

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΧΑΡΙΤΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΑ
ΛΕΟΝΤΑΡΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ
ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ Mn(II) ΜΕ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

(που εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης-Οργανικής
Χημείας του Τομέα Βασικών Μαθημάτων)

Επιβλέπων καθηγητής:
Α.ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2013

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής ικανότητας των συμπλόκων ενώσεων που παρασκευάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DPPH, η οποία είναι μία μέθοδος με ευρεία εφαρμογή στον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας τροφίμων, ενώ τελευταία μόνο χρησιμοποιείται στις σύμπλοκες ενώσεις.

Συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν ουδέτερα μονοπυρηνικά σύμπλοκα του μαγγανίου με υποκαταστάτες τις κινολόνες oxolinic acid, sparfloxacin, flumequine και enrofloxacin, καθώς και με υποκαταστάτες-δότες ενός (πυριδίνη και 4-βενζυλοπυριδίνη) ή δύο (φαινανθρολίνη, 2,2'-διπυριδυλαμίνη και 2,2'-διπυριδίνη) ατόμων N με απώτερο σκοπό τη μελέτη ενδεχόμενης συνεργιστικής δράσης.

Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων ενώσεων έγινε με στοιχειακή ανάλυση, φασματοσκοπία υπέρυθρου και φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού. Επιπρόσθετα, επιλύθηκαν οι κρυσταλλικές δομές συμπλόκων με περίθλαση ακτίνων-X.

Κλείνοντας τον πρόλογο αυτό θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον αναπληρωτή καθηγητή Α.Ν.Παπαδόπουλο για την καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια της πειραματικής εργασίας, καθώς και τη σημαντική προσφορά του όχι μόνο στη διόρθωση της εργασίας αυτής, αλλά και για την ενθάρρυνση, που μας παρείχε μέχρι την ολοκλήρωσή της.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα τον καθηγητή Δ.Φ.Κεσίσογλου και το λέκτορα Γ. Ψωμά, για την διάθεση των συμπλόκων ενώσεων.

Ακόμα, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους προπτυχιακούς, μεταπτυχιακούς φοιτητές και υποψήφιους διδάκτορες του εργαστηρίου Γενικής και Ανόργανης Χημείας για τη βοήθεια τους.

Χαρίτου Χριστίνα

Λεονταρίδου Μαρία

Ιούνιος 2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Θεωρητικό μέρος	6
1. Το μαγγάνιο in vivo	7
1.1 Γενικά χαρακτηριστικά του μαγγανίου.....	7
1.2 Το μαγγάνιο στη βιόσφαιρα.....	7
1.3 Αλληλεπιδράσεις του μαγγανίου με βιομόρια	11
1.4 Τοξικότητα του μαγγανίου.....	11
2. Σύμπλοκες ενώσεις του Mn με βιολογική δράση	13
2.1 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με φάρμακα	14
2.2 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με ενδεχόμενη αντικαρκινική δράση.....	13
2.3 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με ενδεχόμενη αντιβακτηριακή-αντιμυκητιακή δράση	17
Πειραματικό μέρος	21
1. Γενικά χαρακτηριστικά κινολονών	22
1.1 Κινολόνες πρώτης γενιάς.....	22
1.2 Κινολόνες δεύτερης γενιάς	24
1.3 Κινολόνες τρίτης γενιάς.....	27
1.4 Ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις	28
2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ, ΔΙΑΛΥΤΕΣ, ΟΡΓΑΝΑ	29
2.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες.....	29
2.2 Όργανα μέτρησης	29
3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	33
3.1 Χαρακτηρισμός και διεκκρίνιση της δομής των συμπλόκων ενώσεων.....	33
4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Mn	34
4.1 Παρασκευή συμπλόκων ενώσεων του τύπου Mn(L)₂(H₂O)₂	34
4.1.1 Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	34
4.1.2 Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	34
4.1.3 Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	34
4.1.4 Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	35
4.2 Παρασκευή συμπλόκων του τύπου Mn(L)₂(N_d)₂	35
4.2.1 Mn(sf) ₂ (py) ₂	35
4.2.2 Mn(erx) ₂ (py) ₂	35
4.2.3 Mn(oxo) ₂ (py) ₂	35
4.2.4 Mn(flmq) ₂ (py) ₂	36

4.2.5 Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	36
4.3 Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων του τύπου ME^N-N).....	36
4.3.1 Mn(oxo) ₂ (bipy)	36
4.3.2 Mn(erx) ₂ (bipy)	36
4.3.3 Mn(sf) ₂ (bipy)	37
4.3.4 Mn(flmq) ₂ (bipy).....	37
4.3.5 Mn(sf) ₂ (phen).....	37
4.3.6 Mn(oxo) ₂ (phen)	37
4.3.7 Mn(erx) ₂ (phen)	37
4.3.8 Mn(flmq) ₂ (phen).....	38
4.3.9 Mn(sf) ₂ (bipyam)	38
4.3.10 Mn(erx) ₂ (bipyam).....	38
4.3.11 Mn(oxo) ₂ (bipyam)	38
4.3.12 Mn(flmq) ₂ (bipyam)	38
5. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)	42
6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΟΡΑΤΟΥ (UV-vis)	49
7. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	53
7.1 Προτεινόμενη δομή των συμπλόκων ενώσεων του τύπου Mn(L)₂(H₂O)₂	53
7.2 Περιγραφή της δομής των συμπλόκων ενώσεων του τύπου Mn(L)₂(py)₂	53
7.2.1 Mn(sf) ₂ (py) ₂	53
7.2.2 Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂ ·4MeOH.....	53
7.3 Περιγραφή της δομής των συμπλόκων ενώσεων του τύπου M(L)₂(N-N)	56
7.3.1 Mn(oxo) ₂ (bipy)·6H ₂ O	56
7.3.2 Mn(flmq) ₂ (bipy)	58
7.3.3 Mn(sf) ₂ (bipyam)	59
7.3.4 Mn(sf) ₂ (phen)·2MeOH	61
7.3.5 Mn(erx) ₂ (phen).....	62
7.3.6 Mn(flmq) ₂ (phen)·MeOH.....	63
8. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	65
Συμπεράσματα.....	66
Βιβλιογραφία	67

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Το μαγγάνιο in vivo

1.1 Γενικά χαρακτηριστικά του μαγγανίου

Το μαγγάνιο βρίσκεται στην ομάδα VIII μαζί με το παλλάδιο και το λευκόχρυσο. Τα μέταλλα αυτά είναι αργυρόλευκα με μεταλλική λάμψη, συνεκτικά, ελατά και όλκιμα. Για το λόγο αυτό τα στοιχεία αυτά είναι ευκατέργαστα. Παραλαμβάνονται με λεπτό διαμερισμό, διότι στην κατάσταση αυτή τα μέταλλα είναι πιο δραστικά.

Το μαγγάνιο σε λεπτό διαμερισμό (Mn Raney) και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις βρίσκει εφαρμογή ως καταλύτης στη βιομηχανία παραγωγής εξαμεθυλενοδιαμίνης, στην παρασκευή του H_2 από NH_3 κ.α. Επίσης, αντιδρά με θέρμανση με B, Si, P, S και με τα αλογόνα και σε σχέση με τα άλλα μέταλλα αντιδρά πολύ αργά με το φθόριο. Διαλύεται αργά στα αραιά ανόργανα οξέα, αλλά αρκετά γρήγορα στο αραιό νιτρικό οξύ δίνοντας $[Mn(H_2O)_6]^{2+}$ και H_2 . Αντίσταται στην προσβολή από τα υδατικά διαλύματα των καυστικών αλκαλίων και γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείται σε συσκευές παραγωγής NaOH.

Η οξειδωτική κατάσταση +2 είναι η συνήθης για τα στοιχεία της ομάδας VIII. Το μαγγάνιο σχηματίζει μεγάλο αριθμό συμπλόκων ενώσεων με αριθμούς συναρμογής τέσσερα, πέντε ή έξι. Ο αριθμός συναρμογής σπάνια υπερβαίνει το έξι. Τα περισσότερα σύμπλοκά του είναι οκταεδρικά και ακολουθούν τα επίπεδα τετραγωνικά. Σχηματίζει, επίσης, σύμπλοκα με δομή τετραεδρική ή τριγωνικής διπυραμίδας. Με ουδέτερα ligands, όπως η αμμωνία, η 2,2'-διπυριδίνη, η αιθυλενοδιαμίνη και η 1,10-φαινανθρολίνη δίνει οκταεδρικά σύμπλοκα. Τα σύμπλοκα αυτά έχουν συνήθως κυανό ή ρόδινο χρώμα και είναι παραμαγνητικά [1].

1.2 Το μαγγάνιο στη βίωση

Το μαγγάνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο, το οποίο βρίσκεται στα περισσότερα ζώα και φυτά. Σε κάποιους οργανισμούς αποτελεί βασικό συστατικό. Απαντά σε μεταλλικό ιχνοστοιχείο στα περισσότερα προϊόντα αποικοδόμησης, ενώ κάποια από αυτά είναι εμπλουτισμένο σε αυτό.

Πριν το 1975, το μαγγάνιο θεωρούνταν ότι δεν έχει καμία βιολογική λειτουργία, σε αντίθεση με κάποια μέταλλα της πρώτης μεταβατικής σειράς για τα οποία ο βιολογικός ρόλος είχε ήδη διεκρινιστεί. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το μαγγάνιο είναι σημαντικό στοιχείο για έναν αριθμό φυτών, ζώων και βακτηρίων, παρόλο που ο βιολογικός μηχανισμός, με τον οποίο δρα, δεν είναι διασαφηνισμένος ακόμα. Το μαγγάνιο είναι βασικό συστατικό για την ανάπτυξη ορισμένων γεωργικών φυτών. Η δέσμευση του στα φυτά αυτά αποδίδεται στα φαινόμενα της ιονανταλλαγής, της απορρόφησης ηλεκτρολυτών και της παγίδευσης.

Το συνολικό ποσοστό του Mn^{2+} στο σώμα κυμαίνεται μεταξύ 7-10 mg. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του εμφανίζονται σε περιοχές, οι οποίες είναι εκτεθειμένες σε εξωτερικούς παράγοντες, όπως οι πνεύμονες, το δέρμα και το έντερο. Τα κανονικά επίπεδα του Mn^{2+} για τον άνθρωπο στο αίμα είναι 3-7 $\mu\text{g/L}$ και στον ορό του αίματος και στα ούρα είναι 1-5 $\mu\text{g/L}$. Επίσης, έχει βρεθεί σε ανθρώπινους εμβρυικούς ιστούς [2], καθώς και στις πέτρες από τους νεφρούς (9-20 $\mu\text{g/g}$) [3].

Η συνολική ποσότητα του Mn^{2+} στον ανθρώπινο ορό χωρίζεται σε τρία κλάσματα με το 40% να βρίσκεται στο υπερδιήθημα, το 34% να είναι συνδεδεμένο με την ανθρώπινη αλβουμίνη και το 26% να είναι συνδεδεμένο με μία μεταλλοπρωτεΐνη, η οποία ταυτοποιήθηκε ως η 9.5S α_1 -γλυκοπρωτεΐνη. Τα σύμπλοκα του μαγγανίου που υπάρχουν στο υπερδιήθημα δρουν ως μεταφορείς για τη νεφρική απέκκρισή του και με αυτό τον τρόπο παίζει σημαντικό ρόλο στον ομοιοστατικό έλεγχο. Αυτό το γεγονός εξηγεί και το στενό εύρος της συγκέντρωσής του στο ανθρώπινο αίμα, ορό και ούρα [4].

Η ιστιδίνη έχει βρεθεί ότι είναι το αμινοξύ, με το οποίο συνδέεται το μαγγάνιο στον ανθρώπινο ορό. Επίσης, το Mn^{2+} ανταγωνίζεται για τη θέση του Cu^{2+} στην HSA. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει ένας μηχανισμός ανταλλαγής ανάμεσα στο μαγγάνιο του υπερδιηθήματος και στο μαγγάνιο των μεταλλοπρωτεϊνών. Διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν αλλαγή σε αυτόν τον ομοιοστατικό μηχανισμό και να οδηγήσουν σε υπερνικελαιμία σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ εγκεφαλικό, εκτενή εγκαύματα και σε υπονικελαιμία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή ουραιμία, σαν αποτέλεσμα της υποαλβουμιναιμίας [5].

Κάποια είδη αλγών και βακτηρίων εκδηλώνουν απόλυτη ανάγκη για μαγγάνιο [6], π.χ. το μαγγάνιο προκαλεί τη καθήλωση του αζώτου στα βακτήρια του εδάφους, είναι απαραίτητο για τη μέγιστη δραστηριότητα της ουρεάσης των βακτηρίων του προστομάχου των μηρυκαστικών, ενώ ένα στέλεχος του *Bacillus cereus* παράγει μία ενδοκυτταρική βαφή, η οποία περιέχει μαγγάνιο [7].

Στα μέσα της δεκαετίας του '70, οι φυσιολόγοι φυτών ανακάλυψαν ότι το μαγγάνιο ήταν ένα συστατικό της ουρεάσης και η ύπαρξή του ήταν απόλυτα αναγκαία για τη δράση της ουρεάσης, η οποία καταλύει τη μετατροπή της ουρίας σε αμμωνία στους ιστούς των φυτών. Έρευνες έδειξαν ότι σε συγκεκριμένους θαλάσσιους μικροοργανισμούς η σύνθεση κι η δράση της ουρεάσης είναι άμεσα εξαρτώμενη από την ύπαρξη του μαγγανίου. Καθώς και ότι η ανάγκη για μαγγάνιο στα μικροάλλα είναι ευρέως διαδεδομένη και στενά συνδεδεμένη με τη δραστηριότητα της ουρεάσης.

Επιπρόσθετα, το μαγγάνιο είναι απαραίτητο για την αυτοτροφική ανάπτυξη και τη σύνθεση μίας ενεργής υδρογονάσης στα βακτήρια *knallgas* [8]. Τα οξοπαραγωγικά βακτήρια και κάποια κλωστρίδια χρειάζονται το μαγγάνιο για τη σύνθεση της δεϋδρογονάσης του μονοξειδίου του άνθρακα [9]. Τα μεθανογόνα βακτήρια περιέχουν τέσσερα ένζυμα που περιέχουν μαγγάνιο: τη υδρογονάση I και II, τη δεϋδρογονάση του CO και το μεθυλοσυνένζυμο της m-ρεδουκτάσης [10].

Υπάρχουν, επιπλέον, αποδείξεις για τη συμμετοχή του μαγγανίου σε μηχανισμούς ενζύμων που χρησιμοποιούν, μεταφέρουν και παράγουν αμμωνία και αμίδια· οι ουρεάσες από διάφορες πηγές (jack beans) είναι γνωστές νικελοπρωτεΐνες [11].

Το Mn^{2+} μπορεί να συνδεθεί με τα οξυγονούχα ($C=O$, $R-CO-O$), φωσφορούχα ($R-O-P-O_3^{2-}$ και άλλα), αζωτούχα (NH_2 , $RN=$ και $=N-$ στο ιμιδαζόλιο της ιστιδίνης) και θειούχα ($-SH$, $-SR$) μέρη πρωτεϊνών και διαφόρων βιοχημικών μορίων. Επειδή το Mn^{2+} σχηματίζει οκταεδρικά σύμπλοκα μπορεί να ανταγωνιστεί άλλα δισθενή κατιόντα για τις δικές τους θέσεις σύνδεσης στις πρωτεΐνες. Έτσι, έχει βρεθεί ότι οι διαδικασίες παρεμπόδισης, ενεργοποίησης και απενεργοποίησης οφείλονται στην υποκατάσταση των μετάλλων Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} και Fe^{2+} από το Mn^{2+} στα ενζυμικά συστήματα. Π.χ. το Mn^{2+} μπορεί να δράσει ως μερικός ανταγωνιστής διέγερσης της αντλίας Ca^{2+} / Mg^{2+} σε κάποιες περιπτώσεις, ενώ σε άλλα παρεμποδίζει διαδικασίες όπως η μυϊκή δραστηριότητα, ο νευροδιαβιβασμός και οι εκκρίσεις.

Σημαντικά ίχνη μαγγανίου έχουν εντοπιστεί σε μόρια DNA και RNA [12,13]. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, το μέταλλο είναι γνωστό ότι μειώνει την ακρίβεια της αντιγραφής και της μετάφρασης του DNA. Το φαινόμενο αυτό πραγματοποιείται, πιθανότατα, είτε μέσω της αντικατάστασης του Mg^{2+} που είναι συνδεδεμένο με τις φωσφορικές ομάδες του DNA, οι οποίες συμμετέχουν στις αντιδράσεις, είτε μέσω της απενεργοποίησης της DNA- και της RNA-πολυμεράσης [14]. Μελέτες έχουν δείξει ότι το μαγγάνιο συνδέεται ασθενώς με τα άτομα αζώτου των βάσεων του DNA.

Είναι γνωστό ότι το μαγγάνιο δε συσσωρεύεται στα κύτταρα του αίματος, αλλά μεταφέρεται στο σώμα μέσω του πλάσματος, όπου συνδέεται με μεταφορείς μεγάλης και μικρής σχετικής μοριακής μάζας. Οι μεγάλης μοριακής μάζας μεταφορείς είναι η ανθρώπινη αλβουμίνη και πιθανώς μία νικελοπρωτεΐνη, γνωστή ως α_2 -μικρογλοβουλίνη ή νικελοπλάσμινη [15]. Οι μικρής μοριακής μάζας μεταφορείς είναι ένα σύμπλοκο μαγγανίου-αμινοξέος. Από τα 22 αμινοξέα που εξετάστηκαν, το κυρίαρχο είναι η L-ιστιδίνη [16].

Με βάση το σύστημα κατάταξης των μεταλλικών ιόντων, το Mn^{2+} είναι ένα οριακό ιόν (border ion) και γι' αυτό το λόγο παρουσιάζει προτίμηση και για οξυγονούχα (τάξη A) και για αζωτούχα/θειούχα (τάξη B) ligands. Το Mn^{2+} ανταγωνίζεται ικανοποιητικά τα ενδογενή κατιόντα τάξης A, Ca^{2+} και Mg^{2+} , και τα οριακά κατιόντα Mn^{2+} και Zn^{2+} [17], π.χ. το Mn^{2+} αντικαθιστά τον Zn^{2+} στην καρβοξυπεπτιδάση A χωρίς απώλειες στην ενζυμική δράση, αλλά στην καρβονική ανυδράση και στην αλκοολική δεϋδρογονάση του ήπατος προκαλεί παρεμπόδιση της δράσης [18,19]. Η παρεμπόδιση αυτή οφείλεται στην παραμόρφωση της βέλτιστης γεωμετρίας και στην ανικανότητα του συμπλόκου να υποστεί μία γρήγορη ανταλλαγή ligand [18].

Το Mn^{2+} παρουσιάζει μία μοναδική ικανότητα να σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα με αποπρωτονιωμένους αμιδικούς (πεπτιδικούς) δεσμούς. Οι πρωτεΐνες, οι οποίες μπορούν να συνδεθούν με το Mn^{2+} εμφανίζουν αρκετό ενδιαφέρον, αφού μπορούν να βοηθήσουν στη διεκρίνιση της αλλοστερικής δράσης και της τοξικότητας του μαγγανίου. Οι πρωτεΐνες αυτού του είδους έχουν βρεθεί στον ορό του αίματος και είναι η αλβουμίνη του ορού (HSA), η νικελοπλασμίνη ή α2-μακροπλασμίνη και μία γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνες. Επίσης, έχουν βρεθεί τέτοιες πρωτεΐνες σε διάφορα όργανα όπως οι νεφροί, οι πνεύμονες και το ήπαρ.

Η θέση πρόσδεσης του Mn^{2+} στη HSA, για παράδειγμα, είναι ένας επίπεδος τετραγωνικός χηλικός δακτύλιος, ο οποίος σχηματίζεται από το άζωτο του N-τελικού αμινοξέος, τα άζωτα των δύο πρώτων πεπτιδικών δεσμών (αποπρωτονιωμένα) και το άζωτο του ιμιδαζολικού δακτυλίου της πλευρικής ομάδας.

Επιπρόσθετα, το μαγγάνιο δεσμεύεται σε διάφορες πρωτεΐνες σε θέσεις, οι οποίες είναι κανονικά κατειλημμένες από άλλα δισθενή μέταλλα. Μερικά παραδείγματα αποτελούν: οι λεκτίνες, οι οποίες είναι πρωτεΐνες που συνδέονται με D-μαννόζη και D-γλυκόζη [20], περιέχουν θέσεις πρόσδεσης για Ca^{2+} και Mn^{2+} ανά υπομονάδα. Τα κατιόντα αυτά αντικαθίστανται από άλλα δισθενή μέταλλα, όπως το Co^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} και το Mn^{2+} [20,21]. Η αζουρίνη περιέχει Cu^{2+} , ο οποίος συναρμόζεται με τις πλευρικές ομάδες της His-46, Cys-112, His-117, Met-121 [22], αντικαθίσταται από Mn^{2+} . Η αιμογλοβίνη και μυογλοβίνη ανταλλάσσουν το φυσιολογικό Fe^{2+} που υπάρχει στην αίμη με Mn^{2+} . Η διαφορά τους είναι ότι η πρωτεΐνη με το μαγγάνιο δε δεσμεύει το μοριακό οξυγόνο [23].

Επιπλέον, το Mn^{2+} είναι από τα πολλά δισθενή μέταλλα, τα οποία παρέχουν ουσιαστική ενζυμική δραστηριότητα σε διάφορα ένζυμα. Κάποια από αυτά είναι η μηλική δεϋδρογονάση, η καλσινευρίνη, μια φωσφατάση φωσφοπρωτεϊνών, η C3 κονβερτάση, η αγαρινάση του βόειου ήπατος και η λύση της ιστιδίνης.

Υπάρχουν και περιπτώσεις στις οποίες η δέσμευση του μαγγανίου προκαλεί ελάττωση της ενζυμικής δραστηριότητας ή/και απενεργοποίηση των ενζύμων, όπως στην περίπτωση της αμινοοξειδάσης, της όξινης φωσφατάσης, της καρβονικής ανυδράσης και της αλδολάσης της διφωσφορικής φρουκτόζης.

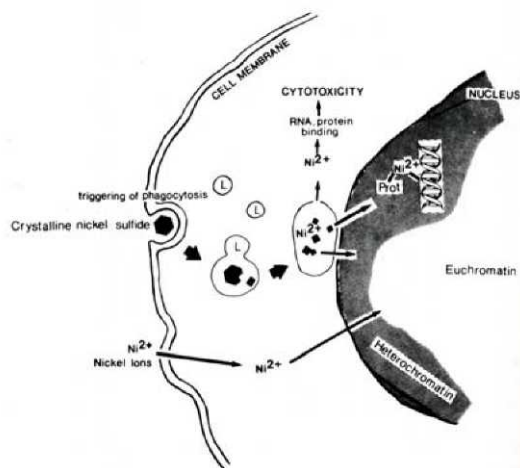
1.3 Αλληλεπίδραση του μαγγανίου με νουκλεϊκά οξέα

Μία άλλη βιολογική δράση του Mn^{2+} είναι ότι αλληλεπιδρά με το DNA σε διάλυμα μεταβάλλοντας τις δομικές ιδιότητες του DNA. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε ταυτομερείωση των βάσεων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή στη σταθερότητα της διπλής έλικας. Επίσης, οι αλληλεπιδράσεις αυτές μεταβάλλουν τα φάσματα απορρόφησης και κυκλικού διχροϊσμού, καθώς επίσης τη θερμική σταθερότητα και το ιξώδες του DNA. Επιπλέον, η ταυτομερείωση των βάσεων *in vivo*, η οποία οφείλεται στην άμεση αλληλεπίδραση του ιόντος Mn^{2+} με τη γουανίνη, οδηγεί σε μεταλλάξεις.

Η συναρμογή του μαγγανίου με διάφορα ligands που έχουν φαρμακευτική δράση συντελεί στην παραγωγή συμπλόκων ενώσεων με εξίσου σημαντική βιολογική δράση. Η δράση αυτή μπορεί να προκαλεί παρεμπόδιση τόσο στην ανάπτυξη βακτηρίων όσο και μυκήτων. Τα σύμπλοκα του μαγγανίου όπως αυτά αναλύονται παρακάτω, παρουσιάζουν αντικαρκινική, αντιμυκητιακή και αντιβακτηριακή δράση.

1.4 Τοξικότητα του μαγγανίου

Γενικά, οι μηχανισμοί της τοξικότητας του μαγγανίου είναι ελάχιστα γνωστοί για τα θαλάσσια οικοσυστήματα, αλλά για τα ανώτερα ζώα και τον άνθρωπο. Η τοξική του δράση αντανακλάται στην παρέμβασή του στο μεταβολισμό του σιδήρου και στην ικανότητά του να ενώνεται με τις πρωτεΐνες



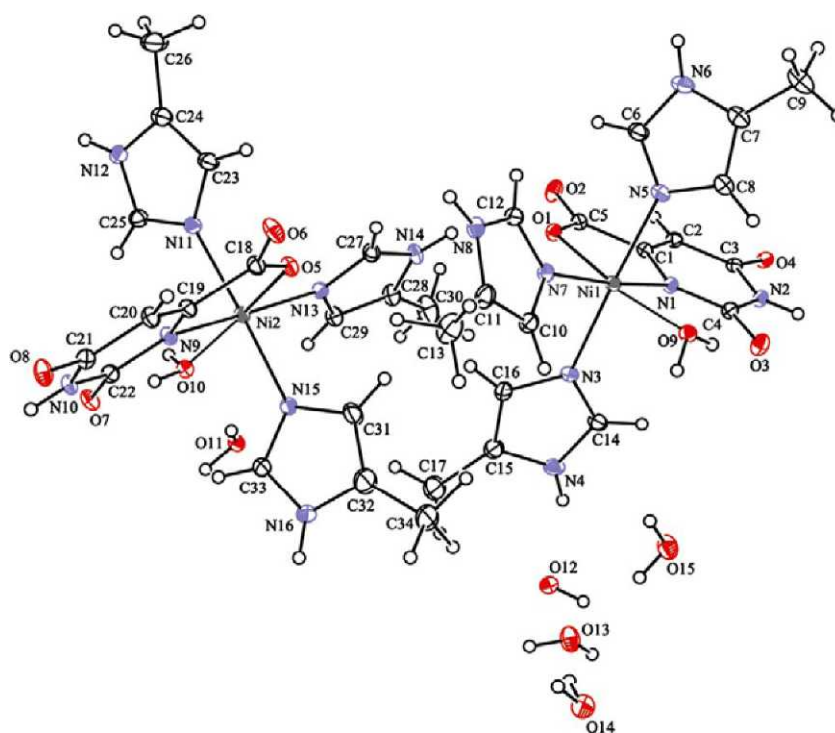
Σχήμα 1: Μοντέλο της κυτταρικής πρόσληψης του $Mn(II)$ μέσω διάχυσης και του κρυσταλλικού MnS μέσω φαγοκύτωσης. Η διάλυση των σωματιδίων του MnS μέσα στα κυστίδια φαγοκύτωσης πιστεύεται ότι πραγματοποιείται από την επαφή τους με τα λυσοσώματα. Τα κυστίδια της φαγοκύτωσης έχει παρατηρηθεί ότι συσσωματώνονται γύρω από την πυρηνική μεμβράνη και με αυτό τον τρόπο λειτουργούν ως οχήματα μεταφοράς του μαγγανίου στον πυρήνα.

Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενώσεις του μαγγανίου έχουν βλαβερές συνέπειες για τα χρωμοσώματα, το DNA, τη σύνθεσή και τη μετάφρασή του. Μερικά από τα αποτελέσματα της δράσης του είναι: 1) η διάσπαση των κλώνων του DNA από το $MnCl_2$ και των συμπλόκων DNA-πρωτεΐνης, 2) η αντικατάσταση της αδελφής χρωματίδας από το $MnCl_2$ και το κρυσταλλικό MnS (Σχήμα 1), 3) η παρεμπόδιση της ανάπτυξης των κυττάρων στην S φάση κ.α.

2. Σύμπλοκες ενώσεις του Mn με βιολογική δράση

2.1 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με φάρμακα

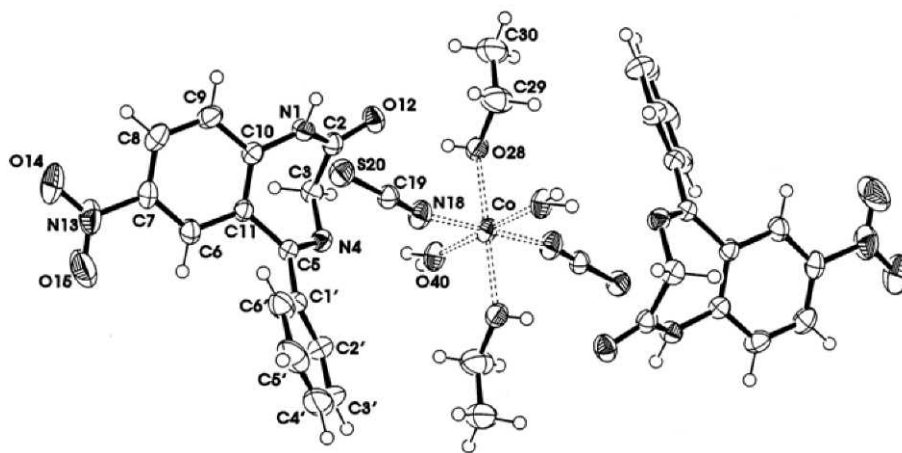
Η βιταμίνη B13 (Οροτικό οξύ, H₃Or) και τα παράγωγά της έχουν πολύ μεγάλη σημασία για τα βιολογικά συστήματα, εξαιτίας της συμμετοχής τους στη βιοσύνθεση των πυριμιδινικών νουκλεοτιδίων του DNA. Γι'αυτό το λόγο έχουν παρασκευαστεί και μελετηθεί σύμπλοκα του οροτικού οξέος με διάφορα μέταλλα, τα οποία εμφανίζουν αντικαρκινική δράση. Ένα από αυτά είναι το [Mn(HOr)(H₂O)(4-Meim)₃]₂·5H₂O, όπου 4-Meim είναι το 4-μεθυλοϊμιδαζόλιο. Πρόκειται για ένα διπυρηνικό σύμπλοκο, στο οποίο το κάθε ιόν μαγγανίου βρίσκεται στο κέντρο παραμορφωμένου



Σχήμα 2: Κρυσταλλική δομή του [Mn(HOr)(H₂O)(4-Meim)₃]₂·5H₂O.

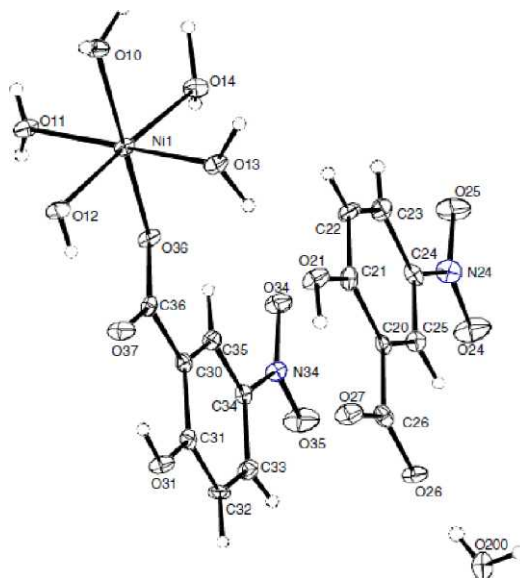
οκταέδρου [24].

Η νιτραζεπάμη, μία 1,4-βενζοδιαζεπίνη, είναι ένα μυοχαλαρωτικό και αγχολυτικό φάρμακο, εμφανίζει αντισπασμωδική δράση και χρησιμοποιείται κυρίως σε παιδιά, τα οποία πάσχουν από οξεία επιληψία. Μία από τις ενώσεις συναρμογής, που έχουν αναφερθεί, είναι και το Mn(NCS)₂(C₂H₅OH)₂(H₂O)₂·2C₁₅H₁₁N₃O₃. Πρόκειται για ένα σύμπλοκο, στο οποίο το Mn²⁺ έχει οκταεδρική διαμόρφωση, ενώ τα δύο μόρια της νιτραζεπάμης δεν είναι συναρμοσμένα με το κεντρικό κατιόν, αλλά συνδέονται με το σύμπλοκο μέσω δευτερευουσών αλληλεπιδράσεων host-guest. Η κρυσταλλική δομή (Σχήμα 3) αφορά την αντίστοιχη σύμπλοκη ένωση με Co, η οποία είναι ισοδομική με το σύμπλοκο του Mn²⁺ [25].



Σχήμα 3: Κρυσταλλική δομή του $\text{Co}(\text{NCS})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot 2\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του, γνωστά για τις αντισπασμωδικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή συμπλόκων, τα οποία εμφανίζουν και αντεπιληπτική δράση. Το $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_5(5\text{-nsa})]^+(\text{5-nsa})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$, όπου $\text{H}(5\text{-nsa})$ είναι το 5-νιτροσαλικυλικό οξύ είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο με ελαφρά παραμορφωμένη οκταεδρική διαμόρφωση [26].



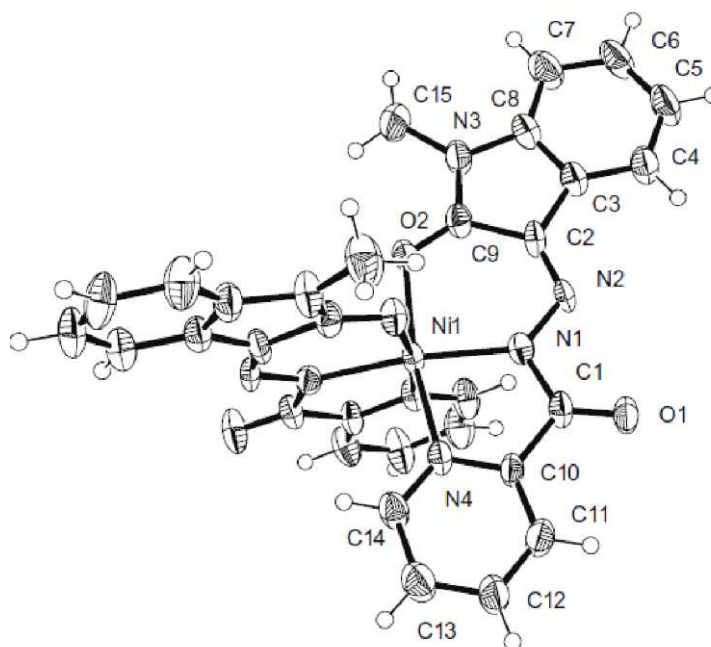
Σχήμα 4: Κρυσταλλική δομή του $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_5(5\text{-nsa})]^+(\text{5-nsa})^-$

2.2 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με ενδεχόμενη αντικαρκινική δράση

Το $\text{Mn}(\text{tcitr})_2$, όπου Htcitr είναι το 2-(3,7-διμεθυλοκτ-6-υλιδενο)υδραζινοκαρβοθειαμίδιο, είναι ένα μονοπυρηνικό επίπεδο τετραγωνικό σύμπλοκο. Κατά τη μελέτη της αντικαρκινικής του δράσης στα ανθρώπινα λευχαιμικά κύτταρα U937 βρέθηκε ότι προκαλεί 50% παρεμπόδιση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ότι είναι περισσότερο

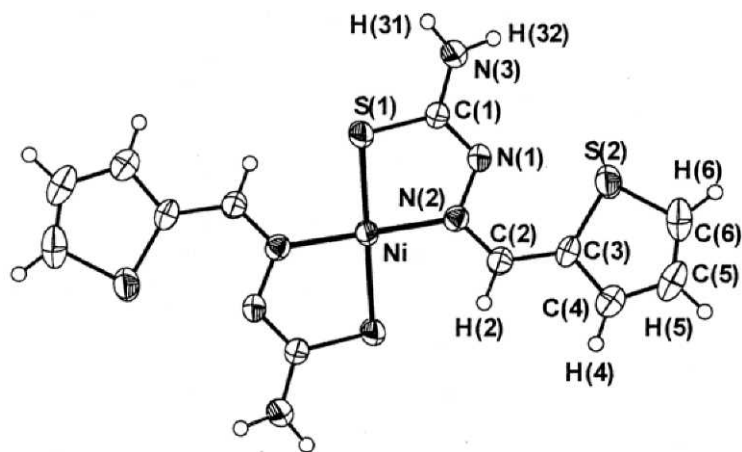
αποτελεσματικό από ό,τι το ελεύθερο ligand. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι εμφανίζει καλή αποπτωτική δράση. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι δεν έχει γίνει ανάλυση με περίθλαση ακτίνων-X [27].

\wedge $\text{Mn}(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, όπου $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ είναι η αποπρωτονιωμένη 3-πικολινοϋλοϋδραζόνη της VV-μεθυλοϊσατίνης, είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο του Mn^{2+} με οκταεδρική διαμόρφωση. Εξετάστηκε η αντικαρκινική του δράση στα ανθρώπινα λευχαιμικά κύτταρα TOM-1 και NB4 και διαπιστώθηκε ότι μπορεί να παρεμποδίσει τον πολλαπλασιασμό και των δύο κυτταρικών σειρών ($\text{IC}_{50}=3.1 \mu\text{M}$ και $4.6 \mu\text{M}$, αντίστοιχα). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι το συγκεκριμένο σύμπλοκο δεν επηρεάζει τη σύνθεση του DNA των κυττάρων TOM-1 [28].



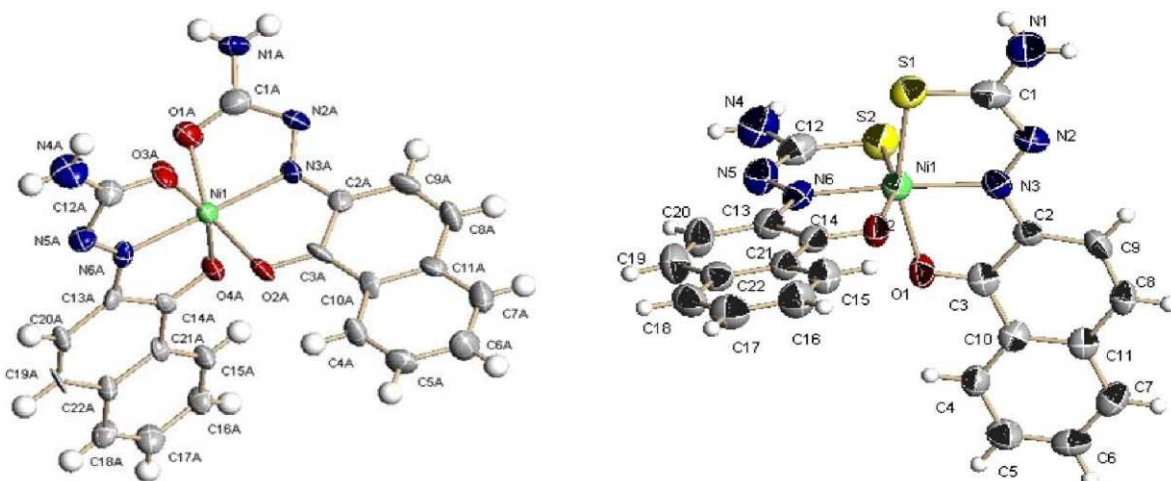
Σχήμα 5: Κρυσταλλική δομή του $\text{N}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}\text{Hn}^{\wedge}\text{O}^{\wedge}\text{H}^{\wedge}$.

Το $\text{Mn}(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}_2)_2$, όπου $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}_2$ είναι η αποπρωτονιωμένη θειοσεμικαρβαζόνη της θειοφαινο-2-καρβαλδεΐδης, είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο με επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση. Το σύμπλοκο εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων FLC και των μελανωμικών κυττάρων B16. Βρέθηκε, ότι το σύμπλοκο εμφανίζει παρόμοια ή ακόμα και μικρότερη δράση από το ελεύθερο ligand [29].



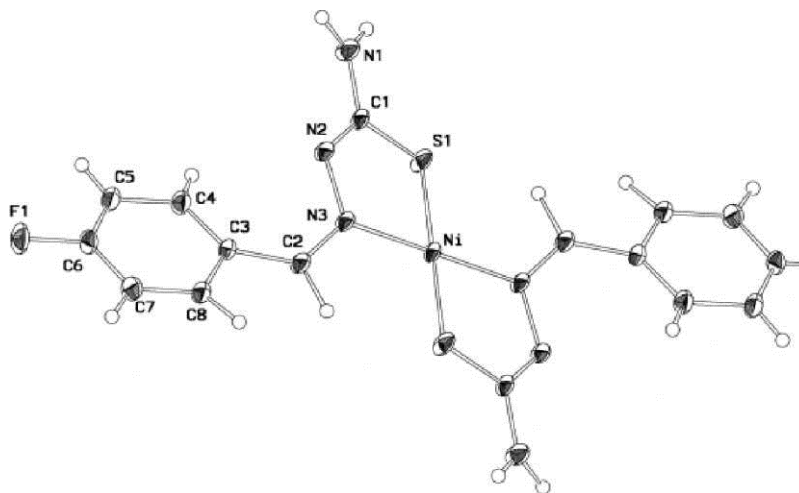
Σχήμα 6: Κρυσταλλική δομή του

Τα $\text{Mn}(\text{NQTS})_2 \cdot 2\text{DMSO}$ και $\text{Mn}(\text{NQSC})_2 \cdot 2\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$, όπου οι υποκαταστάτες είναι η αποπρωτονιωμένη σεμικαρβαζόνη (NQSC) και τη θειοσεμικαρβαζόνη της ναφθοκινόνης (NQTS), αντίστοιχα, είναι μονοπυρηνικά σύμπλοκα με παραμορφωμένη οκταεδρική διαμόρφωση. Τα σύμπλοκα αυτά εμφανίζουν αυξημένη παρεμποδιστική δράση στον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μαστού MCF-7 σε σχέση με τα ελεύθερα ligands. Επίσης, το $\text{Mn}(\text{NQSC})_2$ βρέθηκε ότι εμφανίζει μεγαλύτερη παρεμποδιστική δράση στην ανάπτυξη των κυττάρων σε σχέση με το $\text{Mn}(\text{NQTS})_2$ [30].



(α) (β) Σχήμα 7: Κρυσταλλική δομή των (α) $\text{Mn}(\text{NQTS})_2 \cdot 2\text{DMSO}$ και (β) $\text{Mn}(\text{NQSC})_2 \cdot 2\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Τέλος, το $Mn(fb_t)_2$, όπου ο Hfbt είναι η θειοσεμικαρβαζόνη της /?-φοθορο-βενζαλδεϋδης, είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο με επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση. Το σύμπλοκο αυτό εξετάστηκε *in vitro* ως προς την ικανότητά του να παρεμποδίζει την εξάπλωση των ανθρώπινων λευχαιμικών κυττάρων U937 και την επαγωγή της απόπτωσής τους. Βρέθηκε ότι προκαλεί παρεμπόδιση στην

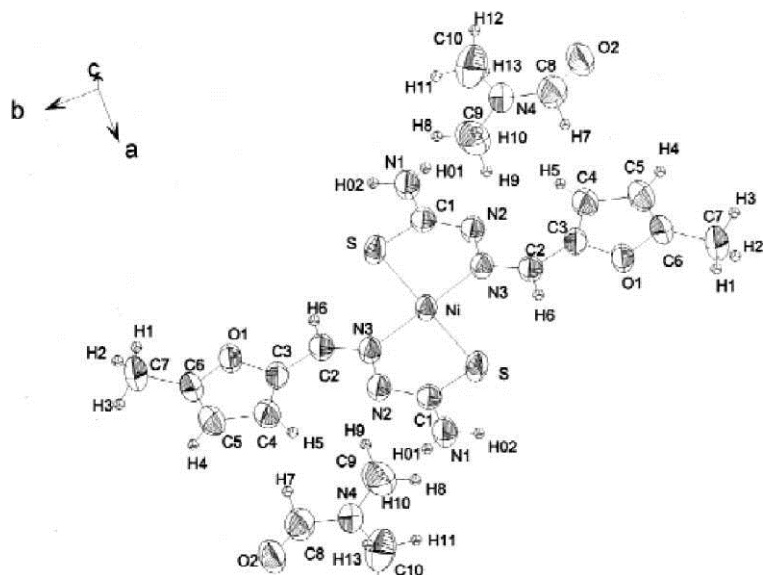


Σχήμα 8: Κρυσταλλική δομή του

ανάπτυξη των κυττάρων αυτών σε ποσοστό 75% σε συγκέντρωση 30 $\mu\text{g/mL}$. Επίσης, το σύμπλοκο αυτό δεν προκαλεί την τυπική θραυσματοποίηση του DNA μετά από 18 h. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όχι όμως, μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. Πιθανόν να δρα με διαφορετικό τρόπο, όπως παρεμποδίζοντας τη δράση της τελομεράσης ή κάποιων κινασών [31].

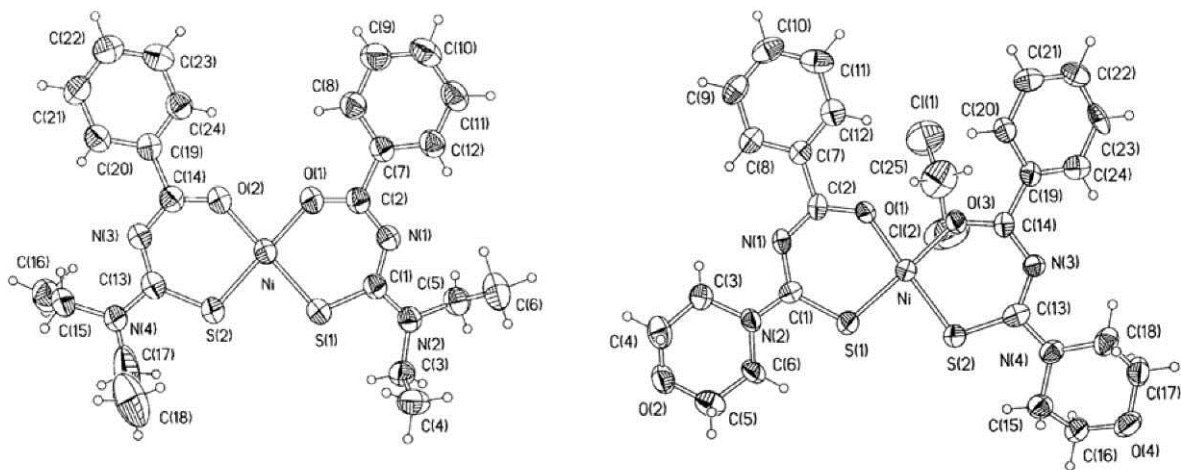
2.3 Σύμπλοκες ενώσεις του μαγγανίου με ενδεχόμενη αντιβακτηριακή-αντιμυκητιακή δράση

Το $Mn(M5HFTSC)_2Cl_2$, στο οποίο ο υποκαταστάτης είναι η θειοσεμικαρβαζόνη της 5-μεθυλο-2-φουρφουράλης (M5HFTSC), είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο με επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση. Μελετήθηκε ως προς τη δράση του εναντίον δύο παθογόνων μυκήτων, τον νηματοειδή *A. fumigatus* και τον ζυμομύκητα *C. Albicans*, σε σχέση με το ελεύθερο ligand. Βρέθηκε ότι τόσο το ligand όσο και το αντίστοιχο σύμπλοκο δεν εμφανίζουν διαφορετική αντιμυκητιακή δράση [32].



Σχήμα 9: Κρυσταλλική δομή του $\text{Mn}(\text{M5HFTSC})_2\text{Cl}_2$.

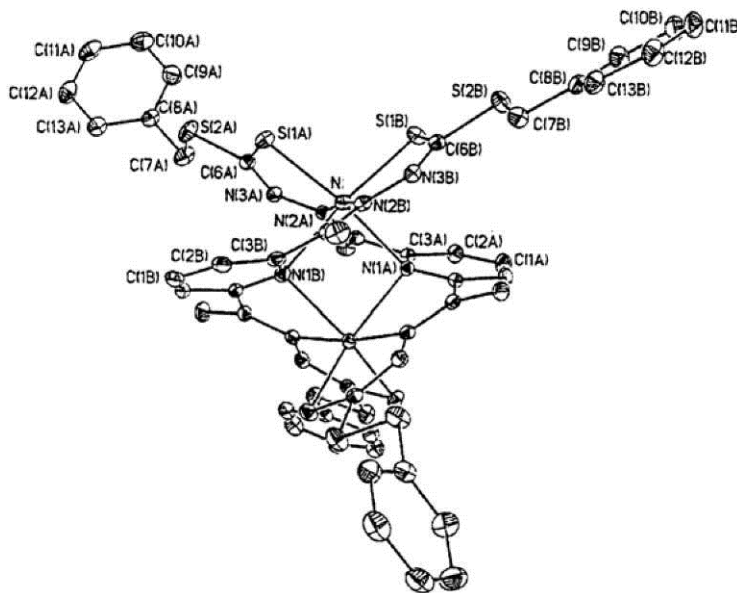
Ως προς τη δράση τους ενάντια σε φυτοπαθογόνους μύκητες έχουν μελετηθεί τα $\text{Mn}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})_2$ και $\text{Mn}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, των οποίων οι υποκαταστάτες είναι η N-βενζοϋλο-N,N'-διαθιλοθειουρία και το N-(μορφολινοθειοκαρβονυλο) βενζαμίδιο, αντίστοιχα. Βρέθηκε ότι η παρεμποδιστική δράση των ελεύθερων ligands είναι υψηλότερη από αυτή των αντίστοιχων συμπλόκων. Όσον αφορά τη δομή τους και τα δύο εμφανίζουν επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση [33].



(α) (β)

Σχήμα 10: Κρυσταλλική δομή των (α) $\text{N}^{\text{C}}\text{H}^{\text{O}}\text{S}^{\text{A}}$ και (β) $\text{Mn}(\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

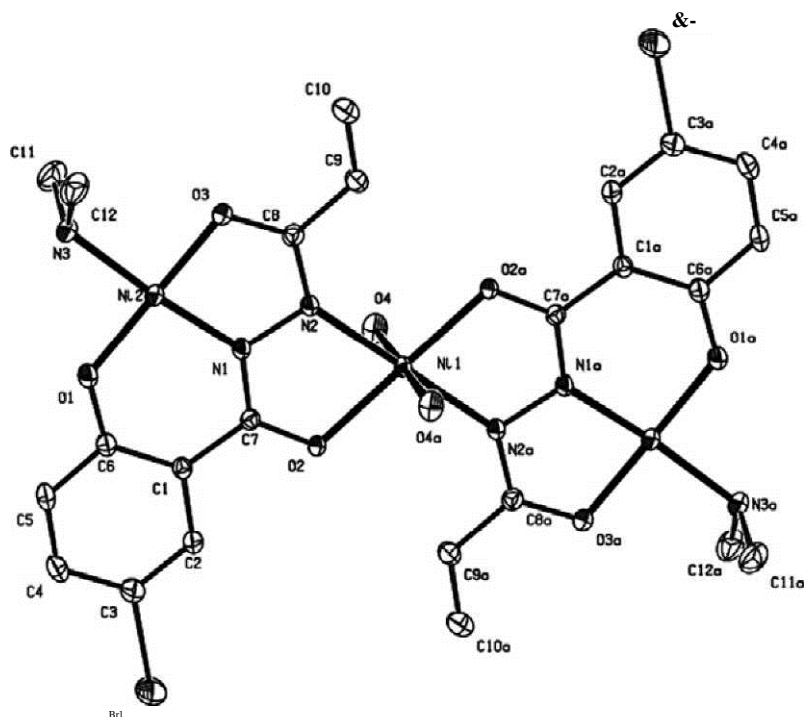
Μία άλλη περίπτωση αποτελεί το σύμπλοκο $[\text{Mn}(\text{SNNS})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, όπου ο υποκαταστάτης είναι το αποπρωτονιωμένο 2,2'-dibenzyl-2,2'-(1,1'-(pyridine-2,6-diyl)bis(ethan-1-yl-1-ylidene))bis(hydrazinecarbodithioate). Πρόκειται για ένα διπυρηνικό σύμπλοκο, στο οποίο κάθε ιόν μαγγανίου εμφανίζει οκταεδρική διαμόρφωση. Τα δύο ιόντα μαγγανίου γεφυρώνονται μέσω των



Σχήμα 11: Κρυσταλλική δομή του $[\text{Mn}(\text{SNNS})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

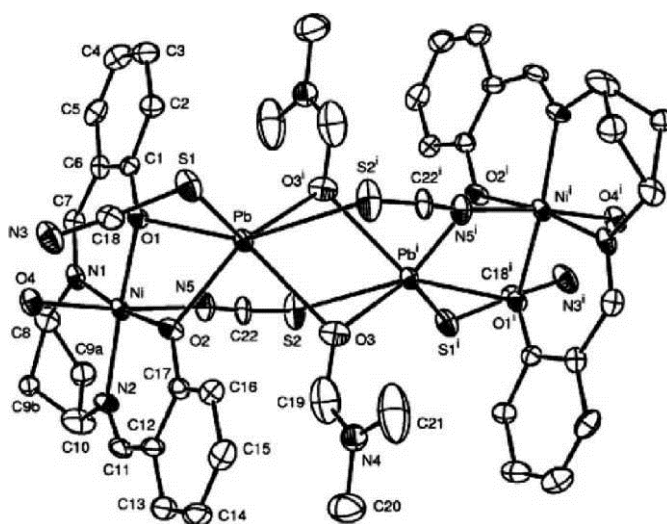
αζώτων των πυριδινικών δακτυλίων. Έχει μελετηθεί η δράση του εναντίον τεσσάρων παθογόνων βακτηρίων και τεσσάρων μυκήτων. Βρέθηκε ότι τόσο το σύμπλοκο όσο και το ελεύθερο ligand δεν είναι πολύ δραστικά ενάντια σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, γι' αυτό και θεωρούνται ήπια αντιβιοτικά [34].

Το $\text{Mn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{DMA})_2(\text{acbsHz})_2 \cdot 2\text{DMF}$, όπου DMA=διμεθυλαμίνη και acbsHz=TO αποπρωτονιωμένο N'-ακρυλοϋλο-5-βρωμοσαλικυλοδραζίδιο είναι ένα γραμμικό τριπυρηνικό σύμπλοκο, στο οποίο το κεντρικό ιόν του Mn^{2+} εμφανίζει οκταεδρική διαμόρφωση, ενώ τα ακραία ιόντα μαγγανίου έχουν επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση. ^ σύμπλοκο βρέθηκε ότι λειτουργεί ανταγωνιστικά ως προς το ligand, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της αντιμικροβιακής δραστηριότητας του ligand [35].



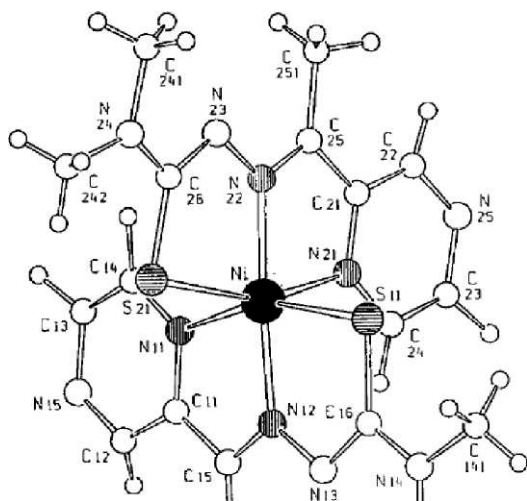
Σχήμα 12: Κρυσταλλική δομή του $\text{Mn}_3(\text{H}_2\text{O})_2(\text{DMA})_2(\text{acbshz})_2 \cdot 2\text{DMF}$.

Το $[\text{MnPbL}(\text{SCN})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})]_2$, όπου L είναι η αποπρωτονιωμένη N,N'-δισ(σαλικυλιδενο)-1,3-προπανοδιαμίνη, είναι ένα ετεροτετραπυρηνικό σύμπλοκο, στο οποίο η διαμόρφωση γύρω από κάθε Mn^{2+} είναι παραμορφωμένη οκταεδρική. Η αντιβακτηριακή δράση του συμπλόκου μελετήθηκε εναντίον διαφόρων παθογόνων βακτηριών σε σχέση με το ελεύθερο ligand και βρέθηκε ότι είναι περισσότερο δραστικό. Επίσης, βρέθηκε ότι το σύμπλοκο καθώς και το ligand έχουν πολύ καλή δραστικότητα εναντίον του νηματοειδή μύκητα *A.Mnger* [36].



Σχήμα 13: Κρυσταλλική δομή του $[\text{MnLPb}(\text{SCN})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})]_2$.

Τέλος, το $\text{Mn}(\text{Pz4DM})_2$, όπου ο υποκαταστάτης είναι η αποπρωτονιωμένη 4N -διμεθυλοθειοσεμικαρβαζόνη της ακετυλοπυραζίνης, είναι ένα μονοπυρηνικό οκταεδρικό σύμπλοκο, στο οποίο τα δύο ligands βρίσκονται σε *trans*-διαμόρφωση. Το ελεύθερο ligand βρέθηκε ότι παρεμποδίζει ισχυρά την ανάπτυξη των μυκήτων *P. variotti* και *A. Mnger*, ενώ το σύμπλοκο δεν παρουσιάζει καμία αντιμυκητιακή δράση [37].

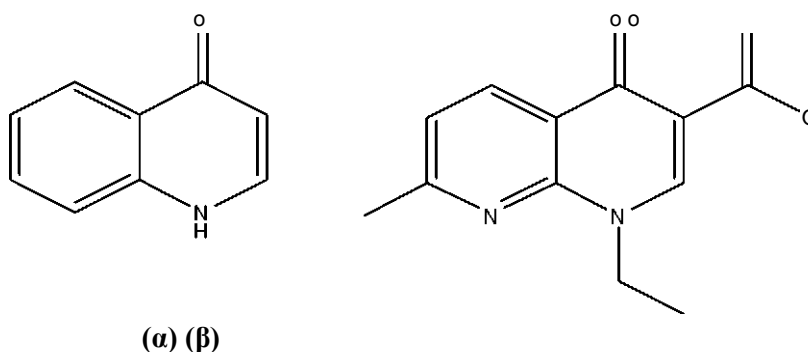


Σχήμα 14: Κρυσταλλική δομή του $\text{Mn}(\text{Pz4DM})_2$.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά χαρακτηριστικά κινολονών

Η ονομασία κινολόνες χρησιμοποιείται για τα κινολονοκαρβοξυλικά οξέα (quinolonocarboxylic acids) ή 4-κινολόνες (4-quinolones). Οι κινολόνες είναι ενώσεις με έναν 4-οξο-1,4-διϋδροκινολινικό (= 4-oxo-1,4-dihydroquinoline) σκελετό όπως φαίνεται στο **Σχήμα 19(α)**. Από την εμφάνιση της πρώτης κινολόνης, που ήταν το ναλιδιξικό οξύ (nalidixic acid, Kial) (**Σχήμα 19β**), έως τις πρώτες κλινικές εφαρμογές στις αρχές του 1960, έχει απομονωθεί ένας σημαντικός αριθμός κινολονών με υψηλή δυνατότητα σημαντικής αντιμικροβιακής δράσης [42, 43].

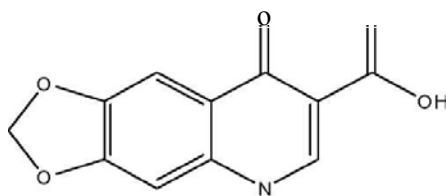


Σχήμα 19: **(α)** Ο 4-όξο-1,4-διϋδροκινολινικός σκελετός. **(β)** Ο συντακτικός τύπος του nalidixic acid (Hnal).

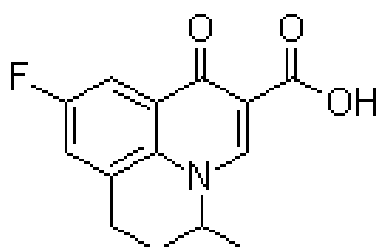
Η παρουσία ενός ατόμου φθορίου στη θέση 6 του Find και ενός δακτυλίου πιπεραζίνης στη θέση 7 προκαλεί μεγάλη αύξηση του φάσματος της αντιμικροβιακής δράσης. Οι κινολόνες χρησιμοποιούνται ως αντιμικροβιακά φάρμακα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην αντιμετώπιση διαφόρων λοιμώξεων, όπως του ουροποιητικού συστήματος, των μαλακών ιστών, του αναπνευστικού συστήματος, διαφόρων αρθρικών λοιμώξεων, του τυφοειδούς πυρετού, διαφόρων σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, του προστάτη, της πνευμονίας, της οξείας βρογχίτιδας και της ιγμορίτιδας [42- 44]. Οι κινολόνες ανάλογα με το είδος των λοιμώξεων που αντιμετωπίζουν κατατάσσονται σε τέσσερις γενιές.

1.1 Κινολόνες πρώτης γενιάς

Οι κινολόνες της πρώτης γενιάς καταπολεμούν μόνο τα Gram(-) βακτήρια και η χρήση τους περιορίζεται κυρίως για απλές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Δε συνιστάται η χρήση τους σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία, λόγω της υψηλής αύξησης στη συγκέντρωση της ουρίας [45, 46]. Από τις κινολόνες αυτής της γενιάς στη παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκαν το οξολινικό οξύ (oxolinic acid, Hoxo) και η φλουμεκίνη (flumequine, Hflmq).

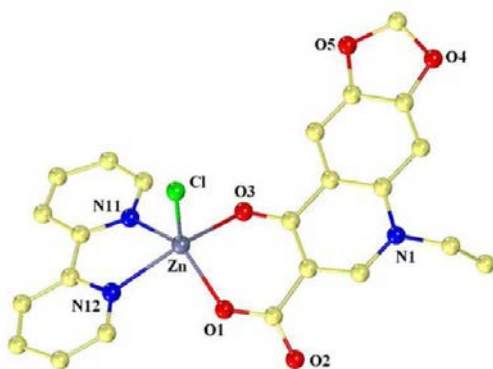


Σχήμα 20: Ο συντακτικός τύπος του oxolinic acid (Hoxo = 5,8-dihydro-5-ethyl-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid).



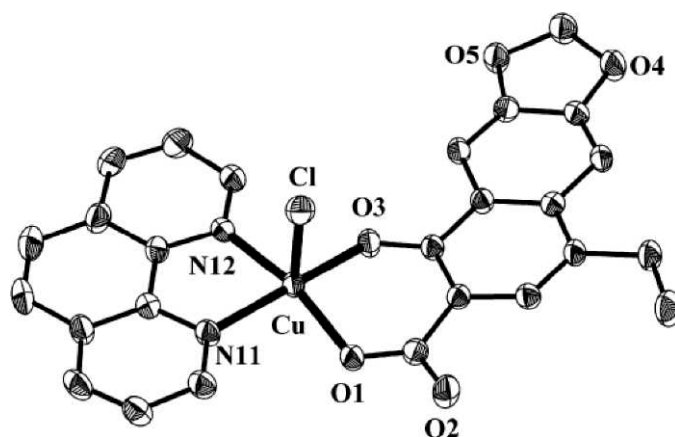
Σχήμα 21: Ο συντακτικός τύπος του flumequine (Hflmq = 9-Fluoro-6,7-dihydro-5-methyl-1-oxo-1H,5H-benzo-(I)quinolizine-2-carboxylic acid).

Από τα εργαστήρια Ανόργανης χημείας του ΑΠΘ και του Δημοκρίτου έχει αναφερθεί αντίστοιχα η παρασκευή του $Zn(oxo)(bipy)Cl \cdot MeOH$, το οποίο εμφανίζει παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία [47] και του $Cu(oxo)(phen)Cl \cdot MeOH$ [48] το οποίο παρουσιάζει τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία ενώ από τις βιολογικές μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι το συγκεκριμένο σύμπλοκο εμφανίζει δράση εναντίον του *S. aureus*. Όσον αφορά το Hflmq, δεν έχουν αναφερθεί



Σχήμα 22: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $Zn(oxo)(bipy)Cl \cdot MeOH$.

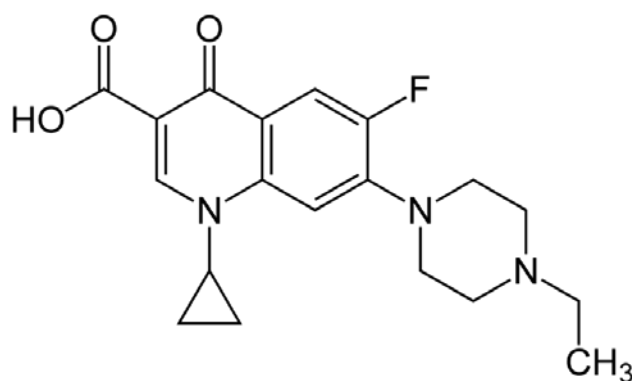
σύμπλοκες ενώσεις του στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 23: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{oxo})(\text{phen})\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$.

1.2 Κινολόνες δεύτερης γενιάς

Οι κινολόνες δεύτερης γενιάς εμφανίζουν δράση κατά αρκετών Gram-(+) και Gram-(-) βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που εμφανίζουν αντίσταση σε β-λακταμικά αντιβιοτικά και σε σουλφοναμίδες [49, 50]. Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε η ενροφλοξακίνη (enrofloxacin, Herx). Είναι μια τυπική 4-κινολόνη, με ένα άτομο φθορίου στη θέση έξι (**Σχήμα 24**).

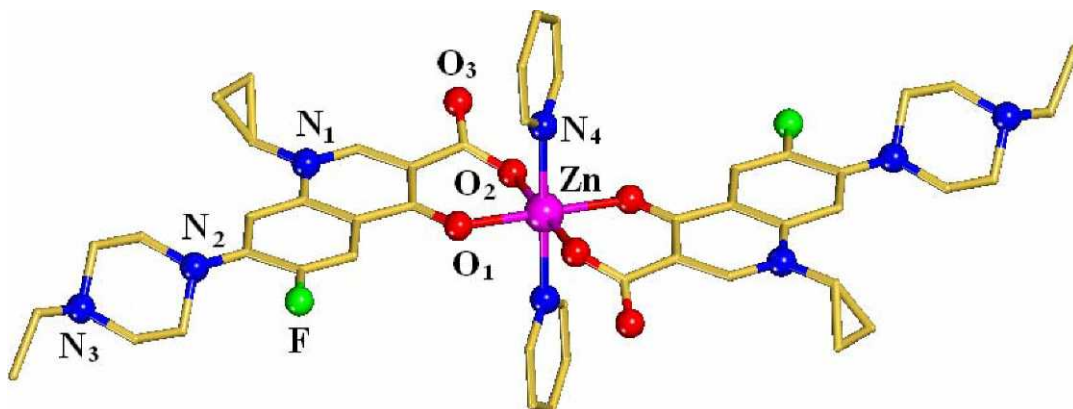


Σχήμα 24: Ο συντακτικός τύπος του enrofloxacin (Herx = 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid).

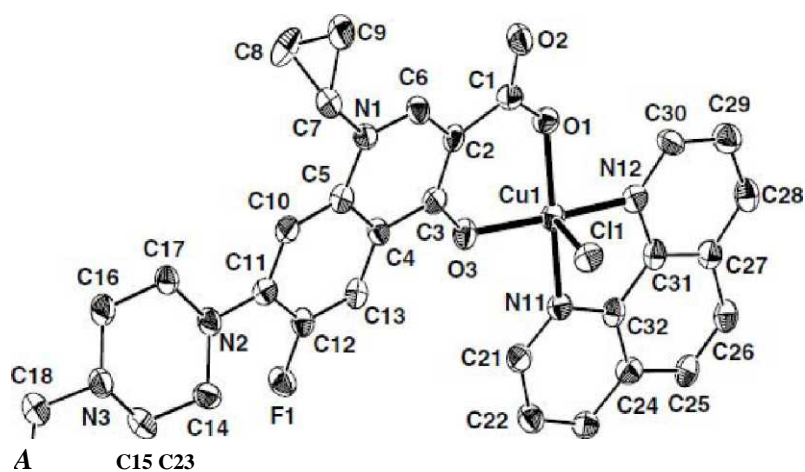
Οι κινολόνες αυτής της γενιάς συγκρινόμενες με αυτές της πρώτης γενιάς χρησιμοποιούνται κλινικά σε μεγαλύτερο εύρος λοιμώξεων του ουροποιητικού, της πνευμονοφρίτιδας, των σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, καθώς και για αντιμετώπιση προβλημάτων του προστάτη και λοιμώξεων του δέρματος.

Από τα εργαστήρια Ανόργανης χημείας του ΑΠΘ και του Δημοκρήτου είναι γνωστό το $\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{py})_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}\cdot\text{MeOH}$ [51] το οποίο εμφανίζει παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία.

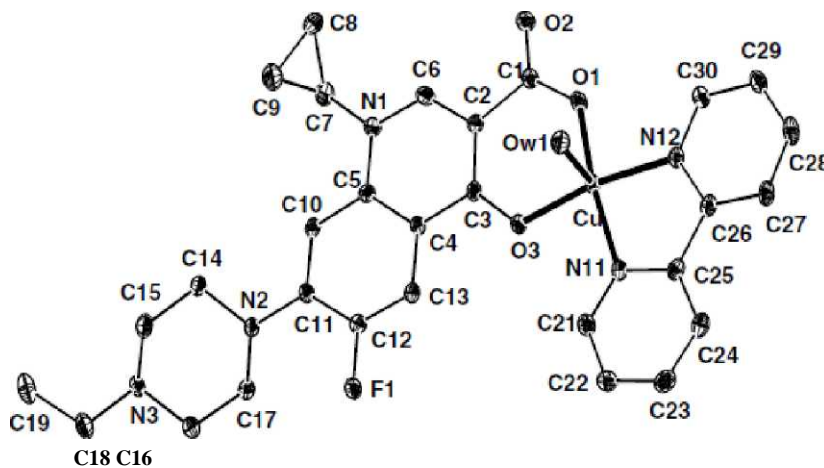
Επιπλέον, έχει αναφερθεί η παρασκευή των $\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}$ και $\text{Cu}(\text{erx})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}$. Πρόκειται για μονοπυρηνικά σύμπλοκα με τετραγωνική πυραμιδική διαμόρφωση. Η μελέτη για την αντιμικροβιακή τους δράση έδειξε ότι το δεύτερο παρουσιάζει καλύτερη παρεμπόδιση στην ανάπτυξη



Σχήμα 25: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{py})_2$



Σχήμα 26: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}$.

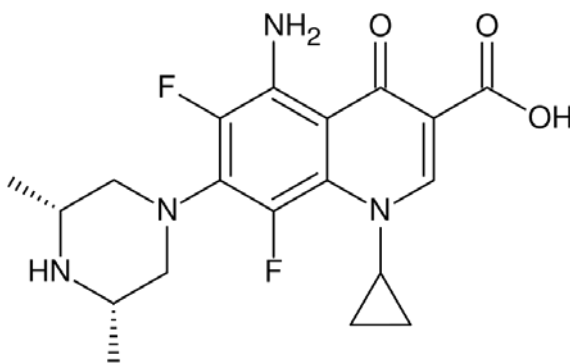


Σχήμα 27: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{erx})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}$.

των *E. coli* και *P. aeruginosa* από το πρώτο. Το γεγονός αυτό εξηγείται από τη συνύπαρξη δύο σημαντικών παραγόντων, την ύπαρξη χηλικού υποκαταστάτη και τη φύση του δότη ατόμων N [52].

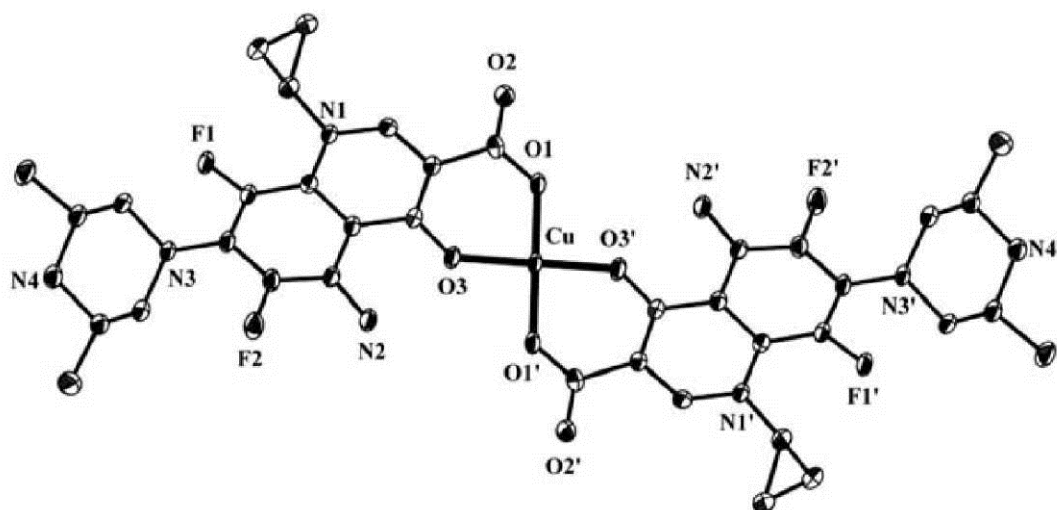
1.3 Κινολόνες τρίτης γενιάς

Η τρίτη γενιά των κινολονών έχει τα χαρακτηριστικά της δεύτερης γενιάς με μερικά επιπρόσθετα πλεονεκτήματα. Η αντιμικροβιακή τους δράση επεκτείνεται σε Gram-(+) μικροοργανισμούς, και ειδικότερα στους μικροοργανισμούς *S. pneumoniae*, που παρουσιάζουν ευαισθησία και αντίσταση στην πενικιλίνη και σε μερικούς άτυπους παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως η *Mycoplasma pneumoniae* και η *Chlamydia pneumoniae* [53, 54]. Έτσι, μπορεί να επεκταθεί και η φαρμακευτική τους δράση στη θεραπεία της πνευμονίας, της χρόνιας βρογχίτιδας και της ιγμορίτιδας. Στη παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε η σπαρφλοξακίνη (sparfloxacin, Hsf).



Σχήμα 28: Ο συντακτικός τύπος του sparfloxacin (Hsf = 5-amino-1-cyclopropyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid).

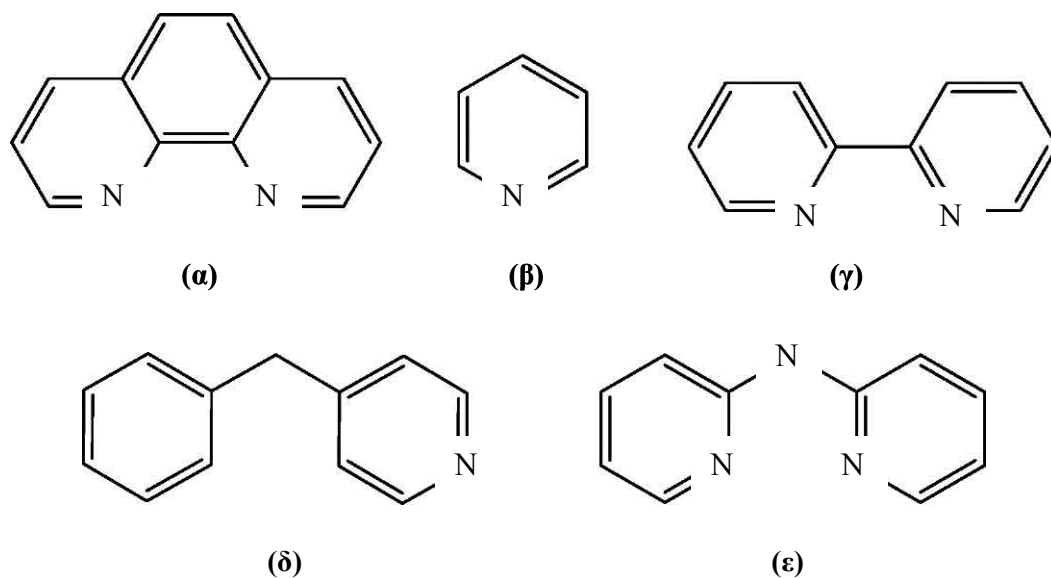
Από τα εργαστήρια Ανόργανης χημείας του ΑΠΘ και του Δημοκρήτου έχει αναφερθεί η δομή του $\text{Cu}(\text{sf})_2$. Η σύμπλοκο αυτό εμφανίζει επίπεδη τετραγωνική διαμόρφωση. Η αντιμικροβιακή του δράση εξετάστηκε εναντίον των *S. aureus*, *P. aeruginosa* και *E. coli*. Βρέθηκε ότι το σύμπλοκο είναι τέσσερις φορές πιο δραστικό από το ελεύθερο ligand απέναντι στο *E. coli*, ενώ το sparfloxacin είναι δύο φορές πιο δραστικό από το σύμπλοκο απέναντι στο *S. aureus*. Τέλος, βρέθηκε ότι παρουσιάζουν την ίδια δράση εναντίον του *P. aeruginosa* [55].



Σχήμα 29: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου $\text{Cu}(\text{sf})_2$.

1.4 Ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις

Στη παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν η πυριδίνη και 4-βενζυλοπυριδίνη ως δότες ενός ατόμου αζώτου (N donors) και η 1,10-φαινιθρολίνη, η 2,2'-διπυριδίνη, η 2,2'-διπυριδυλαμίνη ως δότες δύο ατόμων αζώτου (N-N donors). Οι συντακτικοί τύποι των ενώσεων αυτών δίνονται στο **Σχήμα 30**.



Σχήμα 30: Συντακτικοί τύποι των: **(α)** 1,10-φαινιθρολίνη (phen), **(β)** πυριδίνη (py), **(γ)** 2,2'-διπυριδίνη (bipy), **(δ)** 4-βενζυλοπυριδίνη (4bzpy) και **(ε)** 2,2'-διπυριδυλαμίνη (bipyam).

Οι συγκεκριμένες ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν διότι, εξαιτίας του εκτεταμένου π-συζυγιακού συστήματος που φέρουν, ευνοούν την αλληλεπίδραση του συμπλόκου στο οποίο είναι συναρμοσμένες, με το CT DNA [56].

2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ, ΔΙΑΛΥΤΕΣ, ΟΡΓΑΝΑ

2.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες

Η μεθανόλη (της εταιρείας Merck) πρώτα κατεργάζεται με ρινίσματα μαγνησίου (5 g μαγνησίου /L μεθανόλης). Στη συνέχεια γίνεται θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής για 2-3 ώρες και κατόπιν αποστάζεται. Η αιθανόλη χρησιμοποιήθηκε όπως παραλήφθηκε από την εταιρεία Sigma-Aldrich.

Η πυριδίνη (py), το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) και η αιθανόλη χρησιμοποιήθηκαν όπως παραλήφθηκαν από την εταιρεία Merck σε βαθμό καθαρότητας "χημικώς καθαρά" χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

Τα αντιδραστήρια oxoliminc acid, enrofloxacin, sparfloxacin, flumequine, bipyr, phen, bipyam, py, 4bzpy χρησιμοποιήθηκαν όπως παραλήφθηκαν από την εταιρεία Sigma-Aldrich, ενώ τα αντιδραστήρια $MnCl_2 \cdot 6H_2O$, NaCl και KOH χρησιμοποιήθηκαν όπως παραλήφθηκαν από την εταιρεία Merck. Όλα τα αντιδραστήρια έχουν βαθμό καθαρότητας "χημικώς καθαρά".

Το αντιδραστήριο DPPH χρησιμοποιήθηκε όπως παραλήφθηκε από την εταιρεία Sigma-Aldrich.

2.2 Όργανα μέτρησης

Οι στοιχειακές αναλύσεις C, H και N εκτελέστηκαν σε στοιχειακό αναλυτή Perkin-Elmer 240B. Οι μετρήσεις μοριακής αγωγιμότητας εκτελέστηκαν με συσκευή αγωγιμότητας Crison Basic 30 και κυψελίδα τύπου C, η οποία έχει σταθερά κυψελίδας 0.996. Τα φάσματα υπερύθρου λήφθηκαν στην περιοχή $4000-400\text{ cm}^{-1}$ σε φασματοόμετρο Micolet FT-IR 6700. Όλα τα φάσματα υπερύθρου λήφθηκαν ως δισκία KBr.

Τα ηλεκτρονικά φάσματα UV-visible (UV-vis) διαλυμάτων των συμπλόκων σε dmsο, dmf και CH_3CH_2OH λήφθηκαν σε συγκεντρώσεις $10^{-6}-10^{-3}\text{ M}$ σε φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης Hitachi U-2001 με κυψελίδες πάχους 1 cm. Τα φάσματα φθορισμού λήφθηκαν σε φθορισμόμετρο Hitachi F-7000.

Η επίλυση ορισμένων κρυσταλλικών δομών των συμπλόκων πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Επιστήμης Υλικών, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος, Αγία Παρασκευή Αττικής. Το περιθλασίμετρο που χρησιμοποιήθηκε για την επίλυση της κρυσταλλικής δομής των

Πίνακας 1: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα σύμπλοκα Mn(sf)₂(phen)·2MeOH, Mn(ery)₂(phen).

	Mn(sf)₂(phen)-2MeOH	Mn(ery)₂(phen)	Mn(sf)₂(py)₂-6.4H₂O
Χημικός τύπος	C ₅₂ H ₆₆ F ₄ N ₁₂ MnO ₁₀	C₂₆H₂₁FN₄Mn_{0.50}O_{4.88}	C ₄₈ H _{64.8} F ₄ N ₁₀ MO _{12.4}
M _r	1153.88	515.82	1115.01
T(K)	180	293(2)	180
Κρυσταλλικό σύστημα	μονοκλινές	μονοκλινές	τρικλινές
Ομάδα συμμετρίας	C2/c	C2/c	P1
a(Å) =	14.7018(2)	15.4048(3)	10.7239(1)
b(Å) =	15.7446(2)	32.8847(6)	14.3709(2)
c(Å) =	23.8539(4)	10.5414(4)	18.1556(3)
α (°) =	90.00	90.000(2)	69.660(1)
β (°) =	90.00	100.1080(10)	80.155(1)
γ (°) =	90.00	90.00	77.966(1)
Όγκος (Å ³) =	5521.56(14)	5257.2(2)	2551.03(6)
Z =	4	8	2
D(υπολ) (Mg/m ³) =	1.388	1.303	1.452
μ (mm ⁻¹)	1.202	1.127	1.304
F(000)	2424	2136	1172
GOF on F ²	1.059	1.040	1.045
Ανακλάσεις με I>2σ(I)	4377	3483	7441
R1	0.0391 ^a	0.0732 ^a	0.0444 ^a
wR2	0.1088 ^a	0.2169 ^a	0.1209 ^a
Εύρος θ	6.64- 64.99	7.34-64.99	6.61- 65.00

για τις ανακλάσεις με I>2σ(I)

σμπλόκων ήταν τύπου Crystal Logic Dual GoMnometer εφοδιασμένο με γραφίτη μονοχρωματικής ακτινοβολίας Mo. Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα σύμπλοκα Mn(sf)₂(phen)·2MeOH, Mn(ery)₂(phen), Mn(sf)₂(py)₂·6.4H₂O δίνονται στον **Πίνακα 1**.

Οι κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων Mn(flmq)₂(4bzpy)₂, Mn(flmq)₂(phen) και Mn(flmq)₂(bipy) (**Πίνακας 2**) και Mn(oxo)₂(bipy) και Mn(sf)₂(bipyam) (**Πίνακας 3**) επιλύθηκαν στο Πανεπιστήμιο της Λιουμπλιάνα. Τα δεδομένα της μονοκρυσταλλικής περίθλασης ακτίνων-X των συμπλόκων ενώσεων συλλέχτηκαν σε θερμοκρασία δωματίου με περιθλασίμετρο NoMnus Kappa CCD με γραφίτη μονοχρωματικής ακτινοβολίας Mo-Kα (λ = 0.71073 Å). Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα επεξεργάστηκαν με τη χρήση DENZO και δίνονται για τα σύμπλοκα

Η μελέτη της αντιοξειδωτικής ικανότητας έγινε σε σε φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης Thermo Evolution 100 με κυψελίδες πάχους 1 cm.

Πίνακας 2: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα σύμπλοκα Mn(flmq)₂(4bzpy)₂, Mn(flmq)₂(phen)

	Mn(flmq)₂(4bzpy)₂	Mn(flmq)₂(phen)	Mn(flmq)₂(bipy)
Χημικός τύπος	C ₅₆ H ₆₀ F ₂ N ₄ MnO ₁₀	C ₄₀ H ₃₀ F ₂ N ₄ MO ₆	C ₃₈ H ₄₄ F ₂ N ₄ MO ₁₃
M _r	1045.79	759.39	861.48
T(K)	150(2)	150(2)	150(2)
Κρυσταλλικό σύστημα	μονοκλινές	μονοκλινές	μονοκλινές
Ομάδα συμμετρίας	P1	P2/n	P21/n
a(Å) =	10.7040(3)	11.3491(2)	17.1581(3)
b(Å) =	13.9053(3)	9.9321(2)	13.4176(2)
c(Å) =	17.3766(4)	17.0806(4)	17.4587(3)
α (°) =	101.257(2)	90.00	90.00
β(°) =	92.600(2)	102.5247(13)	105.7954(10)
γ(°) =	95.872(2)	90.00	90.00
Όγκος (Å ³) =	2517.64(11)	1879.51(7)	3867.58(11)
Z =	2	2	4
D(υπολ)(Mg/m ³)=	1.380	1.342	1.480
μ (mm ⁻¹)	0.457	0.577	0.583
F(000)	1100	784	1800
GOF on F ²	1.041	1.051	1.031
Ανακλάσεις με I>2σ(I)	8927	3764	7407
R1	0.0544 ^a	0.0527 ^a	0.0639 ^a
wR2	0.1387 ^a	0.1415 ^a	0.1849 ^a
Εύρος θ	3.70-27.42	3.17-27.47	3.37-27.47

για τις ανακλάσεις με I>2σ(I)

Πίνακας 3: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα σύμπλοκα $\text{Mn}(\text{oxo})_2(\text{bipy})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ και $\text{Mn}(\text{sf})_2(\text{bipyam})$.

	$\text{Mn}(\text{sf})_2(\text{bipyam})$	$\text{Mn}(\text{oxo})_2(\text{bipy})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Χημικός τύπος	$\text{C}_{48}\text{H}_{65}\text{F}_4\text{NnMnO}_{13}$	$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{MO}_{16}$
M_r	1138.82	843.4
T(K)	150(2)	293(2)
Κρυσταλλικό σύστημα	τρικλινές	τρικλινές
Ομάδα συμμετρίας	P1	P1
a(Å) =	10.8181(3)	10.5236(3)
b(Å) =	14.6355(3)	12.5352(4)
c(Å) =	18.0864(5)	14.8963(4)
a(°) =	73.739(2)	100.1631(17)
b(°) =	86.9900(10)	107.0814(18)
γ(°) =	76.348(2)	91.7922(18)
Όγκος (Å ³) =	2671.08(12)	1841.67(10)
Z =	2	2
D(υπολ)(Mg/m ³)=	1.416	1.521
μ (mm ⁻¹)	0.450	0.609
F(000)	1196	880
GOF on F ²	1.067	1.052
Ανακλάσεις με I>2σ(I)	8998	6771
R1	0.0654 ^a	1.053 ^a
wR2 I>2σ(I)	0.1750 ^a	0.0390 ^a
Εύρος θ	2.70-27.51	5.45-27.50

για τις ανακλάσεις με I>2σ(I)

3.ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

3.1 Χαρακτηρισμός και διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων ενώσεων

Ο χαρακτηρισμός και η διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων ενώσεων που παρασκευάστηκαν περιλαμβάνει τη μελέτη των φασμάτων υπερύθρου (IR), φασμάτων υπεριώδους ορατού (UV-vis), των στοιχειακών αναλύσεων, των μετρήσεων αγωγιμότητας και τον προσδιορισμό της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Οι στοιχειακές αναλύσεις των συμπλόκων για τα στοιχεία C, H και N βοηθούν στον προσδιορισμό του πιθανού μοριακού τύπου του συμπλόκου.

Η αντιοξειδωτική ικανότητα των συμπλόκων διευκρινίζει την πιθανή συνεργιστική δράση των ligands μετά τη συναρμογή με το μεταλλικό κέντρο.

Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η διαλυτότητα των συμπλόκων ενώσεων που παρασκευάστηκαν σε νερό, μεθανόλη (CH₃OH), αιθανόλη (CH₃CH₂OH), ακετόνη (CH₃COCH₃), χλωροφόρμιο (CHCl₃), διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂), ακετονιτρίλιο (CH₃CN), διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) και διμεθυλοσουλφοξείδιο(DMS)

4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ Mn

Η σύνθεση των συμπλόκων ενώσεων που μελετώνται στην παρούσα εργασία, ακολουθεί τις παρακάτω γενικές αντιδράσεις σύμφωνα με τις εξισώσεις όπου L: oxo⁻, erx⁻, sf,flmq⁻, (N_d): py, 4bzpy και (N-N): bipy, bipyam, phen αντίστοιχα.

4.1 Παρασκευή συμπλόκων ενώσεων του τύπου Mn(L)₂(H₂O)₂

Για τα σύμπλοκα του τύπου MnL₂(H₂O)₂ το γενικό σχήμα της σύνθεσης είναι το ακόλουθο:



4.1.1 Mn(ery)₂(H₂O)₂

Το σύμπλοκο παρασκευάστηκε με την προσθήκη μεθανολικού διαλύματος (20 mL) του enrofloxacin (143 mg, 0.4 mmol), το οποίο αποπρωτονιώθηκε με KOH (22 mg, 0.4 mmol), σε μεθανολικό διάλυμα (20 mL) του MnCl₂·6H₂O (47 mg, 0.2 mmol). Μετά από ανάδευση 15 λεπτών, προέκυψε διαυγές διάλυμα σκούρου πράσινου χρώματος. Το μικροκρυσταλλικό στερεό προϊόν που απομονώθηκε έπειτα από 20 ημέρες ήταν σκούρου πράσινου χρώματος. Απόδοση 84 mg, 68%.

Με παρόμοια πειραματική διαδικασία και χρήση της αντίστοιχης κινολόνης παρασκευάστηκαν οι σύμπλοκες ενώσεις των Hsf, Hoxo και Hflmq.

4.1.2 Mn(sf)₂(H₂O)₂

Χρησιμοποιήθηκε Hsf (157 mg, 0.4 mmol). Το διάλυμα, που προέκυψε έπειτα από ανάδευση 15 λεπτών ήταν διαυγές πράσινου χρώματος, ενώ το μικροκρυσταλλικό προϊόν ήταν πράσινου χρώματος και συλλέχθηκε με διήθηση έπειτα από 15 ημέρες. Απόδοση 156 mg, 85 %.

4.1.3 Mn(oxo)₂(H₂O)₂

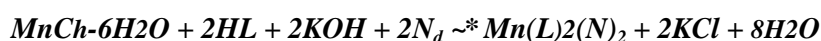
Για την παρασκευή αυτού του συμπλόκου ακολουθήθηκε η ίδια πειραματική διαδικασία με χρήση Hoxo (105 mg, 0.4 mmol). Το μικροκρυσταλλικό στερεό προϊόν γαλάζιου χρώματος προέκυψε έπειτα από 18 ημέρες και συλλέχθηκε με απλή διήθηση. Απόδοση 82 mg, 71 %.

4.1.4 Mn(flmq)₂(H₂O)₂

Σε αυτή την πειραματική διαδικασία η προσθήκη του KOH έγινε με πολύ αργό ρυθμό με σκοπό την αποπρωτονίωση του Hflm (104 mg, 0.4 mmol). Το μικροκρυσταλλικό στερεό προϊόν που προέκυψε έπειτα από 30 ημέρες συλλέχθηκε με διήθηση υπό κενό. Ήταν γαλάζιου χρώματος. Απόδοση 94 mg, 76 %.

4.2 Παρασκευή συμπλόκων του τύπου Mn(L)₂(Na)₂

Τα σύμπλοκα του τύπου MnL₂(Na)₂ παρασκευάζονται σύμφωνα με την αντίδραση:



4.2.1 Mn(sf)₂(py)₂

Το sparfloxacin (157 mg, 0.2 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (20 mL) και στο διάλυμα που προέκυψε προστέθηκε μεθανολικό διάλυμα KOH (22 mg, 0.4 mmol), ώστε να επιτευχθεί η αποπρωτονίωση. Παράλληλα, σε μεθανολικό διάλυμα (20 mL) MnCl₂·6H₂O (48 mg, 0.2 mmol) προστέθηκαν 3 mL πυριδίνης (py). Στη συνέχεια, ακολούθησε προσθήκη του πρώτου διαλύματος στο δεύτερο. Έπειτα από 10 μέρες παρελήφθησαν σκουροπράσινοι κρύσταλλοι, κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση 78 mg, 67%.

Με παρόμοια πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε η παρασκευή των αντίστοιχων συμπλόκων με ^Λχο, και Hflmq.

4.2.2 Mn(erx)₂(py)₂

Χρησιμοποιήθηκε Herx (143 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν που προέκυψε ήταν μικροκρυσταλλικό στερεό σκούρου πράσινου χρώματος και συλλέχθηκε έπειτα από 15 ημέρες με διήθηση υπό κενό. Απόδοση 26 mg, 60 %.

4.2.3 Mn(oxo)₂(py)₂

Για την παρασκευή αυτής της ένωσης χρησιμοποιήθηκε Hoxo (105 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν που προέκυψε ήταν μικροκρυσταλλικό στερεό σκούρου μπλε χρώματος και το οποίο συλλέχθηκε με διήθηση υπό κενό. Απόδοση 116 mg, 62 %.

4.2.4 Mn(flmq)₂(py)₂

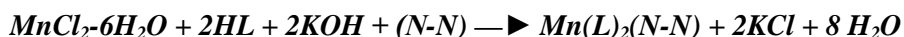
Σε αυτή την πειραματική διαδικασία χρησιμοποιήθηκε ΗΑπ⁺ (104 mg, 0.4 mmol), ενώ οι υπόλοιπες αναλογίες ήταν ίδιες. Το προϊόν που προέκυψε ήταν μικροκρυσταλλικό πράσινου χρώματος, το οποίο συλλέχτηκε έπειτα από 10 ημέρες με απλή διήθηση. Απόδοση 128 mg, 62 %.

4.2.5 Mn(flmq)₂(4bzpy)₂

Το flumequine (104 mg, 0.2 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (20 mL) και στο διάλυμα που προέκυψε προστέθηκε μεθανολικό διάλυμα ΚΟΗ (22 mg, 0.4 mmol), για την αποπρωτονίωση. Παράλληλα, σε μεθανολικό διάλυμα (20 mL) ΜnCl₂·6H₂O (48 mg, 0.2 mmol) προστέθηκαν 3 mL 4-βενζυλοπυριδίνης (4bzpy). Στη συνέχεια, έγινε προσθήκη του πρώτου διαλύματος στο δεύτερο. Έπειτα από 10 μέρες παρελήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου μπλε χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-Χ. Απόδοση 83 mg, 69%.

4.3 Παρασκευή σύμπλοκων ενώσεων του τύπου MnL₂(N-N)

Τα σύμπλοκα του τύπου MnL₂(N-N) παρασκευάζονται με βάση την παρακάτω αντίδραση:



4.3.1 Mn(oxo)₂(bipy)

Σε 10 mL μεθανολικού διαλύματος oxoMnc acid (105 mg, 0.4 mmol) προστέθηκε μεθανολικό διάλυμα ΚΟΗ (22 mg, 0.4 mmol) με σκοπό την αποπρωτονίωση του οξέος. Το διάλυμα αυτό προστίθεται σε 10 mL μεθανολικού διαλύματος ΜnCl₂·6H₂O (48 mg, 0.2 mmol), στο οποίο έχουν ήδη προστεθεί 10 mL διαλύματος bipy (31 mg, 0.2 mmol) σε μεθανόλη. Έπειτα από 30 μέρες παρελήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου μπλε χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-Χ. Απόδοση 110 mg, 65%

Με παρόμοια πειραματική διαδικασία παρασκευάστηκαν οι αντίστοιχες σύμπλοκες ενώσεις με Ηπ⁺, και Ηflmq.

4.3.2 Mn(erx)₂(bipy)

Χρησιμοποιήθηκε Ηerx (144mg, 0.4 mmol). Το διάλυμα που προέκυψε έπειτα από την ανάμειξη των αντιδραστηρίων ήταν διαυγές πράσινου χρώματος. Το προϊόν, το οποίο

συλλέχτηκε έπειτα από 25 ημέρες, ήταν μικροκρυσταλλικό στερεό πράσινου χρώματος. Απόδοση 89 mg, 69 %

4.3.3 Mn(sf)₂(bipy)

Για την παρασκευή του Mn(sf)₂(bipy) χρησιμοποιήθηκε Hsf (157 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν που προέκυψε από την αντίδραση και το οποίο απομονώθηκε με απλή διήθηση, ήταν μικροκρυσταλλικό πράσινου χρώματος. Απόδοση 108 mg, 87 %.

4.3.4 Mn(flmq)₂(bipy)

Χρησιμοποιήθηκε Hflmq (104 mg, 0.4 mmol). Έπειτα από διάστημα 7 ημερών σχηματίστηκαν κρύσταλλοι μπλε χρώματος κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση 85 mg, 71 %.

4.3.5 Mn(sf)₂(phen)

Σε 20 mL μεθανολικού διαλύματος sparfloxacin (157 mg, 0.4 mmol) προστέθηκε μεθανολικό διάλυμα KOH (22 mg, 0.4 mmol) με σκοπό την αποπρωτονίωση της καρβοξυλικής ομάδας του Hsf. Το διάλυμα που προέκυψε προστίθεται σε 10 mL μεθανολικού διαλύματος phen (36 mg, 0.2 mmol). Το νέο αυτό διάλυμα προστίθεται σε 10 mL μεθανολικού MnCl₂·6H₂O (48 mg, 0.2 mmol). Ακολουθεί θέρμανση με κάθετο ψυκτήρα επαναροής για 30 λεπτά Έπειτα από 30 μέρες παραλήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου μπλε χρώματος κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση 81 mg, 77%.

Με την ίδια πειραματική διαδικασία παρασκευάστηκαν οι αντίστοιχες σύμπλοκες ενώσεις με ^Λχο, Hflmq και Herx.

4.3.6 Mn(oxo)₂(phen)

Χρησιμοποιήθηκε Hoxo (105 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν που προέκυψε από την αντίδραση και απομονώθηκε με απλή διήθηση, ήταν μικροκρυσταλλικό πράσινου χρώματος. Απόδοση 95 mg, 68%.

4.3.7 Mn(erx)₂(phen)

Για το σύμπλοκο αυτό ακολουθήθηκε η παραπάνω πειραματική διαδικασία. Επίσης, οι αναλογίες των αντιδραστηρίων ήταν οι ίδιες. Χρησιμοποιήθηκε Herx (143 mg, 0.4 mmol).

Έπειτα από 30 μέρες, παρελήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου πράσινου χρώματος κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση 121 mg, 80 %.

4.3.8 Mn(flmq)₂(phen)

Χρησιμοποιήθηκε Hflmq (104 mg, 0.4 mmol). Έπειτα, από την ανάμειξη των αντιδραστηρίων προέκυψε ένα διαυγές διάλυμα σκούρου μπλε χρώματος. Σε διάστημα 60 ημερών παρελήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου μπλε χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση της αντίδρασης 90 mg, 77 %.

4.3.9 Mn(sf)₂(bipyam)

Σε 20 mL μεθανολικού διαλύματος sparfloxacin (156 mg, 0.4 mmol) προστέθηκε μεθανολικό διάλυμα KOH (22 mg, 0.4 mmol). Το διάλυμα αυτό προστέθηκε, ταυτόχρονα με 10 mL μεθανολικού διαλύματος bipyam (34 mg, 0.2 mmol), σε μεθανολικό διάλυμα MnCl₂·6H₂O (48 mg, 0.2 mmol). Έπειτα από 45 μέρες παρελήφθησαν κρύσταλλοι σκούρου πράσινου χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Απόδοση 59 mg, 69%.

Με την ίδια πειραματική διαδικασία παρασκευάστηκαν οι αντίστοιχες ενώσεις με Hoxo, Hflmq και Herx.

4.3.10 Mn(erx)₂(bipyam)

Χρησιμοποιήθηκε Herx (144 mg, 0.4 mmol). Έπειτα από διάστημα 10 ημερών προέκυψε προϊόν, το οποίο ήταν μικροκρυσταλλικό στερεό πράσινου χρώματος. Απόδοση 121 mg, 75 %.

4.3.11 Mn(oxo)₂(bipyam)

Χρησιμοποιήθηκε Hoxo (105 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν, το οποίο προέκυψε έπειτα από 18 ημέρες, ήταν μικροκρυσταλλικό πράσινου χρώματος και συλλέχθηκε με απλή διήθηση. Απόδοση 88 mg, 62 %.

4.3.12 Mn(flmq)₂(bipyam)

Χρησιμοποιήθηκε Hflmq (104 mg, 0.4 mmol). Το προϊόν που προέκυψε από την αντίδραση ήταν μικροκρυσταλλικό στερεό πράσινου χρώματος και συλλέχθηκε με απλή διήθηση. Απόδοση 91 mg, 79 %.

Η διαλυτότητα των συμπλόκων ενώσεων **1-21** εξετάστηκε σε διάφορους οργανικούς διαλύτες αλλά και στο νερό. Τα αποτελέσματα δίνονται αναλυτικά στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4: Διαλυτότητες των συμπλόκων **1-21** σε διάφορους διαλύτες.

Σύμπλοκο	MeOH	EtOH	CH ₃ CN	DMF	DMSO	H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	CH ₃ COCH ₃
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	Δ	δ	δ	δ	Δ	A	Θ	δ	A
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	A	Δ	Δ	Δ	Δ	A	Δ	A	A
3. Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	δ,Θ	A	A	Δ	Δ	A	δ	A	A
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	δ,Θ	A	A	A	Δ	A	A	A	A
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	A	Δ	δ,Θ	δ,Θ
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	A	A	δ,Θ	Δ	Δ	A	δ,Θ	A	A
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	Δ	Δ	δ,Θ	Δ	Δ	A	A	A	A
10. Mn(sf) ₂ (bipy)	Δ	Δ	δ,Θ	Δ	Δ	A	A	Δ	Δ
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	Δ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	A
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	Δ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	Δ	A	δ,Θ	δ,Θ	A
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	δ,Θ	δ,Θ	Δ	δ,Θ	Δ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	δ	δ,Θ	A	δ,Θ	Δ,Θ	A	δ,Θ	A	A
18. Mn(sf) ₂ (phen)	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ
19. Mn(erx) ₂ (phen)	δ,Θ	Δ	Δ	Δ	Δ	A	Δ	Δ	A
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	δ,Θ	Δ	δ,Θ	Δ	Δ	A	Δ	Δ	A
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	Δ	A	Δ	Δ	Δ	A	δ,Θ	δ,Θ	δ,Θ

Δ : Πλήρως διαλυτή

δ : Μερικώς διαλυτή

A : Αδιάλυτη

Δ,Θ : Διαλυτή εν θερμώ

δ,Θ : μερικώς διαλυτή

εν

θερμώ

Όπως φαίνεται και από τον **Πίνακα 4** όλα τα σύμπλοκα είναι διαλυτά σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), ενώ είναι τελείως αδιάλυτα σε νερό. Επίσης, τα περισσότερα από αυτά είναι διαλυτά σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) και μερικώς διαλυτά σε μεθανόλη και αιθανόλη.

Οι στοιχειακές αναλύσεις των συμπλόκων ενώσεων **1-21** καθώς και οι τιμές της μοριακής αγωγιμότητας των συμπλόκων ενώσεων σε διάλυμα 10^{-3} M παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Οι τιμές της μοριακής αγωγιμότητας κυμαίνονται μεταξύ $10-20 \text{ mhos cm mol}^{-1}$ και υποδηλώνουν ότι τα σύμπλοκα **1-21** δεν είναι ηλεκτρολύτες σε διάλυμα DMSO.

Πίνακας 5: Μοριακό βάρος, αποτελέσματα στοιχειακής ανάλυσης και μοριακής αγωγιμότητας Λ_{μ} (σε mho.cm.mol^{-1}) των συμπλόκων **1-21**. Οι τιμές μέσα στις παρενθέσεις αντιστοιχούν στις θεωρητικές τιμές).

Σύμπλοκο	MB	%C	%H	%N	Λ_{μ}
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	877.2	(52.01) 51.89	(5.28) 5.32	(12.57) 12.77	17
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	811.5	(45.30) 40.88	(5.15) 4.48	(13.64) 14.11	13
3. Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	353.93	(50.76) 50.89	(3.93) 4.12	(4.55) 4.55	21
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	615.2	(54.66) 33.20	(4.2) 3.22	(4.5) 2.34	15
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	999.5	(64.38) 49.65	(5.77) 5.48	(15.53) 11.96	13
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	397.03	(58.64) 58.90	(4.10) 4.18	(7.60) 7.83	11
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	933.5	(67.32) 48.69	(5.96) 3.87	(11.25) 10.61	12.8
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	737.2	(63.53) 48.04	(4.49) 4.19	(7.79) 6.33	13.1
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	917.6	(66.12) 62.65	(3.5) 4.8	(5.93) 5.58	14.7
10. Mn(sf) ₂ (bipy)	997.5	(57.79) 57.90	(5.05) 5.18	14.04 13.83	16.33
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	931.5	61.83 60.55	(3.37) 5.56	(12.72) 11.23	19.21
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	473.93	(51.27) 50.91	(4.78) 4.61	(6.64) 6.73	11.52
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	935.2	(65.87) 60.34	(5.89) 5.01	(11.69) 10.21	20
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	1012.7	(56.92) 41.72	(5.07) 4.49	(15.21) 11.80	13.6
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	946.9	(59.23) 47.22	(5.44) 3.07	(10.57) 12.80	18.2
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	489.13	(57.62) 52.85	(3.8) 4.44	(9.33) 8.51	18.7
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	750.6	(63.39) 60.88	(3.97) 4.12	(12.77) 10.46	19
18. Mn(sf) ₂ (phen)	1021.5	(57.52) 57.91	(5.38) 5.31	(12.90) 12.73	17.9
19. Mn(erx) ₂ (phen)	955.5	(60.22) 66.55	(6.31) 5.07	(10.81) 9.44	10.5
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	498.14	(60.15) 59.85	(7.38) 3.93	(59.85) 7.53	19.8
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	759.2	(46.22)	(6.44)	(10.55)	20

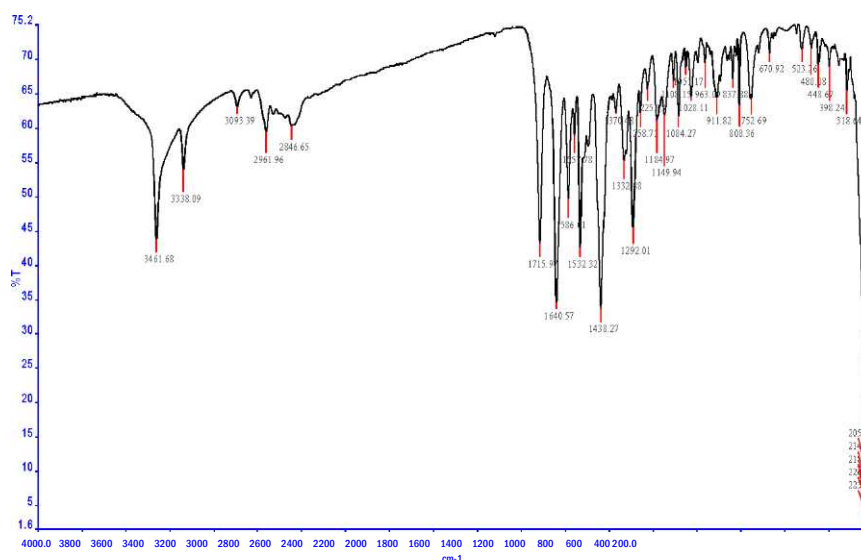
5. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)

Τα φάσματα υπερύθρου των κινολονών είναι αρκετά περίπλοκα λόγω της παρουσίας πολλών λειτουργικών ομάδων στο μόριό τους. Γι' αυτό, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη μελέτη των κορυφών που αποδίδονται στις δονήσεις τάσης $\nu(\text{H-O})$, $\nu(\text{C=O})_{\text{mF}^\wedge}$, $\nu(\text{C-O})_{\text{mF}^\wedge}$, της καρβοξυλικής ομάδας ($-\text{COOH}$), καθώς και στην $\nu(\text{C=O})_{\text{cCT}}$ όπως φαίνονται στον **Πίνακα 6**.

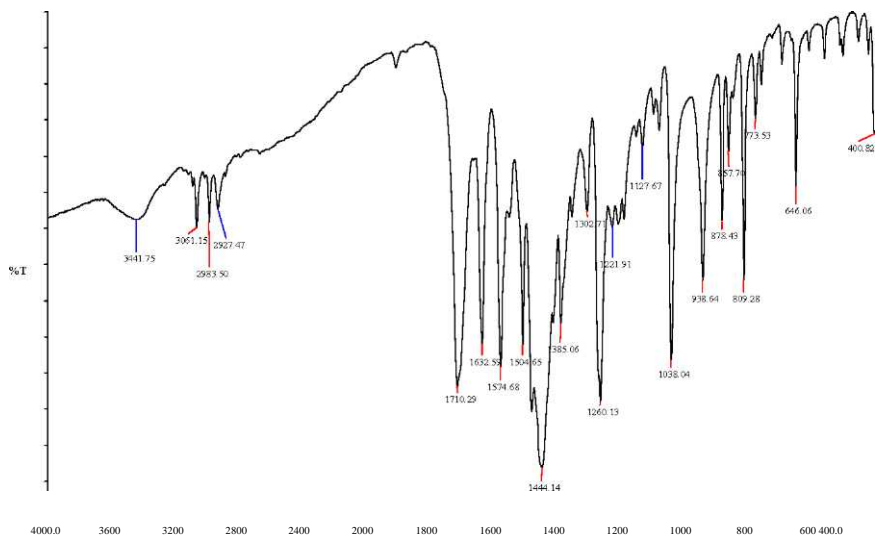
Πίνακας 6: Χαρακτηριστικές κορυφές στα φάσματα υπερύθρου για τις ελεύθερες κινολόνες σε (cm^{-1}).

Ligand	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})_{\text{καρβ}}$	$\nu(\text{C=O})_{\text{κετ}}$	$\nu(\text{C-O})_{\text{καρβ}}$
Herx	3442	1736	1627	1253
Hoxo	3441	1710	1632	1266
Hsf	3461	1715	1640	1292
Hflmq	-	1718	1618	1271

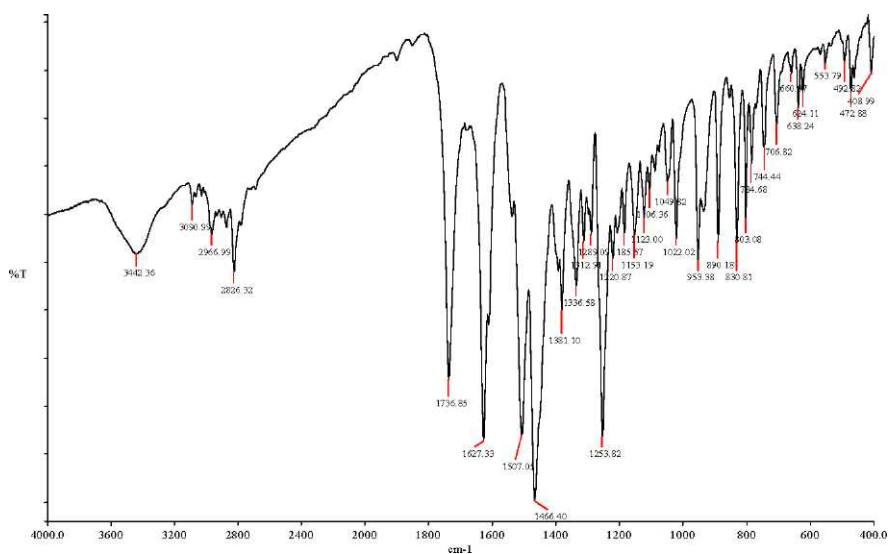
Τα φάσματα IR των τεσσάρων κινολονών που χρησιμοποιήθηκαν δίνονται:



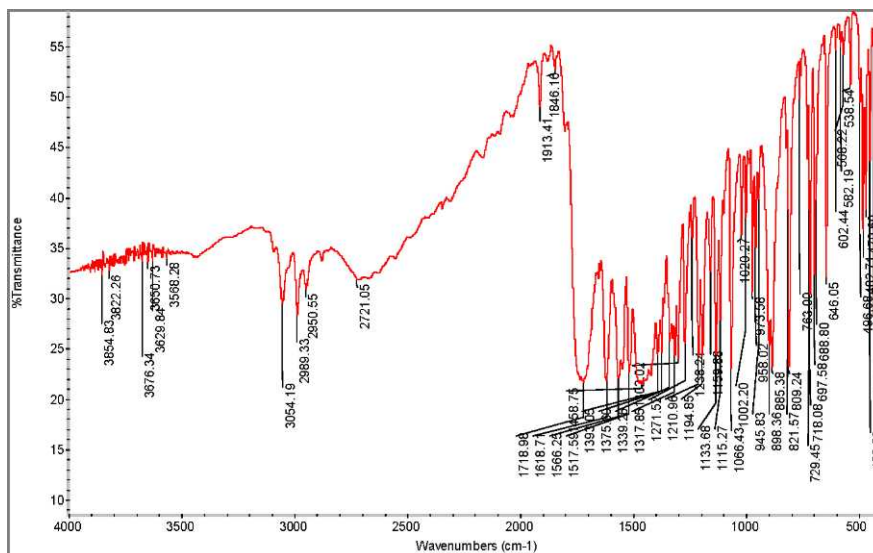
Σχήμα 31: Φάσμα υπερύθρου του Hsf.



Σχήμα 32: Φάσμα υπέρυθρου του Ηοχο

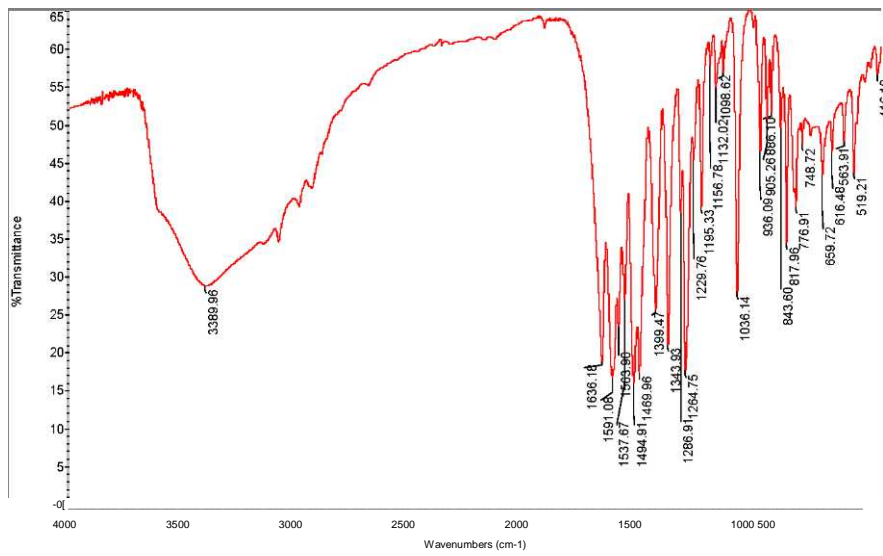


Σχήμα 33: Φάσμα υπέρυθρου του Ηerχ.

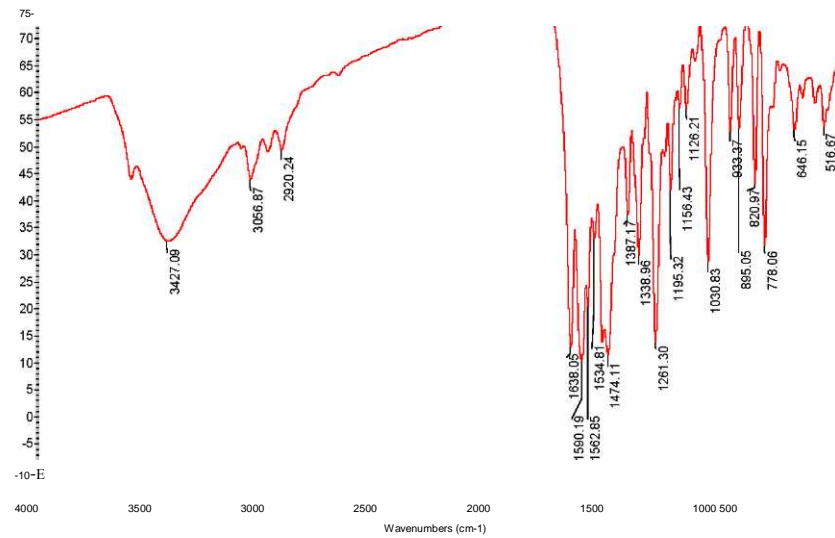


Σχήμα 34: Φάσμα υπέρυθρου του Ηflmq.

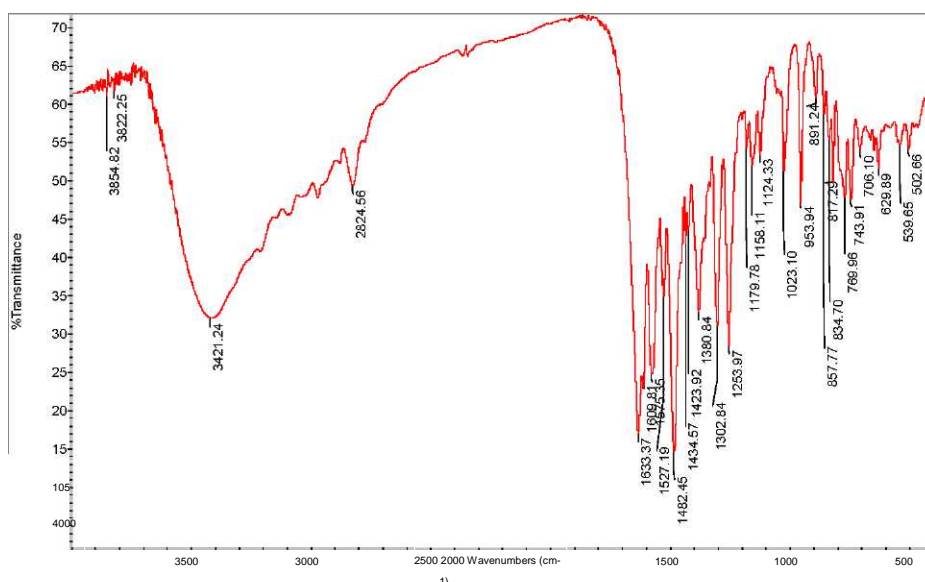
Στα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν οι τρεις κορυφές που αποδίδονται στην καρβοξυλική ομάδα της κινολόνης έχουν αντικατασταθεί από δύο ισχυρές κορυφές που βρίσκονται στην περιοχή 1571-1627 cm^{-1} και 1372-1393 cm^{-1} ανάλογα με την κινολόνη και αποδίδονται στην αντισυμμετρική $\nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}}$, και τη συμμετρική δόνηση τάσης, $\nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}}$, αντίστοιχα.



Σχήμα 35: Φάσμα υπερέθρου του συμπλόκου $Mn(oxo)_2(H_2O)_2$.



Σχήμα 36: Φάσμα υπερέθρου του συμπλόκου $Mn(sf)_2(bipy)$.



Σχήμα 37: Φάσμα υπερώθρου του συμπλόκου Mn(ox)₂(bipyam).

Στον **Πίνακα 7** δίνονται οι τιμές των χαρακτηριστικών κορυφών των φασμάτων IR των συμπλόκων ενώσεων **1-21**

Η διαφορά Δ [$=\nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}} - \nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}}$] είναι μια χρήσιμη παράμετρος που παρέχει πληροφορίες για τον τρόπο συναρμογής της καρβοξυλικής ομάδας. Στα σύμπλοκα **1-21**, η Δ παίρνει τιμές, που κυμαίνονται από 186 έως 255 cm^{-1} και αποτελούν ένδειξη ότι η καρβοξυλική ομάδα συναρμόζεται με το Mn^{2+} μονοδραστικά **[62]**. Στο μονοδραστικό τρόπο συναρμογής υπάρχει ανισοτιμία μεταξύ των δύο ατόμων οξυγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ασύμμετρης δόνησης τάσης $\nu(\text{CO}_2)_{\text{asym}}$, και ελάττωση της συμμετρικής δόνησης τάσης, $\nu(\text{CO}_2)_{\text{sym}}$, με αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής Δ . Για σύμπλοκα με μονοδραστικό τρόπο συναρμογής της καρβοξυλικής ομάδας το Δ παίρνει συνήθως τιμές μεγαλύτερες από 150 cm^{-1} **[63]**.

Η δόνηση τάσης $\nu^{\wedge},^{\wedge}$ μετατοπίζεται από 1627 cm^{-1} στο Herx στην περιοχή 1615-1634 cm^{-1} , από 1633 cm^{-1} στο Hoxo, στην περιοχή 1635-1641 cm^{-1} , από 1640 cm^{-1} στο Hsf στην περιοχή 1627-1646 cm^{-1} και από 1618 cm^{-1} στην περιοχή 1618-1634 cm^{-1} στα αντίστοιχα σύμπλοκα. Η $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{CT}}$ στα περισσότερα σύμπλοκα εμφανίζεται σε υψηλότερη τιμή από ό,τι στην ελεύθερη κινολόνη και δείχνει ότι κατά τη συναρμογή υπάρχει αύξηση της τάξης δεσμού του $\nu^{\wedge},^{\wedge}$, που μπορεί να αποδοθεί στον εξαμελή χηλικό δακτύλιο, που σχηματίζεται κατά τη συναρμογή του Mn με το κετονικό και το καρβοξυλικό οξύ. Συμπερασματικά, προκύπτει ότι η συναρμογή του κινολονικού υποκαταστάτη με το Mn γίνεται μέσω του κετονικού οξυγόνου και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου **[64, 65, 66]**.

Επιπρόσθετα, στην περιοχή 702-777 cm^{-1} εμφανίζονται μέτριας έντασης κορυφές, που μπορούν να αποδοθούν στις δονήσεις εκτός επιπέδου (P_T) των αρωματικών υδρογόνων των

πυριδινικών δακτυλίων με χαρακτηριστική τιμή για κάθε υποκαταστάτη δότη ατόμου/ατόμων N. Πιο συγκεκριμένα, η αντίστοιχη τιμή για την πυριδίνη βρίσκεται στην περιοχή 702-709 cm⁻¹, για την phen στην περιοχή 725-730 cm⁻¹, για την bipyam 760-770 cm⁻¹ και για την bipy στην περιοχή 770-775 cm⁻¹.

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικές κορυφές στα φάσματα υπεράυθρου για τα σύμπλοκα **1-21** (cm⁻¹).

Σύμπλοκο	$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{κετ}}$	$\nu(\text{CO})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{CO})_{\text{sym}}$	Δ
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	1630	1616	1381	235
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	1627	1616	1381	235
3. Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	1636	1591	1399	192
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	1625	1592	1375	217
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	1627	1616	1381	235
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	1635	1595	1393	201
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	1615	1571	1385	186
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	1621	1588	1397	186
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	1618	1588	1375	213
10. Mn(sfh)(bipy)	1646	1627	1375	252
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	1634	1612	1376	236
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	1641	1589	1391	198
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	1620	1583	1397	186
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	1637	1630	1375	255
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	1633	1609	1380	229
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	1638	1590	1384	206
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	1634	1619	1372	247
18. Mn(sf) ₂ (phen)	1646	1607	1375	232
19. Mn(erx) ₂ (phen)	1631	1617	1376	229
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	1639	1589	1384	205
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	1625	1594	1399	195

$$\Delta = \nu(\text{CO})_{\text{asym}} - \nu(\text{CO})_{\text{sym}}$$

6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΟΡΑΤΟΥ (UV-vis)

Τα φάσματα ορατού-υπεριώδους καλύπτουν την περιοχή των μηκών κύματος $\lambda \sim 200-800$ nm και διακρίνονται σε φάσματα εκπομπής και σε φάσματα απορρόφησης. Στην περιοχή αυτή προκαλούνται διεγέρσεις των ηλεκτρονίων των εξωτερικών τροχιακών (ηλεκτρόνια σθένους), χωρίς να δημιουργούνται αλλαγές στις εσωτερικές στοιβάδες. Η διαφορά ενέργειας που αντιστοιχεί στις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στα φάσματα ορατού-υπεριώδους κυμαίνεται μεταξύ 140-630 KJ/mol. Υπάρχουν τρία είδη μεταπτώσεων:

1) Οι μεταπτώσεις d-d που γίνονται στις ενώσεις συναρμογής των μεταβατικών στοιχείων και βρίσκονται στην ορατή περιοχή του φάσματος.

2) Η ταινία μεταφοράς φορτίου (charge-transfer, CT). Σε αυτή τη περίπτωση το ηλεκτρονιακό νέφος ενός ατόμου μεταφέρεται σε κενό τροχιακό ενός άλλου ατόμου. Εμφανίζεται περίπου στα 400 nm. Διακρίνεται σε M \rightarrow L και M

3) Η intraligand, η οποία εμφανίζεται από τα 350 nm και κάτω.

Το UV-vis παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την γεωμετρία γύρω από το μέταλλο (δομή και παραμόρφωση) [67]. Τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων λήφθηκαν τόσο σε διάλυμα DMSO (Πίνακας 8) όσο και σε στερεή κατάσταση ως nujol mulls (Πίνακας 9).

Πίνακας 8: Μήκος κύματος (λ , nm) των μεγίστων των ταινιών των ηλεκτρονικών φασμάτων UV-vis σε διάλυμα DMSO.

Σύμπλοκο	d-d			CT	IL	
	Ταινία I	Ταινία II	Ταινία III	Ταινία PV	Ταινία V	Ταινία V!
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	783(8)	650(15)	463(35)	399(410)	332(1600)	283(5400)
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	750(10)	650(7)	470(20)	428(174)	330(2470)	290(13270)
3. Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	760(9)	635(15)	469(20)	420(10)	329(1900)	284(1600)
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	768(9)	640(11)	455(13)	395(280)	330(1896)	295(8609)
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	751(7)	620(12)	422(22)	380(650)	312(6800)	286(13500)
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	762(5)	618(10)	465(25)	412(160)	329(1800)	292(2200)
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	760(7)	625(15)	469(20)	390(120)	335(1540)	295(16100)
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	752(16)	640(28)	452(25)	387(70)	332(3870)	292(17500)
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	750(28)	650(50)	451(45)	390(270)	330(4800)	290(2420)
10. Mn(sf) ₂ (bipy)	779(7)	612(18)	468(30)	395(330)	327(4700)	281(58000)
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	760(5)	615(15)	450(12)	392(600)	331(2460)	288(58800)
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	765(5)	612(10)	467(30)	402(150)	336(1530)	290(3400)
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	761(13)	642(25)	449(50)	392(430)	330(2860)	298(10100)
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	781(15)	614(9)	462(18)	420(145)	330(1780)	289(1951)
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	770(15)	661(18)	470(3)	397(350)	321(2149)	296(2337)
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	778(12)	615(8)	469(17)	420(140)	329(1850)	284(15910)
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	780(42)	671(63)	472(52)	382(246)	333(2538)	290(14950)
18. Mn(sf) ₂ (phen)	782(7)	616(15)	461(40)	407(200)	335(1560)	280(11200)
19. Mn(erx) ₂ (phen)	765(13)	647(12)	460(11)	390(350)	330(2149)	296(23370)
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	760(8)	612(10)	467(30)	402(150)	336(530)	290(34000)
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	755(14)	654(11)	450(20)	390(282)	330(1769)	294(15200)

Πίνακας 9: Μήκος κύματος (λ , nm) των μεγίστων των ταινιών των ηλεκτρονικών φασμάτων UV-vis σε

Σύμπλοκο	Ταινία I	Ταινία II	Ταινία III	Ταινία PV	Ταινία V	Ταινία VI
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	787	633	476	401	327	290
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	745	648	463	415	322	282
3. Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	755	620	474	415	324	281
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	760	655	460	400	351	279
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	770	615	415	385	313	291
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	755	611	483	408	327	285
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	762	615	467	401	340	293
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	763	645	457	390	338	299
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	755	648	447	396	325	294
10. Mn(sf) ₂ (bipy)	776	603	471	404	328	282
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	773	620	468	402	330	281
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	775	604	470	405	331	285
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	758	648	443	400	335	302
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	785	615	463	423	327	284
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	766	662	476	398	323	295
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	782	610	474	425	321	289
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	779	669	476	388	338	294
18. Mn(sf) ₂ (phen)	780	615	465	405	319	283
19. Mn(erx) ₂ (phen)	762	653	457	396	333	300
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	775	612	470	412	328	287
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	755	653	450	388	330	294

Τα φάσματα UV-vis των συμπλόκων τόσο σε διάλυμα DMSO όσο και σε nujol έχουν παρόμοια μορφή γεγονός που υποδεικνύει ότι οι σύμπλοκες ενώσεις διατηρούν τη δομή τους στο διάλυμα. Στην ορατή περιοχή, τρεις ταινίες χαμηλής έντασης παρατηρήθηκαν στα 760765 nm (ταινία I), 610-635 nm (ταινία II) και 465-470 nm (ταινία III) και αποδίδονται σε d-d μεταπτώσεις, οι οποίες είναι τυπικές για τα παραμορφωμένα οκταεδρικά σύμπλοκα του Mn²⁺ [68]. Θεωρώντας τοπική O_h συμμετρία, η ταινία I μπορεί να οφείλεται στη μετάπτωση $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{2g}$, η ταινία II στη μετάπτωση $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}$ και η ταινία III στη μετάπτωση $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}(P)$. Επιπροσθέτως, εμφανίζεται μία απορρόφηση στα 400 nm περίπου, η οποία αποδίδεται στη μετάπτωση μεταφοράς φορτίου από το ligand στο μέταλλο [69,70,71]. Με βάση τις τιμές των ταινιών προέκυψαν οι τιμές 10Dq και B οι οποίες δίνονται στον Πίνακα 10.

Οι τιμές για το 10Dq κυμαίνονται μεταξύ 12771-13671 (cm⁻¹), ενώ για το B είναι στη περιοχή των 1055-1276 (cm⁻¹). Επιπλέον, οι τιμές για το 10Dq/B κυμαίνονται μεταξύ 8.611.9. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τιμές αυτές είναι οι αναμενόμενες για τα οκταεδρικά σύμπλοκα του Mn²⁺ [68].

Πίνακας 10: Τιμές των σταθερών 10Dq, B, καθώς και ο λόγος τους, για τα σύμπλοκα **1-21**.

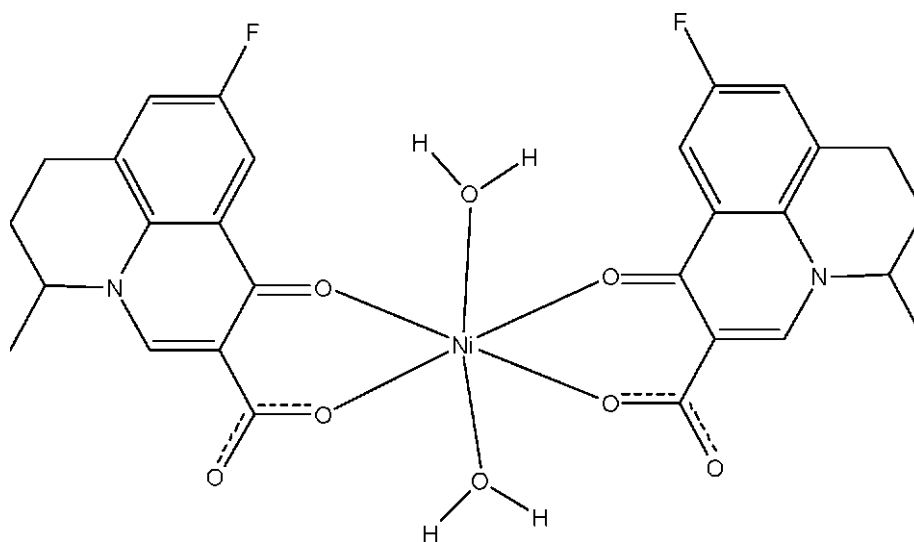
Σύμπλοκο	10Dq (cm⁻¹)	B (cm⁻¹)	10Dq/B
1. Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	12771.4	1254.5	10.2
2. Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	13333.3	1055.3	12.6
3. Mn(OXO) ₂ (H ₂ O) ₂	13157.9	1106.5	11.9
4. Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	13020.8	1276.6	10.2
5. Mn(sf) ₂ (py) ₂	13315.0	1543.9	8.6
6. Mn(oxo) ₂ (py) ₂	13123.3	1151.4	11.4
7. Mn(erx) ₂ (py) ₂	13157.9	1106.5	11.9
8. Mn(flmq) ₂ (py) ₂	13297.9	1233.3	10.8
9. Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	13297.9	1233.3	10.8
10. Mn(sf) ₂ (bipy)	12836.9	1192.63	10.8
11. Mn(erx) ₂ (bipy)	13157.9	1286.5	10.2
12. Mn(oxo) ₂ (bipy)	12903.2	1158.5	11.1
13. Mn(flmq) ₂ (bipy)	13140.6	1300	10.1
14. Mn(sf) ₂ (bipyam)	12804.1	1256.0	10.1
15. Mn(erx) ₂ (bipyam)	12987.0	1138.5	11.4
16. Mn(oxo) ₂ (bipyam)	12853.5	1179.5	10.9
17. Mn(flmq) ₂ (bipyam)	12820.5	1160.36	11.0
18. Mn(sf) ₂ (phen)	12787.7	1269.3	10
19. Mn(erx) ₂ (phen)	13671.9	1210.0	10.5
20. Mn(oxo) ₂ (phen)	12903.2	1204.3	10.7
21. Mn(flmq) ₂ (phen)	13245.0	1265.6	10.5

7. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

7.1 Προτεινόμενη δομή των συμπλόκων ενώσεων του τύπου $Mn(L)_2(H_2O)_2$

Για τα σύμπλοκα του τύπου $Mn(L)_2(H_2O)_2$ δεν ήταν εφικτή η απομόνωση κρυσταλλικού προϊόντος κατάλληλου για την επίλυση της δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις στοιχειακές αναλύσεις, τις μετρήσεις μοριακής αγωγιμότητας, καθώς και τα φάσματα υπερύθρου και υπεριώδους ορατού μπορεί να προταθεί ένα γενικό σχήμα, που υποδεικνύει τον τρόπο συναρμογής των κινολονικών υποκαταστατών με το Mn^{2+} , καθώς και τον αριθμό συναρμογής του Mn^{2+} .

Οι ενώσεις $MnL_2(H_2O)_2$ μπορούν να θεωρηθούν ως μονοπυρηνικές ενώσεις του μαγγανίου, στις οποίες το κεντρικό ιόν συναρμόζεται με έξι οξυγόνα, δύο από κάθε κινολονικό υποκαταστάτη, (ένα κετονικό και ένα καρβοξυλικό), και δύο οξυγόνα προερχόμενα από τα δύο μόρια του νερού. Στο **Σχήμα 43** φαίνεται ο προτεινόμενος συντακτικός τύπος για το σύμπλοκο $Mn(flmq)_2(H_2O)_2$.

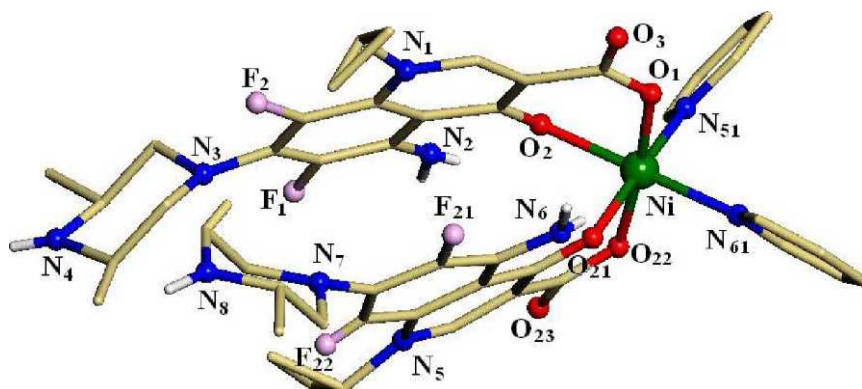


Σχήμα 43: Συντακτικός τύπος του συμπλόκου $Mn(flmq)_2(H_2O)_2$.

7.2 Περιγραφή της δομής των συμπλόκων ενώσεων του τύπου $Mn(L)_2(py)_2$

7.2.1 $Mn(sf)_2(py)_2$

Η ένωση αυτή είναι ένα μονοπυρηνικό σύμπλοκο, στο οποίο το Mn^{2+} είναι συναρμοσμένο με δύο διδραστικά αποπρωτονιωμένα μόρια sparfloxacin μέσω του κετονικού οξυγόνου και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου. Στο **Σχήμα 44** παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.



Σχήμα 44: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου

Η ένωση σχηματίζεται με συναρμογή του Mn^{2+} με τα δύο άζωτα από τις δύο πυριδίνες και τέσσερα οξυγόνα, τα οποία προέρχονται από τους κινολινικούς υποκαταστάτες. Στον **Πίνακα 13** δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.

Πίνακας 13: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο $Mn(sf)_2(py)_2$.

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1)-O(1)	2.012(2)	C(1)-O(1)	1.2065(2)
Mn(1)-O(2)	2.072(2)	C(1)-O(3)	1.253(3)
Mn(1)-O(22)	2.015(2)	C(3)-O(2)	1.272(2)
Mn(1)-O(21)	2.059(1)	C(21)-O(22)	1.266(3)
Mn(1)-N(51)	2.073(2)	C(21)-O(23)	1.250(3)
Mn(1)-N(61)	2.088(2)	C(23)-O(21)	1.271(2)
Γωνία	($^{\circ}$)		($^{\circ}$)
O(1)-Mn(1)-O(2)	86.14(6)	O(2)-Mn(1)-N(61)	176.28(7)
O(1)-Mn(1)-O(21)	90.87(6)	O(21)-Mn(1)-O(22)	85.96(6)
O(1)-Mn(1)-O(22)	174.54(6)	O(21)-Mn(1)-N(51)	175.26(7)
O(1)-Mn(1)-N(51)	93.85(7)	O(21)-Mn(1)-N(61)	88.42(7)
O(1)-Mn(1)-N(61)	91.17(7)	O(22)-Mn(1)-N(51)	89.30(7)
O(2)-Mn(1)-O(21)	89.05(6)	O(22)-Mn(1)-N(61)	93.19(7)
O(2)-Mn(1)-O(22)	89.35(6)	N(51)-Mn(1)-N(61)	91.88(7)
O(2)-Mn(1)-N(51)	90.87(7)		

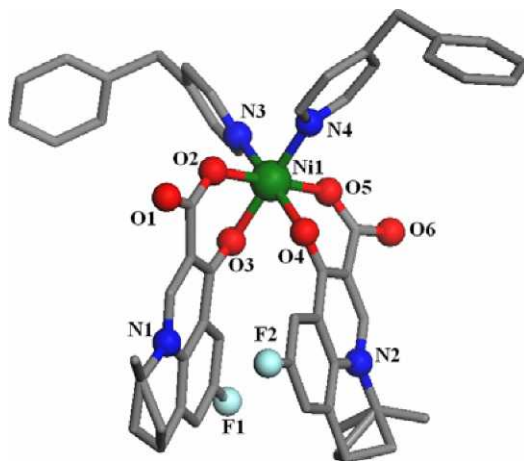
Στο σύμπλοκο εμφανίζονται οι αποστάσεις Mn-O, [Mn(1)-O(1) = 2.012(2) Å και Mn(1)-O(22) = 2.015(2) Å], που είναι αρκετά μικρότερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις M-O [Mn(1)-O(2) = 2.072(2) Å και Mn(1)-O(21) = 2.059(2) Å]. Η διευθέτηση των δύο υποκαταστατών sparfloxacin είναι τέτοια ώστε τα δύο κετονικά οξυγόνα να βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [O(2)-Mn(1)-O(21) = 89.05(6) $^{\circ}$], ενώ τα δύο συναρμοσμένα καρβοξυλικά οξυγόνα να βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [O(1)-Mn(1)-O(22) = 174.54(6) $^{\circ}$].

Οι αποστάσεις M-N [Mn(1)-N(51) = 2.073(2) Å, Mn(1)-N(61) = 2.088(2) Å] είναι παρόμοιες με αντίστοιχες τιμές, που έχουν αναφερθεί για σύμπλοκα του μαγγανίου με υποκαταστάτες-δότες

αζώτου. Η γωνία $N_{\text{πυρ}}\text{-Mn-}N_{\text{πυρ}}$ [$N(51)\text{-Mn}(1)\text{-N}(61) = 91.88(7)^\circ$] υποδεικνύει ότι οι δύο πυριδίνες βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [73].

7.2.2 Mn(flmq)₂(4bzpy)₂-4MeOH

Στην ένωση αυτή, το Mn^{2+} είναι συναρμοσμένο με δύο διδραστικούς αποπρωτονιωμένους υποκαταστάτες flumequine μέσω του κετονικού οξυγόνου και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου. Στο



Σχήμα 45: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου

Σχήμα 45 παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.

Το σύμπλοκο σχηματίζεται με συναρμογή του Mn^{2+} με τα δύο άζωτα της 4-βενζυλοπυριδίνης και τα τέσσερα οξυγόνα, τα οποία προέρχονται από το flumequine. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και τέσσερις μεθανόλες ως διαλύτες πλέγματος. Στον Πίνακα 14 δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις M-O^\wedge [$\text{Mn}(1)\text{-O}(2) = 2.0313(18)$ Å και $\text{Mn}(1)\text{-O}(5) = 2.0130(18)$ Å] είναι μικρότερες από τις αποστάσεις Mn-O^\wedge [$\text{Mn}(1)\text{-O}(3) = 2.0631(17)$ Å και $\text{Mn}(1)\text{-O}(4) = 2.0762(17)$ Å] και $\text{Mn-N}_{\text{bipy}}$ [$\text{Mn}(1)\text{-N}(3) = 2.079(2)$ Å και $\text{Mn}(1)\text{-N}(4) = 2.086(2)$ Å].

Η διευθέτηση των δύο flumequine είναι τέτοια ώστε τα δύο κετονικά οξυγόνα να βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [$0(3)\text{-Mn}(1)\text{-O}(4) = 85.43(7)^\circ$], ενώ τα καρβοξυλικά

βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [$O(2)-Mn(1)-O(5) = 179.10(7)^\circ$]. Η γωνία $N_{4b2py}-Mn-N_{4b2py}$ είναι

Πίνακας 14: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο $Mn(flmq)_2(4b2py)_2 \cdot 4MeOH$.

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1) - O(2)	2.0313(18)	C(3) - O(3)	1.265(3)
Mn(1) - O(3)	2.0631(17)	C(10) - O(2)	1.262(3)
Mn(1) - O(4)	2.0762(17)	C(10) - O(1)	1.260(3)
Mn(1) - O(5)	2.0130(18)	C(17) - O(4)	1.276(3)
Mn(1) - N(3)	2.079(2)	C(24) - O(5)	1.266(3)
Mn(1) - N(4)	2.086(2)	C(24) - O(6)	1.250(3)

[$N(3)-Mn(1)-N(4) = 95.45(8)^\circ$] και υποδεικνύει *cis* διευθέτηση των πυριδινικών αζώτων.

Γωνία	(°)		(°)
O(2) - Mn(1) O(3)	85.93(7)	O(3) - Mn(1) - O(4)	85.43(7)
O(2) - Mn(1) O(4)	91.75(7)	O(3) - Mn(1) - O(5)	93.75(7)
O(2) - Mn(1) O(5)	179.10(7)	O(5) - Mn(1) - N(3)	88.99(8)
O(2) - Mn(1) N(3)	91.84(8)	O(5) - Mn(1) - N(4)	90.34(8)
O(2) - Mn(1) N(4)	89.92(8)	O(4) - Mn(1) - O(5)	87.38(7)
O(3) - Mn(1) N(3)	89.36(8)	O(3) - Mn(1) - N(4)	173.75(8)
O(4) - Mn(1) N(3)	173.44(8)	O(4) - Mn(1) - N(4)	90.04(8)
N(3) - Mn(1) N(4)	95.45(8)		

7.3 Περιγραφή της δομής των συμπλόκων ενώσεων του τύπου $Mn(L)_2(N-N)$

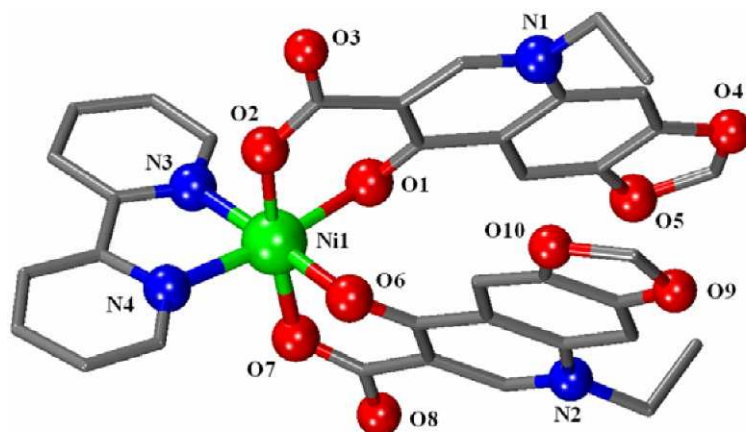
7.3.1 $Mn(oxo)_2(bipy)-6H_2O$

Στο σύμπλοκο αυτό το Mn^{2+} είναι συναρμοσμένο με δύο διδραστικούς οξολινικούς υποκαταστάτες μέσω του κετονικού οξυγόνου και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου. Στο **Σχήμα 46** παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.

Το σύμπλοκο σχηματίζεται με συναρμογή του Mn^{2+} με τα δύο άζωτα του 2,2'-διπυριδίνης και τα τέσσερα οξυγόνα, τα οποία ανήκουν στα δύο οξολινικά ligand. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι

Πίνακας 16: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο Mn(flmaq)₂(bipy).

υπάρχουν στο κρυσταλλικό πλέγμα έξι μόρια ύδατος. Στον **Πίνακα 15** δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.



Σχήμα 46: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου

Πίνακας 15: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο

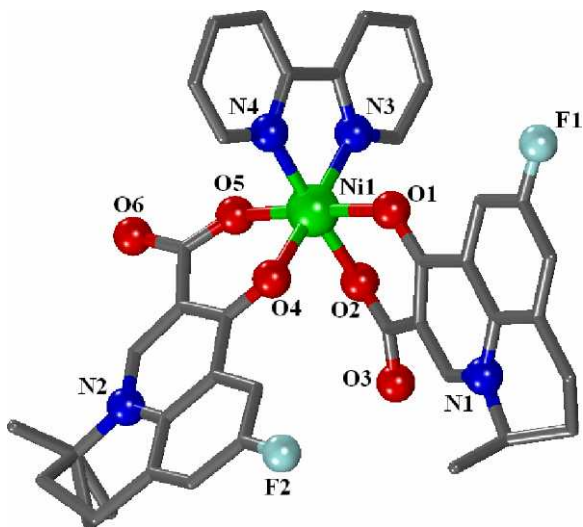
Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1) - O(1)	2.0535(14)	C(3) - O(1)	1.266(2)
Mn(1) - O(2)	2.0370(14)	C(11) - O(2)	1.265(2)
Mn(1) - O(6)	2.0345(13)	C(11) - O(3)	1.251(3)
Mn(1) - O(7)	2.0287(14)	C(16) - O(6)	1.267(2)
Mn(1) - N(3)	2.0700(16)	C(24) - O(7)	1.264(2)
Mn(1) - N(4)	2.0568(17)	C(24) - O(8)	1.243(2)

Οι αποστάσεις Mn-O, Mn-O [Mn(1)-O(2) = 2.0369(14) Å και Mn(1)-O(7) = 2.0287(14) Å] και M-3_{κετ} [Mn(1)-O(1) = 2.0535(14) Å και Mn(1)-O(6) = 2.0345(13) Å], είναι μικρότερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{bipy} [Mn(1)-N(3) = 2.0702(16) Å και Mn(1)-N(4) = 2.0568(17) Å].

Τα δύο κετονικά οξυγόνα των οξολινικών υποκαταστατών βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [O(1)-Mn(1)-O(6) = 90.67(6)°], ενώ τα δύο καρβοξυλικά οξυγόνα βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [O(2)-Mn(1)-O(7) = 173.02(6)°]. Το μόριο της 2,2'-διπυριδίνης είναι επίπεδο με το κεντρικό Mn²⁺ να βρίσκεται σε αυτό το επίπεδο. Η γωνία N_{bipy}-Mn-N_{bipy} [N(3)-Mn(1)-N(4) = 79.05(7)°] είναι παρόμοια με τις αντίστοιχες τιμές άλλων συμπλοκών ενώσεων ετεροκυκλών διμινών.

7.3.2 Mn(flmg₂(bipy))

Στην ένωση αυτή έχει γίνει συναρμογή του Mn²⁺ με δύο διδραστικά αποπρωτονιωμένα ligand flumequine μέσω του κετονικού και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου. Στο **Σχήμα 47** παρουσιάζεται η



Σχήμα 47: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου Mn(flmg₂(bipy)).

κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.

Το οκταεδρικό σύμπλοκο σχηματίζεται με συναρμογή του Mn²⁺ με τα άζωτα από της 2,2'-διπυριδίνης και τα τέσσερα οξυγόνα των flumequine. Στον **Πίνακα 16** δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις, M-O[^] [Mn(1)-O(2) = 2.030(2) Å και Mn(1)-O(5) = 2.0419(19) Å] είναι σχετικά πιο μικρές από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{bipy} [Mn(1)-N(3) = 2.052(2) Å και Mn(1)-N(4) = 2.049(3) Å], ενώ οι αποστάσεις Mn-O[^] [Mn(1)-O(1) = 2.0598(19) Å και Mn(1)-O(4) = 2.068(3) Å] είναι μεγαλύτερες.

Τα δύο κετονικά οξυγόνα [O(1)-Mn(1)-O(4) = 87.81(8)^ο] και τα δύο καρβοξυλικά οξυγόνα [O(2)-Mn(1)-O(5) = 91.10(9)^ο] βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση σε αντίθεση με το σύμπλοκο Mn(oxo)₂(bipy). Η 2,2'-διπυριδίνη είναι επίπεδη με το κεντρικό μεταλλοϊόν να βρίσκεται μέσα σε αυτό το επίπεδο. Η γωνία N_{bipy}-Mn-N_{bipy} είναι N(3)-Mn(1)-N(4) = 79.36(10)^ο, τιμή αναμενόμενη για συναρμοσμένες ετεροκυκλικές διμίνες.

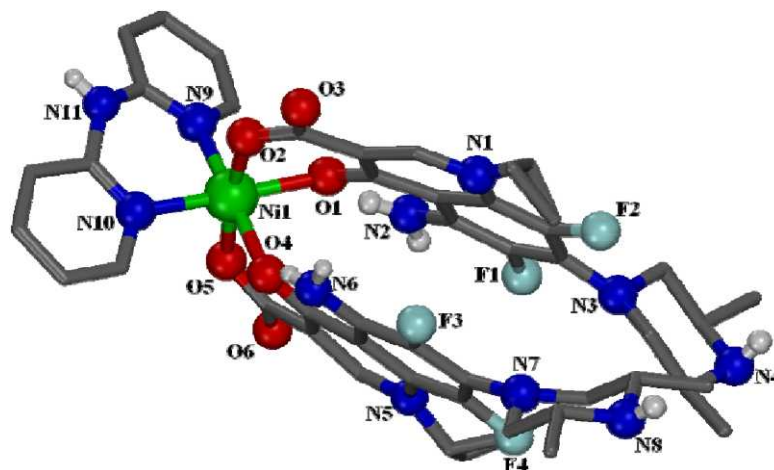
Πίνακας 16: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο Mn(flmq)₂(bipy).

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1) - O(1)	2.0598(19)	C(4) - O(1)	1.258(3)
Mn(1) - O(2)	2.030(2)	C(1) - O(2)	1.265(4)
Mn(1) - O(4)	2.068(3)	C(1) - O(3)	1.248(4)
Mn(1) - O(5)	2.0419(19)	C(18) - O(4)	1.260(3)
Mn(1) - N(3)	2.052(2)	C(15) - O(5)	1.254(3)
Mn(1) - N(4)	2.049(3)	C(15) - O(6)	1.263(3)

Γωνία	(°)		(°)
O(1) - Mn(1) O(2)	87.25(8)	O(2) - Mn(1) - O(4)	89.42(9)
O(1) - Mn(1) O(4)	87.81(8)	O(2) - Mn(1) - O(5)	91.10(9)
O(1) - Mn(1) O(5)	177.17(8)	O(2) - Mn(1) - N(3)	96.51(10)
O(1) - Mn(1) N(3)	89.50(8)	O(2) - Mn(1) - N(4)	175.86(10)
O(1) - Mn(1) N(4)	92.40(8)	O(4) - Mn(1) - O(5)	89.88(8)
O(4) - Mn(1) N(3)	173.37(10)	O(4) - Mn(1) - N(4)	79.36(10)
O(5) - Mn(1) N(3)	92.97(8)	O(5) - Mn(1) - N(4)	89.41(9)
N(3) - Mn(1) N(4)	79.36(10)		

7.3.3 Mn(sf)₂(bipyam)

Η ένωση αυτή είναι αποτέλεσμα της συναρμογής του sparfloxacin και της 2,2'-διπυριδυλαμίνης με το Mn²⁺. Στο **Σχήμα 48** παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του



Σχήμα 48: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου Mn(sf)₂(bipyam)·7H₂O συμπλόκου.

Το Mn²⁺ συναρμόζεται με τα δύο άζωτα της 2,2'-διπυριδυλαμίνης και τα οξυγόνα του sparfloxacin. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν στο κρυσταλλικό πλέγμα και επτά μόρια

Πίνακας 17: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1) - O(1)	2.067(2)	C(3) - O(1)	1.272(4)
Mn(1) - O(2)	2.038(2)	C(10) - O(2)	1.269(4)
Mn(1) - O(4)	2.063(2)	C(10) - O(3)	1.253(4)
Mn(1) - O(5)	2.020(2)	C(22) - O(4)	1.271(4)
Mn(1) - N(9)	2.067(3)	C(29) - O(5)	1.261(4)
Mn(1) - N(10)	2.049(3)	C(29) - O(6)	1.255(4)

ύδατος. Στον

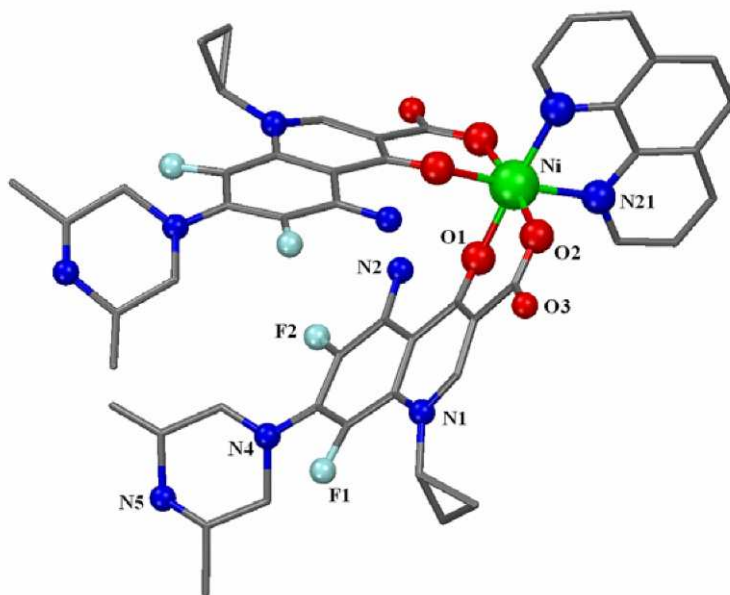
Γωνία	(°)		(°)
O(1) - Mn(1) O(2)	84.79(9)	O(2) - Mn(1) - O(4)	88.40(9)
O(1) - Mn(1) O(4)	87.46(9)	O(2) - Mn(1) - O(5)	172.56(9)
O(1) - Mn(1) O(5)	89.22(10)	O(2) - Mn(1) - N(9)	95.37(10)
O(1) - Mn(1) N(9)	92.73(10)	O(2) - Mn(1) N(10)	90.32(10)
O(1) - Mn(1) N(10)	175.02(10)	O(4) - Mn(1) - O(5)	86.92(9)
O(4) - Mn(1) N(9)	176.23(10)	O(4) - Mn(1) N(10)	91.46(11)
O(5) - Mn(1) N(9)	89.32(10)	O(5) - Mn(1) N(10)	95.58(11)
N(9) - Mn(1) N(10)	88.68(12)		

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις Mn-O, [^] [Mn(1)-O(2) = 2.038(2) Å και Mn(1)-O(5) = 2.020(2) Å] είναι σχετικά πιο μικρές από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{bipyam} [Mn(1)-N(9) = 2.067(3) Å και Mn(1)-N(10) = 2.049(3) Å] και M-3_{κετ} [Mn(1)-O(1) = 2.067(2) Å και Mn(1)-O(4) = 2.063(2) Å].

Τα δύο κετονικά οξυγόνα βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [O(1)-Mn(1)-O(4) = 87.46(9)^o], ενώ τα δύο καρβοξυλικά οξυγόνα βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [O(2)-Mn(1)-O(5) = m[^]y]. Η γωνία N_{bipyam}-Mn-N_{bipyam} είναι N(9)-Mn(1)-N(10) = 88.68(12)^o.

7.3.4 Mn(sfh(phen))-2MeOH

Σε αυτή τη περίπτωση τα δύο διδραστικά αποπρωτονιωμένα ligand sparfloxacin έχουν συναρμοστεί μέσω του κετονικού και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου με το Mn^{2+} . Στο **Σχήμα 49**



Σχήμα 49: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου

παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.

Το οκταεδρικό σύμπλοκο σχηματίζεται έπειτα από την συναρμογή του Mn^{2+} με τα άζωτα της φαινανθρολίνης και τα οξυγόνα, τα οποία υπάρχουν στο sparfloxacin. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν δύο μεθανόλες εκτός της σφαίρας συναρμογής του συμπλόκου. Στον **Πίνακα 18** δίνονται

Πίνακας 18: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο $Mn(sf)_2(phen) \cdot 2MeOH$.

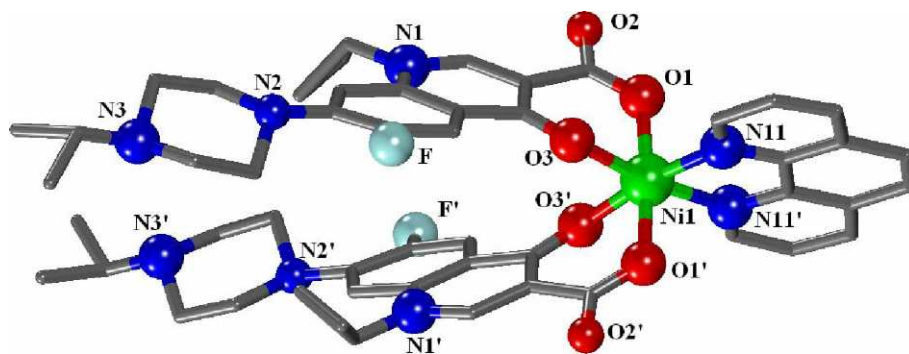
Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Mn(1) - O(1)	2.020(1)	C(1) - O(2)	1.265(2)
Mn(1) - O(2)	2.035(1)	C(1) - O(3)	1.258(2)
Mn(1) - N(21)	2.081(3)	C(3) - O(1)	1.266(2)
Γωνία	(°)		(°)
O(1) - Mn(1) - O(1)'	90.78(8)	O(2) - Mn(1) - O(2)'	172.26(7)
O(1) - Mn(1) - O(2)	87.87(5)	O(2) - Mn(1) - N(21)	90.79(5)
O(1) - Mn(1) - O(2)'	86.70(5)	O(2) - Mn(1) - N(21)'	95.18(5)
O(1) - Mn(1) - N(21)	95.09(6)	N(21) - Mn(1) - N(21)'	79.19(9)
O(1) - Mn(1) - N(21)'	173.53(6)		

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις Mn-O, M-O [Mn(1)-O(2) = 2.035(1) Å] και Mn-O,[^] [Mn(1)-O(1) = 2.020(1) Å], είναι αρκετά μικρότερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{phen} [Mn(1)-N(21) = 2.081(1) Å].

Τα δύο κετονικά οξυγόνα βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [O(1)-Mn(1)-O(1)' = 90.78(8)^o], ενώ τα δύο καρβοξυλικά βρίσκονται σε *trans* διάταξη [O(2)-Mn(1)-O(2)' = 172.26(7)^o]. Η γωνία N_{phen}-Mn-N_{phen} [N(21)-Mn(1)-N(21)' = 79.19(9)^o] είναι παρόμοια με τις αντίστοιχες τιμές συμπλόκων ετεροκυκλικών διμινών [74].

7.3.5 Mn(ern)₂(phen)

Σε αυτό το σύμπλοκο, το Mn²⁺ είναι συναρμοσμένο με το κετονικό και το καρβοξυλικό οξυγόνο του enrofloxacin, καθώς και με τα δύο άζωτα της φαινανθρολίνης. Στο **Σχήμα 50** παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.



Σχήμα 50: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου Mn(ern)₂(phen).

Το οκταεδρικό σύμπλοκο σχηματίζεται έπειτα από την συναρμογή του Mn²⁺ με τα άζωτα της φαινανθρολίνης και τα οξυγόνα, τα οποία υπάρχουν στο enrofloxacin. Στον **Πίνακα 19** δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις M-O [Mn(1)-O(1) = 2.026(1) Å] και Mn-O,[^] [Mn(1)-O(3) = 2.067(1) Å], είναι αρκετά μικρότερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{phen} [Mn(1)-N(11) = 2.08(1) Å].

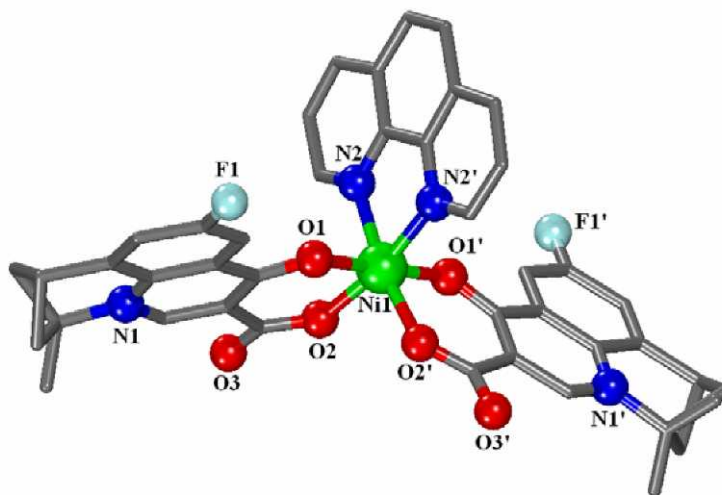
Τα δύο κετονικά οξυγόνα της enrofloxacin βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [O(3)-Mn(1)-O(3)' = 174.83(8)^o], ενώ τα δύο καρβοξυλικά οξυγόνα βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [O(1)-Mn(1)-O(1)' = 92.21(7)^o]. Η γωνία N_{phen}-Mn-N_{phen} [N(11)-Mn(1)-N(11)' = 79.8(9)^o] είναι παρόμοια με τις αντίστοιχες τιμές άλλων πολυκυκλικών διμινών. Το μόριο της φαινανθρολίνης είναι επίπεδο και το ιόν του μαγγανίου βρίσκεται μέσα σε αυτό.

Πίνακας 19: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο Ni(erg)₂(phen).

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Ni(1) - O(1)	2.026(1)	C(1) - O(1)	1.260(2)
Ni(1) - O(3)	2.067(1)	C(1) - O(2)	1.258(2)
Ni(1) - N(11)	2.080(3)	C(3) - O(3)	1.258(2)
Γωνία	(°)		(°)
O(1) - Ni(1) - O(1)'	174.83(8)	O(3) - Ni(1) - O(3)'	92.21(7)
O(1) - Ni(1) - O(3)	86.94(5)	O(3) - Ni(1) - N(11)	94.25(5)
O(1) - Ni(1) - O(3)'	86.94(5)	O(3) - Ni(1) - N(11)'	171.75(5)
O(1) - Ni(1) - N(11)	88.08(6)	N(11) - Ni(1) - N(11)'	79.80(9)
O(1) - Ni(1) - N(11)'	95.98(6)		

7.3.6 Mn(flmq₂(phen))·MeOH

Τέλος, η παρακάτω ένωση είναι αποτέλεσμα της συναρμογής του Mn²⁺ με δύο διδραστικά αποπρωτονιωμένα ligand flumequine και με ένα διδραστικό ligand φαινανθρολίνης. Στο **Σχήμα 51**



Σχήμα 51: Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου

παρουσιάζεται η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου.

Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει και μία μεθανόλη εκτός της σφαίρας συναρμογής του συμπλόκου. Στον **Πίνακα 20** δίνονται επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών.

Στο σύμπλοκο αυτό οι αποστάσεις M-O [Mn(1)-O(2) = 2.0101(17) Å] και M-O [Mn(1)-O(1) = 2.0280(17) Å] είναι αρκετά μικρότερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις Mn-N_{phen} [Mn(1)-N(2) = 2.092(2) Å].

Η διευθέτηση των δύο μορίων της ενροφλοxacίν είναι τέτοια, ώστε τα δύο κετονικά οξυγόνα βρίσκονται σε *trans* διαμόρφωση [$O(1)-Mn(1)-O(1)' = 179.90(10)^\circ$], ενώ τα δύο καρβοξυλικά βρίσκονται σε *cis* διαμόρφωση [$O(2)-Mn(1)-O(2)' = 95.72(10)^\circ$]. Η γωνία $N_{phen}-Mn-N_{phen}$ είναι $N(2)-Mn(1)-N(2)' = 79.48(11)^\circ$. Το μόριο της φαινανθρολίνης είναι επίπεδο και το Mn^{2+} βρίσκεται μέσα σε αυτό.

Πίνακας 20: Επιλεγμένα μήκη και γωνίες δεσμών για το σύμπλοκο $Ni(flmq)_2(phen) \cdot MeOH$.

Μήκος δεσμού	(Å)		(Å)
Ni(1) - O(1)	2.0280(17)	C(1) - O(2)	1.259(3)
Ni(1) - O(2)	2.0101(17)	C(1) - O(3)	1.254(3)
Ni(1) - N(2)	2.092(2)	C(3) - O(1)	1.259(3)
Γωνία	(°)		(°)
O(1) - Ni(1) - O(1)'	179.90(10)	O(2) - Ni(1) - O(2)'	95.72(10)
O(1) - Ni(1) - O(2)	89.10(7)	O(2) - Ni(1) - N(2)	170.41(7)
O(1) - Ni(1) - O(2)'	90.96(7)	O(2) - Ni(1) - N(2)'	92.62(7)
O(1) - Ni(1) - N(2)	86.04(7)	N(2) - Ni(1) - N(2)'	79.48(11)
O(1) - Ni(1) - N(2)'	93.88(7)	O(1)' - Ni(1) - O(2)	90.96(7)

8. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σκοπός της εργασίας είναι η σύγκριση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των συμπλόκων ενώσεων σε σχέση με αυτή των ligands. Στον Πίνακα 21 δίνονται οι % μειώσεις της απορρόφησης του αρχικού διαλύματος της ρίζας του DPPH, σε 20 και σε 60 λεπτά

Πίνακας 21. Επί τοις εκατό μείωσης της απορρόφησης της ρίζας του DPPH.

ΔΕΙΓΜΑ	% ΜΕΙΩΣΗ 20min	% ΜΕΙΩΣΗ 60min
<i>Herx</i>	15,80	14,06
Mn(erx) ₂ (py) ₂	17,90	16,62
Mn(erx) ₂ (bipyam)	24,47	21,70
Mn(erx) ₂ (phen)	21,67	19,50
Mn(erx) ₂ (H ₂ O) ₂	26,09	26,20
Mn(erx) ₂ (bipy)	20,27	23,83
Mn(erx) ₂ (4bzpy) ₂	16,16	19,10
<i>Hoxo</i>	20,97	18,17
Mn(oxo) ₂ (bipyam)	33,57	34,61
Mn(oxo) ₂ py ₂	34,25	36,83
Mn(oxo) ₂ (4bzpy) ₂	27,79	30,66
Mn(oxo) ₂ (H ₂ O) ₂	37,15	41,42
Mn(oxo) ₂ (phen)	27,04	23,15
Mn(oxo) ₂ (bipy)	29,70	30,43
<i>Hsf</i>	19,06	16,87
Mn(sf) ₂ (py) ₂	21,91	21,39
Mn(sf) ₂ (4bzpy) ₂	17,88	11,18
Mn(sf) ₂ (phen)	20,43	19,95
Mn(sf) ₂ (bipy)	21,57	20,01
Mn(sf) ₂ (H ₂ O) ₂	25,21	24,88
Mn(sf) ₂ (bipyam)	20,96	16,87
<i>Hflmq</i>	12,07	13,04
Mn(flmq) ₂ (H ₂ O) ₂	30,63	28,70
Mn(flmq) ₂ (py) ₂	20,66	20,38
Mn(flmq) ₂ (bipy)	12,09	12,74
Mn(flmq) ₂ (bipyam)	20,10	22,43
Mn(flmq) ₂ (4bzpy) ₂	19,63	19,22
Mn(flmq) ₂ (phen)	21,69	22,16

Όλες οι μετρήσεις έγιναν μετά από 20min και 60min αντίστοιχα, με τρεις επαναλήψεις και SD < 10%.

Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε συγκεντρώσεις των ligands και των συμπλόκων 0,1mM.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν 21 ενώσεις συναρμογής του Mn^{2+} με υποκαταστάτες κινολόνες πρώτης, δεύτερης ή τρίτης γενιάς (Hoxo, Hflmq, Herx και Hsf) παρουσία ή απουσία δοτών ατόμων αζώτου όπως η πυριδίνη, η 2,2'-διπυριδίνη, η 2,2'-διπυριδιλαμίνη, η 1,10-φαινανθρολίνη και η 4-βενζυλοπυριδίνη. Από αυτές οι κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων $Mn(oxo)_2(bipy)$, $Mn(sf)_2(py)_2$, $Mn(flmq)_2(4bzpy)_2$, $Mn(flmq)_2(bipy)$, $Mn(sf)_2(bipyam)$, $Mn(sf)_2(phen)$, $Mn(erx)_2(phen)$ και $Mn(flmq)_2(phen)$ επιλύθηκαν με περίθλαση ακτίνων-X. Στις περισσότερες δομές τα καρβοξυλικά οξυγόνα του υποκαταστάτη βρίσκονται σε *trans* θέση και τα κετονικά οξυγόνα σε *cis*. Εξαιρέσεις αποτελούν η $Mn(flmq)_2(phen)$ όπου τα καρβοξυλικά οξυγόνα είναι σε *cis* θέση και τα κετονικά οξυγόνα είναι σε *trans* και η ένωση $Mn(flmq)_2(bipy)$ όπου τα καρβοξυλικά και τα κετονικά οξυγόνα είναι σε *cis* θέση μεταξύ τους. Το Mn^{2+} σε όλα έχει αριθμό συναρμογής 6 και παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία.

Όλες οι σύμπλοκες ενώσεις είναι αδιάλυτες στο νερό, διαλυτές σε DMSO και μερικώς διαλυτές σε μεθανόλη με θέρμανση. Από τις μετρήσεις μοριακής αγωγιμότητας βρέθηκε ότι όλα τα σύμπλοκα δεν είναι ηλεκτρολύτες σε διάλυμα DMSO.

Με φασματοσκοπία υπερύθρου διαπιστώθηκε ότι οι κινολόνες συναρμόζονται με το κεντρικό Mn^{2+} μέσω του κετονικού και ενός καρβοξυλικού οξυγόνου σχηματίζοντας χηλικούς δακτυλίους. Στην ορατή περιοχή των ηλεκτρονικών φασμάτων παρατηρήθηκαν τρεις ταινίες χαμηλής έντασης στα 760-765 nm (ταινία I), 610-635 nm (ταινία II) και 465-470 nm (ταινία III), οι οποίες αποδίδονται σε d-d μεταπτώσεις και αυτές είναι τυπικές για τα παραμορφωμένα οκταεδρικά σύμπλοκα του Mn^{2+} . Από τα ηλεκτρονικά φάσματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε στερεή κατάσταση, προέκυψε το συμπέρασμα ότι τα σύμπλοκα διατηρούν την ίδια γεωμετρία τόσο σε στερεή μορφή όσο και σε διάλυμα DMSO.

Οι μετρήσεις αντιοξειδωτικής ικανότητας των φαρμάκων και των συμπλόκων ενώσεων αυτών με το $Mn(II)$, έδειξαν ικονοποιητική επίδραση της συναρμογής στην αντιοξειδωτική ικανότητα των συμπλόκων. Γενικά παρατηρείται ότι όταν στη σφαίρα συναρμογής εμφανίζεται H_2O , τότε η αντιοξειδωτική ικανότητα του συμπλόκου εμφανίζεται μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μορίων που δρουν ως δότες αζώτου. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην αντιοξειδωτική ικανότητα τόσο των φαρμάκων όσο και των συμπλόκων ενώσεων συναρτήσει του χρόνου (20min και 60min).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Π. Καραγιαννίδης στο *Ειδική Ανόργανη Χημεία* Θεσσαλονίκη (2002) Εκδόσεις ΖΗΤΗ
- [2] C. E. Casey, M. F. Robinson *Br. J. Nutr.* 39 (1978) 639.
- [3] A. A. Levinson, M. Nosal, M. Davidman, E. L. Prien, E. L. Prien Jr., R. G. Stevenson *Invest. Urol.* 15 (1978) 270.
- [4] M. Van Soestbergen, F. W. Sunderman, Jr., *Clin. Chem.* 18 (1972) 1478.
- [5] M. D. McNeely, F. W. Sunderman, Jr., M. W. Nechay, H. Levine, *Clin. Chem.* 17 (1971) 1123.
- [6] R. Repaske, A. C. Repaske, *Appl. Environ. Microbiol.* 32 (1976) 585.
- [7] J. W. Spears, E. E. Hatfield, *J. AMnm. Sci.* 47 (1978) 1345.
- [8] B. Friedrich, E. Heine, A. Finck, C. G. Friedrich, *J. Bacteriol.* 145 (1981) 1144.
- [9] H. L. Drake, S.-I. Hu, H. G. Wood *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 7174.
- [10] R. K. Thauer, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 366 (1985) 103.
- [11] N. E. Dixon, C. Gazzola, R. L. Blakeley, B. Zerner, *Science* 191 (1976) 1144.
- [12] F. H. Mnelsen, W. G. Hoekstra, J. W. Suttie, H. E. Gauther, W. Mertz [^]ds.), στο *"Trace Element Metabolism in AMnmals*, τόμος 2, Maryland UMnv. Park Press, Baltimore (1974), p.381.
- [13] F. W. Sunderman, Jr., F. Coulston, G. L. Eichhorn, J. A. Fellows, E. Mastromatteo, H. T. Reno, M. H. Samitz, στο *Mnckel: A Report of the Committee on Medical and Biological Effects of EnviromentalPollutants*, U.S. Natl. Acad. Sci., Washington, D.C. (1975). [14] M. A. Sirover, L. A. Loeb, *Science* 194 (1976) 1434. [15] B. J. Scott, A. R. Bradwell, *Clin. Chem.* 29 (1983) 629. [16] S. H. Laurie, D. E. Pratt, *J. Inorg. Biochem.* 28 (1986) 431. [17] K. Wetterhanh-Jennette, *Environ. Health Persp.* 40 (1981) 233. [18] R. J. P. Williams, *J. Mol. Catal.* 30 (1985) 1.
- [19] H. Dietrich, W. Maret, H. Kozlowski, M. Zeppezauer, *J. Inorg. Biochem.*, 14 (1981) 297. [20] L. Bhattacharyya, C. F. Brewer, R. D. Brown, III, S. H. KoeMng, *Biochemistry* 24 (1985) 4974.
- [21] C. F. Brewer, R. D. Brown, III, S. H. KoeMng, *Biochemistry* 22 (1983) 3691.
- [22] E. T. Adman, G. N. Reeke, Jr., J. L. Wang, B. A. CunMnngham, G. M. Edelman, *J. Biol. Chem.* 250 (1975) 1513.
- [23] J. A. Shelnutt, K. Alston, J.-Y. Ho, N.-T. Yu, T. Yamamoto, J. M. Rifkind, *Biochemistry*, 25 (1986) 620.
- [24] O. Z. Yeşilel, M. S. Soylu, H. Olmez, O. Buyukgungor *Polyhedron* 25 (2006) 29852992.

- [25] P. Bombicz, E. Forizs, J. Madarasz, A. Deak, A. Kalman *Inorg. Chim. Acta* 315 (2001) 229-235.
- [26] G. Morgant, N. Bouhmaida, L. Balde, N. E. GhermaMn, J. d'Angelo *Polyhedron* 25 (2006) 2229-2235.
- [27] M. B. Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, M. Sassi, P. TarascoMn, M. CorMna, S. Capacchi, R. AlbertiMn, S. Pinelli, *J. Inorg. Biochem.* 90 (2002) 113-126.
- [28] M. C. Rodriguez-Arguelles, M. B. Ferrari, F. Bisceglie, C. Pelizzi, G. Pelosi, S. Pinelli, M. Sassi, *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 313-321.
- [29] J. G. Tojal, J. L. Pizarro, A. G. Orad, A. R. Perez-Sanz, M. Ugalde, A. A. Diaz, J. L. Serra, M. I. Arriortua, T. Rojo, *J. Inorg. Biochem.* 86 (2001) 627-633.
- [30] Z. Afrasiabi, E. Sinn, W. Lin, Y. Ma, C. Campana, S. Padhye, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2006) 1526-1531.
- [31] M. B. Ferrari, S. Capacchia, G. Reffoa, G. Pelosia, P. TarascoMna, R. AlbertiMn, S. Pinelli, P. Lunghi *J. Inorg. Biochem.* 81 (2000) 89-97.
- [32] E. M. Jouad, G. Larcher, M. Allain, A. Riou, G. M. Bouet, M. A. Khan, X. D. Thanh, *J. Inorg. Biochem.* 86 (2001) 565-571.
- [33] R. del Campo, J. J. Criado, E. Garcia, M. R. Hermosa, A. Jimenez-Sanchez, J. L. Manzano, E. Monte, E. Rodriguez-Fernandez, F. Sanz *J. Inorg. Biochem.* 89 (2002) 74-82. [34] M. A. Ali, A. H. Mirza, R. J. Butcher, M.T.H. Tarafder, M. A. Ali *Inorg. Chim. Acta* 320 (2001) 1-6.
- [35] W. Luo, X. Meng, X. Sun, F. Xiao, J. Shen, Y. Zhou, G. Cheng, Z. Ji *Inorg. Chem. Comm.* 10 (2007) 1351-1354.
- [36] R. Kurtaran, L. T. Yildirim, A. D. Azaz, H. Namli, O. Atakol *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1937-1944.
- [37] D. X. West, M. A. Lockwood, H. Gebremedhin *Polyhedron* 12 (1993) 1887-1893.
- [38] I. Α Μουμτζή, Δ. Π. Σαζού, στο *Ηλεκτροχημεία*, 3^η έκδοση, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις ΖΗΤΗ, (1997), p. 418-422, 424-430.
- [39] Γ. Ι. Κοκκινίδης, στο *Αρχές και Μέθοδοι Μελέτης Ηλεκτροδιακόν Δράσεων* Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Γιαχούδη, (1992), p. 215, 219.
- [40] M. T. Carter, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7528-7530.
- [41] M. T. Carter, M. Rodriguez, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1981) 8901-8911.
- [42] D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, στο *Advances in Drug Research* (εκδ. B. Testa), London, Academic Press, (1991), τόμος 21, p.39-144.
- [43] J. E. F. Reynolds (Ed.), Martindale, στο *The Extra Pharmacopeia*, 30th ed., London, The Pharmaceutical Press, (1993), p.145-147.

- [44] H. C. Neu, *Am. J. Med.* 82 (1987) 395.
- [45] J. S. Wolfson, D.C. Hooper, *Clin. Microbiol. Rev.* 2 (1989) 378-424. [46] P. M. Just, *Pharmacotherapy* 13 (1993) 4S-17S.
- [47] A. Tarushi, G. Psomas, C. P. Raptopoulou, D. P. Kessissoglou *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 898-905.
- [48] G. Psomas, A. Tarushi, E. K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C. P. Raptopoulou, N. Katsaros *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 1764-1773.
- [49] M. J. e Souza, C. F. Bittencourt, L. M. Morsch, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 28 (2002) 1197-1199.
- [50] M. Scheer, *Vet. Med. Rev.* 2 (1987) 90-99.
- [51] A. Tarushi, G. Psomas, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, D. P. Kessissoglou, *Polyhedron* 28 (2009) 3272-3278.
- [52] E. K. Efthimiadou, Y. Sanakis, M. Katsarou, C. P. Raptopoulou, A. Karaliota, N. Katsaros, G. Psomas *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 1378-1388.
- [53] G.E. Stein, *Clin. Infect. Dis.* 23 (suppl. 1) (1996) S19-24.
- [54] D.W. Hecht, H.M. Wexler, *Clin. Infect. Dis.* 23 (suppl. 1) (1996) S2-S8.
- [55] E. K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C. P. Raptopoulou, A. Karaliota, N. Katsaros, G. Psomas *Biorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3864-3867.
- [56] A. M. Pyle, J. P. Rehmann, R. Meshoyrer, C. V. Kumar, N. J. Turro, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3053-3063.
- [57] J. Marmur, *J. Mol. Biol.* 3 (1961) 208-211.
- [58] M. F. Reichmann, S. A. Rice, C. A. Thomas, P. Doty, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 3047-3053.
- [59] M. T. Carter, A.J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7528-7530.
- [60] J. R. Lakowicz, στο *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2nd ed., New York, Plenum Press, (1999)
- [61] Y. Hua, Y. Liu, J. Wang, X. Xiao, S. Qu, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 36 (2004) 915-919. [62] K. Nakamoto, στο *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th έκδοση, New York, Wiley, (1986)
- [63] C. Dendrinou-Samara, G. Tsotsou, L.V. Ekateriniadou, A.H. Kortsaris, C.P. Raptopoulou, A. Terzis, D.A. Kyriakidis, D.P. Kessissoglou, *J. Inorg. Biochem.* 71 (1998) 171-179.
- [64] G. Psomas, A. Tarushi, E.K. Efthimiadou, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulou, N. Katsaros, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 1764-1773.
- [65] I. Turel, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 27-47.

- [66] C. Richert, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 4243-
- [67] Δ. Κεσίσσολου, Π. Ακρίβος στο *Βιοσυναρμοστική Χημεία*, τόμος Ι: Θεωρία, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις ΖΗΤΗ, (2006) p.
- [68] F. Meyer, H. Kozlowski, J.A. McCleverty, T.J. Meyer (Eds.), στο *Comprehensive Coordination Chemistry II*, τόμος 6, Elsevier, (2003), p. 247-554.
- [69] N. Chikaraishi Kasuga, K. Sekino, M. Ishikawa, A. Honda, M. Yokoyama, S. Nakano, N. Shimada, C. Koumo, K. Nomiya, *J. Inorg. Biochem.* 96 (2003) 298-310. [70] K. Drlica, X. Zhao, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61 (1997) 377-392.
- [71] Ι.Γ. Γεωργιάτσος, Τ.Α. Γιουψάνης, Δ.Α. Κυριακίδης, στο *Ενζυμολογία*, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Ζήτη, (2001), p. 122-123.
- [72] Π. Καραγιαννίδης στο *Ανόργανη Χημεία 2^η έκδοση* Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις ΖΗΤΗ, (2001), p.
- [73] K.C. Skyrianou, C.P. Raptopoulou, V. Psycharis, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, *Polyhedron* 28 (2009) 3265-3271.
- [74] K.C. Skyrianou, E.K. Efthimiadou, V. Psycharis, A. Terzis, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, *J. Inorg. Biochem.* υπό δημοσίευση (doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.08.011).
- [75] L. Strekowski, B. Wilson, *Mutation Res.* 23 (2007) 3-13.
- [76] R.M. Wartell, J.E. Larson, R.D. Wells, *J. Biol. Chem.* 249 (1974) 6719-6731.
- [77] A.M. Pyle, J.P. Rehmann, R. Meshoyrer, C.V. Kumar, N.J. Turro, J.K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3053-3063.
- [78] H. Chao, W.J. Mei, Q.W. Huang, L.N. Ji, *J. Inorg. Biochem.* 92 (2002) 165-170.
- [79] W.D. Wilson, L. Ratmeyer, M. Zhao, L. Strekowski, D. Boykin, *Biochemistry* 32 (1993) 4098-4104.
- [80] S. Dhar, M. Nethaji, A.R. Chakravarty, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 805-812. [81] B.C. Baguley, M. Lebret, *Biochemistry* 23 (1984) 937-943. [82] J. Olmsted, D.R. Kearns, *Biochemistry* 16 (1977) 3647-3654.
- [83] M. Chauhan, K. Banerjee, F. Arjmand, *Inorg. Chem.* 46 (2007) 3072-3082.
- [84] Y. Wang, H. Zhang, G. Zhang, W. Tao, S. Tang, *J. Luminescence* 126 (2007) 211-218. [85] S. Deepa, A.K. Mishra, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38 (2005) 556-563. [86] C. Andre, Y.C. Guillaume, *J. Chromatogr. B* 801 (2004) 221-227. [87] J.R. Lakowicz, G. Weber, *Biochemistry* 12 (1973) 4161-4170.