

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199992



ΑΣΗΜΙΝΑ Ε. ΝΤΟΜΟΠΟΥΛΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ

A

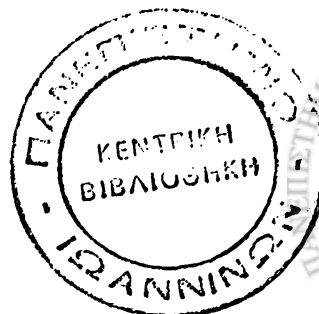
130

**ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΛΛΑΔΙΟΥ(II)
ΜΕ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ & ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999



*Αφιερώνεται
σε δύο πρόσωπα,
που είναι η ζωή μου*

Στους γονείς μου
ΒΑΓΓΕΛΗ & ΚΑΤΕΡΙΝΑ



Αφιερώνεται

Στα αδέρφια μου

ΑΧΙΛΛΕΑ & ΕΛΕΝΗ

Στον άνδρα μου

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε κατά την περίοδο 1990-1994 στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, στον Τομέα Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, του οποίου υπήρξα άμισθη μεταπτυχιακή φοιτήτρια (ΑΜΦ). Η συγγραφή και η μελέτη των αποτελεσμάτων συνεχίστηκε στην πόλη καταγωγής μου, στην Κοζάνη, κατά την περίοδο 1995-1999.

Η ανάθεση του θέματος και η γενική επίβλεψη της διατριβής έγινε από την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τομέα Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, την οποία και ευχαριστώ για την υπόδειξη του θέματος, τη συνεχή επίβλεψη, καθοδήγηση και βοήθειά της κατά την εκτέλεση των πειραμάτων και τη συγγραφή αυτής της εργασίας.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου, τον Καθηγητή Ι. Μ. Τσαγκάρη για τη συνεχή ενθάρρυνσή του και τον Επίκουρο Καθηγητή Μ. Α. Δεμερτζή για την επίβλεψη και τη βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια ετοιμασίας της διατριβής αυτής.

Ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή του Πανεπιστημίου του Illinois D.X. West και στους συνεργάτες του για τη σύνθεση και προσφορά των $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών. Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου του Illinois A. Liberta για τη διεξαγωγή των πειραμάτων της αντιμυκητιακής δράσης.

Ευχαριστώ το Δρ. του Θεαγενείου Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θ. Παπαγεωργίου για τη διεξαγωγή των πειραμάτων οξείας τοξικότητας και αντινεοπλαστικής δράσης *in vivo* και *in vitro* και τους Αναπληρωτές Καθηγητές της Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσ/νίκης Ε. Μιόγλου, Ζ. Ιακωβίδου και Δ. Μουρελάτο για τη διεξαγωγή των πειραμάτων της συχνότητας των χρωματιδιακών ανταλλαγών που επιτέλεσαν εκλεκτικά σε κάποιο αριθμό των συντεθεμένων ενώσεων.

Για την επίλυση των κρυσταλλικών δομών ευχαριστώ τους κρυσταλλογράφους Δρ. Α. Τερζή και Δρ. Κ. Ραπτοπούλου από το Δημόκριτο, τους



Dr. J. Valdes-Martinez, S. Hernandez-Ortega and G. Espinoza-Perez από το Instituto de Quimica, Universidad Nacional Autonoma de Mexico και τον Καθηγητή G. Vallè του Πανεπιστημίου της Padova.

Ευχαριστώ ακόμη τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου της Πάτρας Σ. Περλεπέ, τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Άδωνη Μιχαηλίδη και την Επίκουρο Καθηγήτρια του Τομέα Φυσικοχημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Σ. Σκούλικα για τη συνεργασία τους μαζί μου και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στους φίλους συναδέλφους μου Π. Ταυρίδου, Ε. Κατσαρού, Α. Ντόντη, Ν. Θανασούλια, Π. Τσιβεριώτη, Θ. Βλεσσίδα, Θ. Γιαννόπουλο, Ν. Σαντίρη και Π. Μητλιάγκα για τις εποικοδομητικές συζητήσεις και την άψογη συνεργασία που είχαμε.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους δικούς μου ανθρώπους, στους οποίους και αφιερώνω την διατριβή μου. Πρώτα τους γονείς μου, οι οποίοι μου έδωσαν όλα τα εφόδια και τη δύναμη να προχωρήσω στο δρόμο της γνώσης. Μαζί με τους γονείς μου ευχαριστώ επίσης και την υπόλοιπη οικογένειά μου, τα αδέλφια μου Αχιλλέα και Ελένη, για την ηθική παρότρυνση και την οικονομική υποστήριξη που μου προσέφεραν σε όλη την διάρκεια τόσο του πειραματικού όσο και του συγγραφικού μέρους της εργασίας αυτής, έτσι ώστε αυτή να πραγματοποιηθεί και να ολοκληρωθεί. Ακόμη ευχαριστώ θερμά το σύζυγό μου Κωνσταντίνο Χατζημπούγια, για την υπομονή του, την υποστήριξή του και την ανεκτίμητη βοήθειά του στη συγγραφή αυτής της διατριβής.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

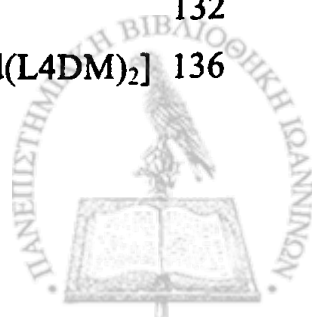
Σελίδα

Α. ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ : ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΧΗΜΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ	1
1.1. Μέθοδοι Σύνθεσης Θειοσεμικαρβαζονών	1
1.2. Οι Θειοσεμικαρβαζόνες σε διάλυμα	3
1.3. Οι Θειοσεμικαρβαζόνες στις σύμπλοκες ενώσεις	7
1.4. Στερεοχημεία και οξειδωτικές καταστάσεις	10
2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ	11
2.1. Αντιμικροβιακή δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	14
2.2. Αντιφυματική δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	25
2.3. Αντιλεπρωτική δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	26
2.4. Αντιμυκητιακή δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	26
2.5. Ανθελονοσιακή δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	27
2.6. Αντικαρκινική δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών	35
3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ	44
4. ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ ΜΕ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ	53
4.1. d^1 Σύμπλοκες Ενώσεις	54
4.2. d^3 Σύμπλοκες Ενώσεις	56
4.3. d^4 Σύμπλοκες Ενώσεις	57
4.4. d^5 Σύμπλοκες Ενώσεις	57
4.5. d^6 Σύμπλοκες Ενώσεις	63



4.6. d^7 Σύμπλοκες Ενώσεις	66
4.7. d^8 Σύμπλοκες Ενώσεις	70*
4.8. d^9 Σύμπλοκες Ενώσεις	76
4.9. d^{10} Σύμπλοκες Ενώσεις	82
4.10 Σύμπλοκες ενώσεις του Ga(III), Si(IV), Οργανοπυριτίου και Οργανοκασσιτερικές	82
5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ Pd(II) ΚΑΙ ΤΟΥ Pt(II)	83
5.1. Γενικά	83
5.2. Σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) και του Pt(II) με θειοσεμικαρβαζόνες σε βιολογικά συστήματα	85
6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	87
B. Μ Ε Ρ Ο Σ Δ Ε Υ Τ Ε Ρ Ο : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
7. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ 'N-MONO- ΚΑΙ 'N,'N-ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗ- ΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II) ΣΤΗ ΣΤΕΡΕΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	91
7.1. Γενικά	91
7.2. Σύνθεση σύμπλοκων ενώσεων	91
7.3. Φάσματα Υπερύθρου και Εγγύς Υπερύθρου	96
7.3.1. Περιοχή $4000-2000\text{ cm}^{-1}$	97
7.3.2. Περιοχή $2000-800\text{ cm}^{-1}$	107
7.3.3. Περιοχή κάτω από 800 cm^{-1}	115
7.4. Θερμικά Δεδομένα TG, DTA και DTG	119
7.5. Κρυσταλλογραφία	126
7.5.1. Κρυσταλλική Δομή της Ενώσης $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$	127
7.5.2. Κρυσταλλική Δομή της Ενώσης $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$	132
7.5.3. Κρυσταλλική Δομή των Ενώσεων $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$	136



8. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ⁴N-MONO- ΚΑΙ ⁴N,⁴N-ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗ- ΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II) ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ	145
8.1. Γενικά	145
8.2. Φάσματα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού	145
8.2.1. Φάσματα ¹ H-NMR	145
8.2.2. Φάσματα ¹³ C-NMR	162
8.3. Φάσματα Ορατού και Υπεριώδους	168
8.4. Αγωγιμομετρία	179
8.5. Ηλεκτροχημεία	181
8.6. Προσδιορισμός των σταθερών ισορροπίας <i>K_a</i> των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης	196
9. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Pd(II) ΜΕ ΤΑ ⁴N-MONO- ΚΑΙ ⁴N,⁴N-ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕ- ΣΤΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ	204
9.1. Γενικά	204
9.1.1. SCE σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα	205
9.1.2. Η Επιβίωση BDF1 υβριδίων ποντικών με μεταμοσχευμένο όγκο P388 σύμφωνα με το πρωτόκολλο NCI	207
9.1.3. Η νεοσύνθεση του DNA σε καλλιέργειες καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων μετά την χορήγηση ραδιενεργού θυμιδίνης	207
9.2. Βιολογική δράση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε <i>in vivo</i> και <i>in vitro</i> βιολογικά συστήματα	207
9.3. Αντιμυκητιακή δράση των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II)	

Γ. ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ : ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

10. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ	221
11. ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ	222
11.1. Σύνθεση των ⁴ N-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης	222
11.1.1. Μέθοδος Α	222
11.1.2. Μέθοδος Β	222
11.1.3. Μέθοδος Γ	223
11.1.4. Καθαρότητα ⁴ N-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης	224
11.2. Σύνθεση των ⁴ N, ⁴ N-δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης	224
12. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Pd(II) ΜΕ ⁴N-MONO- ΚΑΙ ⁴N, ⁴N-ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ	224
12.1. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο [PdL ₂]X ₂	224
12.2. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο [PdLX]	225
12.3. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο [PdL ₂]	225
13. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΝ	226
13.1. Παρασκευή κρυστάλλων του τύπου [PdL ₂]X ₂	226
13.2. Παρασκευή κρυστάλλων του τύπου [PdLX] και [PdL ₂]	226
13.3. Μέτρηση κρυσταλλικών δεδομένων	227
14. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΥΤΕΡΙΩΜΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Pd(II) ΜΕ TSC	228



15. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΙΟΝΙΣΜΟΥ ΤΩΝ TSC	228
15.1. Ποτενσιομετρική τιτλοδότηση	229
15.2. Φασματοφωτομετρικές μετρήσεις	230
16. ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	230
16.1. Παλλαδίου	230
16.2. Αλογόνων (χλωρίου και βρωμίου)	231
16.3. Ανθρακα, υδρογόνου, αζώτου και θείου	231
17. ΟΡΓΑΝΑ	231
18. ΗΛΕΚΤΡΟΧΗΜΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡ- ΒΑΖΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II)	233
19 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II)	233
19.1. <i>in vitro</i> SCE ανάλυση	234
19.2. <i>in vivo</i> πειράματα	235

Δ. ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

20 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	237
------------------------	------------

Ε. ΜΕΡΟΣ ΠΕΜΠΤΟ : ΠΕΡΙΛΗΨΗ

21 ΠΕΡΙΛΗΨΗ	257
22 ABSTRACT	261

ΣΤ. ΜΕΡΟΣ ΕΚΤΟ : ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι : Σύντομογραφίες

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ : Σχήματα



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ : Πίνακες

275

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV : Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

281²

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V : Συνέδρια

283



Α. ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ



20

283

220

000000 000000 A

100-443614-100



1. ΧΗΜΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ

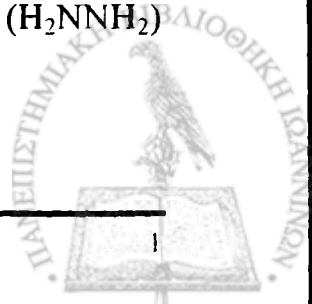
1.1. Μέθοδοι Σύνθεσης Θειοσεμικαρβαζονών

Οι θειοσεμικαρβαζόνες είναι μια μεγάλη ομάδα οργανικών ενώσεων, η παρασκευή των οποίων επιτυγχάνεται εργαστηριακά με μια από τις τρεις παρακάτω μεθόδους Α, Β ή Γ (Σχήμα 1).

Στη **Μέθοδο Α**, συμπύκνωση ισομοριακών ποσοτήτων ενός θειοσεμικαρβαζιδίου με μία αλδεΐδη ή μία κετόνη σε αλκοολικό διάλυμα, οδηγεί στην παρασκευή θειοσεμικαρβαζόνης (Αντίδραση 2). Το θειοσεμικαρβαζίδιο (thiosemicarbazide) παρασκευάζεται κατά την αντίδραση υδραζίνης (H_2NNH_2) με αλκυλο ή αρυλο ισοθειοκυανικό οξύ (Αντίδραση 1, Σχήμα 1a).

Η **Μέθοδος Β** χρησιμοποιείται αποκλειστικά για την παρασκευή της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των παραγώγων της (Σχήμα 1b). Το πρώτο στάδιο της μεθόδου περιλαμβάνει το σχηματισμό του μεθυλο-υδραζινο-διθειοκαρβαζιδίου (methyl-hydrazine-carbodithioate, I) με συμπύκνωση της υδραζίνης (H_2NNH_2) με διθειάνθρακα (CS_2) και υδροξείδιο του καλίου (KOH) παρουσία ιωδομεθανίου (CH_3I) (αντίδραση 3). Στη συνέχεια συμπύκνωση της 2-ακετυλοπυριδίνης με το μεθυλο-υδραζινο-διθειοκαρβαζίδιο (I) δίνει το μεθυλο-3-[1-(2-πυριδυλο)αιθυλενο]υδραζινοδιθειοκαρβαζίδιο {methyl-3-[1-(2-pyridyl)ethylidene]hydrazinecarbodithioate, II} (αντίδραση 4). Η S-μεθυλο-ομάδα της τελευταίας ένωσης II, όταν αντικατασταθεί από μια αμίνη σχηματίζει την αντίστοιχη θειοσεμικαρβαζόνη (αντίδραση 5), όπως φαίνεται και στο σχήμα 1b. Η ταχύτητα της αντίδρασης αντικατάστασης σχετίζεται με τη βασικότητα της αμίνης. Ασθενείς βάσεις απαιτούν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης, πολλές φορές και περισσότερο από 24 ώρες.

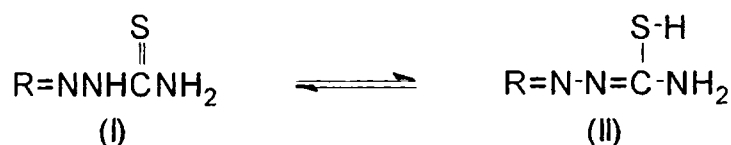
Η **Μέθοδος Γ** είναι μια εναλλακτική παρασκευαστική τεχνική, η οποία περιλαμβάνει τη συμπύκνωση ενός αλκυλο ή αρυλο ισοθειοκυανικού οξέος με την υδραζόνη της 2-ακετυλοπυριδίνης (III) (Αντίδραση 7). Η υδραζόνη(III) σχηματίζεται κατά την αντίδραση της 2-ακετυλοπυριδίνης με υδραζίνη (H_2NNH_2) (Αντίδραση 6). (Σχήμα 1c). [1]



Οι θειοσεμικαρβαζόνες κίνησαν το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω του ευρέος φάσματος φαρμακευτικών ιδιοτήτων που εμφανίζουν. Σημαντική είναι η αντικαρκινική, η αντιμικροβιακή και η ανθελονοσιακή δράση που εμφανίζουν πολλές από τις ενώσεις της τάξης αυτής των οργανικών ενώσεων. Αρκετές από τις ενώσεις αυτές έχουν επίσης μελετηθεί ως προς τη δράση τους έναντι της φυματίωσης, της λέπρας, των μολύνσεων από βακτήρια και διηθητούς ιούς, της ψωρίδας, των ρευματισμών, της τρυπανοσωμίας και της κοκκιδίωσης. Σημαντικό επίσης είναι ότι η βιολογική δράση που εμφανίζουν πολλά από τα παράγωγα των δυναμικών αυτών υποκαταστατών έδειξε ότι είναι ανάλογη και στις σύμπλοκες ενώσεις τους με ιόντα των μετάλλων μετάπτωσης [2].

1.2. Οι θειοσεμικαρβαζόνες σε διάλυμα

Σε διάλυμα οι θειοσεμικαρβαζόνες αποτελούνται από μείγμα δύο ταυτομερών μορφών σε ισορροπία, της θειόνης (I) και της θειόλης (II) (Σχήμα 2).



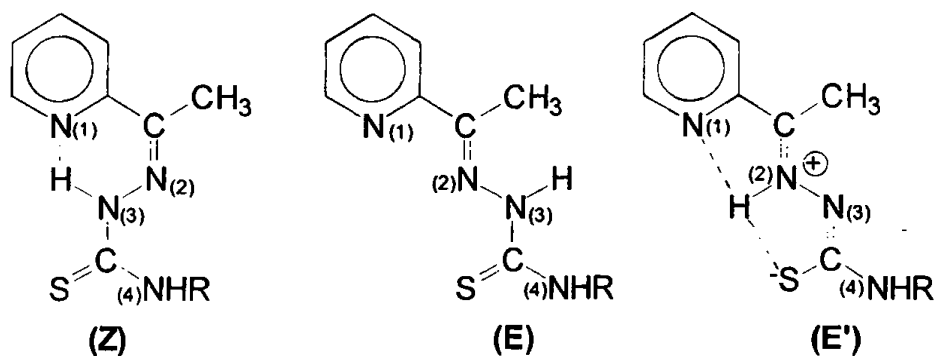
Σχήμα 2 : Ταυτομερείς μορφές της θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα.

(I) Θειόνη και (II) Θειόλη.

Η μορφή (I) της θειόνης, η οποία κυριαρχεί κυρίως στην στερεά κατάσταση, δρα ως ένας ουδέτερος διδοντικός υποκαταστάτης, ενώ η απώλεια του πρωτονίου της θειόλης (II) δίνει ένα φορτισμένο διδοντικό υποκαταστάτη. Έτσι, ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης παρασκευής (και κυρίως το pH) των σύμπλοκων ενώσεων με υποκαταστάτες θειοσεμικαρβαζόνες, μπορεί να προκύψουν κατιονικές, ουδέτερες ή ανιονικές σύμπλοκες ενώσεις. Οι περισσότερες μελέτες σε σύμπλοκες ενώσεις διαφόρων μετάλλων μετάπτωσης με θειοσεμικαρβαζόνες, έδειξαν ότι περιλαμβάνουν τους υποκαταστάτες στη μη φορτισμένη μορφή της θειόνης (I) και σε μικρό μόνο αριθμό σύμπλοκων ενώσεων βρέθηκε οι θειοσεμικαρβαζόνες να

εντάσσονται με το μέταλλο με τη μορφή της θειόλης (II). Ωστόσο είναι πιθανόν να απομονωθούν σύμπλοκες ενώσεις στις οποίες το κεντρικό μεταλλικό ιόν εντάσσεται και με τις δύο ταυτομερείς μορφές του υποκαταστάτη, με τη μορφή της θειόνης (I) και τη μορφή της θειόλης (II). Για παράδειγμα, αναφέρεται η ουδέτερη σύμπλοκη ένωση του κοβαλτίου με την 2-υδροξυ-1,4-ναφθοκινονη-1-θειοσεμικαρβαζόνη (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone-1-thiosemicarbazone, H_2NQTSC) η οποία, σύμφωνα με τα μαγνητικά και φασματοσκοπικά δεδομένα, φαίνεται να περιέχει και τις δύο ταυτομερείς μορφές του υποκαταστάτη. Ο μοριακός τύπος της ένωσης αυτής είναι $[Co(HNQTSC)(NQTSC)] \cdot H_2O$, όπου $HNQTSC$ είναι η μονοανιονική μορφή της θειόνης και $NQTSC$ είναι η διανιονική μορφή της θειόλης. Ο σχηματισμός σύμπλοκων ενώσεων, που περιέχουν μείγμα ταυτομερών μορφών του υποκαταστάτη, ενισχύεται από τρισθενή κεντρικά μεταλλικά ιόντα, όπως είναι το $Cr(III)$, ο $Fe(III)$ και το $Co(III)$ και συνοδεύεται από οξείδωσή τους, π.χ. στην περίπτωση των σύμπλοκων ενώσεων του κοβαλτίου με σαλικυλαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη [3]. Οι σύμπλοκες ενώσεις του τρισθενούς κοβαλτίου $Co(III)$ που προκύπτουν βρέθηκε να είναι διαμαγνητικές ενώσεις, αν και χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεσή τους άλας του δισθενούς κοβαλτίου, $Co(II)$ [2].

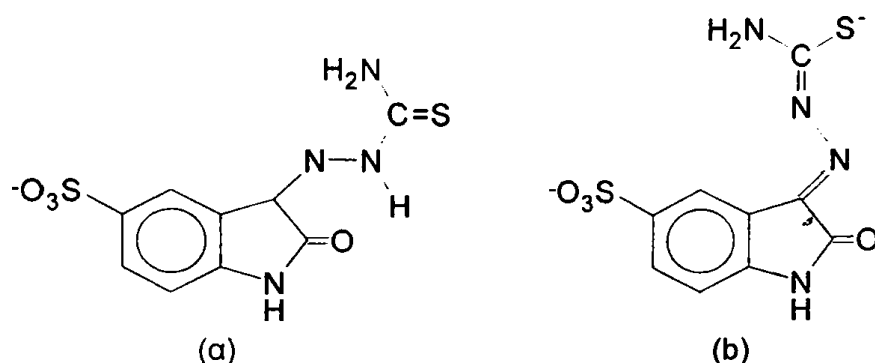
Τα ισομερή των θειοσεμικαρβαζονών, τα οποία απαντώνται κυρίως σε διάλυμα, είναι τουλάχιστον τρία: τα Z , E και E' (Σχήμα 3).



Σχήμα 3 : 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης που απαντώνται σε τρία ισομερή Z , E και E' .

Η διάκριση της στερεοχημείας των θειοσεμικαρβαζονών μεταξύ ισομερών μορφών, βασίζεται στο βαθμό διάσχισης (degree of deshielding) που παρατηρείται για τα ίμινο-πρωτόνια του *Z*-ισομερούς, στην θέση 2N των μορίων των θειοσεμικαρβαζονών [4a]. Το αποτέλεσμα αυτό είναι χαρακτηριστικό των πρωτονίων που συμμετέχουν σε ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου [4b] και τέτοιοι δεσμοί είναι εφικτοί στα *Z*-ισομερή των α -(*N*)-ετεροκυκλικών αλδεϋδο-θειοσεμικαρβαζονών (α -*N*-heterocyclic aldehyde thiosemicarbazones). Η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (2-formylpyridine thiosemicarbazone) παρουσιάζει δύο ισομερείς διαμορφώσεις, την *E* (*anti*) και την *Z* (*syn*) [4]. Έτσι από τη μελέτη των φασμάτων 1H -NMR και Raman, σε διαλύματα DMSO και σε υδατικά διαλύματα, επιβεβαιώνεται η παρουσία και των δύο ισομερών, με την *E*-διαμόρφωση να είναι η κυρίαρχη μορφή. Οι διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στα φάσματα μεταξύ της *E*-2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα DMSO και σε υδατικά διαλύματα μπορεί να εξηγηθεί από τους ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου του *E*-ισομερούς και των μορίων του νερού. Παρατηρήθηκε ωστόσο, ότι ο όγκος της υποκατάστασης στη θέση 4N των μορίων των θειοσεμικαρβαζονών επηρεάζει την ύπαρξη των ισομερών μορφών τους. Έτσι από τα 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, η 2-ακετυλοπυριδίνη- 4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη ($R = CH_3$, HL4M, 2-acetylpyridine- 4N -methylthiosemicarbazone) και η 2-ακετυλοπυριδίνη- 4N -αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνη ($R = CH_3CH_2$, HL4E, 2-acetylpyridine- 4N -ethylthiosemicarbazone) έχει παρατηρηθεί ότι βρίσκονται σε διάλυμα αποκλειστικά με το *E*-ισομερές κατά 100%, το οποίο είναι και η περισσότερο σταθερή μορφή και δεν ισομεριώνεται κατά τη θέρμανση πάνω σε silica gel [5,6]. Επίσης μια μεγάλη ποικιλία 4N -υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών έδειξε ότι έχουν παρόμοια συμπεριφορά, όπως π.χ. είναι οι βενζυλο- (benzyl), κυκλοεξυλο- (cyclohexyl), προπυλο- (propyl) και φαινυλο- (phenyl) θειοσεμικαρβαζόνες. Η επιβεβαίωση της ύπαρξης μόνο του *E*-ισομερούς στις ενώσεις αυτές έγινε από τη μελέτη των φασμάτων 1H και ^{13}C -NMR σε διάλυμα χλωροφορμίου, όπου παρατηρείται η απουσία ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου. Άλλες ενώσεις, όπως είναι τα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (2-formylpyridine thiosemicarbazone) [4], 1-φορμυλο-

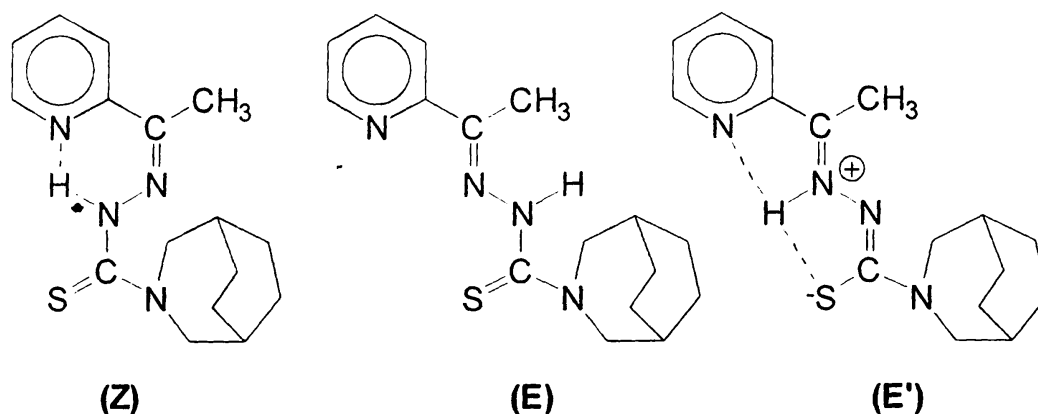
ισοκινολίνη θειοσεμικαρβαζόνη (1-formyliso-quinoline thiosemicarbazone), 2- και 4-φορμυλοϊμιδαζολή θειοσεμικαρβαζόνη (2- and 4-formylimidazole thiosemicarbazone), και 5,6-διυδρο-8-κινολίνη θειοσεμικαρβαζόνη (5,6-dihydro-8-quinolinone thiosemicarbazone), απαντούν σε διάλυμα με μείγμα δύο τουλάχιστον ισομερών, το *E* και *Z* ισομερή [5]. Επίσης η ισατινο-β-θειοσεμικαρβαζόνη (IBT, isatin-β-thiosemicarbazone) σε πολικούς διαλύτες βρέθηκε ότι εμφανίζεται με την *E* (*anti*) διαμόρφωση, ενώ από πεχαμετρικές, κινητικές και φασματοσκοπικές (NMR) μελέτες που έγιναν με την 5-θειοϊσατινο θειοσεμικαρβαζόνη (SIBT) βρέθηκε ότι αυτή, τόσο σε υδατικά διαλύματα όσο και σε διάλυμα DMSO εμφανίζεται κυρίως με το *Z* (*syn*) ισομερές (Σχήμα 4α) [7]. Η αποπρωτονιωμένη μορφή του υποκαταστάτη είναι περισσότερο σταθερή με την *E*-διαμόρφωση, με την οποία τόσο το άτομο του αζώτου όσο και το άτομο του οξυγόνου είναι περισσότερο προσιτά για τη συμπλοκοποίηση (Σχήμα 4b).



Σχήμα 4 : (α) *Z* και (β) *E* ισομερή της 5-θειοϊσατινο θειοσεμικαρβαζόνης (SIBT).

Θειοσεμικαρβαζόνες με ογκώδη ομάδα στην θέση 4N του μορίου τους ή θειοσεμικαρβαζόνες όπου το άτομο αζώτου 4N συμμετέχει σε δακτύλιο, είναι μείγμα τουλάχιστον τριών ισομερών, των *E*, *E'* και *Z*. Τέτοια παραδείγματα είναι οι 4N -αλκυλο-, $^4N, ^4N$ -διαλκυλο- και 3-αζακυκλο- θειοσεμικαρβαζόνες. Έτσι έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί και οι τρεις ισομερείς μορφές της 2-ακετυλοπυριδίνης- (2-acetylpyridine) και της 2-φορμυλοπυριδίνης-(2-formylpyridine) αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλο- θειοσεμικαρβαζόνης (azabicyclo[3.2.2.]nonylthiosemicarbazone) [5] (Σχήμα 5), καθώς επίσης και της 2-ακετυλοπυριδίνης-3-

εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνης (2-acetylpyridine-3-hexamethyleneiminyl thiosemicarbazone, HLHexim) [6].

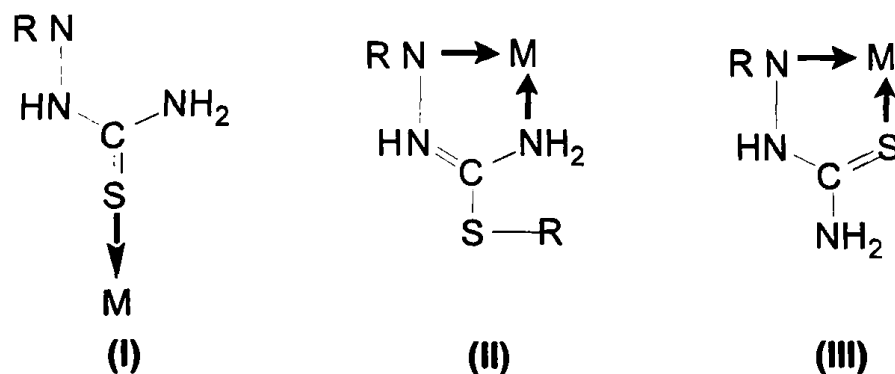


Σχήμα 5 : Ισομερείς μορφές *Z*, *E*, και *E'*, της 2-ακετυλοπυριδίνης αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλο θειοσεμικαρβαζόνης.

Ο χαρακτηρισμός των ισομερών *E'*, *E* και *Z* του μορίου των θειοσεμικαρβαζονών, έγινε με τη βοήθεια των φασμάτων του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), στα οποία παρατηρήθηκαν χαρακτηριστικές κορυφές για τα άτομα υδρογόνου της ακετυλο-ομάδας, CH₃ (acetyl) και της ιμινο-ομάδας, N-H. Οι διαφοροποιήσεις στα σήματα των ατόμων αυτών αποδίδονται στην ύπαρξη (*E'* και *Z* ισομερή) ή στην απουσία (*E* ισομερές) ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου.

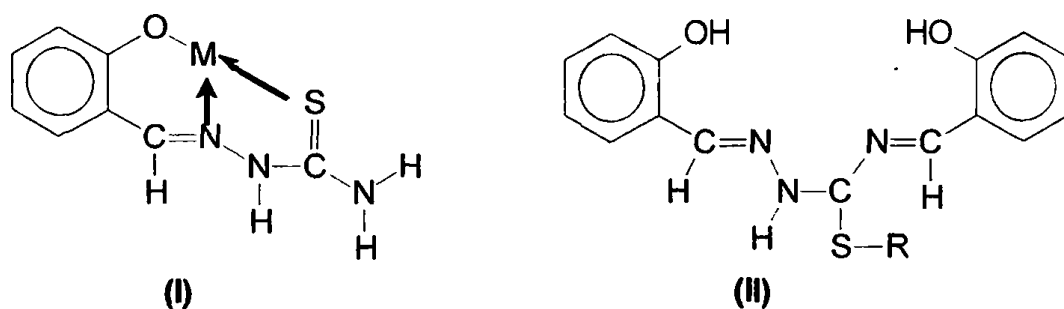
1.3. Οι θειοσεμικαρβαζόνες στις σύμπλοκες ενώσεις

Η διαμόρφωση στο χώρο των ατόμων του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης, φαίνεται στο σχήμα 6, στο οποίο φαίνεται ότι το άτομο θείου και η υδραζινική NH₂-ομάδα είναι σε θέση *trans*, όσον αφορά το δεσμό C-N [8a,b]. Όταν το μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης, με την *trans* αυτή διαμόρφωση, αλληλεπιδρά με μεταλλοϊόντα μετάπτωσης για να σχηματίσει σύμπλοκες ενώσεις, έχει βρεθεί ότι συμπεριφέρεται σαν ένας μονοδοντικός υποκαταστάτης, ο οποίος εντάσσεται μόνο μέσω του ατόμου θείου (Σχήμα 6, I) [2].



Σχήμα 6 : Στερεοϊσομερείς μορφές του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης, όπου R = 2-φορμυλο- ή 2-ακετυλο- πυριδίνη. (I) *trans*-διαμόρφωση (II) υποκατεστημένο άτομο θείου και (III) *cis*-διαμόρφωση.

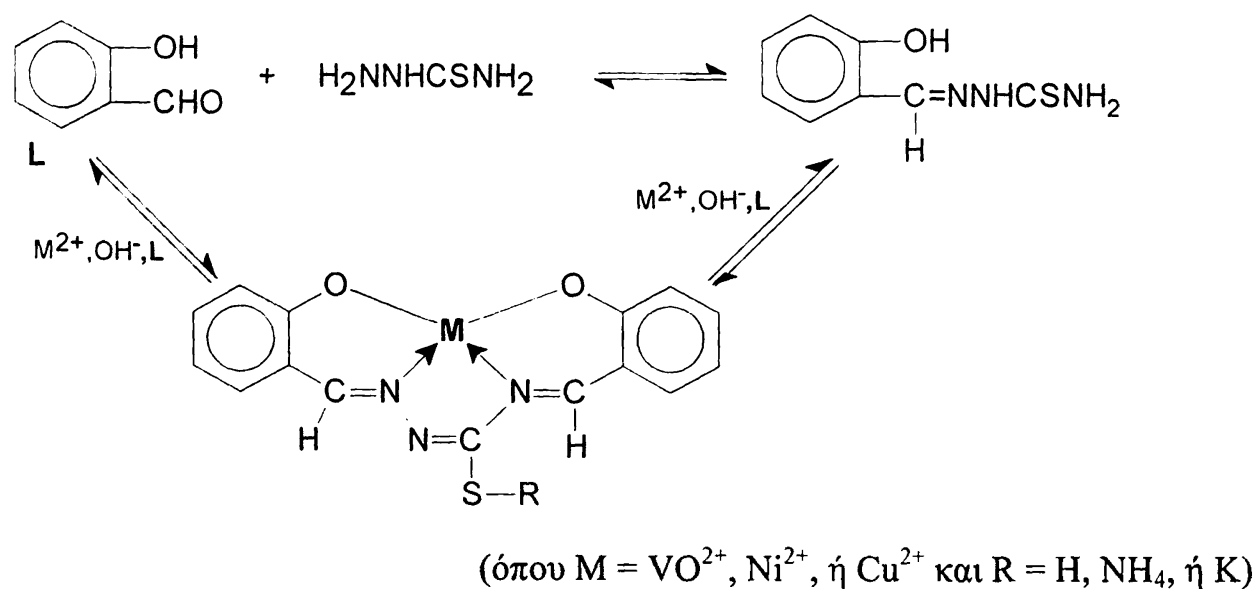
Οι θειοσεμικαρβαζόνες μπορούν επίσης να εντάσσονται, μέσω των ατόμων αζώτου της υδραζίνης και της αμινοομάδας, όταν το άτομο του θείου είναι υποκατεστημένο (Σχήμα 6, II) [8c, d]. Οι αλλαγές αυτές εξηγήθηκαν με βάση την ισορροπία μεταξύ των πρωτονιωμένων - αποπρωτονιωμένων ισομερών μορφών, όπως επίσης και του στερικού φαινομένου [8d]. Στις περισσότερες όμως από τις μελετούμενες σύμπλοκες ενώσεις, το μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης βρέθηκε ότι εντάσσεται με το μεταλλοϊόν με την *cis* διαμόρφωση III (Σχήμα 6) [8e]. Στην περίπτωση αυτή η ένταξη γίνεται μέσω του ατόμου θείου της θειόλης ή θειόνης και του ατόμου αζώτου της υδραζίνης δηλαδή η θειοσεμικαρβαζόνη δρα σαν ένας διδοντικός υποκαταστάτης.



Σχήμα 7 : Θειοσεμικαρβαζόνες με ικανότητα ένταξης ως τριδοντικός ή τετραδοντικός υποκαταστάτης.

Όταν όμως υπάρχει επιπρόσθετη δυνατότητα ένταξης του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης με κάποιο άλλο άτομο δότη, το οποίο βρίσκεται κοντά στα ήδη υπάρχοντα κέντρα ένταξης S και N, τότε οι υποκαταστάτες αυτοί βρίσκονται ότι δρουν τριδοντικά (Σχήμα 7, I) δίνοντας σε μερικές περιπτώσεις πολυμερή. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με το ουδέτερο μόριο του υποκαταστάτη [9] όσο και με το μονοβασικό ανιόν του, το οποίο προκύπτει με την απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου από την θέση 2N [10].

Επίσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις, όπου οι υποκαταστάτες που έχουν στο μόριο τους ετεροκυκλικό δακτύλιο μπορούν να εντάσσονται διδοντικά ή τριδοντικά, μέσω του ετεροατόμου και του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου [11], ενώ το άτομο θείου είτε δεν εντάσσεται καθόλου, είτε εντάσσεται με άλλο γειτονικό μεταλλοϊόν ή πολύ χαλαρά με το ίδιο κεντρικό μεταλλοϊόν [12a].



Σχήμα 8 : Αντίδραση συμπλοκοποίησης των θειοσεμικαρβαζονών χωρίς την ένταξη του ατόμου θείου.

Επίσης, με αλκυλίωση του καρβονυλικού θείου των διαφόρων παραγώγων των θειοσεμικαρβαζονών, μπορούμε να έχουμε ένταξη μέσω του ατόμου αζώτου της τελικής αμινοομάδας, με αποτέλεσμα η θειοσεμικαρβαζόνη στις περιπτώσεις αυτές να δρα σαν μονόξινος υποκαταστάτης [12b]. Με την παρουσία αλάτων διαφόρων μετάλλων, όπως π.χ. $Cu(II)$, $Ni(II)$, $VO(IV)$, οι υποκαταστάτες αυτοί

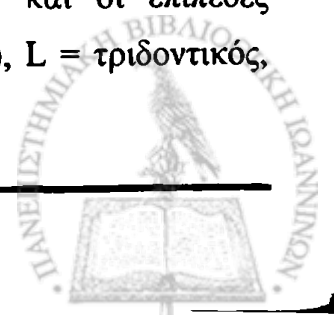
συμπυκνώνονται μέσω του τελικού ατόμου αζώτου της αμίνης με άλλη αλδεΐδη ή κετόνη, δίνοντας έτσι έναν τετραδοντικό υποκαταστάτη του τύπου II στο Σχήμα 7. Ακόμη, χρησιμοποιώντας αντιδράσεις όπως αυτές του σχήματος 8, είναι δυνατόν να απομονωθούν σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών χωρίς την ένταξη του ατόμου θείου [12c] (Σχήμα 8).

1.4. Στερεοχημεία και οξειδωτικές καταστάσεις

Η στερεοχημεία που συναντάται στις σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών με ιόντα των μετάλλων μετάπτωσης, εξαρτάται από το ανιόν του μεταλλικού άλατος που χρησιμοποιήθηκε, τη φύση της υποκατάστασης στη θέση N του υποκαταστάτη, το διαλύτη και το pH του μέσου σύνθεσης. Επίσης, οι στερεοχημείες που χρησιμοποιούνται από τις θειοσεμικαρβαζόνες, ως υποκαταστάτες, όταν αυτοί αλληλεπιδρούν με μεταλλοϊόντα μετάπτωσης, εξαρτώνται ουσιαστικά από την παρουσία ενός επιπλέον κέντρου ένταξης στο μόριο του υποκαταστάτη και από το φορτίο του υποκαταστάτη, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζεται από την ισορροπία θειόνης - θειόλης.

Οι περισσότεροι συνήθεις στερεοχημείες που απαντώνται για τις σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών είναι οι οκταεδρικές και οι επίπεδες τετραγωνικές. Σε σπάνιες ωστόσο περιπτώσεις λαμβάνονται και δομές με αριθμό ένταξης 5, όπως στην περίπτωση των σύμπλοκων ενώσεων του $Co(II)$, $Fe(II)$ και $Ni(II)$ με την ακετονη θειοσεμικαρβαζόνη (acetone thiosemicarbazone) [13] και των σύμπλοκων ενώσεων του $Fe(III)$ με την 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine thiosemicarbazone) [14]. Βρέθηκε ακόμη ότι μερικές από τις πέντε-ενταγμένες αυτές ενώσεις παρουσιάζουν σημαντική βιολογική δράση, π.χ. ανθελονοσιακή και αντιμικροβιακή [15].

Με τις 2-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες οι περισσότεροι συνήθεις στοιχειομετρίες που συναντώνται είναι σύμπλοκες ενώσεις με αριθμό ένταξης 6, οι οποίες έχουν γενικό τύπο ML_2^{n+} , όπου $M = Cr(III)$, $Fe(III)$, $Co(III)$ και $Ni(II)$, $L =$ τριδοντικός, ανιονικός υποκαταστάτης και $n = 0$ ή 1 και οι επίπεδες στοιχειομετρίες, με γενικό τύπο MLX , όπου $M = Ni(II)$ ή $Cu(II)$, $L =$ τριδοντικός,



ανιονικός υποκαταστάτης και $X =$ είναι γενικά ένα αλογόνο ή ένας μονοδοντικός ανιονικός υποκαταστάτης [16]. Έχουν αναφερθεί όμως και σύμπλοκες ενώσεις με ουδέτερους υποκαταστάτες, τετραεδρικές σύμπλοκες ενώσεις του $Co(II)$ και του $Ni(II)$, πέντε-ενταγμένες σύμπλοκες ενώσεις και διμεταλλικές ενώσεις με τύπο $[MA_n]^{n-}$ ($n = 1$ ή 2 και $A = Cl, Br, \text{ κτλ.}$). Για παράδειγμα έχει βρεθεί ότι η βενζαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (benzaldehyde thiosemicarbazone) και τα παράγωγά της (*p*-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone), τις περισσότερες φορές δρουν ως ουδέτεροι διδοντικοί υποκαταστάτες, ανάλογα με το pH του μέσου σύνθεσης, δίνοντας σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[ML_2X_2]$, όπου $M = Co(II), Ni(II), Cu(II)$ ή $Fe(II)$, $L =$ ο υποκαταστάτης με τη μορφή της θειόνης και $X =$ μονοανιονικός υποκαταστάτης, ενώ η σαλικυλαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (salicylaldehyde thiosemicarbazone) βρέθηκε ότι δρα σαν τριδοντικός μονοανιονικός υποκαταστάτης, δίνοντας σύμπλοκες ενώσεις του τύπου ML_2 [17].

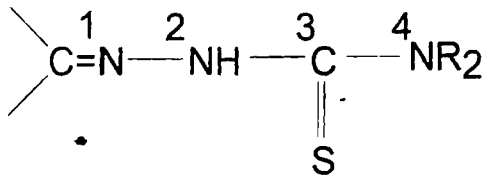
2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ

Οι θειοσεμικαρβαζόνες (Σχήμα 9) μελετήθηκαν για ποικιλία βιολογικών εφαρμογών, όπως αντικαρκινικές [18], αντιμικροβιακές [19], αντιβακτηριακές [20], ανθελονοσιακές [1, 15, 21], αντιφιλαριακές [22] και αντιμυκητιακές [23] δράσεις. Οι ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν θεραπευτικές ιδιότητες στα κύτταρα των θηλαστικών, αναστέλλοντας την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων, ένα ένζυμο κλειδί στη σύνθεση των προδρόμων του DNA [24a]. Η υπομονάδα του σιδήρου του ενζύμου αυτού φαίνεται να καθίσταται ανενεργή από τις θειοσεμικαρβαζόνες [24b]. Η ικανότητά τους αυτή, να αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου, πιστεύεται ότι οφείλεται στην ένταξη του ατόμου του σιδήρου, το οποίο υπάρχει στο ένζυμο, μέσω του τριδοντικού συστήματος N-N-S των υποκαταστατών αυτών. Η ένταξη αυτή επιτυγχάνεται είτε με το σχηματισμό μιας σύμπλοκης ένωσης του σιδήρου, η οποία δεσμεύεται στο ένζυμο ή από τον ελεύθερο υποκαταστάτη που συμπλέκεται με το ιόν σιδήρου του ενζύμου [25]. Μελέτες σύμπλοκων ενώσεων του σιδήρου και του χαλκού έδειξαν ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες μπορούν να είναι περισσότερο δραστικές στην καταστροφή των κυττάρων, όπως επίσης και στην αναστολή της σύνθεσης του

DNA, από ό,τι οι μη συμπλοκοποιημένες θειοσεμικαρβαζόνες [26]. Επιπλέον η 5-υδροξυ-2-φορμυλοβενζαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (5-hydroxy-2-formyl benzaldehyde thiosemicarbazone) έδειξε ότι προκαλεί οργανική βλάβη στο DNA. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έδωσαν την ώθηση για τη σύνθεση και μελέτη ενός μεγάλου αριθμού σύμπλοκων ενώσεων μετάλλων μετάπτωσης με 2-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες. Οι μελέτες της δομής των ενώσεων αυτών έδειξαν ότι συσχετίζεται με τη βιολογική τους δράση [25, 27].

Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί διάφορες τάξεις θειοσεμικαρβαζονών και σύμπλοκων ενώσεών τους με μέταλλα μετάπτωσης για τη βιολογική τους δράση. Οι Springarn και Sartorelli [28a] συνέθεσαν τριδοντικούς υποκαταστάτες της τάξης των 2-πυραζινοκαρβοξαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζονών και μελέτησαν την ικανότητά τους να απομακρύνουν την περίσσεια σιδήρου από τα σίδηρο-επιφορτωμένα ποντίκια. Από τα αποτελέσματά τους βρέθηκε ότι οι υποκαταστάτες αυτοί είναι πολύ δραστικοί και απομακρύνουν την περίσσεια του σιδήρου που συσσωρευόταν στους ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από αναιμία Cooley. Επίσης και η 2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη βρέθηκε ότι είναι ένας πολύ ισχυρός παράγοντας συμπλοκοποίησης και μεταφοράς σιδήρου από τον οργανισμό ζώων και ανθρώπων [28b]. Οι θειοσεμικαρβαζόνες της 4-φορμυλοπυριδαζίνης (4-formylpyridazine), 3-φορμυλοπυριδαζίνης (3-formylpyridazine), 4-ακετυλοπυριδαζίνης (4-acetylpyridazine), 3-ακετυλοπυριδαζίνης (3-acetylpyridazine) και 3-προπιονυλοπυριδαζίνη (3-propionylpyridazine) παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν ως προς την κυτταροτοξική και αντιερπική τους δράση [19e]. Οι θειοσεμικαρβαζόνες της 3-φορμυλο-β-καρβολίνης (3-formyl-β-carboline) και 3-ακετυλο-β-καρβολίνης (3-acetyl-β-carboline) βρέθηκε ότι αναστέλλουν την *in vitro* ανάπτυξη της *promastigote* μορφής του *Leishmania donovani*, ενώ η 2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη είναι συγκριτικά λιγότερο δραστική σε αντίθεση με τον 2-οξικο-5-φορμυλο-6-αζαϊνδολιο-2-αιθυλεστέρα (ethyl-5-formyl-6-azaindole-2-carboxylate), ο οποίος είναι ανενεργός. Η 3-φορμυλο-β-καρβολίνη θειοσεμικαρβαζόνη παρατηρήθηκε ότι εμποδίζει περισσότερο τη σύνθεση του DNA από ό,τι τη σύνθεση του RNA, ενώ για την 3-ακετυλο-β-καρβολίνη θειοσεμικαρβαζόνη συμβαίνει το αντίθετο [21e]. Η 2-ακετυλοπυριδινη-⁴N-(2-ακετοξυαιθοξυμεθυλο) θειοσεμικαρ-

βαζόνη βρέθηκε ότι εμφανίζει τη μεγαλύτερη ανασταλτική δραστικότητα έναντι της ανάπτυξης των μικροοργανισμών *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* και *Aspergillus niger* [27].



Σχήμα 9: Γενική δομή των θειοσεμικαρβαζονών. Η αρίθμηση στο μόριο έγινε κατά IUPAC.

Οι θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 2-ακετυλοπυριδίνη μελετήθηκαν για την αντιφιλαριακή τους δράση [22] και η περισσότερο δραστική ένωση από αυτές βρέθηκε ότι είναι η 2-ακετυλοπυριδιν-⁴N-(2-αμινοφαινυλο) θειοσεμικαρβαζόνη {⁴N-(2-aminophenyl)thiosemicarbazone}. Επίσης η ένωση αυτή μαζί με την 2-ακετυλοπυριδιν-3-εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνη (3-hexamethyleneiminy thiosemicarbazone) έδειξαν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα στους *in vitro* ελέγχους έναντι των *Onchocerca gutturosa* και *Onchocerca volvulus* σε μεγάλους σκώληκες.

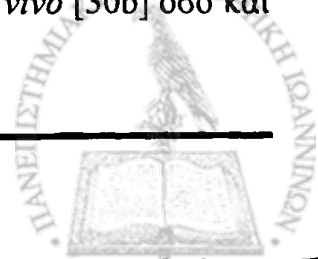
Η πολύ μεγάλη δυσδιαλυτότητα των περισσότερων θειοσεμικαρβαζονών στο νερό, έδειξε ότι δημιουργεί δυσκολία στη μέσω του στόματος χορήγηση τους σε κλινική εφαρμογή. Οι προσπάθειες που έγιναν για να αντιμετωπιστεί η δυσκολία αυτή, χωρίς ιδιαίτερη όμως επιτυχία, ήταν η εισαγωγή υδρόφιλων ομάδων, όπως είναι η NH_2 ή OH σε συστήματα ετεροκυκλικών δακτυλίων, με βασικό σκοπό την παρασκευή ενός ευδιάλυτου οξέος ή ενός άλατος του νατρίου [25]. Επομένως, εφόσον η φαρμακευτική δράση των θειοσεμικαρβαζονών μπορεί εν μέρει να σχετίζεται με την ικανότητα σύμπλεξής τους, οι σύμπλοκες ενώσεις τους με τα μέταλλα μετάπτωσης μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες μορφές των θειοσεμικαρβαζονών που τροποποιούν θετικά τη βιολογική τους δράση. Πρώτον ένας μεγάλος αριθμός των σύμπλοκων αυτών ενώσεων περιλαμβάνει βιολογικά απαραίτητα μεταλλικά ιόντα, όπως είναι π.χ. ο χαλκός, ο σίδηρος και ο

ψευδάργυρος. Δεύτερον, οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες των θεραπευτικών παραγόντων μπορεί να αποφευχθούν, καθώς οι σύμπλοκες ενώσεις των μετάλλων μπορούν να διασπασθούν στα συστατικά τους μέρη και τα μεταλλοϊόντα να αλληλεπιδράσουν με τον οργανισμό. Τρίτον, οι σύμπλοκες ενώσεις των μεταλλοϊόντων μπορεί να είναι ο φορέας ενεργοποίησης του υποκαταστάτη ως ο κύριος κυτταροτοξικός παράγοντας [29]. Τέλος, η σύμπλεξη με μεταλλοϊόντα μπορεί να οδηγήσει κατά ένα πολύ μεγάλο βαθμό, στη μείωση της αντοχής στα φάρμακα.

Οι προσπάθειες που έγιναν για να εκτιμηθούν τα δομικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι απαραίτητα στη βιολογική δράση των θειοσεμικαρβαζονών περιλαμβάνουν (1) την αντικατάσταση του ατόμου θείου της θειοκαρβονυλικής ομάδας με οξυγόνο, σελήνιο, μία ιμίνη, μία οξίμη κτλ., (2) την τροποποίηση του κέντρου του θείου με αλκυλίωση, (3) την αλλαγή του σημείου ένωσης του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης στον ετεροκυκλικό δακτύλιο, (4) την υποκατάσταση της τελικής 1N θέσης και (5) την διαφοροποίηση της φύσης της αλδεϋδης ή της κετόνης. Από τις μελέτες αυτές, γνωρίζουμε ότι οι δομικές τροποποιήσεις, οι οποίες εμποδίζουν τα διάφορα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών να δράσουν ως παράγοντες σύμπλεξης με μεταλλοϊόντα μετάπτωσης, τείνουν επίσης να μειώσουν ή να καταστρέψουν τη βιολογική τους δραστηριότητα. Είναι λοιπόν φανερό ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες που έχουν και τρίτη δυνατή θέση ένταξης {π.χ. ένα άτομο πυριδινικού αζώτου, όπως στις 2-(N)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες} βρέθηκε να διαθέτουν σημαντική βιολογική δραστηριότητα [20a, 21d].

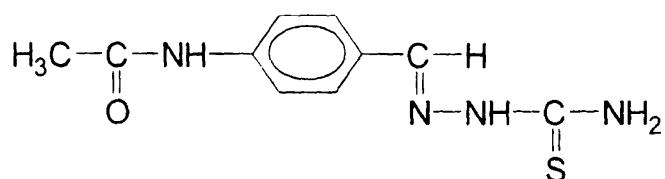
2.1. Αντιμικροβιακή δραστηριότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antiviral Activity)

Η μικροβιακή αντιγραφή περιλαμβάνει πολυάριθμες βιοχημικές μετατροπές, οι οποίες μπορούν να παρέχουν κατάλληλους στόχους για αντιμικροβιακή θεραπεία. Η αντιμικροβιακή δράση [25] των θειοσεμικαρβαζονών αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από τον Domagk το 1946 [30a], ο οποίος ανέφερε την αναστολή του βακτηρίου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) τόσο *in vivo* [30b] όσο και



in vitro. Μεταγενέστερες επιβεβαιώσεις και έρευνες συσχέτισης δομής-δράσης οδήγησαν στη χρησιμοποίηση της *p*-ακετοαμινοβενζαλδεΐδης θειοσεμικαρβαζόνης (*p*-acetoamino-benzaldehyde thiosemicarbazone, θειοκεταζόνη, Σχήμα 10) [19a] για τη συνδυασμένη θεραπεία μαζί με το υδραζίδιο του ισονικοτινικού οξέος [19b].

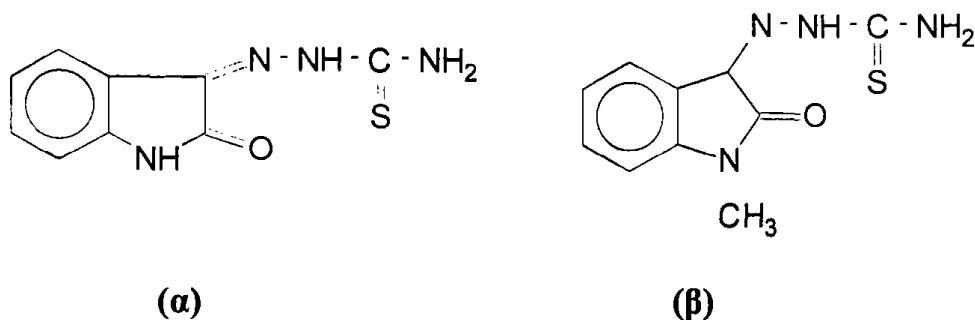
Το 1950 ο D. Hamre και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η *p*-αμινοβενζαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη (*p*-aminobenzaldehyde thiosemicarbazone) και πολλά από τα παράγωγά της, ήταν δραστικά έναντι του ιού της δαμαλίτιδας (*vaccinia virus*) στα ποντίκια και τα κοτόπουλα, καθώς απέτρεψε το θάνατό τους όταν είχαν προσβληθεί από το μικρόβιο αυτό [25]. Ωστόσο, η δράση αυτή επεκτάθηκε και σε άλλα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών, όπως της ισατίνης (*isatin*), του βενζολίου (*benzene*), του θειοφαινίου (*thiophene*), της πυριδίνης (*pyridine*) και των παραγώγων της κινολίνης (*quinoline*), τα οποία έδειξαν δραστικότητα έναντι και άλλων ιών, όπως στους ιούς των φλυκταινωδών νόσων, συμπεριλαμβανομένου και του ιού της ευλογιάς [19b]. Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η φύση του μορίου της αλδεΐδης/κετόνης δεν είναι τόσο σημαντική όσο είναι η παρουσία της πλευρικής αλυσίδας του θειοσεμικαρβαζιδίου. Το τελευταίο κρίθηκε απαραίτητο για την αντιμικροβιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών [25].



Σχήμα 10 : *p*-ακεταμιδοβενζαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη (Θειοκεταζόνη).

Από την ισατινο-3-θειοσεμικαρβαζόνη (*isatin-3-thiosemicarbazone*, Σχήμα 11a), η οποία έδειξε να έχει τη μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι του ιού της δαμαλίτιδας, ο Bauer και οι συνεργάτες του [31a] μελέτησαν τη σχέση δομής-δραστικότητας σε ενώσεις της σειράς αυτής, δείχνοντας τη σπουδαιότητα της πλευρικής αλυσίδας του θειοσεμικαρβαζιδίου στη βιολογική τους δράση. Βρέθηκε λοιπόν ότι (i) το θειοσεμικαρβαζίδιο πρέπει να είναι στην θέση β ως προς το άτομο αζώτου του δακτυλίου, (ii) είναι απαραίτητη η ύπαρξη της θειο-ομάδας, αφού τα σεμικαρβαζίδια από μόνα τους βρέθηκε ότι δεν είναι δραστικά, (iii) τα *N*-μεθυλο και

N-αιθυλο ισάτινο-παράγωγα είναι τα περισσότερο δραστικά και (iv) χημικές μετατροπές στον αρωματικό δακτύλιο ελαττώνουν τη δραστικότητα, ενώ η ισατίνη (isatin) και η θειοσεμικαρβαζόνη βρέθηκαν να είναι ανενεργές. Ο Bauer έδειξε ακόμη ότι τα ιόντα του χαλκού, του λευκοχρύσου, του ιριδίου και του ινδίου μπορούν να αναστείλλουν τον ιό της δαμαλίτιδας, ο οποίος προκαλεί εγκεφαλίτιδα στα ποντίκια [19b].

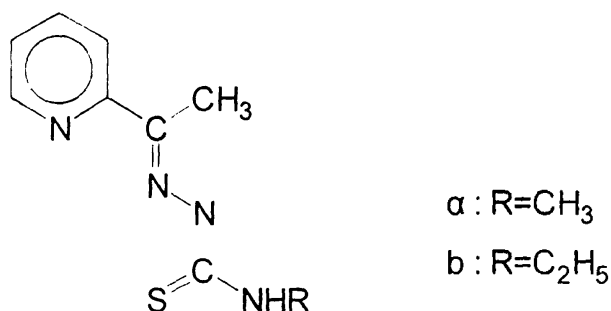


Σχήμα 11 : (α) Ισατινη-3-θειοσεμικαρβαζόνη (isatin-3-TSC) και (β) 1-μεθυλο-ισατινη-β-θειοσεμικαρβαζόνη (1-methylisatin-β-TSC, methisazone).

Για τα παράγωγα της *N*-μεθυλοϊσατίνης, τα οποία έδειξαν ότι είναι και τα περισσότερο δραστικά έναντι του ιού της δαμαλίτιδας, έχουν γίνει εκτεταμένες μελέτες τόσο στα ποντίκια όσο και στους ανθρώπους. Στους ανθρώπους, το φάρμακο είναι δραστικό στην πρόληψη της ασθένειας, αλλά όχι στη θεραπεία μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων της [19b]. Από τις ενώσεις αυτές, η 1-μεθυλο-ισατινη-β-θειοσεμικαρβαζόνη (1-methylisatin β-thiosemicarbazone, μεθισαζόνη, Σχήμα 11β), χορηγούμενη από το στόμα, βρέθηκε να χρησιμοποιείται με επιτυχία στην προφύλαξη από την ευλογιά (smallpox, variola), ενώ χρησιμοποιείται επίσης και στη θεραπεία επιπλοκών του εμβολιασμού (eczema vaccinatum, vaccinia gangrenosum) [7]. Η εξαιρετική επιτυχία όμως του εμβολιασμού έχει καταστήσει τη χρήση των *N*-μεθυλοϊσατινο παραγώγων ως φαρμάκων, σχεδόν άχρηστη εκτός από την περίπτωση επιπλοκών του εμβολιασμού, όπου το φάρμακο αυτό είναι αρκετά αποτελεσματικό [19b]. Τα ανασταλτικά αποτελέσματα της ισατινο-β-θειοσεμικαρβαζόνης (IBT) και των παραγώγων της, έναντι του ιού της ευλογιάς (vaccinia virus), εμφανίζονται αργότερα στο μικροβιακό κύκλο [7]. Η συγκρότηση

και η ωρίμανση των συστατικών μερών του μικροβίου εμποδίζεται (τα δύο κύρια δομικά πολυπεπίδια δεν είναι διαθέσιμα) με αποτέλεσμα τελικά να αναστέλλεται η συγκρότηση του μικροβιακού πυρήνα. Η δραστηριότητα της ισατινο-β-θειοσεμικαρβαζόνης έναντι της δαμαλίτιδας παρατηρήθηκε ότι χάνεται εάν το άτομο θείου αντικατασταθεί από ένα άτομο οξυγόνου ή μία NH ομάδα [7].

Πολύ δραστικές ενώσεις έναντι του ιού της δαμαλίτιδας, βρέθηκε ότι είναι και οι 2-ακετυλοπυριδινη-⁴N-μεθυλο- και ⁴N-αιθυλο- θειοσεμικαρβαζόνες (Σχήμα 12). Η πρώτη από αυτές έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε κλινικές δοκιμές ως παράγοντας προφύλαξης έναντι της ευλογιάς, καθώς επίσης έχουν επιβεβαιωθεί και τα ευεργετικά αποτελέσματά της στη θεραπεία των επιπλοκών του εμβολιασμού της ευλογιάς [25].



Σχήμα 12 : 2-ακετυλοπυριδινη- (α) ⁴N-μεθυλο- και (b) ⁴N-αιθυλο- θειοσεμικαρβαζόνες.

Συμπεριλαμβανομένου και του ιού των φλυκταινωδών νόσων (ευλογιά/σύφιλη), οι θειοσεμικαρβαζόνες μελετήθηκαν έναντι ποικίλων άλλων μικροβιακών λοιμώξεων όπως αυτές των έρπητων (herpesvirus), αδένων (adenovirus), πολιομυελίτιδας (poliovirus), ρινίτιδας (rhinovirus) και μικροβίων των όγκων του RNA, με μεικτά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η ισατινο θειοσεμικαρβαζόνη, βρέθηκε να είναι λιγότερο δραστική έναντι του ιού του απλού έρπη (HSV) [25], ενώ τα παράγωγα της 2-ετεροκυκλικής θειοσεμικαρβαζόνης είναι δραστικά έναντι των τύπων HSV-1 και HSV-2 [19h]. Από τις πολυάριθμες ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες που εξετάστηκαν, βρέθηκε ότι μερικές από αυτές αναστέλλουν την *in vitro* αντιγραφή του ιού σε πολύ μεγάλο βαθμό, από ό,τι

αναστέλλουν το κυτταρικό DNA ή την πρωτεϊνική σύνθεση [19h]. Οι ενώσεις αυτές είναι επίσης δραστικές και *in vivo* σε χοίρους με δερματικό έρπη [32]. Ακολουθώντας την υπόθεση ότι η δραστηριότητα σχετίζεται με την αναστολή της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων, έγινε σύγκριση της αναστολής του RDR (αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων) των θηλαστικών και των ενζύμων HSV-1 [25]. Παρατηρήθηκε ότι οι ⁴N-υποκατεστημένες 2-ακετυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνες αναστέλλουν το μικροβιακό ένζυμο σημαντικά και επιλεκτικά. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη ενός ειδικού αναστολέα της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων του HSV ως μια σημαντική μελλοντική κατεύθυνση στην αντιμικροβιακή θεραπεία [29]. Άλλες μελέτες υποστήριξαν τα αποτελέσματα αυτά για τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνης, τα οποία αναστέλλουν τα εξιδικευμένα ένζυμα HSV χωρίς να αναστέλλουν σημαντικά το κυτταρικό ένζυμο [19c].

Οι σχέσεις δομής/δραστηριότητας για τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνης (σχήμα 12α), έναντι των ιών των αδένων (adenoviruses) και των ιών των φλυκταινωδών νόσων (poxviruses) παρατηρήθηκε ότι είναι παρόμοιες. Οι Pearson και Zimmerman [31b] έδειξαν ότι και οι τρεις τύποι των ιών της πολιομυελίτιδας (polioviruses) αναστέλλονται από την 2-ακετυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine-⁴N-dibutylthiosemicarbazone), η οποία συμπεριφέρεται παρόμοια με την 2-ακετυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνη (σχήμα 12α), εμποδίζοντας τη σύνθεση του μικροβιακού RNA.

Αντίθετα με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν για τους παραπάνω αναφερόμενους ιούς, ο ιός του σαρκώματος Rous (RSV) είναι μη δραστικός κατά την απευθείας επαφή των μορίων του με την ισατινο θιοσεμικαρβαζόνη (isatin thiosemicarbazone) [25]. Η ευπάθεια στην αδρανοποίηση αυτή επεκτάθηκε επίσης και στον ιό της μυϊκής λευχαιμίας (murine leukemia virus), στον ιό του *Visna*, του έρπη (herpesvirus) και της φαγοκυττάρωσης *lambda* και στους ιούς της ψαμμίασης (arena virus) [19b]. Βρέθηκε ακόμη ότι αρκετές σύμπλοκες ενώσεις των μετάλλων αναστέλλουν τις, από το RNA, εξαρτόμενες DNA πολυμεράσες και την ικανότητα μετάστασης του ιού του σαρκώματος Rous (RSV), ενώ η περισσότερο δραστική ένωση είναι μία 1:1 σύμπλοκη ένωση του χαλκού(II) με την 2-φορμυλοπυριδινθιοσεμικαρβαζόνη.



θειοσεμικαρβαζόνη [33a]. Η αντίστοιχη σύμπλοκη ένωση του νικελίου (II) βρέθηκε ότι δεν είναι δραστική έναντι του RSV [33b].

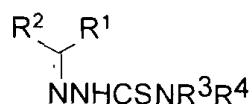
Οι θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 1-φορμυλοϊσοκινολίνη, την 2-φορμυλοπυριδίνη και από άλλες συγγενείς ετεροκυκλικές βάσεις (Σχήμα 16, I) αναστέλλουν την ανάπτυξη των ιών του DNA της οικογένειας του έρπη και του ιού του σαρκώματος Rous. Μια άλλη σειρά ενώσεων, είναι και οι θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από διάφορες αλκυλοδιαζινυλο- {3-πυριδαζινυλο- (3-pyridazinyl), 4-πυριμιδινυλο- (4-pyrimidinyl), 2-πυραζινυλο- (2-pyrazinyl)} κετόνες και από 3-πυριδαζινοκαρβαλδεΰδες (3-pyridazinecarbaldehyde). Οι ενώσεις αυτές έχουν εξετασθεί έναντι του ιού του απλού έρπη (HSV) και του ιού της ανοσοποιητικής ανεπάρκειας στους ανθρώπους (HIV) και προσδιορίστηκε η κυτταροτοξικότητά τους [19g]. Τα αποτελέσματά τους δίνονται στους Πίνακες I-III. Από τις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε λοιπόν ότι καμία από τις θειοσεμικαρβαζόνες δεν εμφανίζει αντιμικροβιακή δράση στους ιούς που προκαλούν κυτταροπαθολογικές επιδράσεις, όπως κατά την μόλυνση των HUT78 κυττάρων με HSV-1 και των MT4 κυττάρων με HIV-1, ενώ ενθαρρυντικές είναι οι επιδράσεις των ενώσεων αυτών στην εξάπλωση των γρήγορα αναπτυσσόμενων T4 λεμφοκυττάρων. Κατά τον προσδιορισμό της ανασταλτικής τους δράσης (Πίνακας I και II) στην εξάπλωση των HUT78 και MT4 κυττάρων, βρέθηκε ότι αλλάζοντας την $^1N,^4N$ -διμεθυλοαμινο- ομάδα, στην 1N θέση του μορίου, (ενώσεις 23e και 24e) με διάφορες κυκλοαμινο- ομάδες δεν επηρεάζεται σημαντικά η κυτταροτοξικότητά τους. Οι παραγόμενες λοιπόν πυριδαζινο-θειοσεμικαρβαζόνες 22f-i, εμφανίζουν τιμές ED_{50} (ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των HUT78 και MT4 κυττάρων) παρόμοιες με εκείνες των $^1N,^4N$ -διμεθυλοαμινο- αναλόγων 22e και είναι σημαντικά λιγότερο κυτταροτοξικές από τα πυραζινο- και πυριδινο- ανάλογα. Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κυτταροτοξικότητα ανάμεσα στις θειοσεμικαρβαζόνες 22f-i και τις ισομερείς ενώσεις 20f-i, στις οποίες η μεθυλο-ομάδα που είναι ενωμένη στον C-6 του διαζινο- πυρήνα μετατοπίζεται προς την πλευρά της αλυσίδας (3-προπιονυλο-πυριδαζινο παράγωγα). Επιπλέον ομόλογες ενώσεις προς την αλκυλο- πλευρά της αλυσίδας (ενώσεις 21f-i, Πίνακας II) δεν επηρεάζουν σημαντικά τη δράση στην εξάπλωση των κυττάρων, ούτε στην αναγωγή του διπλού δεσμού

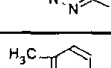
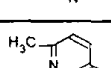
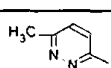
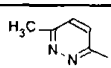
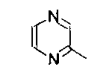
C=N, όπως αυτό φαίνεται από τις τιμές ED₅₀ των θειοσεμικαρβαζονών 26a-d (Πίνακας III).

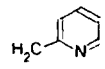
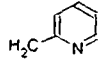
Ακόμη, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα που προέκυψαν κατά το συνδυασμό αυτών των τάξεων των θειοσεμικαρβαζονών (Πίνακας I) με γνωστά αντιμικροβιακά φάρμακα. Τέτοια φάρμακα είναι το acyclovir (ACV) για την αναστολή του HSV-1, που προκαλεί κυτταροπαθολογικές επιπτώσεις στα HUT78 κύτταρα και το 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) για την αναστολή του HIV-1, το οποίο προκαλεί κυτταροπαθολογικές επιπτώσεις στα MT4 κύτταρα. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι μόνο τέσσερις ενώσεις από τη σειρά αυτή των θειοσεμικαρβαζονών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μία μη υποκατεστημένη NH₂ ομάδα, δείχνουν να έχουν μέτρια συνέργεια με τα παραπάνω αναφερόμενα αντιμικροβιακά φάρμακα (ενώσεις 18a, 19a, 22a, και 23a). Η 3-πυριδαζινοκαρβαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη (ένωση 18a) έδειξε συνέργεια με το AZT, όσο αναφορά την αναστολή του HIV-1 και με το ACV, όσο αναφορά την αναστολή του HSV-1. Αντικατάσταση του αλδεϋδικού ατόμου υδρογόνου στην ένωση 18a με μια μεθυλοομάδα (ένωση 19a) και επιπρόσθετη εισαγωγή μιας μεθυλοομάδας στην θέση 6 του διαζινο- συστήματος (ένωση 22a) δεν επηρεάζουν αρνητικά τη δραστηριότητα αυτή. Παραδόξως, τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυραζινο θειοσεμικαρβαζόνης (ένωση 23a), έδειξαν συνέργεια μόνο με το ACV (αναστολή του HSV-1), αλλά όχι και με το AZT, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε διαφορές των μεγεθών των dMTP μεταξύ των δύο σειρών κυττάρων, στα οποία εξετάστηκαν. Αντίθετα, τόσο στα παράγωγα της πυριμιδίνης όσο και στα συγγενή παράγωγα της πυριδίνης (ενώσεις 24a και 27, αντίστοιχα) δεν παρατηρήθηκε καμία δραστηριότητα ούτε με το AZT ούτε και με το ACV. Θα πρέπει να τονιστεί ότι για τις περισσότερες κυτταροτοξικές ενώσεις δεν μπορεί να προσδιοριστεί καμία συνέργεια. Θα περίμενε λοιπόν κανείς ότι τα περισσότερα κυτταροτοξικά παράγωγα, τα οποία αναστέλλουν αποτελεσματικά την αναγωγή του ριβονουκλεοτιδίου και μπορεί να έχουν και ανασταλτικά αποτελέσματα σε θέσεις άλλες από αυτές του ενζύμου, μειώνουν τα επίπεδα του κυτταρικού νουκλεοτιδίου και επομένως βελτιώνουν και τη δραστηριότητα των ανάλογων νουκλεοτιδίων. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η αντιγραφή των ιών απαιτεί κυτταρικό μεταβολισμό και έτσι μόνο ανέπαφα κύτταρα διατηρούν την αποτελεσματική

παραγωγή ιών. Αυτή η ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ της ανάγκης για τη λειτουργία του κυτταρικού μεταβολισμού και των θεωρούμενων χαμηλότερων συγκεντρώσεων του νουκλεοτιδίου από τις θειοσεμικαρβαζόνες, μπορεί να εξηγηθεί, γιατί μόνο σχετικά μη κυτταροτοξικές ενώσεις δείχνουν να επαυξάνουν την αντιική δραστικότητα του ACV και του AZT [19g].

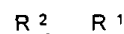
Πίνακας Ι : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα των θειοσεμικαρβαζονών 18a-e, 19a-e, 22a-e, 23a-e, 24a-e, 27 και 28.



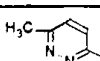
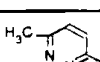
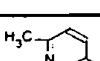
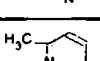
no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	mp, °C	τύπος	μέθ. συνθ	δτης ανακρ.	ανασταλ.επίδρ., ^a ED ₅₀ , µg/mL	
									HUT78	MT 4
18a		H	H	H	236-238	b	B	b	4.21 ^b	2.18 ^c
18b		H	H	CH ₃	221-223 dec	C ₇ H ₉ N ₅ S 0.25H ₂ O	B	EtOH	4.52	2.42
18c		H	H	CH ₂ CH=CH ₂	221-222	C ₉ H ₁₁ N ₅ S	B	EtOH	6.22	3.10
18d		H	H		207-209	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ S	B	EtOH	5.62	3.90
18e		H	CH ₃	CH ₃	177-178	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	B	EA ^d	0.11	0.11
19a		CH ₃	H	H	198-199	C ₇ H ₉ N ₅ S	B	EtOH	0.99 ^b	1.13 ^c
19b		CH ₃	H	CH ₃	213-216 dec	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	B	EtOH	1.86	1.62
19c		CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	155-158	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ S 0.3H ₂ O	A	DMSO -H ₂ O	2.65	1.28
19d		CH ₃	H		200-203	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S	A	EtOH	2.01	0.87
19e		CH ₃	CH ₃	CH ₃	156-159	C ₉ H ₁₃ N ₅ S 0.2MeOH	A	MeOH	0.079	0.10
22a		CH ₃	H	H	202-204 dec	C ₈ H ₁₁ N ₅ S 0.5H ₂ O	B	EtOH	1.58 ^b	1.49 ^c
22b		CH ₃	H	CH ₃	206-209	C ₉ H ₁₃ N ₅ S	B	EtOH	2.15	1.52
22c		CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	137-139	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ S 0.5H ₂ O	A	EA ^d	2.81	1.47
22d		CH ₃	H		213-214 dec	C ₁₄ H ₁₆ N ₆ S	A	EtOH	2.82	1.64
22e		CH ₃	CH ₃	CH ₃	157-159	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ S	A	MeOH	0.088	0.12
23a		CH ₃	H	H	225-226 dec	f	B		1.39 ^b	0.95
23b		CH ₃	H	CH ₃	231-233 dec	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	B	EtOH	0.88	0.46

no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	mp, °C	τύπος	μέθ. συνθ	δτης ανακρ.	ανασταλ. επίδρ., ^a ED ₅₀ , µg/mL	
									HUT 78	MT 4
23c		CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	155-156 dec	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ S	A	EtOH	0.036	0.014
23d		CH ₃	H		200-203 dec	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S	A	EtOH	1.11	0.041
23e		CH ₃	CH ₃	CH ₃	158-161 dec	C ₉ H ₁₃ N ₅ S	A	EtOH	0.00062	0.00045
24a		CH ₃	H	H	211-213 dec	C ₇ H ₉ N ₅ S	B	MeOH	0.82	0.14
24b		CH ₃	H	CH ₃	202-205	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	B	MeOH	0.022	0.020
24c		CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	105-107	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ S	A	CHEX ^c	0.031	0.081
24d		CH ₃	H		206-209	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ S	A	EtOH	0.24	0.018
24e		CH ₃	CH ₃	CH ₃	152-154	C ₉ H ₁₃ N ₅ S	A	EA ^d	0.00065	0.00049
27		CH ₃	H	H					0.35	0.049
28		CH ₃	CH ₃	CH ₃					0.00055	0.00011

^a Ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των HUT 78 και MT 4 κυττάρων. ^b Συνέργεια με ACV. ^c Συνέργεια με AZT. ^d EA = ethyl acetate. ^e CHEX = κυκλοεξάνιο.

NNHCSR⁶

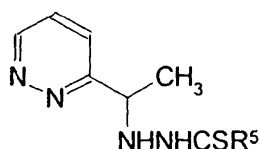
Πίνακας II : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα των TSC 20f-i - 24f-i.

no.	R ¹	R ²	R ⁵	mp, °C	τύπος	μέθ συνθ	δτης ανακρ.	ανασταλ.επίδρ., ^a ED ₅₀ , µg/mL	
								HUT78	MT 4
20f		CH ₂ CH ₃		-	-	-	-	0.052	0.016
20g		CH ₂ CH ₃		-	-	-	-	0.071	0.030
20h		CH ₂ CH ₃		-	-	-	-	0.073	3.10
20i		CH ₂ CH ₃		-	-	-	-	0.095	0.064
21f		CH ₂ CH ₂ CH ₃		106-108	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ S	A	MeOH	0.068	0.036
21g		CH ₂ CH ₂ CH ₃		133-135	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ S ^b	A	EA ^c	0.0023	0.0012
21h		CH ₂ CH ₂ CH ₃		89-91	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ S	A	MeOH	0.098	0.088
21i		CH ₂ CH ₂ CH ₃		123-124	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ S	A	EtOH	0.062	0.084
22f		CH ₃		133-134 dec	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ S	A	MeOH	0.073	0.036
22g		CH ₃		169-171 dec	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ S	A	MeOH	0.055	0.019
22h		CH ₃		124-125 dec	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ S	A	EA ^c	0.054	0.028
22i		CH ₃		147-149 dec	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ S	A	MeOH	0.053	0.055
23f		CH ₃		177-178 dec	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ S	A	MeOH	0.00049	0.00019
23g		CH ₃		134-137 dec	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ S	A	MeOH	0.00052	0.00055
23h		CH ₃		126-127 dec	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ S	A	MeOH	0.0083	0.0059
23i		CH ₃		135-138 dec	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ S	A	MeOH	0.0069	0.0054
24f		CH ₃		178-180	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ S	A	MeOH	0.00031	0.00026
24g		CH ₃		122-125	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ S	A	EA ^c	0.0037	0.0013
24h		CH ₃		129-131	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ S	A	EA ^c	0.0022	0.016
24i		CH ₃		162-165	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ S	A	EtOH	0.036	0.047

^a Ανασταλτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των HUT 78 και MT 4 κυττάρων. ^bΜη ικανοποιητικές τιμές στοιχειακής ανάλυσης. ^cEA = ethyl acetate.



Πίνακας III : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα των θειοσεμικαρβαζονών 26a-d.



no.	R ⁵	mp, °C	τύπος	μέθ. συνθ	% αποδ.	δτης ανακρ.	ανασταλ.επίδρ., ^a ED ₅₀ , µg/mL	
							HUT78	MT 4
26a		182-185	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ S	A	70	MeOH	0.068	0.016
26b		164-167	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ S	A	65	MeOH	0.074	0.033
26c		147-148	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ S	A	52	MeOH	0.043	0.028
26d		151-153	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ S	A	80	MeOH	0.038	0.034

2.2. Αντιφυματική δραστηριότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antitubercular Activity)

Η αντιμικροβιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών έναντι του βακτηρίου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) *in vitro* αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Domang και τους συνεργάτες του και επιβεβαιώθηκε από τον ίδιο αργότερα και *in vivo* [30a,b]. Διαπιστώθηκε ότι μόνο μερικές υποκατεστημένες βενζαλδεΰδες και ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες εμφανίζουν αντιφυματική δραστηριότητα. Η περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η *p*-ακεταμιδοβενζαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (*p*-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone = θειοκεταζόνη, Σχήμα 10) [34].

Η θεραπεία με θειακεταζόνη έχει δύο μειονεκτήματα. Ένα ευρύ φάσμα τοξικών αποτελεσμάτων περιλαμβάνει την αιμολυτική αναιμία (hemolytic anemia), το εγκεφαλικό οίδημα (cerebral edema), τα υπερβολικά δερματικά εξανθήματα (skin eruptions) και την ηπατική δυσλειτουργία (hepatic dysfunction). Επίσης ο οργανισμός αποκτά γρήγορα ανθεκτικότητα στα φάρμακα. Οι δυσκολίες αυτές μερικώς αντιμετωπίζονται συνδυάζοντας την θειοκεταζόνη με άλλα αντιφυματικά φάρμακα, κυρίως ισονιαζίδιο (isoniazide) [25].

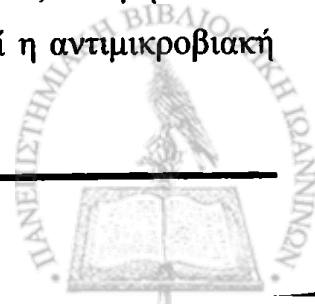
2.3. Αντιλεπρωτική δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antileprotic Activity)

Οι θειοσεμικαρβαζόνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως δεύτερη σειρά φαρμάκων στην χημειοθεραπεία της λέπρας αφού το βακτήριο της λέπρας, μιας από τις έξι στον κόσμο κυριότερες αρρώστιες (*Mycobacterium leprae*), είναι στενά συνδεδεμένο με το βακτήριο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*). Η περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενη θειοσεμικαρβαζόνη στη θεραπεία της λέπρας, είναι η θειακεταζόνη (σχήμα 10) και η σχέση δομής/δραστικότητάς της είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στις αντιφυματικές θειοσεμικαρβαζόνες [25].

Αντιλεπρωτική δραστικότητα έδειξαν επίσης να εμφανίζουν και τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης. Η δράση της αναγωγάσης των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RDR) για τη σειρά αυτή των ενώσεων, σχετίζεται με τις παρατηρούμενες αντιλεπρωτικές τους ιδιότητες στα συστήματα των μυκοβακτηριδίων τα οποία είναι κατάλληλα για τους *in vivo* ελέγχους. Η ισχυρή ικανότητα ένταξης των τριδοντικών θειοσεμικαρβαζονών με μέταλλα, πιστεύεται ότι είναι αυτή η οποία ευθύνεται για τη βιολογική τους δραστικότητα και οποιαδήποτε μετατροπή η οποία παρεμποδίζει την ένταξη αυτή οδηγεί στην απώλεια της δράσης τους. Η τοξικότητα η οποία συναντάται συνήθως στις ενώσεις αυτές μπορεί να ελαττωθεί με την εισαγωγή μιας υποκατάστασης στην κατάλληλη θέση (π.χ. στη θέση του ^6C στον ετεροκυκλικό δακτύλιο), ή με την αντικατάσταση του θειοκαρβονυλικού θείου από ένα άτομο σεληνίου [25].

2.4. Αντιμυκητιακή δραστικότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antifungal Activity)

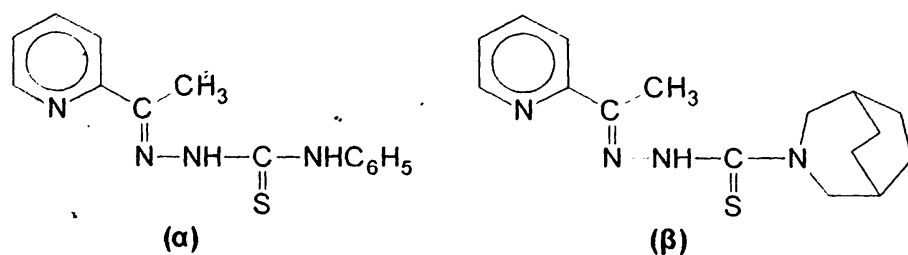
Εκτός από τις αντιβακτηριακές τους δράσεις, οι θειοσεμικαρβαζόνες αναστέλλουν την ανάπτυξη μυκητών και πρωτόζωων. Έχει αναφερθεί ότι ετεροκυκλικά παράγωγα του θειοσεμικαρβαζιδίου είναι δραστικά έναντι της ανάπτυξης του *Aspergillus niger* και του *Chaetominum globsum*, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις όπως 10 $\mu\text{g/ml}$. Επίσης έχει διαπιστωθεί η αντιμικροβιακή



δραστηριότητα των θειοσεμικαρβαζονών έναντι επιλεγμένων φυτοπαθογόνων και σαπροφυτικών μύκητων [23b, 25].

2.5. Ανθελονοσιακή δραστηριότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antimalarial Activity)

Μια εκτεταμένη σειρά δυναμικών ανθελονοσιακών παραγόντων, η οποία μελετήθηκε από τον Klayman και τους συνεργάτες του [1, 21a], είναι οι θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 2-ακετυλοπυριδίνη. Οι θειοσεμικαρβαζόνες αυτές εξετάστηκαν για την ανθελονοσιακή τους δράση έναντι του *Plasmodium bergeri* στα ποντίκια και τα αποτελέσματά τους δίνονται στον Πίνακα IV. Σημαντικά γνωρίσματα για την ανθελονοσιακή τους δραστηριότητα στο μόριο των θειοσεμικαρβαζονών αυτών βρέθηκε ότι είναι η 2-πυριδυλοαιθυλική ομάδα (2-pyridylethylidene), η παρουσία του θειοκαρβονυλικού θείου και ορισμένες ογκώδεις και κυκλικές υποκαταστάσεις στο τελικό άτομο αζώτου 4N , όπως είναι οι φαινυλο, βενζυλο ή κυκλοαλκυλο ομάδες. Οι περισσότερες δραστικές ενώσεις από την ομάδα των 2-ακετυλοπυριδινθιολοθιόσεμικαρβαζονών, είναι η 2-ακετυλοπυριδινθιολο- 4N -φαινυλοθιόσεμικαρβαζόνη (Σχήμα 13α) και αυτές με αζακυκλο-υποκαταστάσεις. Για παράδειγμα, οι θειοσεμικαρβαζόνες της 2-ακετυλοπυριδίνης με 4N -υποκαταστάσεις την 4-μεθυλοπιπεριδίνη (4-methylpiperidine), την πιπεραζίνη (piperazine) και το αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλο (azabicyclo[3.2.2.]nonyl) (Σχήμα 13β) εμφανίζουν θεραπευτικές ιδιότητες ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις 20 mg/kg [25].

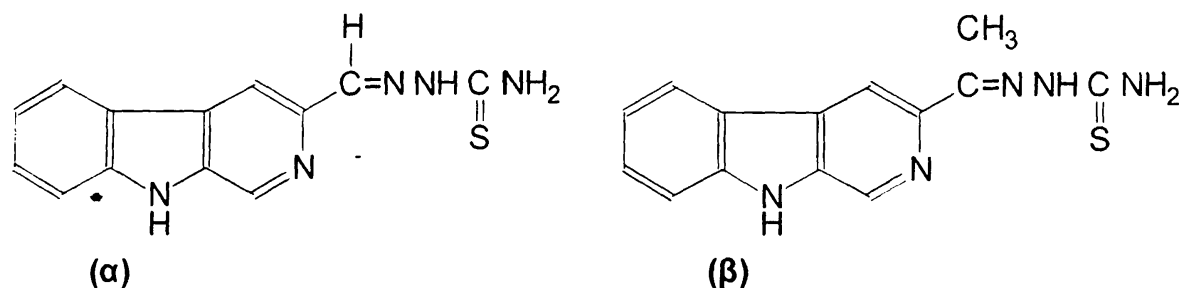


Σχήμα 13 : (α) 2-ακετυλοπυριδινθιολο- 4N -φαινυλοθιόσεμικαρβαζόνη,
(β) 2-ακετυλοπυριδινθιολο- 4N -αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλοθιόσεμικαρβαζόνη.

Από τις μελέτες που έγιναν για την επίδραση της δομής στη βιολογική δράση των α-(N)-ετεροκυκλικών θειοσεμικαρβαζονών ως ανθελονοσιακών παραγόντων και πιο συγκεκριμένα των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, τα αποτελέσματα των οποίων φαίνονται στους Πίνακες IV-VI, παρατηρήθηκε γενικά ότι έχουμε μεταβολή στη βιολογική τους δράση, όταν η δομή της ένωσης (α) (Σχήμα 13) τροποποιηθεί ως εξής : (1) όταν η θειοκαρβονυλική ομάδα αντικατασταθεί από μια καρβονυλική ομάδα, (2) όταν το μόριο της πυριδίνης αντικατασταθεί από άλλο ετεροκυκλικό, αρωματικό ή κυκλοαλειφατικό δακτύλιο, (3) όταν το σημείο της επαφής της αιθυλενο-ομάδας στον πυριδινικό δακτύλιο από την 2-θέση αλλάξει στην 3- και 4- θέση, (4) όταν το μεθύλιο της αιθυλενο-ομάδας αντικατασταθεί από άλλα αλκύλια ή υδρογόνο και (5) όταν ο δακτύλιος του φαινυλίου στην τελική ⁴N θέση της θειοσεμικαρβαζόνης αντικατασταθεί από διάφορα υποκατεστημένα φαινύλια, άλλες κυκλικές δομές και διάφορες ονομαζόμενες ανθελονοσιακές αλειφατικές αλυσίδες.

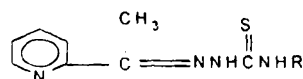
Η 2-ακετυλοπυριδίνη-⁴N-διαλκυλοθειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine-⁴N-dialkylthiosemicarbazone) είναι η περισσότερο δραστική ένωση έναντι του *Neisseria gonorrhoeae*, ενώ η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη έδειξε ότι αναστέλλει το ρυθμό με τον οποίο γίνεται δεκτή η αδενοσίνη στα ερυθροκύτταρα των τρωκτικών και στα δικτυοερυθροκύτταρα που παρασιτίζονται με *Plasmodium berghei*. Η υπόθεση αυτή της δυναμικής αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα της αδενοσίνης μπορεί να είναι ένας επιπρόσθετος τρόπος δράσης των φαρμάκων αυτών εκτός από την ένταξη [25]. Οι θειοσεμικαρβαζόνες της β-καρβολίνης-3-καρβοξαλδεϋδης (β-carboline-3-carboxaldehyde) και 3-ακετυλο-β-καρβολίνης (3-acetyl-β-carboline) βρέθηκε ότι αναστέλλουν αποτελεσματικά την *in vitro* ανάπτυξη της promastigote μορφής του *Leishmania donavani* [21e]. Το *Leishmania donavani* είναι ένα από τα πρωτόζωα *Leishmania* της οικογένειας τρυπανοσωματιδίων (*Trypanosomatidae*), τα οποία προκαλούν την λεισμανίαση (*Leishmaniasis*), μια σημαντική και συχνά θανατηφόρα τροπική παρασιτική αρρώστεια. Από την τάξη αυτή των ενώσεων οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη του *Leishmania donavani*, οι περισσότερο δραστικές βρέθηκε ότι είναι η 3-φορμυλο-

και η 3-ακετυλο-β-καρβολίνη (Σχήμα 14), ενώ η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη είναι πολύ λιγότερο δραστική [21e].



Σχήμα 14 : (α) 3-φορμυλο- και (β) 3-ακετυλο-β-καρβολίνη θειοσεμικαρβαζόνες.

Πίνακας IV : Ανθελονοσιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από την 2-ακετυλοπυριδίνη έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια.



							αύξηση του μέσου χρόνου ζωής & αριθμ. θεραπειών στην δόση				
no	R	Μρ, °C	Τύπος	Συνθ. Μέθ. ^b	Απόδ. %	δ/της ανακρ.	40	80	160	320	640
1	C ₆ H ₅	182-183 ^c	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	A ^d	88	EtOH	3.1	4.7	11.1 A	T(1/5), C(1/5)	T(2/5), C(2/5)
2	2-FC ₆ H ₄	152-153	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ S	B	11	MeOH	0.0	2.6	6.8 A	C(3/5)	
3	3-FC ₆ H ₄	159-160	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ S	A	25	CH ₃ CN	4.4	5.8	6.6 A	C(3/5)	C(4/5)
4	4-FC ₆ H ₄	168-169	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ S	B	47	EtOH	1.3	3.7	3.9	7.7 A	T(1/5)
5	2-ClC ₆ H ₄	154-156	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ S	B	28	EtOH	0.5	0.5	2.3	6.1 A	8.1 A
6	3-ClC ₆ H ₄	138-139	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ S	A ^c	64	EtOH	0.3	0.3	2.5	5.1	7.1 A
7	4-ClC ₆ H ₄	158-160	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ S	B	64	EtOH	0.5	1.5	1.7	4.3	8.3 A
8	2-BrC ₆ H ₄	152-154	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₄ S	B	61	EtOH	0.1		0.5		0.9
9	3-BrC ₆ H ₄	144-148	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₄ S	B	49	EtOH	0.1		0.3		0.9
10	4-BrC ₆ H ₄	189-190	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₄ S	A ^f	80	CH ₃ CN	0.3		0.3		0.5
11	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	186-189 ^g	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	B	25	CH ₃ CN- CHCl ₃	-0.2		0.2		0.6
12	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	180-181	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	A ^e	57	EtOH	-0.1		0.3		0.7
13	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	143-144	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	B	32	EtOH	-0.1		0.1		0.1
14	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	214-218 ^g	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	B	50	CH ₃ CN	0.1		0.9		0.1
15	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	158-160	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	A	25	EtOH	0.5		0.5		0.5
16	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	164-166	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ S	B	25	EtOH	-0.2		-0.2		0.0
17	2,3,4-Cl ₃ C ₆ H ₂	204-205 ^g	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ S	A	30	CHCl ₃	0.1		0.1		-0.3
18	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂	168-169	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ S	B	19	EtOH	-0.3		0.1		-0.1
19	2-O ₂ NC ₆ H ₄	146-149	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₂ S	B	14	EtOH	0.1	0.1	0.9	5.7	4.5
20	3-O ₂ NC ₆ H ₄	179-181	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₂ S	B	19	CH ₃ CN	0.1		-0.3		-0.1
21	4-O ₂ NC ₆ H ₄	193-195	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₂ S	B	50	EtOH	0.1		0.1		0.5
22	2-CH ₃ C ₆ H ₄	164-166	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	B	53	EtOH	0.1	0.5	0.9	5.1	9.9 A

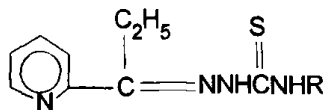
							αύξηση του μέσου χρόνου ζωής & αριθμ. θεραπειών στην δόση				
no	R	mp, °C	Τύπος	Συνθ. Μέθ. ^b	Απόδ. %	δ/της ανακρ.	40	80	160	320	640
23	3-CH ₃ C ₆ H ₄	149-150	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	B	39	EtOH	0.4	3.0	7.4	10.3, C(2/5)	C(4/5)
24	4-CH ₃ C ₆ H ₄	160-161	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	B	38	EtOH	0.3	2.1	4.5	C(3/5)	C(4/5)
25	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	205-208	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	66	EtOH	0.4	0.4	2.0	5.8	11.4 A
26	2-EtC ₆ H ₄	157-159	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	55	EtOH	0.3	0.3	0.7	3.1	5.1
27	4-EtC ₆ H ₄	182-184	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	79	EtOH	0.3	1.5	2.1	3.1	5.7
28	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	168-171	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S	A ^h	81	CH ₃ CN	0.5	1.9	2.1	5.9	5.5
29	4-BuC ₆ H ₄	148-149	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ S	B	61	EtOH	0.3		3.9		9.9 A, T(3/5)
30	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	173-175	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	B	54	EtOH	0.1	0.4	2.0	4.6	6.6 A
31	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	138-140	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	B	16	EtOH	0.3	0.4	8.1 A	4.3, C(2/5)	9.6, C(2/5)
32	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	175-176	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	B	70	EtOH	2.1		9.7 A		1.7
33	4-HOC ₆ H ₄	210-211 ^q	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OS	B	30	EtOH-CHCl ₃	0.1		0.3		0.6, T(2/5)
34	4-C ₂ H ₅ OCOC ₆ H ₄	159-160	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	A	25	EtOH	0.3		0.3		0.6, T(2/5)
35	p-C ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ -p	228-231	C ₂₈ H ₂₆ N ₆ O ₂ S ₃	B	80	r	0.1		0.1		0.3
36	β-[C ₂ H ₅) ₂ -NHCH ₂ -4-OHC ₆ H ₃ ·2HCl	200 ^q	C ₁₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ OS·H ₂ O	B	45	MeOH-Et ₂ O	2.0	5.6	8.8 A	T (5/5)	
37	C ₆ H ₅ CH ₂	141-143	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	B	38	EtOH	0.5		3.7		10.6 A, T(2/5)
38	3-FC ₆ H ₄ CH ₂	157-159	C ₁₅ H ₁₅ FN ₄ S	B	72	CH ₃ CN	0.4	1.4	3.4	5.8	9.4 A
39	2-ClC ₆ H ₄ CH ₂	172-174	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	B	50	EtOH	0.3		0.3		1.9
40	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂	160-162	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	B	48	EtOH		0.0	1.6	0.0	-0.4
41	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	158-160	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	B	64	EtOH	0.5	0.5	2.1	4.3	6.9 A
42	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	152-155	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ S	B	37	EtOH	0.4		1.0		2.0
43	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	157-158	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ S	B	37	EtOH	0.1		0.5		0.1
44	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	152-154	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	48	EtOH	0.1	2.5	5.9, C(1/5)	7, C(1/5)	9, C(3/5)
45	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	143-144	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	22	EtOH	0.3		0.7		6.5
46	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	149-150	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	B	14	MeOH	0.1	1.7	4.3	5.7	
47	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	153-154	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S	B	60	MeOH	0.3		0.1		2.1
48	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	148-149	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S	B	65	MeOH	0.5	0.1	3.1	6.1 A	8.9 A
49	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	120-123	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	B	28	EtOH	0.1	0.3	1.3	3.5	6.9 A
50	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	115-117	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	B	22	EtOH	0.3	0.3	0.9	4.5	5.9
51	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	134-136	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	B	44	EtOH	0.3	1.7	2.9	5.9, T(1/5)	7.9 A, T(3/5)
52	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	134-135	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S	A ⁱ	63	CH ₃ CN	-0.2	0.6	2.0	6.6 A	8.8, C(3/5)
53	4-FC ₆ H ₄ CHCH ₃	118-120	C ₁₆ H ₁₇ FN ₄ S	-	76	EtOH	1.1	5.5	8.5 A	5.2, C(1/5)	T(4/5)
54	(C ₆ H ₅) ₃ C	179-180	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ S	A ^j	23	CH ₃ CN	0.1		0.1		0.1
55	cyclohexyl	156	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	A ^k	72	EtOH	3.9	3.9	9.6, C(2/5)	10.4, C(3/5)	C(2/5), T(3/5)
56	cyclooctyl	134-135	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ S	B	52	MeOH	1.1	1.2	3.4	4.8	10.7 A, T(1/5)
57	1-adamantyl	165.5-167	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S	A ^l	71	EtOH	0.7	1.1	3.7	8.5 A	9.2, C(1/5)
58	2-pyridyl	185-187	C ₁₃ H ₁₃ N ₄ S	A ^m	34	EtOH	1.5	2.7	4.5	6.5 A	8.1 A

							αύξηση του μέσου χρόνου ζωής & αριθμ. θεραπειών στην δόση				
no	R	Mp, °C	Τύπος	Συνθ. Μέθ. ^b	Απόδ. %	δ/της ανακρ.	40	80	160	320	640
59	3-pyridyl	174.5-176 ^q	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	a	72	EtOH	0.3		0.5		1.3
60	4-pyridyl	153-155	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	B	31	EtOH	0.1		0.3		0.9, T(2/5)
61	2-picolyl	141-145	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	B	39	EtOH	0.1		0.3		0.9, T(3/5)
62	3-picolyl	149-151 ^r	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	B	60	EtOH	0.1		0.3		0.6, T(2/5)
63	4-picolyl	155-158	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	B	45	EtOH	0.3		0.4, T(1/5)		0.0, T(2/5)
64	6-MeO-3-pyridaziny	194 ^q	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ OS	B	33	EtOH	0.1		0.1		0.2, T(2/5)
65	6-MeO-4-Me-8-quinolyl	236 ^q	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ OS	B	27	EtOH	0.1		0.1		0.3
66	9-acridyl	196-200 ^q	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ S	B	30	R	0.3		0.3		0.5
67	-CH ₂ CH ₂ -	214-216	C ₁₈ H ₂₂ N ₈ S ₂	A ⁿ	53	R	0.1		0.1		0.1
68	HOCH ₂ CH ₂	130-133	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ OS	B	23	EtOH	0.3		0.5		T(5/5)
69	CH ₂ =CHCH ₂	107-108	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S	A ^o	74	MeOH	0.5	2.3	3.1	3.0	T(5/5)
70	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	143-144	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	A	87	EtOH	0.1		0.1		0.3
71	1,1,3,3-Me ₄ Bu	143-144	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ S	A	49	MeOH	1.1	1.3	0.9	2.9	8.7 A
72	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃) ₂ HBr	200-201 ^q	C ₁₇ H ₃₁ Br ₂ N ₅ S	B	30	MeOH-Et ₂ O	0.3		T(1/5)		T(5/5)
73	(CH ₃) ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ HBr	161-162 ^q	C ₁₃ H ₂₂ BrN ₅ S	A	44	CH ₃ CN-Et ₂ O	0.1		T(4/5)		T(5/5)
74	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ 2HBr	231 ^q	C ₁₄ H ₂₅ Br ₂ N ₅ S	A	76	MeOH-CH ₃ CN	0.3		0.5	T(5/5)	T(5/5)
75	H	158-160 ^p	C ₈ H ₁₀ N ₄ S	A	87	EtOH	T(5/5)		T(5/5)		T(5/5)

^aΧρόνος σε μέρες και δόση σε mg/kg. Συντμήσεις: A = δραστικό, C = θεραπεία, T = τοξικό.

^bΜέθοδοι σύνθεσης TSC. ^cMp187-189°C, θειοσεμικαρβαζίδιο, mp141°C. ^dΜέθοδος C: η αντίδραση της 2-ακετυλοπυριδίνης υδραζόνης με ένα ισοθειοκυάνιο(φαινυλο-) έχει απόδοση 94%. ^eMp120°C, ^fMp189°C, ^gMp218°C, ^hMp96°C, ⁱMp114-115°C, ^jMp165-166°Cdec, ^kMp146-147°C, ^lMp212.5-213°C, ^mMp194°C, ⁿMp225°C, ^oMp96.5-97°C, ^pMp158-160°C, ^qΔιάσπαση, ^rΕκπλυση με EtOH.

Πίνακας V : Ανθελονοσιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από την 2-προπιονυλοπυριδίνη έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια.



n _o .	R	mp, °C	Τύπος	Αποδ. %	Δ/της ανακρυσ	αύξηση του μέσου χρόνου ζωής & αριθμ. θεραπειών στην δόση				
						40	80	160	320	640
76	C ₆ H ₅	137	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	32 ^c	CH ₃ CN	0.0	1.2	2.6	C(1/5)	C(1/5)
77	2-ClC ₆ H ₄	163-164	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	63 ^d	CH ₃ CN	0.1		0.1		0.3
78	3-ClC ₆ H ₄	140-142	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	20 ^c	EtOH	0.3		0.3		0.5
79	4-ClC ₆ H ₄	128-129	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ S	56 ^f	EtOH	0.3		0.7		1.1
80	4-BrC ₆ H ₄	115-116	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₄ S	40 ^e	CH ₃ CN	0.3		0.3		0.7
81	4-O ₂ NC ₆ H ₄	166	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	45 ^h	EtOH	0.1		0.1		0.3
82	4-C ₂ H ₅ OCOC ₆ H ₄	189	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	82	EtOH	0.3		0.5		0.5
83	(C ₆ H ₅) ₃ C	188-190	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S	60 ⁱ	CHCl ₃	0.1		0.1		0.3
84	1-adamantyl	152-153	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ S	67 ^j	CH ₃ CN		0.3	3.7	6.3 A	9.1 A
85	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	145-146	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	74	MeOH	0.3		0.3		0.5

^aΧρόνος σε μέρες και δόση σε mg/kg. Συντμήσεις: A = δραστικό, C = θεραπεία. ^bΌλες οι ενώσεις του πίνακα II έγιναν με την μέθοδο A. ^cMp 141°C, ^dMp 130-131°C, ^eMp 120°C, ^fMp 187-188°C, ^gMp 189°C, ^hMp 190°C, ⁱMp 165-166°C dec, ^jMp 212.5-213°C.



Πίνακας VI : Θειοσεμικαρβαζόνες μη δραστικές έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια (εκτός από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης και 2-προπιονυλοπυριδίνης).

S



no.	R ¹	R ²	R ³	mp, °C	τύπος	απόδ. ^b %	δ/της ανακρ.
86	C ₆ H ₅	CH ₃	3-pyridyl	177-178	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	35	EtOH
87	C ₆ H ₅	CH ₃	4-pyridyl	193.5-195	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	63	MeOH
88	C ₆ H ₅	H	2-pyridyl	196-199 ^c	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ S		
89	4-ClC ₆ H ₄	H	4-FC ₆ H ₄	174-175	C ₁₄ H ₁₁ ClFN ₃ S	56	CH ₃ CN
90	4-ClC ₆ H ₄	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	210-211	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ S	78	CH ₃ CN
91	4-ClC ₆ H ₄	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	192-193	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ OS	74	CH ₃ CN
92	4-ClC ₆ H ₄	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	203-204.5	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	77	CH ₃ CN
93	4-ClC ₆ H ₄	H	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	210-211	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	70	CHCl ₃
94	4-ClC ₆ H ₄	H	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	204-206	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ S	91	CH ₃ CN
95	4-ClC ₆ H ₄	H	5-O ₂ N-2-furyl	203-204	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₃ S	90	CH ₃ CN
96	4-ClC ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅ CH=CH (trans)	199-200	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ S	90	CH ₃ CN
97	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	186-188	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₃ S	65	CH ₃ CN
98	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	194-195	C ₁₅ H ₁₃ BrClN ₃ S	30	CH ₃ CN
99	2-pyridyl	H	C ₆ H ₅	148-150	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ S	46	CH ₃ CN
100	2-pyridyl	H	4-FC ₆ H ₄	160-161	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ S	33	CH ₃ CN
101	2-pyridyl	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	185-186	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ S	27	CH ₃ OH
102	2-pyridyl	H	3,4-Me ₂ OC ₆ H ₃	205-206	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	67	CH ₃ CN
103	2-pyridyl	H	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	195-197	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	49	CH ₃ CN
104	2-pyridyl	H	2-pyridyl	189-191	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ S	58	CH ₃ CN
105	2-pyridyl	H	4-pyridyl	193-194	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ S	77	CH ₃ CN
106	2-pyridyl	H	2-thienyl	170-171	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S ₂	38	CH ₃ CN
107	2-pyridyl	H	3-indolyl	179-181	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ S	44	CH ₃ CN
108	2-pyridyl	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	203-204	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ S	62	CH ₃ CN
109	2-pyridyl	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	192-193	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ S	50	EtOH
110	2-pyridyl	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	213-214	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₄ S	70	CH ₃ OH
111	2-pyridyl	CH ₃	1-adamantyl	192-193	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S	37	CH ₃ CN
112	2-pyridyl	CH ₃	3-pyridyl	207-209	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	48	EtOH
113	2-pyridyl	CH ₃	4-pyridyl	209-211	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	66	CH ₃ CN
114	2-pyridyl	2-pyridyl	2-pyridyl	150-153	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ S	53	CHCl ₃
115	3-pyridyl	H	C ₆ H ₅	182-183	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ S	64	EtOH
116	3-pyridyl	H	4-FC ₆ H ₄	191-192 ^d	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ S	80	EtOH
117	3-pyridyl	H	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	206-207	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	81	MeOH
118	4-pyridyl	CH ₃	C ₆ H ₅	153-155	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	27	EtOH
119	1-adamantyl	H	4-FC ₆ H ₄	207-208 ^d	C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ S	85	E
121	1-adamantyl	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	215	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ OS	89	EtOH
122	1-adamantyl	H	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	193-194	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	49	EtOH
123	1-adamantyl	H	2-pyridyl	196-198 ^d	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ S	79	EtOH
124	1-adamantyl	H	4-pyridyl	215-216	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ S	72	EtOH
125	1-adamantyl	CH ₃	C ₆ H ₅	195-198 ^d	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ S	61	E
126	1-adamantyl	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	216	C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ S	65	EtOH
127	1-adamantyl	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	212-215 ^d	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ S	57	EtOH
128	1-adamantyl	CH ₃	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	218-220	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S	19	EtOH
129	1-adamantyl	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	228-230	C ₁₉ H ₂₄ BrN ₃ S	54	MeOH

no.	R ¹	R ²	R ³	mp, °C	τύπος	απόδ. ^b %	δ/της ανακρ.
130	1-adamantyl	CH ₃	1-adamantyl	208.5-210.5 ^c	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ S	52	EtOH
131	1-adamantyl	CH ₃	3-pyridyl	192-195 ^d	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S	45	e
132	1-adamantyl	CH ₃	4-pyridyl	215-216 ^d	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ S	63	EtOH
133	1-adamantyl	2-pyridyl	2-pyridyl	244 ^d	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ S	79	EtOH
134	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	83-84	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ S	26	pet. ether
135	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	123-124	C ₁₈ H ₃₀ N ₄ OS	38	Et ₂ O
136	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) HBr	H	4-pyridyl	201-203	C ₁₆ H ₂₈ BrN ₅ S	44	CH ₃ CN-MeOH
137	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) HBr	H	5-O ₂ N-2-furyl	177-178 ^d	C ₁₅ H ₂₆ BrN ₅ O ₃ S	69	MeOH-Et ₂ O
138	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)	CH ₃	C ₆ H ₅	64-66	C ₁₈ H ₃₀ N ₄ S	21	pet. ether
139	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	74	C ₁₈ H ₂₉ FN ₄ S	82	pet. ether
140	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) 2HBr	CH ₃	3-pyridyl	169-170 ^d	C ₁₇ H ₃₁ Br ₂ N ₅ S	50	CH ₃ CN
141	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) 2HBr	CH ₃	4-pyridyl	173-176 ^d	C ₁₇ H ₃₁ Br ₂ N ₅ S	40	CH ₃ CN-Et ₂ O
142	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) HBr	CH ₃	1-adamantyl	212-213	C ₂₂ H ₄₁ BrN ₄ S	80	EtOH
143	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) HBr		9-fluorenylidene	179-180 ^d	C ₂₃ H ₃₁ BrN ₄ S	77	Me ₂ CO-Et ₂ O
144	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) HBr		2-adamantylidene	171-172 ^d	C ₂₀ H ₃₇ BrN ₄ S	32	CH ₃ CN-Et ₂ O
145	(CH ₃) ₂ NCH(CH ₃)CH ₂	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	178-179	C ₁₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ S	80	CH ₃ CN
146	(CH ₃) ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ HBr	H	4-pyridyl	219-221 ^d	C ₁₂ H ₂₀ BrN ₅ S	76	MeOH-Et ₂ O
147	(CH ₃) ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ HBr	H	5-O ₂ N-2-furyl	212 ^d	C ₁₁ H ₁₈ BrN ₅ O ₃ S	83	MeOH
148	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr	H	C ₆ H ₅	158	C ₁₄ H ₂₃ BrN ₄ S	22	CH ₃ CN
149	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr	H	4-FC ₆ H ₄	194-195	C ₁₄ H ₂₂ BrFN ₄ S	98	2-PrOH-Et ₂ O
150	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄	150-151	C ₁₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ S	71	CH ₃ CN
151	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	183-184 ^d	C ₁₅ H ₂₅ BrN ₄ OS	42	CH ₃ CN-C ₆ H ₆
152	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr	H	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	218-219 ^d	C ₁₅ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S	46	EtOH
153	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	H	4-pyridyl	125-126	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ S	56	CH ₃ CN
154	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	H	6-CH ₃ O-4-quinolyl	129-130	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ OS	80	CH ₃ CN-Et ₂ O
155	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ 2HBr	CH ₃	3-pyridyl	215-216 ^d	C ₁₄ H ₂₅ Br ₂ N ₅ S	26	2-PrOH-MeOH
156	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ 2HBr	CH ₃	4-pyridyl	191-192 ^d	C ₁₄ H ₂₅ Br ₂ N ₅ S	78	2-PrOH-Et ₂ O
157	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	173-174	C ₂₀ H ₂₇ BrN ₄ S	53	MeOH-Et ₂ O
158	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ HBr		9-fluorenylidene	145-146	C ₂₀ H ₂₅ BrN ₄ S	68	Me ₂ CO-Et ₂ O
159	bis(2-pyridyl)		2,6-pyridinediethylidene	224	C ₂₁ H ₂₁ N ₉ S	37	CH ₃ CN
160	bis(1-adamantyl)		2,6-pyridinediethylidene	255-260 ^d	C ₃₁ H ₄₃ N ₇ S ₂	24	CHCl ₃
161	C ₆ H ₅	CH ₃	2-pyridyl	171-173	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	55	EtOH

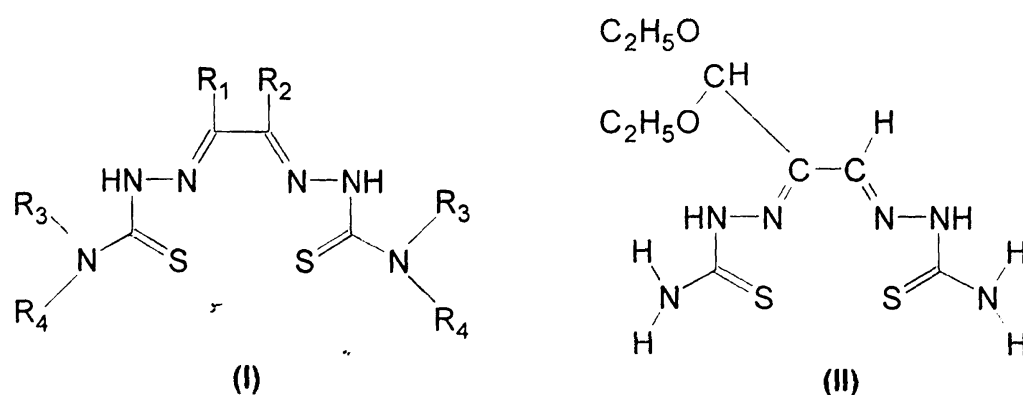
^aΜέθοδοι σύνθεσης TSC. ^bΟι αποδόσεις δεν είναι οι καλύτερες δυνατές. ^cMp 196-199°C. ^dΔιάσπαση.

^eΕκπλύση με EtOH.

2.6. Αντικαρκινική δραστηριότητα των θειοσεμικαρβαζονών (Antitumor Activity)

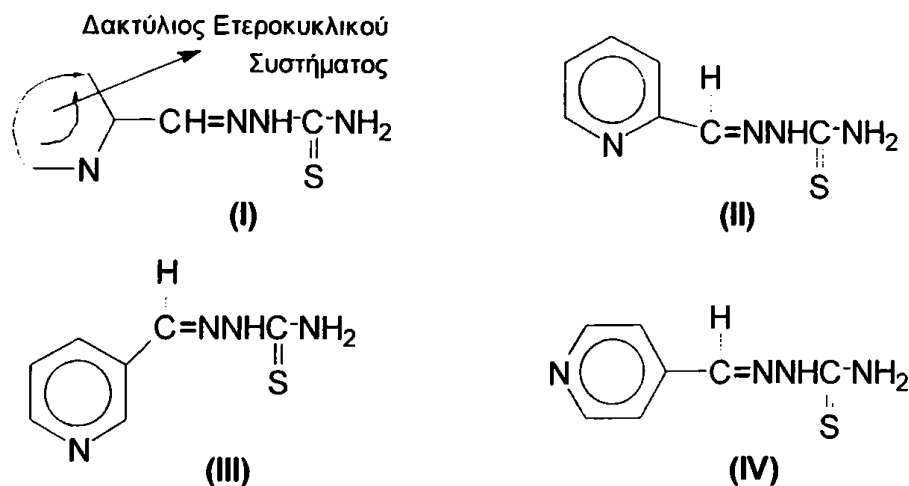
Οι δι-θειοσεμικαρβαζόνες (bis-thiosemicarbazones, Σχήμα 15, I) και οι *N*-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες (*N*-heterocyclic thiosemicarbazones) αποτελούν δύο πολύ ενδιαφέρουσες σειρές πειραματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Ο H.G. Petering και οι συνεργάτες του μελέτησαν λεπτομερώς την αντικαρκινική δράση της 3-αιθοξυ-2-οξοβουτυραλδεΐδη διθειοσεμικαρβαζόνη (3-ethoxy-2-oxobutyr-aldehyde bithiosemicarbazone, Σχήμα 15, II, H₂KTS, κεθοξαλοθειοδεμικαρβαζόνη) και τις σχετικές της ενώσεις [29a,b]. Από τα συμπεράσματά τους διαπιστώθηκε ότι η H₂KTS προκαλεί πλήρη οπισθοδρόμηση των Walker 256 και της στερεάς μορφής του σαρκώματος 180 και είναι δραστική έναντι ενός πλήθους μεταμοσχευμένων στερεών όγκων, όπως είναι ο *spontaneous mammary*, όγκος του DBA₂ στα ποντίκια. Ωστόσο δεν έδειξε ότι είναι ενεργή έναντι της λευχαιμίας. Παρ' όλα αυτά όμως η χαμηλή τοξικότητά της οδήγησε τους Mihich και Nichol να διατυπώσουν ότι η H₂KTS είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τους όγκους, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των θεραπειών του ζωικού κυρίως καρκίνου ακολουθώντας χειρουργική αφαίρεση [35].



Σχήμα 15 : (I) Γενική δομή των δι-θειοσεμικαρβαζονών, (II) 3-αιθοξυ-2-οξοβουτυραλδεΐδη διθειοσεμικαρβαζόνη (3-ethoxy-2-oxobutyr-aldehyde bithiosemicarbazone, H₂KTS, όπου R₁ = αιθοξυαιθυλο- και R₂-R₄ = H).

Το 1956 για πρώτη φορά αναφέρθηκε, από τον R.W. Brockman και τους συνεργάτες του, ότι σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια βρέθηκε η 2-φορμυλο-πυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (Σχήμα 16, II) να είναι δραστική έναντι διαφόρων μορφών λευχαιμίας, όπως L1210, L82T και L4946, όχι όμως και τα 3 (Σχήμα 16, III) και 4 (Σχήμα 16, IV) ισομερή της [18b].



Σχήμα 16 : (I) α-(N)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες, (II) Δομή της 2-φορμυλο-πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των 3 (III) και 4 (IV) ισομερών της.

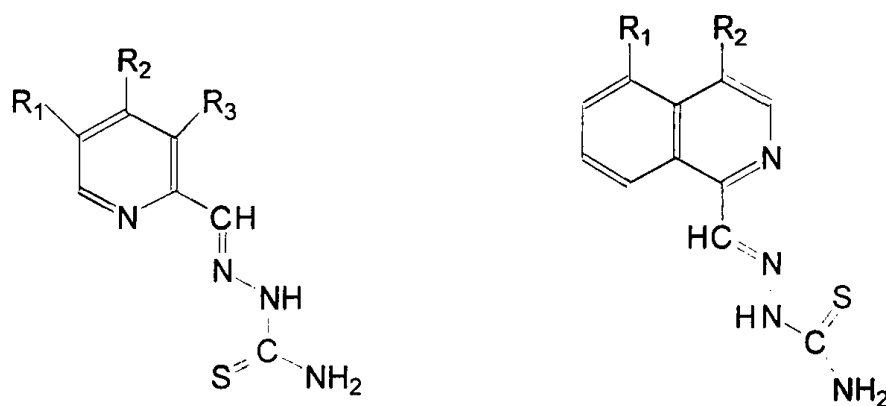
Τα αποτελέσματα για τη μορφή λευχαιμίας L1210 επιβεβαιώθηκαν από τους French και Freeland, οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ενώσεις που περιέχουν τον συνδυασμό δεσμών $N^*-N^*-S^*$ θα μπορούσαν να δράσουν ως τριδοντικοί υποκαταστάτες με ιόντα των μετάλλων της πρώτης μεταπτώτικης σειράς [18b]. Γενικά όμως βρέθηκε ότι το N-N-S σύστημα των τριδοντικών υποκαταστατών είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των ενώσεων που εμφανίζουν καρκινοστατική ικανότητα [26]. Ωστόσο, η τοξικότητα που εμφανίζουν τα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, στα επίπεδα των θεραπευτικών δόσεων τους, οδήγησε στη σύνθεση άλλων αρωματικών και ετεροκυκλικών θειοσεμικαρβαζονών [36a, b] ως δυναμικών παραγόντων. Βρέθηκε όμως ότι οι περισσότερο δραστικές αντικαρκινικές ενώσεις είναι οι γλυοξαλοδιθειοσεμικαρβαζόνες {glyoxal bis(thiosemicarbazone)} και οι N-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες [36c], 2-φορμυλο-3-υδροξυπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη

(2-formyl-3-hydroxypyridine thiosemicarbazone) [36d] και η 2-φορμυλο-5-υδροξυπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (2-formyl-5-hydroxypyridine thiosemicarbazone) [36e]. Η συστηματική μελέτη των φορμυλοθειοσεμικαρβαζονών, με δεκαέξι διαφορετικά ετεροκυκλικά συστήματα δακτυλίων, που έγινε από τους French και Blanz [37], έδειξε ότι η πλευρική αλυσίδα του μορίου θα πρέπει να είναι δίπλα στο ετεροκυκλικό άτομο του αζώτου και η συζυγία NNS του τριδοντικού συστήματος του υποκαταστάτη είναι απαραίτητη για την αντικαρκινική δραστηριότητά τους [25, 36a-e, 37]. Ως αποτέλεσμα, συστήματα πυριδινικού και ισοκινολινικού δακτυλίου έχουν μελετηθεί συστηματικά για τη σχέση δομής/δράσης μεταξύ των ενώσεων της σειράς αυτής [29]. Οι θέσεις της χημικής τροποποίησης ήταν στο αλδεϋδο/κετόνυλο άτομο άνθρακα, στην ομάδα τηςθειόνης και στην ⁴N θέση μαζί και τις θέσεις επαφής στο μόριο της πυριδίνης ή της ισοκινολίνης.

Όλες οι δραστικές 2-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες είναι δυναμικοί αναστολείς της βιοσύνθεσης του DNA στα κύτταρα των θηλαστικών. Προσδιορίστηκε επιπλέον ότι η ενζυματική θέση παρεμπόδισης της σύνθεσης του DNA είναι η αναστολή του RDR (διφωσφορική ριβονουκλεοτιδική αναγωγή), ενός απαραίτητου ενζύμου για την παραγωγή των προδρόμων του DNA [38a]. Κινητικές μελέτες μαζί με ένα αρχικά καθαρό ένζυμο και διθειοθρεϊτόλη (dithiothreitol), ως ένας αντικαταστάτης για το φυσικό υπόστρωμα της θειορεδοξίνης (thioredoxin), προτείνουν ότι μια προσχηματισμένη σύμπλοκη ένωση της ισοκινολίνης θειοσεμικαρβαζόνης αλληλεπιδρά με το ένζυμο στη θέση ή κοντά σε αυτή όπου βρίσκεται δεσμευμένο το διθειολικό υπόστρωμα [38b]. Οι μελέτες της σχέσης δομής/δράσης, οι οποίες έγιναν για να διευκρινίσουν την καλύτερη επίδραση μεταξύ του ενζύμου και του αναστολέα, αποκαλύπτουν ότι η θέση του C-6 για την 2-ακετυλοπυριδίνη-3-αζαδικυκλο θειοσεμικαρβαζόνη και η θέση C-3 για την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη είναι ισοδύναμες, όσον αφορά τον προσανατολισμό του αναστολέα προς την ενζυματική θέση δέσμευσης. Οποιαδήποτε τροποποίηση στις θέσεις αυτές, αλλά και στη θέση ⁴N του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας. Η εισαγωγή μιας *m*-αμινοφαινυλο-ομάδας στη θέση του C-4 του πυριδινικού δακτυλίου επαυξάνει την αναστολή του ενζύμου, υποδηλώνοντας ότι μια υδροφοβική ζώνη

δέσμευσης βρίσκεται ακριβώς δίπλα στη θέση δέσμευσης του αναστολέα του ενζύμου [18c, 39].

Ανάμεσα στις διάφορες τάξεις ενώσεων που έδειξαν ότι είναι αναστολείς της αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων είναι και οι α-(N)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεύδες θειοσεμικαρβαζόνες (HCTs). Οι ενώσεις αυτές είναι οι περισσότερο γνωστοί δυναμικοί αναστολείς της αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων που εξαρτώνται από την HCT, η οποία είναι 80-5000 φορές περισσότερο ενεργή από την υδροξουρία, η οποία χρησιμοποιείται ως κλινικός αντικαρκινικός παράγοντας [40].



Σχήμα 17 : Γενική δομή των θειοσεμικαρβαζονών που περιέχουν διάφορους υποκατεστημένους πυριδινικούς ή ισοκινολινικούς δακτυλίους.

Οι α-(N)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεύδες θειοσεμικαρβαζόνες, οι οποίες έχουν τη γενική δομή του σχήματος 17, αρχικά μπλοκάρουν τη σύνθεση του DNA στα κύτταρα των θηλαστικών αναστέλλοντας το ένζυμο της αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων. Πολλές ενώσεις της τάξης των HCT έδειξαν αντικαρκινική δράση, έναντι ευρέος φάσματος μεταμοσχευμένων όγκων στα ζώα, όπως των νεοπλασμάτων στα τρωκτικά και σε αυτογενή λεμφώματα σκύλων [18b] και ιών του DNA της ομάδας των ερπητών. Το ευρύ αυτό φάσμα δράσης υποδεικνύει τη δυνατότητα χρήσης σε κλινικό επίπεδο και παροτρύνει τη χρήση ενός φαρμάκου της τάξης αυτών των ενώσεων στη θεραπεία του καρκίνου. Από τις ενώσεις της ομάδας αυτής των θειοσεμικαρβαζονών (HCT), αντικαρκινική δράση

εμφάνισαν τόσο η 2-φορμυλο-3-υδροξυπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (3-HP, 2-formyl-3-hydroxypyridine thiosemicarbazone), όσο και η 2-φορμυλο-5-υδροξυπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (5-HP, 2-formyl-5-hydroxypyridine thiosemicarbazone), η οποία και δοκιμάστηκε στη φάση I σε ασθενείς με καρκίνο [41]. Ωστόσο, η αξιοσημείωτη αναστολή των όγκων που παρατηρήθηκε στα ζωικά συστήματα δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο. Η σχετική αυτή αδράνεια της 5-HP ως αντινεοπλαστικού παράγοντα σε ασθενείς φάνηκε να είναι αποτέλεσμα της σχετικά χαμηλής ανασταλτικής δυνατότητας για το ένζυμο-στόχο της αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων και του μικρού βιολογικού χρόνου υποδιπλασιασμού στους ανθρώπους, εξαιτίας του γρήγορου σχηματισμού και αποβολής δεσμευμένου *O*-γλουκουρονιδίου (*O*-glucuronide) [18e, 40].

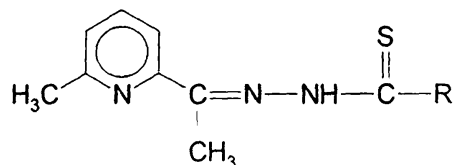
Μια σύγκριση των αποτελεσμάτων, έναντι του Sarcoma 180 σε ασκητικά κύτταρα, έγινε για τις θειοσεμικαρβαζόνες της 4-μορφολινο-2-φορμυλοπυριδίνης (4-morpholino-2-formylpyridine) και της 5-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνης (5-hydroxy-2-formylpyridine, 5-HP) (Πίνακας VII). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρώτη είναι συγκριτικά περισσότερο δραστική από την 5-HP, αυξάνοντας τη διάρκεια ζωής των ζώων που έφεραν το νεόπλασμα αυτό. Έτσι, στη μεγαλύτερη αποτελεσματική ημερήσια κλίμακα δόσεων των 60-80 mg/kg, η ένωση 4-μορφολινο-2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη αύξησε το χρόνο ζωής των ποντικών με καρκίνο από 13.6 σε 38 ημέρες, ενώ η συγκρινόμενη 5-HP στη βέλτιστη κλίμακα δόσεων των 40-60 mg/kg, ημερησίως, παρέτεινε τη ζωή σε περίπου 31 ημέρες. Μελέτες στο μεγαλύτερο επίπεδο δόσης (80 mg/kg) όπου εξετάστηκαν τα ποντίκια στα οποία εφαρμόστηκε θεραπεία με 5-HP έδειξαν σημαντική τοξικότητα, με αποτέλεσμα να χάσουν τα ποντίκια το 16,2% του βάρους τους και να μειωθεί σε 16.8 ημέρες ο μέσος χρόνος ζωής τους. Αντίθετα κατά τη θεραπεία με την 4-μορφολινο-2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη σε παρόμοια επίπεδα δόσεων, δεν παρατηρήθηκε τέτοιος βαθμός τοξικότητας [18e].

Πίνακας VII : Συγκριτικά αποτελέσματα των θειοσεμικαρβαζονών 4-μορφολινο-2-φορμυλοπυριδίνη και 5-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη (5-HP) στο χρόνο επιβίωσης των ποντικών με Sarcoma 180 σε ασκητικά κύτταρα.

Ένωση	Ημερήσια δόση mg/kg	Αν Δ wt, %	Μέσος χρόνος επιβίωσης, ημέρες $\pm$ SE	% 50-ημέρα επιβιώντων
Καμία		+24.4	13.6 $\pm$ 0.4	0
5-HP	20	+1.4	25.3 $\pm$ 2.9	10
	40	-0.5	30.5 $\pm$ 2.6	13
	60	-3.3	31.4 $\pm$ 2.0	20
	80	-16.2	16.8 $\pm$ 5.0	0
4-MP	20	-1.2	24.8 $\pm$ 1.4	0
	40	-2.0	34.8 $\pm$ 3.5	33
	60	-7.0	38.0 $\pm$ 3.7	40
	80	-5.9	38.2 $\pm$ 3.5	20

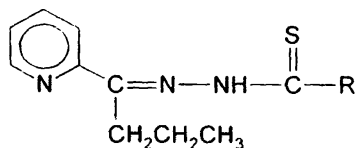
Το 1983 ο Klayman και οι συνεργάτες του μελέτησαν τέσσερις σειρές 2-ακυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών συγκρίνοντας τα αποτελέσματα τους ως αντιλευχαιμικών παραγόντων, με την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και τα παράγωγά της [42]. Οι ενώσεις αυτές, καθώς και τα αποτελέσματα για την αντικαρκινική τους δράση, φαίνονται στους παρακάτω Πίνακες VIII-X_b.

Πίνακας VIII : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-ακετυλο-6-μεθυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.



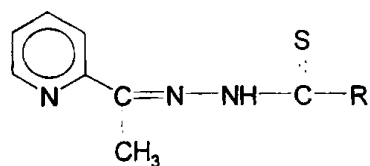
Ένωση	R	Βέλτιστη δόση (mg / kg)	Wt. difference (T-C) (%)	T / C (%)
1	-NHCH ₂ CH=CH ₂	200	-3.2	112
2	-N(CH ₃) ₂	12.5	-0.3	117
3	-N(CH ₂) ₆	50	-2.2	126
4		25	-3.2	151
5		50	-2.5	136

Πίνακας IX : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-βουτυρυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.



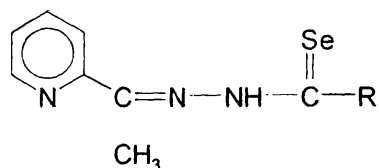
Ένωση	R	Βέλτιστη δόση (mg/kg)	Wt. difference (T-C) (%)	T / C (%)
6	-NHCH ₂ CH=CH ₂	100	-1.1	121
7	-N(CH ₃) ₂	50	-2.5	117
8	-N(CH ₂) ₆	100	-1.2	132
9		100	-5.1	138
10		50	-2.2	126

Πίνακας Χα : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.



Ένωση	R	Βέλτιστη δόση (mg/kg)	Wt. difference (T-C) (%)	T / C (%)
11	-SCH ₃	50.00	-3.8	130
12	-NHCH ₂ C=CH	6.25	-0.4	103
13	-NHC ₅ H ₁₁	25.00	-6.2	123
14	-NHCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅).2HBr	200.00	-1.9	157
15	-NH-c-C ₆ H ₁₁	200.00	-1.8	134
16	-NHC ₆ H ₅	25.00	-1.2	120
17	-N(CH ₃) ₂	6.25	-1.3	100
18	-N(CH ₂) ₃	12.50	-1.1	99
19	-N(CH ₂) ₆	6.25	-2.6	126
20	-N(CH ₂) ₁₂	25.00	-2.3	120
21		6.25	-2.6	126
22		25.00	-0.3	133
23	 .2HCl	25.00	-1.0	108

Πίνακας X_b : Αντικαρκινική δράση των ⁴N, ⁴N-διυποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδιν-η σελενοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.



Ένωση	R	Βέλτιστη δόση (mg/kg)	Wt. difference (T-C) (%)	T / C (%)
6	-N(CH ₃) ₂	50	-0.2	106
7	-N(CH ₂) ₃	25	0.5	104
8	-N(CH ₂) ₆	50	-1.8	118
9		6.25	-2.6	133
10		100	-2.0	124

Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία ογκώδους υποκατάστασης στη θέση ⁴N του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης σχετίζεται με την αντιλευχαιμική τους δραστηριότητα [42]. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τόσο η παρουσία της μεθυλο-υποκατάστασης στη θέση 6 του πυριδινικού δακτυλίου, όσο και η αύξηση του μεγέθους του υποκατεστημένου αζωμεθινίου από μέθυλο στην 2-ακετυλοπυριδιν-η θειοσεμικαρβαζόνη σε πρότυπο στην 2-βουτυρυλοπυριδιν-η θειοσεμικαρβαζόνη, οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητάς τους [42]. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της αντικαρκινικής δράσης των ενώσεων των Πινάκων VIII-XI με τα αποτελέσματα της αντικαρκινικής δράσης της 2-φορμυλοπυριδιν-η θειοσεμικαρβαζόνης και των παραγώγων της, διαπιστώθηκε ότι οι τελευταίες είναι περισσότερο τοξικές στα ζώα από τις πρώτες. Η παρουσία είτε της 6-μεθυλο-ομάδας στον πυριδινικό δακτύλιο είτε ενός βουτυρυλο-μορίου συνδεδεμένο στο αζωμεθίνιο, μειώνει περαιτέρω την τοξικότητα.

Από τα άμινο παράγωγα της πυριδιν-2-καρβοξαλδεΐδης θειοσεμικαρβαζόνης, οι ενώσεις 3- και 5-αμινοπυριδιν-2-καρβοξαλδεΐδες θειοσεμικαρβαζόνες (3-AP και 5-AP) έδειξαν σημαντική αντικαρκινική δράση στα ποντίκια με L1210 λευχαιμία [40]. Η 3-AP εμφανίζεται να είναι 6 φορές περισσότερο δραστική από την 5-HP

(2-φορμυλο-5-υδροξυπυριδινική θειοσεμικαρβαζόνη) ως αναστολέας της δράσης της αναγωγής του CDP (cytidine diphosphate) και 7,5 φορές πιο δραστική από την 5-HP ως αναστολέας της ανάπτυξης των ανθεκτικών στην υδροξυουρία L1210 κυττάρων. Αντίθετα, η 5-AP είναι ελαφρά πιο δραστική από την 5-HP ως αναστολέας της CDP αναγωγής και της ανάπτυξης των γονικών L1210 κυττάρων αλλά είναι 3 φορές περισσότερο δραστική από την 5-HP ως αναστολέας της ανάπτυξης των ανθεκτικών στην υδροξυουρία κυττάρων [40].

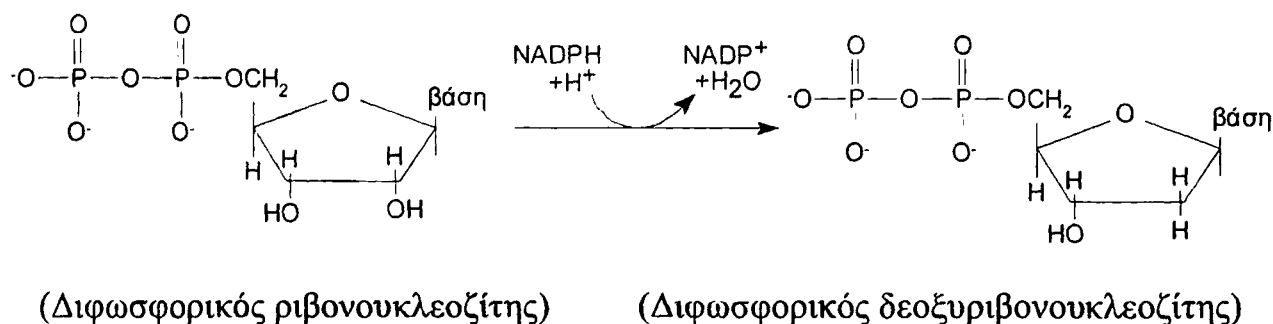
3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ

Η ανακάλυψη του Brockman και των συνεργατών του [43] ότι η πυριδινική-2-καρβοξαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη εμφανίζει αντικαρκινική δραστηριότητα οδήγησε στη σύνθεση και τη μελέτη πολλών ενώσεων με παρόμοια δομή. Από το 1963 άρχισε μια συντονισμένη προσπάθεια σύνθεσης και *in vivo* μελέτης θειοσεμικαρβαζονών περισσότερο δραστικών και λιγότερο τοξικών, με ευρύ φάσμα αντικαρκινικών ιδιοτήτων. Η γνώση του μηχανισμού δράσης των ενώσεων αυτών δεν ήταν μόνο επιθυμητή *per se*, αλλά θα χρησίμευε και στο σχεδιασμό των φαρμάκων. Ο Sartorelli έδειξε ότι η σύνθεση του DNA αναστέλλεται ισχυρά στα L1210 κύτταρα και κυρίως στα S180A κύτταρα στα ποντίκια, ενώ η σύνθεση του RNA και η πρωτεϊνική σύνθεση επηρεάζονται πολύ λιγότερο από την 1-φορμυλοϊσοκινολινική θειοσεμικαρβαζόνη (IQ-1) [18b]. Από τότε λοιπόν που ο Moore και ο Reichard [44], παρατήρησαν την επίδραση του Fe(III) στην αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RDR) από το *Novikoff hepatoma*, το ενδιαφέρον στράφηκε περισσότερο στην επίδραση με το ένζυμο αυτό. Αναπτύχθηκαν μέθοδοι απομόνωσης και καθαρισμού της RDR των θηλαστικών, το σύστημα της οποίας (RDR) είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή (CDP, UDP, ADP, GDP) $\rightarrow$ (dCDP, dUDP, dADP, dGDP) αντίστοιχα και επομένως τελικά για το DNA [18b].

Οι θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν γενικά ότι εμποδίζουν τη σύνθεση του DNA με τη βλάβη που συμβαίνει στο επίπεδο της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων σε

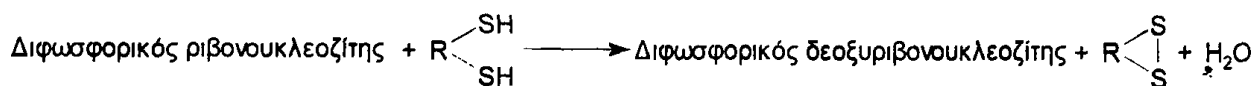
δεοξυριβονουκλεοτίδια, αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου διφωσφορική αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων (ribonucleotide reductase). Η ανασταλτική αυτή δράση πιστεύεται ότι οφείλεται στην ένταξη των ετεροκυκλικών θειοσεμικαρβαζονών μέσω του τριδοντικού συστήματος δέσμευσης N-N-S και επιτυγχάνεται με δύο τρόπους: (α) με τη δέσμευση στο ένζυμο μιας προσχηματισμένης σύμπλοκης ένωσης των θειοσεμικαρβαζονών με το σίδηρο, η οποία στην συνέχεια αναστέλλει την δράση του ενζύμου, ή (β) με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, ο οποίος συμπλέκεται με ένα άτομο σιδήρου του ενζύμου, το οποίο βρίσκεται στο ένζυμο και είναι απαραίτητο για τη δραστηριότητα του [42].

Τα δεοξυριβονουκλεοτίδια είναι πρόδρομα του DNA και σχηματίζονται με την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων (σχήμα 18) [45]. Η 2'-υδροξυλομάδα του ριβόζυλο-τμήματος αντικαθίσταται από ένα άτομο υδρογόνου. Στα βακτήρια *E. Coli* και στα θηλαστικά τα υποστρώματα στην αντίδραση αυτή είναι οι διφωσφορικοί νουκλεοζίτες. Η συνολική στοιχειομετρία της αντίδρασης αυτής φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 18.

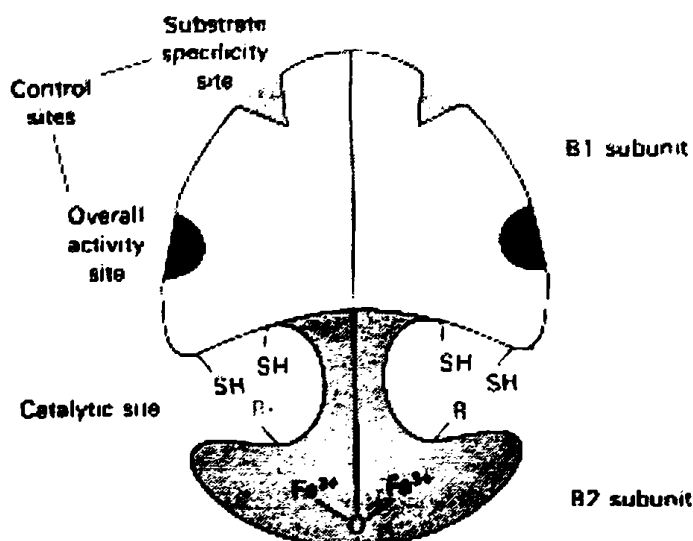


Σχήμα 18 : Μετατροπή διφωσφορικού ριβονουκλεοζίτη σε διφωσφορικό δεοξυριβονουκλεοζίτη.

Ωστόσο ο πραγματικός μηχανισμός της αντίδρασης είναι περισσότερο σύνθετος από ό,τι φαίνεται στην παραπάνω εξίσωση. Ο Peter Reichard έδειξε ότι στα βακτήρια *E. Coli*, ηλεκτρόνια από το NADPH μεταφέρονται προς το υπόστρωμα μέσω μιας σειράς σουλφυδρύλο-ομάδων. Το ένζυμο αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων καταλύει το τελευταίο στάδιο, η στοιχειομετρία του οποίου είναι η εξής :



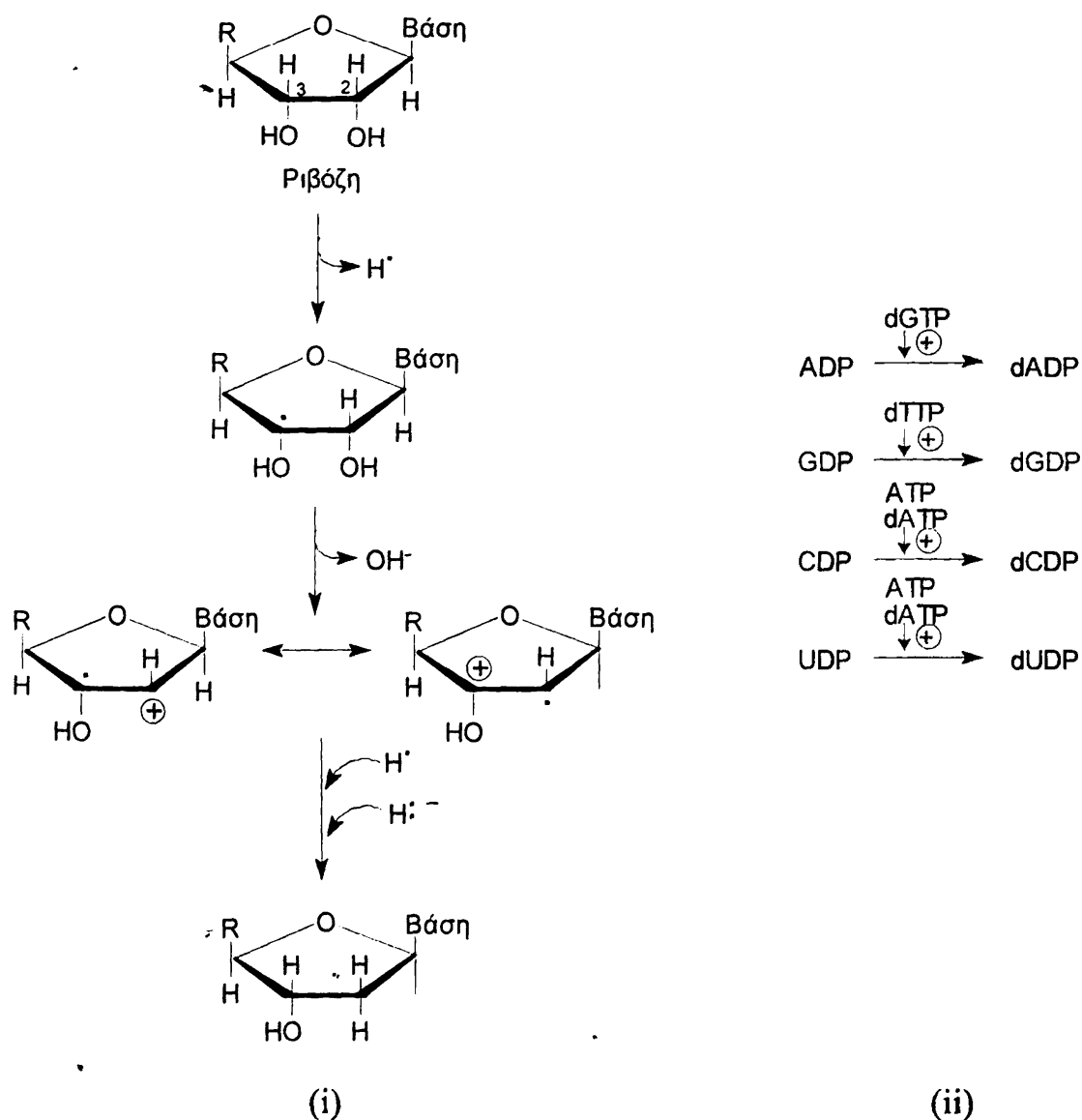
Το ενζυμο αυτό αποτελείται από δύο υπομονάδες, την B1 (ένα διμερές 160-kd) και την B2 (ένα διμερές 78-kd) [45]. Η B1 υπομονάδα περιέχει τις θέσεις δέσμευσης για τα ριβονουκλεοτιδικά υποστρώματα, αλλοστερικούς τροποποιητές και σουλφυδρύλο-ομάδες που χρησιμεύουν ως ενδιάμεσοι δότες ηλεκτρονίων στην αναγωγή της ριβόζυλο-μονάδας. Η B2 υπομονάδα συμμετέχει στην κατάλυση σχηματίζοντας μια ασυνήθη ελεύθερη ρίζα, όπως περιγράφεται παρακάτω στο σχήμα 19. Οι B1 και B2 υπομονάδες μαζί σχηματίζουν τα ενεργά κέντρα του ενζύμου.



Σχήμα 19 : Μοντέλο του ενζύμου αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων στο E. Coli.

Η B2 υπομονάδα είναι πολύ ασυνήθης περιέχοντας μια σταθερή οργανική ελεύθερη ρίζα, συγκεκριμένα μια τυροσυλο-κατιοντική ρίζα. Η ρίζα αυτή είναι απαραίτητη για την κατάλυση, όπως φαίνεται με την απώλεια της ενζυμικής δράσης ύστερα από την προσθήκη της υδροξουρίας, ενός καταστολέα των ελευθέρων ριζών. Η ρίζα στην υπομονάδα B2 σταθεροποιείται με ένα ιονικό κέντρο που αποτελείται από δύο ιόντα Fe^{3+} συνδεδεμένα με ένα άτομο οξυγόνου. Η B2 χάνει αμφότερα και το κέντρο σιδήρου και τη ρίζα της, όταν υποβληθεί σε διαπίδυση

παρουσία 8-υδροξυκινολίνης, μιας ένωσης που δημιουργεί χηλικά σύμπλοκα με τα ιόντα σιδήρου (Fe^{3+}). Δραστική B2 παράγεται από αποπρωτεΐνη και ιόντα Fe^{3+} παρουσία O_2 και μιας θειόλης. Τρεις πρωτεΐνες χρειάζονται για να καταλύσουν την αναγέννηση της ρίζας και την αποκατάσταση της ενζυμικής δράσης. Το ενδιαφέρον είναι ότι μια από αυτές είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου, ενός ενζύμου που καταλύει την απομάκρυνση των βλαβερών ανιόντων του υπεροξειδίου. Το οξυγόνο O_2 είναι ο δέκτης του ηλεκτρονίου από την οξείδωση του φαινολικού δακτυλίου της τυροσίνης προς κατιοντική ρίζα.



Σχήμα 20 : (i) Προτεινόμενος μηχανισμός για την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων με την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου και το σχηματισμό ενδιάμεσων ελευθέρων ριζών.

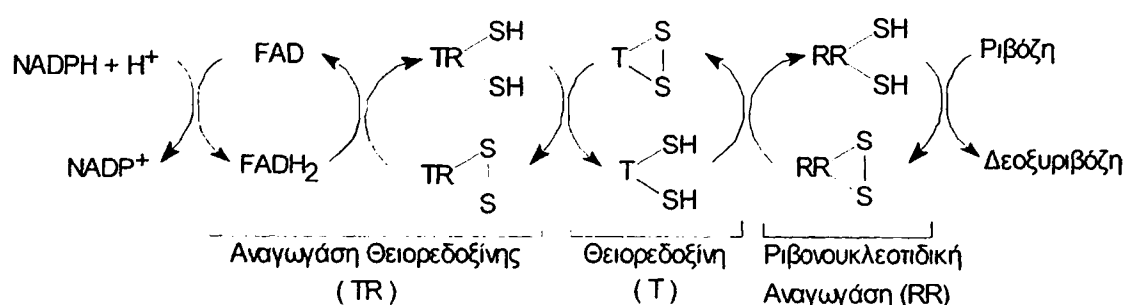
Στο σχηματισμό των δεοξυριβονουκλεοτιδίων, η υδροξυλομάδα που είναι συνδεδεμένη στον C-2 του δακτύλιου της ριβόζης αντικαθίσταται στερεοειδικά από ένα άτομο υδρογόνου. Άλλα άτομα υδρογόνου ούτε εισάγονται ούτε απομακρύνονται. Η ρίζα της τυροσίνης παίζει μάλλον καταλυτικό ρόλο παρά συμμετέχει στη στοιχειομετρία της αντίδρασης αυτής. Στην ουσία ο μηχανισμός είναι μια παροδική μεταφορά των ιδιοτήτων της ελεύθερης ρίζας από το ένζυμο στο υπόστρωμα. Η ρίζα της τυροσίνης αφαιρεί ένα άτομο υδρογόνου από τον C-3 (Σχήμα 20, i). Η παρουσία της ρίζας στον C-3 προάγει την απομάκρυνση της OH⁻ από τον C-2. Ο δακτύλιος του σακχάρου αυτήν τη χρονική στιγμή είναι μια κατιοντική ρίζα. Στη συνέχεια παράγεται δεοξυριβόζη με αναγωγή του C-2 από θειόλες πάνω στην υπομονάδα B1. Το άτομο υδρογόνου, το οποίο έχει απομακρυνθεί με την ρίζα τυροσίνης, επιστρέφει εν συνεχεία στον C-3.

Η συμμετοχή μιας ελεύθερης ρίζας στην αντίδραση αυτή θυμίζει τη δράση του συνενζύμου B₁₂, το οποίο επίσης χρησιμεύει ως πηγή ελεύθερης ρίζας. Η κατιοντική ρίζα της τυροσίνης και ο δεσμός άνθρακα-κοβαλτίου του συνενζύμου B₁₂ είναι δύο τρόποι με τους οποίους επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα δηλαδή την ομολυτική διάσπαση ενός δεσμού. Πράγματι, μερικές βακτηριακές αναγωγάσεις των ριβονουκλεοτιδίων (π.χ. στον *Lactobacillus leichmanni*) περιέχουν το συνένζυμο B₁₂ αντί του κέντρου σιδήρου και μιας τυροσύλο-ρίζας.

Η αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοζιδίων ελέγχεται με αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις. Η υπομονάδα B1 της αναγωγάσης των ριβονουκλεοτιδίων περιέχει δύο τύπους αλλοστερικών θέσεων, η μία από αυτές ελέγχει τη συνολική δράση του ενζύμου, ενώ η άλλη ρυθμίζει την εξειδίκευση έναντι του υποστρώματος. Η συνολική καταλυτική δράση της αναγωγάσης των ριβονουκλεοτιδίων μειώνεται στο ελάχιστο με τη δέσμευση του dATP, το οποίο είναι ένδειξη αφθονίας των ριβονουκλεοτιδίων. Η αναστολή αυτή από επανατροφοδότηση αντιστρέφεται με τη δέσμευση του ATP (Σχήμα 20, ii). Η δέσμευση του dATP ή του ATP στις θέσεις που ελέγχουν την εξειδίκευση έναντι του υποστρώματος, προάγει την αναγωγή του UDP και CDP των πυριδινο-νουκλεοτιδίων. Η αναγωγή του GDP επάγεται με την δέσμευση του dTTP, το οποίο επίσης αναστέλλει την περαιτέρω αναγωγή των πυριμιδινο-ριβονουκλεοτιδίων. Η επακόλουθη αύξηση στο επίπεδο του dGTP οδηγεί

σε μια διέγερση της αναγωγής του ADP. Είναι ενδεικτικό ότι η αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων παρουσιάζει μια ποικιλία διαμορφώσεων καθεμιά από τις οποίες έχει διαφορετικές καταλυτικές ιδιότητες. Αυτή η πολύπλοκη εικόνα ελέγχου εξασφαλίζει την κατάλληλη τροφοδοσία με τα τέσσερα δεοξυριβονουκλεοτίδια που χρειάζονται για τη σύνθεση του DNA.

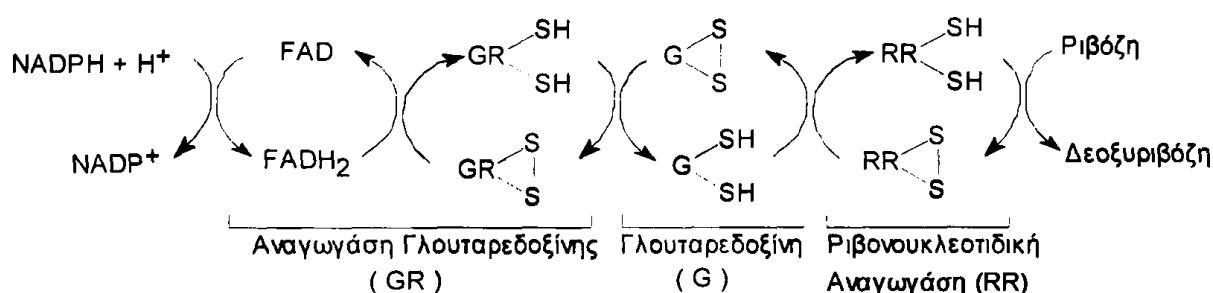
Η μεταφορά των ηλεκτρονίων από το NADPH στις σουλφυδρύλο ομάδες των καταλυτικών θέσεων της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων επιτυγχάνεται είτε με τη θειορεδοξίνη ή με τη γλουταρεδοξίνη. Ο πρώτος φορέας του αναγωγικού δυναμικού, η θειορεδοξίνη, είναι μια πρωτεΐνη 12kd με δύο εκτεθειμένα κατάλοιπα κυστεΐνης το ένα κοντά στο άλλο. Οι σουλφυδρύλο ομάδες οξειδώνονται σε ένα δισουλφυδρικό δεσμό σε μια αντίδραση η οποία καταλύεται από την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων. Από την άλλη μεριά η ανηγμένη μορφή της θειορεδοξίνης αναγεννάται με ηλεκτρόνια που ρέουν από το NADPH. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την αναγωγή της θειορεδοξίνης, μία φλαβοπρωτεΐνη. Τα ηλεκτρόνια ρέουν από το NADPH προς το δεσμευμένο στην αναγωγή FAD και στη συνέχεια προς τον δισουλφυδρικό δεσμό της οξειδωμένης θειορεδοξίνης (Σχήμα 21).



Σχήμα 21 : Μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADPH στις σουλφυδρύλο ομάδες των ενεργών θέσεων του ενζύμου μέσω της θειορεδοξίνης.

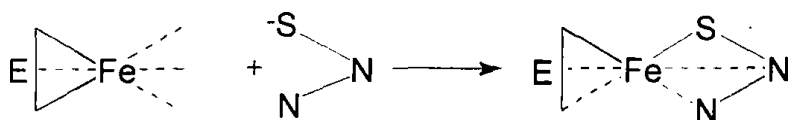
Η θειορεδοξίνη δεν είναι ο μόνος φορέας αναγωγικού δυναμικού προς την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων. Μεταλλαγμένα *E. Coli*, τα οποία στερούνται παντελώς θειορεδοξίνης, βρέθηκε ότι παράγουν δεοξυριβονουκλεοτίδια. Αυτή η εντυπωσιακή παρατήρηση οδήγησε στην απομόνωση ενός δεύτερου συστήματος

μεταφοράς. Ο δότης ηλεκτρονίων στα μεταλλαγμένα αυτά βακτήρια αποδείχθηκε ότι είναι το γλουταθείο, ένα τριπεπτίδιο που περιέχει κυστεΐνη, ενώ η αναγωγή του γλουταθείου καταλύει την αναγωγή του οξειδωμένου γλουταθείου από το NADPH. Μια φλαβίνη συμμετέχει στην οξειδοαναγωγική αυτή αντίδραση, όπως και σε εκείνη που καταλύεται από την αναγωγή της θειορεδοξίνης. Η γλουταρεδοξίνη, μια άγνωστη μέχρι τώρα πρωτεΐνη, μεταφέρει την αναγωγική ισχύ του γλουταθείου στην αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων. Η γλουταρεδοξίνη και η θειορεδοξίνη είναι ομόλογες πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, το προεξέχον τμήμα που περιέχει το θειολικό ζεύγος είναι πολύ παρόμοιο στις δύο αυτές πρωτεΐνες (σχήμα 22).



Σχήμα 22 : Μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADPH στις σουλφυδρύλο ομάδες των ενεργών θέσεων του ενζύμου μέσω της γλουταρεδοξίνης.

Το 1970 ο French και οι συνεργάτες του [46] πρότειναν ένα μοντέλο παρεμπόδισης του ενζύμου αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RDR) από τον υποκαταστάτη της θειοσεμικαρβαζόνης, όπως αυτό φαίνεται στο σχήμα 23.



Σχήμα 23 : Μοντέλο δράσης των θειοσεμικαρβαζονών στο ένζυμο αναγωγής των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων.

Παρά τις μελέτες όμως που έχουνε γίνει, ο μηχανισμός αναστολής της δράσης του ενζύμου RDR από την 1-φορμυλοϊσοκινολίνη θειοσεμικαρβαζόνη (IQ-1) παρέμεινε άγνωστος. Το 1983, ο L. Thelander και ο A. Graslund [47] παρουσίασαν τα αποτελέσματά τους, με τα οποία έδειξαν ότι ο στόχος της IQ-1 ήταν η ελεύθερη ρίζα της τυροσίνης στην M2 υπομονάδα του ενζύμου αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων των θηλαστικών. Το ένζυμο RDR των θηλαστικών, όπως γνωρίζουμε από βιβλιογραφικά δεδομένα, είναι παρόμοιο με το γνωστό ένζυμο RDR του βακτηρίου *Escherichia Coli* [48]. Βρέθηκε λοιπόν ότι η σύμπλοκη ένωση του σιδήρου με την 1-φορμυλοϊσοκινολίνη θειοσεμικαρβαζόνη (IQ-1) του φαρμάκου ενώνεται στη δραστική θέση του ενζύμου και στην συνέχεια η σιδηρούχα μορφή της σύμπλοκης ένωσης αντιδρά με το μοριακό οξυγόνο, με μια οξειδοαναγωγική αντίδραση, μέσω της αναγωγής ενός ηλεκτρονίου, οδηγώντας στην καταστροφή της M2 ελεύθερης ρίζας της τυροσίνης. Μετά την αφαίρεση του φαρμάκου, η ελεύθερη ρίζα της τυροσίνης και η δράση της αναγωγής του ριβονουκλεοτιδίου μπορούν να ανακτηθούν με επώαση του ενζύμου με διθειοθρεϊτόλη (dithiothreitol).

Κατά τη μελέτη ωστόσο του μηχανισμού της αντιμικροβιακής δράσης των ισατινο-β-θειοσεμικαρβαζονών (isatin-β-thiosemicarbazone, IBT) και των κεθοξαλο-δι(θειοσεμικαρβαζονών) {kethoxal bis(thiosemicarbazone, KTS), ο Levinson το 1980 [19b] υποστήριξε ότι πιθανόν να υπάρχουν περισσότεροι από ένας μηχανισμοί. Ο πρώτος μηχανισμός αναφέρεται στη δέσμευση της σύμπλοκης ένωσης μετάλλου-θειοσεμικαρβαζόνης στα νουκλεονικά οξέα του ιού. Κατά το δεύτερο μηχανισμό δράσης των θειοσεμικαρβαζονών έχει αναφερθεί ότι λαμβάνει χώρα δέσμευση της σύμπλοκης ένωσης μετάλλου-θειοσεμικαρβαζόνης στις πρωτεΐνες του ιού, ενώ κατά τον τρίτο μηχανισμό δράσης αναφέρεται ότι η χρησιμοποιούμενη ως φάρμακο θειοσεμικαρβαζόνη δρα απλά σαν ένας μεταφορέας για το χαλκό και δεν παίζει κανένα ιδιαίτερο ρόλο κατά την επίδραση [19b].

Κατά τη μελέτη [49] της αναστολής της αντιγραφής του ιού του απλού έρπη (herpes simplex virus, HSV) παρατηρήθηκε ότι η αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμάκων, όπως είναι το ACV (antiherpesvirus, acyclovir, zovirax), μπορεί να αυξηθεί με το συνδυασμό περισσότερων από δύο αντιμικροβιακών παραγόντων, οι οποίοι επιλέγονται έτσι ώστε να παρεμποδίζουν προσεκτικά επιλεγμένους δρόμους

μεταβολής των κυττάρων. Το ACV βρέθηκε ότι είναι ένας δυναμικός αναστολέας της αντιγραφής του HSV και ένας απενεργοποιητής της DNA πολυμεράσης του HSV. Το ACV ως φάρμακο βρέθηκε ότι αρχικά φωσφορυλιώνεται από την HSV πυριμιδίνη δεοξυριβονουκλεοσιδική κινάση ενώ επιπλέον φωσφορυλίωση από κυτταρικές κινάσες δίνουν το τριφωσφορικό ACV (ACVTP), το οποίο είναι και η δραστική μορφή του φαρμάκου. Στα μολυσμένα με HSV κύτταρα η δραστικότητα του ACV φτάνει ως ένα επίπεδο και στη συνέχεια από μόνη της περιορίζεται. Η θεραπεία με ACV έδειξε ότι έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης της θυμιδινικής συνθάσης (thymidylate synthase) και του μεγέθους της ενδοκυτταρικής συσσώρευσης της θυμιδίνης. Η θυμιδίνη συναγωνίζεται με το ACV στη φωσφορυλίωση από την HSV κινάση της δεοξυριβονουκλεοσιδικής πυριμιδίνης (TK, pyrimidine deoxyribonucleoside kinase), με συνέπεια η μεταβολή αυτή του μεταβολισμού του νουκλεοσιδίου να επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα με την οποία το ACV αναστέλλει την DNA πολυμεράση του HSV. Το ACV αυξάνει επίσης σημαντικά το μέγεθος της συσσώρευσης των τριφωσφορικών δεοξυριβονουκλεοσιδίων (dNTP) τα οποία περιέχουν dGTP (deoxyguanosine triphosphate), με αποτέλεσμα να περιορίζεται επιπλέον η αποτελεσματικότητά του, λόγω του ότι η dGTP συναγωνίζεται την ACVTP, στη δέσμευση από την DNA πολυμεράση του HSV. Παρατηρούμε λοιπόν ότι για να βελτιωθεί η δραστικότητα του ACV θα πρέπει να μειωθεί τόσο το μέγεθος της πυριμιδινικής δεοξυριβονουκλεοσιδικής συσσώρευσης, όσο και το μέγεθος της dGTP συσσώρευσης στα μολυσμένα κύτταρα, με αποτέλεσμα να μειωθούν οι παραγόντες που συναγωνίζονται το ACV, θεωρητικά αυξάνοντας την φωσφορυλίωσή του και την μετατροπή του προς τη δραστική του μορφή και μεγιστοποιώντας τη συγχώνευση του ACVTP στην DNA πολυμεράση του HSV. Βρέθηκε λοιπόν ότι ενώσεις που αναστέλλουν την αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων (RDR), βελτιώνουν την αντιμικροβιακή δράση του ACV μειώνοντας το μέγεθος των ενδοκυτταρικών συσσωρεύσεων των dGTP, τα οποία όπως είδαμε συναγωνίζονται με το ACVTP για το ποιο θα ενωθεί με την DNA πολυμεράση του HSV. Ένας τέτοιος λοιπόν αναστολέας βρέθηκε ότι είναι η 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH), η οποία έδειξε ότι αναστέλλει επιλεκτικά την RDR



του HSV και επίσης είναι ένας δυναμικός αναστολέας του HSV τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Το φάρμακο αυτό έδειξε ότι μειώνει το μέγεθος της συσσώρευσης dNTP στα μολυσμένα κύτταρα και είναι αποτελεσματικό στη μείωση του μεγέθους της συσσώρευσης των dGTP. Για να περιοριστεί το μέγεθος των ενδοκυτταρικών συσσωρεύσεων των δεοξυριβονουκλεοσιδίων της πυριμιδίνης βρέθηκε ότι η 5-φλουοροδεοξουριδίνη (5-fluorodeoxyuridine, 5-FdUrd) αναστέλλει την θυμιδινική συνθάση (thymidylate synthase), ένα ένζυμο κλειδί στη μετατροπή της dUMP (deoxyuridylate) σε dTMP (deoxythymidylate). Ο αναστολέας αυτός έδειξε να μειώνει τις ενδοκυτταρικές συσσωρεύσεις της θυμιδίνης (thymidine) και κυτιδίνης (cytidine) σε μη τοξικές συγκεντρώσεις. Έτσι λοιπόν ο συνδυασμός των τριών αυτών φαρμάκων, ACV, HL4DH και 5-FdUrd, βρέθηκε ότι δρα με ένα συνεργιστικό τρόπο στην αναστολή της αναδίπλωσης του HSV και δίνει την καλύτερη δυνατή συνέργεια από οποιοδήποτε άλλο από τους τρεις συνδυασμούς δύο φαρμάκων [49].

4. ΣΥΜΠΛΟΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ ΜΕ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΕΣ

Έχουν αναφερθεί διάφορα είδη σύμπλοκων ενώσεων των μετάλλων μετάπτωσης με τις θειοσεμικαρβαζόνες. Ο M.J.M. Campbell [50] έχει αναφέρει ποικιλία τέτοιων σύμπλοκων ενώσεων ανιονικών, ουδέτερων και κατιονικών. Μολονότι ο υποκαταστάτης συνήθως εντάσσεται με την ουδέτερη μορφή του, μερικές φορές σχηματίζονται σύμπλοκες ενώσεις και με την ανιονική μορφή. Ο υποκαταστάτης μπορεί να δρα μονοδοντικά, διδοντικά ή και τριδοντικά. Η ένταξή του με το ιόν του μετάλλου μπορεί να λάβει χώρα μέσω του ατόμου θείου, με ένα ή περισσότερα άτομα αζώτου, ή με άτομα αζώτου και θείου μαζί. Έχουν αναφερθεί σύμπλοκες ενώσεις με αριθμούς ένταξης επτά (δομή πενταγωνικής διπυραμίδας), έξι (δομή οκταεδρική), πέντε (δομή τριγωνικής διπυραμίδας ή τετραγωνικής πυραμίδας), τέσσερα (επίπεδη τετραγωνική ή τετραεδρική δομή) καθώς επίσης μονοπυρηνικές και πολυπυρηνικές σύμπλοκες ενώσεις.

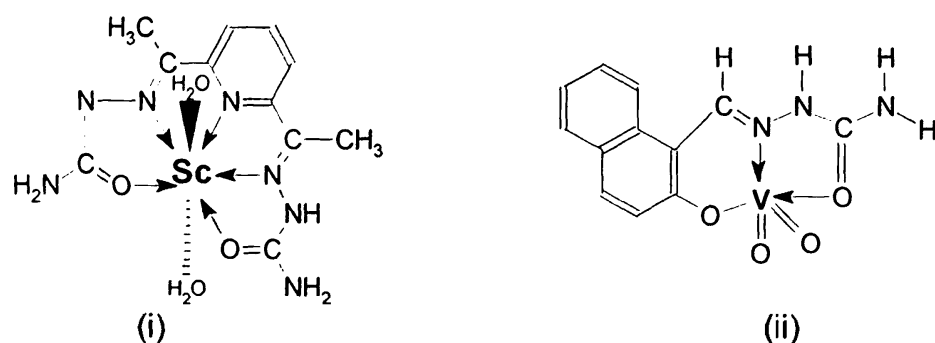
Από τις μελέτες που έχουν γίνει στις σύμπλοκες ενώσεις των σεμικαρβαζονών και θειοσεμικαρβαζονών με ιόντα των μετάλλων μετάπτωσης, μπορούμε να ταξινομήσουμε τις ενώσεις αυτές με βάση την d^n διαμόρφωση των ιόντων των μετάλλων [2]. Έτσι έχουμε : (d^1) Sc(III), VO(IV), (d^3) Cr(III), (d^4) Mn(III), (d^5) Fe(III), Mn(II), Ru(III), (d^6) Fe(II), Co(III), Ru(II), Rh(III), (d^7) Co(II), (d^8) Ni(II), Pd(II), Pt(II) (d^9) Cu(II) και (d^{10}) Zn(II).

4.1. d^1 Σύμπλοκες ενώσεις

Έχει περιγραφεί με ακτίνες X η κρυσταλλική δομή μιας σύμπλοκης ένωσης του σκανδίου(III) με τον πενταδοντικό υποκαταστάτη 2,6-διακετυλοπυριδίνη σεμικαρβαζόνη (2,6-diacetylpyridine semicarbazone) (Σχήμα 24,i) και με γεωμετρία πενταγωνικής διπυραμίδας [51]. Στην ένωση αυτή δύο μόρια ενταγμένου νερού βρίσκονται σε απόσταση 2.084Å και 2,123Å, αντίστοιχα από το κεντρικό άτομο του μετάλλου. Επίσης δόθηκαν και τα δεδομένα της κρυσταλλικής δομής μιας άλλης σύμπλοκης ένωσης του θείου-αναλόγου του υποκαταστάτη αυτού με το σίδηρο, το δις(θειοκυανατο) (2,6-διακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη)σίδηρο(II) διένυδρο {bis(thiocyanato) (2,6-diacetylpyridine thiosemicarbazone)iron(II) dihydrate}. Μολονότι η ένωση αυτή δεν ανήκει στο d^1 σύστημα, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, παρά τη γεωμετρία πενταγωνικής διπυραμίδας που επιβάλλεται από τον υποκαταστάτη, όπως συμβαίνει και στην πρώτη περίπτωση, τα άτομα θείου της θείονης είναι σημαντικά έξω (0,44Å) από το επίπεδο των ελαχίστων τετραγώνων που ορίζεται από τα υπόλοιπα μόρια, όπως φαίνεται από την επιμήκυνση των δεσμών του σιδήρου-θείου (2,639Å). Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική διότι δείχνει το ρόλο που παίζουν άλλοι ενταγμένοι υποκαταστάτες στην τροποποίηση ή παραμόρφωση της τελικής στερεοχημείας του μορίου.

Ενδιαφέρουσες αναφορές έχουν γίνει επίσης για τις σύμπλοκες ενώσεις του οξοβαναδίου(IV) με σεμικαρβαζόνες και θειοσεμικαρβαζόνες ως υποκαταστάτες. Για παράδειγμα έχουν περιγραφεί διμερείς σύμπλοκες ενώσεις του βαναδυλίου(IV) με την α -πυριδυλο θειοσεμικαρβαζόνη [52] (α -pyridyl thiosemicarbazone) του τύπου $[LVO(\mu-X)_2VOL]X'_2$ (L = ο υποκαταστάτης, X = OH, Cl ή CN και X' = H_2O , Cl,

CN, αντίστοιχα). Τα ιόντα βαναδυλίου στην ένωση αυτή έχουν γεωμετρία τετραγωνικής πυραμίδας με το άτομο οξυγόνου στην κορυφή και τον διδοντικό υποκαταστάτη να εντάσσεται μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης και του ατόμου θείου της θειόνης. Μονομερείς σύμπλοκες ενώσεις του οξοβαναδυλίου(IV) έχουν απομονωθεί [53] με υποκαταστάτες την κυκλοεξανονη σεμικαρβαζόνη (cyclohexanone semicarbazone) και κυκλοεξανονη θειοσεμικαρβαζόνη (cyclohexanone thiosemicarbazone), με γενικό τύπο $[\text{VO}_2\text{L}_2]\text{X}$ (όπου $\text{L} = \text{o}$ υποκαταστάτης και $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, 1/2\text{SO}_4$). Οι ενώσεις αυτές έχουν τετραγωνικές δομές με τα ανιόντα να βρίσκονται *trans* ως προς το άτομο οξυγόνου. Ακόμη, έχει απομονωθεί [2] η ένωση του βαναδυλίου με γενικό τύπο $\text{NH}_4[\text{VO}_2\text{L}]$ {(όπου $\text{L} = \text{το}$ μονοανιόν της 2-υδροξυ ναφθαλδεΐδης σεμικαρβαζόνης (2-hydroxynaphthaldehyde semicarbazone)), στην οποία το άτομο του βαναδίου βρίσκεται στην πεντασθενή μορφή του. Ο σχηματισμός τέτοιας σύμπλοκης ένωσης αποδίδεται στην "προσαγωγή του οξυγόνου" (fixation of oxygen) από τον αέρα, δίνοντας μια διαμαγνητική ένωση. Οι κρυσταλλογραφικές μελέτες των ακτίνων-X αποκαλύπτουν ότι το άτομο του βαναδίου προσδίδει μια παραμορφωμένη γεωμετρία τετραγωνικής πυραμίδας στην ανιονική σύμπλοκη ένωση (Σχήμα 24, ii).



Σχήμα 24 : (i) Σύμπλοκη ένωση του σκανδίου(III) με την 2,6-διακετυλοπυριδινη σεμικαρβαζόνη (ii) Σύμπλοκη ένωση του διοξοβαναδίου(IV) με την 2-υδροξυ ναφθαλδεΐδη σεμικαρβαζόνη, $\text{NH}_4[\text{VO}_2\text{L}]$.

4.2. d^3 Σύμπλοκες ενώσεις

Από τις σύμπλοκες ενώσεις του τρισθενούς χρωμίου με θειοσεμικαρβαζόνες, ο Mitsumoto και οι συνεργάτες του [54] έχουν περιγράψει και χαρακτηρίσει, με φασματικά κυρίως δεδομένα και τους δύο τύπους ενώσεων, τις ιονικές με γενικό τύπο $[\text{Cr}(\text{HTSC})_3]\text{Cl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ και τις ουδέτερες με τύπο $[\text{Cr}(\text{TSC})_3]$ (όπου HTSC = η ουδέτερη μορφή της θειοσεμικαρβαζόνης και TSC = η ανιονική μορφή του υποκαταστάτη). Τα ηλεκτρονιακά φάσματα τόσο των ιονικών όσο και των ουδέτερων σύμπλοκων ενώσεων έδειξαν ότι είναι παρόμοια με τα φάσματα που λαμβάνονται για τις αντίστοιχες σύμπλοκες ενώσεις του κοβαλτίου, εκτός από την ταινία στα $\sim 31000 \text{ cm}^{-1}$, η οποία εμφανίζεται στα φάσματα των ιονικών ενώσεων του χρωμίου να είναι πιο πλατιά από ό,τι στις αντίστοιχες ενώσεις του κοβαλτίου. Παρόμοια σύγκριση έγινε [55] και στις σύμπλοκες ενώσεις των 5-χλωρο- και 5-βρωμο- σαλικυλαλδεϋδη σεμικαρβαζόνες ($5\text{-XH}_2\text{SSC}$, όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br) με γενικό τύπο $[\text{M}(5\text{-XHSSC})_2]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, οι οποίες απομονώθηκαν από μείγματα αιθανολικών διαλυμάτων των υποκαταστατών και χλωριδίων του χρωμίου(III). Ο σχηματισμός και η απομόνωση των σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[\text{Cr}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}_2$, {όπου HL = το μονοανιόν της διακετυλομονοξιμης σεμικαρβαζόνης (diacetyl monoxime semicarbazone)} και $[\text{Cr}(\text{HL})\text{L}]$ (όπου L = το διανιόν της διακετυλο- μονοξιμης σεμικαρβαζόνης/θειοσεμικαρβαζόνης), έγινε κατά την αλληλεπίδραση του $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$ με τα παράγωγα των αντίστοιχων υποκαταστατών [56]. Η ολική αντικατάσταση των μορίων του νερού στην τελευταία σύμπλοκη ένωση, εξηγείται με την αύξηση του πυρηνόφιλου χαρακτήρα καθώς πηγαίνουμε από την σεμικαρβαζόνη στην θειοσεμικαρβαζόνη ως υποκαταστάτη. Θα πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι στην παρατήρηση αυτή μπορεί να συνεισφέρει και η προσθήκη βάσεως κατά τη διάκριση της παραπάνω σύνθεσης. Παραμαγνητικές, οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις, του τύπου $[\text{CrL}_3]$ μπορούν επίσης να ληφθούν με την p -υποκατεστημένη βενζαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη (p -benzaldehyde thiosemicarbazone), όπου ο υποκαταστάτης βρίσκεται να είναι διδοντικός και μονοανιονικός [13b]. Επίσης, κατά την αντίδραση του χλωριδίου του $\text{Cr}(\text{III})$ με βιολογικά δραστικές βάσεις του Schiff, παρασκευάστηκαν και απομονώθηκαν [57]

σύμπλοκες ενώσεις του Cr(III) με γενικό τύπο $[\text{CrCl}_2(\text{NX})_2\text{H}_2\text{O}]$ και $[\text{CrCl}(\text{NX})_2\text{H}_2\text{O}]$, όπου NXH = φουρφουραλδεΐδη σεμικαρβαζόνη/θειοσεμικαρβαζόνη [furfuraldehyde semicarbazone ($\text{X} = \text{O}$), furfuraldehyde thiosemicarbazone ($\text{X} = \text{S}$)] και ινδολίο-3-καρβοξαλδεΐδη σεμικαρβαζόνη /θειοσεμικαρβαζόνη [indole-3-carboxaldehyde semicarbazone ($\text{X} = \text{O}$), indole-3-carboxaldehyde thiosemicarbazone ($\text{X} = \text{S}$)]. Κατά τη μελέτη των φασμάτων των σύμπλοκων αυτών ενώσεων βρέθηκε ότι οι υποκαταστάτες δρουν διδοντικά και οι σύμπλοκες ενώσεις τους εμφανίζουν τετραγωνική γεωμετρία.

4.3. d^4 Σύμπλοκες ενώσεις

Στην κατηγορία αυτή έχουμε τη σύνθεση των σύμπλοκων ενώσεων του Mn(III) με διδοντικούς και τριδοντικούς υποκαταστάτες, βάσεις του Schiff, όπως είναι η 1-σαλικυλο- και 1-φαινυλο- 4-βενζυλαμιδοθειοσεμικαρβαζόνη (1-salicyl- και 1-phenyl-4-benzylamidothiosemicarbazone) αντίστοιχα [58]. Κατά τη σύνθεση των ενώσεων αυτών έχουμε το σχηματισμό μιας οκταεδρικής σύμπλοκης ένωσης του τύπου $[\text{ML}_2]^+$, ενώ ο δεύτερος υποκαταστάτης δίνει μια ψευδοοκταεδρική σύμπλοκη ένωση του τύπου $[\text{ML}_2(\text{OH})_2]^+$. Οι δομές των ενώσεων αυτών έχουν χαρακτηριστεί με φασματοσκοπία υπερύθρου (IR), με ηλεκτρονιακά φασματικά δεδομένα και μαγνητικές μετρήσεις.

4.4. d^5 Σύμπλοκες ενώσεις

Κατά τις αντιδράσεις των αλάτων του Fe(III) με υποκαταστάτες 5-χλωρο- και 5-βρωμο- σαλικυλαλδεΐδη σεμικαρβαζόνες (XSSa , όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br) [55] σχηματίζονται σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{M}(5-\text{XHSSa})_2]\text{Y}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br και $\text{Y} = \text{Cl}$ ή NO_3). Παρόμοιες ενώσεις δίνουν και τα τρισθενή ιόντα του χρωμίου, του κοβαλτίου και του σιδήρου με τους ίδιους υποκαταστάτες. Οι σταθερές ιονισμού για τις όξινες σύμπλοκες ενώσεις και των τριών αυτών τρισθενών ιόντων ακολουθούν τη σειρά $\text{Co(III)} > \text{Cr(III)} > \text{Fe(III)}$. Οι αλογονο-υποκατεστημένες ενώσεις είναι περισσότερο όξινες από αυτές από τις οποίες προέρχονται, δείχνοντας έτσι την

επίδραση της υποκατάστασης στις σταθερές ιονισμού των σύμπλοκων ενώσεων [2]. Ωστόσο, για τις σύμπλοκες ενώσεις του Fe(III) με τις υποκατεστημένες σαλικυλαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνες περιγράφηκαν τα δομικά χαρακτηριστικά και οι μαγνητικές τους ιδιότητες και βρέθηκε ότι έχουν γενικό τύπο $M[Fe(R-L)_2] \cdot nH_2O$, (όπου $M = Cs, NH_4$ ή K , $R = H, 5-Cl, 5-Br, 3,5-δι-Cl$ ή $3,5-δι-Br$, $n = 0$ ή $1,5$ και $L =$ σαλικυλαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη). Η μελέτη της δομής των παραπάνω αναφερόμενων σύμπλοκων ενώσεων έδειξε ότι οι υποκαταστάτες εντάσσονται τριδοντικά, με τα άτομα S, O και τα *trans*-N άτομα, ενώ τα άτομα του σιδήρου είναι οκταεδρικά ενταγμένα. Μολονότι ασημαντες διαφορές παρατηρούνται στα μήκη των δεσμών και των γωνιών στους υποκαταστάτες των υψηλών και χαμηλών spin σύμπλοκων ενώσεων, βρέθηκε ότι οι υψηλού-spin σύμπλοκες ενώσεις έχουν τη μεγαλύτερη παραμόρφωση στην οκταεδρική τους διαμόρφωση. Γενικά βρέθηκε ότι η σαλικυλαλδεΰδη σεμικαρβαζόνη (H_2L^1), θειοσεμικαρβαζόνη (H_2L^2) και S-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (H_2L^3) χρησιμοποιούν, για την ένταξη με το άτομο του Fe(III), τα άτομα δότες ONO, ONS και ONN αντίστοιχα. Ανάλογα με το pH της αντίδρασης οι υποκαταστάτες αυτοί μπορεί να δράσουν μονοανιονικά (HL^-) ή διανιονικά (L^{2-}) και οι οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις που προκύπτουν μπορεί να έχουν το γενικό τύπο $[Fe(HL)_2X]$ ($X = Cl, Br$ κ.ά., $HL = HL^1, HL^3$), $[Fe(HL)L]$ ($HL = HL^3$ και $L = L^3$), $M[FeL_2]$ ($M = Li, NH_4$ κ.ά., $L = L^1, L^2$) και $[Fe(HL)Cl_2]$ ($HL = HL^1, HL^2, HL^3$). Έχουν επίσης παρασκευαστεί και χαρακτηριστεί και σύμπλοκες ενώσεις του Fe(III) με τα παράγωγα της σαλικυλαλδεΰδης θειοσεμικαρβαζόνης τα οποία περιέχουν δύο υποκαταστάτες και έχουν γενικό τύπο $[Fe(HL^1)L^1]$, $Li[FeL_2^1]$, $[Fe(HL^2)_2]Cl$, $[Fe(HL^2)L^2]$ και $Li[FeL_2^3]$ [59a,b].

Μια άλλη ομάδα σύμπλοκων ενώσεων του σιδήρου(III), η οποία τράβηξε το ενδιαφέρον των μελετητών εξαιτίας ίσως της σπουδαιότητάς τους στη χηλική θεραπεία (chelation therapy) με σύμπλοκες ενώσεις, είναι αυτή που προέρχεται από τις α-(N)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνες. Έτσι, οι Raina και Srivastava [60] συνέθεσαν και χαρακτήρισαν χαμηλού-spin σύμπλοκες ενώσεις του Fe(III) με τη βιολογικά δραστική 2-πυριδίνη καρβοξαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (2-pyridine carboxaldehyde thiosemicarbazone) και με τα κατάλληλα ανιόντα NO_3^- , Cl^- , N_3^- , NCS^- και CN^- . Στις ενώσεις αυτές ο υποκαταστάτης βρέθηκε ότι εντάσσεται

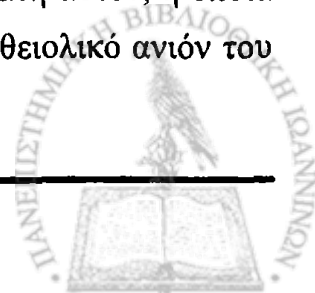
με το ιόν του Fe(III) σε αναλογία 2:1, ενώ τα ανιόντα συντελούν στο χαμηλό-spin του ιόντος του Fe(III) στις πολυκρυσταλλικές αυτές σύμπλοκες ενώσεις. Η μελέτη της ικανότητας ένταξης των βιολογικά δραστικών υποκαταστατών, πυριδινη-2-καρβοξαλδεϋδη (4-φαινυλο)- (H₁L) και πυριδινη-2-καρβοξαλδεϋδη- (LH) θειοσεμικαρβαζόνη με το μεταλλοϊόν του Fe(III), έδειξε ότι οι υποκαταστάτες δρουν τριδοντικά μέσω των N-N-S ατόμων δοτών και δίνουν τις σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο Fe^{III}(A)₂X·nH₂O (A = L₁ ή L και X = Cl, ClO₄) [61]. Οι σύμπλοκες αυτές ενώσεις και οι υποκαταστάτες τους μελετήθηκαν *in vitro* για την αντιβακτηριακή τους δράση έναντι του *E. Coli*. Μελέτες που έγιναν για την αντιμυκητιακή δράση των πυριδινη-3-αλδεϋδη (HNAT) και πυριδινη-2-αλδεϋδη (HPAT) θειοδεμικαρβαζονών έδειξαν ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες αυτές από μόνες τους δεν είναι δραστικές. Κατά τη σύμπλεξή τους όμως με μέταλλα μετάπτωσης όπως είναι τα ιόντα του Fe(III), του Mn(II) και του Zn(II) παρατηρήθηκε αύξηση της δραστικότητάς τους [62]. Οι S-μεθυλο-διθειοκαρβαζόνες (S-methyldithiocarbazates) της 2-φορμυλοκινολίνης (2-formylquinoline) και 1-φορμυλοϊσοκινολίνης (1-formylisoquinoline) βρέθηκε ότι δρουν ως ανιονικοί τριδοντικοί υποκαταστάτες με το ιόν του Fe(III) σχηματίζοντας σύμπλοκες ενώσεις με τύπο [FeL₂] [FeCl₄], οι οποίες απομονώνονται από μείγματα διμεθοξυπροπανίου-αιθανόλης [63a,b]. Τα παράγωγα της 2- και 3-ακετυλοϊσοκινολίνης θειοσεμικαρβαζόνης σχηματίζουν οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις με το ιόν του σιδήρου(III) και επιπλέον στις σύμπλοκες ενώσεις των δι(θειοσεμικαρβαζονών) η πρώτη από αυτές δρα τριδοντικά με τη διευθέτηση του *mer*-ισομερούς [64]. Οι S-μεθυλοδιθειοκαρβαζόνες (S-methyldithiocarbazates) της 2-ακετυλοπυριδίνης (2-acetylpyridine) παρατηρήθηκε ότι σχηματίζουν με το ιόν του Fe(III) σύμπλοκες ενώσεις του τύπου [FeL₂]X {X = ClO₄⁻, FeCl₄⁻, BF₄⁻, 1/2CoCl₄²⁻ και 1/2[CoBr₄]²⁻} [65]. Ο αποπρωτονιωμένος υποκαταστάτης στις σύμπλοκες αυτές ενώσεις βρέθηκε ότι εντάσσεται τριδοντικά μέσω των ατόμων αζώτου της πυριδίνης και του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόνης.

Θεραπεία μέσω της συμπλοκοποίησης παρατηρήθηκε για τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, τα οποία βρέθηκε ότι έχουν ανασταλτική δράση στην RNA-πολυμεράση του ιού της γρίπης [25]. Οι Raina και Srivastava [66]

συνέθεσαν και χαρακτήρισαν χαμηλού-spin σύμπλοκες ενώσεις του Fe(III) με την 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη του τύπου $[\text{Fe}(\text{L4DH})_2\text{X}]$, (όπου $\text{L4DH} =$ το ανιόν της 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνης και $\text{X} = \text{NO}_3, \text{OH}, \text{Cl}, \text{N}_3, \text{NCS}$ ή NO_2). Οι ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι έχουν διαμόρφωση πενταγωνικής διπυραμίδας γύρω από το άτομο του σιδήρου, με μια ρομβική παραμόρφωση, όπως αποδεικνύεται από τα EPR φάσματα στερεάς κατάστασης σε θερμοκρασίες υγρού αζώτου. Από τις έξι αναφερόμενες σύμπλοκες ενώσεις, το ιόν του αζιδίου φαίνεται να δίνει ισχυρότερο δεσμό με το κεντρικό ιόν του σιδήρου(III).

Έχουν γίνει επίσης αναφορές για τις σύμπλοκες ενώσεις των ^4N -υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από την 2-ακετυλοπυριδίνη ^4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4M) [10] και άλλες υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες της 2-ακετυλοπυριδίνης, όπως είναι ^4N -φαινυλο-, ^4N -αιθυλο-, ^4N -εξαμεθυλενοϊμινο- και ^4N -διμεθυλο- θειοσεμικαρβαζόνες [67a,b], οι οποίες σχηματίζουν σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{Fe}(\text{L})_2]\text{ClO}_4$ και $[\text{Fe}(\text{L})_2]\text{FeCl}_4$, όπου $\text{L} =$ η αποπρωτονιωμένη μορφή του υποκαταστάτη. Οι ενώσεις αυτές έχουν χαρακτηριστεί με στοιχειακές αναλύσεις, μετρήσεις μοριακής αγωγιμότητας, μαγνητικά δεδομένα, ηλεκτρονιακά φάσματα, καθώς και φάσματα υπερύθρου, μάζας και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Η κρυσταλλική δομή της αντίστοιχης σύμπλοκης ένωσης του σελενοσεμικαρβαζιδίου επιβεβαιώνει την παρουσία μιας παραμορφωμένης οκταεδρικής ένταξης του κατιόντος σιδήρου(III) με τα δύο αποπρωτονιωμένα ανιόντα, έτσι ώστε ο κάθε υποκαταστάτης να είναι βασικά επίπεδος και τα άτομα αζώτου του αζωμεθινίου να βρίσκονται σε θέση *trans* μεταξύ τους, ενώ το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου και τα άτομα δότες του σεληνίου να είναι και τα δύο σε θέση *cis* [25].

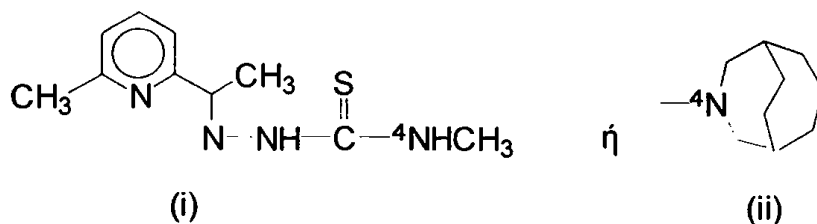
Από τη σειρά των 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών βρέθηκε ότι η 2-ακετυλοπυριδίνη 3-αζαδικυκλονονυλοθειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine-3-azabicyclononylthiosemicarbazone, Σχήμα 5) εμφανίζει τη μεγαλύτερη ανθελονοσιακή δραστηριότητα [21e]. Παρόμοια δράση με τη μη συμπλοκοποιημένη θειοσεμικαρβαζόνη, αλλά με πολύ αυξημένη την αντικαρκινική δραστηριότητα [15] εμφανίζει η σύμπλοκη ένωση του σιδήρου(III) με τον υποκαταστάτη αυτόν, η οποία αρχικά είχε βρεθεί ότι έχει μοριακό τύπο $[\text{Fe}(\text{LCl})_2]$ (όπου $\text{L} =$ το θειολικό ανιόν του



υποκαταστάτη) [14], τελικά όμως παρατηρήθηκε ότι έχει τον τύπο $[\text{Fe}(\text{LCl}_2)] [\text{FeCl}_4]$ [10].

Άλλες 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N -μονο- και $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι- υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες, όπως π.χ. η $^4\text{N},^4\text{N}$ -διμεθυλο- [67a, 68], 3-πιρεριδινο- [69], 3-εξαμεθυλενοϊμινο- [68, 70], 3-(4-μεθυλοπιπεριδινο)- [68], $^4\text{N},^4\text{N}$ -δισιθυλο- [71] και $^4\text{N},^4\text{N}$ -διπροπυλο- [71] έχουν βρεθεί ότι δίνουν σύμπλοκες ενώσεις με κατιόντα $[\text{Fe}(\text{L-H})_2]^+$. Στις ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι υπάρχουν αποκλίσεις στα ESR φάσματα στερεάς κατάστασης. Με την ^4N -κυκλοεξυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4Ch), η σύμπλοκη ένωση που σχηματίζεται με το σίδηρο(III) είναι η αναμενόμενη, με τύπο $[\text{Fe}(\text{LH})_2]^+$ και με το FeCl_4^- ως αντισταθμιστικό ιόν [72]. Ωστόσο, από αιθανολικό διάλυμα έχει απομονωθεί η ένωση $[\text{Fe}(\text{HL4Ch})(\text{L4Ch})\text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ και η ανάλογη για την 2-ακετυλοπυριδιν- $^4\text{N},^4\text{N}$ -διπροπυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DP), $[\text{Fe}(\text{HL4DP})(\text{L4DP})\text{ClO}_4]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ένωση. Ο όγκος της κυκλοεξυλο ομάδας και η μεγάλη ικανότητα των υπερχλωρικών ιόντων σε δεσμούς υδρογόνου, είναι πιθανότερα σημαντικοί παράγοντες στη σταθεροποίηση του κατιόντος [25]. Το κέντρο του σιδήρου(III) λαμβάνεται ως έξι-ενταγμένο με ένα τριδοντικό μόριο υποκαταστάτη (L4Ch), ένα διδοντικό (HL4Ch) και ένα ενταγμένο μόριο νερού. Επίσης, οι σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου(III) με την 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N -φαινυλο-θειοσεμικαρβαζόνη (HL4Ph) [73] βρέθηκε ότι εμφανίζουν δομή τετραγωνικής πυραμίδας του τύπου $[\text{Fe}(\text{L4Ph})\text{A}_2]$, όπου $\text{A} = \text{Cl}$, NCS και NO_3 .

Μολονότι όμως έχουν παρασκευαστεί πολλές σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου(III) με διάφορες ομάδες, ως υποκατάσταση στην ^4N θέση του μορίου της 2-ακετυλοπυριδιν θειοσεμικαρβαζόνης, σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου(III) με υποκατάσταση στο δακτύλιο της πυριδίνης του υποκαταστάτη, έχουν περισσότερο παρασκευασθεί με θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 2-φορμυλοπυριδίνη, παρά με παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδιν θειοσεμικαρβαζόνης. Οι μόνες θειοσεμικαρβαζόνες στις οποίες είναι υποκατεστημένος ο δακτύλιος της 2-ακετυλοπυριδίνης είναι αυτές που παρασκευάστηκαν από την 2-ακετυλοπυριδιν- N -οξειδιο (2-acetylpyridine N-oxide) [74] και 6-μεθυλο-2-ακετυλοπυριδίνη (6-methyl-2-acetylpyridine-) [75] (Σχήμα 25).



Σχήμα 25 : (i) 6-μεθυλο-2-ακετυλο-⁴N-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη και
(ii) 6-μεθυλο-2-ακετυλο-⁴N-αζαδικυκλοθειοσεμικαρβαζόνη.

Και οι δύο αυτές σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου(III) έχουν ρομβικά φάσματα και τιμές g_{av} παρόμοιες με αυτές που βρέθηκαν για τις 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνες.

Για το ιόν του μαγγανίου(II) είχαν αρχικά περιγραφεί οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις με υποκαταστάτες θειοσεμικαρβαζίδια και παράγωγα της ακετόνης θειοσεμικαρβαζόνης [76]. Η συμπεριφορά ένταξης του ουδέτερου (H_2L) και του αποπρωτονιωμένου (HL) μορίου της πυριδοξαλης θειοσεμικαρβαζόνης [77] οδήγησαν στην παρασκευή νέων σύμπλοκων ενώσεων του Mn(II), με τύπο $[Mn(H_2L)(OH_2)Cl]Cl$. Η γεωμετρία της ένωσης αυτής βρέθηκε ότι είναι μια ασυνήθης παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμίδα, με ένα μόριο υποκαταστάτη (H_2L) μαζί με ένα μόριο νερού (H_2O) να βρίσκονται περιφερικά στο επίπεδο, ενώ ένα άτομο Cl καταλαμβάνει την αξονική θέση. Οι σύμπλοκες ενώσεις του Mn(II) με σεμικαρβαζίδια και θειοσεμικαρβαζόνες της 2-υδροξυακετοφαινόνης, 2-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης $[MnL_2]$ και 2-υδροξυακετοφαινόνης $[Mn(HL)_2Cl_2]$, έχουν παρασκευασθεί και χαρακτηριστεί με μετρήσεις της μαγνητικής τους ροπής και από τα ηλεκτρονιακά και ESR φάσματά τους [78]. Οι ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι έχουν οκταεδρική γεωμετρία με το άτομο του Mn(II) να ενώνεται και στις δύο περιπτώσεις με δύο μόρια του υποκαταστάτη μέσω των ατόμων δοτών ONS στις ενώσεις με γενικό τύπο $[MnL_2]$ και μέσω των ατόμων NS στις ενώσεις με γενικό τύπο $[Mn(HL)_2Cl_2]$. Οι αντιδράσεις του $MnCl_2$ με 1N - και $^1N,^4N$ -δι- υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες της 2-ακετυλοπυριδίνης δίνουν επίσης σύμπλοκες ενώσεις με δύο μόρια υποκαταστάτη, οι οποίες έχουν γενικό τύπο $[MnL_2]$ και $[Mn(HL)_2Cl_2]$ και οκταεδρική δομή [15, 79a-c].

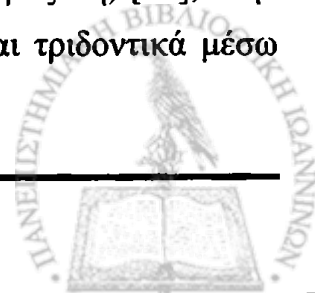
Το ιόν του ρουθηνίου, Ru(III), βρέθηκε να σχηματίζει με την 4-μεθοξυ-βενζαλδεΰδη-4-φαινυλο-3-θειοσεμικαρβαζόνη (MBPT) επίπεδες τετραγωνικές ενώσεις, οι οποίες είναι ένυδρες και έχουν γενικό τύπο $[\text{RuL}_2\text{Cl}_3]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [80]. Αντίθετα, ενώσεις του Ru(III) με παράγωγα της θειοφαινης-3-καρβοξαλδεΰδης θειοσεμικαρβαζόνης [81] και των μεθυλο-*n*-εξυλοκετονη, μεθυλο-*n*-πεντυλοκετονη σεμικαρβαζονών [82] και θειοσεμικαρβαζονών [83], έχουν βρεθεί ότι είναι παραμαγνητικές και έχουν οκταεδρική γεωμετρία. Οι σύμπλοκες ενώσεις του Ru(III) με παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, έχουν παρασκευασθεί και χαρακτηριστεί [84] με στοιχειακές αναλύσεις, με μετρήσεις αγωγιμότητας και μαγνητικής ροπής και με φασματοσκοπίες Raman, I.R., U.V.-Vis., ^1H και ^{13}C -N.M.R. Τα μόρια των υποκαταστατών βρέθηκε ότι είναι ουδέτερα και εντάσσονται τριδοντικά σχηματίζοντας έτσι σύμπλοκες ενώσεις με αριθμό ένταξης έξι, οι οποίες όμως έχουν παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία.

4.5. d^6 Σύμπλοκες ενώσεις

Σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου(II) με διάφορες αλκυλοθειοσεμικαρβαζόνες του τύπου $[\text{FeL}_2\text{X}_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (όπου L = μια μη φορτισμένη θειοσεμικαρβαζόνη η οποία μπορεί να προέρχεται από την ακετόνη, αιθυλομεθυλοκετόνη, κυκλοπεντανόνη ή κυκλοεξανόνη, X = Cl ή Br και n = 0,1,2), έχουν παρασκευασθεί και χαρακτηριστεί [85] με μαγνητικές μετρήσεις και φασματοσκοπίες IR και Mössbauer. Από τα μαγνητικά δεδομένα και τις παραμέτρους των φασμάτων Mössbauer βρέθηκε ότι στις ενώσεις αυτές έχουμε μια πέντε-ενταγμένη υψηλού-spin διαμόρφωση για το δισθενή σίδηρο [2]. Οι σύμπλοκες ενώσεις που αναφέρθηκαν με το σίδηρο(II) και την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL) έχουν γενικό τύπο $[\text{Fe}(\text{HL})_2\text{A}_2]$, (όπου A = Cl, Br), όταν λαμβάνονται από αιθανολικά διαλύματα και τον τύπο $[\text{Fe}(\text{L})_2]$, όταν λαμβάνονται από υδατικά αλκοολικά διαλύματα [25]. Όλες οι σύμπλοκες αυτές ενώσεις είναι διαμαγνητικές και από τη μελέτη των φασμάτων υπερύθρου και Raman προκύπτει ότι η ένταξη του μετάλλου με τον υποκαταστάτη λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης [86]. Ακόμη, έχουν αναφερθεί

σύμπλοκες ενώσεις του Fe(II) με μερικές 5-υποκατεστημένες-2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνες, οι οποίες όμως δεν απομονώθηκαν σε στερεά κατάσταση [87]. Από τις υποκατεστημένες ωστόσο στο δακτύλιο σύμπλοκες ενώσεις του Fe(II) με τις 2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνες, βιολογική δράση έδειξαν κυρίως αυτές που είχαν μια νίτρο ομάδα στο δακτύλιο. Οι σύμπλοκες ενώσεις της 2,6-διακετυλοπυριδινης δι(θειοσεμικαρβαζόνης) με τον Fe(II) [88] βρέθηκε ότι έχουν γενικό τύπο $[\text{Fe}(\text{HL})\text{SO}_4]$ και είναι χαρακτηριστικό ο υψηλού spin Fe(II) μέσα σε τετραγωνικό, παραμορφωμένο οκταεδρικό περιβάλλον [50, 89]. Οι ενώσεις του Fe(II) με τις 2,6-διακετυλοπυριδινη δι(⁴N-αζακυκλο θειοσεμικαρβαζόνες) έχουν γενικό τύπο $[\text{FeL}]$, είναι πέντε-ενταγμένες, υψηλού-spin και η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, των δύο ατόμων αζώτου του αζωμεθινίου και των δύο ατόμων θείου της θειόλης [25].

Άλατα του κοβαλτίου(III) με την 2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη [90] βρέθηκε ότι δίνουν από διαλύματα αλκοόλης-νερού διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{A}$, (όπου $\text{A} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_3$ ή ClO_4 και $\text{L} =$ η αποπρωτονιωμένη μορφή του υποκαταστάτη). Επίσης και από οξυνισμένα διαλύματα αιθανόλης-νερού και με αναλογία υποκαταστάτη προς μέταλλο 2:1, απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν οι σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{A}$, (όπου $\text{A} = \text{Cl}^-, \text{NCS}^-, \text{NO}_3^-, \text{CN}^-$ και $\text{L} =$ η αποπρωτονιωμένη μορφή του υποκαταστάτη, το μονοανιόν του) με τιμές μαγνητικής ροπής 3.86-3.93 B.M. [91]. Από την αγωγιμότητα και τις φασματικές μετρήσεις βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των ανιόντων, τόσο στη στερεά κατάσταση όσο και σε διάλυμα DMF. Με την απομόνωση της διαμαγνητικής σύμπλοκης ένωσης $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{BF}_4$, (όπου $\text{L} =$ 2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη, μονοβασικός τριδοντικός υποκαταστάτης) από αιθανολικό διάλυμα, διαπιστώθηκε φασματοσκοπικά ότι η ένταξη της θειοσεμικαρβαζόνης με το Co(III) γίνεται μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης [11]. Η πρώτη σύμπλοκη ένωση της 2-ακετυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνης με το Co(III) που παρασκευάστηκε, ήταν μια διαμαγνητική ένωση του τύπου $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{ClO}_4$, (όπου $\text{HL} =$ 6-μεθυλο-2-ακετυλοπυριδινηαζαδικυκλο[3.2.2]θειοσεμικαρβαζόνη) [92], στην οποία ο υποκαταστάτης είναι αποπρωτονιωμένος και εντάσσεται τριδοντικά μέσω



του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου της ιμίνης και του ατόμου θείου της θειόνης. Άλλες σύμπλοκες ενώσεις του κοβαλτίου(III) με γενικό τύπο $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{BF}_4$, οι οποίες παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν φασματοσκοπικά, ήταν με την 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N -μεθυλο- [93], $^4\text{N},^4\text{N}$ -διμεθυλο- [67], 3-πιπεριδινυλο- [69], 3-εξαμεθυλενοϊμινο- [70], και 3-(4-μεθυλοπιπεριδινυλο-) [72] θειοσεμικαρβαζόνη. Από τις ενώσεις αυτές το πιο ισχυρό πεδίο και την πιο ισχυρή ένταξη παρουσιάζει η 2-ακετυλοπυριδιν- ^3C -εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine ^3C -hexamethyleneimine thiosemicarbazone), η οποία έχει την περισσότερο ογκώδη αλκυλο-υποκατάσταση στη θέση ^4N του μορίου της.

Με το Ru(II) έχουν παρασκευασθεί διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζιδίων, που προέρχονται από τους 4-νικοταμιδίο και υποκατεστημένους 4-βενζαμιδίο υποκαταστάτες και έχουν γενικό τύπο $[\text{RuL}_2]\text{X}_2$ [94]. Στις σύμπλοκες αυτές ενώσεις οι συχνότητες των δεσμών Ru-N και Ru-S εμφανίζονται στα $490\text{-}500\text{cm}^{-1}$ και $350\text{-}390\text{cm}^{-1}$ αντίστοιχα. Στο φάσμα του εγγύς υπερύθρου (FAR-IR) εμφανίζονται οι ταινίες των δονήσεων τάσεως του M-Cl στα $290\text{-}375\text{cm}^{-1}$ και του M-Br στα 260cm^{-1} ενώ οι απλές αυτές ταινίες των $\nu(\text{M-X})$ σε χαμηλή περιοχή συχνοτήτων δείχνει την *trans* τοποθέτηση των ανιόντων στις ενώσεις με οκταεδρική συμμετρία. Επίσης με το ιόν του Ru(II) παρασκευάστηκαν και απομονώθηκαν [95] οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Ru}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2(\text{NX})]$ και $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{NX})]$, όπου (PPh_3) = τριφαινυλοφωσφίνη και NX = κινναμλδεΐδη σεμικαρβαζόνη ($\text{X} = \text{O}$), ή θειοσεμικαρβαζόνη ($\text{X} = \text{S}$) και βενζαλδεΐδη σεμικαρβαζόνη ($\text{X} = \text{O}$) ή θειοσεμικαρβαζόνη ($\text{X} = \text{S}$). Οι ενώσεις αυτές χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακές αναλύσεις και μελέτες των φασμάτων IR, $^1\text{H-NMR}$ και ηλεκτρονιακών φασμάτων.

Κατά την αντίδραση της μη υποκατεστημένης σαλικυλαλδεΐδης θειοσεμικαρβαζόνης (salicylaldehyde thiosemicarbazone) με το $\text{PhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ απομονώθηκε μια σύμπλοκη ένωση η οποία περιέχει το κατιόν $[\text{Ph}(\text{HSTSC})_2]^+$ και στην οποία βρέθηκε ο υποκαταστάτης να δρα τριδοντικά [2]. Η ένωση αυτή, όταν θερμανθεί σε αλκοολικό διάλυμα, παρουσία οξικού νατρίου, δίνει ένα σκούρο καφέ ίζημα, λίγο διαλυτό στο νερό, το οποίο αντιστοιχεί στην ένωση με τύπο $[\text{Ph}(\text{HSTSC})(\text{STSC})]3\text{H}_2\text{O}$. Η ένωση αυτή μετατρέπεται πάλι στην αρχική,

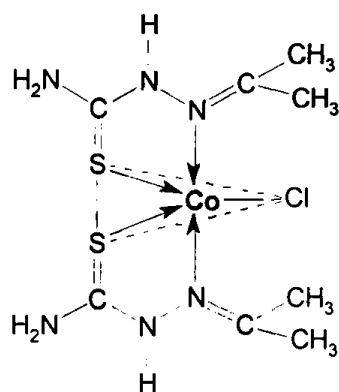
$[\text{Ph}(\text{HSTSC})_2]\text{Cl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ με HCl , ενώ με θέρμανση με πυκνή αμμωνία δίνει μια ένωση με απαλό καφέ χρώμα και τύπο $\text{NH}_4[\text{Ph}(\text{STSC})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Με την θειοφαινυλο-3-καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη (thiophene-3-carboxaldehyde thiosemicarbazone) και το $\text{PhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ απομονώθηκαν [81] οι σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{Ph}(\text{HL})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ και $[\text{PhL}_3]$, όπου HL = η μη φορτισμένη μορφή του υποκαταστάτη. Όλες οι ενώσεις αυτές βρέθηκαν ότι είναι διαμαγνητικές και έχουν οκταεδρική δομή. Επίσης η πυριδινη-2-καρβοξαλδεϋδη(4-φαινυλο)θειοσεμικαρβαζόνη $\{\text{L}_1\text{H}$, pyridine-2-carboxaldehyde(4-phenyl)thiosemicarbazone} και η πυριδινη-2-καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη (LH , pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) σχηματίζουν με τον $\text{Fe}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{III})$ και $\text{Ph}(\text{III})$ ενώσεις με γενικό τύπο $\text{M}^{\text{III}}(\text{A})_2\text{X} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ {όπου $\text{A}=\text{L}_1$, $\text{X}=\text{Cl}$, ClO_4 και $\text{M}=\text{Co}(\text{III})$, $\text{Ph}(\text{III})$ }, $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}_1\text{H})_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L}_1)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Οι ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι είναι διαμαγνητικές και οι υποκαταστάτες δρουν τριδοντικά μέσω του συζυγιακού συστήματος των ατόμων N-N-S [61].

4.6. d⁷ Σύμπλοκες ενώσεις

Από τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων των αλογονιδίων του κοβαλτίου(II) με δυναμικούς διδοντικούς ή τριδοντικούς υποκαταστάτες των θειοσεμικαρβαζονών (ή σεμικαρβαζονών) του τύπου $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{NHNCSNH}_2$, μπορούμε να δούμε την επίδραση του ελεύθερου υποκαταστάτη στη γεωμετρία των τελικών σύμπλοκων ενώσεων που προκύπτουν. Οι σύμπλοκες ενώσεις των αλογονιδίων του κοβαλτίου(II) με αρυλο-υποκατεστημένα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών, π.χ. ακετοφαινονη θειοσεμικαρβαζόνη (APTSC, acetophenone thiosemicarbazone) και βενζαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη (BZTSC, benzaldehyde thiosemicarbazone), βρέθηκε ότι εμφανίζουν τετραεδρική στερεοχημεία [96, 97], ενώ η ανάλυση με ακτίνες-X της κρυσταλλικής δομής της σύμπλοκης ένωσης του κοβαλτίου με την ακετοφαινονη θειοσεμικαρβαζόνη έδειξε επιπλέον ότι οι υποκαταστάτες εντάσσονται μονοδοντικά, μέσω του ατόμου θείου, ενώ τα ⁴N άτομα προσανατολίζονται προς την εξωτερική πλευρά του μετάλλου (διαμόρφωση *trans*). Η σαλικυλαλδεϋδη σεμικαρβαζόνη (HSSC) και η χρωμονη-3-καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη (HCPT), οι οποίες

είναι δυναμικοί τριδοντικοί υποκαταστάτες, βρέθηκε ότι με τα αλογονίδια του κοβαλτίου(II) δρουν ως διδοντικοί μονοανιονικοί υποκαταστάτες, εξαιτίας της μη συμμετοχής του οξυγόνου του καρβονυλίου [98a-c]. Έτσι για τις σύμπλοκες ενώσεις που προκύπτουν βρέθηκε ότι έχουν ψευδοοκταεδρική δομή του τύπου $[\text{Co}(\text{HSSC})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Co}(\text{CPT})_2(\text{AcO})]$ και $[\text{Co}(\text{CPT})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{X}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Αντίθετα βρέθηκε ότι η 1-βενζοΐνη-4-φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνη (H_2BPS) εντάσσεται με το Co(II) *τριδοντικά και σχηματίζει οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις, με γενικό τύπο $[\text{Co}(\text{HBPS})_2]$ και $[\text{Co}(\text{BPS})]$ [99].

Από τις θειοσεμικαρβαζόνες που έχουν αλειφατικές υποκαταστάσεις, η βενζυλομεθυλοκετονη (benzylmethyl ketone), η μεθυλο-n-εξυλοκετονη (methyl-n-hexyl ketone) και η 1-ακετυλοακετονη-4-αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνη, έχει βρεθεί ότι αντιδρούν με τα αλογονίδια του κοβαλτίου(II) σε αλκαλικό διάλυμα με την ενολική τους μορφή, δίνοντας διμερείς ουδέτερες σύμπλοκες ενώσεις του τύπου ML_2 [100a-b]. Οι σύμπλοκες αυτές βρέθηκε ότι είναι έξι-ενταγμένα πολυμερή είδη, όπως αυτό προκύπτει από τη δυσδιαλυτότητά τους σε κοινούς οργανικούς διαλύτες και από τη μαγνητική τους συμπεριφορά. Αντίθετα βρέθηκε ότι οι σύμπλοκες ενώσεις με υποκαταστάτες την ακετονη θειοσεμικαρβαζόνη (ACTSC, acetone thiosemicarbazone) και την κυκλοεξανονη θειοσεμικαρβαζόνη (CHTSC, cyclohexanone thiosemicarbazone) ανήκουν στις πέντε ενταγμένες ενώσεις. Τα αποτελέσματα αυτά διασταυρώθηκαν με αναλύσεις με ακτίνες-X της κρυσταλλικής δομής της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Co}(\text{ACTSC})_2\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ [2]. Η ένωση αυτή βρέθηκε ότι έχει δομή τριγωνικής διπυραμίδας με τα δύο άτομα θείου και ένα από τα άτομα του χλωρίου να βρίσκονται κατά προσέγγιση σε ένα επίπεδο, ενώ τα άτομα αζώτου του αζωμεθινίου βρίσκονται σε θέση *trans* μεταξύ τους (Σχήμα 26).



Σχήμα 26 : Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Co}(\text{ACTSC})_2\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Η παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με άλατα του δισθενούς κοβαλτίου Co(II) και υποκαταστάτες ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες παρουσία ανιόντων τα οποία εντάσσονται ασθενώς (όπως π.χ. το ανιόν του τετραφθοροβορίου BF_4^- και το υπερχλωρικό ιόν), συχνά οδηγεί σε σύμπλοκες ενώσεις του τρισθενούς κοβαλτίου Co(III) , γεγονός που οφείλεται σε οξείδωση του μετάλλου στον αέρα. Ένα θερμό αιθανολικό διάλυμα κοβαλτίου(II) και 2-φορμυλοπυριδινη-S-μεθυλοδιθειοκαρβαζόνης (HL) δίνει διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Co}(\text{L})_2]\text{NO}_3^-$ [101]. Ωστόσο, χλωριούχο, βρωμιούχο και θειοκυανιούχο κοβάλτιο(II) δίνει διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις με κατιόντα κοβαλτίου(III) και ανιόντα κοβαλτίου(II), του τύπου $[\text{Co}(\text{L})_2]_2 [\text{CoA}_4]$ (όπου L = ανιόν της 2-ακετυλοπυριδινής $^4\text{N},^4\text{N}$ -διμεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνης) [25].

Η 2-φορμυλοπυριδινη- ^4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνη βρέθηκε ότι σχηματίζει με το Co(II) την ένωση με τύπο $[\text{Co}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ στην οποία, όπως προκύπτει από τα φασματοσκοπικά δεδομένα, το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου δεν συμμετέχει στην ένταξη [102]. Οι τιμές των μαγνητικών μετρήσεων της ένωσης αυτής βρέθηκαν ότι είναι 4.90 B.M., $Dq = 1170\text{cm}^{-1}$ και $B = 874\text{cm}^{-1}$, ενώ οι τελευταίες αυτές τιμές είναι μεγαλύτερες από αυτές τις οποίες θα αναμενόταν για ένα $[\text{Co}(\text{NS})_2\text{O}_2]$ κέντρο [103]. Η 4-(*m*-αμινοφαινυλο)-2-φορμυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη σχηματίζει τη σύμπλοκη ένωση του τύπου $[\text{Co}(\text{L})\text{Cl}_2]$, η οποία έχει χρώμα καφέ, μαγνητική ροπή 4.43B.M., δεν είναι ηλεκτρολύτης [104] και η ένταξη στην ένωση αυτή λαμβάνει χώρα μέσω των ατόμων NNS ενώ τα αποτελέσματα των ηλεκτρονιακών φασμάτων συμφωνούν με μια C_{3v} γεωμετρία.

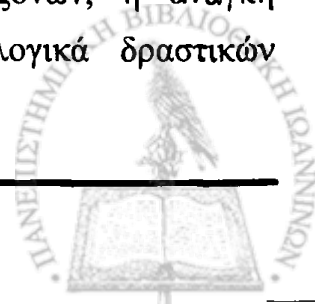
Μολονότι δεν υφίσταται ένταξη του ετεροκυκλικού ατόμου αζώτου, έχουν απομονωθεί δύο σύμπλοκες ενώσεις του Co(II) με την 3-υδροξυ-5-υδροξυμεθυλο-2-μεθυλο-4-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη, με τύπο $[Co(L)A] \cdot 2H_2O$ ($A = NO_3, Oac$) [105]. Και στις δύο αυτές σύμπλοκες ενώσεις η ένταξη γίνεται μέσω των ατόμων ONS (αποπρωτονιωμένο φαινολικό άτομο οξυγόνου), δεν έχουν όμως γίνει γνωστά τα μαγνητικά και φασματοσκοπικά δεδομένα τους. Επίσης έχουν παρασκευασθεί και απομονωθεί σύμπλοκες ενώσεις της 2-φορμυλοπυριδίνης σεμικαρβαζόνης (Pysc), θειοσεμικαρβαζόνης (Pytsc) και ισατινο θειοσεμικαρβαζόνης (Pyistsc) [106a-b], οι οποίες χαρακτηρίστηκαν με φασματικά και αγωγιμομετρικά δεδομένα και βρέθηκε ότι οι υποκαταστάτες στις ενώσεις αυτές δρουν τριδοντικά δίνοντας ενώσεις με οκταεδρική γεωμετρία.

Ο D. X. West και οι συνεργάτες του μελέτησαν μια σειρά σύμπλοκων ενώσεων του κοβαλτίου (II) με θειοσεμικαρβαζόνες, παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης. Από θερμά αιθανολικά διαλύματα οι 2-ακετυλοπυριδίνη 4N -αλκυλο- [72, 93] και $^4N, ^4N$ -διαλκυλο- [66] θειοσεμικαρβαζόνες, δίνουν με το κοβάλτιο(II) σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[Co(L)_2]A$ (όπου $HL = 2$ -φορμυλοφουρανιο- S -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη και $A = ClO_4, BF_4$), ενώ ψυχρά αιθανολικά διαλύματα οδηγούν στην παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων, κόκκινου-καφέ χρώματος, του τύπου $[Co(HL)_2](BF_4)_2$, (όπου $HL = 2$ -ακετυλοπυριδίνη- $^4N, ^4N$ -διμεθυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη). Τα μαγνητικά δεδομένα και τα ηλεκτρονιακά φάσματα της τελευταίας αυτής σύμπλοκης ένωσης είναι σύμφωνα με μια χαμηλού spin, επίπεδη σύμπλοκη ένωση του κοβαλτίου(II), όπου η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου [67]. Με αλογονίδια του Co(II) έχουν απομονωθεί τετραεδρικές σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[Co(L)A]$, με υποκαταστάτες $L = 2$ -ακετυλοπυριδίνη $^4N, ^4N$ -διμεθυλο- [67], 3-εξαμεθυλενοϊμινο- [70], 4N -κυκλοεξυλο- [72] θειοσεμικαρβαζόνες και $A = Cl$ και Br . Ενώ στις αποπρωτονιωμένες σύμπλοκες ενώσεις η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω των ατόμων NNS, η ένωση του τύπου $[Co(HL)Cl_2]$ (όπου $HL = 2$ -ακετυλοπυριδίνη- 4N -κυκλοεξυλο θειοσεμικαρβαζόνη, $HL4Ch$) βρέθηκε ότι είναι τετραεδρική και ο υποκαταστάτης ενώνεται μέσω δύο ατόμων αζώτου [72]. Οι ενώσεις, στις οποίες το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου του υποκαταστάτη δεν είναι εφικτό να

συμμετέχει στην ένταξη, βρέθηκε ότι είναι πολύ ασταθείς για τον προσδιορισμό της μαγνητικής τους ροπής [25]. Μια τέτοια περίπτωση είναι η σύμπλοκη ένωση του Co(II) με την 4-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη, $[\text{Co}(\text{HL})_2\text{Cl}_2]$, η οποία βρέθηκε ότι έχει οκταεδρική δομή και η ένταξη γίνεται μέσω του ατόμου θείου και του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης [107]. Από την άλλη πλευρά οι σύμπλοκες ενώσεις του Co(II) με την 3-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη, $[\text{Co}(\text{HL})_2\text{Cl}_2]$, έχουν τετραεδρική συμμετρία και ο υποκαταστάτης εντάσσεται τριδοντικά, μέσω του ατόμου θείου της θειοομάδας και των ατόμων αζώτου του αζωμεθινίου και του πυριδινικού δακτυλίου [107]. Ωστόσο βρέθηκε ότι στις σύμπλοκες ενώσεις του Co(II) με θειοσεμικαρβαζόνες που προέρχονται από την 4-ακετυλοπυριδίνη, 3-πυριδινοαλδεΐδη, και 4-βενζαμιδο-θειοσεμικαρβαζίδιο, οι υποκαταστάτες εντάσσονται διδοντικά μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης, με αποτέλεσμα οι ενώσεις αυτές του Co(II) να εμφανίζουν τετραεδρική γεωμετρία, η οποία όμως γίνεται οκταεδρική, όταν εκτίθεται σε ατμούς νερού [108]. Η 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH) σχηματίζει με το κοβάλτιο(II) σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Co}(\text{HL4DH})_2\text{Cl}_2]$, οι οποίες απομονώνονται από θερμά αιθανολικά διαλύματα [109]. Από τα δεδομένα των φασμάτων υπερύθρου φαίνεται ότι η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω ενός ατόμου αζώτου και ενός ατόμου θείου από κάθε μόριο υποκαταστάτη, καθώς επίσης και με δύο ιόντα χλωρίου, με αποτέλεσμα να έχουμε τελικά αριθμό ένταξης έξι. Η ένωση αυτή δεν είναι ηλεκτρολύτης σε διάλυμα DMF; ενώ τα μαγνητικά δεδομένα και τα ηλεκτρονιακά φάσματα συμφωνούν σε μια οκταεδρική συμμετρία. Οκταεδρική γεωμετρία έχουμε επίσης και στις ενώσεις του Co(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης-*N*-οξοθειοσεμικαρβαζόνης, τα οποία βρέθηκε ότι εντάσσονται τριδοντικά, μέσω του ατόμου θείου, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και επιπλέον του ατόμου οξυγόνου του *N*-οξειδίου [110]

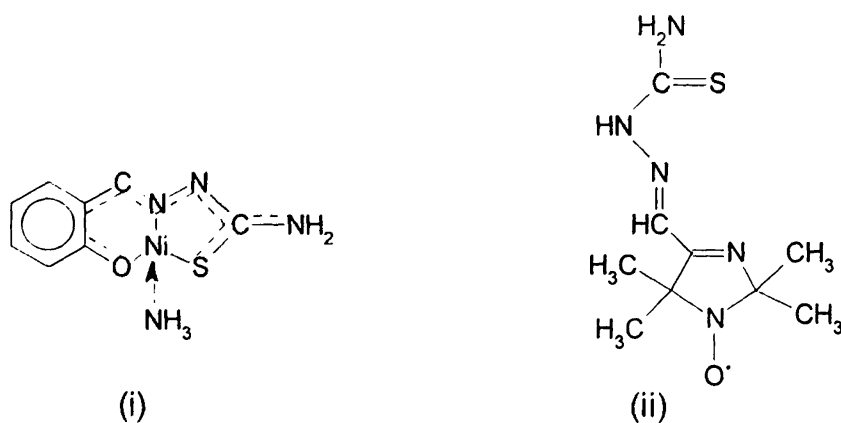
4.7. d^8 Σύμπλοκες ενώσεις

Οι ποικίλες βιολογικές εφαρμογές των θειοσεμικαρβαζονών, η ανάγκη παρασκευής και χρησιμοποίησής τους ως φαρμάκων βιολογικά δραστικών



σύμπλοκων ενώσεων μετάλλων μετάπτωσης και η ήδη γνωστή αντικαρκινική δράση του λευκοχρύσου, οδήγησαν στη σύνθεση και μελέτη σύμπλοκων ενώσεων των θειοσεμικαρβαζονών με μέταλλα της ομάδας του λευκοχρύσου(Pt), όπως είναι το Pd(II), το Ru(III), το Rh(III) και το Ir(III).

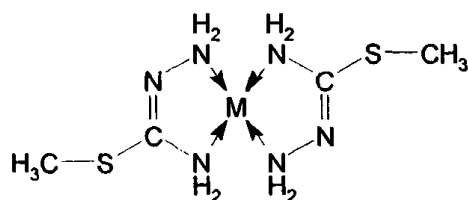
Παραμαγνητικές, οκταεδρικής συμμετρίας, σύμπλοκες ενώσεις του νικελίου(II) έχουν αναφερθεί με τις θειοσεμικαρβαζόνες της ακετόνης και της κυκλοεξανόνης [8e], ενώ επίπεδες διαμαγνητικές ενώσεις, είναι γνωστές με την 3-υδροξυ-2-ναθφαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη, 2-υδροξυακετοφαινόνη και τα υποκατεστημένα παράγωγά τους [2]. Η κρυσταλλική δομή μιας από τις επίπεδες αυτές σύμπλοκες ενώσεις του νικελίου(II) είναι και αυτή του σχήματος 27(i), η οποία δείχνει ότι η προσκόλλητη μιας αρυλοομάδας στο συζυγιακό σύστημα του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης οδηγεί σε μερική αποαρωματικοποίηση των εσωτερικών C-C δεσμών.



Σχήμα 27 : (i) Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης του νικελίου (II) με την 2-υδροξυακετοφαινόνη θειοσεμικαρβαζόνη, (ii) 4-φορμυλο-2,2,5,5-τετραμεθυλο-3-ιμιδαζολίνη-1-οξυλοθειοσεμικαρβαζόνη.

Επίσης παρασκευάσθηκαν και μελετήθηκαν [111] οι ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων των Ni(II), Pd(II) και Pt(II) με παράγωγα της 4-φορμυλο-2,2,5,5-τετραμεθυλο-3-ιμιδαζολίνη-1-οξυλοθειοσεμικαρβαζόνη (4-formyl-2,2,5,5-tetramethyl-3-imidazoline-1-oxyl thiosemicarbazone, Σχήμα 27ii). Από τις μελέτες αυτές βρέθηκε ότι ο υποκαταστάτης της θειοσεμικαρβαζόνης στις σύμπλοκες

ενώσεις του Ni(II), συμπεριφέρεται τριδοντικά και εντάσσεται μέσω των δύο ατόμων αζώτου και του ατόμου θείου, δίνοντας ενώσεις με παραμορφωμένη οκταεδρική δομή. Από την άλλη πλευρά, στις σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) και του Pt(II) ο υποκαταστάτης βρίσκεται να εντάσσεται διδοντικά, δίνοντας κυρίως επίπεδες ενώσεις. Οι σύμπλοκες ενώσεις του νικελίου με υποκαταστάτες θειοσεμικαρβαζόνες, σπάνια δίνουν παραδείγματα ενώσεων στις οποίες δε συμπεριλαμβάνεται ένταξη μέσω του ατόμου του θείου. Η συμπλοκοποίηση στην περίπτωση αυτή γίνεται μέσω του ατόμου αζώτου της υδραζίνης και του ατόμου αζώτου του αμιδίου, δίνοντας μια ένωση με επίπεδη τετραγωνική συμμετρία, όπως π.χ. φαίνεται στο σχήμα 28. Αντίθετα βρέθηκε ότι η αντίστοιχη σύμπλοκη ένωση του κοβαλτίου $[\text{Co}(\text{CH}_3\text{-S-TSC})_3]\text{I}_3$ έχει οκταεδρική δομή. Παρόμοια αποτελέσματα λαμβάνουμε και με την ακετονη θειοσεμικαρβαζόνη, όταν αυτή είναι μεθυλιωμένη στο άτομο του θείου. Από την άλλη πλευρά η σαλικυλαλδεΐδη θειοσεμικαρβαζόνη, όταν μεθυλιώνεται στο άτομο του θείου, δε συμπλοκοποιείται με μέταλλα. Η συμπεριφορά αυτή απεικονίζει την παρουσία της *trans* διαμόρφωσης για τους υποκαταστάτες στις σύμπλοκες αυτές ενώσεις και, όπως γνωρίζουμε, οι υποκαταστάτες με τη διαμόρφωση αυτή δρουν μονοδοντικά και εντάσσονται μόνο μέσω του ατόμου θείου, που στην προκειμένη περίπτωση αυτό δεν είναι εφικτό διότι το άτομο θείου είναι υποκατεστημένο. Επίσης είναι πιθανό η άρυλο υποκατάσταση να ασκεί στερική παρεμπόδιση στη μετατροπή από την *trans* στην *cis* διαμόρφωση [2].



Σχήμα 28 : Σύμπλοκη ένωση μετάλλου μετάπτωσης με την S-μεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνη.

Ο Gerbelev και οι συνεργάτες του [8e] μελετώντας τη συμπεριφορά των σύμπλοκων ενώσεων του νικελίου(II) με θειοσεμικαρβαζόνες, παράγωγα της ακετόνης και της κυκλοεξανόνης, διαπίστωσαν ότι οι ενώσεις αυτές είναι υψηλού-*spin* και έχουν γενικό τύπο $[\text{NiL}_2\text{X}_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$, όπου L = η ουδέτερη μορφή του υποκαταστάτη της θειοσεμικαρβαζόνης και X = Cl, Br, NO_3 ή ClO_4 . Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι οι σύμπλοκες ενώσεις του Ni(II) με την 4-μεθυλο-2-πεντανονη θειοσεμικαρβαζόνη ή 4-μεθυλο-2-πεντανονη σεμικαρβαζόνη και X = Cl^- , CH_3COO^- ή $1/2\text{SO}_4^{2-}$. Οι ενώσεις αυτές παρασκευάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακές αναλύσεις, μετρήσεις της μοριακής αγωγιμότητας και με φασματοσκοπία υπέρυθρου [112]. Από τα φασματικά δεδομένα φαίνεται ότι και τα δύο μόρια του υποκαταστάτη βρίσκονται στην ουδέτερή τους μορφή και εντάσσονται διδοντικά μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόνης στις θειοσεμικαρβαζόνες ή του ατόμου οξυγόνου στις σεμικαρβαζόνες. Οι χαμηλές τιμές της μοριακής αγωγιμότητας δείχνουν ότι οι σύμπλοκες αυτές ενώσεις είναι μη ηλεκτρολύτες και τα άτομα των ανιόντων βρίσκονται μέσα στη σφαίρα ένταξης, δίνοντας τελικά στην ένωση οκταεδρική γεωμετρία. Αντίθετα οι σύμπλοκες ενώσεις του Ni(II) με ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν ότι μπορεί να έχουν οκταεδρική, επίπεδη και τετραεδρική στερεοχημεία, με τα μόρια των θειοσεμικαρβαζονών να βρίσκονται στην ουδέτερη ή ανιονική τους μορφή. Οι σύμπλοκες ενώσεις του Ni(II) με τις 2-φορμυλοπυριδίνη ⁴N-μεθυλο- (HL_1), ⁴N,⁴N-διμεθυλο- (HL_2), ⁴N,⁴N-διαιθυλο- (HL_3) και ⁴N,⁴N-διπροπυλο- (HL_4) θειοσεμικαρβαζόνες έχουν γενικό τύπο $[\text{Ni}(\text{HL}_{1,2,3})\text{X}_2]$, $[\text{Ni}(\text{L}_{1,2,3})_2]$ και $[\text{Ni}(\text{L}_4)\text{X}]$, όπου X = Cl^- ή Br^- . Έτσι, από τα φασματικά κυρίως δεδομένα, βρέθηκε ότι στις ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{Ni}(\text{HL}_{1,2,3})\text{X}_2]$ τα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης εντάσσονται με την ουδέτερή τους μορφή, ως επίπεδοι τριδοντικοί υποκαταστάτες, με αποτέλεσμα να έχουμε τελικά πέντε-ενταγμένες σύμπλοκες ενώσεις, ενώ στις ενώσεις με τύπο $[\text{Ni}(\text{L}_{1,2,3})_2]$ και $[\text{Ni}(\text{L}_4)\text{X}]$ τα μόρια των υποκαταστατών εντάσσονται με την ανιονική τους μορφή, τριδοντικά και έχουμε οκταεδρική και επίπεδη τετραγωνική συμμετρία, αντίστοιχα [113]. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρήθηκε και για τις σύμπλοκες ενώσεις του Ni(II) με τις 2-ακετυλοπυριδίνη

3-αζαδικυκλο[3.2.2]νονυλο- [114a-b], 3-(4-μεθυλο)- πιπεραζινυλο- [115], $^1N,^1N$ -δισυλο- [116], $^1N,^1N$ -διπροπυλο- [116] και εξαμεθυλενοϊμινο- [117] θειοσεμικαρβαζόνες. Οι ενώσεις αυτές του Ni(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλο-πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έχουν γενικό τύπο $[Ni(HL)X_2]$, $[Ni(L)X]$ και $[Ni(L)_2]$, όπου $X = Cl^-, Br^-, I^-, NCS^-, N_3^-, NO_2^-, Oac^-, OH^-$ ή NO_3^- , οι οποίες βρέθηκε ότι έχουν επίπεδη, οι δύο πρώτες και οκταεδρική, η τρίτη, συμμετρία, αντίστοιχα. Το μόριο του υποκαταστάτη μπορεί να βρίσκεται με την ουδέτερή του μορφή, HL και να εντάσσεται διδοντικά, μέσω των ατόμων αζώτου του αζωμεθινίου και της πυριδίνης ή με την ανιονική του μορφή, L^- και να εντάσσεται τριδοντικά, μέσω των ατόμων αζώτου του αζωμεθινίου και της πυριδίνης και μέσω του ατόμου θείου της θειόλης.

Οι κατιονικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) και του Pd(II) με θειοσεμικαρβαζόνες, έχουν γενικό τύπο $[ML_2]X_2$, όπου $L =$ ο υποκαταστάτης της θειοσεμικαρβαζόνης στην ουδέτερή του μορφή και $X = Cl, Br, I, CN, CNS, NO_3$ ή $1/2SO_4$ και παρασκευάζονται από $H_2PtCl_6 \cdot xH_2O$ και $PdCl_2$, αντίστοιχα. Έχουν επίσης παρασκευασθεί ουδέτερες σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[M(HL)_2]$, όπου ο υποκαταστάτης L βρίσκεται με την ανιονική του μορφή [118]. Οι ενώσεις αυτές είναι επίπεδες και διαμαγνητικές, εμφανίζοντας απορροφήσεις στο ορατό φάσμα στα $28500cm^{-1}$ και στα $23500cm^{-1}$, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της επίπεδης γεωμετρίας τους. Από τα φάσματα υπερύθρου (IR) των σύμπλοκων αυτών ενώσεων, η NH ομάδα του μορίου του υποκαταστάτη, η οποία εμφανίζεται στα $3389cm^{-1}$, $3285cm^{-1}$ και $3194cm^{-1}$ όταν ο υποκαταστάτης είναι ελεύθερος, μετατοπίζεται σε χαμηλότερους κυματαριθμούς κατά τη συμπλοκοποίηση και το σχηματισμό ιονικών σύμπλοκων ενώσεων, ενώ μετατοπίζεται σε υψηλότερους κυματαριθμούς κατά το σχηματισμό ουδέτερων ενώσεων. Ένα ιδιαίτερο γνώρισμα που παρατηρείται στα φάσματα υπερύθρου των ουδέτερων σύμπλοκων ενώσεων είναι η εμφάνιση μιας ταινίας στα $958cm^{-1}$, η οποία πρέπει να οφείλεται στη δόνηση τάσης $\nu(N-N)$, ως αποτέλεσμα της επιμήκυνσης του δεσμού N^2-N^3 . Οι μελέτες των ενώσεων αυτών έδειξαν επίσης την επίδραση ορισμένων ανιόντων, όπως π.χ. Br^- ή I^- , στο σχηματισμό *trans* ισομερών, ακόμα και όταν τα αρχικά αντιδραστήρια ήταν *cis* ενώσεις. Η επίδραση αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στην αλληλεπίδραση των

ανιόντων με τις αξονικές θέσεις του μορίου και η απόδειξη της *cis* - *trans* ισομερίωσης μεταξύ των ενώσεων αυτών μπορεί να δοθεί από τα δεδομένα των φασμάτων υπέρυθρου. Το *trans* ισομερές δίνει δύο οξείες ταινίες στην περιοχή $3400-3000\text{cm}^{-1}$, μια διπλή στα $\sim 1600\text{cm}^{-1}$ και μια ευδιάκριτη κορυφή γύρω στα 435cm^{-1} , ενώ το *cis* ισομερές δίνει μόνο ευρείες ταινίες και στις δύο πρώτες περιοχές του φάσματος και έναν αριθμό κορυφών στην τελευταία περιοχή των M-L συχνοτήτων. Επίσης ανάλυση ακτίνων-X, σκόνης των σύμπλοκων ενώσεων επιβεβαιώνει τη συμμετρική *trans* τοποθέτηση των *trans* ισομερών και δείχνει την απουσία κέντρου συμμετρίας στα *cis* ισομερή.

Οι διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) με υποκαταστάτες την 4-νικοτιναμίδο θειοσεμικαρβαζόνη (4-nicotinamide thiosemicarbazone) και 4-βενζαμίδο θειοσεμικαρβαζόνη (4-benzamidothiosemicarbazone), βρέθηκε ότι έχουν το γενικό τύπο $[\text{PtLX}_2]$, όπου L = ο υποκαταστάτης στην ουδέτερη μορφή του και X = Cl, ή Br [94]. Στα φάσματα των ενώσεων αυτών εμφανίζονται οι ταινίες που οφείλονται στις δονήσεις τάσεως των δεσμών Pt-N ($460-465\text{cm}^{-1}$) και Pt-S ($350-390\text{cm}^{-1}$), ενώ δύο επιπλέον ταινίες οι οποίες εμφανίζονται στα $270-280\text{cm}^{-1}$ και $200-220\text{cm}^{-1}$ αντιστοιχούν στις δονήσεις τάσεως των δεσμών Pt-Cl και Pt-Br. Με υποκαταστάτες τις 2-φορμυλοπυριδίνη ⁴N-φαινυλο- (⁴N-phenyl) και ⁴N-αλλυλο- (⁴N-allyl) θειοσεμικαρβαζόνες παρασκευάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν ουδέτερες σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II), οι οποίες έχουν γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{LH})\text{Cl}]$, όπου LH⁻ = το ανιόν των θειοσεμικαρβαζονών. Οι ενώσεις αυτές μελετήθηκαν με φασματοσκοπία ¹H, ¹³C και ¹⁹⁵Pt NMR σε διαλύματα DMSO-d⁶ και από τις χημικές μετατοπίσεις των ¹⁹⁵Pt-¹H και ¹⁹⁵Pt-¹³C διαπιστώθηκε ότι η ένταξη του Pt(II) με τους υποκαταστάτες αυτούς γίνεται μέσω του θειοκαρβονυλικού ατόμου, του ατόμου αζώτου της πυριδίνης και του υδραζινικού ατόμου αζώτου [119].

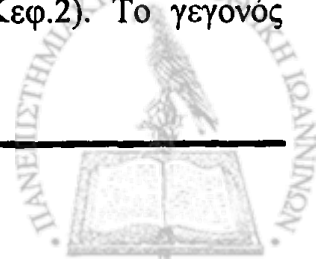
Διαμαγνητικές σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) και του Pd(II) παρασκευάστηκαν επίσης με υποκαταστάτες τις κυκλοεξανονη (cyclohexanone), προπιοφαινονη (propiofenone), βουτυλοφαινονη (butyrophenone), ινδολιο-3-καρβοξαλδεΰδη (indole-3-carboxaldehyde) και κινναμαλδεΰδη (cinnamaldehyde) θειοσεμικαρβαζόνες [120,121,122]. Οι ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι έχουν γενικό τύπο $[\text{M}(\text{L})_2]\text{X}_2$ και $[\text{M}(\text{HL})_2]$, όπου HL = η ανιονική μορφή των υποκαταστατών και

χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακές αναλύσεις, μετρήσεις της αγωγιμότητας και φασματοσκοπίες υπερύθρου, ορατού-υπεριώδους και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) και του λευκοχρύσου(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες βρέθηκε ότι είναι διαμαγνητικές, με επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία, όπως και θα αναμενόταν για d^8 ενώσεις. Από τα φασματικά δεδομένα διαπιστώθηκε ότι και για τους δύο τύπους ενώσεων η ένταξη του μετάλλου με τον υποκαταστάτη γίνεται μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειοομάδας, ενώ η απουσία δεσμού Pd-Cl στα φάσματα των ενώσεων με τύπο $[M(L)_2]X_2$ δηλώνει την ιονική φύση του χλωροϊόντος.

Η ικανότητα των θειοσεμικαρβαζονών να σχηματίζουν με τα Pd(II), Ni(II) και Cu(II) ακαριαία, σε θερμοκρασία δωματίου και σε pH~3, μια 1:1 σύμπλοκη ένωση του τύπου M(II)-TSC, όπου M = Ni, Cu, Pd, οδήγησε τους μελετητές στη χρησιμοποίησή τους ως αντιδραστήρια για το φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό των μετάλλων αυτών. Τέτοιες θειοσεμικαρβαζόνες είναι η *p*-ανισαλδεϋδη (PAT, *p*-anisaldehyde) [123] και η ινδανιο-1,2,3-τριονη μονοθειοσεμικαρβαζόνη (ITMT, indane-1,2,3-trione monothiosemicarbazone) [124]. Η χρησιμοποίηση της ακρίβειας του νόμου του Beer για συγκεντρώσεις Pd(II) μεγαλύτερες από 0.06-3.3ppm και της ευαισθησίας Sandell για Pd(II) 4.9mg cm^2 , συντελούν στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής στον αναλυτικό προσδιορισμό κραμάτων και ορυκτών.

4.8. d^9 Σύμπλοκες ενώσεις

Ο χαλκός(II) είναι ένα βιολογικά δραστικό, απαραίτητο ιόν, του οποίου η ικανότητα ένταξης και το θετικό δυναμικό οξειδοαναγωγής, το επιτρέπουν να συμμετέχει σε αντιδράσεις μεταφοράς βιολογικών συστημάτων [27]. Σχηματίζει επίσης το δραστικό κέντρο σε πολλές από τις μεταλλοπρωτεΐνες, ενώ οι σύμπλοκες ενώσεις του εμφανίζουν ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων και είναι σχεδόν οι περισσότεροι δυναμικοί αντιμικροβιακοί, αντικαρκινικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως π.χ. είναι οι σύμπλοκες ενώσεις του με τα παράγωγα της 2-φορμυλο- και 2-ακετυλο- πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (Κεφ.2). Το γεγονός



αυτό έδωσε την ώθηση για τη μελέτη της σχέσης δομής-δράσης και γενικότερα για τη μελέτη διαφόρων ενώσεων των μεταλλοϊόντων μετάπτωσης με θειοσεμικαρβαζόνες.

Από τις πρώτες μελέτες που έγιναν [101] για τις σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II), ήταν αυτές οι οποίες περιείχαν ετεροκυκλικούς δακτυλίους, όπως είναι της 2-φορμυλοπυριδίνης S-μεθυλοδιθειοσεμικαρβαζόνης (HL). Οι μονομερείς, πράσινες σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με τον υποκαταστάτη αυτό είχαν το γενικό τύπο $[Cu(L)A]$ και $[Cu(L)H_2O]A$, όπου $A = Cl, Br$ και NO_3 και $L =$ το ανιόν της 2-φορμυλοπυριδίνης S-μεθυλοδιθειοσεμικαρβαζόνης. Η 2-φορμυλοπυριδίνη S-βενζυλοδιθειοσεμικαρβαζόνη (2-formylpyridine S-benzylidithiocarbamate, HL') σχηματίζει επίσης μονομερείς, πράσινες σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[Cu(L')A]$, όπου $A = Cl, Br$ και NO_3 , όταν η παρασκευή τους γίνεται σε διάλυμα αιθανόλης-βενζολίου [25]. Από τα φάσματα υπερύθρου των τελευταίων ενώσεων, επιβεβαιώνεται ότι η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης. Τα ηλεκτρονικά φάσματα και των τριών σύμπλοκων ενώσεων σε διαλύματα διχλωρομεθανίου με n_{D20} έχουν τις χαρακτηριστικές d-d ταινίες στα 16000cm^{-1} . Σε υδατικά διαλύματα έχουν υπολογιστεί οι σταθερές αστάθειας της σύμπλοκης ένωσης CuL^+ (όπου $L =$ το μονοανιόν της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης), σε σχέση με τη δυνατότητα αντίδρασης του ιόντος αυτού με βιολογικά συστήματα [125], ενώ η μελέτη της ένωσης αυτής σε διάφορες τιμές pH έγινε με φασματοσκοπία Raman [126]. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι σε χαμηλό pH ο ουδέτερος υποκαταστάτης εντάσσεται τριδοντικά, μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου, του ατόμου αζώτου της πυριδίνης και του ατόμου θείου της θειόνης, ενώ σε υψηλό pH λαμβάνει χώρα αποπρωτονίωση του μορίου του υποκαταστάτη στην θέση 2N και η ένταξη γίνεται με τα άτομα αζώτου του αζωμεθινίου και της πυριδίνης και το άτομο θείου της θειόλης. Οι σταθερές σχηματισμού έχουν επίσης υπολογιστεί και για τις σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με 5-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης [127], προκειμένου να εξηγηθεί η σχέση μεταξύ της σταθερότητας των ενώσεων αυτών και της ικανότητάς τους να καταλύουν θειολικές

οξειδώσεις σε βιολογικά συστήματα. Οι διμερείς σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL), απομονώθηκαν από μείγμα *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιου-νερού και έχουν γενικό τύπο $[\{\text{Cu}(\text{L})\text{A}\}_2]$, όπου $\text{A} = \text{OAc}, \text{Cl}, \text{ClO}_4$ και NO_3 [128a] και $[\{\text{Cu}(\text{HL})\text{A}\}_2]\text{A}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, όπου $\text{A} = \text{CF}_3\text{CO}_2, \text{F}, \text{I}, n = 0$ ή $\text{A} = \text{Br}, n = 2$ [128b]. Η κρυσταλλική δομή της ένωσης $[\{\text{Cu}(\text{L})\text{OAc}\}_2]$ έδειξε ότι το διμερές περιλαμβάνει δύο μόρια γεφυρωμένου οξικού υποκαταστάτη μέσω του ατόμου οξυγόνου και δύο μόρια της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, τα οποία εντάσσονται με επίπεδο τρόπο, μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης του κάθε μορίου. Η 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και ένα από τα άτομα οξυγόνου του γεφυρωμένου OAc ορίζουν ένα κατά προσέγγιση επίπεδο, ενώ το λιγότερο ισχυρά δεσμευμένο γεφυρωμένο άτομο οξυγόνου δίνει γεωμετρία παραμορφωμένης τετραγωνικής πυραμίδας για καθένα από τα ιόντα του χαλκού(II). Όταν το παραπάνω διμερές $[\{\text{Cu}(\text{L})\text{OAc}\}_2]$ διαλυθεί σε διάλυμα πυκνού θεικού οξέος, προκύπτει το επίσης διμερές $[\{\text{Cu}(\text{HL})\text{SO}_4\}_2]$, στο οποίο η τριδοντικά ενταγμένη θειοσεμικαρβαζόνη HL περιέχεται με την πρωτονιωμένη της μορφή. Μια άλλη διμερής σύμπλοκη ένωση [11] του $\text{Cu}(\text{II})$ με την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και τύπο $[\text{Cu}(\text{L})\text{Br}_2]$ βρέθηκε ότι περιέχει γέφυρες αλογόνου, ενώ από τα φασματοφωτομετρικά δεδομένα προτείνεται NNS ένταξη, γεγονός το οποίο συμφωνεί και με τη μη-ηλεκτρολυτική συμπεριφορά της ένωσης σε διάλυμα DMF, όχι όμως και με τις μετρήσεις της μαγνητικής ροπής σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Οι σύμπλοκες ενώσεις του $\text{Cu}(\text{II})$ με την 2-φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και τα παράγωγά της, π.χ. 2-φορμυλοπυριδίνη 1N -μεθυλο-, $^1N, ^1N$ -διμεθυλο-, $^1N, ^1N$ -δαιθυλο-, $^1N, ^1N$ -διπροπυλο-, 1N -χλωροφαινυλο- θειοσεμικαρβαζόνη, έχουν γενικό τύπο $[\text{Cu}(\text{L})\text{X}]$ και $[\text{Cu}(\text{HL})\text{X}_2]$, όπου $\text{X} = \text{Cl}, \text{SCN}$ ή OAc και $\text{L} =$ το μονοανιόν της θειοσεμικαρβαζόνης. Στις ενώσεις αυτές βρέθηκε γενικά ότι ο υποκαταστάτης, είτε με την ουδέτερή του μορφή HL είτε με την ανιονική του L^- , εντάσσεται τριδοντικά μέσω των ατόμων NNS, με αποτέλεσμα οι τέσσερα- και πέντε-ενταγμένες σύμπλοκες ενώσεις αντίστοιχα να έχουν δομή επίπεδη τετραγωνική ή δομή τετραγωνικής πυραμίδας [102,104,105,129a-c].



Οι πρώτες σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) που παρασκευάστηκαν με παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, ήταν με το 2-ακετυλοπυριδίνη αζαδικυκλο[3.2.2]- παράγωγο και τις ανάλογες σελενοσεμικαρβαζόνες [114, 130]. Οι μονομερείς αυτές σύμπλοκες ενώσεις έχουν γενικό τύπο $[\text{Cu}(\text{L})\text{A}]$, (όπου $\text{A} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OAc}$ και NO_3 , $\text{L} =$ το ανιόν του υποκαταστάτη) και χαρακτηρίστηκαν με μαγνητικές και φασματικές μετρήσεις. Επίσης με τον παραπάνω υποκαταστάτη παρασκευάστηκαν και ενώσεις του τύπου $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Cu}(\text{L})\text{N}_3]$ και $[\text{Cu}(\text{L})\text{NCS}]$, από τις οποίες οι δύο πρώτες βρέθηκε ότι παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες d-d ενέργειες [131]. Παρόμοιες σύμπλοκες ενώσεις του $\text{Cu}(\text{II})$ απομονώθηκαν και με την 6-μεθυλο-2-ακετυλοπυριδίνη, αζαδικυκλο[3.2.2]νονυλοθειοσεμικαρβαζόνη, στις οποίες οι φασματικές μελέτες έδειξαν ασθενή ένταξη με τα κέντρα του χαλκού(II), η οποία πιθανόν να οφείλεται σε στερική παρεμπόδιση της μεθυλο-ομάδας [92].

Ο D. X. West και οι συνεργάτες του [93,132a-b,133] παρασκεύασαν και μελέτησαν μια σειρά σύμπλοκων ενώσεων του χαλκού(II) με υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης. Συγκεκριμένα από τις φασματοσκοπικές μετρήσεις των ενώσεων του $\text{Cu}(\text{II})$ με την 2-ακετυλοπυριδίνη- ^4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4M, Σχήμα 11α) διατυπώθηκε ότι οι ενώσεις αυτές έχουν γενικό τύπο $[\text{Cu}(\text{HL4M})_2](\text{BF}_4)_2$, $[\text{Cu}(\text{L4M})\text{Cl}]$ και $[\text{Cu}(\text{HL4M})\text{Br}_2]$ [93]. Η πρώτη από τις ενώσεις αυτές περιλαμβάνει επίπεδη δέσμευση με το άτομο αζώτου της πυριδίνης και το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου κάθε μορίου υποκαταστάτη και ενδεχομένως περιλαμβάνει αξονική ένταξη των ατόμων θείου της θειόνης. Η διαφορά στη στοιχειομετρία των δύο αυτών αλογονοενώσεων προκαλεί έκπληξη και είναι εφικτό αλλάζοντας την μέθοδο παρασκευής να παραχθούν οι ενώσεις με τύπο $[\text{Cu}(\text{HL4M})\text{Cl}_2]$ και/ή $[\text{Cu}(\text{L4M})\text{Br}]$. Στις σύμπλοκες ενώσεις του $\text{Cu}(\text{II})$ με ^4N -διαλκυλο θειοσεμικαρβαζόνες της 2-ακετυλοπυριδίνης με τύπο $[\text{Cu}(\text{L})\text{X}]$, όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br και $\text{L} =$ το ανιόν του υποκαταστάτη [133], παρατηρήθηκε ότι έχουμε ημιαντιστρεπτή οξειδοαναγωγή $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$, τα δυναμικά της οποίας εξαρτώνται από τη φύση των ατόμων δοτών, των τριδοντικά ενταγμένων μορίων των θειοσεμικαρβαζονών.

Τα φασματοσκοπικά αποτελέσματα [134a,b] των σύμπλοκων ενώσεων του Cu(II) με τις 2-ακετυλοπυριδιν-⁴N,⁴N-διμεθυλο-, ⁴N,⁴N-δισιθυλο-, ⁴N,⁴N-διπροπυλο- και την 3-(4-μεθυλοπιπεριδιν) θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν ότι οι ενώσεις αυτές έχουν παρόμοιες ιδιότητες στο ESR και στο ηλεκτρονιακό φάσμα, εκτός από την ένωση [Cu(L)F], όπου L = 2-ακετυλοπυριδιν-3-(4-μεθυλοπιπεριδιν) θειοσεμικαρβαζόνη, η οποία βρέθηκε ότι έχει υψηλότερες τιμές $g_{\parallel}$ και $k_{\parallel}$. Οι τιμές αυτές δείχνουν ότι υπάρχει μικρή εντός-επιπέδου π-δέσμευση, η οποία πιθανώς να οφείλεται στον όγκο της 4-μεθυλοπιπεριδιν-ομάδας. Ακόμη, έχουν παρασκευασθεί και χαρακτηριστεί [135] επτά διαφορετικές σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με την 2-ακετυλοπυριδιν-⁴N-φαινυλο-θειοσεμικαρβαζόνη, οι οποίες έχουν το γενικό τύπο [Cu(L)A]. Οι σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδιν-3-εξαμεθυλενοϊμινο- (HL₁) και 3-πιπεριδινυλο- (HL₂) θειοσεμικαρβαζόνης [69, 70], που απομονώθηκαν και βρέθηκε ότι περιέχουν την αποπρωτονωμένη μορφή του υποκαταστάτη, εκτός από την ένωση [Cu(HL₂)Br₂] [69], έχουν γενικό τύπο [Cu(HL₁)(L₁)]BF₄, [Cu(HL₂)(L₂)]ClO₄ και [Cu(HL₂)A], (όπου A = Cl, Br, I, NCS, NO₃ και Oac). Ο υποκαταστάτης HL₂ στις ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι δρα τριδοντικά μέσω του ατόμου αζώτου της ιμίνης, του ατόμου αζώτου της πυριδίνης και του ατόμου θείου της θειόλης, ενώ τα φασματικά δεδομένα για την ένωση [Cu(HL₂)A], έδειξαν ισχυρή επίεδη ένταξη και ασθενή αξονική, οι οποίες οφείλονται στον ογκώδη υποκαταστάτη HL₂ [136, 69]. Οι σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II) με την 2-ακετυλοπυριδιν-⁴N-(2-θειαζολιν)θειοσεμικαρβαζόνη, έχουν τύπο [Cu(HL)Cl₂] και [Cu(L)₂] και απομονώθηκαν από διαλύματα αιθανόλης και αιθανόλης-νερού αντίστοιχα [79c]. Και στις δύο περιπτώσεις έχουμε έξι-ενταγμένες σύμπλοκες ενώσεις, όπου στη μεν πρώτη η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω των ατόμων αζώτου της πυριδίνης και του αζωμεθινίου, του ατόμου θείου της θειόνης και του ατόμου αζώτου της θειοαζολίνης, ενώ στη δεύτερη η ένταξη γίνεται μέσω του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης. Αντίθετα η 2,6-διακετυλοπυριδιν-⁴N-(2-θειαζολιν) θειοσεμικαρβαζόνη βρέθηκε ότι σχηματίζει με το χαλκό(II) σε διάλυμα EtOH-TMF, οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις του τύπου [Cu(HL)₂Cl₂], στις οποίες η ένταξη



λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης [79a], ενώ σε υδατικά διαλύματα σχηματίζει ενώσεις του τύπου $[Cu(L)_2]$.

Τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυραζινη- 4N -υποκατεστημένης θειοσεμικαρβαζόνης βρέθηκε ότι εντάσσονται τριδοντικά [137], ως ουδέτεροι υποκαταστάτες, στις σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού(II), όπως συμβαίνει και με τις 2-ακετυλοπυριδίνη- 4N -αλκυλοθειοσεμικαρβαζόνες. Αντίθετα, τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνη- N -οξειδιο- 4N -δισουλφο- [138] και 3-αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλο- [139] θειοσεμικαρβαζόνης βρέθηκε ότι αποπρωτονιώνονται και εντάσσονται ως μονοανιονικοί τριδοντικοί υποκαταστάτες μέσω του ατόμου θείου της θειόνης, του ατόμου αζώτου της ιμίνης και του ατόμου αζώτου της πυριδίνης (ή του ατόμου οξυγόνου τδν οξειδίου). Στις σύμπλοκες ενώσεις του $Cu(II)$ με την μεθυλο-2-πυριδυλοκετονη θειοσεμικαρβαζόνη (HL) βρέθηκε ότι ο υποκαταστάτης εντάσσεται και με τις δύο μορφές του, ως ουδέτερος και ως ανιονικός, δίνοντας ενώσεις του τύπου $[Cu(HL)(L)]X$, όπου $X = ClO_4$ ή NCS [140]. Το άτομο του χαλκού(II) είναι έξι-ενταγμένο από δύο σελ ατόμων δοτών NNS, των μορίων του υποκαταστάτη, ο οποίος σχηματίζει τρεις δακτυλίους σε κάθε ενταγμένο μόριο, έναν ετεροκυκλικό και δύο χηλικούς. Το τρικυκλικό αυτό σύστημα δίνει επίπεδη δομή γύρω από το μεταλλοϊόν και συνεισφέρει στη σταθερότητά του. Μια τετραδοντική N_3S -ένωση του $Cu(II)$ με την δι-2-πυριδυλοκετονη θειοσεμικαρβαζόνη (HL) απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε με φασματοσκοπικές μεθόδους και αναλύσεις με ακτίνες- X της δομής της [141]. Οι ενώσεις αυτές είναι διμερή, με τύπο $[{CuLCl}]_2 \cdot 2dmf$ (dmf = διμεθυλοφορμαμίδιο) και $[{CuL(CN)}]_2 \cdot 2MeOH$ και εμφανίζουν γεωμετρία παραμορφωμένης τετραγωνικής πυραμίδας, με ένα άτομο αζώτου της πυριδίνης, της ιμίνης, ένα άτομο θείου και ένα άτομο χλωρίου ή μια κυανο-ομάδα στη βάση της πυραμίδας. Ένα άτομο αζώτου της πυριδίνης, από το δεύτερο γειτονικό μόριο του υποκαταστάτη βρίσκεται στην κορυφή της πυραμίδας, ως γέφυρα για τον σχηματισμό της δομής ενός κεντροσυμμετρικού διμερούς. Παρόμοια διμερή χαρακτηρίστηκαν επίσης και με τα παράγωγα της μεθυλο-πυροσταφυλικής [142] και πυριδοξαλής [143] θειοσεμικαρβαζόνης.

4.9. d¹⁰ Σύμπλοκες ενώσεις

Στην κατηγορία αυτή των ενώσεων έχουν αναφερθεί τόσο τετραεδρικές όσο και οκταεδρικές σύμπλοκες ενώσεις του Zn(II) με θειοσεμικαρβαζίδια και θειοσεμικαρβαζόνες, στις οποίες οι υποκαταστάτες δρουν διδοντικά [76, 144a-b]. Από την άλλη πλευρά ωστόσο, υποκαταστάτες όπως η αιθυλο-ακετοοξική σεμικαρβαζόνη/θειοσεμικαρβαζόνη και 1-(1-φαινυλο-3-*p*-χλωροφαινυλο) πυραζολινοκαρβοξαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη, βρέθηκαν να δρουν τριδοντικά, κατά των σχηματισμό σύμπλοκων ενώσεων με τον ψευδάργυρο(II) [145]. Τα συμπεράσματα αυτά για τις ενώσεις του ψευδαργύρου είναι από αναλυτικές, αγωγιμομετρικές, μαγνητικές και φασματοσκοπικές μελέτες.

4.10. Σύμπλοκες ενώσεις του Ga(III), Si(IV), οργανοπυριτίου και οργανοκασσιτερικές

Οι σύμπλοκες ενώσεις του γαλλίου(III) με α-(*N*)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες έχουν γενικό τύπο LGaCl_2 , όπου $\text{L} = 2$ -φορμυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη, 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη και τα παράγωγά τους [146]. Από τα δεδομένα των στοιχειακών αναλύσεων, των αγωγιμομετρικών μετρήσεων και της φασματοσκοπίας υπέρυθρου και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού βρέθηκε ότι οι ενώσεις του Ga(III) με τα ⁴N-μονοϋποκατεστημένα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών έχουν δομή τριγωνικής διπυραμίδας, ενώ οι ενώσεις του Ga(III) με τα ⁴N,⁴N-διυποκατεστημένα παράγωγα έχουν κατά προσέγγιση δομή τετραγωνικής πυραμίδας. Γεωμετρία τριγωνικής διπυραμίδας καθώς και οκταεδρική εμφανίζουν επίσης και οι σύμπλοκες ενώσεις του οργανοπυριτίου(IV) με α-(*N*)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες [147a-d], οι οποίες εντάσσονται διδοντικά, δίνοντας πέντε- και έξι-ενταγμένες ενώσεις του τύπου $[\text{Ph}_2\text{Si}(\text{L})\text{Cl}]$ και $[\text{Ph}_2\text{Si}(\text{L})_2]$. Οι ενώσεις των οργανοκασσιτερικών(IV) με καρβοξαλδεΰδες θειοσεμικαρβαζόνες παρασκευάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακές αναλύσεις, φασματοσκοπίες IR, NMR και ¹¹⁹Sn Mössbauer [148a-d]. Και στις ενώσεις αυτές, όπως στις οργανοπυριτικές, οι θειοσεμικαρβαζόνες

εντάσσονται διδοντικά, δίνοντας πέντε- και έξι-ενταγμένες ενώσεις, οκταεδρικής γεωμετρίας και τριγωνικής πυραμίδας.

5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ Pd(II) ΚΑΙ ΤΟΥ Pt(II)

5.1. Γενικά

Το παλλάδιο είναι ένα από τα "4d-στοιχεία" των μετάλλων μετάπτωσης, το οποίο μαζί με το σίδηρο(Fe), το κοβάλτιο(Co), το νικέλιο(Ni), το ρουθήνιο(Ru), το ρόδιο(Rh), το όσμιο(Os), το ιρίδιο(Ir) και το λευκόχρυσο(Pt) κατατάσσονται στην VIII ομάδα του περιοδικού πίνακα [149]. Ακόμη, το παλλάδιο μαζί με τα πέντε τελευταία μέταλλα (Ru, Rh, Os, Ir, Pt) είναι γνωστά ως μέταλλα του λευκοχρύσου (*platinum metals*) [150]. Το ατομικό του βάρος είναι 106,42 και έχει ατομικό αριθμό 46.

Το παλλάδιο ως μέταλλο είναι περισσότερο κοντά στο νικέλιο (Ni) και στο λευκόχρυσο (Pt), καθώς επίσης και στα γειτονικά του μέταλλα, το ρόδιο (Rh, ατομικός αριθμός 45) και τον άργυρο (Ag, ατομικός αριθμός 47). Μαζί με το νικέλιο και το λευκόχρυσο αποτελούν την τριάδα του νικελίου, με το παλλάδιο να βρίσκεται στη δεύτερη σειρά των μετάλλων μετάπτωσης. Η ηλεκτρονιακή διαμόρφωσή του είναι $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^6, 3d^{10}, 4s^2, 4p^6, 4d^{10}$, με τα 4d τροχιακά συμπληρωμένα. Αυτή είναι η διαφορά του Pd από το Ni και τον Pt, τα οποία έχουν στοιβάδες σθένους $3d^8, 4s^2$ και $5d^9, 6s^1$ αντίστοιχα. Παρ' όλα αυτά όμως, οι ενώσεις που περιέχουν Ni, Pd και Pt είναι διαμαγνητικές και από τις ιδιότητές τους αυτές τα μέταλλα λαμβάνονται σαν να έχουν όλα nd^{10} διαμόρφωση.

Το παλλάδιο είναι ένα από τα ευγενή μέταλλα και είναι αρκετά δύσκολο να οξειδωθεί, περισσότερο από το νικέλιο αλλά λιγότερο από το λευκόχρυσο. Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη μέθοδος οξείδωσης του παλλαδίου είναι σε διάλυμα. Αντίθετα από το λευκόχρυσο, διαλύεται σε πυκνό νιτρικό οξύ, τόσο καλά όσο ο λευκόχρυσος σε βασιλικό νερό ($HCl-HNO_3$). Το προϊόν του παλλαδίου στο πυκνό νιτρικό οξύ είναι πιθανώς ένα υδροξυνιτρικό Pd(IV) (hydroxonitrate), ενώ στο βασιλικό νερό είναι αμμωνιακό χλωριούχο ίζημα $(NH_4)_2PdCl_6$. Είναι επίσης γνωστά

άλατα του ιόντος PdCl_6^{2-} , τα οποία όμως βρίσκονται δυσανάλογα σε διάλυμα, σε Cl_2 και PdCl_4^{2-} . Το μέταλλο διαλύεται επίσης σε υδροκυάνιο παρουσία ενός οξειδωτικού παράγοντα.

Οι περισσότερες γνωστές ενώσεις του παλλαδίου είναι αυτές όπου το μέταλλο βρίσκεται στην οξειδωτική κατάσταση 0, I, II και IV. Λίγες ενώσεις του παλλαδίου(III) είναι γνωστές και αυτές πιθανό να μην έχουν το μέταλλο στην πραγματικά (+III) κατάσταση. Οι περισσότερες ενώσεις όπου το μέταλλο βρίσκεται στην (+I) οξειδωτική κατάσταση είναι διαμαγνητικές, με d^9 διαμόρφωση του Pd(I) και το σχηματισμό δεσμού μετάλλου-μετάλλου [151, 152]. Οι σύμπλοκες αυτές ενώσεις αθροίσεως (clusters compounds), όταν έχουμε το Pd(II) , είναι ασθενείς με μακρινές αλληλεπιδράσεις μετάλλου-μετάλλου, ενώ όταν το μέταλλο βρίσκεται σε χαμηλές οξειδωτικές καταστάσεις έχουμε ισχυρούς, μικρών αποστάσεων, δεσμούς μετάλλου-μετάλλου. Έτσι, τόσο για το Pd(I) όσο και για τον Pt(I) οι περισσότερες γνωστές σύμπλοκες ενώσεις δεν είναι μονοπυρηνικές, αλλά περιλαμβάνουν δεσμούς μετάλλου-μετάλλου.

Οι περισσότερες σταθερές ενώσεις και για τα τρία μέταλλα της ομάδας του νικελίου, είναι αυτές όπου το μέταλλο βρίσκεται στην (+II) οξειδωτική κατάσταση, όπου και έχουν διαμόρφωση ηλεκτρονίων d^8 . Στις ενώσεις αυτές το Ni(II) είναι συνήθως παραμαγνητικό, με διαμόρφωση οκταεδρική, ενώ το Pd(II) και ο Pt(II) είναι διαμαγνητικά με διαμόρφωση επίπεδη τετραγωνική. Υπάρχουν ενδείξεις [153, 154], ωστόσο, ότι οι τετραγωνικές αυτές σύμπλοκες ενώσεις σε διαλύματα παρέχουν δομές οκταεδρικές, τετραγωνικής απόκλισης με μόρια του διαλύτη στις κάθετες, στο επίπεδο, θέσεις. Άλλωστε ο μηχανισμός στις αντιδράσεις αντικατάστασης περιλαμβάνει ένα στάδιο κατά το οποίο έχουμε επίθεση του μορίου του υποκαταστάτη στο μόριο του διαλύτη και στη συνέχεια αντικατάσταση του δευτέρου.

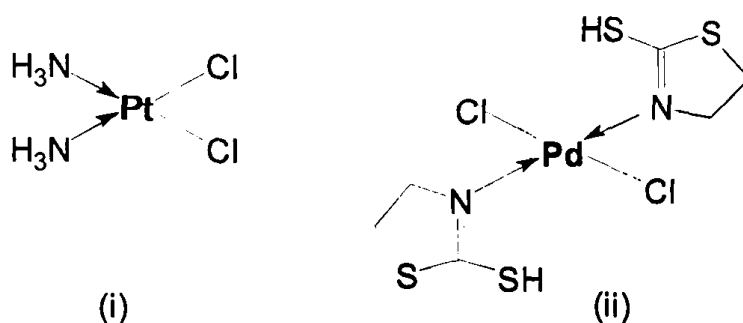
Το Pd(II) και ο Pt(II) είναι μαλακά οξέα κατά Lewis, προτιμούν γενικά υποκαταστάτες που περιέχουν άζωτο (αλειφατικές αμίνες και NO_2 -ομάδες), αλογόνα, κυάνιο και βαριά άτομα δότες (P, As, S, Se), ενώ έχουν μικρή τάση για ένωση με οξυγόνο και φθόριο. Ο ισχυρός δεσμός, με δότες βαριά άτομα, οφείλεται στο σχηματισμό ισχυρών π δεσμών μετάλλου-υποκαταστάτη, ο οποίος επιτυγχάνεται

με επικάλυψη των πλήρων d τροχιακών του μετάλλου (dxz, dyz, dxy) με τα κενά d τροχιακά της στοιβάδας σθένους του βαρέος ατόμου του υποκαταστάτη. Αντίθετα, οι δεσμοί π με ιόντα κυανίου, νιτροομάδες και CO σχηματίζονται από επικαλύψεις των πλήρων d τροχιακών του μετάλλου με τα κενά p αντιδεσμικά μοριακά τροχιακά των παραπάνω υποκαταστατών [155a,b].

5.2. Σύνπλοκες ενώσεις του Pd(II) και Pt(II) σε βιολογικά συστήματα

Το ενδιαφέρον της αλληλεπίδρασης της ομάδας των μετάλλων του λευκοχρύσου με μόρια βιολογικής σημασίας ξεκίνησε το 1969 από τον Rosenberg και τους συνεργάτες του [156], οι οποίοι ανακάλυψαν ότι η σύνπλοκη ένωση *cis*-διαμινο διχλωρο λευκόχρυσος(II), *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], (*cis*-diammine dichloro-platinum(II) cisplatin) εμφάνιζε αντικαρκινική δραστηριότητα (Σχήμα 29). Οι μελέτες που έχουν γίνει για την ερμηνεία της χημείας και της βιοχημείας των σύνπλοκων αυτών ενώσεων με μεταλλοϊόντα της ομάδας του λευκοχρύσου έδωσαν την ώθηση για την εύρεση και νέων αντικαρκινικών παραγόντων, τόσο του λευκοχρύσου όσο και άλλων μετάλλων μετάπτωσης.

Από την ομάδα των μετάλλων μετάπτωσης του νικελίου (Ni, Pd, και Pt), βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στο νικέλιο και τα άλλα δύο στοιχεία, του παλλαδίου και του λευκοχρύσου. Αρκετές από τις σύνπλοκες ενώσεις του νικελίου εξετάστηκαν για αντικαρκινική δράση και έδειξαν ότι είναι ανενεργές [17a-d]. Μόνο η δις(διαιθυλοδιθειοφωσφατο)νικέλιο(II) [bis(diethyldithiophosphato) nickel(II)] έχει αναφερθεί ότι είναι περισσότερο δραστική από τα αντίστοιχα παράγωγα του λευκοχρύσου ή του παλλαδίου έναντι του σαρκόματος Walker 256 [158]. Οι σύνπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) έχουν δοκιμαστεί σε ζώα που φέρουν μεταμοσχευμένους όγκους αλλά γενικά βρέθηκε ότι εμφανίζουν χαμηλότερη δράση από τις ανάλογες ενώσεις του λευκοχρύσου με παρόμοιες δομές [157c, 159].



Σχήμα 29 : (i) *cis*-διαμινοδιχλωρολευκόχρυσος(II).

Ωστόσο, πολλές ουδέτερες σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) και του παλλαδίου(IV) βρέθηκαν να εμφανίζουν αντικαρκινική δράση [160], όπως μερικές με *trans* δομή π.χ. *trans*-[Pd(NH₃)₂Cl₂] έναντι του σαρκώματος 180 και των ασκητών Landschutz και η ένωση (ii) του σχήματος 29 έναντι των κυττάρων του ήπατος *in vitro* [161]. Η συμπεριφορά αυτή των *trans* ενώσεων διαψεύδει και τη συνήθη γενίκευση, ότι οι *cis* δομές είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την αντικαρκινική δράση των σύμπλοκων ενώσεων του λευκοχρύσου. Επίσης, βρέθηκε ότι και ιονικές σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) και του παλλαδίου(IV) εμφανίζουν αντικαρκινική δράση, παρά το γεγονός ότι τέτοιες ενώσεις αποβάλλονται γρήγορα από τον οργανισμό. Τα αποτελέσματα αυτά έδωσαν την ώθηση για περαιτέρω μελέτη της σχέσης δομής-δράσης των σύμπλοκων αυτών ενώσεων του παλλαδίου, η οποία θα ήταν απαραίτητη για την χρησιμοποίηση των ενώσεων αυτών ως αντικαρκινικά φάρμακα [162]. Εξάλλου, μερικές σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου πέρασαν ήδη στο στάδιο II των κλινικών δοκιμών [163]. Γενικά, βρέθηκαν ενώσεις του λευκοχρύσου(II) και του παλλαδίου(II) οι οποίες εμφανίζουν αντιβακτηριακές, αντιμικροβιακές και αντικαρκινικές δράσεις [156, 159]. Ωστόσο, επαγγελματική επαφή και χρήση των ενώσεων αυτών ως αντικαρκινικών παρασκευασμάτων συχνά καταλήγει στην ασθένεια, γνωστή ως πλατίνωση (*platinosis*), η οποία εμφανίζεται με την μορφή δερματίδων και ασθματικών καταστάσεων. Τα φαινόμενα αυτά, στα αρχικά στάδια, οφείλονται στη δράση των σύμπλοκων ενώσεων του λευκοχρύσου, τα οποία απελευθερώνουν ισταμίνη. Οι μελέτες των αποτελεσμάτων των σύμπλοκων ενώσεων του

λευκοχρύσου και του παλλαδίου σε διάφορα βιολογικά συστήματα, έδειξαν ότι η ανασταλτική δράση εξαρτάται από το βαθμό οξείδωσης του μετάλλου και τη διαμόρφωση της σύμπλοκης ένωσης, όμως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και η ηλεκτρονιακή δομή των ενώσεων αυτών [83].

6. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση του καρκίνου μέχρι πρόσφατα, ήταν οργανικές κυρίως ενώσεις ή φυσικά προϊόντα που περιείχαν αλκυλιωτικούς παράγοντες, αντιβιωτικά, ένζυμα και ορμόνες. Ανόργανες ενώσεις και κυρίως ενώσεις που περιείχαν μέταλλα είχαν μειωμένο ενδιαφέρον λόγω του ότι θεωρούνταν ισχυρά καρκινογόνες. Με την ανακάλυψη όμως της αντικαρκινικής δράσης του cis-DDP {cis-diamminedichloroplatinum(II)}, άρχισε μια εκτεταμένη έρευνα για την παρασκευή ανάλογων ενώσεων, λιγότερο τοξικών και περισσότερο αποτελεσματικών.

Οι βιολογικές δράσεις των θειοσεμικαρβαζονών, οι οποίες έγιναν γνωστές από το 1946 [30, 43], αποτελούν μια μεγάλη ομάδα οργανικών μορίων με ενδιαφέρον τόσο από χημική άποψη όσο και από βιολογική. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις τη μεγαλύτερη *in vivo* δράση παρουσιάζουν οι σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών παρά τα ίδια τα οργανικά μόρια. Πιθανόν λοιπόν η βιολογική τους δραστηριότητα να οφείλεται στην ικανότητά τους να συμπλέκονται με μεταλλοϊόντα, μέσω ενός ατόμου θείου και ενός ατόμου αζώτου. Οι διάφορες δομικές τροποποιήσεις, οι οποίες εμποδίζουν τις θειοσεμικαρβαζόνες να δράσουν ως υποκαταστάτες σε ενώσεις ένταξης με μεταλλοϊόντα, τείνουν να μειώσουν ή ακόμα και να καταστρέψουν τελείως τη φαρμακευτική τους δράση.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και η διερεύνηση της δομής των σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με θειοσεμικαρβαζόνες, καθώς επίσης και η μελέτη της βιολογικής τους δράσης έναντι διαφόρων μορφών λευχαιμίας. Συγκεκριμένα, οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα 1N -μονο- και $^1N,^1N$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, η χημεία και η βιολογική δράση των

οποίων είχε μελετηθεί στο παρελθόν κυρίως με μεταλλοϊόντα της πρώτης σειράς μετάπτωσης. Η επιλογή αυτή της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης και των παραγώγων της έγινε με βάση: (α) τις δομικές ομοιότητες που παρουσιάζουν με τις α -(*N*)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνες και (β) τις ομοιότητες στις ιδιότητες ένταξης και των δύο τάξεων των θειοσεμικαρβαζονών με μεταλλοϊόντα [42]. Όπως είναι γνωστό από τις εκτεταμένες μελέτες των Agrawal και Sartorelli [164], οι α -(*N*)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν ότι εμποδίζουν τη σύνθεση του DNA αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου διφωσφορική-ριβονουκλεοτιδική αναγωγή, είτε με την ένταξη ενός ατόμου σιδήρου, απαραίτητου για τη δράση του ενζύμου αυτού, είτε και με το σχηματισμό μιας σύμπλοκης ένωσης σιδήρου-θειοσεμικαρβαζόνης, η οποία στη συνέχεια αναστέλλει το ένζυμο. Τα αποτελέσματα των επιδράσεων της τάξης αυτής των ενώσεων, ενδεχομένως σχετίζονται με την αντικαρκινική τους δράση [18b, 131]. Επίσης, παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών στις οποίες η τελική αμινοομάδα στην θέση 4N είναι υποκατεστημένη, βρέθηκε ότι παρουσιάζουν, ως αναστολείς της αναγωγής του διφωσφορικού ριβονουκλεοτιδίου, 3,7-25% της δράσης των μη υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών από τις οποίες προέκυψαν [42]. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το ένζυμο αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων είναι μη ανθεκτικό στην ογκώδη ομάδα της θέσης 4N του μορίου του υποκαταστάτη [18d, 164]. Έχοντας λοιπόν υπόψιν τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών, παρασκευάσαμε και χρησιμοποιήσαμε ως υποκαταστάτες για τις μελέτες μας, τις 2-ακετυλοπυριδινή 4N -μεθυλο-(HL4M), 4N -αιθυλο-(HL4E), 4N -φαινυλο- (HL4Ph), 4N -κυκλοεξυλο- (HL4Ch), 4N -προπυλο- (HL4P), 4N , 4N -διμεθυλο- (HL4DM), 4N , 4N -διπροπυλο- (HL4DP) και 3-εξαμεθυλενοϊμινο- (HLhexim) θειοσεμικαρβαζόνες, καθώς επίσης και τη μη υποκατεστημένη 2-ακετυλοπυριδινή θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH).

Ως μέταλλο επιλέχθηκε το δισθενές παλλάδιο Pd(II), λόγω του ότι ανήκει στην ομάδα των μετάλλων του λευκοχρύσου και παρουσιάζει παρόμοια χημεία με αυτό, με τη διαφορά ότι αντιδρά 10^5 φορές ταχύτερα. Όπως έχει ήδη αναφερθεί και στα Κεφάλαια 4 και 5 (παρ. 4.7. και 5.2.) της παρούσας διατριβής, πολλές σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με

βιολογικά συστήματα, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Επίσης, το γεγονός ότι λίγες μόνο αναφορές έχουν γίνει για τη δράση των σύμπλοκων ενώσεων του παλλάδιου(II) με θειοσεμικαρβαζόνες γενικά, αλλά και με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης πιο συγκεκριμένα, μας οδήγησε στην επιλογή του μετάλλου αυτού, για τη σύνθεση και τη μελέτη των σύμπλοκων ενώσεων με τα οργανικά μόρια των θειοσεμικαρβαζονών.

Οι υποκαταστάτες που επιλέχθηκαν και οι σύμπλοκες ενώσεις αυτών με το παλλάδιο(II), παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν τόσο σε στερεά κατάσταση όσο και σε διαλύματα. Τα αποτελέσματα που πήραμε προέρχονταν από στοιχειακές αναλύσεις, μετρήσεις αγωγιμότητας, φασματοσκοπικά, ηλεκτροχημικά και κρυσταλλογραφικά δεδομένα. Μερικές από τις σύμπλοκες ενώσεις, οι οποίες χαρακτηρίστηκαν πλήρως με τα παραπάνω δεδομένα, μελετήθηκαν στη συνέχεια και βιολογικά, με *in vitro* και *in vivo* ελέγχους. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών ήταν αρκετά ενθαρρυντικά για την περαιτέρω μελέτη των ενώσεων αυτών και για τη μελλοντική χρήση τους στην αντιμετώπιση ορισμένων μορφών καρκίνου.

Β. ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ



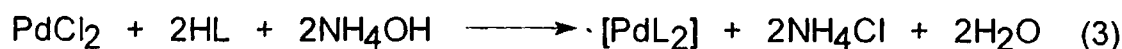
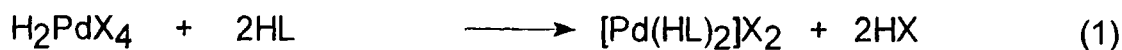
7. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ 4N - ΜΟΝΟ- ΚΑΙ $^4N,^4N$ -ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕ- ΣΤΗΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟ- ΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II) ΣΕ ΣΤΕΡΕΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

7.1. Γενικά

Στην παράγραφο αυτή δίνονται οι αντιδράσεις παρασκευής, ο καθαρισμός και η απομόνωση σε στερεά κατάσταση των 4N -μονο- και $^4N,^4N$ -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το παλλάδιο(II). Τόσο οι υποκαταστάτες όσο και οι σύμπλοκες ενώσεις χαρακτηρίστηκαν, στη στερεά κατάσταση, με στοιχειακές αναλύσεις, με φασματοσκοπικά, θερμικά και κρυσταλλογραφικά δεδομένα.

7.2. Σύνθεση των σύμπλοκων ενώσεων

Οι σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με τις 4N -μονοϋποκατεστημένες και $^4N,^4N$ -δι- υποκατεστημένες 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνες παρασκευάστηκαν και απομονώθηκαν, στη στερεά κατάσταση, με ανάμειξη των υποκαταστατών με τα αντίστοιχα άλατα του Pd(II) σε διάλυμα $H_2O-C_2H_5OH$ ή διάλυμα αλκοόλης (αιθανόλης/μεθανόλης), σύμφωνα με τις αντιδράσεις (1), (2) και (3).



Κατά την αντίδραση (1) μια ποσότητα του υποκαταστάτη, διαλυμένη σε αλκοόλη (αιθανόλη/μεθανόλη), αναμείχθηκε με αλκοολικό διάλυμα άλατος του Pd(II), σε αναλογία συγκεντρώσεων 1:2 σε όξινο περιβάλλον, παρουσία

υδροχλωρικού ή υδροβρωμικού οξέος. Στις συνθήκες αυτές ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην ουδέτερη μορφή του HL, με την ταυτομερή μορφή της θειόνης, με την οποία συμπλέκεται διδοντικά μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου αζώτου της πυριδίνης.

Στην αντίδραση (2) αναμείχθηκαν ισομοριακές ποσότητες αλκοολικού διαλύματος υποκαταστάτη και άλατος του Pd(II), σε ελαφρώς όξινο περιβάλλον. Στην περίπτωση αυτή ο υποκαταστάτης βρίσκεται στην ανιονική του μορφή L^- και δρα ως τριδοντικός υποκαταστάτης με τη μορφή της θειόλης, μέσω του ατόμου θείου της θειόλης, του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου.

Κατά την αντίδραση (3) αναμείχθηκαν αλκοολικά διαλύματα υποκαταστάτη και άλατος του Pd(II), σε αναλογία συγκεντρώσεων 2:1 σε αλκαλικό περιβάλλον, παρουσία NH_4OH 1M. Στις συνθήκες αυτές ο υποκαταστάτης βρίσκεται με την ανιονική του μορφή L^- και συμπλέκεται διδοντικά μέσω των δύο ατόμων αζώτου, του πυριδινικού δακτυλίου και του αζωμεθινίου.

Όπως θα δούμε και στη συνέχεια, κατά τη μελέτη των σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, όλες οι σύμπλοκες ενώσεις που σχηματίζονται και με τις τρεις αντιδράσεις, έχουν επίπεδη τετραγωνική διευθέτηση, όπως αναμένεται για τις ενώσεις ένταξης του μεταλλικού ιόντος του Pd(II).

Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις που παρασκευάστηκαν έχουν πολύ υψηλά σημεία αποσύνθεσης, είναι αδιάλυτες στο H_2O , δυσδιάλυτες σε κοινούς οργανικούς διαλύτες, όπως είναι οι αλκοόλες, το C_6H_6 , το $CHCl_3$ και ο CCl_4 , ενώ παρουσιάζουν καλή διαλυτότητα στο DMF και στο DMSO.

Τα αποτελέσματα της στοιχειακής ανάλυσης όλων των υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το μέταλλο, που παρασκευάστηκαν με τις παραπάνω αντιδράσεις 1-3, συμφωνούν με τους προτεινόμενους μοριακούς τύπους, όπως φαίνεται από τα δεδομένα των αναλύσεών τους στους Πίνακες XI-XVI. Στους ίδιους πίνακες εκτός από τις τιμές των στοιχειακών αναλύσεων των υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), δίνονται ακόμα και οι φυσικές ιδιότητες όλων των ενώσεων, οι οποίες απομονώθηκαν σε στερεά κατάσταση.

Πίνακας XI : Φυσικές ιδιότητες και αναλυτικά δεδομένα των 4N -μονο- και $^4N, ^4N$ -δι- υποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζονών.

Ένωση	Χρώμα	M.T.	M.B.	Σ.Ζ.(°C)	Στοιχειακή Ανάλυση			
					C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
					Πειραματική Τιμή (Θεωρητική Τιμή)			
HL4DH .1/2H ₂ O	Άσπρο	C ₈ H ₁₀ N ₄ S	194,2	158 –160	47.3 (47.3)	5.4 (5.4)	27.9 (27.6)	15.8 (15.8)
HL4M	Άσπρο	C ₉ H ₁₂ N ₄ S	208,3	166 –168	51.7 (51.9)	5.8 (5.8)	27.1 (26.9)	15.4 (15.4)
HL4E	Άσπρο	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S	222,3	119 –120	53.8 (54.0)	6.4 (6.4)	25.6 (25.2)	14.4 (14.4)
HL4P	Άσπρο	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ S	236,3	86 – 89	55.9 (55.9)	6.8 (6.8)	23.7 (23.7)	13.6 (13.6)
HL4Ph	Άσπρο	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	270,4	171 -173	62.1 (62.2)	5.2 (5.2)	20.8 (20.7)	12.0 (11.9)
HL4Ch	Άσπρο	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S	222,3	147 -149	61.0 (60.8)	7.4 (7.3)	20.2 (20.3)	11.6 (11.6)
HL4DM [*]	Άσπρο	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ S	278,4	153-155d**	54.0 (54.0)	6.4 (6.4)	25.2 (25.2)	14.4 (14.4)
HL4DP [*]	Άσπρο	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	276,4	82 - 84	60.4 (60.4)	8.0 (8.0)	20.1 (20.1)	11.5 (11.5)
HLhexim [*]	Άσπρο	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	276,4	163d**	60.8 (60.8)	70.3 (7.3)	20.3 (20.3)	11.6 (11.6)

*Η σύνθεση των υποκαταστατών αυτών έγινε στο Πανεπιστήμιο του Illinois από τον καθηγητή D. X. West και τους συνεργάτες του. **d = αποσύνθεση.

Πίνακας XII : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH).

Σύμπλοκες ενώσεις	Αριθμ. Ένωσης	Χρώμα	Στοιχειακή Ανάλυση				
			C(%)	H(%)	N(%)	Pd(%)	X(%)
			Πειραματική Τιμή (Θεωρητική Τιμή)				
[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	1	Κίτρινο	34.2 (34.0)	3.6 (3.6)	19.4 (19.8)	18.6 (18.8)	12.8 (12.5)
[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂	2	Πορτοκαλί	29.6 (29.4)	3.2 (3.8)	17.2 (17.1)	16.0 (16.2)	24.4 (24.4)
[Pd(L4DH)Cl]	3	Κίτρινο	28.7 (28.7)	2.8 (2.7)	16.7 (16.7)	31.9 (31.7)	10.8 (10.6)
[Pd(L4DH)Br]	4	Πορτοκαλί	25.8 (25.3)	2.6 (2.7)	14.9 (14.8)	27.9 (28.0)	21.3 (21.1)
[Pd(L4DH) ₂]	5	Πορτοκαλί	38.7 (39.0)	3.8 (3.7)	23.6 (23.6)	21.5 (21.6)	- -

Πίνακας XIII: Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδινη-⁴N-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4M).

Σύμπλοκες ενώσεις	Αριθμ. ένωσης	Χρώμα	Στοιχειακή Ανάλυση				
			C(%)	H(%)	N(%)	Pd(%)	X(%)
			Πειραματική Τιμή (Θεωρητική Τιμή)				
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	6	Κίτρινο	36.3 (36.4)	4.2 (4.1)	18.9 (18.9)	17.9 (17.9)	11.9 (11.9)
[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	7	Πορτοκαλί	31.5 (31.7)	3.4 (3.5)	16.2 (16.4)	15.7 (15.6)	23.2 (23.4)
[Pd(L4M)Cl]	8	Κίτρινο	30.9 (31.0)	3.2 (3.2)	16.1 (16.0)	30.7 (30.5)	10.2 (10.2)
[Pd(L4M)Br]	9	Πορτοκαλί	27.1 (27.5)	2.9 (2.8)	14.4 (14.2)	26.6 (27.0)	20.1 (20.3)
[Pd(L4M) ₂]	10	Πορτοκαλί	41.7 (41.5)	4.3 (4.3)	21.4 (21.5)	20.1 (20.4)	- -

Πίνακας XIV: Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδινη-⁴N-αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4E).

Σύμπλοκες ενώσεις	Αριθμ. ένωσης	Χρώμα	Στοιχειακή Ανάλυση				
			C(%)	H(%)	N(%)	Pd(%)	X(%)
			Πειραματική Τιμή (Θεωρητική Τιμή)				
[Pd(HL4E) ₂]Cl ₂	11	Κίτρινο	38.4 (38.6)	4.7 (4.5)	18.1 (18.0)	17.2 (17.1)	11.5 (11.4)
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	12	Πορτοκαλί	33.5 (33.8)	4.0 (4.0)	16.0 (15.8)	15.0 (15.0)	22.2 (22.5)
[Pd(L4E)Cl]	13	Κίτρινο	33.0 (33.1)	3.6 (3.6)	15.5 (15.4)	29.5 (29.3)	9.7 (9.8)
[Pd(L4E)Br]	14	Πορτοκαλί	29.6 (29.5)	3.3 (3.2)	13.9 (13.7)	26.0 (26.1)	19.3 (19.6)
[Pd(L4E) ₂]	15	Πορτοκαλί	44.0 (43.8)	4.8 (4.8)	20.5 (20.4)	19.8 (19.4)	- -



Πίνακας XV: Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις 2-ακετυλοπυριδίνη ⁴N-προπυλο-(HL4P), ⁴N-φαινυλο- (HL4Ph) και ⁴N-κυκλοεξυλο-(HL4Ch) θειοσεμικαρβαζόνες.

Σύμπλοκες ενώσεις	Αριθμ. Ένωσης	Χρώμα	Στοιχειακή Ανάλυση				
			C(%)	H(%)	N(%)	Pd(%)	X(%)
			Πειραματική Τιμή (Θεωρητική Τιμή)				
[Pd(L4P)Cl]	16	Κίτρινο	35.0 (35.0)	4.1 (4.0)	15.0 (14.9)	28.3 (28.2)	9.5 (9.4)
[Pd(L4P)Br]	17	Πορτοκαλί	31.0 (31.3)	3.5 (3.6)	13.4 (13.3)	25.3 (25.2)	19.1 (19.0)
[Pd(L4Ph)Cl]	18	Κίτρινο	40.6 (40.9)	3.2 (3.2)	13.5 (13.6)	25.7 (25.9)	8.7 (8.6)
[Pd(L4Ph)Br]	19	Πορτοκαλί	37.0 (36.9)	3.0 (2.9)	12.4 (12.3)	23.5 (23.4)	17.2 (17.5)
[Pd(L4Ph) ₂]	20	Πορτοκαλί	52.0 (52.1)	4.0 (4.1)	17.5 (17.4)	16.6 (16.5)	- -
[Pd(L4Ch)Cl]	21	Κίτρινο	40.7 (40.3)	4.5 (4.6)	13.5 (13.4)	25.8 (25.5)	8.5 (8.5)
[Pd(L4Ch)Br]	22	Πορτοκαλί	36.5 (36.4)	4.1 (4.2)	12.1 (12.1)	23.0 (23.0)	17.7 (17.3)
[Pd(L4Ch) ₂]	23	Πορτοκαλί	51.2 (51.2)	5.8 (5.8)	17.1 (17.0)	16.0 (16.2)	- -

Πίνακας XVI: Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις 2-ακετυλοπυριδίνη $^4N,^4N$ -διμεθυλο- (HL4DM), $^4N,^4N$ -διπροπυλο- (HL4DP) και εξαμεθυλενοϊμινο (HLhexim) θειοσεμικαρβαζόνες.

Σύμπλοκες ενώσεις	Αριθμ. ένωσης	Χρώμα	Στοιχειακή Ανάλυση				
			C(%)	H(%)	N(%)	Pd(%)	X(%)
			Πειραματική Τιμή (θεωρητική Τιμή)				
[Pd(L4DM)Cl]	24	Πορτοκαλί	33.0 (33.1)	3.7 (3.6)	15.3 (15.4)	29.5 (29.3)	9.8 (9.8)
[Pd(L4DM)Br]	25	Πορτοκαλί	36.4 (36.3)	4.5 (4.6)	12.3 (12.1)	23.0 (23.0)	17.2 (17.3)
[Pd(L4DM) ₂]	26	Κίτρινο	43.9 (43.8)	4.6 (4.8)	20.2 (20.4)	19.8 (19.4)	- -
[Pd(L4DP)Cl]	27	Πορτοκαλί	40.2 (40.1)	5.1 (5.1)	13.6 (13.4)	25.6 (25.4)	8.6 (8.5)
[Pd(L4DP)Br]	28	Πορτοκαλί	36.2 (36.3)	4.5 (4.6)	12.1 (12.1)	23.1 (23.0)	17.2 (17.2)
[Pd(L4DP) ₂]	29	Κίτρινο	51.0 (50.9)	6.3 (6.4)	17.0 (17.0)	16.1 (16.1)	- -
[Pd(Lhexim)Cl]	30	Πορτοκαλί	40.4 (40.3)	4.6 (4.6)	13.5 (13.4)	25.0 (25.5)	8.6 (8.5)
[Pd(Lhexim)Br]	31	Πορτοκαλί	36.4 (36.4)	4.1 (4.2)	12.3 (12.1)	23.0 (23.1)	17.1 (17.3)
[Pd(Lhexim) ₂]	32	Κόκκινο	51.2 (51.2)	5.8 (5.8)	17.2 (17.1)	16.0 (16.2)	- -

7.3. Φάσματα Υπερύθρου και Εγγύς Υπερύθρου

Τα φάσματα υπερύθρου των 4N -μονο- και $^4N,^4N$ -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το παλλάδιο(II) (ενώσεις 1-32), καθώς επίσης και των δευτεριωμένων αναλόγων τους στη στερεά κατάσταση, πάρθηκαν στην περιοχή $4000-200\text{ cm}^{-1}$ και δίνονται στα σχήματα 30 έως 38. Η μελέτη των φασμάτων αυτών έγινε στις περιοχές $4000-2000\text{ cm}^{-1}$, $2000-800\text{ cm}^{-1}$ και κάτω από 800 cm^{-1} και ταυτοποιήθηκαν οι αναμενόμενες συχνότητες των χαρακτηριστικών ομάδων τους

[165, 166]. Όλες οι χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα δίνονται στους Πίνακες XVII, XVIII, XIX, XX, XXI και XXII. Ακόμη, πάρθηκαν τα Far-IR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, (σχήμα 38) και μελετήθηκαν οι χαρακτηριστικές ταινίες τους στο εγγύς υπέρυθρο.

Από τη μελέτη αυτή των φασμάτων υπέρυθρου και εγγύς υπέρυθρου, έχουμε σημαντικές πληροφορίες, τόσο για τη δομή των μορίων των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών, όσο και για τον τρόπο ένταξής τους με το δισθενές ιόν του παλλαδίου Pd(II) στη στερεά κατάσταση [167]. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η ένταξη των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης-⁴N-θειοσεμικαρβαζόνης με το παλλάδιο(II), λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου, του ατόμου θείου της θειόλης και του ατόμου αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου. Στις σύμπλοκες ενώσεις του τύπου [PdL₂]X₂ (όπου X = Cl ή Br) το μόριο του υποκαταστάτη εντάσσεται διδοντικά, στις σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο [PdLX] τριδοντικά και στις σύμπλοκες ενώσεις με τύπο [PdL₂] έχουμε ένα μόριο του υποκαταστάτη να δρα μονοδοντικά και ένα δεύτερο μόριο να δρα τριδοντικά.

7.3.1. Περιοχή 4000 - 2000 cm⁻¹

Στην περιοχή αυτή του υπέρυθρου φάσματος, αναμένονται οι δονήσεις τάσεως ν(NH₂), ν(NH) και ν(CH) των δεσμών N-H και C-H. Οι χαρακτηριστικές ταινίες των ⁴N-μονο- και ⁴N,⁴N-δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των δευτεριωμένων αναλόγων τους δίνονται αναλυτικά στους Πίνακες XVII και XVIII.

Στα φάσματα υπέρυθρου των ελεύθερων υποκαταστατών των ⁴N-μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, HL4DH, HL4M, HL4E, HL4P, HL4Ph και HL4Ch, παρατηρούμε δύο κυρίως κορυφές στην περιοχή 3150-3380 cm⁻¹, οι οποίες αντιστοιχούν στις δονήσεις τάσεως ν_{as} και ν_s των δεσμών N-H των ομάδων ⁴NH και ³NH (σχήματα 30-34) [168, 169]. Επιπλέον στο IR φάσμα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) παρατηρείται ακόμη μια κορυφή στα 3422 cm⁻¹, η οποία αντιστοιχεί στην ελεύθερη αμινοομάδα NH₂ (σχήμα 30i) [168, 129a]. Στα IR φάσματα των ⁴N,⁴N-δι-

υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης HL4DM, HL4DP και HLhexim (σχήματα 35-37), παρατηρούμε ότι μόνο στο φάσμα της HL4DM έχουμε μια ταινία στην περιοχή $3000-4000\text{ cm}^{-1}$, που αντιστοιχεί στην ^3NH ομάδα (σχήμα 36i), ενώ στα φάσματα των HL4DP και HLhexim (σχήματα 37i και 35i) δεν παρατηρούμε καμία ταινία στην περιοχή αυτή, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι υποκαταστάτες αυτοί πιθανόν να απαντούν στη στερεά κατάσταση με το Z-ισομερές, όπου η ^3NH ομάδα μετέχει σε δεσμό υδρογόνου [170, 171]. Ο δεσμός αυτός προφανώς από τη μια πλευρά μπορεί να διευρύνει την αναμενόμενη ταινία, από την άλλη όμως μπορεί και να τη μετατοπίζει σε χαμηλότερες συχνότητες, με αποτέλεσμα τα καλύπτεται αυτή από τις ταινίες $\nu(\text{CH})$ των δονήσεων τάσεως της ομάδας του μεθυλίου, των μεθυλενοομάδων ή και των ατόμων υδρογόνου του δακτυλίου [67, 71]. Οι ταινίες γενικά που εμφανίζονται στην περιοχή αυτή του φάσματος για όλους τους ελεύθερους υποκαταστάτες, μολονότι είναι πολύ δύσκολο να διακριθούν σε συμμετρικές και ασύμμετρες δονήσεις τάσεως, παρατηρούμε ότι κατά τη δευτερίωση των υποκαταστατών μετατοπίζονται στην περιοχή $2550-2200\text{ cm}^{-1}$. Οι ταινίες αυτές αντιστοιχούν στις $\nu(\text{ND})$ και $\nu(\text{ND}_2)$, με $\nu\text{NH} / \nu\text{ND}$ και $\nu\text{NH} / \nu\text{ND}_2 = 1.34-1.36$.

Κατά τη συμπλοκοποίηση των υποκαταστατών με το Pd(II) δεν παρατηρούμε μετατόπιση των ταινιών στην περιοχή $3300-3380\text{ cm}^{-1}$ στα φάσματα υπερύθρου των σύμπλοκων ενώσεων (σχήματα 30 έως 37), γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ομάδα ^4NH δε συμμετέχει σε δεσμό ένταξης με το μέταλλο. Στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II), με γενικό τύπο $[\text{Pd}(\text{L})\text{X}]$, παρατηρούμε ότι στην περιοχή $3150-3350\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζεται μόνο μια ισχυρή ταινία, η οποία αντιστοιχεί σε δόνηση τάσεως της ομάδας ^4NH . Η απουσία άλλων ταινιών στην περιοχή αυτή, δείχνει την αποπρωτονίωση της ^3NH ομάδας του υποκαταστάτη και το σχηματισμό δεσμού ένταξης του αζώτου του αζωμεθινίου με το μέταλλο. Αντίθετα στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με γενικό τύπο $[\text{Pd}(\text{HL})_2]\text{X}_2$, παρατηρούμε ότι στην περιοχή $3300-3380\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται δύο κυρίως ταινίες, που αντιστοιχούν στις δονήσεις τάσεως της ^4NH ομάδας, όπως ακριβώς και στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών, ενώ στην περιοχή $3150-3350\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται τουλάχιστον δύο ταινίες, που αντιστοιχούν στις δονήσεις τάσεως της ^3NH ομάδας, οι

οποίες όμως είναι κατά $10\text{-}80\text{ cm}^{-1}$ μετατοπισμένες σε σχέση με αυτές των ελεύθερων υποκαταστατών. Οι παραπάνω παρατηρήσεις στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του τύπου αυτού, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τόσο η ^4NH ομάδα όσο και η ^3NH ομάδα δε συμμετέχουν σε δεσμό ένταξης με το μέταλλο και ότι η ^3NH ομάδα του μορίου του υποκαταστάτη δεν αποπρωτονιώνεται κατά τη συμπλοκοποίηση αλλά το άτομο του υδρογόνου ^3NH μετέχει σε δεσμούς υδρογόνου, με αποτέλεσμα η απορρόφηση της ομάδας αυτής να εμφανίζεται μετατοπισμένη στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων. Στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του τύπου $[\text{Pd}(\text{L})_2]$, παρατηρούμε ότι στην περιοχή $3300\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι συμμετρικές και οι ασύμμετρες ταινίες των δονήσεων τάσεως ν_{as} , ν_{s} της τελικής αμινοομάδας $\nu(^4\text{NH})$ των μορίων των υποκαταστατών. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ταινίες αυτές είναι ευρείες λόγω της ύπαρξης πιθανών δεσμών υδρογόνου.

Η ασθενής ταινία που εμφανίζεται στους ελεύθερους υποκαταστάτες και στις σύμπλοκες ενώσεις τους στα $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ θα μπορούσε να αποδοθεί στην κίνηση $\nu(\text{CH})$ του πυριδινικού δακτυλίου. Στα φάσματα της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -φαινυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και των σύμπλοκων ενώσεών της (ενώσεις 18, 19 και 20), οι ταινίες που εμφανίζονται στα $3050\text{-}3020\text{ cm}^{-1}$ οφείλονται στη δόνηση τάσεως $\nu(\text{CH})$ του φαινυλίου (σχήματα 33i-iii) [169].

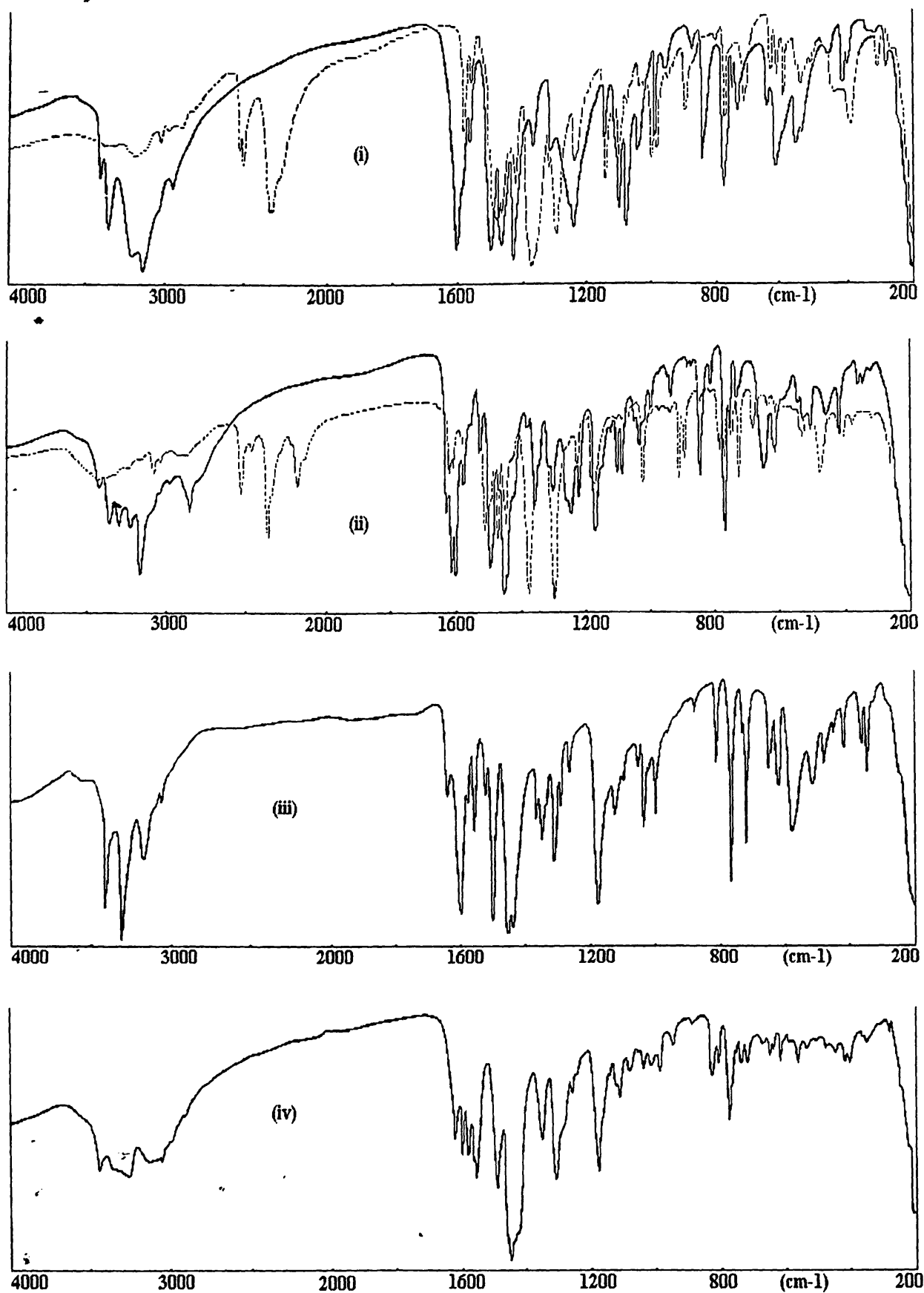
Στην περιοχή $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι δονήσεις τάσεως των δεσμών C-H των αλειφατικών ομάδων CH_3 ή CH_2 χωρίς διαγνωστική αξία για τη δομή των σύμπλοκων ενώσεων. Οι ισχυρές ταινίες στην περιοχή αυτή, που εμφανίζονται στα φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -κυκλοεξυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) (σχήμα 34i) και των σύμπλοκων ενώσεών της (σχήματα 34ii-iii) και (β) της 3-εξαμεθυλενοϊμινο-3-θειοκαρβοξυλικό οξύ-2-[1-(2-πυριδυλο)αιθυλικη]υδραζινοθειοσεμικαρβαζόνης {σχήμα 35i, 3-hexamethyleneimine-3-thiocarboxylic acid-2-[1-(2-pyridyl)-ethylidene]hydrazine} και των σύμπλοκων ενώσεών της (σχήματα 35ii-iii), οφείλονται στις δονήσεις $\nu(\text{CH})$ των μεθυλένο-ομάδων του δακτυλίου, που βρίσκεται στην ^4N -θέση του μορίου των υποκαταστατών [171].

Η έλλειψη ταινιών στην περιοχή $2600\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους δείχνει την απουσία του δεσμού

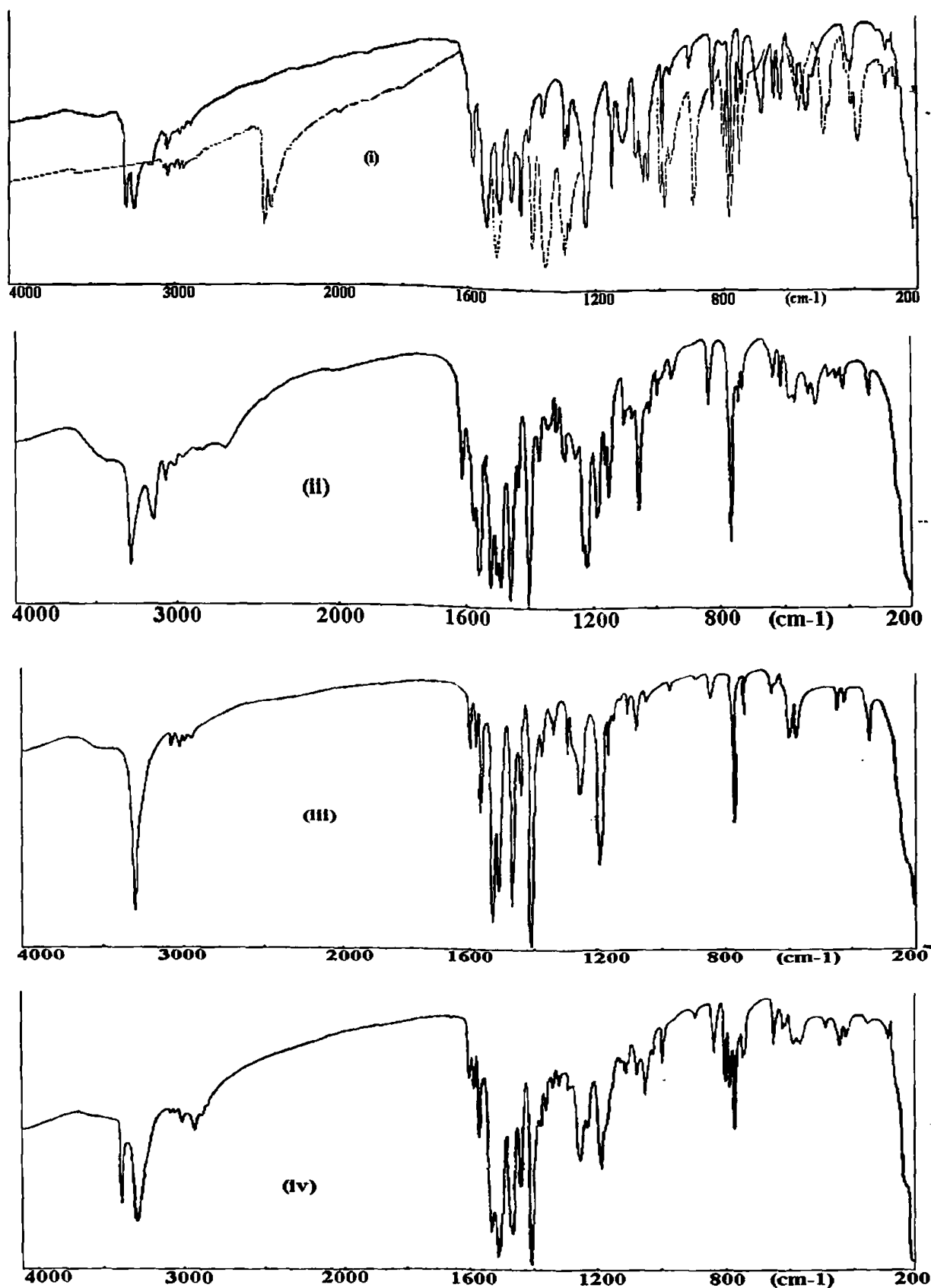
S-H, δηλαδή της ταυτομερούς μορφής της θειόλης των υποκαταστατών στη στερεά κατάσταση.

Στα φάσματα των δευτεριωμένων αναλόγων, των υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) εντοπίζονται οι δονήσεις $\nu(\text{ND})$ και $\nu(\text{ND}_2)$ στα $2140\text{-}2580\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{NH}/\nu\text{ND}$, $\nu\text{NH}_2/\nu\text{ND}_2 = 1.34\text{-}1.36$). Τα αντίστοιχα μέγιστα των απορροφήσεων αυτών δίνονται επίσης στους Πίνακες XVII και XVIII.

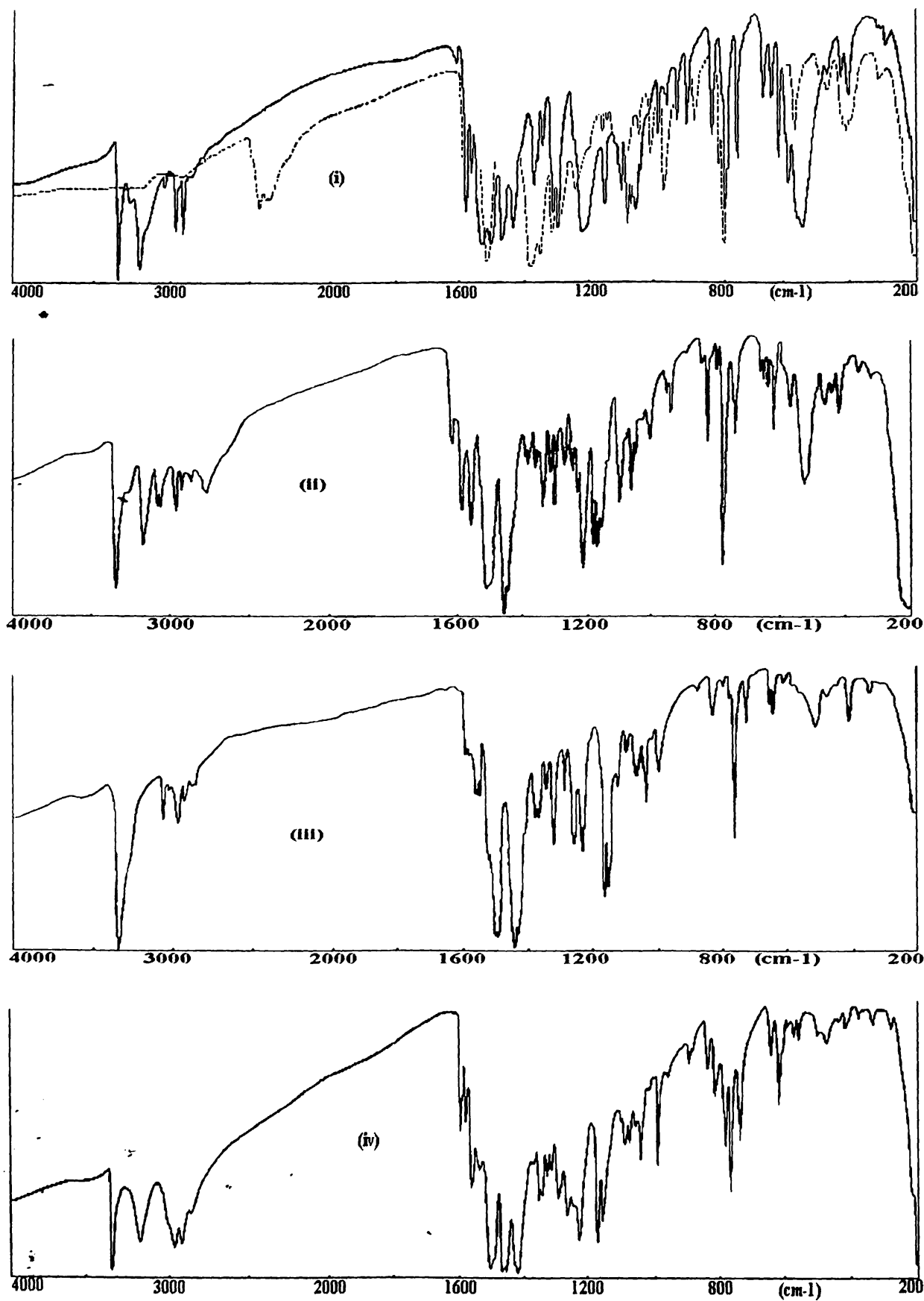




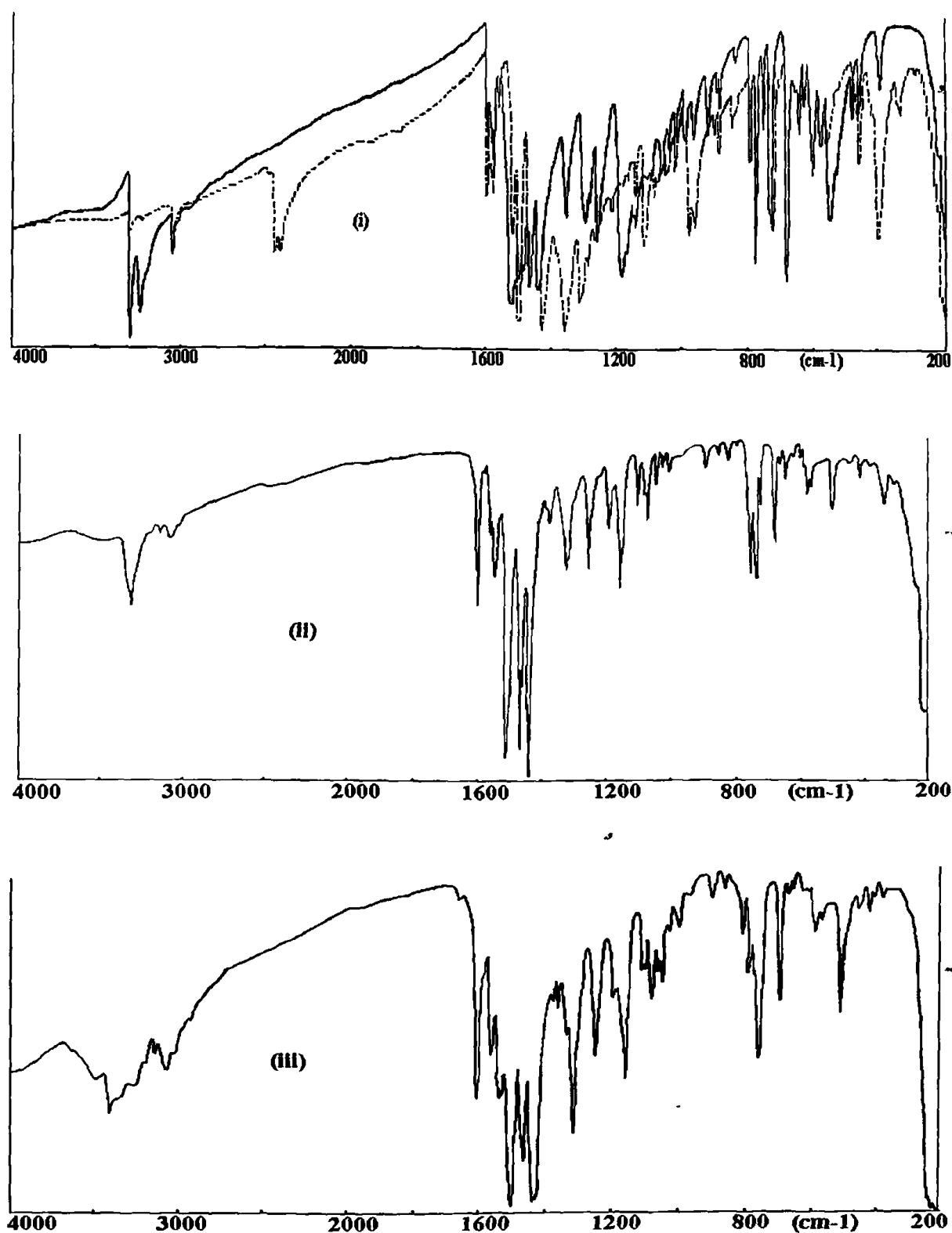
Σχήμα 30 : Φάσματα υπέρυθρου (IR) των: (i) HL4DH, (ii) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Br}_2$, (iii) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ και (iv) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$ (συμπαγής γραμμή) και των δευτεριωμένων αναλόγων τους (----- διακεκομμένη γραμμή).



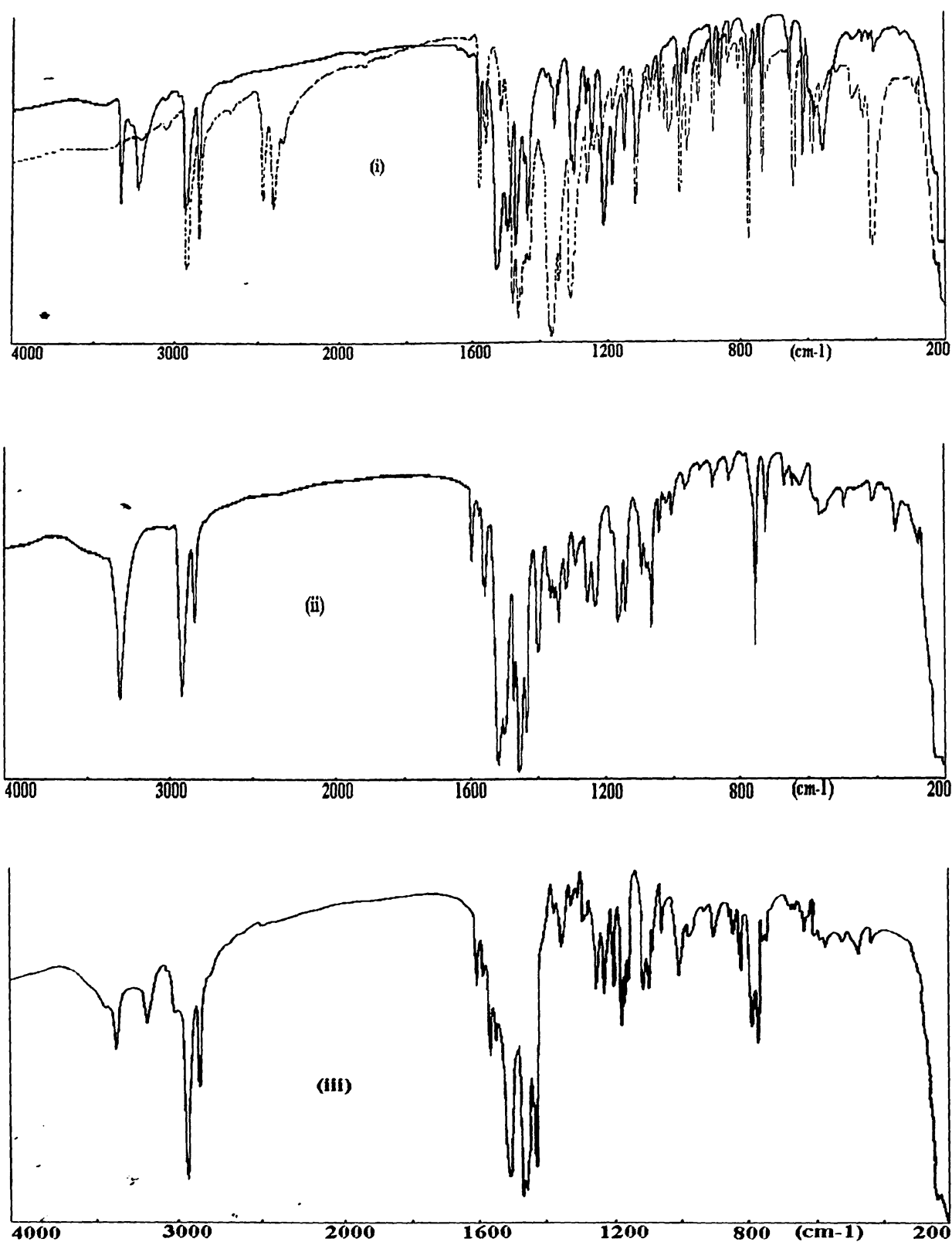
Σχήμα 31 : Φάσματα υπέρυθρου (IR) των: (i) HL4M, (ii) $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Cl}_2$, (iii) $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$ και (iv) $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$ (συμπαγής γραμμή) και των δευτεριωμένων αναλόγων τους (----- διακεκομμένη γραμμή).



Σχήμα 32 : Φάσματα υπέρυθρου (IR) των: (i) HL4E, (ii) $[\text{Pd}(\text{HL4E})_2]\text{Br}_2$,
 (iii) $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Br}]$ και (iv) $[\text{Pd}(\text{L4E})_2]$ (συμπαγής γραμμή) και των
 δευτεριωμένων αναλόγων τους (----- διακεκομμένη γραμμή).



Σχήμα 33 : Φάσματα υπερύθρου (IR) των ενώσεων: (i) HL4Ph, (ii) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$ και (iii) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ (συμπαγής γραμμή) και των δευτεριωμένων αναλόγων τους (----- διακεκομμένη γραμμή).



Σχήμα 34 : Φάσματα υπέρυθρου (IR) των ενώσεων: (i) HL4Ch, (ii) [Pd(L4Ch)Cl] και (iii) [Pd(L4Ch)₂] (συμπαγής γραμμή) και των δευτεριωμένων αναλόγων τους (----- διακεκομμένη γραμμή).

Πίνακας XVII: Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των ⁴N-μονο υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των δευτεριωμένων αναλόγων τους στην περιοχή 4000-2000 cm⁻¹.

A/A	ΕΝΩΣΗ	N(⁴ NH)	ν(⁴ NH)	ν(CH)	ν(⁴ ND)	ν(³ ND)
-	HL4DH	3422m, 3370m	3230s, 3158s	-	2580m, 2565s	2398s, 2380s
1	[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	3415m, 3355s	3315w, 3155m	-	2545m, 2480m	2350m, 2140m
2	[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂	3420m, 3355m	3295m, 3160s	-	2561m, 2496w	2381s, 2211m
3	[Pd(L4DH)Cl]	3415s, 3315s	-	-	-	-
4	[Pd(L4DH)Br]	3433m, 3298s	-	-	-	-
5	[Pd(L4DH) ₂]	3450m, 3365sh	-	-	-	-
-	HL4M	3295s	3245s, 3150sh	3050w, 2972w	2455s	2415m
6	[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	3300s	3160m	3085w	-	-
7	[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	3305s	3187m	3075w, 2845w	2436w	2365m
8	[Pd(L4M)Cl]	3300s	-	3075w, 3028w	-	-
9	[Pd(L4M)Br]	3306s	-	3072w, 3015w	-	-
10	[Pd(L4M) ₂]	3380m, 3288s	-	3008w, 2930w	-	-
-	HL4E	3350s, 3276w	3212s, 3155sh	2980m, 2934m	2446s	2380br
11	[Pd(HL4E) ₂]Cl ₂	3330m, 3261w	3143m	3082w, 2980m	2430w	2338s
12	[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	3346m, 3270sh	3173m	3084w, 2976w	-	-
13	[Pd(L4E)Cl]	3330s	-	3068m, 2980s	-	-
14	[Pd(L4E)Br]	3344s	-	3066m, 2972s	-	-
15	[Pd(L4E) ₂]	3368s	-	2966m, 2922m	-	-
-	HL4P	3380s, 3260sh	3192s, 3135sh	3060s, 2974m	-	-
16	[Pd(L4P)Cl]	3344s	-	3072w, 2970m	-	-
17	[Pd(L4P)Br]	3348s	-	3070w, 2970m	-	-
-	HL4Ph	3302s	3245s, 3205sh	3053m, 3026sh	2450m	2415m
18	[Pd(L4Ph)Cl]	3331sh, 3313m	-	3141w, 3057w	-	-
19	[Pd(L4Ph)Br]	3330sh, 3294m	-	3128w, 3064w	-	-
20	[Pd(L4Ph) ₂]	3406m, 3348sh	-	3138w, 3062m	-	-
-	HL4Ch	3338s	3226s	2938s, 2856s	2470s	2410s
21	[Pd(L4Ch)Cl]	3305s	-	2930s, 2852s	-	-
22	[Pd(L4Ch)Br]	3311m	-	2930s, 2855s	-	-
23	[Pd(L4Ch) ₂]	3364m	-	2936s, 2862s	-	-

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: ώμος, w: ασθενής



Πίνακας XVIII : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των

⁴N, ⁴N-δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης
θειοσεμικαρβαζόνης, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των
δευτεριωμένων αναλόγων τους στην περιοχή 4000-2000 cm⁻¹.

A/A	ΕΝΩΣΗ	$\nu(^3\text{NH})$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(^3\text{ND})$
-	HL4DM	3264m, 3214m	2894m	2192
24	[Pd(L4DM)Cl]	-	2926w, 2864w	-
25	[Pd(L4DM)Br]	-	2926w, 2856w	-
26	[Pd(L4DM)] ₂	3162br	3060w, 2924m	-
-	HL4DP	-	2965m, 2876m	-
27	[Pd(L4DP)Cl]	-	2966m, 2872m	-
28	[Pd(L4DP)Br]	-	2974m, 2878m	-
29	[Pd(L4DP)] ₂	-	2960s, 2872m	-
-	Hlhexim	-	2932s, 2852s	-
30	[Pd(Lhexim)Cl]	-	2936m, 2856m	-
31	[Pd(Lhexim)Br]	-	2938s, 2856m	-
32	[Pd(Lhexim)] ₂	-	2928s, 2860s	-

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: όμος, w: ασθενής

7.3.2. Περιοχή 2000 - 800 cm⁻¹

Οι ταινίες που εμφανίζονται στην περιοχή αυτή των φασμάτων υπέρυθρου των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους, καθώς και των δευτεριωμένων αναλόγων τους, δίνονται στους Πίνακες XIX και XX.

Τα φάσματα υπέρυθρου εμφανίζουν στην περιοχή αυτή, δύο χαρακτηριστικές ομάδες ταινιών. Η πρώτη ομάδα εμφανίζεται στα 1650-1450 cm⁻¹ και περιλαμβάνει τις ταινίες οι οποίες αντιστοιχούν στη δόνηση τάσεως $\nu(\text{C}=\text{N})$ του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης, στη δόνηση τάσεως του πυριδινικού δακτυλίου και στις ψαλιδοειδείς δονήσεις κάμψεως των ιμινοομάδων $\delta(\text{NH})$ και της ελεύθερης αμινοομάδας $\delta(\text{NH}_2)$, στο τελικό άκρο του μορίου του υποκαταστάτη. Οι ταινίες που αντιστοιχούν στις δονήσεις αυτές είναι πολύ δύσκολο να αποδοθούν ξεχωριστά επειδή αλληλοεπικαλύπτονται.

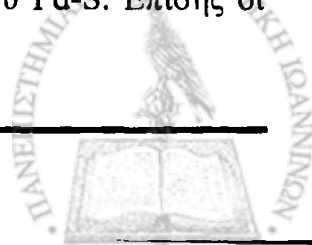
Η ταινία που αντιστοιχεί στη δόνηση τάσεως $\nu(\text{C}=\text{N})$ των δεσμών C(6)-N(2), στους ελεύθερους υποκαταστάτες και C(8)-N(3) στις ενταγμένες θειοσεμικαρ-

βαζόνες και εμφανίζεται στα $1580\text{-}1590\text{cm}^{-1}$, στα φάσματα των 4N -μονο-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης, παρατηρούμε ότι μετατοπίζεται κατά $10\text{-}30\text{ cm}^{-1}$ προς χαμηλότερες συχνότητες κατά τη συμπλοκοποίηση, ενώ αντίθετα δεν παρατηρείται μετατόπιση των ταινιών στα $1600\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$, που αντιστοιχούν σε δονήσεις κάμψεως $\delta(\text{NH}_2)$ και $\delta(\text{NH})$ της τελικής αμινοομάδας και των ιμινοομάδων στο μόριο του υποκαταστάτη [168, 169]. Επίσης και στα φάσματα των $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης η ταινία από τη δόνηση τάσης $\nu(\text{C}=\text{N})$ εμφανίζεται στα $1586\text{-}1588\text{ cm}^{-1}$ και μετατοπίζεται προς χαμηλότερες συχνότητες κατά τη συμπλοκοποίηση [170, 171]. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συμπλοκοποίηση γίνεται μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και όχι μέσω του ατόμου αζώτου της αμινοομάδας στο τελικό άκρο του μορίου. Μετά τη δευτερίωση των ελεύθερων υποκαταστατών, εμφανίζεται μια ταινία γύρω στα 1600 cm^{-1} , η οποία αντιστοιχεί στη δόνηση τάσεως $\nu(\text{C}=\text{N})$ της ελεύθερης θειοσεμικαρβαζόνης, ενώ οι δονήσεις των αμινοομάδων $\delta(\text{ND}_2)$, $\delta(\text{ND})$ μετατοπίζονται στα $1190\text{-}1165\text{ cm}^{-1}$.

Επίσης, στην περιοχή αυτή του φάσματος για τους ελεύθερους υποκαταστάτες και τις σύμπλοκες ενώσεις τους, εμφανίζονται στα $1600\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$, $1585\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$, $1520\text{-}1465\text{ cm}^{-1}$ και $1440\text{-}1410\text{ cm}^{-1}$ τέσσερις ταινίες, οι οποίες αντιστοιχούν σε δονήσεις αναπνοής (breathing vibrations) του πυριδινικού δακτυλίου.

Η δεύτερη χαρακτηριστική ομάδα ταινιών στα φάσματα υπερύθρου των ελεύθερων υποκαταστατών, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των δευτεριωμένων αναλόγων τους, εμφανίζεται στα $1450\text{-}800\text{ cm}^{-1}$. Στην περιοχή αυτή έχουμε τις δονήσεις κάμψεως $\rho(\text{NH}_2)$ και $\omega(\text{NH}_2)$ της ελεύθερης αμινοομάδας, τις δονήσεις τάσεως $\nu(\text{C}=\text{S})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$, $\nu(\text{N}-\text{N})$ και $\nu(\text{N}-\text{C}-\text{N})$, τη δόνηση τάσεως $\nu(\text{NCS})$ και τη δόνηση τάσεως $\nu(\text{C}=\text{S}) + \nu(\text{CN})$.

Τρεις ταινίες, οι οποίες εμφανίζονται στην περιοχή $1450\text{-}1400\text{cm}^{-1}$, $1370\text{-}1310\text{cm}^{-1}$ και $1250\text{-}1200\text{cm}^{-1}$ στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών, αντιστοιχούν στη δόνηση τάσεως του $\nu(\text{NCS})$ και παρατηρούμε ότι μετατοπίζονται σε υψηλότερες συχνότητες κατά τη συμπλοκοποίηση, γεγονός που δείχνει το σχηματισμό δεσμού ένταξης του μετάλλου με το άτομο του θείου Pd-S. Επίσης οι



ταινίες που οφείλονται στη δόνηση τάσεως του δεσμού C=S, συζευγμένου με N-C-N και εμφανίζονται στα 1110 cm^{-1} και 835 cm^{-1} , στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών, παρατηρούμε ότι μετατοπίζονται προς χαμηλότερες συχνότητες, $30\text{-}40\text{ cm}^{-1}$, κατά τη συμπλοκοποίηση. Οι αλλαγές αυτές στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων δείχνουν το σπάσιμο του δεσμού C=S, τη μετατροπή της θειόνης σε θειόλη και την ένταξη του υποκαταστάτη μέσω τελικά του ατόμου θείου της θειόλης [168-171].

Οι ταινίες στην περιοχή $1200\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών οφείλονται σε δονήσεις των δεσμών $\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{N-C-N})$, $\nu(\text{N-N})$ καθώς και σε συνδυασμό δονήσεων, όπως $\nu(\text{CN}) + \nu(\text{CS})$ και $\nu(\text{N-N}) + \nu(\text{N-C-N})$. Οι ταινίες αυτές, οι οποίες είναι ευαίσθητες τόσο στην πρωτονίωση όσο και στη συμπλοκοποίηση, μετατοπίζονται προς μεγαλύτερες συχνότητες ή εξαφανίζονται τελείως στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων. Οι μεταβολές αυτές στα φάσματα υπερύθρου δείχνουν τη μετατροπή των υποκαταστατών από την μια ταυτομερή μορφή στην άλλη, δηλαδή από τη μορφή της θειόνης στη μορφή της θειόλης κατά τη συμπλοκοποίηση ή την ύπαρξη και των δύο μορφών, που έχει ως αποτέλεσμα τις αλλαγές στην τάξη δεσμών των μορίων των ελεύθερων υποκαταστατών κατά τη συμπλοκοποίηση. Οι ταινίες αυτές είναι δύσκολο να διαχωριστούν και να αποδοθούν χωριστά επειδή αλληλοεπικαλύπτονται ή συνδυάζονται ή συζευγνύονται μεταξύ τους.

Στην ίδια επίσης περιοχή $1400\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ αναμένονται και ταινίες που οφείλονται σε θεμελιώδεις ή συνδυαστικές κινήσεις του κυκλοεξυλίου και του φαινυλικού δακτυλίου για τους υποκαταστάτες HL4Ch και HL4Ph και τις σύμπλοκες ενώσεις τους [169]. Επιπλέον έχουμε ταινίες που αντιστοιχούν σε δονήσεις κάμψεως $\delta(\text{CH})$ και τάσεως $\nu_s(\text{CH})$ και $\nu_{as}(\text{CH})$ των αλειφατικών και αρωματικών ομάδων, καθώς και δονήσεις κάμψεως, όπως παλλόμενη (wagging) και λικνιζόμενη (rocking) της ελεύθερης αμινοομάδας, $\omega(\text{NH}_2)$ και $\rho(\text{NH}_2)$. Οι ταινίες αυτές δεν έχουν διαγνωστική αξία για τη δομή των σύμπλοκων ενώσεων.

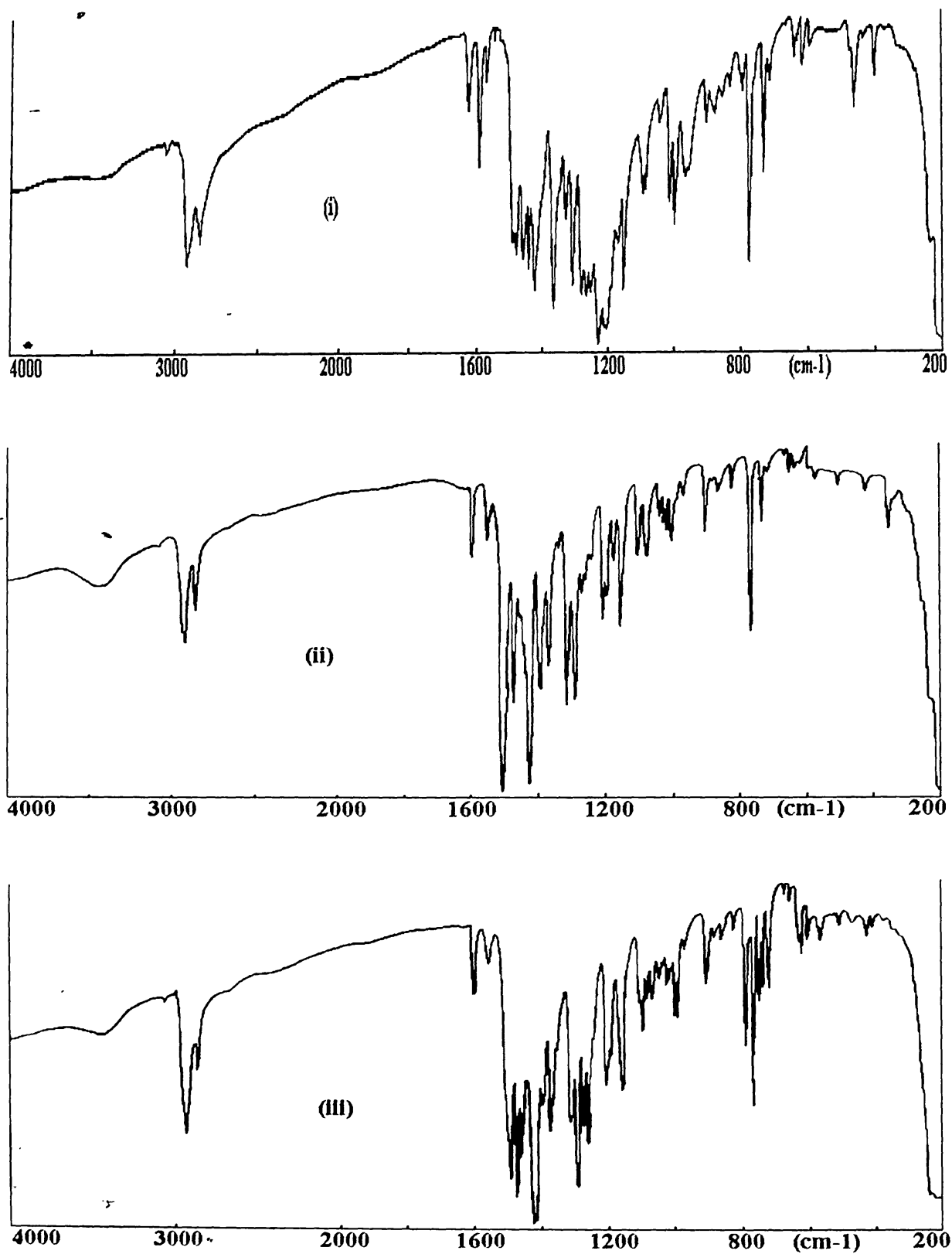
Στα φάσματα υπερύθρου των δευτεριωμένων αναλόγων, στην περιοχή αυτή, εμφανίζονται νέες ταινίες στα $940\text{-}915\text{ cm}^{-1}$, οι οποίες προέρχονται από τη μετατόπιση της $\delta(\text{NH})$ ($\nu\text{H}/\nu\text{D} = 1.35$). Οι ταινίες $\rho(\text{ND}_2)$ και $\omega(\text{ND}_2)$ εμφανίζονται

στα $890\text{-}920\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{H}/\nu\text{D} = 1.38$) και $740\text{-}775\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{H}/\nu\text{D} = 1.37$), από τη μετατόπιση των αντίστοιχων ταινιών $\rho(\text{NH}_2)$ $1250\text{-}1230\text{ cm}^{-1}$ και $\omega(\text{NH}_2)$ $1000\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$.

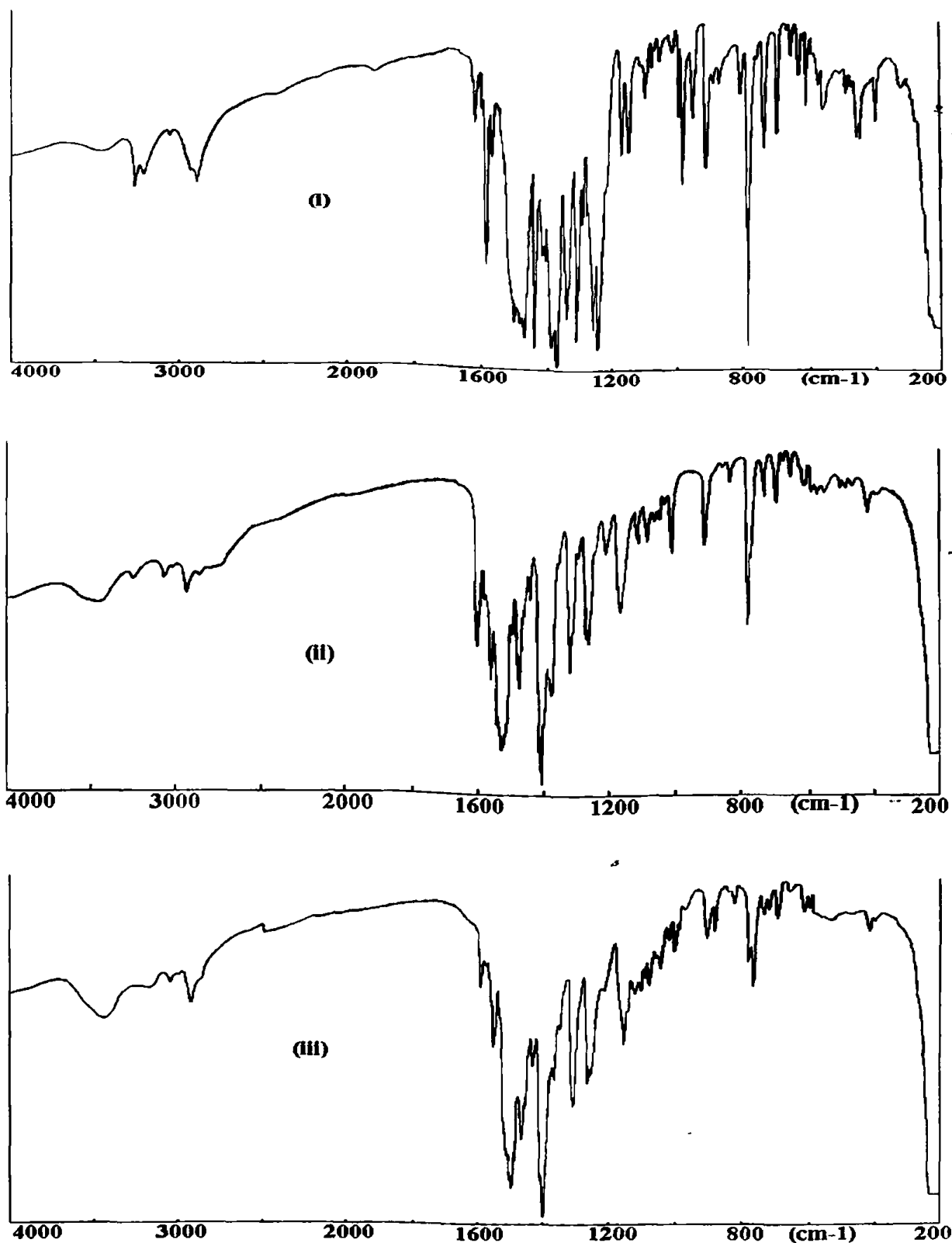
Πίνακας XIX: Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με Pd(II) στην περιοχή $2000\text{-}800\text{ cm}^{-1}$.

ΕΝΩΣΗ	$\delta(\text{NH})+\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{py})$	$\nu(\text{NCS})$	$\nu(\text{CS})$	$\nu(\text{NN})+\nu(\text{NCN})$
HL4DH	1602s. 1585sh	1567m. 1500s. 1465s	1428s. 1315m. 1245s	847s	1150m. 1082s
1	1625sh. 1580sh	1557w. 1503s. 1455s	1441m. 1365m. 1248m	850s	1176m. 1095m
2	1632sh. 1580m	1557w. 1500s. 1453s	1444m. 1360m. 1247m	847s	1173s. 1092m
3	1645m. 1580m	1560m. 1503s. 1455s	1442s. 1350m. 1267m	817m	1178s. 1100m
4	1632s. 1580ms	1558w. 1502s. 1453s	1448s. 1360m. 1265w	817m	1173s. 1108w
5	1623m. 1582m	1558m. 1492m. 1452s	1440sh. 1312s. 1260w	810m	1178s. 1085w
HL4M	1596sh. 1580s	1540s. 1500s. 1465m	1437s. 1367m. 1234m	837m	1152s. 992s
6	1619m. 1562ms	1530s. 1500s. 1468s	1444m. 1378m. 1263w	844m	1155m. 1001m
7	1613m. 1579m	1520s. 1505s. 1463s	1438m. 1378m. 1251m	838m	1150m. 1055m
8	1605m. 1565m	1530s. 1511s. 1469s	1443m. 1379m. 1262m	845m	1169m. 1082m
9	1601m. 1567m	1521s. 1507s. 1465s	1440m. 1369m. 1253m	837m	1164m. 1076m
10	1596m. 1555ms	1524m. 1505s. 1458s	1438m. 1372w. 1247m	828w	1181m. 1070w
HL4E	1608m. 1590s	1535s. 1510s. 1477s	1439s. 1375m. 1226br	830m	1160s. 1090s
11	1616m. 1568ms	1513m. 1503m. 1455s	1442sh. 1380m. 1249s	827m	1177m. 1097s
12	1614w. 1558ms	1508s. 1505s. 1454s	1444sh. 1378w. 1241m	820m	1174m. 1090s
13	1601s. 1561ms	1516s. 1505s. 1455s	1440s. 1380m. 1250s	842m	1175s. 1075m
14	1590w. 1558ms	1508sh. 1495s. 1442s	1442s. 1377m. 1234m	828m	1165s. 1094w
15	1600m. 1595s	1541br. 1505s. 1469s	1466s. 1357m. 1232m	818m	1178s. 1080m
HL4P	1612w. 1588m	1544s. 1511s. 1474s	1442s. 1361m. 1222m	833m	1155m. 1084m
16	1602m. 1583m	1514s. 1500sh. 1455s	1444s. 1375m. 1241m	836m	1176s. 1072m
17	1602m. 1589m	1512s. 1454s	1442s. 1374m. 1242m	836m	1176s. 1072m
HL4Ph	1601m. 1583m	1521br. 1469s. 1465s	1435s. 1361m. 1218s	845m	1189s. 1069m
18	1603s. 1548m	1548m. 1511s. 1467s	1439s. 1379w. 1255m	830m	1193m. 1074m
19	1602s. 1545m	1543m. 1510s. 1465s	1442s. 1382w. 1257m	832w	1194m. 1076m
20	1607s. 1560m	1538m. 1503s. 1466m	1440s. 1380sh. 1251m	807w	1197sh. 1081m
HL4Ch	1586s	1528s. 1472s. 1450m	1439s. 1363m. 1214m	840m	1155m. 1052m
21	1603m. 1580sh	1520s. 1471s. 1460s	1441m. 1404m. 1240m	837w	1173s. 1073s
22	1602m. 1587w	1519s. 1473sh. 1457s	1440m. 1401m. 1248m	834w	1167s. 1076m
23	1601m. 1580m	1505s. 1467s. 1457s	1440s. 1370m. 1250m	818m	1174s. 1092m

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: ώμος, w: ασθενής

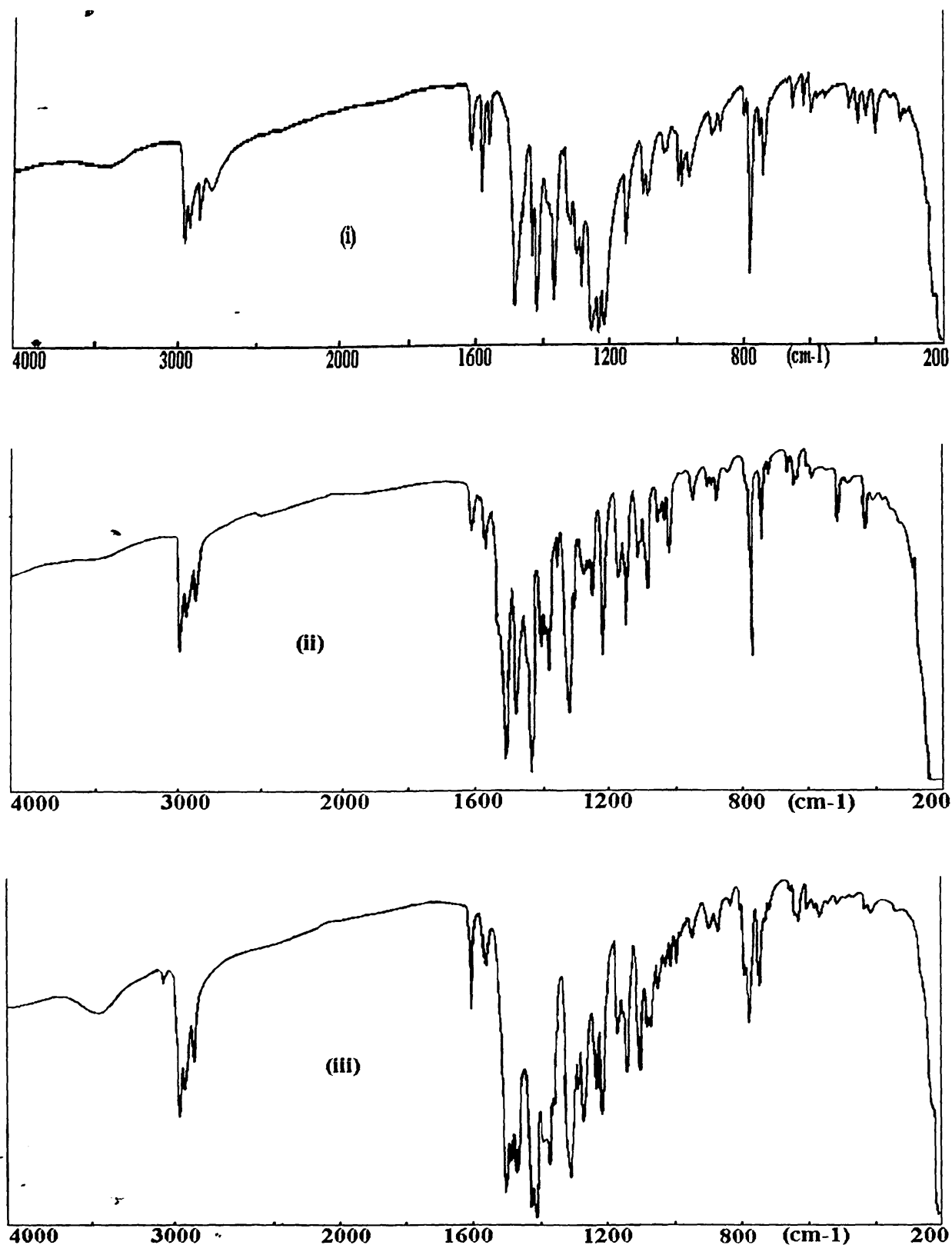


Σχήμα 35 : Φάσματα υπέρυθρου (IR) των ενώσεων: (i) HLhexim, (ii) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})\text{Cl}]$ και (iii) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})_2]$.

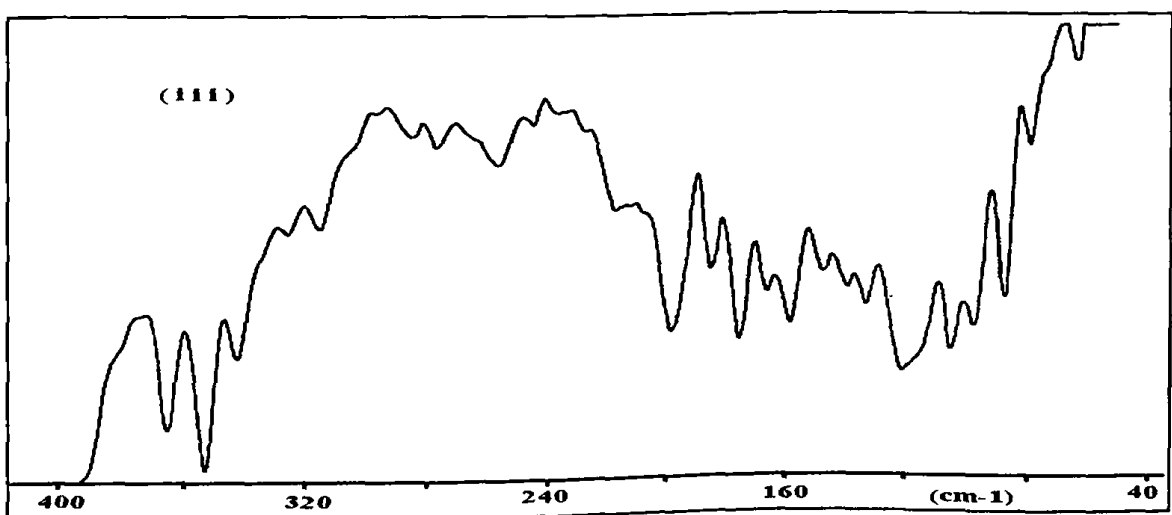
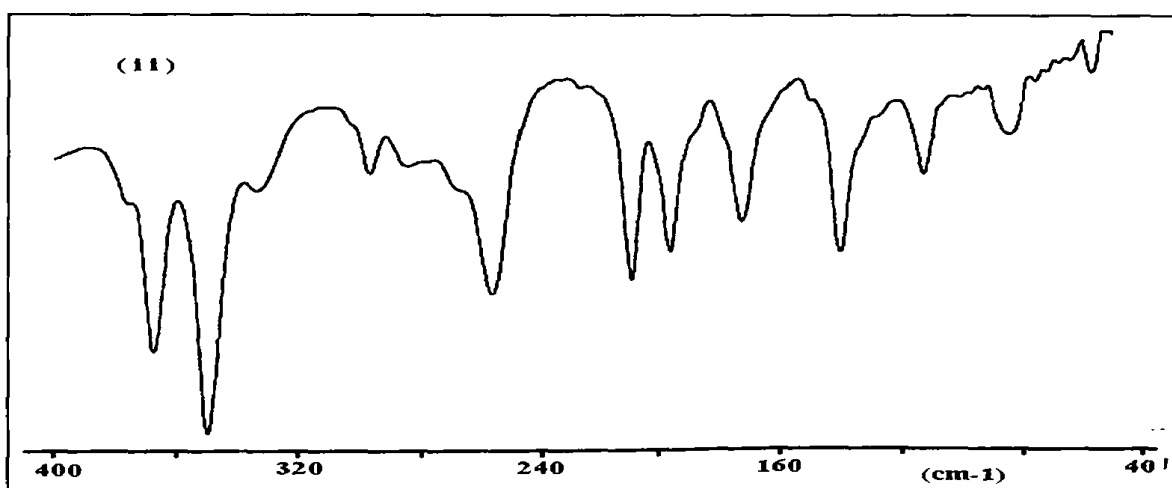
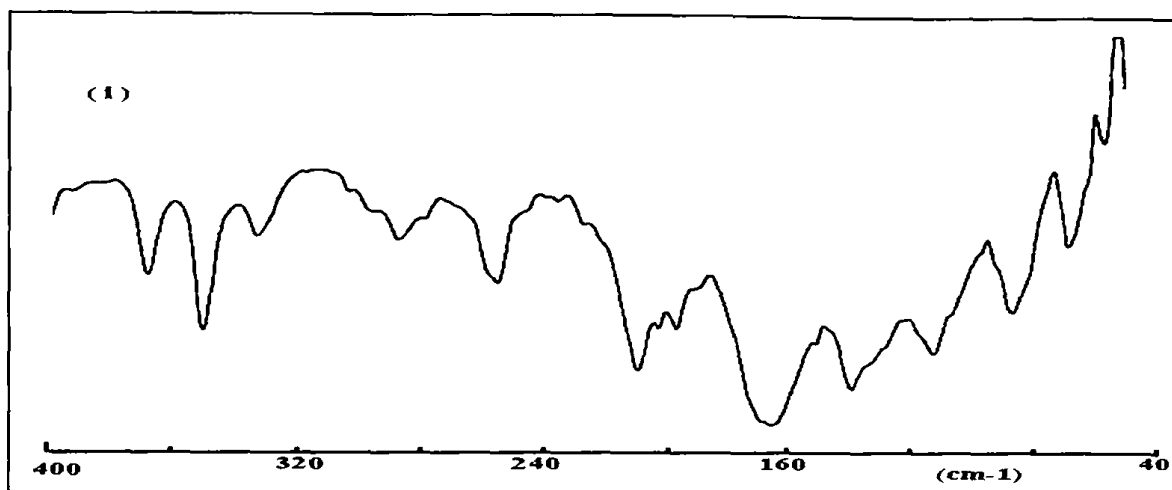


Σχήμα 36 : Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδίνης $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -διμεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνης [(i) HL4DM] και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (ii) [Pd(L4DM)Br] και (iii) [Pd(L4DM)₂].





Σχήμα 37 : Φάσματα υπερύθρου (IR) της (i) 2-ακετυλοπυριδίνης $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -διπροπυλο-θεισεμικαρβαζόνης (HL4DP) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II), (ii) $[\text{Pd}(\text{L4DP})\text{Br}]$ και (iii) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$.



Σχήμα 38 : FAR-IR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (i) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Cl}_2$,
(ii) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ και (iii) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$.

Πίνακας XX : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των $^1N, ^1N$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του Pd(II) στην περιοχή 2000-800 cm^{-1} .

ΕΝΩΣΗ	$\delta(NH_2)+\nu(C=N)$	$\nu(py)$	$\nu(NCS)$	$\nu(CS)$	$\nu(NN)+\nu(NCN)$
HL4DM	1623m, 1588s	1501s, 1470s, 1441s	1410m, 1369s, 1240s	813m	1101m, 1080m
24	1598s, 1580m	1560m, 1521s, 1476m	1441m, 1376m, 1258m	834w	1105w, 1078w
25	1597s, 1578sh	1559m, 1526s, 1473m	1439m, 1374m, 1254m	830m	1104w, 1080w
26	1597m, 1580w	1558m, 1499s, 1471m	1436m, 1370m, 1255m	828m	1104w, 1080w
HL4DP	1620m, 1586m	1488s, 1438m, 1423s	1370s, 1321m, 1256s	801w	1106m, 1093m
27	1600m, 1580w	1505s, 1477m	1429s, 1377m, 1274s	831w	1107m, 1080m
28	1599m, 1580w	1507s, 1474m	1429s, 1375m, 1274w	827w	1108m, 1082m
29	1596m	1502s, 1487s, 1467m	1412s, 1370m, 1259m	826w	1097m, 1084m
HLhexim	1622m, 1588m	1474s, 1455s, 1439s	1364s, 1310m, 1231m	800w	1100m, 1090m
30	1600m, 1580w	1506s, 1475s, 1430m	1398m, 1374m, 1242sh	825m	1107m, 1080m
31	1600m, 1580sh	1505s, 1475s, 1424s	1398m, 1372m, 1243sh	828m	1084m, 1097m
32	1598m	1489s, 1421s, 1398sh	1396w, 11372m, 1242sh	821w	1101sh, 1091m

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: όμος, w: ασθενής

7.3.3. Περιοχή κάτω των 800 cm^{-1}

Οι ταινίες που εμφανίζονται στην περιοχή αυτή των φασμάτων υπέρυθρου των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους, καθώς και των δευτεριωμένων αναλόγων τους, δίνονται στους Πίνακες XXI, XXII και XXIII. Οι χαρακτηριστικές ταινίες στην περιοχή αυτή αποδίδονται στις δονήσεις του πυριδινικού δακτυλίου εντός και εκτός επιπέδου, στις δονήσεις τάσεως των δεσμών ένταξης του μετάλλου με τα άτομα του μορίου του υποκαταστάτη $\nu(Pd-N)$ και $\nu(Pd-S)$ κατά τη συμπλοκοποίηση, καθώς και στις δονήσεις τάσεως του μετάλλου με τα αλογονοϊόντα $\nu(Pd-X)$.

Η ισχυρή ταινία η οποία εμφανίζεται στα 790-760 cm^{-1} στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών αποδίδεται στη δόνηση κάμψης της 2-υποκατεστημένης πυριδίνης. Η ταινία αυτή κατά τη συμπλοκοποίηση μετατοπίζεται σε χαμηλότερες συχνότητες, κατά 25-35 cm^{-1} , δείχνοντας έτσι ότι κατά το σχηματισμό των σύμπλοκων ενώσεων η ένταξη λαμβάνει χώρα μέσω του ατόμου αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από τις θετικές

μετατοπίσεις των ταινιών που οφείλονται στις κάμψεις του δακτυλίου εντός και εκτός του επιπέδου. Οι δονήσεις κάμψεως του πυριδινικού δακτυλίου εκτός του επιπέδου για τους ελεύθερους υποκαταστάτες $\rho(o.p)$ εμφανίζονται στα $580-625\text{ cm}^{-1}$, ενώ οι δονήσεις κάμψεως εντός επιπέδου $\rho(in.p)$ στα $400-420\text{ cm}^{-1}$. Στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων 1-32 των υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών με το Pd(II) οι ταινίες αυτές $\rho(o.p)$ και $\rho(in.p)$ μετατοπίζονται προς υψηλότερες συχνότητες, γύρω στα $20-30\text{ cm}^{-1}$ (Πίνακες XXI, XXII και XXIII). Χαρακτηριστικές είναι επίσης, στην περιοχή αυτή του φάσματος των σύμπλοκων ενώσεων, και οι ταινίες που οφείλονται σε δονήσεις τάσεως και δονήσεις κάμψεως των δεσμών του μετάλλου με το άτομο αζώτου της πυριδίνης Pd-Npy , το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου Pd-N , το άτομο θείου της ενταγμένης θειοσεμικαρβαζόνης και το άτομο αλογόνου Pd-X . Οι ταινίες της δόνησης τάσεως $\nu(\text{Pd-Npy})$ εμφανίζονται στα $250-300\text{ cm}^{-1}$, ενώ οι δονήσεις κάμψεως $\delta(\text{Pd-Npy})$ στα $205-220\text{ cm}^{-1}$. Οι απορροφήσεις της δόνησης τάσεως $\nu(\text{Pd-N})$, του δεσμού παλλαδίου(II)-άτομο αζώτου του αζωμεθινίου, εντοπίζονται στην περιοχή $440-500\text{ cm}^{-1}$ [168-171]. Οι ταινίες της δόνησης τάσεως $\nu(\text{Pd-S})$ του δεσμού παλλαδίου(II)-άτομο θείου της θειόλης, εμφανίζονται στην περιοχή $350-400\text{ cm}^{-1}$, ενώ οι δονήσεις κάμψεως $\delta(\text{N-Pd-N})$ και $\delta(\text{Pd-N})$ εμφανίζονται στην περιοχή $250-300\text{ cm}^{-1}$. Στην περιοχή αυτή επίσης, $150-300\text{ cm}^{-1}$, έχουμε και τις σκελετικές δονήσεις κάμψεως του μορίου καθώς και τις δονήσεις τάσεως του μετάλλου με το αντίστοιχο αλογονοϊόν $\nu(\text{Pd-X})$ (όπου $X = \text{Cl}, \text{Br}$). Οι τελευταίες αυτές δονήσεις του μετάλλου με το ιόν του αλογόνου, που παρατηρούνται στις σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{PdLX}]$, εμφανίζονται στην περιοχή $240-270\text{ cm}^{-1}$ στην περίπτωση που στο σύμπλοκο περιλαμβάνεται το ιόν του χλωρίου, ενώ στην περίπτωση που έχουμε το ιόν του βρωμίου, εμφανίζεται στην περιοχή $140-170\text{ cm}^{-1}$. Από τη συχνότητα των δεσμών αυτών μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το ιόν του αλογόνου στον τύπο αυτό των σύμπλοκων ενώσεων, γεφυρώνει δύο άτομα μετάλλου. Το γεγονός αυτό λοιπόν του σχηματισμού πολυμερούς ένωσης, με γέφυρες άτομα αλογόνου, εξηγεί ακριβώς την εμφάνιση της κίνησης των δεσμών του μετάλλου με το ιόν του αντίστοιχου αλογόνου και τις κινήσεις του μορίου του υποκαταστάτη.



Μια άλλη ταινία, την οποία μπορούμε να διακρίνουμε στην περιοχή αυτή του φάσματος υπερύθρου των ελεύθερων υποκαταστατών εμφανίζεται στα $440-480\text{ cm}^{-1}$ και οφείλεται στη δόνηση κάμψεως της ομάδας $\delta(\text{N-C-S})$. Η ταινία αυτή, όπως και οι ταινίες των $\rho(\text{NH}_2)$ και $\omega(\text{NH}_2)$, δε μετατοπίζεται κατά τη συμπλοκοποίηση. Ωστόσο μια νέα ταινία, η οποία εμφανίζεται στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων στην περιοχή $580-600\text{ cm}^{-1}$, οφείλεται στο σπάσιμο του διπλού δεσμού $\text{C}=\text{S}$ και την εμφάνιση της C-S^- ομάδας.

Οι απορροφήσεις των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεων τους 1-32 στην περιοχή αυτή φαίνονται στα σχήματα 30-37 των φασμάτων IR, καθώς επίσης και στα φάσματα Far-IR (σχήμα 38), για τις σύμπλοκες ενώσεις της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.

Πίνακας XXI : Χαρακτηριστικές ταινίες IR και Far-IR της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεων της με το ιόν του Pd(II) κάτω από 800 cm^{-1} .

ΕΝΩΣΗ	p(o.p)	p(in.p)	$\nu(\text{Pd-Npy})$	$\nu(\text{Pd-N})$	$\nu(\text{Pd-S})$	$\nu(\text{Pd-X})$
HL4DH	622s	418m	-	-	-	-
1	627m	423m	255s	458m	368m	-
2	623m	422ms	249w	463m	365m	-
3	625m	423m	259s	452w	368m	256ms
4	643m	425w	255m	465m	367m	157s
5	620m	422m	259m	450m	353m	-

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: ώμος, w: ασθενής

Πίνακας XXII : Χαρακτηριστικές ταινίες IR των ⁴N-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) στην περιοχή κάτω από 800 cm⁻¹.

ΕΝΩΣΗ	p(o.p)	p(in.p)	v(Pd-N)	v(Pd-S)	v(Pd-Cl)
HL4M	575m	413m	-	-	
6	624m	428m	470mw, 448mw	348m	
7	619m	422m	442w	351m	
8	624w	427w	449m	340sh	350s
9	618w	421m	443m	349mw	
10	643w	437w	470w, 437m	415w, 347w	
HL4E	595m	413s	-	-	
11	623m	423m	470mw, 448w	366w, 349w	
12	619s	418m	462m, 443w	360w	
13	620w	422s	462w	365m	345s
14	610w	412s	458w	345w	
15	623s	425m	475m	385w, 340w	
HL4P	598m	408ms	-	-	
16	615mw	430m	480w	380w	
17	615mw	430m	480w	380w	
HL4Ph	621s	409s	-	-	
18	631w	424m	456w	380w	350m
19	632w	428m	458mw	382mw	
20	630w	427m	485ms	405w, 380mw	
HL4Ch	624s	413m	-	-	
21	634m	426m	444w	385mw	356m
22	636m	427m	465w	382mw	
23	629m	426m	468m	358w	

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: ώμος, w: ασθενής



Πίνακας XXIII : Χαρακτηριστικές ταινίες IR των $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) κάτω από 800 cm^{-1} .

ΕΝΩΣΗ	p(o.p)	p(in.p)	v(Pd-N)	v(Pd-S)	v(Pd-Cl)
HL4DM	599w	406m	-	-	-
24	611m	422m	483w	349m	312w
25	612m	420m	481m	343w	-
26	617m, 600m	422m	360w, 342m	-	-
HL4DP	615m	401ms	-	-	-
27	636ms	422ms	475w	382m	358s
28	635ms	423ms	500ms	400w	
29	625m	411m	505m	360w	
HLhexim	595mw	402ms	-	-	-
30	618mw	420m	501m	390vw	356ms
31	620mw	418m	500m	390w	-
32	618m	421m	475w	400w, 380w	-

*s: ισχυρή, br: ευρεία, m: μέτρια, sh: όμος, w: ασθενής

7.4. Θερμικά δεδομένα TG, DTA και DTG

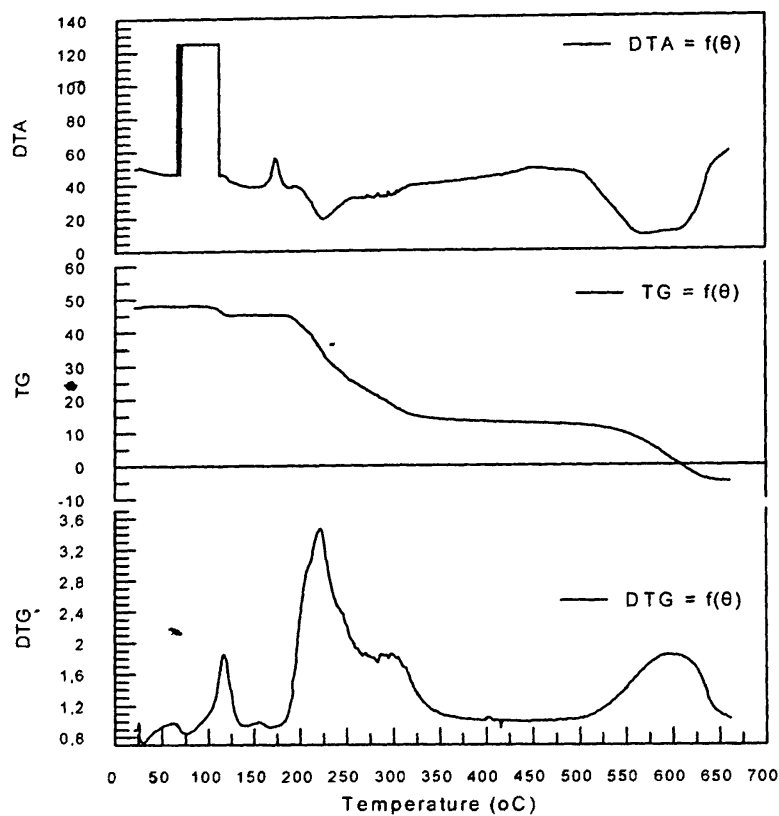
Πολύ λίγες αναφορές υπάρχουν μέχρι σήμερα για τη θερμική συμπεριφορά των θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με μέταλλα μετάπτωσης και γενικά με διάφορα μεταλλοϊόντα [172]. Λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει για τον τρόπο ένταξης και τη θερμική συμπεριφορά των θειοσεμικαρβαζονών, έχουν γίνει μελέτες των υποκαταστατών αυτών με μέταλλα μετάπτωσης [27, 173-175], λανθανίδια [176, 177] και οργανοκασσιτερικά αλογονίδια [148b, 178, 179]. Είναι λοιπόν ενδιαφέρον να μελετήσουμε τη θερμική συμπεριφορά τόσο των ελεύθερων αυτών υποκαταστατών, όπως είναι η 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH) και τα 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της, όπως HL4M, HL4E, HL4Ph και HL4Ch, όσο και των σύμπλοκων ενώσεών τους με ιόντα των μετάλλων μετάπτωσης. Στη διατριβή λοιπόν αυτή μελετήθηκε η θερμική συμπεριφορά των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του παλλαδίου(II). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, για τις ελεύθερες θειοσεμικαρβαζόνες και τις

σύμπλοκες ενώσεις τους με το παλλάδιο(II) δίνονται στον Πίνακα XXIV. Οι γραφικές παραστάσεις τους DTA, DTG και TG δίνονται στα σχήματα 39-45.

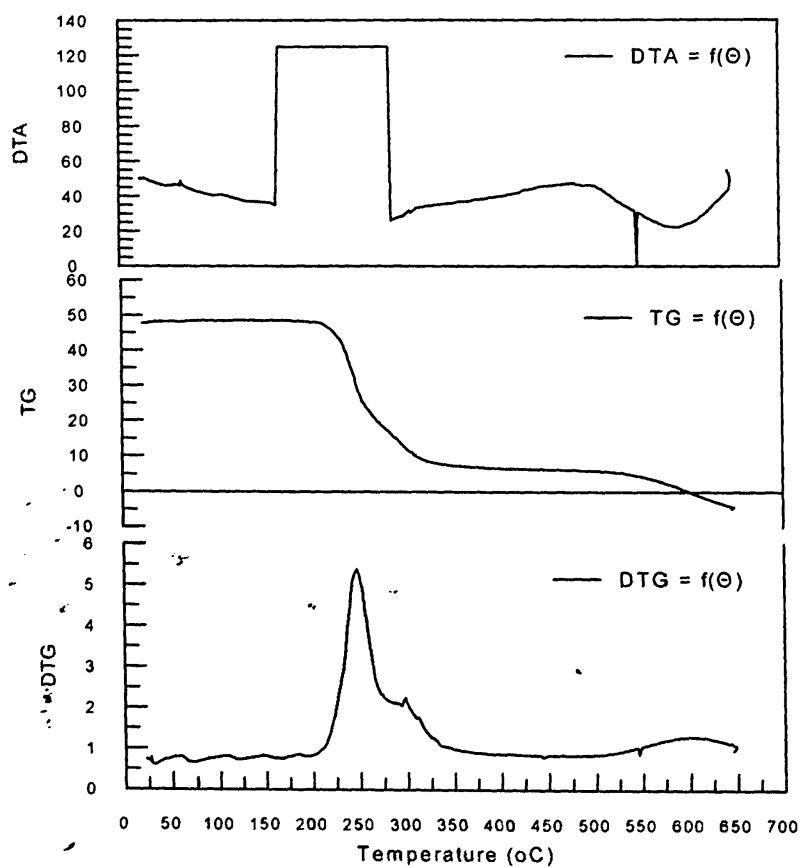
Πίνακας XXIV : Θερμικά δεδομένα των HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph, HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεων τους με το Pd(II).

Ένωση	Στάδιο διάσπασης	Κορυφή θερμοκρασίας στο DTG (°C)	Περιοχή θερμοκρασίας στο DTG (°C)	Κορυφή θερμοκρασίας στο DTA (°C)	% Απώλεια βάρους (TG) Πειρ.(θεωρ.)
HL4DH	I	221	150-350	225	67,5 (69,6)
	II	596	500-650	597	27,7 (26,0)
HL4M	I	247	200-400	-	73,0 (71,6)
	II	604	500-650	589	27,0 (28,4)
HL4E	I	247	200-400	251	71,6 (73,4)
	II	588	500-650	571	28,4 (26,6)
HL4Ph	I	220	200-400	244	77,0 (78,1)
	II	587	500-650	577	23,0 (21,9)
HL4Ch	I	254	200-400	260	80,5 (78,6)
	II	575	500-650	571	19,5 (21,4)
[Pd(L4DH)Cl]	I	381	300-450	391	50,0 (50,6)
	II	814	750-850	813	18,3 (17,6)
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	I	249 / 310	175-375	216 / 306	50,2 (49,8)
	II	489	375-550	489	26,5 (29,9)
	III	805	750-850	802	5,4 (2,5)

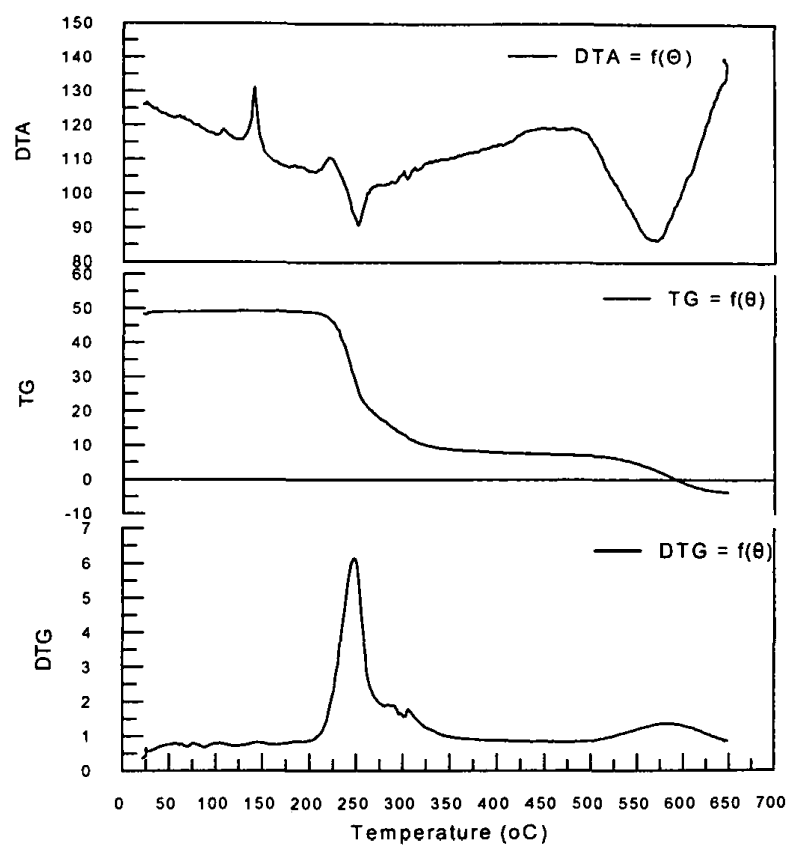




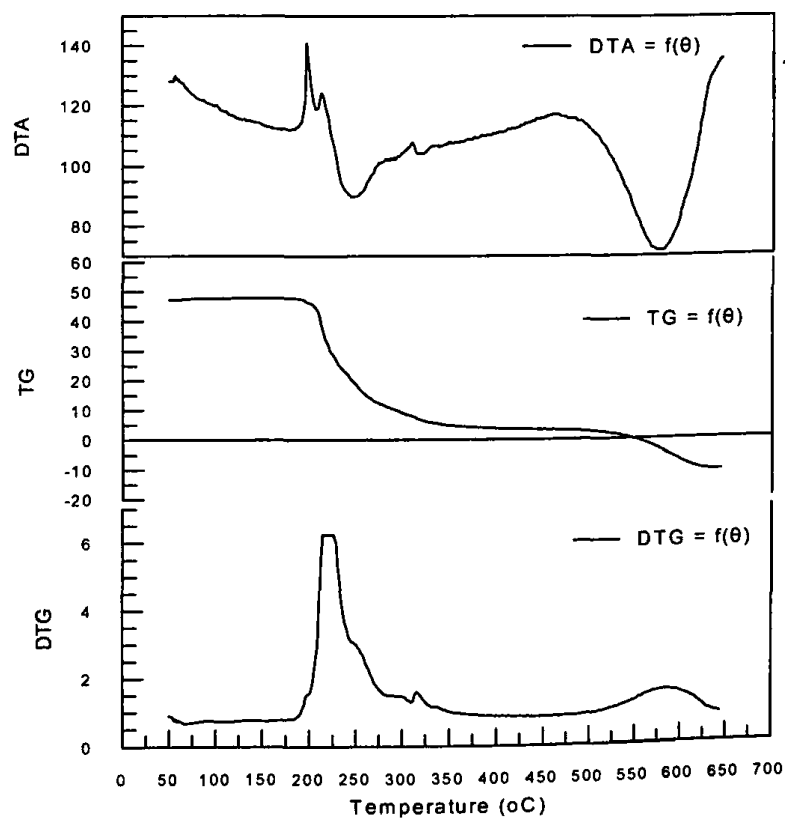
Σχήμα 39 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4DH.



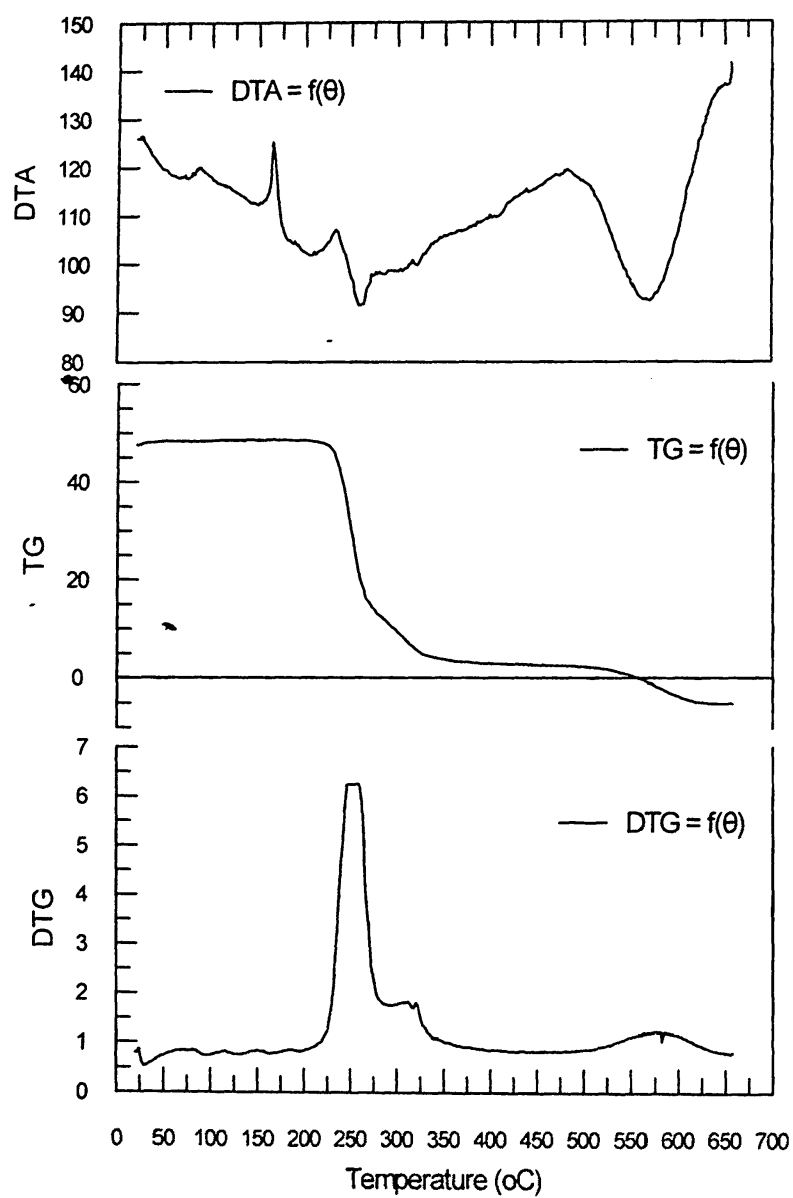
Σχήμα 40 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4M.



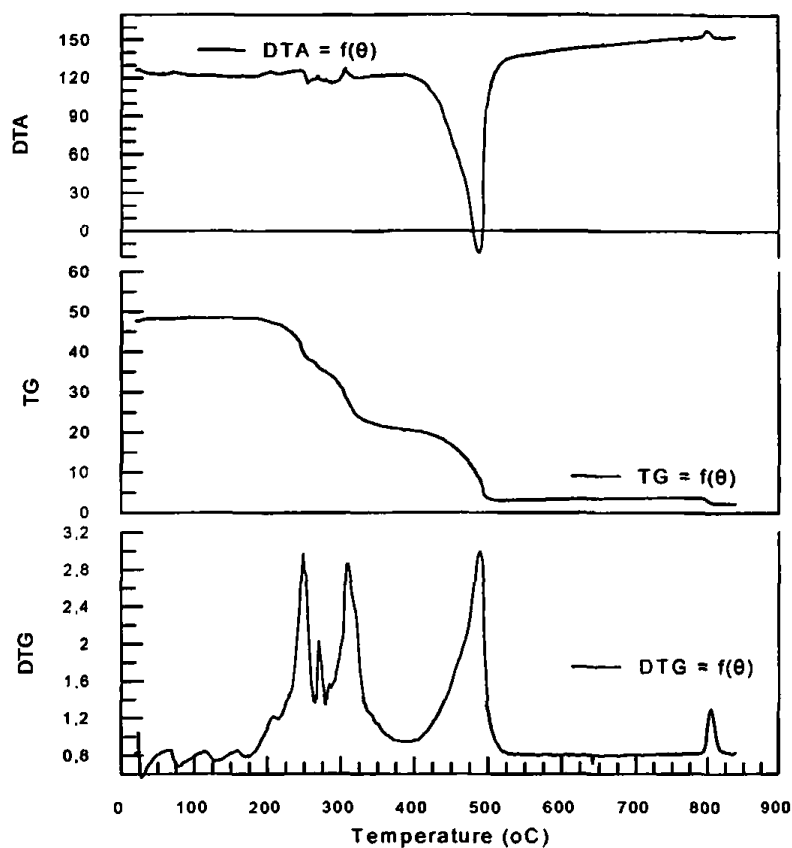
Σχήμα 41 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4E.



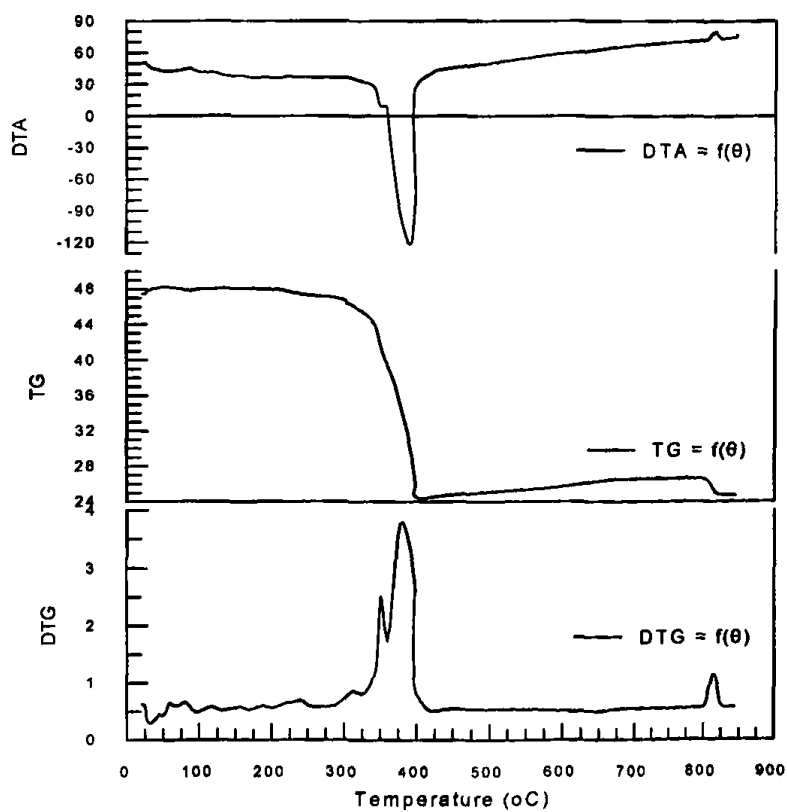
Σχήμα 42 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4Ph.



Σχήμα 43 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4Ch.



Σχήμα 44 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Cl}_2$.



Σχήμα 45 : Καμπύλες DTA, DTG και TG της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$.

Όπως παρατηρούμε από τις γραφικές παραστάσεις των παραπάνω σχημάτων 39-45, η θερμική διάσπαση των θειοσεμικαρβαζονών HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph και HL4Ch γίνεται σε δύο στάδια, 200-400°C και 500-650°C. Το πρώτο στάδιο είναι ενδόθερμο και ακολουθείται από ένα μέτριο εξώθερμο. Όλα τα ⁴N-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης τήκονται σε θερμοκρασία < 200°C ενώ η διάσπασή τους αρχίζει αργότερα. Στις DTA γραφικές παραστάσεις παρατηρούμε την εμφάνιση κορυφών στους 225, 250, 251, 244, 260°C (ενδόθερμα), αντίστοιχα για τους υποκαταστάτες HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph και HL4Ch, ενώ στα αντίστοιχα DTG γραφήματα έχουμε κορυφές στους 221, 247, 247, 220 και 254°C. Για το δεύτερο στάδιο 500-650°C οι αντίστοιχες κορυφές των DTA/DTG είναι στους 597, 589, 571, 577 και 571°C (εξώθερμα) και 596, 604, 588, 587 και 575 αντίστοιχα. Από τις TG καμπύλες παρατηρούμε ότι κατά το πρώτο στάδιο της θερμικής διάσπασης έχουμε και τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους των ⁴N-μονοϋποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών, περίπου 70-80% της μάζας τους. Αυτό οφείλεται στην απώλεια της 2-ακετυλο-υδραζόνης, η οποία σχηματίζεται μετά τη μετακίνηση της ⁴N-αλκυλοομάδας. Η HNCS ομάδα που απομένει πολυμερίζεται και διασπάται σε πολύ υψηλότερες θερμοκρασίες, γύρω στους 600°C. Το γεγονός αυτό της μετακίνησης της ⁴N-αλκυλοομάδας κάνει περισσότερο δύσκολη την αποπρωτονίωση των ⁴N-μονο-υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών κατά τη συμπλοκοποίησή τους, σε σύγκριση με τις ⁴N,⁴N-δι-υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες. Από τα στοιχεία που έχουμε μέχρι σήμερα από τη βιβλιογραφία για θερμικές μελέτες που έγιναν σε θειοσεμικαρβαζόνες, παρατηρούμε ότι η θερμική συμπεριφορά των ⁴N-μονο-υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών διαφέρει σημαντικά από αυτή των ⁴N,⁴N-δι-υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών. Έτσι, ενώ στις πρώτες, όπως είδαμε παραπάνω, έχουμε μετακίνηση της αλκυλοομάδας και μεγάλη απώλεια μάζας στο πρώτο στάδιο της θερμικής τους διάσπασης, στις δεύτερες, όπως προκύπτει από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, έχουμε μετακίνηση μόνο του ²N-υδρογόνου και απώλεια μόλις ενός mole της δευτεροταγούς αμίνης [116]. Στο TG γράφημα της 2-ακετυλο-πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (σχήμα 39) παρατηρούμε μια μικρή μεταβολή της καμπύλης στην περιοχή θερμοκρασίας γύρω στους 100°C, η οποία υπολογίζεται σε

ποσοστό 4.8% της αρχικής μάζας του υποκαταστάτη. Η μεταβολή αυτή της TG καμπύλης αντιστοιχεί σε απώλεια μισού γραμμομορίου νερού, το οποίο συμπεραίνουμε ότι περιέχεται στο μόριο του υποκαταστάτη. Το συμπέρασμα αυτό είναι σύμφωνο και με τα αποτελέσματα της στοιχειακής ανάλυσης της 2-ακετυλο-πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, όπως αυτά δίνονται στον Πίνακα XI.

Από τα DTA/DTG γραφήματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις HL4DH και HL4M (σχήματα 44 και 45) παρατηρούμε ότι η θερμική διάσπαση της ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ γίνεται σε δύο στάδια, ένα ισχυρά εξώθερμο στους 300-450°C και ένα ασθενές ενδόθερμο στους 750-850°C, ενώ η θερμική διάσπαση της ένωσης $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Cl}_2$ γίνεται σε τρία στάδια, ένα ασθενές εξώθερμο στους 175-375°C, ένα ισχυρά εξώθερμο στους 375-550°C και ένα ασθενές ενδόθερμο στους 750-850°C. Οι αντίστοιχες κορυφές DTG είναι 381, 814°C και 310, 489, 805°C αντίστοιχα για τις δύο σύμπλοκες ενώσεις, ενώ οι κορυφές DTA είναι στους 391, 813°C και 306, 489, 802°C αντίστοιχα. Από τις TG γραφικές παραστάσεις των σύμπλοκων ενώσεων παρατηρούμε ότι η 1:1 σύμπλοκη ένωση $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ είναι περισσότερο σταθερή θερμικά από την 1:2 $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Cl}_2$. Στο συμπέρασμα αυτό εξάλλου καταλήξαμε και κατά τη σύνθεση και μελέτη των σύμπλοκων ενώσεων, όπου είδαμε ότι οι 1:2 σύμπλοκες ενώσεις μετατρέπονται εύκολα σε 1:1 κατά τη διάλυσή τους σε διάλυμα DMF (κεφ. 7.5).

7.5. Κρυσταλλογραφία

Κατά τη μελέτη των σύμπλοκων ενώσεων των ⁴N-μονο- υποκατεστημένων και ⁴N,⁴N-δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έγινε ανάλυση των κρυσταλλικών δομών των σύμπλοκων ενώσεων $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$, $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$, $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$. Τα κρυσταλλικά τους δεδομένα, οι γωνίες και τα μήκη δεσμών δίνονται στους Πίνακες XXV-XXXI, ενώ στα σχήματα 46-52 δίνονται τα διαγράμματα ORTEP και οι διαμοριακοί δεσμοί υδρογόνου.



Οι μέθοδοι κρυστάλλωσης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η συμπύκνωση με αργή εξάτμιση και η υγρή διάχυση. Το πειραματικό μέρος και των δύο αυτών μεθόδων αναφέρεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 13.

7.5.1. Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4DH)Br]

• Οι κρύσταλλοι της ένωσης [Pd(L4DH)Br] λήφθηκαν με αργή συμπύκνωση διαλύματος DMF, σε θερμοκρασία δωματίου, σε διάστημα δεκαπέντε ημερών και ήταν κίτρινοι πρισματικοί. Οι κατά προσέγγιση διαστάσεις του κρυστάλλου βρέθηκε ότι είναι 0.09 X 0.14 X 0.29 mm και παρατηρήθηκε ότι είναι σταθερός στον αέρα. Η δομή της σύμπλοκης αυτής ένωσης [Pd(L4DH)Br] φαίνεται στο σχήμα 46 και τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα στον Πίνακα XXV [168]. Τα μήκη των δεσμών και οι γωνίες για τη σύμπλοκη ένωση [Pd(L4DH)Br] δίνονται στον Πίνακα XXVI. Η μελέτη και οι μετρήσεις της κρυσταλλικής αυτής δομής λύθηκε από τον κρυσταλλογράφο κ. Αριστείδη Τερζή στην Αθήνα.

Το άτομο του παλλαδίου(II) εντάσσεται με τέσσερα συνολικά άτομα, τα οποία βρίσκονται γύρω του σε επίπεδη διευθέτηση. Τα άτομα αυτά είναι: ένα άτομο βρωμίου και τρία άτομα από το μόριο του υποκαταστάτη, δύο άτομα αζώτου και ένα άτομο θείου, όπως φαίνεται και στο σχήμα 46. Τα τρία άτομα του μορίου του υποκαταστάτη μαζί με το άτομο του βρωμίου βρίσκονται περίπου στο ίδιο επίπεδο, με μια απόκλιση 0.02Å ενώ το άτομο του παλλαδίου(II) απέχει 0.04Å από το επίπεδο των υπολοίπων. Το μήκος του δεσμού Pd-N(1) (πυριδινικό) είναι 2.053(3)Å, ενώ το μήκος του δεσμού Pd-N(2) (υδραζινικό) είναι 1.971(3)Å. Το μόριο του υποκαταστάτη είναι αρκετά ευλύγιστο και ο ισχυρός δεσμός ένταξης με το υδραζινικό άτομο αζώτου αποδίδεται στη μεγάλη βασικότητά του. Οι γωνίες των δεσμών N(1)-Pd-S και N(2)-Pd-Br είναι 165.5(1)° και 176.8(1)° αντίστοιχα και αποκλίνουν από τη γραμμικότητα. Το μήκος του δεσμού C(8)-N(3) είναι 1.325(4), και το μόριο του υποκαταστάτη φαίνεται να βρίσκεται με την E διαμόρφωση και να δρα ως ανιονικός τριδοντικός υποκαταστάτης με τα άτομα δότες NNS να βρίσκονται στην ίδια πλευρά. Ο ενταγμένος υποκαταστάτης αποτελείται από τρεις δακτυλίους, έναν ετεροκυκλικό και δύο χηλικούς. Η παρουσία αυτού του τρικυκλικού

συστήματος δίνει μια άκαμπτη επίπεδη δομή γύρω από το άτομο του Pd(II), η οποία και σταθεροποιεί τη μοριακή κρυσταλλική δομή της ένωσης του Pd(II) [168].

Πίνακας XXV : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για την ένωση [Pd(L4DH)Br]^{*}.

Chemical formula	C ₈ H ₉ N ₄ SBrPd
f _w	379.56
T(°C)	23
a(Å)	7.6241(5)
b(Å)	9.4456(6)
c(Å)	9.0697(6)
α(°)	103.482(2)
β(°)	102.770(2)
γ(°)	113.425(2)
V(Å ³)	545.59(6)
Z	2
λ(Å)	Mo/Nb 0.71073
Octants collected	h, ± k, ± l
μ (cm ⁻¹)	52.95
Maximum absorption correction factor	1.71
ρ (g cm ⁻³)	2.310
R ^a	0.0241
R _w ^b	0.0363
GOF ^c	0.78

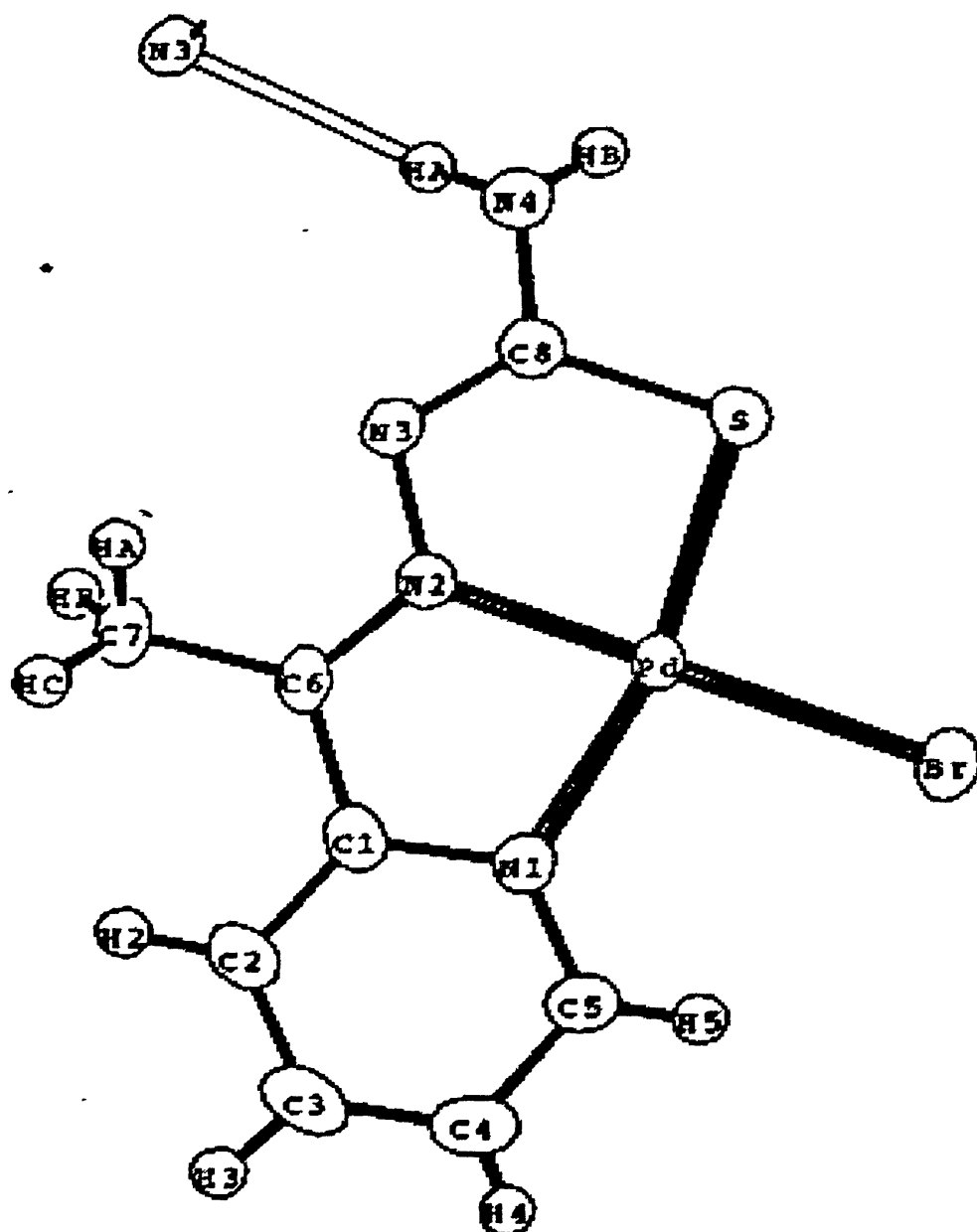
$$^a R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$^b R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$$

$$^c \text{GOF} = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / (N - P)]^{1/2}; P = \text{No. of parameters, } N = \text{No. of observed reflections}$$

* Αναφορά [168]





Σχήμα 46 : Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DH)Br]$.

Πίνακας XXVI: Μήκη δεσμών (Å) και γωνίες (°) για την ένωση [Pd(L4DH)Br]^{*}.

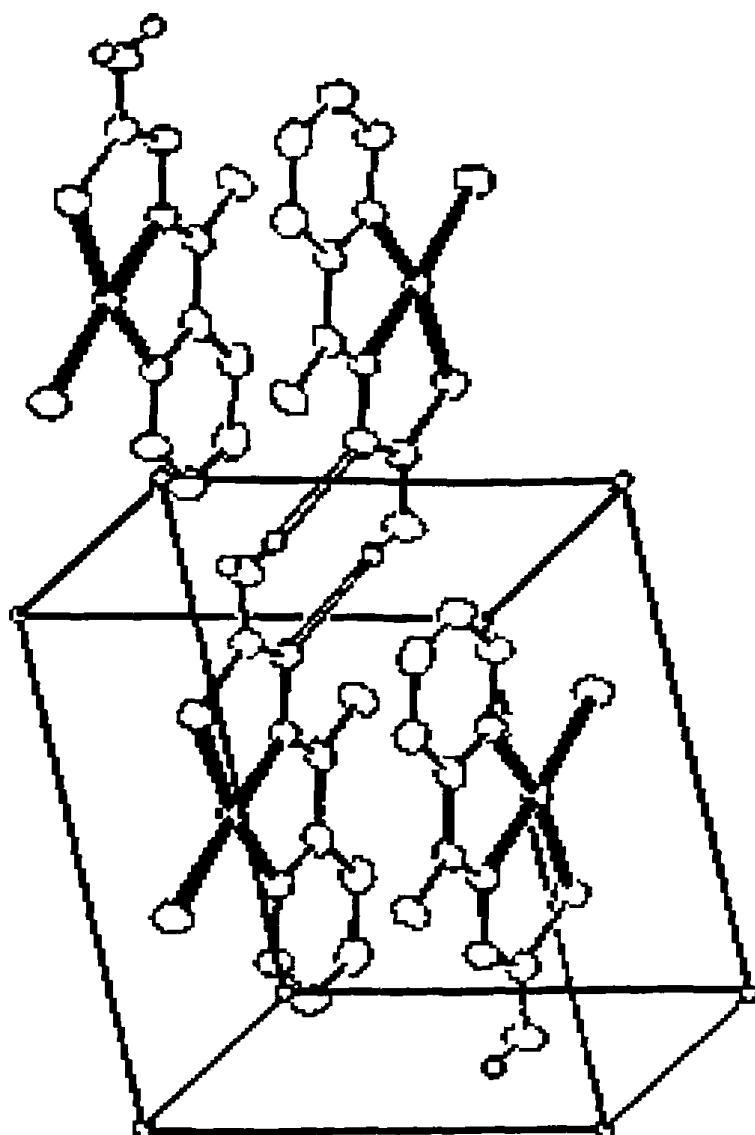
(Å)			
Pd-Br	2.434(1)	N(3)-C(8)	1.325(4)
Pd-S	2.245(1)	N(4)-C(8)	1.339(4)
Pd-N(1)	2.053(3)	C(1)-C(2)	1.390(4)
Pd-N(2)	1.971(3)	C(1)-C(6)	1.460(5)
S-C(8)	1.746(3)	C(2)-C(3)	1.386(5)
N(1)-C(1)	1.357(4)	C(3)-C(4)	1.367(6)
N(1)-C(5)	1.349(4)	C(4)-C(5)	1.386(5)
N(2)-N(3)	1.388(4)	C(6)-C(7)	1.497(5)
N(2)-C(6)	1.301(4)		
(°)			
Br-Pd-S	95.8(1)	N(1)-C(1)-C(2)	120.2(2)
Br-Pd-N(1)	98.7(1)	N(1)-C(1)-C(6)	116.0(3)
S-Pd-N(1)	165.5(1)	C(2)-C(1)-C(6)	123.7(3)
Br-Pd-N(2)	176.8(1)	C(1)-C(2)-C(3)	119.6(3)
S-Pd-N(2)	84.8(1)	C(2)-C(3)-C(4)	119.8(3)
N(1)-Pd-N(2)	80.7(1)	C(3)-C(4)-C(5)	118.8(4)
Pd-S-C(8)	95.3(1)	N(1)-C(5)-C(4)	122.0(4)
Pd-N(1)-C(1)	111.3(2)	N(2)-C(6)-C(1)	115.0(3)
Pd-N(1)-C(5)	129.1(2)	N(2)-C(6)-C(7)	122.0(3)
C(1)-N(1)-C(5)	119.5(3)	C(1)-C(6)-C(7)	123.1(3)
Pd-N(2)-N(3)	122.8(2)	S-C(8)-N(3)	125.7(2)
Pd-N(2)-C(6)	116.9(2)	S-C(8)-N(4)	116.4(3)
N(3)-N(2)-C(6)	120.3(3)	N(3)-C(8)-N(4)	117.9(3)
N(2)-N(3)-C(8)	111.3(3)		

* Αναφορά [168] και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή.

Η γεωμετρία της σύμπλοκης ένωσης είναι επίπεδη τετραγωνική με ελάχιστη απόκλιση από το ιδανικό επίπεδο. Η απόκλιση από την επιπεδότητα ολόκληρου του συστήματος φαίνεται από τη διέδρη γωνία μεταξύ του πυριδινικού δακτυλίου και του επιπέδου που ορίζουν τα άτομα των N(1)-N(2)-Pd-Br (2.4) ή μεταξύ του πυριδινικού δακτυλίου και του επιπέδου που ορίζεται από S-N(3)-N(4)-C(8) (4.1). Η απώλεια του πρωτονίου από το άτομο του N(3) δημιουργεί αρνητικό φορτίο, το οποίο βρίσκεται απεντοπισμένο στο σύστημα των ατόμων C(6)-N(2)-N(3)-C(8)-S, όπως αυτό φαίνεται και από τις διαφοροποιήσεις των αποστάσεων των δεσμών [168 και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή]. Οι αποστάσεις των δεσμών

N(2)-C(6), N(3)-C(8) και C(8)-S στο σύμπλοκο είναι 1.301(4)Å, 1.325(4)Å και 1.746(3)Å αντίστοιχα. Το μικρό μήκος του δεσμού N(3)-C(8) και οι μεγαλύτερες αποστάσεις των δεσμών N(2)-C(6) και C(8)-S παρατηρούνται στις αποπρωτονιωμένες μορφές των μορίων των υποκαταστατών, όπου έχουμε επίσης αύξηση του χαρακτήρα του απλού δεσμού μεταξύ των ατόμων C(8)-S και του διπλού δεσμού μεταξύ των ατόμων N(3)-C(8). Η απόσταση του δεσμού ένταξης του μετάλλου με το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου Pd-N_(πυριδινικό) 2.053(3)Å είναι συγκρίσιμη με άλλες τιμές που δίνονται στη βιβλιογραφία για επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pd(II) [168 και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή, 181a, b]. Ωστόσο, το μήκος του δεσμού Pd-N_(υδραζινικό) 1.971(3)Å είναι μικρότερο, ενώ το μήκος του *trans* δεσμού Pd-Br (προς το δεσμό Pd-N_(υδραζινικό)) 2.434(1)Å είναι μεγαλύτερο από τις αποστάσεις δεσμών 2.05(2) και 2.327(6)Å αντίστοιχα, οι οποίες δίνονται για την ένωση διβρωμο(φαινυλο-2-πυριδυλοδιμεθυλοϋδραζονη)παλλάδιο(II) {dibromo (phenyl-2-pyridyl dimethylhydrazone) palladium(II)} [168 και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή, 181a, b].

Η δομή της σύμπλοκης ένωσης σταθεροποιείται με δεσμούς υδρογόνου που σχηματίζονται ανάμεσα σε δύο μόρια υποκαταστάτη, μεταξύ του ατόμου αζώτου της υδραζίνης, N(3) και του πολικού ατόμου υδρογόνου, H_A της τελικής αμινοομάδας, N(4)...N(3) 3.139(4), H_A...N(3) 2.354(4)Å, N(4)-H_A...N(3) 173(3)°, σχηματίζοντας έτσι διμερή κατά μήκος του κέντρου συμμετρίας (Σχήμα 47).

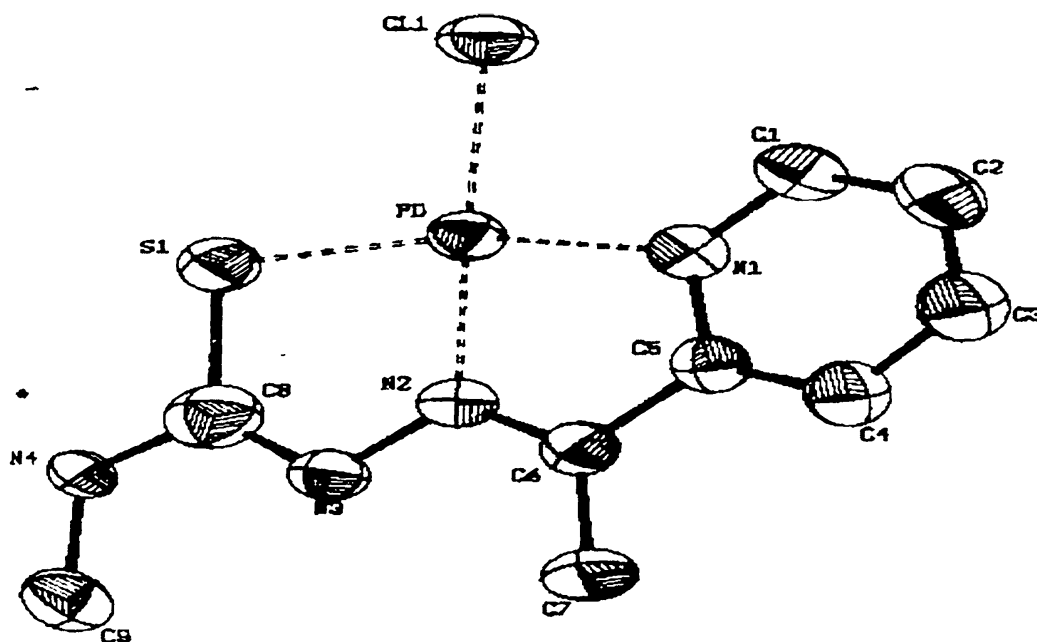


Σχήμα 47 :

Το δίκτυο δεσμών υδρογόνου που σταθεροποιεί τη δομή της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DH)Br]$.

7.5.2. Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4M)Cl]$

Η δομή της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4M)Cl]$ φαίνεται στο σχήμα 48 και τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα στον Πίνακα XXVII [169]. Η δομή αυτή λύθηκε από τον κρυσταλλογράφο κ. Giovanne Valle στο Centro di Studio sui Biopolimeri del C.N.R., Istituto di Chimica Organica του Πανεπιστημίου της Πάδοβας [168 και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή].



Σχήμα 48 : Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4M)Cl].

Πίνακας XXVII : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για την ένωση [Pd(L4M)Cl]^{*}.

Chemical formula	C ₉ H ₁₁ ClN ₄ PdS
Cell weight	1396.50
Crystal system	Monoclinic
Z	4
Space group	P2 _{1/n}
a(Å)	7.768(1)
b(Å)	16.625(2)
c(Å)	9.29(2)
β(°)	93.60(1)
V(Å ³)	1196.50
D _{calcd} (g cm ⁻³)	1.94
h k l range	-10 < h < 10 / 0 < k < 21 / 0 < l < 12
F(000)	688
λ(Mo-Kα)	0.71070
μ (cm ⁻¹)	17.60
Unique reflections coll.	1934
Obs. Reflections (F > 3σF)	1881
Goodness-of-fit	1.020
R	0.027
WR	0.029

$$R = \sum [|F_o| - |F_c|] / \sum |F_o|$$

$$wR = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$$

$$GOF = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / (N - P)]^{1/2}; P = \text{No. of parameters}, N = \text{No. of observed reflections}$$

* Αναφορά [169].

Τα μήκη των δεσμών και οι γωνίες για τη σύμπλοκη ένωση $[Pd(L4M)Cl]$ δίνονται στον Πίνακα XXVIII [169].

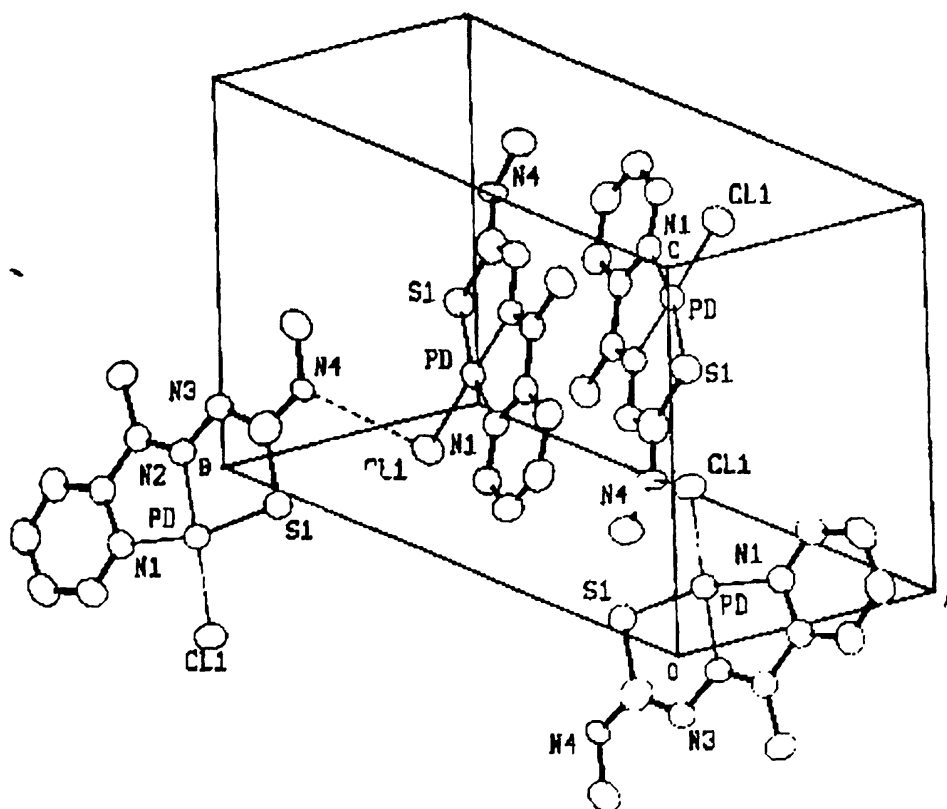
Πίνακας XXVIII : Μήκη δεσμών (Å) και γωνίες ($^{\circ}$) για την ένωση $[Pd(L4M)Cl]^*$.

(Å)		(Å)	
Pd-Cl(1)	2.308(1)	Pd-S(1)	2.256(1)
Pd-N(1)	2.053(3)	Pd-N(2)	1.950(3)
S(1)-C(8)	1.762(3)	N(1)-C(1)	1.333(5)
N(1)-C(5)	1.356(4)	N(2)-N(3)	1.373(4)
N(2)-C(6)	1.307(4)	N(3)-C(8)	1.318(5)
N(4)-C(8)	1.335(5)	N(4)-C(9)	1.453(5)
$(^{\circ})$		$(^{\circ})$	
N(1)-Pd-N(2)	80.7(1)	S(1)-Pd-N(2)	94.98(9)
S(1)-Pd-N(1)	165.62(9)	Cl(1)-Pd-N(2)	178.5(1)
Cl(1)-Pd-N(1)	98.02(9)	Cl(1)-Pd-S(1)	96.35(4)
Pd-S(1)-C(8)	94.5(1)	Pd-N(1)-C(5)	112.0(2)
Pd-N(1)-C(1)	128.8(3)	C(1)-N(1)-C(5)	119.2(3)
Pd-N(2)-C(6)	118.0(2)	Pd-N(2)-N(3)	123.4(2)
N(2)-C(6)-C(7)	122.8(3)	N(3)-C(8)-N(4)	118.4(3)
S(1)-C(8)-N(4)	116.6(3)	S(1)-C(8)-N(3)	125.0(3)

* Αναφορά [169]

Η 2-ακετυλοπυριδίνη *N*-μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4M) με την ανιονική της μορφή εντάσσεται ως τριδοντικός υποκαταστάτης μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου, του ατόμου θείου της θειόλης και του ατόμου αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου. Η σύμπλοκη ένωση που σχηματίζεται με το ιόν του παλλαδίου(II) έχει επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία, με το άτομο του μετάλλου να ενώνεται από τις τρεις πλευρές με το μόριο του υποκαταστάτη ενώ την τέταρτη θέση του επιπέδου καταλαμβάνει ένα ανιόν χλωρίου (σχήμα 48) [169]. Στο ίδιο σχήμα παρατηρούμε ένα τρικυκλικό σύστημα πενταμελών δακτυλίων το οποίο καθιστά τη δομή της ένωσης άκαμπτη γύρω από το άτομο του μετάλλου και σταθερή. Το μόριο του υποκαταστάτη δείχνει μια *Z, E, Z* διαμόρφωση γύρω από τους δεσμούς C(5)-C(6), C(6)-N(2) και N(3)-C(8), με κέντρα τα άτομα δότες άζωτο, άζωτο και θείο αντίστοιχα.

Η δομή της σύμπλοκης ένωσης σταθεροποιείται με ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου που σχηματίζονται στα μόρια του υποκαταστάτη, με τη συμμετοχή των πολικών ατόμων υδρογόνου του αζώτου N(4), $N(4) \cdots H1N(4)$ 0.996(3), $N(4) \cdots Cl(1)$ 3.380(4), $H1N(4) \cdots Cl(1)$ 2.417(1) Å, $N(4)-H \cdots Cl(1)$ 176.1(2)° (1/2-x, 1/2+y, 1/2-z) (Σχήμα 49) [169].



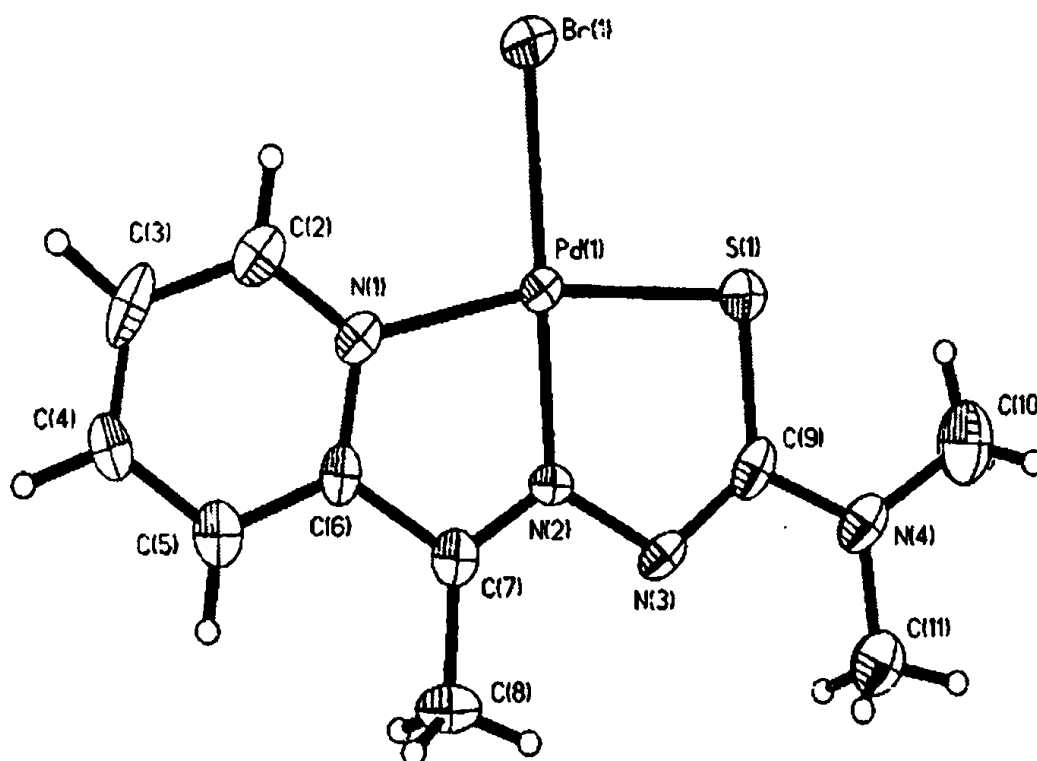
Σχήμα 49 : Το δίκτυο δεσμών υδρογόνου που σταθεροποιεί τη δομή της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4M)Cl]$.

Τα μήκη των δεσμών ένταξης των ατόμων του μορίου του υποκαταστάτη με το ιόν του παλλαδίου(II) είναι ανάλογα με αυτά που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία για άλλες συγγενείς σύμπλοκες ενώσεις του μετάλλου αυτού [168, 170, 181b]. Το αρνητικό φορτίο του αποπρωτονιωμένου υποκαταστάτη βρίσκεται απεντοπισμένο σε όλο το μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης ενώ το μήκος του δεσμού C(8)-S(1) 1.762(3) Å δείχνει την αύξηση του χαρακτήρα του απλού δεσμού μεταξύ των ατόμων του. Από την άλλη, οι αποστάσεις των δεσμών C(6)-N(2) και C(8)-N(3), 1.307(4) και 1.318(5) αντίστοιχα, δείχνουν την αύξηση του χαρακτήρα των διπλών δεσμών μεταξύ των ατόμων αυτών, του αζωμεθινίου και του θειοαμιδίου [169]. Η ένταξη

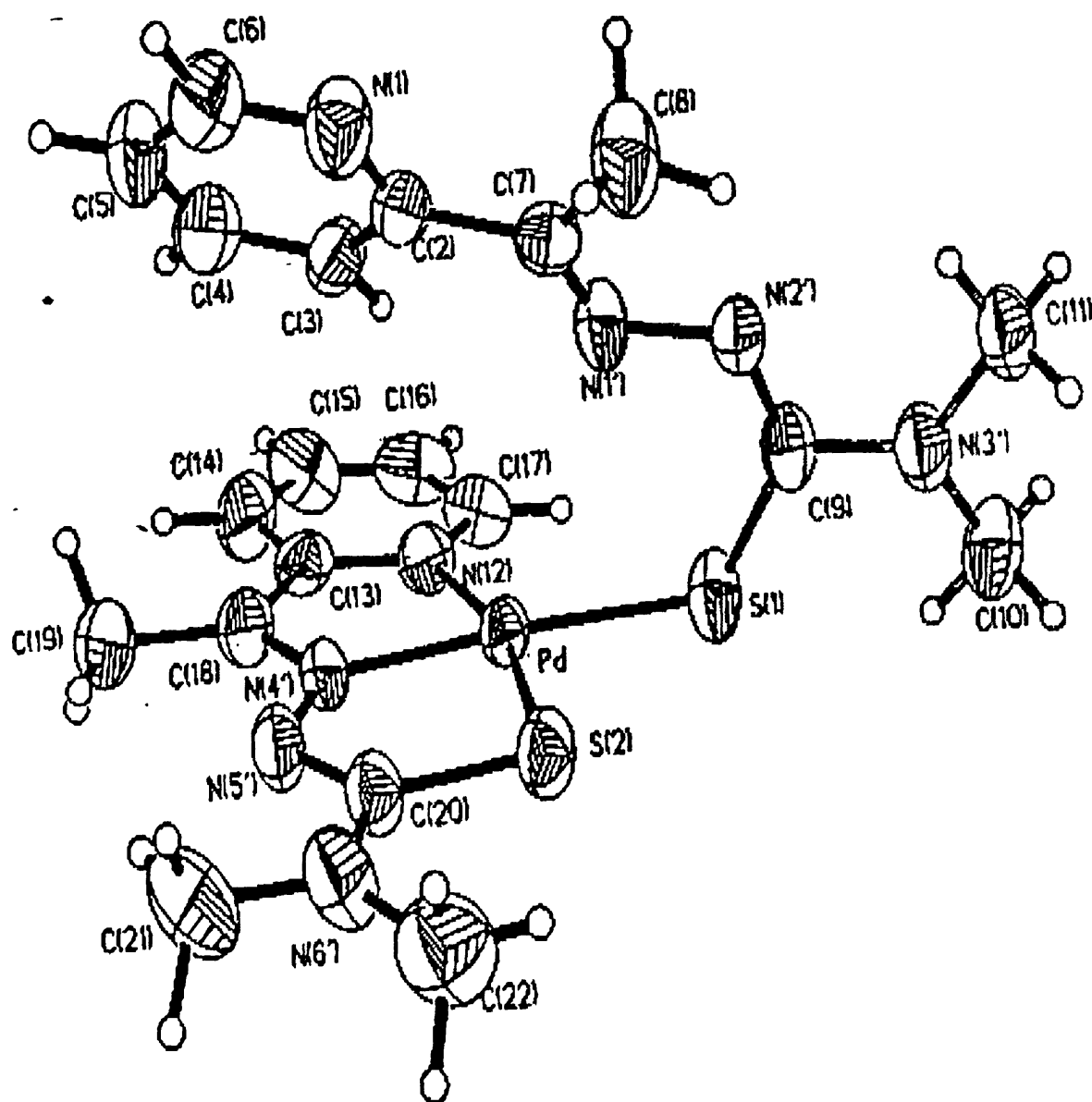
του μετάλλου με το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου είναι πολύ πιο ισχυρή από αυτή του μετάλλου με το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου, λόγω της μεγαλύτερης βασικότητας του πρώτου. Οι αποστάσεις των δεσμών του μετάλλου με τα άτομα αζώτου Pd-N έχουν αναμενόμενες τιμές, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία και τις τιμές που έχουν αναφερθεί για επίπεδες τετραγωνικές σύμπλοκες ενώσεις του δισθενούς παλλαδίου [169 και οι αναφορές που υπάρχουν στην εργασία αυτή].

7.5.3. Κρυσταλλική δομή των ενώσεων $[Pd(L4DM)Br]$ και $[Pd(L4DM)_2]$

Οι δομές των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(L4DM)Br]$ και $[Pd(L4DM)_2]$ φαίνονται στα παρακάτω σχήματα 50 και 51 αντίστοιχα, και τα κρυσταλλογραφικά τους δεδομένα στον Πίνακα XXIX [170]. Οι αναλύσεις των δομών αυτών έγιναν από τον Distinguished Prof. Douglas X. West στο Department of Chemistry, Illinois State University, U.S.A.



Σχήμα 50 : Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$.



Σχήμα 51 : Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DM)_2]$.

Η ένωση $[Pd(L4DM)Br]$ κρυσταλλώνεται στο μονοκλινές σύστημα, ομάδα χώρου $C2/m$, με $a = 19.618(2) \text{ \AA}$, $b = 6.926(2) \text{ \AA}$, $c = 9.841(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97.25(1)^\circ$ και $Z = 4$, ενώ η ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ κρυσταλλώνεται στο τρικλινές σύστημα, ομάδα χώρου $P1$, με $a = 8.776(2) \text{ \AA}$, $b = 10.057(2) \text{ \AA}$, $c = 13.495(2) \text{ \AA}$, $\beta = 80.89(2)^\circ$ και $Z = 2$. Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(L4DM)Br]$ και $[Pd(L4DM)_2]$ δίνονται συνοπτικά στον Πίνακα XXIX [170].

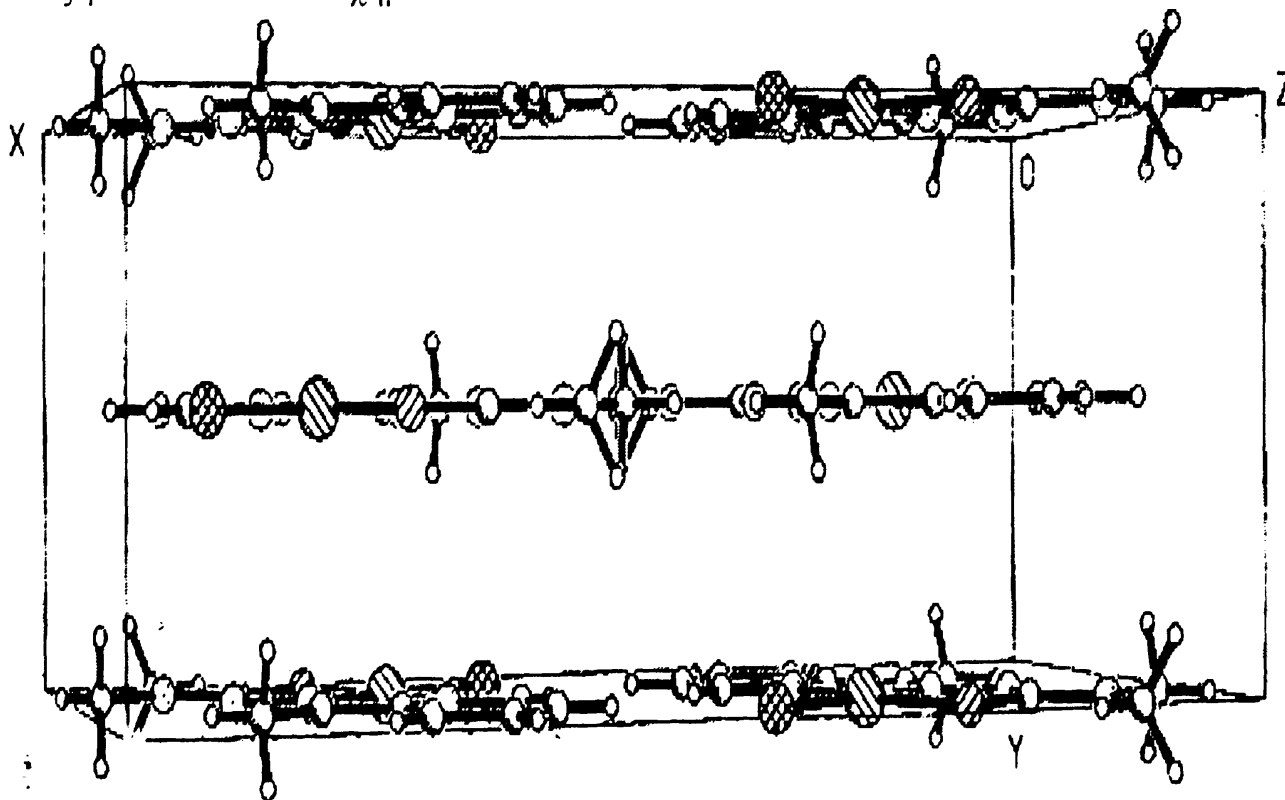
Πίνακας XXIX : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα των σύμπλοκων ενώσεων
[Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂]^{*}.

Ένωση	[Pd(L4DM)Br]	[Pd(L4DM) ₂]
Chemical formula	C ₁₀ H ₁₃ N ₄ SBrPd	C ₂₀ H ₂₆ N ₈ S ₂ Pd
Formula weight	407.6	549.0
Crystal system	monoclinic	triclinic
Z	4	2
Space group	C2/m	P1
Crystal dimensions (mm ³)	0.40 x 0.16 x 0.02	0.16 x 0.29 x 0.33
T(K)	293	293
a(Å)	19.618(2)	8.776(2)
b(Å)	6.926(2)	10.057(2)
c(Å)	9.841(2)	13.495(2)
α(°)	90.00	80.12(2)
β(°)	97.25(1)	80.89(2)
γ(°)	90.00	82.94(2)
V(Å ³)	1326.5(3)	1152.9(4)
D _{calcd} (g cm ⁻³)	2.041	1.501
h k l range	0 < h < 22 0 < k < 8 -11 < l < 11	0 < h < 10 -11 < k < 11 -15 < l < 16
F(000)	792	560
Absorption coeff. (mm ⁻¹)	4.551	1.011
λ(Mo-Kα)	0.71073	0.71073
R(%)	4.82	6.60
R _w (%)	4.38	6.15
Goodness-of-fit	1.11	1.63
Unique reflections coll.	1313	4046
Obs. Reflections (F>3σF)	903	2961

*Αναφορά [170]

Τα μήκη των δεσμών και οι γωνίες για τις σύμπλοκες ενώσεις [Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂] [170] δίνονται αντίστοιχα στους Πίνακες XXX και XXXI κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση ανάλογων δεσμών και γωνιών των τριών μορίων των θειοσεμικαρβαζονατο-υποκαταστατών στις ενώσεις αυτές. Κατά την αντίδραση του Li₂PdBr₄ με την HL4DM σε μεθανολικά ή υδατικά διαλύματα, παρατηρήσαμε ότι λαμβάναμε δύο διαφορετικές σύμπλοκες ενώσεις,

χρησιμοποιώντας διαφορετικές μοριακές αναλογίες των αντιδρώντων και μεταβάλλοντας το pH της αντίδρασης. Η γεωμετρία ένταξης του τετρα-ενταγμένου ιόντος του Pd(II) στην ένωση $[Pd(L4DM)Br]$ είναι επίπεδη με όλα τα άτομα, εκτός των H(10B), H(8A) και H(11A), που βρίσκονται πάνω στο $x-z$ επίπεδο. Η συμμετρία $X, -Y, Z$ παράγει το άλλο μισό του μορίου της ένωσης. Στη σταθερότητα της σύμπλοκης ένωσης συμβάλλει η άκαμπτη επίπεδη δομή που δημιουργείται γύρω από το ιόν του παλλαδίου(II) από το τρικυκλικό NNS σύστημα δακτυλίου του ανιόντος της θειοσεμικαρβαζόνης L4DM⁻ και από το ιόν του βρωμίου, ως υποκαταστάτη, ο οποίος καταλαμβάνει την τέταρτη θέση ένταξης του μετάλλου. Το μόριο του υποκαταστάτη HL4DM είναι ανιονικό, τριδοντικό, με μια Z, E, Z διαμόρφωση, όπως αυτό φαίνεται από τους δεσμούς C(7)-N(6), C(7)-N(2) και N(3)-C(9) για τα τρία άτομα δότες, άζωτο, άζωτο και θείο αντίστοιχα. Η διάταξη των δομικών μονάδων του κρυστάλλου (κυψελίδα) της ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$ αποτελείται από πολυμερείς ταινίες γειτονικών μορίων, τα οποία σχετίζονται μεταξύ τους με κέντρα αναστροφής, όπως φαίνεται και στο σχήμα 52.



Σχήμα 52 : Διάταξη των δομικών μονάδων του κρυστάλλου (κυψελίδα) της ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$.

Ο κρύσταλλος της ένωσης $[Pd(L4DM)_2]$ παρατηρούμε ότι περιέχει έναν μονοαποπρωτονιωμένο τριδοντικό και ένα μονοδοντικό υποκαταστάτη της θειοσεμικαρβαζόνης. Ο πρώτος από αυτούς εντάσσεται μέσω δύο ατόμων αζώτου και ενός ατόμου θείου ενώ ο δεύτερος μέσω μόνο του ατόμου θείου. Έτσι το ιόν του παλλαδίου(II) ενώνεται με τέσσερα συνολικά άτομα, δύο άτομα αζώτου και δύο άτομα θείου των ενταγμένων μορίων της θειοσεμικαρβαζόνης, $Pd(NNS)S$. Το τριδοντικά ενταγμένο μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης, όπως και στην περίπτωση της ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$, βρίσκεται με μια *Z, E, Z* διαμόρφωση, όπως αυτό προκύπτει από τα μήκη των δεσμών C(13)-C(18), C(18)-N(4') και N(5')-C(20) αντίστοιχα, ενώ το μονοδοντικά ενταγμένο μόριο του υποκαταστάτη L4DM έδειξε ότι έχει μια *E, E, Z* διαμόρφωση, όσον αφορά τους δεσμούς C(2)-C(7), C(7)-N(1) και N(2')-C(7), αντίστοιχα. Μια περιστροφή 180° γύρω από το δεσμό C(2)-C(7) έχει ως αποτέλεσμα να αλλάξει τη θέση των ατόμων N(1) και C(3) και από την *E, E, Z* διαμόρφωση να μεταπηδήσουμε στην *Z, E, E* [170].

Το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου N(1'), του μονοδοντικά ενταγμένου μορίου του υποκαταστάτη, βρίσκεται μπροστά από το άτομο του παλλαδίου και σε απόσταση $2.89(1)\text{\AA}$, η οποία είναι αρκετά μεγάλη για να σχηματιστεί δεσμός ένταξης Pd-N. Η γωνία μεταξύ της ευθείας που ενώνει το άτομο του Pd(II) με το άτομο του N(1') και του επιπέδου που ορίζεται από τα άτομα S(1)-S(2)-N(4')-N(12)-Pd αποκλίνει από την αναμενόμενη 90.0° γωνία κατά $20.1(1)^\circ$. Ωστόσο, μια ασθενής αλληλεπίδραση που πιθανό να υπάρχει μεταξύ των δύο ατόμων, εξηγεί το σχήμα του μονοδοντικού υποκαταστάτη στο μόριο της ένωσης και την απόκλιση του ατόμου του παλλαδίου από το επίπεδο του τριδοντικού υποκαταστάτη. Το τριδοντικό μόριο του ανιονικού υποκαταστάτη, L4DM⁻, αποκλίνει από την ομοεπιπεδότητα με μέση τιμή απόκλισης, από το επίπεδο που ορίζουν τα άτομα N(6')-C(20)-S(2)-N(5')-N(4')-C(18)-C(13)-C(14)-C(15)-C(16)-C(17)-N(12), $0.035\text{\AA}$ και μέγιστη απόκλιση $0.09(1)\text{\AA}$, για το άτομο του N(6'). Το άτομο του παλλαδίου βρίσκεται σε απόσταση $0.088(1)\text{\AA}$ από το επίπεδο αυτό, ενώ τα άτομα C(22), C(21) και C(19) σε απόσταση $-0.18(2)$, $-0.02(2)$ και $0.12(2)\text{\AA}$ αντίστοιχα. Το μονοδοντικό μόριο του ανιονικού πάλι υποκαταστάτη L4DM⁻ είναι πολύ περισσότερο παραμορφωμένο. Τα επίπεδα, τα οποία ορίζονται από τα άτομα N(1)-C(2)-C(3)-C(4)-C(5)-C(6) και C(7)-N(1')-N(2')-

C(9)-S(1)-N(3') έχουν μέση επίπεδη απόκλιση 0.0009Å και 0.070Å αντίστοιχα και η γωνία μεταξύ τους είναι 30.8(4)° [170].

Πίνακας XXX : Μήκη δεσμών των ενώσεων [Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂]*.

[Pd(L4DM)Br]		[Pd(L4DM) ₂]			
		(Τριδοντικός L4DM)		(μονοδοντικός L4DM)	
Pd(1)-Br(1)	2.442(2)				
Pd(1)-S(1)	2.245(4)	Pd(1)-S(2)	2.258(3)	Pd(1)-S(1)	2.314(4)
Pd(1)-N(1)	2.073(11)	Pd(1)-N(12)	2.088(10)		
Pd(1)-N(2)	1.941(9)	Pd(1)-N(4')	1.984(10)		
S(1)-C(9)	1.749(13)	S(2)-C(20)	1.762(12)	S(1)-C(9)	1.756(13)
N(1)-C(2)	1.309(17)	N(12)-C(17)	1.340(16)	N(1)-C(6)	1.332(20)
N(1)-C(6)	1.353(15)	N(12)-C(13)	1.385(16)	N(1)-C(2)	1.323(18)
N(2)-N(3)	1.383(14)	N(4')-N(5')	1.368(14)	N(1')-N(2')	1.389(14)
N(2)-C(7)	1.320(17)	N(4')-C(18)	1.320(16)	N(1')-C(7)	1.283(18)
N(3)-C(9)	1.351(18)	N(5')-C(20)	1.327(15)	N(2')-C(9)	1.301(18)
N(4)-C(9)	1.349(18)	N(6')-C(20)	1.314(16)	N(3')-C(9)	1.388(16)
N(4)-C(10)	1.466(21)	N(6')-C(21)	1.437(20)	N(3')-C(10)	1.433(20)
N(4)-C(11)	1.454(17)	N(6')-C(22)	1.421(21)	N(3')-C(11)	1.448(21)

*Αναφορά [170]

Πίνακας XXXI : Γωνίες δεσμών ($^{\circ}$) των ενώσεων $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]^*$.

$[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$		$[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$			
		(Τριδοντικός L4DM)	(μονοδοντικός L4DM)		
Br(1)-Pd(1)-S(1)	94.3(1)	S(1)-Pd-S(2)	95.9(1)		
Br(1)-Pd(1)-N(2)	179.2(3)	S(1)-Pd-N(4')	176.2(4)		
S(1)-Pd(1)-N(2)	84.9(3)	S(2)-Pd-N(4')	84.2(3)		
Br(1)-Pd(1)-N(1)	100.2(3)	S(1)-Pd-N(12)	98.5(3)		
S(1)-Pd(1)-N(1)	165.4(3)	S(2)-Pd-N(12)	164.8(3)		
N(1)-Pd(1)-N(2)	80.6(4)	N(4')-Pd-N(12)	81.1(4)		
Pd(1)-S(1)-C(9)	94.9(5)	Pd-S(2)-C(20)	95.5(4)	Pd-S(1)-C(9)	108.9(4) ..
Pd(1)-N(1)-C(2)	128.6(8)	Pd-N(12)-C(17)	130.3(9)		
Pd(1)-N(1)-C(6)	110.9(8)	Pd-N(12)-C(13)	110.4(8)		
C(2)-N(1)-C(6)	120.4(11)	C(13)-N(12)-C(17)	119.3(11)	C(2)-N(1)-C(6)	118.0(12)
Pd(1)-N(2)-N(3)	125.2(8)	Pd-N(4')-N(5')	123.5(7)		
Pd(1)-N(2)-C(7)	118.6(8)	Pd-N(4')-C(18)	117.7(9)		
N(3)-N(2)-C(7)	116.2(10)	N(5')-N(4')-C(18)	118.7(10)	N(2')-N(1')-C(7)	113.9(11)
N(2)-N(3)-C(9)	109.2(9)	N(4')-N(5')-C(20)	112.1(9)	N(1')-N(2')-C(9)	117.0(11)
C(9)-N(4)-C(10)	121.5(12)	C(20)-N(6')-C(21)	119.2(12)	C(9)-N(3')-C(10)	124.2(12)
C(9)-N(4)-C(11)	123.0(12)	C(20)-N(6')-C(22)	121.6(12)	C(9)-N(3')-C(11)	120.8(12)
C(10)-N(4)-C(11)	115.5(13)	C(21)-N(6')-C(22)	119.2(12)	C(10)-N(3')-C(11)	115.0(11)
N(1)-C(2)-C(3)	122.1(12)	N(12)-C(17)-C(16)	121.6(13)	N(1)-C(2)-C(3)	121.9(12)
N(1)-C(6)-C(5)	120.7(12)	N(12)-C(13)-C(14)	117.5(12)	N(1)-C(2)-C(7)	117.0(11)
N(1)-C(6)-C(7)	116.6(11)	N(12)-C(13)-C(18)	116.4(10)	N(1)-C(6)-C(5)	124.3(15)-
N(2)-C(7)-C(6)	113.2(10)	N(4')-C(18)-C(13)	114.1(11)	N(1')-C(7)-C(2)	117.7(11)
N(2)-C(7)-C(8)	123.6(12)	N(4')-C(18)-C(19)	121.6(13)	N(1')-C(7)-C(8)	125.4(12)
S(1)-C(9)-N(3)	125.9(10)	S(2)-C(20)-N(5')	124.7(9)	S(1)-C(9)-N(2')	129.3(9)
S(1)-C(9)-N(4)	119.2(10)	S(2)-C(20)-N(6')	118.6(9)	S(1)-C(9)-N(3')	115.0(10)
N(3)-C(9)-N(4)	114.9(11)	N(5')-C(20)-N(6')	116.7(11)	N(2')-C(9)-N(3')	115.7(11)

*Αναφορά [170]

Στην ένωση $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ τα άτομα δότες, του τριδοντικού μορίου του υποκαταστάτη, εμφανίζουν μικρότερες τιμές μήκους δεσμού ένταξης [2.245(4), 2.073(11) και 1.941(9)Å για τους δεσμούς Pd-S(1), Pd-N(1) και Pd-N(2), αντίστοιχα] από τις αποστάσεις 2.258(3), 2.088(10) και 1.984(10)Å, οι οποίες βρέθηκαν σε ανάλογους δεσμούς του τριδοντικού μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης

στην ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ (Πίνακας XXX). Από τη διαφορά αυτή μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο όγκος του μονοδοντικού μορίου του ανιόντος του υποκαταστάτη $L4DM^-$ είναι πολύ περισσότερο σημαντικός από ό,τι το μέγεθος του ατόμου δότη. Αντίθετα οι γωνίες του *cis* δεσμού δε δείχνουν ότι ο όγκος του μορίου του υποκαταστάτη είναι σημαντικός. Οι δύο, ως προς το βρωμοϊόν Br^- , γωνίες *cis* στην ένωση $[Pd(L4DM)Br]$ είναι $94.3(1)^\circ$ στο $Br-Pd-S(1)$ και $100.2(3)^\circ$ στο $Br-Pd-N(1)$, ενώ οι, ως προς το άτομο του $S(1)$, γωνίες στην ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ είναι $95.9(1)^\circ$ για το $S(1)-Pd-S(2)$ και $98.5(3)^\circ$ για το $S(1)-Pd-N(12)$ (σχήμα 50 και 51).

Στον Πίνακα XXXIa [170] δίνονται τα μήκη των δεσμών στα μόρια, ανάλογων σύμπλοκων ενώσεων των θειοσεμικαρβαζονών, έτσι ώστε να μπορούμε να έχουμε μία σύγκριση ανάμεσά τους. Οι δύο αποστάσεις $Pd-S$ στην ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ είναι διαφορετικές μεταξύ τους [$2.258(3)$, $2.314(4)$ Å], με τη δεύτερη τιμή (μονοδοντικός υποκαταστάτης $L4DM^-$) να είναι και σημαντικά μεγαλύτερη από την τιμή που βρέθηκε για τον ίδιο δεσμό στην ένωση $[Pd(L4DM)Br]$ [168]. Ο ασθενής δεσμός παλλαδίου-υποκαταστάτη στην ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ πιθανόν οδηγεί σε μικρότερη παραμόρφωση του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης, αλλά η απόσταση του δεσμού είναι γενικώς μέσα στα όρια του πειραματικού σφάλματος, για όλες τις σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) που δίνονται στον Πίνακα XXXIa. Το αρνητικό φορτίο του αποπρωτονιωμένου μορίου του υποκαταστάτη είναι απεντοπισμένο σε όλο το μόριο της ενταγμένης θειοσεμικαρβαζόνης (Πίνακας XXXIa) και η απόσταση του δεσμού $C-S$ συμβαδίζει με την αύξηση του χαρακτήρα του απλού δεσμού, όπως το ίδιο παρατηρήθηκε και σε όλες τις σύμπλοκες ενώσεις των άλλων μεταλλοϊόντων του Πίνακα XXXIa. Η απόσταση του δεσμού $C-N$ του αζωμεθινίου δείχνει επίσης μείωση του χαρακτήρα του διπλού δεσμού για το μόριο των τριδοντικών υποκαταστατών, ενώ και οι δύο αποστάσεις των δεσμών $C-N$ του θειοαμιδίου φανερώνουν αύξηση του χαρακτήρα του διπλού δεσμού. Η ισχυρή ένταξη του μεταλλοϊόντος με το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου, σε σχέση με την ένταξή του με το άτομο αζώτου της πυριδίνης, μπορεί να αποδοθεί στην υψηλή βασικότητα του δευτέρου. Οι αποστάσεις των δεσμών $Pd-N$ είναι συγκρίσιμες με τις τιμές των αποστάσεων που βρέθηκαν για το δεσμό αυτό και σε άλλες επίπεδες

τετραγωνικές σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου(II) [168, 181a,b] και άλλων μεταλλοϊόντων, όπως του χαλκού(II) [182, 170].

Πίνακας XXXIa : Σύγκριση αποστάσεων δεσμών (Å) για ανάλογες σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών ^a.

ΔΕΣΜΟΣ	[Pd(L4DM)Br]	[Pd(L4DM) ₂]	[Pd(L4DH)Br] ^b	[Ni(Pz4DM)Cl] ^c	[Cu(L4M)Br] ^d
M-S	2.245(4)	2.258(3) ^e 2.314(4) ^f	2.245(1)	2.169(3)	2.243(2)
M-N(1)	2.073(11)	2.088(10) ^e	2.053(3)	1.923(7)	2.025(5)
M-N(2)	1.941(9)	1.984(10) ^f	1.971(3)	1.852(5)	1.957(4)
M-X	2.442(2)	-	2.434(1)	2.170(1)	2.3655(9)
S-C	1.749(13)	1.762(12) ^e 1.756(13) ^f	1.746(3)	1.756(3)	1.747(6)
C=N	1.320(17)	1.320(16) ^e 1.283(18) ^f	1.301(4)	1.304(4)	1.288(7)
N-N	1.384(14)	1.368(14) ^e 1.389(14) ^f	1.388(4)	1.370(3)	1.363(6)
N=C(S)	1.351(18)	1.327(15) ^e 1.301(18) ^f	1.325(4)	1.320(4)	1.331(7)
C(S)-N	1.349(18)	1.314(16) ^e 1.388(16) ^f	1.339(4)	1.3421(3)	1.315(7)

^a [170] : Δομές και φασματοσκοπικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με HL4DM.

^b [168] : L4DH είναι η αποπρωτονιωμένη μορφή της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.

^c [180] : Pz4DM είναι η αποπρωτονιωμένη μορφή της ακετυλοπυραζίνης ⁴N-διμεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνης.

^d [182] : Ac4M είναι η αποπρωτονιωμένη μορφή της 2-ακετυλοπυριδίνης ⁴N-μεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνης.

^{e,f} Οι τιμές αναφέρονται στον τριδοντικό και μονοδοντικό υποκαταστάτη, αντίστοιχα.



8. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ 4N - ΜΟΝΟ- ΚΑΙ $^4N,^4N$ -ΔΙ-ΥΠΟΚΑΤΕ- ΣΤΗΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙ- ΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟ- ΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ Pd(II) ΣΕ ΔΙΑΛΥΜΑ.

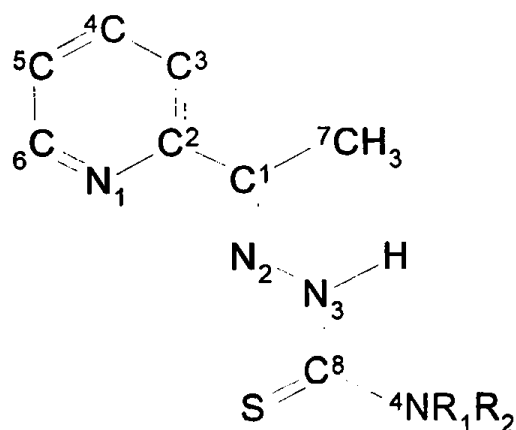
8.1. Γενικά

Στην παράγραφο αυτή δίνονται τα αποτελέσματα της μελέτης των σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα 1H - και ^{13}C - NMR φάσματα των ενώσεων σε διάλυμα d^6 -DMSO και $CDCl_3$, όπως αυτά δίνονται στα σχήματα 54-66 και στους Πίνακες XXXII-XXXIV. Η μελέτη των φασμάτων υπεριώδους - ορατού (Πίνακες XXXV-XXXVIII, σχήματα 67-75), η μέτρηση της αγωγιμότητας των σύμπλοκων ενώσεων (Πίνακας XXXIX) και η ηλεκτροχημική συμπεριφορά τους (Πίνακες XXXX-XXXXI, σχήματα 76-82) έγιναν σε διαλύματα DMF. Τέλος έγινε ο προσδιορισμός των σταθερών ισορροπίας K_a των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε υδατικά διαλύματα, φασματοφωτομετρικά και ποτενσιομετρικά (Πίνακας XXXXII, σχήματα 83-86).

8.2. Φάσματα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

8.2.1. Φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου (1H -NMR)

Τα 1H -NMR φάσματα των 4N -υποκατεστημένων και $^4N,^4N$ -δι-υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών (σχήμα 53) και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) [169-171] ελήφθησαν σε διάλυμα d^6 -DMSO ή σε διάλυμα $CDCl_3$, για τις ενώσεις όπου η διαλυτότητα ήταν ικανοποιητική και φαίνονται στα σχήματα 54-61. Οι χημικές μετατοπίσεις τους (δ , ppm) δίνονται στους Πίνακες XXXII και XXXIII.



Σχήμα 53 : 4N -υποκατεστημένα ($R_1 = H$, $R_2 = \text{αλκύλιο}$) και $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένα ($R_1 = R_2 = \text{αλκύλιο}$) παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (TCS).

Πίνακας XXXII : Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των 1H -NMR φασμάτων των HL4DM, HL4DP, HLhexim και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σε διάλυμα d^6 -DMSO^a.

ΕΝΩΣΗ	$^3CH, ^4CH, ^5CH$	6CH	$(CH_3)C$	3NH	$^aCH, ^bCH, ^cCH$
HL4DM		8.581d	2.407	15.07	3.298
[Pd(L4DM)Cl]		8.527d	2.312	-	3.201
[Pd(L4DM)Br] ^b		8.480d	2.293	-	3.289
[Pd(L4DM) ₂]	7.494b, 7.048t	8.328d	1.891	-	3.237
HL4DP		-	2.53(75), 2.38(25)	14.86	-
[Pd(L4DP) ₂]	7.502t, 7.010t	8.277d	1.944	-	
HLhexim		8.720	2.48(75), 2.37(25)	15.07	
[Pd(Lhexim)Br]	7.001d, 7.320t, 6.765t	7.898d	1.513	-	2.95br, 0.9b
[Pd(Lhexim) ₂]	7.495t, 7.028t	8.330d	1.944s	-	1.619d, 1.832s, 3.861t

^a Αναφορές [170-171]

^b Σε CDCl₃

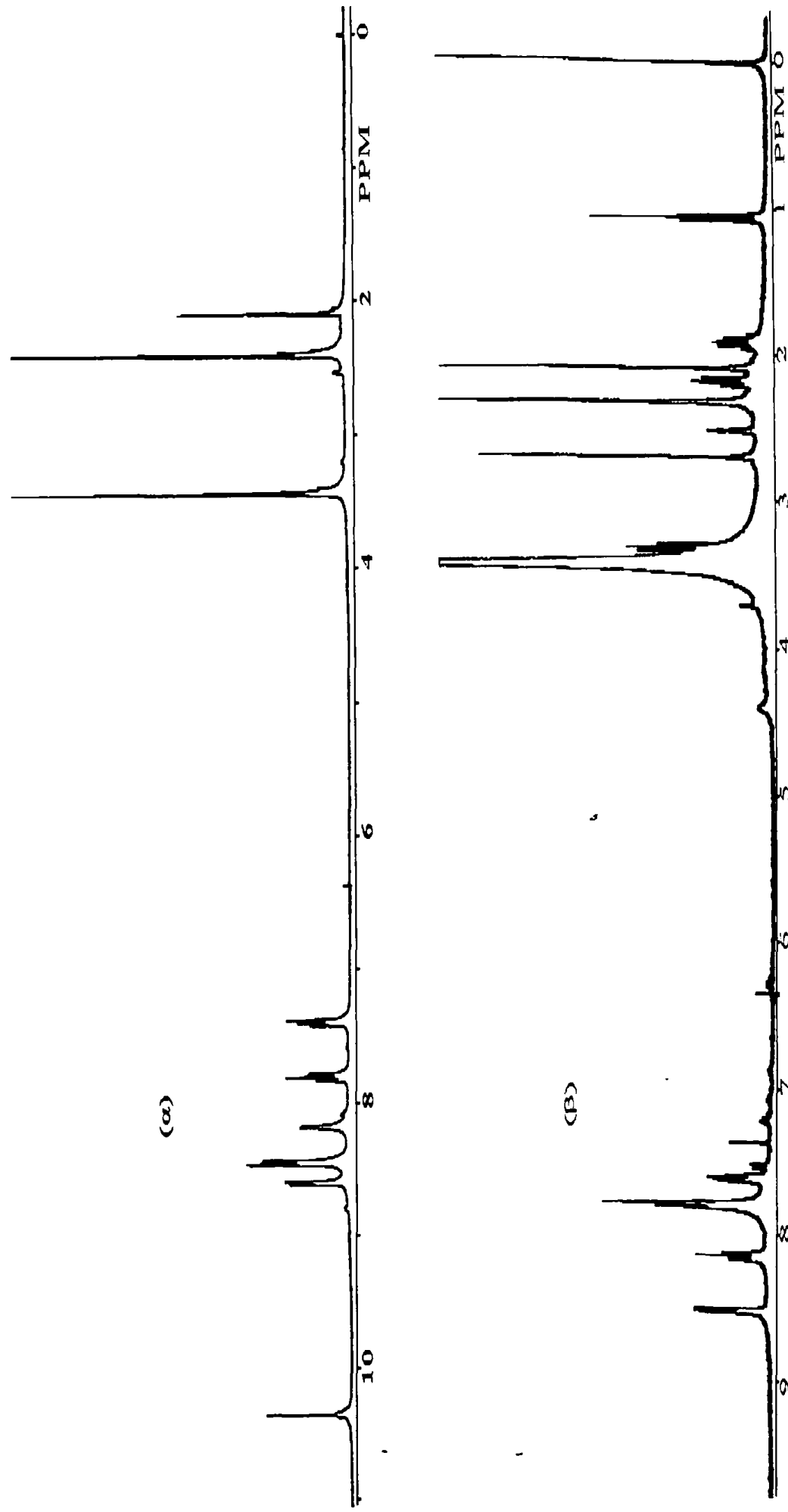


Πίνακας XXXIII : Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των ^1H -NMR φασμάτων των HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph και HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σε διάλυμα d^6 -DMSO ή CDCl_3^a .

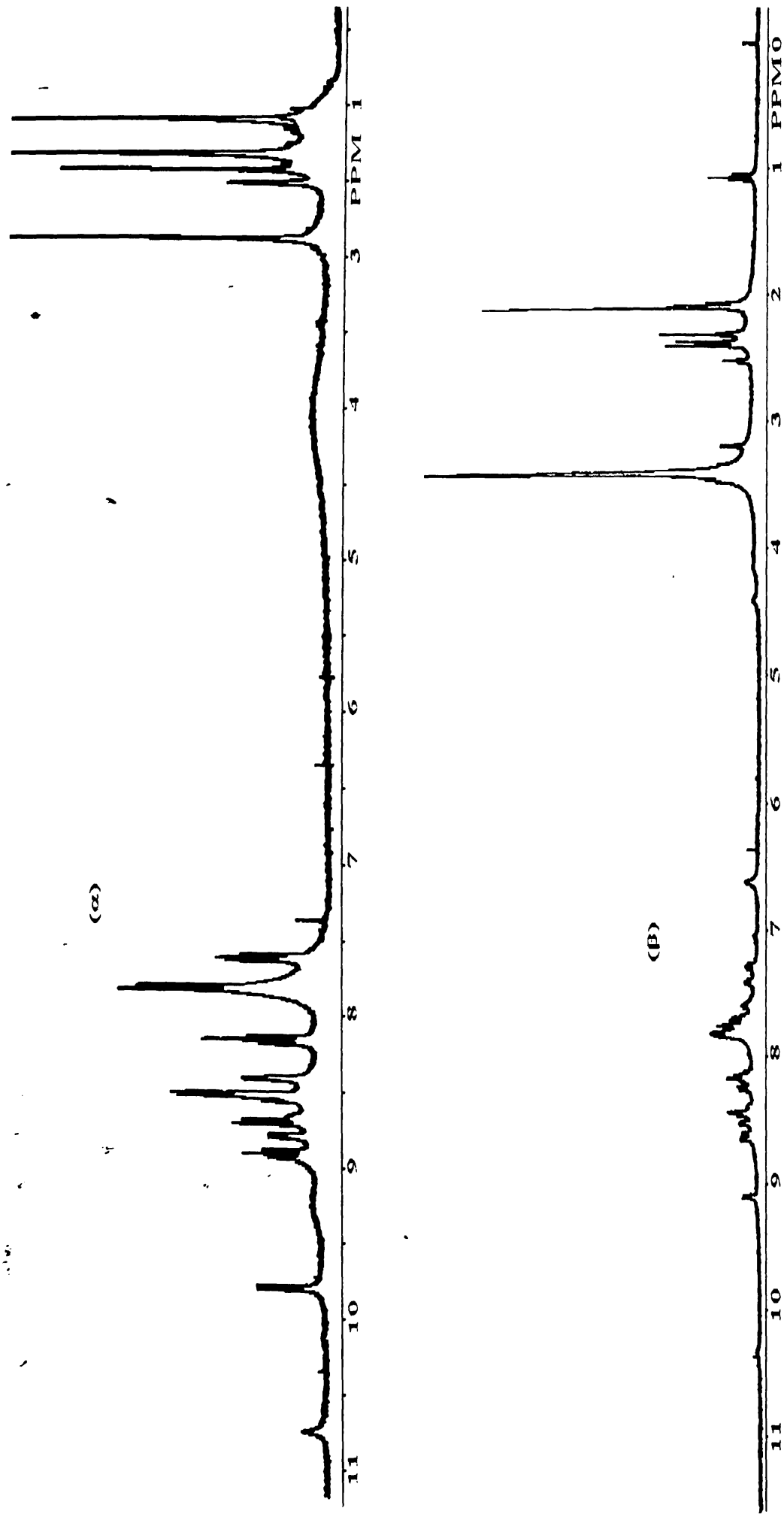
ΕΝΩΣΗ	^3CH , ^4CH , ^5CH	$^6\text{CH}^b$	$(\text{CH}_3)\text{C}$	^3NH	^4NHR
HL4DH ^c	8.451d, 7.802t, 7.277t	8.586	2.416s	10.350s	3.447s
[Pd(HL4DH) ₂] ₂ Cl ₂ ^c	8.513m, 7.812m, 7.619m	8.712	2.426m	9.784d, 10.750	2.883s
[Pd(HL4DH) ₂] ₂ Br ₂ ^c	8.514m, 7.847t, 7.635t	8.762	2.432m	9.438d, 10.908	2.893s
[Pd(L4DH)Cl] ^c	7.803d, 8.154t, 7.612t	8.531	2.699m	-	3.430s
[Pd(L4DH) ₂] ^c	8.413m, 8.144m, 7.790m	8.626	2.389m	-	3.389s
HL4M ^c	8.424d, 7.827t, 7.373t	8.600	2.406s	10.362s	3.420s, 3.079d
[Pd(HL4M) ₂] ₂ Cl ₂ ^c	8.557m, 8.160m, 7.625m	8.720	2.400s	10.700s	3.556b, 3.055d
[Pd(HL4M) ₂] ₂ Br ₂ ^c	8.557m, 8.158m, 7.625m	8.731	2.405s	10.698s	3.626b, 3.065d
[Pd(L4M)Cl] ^c	8.544d, 8.226m, 7.610m	-	2.508d	-	3.348b, 2.773m
[Pd(L4M) ₂]-CDCl ₃	8.418d, 8.572m, 7.818m	8.845	2.264s	-	3.7d, 3.353m
-DMSO		8.635	2.390		
HL4E ^c	8.402d, 7.839t, 7.417t	8.590	2.409s	10.260s	3.426s, 3.664t
[Pd(HL4Et) ₂] ₂ Br ₂ ^d		8.832	2.348	-	
[Pd(L4Et)Cl] ^c		8.561	2.345	-	
[Pd(L4Et) ₂]-CDCl ₃		9.079	2.354	-	
-DMSO		8.828	2.354	-	
HL4Ph ^c	8.535d, 7.816t, 7.230m	8.597	2.472s	10.199, 10.685	3.349s
[Pd(L4Ph)Cl] ^{c,e}	7.956d, 8.199t, 7.044t	8.607	2.486m	-	3.494m
[Pd(L4Ph)Br] ^{c,e}	7.964d, 8.196t, 7.043m	8.764	2.501m	-	4.006m
[Pd(L4Ph) ₂]-CDCl ₃	7.969d, 8.188t, 7.033m	8.606	2.291	-	3.427s
-DMSO ^c		8.599	2.484d	-	
HL4Ch ^c	8.231d, 7.921t, 7.451m	8.683	2.483d	10.350s	3.430s

^a Αναφορές [168-169]. ^b Doublet. ^c Σε DMSO. ^d Σε CDCl₃. ^e Αναφορά [183].

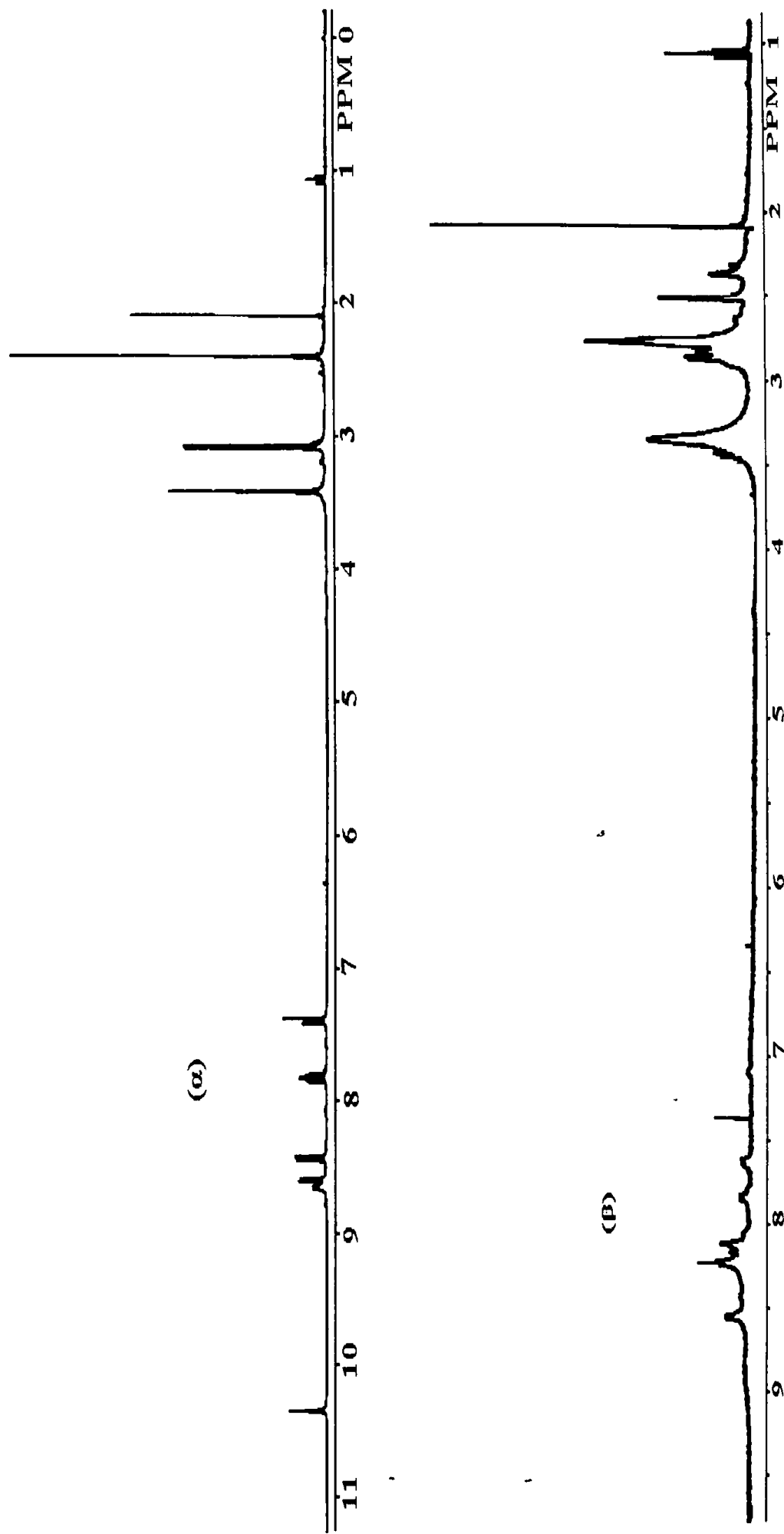
s: singlet, d: doublet, t: triplet.



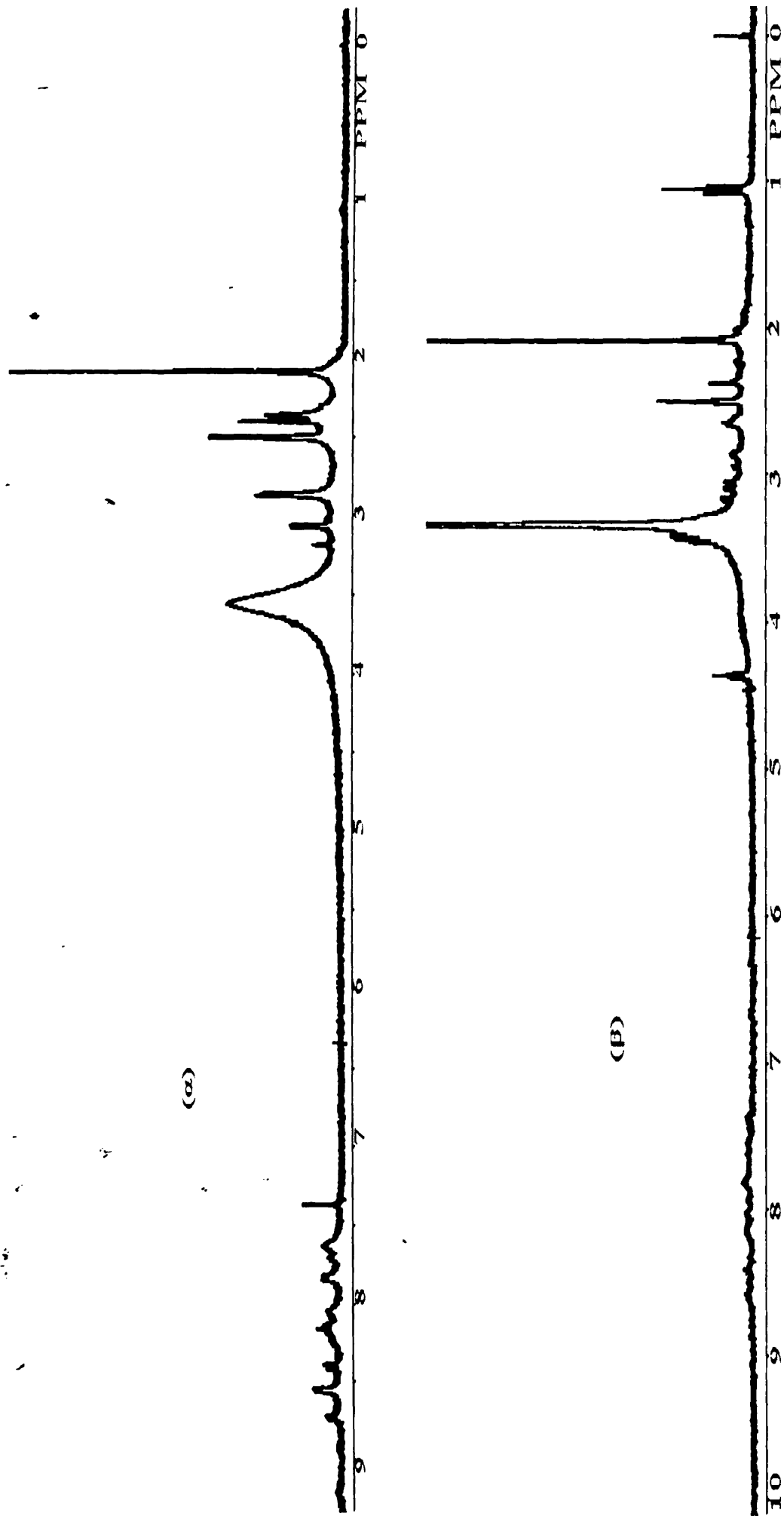
Σχήμα 54 : ^1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) και (β) της σύμπλοκης ένωσης της με το $\text{Pd(II), [Pd(L4DH)Cl]}$ σε διάλυμα DMSO.



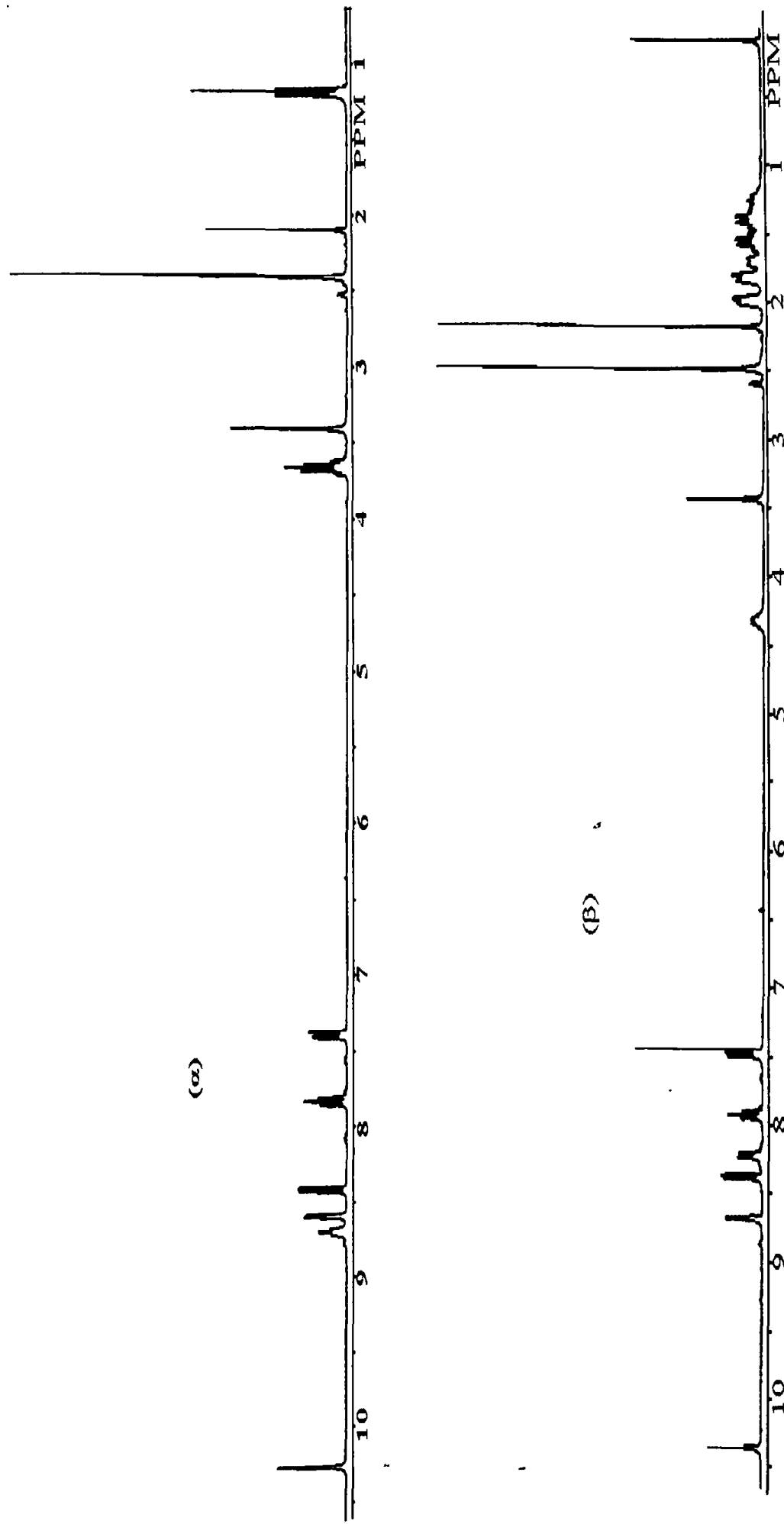
Σχήμα 55 : ^1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων της 2-ακετυλοτυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (α) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]\text{Cl}_2$ και (β) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$ σε διάλυμα DMSO.



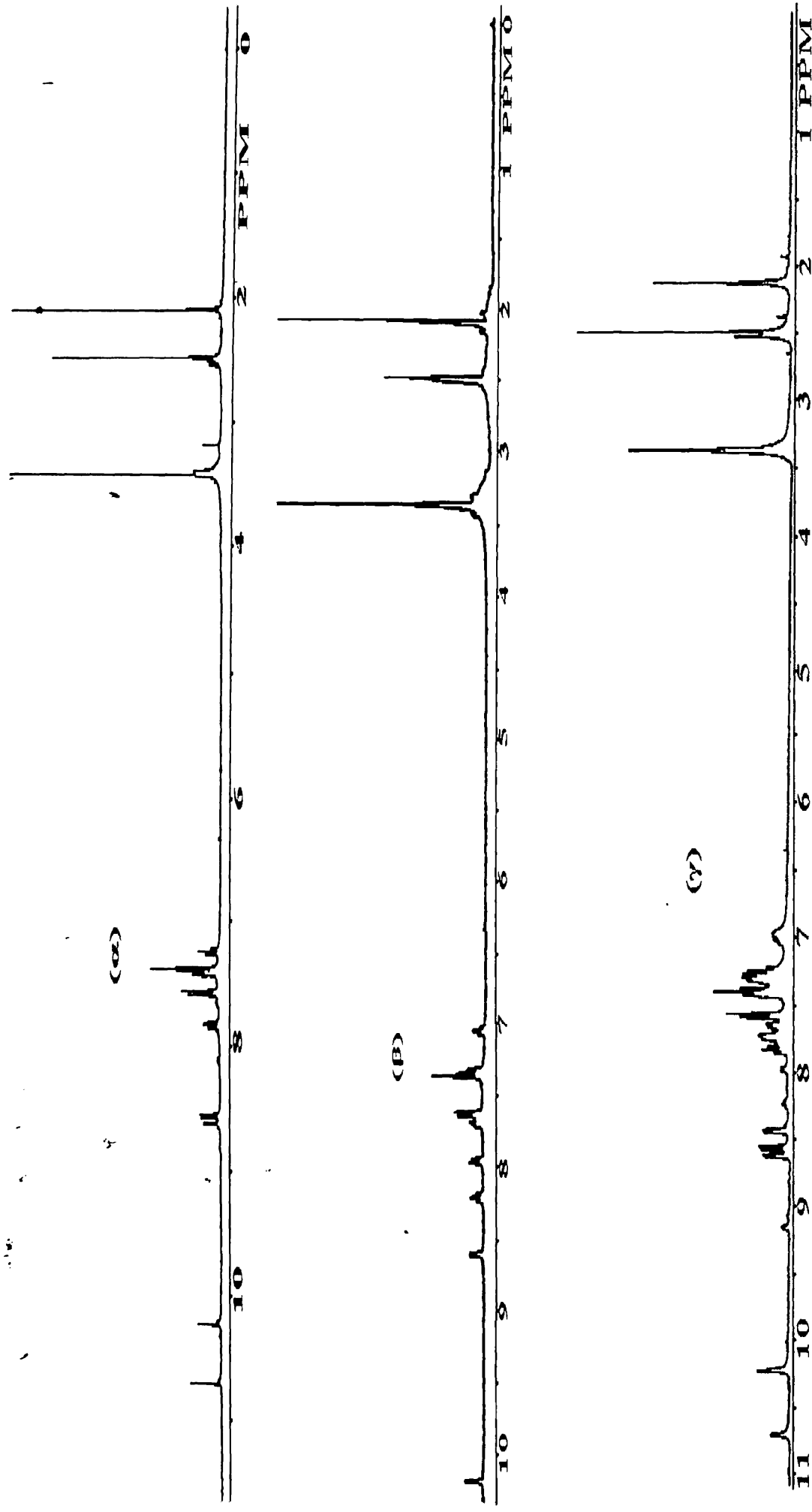
Σχήμα 56 : ^1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4M) και (β) της σύμπλοκης ένωσης της με το Pd(II) , $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$ σε διάλυμα DMSO.



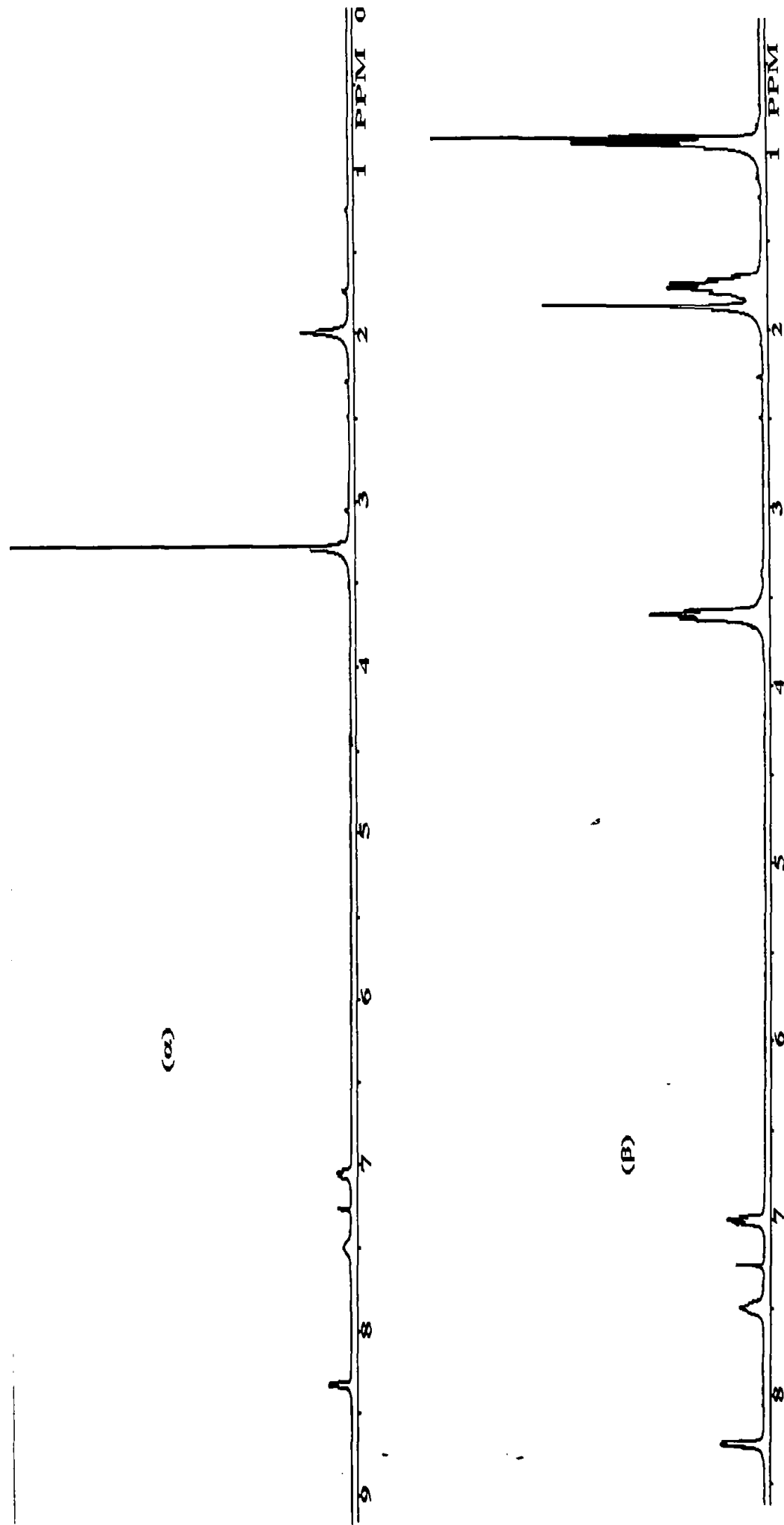
Σχήμα 57 : ^1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνης (α) $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]\text{Cl}_2$ και (β) $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$ σε διάλυμα DMSO.



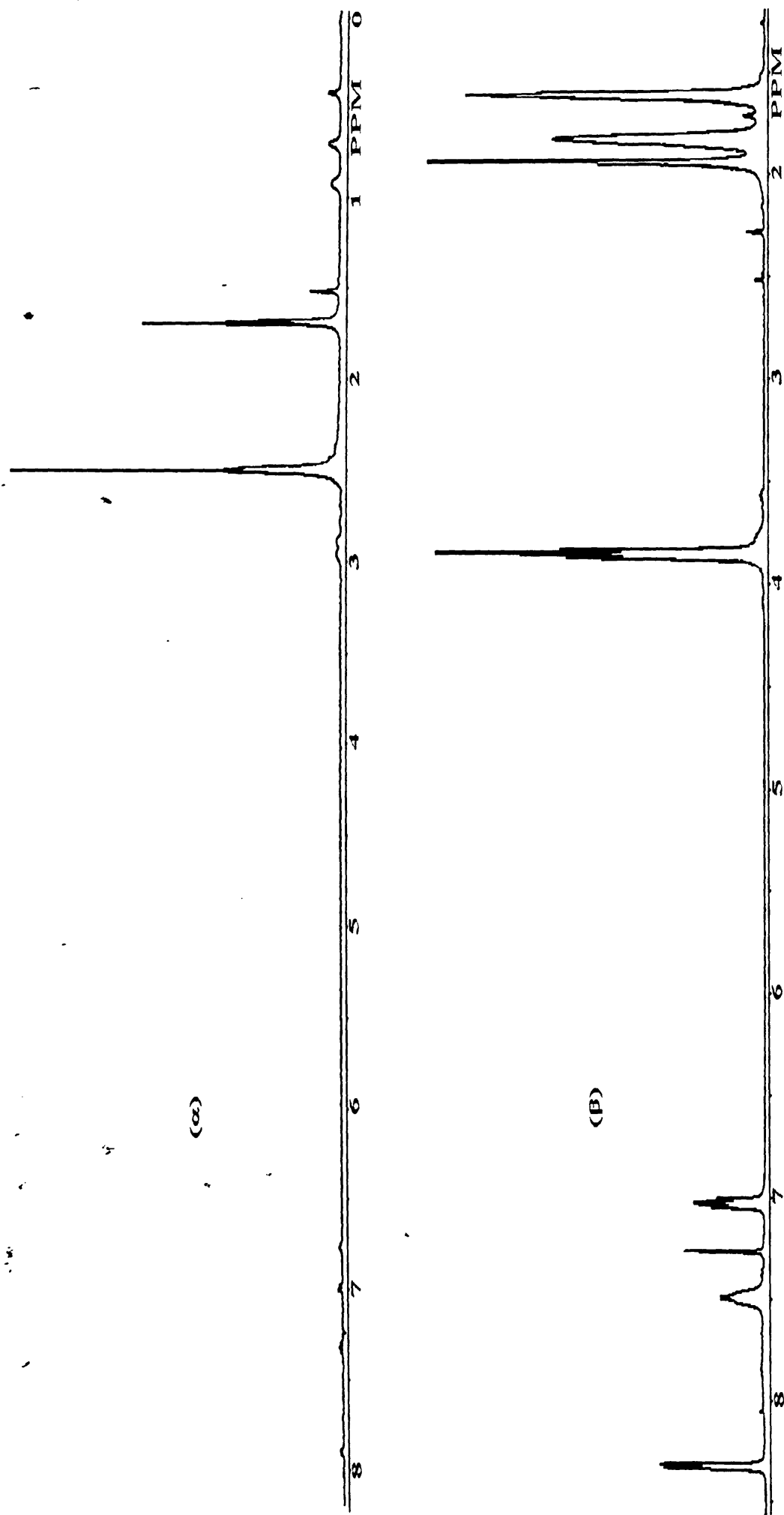
Σχήμα 58 : ^1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4E) και (β) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -κυκλοεξυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) σε διάλυμα DMSO.



Σχήμα 59 : ^1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοτοπυριδίνης ^4N -φαινυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph), (β) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ σε διάλυμα DMSO.



Σχήμα 60 : ^1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (α) $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ και (β) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$ σε διάλυμα CDCl_3 .



Σχήμα 61 : ^1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (α) $[\text{Pd}(\text{LHexim})\text{Br}]$ σε διάλυμα DMSO και (β) $[\text{Pd}(\text{LHexim})_2]$ σε διάλυμα CDCl_3 .

Από τη μελέτη των φασμάτων του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου ($^1\text{H-NMR}$) των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους, προκύπτει ότι ο τρόπος ένταξης των θειοσεμικαρβαζονών έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορετική μετατόπιση των σημάτων των πρωτονίων τους. Οι σημαντικές χημικές μετατοπίσεις, οι οποίες παρατηρούνται κατά τη συμπλοκοποίηση, οφείλονται κυρίως στα πρωτόνια εκείνα τα οποία βρίσκονται πιο κοντά στις θέσεις ένταξης του μορίου του υποκαταστάτη. Σημαντικό επίσης σημείο στη μελέτη των φασμάτων NMR είναι ότι σε διάλυμα οι θειοσεμικαρβαζόνες μπορεί να υπάρχουν και με τις τρεις ισομερείς μορφές τους E , E' και Z (σχήμα 3). Η ύπαρξη των ισομερών αυτών μορφών, καθώς και το ποσοστό με το οποίο υφίσταται η κάθε μία από αυτές στο διάλυμα, φαίνεται ότι εξαρτάται από το διαλύτη, τη θερμοκρασία στην οποία μελετάται το μόριο του υποκαταστάτη, καθώς επίσης και από την ομάδα η οποία βρίσκεται στη θέση ^4N του μορίου [119, 117, 129c, 23a,]. Ακόμη, χαρακτηριστικές είναι οι χημικές μετατοπίσεις που οφείλονται στην ύπαρξη ενδομοριακών ή διαμοριακών δεσμών υδρογόνου.

Στα $^1\text{H-NMR}$ φάσματα των ελεύθερων ^4N -μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, HL4DH, HL4M, HL4E και HL4Ch (σχήματα 54, 56 και 58) η ταινία που εμφανίζεται στην περιοχή 10.2-10.7 ppm αποδίδεται στο πρωτόνιο της ^3NH ομάδας και είναι απλή, δείχνοντας έτσι ότι οι υποκαταστάτες αυτοί σε διάλυμα $d^6\text{-DMSO}$ βρίσκονται με τη μορφή ενός μόνο ισομερούς. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουμε και από το γεγονός ότι στην περιοχή 2.4-2.5 ppm εμφανίζεται μια απλή ταινία η οποία αποδίδεται στα τρία πρωτόνια (C-CH_3) της μεθυλο-ομάδας της 2-ακετυλοπυριδίνης. Το ισομερές αυτό είναι το E ισομερές και αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι δεν έχουμε ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου, κάτι που θα μετατόπιζε το σήμα του ^3NH σε χαμηλότερα πεδιά (15ppm), αλλά έχουμε διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου, μεταξύ του μορίου του υποκαταστάτη και των μορίων του διαλύτη (DMSO). Αντίθετα, στα φάσματα των μη ενταγμένων ^4N , ^4N -δι- υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών, HL4DM και HL4DP [171, 132a, 134b] παρατηρείται η ύπαρξη και των δύο ισομερών E και Z . Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση τριών σημάτων στην περιοχή 2.4 - 2.6ppm, για τα πρωτόνια της μεθυλοομάδας $(\text{CH}_3)\text{C}$, ενώ το σήμα

του πρωτονίου της ^3NH εμφανίζεται σε πολύ χαμηλά πεδία, περίπου στα 15ppm. Η παρατήρηση αυτή είναι ενδεικτική της ύπαρξης ισχυρού ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου, οδηγώντας μας στο συμπέρασμα ότι από τα δύο ισομερή αυτό που υπάρχει σε μεγαλύτερο ποσοστό θα είναι το *Z*-ισομερές. Σε αντίθεση με τα $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -δι υποκατεστημένα παράγωγα της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, στα οποία αναφέρθηκε ότι σε διάλυμα d^6 -DMSO το κυρίαρχο ισομερές, από τα *E* και *Z*, είναι το *E* [4a,b, 184], τα παραπάνω $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -δι υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, είναι μείγματα των *Z*- και *E*-ισομερών μορφών με αναλογία *Z*:*E* περίπου 3:1 [171]. Ακόμη, από το φάσμα της 2-ακετυλοπυριδίνης εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνης HLhexim παρατηρούμε ότι η ένωση αυτή σε διάλυμα CDCl_3 υπάρχει και με τρεις ισομερείς μορφές της [6, 117, 132a]. Το *E*'-ισομερές, το οποίο χαρακτηρίζεται από φωτεινό κίτρινο χρώμα, από το σήμα στο φάσμα NMR στα 14.6 ppm, το οποίο οφείλεται στους ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου του $\text{N}(2)\text{H}$ με το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου και το άτομο του θείου, καθώς επίσης και από το σήμα στα 2.48 ppm για τα πρωτόνια της ακετυλο-ομάδας (CH_3). Το *Z*-ισομερές, με χαρακτηριστικό σήμα των πρωτονίων $\text{N}(3)\text{H}$ στην περιοχή 14,9-15,7 ppm, το οποίο οφείλεται σε ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου με το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου και ένα σήμα στα 2,57 ppm, το οποίο αντιστοιχεί στα πρωτόνια της ακετυλο-ομάδας (CH_3). Τέλος το *E* ισομερές, στο οποίο δεν παρατηρούνται ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου (το σήμα των πρωτονίων $\text{N}(3)\text{H}$ εμφανίζεται στα 7,58 ppm) και τα πρωτόνια της ακετυλο-ομάδας βρίσκονται στα 2,37 ppm [6, 185, 186]. Τα συμπεράσματα αυτά, από τη μελέτη των ^1H -NMR φασμάτων, είναι σύμφωνα με αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και για άλλα παράγωγα των ^4N -μονο- και $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -δι υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης [6, 117, 23a, 187a,b,].

Στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και με γενικό τύπο $[\text{Pd(L)X}]$, παρατηρούμε ότι η ταινία της ^3NH ομάδας, εξαφανίζεται δείχνοντας έτσι ότι το μόριο του υποκαταστάτη αποπρωτονιώνεται κατά τη συμπλοκοποίηση με τον τρόπο αυτό. Αντίθετα, στις σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[\text{Pd(HL)}_2]\text{X}_2$, η ταινία αυτή

μετατοπίζεται σε χαμηλότερα πεδία, από 10.3-10.4 ppm στα φάσματα των μη-ενταγμένων θειοσεμικαρβαζονών, στα 10.7-10.9 ppm στα φάσματα των ενώσεων με το Pd(II), δείχνοντας έτσι την ένταξη του μεταλλικού ιόντος με το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου. Στις ενώσεις με γενικό τύπο $[Pd(L)_2]$ παρατηρούμε μια απλή ταινία για κάθε ένα από τα υδρογόνα των ενταγμένων θειοσεμικαρβαζονών η οποία δείχνει την ύπαρξη μιας μονοδοντικής και μιας τριδοντικής μορφής του υποκαταστάτη σε κάθε ένωση, οι οποίες εναλλάσσονται γρήγορα μέσα στο διάλυμα. Τα συμπεράσματα και για τους τρεις τύπους σύμπλοκων ενώσεων είναι σύμφωνα και με την ανάλυση των κρυσταλλικών δομών τους με ακτίνες-X (Κεφ. 7, Παρ. 7.5) [170, 171].

Από τις χημικές μετατοπίσεις δ , των πρωτονίων του πυριδινικού δακτυλίου (3CH , 4CH , 5CH , 6CH) που παρατηρούνται στην περιοχή 7.2-8.7 ppm, στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών, εκείνες που επηρεάζονται περισσότερο κατά τη σύμπλοκοποίηση είναι του 3CH και του 6CH . Έτσι, στα 1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, παρατηρούμε τριπλές κορυφές για τα πρωτόνια στην θέση 4CH και 5CH του πυριδινικού δακτυλίου και διπλές για τα πρωτόνια στην θέση 3CH και 6CH . Από τα σήματα αυτά, παρατηρούμε ότι το πρωτόνιο στη θέση 3CH εμφανίζεται σε χαμηλότερα πεδία, σε σύγκριση με το πρωτόνιο στη θέση 4CH και αυτό εξηγείται από την επίδραση του πρωτονίου του 3CH από το δεσμό $^1C=^2N$. Επίσης και το πρωτόνιο στη θέση 6CH του πυριδινικού δακτυλίου, εμφανίζεται σε χαμηλότερα πεδία, σε σύγκριση με το πρωτόνιο στη θέση 5CH , λόγω μεγαλύτερης επίδρασης στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα της θέσης αυτής από το γειτονικό άτομο αζώτου 2N . Από τα σήματα αυτά των πρωτονίων των ατόμων άνθρακα στα μόρια των θειοσεμικαρβαζονών, οι περισσότερο σημαντικές είναι οι χημικές μετατοπίσεις που παρατηρούνται στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων κυρίως για τα πρωτόνια στην θέση 3CH και 6CH του πυριδινικού δακτυλίου. Έτσι, παρατηρούμε ότι η χημική μετατόπιση του σήματος του πρωτονίου στην θέση 6CH προς χαμηλότερα πεδία κατά 0.2 ppm στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων, οφείλεται στην ένταξη του αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου με το ιόν του Pd(II), που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στη θέση αυτή, ενώ η χημική μετατόπιση του σήματος του πρωτονίου στην θέση 3CH , κατά 0.2-0.6 ppm προς υψηλότερα πεδία,

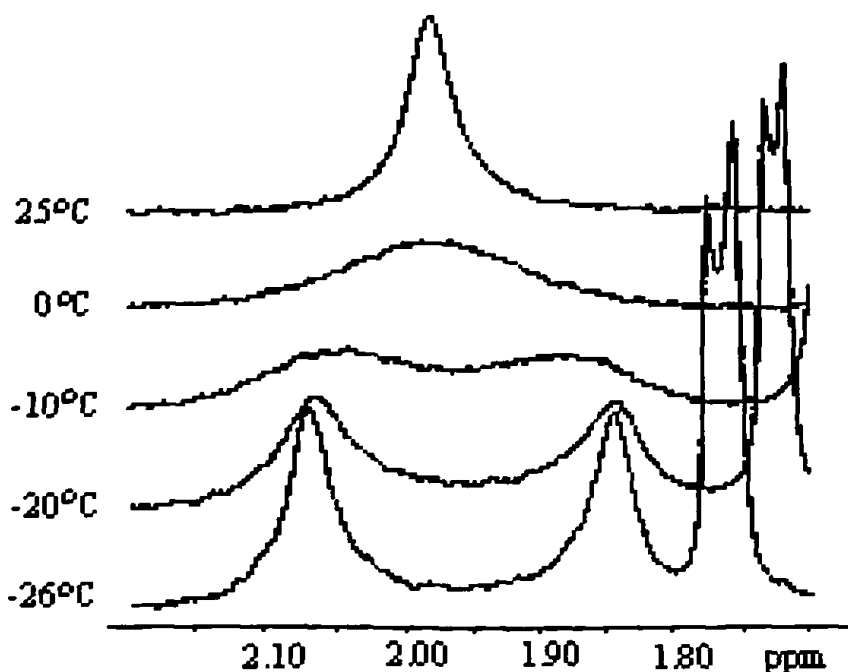
δείχνει την ένταξη του μορίου του υποκαταστάτη μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου. Η χημική μετατόπιση επίσης των μεθυλο-πρωτονίων $C(CH_3)$ στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων, τα οποία είναι γειτονικά της ομάδας του αζωμεθινίου, οφείλεται στο ότι το 2N του αζωμεθινίου δίνει το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων του στο μεταλλοϊόν για το σχηματισμό δεσμού ένταξης [148d, 170, 171].

* Το πρωτόνιο στη θέση 4N των 4N -μονο- υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών εμφανίζεται γύρω στα 8.6 με 8.7 ppm, τόσο στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών όσο και στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεών τους και αντικαθίσταται πολύ γρήγορα από το δευτέριο, δείχνοντας έτσι ότι δε μετέχει ούτε σε δεσμούς ένταξης ούτε σε ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουμε παρατηρώντας ότι λόγω της αργής αυτής αντικατάστασης, το πρωτόνιο ^4N-H εντοπίζεται στο φάσμα ^1H-NMR , ενώ η ταινία που οφείλεται στην ύπαρξη της αλκυλοομάδας ($-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C_6H_5$ και $-C_6H_{11}$) στη θέση 4N του μορίου του υποκαταστάτη και εντοπίζεται στην περιοχή 3.3 με 3.5 ppm, από διπλή ταινία με σταθερά σύζευξης $J = 5Hz$, μετατρέπεται σε απλή. Επίσης, παρατηρούμε ότι η ταινία αυτή του πρωτονίου 4NH δεν επηρεάζεται με τη συμπλοκοποίηση και εμφανίζεται πάλι ως απλή ταινία στην περιοχή 3.3-3.5 ppm στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του $Pd(II)$ με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης 4N -μονο- υποκατεστημένης θειοσεμικαρβαζόνης [5].

Η απλή ταινία στα 3.5 ppm στο φάσμα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) αποδίδεται στην ελεύθερη αμινοομάδα $-NH_2$ στην θέση 4N του μορίου του υποκαταστάτη. Στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του τύπου $[Pd(L4DH)X]$, $[Pd(HL4DH)_2]X_2$ και $[Pd(L4DH)_2]$ παρατηρούμε ότι η ταινία αυτή δε μετατοπίζεται, δείχνοντας έτσι ότι η ομάδα αυτή δε συμμετέχει σε δεσμό ένταξης, ούτε σχηματίζει ισχυρούς ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου αλλά, όπως φαίνεται και από τις μελέτες των κρυσταλλικών δομών (κεφ. 7.5.), σχηματίζει μόνο ασθενείς διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου $[^4NH \cdots ^3N]$ [168].

Επιπλέον, στα φάσματα που φαίνονται στο σχήμα 59 για τον ελεύθερο υποκαταστάτη της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και τις σύμπλοκες ενώσεις του με το $Pd(II)$, παρατηρούμε την εμφάνιση πολλαπλών

ταινιών στα 7.3-7.6 ppm, οι οποίες αποδίδονται στα πρωτόνια του φαινυλικού δακτυλίου. Τα αρωματικά αυτά πρωτόνια, λόγω της επίδρασης της κίνησης των π-ηλεκτρονίων αποπροστατεύονται, με αποτέλεσμα να συντονίζονται σε χαμηλές τιμές πεδίου και να εμφανίζονται στην περιοχή 7.3-7.6 ppm.



Σχήμα 62 : ^1H -NMR φάσματα, για τα ακετυλο-μεθυλο πρωτόνια $(\text{CH}_3)\text{C}$ στην σύμπλοκη ένωση $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$, σε διάφορες θερμοκρασίες.

Από τη μελέτη λοιπόν των φασμάτων ^1H -NMR μπορούμε να αντλήσουμε σημαντικές πληροφορίες για τη δομή των σύμπλοκων ενώσεων, τον τρόπο ένταξης των θειοσεμικαρβαζονών και την ύπαρξή τους σε διάλυμα με την μορφή ισομερών μορφών. Η απουσία της ταινίας του πρωτονίου του αζώτου του αζωμεθινίου ^3NH στα φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων είναι ενδεικτική της αποπρωτονίωσης των θειοσεμικαρβαζονών κατά τη συμπλοκοποίηση σε ελαφρά όξινο και αλκαλικό περιβάλλον. Οι χημικές μετατοπίσεις επίσης των μεθυλο-πρωτονίων της ακετυλοπυριδίνης $(\text{CH}_3)\text{C}$, του πρωτονίου του αζώτου του αζωμεθινίου ^3NH και των πρωτονίων στις θέσεις ^3CH και ^6CH του πυριδινικού δακτυλίου, είναι ενδεικτικές του τρόπου ένταξης των μορίων των θειοσεμικαρβαζονών και του σχηματισμού

ενδομοριακών ή διαμοριακών δεσμών υδρογόνου στο μόριο της σύμπλοκης ένωσης. Ακόμη, η εμφάνιση απλών ταινιών για τα μεθυλο-πρωτόνια, $(\text{CH}_3)\text{C}$ και για το πρωτόνιο του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου ^3NH , το οποίο επιπλέον δεν παρατηρείται σε πολύ χαμηλές τιμές πεδίου, είναι χαρακτηριστικά της παρουσίας ενός μόνο ισομερούς της αντίστοιχης θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα. Το ισομερές αυτό είναι το *E*-ισομερές, όπου δεν αναμένουμε ισχυρούς ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου, αλλά ασθενείς διαμοριακούς δεσμούς μεταξύ των μορίων του υποκαταστάτη και των μορίων του διαλύτη, οι οποίοι όμως σπάζουν κατά τη συμπλοκοποίηση [23a]. Η ύπαρξη ενός μόνου ισομερούς, σύμφωνα με τα παραπάνω, παρατηρήθηκε μόνο στα ^4N -μονο- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph, HL4Ch και HL4P, ενώ στα ^4N , ^4N -δι- υποκατεστημένα παράγωγα HL4DM, HL4DP και HLhexim παρατηρήθηκε η ύπαρξη στο διάλυμα δύο και τριών ισομερών μορφών [23a]. Έτσι σε διάλυμα CDCl_3 , οι θειοσεμικαρβαζόνες αυτές βρίσκονται με τη μορφή και των τριών ισομερών *E*, *E'* και *Z*, ενώ σε διάλυμα d^6 -DMSO επικρατούν κυρίως τα *E* και *Z* ισομερή.

Εκτός από την φύση του διαλύτη, σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά των θειοσεμικαρβαζονών σε διάλυμα παίζει και η θερμοκρασία στην οποία αυτά μελετώνται, καθώς και η φύση της ομάδας που βρίσκεται στην θέση ^4N του μορίου [119]. Έτσι, μελετήθηκε το ^1H -NMR φάσμα της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ σε διάφορες θερμοκρασίες (σχήμα 62) [170]. Η κορυφή των ακετυλομεθυλο πρωτονίων, $(\text{CH}_3)\text{C}$ στα δ 1.985 (σχετική περιοχή 6), παρατηρούμε ότι διευρύνεται στους 0°C και σχηματίζει δύο ευρείες κορυφές στους -10°C και στους -25°C (σχετική περιοχή 3), οι οποίες είναι τόσο οξείες όσο και η απλή κορυφή σε θερμοκρασία δωματίου. Η κορυφή στα δ 1.841 αποδίδεται στον τριδοντικό υποκαταστάτη και αυτή στα δ 2.069 στο μονοδοντικό, βασιζόμενοι στην παρατήρηση ότι η κορυφή αυτή εμφανίζεται σε πολύ χαμηλότερα πεδία στην περίπτωση των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται επίσης στην αύξηση της προστασίας της ακετυλομεθυλο-ομάδας, στην οποία οδηγεί ο δεσμός της π -όπισθεν απόδοσης (backbonding) του μεταλλικού κέντρου του $\text{Pd}(\text{II})$ με το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου. Οι κορυφές στην περιοχή του φάσματος του

πυριδινικού δακτυλίου μελετήθηκαν επίσης σε χαμηλές θερμοκρασίες, όμως οι αλλαγές ήταν λιγότερο σαφείς από αυτές που παρατηρήθηκαν στην περιοχή της $(\text{CH}_3)\text{C}$ ομάδας. Τα συμπεράσματα αυτά του $^1\text{H-NMR}$ φάσματος της ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ επιβεβαιώνονται και από την ανάλυση της κρυσταλλικής της δομής (σχήμα 51), η οποία έδειξε δύο μόρια υποκαταστάτη να ενώνονται με διαφορετικό τρόπο με το άτομο του Pd(II) και επομένως το χημικό περιβάλλον των ακετυλομεθυλο πρωτονίων $(\text{CH}_3)\text{C}$ να είναι διαφορετικό [170].

8.2.2. Φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$

Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) , ελήφθησαν σε διάλυμα $d^6\text{-DMSO}$ και δίνονται στα σχήματα 63-66. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ δίνονται στον Πίνακα XXXIV. Η διαλυτότητα των περισσότερων ενώσεων σε άλλους διαλύτες, όπως το CDCl_3 , ήταν πολύ μικρή με αποτέλεσμα να μην παρθούν κατάλληλα για μελέτη φάσματα.

Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεών τους, σημαντικές είναι οι χημικές μετατοπίσεις που παρατηρούνται για τα άτομα άνθρακα που ενώνονται με τα άτομα αζώτου και θείου που συμμετέχουν σε δεσμούς ένταξης με το ιόν του Pd(II) [84].

Από την εξέταση των $^{13}\text{C-NMR}$ των μη-ενταγμένων θειοσεμικαρβαζονών HL4Ph, HL4Ch και HLhexim, οι κορυφές που παρατηρήθηκαν στα 19, 31 ppm και 27, 28, 51 ppm, αποδίδονται στην ^4N -υποκατάσταση των αντίστοιχων ενώσεων. Κατά τη συμπλοκοποίηση των θειοσεμικαρβαζονών παρατηρούμε ότι, από τα άτομα άνθρακα της 2-ακετυλοπυριδίνης, εκείνα που επηρεάζονται παραπάνω είναι τα C(6) και C(2), (σχήμα 53). Δηλαδή τα γειτονικά, ως προς τον δεσμό ένταξης N(1)-Pd, άτομα άνθρακα. Η χημική μετατόπιση των ατόμων αυτών προς χαμηλότερα πεδία δηλαδή μεγαλύτερες τιμές δ , εξηγείται λόγω της αποπροστασίας που προκαλεί ο δεσμός ένταξης με το μεταλλοϊόν.

Κατά την ένταξη των υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης με το Pd(II) παρατηρούμε χημική μετατόπιση προς μεγαλύτερα

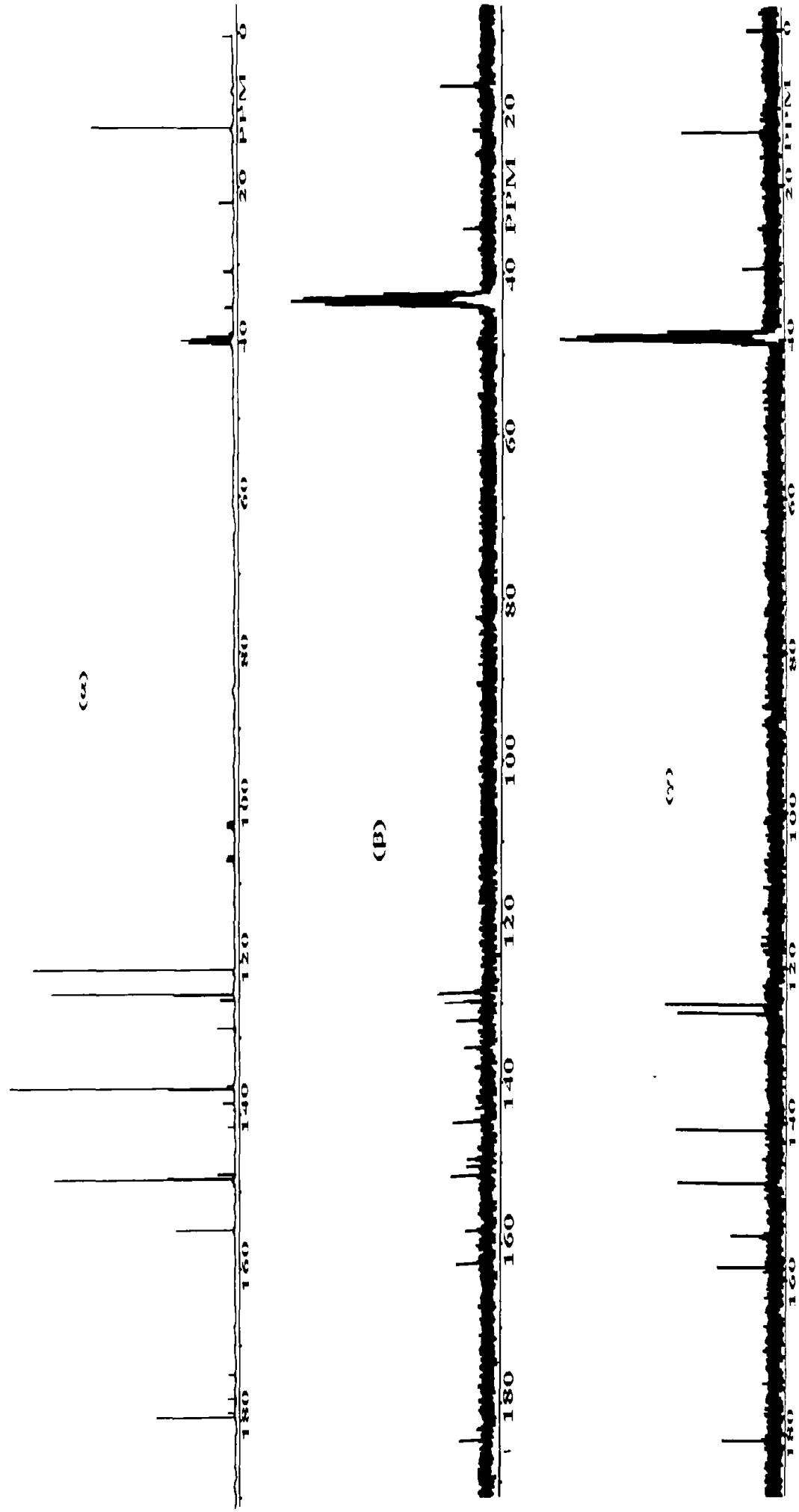
πεδία του σήματος των C(1) και C(8). Οι χημικές αυτές μετατοπίσεις οφείλονται στο σχηματισμό δεσμών ένταξης με το μεταλλοϊόν μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση του ηλεκτρονιακού φορτίου στο μόριο του υποκαταστάτη. Οι επιδράσεις αυτές προέρχονται από την τάξη του δεσμού C(1)=N(2) και το σπάσιμο του διπλού δεσμού C(8)=S με την δημιουργία της ταυτομερής μορφής της θειόλης, R=N-N=CS-NHR.

* Τα αποτελέσματα των χημικών μετατοπίσεων στα ^{13}C -NMR φάσματα των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του Pd(II), τα οποία δίνονται στον Πίνακα XXXIV, συμφωνούν με αυτά που έχουν αναφερθεί και στην βιβλιογραφία [168-170].

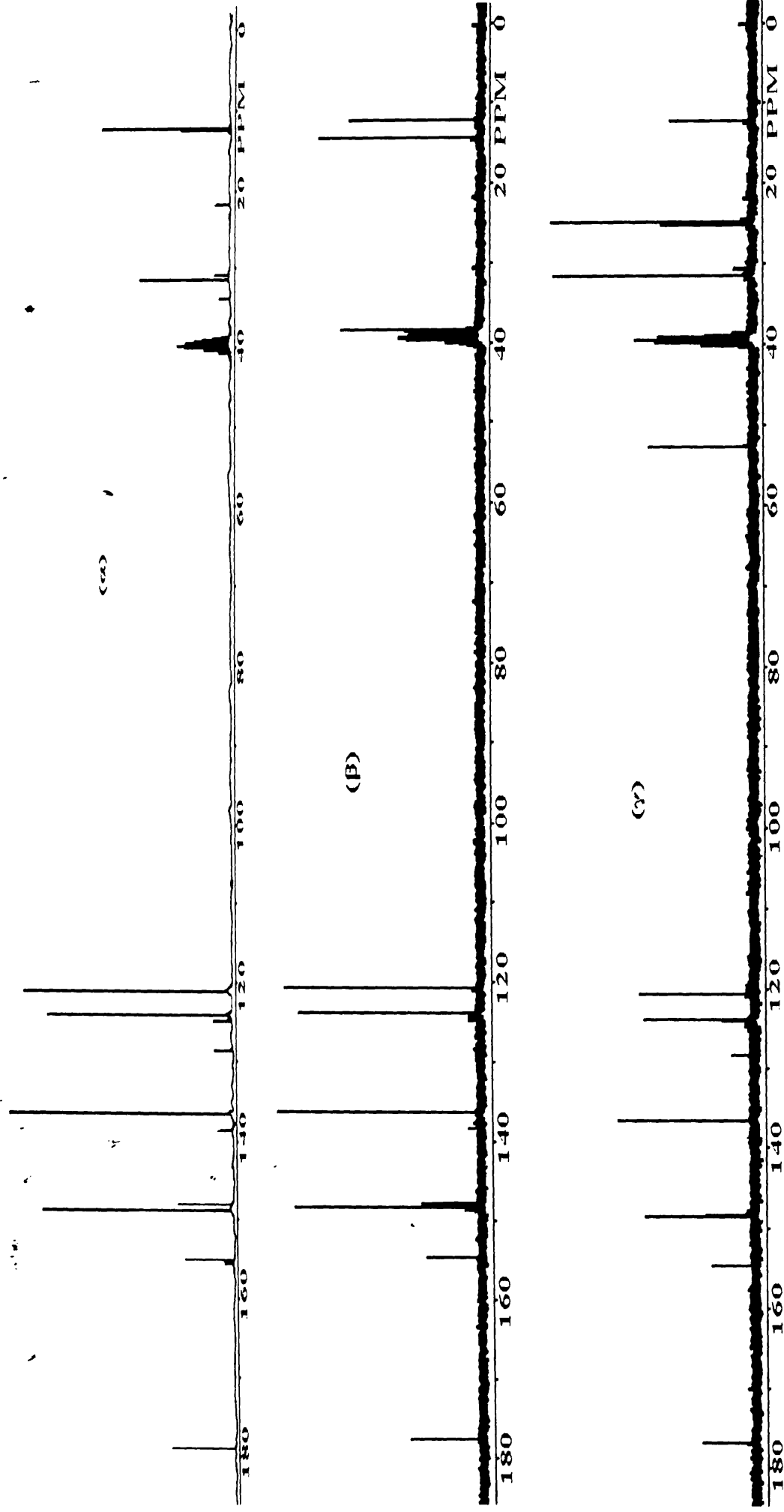
Πίνακας XXXIV : Φασματοσκοπικά δεδομένα ^{13}C -NMR των θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του Pd(II) σε ppm^a.

Ενώσεις	C-3	C-4	C-5	C-6	C-2	C-1	C-7	C-8
HL4DH	148.24	136.34	124.61	120.88	148.4	154.7	12.1	179.1
[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	146.45	140.79	125.81	124.72	154.3	148.4	12.1	180.7
[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂	146.38	140.69	125.58	124.90	154.2	148.9	13.2	181.7
[Pd(L4DH)Cl]	-	140.76	125.78	124.71	154.3	147.5	13.1	180.7
[Pd(L4DH) ₂]	-	136.38	126.13	124.69	153.4	148.5	12.6	169.3
HL4M ^b	147.81	136.23	123.81	120.73	148.4	154.7	12.1	178.7
[Pd(L4M) ₂] ^b	147.81	136.28	123.85	128.30	154.6	148.4	12.1	178.6
HL4Ch	148.23	136.43	123.92	120.70	148.5	154.6	12.3	176.7
HL4Ph ^b	149.15	136.34	124.08	121.22	148.4	154.5	12.5	177.2
[Pd(L4Ph)Cl] ^b	146.35	140.66	124.78	126.08	154.3	148.8	13.2	181.8
[Pd(L4Ph)Br] ^b	146.66	140.96	125.62	126.62	154.3	148.8	13.2	181.7
[Pd(L4Ph) ₂] ^b	140.43	136.25	126.13	124.55	156.4	148.2	13.1	175.3
HL4E ^b	137.25	-	124.82	121.74	148.9	155.7	13.1	178.6
HL4DM ^c					146.3	155.4	11.1	178.4
[Pd(L4DM) ₂] ^c				122.05	148.5	158.6	13.1	177.1
[Pd(L4DP) ₂] ^d	-	136.46	122.15	121.83	148.4	158.5	12.8	177.1
[Pd(Lhexim) ₂] ^d	-	136.47	122.09	121.82	148.4	158.6	13.0	182.8

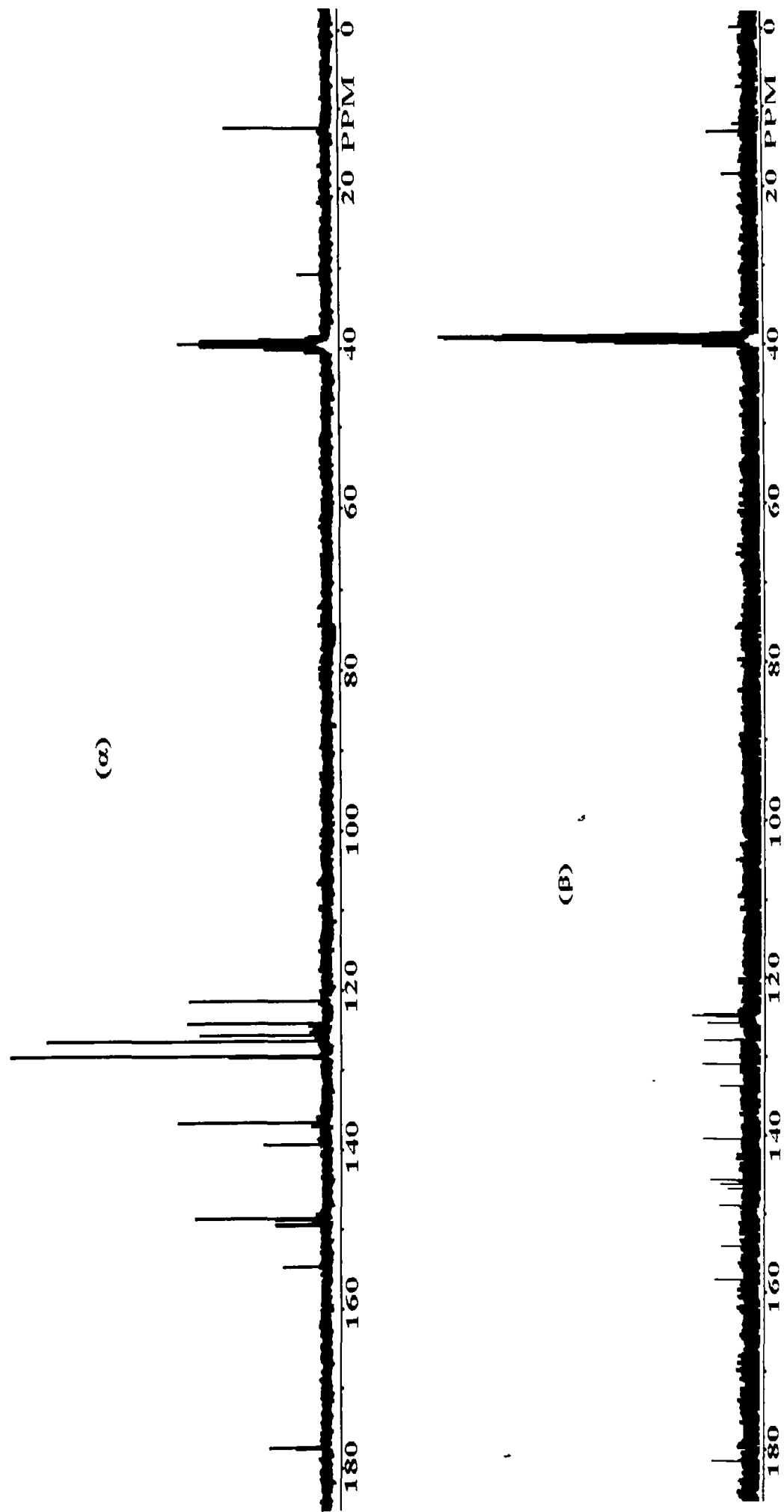
^a Διαλύτης DMSO, ^b Αναφορά [169], ^c Αναφορά [170], ^d Αναφορά [171].



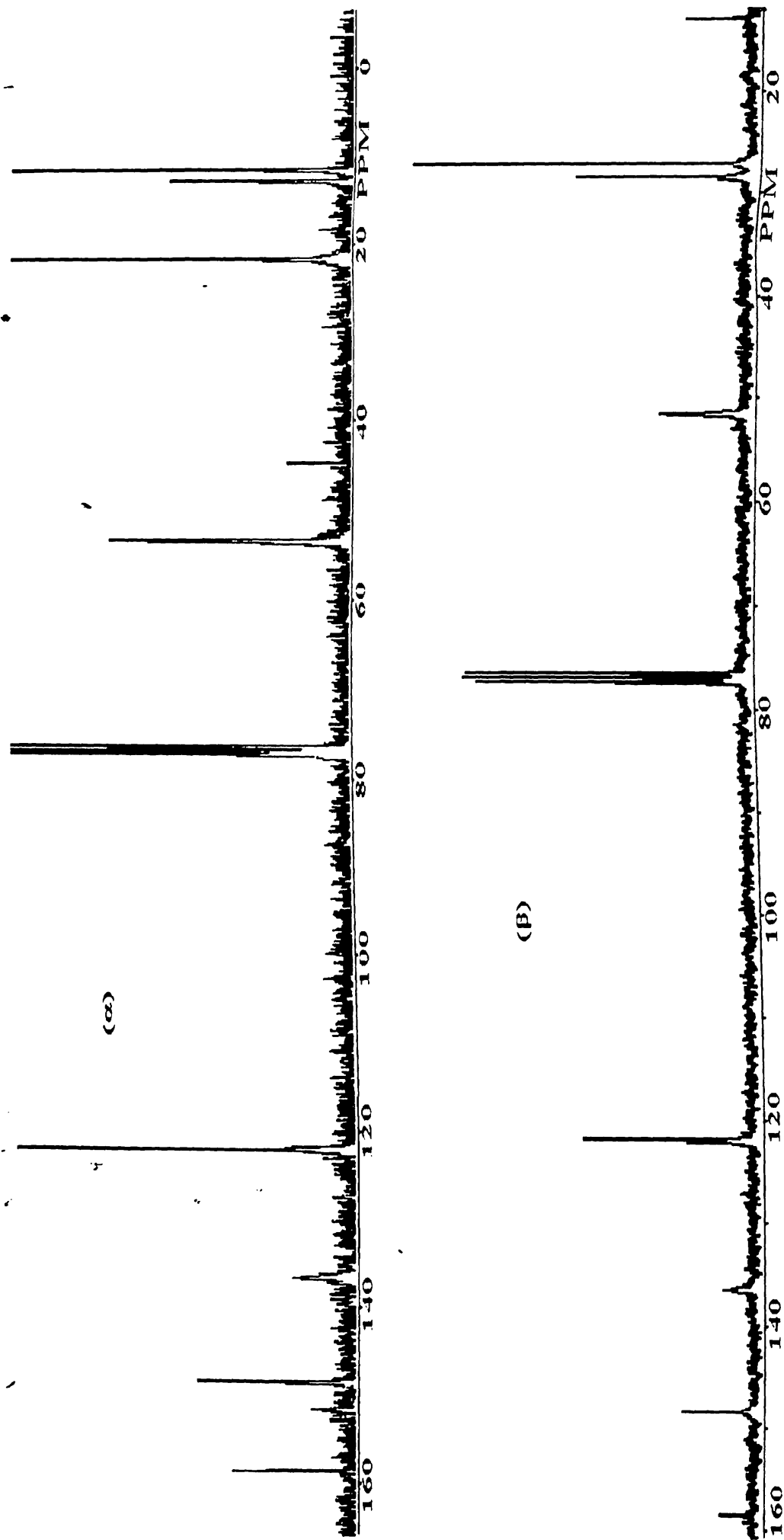
Σχήμα 63 : ^{13}C -NMR φάσματα των ενώσεων : (α) HL4DH, (β) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Cl}_2$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ σε διάλυμα DMSO.



Σχήμα 64 : ^{13}C -NMR φάσματα των ενώσεων (α) HL4M, (β) HL4E και (γ) HL4Ch σε διάλυμα DMSO.



Σχήμα 65: ^{13}C -NMR φάσματα των ενώσεων (α) HL4Ph και (β) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$ σε διάλυμα DMSO.



Σχήμα 66 : ^{13}C -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (α) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$ και (β) $(\beta)[\text{Pd}(\text{LHexim})_2]$ σε διάλυμα CDCl_3 .

8.3. Φάσματα Ορατού και Υπεριώδους

Τα φάσματα υπεριώδους-ορατού (UV-VIS) των υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του παλλαδίου(II) μελετήθηκαν σε διαλύματα DMF και για τις ενώσεις όπου το επέτρεπε η διαλυτότητά τους σε διαλύματα MeOH. Τα ηλεκτρονιακά φάσματά τους φαίνονται στα σχήματα 136-144 και τα φασματοσκοπικά τους δεδομένα δίνονται αναλυτικά στους Πίνακες XXXV-XXXVIII.

Πίνακας XXXV : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4DH και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II), σε διάλυμα DMF^a.

Ένωση	ν (cm ⁻¹)	log ϵ	Χαρακτηρισμός
HL4DH	31.420, 35.090sh	4.3, 4.0	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	21.380sh, 23.430, 27.2780sh	3.52, 3.57, 4.28	$d-d + \text{LMCT}$
	32.160, 36.360sh	4.52, 4.20	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂	21.400sh, 23.310, 27.370sh	3.42, 3.52, 4.29	$d-d + \text{LMCT}$
	32.216, 36.600sh	4.49, 4.19	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4DH)Cl]	21.400sh, 23.480, 27.500sh	3.40, 3.45, 4.01	$d-d + \text{LMCT}$
	29.155sh, 32.470	4.01, 4.16	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4DH)Br]	21.460sh, 23.290, 27.590sh	3.38, 3.47, 4.07	$d-d + \text{LMCT}$
	28.910, 32.480	4.09, 4.19	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4DH) ₂]	21.850sh, 28.090sh	3.59, 4.47	$d-d + \text{LMCT}$
	29.410, 32.165, 36.360sh	4.48, 4.47, 4.00	$n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$

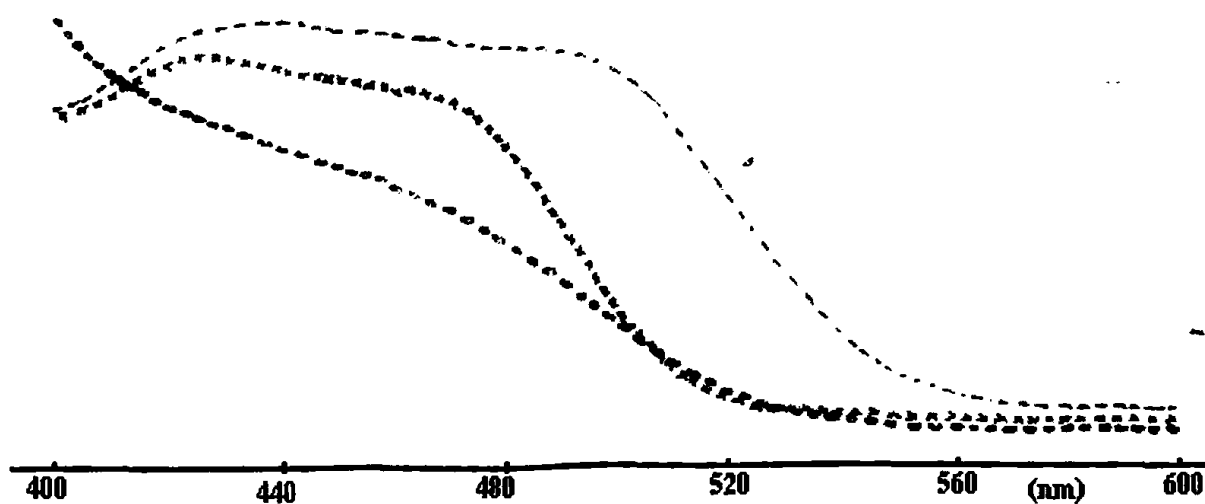
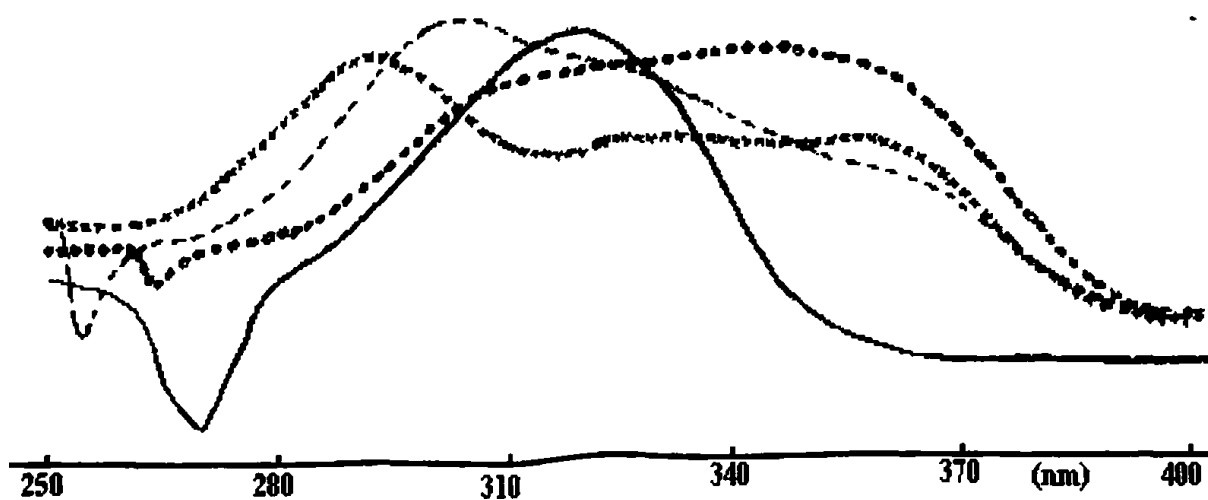
^a Αναφορά [168].



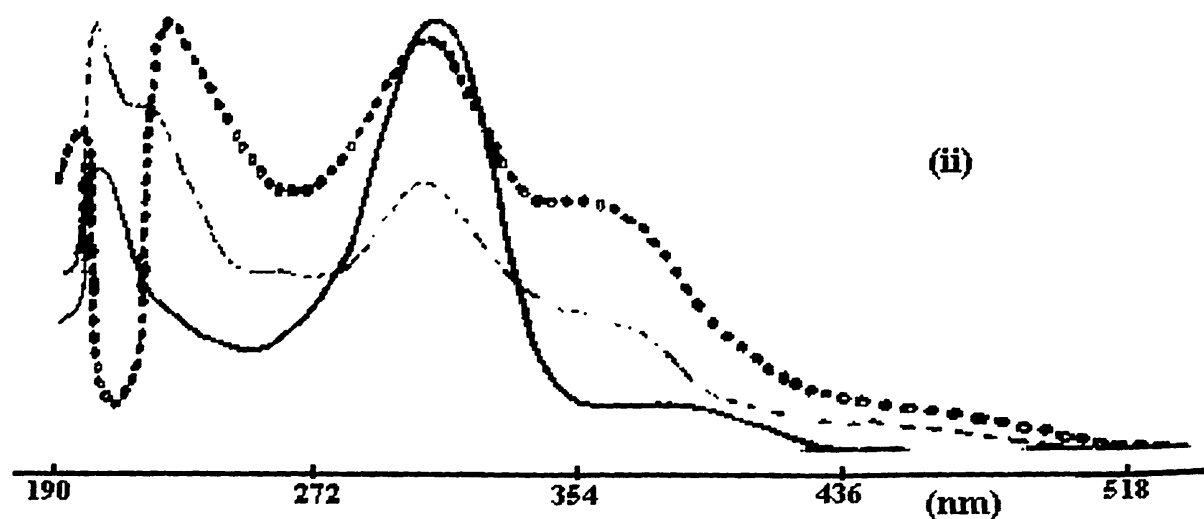
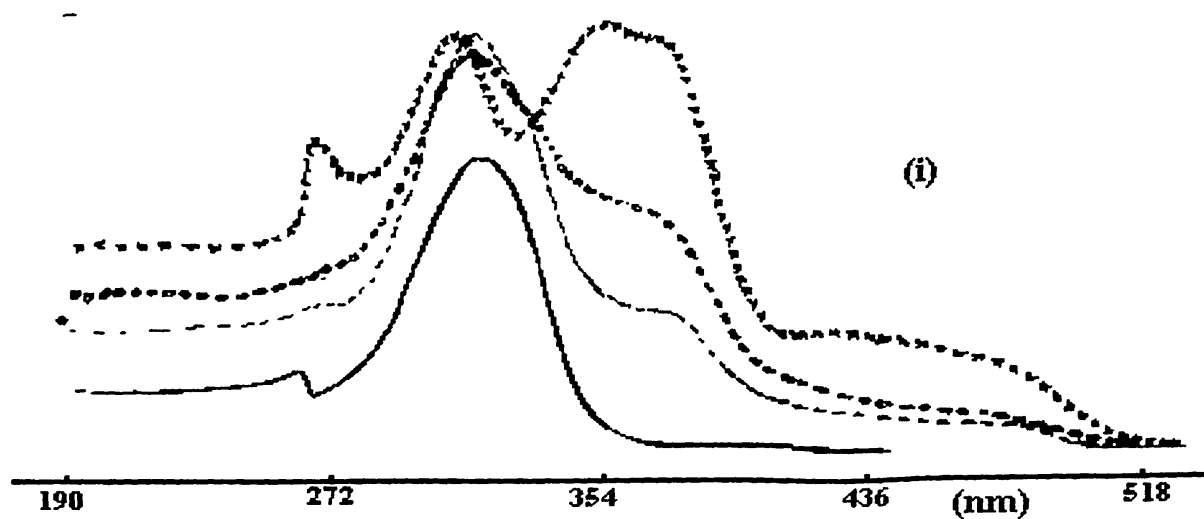
Πίνακας XXXVI : Φασματοσκοπικά δεδομένα των HL4M, HL4E και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF^a.

Ένωση	ν (cm ⁻¹)	log ϵ	Χαρακτηρισμός
HL4M	31.650	3.38	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	22.320, 26.950 30.860, 31.950	3.47, 4.15 4.56, 4.64	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	21.550, 23.750, 27.170 31.746	3.43, 3.6, 4.13 4.6	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4M)Cl]	21.415, 23.475, 26.810 28.650, 32.609	3.52, 3.55, 4.09 4.08, 4.12	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4M)Br]	21.905, 23.311, 26.810 28.170, 32.260	3.43, 3.55, 4.08 4.12, 4.11	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4M) ₂]	21.645, 24.270, 27.700 31.850	3.45, 3.94, 4.30 4.50	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
HL4E	24.870, 31.545	3.08, 4.41	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4E) ₂]Cl ₂	22.075, 26.950 31.746	3.6, 4.09 4.60	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	21.620, 26.950 31.850	3.55, 4.15 4.53	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4E)Cl]	21.690, 23.750, 26.770, 28.250 32.206	3.47, 3.54, 4.10, 4.06 4.11	$d-d + LMCT$ $d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4E)Br]	21.400, 23.200, 26.700, 28.040 32.210	3.43, 3.52, 4.09, 4.11 4.10	$d-d + LMCT$ $d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4E) ₂]	21.620, 27.490 31.600	3.48, 4.38 4.48	$d-d + LMCT$ $n \rightarrow \pi^*$

^a Αναφορά [169].



Σχήμα 67 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) — HL4DH, (β) ----- $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Cl}_2$, (γ) xxxxx $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ και (δ) ooooo $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$.



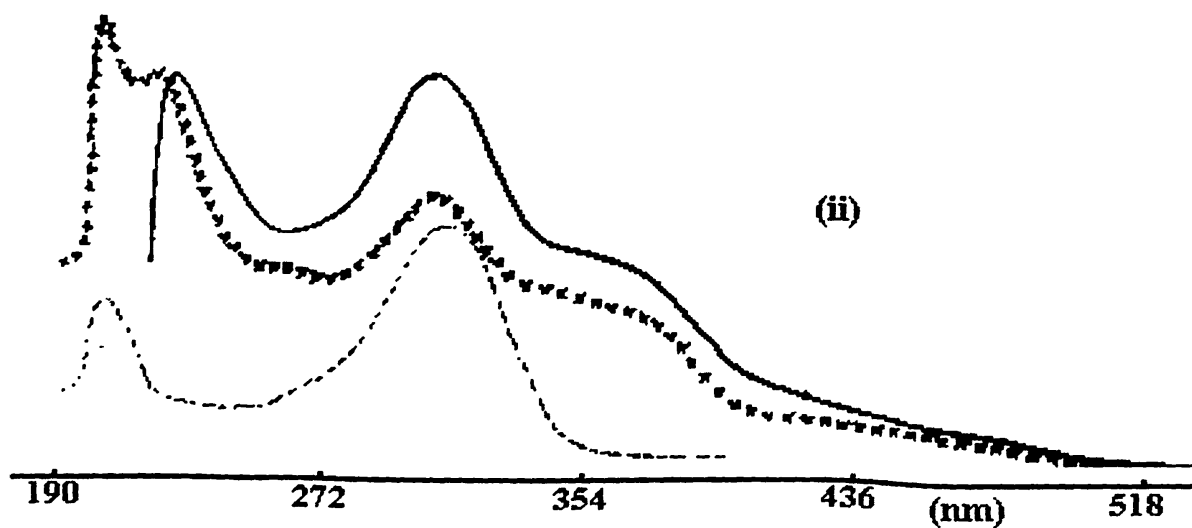
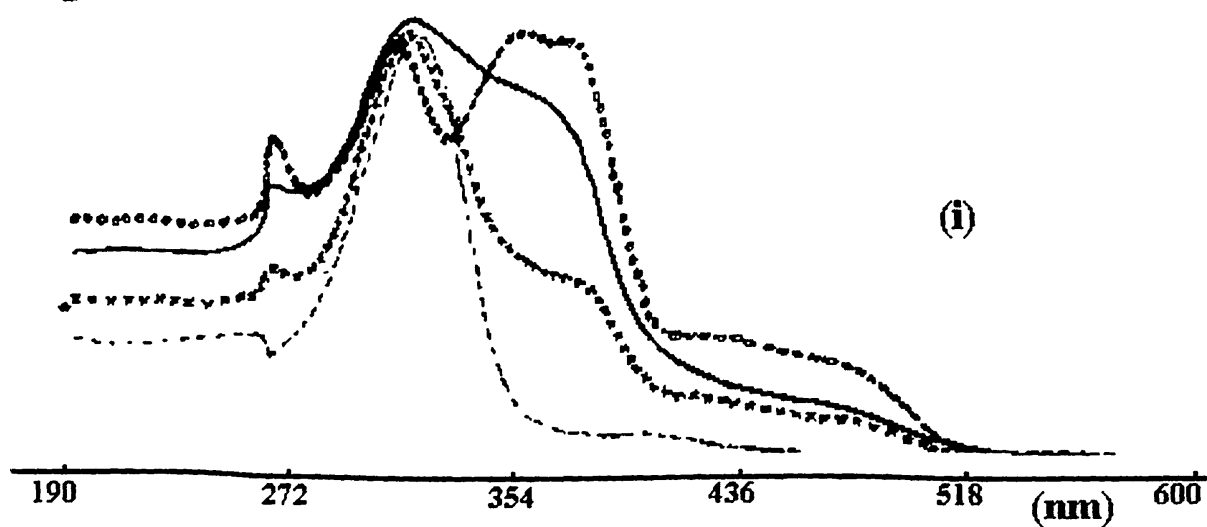
Σχήμα 68 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα
 (i) DMF και (ii) MeOH των ενώσεων (α) — HL4M,
 (β) ----- $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Br}_2$, (γ) xxxxx $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Br}]$, (δ) ooooo $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$.

Πίνακας XXXVII : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4P, HL4Ph, HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF^a.

Ένωση	ν (cm ⁻¹)	log ϵ	Χαρακτηρισμός
[Pd(L4P)Cl]	21.520	3.63	$d-d + LMCT$
	32.180, 27.650, 26.710	4.13, 4.12, 4.12	$n \rightarrow \pi^*$
	37.700	3.98	$\pi \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4P)Br]	21.580	3.45	$d-d + LMCT$
	32.200, 27.940, 26.390	4.06, 4.07, 4.07	$n \rightarrow \pi^*$
	37.730	4.01	$\pi \rightarrow \pi^*$
HL4Ph	24.570, 31.120	3.10, 4.45	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4Ph)Cl]	21.270sh, 25.230	3.67, 4.25	$d-d + LMCT$
	32.196	3.94	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4Ph)Br]	21.180sh, 25.280,	3.33, 4.18	$d-d + LMCT$
	32.470	3.91	$n \rightarrow p^*$
[Pd(L4Ph) ₂]	20.750sh, 26.280	2.54, 4.38	$d-d + LMCT$
	31.445	4.39	$n \rightarrow \pi^*$
HL4Ch	24.630, 31.466	3.12, 4.50	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4Ch)Cl]	21.140sh, 26.455	3.58, 4.55	$d-d + LMCT$
	32.062	3.92	$n \rightarrow \pi^*$
[Pd(L4Ch)Br]	21.230sh, 27.650,	3.46, 4.03	$d-d + LMCT$
	32.092	3.89	$n \rightarrow p^*$
[Pd(L4Ch) ₂]	21.120sh, 27.225	3.14, 4.16	$d-d + LMCT$
	32.145	3.98	$n \rightarrow \pi^*$

^a Αναφορές [169, 171].

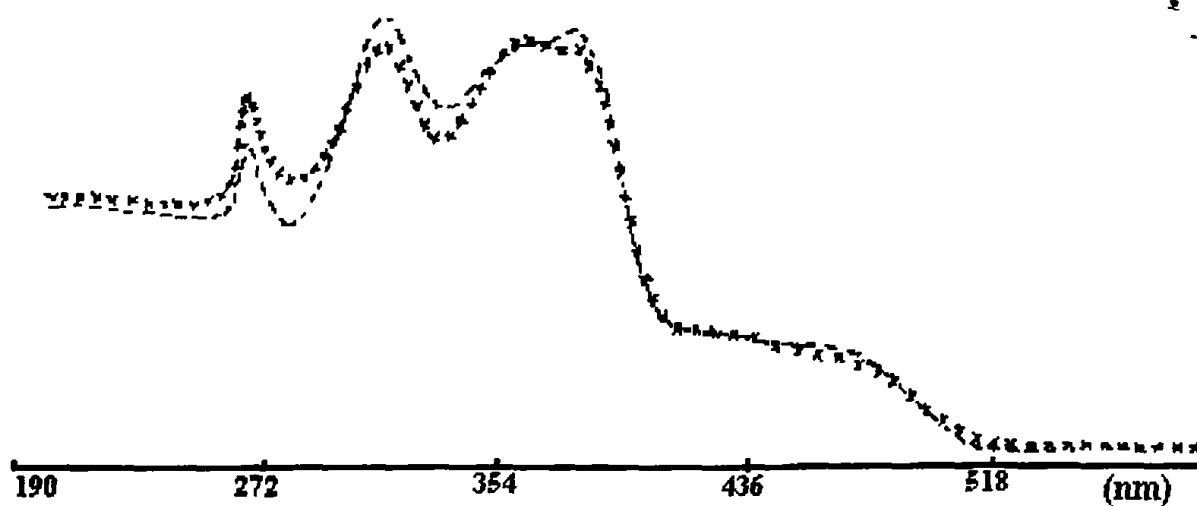




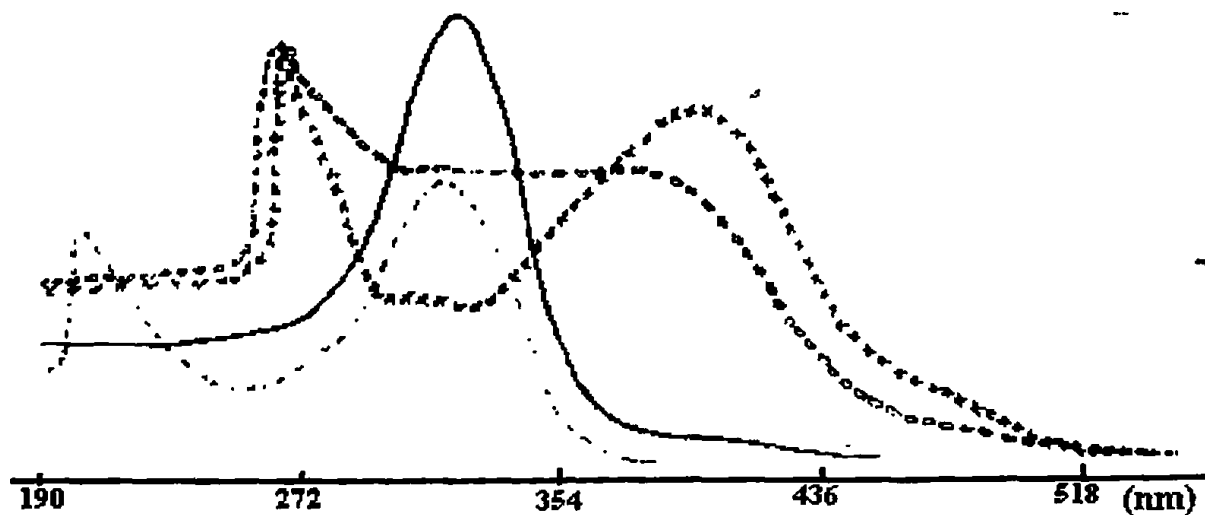
Σχήμα 69 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα

(i) DMF και (ii) MeOH των ενώσεων (α) ----- HL4Et,

(β) xxxxx $[\text{Pd}(\text{HL4Et})_2]\text{Br}_2$, (γ) ooooo $[\text{Pd}(\text{L4Et})\text{Br}]$, (δ) — $[\text{Pd}(\text{L4Et})_2]$.

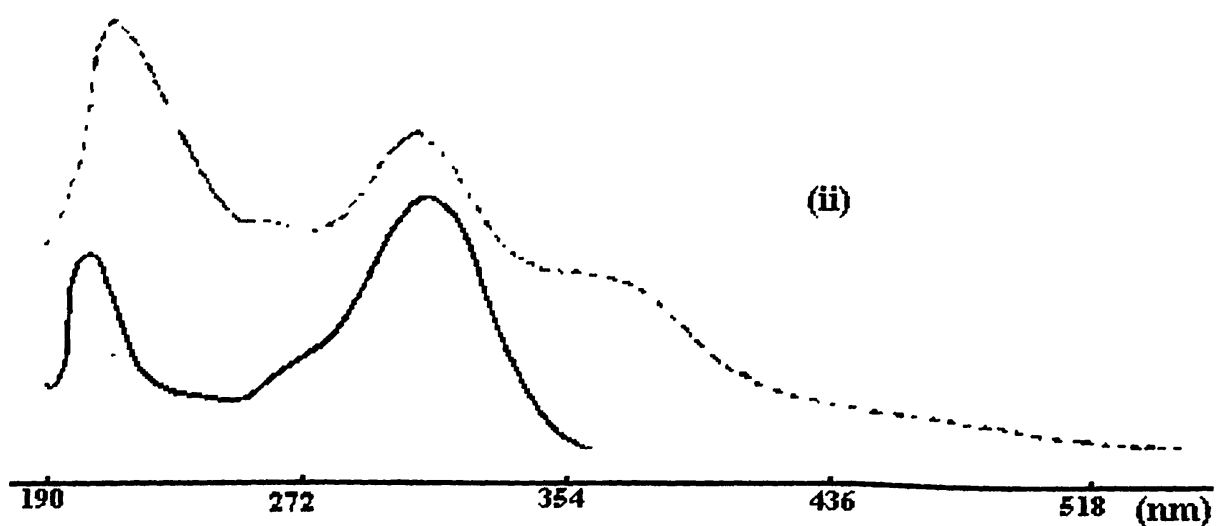
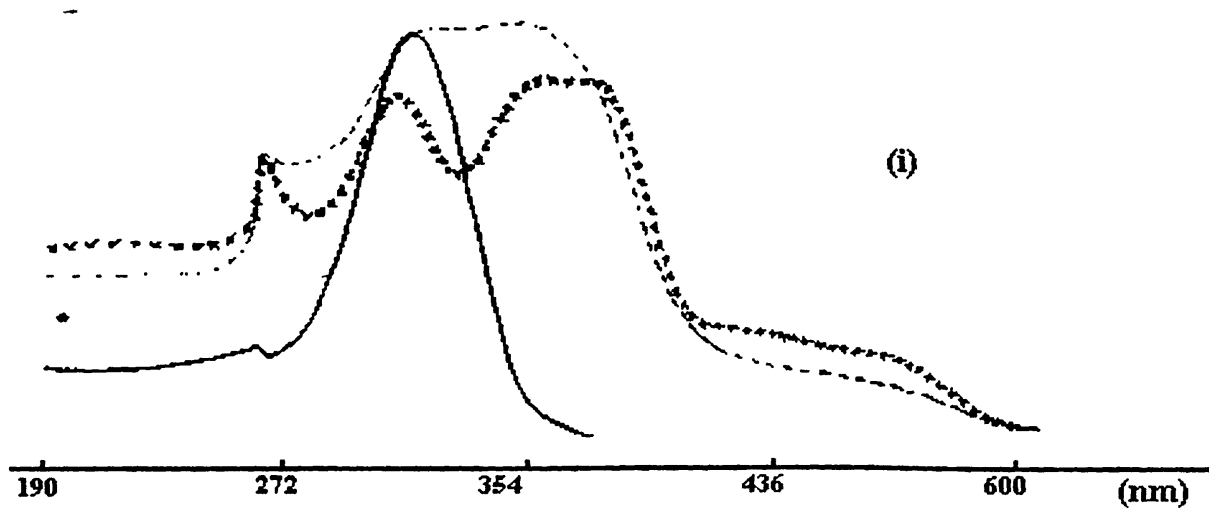


Σχήμα 70 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) ----- $[\text{Pd}(\text{L4P})\text{Cl}]$ και (β) — $[\text{Pd}(\text{L4P})\text{Br}]$.



Σχήμα 71 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) — HL4Ph , (β) xxxx $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$, (γ) oooo $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ και (δ) ----- HL4Ph σε διάλυμα MeOH .



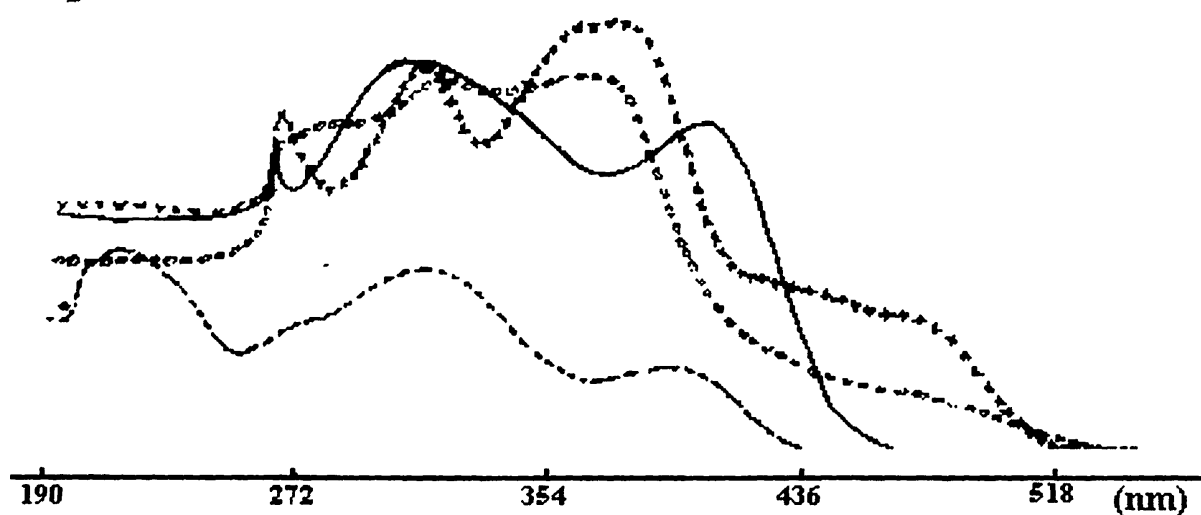


Σχήμα 72 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα
 (i) DMF και (ii) MeOH των ενώσεων (α) — HL4Ch,
 (β) ----- [Pd(L4Ch)₂] και (γ) xxxxx [Pd(L4Ch)Br].

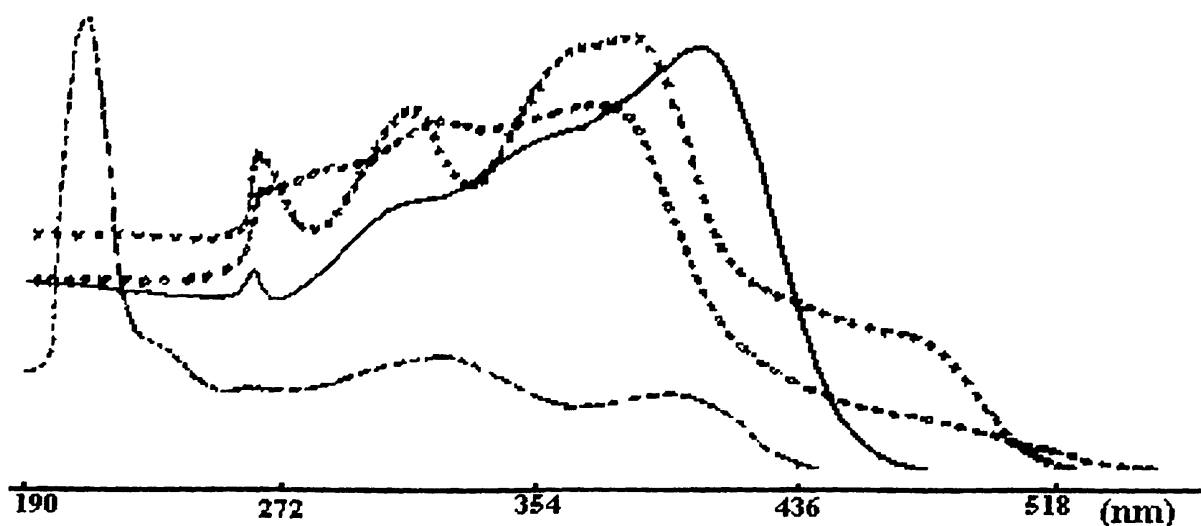
Πίνακας XXXVIII : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4DM, HL4DP, HLhexim και των ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF^a.

Ένωση	ν (cm ⁻¹)	log ϵ	Χαρακτηρισμός
HL4DM ^b	32.360, 24.780	4.02, 3.94	<i>d-d</i> + LMCT
[Pd(L4DM)Cl]	22.210 32.030, 26.510	3.62 4.04, 4.08	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^*
[Pd(L4DM)Br]	27.850, 23.200, 21.390 32.050, 26.500	4.07, 3.71, 3.65 4.04, 4.09	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^*
[Pd(L4DM) ₂]	21.760 31.360, 27.090	3.73 4.38, 4.38	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^*
HL4DP	33.110, 27.850, 24.720 37.860	3.93, 4.04, 4.12 3.80	<i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(L4DP)Cl]	22.050 31.950, 27.280, 25.920 37.700	3.60 4.07, 4.12, 4.13 3.96	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(L4DP)Br]	22.300 31.950, 26.740, 26.040 37.800	3.58 4.07, 4.16, 4.15 4.02	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(L4DP) ₂]	21.430 31.075, 27.100, 26.730 39.900, 34.855	3.71 4.37, 4.38, 4.40 4.11, 4.28	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*
HLhexim	33.110, 28.650, 24.720 37.800	3.95, 3.99, 3.78 3.84	<i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(Lhexim)Cl]	21.620 31.720, 27.130, 25.900 37.680	3.64 4.01, 4.03, 4.08 3.91	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(Lhexim)Br]	21.520 31.850, 26.920, 25.950 37.680	3.65 4.05, 4.12, 4.13 4.01	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*
[Pd(Lhexim) ₂]	21.490 31.000, 24.540 36.760, 34.840	3.71 4.37, 4.39 4.08, 4.31	<i>d-d</i> + LMCT <i>n</i> → π^* π → π^*

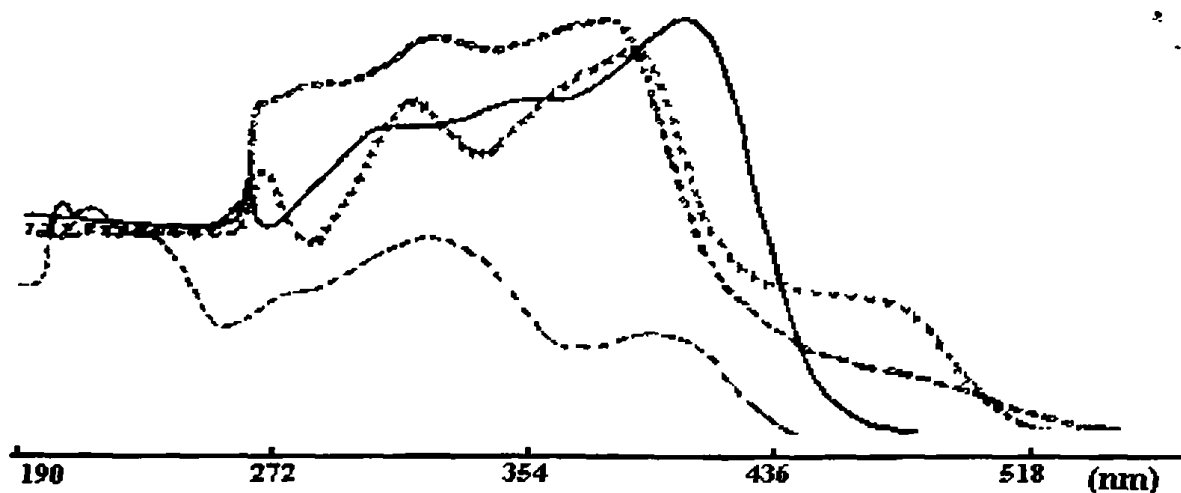
^a Αναφορές [170, 171]. ^b Αναφορά [67a].



Σχήμα 73 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) — HL4DM, (β) $\times\times\times\times$ [Pd(L4DM)Br], (γ) $\circ\circ\circ\circ$ [Pd(L4DM)₂] και (δ) ----- HL4DM σε διάλυμα MeOH.



Σχήμα 74 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) — HL4DP, (β) $\times\times\times\times$ [Pd(L4DP)Br], (γ) $\circ\circ\circ\circ$ [Pd(L4DP)₂] και (δ) ----- HL4DP σε διάλυμα MeOH.



Σχήμα 75 : Ηλεκτρονικά φάσματα υπεριώδους - ορατού (UV-VIS) σε διάλυμα DMF των ενώσεων (α) — HLhexim, (β) $\times\times\times\times$ $[\text{Pd}(\text{Lhexim})\text{Cl}]$, (γ) $\circ\circ\circ\circ$ $[\text{Pd}(\text{Lhexim})_2]$ και (δ) ----- HLhexim σε διάλυμα MeOH.

Η φασματοσκοπική συμπεριφορά των υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) χαρακτηρίζεται από μεταπτώσεις του πυριδινικού δακτυλίου των ομάδων στην θέση ^4N του μορίου του υποκαταστάτη της d^8 διαμόρφωσης του δισθενούς παλλαδίου της επίπεδης τετραγωνικής διευθέτησης των σύμπλοκων ενώσεων, καθώς επίσης και από τους δεσμούς ένταξης του μεταλλικού ιόντος, Pd(II), με τα άτομα δότες των μορίων των θειοσεμικαρβαζονών. Στα φάσματα ορατού των επίπεδων τετραγωνικών σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) και γενικά για d^8 διαμορφώσεις, προβλέπονται τρεις μεταπτώσεις επιτρεπτές από το spin d-d singlet-singlet και τρεις από το spin απαγορευμένες μεταπτώσεις singlet-triplet [168]. Ωστόσο, ισχυρές ταινίες μετάπτωσης μεταφοράς φορτίου, οι οποίες πιθανό να παρεμβάλλονται, εμποδίζουν την παρατήρηση όλων των αναμενόμενων ταινιών στα ηλεκτρονικά φάσματα [116, 180-181, 191-192].

Στην περιοχή γύρω στα 22.000 cm^{-1} , στα ηλεκτρονικά φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, παρατηρούμε μια έντονη ταινία απορρόφησης, η

οποία αποδίδεται σε συνδυασμό ταινιών από τη μεταφορά φορτίου από τα άτομα $N(1)^-$ και S στο $Pd(II)$, κατά το σχηματισμό δεσμών ένταξης $S \rightarrow Pd(II)$ και $N(1) \rightarrow Pd(II)$, (LMCT = Ligand Metal Charge Transfer) και από τις d-d μετάπτωσης του $Pd(II)$ [168, 191, 193]. Στα φάσματα των ελεύθερων υποκαταστατών (σχήματα 67A-75A), η ταινία απορρόφησης που εμφανίζεται στην περιοχή γύρω στα 25.000 cm^{-1} μπορεί να αποδοθεί σε $n \rightarrow \pi^*$ μετάπτωση του ιμινικού ατόμου αζώτου και του ατόμου θείου της θειόνης στο μόριο της μη-ενταγμένης θειοσεμικαρβαζόνης. Η ταινία αυτή παρατηρούμε ότι μετατοπίζεται σε υψηλότερες ενέργειες στα ηλεκτρονικά φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες [116, 192].

Στα φάσματα τόσο των ελεύθερων υποκαταστατών όσο και των σύμπλοκων ενώσεών τους (σχήματα 67-75), σε διαλύματα DMF και MeOH, παρατηρούμε την εμφάνιση μιας ισχυρής ταινίας στην περιοχή γύρω στα 32.000 cm^{-1} . Η ταινία αυτή απορρόφησης αποδίδεται σε $n \rightarrow \pi^*$ μετάπτωση του πυριδινικού δακτυλίου, ενώ μια άλλη ταινία στα 37.000 cm^{-1} αποδίδεται σε $\pi \rightarrow \pi^*$ μετάπτωση του πυριδινικού δακτυλίου [168-171].

8.4. Αγωγιμομετρία

Η μοριακή αγωγιμότητα Λ_m όλων των σύμπλοκων ενώσεων του $Pd(II)$ με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -θειοσεμικαρβαζόνης μετρήθηκε σε διαλύματα DMF, όπου η συγκέντρωσή τους ήταν $C = 10^{-3}\text{ M}$, και σε θερμοκρασία 25°C . Επίσης μετρήθηκε η μοριακή αγωγιμότητα των σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[Pd(HL)_2]X_2$ (HL = η ουδέτερη μορφή των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -θειοσεμικαρβαζόνης και $X = Cl$ ή Br) σε διαλύματα μεθανόλης (MeOH), όπου η διαλυτότητά τους ήταν $3-5 \times 10^{-4}\text{ M}$ στους 25°C . Για τις σύμπλοκες ενώσεις με μοριακό τύπο $[PdLX]$ και $[PdL_2]$ (L = η μονο- αποπρωτονιωμένη μορφή των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -θειοσεμικαρβαζόνης και $X = Cl$ ή Br) αυτό δεν ήταν εφικτό, εξαιτίας της μικρής διαλυτότητάς τους στην μεθανόλη.

Πίνακας XXXIX : Τιμές μοριακής αγωγιμότητας των ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης ^a.

Α/Α	ΕΝΩΣΗ	ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ (Λ_m) ($S \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$)	
		DMF	MeOH
1	[Pd(HL4DH) ₂] ₂ Cl ₂	31	188
2	[Pd(HL4DH) ₂] ₂ Br ₂	61	165
3	[Pd(L4DH)Cl]	12	-
4	[Pd(L4DH)Br]	3	-
5	[Pd(L4DH) ₂]	1	-
6	[Pd(HL4M) ₂] ₂ Cl ₂	26	180
7	[Pd(HL4M) ₂] ₂ Br ₂	65	164
8	[Pd(L4M)Cl]	2	-
9	[Pd(L4M)Br]	2	-
10	[Pd(L4M) ₂]	2	34
11	[Pd(HL4E) ₂] ₂ Cl ₂	33	184
12	[Pd(HL4E) ₂] ₂ Br ₂	59	168
13	[Pd(L4E)Cl]	23	-
14	[Pd(L4E)Br]	3	-
15	[Pd(L4E) ₂]	1	30
18	[Pd(L4Ph)Cl]	1	-
19	[Pd(L4Ph)Br]	2	-
20	[Pd(L4Ph) ₂]	1	-
21	[Pd(L4Ch)Cl]	1	-
22	[Pd(L4Ch)Br]	2	-
23	[Pd(L4Ch) ₂]	1	29

^a Αναφορές [168-169].

Οι τιμές της μοριακής αγωγιμότητας Λ_m που προσδιορίστηκαν και στους δύο διαλύτες (DMF και MeOH) στους 25°C δίνονται στον Πίνακα XXXIX [168-169]. Από τις τιμές αυτές παρατηρούμε ότι σε διάλυμα DMF όλες οι σύμπλοκες ενώσεις έχουν μικρή αγωγιμότητα, δηλαδή είναι μη ηλεκτρολύτες και επιπλέον για τις ενώσεις με γενικό τύπο [PdLX] και [PdL₂], οι τιμές Λ_m δείχνουν τη μη-ιονική φύση

τους [194]. Η μοριακή αγωγιμότητα Λ_m είναι σχεδόν μηδενική για τις σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{PdL}_2]$, ενώ αυξάνεται ($5\text{-}25 \text{ } \Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$) στις ενώσεις με τύπο $[\text{PdLX}]$ και $[\text{Pd}(\text{HL})_2]\text{X}_2$ ($30\text{-}60 \text{ } \Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$). Παρατηρούμε ωστόσο ότι όλες οι τιμές βρίσκονται μικρότερες από αυτές που προβλέπονται για ηλεκτρολύτες σε διάλυμα DMF και σε θερμοκρασία 25°C . Οι χαμηλές αυτές τιμές της μοριακής αγωγιμότητας, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τόσο τα μόρια των υποκαταστατών, μέσω των ατόμων δοτών τους, όσο και τα άτομα αλογόνου σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς ένταξης με το μεταλλοϊόν, στις σύμπλοκες κυρίως ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{PdLX}]$ και $[\text{Pd}(\text{L})_2]$, με αποτέλεσμα να συμπεριφέρονται στα διαλύματα DMF ως μη ηλεκτρολύτες. Επίσης, οι σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{Pd}(\text{HL})_2]\text{X}_2$, ενώ θα περιμέναμε να συμπεριφέρονται σε διάλυμα σαν ηλεκτρολύτες 2:1, αντίθετα παρατηρούμε ότι έχουν χαμηλές τιμές μοριακής αγωγιμότητας Λ_m , γεγονός το οποίο αποδίδεται στην επίδραση των μορίων του διαλύτη, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα οι ενώσεις αυτές να εμφανίζουν χαμηλότερες και από τις αναμενόμενες για 1:1 ηλεκτρολύτη τιμές και να συμπεριφέρονται τελικά ως μη ηλεκτρολύτες στα διαλύματα DMF, ενώ εμφανίζονται ως 1:2 ηλεκτρολύτες σε διαλύματα MeOH. Η παρατήρηση αυτή της επίδρασης του διαλύτη στην αγωγιμότητα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλές τιμές αγωγιμότητας, συχνά αποδίδεται στο σχηματισμό ιοντικών ζευγών, λόγω των ιοντικών αλληλεπιδράσεων ή στο σχηματισμό διαμοριακών ή ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου ανάμεσα σε αντισταθμιστικά ιόντα και στις ίμινο ομάδες [195, 196]. Η μεθανόλη (MeOH) πιθανό επιδιαλυτώνει τα, από την διάλυση, διστάμενα ιόντα και δίνει τελικά στην ένωση συμπεριφορά 1:2 ηλεκτρολύτη, ενώ το DMF επιδιαλυτώνει τα ήδη υπάρχοντα σωματίδια χωρίς πλήρη διάσπαση των μορίων της ένωσης [194-196].

8.5: Ηλεκτροχημεία

Οι ηλεκτροχημικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα υποκατεστημένα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών, μελετήθηκαν με τη μέθοδο

της κυκλικής βολταμετρίας [197-201] σε διάλυμα DMF, το οποίο περιείχε ως ηλεκτρολύτη 0.1M υπερχλωρικό τετραβουτυλο αμμώνιο (Bu_4NClO_4), κάτω από συνεχή ροή αζώτου. Τα δυναμικά των οξειδωτικών (E_p) και αναγωγικών (E_c) δράσεων, τα κανονικά δυναμικά οξειδοαναγωγής (E°) και οι διαφορές μεταξύ ανοδικών και καθοδικών σαρώσεων ($\Delta E_p = E_p - E_c = 0.059/n$), όπως υπολογίστηκαν από τα κυκλικά βολταμογραφήματα (C.V.) (σχήματα 76-82), δίνονται αναλυτικά στους Πίνακες XXXX και XXXXI [202]. Όλα τα δυναμικά πάρθηκαν ως προς το πρότυπο ηλεκτρόδιο υδρογόνου (Π.Η.Υ.) με τη χρησιμοποίηση ως ουσίας αναφοράς του αντιστρεπτού ζεύγους του φερροκενίου (+0.400V vs Π.Η.Υ., $\Delta E_p = 90\text{mV}$ στα 100mVs^{-1}). Οι αναγωγικές και οξειδωτικές κορυφές των κυκλικών βολταμογραφημάτων των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σημειώνονται πάνω στα σχήματα 76-82 με κεφαλαία γράμματα [170-171].

Στα κυκλικά βολταμογραφήματα των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών, όλες οι οξειδοαναγωγικές δράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μη αντιστρεπτές, με αρνητικές τιμές δυναμικού. Αυτό είναι σύμφωνο με άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα [203-204], όπου αναφέρεται ότι οι θειοσεμικαρβαζόνες που είναι υποκατεστημένες στη 2-θέση του πυριδινικού δακτυλίου ανάγονται σε περισσότερο αρνητικά δυναμικά από τα άλλα ισομερή. Τα αρνητικά αυτά δυναμικά των θειοσεμικαρβαζονών μπορούν να αποδοθούν σε ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου, οι οποίοι εμποδίζουν την αναγωγή, καθώς επίσης και στην αναγωγή του συζυγούς τμήματος του μορίου του υποκαταστάτη [205-206]. Στα σχήματα 76i-81i των μη-ενταγμένων θειοσεμικαρβαζονών, παρατηρήθηκε μια αναγωγική και μια οξειδωτική δράση στα -1.05V έως -1.53V και -0.05V έως +0.18V αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκε μια δεύτερη αναγωγική δράση σε περισσότερο αρνητικά δυναμικά -1.83V έως -2.05V, η οποία όμως δεν μπορεί να ορισθεί με σαφήνεια διότι μπορεί να συμπίπτει και με τη διάσπαση του διαλυτικού μέσου [27]. Γενικά έχει παρατηρηθεί ότι τα μόρια των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών απαιτούν πολύ μεγαλύτερη ενέργεια αναγωγής από ό,τι χρειάζονται τα αντίστοιχα μόρια όταν είναι ενταγμένα στις σύμπλοκες ενώσεις. Μελέτες της ηλεκτροχημικής συμπεριφοράς διαφόρων θειοσεμικαρβαζονών και σεμικαρβαζονών που παρασκευάστηκαν από αλειφατικές, αρωματικές και

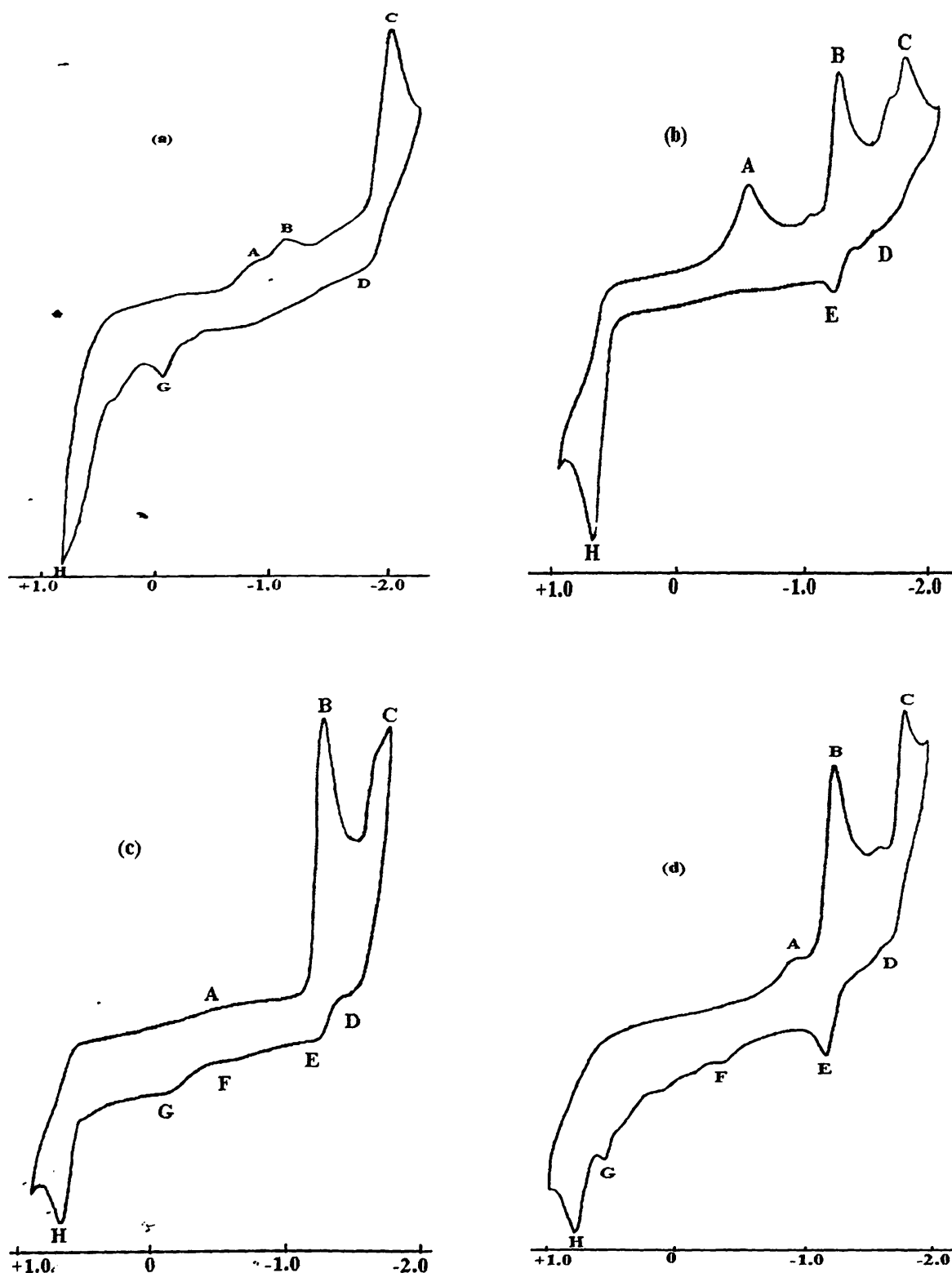
ετεροκυκλικές αλδεΐδες και κετόνες σε υδατικά διαλύματα, έδωσαν πολλές φορές αντιφατικά αποτελέσματα. Μερικοί ερευνητές πρότειναν σε όξινα διαλύματα πορεία δύο ηλεκτρονίων ενώ άλλοι έδειξαν πορεία τεσσάρων ηλεκτρονίων [27]. Τα αποτελέσματα όμως όλων των ερευνητών έδειξαν πορεία μικρότερη από τέσσερα ηλεκτρόνια, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί: (α) στις πολύ υψηλές τιμές pH, (β) στο μερικό σχηματισμό των θειοσεμικαρβαζιδίων και (γ) στην ανεπάρκεια του περιθωρισμένου ρεύματος.

Από τα κυκλικά βολταμογραφήματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες χωρίσαμε τις μελετούμενες ενώσεις σε δύο ομάδες, όπως φαίνεται στους Πίνακες XXXX και XXXXI. Έτσι στον Πίνακα XXXX έχουμε τα δεδομένα της ηλεκτροχημικής συμπεριφοράς των ελεύθερων υποκαταστατών και των σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[Pd(L)X]$, ενώ στον Πίνακα XXXXI παρουσιάζουμε τα δεδομένα των ενώσεων με γενικό τύπο $[Pd(HL)_2]X_2$ και $[Pd(L)_2]$, όπου HL και L = η ουδέτερη και ανιονική μορφή των θειοσεμικαρβαζονών αντίστοιχα και X = Cl ή Br. Σε όλα αυτά τα κυκλοβολταμογραφήματα (σχήματα 76-82) παρατηρήθηκαν επίσης οξειδωτικές και αναγωγικές δράσεις σε αρκετά αρνητικά δυναμικά, γεγονός που περιμέναμε από την αρχή, λόγω της παρουσίας των θειοσεμικαρβαζονών αλλά και του γεγονότος ότι γενικά οι σύμπλοκες ενώσεις του παλλαδίου υφίστανται αναγωγή σε αρκετά αρνητικές τιμές δυναμικού [205a-f]. Επίσης οι Patterson και Holm [207] έδειξαν ότι υποκαταστάτες με χαρακτήρα “μαλακού οξέος” δίνουν περισσότερο θετικές τιμές δυναμικού E° σε σύγκριση με τους υποκαταστάτες με χαρακτήρα “σκληρού οξέος”, οι οποίοι δίνουν αρνητικές τιμές E° . Στις σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με τα υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, παρατηρούμε ότι τα άτομα δότες των υποκαταστατών είναι το άτομο αζώτου της πυριδίνης και το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου, δηλαδή έχουμε χαρακτήρα “σκληρού οξέος”, γεγονός που εξηγεί τις αρνητικές τιμές δυναμικού E° στις σύμπλοκες ενώσεις, οι οποίες υπολογίστηκαν [198a-b] και δίνονται στους Πίνακες XXXX και XXXXI [133, 170].

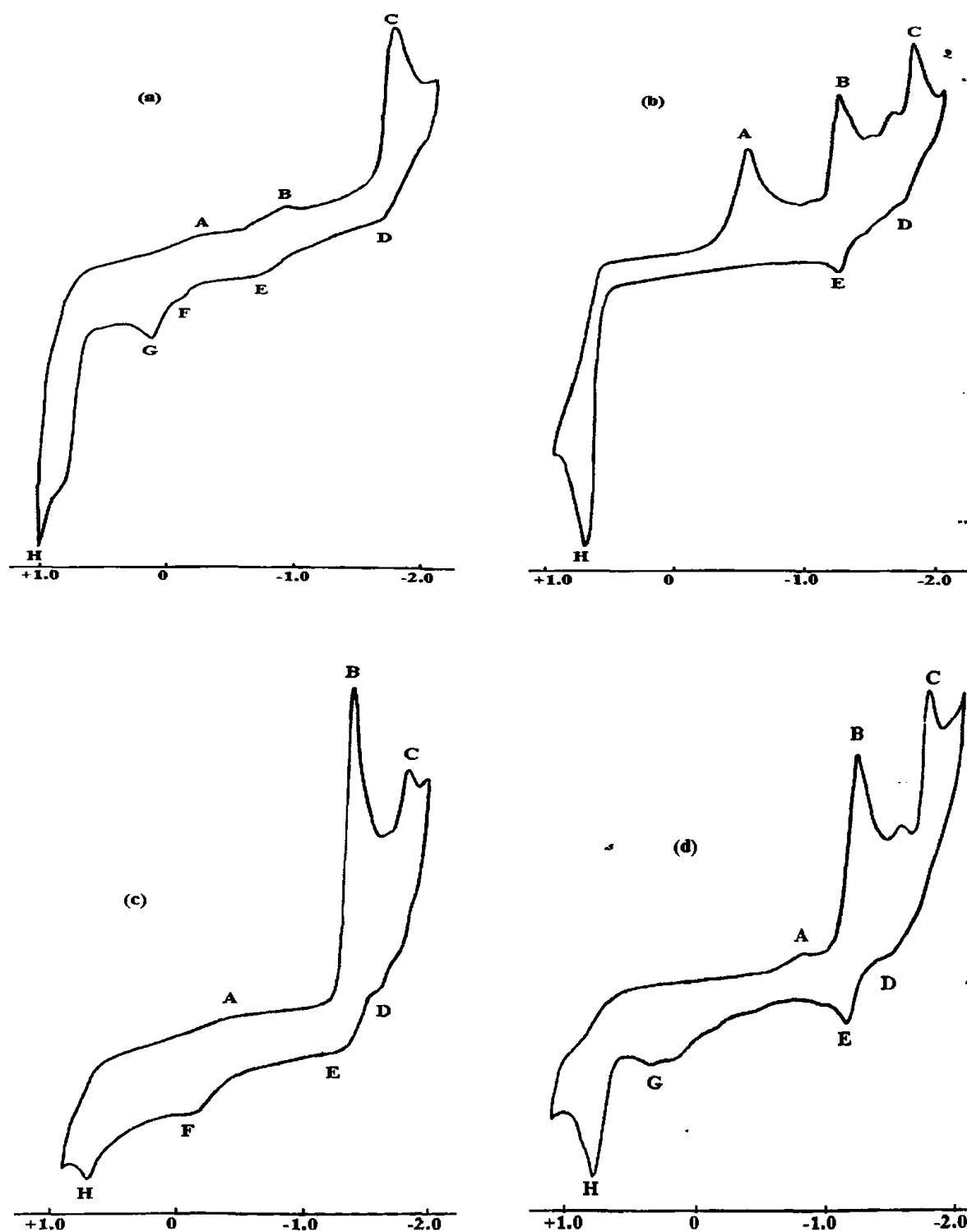
Από τα δεδομένα στους ίδιους πίνακες παρατηρούμε επίσης ότι η παρουσία διαφορετικής ομάδας στη θέση 4N του υποκαταστάτη προκαλεί μικρή μεταβολή και δεν επηρεάζει σημαντικά τις τιμές δυναμικού E° , με αποτέλεσμα να έχουμε

παρόμοιες ηλεκτροχημικές ιδιότητες στις αντίστοιχες σύμπλοκες ενώσεις που μελετάμε [208-210]. Επιπλέον η μικρή αυτή μεταβολή, που παρατηρείται στις τιμές δυναμικού E° όταν μεγαλώνει η αλκυλο ή αρυλο ομάδα στην 4N -θέση, έχει βρεθεί ότι συνδέεται άμεσα με την ανθελonoσιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών καθώς και με την ανασταλτική τους δράση έναντι των *Aspergillus niger*, *Penicillium rubrum* και *Aspergillus terreus* (Κεφ. 9, Παρ. 9.2) [133, 27]. Από συγκρίσεις που έχουν γίνει σε σύμπλοκες ενώσεις του $Ni(II)$ και του $Cu(II)$ με 2-ακετυλοπυριδίνη 4N -διαλκυλο θειοσεμικαρβαζόνες, βρέθηκε ότι υψηλά δυναμικά αναγωγής των υποκαταστατών συνοδεύονται από αυξημένη ανασταλτική δραστηριότητα των ενώσεων αυτών, έναντι του *Paecilomyces variotii*, ενώ μεγαλύτερη δράση ως προς μυκητοειδούς οργανισμούς *Penicillium rubrum* και *Aspergillus terreus*, έδειξαν οι ενώσεις με μεγαλύτερη 4N -υποκατάσταση [71, 116, 170]. Στη συγκεκριμένη περίπτωση των σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με τα 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, καμία ένωση δεν έδειξε σημαντική δραστικότητα έναντι του *Aspergillus niger* ή του *Paecilomyces variotii*.

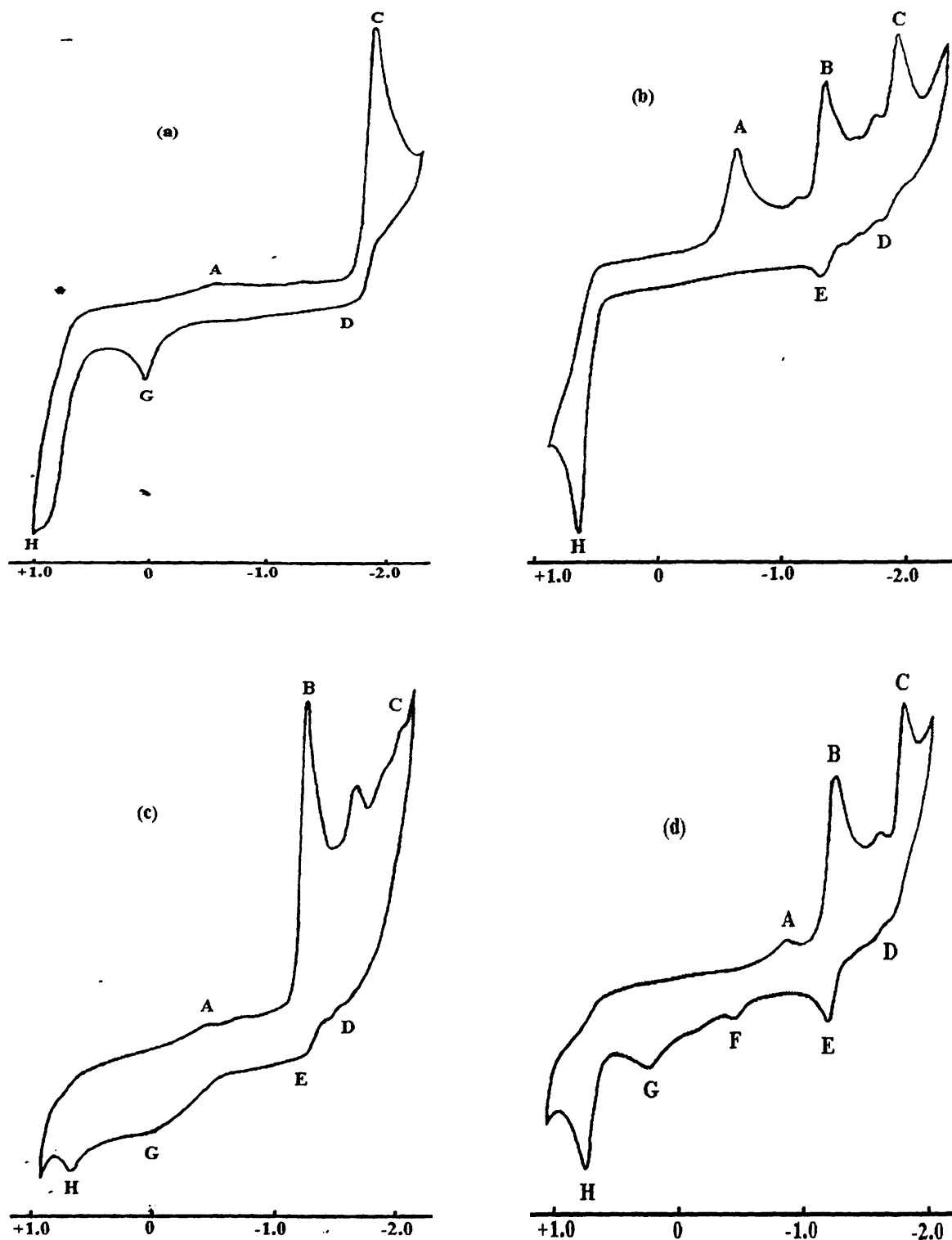




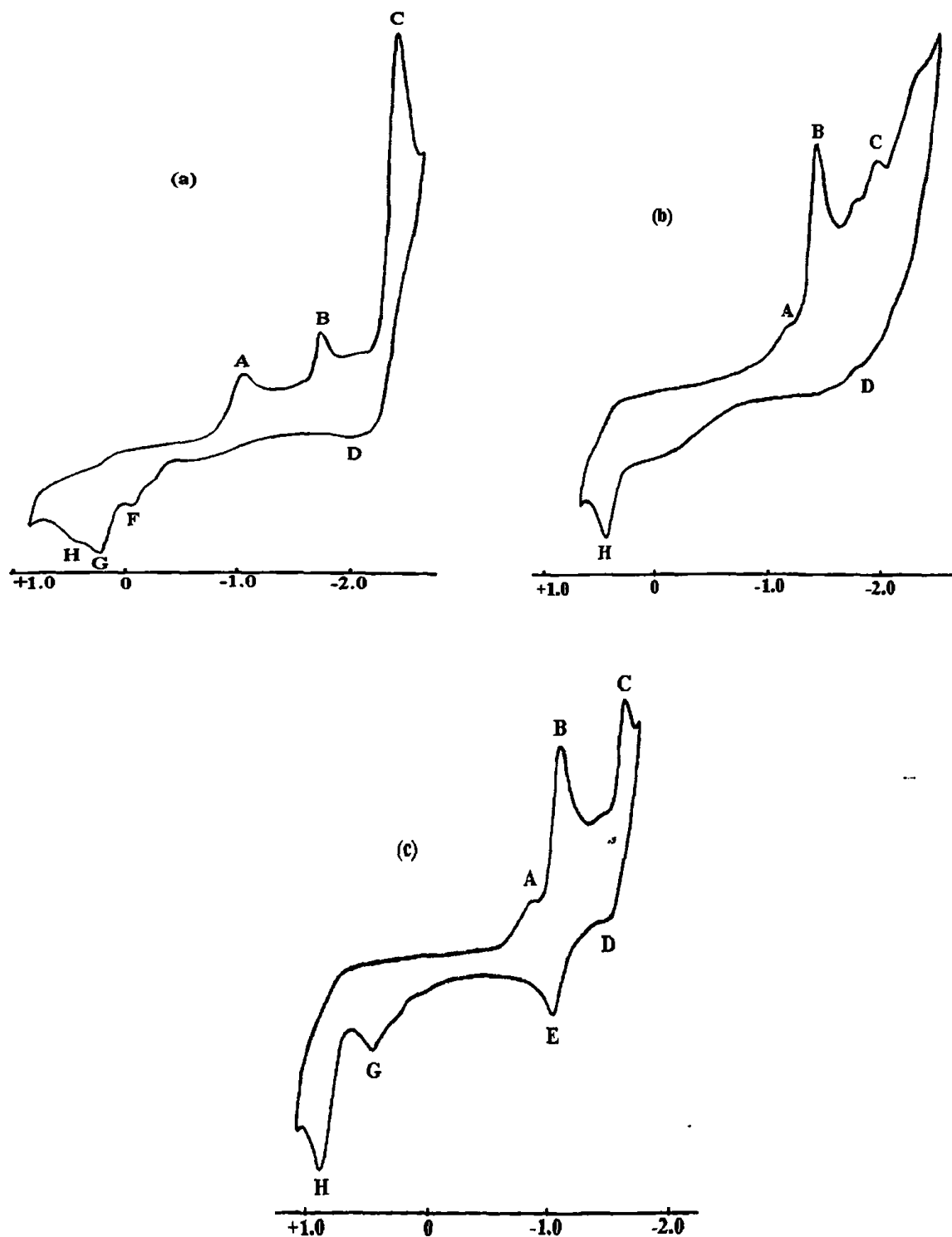
Σχήμα 76 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) (a) HL4DH σε DMF και κλίμακα +0.90 έως -2.15 V, (b) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Br}_2$ σε DMF και κλίμακα +0.84 έως -2.18 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.70 έως -2.00 V και (d) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.02 έως -1.93 V.



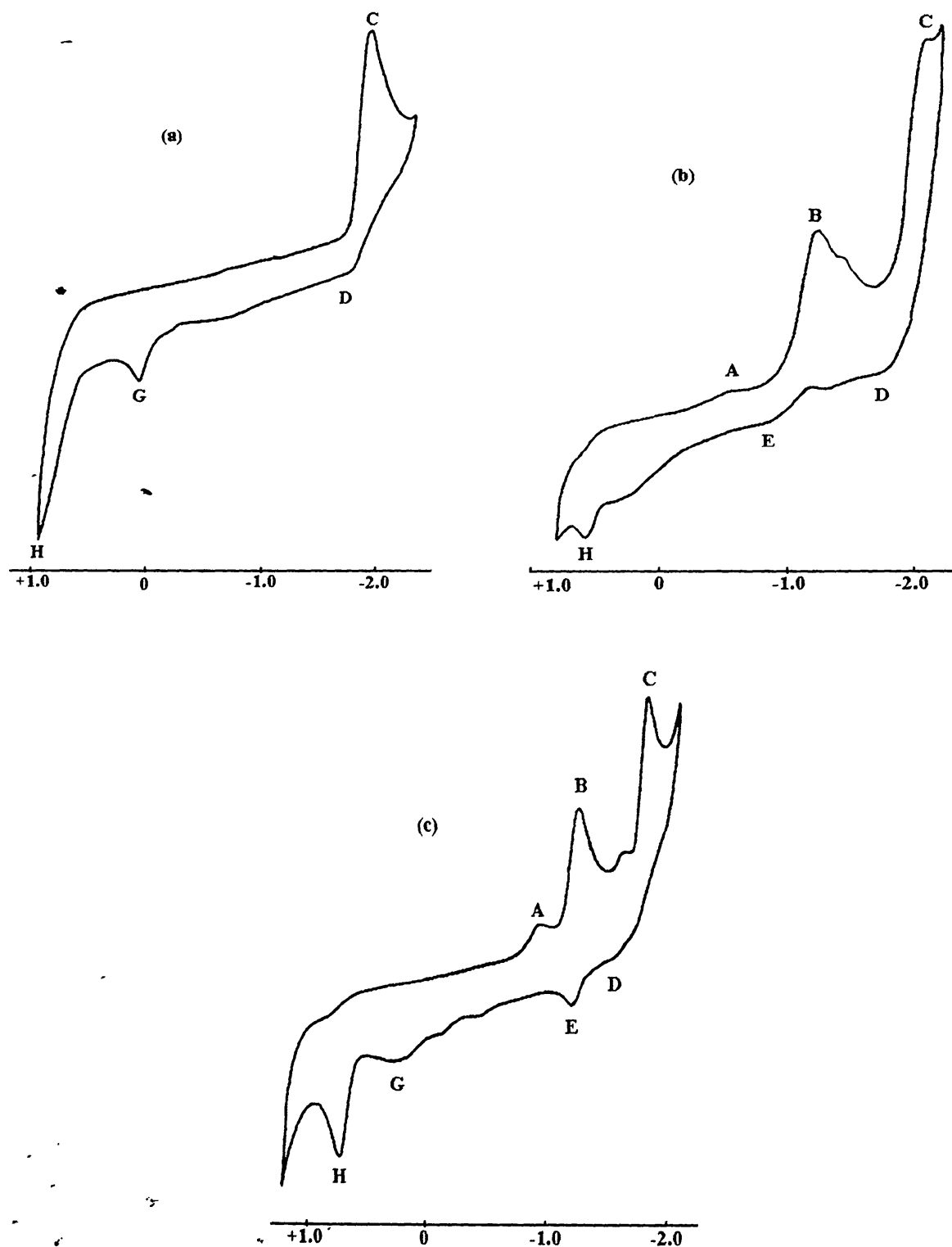
Σχήμα 77 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) (a) HL4M σε DMF και κλίμακα +1.00 έως -2.25 V, (b) $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Br}_2$ σε DMF και κλίμακα +0.85 έως -2.18 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.70 έως -2.00 V και (d) $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.10 έως -2.05 V.



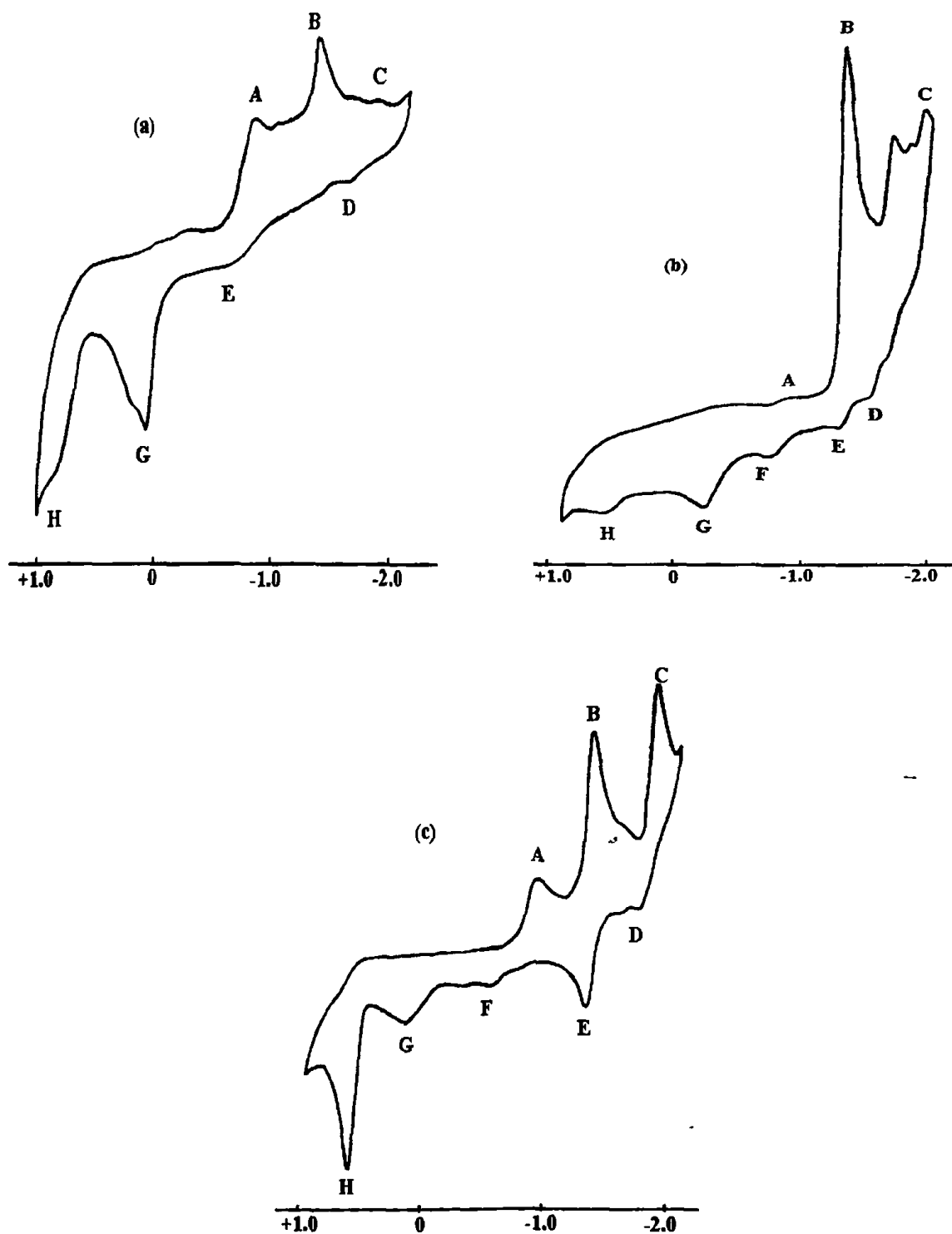
Σχήμα 78 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) (a) HL4E σε DMF και κλίμακα +1.00 έως -2.25 V, (b) $[\text{Pd}(\text{HL4E})_2]\text{Br}_2$ σε DMF και κλίμακα +0.80 έως -2.40 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.80 έως -2.30 V και (d) $[\text{Pd}(\text{L4E})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.05 έως -2.05 V.



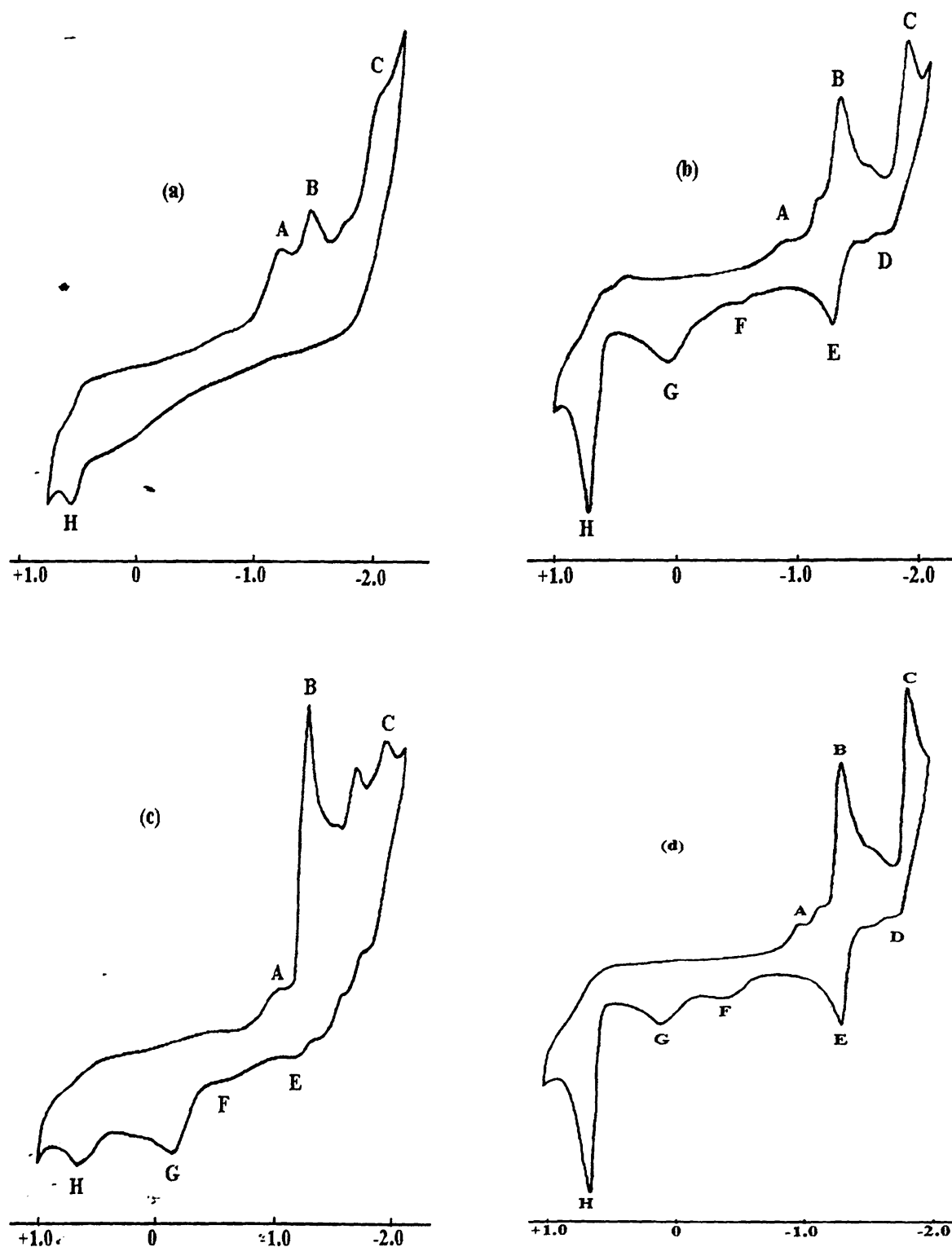
Σχήμα 79 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) των ενώσεων (a) HL4Ph σε DMF και κλίμακα +0.85 έως -2.65 V, (b) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.65 έως -2.55 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.06 έως -1.78 V.



Σχήμα 80 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) των ενώσεων (a) HL4Ch σε DMF και κλίμακα +0.95 έως -2.30 V, (b) $[\text{Pd}(\text{L4Ch})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.80 έως -2.25 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4Ch})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.20 έως -2.15 V.



Σχήμα 81 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) των ενώσεων (a) HL4DM σε DMF και κλίμακα +1.00 έως -2.25 V, (b) $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Cl}]$ σε DMF και κλίμακα +0.88 έως -2.10 V, (c) $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ σε DMF και κλίμακα +0.91 έως -2.15 V.



Σχήμα 82 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mV s^{-1}) (a) $\text{Pd}(\text{L4P})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +0.76 έως -2.25 V, (b) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.00 έως -2.10 V, (c) $\text{Pd}(\text{Lhexim})\text{Br}]$ σε DMF και κλίμακα +1.05 έως -2.05 V και (d) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})_2]$ σε DMF και κλίμακα +1.00 έως -2.10 V.

Πίνακας XXXX : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας των ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) και με γενικό τύπο $[\text{Pd(L)X}]$, σε διάλυμα DMF που περιέχει $0.1\text{M Bu}_4\text{NClO}_4$ με ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100\text{ mV/sec}$). $\Theta = 25^\circ\text{C}^*$.

Ένωση	$E_p^c(\text{A})$	$E_p^c(\text{B})$	$E_p^c(\text{C})$	$E_p^a(\text{E})$	$E_p^a(\text{G})$	$E_p^a(\text{H})$
HL4DH	d	d	-1.96	d	-0.05	d
$[\text{Pd(L4DH)Br}]$	d	-1.32	-1.74	-1.24	d	+0.65
HL4M	-0.58	-1.10	-1.95	d	+0.02	+0.78
$[\text{Pd(L4M)Br}]$	d	-1.31	-1.71	d	d	+0.68
HL4E	-0.57	d	-1.86	d	+0.02	+0.81
$[\text{Pd(L4E)Cl}]$	d	-1.33	-1.70	-1.14	d	+0.95
$[\text{Pd(L4E)Br}]$	d	-1.29	-1.92	d	d	+0.66
HL4Ph	-1.08	-1.78	-2.22	d	+0.18	d
$[\text{Pd(L4Ph)Br}]$	d	-1.22	-2.08	d	d	+0.64
HL4Ch	d	-d	-1.95	d	+0.03	d
$[\text{Pd(L4Ch)Br}]$	d	-1.30	-1.95	d	d	+0.70
HL4DM	-1.375	-1.680	-2.05	d	-0.02	+0.65
$[\text{Pd(L4DM)Cl}]$	-1.080	-1.485	-1.95	-1.22	-0.16	+0.63
$[\text{Pd(L4P)Br}]$	-1.05	-1.31	-2.04	d	d	+0.68
$[\text{Pd(Lhexim)Br}]$	d	-1.30	-1.98	-1.34	-0.17	+0.65

* Αναφορές [170] και [171], d: μη ακριβώς προσδιοριζόμενη.

Η κύρια αναγωγική κορυφή, η οποία παρατηρείται στα βολταμογραφήματά μας, σημειώνεται με το γράμμα Β και συνοδεύεται από την οξειδωτική δράση που σημειώνεται με το γράμμα Ε και η οποία βρίσκεται στα -1.15V έως -1.40V . Η κορυφή αυτή Ε δε διακρίνεται με σαφήνεια σε όλες τις σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) που μελετήσαμε. Είναι όμως περισσότερο ευκρινής στις σύμπλοκες ενώσεις με γενικό τύπο $[\text{Pd(HL)}_2]\text{X}_2$ και $[\text{Pd(L)}_2]$, (όπου $\text{L} =$ μονοανιονικά και $\text{HL} =$ μη φορτισμένα ^4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br), οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα XXXXI και φαίνονται στα αντίστοιχα σχήματα τους 76-82. Όπως παρατηρούμε η κορυφή της

αναγωγής B και η αντίστοιχή της οξειδωτική E, μπορούν να αποδοθούν σε μια ημι-αντιστρεπτή μεταβολή για τις ενώσεις του τύπου $[Pd(L)_2]$ και $[Pd(HL)_2]X_2$ και σε μια μη-αντιστρεπτή μεταβολή για τις ενώσεις του τύπου $[Pd(L)X]$. Οι κορυφές B και E στις ενώσεις αυτές, αντιστοιχούν στην αναγωγή του Pd^{II}/Pd^I , όπως και έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενες ηλεκτροχημικές μελέτες παρόμοιων σύμπλοκων ενώσεων [168, 171, 205a]. Η διαφορά ΔE_p (50-90mV) μεταξύ των κορυφών αυτών είναι χαρακτηριστική για μια ημι-αντιστρεπτή αντίδραση ενός ηλεκτρονίου [152]. Παρά το γεγονός αυτό, τα προϊόντα του παλλαδίου(I) δεν μπόρεσαν να απομονωθούν, ούτε μπόρεσε να διαπιστωθεί η ύπαρξή τους σε διάλυμα, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα προϊόντα αυτά είναι πολύ ασταθή και διασπώνται αμέσως, κάτω από τις συνθήκες αυτές.

Πίνακας XXXXI : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας για τις σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλο-πυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, με γενικό τύπο $[Pd(HL)_2X_2]$ και $[Pd(L)_2]$, σε διάλυμα DMF που περιέχει 0.1M Bu_4NClO_4 , με ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100 \text{ mV/sec}$). $\Theta = 25^\circ C^*$.

Ένωση	$E_p^c(A)$	$E_p^c(C)$	$E_p^a(G)$	$E_p^a(H)$	$E_p^c(B)$	$E_p^a(E)$	E''	ΔE_p
$[Pd(HL4DH)_2Br_2]$	-0.60	-1.85	d	+0.65	-1.32	-1.28	-1.30	0.045
$[Pd(L4DH)_2]$	d	-1.88	-0.47	+0.66	-1.36	-1.28	-1.32	0.080
$[Pd(HL4M)_2Br_2]$	-0.63	-1.73	d	+0.67	-1.38	-1.32	-1.35	0.055
$[Pd(L4M)_2]$	-1.22	-1.93	d	+0.63	-1.39	-1.30	-1.35	0.090
$[Pd(HL4E)_2Br_2]$	-0.60	-1.90	d	+0.65	-1.30	-1.29	-1.30	0.012
$[Pd(HL4E)_2Cl_2]$	1.14	-1.91	d	+0.98	-1.33	d	d	d
$[Pd(L4E)_2]$	1.12	-1.92	+0.10	+0.69	-1.39	-1.30	-1.35	0.093
$[Pd(L4Ph)_2]$	-1.07	-1.74	+0.31	+0.79	-1.22	-1.15	-1.19	0.072
$[Pd(L4Ch)_2]$	-1.08	-1.96	d	+0.63	-1.38	-1.30	-1.34	0.080
$[Pd(L4DM)_2]$	-1.28	-1.97	+0.07	+0.74	-1.48	-1.37	-1.40	0.075
$[Pd(L4DP)_2]$	-1.12	-2.03	+0.02	+0.58	-1.48	-1.43	-1.46	0.052
$[Pd(Lhexim)_2]$	-1.11	-2.00	-0.01	+0.55	-1.49	-1.40	-1.45	0.085

* Αναφορές [170] και [171], d: μη ακριβώς προσδιοριζόμενη.

Η κορυφή H μπορεί να αποδοθεί σε μια μη-αντιστρεπτή αντίδραση οξείδωσης, παλλαδίου(II)/παλλαδίου (III) [205a, f, 170]. Παρόμοια αποτελέσματα αντιδράσεων οξείδωσης, Pd(II)/Pd(III) δόθηκαν και σε άλλες μελέτες της ηλεκτροχημικής συμπεριφοράς σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου, όπως στην περίπτωση των ενώσεων $[Pd(pyt)_2]_2$ [205f] και $[Pd(R_2dtc)_2]$ [205f]. Για τις ενώσεις αυτές βρέθηκε ότι η αντίδραση οξείδωσης είναι πορεία ενός ηλεκτρονίου στην οποία λαμβάνει χώρα γρήγορη διάσπαση των προϊόντων της οξείδωσης Pd(III) [205a, f]. Στις υπόλοιπες σύμπλοκες ενώσεις που αναφέρονται στον Πίνακα XXXX, όλες οι ηλεκτροχημικές δράσεις που εμφανίζονται είναι μη αντιστρεπτές μεταβολές. Η αναγωγική δράση, που σημειώνεται με το γράμμα C και βρίσκεται στα -1.7V έως -2.1V, στα κυκλικά βολταμογραφήματα των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες, $[Er^c(C)]$, αποδίδεται στην αναγωγή του συζευγμένου μέρους της ενταγμένης θειοσεμικαρβαζόνης [206b, 132b, 151]. Η αναγωγή αυτή C συνοδεύεται από τρεις οξειδωτικές κορυφές D, F και G, οι οποίες πιθανά οφείλονται σε συζευγμένες χημικές οξειδώσεις [132b, 151] και είναι όλες μη-αντιστρεπτές μεταβολές. Και οι τρεις αυτές μη αντιστρεπτές οξειδώσεις μπορούν να αποδοθούν στην ύπαρξη διαφορετικών ηλεκτρονιακών απεικονίσεων, λόγω της μετακίνησης ηλεκτρονίων προς τα μόρια των υποκαταστατών. Τέτοιες θέσεις αύξησης της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο μόριο των θειοσεμικαρβαζονών μπορεί να είναι τα π^* -τροχιακά του πυριδινικού δακτυλίου, οι δύο διπλοί δεσμοί C=N στο μόριο του υποκαταστάτη, καθώς επίσης και τα μη-δεσμικά d-τροχιακά του ατόμου θείου της θειόλης [133]. -

Σημαντικά επίσης δεδομένα για την ηλεκτροχημική συμπεριφορά των θειοσεμικαρβαζονών πάρθηκαν από μελέτες που έγιναν σε σύμπλοκες ενώσεις τους με διάφορα μεταλλοϊόντα. Τέτοια αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα XXXXII, για τη 2-ακετυλοπυριδίνη- 4N , 4N -διμεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DM) με παλλάδιο(II), σίδηρο(III), κοβάλτιο(II, III) και νικέλιο(II). Η μη ενταγμένη HL4DM έδειξε δύο μη-αντιστρεπτές αντιδράσεις αναγωγής, οι οποίες σχετίζονται με το μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης, καθώς επίσης και ότι χρειάζεται μεγαλύτερη ενέργεια από ότι άλλες ανάλογες αναγωγικές αντιδράσεις του ενταγμένου υποκαταστάτη σε οποιαδήποτε από τις σύμπλοκες ενώσεις που περιλαμβάνονται στον Πίνακα XXXXII. Οι σύμπλοκες ενώσεις $[Fe(L4DM)_2]ClO_4$ και $[Co(L4DM)_2]BF_4$, στις

οποίες το κεντρικό μεταλλικό ιόν έχει οξειδωτική κατάσταση +3, απαιτούν την χαμηλότερη ενέργεια στο πρώτο στάδιο αναγωγής. Για όλα τα μεταλλοϊόντα του Πίνακα XXXXII, η σειρά απαίτησης σε ενέργεια για το στάδιο αυτό είναι $\text{Fe}^{\text{III}} < \text{Co}^{\text{III}} < \text{Co}^{\text{II}} < \text{Pd}^{\text{II}} < \text{Ni}^{\text{II}} < \text{Cu}^{\text{II}}$. Η ένωση $[\text{Fe}(\text{L4DM})_2]\text{ClO}_4$, έχει επίσης και τη χαμηλότερη απαίτηση σε ενέργεια στο δεύτερο στάδιο αναγωγής και ακολουθούν οι δύο σύμπλοκες ενώσεις του $\text{Ni}(\text{II})$, ενώ οι υπόλοιπες ενώσεις εμφανίζουν τις παρόμοιες τιμές [116, 133, 205f].

Πίνακας XXXXII : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας για τις σύμπλοκες ενώσεις μετάλλων μετάπτωσης με την 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N , ^4N -διμεθυλο-tsc (HL4DM), σε δ/μα DMF που περιέχει 0.1 M Bu_4NClO_4 σε ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100\text{mV/sec}$)*.

Ένωση	$\text{Ep}^c(\text{Me})$	$\text{Ep}^c(\text{A})$	$\text{Ep}^c(\text{B})$	$\text{Ep}^a(\text{C})$
HL4DM		-1.375	-1.680	
$[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$		-1.285	-1.475	+0.740
$[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Cl}]$		-1.080	-1.485	+0.670
$[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$		-1.070	-1.505	+0.670
$[\text{Fe}(\text{L4DM})_2]\text{ClO}_4$	-0.130	-0.505	-1.015	
$[\text{Co}(\text{L4DM})_2]\text{BF}_4$	-0.680	-0.805	-1.505	
$[\text{Co}(\text{L4DM})\text{Cl}]$		-0.970	-1.500	
$[\text{Co}(\text{L4DM})\text{Br}]$		-0.935	-1.490	
$[\text{Ni}(\text{L4DM})_2]$		-1.145	-1.430	
$[\text{Ni}(\text{L4DM})\text{Cl}]$		-1.030	-1.425	
$[\text{Cu}(\text{L4DM})\text{Cl}]$	-0.46	-1.150		+0.38
$[\text{Cu}(\text{L4DM})\text{Br}]$	-0.43	-1.170		+0.43

* Αναφορές [170] και [211].

8.6. Προσδιορισμός των σταθερών ισορροπίας K_a των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.

Ο προσδιορισμός των σταθερών πρωτονίωσης των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών έγινε φασματοφωτομετρικά, σε υδατικά διαλύματα και σε περιοχή pH 1-14. Η μέθοδος αυτή κρίθηκε η πλέον καλύτερη για τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης λόγω της μικρής τους διαλυτότητας στο νερό, καθώς και της υψηλής τιμής pK , της πρώτης σταθεράς τους. Ωστόσο, ακόμα και με την μέθοδο αυτή, δεν ήταν εφικτό να υπολογιστούν οι σταθερές πρωτονίωσης των θειοσεμικαρβαζονών με ογκώδη μόριο στην θέση 4N , όπως είναι η HL4Ph, HL4Ch, HLhexim, HL4DM και HL4DP, καθώς επίσης και των σύμπλοκων ενώσεων τους με το ιόν του Pd(II), λόγω της πάρα πολύ μικρής διαλυτότητάς τους στο νερό. Εν τούτοις, περιορισμένος αριθμός μετρήσεων έγιναν και ποτενσιομετρικά [212-217], σε υδατικά διαλύματα θειοσεμικαρβαζονών και ταυτοποιήθηκε έτσι η δεύτερη σταθερά πρωτονίωσής τους, η οποία αρχικά είχε υπολογιστεί με τη μέθοδο της φασματοφωτομετρίας [168, 169, 171, 218].

Από τη μελέτη λοιπόν των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε υδατικά διαλύματα, προσδιορίστηκαν φασματοφωτομετρικώς οι σταθερές ιονισμού της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH), 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -μεθυλο- (HL4M), 4N -αιθυλο- (HL4E) και 4N -προπυλο- (HL4P) θειοσεμικαρβαζόνης. Όλες οι τιμές των σταθερών ιονισμού δίνονται στον παρακάτω Πίνακα XXXXIII.

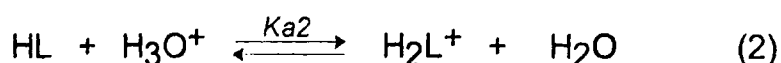
Πίνακας XXXXIII : Σταθερές ιονισμού των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης *.

ΕΝΩΣΗ	K_{a1}	pK_{a1}	K_{a2}	pK_{a2}
HL4DH	3.72×10^{-12}	11.43 ± 0.02	1.05×10^{-4}	3.98 ± 0.02
HL4M	5.50×10^{-13}	12.26 ± 0.03	6.03×10^{-5}	4.22 ± 0.02
HL4E	5.50×10^{-13}	12.26 ± 0.01	8.91×10^{-5}	4.05 ± 0.02
HL4P	5.89×10^{-13}	12.23 ± 0.02	7.76×10^{-5}	4.11 ± 0.02

* Αναφορές [168], [169] και [171].

Τα φάσματα απορρόφησης των ενώσεων των HL4DH, HL4M, HL4E και HL4P σε υδατικά διαλύματα και σε διάφορες τιμές pH, δίνονται στα σχήματα 83, 84, 85 και 86, αντίστοιχα.

Από τα φάσματα απορρόφησης όλων των ενώσεων των ^4N - υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών της 2-ακετυλοπυριδίνης, παρατηρούμε ότι έχουμε συνολικά για κάθε ένα μόριο δύο σταθερές ιονισμού. Η σταθερά K_{a1} σε υψηλές τιμές pH, αποδίδεται στην αποπρωτονίωση του ατόμου αζώτου της πυριδίνης, ενώ η σταθερά K_{a2} σε χαμηλές τιμές pH, αποδίδεται στην πρωτονίωση του ατόμου θείου της θειόλης στο μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης. Από τα παραπάνω συμπεράσματα παρατηρούμε ότι στα διαλύματά μας υπάρχουν συνολικά τρία σωματίδια, η απόπρωτονιωμένη μορφή του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης (L^-), η ουδέτερη μορφή (HL) και η πρωτονιωμένη μορφή του (H_2L^+). Τα σωματίδια αυτά εμπλέκονται προφανώς στις παρακάτω δύο ισοροπίες (1) και (2) :



όπου :

HL = 2-ακετυλοπυριδίνη - θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH)

" ^4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4M)

" ^4N -αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4E)

" ^4N -προπυλοθειοσεμικαρβαζόνη (HL4P)

Η ύπαρξη των τριών αυτών σωματιδίων πιστοποιήθηκε και από τον χαρακτηρισμό των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (κεφάλαια 7 και 8).

Όπως φαίνεται από τα σχήματα 83α-86α, στην όξινη περιοχή έχουμε την μέγιστη συγκέντρωση του σωματιδίου (H_2L^+) στα 355nm για τις HL4M, HL4E και HL4P και στα 345nm για την HL4DH. Στην πολύ αλκαλική περιοχή (σχήματα 83b-86b) έχουμε τη μέγιστη συγκέντρωση του σωματιδίου (L^-) στα 355nm για τις HL4M, HL4E, και HL4P και στα 335nm για την HL4DH. Στην περιοχή όπου το pH

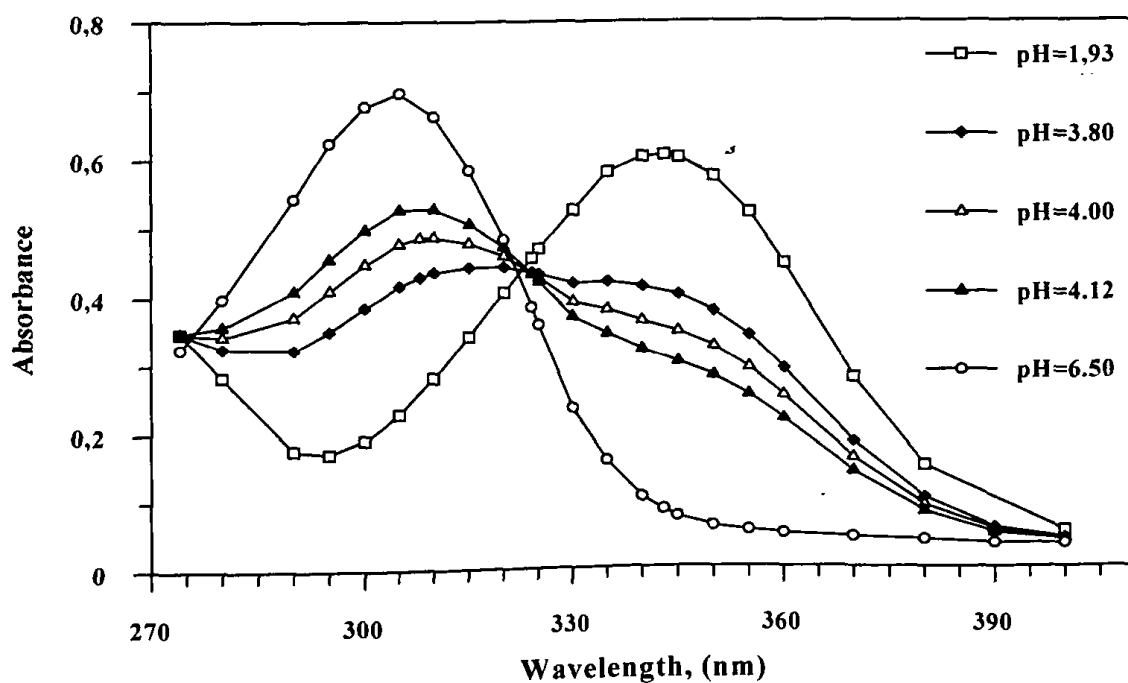
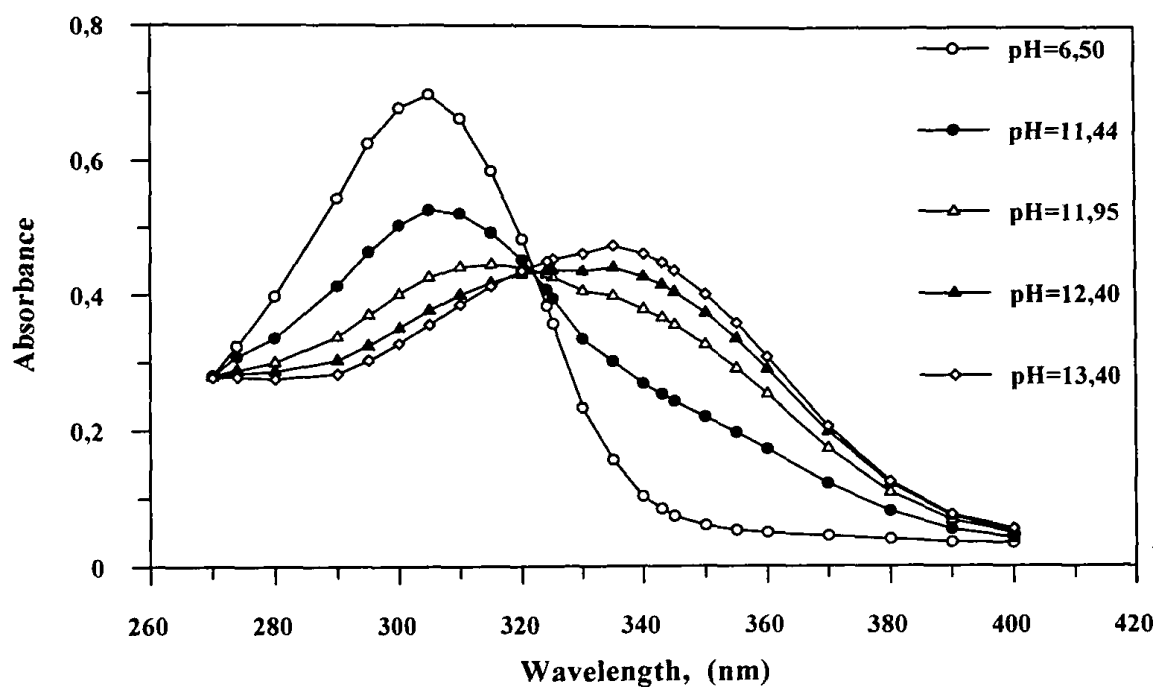
του διαλύματος είναι 6.5-7.0 επικρατεί η ουδέτερη μορφή του υποκαταστάτη (HL) στα 315nm για τις HL4M, HL4E, και HL4P και στα 305nm για την HL4DH. Σε όλα τα φάσματα απορρόφησης παρατηρούμε την ύπαρξη δύο ισοσβεστικών σημείων. Στους υποκαταστάτες HL4M, HL4E, και HL4P το ένα ισοσβεστικό σημείο υπολογίζεται στα 335nm για την όξινη περιοχή, μεταξύ των σωματιδίων $(H_2L)^+$ και (HL) και το άλλο στα 335nm για την αλκαλική περιοχή, μεταξύ των σωματιδίων (HL) και (L^-) [169, 171]. Για την 2-ακετυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH) το πρώτο ισοσβεστικό σημείο βρίσκεται στα 323nm για τα σωματίδια $(H_2L4DH)^+$ και (HL4DH) και το δεύτερο στα 322nm για τα σωματίδια (HL4DH) και $(L4DH)^-$ [168]. Η ύπαρξη των δύο ισοσβεστικών σημείων στα φάσματα απορρόφησης επιβεβαιώνει την παρουσία των τριών σωματιδίων, με τα οποία εμφανίζονται οι θειοσεμικαρβαζόνες σε υδατικά διαλύματα.

Από τον υπολογισμό των σταθερών πρωτονίωσης Ka_1 και Ka_2 και των λογαρίθμων τους, pKa_1 και pKa_2 αντίστοιχα (Πίνακας XXXXIII) παρατηρούμε ότι το Ka_1 είναι πολύ μικρό, ενώ το Ka_2 είναι σχετικά μεγάλο. Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι υποκαταστάτες μας συμπεριφέρονται σε διάλυμα ως αμφολύτες, δηλαδή ως μια ασθενής βάση με τη μορφή (L^-) και ως ένα ασθενές οξύ με την μορφή $(H_2L)^+$. Ωστόσο, παρατηρούμε ότι η τιμή pKa_2 της 2-ακετυλοπυριδινης θειοσεμικαρβαζόνης HL4DH και όλων των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της, HL4M, HL4E και HL4P, είναι μικρότερη από την αντίστοιχη τιμή της ελεύθερης πυριδίνης ($pKa_2 = 5.0$). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη μείωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας πάνω στο άτομο αζώτου της πυριδίνης, η οποία προκαλείται με την μεταφορά ηλεκτρονιακού νέφους, λόγω της επίδρασης της θειο-ομάδας [171]. Ακόμη παρατηρούμε ότι οι τιμές pKa_1 είναι μεγαλύτερες από την αντίστοιχη τιμή pKa_1 του ελεύθερου θειοσεμικαρβαζιδίου ($pKa_1 = 11.45$) [219a-b]. Η υψηλή αυτή τιμή των pKa_1 αποδίδεται στην αύξηση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο τμήμα του μορίου της θειο-ομάδας λόγω του συζυγιακού συστήματος, το οποίο αυξάνει την βασικότητα του N(3) και εμποδίζει την μετακίνηση του ατόμου υδρογόνου από το άτομο του N(3) προς το άτομο του θείου [171]. Ακόμη το άτομο του θείου στην αποπρωτονιωμένη μορφή του υποκαταστάτη L^- αποτελεί καλύτερο άτομο δότη ηλεκτρονίων από το άτομο αζώτου του

πυριδινικού δακτυλίου (ή μια ισχυρή βάση), λόγω του αρνητικού φορτίου το οποίο φέρει. Η υψηλή αυτή τιμή του pK_{a1} δείχνει επίσης ότι τα 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης συμπεριφέρονται ως ασθενή μονοπρωτικά οξέα [168].

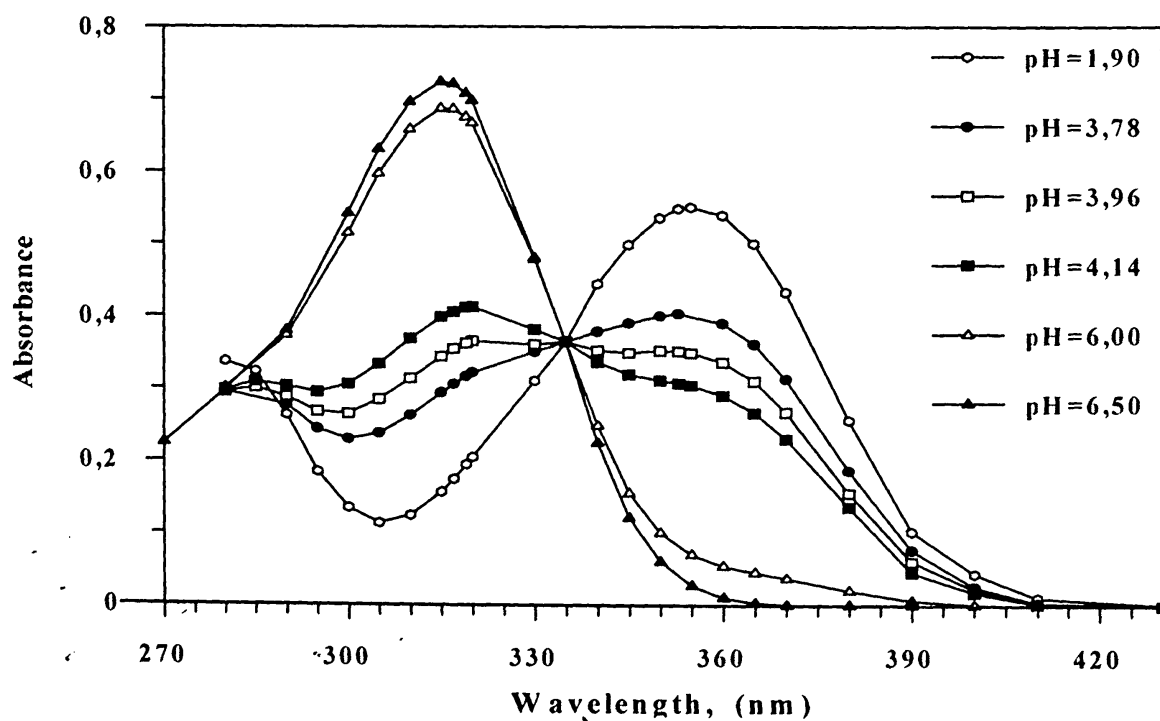
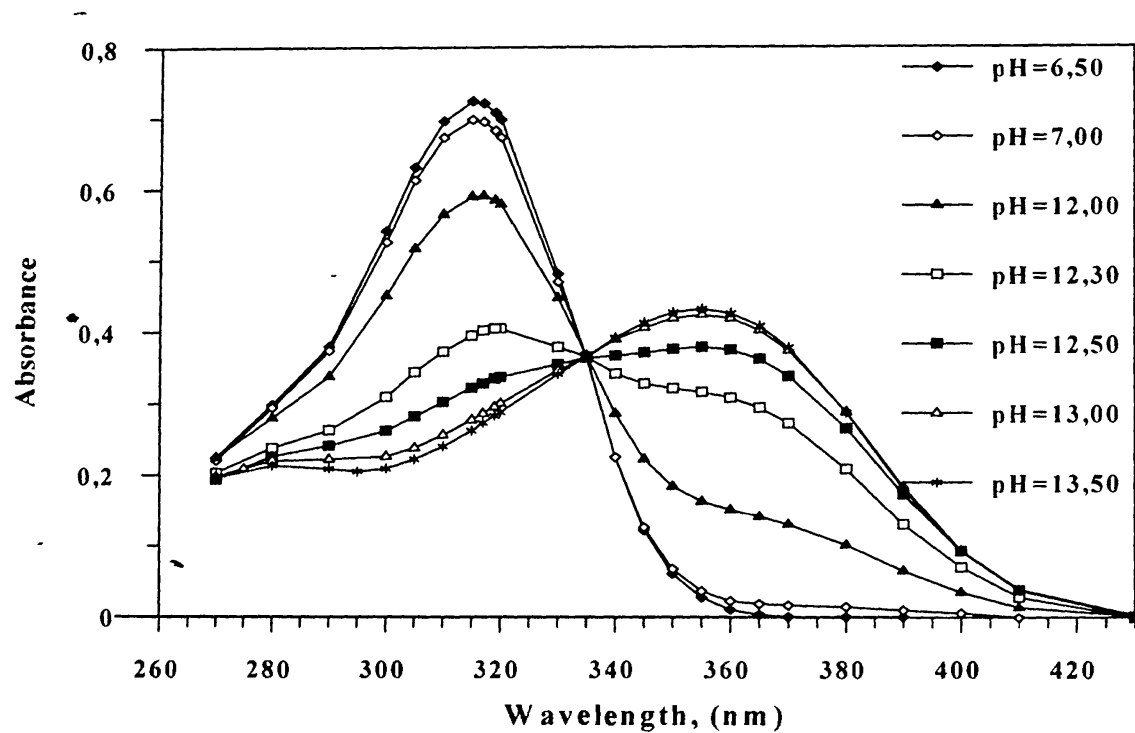
Κατά τη φασματοφωτομετρική μελέτη λοιπόν, επιβεβαιώνεται ότι σε υδατικά διαλύματα οι θειοσεμικαρβαζόνες HL4DH, HL4M, HL4E και HL4P συμπεριφέρονται ως μονοπρωτικά οξέα και ως μονόξινες βάσεις, είναι δηλαδή αμφολύτες. Σε πολύ ισχυρά όξινα διαλύματα η ύπαρξη της αποπρωτονιωμένης μορφής L^- είναι σχεδόν αμελητέα και οι θέσεις ένταξης του μεταλλοϊόντος με το μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης είναι το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου και το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου. Αντίθετα σε πολύ ισχυρά αλκαλικά διαλύματα οι θειοσεμικαρβαζόνες βρίσκονται με την μορφή L^- και έτσι οι θέσεις ένταξής τους με το ιόν του $Pd(II)$ είναι τώρα το άτομο θείου της θειόλης και το άτομο αζώτου του αζωμεθινίου. Ο τρόπος αυτός ένταξης της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της είναι σύμφωνος και με τα αποτελέσματα των άλλων μελετών που αναφέρθηκαν στα κεφάλαια 7 και 8.

Βιβλιογραφικά δεδομένα [105, 219c] αναφέρουν επίσης ότι φαινυλο-θειοσεμικαρβαζόνες της πυριδοξάλης και της 3-υδροξυπυριδίνης-2-αλδεϋδης εμφανίζουν μια επιπλέον σταθερά αποπρωτονίωσης, ενώ όλες οι διθειοσεμικαρβαζόνες, όπως είναι η πυριδίνη-2,6-διαλδεϋδη διθειοσεμικαρβαζόνη, έχουν γενικά δύο σταθερές ιονισμού, μία πρωτονίωσης και μία αποπρωτονίωσης, λόγω της μεγάλης απόστασης των δύο $-SH$ ομάδων, η οποία καθιστά τη διάστασή τους φασματοφωτομετρικά δυσδιάκριτη [105].

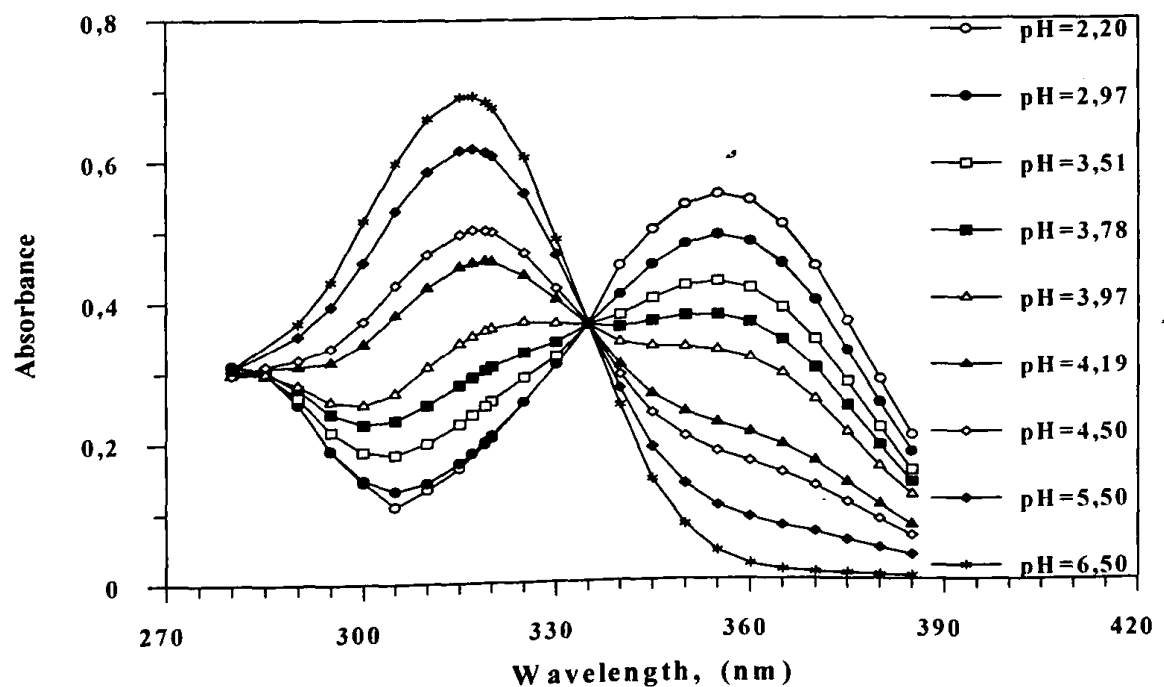
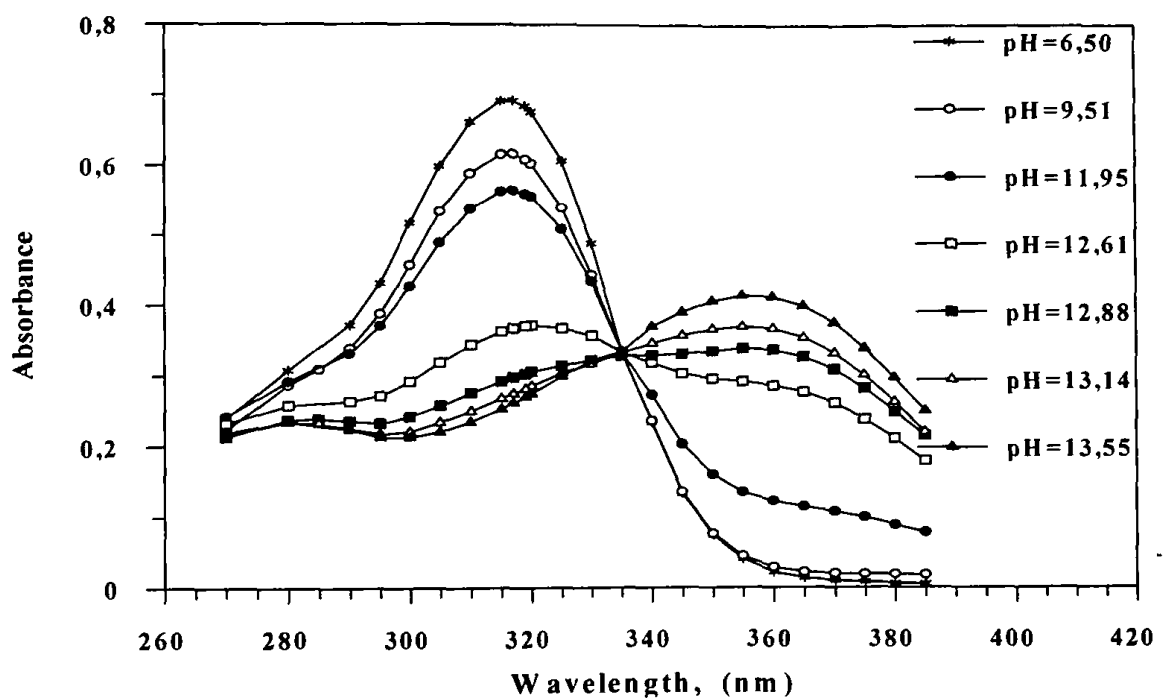


Σχήμα 83 : Φάσματα απορρόφησης της HL4DH (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.



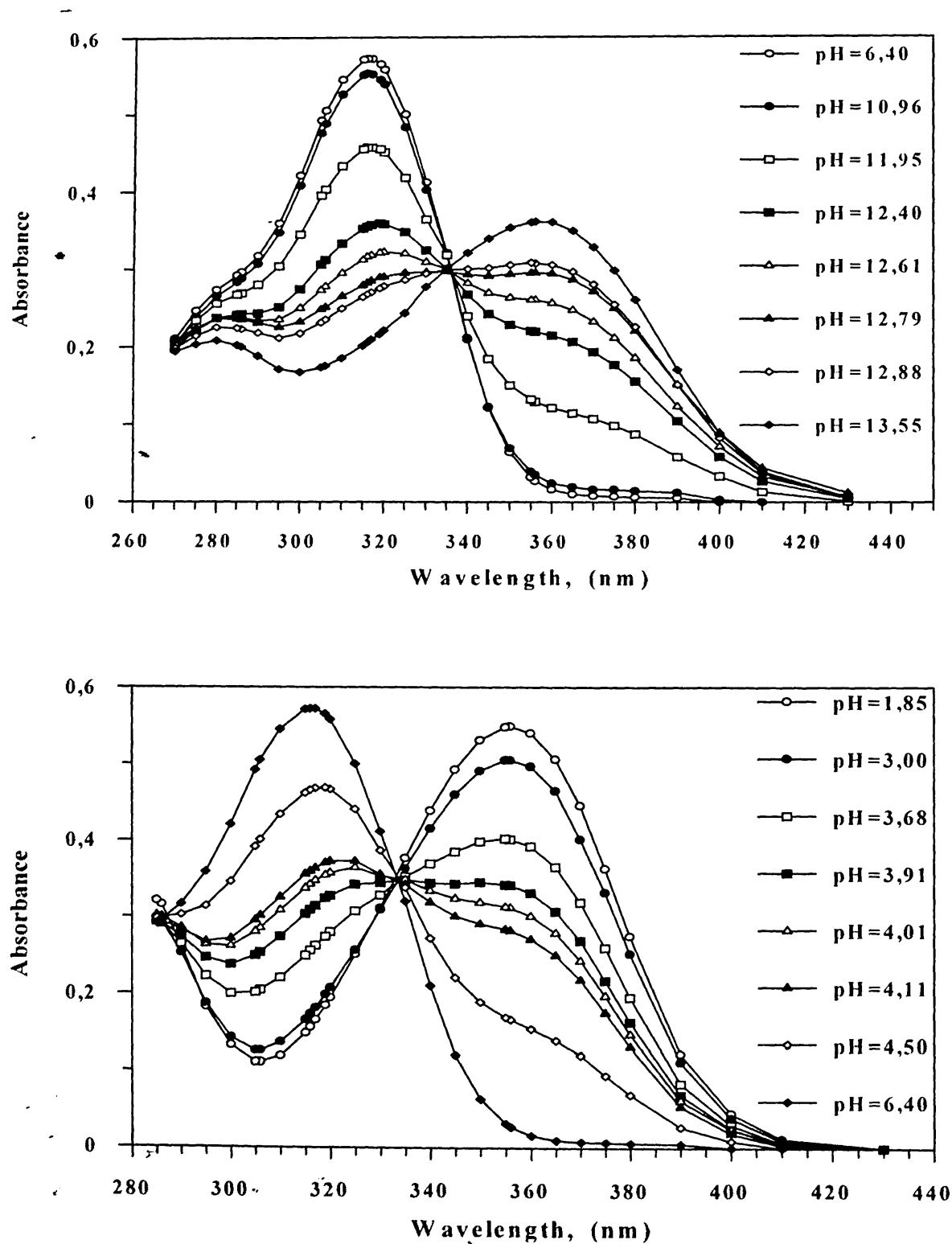


Σχήμα 84 : Φάσματα απορρόφησης της HL4M (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.



Σχήμα 85 : Φάσματα απορρόφησης της HL4E (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.





Σχήμα 86 : Φάσματα απορρόφησης της HL4P (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.

9. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΛΛΑΔΙΟΥ(II) ΜΕ ΤΑ ^4N -ΜΟΝΟ- ΚΑΙ $^4\text{N},^4\text{N}$ -ΔΙ- ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ.

9.1. Γενικά

Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις του μεταλλικού ιόντος του Pd(II) με τα ^4N -μονο- και $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης παρασκευάσθηκαν και μελετήθηκαν σε μια προσπάθεια να βρεθούν οι ενώσεις εκείνες οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένη αντικαρκινική δραστηριότητα και/ή μειωμένη τοξικότητα, καθώς επίσης και στη διερεύνηση των μηχανισμών στους οποίους μπορεί να συμμετέχουν μη-ενταγμένα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών και σύμπλοκες ενώσεις τους με μέταλλα μετάπτωσης.

Η αντικαρκινική και η κυτταρογενετική επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα ^4N -μονο- και $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έχει μελετηθεί σε ποντίκια που έφεραν P388 λευχαιμία καθώς και σε καλλιέργειες κυττάρων P388, L1210, EAT (Ehrlich Ascites Tumor) και BHK (φυσιολογικά κύτταρα) [169-171, 220]. Η κυτταροστατική και κυτταρογενετική δράση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα ^4N -μονο- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, *in vivo* και *in vitro*, έγινε από τον κ. Αθανάσιο Παπαγεωργίου, στο Αντικαρκινικό Ινστιτούτο Θεσσαλονίκης "Θεαγένειο" και ομάδα επιστημόνων του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ενώ η δράση των $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έγινε στα πειραματικά εργαστήρια του Illinois State University από τον Professor Douglas X. West και τους συνεργάτες του. Τα κριτήρια της βιολογικής δράσης όλων των ενώσεων ήταν η συχνότητα των χρωματιδιακών ανταλλαγών (Sister Chromatid Exchange, SCE) σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα (Κεφ. 9, Παρ. 9.1.1.), η επιβίωση BDF1 υβριδίων ποντικών με μεταμοσχευμένο όγκο P388, σύμφωνα με το πρωτόκολλο NCI (Κεφ. 9, Παρ. 9.1.2.) και η νεοσύνθεση του DNA σε καλλιέργειες καρκινικών και

φυσιολογικών κυττάρων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού θυμιδίνης (Κεφ. 9, Παρ. 9.1.3.).

9.1.1. Συχνότητα των χρωματιδιακών ανταλλαγών (SCE) σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα.

Το χρωματίδιο είναι μια απλή μακριά έλικα DNA διπλωμένη και ελυσσόμενη στις διαστάσεις ενός χρωμοσώματος - πάνω από 1m DNA συσκευασμένο στη δομή 1μ. ή 2μ. σε διάμετρο και γύρω στα 10μ. σε μήκος. Οι αλληλεπιδράσεις με τις πρωτεΐνες κρατούν το μακρύ νήμα σε συμπαγή μορφή. Το πρώτο μοντέλο που προτάθηκε είχε πρωτεϊνικούς δεσμούς ανάμεσα στα τμήματα του DNA, επειδή εκείνη την εποχή δεν υπήρχε ένδειξη συνεχόμενων πολυμερών διαστάσεων τέτοιων όσο ενός χρωμοσώματος. Ωστόσο, καθώς συσσωρεύονταν ενδείξεις για τη διάσπαση των χρωμοσωμάτων από την DNάση, λόγω της αποτυχίας των πρωτεασών να προκαλέσουν ρήγματα και της ανάγκης για σύνθεση του DNA στην επιδιόρθωση των ρηγμάτων στα χρωμοσώματα, εγκαταλείφθηκε η ιδέα των δεσμών και αντικαταστάθηκε από την πρόταση ότι πρόσκαιρες μονόκλωνες χαραγές (nicks) θα επαρκούσαν για την εξήγηση του ξετυλίγματος και του διαχωρισμού του DNA κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του [221].

Οι χρωματιδιακές ανταλλαγές μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της κακής λειτουργίας ενζύμων παρομοίων με τη γυράση, η οποία λειτουργεί κατά την αντιγραφή του DNA. Αυτά τα ένζυμα κόβουν και τις δύο αλυσίδες του DNA, όπως κάνουν ορισμένες περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Φαίνεται ότι υπάρχει μια ορισμένη αλληλουχία, αλλά αυτή η απαίτηση είναι λιγότερο αυστηρή από ό,τι για τις περιοριστικές ενδονουκλεάσες. Η μια έλικα του DNA περνά μέσω ενός σπασίματος μέσα στην άλλη χωρίς την απελευθέρωση των άκρων από το μόριο της γυράσης. Τα άκρα τότε επανενώνονται και το ένζυμο αποσπάται από το DNA. Εξαιτίας των κακώσεων του DNA ή της κακής λειτουργίας του ενζύμου κατά το πέρασμα, τα δύο χρωματίδια μπορεί να σπάσουν ή να παραταχθούν λανθασμένα κατά την επανασύνδεση, έτσι ώστε να προκληθεί χρωματιδιακή ανταλλαγή.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει πως η αποτελεσματικότητα των αντικαρκινικών μέσων στην επαγωγή της SCE στα καρκινικά κύτταρα των τρωκτικών *in vitro* [222, 223] και *in vivo* [223, 224] μπορεί να συσχετισθεί θετικά με την *in vivo* καρκινική απόκριση στα μέσα αυτά. Αυτό υποδεικνύει πως η εκτίμηση των SCEs μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της ευαισθησίας των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων στα χημειοθεραπευτικά μέσα καθώς και της ετερογένειας της ευαισθησίας του φαρμάκου μέσα σε ξεχωριστούς καρκίνους. Μελέτες για την εύρεση της σχέσης μεταξύ της επαγωγής των SCEs και άλλων εκφράσεων της γενοτοξικότητας (genotoxicity) έχουν δείξει την ύπαρξη μιας θετικής σχέσης μεταξύ των SCEs και του μειωμένου χρόνου επιβίωσης των κυττάρων και των μεταβολών στον κύκλο της κινητικής τους [225, 226]. Περαιτέρω, βρέθηκε ότι ένα κοινό στοιχείο, πιθανά ένας ειδικός τύπος βλάβης του DNA που προκαλείται από ορισμένους παράγοντες, είναι υπεύθυνο για την επαγωγή των SCEs και τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης και του χρόνου επιβίωσης των κυττάρων [225, 227]. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα των SCEs, τόσο μεγαλύτερη είναι η επιβράδυνση των κυτταρικών διαιρέσεων (τόσο μικρότερος ο ΔΡΠ - Δείκτης Ρυθμού Πολλαπλασιασμού). Οι SCEs έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως πολύ ευαίσθητοι δείκτες της κυτταρογενετικής βλάβης ή/και επιδιορθωτικών μηχανισμών των βλαβών του DNA, ενώ ο PRI (ρυθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων) έχει χρησιμοποιηθεί ως "δείκτης" κυτταροτοξικότητας (μέθοδος FPG, 7). Πολλά αντικαρκινικά φάρμακα ασκούν την κυτταροτοξική τους (cytotoxic) επίδραση κυρίως ως αποτέλεσμα της χημικής μετατροπής του DNA, ακριβώς του τύπου που μπορεί να επιδιορθωθεί με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA [228]. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο είναι χρήσιμο να σημειωθεί ότι τα EAT κύτταρα (Ehrlich Ascites Tumor), όπως και τα ανθρώπινα κύτταρα, είναι πολύ ικανά στην προαντιγραφική επιδιόρθωση (prereplication repair). Συνεπώς αναμένεται ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA και στους δύο τύπους κυττάρων θα διαταραχθούν με ένα παρόμοιο τρόπο από τα ίδια δυναμικά χημειοθεραπευτικά [229].



9.1.2. Η επιβίωση BDF1 υβριδίων ποντικών με μεταμοσχευμένο όγκο P388 σύμφωνα με το πρωτόκολλο NCI (National Cancer Institute, USA).

Οι επί τοις εκατό αυξήσεις στο χρόνο ζωής, υπολογίστηκαν με βάση τις αυξήσεις του μέσου χρόνου επιβίωσης των ομάδων, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως χημειοθεραπευτικά μέσα οι συντιθείσες σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II), σε σύγκριση με το μέσο χρόνο ζωής των ομάδων στις οποίες δε χρησιμοποιήθηκαν [229, 230]. Μια ένωση θεωρείται ενεργή αν προκαλεί αύξηση του χρόνου επιβίωσης μεγαλύτερη από 25% (test/control (T/C) > 125%,).

9.1.3. Η νεοσύνθεση του DNA σε καλλιέργειες καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων μετά τη χορήγηση ραδιενεργού θυμιδίνης.

Το ποσοστό ενσωμάτωσης της ^3H -θυμιδίνης πάνω στο DNA αποτελεί δείκτη της αναστολής της νεοσύνθεσης του DNA μετά τη χορήγηση των εξεταζομένων ουσιών [231].

9.2. Βιολογική δράση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σε *in vivo* και *in vitro* βιολογικά συστήματα.

Η συχνότητα των χρωματιδιακών ανταλλαγών (SCEs) είναι μια πολύ ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης μεταλλαξιγόνων και/ή καρκινογόνων και μια μέθοδος προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας *in vitro* [222, 232] και *in vivo* [224, 233]. Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι ο προσδιορισμός του ρυθμού πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων (PRI) σε καλλιέργειές τους μπορεί να είναι ένας χρήσιμος και ευαίσθητος δείκτης της κυτταρικής τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων [234]. Η SCEs χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο βιολογικής δράσης των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και τα αποτελέσματα της επίδρασης αυτής φαίνονται στον Πίνακα XXXXIV.

Πίνακας XXXIV : Επίδραση των ενώσεων του Pd(II) στις SCEs και στο μιτωτικό κύκλο σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων ανθρώπων^{*,*}.

Ενώσεις C(μM)	SCEs / κυτ ± SE ^b	ΔΠΠ ^a (PRI)	Ενώσεις C(μM)	SCEs / κυτ ± SE ^b	ΔΠΠ ^a (PRI)
Μάρτυρας (Control)	9.10 ± 0.70	1.62	Μάρτυρας (Control)	7.54 ± 0.41	1.97
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂ 5	10.82 ± 1.33	1.54	[Pd(HL4E) ₂]Br ₂ 5	8.67 ± 0.51	1.28
10	13.15 ± 1.10	1.36	15	c	-
[Pd(HL4M) ₂]Br ₂ 5	11.14 ± 0.90	1.46	[Pd(L4E)Br] 5	9.28 ± 0.43	1.73
10	15.13 ± 1.74	1.50	15	9.11 ± 0.41	1.47
[Pd(L4M)Cl] 5	12.15 ± 1.27	1.72	[Pd(Lhexim)Cl] 5	9.38 ± 0.73	1.57
10	13.35 ± 1.28	1.33	15	c	-
[Pd(L4M) ₂] 5	15.47 ± 1.50	1.40	[Pd(Lhexim)Br] 5	9.40 ± 0.96	1.20
10	13.25 ± 2.04	1.19	15	c	-
Μάρτυρας (Control)	9.11 ± 0.37	2.06	[Pd(Lhexim) ₂] 5	11.30 ± 0.70 ^d	1.29 ^e
			15	c	-
Hlhexim 5	11.47 ± 0.63	1.86	HL4Ph 5	-	-
15	10.54 ± 0.61	2.05	15	8.92 ± 1.11	1.62
Μάρτυρας (Control)	11.24 ± 0.77	2.49			
HL4E 5	14.09 ± 1.08	1.53			
15	11.06 ± 1.52	1.18			

* Αναφορά [220].

^a ΔΠΠ (Δείκτης Ρυθμού Πολ/μού, PRI) : $M1+2M2+3M3+... / 100$, όπου M1, M2, M3 = % αντίστοιχη αναλογία μιτωτικών διαιρέσεων. Οι τιμές SCEs συσχετίστηκαν με το ΔΠΠ : $r = -0.64$, $p < 0.05$.

^b Η κάθε τιμή αντιστοιχεί στο μέσο όρο 25 μεταφάσεων.

^c Ανεπαρκής αριθμός μιτώσεων για να δώσουν μια μέση τιμή SCE και ΔΠΠ.

^d Στατιστικά σημαντική αύξηση (t - test)

^e Στατιστικά σημαντική αύξηση (χ^2 - test)

Τα αποτελέσματα επίσης της *in vivo* αντινεοπλαστικής δράσης σε μεταμοσχευμένα ποντίκια με λεμφοκυτταρική αναιμία P388, όλων των σύμπλοκων ενώσεων, δίνονται στον Πίνακα XXXV.



Πίνακας XXXV : Αντινεοπλαστική δράση σε μεταμοσχευμένα ποντίκια με λεμφοκυτταρική αναιμία P388*.

ΕΝΩΣΗ	MST ^a	T/C % ^b εφ' άπαξ	T/C % ^c D/2 x 3
Control		100	100
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	12.0	105	
[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	11.0	97	
[Pd(L4M)Cl]	11.6	102	
[Pd(L4M) ₂]	11.3	99	
HL4E		111	113
[Pd(HL4E) ₂]Cl ₂		122	123
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂		127	127
[Pd(L4E)Cl]		127	128
[Pd(L4E)Br]		118	115
[Pd(L4E) ₂]		122	138
HL4Ph		122	138
HLhexim		126	112
[Pd(Lhexim)Cl]		133	126
[Pd(Lhexim)Br]		109	110
[Pd(Lhexim) ₂]		146	166

* Αναφορές [169] και [220].

^a Μέση επιβίωση των ποντικών σε ημέρες.

^b % αύξηση της επιβίωσης των εξεταστέων (P388) μετά τη χορήγηση των ουσιών.

^c D/2 x 3 = μισή θεραπευτική δόση χορηγούμενη κατά την 1η, 5η, 9η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση του όγκου.

Η τοξικότητα όλων των σύμπλοκων ενώσεων υπολογίστηκε σε BDF1 ποντίκια (ομάδα δέκα ζώων ανά δόση) και τα αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα XXXVI.

Πίνακας XXXXVI : Οξεία τοξικότητα των ενώσεων του Pd(II) σε BALB / C ποντίκια*.

ΕΝΩΣΗ	LD ₅₀ ^a μγ / g Βάρος σώματος	LD ₁₀ ^a μγ / g Βάρος σώματος
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	42	18
[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	35	22
[Pd(L4M)Cl]	300	200
[Pd(L4M) ₂]	42	30
HL4E	25	13
[Pd(HL4E) ₂]Cl ₂	20	8
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	37.5	30
[Pd(L4E)Cl]	20	10
[Pd(L4E)Br]	25	14
[Pd(L4E) ₂]	50	35
HL4Ph	50	35
HLhexim	25	13
[Pd(Lhexim)Cl]	75	50
[Pd(Lhexim)Br]	88	60
[Pd(Lhexim) ₂]	37.5	30

* Αναφορές [169] και [220].

^a LD₅₀, LD₁₀ = Θανατηφόρες δόσεις στο 50% και στο 10%, αντίστοιχα του πληθυσμού των πειραματόζων. Κάθε κυτταροστατική δόση χορηγήθηκε σε ομάδα 10 ποντικών.

Τα αποτελέσματα της επίδρασης των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στη νεοσύνθεση του DNA σε καλλιέργειες P388 και L1210 κυττάρων, δίνονται στον Πίνακα XXXXVII. Η σύνθεση του DNA υπολογίστηκε μετά από 30min επώασης των κυττάρων με ³H-θυμιδίνη και κάθε αριθμός αντιστοιχεί στην επί τοις εκατό αναστολή της ενσωμάτωσης της ραδιενεργού θυμιδίνης ³H-TdR (10⁶ κύτταρα σε αντίστοιχο καλλιεργητικό υλικό με 1 μCi / ml ³H-TdR).



Πίνακας XXXXVII : Επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στη νεοσύνθεση του DNA σε κυτταροκαλλιέργειες*.

A/A	ΕΝΩΣΗ	P388 ^a	L1210 ^a	EAT ^a	BHK ^b
1	[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂	68	61	73	65
2	[Pd(HL4M) ₂]Br ₂	67	66	72	61
3	{Pd(L4M)Cl}	15	2	22	25
4	[Pd(L4M) ₂]	47	64	60	51
5	HL4E	47	32		
6	[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	85	61		
7	[Pd(L4E)Br]	54	21		
8	HL4Ph	75	48		
9	[Pd(L4Ph)Cl]	83	60		
10	[Pd(L4Ph)Br]	76	54		
11	[Pd(L4Ph) ₂]	71	49		
12	HL4DM	73	53		
13	[Pd(L4DM)Cl]	64	42		
14	[Pd(L4DM)Br]	35	25		
15	[Pd(L4DM) ₂]	75	44		
16	HLhexim	57	42		
17	[Pd(Lhexim)Cl]	58	30		
18	[Pd(Lhexim)Br]	25	40		
19	[Pd(Lhexim) ₂]	80	59		
20	[Pd(L4P)Cl]	54	29		
21	[Pd(L4P)Br]	62	28		
22	HL4DP	82	58		
23	[Pd(L4DP)Cl]	62	47		
24	[Pd(L4DP)Br]	62	45		

* Αναφορές [169] και [220].

^a Σειρές καρκινικών κυττάρων.

^b Φυσιολογικά κύτταρα.

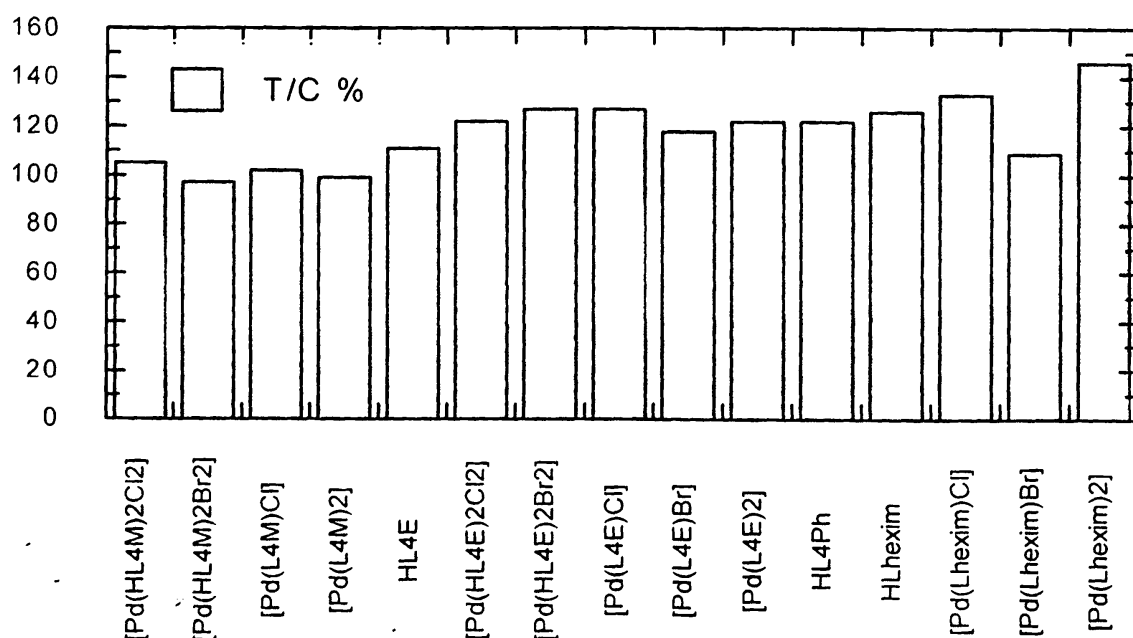
Οι ενώσεις της 2-ακετυλοπυριδίνης ⁴N-μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4M) παρατηρούμε ότι εμφανίζουν μικρή δοσοεξαρτώμενη αύξηση των SCEs και

αρνητική συσχέτιση με τον ΔΡΠ (Δείκτη Ρυθμού Πολλαπλασιασμού) των λεμφοκυττάρων [235]. Η ένωση $[Pd(L4M)_2]$ παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική αύξηση των SCEs και ελάττωση του ΔΡΠ (Πίνακας XXXXIV) και πιθανόν εμπλέκεται στην πρόκληση χρωμοσωμικών βλαβών που επάγει τις SCEs. Από τις υπόλοιπες ενώσεις του Πίνακα XXXXIV, του $Pd(II)$ με την HL4E και την HLhexim, τη μεγαλύτερη κυτταρογενετική (τιμή SCEs) και κυτταροστατική δράση (PRI) εμφανίζει η $[Pd(Lhexim)_2]$ [236]. Ωστόσο, όλες οι ενώσεις αυτές παρατηρούμε ότι εμφανίζουν καθυστέρηση των κυτταρικών διαιρέσεων, με την ένωση $[Pd(Lhexim)_2]$ να έχει τη μεγαλύτερη τιμή SCEs και τις ενώσεις $[Pd(Lhexim)_2]$, $[Pd(Lhexim)Br]$ και $[Pd(HL4E)_2]Br_2$ να προκαλούν τη μεγαλύτερη επιβράδυνση των κυτταρικών διαιρέσεων (μικρή τιμή του δείκτη ρυθμού πολλαπλασιασμού ΔΡΠ) [220].

Από τα αποτελέσματα της κυτταρογενετικής, έχει βρεθεί γενικά ότι η αποτελεσματικότητα στην επαγωγή της SCE από αντικαρκινικούς παράγοντες σε καρκινικά κύτταρα *in vitro* [198] μπορεί να συσχετισθεί θετικά με την *in vivo* ανταπόκριση των όγκων στους παράγοντες αυτούς, προτείνοντας έτσι ότι ο προσδιορισμός της SCE μπορεί να προβλέψει τόσο την ευαισθησία των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όσο και την ετερογένεια της ευαισθησίας των φαρμάκων μέσα σε ξεχωριστούς όγκους [220]. Ο SCE προσδιορισμός έχει προληπτική αξία, ως ένας κλινικός προσδιορισμός φαρμάκων, για τον οποίο έχει καθιερωθεί μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην κυτταροστατικότητα και την επαγωγή των SCEs [232, 233]. Στις σύμπλοκες ενώσεις του $Pd(II)$ με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης η ένωση $[Pd(Lhexim)_2]$ είναι φανερά δραστική έναντι της λευχαιμίας P388, προκαλεί επαγωγή των SCEs και καθυστέρηση της κυτταρικής διαίρεσης σε κανονικά λεμφοκύτταρα ανθρώπου. Επίσης, αντιλευχαιμική δράση και κυτταρική διαίρεση σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων εμφανίζουν και οι ενώσεις $[Pd(HL4E)_2]Br_2$, HLhexim και $[Pd(Lhexim)Cl]$ (Πίνακες XXXXIV και XXXXV). Ωστόσο, όλες οι ενώσεις που μελετήσαμε θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι δεν έχουν ως κύριο "στόχο" τους την πρόκληση βλαβών στο επίπεδο του γενετικού υλικού, ενώ εμφανίζουν έντονη κυτταροστατικότητα πιθανώς συνδεδεμένη με το μεταβολισμό του κυττάρου [220, 236].



Στον Πίνακα XXXXV παρατηρούμε την αντικαρκινική δράση που εμφανίζουν *in vivo* μερικές από τις ενώσεις μας ($T/C > 125\%$). Η δράση τους αυτή αυξάνεται καθώς μεγαλώνει το μέγεθος της 4N -υποκατάστασης στο μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης (Σχήμα 87) [171, 220]. Σε μερικές επίσης περιπτώσεις παρατηρήθηκε ότι η δράση της σύμπλοκης ένωσης του μεταλλοϊόντος είναι μεγαλύτερη από τη δράση του ελεύθερου μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης. Έτσι λοιπόν βλέπουμε ότι η αντικαρκινική και κυτταρογενετική επίδραση της ένωσης $[Pd(Lhexim)_2]$ ($T/C\% = 166$) είναι φανερά μεγαλύτερη από αυτή των ενώσεων $[Pd(HL4E)_2]Br_2$ ($T/C\% = 127$), $[Pd(Lhexim)Cl]$ ($T/C\% = 126$) και του μη ενταγμένου μορίου του υποκαταστάτη HLhexim ($T/C\% = 112$). Το γεγονός αυτό πιθανό να οφείλεται στο ότι στην ένωση $[Pd(Lhexim)_2]$ το ιόν του Pd(II) ενώνεται με δύο μόρια του υποκαταστάτη Lhexim και έτσι έχει την δυνατότητα να αλληλεπιδρά καλύτερα με παρόμοιες ομάδες, όπως είναι αυτές που υπάρχουν στο DNA και στις πρωτεΐνες [220].

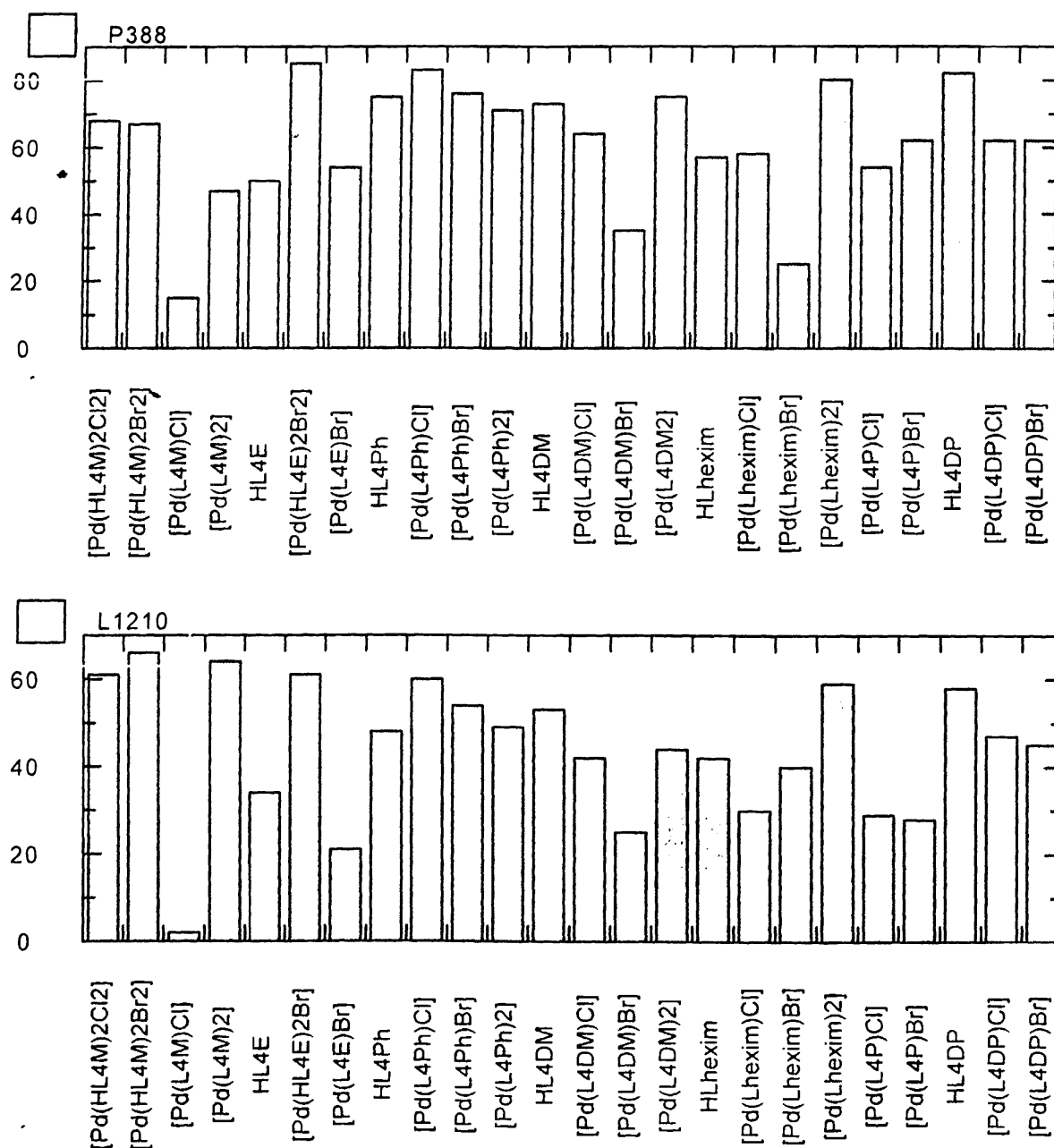


Σχήμα 87 : Αντινεοπλαστική δράση σε μεταμοσχευμένα ποντίκια με λεμφοκυτταρική αναιμία P388 των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.

Η συμπλοκοποίηση επίσης των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, HL4E και HLhexim με το ιόν του Pd(II) μειώνει την κυτταροτοξικότητα των μη ενταγμένων θειοσεμικαρβαζονών και πιθανά και αυτή του Pd(II) [220]. Η αντικατάσταση ωστόσο της ομάδας $-N^4E$ με μια περισσότερο ογκώδη, όπως είναι η ομάδα $-N^4(CH_2)_6$, στο μόριο της HLhexim, φαίνεται ότι οδηγεί σε αύξηση της αντινεοπλαστικής δράσης (Πίνακας XXXXV, % T/C_{HL4E} = 111 και % T/C_{HLhexim} = 126).

Μολονότι όμως η ένωση [Pd(Lhexim)₂] είναι περισσότερη δραστική *in vivo* (Πίνακας XXXXV, Σχήμα 87), η ένωση [Pd(HL4E)₂]Br₂ είναι περισσότερο δραστική *in vitro* (Πίνακας XXXXVII, Σχήμα 88). Στον Πίνακα λοιπόν XXXXVII παρατηρούμε την επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στη σύνθεση του DNA { % αναστολή της (³H-μεθυλο)θυμιδίνης } σε P388 και L1210 καλλιέργειες κυττάρων. Η DNA σύνθεση προσδιορίστηκε μετά από 30min επώασης των 10⁶ κυττάρων σε 1mCi ραδιενεργού ουσίας σε 1ml διαλύματος. Η σχηματική παράσταση της επίδρασης αυτής, όλων των εξεταζόμενων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης φαίνεται στο σχήμα 88. Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτών, παρατηρούμε ότι η επί τοις εκατό αναστολή της ενσωμάτωσης της ραδιενεργού θυμιδίνης κατά της νεοσύνθεσης του DNA εμφανίζεται ιδιαίτερα αυξημένη στην κυτταρική σειρά P388 έναντι της L1210. Η σειρά δραστικότητας των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στην αναστολή ενσωμάτωσης της ραδιενεργού θυμιδίνης στο DNA της καλλιέργειας P388 κυττάρων είναι: [Pd(HL4E)₂]Br₂ > [Pd(L4Ph)Cl] > HL4DP > [Pd(Lhexim)₂] > > [Pd(L4Ph)Br] > HL4Ph = [Pd(L4DM)₂] > HL4DM > [Pd(L4Ph)₂] > > [Pd(HL4M)₂]Cl₂ > [Pd(HL4M)₂]Br₂ > [Pd(HL4M)Cl] > [Pd(L4P)Br] = = [Pd(L4DP)Cl] = [Pd(L4DP)Br] > [Pd(Lhexim)Cl] > HLhexim > [Pd(L4P)Cl] = = [Pd(L4E)Br] > [Pd(L4M)₂] = HL4E > [Pd(L4DM)Br] > [Pd(Lhexim)Br] > > [Pd(L4M)Cl]. Αντίστοιχα η σειρά δραστικότητας σε καλλιέργειες L1210 κυττάρων είναι: [Pd(HL4M)₂]Br₂ > [Pd(L4M)₂] > [Pd(HL4M)₂]Cl₂ = = [Pd(HL4E)₂]Br₂ > [Pd(L4Ph)Cl] > [Pd(Lhexim)₂] > HL4DP > [Pd(L4Ph)Br] > > HL4DM > [Pd(L4Ph)₂] > HL4Ph > [Pd(L4DP)Cl] > [Pd(L4DP)Br] > > [Pd(L4DM)₂] > [Pd(L4DM)Cl] = HLhexim > [Pd(Lhexim)Br] > HL4E >

> [Pd(Lhexim)Cl] > [Pd(L4P)Cl] > [Pd(L4P)Br] > [Pd(L4DM)Br] > [Pd(L4E)Br] > [Pd(L4M)Cl] [171, 183].



Σχήμα 88 : Επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στη σύνθεση του DNA σε καλλιέργειες κυττάρων P388 και L1210.

Από το σχήμα 88 παρατηρούμε ότι οι περισσότερες δραστικές ενώσεις *in vitro* είναι οι [Pd(HL4E)₂]Br₂ και [Pd(HL4M)₂]Br₂, για τις δύο καλλιέργειες κυττάρων

P388 και L1210 αντίστοιχα και ακολουθούν οι $[Pd(Lhexim)_2]$, $[Pd(L4Ph)Cl]$ και $[Pd(L4M)_2]$. Από τις ενώσεις αυτές βλέπουμε ότι οι $[Pd(HL4E)_2]Br_2$ και $[Pd(Lhexim)_2]$ είναι από τις πιο δραστικές τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* και η δράση τους αυτή μπορεί να συγκριθεί περισσότερο με τις σύμπλοκες ενώσεις των αντιστοιχών υποκαταστατών παρά με τους ίδιους τους μη ενταγμένους υποκαταστάτες, HL4E και HLhexim, αντίστοιχα [220].

9.3. Αντιμυκητιακή δράση των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II).

Η αντιμυκητιακή δράση των 4N -μονο- και $^4N,^4N$ -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του παλλαδίου(II) εξετάσθηκε έναντι των *Aspergillus niger* και του *Raecilomyces variotii*. Τα πειράματα αυτά πραγματοποιήθηκαν στα εργαστήρια του Illinois State University από τους καθηγητές Douglas X. West και A. Liberta και τους συνεργάτες τους.

Στους Πίνακες XXXXVIII και XXXXIX δίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα της αναστολής ανάπτυξης των *Aspergillus niger* και *Raecilomyces variotii* αντίστοιχα, τόσο για τα μη ενταγμένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης όσο και για τις σύμπλοκες ενώσεις τους με το ιόν του Pd(II). Μαζί με τα αποτελέσματα αυτά δίνονται και οι τιμές της αντίστοιχης ανασταλτικής δράσης των θειοσεμικαρβαζονών με το Cu(II) και το Ni(II).



Πίνακας XXXXVIII : Αναστολή ανάπτυξης του *Aspergillus niger* από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), Cu(II) και Ni(II).

Ένωση	200 ^a	400 ^a	600 ^a	1000 ^a	1600 ^a
[Pd(L4DH)Cl]	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(L4DH)Br]					6.0
[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂					6.0
[Pd(L4DH) ₂]	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
HL4M	6.0	9.8	12.2	16.2	17.5
[Pd(L4M)Cl]	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂					6.0
HL4E	6.0	6.0	7.5	11.5	15.0
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(L4E)Br]					6.0
[Pd(L4E)Cl]					6.0
[Pd(L4E) ₂]	6.0				
HL4P	6.0	6.5	6.0	13.5	13.7
[Pd(L4P)Cl]	6.0				
[Pd(L4P)Br]	6.0				
HL4Ph	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(L4Ph)Cl]	6.0				
[Pd(L4Ph)Br]	6.0				
[Pd(L4Ph) ₂]	6.0				
[Pd(L4Ch)Cl]	6.0				
[Pd(L4Ch)Br]	6.0				
[Pd(L4Ch) ₂]	6.0				
HL4DM	11.7	13.7	16.3	19.8	21.5
[Pd(L4DM)Cl]	6.0			6.0	
[Pd(L4DM)Br]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(L4DM) ₂]	6.0	6.0	6.0		
HL4DP	15.0	18.0	19.5	20.3	20.5
[Pd(L4DP)Cl]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(L4DP)Br]	6.0				
[Ni(L4DP)Cl]	8.0	10.3	10.8	11.2	11.3
[Cu(L4DP)Cl]	13.0	18.7	18.0	20.2	19.7
HLhexim	7.7	8.3	9.5	10.5	10.8
[Pd(Lhexim)Cl]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(Lhexim)Br]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(Lhexim) ₂]	6.0				
[Ni(Lhexim)Cl]	8.5	9.3	10.2	12.0	11.8
[Cu(Lhexim)Cl]	17.7	17.8	19.2	20.3	18.5

^a Συγκέντρωση σε µg / ml. 6.0 mm είναι το μέγεθος του δίσκου και επομένως στην τιμή αυτή δεν υπάρχει καμία δράση έναντι του *Aspergillus niger*.

Πίνακας XXXXIX : Αναστολή ανάπτυξης του *Paecilomyces variotii* από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), Cu(II) και Ni(II).

Ένωση	200 ^a	400 ^a	600 ^a	1000 ^a	1600 ^a
[Pd(L4DH)Cl]	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(L4DH)Br]				6.0	
[Pd(HL4DH) ₂]Cl ₂	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(HL4DH) ₂]Br ₂				6.0	
[Pd(L4DH) ₂]	6.0	6.0	6.0	6.0	11.0
HL4M	6.0	8.3	10.0	14.4	17.7
[Pd(L4M)Cl]	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(HL4M) ₂]Cl ₂				8.2	
HL4E	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(HL4E) ₂]Br ₂	6.0			24.5	
[Cu(HL4E) ₂]Cl ₂	6.0	9.8	11.2	15.5	18.5
[Pd(L4E)Br]				7.3	
[Pd(L4E)Cl]				6.3	
[Pd(L4E) ₂]	6.0				
HL4P	24.8	25.8	26.7	27.5	28.0
[Pd(L4P)Cl]	6.0				
[Pd(L4P)Br]	6.0				
HL4Ph	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
[Pd(L4Ph)Cl]	6.0				
[Pd(L4Ph)Br]	6.0				
[Pd(L4Ph) ₂]	6.0				
[Pd(L4Ch)Cl]	6.0				
[Pd(L4Ch)Br]	6.0				
[Pd(L4Ch) ₂]	6.0				
HL4DM	18.5	26.0	29.2	31.5	32.5
[Pd(L4DM)Cl]	6.0			6.0	
[Pd(L4DM)Br]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(L4DM) ₂]	6.0	6.0	6.0		
HL4DP	13.2	12.2	19.7	22.8	24.6
[Pd(L4DP)Cl]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(L4DP)Br]	6.0				
[Ni(L4DP)Cl]	12.7	12.5	12.7	12.8	13.7
[Cu(L4DP)Br]	23.8	26.2	27.5	28.5	26.8
[Cu(L4DP)Cl]	21.0	19.7	25.5	27.5	26.7
HLhexim	7.8	12.2	16.5	17.3	19.2
[Pd(Lhexim)Cl]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(Lhexim)Br]	6.0	6.0	6.0		
[Pd(Lhexim) ₂]	6.0				

^a Συγκέντρωση σε µg / ml. 6,0 mm είναι το μέγεθος του δίσκου και επομένως στην τιμή αυτή δεν υπάρχει καμία δράση έναντι του *Paecilomyces variotii*.

Από τα αποτελεσμάτα του Πίνακα XXXXVIII παρατηρούμε ότι καμία από τις ενώσεις που αναφέρονται δεν εμφανίζει δράση σε συγκέντρωση μικρότερη από 200 µg/ml. Επίσης οι μη ενταγμένες ^4N -μονο- υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες παρατηρούμε ότι είναι περισσότερο δραστικές έναντι του *Aspergillus niger* από ό,τι οι σύμπλοκες ενώσεις τους με το Pd(II), Cu(II) και Ni(II), οι οποίες εμφανίζουν αμελητέα δραστικότητα ή και καθόλου δράση, όπως οι ενώσεις του Pd(II). Στις ίδιες αυτές*μη ενταγμένες ^4N -μονο- υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες παρατηρούμε ότι η αύξηση του μεγέθους της ^4N -αλκυλο- υποκατάστασης μειώνει την δραστικότητά τους έναντι του *Aspergillus niger* κατά τη σειρά $\text{HL4M} > \text{HL4E} > \text{HL4P}$. Η αντίστροφη αυτή σχέση μεταξύ δραστικότητας και μεγέθους ^4N -αλκυλο- υποκατάστασης εξηγείται από την ύπαρξη ισομερών μορφών σε διάλυμα των θειοσεμικαρβαζονών. Έτσι από τα αποτελέσματα των φασμάτων ^1H και ^{13}C -NMR (Κεφ. 8), είδαμε ότι η 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4M) και η 2-ακετυλοπυριδιν- ^4N -αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4E), βρίσκονται σε διάλυμα αποκλειστικά με το *E* ισομερές, στα οποία παρατηρήσαμε απουσία ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου. Αύξηση όμως του μεγέθους της ^4N -αλκυλο- υποκατάστασης παρατηρήσαμε ότι έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη και άλλων ισομερών μορφών. Από τα αποτελέσματα αυτά μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο όγκος της ^4N -αλκυλο υποκατάστασης δεν επηρεάζει μόνο την ισομερίωση των ^4N -μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα, αλλά συνδέεται άμεσα και με την αντιμυκητιακή τους δράση. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουμε και για τα $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -διαλκυλο- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης, τα οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί βρίσκονται σε διάλυμα χλωροφορμίου με τρεις ισομερείς μορφές και σε διάλυμα DMSO με τουλάχιστον δύο. Η δράση των ελεύθερων αυτών $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -διαλκυλο- θειοσεμικαρβαζονών ακολουθεί τη σειρά $\text{HL4DM} > \text{HL4DP} > \text{HLhexim}$. Επίσης και στην περίπτωση των σύμπλοκων ενώσεων των δι- υποκατεστημένων θειοσεμικαρβαζονών παρατηρούμε ότι οι ενώσεις του Pd(II) δεν εμφανίζουν καμία δραστικότητα έναντι του *Aspergillus niger*, σε αντίθεση με τις ενώσεις του Cu(II) που εμφανίζονται οι περισσότερο δραστικές [170, 171].

Η δράση όμως των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με τα ιόντα των Pd(II), Cu(II) και Ni(II) παρατηρούμε ότι είναι μεγαλύτερη έναντι του *Paecilomyces variotti* (Πίνακας XXXXIX). Στην περίπτωση αυτή οι θειοσεμικαρβαζόνες, αλλά περισσότερο οι σύμπλοκες ενώσεις τους, εμφανίζουν δράση ακόμα και σε μικρή συγκέντρωση, 200 $\mu\text{g/ml}$, δείχνοντας έτσι ότι τέτοιες σύμπλοκες ενώσεις έχουν μεγαλύτερη επιτυχία έναντι του μύκητα αυτού. Από τις ενώσεις του Pd(II) παρατηρούμε ότι η περισσότερο δραστική είναι η $[\text{Pd}(\text{HL4E})_2]\text{Cl}_2$ και ακολουθούν οι $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Cl}_2$ και $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Cl}]$, $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Br}]$. Δράση επίσης σε συγκέντρωση 1600 $\mu\text{g/ml}$ εμφανίζει και η ένωση $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$. Όλες οι ενώσεις αυτές του Pd(II) παρατηρούμε ότι εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι του *Paecilomyces variotti* από ότι εμφανίζουν από μόνες τους οι μη ενταγμένες θειοσεμικαρβαζόνες [170, 171].



Γ. ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



10. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεων τους με το ιόν του Pd(II) αναφέρονται στον παρακάτω Πίνακα XXXXX.

Πίνακας XXXXX : Αντιδραστήρια.

α/α	Αντιδραστήριο	Αντιδραστήριο	M.T.	Εταιρία Προέλευσης
1	Θειοσεμικαρβαζίδιο	Thiosemicarbazide	$\text{CH}_5\text{N}_3\text{S}$	Fluka A.G.
2	Ισοθειοκυανικό μεθύλιο	methyl isothiocyanate	CH_3NCS	Fluka A.G.
3	Ισοθειοκυανικό αιθύλιο	ethyl isothiocyanate	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NCS}$	Flyka A.G.
4	Ισοθειοκυανικό φαινύλιο	phenyl isothiocyanate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NCS}$	Fluka A.G.
5	Ισοθειοκυανικό κυκλοεξύλιο	cyclohexyl isothiocyanate	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CHNCS}$	Fluka A.G.
6	2-ακετυλοπυριδίνη	2-Acetylpyridine	$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$	Merk Chem. Co
7	Υδραζίνη	Hydrazine	H_2NNH_2	Merk Chem. Co
8	Χλωριούχα και βρωμιούχα άλατα του παλλαδίου(II)	Palladium(II) chloride Palladium(II) bromide	PdCl_2 , PdBr_2 , K_2PdCl_4	Merk Chem. Co
9	Χλωριούχο λίθιο	lithium chloride	LiCl	Fluka A.G.
10	Βρωμιούχο λίθιο	lithium bromide	LiBr	Fluka A.G.

11. ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ

11.1. Σύνθεση των ^4N -μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης

Η παρασκευή και η απομόνωση των ^4N -μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έγινε σύμφωνα και με τις τρεις μεθόδους (Κεφάλαιο 1.1) που αναφέρονται αναλυτικά στη βιβλιογραφία [1].

11.1.1. Μέθοδος Α

0.03 moles ισοθειοκυανικού αλκυλίου (RNCS , R = μεθυλο-, αιθυλο-, φαινυλο-, κυκλοεξυλο-) αναμείχθηκαν με 0.03 moles υδραζίνης ($\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) και προστέθηκαν σιγά-σιγά 0.03 moles 2-ακετυλοπυριδίνης ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$). Το μείγμα υποβλήθηκε σε θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα υπό συνεχή ανάδευση στους 60°C για 6-30 ώρες, ανάλογα με το χρόνο που απαιτήθηκε για τη σύνθεση κάθε υποκαταστάτη. Η καταβύθιση του υποκαταστάτη επιτεύχθηκε με ψύξη του μείγματος και το τελικό προϊόν συλλέχθηκε με διήθηση υπό κενό με ηθμό Gooch. Ακολούθησε έκπλυση του ιζήματος με μικρή ποσότητα ψυχρής αιθανόλης και ξήρανσή του πάνω από silica gel. Η απόδοση της μεθόδου αυτή υπολογίστηκε ότι είναι ~90%.

11.1.2. Μέθοδος Β

0.35 mole υδροξειδίου του καλίου (KOH) αναμείχθηκαν με 24 ml απεσταγμένου νερού (H_2O) και 20 ml 2-προπανόλης, σε χαμηλή θερμοκρασία. Στο μείγμα αυτό προστέθηκαν, υπό συνεχή ανάδευση, 0.35 mole υδραζίνης ($\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) και στάγδην 0.3 mole παγωμένου διθειάνθρακα (CS_2). Η θερμοκρασία του μείγματος διατηρήθηκε $<10^\circ\text{C}$ καθ' όλη τη διάρκεια της ανάμειξης. Μετά από μία ώρα ανάδευση προστέθηκαν σιγά-σιγά 0.3 mole ψυχρού ιωδομεθανίου (CH_3I) και συνεχίστηκε η ανάδευση για ακόμη ~2ώρες. Το άσπρο ίζημα (προϊόν Ι,

$\text{H}_2\text{NNHCS}_2\text{CH}_3$) που σχηματίστηκε, συλλέχθηκε με διήθηση υπό κενό σε ηθμό Gooch. Έγινε έκλυση του προϊόντος με ψυχρό νερό, ξήρανση πάνω από silica gel και ανακρυστάλλωση με λίγα ml διχλωρομεθανίου (CH_2Cl_2).

Σε 0.1 mole του προϊόντος I προστίθενται 0.1 mole $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$ και 40 ml 2-προπανόλης υπό συνεχή ανάδευση. Η ανάδευση συνεχίζεται για ~2 ώρες και στο ίζημα το οποίο σχηματίζεται (προϊόν II) και συλλέγεται, ακολουθεί έκλυση με ψυχρή 2-προπανόλη και ξήρανση πάνω από silica gel.

0.01 mole του προϊόντος II διαλύονται σε 50 ml θερμής MeOH ή EtOH και προστίθενται 0,02 mole της ανάλογης πρωτοταγής αμίνης RNH_2 , ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_{11}$ κ.ά.). Το μείγμα υποβάλλεται σε θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα για 6-25 ώρες και το ίζημα που σχηματίζεται, 2-ακετυλοπυριδίνη ^4N -μονο-υποκατεστημένη θειοσεμικαρβαζόνη, συλλέγεται και ξηραίνεται πάνω από silica gel.

Η απόδοση της μεθόδου B υπολογίστηκε ~70-80%.

11.1.3. Μέθοδος C

0.03 mole 2-ακετυλοπυριδίνης ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$) αναμειγνύονται με 0.03 mole υδραζίνης ($\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) και 10 ml αιθανόλης (EtOH). Το μείγμα θερμαίνεται στους 60°C με κάθετο ψυκτήρα, υπό συνεχή ανάδευση, για ~16 ώρες. Στη συνέχεια το μείγμα ψύχεται και συλλέγεται το προϊόν, που είναι η υδραζόνη της 2-ακετυλοπυριδίνης (2-acetylpyridine hydrazone).

0.01 mole 2-ακετυλοπυριδίνης υδραζόνης αναμειγνύονται με ισομοριακή ποσότητα ανάλογου ισοθειοκυανικού αλκυλίου RNCS ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_{11}$ κ.ά.) σε 4 ml CH_3CN . Το μείγμα θερμαίνεται στους 60°C για ~1/2 ώρα, υπό συνεχή ανάδευση και στην συνέχεια ψύχεται. Το ίζημα της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -μονο-υποκατεστημένης θειοσεμικαρβαζόνης απομονώνεται και ανακρυσταλλώνεται.

Η απόδοση της μεθόδου C υπολογίστηκε ~40%.

11.1.4. Καθαρότητα ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.

Ο καθαρισμός των θειοσεμικαρβαζονών που παρασκευάστηκαν και με τις τρεις μεθόδους Α, Β και C έγινε με την μέθοδο της ανακρυστάλλωσης, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη θερμή αιθανόλη (EtOH).

11.2. Σύνθεση των ^4N , ^4N -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης

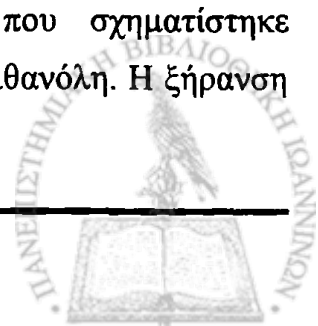
Τα ^4N , ^4N -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης που χρησιμοποιήθηκαν παρασκευάστηκαν και απομονώθηκαν στο Illinois State University, Department of Chemistry, Normal, USA, από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή Douglas X. West.

Ο καθαρισμός και των υποκαταστατών αυτών έγινε στο εργαστήριό μας με τη μέθοδο της ανακρυστάλλωσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω (παρ. 11.1.4) για τα ^4N -μονο- υποκατεστημένα παράγωγα.

12. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Pd(II) ΜΕ ^4N -ΜΟΝΟ- ΚΑΙ ^4N , ^4N -ΔΙ- ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΗΣ

12.1. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[\text{PdL}_2]\text{X}_2$

2.0 mmole θειοσεμικαρβαζόνης διαλύθηκαν με ελαφρή θέρμανση σε 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, υπό ανάδευση. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε σιγά-σιγά και υπό συνεχή ανάδευση αιθανολικό διάλυμα 1.0 mmole PdX_2 και 2.0 mmole LiX , σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br). Στη συνέχεια το μείγμα αναδεύθηκε, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, για ~24 ώρες. Το ίζημα που σχηματίστηκε απομονώθηκε με διήθηση και ακολούθησε έκπλυση με ψυχρή αιθανόλη. Η ξήρανση



επιτεύχθηκε υπό κενό πάνω από P_2O_5 με σταδιακή ανύψωση της θερμοκρασίας έως $70^\circ C$ για 2 ώρες.

Η απόδοση της αντίδρασης αυτής κυμαίνονταν σε ποσοστό 70-80%.

12.2. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[PdLX]$

1.0 mmole PdX_2 διαλύθηκαν με 2.0 mmole LiX σε 10 ml C_2H_5OH (όπου $X = Cl$ ή Br). Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε σιγά-σιγά και υπό συνεχή ανάδευση 1mmole θειοσεμικαρβαζόνης διαλυμένη σε 10ml C_2H_5OH . Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύθηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για ~24 ώρες. Το ίζημα που σχηματίστηκε απομονώθηκε με διήθηση και έγινε έκπλυση με ψυχρή αιθανόλη. Η ξήρανση έγινε και στην περίπτωση αυτή, υπό κενό πάνω από P_2O_5 με σταδιακή ανύψωση της θερμοκρασίας έως $70^\circ C$ για 2 ώρες, όπως αναφέρθηκε και για τις σύμπλοκες ενώσεις του τύπου $[PdL_2]X_2$.

Η απόδοση στην αντίδραση αυτή κυμαίνονταν σε ποσοστό 80-90%.

12.3. Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων με γενικό τύπο $[PdL_2]$

2.0 mmole θειοσεμικαρβαζόνης διαλύθηκαν σε 10 ml C_2H_5OH . Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε αιθανολικό διάλυμα 1.0 mmole PdX_2 με 2.0 mmole LiX , υπό συνεχή ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στο μείγμα της αντίδρασης προστέθηκε περίσσεια υδατικού διαλύματος NH_4OH 1M και αφέθηκε υπό ανάδευση για ~20 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Το διάλυμα συμπυκνώθηκε μέχρι το 1/3 του όγκου του σε περιστροφικό εξατμιστήρα (rotary evaporator) και ψύχθηκε στους $4^\circ C$. Το προϊόν απομονώθηκε με διήθηση και έκπλυση με ψυχρή αιθανόλη και αιθέρα. Η ξήρανση έγινε όπως και στους δύο προηγούμενους τύπους σύμπλοκων ενώσεων του παλλαδίου(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες.

Η απόδοση στην αντίδραση αυτή ήταν 60-70%.

13. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΝ

13.1. Παρασκευή κρυστάλλων του τύπου $[PdL_2]X_2$

Κρύσταλλοι του τύπου $[PdL_2]X_2$, κατάλληλοι για ανάλυση ακτίνων-X αναπτύχθηκαν με τη μέθοδο της υγρής διάχυσης [237]. Η πορεία της μεθόδου αυτής ήταν αργή ανάμειξη, στους $\sim 10^\circ C$, διαλύματος CH_3CN και διαλύματος DMF. Στο τελευταίο από τα διαλύματα αυτά είχαμε προηγουμένως διαλύσει 0.2 mmole της προς κρυστάλλωση σύμπλοκης ένωσης και ποσότητα μιας δεύτερης σύμπλοκης ένωσης ως αναστολέα σε αναλογία moles $\sim 11\%$. Ως αναστολείς χρησιμοποιήθηκαν κυρίως $^4N, ^4N$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, όπως η HL4DM και η HL4DP. Οι κρύσταλλοι εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά την ανάμειξη και αναπτύσσονταν προοδευτικά στα τοιχώματα και στον πυθμένα του δοκιμαστικού σωλήνα. Οι κρύσταλλοι απομονώθηκαν από το διάλυμα και παρέμειναν σταθεροί στην ατμόσφαιρα. Η μορφή των κρυστάλλων του τύπου $[PdL_2]X_2$ ήταν τετράγωνοι και είχαν χρώμα κιτρινωπό.

Η χρήση του αναστολέα στην παρασκευή κρυστάλλων του τύπου $[PdL_2]X_2$ κρίθηκε απαραίτητη, εξαιτίας του φαινομένου της διάσπασης της σύμπλοκης ένωσης $[PdL_2]X_2$ προς την ένωση $[PdLX]$ παρουσία του διαλύτη. Δηλαδή όταν η υγρή διάχυση γινόταν χωρίς την παρουσία του αναστολέα, παρατηρήσαμε ότι απομονώνουμε κρυστάλλους της σύμπλοκης ένωσης $[PdLX]$.

13.2. Παρασκευή κρυστάλλων του τύπου $[PdLX]$ και $[PdL_2]$

Και για την παρασκευή των κρυστάλλων του τύπου $[PdLX]$ και $[PdL_2]$, κατάλληλων για ανάλυση ακτίνων-X, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της υγρής διάχυσης. Η προς κρυστάλλωση σύμπλοκη ένωση του Pd(II) βρισκόταν διαλυμένη σε DMF σε συγκέντρωση $1 \times 10^{-2} - 1 \times 10^{-3} M$, ενώ ως διαλύτης κρυστάλλωσης χρησιμοποιήθηκε C_2H_5OH , CH_3CN ή H_2O . Οι κρύσταλλοι άρχιζαν να σχηματίζονται στη διεπιφάνεια των δύο διαλυμάτων και να αναπτύσσονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της διάχυσης και έως ότου αυτή ολοκληρώθηκε

πλήρως. Και οι κρύσταλλοι των τύπων αυτών των σύμπλοκων ενώσεων απομονώθηκαν από το διάλυμα κρυστάλλωσής τους και παρέμειναν σταθεροί στην ατμόσφαιρα. Η μορφή των κρυστάλλων του τύπου $[PdLX]$ ήταν βελονοειδείς πορτοκαλί, ενώ αυτοί του τύπου $[PdL_2]$ ήταν τετράγωνοι με χρώμα σκούρο πορτοκαλί [168-170].

13.3.* Μέτρηση κρυσταλλικών δεδομένων.

Τα δεδομένα των κρυσταλλικών δομών ελήφθησαν σε διαθλασίμετρο Nicolet P2₁, για τη δομή της ένωσης $[Pd(L4DH)Br]$, Phillips PW 1100 για τη δομή του $[Pd(L4M)Cl]$ και Siemens P4 για τις δομές $[Pd(L4DM)Br]$ και $[Pd(L4DM)_2]$. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία Mo και φίλτρο Zr ενώ στην τρίτη περίπτωση ακτινοβολία Mo-K α . Οι διαστάσεις της μοναδιαίας κυψελίδας προσδιορίστηκαν με βάση 30, 35 και 37 κεντρικές ανακλάσεις αντίστοιχα, με γωνίες στην περιοχή $11 < 2\theta < 24$ για την $[Pd(L4DH)Br]$, $4.0 < 2\theta < 56$ για την $[Pd(L4M)Cl]$, $11.411 < 2\theta < 24.964$ για την $[Pd(L4DM)Br]$ και $9.257 < 2\theta < 24.950$ για την $[Pd(L4DM)_2]$. Στα δεδομένα των ανακλάσεων έγιναν διορθώσεις Lorentz και πόλωσης. Η επίλυση της δομής της ένωσης $[Pd(L4DH)Br]$ έγινε με άμεσες μεθόδους του προγράμματος SHELXS-86 [238], ενώ η βελτιστοποίηση έγινε με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και το πρόγραμμα SHELXS-76 [239]. Όλα τα άτομα υδρογόνου τοποθετήθηκαν μετά από συνθέσεις Fourier της διαφορικής ηλεκτρονικής πυκνότητας και οι θέσεις τους βελτιστοποιήθηκαν ιστροπικά. Όλα τα υπόλοιπα άτομα βελτιστοποιήθηκαν ανιστροπικά. Η επίλυση της δομής των ενώσεων $[Pd(L4M)Cl]$, $[Pd(L4DM)Br]$ και $[Pd(L4DM)_2]$ έγινε με τη χρήση της σύνθεσης τριών διαστάσεων των Patterson-Fourier. Η βελτιστοποίηση έγινε και πάλι με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και το πρόγραμμα SHELXS-76 [239], ενώ όλα τα άτομα εκτός από τα άτομα υδρογόνου βελτιστοποιήθηκαν ανιστροπικά. Οι θέσεις των ατόμων υδρογόνου τοποθετήθηκαν από ένα διαφορετικό χάρτη Fourier αλλά δε βελτιστοποιήθηκαν.

14. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΥΤΕΡΙΩΜΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Pd(II) ΜΕ TSC

10-20 mg στερεής σύμπλοκης ένωσης διαλύθηκαν σε 0.5-1.0 ml CH_3OD με ελαφρά θέρμανση για λίγα λεπτά, υπό συνεχή ανάδευση και συνεχή διαβίβαση αζώτου. Το διάλυμα που προέκυψε περιείχε το δευτεριωμένο σύμπλοκο. Αν ήταν απαραίτητο, η διαδικασία της διάλυσης σε CH_3OD και της ξήρανσης επαναλαμβανόταν.

15. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΙΟΝΙΣΜΟΥ ΤΩΝ TSC

Ο προσδιορισμός των σταθερών ιονισμού των ^4N -μονο- και $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έγινε φασματοφωτομετρικά και ποτενσιομετρικά, όπως αναφέρεται αναλυτικά παρακάτω (Παρ. 15.1. και 15.2.) [240].

Η πιο πρόσφορη μέθοδος προσδιορισμού σταθερών διάστασης είναι η ποτενσιομετρική τιτλοδότηση. Η μέθοδος απαιτεί δύο ηλεκτρόδια, το ηλεκτρόδιο υάλου και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς, συνήθως ηλεκτρόδιο καλομέλανα. Τα δύο ηλεκτρόδια μπορεί να είναι ενσωματωμένα σε ένα στέλεχος. Η χρήση του ηλεκτροδίου υδρογόνου για μετρήσεις συγκέντρωσης υδρογόνου δε συνίσταται, γιατί παρουσιάζει διαταραχές και δίνει συχνά λανθασμένες τιμές, οφειλόμενες σε υδρογόνωση της ουσίας που μετρείται. Όμως το ηλεκτρόδιο υδρογόνου είναι βασικής αξίας στον προσδιορισμό σταθερών ισορροπίας πολύ ασθενών οξέων ή πολύ ισχυρών βάσεων, ιδιαιτέρως ουσιών με $\text{pK}_a = 11$ και πάνω, γιατί το ηλεκτρόδιο υάλου είναι ανακριβές σε διαλύματα με pH πάνω από 12. Ως ηλεκτρόδιο αναφοράς χρησιμοποιείται και αυτό του Ag/AgCl , αν και πάρα πολύ χρησιμοποιούνται τα ηλεκτρόδια κινυδρόνης και αντιμονίου.

Η φασματοφωτομετρία, παρά το γεγονός ότι απαιτεί πολύ περισσότερο χρόνο από ό,τι η ποτενσιομετρία (5 ώρες έναντι 20 λεπτών), είναι ιδιαίτερα κατάλληλη μέθοδος για μετρήσεις ουσιών ελάχιστα διαλυτών και επίσης όταν η εργασία πρέπει να γίνει σε πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές τιμές pH, οι οποίες είναι εκτός περιοχής

ενός ηλεκτροδίου υάλου. Χρησιμοποιείται για ουσίες που απορροφούν στο ορατό και υπεριώδεις και τα σχετικά σωματίδια παρουσιάζουν μέγιστα απορρόφησης σε διαφορετικά μήκη κύματος. Η φασματοφωτομετρία σχετίζεται με την ποτενσιομετρία από την άποψη ότι τα φάσματα προσδιορίζονται σε ρυθμιστικά διαλύματα το pH των οποίων προσδιορίζεται ποτενσιομετρικώς. Ενώ στον ποτενσιομετρικό προσδιορισμό μιας σταθεράς μετρούνται τα ελεύθερα ιόντα υδρογόνου (αυτά που δεν είναι ενωμένα στην ουσία που προσδιορίζεται "άγνωστο"), η φασματοφωτομετρική μέθοδος μετρά την φασματική μετατόπιση (spectral shift) που επέρχεται ως αποτέλεσμα του δεσμού μεταξύ των ιόντων υδρογόνου και του "αγνώστου".

15.1. Ποτενσιομετρική τιτλοδότηση

Για τον προσδιορισμό των σταθερών διάστασης των θειοσεμικαρβαζονών ποτενσιομετρικά παρασκευάσθηκε αρχικά υδατικό διάλυμα συγκέντρωσης $1 \times 10^{-4} \text{M}$ σε υποκαταστάτη και $1 \times 10^{-4} \text{M}$ σε HCl. 50ml του παραπάνω διαλύματος τοποθετήθηκαν σε θερμοστατούμενη κυψελίδα και προστέθηκε KCl τελικής συγκέντρωσης στο διάλυμα 0.1M. Κάτω από συνεχή ροή αζώτου προστέθηκε ανά 10ml με μικροσύριγγα KOH 0.01M και λήφθηκαν οι τιμές pH για όλη την περιοχή $\text{pH} = 4-10$. Ο προσδιορισμός της σταθεράς ιονισμού K_a υπολογίστηκε από την εξίσωση για την διάσταση του οξέος (1) με τη βοήθεια των εξισώσεων της ισοστάθμισης του οξέος (2) και της ισοστάθμισης του φορτίου (3).

$$K_a = [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-] / [\text{HA}] \quad (1)$$

$$C_{\text{HA}} = [\text{HA}] + [\text{A}^-] \quad (2)$$

$$[\text{H}_3\text{O}^+] + [\text{K}^+] = [\text{A}^-] + [\text{OH}^-] \quad (3)$$

Από τις εξισώσεις (1) - (3) και γνωρίζοντας ότι όπου α είναι τα mole της προστιθέμενης βάσης ανά γραμμομόριο (mole) οξέος, έχουμε την τελική εξίσωση προσδιορισμού της σταθεράς διάστασης ενός οξέος, η οποία είναι:

$$K_a = [\text{H}_3\text{O}^+] \times ([\text{H}_3\text{O}^+] + \alpha C_{\text{HA}} - [\text{OH}^-]) / C_{\text{HA}} - ([\text{H}_3\text{O}^+] + \alpha C_{\text{HA}} - [\text{OH}^-])$$

15.2. Φασματοφωτομετρικές μετρήσεις

Για τον προσδιορισμό των σταθερών ιονισμού των θειοσεμικαρβαζονών φασματοφωτομετρικά παρασκευάσθηκε αρχικά υδατικό διάλυμα συγκέντρωσης $1 \times 10^{-4} \text{M}$ σε υποκαταστάτη και $1 \times 10^{-4} \text{M}$ σε HCl . Στη συνέχεια από το παραπάνω διάλυμα παρασκευάσθηκαν διαλύματα διαφόρων τιμών pH με προσθήκη HCl ή KOH και τελικής συγκέντρωσης $4 \times 10^{-5} \text{M}$ σε υποκαταστάτη. Η παρασκευή όλων των διαλυμάτων, οι ρυθμίσεις των τιμών pH και η λήψη των φασμάτων, έγινε σε σταθερή θερμοκρασία 25°C , με τη χρησιμοποίηση θερμοστατούμενης κυψελίδας. Επίσης η παρασκευή όλων των υδατικών διαλυμάτων έγινε με τη χρησιμοποίηση δις απεσταγμένου νερού, ενώ η ρύθμιση του pH έγινε ποτενσιομετρικά, με την συνεχή διαβίβαση αερίου N_2 , έτσι ώστε να αποφευχθεί επίδραση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) στις μετρήσεις των τιμών pH, οι οποίες και παρέμειναν σταθερές, τόσο κατά τη διάρκεια των μετρήσεων όσο και αρκετό χρονικό διάστημα μετά από αυτές. Στην υψηλή περιοχή pH, όπου δεν ήταν δυνατή η μέτρηση του pH με το pHμετρο και το συνδυασμένο ηλεκτρόδιο υάλου, προσδιορίστηκε αρχικά ο συντελεστής ενεργότητας με βάση την ιονική ισχύ του εκάστοτε διαλύματος, με την βοήθεια της εξίσωσης των Debye-Hückel. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η συγκέντρωση των ιόντων $[\text{OH}^-]$ από την προστιθέμενη γνωστή ποσότητα του KOH και τελικά από την εξίσωση ιόντων νερού υπολογίστηκε η τιμή pH του διαλύματος.

16. ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

16.1. Στοιχειακή ανάλυση παλλαδίου

Η ανάλυση του παλλαδίου έγινε με πύρωση γνωστής ποσότητας στερεάς σύμπλοκης ένωσης (γύρω στα 30 - 40mg), στους 900°C για 1 ώρα σε χωνευτήριο πορσελάνης μέχρι σταθερού βάρους και ζύγιση του στερεού στοιχειακού παλλαδίου [167, 241].



16.2. Στοιχειακή ανάλυση αλογόνων (χλωρίου και βρωμίου)

Ο προσδιορισμός του Cl και του Br έγινε με ποτενσιομετρική ογκομέτρηση. Κατά την ανάλυση αυτή έγινε αρχικά σύντηξη της σύμπλοκης ένωσης με Na_2CO_3 σε χωνευτήρια Ni στους 900°C για μισή ώρα και διαλυτοποίησή της με αραιό HNO_3 . Στη συνέχεια ακολουθεί τιτλοδότηση με AgNO_3 0.01M, σε συσκευή τιτλοδοτήσεως, χρησιμοποιώντας κεκορεσμένο ηλεκτρόδιο καλομέλανος και ηλεκτρόδιο αργύρου [167]. Από την καμπύλη ογκομέτρησης που λαμβάνεται σημείο προς σημείο, γίνεται ο προσδιορισμός του ισοδύναμου σημείου ο οποίος υπολογίζεται από την πρώτη παράγωγο της συνάρτησης που περιγράφει την καμπύλη αυτή [241].

16.3. Στοιχειακή ανάλυση άνθρακα, υδρογόνου, αζώτου, θείου (C, H, N, S)

Οι στοιχειακές αναλύσεις άνθρακα, υδρογόνου, αζώτου και θείου έγιναν στα εργαστήρια του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο European Environmental Research Institute (Ιωάννινα), στο University of Florida, Department of Chemistry, Gainesville, Florida και στο University of Padova, Department of Chemistry, Padova, Italy.

17. Όργανα

- (i) Οι μετρήσεις του pH έγιναν με pHμετρο Radiometer PHM23 Autocal, με συνδυνασμένο ηλεκτρόδιο υάλου Radiometer GK2401C.
- (ii) Οι μετρήσεις της γραμμομοριακής αγωγιμότητας των σύμπλοκων ενώσεων έγιναν με αγωγιμόμετρο Methrom E-527 Conduscope, όπου η σταθερά της κυψελίδας αγωγιμότητας υπολογίστηκε με πρότυπα διαλύματα KCl (1.0M, 0.1M και 0.01M).
- (iii) Οι μετρήσεις των φασμάτων υπερύθρου (IR) έγιναν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer 783, στην περιοχή $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$ σε δισκία KBr για τις σύμπλοκες ενώσεις και τους υποκαταστάτες και με μορφή αιωρημάτων σε παραφινέλαιο Nujol σε παράθυρα KBr ή CsI για τα δευτεριωμένα ανάλογά τους. Οι μετρήσεις των

φασμάτων FT-IR έγιναν σε Nujol για την περιοχή $400\text{--}50\text{ cm}^{-1}$ σε φασματοφωτόμετρο Nicolet 5SXC FT-IR, σε δισκία πολυαιθυλενίου.

(iv) Τα ^1H -NMR φάσματα πάρθηκαν σε φασματογράφο Varian EM390 (90 MHz) ή σε Bruker AMX-400. Οι σύμπλοκες ενώσεις βρίσκονταν διαλυμένες σε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{DMSO}-\text{D}_6)$ ή σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3) , όπου το επέτρεπε η διαλυτότητα, με εσωτερική ουσία αναφοράς το τετραμεθυλοσιλάνιο $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS).

v) Τα φάσματα UV-Vis σε διάλυμα πάρθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Hitachi 100-80 ή σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer Lambda 15, με λυχνίες βολφραμίου και δευτερίου, για την ορατή και υπεριώδη περιοχή αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας κυψελίδες από χαλαζία 1 cm.

vi) Οι θερμικές μετρήσεις TG και TDG καταγράφηκαν με όργανο Dupont R-90 εφοδιασμένο με 951 thermogravimetric analyser και συνεχή ροή αερίου N_2 20 ml/min.

vii) Η ανάλυση της κρυσταλλικής δομής της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$, όπου HL4DH = 2-ακετυλοπυριδινη θειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine thiosemicarbazone), έγινε στα εργαστήρια του NRC "Δημόκριτος", Ινστιτούτο Φυσικών Επιστημών, σε διαθλασίμετρο P2₁-Nicolet χρησιμοποιώντας ακτινοβολία Mo και φίλτρο Zr, από τον κ. Α. Τερζή.

Η κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$, όπου HL4M = 2-ακετυλοπυριδινη ^4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine ^4N -methyl thiosemicarbazone), λύθηκε στο GV. Centro di Studio sui Biopolimeri del C.N.R., Istituto di Chimica Organica, Università di Padova, Padova, Italy από τον κρυσταλλογράφο κ. Giovanna Valle. Τα δεδομένα ελήφθησαν σε διαθλασίμετρο Phillips PW 1100, χρησιμοποιώντας Mo-K α ακτινοβολία.

Οι κρυσταλλικές δομές των σύμπλοκων ενώσεων $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ όπου HL4DM = 2-ακετυλοπυριδινη $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -διμεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (2-acetylpyridine $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -dimethylthiosemicarbazone), λύθηκαν στο Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de Mexico, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacan, Mexico D.F., από τους κρυσταλλογράφους Jesus Valdes-Martinez, Simon Hernandez-Ortega και Gergina

Espinosa-Perez. Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα πάρθηκαν σε διαθλασίμετρο Siemens P4, χρησιμοποιώντας μονοχρωματική Mo-Kα ακτινοβολία.

18. ΗΛΕΚΤΡΟΧΗΜΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΩΝ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II)

Η ηλεκτροχημική συμπεριφορά όλων των παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεων τους με το Pd(II) μελετήθηκε σε διαλύματα DMF χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της κυκλικής βολταμετρίας. Ως ηλεκτρολύτης χρησιμοποιήθηκε το υπερχλωρικό τετραβουτυλοαμμώνιο, $[\text{Bu}_4\text{NClO}_4]$ σε συγκέντρωση 0.1M για διαλύματα DMF συγκέντρωσης 1×10^{-3} M ως προς την εξεταζόμενη ένωση. Το εργαζόμενο και το βοηθητικό ή αντίθετο ηλεκτρόδιο ήταν ηλεκτρόδια λευκοχρύσου, το ηλεκτρόδιο αναφοράς ήταν Ag/AgCl, ενώ τα δυναμικά κάθε ένωσης υπολογίστηκαν έναντι του γνωστού δυναμικού του φερροκενίου (ferrocene / ferrocenium, $E_{1/2} = +0.400\text{V}$, $\Delta E_p = 90\text{mV}$ στα 100mVs^{-1}). Η ταχύτητα σαρώσεως v , για την καταγραφή του κυκλικού βολταμογραφήματος, ήταν $r = 100 \text{ mV / sec}$.

19. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΘΕΙΟΣΕΜΙΚΑΡΒΑΖΟΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟ Pd(II)

Η βιολογική δράση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα ^4N -μονο-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης μελετήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Χημειοθεραπείας, "Θεαγένειο" Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκης, από τον κ. Α. Παπαγεωργίου, ενώ η αντιμυκητιακή δράση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με $^4\text{N}, ^4\text{N}$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης μελετήθηκαν στο Illinois State University, Department of Chemistry, από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή D. X. West.

19.1. *In vitro* SCE ανάλυση

Καλλιέργειες λεμφοκυττάρων παρασκευάστηκαν προσθέτοντας 10 σταγόνες αίματος από το υποκείμενο του πειράματος σε 5 ml του θρεπτικού μέσου καλλιέργειας χρωμοσώματος (1a Gibco). Οι καλλιέργειες επωάστηκαν για 80 ώρες στους 37°C. Η δεύτερη φάση της μίτωσης συλλέχθηκε κατά την διάρκεια των τελευταίων 2 ωρών με colchicine στα 0.3 µg/ml. Οι καλλιέργειες επεξεργάστηκαν με χημικά για 80 ώρες στο ξεκίνημα της ανάπτυξης της ζωής. Τα χημικά ήταν διαλυμένα αρχικά σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και στη συνέχεια διαλύθηκαν στο μέσο ανάπτυξης. Η τελική συγκέντρωση του DMSO στο μέσο ανάπτυξης ήταν πάντοτε μικρότερη από 0.2% στην οποία δεν προκαλεί SCEs. Για τον προσδιορισμό της SCE [242] προστέθηκε 5-βρωμοδεοξουριδίνη (5-bromodeoxyuridine, 5-BrdUrd) σε συγκέντρωση 4 µg/ml, 24 ώρες μετά την έναρξη της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια του πειράματος όλες οι καλλιέργειες φυλλασόταν στο σκοτάδι για την αποφυγή ή την ελαχιστοποίηση της φωτόλυσης της 5-BrdUrd, ξηράνθηκαν στον αέρα και χρωματίστηκαν με την διαδικασία της Fluorescence Plus Giemsa. Τα παρασκευάσματα μετρήθηκαν σε περιεκτικότητα σε κύτταρα στις πρώτες, δεύτερες, τρίτες και μετέπειτα διαιρέσεις ενώ τα κατάλληλα κύτταρα της δεύτερης διαίρεσης, χρησιμοποιήθηκαν για SCEs και την κινητική του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων [220]. Ο ελάχιστος αριθμός κυττάρων που χρησιμοποιήθηκε για κάθε καλλιέργεια ήταν 30 κύτταρα, έτσι ώστε να υπολογιστεί η μέση τιμή των SCEs. Για τον προσδιορισμό του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων (PRI) χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστον 100 κύτταρα. Ο PRI υπολογίστηκε ως $(1M1+2M2+3M3^+) / 100$, όπου η επί τοις εκατό τιμή των κυττάρων είναι M1 στην πρώτη διαίρεση, M2 στην δεύτερη, M3⁺ στην τρίτη και στις επόμενες διαιρέσεις. Για τη στατιστική αξιολόγηση των πειραματικών δεδομένων το χ^2 test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση της κινητικής των κυττάρων, ενώ αντιθέτως για την συχνότητα των SCE χρησιμοποιήθηκε το t test για να προσδιοριστεί εάν κάποιες τιμές παρουσίαζαν σημαντική απόκλιση ($P < 0.05$).



19.2. *In Vivo* πειράματα

Αρσενικά και θηλυκά DBA/2 και BDF1 (C57BL x DBA/2) ποντίκια, τα οποία ήταν 6-9 εβδομάδων και ζύγιζαν 20-23 gr, χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες τοξικότητας και τους ελέγχους αντικαρκινικής δραστηριότητας των υπό εξέταση ενώσεων. Τα ποντίκια αυτά προερχόταν από τα πειραματικά εργαστήρια του Αντικαρκινικού Ινστιτούτου Θεσσαλονίκης, "Θεαγένειο", όπου βρίσκονταν κάτω από συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας και υγρασίας, σε αποστειρωμένους θαλάμους, νερού και φαγητού.

Λεμφοειδής L1210 και λεμφοκυτταρική P388 αναιμία μεταδόθηκε σε DBA/2 τύπους ποντικών, με ένεση 10^5 και 10^6 κυττάρων αντίστοιχα, σε διάστημα επτά ημερών μεταξύ της περιτοναϊκής κοιλότητας. Για την ενδοπεριτονιακή διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα των υπό εξέταση ενώσεων, τα οποία είχαν παρασκευασθεί αμέσως πριν την χρησιμοποίησή τους. Τα διαλύματα αυτά ήταν αιωρημένα σε αραβοσιτέλαιο, στην επιθυμητή συγκέντρωση, ακολουθώντας την αρχική δυσδιαλυτότητα σε μικρή ποσότητα 10% διμεθυλοσουλφοξειδίου. Στη συγκέντρωση αυτή από μόνα τους δεν παρατηρήθηκε να παρουσιάζουν φαινόμενο τοξικότητας.

Για τον έλεγχο τοξικότητας οι σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες ελέγχθηκαν σε BDF1 ποντίκια (ομάδες 10 ποντικών ανά δόση). Για κάθε ένωση διαλέχθηκαν πέντε διαφορετικές δόσεις. Ο αριθμός των επιζώντων ποντικών υπολογίστηκε μετά από τριάντα ημέρες. Ωστόσο τα ζώα παρατηρήθηκαν και για μετέπειτα θανάτους, τα συμπεράσματα όμως αυτά δε συμπεριλαμβάνονται στα αποτελέσματα, εξαιτίας του ότι δεν οφείλονταν σε γενικό φαρμακολογικό παράγοντα. Τα αποτελέσματα της τοξικότητας των σύμπλοκων ενώσεων που εξετάστηκαν δόθηκαν στον Πίνακα XXXXVI. Κατά τους χημειοθεραπευτικούς ελέγχους η μεγαλύτερη δόση που χρησιμοποιήθηκε για ένα απλό πείραμα ήταν LD10/2 (D/2).

Τα αντιλευχαιμικά πειράματα έγιναν εμφυτεύοντας BDF1 αρσενικά ποντίκια με κατάλληλο αριθμό κυττάρων ασκητές, σύμφωνα με το πρωτόκολο του National Cancer Institute (U.S.A.) [243]. Η θεραπεία του φαρμάκου αποτελούνταν από

ενέσεις οι οποίες δίνοντας ως πολλαπλές δόσεις, D/2x3, στις ημέρες 1, 5 και 9. Κάθε φάρμακο χορηγούνταν σε ομάδα έξι ποντικών, ενώ εννέα ποντίκια αποτέλεσαν τη λευκαϊμιακή ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε μόνο φυσιολογικός ορός. Η αντικαρκινική δραστηριότητα καθορίστηκε από την επί τοις εκατό αύξηση του μέσου χρόνου ζωής πάνω από αυτή της ομάδας ελέγχου (T/C %). Το ελάχιστο κριτήριο για την αντικαρκινική δραστητικότητα αναφέρεται σε μια τιμή T/C > 125 [243].

Για την ενσωμάτωση της ενεργού θυμιδίνης (methyl-³H thymidine) πάνω στο DNA, L1210 λευκαϊμιακά κύτταρα αναπτύχθηκαν μέσα σε RPMI-1640 και P388 κύτταρα μέσα σε Dulbecco. Τα μέσα αυτά ανάπτυξης συμπληρώθηκαν με 10% ορό μοσχαριού, στρεπτομυκίνη πενικιλίνη και 42 mM HEPES. Η σύνθεση του DNA υπολογίστηκε μετά από 30 min επώασης των κυττάρων μαζί με (μεθυλο-³H) θυμιδίνη, πρόδρομο του DNA. Το εναιώρημα των κυττάρων τοποθετήθηκε σε φίλτρα Whatman No 41 και τα υγρά αυτά φίλτρα εμποτίστηκαν με 5% ψυχρό TCA για 10 min. Τα φίλτρα εκπλύθηκαν περαιτέρω, δύο φορές με 5% TCA, δύο φορές με 96% αλκοόλη, μια φορά με μείγμα αιθέρα : αιθανόλης (1:1) και μια φορά με αιθέρα. Μετά από την ξήρανση των φίλτρων προσδιορίστηκε η ραδιενεργότητά τους.



Δ. ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ

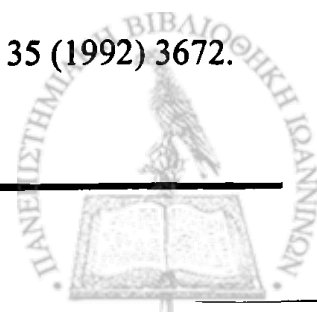
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



20. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] D.L. Klayman, J.F. Bartosevich, T.S. Griffin, C.J. Mason and J.P. Scovill, *J. Med. Chem.*, Vol. 22, No 7 (1979) 855.
- [2] S. Padhye and G.B. Kauffman, *Coord. Chem. Rev.*, 63 (1985) 127 and references therein.
- [3] A.V. Ablov and N.V. Gerbelev, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 9 (1964) 1260.
- [4] (a) M.L.A. Temperini, M.R. dos Santos and V.R.P. Monteiro, *Spectrochim. Acta*, Part A, 51 (1995) 1517.
(b) J.D. Korp, I. Bernal and T.L. Lemke, *J. Heterocyclic Chem.*, 14 (1977) 709.
- [5] D.X. West, J.P. Scovill, J. Silverton and A. Bavoso, *Transition Met. Chem.*, 11 (1986) 123.
- [6] D.X. West, G.A. Bain, R.J. Butcher, J.P. Jasinski, Yu Li and R.Y. Pozdniakin, J. Valdes-Martinez, R.A. Toscano and S. Hernandez-Ortega, *Polyhedron*, Vol.15, No. 4 (1996) 665.
- [7] D.D. Perrin, H. Stünzi, *Metals ions in Biological Systems*, Vol.14, Ch.7, pp.218.
- [8] (a) P. Domiano, G. Fava, M. Nardelli and P. Sgarabotto, *Acta Crystallogr.*, 25B (1969) 343.
(b) G.D. Andreotti, P. Domiano, G. Fava, M. Nardelli and P. Sgarabotto, *Acta Crystallogr.*, Sect. B, 26 (1970) 1005.
(c) N.V. Gerbelev, M.D. Revenko, and V.M. Leovac, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 22 (1977) 1009.
(d) L. Coghi, A.M.M. Lanfredi and A. Tiripicchio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2 (1976) 1808.
(e) F. Tui, K.I. Turla and N.V. Gerbelev, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 22 (1977) 1497.
- [9] D.X. West and D.L. Huffman, *Transition Met. Chem.*, 14 (1989) 190.

- [10] D.X. West, P.M. Ahrweiler, G. Ertem, J.P.Scovill, D.L. Klayman, J.L. Flippen-Anderson, R. Gilardi, C. George and L.K. Pannell, *Transition Met. Chem.*, 10 (1985) 264.
- [11] H.K. Parwana and G. Singh, *Ind. J. Chem.*, 26A (1987) 581.
- [12] (a) M.D. Timken, S.R. Wilson and D.N. Hendrickson, *Inorg. Chem.*, 24 (1985) 3450.
(b) V.M. Leovac, N.V. Gerbeleu and V.D. Canic, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 27 (1982) 514.
(c) N.V. Gerbeleu and F.K. Zhovmir, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 27 (1982) 309.
- [13] (a) M. Mathew, G.J. Palenik and G.R. Clark, *Inorg. Chem.*, 12 (1973) 446.
(b) U.N. Padhey, *J. Ind. Chem. Soc.*, 55 (1978) 645.
- [14] Y.K. Bhoon, S. Mitra, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Transition Met. Chem.*, 7 (1982) 264.
- [15] D.L. Klayman, J.P. Scovill and C.F. Franchino, *J. Med. Chem.*, 25 (1982) 1261.
- [16] M. Akbar Ali and S.E. Livingstone, *Coord. Chem. Rev.*, 13 (1974) 101.
- [17] G. Kanagaraj and G.N. Rao, *Polyhedron*, Vol. 12, No. 4 (1993) 383.
- [18] (a) K.G. Agrawal, B.A. Booth and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 11 (1968) 700.
(b) F.A. French and E.J. Blanz, Jr., *J. Med. Chem.*, Vol. 17, 2 (1974) 172.
(c) K.C. Agrawal, A.J. Lin, B.A. Booth, J.R. Wheaton and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, Vol.17, No 6 (1974) 631.
(d) K.C. Agrawal, M.H. Lee, B.A. Booth, E.C. Moore and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, Vol.17, No 9 (1974) 934.
(e) K.C. Agrawal, B.A. Booth, S.M. DeNuzzo and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, Vol.19, No. 10 (1976) 1209.
(f) K.C. Agrawal, P.D. Mooney and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, Vol.19, No.7 (1976) 970.
(g) Y. Wang, M.C. Liu, T.S. Lin, A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 3667.
(h) M.C. Liu, T.S. Lin and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 3672.



- (i) M.C. Liu, T.S. Lin, P. Penkeeth and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 38 (1995) 4234.
- (j) J. G. Cory and P. Chiba, "*Inhibitor of Ribonucleoside Diphosphate Reductase Activity*", Edited by J.G. Cory and A.M. Cory, Chapter 13, "Combination Chemotherapy Directed at the Components of Nucleoside Diphosphate Reductase", pp. 245-264, Pergamon Press, Oxford, 1989.
- [19] (a) J. Karlsen, A. Mostad, C. Romming and H.H. Tonnesen, *Acta Chem. Scand.*, A 42 (1988) 27.
- (b) W.E. Levinson, *Antibiotics Chemother.*, Vol.27 (1980), 288.
- (c) S.R. Turk, C. Shipman, J.R. and J.C. Drach, *Biochem. Pharmacol.* Vol. 35, No.9 (1986) 1539.
- (d) A. Karlsson and J. Harmenberg, *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, Vol. 32, No. 7 (1988) 1100.
- (e) J. Easmon, G. Heinisch and W. Holzer, B. Rosenwirth, *Arzneim. Forsch.*, 39 (1989) 1196.
- (f) T.A. Blumenkopf, J.A. Harrington, C.S. Koble, D.D. Bankston, R.W. Morrison, Jr., E.C. Bigham, V.L. Styles and T. Spector, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 2306.
- (g) J. Easmon, G. Heinisch, W. Holzer and B. Rosenwirth, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 3288.
- (h) C.Jr. Shipman, S.H. Smith, J.C. Drach and D.L. Klayman, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 19 (1981) 682.
- [20] (a) A.S. Dobek, D.L. Klayman, E.J. Dickson, J.P. Scovill and E.C. Tramont, *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 (1980) 18.
- (b) A.S. Dobek, D.L. Klayman, E.J. Dickson, J.P. Scovill and C.N. Oster, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 33 (II) (1983) 1583.
- (c) R.E. Brown, F.A. Stancato and D. Wolfe, *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, Vol. 19, No. 2 (1981) 234.
- [21] (a) D.L. Klayman, J.P. Scovill, J.F. Bartosevich and C.J. Mason, *J. Med. Chem.*, Vol. 22, No. 11 (1979) 1367.

- (b) D.L. Klayman, J.P. Scovill, J.F. Bartosevich and J. Bruce, *J. Med. Chem.*, 26 (1983) 35.
- (c) D.L. Klayman, J.P. Scovill, J. Bruce and J.F. Bartosevich, *J. Med. Chem.*, 27 (1984) 84.
- (d) J.P. Scovill, D.L. Klayman, C. Lambros, G.E. Childs and J.D. Notsch, *J. Med. Chem.*, 27 (1984) 87.
- (e) R.H. Dodd, C. Ouannes, M. Robert-Gero and P. Potier, *J. Med. Chem.*, 32 (1989) 1272.
- [22] D.L. Klayman, A.J. Lin, J.W. McCall, S.Y. Wang, S. Townson and M. Grogil, K.E. Kinnamon, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 1422.
- [23] (a) A.E. Liberta and D.X. West, *BioMetals*, 5 (1992) 121.
(b) H.K. Parwana, G. Singh and P. Talwar, *Inorg. Chim. Acta*, 108 (1985) 87.
- [24] (a) F.A. French, E.J. Jr. Blanz, J.R. Amaral and D.A. French, *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 1117.
(b) J.G. Cory and A.E. Fleischer, *Cancer Res.*, 39 (1979) 4600.
- [25] D.X. West, S.B. Padhye and P. B. Sonawane, *Structure and Bonding*, 76 (1991) 1.
- [26] L.A. Saryan, K. Mailer, C. Krishnamurti, W. Antholine and D.H. Petering, *Biochem. Pharmacol.* Vol. 30, No. 12 (1981) 1595.
- [27] 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.
- [28] (a) N.E. Spingarn and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 1314.
(b) E. Ankel and D.H. Petering, *Biochem. Pharmacol.* 29 (1980) 1833.
- [29] (a) D.H. Petering in H. Sigel (ed), *Metals ions in Biological systems*, Vol.11, (1973) Marcel Dekker, New York.
(b) D.H. Petering, *Biochemical Pharmacology*, 23 (1974) 567.
- [30] (a) G. Domagk, R. Behnich, F. Mietzsch and H. Schmidt, *Naturwissenschaften*, 33 (1946) 315.
(b) G. Domagk, *Zentralbl Gynaekol*, 69 (1947) 833.
- [31] (a) D.J. Bauer, L.St. Vincent, L.H. Kempe and A.M. Downie, *Lancet*, 2 (1963) 494.



- (b) G. Pearson and E. Zimmerman, *Virology*, 38 (1969) 641.
- [32] C. Shipman, S.H. Smith, J.C. Drach and D.L. Klayman, *Antiviral Res.*, 6 (1986) 197.
- [33] (a) W.C. Kaska, C. Carrano, J. Michalowski, J. Jackson and Levinson, *Bioinorg. Chem.*, 8 (1978) 225.
(b) K.C. Agrawal, B.A. Booth, R. Michaud, E. Moore and A. Sartorelli, *Biochem. Pharmacol.*, 23 (1974) 2424.
- [34] P. Khanna, S. Kaur, G.G. Sanwal and B. Ali, *J. Pharm. Exper. Therap.* Vol. 262, No. 3 (1992) 1225.
- [35] E. Minich and C.A. Nichol, *Cancer Res.*, 25 (1965) 1410.
- [36] (a) F.A. French and B.L. Freedlander, *Cancer Res.*, 18 (1958) 1290.
(b) F.A. French, B.L. Freedlander and E.J. Blanz, *Cancer Res.*, 21 (1961) 349.
(c) F.A. French and E.J. Blanz, *Cancer Res.*, 25 (1965) 1454.
(d) F.A. French and E.J. Blanz, *Cancer Res.*, 26 (1966) 1638.
(e) F.A. French and E.J. Blanz, *J. Med. Chem.*, 9 (1966) 585.
- [37] E.J. Blanz, and F.A. French, *Cancer Res.*, 28 (1968) 2419.
- [38] (a) E.C. Moore, M.S. Zedeck, K.C. Agrawal and A.C. Sartorelli, *Biochemistry*, 9 (1970) 4492.
(b) A.C. Sartorelli, K.C. Agrawal and E.C. Moore, *Biochem. Pharmacol.*, 20 (1971) 3119.
- [39] K.C. Agrawal, B.A. Booth, S.M. DeNuzzo and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 18 (1975) 368.
- [40] M.C. Liu, T.S. Lin, J.G. Cory, A.H. Cory and A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 2586.
- [41] R.C. DeConti, B.R. Toftness, K.C. Agrawal, R. Tomchick, J.A.R. Mead, J.R. Bertino and A.C. Sartorelli, *Cancer Res.*, 32 (1972) 1455.
- [42] D.L. Klayman, J.P. Scovill, C.J. Mason, J.F. Bartosevich, J. Bruce and A.J. Lin, *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*, 33(II), 7 (1983) 909.
- [43] R.W. Brockman, J.R. Thomson, M.J. Bell and H.E. Skipper, *Cancer Res.*, 16 (1961) 167.
- [44] E.C. Moore and P. Reichard, *J. Biolog. Chem.*, 239 (1964) 3453.

- [45] Lubert Stryer, *Biochemistry*, Part IV, Ch. 25, W.H. Freeman, New York.
- [46] F.A. French, E.J. Blanz, J.R. DoAmaral and D.A. French, *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 1117.
- [47] L. Thelander and A. Graslund, *J. Biolog. Chem.*, Vol.258, No 7 (1983) 4063.
- [48] L. Thelander and P. Reichard, *Annu. Rev. Biochem.*, 48 (1979) 133.
- [49] M.N. Prichard, L.E. Prichard and C. Shipman, JR., *Antimicrobial Agent. & Chemoth.*, Vol. 37, No. 3 (1993) 540.
- [50] M.J.M. Campbell, *Coord. Chem. Rev.*, 15 (1975) 279.
- [51] D.M. McRitchie, R.C. Palenik and G.J. Palenik, *Inorg. Chim. Acta*, 20 (1976) L27.
- [52] C.L. Jain, R.C. Saxena and R.K. Gupta, *Curr. Sci.*, 47 (1978) 766.
- [53] S. Chandra and K.B. Pandeya, *Transition Met. Chem.*, 6 (1981) 110.
- [54] Y. Shibutani, K. Shinra and C. Matsumoto, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43 (1981) 395.
- [55] V.G. Chebanu and N.M. Samus, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 21 (1976) 3280.
- [56] V.Yu. Plotkin, M.G. Felin, N.A. Subbotina and V.V. Zelentsov, *Russ. J Inorg. Chem.*, 28 (1983) 1463.
- [57] A. Garg and J.P. Tandon, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 20, No. 6, (1990) 707.
- [58] M.C. Jain, R.K. Sharma and P.C. Jain, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 42 (1980) 1229.
- [59] (a) V.M. Leovac, L. Bjelica and L. Jovanovic, *Polyhedron*, Vol. 4, 2 (1985) 233.
(b) V.M. Leovac, L.S. Jovanovic, L.J. Bjelica and V.I. Cesljevic, *Polyhedron*, Vol. 8, No. 2 (1989) 135.
- [60] R. Raina and T.S. Srivastava, *Inorg. Chim. Acta*, 67 (1987) 83.
- [61] S.K. Chatteradhyay, M. Hossain, S. Ghosh and A.K. Guha, *Transition Met. Chem.*, 15 (1990) 473.
- [62] H.K. Parwana and G. Singh, P. Talwar, *Inorg. Chim. Acta*, 108 (1985) 87.
- [63] (a) M. Mohan and M. Kumar, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 14 (1984) 615.



- (b) M. Mohan, M. Kumar, A. Kumar, P.H. Madhuranath and N.K. Jha, *J. Inorg. Biochem.*, 33 (1988) 121.
- [64] J.P. Scovill, M. W. Blaney, D.X. West, A.E. Liberta and L.K. Pannell, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 377.
- [65] D.X. West and D.L. Huffman, *Transition Met. Chem.*, 14 (1989) 195.
- [66] R. Raina and T.S. Srivastava, *Indian J. Chem.*, 22A (1983) 701.
- [67] (a) D.X. West and N. Lewis, *Trans. Met. Chem.*, 13 (1988), 277.
(b) D.X. West, C.S. Carlson, A.C. Whyte and A.E. Liberta, *Transition. Met. Chem.*, 15 (1990) 43.
- [68] B.S. Garg, M.R. Prathapachandra Kurup, S.K. Jain and Y.K. Bhoon, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 247.
- [69] D.X. West, D.S. Galloway and D.A. Case, *Transition. Met. Chem.*, 13 (1988) 415.
- [70] D.X. West and D.S. Galloway, *Transition. Met. Chem.*, 13 (1988) 410.
- [71] D.X. West, C.S. Carlson and A.E. Liberta, *Transition. Met. Chem.*, 16 (1991) 53.
- [72] D.X. West, R.D. Profilet and J.L. Hines, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 467.
- [73] S.K. Jain, B.S. Garg and Y.K. Bhoon, *Transition Met. Chem.*, 11 (1986) 89.
- [74] D.X. West and J.N. Albert, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 1.
- [75] D.X. West, R.M. Makeever, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Polyhedron*, 3 (1984) 947.
- [76] B. Pradhan and D.V. Ramana Rao, *J. Ind. Chem. Soc.*, 54 (1977) 136.
- [77] M.B. Ferrari, G. Gasparri Fava, C. Pelizzi, P. Tarasconi and G. Tosi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1987) 227.
- [78] A. Kumar, Usha and S. Chandra, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22(7), (1992) 971.
- [79] (a) B. Singh and U. Srivastava, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 241.
(b) B.S. Garg, M.R.P. Kurup, S.K. Jain and Y.K. Bhoon, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 92.
(c) B. Singh and U. Srivastava, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 205.

- [80] P.S. Kinthada, L.D. Prabhakar and D.V. Reddy, *Inorg. Chim. Acta*, 141 (1988) 179.
- [81] S.S. Gupta, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20 (1990) 783.
- [82] S. Chandra, R. Singh and R.C. Srivastava, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 20, No. 1 (1990) 83.
- [83] Usha and S. Chandra, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 20, No. 10 (1992) 1565.
- [84] O.E. Offiong and S. Martelli, *Transition Met. Chem.*, 22 (1997) 263.
- [85] N.V. Gerbeleu, K.I. Turla, F. Tui and A.M. Vedyanu, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 22 (1977) 965.
- [86] H. Beraldo and L. Tosi, *Inorg. Chim. Acta*, 75 (1983) 249
- [87] J.M. Knight, H. Whelan and D.H. Petering, *J.Inorg.Biochem.*, 11 (1979) 327.
- [88] M. Mohan, P. Sharma, M. Kumar and N.K. Jha, *Inorg. Chim. Acta*, 125 (1986) 9.
- [89] M.J.M. Campbell, R. Grzeskowiak and R. Thamas, *Inorg. Chim. Acta*, 50 (1981) 179.
- [90] M.F. Iskander, El-Sayed and K.I. Zaki, *Transition Met. Chem.*, 4 (1979) 225.
- [91] T.T. Bamgboye and O.A. Bamgboye, *Inorg. Chimica Acta*, 105 (1985) 223.
- [92] D.X. West, G. Ertem, R.M. Makeever, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Transition Met. Chem.*, 10 (1985) 41.
- [93] D.X. West and N.C. Lewis, *Transition Met. Chem.*, 12 (1987) 365.
- [94] S.K. Sahni, P.C. Jain and V.B. Rana, *Ind. J. Chem.*, 18A (1979) 161.
- [95] V. Chinnusamy and K. Natarajan, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 23, No. 6 (1993) 889.
- [96] C. Bellitto, A.C. Tomlinson, C. Furlani and G. deMunno, *Inorg.Chim.Acta*, 27 (1978) 269.
- [97] G. Dessy and V. Fares, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 11 (1978) 1549.
- [98] (a) P.L. Maurya, B.V. Agarwala and A.K. Dey, *Ind. J. Chem.*, 19A (1980) 807.
- (b) K. Drabent, J.A. Wolny and M.F. Rudolf, P.J. Chmielewski, *Polyhedron*, 11(2) (1992) 271.



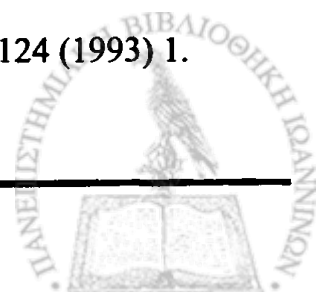
- (c) K.M. Ibrahim and M.M. Bekheit, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 230.
- [99] A.A. El-Asmy, Y.M. Shaibi, A.S. Babaqi, M.Mounir and S.A. Ashour, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 332.
- [100] (a) S. Chandra and K.K. Sharma, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 13 (1983) 559.
- (b) A.A. El-Asmy, T.Y. Al-Ansi, M. Mounir and S.A. Ashour, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 19(4), (1989) 309.
- [101] M.A. Ali, S.E. Livingstone and D.J. Phillips, *Inorg. Chim. Acta*, 5 (1971) 493.
- [102] P.S.N. Reddy and B.V. Agarwala, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 17 (1987) 585.
- [103] B.S. Singh and U. Srivastava, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 18 (1988) 515.
- [104] M. Mohan, P. Sharma and N.K. Jha, *Inorg. Chim. Acta*, 107 (1985) 91.
- [105] M.F. Belicchi, G.F. Gasparri, E. Leporati, C. Pelizzi, P. Tarasconi and G. Tosi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1986) 2455.
- [106] (a) M.F. Iskander, L. El-Sayed and K.I. Zaki, *Transition Met. Chem.*, 4(1979) 225.
- (b) G.M. Abu El-Reash, M.A. Khattab and U.I. El-Ayaan, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22(9), (1992) 1417.
- [107] P. Souza, J.M. Merino, V. Fernandez and A. Arquero, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 338.
- [108] G.M. Abu El-Reash, M.M. Bekheit, M.E. Khalifa and K.M. Ibrahim, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 18, No. 10 (1988) 1023.
- [109] P. Perez-Dubois, P. Souza, J.R. Masaguer and A. Arquero, *Transition Met. Chem.*, 12 (1987) 200.
- [110] D.X. West, R.M. Makeever, G. Ertem, J.P. Scovill and L.K. Pannell, *Transition Met. Chem.*, 11 (1986) 131.
- [111] V.I. Ovcharenko and S.V. Larionov, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 26 (1981) 1477.
- [112] P. Patel and B.V. Agarwala, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, Vol. 26, No.10 (1996) 1637.

- [113] D.X. West, J.S. Saleda and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 568.
- [114] Y.K. Bhoon, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Ind. J. Chem.*, 22A (1983) 267.
- [115] D.X. West, T.J. Romack and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 256.
- [116] D.X. West, C.S. Carlson, A.E. Liberta, J.N. Albert and C.R. Daniel, *Transition Met. Chem.*, 15 (1990) 341.
- [117] B.S. Garg, M.R. Prathapachandra Kurup, S.K. Jain and Y.K. Bhoon, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 111.
- [118] D.S. Mahadevappa, B.T. Gowda and A.S.A. Murthy, *Ind. J. Chem.*, 14A (1976) 985.
- [119] Klaus R. Koch, *J. Coord. Chem.*, 22 (1991) 289.
- [120] Sulekh Chandra, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 13, 1 (1983) 89.
- [121] Yogendra Kumar, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20, 1 (1990) 13.
- [122] A. Garg and J.P. Tandon, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 18, 7 (1988) 705.
- [123] K.N. Thimmaiah, H.S. Gowda and M. Ahmed, *Ind. J. Chem.*, 22A (1983) 690.
- [124] K.H. Reddy, K.G. Reddy and D.V. Reddy, *Ind. J. Chem.*, 26A (1987) 712.
- [125] W.E. Antholine, J.M. Knight and D.H. Petering, *Inorg. Chem.*, 16, 3 (1977) 569.
- [126] H. Beraldo and L. Tosi, *Inorg. Chim. Acta*, 125 (1986) 173.
- [127] J.A. Crim and H.G. Petering, *Cancer Res.*, 27 (1967) 1278.
- [128] (a) A.G. Bingham, H. Bogge, A. Muller, E.W. Ainscough and A.M. Brodie, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1987) 493.
- (b) E.W. Ainscough, A.M. Brodie, J.D. Ranford and J.M. Waters, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1991) 2125.
- [129] (a) C.F. Bell, K.A.K. Lott and N. Hearn, *Polyhedron*, Vol. 6, No. 1 (1987) 39.
- (b) D.X. West, D.L. Huffman and J.S. Saleda, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 565.
- (c) D.X. West, N.M. Kozub and G.A. Bain, *Transition Met. Chem.*, 21 (1996) 52.



- [130] Y.K. Bhoon, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Spectrochim. Acta*, 40A, 7 (1984) 691.
- [131] L.A. Saryan, E. Ankel, C. Krishnamurti, D.H. Petering and H. Elford, *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 1218.
- [132] (a) D.X. West, C.S. Carlson, K.J. Bouck and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 271.
- (b) A.S. Kumbhar, S.B. Padhye, D.X. West and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 247.
- [133] A.S. Kumbhar, S.B. Padhye, D.X. West and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 276.
- [134] (a) S.K. Jain, B.S. Garg and Y.K. Bhoon, *Spectrochim. Acta*, 42A, 9 (1986) 959.
- (b) D.X. West, C.S. Carlson, C.P. Galloway, A.E. Liberta and c.R. Daniel, *Transition Met. Chem.*, 15 (1990) 91.
- [135] S.K. Jain, B.S. Garg, Y.K. Bhoon, D.L. Klayman and J.P. Scovill, *Spectrochim. Acta*, 41A, 3 (1985) 407.
- [136] B.S. Garg, M.R. Prathapachandra Kurup, S.K. Jain and Y.K. Bhoon, *Transition Met. Chem.*, 13 (1988) 309.
- [137] D.X. West, C.S. Carlson, A.E. Liberta and J.P. Scovill, *Transition Met. Chem.*, 15 (1990) 383.
- [138] D.X. West and L.D. Borowy, *Transition Met. Chem.*, 16 (1991) 5.
- [139] D.X. West, R.M. Makeever, J.P. Scovill and D.L. Klayman, *Polyhedron*, 3 (1984) 947.
- [140] P.Souza, A.I. Matesanz and V. Fernandez, *J.Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1996) 3011.
- [141] C-Y. Duan, Bo-Mu Wu and T.C.W. Mak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1996) 3485.
- [142] M. Belicchi Ferrari, G. Gasparri Fava and P.Tarasconi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1989) 361.
- [143] M. Belicchi Ferrari, G. Gasparri Fava, P.Tarasconi, R. Albertini, S. Pinelli and R. Starcich, *J. Inorg. Biochem.*, 53 (1994) 13.

- [144] (a) S. Chandra, K.B. Pandeya and R.P. Singh, *Ind. J. Chem.*, 18A (1979) 476.
(b) K.K. Aravindakshan, *Ind. J. Chem.*, 26A (1987) 241.
- [145] L. Mishra and A.K. Pandey, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 21, 1 (1991) 1.
- [146] F. Kratz, B. Nuber, J. Weib and B.K. Keppler, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 21, 10 (1991) 1601.
- [147] (a) K. Singh, R.V. Singh and J.P. Tandon, *Polyhedron*, 7, 2 (1988) 151.
(b) D. Singh and R.V. Singh, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20, 3 (1990) 319.
(c) D. Singh and R.V. Singh, *Main Group Metal Chem.*, 13, 1 (1990) 19.
(d) C. Saxena and R.V. Singh, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22, 8 (1992) 1061.
- [148] (a) T.T. Bamgboye and O.A. Bamgboye, *Inorg. Chim. Acta*, 144 (1988) 249.
(b) M. Nath, N. Sharma and C.L. Sharma, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 19, 4 (1989) 339.
(c) M.S. Raizada and M.N. Srivastava, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22, 4 (1992) 393.
(d) D. Singh and R.V. Singh, *J. Inorg. Biochem.*, 15 (1993) 227.
- [149] P.M. Maitlis in Academic Press Inc. (ed), *The Organic Chemistry of Palladium*, Vol. I (1971) 2, London.
- [150] S.E. Livingstone, The second and third row elements of Group VIIIA, B, and C, in J.C. Bailar, H.J. Emeleus, R.S. Nyholm and A.F. Trotman-Dickenson (Eds.), *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford (1973) 1163.
- [151] J.R. Boehm and A.L. Balch, *Inorg. Chem.*, 16 (1977) 778.
- [152] J. Kuyper and A. Vrieze, *Transition Met. Chem.*, 1 (1976) 199.
- [153] C.M. Harris, S.E. Livingstone and I.H. Reece, *J. Chem. Soc.*, (1959) 1505.
- [154] S.E. Livingstone and B. Wheelahan, *Austr. J. Chem.*, 17 (1964) 219.
- [155] (a) N.N. Greenwood and A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, (1975) London.
(b) A.K. Kakkar and M.S. Khan, *Coord. Chem. Reviews*, 124 (1993) 1.



- (c) A.K. Keep, *Coord. Chem. Reviews*, 127 (1993) 99.
- [156] B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosks and V.H. Mansour, *Nature*, 222 (1969) 385, London.
- [157] (a) P. Lumme, H. Elo and J. Jane, *Inorg. Chim. Acta*, 92 (1984) 241.
(b) H. Elo, *Inorg. Chim. Acta*, 136 (1987) L33.
(c) M.J. Cleare and H.C. Hydes, in H. Sigel (ed.), *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, New York, 1980, Vol. 11, p.1.
(d) M. Mohan, N.S. Gupta, L. Chandra and N.K. Jha, *J. Inorg. Biochem.*, 31 (1987) 7.
- [158] S.E. Livingstone and A.E. Mikhelson, *Inorg. Chem.*, 9 (1970) 2545.
- [159] M.J. Cleare and J.D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.*, 2 (1973) 187.
- [160] R.D. Graham and D.R. Williams, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 41 (1979) 1245.
- [161] J. Dehand, J. Jordanov and J.P. Beck, *Chem. Biol. Interact.*, 11 (1975) 605.
- [162] (a) D. Kovala-Demertzi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64 (1991) 744.
(b) G Maistralis, N Katsaros, S.P. Perlepes and D. Kovala-Demertzi, *J. Inorg. Biochem.*, 45 (1992) 1.
(c) D. Gill, in M.P. Hacker, E.B. Douple and I.M. Krakoff (eds.), *Platinum Compounds in Cancer Chemotherapy* (Developments in Oncology Series, Vol.17), Martinus Nijhoff, Boston, M.A, (1984), p. 267.
- [163] I. Haiduc and C. Silverstru, *Coord. Chem. Reviews*, 99 (1990) 253.
- [164] K.C. Agrawal and A.C. Sartorelli, in : *Progress in Medicinal Chemistry* ; G.P. Ellis, G.B. West, (eds.), Vol. 15, p. 320, Elsevier, New York (1978).
- [165] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th edn. Wiley, New York (1986).
- [166] L.J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London (1978).
- [167] (a) D. Kovala-Demertzi, J.M. Tsangaris and N. Hadjiliadis, *J. Less.-Common Met.*, 115 (1986) 1.
(b) D. Kovala-Demertzi and J.M. Tsangaris, *Inorg. Chim. Acta.*, 125 (1986) L31.

- (c) D. Kovala-Demertzi, J.M. Tsangaris, H.O. Desseyn and B.J. Van der Veken, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 96 (1987) 7.
- (d) D. Kovala-Demertzi and D. Nicholls, *J. Coord. Chem.*, A (1988) 297.
- (e) D. Kovala-Demertzi, *Transition Met. Chem.*, 15 (1990) 23.
- (f) D.Kovala-Demertzi, E.Kurkou and I. Zakharova, *Polyhedron*, 10 (1991) 1507.
- [168] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, C.P. Raptopoulou and A. Terzis, *Polyhedron*, Vol. 13, No. 12 (1994) 1917.
- [169] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, G. Valle and A. Papageorgiou, *J. Inorg. Biochem.*, 68 (1997) 147.
- [170] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, J. Valdes-Martinez, S. Hernandez-Ortega, G. Espinosa-Perez, D.X. West, M.M. Salberg, G.A. Bain and P.D. Bloom, *Polyhedron*, Vol. 15, No. 15 (1996) 2587.
- [171] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, A. Papageorgiou and D.X. West, *Polyhedron*, Vol. 16, No. 20 (1997) 3625.
- [172] K.K. Aravindakshan and K. Muraleedharan, *J. Therm. Anal.*, 37 (1991) 791.
- [173] (a) M. Singh, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem*, 16 (1986) 915.
(b) M. Singh, *Thermochim. Acta*, 99 (1986) 253.
- [174] (a) S. Laly and Geetha Parameswaran, *Thermochim. Acta*, 168 (1990) 43.
(b) Z. Xiaoxian, L. Yongmin, M. Fajun and M.A. Yongxiang, *Polyhedron*, Vol. 11, No. 4 (1992) 447.
- [175] (a) L. Yongmin, H. Guosheng, N. Fajun and M. Yongxiang, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem*, Vol. 23, No. 1 (1993) 149.
(b) Z. Xinde, W. Chenggang, L. Zhifeng, M. Shangyun, Y. Zhenhuan and W. Zishen, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem*, 21 (1991) 1365.
(c) K.K. Aravindakshan, *Ind. J. Chem.*, 26A (1987) 241.
- [176] (a) B.S. Garg, V. Saxena and R. Dixit, *Thermochim. Acta*, 190 (1991) 279.
(b) B.S. Garg, V. Saxena and R. Dixit, *Thermochim. Acta*, 195 (1992) 169.
- [177] B.S. Garg, R. Dixit, S.R. Singh, R.P. Singh, *Thermochim. Acta*, 198 (1992) 207.



- [178] M. Nath, N. Sharma and C.L. Sharma, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20 (1990) 623.
- [179] (a) M. Nath, N. Sharma and C.L. Sharma, *Thermochim. Acta*, 149 (1989) 173.
(b) M. Nath and N. Sharma, *J. Ind. Chem. Soc.*, 72 (1995) 115.
- [180] D.X. West, M.A. Lockwood, A.E. Liberta, X. Chen and R.D. Willet, *Transition Met. Chem.*, 18 (1993) 221.
- [181] (a) D. Kovala-Demertzi, A. Michaelides and A. Aubry, *Inorg. Chim. Acta*, 194 (1992) 189.
(b) D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, D. Nicholls, A. Michaelides and A. Aubry, *J. Coord. Chem.*, 30 (1993) 265 and refs therein.
- [182] J. Butcher and D.X. West, *Transition Met. Chem.*, 18 (1993) 449.
- [183] D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou and M.A. Demertzis, Presented in part at Nato Advanced Study Institute "Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy Metals Related to Human Environment", Lucznik, Przesieka, Poland, June, 1996.
- [184] I. Antonini, F. Claudi, P. Franchetti, M. Grifantini and S. Martelli, *J. Med. Chem.*, 20 (1977) 447.
- [185] D.X. West, B.L. Mokijewski, H. Gebremedhin and T.J. Romack, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 384.
- [186] D.X. West, C.E. Ooms, J.S. Saleda, H. Gebremedhin and A.E. Liberta, *Transition Met. Chem.*, 19 (1994) 553.
- [187] (a) N. Kanoongo, S. Bohra, R. Mathur and N.K. Mathur, *Transition Met. Chem.*, 17 (1992) 322.
(b) Mark V. Main and James S. Fritz, *Talanta*, Vol. 38, No. 3 (1991) 253.
- [188] P. Umapathy, A.P. Bhudkar & C.S. Dorai, *J. Indian Chem. Soc.*, 63 (1981) 714.
- [189] K.R. Koch, *Inorg. Chim. Acta*, 147 (1988) 227.
- [190] A. Castineiras, D.X. West, H. Gebremedhin and T.J. Romack, *Inorg. Chim. Acta*, 216 (1994) 229.

- [191] A.B.P. Lever, "*Inorganic Electronic Spectroscopy*", Elsevier Publishing Company, (1968), New York.
- [192] J. Selbin, T.R. Ortolazo and F.J. Smith, *Inorg. Chem.*, 2 (1962) 1315.
- [193] Carl J. Ballhausen, "*Introduction to Ligand Field Theory*" McGraw-Hill Book Company, U.S.A., 1962.
- [194] N.K. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, 7 (1971) 81.
- [195] F. Coletta, R. Ettorre and A. Gambaro, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 37 (1975) 315.
- [196] A.R. Nicholson nad G.J. Sutton, *Aust. J. Chem.*, 22 (1969) 1543.
- [197] D.H. Evans, K.M. O'Connell, R.A. Peterson and M.J. Kelly, *J. Chem. Educ.*, Vol. 60, No. 4 (1983) 290.
- [198] (a) Gary A. Mabbott, *J. Chem. Educ.*, Vol. 60, No. 9 (1983) 697.
(b) P.T. Kissinger, W.R. Heineman, *J. Chem. Educ.*, Vol. 60, No. 9 (1983) 702.
- [199] J.J. Van Benschoten, J.Y. Lewis, W.R. Heineman, D.A. Roston and P.T. Kissinger, *J. Chem. Educ.*, Vol. 60, No. 9 (1983) 772.
- [200] R.P. Baldwin, K. Ravichandran and R.K. Johnson, *J. Chem. Educ.*, Vol. 61, No. 9 (1984) 820.
- [201] Gabino A. Carriedo, *J. Chem. Educ.*, Vol. 65, No. 11 (1988) 1020.
- [202] Α.Δ. Γιαννακουδάκη, "*Φυσική Χημεία Ιονικών και Ηλεκτροδιακών Δράσεων*", 1986, Θεσσαλονίκη.
- [203] L.S. Pinheiro and M.L.A. Temperini, *J. Electroanal. Chem.*, 295 (1990) 169.
- [204] A.G. Pozdeeva and E.G. Novikov, *J. Appl. Chem.*, 39 (1966) 2508.
- [205] (a) J.G.M. Van Der Linden and A.H. Dix, *Inorg. Chim. Acta*, 35 (1979) 65.
(b) A.M. Bond and R.L. Martin, *Coord. Chem. Reviews*, 54 (1984) 23.
(c) K. Umakoshi, I. Kinoshita, A. Ichimura and S.ichiro Ooi, *Inorg. Chem.*, 26 (1987) 3551.
(d) F.A. Cotton, M. Matusz, R. Poli and X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 1144.
(e) C.L. Yao, L.P. He, J.D. Korp and J.L. Bear, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 4389.



- (f) K. Umakoshi, A. Ichimura, I. Kinoshita and S. Ichiro Ooi, *Inorg. Chem.*, 29 (1990) 4005.
- [206] (a) E. Eisner and E. Karowa-Eisner, in *Encyclopedia of Electrochemia of the Elements*, Ed. A.J. Bard, H. Lund, Vol.13 (1979) Marcel Dekker, New York.
- (b) A. Arquero, M.A. Mendiola, P. Souza and M.T. Sevilla, *Polyhedron*, 15 (1996) 1657.
- [207] G.S. Patterson and R.H. Holm, *J. Bioinorg. Chem.*, 4 (1975) 257.
- [208] H.B. Gray, *Transition Met. Chem.*, 1 (1965) 239.
- [209] J.A. McCleverty, *Prog. Inorg. Chem.*, 10 (1968) 49.
- [210] G.N. Schrauzer, *Transition Met. Chem.*, 4 (1968) 299.
- [211] P. Sonawane, R. Chikate, A. Kumbhar and S. Padhye, *Polyhedron*, 13(1994) 395.
- [212] A.E. Martell and M. Calvin "Chemistry of the Metal Chelate Compounds", Prentice-Hall, New York, 1952.
- [213] B.S. Garg, S.R. Singh, R.B. Basnet and R.P. Singh, *Polyhedron*, Vol. 7, No. 2, (1988) 147.
- [214] J.C. Sullivan, J. Rydberg and W.F. Miller, *Acta Chem. Scand.*, 13 (1959) 2023.
- [215] J. Rydberg and J.C. Sullivan, *Acta Chem. Scand.*, 13 (1959) 2057.
- [216] J. Bjerrum, "Metal Ammine Formation in Aqueous Solution", Haase, Copenhagen, 1941.
- [217] H.M. Irving and H.S. Rossotti, *J. Chem. Soc.*, (1954) 2904.
- [218] A.E. Harvey and D.L. Manning, *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950) 1488.
- [219] (a) A. Albert and J. Phillips, *J. Chem. Soc.*, (1956) 1294.
- (b) A. Martell and R.M. Smit, *Critical Stability Constants*, Vol. 3, Plenum Press (1977) New York.
- (c) E. Cristofol, F. Sanchez Rozas and J.M. Cano-Pavon, *Talanta*, 38(4) (1991) 445.

- [220] A. Papageorgiou, Z. Iakovidou, D. Mourelatos, E. Mioglou, L. Boutis, A. Kotsis, D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, D.X. West and M.A. Demertzis, *Anticancer Res.*, 17 (1997) 247.
- [221] S. Wolff, in "*Sister Chromatid Exchange*", edited by S. Wolff, San Francisco, California (1982) 2, Wiley-Interscience.
- [222] P.J. Tofilon, I. Basic and L. Milas, *Cancer Res.*, 45 (1985) 2025.
- [223] C. Petrou, D. Mourelatos, E. Mioglou, J. Dozi-Vassiliades and P. Catsoulakos, *Teratogen and Mutagen*, 10 (1990) 321.
- [224] D. Mourelatos, J. Dozi-Vassiliades, A. Kotsis and C. Gourtsas, *Cancer Res.*, 48 (1988) 1129.
- [225] S.M. Morris and R.H. Heflich, *Mutat. Res.*, 126 (1984) 63.
- [226] L. Lialiaris, D. Mourelatos and J. Dozi-Vassiliades, *Cell Genet.*, 44 (1987) 1209.
- [227] K. Moromito, *Cancer Res.*, 43 (1983) 1330.
- [228] A. Kourakis, J. Dozi-Vassiliades, P. Hatzitheodorou, J. Tsiouris and D. Mourelatos in "*Sister Chromatid Exchange*", 25 Years of Experimental Research, Part B, Genetic Toxicology and Human Studies, edited by R. R. Tice and A. Hollaender, Plenum Press, New York and London (1984) 907.
- [229] A. Papageorgiou, L. Boutis, D. Mourelatos, J. Dozi-Vassiliades, C. Camoutsis and P. Catsoulacos, *J. Occupational Med. and Toxic.*, Vol.1, No.2 (1992) 199.
- [230] R.I. Geran, N.H. Greenlag and M.M. McDonald, *Cancer Chemother. Rep.*, 3- (1972) 1.
- [231] R.G. Gugova, A. Papageorgiou, S.I. Taksirov, V.V. Topakbashian, E. Margariti, L. Boutis, D. Mourelatos, J. Dozi-Vassiliades, E.V. Golovinsky and G.D. Demirov, *Eur. J. Med. Chem.*, 27 (1992) 745.
- [232] D.F. Deen, L.E. Kendall, L.J. Marton, P.J. Tolifon, *Canser Res.*, 46 (1986) 1599.
- [233] P. Eliopoulos, D. Mourelatos, J. Dozi-Vassiliades, *Mutat. Res.*, 342 (1995) 141.
- [234] M.R. Abdel-Fadil, C.G. Palmer, E. Heerema, *Mutat. Res.*, 104 (1982) 267.



- [235] Α. Παπαγεωργίου, Ε. Μαργαρίτη, Ζ. Κοίτση, Δ. Μουρελάτος, Ε. Μιόγλου, Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, Π. Ταυρίδου, Α. Ντομοπούλου και Π. Χατζηθεοδωρίδου, "Κυτταροστατική και κυτταρογενετική δράση σύμπλοκων ενώσεων του $Pd(II)$ με την 2-ακετυλοπυριδιν- 4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη και οργανοκασσιτε- ρικών ενώσεων σε *in vivo* και *in vitro* βιολογικά συστήματα", Πρακτικά από το 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Βιολογικών Επιστημών, * 21-24 Απριλίου 1993, σελ. 81-83, Φλώρινα-Καστοριά.
- [236] Α. Παπαγεωργίου, Ε. Μαργαρίτη, Α. Μούτης, Ζ. Ιακωβίδου, Δ. Μουρελάτος, Ε. Μιόγλου, Α. Κώτσης, Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, Α. Ντομοπούλου και Μ. Α. Δεμερτζής, "Συσχέτιση δομής και βιολογικής δράσης σύμπλοκων ενώσεων του $Pd(II)$ με 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινο- θειοσεμικαρβαζόνης", Πρακτικά από το 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Βιολογικών Επιστημών, σελ. 86-88, Πάτρα, 1995.
- [237] C. Orvig, "Crystallization" University of British Columbia, Ch.4(1982) 82, Canada.
- [238] G. M. Sheldrick, SHELXS-86, *Structure Solving Program.*, University of Gottingen, (1986) Germany.
- [239] G. M. Sheldrick, SHELX-76, *Program for Crystal Structure Determination*, University of Cambridge, (1976) England.
- [240] A. Vogel, "A Text-Book of Quantitative Inorganic Analysis", 3rd Edition, Longman, London, 1962.
- [241] Θ. Π. Χατζηϊωάννου, "Εργαστηριακές Ασκήσεις Ποσοτικής Αναλυτικής Χημείας", Αθήνα, 1980.
- [242] K. Goto, S. Maeda, Y. Kano and T. Sugiyama, *Chromosoma*, 66 (1978) 351.
- [243] A. Goldin, Z. Sofina and A. Syrkin, National Cancer Institute Monograph, No. 55 (1980) USA.

Ε. ΜΕΡΟΣ ΠΕΜΠΤΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ



21. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατριβή αυτή αποτελείται από τρεις κύριες ενότητες, τη Γενική Εισαγωγή, τα Αποτελέσματα-Συζήτηση και το Πειραματικό μέρος.

Η Γενική Εισαγωγή αποτελεί μια σφαιρική ανασκόπηση της τάξης των ενώσεων των θειοσεμικαρβαζονών ως δυναμικών μορίων υποκαταστατών. Δίνονται οι μέθοδοι σύνθεσης των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεων τους με μεταλλοϊόντα μετάπτωσης και γενικά αναφέρεται η χημική τους συμπεριφορά τόσο σε διαλύματα όσο και στη στερεά κατάσταση. Το ενδιαφέρον για την εκτενή μελέτη των ενώσεων αυτών και της χημείας ένταξής τους, δόθηκε από την αξιοσημείωτη ποικιλία βιολογικών εφαρμογών που εμφανίζουν, ως αντικαρκινικοί, αντιβακτηριακοί, αντιμικροβιακοί, αντιφυματικοί, αντιφιλαριακοί, ανθελονοσιακοί και αντιμυκητιακοί παράγοντες. Σημαντικά αποτελέσματα από τις μέχρι σήμερα μελέτες, είναι οι πιθανοί μηχανισμοί βιολογικής δράσης των θειοσεμικαρβαζονών. Οι θειοσεμικαρβαζόνες έδειξαν γενικά ότι εμποδίζουν την σύνθεση του DNA με τη βλάβη που συμβαίνει στο επίπεδο της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου διφωσφορική αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων. Η ανασταλτική αυτή δράση πιστεύεται ότι οφείλεται στην ένταξη, μέσω του τριδοντικού συστήματος δέσμευσης N-N-S, των ετεροκυκλικών θειοσεμικαρβαζονών και επιτυγχάνεται με δύο τρόπους: (1) με τη δέσμευση στο ένζυμο μιας προσχηματισμένης σύμπλοκης ένωσης των θειοσεμικαρβαζονών με το σίδηρο, η οποία στην συνέχεια αναστέλλει τη δράση του ενζύμου ή (2) με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, ο οποίος συμπλέκεται με ένα άτομο σιδήρου του ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για τη δραστηριότητα του.

Στην παρούσα διατριβή, αναφέρονται επίσης οι σημαντικότερες σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών με μέταλλα μετάπτωσης και συγκεκριμένα ενώσεις μεταλλοϊόντων με παράγωγα των ετεροκυκλικών θειοσεμικαρβαζονών. Τα συμπεράσματα από τις μελέτες της σχέσης δομής-δράσης είναι γενικά ότι δομικές τροποποιήσεις, οι οποίες εμποδίζουν τα διάφορα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών να δράσουν ως παράγοντες σύμπλεξης με μεταλλοϊόντα

μετάπτωσης, τείνουν να μειώσουν ή και να καταστρέψουν τη βιολογική δράση αυτών.

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής αυτής (Αποτελέσματα-Συζήτηση), φαίνεται ότι τα ^4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης σχηματίζουν με το ιόν του παλλαδίου(II) τρεις τύπους σύμπλοκων ενώσεων, $[\text{Pd}(\text{HL})_2]\text{X}_2$, $[\text{Pd}(\text{L})\text{X}]$ και $[\text{Pd}(\text{L})_2]$ (όπου $\text{X} = \text{Cl}$ ή Br). Οι θειοσεμικαρβαζόνες ως υποκαταστάτες, συμπεριφέρονται τόσο διδοντικά, μέσω του ατόμου αζώτου του αζωμεθινίου και του ατόμου θείου της θειόλης, όσο και τριδοντικά μέσω επιπλέον και του ατόμου αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου. Οι τρόποι αυτοί ένταξής τους μελετήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία υπερύθρου (IR, FAR-IR), πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H -NMR, ^{13}C -NMR) και αναλύσεις κρυσταλλικών δομών (X-Ray). Για όλες τις ενώσεις τις οποίες παρασκευάσαμε και μελετήσαμε, διαπιστώθηκε επίπεδη τετραγωνική διευθέτηση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από τις αναλύσεις των δομών των σύμπλοκων ενώσεων του $\text{Pd}(\text{II})$ με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$, $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Cl}]$, $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$. Όλες οι ενώσεις έδειξαν ότι είναι σταθερές, στη στερεά κατάσταση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, μέσω ισχυρών δεσμών ένταξης του μετάλλου με τα άτομα δότες (NNS) των μορίων των υποκαταστατών και επίσης μέσω ισχυρών ενδομοριακών και διαμοριακών δεσμών υδρογόνου. Η θερμική διάσπαση τόσο των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών όσο και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του $\text{Pd}(\text{II})$ έδειξε ότι συμβαίνει σε δύο στάδια, στους $200\text{-}400^\circ\text{C}$ και στους $500\text{-}850^\circ\text{C}$.

Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις του $\text{Pd}(\text{II})$ με τα ^4N -μονο- και $^4\text{N},^4\text{N}$ -δι-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης έδειξαν ότι είναι ελάχιστα διαλυτές σε πολικούς διαλύτες, ενώ διαλύονται σε μη πολικούς και κυρίως στους οργανικούς διαλύτες, όπως DMF, DMSO και CHCl_3 . Οι ελεύθεροι υποκαταστάτες σε διαλύματα βρίσκονται με δύο ή τρεις ισομερείς μορφές, *E*, *Z* και *E'* και εντάσσονται διδοντικά ή τριδοντικά. Επίσης, σε υδατικά διαλύματα, οι μη ενταγμένες ^4N -υποκατεστημένες θειοσεμικαρβαζόνες της 2-ακετυλοπυριδίνης έδειξαν ότι συμπεριφέρονται ως αμφολύτες, δηλαδή ως μια ασθενή βάση με τη μορφή (L^-) και ως ένα ασθενές οξύ με τη μορφή (HL^+). Έτσι κατά το

φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό των σταθερών ιονισμού, Ka_1 και Ka_2 , των ενώσεων αυτών βρέθηκε η πρώτη σταθερά πρωτονιώσης pka_1 να είναι πολύ υψηλή ($pka_1 = 11 - 11.5$), ενώ η δεύτερη να είναι σχετικά μικρή ($pka_2 = 3.9 - 4.3$).

Η ηλεκτροχημική συμπεριφορά, των σύμπλοκων ενώσεων του ιόντος του παλλαδίου(II) με τα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών, μελετήθηκε σε διάλυμα DMF με τη μέθοδο της κυκλικής βολταμετρίας (C.V.) και έδειξε ότι είναι η αναμενόμενη, με όλες τις οξειδοαναγωγικές δράσεις να είναι μη αντιστρεπτές, με αρνητικές τιμές δυναμικού. Οι δομικές τροποποιήσεις στα διάφορα μόρια των θειοσεμικαρβαζονών, έδειξαν ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές δυναμικού E° , με αποτέλεσμα να έχουμε από τη μια πλευρά παρόμοιες ηλεκτροχημικές ιδιότητες στις αντίστοιχες σύμπλοκες ενώσεις και από την άλλη να μην παρατηρηθεί καμία αξιοσημείωτη μεταβολή στην αντιμυκητιακή δράση των ενώσεων αυτών έναντι του *Aspergillus niger* ή του *Paecilomyces variotii*.

Οι σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με τις θειοσεμικαρβαζόνες παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν σε μια προσπάθεια να βρεθούν οι ενώσεις εκείνες οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένη αντικαρκινική δραστηριότητα και/ή μειωμένη τοξικότητα, καθώς επίσης και στη διερεύνηση των μηχανισμών στους οποίους μπορεί να συμμετέχουν ελεύθερα παράγωγα των θειοσεμικαρβαζονών και σύμπλοκες ενώσεις τους με μέταλλα μετάπτωσης. Η αντικαρκινική και η κυτταρογενετική επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα 4N -μονο- και $^4N,^4N$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης μελετήθηκαν σε ποντίκια που έφεραν P388 λευχαιμία καθώς και σε καλλιέργειες κυττάρων P388, L1210, EAT και BHK. Ωστόσο, όλες οι ενώσεις που μελετήσαμε θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι δεν έχουν ως κύριο "στόχο" τους την πρόκληση βλαβών στο επίπεδο του γενετικού υλικού, ενώ εμφανίζουν έντονη κυτταροστατικότητα πιθανώς συνδεδεμένη με το μεταβολισμό του κυττάρου. Η αντικαρκινική δράση που εμφανίζουν *in vivo*, αυξάνεται καθώς μεγαλώνει το μέγεθος της 4N -υποκατάστασης στο μόριο της θειοσεμικαρβαζόνης, ενώ σε μερικές περιπτώσεις παρατηρήθηκε ότι η δράση της σύμπλοκης ένωσης του μεταλλοϊόντος είναι μεγαλύτερη από τη δράση του ελεύθερου μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης. Οι περισσότερες δραστικές ενώσεις στην σύνθεση του DNA σε καλλιέργειες P388 και

L1210 κυττάρων, είναι οι σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με τις 2-ακετυλοπυριδινη-⁴N-αιθυλο- (HL4E), ⁴N-μεθυλο- (HL4M) και εξαμεθυλενοϊμινο (HLhexim) θειοσεμικαρβαζόνες. Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις έδειξαν επίσης ότι δεν αναστέλλουν την ανάπτυξη του *Aspergillus niger* ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις εμφανίζουν μικρή βιολογική δράση έναντι της ανάπτυξης του *Paecilomyces variotii*.

Στο τρίτο μέρος, το Πειραματικό, αναφέρεται αναλυτικά η σύνθεση των ελεύθερων θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή τους και οι πειραματικές τεχνικές, οι οποίες εφαρμόστηκαν για την ανάλυση και τον χαρακτηρισμό τους. Ακόμη, αναφέρονται οι πειραματικές μέθοδοι προσδιορισμού της βιολογικής δράσης *in vivo* και *in vitro* τόσο των μη ενταγμένων υποκαταστατών όσο και των σύμπλοκων ενώσεών τους.



22. ABSTRACT

This thesis comprises three main units: the General Introduction, Results-Discussion, and the Experimental section.

The General Introduction constitutes a comprehensive review of the thiosemicarbazone classes of compounds as potential ligand molecules. Included are the methods of synthesis of free thiosemicarbazones, their coordination compounds with transition metal ions and their chemical action in solutions as well as in solid states. Interest for this extensive study into these compounds was prompted by the remarkable variety they have shown in biological applications as displayed by their antitumor, antibacterial, antiviral, antitubercular, antiphilariac, antimalarial, and antifungal activity.

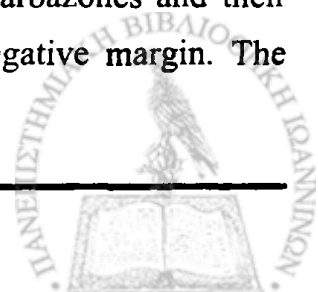
Important corollaries of studies that have so far been carried out are the potential mechanics of the biological activity of thiosemicarbazones. In general, they have been shown to depress DNA synthesis causing breakdown at the level of ribonucleoside reduction into deoxyribonucleotides by inhibiting the activity of the ribonucleoside diphosphate reductase enzyme. This inhibitory action is believed to be the result of coordination, through the tridentate system of conjugation N-N-S, of heterocyclic thiosemicarbazones and it is achieved in two ways : (1) by the bonding of iron to the enzyme of a preformed thiosemicarbazone coordination compound which in turn inhibits the action of the enzyme, or (2) by a free ligand which bonds with an iron atom of the enzyme which is essential for its effectiveness. Mentioned in this diatribe are also the most important coordination compounds of thiosemicarbazones with transition metals and specifically metal complexes of heterocyclic thiosemicarbazones. The conclusions of studies into structure-activity relations are, in general, that the structural alterations which hinder the various thiosemicarbazone derivatives from being active as coordination agents with transition metal ions tend to diminish or destroy their biological action.

In the second part of this diatribe - Result and Discussion - it is shown that ⁴N-substituted derivatives of 2-acetylpyridine thiosemicarbazone, in conjunction with a palladium ion, form three types of coordination compounds : $[Pd(HL)_2]X_2$, $[Pd(L)X]$

and $[Pd(L)_2]$, ($X=Cl$ or Br). Thiosemicarbazones as ligands, and by means of an azomethine nitrogen atom and a thiole sulphur atom, act not only in a bidentate manner but also tridentately via a nitrogen atom of the pyridine ring. These types of coordination were studied and classified by means of infrared spectroscopy (IR, FAR-IR), nuclear magnetic resonance (NMR) and crystal structure analysis. In all the compounds we prepared and studied a square planar arrangement was observed, a fact that was supported by the structural analysis of the coordination compounds of $Pd(II)$ with derivatives of 2-acetylpyridine thiosemicarbazone $[Pd(L4DH)Br]$, $[Pd(L4M)Cl]$, $[Pd(L4DM)Br]$ and $[Pd(L4DM)_2]$. All these compounds have shown to be stable in a solid state at room temperature through strong coordination bonds of the metal with atom donors (NNS) of the reduction molecules and also through strong intramolecular and intermolecular hydrogen bonds. The thermal fission of both the free thiosemicarbazones and their coordination compounds with an $Pd(II)$ ion has demonstrated what occurs in two stages : at $200^\circ - 400^\circ C$ and at $500^\circ - 850^\circ C$.

All coordination compounds of $Pd(II)$ with 4N -mono- and $^4N, ^4N$ -bi- substituted derivatives of 2-acetylpyridine thiosemicarbazone have shown that they are minimally soluble in polar solvents, whereas they dissolve freely in non-polar and especially in organic solvents such as DMF, DMSO and $CHCl_3$. The free ligands are found in solution with two or three isomers, E, Z and E', and they are coordinated in a bidentate or tridentate manner. Moreover, in aqueous solutions, the non-coordinated 4N -substituted thiosemicarbazones of 2-acetylpyridine have shown to act as ampholytes, that is, as a weak base in the L^- form in strong alkaline solutions and as a weak acid in the HL^+ form in strong acid solutions. Therefore, during the spectrophotometric determination of the protonation constants, K_{a1} and K_{a2} , of these compounds, it was found that the logarithm of the first protonation constant pK_{a1} was very high ($pK_{a1}=11-11,5$), while the second one was relatively small ($pK_{a2}=3,9 - 4,3$).

The electrochemical behavior of the $Pd(II)$ coordination compounds with the thiosemicarbazone derivatives was studied in a DMF solution using cyclic voltametry. The oxidation and reduction reactions of thiosemicarbazones and their $Pd(II)$ complexes were not reversible, with waves near the negative margin. The



structural alterations in the molecule of various thiosemicarbazones haven't shown to significantly affect the potential values E^0 with the result that we have on the one hand, similar electrochemical properties in the corresponding coordination compounds, and on the other hand no noteworthy change in the antifungal activity of these compounds against *Aspergillus niger* or *Paecilomyces variotii*.

The palladium(II) complexes of thiosemicarbazones were prepared and studied in an attempt to find those compounds which might show increased antitumor activity and no or reduced toxicity, as well as to investigate the mechanisms in which free derivatives of thiosemicarbazones and their coordination compounds with transition metals ions could participate. The antitumor and cytogenetic effect of the Pd(II) coordination compounds with the ^4N -mono- and $^4\text{N},^4\text{N}$ -bi-substituted derivatives of 2-acetylpyridine thiosemicarbazone was studied on mice that bore P388 leukemia, as well as on cell cultures P388, L1210, EAT and BHK. However, it could be argued that all the compounds we have studied do not have as their main aim to cause breakdown at the level of genetic material, but instead they have shown intense cytostatic activity possibly related to the metabolism of the cell. The antitumor activity manifested *in vivo* increases in proportion to the magnitude of the ^4N -substitution taking place in the thiosemicarbazone molecule, while in some cases it was observed that the activity of the reduction compound of the metal ions is greater than that of the free thiosemicarbazone molecule. The most potent compounds in the synthesis of DNA in P388 and L1210 cell cultures are the coordination compounds of Pd(II) with 2-acetylpyridine ^4N -ethyl- (HL4E), ^4N -methyl- (HL4M) and hexamethyleneimino- (HLhexim) thiosemicarbazones. All these complexes have also shown that they don't inhibit the growth of *Aspergillus niger*, while in high concentrations they show little biological activity against the development of *Paecilomyces variotii*.

In part three, the experimental part, the synthesis of thiosemicarbazones and their coordination compounds with palladium(II), as well as the methods used for their preparation and the experimental techniques applied for their analysis and characterization are reported in detail. Also mentioned are the experimental methods

used to determine their biological activity *in vivo* and *in vitro* as much for their unconjugated ligands as for their coordination compounds.



ΣΤ. ΜΕΡΟΣ ΕΚΤΟ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ATP	: τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate)
ACV	: antiherpesvirus, acyclovir, zovirax
cis-DDP	: cis-διαμμινοδιχλωρολευκόχρυσος (cis-diamminedichloroplatinum)
DMF	: διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	: διμεθυλοσουλφοξείδιο
DTA	: differential thermal analysis
ΔΠΡ	: δείκτης ρυθμού πολλαπλασιασμού
FAR-IR	: εγγύς-υπέρυθρο
H₂KTS	: 3-αιθοξυ-2-οξοβουτυραλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνη
HCTs	: α-(N)-ετεροκυκλικές καρβοξαλδεϋδη θειοσεμικαρβαζόνες
HL4DH	: 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη
HL4M	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4E	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N-αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4P	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N-προπυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4Ph	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N-φαινυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4Ch	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N-κυκλοεξυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4DM	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N, ⁴ N-διμεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HL4DP	: 2-ακετυλοπυριδίνη- ⁴ N, ⁴ N-διπροπυλοθειοσεμικαρβαζόνη
HLhexim	: 2-ακετυλοπυριδίνη εξαμεθυλενοϊμινοθειοσεμικαρβαζόνη
HSV	: herpes simplex virus
IBT	: ισατινο-β-θειοσεμικαρβαζόνη
IR	: υπέρυθρο (infrared)
Λ_M	: γραμμομοριακή αγωγιμότητα
m	: μέτρια
μ_{eff}	: αποτελεσματική μαγνητική ροπή
NADPH	: φωσφορικό νικοτιναμυδοαδενινωδινουκλεοτίδιο (ανηγμένη μορφή) : (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate - reduced form)

NADP+	: φωσφορικό νικοτιναμιδοαδενινοδινουκλεοτίδιο (οξειδωμένη μορφή)
NAD+	: nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form)
NADH	: nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form)
NMR	: πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (nuclear magnetic resonance)
ρ	: λικνιζόμενη δόνηση (rocking vibration)
PRI	: δείκτης ρυθμού πολλαπλασιασμού (ΔΠΡ)
Py	: πυριδίνη
RDR	: αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων
RR	: ριβονουκλεοτιδική αναγωγή
s	: ισχυρή
SCE	: συχνότητα χρωματιδιακών ανταλλαγών
T	: θειορεδοξίνη
TGA	: thermogravimetric analysis
TG	: thermogravimetric curves
TMS	: τετραμεθυλοσιλάνιο
TR	: αναγωγή της θειορεδοξίνης
TSC	: θειοσεμικαρβαζόνη
UV-Vis	: υπεριώδεις - ορατό (ultra violet-visible)
ν	: δόνηση τάσης
ν	: πολύ
vas	: αντισυμμετρική δόνηση τάσης
vs	: συμμετρική δόνηση τάσης
w	: ασθενής
ω	: παλλόμενη δόνηση (wagging vibration)



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΣΧΗΜΑΤΑ

- Σχήμα 1** : Μέθοδοι παρασκευής των θειοσεμικαρβαζονών.
- Σχήμα 2** : Ταυτομερείς μορφές της θειοσεμικαρβαζόνης σε διάλυμα. (I) Θειόνη και (II) Θειόλη.
- Σχήμα 3** : ⁴N-υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης που απαντώνται σε τρία ισομερή Z, E και E'.
- Σχήμα 4** : (α) Z και (β) E ισομερή της 5-θειοϊσατινο θειοσεμικαρβαζόνης (SIBT).
- Σχήμα 5** : Ίσομερείς μορφές Z, E και E' της 2-ακετυλοπυριδίνης αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλοθειοσεμικαρβαζόνης.
- Σχήμα 6** : Στερεοϊσομερείς μορφές του μορίου της θειοσεμικαρβαζόνης, (I) *trans* διαμόρφωση, (II) υποκατεστημένο άτομο θείου και (III) *cis* διαμόρφωση.
- Σχήμα 7** : Θειοσεμικαρβαζόνες με ικανότητα ένταξης ως τριδοντικός ή τετραδοντικός υποκαταστάτης.
- Σχήμα 8** : Αντίδραση συμπλοκοποίησης των θειοσεμικαρβαζονών, χωρίς την ένταξη του ατόμου θείου.
- Σχήμα 9** : Γενική δομή των θειοσεμικαρβαζονών.
- Σχήμα 10** : *p*-ακεταμιδοβενζαλδεΰδη θειοσεμικαρβαζόνη (Θειοκεταζόνη).
- Σχήμα 11** : Ισατινη-3-θειοσεμικαρβαζόνη, 1-μεθυλισατινη-β-θειοσεμικαρβαζόνη.
- Σχήμα 12** : 2-ακετυλοπυριδίνη-⁴N-μεθυλο- και ⁴N-αιθυλο- θειοσεμικαρβαζόνες.
- Σχήμα 13** : (α) 2-ακετυλοπυριδίνη-⁴N-φαινυλοθειοσεμικαρβαζόνη, (β) 2-ακετυλοπυριδίνη-⁴N-αζαδικυκλο[3.2.2.]νονυλοθειοσεμικαρβαζόνη.
- Σχήμα 14** : (α) 3-φορμυλο- και (β) 3-ακετυλο- β-καρβολίνη θειοσεμικαρβαζόνες.
- Σχήμα 15** : (I).Γενική δομή των δι-θειοσεμικαρβαζονών, (II) 3-αιθοξυ-2-οξο-βουτυραλδεΰδη διθειοσεμικαρβαζόνη (H₂KTS, όπου R₁ = αιθοξυαιθυλο- και R₂-R₄ = H).
- Σχήμα 16** : (I) α-(N)-ετεροκυκλικές θειοσεμικαρβαζόνες, (II) Δομή της 2-φορμυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των 3 (III) και 4 (IV) ισομερή της.

- Σχήμα 17 :** Γενική δομή των θειοσεμικαρβαζονών που περιέχουν διάφορους υποκατεστημένους πυριδινικούς ή ισοκινολινικούς δακτυλίους.
- Σχήμα 18 :** Μετατροπή διφωσφορικού ριβονουκλεοζίτου σε διφωσφορικό δεοξυριβονουκλεοζίτη.
- Σχήμα 19 :** Μοντέλο του ενζύμου αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων στο E. Coli.
- Σχήμα 20 :** (i) Προτεινόμενος μηχανισμός για την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων με την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου και το σχηματισμό ενδιάμεσων ελευθέρων ριζών.
- Σχήμα 21 :** Μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADPH στις σουλφωδρυλο ομάδες των ενεργών θέσεων του ενζύμου μέσω της θειορεδοξίνης.
- Σχήμα 22 :** Μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADPH στις σουλφωδρυλο ομάδες των ενεργών θέσεων του ενζύμου μέσω της γλουταρεδοξίνης.
- Σχήμα 23 :** Μοντέλο δράσης των θειοσεμικαρβαζονών στο ένζυμο αναγωγή των διφωσφορικών ριβονουκλεοτιδίων.
- Σχήμα 24 :** (i) Σύμπλοκη ένωση του σκανδίου(III) με την 2,6-διακετυλοπυριδινη σεμικαρβαζόνη (ii) Σύμπλοκη ένωση του διοξοβαναδίου(IV) με την 2-υδροξυαφθαλδεΐδη σεμικαρβαζόνη, $\text{NH}_4[\text{VO}_2\text{L}]$.
- Σχήμα 25 :** (i) 6-μεθυλο-2-ακετυλο-⁴N-μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη και (ii) 6-μεθυλο-2-ακετυλο-⁴N-αζαδικυκλοθειοσεμικαρβαζόνη.
- Σχήμα 26 :** Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης $[\text{Co}(\text{ACTSC})_2\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$.
- Σχήμα 27 :** (i) Κρυσταλλική δομή της σύμπλοκης ένωσης του νικελίου (II) με την 2-υδροξυακετοφαινονη θειοσεμικαρβαζόνη, (ii) 4-φορμυλο-2,2,5,5-τετραμεθυλο-3-ιμιδαζολίνη-1-οξυλοθειοσεμικαρβαζόνη.
- Σχήμα 28 :** Σύμπλοκη ένωση μετάλλου μετάπτωσης με την S-μεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνη.
- Σχήμα 29 :** (i) *cis*-διαμινο διχλωρολευκόχρυσος(II).
- Σχήμα 30 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 31 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N-μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4M) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).



- Σχήμα 32 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N-αιθυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4E) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 33 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N-φαινυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 34 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N-κυκλοεξυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 35 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-εξαμεθυλενοϊμινοθειοσεμικαρβαζόνης (HLhexim) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 36 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N,⁴N-διμεθυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4DM) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 37 :** Φάσματα υπερύθρου (IR) της 2-ακετυλοπυριδινής-⁴N,⁴N-διπροπυλοθειοσεμικαρβαζόνης (HL4DP) και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II).
- Σχήμα 38 :** Φάσματα FAR-IR των σύμπλοκων ενώσεών (i) [Pd(HL4DH)₂]Cl₂, (ii) [Pd(L4DH)Cl] και (iii) [Pd(L4DH)₂].
- Σχήμα 39 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4DH.
- Σχήμα 40 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4M.
- Σχήμα 41 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4E.
- Σχήμα 42 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4Ph.
- Σχήμα 43 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της HL4Ch.
- Σχήμα 44 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της σύμπλοκης ένωσης [Pd(HL4M)₂]Cl₂.
- Σχήμα 45 :** Καμπύλες DTA, DTG και TG της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4DH)Cl].
- Σχήμα 46 :** Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4DH)Br].
- Σχήμα 47 :** Το δίκτυο δεσμών υδρογόνου που σταθεροποιεί τη δομή της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4DH)Br].
- Σχήμα 48 :** Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης [Pd(L4M)Cl].

- Σχήμα 49 :** Το δίκτυο δεσμών υδρογόνου που σταθεροποιεί τη δομή της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4M)Cl]$.
- Σχήμα 50 :** Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$.
- Σχήμα 51 :** Διάγραμμα ORTEP της σύμπλοκης ένωσης $[Pd(L4DM)_2]$.
- Σχήμα 52 :** Διάταξη των δομικών μονάδων του κρυστάλλου (κυψελίδα) της ένωσης $[Pd(L4DM)Br]$.
- Σχήμα 53 :** 4N -υποκατεστημένα και $^4N, ^4N$ -δι- υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (TCS).
- Σχήμα 54 :** 1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) και (β) της σύμπλοκης ένωσής της με το Pd(II) $[Pd(L4DH)Cl]$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 55 :** 1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(HL4DH)_2]Cl_2$ και $[Pd(L4DH)_2]$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 56 :** 1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης 4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4M) και (β) της σύμπλοκης ένωσής της με το Pd(II) $[Pd(L4M)Cl]$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 57 :** 1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(HL4M)_2]Cl_2$ και $[Pd(L4M)_2]$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 58 :** 1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4E) και (β) της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -κυκλοεξυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 59 :** 1H -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης- 4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και (β) των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II) $[Pd(L4Ph)Cl]$ και $[Pd(L4Ph)_2]$, σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 60 :** 1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(L4DM)_2]$ και $[Pd(L4DP)_2]$ σε διάλυμα $CDCl_3$.
- Σχήμα 61 :** 1H -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων $[Pd(L4hexim)Br]$ σε διάλυμα DMSO και $[Pd(Lhexim)_2]$ σε διάλυμα $CDCl_3$.
- Σχήμα 62 :** 1H -NMR φάσματα για τα ακετυλο-μεθυλο-πρωτόνια $[(CH_3)C]$ στην σύμπλοκη ένωση $[Pd(L4DM)_2]$ σε διάφορες θερμοκρασίες.



- Σχήμα 63 :** ^{13}C -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Cl}_2$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 64 :** ^{13}C -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4M), (β) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4E) και (γ) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -κυκλοεξυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 65 :** ^{13}C -NMR φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και της σύμπλοκης ενώσής της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$ σε διάλυμα DMSO.
- Σχήμα 66 :** ^{13}C -NMR φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (α) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$ και (β) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})_2]$ σε διάλυμα CDCl_3 .
- Σχήμα 67 :** UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DH) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Cl}_2$, (γ) $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Cl}]$ και (δ) $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$ σε διάλυμα DMF.
- Σχήμα 68 :** UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -μεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4M) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Br}_2$, (γ) $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Br}]$ και (δ) $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$ σε διάλυμα DMF και MeOH.
- Σχήμα 69 :** UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -αιθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4E) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{HL4E})_2]\text{Br}_2$, (γ) $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Br}]$ και (δ) $[\text{Pd}(\text{L4E})_2]$ σε διάλυμα DMF και MeOH.
- Σχήμα 70 :** UV-Vis φάσματα των σύμπλοκων ενώσεων (α) $[\text{Pd}(\text{L4P})\text{Cl}]$ και (β) $[\text{Pd}(\text{L4P})\text{Br}]$ σε διάλυμα DMF.
- Σχήμα 71 :** UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Cl}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ σε διάλυμα DMF και (δ) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -φαινυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ph) σε διάλυμα MeOH.

Σχήμα 72 : UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης ^4N -κυκλοεξυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4Ch) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4Ch})\text{Br}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4Ch})_2]$ σε διάλυμα DMF και MeOH.

Σχήμα 73 : UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης- ^4N , ^4N -διμεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DM) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4DM})\text{Br}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4DM})_2]$ σε διάλυμα DMF και (δ) της 2-ακετυλοπυριδίνης- ^4N , ^4N -διμεθυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DM) σε διάλυμα MeOH.

Σχήμα 74 : UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης- ^4N , ^4N -διπροπυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DP) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{L4DP})\text{Br}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{L4DP})_2]$ σε διάλυμα DMF και (δ) της 2-ακετυλοπυριδίνης- ^4N , ^4N -διπροπυλο θειοσεμικαρβαζόνης (HL4DP) σε διάλυμα MeOH.

Σχήμα 75 : UV-Vis φάσματα (α) της 2-ακετυλοπυριδίνης εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνης (HLhexim) και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II) (β) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})\text{Cl}]$ και (γ) $[\text{Pd}(\text{Lhexim})_2]$ σε διάλυμα DMF και (δ) της 2-ακετυλοπυριδίνης εξαμεθυλενοϊμινο θειοσεμικαρβαζόνης (HLhexim) σε διάλυμα MeOH.

Σχήμα 76 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4DH και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), $[\text{Pd}(\text{HL4DH})_2]\text{Br}_2$, $[\text{Pd}(\text{L4DH})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4DH})_2]$ σε διαλύματα DMF.

Σχήμα 77 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4M και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), $[\text{Pd}(\text{HL4M})_2]\text{Br}_2$, $[\text{Pd}(\text{L4M})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4M})_2]$ σε διαλύματα DMF.

Σχήμα 78 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4E και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), $[\text{Pd}(\text{HL4E})_2]\text{Br}_2$, $[\text{Pd}(\text{L4E})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4E})_2]$ σε διαλύματα DMF.

Σχήμα 79 : Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4Ph και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), $[\text{Pd}(\text{L4Ph})\text{Br}]$ και $[\text{Pd}(\text{L4Ph})_2]$ σε διαλύματα DMF.



- Σχήμα 80 :** Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), [Pd(L4Ch)Br] και [Pd(L4Ch)₂] σε διαλύματα DMF.
- Σχήμα 81 :** Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) της HL4DM και των σύμπλοκων ενώσεων της με το Pd(II), [Pd(L4DM)Cl] και [Pd(L4DM)₂] σε διαλύματα DMF.
- Σχήμα 82 :** Κυκλικά βολταμογραφήματα (100 mVs^{-1}) των σύμπλοκων ενώσεων [Pd(L4P)Br], [Pd(L4DP)₂], [Pd(Lhexim)Br] και [Pd(Lhexim)₂] σε διαλύματα DMF.
- Σχήμα 83 :** Φάσματα απορρόφησης της HL4DH (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.
- Σχήμα 84 :** Φάσματα απορρόφησης της HL4M (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.
- Σχήμα 85 :** Φάσματα απορρόφησης της HL4E (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.
- Σχήμα 86 :** Φάσματα απορρόφησης της HL4P (α) σε χαμηλή περιοχή pH και (β) σε υψηλή περιοχή pH.
- Σχήμα 87 :** Αντινεοπλαστική δράση σε μεταμοσχευμένα ποντίκια με λεμφοκυτταρική αναιμία P388 των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.
- Σχήμα 88 :** Επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στην σύνθεση του DNA σε καλλιέργειες κυττάρων P388 και L1210.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΙΝΑΚΕΣ

- Πίνακας Ι** : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα θειοσεμικαρβαζονών.
- Πίνακας ΙΙ** : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα θειοσεμικαρβαζονών.
- Πίνακας ΙΙΙ** : Φυσικά και βιολογικά δεδομένα θειοσεμικαρβαζονών.
- Πίνακας ΙV** : Ανθελονοσιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από την 2-ακετυλοπυριδίνη έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια.
- Πίνακας V** : Ανθελονοσιακή δράση των θειοσεμικαρβαζονών που προέρχονται από την 2-προπιονυλοπυριδίνη έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια.
- Πίνακας VI** : Θειοσεμικαρβαζόνες μη δραστικές έναντι του *Plasmodium berghei* στα ποντίκια (εκτός από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης και 2-προπιονυλοπυριδίνης).
- Πίνακας VII** : Συγκριτικά αποτελέσματα των θειοσεμικαρβαζονών 4-μορφολινο-2-φορμυλοπυριδίνη και 5-υδροξυ-2-φορμυλοπυριδίνη (5-HP) στον χρόνο επιβίωσης των ποντικών με Sarcoma 180 σε ασκητικά κύτταρα.
- Πίνακας VIII** : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-ακετυλο-6-μεθυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.
- Πίνακας IX** : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-βουτυρυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.
- Πίνακας Xα** : Αντικαρκινική δράση των ⁴N-υποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.

- Πίνακας X_b** : Αντικαρκινική δράση των $^1N, ^1N$ -δι- υποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδίνη σελενοσεμικαρβαζονών έναντι της λευχαιμίας P 388 στα ποντίκια.
- Πίνακας XI** : Φυσικές ιδιότητες και αναλυτικά δεδομένα των 1N -μονο- και $^1N, ^1N$ -δι- υποκατεστημένων 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζονών.
- Πίνακας XII** : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδίνη θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DH).
- Πίνακας XIII** : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδίνη- 1N -μεθυλο- θειοσεμικαρβαζόνη (HL4M).
- Πίνακας XIV** : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με την 2-ακετυλοπυριδίνη- 1N -αιθυλο- θειοσεμικαρβαζόνη (HL4E).
- Πίνακας XV** : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις 2-ακετυλοπυριδίνη- 1N -προπυλο- (HL4P), 1N -φαινυλο- (HL4Ph) και 1N -κυκλοεξυλο- (HL4Ch) θειοσεμικαρβαζόνες.
- Πίνακας XVI** : Αναλυτικά δεδομένα και φυσικές ιδιότητες των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) με τις 2-ακετυλοπυριδίνη- $^1N, ^1N$ -διμεθυλο- (HL4DM), $^1N, ^1N$ -διπροπυλο- (HL4DP) και εξαμεθυλενοϊμινο- (HLhexim) θειοσεμικαρβαζόνες.
- Πίνακας XVII** : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των 1N -μονο- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των δευτεριωμένων αναλόγων τους στην περιοχή 4000-2000 cm^{-1} .
- Πίνακας XVIII** : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των $^1N, ^1N$ -δι- υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, των σύμπλοκων ενώσεών τους και των δευτεριωμένων αναλόγων τους στην περιοχή 4000-2000 cm^{-1} .

- Πίνακας XIX** : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) στην περιοχή 2000-800cm⁻¹
- Πίνακας XX** : Χαρακτηριστικές ταινίες στο υπέρυθρο φάσμα των $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το ιόν του Pd(II) στην περιοχή 2000-800 cm⁻¹.
- Πίνακας XXI** : Χαρακτηριστικές ταινίες IR και Far-IR της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών της με το ιόν του Pd(II) κάτω από 800cm⁻¹.
- Πίνακας XXII** : Χαρακτηριστικές ταινίες IR των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) στην περιοχή κάτω από 800 cm⁻¹.
- Πίνακας XXIII** : Χαρακτηριστικές ταινίες IR των $^4N, ^4N$ -δι-υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με Pd(II) κάτω από 800 cm⁻¹.
- Πίνακας XXIV** : Θερμικά δεδομένα των HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph, HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεων τους με το Pd(II).
- Πίνακας XXV** : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για την ένωση [Pd(L4DH)Br].
- Πίνακας XXVI** : Μήκη δεσμών (Å) και γωνίες (°) της ένωσης [Pd(L4DH)Br].
- Πίνακας XXVII** : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για την ένωση [Pd(L4M)Cl].
- Πίνακας XXVIII** : Μήκη δεσμών (Å) και γωνίες (°) για την ένωση [Pd(L4M)Cl].
- Πίνακας XXIX** : Κρυσταλλογραφικά δεδομένα των σύμπλοκων ενώσεων [Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂].
- Πίνακας XXX** : Μήκη δεσμών των ενώσεων [Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂].
- Πίνακας XXXI** : Γωνίες δεσμών (°) των ενώσεων [Pd(L4DM)Br] και [Pd(L4DM)₂].
- Πίνακας XXXIa** : Σύγκριση αποστάσεων δεσμών (Å) για ανάλογες σύμπλοκες ενώσεις των θειοσεμικαρβαζονών.

- Πίνακας XXXII** : Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των ^1H -NMR φασμάτων των HL4DM, HL4DP, HLhexim και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σε διάλυμα d^6 -DMSO.
- Πίνακας XXXIII** : Χημικές μετατοπίσεις (σε ppm) των ^1H -NMR φασμάτων των HL4DH, HL4M, HL4E, HL4Ph, HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σε διάλυμα d^6 -DMSO ή CDCl_3 .
- Πίνακας XXXIV** : Φασματοσκοπικά δεδομένα ^{13}C -NMR των θειοσεμικαρβαζονών και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) σε ppm.
- Πίνακας XXXV** : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4DH και των σύμπλοκων ενώσεών της με το Pd(II), σε διάλυμα DMF.
- Πίνακας XXXVI** : Φασματοσκοπικά δεδομένα των HL4M, HL4E και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF.
- Πίνακας XXXVII** : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4P, HL4Ph, HL4Ch και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF.
- Πίνακας XXXVIII** : Φασματοσκοπικά δεδομένα της HL4DM, HL4DP, HLhexim και των ενώσεών τους με το Pd(II), σε διάλυμα DMF.
- Πίνακας XXXIX** : Τιμές μοριακής αγωγιμότητας των ενώσεων του Pd(II) με τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης.
- Πίνακας XXXX** : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας των ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II) και με γενικό τύπο $[\text{Pd}(\text{L})\text{X}]$, σε διάλυμα DMF που περιέχει 0.1 M Bu_4NClO_4 με ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100 \text{ mV/sec}$). $\Theta = 25^\circ\text{C}$.
- Πίνακας XXXXI** : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας για τις σύμπλοκες ενώσεις του Pd(II) με υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης, με γενικό τύπο $[\text{Pd}(\text{HL})_2\text{X}_2]$ και $[\text{Pd}(\text{L})_2]$, σε διάλυμα DMF που περιέχει 0.1 M Bu_4NClO_4 , με ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100 \text{ mV/sec}$). $\Theta = 25^\circ\text{C}$.
- Πίνακας XXXXII** : Δεδομένα κυκλικής βολταμετρίας για τις σύμπλοκες ενώσεις μετάλλων μετάπτωσης με την 2-ακετυλοπυριδίνη- $^4\text{N},^4\text{N}$ -διμεθυλο θειοσεμικαρβαζόνη (HL4DM), σε διάλυμα DMF που

περιέχει 0.1M Bu_4NClO_4 σε ηλεκτρόδιο λευκοχρύσου ($r = 100\text{mV/sec}$).

Πίνακας XXXXIII : Σταθερές ιονισμού των ^4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης.

Πίνακας XXXXIV : Επίδραση των ενώσεων του Pd(II) στις SCEs και στον μιτωτικό κύκλο σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων ανθρώπων.

Πίνακας XXXXV : Αντινεοπλαστική δράση σε μεταμοσχευμένα ποντίκια με λεμφοκυτταρική αναιμία P388.

Πίνακας XXXXVI : Οξεία τοξικότητα των ενώσεων του Pd(II) σε BALB / C ποντίκια.

Πίνακας XXXXVII : Επίδραση των σύμπλοκων ενώσεων του Pd(II) στη νεοσύνθεση του DNA σε κυτταροκαλλιέργειες.

Πίνακας XXXXVIII : Αναστολή ανάπτυξης του *Aspergillus niger* από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), Cu(II) και Ni(II).

Πίνακας XXXXIX : Αναστολή ανάπτυξης του *Paecilomyces variotii* από τα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινής θειοσεμικαρβαζόνης και των σύμπλοκων ενώσεών τους με το Pd(II), Cu(II) και Ni(II).

Πίνακας XXXXX : Αντιδραστήρια.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

Από την Διδακτορική Διατριβή αυτή έχουν προκύψει οι παρακάτω δημοσιεύσεις:

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- [1] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, C.P. Raptopoulou and A.Terzis, "Coordinating Properties of 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazone. Palladium(II) Complexes with Neutral and Deprotonated Ligand. X-Ray Structure of Bromo(2-Acetylpyridine Thiosemicarbazonato) Palladium(II)", *Polyhedron*, Vol. 13, No. 12, pp.1917 - 1925 (1994).
- [2] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, J. Valdes-Martinez, S. Hernandez-Ortega, G. Espinosa-Perez, D.X. West, M.M. Salberg, G.A. Bain and P.D. Bloom, "Structures and Spectral Properties of Palladium(II) Complexes of 2- Acetylpyridine N(4)-Dimethylthiosemicarbazone", *Polyhedron*, Vol. 15, No. 15, pp.2587 - 2596 (1996).
- [3] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, G. Valle and A. Papageorgiou, "Palladium(II) Complexes of 2-Acetylpyridine N(4)-Methyl, N(4)-Ethyl and N(4)-Phenyl- Thiosemicarbazones. Crystal Structure of Chloro(2-Acetylpyridine N(4)-Methylthiosemicarbazonato) Palladium(II). Synthesis, Spectral Studies, *in vitro* and *in vivo* Antitumor Activity", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 68, pp.147 - 155(1997).
- [4] D. Kovala-Demertzi, A.E. Domopoulou, M. Demertzis, A. Papageorgiou and D.X. West, "Palladium(II) Complexes of 2-Acetylpyridine N(4)-Propyl, N(4)-Dipropyl and N(4)-Hexamethyleneiminyl- Thiosemicarbazones with Potentially interesting Biological Activity. Synthesis, Spectral Properties, Antifungal and *in vitro* Antitumor Activity", *Polyhedron*, Vol. 16, No. 20, pp.3625 - 3633, (1997).
- [5] A. Papageorgiou, Z. Iakovidou, D. Mourelatos, E. Mioglou, L. Boutis, A. Kotsis, D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, D.X. West and M.A. Demertzis,

"Antineoplastic and Cytogenetic Effects of Complexes of Pd(II) with 4N-Substituted Derivatives of 2-Acetyl-pyridine-Thiosemicarbazone", *Anticancer Research*, 17, pp.247 - 252, (1997).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- [1] Α.Ε. Ντομοπούλου και Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, "Σύμπλοκες ενώσεις των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης με το $Pd(II)$ ", 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας, 21-25 Οκτωβρίου 1991, Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα, Παρκτικά Συνεδρίου, Τόμος Α, σελ. 113-117.
- [2] Α.Ε. Ντομοπούλου και Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, "Σύμπλοκες ενώσεις των 4N -υποκατεστημένων παραγώγων της 2-ακετυλοπυριδίνης θειοσεμικαρβαζόνης με το $Pd(II)$ ", 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικής Στερεάς Κατάστασης, 22-25 Σεπτεμβρίου 1992, Ιωάννινα, Παρκτικά Συνεδρίου, σελ. 400-403.
- [3] Α.Ε. Ντομοπούλου, Μ.Α. Δεμερτζής και Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, "Φασματοσκοπικές μελέτες της 2-ακετυλοπυριδίνης 4N -μεθυλο-θειοσεμικαρβαζόνης και των συμπλόκων της με το $Pd(II)$ ", 3ο Συνέδριο Χημείας Κύπρου και Ελλάδας, 30 Σεπτεμβρίου - 4 Οκτωβρίου 1992, Λευκωσία, Κύπρος, Παρκτικά Συνεδρίου, σελ. 198-202.
- [4] Α. Παπαγεωργίου, Ε. Μαργαρίτη, Ζ. Κοίτση, Δ. Μουρελάτος, Ε. Μιόγλου, Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, Π. Ταυρίδου, Α. Ντομοπούλου και Π. Χατζηθεοδωρίδου, "Κυτταροστατική και κυτταρογενετική δράση σύμπλοκων ενώσεων του $Pd(II)$ με την 2-ακετυλοπυριδίνη- 4N -μεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη και οργανοκασσιτερικών ενώσεων σε *in vivo* και *in vitro* βιολογικά Συστήματα", Πρακτικά από το 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Βιολογικών Επιστημών, 21-24 Απριλίου 1993, σελ. 81-83, Φλώρινα-Καστοριά.
- [5] Α.Ε. Ντομοπούλου, Μ.Α. Δεμερτζής και Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, "Spectroscopic Studies of Complexes of $Pd(II)$ with 2-Acetyl-pyridine Thiosemicarbazone", Fifth International Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules, Loutraki, 1993, Greece, pp. 195-196 of the Book of Abstracts.
- [6] Α. Παπαγεωργίου, Ε. Μαργαρίτη, Λ. Μούτης, Ζ. Ιακωβίδου, Δ. Μουρελάτος, Ε. Μιόγλου, Α. Κώτσης, Δ. Κόβαλα-Δεμερτζή, Α. Ντομοπούλου και Μ. Α. Δεμερτζής, "Συσχέτιση δομής και βιολογικής δράσης σύμπλοκων ενώσεων του

Pd(II) με 4N -υποκατεστημένα παράγωγα της 2-ακετυλοπυριδινο-θειοσεμικαρβαζόνης", Πρακτικά από το 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Βιολογικών Επιστημών, σελ. 86-88, Πάτρα, 1995.

- [7] D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou and M.A. Demertzis, Presented in part at Nato Advanced Study Institute "*Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy Metals Related to Human Environment*", Lucznik, Przesieka, Poland, June 15-26, 1996.

