



Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων



Πανεπιστήμιο
ΕΚΠΑ



Πανεπιστήμιο
ΑΠΘ



Πανεπιστήμιο
Πατρών



Πανεπιστήμιο
Κρήτης



Πανεπιστήμιο
Κύπρου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

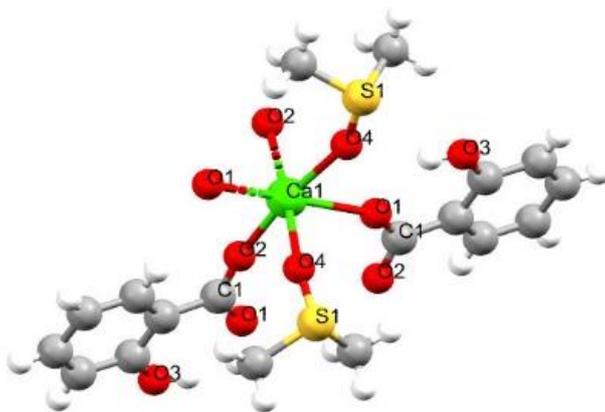
ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)

«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Καινοτόμα Σύμπλοκα Σαλικυλικού Οξέος με Αλκαλικές Γαίες: Μια νέα Προσέγγιση

Αντιθρομβωτικών Ενώσεων



του Μιχαήλ Πόραβου

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Σωτήριος Χατζηκακού

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων



Πανεπιστήμιο
ΕΚΠΑ



Πανεπιστήμιο
ΑΠΘ



Πανεπιστήμιο
Πατρών



Πανεπιστήμιο
Κρήτης



Πανεπιστήμιο
Κύπρου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

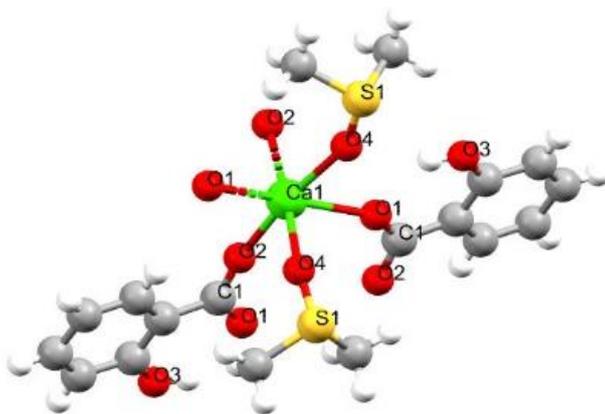
ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)

«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Καινοτόμα Σύμπλοκα Σαλικυλικού Οξέος με Αλκαλικές Γαίες: Μια νέα Προσέγγιση

Αντιθρομβωτικών Ενώσεων



του Μιχαήλ Πόραβου

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Σωτήριος Χατζηκακού

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

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

του κ. Μιχαήλ Πόραβου

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: Δρ Σωτήριος Χατζηκακού

Θέμα: « Καινοτόμα Σύμπλοκα Σαλικυλικού Οξέος με Αλκαλικές Γαίες: Μια νέα Προσέγγιση Αντιθρομβωτικών Ενώσεων»

Ορισμός Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής από την Επιτροπή Προγράμματος
Σπουδών (ΕΠΣ): 30^Α/10-05-2023

1. Δρ. Σωτήριος Χατζηκακού, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Δρ. Αναστάσιος Κουτσολέλος, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
3. Δρ. Αντώνιος Χατζηδημητρίου, Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στις

Ο Διευθυντής του Δ.Π.Μ.Σ.

Ο/Η Γραμματέας

Καθηγητής Σωτήριος Χατζηκακού

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το Δι-ιδρυματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Ανόργανη Βιολογική Χημεία» του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, το οποίο μου έδωσε την δυνατότητα να αποτελέσω φοιτητής σε αυτό καθώς και για το πλήθος γνώσης και πληροφορίας που μου προσέφερε διότι μέσω της γνώσης κατάφερα να εντρυφήσω περαιτέρω πάνω στην Χημεία. Συγκεκριμένα μέσω του προγράμματος αυτού μου δόθηκε η δυνατότητα να συσχετίσω την Ανόργανη Χημεία με την Βιολογία και με βοήθησε να αντιληφθώ το πόσο μεγάλο είναι το ποσοστό αλληλοεπικάλυψης των δύο αυτών επιστημών καθώς πλέον μπορώ να πω υπερήφανα ότι δεν είμαι μόνο Συνθετικός Χημικός αλλά και Βιοχημικός. Βέβαια ήταν τιμή μου που έγινα δεκτός να εκπονήσω την παρούσα διπλωματική εργασία στο Εργαστήριο Βιολογικής Ανόργανης Χημείας υπό την επίβλεψη του Καθηγητή, κ. Χατζηκακού Κ. Σωτήριου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Χατζηκακού Κ. Σωτήριο, Καθηγητή του τμήματος Χημείας και Διευθυντή του Δι-ιδρυματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Ανόργανη Βιολογική Χημεία», για την καθοδήγησή του, τόσο επιστημονικά, όσο και ακαδημαϊκά, για την προθυμία του και την στήριξή του καθ'όλη τη διάρκεια της μεταπτυχιακής μου πορείας. Αποτέλεσε ένας φάρος γνώσης για εμένα προσωπικά μέσω της αστείρευτης γνώσης του στον τομέα, και όχι μόνο, την οποία μου μεταλαμπάδευσε απλόχερα μέσα από τις συζητήσεις μας για την έρευνά μου και με έκανε να αγαπήσω την Βιοανόργανη Χημεία.

Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα Μπαντή Ν. Χριστίνα, Μεταδιδάκτορα του Εργαστηρίου Βιολογικής Ανόργανης Χημείας, Διδάσκουσα

Βιολογίας και Μικροβιολογίας Τροφίμων του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Γραμματέα του ΔΠΜΣ «Ανόργανη Βιολογική Χημεία», για την υπερπολύτιμη βοήθεια της, την καθοδήγησή της και βεβαίως για την ζωτικής σημασίας συμβολή της στα βιολογικά ερευνητικά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν τόσο για την παρούσα έρευνα όσο και εν συνόλω στα πειράματα του εργαστηρίου. Επίσης την ευχαριστώ θερμά για την μεταλαμπάδευση των γνώσεων της στην Βιολογία, διότι με βοήθησε να καταφέρω την εμπάθυνση και την διεύρυνση του γνωστικού μου αντικειμένου πάνω στην Βιολογία. Τέλος την ευχαριστώ προσωπικά και για τον ρόλο της στο ΔΠΜΣ διότι η συμβολή της στον προγραμματισμό και στα διαδικαστικά του προγράμματος έχουν συμβάλει στην ομαλή και σωστή λειτουργία του.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αθανάσιο Κουτσολέλο, καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης και τον κ. Αντώνιο Χατζηδημητρίου, καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, που συμφώνησαν να αποτελέσουν μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Χατζηδημητρίου Αντώνιο, καθηγητή του τμήματος Χημείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για την επίλυση της κρυσταλλικής δομής των ενώσεών μου με ανάλυση Περίθλασης Ακτινών Χ (XRD).

Θα ήθελα βέβαια να ευχαριστήσω από καρδιάς τους φίλους μου και τους συναδέλφους μου στο Εργαστήριο Ανόργανης Βιολογικής Χημείας, οι οποίοι δεν είναι μόνο συνάδελφοι αλλά και φίλοι, για τη συνεργασία, τη βοήθεια και το ιδανικό κλίμα που υπήρχε εντός του εργαστηρίου σε όλη την διάρκεια της διατριβής μου.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένεια μου, την μητέρα μου

Δήμητρα, τον πατέρα μου Θεόκλητο και τον αδερφό μου Θεόδωρο – Ραφαήλ, για την αμέριστη εμπιστοσύνη και υποστήριξη που μου έδειξαν στις ακαδημαϊκές μου σπουδές και ήταν και είναι πάντα εκεί να μου μιλήσουν και να με καθησυχάσουν, ειδικά σε στιγμές που «έπεσα» και με βοήθησαν να «σηκωθώ». Θερμές ευχαριστίες και στους δικούς μου ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου και μου έδιναν δύναμη να συνεχίζω αυτό που κάνω.

Περίληψη

Η θρόμβωση και οι παθολογικές της συνέπειες όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική εμβολή και τα ισχαιμικά επεισόδια αποτελούν την πρώτη σε σειρά παγκοσμίως αιτία θανάτου των ανθρώπων. Η ανάγκη για την ίαση αυτής της ασθένειας και η αποτροπή της αποτελεί κεντρικό κομμάτι της έρευνας των ιατρικών επιστημών από την πρώτη επίσημη αναφορά τους μέχρι και σήμερα. Παρ'όλα όμως τα φάρμακα τα οποία συνεχίζουν και παράγονται μετά από αυτήν την αλματώδη εξέλιξη στην κατανόηση της θρόμβωσης, ακόμα υπάρχει η ανάγκη αναζήτησης ενός νέου φαρμάκου με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες.

Σε αυτήν λοιπόν την προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων αντιθρομβωτικών βασίστηκε η παρούσα διπλωματική εργασία. Συγκεκριμένα αναπτύχθηκαν σύμπλοκα σαλικυλικού οξέος με αλκαλικές γαίες και αυτό λόγω των θετικών επιδράσεων τόσο του σαλικυλικού και των παραγώγων του όσο και του μαγνησίου, του ασβεστίου και του στροντίου στην αναστολή κροκίδωσης των αιμοπεταλίων.

Τα σύμπλοκα $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και το μονομερές $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν με τις εξής τεχνικές. Τον προσδιορισμό σημείου τήξεως, ο προσδιορισμός της διαλυτότητας, η χρήση φθορισμομετρίας ακτίνων X (XRF), με τη φασματοσκοπία ATR-FTIR, με την φασματοσκοπία NMR ($^1\text{H-NMR}$), με τη φασματοσκοπία UV-Vis και φθορισμού. Η λύση της δομής των συμπλόκων πραγματοποιήθηκε με την χρήση Περίθλασης ακτίνων X μονοκρυστάλλου και σκόνης (XRD & XRPD).

Τέλος πραγματοποιήθηκε και ερευνήθηκε η *in vivo* τοξικότητα στο ζωοπλαγκτόν *Artemia salina*. Προέκυψαν λοιπόν τα αποτελέσματα μηδενικής

τοξικότητας όλων των συμπλόκων έναντι των *Artemia salina*. Επομένως θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί ότι βάσει σταθερότητας δομών και μη τοξικότητάς τους στους ζωντανούς οργανισμούς, τα σύμπλοκα σαλικυλικού οξέος με τα μέταλλα μαγνήσιο, ασβέστιο και στρόντιο των αλκαλικών γαιών αποτελούν πιθανές αντιθρομβωτικές δραστικές ουσίες.

Abstract

Thrombosis and its pathological consequences such as myocardial infarction, pulmonary embolism and ischemic events are the leading cause of human death worldwide. The need to cure this disease and prevent it has been a central part of research in the medical sciences from the first official report to the present day. But despite all the drugs that continue to be produced after this leap forward in our understanding of thrombosis, there is still a need to search for a new drug with greater efficacy and fewer side effects.

Therefore, it is on this effort to develop new antithrombotic drugs that this thesis is based. Specifically, salicylic acid complexes with alkaline earths were developed and this was due to the positive effects of both salicylic acid and its derivatives and magnesium, calcium and strontium on platelet clotting inhibition.

The complexes $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2 \cdot 2\text{DMSO}]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n\}$ and the monomer $[\text{Mg}(\text{Sal})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, were synthesized and characterized by the following techniques. The determination of melting point, the determination of solubility, the use of X-ray fluorescence (XRF), by ATR-FTIR spectroscopy, by NMR spectroscopy ($^1\text{H-NMR}$), by UV-Vis and fluorescence spectroscopy. The solution of the complex structure was carried out using single crystal and powder X-ray diffraction (XRD & XRPD).

Finally, *in vivo* toxicity was carried out and investigated in the zooplankton *Artemia salina*. Thus, the results of zero toxicity of all the complexes against *Artemia Salina* were obtained. It could therefore be argued that on the basis of their structural stability and non-toxicity to living organisms, salicylic acid complexes with the metals magnesium, calcium and strontium of alkaline earths are potential antithrombotic active substances.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	6
Περίληψη	9
Abstract	11
Περιεχόμενα.....	12
Πίνακας Εικόνων	15
Ευρετήριο Πινάκων	18
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
Θρόμβωση	19
Καρβασαλικό ασβέστιο	23
Φαρμακολογικές ιδιότητες.....	24
Κλινικές εφαρμογές.....	25
Προφίλ Ασφαλείας.....	27
Μηχανισμός δράσης.....	28
Σύγκριση με άλλα NSAIDs.....	29
Συμβατότητα με τους ασθενείς και ποιότητα ζωής.....	29
Κόστος-Αποτελεσματικότητα	30
Μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα.....	30
Σαλικυλικό Οξύ	31
<i>Σαλικυλικό οξύ και άνθρωπος</i>	<i>34</i>
<i>Η δράση του σαλικυλικού οξέος και των παραγώγων του στην θρόμβωση.....</i>	<i>36</i>
Αλκαλικές Γαίες	38
Μαγνήσιο	39
Βιολογική Σημασία Μαγνησίου.....	40

Άνθρωπος – Κύτταρο και Μαγνήσιο	41
Ασβέστιο	42
Ασβέστιο και Βιολογία	44
Στρόντιο	48
<i>Βιολογία και Στρόντιο</i>	49
B. ΣΚΟΠΟΣ	51
Γ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	53
Υλικά και μέθοδοι	53
Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Ενώσεων	54
Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	54
Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	55
Σύνθεση και κρυστάλλωση του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	56
Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	57
Σημείο τήξεως.....	57
Φασματοσκοπία ATR-FTIR.....	59
Φασματοσκοπία XRF	61
XRD και XRPD	63
Διαλυτότητα.....	66
Φασματοσκοπία UV-Vis	66
Φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$	68
Βιολογικές Μελέτες.....	69
Μελέτη in vivo τοξικότητας.....	69
Δ. Αποτελέσματα - Συζήτηση	73
Σύνθεση και χαρακτηρισμός	73
Διαλυτότητα.....	75

Σημείο Τήξεως.....	75
Φασματοσκοπία XRF	77
XRD & XRPD	81
Single crystal XRD.....	81
Powder XRD	91
Φασματοσκοπία ATR-FTIR.....	98
Φασματοσκοπία ¹ H-NMR	105
Φασματοσκοπία UV-Vis	110
Σταθερότητα με τη χρήση φασματοσκοπιών	115
Φασματοσκοπία Φθορισμού.....	115
Μελέτη της in vivo τοξικότητας	116
E. Συμπεράσματα.....	118
Βιβλιογραφία	120
Εργασίες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της διατριβής	132

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Αντιπηκτικά και οι στόχοι τους στον καταρράκτη της πήξης.[1].....	20
Εικόνα 2: Χημική δομή του Dabigatran	21
Εικόνα 3: Χημική δομή του Rivaroxaban.....	21
Εικόνα 4: Χημική δομή του Warfarin.....	22
Εικόνα 5: Χημική δομή του καρβασαλικού ασβεστίου https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/21975	24
Εικόνα 6: Βιοσυνθετικές οδοί του σαλικυλικού [16]	33
Εικόνα 7: Κρυσταλλική μορφή σαλικυλικού οξέος	34
Εικόνα 8: Τρόποι αναστολής κροκίδωσης αιμοπεταλίων	37
Εικόνα 9: Πέτρωμα μαγνησίτη ($MgCO_3$)	39
Εικόνα 10: Η χημική δομή της χλωροφύλλης	40
Εικόνα 11: Καθαρό Ασβέστιο σε προστασία ατμόσφαιρας Αργού.....	43
Εικόνα 12: Ασβεστόλιθος, η πιο γνωστή μορφή ανθρακικού ασβεστίου	43
Εικόνα 13: Ομοιόσταση Ασβεστίου	45
Εικόνα 14: Διαφορές φυσιολογικού και οστεοπορωτικού οστού.....	46
Εικόνα 15: Ορυκτό Σελεστίτης σε κρυσταλλική μορφή	49
Εικόνα 16: Αρχή Λειτουργίας Μεθόδου XRF	62
Εικόνα 17: Νόμος περίθλασης Bragg	63
Εικόνα 18: Η περιοχή ορατού στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα	67
Εικόνα 19: Φωτογραφία Artemia Salina κατα την παρατήρηση αποτελεσμάτων	71
Εικόνα 20: Δομή Σαλικυλικού Οξέος.....	74
Εικόνα 21: Συνθετική οδός για τη παρασκευή των ενώσεων.....	74
Εικόνα 22: Φάσμα XRF του $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$	78

Εικόνα 23: Φάσμα XRF του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	79
Εικόνα 24: Φάσμα XRF του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	80
Εικόνα 25: Φάσμα XRF του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	81
Εικόνα 26 (a,b): Διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	83
Εικόνα 27: Δομή του συμπλόκου $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	83
Εικόνα 28: Η οκταεδρική γεωμετρία του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	84
Εικόνα 29: Δομή του συμπλόκου $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	85
Εικόνα 30 (a,b): Διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	86
Εικόνα 31: Δομή του συμπλόκου $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	87
Εικόνα 32 (a,b): Η οκταεδρική γεωμετρία του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	89
Εικόνα 33: Δομή του συμπλόκου $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	90
Εικόνα 34: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	92
Εικόνα 35 (a,b): Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του Hydrocalumite και δομή του Hydrocalumite	93
Εικόνα 36: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	93
Εικόνα 37 (a,b): Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ και του Martinite και δομή του Martinite.....	95
Εικόνα 38: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	95
Εικόνα 39: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του Tetragonal Strontium Oxalate Dihydrate και η δομή του	96
Εικόνα 40: Φάσμα XRPD του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	96
Εικόνα 41: Φάσμα XRPD του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και του Magnesite και η δομή του	97
Εικόνα 42: Πίνακας ταινιών δόνησης του υποκαταστάτη και των συμπλόκων.....	100

Εικόνα 43: Φάσμα FT-IR των SalH και $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	101
Εικόνα 44: Φάσμα FT-IR των SalH και $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	102
Εικόνα 45: Φάσμα FT-IR των SalH και $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	103
Εικόνα 46: Φάσμα FT-IR των SalH και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	104
Εικόνα 47: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του SalH και $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ σε $\text{DMSO-}d_6$	106
Εικόνα 48: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του SalH και $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ σε $\text{DMSO-}d_6$	107
Εικόνα 49: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του SalH και $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ σε $\text{DMSO-}d_6$	108
Εικόνα 50: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του SalH και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ σε $\text{DMSO-}d_6$	109
Εικόνα 51: Φάσμα UV του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h	111
Εικόνα 52: Φάσμα UV του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h	112
Εικόνα 53: Φάσμα UV του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h	113
Εικόνα 54: Φάσμα UV του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h	114
Εικόνα 55: Φάσματα εκπομπής φθορισμού υδατικών διαλυμάτων 10^{-7} M των $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ μετά από διέγερση στα 295 nm	117

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1: Προϊόντα με σαλικυλικό οξύ στο εμπόριο καλλυντικών[22]	36
Πίνακας 2: Πειραματικά δεδομένα των κρυσταλλικών δομών των συμπλόκων	65
Πίνακας 3: Διαλυτότητα συμπλόκων σε διαφορετικούς διαλύτες	76
Πίνακας 4: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Ca στο $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	77
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Ca στο	78
Πίνακας 7: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Mg.....	79
Πίνακας 6: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Sr.....	80
Πίνακας 8: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	83
Πίνακας 9: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	85
Πίνακας 10: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	87
Πίνακας 11: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	90

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Θρόμβωση

Η θρόμβωση, η οποία είναι μια εκ των πιο σημαντικών πηγών νόσησης και θνησιμότητας παγκοσμίως, είναι η ανώμαλη παραγωγή θρόμβων αίματος μέσα στις αρτηρίες του αίματος. Σοβαρές ασθένειες όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η φλεβική θρομβοεμβολή μπορούν να προκύψουν από αυτήν. Η απόκτηση γνώσεων σχετικά με τους λόγους που κρύβονται πίσω από τη θρόμβωση, τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση και τη θεραπεία. [1]

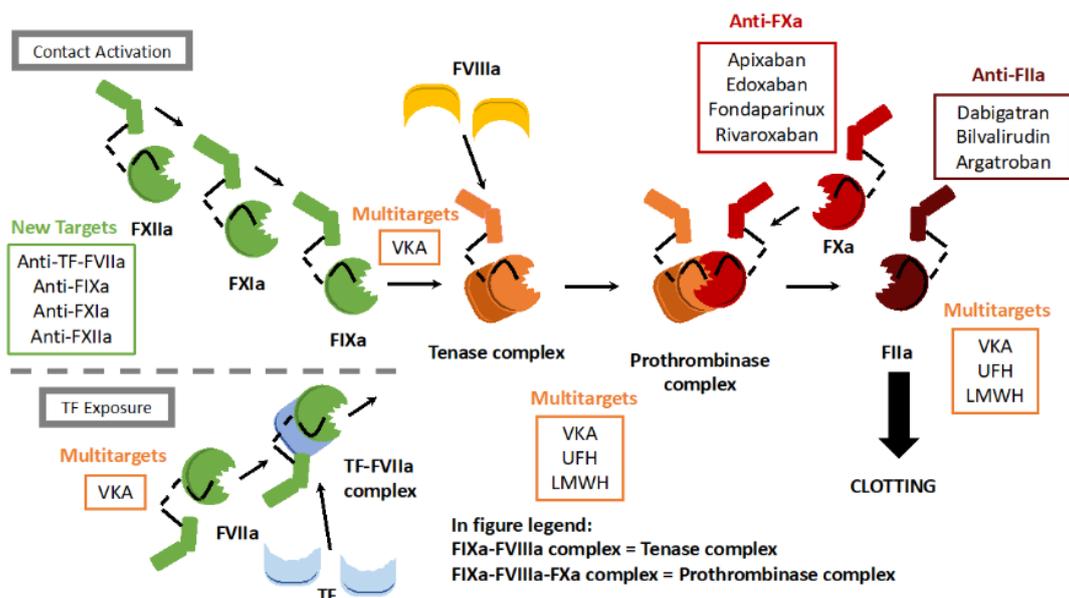
Η μελέτη των αιμοπεταλίων ξεκίνησε τον 19ο αιώνα, όταν τα αιμοπετάλια παρατηρήθηκαν αρχικά ως μικροσκοπικά σωματίδια στο αίμα. Ωστόσο, η σημασία τους δεν ήταν άμεσα εμφανής. Ο Giulio Bizzozero ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τον κρίσιμο ρόλο που διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια στην πήξη του αίματος στα τέλη του 1800. Σημείωσε τη συμμετοχή τους στις πρώιμες φάσεις της αιμόστασης και παρατήρησε τη συσσώρευσή τους σε σημεία αγγειακής βλάβης.[2]

Κατά την αιμόσταση, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο εκτεθειμένο ενδοθήλιο των τραυματισμένων αιμοφόρων αγγείων, ενεργοποιούνται, και συσσωρεύονται για να σχηματίσουν ένα προσωρινό βύσμα, το οποίο στη συνέχεια σταθεροποιείται από τον καταρράκτη πήξης. Ο καταρράκτης της πήξης είναι εκείνος που παράγει ινώδες για τη δημιουργία ενός πιο ανθεκτικού θρόμβου.[2]

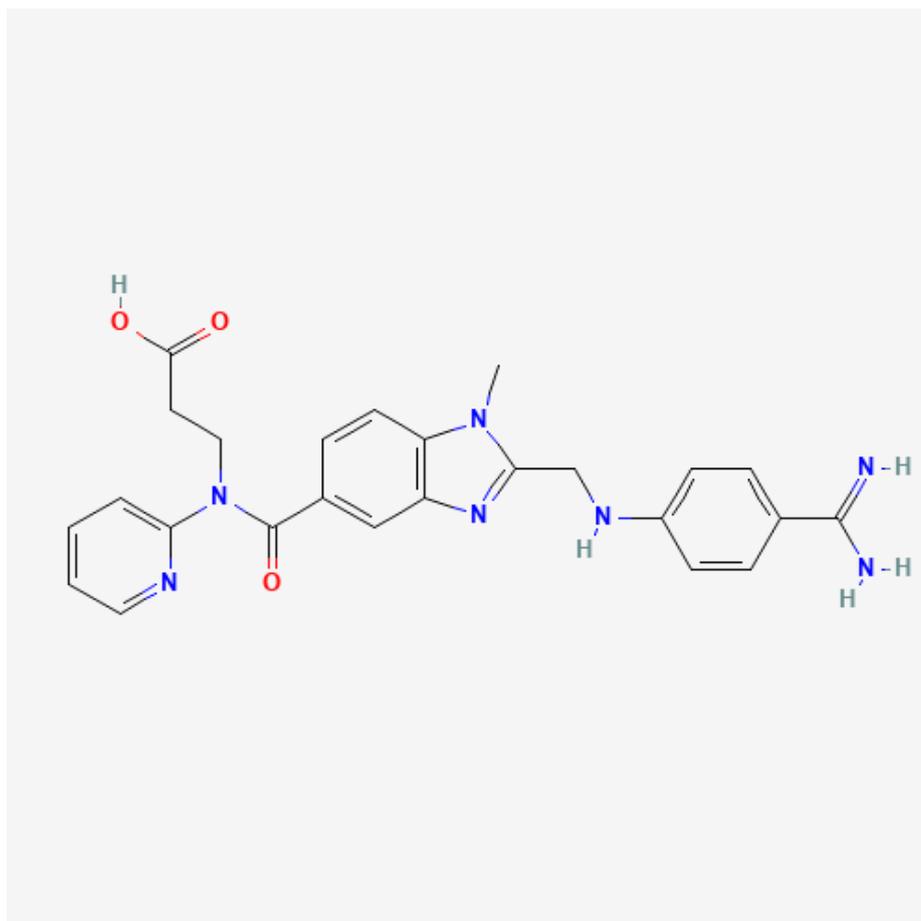
Στη διάρκεια του 20ού αιώνα, οι ερευνητές διεύρυναν την κατανόηση των αιμοπεταλίων. Με την ανάπτυξη του οπτικού και του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, οι ερευνητές κατάφεραν να απεικονίσουν λεπτομερώς τα αιμοπετάλια, επιβεβαιώνοντας

τον σημαντικό ρόλο τους στη θρόμβωση. Εντόπισαν βασικούς επιφανειακούς υποδοχείς και κοκκία που απελευθερώνουν ουσίες για την προώθηση της συσσώρευσης και της επισκευής των αγγείων. Η θρόμβωση, δηλαδή ο σχηματισμός θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η φλεβική θρομβοεμβολή.[1,2]

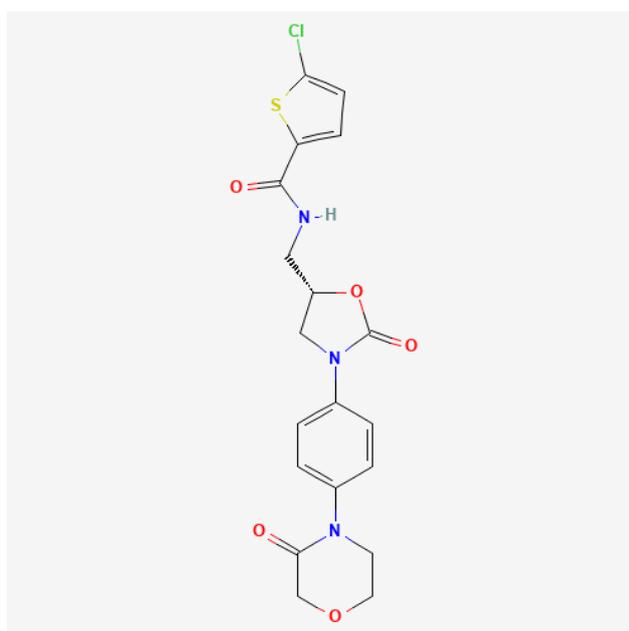
Τα αντιπηκτικά παίζουν κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών διαταραχών. Δρουν παρεμβαίνοντας στη διαδικασία πήξης του αίματος. Η ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) ενισχύουν τη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III, αναστέλλοντας τη θρομβίνη και τον παράγοντα Xa, εμποδίζοντας τον σχηματισμό θρόμβων. Η βαρφαρίνη αναστέλλει την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K, μειώνοντας τη σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Τα άμεσα αντιπηκτικά (DOACs) αναστέλλουν συγκεκριμένους παράγοντες πήξης: το dabigatran αναστέλλει τη θρομβίνη, ενώ το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban αναστέλλουν τον παράγοντα Xa.[1,3]



Εικόνα 1: Αντιπηκτικά και οι στόχοι τους στον καταρράκτη της πήξης.[1]

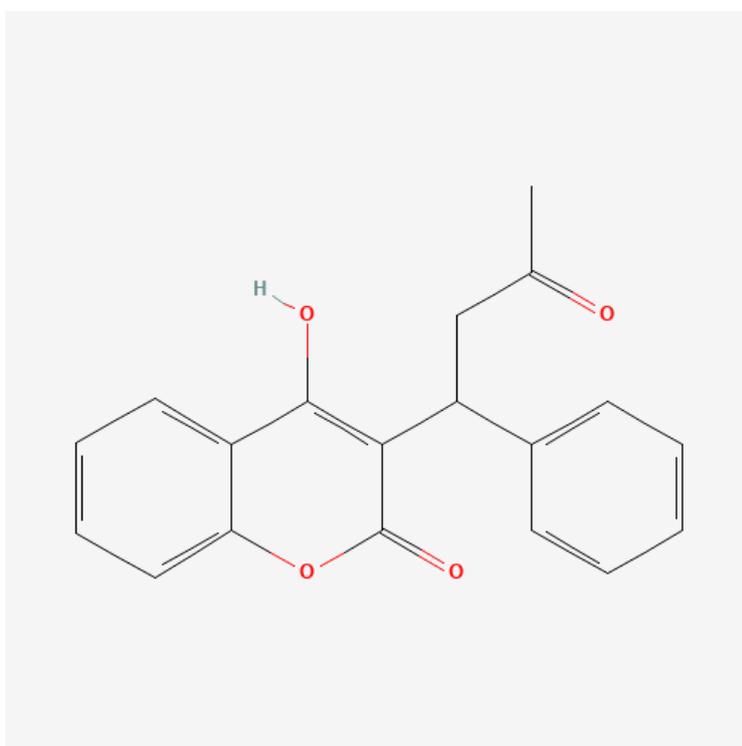


Εικόνα 2: Χημική δομή του Dabigatran
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dabigatran>



Εικόνα 3: Χημική δομή του Rivaroxaban
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivaroxaban#section=Structures>

Τα αντιπηκτικά ενδείκνυνται για διάφορες καταστάσεις. Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται για την αρχική θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής και για την πρόληψη της πήξης κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Η βαρφαρίνη συνταγογραφείται για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, κολπική μαρμαρυγή ή υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή. Τα DOACs προτιμώνται για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και για τη θεραπεία και πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής λόγω της ευκολίας χρήσης και του προφίλ ασφαλείας τους.



Εικόνα 4: Χημική δομή του Warfarin
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Warfarin>

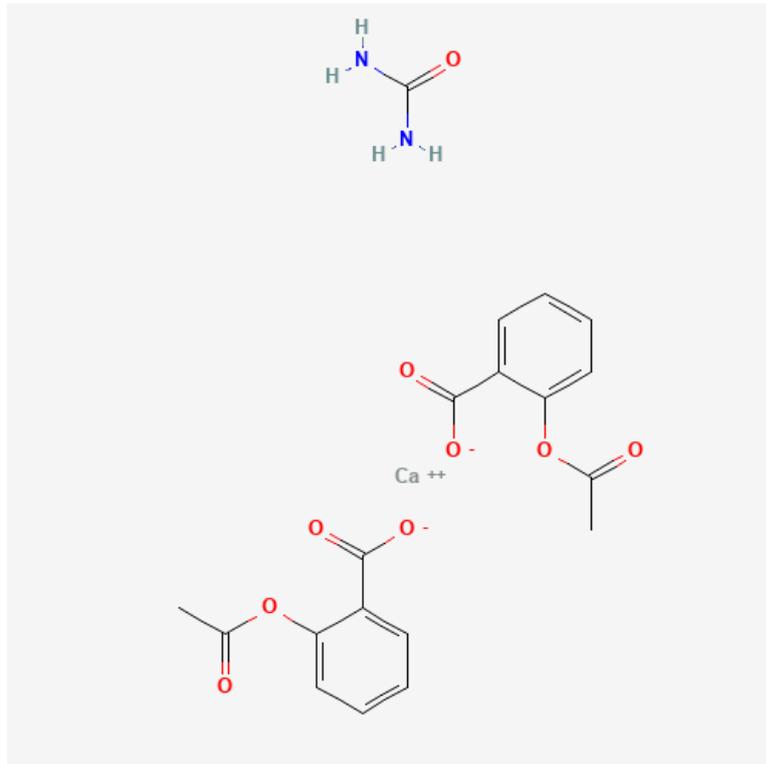
Η ιστορική επισκόπηση των αιμοπεταλίων από απλά μικροσκοπικά σωματίδια σε κρίσιμα συστατικά της αιμόστασης και της θρόμβωσης αναδεικνύει την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης και τον αντίκτυπό της στην βελτίωση του τρόπου αντιμετώπισής της. Η κατανόηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει οδηγήσει σε αποτελεσματικές θεραπείες για την πρόληψη και τη διαχείριση των θρομβωτικών

διαταραχών, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα των ασθενών. Τα αντιπηκτικά έχουν εξελιχθεί σημαντικά, προσφέροντας διάφορες επιλογές προσαρμοσμένες στην ανάγκη του κάθε ασθενή. Πρακτικά μέσω των φαρμάκων που οδηγούν σε αντιστροφή της διαδικασίας κροκίδωσης αιμοπεταλίων και την έρευνα για νέες πρακτικές, το μέλλον των DOACs φαίνεται πως θα αποτελέσει πολύ σημαντικό κομμάτι για την επίλυση αυτού του προβλήματος που ονομάζεται θρόμβωση.

Συμπερασματικά η πρόοδος στην κατανόηση των παραγόντων και των μοριακών μηχανισμών της θρόμβωσης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που βελτιώνουν τα αποτελέσματα στην απόκριση του ασθενή έναντι της νόσου. Η συνεχιζόμενη έρευνα συνεχίζει να διερευνά νέους στόχους και θεραπείες, με στόχο την παροχή ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων επιλογών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της θρόμβωσης.

Καρβασαλικό ασβέστιο

Το καρβασαλικό ασβέστιο είναι μια ένωση η οποία αποτελείται από ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ασβεστίου και ουρίας. Αποτελεί μια ένωση η οποία έχει τραβήξει κατά πολύ την προσοχή της ιατρικής κοινότητας κι αυτό διότι έχουν παρατηρηθεί σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την πρόδρομη ένωσή της, την ασπιρίνη. [4]



Εικόνα 5: Χημική δομή του καρβασαλικού ασβεστίου
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/21975>

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Το καρβασαλικό ασβέστιο παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση αποτελεί φάρμακο με αναλγητική και αντιπυρετική δράση η οποία είναι παρόμοιας δραστηριότητας με την ασπιρίνη. Το κύριο χαρακτηριστικό το οποίο προσδίδει πλεονέκτημα έναντι της ασπιρίνης είναι ότι παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο γαστρεντερικών παρενεργειών.[4]

Η μοναδική σύνθεση της ένωσης επιτρέπει την αποσύνθεση της σε ακετυλοσαλικυλικό ασβέστιο και ουρία στο στομάχι. Η ουρία δρα ως ρυθμιστής μειώνοντας την οξύτητα και ελαχιστοποιώντας έτσι το γαστρικό ερεθισμό γεγονός που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια αντιφλεγμονώδη θεραπεία και είναι επιρρεπείς σε γαστρεντερικές επιπλοκές η ιδιότητα αυτή απορρέει από το γεγονός ότι η οξύτητα της ασπιρίνης μπορεί να

προκαλέσει άμεση βλάβη του βλεννογόνου οδηγώντας σε έλκη και αιμορραγία. [4]
Με την ενσωμάτωση της ουρίας το καρβασαλικό ασβέστιο μετριάξει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες καθιστώντας το μια πιο φιλική προς τον ασθενή επιλογή.[4]

Κλινικές εφαρμογές

Καρδιαγγειακές παθήσεις

Το καρβασαλικό ασβέστιο έχει μελετηθεί εκτενώς για τις επιδράσεις του σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ικανότητά του να αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων το καθιστά πολύτιμα για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο.[5] Το καρβασαλικό ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί εξίσου αποτελεσματικό φάρμακο με την ασπιρίνη Στη μείωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβάντων έχοντας όμως ως πλεονέκτημα τη μικρότερη πιθανότητα γαστρεντερικής αιμορραγίας. [5] Το εύρημα αυτό για το καρβασαλικό ασβέστιο είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να είναι ένας ασφαλέστερος μακροπρόθεσμος προφυλακτικός παράγοντας έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικών προβλημάτων.[5]

Διαχείριση του πόνου

Οι αναλγητικές ιδιότητες του καρβασαλικού ασβεστίου το καθιστούν ως την κατάλληλη εναλλακτική λύση για τη διαχείριση του ήπιου έως μέτριου πόνου η αποτελεσματικότητά του στη μείωση του πόνου και της φλεγμονής είναι συγκρίσιμη με εκείνη της ασπιρίνης.[6] Σε έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το καρβασαλικό ασβέστιο ανέφεραν λιγότερα γαστρεντερικά συμπτώματα γεγονός που υποδηλώνει καλύτερο προφίλ ανοχής.[6] Αυτό έχει

ιδιαίτερη σημασία για καταστάσεις όπως τα σύνδρομα χρόνιου πόνου όπου είναι απαραίτητη η παρατεταμένη χρήση φαρμάκων. Ουσιαστικά η παρατηρούμενη μείωση της γαστρεντερικής τοξικότητας ανοίγει το δρόμο στο να μπορούν οι ασθενείς να διατηρήσουν την ποιότητα ζωής τους χωρίς το πρόσθετο βάρος της διαχείρισης των παρενεργειών.[6]

Ρευματικές παθήσεις

Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα το καρβασαλικό ασβέστιο έχει αποδείξει ότι μπορεί να έχει τον έλεγχο των συμπτωμάτων πάλι αποφεύγοντας γαστρεντερικούς κινδύνους σε αντίθεση με τα παραδοσιακά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.[7] Η αντιφλεγμονώδης δράση του ερευνήθηκε και παρατηρήθηκε μείωση του πόνου και του οιδήματος των αρθρώσεων με κλινικές μελέτες.[7] Οι ρευματικές παθήσεις συχνά απαιτούν μακροχρόνιες στρατηγικές διαχείρισης και το καρβασαλικό ασβέστιο μπορεί να προσφέρει διαρκή ανακούφιση αποφεύγοντας οποιαδήποτε εργασία εντερικό πρόβλημα πράγμα που αποτελεί σημαντική διαφορά με τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.[7]

Διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου

Η διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου είναι ένας άλλος τομέας στον οποίο το καρβασαλικό ασβέστιο έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα έπειτα από σύγκριση της αποτελεσματικότητας του καρβασαλικού ασβεστίου με άλλα αναλγητικά σε μετεγχειρητικούς ασθενείς διαπιστώθηκε ότι το καρβασαλικό ασβέστιο παρείχε συγκρίσιμη ανακούφιση από τον πόνο με λιγότερες παρενέργειες αυτό το καθιστά πολύτιμη επιλογή στην μετεγχειρητική περίοδο όπου παρατηρείται αποτελεσματική

διαχείριση του πόνου με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την αποκατάσταση των ασθενών.[4]

Αντιπυρετική χρήση

Το καρβασαλικό ασβέστιο παρουσιάζει επίσης ισχυρές αντιπυρετικές ιδιότητες κρίνοντας το έτσι χρήσιμο εργαλείο έναντι της διαχείρισης του πυρετού. Η αποτελεσματικότητά του απέναντι στη μείωση του πυρετού είναι εφάμιλλη της ασπιρίνης. Σημαντικό είναι να αναφερθεί το γεγονός ότι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις ή με ανοσοκαταστολή είναι δυνατόν να επωφεληθούν απόλυτα από τη χρήση του καρβασαλικού ασβεστίου μιας και εμφανίζει ασφαλέστερο προφίλ.[5]

Προφίλ Ασφαλείας

Ένα από τα πλεονεκτήματα του καρβασαλικού ασβεστίου όπως προαναφέρθηκε αποτελεί η αυξημένη ασφάλεια έναντι γαστρεντερικών επιπλοκών η δράση της ουρίας ρυθμίζει και βοηθά στην πρόληψη τις άμεσες βλάβες του βλεννογόνου η οποία παρατηρείται με τη χρήση ασπιρίνης.[8] Πιο αναλυτικά σε έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί οι ασθενείς που έλαβαν καρβασαλικό ασβέστιο παρουσίασαν μικρότερο αριθμό επιπλοκών παραδείγματος χάριν με την εμφάνιση γαστρικών ελκών και αιμορραγίας έναντι των ασθενών στους οποίους συνταγογραφήθηκε θεραπεία με ασπιρίνη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συμμόρφωση των ασθενών και τη συνολική αποτελεσματικότητα των μακροχρόνιων θεραπευτικών πρακτικών.[8]

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το καρβασαλικό ασβέστιο μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφροτοξικότητας και ηπατοτοξικότητας, καθιστώντας έτσι μια ασφαλή επιλογή για μακροχρόνια χρήση. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σχετικά με την

ανάπτυξη νεφροτοξικότητας και ηπατοτοξικότητας, η εξέταση των ασθενών για τη λειτουργία των νεφρών και του ήπατος παρέμεινε σε φυσιολογικά επίπεδα με την πρόσληψη καρβασαλικού ασβεστίου σε αντίθεση με την περίπτωση της ασπιρίνης όπου αυτό δεν παρατηρήθηκε. Έτσι, με αυτά τα αποτελέσματα, το πεδίο εφαρμογής του φαρμάκου επεκτείνεται περαιτέρω.[7]

Με βάση ουσιαστικά αυτό το αποτέλεσμα είναι ασφαλές να χορηγηθεί ως φάρμακο σε πληθυσμούς με υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις επιπλοκές, όπως οι ηλικιωμένοι ή εκείνοι με ήδη υπάρχουσες νεφρικές ή ηπατικές παθήσεις.[7]

Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι το καρβασαλικό ασβέστιο έχει μειωμένη επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη γεγονός που το καθιστά εξαιρετικά χρήσιμο για τους υπέρτασικούς ασθενείς. Αυτό ελέγχθηκε επειδή η χρόνια χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει παρατηρηθεί ότι οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά στην περίπτωση αυτή του καρβασαλικού ασβεστίου το καθιστά μια πιο κατάλληλη επιλογή..[4]

Μηχανισμός δράσης

Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης του καρβασαλικού ασβεστίου τονίζει περαιτέρω τα κλινικά του οφέλη. Ομοίως με την ασπιρίνη, ενεργεί επίσης αναστέλλοντας τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης, τα οποία είναι σημαντικά στη σύνθεση των προσταγλανδινών που εμπλέκονται στη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό. Ωστόσο, η παρουσία ασβεστίου και ουρίας τροποποιεί την αλληλεπίδρασή του με τη βλεννογόνο του στομάχου που οδηγεί σε λιγότερο ερεθισμό και λιγότερες γαστρεντερικές παρενέργειες. [6] Αυτή η τροποποιημένη αλληλεπίδραση είναι ζωτικής σημασίας καθώς επιτρέπει τα αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά οφέλη του φαρμάκου να δράσουν εξαλείφοντας τον κίνδυνο για τη βλεννογόνο του στομάχου

που είναι ένα παραδοσιακό πρόβλημα για τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.[6]

Σύγκριση με άλλα NSAIDs

Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση του καρβασαλικού ασβεστίου και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών όχι μόνο με την ασπιρίνη όπως η ιβουπροφαίνη και η ναπροξενία, έχουν παρατηρηθεί αρκετά αποτελέσματα τα οποία είναι σημαντικά και ελπιδοφόρα για το καρβασαλικό ασβέστιο, και σε αυτές τις περιπτώσεις οι συγκρίσεις δείχνουν σχεδόν την ίδια αποτελεσματικότητα κατά της ανακούφισης του πόνου και της αντιφλεγμονώδους δράσης, αλλά παρέχοντας έναν υψηλότερο δείκτη ασφάλειας στον ασθενή κατά των γαστρεντερικών προβλημάτων και τη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών. Αυτό το καθιστά ως φάρμακο που είναι μια μακροπρόθεσμη θεραπευτική επιλογή.[5]

Συμβατότητα με τους ασθενείς και ποιότητα ζωής

Το βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας του καρβασαλικού ασβεστίου μεταφράζεται σε καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών και καλύτερη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν γρηγορότερη βελτίωση σε ένα θεραπευτικό σχήμα που δεν προκαλεί σημαντική δυσφορία ή δεν χρήζει επιπλέον συνταγογράφησης για τη διαχείριση των παρενεργειών. Βάσει έρευνας έχει παρατηρηθεί πως η συμμόρφωση των ασθενών με το καρβασαλικό ασβέστιο ήταν υψηλότερη από ότι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κι αυτό το πόρισμα προέκυψε λόγω εμφάνισης μειωμένων γαστρεντερικών παρενεργειών.[6]

Κόστος-Αποτελεσματικότητα

Πρέπει να εξεταστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του καρβασαλικού ασβεστίου. Ενώ το αρχικό κόστος μπορεί να είναι υψηλότερο από την ασπιρίνη λόγω των μειωμένων παρενεργειών και των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να το κάνει μια πιο οικονομική επιλογή μακροπρόθεσμα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι νοσηλεύσεις μειώνονται λόγω γαστρεντερικών επιπλοκών και υπάρχει λιγότερη ανάγκη για πρόσθετα φάρμακα για τη διαχείριση των παρενεργειών, συμβάλλοντας έτσι στη συνολική εξοικονόμηση κόστους. Είναι εξαιρετικά σημαντικό επειδή στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης Ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν περιορισμούς κόστους.[7]

Μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα

Η εμφάνιση αυτών των ευρημάτων, τα οποία δείχνουν σημαντικά θετικά αποτελέσματα, δεν αποκλείει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας. Είναι σημαντικό να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα προκειμένου να ενημερωθούν πλήρως τα μακροπρόθεσμα οφέλη και οι πιθανές εφαρμογές του καρβασαλικού ασβεστίου. Οι τρέχουσες μελέτες παρέχουν αποτελέσματα που επεκτείνουν τη χρήση τους σε άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως φλεγμονική εντερική νόσο και ορισμένους τύπους καρκίνου. Επιπλέον, απαιτούνται εκτεταμένες κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών..[5]

Τέλος, ένας άλλος τομέας ενδιαφέροντος είναι η ανάπτυξη μεθόδων χορήγησης με το κύριο συστατικό να αποτελεί το καρβασαλικό ασβέστιο. Καινοτομίες όπως οι

συνδυαστικές θεραπείες με άλλα φάρμακα πιθανότατα θα ενισχύσουν περαιτέρω την ικανότητα θεραπείας και την υποδοχή του φαρμάκου από τους ασθενείς.[6]

Συμπερασματικά το καρβασαλικό ασβέστιο αποτελεί σημαντική πρόοδο στον τομέα της αντιφλεγμονώδους και αντιθρομβωτικής θεραπείας. Αποτελεί σκεύασμα το οποίο όχι μόνο παρέχει αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο και καρδιαγγειακή προστασία, αλλά προσφέρει επίσης ασφαλέστερο προφίλ με μειωμένες γαστρεντερικές και ηπατικές παρενέργειες. Αυτό το καθιστά πολύτιμη εναλλακτική λύση στην ασπιρίνη, ιδίως για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το καρβασαλικό ασβέστιο είναι πιθανό να αποτελέσει προτιμώμενη επιλογή σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, αλλά απαιτούνται περαιτέρω έρευνα και μακροχρόνιες μελέτες για την πλήρη τεκμηρίωση των δυνατοτήτων του και τη διερεύνηση πρόσθετων θεραπευτικών εφαρμογών.

Σαλικυλικό Οξύ

Το σαλικυλικό οξύ, επίσης γνωστό ως 2-υδροξυβενζοϊκό οξύ ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων το οποίο χρησιμοποιείται ως κύριο αντιδρών της αντίδρασης για την παραγωγή ως τελικό προϊόν την ευρέως γνωστή ένωση ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή αλλιώς με την εμπορική ονομασία ασπιρίνη.[9]. Έχει δράση στους οργανισμούς όπως τα βακτήρια και συγκεκριμένα είναι ένας δευτερογενής μεταβολίτης.

Το σαλικυλικό οξύ είναι ένα βασικό σηματοδοτικό μόριο που εμπλέκεται στην άμυνα των φυτών κατά των παθογόνων μικροοργανισμών. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση της συστηματικής επίκτητης αντίστασης SAR(Systemic

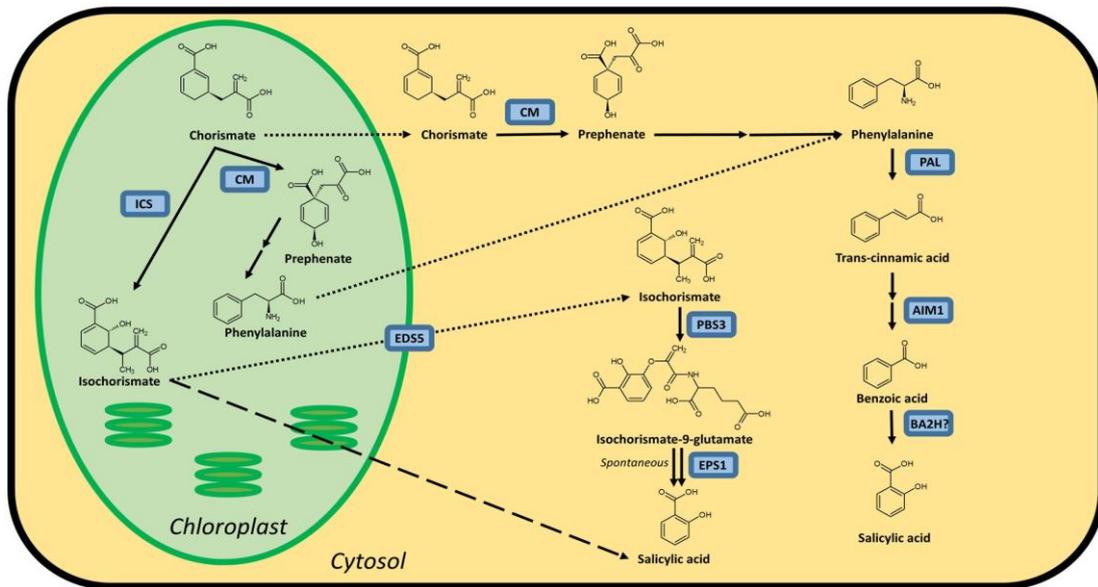
Acquired Resistance) η οποία είναι μια μακράς διάρκειας αμυντική απόκριση που προστατεύει ολόκληρο το φυτό από έναν ευρύ φάσμα Παθογόνων μικροοργανισμών.

[10]

Το σαλικυλικό οξύ συντίθεται από την φαινυλαλανίνη μέσω της δράσης ενζύμων όπως η φαινυλαλανίνης (PAL) και εμπλέκεται στη ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με την άμυνα.[11] Το σαλικυλικό οξύ είναι γνωστό για το ρόλο του στην άμυνα των φυτών έναντι παθογόνων οργανισμών. Όταν τα φυτά εκτίθενται σε παθογόνα ή σε μόρια που προέρχονται από παθογόνα όπως τα μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα PAMPs τα επίπεδα σαλικυλικού οξέος αυξάνονται. [12]

Αυτή η αύξηση του σαλικυλικού οξέος πυροδοτεί έναν καταρράκτη αμυντικών αποκρίσεων ακόμα συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του SAR. Το SAR είναι η συστηματική επίκτητη αντίσταση που επιτρέπει στα φυτά να προστατεύονται από ένα ευρύ φάσμα παθογόνων, ακόμη και σε ιστούς που δεν έχουν μολυνθεί άμεσα. Περιλαμβάνει την παραγωγή αντιμικροβιακών ενώσεων, ακόμα την ενίσχυση των κυτταρικών τοιχωμάτων και την επαγωγή γονιδίων που σχετίζονται με την άμυνα του φυτού. [10,13]

Η βιοσύνθεση του σαλικυλικού οξέος ξεκινά με τη μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε κινναμικό οξύ. Το κινναμικό οξύ στη συνέχεια μετατρέπεται σε βενζοϊκό οξύ με τη δράση ενζύμων όπως οι 4 υδροξυλάση του κινναμικού οξέος και η λιγασή 4 κουμαρικού.[14] Τέλος το βενζοϊκό οξύ μετατρέπεται σε σαλικυλικό οξύ μέσα από μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχουν οι βενζοϊκή-2-υδροξυλάση και η σαλικυλική συνθάση. Αυτά τα βιοσυνθετικά μονοπάτια ρυθμίζονται στενά και μπορούν να υπαχθούν από προσβολές παθογόνων ή άλλα σήματα στρες.[15]



Εικόνα 6: Βιοσυνθετικές οδοί του σαλικυλικού [16]

Αποτελεί ορμόνη για τους φυτικούς οργανισμούς όπου συγκεκριμένα ρυθμίζει πολλές μεταβολικές οδούς του και χρησιμεύει σε διάφορες διεργασίες του φυτού όπως η ανάπτυξη του, η ανθεκτικότητά του σε παθογενείς μικροοργανισμούς και σε πολλά ακόμα. [17]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως το σαλικυλικό οξύ παρόλο που δεν παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό, ανιχνεύεται στο αίμα υπό φυσιολογικές συνθήκες και κυρίως χωρίς την πρότερη χορήγηση του στον οργανισμό. Αυτό αποδεικνύει την προέλευση του που στην προκειμένη περίπτωση είναι η κατανάλωση φυτών ως τρόφιμα.[18]

Ο πρώτος που παρατήρησε και κατανόησε την δράση και τις ευεργετικές ιδιότητες του σαλικυλικού οξέος ήταν ο Ιπποκράτης, ο οποίος χρησιμοποιούσε τον φλοιό της ιτιάς (πλούσιος σε σαλικυλικό οξύ και κύρια φυσική πηγή του) για την θεραπεία των ασθενών του.[18]

Από μια πιο «χημική» σκοπιά το σαλικυλικό οξύ στην ελεύθερη μορφή του παρατηρείται ως μια λευκού χρώματος κρυσταλλική σκόνη, με φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του, το σημείο τήξεως στους 157 – 159°C, το σημείο ζέσεως στους

211°C και την διαλυτότητά του όπου παρατηρείται πολύ μεγάλη ικανότητα διαλυτοποίησης του στους οργανικούς διαλύτες και λιγότερη στο νερό.[19]



Εικόνα 7: Κρυσταλλική μορφή σαλικυλικού οξέος
https://en.wikipedia.org/wiki/Salicylic_acid

Σαλικυλικό οξύ και άνθρωπος

Το σαλικυλικό οξύ καθώς και τα παράγωγά του όπως η ασπιρίνη που προαναφέρθηκε χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την θεραπεία ασθενειών. Συγκεκριμένα η ασπιρίνη αποτελεί το φάρμακο με τις περισσότερες χρήσεις και εφαρμογές έναντι ασθενειών παγκοσμίως διότι το σαλικυλικό και τα παράγωγά του έχουν ως κύριο στόχο τους – δραστικότητα έναντι φλεγμονών, αναστέλλει την κροκίδωση των αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση αποτρέπει τις θρομβώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος και τέλος είναι και αναλγητικός ο ρόλος του.[20]

Το σαλικυλικό οξύ λειτουργεί ως αναστολέας του ενζύμου κυκλοξυγενάση (COX) με τον μηχανισμό της ακετυλίωσης σερίνης στην ενεργή θέση του ένζυμου. Η ακετυλίωση πρακτικά είναι αυτή σαν διαδικασία η οποία αποτρέπει την κανονική

λειτουργία του COX, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξάνων.[20]

Το σαλικυλικό οξύ αναστέλλει την COX-1 η οποία είναι η κύρια μορφή κυκλοξυγενάσης που υπάρχει στον οργανισμό και είναι υπεύθυνη περιπτώσεων φλεγμονών. Εξαιτίας της αυξημένης επιλεκτικότητας του σαλικυλικού οξέος και των παραγώγων του ως αναστολλέων της COX-1, αυτά χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα.[20]

Ένας ακόμη τομέας όπου χρησιμοποιείται το σαλικυλικό οξύ και ο οποίος έχει άμεση επαφή με τον άνθρωπο είναι η βιομηχανία καλλυντικών και ομορφιάς.[21] Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται ως συστατικό σε μια ποικιλία προϊόντων περιποίησης μαλλιών και δέρματος, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε σαμπουάν, σκόνες προσώπου, ενυδατικά, αντηλιακά και άλλα παρόμοια προϊόντα.[21]

Είναι δυνατόν να συμπεριληφθεί ως συστατικό προϊόντων σε ποσότητες που κυμαίνονται από 0.0008% έως 3%. Παρά το γεγονός ότι το σαλικυλικό κάλιο δεν χρησιμοποιείται πλέον, το σαλικυλικό νάτριο θεωρείται συντηρητικό των καλλυντικών. Προκειμένου να αποφευχθεί ο ερεθισμός του δέρματος που προκαλείται από τον ήλιο, έχει εγκριθεί η χρήση του για τον σκοπό αυτό.[21] Συγκεκριμένα χορηγείται κατά του οιδήματος και της ερυθρότητας που σχετίζονται με τα ηλιακά εγκαύματα. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη του ξεφλουδίσματος και της δημιουργίας φλύκταινων που προκαλούνται από τα ηλιακά εγκαύματα.[21]

Πίνακας 1: Προϊόντα με σαλικυλικό οξύ στο εμπόριο καλλυντικών[22]

Τύπος Προϊόντος	Χρήσεις
Κερατολυτικά προϊόντα	Τοπική θεραπεία της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, της πιτυρίδας, των κάλων, των καλαμποκιών, των οξιδίων στις αρθρώσεις, των κονδυλωμάτων Διαδικασίες με 20-30% σαλικυλικό οξύ για βαθύτερες θεραπείες του δέρματος
Χημικά πλινγκ	Θεραπείες απολέπισης για λιπαρό, σμηγματορροϊκό, επιρρεπές στην ακμή, ώριμο και φωτογηρασμένο δέρμα
Καλλυντικά	Συντηρητικό λόγω βακτηριοκτόνων και μυκητοκτόνων ιδιοτήτων
Προϊόντα οικιακής φροντίδας	Προϊόντα με 0,5-10% σαλικυλικό οξύ για διάφορες θεραπείες του δέρματος
Απολέπιση Jessners	Μείγμα σαλικυλικού οξέος, ρεσορκινόλης και γαλακτικού οξέος που χρησιμοποιείται για υπερμελάγχρωση, ρυτίδες και ακμή

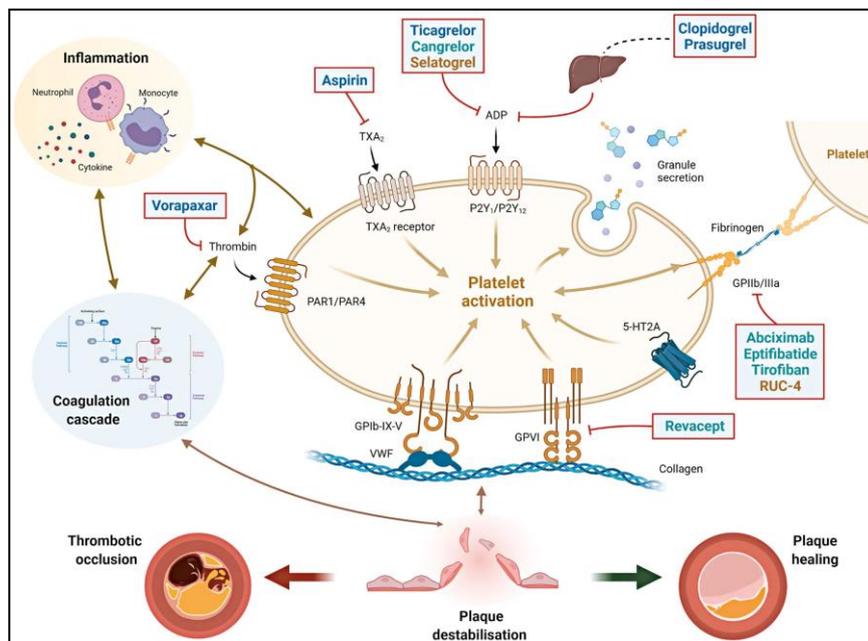
Η δράση του σαλικυλικού οξέος και των παραγώγων του στην θρόμβωση

Το σαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του αποτελούν φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση των θρομβώσεων μιας και έχουν ανασταλτική δράση στην κροκίδωση αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα έχουν άμεση δράση στην βιταμίνη Κ και δρουν ως ανταγωνιστές της.[23] Αυτό που πρακτικά πραγματοποιείται ως διαδικασία είναι ότι, λόγω της ανταγωνιστικής φύσης του σαλικυλικού έναντι της βιταμίνης Κ, παρουσιάζεται μείωση συγκέντρωσης διαφόρων παραγόντων οι οποίοι είναι εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη Κ στον ορό του αίματος και σχετίζονται με την θρόμβωση.[23]

Τα αιμοπετάλια ανακαλύφθηκαν αρχικά το 1865 από τον Max Schultze (1825–1874) και αναγνωρίστηκαν αργότερα ως μείζονος σημασίας συστατικά της φυσιολογικής αιμόστασης (πήξη αίματος). Οι John Poole και John French ήταν αυτοί, το 1961, οι οποίοι υπέθεσαν και κατανόησαν ότι τα αιμοπετάλια είναι αυτά τα οποία

σχηματίζουν θρομβώσεις και ήταν εκείνοι που για πρώτη φορά ανέφεραν την σημασία αναστολής αυτής της διαδικασίας του οργανισμού.[24]

Τα θεμέλια για την ανακάλυψη της δράσης του σαλικυλικού και των παραγώγων του, τα έθεσε η ανάπτυξη της τεχνικής LTA (light transmission aggregometry, συσσωματομετρία εκπομπής φωτός)[24] βάσει της οποίας το 1967, οι γιατροί Harvey Weiss και Louis Aledort ήταν αυτοί που κατέγραψαν ότι η ασπιρίνη παρεμποδίζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και αυτό που παρατήρησαν είναι πως η χορήγηση ασπιρίνης οδήγησε σε αύξηση του χρόνου αιμορραγίας καθώς και μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.[24]



Εικόνα 8: Τρόποι αναστολής κροκίδωσης αιμοπεταλίων

<https://eurointervention.pconline.com/article/antiplatelet-therapy-after-percutaneous-coronary-intervention>

Μετά την διέλευση ορισμένων ετών και συγκεκριμένα το 1975 ήταν η χρονιά όπου ο Bengt Samuelsson κατάφερε να εμβαθύνει και να ταυτοποιήσει, σε αρχικό στάδιο, τον τρόπο με τον οποίο δρα το σαλικυλικό στην αναστολή κροκίδωσης αιμοπεταλίων. [24] Συγκεκριμένα παρατήρησε ότι η θρομβοξάνη A2 είναι αυτή η οποία αντιδράει με το σαλικυλικό. Ένα χρόνο αργότερα επήλθε και η ανακάλυψη της κυκλοοξυγενάσης το 1976 και επιβεβαίωσε πλέον τη μελέτη λόγω της μείωσης

παραγωγής θρομβοξάνης. Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι η δράση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση αναστέλλεται από το σαλικυλικό. [24]

Αλκαλικές Γαίες

Οι αλκαλικές γαίες αποτελούν την 2^η κύρια ομάδα του περιοδικού πίνακα αποτελούμενη από τα χημικά στοιχεία Βηρύλλιο (Be), Μαγνήσιο (Mg), Ασβέστιο (Ca), Στρόντιο (Sr), Βάριο (Ba) και Ράδιο (Ra). [25] Όλα τα χημικά στοιχεία των αλκαλικών γαιών έχουν παρόμοιες ιδιότητες. Επομένως είναι λαμπερά, έχουν χρώμα λευκό – ασημί και αντιδρούν μερικώς σε συγκεκριμένες συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας. Επίσης χαρακτηρίζονται ως η ΙΙΑ Ομάδα του περιοδικού πίνακα καθώς στην εξωτερική στοιβάδα τους έχουν δύο ηλεκτρόνια και κατ'επέκταση έχουν αριθμό οξείδωσης 2+. [26]

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός Πίνακας Αλκαλικών Γαιών και Ηλεκτρονικής Κατανομής τους [26]

Z	Στοιχείο	Αριθμός ηλεκτρονίων / τροχιακό	Ηλεκτρονιακή Κατανομή
4	Βηρύλλιο	2, 2	[He] 2s ²
12	Μαγνήσιο	2, 8, 2	[Ne] 3s ²
20	Ασβέστιο	2, 8, 8, 2	[Ar] 4s ²
38	Στρόντιο	2, 8, 18, 8, 2	[Kr] 5s ²
56	Βάριο	2, 8, 18, 18, 8, 2	[Xe] 6s ²
88	Ράδιο	2, 8, 18, 32, 18, 8, 2	[Rn] 7s ²

Κάποιες ακόμα φυσικοχημικές ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα χημικά αυτά στοιχεία της ΙΙΑ ομάδας του περιοδικού πίνακα: είναι «μαλακά», έχουν σχετικά μικρά σημεία βρασμού, τήξης και μικρές τιμές πυκνότητας.[27]

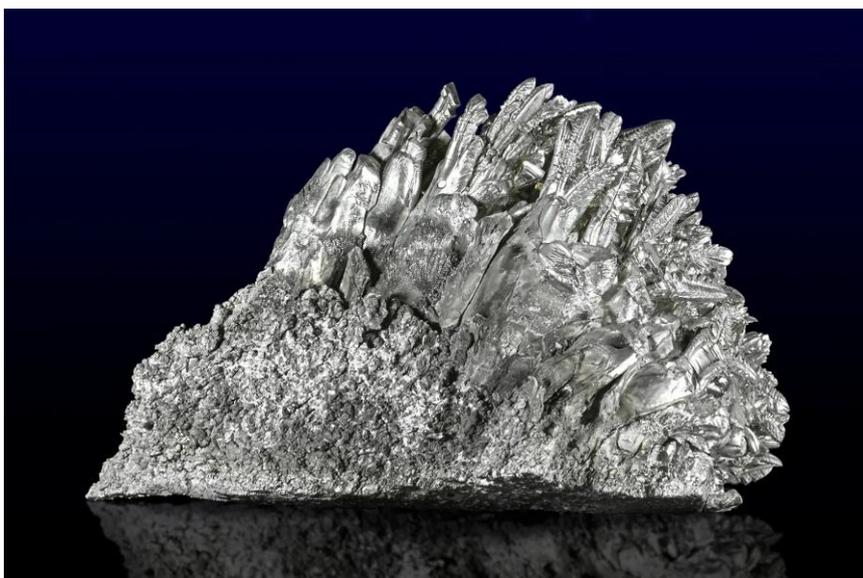
Η χημική τους σύσταση πλέον έγινε γνωστή από τον Sir Humphrey Davy ο οποίος με την χρήση της ηλεκτρόλυσης κατάφερε να αποσπάσει και να απομονώσει

τα κύρια στοιχεία της ΙΙΑ ομάδας του περιοδικού πίνακα και συγκεκριμένα τα χημικά στοιχεία Μαγνήσιο, Ασβέστιο, Στρόντιο και Βάριο.[28]

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο αποτελεί το 12^ο στοιχείο στον περιοδικό πίνακα, ανήκει στην ΙΙΑ ομάδα του περιοδικού πίνακα και έχει ατομικό αριθμό 12. Σε πρότυπες συνθήκες χαρακτηρίζεται ως ένα ασημί – λευκό στερεό το οποίο έχει σημείο τήξεως τους 650°C, σημείο βρασμού τους 1090°C και πυκνότητα $d = 1.74\text{g/cm}^3$. [26]

Το μαγνήσιο όπως και τα υπόλοιπα στοιχεία των αλκαλικών γαιών δεν υπάρχουν στην φύση στην καθαρή τους μορφή παρα μόνο στην 2+ οξειδωτική τους κατάσταση με την πιο γνωστή μορφή του που υπάρχει στον φλοιό της γης να είναι ο μαγνησίτης (MgCO_3) ο οποίος προέρχεται από το Κολοράντο των Ηνωμένων Πολιτειών. Αποτελεί ένα ιδιαίτερα χρήσιμο στοιχείο τόσο για τους ζωικούς όσο και για τους φυτικούς οργανισμούς. [28]



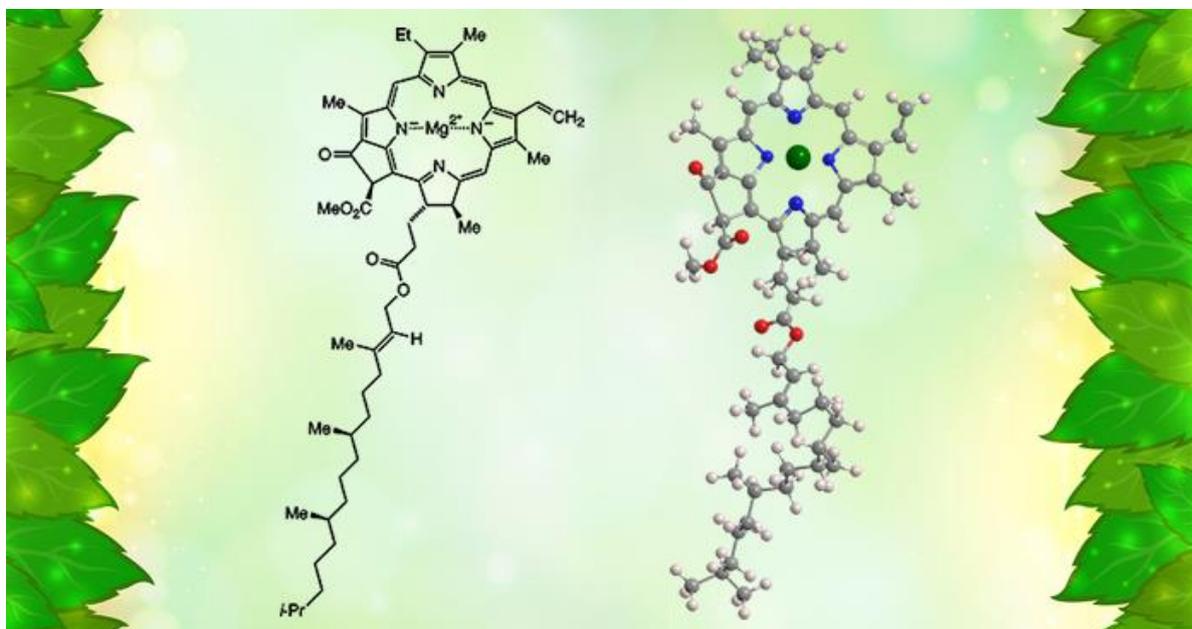
Εικόνα 9: Πέτρωμα μαγνησίτη (MgCO_3)

<https://www.britannica.com/technology/magnesium-processing>

Βιολογική Σημασία Μαγνησίου

Συγκεκριμένα στα φυτά είναι απαραίτητο για την φωτοσύνθεσή τους μιας και είναι το κεντρικό μεταλλικό ιόν της χλωροφύλλης. Η χλωροφύλλη είναι ένα μεγάλο οργανομεταλλικό μόριο το οποίο αποτελείται από πορφυρίνη και ένα κεντρικό μεταλλικό ιόν Mg^{2+} και επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι είναι πανομοιότυπη ένωση με αυτή της αιμογλοβίνης η οποία διαφέρει μόνο στο μεταλλικό της κέντρο το οποίο αποτελείται από σίδηρο και όχι από μαγνήσιο. [29]

Η χλωροφύλλη είναι εξαιρετικά σημαντική για την φωτοσύνθεση των φυτών και κατ'επέκταση στην ανάπτυξη τους και στην απόδοση καρπών κλπ. Βέβαια δεν αποτελεί την μοναδική της χρήση καθώς χρησιμοποιείται και ως φυσική χρωστική στα τρόφιμα, τα σαπούνια, τα καλλυντικά και τα αλκοολούχα ποτά προσδίδοντάς τους πράσινο χρώμα. [30]



Εικόνα 10: Η χημική δομή της χλωροφύλλης

<https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/c/chlorophyll.html>

Άνθρωπος – Κύτταρο και Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο συμμετέχει σε περισσότερες από 300 διαφορετικές και σημαντικές αντιδράσεις μεταβολισμού. Συγκεκριμένα χρησιμοποιείται για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και χρησιμοποιείται από τον οργανισμό στην τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) όπου αποτελεί κομμάτι της. [31] Επίσης παίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο σε διάφορα στάδια της σύνθεσης του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) και του ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA) καθώς και την σύνθεση πρωτεϊνών. Βέβαια είναι σημαντικό να αναφερθεί πως αποτελεί και αναπόσπαστο κομμάτι της συνθετικής πορείας για την παραγωγή ενός από τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά του οργανισμού που είναι η γλουταθειόνη. [31] Τέλος τα κύτταρα χρησιμοποιούν το μαγνήσιο για την κυτταρική σηματοδότηση και συγκεκριμένα χρησιμοποιούν την MgATP για την οξειδωτική φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και την παραγωγή του μορίου σηματοδότη κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), η οποία έχει ενεργό ρόλο σε πολλές διαδικασίες στα κύτταρα όπως για παράδειγμα την έκκριση της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). [31]

Επίσης έχει βρεθεί πως είναι εξαιρετικά σημαντικός ο ρόλος του μαγνησίου για την πρόληψη πολύ γνωστών ασθενειών του ανθρώπου. Συγκεκριμένα οι περιπτώσεις ασθενειών που προλαμβάνονται με τη χρήση του μαγνησίου είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η αγγειακή ασβεστοποίηση, το ανεύρυσμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση και πολλές ακόμα. [32]

Στην περίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων παρατηρήθηκε ότι το μαγνήσιο συνδέεται στενά με την αποτροπή της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και μάλιστα οδηγεί σε μια αρκετά σημαντική μείωση της πιθανότητας κινδύνου καρδιακού επεισοδίου της τάξεως του 1/3. [33] Επίσης έχει παρατηρηθεί και σημαντική μείωση της πιθανότητας ισχαιμικού επεισοδίου με την λήψη μαγνησίου

κατά 8-11% [34], [35], καθώς και έχει συσχετιστεί πως η αύξηση λήψης 100mg μαγνησίου την ημέρα στο διαιτολόγιο του ανθρώπου μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ισχαιμικού επεισοδίου κατά 7%. [36]

Τέλος βάσει ερευνών έχει παρατηρηθεί πως το μαγνήσιο ως μέταλλο συμβάλει σημαντικά και στην περίπτωση των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί πως οι ασθενείς με διαβήτη έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου καθώς αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των ούρων λόγω της αυξημένης έκκρισης γλυκόζης στα ούρα, πράγμα που οδηγεί στην αυξημένη αντίσταση της ινσουλίνης.[37] Αυτό επιβεβαιώνεται από έρευνες και συγκεκριμένα σε μια έρευνα του τμήματος έρευνας κλινικής επιδημιολογίας του Ινστιτούτου Πολιτικής Προστασίας του Μεξικό, προέκυψε το αποτέλεσμα ότι τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 τα οποία έπασχαν και από υπομαγνησισαίμια, με την χορήγηση μαγνησίου για 16 εβδομάδες, παρατήρησαν ότι βελτιώθηκε η κατάσταση τους αναφορικά με την ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα τους και κατ'επέκταση και της ευαισθησίας της ινσουλίνης τους. [38]

Ασβέστιο

Το ασβέστιο αποτελεί το 20 χημικό στοιχείο του περιοδικού πίνακα, το 3^ο σε σειρά της ΙΙΑ ομάδας και βρίσκεται στην 4^η περίοδο του περιοδικού πίνακα. Είναι ένα ασημί – λευκό στερεό σε πρότυπες συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας (1 atm και 20°C). Έχει σημείο τήξεως τους 842°C, σημείο ζέσεως τους 1484°C και πυκνότητα ίση με $d = 1.54\text{g/cm}^3$. [26]



Εικόνα 11: Καθαρό Ασβέστιο σε προστασία ατμόσφαιρας Αργού
https://en.wikipedia.org/wiki/File:Calcium_unter_Argon_Schutzgasatmosph%C3%A4re.jpg

Στην αρχαιότητα η ύπαρξη της ασβέστου (CaO), του γύψου (CaSO_4) και του ασβεστόλιθου (CaCO_3) ήταν ευρέως γνωστή. Η χημική τους σύσταση όμως παρέμενε άγνωστη μέχρι και τον 19^ο αιώνα. Αποτελεί το 4.1% του φλοιού της Γης κατατάσσοντας έτσι το ασβέστιο στην 5^η θέση όσο αναφορά τη συγκέντρωση μετάλλων στο έδαφος.[26]



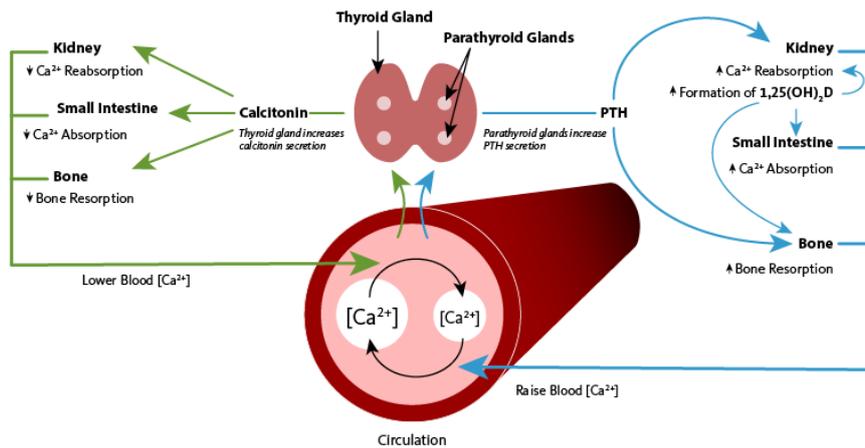
Εικόνα 12: Ασβεστόλιθος, η πιο γνωστή μορφή ανθρακικού ασβεστίου
<https://www.britannica.com/science/calcium>

Ο ρόλος του Ασβεστίου είναι πολύ σημαντικός και αποτελεί απαραίτητο μέταλλο τόσο για τα φυτά όσο και για τα ζώα καθώς αποτελεί δομικό τους στοιχείο, είναι ενζυμικός συμπαράγοντας και μετατροπέας σήματος. [39] Επίσης είναι γνωστό ότι στους ανώτερους ζωντανούς οργανισμούς αποτελεί το μέταλλο που βρίσκεται σε αφθονία και το μεγαλύτερο ποσοστό του είναι συγκεντρωμένο στα οστά και στα δόντια. Συγκεκριμένα στο ανθρώπινο σώμα αποτελεί το 2% του συνόλου του. [39] Οι κυριότερες πηγές ασβεστίου για τον άνθρωπο αποτελούν το γάλα, τα ψάρια και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. [39]

Ασβέστιο και Βιολογία

Ομοιόσταση Ασβεστίου

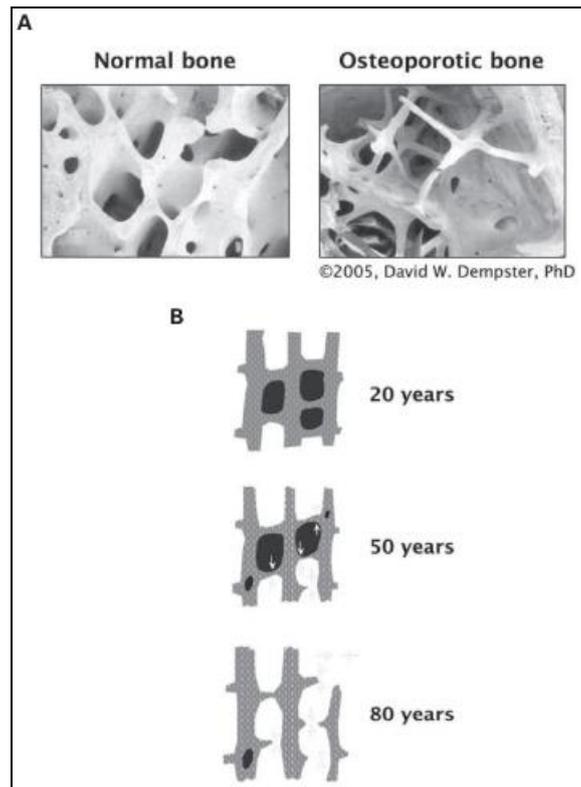
Στο ανθρώπινο σώμα οι συγκεντρώσεις ασβεστίου παρατηρούνται κυρίως στο αίμα και στο περιβάλλοντα χώρο των κυττάρων κατά τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό μέταλλο για τον οργανισμό καθώς η πτώση συγκέντρωσης ασβεστίου στον ορό του αίματος οδηγεί στην άμεση ενεργοποίηση των παραθυρεοειδών αδένων με απώτερο σκοπό την αύξηση της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH).[40] Η PTH εν συνεχεία με τη σειρά της διεγείρει και ενεργοποιεί την βιταμίνη D με αποτέλεσμα την μείωση απέκκρισης ασβεστίου μέσω των ούρων και την παράλληλη αύξηση έκκρισης φωσφόρου. Η σημαντικότερη λειτουργία που ενεργοποιείται λόγω της αύξησης της παραθυρεοειδούς ορμόνης είναι η διέγερση της οστικής απορρόφησης καθώς απελευθερώνεται στον οργανισμό ασβέστιο και φωσφορικά άλατα με απώτερο σκοπό την αποκατάσταση των φυσιολογικών συγκεντρώσεων ασβεστίου στον ορό του αίματος.[40]



Εικόνα 13: Ομοιόσταση Ασβεστίου
<https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/calcium>

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια σκελετική πάθηση που μειώνει την οστική μάζα και τη δύναμη, η οποία με τη σειρά της αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα κατάγματος των οστών. [41] Η διάγνωση αυτής της ασθένειας είναι αρκετά διαδεδομένη στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, πράγμα όμως που δεν απαγορεύει και την εμφάνιση της και στους άνδρες. Συγκεκριμένα από μελέτες έχει βγει το πόρισμα ότι έχει επηρεαστεί μεταξύ 4% και 6% του ανδρικού πληθυσμού που είναι άνω των 50 ετών.[42]



Εικόνα 14: Διαφορές φυσιολογικού και οστεοπορωτικού οστού
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415509001469>

Αν και η διατροφή είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου, η ασθένεια προκαλείται από έναν συνδυασμό παραγόντων.[43] Επιπλέον, μεταβλητές όπως η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η έλλειψη οιστρογόνων, το κάπνισμα, η υπερβολική χρήση αλκοόλ, οι μεταβολικές διαταραχές και συγκεκριμένα φάρμακα είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες. [44] Υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης οστικής μάζας ενός ατόμου και του ποσοστού απώλειας οστού, γεγονός που υποδηλώνει ευαισθησία σε οστεοπορωτικό κάταγμα.[45] Η επίτευξη μέγιστης οστικής μάζας και η ελαχιστοποίηση της απώλειας οστών είναι δύο στρατηγικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μειωθεί η πιθανότητα ενός ατόμου να πάσχει από οστεοπόρωση.[45] Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της μέγιστης οστικής μάζας και στη μείωση του κινδύνου οστεοπόρωσης μπορούν να

εφαρμοστούν σε σχέση με μεταβλητές του τρόπου ζωής όπως η διατροφή (ειδικά η κατανάλωση ασβεστίου και πρωτεϊνών) και η σωματική δραστηριότητα.

Ένα στοιχείο του τρόπου ζωής που έχει συσχετιστεί με πολλαπλά οφέλη για την υγεία και είναι πιθανό να συμβάλει στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων οστεοπόρωσης είναι η σωματική δραστηριότητα.[46] Αρκετά οφέλη για την υγεία έχουν συσχετιστεί με τη σωματική άσκηση. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η συμμετοχή σε σωματική δραστηριότητα πριν από την έναρξη της ενηλικίωσης συνδέεται με την επίτευξη μεγαλύτερης οστικής μάζας κορυφής. Είναι πιθανό ότι η συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει μια κατάλληλη παροχή ασβεστίου και βιταμίνης D, μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στο ποσοστό της απώλειας των οστών που συμβαίνει αργότερα στη ζωή.[46]

Υπέρταση και Ασβέστιο

Η κατανάλωση ασβεστίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 0,34 mm Hg για κάθε 100 mg ασβεστίου που καταναλώνεται σε καθημερινή βάση, και μπορεί να μειώσει τη διαστολική πίεση του αίματος κατά 0,15 mmHg για κάθε 100 mg του ασβεστίου που προσλαμβάνεται.[47]

Μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά και μια συνδυασμένη διατροφή ήταν τα αποτελέσματα της δοκιμής DASH, η οποία περιλάμβανε 549 συμμετέχοντες οι οποίοι είχαν τυχαία ανατεθεί σε μία από τις τρεις δίαιτες. Σε σύγκριση με τη διατροφή ελέγχου, η συνδυασμένη δίαιτα οδήγησε σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 11,4 mm Hg και μείωση στη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 5,5 mmHg. Παρατηρήθηκε αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου κατά 800 mg/ημέρα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, η κατανάλωση ασβεστίου στην συνιστώμενη ποσότητα (1.000-1200 mg/ημέρα) μπορεί να είναι ευεργετική στην πρόληψη και θεραπεία της ήπιας υπέρτασης.[48,49]

Στρόντιο

Το στρόντιο αποτελεί το 38^ο χημικό στοιχείο του περιοδικού πίνακα και το 4^ο στην ΙΙΑ ομάδα του περιοδικού πίνακα. Αποτελεί ένα μαλακό, ασημί χρώματος μέταλλο το οποίο καίγεται όταν έρχεται σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα και αντιδρά με το νερό. Η θερμοκρασία τήξεως είναι οι 777°C, το σημείο ζέσεως του είναι στους 1377°C και η πυκνότητά του είναι ίση με $d = 2.64\text{g/cm}^{-3}$. [26]

Επειδή όπως προαναφέρθηκε και προηγουμένως οι αλκαλικές γαίες αντιδρούν ιδιαίτερα εύκολα με το νερό στο περιβάλλον, δημιουργώντας έτσι χημικές ενώσεις, δεν μπορεί να βρεθεί ως καθαρό μέταλλο αλλά ως μετάλλευμα. Τα μεταλλεύματα του στρόντιου όπως και των αλκαλικών γαιών γενικά έχουν φορτίο 2+ και κύριες μορφές του, στις οποίες και βρίσκεται στην φύση, είναι ο σελεστίτης SrSO_4 και ο στρόντιανίτης SrCO_3 . [28]

Ανακαλύφθηκε σε ένα ορυχείο μόλυβδου κοντά στο χωριό Strontian, στο Argyll της Σκωτίας. Αρχικά απολύτως λανθασμένα το είχαν ταξινομήσει ως ανθρακικό βάριο. Το 1789, οι Adair Crawford και William Cruickshank ήταν αυτοί που το αναγνώρισαν για πρώτη φορά το στρόντιο ως μια ξεχωριστή ουσία και όχι ως ανθρακικό βάριο. Το ορυκτό strontites ονομάστηκε από τον χημικό Thomas Charles Hope με το όνομα του χωριού. Ο Sir Humphry Davy, μέσω ηλεκτρόλυσης, ήταν ο πρώτος ο οποίος κατάφερε να απομονώσει το μέταλλο το 1808. Το πέτυχε αυτό με την ηλεκτρόλυση ενός μίγματος υγρού υδροξειδίου ή χλωριούχου με οξειδίο του υδραργύρου, χρησιμοποιώντας μια κάθοδο υδραργύρου. Ο υδράργυρος εξατμίστηκε

στη συνέχεια από το προκύπτον αμάλγαμα. Προέκυψε το όνομα του στοιχείου από το στέλεχος της λέξης strontia.[50]



Εικόνα 15: Ορυκτό Σελεστίτης σε κρυσταλλική μορφή
https://surfacenet.de/files/kristall_daten.php?crystal=33

Βιολογία και Στρόντιο

Το στρόντιο θεωρείται από πολλούς ως ένα αμελητέο μέταλλο, το οποίο όμως έχει σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού λόγω του ότι είναι παρόμοιο δραστικά με το ασβέστιο, έχει την ικανότητα να μιμείται το δρόμο του ασβεστίου στο σώμα και έτσι μπορεί να ενισχύσει την κατακράτηση ασβεστίου, ακόμα και να το αντικαταστήσει στα οστά και να προστατεύσει από την οστική απώλεια που προκαλείται από την οστεοπόρωση.[26,51,52,53]

Έχει ρόλο στη διατήρηση της υγείας των οστών και των δοντιών και επί του παρόντος διερευνάται ως πιθανό προληπτικό μέτρο κατά της τερηδόνας.[54] Το στρόντιο υπάρχει σε καλλιέργειες που καλλιεργούνται σε έδαφος που περιέχει υψηλά

επίπεδα στροντίου, καθώς και σε ορισμένες πηγές πόσιμου νερού όπου και βρίσκεται σε διάφορες μορφές, όπως αυτές του ανθρακικού στροντίου, του χλωριούχου στροντίου, του θειικού στροντίου, του γλυκονικού στροντίου και του κιτρικού στροντίου.

Παρά τα πιθανά οφέλη του στροντίου στη βελτίωση της υγείας των οστών και των δοντιών, τη μείωση του πόνου της οστεοαρθρίτιδας και την προώθηση της απορρόφησης των μετάλλων, πολλά προϊόντα υγείας δεν αναγνωρίζουν τη σημασία του. [52,53,55,56]

Συνολικά όπως προκύπτει βάσει των παραπάνω στοιχείων που έχουν παρατεθεί, ότι οι αλκαλικές γαίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ορθή λειτουργία του οργανισμού καθώς και προλαμβάνουν πολλές περιπτώσεις ασθενειών όταν γίνεται ορθή κατανάλωσή τους. Αν μπορεί κανείς να το φανταστεί ως μια πράξη διαίρεσης όπου ο αριθμητής είναι οι αλκαλικές γαίες, ο «βιολογικός» παρονομαστής θα είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις μιας και απασχολούν τις αλκαλικές γαίες στο σύνολό τους.

B. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη και ο χαρακτηρισμός νέων τροποποιημένων συμπλόκων ανάλογων του καρβασαλικού ασβεστίου (αντιθρομβωτικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο σε κλινική χρήση), τα οποία θα είναι υδατοδιαλυτά και με μεγαλύτερη δραστική ικανότητα από το ήδη υπάρχον σύμπλοκο. Για τον σκοπό αυτό αντικαθίσταται το ακετυλοσαλικυλικό οξύ με σαλικυλικό οξύ και δοκιμάστηκε ως μεταλλικό κέντρο, εκτός από ιόντα του ασβεστίου, ιόντα μαγνησίου και στροντίου. Απώτερος σκοπός της διατριβής αυτής είναι η ανάπτυξη ενός συμπλόκου μη τοξικού, το οποίο να έχει πιο αποτελεσματική αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση.

Το σαλικυλικό οξύ επιλέχθηκε ως μια χαμηλού κόστους, πρόδρομη ουσία του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ασπιρίνη, καθώς επίσης εξαιτίας της καλής αντιφλεγμονώδους και αντιθρομβωτικής δράσης του, όπως προέκυψε από μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα. Η επιλογή των ιόντων του στροντίου και του μαγνησίου βασίστηκε στην ανάγκη να συγκριθούν τα αποτελέσματα με αυτά του ασβεστίου. Επίσης είναι σημαντική η δράση των αλκαλικών γαιών στις περιπτώσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Για τον σκοπό αυτόν έγινε η σύνθεση των συμπλόκων του Ca(II) $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, του Mg(II) $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και του Sr(II) $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$. Τα σύμπλοκα αυτά χαρακτηρίστηκαν με τις μεθόδους Σημείο τήξης (m.p.), φασματοσκοπία εξασθενημένης ολικής ανάκλασης-μετασχηματισμού υπερύθρου Fourier (ATR-FTIR), φασματοσκοπία φθορισμού ακτίνων-X (XRF), κρυσταλλογραφία περίθλασης ακτίνων-X μονοκρυστάλλου (XRD) και κρυσταλλογραφία περίθλασης ακτίνων-X σε σκόνη (XRPD). Σε διάλυμα,

αναλύθηκαν με φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-Vis), η φασματοσκοπία φθορισμού και φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (^1H NMR). Επίσης προσδιορίζεται η τοξικότητά τους *in vivo*, με την χρήση της δοκιμής *Artemia salina*.

Γ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδοι

Όλα τα χημικά που χρησιμοποιήθηκαν είτε αντιδραστήρια είτε διαλύτες, χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Το σαλικυλικό οξύ, η ακετόνη και το τολουόλιο ήταν προϊόντα της εταιρίας Merck. Το εξαΰδατο χλωριούχο ασβέστιο και το ακετονουτρίλιο ήταν προϊόντα της εταιρίας Sigma-Aldrich. Το υδροξείδιο του καλίου, το n-εξάνιο, το νιτρικό στρόντιο και η μεθανόλη ήταν της είναι προϊόντα της εταιρίας Riedel-de Haën. Το εξαΰδατο νιτρικό μαγνήσιο ήταν της εταιρίας BDH Chemicals Ltd. Τέλος το διμεθυλσουλφοξείδιο ήταν προϊόν της Honeywell και το χλωροφόρμιο της Normapur. Οι κύστες της *Artemia Salina* (brine shrimp eggs) αγοράστηκαν από την Ocean Nutrition, ενώ το θαλασσινό αλάτι από την Tropic Marin.

Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν για όλους τους χαρακτηρισμούς ήταν τα εξής. Τα φάσματα υπερύθρου (Infrared Spectroscopy) λήφθηκαν από το φασματοφωτόμετρο ATR-FT-IR, μοντέλο Cary 630 FTIR της εταιρίας Agilent Technologies με περιοχή φάσματος τα $4000-370\text{ cm}^{-1}$. Τα φάσματα UV-Vis λήφθηκαν από το φασματοφωτόμετρο UV/Vis με ονομασία μοντέλου PC UV-1600, προϊόν της εταιρίας VWR. Τα φάσματα NMR DMSO- d_6 λήφθηκαν από το όργανο AC 250 MHz FT-NMR, προϊόν της εταιρείας Bruker. Τα φάσματα XRF λήφθηκαν από τον αναλυτή Rigaku NEX QC EDXRF. Η μέτρηση σημείου τήξεως πραγματοποιήθηκε με την συσκευή Stuart Scientific. Η λύση των κρυσταλλικών δομών και τα δεδομένα περίθλασης ακτίνων X μονοκρυσταλλου λήφθηκαν από το διαθλασίμετρο Bruker Kappa APEX2 με μονοχρωματική ακτινοβολία MoK α . Τα φάσματα περίθλασης ακτίνων X σκόνης λήφθηκαν από το διαθλασίμετρο Bruker

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός διεξαγωγής των πειραμάτων και συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν θερμαινόμενοι μαγνητικοί αναδευτήρες, περιστροφικός εξατμιστής, πρέσα για παστίλιες, Vortex προϊόν της εταιρίας Sanichem, πιπέτες ακριβείας όγκων 1000, 100 και 10 μL και αναλυτικός ζυγός προϊόν της εταιρίας Scatec.

Σύνθεση και Χαρακτηρισμός Ενώσεων

Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

Η σύνθεση του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ πραγματοποιήθηκε σε ποτήρι ζέσεως 50ml. Αρχικά 0.138gr σαλικυλικού οξέος (1 mmol SalH) σε υδατικό διάλυμα δις απεσταγμένου νερού (ddWater) τελικού όγκου 5mL εξουδετερώνεται με 1.2 mL διαλύματος 1M καυστικού καλίου (1,2 mmol KOH) υπό ανάδευση και ήπια θέρμανση, περίπου 40°C, περίπου για 10 λεπτά. Το διάλυμα αναδεύεται μέχρι να παρατηρηθεί η διαύγαση του εναιωρήματος. Ακολουθεί προσθήκη εξαΰδατου γλωριούχου ασβεστίου ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) μάζας $m = 0.219\text{gr}$ (1 mmol) διαλυμένο σε ddWater όγκου 5mL υπό συνεχή ανάδευση χωρίς θέρμανση για ακόμα 5 λεπτά. Η αναλογία των αντιδρώντων στην αντίδραση που πραγματοποιήθηκε είναι 1:1. Μετά το πέρας των 5 λεπτών ακολούθησε διήθηση με διηθητικό χαρτί και το διαυγές διήθημα αφέθηκε να κρυσταλλώσει σε θερμοκρασία δωματίου 25°C. Οι κρύσταλλοι του συμπλόκου συλλέχθηκαν ως το πρώτο προϊόν-κλάσμα κρυστάλλωσης στο διάλυμα.

Αναλυτικά στοιχεία του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$: άχρωμοι κρύσταλλοι, Απόδοση 55%, σημείο τήξεως 199.3-202.4°C; MW = 350 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; IR (cm^{-1}) 1625(vs), 1600(s), 1545(m), 1460(w), 1444(m), 1399(m), 1360(m), 1326(w), 1293(m), 1244(vs),

1209(m), 1153(m), 1030(m), 966(w), 866(m), 755(s), 685(s), 656(s), 568(s), 530(s), 463(s), 418(vs); ^1H NMR (ppm) in DMSO- d_6 : 7.81-7.75 (d, H[^6C]), 7.32-7.26 (t, H[^4C]), 6.79-6.68 (t, H[$^{5,3}\text{C}$]); UV-Vis (DMSO): $\lambda = 297$ nm

Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$

Η σύνθεση του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ πραγματοποιήθηκε σε ποτήρι ζέσεως 50ml. Αρχικά 0.138gr σαλικυλικού οξέος (1 mmol SalH) σε υδατικό διάλυμα δις απεσταγμένου νερού (ddWater) τελικού όγκου 5mL εξουδετερώνεται με 1.2 mL διαλύματος 1M καυστικού καλίου (1,2 mmol KOH) υπό ανάδευση και ήπια θέρμανση, περίπου 40°C, περίπου για 10 λεπτά. Το διάλυμα αναδεύεται μέχρι να παρατηρηθεί η διαύγαση του εναιωρήματος. Ακολουθεί προσθήκη εξαΰδατου χλωριούχου ασβεστίου ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) μάζας $m = 0.219\text{gr}$ (1 mmol) διαλυμένο σε ddWater όγκου 5mL υπό συνεχή ανάδευση χωρίς θέρμανση για ακόμα 5 λεπτά. Η αναλογία των αντιδρώντων στην αντίδραση που πραγματοποιήθηκε είναι 1:1.

Μετά το πέρας των 5 λεπτών το διάλυμα εξατμίστηκε σε περιστροφικό εξατμιστή μέχρι ξηρού και συλλέχθηκε το λευκό ίζημα το οποίο στη συνέχεια διαλύθηκε εκ νέου σε DMSO υπό ήπια θέρμανση και ανάδευση για 5 λεπτά. Ακολούθησε διήθηση με διηθητικό χαρτί και το διαυγές διήθημα αφέθηκε να κρυσταλλώσει σε θερμοκρασία δωματίου 25°C. Οι κρύσταλλοι του συμπλόκου συλλέχθηκαν ως το πρώτο προϊόν-κλάσμα κρυστάλλωσης στο διάλυμα.

Αναλυτικά στοιχεία του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$: άχρωμοι κρύσταλλοι, Απόδοση: 40% σημείο τήξεως 201.8-205.3°C; MW = 470 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; IR (cm^{-1}) 1625(m), 1575(vs), 1481(m), 1460(vs), 1381(s), 1340(vs), 1313(m), 1246(vs), 1219(m), 1163(m), 1143(vs), 1016(vs), 957(s), 934(m), 851(vs), 804(s), 760(vs),

701(vs), 663(s), 569(m), 537(s), 460(vs); ^1H NMR (ppm) in DMSO- d_6 : 7.74-7.69 (d, H[^6C]), 7.22- 7.14 (t, H [^4C]), 6.68-6.58 (t, H[$^{5,3}\text{C}$]); UV-Vis (DMSO): $\lambda = 299$ nm

Σύνθεση και κρυστάλλωση του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$

Η σύνθεση του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ πραγματοποιήθηκε σε ποτήρι ζέσεως 50ml. Αρχικά 0.138gr σαλικυλικού οξέος (1 mmol SalH) σε υδατικό διάλυμα δις απεσταγμένου νερού (ddWater) τελικού όγκου 5mL εξουδετερώνεται με 1.2 mL διαλύματος 1M καυστικού καλίου (1,2 mmol KOH) υπό ανάδευση και ήπια θέρμανση, περίπου 40°C , περίπου για 10 λεπτά. Το διάλυμα αναδεύεται μέχρι να παρατηρηθεί η διαύγαση του εναιωρήματος. Ακολουθεί προσθήκη προσθήκη νιτρικού μαγνησίου $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ μάζας $m = 0.256\text{gr}$ (1 mmol) διαλυμένο σε ddWater όγκου 5mL υπό συνεχή ανάδευση χωρίς θέρμανση για ακόμα 5 λεπτά. Η αναλογία των αντιδρώντων στην αντίδραση που πραγματοποιήθηκε είναι 1:1. Μετά το πέρας των 5 λεπτών ακολούθησε διήθηση με διηθητικό χαρτί και το διαυγές διήθημα αφέθηκε να κρυσταλλώσει σε θερμοκρασία δωματίου 25°C . Οι κρύσταλλοι του συμπλόκου συλλέχθηκαν ως το πρώτο προϊόν-κλάσμα κρυστάλλωσης στο διάλυμα.

Αναλυτικά στοιχεία του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$: άχρωμοι κρύσταλλοι, Απόδοση: 45 % σημείο τήξεως $197.2-199.7^\circ\text{C}$; MW = $370 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$; IR (cm^{-1}) 1628(w), 1600(w), 1576(vs), 1487(w), 1454(vs), 1375(s), 1342(vs), 1246(s), 1143(m), 1040(w), 1028(w), 884(w), 863(w), 822(s), 775(w), 757(m), 701(w), 669(w), 574(w), 522(w); ^1H NMR (ppm) in DMSO- d_6 : 7.80-7.72 (d, H[^6C]), 7.25- 7.15 (t, H [^4C]), 6.74-6.62 (t, H[$^{5,3}\text{C}$]); UV-Vis (DMSO): $\lambda = 301$ nm

Σύνθεση και κρυστάλλωση του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

Η σύνθεση του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ πραγματοποιήθηκε σε ποτήρι ζέσεως 50ml. Αρχικά 0.138gr σαλικυλικού οξέος (1 mmol SalH) σε υδατικό διάλυμα δις απεσταγμένου νερού (ddWater) τελικού όγκου 5mL εξουδετερώνεται με 1.2 mL διαλύματος 1M καυστικού καλίου (1,2 mmol KOH) υπό ανάδευση και ήπια θέρμανση, περίπου 40°C, περίπου για 10 λεπτά. Το διάλυμα αναδεύεται μέχρι να παρατηρηθεί η διαύγαση του εναιωρήματος. Ακολουθεί προσθήκη προσθήκη νιτρικού στροντίου $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ μάζας $m = 0.211\text{gr}$ (1 mmol) διαλυμένο σε ddWater όγκου 5mL υπό συνεχή ανάδευση χωρίς θέρμανση για ακόμα 5 λεπτά. Η αναλογία των αντιδρώντων στην αντίδραση που πραγματοποιήθηκε είναι 1:1. Μετά το πέρας των 5 λεπτών ακολούθησε διήθηση με διηθητικό χαρτί και το διαυγές διήθημα αφέθηκε να κρυσταλλώσει σε θερμοκρασία δωματίου 25°C. Οι κρύσταλλοι του συμπλόκου συλλέχθηκαν ως το πρώτο προϊόν-κλάσμα κρυστάλλωσης στο διάλυμα.

Αναλυτικά στοιχεία του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$: άχρωμοι κρύσταλλοι, Απόδοση: 60 % σημείο τήξεως >250°C; MW = 397.62 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; IR (cm^{-1}) 1624(vs), 1600(s), 1542(vs), 1486(m), 1457(vs), 1390(vs), 1352(m), 1305(m), 1247(s), 1156(s), 1033(w), 960(w), 863(s), 808(s), 752(vs), 700(s), 662(vs), 603(w), 565(w), 530(s), 521(w), 483(w); ^1H NMR (ppm) in DMSO- d_6 : 7.81-7.72 (d, H[^6C]), 7.23-7.18 (t, H [^4C]), 6.72-6.66 (t, H[$^{5,3}\text{C}$]); UV-Vis (DMSO): $\lambda = 297\text{ nm}$

Σημείο τήξεως

Το σημείο τήξεως μιας ουσίας είναι μια θεμελιώδης φυσικοχημική ιδιότητα που χρησιμοποιείται ευρέως για τον χαρακτηρισμό των καθαρών ενώσεων και την

αξιολόγηση της καθαρότητάς τους. Η έννοια του σημείου τήξεως μπορεί να γίνει κατανοητή μέσω διαφόρων αρχών και εκτιμήσεων που είναι τα εξής.[57]

Το πραγματικό σημείο τήξεως είναι η συγκεκριμένη θερμοκρασία στην οποία ένα στερεό μετατρέπεται σε υγρό σε ατμοσφαιρική πίεση. Είναι μια σταθερά για τις καθαρές ουσίες που ορίζεται ως η θερμοκρασία στην οποία στερεή και υγρή φάση βρίσκονται σε ισορροπία. [57] Σε αντίθεση με το εύρος τήξης το οποίο παρατηρείται πολύ πιο συχνά στα εργαστηριακά περιβάλλοντα. Αυτό το εύρος αντιπροσωπεύει τις θερμοκρασίες στις οποίες το στερεό αρχίζει να λιώνει και να μετατρέπεται σε υγρό. Αυτό παρατηρείται διότι οι συσκευές σημείου τήξεως έχουν κατασκευαστεί για ευκολία χρήσης και όχι για ακριβή προσδιορισμό της θερμοκρασίας τήξης.

Παράγοντες που επηρεάζουν τις μετρήσεις του σημείου τήξης: *Καθαρότητα δείγματος*: Οι προσμίξεις σε ένα δείγμα μπορεί να προκαλέσουν μείωση του σημείου τήξης και ευρύτερο εύρος τήξης. Οι καθαρές ουσίες συνήθως λιώνουν σε ένα στενό εύρος, συχνά περίπου 1°C, εάν η μέτρηση διεξάγεται προσεκτικά. Οι προσμίξεις διαταράσσουν το κρυσταλλικό πλέγμα, απαιτώντας λιγότερη ενέργεια για την τήξη.[57]

Ρυθμός θέρμανσης: Το παρατηρούμενο εύρος τήξεως εξαρτάται από τον ρυθμό θέρμανσης. Υψηλότεροι ρυθμοί θέρμανσης μπορεί να προκαλέσουν το καταγεγραμμένο εύρος τήξης να είναι πάνω από το πραγματικό σημείο τήξης, καθώς ο αισθητήρας θερμοκρασίας καταγράφει θερμοκρασίες υψηλότερες από την πραγματική θερμοκρασία τήξης ισορροπίας του δείγματος.[57]

Δυναμική της μεταφοράς θερμότητας: Η θερμική εισροή στο δείγμα περιγράφεται από την εξίσωση $dq = UA(t - t_{mp})d\theta$, όπου U ο συντελεστής θερμότητας, A η επιφάνεια επαφής, t η θερμοκρασία συσκευής, t_{mp} το πραγματικό σημείο τήξης και $d\theta$ το

χρονικό διάστημα. Αυτή η σχέση υποδεικνύει ότι το εύρος τήξης διευρύνεται με αυξημένο ρυθμό ανύψωσης θερμοκρασίας. Η σωστή βαθμονόμηση και η κατανόηση αυτών των δυναμικών είναι ουσιώδεις για την ακρίβεια στον καθορισμό του σημείου τήξεως.[57]

Η μέτρηση του σημείου τήξεως πραγματοποιήθηκε με την χρήση ανοιχτού τριχοειδούς σωλήνα και είναι χωρίς διόρθωση. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η εξής, αρχικά σφραγίστηκε το σωληνάκι με γυμνή φλόγα στο ένα άκρο του και μετά προστέθηκε μικρή ποσότητα της ουσίας της οποίας θέλαμε να υπολογιστεί το σημείο τήξης της. Η θερμοκρασία τήξης του κάθε συμπλόκου καταγράφηκε από την συσκευή της εταιρίας Stuart Scientific.

Φασματοσκοπία ATR-FTIR

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ενόργανη τεχνική ανάλυσης στα εργαστήρια ανόργανης και οργανικής χημείας.

Ένα θερμό σύρμα είναι η πηγή υπέρυθρης ακτινοβολίας η οποία διαιρείται σε δύο δέσμες ακτινών, μία για το δείγμα και μία ως αναφορά. Η δέσμη δείγματος μέσω ανακλάσεων σε καθρέπτες περνά από την κυψελίδα δείγματος, ενώ η δέσμη αναφοράς περνά έξω από το δείγμα. Οι δέσμες ενώνονται και πάλι, διαπερνούν ένα φίλτρο και περνούν στο μονοχρωμάτορα όπου οι συχνότητες αναλύονται

Η ενέργεια που εκπέμπεται στην υπέρυθρη περιοχή είναι επαρκής για να αλλάξει τη δονητική κατάσταση του μορίου. Για να απορροφήσει ένα μόριο την υπέρυθρη ακτινοβολία η οποία προκαλεί δονήσεις δεσμών θα πρέπει να αλλάζει η διπολική ροπή της γεωμετρίας του μορίου. Αυτή η αλλαγή της διπολικής ροπής μπορεί να είναι είτε ως προς το μέγεθος είτε ως προς την κατεύθυνση.

Οι δονήσεις που προκαλούνται εξαιτίας της υπέρυθρης ακτινοβολίας είναι ισχυρές όταν προκαλούν μεγάλη μεταβολή στη διπολική ροπή του μορίου. Η συχνότητα δόνησης ενός δεσμού μπορεί να υπολογιστεί με χρήση του νόμου του Hooke

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

όπου ν είναι η συχνότητα μιας δόνησης σε cm^{-1} , μ η ανοιγμένη μάζα (σε gr) των ατόμων που συμμετέχουν στον δεσμό, c η ταχύτητα του φωτός ($2.998 \cdot 10^{10} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$), k η σταθερά ισχύος του δεσμού (σε dyne cm^{-1}). Η ανοιγμένη μάζα λαμβάνεται από τη σχέση όπου m_1 και m_2 , είναι οι μάζες των ατόμων του δεσμού.

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

Το μέγεθος της σταθεράς ισχύος του δεσμού K μπορεί να συσχετισθεί με την ενέργεια διάσπασης του δεσμού. Έτσι ένας ισχυρός δεσμός συνήθως έχει μια μεγάλη σταθερά ισχύος δεσμού.

Η αρχή λειτουργίας της φασματοσκοπίας Υπέρυθρου Μετασχηματισμού Fourier με Αποσβένουσα Ολική Ανάκλαση (ATR-FTIR) βασίζεται στην ικανότητα των μορίων της εκάστοτε ένωσης να απορροφά υπέρυθρη ακτινοβολία. Με την απορρόφηση αυτή τα μόρια διεγείρονται με αποτέλεσμα την πραγματοποίηση δονήσεων τάσης και κάμψης. Αυτές χαρακτηριστικές δονήσεις των χημικών δεσμών κάθε ένωσης και κατ' επέκταση το φάσμα που προκύπτει είναι αντιπροσωπευτικό και συγκεκριμένο για τα χημικά στοιχεία που απαρτίζουν την ένωση. Αυτό το σήμα, διορθώνεται με ανάλυση Fourier.[58]

Στην προκειμένη περίπτωση έγινε χρήση μικρής ποσότητας των συμπλόκων και του υποκαταστάτη (SalH) και τοποθετήθηκαν πάνω στο διαμάντι του οργάνου το

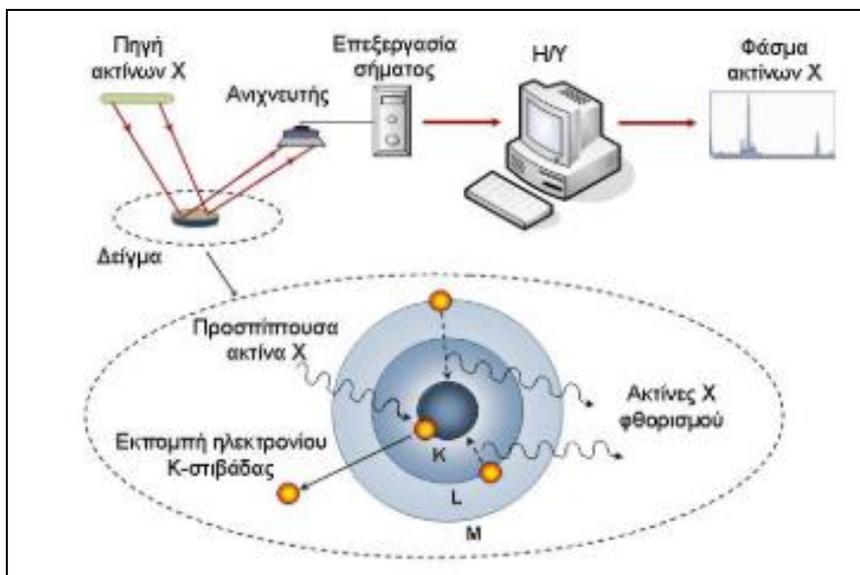
οποίο έχει υψηλό δείκτη διάθλασης και λήφθηκαν τα φάσματα της κάθε ένωσης από το όργανο Cary 630 FTIR της εταιρίας Agilent μέσω του υποστηριζόμενου software της εταιρίας το οποίο «τρέχει» το μηχάνημα με ονομασία MicroLab Expert.

Φασματοσκοπία XRF

Η φασματοσκοπία αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για περιπτώσεις ποσοτικής και ποιοτικής στοιχειακής ανάλυσης είτε σε περιπτώσεις στερεών, υγρών ενώσεων είτε διαλυμάτων τους. Η φασματοσκοπία XRF αποτελεί μια τεχνική η οποία σε σύγκριση με άλλες τεχνικές που θα απέδιδαν το ίδιο αποτέλεσμα, προτιμάται μιας και έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Τα πλεονεκτήματα αυτά είναι η ταχύτητά της ως τεχνική, δεν αποκλείει κάποιο στοιχείο παρα μόνον αυτών που είναι εκτός της ικανότητας διερεύνησης του, δεν καταστρέφει το δείγμα και εφαρμόζεται σε διάφορες τιμές συγκεντρώσεων με πολύ διευρυμένα όρια από 100% καθαρή ένωση έως και 1 ppm.[42]

Επιπλέον είναι μια τεχνική, γρήγορη χωρίς μεγάλη διαδικασία προετοιμασίας του δείγματος και η ανάλυση των φασμάτων είναι συνήθως απλή. Η αρχή λειτουργίας της βασίζεται στην διαδικασία κατά την οποία διεγείρονται τα μόρια των ατόμων του δείγματος πάντοτε σε ακτινοβολία με κατάλληλο μήκος κύματος ακτίνων X και εν συνεχεία ακολουθεί η ανίχνευση των ακτίνων X που εκπέμπει το δείγμα λόγω της επαναφοράς των διεγερμένων ατόμων στη βασική τους κατάσταση. Στο φάσμα XRF αυτό που αναμένεται να παρουσιάσει είναι μια σειρά χαρακτηριστικών ενεργειακών κορυφών. Η ενεργειακή θέση των κορυφών δίνει το αποτέλεσμα το οποίο καθορίζει τα στοιχεία του δείγματος (ποιοτική ανάλυση), ενώ βάσει της έντασής τους

υπολογίζονται οι σχετικές ή απόλυτες συγκεντρώσεις τους (ημιποσοτική ή ποσοτική ανάλυση).[42]



Εικόνα 16: Αρχή Λειτουργίας Μεθόδου XRF
http://old.uoi.gr/services/lab-net/net-web/XRF_gr.pdf

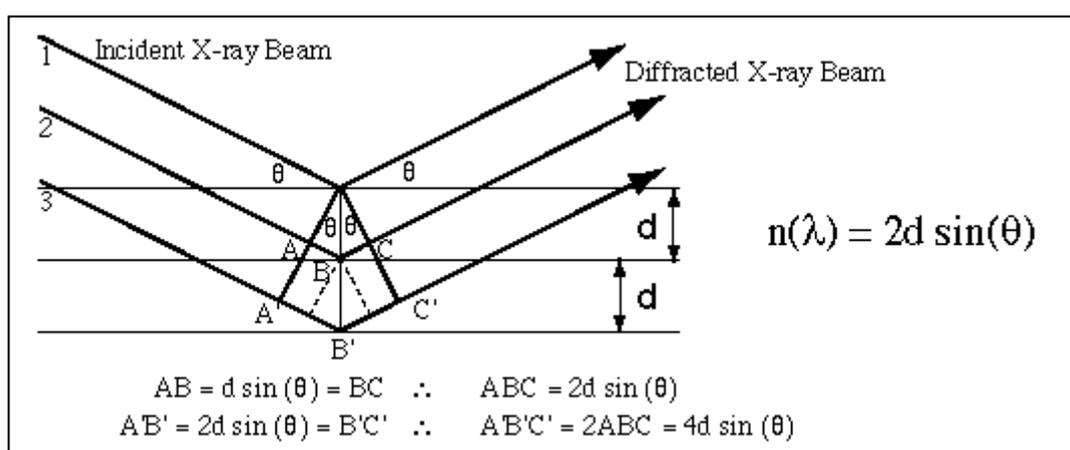
Πειραματικά πραγματοποιήθηκαν κάποιες διαδικασίες. Αρχικά κατασκευάστηκαν οι πρότυπες καμπύλες του ασβεστίου, του μαγνησίου και του στροντίου, με χρήση αλάτων εξαΰδατου χλωριούχου ασβεστίου, του εξαΰδατου νιτρικού μαγνησίου και του νιτρικού στροντίου για να μπορέσει να γίνει ο προσδιορισμός των μετάλλων στα σύμπλοκα. Η διαδικασία μέτρησης και για τις πρότυπες και για τις ενώσεις ήταν συγκεκριμένη. Αρχικά δημιουργήθηκαν δισκία τόσο για τις πρότυπες όσο και για τις ενώσεις, οι οποίες είχαν σε κάθε περίπτωση συγκεκριμένη ποσότητα τόσο ένωσης όσο και βορικού οξέος που ζυγίστηκαν σε αναλυτικό ζυγό. Στη συνέχεια κονιορτοποιήθηκαν με γουδί και το ομογενές στερεό συμπίεστηκε με μια ειδική πρέσα της εταιρίας Scatec, για τη δημιουργία δισκίου.

Τέλος τοποθετήθηκαν στον αναλυτή ο οποίος ήταν το μοντέλο Rigaku NEX QC EDXRF.

XRD και XRPD

Περίθλαση κύματος ονομάζεται το φαινόμενο κατά το οποίο μια ακτινοβολία που προσπίπτει σε οπή ή αντικείμενο-εμπόδιο που έχει διαστάσεις παρόμοιες με το μήκος κύματος η οπή ή το αντικείμενο-εμπόδιο συμπεριφέρεται σαν δευτερογενής πηγή του κύματος. Στην περίπτωση της Περίθλαση του κύματος δεν σχηματίζεται σκιά πίσω από το αντικείμενο-εμπόδιο ή το φράγμα που σχηματίζει την οπή.

Οι περιθλώμενες ακτίνες-X από μια οικογένεια επιπέδων ατόμων μέσα στους κρυστάλλους, όπως απέδειξε ο W.L. Bragg στις αρχές του 1800 συμβάλουν στο ανιχνευτή οπότε μπορεί να προσδιοριστεί η απόσταση ανάμεσα στα άτομα δεδομένου ότι η θετική συμβολή συνεπάγεται διαφορά διανυόμενης απόστασης από τις συμβαλλόμενες ακτινοβολίες ίση με το ακέραιο πολλαπλάσιο του μήκους κύματος της ακτινοβολίας



Εικόνα 17: Νόμος περίθλασης Bragg

<https://www.cif.iastate.edu/services/acide/xrd-tutorial/xrd>

Μόνο συγκεκριμένες συνθήκες που πληρούν την εξίσωση $n(\lambda) = 2d\sin(\theta)$ μπορούν να οδηγήσουν σε αυτές τις ανακλάσεις εξίσωση του Bragg. Το d είναι η απόσταση μεταξύ των ατομικών επιπέδων, ως θ ορίζεται η γωνία υπό την οποία προσπίπτουν οι ακτίνες X και n είναι ένας ακέραιος αριθμός (1,2,3,...n). [59]

Η ανάλυση των ατομικών και μοριακών δομών των συμπλόκων επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας κρυσταλλογραφία ακτίνων X, στην οποία τα άτομα του κρυστάλλου προκαλούν περίθλαση πολλαπλών κατευθύνσεων της προσπίπτουσας δέσμης ακτίνων X. Οι μονοκρυστάλλοι των συμπλόκων κατάλληλων για ανάλυση κρυστάλλων ελήφθησαν με αργή εξάτμιση του διαλύτη ddWater και DMSO σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν εντός του περιθλασίμετρου της εταιρία Bruker, μοντέλο Kappa apex 2. Αρχικά υπολογίστηκαν οι διαστάσεις κυψελίδας μέσω ανακλάσεων υψηλής έντασης. Οι κρύσταλλοι δεν καταστράφηκαν κατά τη συλλογή δεδομένων. Για την επίλυση των δομών χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό της Bruker SAINT Software package. [76], SADABS [77] και SUPERFLIP.[60]

Πίνακας 2: Πειραματικά δεδομένα των κρυσταλλικών δομών των συμπλόκων

Μοριακός Τύπος	$\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	$\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	$\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	$[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$
Μοριακό Βάρος (g/mol)	350.34	470.56	397.87	370.59
Κρυσταλλικό Σύστημα	monoclinic	orthorhombic	monoclinic	monoclinic
Space Group	C 2/c (15)	P b c n (60)	C 2/c (15)	P 2 ₁ /n (14)
a (Å)	16.464(5)	26.228(4)	16.7397(13)	6.8339(13)
b (Å)	11.547(3)	8.7016(11)	11.5346(9)	5.2016(8)
c (Å)	7.676(2)	9.4518(12)	7.9130(7)	23.082(4)
α (Å)	90	90	90	90
β (Å)	91.462(9)	90	91.305(2)	90.218(6)
γ (Å)	90	90	90	90
Volume (Å³)	1458.81	2157.14(5)	1527.49(2)	820.495
Z	4	4	4	2
T (K)	295	295	295	295
ρ calc (mg/m³)	1.595	1.449	1.730	1.500
R (%)	3.64	3.85	3.47	4.3
μ (mm⁻¹)	0.472	0.526	3.569	0.161
F(000)	728	984	800	388

Διαλυτότητα

Ως διαλυτότητα ορίζεται η ικανότητα μιας χημικής ουσίας να διαλυθεί σε μέσα σε κάποια άλλη. Αυτή η ικανότητα ορίζεται πάντα από το μέγιστο ποσότητας της ουσίας που μπορεί να διαλυθεί σε συγκεκριμένη θερμοκρασία και ποσότητα διαλύτη.

Η διαλυτότητα των χημικών στοιχείων μεταβάλλεται βάσει κάποιων παραγόντων. Συγκεκριμένα τα υγρά επηρεάζονται από την θερμοκρασία ενώ τα αέρια και από τη θερμοκρασία και από την πίεση.

Μικρή ποσότητα των συμπλόκων τοποθετήθηκε σε 12 δοκιμαστικούς σωλήνες, κάθε φορά για το κάθε σύμπλοκο, ώστε να ταυτοποιηθεί η διαλυτότητα τους παρουσία 800 μL των διαλυτών: n-εξάνιο, διμεθυλσουλφοξείδιο (DMSO), αιθανόλη (EtOH), μεθανόλη (MeOH), ακετονιτρίλιο (MeCN), τολουόλιο, χλωροφόρμιο (CHCl_3), διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2), διαιθυλαιθέρας (Et_2O), ακετόνη (CH_3COCH_3), διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF), και ddH₂O.

Φασματοσκοπία UV-Vis

Το χρώμα είναι ένα φασματικό μέγεθος που προκύπτει λόγω της διέγερσης από απορρόφηση της ορατής φωτεινής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας όταν αυτή έρχεται σε επαφή με τις διάφορες χημικές ενώσεις. Σε περίπτωση όπου παρατηρείται εμφάνιση χρώματος στην εκάστοτε ένωση τότε απορροφούν φως στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, δηλαδή απορροφούν ακτινοβολία μήκος κύματος από 380 έως 780 nm. [61]

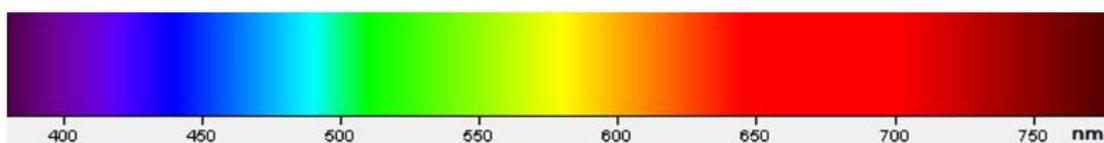
Κατά την πρόσπτωση πάνω στο υλικό ακτινοβολίας συγκεκριμένου μήκους κύματος από το ορατό φάσμα, τότε δύο διαδικασίες πραγματοποιούνται. Πρώτον,

μέρος της απορροφάται και το υπόλοιπο ανακλάται ή διαπερνά το υλικό. Αυτό προσδίδει το φυσικό χαρακτηριστικό του υλικού να παρατηρείται ως έγχρωμο και το χρώμα του είναι κάθε φορά η συνιστώσα όπου συνδυάζονται όλες οι ακτινοβολίες οι οποίες δεν απορροφούνται από το υλικό.

Ο άνθρωπος από την άλλη αντιλαμβάνεται μόνον το συμπληρωματικό χρώμα των ακτινοβολιών που απορρίφθηκαν από το υλικό. [61] Η απορρόφηση του φωτός από το δείγμα μετράται μέσω του φασματοφωτόμετρου και καταγράφεται το φάσμα της απορρόφησής του [62]. Η υπεριώδης (UV) περιοχή αναφέρεται σε μήκη κύματος 185- 380 nm, ενώ η ορατή (Vis) περιοχή αναφέρεται σε μήκη κύματος 380-780 nm.[62]

Είδη διεγέρσεων:

a) $d \rightarrow d$ (μικρό ϵ) εμφανίζεται στο ορατό



Εικόνα 18: Η περιοχή ορατού στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα

<https://repository.kallipos.gr/handle/11419/6174>

b) μεταφορά φορτίου (μεγάλο ϵ), εμφανίζονται στο υπεριώδες

i) LMCT (ligand to metal charge transfer)

ii) MLCT (metal to ligand charge transfer)

iii) $\pi^* \leftarrow \pi$, $\pi^* \leftarrow n$, $\sigma^* \leftarrow \sigma$

Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική αυτή ώστε να ταυτοποιηθεί η σταθερότητα των συμπλόκων στις 0 h και 120 h αλλά και του υποκαταστάτη SalH. Η τελική συγκέντρωση όπου μετρήθηκαν όλα τα δείγματα ήταν $2 \cdot 10^{-4}$ M σε κυψελίδα τελικού όγκου 2 mL. Για την αποφυγή εμφάνισης κορυφών του διαλύτη

πραγματοποιήθηκε στην αρχή της διαδικασίας μηδενισμός του οργάνου με τον διαλύτη όπου στην προκειμένη περίπτωση ήταν το DMSO. Τα φάσματα λήφθηκαν και απεικονίστηκαν με την χρήση του συμβεβλημένου software από την εταιρία του οργάνου, το M. Wave Professional 1.0 και το όργανο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το UV-Vis φασματοφωτόμετρο με κωδικό μοντέλου PC UV 1600 προϊόν της εταιρίας VWR.

Φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$

Ο Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (NMR) είναι μια ισχυρή αναλυτική τεχνική η οποίας χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της δομής και των ιδιοτήτων των μορίων. Η αρχή λειτουργίας του βασίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες των ατομικών πυρήνων, και πιο συγκεκριμένα επηρεάζει και μεταβάλλει την περιστροφή (spin) και τη μαγνητική ροπή τους. [63]

Στο NMR, το δείγμα εισέρχεται εντός ενός ισχυρού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, το οποίο προκαλεί ευθυγράμμιση των πυρήνων με το πεδίο. Στη συνέχεια, με την εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων στο δείγμα, προκαλεί διέγερση των πυρήνων με τελικό αποτέλεσμα την εκπομπή σημάτων, τα οποία μεταφράζονται στην συνέχεια και απεικονίζονται ως φάσματα. [63]

Τα φάσματα αυτά του NMR, παρέχουν πληροφορίες τόσο για το χημικό περιβάλλον όσο και για τις αλληλεπιδράσεις των πυρήνων εντός του δείγματος ανάλυσης. Οι συχνότητες και οι εντάσεις αυτών των σημάτων, αναλύονται από τους επιστήμονες και μέσω του τρόπου αυτού συλλέγουν πληροφορίες μέσω των οποίων καθορίζουν τους τύπους των πυρήνων που υπάρχουν καθώς και τη σχετική τους αφθονία και το χημικό τους περιβάλλον.[63]

Το NMR χρησιμοποιείται ως αναλυτική τεχνική σε πολλούς επιστημονικούς κλάδους και συγκεκριμένα στην χημεία, βιοχημεία και ιατρική. Τέλος το NMR χαρακτηρίζεται ως μια τεχνική αρκετά ευέλικτη και μη καταστρεπτική η οποία παρέχει πληροφορίες και δεδομένα για τη δομή, τη δυναμική και τις αλληλεπιδράσεις των μορίων, αποτελώντας έτσι μια τεχνική τεράστιας σημασίας για την προαγωγή της επιστημονική έρευνα και των ιατρικών διαγνώσεων.[63]

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν όλα τα σύμπλοκα καθώς και ο υποκαταστάτης (SalH) με την φασματοσκοπία NMR. Συγκεκριμένα προετοιμάστηκαν διαλύματα όπου περιείχαν περίπου 10 mg της ουσίας κάθε φορά που ήταν προς ανάλυση και ακολουθούσε διάλυσή της με DMSO-*d*₆ και λήφθηκαν όλα τα φάσματα σε 0 h, 48 h και 2 weeks προκειμένου να παρατηρηθεί η σταθερότητα των δομών. Η ανάλυση έγινε στο όργανο AC 250 MHz FT-NMR, προϊόν της εταιρείας Bruker.

Βιολογικές Μελέτες

Μελέτη *in vivo* τοξικότητας

Δοκιμή Artemia Salina

Η *Artemia salina*, ένα ζωοπλαγκτονικό καρκινοειδές που βρίσκεται σε συστήματα θαλασσινού νερού, είναι μια δημοφιλής ζωντανή τροφή για ψάρια και υδρόβια ασπόνδυλα. Αντιμετωπίζει υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε ρυπαντικές ουσίες και αλληλεπιδρά με το υδάτινο περιβάλλον. Οι προνύμφες γαρίδας αποτελούν κατάλληλο πρότυπο σύστημα για δοκιμές οξείας τοξικότητας λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας τους σε τοξικούς παράγοντες. [64]

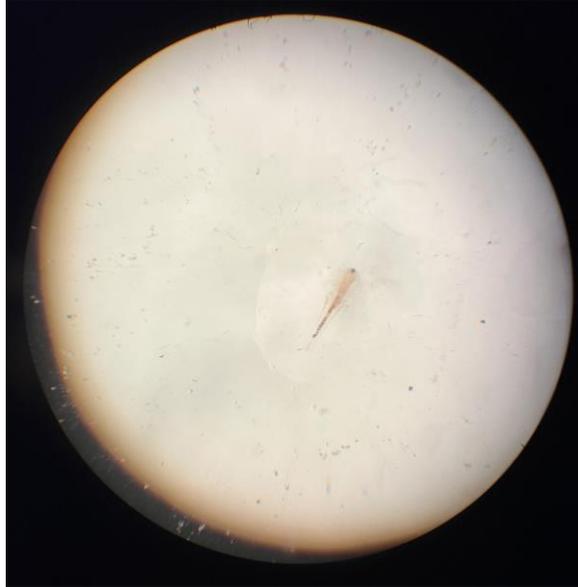
Η *Artemia. salina* είναι ένας δημοφιλής πρότυπος οργανισμός για τοξικολογικές δοκιμές λόγω του σύντομου κύκλου ζωής της, της ευκολίας καλλιέργειας, της υψηλής παραγωγής απογόνων, της εμπορικής διαθεσιμότητας, της διαθεσιμότητας όλο το χρόνο, του χαμηλού κόστους, της ασφάλειας και της μη απαιτούμενης σίτισης κατά τη διάρκεια των δοκιμών. Τα τελικά σημεία για την τοξικολογική αξιολόγηση περιλαμβάνουν την εκκόλαψη, τη θνησιμότητα, την κολύμβηση, τη μορφολογία και τους βιοδείκτες. [64]

Η δοκιμασία συσχετίζεται καλά με δεδομένα τοξικότητας από τρωκτικά και ανθρώπους, καθιστώντας την κατάλληλη για προκαταρκτικά αποτελέσματα. Τα είδη *Artemia* έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δοκιμή της οξείας τοξικότητας τοξικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων βαρέων μετάλλων, φυτοφαρμάκων, νανοσωματιδίων, βιοδραστικών μορίων, φυσικών εκχυλισμάτων και συμπλόκων μετάλλων.[64]

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η εξής, 1 gr αυγών τοποθετήθηκαν σε διαχωριστική χοάνη 2 λίτρων όπου και ενυδατώθηκαν σε 500 mL εμφιαλωμένου νερού για 1 ώρα. Με το πέρας της 1 ώρας προστέθηκαν εντός της χοάνης 17 gr θαλασσινού αλατιού και προσαρμόστηκε ένα ειδικό μηχάνημα το οποίο ήταν μια αντλία αέρα ώστε να επιτευχθεί αερισμός των αυγών. Ακολούθησε επώασή τους σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες υπό συνεχή φωτισμό. Μόλις εκκολάφθηκαν τα αυγά ακολούθησε και η διαδικασία του πειράματος τοξικότητας.

Συγκεκριμένα συλλέχθηκαν οι προνύμφες της *Artemia Salina* και επώαστηκαν σε παρουσία 50, 250 και 500 μM του κάθε συμπλόκου σε τελικό όγκο 1 mL NaCl 0.9% για 24 ώρες στους 25°C. Μετά τη διέλευση των 24 ωρών παρατηρήθηκαν οι προνύμφες στο μικροσκόπιο όπου έγινε η αναζήτηση και η καταμέτρηση των ζωντανών και των νεκρών προνυμφών εντός του πηγαδιού. Για να διαπιστωθεί ο θάνατος μιας προνύμφης απαιτεί την απόλυτη ακαμψία τόσο εξωτερικά όσο και

εσωτερικά για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε και για τα 4 σύμπλοκα με 3 επαναλήψεις στην κάθε συγκέντρωση.[64]



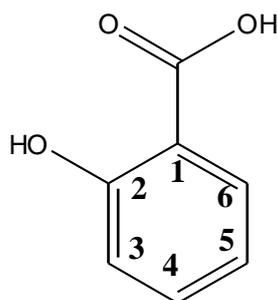
Εικόνα 19: Φωτογραφία Artemia Salina κατά την παρατήρηση αποτελεσμάτων

Δ. Αποτελέσματα - Συζήτηση

Σύνθεση και χαρακτηρισμός

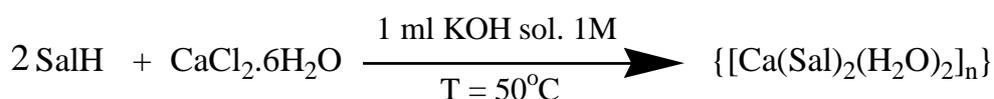
Η σύνθεση των συμπλόκων έγινε με απευθείας αντίδραση άλατος της αλκαλικής γαίας με το μετα καλίου άλας τους σαλικυλικού οξέος (Εικόνα 20) σε αναλογία ένα προς 2. Αρχικά οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με αναλογία moles 1:1. Παρατηρήθηκε όμως βάσει της κρυσταλλικής δομής που προέκυψε ότι σε κάθε περίπτωση η αναλογία μετάλλου / σαλικυλικού οξύ είναι 1 μέταλλο προς 2 υποκαταστάτες (Εικόνα 21). Στη συνέχεια όλες οι αντιδράσεις σύνθεση των συμπλόκων πραγματοποιήθηκαν σε αναλογία 1 προς 2 μέταλλο προς υποκαταστάτη. Η σύνθεση του μετά καλίου άλατος σαλικυλικού οξέος έγινε με εξουδετέρωση του οξέος με διάλυμα KOH 1 M κατά τη διαδικασία της αποπρωτονίωσης του σαλικυλικού οξέος σε μοριακή αναλογία $\text{SalH} / \text{KOH} = 1:1.2$. Κρύσταλλοι κατάλληλη για ανάλυση με ακτίνες X προέκυψαν με αργή εξάτμιση του μητρικού διαλύτη ddH₂O. Ο μοριακός τύπος των συμπλόκων προσδιορίστηκε με φασματοσκοπικές μεθόδους και κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Οι κρύσταλλοι είναι σταθεροί και διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου και σε μέρος με σκιά.

Επίσης παρακάτω παρατίθενται οι εικόνες με τη δομή του σαλικυλικού οξέος, με συγκεκριμένα γράμματα να αντιστοιχούν στους άνθρακες του βενζοϊκού δακτυλίου μιας και είναι απαραίτητο για την μετέπειτα ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και η συνολική αντίδραση για την δημιουργία του κάθε συμπλόκου.

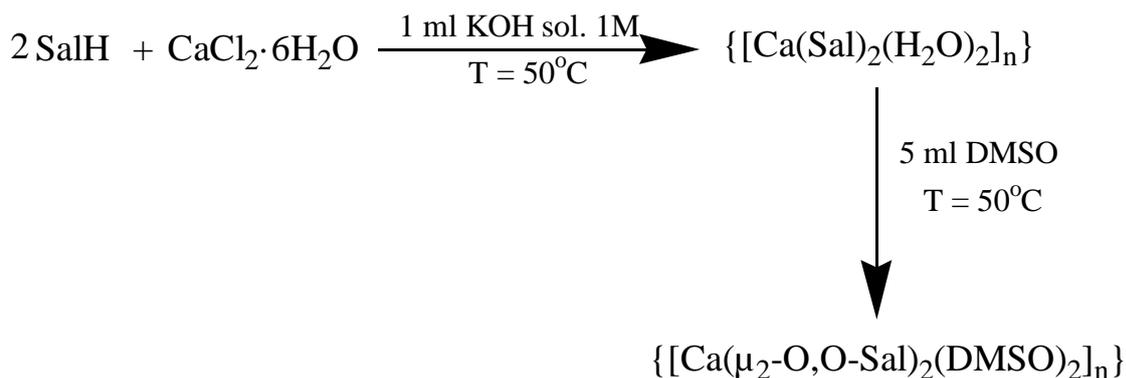


Εικόνα 20: Δομή Σαλικυλικού Οξέος

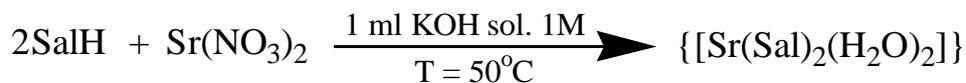
Σύνθεση $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$:



Σύνθεση $\{[Ca(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$:



Σύνθεση $\{[Sr(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$:



Σύνθεση $[Mg(Sal)_2(H_2O)_4]$:



Εικόνα 21: Συνθετική οδός για τη παρασκευή των ενώσεων

Διαλυτότητα

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος διαλυτότητας συμπλόκων και προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα. Αρχικά είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι όλα τα σύμπλοκα είναι εξαιρετικά διαλυτά στο νερό, το διμεθυσουλφοξείδιο, την μεθανόλη και την ακετόνη. Τα $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ είναι επίσης διαλυτά στο διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και το ακετονιτρίλιο (MeCN). Το $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ είναι διαλυτό επίσης στο διμέθυλμεθαναμίδιο (DMF) και το χλωροφόρμιο (CHCl_3) και το $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ είναι επίσης διαλυτό στο διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2), το ακετονιτρίλιο (MeCN) και στο διμεθυλμεθαναμίδιο (DMF).

Σημείο Τήξεως

Στην παρούσα διπλωματική κατά την διαδικασία μελέτης και χαρακτηρισμού των συμπλόκων πραγματοποιήθηκε και ο προσδιορισμός των σημείων τήξεώς τους. Μετρήθηκε με τη μέθοδο ανοικτών σωλήνων, με σταθερή και διαρκής αύξηση της θερμοκρασίας. Η τελικές τιμές που προέκυψαν δεν έχουν διορθωθεί.

Κατα την εκτέλεση της διαδικασίας προσδιορισμού του σημείου τήξεως, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα. Το σημείο τήξεως του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ είναι οι 199.3-202.4°C. Το $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ παρατηρήθηκε πως έχει σημείο τήξεως τους 201.8-205.3°C και για τα δύο σύμπλοκα του Sr(II) και του Mg(II), $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ αντίστοιχα με αύξηση της θερμοκρασίας έως και τους 250°C παρατηρήθηκε ότι το σύμπλοκο του στροντίου έχει σημείο τήξεως τους 197.2-199.7°C, ενώ στο σύμπλοκο μαγνησίου δεν προκλήθηκε τήξη του, πράγμα που σημαίνει ότι το σημείο τήξεως του είναι >250°C.

Πίνακας 3: Διαλυτότητα συμπλόκων σε διαφορετικούς διαλύτες

<i>Διαλύτης</i>	$\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$	$\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$	$\{[Sr(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$	$[Mg(Sal)_2(H_2O)_4]$
Toluene	-	-	-	-
Et₂O	-	-	-	-
Hexane	-	-	-	-
Acetone	+	+	+	+
CH₂Cl₂	+	+	-	+
MeCN	+	+	-	+
CHCl₃	-	-	+	-
MeOH	+	+	+	+
EtOH	+	+	+	+
DMF	-	-	+	+
DMSO	+	+	+	+
H₂O	+	+	+	+

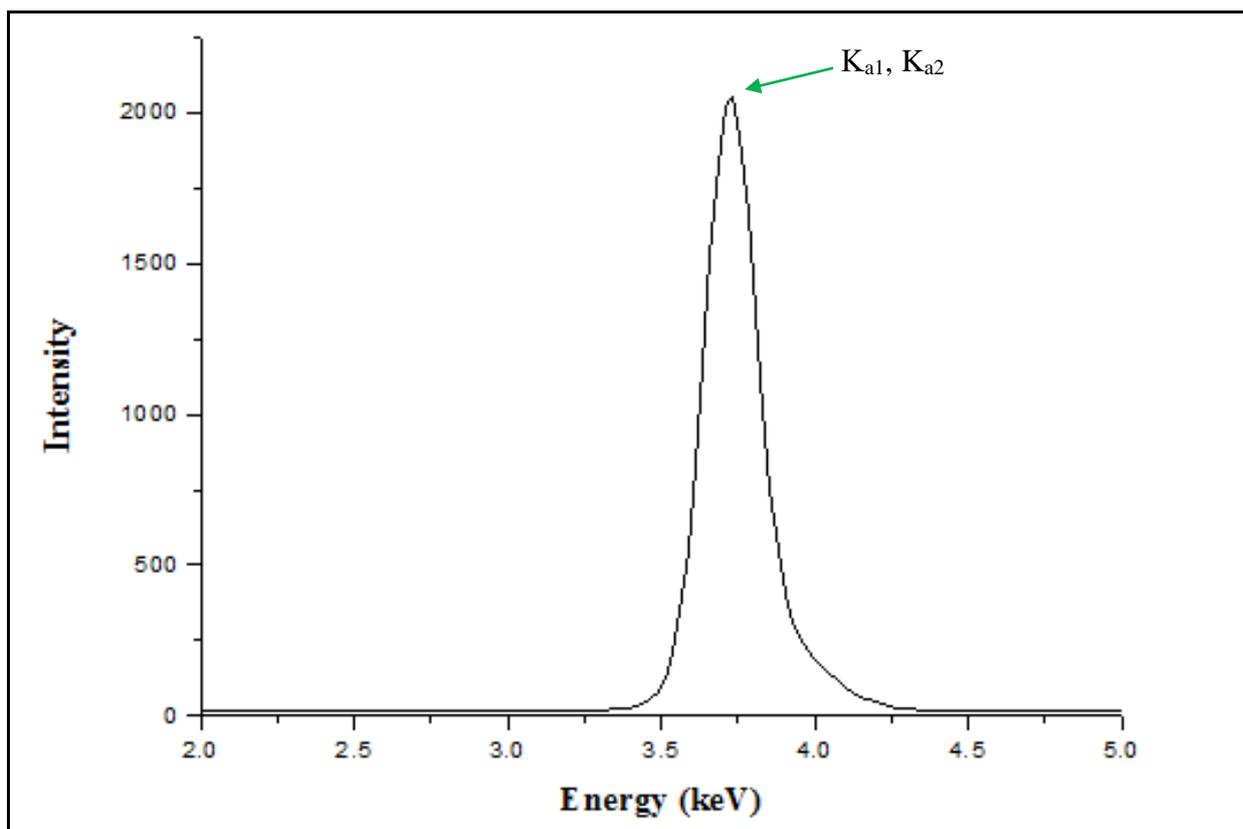
Επίσης προσδιορίστηκε το σημείο τήξεως του σαλικυλικού οξέος και συγκεκριμένα μετρήθηκε και ταυτοποιήθηκε στους 155.7-157.5°C, τιμές που επιβεβαιώνουν αρχικά την βιβλιογραφική τιμή του στους 158°C καθώς και επίσης αποτελούν ένδειξη σύνθεσης των νέων συμπλόκων. [65]

Φασματοσκοπία XRF

Στα σύμπλοκα η παρουσία των μετάλλων Mg, Ca και Sr επιβεβαιώθηκε μέσω της φασματοσκοπίας XRF. Συγκεκριμένα αναγνωρίστηκαν οι χαρακτηριστικές ακτινοβολίες εκπομπής φθορισμού των Mg, Ca και Sr στα φάσματα του κάθε συμπλόκου που δόθηκαν από το όργανο και στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντιπαραβολή των πειραματικών με τις θεωρητικές τιμές των κορυφών και έτσι επιβεβαιώθηκαν τα αποτελέσματα. (πίνακες 3, 4, 5, 6 και εικόνες 12, 13, 14, 15).

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Ca στο $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$

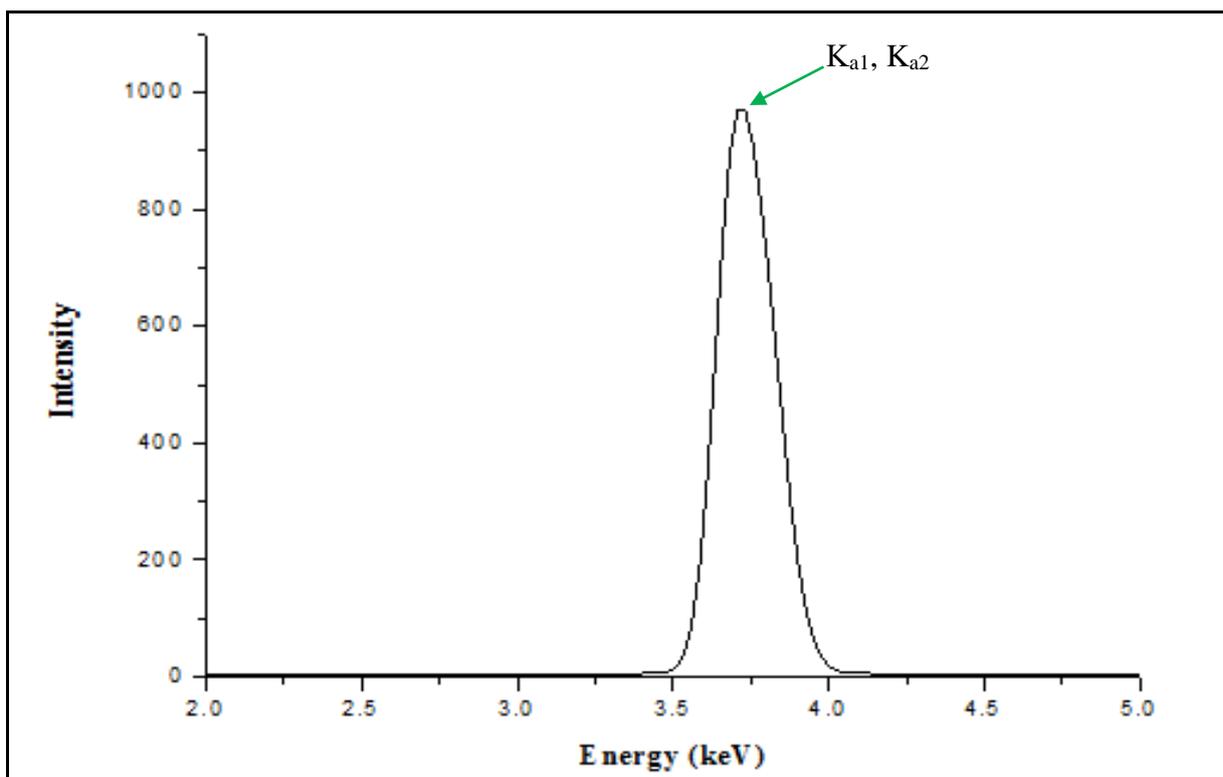
Φασματικές γραμμές Ca	Θεωρητική Ενέργεια Ca (keV)	Πειραματική Ενέργεια Ca (keV)
K_{a1}	3.69	3.70
K_{a2}	3.69	3.72
K_b	4.01	-



Εικόνα 22: Φάσμα XRF του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Ca στο $\{[\text{Ca}(\mu\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$

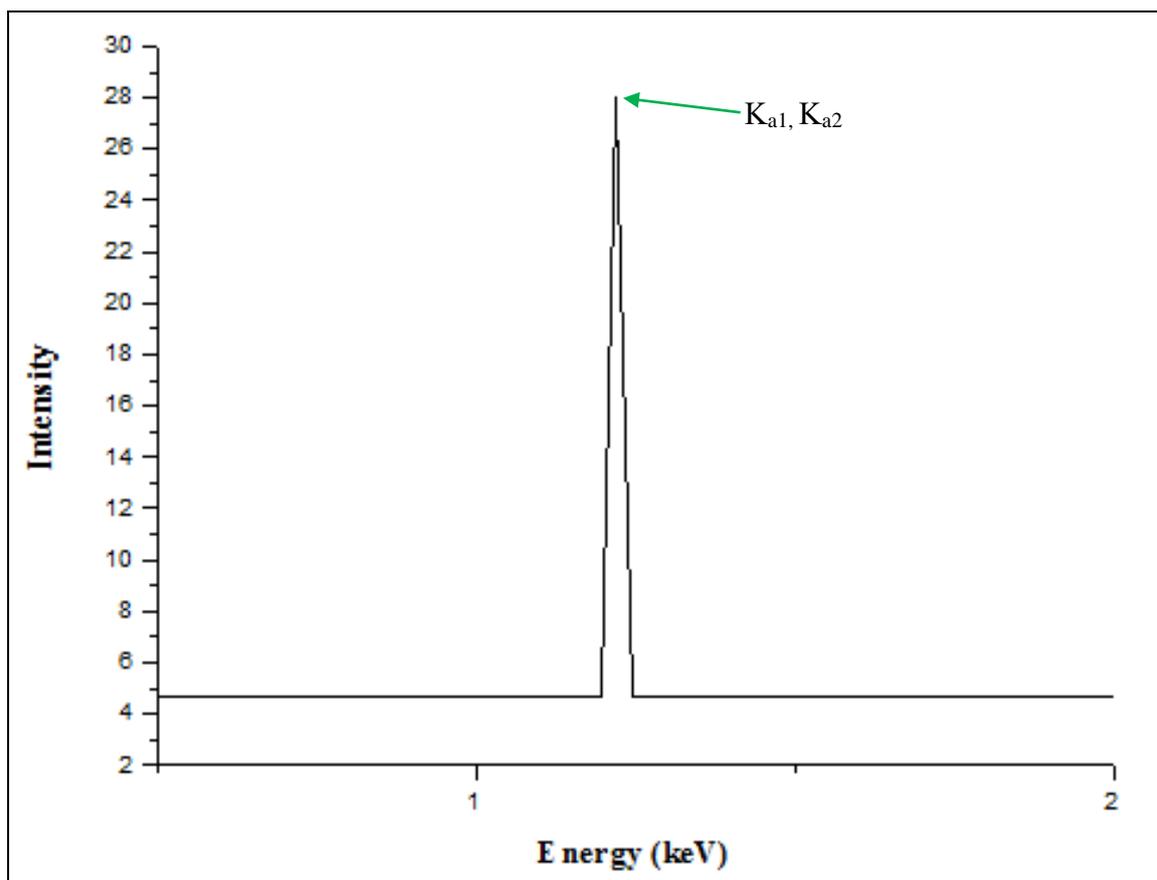
Φασματικές γραμμές Ca	Θεωρητική Ενέργεια Ca (keV)	Πειραματική Ενέργεια Ca (keV)
K_{a1}	3.69	3.70
K_{a2}	3.69	3.70
K_b	4.01	-



Εικόνα 23: Φάσμα XRF του $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Mg

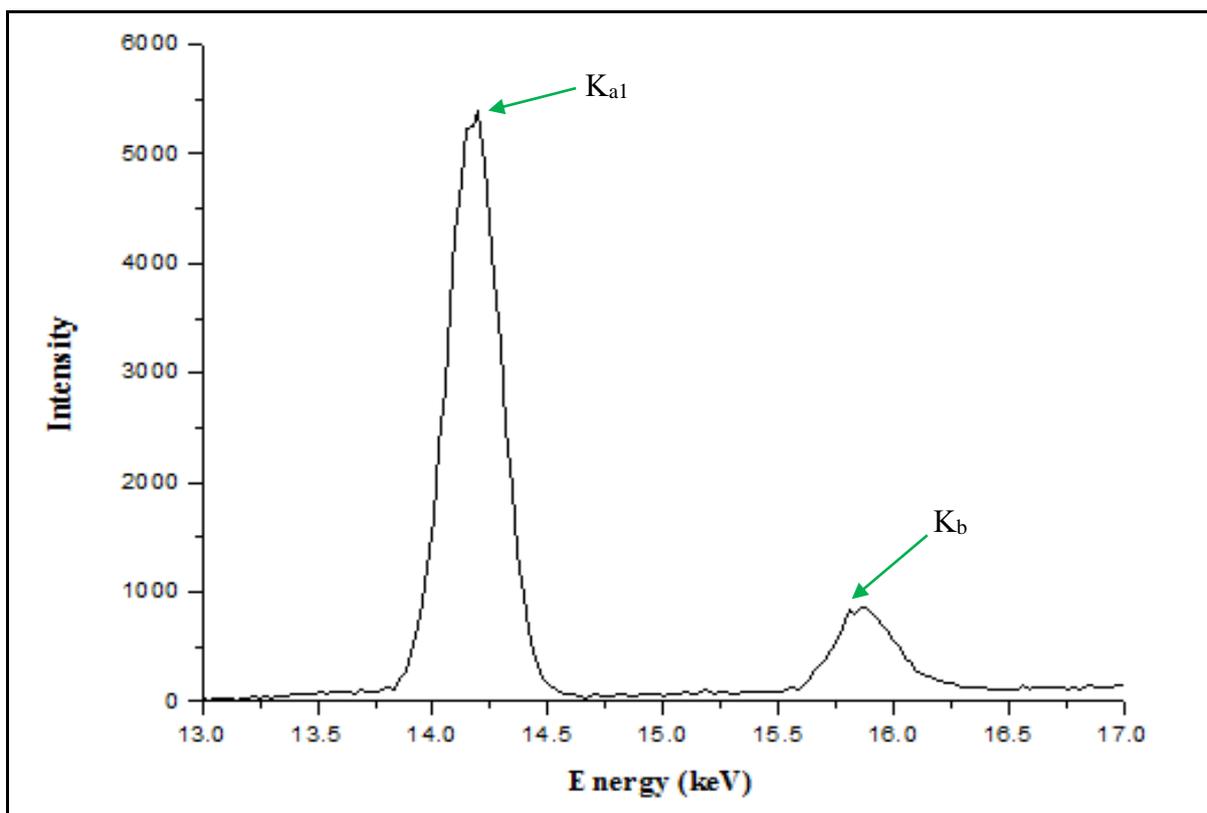
Φασματικές γραμμές Mg	Θεωρητική Ενέργεια Mg (keV)	Πειραματική Ενέργεια Mg (keV)
K_{a1}	1.25	1.26
K_{a2}	1.25	1.26
K_b	1.30	-



Εικόνα 24: Φάσμα XRF του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικές ενέργειες (keV) φασματικών γραμμών Sr

Φασματικές γραμμές Sr	Θεωρητική Ενέργεια Sr (keV)	Πειραματική Ενέργεια Sr (keV)
K_{a1}	14.17	14.17
K_{a2}	14.10	-
K_b	15.84	15.89



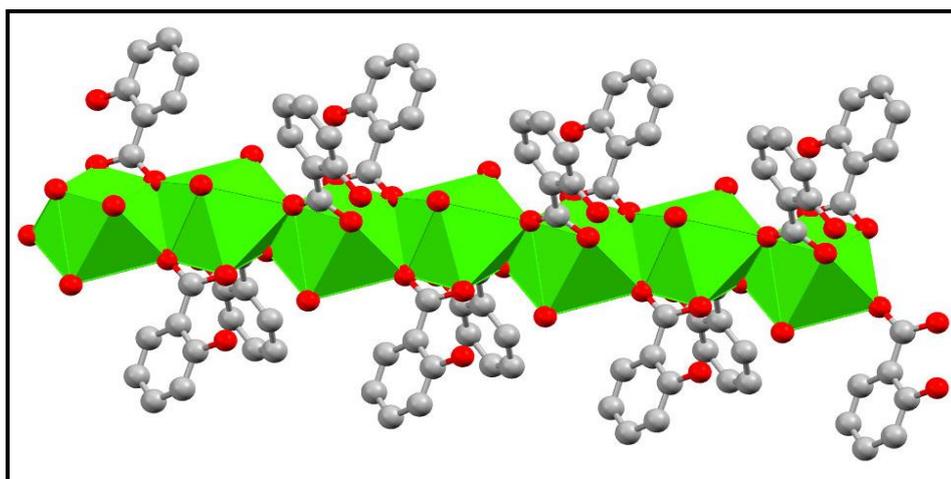
Εικόνα 25: Φάσμα XRF του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

XRD & XRPD

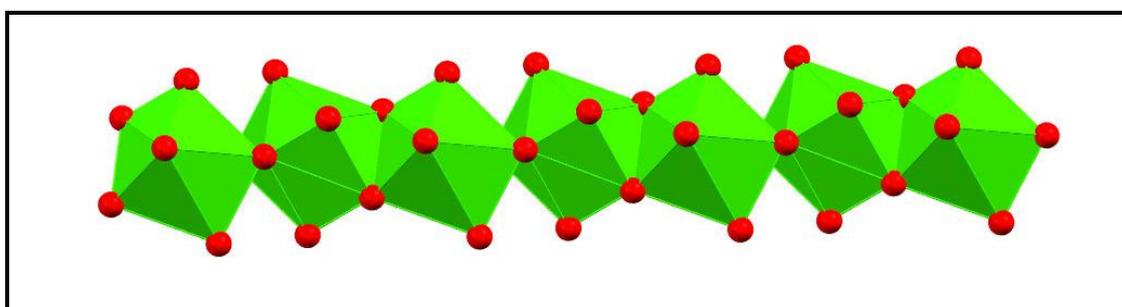
Single crystal XRD

Μέσω της κρυσταλλογραφίας ακτίνων X μονοκρυστάλλου ταυτοποιήθηκαν οι κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων (Εικόνες 26-33). Βάσει των κρυσταλλικών δομών παρατηρήθηκε ότι τα σύμπλοκα ασβεστίου και στροντίου αποτελούν πολυμερή με δομές $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, ενώ τα σύμπλοκο μαγνησίου αποτελεί ένα μονομερές με δομή $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Παρόμοιες κρυσταλλικές δομές παρουσιάζουν είδη δημοσιευμένες ενώσεις $\{[\text{Ca}(p\text{-NH}_2\text{-Sal})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{COO})]_n(\text{H}_2\text{O})\}$, $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. **[66,67]**

Το μεταλλικό κέντρο του Ca στο σύμπλοκο $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ είναι οκταενταγμένο και έχει διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος (Εικόνα 25 a,b). Η ένταξη του Ca στο $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ πραγματοποιείται μέσω 4 καρβοξυλικών ατόμων οξυγόνου από τα 2 μόρια σαλικυλικού οξέος και 2 ατόμων οξυγόνου από 2 μόρια νερού. Επίσης παρατηρείται και η δημιουργία γεφυρωτικού δεσμού μεταξύ μιας δομικής μονάδας $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\}$ μέσω ατόμου O από την καρβοξυλική ομάδα του με τη δεύτερη δομική μονάδα. Η ένωση είναι ομοιοπολικό πολυμερές (Εικόνα 25 a,b). Επίσης είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι οι δεσμοί Ca-O γύρω από κάθε μεταλλικό κέντρο είναι ασύμμετροι (Ca-O1 = 2.490 Å και Ca-O2 = 2.629 Å).

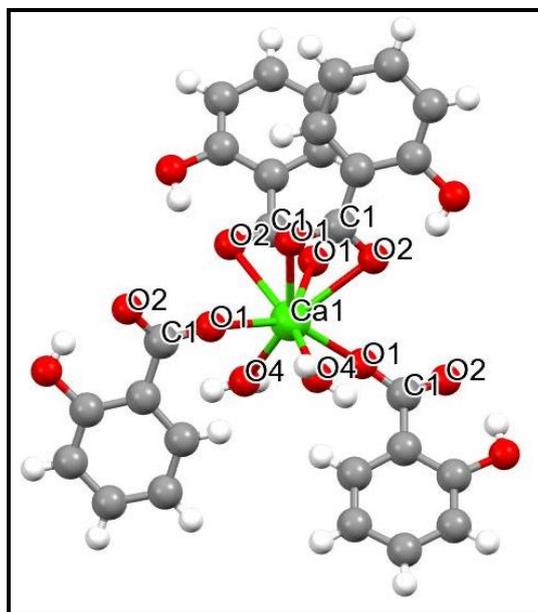


(a)



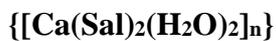
(b)

Εικόνα 26 (a,b): Διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$



Εικόνα 27: Δομή του συμπλόκου $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

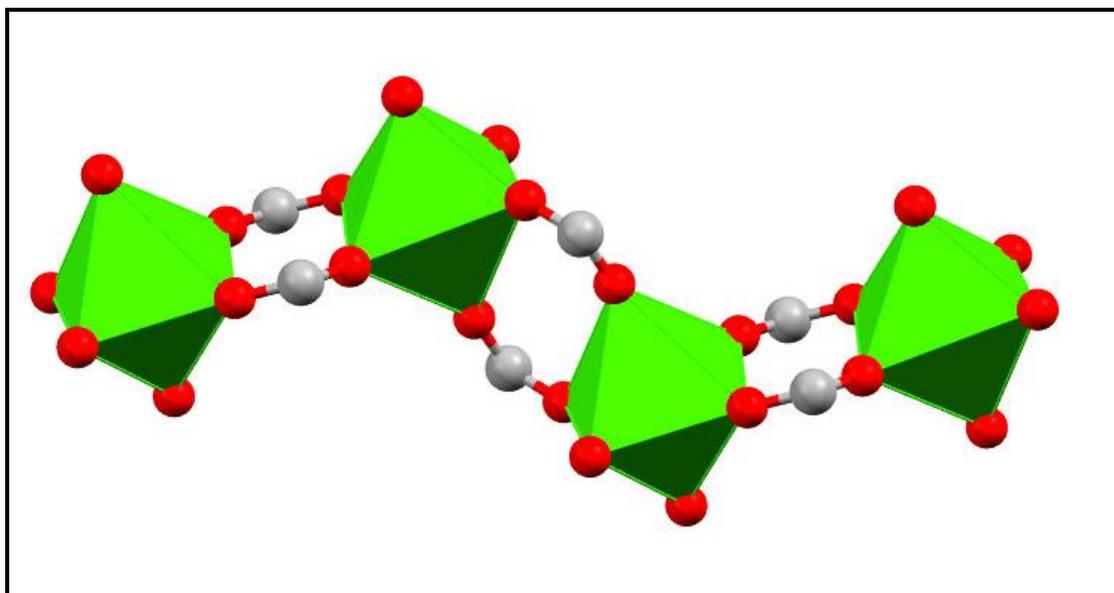
Πίνακας 8: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο



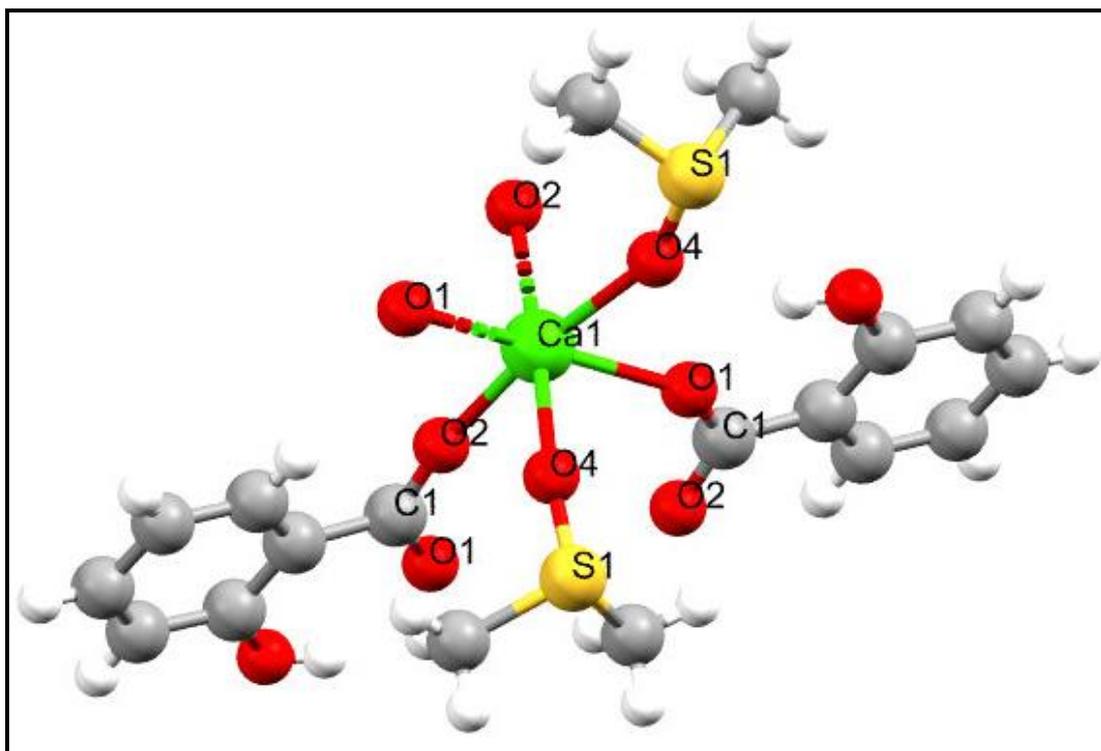
Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]	Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]
Ca1 - O1	2.49	O2-Ca1-O4	153.93
Ca1 - O2	2.629	O2-Ca1-O1	117.73
Ca1 - O4	2.385	O2-Ca1-O4	84.07
Ca1 - O1'	2.409	O2-Ca1-O1	74.29
O1-Ca1-O2	50.8	O2-Ca1-O1	82.15
O1-Ca1-O4	151.43	O2-Ca1-O2	98.73
O1-Ca1-O1	70.66	O4-Ca1-O1	88.34
O1-Ca1-O4	88.15	O4-Ca1-O4	104.78
O1-Ca1-O1	92.24	O4-Ca1-O1	73.8

O1-Ca1-O1	132.93	O1-Ca1-O1	132.93
O1-Ca1-O2	74.29	O1-Ca1-O1	150.77

Το μεταλλικό κέντρο του Ca στο σύμπλοκο $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$ είναι εξαενταγμένο και έχει οκταεδρική γεωμετρία. Δύο αποπρωτονιωμένα μόρια σαλικυλικού οξέος εντάσσονται στο ασβέστιο δημιουργώντας μια δομική μονάδα. Στη σφαίρα ένταξης υπάρχουν και δύο οξυγόνα από το DMSO ενώ την οκταεδρική γεωμετρία συμπληρώνουν δύο οξυγόνα από γειχωρικά μόρια σαλικυλικού οξέος. Δύο δομικές μονάδες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω 2 ατόμων οξυγόνου των καρβοξυλικών ομάδων ενός δεύτερου μορίου για τη δημιουργία δεσμού με το Ca του πρώτου μορίου και έτσι γειχωρώνονται μεταξύ τους τα δύο μόρια $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$. Τελικά δημιουργείται μια πολυμερική αλυσίδα οκταέδρων με ομοιοπολικούς δεσμούς.



Εικόνα 28: Η οκταεδρική γεωμετρία του $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$



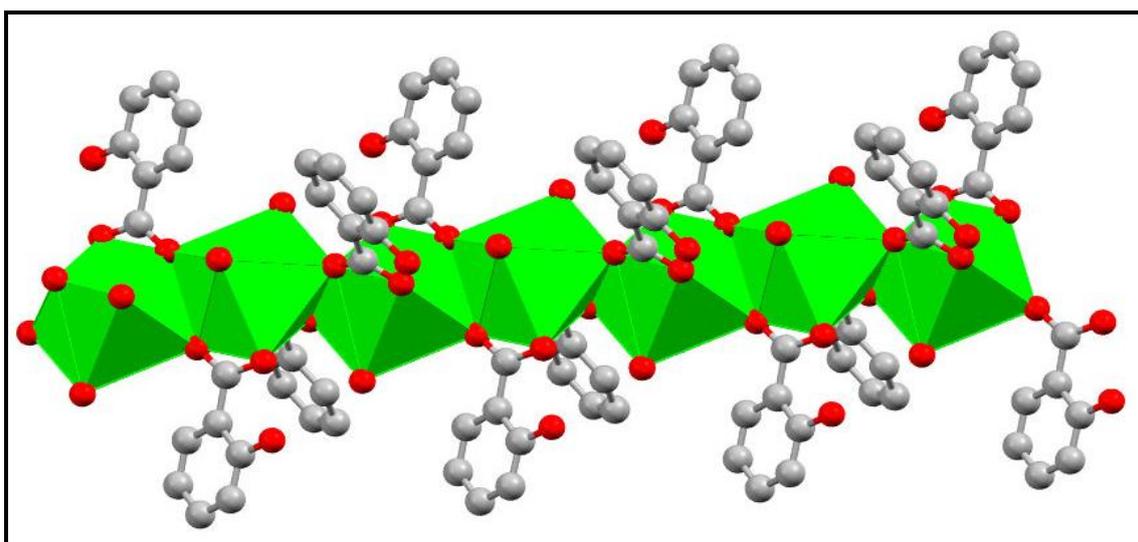
Εικόνα 29: Δομή του συμπλόκου $\{[Ca(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$

Πίνακας 9: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $\{[Ca(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$

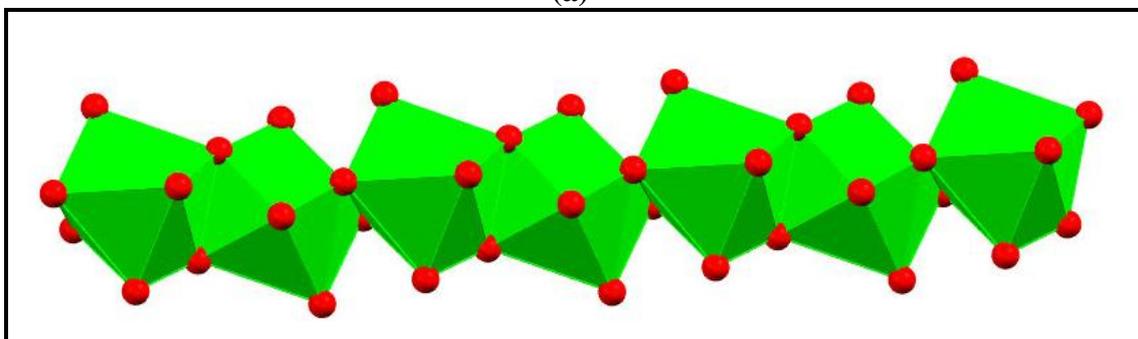
Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]	Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]
Ca1-O1	2.352	O4-Ca1-O4	87.83
Ca1-O4	2.332	O4-Ca1-O1	78.63
Ca1-O2	2.279	O4-Ca1-O2	172.1
Ca1-O4	2.332	O2-Ca1-O4	172.1
Ca1-O1	2.352	O2-Ca1-O1	93.8
Ca1-O2	2.279	O2-Ca1-O2	93.96
O1-Ca1-O4	92.99	O4-Ca1-O1	92.99
O1-Ca1-O2	94.07	O4-Ca1-O2	89.57

O1-Ca1-O4	78.63	O1-Ca1-O2	94.07
O1-Ca1-O1	168.45	Ca1-O1-C1	142.8
O1-Ca1-O2	93.8	C1-O2-Ca1	166.9
O4-Ca1-O2	89.57	Ca1-O4-S1	110.8

Το μεταλλικό κέντρο του Sr στο σύμπλοκο $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ είναι οκταενταγμένο και έχει διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος (εικόνα 26 a,b). Η ένωση είναι ομοιοπολικό πολυμερές (Εικόνα 29α,β). Η κάθε δομική μονάδα του πολυμερούς αποτελείται από ένα μεταλλικό κέντρο Sr.



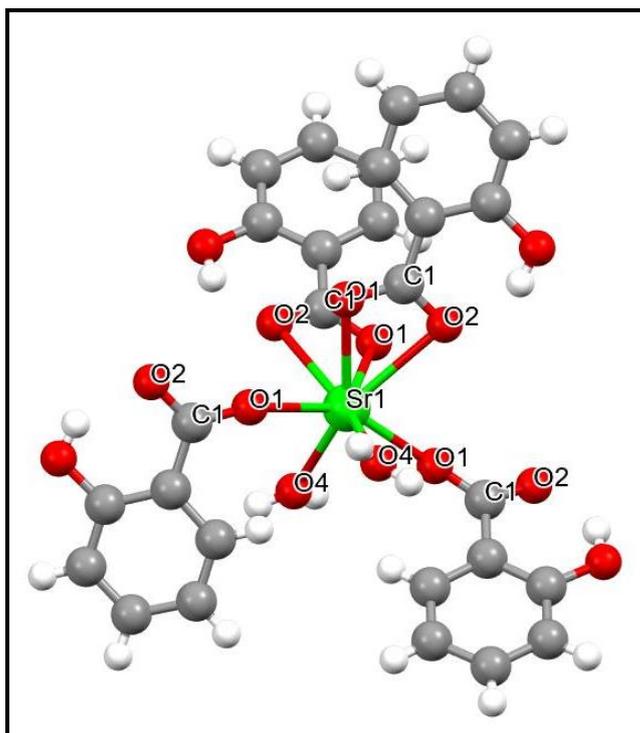
(a)



(b)

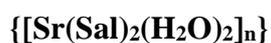
Εικόνα 30 (a,b): Διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

Η ένταξη του Sr στο $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ πραγματοποιείται μέσω 4 καρβοξυλικών ατόμων οξυγόνου από τα 2 μόρια σαλικυλικού οξέος (Sr-O1 = 2.613 Å και Sr-O2 = 2.748 Å) και 2 ατόμων οξυγόνου από 2 μόρια νερού. Επισημαίνεται ότι η δημιουργία ασύμμετρων δεσμών Sr-O. Επίσης παρατηρείται και η δημιουργία γεφυρωτικού δεσμού ανάμεσα στις δομικές μονάδες μέσω μορίου O από την καρβοξυλική ομάδα του με το δεύτερο μόριο.



Εικόνα 31: Δομή του συμπλόκου $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

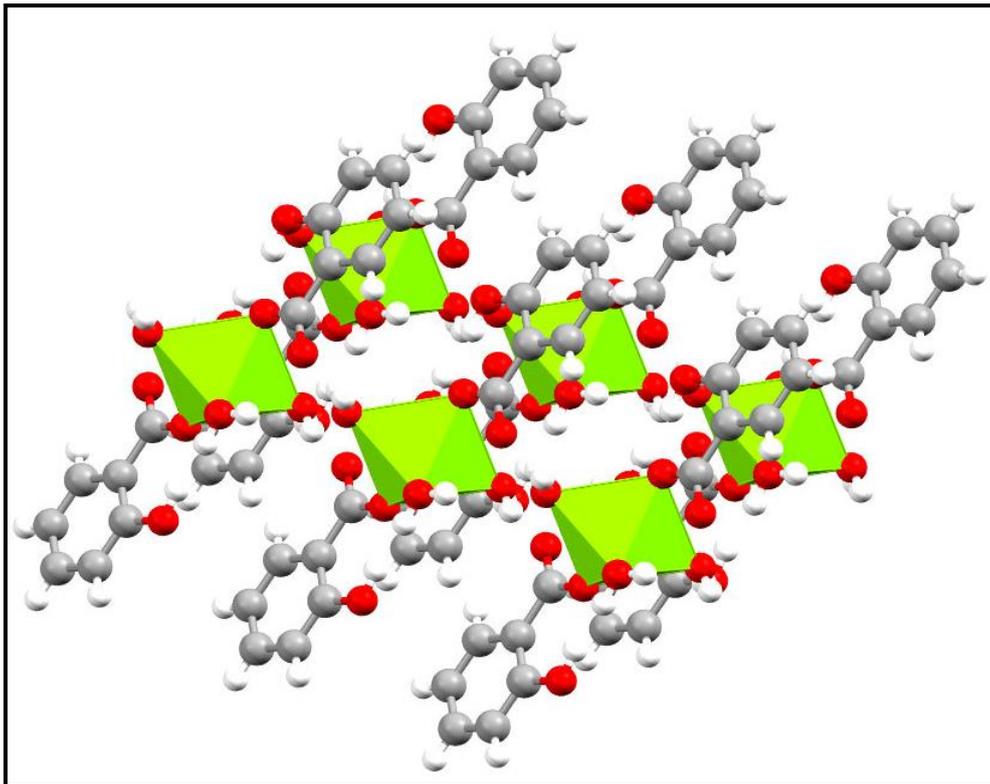
Πίνακας 10: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο



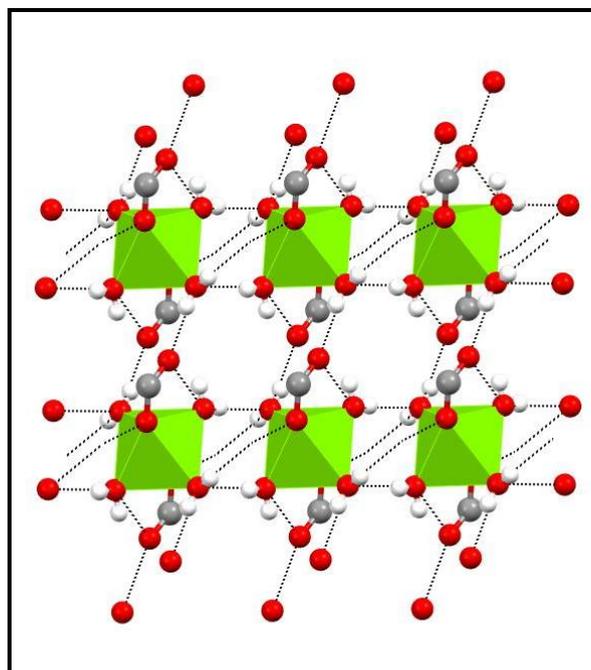
Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]	Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]
Sr1-O1	2.517	O1-Sr1-O1	131.78
Sr1-O4	2.529	O1-Sr1-O2	83.45
Sr1-O1	2.613	O4-Sr1-O1	152.18

Sr1-O2	2.748	O4-Sr1-O2	153.28
Sr1-O4	2.529	O4-Sr1-O4	107.1
Sr1-O1	2.517	O4-Sr1-O1	72.44
Sr1-O1	2.613	O4-Sr1-O1	88.35
Sr1-O2	2.748	O4-Sr1-O2	83.92
O1-Sr1-O4	90.43	O1-Sr1-O2	48.49
O1-Sr1-O1	71.96	O1-Sr1-O4	88.35
O1-Sr1-O2	116.24	O1-Sr1-O1	131.78
O1-Sr1-O4	72.44	O1-Sr1-O1	87.85
O1-Sr1-O1	151.33	O1-Sr1-O2	73.03

Το μεταλλικό κέντρο του Mg στο σύμπλοκο $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ είναι εξαενταγμένο και έχει οκταεδρική γεωμετρία. Η ένταξη του Mg στο $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ πραγματοποιείται μέσω 2 καρβοξυλικών ατόμων οξυγόνου, μονοδοντικά, 1 από το κάθε ένα από τα 2 μόρια σαλικυλικού οξέος και 4 ατόμων οξυγόνου από τα 4 μόρια νερού. Δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα στα μόρια νερού που είναι ενταγμένα στο μεταλλικό κέντρο δημιουργούν ένα δίκτυο δεσμών σχηματίζοντας ένα πολυμερές μέσω δεσμών υδρογόνου. Το εκτεταμένο σύστημα εσωτερικών δεσμών υδρογόνου έχει πιθανώς ως αποτέλεσμα την πρωτογενή "μονομερή" φύση του σαλικυλικού μαγνησίου και την εξαιρετική σταθερότητά του παρουσία αέρα και υγρασίας. (Εικόνα 32 (a,b))

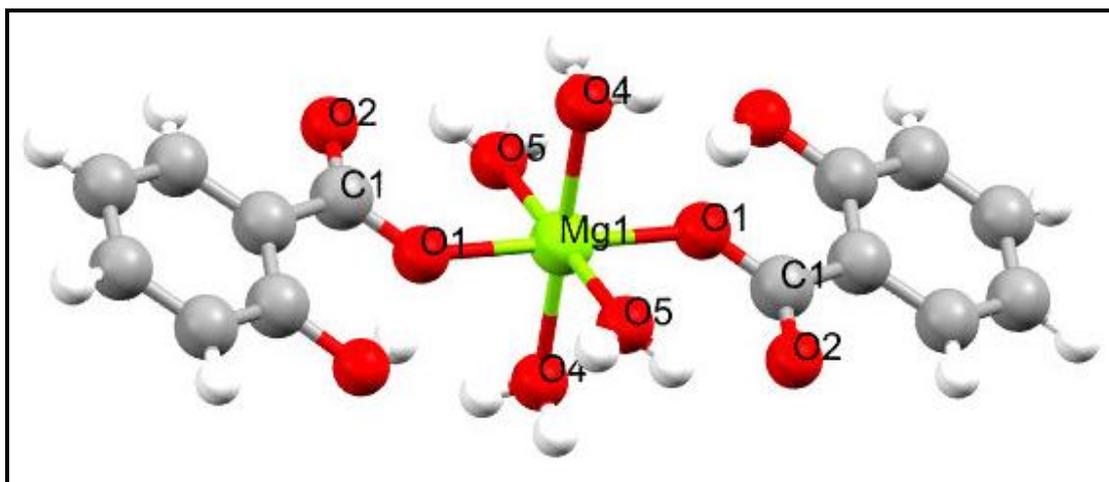


(a)



(b)

Εικόνα 32 (a,b): Η οκταεδρική γεωμετρία του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$



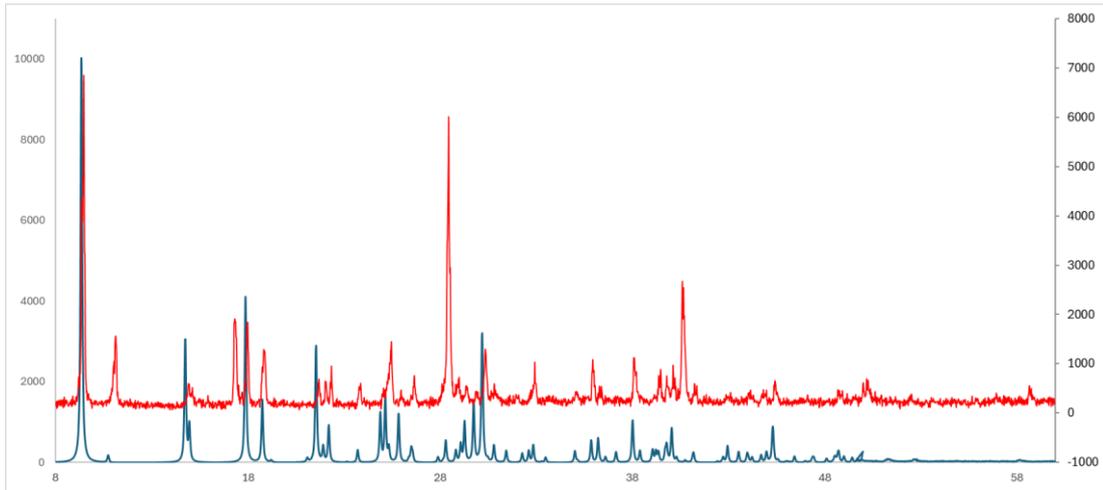
Εικόνα 33: Δομή του συμπλόκου $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$

Πίνακας 11: Παρουσίαση επιλεγμένων μήκων δεσμών και γωνιών στο σύμπλοκο $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$

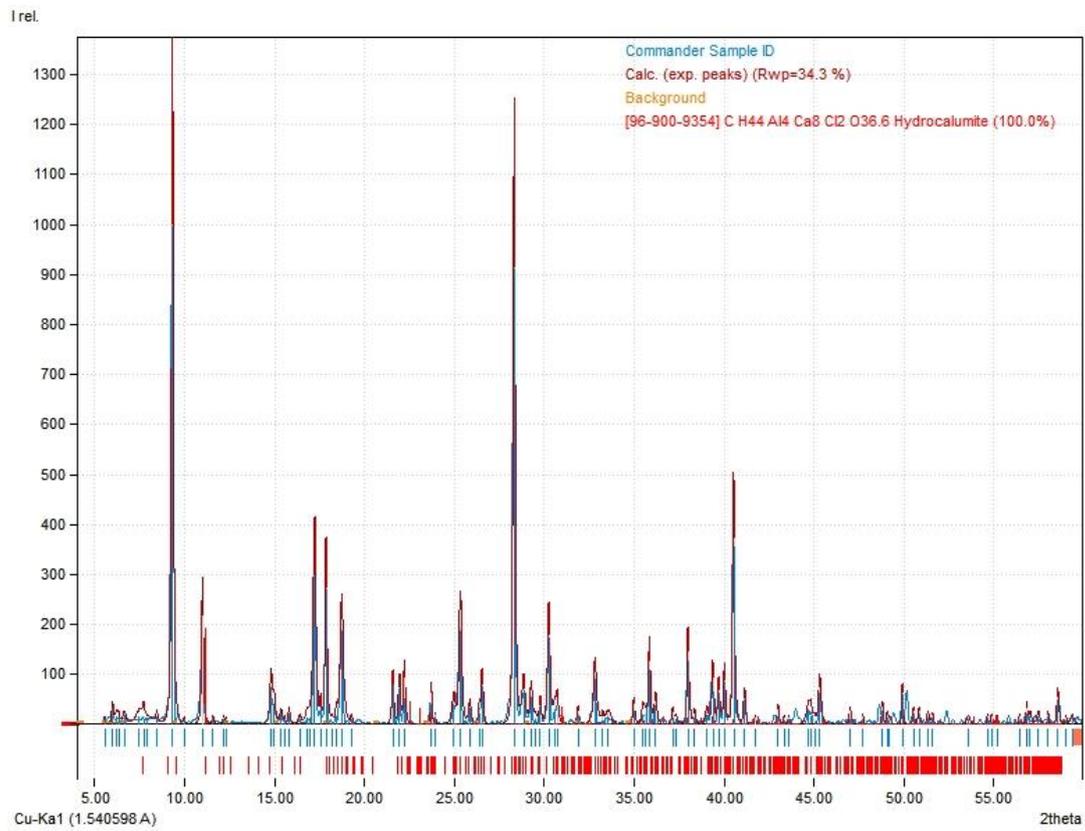
Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]	Δεσμός / Γωνίες	Μήκος (Å) / [°]
Mg1-O1	2.019	O4-Mg1-O5	89.05
Mg1-O4	2.115	O4-Mg1-O1	90.13
Mg1-O5	2.056	O4-Mg1-O4	180
Mg1-O1	2.019	O4-Mg1-O5	90.95
Mg1-O4	2.115	O5-Mg1-O1	87.38
Mg1-O5	2.056	O5-Mg1-O4	90.95
O1-Mg1-O4	89.87	O5-Mg1-O5	180
O1-Mg1-O5	92.62	O1-Mg1-O4	89.87
O1-Mg1-O1	180	O1-Mg1-O5	92.62
O1-Mg1-O4	90.13	O4-Mg1-O5	89.05
O1-Mg1-O5	87.38	Mg1-O1-C1	135.2

Powder XRD

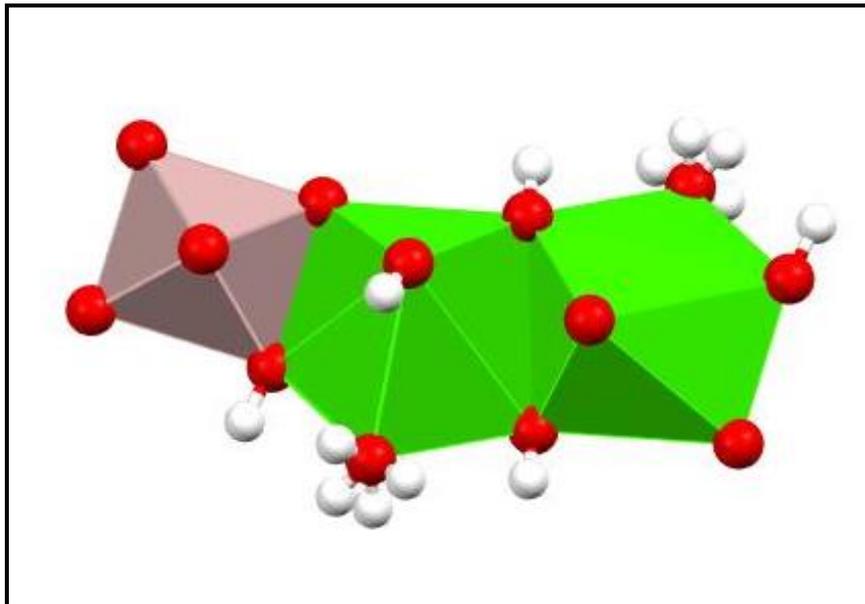
Εκτός από την κρυσταλλογραφία XRD μονοκρυσταλλου, έγινε χρήση και της κρυσταλλογραφίας XRD κόνεως και λήφθηκαν τα φάσματα όπου και πραγματοποιήθηκε ταυτοποίηση του θεωρητικού φάσματος μονοκρυσταλλου XRD με το πειραματικό. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε και ταυτοποίηση του πειραματικού με άλλες δομές των κρυσταλλογραφικών βάσεων δεδομένων με το πρόγραμμα Match! και εκεί παρατηρήθηκε ότι υπάρχει ομοιότητα στην διαμόρφωση των συμπλόκων με τις ενώσεις που είχαν την μεγαλύτερη ομοιότητα με αυτά. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε 69.77% ομοιότητα μεταξύ του συμπλόκου $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του HYDROCALUMITE τα οποία είχαν ίδια διαμόρφωση διεπιστεγασμένου τριγωνικού πρίσματος (Εικόνα 35 a,b). Επίσης στη σύγκριση μεταξύ $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ και του MARTINITE βρέθηκε 72.48% ομοιότητα και η διαμόρφωση του MARTINITE είναι οκταεδρική (Εικόνα 37 a,b). Μεταξύ του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του Tetragonal Strontium Oxalate Dihydrate παρατηρήθηκε ομοιότητα ίση με 66.01% και η διαμόρφωση του Tetragonal Strontium Oxalate Dihydrate να είναι κι αυτή διεπιστεγασμένο τριγωνικό πρίσμα (Εικόνα 39 a,b). Τέλος στη σύγκριση του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και του MAGNESITE προέκυψε ομοιότητα 71.17% και η διαμόρφωση του MAGNESITE να είναι οκτάεδρο (Εικόνα 41 a,b).



Εικόνα 34: Φάσμα XRPD του $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$

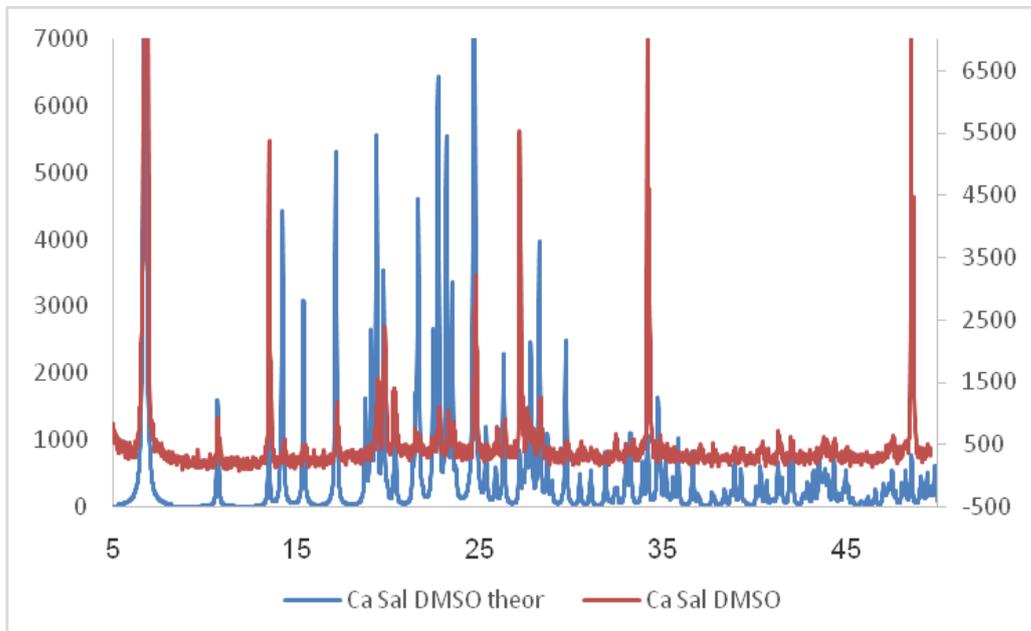


(a)

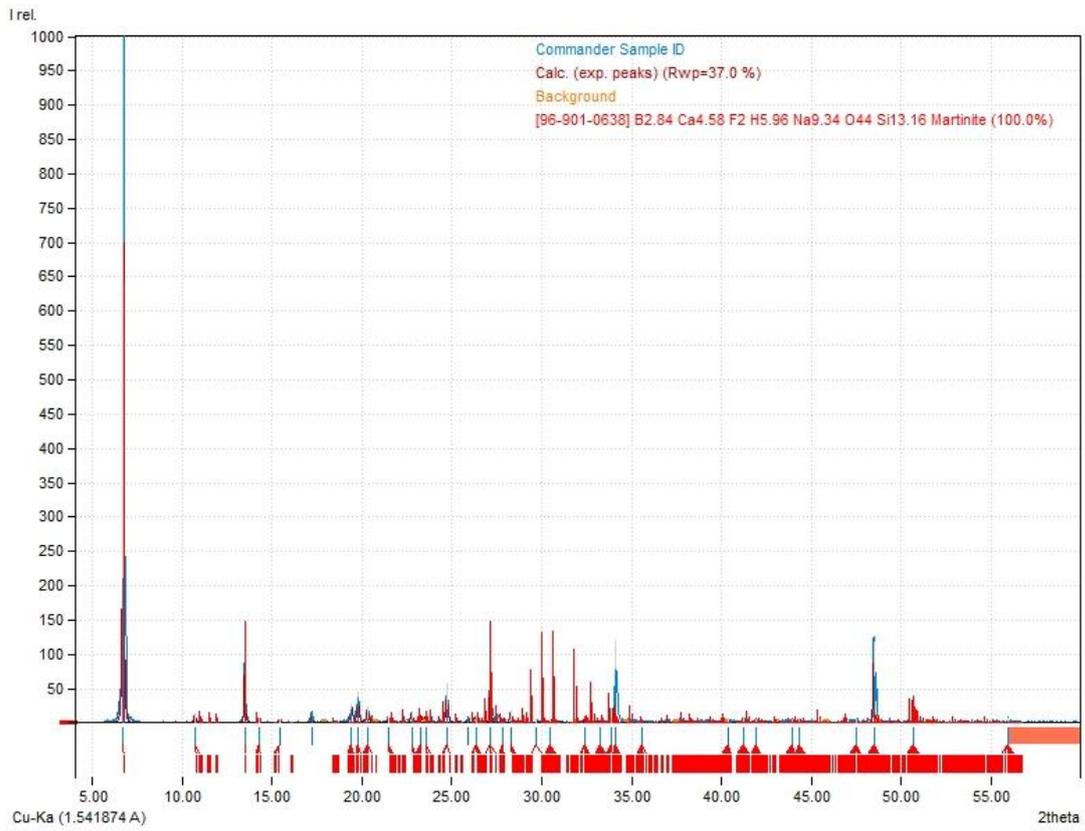


(b)

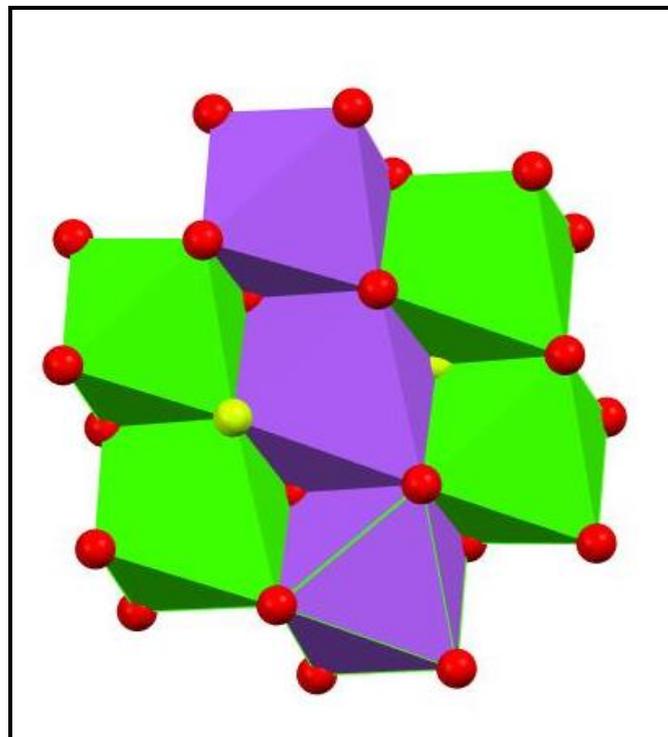
Εικόνα 35 (a,b): Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του Hydrocalumite και δομή του Hydrocalumite



Εικόνα 36: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$

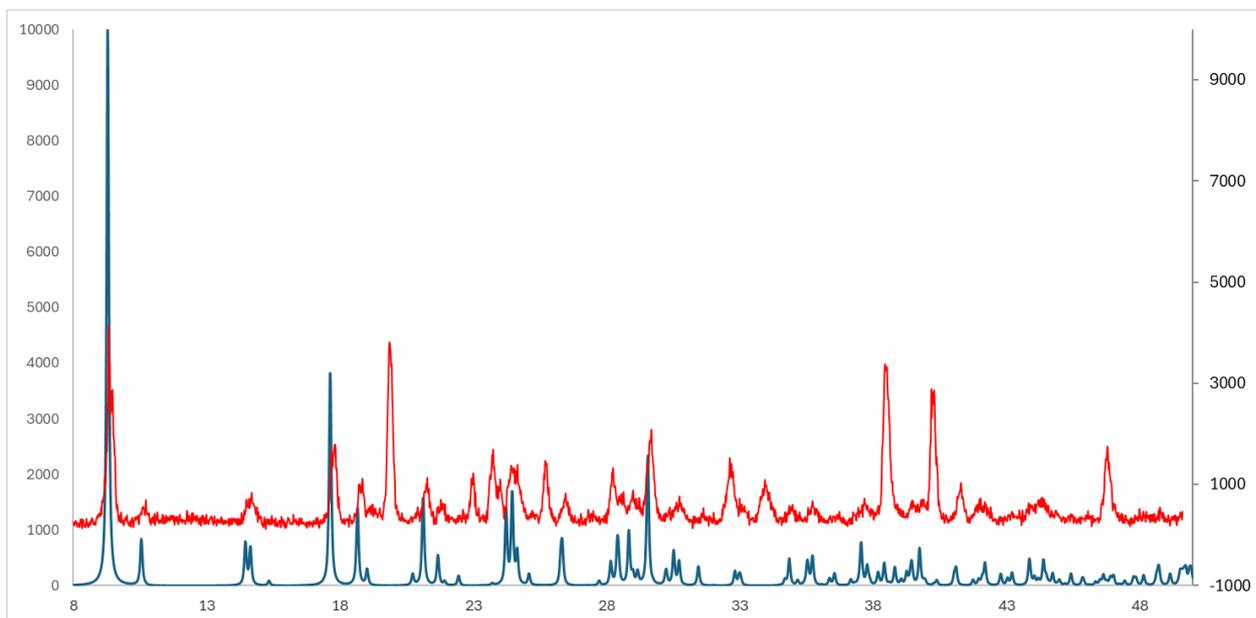


(a)

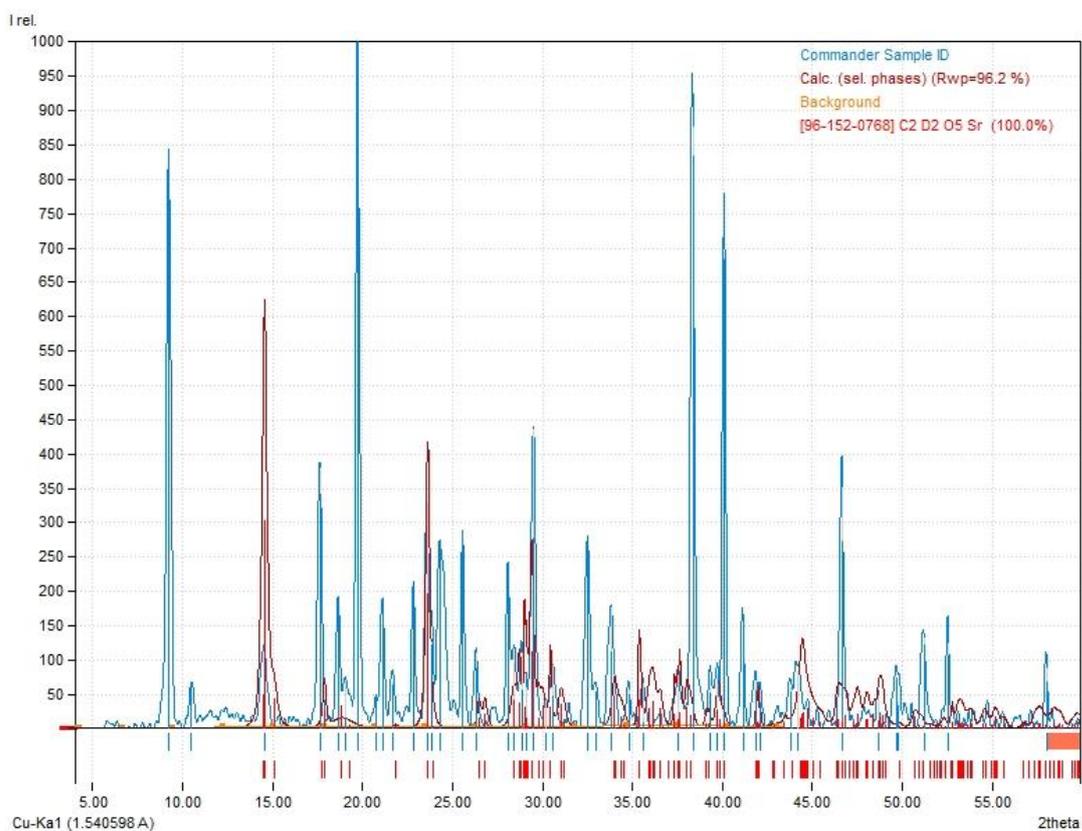


(b)

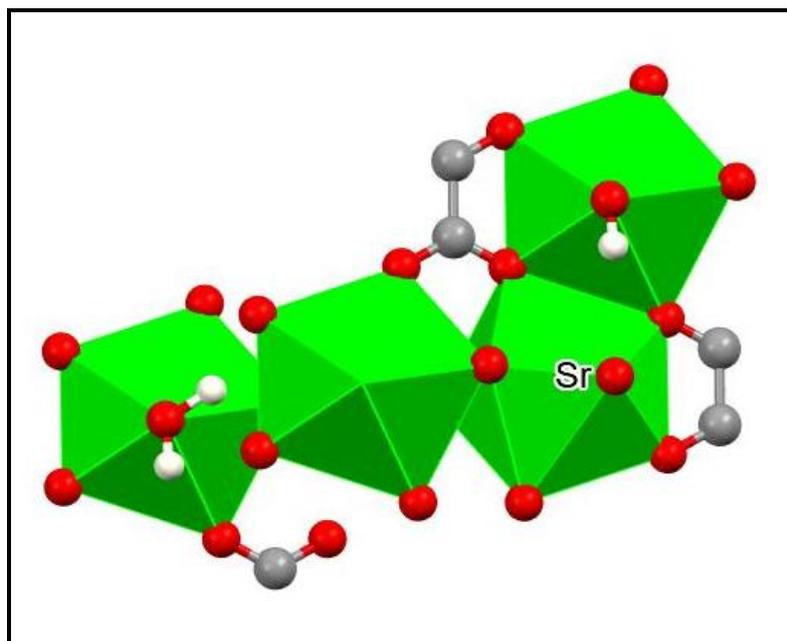
Εικόνα 37 (a,b): Φάσμα XRPD του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ και του Martinite και δομή του Martinite



Εικόνα 38: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$

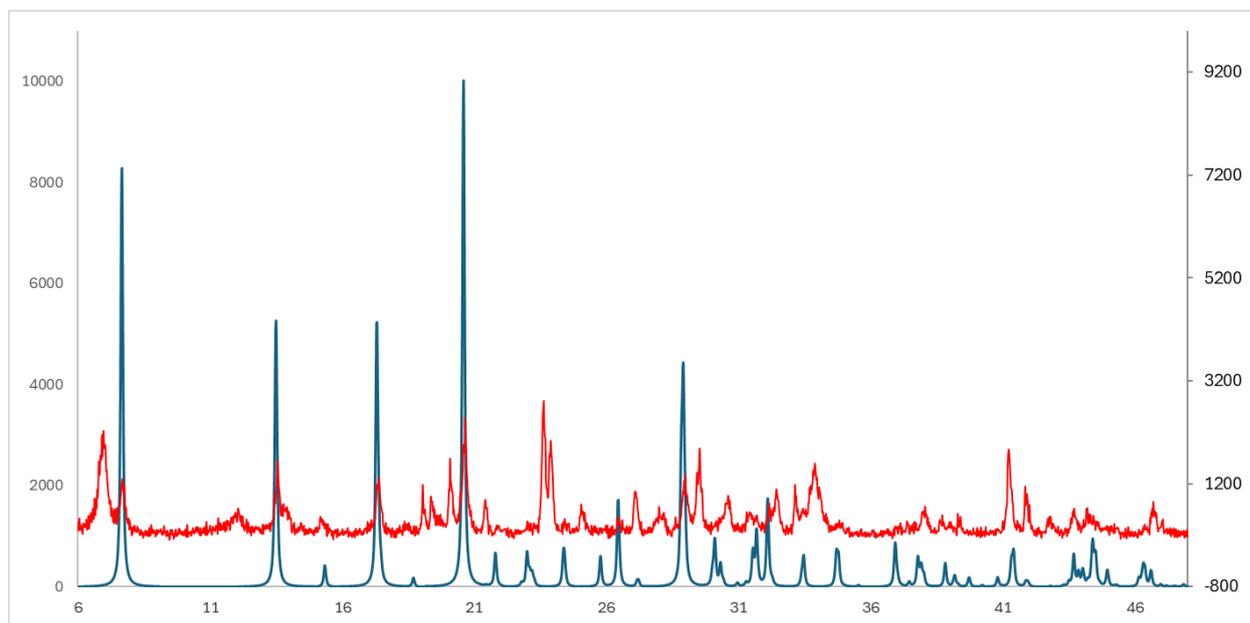


(a)

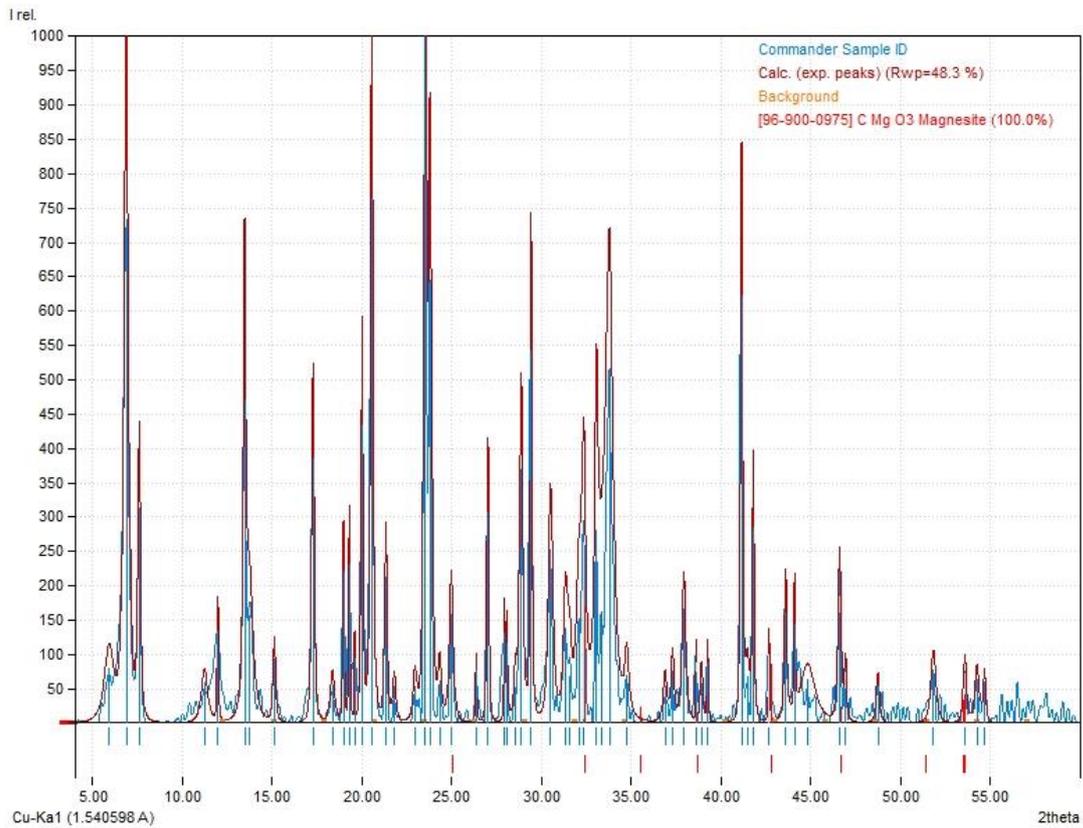


(b)

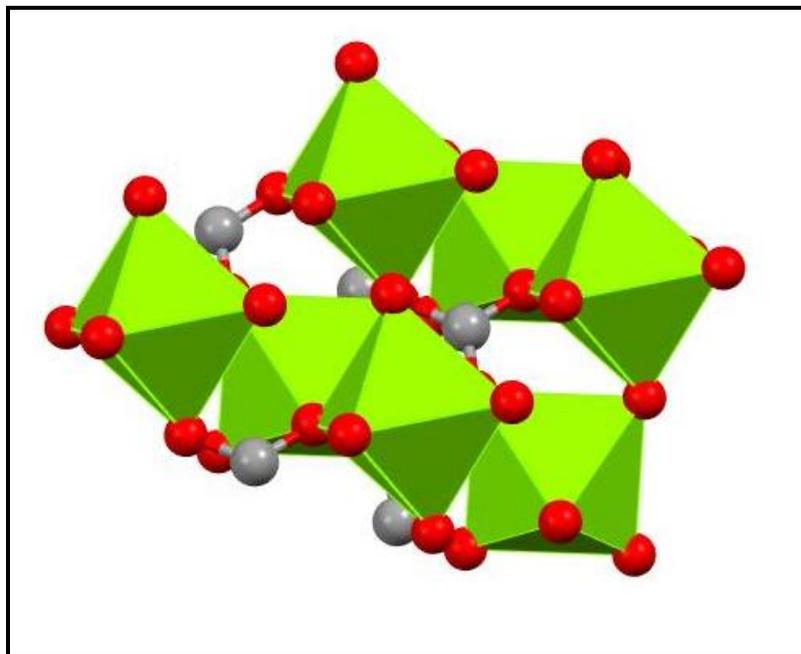
Εικόνα 39: Φάσμα XRPD του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και του Tetragonal Strontium Oxalate Dihydrate και η δομή του



Εικόνα 40: Φάσμα XRPD του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$



(a)



(b)

Εικόνα 41: Φάσμα XRPD του $[Mg(Sal)_2(H_2O)_4]$ και του Magnesite και η δομή του

Φασματοσκοπία ATR-FTIR

Στο φάσμα IR του σαλικυλικού οξέος παρατηρείται μια ζώνη δόνησης στα 3232 cm^{-1} που συνδέεται με τη δόνηση τάσης του δεσμού O-H [68] η οποία εμφανίζεται στα $3241, 3232, 3249$ και 3246 cm^{-1} στα φάσματα των $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$. Η μετατόπιση στην συχνότητα δόνησης οφείλεται στη συμμετοχή της ομάδας -OH σε ισχυρούς διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου και ισχυρούς ενδομοριακούς δεσμούς μεταξύ O και των μετάλλων Ca και Sr (Εικόνες 26a,b, 30a,b).

Η διευρυμένη ταινία στα $3429, 3437$ και 3359 cm^{-1} που παρατηρείται στα φάσματα των συμπλόκων $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ και $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ αποδίδεται στην δόνηση του δεσμού O-H του ενταγμένου νερού. Η ταινία αυτή απουσιάζει από το φάσμα του συμπλόκου $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ όπως αναμένεται λόγω της ένταξης του διαλύτη DMSO αντί για το νερό στο μόριο.

Στο σαλικυλικό οξύ παρατηρούνται ταινίες δόνησης στα 1656 και 1324 cm^{-1} που αποδίδονται ασύμμετρη (ν_{as}) και συμμετρική (ν_{s}) δόνηση τάσης της καρβοξυλομάδας $-(\text{COO}-)$ [68]. Σε όλα τα σύμπλοκα παρατηρούνται αυτές οι δονήσεις για την ν_{as} και ν_{s} της καρβοξυλικής ομάδας στα 1619 και 1360 cm^{-1} στο $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, στα $1625, 1335\text{ cm}^{-1}$ στο $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, στα $1627, 1352\text{ cm}^{-1}$ στο $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και στα $1629, 1343\text{ cm}^{-1}$ $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$

Η ταινία στα $710, 801, 602$ και 426 cm^{-1} , αντίστοιχα στα φάσματα IR των συμπλόκων $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ αποδίδονται στους δεσμούς M-O (M= Ca, Sr και Mg) [70].

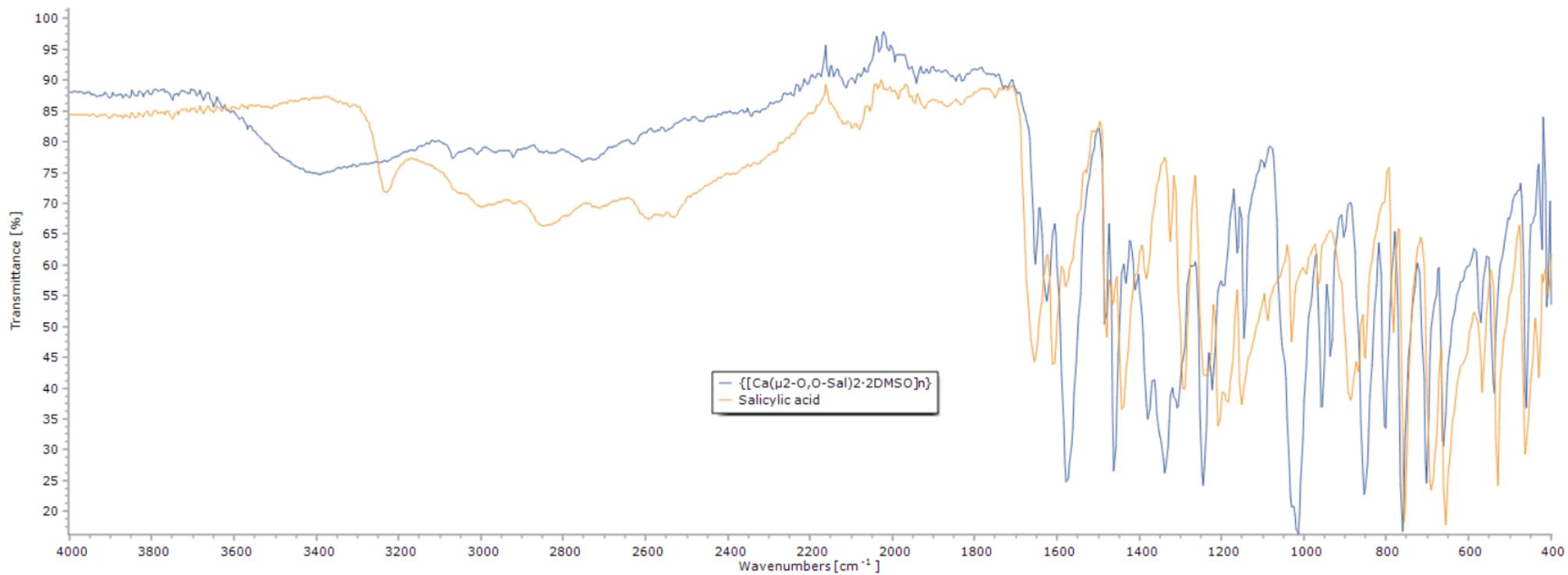
Παρατηρούνται επομένως μετατοπίσεις των χαρακτηριστικών ταινιών δόνησης μεταξύ του υποκαταστάτη δηλαδή του σαλικυλικού οξέος και των συμπλόκων, γεγονός που υποδηλώνουν την συμπλοκοποίηση του με τα μέταλλα.

Εικόνα 42: Πίνακας ταινιών δόνησης του υποκαταστάτη και των συμπλόκων

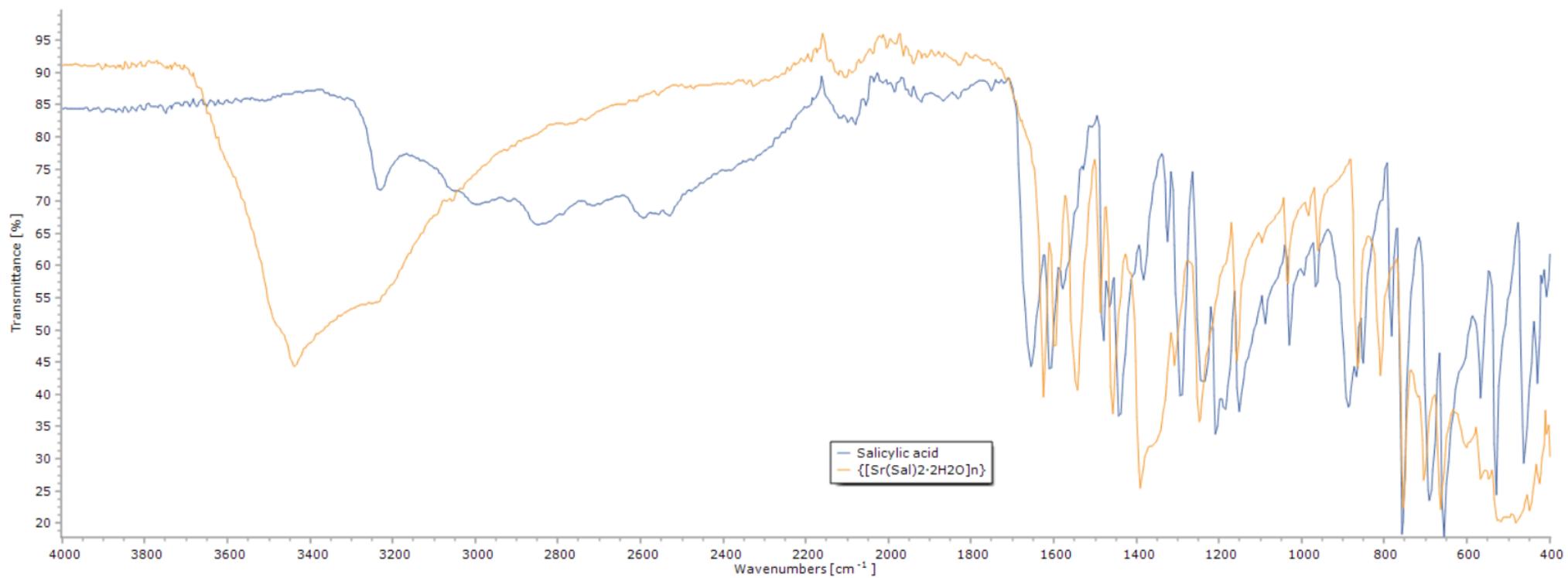
Ταινίες δόνησης cm^{-1}	SalH	$\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$	$\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$	$[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$	$\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$
$\nu(\text{O-H})$	3232 cm^{-1}	3241 cm^{-1}	3232 cm^{-1}	3249 cm^{-1}	3246 cm^{-1}
$\nu(\text{O-H})_{\text{water}}$	-	3429 cm^{-1}	-	3437 cm^{-1}	3359 cm^{-1}
$\nu_{\text{as}}(-\text{COO}-)$	1656 cm^{-1}	1619 cm^{-1}	1625 cm^{-1}	1629 cm^{-1}	1627 cm^{-1}
$\nu_{\text{s}}(-\text{COO}-)$	1324 cm^{-1}	1360 cm^{-1}	1335 cm^{-1}	1343 cm^{-1}	1352 cm^{-1}
$\nu(\text{Ca-O})$	-	710 cm^{-1}	801 cm^{-1}	-	-
$\nu(\text{Mg-O})$	-	-	-	426 cm^{-1}	-
$\nu(\text{Sr-O})$	-	-	-	-	602 cm^{-1}



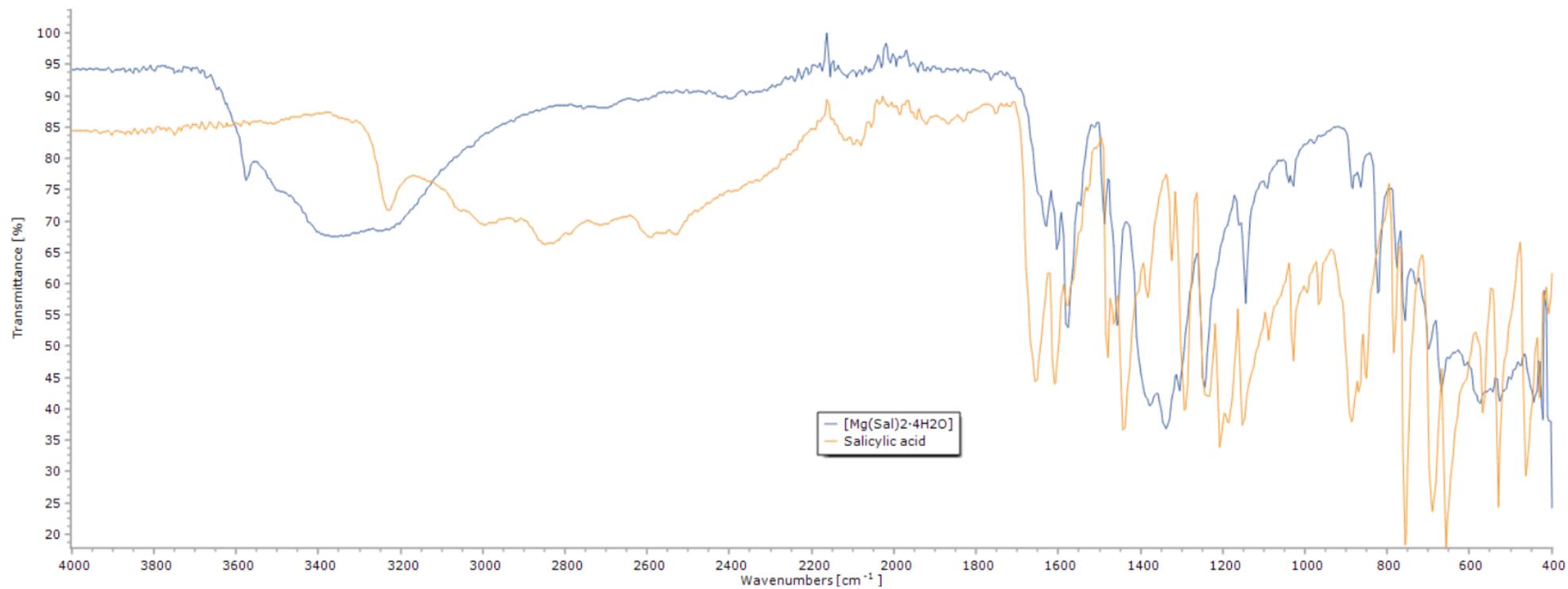
Εικόνα 43: Φάσμα FT-IR των SalH και $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$



Εικόνα 44: Φάσμα FT-IR των SalH και $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$



Εικόνα 45: Φάσμα FT-IR των SalH και {[Sr(Sal)₂(H₂O)₂]_n}



Εικόνα 46: Φάσμα FT-IR των SalH και [Mg(Sal)₂(H₂O)₄]

Φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$

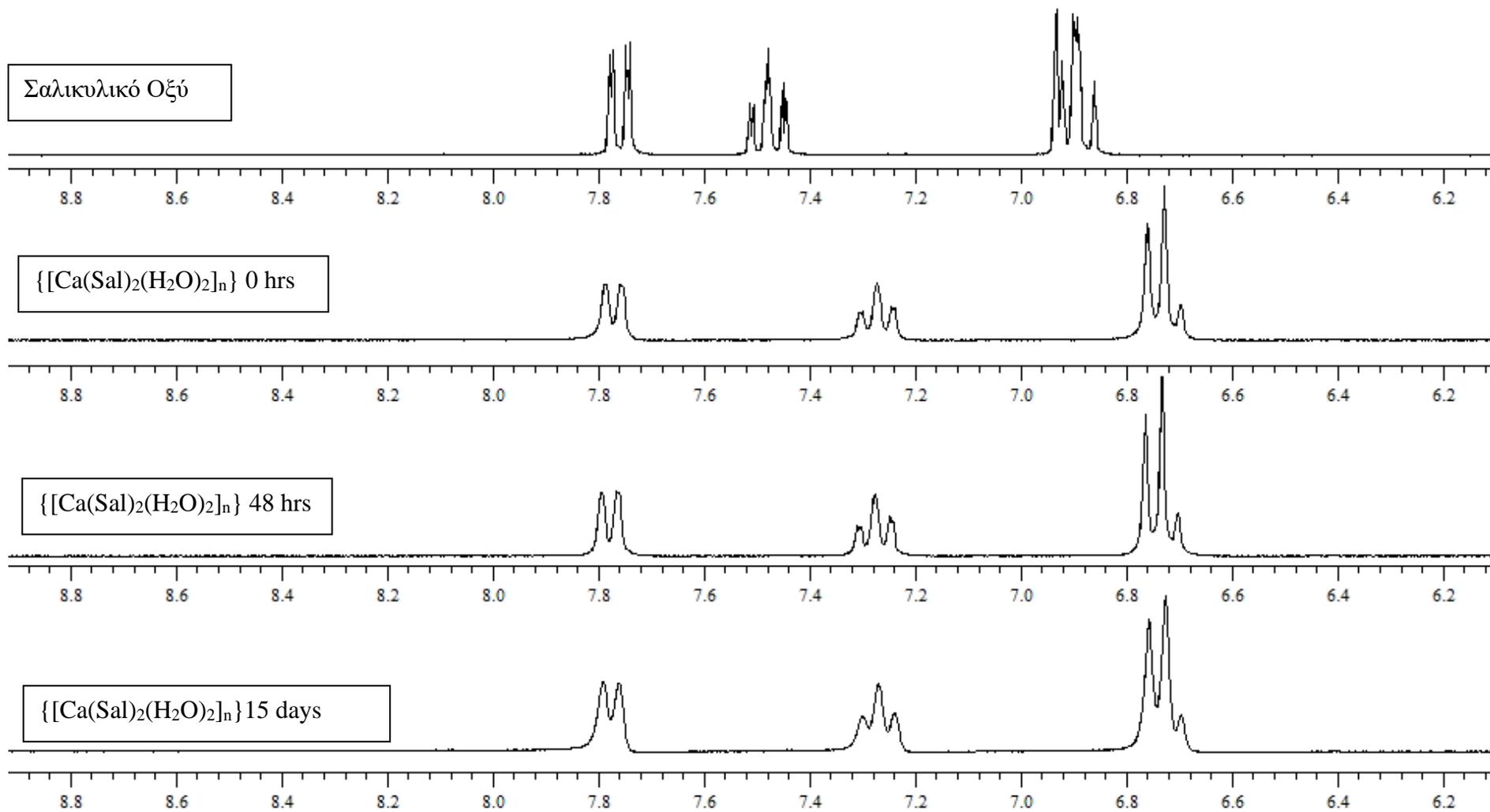
Τα φάσματα του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου των συμπλόκων και του σαλικυλικού οξέος λήφθηκαν σε $\text{DMSO-}d_6$.

Στο φάσμα του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, παρατηρήθηκε διπλό σήμα στα 7.81-7.75 ppm και ένα τριπλό σήμα στα 7.32-7.26 ppm οφείλονται στα πρωτόνια H^6 και H^4 (Εικόνα 20) της φαινολικής ομάδας του σαλικυλικού οξέος αντίστοιχα. Τα πρωτόνια H^5 , H^3 εμφανίζονται ως τριπλό σήμα στα 6.79-6.68 ppm στο φάσμα [73]

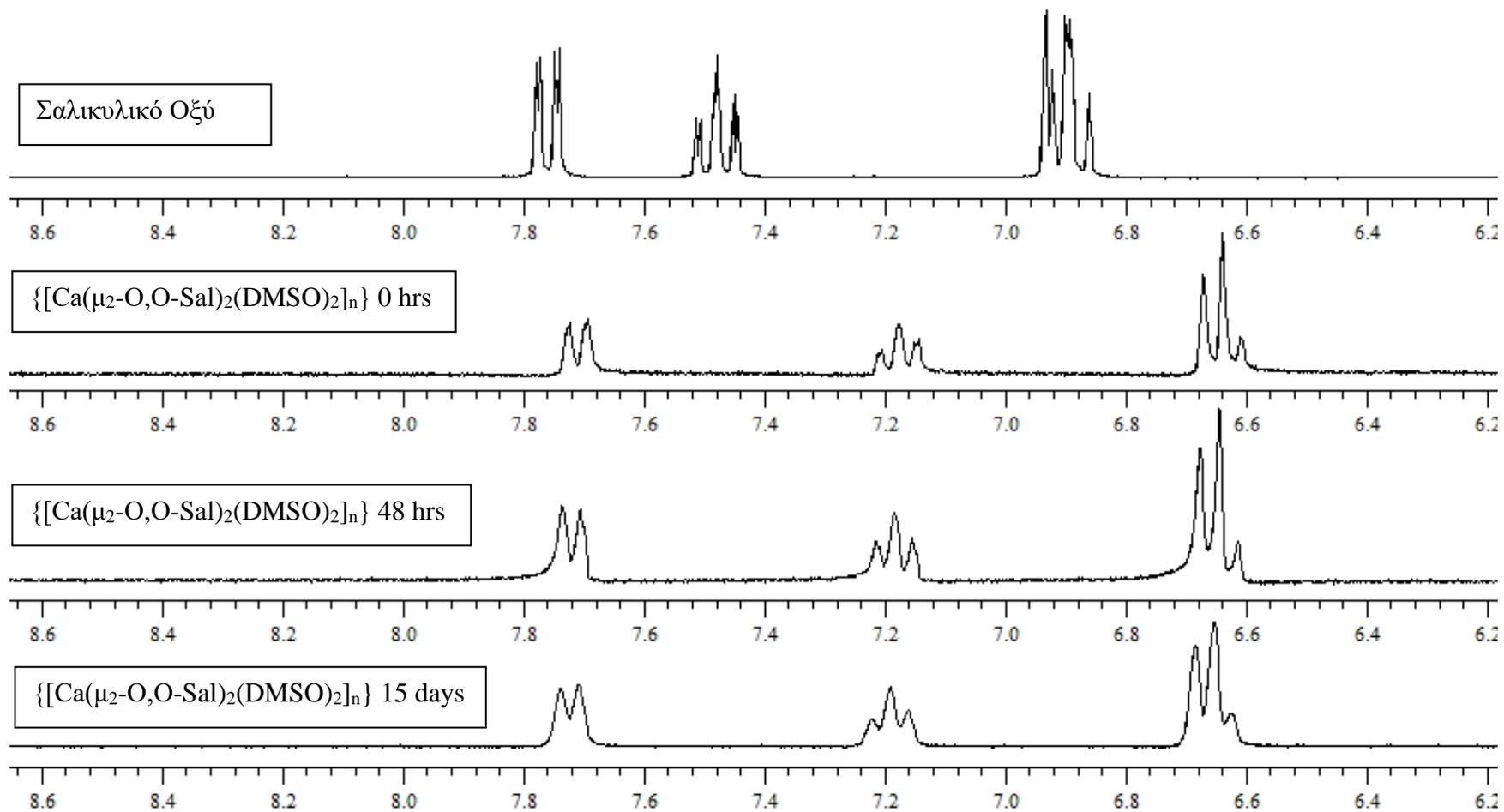
Όμοια στο φάσμα του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O, O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, παρατηρήθηκε διπλό σήμα στα 7.74-7.69 ppm και ένα τριπλό σήμα στα 7.22- 7.14 ppm οφείλονται στα πρωτόνια H^6 και H^4 της φαινολικής ομάδας του σαλικυλικού οξέος αντίστοιχα. Τα πρωτόνια H^5 , H^3 εμφανίζονται ως τριπλό σήμα στα 6.68-6.58 ppm στο φάσμα[73]

Επίσης στο φάσμα του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, παρατηρήθηκε διπλό σήμα στα 7.81-7.72 ppm και ένα τριπλό σήμα στα 7.23-7.18 ppm οφείλονται στα πρωτόνια H^6 και H^4 της φαινολικής ομάδας του σαλικυλικού οξέος αντίστοιχα. Τα πρωτόνια H^5 , H^3 εμφανίζονται ως τριπλό σήμα στα 6.72-6.66 ppm στο φάσμα. [73]

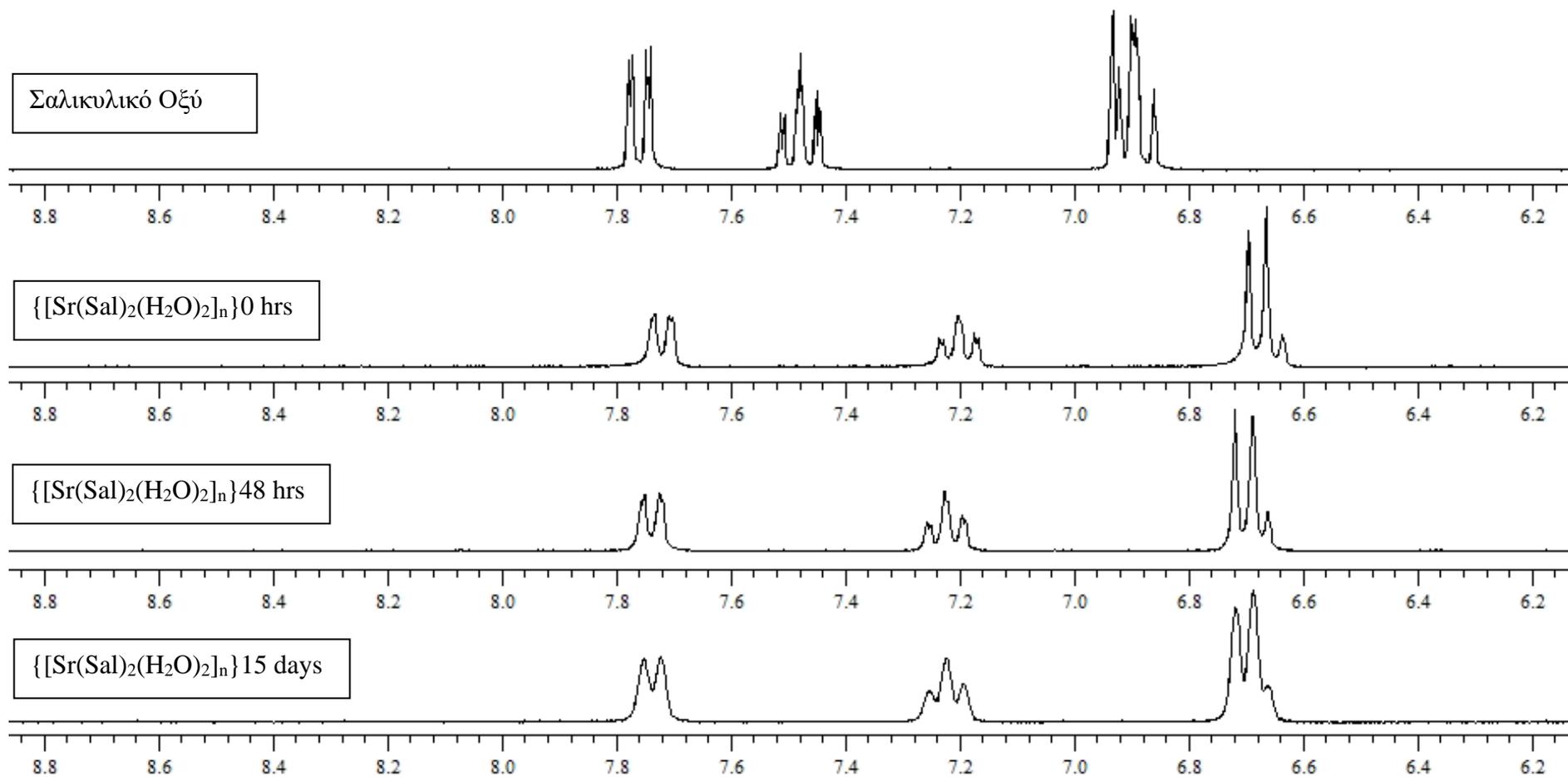
Τέλος στο φάσμα του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, παρατηρήθηκε διπλό σήμα στα 7.80-7.72 ppm και ένα τριπλό σήμα στα 7.25- 7.15 ppm οφείλονται στα πρωτόνια H^6 και H^4 της φαινολικής ομάδας του σαλικυλικού οξέος αντίστοιχα. Τα πρωτόνια H^5 , H^3 εμφανίζονται ως τριπλό σήμα στα 6.74-6.62 ppm στο φάσμα[73]



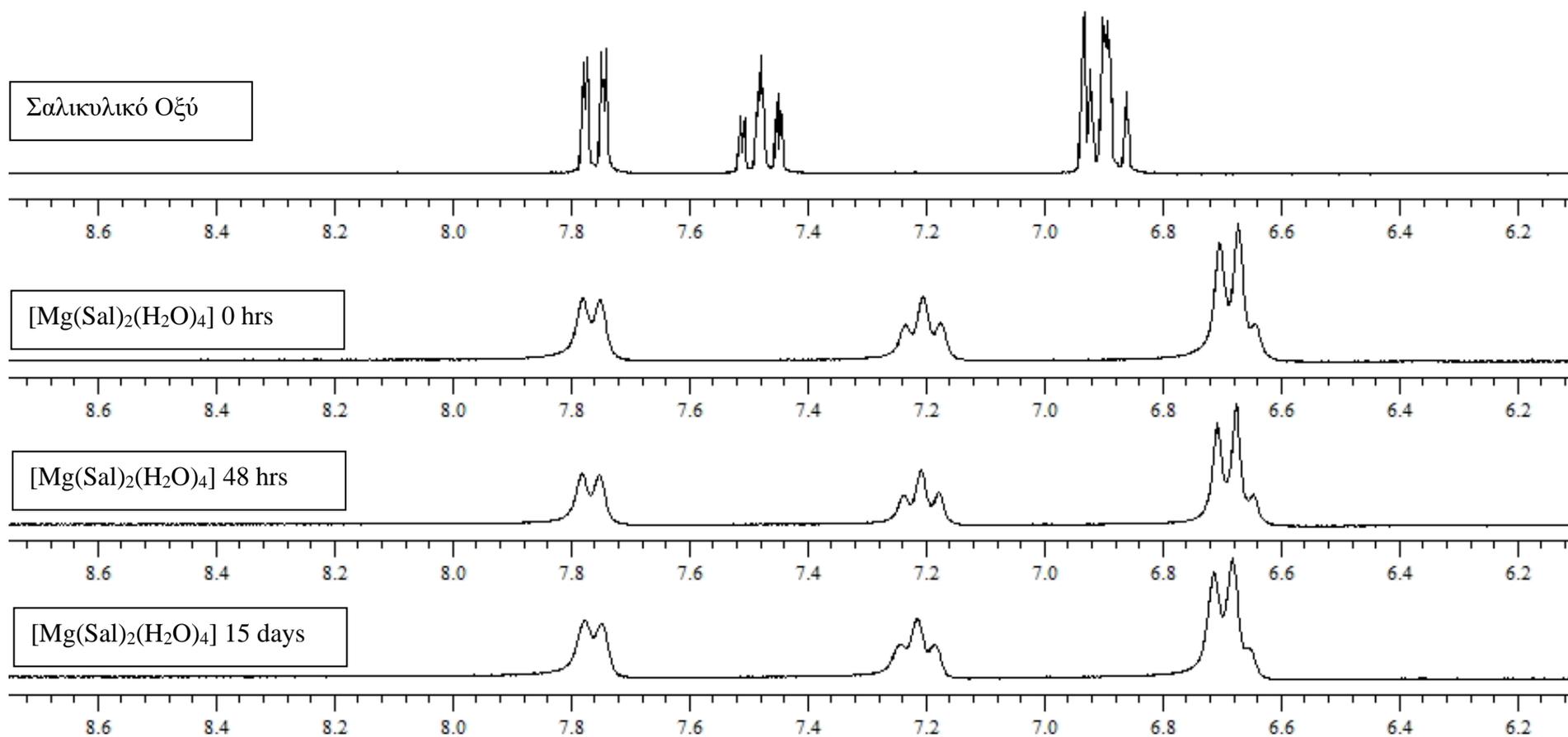
Εικόνα 47: Φάσματα 1H -NMR του SalH και $\{[Ca(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$ σε $DMSO-d_6$



Εικόνα 48: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ του SalH και $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ σε $\text{DMSO-}d_6$



Εικόνα 49: Φάσματα 1H -NMR του SalH και $\{[Sr(Sal)_2(H_2O)_2]_n\}$ σε $DMSO-d_6$



Εικόνα 50: Φάσματα ¹H-NMR του SalH και [Mg(Sal)₂(H₂O)₄] σε DMSO-*d*₆

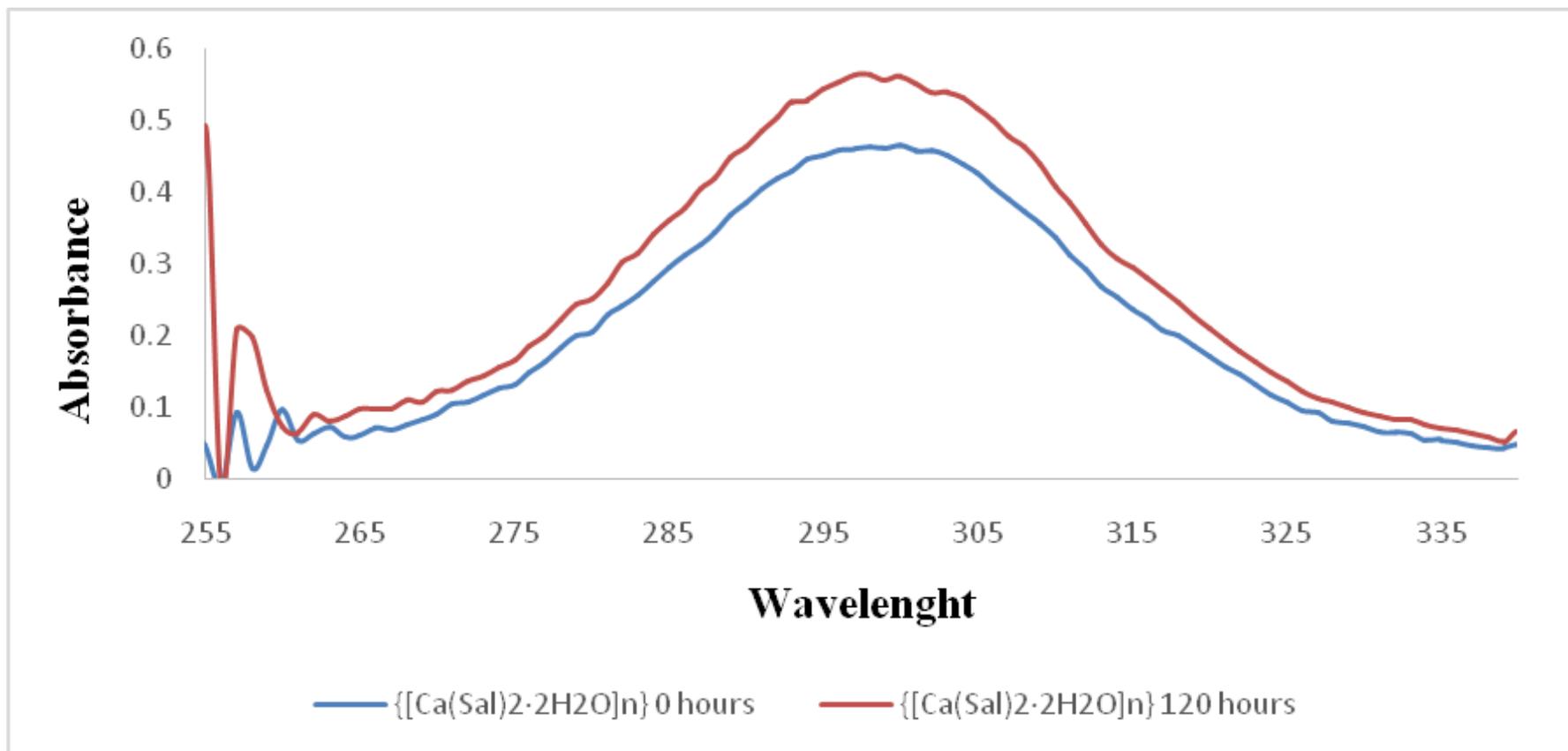
Φασματοσκοπία UV-Vis

Τα φάσματα UV-Vis όλων των συμπλόκων καθώς και του σαλικυλικού οξέος πάρθηκαν σε διαλύτη DMSO. Όλα ήταν ίδιας συγκέντρωσης διαλύματα και συγκεκριμένα ήταν 2×10^{-4} M.

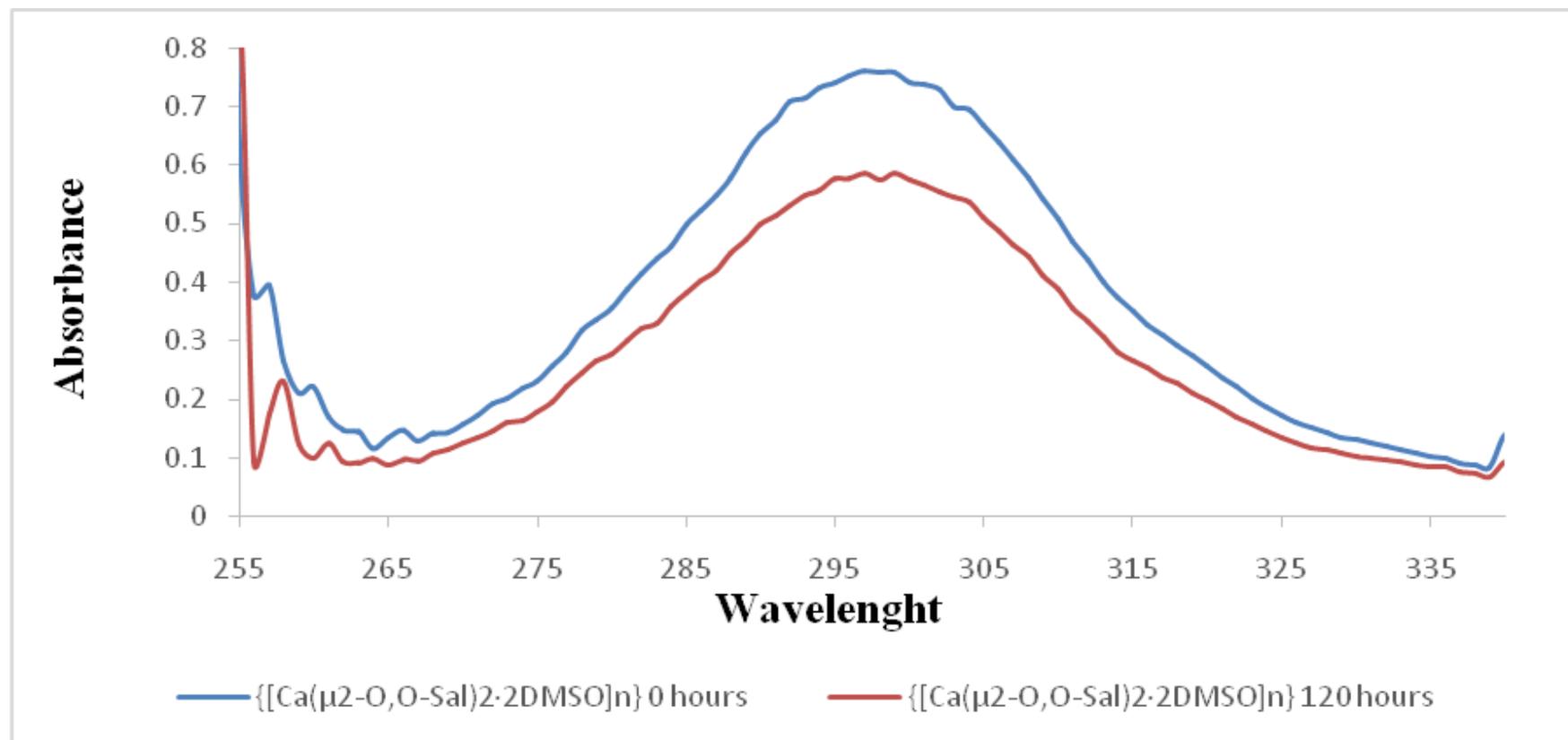
Στο φάσμα του σαλικυλικού οξέος υπάρχει ένα μόνο μέγιστο απορρόφησης στα 305 nm το οποίο παρατηρείται λόγω $\pi^* \leftarrow \pi$ διέγερση ηλεκτρονίων. Ο συντελεστής απορρόφησης (ϵ) προκύπτει από τον νόμο Lambert-Beer όπου ισχύει $A = \epsilon \cdot b \cdot C$ όπου A η απορρόφηση όπου b το πάχος της κυψελίδας και όπου C η συγκέντρωση του δείγματος. Εδώ το ϵ υπολογίζεται $1500 \text{ cm}^{-1} \text{ M}$ (305 nm).

Στο σύμπλοκο του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ η μέγιστη απορρόφηση εμφανίζεται στα 297 nm, το $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ στα 298 nm, το $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ στα 298 nm και το $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ στα 300 nm.

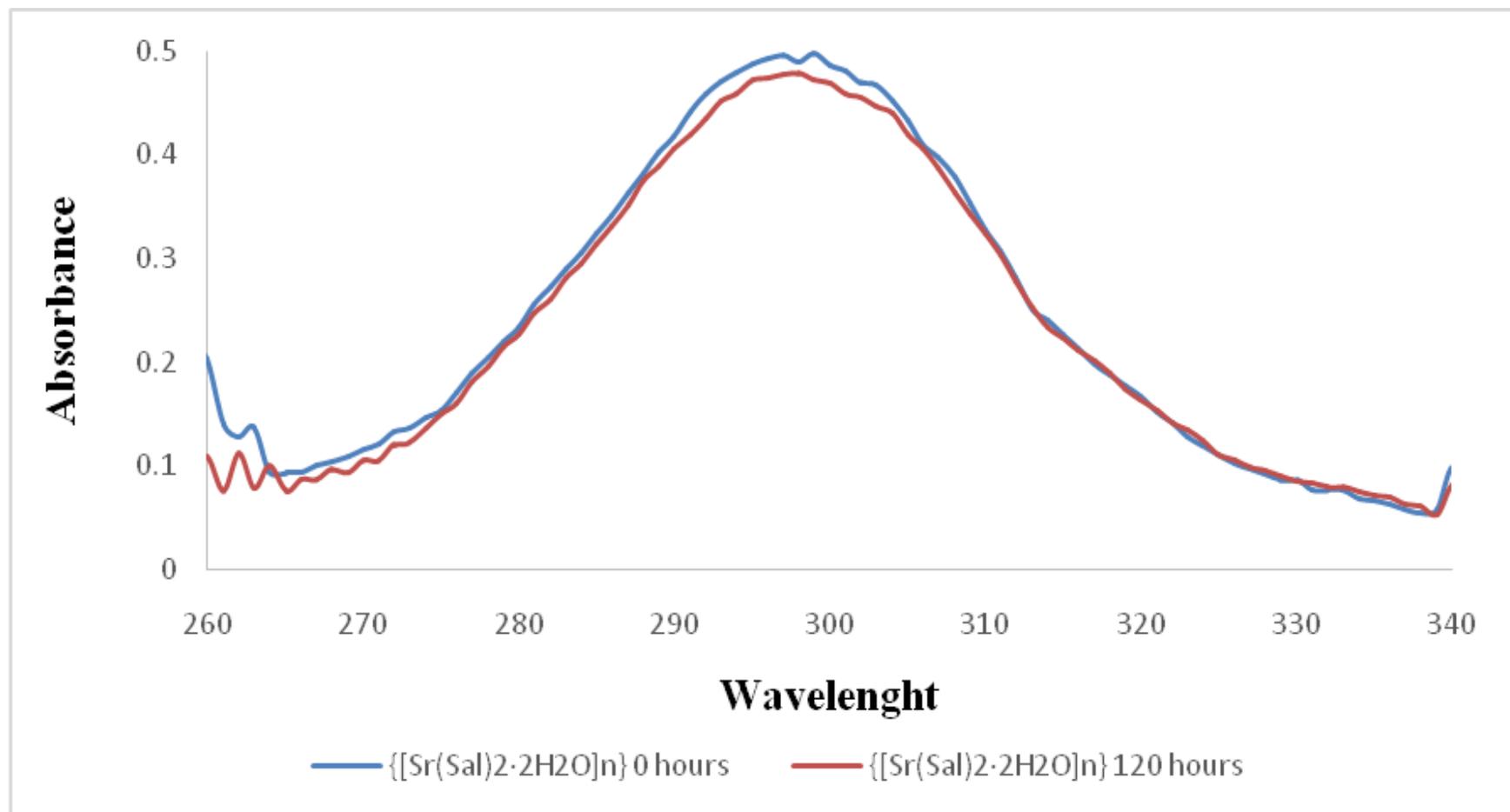
Οι τιμές του μοριακού συντελεστή απορρόφησης (ϵ) είναι 2823.75 του $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, του $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$ είναι 3800.76, του $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ είναι 2480.76 και του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ είναι 1893.27.



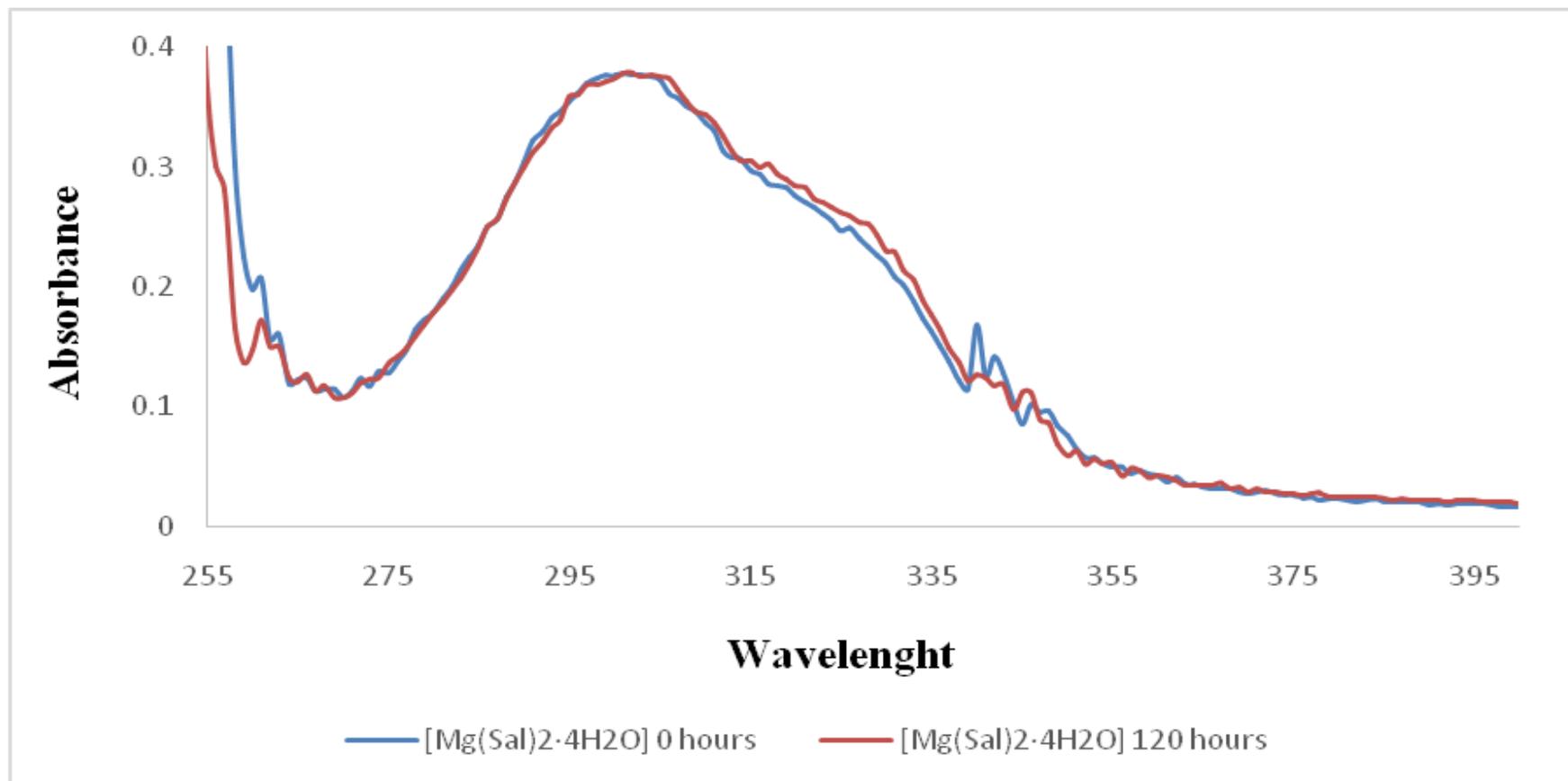
Εικόνα 51: Φάσμα UV του $[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h



Εικόνα 52: Φάσμα UV του $\{[Ca(\mu_2-O,O-Sal)_2(DMSO)_2]_n\}$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4}$ M σε DMSO σε 0 και 120h



Εικόνα 53: Φάσμα UV του $[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ σε DMSO σε 0 και 120h



Εικόνα 54: Φάσμα UV του $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ συγκέντρωσης $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ σε DMSO σε 0 και 120h

Σταθερότητα με τη χρήση φασματοσκοπιών

Ελέγχθηκε επίσης και η σταθερότητα των συμπλόκων $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Αυτό πραγματοποιήθηκε μέσω της φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) (Εικόνες 47-50) και μέσω του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού ($^1\text{H-NMR}$) (Εικόνες 43-46).

Βάσει των αποτελεσμάτων που συλλέχθηκαν δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή μεταξύ των αρχικών και των τελικών φασμάτων που συλλέχθηκαν μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Με αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώθηκε η μη αλλοίωση και η ικανότητά τους να μένουν άθιχτες ως δομές και για τα 4 σύμπλοκα σε διαλύματα DMSO.

Φασματοσκοπία Φθορισμού

Στην φασματοσκοπία φθορισμού παρατηρείται εκπομπή ακτινοβολίας στα 387, 386, 384 και 389.5 nm αντίστοιχα στα $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O,O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. όταν τα διαλύματα των συμπλόκων σε συγκέντρωση 10^{-7} M διεγείρονται στα 295 nm

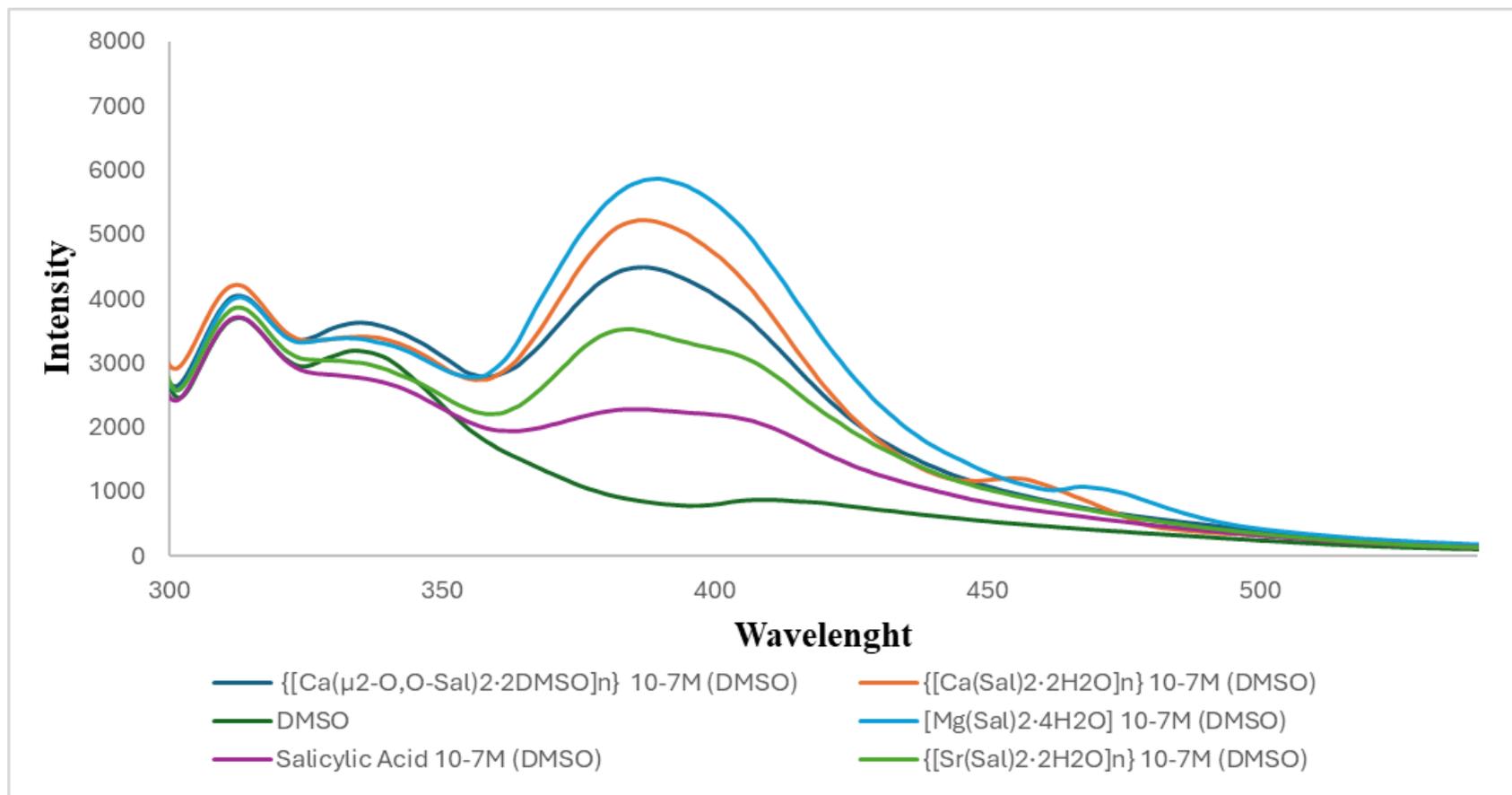
Βιολογικές Μελέτες

Μελέτη της in vivo τοξικότητας

Δοκιμή Artemia Salina

Η in vivo τοξικότητα των συμπλόκων μετρήθηκε με τη δοκιμή του *Artemia salina*. Αποτελεί ένα πρώτο στάδιο για τον υπολογισμό της τοξικότητας και χρησιμοποιείται λόγω της υψηλής ευαισθησίας αυτού του ζωοπλακτονικού καρκινοειδούς.[74,75]

Το ποσοστό επιβίωσης των προνυμφών της *Artemia salina* μετρήθηκε βασιζόμενοι στον αριθμό νεκρών ατόμων μετά από 24 ώρες έκθεσης στις ίδιες συγκεντρώσεις των συμπλόκων. Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 100% σε όλες τις συγκεντρώσεις των συμπλόκων. Επομένως δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα των συμπλόκων αυτών στις συγκεντρώσεις των 50, 250 και 500 μM Ca(II), Sr(II) και Mg(II). Τέλος το σαλικυλικό οξύ ως καθαρή ένωση δεν παρουσιάζει τοξικότητα στις *Artemia Salina*[68].



Εικόνα 55: Φάσματα εκπομπής φθορισμού υδατικών διαλυμάτων 10⁻⁷ Μ των $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu\text{-O},\text{O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ μετά από διέγερση στα 295 nm

E. Συμπεράσματα

Η θρόμβωση όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή της διατριβής αυτής αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως. Επομένως είναι τεράστια η ανάγκη ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών δραστικών ουσιών που δρουν είτε προληπτικά είτε για την αντιμετώπιση αυτής της νόσου. Ένα από τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται κλινικά αυτή τη στιγμή είναι το καρβασαλικό ασβέστιο που προκύπτει από την σύζευξη της ασπιρίνης με το ασβέστιο. Στην διατριβή αυτή παρασκευάστηκαν συζεύγματα σαλικυλικού οξέος με μέταλλα αλκαλικών γαιών όπως το ασβέστιο το μαγνήσιο και το στρόντιο. Τα σκευάσματα $\{[\text{Ca}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$, $\{[\text{Ca}(\mu_2\text{-O, O-Sal})_2(\text{DMSO})_2]_n\}$, $\{[\text{Sr}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n\}$ και $[\text{Mg}(\text{Sal})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ που συντέθηκαν στο πλαίσιο της διατριβής αυτής έχουν βασικά χαρακτηριστικά και προτερήματα όπως το ότι είναι διαλυτά στο νερό έχουν μηδαμινή τοξικότητα. Οι κρυσταλλικές δομές των ενώσεων δείχνουν ότι αποτελούνται από δυο υποκαταστάτες και ένα μέταλλο σε κάθε περίπτωση και τα δύο συστατικά των σκευασμάτων (σαλικυλικό οξύ μέταλλο) εμφανίζουν αντιθρομβωτική δράση/

In vivo δοκιμασία τοξικότητας με τη χρήση *Artemia Salina* αποδεικνύει απουσία τοξικότητας και συγκεκριμένα δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε καμία συγκέντρωση κανενός συμπλόκου κατά την δοκιμή με τις *Artemia Salina*.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα σύμπλοκα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιθανώς στη θεραπεία είτε στην πρόληψη έναντι των θρομβώσεων. Επίσης βάσει των χαρακτηριστικών του καρβασαλικού ασβεστίου φαίνεται πως πιθανώς είναι ιδιαίτερα χρήσιμα και για μακροχρόνια θεραπεία. Εν κατακλείδι φαίνεται πως τα σύμπλοκα αυτά είναι μη τοξικά, υδατοδιαλυτά και πιθανώς εύχρηστα για την αντιμετώπιση αυτής της πολύ σοβαρής νόσου.

Μελλοντικά πειράματα για την περαιτέρω μελέτη των συγκεκριμένων ουσιών θα σχετίζονται με την ικανότητά τους να αναστέλλουν την κροκίδωση αιμοπεταλίων είτε ως μέτρο πρόληψης είτε ως μέτρο αντιμετώπισης.

Βιβλιογραφία

- [1] M. Heestermaans, G. Poenou, H. Hamzeh-Cognasse, F. Cognasse, και L. Bertolletti, ‘Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications’, *Cells*, τ. 11, τχ. 20, Art. τχ. 20, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.3390/cells11203214.
- [2] G. de Gaetano, ‘Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis’, *Haematologica*, τ. 86, τχ. 4, Art. τχ. 4, Ιανουαρίου 2001, doi: 10.3324/%x.
- [3] A. Gómez-Outes, M. L. Suárez-Gea, R. Lecumberri, A. I. Terleira-Fernández, και E. Vargas-Castrillón, ‘Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives’, doi: 10.1111/ejh.12610.
- [4] G. D. Novack, ‘Eyes on New Product Development’, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, τ. 39, τχ. 10, σσ. 673–674, 2023, doi: 10.1089/jop.2023.29116.gdn.
- [5] A. Riveras, M. Crul, J. van der Kloes, M. Steegers, και B. Huisman, ‘A Tool for Deprescribing Antithrombotic Medication in Palliative Cancer Patients: A Retrospective Evaluation’, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, τ. 38, τχ. 1, σσ. 20–27, 2024, doi: 10.1080/15360288.2023.2288093.
- [6] M. Drent, P. A. Wijnen, N. T. Jessurun, A. M. Harmsze, O. Bekers, και A. Bast, ‘Drug-Gene Risk Stratification in Patients with Suspected Drug-Induced Interstitial Lung Disease’, *Drug Safety*, τ. 47, τχ. 4, σσ. 355–363, 2024, doi: 10.1007/s40264-024-01400-0.

- [7] S. F. B. van der Horst κ.ά., ‘Performance of risk scores in predicting major bleeding in left ventricular assist device recipients: a comparative external validation’, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, τ. 8, τχ. 4, 2024, doi: 10.1016/j.rpth.2024.102437.
- [8] F. E. Murray, N. Hudson, J. C. Atherton, A. T. Cole, F. Scheck, και C. J. Hawkey, ‘Comparison of effects of calcium carbasalate and aspirin on gastroduodenal mucosal damage in human volunteers.’, *Gut*, τ. 38, τχ. 1, σσ. 11–14, Ιανουαρίου 1996, doi: 10.1136/gut.38.1.11.
- [9] C. N. Banti, A. D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A. M. Owczarzak, M. Kubicki, και S. K. Hadjikakou, ‘Silver(I) compounds of the anti-inflammatory agents salicylic acid and p-hydroxyl-benzoic acid which modulate cell function’, *J Inorg Biochem*, τ. 142, σσ. 132–144, Ιανουαρίου 2015, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.10.005.
- [10] Z. Q. Fu και X. Dong, ‘Systemic acquired resistance: turning local infection into global defense’, *Annu Rev Plant Biol*, τ. 64, σσ. 839–863, 2013, doi: 10.1146/annurev-arplant-042811-105606.
- [11] J. Huang κ.ά., ‘Functional analysis of the Arabidopsis PAL gene family in plant growth, development, and response to environmental stress’, *Plant Physiol*, τ. 153, τχ. 4, σσ. 1526–1538, Αυγούστου 2010, doi: 10.1104/pp.110.157370.
- [12] J. Monaghan και C. Zipfel, ‘Plant pattern recognition receptor complexes at the plasma membrane’, *Curr Opin Plant Biol*, τ. 15, τχ. 4, σσ. 349–357, Αυγούστου 2012, doi: 10.1016/j.pbi.2012.05.006.
- [13] H. W. Jung, T. J. Tschaplinski, L. Wang, J. Glazebrook, και J. T. Greenberg, ‘Priming in systemic plant immunity’, *Science*, τ. 324, τχ. 5923, σσ. 89–91, Απριλίου 2009, doi: 10.1126/science.1170025.

- [14] J.-P. Métraux, ‘Recent breakthroughs in the study of salicylic acid biosynthesis’, *Trends in Plant Science*, τ. 7, τχ. 8, σσ. 332–334, Αυγούστου 2002, doi: 10.1016/S1360-1385(02)02313-0.
- [15] J. León, V. Shulaev, N. Yalpani, M. A. Lawton, και I. Raskin, ‘Benzoic acid 2-hydroxylase, a soluble oxygenase from tobacco, catalyzes salicylic acid biosynthesis.’, *Proc Natl Acad Sci U S A*, τ. 92, τχ. 22, σσ. 10413–10417, Οκτωβρίου 1995.
- [16] H. Lefevere, L. Bauters, και G. Gheysen, ‘Salicylic Acid Biosynthesis in Plants’, *Front. Plant Sci.*, τ. 11, Απριλίου 2020, doi: 10.3389/fpls.2020.00338.
- [17] A. K. Mishra και K.-H. Baek, ‘Salicylic Acid Biosynthesis and Metabolism: A Divergent Pathway for Plants and Bacteria’, *Biomolecules*, τ. 11, τχ. 5, σ. 705, Μαΐου 2021, doi: 10.3390/biom11050705.
- [18] P. Randjelovic κ.ά., ‘The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid’, *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, τ. 32, σσ. 259–265, Δεκεμβρίου 2015, doi: 10.1515/afmnai-2015-0026.
- [19] PubChem, ‘Salicylic Acid’. Ημερομηνία πρόσβασης: 23 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/338>
- [20] D. Ekinci, M. Şentürk, και Ö. İ. Küfrevioğlu, ‘Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools’, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, τ. 21, τχ. 12, σσ. 1831–1841, Δεκεμβρίου 2011, doi: 10.1517/13543776.2011.636354.
- [21] B. Prakash, P. Singh, A. Kedia, και N. K. Dubey, ‘Assessment of some essential oils as food preservatives based on antifungal, antiaflatoxin, antioxidant

- activities and *in vivo* efficacy in food system’, *Food Research International*, τ. 49, τχ. 1, σσ. 201–208, Νοεμβρίου 2012, doi: 10.1016/j.foodres.2012.08.020.
- [22] J. Wiśniewska, S. Klasik-Ciszewska, και K. Duda-Grychtol, ‘Salicylic acid and its use in cosmetology’, *Aesthetic Cosmetology and Medicine*, τ. 12, σσ. 91–95, Ιουνίου 2023, doi: 10.52336/acm.2023.011.
- [23] M. C. Roncaglioni, I. Reyers, C. Cerletti, M. B. Donati, και G. de Gaetano, ‘Moderate anticoagulation by salicylate prevents thrombosis without bleeding complications. An experimental study in rats’, *Biochem Pharmacol*, τ. 37, τχ. 24, σσ. 4743–4745, Δεκεμβρίου 1988, doi: 10.1016/0006-2952(88)90346-2.
- [24] M. J. R. Desborough και D. M. Keeling, ‘The aspirin story – from willow to wonder drug’, *British Journal of Haematology*, τ. 177, τχ. 5, σσ. 674–683, 2017, doi: 10.1111/bjh.14520.
- [25] ‘Nomenclature of Inorganic Chemistry – IUPAC Recommendations 2005’, *Chemistry International -- Newsmagazine for IUPAC*, τ. 27, τχ. 6, Ιανουαρίου 2005, doi: 10.1515/ci.2005.27.6.25.
- [26] ‘Periodic Table – Royal Society of Chemistry’. Ημερομηνία πρόσβασης: 11 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.rsc.org/periodic-table>
- [27] ‘CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th Edition Edited by David R. Lide (National Institute of Standards and Technology). CRC Press LLC: Boca Raton. 2003. 2616 pp. \$139.95. ISBN 0-8493-0484-9.’, *J. Am. Chem. Soc.*, τ. 126, τχ. 5, σσ. 1586–1586, Φεβρουαρίου 2004, doi: 10.1021/ja0336372.
- [28] M. Halka και B. Nordstrom, *Alkali and Alkaline Earth Metals*. Infobase Publishing, 2010.

- [29] P. H. Raven, R. F. Evert, και S. E. Eichhorn, *Biology of Plants*. W. H. Freeman, 2005.
- [30] ‘Chlorophyll’, American Chemical Society. Ημερομηνία πρόσβασης: 17 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/c/chlorophyll.html>
- [31] E. B. Feldman, ‘Modern Nutrition in Health and Disease: 9th ed, edited by Maurice E Shils, James A Olson, Moshe Shike, and A Catharine Ross, 1999, 1951 pages, hardcover, \$105.00. Williams & Wilkins, Baltimore’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, τ. 70, τχ. 5, σ. 948, Νοεμβρίου 1999, doi: 10.1093/ajcn/70.5.948.
- [32] ‘Magnesium’, Linus Pauling Institute. Ημερομηνία πρόσβασης: 17 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/magnesium>
- [33] R. Posadas-Sánchez κ.ά., ‘Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study’, *Nutr J*, τ. 15, σ. 22, Μαρτίου 2016, doi: 10.1186/s12937-016-0143-3.
- [34] S. C. Larsson, N. Orsini, και A. Wolk, ‘Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies’, *Am J Clin Nutr*, τ. 95, τχ. 2, σσ. 362–366, Φεβρουαρίου 2012, doi: 10.3945/ajcn.111.022376.
- [35] S. C. Larsson και A. Wolk, ‘Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis’, *Journal of Internal Medicine*, τ. 262, τχ. 2, σσ. 208–214, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01840.x.
- [36] X. Fang κ.ά., ‘Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of

- prospective cohort studies’, *BMC Med*, τ. 14, τχ. 1, σ. 210, Δεκεμβρίου 2016, doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
- [37] J. Takaya, H. Higashino, και Y. Kobayashi, ‘Intracellular magnesium and insulin resistance’, *Magnesium Research*, τ. 17, τχ. 2, σσ. 126–136, Ιουνίου 2004.
- [38] M. Rodríguez-Morán και F. Guerrero-Romero, ‘Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial’, *Diabetes Care*, τ. 26, τχ. 4, σσ. 1147–1152, Απριλίου 2003, doi: 10.2337/diacare.26.4.1147.
- [39] ‘Calcium | Definition, Properties, & Compounds | Britannica’. Ημερομηνία πρόσβασης: 19 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.britannica.com/science/calcium>
- [40] W.-P. K, W. H, E. R, G. B, J. H, και S. Ib, ‘Lack of FGF23 response to acute changes in serum calcium and PTH in humans’, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, τ. 99, τχ. 10, Οκτωβρίου 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2125.
- [41] H. S, L. L, M. R, G. Je, και P. Mj, ‘Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years’, *Injury*, τ. 39, τχ. 10, Οκτωβρίου 2008, doi: 10.1016/j.injury.2008.03.022.
- [42] K. Jm κ.ά., ‘Treatment of osteoporosis in men’, *Bone*, τ. 53, τχ. 1, Μαρτίου 2013, doi: 10.1016/j.bone.2012.11.018.
- [43] R. P. Heaney, ‘Calcium, dairy products and osteoporosis’, *J Am Coll Nutr*, τ. 19, τχ. 2 Suppl, σσ. 83S-99S, Απριλίου 2000, doi: 10.1080/07315724.2000.10718088.

- [44] C. J. Crandall κ.ά., *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report*. στο AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/>
- [45] R. Rizzoli, M. L. Bianchi, M. Garabédian, H. A. McKay, και L. A. Moreno, ‘Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly’, *Bone*, τ. 46, τχ. 2, σσ. 294–305, Φεβρουαρίου 2010, doi: 10.1016/j.bone.2009.10.005.
- [46] K. T. Borer, ‘Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors’, *Sports Med*, τ. 35, τχ. 9, σσ. 779–830, 2005, doi: 10.2165/00007256-200535090-00004.
- [47] F. P. Cappuccio, P. Elliott, P. S. Allender, J. Pryer, D. A. Follman, και J. A. Cutler, ‘Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data’, *Am J Epidemiol*, τ. 142, τχ. 9, σσ. 935–945, Νοεμβρίου 1995, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117741.
- [48] L. J. Appel κ.ά., ‘A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group’, *N Engl J Med*, τ. 336, τχ. 16, σσ. 1117–1124, Απριλίου 1997, doi: 10.1056/NEJM199704173361601.
- [49] P. R. Conlin κ.ά., ‘The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial’, *Am J Hypertens*, τ. 13, τχ. 9, σσ. 949–955, Σεπτεμβρίου 2000, doi: 10.1016/s0895-7061(99)00284-8.

- [50] ‘Strontium | Chemical Element, Health, & Industrial Applications | Britannica’. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.britannica.com/science/strontium>
- [51] W. E. Cabrera, I. Schrooten, M. E. De Broe, και P. C. D’Haese, ‘Strontium and Bone’, *Journal of Bone and Mineral Research*, τ. 14, τχ. 5, σσ. 661–668, 1999, doi: 10.1359/jbmr.1999.14.5.661.
- [52] P. J. Meunier κ.ά., ‘The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis’, *N Engl J Med*, τ. 350, τχ. 5, σσ. 459–468, Ιανουαρίου 2004, doi: 10.1056/NEJMoa022436.
- [53] J. Y. Reginster κ.ά., ‘Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study’, *J Clin Endocrinol Metab*, τ. 90, τχ. 5, σσ. 2816–2822, Δεκεμβρίου 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1774.
- [54] T. Mashiba, T. Hirano, C. H. Turner, M. R. Forwood, C. C. Johnston, και D. B. Burr, ‘Suppressed Bone Turnover by Bisphosphonates Increases Microdamage Accumulation and Reduces Some Biomechanical Properties in Dog Rib’, *Journal of Bone and Mineral Research*, τ. 15, τχ. 4, σσ. 613–620, 2000, doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.613.
- [55] P. J. Marie, P. Ammann, G. Boivin, και C. Rey, ‘Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone’, *Calcif Tissue Int*, τ. 69, τχ. 3, σσ. 121–129, Σεπτεμβρίου 2001, doi: 10.1007/s002230010055.
- [56] ‘An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats - PubMed’. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8511988/>

- [57] J. O και J. Young, ‘True Melting Point Determination’, τ. 18, σσ. 203–208, Ιανουαρίου 2013, doi: 10.1333/s00897132500a.
- [58] Μ. Κουή κ.ά., ‘Φασματοσκοπία Υπερύθρου Μετασχηματισμού Fourier με Αποσβένουσα Ολική Ανάκλαση’, Μαΐου 2016, Ημερομηνία πρόσβασης: 25 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://repository.kallipos.gr/handle/11419/6175>
- [59] ‘Diffraction Basics | Chemical Instrumentation Facility | Iowa State University’. Ημερομηνία πρόσβασης: 8 Ιούλιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.cif.iastate.edu/services/acide/xrd-tutorial/xrd>
- [60] L. Palatinus και G. Chapuis, ‘SUPERFLIP - A computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions’, *Journal of Applied Crystallography*, τ. 40, Αυγούστου 2007, doi: 10.1107/S0021889807029238.
- [61] Μ. Κουή κ.ά., ‘Φασματοσκοπία Διάχυτης Ανάκλασης στο υπεριώδες, ορατό και εγγύς υπέρυθρο φάσμα (UV-VIS-NIR) με οπτική ίνα’, Μαΐου 2016, Ημερομηνία πρόσβασης: 26 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://repository.kallipos.gr/handle/11419/6174>
- [62] Π. Καρκαλούσος κ.ά., *Εργαστηριακές ασκήσεις κλινικής χημείας*. 2016. doi: 10.57713/kallipos-500.
- [63] ‘In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques, 3rd Edition | Wiley’, Wiley.com. Ημερομηνία πρόσβασης: 26 Ιούνιος 2024. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.wiley.com/en-us/In+Vivo+NMR+Spectroscopy%3A+Principles+and+Techniques%2C+3rd+Edition-p-9781119382515>

- [64] C. N. Banti και S. K. Hadjikakou, ‘Evaluation of Toxicity with Brine Shrimp Assay’, *Bio Protoc*, τ. 11, τχ. 2, σ. e3895, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.21769/BioProtoc.3895.
- [65] F. Nordström και Å. Rasmuson, ‘Solubility and Melting Properties of Salicylic Acid’, *Journal of Chemical and Engineering Data - J CHEM ENG DATA*, τ. 51, Ιουλίου 2006, doi: 10.1021/je060134d.
- [66] L. Brent Cole και E. M. Holt, ‘Alkali and alkaline earth complexation to derivatives of salicylic acid: [Calcium(p-aminosalicylate)(acetate)(H₂O)](H₂O), magnesium(salicylate)2(H₂O)₄, magnesium(p-aminosalicylate)2(H₂O)₄, magnesium(2, 6-pyridinedicarboxylate)-(H₂O)₃(H₂O)₂ and sodium(p-aminosalicylate)(H₂O)₂’, *Inorganica Chimica Acta*, τ. 160, τχ. 2, σσ. 195–203, Ιουνίου 1989, doi: 10.1016/S0020-1693(00)80586-1.
- [67] S. R. Drake, K. D. Sanderson, M. B. Hursthouse, και K. M. Abdul Malik, ‘Intensive hydrogen bonding in a monomeric magnesium salicylate tetrahydrate’, *Inorg. Chem.*, τ. 32, τχ. 6, σσ. 1041–1044, Μαρτίου 1993, doi: 10.1021/ic00058a049.
- [68] C. S. Tzima, C. N. Banti, A. G. Hatzidimitriou, και S. K. Hadjikakou, ‘Possible implementation of salicylate anions in lead detoxification’, *Journal of Inorganic Biochemistry*, τ. 244, σ. 112225, Ιουλίου 2023, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112225.
- [69] J. Coates, ‘Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach’, στο *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006. doi: 10.1002/9780470027318.a5606.

- [70] A. Hussein, Z. Ab-ghani, A. Mat, N. Ab Ghani, A. Husein, και I. Ab Rahman, ‘Synthesis and Characterization of Spherical Calcium Carbonate Nanoparticles Derived from Cockle Shells’, *Applied Sciences*, τ. 10, σ. 7170, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.3390/app10207170.
- [71] M. Rahman, M. Hussain, και A. M. Asiri, ‘A novel approach towards the hydrazine sensor development by SrO.CNT nanocomposites’, *RSC Adv.*, τ. 6, Ιανουαρίου 2016, doi: 10.1039/C6RA11582A.
- [72] R. Mahadevaiah, H. Lalithamba, S. B S, και R. Hanumanaika, ‘Synthesis of Nα-protected formamides from amino acids using MgO nano catalyst: Study of molecular docking and antibacterial activity’, *Scientia Iranica*, τ. 24, Σεπτεμβρίου 2017, doi: 10.24200/sci.2017.4491.
- [73] M.-E. K. Stathopoulou, C. N. Banti, N. Kourkoumelis, A. G. Hatzidimitriou, A. G. Kalampounias, και S. K. Hadjidakou, ‘Silver complex of salicylic acid and its hydrogel-cream in wound healing chemotherapy’, *J Inorg Biochem*, τ. 181, σσ. 41–55, Απριλίου 2018, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.01.004.
- [74] I. Ketikidis κ.ά., ‘Conjugation of Penicillin-G with Silver(I) Ions Expands Its Antimicrobial Activity against Gram Negative Bacteria’, *Antibiotics (Basel)*, τ. 9, τχ. 1, σ. 25, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.3390/antibiotics9010025.
- [75] C. S. Tzima, C. N. Banti, και S. K. Hadjidakou, ‘Assessment of the biological effect of metal ions and their complexes using *Allium cepa* and *Artemia salina* assays: a possible environmental implementation of biological inorganic chemistry’, *J Biol Inorg Chem*, τ. 27, τχ. 7, σσ. 611–629, Οκτωβρίου 2022, doi: 10.1007/s00775-022-01963-2.
- [76] http://old.uoi.gr/services/lab-net/net-web/XRF_gr.pdf

[77] Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Apex2, Version 2 User Manual, M86–E01078, Madison WI, 2006.

Εργασίες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της διατριβής

1. “PENICILLIN-G COMPLEXES OF Fe(II/III)” Michail T. Poravos, Christina N. Banti, Sotiris K. Hadjikakou, 19th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Patra **2023**, Book of Abstracts page 22
2. “Salicylic Acid complex with Calcium (Ca^{2+}) as a potential anti-cancer agent.” Michail T. Poravos, Christina N. Banti, Antonios G. Hatzidimitriou, Sotiris K. Hadjikakou, 16th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Ioannina **2023**, Book of Abstracts page 234
3. “Biogenic Copper Nanoparticles from Rosemary Leaf Extract of Antibacterial Impact” Michail T. Poravos, Andria Constantinou, Christina N. Banti, Sotiris K. Hadjikakou, Journal of the Association of Greek Chemists, **2024**, [DOI: 10.62579/JAGC0005](https://doi.org/10.62579/JAGC0005)
4. “Salicylic Acid Complexes with alkaline Earths (Ca, Mg, Sr), as possible multifunctional formulation.”, Michail T. Poravos, Christina N. Banti, Antonios G. Hatzidimitriou, Sotiris K. Hadjikakou, 23rd Panhellenic Chemistry Conference, Athens **2024**
5. “Salicylic Acid Complexes with alkaline Earths (Ca, Mg, Sr), Structural Characterization with antiplatelets activity.” Michail T. Poravos, Christina N. Banti, Antonios G. Hatzidimitriou, Sotiris K. Hadjikakou, **2024**, in preparation