μοριακή αναλογία μετάλλου/υποκαταστάτη 1/1 και με γενικό τύπο $[Pt(HL)Cl]$ προτείνουμε τριδοντική ένταξη των μονοανιονικών υποκαταστατών, μέσω του θειολάτο ατόμου του θείου S, του ατόμου αζώτου N του αζωμεθινίου, και του πυριδινικού ατόμου αζώτου N_{py} . Την τέταρτη θέση ένταξης καταλαμβάνει ένα ανιόν χλωρίου Cl^- . Εδώ πρέπει να πούμε πως ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην E διαμόρφωσή του.



Προτεινόμενη μορφή των συμπλόκων του γενικού τύπου $[Pt(HL)Cl]$

3. Για όλες τις σύμπλοκες ενώσεις με μοριακή αναλογία μετάλλου/υποκαταστάτη 1/2 και με γενικό τύπο $[Pt(HL)_2]$ προτείνουμε τριδοντική ένταξη του ενός μορίου μονοανικού υποκαταστάτη, μέσω του θειολάτο ατόμου του θείου S, του ατόμου αζώτου N του αζωμεθινίου, και του πυριδινικού ατόμου αζώτου N_{py} (και εδώ ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην E διαμόρφωσή), ενώ το δεύτερο μόριο του μονοανικού υποκαταστάτη HL^- είναι μονοδοντικό και εντάσσεται μέσω του θειολάτο ατόμου του θείου S, καταλαμβάνοντας έτσι την τέταρτη θέση ένταξης του μεταλλικού κέντρου του Λευκοχρύσου(II).



Προτεινόμενη μορφή των συμπλόκων του γενικού τύπου $[Pt(HL)_2]$

ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ

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

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

Τα ^1H NMR φάσματα πάρθηκαν σε φασματογράφο AC-250 Bruker και AMX-400 Bruker ενώ οι ενώσεις βρισκόταν διαλυμένες σε διαλύτη d_6 $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$, με εσωτερική ουσία αναφοράς το τετραμεθυλοσιλάνιο $(\text{CH}_3)_4\text{Si}(\text{TMS})$ (University of Ioannina, Department of Chemistry).

Οι μετρήσεις των φασμάτων UV-Vis έγιναν σε φασματοφωτόμετρο JASCO V-570 UV, VIS, NIR Spectrophotometer και JASCO V-530 UV, VIS, NIR Spectrophotometer (University of Ioannina, Department of Chemistry).

Οι ηλεκτροχημικές μετρήσεις έγιναν με AUTOLAB PGSTAT 30, PSA AC-VOLTAMETRY σε διαλύματα των ενώσεών μας σε διαλύτη DMF και φέρων ηλεκτρολύτη $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ σε συγκέντρωση 0.1 M χρησιμοποιώντας ως ηλεκτρόδιο εργασίας ένα ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου, ως ηλεκτρόδιο αναφοράς ένα ηλεκτρόδιο Ag/AgCl και ως ηλεκτρόδιο μέτρησης ένα σύρμα λευκοχρύσου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

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

Στην Γενική Εισαγωγή αναφέρονται οι χημικές ιδιότητες, η βιολογική δραστηριότητα και ο μηχανισμός βιολογικής δράσης τόσο του Λευκοχρύσου όσο και των θειοσεμικαρβαζόνων καθώς και διάφορες σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζόνων με μέταλλα μετάπτωσης και φυσικά και με Λευκόχρυσο.

Στο Πειραματικό Μέρος παρουσιάζονται οι γενικές μέθοδοι παρασκευής θειοσεμικαρβαζόνων και φυσικά οι ακριβείς πειραματικές πορείες σύνθεσης των υποκαταστατών της διατριβής 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-3-θειοσεμικαρβαζόνη, 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-αιθυλ-3-θειοσεμικαρβαζόνη, 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-εξαμεθυλοενιμίνη-3-θειοσεμικαρβαζόνη, 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(2-πυριδιλ)-πιπεραζίνη]-3-θειοσεμικαρβαζόνη και 3-ύδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη-N(4)-[1-(4-φθορο-φαινυλο)-πιπεραζίνη]-3-θειοσεμικαρβαζόνη καθώς και των συμπλόκων ενώσεων της διατριβής [Pt(HyFoPy4DH)Cl], [Pt(HyFoPy4DH)₂], [Pt(HyFoPy4Et)Cl], [Pt(HyFoPy4Et)₂], [Pt(HyFoPy4Hex)Cl], [Pt(HyFoPy4Hex)₂], [Pt(HyFoPy4pypip)Cl], [Pt(HyFoPy4pypip)₂], [Pt(HyFoPy4Fprip)Cl] και [Pt(HyFoPy4Fprip)₂] μαζί με τις φυσικές τους ιδιότητες και τις στοιχειακές αναλύσεις.

Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει τον χαρακτηρισμό και την μελέτη των συμπλόκων ενώσεων μας. Πιο συγκεκριμένα οι ενώσεις μας αναλύονται και χαρακτηρίζονται φασματοσκοπικά μέσω των φασμάτων υπερύθρου, πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και υπεριώδους-ορατού (IR, ¹H NMR και UV-Vis) και ελέγχεται η ηλεκτροχημική τους συμπεριφορά μέσω της μεθόδου της κυκλικής βολταμετρίας.

ABSTRACT

Thiosemicarbazones have gained special attention due to their activity against protozoa, malaria, cancer, small-pox and tuberculosis. Their ability to form chelates with essential in metabolism metals, like iron, is the reason for their biological activity. Their target in the cell, was proved to be the iron center of the enzyme ribonucleotide reductase, which participate the DNA replication process. The past years a variety of heterocyclic tridentate NNS or ONS thiosemicarbazones free or as ligands was synthesized and studied for their activity. Depended on the wide range of their biological activity and their ability to form chelates, we undertook the synthesis and characterization of ten novel platinum(II) complexes of this class of ligands.

The ligands that we used was 3-hydroxy-2-formylpyridine-3-thiosemicarbazone, 3-hydroxy-2-formylpyridine-[N(4)-ethyl]-3-thiosemicarbazone, 3-hydroxy- 2-formylpyridine- [N(4)-hexamethylenimine]- 3-thiosemicarbazone, 3-hydroxy- 2-formylpyridine- {N(4)-[1-(2-pyridyl)-piperazine]}- 3-thiosemicarbazone, 3-hydroxy- 2-formylpyridine- {N(4)-[1-(4-fluorophenyl)-piperazine]}- 3-thiosemicarbazone. These ligands were prepared according to the J.Scovill methods and identified by means of elemental analysis and spectroscopy (IR, UV-Vis, ^1H NMR).

We present at this work the synthesis and characterization of ten novel platinum(II) complexes [Pt(HyFoPy4DH)Cl], [Pt(HyFoPy4DH) $_2$], [Pt(HyFoPy4Et)Cl], [Pt(HyFoPy4Et) $_2$], [Pt(HyFoPy4Hex)Cl], [Pt(HyFoPy4Hex) $_2$], [Pt(HyFoPy4pypip)Cl], [Pt(HyFoPy4pypip) $_2$], [Pt(HyFoPy4Fphpip)Cl] and [Pt(HyFoPy4Fphpip) $_2$] prepared by mixing a methanol solution of the ligand with a stock aquatic solution of [PtCl $_4$] $^{2-}$ followed by stirring in room temperature, filtering and drying in vaquo. The characterization were performed by means of elemental analysis and spectroscopy (IR, UV-Vis, ^1H NMR).

All these new platinum(II) complexes with thiosemicarbazonato ligands were prepared in order to find or to help in discovering novel compounds which show increased antitumor or any other biological activity combined with decreased or no toxicity at all.