



***Δι-ιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (Δ.Π.Μ.Σ.)  
«Ανόργανη Βιολογική Χημεία»***

***Μελέτη συμλόκων του Ru με NO ως πιθανών  
αντικαρκινικών φαρμάκων***

***Φίτσιου Ελένη Α.Μ. 14***

***Επιβλέπων Καθηγητής: Αθανάσιος Κ. Τσίπης, Καθηγητής***



## *Περίληψη*

Στην παρούσα εργασία μελετάμε την μοριακή δομή και τους συντακτικούς τύπους των νιτροζυλίων του ρουθηνίου η οποία έγινε με χρησιμοποιώντας τις μεθόδους της Density Functional Theory (DFT) και της μεθόδου των φυσικών τροχιακών δεσμού (NBO). Στις ήδη βελτιστοποιημένες γεωμετρίες αναπτύχθηκε μια σειρά transphilicity των ligands που βρίσκονται σε αξονική θέση trans ως προς το ligand του NO που καταλαμβάνει την άλλη αξονική θέση. Έπειτα έχοντας ως βάση την τρανσφιλικότητα των ligands σχεδιάζουμε οκταεδρικά σύμπλοκα με επιθυμητές ιδιότητες απελευθέρωσης NO για το οποίο έχει βρεθεί ότι τόσο αυτό όσο και τα συμπλοκά του με διάφορα μέταλλα εμφανίζουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Επίσης παρουσιάζεται πως και αν η τρανσφιλικότητα σχετίζεται με την απελευθέρωση του NO από διεγερμένες καταστάσεις. Τέλος γίνεται θεωρητική μελέτη της ηλεκτρονιοσυγγένειας. Μελετάμε συγκεκριμένα πως μέσω των αντιδράσεων της ηλεκτρονιοσυγγένειας μπορεί να παραχθεί  $^1\text{O}_2$  ή η ανιονική ρίζα  $\text{O}_2^{\cdot-}$ .

## *Abstract*

In the present thesis, the molecular structure and the structural formulas of ruthenium nitrosyls were studied by Density Functional Theory (DFT) and Natural Bond Orbitals (NBO). In the already optimized geometries it was developed a series of transphilicity of the ligands located in the trans axial position relative to the NO ligand, occupying the other axial position. Moreover, based on the transphilicity of the ligands, octahedral complexes with NO release properties were designed, which in conjunction with complexes with various metals have been found to show anti-cancer properties. It also presented how transphilicity is related to the release of NO from excited states. Finally, theoretical electron affinity was studied and the way  $^1\text{O}_2$  or the anionic radical  $\text{O}_2^{\cdot-}$  can be produced through the reactions of electron affinity.

## *Ευχαριστίες*

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Α.Κ. Τσίπη για την καθοδήγησή του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή κ. Κ. Μήλιο και τον καθηγητή κ. Σ.Κ. Χατζηκακού που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας. Την Δρ. Χριστίνα Μπαντή για την πολύτιμη βοήθειά της και την συνεχή ενημέρωση στη διάρκεια του μεταπτυχιακού.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για την τεράστια ψυχολογική υποστήριξή τους.

## **Περιεχόμενα**

### **Εισαγωγή**

|       |  |      |
|-------|--|------|
| 1.1   | Χημεία του NO  | σ.6  |
| 1.2   | Μονοξείδιο του αζώτου  | σ.7  |
| 1.3   | Δότες μονοξειδίου του αζώτου   | σ.13 |
| 1.4   | Αρνητικές επιπτώσεις του NO  | σ.14 |
| 1.5   | Απελευθέρωση NO από νιτροζύλα μετάλλων                                 | σ.15 |
| 1.6   | Δέσμευση του NO από μεταλλικά σύμπλοκα                                 | σ.17 |
| 1.6.1 | Roussin's red salt anion   | σ.19 |
| 1.6.2 | Cr(III)nitrito complex trans-Cr(cyclan)(ONO) <sub>2</sub> <sup>+</sup> | σ.21 |
| 1.7   | Νανοπλατφόρμες για απελευθέρωση NO                                     | σ.24 |
| 1.7.1 | Λιπώματα   | σ.24 |
| 1.7.2 | Πολυμερή   | σ.25 |
| 1.7.3 | Ανόργανα νανοσωματίδια πυρίτιας (SiO <sub>2</sub> )                    | σ.26 |
| 1.7.4 | Διοξείδιο του τιτανίου (TiO <sub>2</sub> )                             | σ.28 |
| 1.7.5 | Κβαντικές κουκίδες   | σ.31 |
| 1.8   | Trans-φιλικότητα και trans-effect                                      | σ.33 |
| 1.9   | Ιδιότητες ρουθηνίου  | σ.36 |

### **Θεωρητικό μέρος**

|     |  |      |
|-----|--|------|
| 2.1 | Μέθοδος φυσικών τροχιακών δεσμού (NBO) | σ.37 |
| 2.2 | Θεωρία συναρτησιακής πυκνότητας        | σ.39 |

### **Συζήτηση και αποτελέσματα**

|     |                                       |      |
|-----|---------------------------------------|------|
| 3.1 | Μοριακή δομή των υπο μελέτη συμπλόκων | σ.42 |
| 3.2 | Γεωμετρίες                            | σ.44 |
| 3.3 | Φυσικά τροχιακά δεσμού (NBO)          | σ.44 |
| 3.4 | Τρανσφιλικότητα                       | σ.47 |
| 3.5 | Ηλεκτρονιοσυγγένεια                   | σ.52 |
| 3.6 | Φασματοσκοπία UV-Vis                  | σ.56 |
| 3.7 | Φασματοσκοπία υπερύθρου IR            | σ.58 |

|                     |      |
|---------------------|------|
| <b>Συμπεράσματα</b> | σ.60 |
|---------------------|------|

|                  |      |
|------------------|------|
| <b>Παράρτημα</b> | σ.62 |
|------------------|------|

# ***1. Εισαγωγή***

## ***1.1 Χημεία του NO***

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένα μικρό, διατομικό, γραμμικό μόριο σε αέρια κυρίως φάση με ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο. Είναι διαλυτό σε υδατικά διαλύματα σε συγκεντρώσεις άνω των 2nM σε συνήθεις συνθήκες και σε αντίθεση με άλλα είδη αντιδρώντος αζώτου δεν παράγει το αντίστοιχο οξύ σε διάλυμα (δεν υφίσταται ενυδάτωση). Το γεγονός ότι το NO δεν είναι αξιοσημείωτα διαλυτό σε υδατικά διαλύματα είναι ένα πλεονέκτημα όσον αφορά την κυτταρική πρόσβαση. Σε μη πολικούς διαλύτες και λιπιδικές μεμβράνες διαθέτει 6-8 φορές μεγαλύτερη διαλυτότητα από ότι στο νερό. Έτσι, το NO μπορεί να διαχέεται μέσω κυτταρικών μεμβρανών. Σε αυτό το σημείο είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το NO προσλαμβάνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου μετατρέπεται σε νιτρικά χρησιμοποιώντας το ατμοσφαιρικό οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης. Αυτό περιορίζει την ημίσεια ζωή του μονοξειδίου του αζώτου *in vivo* σε λιγότερο από ένα δευτερόλεπτο, ενώ η συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου που σχετίζεται με την κυτταρική σηματοδότηση μπορεί να παραμείνει σε διάλυμα φωσφορικών για μία ώρα. Επομένως το ίδιο το NO δεν είναι ιδιαίτερα τοξικό *in vivo*.

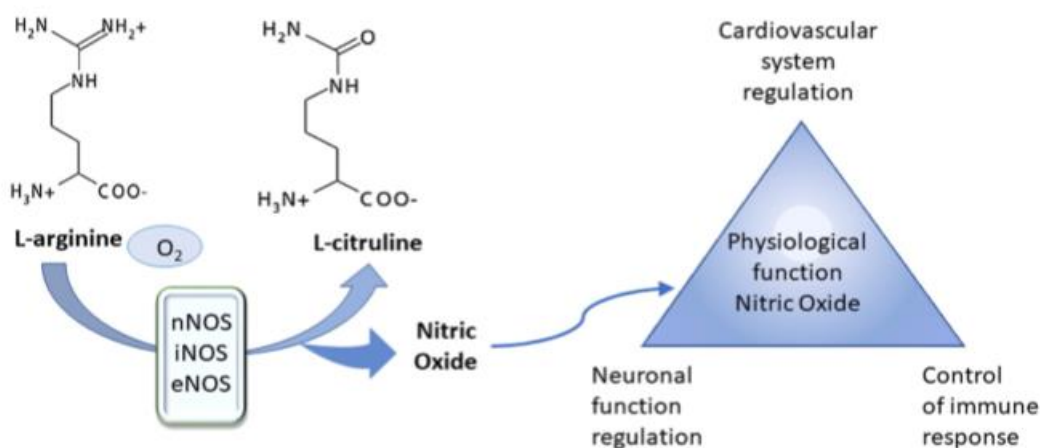
Μια πιο προσεκτική ματιά στη φύση των χημικών δεσμών του μορίου έχει σημασία για την κατανόηση των φυσιολογικών του λειτουργιών. Τόσο η συμμετρία όσο και το επίπεδο ενέργειας του μόνο υποκατεστημένου μοριακού τροχιακού της ρίζας NO είναι κρίσιμα για την αντιδραστικότητά του με άλλα μόρια. Το χαμηλό δυναμικό ιονισμού του NO (9,25eV) υποδηλώνει ότι το ηλεκτρόνιο που βρίσκεται στο  $\pi^*$  αντιδεσμικό τροχιακό μπορεί να χαθεί με αποτέλεσμα να σχηματιστεί  $\text{NO}^+$ . Η ρίζα του  $\cdot\text{NO}$  δείχνει την ικανότητά του να αντιδρά με ασύζευκτα ηλεκτρόνια άλλων

μορίων, όπως το  $O_2$  και το  $\cdot O_2^-$  (superoxide anion). Το προϊόν της ρίζας του οξυγόνου και του NO εξακολουθεί να έχει ασύζευκτο ηλεκτρόνιο που έχει την ικανότητα να αντιδρά περαιτέρω με άλλα μόρια. Συνολικά, η αντίδραση της ρίζας του NO με οξυγόνο καταναλώνει δύο ισοδύναμα NO για να δώσει δύο ισοδύναμα διοξειδίου του αζώτου ( $NO_2$ ) μέσω των ακόλουθων αντιδράσεων 1-3:



## 1.2 Μονοξείδιο του αζώτου

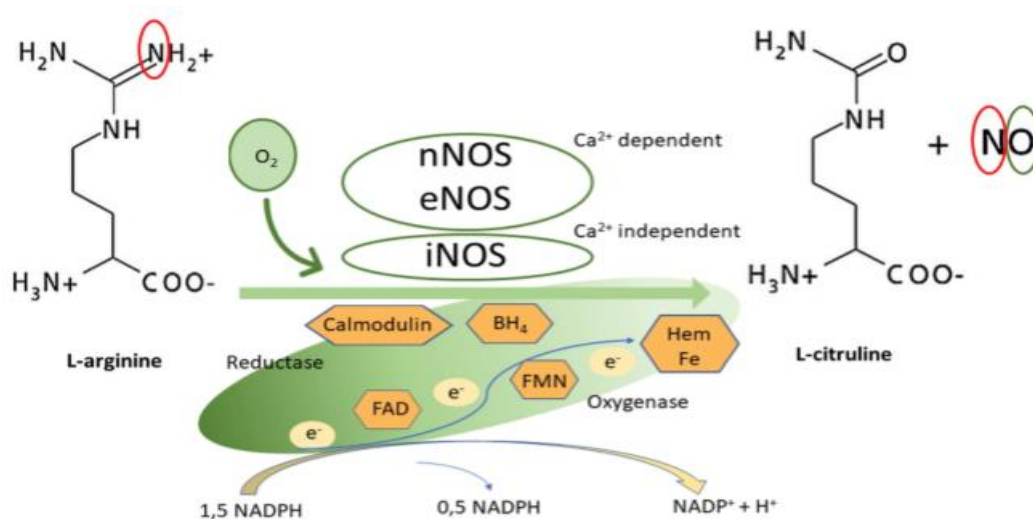
Ο σχηματισμός των νιτρικών οξειδίων είναι φυσική συνέπεια του κυτταρικού μεταβολισμού. Τα οξείδια αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος καθώς και στον έλεγχο της ανθρώπινης ανοσοαπόκρισης (εικόνα 1).



**Εικόνα 1:** Οι κύριες λειτουργίες του μονοξειδίου του αζώτου στο καρδιαγγειακό, νευρικό και ανοσοποιητικό σύστημα.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συντίθεται από την L-αργινίνη, το διουκλεοτιδικό φωσφορικό άλας (NADPH) και οξυγόνο από ένζυμα της συνθετάσης του μονοξειδίου

του αζώτου (NOS), χρησιμοποιώντας FAD (Flavin Adenin Dinucleotid) και FMN (Flavin Adenin Mononucleotid), BH<sub>4</sub> και calmodulin. Έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί τρεις μορφές NOs τα νευρωνικά NOs (nNOs), τα επαγωγίμα NOs (iNOs) και τα ενδοθηλιακά NOs (eNOs). Ένας άλλος τρόπος παραγωγής του NO περιλαμβάνει την αναγωγή νιτρικών (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και νιτρώδους (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Και τα δύο αυτά πολυατομικά ιόντα λαμβάνονται από εξωγενείς πηγές ή συντίθενται ενδογενώς. Περίπου το 80% των νιτρικών αλάτων προέρχεται από την κατανάλωση λαχανικών, ενώ οι πηγές του νιτρώδους άλατος περιλαμβάνουν λαχανικά, φρούτα και μεταποιημένο κρέας. Ενδογενώς τα νιτρικά και νιτρώδη παράγονται από την L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο σε αντιδράσεις που καταλύονται από NOs (εικόνα 2).



**Εικόνα 2:** Σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου καταλύομενη από τις συνθάσες του (NOs).

Υπάρχουν μερικοί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το νιτρώδες μετατρέπεται σε NO. Εμφανίζεται μέσω ενδιάμεσων νιτροζυλίου, οξειδίων του αζώτου και με αναγωγή του νιτρώδους που καταλύεται από συγκεκριμένες χημικές ενώσεις, μέταλλα ή ένζυμα. Σε αυτά περιλαμβάνονται ο δισθενής σίδηρος (Fe(II)), το μυρμηκικό οξύ, η οξειδάση του κυτοχρώματος C (σύμπλοκο IV) ή το NOs αντίστοιχα. Το NO έχει διττή σημασία στα καρκινικά κύτταρα. Σε συγκεντρώσεις κάτω των 100nM το NO



προάγει την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη μετάσταση. Από την άλλη πλευρά, συγκεντρώσεις του NO υψηλότερες από 500nM αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και προκαλούν την καταστροφή αυτών.

Ο EDRF ή μονοξειδίο του αζώτου NO είναι ο πιο σπουδαίος και ο πιο μελετημένος παράγοντας που προκαλεί αντιδιαστολή του ενδοθηλίου. Στο ενδοθήλιο η ποσότητά του είναι ελάχιστη (picomol) και παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από την L-αργινίνη σε αντίδραση:

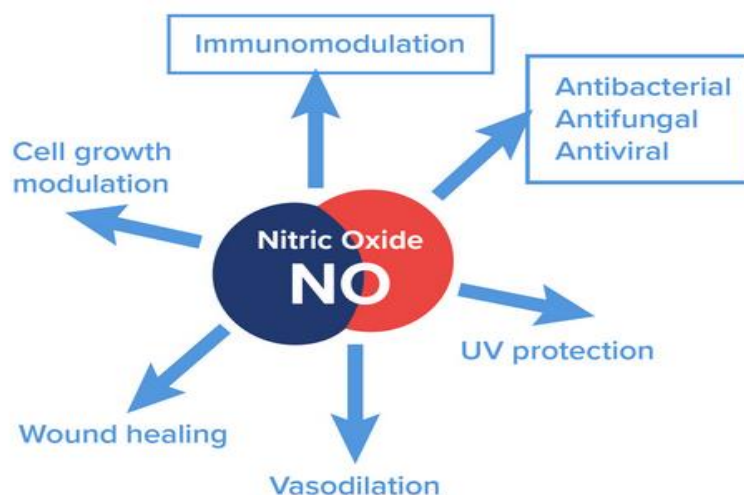
α. Φυσικόχημικών παραγόντων (υποξία – είδος αιματικής ροής),

β. Διέγερση ειδικών υποδοχέων η οποία καταλείπεται από ουσίες όπως αγγειοστασίνη, νορεπινεφρίνη, ισταμίνη.

Οι παραπάνω παράγοντες προκαλούν εισροή ιόντων ασβεστίου μέσω δομικής σύνθεσης (ένζυμο cNOs). Υπάρχουν τρεις τύποι NOs:

- Ενδοθηλιακή cNOs (eNOs): που βρίσκεται στο ενδοθήλιο των αγγείων, στα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και στο ενδοκάρδιο.
- Νευρωνική cNOs (nNOs): βρίσκεται στους νευρώνες.
- Επαγόμενη cNOs (iNOs): η οποία παράγεται από ειδικές συνθήκες.

Το μονοξειδίο του αζώτου NO μπορεί να προκαλέσει αιμόσταση- αναστολή συγκόλλησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων, να αναστείλει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, να ασκεί αρνητική ινοτρόπο δράση και αύξηση της διαστασιμότητας του καρδιακού μυός.



**Εικόνα 3:** Βιολογικές και παθολογικές λειτουργίες του NO.

Τα συστατικά επίπεδα nNOs και eNOs που υπάρχουν στους νευρώνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα ρυθμίζονται κυρίως από το  $Ca^{2+}$ . Από την άλλη πλευρά το iNOs παράγει υψηλά επίπεδα NO σε συγκεντρώσεις σε μικρομοριακό εύρος για παρατεταμένες χρονικές περιόδους υπό ανοσολογική διέγερση. Όταν τα επίπεδα NO που παράγονται από το iNOs είναι υψηλά τότε προάγεται η κυταρροτοξική βλάβη και ο κυτταρικός θάνατος γεγονός που οδήγησε στην μελέτη του NO στην ογκολογία.

Οι βιολογικές και παθολογικές λειτουργίες του NO ώθησαν τους ερευνητές να εκμεταλλευτούν τις δυνατότητές του στην αγγειογένεση, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στις ανοσοαποκρίσεις, στην επούλωση πληγών και ως παράγοντας σε διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές. Στην ογκολογία, το μονοξείδιο του αζώτου εμφανίζει τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα και έχει εμπλακεί τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην καταστολή του όγκου, ανάλογα με τη συγκέντρωση του NO που βρέθηκε στους ιστούς. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις του NO διεγείρουν την αγγειογένεση ενεργοποιώντας τη διαλυτή κυκλάση γουανυλίου (sGC), ενώ αυξημένες

τοπικές συγκεντρώσεις το NO φαίνεται ότι προάγουν τα αποπτωτικά γονίδια και καταστέλλουν τα αντιπτωτικά με αποτέλεσμα να προκληθεί κυτταρικός θάνατος.

Για την εκμετάλλευση της άμεσης θεραπευτικής εφαρμογής NO για τη θανάτωση καρκινικών κυττάρων ή για την καταστολή της ανάπτυξης όγκου, θα ήταν κρίσιμο να διασφαλιστεί ότι απελευθερώνεται υψηλή δόση NO σε ιστούς στόχους. Ωστόσο, είναι δύσκολο να περιοριστεί και να ελεγχθεί η αντιδραστικότητα του αερίου NO ελεύθερων ριζών. Κατά συνέπεια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση ενώσεων που ονομάζονται δότες NO, οι οποίοι είναι ικανοί να παράγουν NO in situ.

Όσον αφορά το μονοξείδιο του άνθρακα CO, είναι γνωστό ότι παράγεται ενδογενώς από οξυγενάσες αίμης και υπάρχουν νεότερες εξελίξεις που δείχνουν ότι ενδογενώς ή εξωγενώς το παραγόμενο CO μπορεί να είναι κυτταροπροστατευτικό κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, να βοηθά στην επούλωση πληγών και να έχει ιδιότητες σηματοδότησης. Επιπλέον, διάφοροι δότες CO έχουν αποδειχθεί σε μελέτες σε ζώα ότι είναι αποτελεσματικοί στην ανακούφιση της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (I/R) και στον τραυματισμό σε διάφορους ιστούς και όργανα.

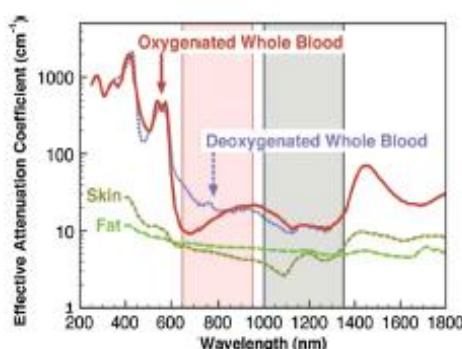
Τα τελευταία χρόνια έχουμε ανάπτυξη σταθερών συμπλόκων που απελευθερώνουν NO όταν ενεργοποιούνται από εξωτερικά σήματα δηλαδή με φωτοδιέγερση. Το πρόδρομο μόριο είναι αρχικά ανενεργό (βιοδραστικός παράγοντας cage) και κατά την φωτοδιέγερση ενεργοποιείται (βιοδραστικός παράγοντας uncage). Οι διαλυτοί δότες του NO που ενεργοποιήθηκαν με το φως έχουν κερδίσει την προσοχή στην πορεία ανάπτυξης της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT), για ορισμένους τύπους καρκίνου. Μια τέτοια θεραπευτική διαδικασία εξαρτάται από τη θεραπεία σε συγκεκριμένη τοποθεσία με λείζερ, η οποία είναι τοπικά πιο ακριβής από τη χορήγηση φαρμάκων.

Η εφαρμογή μορίων απελευθέρωσης του NO θα μπορούσε να ενισχύσει την ευαισθησία και να μειώσει τις επιδράσεις σε μη στοχευμένους ιστούς.

Για πολλά νιτροζύλια του ρουθηνίου του τύπου {Ru-NO} όπως είναι το  $K_2[Ru(NO)(Cl)_5]$ ,  $[Ru-(NH_3)_5(NO)](PF_6)_3$  η  $d_\pi(Ru) \rightarrow \pi^*(RuNO)$  μετάβαση που επιτρέπει την επιλεκτική απελευθέρωση του NO εντοπίζεται στην περιοχή UV (300-400nm). Για ιατρικές εφαρμογές όμως ενδείκνυται η φωτοενεργοποίηση ενός φαρμάκου με ορατό φως (400-900nm), κυρίως για να αποφευχθούν οι επιβλαβείς επιπτώσεις του υπεριώδους φωτός στους βιολογικούς ιστούς. Επιπλέον η φωτοενεργοποίηση με ορατό φως διευκολύνει την αποτελεσματικότητα στην διείσδυση στον ιστό. Η καλύτερη μετάδοση φωτός μέσω του ιστού είναι μεταξύ 670-910nm.

Η ανάπτυξη μεθοδολογιών για τη φωτοχημική απελευθέρωση του NO και CO εμφανίζει ορισμένους προβληματισμούς. Για αυτό το λόγο μια επιθυμητή ιδιότητα για ένα πρόδρομο θα ήταν η διαλυτότητα σε υδατικό διάλυμα ή ίσως σε ένα υδατικό μέσο όπως το υδατικό διμέθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) που χρησιμοποιείται συνήθως για την παράδοση φαρμάκων. Ένα άλλο θα ήταν η σταθερότητα του υδατικού μέσου σε φυσιολογικές συνθήκες για τους ζωντανούς οργανισμούς. Επιθυμητό επίσης είναι να εμφανίζεται φωτοαντιδραστικότητα σε μήκη κύματος όπου η μετάδοση φωτός είναι βέλτιστη. Το βάθος διείσδυσης του φωτός στον ιστό εξαρτάται από το έντονο μήκος κύματος. Για το υπεριώδες φως το βάθος είναι ρηχό αλλά βελτιώνεται περισσότερο για ορατά μήκη κύματος και η διείσδυση του ιστού φτάνει τις βαθύτερες τιμές του στη φασματική περιοχή υπερέθρων (NIR) (700-1100nm). Η φωτοχημική ενεργοποίηση σε αυτά τα μεγαλύτερα μήκη κύματος μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας χρωμοφόρες κεραίες έχοντας υψηλούς συντελεστές απόσβεσης στα επιθυμητά μήκη κύματος (εικόνα 4). Για να μπορεί όμως μια τέτοια κεραία να είναι

ένας αποτελεσματικός φωτοευαιθητοποιητής θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις του δέκτη στο πρόδρομο μόριο που έχουν τις κατάλληλες ενέργειες. Μια άλλη προσέγγιση θα ήταν η χρήση της κεραίας με διατομή υψηλής διέγερσης φωτονίων (TPE) στο NIR. Για ένα τέτοιο σύστημα, η διέγερση με λέιζερ NIR θα μπορούσε να δημιουργήσει καταστάσεις φωτοευαιθητοποίησης υψηλής ενέργειας που μπορούν να έχουν πρόσβαση σε διεγερμένες καταστάσεις του φωτοχημικού προδρόμου.



**Εικόνα 4:** Ιδιότητες απορρόφησης διαφόρων σύμπλοκων ενώσεων στο φάσμα υπερύθρου.

Έχουν αναπτυχθεί ακόμα υλικά απελευθέρωσης NO (NORMA) για την εξάλειψη παθογόνων ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα βακτηρίων στην επιφάνεια του ανθρώπινου δέρματος.

### ***1.3 Δότες μονοξειδίου του αζώτου***

Οι δότες NO ανήκουν σε μια ομάδα νέων αντικαρκινικών παραγόντων. Η ανασταλτική τους επίδραση στην επιβίωση ή η πρόκληση θανάτου στα καρκινικά κύτταρα έχει παρουσιαστεί σε διάφορα μοντέλα όγκων. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) έχουν θεωρηθεί πολλά υποσχόμενα χημειοπροληπτικά μέσα λόγω των ισχυρών αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Τα NO-NSAIDS αποτελούνται από κλασικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που φέρουν ένα τμήμα το οποίο ελευθερώνει NO που

μειώνει την γαστρική τοξικότητα. Το NO-NSAID έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματικό στην πρόληψη των καρκίνων του παχέος εντέρου, του παγκρέατος αλλά και σε μοντέλα όγκων των ζώων.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA), κοινώς γνωστό ως ασπιρίνη, είναι το αρχέτυπο της οικογένειας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης κατά τη μακροχρόνια χρήση που σχετίζεται με παρενέργειες όπως η γαστρεντερική αιμορραγία και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο οδήγησαν στην ανάπτυξη πιο ισχυρών και ασφαλών παραγώγων της ασπιρίνης. Μια από αυτές τις ενώσεις είναι η ασπιρίνη που δίνει μονοξειδίο του αζώτου ( $\cdot\text{NO}$ -ασπιρίνη,  $\cdot\text{NO}$ -ASA) στην οποία η ομάδα που δίνει NO συνδέεται με την ασπιρίνη μέσω του linker molecule. Η τοξικότητα του γαστρεντερικού δωδεκαδάκτυλου του NO-ASA σε υγιείς εθελοντές αναφέρθηκε ότι είναι ισοδύναμη με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Η NO-ASA ανέστειλε την ανάπτυξη όγκου στους πνεύμονες *in vitro* και *in vivo* και αυτά τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με μειωμένη ενεργοποίηση του EGFR και των καθοδικών τελεστών του.

#### ***1.4 Αρνητικές επιπτώσεις του NO***

Όπως αναφέρθηκε χαμηλές συγκεντρώσεις NO μπορεί να ωφελήσουν τον πολλαπλασιασμό του όγκου, τη μετάσταση και την αντίσταση σε καρκινικές θεραπείες. Η υπερέκφραση (παραγωγή σε μεγάλες ποσότητες) του iNOs συσχετίζεται με επιθετικό φαινότυπο, εξέλιξη της νόσου, κακή έκβαση επιβίωσης ασθενών με καρκίνο των ωθηκών και αρνητικό σε υποδοχείς οιστρογόνου σε καρκίνο του μαστού.

Το NO προάγει τη συνολική πρόοδο του καρκίνου μέσω ενεργοποίησης αρκετών οδών σηματοδότησης, όπως η εξωκυτταρική κινάση ρυθμιζόμενη με σήμα

(ERK)/Akt, c-myc, PP2A φωσφατάση. Η προκαρκινογόνος δράση του  $\cdot\text{NO}$  εξαρτάται αυστηρά από τις συγκεντρώσεις του. Χαμηλές συγκεντρώσεις / φυσιολογικές μονοξειδίου του αζώτου, κάτω ή ίσες με 100nM, προάγουν τη γλυκόλυση για παραγωγή ATP και πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων. Η ενεργοποίηση εξωκυτταρικής κινάσης ρυθμιζόμενου σήματος (ERK) και Akt και η σταθεροποίηση του επαγωγίμου υποτοξικού παράγοντα (Hifa) εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις 200nM έως 500nM. Σε συγκεντρώσεις 700-800nM παρατηρείται η φωσφορυλίωση του P53.

Αναφέρθηκε από πολλές μελέτες *in vitro* και *in vivo* ότι ενδογενές NO οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής στη φωτοδυναμική θεραπεία. Αυτό που είναι ακόμη πιο ενδιαφέρον, είναι το μονοξείδιο του αζώτου που προήλθε από το iNOs υπεύθυνο για κυτταροπροστατευτικά αποτελέσματα. Η φωτοδυναμική θεραπεία ενεργοποιεί το iNOs/NO που οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό και επιθετικότητα καρκινικών κυττάρων, που περιλαμβάνουν καρκίνους του μαστού, προστάτη. Οι δραστικές πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για την αντοχή των κυττάρων στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι οι MAP-κινάσες, κυκλοξυγενάση, metalloproteinase-9. Το iNOs από όπου κι αν προέρχεται φαίνεται να εμπλέκεται στην ενισχυμένη επιθετικότητα και την αντίσταση στη φωτοδυναμική θεραπεία. Έτσι ειδικοί αναστολείς iNOs μπορούν να ολοκληρώσουν την αντικαρκινική θεραπεία. Ο έλεγχος κάτω από τα επίπεδα ενδογενούς αζώτου μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την καταπολέμηση του καρκίνου.

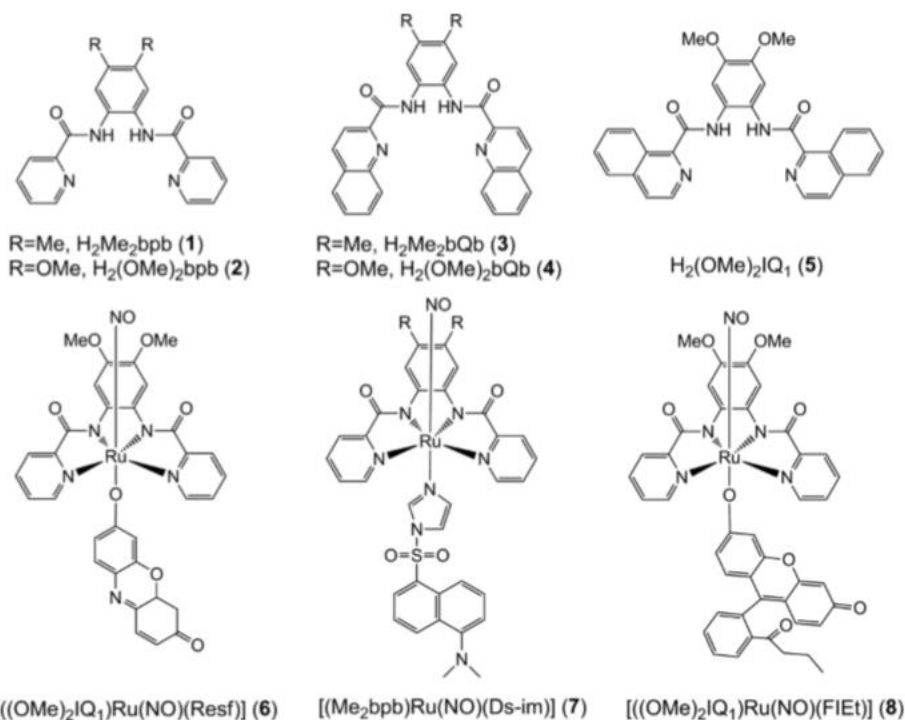
### ***1.5 Απελευθέρωση NO από νιτροζύλια μετάλλων***

Από τα μεταλλικά νιτροζύλια τα νιτροζύλια του ρουθηνίου είναι γενικά τα πιο σταθερά, είναι εύκολο να σχεδιαστούν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βιολογικές εφαρμογές με διάφορες δομικές αλλαγές. Έχουν γίνει αρκετές έρευνες

πάνω στη φωτοχημεία των Ru-NOs για να αξιολογήσουν τις ιδιότητες του δότη NO υπό το ελεγχόμενο φως. Η φωτοενεργοποίηση του NO από τα Ru-NOs που προέρχονται από πορφυρίνες παραμένει περιορισμένη λόγω του γρήγορου ανασυνδυασμού του NO. Αντιθέτως τα νιτροζύλια με προσδέματα μη-πορφυρίνης (όπως βάσεις Schiff, thiolates, προσδέματα πολυπυριδίνης και πολυδεντικού) απελευθερώνουν εύκολα NO κατά την φωτοενεργοποίηση και δημιουργούν φωτοπροϊόντα Ru.

Τα περισσότερα διαθέσιμα σύμπλοκα Ru-NOs παρουσιάζουν φωτοενεργοποίηση με υπεριώδες φως (<400nm) με σχετικά χαμηλές κβαντικές αποδόσεις για απελευθέρωση του NO. Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με την έκθεση των βιολογικών ιστών στο υπεριώδες φως, επικεντρώθηκαν στην ευαισθητοποίηση των Ru-NOs στο ορατό φως αλλάζοντας το πλαίσιο του υποκαταστάτη ή συνδέοντας χρωμοφόρα στο κέντρο του Ru. Με ενώσεις που βασίζονται στο πλαίσιο του ligand του 1,2-bis(pyridine-2-carboxamido)benzene η προσθήκη του ηλεκτρονιοδότη ο οποίος υποκαθιστάται στον δακτύλιο της (phenylenediamine) φαινυλενοδιαμίνης [H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>bQb (1) , H<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>(bpb) (2) και αντικατάσταση των μονάδων πυριδίνης από τμήμα κινολόνης [H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>bQb (3), H<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>bQb (4), H<sub>2</sub>(OMe)IQ1 (5)] έχουν παράγει μέχρι τώρα ligands που οφελούν τα αντίστοιχα RuNOs με σημαντικά βελτιωμένη απορρόφηση ορατού φωτός (εικόνα 5). Η προσθήκη τμημάτων κινολόνης στο [ {(OMe)<sub>2</sub>bQb}Ru(NO)(Cl)] (490nm) οδηγεί σε μετατόπιση 70nm στην κόκκινη περιοχή στη μέγιστη απορρόφηση (λ<sub>max</sub>) της αντίστοιχης photoband του [ {(OMe)<sub>2</sub>bQb}Ru(NO)(Cl)] (420nm).



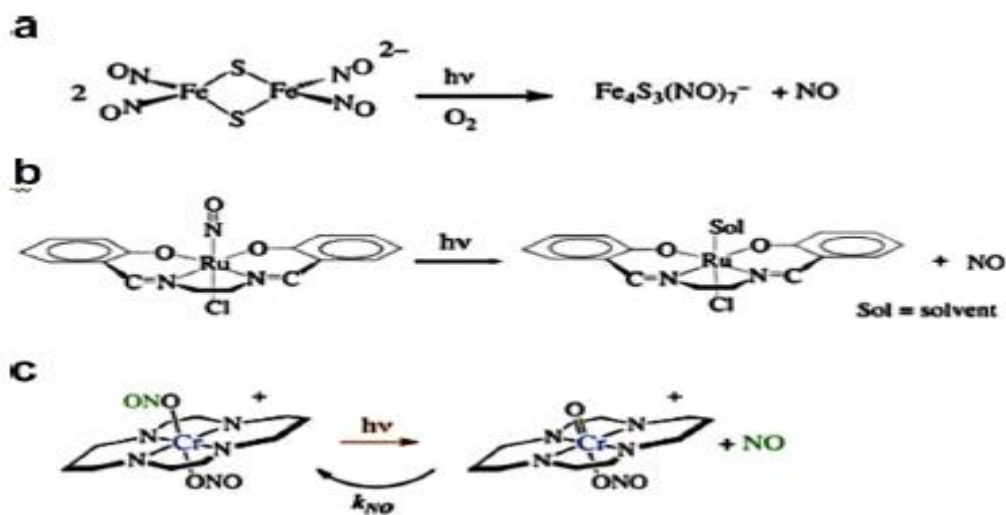


**Εικόνα 5:** Δομές νιτροζυλίων του ρουθηνίου από τετραδοντικά ligands δικαρβοξαμιδίου.

Προκειμένου να ενισχυθεί περαιτέρω η ευαισθησία των νιτροζυλίων Ru στο ορατό φως οι Mascharak και συνεργάτες του αντικατέστησαν τα ligands χλωριδίου με ένα άμεσα συντονισμένο χρωμοφόρο για να βελτιώσουν την έκταση της ορατής απορρόφησης φωτός. Τα φάσματα απορρόφησης τέτοιων συζυγών χρωμοφόρων αποκάλυψαν έντονες ζώνες απορρόφησης στην περιοχή 400-600nm. Πράγματι η κβαντική απόδοση στα 500nm για την απελευθέρωση NO αυξήθηκε σημαντικά από 0,0008 για το [(Me<sub>2</sub>bpb) Ru(NO)Cl] στο 0,052 για το [(Me<sub>2</sub>bpb)Ru(NO) (Resf) **(6)**] στο οποίο το χρωμοφόρο της ρεσορουφίνης (Resf) συνδέεται με το κέντρο του Ru. Είναι ενδιαφέρον ότι στα νιτροζύλια του Ru με συντονισμένα Resf ή dansyl-imidazole (Ds-im **(7)**) χρωμοφόρα χρωστικής εξαφανίζεται το σήμα φθορισμού μόλις απελευθερωθεί το NO, ενώ το [(Me<sub>2</sub>bpb)Ru(NO) (FLet) **(8)**] παρουσίασε ένα σήμα ενεργοποίησης φθορισμού κατά την απελευθέρωση του NO λόγω του γεγονότος ότι η χρωστική FLet απομακρύνθηκε από το κέντρο του Ru μετά την απελευθέρωση NO.

## 1.6 Δέσμευση του NO από μεταλλικά σύμπλοκα

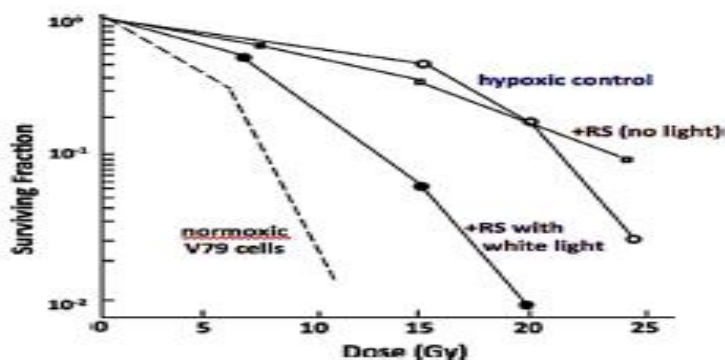
Υπάρχουν νιτροζύλια μετάλλων (α και β, εικόνα 6), όπου το μονοξείδιο του αζώτου εγκλωβίζεται με συντονισμό σε ένα μεταλλικό κέντρο μετάβασης. Για σύμπλοκα αυτής της μορφής, η συνήθης παρατηρούμενη φωτοχημική διαδικασία είναι η διάσπαση του δεσμού μετάλλου-NO για να δώσει ουδέτερο NO (αντί για ιόντα NO<sup>-</sup> και NO<sup>+</sup>). Το τρίτο παράδειγμα (γ, εικόνα 6) είναι ένα σύμπλοκο O-nitrito όπου το NO συνδέεται με άλλο οξυγόνο. Σε αυτή την περίπτωση το NO απελευθερώνεται με ομολυτική διάσπαση του δεσμού MO-NO. Το άζωτο του νιτρώδους ιόντος βρίσκεται τυπικά στην κατάσταση οξείδωσης +3 και αυτό του NO είναι σε +2, το επιπλέον ηλεκτρόνιο πρέπει να προέρχεται από το μεταλλικό κέντρο. Έτσι στο παράδειγμα (γ) η αποδέσμευση του NO συνοδεύτηκε από την οξείδωση του μετάλλου όπου σε αυτή την περίπτωση είναι το χρώμιο (III).



**Εικόνα 6:** Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών τύπων μεταλλικών συμπλόκων που απελευθερώνουν NO κατά τη φωτοδιέγερση. a. Roussin's red salt anion, b. A ruthenium salen nitrosyl complex, c. Cr(III) nitrito complex trans-Cr(cyclam)(ONO)<sub>2</sub><sup>+</sup> (cyclam= 1,4,8,11- tetrazacyclotetradecane).

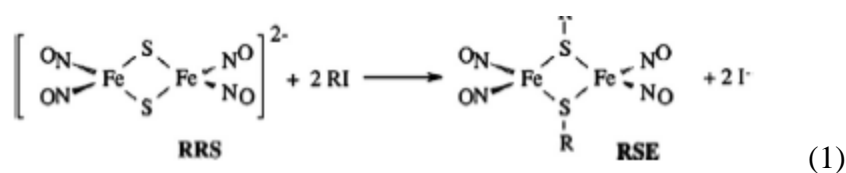
### 1.6.1 Roussin's red salt anion

Το ανιονικό σύμπλοκο νιτροζυλικού θείου, σιδήρου ή αλλιώς το κόκκινο ιονικό άλας του Roussin (RRS) ήταν το πρόδρομο NO που χρησιμοποιήθηκε για να αποδειχθεί ότι το φωτοχημικά απελευθερωμένο NO αυξάνει την ικανότητα της ακτινοβολίας-γ να σκοτώνει υποξικά καλλιεργημένα κύτταρα όπως φαίνεται στο διάγραμμα 1.



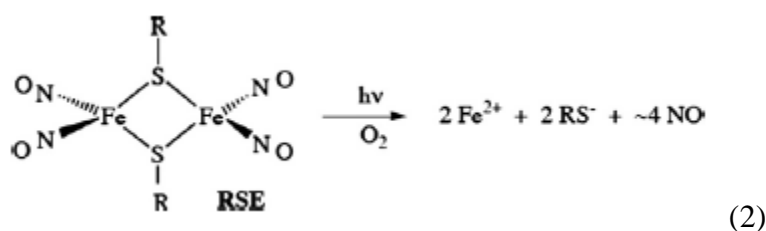
**Διάγραμμα 1:** Επιβίωση V79 πνευμονικών κυττάρων Κινέζικου χάμστερ που εκτίθενται σε ακτινοβολία-γ υπό υποξικές συνθήκες χωρίς (ανοιχτούς κύκλους) ή με 500nM κόκκινο άλας Roussin (RRS) υπό ταυτόχρονη ακτινοβολία με λευκό φως (κλειστοί κύκλοι) ή στο σκοτάδι (ανοιχτά τετράγωνα). Η διακεκομμένη γραμμή στο γράφημα δείχνει την απόκριση του κυττάρου V79 όταν εκτίθεται σε γ-ακτινοβολία υπό κανονικές συνθήκες. (Adapted with permission from ref.20 Copyright 1997 American Chemical Society).

Το RRS απορροφά ευρέως στο ορατό και στο πείραμα ευαισθητοποίησης ακτινοβολίας αποδείχθηκε αρκετά επιτυχημένη η χρήση ενός απλού προβολέα διαφανειών ως πηγή λευκού φωτός. Παρόλα αυτά το RRS είναι ελάχιστα σταθερό σε αερόβια υδατικά μέσα, έτσι αναζητώντας πιο σταθερά ανάλογα μελετήθηκαν και οι εστέρες του κόκκινου άλατος (RSE) που παρασκευάζονται με την αντίδραση που φαίνεται στην εξίσωση 1.



Αυτά τα σύμπλοκα ακόμα και με απλά ligands όπως βενζόλιο ή αιθυλο ομάδες ποιοτικά εμφάνισαν μεγαλύτερη σταθερότητα καθώς και πιο αποτελεσματική

απελευθέρωση NO, καθώς η φωτόλυση σε αεριζόμενο υδατικό διάλυμα οδήγησε στην απελευθέρωση και των τεσσάρων NO (εξίσωση 2).

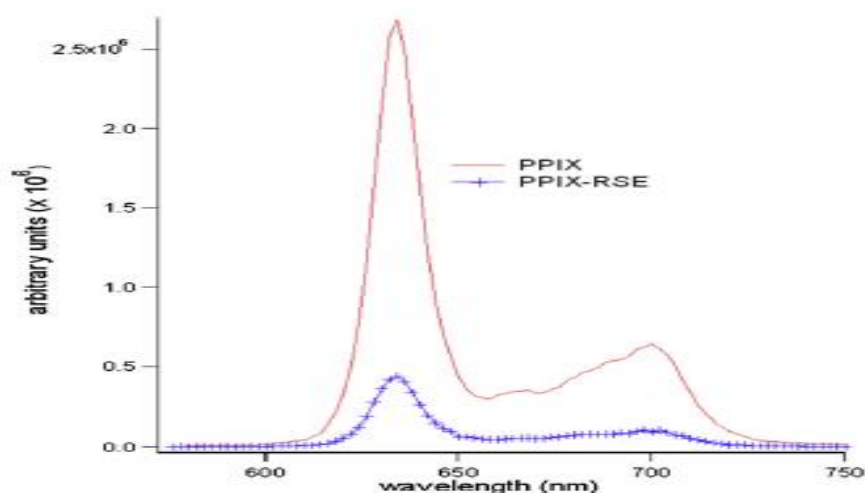


Επίσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν παραλλαγές αυτής της συνθετικής διαδικασίας για την κατασκευή RSE με ομάδες R που έχουν έντονα απορροφητικά χρωμοφόρα. Δύο τέτοια παραδείγματα είναι τα PPIX-RSE και Fluor-RSE, όπου οι διακλαδισμένες ομάδες είναι παράγωγα της πρωτοπορφυρίνης XI και της φλουορεσκεΐνης αντίστοιχα. Αυτά τα χρωμοφόρα είναι πιο αποτελεσματικά στη συγκέντρωση φωτός από το ίδιο το σύμπλοκο  $\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4$ . Ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμεύσουν ως κεραίες που πρώτα διεγείρονται και μετά υποβάλλονται σε μεταφορά ενέργειας στο σύμπλοκο για φωτοενεργοποίηση απελευθέρωσης του NO.

Οι φωτοχημείες των PPIX-RSE και Fluor-RSE, δείχνουν καθαρά αυτό το φαινόμενο κεραίας. Για παράδειγμα, σε αραιωμένα διαλύματα (10 $\mu\text{M}$ ), η φωτο-αποσύνθεση του ζεύγους PPIX-RSE διεγείρεται σε μεγαλύτερα μήκη κύματος του ορατού ( $\lambda_{\text{irr}}$  546nm) τα οποία εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά από ότι ο απλούστερος εστέρας  $\text{Fe}_2(\mu\text{-SET})_2(\text{NO})_4(\text{Et-RSE})$  κάτω από πανομοιότυπες συνθήκες. Ο βελτιωμένος ρυθμός απελευθέρωσης του NO αποδόθηκε σε μεγάλο βαθμό στην αποτελεσματικότερη απορρόφηση φωτός (Ia) από το προσδεμένο PPIX λόγω των ισχυρών ταινιών Q πορφυρίνης σε αυτή την περιοχή. Επιπλέον ο φθορισμός που είναι χαρακτηριστικός του PPIX χρωμοφόρου μειώθηκε σε μεγάλο βαθμό (Διάγραμμα 2), πιθανώς ως αποτέλεσμα μεταφοράς ενέργειας στο σύμπλοκο RRS. Έτσι, η προσθήκη μιας κεραίας στο σύμπλοκο κόκκινου άλατος αυξάνει την ταχύτητα παραγωγής NO μέσω της φωτοαντίδρασης ορατού φωτός. Ωστόσο οι κβαντικές αποδόσεις τόσο για το PPIX-

RSE όσο και για το Et-RSE είναι σχετικά χαμηλό σε αυτό το μήκος κύματος διέγερσης.

Το Fluor-RSE με δυο χρωμοφόρες μονάδες φλουορεσκεΐνης αντιπροσωπεύει τη δεύτερη γενιά τέτοιων εστέρων Roussin. Αυτή η ένωση δεν είναι πολύ καλός διαλύτης σε ρυθμιστικά υδατικά διαλύματα, όπως και το PPIX-RSE, ο χαρακτηριστικός φθορισμός αυτών των κεραιών είναι 85% ο οποίος χάθηκε κατά τη σύνδεσή τους με το σύμπλοκο Fe/S/NO. Και τα τέσσερα NOs απελευθερώθηκαν με ένα  $\Phi_{NO}$  στα 0,014 όταν ακτινοβολήθηκε στα 436nm.



**Διάγραμμα 2:** Φάσμα φθορισμού του ελεύθερου PPIX και του κόκκινου άλατος PPIX-RSE υπό ιδανικές συνθήκες και συγκρίσιμες συγκεντρώσεις.

### 1.6.2 Cr(III) nitrito complex *trans*-Cr(cyclam)(ONO)<sub>2</sub><sup>+</sup>(cyclam= 1,4,8,11-tetrazacyclotetradecane)

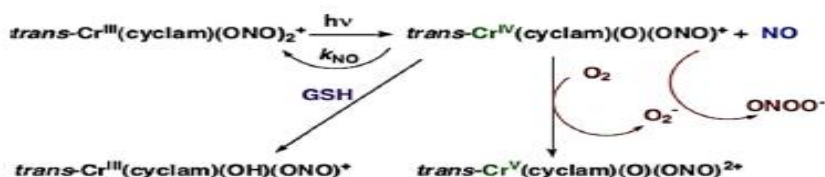
Το μεταλλικό σύμπλοκο *trans*-Cr(cyclam)(ONO)<sub>2</sub><sup>+</sup>, (CRONO), έχει πολλές δυνατότητες στο θεραπευτικό φωτοχημικό πρόδρομο του NO. Αρχικά, είναι θερμικά σταθερό υπο φυσιολογικές συνθήκες (pH=7.4, νορμοξικό ρυθμιστικό υδατικό στους 37°C) και περιορισμένη τοξικότητα σε μελέτες κυτταρικής καλλιέργειας. Δεύτερον, το CRONO είναι φωτοδραστικό και εμφανίζει σημαντική κβαντική απόδοση για την απελευθέρωση του NO σύμφωνα με την αντίδραση που φαίνεται στο σχήμα 4c, για

την περιοχή μήκους κύματος 365-536nm. Η κβαντική απόδοση που μετράται με φασματικές αλλαγές είναι 0.25-0.30 mol·Einstein<sup>-1</sup> και είναι ουσιαστικά ανεξάρτητη από το μήκος κύματος διέγερσης λ<sub>ex</sub>. Άμεση μέτρηση της απελευθέρωσης NO χρησιμοποιώντας Sievers Nitric Oxide Analyzer (NOA) έδωσε ισοδύναμη κβαντική απόδοση (Φ<sub>NO</sub>=0.25) όταν ο παράγοντας δέσμευσης ήταν η GSH.

Ωστόσο στο ορατό φως οι ζώνες απορρόφησης που οδηγούν σε αυτή τη φωτοχημεία είναι μεταλλικές κεντρικές ζώνες d-d (μερικές φορές ονομάζονται ζώνες πεδίου προσδέματος) και έχουν πολύ χαμηλούς συντελεστές ελ extinction, καθώς αντιπροσωπεύουν απαγορευμένες συμμετρικές μετάβασης. Κατά συνέπεια, τα ποσοστά παραγωγής NO είναι σχετικά χαμηλά εκτός εάν η συγκέντρωση του CRONO ή και η ένταση της πηγής φωτός διέγερσης είναι υψηλή (Εξισώσεις 3,4).

$$d[P]/dt = \Phi_p I_a \quad I_a = I_0(1 - 10^{-Abs(\lambda)}) \quad (3),(4)$$

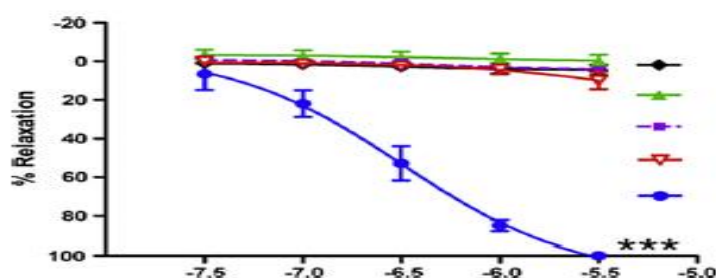
Ένα άλλο χαρακτηριστικό του συστήματος CRONO είναι ότι υπάρχει μια σχετικά γρήγορη αντίδραση (K<sub>NO</sub>=3.1·10<sup>6</sup>M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup> στους 298K υδατικού διαλύματος) για την αναγέννηση του συντονισμένου νιτρώδους. Σε μια τέτοια περίπτωση μπορεί να είναι απαραίτητο να παγιδευτεί το μεταλλικό θραύσμα με τη σειρά για να εξασφαλιστεί σημαντική καθαρή απόδοση απελευθέρωσης NO. Το Cr<sup>IV</sup> (O) ενδιάμεσο που σχηματίζεται από την αντίδραση που φαίνεται στο σχήμα 4c υπόκειται τόσο οξειδωτική όσο και αναγωγική δέσμευση (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Η κυκλική αντίδραση απελευθέρωσης NO από CRONO.

Όταν ένα οξειδωτικό όπως το  $O_2$  ή ένα αναγωγικό όπως η γλουταθειόνη (GSH) υπάρχει για να παγιδεύσει το ενδιάμεσο του  $Cr^{IV}$  παρατηρείται μόνιμη φωτοχημεία. Έτσι το CRONO είναι ένας αποτελεσματικός δότης NO κάτω από μια ποικιλία καταστάσεων, αλλά θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στον υποξικό ιστό όπου το  $Cr^{IV}$  θα παγιδευτεί από GSH ή άλλα αναγωγικά.

Παρά τους μικρούς μοριακούς συντελεστές απόσβεσης του CRONO, είναι αξιοσημείωτο ότι το NO απελευθερώθηκε φωτοχημικά ακόμη και από αρκετά αραιό υδατικό διάλυμα είναι επαρκές για να ενεργοποιήσει το ένζυμο soluble guanylyl cyclase (s-GC) κατά την χαλάρωση των αρτηριών των χοίρων (εικόνα 8).



**Εικόνα 8:** Επίδραση του CRONO στην αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων δακτυλίων σε χοίρους στο ενδοθήλιο. Οι μαύρες κουκκίδες: στο σκοτάδι, πράσινα τρίγωνα: φως από το περιβάλλον, μπλε κύκλοι: εκτεθειμένα σε LED 470nm, κόκκινα τρίγωνα: αγγειοδιασταλτική επίδραση του φωτός το οποίο ενεργοποιείται από το CRONO και καταργεί τον αναστολέα sGC, ODQ είναι ενεργός, μωβ τετράγωνα: διάλυμα προϊόντος με φωτολυμένο CRONO δεν έχει καμία επίδραση στο σκοτάδι.

Και τα δύο φαινόμενα δείχνουν την μεγάλη ευαισθησία της ενεργοποίησης της s-GC σε NO. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν την πιθανή εφαρμογή της φωτοχημικής τεχνικής για την παράδοση βιοδραστικών μορίων στους επιθυμητούς στόχους. Για παράδειγμα τα πειράματα που παραθέτονται στην εικόνα 8 δείχνουν σαφώς ότι η χαλάρωση του βασικού δακτυλίου μπορεί να αποδοθεί σε NO που δημιουργείται κατά την φωτόλυση του CRONO, όχι σε άλλα φωτοπροϊόντα αλλά ούτε και στο σύμπλοκο αυτό καθ'εαυτό. Κάτω από αυτές τις συνθήκες το  $IC_{50}$  για τα διαλύματα του CRONO είναι  $\approx 320nM$ .

Το CRONO είναι μια ένωση που πληρεί τα περισσότερα κριτήρια για ένα φωτοχημικό πρόδρομο NO με εξαίρεση τις πολύ χαμηλές του απορροφήσεις στα επιθυμητά μήκη κύματος (μεγαλύτερα του ορατού).

## ***1.7 Νανοπλατφορμες για απελευθέρωση NO***

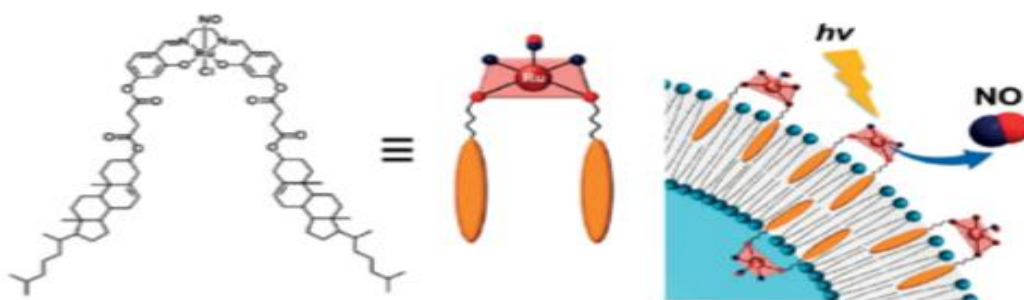
Παρά την διαθεσιμότητα πολυάριθμων μεταλλικών συμπλόκων δοτών μονοξειδίου του αζώτου, μόνο λίγα νιτροζύλια μετάλλου μετάπτωσης έχουν διερευνηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι περισσότεροι από τους δότες μορίου NO παρουσίασαν περιορισμένη χωρητικότητα NO, σύντομο χρόνο ημιζωής και περιορισμένη σταθερότητα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Επομένως για να βελτιωθεί η δέσμευση του NO και για να γίνεται ελεγχόμενα η απελευθέρωση του NO, είναι πολύ σημαντικό να αναπτυχθούν νέοι δότες NO και να συνδυαστούν με διάφορα υπάρχοντα συστήματα νανοδιανομής, όπως τα λιποσώματα, νανοσωματίδια πυρίτιας, νανοσωματίδια διοξειδίου του τιτανίου (TiO<sub>2</sub> NPs), κβαντικές κουκκίδες (QDs) και νανοσωματίδια up-conversion. Κάποια από αυτά θα τα δούμε αναλυτικά παρακάτω.

### ***1.7.1 Λιποσώματα***

Οι Ford και συνεργάτες ανέφεραν ότι ευαίσθητα στο φως λιποσώματα δεσμευμένα με CRONO. Σε αντίθεση με το ασταθές CRONO στα διαλύματα τα προϊόντα σύζευξης λιποσωμάτων στα οποία χρησιμοποιήθηκε το CRONO ως φωτοευαίσθητος δότης NO παρουσίασαν σταθερή απελευθέρωση NO με ακτινοβολήση (470nm) σε οξυγονωμένα διαλύματα. Πρόσφατα σχεδιάστηκε από τους Ohba και συνεργάτες το λιπόφιλο σύμπλοκο Ru-NO [Ru(L)Cl(NO)] {L=N,N'-ethylene-bis(4-cholesteryl-hemisuccinate-salicylideneamine)}. Το σύμπλοκο Ru-NO [Ru<sup>II</sup>(salen)Cl(NO)] στερεώθηκε στην



επιφάνεια του λιποσώματος μέσω ειδικών υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της χοληστερόλης και των διπλοστιβάδων φωσφολιπιδίων. Το σύνθετο λιπόσωμα απελευθέρωσε σταδιακά NO κατά τη διάρκεια ακτινοβολίας λαμπτήρων Xe για περίοδο 90 λεπτών με σχετικά υψηλή απόδοση (εικόνα 9).



**Εικόνα 9:** Δομή του  $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}(\text{NO})]\{\text{L}=\text{N},\text{N}'\text{-ethylene-bis(4-cholesteryl-hemisuccinate-salicylideneamine)}\}$  και σχηματικό μοντέλο για ενσωμάτωση του  $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}(\text{NO})]$  στα λιποσώματα.

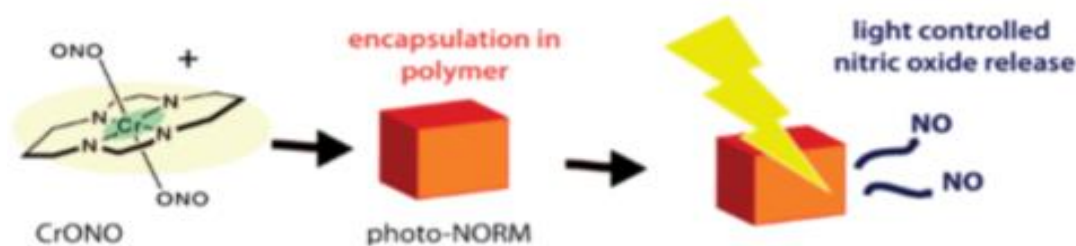
### 1.7.2 Πολυμερή

Η χρήση πολυμερών νανοσωματιδίων για τη διανομή φαρμάκων διαθέτει πολλά πλεονεκτήματα. Κάποια από αυτά είναι, η ημιζωή των φαρμάκων είναι παρατεταμένη, κάποια φάρμακα απελευθερώνονται με σταθερό ρυθμό ή με απόκριση στο περιβάλλον και στοχευμένο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι συστηματικές παρενέργειες. Δύο ή περισσότερα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συνδυαστική θεραπεία για τη δημιουργία συνεργαστικής επίδρασης και για την καταστολή της αντίστασης στα φάρμακα.

Η συναρμογή NO φωτοδοτών σε βιοσυμβατές, πορώδεις πολυμερικές μήτρες είναι πολλά υποσχόμενη, ειδικά εν όψει εφαρμογών όπως η επίστρωση (**coating**) συσκευής. Τα προκύπτοντα υλικά προσφέρουν την ευκαιρία για υψηλή χωρητικότητα NO και την ελεγχόμενη ροή του στον επιθυμητό στόχο. Οι Mascharak και συνεργάτες ανέφεραν ένα υβριδικό υλικό που προήλθε από sol-gel εγκλεισμένο στο

φωτοδραστικό νιτροζύλιο του μαγγανίου  $[\text{Mn}(\text{PaPy}_3)(\text{NO})]\text{ClO}_4$  το οποίο απελευθερώνει NO με υψηλή κβαντική απόδοση όταν ενεργοποιείται από ορατό φως. Ένα τέτοιο υλικό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για ταχεία παραγωγή NO σε μια συγκεκριμένη θέση και να προκαλέσει μεταφορά NO σε βιολογικούς στόχους.

Τα πορώδη πολυμερή συντονισμού (PCPs), επίσης γνωστά ως MOFs (metal-organic frameworks), έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον λόγω του εγγενούς πορώδους τους και της οργανικής-ανόργανης υβριδικής φύσης. Οι Ostrowski και συνεργάτες ανέφεραν φωτοχημικά σύνθετα υλικά απελευθέρωσης NO (photo-NORMs) στα οποία ο δότης NO του CRONO ενθυλακώθηκε σε πολυμερή (εικόνα 10). Αυτά τα σύνθετα υλικά απελευθερώνουν NO για εκτεταμένο χρονικό διάστημα (>30 ώρες) και σε ελεγχόμενα επίπεδα ( $20\text{-}100\text{pmol}\cdot\text{s}^{-1}$ ) σε επίπεδα ακτινοβολίας του ορατού φωτός.

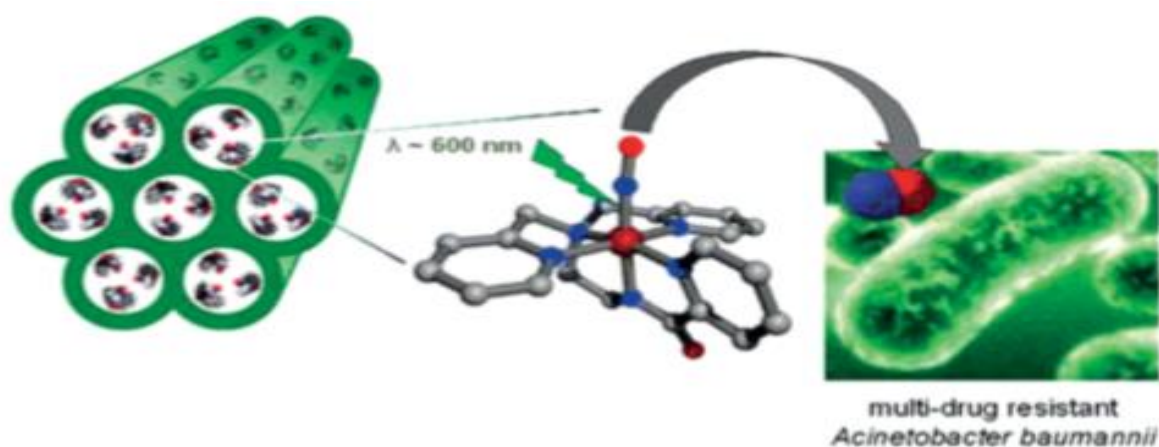


**Εικόνα 10:** Ενθυλάκωση του CRONO στα PDMS για τον σχηματισμό photo-NORM, φωτοδιέγερση η οποία οδηγεί σε απέλευθέρωση του NO από το σύμπλοκο.

### 1.7.3 Ανόργανα νανοσωματίδια πυριτίας ( $\text{SiO}_2$ )

Τα φάρμακα του πυριτίου έχουν προσελκύσει μεγάλη προσοχή λόγω της φυσικής και χημικής του ευελιξίας, της μη τοξικής φύσης, του ελεγχόμενου μεγέθους, της ευκολίας προετοιμασίας, της σταθερότητας και της εξαιρετικής βιοσυμβατότητας. Οι παράγοντες σύζευξης σιλανίου που περιέχουν λειτουργικά τμήματα (όπως αμίνες, καρβοξύλια, θειόλες, ολεφίνες, αλογονίδια) είναι διαθέσιμοι για επιφανειακό grafting φαρμάκων και άλλων θεραπευτικών.

Τα μεσοπορώδη νανοσωματίδια διοξειδίου του πυριτίου έχουν μεγάλες επιφάνειες και όγκους πόρων, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ικανότητα αποθήκευσης και απελευθέρωσης NO με δέσμευση M-NOs. Οι Mascharak et al. δέσμευσαν  $[Mn(PaPy_3)NO](ClO_4)$  ένα φωτοδραστικό νιτροζύλιο μαγγανίου, στον μεσοπορώδη ξενιστή πυρίτιας MCM-41 μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Το σύστημα επέδειξε την εξάλειψη τόσο των ευαίσθητων στα φάρμακα όσο και των ανθεκτικών στα φάρμακα στελεχών του *Acinetobacter baumannii* από NO που παραδόθηκε κατά την ακτινοβολήση ορατού φωτός (εικόνα 11).

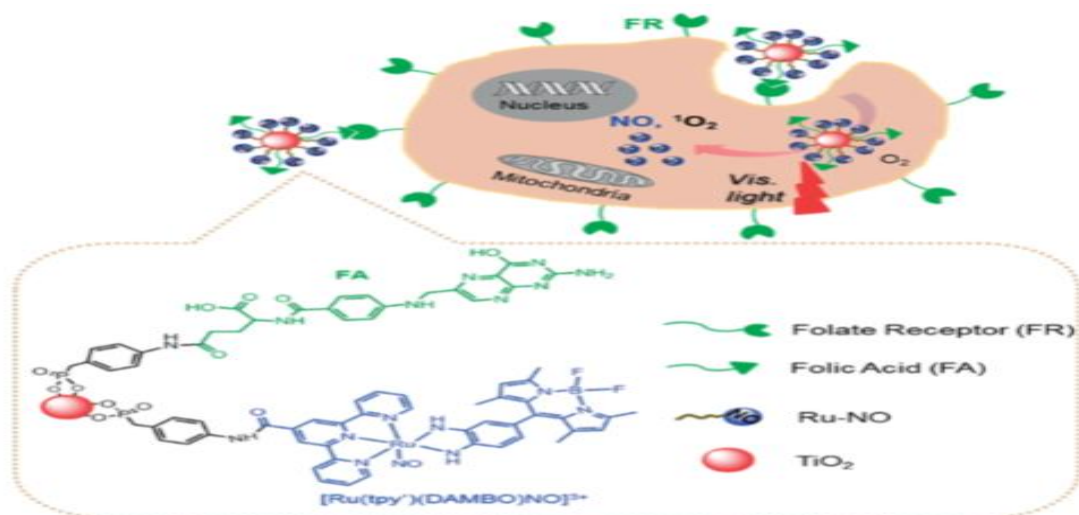


**Εικόνα 11:** Φωτοενεργό  $\{Mn-NO\}$  φορτωμένο στους πόρους του ξενιστή MCM-41 με φωτοαπελευθερωμένο NO από το σύμπλοκο  $\{Mn-NO\}_{200}@Al-MCM-41$ .

#### **1.7.4 Διοξείδιο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>)**

Από όλες τις δυνατότητες, οι ιατρικές εφαρμογές του TiO<sub>2</sub> είναι αναμφίβολα ελπιδοφόρες. Πολλοί ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην εφαρμογή του TiO<sub>2</sub> ως φωτοευαίσθητοποιητή PDT για την θεραπεία του καρκίνου, λόγω της υψηλής φωτοκαταλυτικής απόδοσης, της χαμηλής τοξικότητας και της εξαιρετικής φωτοσταθερότητας. Για παράδειγμα, χάρη στην εξαιρετική φωτοκαταλυτική του δράση το φωτοδιεγερμένο TiO<sub>2</sub> έχει την ικανότητα να σκοτώνει αποτελεσματικά τα καρκινικά κύτταρα και μπορεί επίσης να εφαρμοστεί ως παράγοντας που μοιάζει με νουκλεϊκό οξύ – ενδονουκλεάση, ζωτικής σημασίας για τον γενετικό χειρισμό. Επιπλέον, όταν συνδυάζονται, εμπλουτίζονται ή προσαρμόζονται με διάφορες μεθόδους τα νανοσύνθετα του TiO<sub>2</sub> και έτσι χρησιμεύουν ως υποψήφια εργαλεία για απεικόνιση κυττάρων, βιολογική ανάλυση και διανομή φαρμάκων.

Οι Liu και συνεργάτες ανέφεραν την πολυλειτουργική νανοπλατφόρμα απελευθέρωσης NO {Ru-NO@TiO<sub>2</sub>NPs} στην οποία το φωτοδραστικό νιτροζύλιο του ρουθηνίου {Ru(try<sup>COOH</sup>)(DAMBO)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> και ένα τμήμα φολικού οξέος κατευθυνόμενου στόχου (FA) συζεύχθηκε ομοιοπολικά με την επιφάνεια TiO<sub>2</sub> NPs (εικόνα 12).



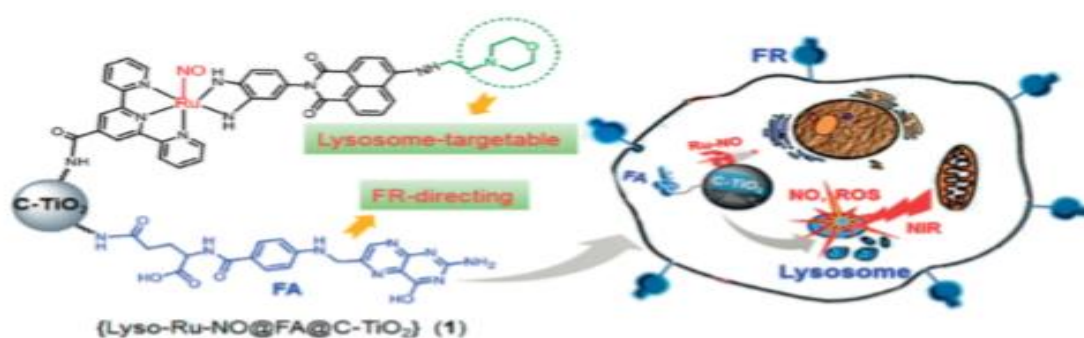
**Εικόνα 12:** Σχηματική απεικόνιση της νανοπλατφόρμας {RuNO@TiO<sub>2</sub> NPs} και την απελευθέρωση του NO και <sup>1</sup>O<sub>2</sub> σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα.

Η νανοπλατφόρμα {Ru-NO@TiO<sub>2</sub>NPs} έδειξε μια ζώνη ευρείας απορρόφησης στα 548nm στην ορατή περιοχή. Ο φωτισμός (illumination) του δείγματος {Ru-NO@TiO<sub>2</sub>NPs} με τη χρήση αυξητικών παλμών ορατού φωτός (5-20s) είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αυξημένων θορύβων NO (150-300nM) σε διάλυμα, ενώ ο συνεχής φωτισμός 1,0mg/mL του {Ru-NO@TiO<sub>2</sub>NPs} με ορατό φως (300mW·cm<sup>-2</sup>) δημιούργησε μια σταθερή συγκέντρωση 9μM NO. Ταυτόχρονα, η νανοπλατφόρμα παράγαγε απλό οξυγόνο (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) κατά την έκθεση στο ορατό φως, λόγω ευαίσθητων Ru-NO στα Ti-O<sub>2</sub> NPs. Η νανοπλατφόρμα είναι ικανή να στοχεύει κατά προτίμηση υποδοχείς φολικού οξέος (FRs) που υπερεκφράζονται σε σειρά καρκινικών κυττάρων και το εντοπισμένο ενδοκυτταρικό NO και <sup>1</sup>O<sub>2</sub> θα μπορούσε να παραχθεί κατόπιν ζήτησης με ελεγχόμενο φωτισμό ορατού φωτός, παράγοντας έτσι συνεργατικά κυτταροτοξικές επιδράσεις έναντι καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η νανοπλατφόρμα ήταν σταθερή για περίοδο έξι μηνών όταν διατηρήθηκε ως στερεό σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι.

Λόγω του μικρού βάθους διείσδυσης των ιστών με ακτινοβολία ορατού φωτός χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια TiO<sub>2</sub> με καρβοδεσμούς (C-TiO<sub>2</sub> NPs) ως φορείς

για την παράδοση NO που ενεργοποιήθηκε από NIR. Η προσθήκη άνθρακα μπορεί να δημιουργήσει νέες υβριδικές καταστάσεις στους πόρους του TiO<sub>2</sub>, το οποίο προσδίδει C-TiO<sub>2</sub> NPs με σημαντική απορρόφηση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος. Τα C-TiO<sub>2</sub> NPs μπορεί να λειτουργούν ως αποτελεσματικοί φωτοευαίσθητοποιητές για τη δημιουργία κυτταροτοξικών ROSs υπό την ακτινοβολία NIR.

Προκειμένου να παραδοθεί το NO σε υποκυτταρικά οργανίδια σε συγκεκριμένες σειρές κυττάρων, αναπτύχθηκε η διπλή στοχευμένη πολυλειτουργική νανοπλατφόρμα NO-delivery {Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO<sub>2</sub>} με Ru-NO στόχευσης λυσοσώματος και FA ενσωματωμένο μοτίβο κατεύθυνσης (εικόνα 13).



**Εικόνα 13:** Σχηματική απεικόνιση της νανοπλατφόρμας {Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO<sub>2</sub>} και στην άμεση επίθεση στα λυσοσώματα των καρκινικών κυττάρων από τα NO και ROS που απελευθερώνονται λόγω της ακτινοβολίας NIR.

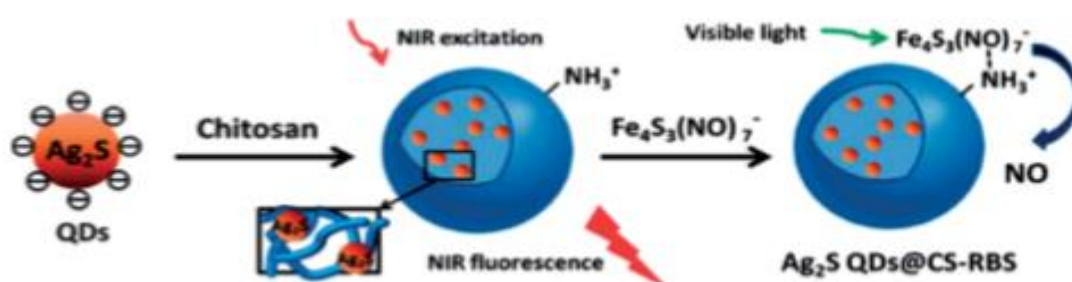
Η νανοπλατφόρμα {Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO<sub>2</sub>} έδειξε προφανή απορρόφηση σε μήκη κύματος στην περιοχή 600-1200nm και επιλεκτικά στοχευμένες FRs που υπερεκφράζουν τα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η νανοπλατφόρμα εντοπίζεται ειδικά στο λυσοσώμα όπου τα NO και ROS παραδίδονται ταυτόχρονα με ακτινοβολία 808nm NIR με ήπια ένταση ισχύος (200-600 mW·cm<sup>-2</sup>). Η παρεχόμενη ροή NO συντονίστηκε εύκολα με χρήση παλμικού λείζερ μέσω αλλαγής τόσο της διάρκειας του παλμού όσο και της έντασης του παλμού. Η ανάλυση κυτταροτοξικότητας έδειξε ότι η νανοπλατφόρμα διπλής στόχευσης έχει την υψηλότερη αντικαρκινική

αποτελεσματικότητα, σε σύγκριση με εκείνη των μη στοχευμένων αντιγράφων υπό τη ευαισθησία του NIR.

### 1.7.5 Κβαντικές κουκίδες

Ως μια ελκυστική κατηγορία ανόργανων νανοσωματιδίων, οι κβαντικές κουκίδες ημιαγωγών (QDs) προσελκύουν σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια, λόγω των μεγάλων διατομών απορρόφησης δυο φωτονίων, της σκοπιμότητας συντονισμού των οπτικών ιδιοτήτων τους και της απλότητας της επιφανειακής τροποποίησης.

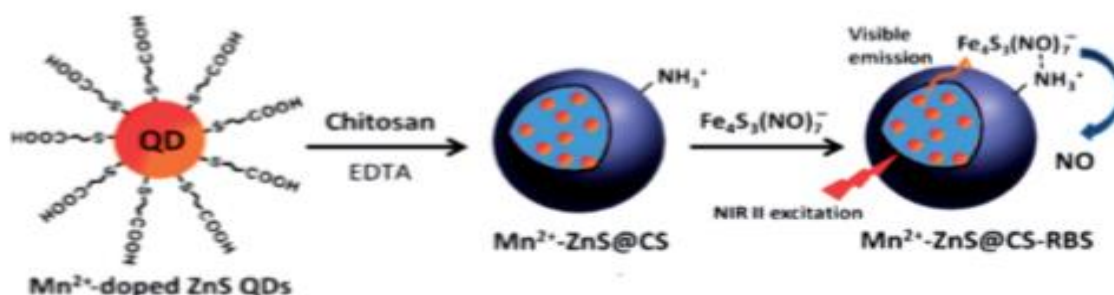
Οι Wan et.al. ανέφεραν νανοσφαίρες βασισμένες σε  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs στις οποίες οι S-νιτροσοθειόλες ή το μαύρο άλας Roussin [ $\text{RBS}$ ,  $\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7^-$ ] συνδέθηκαν στις επιφάνειες των λειτουργικών  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs. Για παράδειγμα οι νανοσφαίρες  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs@CS-RBS ήταν ικανές να απελευθερώνουν NO όταν ενεργοποιούνται με ορατό φως και επίσης εκπέμπουν φθορισμό NIR όταν διεγείρονται από λέιζερ NIR. Αυτό μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στην απεικόνιση κυττάρων *in vitro* όσο και στην απεικόνιση ζώων *in vivo* (εικόνα 14).



**Εικόνα 14:** Στρατηγική σύνθεσης και φωτοενεργοποίησης του NO με ακτινοβολία NIR στις νανοσφαίρες  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs@CS-RBS.

Επιπλέον ο πυρήνας  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs θα μπορούσε να αντικατασταθεί με  $\text{Mn}^{2+}$ -doped  $\text{ZnS}$  QDs και RBs προσκολλήθηκαν στην επιφάνεια λειτουργικών χιτοζανών

Mn<sup>2+</sup>-ZnS@CS NPs για να παρέχουν τη σύνθετη νανοδομή Mn<sup>2+</sup>-ZnS@CS-RBS για απελευθέρωση NO που ενεργοποιήθηκε από το NIR-II (1160nm) (εικόνα 14). Τα ενσωματωμένα Mn<sup>2+</sup>-doped ZnS QDs λειτουργούν ως εξαιρετικές κεραίες που συλλέγουν αποτελεσματικά την ενέργεια NIR-II και τη μετατρέπουν σε σήμα ενεργοποίησης για απελευθέρωση NO.

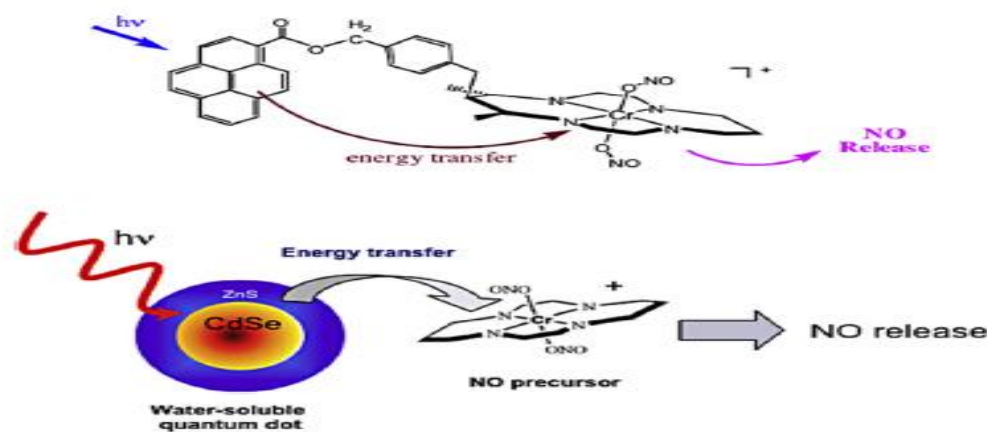


**Εικόνα 15:** Σχηματική απεικόνιση της σύνθεσης και ο μηχανισμός φωτοενεργοποίησης του NO με NIR ακτινοβολία του Mn<sup>2+</sup>-ZnS@CS-RBS.

Ένα άλλο σύστημα που μελετήθηκε αποτελούνταν από CdSe:ZnS core/shell QDs με διάμετρο πυρήνα 3.8nm που είχε αλλάξει ligand στην επιφάνεια με διυδρολιποϊκό οξύ (DHLA) ώστε να μεταβληθεί η υδατοδιαλυτότητα του νερού σε φυσιολογικό PH. Σε υδατικό διάλυμα, αυτά τα QDs εμφάνισαν μια φωταύγεια (PL) με κέντρο 570nm, που σταδιακά χάθηκε όταν προστέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις CRONO. Όταν παρασκευάζεται ένα διάλυμα και περιέχει QDs (100nm) και CRONO (200IM) και στη συνέχεια φωτολυθεί, τότε δημιουργείται ουσιαστικά περισσότερο NO από ανάλογα διαλύματα που περιείχαν μόνο CRONO στην ίδια συγκέντρωση. Μεταγενέστερες έρευνες επιβεβαίωσαν ότι η PL (φωταύγεια) χάνεται και ευαισθητοποιεί την παραγωγή NO και αυτό μπορεί να αποδοθεί σε ένα μηχανισμό μεταφοράς ενέργειας από διεγερμένα QDs στο CRONO (εικόνα 15). Η αλληλεπίδραση μεταξύ κατιόντων CRONO και των υδατοδιαλυτών QDs φαίνεται να περιλαμβάνει ηλεκτροστατικά συγκροτήματα που σχηματίζονται με ζεύξη ιόντων στις ανιονικές QDs επιφάνειες. Τέτοιες συνδέσεις συνήθως δεν είναι σταθερές σε φυσιολογικές συνθήκες. Ως



εκτούτου, αναπτύσσονται συνθετικά πρωτόκολλα για την σύνδεση CRONO και άλλων πρόδρομων φωτοχημικών οξειδίων του αζώτου στις επιφάνειες QD μέσω ισχυρών ομοιοπολικών δεσμών.



**Εικόνα 16:** Απεικόνιση ενός χρωμοφόρου το οποίο επιδρά σαν κεραία δέσμησης φωτός και συμμετέχει στην φωτοαπελευθέρωση του NO από το κέντρο του CrONO (πάνω εικόνα). Φωτοαπελευθέρωση του NO από CrONO χρησιμοποιώντας διάλυμα νερού με CdSe:ZnS και μια κβαντική κουκίδα ως κεραία (κάτω εικόνα)

### 1.8 Trans-φιλικότητα και trans-effect

Ο όρος trans-φιλικότητα ορίστηκε για πρώτη φορά το 1966 από τον Pidcock. Είναι μια έννοια ευρείας σημασίας στον τομέα της ανόργανης χημείας. Η trans-φιλικότητα ορίζεται ως η ικανότητα ενός υποκαταστάτη L σε ένα σύμπλοκο να μειώνει την ισχύ του δεσμού του μετάλλου με το ligand που βρίσκεται σε trans-θέση. Το φαινόμενο της trans-φιλικότητας θα πρέπει να διαφοροποιείται από το κινητό φαινόμενο που ονομάζεται trans-effect, το οποίο είναι αποτέλεσμα ενός συντονισμένου ligand L επί τον ρυθμό των αντιδράσεων υποκατάστασης του ligand σε θέση trans ως προς το ligand L.

Οι Coe και Glenwright θεωρούν ότι δεν υπάρχει λόγος το «effect» να περιγράφει μια κινητική ιδιότητα, ενώ το «influence» να αναφέρεται σε μια θερμοδυναμική ιδιότητα. Βλέποντας επίσης και την σύγχυση που προκαλείται από τη διφορούμενη χρήση του όρου trans-effect, αποφάσισαν να χρησιμοποιούν τον όρο trans-philicity για την κάλυψη τόσο των κινητικών όσο και των φαινομένων ισορροπίας.

Το φαινόμενο trans-effect παίζει καθοριστικό ρόλο στη βιοδραστικότητα αντικαρκινικών φαρμάκων με βάση Pt(III) (cis-platin, carboplatin, oxaliplatin κ.λ.π.) και την καλύτερη δραστηριότητα καταλυτών με βάση τα Pd(II) και Pt(II). Παρόλο που το trans-effect έχει μελετηθεί αρκετά τόσο θεωρητικά όσο και πειραματικά είναι δύσκολο να παραχθεί ένα συστηματικό σύνολο δεδομένων, σχετικά με τον πολλαπλασιασμό διαφορετικών σειρών σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης για διάφορα trans-ligands. Το trans-effect ενός ligand σε σύμπλοκα τετραγωνικού επιπέδου  $d^8$  είναι εμφανή στη συνολική επίδρασή της στον ρυθμό των υποκαταστάσεων του ligand, ενώ η επίδραση είναι γενικά εμφανής στις αλλαγές στο μήκος του δεσμού μετάλλου-ligand, στις συχνότητες IR και στις χημικές μετατοπίσεις NMR.

Οι Kaupp και συνεργάτες εφάρμοσαν ποσοτική σχετικιστική μεθοδολογία DFT σε μια σειρά τετραγωνικών επιπέδων Pt(II) συμπλόκων και διερεύνησαν του συσχετισμούς μεταξύ των υπολογιζόμενων μετατοπίσεων  $^1\text{H}$  και της trans-influence του ligand. Με βάση τις υπολογιζόμενες μετατοπίσεις  $^1\text{H}$ , δημιουργήθηκε η ακόλουθη σειρά trans-influence:



Πρόσφατα ο Τσίπης χρησιμοποιώντας υπολογιστικές τεχνικές DFT δημιούργησε (χρησιμοποιώντας 50 ligands) εκτεταμένες αλληλουχίες trans-effect/trans-influence

για οκταεδρικά  $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{L}]^{-0/+}$  σύμπλοκα με βάση υπολογισμένες δομικές και ενεργειακές περιγραφές. Κατασκεύασε επίσης μια κλίμακα που βασίζεται σε υπολογιστικές περιγραφές  $^{13}\text{C}$  NMR και εδώ χρησιμοποιήθηκε ο όρος της transphilicity για να καλύψει τόσο τα κινητά όσο και τα φαινόμενα ισορροπίας και για να αποφευχθεί οποιαδήποτε σύγχυση. Η transphilicity για ένα ligand L ορίζεται ως η ηλεκτόφιλη ισχύς του συντονισμού σε θέση trans ως προς το ligand στα οκταεδρικά  $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{L}]^{-0/+}$  σύμπλοκα. Η transphilicity σχετίζεται άμεσα με την  $\sigma$ -donation και την  $\pi$ -back-donation του trans ligand, γιατί οι δείκτες της NMR transphilicity συσχετίζονται με τις ηλεκτρονικές παραμέτρους του ligand.

### ***1.9 Ιδιότητες του ρουθηνίου***

Το ρουθίνιο Ru ανήκει στα στοιχεία μετάπτωσης στην 8<sup>η</sup> (VIII B) ομάδα και στην 5<sup>η</sup> περίοδο του περιοδικού πίνακα με ηλεκτρονιακή απεικόνιση  $[\text{Kr}]4d^8 5s^1$ . Ανήκει στα στοιχεία μετάπτωσης καθώς επίσης και στην οικογένεια των ευγενών μετάλλων (ομάδα λευκοχρύσου) μαζί με το παλλάδιο, το όσμιο, το ιρίδιο και τον λευκόχρυσο. Στις ενώσεις που σχηματίζει οι οξειδωτικές του καταστάσεις κυμαίνονται από -2 έως +8 με συνηθέστερες τις +2, +3 και +4. Οι ενώσεις του ρουθηνίου είναι έγχρωμες και αυτό γιατί ο αριθμός των διαθέσιμων τροχιακών στα οποία μπορεί να μεταπηδήσει ένα ηλεκτρόνιο κατά την διέγερσή του είναι μεγάλος.

Το ρουθίνιο σε φυσιολογικές συνθήκες και λόγω των μικρών ενεργειακών φραγμών μπορεί να αλλάζει την οξειδωτική του κατάσταση όταν εισέρχεται στο κύτταρο. Η οκταεδρική γεωμετρία ένταξης των συμπλόκων του ρουθηνίου Ru(II) του δίνει την δυνατότητα αλληλεπίδρασης με πλήθος διαφορετικών υποκαταστατών. Επιπλέον, το Ru(II) μπορεί να συνδεθεί με υποκαταστάτες όπως το N, O, Cl, Br παρέχοντάς τους τη δυνατότητα να συνδεθούν με βιομόρια του DNA όπως είναι οι πρωτεΐνες.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριες ιδιότητες των συμπλόκων του ρουθηνίου ως αντικαρκινικές ιδιότητες:

A. Η ανταλλαγή των υποκαταστατών.

Οι αντιδράσεις ανταλλαγής των υποκαταστατών είναι σχετικά αργές και αυτό αποτρέπει ταχείες ισορροπίες. Στα σύμπλοκα του Ru(II) και Ru(III) οι αντιδράσεις αυτές χρειάζονται πολύ λιγότερο χρόνο από εκείνον που είναι απαραίτητος για τις διεργασίες της κυτταρικής διαίρεσης.

B. Η σύνδεση του ρουθηνίου με βιολογικά μόρια και η ικανότητά του να «μιμείται» τον σίδηρο.

Το ρουθίνιο λόγω της χαμηλής τοξικότητας των ενώσεών του έχει την ικανότητα να δρα παρόμοια με τον σίδηρο. Τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται ταχύτερα από τα υγιή γι' αυτό και έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για σίδηρο. Συνέπεια αυτού είναι να προσλαμβάνουν σημαντικές ποσότητες από τα σύμπλοκα του ρουθηνίου έως και 12 φορές περισσότερο.

C. Οξειδωτικές καταστάσεις

Οι πιο συνηθισμένες οξειδωτικές καταστάσεις του ρουθηνίου είναι το Ru(II) +2 και το Ru(III) +3. Τα σύμπλοκα του Ru(III) βιολογικά είναι λιγότερο ενεργά από εκείνα του Ru(II). Η ιδιότητα του Ru(III) να ανάγεται σε Ru(II) και στη συνέχεια να οξειδώνεται ξανά σε Ru(III) αυξάνει την δραστηριότητα των ενώσεών του στα βιολογικά συστήματα.

## 2. Θεωρητικό μέρος

### 2.1 Μέθοδος Φυσικών Τροχιακών Δεσμού (NBO)

Η μέθοδος των φυσικών τροχιακών δεσμού (Natural Bond Orbital, NBO) δημιουργήθηκε ώστε να ερμηνεύσει καλύτερα την ηλεκτρονιακή δομή ενός μορίου με βάση τις δομές Lewis. Οι δομές Lewis είναι γνωστά χημικά μοντέλα για την ερμηνεία του χημικού δεσμού, όπου η ερμηνεία αυτή μπορεί να γίνει και με την μέθοδο του NBO. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται διότι τα αποτελέσματά της είναι ανεξάρτητα από το σύνολο βάσης που χρησιμοποιείται.

Για πρώτη φορά ο Löwdin εισήγαγε την έννοια του φυσικού τροχιακού το 1955. Μέσω της έννοιας αυτής ο Löwdin κατάφερε να περιγράψει ένα μοναδικό σύνολο ορθοκανονικών συναρτήσεων ενός ηλεκτρονίου  $\phi_i^{\text{nat}}$  που είναι εγγενείς στην κυματοσυνάρτηση  $N$ -ηλεκτρονίων  $\psi$  (1,2,3...N). Με μαθηματικούς όρους, οι συναρτήσεις αυτές μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι τα ιδιοτροχιακά της  $\psi$  τα οποία είναι τα καλύτερα δυνατά για να περιγράψουν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα  $n(r)$  ή  $\rho(r)$  της  $\psi$ .

Η ανάλυση των φυσικών τροχιακών (NPA) αναπτύχθηκε από τον Weinhold και τους συνεργάτες του και αποτελεί ένα ενδιάμεσο σε μια αλληλουχία μετασχηματισμών, που ξεκινάει από ένα σύνολο βάσης ατομικών τροχιακών, τα οποία μετασχηματίζονται σε διάφορα εντοπισμένα σύνολα βάσης ατομικών τροχιακών, τα οποία μετασχηματίζονται σε διάφορα εντοπισμένα σύνολα βάσης, όπως τα φυσικά ατομικά τροχιακά (NBO) τα οποία με τη σειρά τους μετασχηματίζονται σε φυσικά υβριδισμένα τροχιακά (Natural Hybrid Orbitals), σε φυσικά τροχιακά δεσμού (Natural Bond Orbitals) και τελικά σε φυσικά ημιεντοπισμένα μοριακά τροχιακά (NLMOs). Τα τελευταία μπορούν να μετασχηματιστούν σε φυσικά μη-εντοπισμένα τροχιακά

(Natural Orbitals) ή σε κανονικά τροχιακά (Molecular Orbitals) όπως φαίνεται παρακάτω:

**AOs**→**NAOs**→**NHOs**→**NBOs**→**NLMOs**→**NOs** ή **MOs**

Όλα αυτά τα εντοπισμένα φυσικά σύνολα είναι πλήρη και ορθοκανονικά και περιγράφουν με μεγάλη ακρίβεια κάθε ιδιότητα της κυματοσυνάρτησης  $\psi$ .

## **2.2 Θεωρία συναρτησιακής πυκνότητας**

Ένα από τα βασικά προβλήματα στη θεωρητική φυσική και τη χημεία είναι η περιγραφή της δομής και της δυναμικής των συστημάτων πολλών ηλεκτρονίων. Αυτά τα συστήματα περιλαμβάνουν μοναδικά άτομα, τα πιο στοιχειώδη δομικά στοιχεία της συνηθισμένης ύλης, όλα τα είδη μορίων, που κυμαίνονται από διμερή ως πρωτεΐνες, καθώς και μεσοσκοπικά συστήματα, συστάδες δειγματοληψίας ή κβαντικές κουκίδες και στερεά, συμπεριλαμβανομένων στρωματοειδών δομών, επιφανειών και κρυστάλλων. Οι ακόλουθες δύο παράγραφοι απαριθμούν τις ιδιότητες τέτοιων συστημάτων που γενικά ενδιαφέρουν, χωρίς ωστόσο να στοχεύουν στην πληρότητα. Αυτές οι ιδιότητες μπορούν κατά προσέγγιση να ταξινομηθούν ως δομικές ή δυναμικές. Μια σημαντική δομική ιδιότητα είναι η ηλεκτρονική δομή κελύφους (ή δομή ζώνης στην περίπτωση κρυστάλλων). Η δομή του κελύφους καθορίζει άμεσα τη σταθερότητα ενός συστήματος, αλλά επίσης εμφανίζεται σε πολλές άλλες ιδιότητες, για παράδειγμα, ένας βασικός παράγοντας σε ιδιότητες μεταφοράς όπως η ηλεκτρική αγωγιμότητα. Η σταθερότητα εκδηλώνεται σε διάφορες ενέργειες δέσμευσης. Αυτά είναι είτε ηλεκτρονικής φύσης, όπως το δυναμικό ιονισμού, είτε χαρακτηρίζουν τους δεσμούς μεταξύ ατόμων, όπως η ενέργεια ψεκασμού των μορίων και η συνεκτική

ενέργεια των στερεών. Άλλες δομικές ιδιότητες, που σχετίζονται με τη δομή του κελύφους, είναι ηλεκτρικές ή μαγνητικές ροπές. Η γεωμετρία των πολυατομικών συστημάτων, δηλαδή τα μήκη δεσμών και οι γωνίες δεσμών καθώς και η συμμετρία της ατομικής διάταξης, αποτελεί μια ακόμη σημαντική δομική ιδιότητα. Συχνά παρατηρούνται πολλές γεωμετρικές διαμορφώσεις που είναι σχεδόν εκφυλισμένες (τουλάχιστον σε σύγκριση με τις τυπικές θερμικές ενέργειες) για τέτοια συστήματα. Σε αυτήν την περίπτωση η σχετική σταθερότητα των διαφόρων διαμορφώσεων έχει προφανές ενδιαφέρον. Όλες αυτές οι ιδιότητες έχουν από κοινού ότι μπορούν να υπολογιστούν εάν είναι γνωστές οι σχετικές ηλεκτρονικές θεμελιώδεις καταστάσεις. Ακόμα κι αν εμπλέκονται περισσότερες από μία θεμελιώδεις καταστάσεις, όπως στη σύγκριση των ενεργειών των συστημάτων με διαφορετικούς αριθμούς ηλεκτρονίων ή με διαφορετικές ατομικές διαμορφώσεις, δεν υπάρχει λόγος να καθοριστούν διεγερμένες ηλεκτρονικές καταστάσεις.

Το ηλεκτρονικό φάσμα διέγερσης είναι η πιο αξιοσημείωτη δυναμική ιδιότητα. Οι ενέργειες διέγερσης δεν είναι μόνο οι απαραίτητες ποσότητες για την κατανόηση των οπτικών ιδιοτήτων, αλλά και σε όλα τα είδη διεργασιών σκέδασης. Εκτός από το φάσμα διέγερσης, μια πλήρης περιγραφή διέγερσης ή ιονισμού απαιτεί την αξιολόγηση των σχετικών πιθανοτήτων μετάβασης. Σε ένα πολυατομικό σύστημα είναι επίσης δυνατή η διέγερση των κινητικών μορίων, με την κίνηση περιστροφής-δόνησης σε μόρια ή δονήσεις πλέγματος (φωνόνια) στα στερεά να είναι τα πιο απλά παραδείγματα. Η συζήτηση αυτών των δυναμικών ιδιοτήτων προφανώς απαιτεί γνώση είτε των διεγερμένων σταθερών καταστάσεων του συστήματος, είτε ακόμη και των καταστάσεων που εξαρτώνται από το χρόνο.

Για τη μελέτη αυτών των ιδιοτήτων μπορεί κανείς να διακρίνει δύο βασικές προσεγγίσεις:

1. Η πρώτη προσέγγιση βασίζεται στο αληθινό, θεμελιώδες Hamiltonian σύστημα. Επομένως ονομάζεται προσέγγιση *ab-initio* ή πρώτων αρχών. Καθώς η λύση της προκύπτουσας εξίσωσης Schrödinger πολλών σωμάτων είναι μια εξαιρετικά απαιτητική εργασία, και ορισμένες προσεγγίσεις είναι αναπόφευκτες. Ωστόσο, όλες οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται σε αυτό το πλαίσιο είναι τεχνικής φύσης, όπως για παράδειγμα η καθοριστική μορφή της λειτουργίας κυμάτων πολλών σωμάτων στην προσέγγιση Hartree-Fock ή στην αναπαράσταση των συστατικών του μονού σωματιδίου σε σχέση με ένα σύνολο πεπερασμένων βάσεων. Αυτές οι τεχνολογικές απλουστεύσεις μπορούν να περιορίσουν τα αποτελέσματα του *ab-initio* υπολογισμού: ανάλογα με το υπό εξέταση σύστημα και την ιδιότητα, μπορεί να χαθούν σημαντικά χαρακτηριστικά (π.χ. μια λειτουργία κύματος ενός καθοριστικού κύματος δεν μπορεί να αναπαραγάγει την πλήρως συσχετιζόμενη κίνηση των ηλεκτρονίων). Η *ab-initio* προσέγγιση επομένως δεν χαρακτηρίζεται από την απουσία προσεγγίσεων, αλλά από το γεγονός ότι οι προσεγγίσεις δεν εισάγουν ρυθμιζόμενες φυσικές παραμέτρους. Σαφώς, μια πιο αποτελεσματική τεχνική προσέγγιση θα οδηγήσει σε μια υπολογιστική εργασία που μπορεί να αντιμετωπιστεί πιο εύκολα.

2. Στη δεύτερη προσέγγιση χρησιμοποιείται ένα κατάλληλο Hamiltonian μοντέλο από την αρχή. Βασιζόμενοι στις διαθέσιμες πληροφορίες (συχνά πειραματικές) στο σύστημα, υπάρχουν δυνατότητες που μπορούν να απομονωθούν και να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή του μοντέλου Hamiltonian. Για παράδειγμα, εάν κάποιος ενδιαφέρεται για τη μαγνητική σειρά ενός μονοατομικού στερεού κρυστάλλου, μπορεί να βασιστεί στο Heisenberg Hamiltonian. Σε αυτό το μοντέλο, κάθε ατομική θέση  $\alpha$  του κρυστάλλου αντιπροσωπεύεται από έναν τελεστή περιστροφής  $s_\alpha$  με πιθανές ιδιοτιμές που αντιστοιχούν στη διαθέσιμη περιστροφή ανά θέση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των περιστροφών δύο τοποθεσιών  $\alpha$  και  $\beta$



αντιπροσωπεύεται από το  $J s_a \cdot s_b$ , έτσι ώστε η θετική ενέργεια  $J$  να αποκτάται από την ευθυγράμμιση των δύο περιστροφών. Είναι σαφές ότι ο Heisenberg Spin Hamiltonian δεν μπορεί να δώσει αποτελέσματα σχετικά με τη σταθερά του πλέγματος του στερεού, καθώς ασχολείται μόνο με μια συγκεκριμένη ιδιότητα, τον μαγνητισμό του. Το μόνο κατάλοιπο της υποκείμενης ηλεκτρονικής δομής είναι το μέγεθος της σταθεράς σύζευξης  $J$ . Αυτή η φυσική παράμετρος δεν μπορεί, ωστόσο, να προσδιοριστεί με το μοντέλο, αλλά πρέπει να προσαρμοστεί σε πειράματα ή σε ορισμένα προηγούμενα αποτελέσματα. Το πλεονέκτημα της χρήσης του μοντέλου Hamiltonians είναι προφανές: το προκύπτον πρόβλημα πολλών σωμάτων είναι πολύ απλούστερο από το αντίστοιχο πρόβλημα ab-initio. Από την άλλη πλευρά, είναι συχνά μια τεχνική για να εξάγουμε τις βασικές πτυχές ενός συστήματος με τρόπο που ούτε αγνοεί σημαντικά χαρακτηριστικά ούτε οδηγεί σε ένα υπερβολικά περίπλοκο Hamiltonian.

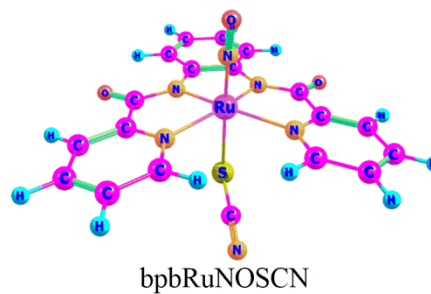
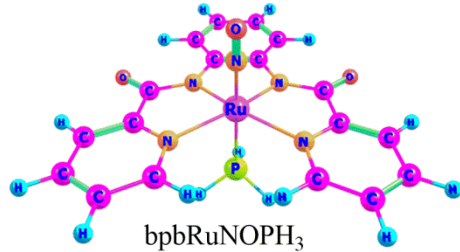
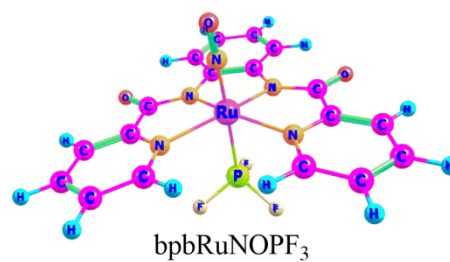
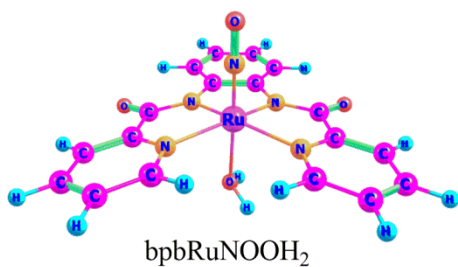
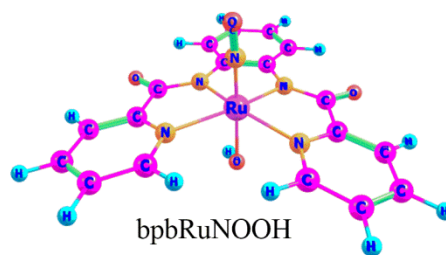
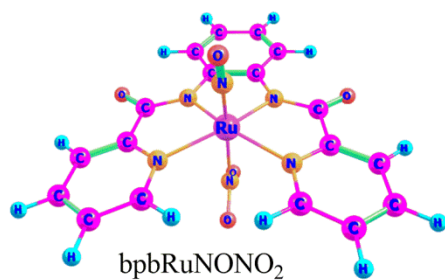
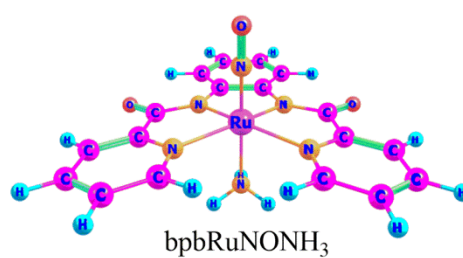
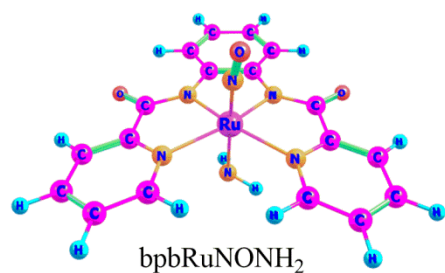
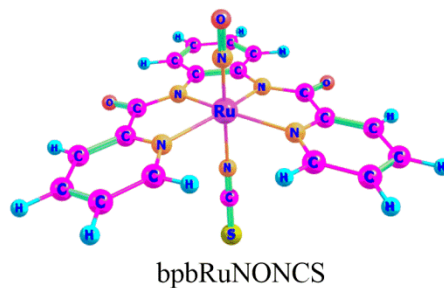
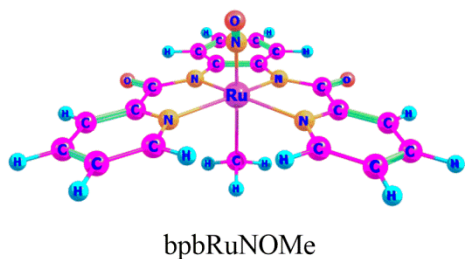
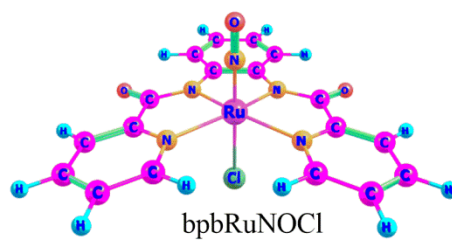
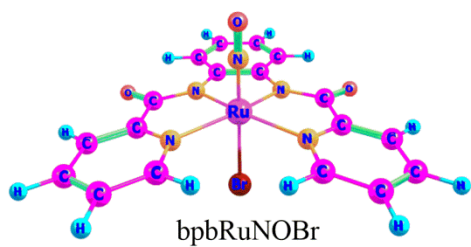
Η DFT αποτελεί την πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδο της θεωρίας της ηλεκτρονιακής δομής. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι αρκετά πιο εύχρηστη μέθοδος από την WFT καθώς και από το γεγονός ότι ανταγωνίζεται πολύ καλά άλλες μεθόδους όσον αφορά την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Τα πλεονεκτήματα της DFT φαίνονται σε μεταλλικά συστήματα ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην οργανική χημεία.

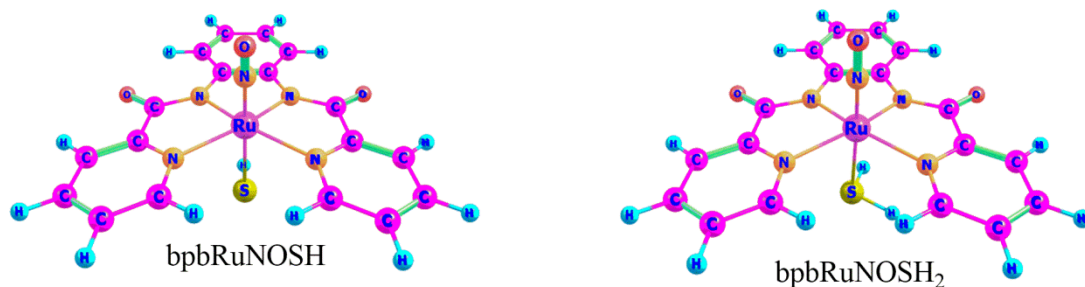
### ***3. Συζήτηση και Αποτελέσματα***

Τα Ru-NOs είναι πιο σταθερά από άλλα νιτροζύλια. Η φωτοδιέγερση του NO από τα Ru-NOs που προέρχεται από πορφυρίνες είναι περιορισμένη λόγω του γρήγορου ανασχηματισμού του NO. Αντιθέτως νιτροζύλια με μη-πορφυρινικά ligands (όπως βάσεις Schiff, θειϊκά άλατα, polydentate ligands) απελευθερώνουν εύκολα NO κατά τη φωτοδιέγερση και δημιουργούν φωτοπροϊόντα Ru<sup>III</sup>. Πολυδοντικά ligands με Ru είναι τυπικά πιο σταθεροί σε βιολογικά μέσα απ'ότι οι μονοδοντικοί όπως Cl<sup>-</sup>, NH<sub>3</sub>.

#### ***3.1 Μοριακή δομή των υπό μελέτη συμπλόκων***

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω τα Ru-NOs που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία δίνονται στην εικόνα 17 η οποία περιλαμβάνει το πρώτο μέρος των αποτελεσμάτων, την μοριακή δομή και τους συντακτικούς τύπους των υπό μελέτη συμπλόκων η οποία έγινε με τους θεωρητικούς υπολογισμούς των βελτιστοποιημένων γεωμετρικών δομών.





*Εικόνα 17:* Μοριακή δομή και συντακτικοί τύποι των υπό μελέτη συμπλόκων

### 3.2 Γεωμετρίες

Το μήκος δεσμού Ru-N κυμαίνεται από 1,712-1,799 Å και η γωνία <math>\langle \text{Ru-N-O}</math> τείνει στην γραμμικότητα με μέση τιμή στις 171,172°. Τα σύμπλοκα του ρουθηνίου υιοθετούν μια παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία.

| Όνομα συμπλόκου        | Μήκος δεσμού Ru-N |
|------------------------|-------------------|
| bpbRuNOBr              | 1,731             |
| bpbRuNOCl              | 1,728             |
| bpbRuNOMe              | 1,799             |
| bpbRuNONCS             | 1,734             |
| bpbRuNONH <sub>2</sub> | 1,764             |
| bpbRuNONH <sub>3</sub> | 1,734             |
| bpbRuNONO <sub>2</sub> | 1,751             |
| bpbRuNOOH              | 1,742             |
| bpbRuNOOH <sub>2</sub> | 1,712             |
| bpbRuNOPF <sub>3</sub> | 1,752             |
| bpbRuNOPH <sub>3</sub> | 1,758             |
| bpbRuNOSCN             | 1,739             |
| bpbRuNOSH              | 1,755             |
| bpbRuNOSH <sub>2</sub> | 1,729             |

**Πίνακας 1:** μήκος του δεσμού Ru-N των συμπλόκων

### 3.3 Φυσικά τροχιακά δεσμού (NBO)

Με τη μέθοδο των φυσικών τροχιακών δεσμού (NBO) υπολογίστηκαν τα φορτία των συμπλόκων ενώσεων ( $q_{\text{Ru}}$ ,  $q_{\text{O}}$ ). Από τα φορτία παρατηρούμε ότι το άτομο του

ρουθηνίου έχει το μικρότερο φορτίο στο σύμπλοκο του  $\text{bpbRuNOPF}_3$  ( $q_{\text{Ru}}=-0,22889$ ) και την μεγαλύτερη τιμή στο σύμπλοκο του  $\text{bpbRuNOOH}_2$  ( $q_{\text{Ru}}=0,29576$ ).

| Όνομα συμπλόκου              | $q_{\text{Ru}}$ | $q_{\text{N}}$ | $q_{\text{O}}$ | WBI(Ru-NO) | WBI(N-O) |
|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|------------|----------|
| <b>bpbRuNOBr</b>             | 0,03631         | 0,47724        | -0,14553       | 1,5085     | 1,9064   |
| <b>bpbRuNOCl</b>             | 0,09150         | 0,48156        | -0,14483       | 1,5157     | 1,9068   |
| <b>bpbRuNOMe</b>             | 0,09947         | 0,35684        | -0,22352       | 1,4120     | 1,8324   |
| <b>bpbRuNONCS</b>            | 0,16490         | 0,49831        | -0,13589       | 1,5077     | 1,9186   |
| <b>bpbRuNONH<sub>2</sub></b> | 0,15944         | 0,42514        | -0,18520       | 1,4744     | 1,8668   |
| <b>bpbRuNONH<sub>3</sub></b> | 0,20902         | 0,50181        | -0,11663       | 1,4983     | 1,9429   |
| <b>bpbRuNONO<sub>2</sub></b> | 0,14085         | 0,46724        | -0,14017       | 1,4673     | 1,9166   |
| <b>bpbRuNOOH</b>             | 0,24371         | 0,44827        | -0,17531       | 1,5206     | 1,8731   |
| <b>bpbRuNOOH<sub>2</sub></b> | 0,29576         | 0,51148        | -0,11715       | 1,5536     | 1,9294   |
| <b>bpbRuNOPF<sub>3</sub></b> | -0,22889        | 0,50456        | -0,08262       | 1,4030     | 1,9871   |
| <b>bpbRuNOPH<sub>3</sub></b> | -0,09913        | 0,47973        | -0,11078       | 1,4224     | 1,9538   |
| <b>bpbRuNOSCN</b>            | 0,02467         | 0,47142        | -0,13952       | 1,4773     | 1,9129   |
| <b>bpbRuNOSH</b>             | -0,01549        | 0,44100        | -0,16365       | 1,4617     | 1,8882   |
| <b>bpbRuNOSH<sub>2</sub></b> | 0,05274         | 0,50228        | -0,10767       | 1,4849     | 1,9485   |

Πίνακας 2: Φορτία των ατόμων του Ru, N, O των συμπλοκών ενώσεων με την μέθοδο NBO

| Όνομα συμπλόκου  | necRu   | necN  | necO  |
|------------------|---|---|---|
| <b>bpbRuNOBr</b> | [core] 5s <sup>0,34</sup> 4d <sup>6,99</sup> 5p <sup>0,60</sup> 6s <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,03</sup> | [core] 2s <sup>1,31</sup> 2p <sup>3,16</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,42</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOCl</b> | [core] 5s <sup>0,34</sup> 4d <sup>6,97</sup> 5p <sup>0,57</sup> 6s <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,03</sup> | [core] 2s <sup>1,31</sup> 2p <sup>3,16</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,42</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |

|                              |  |   |   |
|------------------------------|--|---|---|
| <b>bpbRuNOMe</b>             | [core] 5s <sup>0,32</sup> 4d <sup>7,02</sup> 5p <sup>0,54</sup> 5d <sup>0,01</sup> 7s <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,41</sup> 2p <sup>3,18</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,02</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,71</sup> 2p <sup>4,49</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNONCS</b>            | [core] 4d <sup>6,95</sup> 5p <sup>0,53</sup> 6s <sup>0,33</sup> 5d <sup>0,01</sup> 7s <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,30</sup> 2p <sup>3,15</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,41</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNONH<sub>2</sub></b> | [core] 4d <sup>6,96</sup> 5p <sup>0,53</sup> 6s <sup>0,32</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6p <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup> 8s <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,36</sup> 2p <sup>3,17</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,02</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,46</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNONH<sub>3</sub></b> | [core] 5s <sup>0,32</sup> 4d <sup>6,96</sup> 5p <sup>0,49</sup> 5d <sup>0,01</sup> 7s <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,30</sup> 2p <sup>3,15</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,02</sup>                    | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,39</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNONO<sub>2</sub></b> | [core] 5s <sup>0,32</sup> 4d <sup>6,97</sup> 5p <sup>0,38</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6p <sup>0,15</sup><br>6d <sup>0,03</sup> 8s <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,33</sup> 2p <sup>3,15</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,02</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,41</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOOH</b>             | [core] 5s <sup>0,32</sup> 4d <sup>6,88</sup> 5p <sup>0,52</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6p <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,33</sup> 2p <sup>3,17</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,02</sup>                    | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,45</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOOH<sub>2</sub></b> | [core] 5s <sup>0,32</sup> 4d <sup>6,90</sup> 5p <sup>0,47</sup> 5d <sup>0,01</sup> 7s <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,28</sup> 2p <sup>3,16</sup> 3s <sup>0,01</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,39</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOPF<sub>3</sub></b> | [core] 4d <sup>7,15</sup> 5p <sup>0,66</sup> 6s <sup>0,38</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,04</sup><br>8s <sup>0,01</sup>                    | [core] 2s <sup>1,31</sup> 2p <sup>3,13</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,36</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOPH<sub>3</sub></b> | [core] 4d <sup>7,11</sup> 5p <sup>0,61</sup> 6s <sup>0,34</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,03</sup><br>8s <sup>0,01</sup>                    | [core] 2s <sup>1,33</sup> 2p <sup>3,14</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,38</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOSCN</b>            | [core] 5s <sup>0,34</sup> 4d <sup>7,03</sup> 5p <sup>0,58</sup> 5d <sup>0,01</sup> 7s <sup>0,01</sup><br>6d <sup>0,04</sup>                    | [core] 2s <sup>1,32</sup> 2p <sup>3,16</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup>                    | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,41</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOSH</b>             | [core] 5s <sup>0,34</sup> 4d <sup>7,04</sup> 5p <sup>0,61</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,03</sup><br>8s <sup>0,01</sup>                    | [core] 2s <sup>1,34</sup> 2p <sup>3,16</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,44</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |
| <b>bpbRuNOSH<sub>2</sub></b> | [core] 4d <sup>7,02</sup> 5p <sup>0,56</sup> 6s <sup>0,34</sup> 5d <sup>0,01</sup> 6d <sup>0,03</sup>  | [core] 2s <sup>1,30</sup> 2p <sup>3,15</sup> 3s <sup>0,02</sup> 3p <sup>0,03</sup> 3d <sup>0,01</sup> | [core] 2s <sup>1,70</sup> 2p <sup>4,38</sup> 3p <sup>0,01</sup><br>3d <sup>0,02</sup> |

*Πίνακας 3:* Ηλεκτρονιακές διαμορφώσεις των ηλεκτρονίων της εξωτερικής στιβάδας

| Όνομα συμπλόκου   | Εσμπλόκου | Εσμπλόκου-6Å | DE    |
|-------------------|-----------|--------------|-------|
| <b>bpbRuNOBr</b>  | -3857,351 | -3857,289    | 0,062 |
| <b>bpbRuNOCl</b>  | -1746,301 | -1746,245    | 0,056 |
| <b>bpbRuNOMe</b>  | -1326,078 | -1325,921    | 0,156 |
| <b>bpbRuNONCS</b> | -1777,035 | -1776,970    | 0,065 |
| <b>bpbRuNONH2</b> | -1342,115 | -1341,963    | 0,152 |
| <b>bpbRuNONH3</b> | -1342,600 | -1342,540    | 0,060 |
| <b>bpbRuNONO2</b> | -1491,146 | -1491,050    | 0,096 |
| <b>bpbRuNOOH</b>  | -1361,984 | -1361,830    | 0,154 |
| <b>bpbRuNOOH2</b> | -1926,608 | -1926,569    | 0,038 |
| <b>bpbRuNOPF3</b> | -1629,072 | -1629,024    | 0,048 |
| <b>bpbRuNOPH3</b> | -1777,023 | -1776,971    | 0,052 |
| <b>bpbRuNOSCN</b> | -1684,883 | -1684,803    | 0,080 |
| <b>bpbRuNOSH</b>  | -1685,303 | -1685,278    | 0,026 |
| <b>bpbRuNOSH2</b> | -1362,430 | -1362,394    | 0,036 |

**Πίνακας 4:** Υπολογισμός της ενέργειας διάσπασης (DE) του δεσμού Ru-N

### 3.4 Τρανσφιλικότητα

Η τρανσφιλικότητα των συμπλόκων του ρουθηνίου προσδιορίστηκε μέσω του τανιστή χημικής προστασίας Δσ. Ο τανιστής χημικής ισορροπίας βρέθηκε για το κάθε σύμπλοκο από την παρακάτω σχέση:

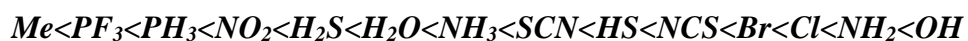
$$\Delta\sigma = \sigma[\text{Ru}(\text{bpb})(\text{NO})\text{L}] - \sigma[\text{Ru}(\text{bpb})(\text{NO})]$$

Στον πίνακα δίνονται οι τιμές του Δσ που βρέθηκαν για το κάθε σύμπλοκο ξεχωριστά:

| Όνομα συμπλόκου              | Δσ       | σ χωρίς το     |           |
|------------------------------|----------|----------------|-----------|
|                              |          | σ με το ligand | ligand    |
| <b>bpbRuNOBr</b>             | 40,4502  | -175,3340      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOCl</b>             | 42,9960  | -172,7882      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOMe</b>             | -57,2924 | -273,0766      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNONCS</b>            | 30,9972  | -184,7870      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNONH<sub>2</sub></b> | 66,5317  | -149,2525      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNONH<sub>3</sub></b> | 15,9380  | -199,8462      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNONO<sub>2</sub></b> | -11,8398 | -227,6240      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOOH</b>             | 76,2117  | -139,5725      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOOH<sub>2</sub></b> | 9,4056   | -206,3786      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOPF<sub>3</sub></b> | -40,5327 | -256,3169      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOPH<sub>3</sub></b> | -12,8653 | -228,6495      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOSCN</b>            | 21,1143  | -194,6699      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOSH</b>             | 27,7213  | -188,0629      | -215,7842 |
| <b>bpbRuNOSH<sub>2</sub></b> | 3,2255   | -212,5587      | -215,7842 |

**Πίνακας 5:** Υπολογισμός του τανιστή χημικής ισορροπίας (Δσ) του ατόμου του N

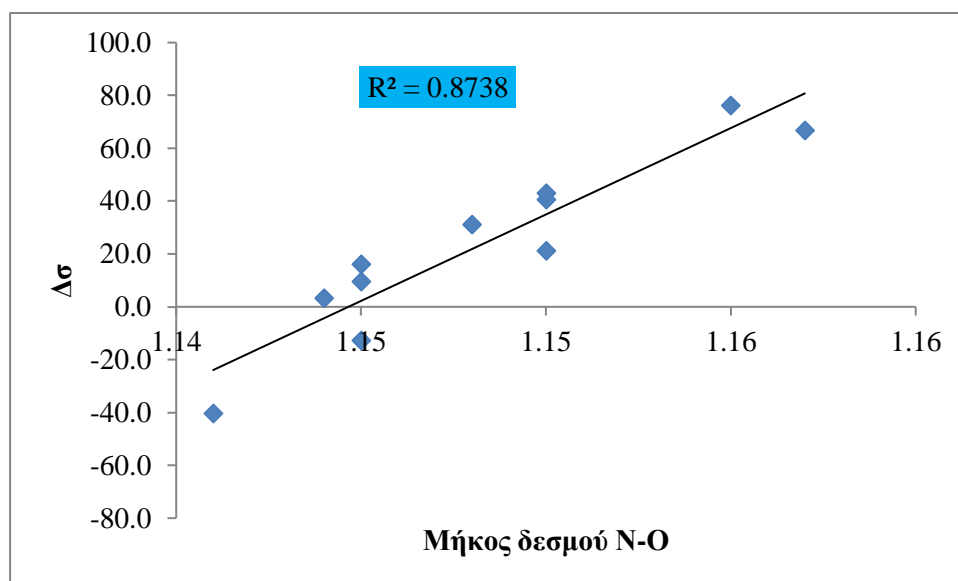
Ο τανιστής χημικής ισορροπίας (Δσ) και η τρανσφιλικότητα είναι ανάλογα μεγέθη. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της Δσ τόσο μεγαλώνει και η τρανσφιλικότητα. Όταν το Δσ έχει μεγάλες τιμές τόσο πιο εύκολα θα απελευθερώνεται το NO που βρίσκεται σε θέση trans ως προς το ligand. Συνεπώς με βάση τον παραπάνω πίνακα μπορούμε να δημιουργήσουμε μια ανισότητα τρανσφιλικότητας των ligands που μελετήθηκαν.



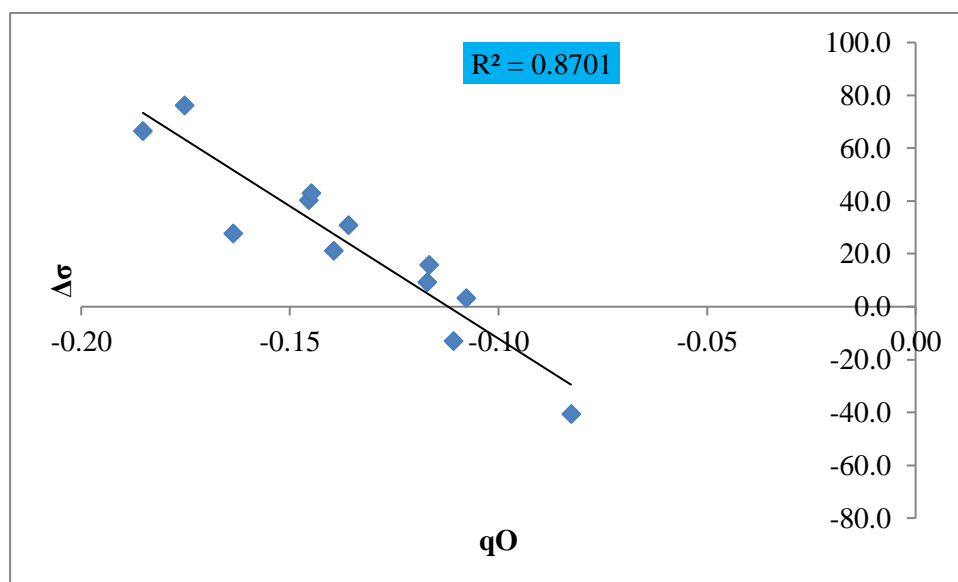
Στη συνέχεια μελετήθηκε η συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας με διάφορους παράγοντες όπως το μήκος δεσμού (N-O), το φορτίο (qO, qRu), η διαφορά ενέργειας



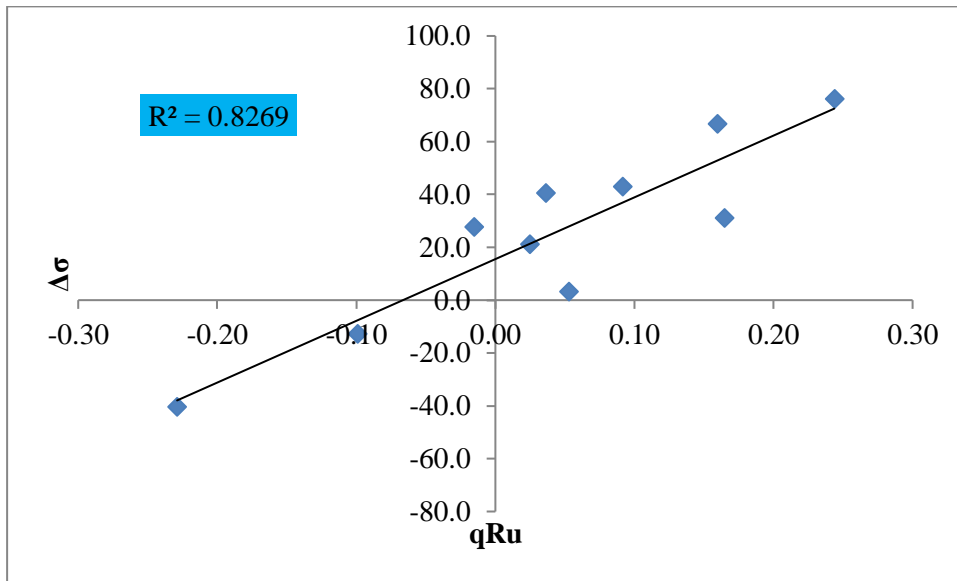
(DE) και η τάξη δεσμού (WBI(Ru-NO), WBI(N-O)). Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων αυτών των μεγεθών παρουσιάζεται στα παρακάτω διαγράμματα.



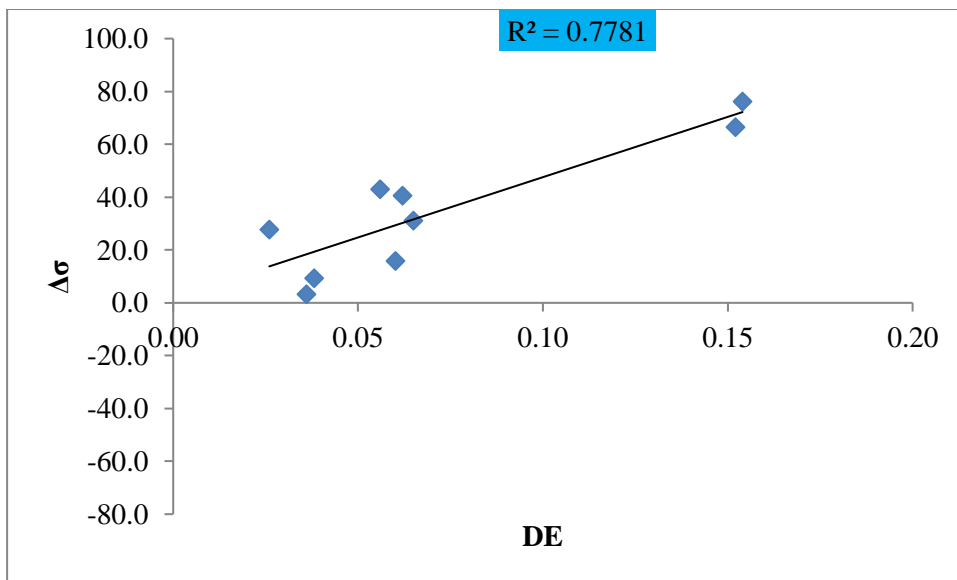
**Διάγραμμα 3:** Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας Δσ του N με το μήκος δεσμού N-O



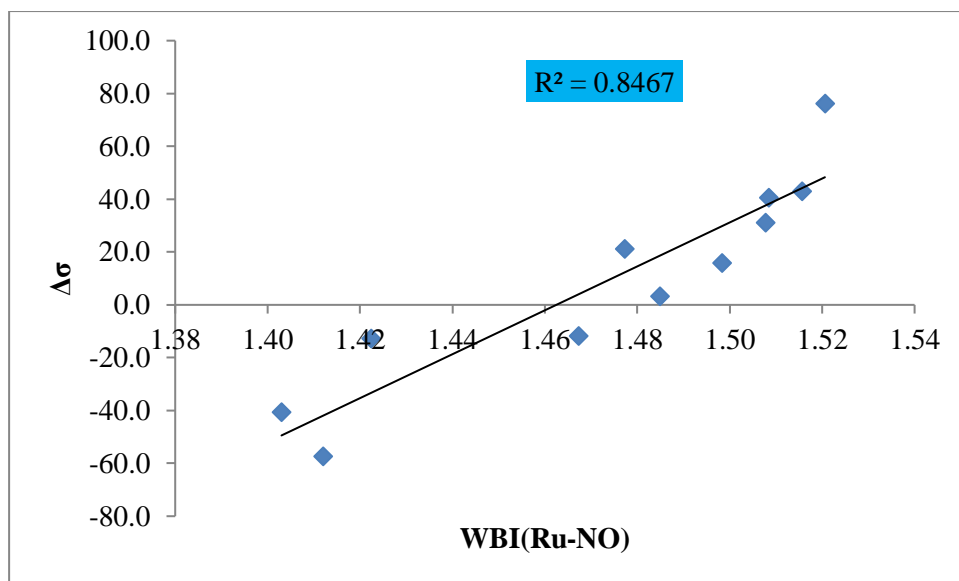
**Διάγραμμα 4:** Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας Δσ του N με το φορτίο qO



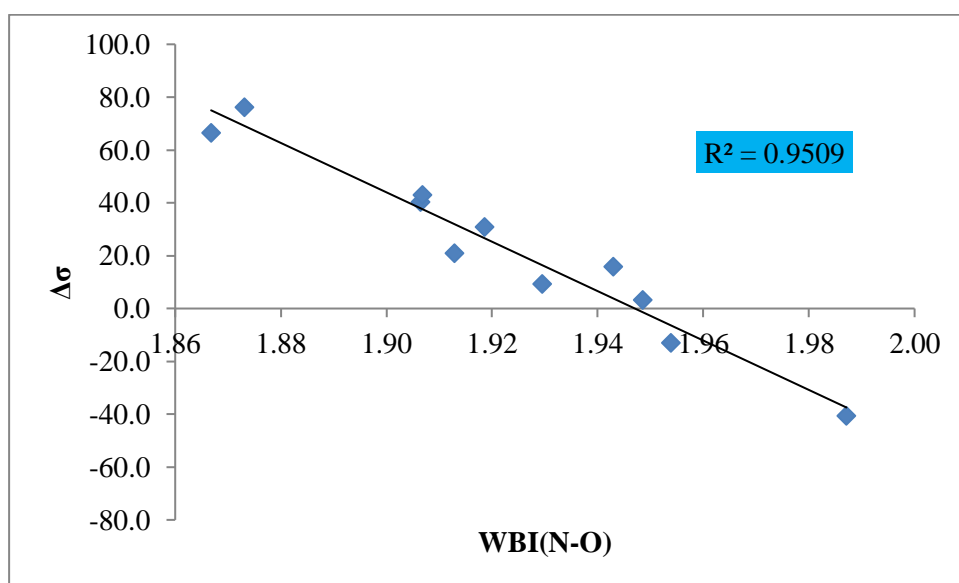
*Διάγραμμα 5:* Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας  $\Delta\sigma$  του N με το φορτίο  $qRu$



*Διάγραμμα 6:* Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας  $\Delta\sigma$  του N με την ενέργεια διάσπασης του δεσμού Ru-N



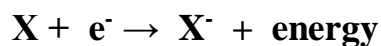
**Διάγραμμα 7:** Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας  $\Delta\sigma$  του N με την τάξη δεσμού  $WBI(Ru-NO)$



**Διάγραμμα 8:** Γραμμική συσχέτιση του τανιστή χημικής ισορροπίας  $\Delta\sigma$  του N με την τάξη δεσμού  $WBI(N-O)$

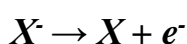
### 3.5 Ηλεκτρονιοσυγγένεια

Η ηλεκτροσυγγένεια ενός ατόμου ή μορίου είναι το ποσό της ενέργειας που απελευθερώνεται ή δεσμεύεται όταν ένα ηλεκτρόνιο προστίθεται σε ένα ουδέτερο άτομο ή μόριο κυρίως στην αέρια φάση για να σχηματιστεί το αρνητικό του ιόν:



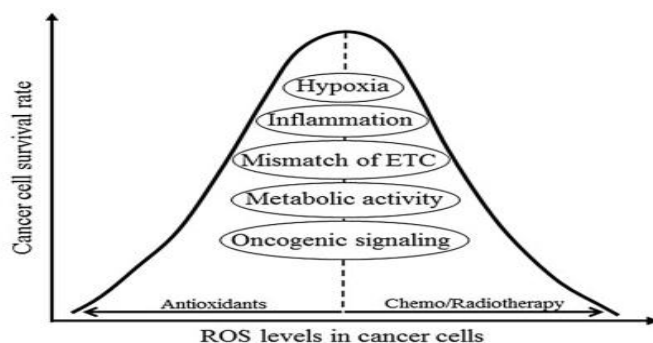
Αυτή η ιδιότητα χρησιμοποιείται για άτομα ή μόρια σε αέρια κατάσταση, καθώς σε στερεά ή υγρή κατάσταση τα επίπεδα ενέργειας αλλάζουν όταν έρθουν σε επαφή με άλλα άτομα ή μόρια. Ένα άλλο παράδειγμα, ένα μόριο ή άτομο που έχει μια πιο θετική τιμή ηλεκτρονιοσυγγένειας από κάποιο άλλο συχνά ονομάζεται δέκτης ηλεκτρονίων και ο λιγότερο θετικός δότης ηλεκτρονίων ο οποίος μαζί μπορεί να υποβληθεί σε αντιδράσεις μεταφοράς φορτίου.

Για οποιαδήποτε αντίδραση που απελευθερώνει ενέργεια, η μεταβολή  $\Delta E$  στη συνολική ενέργεια έχει αρνητική τιμή (εξώθερμη διαδικασία). Αν η τιμή της  $E_{ea}$  είναι αρνητική, αυτό σημαίνει ότι η αντίστροφη κατεύθυνση της αντίδρασης απαιτεί ενέργεια για την δέσμευση ηλεκτρονίου (ενδόθερμη διαδικασία), και ισχύει η σχέση  $E_{ea} = -\Delta E_{attach}$ . Αρνητικές τιμές προκύπτουν συνήθως για την δέσμευση ενός δεύτερου ηλεκτρονίου. Η έκφραση για τον υπολογισμό του  $E_{ea}$  όταν είναι συνδεδεμένο ένα ηλεκτρόνιο είναι:  $E_{ea} = E_{initial} - E_{final} \text{ attach} = -\Delta E_{attach}$ . Παρόμοια, η ηλεκτρονιοσυγγένεια είναι επίσης το ποσό ενέργειας που απαιτείται για την απόσπαση ενός ηλεκτρονίου από ένα αρνητικά φορτισμένο ιόν.



Στην παρούσα εργασία μελετάμε συγκεκριμένα πως μέσω των αντιδράσεων της ηλεκτρονιοσυγγένειας μπορεί να παραχθεί  $^1O_2$  ή η ανιονική ρίζα  $O_2^-$ . Βρέθηκε ότι τα

επίπεδα ενδοκυτταρικού ROS είναι υψηλότερα στα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά επίπεδα. Γι' αυτό η αύξηση ή η μείωση των επιπέδων ROS μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου.



**Εικόνα 18:** σχηματική απεικόνιση των επιπέδων του ενδοκυτταρικού ROS που σχετίζονται με τα καρκινικά κύτταρα. Υψηλά επίπεδα ROS περιορίζουν την αντοχή των καρκινικών κυττάρων. (ETC: electron transport chain).

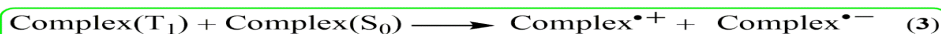
Για την συγκεκριμένη μελέτη χρειάστηκε να υπολογίσουμε τις ενέργειες των συμπλόκων στην θεμελιώδη κατάσταση (Complex(S<sub>0</sub>)) καθώς επίσης και των ίδιων συμπλόκων στην τριπλή κατάσταση (Complex(T<sub>1</sub>)). Οι αντιδράσεις που συμμετέχουν τα υπό μελέτη σύμπλοκα προκειμένου να παραχθεί το <sup>1</sup>O<sub>2</sub> ή η ανιονική ρίζα O<sub>2</sub><sup>-</sup> παρουσιάζονται παρακάτω.



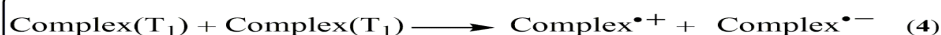
Θα πρέπει η ενέργεια  $\Delta E_{T_1}$  να είναι μεγαλύτερη από 1.06eV /1.67 (0.98 & 1.64 eV exptl.) που είναι η ενέργεια για να μεταβεί το τριπλό O<sub>2</sub> σε απλό <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> (υπολογισμένα σε B3LYP/6-31+(G,p)//B3LYP/6-31(G,p)).



Θα πρέπει το άθροισμα  $\text{VIPT}_1 + \text{AEA}({}^3\text{O}_2) < 0$  για να γίνει.



Θα πρέπει το άθροισμα  $\text{VEAT}_1 + \text{VIPS}_0 < 0$  για να γίνει (or the total energy of reaction to be negative)



Θα πρέπει το άθροισμα  $\text{VEAT}_1 + \text{VIPT}_1 < 0$  για να γίνει (or the total energy of reaction to be negative)



Θα πρέπει το άθροισμα  $\text{AEAO}_2 + \text{VEAS}_0 < 0$  για να γίνει (or the total energy of reaction to be negative)

Για να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν οι παραπάνω αντιδράσεις θα πρέπει τα σύμπλοκα που συμμετέχουν να πληρούν κάποιες προϋποθέσεις, όπως φαίνεται στην εικόνα. Οι πίνακες που ακολουθούν περιέχουν τις τιμές ενέργειας του κάθε συμπλόκου στη θεμελιώδη και στην τριπλή κατάσταση, αλλά και τις ενέργειες των ιόντων τους.

| Όνομα συμπλόκου   | $E_{\text{tot}} (S_0)$ | $E_{\text{tot}} (T_1)$ | $\Delta E_{\text{tot}}$ |
|-------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>bpbRuNOBr</b>  | -3857,35054076         | -3857,32453463         | 0,71                    |
| <b>bpbRuNOCl</b>  | -1746,30104348         | -1746,27353771         | 0,75                    |
| <b>bpbRuNONCS</b> | -1777,03510154         | -1777,00708663         | 0,76                    |
| <b>bpbRuNONH3</b> | -1342,59991967         | -1342,57237837         | 0,75                    |
| <b>bpbRuNOOH</b>  | -1361,98395129         | -1361,94280118         | 1,12                    |

**Πίνακας 6:** Ενέργεια συμπλόκων στη θεμελιώδη, την τριπλή κατάσταση και το άθροισμα αυτών.

Για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση (1) χρειάζεται η  $\Delta E_{\text{tot}} > 1,06/1,67\text{eV}$ . Η αντίδραση (1) μπορεί να γίνει με το σύμπλοκο bpbRuNOOH όπου η  $\Delta E_{\text{tot}} = 1,12\text{eV}$ .



Η αντίδραση (2) προϋποθέτει το άθροισμα  $\text{VIP}(T_1) + \text{AEA}({}^3\text{O}_2) < 0$ . Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η τιμή της ενέργειας ιοντισμού του  ${}^3\text{O}_2$  είναι  $\text{AEA}({}^3\text{O}_2) = -2,34\text{eV}$ . Από τις τιμές ενέργειας που έχουμε βρει για το  $\text{VIP}(T_1)$  (πίνακας 7) βλέπουμε ότι σε όλα τα σύμπλοκα η ενέργεια έχει θετική τιμή. Συνεπώς, η αντίδραση (2) δεν γίνεται σε κανένα από τα υπό μελέτη σύμπλοκα.

Για τις αντιδράσεις (3), (4) πρέπει να ισχύουν οι παρακάτω ανισώσεις, για την (3) αντίδραση  $\text{VEAT}_1 + \text{VIPS}_0 < 0$  και για την (4) αντίδραση  $\text{VEAT}_1 + \text{VIPT}_1 < 0$ . Οι τιμές όμως των ενεργειών που βρέθηκαν δεν υπακούν στην παραπάνω σχέση (πίνακες 6,7). Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι ούτε οι αντιδράσεις (3),(4) μπορούν να πραγματοποιηθούν.

Τέλος για την αντίδραση (5) πρέπει να ισχυεί το άθροισμα  $AEAO_2 + VEAS_0 < 0$ . Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η τιμή της  $AEAO_2 = -2,34eV$ . Παρατηρούμε με βάση τις τιμές ενέργειας  $VEAS_0$  (πίνακας 6) ότι όλα τα σύμπλοκα υπακούν στην παραπάνω ανίσωση, συνεπώς η (5) αντίδραση μπορεί να γίνει σε όλα τα σύμπλοκα.

- $bpbRuNOBr^- + {}^3O_2 \rightarrow bpbRuNOBr + O_2^-$   $AEAO_2 + VEAS_0 = -5,34eV$
- $bpbRuNOCl^- + {}^3O_2 \rightarrow bpbRuNOCl + O_2^-$   $AEAO_2 + VEAS_0 = -5,30eV$
- $bpbRuNONCS^- + {}^3O_2 \rightarrow bpbRuNONCS + O_2^-$   $AEAO_2 + VEAS_0 = -5,44eV$
- $bpbRuNONH_3^- + {}^3O_2 \rightarrow bpbRuNONH_3 + O_2^-$   $AEAO_2 + VEAS_0 = -5,60eV$
- $bpbRuNOOH^- + {}^3O_2 \rightarrow bpbRuNOOH + O_2^-$   $AEAO_2 + VEAS_0 = -4,88eV$

| Όνομα συμπλόκου   | $E_{tot} (S_0)$ RadCat | $E_{tot} (S_0)$ RadAn | $VIP_{S_0}$ | $VEAS_0$ |
|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------|----------|
| <b>bpbRuNOBr</b>  | -3857,14906239         | -3857,46063690        | 5,48        | -3,00    |
| <b>bpbRuNOCl</b>  | -1746,09886526         | -1746,40999299        | 5,50        | -2,96    |
| <b>bpbRuNONCS</b> | -1776,83087540         | -1777,14903386        | 5,56        | -3,10    |
| <b>bpbRuNONH3</b> | -1342,38721788         | -1342,71989632        | 5,79        | -3,26    |
| <b>bpbRuNOOH</b>  | -1361,78405573         | -1362,07735761        | 5,44        | -2,54    |

*Πίνακας 7:* Ενέργεια των κατιόντων και των ανιόντων στη θεμελιώδη κατάσταση.

| Όνομα συμπλόκου   | $E_{tot} (T_1)$ RadCat | $E_{tot} (T_1)$ RadAn | $VIP_{T_1}$ | $VEA_{T_1}$ |
|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| <b>bpbRuNOBr</b>  | -3857,14906239         | -3857,46063690        | 4,77        | -3,70       |
| <b>bpbRuNOCl</b>  | -1746,09886526         | -1746,40999299        | 4,75        | -3,71       |
| <b>bpbRuNONCS</b> | -1776,83087540         | -1777,14903386        | 4,79        | -3,86       |
| <b>bpbRuNONH3</b> | -1342,38721788         | -1342,71989632        | 5,04        | -4,01       |
| <b>bpbRuNOOH</b>  | -1361,78405573         | -1362,07735761        | 4,32        | -3,66       |

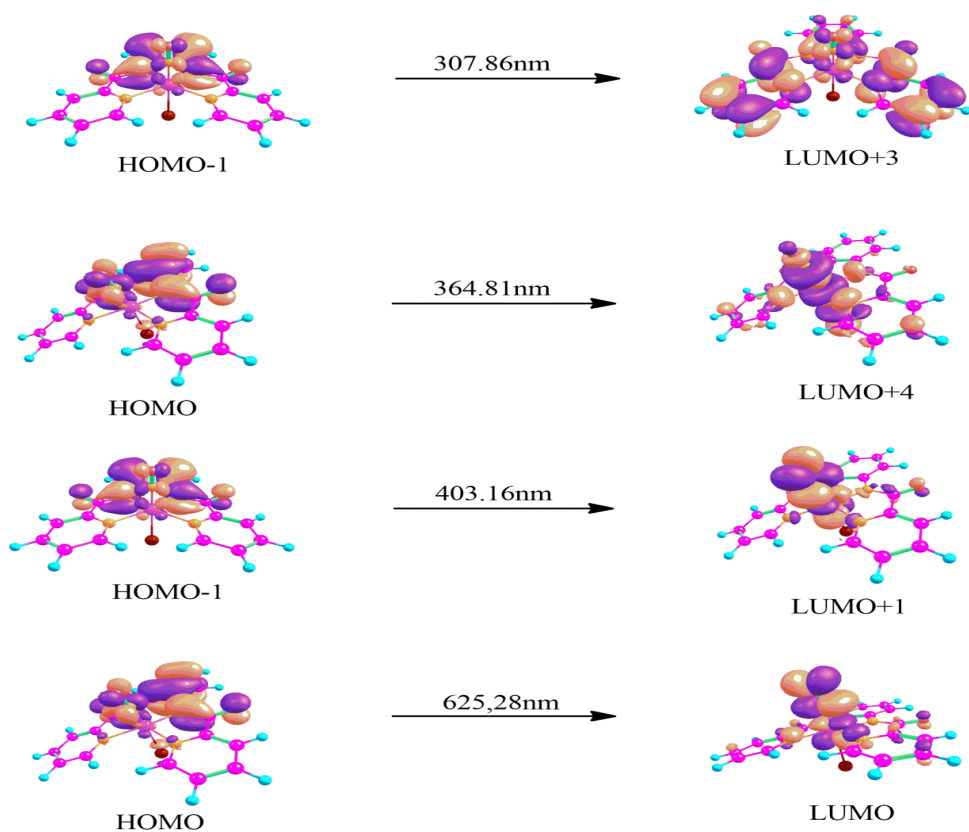
*Πίνακας 8:* Ενέργεια των κατιόντων και των ανιόντων στην τριπλή κατάσταση.

### 3.6 Φασματοσκοπία UV-Vis

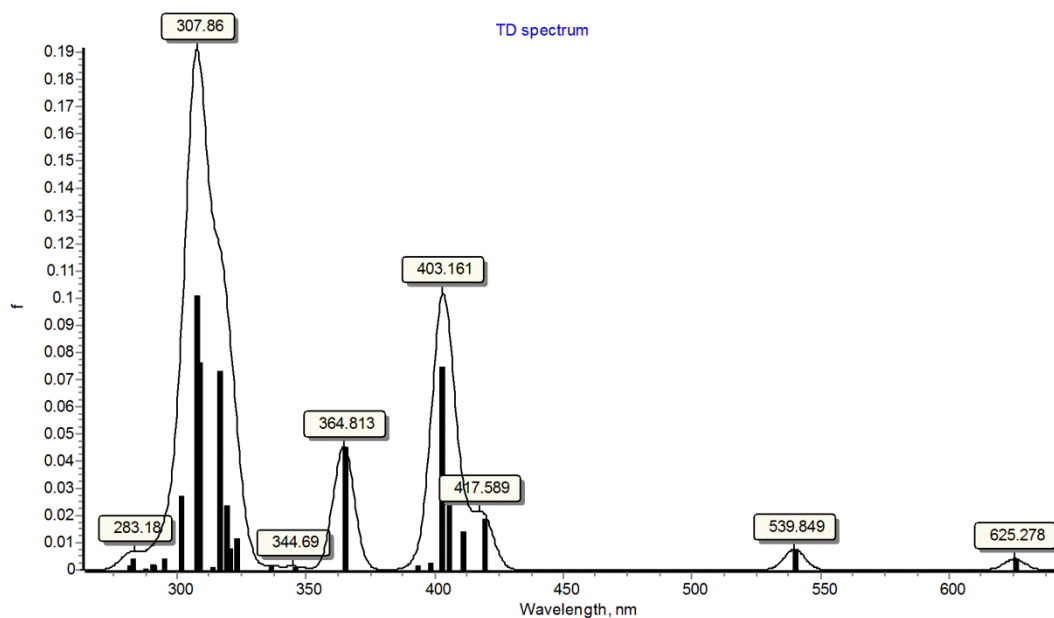
Μέσω της φασματοσκοπίας UV-Vis υπολογίζονται οι ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις και οι ενέργειες διέγερσης. Όλες οι τιμές υπολογίστηκαν με τη χρήση της εξαρτώμενης από το χρόνο θεωρίας συναρτησιακής πυκνότητας (Time Dependent DFT). Οι υπολογισμοί της εξαρτώμενης από το χρόνο θεωρίας συναρτησιακής πυκνότητας TDDFT πραγματοποιήθηκαν στις ήδη βελτιστοποιημένες γεωμετρίες χρησιμοποιώντας τις ίδιες συναρτησιακές και το ίδιο σύνολο βάσης που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική βελτιστοποίηση της γεωμετρίας της κάθε δομής.

Στη συνέχεια θα αναλύσουμε ενδεικτικά τα φάσματα UV-Vis για τα νιτροζύλια του ρουθηνίου που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία. Το σύμπλοκο  $\text{brbRuNOBr}$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα υπεριώδους-ορατού στα 307.86nm, 364.81nm, 403.16nm και 625.28nm. Η κορυφή στα 307.86nm ανήκει στη μετάπτωση  $\text{HOMO-1} \rightarrow \text{LUMO+3}$  των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Ru-NO. Η δεύτερη κορυφή στα 364.81nm ανήκει στη μετάπτωση  $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO+4}$ . Η επόμενη σημαντική ηλεκτρονιακή μετάπτωση γίνεται από το  $\text{HOMO-1} \rightarrow \text{LUMO+1}$  και εμφανίζεται κορυφή στα 403.16nm. Τέλος η κορυφή που παρατηρούμε στα 625.28nm ανήκει στην μετάπτωση  $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO}$ .





**Εικόνα 19:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOBr*.



**Εικόνα 20:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOBr*.

Τα φάσματα υπεριώδους-ορατού των υπόλοιπων συμπλόκων του ρουθηνίου που μελετήθηκαν παραθέτονται στο παράρτημα.

### **3.7 Φασματοσκοπία υπερύθρου IR**

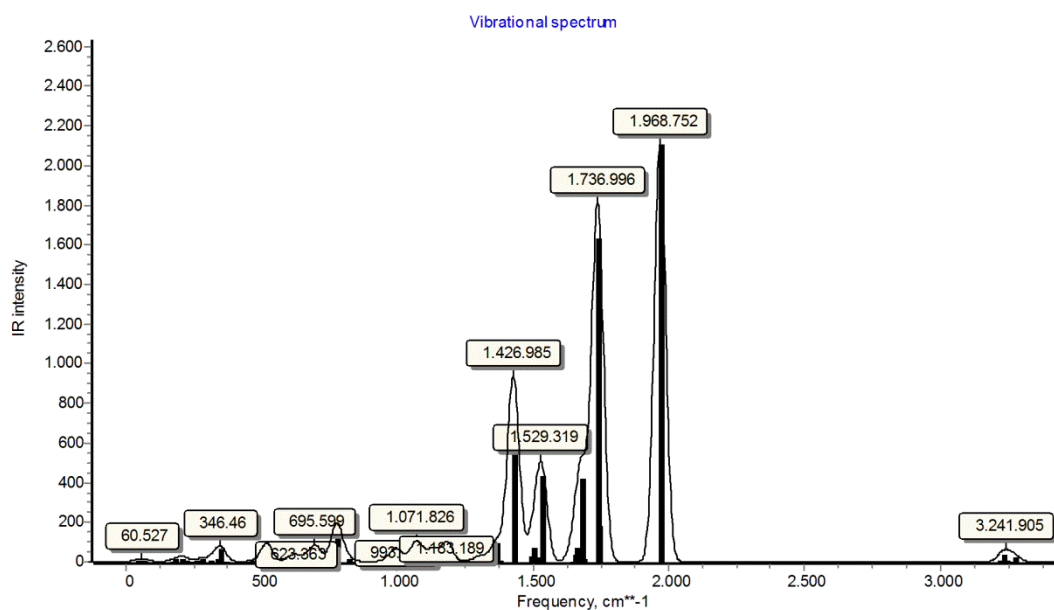
Η φασματοσκοπία υπερύθρου χρησιμοποιείται για την μελέτη μεταλλικών clusters αφού μας δίνει πληροφορίες για τον τρόπο σύνδεσης των ligand, τη συμμετρία των μορίων και μπορούμε να μελετήσουμε την φύση και την ισχύ των δεσμών. Ένα μόριο θα απορροφήσει στο IR μόνο αν μεταβάλλεται η διπολική ροπή του κατά την διάρκεια της δόνησης. Οι δονήσεις που πραγματοποιούνται διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- Δονήσεις τάσης. Τα άτομα του κινούνται κατά μήκος του δεσμού πλησιάζουν και απομακρύνονται μεταξύ τους.
- Δονήσεις κάμψης. Τα άτομα των γειτονικών δεσμών κινούνται έτσι ώστε να αλλάζει η γωνία των δεσμών.

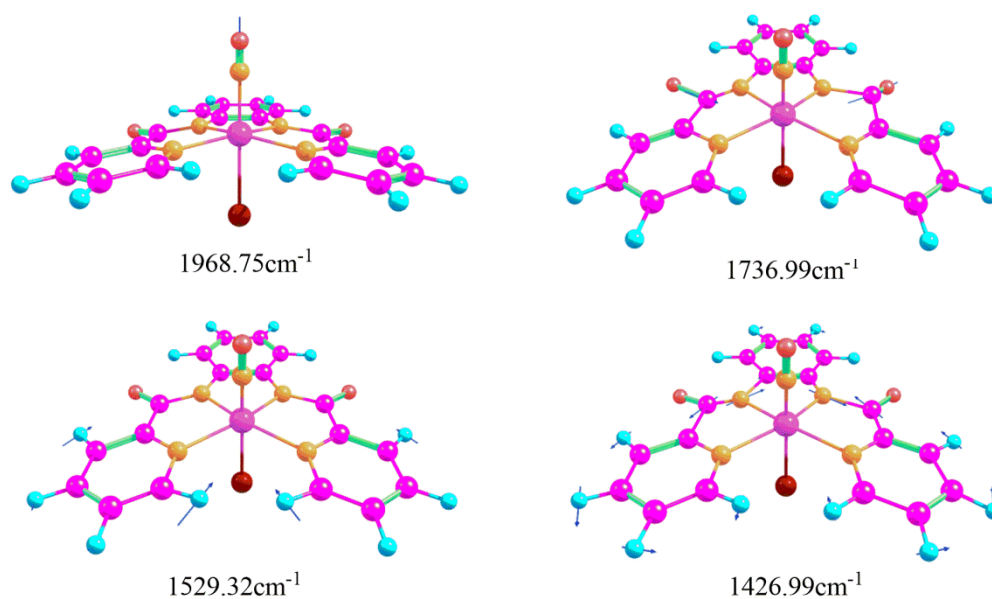
Οι απορροφήσεις στο φάσμα υπερύθρου οφείλονται σε διεγέρσεις παραμόρφωσης των δεσμών, περιστροφής του μορίου και δόνησης των δεσμών. Οι απορροφήσεις αυτές δίνονται από την χαρακτηριστική συχνότητα που ονομάζεται δόνηση τάσης.

Στη συνέχεια αναλύεται ενδεικτικά ένα από τα φάσματα υπερύθρου (IR) των νιτροζυλίων του ρουθηνίου που μελετήθηκαν. Στο σύμπλοκο  $\text{brbRuNOBr}$  εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1968.75\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1736.99\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα

1529.32cm<sup>-1</sup> που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του bpb. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα 1426.99cm<sup>-1</sup> και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



**Εικόνα 21:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOBr*.



**Εικόνα 22:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOBr*.

## Συμπεράσματα

Από την παραπάνω μελέτη με την χρήση των μεθόδων DFT και NBO βρέθηκε ότι το μήκος κύματος Ru-N κυμαίνεται από 1,712-1,799 nm, υπολογίστηκε η γωνία δεσμού  $\angle$ Ru-N-O να τείνει στην γραμμικότητα και κυμαίνεται στις 172,088-179,988°. Από την γραμμικότητα αποκλείει το σύμπλοκο του bpbRuNOMe του οποίου η γωνία έχει τιμή 30,433°. Από την παραπάνω παρατήρηση συμπεραίνουμε ότι όσο πιο κοντά στη γραμμικότητα πλησιάζει η γωνία τόσο πιο μεγάλη θα είναι η τιμή της transphilicity. Από τα διαγράμματα που συσχέτισαμε την transphilicity με μεγέθη όπως το μήκος δεσμού N-O, τα φορτία qO, qRu, την ενέργεια διάσπασης δεσμού Ru-N και τις τάξεις δεσμού WBI(Ru-NO) και WBI(N-O), καλύτερη συσχέτιση έχουμε μεταξύ της transphilicity και της τάξης δεσμού WBI(N-O) ( $R^2=0,9509$ ). Στη συνέχεια με τον υπολογισμό του τανιστή χημικής ισορροπίας για το κάθε σύμπλοκο ξεχωριστά καταλήξαμε στην παρακάτω ανισότητα τρανσφιλικότητας:

$$Me < PF_3 < PH_3 < NO_2 < H_2S < H_2O < NH_3 < SCN < HS < NCS < Br < Cl < NH_2 < OH$$
 και συμπερνούμε ότι όσο μεγαλώνει η τιμή της transphilicity τόσο πιο εύκολα απελευθερώνεται -NO.

Μελετήθηκε επίσης σε κάποια από τα παραπάνω σύμπλοκα και η ηλεκτρονιοσυγγένεια. Βρέθηκε ότι για την παραγωγή του  $^1O_2$  ή της ανιονικής του ρίζας  $O_2^{\cdot-}$  απαιτούνται συγκεκριμένα ποσά ενέργειας τα οποία δεν μπορούν να απορροφηθούν ή να εκλυθούν από όλα τα σύμπλοκα. Οι αντιδράσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν είναι οι παρακάτω:

- $bpbRuNOOH(T_1) + ^3O_2 \rightarrow bpbRuNOOH(S_0) + ^1O_2 \quad \Delta E_{tot} = 1,12eV$
- $bpbRuNOBr^{\cdot-} + ^3O_2 \rightarrow bpbRuNOBr + O_2^{\cdot-} \quad \Delta E_{AO_2} + VE_{AS_0} = -5,34eV$
- $bpbRuNOCl^{\cdot-} + ^3O_2 \rightarrow bpbRuNOCl + O_2^{\cdot-} \quad \Delta E_{AO_2} + VE_{AS_0} = -5,30eV$

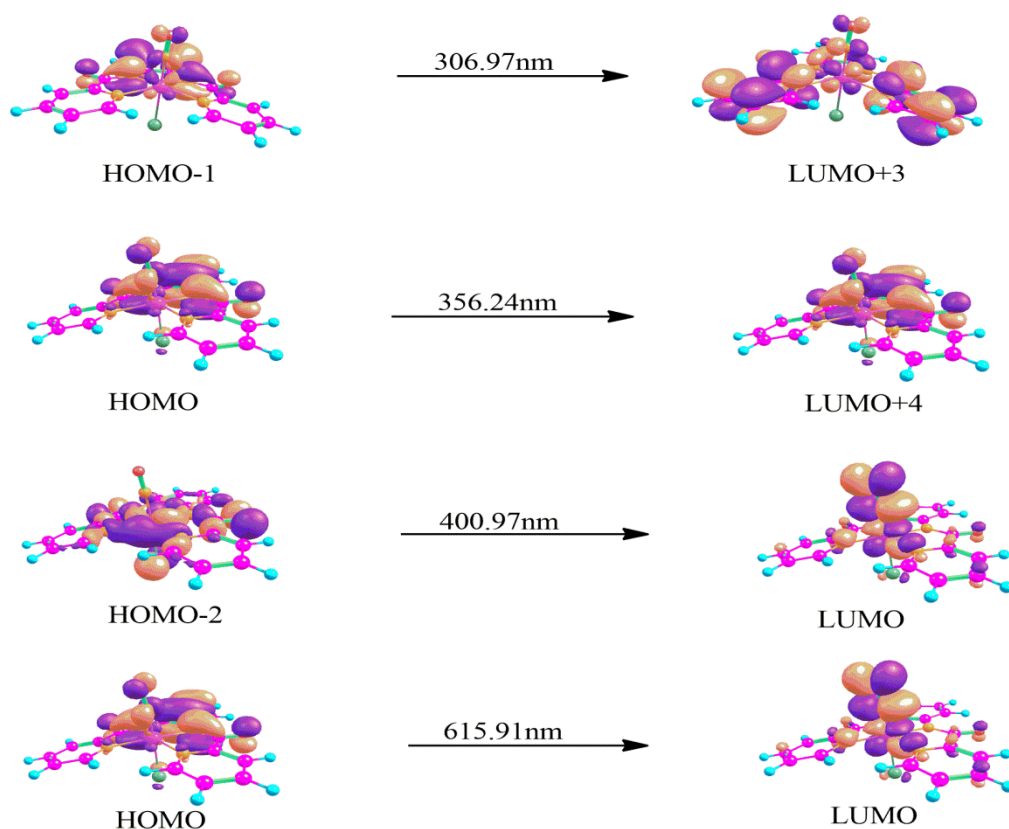
- $\text{bpbRuNONCS}^- + {}^3\text{O}_2 \rightarrow \text{bpbRuNONCS} + \text{O}_2^-$   $\text{AEAO}_2 + \text{VEAS}_0 = -5,44\text{eV}$
- $\text{bpbRuNONH}_3^- + {}^3\text{O}_2 \rightarrow \text{bpbRuNONH}_3 + \text{O}_2^-$   $\text{AEAO}_2 + \text{VEAS}_0 = -5,60\text{eV}$
- $\text{bpbRuNOOH}^- + {}^3\text{O}_2 \rightarrow \text{bpbRuNOOH} + \text{O}_2^-$   $\text{AEAO}_2 + \text{VEAS}_0 = -4,88\text{eV}$ .

Τέλος μεσω της φασματοσκοποίας UV-Vis βρέθηκε το εύρος 530,68-759,16 nm, που αντιστοιχεί στις μεταπτώσεις HOMO-LUMO και οι τιμές των μηκών κύματος τους είναι το εύρος που μπορεί να απελευθερωθεί το  $-\text{NO}$  στα υπο μελέτη σύμπλοκα του ρουθηνίου.

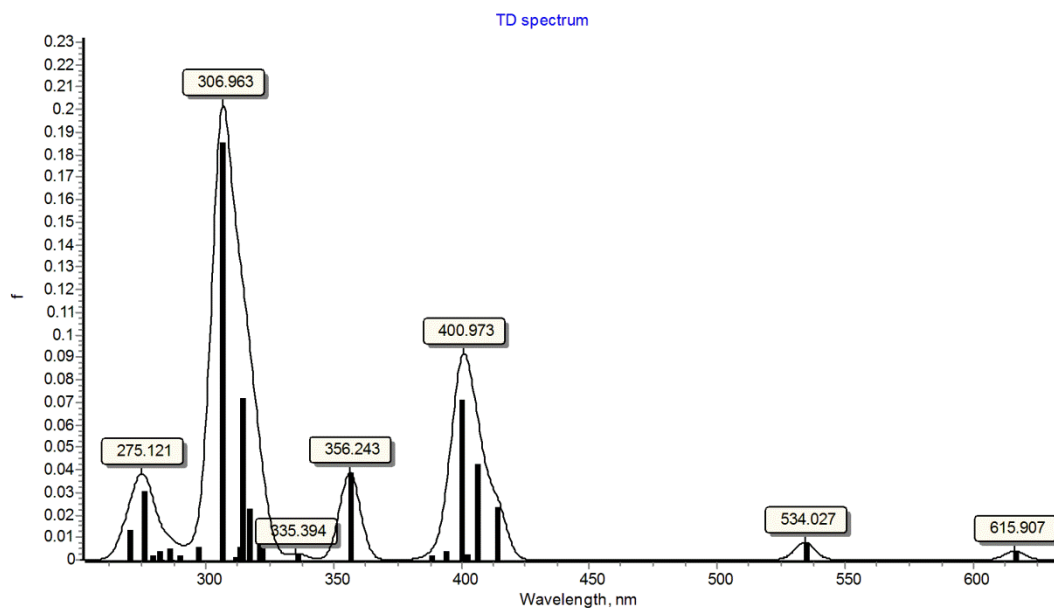
## Παράρτημα

### Φάσματα UV-Vis

Το σύμπλοκο του  $hpbRuNOCl$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 306.97nm, 356.24nm, 400.97nm και στα 615.91nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 306.97nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO-1 \rightarrow LUMO+3$ . Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 356.24nm και ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+4$ . Η κορυφή στα 400.97nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO-2 \rightarrow LUMO$ . Στα 615.91nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO$ .

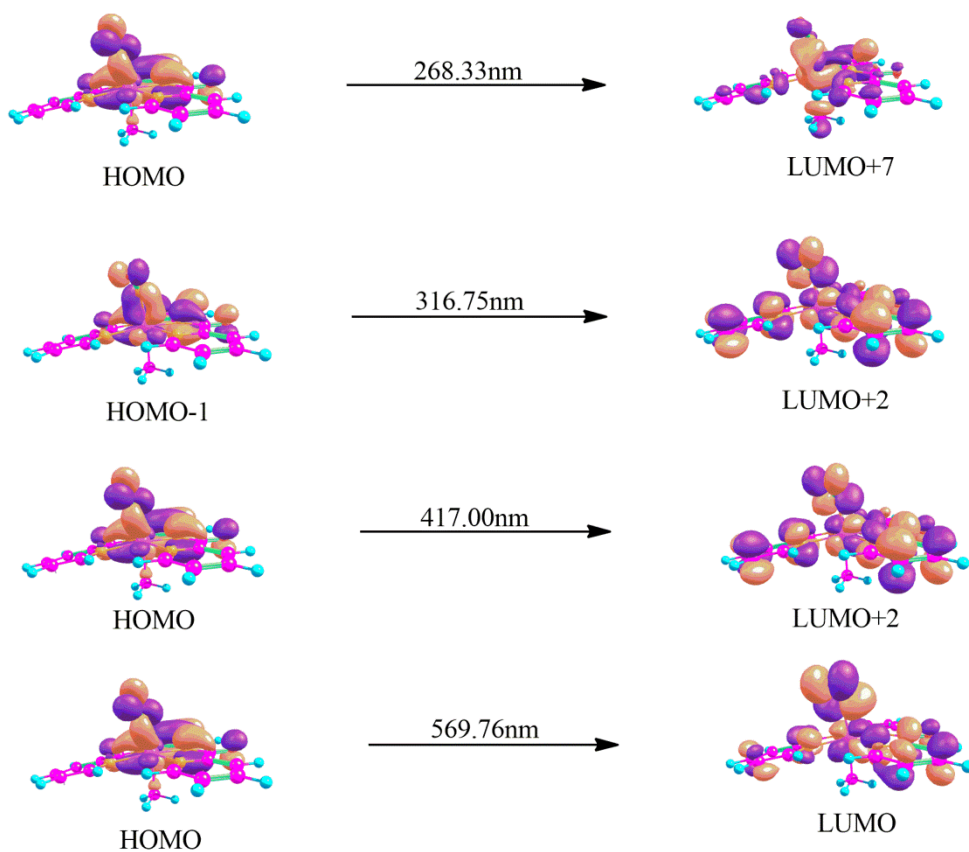


**Εικόνα 23:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου  $hpbRuNOCl$ .

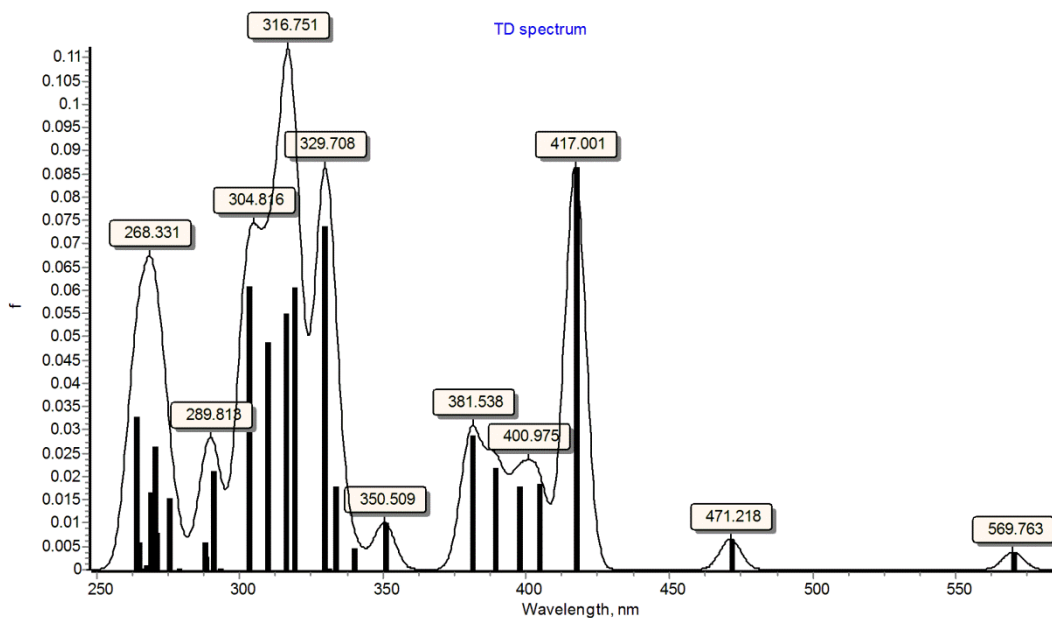


**Εικόνα 24:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOCl*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNOMe* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 268.33nm, 316.75nm, 417.00nm και στα 569.76 nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 268.33nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+7. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 316.75nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+2. Η κορυφή στα 417.00nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+2. Στα 569.76nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.



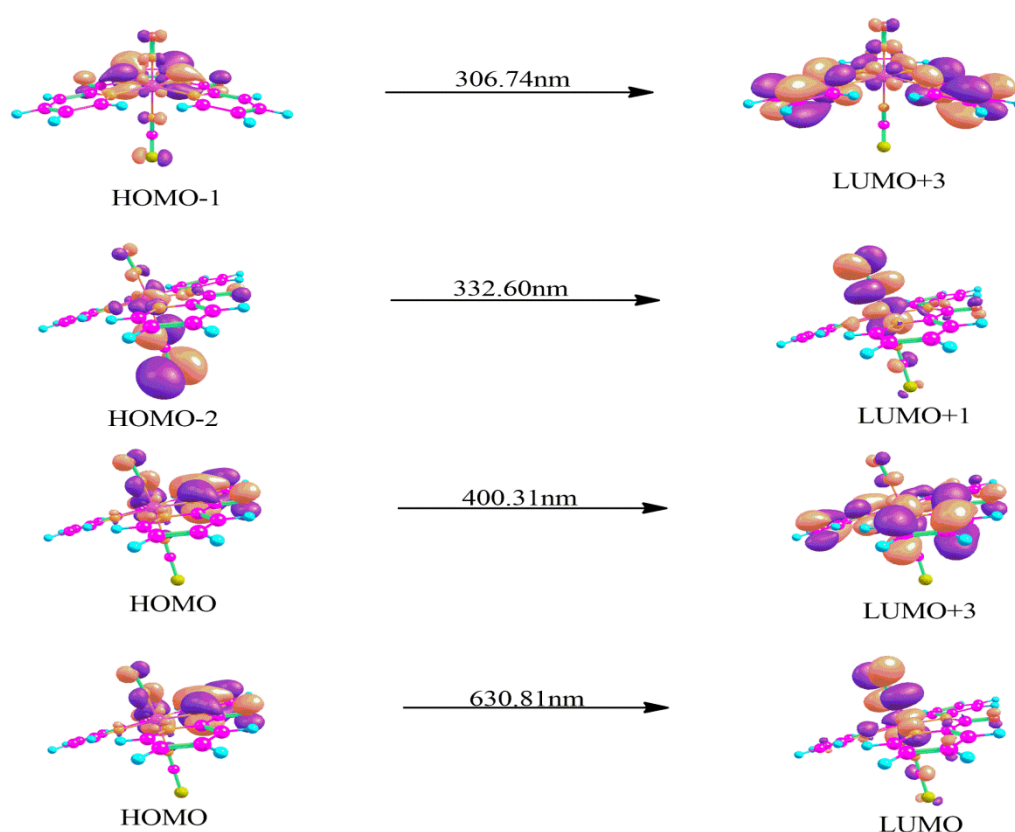
**Εικόνα 25:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOMe*.



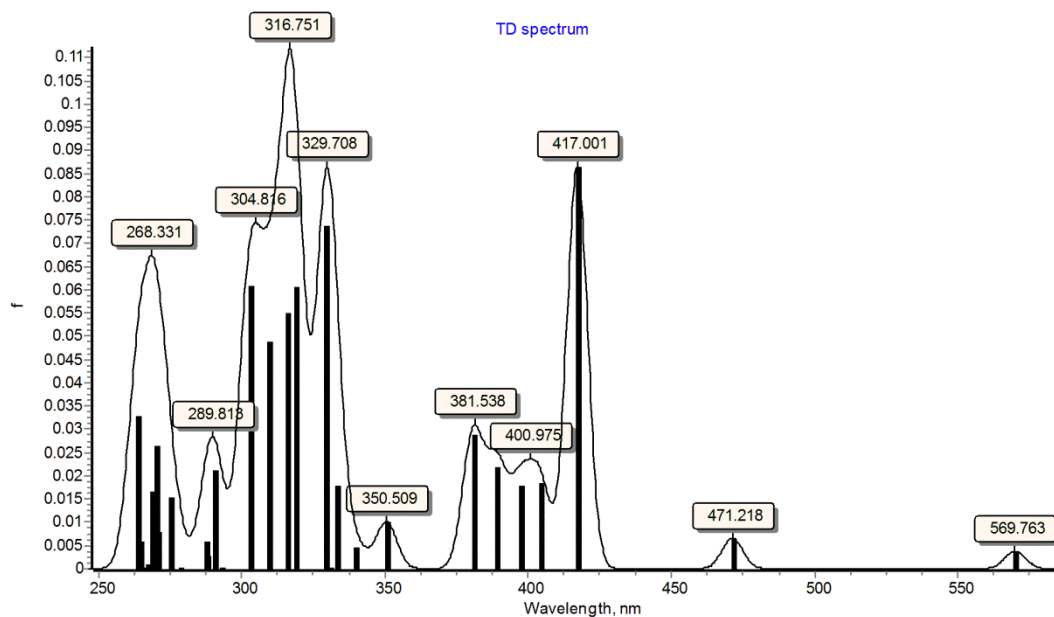
**Εικόνα 26:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOMe*.



Το σύμπλοκο του *hpbRuNONCS* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 306.74nm, 332.60nm, 400.31 nm και στα 630.81nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 306.74nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 332.60nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO-2→LUMO+1. Η κορυφή στα 400.31nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 630.81nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.

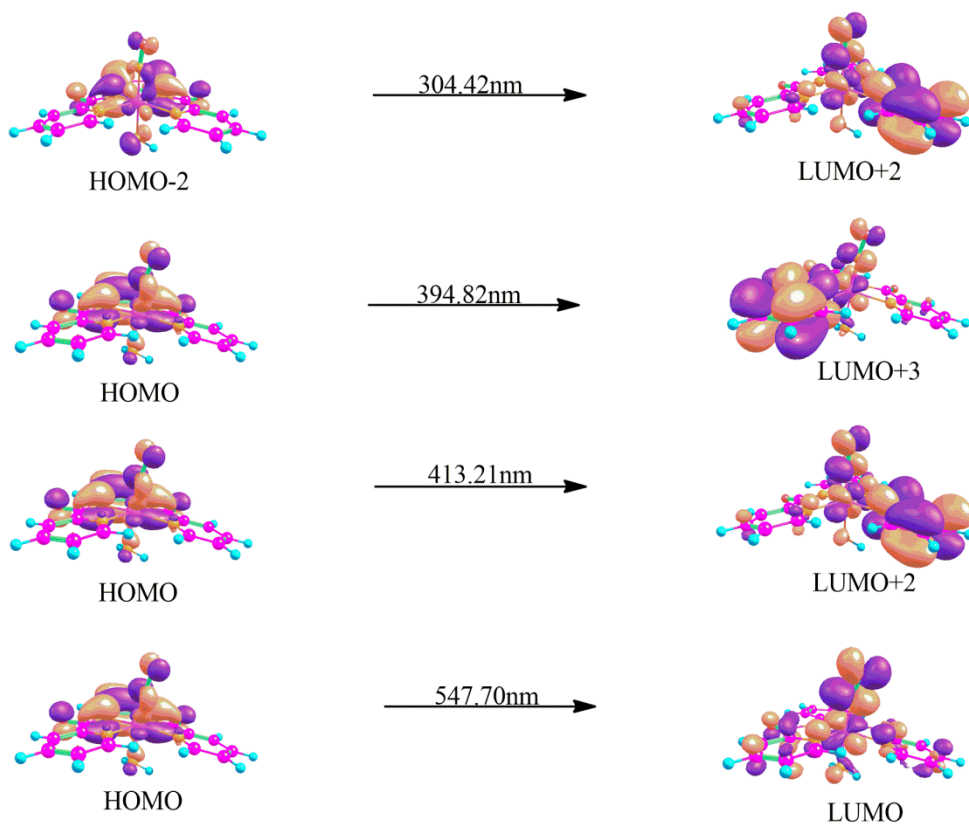


**Εικόνα 27:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONCS*.

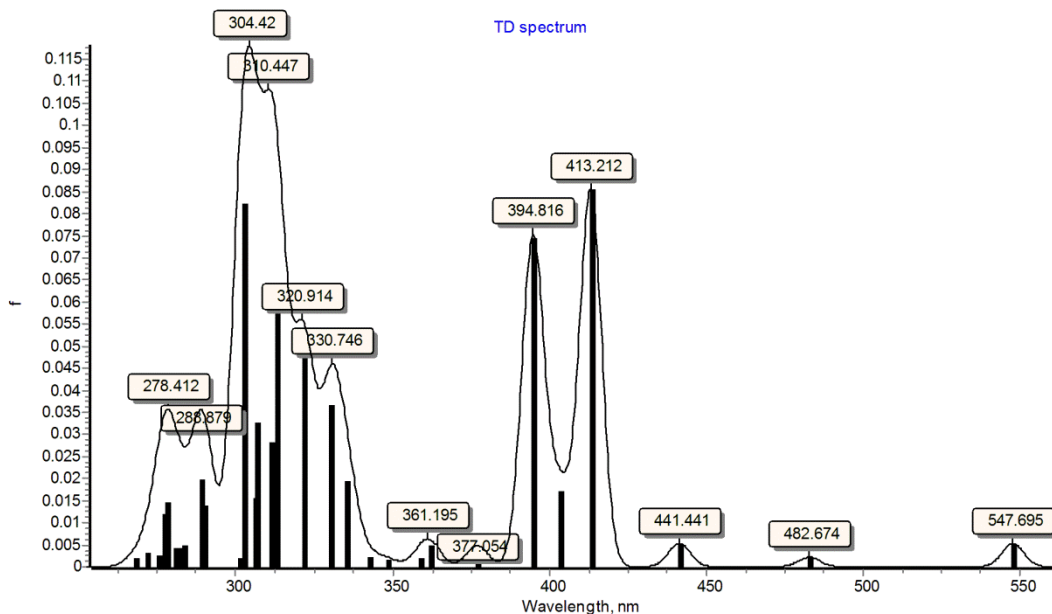


**Εικόνα 28:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONCS*.

Το σύμπλοκο του  $bpbRuNONH_2$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 304.42nm, 394.82nm, 413.21 nm και στα 547.70nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 304.42nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO-2 \rightarrow LUMO+2$ . Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 394.82nm και ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+3$ . Η κορυφή στα 413.21nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+2$ . Στα 547.70nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO$ .



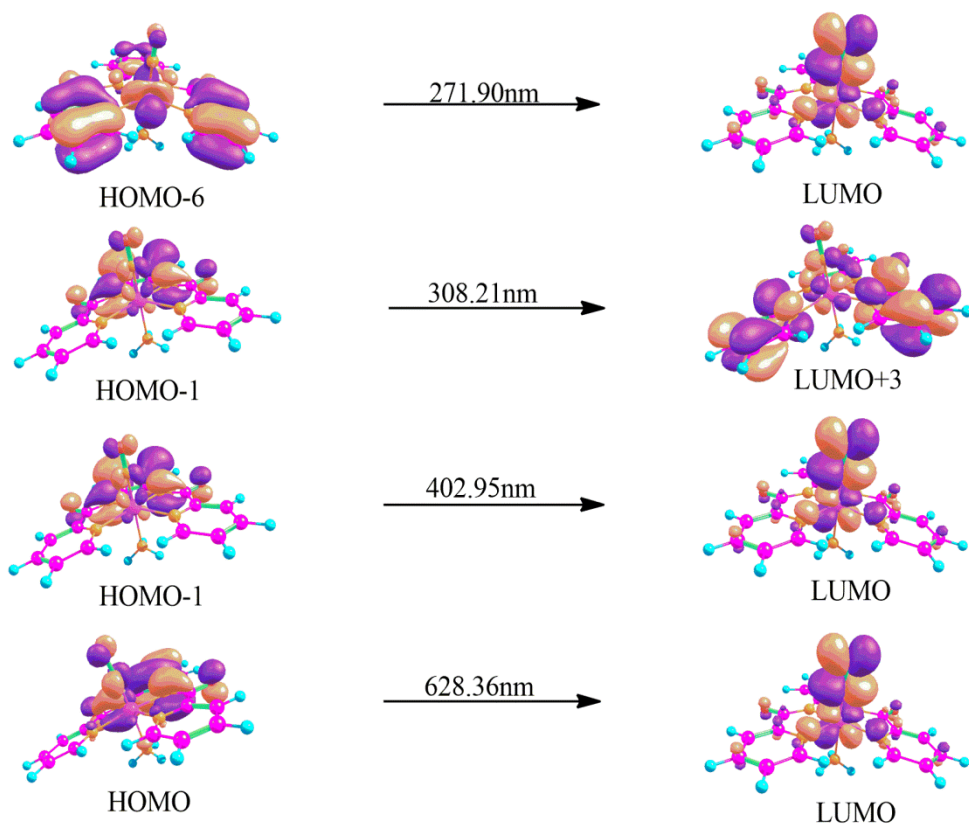
**Εικόνα 29:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>2</sub>*.



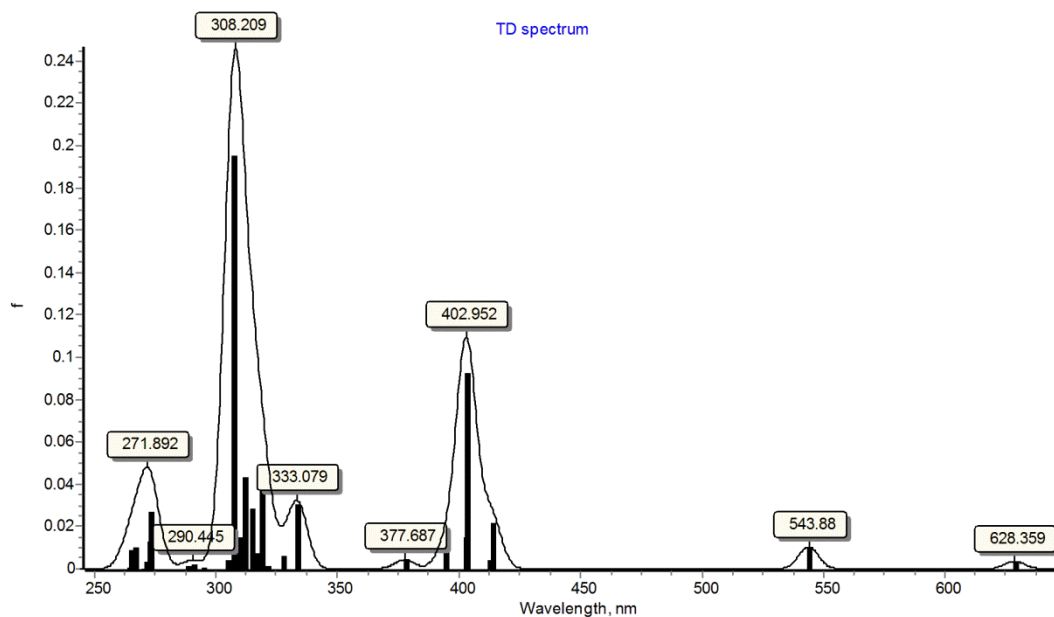
**Εικόνα 30:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>2</sub>*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNONH<sub>3</sub>* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 271.90nm, 308.21 nm, 402.95nm και στα 628.36nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα

271.90nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-6→LUMO. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 308.21nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η κορυφή στα 402.95 nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO. Στα 628.36nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.

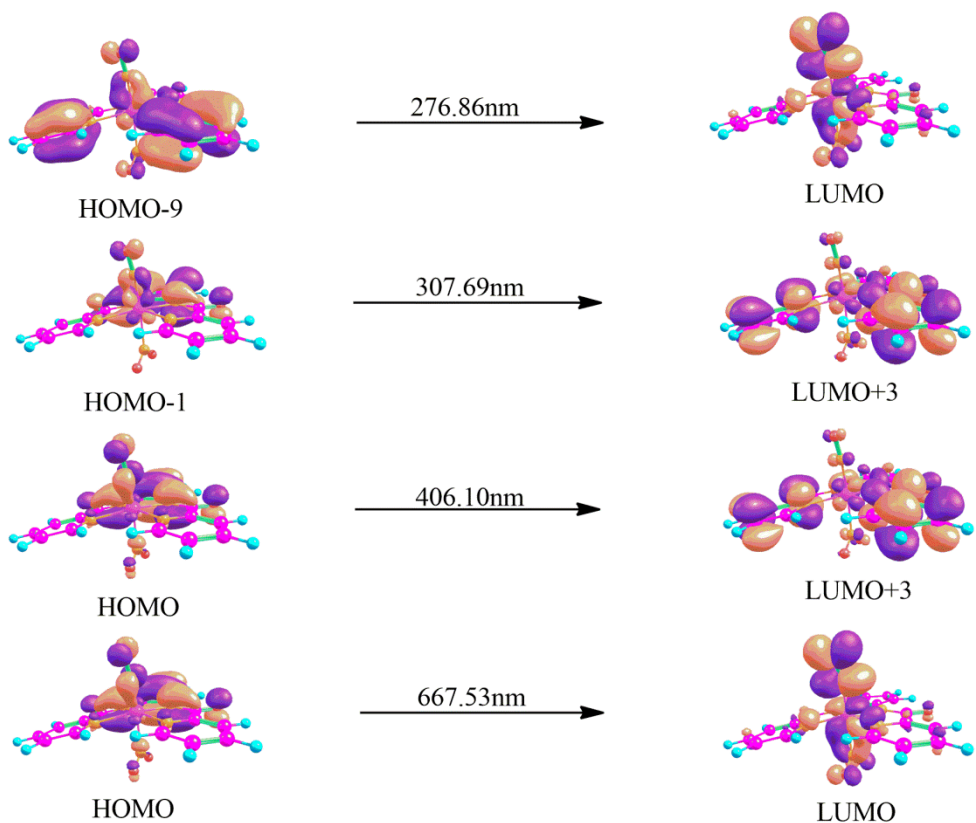


**Εικόνα 31:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONH<sub>3</sub>*.

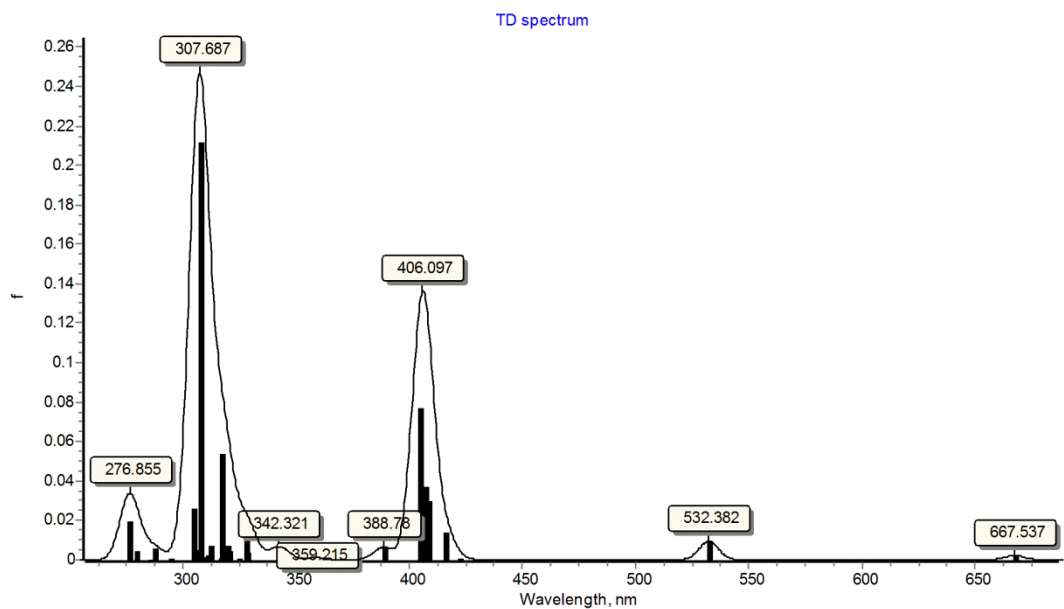


**Εικόνα 32:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>3</sub>*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNONO<sub>2</sub>* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 276.86nm, 307.69nm, 406.10 nm και στα 667.53nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 276.86nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-9→LUMO. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 307.69nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η κορυφή στα 406.10nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 667.53nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.

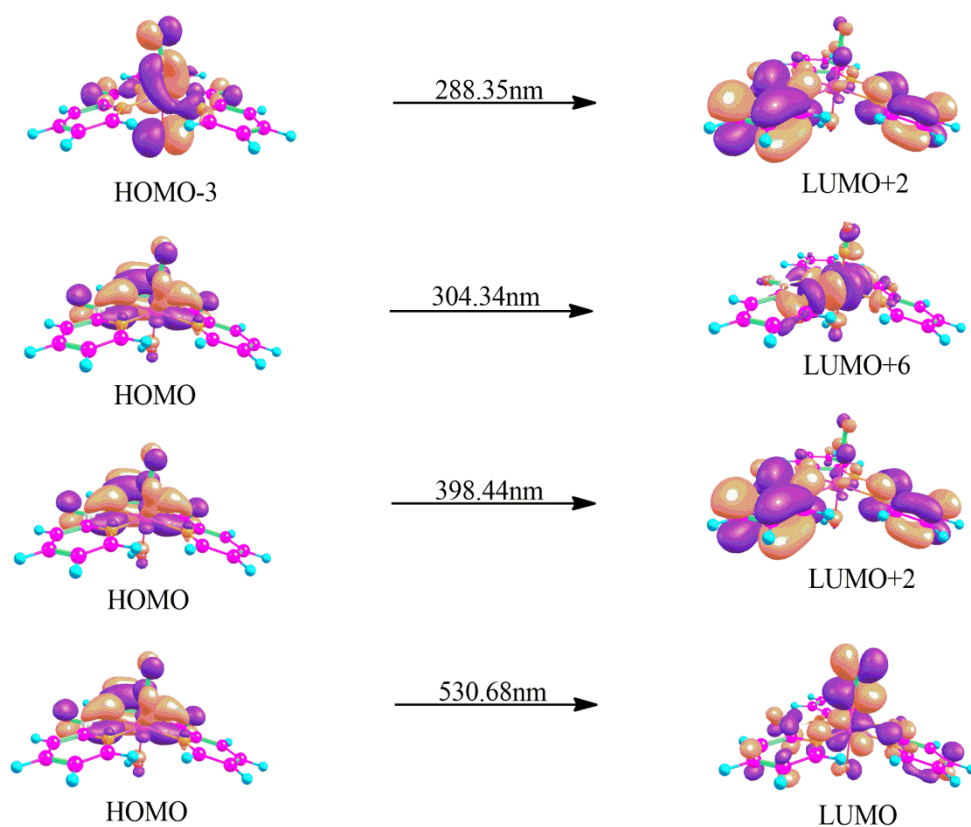


**Εικόνα 33:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONO<sub>2</sub>*.

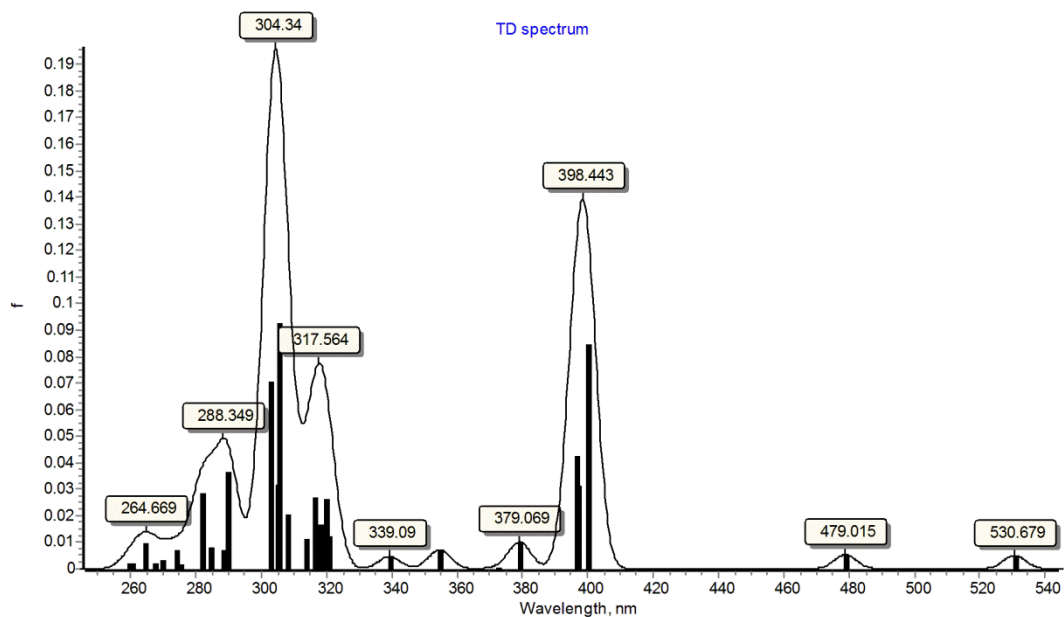


**Εικόνα 34:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONO<sub>2</sub>*.

Το σύμπλοκο του  $hpbRuNOOH$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 288.35nm, 304.34nm, 398.44nm και στα 530.68nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 288.35nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO-3 \rightarrow LUMO+2$ . Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 304.34nm και ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+6$ . Η κορυφή στα 398.44nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+2$ . Στα 530.68nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO$ .



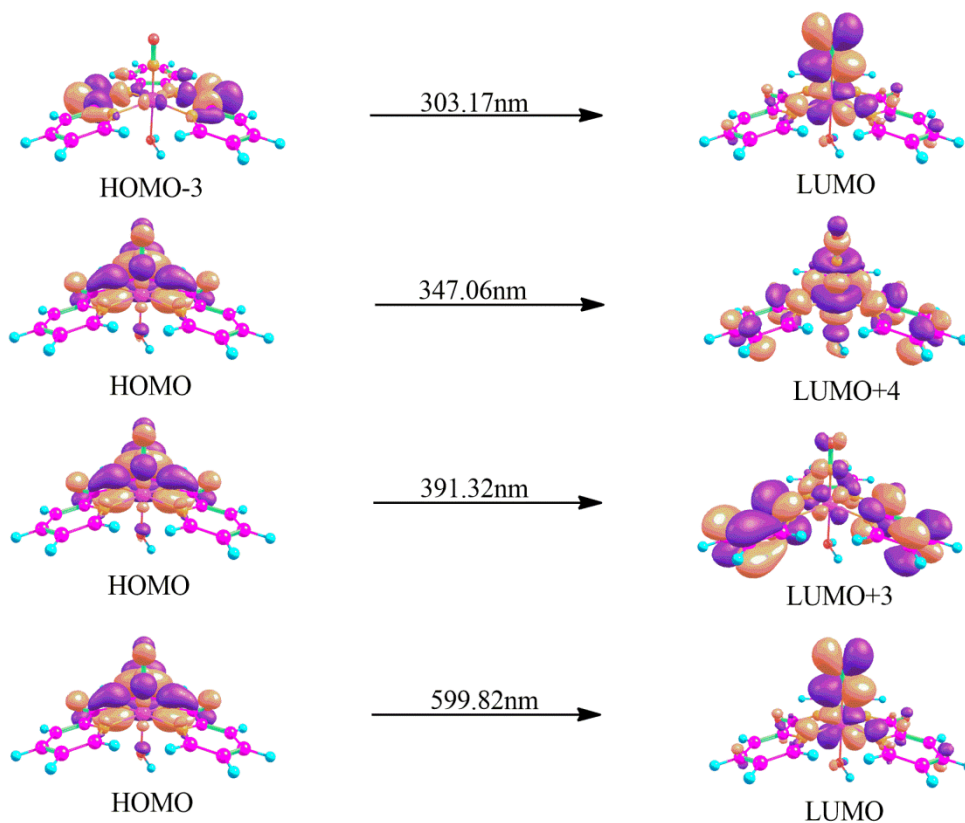
**Εικόνα 35:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου  $hpbRuNOOH$ .



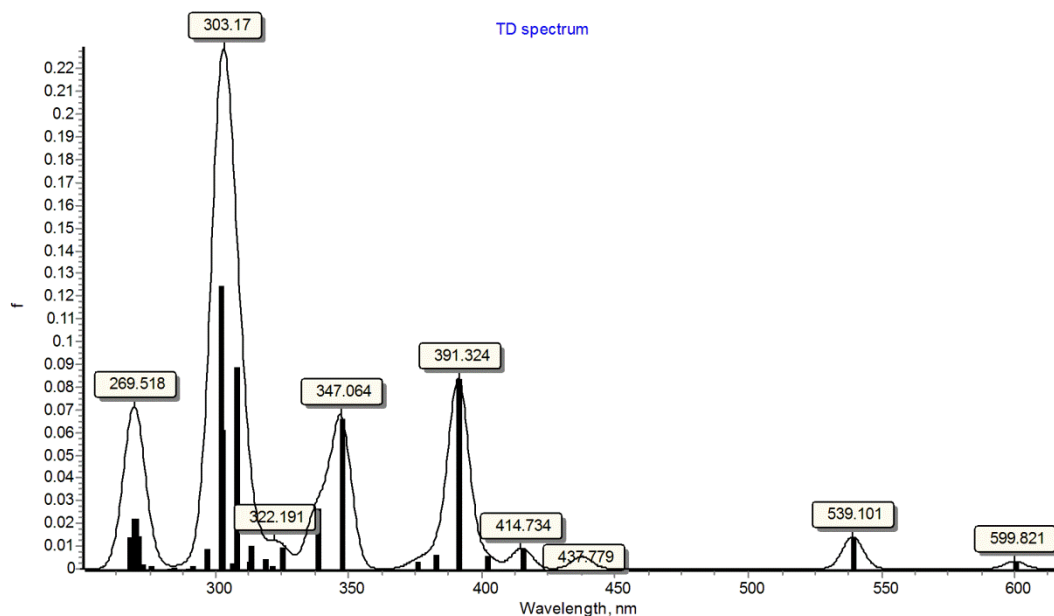
**Εικόνα 36:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH*.

Το σύμπλοκο του  $bpbRuNOOH_2$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 303.17nm, 347.06nm, 391.32 nm και στα 599.82nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 303.17nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO-3 \rightarrow LUMO$ . Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 347.06nm και ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+4$ . Η κορυφή στα 391.32nm ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO+3$ . Στα 599.82nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση  $HOMO \rightarrow LUMO$ .





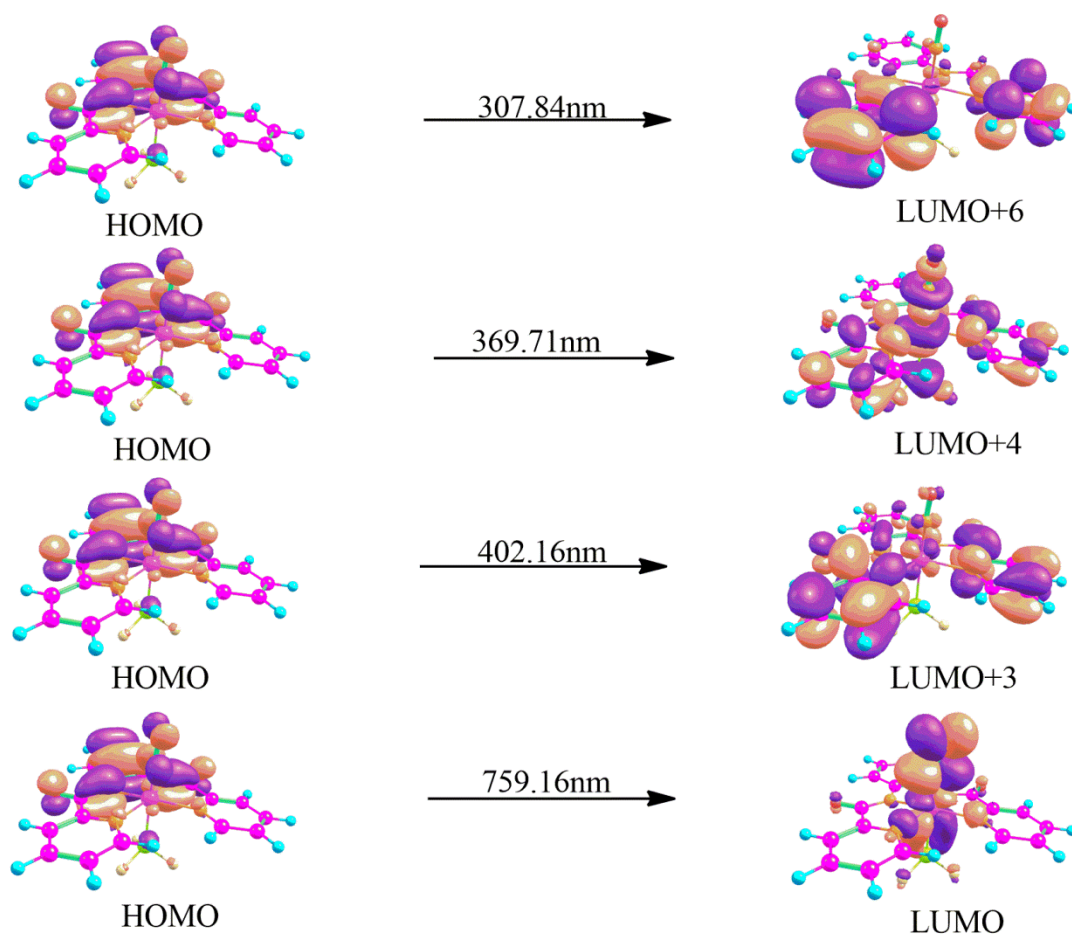
**Εικόνα 37:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH<sub>2</sub>*.



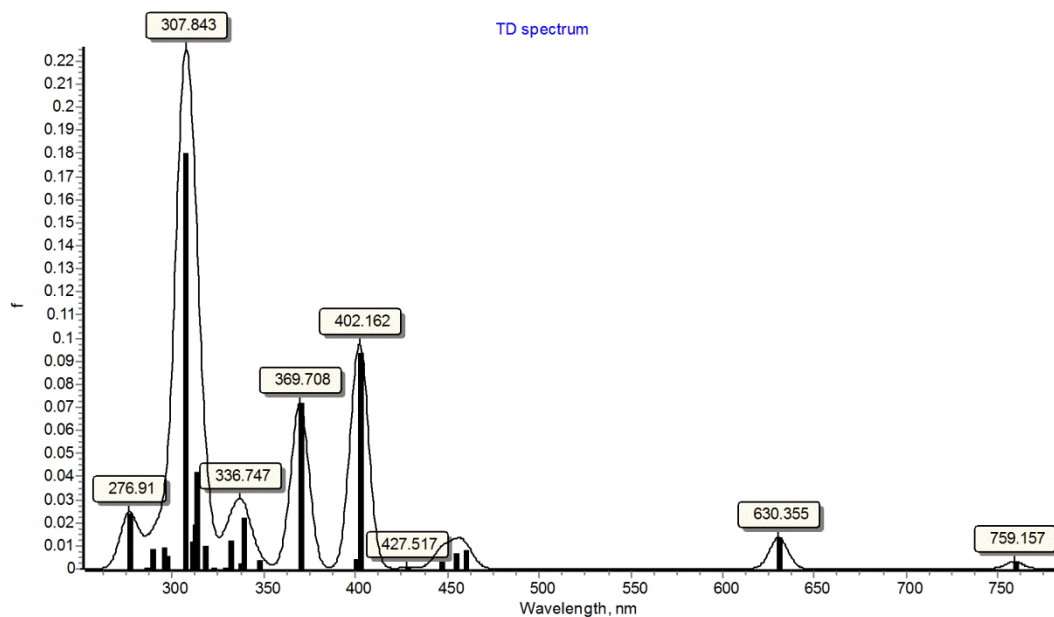
**Εικόνα 38:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH<sub>2</sub>*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNOPE<sub>3</sub>* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 307.84nm, 369.71nm, 402.16nm και στα 759.16nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα

307.84nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+6. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 369.71nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+4. Η κορυφή στα 402.16nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 759.16nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.

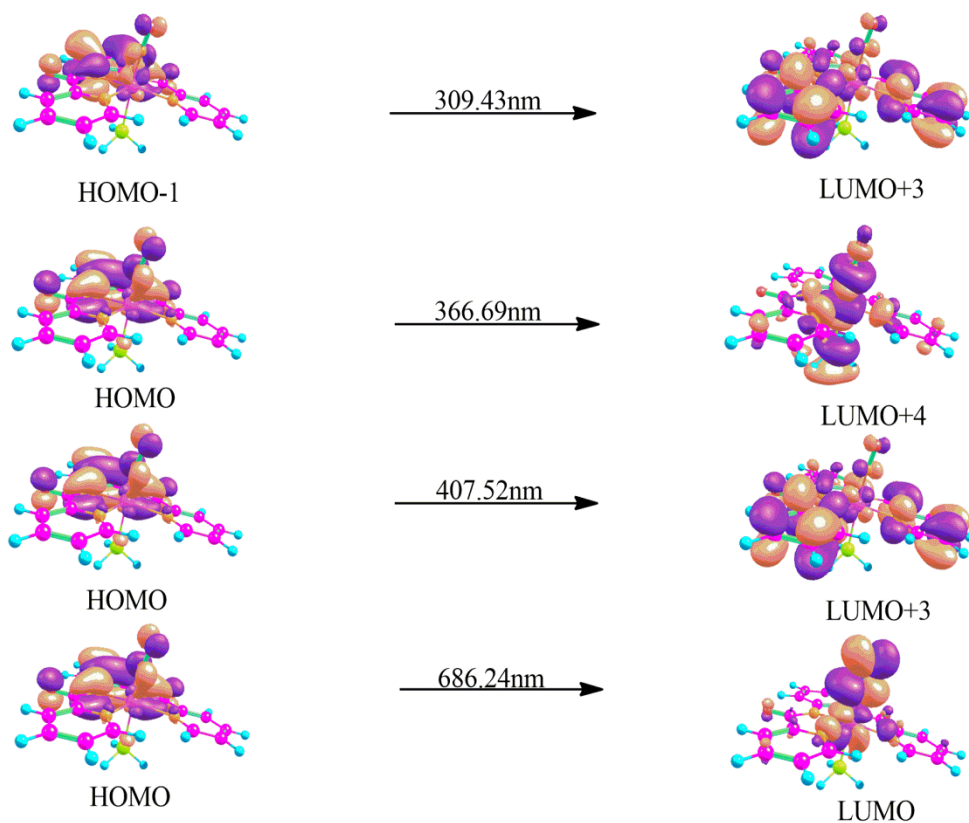


**Εικόνα 39:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOPF<sub>3</sub>*.

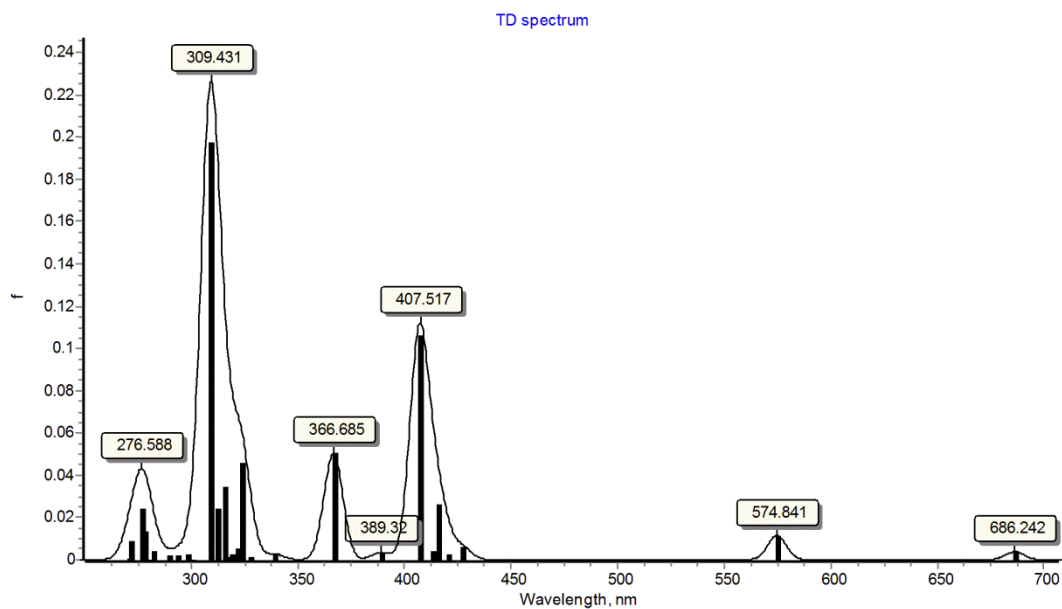


**Εικόνα 40:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOPF<sub>3</sub>*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNOPH<sub>3</sub>* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 309.43nm, 366.69nm, 407.52nm και στα 686.24nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 309.43nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 366.69nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+4. Η κορυφή στα 407.52nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 686.24nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.



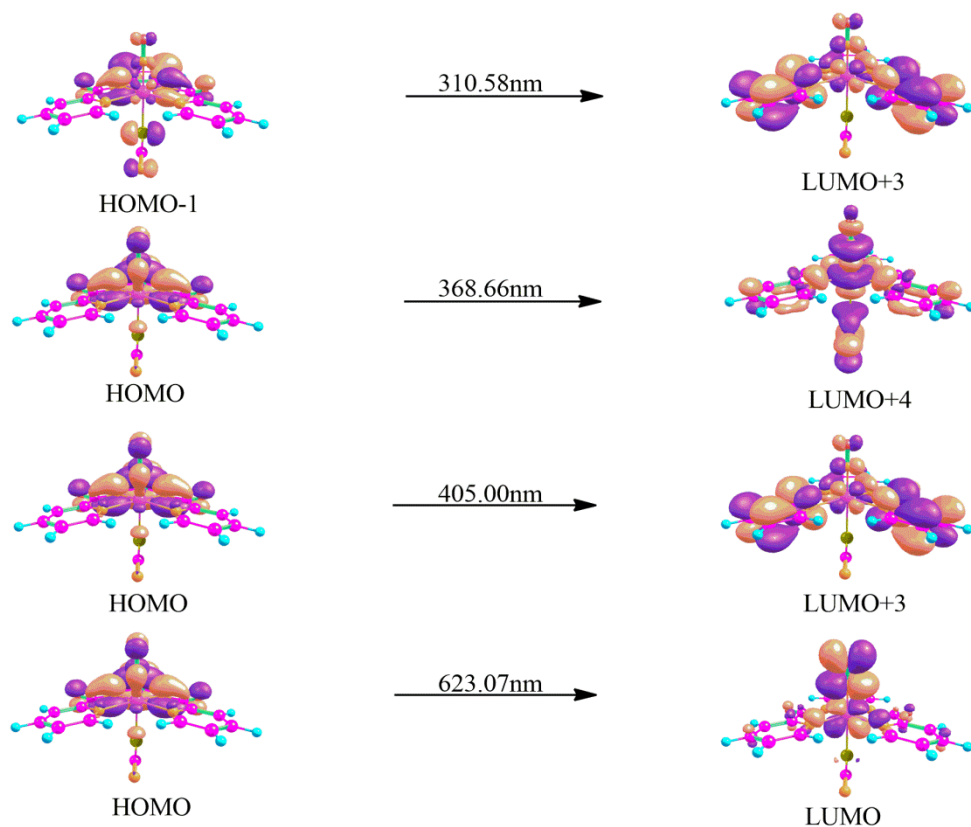
**Εικόνα 41:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOPH<sub>3</sub>*.



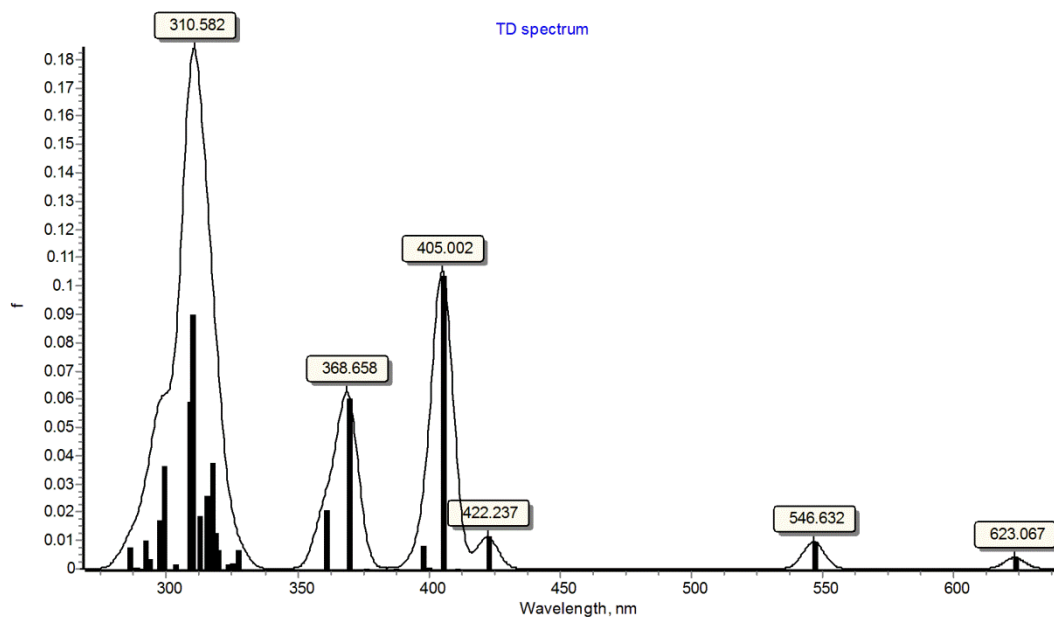
**Εικόνα 42:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOPH<sub>3</sub>*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNOSCN* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 310.58nm, 368.66nm, 405.00nm και στα 623.07nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα

310.58nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 368.66nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+4. Η κορυφή στα 405.00nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 623.07nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.

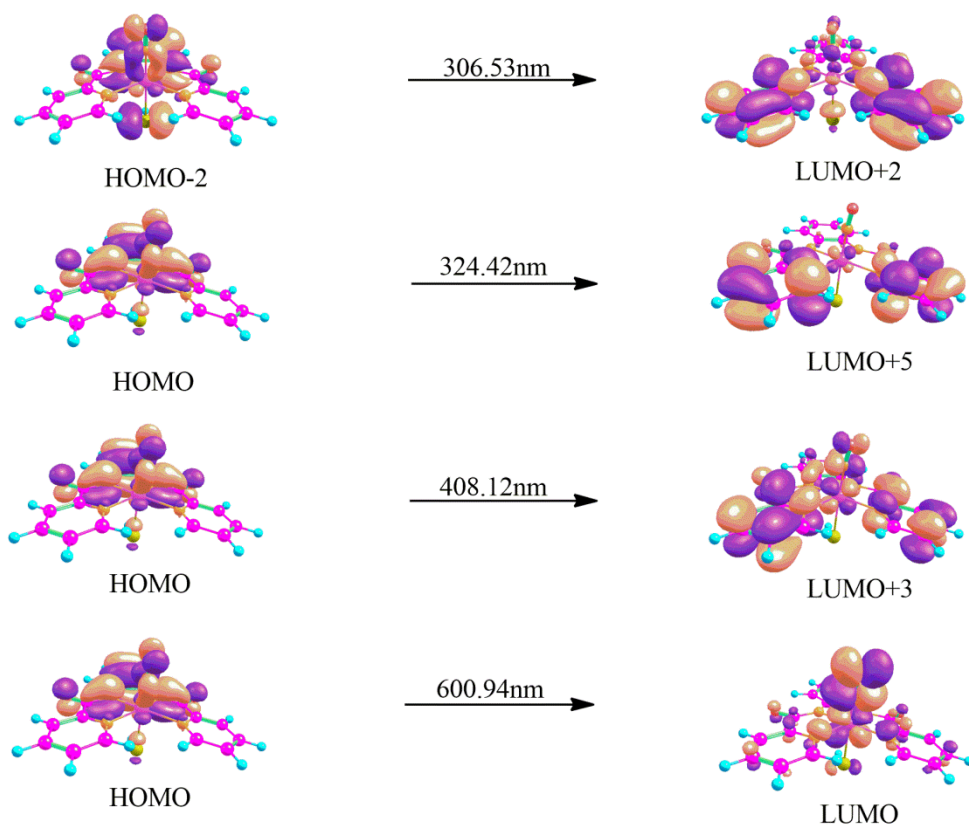


**Εικόνα 43:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOSCN*.

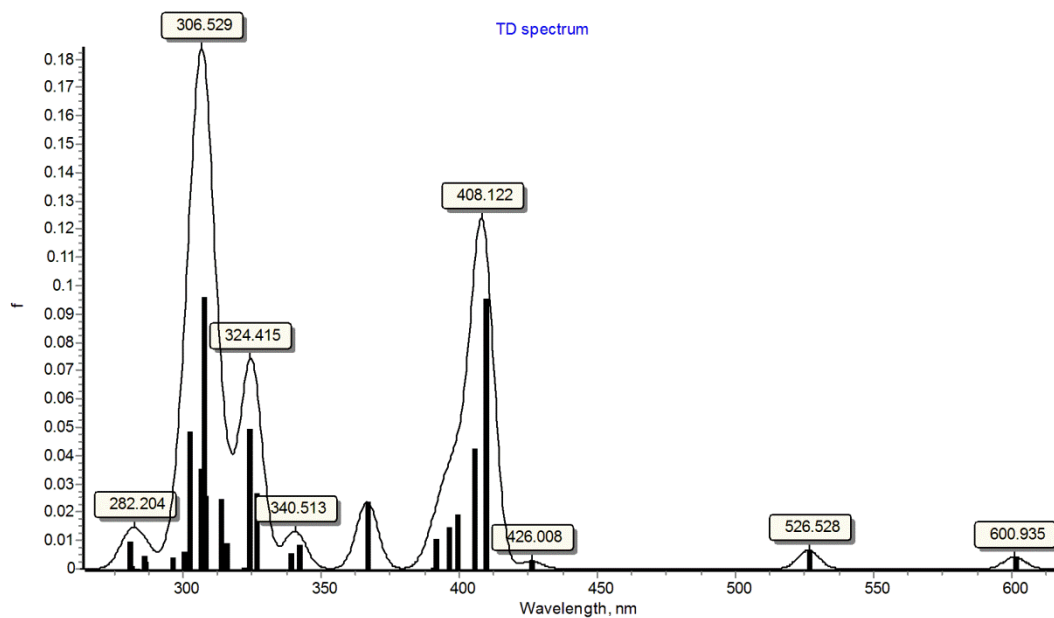


**Εικόνα 44:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOSCN*.

Το σύμπλοκο του *bpbRuNOSH* εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 306.53nm, 324.42nm, 408.12nm και στα 600.94nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 306.53nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-2→LUMO+2. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 324.42nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+5. Η κορυφή στα 408.12nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 600.94nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.



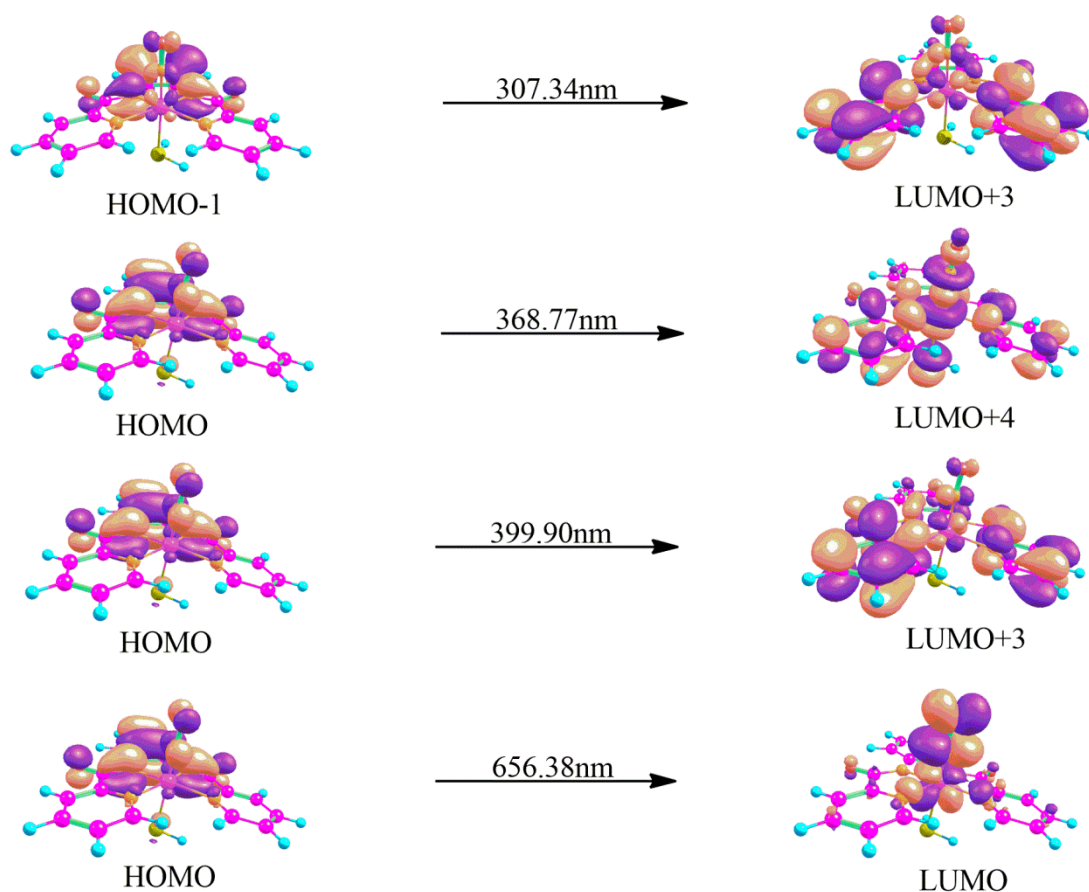
**Εικόνα 45:** Κυριότερες ηλεκτρονικές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOSH*.



**Εικόνα 46:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOSH*.

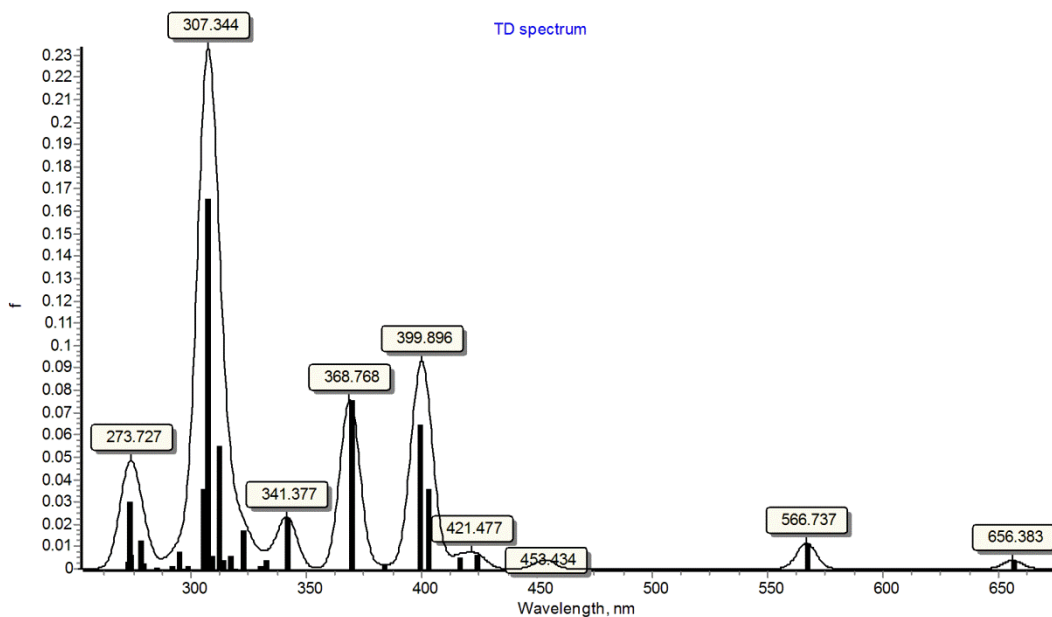
Το σύμπλοκο του  $bpbRuNOSH_2$  εμφανίζει τέσσερις χαρακτηριστικές κορυφές στα 307.34nm, 368.77nm, 399.90nm και στα 656.38nm. Η κορυφή που εμφανίζεται στα

307.34nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO-1→LUMO+3. Η επόμενη κορυφή σημειώθηκε στα 368.77nm και ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+4. Η κορυφή στα 399.90nm ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO+3. Στα 656.38nm η κορυφή ανήκει στη μετάπτωση HOMO→LUMO.



**Εικόνα 47:** Κυριότερες ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις στο φάσμα υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNOSH<sub>2</sub>*.

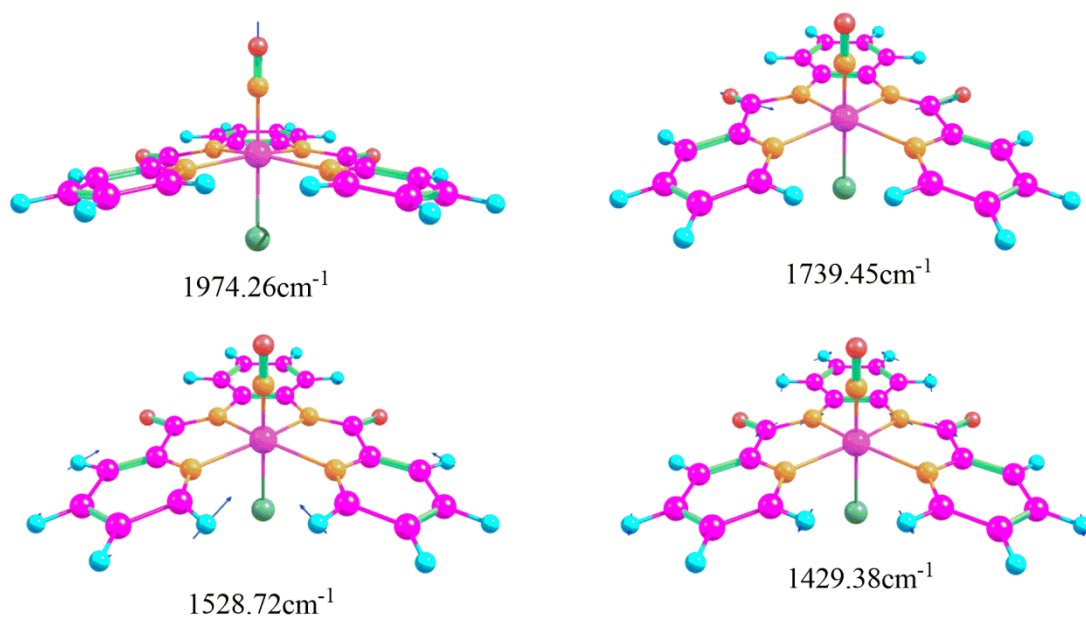




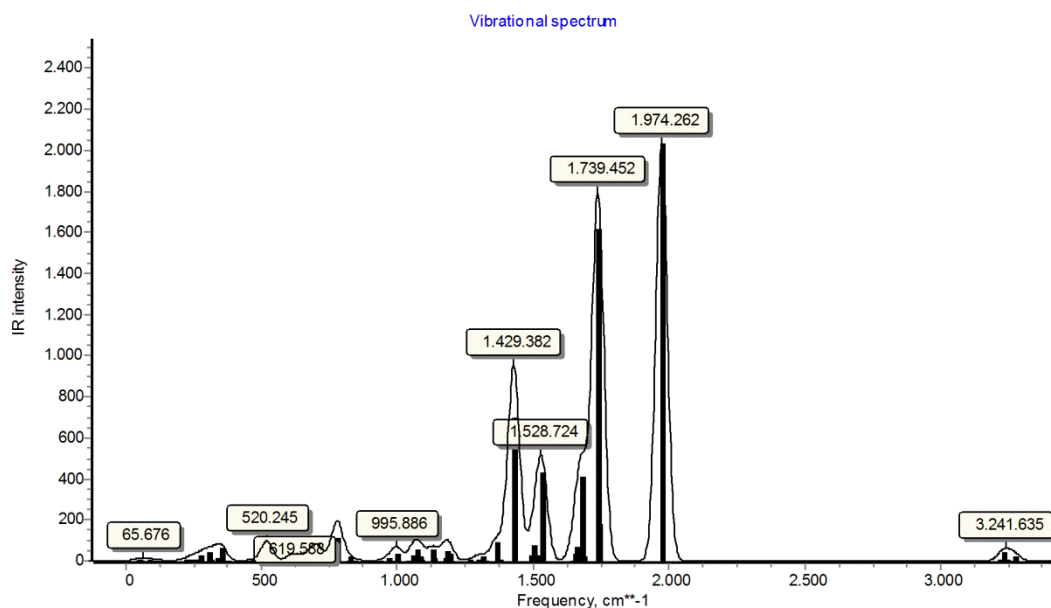
**Εικόνα 48:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεριώδους-ορατού (UV-Vis) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOSH<sub>2</sub>*.

### **Φάσματα υπερόθρου IR**

Στο σύμπλοκο *bpbRuNOCl* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1974.26\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου-οξυγόνου (N-O). Στα  $1739.45\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1528.72\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *bpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1429.38\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



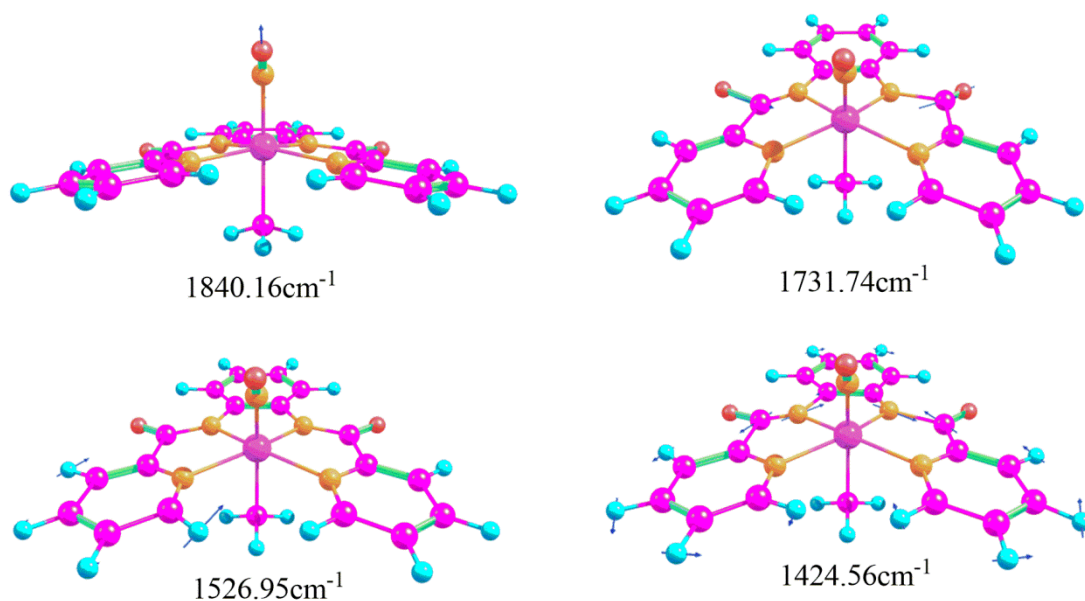
**Εικόνα 49:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOCl*.



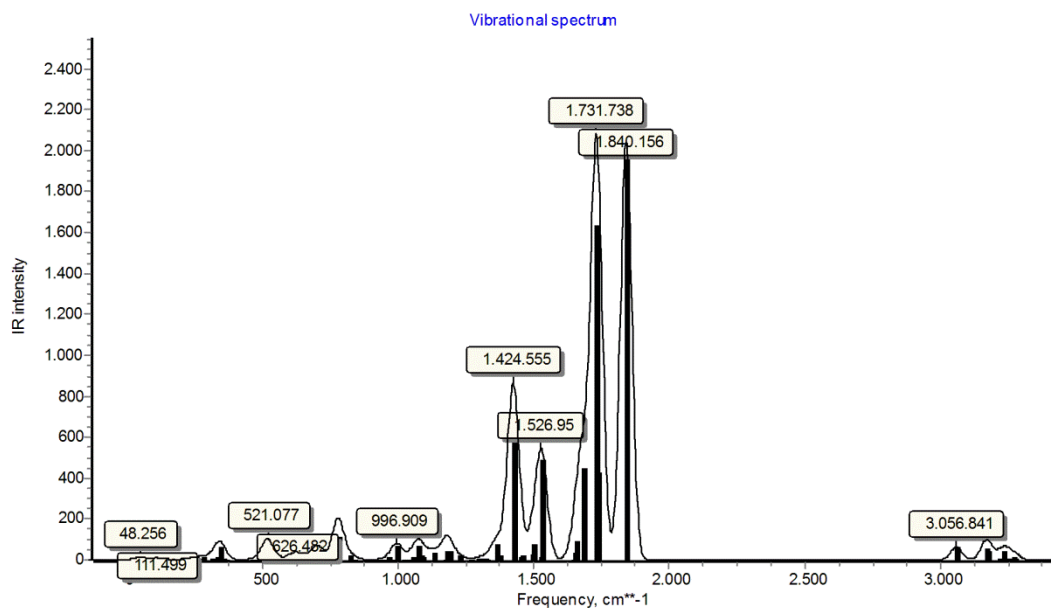
**Εικόνα 50:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOCl*.

Στο σύμπλοκο *bpbRuNOMe* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1840.16\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1731.74\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι

και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1526.95\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του hpb. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1424.56\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

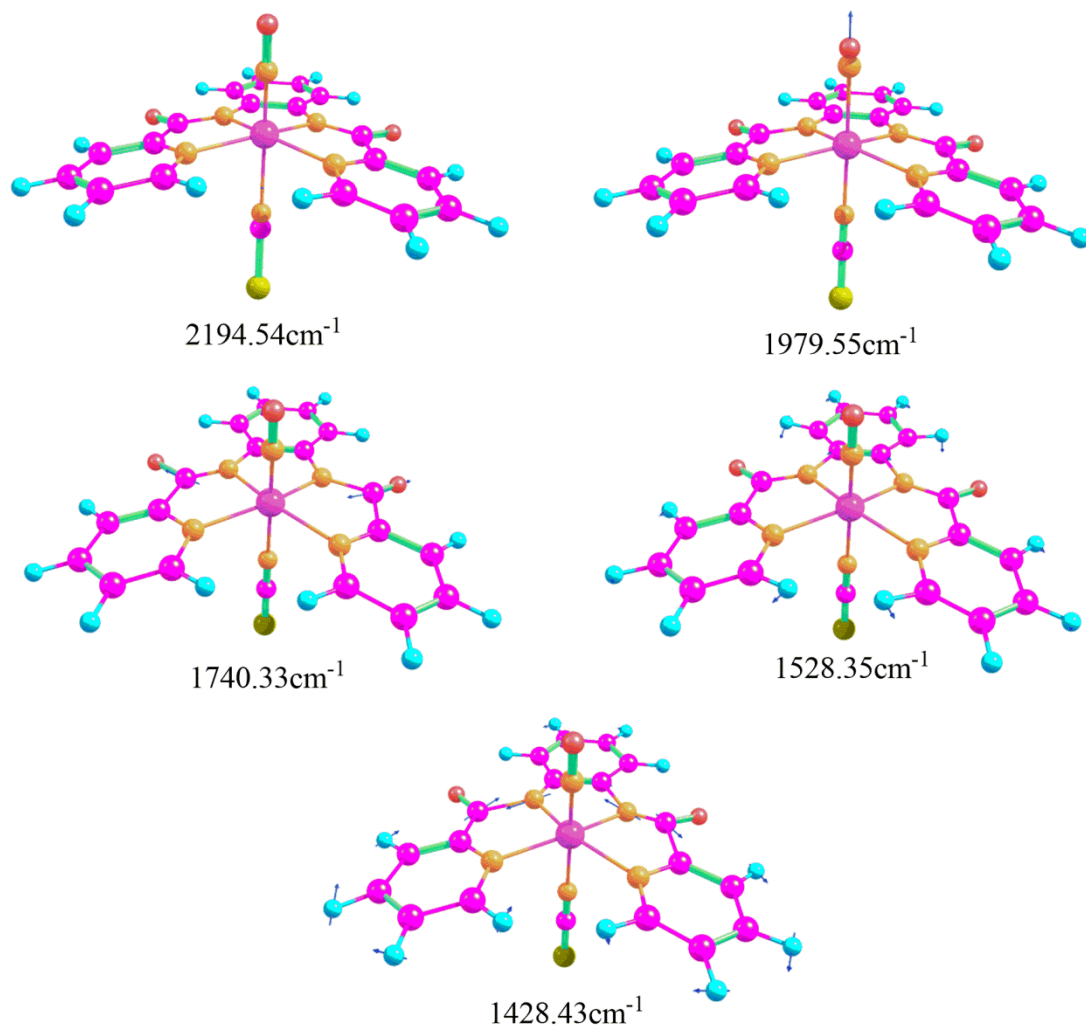


**Εικόνα 51:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOMe*.

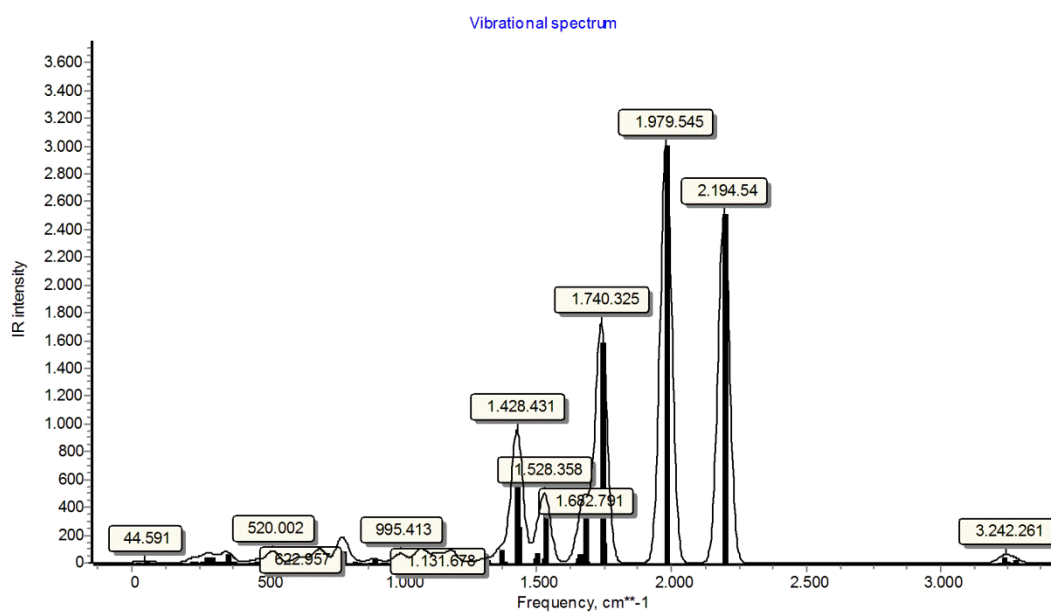


**Εικόνα 52:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOMe*.

Στο σύμπλοκο *bpbRuNONCS* εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η υψηλής έντασης κορυφή στα  $2194.54\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις δονήσεις τάσης του ligand μεταξύ των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C). Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1979.55\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου-οξυγόνου (N-O). Στα  $1740.33\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1528.35\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *bpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1428.43\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

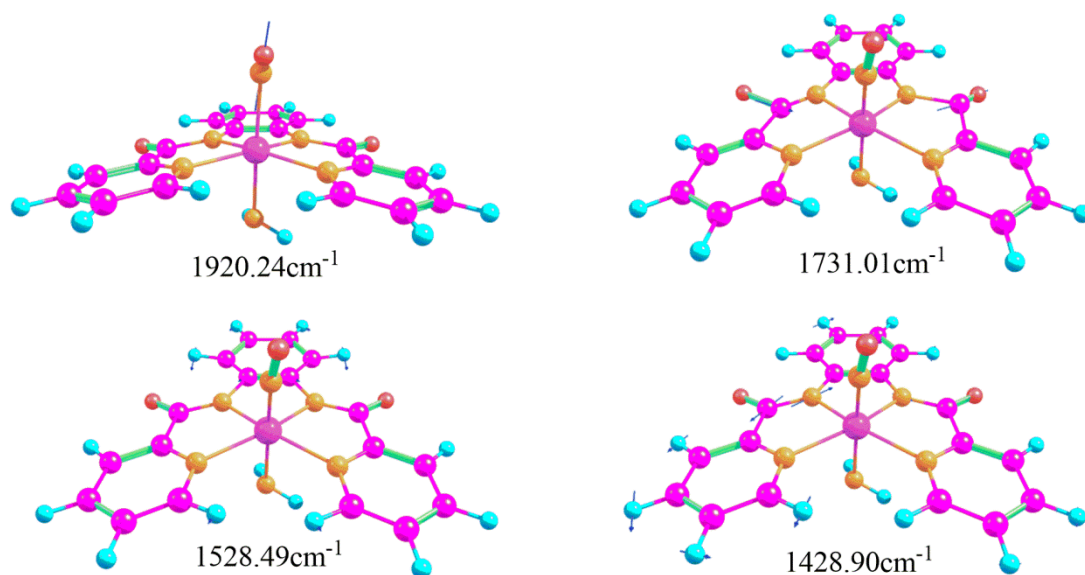


**Εικόνα 53:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπέρυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONCS*.

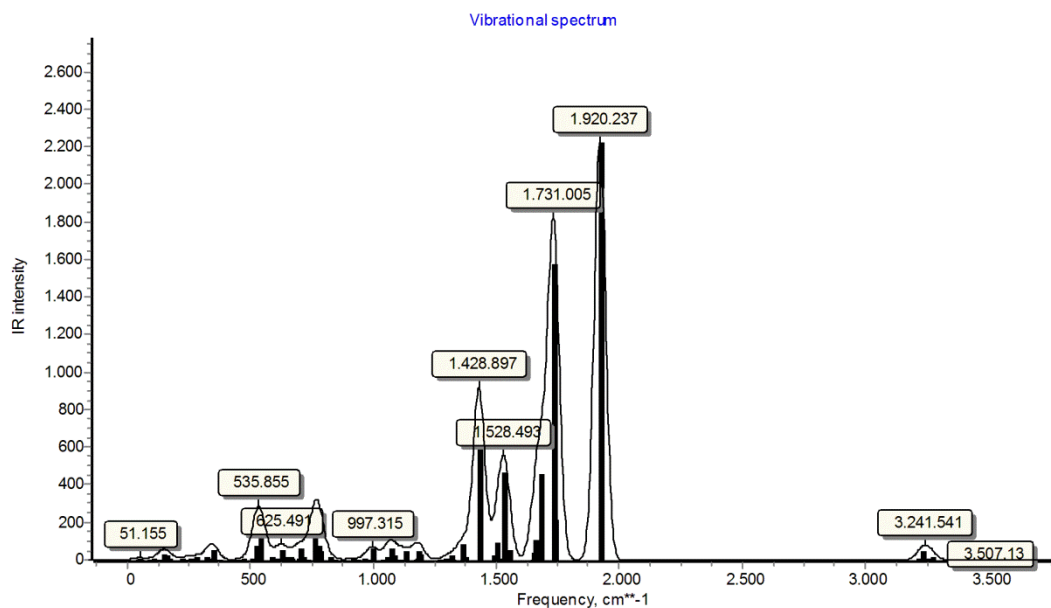


**Εικόνα 54:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *brbRuNONCS*.

Στο σύμπλοκο *brbRuNONH<sub>2</sub>* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1920.24\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου-οξυγόνου (N-O). Στα  $1731.01\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1528.49\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *brb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1428.90\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

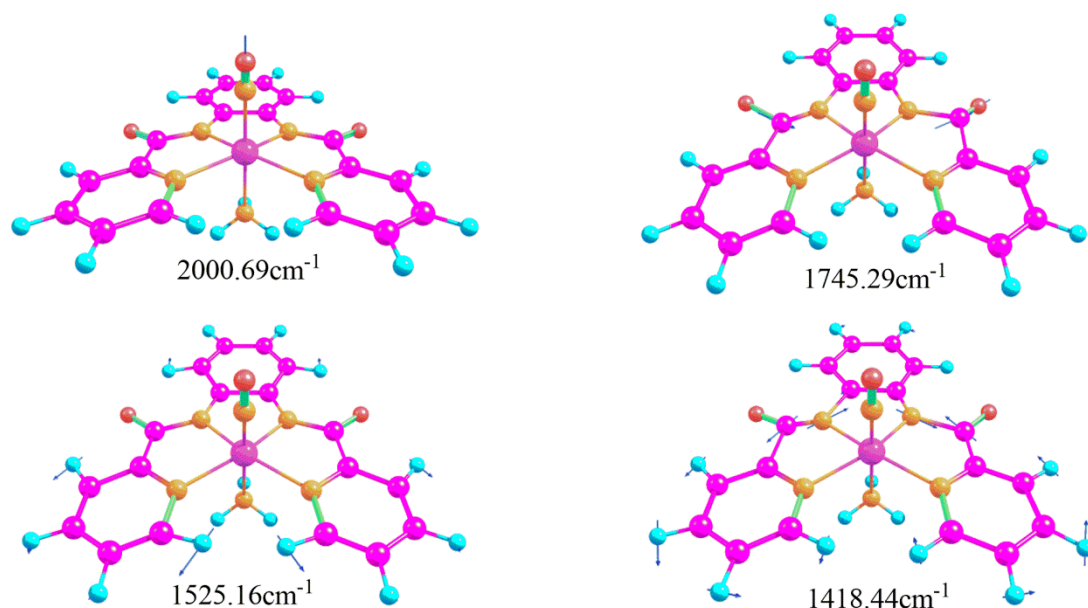


**Εικόνα 55:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *brbRuNONH<sub>2</sub>*.

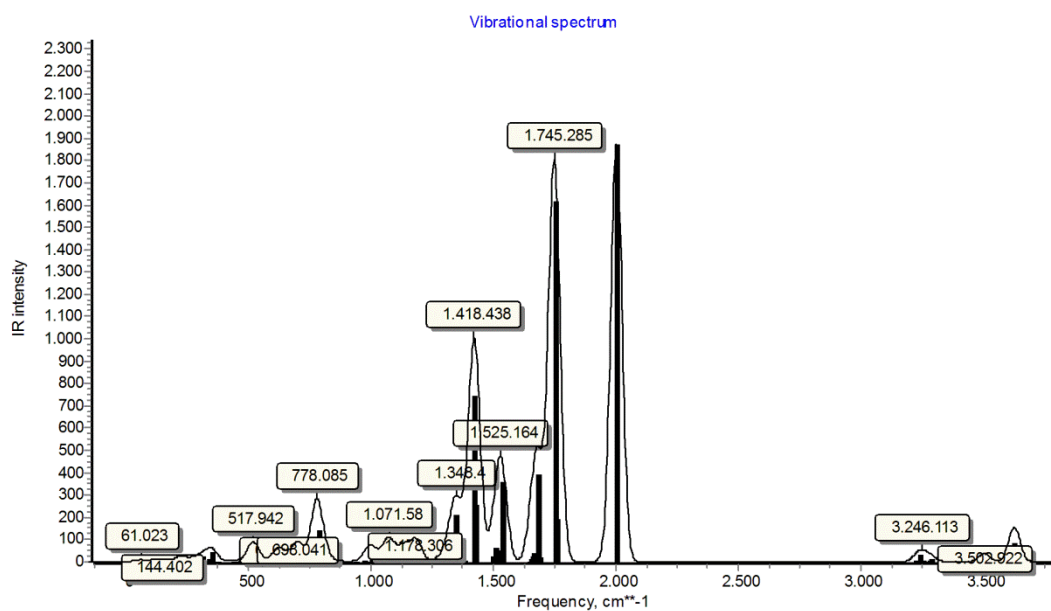


**Εικόνα 56:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>2</sub>*.

Στο σύμπλοκο *bpbRuNONH<sub>3</sub>* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $2000.69\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1745.29\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1525.16\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *bpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1418.44\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



**Εικόνα 57:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπεράυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>3</sub>*.

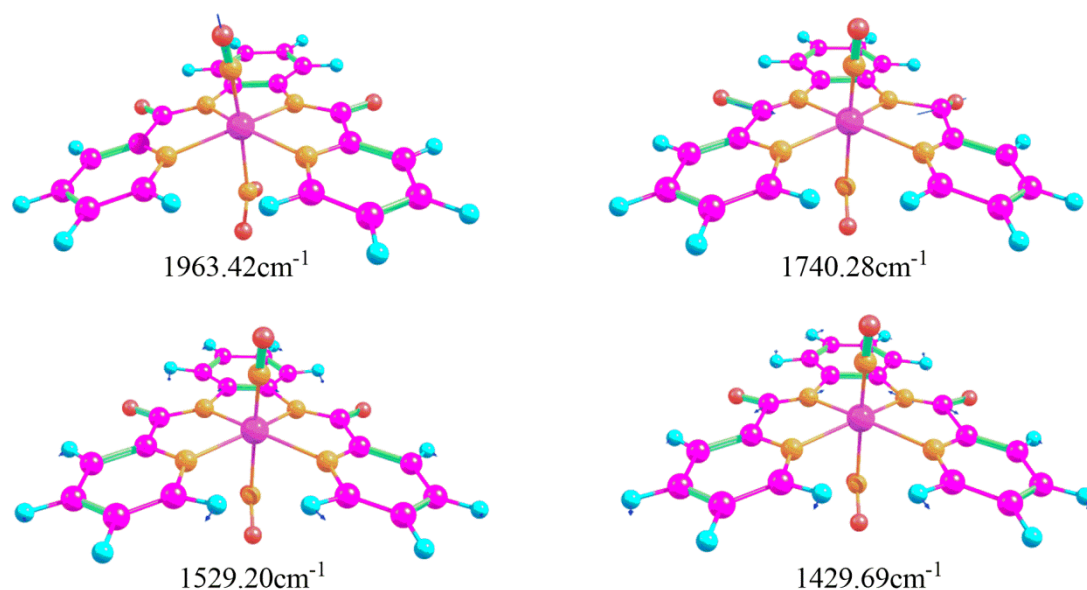


**Εικόνα 58:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπεράυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONH<sub>3</sub>*.

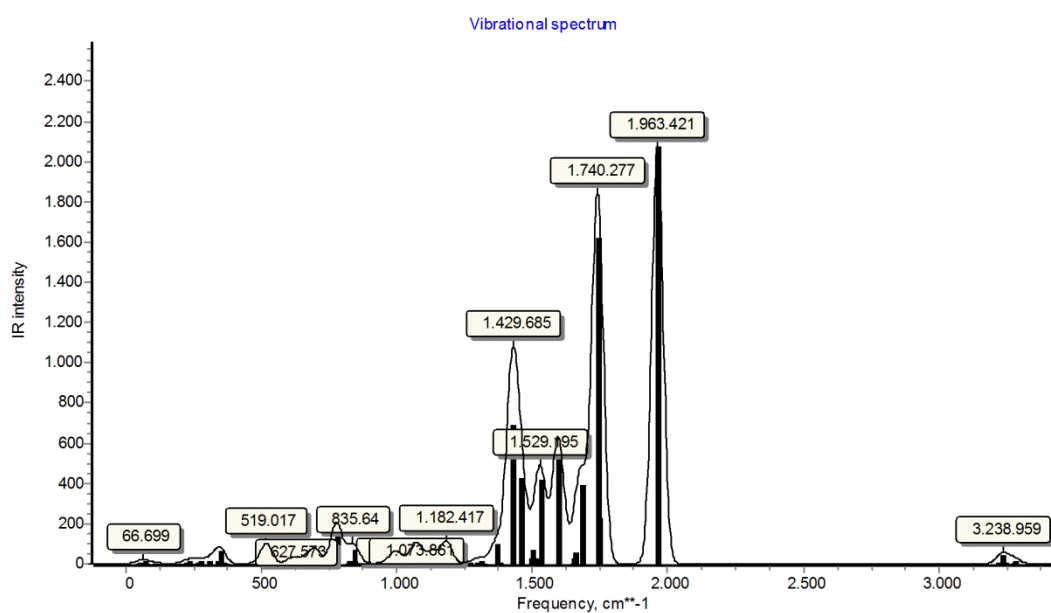
Στο σύμπλοκο *bpbRuNONO<sub>2</sub>* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα 1963.42 cm<sup>-1</sup> είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα 1740.28 cm<sup>-1</sup> η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων



(N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1529.20\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του hpb. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1429.69\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

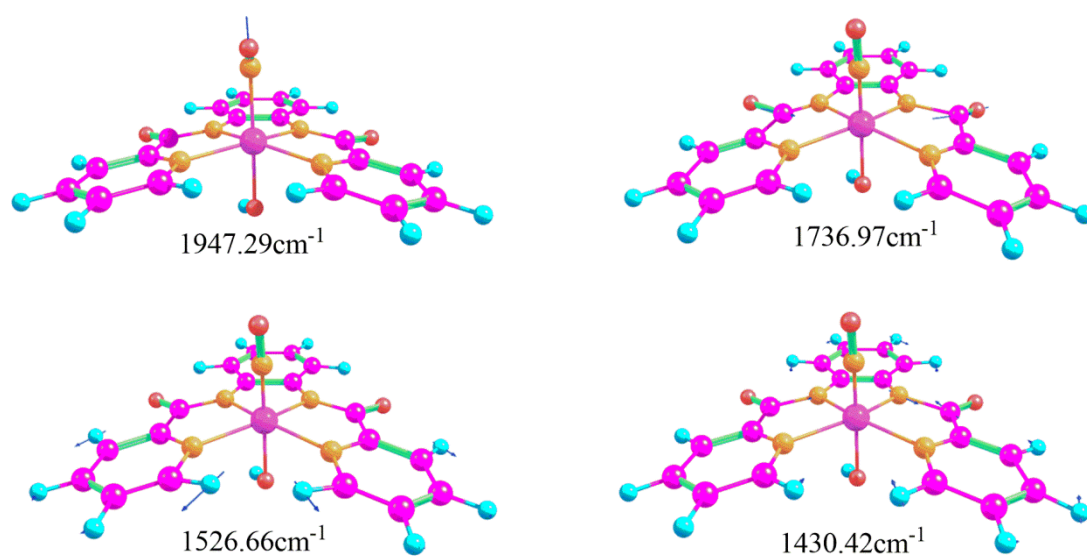


**Εικόνα 59:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπέρυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθινίου  $\text{hpbRuNONO}_2$ .

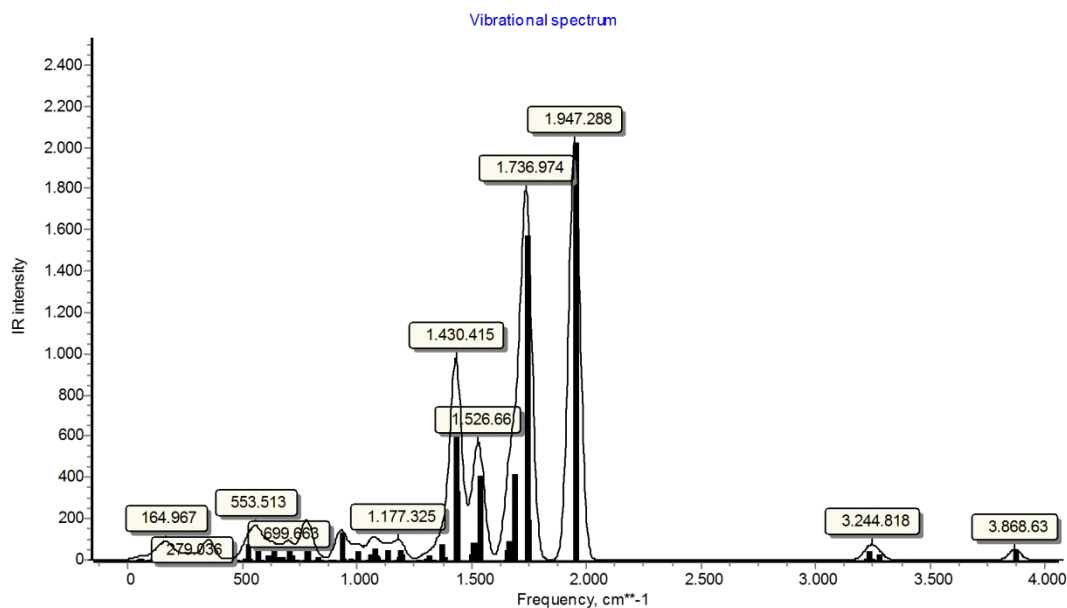


**Εικόνα 60:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *brbRuNONO<sub>2</sub>*.

Στο σύμπλοκο *brbRuNOOH* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1947.29\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1736.97\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1526.66\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *brb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1430.42\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

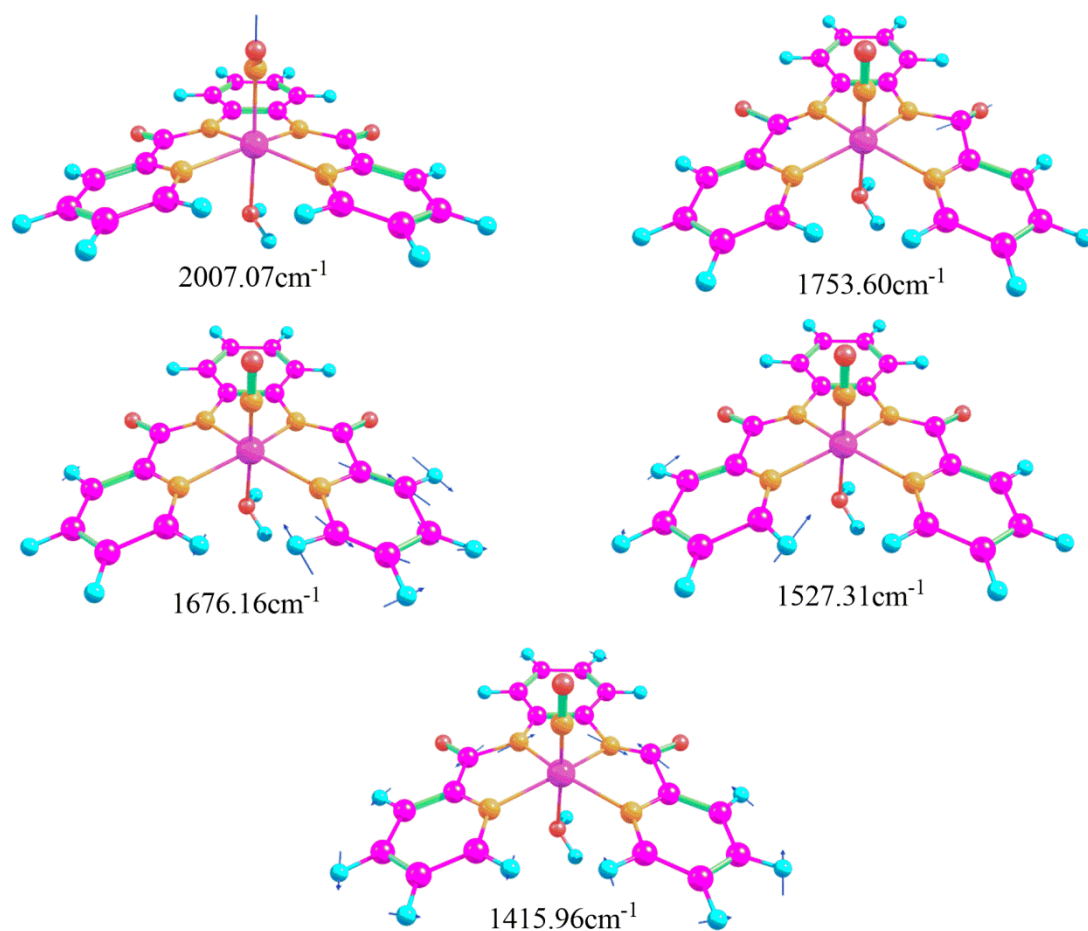


**Εικόνα 61:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *brbRuNOOH*.

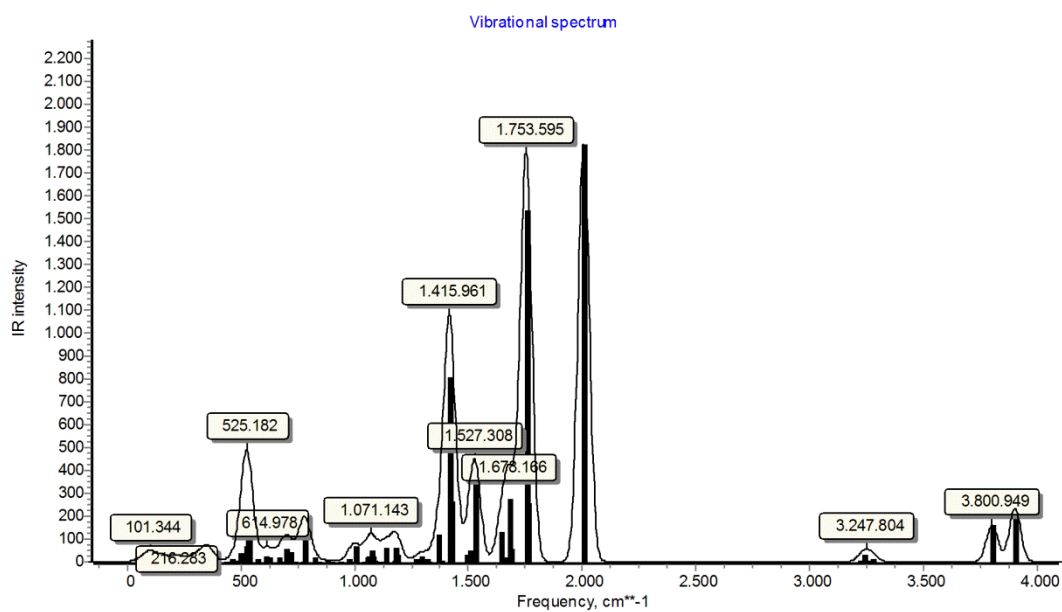


**Εικόνα 62:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH*.

Στο σύμπλοκο  $bpbRuNOOH_2$  εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $2007.07\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1753.60\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Η τρίτη κορυφή στα  $1676.16\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις ασύμμετρες δονήσεις κάμψης των ανθράκων του δακτυλίου του *bpb*. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1527.31\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *bpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1415.96\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

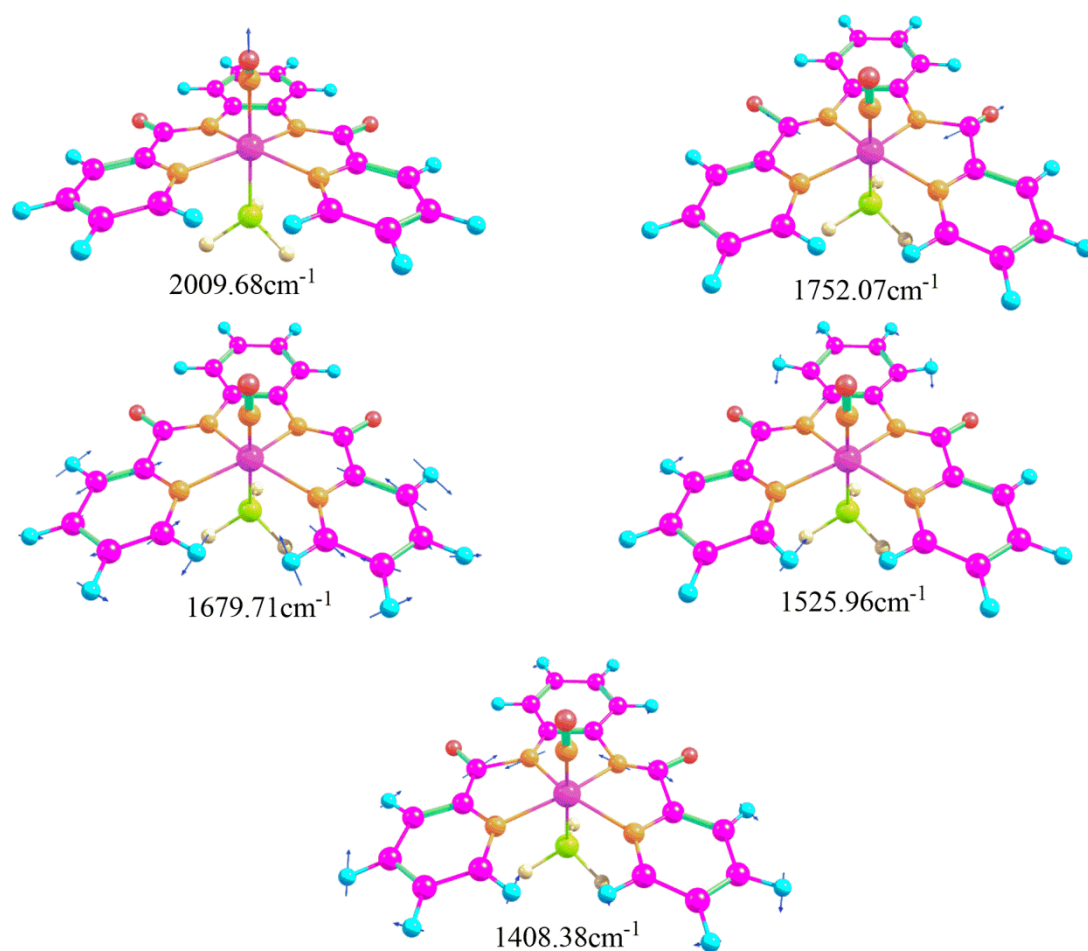


**Εικόνα 63:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπέρυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH<sub>2</sub>*.

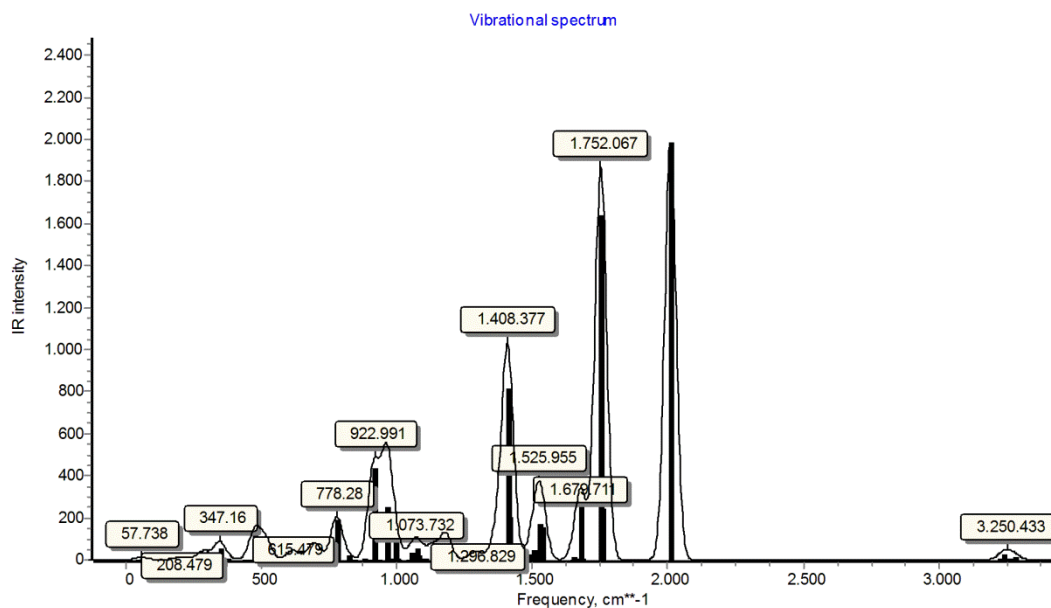


**Εικόνα 63:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπέρυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOOH<sub>2</sub>*.

Στο σύμπλοκο  $bpbRuNOPF_3$  εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $2009.68\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1752.07\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Η τρίτη κορυφή στα  $1679.71\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις ασύμμετρες δονήσεις κάμψης των ανθράκων του δακτυλίου του  $bpb$ . Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1525.96\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του  $bpb$ . Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1408.38\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

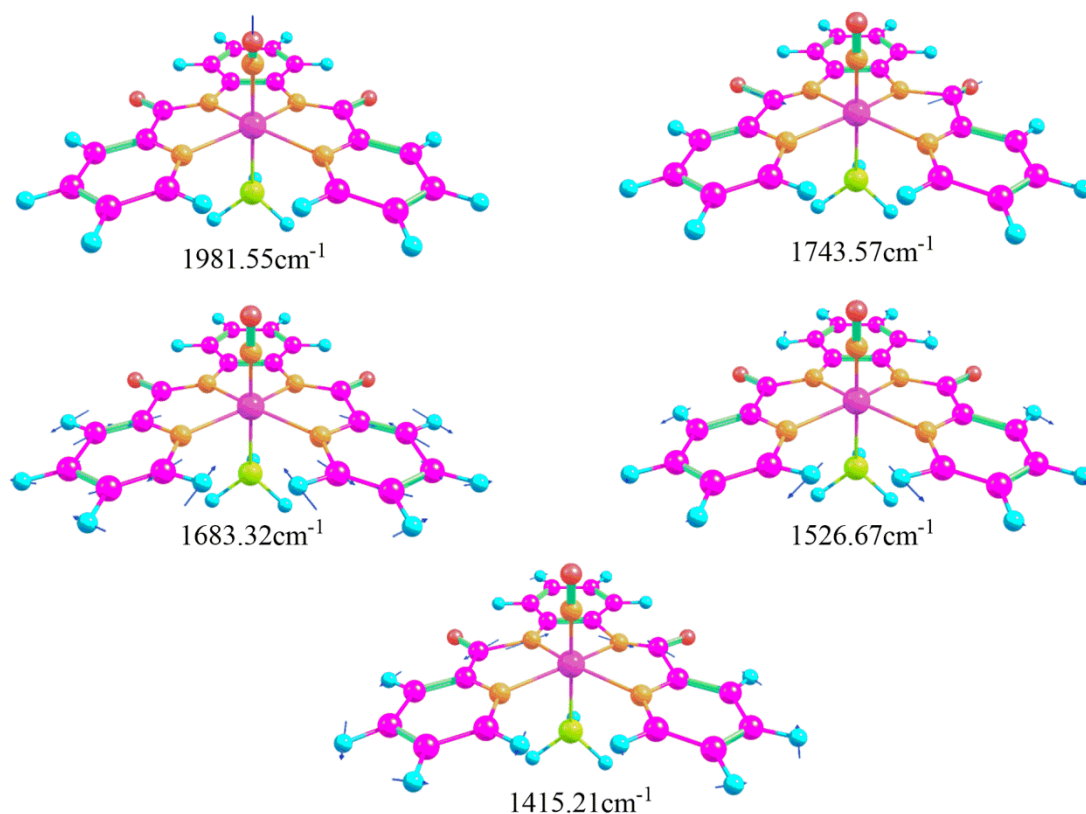


**Εικόνα 64:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπεράυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου  $bpbRuNOPF_3$ .

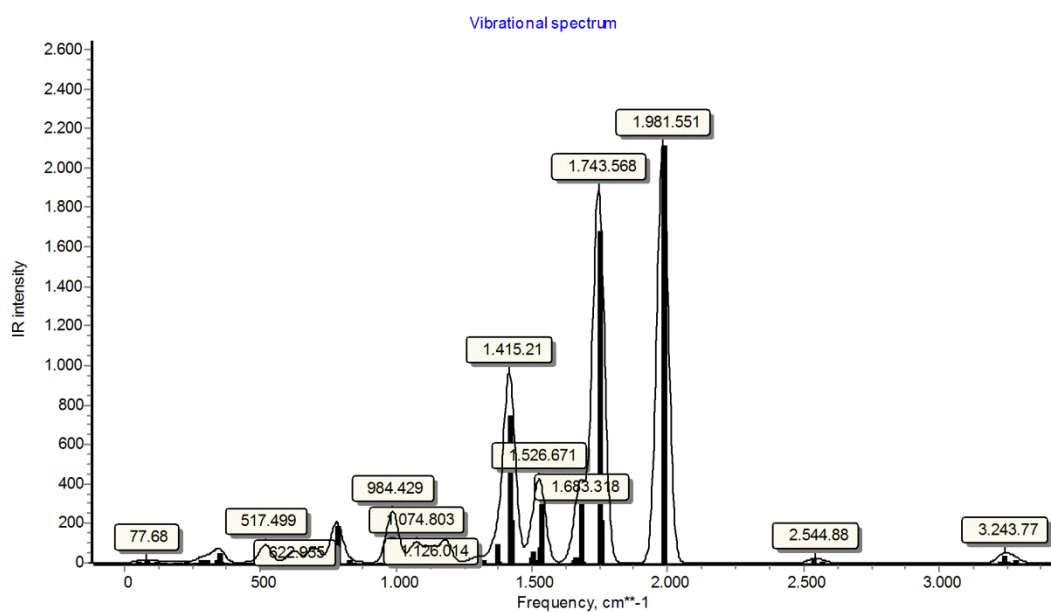


**Εικόνα 65:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNOPF<sub>3</sub>*.

Στο σύμπλοκο *bpbRuNOPH<sub>3</sub>* εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1981.55\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1743.57\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Η τρίτη κορυφή στα  $1683.32\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις ασύμμετρες δονήσεις κάμψης των ανθράκων του δακτυλίου του *bpb*. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1526.67\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *bpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1415.21\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).

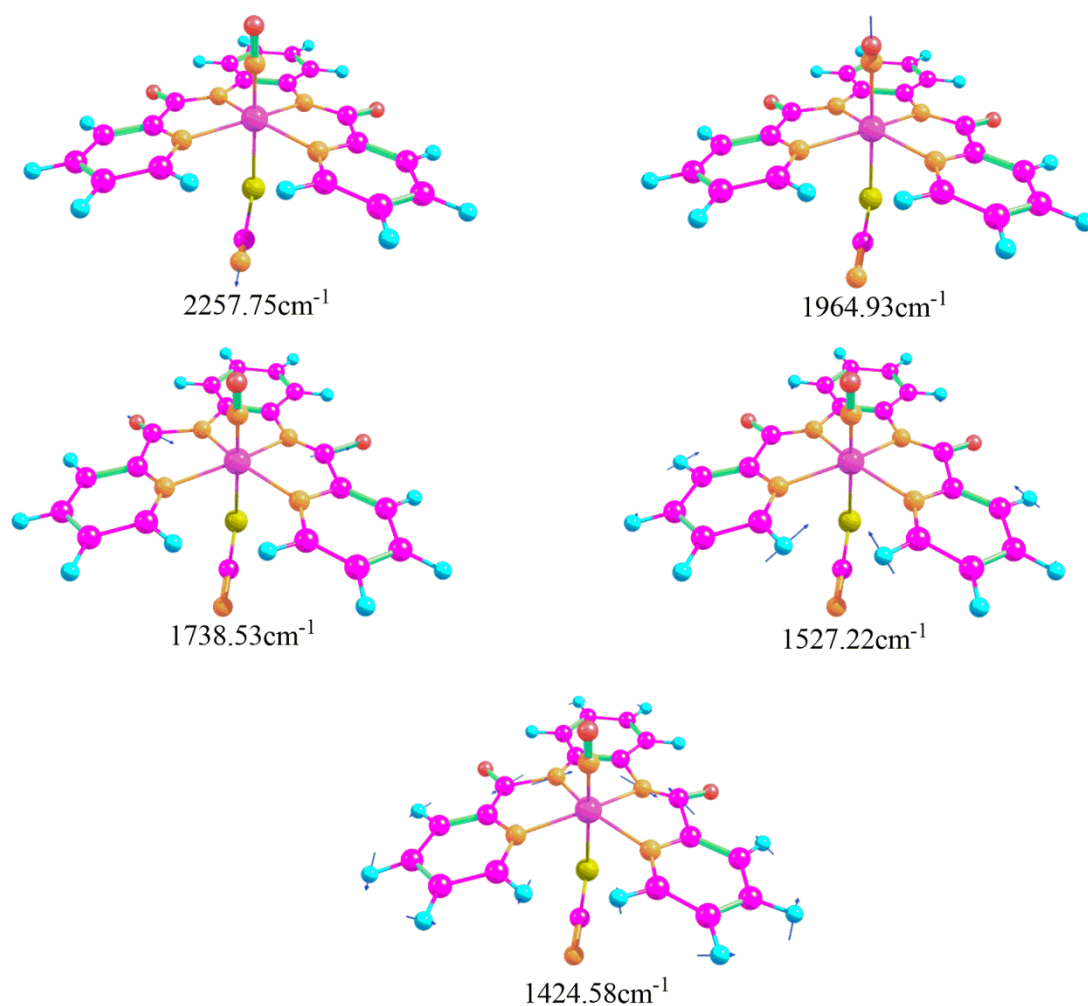


**Εικόνα 66:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOPH*<sub>3</sub>.



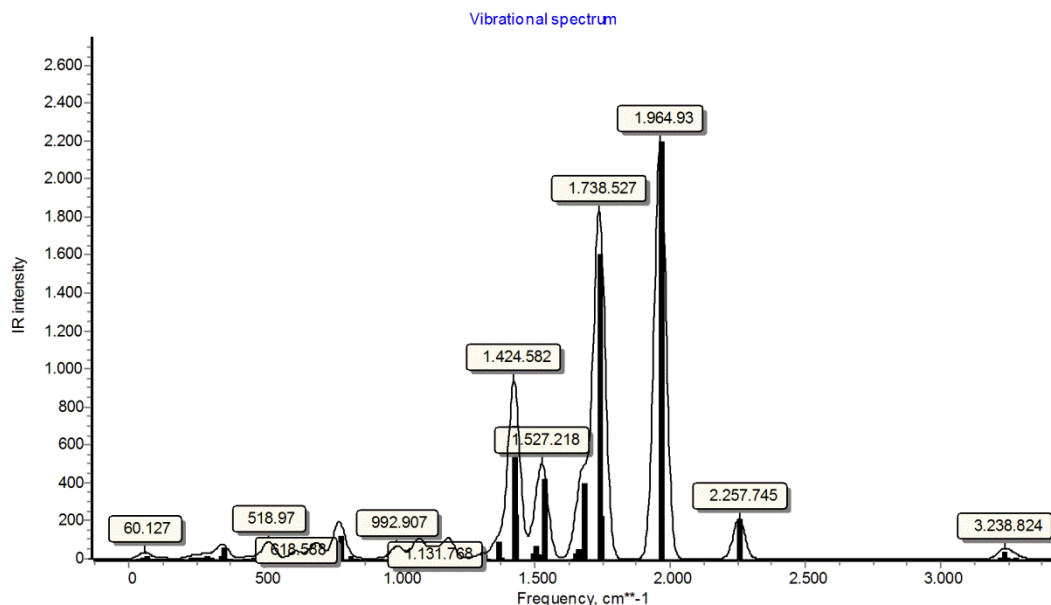
**Εικόνα 67:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOPH*<sub>3</sub>.

Στο σύμπλοκο  $\text{hrbRuNOSCN}$  εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η υψηλής έντασης κορυφή στα  $2257.75\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις δονήσεις τάσης του ligand μεταξύ των ατόμων του άνθρακα και του αζώτου (C-N). Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1964.93\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου-οξυγόνου (N-O). Στα  $1738.53\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1527.22\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του hrb. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1424.58\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



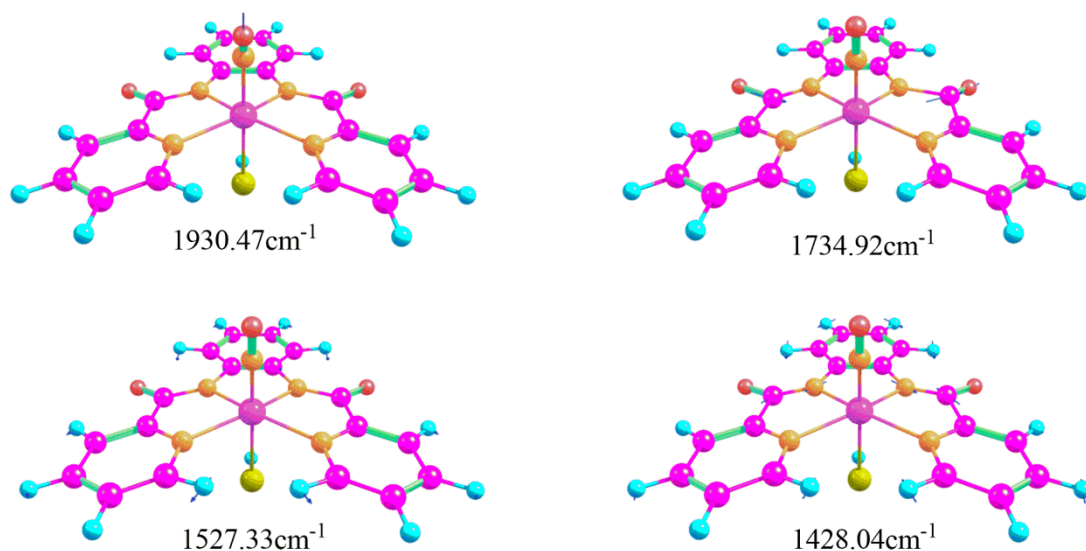


**Εικόνα 68:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONOSCN*.

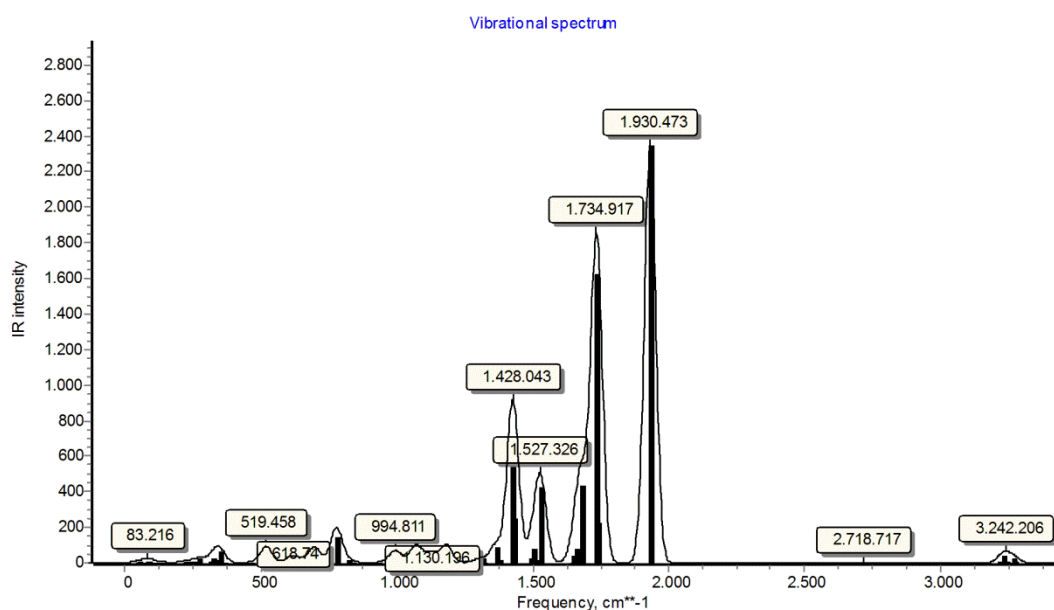


**Εικόνα 69:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερόθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *hpbRuNONOSCN*.

Στο σύμπλοκο *hpbRuNOSH* εμφανίζονται τέσσερις κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $1930.47\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου-οξυγόνου (N-O). Στα  $1734.92\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N) που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1527.33\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του *hpb*. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1428.04\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



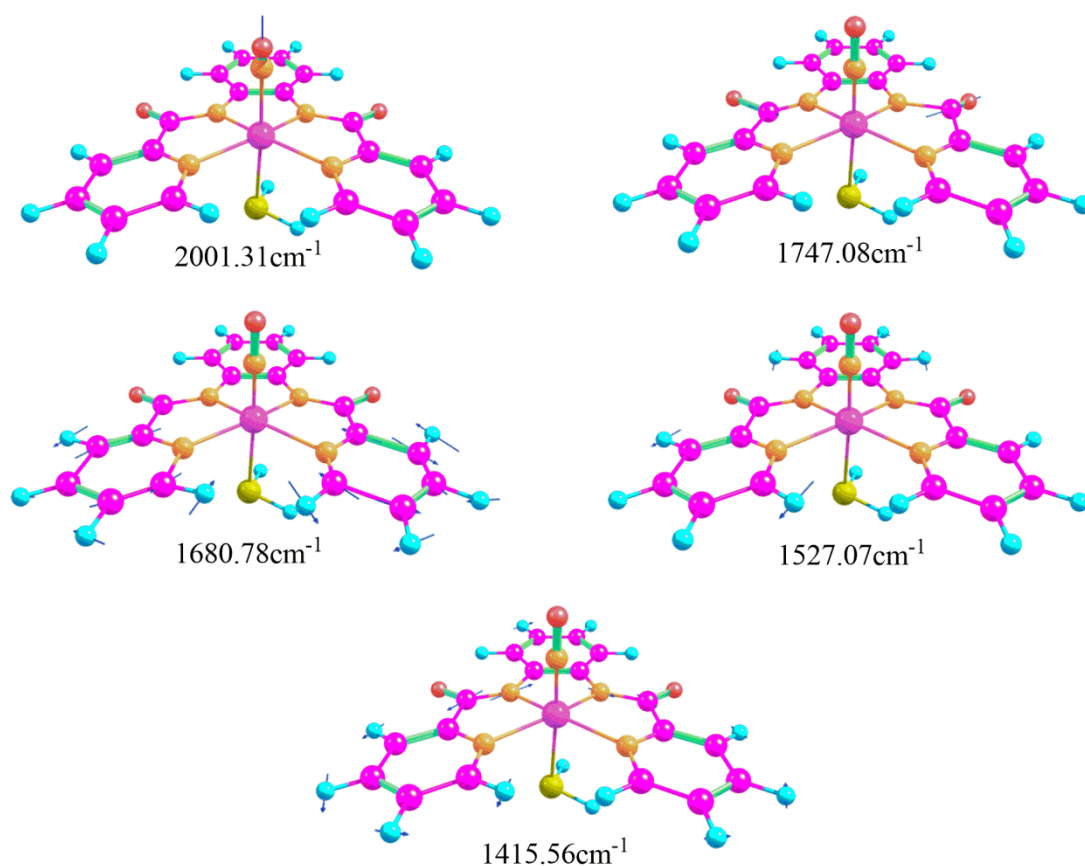
**Εικόνα 70:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOSH*.



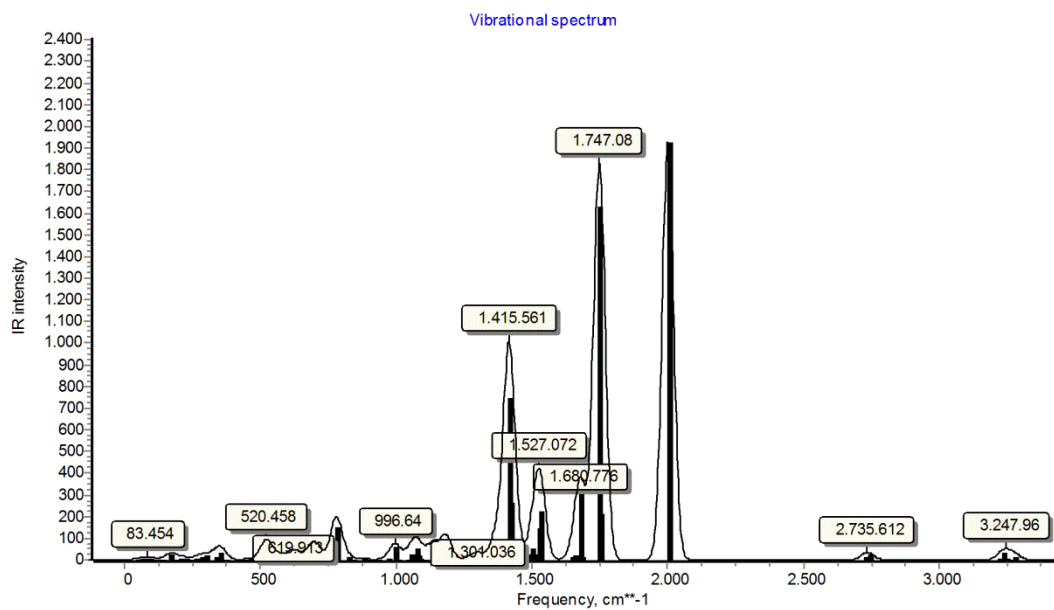
**Εικόνα 71:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOSH*.

Στο σύμπλοκο  $\text{bpbRuNOSH}_2$  εμφανίζονται πέντε κορυφές υψηλής έντασης. Η κορυφή που εμφανίζεται στα  $2001.31\text{cm}^{-1}$  είναι υψηλής έντασης και οφείλεται στη δόνηση τάσης του δεσμού αζώτου- οξυγόνου (N-O). Στα  $1747.08\text{cm}^{-1}$  η κορυφή είναι και αυτή υψηλής έντασης και οφείλεται σε ασύμμετρες δονήσεις τάσης των αζώτων (N)

που είναι συνδεδεμένα με το ρουθίνιο. Η τρίτη κορυφή στα  $1680.78\text{cm}^{-1}$  οφείλεται στις ασύμμετρες δονήσεις κάμψης των ανθράκων του δακτυλίου του bpb. Μία ακόμα κορυφή χαμηλότερης έντασης εμφανίζεται στα  $1527.07\text{cm}^{-1}$  που οφείλεται σε συμμετρικές δονήσεις κάμψης των ατόμων του υδρογόνων των δακτυλίων του bpb. Τέλος μια κορυφή εμφανίζεται στα  $1415.56\text{cm}^{-1}$  και οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης των ατόμων του αζώτου και του άνθρακα (N-C).



**Εικόνα 72:** Κυριότερες δονήσεις στο φάσμα υπέρυθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOSH<sub>2</sub>*.



**Εικόνα 73:** Διαγραμματική απεικόνιση του φάσματος υπερύθρου (IR) του συμπλόκου του ρουθηνίου *bpbRuNONOSH<sub>2</sub>*.

## ***Βιβλιογραφία***

1. Hui-Jing Xiang, Min Guo and Jin-Gang Liu, Transition-Metal Nitrosyls for Photocontrolled Nitric Oxide Delivery, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 1586–1595.
2. Tobias Becker, Stephan Kupfer, Martin Wolfram, Helmar Gçrls, Ulrich S. Schubert, Eric V. Anslyn, Benjamin Dietzek, Stefanie Gräfe, and Alexander Schiller, Sensitization of NO-Releasing RutheniumComplexestoVisible Light, *Chem. Eur.J.***2015**, 21,15554–15563.
3. Peter C. Ford, Photochemical delivery of nitric oxide, **2013**, Elsevier Inc..
4. A. C. Tsipis, Building trans-philicity (trans-effect/transinfluence) ladders for octahedral complexes by using an NMR probe, *Dalton Trans.*, **2019** ,48, 1814–1822.
5. Athanassios C. Tsipis, Trans-Philicity (trans-Influence/trans-Effect) Ladders for Square Planar Platinum(II) Complexes Constructed by <sup>35</sup>Cl NMR Probe, *J. Comput. Chem.* **2019**, 40, 2550–2562.
6. Apurba K. Patra, Michael J. Rose, Karen A. Murphy, Marilyn M. Olmstead and Pradip K. Mascharak, Photolabile Ruthenium Nitrosyls with Planar Dicarboxamide Tetradentate N<sub>4</sub> Ligands: Effects of In-Plane and Axial Ligand Strength on NO Release, *Inorganic Chemistry*, Vol. 43, No. 14, **2004**, 4487-4495.
7. Anna Kamm, Paulina Przychodzena, Alicja Kuban- Jankowska, Dagmara Jacewicz, Aleksandra M. Dabrowska, Stephan Nussberger, Michal Wozniak, MagdalenaGorska-Ponikowska, Nitric oxide and its derivatives in the cancer battlefield, 1089-8603,**2019**, Elsevier Inc..

8. Jan Scicinski, Bryan Oronsky, Shoucheng Ning, Susan Knox, Donna Peehl, Michelle M. Kim, Peter Langecker, Gary Fanger, NO to cancer: The complex and multifaceted role of nitric oxide and the epigenetic nitric oxide donor, RRx-001,2213-2317, **2015**, by Elsevier.
9. Athanassios C. Tsipis, NMR probe effects on trans-philocity and trans-influence ladders in square planar Pt(II) complexes, *New J. Chem.*, 2020, 44, 7976-7986.
10. Eberhard Engel, Reiner M. Dreizler, *Theoretical and Mathematical Physics Density Functional Theory An Advanced Course*.
11. Lingying Tong, Chia-chen Chuang, Shiyong Wu LiZuo, Reactive oxygen species in redox cancer therapy, Volume 367, Issue 1, **2015**, pages 18-25.
12. DR. James G. Speight, in *Environmental Inorganic Chemistry for Engineers*, **2017**.