



## **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

### **ΔΠΜΣ Ανόργανη Βιολογική Χημεία**

*Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία:*

**“Θεωρητική μελέτη της Φωτοχημικής Απελευθέρωσης ΝΟ  
από Σύμπλοκες Ενώσεις του κοβαλτίου”**

*Παπανικολάου Σοφία*

*Διπλωματούχος Χημικός*

*Επιβλέπων:*

*Καθηγητής Τσίπης Αθανάσιος*



*Ιωάννινα, Απρίλιος 2021*

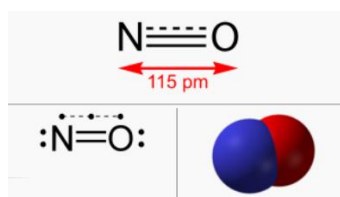
## Περίληψη

Στην παρούσα εργασία είχαμε ως σκοπό την θεωρητική μελέτη της φωτοχημικής απελευθέρωσης NO από σύμπλοκες ενώσεις με διαφορετικούς υποκαταστάτες σε θέση trans ως προς αυτό. Το NO έχει προταθεί ως ένας παθο-φυσιολογικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και τελικά οδηγεί στην απόπτωση. Εχει επιπλέον πολλές ακόμα λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, γι' αυτό είναι και άξιο εντατικής μελέτης.

Γι' αυτό το λόγο, μελετήσαμε τον ρόλο που παίζουν, στα σύμπλοκα που επιλέχθηκαν, οι υποκαταστάτες σε θέση trans ως προς το μόριο NO, με βάση το trans – influence και το trans – effect, στην επιτυχή απελευθέρωσή του στον επιθυμητό στόχο, έπειτα από τη χρήση φωτός. Υπολογίστηκαν τα φάσματα NMR, UV-Vis ενώ εφαρμόστηκε και η μέθοδος κατανομής ηλεκτρονιακής πυκνότητας **NBO**.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οξείδιο του αζώτου είναι ένα μόριο και χημική ένωση, με χημικό τύπο NO. Ένα από τα κύρια οξείδια του αζώτου, είναι άχρωμο αέριο σε πρότυπες συνθήκες. Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ελεύθερη χημική ρίζα, δηλαδή, η δεσμική δομή του (bonding structure) περιλαμβάνει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο (unpaired electron), που παριστάνεται με τελεία (·) στο άτομο του αζώτου, και είναι στην κατηγορία των ετεροπυρηνικών διατομικών μορίων που έχουν ιστορικό θεωρητικό ενδιαφέρον (για τις ιδέες που έδωσε στη διαμόρφωση των πρώιμων σύγχρονων θεωριών των δεσμών).



**Εικόνα 1:** Σκελετικός τύπος του μονοξειδίου του αζώτου με μήκη δεσμών, συζευγμένα και ασύζευκτα ηλεκτρόνια και πρότυπό του πλήρωσης χώρου

Είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ενδιάμεσο προϊόν στη χημική βιομηχανία. Επιπλέον, κάποια ποσότητα παράγεται αναπόφευκτα κατά την καύση των ορυκτών καυσίμων στα εργοστάσια ηλεκτρικής ενέργειας και στους κινητήρες αυτοκινήτων, με το μεγαλύτερο μέρος να δημιουργείται όταν υπάρχει περισσότερος αέρας ή υψηλότερες θερμοκρασίες από ό,τι απαιτείται για αποτελεσματική και πλήρη καύση

του καυσίμου. Παράγεται επίσης στη φύση από τις ακραίες υψηλές θερμοκρασίες του αέρα που παράγονται κατά μήκος της διαδρομής των κεραυνών στις καταιγίδες.

Στα θηλαστικά συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, το νιτρικό οξείδιο είναι ένα μόριο σηματοδότησης που εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες. Είναι ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό με χρόνο ημιζωής λίγων δευτερολέπτων στο αίμα.

Γνωστά από παλιά φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η νιτρογλυκερίνη και το νιτρώδες αμύλιο (amyl nitrite) βρέθηκαν να είναι πρόδρομες ενώσεις στο μονοξείδιο του αζώτου περισσότερο από έναν αιώνα μετά την πρώτη τους χρήση στην ιατρική. Χαμηλά επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου είναι σημαντικά στην προστασία οργάνων όπως το ήπαρ από ισχαιμική βλάβη (ischemic damage). Η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου σχετίζεται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease ή NAFLD) και είναι βασική για τον ηπατικό λιπιδικό μεταβολισμό σε περίπτωση ασιτίας.

Ως συνέπεια της σημασίας του στη νευροεπιστήμη, τη φυσιολογία και την ανοσολογία, το νιτρικό οξείδιο ανακηρύχθηκε "Molecule of the Year" το 1992. Η έρευνα σχετικά με τη λειτουργία του οδήγησε στο βραβείο Νόμπελ του 1998 για την αποσαφήνιση του ρόλου του νιτρικού οξειδίου ως καρδιαγγειακού μορίου σηματοδότησης.

→ Πηγές νιτρικού οξειδίου

Βιοσύνθεση οξειδίου του αζώτου

Ο αιμοπεταλικός παράγοντας, shear stress (διατμητική τάση), ακετυλοχολίνες και κυτοκίνες διεγείρουν την παραγωγή NO από τη συνθετάση νιτρικού οξειδίου του ενδοθηλίου (eNOS).

Η eNOS συνθέτει NO από το τελικό άζωτο γουανιδίνης της L-αργινίνης και οξυγόνο και αποδίδει κιτρουλίνη ως υποπροϊόν. Η παραγωγή NO από την eNOS εξαρτάται από το σύμπλοκο ασβέστιο-καλμοδουλίνη και άλλους συμπαράγοντες. Οι συνθάσες νιτρικού οξειδίου (NOSs) συνθέτουν τις μεταστατούμενες ελεύθερες ρίζες νιτρικού οξειδίου(NO). Τρεις μορφές είναι γνωστές για το ένζυμο NOS: ενδοθηλιακό (eNOS), νευρωνικό (nNOS) και επαγωγίμο (iNOS) - το καθένα με ξεχωριστές λειτουργίες. Το νευρωνικό ένζυμο (NOS-1) και η ενδοθηλιακή ισομορφή (NOS-3) εξαρτώνται από ασβέστιο και παράγουν χαμηλά επίπεδα αυτού του αερίου ως μόριο σηματοδότησης κυττάρων. Η επαγωγίμη ισομορφή (NOS-2) είναι ανεξάρτητη από ασβέστιο και παράγει μεγάλες ποσότητες αερίου που μπορεί να είναι κυτταροτοξικές.

Η NOS οξειδώνει την ομάδα γουανιδίνης της L-αργινίνης σε μια διαδικασία που καταναλώνει πέντε ηλεκτρόνια και έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό NO με στοιχειομετρικό σχηματισμό της L-κιτρουλλίνης. Η διαδικασία περιλαμβάνει την οξείδωση του NADPH και τη μείωση του

μοριακού οξυγόνου. Ο μετασχηματισμός συμβαίνει σε μια καταλυτική θέση δίπλα σε μια συγκεκριμένη θέση σύνδεσης L-αργινίνης. Το NO είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής και μεσολαβητής πολλών διαδικασιών στο νευρικό, ανοσοποιητικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Αυτές περιλαμβάνουν χαλάρωση των αγγειακών λείων μυών, με αποτέλεσμα την αρτηριακή αγγειοδιαστολή και την αύξηση της ροής του αίματος. Αυτοί οι μύες βρίσκονται στο τοίχωμα των σπλάχνων (για αυτό λέγονται και *σπλαχνικοί*) και των αγγείων, στη βάση των τριχών στο δέρμα και στο εσωτερικό του ματιού. Έχουν μυικές ίνες χωρίς εγκάρσιες γραμμώσεις. Αυτοί οι μύες εκτελούν ακούσιες κινήσεις δηλ. κινήσεις που δεν εξαρτώνται από την θέληση μας, όπως κινήσεις των τοιχωμάτων του εντέρου ή του στομάχου.

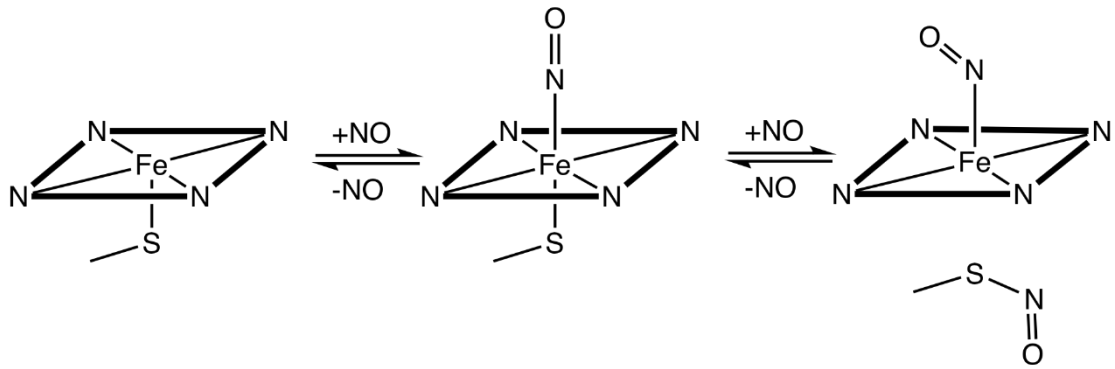
Το NO είναι επίσης νευροδιαβιβαστής και έχει συσχετιστεί με νευρωνική δραστηριότητα και διάφορες λειτουργίες. Το NO μεσολαβεί επίσης μερικώς στη κυτταροτοξικότητα μακροφάγων έναντι μικροβίων και καρκινικών κυττάρων. Εκτός από τη μεσολάβηση των φυσιολογικών λειτουργιών, το NO εμπλέκεται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις τόσο διαφορετικές όσο το σηπτικό σοκ, η υπέρταση, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

### Εξωγενές NO (φάρμακα με έκλυση NO)

Οι εξωγενείς πηγές NO αποτελούν έναν ισχυρό τρόπο συμπλήρωσης του NO όταν το σώμα δεν μπορεί να παράγει αρκετό για φυσιολογικές βιολογικές λειτουργίες. Ορισμένες ενδογενείς ενώσεις μπορούν να δρουν ως δότες NO ή να προκαλέσουν αντιδράσεις τύπου NO in vitro.

Η νιτρογλυκερίνη και το νιτρώδες αμύλιο χρησιμεύουν ως αγγειοδιασταλτικά επειδή μετατρέπονται σε οξείδιο του αζώτου στο σώμα. Το αγγειοδιασταλτικό αντιυπερτασικό φάρμακο μινοξιδύλη περιέχει ένα τμήμα  $\cdot\text{NO}$  και μπορεί να δρα ως αγωνιστής NO. Ομοίως, το Sildenafil (σιλδεναφίλη), γνωστό με την εμπορική ονομασία Viagra, διεγείρει τις στύσεις κυρίως ενισχύοντας τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού του μονοξειδίου του αζώτου. Σημαντικά παραδείγματα είναι οι S-νιτροσοθειόλες, ορισμένα οργανικά νιτρικά άλατα, σύμπλοκα νιτροζυλιωμένων μετάλλων, σύμπλοκα δινιτροζυλικού σιδήρου (DNIC) και ακόμη και ανιόντα νιτρώδους ( $\text{NO}_2^-$ ) υπό υποξικές συνθήκες.

Η υψηλή πρόσληψη αλατιού μειώνει την παραγωγή NO σε ασθενείς με ουσιαστική υπέρταση, αν και η βιοδιαθεσιμότητα παραμένει ανεξέλεγκτη.



**Εικόνα 2:** Οδός για νιτροζύλιωση του αιμο-θειολικού άλατος, βήματα στην κυτταρική σηματοδότηση (η πορφυρίνη απεικονίζεται ως το τετράγωνο)

Άλλες, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών πηγών

Το διατροφικό νιτρικό είναι επίσης μια σημαντική πηγή νιτρικού οξειδίου στα θηλαστικά. Τα πράσινα, φυλλώδη λαχανικά και ορισμένα λαχανικά ρίζας (όπως τα παντζάρια) έχουν υψηλές συγκεντρώσεις νιτρικών. Όταν καταναλώνεται και απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος, το νιτρικό άλας συμπυκνώνεται στο σάλιο (περίπου 10 φορές) και ανάγεται σε νιτρώδες στην επιφάνεια της γλώσσας από ένα βιοφίλμ από κοινά αναισθητικά αναερόβια βακτηρίδια. Αυτό το νιτρώδες άλας καταπίνεται και αντιδρά με οξύ και αναγωγικές ουσίες στο στομάχι (όπως το ασκορβικό) για να παράγει υψηλές συγκεντρώσεις νιτρικού οξειδίου. Ο σκοπός αυτού του μηχανισμού για τη δημιουργία NO πιστεύεται ότι είναι τόσο η αποστείρωση των καταπινόμενων τροφίμων (για την πρόληψη της τροφικής δηλητηρίασης) όσο και για τη διατήρηση της ροής του γαστρικού βλεννογόνου στο αίμα.



Η διαδρομή νιτρικού άλατος -νιτρώδους άλατος -νιτρικού οξειδίου αυξάνει το νιτρικό οξύδιο μέσω της διαδοχικής μείωσης των διατροφικών νιτρικών που προέρχονται από φυτικά τρόφιμα. Τα πλούσια σε νιτρικά λαχανικά, ιδίως τα φυλλώδη χόρτα, όπως το σπανάκι και η ρόκα, και τα παντζάρια, έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα καρδιοπροστατευτικά επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου με αντίστοιχη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε προ-υπερτασικά άτομα. Για να παράγει το σώμα οξύδιο του αζώτου μέσω της οδού νιτρικού άλατος -νιτρώδους άλατος -νιτρικού οξειδίου, η αναγωγή νιτρικών σε νιτρώδη (με νιτρική αναγωγή, ένα βακτηριακό ένζυμο) συμβαίνει στο στόμα, από κοινά βακτήρια, ένα υποχρεωτικό και απαραίτητο βήμα. Η παρακολούθηση της κατάστασης του μονοξειδίου του αζώτου με τη δοκιμή του σάλιου ανιχνεύει τη βιομετατροπή του νιτρικού που προέρχεται από φυτά σε νιτρικό οξύδιο. Η αύξηση των επιπέδων σιελογόνου είναι ενδεικτική διατροφής πλούσιας σε φυλλώδη λαχανικά, οι οποίες συχνά είναι άφθονες σε αντι-υπερτασικές δίαιτες όπως η δίαιτα DASH.

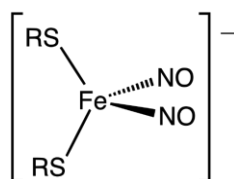
Ένας σχετικός μηχανισμός πιστεύεται ότι προστατεύει το δέρμα από μυκητιασικές λοιμώξεις, όπου το νιτρικό άρωμα στον ιδρώτα μειώνεται σε νιτρώδη από τους κοινούς οργανισμούς του δέρματος και μετά σε NO στην ελαφρώς όξινη επιφάνεια του δέρματος. Εναλλακτικά, τα νιτρώδη ανιόντα στο δέρμα που εκτίθεται στον ήλιο μπορεί να φωτολυθούν για να

απελευθερώσουν τις ρίζες του μονοξειδίου του αζώτου από το UVA στο φως του ήλιου. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος στον άνθρωπο και να αξιοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς. Η ρινική αναπνοή παράγει επίσης μονοξείδιο του αζώτου μέσα στο σώμα.

### → Ανοσολογική απόκριση

Το μονοξείδιο του αζώτου παράγεται από φαγοκύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα) ως μέρος της ανθρώπινης ανοσοαπόκρισης. Τα φαγοκύτταρα είναι εξοπλισμένα με επαγωγίμη συνθάση νιτρικού οξειδίου (iNOS), η οποία ενεργοποιείται από ιντερφερόνη-γάμμα (IFN-γ) ως ένα μόνο σήμα ή από παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) μαζί με ένα δεύτερο σήμα. Από την άλλη πλευρά, ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-βήτα (TOP-β) παρέχει ένα ισχυρό ανασταλτικό σήμα στο iNOS, ενώ η ιντερλευκίνη-4 (IL-4) και η IL-10 παρέχουν ασθενή ανασταλτικά σήματα. Με αυτόν τον τρόπο, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ρυθμίσει το οπλισμό των φαγοκυττάρων που παίζουν ρόλο στη φλεγμονή και τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Το μονοξείδιο του αζώτου εκκρίνεται ως ελεύθερες ρίζες σε μια ανοσοαπόκριση και είναι τοξικό για τα βακτήρια και τα ενδοκυτταρικά παράσιτα, συμπεριλαμβανομένων των *Leishmania* και της ελονοσίας. Ο μηχανισμός για αυτό περιλαμβάνει

βλάβη στο DNA και η αποικοδόμηση των κέντρων θείου σιδήρου, επικεντρώνεται σε ιόντα σιδήρου και ενώσεις σιδήρου-νιτροζυλίου.



**Εικόνα 3:** Ένα σύμπλεγμα δινιτροσυλ-σιδήρου (DNIC), το προϊόν από την επίθεση ανοσοαπόκρισης του NO στις πρωτεΐνες Fe-S

Η επαγωγίμη οδός (iNOS) της σύνθεσης οξειδίου του αζώτου στα φαγοκύτταρα μπορεί να δημιουργήσει μεγάλες ποσότητες NO που προκαλούν απόπτωση και να σκοτώσουν άλλα κύτταρα. Μελέτες in vitro δείχνουν ότι η παραγωγή NO που εξαρτάται από φαγοκύτταρα σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 400-500 nM προκαλεί απόπτωση σε γειτονικά κύτταρα και ότι αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με τους εξειδικευμένους μεσολαβητές προ-επίλυσης για να μειώσουν και να αντιστρέψουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις εξουδετερώνοντας και στη συνέχεια επιταχύνοντας τη κάθαρση των προ-φλεγμονωδών κυττάρων από φλεγμονώδεις ιστούς.

Ωστόσο, ο ρόλος της NO ρίζας στην φλεγμονή είναι πολύπλοκος με μελέτες μοντέλων που περιλαμβάνουν ιογενή λοίμωξη που υποδηλώνουν ότι αυτός ο αέριος μεσολαβητής μπορεί επίσης να προάγει τη φλεγμονή.

Ως αποτέλεσμα, πολλά βακτηριακά παθογόνα έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για την αντοχή στο νιτρικό οξείδιο. Επειδή το νιτρικό οξείδιο

μπορεί να χρησιμεύσει ως φλεγμόμετρο (μετρητής φλεγμονής) σε καταστάσεις όπως το άσθμα, το ενδιαφέρον έχει αυξηθεί στη χρήση του εκπνεόμενου νιτρικού οξειδίου ως τεστ αναπνοής σε ασθένειες με φλεγμονή των αεραγωγών. Τα μειωμένα επίπεδα του εκπνεόμενου NO έχουν συσχετιστεί με την έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση σε ποδηλάτες και καπνιστές, αλλά, γενικά, τα αυξημένα επίπεδα του εκπνεόμενου νιτρικού οξειδίου σχετίζονται με την έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

### → Μοριακές επιδράσεις του NO στα βιολογικά συστήματα

Στα κύτταρα, δύο ευρείες κατηγορίες αντιδράσεων του μονοξειδίου του αζώτου περιλαμβάνουν την S-νιτροποίηση θειολών και την νιτροζυλίωση ορισμένων μεταλλοενζύμων.

#### S-νιτροποίηση θειολών

Η S-νιτροποίηση περιλαμβάνει την (αναστρέψιμη) μετατροπή των ομάδων θειόλης, συμπεριλαμβανομένων των υπολειμμάτων κυστεΐνης σε πρωτεΐνες, σε σχηματισμό S-νιτροσθειολών (RSNO). Το S-Nitrosation είναι ένας μηχανισμός για δυναμική, μετα-μεταφραστική ρύθμιση των περισσότερων ή όλων των κύριων κατηγοριών πρωτεϊνών.

#### Νιτροζυλίωση μεταλλικών κέντρων, κυρίως σιδήρου

Το μονοξείδιο του αζώτου με ένα ιόν μετάλλου μετάπτωσης όπως ο σίδηρος ή ο χαλκός, σχηματίζουν σύμπλοκα μετάλλων νιτροζυλίου.

Τυπικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν τη νιτροζυλίωση πρωτεϊνών αίμης όπως τα κυτοχρώματα, απενεργοποιώντας έτσι την κανονική ενζυματική δραστικότητα του ενζύμου.

Ο νιτροσυλιωμένος σιδηρούχος σίδηρος είναι ιδιαίτερα σταθερός. Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα εξέχον παράδειγμα πρωτεΐνης αίμης που μπορεί να τροποποιηθεί με NO και με άμεση προσβολή από NO και, ανεξάρτητα, μέσω προσβολής από S-νιτροσοθειόλες, που περιλαμβάνει μεταφορά NO από S στον Fe.

Οι πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο, ριβονουκλεοτιδική αναγωγή και ακονιτάση απενεργοποιούνται με NO. Το NO έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί το NF-κB σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος, ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA, στην έκφραση γονιδίου iNOS σε απόκριση στη φλεγμονή.

#### Γουανυλική κυκλάση

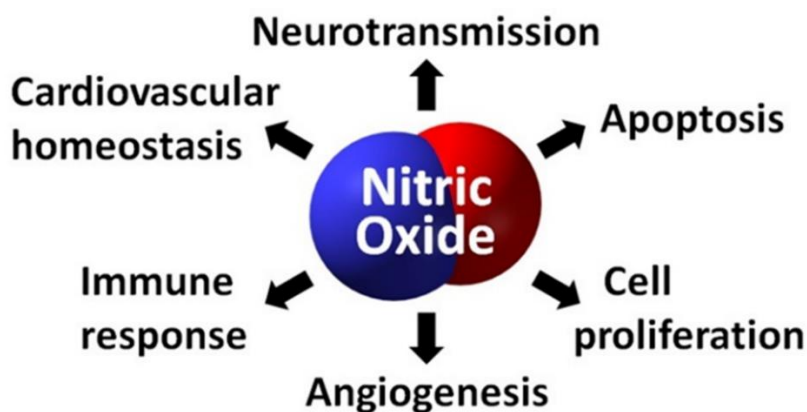
Αν και το NO επηρεάζει πολλές μεταλλοπρωτεΐνες, το κάνει απενεργοποιώντας τις.

Η γουανυλική κυκλάση είναι βασικό συστατικό των διάσημων ιδιοτήτων χαλάρωσης των λείων μυών του NO. Είναι ένα ένζυμο που περιέχει αίμη και δρα από το NO, το οποίο συνδέεται με την αίμη. Το Cyclic-GMP ενεργοποιεί την πρωτεΐνη κινάση G, η οποία προκαλεί την

επαναπρόσληψη του  $\text{Ca}^{2+}$  και το άνοιγμα των διαύλων καλίου που ενεργοποιούνται με ασβέστιο.

Η πτώση της συγκέντρωσης του  $\text{Ca}^{2+}$  διασφαλίζει ότι η κινάση ελαφράς αλυσίδας μυοσίνης (MLCK) δεν μπορεί πλέον να φωσφορυλιώσει το μόριο μυοσίνης, σταματώντας έτσι τον κύκλο διασταύρωσης και οδηγώντας σε χαλάρωση του κυττάρου λείου μύος.

→ Επιδράσεις στον άνθρωπο



### Αγγειοδιαστολή

Το νιτρικό οξείδιο διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία, αυξάνει την παροχή αίματος και μειώνει την αρτηριακή πίεση. Αντίθετα, βοηθά στην προστασία των ιστών από βλάβες λόγω χαμηλής παροχής αίματος. Επίσης, ως νευροδιαβιβαστής, το μονοξείδιο του αζώτου δρα στους νιτρικούς νευρώνες που δραστηριοποιούνται στο λείους μύς, άφθονοι στον γαστρεντερικό σωλήνα και στον στυτικό ιστό.

Το Sildenafil (Viagra) δρα για την αναστολή του ενζύμου φωσφοδιεστεράσης PDE5, το οποίο αυξάνει τη συγκέντρωση cGMP αναστέλλοντας τη μετατροπή σε GMP.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συμβάλλει στην ομοιόσταση των αγγείων αναστέλλοντας τη συστολή και ανάπτυξη των αγγείων των λείων μυών, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Οι άνθρωποι με αθηροσκλήρωση, διαβήτη ή υπέρταση συχνά παρουσιάζουν διαταραχές NO. Το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι ένας μεσολαβητής αγγειοδιαστολής στα αιμοφόρα αγγεία. Παράγεται από διάφορους παράγοντες και αφού συντεθεί από το eNOS οδηγεί σε φωσφορυλίωση αρκετών πρωτεϊνών που προκαλούν χαλάρωση των λείων μυών. Οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις του μονοξειδίου του αζώτου παίζουν βασικό ρόλο στον νεφρικό έλεγχο της ομοιόστασης εξωκυτταρικού υγρού και είναι απαραίτητες για τη ρύθμιση της ροής του αίματος και της αρτηριακής πίεσης.

#### Καρδιακές επιδράσεις

Το νιτρικό οξείδιο δρα επίσης στον καρδιακό μυ για να μειώσει τη συσταλτικότητα και τον καρδιακό ρυθμό. Το NO συμβάλλει στη ρύθμιση της καρδιακής συσταλτικότητας. Αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι η νόσος της στεφανιαίας αρτηρίας (CAD) σχετίζεται με ελαττώματα στην παραγωγή ή τη δράση του NO. Τα μειωμένα επίπεδα του εκπνεόμενου NO

έχουν συσχετιστεί με την έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση που σχετίζεται με την κυκλοφοριακή μόλυνση που συναντάμε συχνά στις πόλεις.

### Νευροδιαβίβαση

Το μονοξείδιο του αζώτου ταυτοποιήθηκε ως βιολογικός διακυτταρικός αγγελιοφόρος μόλις πριν από 20 χρόνια και αμέσως παρατηρήθηκε η παρουσία και η πιθανή σημασία του στο νευρικό σύστημα. Με την κλωνοποίηση της συνθάσης NO και της φυσιολογικής διάλυσης NO σε υποδοχέα κυκλάσης γουανυλίου, μια ποικιλία ιστοχημικών μεθόδων γρήγορα οδήγησε σε μια μάλλον πλήρη εικόνα του πού παράγεται και δρα το NO στο νευρικό σύστημα. Ωστόσο, οι λεπτομέρειες σχετικά με τον υποκυτταρικό εντοπισμό της συνθάσης NO και την ταυτότητα των συνεργατών μοριακής δέσμευσής της, απαιτούν περαιτέρω διεκρίνιση. Αν και η υπόθεση ότι η εισροή ασβεστίου μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων NMDA είναι ευρέως γνωστό ότι αποτελεί βασικό παράγοντα για την παραγωγή NO και οδήγησε σε προτεινόμενους ρόλους του NO στη συναπτική πλαστικότητα, υπάρχουν λίγα άμεσα στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτήν την έννοια. Αντί αυτού, μελέτες από το περιφερικό νευρικό σύστημα δείχνουν βασικό ρόλο για ευαίσθητα κανάλια ασβεστίου στη ρύθμιση της δραστηριότητας της συνθετάσης του NO. Ένας παρόμοιος μηχανισμός μπορεί επίσης να είναι



σημαντικός στους κεντρικούς νευρώνες, και παραμένει σημαντικό καθήκον να προσδιοριστούν οι ακριβείς πηγές ασβεστίου που ρυθμίζουν την παραγωγή NO σε συγκεκριμένους νευρώνες NO. Επίσης, παρόλο που η παραγωγή cGMP φαίνεται να μεσολαβεί στη φυσιολογική σηματοδότηση με NO, οι συγκεκριμένοι ρόλοι των εξαρτώμενων από cGMP διαύλων ιόντων, πρωτεϊνικών κινασών και φωσφοδιεστερασών στη διαμεσολάβηση της δράσης NO μένουν να καθοριστούν.

### Καρδιαγγειακή Ομοιόσταση

Το ενδοθήλιο είναι το μεγαλύτερο αυτόκρino και ενδοκρινικό όργανο του ανθρώπινου οργανισμού. Συμμετέχει στη ρύθμιση της ροής του αίματος και του τόνου του αγγειακού τοιχώματος, την ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων, την προσκόλληση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, τη θρομβογένεση, το μεταβολισμό λιπιδίων και την ανάπτυξη αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν περίπου 25 διαφορετικές βιολογικά δραστικές ουσίες. Η πιο σημαντική μεταξύ αυτών είναι πιθανώς το NO.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν μόνιμα μια μικρή ποσότητα NO ή EDRF (παράγοντας χαλάρωσης που προέρχεται από ενδοθήλιο) και συμμετέχουν έτσι στη ρύθμιση του τόνου του αγγειακού τοιχώματος σε ηρεμία. Η παρουσία NO που εκκρίνεται από ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να ανιχνευθεί σε όλα τα

μέρη της κυκλοφορίας, από μεγάλες αρτηρίες έως μικρά τριχοειδή. Η αυξημένη έκκριση NO προκαλείται από έναν αριθμό φυσιολογικών ερεθισμάτων, π.χ. αύξηση της αρτηριακής πίεσης, πτώση της μερικής πίεσης οξυγόνου ή δράση της ακετυλοχολίνης, ADP, ATP, θρομβίνης, βραδυκινίνης ή ισταμίνης. Το NO είναι ένας χημικός αγγειοφόρος που σχηματίζεται κατά την οξείδωση της L-αργινίνης προς την L-κιτρουλίνη με τη δράση του ενζύμου συνθάσης NO (NOS). Το ενδοθηλιακό NOS περιγράφεται ως eNOS (ενδοθηλιακό / Τύπος III / NOS-3). Υπάρχουν επίσης δύο άλλες διαφορετικές ισομορφές αυτού του ενζύμου: nNOS (νευρωνικός / τύπος I / NOS-1 / bNOS) and iNOS (επαγωγίμος / τύπος II / NOS-2). Το NO παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής ομοιόστασης. Έχει έναν αριθμό πιθανών αντιθερμογόνων λειτουργιών. Προκαλεί αγγειακή αγγειοδιαστολή.

### Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση, η ανάπτυξη δηλαδή νέων τριχοειδών από προϋπάρχοντα αγγεία, απαιτεί τη συντονισμένη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν λειτουργικά αγγεία. Η θεραπευτική αγγειογένεση προτείνεται για την αποκατάσταση της ακεραιότητας και της λειτουργίας των ιστών μετά από βλάβη και ισχαιμία, ενώ στρατηγικές που στοχεύουν στον αποκλεισμό ή την καταστολή της νεοαγγειακής ανάπτυξης έχουν

σχεδιαστεί ως ανοσο-ενισχυτικές θεραπείες για τη θεραπεία του καρκίνου. Διαφορετικά πειραματικά και κλινικά πειράματα υποστηρίζουν την ύπαρξη μοριακής / βιοχημικής σχέσης μεταξύ αγγειοδιαστολής, παραγωγής νιτρικού οξειδίου (NO) και αγγειογένεσης.

Το NO συμβάλλει σημαντικά στο πρόδρομο / προαγγειογονικό πρόγραμμα του τριχοειδούς ενδοθηλίου ενεργοποιώντας την ανάπτυξη των κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους, μέσω ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνιστώσας NO-συνθάσης (eNOS) και της κυκλικής GMP (cGMP) εξαρτώμενης μεταγραφής γονιδίου. Η αποκατάσταση μιας ισορροπημένης παραγωγής NO στο καρδιαγγειακό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της βλάβης των κυττάρων κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών και αγγειακών παθήσεων. Η αύξηση της δραστηριότητας του NOS σε σχέση με την αγγειογένεση και την ανάπτυξη και επιθετικότητα του όγκου έχει αναφερθεί εκτενώς σε πειραματικούς και ανθρώπινους όγκους. Με βάση τα παραπάνω, το μονοπάτι του μονοξειδίου του αζώτου φαίνεται να είναι ένας πολλά υποσχόμενος στόχος για την ανάπτυξη προ- και αντι-αγγειογενετικών θεραπευτικών στρατηγικών. Συγκεκριμένα, η χρήση αναστολέων NOS ή “καθαριστών” NO φαίνεται κατάλληλη για τη μείωση του οιδήματος, τον αποκλεισμό της αγγειογένεσης και τη διευκόλυνση της παράδοσης φαρμάκων κατά του όγκου.

### Πολλαπλασιασμός κυττάρων

Το νιτρικό οξείδιο (NO) έχει προταθεί ως ένας παθο-φυσιολογικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση. Σε αυτό το πλαίσιο, το NO μπορεί να ασκήσει αντίθετα αποτελέσματα υπό διαφορετικές συνθήκες.

Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι χαμηλές σχετικές συγκεντρώσεις NO φαίνεται να ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τις αντι-αποπτωτικές αποκρίσεις. Αντίθετα, τα υψηλότερα επίπεδα NO ευνοούν τις οδούς που προκαλούν τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, της αναπνοής των μιτοχονδρίων, γήρανση ή απόπτωση.

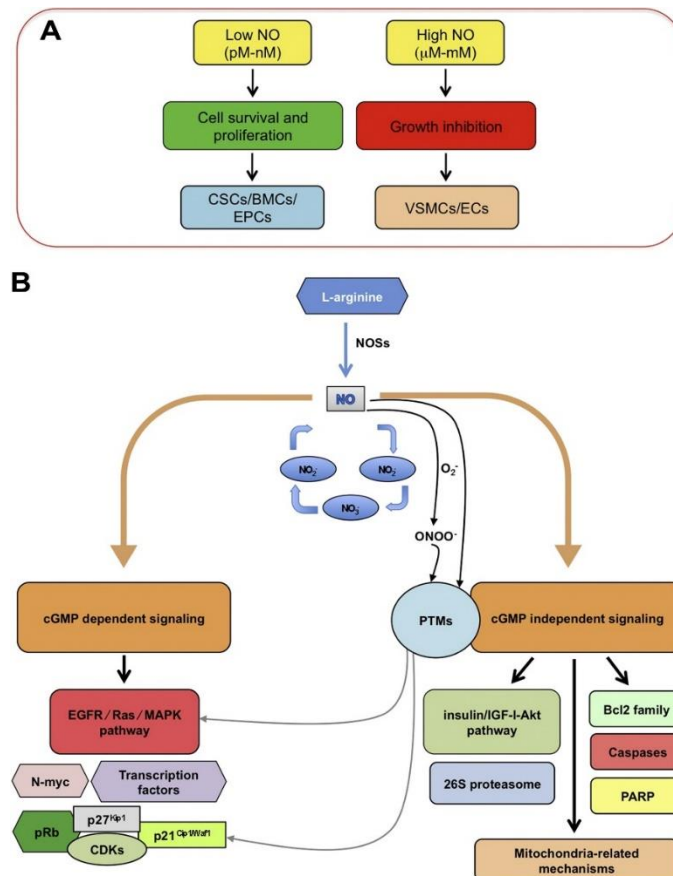
Η επίδραση της παραγωγής NO στις κυτταρικές διεργασίες εξαρτάται, εκτός από τη συγκέντρωσή της, και από την παρουσία άλλων ελεύθερων ριζών. Τα υπεροξυνιτρώδη, που δημιουργούνται από την αντίδραση με υπεροξείδιο, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με διάφορα κυτταρικά συστατικά και εμπλέκονται σε μηχανισμούς σηματοδότησης NO που περιλαμβάνουν τροποποιήσεις πρωτεΐνης. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις NO έχουν προταθεί ότι ασκούν άμεση επίδραση σε διαδικασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η επιβίωση, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις έχουν έμμεσο αποτέλεσμα τόσο μέσω οξειδωτικού όσο και νιτροζωτικού στρες.

Οι αλληλεπιδράσεις ελεύθερων ριζών επηρεάζουν επίσης τη σηματοδότηση NO. Μία από τις συνέπειες της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) είναι οι μειωμένες συγκεντρώσεις NO. Τα προκύπτοντα δραστικά είδη αζώτου μπορούν επίσης να έχουν βιολογικές επιδράσεις και να αυξάνουν τις οξειδωτικές και νιτροζωτικές αποκρίσεις στο στρες.

Συνολικά, οι κυτταρικές αποκρίσεις ρυθμίζονται διαφορετικά από συγκεκριμένες συγκεντρώσεις NO, με χαμηλότερες συγκεντρώσεις NO (πικομοριακό έως νανομοριακό) γενικά προάγουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και υψηλότερες συγκεντρώσεις (μικρομοριακή) που ευνοούν τη διακοπή του κύκλου, την απόπτωση και τη γήρανση.

Ωστόσο, οι παρατηρούμενες αποκλίνουσες επιδράσεις μπορούν να εξηγηθούν από το κυτταρικό πλαίσιο, τον κυτταρικό κύκλο και την ογκογονική κατάσταση. Οι μοριακοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η πολλαπλασιαστική δράση του NO σε χαμηλές συγκεντρώσεις δεν είναι ακόμη σαφείς, αλλά βασικά μόρια και οδοί που εμπλέκονται στην αναστολή με τη μεσολάβηση NO έχουν μελετηθεί καλύτερα. Μερικές βασικές διακριτές συγκεντρώσεις NO έχουν επίσης προταθεί για δραστηριότητα, όπως για διεργασίες που προκαλούνται από κυκλική

μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) (30 nmol / l) και νιτροζωτικό στρες (1  $\mu$ mol / l).



**Εικόνα 4:** Κύριοι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επίδραση του NO στον κυτταρικό κύκλο

(A) Διπλός ρόλος διαφορετικών δόσεων οξειδίου του αζώτου (NO) στον κυτταρικό κύκλο και οι επιδράσεις τους στα καρδιαγγειακά κύτταρα που σχετίζονται.

(B) Η σύνθεση του NO από το πρόδρομο της L-αργινίνη καταλύεται από συνθεάσες νιτρικού οξειδίου (NOSs). Το NO οξειδώνεται ταχέως σε νιτρικά (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και νιτρώδες άλας (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), τα οποία μπορούν να αναχθούν σε βιοδραστικό NO σε κυκλική πορεία. Το NO μπορεί επίσης να αντιδράσει με υπεροξείδιο (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) για να δημιουργήσει

υπεροξυνιτρώδες ανιόν ( $ONOO^-$ ), το οποίο εμπλέκεται σε μηχανισμούς σηματοδότησης του NO που περιλαμβάνουν μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Εμφανίζονται μόρια που εμπλέκονται τόσο στις κυκλικές μονοφωσφορικές οδούς παρουσία γουανοσίνης όσο και σε ανεξάρτητες οδούς. Το NO μπορεί να επηρεάσει τον πολλαπλασιαστικό μονοπάτι του επιδερμικού αυξητικού υποδοχέα (EGFR) / Ras / ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) και από τους δύο μηχανισμούς. Παραδείγματα είναι οι EGFR και Ras S-νιτροζυλίωση. Αντιπροσωπεύονται επίσης μηχανισμοί που σχετίζονται με μιτοχόνδρια, μόρια που εμπλέκονται στην απόπτωση, ινσουλίνη / ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας (IGF) -I / Akt και 26S μονοπάτια πρωτεασώματος.

Συμπερασματικά, το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι ένα πολύπλευρο μόριο, με διχοτόμους ρυθμιστικούς ρόλους σε πολλούς τομείς της βιολογίας. Η πολυπλοκότητα των βιολογικών του επιδράσεων είναι συνέπεια των πολυάριθμων πιθανών αλληλεπιδράσεών του με άλλα μόρια, όπως είδη δραστικών οξυγόνων (ROS), μεταλλικά ιόντα και πρωτεΐνες. Τα αποτελέσματα του NO διαμορφώνονται τόσο από άμεσες όσο και από έμμεσες αλληλεπιδράσεις που μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες και ειδικές για τον τύπο κυττάρου.

Για παράδειγμα, όπως ήδη έχει αναφερθεί, σε ορισμένους τύπους κυττάρων το NO μπορεί να προάγει την απόπτωση, ενώ σε άλλα κύτταρα το NO αναστέλλει την απόπτωση. Στα ηπατοκύτταρα, το NO μπορεί να αναστέλλει τους κύριους μεσολαβητές των πρωτεασών της κυτταρικής κασπάσης - θανάτου. Επιπλέον, οι χαμηλές φυσιολογικές συγκεντρώσεις

NO μπορούν να αναστείλουν την απόπτωση, αλλά οι υψηλότερες συγκεντρώσεις NO μπορεί να είναι τοξικές. Υψηλές συγκεντρώσεις NO οδηγούν στο σχηματισμό τοξικών προϊόντων αντίδρασης, όπως το τριοξείδιο του δινιτρογόνου ή το υπεροξυνιτρώδες που προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο, αν όχι με απόπτωση, τότε με νέκρωση. Η μακροχρόνια έκθεση σε μονοξείδιο του αζώτου σε ορισμένες καταστάσεις όπως οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, μπορεί να προδιαθέσει τα κύτταρα στην ογκογένεση μέσω βλάβης του DNA, αναστολή της επισκευής του DNA, αλλοίωση στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ή ενεργοποίηση των οδών πολλαπλασιαστικής σηματοδότησης.

Η κατανόηση των ρυθμιστικών μηχανισμών του NO στην απόπτωση και την καρκινογένεση θα παρέχει σημαντικές ενδείξεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία της βλάβης των ιστών και του καρκίνου.

### → Επιδράσεις στα φυτά

Στα φυτά, το νιτρικό οξείδιο μπορεί να παραχθεί με οποιαδήποτε από τις τέσσερις οδούς: (i) συνθετάση νιτρικού οξειδίου που εξαρτάται από την L-αργινίνη, (αν και συζητείται η ύπαρξη ομόλογων NOS ζώων στα φυτά), (ii) αναγωγή νιτρικού δεσμευμένου στη μεμβράνη πλάσματος, (iii) αλυσίδα μεταφοράς μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων ή (iv) μη ενζυματικές αντιδράσεις.



Είναι ένα μόριο σηματοδότησης, δρα κυρίως κατά του οξειδωτικού στρες και παίζει επίσης ρόλο στις αλληλεπιδράσεις των παθογόνων φυτών. Η επεξεργασία κομμένων λουλουδιών και άλλων φυτών με νιτρικό οξείδιο έχει αποδειχθεί ότι επιμηκύνει το χρόνο πριν μαραθεί.

Στα φυτά, το NO ρυθμίζει επίσης κάποια αλληλεπίδραση φυτού-παθογόνου, την προώθηση της υπερευαίσθητης απόκρισης του φυτού, τη συμβίωση (για παράδειγμα, με οργανισμούς σε οζίδια ρίζας στερέωσης αζώτου), ανάπτυξη πλευρικών και τυχαίων ριζών και τριχών ρίζας και έλεγχος του στοματικού ανοίγματος. Το μονοξείδιο του αζώτου είναι γνωστό ότι παράγεται από κυτταρικά οργανίδια, συμπεριλαμβανομένων των μιτοχονδρίων, των υπεροξυσωμάτων και των χλωροπλαστών. Παίζει ρόλο στις αντιοξειδωτικές και αντιδραστικές αντιδράσεις ειδών οξυγόνου. Η ανίχνευση νιτρικού οξειδίου στα φυτά προκαλείται από τον κανόνα N-άκρου της πρωτεόλυσης και ελέγχει τις αποκρίσεις του αβιοτικού στρες όπως η υποξία που προκαλείται από τις πλημμύρες, άλας και ξηρασία.

Αλληλεπιδράσεις νιτρικού οξειδίου έχουν βρεθεί σε οδούς σηματοδότησης φυτικών ορμονών όπως η αυξίνη, αιθυλένιο, Αβυσικό οξύ και κυτοκίνη.

Το ατμοσφαιρικό μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να εισέλθει στο στόμα των περισσότερων αγγειακών ειδών και μπορεί να έχει επιπτώσεις που

κυμαίνονται από τη λεκάνη των φύλλων, έως το κόψιμο της ανάπτυξης , έως τη νέκρωση.

#### → Επιδράσεις στα έντομα

Τα αιμοφόρα έντομα εκμεταλλεύονται την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από το NO για να εξασφαλίσουν το γεύμα τους στο αίμα. Σ' αυτά τα έντομα περιλαμβάνονται το *Cimex lectularius* και το *Rhodnius prolixus*. Τα συγκεκριμένα έντομα απελευθερώνουν NO από τον φορέα της νιτροφορίνης , το οποίο βρίσκεται στο σάλιο τους.

#### → Επιδράσεις στα βακτήρια

Ενώ το μονοξείδιο του αζώτου είναι συνήθως γνωστό ότι αναστέλλει την ανάπτυξη βακτηρίων ως μέρος μιας ανοσοαπόκρισης, σε μία περίπτωση το NO προστατεύει ένα βακτήριο. Το βακτήριο *Deinococcus radiodurans* μπορεί να αντέξει ακραία επίπεδα ραδιενέργειας και άλλα στρες. Το 2009 αναφέρθηκε ότι το μονοξείδιο του αζώτου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάκαμψη αυτού του βακτηρίου από την έκθεση σε ακτινοβολία: Το αέριο απαιτείται για διαίρεση και πολλαπλασιασμό μετά την αποκατάσταση της βλάβης του DNA. Ένα γονίδιο που αυξάνει την παραγωγή οξειδίου του αζώτου μετά την ακτινοβολία UV, και απουσία αυτού του γονιδίου τα βακτήρια ήταν ακόμη σε θέση να αποκαταστήσουν τη βλάβη του DNA, αλλά δεν θα αναπτυχθούν.

## → Ιατρικές χρήσεις

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το νιτρικό οξείδιο σε συνδυασμό με υποστήριξη αερισμού και άλλες κατάλληλες δραστικές ουσίες, αναφέρεται:

- για τη θεραπεία νεογνών  $\geq 34$  εβδομάδων κύησης με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με κλινικές ή ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, προκειμένου να βελτιωθεί η οξυγόνωση και να μειωθεί η ανάγκη οξυγόνωσης εξωσωματικής μεμβράνης.
- ως μέρος της θεραπείας της περι- και μετεγχειρητικής πνευμονικής υπέρτασης σε ενήλικες και νεογέννητα βρέφη, βρέφη και νήπια, παιδιά και εφήβους, ηλικίας 0-17 ετών σε συνδυασμό με καρδιοχειρουργική, προκειμένου να μειωθεί επιλεκτικά η πνευμονική αρτηριακή πίεση και να βελτιωθεί η δεξιά κοιλιακή λειτουργία και οξυγόνωση.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες ενδείκνυται να βελτιώσει την οξυγόνωση και να μειώσει την ανάγκη για οξυγόνωση εξωσωματικής μεμβράνης σε βραχυπρόθεσμα και  $> 34$  εβδομάδες κύησης νεογνά με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με κλινικές ή ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης σε συνδυασμό με υποστήριξη αερισμού και άλλους κατάλληλους παράγοντες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν θρομβοκυτταροπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων), υποκαλιαιμία (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα), υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση), ατελεκτασία (κατάρρευση όλου ή μέρους του α, πνεύμονα) και υπερβιλιρουβινιμία (υψηλά επίπεδα αίματος της χολερυθρίνης).

Το νιτρικό οξείδιο εγκρίθηκε για ιατρική χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες τον Δεκέμβριο του 1999 και για ιατρική χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2001.

#### → Φαρμακοκινητική

Το νιτρικό οξείδιο απορροφάται συστηματικά κατά την εισπνοή. Το μεγαλύτερο μέρος κινείται διαμέσου της πνευμονικής τριχοειδούς κλίνης όπου συνδυάζεται με αιμοσφαιρίνη που είναι κορεσμένη με οξυγόνο 60% έως 100%. Το νιτρικό άλας έχει αναγνωρισθεί ως ο κυρίαρχος μεταβολίτης του μονοξειδίου του αζώτου που εκκρίνεται στα ούρα, αντιπροσωπεύοντας > 70% της δόσης του νιτρικού οξειδίου που εισπνέεται.

Το νιτρικό απομακρύνεται από το πλάσμα από τα νεφρά με ρυθμούς που πλησιάζουν τον ρυθμό πειραματικής διήθησης. Είναι μία εξέταση που αποτελεί πολύ καλό δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και δείχνει πόσο γρήγορα διηθούνται τα ούρα στους νεφρούς.

## → Φαρμακολογία

Το μονοξειδίο του αζώτου θεωρείται αντι-αγγειακό φάρμακο: Προκαλεί αγγειοδιαστολή, η οποία μπορεί να βοηθήσει στον ισχαιμικό πόνο, γνωστό ως στηθάγχη, μειώνοντας τον καρδιακό φόρτο εργασίας. Με διαστολή (επέκταση) των αρτηριών, τα φάρμακα νιτρικού οξειδίου μειώνουν την αρτηριακή πίεση και την πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Το μονοξειδίο του αζώτου μπορεί να συμβάλει στον τραυματισμό επαναδιάχυσης όταν μια υπερβολική ποσότητα που παράγεται κατά την επανέγχυση (μετά από μια περίοδο ισχαιμίας) αντιδρά με υπεροξείδιο για την παραγωγή του επιβλαβούς οξειδωτικού υπεροξυνιτρώδους.

Αντιθέτως, το εισπνεόμενο οξείδιο του αζώτου έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην επιβίωση και την ανάκαμψη από την paraquat δηλητηρίαση, η οποία παράγει υπεροξείδιο που προκαλεί βλάβη στους ιστούς των πνευμόνων και εμποδίζει το μεταβολισμό των NOS.

Αυτή η αγγειοδιαστολή δεν μειώνει τον όγκο του αίματος που αντλεί η καρδιά, αλλά μάλλον μειώνει τη δύναμη που πρέπει να ασκήσει ο καρδιακός μυς για να αντλήσει τον ίδιο όγκο αίματος. Τα χάπια νιτρογλυκερίνης, που λαμβάνονται υπογλώσσια (κάτω από τη γλώσσα), χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή τη θεραπεία οξέος πόνου στο στήθος. Η νιτρογλυκερίνη αντιδρά με μια ομάδα σουλφυδρυλίου (-SH)

για να παράγει νιτρικό οξείδιο, το οποίο ανακουφίζει τον πόνο προκαλώντας αγγειοδιαστολή.

Υπάρχει δυναμικός ρόλος για τη χρήση του μονοξειδίου του αζώτου στην ανακούφιση των συσταλτικών δυσλειτουργιών της ουροδόχου κύστης, και πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα νιτρικά άλατα μπορεί να είναι ευεργετικά για τη θεραπεία της στηθάγχης λόγω της μειωμένης κατανάλωσης οξυγόνου του μυοκαρδίου τόσο με τη μείωση της προφόρτισης όσο και της μεταφόρτωσης και κατά κάποια άμεση αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων.

### → **COVID-19**

Από τον Απρίλιο του 2020, διεξάγονται μελέτες και δοκιμές που εξετάζουν τα πιθανά οφέλη του μονοξειδίου του αζώτου στη θεραπεία του COVID - 19. Αυτή η έρευνα βασίζεται στο γεγονός ότι το μονοξείδιο του αζώτου διερευνήθηκε ως πειραματική θεραπεία για το SARS. Ο Brian Strickland, MD, συνεργάτης του Wilderness Medicine στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, ο οποίος μελετά την «οξεία αναπνευστική δυσχέρεια» σε μεγάλα υψόμετρα, εφαρμόζει αυτήν την έρευνα στο COVID - 19. Συμμετέχει σε κλινικές δοκιμές που εφαρμόζουν τη χρήση εισπνεόμενου οξειδίου του αζώτου ως θεραπεία για το COVID - 19. Αυτή η προσέγγιση εμπνεύστηκε από το έργο του Αναπληρωτή

Καθηγητή Ιατρικής Έκτακτης Ανάγκης στη Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ N. Stuart Harris, ο οποίος μελετά τις επιπτώσεις της ασθένειας υψομέτρου στους ορειβάτες, όπως εκείνοι που ανεβαίνουν στο Όρος Έβερεστ. Ο Χάρις παρατήρησε ότι οι συνέπειες της ασθένειας υψηλού επιπέδου στο ανθρώπινο σώμα αντικατοπτρίζουν τη δυσλειτουργική επίδραση του COVID - 19 στους πνεύμονες. Η εστίασή του στο μονοξείδιο του αζώτου προέρχεται από το ρόλο του να είναι σε θέση να αναπνέει σε μεγάλα υψόμετρα. Σύμφωνα με το WCVB-TV, παρόμοιες δοκιμές διεξάγονται στο Ιατρικό Κέντρο Tufts.

Άλλες μελέτες εικάζουν ότι η αντικατάσταση της στοματικής αναπνοής (που αποδεκατίζει το NO) με τη ρινική αναπνοή (η οποία αυξάνει το NO) είναι μια "αλλαγή τρόπου ζωής" που "μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση του SARS-CoV-2 ιικό φορτίο και συμπτώματα της πνευμονίας COVID - 19 προωθώντας αποτελεσματικότερους μηχανισμούς προστασίας από ιούς.

Τι γνωρίζουμε μέχρι τώρα:

1. Οι γυναίκες τα καταφέρνουν καλύτερα από τους άνδρες με τον COVID-19. Το είδαμε στην αρχική επιδημία SARS το 2003, όπου το να είσαι άνδρας είχε 67% μεγαλύτερη θνησιμότητα και το ξαναβλέπουμε σήμερα με δεδομένα από πολλές χώρες που υποστηρίζουν παρόμοια ανισότητα

μεταξύ φύλων. Οι γυναίκες, φυσικά, έχουν πολύ περισσότερα οιστρογόνα και τα οιστρογόνα οδηγούν σε αυξημένο νιτρικό οξείδιο (NO).

2. Η εργαστηριακή έρευνα από αυτήν την πρώτη επιδημία SARS έδειξε ότι το NO δεν αναστέλλει μόνο την ικανότητα του κορονοϊού να προσκολλάται σε κύτταρα (μειώνοντας την ικανότητα προσκόλλησης των πρωτεϊνών του S ή "spike" στον υποδοχέα ACE2) αλλά επίσης αναστέλλει την αντιγραφή του ιού.

3. Τα βλαστοκύτταρα ερευνούνται ενεργά αυτήν τη στιγμή με οκτώ κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη. Η δραστηριότητά τους είναι περίπλοκη, αλλά φαίνεται να έχει να κάνει πολύ με τη χρήση NO για την καταστολή της υπερδραστηριότητας των ανοσοκυττάρων.

4. Τέλος, φυσικά, υπάρχουν επίσης μερικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη και εξετάζουν άμεσα την επίδραση του μονοξειδίου του αζώτου στην προχωρημένη αναπνευστική νόσο από τον κορονοϊό.

Θα μπορούσαμε λοιπόν να χορηγήσουμε στους ανθρώπους NO. Είναι λίγο περίπλοκο. Πρώτα απ' όλα, είναι ένα αέριο. Εξ ου και οι εισπνεόμενες δοκιμές σε προχωρημένη πνευμονική νόσο. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το NO είναι εξαιρετικά περίπλοκο από την άποψη των δραστηριοτήτων του, με διαφορετικά και ακόμη και αντιφατικά αποτελέσματα σε πολλές καταστάσεις ανάλογα με τη συγκέντρωση, το στάδιο της νόσου, κ.λπ. ,όπως ήδη έχουμε αναφέρει.



Με άλλα λόγια, το NO είναι δυνητικά αρκετά επικίνδυνο. Μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα ή να στρέψει το ανοσοποιητικό σύστημα εναντίον ενός ατόμου. Υπάρχουν κάποιες πολύ περιορισμένες και πάλι αντιφατικές ενδείξεις ότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προάγει τον καρκίνο.

Πιθανώς πιο σημαντικό από την άποψη του κινδύνου του πληθυσμού, ωστόσο, είναι το γεγονός ότι το NO μπορεί πραγματικά να μειώσει την αρτηριακή πίεση και να θέσει σε κίνδυνο την καρδιά, τον εγκέφαλο και τα νεφρά των ανθρώπων εάν έχουν πολλή νοσηρή καρδιαγγειακή νόσο.

Για παράδειγμα το sildenafil (και πιθανώς η ταδαλαφίλη) δεδομένου ότι αυξάνουν την συγκέντρωση NO, θα μπορούσαν να δοκιμαστούν από τους επιστήμονες ιατρούς για να αποτραπεί ο κοροναϊός. Φαίνεται ότι αυτά τα φάρμακα μπορεί να λειτουργούν κυρίως σε ένα από τα ένζυμα σύνθεσης NO που δεν έχουν πραγματικά σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα, και στην πραγματικότητα μπορεί ακόμη και να καταστέλλει το σημαντικό «επαγωγίμο» ένζυμο συνθάσης NO που φαίνεται να παίζει πολύ μεγαλύτερο ρόλο στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού.

Μια ιδέα που έχει διατυπωθεί είναι ότι, ίσως ο καλύτερος τρόπος για να αυξηθεί η συγκέντρωση του NO είναι να υιοθετηθεί ένας υγιεινός τρόπος ζωής από την ανθρωπότητα, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής και συνεπούς άσκησης. Αλλά και με τη συμπλήρωση αργινίνης και / ή

κιτρουλλίνης, δύο αμινοξέα που μπορείτε να αγοραστούν χωρίς συνταγή μπορεί να είναι ο πιο έξυπνος τρόπος για να αυξηθεί η συγκέντρωση του NO.

Η αργινίνη είναι ο μόνος πρόδρομος του NO, που σημαίνει ότι το NO δεν δημιουργείται στο σώμα παρά μόνο μέσω του μετασχηματισμού της αργινίνης. Πολλές μελέτες με την πάροδο των ετών έχουν δείξει ότι η αύξηση της αργινίνης αυξάνει το NO και επίσης βελτιώνει την ανοσολογική λειτουργία. Ωστόσο, η αργινίνη απορροφάται ελάχιστα από το σώμα, ενώ η κιτρουλλίνη απορροφάται πολύ πιο εύκολα και χρησιμεύει ως πρόδρομος για την αργινίνη. Στην πραγματικότητα, περίπου το 60% περίπου του NO που δημιουργείται από το σώμα θεωρείται ότι προέρχεται από κιτρουλλίνη.

### **Φωτοχημική ενεργοποίηση/απελευθέρωση NO**

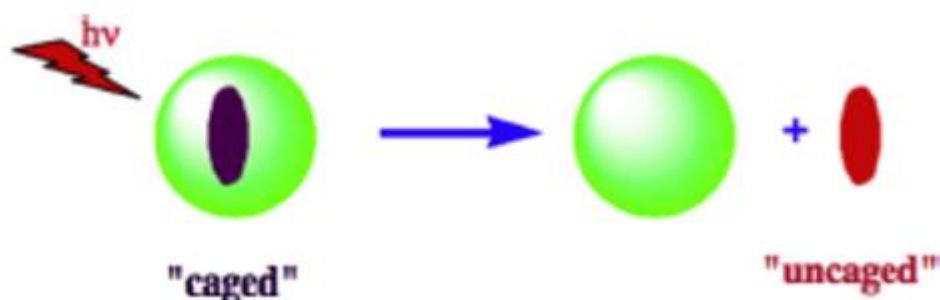
Όπως ήδη έχει σημειωθεί, το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι μια ενδογενώς παραγόμενη ένωση βιολογικής σηματοδότησης, που εμπλέκεται, όχι μόνο σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, αλλά και στη βιολογία του καρκίνου. Οι πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές του NO στη ρύθμιση αγγειακού τόνου, αντικαρκινικού, αντιβακτηριακού, αντιφλεγμονώδους και επούλωσης πληγών, έχουν οδηγήσει σε έκρηξη

ερευνητικού ενδιαφέροντος για ενώσεις δότες NO και σε συναφή υλικά ικανά να παρέχουν NO σε επιθυμητές θέσεις.

Τα νιτροζύλια μεταβατικού μετάλλου, όπως για παράδειγμα αυτά του ρουθηνίου (Ru-NOs) είναι δότες φωτοευαίσθητων NO από όπου η απελευθέρωση NO μπορεί να χειριστεί κατ' απαίτηση με εφαρμογή φωτός. Αυτό επιτρέπει τον έλεγχο της χωρο-χρονικής απελευθέρωσης και της βέλτιστης δοσολογίας NO σε επιθυμητή θέση και χρόνο.

Η κύρια προσέγγιση των ερευνών που πραγματοποιούνται αυτή τη στιγμή είναι η παράδοση βιορρυθμιστικών μικρών μορίων σε φυσιολογικούς/φυσικούς στόχους.

Στόχος είναι η ανάπτυξη σταθερών ενώσεων που απελευθερώνουν το εν λόγω μόριο μόνο όταν ενεργοποιούνται από ένα εξωτερικό σήμα, δηλαδή φωτοδιέγερση ενός κατάλληλου προδρόμου. Ο πρόδρομος είναι κατ' αρχήν ανενεργός, εξ ου και ο βιοδραστικός παράγοντας ενδιαφέροντος είναι «cage (δεσμευμένος)», αλλά κατά τη φωτοδιέγερση, ο βιοδραστικός παράγοντας απελευθερώνεται («uncaged αδέσμευτο») (Σχέδιο 1). Οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί κατά κύριο λόγο στην παροχή νιτρικού οξειδίου.



**Εικόνα 5:** Απεικόνιση της φωτοχημικής αποδέσμευσης μιας βιοδραστικής ουσίας, η οποία στην αρχική της μορφή είναι δεσμευμένη(εγκλωβισμένη) και ανενεργή.

Το πλεονέκτημα της φωτο-ενεργοποίησης είναι ότι το εξωτερικό σήμα επιτρέπει σε κάποιον να καθορίσει τη θέση και το χρόνο της παράδοσης NO. Επιπλέον, η ποσότητα της φωτοχημικής αντίδρασης είναι συνάρτηση της ποσότητας του φωτός που παραδίδεται στον επιθυμητό στόχο, αυτό επιτρέπει επίσης να προσδιορίσουμε τη δοσολογία της απελευθέρωσης.

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για ελεγχόμενο εύρος παράδοσης NO. Περιλαμβάνονται οι καρδιαγγειακές επιδράσεις, αντιβακτηριακές ιδιότητες και ο πιθανός του ρόλος στη δημιουργία απόπτωσης σε καρκινικά κύτταρα.

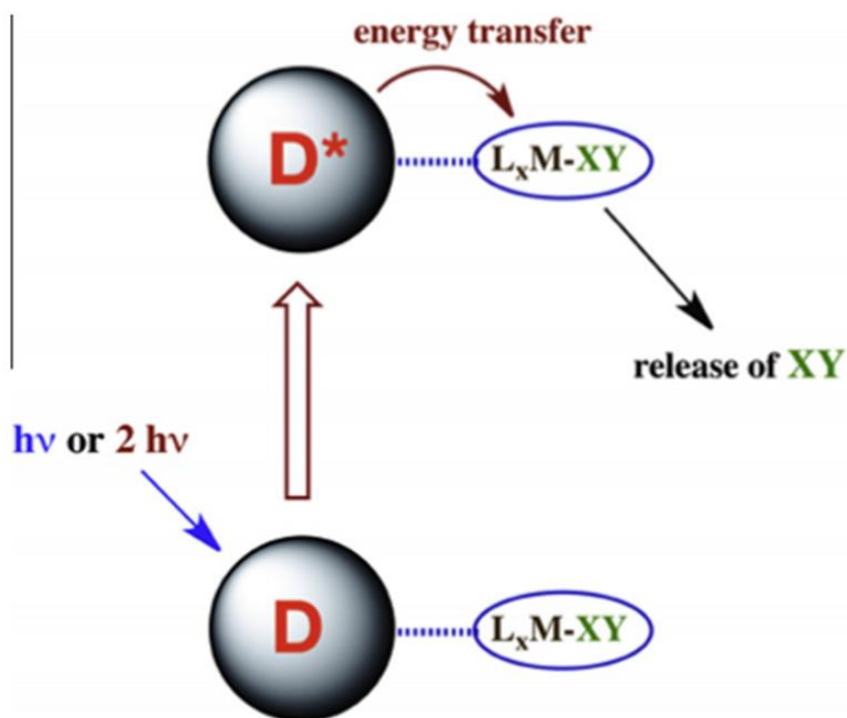
Όσον αφορά τη θεραπεία του καρκίνου, ένα πρόβλημα είναι ότι, αν και υψηλά τοπικά επίπεδα NO μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική απόπτωση, χαμηλά επίπεδα NO μπορεί να προκαλέσουν ανάπτυξη όγκου αντ' αυτού. Επομένως, είναι σημαντικό να ελέγχουμε πολύ προσεκτικά τη δοσολογία που παραδόθηκε. Σε αυτό το πλαίσιο το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη φωτοθεραπευτική παράδοση NO πιστεύουμε ότι πρέπει

να είναι συνεργατική με άλλες μορφές θεραπείας. Για παράδειγμα, έρευνες έδειξαν ότι το NO αυξάνει την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στην θεραπεία με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία.

Στρατηγικές και προβλήματα για την ανάπτυξη μεθοδολογιών για τη φωτοχημική απελευθέρωση NO εμφανίζονται ορισμένα πιο κάτω. Μια επιθυμητή ιδιότητα για έναν φωτοχημικό πρόδρομο θα ήταν η διαλυτότητα σε υδατικό διάλυμα ή (ίσως) σε ένα μέσο όπως υδατικό διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) που χρησιμοποιείται συνήθως για την παράδοση φαρμάκων. Ένα άλλο θα ήταν η λογική σταθερότητα σε αεριζόμενα υδατικά μέσα σε φυσιολογικές θερμοκρασίες και άλλες τυπικές συνθήκες στους ζωντανούς οργανισμούς. Ένα τρίτο θα ήταν η φωτοαντιδραστικότητα σε μήκη κύματος όπου η μετάδοση του φωτός είναι βέλτιστη.

Το βάθος διείσδυσης του φωτός στον ιστό εξαρτάται σημαντικά από το έντονο μήκος κύματος. Είναι ρηχό το βάθος διείσδυσης για υπεριώδες φως, αλλά βελτιώνεται για περισσότερο ορατά μήκη κύματος και η διείσδυση ιστού φτάνει τις βαθύτερες τιμές του στη φασματική περιοχή υπέρυθρων (NIR) (700–1100 nm). Η φωτοχημική ενεργοποίηση σε αυτά τα μεγαλύτερα μήκη κύματος μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας χρωμοφόρες κεραίες έχοντας υψηλούς συντελεστές απόσβεσης στα επιθυμητά μήκη κύματος (Σχήμα 2). Ωστόσο, μια τέτοια κεραία μπορεί να

είναι ένας αποτελεσματικός φωτοευαισθητοποιητής μόνο εάν υπάρχουν καταστάσεις του δέκτη στο πρόδρομο μόριο που έχουν τις κατάλληλες ενέργειες.



**Εικόνα 6:** Διέγερση ενός ή δύο φωτονίων σύζευξης κεραίας / φωτοχημικού προδρόμου που οδηγεί σε απελευθέρωση XY (πχ.NO). Το D είναι το μόριο δότη που ενεργεί ως μια κεραία για την απορρόφηση του φωτός, δίνει μια διεγερμένη κατάσταση D στην οποία υποβάλλεται μεταφορά ενέργειας στο μόριο δέκτη L<sub>x</sub>M-XY, το οποίο αντιπροσωπεύεται εδώ ως ένα μεταλλικό σύμπλοκο που απελευθερώνει το X – Y μετά το βήμα μεταφοράς ενέργειας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, ενώ αυτοί οι φωτοχημικοί πρόδρομοι έχουν σχεδιαστεί για να απελευθερώνουν την εγκλωβισμένη βιοδραστική

ουσία κατά την ακτινοβόληση με φως, παράγεται επίσης ένα υπόλοιπο μοριακό θραύσμα (δευτερεύον προϊόν) το οποίο πρέπει να εξετάζεται. Αυτά πρέπει να ταυτοποιούνται και να χαρακτηρίζονται μαζί με οποιοδήποτε δευτερεύοντα προϊόντα που σχηματίζονται για να επιβεβαιωθεί εάν η φυσιολογική επίδραση οφείλεται στην απελευθέρωση του caged είδους ή στην απρόβλεπτη δραστηριότητα άλλων ειδών που δημιουργούνται άμεσα ή έμμεσα.

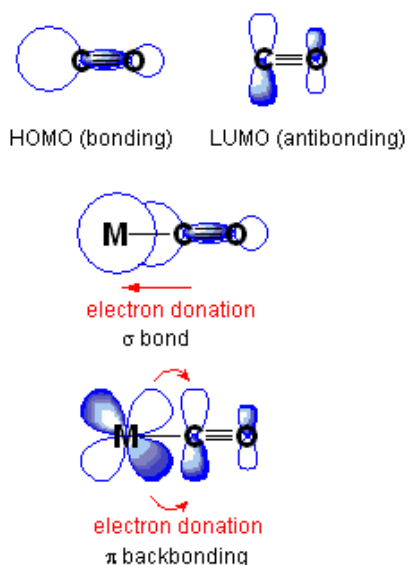
Τέλος, όπως και στην ανάπτυξη οποιουδήποτε στρατηγικού νέου θεραπευτικού μέσου, πρέπει να αξιολογηθεί η οξεία και μακροπρόθεσμη τοξικότητα όλων αυτών των ενώσεων.

### **Δέσμευση NO από μεταλλικά σύμπλοκα – νιτροζύλια**

Τα μεταλλικά σύμπλοκα νιτροζυλίου είναι σύμπλοκα που περιέχουν μονοξειδίο του αζώτου, NO, συνδεδεμένα με ένα μεταβατικό μέταλλο. Πολλά είδη συμπλόκων νιτροζυλίου είναι γνωστά, τα οποία ποικίλλουν τόσο ως προς τη δομή όσο και με τον συμπλοκοποιητή.

Τα περισσότερα σύμπλοκα που περιέχουν το πρόσδεμα NO μπορούν να θεωρηθούν ως παράγωγα του κατιόντος νιτροζυλίου, NO<sup>+</sup>. Το κατιόν νιτροζυλίου είναι ισοηλεκτρονικό με το μονοξειδίο του άνθρακα, συνεπώς η σύνδεση μεταξύ ενός νιτροζυλικού ligand και ενός μετάλλου ακολουθεί τις ίδιες αρχές με τη σύνδεση στα καρβόνυλο σύμπλοκα. Το κατιόν

νιτροζυλίου χρησιμεύει ως δότης δύο ηλεκτρονίων στο μέταλλο και δέχεται ηλεκτρόνια από το μέταλλο μέσω οπίσθιας σύνδεσης. Οι ενώσεις  $\text{Co}(\text{NO})(\text{CO})_3$  και  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  απεικονίζουν την αναλογία μεταξύ  $\text{NO}^+$  και  $\text{CO}$ . Με μια έννοια μέτρησης ηλεκτρονίων, δύο γραμμικοί υποκαταστάτες  $\text{NO}$  είναι ισοδύναμοι με τρεις ομάδες  $\text{CO}$ . Αυτή η τάση απεικονίζεται από το ισοηλεκτρονικό ζεύγος  $\text{Fe}(\text{CO})_2(\text{NO})_2$  και  $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ . Αυτά τα σύμπλοκα είναι ισοηλεκτρονικά και, παρεμπιπτόντως, και τα δύο υπακούουν στον κανόνα των 18 ηλεκτρονίων. Η επίσημη περιγραφή του νιτρικού οξειδίου ως  $\text{NO}^+$  δεν ταιριάζει με ορισμένες μετρήσιμες και υπολογισμένες ιδιότητες. Σε μια εναλλακτική περιγραφή, το νιτρικό οξείδιο χρησιμεύει ως δότης 3-ηλεκτρονίων και η αλληλεπίδραση μετάλλου-αζώτου είναι ένας τριπλός δεσμός.



**Εικόνα 7:** (Κορυφή) το HOMO και το LUMO

του CO.

(Μέση) Sigma bond.

(Κάτω) Οπίσθια σύνδεση.



## Νιτροζύλια

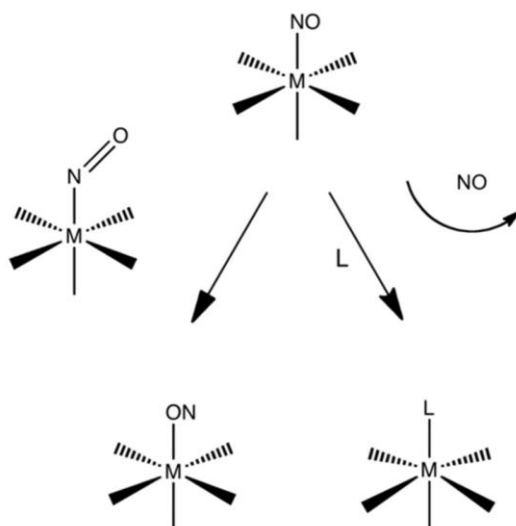
Τα σύμπλοκα μετάλλων νιτροζυλίου ταξινομούνται ως έχοντας τουλάχιστον μία ομάδα οξειδίου του αζώτου συνδεδεμένη με ένα άτομο μετάλλου μετάπτωσης. Η σύνθεση και η μελέτη αυτών των μορίων άρχισαν στα μέσα της δεκαετίας του 1960 και έχει αυξηθεί εκθετικά από τη δεκαετία του 1990 λόγω της ανακάλυψης ότι το μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο σώμα για χαλάρωση λείων μυών, ρύθμιση όγκων και μακροχρόνιο σχηματισμό μνήμης.

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι μεταλλικών συμπλοκών νιτροζυλίου. Ομολεπτικά σύμπλοκα νιτροζυλίου που περιέχουν μόνο ένα μεταλλικό άτομο και ομάδες νιτρικού οξειδίου είναι πολύ σπάνια. Η πλειονότητα των μεταλλικών συμπλοκών νιτροζυλίου περιέχει δύο ομάδες νιτρικού οξειδίου και είναι γνωστά ως σύμπλοκα δινιτροζυλίου. Ωστόσο, τα σύμπλοκα μονονιτροζυλίου είναι πολυάριθμα και μερικές φορές αντιπροσωπεύουν τα προϊόντα των αντιδράσεων μεταφοράς νιτρικού οξειδίου των προδρόμων τους, δηλαδή των συμπλοκών δινιτροζυλίου. Παραδείγματα συμπλόκων τρινιτροζυλίου είναι πολύ σπάνια, αλλά υπάρχουν. Η πλειονότητα των γνωστών συμπλόκων νιτροζυλίου έχουν απλές δομές που αποτελούνται από έναν μόνο μεταλλικό πυρήνα, αλλά μερικά έχουν πολλά μεταλλικά άτομα σε μια διάταξη cluster. Σχεδόν όλα τα μεταλλικά σύμπλοκα νιτροζυλίου έχουν επίσης ένα ή περισσότερα

μόρια οργανικού προσδέματος ποικίλου μεγέθους, σχήματος και ιδιότητες δότη/αποδέκτη. Ο τύπος του υποκαταστάτη που υπάρχει και ο συντονισμός του υποκαταστάτη στο μεταλλικό κέντρο καθορίζουν τελικά τα συνολικά χαρακτηριστικά του συμπλόκου.

Έχει αναφερθεί ότι αυτά τα σύμπλοκα εμφανίζουν ιδιότητες που τα καθιστούν χρήσιμα για φαρμακευτικές και βιολογικές εφαρμογές. Η πιο χρήσιμη ιδιότητα από αυτές είναι η αποθήκευση και μεταφορά του μονοξειδίου του αζώτου. Πολλά σύμπλοκα που συντέθηκαν πρόσφατα καταδεικνύουν την ικανότητα παροχής NO και μερικά χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θεραπεία κοινών παθήσεων όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση. Προβλέπεται ότι αυτά τα σύμπλοκα νιτροζυλίου μπορούν να έχουν πιο πολύπλοκες βιολογικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της βοήθειας στο σχηματισμό μακροχρόνιας μνήμης, στην καταπολέμηση της λοίμωξης και στη θεραπεία του καρκίνου.

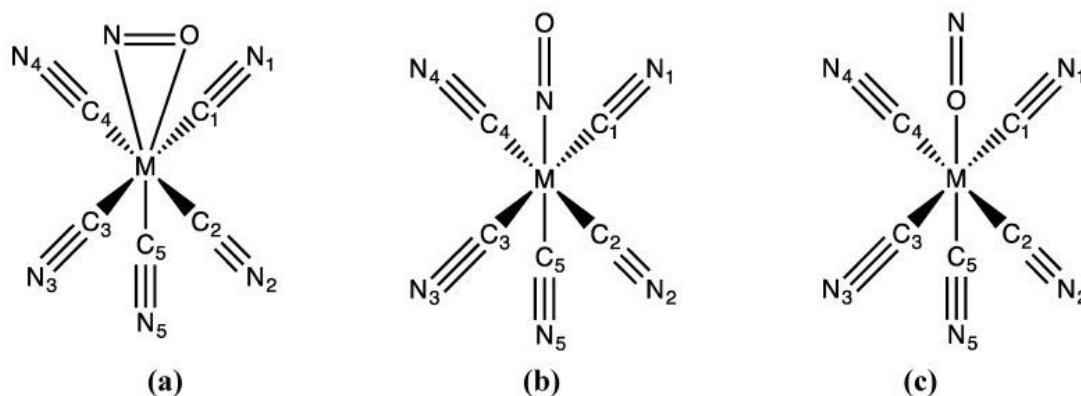
Όπως έχουμε ήδη τονίσει, η απελευθέρωση NO σε βιολογικά συστήματα, κυρίως στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι ζωτικής σημασίας για καρδιαγγειακές θεραπείες και θεραπείες καρκίνου.



Οι ενώσεις συντονισμού μετάλλου-νιτροζυλίου που χαρακτηρίζονται από υψηλές κβαντικές αποδόσεις απελευθέρωσης NO προσαρμόζονται ιδιαίτερα στην ειδική θέση σε κύτταρα όγκου εντός φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT). Οι μονάδες απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου που έχουν ενεργοποιηθεί (PhotoNORMs) έχουν αναπτυχθεί με βάση τα σύμπλοκα του Fe και Ru ήδη στα τέλη της δεκαετίας του 1990 και πρόσφατα reviews είναι αφιερωμένα σε αυτά τα σύμπλοκα.

Η ανακάλυψη στα τέλη της δεκαετίας του 1970 των μεταστατικών ισομερών νιτροπρωσσικού νατρίου  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$  και η σύνθεση των σχετικών συμπλόκων, άνοιξε το δρόμο σε μια πληθώρα πειραματικών και θεωρητικών μελετών, βασισμένων στην ανάπτυξη τόσο των φασματοσκοπικών τεχνικών όσο και κβαντικών χημικών μεθόδων. Η συνύπαρξη διαφόρων δομικών ισομερών που σχετίζονται με

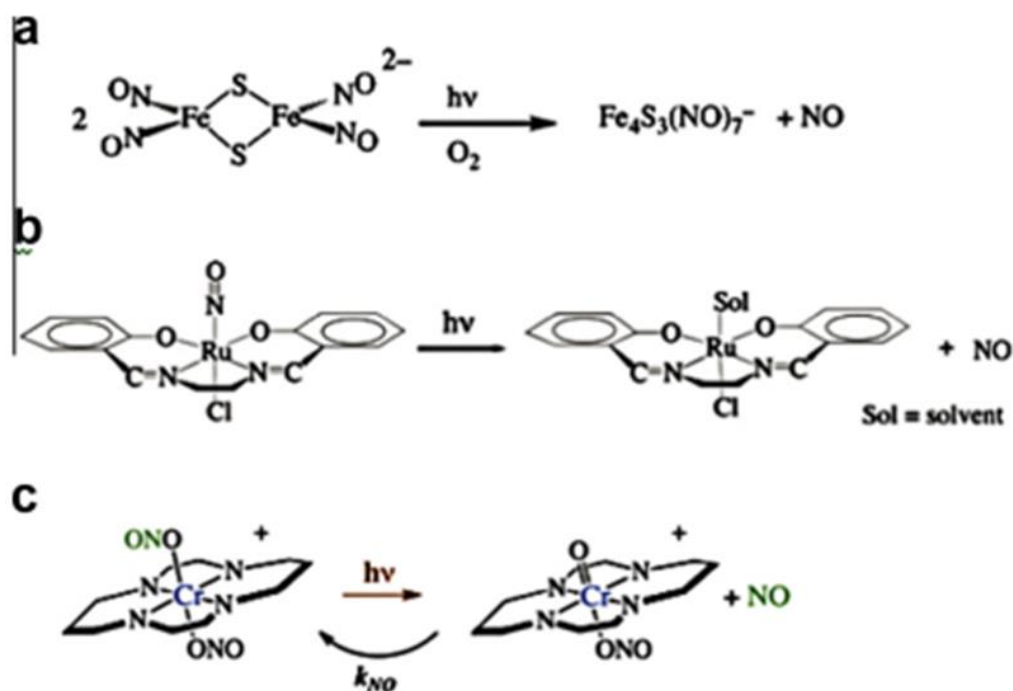
διαφορετικούς τρόπους σύνδεσης M-NO αποδείχθηκαν κατά την ακτινοβολήση των συμπλόκων M-NO.



**Εικόνα 8:** Σχηματικές δομές των διερευνηθέντων  $[M(CN)_5(NO)]^{2-}$  ( $M = Fe, Ru, Os$ ) συμπλόκων στις τυπικές N-δεσμευμένες ( $\eta^1-N$ ) ( a ) και μεταστατικές (MS) δομές τους: επίπεδα σύνδεση side-on ( $\eta^2-NO$ ) ( b ) και αντίστροφη σύνδεση O ( $\eta^1-O$ ) ( c )

Παράλληλα με το ενδιαφέρον τους για την κατανόηση σημαντικών βιολογικών διεργασιών που εμπλέκουν το μονοξείδιο του αζώτου, αυτά τα μόρια διαθέτουν τη δυνατότητα αποτελεσματικής αποθήκευσης οπτικών δεδομένων με βάση τις μακράς διάρκειας μεταστατικές καταστάσεις (MS). Ο ισομερισμός NO που προκαλείται από το φως πρέπει να ξεκινήσει στην κατάσταση απορρόφησης και να είναι αρκετά γρήγορος για να ανταγωνιστεί την άμεση απελευθέρωση NO ή άλλους διαχωρισμούς ligands.

## Μεταλλικά νιτροζύλια που έχουν μελετηθεί



Στις πρώτες δύο περιπτώσεις *a* και *b*, όπως παρατηρούμε το NO εγκλωβίζεται με συντονισμό σε μεταλλικό κέντρο μετάβασης.

Αντίθετα, στην περίπτωση *c*, το NO εγκλωβίζεται στο φωτοχημικό πρόδρομο μέσω σύνδεσης με άλλο οξυγόνο.

Υπάρχουν διάφοροι αντιπροσωπευτικοί τύποι μεταλλικών συμπλόκων που απελευθερώνουν NO κατά τη φωτοδιέγερση.

Στην παρούσα εργασία, αποφασίσαμε να μελετήσουμε σύμπλοκα του κοβαλτίου (Co) διότι δεν έχει μελετηθεί έως τώρα πώς αυτά δίνουν NO με επίδραση του φωτός.

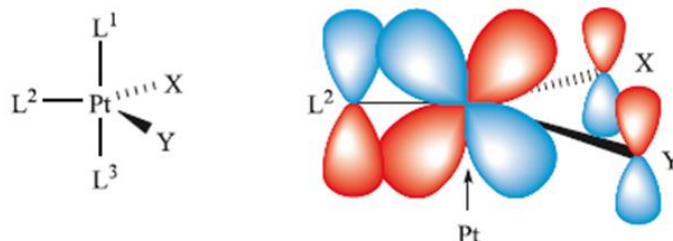
## Τρανσφιλικότητα

### Trans – αποτέλεσμα

Trans αποτέλεσμα (trans effect) ονομάζουμε την επίδραση των ligands στην κινητική αποβολής των ligands που βρίσκονται σε θέση trans ως προς αυτά. Εμφανίζεται κυρίως σε επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα ενώ έχει παρατηρηθεί και σε οκταεδρικά σύμπλοκα.

Το trans αποτέλεσμα σχετίζεται με δυο φαινόμενα:

- Διαμοιρασμό ηλεκτρονιακής πυκνότητας στην μεταβατική κατάσταση (κινητική)
- Το φαινόμενο trans επίδραση (trans influence) (θερμοδυναμική)



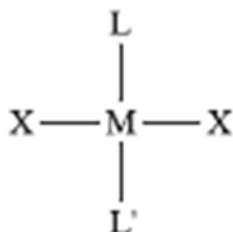
*Μεταβατική Κατάσταση*

*Ευνοϊκός αποεντοπισμός ηλ. πυκνότητας*

Τα τροχιακά των ligands X, Y και L<sup>2</sup> αλληλεπικαλύπτονται με d AO του μετάλλου. Όσο μεγαλύτερη ικανότητα έχει το ligand L<sup>2</sup> να τραβά προς το μέρος την ηλ. πυκνότητα που δίνει το εισερχόμενο ligand Y τόσο περισσότερο σταθεροποιείται η μεταβατική κατάσταση.

### Trans – επίδραση (trans-influence)

Ο όρος «trans- επίδραση», είναι μια μακροχρόνια έννοια με ευρεία σημασία στον τομέα της ανόργανης χημείας. Ορίστηκε πρώτα το 1966 από τους Pidcock, Richards και Venanzi, ως ικανότητα του ligand L σε ένα σύμπλοκο, για την αποδυνάμωση του συνδετικού δεσμού μετάλλου-προσδέματος που βρίσκεται σε θέση trans ως προς τον εαυτό του. Δηλαδή, ο υποκαταστάτης L επιδρά στο μήκος του δεσμού που σχηματίζεται μεταξύ των L' και του κεντρικού μετάλλου.



Τα ligands L και L' ανταγωνίζονται μεταξύ τους ως προς το διαμοιρασμό της ηλεκτρονιακής πυκνότητας. Οι δεσμοί M-L και M-L' σχηματίζονται από την αλληλεπικάλυψη των  $d_{z^2}$  AO με τα  $p_z$  AO των ligands L και L'.

Αυτό το ground-state φαινόμενο πρέπει να διακριθεί από το κινητικό φαινόμενο που ονομάζεται «trans-effect», που είναι η επίδραση του συντονισμένου προσδέματος L στο ρυθμό υποκατάστασης του υποκαταστάτη σε trans-θέση ως προς το πρόσδεμα L.

Συνεπώς, το trans αποτέλεσμα σχετίζεται με την κινητική σταθερότητα (σταθερά ταχύτητας αντίδρασης) και με τη μεταβατική

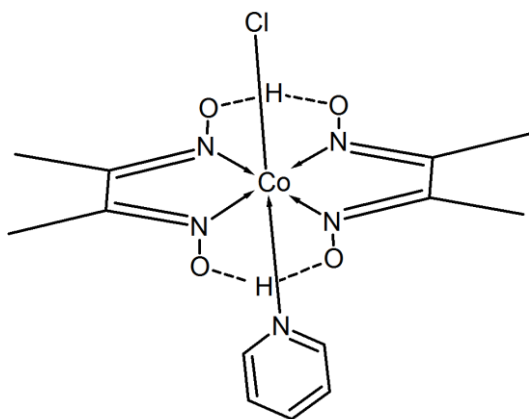
κατάσταση. Αποτελεί ένα κινητικό φαινόμενο και έχει ένα κινητικό trans αποτέλεσμα.

Αντιθέτως, η trans επίδραση σχετίζεται με τη γεωμετρική δομή (μήκος δεσμού) και με τη θεμελιώδη κατάσταση. Αποτελεί ένα θερμοδυναμικό φαινόμενο και έχει ένα δομικό trans αποτέλεσμα. Το trans αποτέλεσμα εξαρτάται από την trans επίδραση. Δεν ισχύει όμως το αντίστροφο. Αυτό διότι το trans αποτέλεσμα εξαρτάται και από την ηλεκτρονική πυκνότητα της μεταβατικής κατάστασης.

### **Χλωρο (πυριδίνη) κοβαλοξίμη (III)**

Η χλωρο (πυριδίνη) κοβαλοξίμη είναι μια ένωση συντονισμού που περιέχει ένα κέντρο  $\text{Co}^{\text{III}}$  με οκταεδρικό συντονισμό. Έχει θεωρηθεί ως υπόδειγμα ένωσης της βιταμίνης  $\text{B}_{12}$  για τη μελέτη των ιδιοτήτων και του μηχανισμού δράσης της βιταμίνης. Ανήκει σε μια κατηγορία συμπλοκών δις (διμεθυλογλυοξιμάτο) κοβαλτίου (III) με διαφορετικούς αξονικούς υποκαταστάτες, που ονομάζονται κοβαλοξίμες. Η χλωρο (πυριδίνη) κοβαλοξίμη είναι μια κίτρινη-καφέ σκόνη που είναι ελάχιστα διαλυτή στους περισσότερους διαλύτες, συμπεριλαμβανομένου του νερού.





**Εικόνα 9:** Η χημική δομή της ένωσης χλωρο

(πυριδίνη) κοβαλοξίμης



**Εικόνα 10:** Δείγμα της ένωσης χλωρο (πυριδίνη) κοβαλοξίμης, η οποία αποτελεί μια κίτρινη - καφέ σκόνη

Το σύμπλοκο υιοθετεί μια παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία. Το κοβάλτιο (III) συνδέεται με δύο διμεθυλ-γλυοξικά προσδέματα, δηλαδή, μονο-αποπρωτονιωμένη διμεθυλογλυοξίμη, στο ισημερινό επίπεδο.

Ολοκληρώνοντας τη σφαίρα συντονισμού, βρίσκεται ένα χλωρίδιο και μια πυριδίνη στις αξονικές θέσεις.

Η κοβαλοξίμη αποσυντίθεται αργά από οξέα και βάσεις. Με οξέα, τα προϊόντα αποσύνθεσης είναι διμεθυλογλυοξίμη, άλατα κοβαλτίου και πυριδίνη. Παρουσία βάσεων σχηματίζονται παράγωγα άλλων κοβαλοξίμων, συνήθως με την απελευθέρωση ιόντων χλωρίου.

Το σύμπλοκο δεν έχει καμία αντίδραση με αέριο υδρογόνο, και δεν μπορεί να μεταφέρει οξυγόνο όπως και η σαλκομίνη. Ωστόσο, θα αντιδράσει με υδρογόνο παρουσία υδροξειδίου του νατρίου, καταλυτικής ποσότητας μετάλλου λευκοχρύσου ή ανηγμένης κοβαλοξίμης, επομένως μόλις συμβεί η αναγωγή, η υδρογόνωση θα συνέβαινε πολύ πιο γρήγορα καθώς υπάρχει αυτόκαταλυση.

Τα προϊόντα αναγωγής κοβαλοξίμης εξαρτώνται από τις συνθήκες. Σε pH κοντά στο 7, σχηματίζεται μια κοβαλοξίμη με κέντρο Co(II). Με ένα υψηλότερο pH, το κέντρο κοβάλτιο θα ανάγονταν περαιτέρω προς το Co(I) κατάσταση, η οποία είναι πυρηνόφιλη.

Η αναφορά αυτή πραγματοποιείται διότι στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούνται σύμπλοκα της μορφής αυτής, της χλωρο (πυριδίνη) κοβαλοξίμης, όπως θα δούμε και στη συνέχεια.

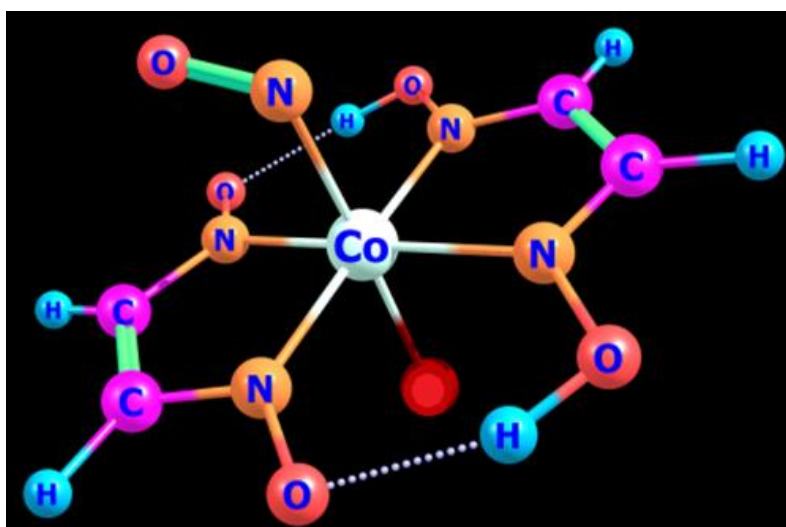
## 2. Μέθοδος - Υπολογιστικές Λεπτομέρειες

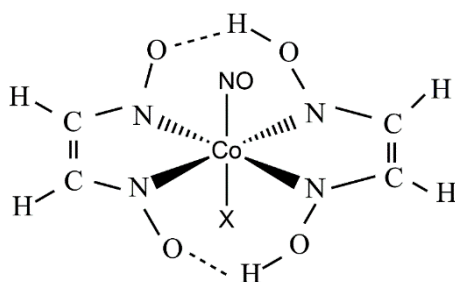
- Οι μελέτες έγιναν θεωρητικά, με τη χρήση κβαντομηχανικών μεθόδων υπολογισμού ηλεκτρονιακής δομής DFT.
- Οι γεωμετρίες όλων των συμπλόκων ενώσεων που μελετώνται βελτιστοποιούνται πλήρως τόσο στην αέρια φάση όσο και σε διαλύτη αιθανόλη. Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του συναρτησιακού (functional) PBE0 ενώ για όλα τα άτομα χρησιμοποιήθηκε το σύνολο βάσης 6-31G(d,p). Στο εξής η υπολογιστική μέθοδος θα αναφέρεται ως PBE0/6-31G(d,p). Υπολογίσθηκαν επίσης οι συχνότητες δόνησης (IR) στο ίδιο επίπεδο θεωρίας. Η απουσία φανταστικών συχνοτήτων δόνησης επιβεβαιώνει ότι οι βελτιστοποιημένες δομές είναι τοπικά ελάχιστα στην υπερεπιφάνεια δυναμικής ενέργειας.
- Επίσης υπολογίσθηκαν τα φάσματα NMR των υπό μελέτη συμπλόκων χρησιμοποιώντας τις βελτιστοποιημένες γεωμετρίες τους και τη μέθοδο **PBE0/6-31G(d,p)**.
- Γίνονται υπολογισμοί των φασμάτων απορρόφησης των υπό μελέτη συμπλόκων του NO που περιλαμβάνουν υπολογισμούς 30 διεγερμένων καταστάσεων, έτσι ώστε να διερευνηθεί από ποια από αυτές απελευθερώνεται NO υπό την επίδραση ακτινοβολίας UV-Vis. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι η Time Depended DFT

(TDDFT) στο επίπεδο θεωρίας PBE0/6-31G(d,p). Για τον υπολογισμό των φασμάτων UV-Vis λήφθηκε υπόψη στους υπολογισμούς και ο διαλύτης αιθανόλη.

- Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου κβαντικής χημείας ***Gaussian 09***.
- Επίσης, εφαρμόστηκε η μέθοδος κατανομής ηλεκτρονιακής πυκνότητας **NBO**. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τα προγράμματα **GUI, GaussView 5.0 και Chemcraft**.

Η μοριακή δομή των υπό μελέτη συμπλόκων φαίνεται στα παρακάτω σχήματα:





- X = Br, **1**  
 Cl, **2**  
 CN, **3**  
 CNH, **4**  
 CO, **5**  
 F, **6**  
 H<sub>2</sub>O, **7**  
 Me, **8**  
 N<sub>3</sub>, **9**  
 NH<sub>2</sub>, **10**  
 OCN, **11**  
 OH, **12**  
 PF<sub>3</sub>, **13**  
 PH<sub>3</sub>, **14**  
 SH, **15**

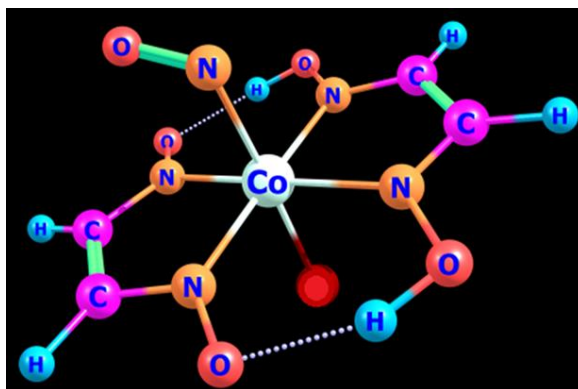
**Σχήμα 1:** Μοριακή δομή των συμπλόκων που μελετήθηκαν (πάνω) και συντακτικοί τύποι των υπό μελέτη συμπλόκων που φέρουν στη θέση X διάφορους υποκαταστάτες οι οποίοι παρουσιάζονται και απαριθμούνται.

Στο παραπάνω Σχήμα 1 δίνεται επίσης η απαρίθμηση των υπό έρευνα συμπλόκων, η οποία διατηρείται καθ' όλη την παρούσα εργασία σε αντίστοιχα σχήματα και πίνακες που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια.

### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

#### 3.1 Γεωμετρίες

Η βελτιστοποιημένη γεωμετρία των ενώσεων του κοβαλτίου που μελετήθηκαν, δίνεται στο σχήμα 2.



**Σχήμα 2:** Γεωμετρική δομή των υπό μελέτη συμπλόκων. Στην κόκκινη σημειωμένη θέση προσδένονται οι διαφορετικοί υποκαταστάτες.

Από το Σχήμα 2 παρατηρούμε ότι τα σύμπλοκα υιοθετούν μια παραμορφωμένη οκταεδρική γεωμετρία. Το Co(III) συνδέεται με δύο γλυοξιμικά ligands, δηλαδή, δι-αποπρωτονιωμένες γλυοξίμες, στο ισημερινό επίπεδο. Ολοκληρώνοντας τη σφαίρα συναρμογής, βρίσκεται μόριο οξειδίου του αζώτου και ένας από τους υποκαταστάτες στις αξονικές θέσεις. Το μήκος δεσμού Co-N κυμαίνεται από 1.697 έως 1.977 Å. Παρατηρείται επίσης ότι η γωνία  $\angle$ Co-N-O αποκλίνει από τη γραμμικότητα και κυμαίνεται περίπου από 116° έως και 169° γεγονός που παρατηρείται αν θεωρήσουμε το NO ως κατιονικό, NO<sup>+</sup> ή ανιονικό, NO<sup>-</sup>.

**Πίνακας 1:** Επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμών σε Å, γωνίες δεσμών σε °) των υπό μελέτη συμπλόκων.

Ένωση	R <sub>e</sub> (Co-N)	R <sub>e</sub> (N-O)	<Co-N-O
<b>1</b>	1,890	1,156	117,2
<b>2</b>	1,894	1,157	117,1
<b>3</b>	1,959	1,149	116,4
<b>4</b>	1,961	1,149	116,3
<b>5</b>	1,976	1,146	116,9
<b>6</b>	1,902	1,156	116,8
<b>7</b>	1,808	1,181	118,9
<b>8</b>	1,697	1,112	169,3
<b>9</b>	1,894	1,148	118,5
<b>10</b>	1,699	1,111	165,4
<b>11</b>	1,893	1,154	116,4
<b>12</b>	1,922	1,151	116,9
<b>13</b>	1,973	1,145	117,2
<b>14</b>	1,951	1,149	116,7
<b>15</b>	1,904	1,150	117,9

**Πίνακας 2:** Επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμών σε Å, γωνίες δεσμών σε °) των υπό μελέτη συμπλόκων παρουσία αιθανόλης.

Ένωση	Re(Co-N)	Re(N-O)	<Co-N-O
1	1,901	1,154	116,9
2	1,900	1,155	116,8
3	1,960	1,149	116,4
4	1,961	1,149	116,3
5	1,977	1,146	116,9
6	1,907	1,154	116,5
7	1,807	1,181	118,9
8	1,697	1,113	169,3
9	1,893	1,148	118,5
10	1,698	1,111	165,3
11	1,893	1,154	116,4
12	1,922	1,152	116,9
13	1,975	1,145	117,1
14	1,952	1,148	116,7
15	1,904	1,151	117,9



## 3.2 Ηλεκτρονικές Ιδιότητες

Στον Πίνακα 3 δίνονται τα φυσικά φορτία των ατόμων των ενώσεων που μελετήθηκαν όπως υπολογίσθηκαν με τη μέθοδο NBO.

Παρατηρούμε ότι, το φορτίο του μετάλλου είναι κατά μέσο όρο παρόμοιο παρουσία της πλειονότητας των υποκαταστατών. Μόνο για παράδειγμα, παρουσία του υποκαταστάτη -F (6), το κατιόν Co(III), παρουσιάζει αύξηση του θετικού του φορτίου. Αντιθέτως, παρουσία του υποκαταστάτη -PF<sub>3</sub> (13), το κατιόν του Co(III), παρουσιάζει μείωση του θετικού του φορτίου. Παρόμοια, παρατηρώντας και τα φορτία των άλλων ατόμων βλέπουμε για παράδειγμα παρουσία του υποκαταστάτη -F (6), το άτομο του αζώτου παρουσιάζει μία από τις μεγαλύτερες μειώσεις του θετικού του φορτίου. Γενικά, το φορτίο του Co κυμαίνεται από 0.694 έως 1.023. Τα φορτία πάνω στα άτομα του ligand NO, N και O κυμαίνονται από 0.026 έως 0.336 και -0.165 έως 0.002 αντίστοιχα.

**Πίνακας 3:** Φορτία των ατόμων των ενώσεων που μελετήθηκαν, και υπολογίσθηκαν με τη μέθοδο NBO. Όπου  $Q_x$  το φορτίο του εκάστοτε υποκαταστάτη X.

<i>Ένωση</i>	$Q_{C_0}$	$Q_N$	$Q_O$	$Q_X$
<b>1</b>	0,694	0,093	-0,045	-0,164
<b>2</b>	0,721	0,093	-0,047	-0,246
<b>3</b>	0,731	0,104	-0,027	0,188
<b>4</b>	0,788	0,139	-0,005	0,406
<b>5</b>	0,765	0,150	-0,002	0,429
<b>6</b>	1,023	0,095	-0,039	-0,423
<b>7</b>	0,914	0,026	-0,165	-0,586
<b>8</b>	0,793	0,327	-0,096	-0,495
<b>9</b>	0,925	0,113	-0,028	-0,462
<b>10</b>	0,851	0,336	-0,077	-0,630
<b>11</b>	0,997	0,099	-0,044	-0,571
<b>12</b>	0,959	0,096	-0,031	-0,634
<b>13</b>	0,572	0,148	0,002	1,293
<b>14</b>	0,751	0,141	0,002	0,187
<b>15</b>	0,696	0,100	-0,032	-0,133

**Πίνακας 4:** Οι διαμορφώσεις ηλεκτρονίων των εξωτερικών στοιβάδων των ατόμων των συμπλόκων.

Ένωση	<i>nec</i> (Co)	<i>nec</i> N	<i>nec</i> O	<i>nec</i> X
<b>1</b>	4s <sup>0.39</sup> 3d <sup>7.39</sup> 4p <sup>0.82</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.56</sup> 2p <sup>3.16</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.34</sup>	4s <sup>1.89</sup> 4p <sup>5.31</sup>
<b>2</b>	4s <sup>0.38</sup> 3d <sup>7.37</sup> 4p <sup>0.79</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.56</sup> 2p <sup>3.16</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.35</sup>	3s <sup>1.89</sup> 3p <sup>5.42</sup>
<b>3</b>	4s <sup>0.39</sup> 3d <sup>7.38</sup> 4p <sup>0.82</sup> 5s <sup>0.01</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.56</sup> 2p <sup>3.14</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.33</sup>	2s <sup>1.08</sup> 2p <sup>2.83</sup>
<b>4</b>	4s <sup>0.39</sup> 3d <sup>7.38</sup> 4p <sup>0.83</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.57</sup> 2p <sup>3.11</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.30</sup>	2s <sup>1.18</sup> 2p <sup>2.40</sup>
<b>5</b>	4s <sup>0.40</sup> 3d <sup>7.41</sup> 4p <sup>0.85</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.58</sup> 2p <sup>3.09</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.30</sup>	2s <sup>1.26</sup> 2p <sup>2.05</sup>
<b>6</b>	4s <sup>0.34</sup> 3d <sup>7.29</sup> 4p <sup>0.70</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.57</sup> 2p <sup>3.16</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.34</sup>	2s <sup>1.90</sup> 2p <sup>5.56</sup>
<b>7</b>	4s <sup>0.34</sup> 3d <sup>7.43</sup> 4p <sup>0.65</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.57</sup> 2p <sup>3.23</sup>	2s <sup>1.73</sup> 2p <sup>4.46</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>5.17</sup>
<b>8</b>	4s <sup>0.35</sup> 3d <sup>7.39</sup> 4p <sup>0.84</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.42</sup> 2p <sup>3.10</sup>	2s <sup>1.70</sup> 2p <sup>4.23</sup>	2s <sup>1.22</sup> 2p <sup>3.50</sup>
<b>9</b>	4s <sup>0.36</sup> 3d <sup>7.37</sup> 4p <sup>0.74</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.55</sup> 2p <sup>3.14</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.32</sup>	2s <sup>1.52</sup> 2p <sup>3.81</sup>
<b>10</b>	4s <sup>0.36</sup> 3d <sup>7.35</sup> 4p <sup>0.81</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.42</sup> 2p <sup>3.10</sup>	2s <sup>1.70</sup> 2p <sup>4.22</sup>	2s <sup>1.56</sup> 2p <sup>4.28</sup>
<b>11</b>	4s <sup>0.34</sup> 3d <sup>7.35</sup> 4p <sup>0.68</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.57</sup> 2p <sup>3.15</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.34</sup>	2s <sup>1.66</sup> 2p <sup>4.93</sup>
<b>12</b>	4s <sup>0.35</sup> 3d <sup>7.32</sup> 4p <sup>0.72</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.56</sup> 2p <sup>3.15</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.33</sup>	2s <sup>1.77</sup> 2p <sup>5.03</sup>
<b>13</b>	4s <sup>0.44</sup> 3d <sup>7.44</sup> 4p <sup>0.91</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.58</sup> 2p <sup>3.09</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.30</sup>	3s <sup>1.19</sup> 3p <sup>1.57</sup>
<b>14</b>	4s <sup>0.40</sup> 3d <sup>7.42</sup> 4p <sup>0.84</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.57</sup> 2p <sup>3.10</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.30</sup>	3s <sup>1.37</sup> 3p <sup>3.34</sup>
<b>15</b>	4s <sup>0.39</sup> 3d <sup>7.41</sup> 4p <sup>0.81</sup> 5p <sup>0.01</sup>	2s <sup>1.55</sup> 2p <sup>3.15</sup>	2s <sup>1.72</sup> 2p <sup>4.33</sup>	3s <sup>1.76</sup> 3p <sup>4.47</sup>

Στον Πίνακα 4 δίνονται οι ηλεκτρονικές διαμορφώσεις των Co, N, O και του ligand X όπως υπολογίστηκαν με τη μέθοδο NBO.

**Πίνακας 5:** Τιμές τανυστών χημικής προστασίας NMR όπως υπολογίσθηκαν στο επίπεδο θεωρίας PBE0/6-31G(d,p).

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}}$ Co	$\sigma^{\text{iso}}$ N	$\sigma^{\text{iso}}$ O
1	-12318	-1033	-1470
2	-13058	-1033	-1495
3	-11074	-1079	-1456
4	-11664	-911	-1387
5	-11929	-804	-1323
6	-13860	-1142	-1549
7	-12315	-1397	-2185
8	-6503	-83	-84
9	-11643	-965	-1352
10	-6872	-147	-189
11	-13431	-1019	-1509
12	-12285	-1150	-1504
13	-12321	-821	-1348
14	-11694	-925	-1370
15	-10944	-1028	-1385

Στον Πίνακα 5 δίνεται η ισοτροπική χημική προστασία του κεντρικού μετάλλου, στην πλειονότητα των ενώσεων, η οποία κυμαίνεται σε τιμές από -10944 έως -13860 ppm. Μόνο σε δύο χαρακτηριστικές περιπτώσεις η τιμή της ισοτροπικής χημικής προστασίας αυξάνεται σημαντικά. Παρουσία του υποκαταστάτη -Me σε αξονική θέση ως προς το μέταλλο ισοτροπική χημική προστασία είναι ίση με -6503 ppm και παρουσία του υποκαταστάτη -NH<sub>2</sub> η ισοτροπική χημική προστασία ισούται με -6872 ppm.

Παράλληλα, από τον ίδιο πίνακα παρατηρούμε ότι η ισοτροπική χημική προστασία του αζώτου N του υποκαταστάτη -NO που βρίσκεται σε αξονική θέση ως προς το μέταλλο, κυμαίνεται σε τιμές από -804 έως -1397 ppm. Αντίστοιχα, παρουσία του υποκαταστάτη -Me σε trans θέση ως προς το -NO η τιμή της ισοτροπικής χημικής προστασίας ανέρχεται σε -83 ppm και παρουσία του υποκαταστάτη -NH<sub>2</sub> σε trans θέση ως προς το -NO, η ισοτροπική χημική προστασία είναι -147 ppm.

Στον Πίνακα 6 δίνονται οι ενέργειες διάσπασης του δεσμού Co-N.

**Πίνακας 6:** Ενέργειες διάσπασης του δεσμού Co-N όπως υπολογίστηκαν στο επίπεδο θεωρίας PBE0/6-31G(d,p).

Σύμπλοκο με ligand	Ε <sub>ένωσης</sub> με Re(Co- N) = 6A°	Ε <sub>ένωσης</sub>	Ε διάσπασης δεσμού Co-N (kcal/mol)
-Br	-4758,269891	-4758,335153	-41,0
-Cl	-2646,902143	-2646,968151	-41,4
-CN	-2279,676701	-2279,718873	-26,5
-CNH	-2280,071954	-2280,123741	-32,5
-CO	-2299,932469	-2299,985503	-33,3
-F	-2286,604049	-2286,663506	-37,3
-H <sub>2</sub> O	-2263,480024	-2263,604257	-78,0
-Me	-2226,809846	-2226,858090	-30,3
-N <sub>3</sub>	-2350,965628	-2351,010733	-28,3
-OCN	-2354,812402	-2354,872184	-37,5
-OH	-2262,686449	-2262,730983	-27,9
-PF <sub>3</sub>	-2827,278593	-2827,331747	-33,4
-PH <sub>3</sub>	-2529,757249	-2529,808107	-31,9
-SH	-2585,590309	-2585,638887	-30,5

**Πίνακας 7:** Τα φυσικά φορτία των ατόμων Co και N (του υποκαταστάτη -NO) όπως υπολογίσθηκαν με τη μέθοδο NBO στο επίπεδο θεωρίας PBE0/6-31G(d,p).

Σύμπλοκο	$Q_{Co}$	$Q_N$
1	0.392	0.232
2	0.454	0.228
3	0.408	0.243
4	0.392	0.269
5	0.345	0.276
6	0.659	0.216
7	0.576	0.155
8	0.414	0.405
9	0.530	0.254
10	0.473	0.412
11	0.620	0.230
12	0.606	0.228
13	0.203	0.276
14	0.335	0.276
15	0.385	0.246

Στον Πίνακα 7 δίνονται τα φυσικά φορτία NBO του κεντρικού μετάλλου Co καθώς επίσης του ατόμου δότη N του ligand NO. Παρατηρούμε ότι τα φυσικά φορτία έχουν θετικές τιμές και κυμαίνονται για το μεν Co από 0.203 έως 0.659 για το δε N από 0.155 έως 0.412.

### 3.3 Τρανσφιλικότητα

Για τις σύμπλοκες ενώσεις με NO που μελετήσαμε, φτιάξαμε μια ποσοτική κλίμακα με την έννοια της τρανσφιλικότητας, η οποία βασίζεται στη διαφορά των τιμών του  $\Delta\sigma$  του ατόμου δότη του ligand, που στη περίπτωση μας είναι το  $^{15}\text{N}$  των συμπλόκων  $[\text{Co}(\text{oxime})(\text{NO})\text{L}]$ , μείον την τιμή του ίδιου ατόμου δότη στο σύμπλοκο αναφοράς  $[\text{Co}(\text{oxime})(\text{NO})]$ :

$$\Delta\sigma = \sigma[\text{Co}(\text{oxime})(\text{NO})\text{L}] - \sigma[\text{Co}(\text{oxime})(\text{NO})]$$

Η τρανσφιλικότητα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, μπορεί να αντικαταστήσει ή να δώσει περιγραφή των φαινομένων των δυο εννοιών trans effect & trans influence με βάση τη φασματοσκοπία NMR. Η τρανσφιλικότητα μπορεί να ορισθεί και ως η ισχύς της φιλικότητας της θέσης συναρμογής ενός ligand ως προς τη θέση trans προς αυτή. Ουσιαστικά η τρανσφιλικότητα μπορεί να συμπυκνώσει τις δυο παραμέτρους trans effect & trans influence σε μια η οποία μπορεί να υπολογισθεί με βάση τη φασματοσκοπία NMR.

**Πίνακας 8:** Τιμές του ταυνοστή χημικής προστασίας,  $\Delta\sigma$  του κεντρικού μετάλλου Co των υπό μελέτη συμπλόκων.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}} \text{Co}$	$\sigma^{\text{iso}} \text{Co}_{\text{ref.}}$	$\Delta\sigma$
<b>1</b>	-12318	-15669	3351
<b>2</b>	-13058	-15669	2610
<b>3</b>	-11074	-15669	4594
<b>4</b>	-11664	-15669	4005
<b>5</b>	-11929	-15669	3740
<b>6</b>	-13860	-15669	1809
<b>7</b>	-12315	-15669	3354
<b>8</b>	-6503	-15669	9166
<b>9</b>	-11643	-15669	4026
<b>10</b>	-6872	-15669	8796
<b>11</b>	-13431	-15669	2238
<b>12</b>	-12285	-15669	3384
<b>13</b>	-12321	-15669	3348
<b>14</b>	-11694	-15669	3974
<b>15</b>	-10944	-15669	4725



**Πίνακας 9:** Ο υπολογισμός του τανυστή χημικής προστασίας,  $\Delta\sigma$  του ατόμου  $^{15}\text{N}$  (του NO) των υπό μελέτη συμπλόκων.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}} \text{N}$	$\sigma^{\text{iso}} \text{N}_{\text{ref.}}$	$\Delta\sigma$
1	-1033	-854	-179
2	-1033	-854	-179
3	-1079	-854	-225
4	-911	-854	-57
5	-804	-854	50
6	-1142	-854	-288
7	-1397	-854	-543
8	-83	-854	771
9	-965	-854	-111
10	-147	-854	707
11	-1019	-854	-165
12	-1150	-854	-296
13	-821	-854	33
14	-925	-854	-72
15	-1028	-854	-174

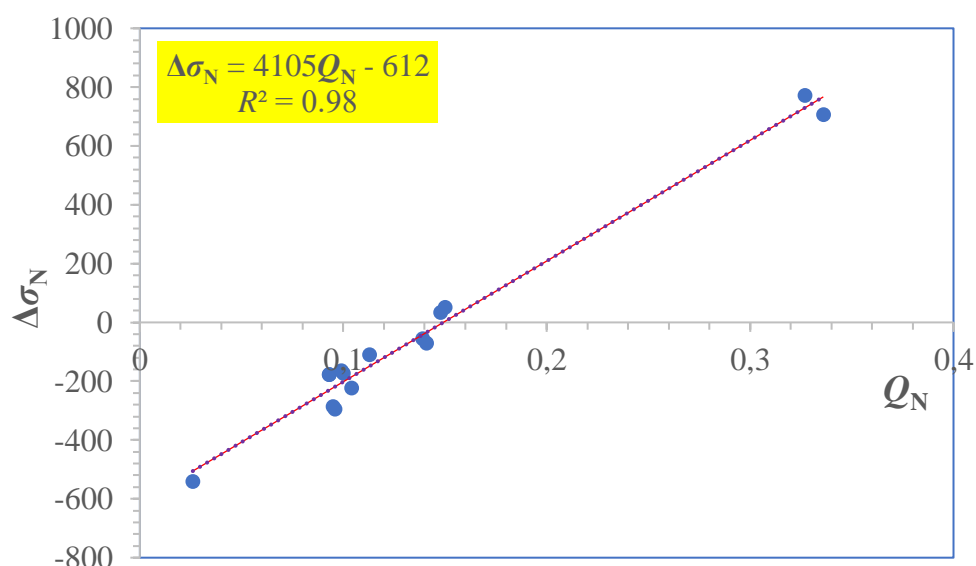
**Πίνακας 10:** Ο υπολογισμός του ταυιστή χημικής προστασίας,  $\Delta\sigma$  του ατόμου  $^{16}\text{O}$  (του NO) των υπό μελέτη συμπλόκων.

Ένωση	$\sigma^{iso16O}$	$\sigma^{isoO_{ref.}}$	$\Delta\sigma$
1	-1470	-1454	-16
2	-1495	-1454	-41
3	-1456	-1454	-2
4	-1387	-1454	68
5	-1323	-1454	131
6	-1549	-1454	-95
7	-2185	-1454	-731
8	-84	-1454	1370
9	-1352	-1454	102
10	-189	-1454	1266
11	-1509	-1454	-55
12	-1504	-1454	-50
13	-1348	-1454	106
14	-1370	-1454	84
15	-1385	-1454	69

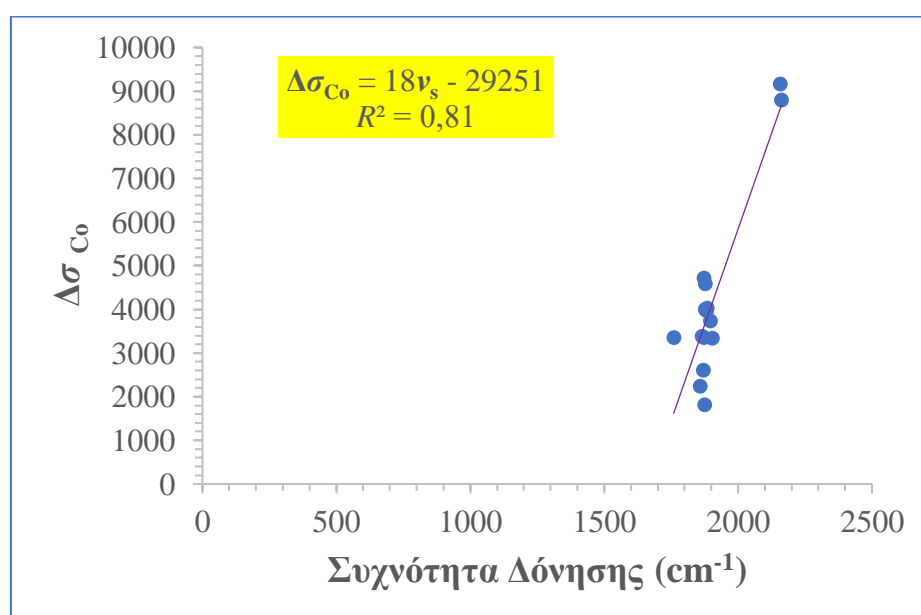
Στη συνέχεια κάναμε γραμμικές συσχετίσεις της  $\Delta\sigma$  με διάφορες παραμέτρους, όπως είναι τα φορτία NBO,  $Q$  πάνω στα άτομα Co, N και O, τα μήκη δεσμών Co-N & N-O, οι τάξεις δεσμού Wiberg, WBI των δεσμών αυτών, οι συχνότητες δόνησης IR των ίδιων δεσμών καθώς επίσης και με τη γωνία δεσμών <Co-N-O. Παρουσιάζονται στη συνέχεια μερικές από τις

συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν, ενώ όλες οι υπόλοιπες απεικονίζονται στο παράρτημα στο τέλος της εργασίας.

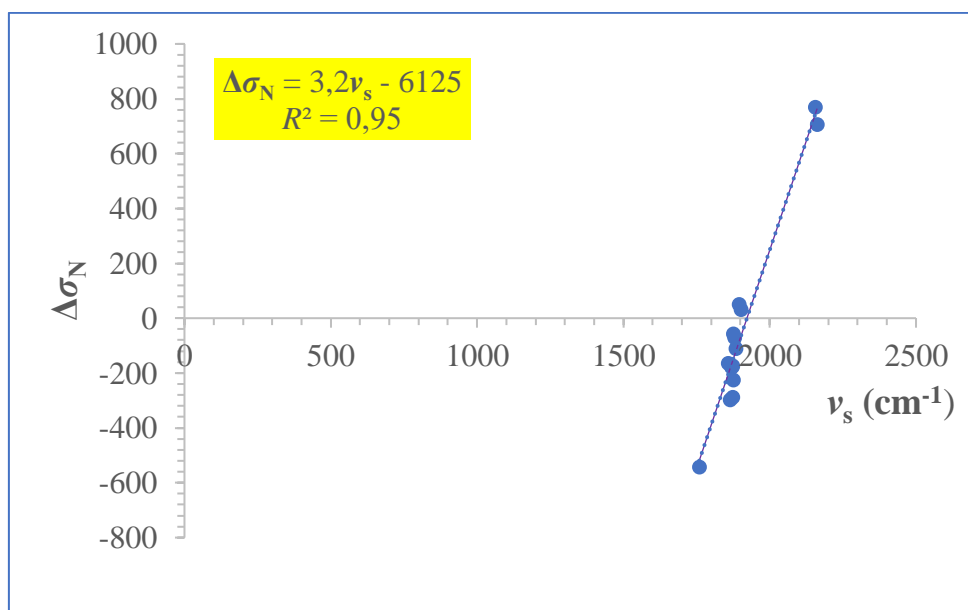
**Σχήμα 3:** Γραμμική συσχέτιση του τανυστή χημικής προστασίας  $\Delta\sigma$  του ατόμου δότη  $^{15}\text{N}$  του NO με το φορτίο  $Q_N$ .



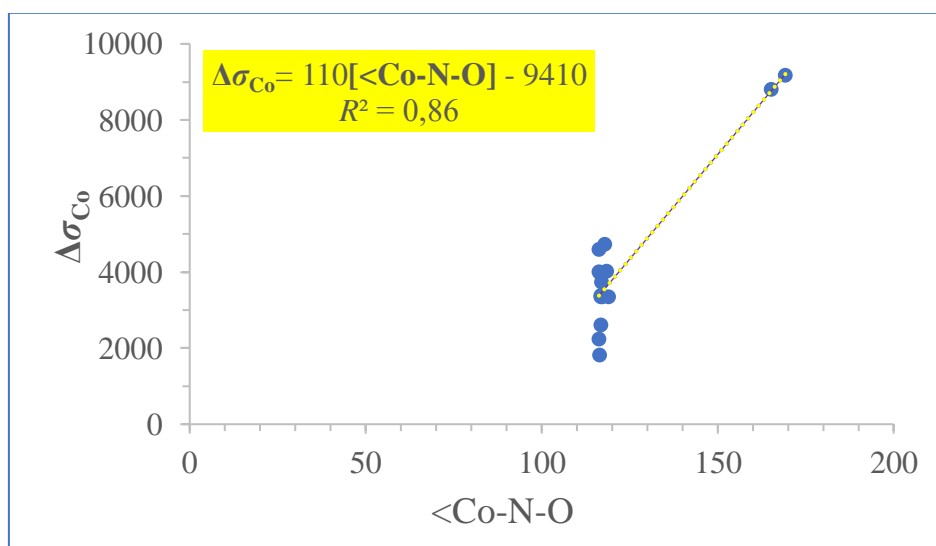
**Σχήμα 4:** Γραμμική συσχέτιση του τανυστή χημικής προστασίας  $\Delta\sigma$  του μετάλλου Co με τη συχνότητα συμμετρικής δόνησης του NO ( $\nu_s$ ).



**Σχήμα 5:** Γραμμική συσχέτιση του τανυστή χημικής προστασίας  $\Delta\sigma$  του ατόμου  $^{15}\text{N}$  (του NO) με τη συχνότητα συμμετρικής δόνησης του NO ( $\nu_s$ ).

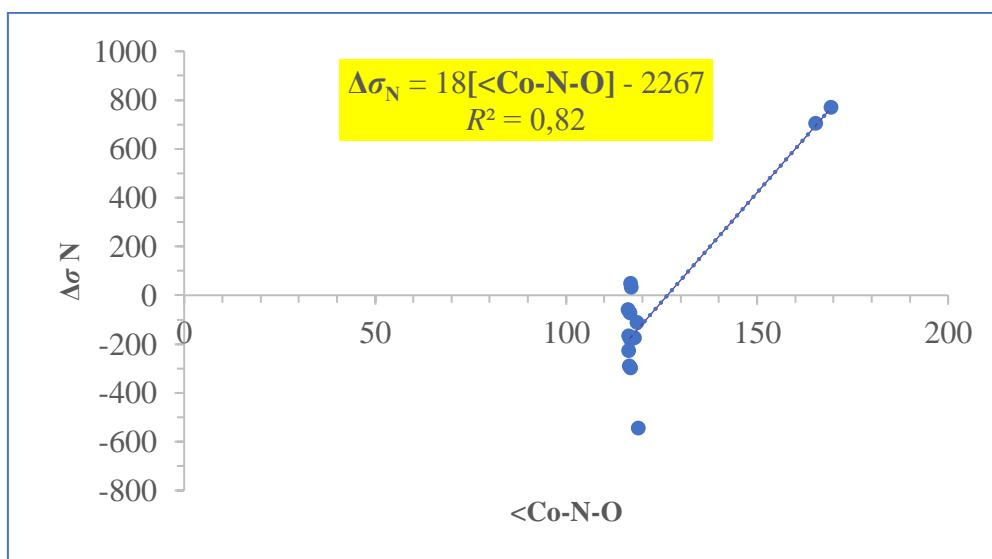


**Σχήμα 6:** Γραμμική συσχέτιση του τανυστή χημικής προστασίας  $\Delta\sigma$  του μετάλλου Co με τη γωνία δεσμών  $\langle\text{Co-N-O}\rangle$ .



**Σχήμα 7:** Γραμμική συσχέτιση του τανυστή χημικής προστασίας

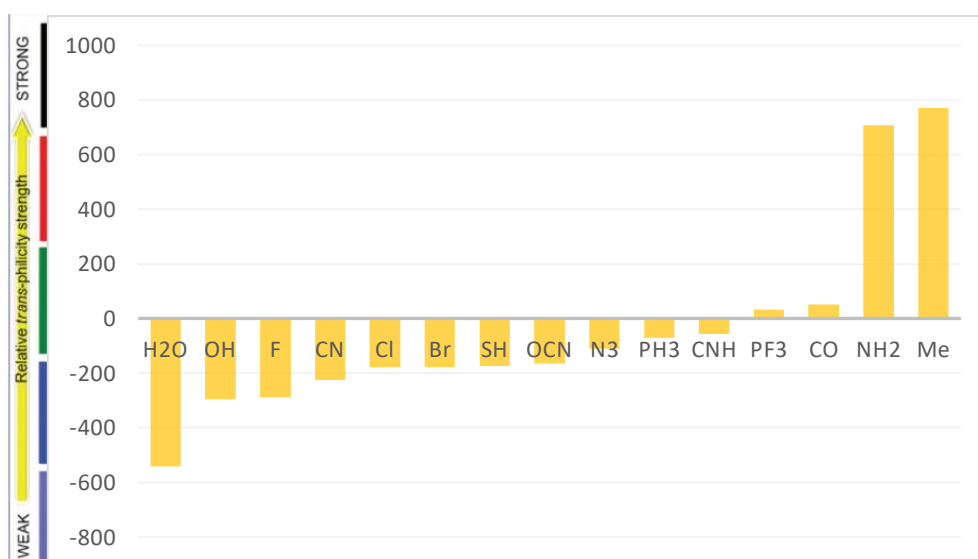
$\Delta\sigma$  του ατόμου  $^{15}\text{N}$  (του NO) με τη γωνία δεσμών  $\langle\text{Co-N-O}\rangle$ .



Από τις γραμμικές συσχετίσεις η καλύτερη είναι με το φορτίο  $Q_{\text{N}}$ . Η συσχέτιση αυτή μας δείχνει ότι όσο αυξάνεται το θετικό φορτίο στο N ή αλλιώς όσο μειώνεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα πάνω σε αυτό έχουμε αύξηση της χημικής προστασίας,  $\Delta\sigma_{\text{N}}$ . Επίσης, καλές συσχετίσεις έχουμε με τα μήκη δεσμών Co-N & N-O καθώς επίσης και με τις αντίστοιχες συχνότητες δόνησης τους IR. Αυτές οι παράμετροι χρησιμοποιούνται για να περιγραφούν τα trans effect & trans influence. Αυτό δείχνει ότι η τρανσφιλικότητα συμβαδίζει ή έχει την ίδια τάση και μπορεί να περιγράψει τα trans effect & trans influence. Η πολύ καλή συσχέτιση με το φορτίο  $Q_{\text{N}}$  δείχνει ότι η τρανσφιλικότητα σχετίζεται και με την ηλεκτροστατική φύση του δεσμού συναρμογής Co-N. Αξιοσημείωτη είναι επίσης, η πολύ καλή

γραμμική συσχέτιση με τη γωνία δεσμών  $\angle\text{Co-N-O}$ . Με άλλα λόγια, η γωνία αυτή καθορίζεται ως ένα βαθμό από τη φύση του ligand που είναι σε θέση trans ως προς το NO. Δηλαδή, η τρανσφιλικότητα του trans ligand καθορίζει τη γωνία  $\angle\text{Co-N-O}$  και όσο μεγαλύτερη είναι τόσο πιο κοντά στη γραμμικότητα θα πλησιάζει το NO. Από την άλλη μεριά, καλές συσχετίσεις έχουμε στα WBI των δεσμών, δείχνοντας ότι η τρανσφιλικότητα εκφράζει και την ομοιοπολική φύση των δεσμών συναρμογής. Το ίδιο αντικατοπτρίζουν και οι συσχετίσεις με τις συχνότητες δόνησης IR των δεσμών Co-N & N-O.

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται οι τιμές των τανυστών χημικής προστασίας  $\Delta\sigma$  του NO στα υπό μελέτη σύμπλοκα με τα διαφορετικά ligands. Όσο μικρότερη η τιμή του  $\Delta\sigma$  τόσο μικρότερη η trans influence και το trans effect.



Ακολουθεί η ανισότητα τρανσφιλικότητας:

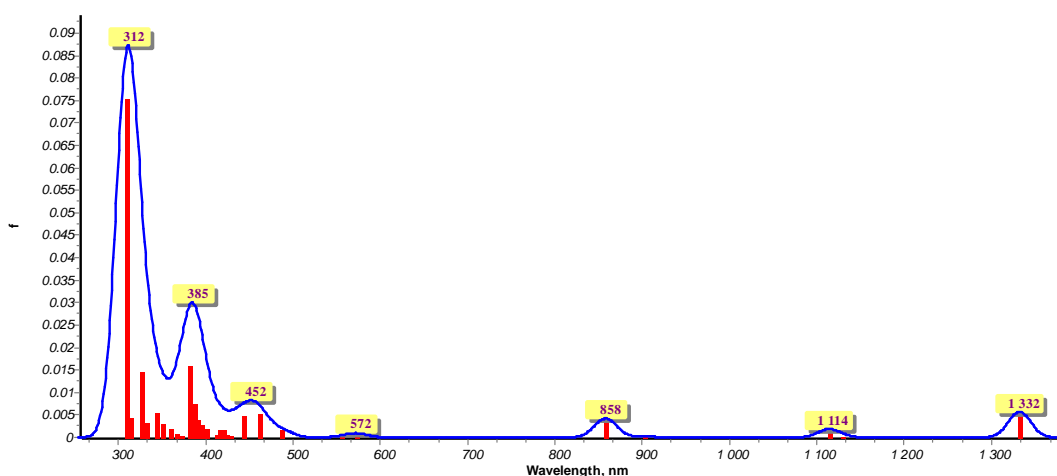


Παρατηρούμε ότι την ισχυρότερη τρανσφιλικότητα εμφανίζουν τα ligands CO, NH<sub>2</sub> και Me και επομένως αυτά θα είναι προτιμητέα έτσι ώστε να αποβάλλεται το ligand NO. Αντίθετα, ligands όπως είναι τα H<sub>2</sub>O, OH και F που εμφανίζουν μικρή τρανσφιλικότητα δεν είναι καλό να χρησιμοποιηθούν διότι ο δεσμός Co-NO θα είναι σχετικά ισχυρότερος και το NO θα αποβάλλεται δυσκολότερα.

### 3.4 Φασματοσκοπία UV-Vis

Για τις σύμπλοκες ενώσεις με NO που μελετήσαμε, υπολογίσαμε τα φάσματα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis).

**Σχήμα 8:** Προσομοιωμένο φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **1** (L=-Br).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 8, η κορυφή στα 309 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 309 nm, αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση.

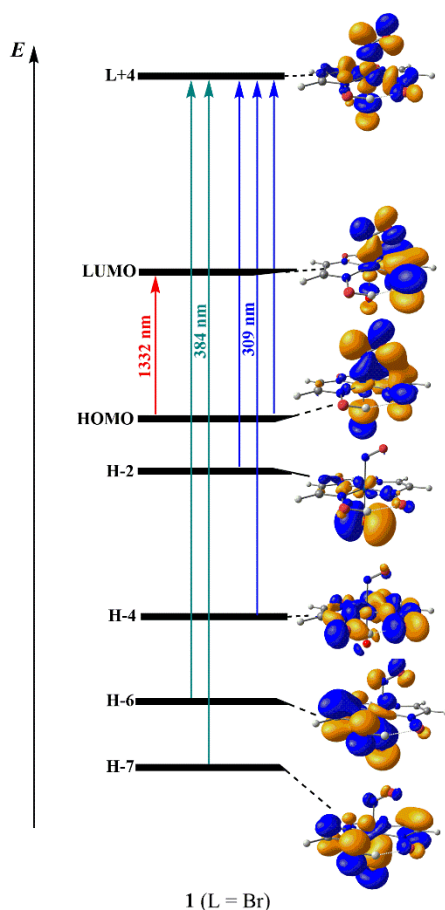
Στο Σχήμα 9 απεικονίζονται οι μεταπτώσεις που λαμβάνουν χώρα στο φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) για την ίδια ένωση **1** (L=-Br). Από αυτή τη σχηματική αναπαράσταση, παρατηρούμε ότι η μετάπτωση HOMO  $\rightarrow$  (L+4) στο μήκος κύματος 309 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Επίσης, και η μετάπτωση



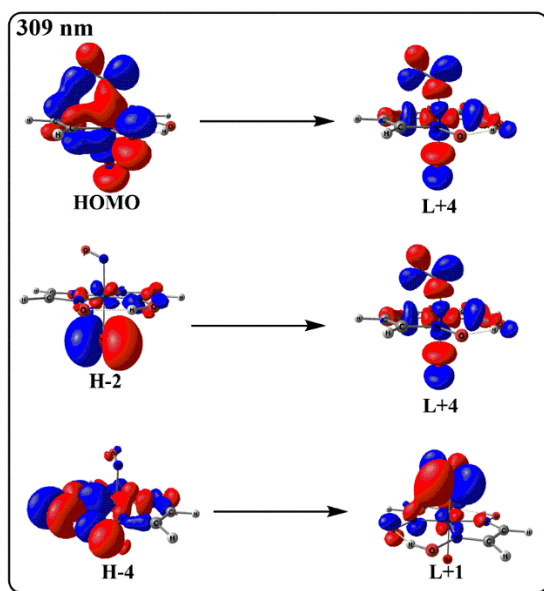
HOMO  $\rightarrow$  LUMO στο μήκος κύματος 1332 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N.

Η κορυφή στα 309 nm μπορεί να αποδοθεί ως MLCT/LL' με βάση τον εντοπισμό των σχετικών MOs. Η κορυφή στα 384 nm LL' ενώ τέλος, η κορυφή στα 1332 nm χαρακτηρίζεται ως MLCT/IL.

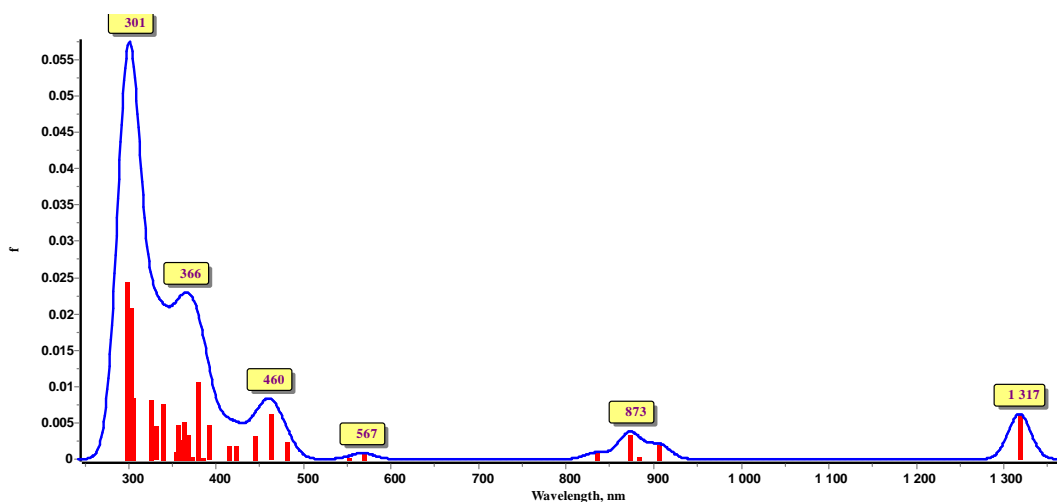
**Σχήμα 9:** Σχηματική αναπαράσταση των μεταπτώσεων που λαμβάνουν χώρα στο φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **1** (L=Br).



Πιο συγκεκριμένα, στην εικόνα που ακολουθεί απεικονίζονται συγκεκριμένα οι ηλεκτρονικές μεταπτώσεις μεταξύ τροχιακών για την κορυφή 309 nm της ένωσης **1** (L=-Br).



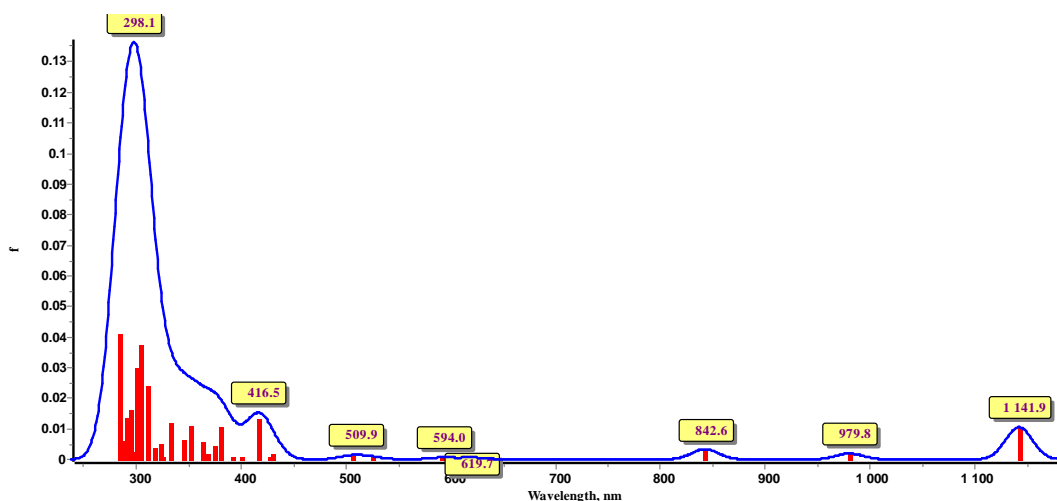
**Σχήμα 10:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **2** (L=-Cl).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 10, η κορυφή στα 355,79nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι

αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 355,79nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1317nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1332nm είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, η κορυφή σε μήκος κύματος 873 nm είναι MLCT/IL/LL'. Η κορυφή σε μήκος κύματος 567 nm είναι MLCT/IL/LL'. Επίσης, σε μήκος κύματος 460 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, σε μήκος κύματος 301 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

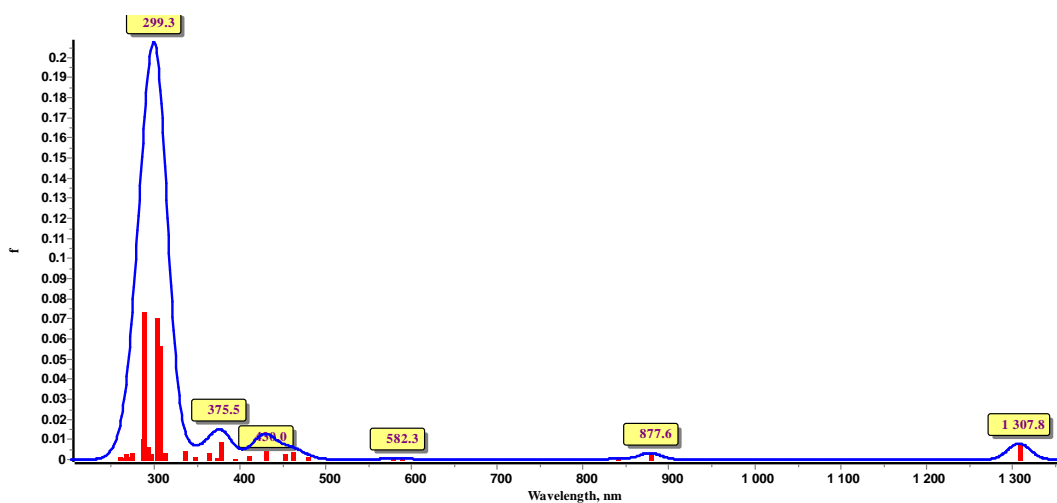
**Σχήμα 11:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **3** (L=-CN).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 11, η κορυφή στα 286,84nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος

κύματος 286,84nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1142 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1142nm είναι MLCT/MC. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 980nm είναι MLCT/IL/LL'. Αντίστοιχα, η κορυφή στα 843 nm είναι MLCT/MC. Τέλος, σε μήκος κύματος 594 nm, 506 nm και 416 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/LL'.

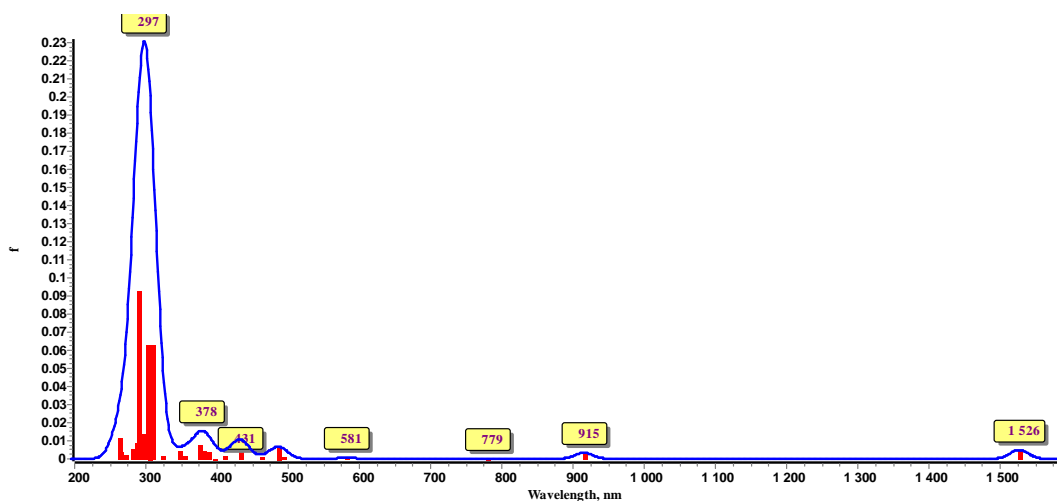
**Σχήμα 12:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **4** (L=-CNH).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 12, η κορυφή στα 286 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 286 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1308 nm

οδηγεί σε ΜΟ που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1308nm είναι MLCT/IL. Η κορυφή σε μήκος κύματος 877 nm και 582 nm είναι MLCT/MC. Τέλος, σε μήκος κύματος 450 nm και 376 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

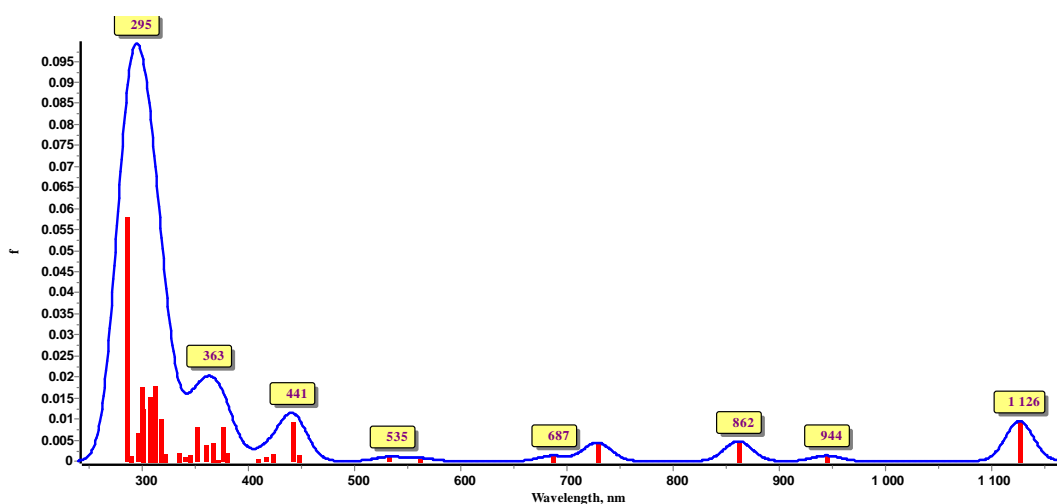
**Σχήμα 13:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **5** (L=-CO).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 13, η κορυφή στα 297 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 297 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1526 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/LL'. Η κορυφή στο μήκος κύματος 915 nm είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, σε μήκος κύματος 431 nm το είδος της

κορυφής είναι MLCT/IL. Τέλος σε μήκος κύματος 378 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

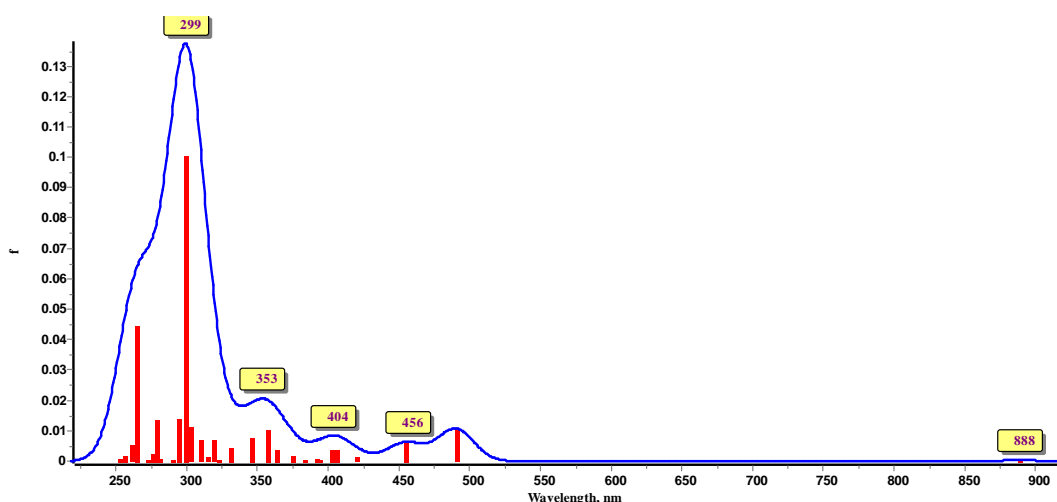
**Σχήμα 14:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **6** (L=-F).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 14, η κορυφή στα 289 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 289 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1126 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1126 nm είναι MLCT/MC. Η κορυφή στο μήκος κύματος 944 nm είναι MLCT/IL/LL'. Επιπλέον, η κορυφή στο μήκος κύματος 862 nm είναι MLCT– MC. Σε μήκος κύματος 687 nm, 535

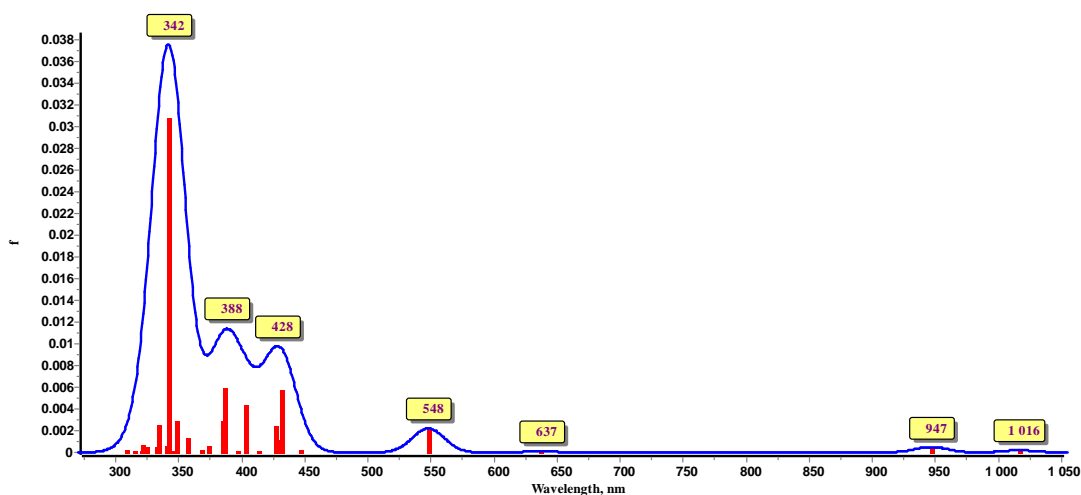
nm και 441 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, σε μήκος κύματος 366 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/LL'.

**Σχήμα 15:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **7** (L=-H<sub>2</sub>O).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 15, η κορυφή στα 319 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 319 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO  $\rightarrow$  LUMO στο μήκος κύματος 456 nm είναι LMCT. Η κορυφή στο μήκος κύματος 888 nm και 404 nm είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, στο μήκος κύματος 353 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

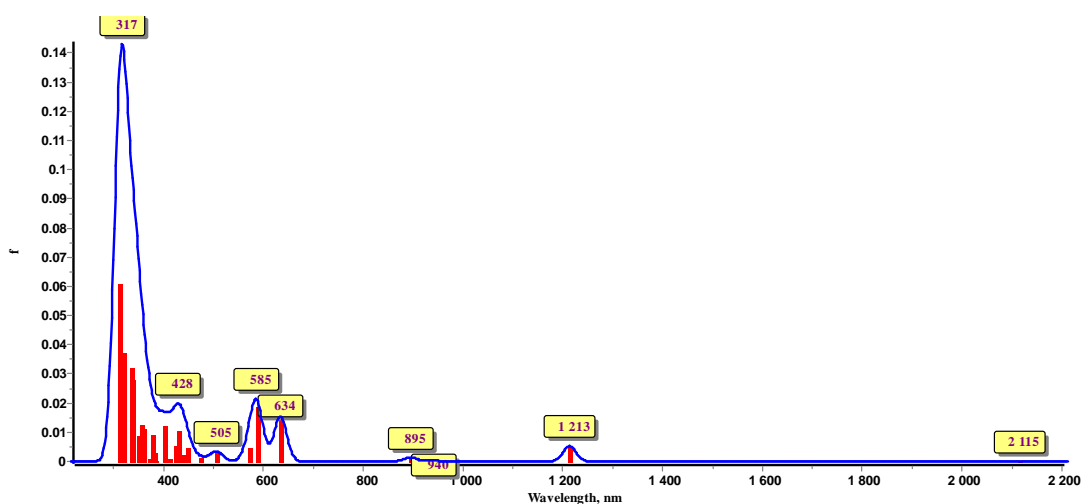
**Σχήμα 16:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **8** (L=-Me).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 16, η κορυφή στα 309 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 309 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επιπλέον, σε μήκος κύματος 1016 nm, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO → LUMO είναι LMCT. Αντίστοιχα, στο μήκος κύματος 947 nm, 548 nm, 428 nm και 388 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

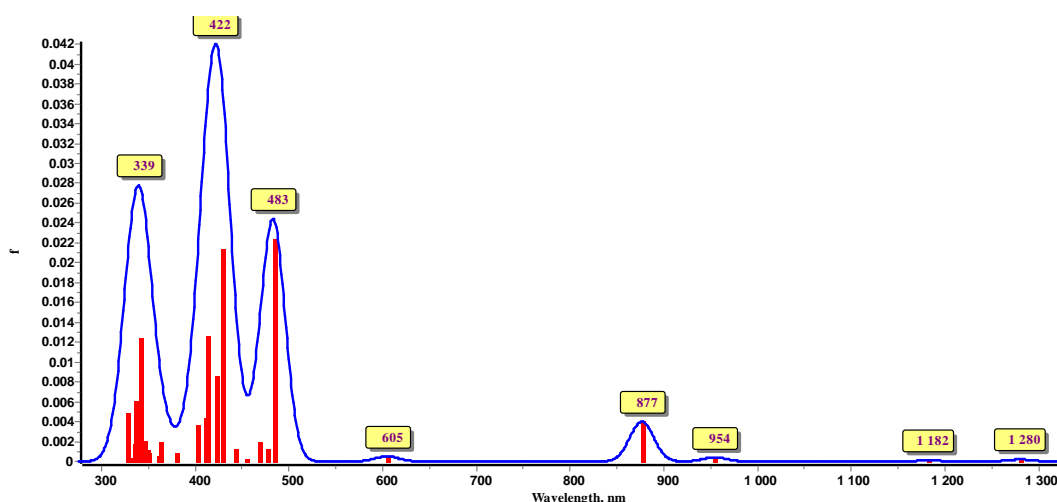


**Σχήμα 17:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **9** (L=-N<sub>3</sub>).



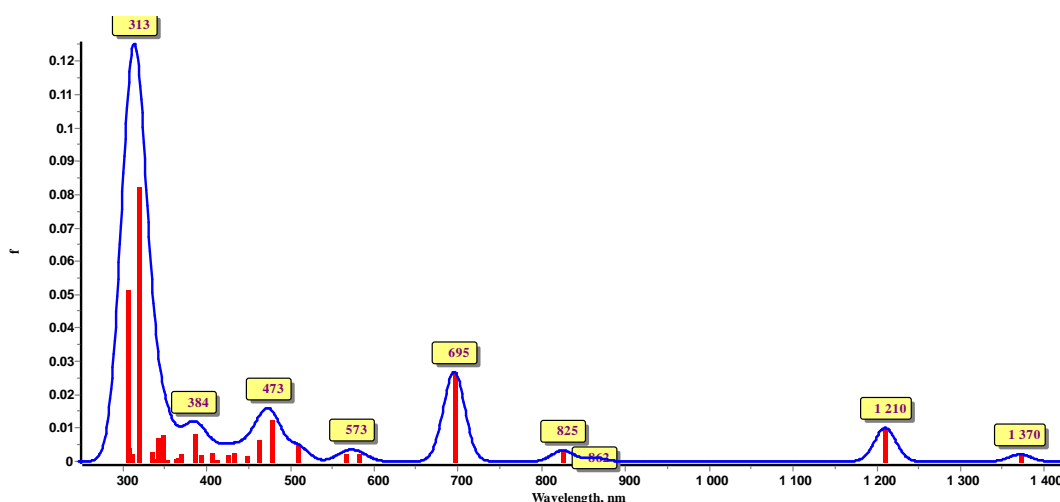
Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 17, η κορυφή στα 319 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 319 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επιπλέον, σε μήκος κύματος 1213 nm, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO → LUMO είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, η κορυφή σε μήκος κύματος 895 nm είναι MLCT/MC. Η κορυφή σε μήκος κύματος 634 nm και 585 nm είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, σε μήκος κύματος 428 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

**Σχήμα 18:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **10** (L=-NH<sub>2</sub>).



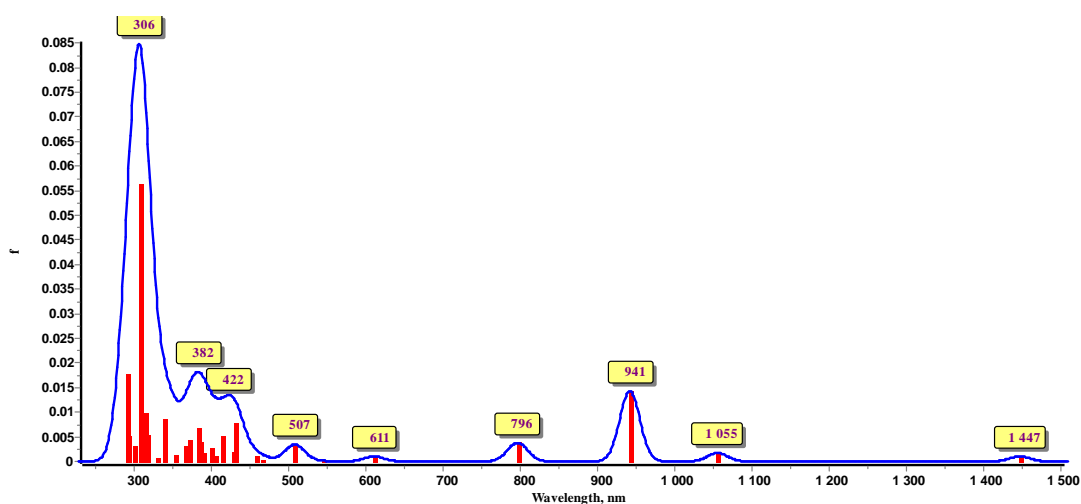
Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 18, η κορυφή στα 336 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 336 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επιπλέον, σε μήκος κύματος 1279 nm, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO → LUMO είναι LMCT/IL/LL'. Σε μήκος κύματος 877 nm και 483 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, σε μήκος κύματος 422 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

**Σχήμα 19:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **11** (L=-OCN).



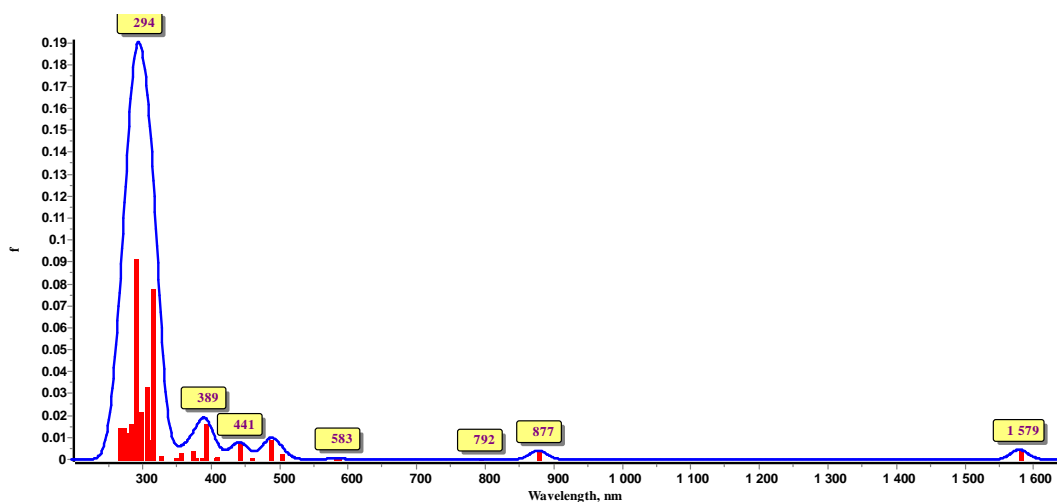
Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 19, η κορυφή στα 318 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 318 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO  $\rightarrow$  LUMO στο μήκος κύματος 1109 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1109 nm είναι MLCT/MC. Η κορυφή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 825 nm είναι MLCT/LL'. Αντίστοιχα, σε μήκος κύματος 695 nm, 573 nm, 473 nm και 384 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/IL/LL'.

**Σχήμα 20:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **12** (L=-OH).



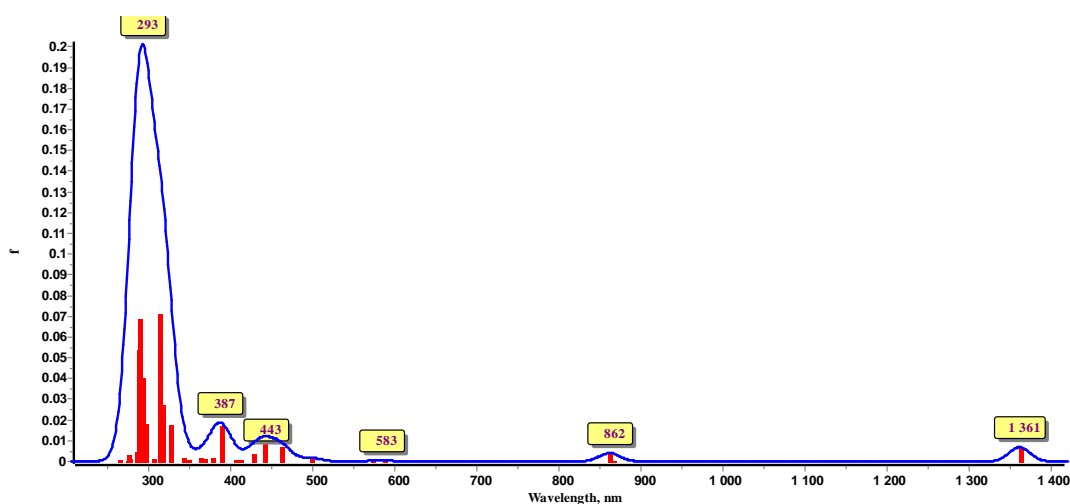
Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 20, η κορυφή στα 329 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 329 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επιπλέον, σε μήκος κύματος 941 nm, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO  $\rightarrow$  LUMO είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, σε μήκος κύματος 796 nm, 507 nm, 422 nm και 382 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/MC.

**Σχήμα 21:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **13** (L=-PF<sub>3</sub>).



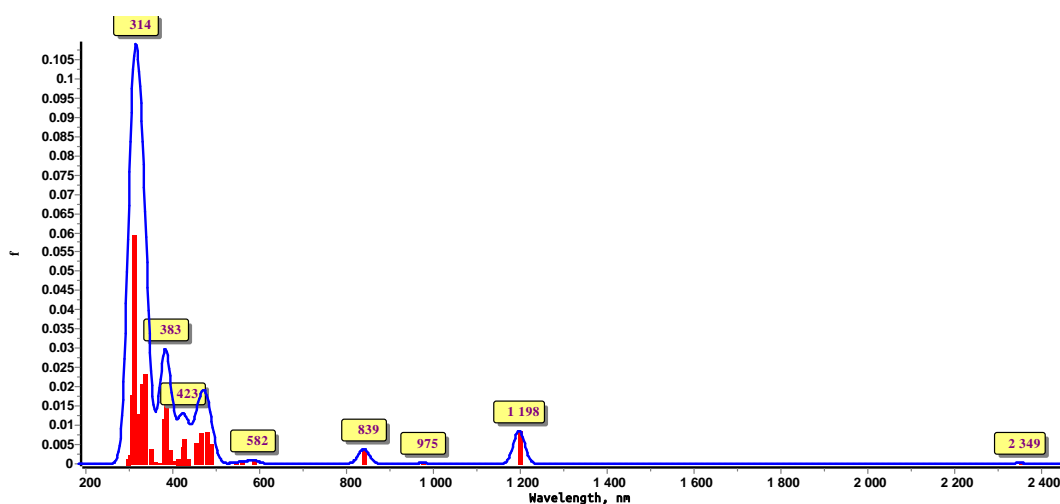
Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 21, η κορυφή στα 289 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 289 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1579 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1579 nm είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, σε μήκος κύματος 877 nm και 441 nm η κορυφή είναι MLCT/MC. Τέλος, σε μήκος κύματος 389 nm το είδος της κορυφής είναι LMCT.

**Σχήμα 22:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **14** (L=-PH<sub>3</sub>).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 22, η κορυφή στα 293 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 293 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επίσης, και η μετάπτωση HOMO → LUMO στο μήκος κύματος 1361 nm οδηγεί σε MO που είναι αντιδεσμικά στο δεσμό Co-N. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 1361 nm είναι MLCT/MC. Η κορυφή αυτή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 862 nm είναι MLCT/MC. Αντίστοιχα, η κορυφή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 443 nm και 387 nm είναι MLCT/IL/LL'.

**Σχήμα 23:** Φάσμα απορρόφησης υπεριώδους – ορατού (UV-Vis) της ένωσης **15** (L=-SH).



Στο φάσμα που απεικονίζεται στο Σχήμα 23, η κορυφή στα 383 nm αφορά στην απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N. Με βάση την απορρόφηση αυτή, σε μήκος κύματος 383 nm αποβάλλεται το -NO από αυτή τη σύμπλοκη ένωση. Επιπλέον, σε μήκος κύματος 1198 nm, η κορυφή που αντιστοιχεί στη μετάπτωση HOMO → LUMO είναι MLCT/MC. Επιπλέον, η κορυφή που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 839 nm και 423 nm είναι MLCT/IL/LL'. Τέλος, στο μήκος κύματος 314 nm το είδος της κορυφής είναι MLCT/LL'. Μελετώντας τα παραπάνω φάσματα UV-Vis των υπό μελέτη συμπλόκων παρατηρούμε τα μήκη κύματος που λαμβάνουν χώρα οι μεταπτώσεις HOMO – LUMO, συνοψίζοντας έχουν ως εξής:

Ένωση	Μήκος κύματος (nm) (HOMO → LUMO)
1	1332
2	1317
3	1142
4	1308
5	1526
6	1126
7	490
8	1016
9	1213
10	1279
11	1209
12	941
13	1579
14	1361
15	1197

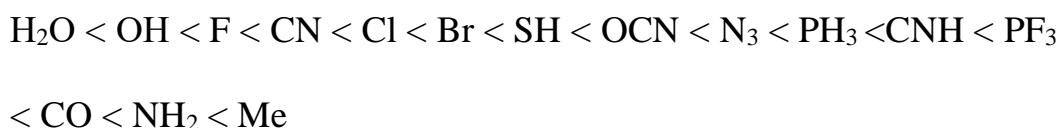
Παρατηρούμε τη μεταβολή των τιμών των μηκών κύματος που απορροφά η μετάπτωση HOMO → LUMO στα εξεταζόμενα σύμπλοκα. Η πλειονότητα των μεταπτώσεων των συμπλόκων κυμαίνονται από 1016-1332 nm, σε τιμές 1526 nm και 1579 nm λαμβάνουν χώρα οι μεταπτώσεις HOMO → LUMO παρουσία των υποκαταστατών -CO και -PF<sub>3</sub> αντίστοιχα. Αντιθέτως, πραγματοποιείται σε μήκος κύματος 490 nm παρουσία του ligand -H<sub>2</sub>O.



## 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν νιτροζύλια παρουσία του Co(III) και μια σειρά 15 διαφορετικών ligand σε θέση trans ως προς το NO. Με τη βοήθεια υπολογισμών ηλεκτρονιακής δομής DFT, βρέθηκε ότι:

1. Το μήκος δεσμού Co-N κυμαίνεται από 1.697 έως 1.977 Å.
2. Η γωνία <Co-N-O αποκλίνει από τη γραμμικότητα και κυμαίνεται περίπου από 116° έως και 169° γεγονός που παρατηρείται αν θεωρήσουμε το NO ως κατιονικό, NO<sup>+</sup> ή ανιονικό, NO<sup>-</sup>.
3. Η τρανσφιλικότητα συσχετίζεται πολύ καλά με το φορτίο στο άτομο του αζώτου N.
4. Η τρανσφιλικότητα συσχετίζεται πολύ καλά με τη συμμετρική δόνηση του NO ( $\nu_s$ ).
5. Η τρανσφιλικότητα του trans ligand καθορίζει τη γωνία <Co-N-O και όσο μεγαλύτερη είναι τόσο πιο κοντά στη γραμμικότητα θα πλησιάζει το NO.
6. Βρέθηκε η ανισότητα τρανσφιλικότητας των ligands που μελετήθηκαν:



Άρα εάν στο σύμπλοκο έχουμε ligand με μεγαλύτερη τρανσφιλικότητα, θα απελευθερώνεται πιο εύκολα το -NO.

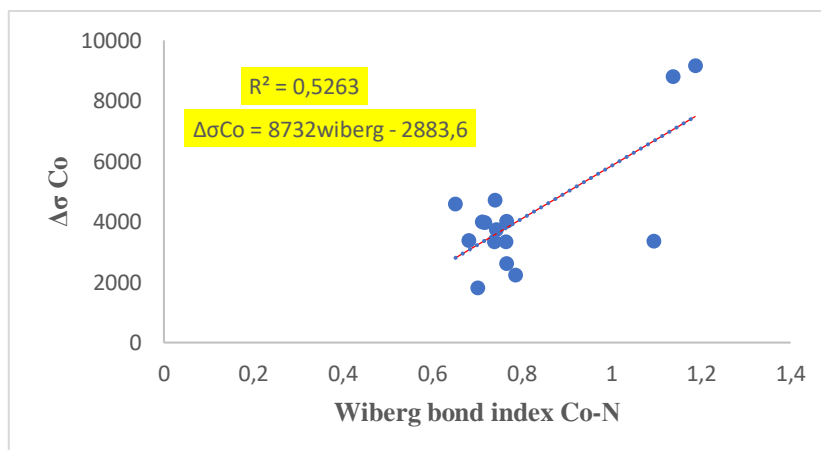
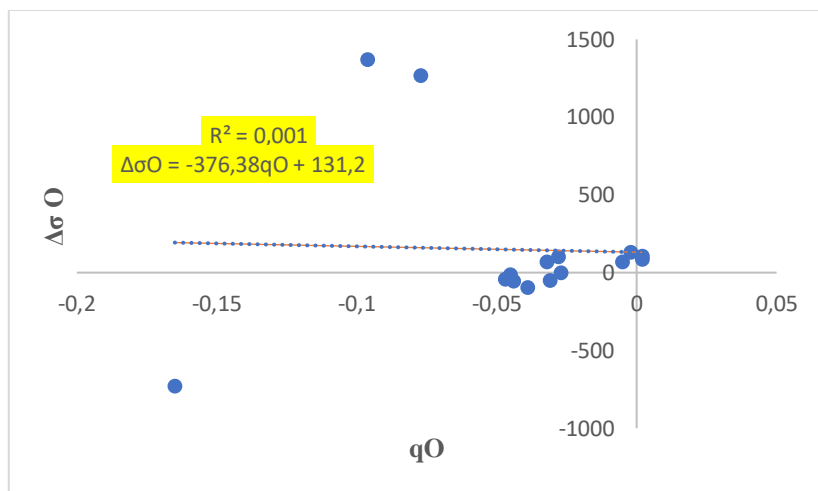
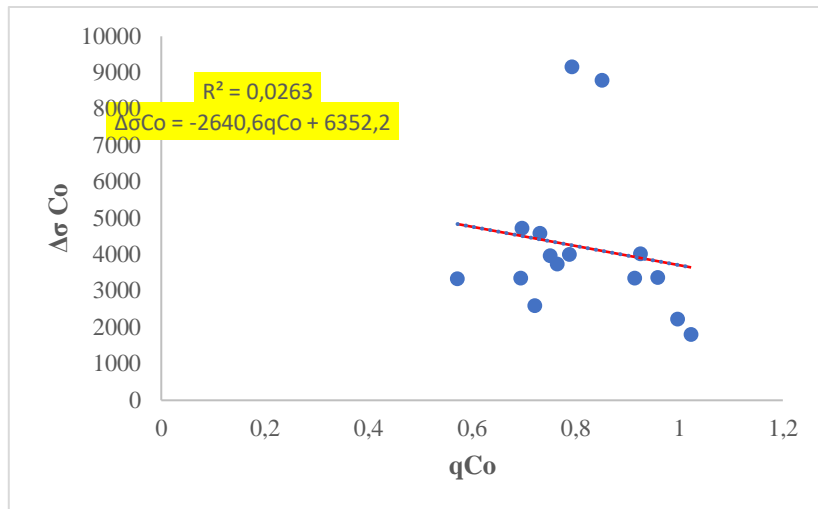
7. Η απορρόφηση των μη κατεχόμενων τροχιακών τα οποία είναι αντιδεσμικά στον δεσμό Co-N των συμπλόκων, απορροφούν σε μήκη κύματος 286 – 383 nm, χαρακτηρίζονται κυρίως ως MLCT /LL'. Συνεπώς, σε αυτό το εύρος μηκών κύματος αποβάλλεται το -NO από τις υπό μελέτη σύμπλοκες ενώσεις

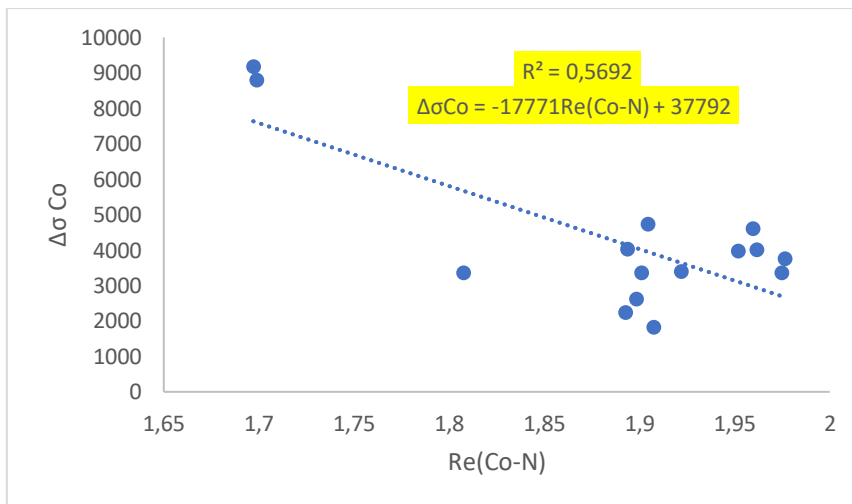
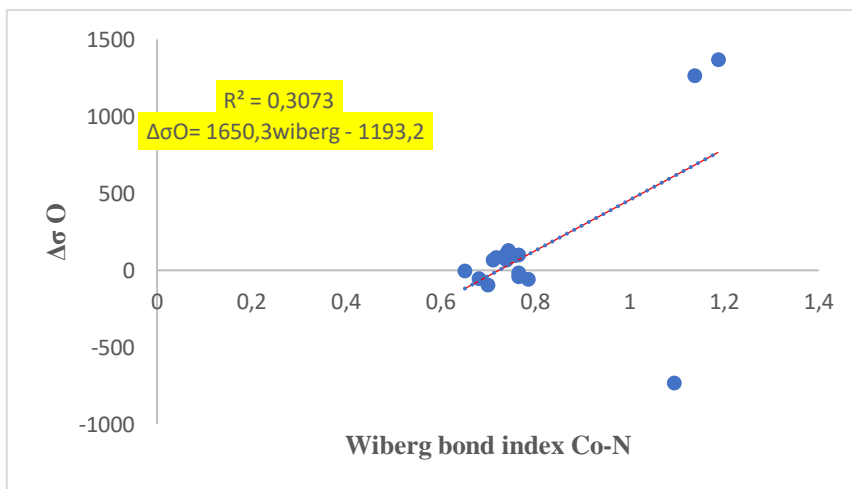
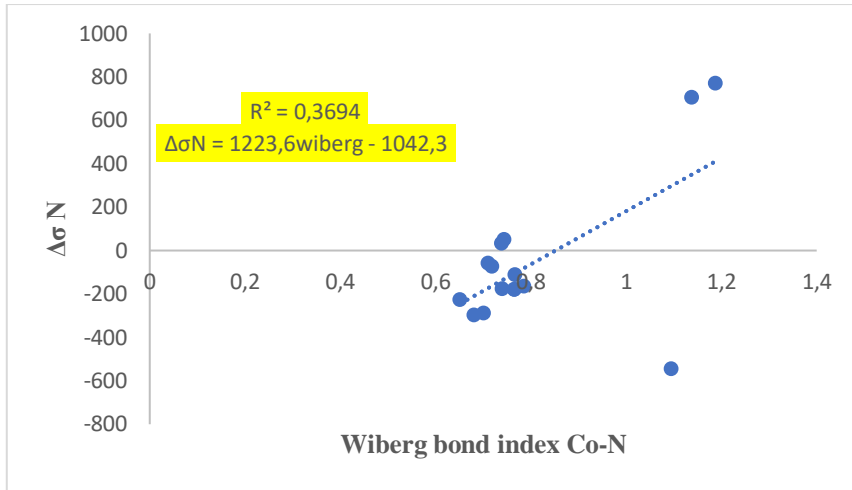
## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

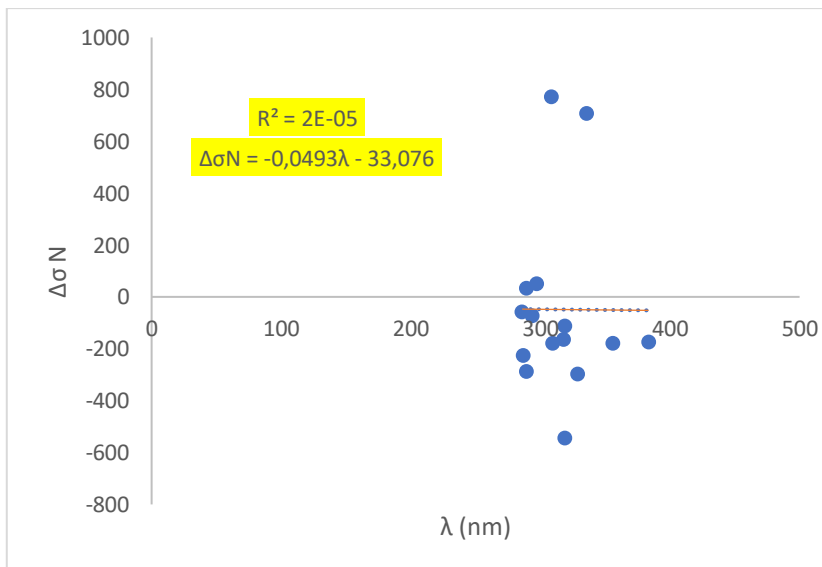
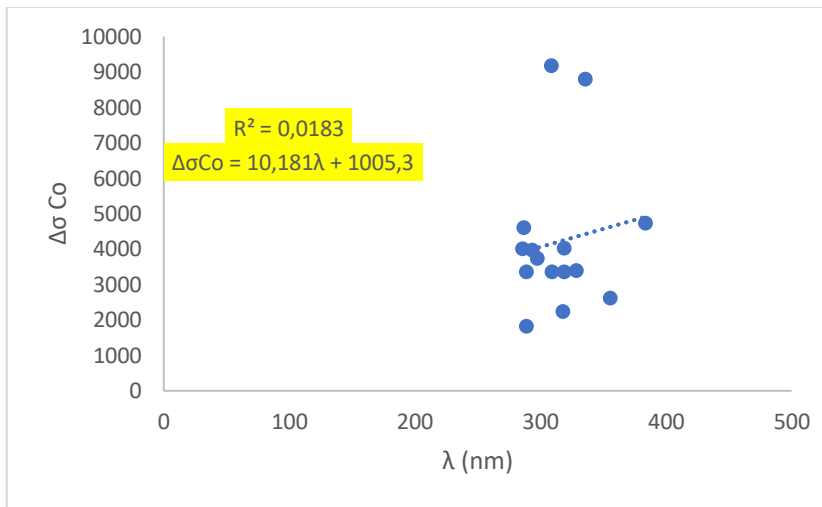
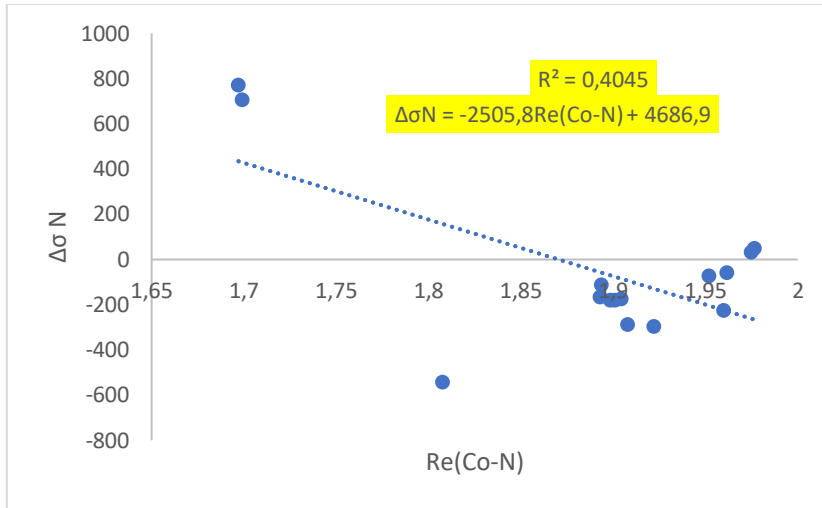
1. Hui-Jing Xiang, Min Guo, Jin-Gang Liu, *Chem. Pub. Soc Rev.*, **2017**, 1586–1595
2. Tobias Becker, Stephan Kupfer, Martin Wolfram, Helmar Gçrls, Ulrich S. Schubert, Eric V. Anslyn, Benjamin Dietzek, Stefanie Gr, Alexander Schiller, *Chem. Pub. Soc Rev.*, **2015**, 21, 15554 – 15563
3. Peter C. Ford, *Chem. Rev.*, Photochemical delivery of nitric oxide *Nitric Oxide*, **2013**
4. A. C. Tsipis, *Dalton Trans. Paper*, **2019**, 48, 1814–1822
5. Lauren R. Holloway, Lijuan Licorresponding, *PMC Rev.*, **2013**, 154, 53–98
6. Chantal Daniel, Christophe Gourlaouen, *PMC Rev.*, **2019**
7. George B. Kauffman, Jack Halpern, *Chemistry LibreTexts Library Rev.*, **2017**
8. C.NapoliMD,PhD, G.Paolisso MD, A.Casamassimi BiolD, M.Al-Omran MD, M.Barbieri MD, L.Sommese BiolD, T.Infante BiolD, L.J.Ignarro PhD, *Journal of the American College of Cardiology Paper*, **2013**, 62, 89-95
9. P K Kim, R Zamora, P Petrosko, T R Billiar, *Pub. Med. Rev.*, **2001**, 8, 1421-41
10. Heath Mc.Anally MD, *Med Page*, **2020**
11. F. Basolo, R. G. Pearson, *Prog. Inorg. Chem.*, **1962**, 4, 381–453
12. C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 205–212
13. D.G. Gusev, *Organometallics*, **2009**, 28, 6458–6461
14. B. Pinter, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings and F. De Proft, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15, 17354

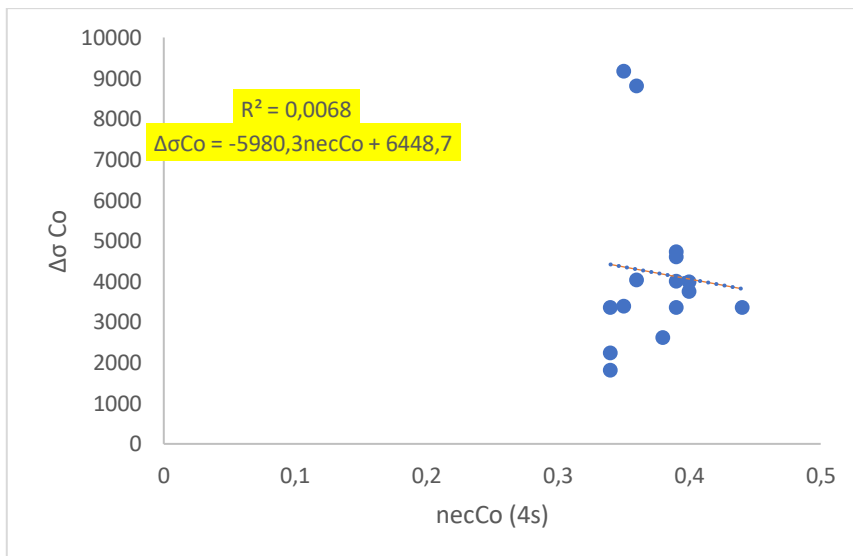
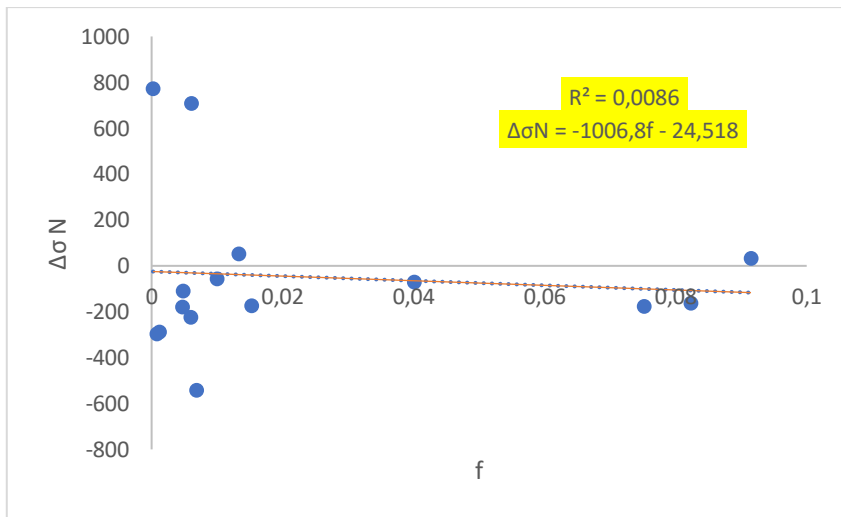
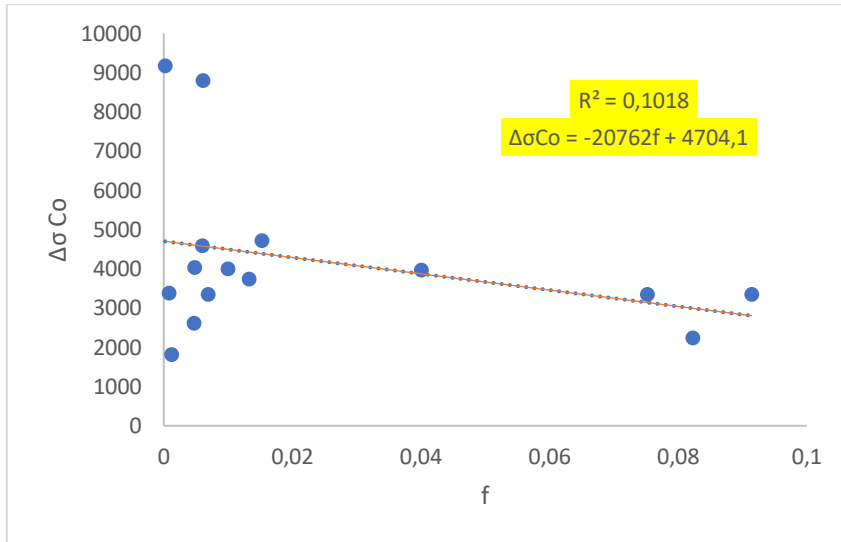
15. J. Tomasi, B. Mennucci and R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2999–3093
16. A.D. Ostrowski, P.C. Ford, *Dalton Trans.*, **2009**, 10660–10669
17. P.C. Ford, *Acc. Chem. Res.* **41**, **2008**, 190–200
18. L.A. Ridnour, D.D. Thomas, C. Switzer, W. Flores-Santana, J.S. Isenburg, S. Ambs, D.D. Roberts, D.A. Wink, *Nitric Oxide* **19**, **2008**, 73–76
19. J.V. Garcia, J. Yang, D. Shen, C. Yao, X. Li, G.D. Stucky, D.Y. Zhao, P.C. Ford, F. Zhang, *Small* **8**, **2012**, 3800–3805
20. B.W. Pedersen, T. Breitenbach, R.W. Redmond, P.R. Ogilby, *Free Rad. Res.* **44**, **2010**, 1383–1397
21. A. B. P. Lever, *Ligand Electrochemical Parameters and Electrochemical-Optical Relationships. Comprehensive Coordination Chemistry II*, Elsevier Pergamon, Amsterdam, The Netherlands, **2005**, vol. 2, pp. 251–268
22. F. Weinhold, in *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, ed. P. v. R. Schleyer, John Wiley & Sons, Chichester, U.K., **1998**.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

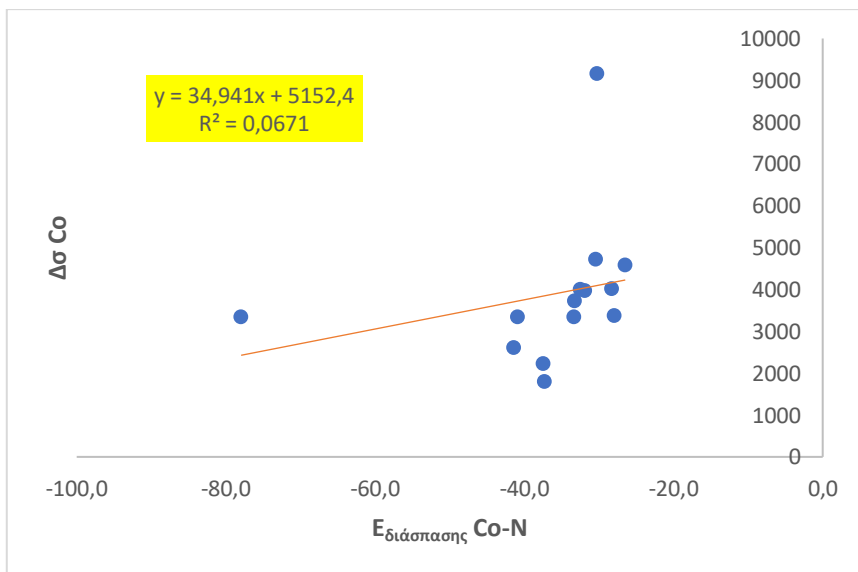
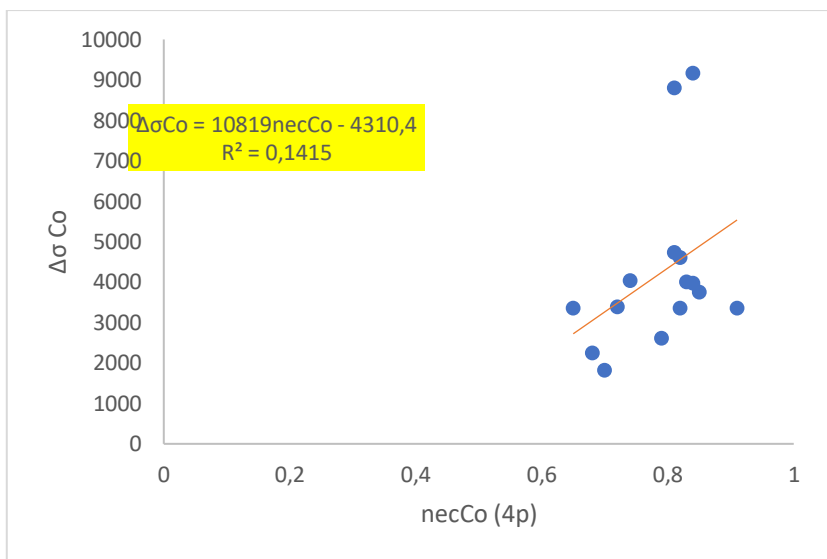
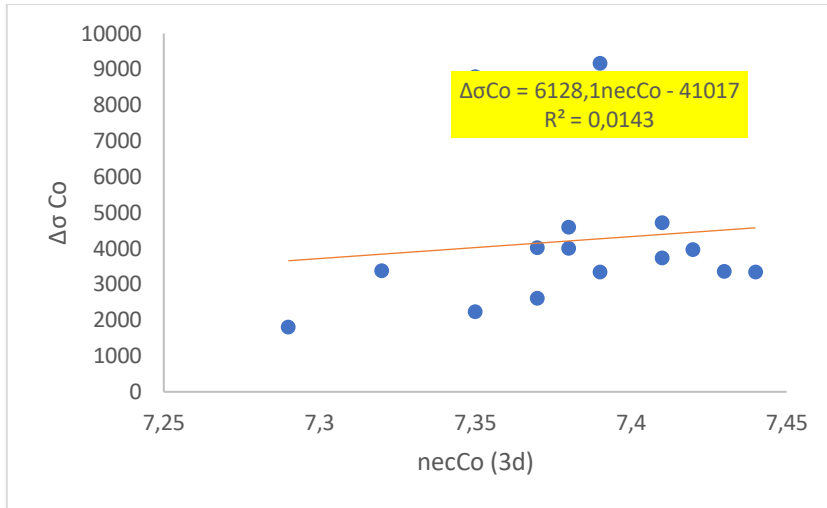


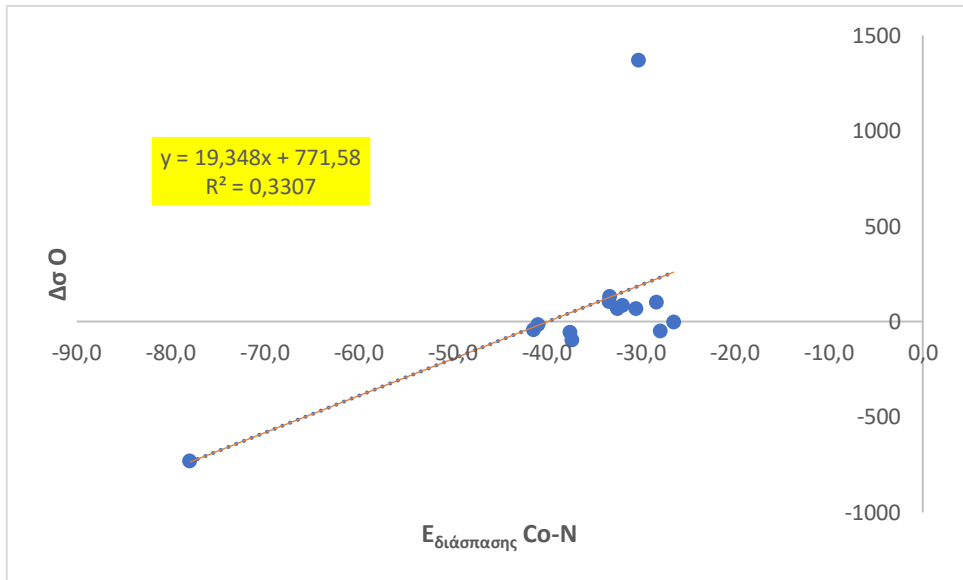
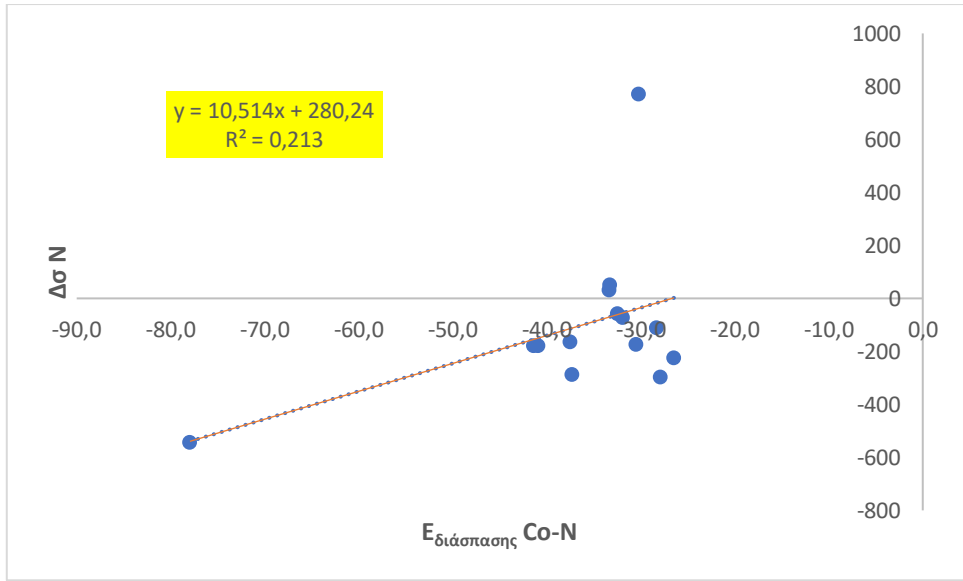












Ένωση	Wiberg bond index Co-N
1	0,7647
2	0,7655
3	0,6513
4	0,7105
5	0,7433
6	0,7005
7	1,0944
8	1,1874
9	0,7658
10	1,1379
11	0,7855
12	0,6808
13	0,7378
14	0,7175
15	0,7393

Ένωση	Frequency (cm <sup>-1</sup> )
1	1872
2	1870
3	1876
4	1877
5	1895
6	1874
7	1759
8	2156
9	1884
10	2162
11	1858
12	1866
13	1902
14	1881
15	1873

Ένωση	$\lambda$ (nm)	f
1	309,28	0,0752
2	355,79	0,0047
3	286,84	0,006
4	285,93	0,01
5	297,29	0,0133
6	289,04	0,0012
7	318,71	0,0069
8	308,59	0,0002
9	319,04	0,0048
10	335,76	0,0061
11	318,05	0,0823
12	328,67	0,0008
13	288,96	0,0915
14	293,49	0,0401
15	383,45	0,0153