



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

«ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

**Φασματοσκοπικές Μελέτες και Μοριακή Μοντελοποίηση σε Βιοδραστικές
Ουσίες και Σύμπλοκα Χολικών Αλάτων
με Κασσίτερο**

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΖΟΥΠΑΝΟΥ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ ...2020.....



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Ταμείο
Περιφερειακής Ανάπτυξης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΠΑ & ΤΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΕΠΑΝΕΚ

ΕΠΑΝΕΚ 2014-2020
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



ανάπτυξη - εργασία - αλληλεγγύη

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

«Υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑΝΕΚ) (κωδικός έργου: Τ1ΕΔΚ-02990)»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

**Φασματοσκοπικές Μελέτες και Μοριακή Μοντελοποίηση σε Βιοδραστικές
Ουσίες και Σύμπλοκα Χολικών Αλάτων
με Κασσίτερο**

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΖΟΥΠΑΝΟΥ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ ...2020.....

Εισαγωγή στο ΔΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.) «ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ» ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ ΖΟΥΠΑΝΟΥ

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ: Θωμάς Μαυρομούστακος

Θέμα: «Φασματοσκοπικές Μελέτες και Μοριακή Μοντελοποίηση σε Βιοδραστικές Ουσίες και Σύμπλοκα Χολικών Αλάτων με Κασσίτερο»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από την Ε.Δ.Ε.:...^Α/...-...-....

- 1, Θωμάς Μαυρομούστακος
2. Σωτήριος Χατζηκακού
3. Ανδρέας Τζάκος

Έγκριση Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στις _____

Ο Διευθυντής του Δ.Π.Μ.Σ.
Καθηγητής _____

Ο/Η Γραμματέας

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία κύριος στόχος αποτέλεσε η ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση οργανοκασσιτερικών συμπλόκων. Το κάθε σύμπλοκο εμπεριέχει ένα μόριο χολικού άλατος προσδεμένο σε ένα άτομο κασσιτέρου και επιπρόσθετα σε αυτό προσδέεται μία ομάδα R (Me, Bu, Phe).

Στις ενώσεις αυτές εφαρμόστηκε φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) προκειμένου να βρεθεί και να ταυτοποιηθεί πλήρως η δομή τους. Ελήφθησαν ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα NMR και βρέθηκε αναλυτικά η τιμή συντονισμού κάθε ατόμου πρωτονίου και άνθρακα του μορίου. Παράλληλα, τέθηκε εφικτή τόσο η διαμορφωτική ανάλυση (αξονική και ισημερινή θέση) των ατόμων πρωτονίου του χολικού άλατος που εμπεριέχεται σε κάθε μόριο, όσο και η διαφοροποίηση μεταξύ των δακτυλίων του χολικού άλατος σε *cis* και *trans* διαμόρφωση.

Στην συνέχεια, και εφόσον ολοκληρώθηκε η διαδικασία ταυτοποίησης των υπό μελέτη μορίων, έγινε προσπάθεια διαμορφωτικής ανάλυσης του περιβάλλοντος του κασσιτέρου. Για αυτό το σκοπό ελήφθησαν, πειράματα ^{119}Sn NMR. Μελετώντας τα φάσματα ενδελεχώς και βασιζόμενοι στην μετατόπιση που παρατηρήθηκε στην τιμή συντονισμού για κάθε μόριο ξεχωριστά, βρέθηκε και η αντίστοιχη πιθανή γεωμετρία. Παράλληλα, τα αποτελέσματα για τη γεωμετρία που προέκυψαν από τα παραπάνω πειράματα συγκρίθηκαν με αυτά που ελήφθησαν από πειράματα Sn Mossbauer.

Τέλος, στην προσπάθεια εύρεσης της γεωμετρίας των μορίων, έγιναν ορισμένοι κβαντικοί ημι-εμπειρικοί υπολογισμοί. Ειδικότερα, εφαρμόστηκε η ημι-εμπειρική μέθοδος PM6 και με βάση το λογισμικό Gaussian 09, πραγματοποιήθηκε γεωμετρική βελτιστοποίηση σε αέρια φάση για κάθε ένωση και ελήφθησαν τα ανάλογα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα σχετικά με την γεωμετρία που προέκυψαν από τις παραπάνω τεχνικές συγκρίθηκαν μεταξύ τους.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Θωμά Μαυρομούστακο για την ανάθεση του θέματος της διπλωματικής μου εργασίας, τη συνεχή επίβλεψη και βοήθεια που επέδειξε όλο το διάστημα εκπόνησης της ερευνητικής εργασίας αλλά και την καθοδήγηση και το μεγάλο του ενδιαφέρον.

Θα ήθελα επίσης, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Σωτήριο Χατζηκακού για τις σημαντικές συμβουλές και τη συμβολή του στην παρούσα ερευνητική μελέτη. Τα τρία μόρια προς μελέτη συντέθηκαν στο εργαστήριο του από τη Διδάκτορα Μαρία Ελένη Σταθοπούλου.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω το μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής μου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Τζάκο Ανδρέα για τη βοήθεια και την προθυμία του να διορθώσει και να επιμεληθεί τη παρούσα εργασία.

Θερμά ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Σπυρούλια του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πάτρας στον οποίο το εργαστήριο διεξήχθησαν τα πειράματα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού σε φασματογράφο 700 MHz. Επίσης ευχαριστώ τον Janez Plavec και Uros Javornik για τη λήψη των φασμάτων 300 MHz στο Ευρωπαϊκό Κέντρο NMR Λιουμπλιάνας της Σλοβενίας.

Ευχαριστώ όλους τους Καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος "Ανόργανης Βιολογικής Χημείας" για τη ευκαιρία που μου δώσανε να συμμετέχω στο παρών πρόγραμμα. Ειδικότερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Σ.Χατζηκακού, υπεύθυνο καθηγητή Μεταπτυχιακού Προγράμματος, και την Δόκτορα κ. Χ. Μπαντή, διδάσκουσα Βιολογίας στο Τμήμα Χημείας, για το συνεχές ενδιαφέρον τους και την άρτια διεξαγωγή του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Θα ήθελα, ακόμη, να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υποψήφια Διδάκτορα Σοφία Κυριακίδη για όλη τη βοήθεια και τις συμβολές της από την αρχή φοίτησης μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, αλλά και τη συμμετοχή της στην διεξαγωγή *in silico* υπολογισμών.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές καθώς επίσης και τον μεταδιδάκτορα ερευνητή Δρ. Δ. Ντουντανιώτη του Εργαστηρίου Μοριακής Μοντελοποίησης του Τομέα Οργανικής Χημείας για τη βοήθεια, το συνεχές ενδιαφέρον και το ευχάριστο κλίμα που επικρατούσε.

Τέλος θα ήθελα να προσθέσω ότι η ερευνητική αυτή εργασία υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑνΕΚ) (κωδικός έργου: Τ1ΕΔΚ-02990).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. Θεωρητικό Υπόβαθρο

1.1. Θεωρητικό υπόβαθρο στον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό.....	11
1.1.1. Μέρη του φασματογράφου NMR.....	11
1.1.2. Λειτουργίες των μερών του φασματογράφου.....	12
1.1.3. Βασικές διεργασίες κατά τη λήψη φάσματος.....	13
1.1.4. Μέθοδος NMR.....	14
1.2. Μεταλλοθεραπευτικά Μόρια.....	28
1.3. Κβαντικοί Ημιεμπειρικοί Υπολογισμοί.....	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. Αντικειμενικοί Στόχοι

2. Αντικειμενικοί Στόχοι.....	33
-------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. Υλικά και Μέθοδοι

3. Υλικά και Μέθοδοι.....	37
---------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4. Πειραματικά Αποτελέσματα

4.1. Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση $CANAME_2SnCl_2$	39
4.2. Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση $CANAPh_3SnCl$	72
4.3. Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση $CANABu_3SnC$	93

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5. Διαμορφωτική Ανάλυση Μορίων

5.1. Διαμορφωτική ανάλυση των δακτυλίων του μορίου.....	104
5.2. Ανάλυση πρωτονίων στους δακτυλίους του μορίου.....	111

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6. Ημι-εμπειρικοί Υπολογισμοί σε Σύμπλοκα Κασσιτέρου με Χολικά Άλατα

6.1. Πειράματα ^{119}Sn	117
6.2. Ημι-εμπειρικοί κβαντικοί υπολογισμοί στα σύμπλοκα.....	119

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7. Συμπεράσματα

7. Συμπεράσματα.....	123
----------------------	-----

ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	125
---------------	-----

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.1. Δομές των υπό μελέτη οργανοκασσιτερικών ενώσεων.

Σχήμα 4.1 Δύο και τριών διαστάσεων δομές της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.2. Τμήμα φάσματος 1H NMR στο οποίο εμφανίζονται κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στα μεθύλια της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$

Σχήμα 4.3. Τμήμα φάσματος 1H NMR στο οποίο εμφανίζονται κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στις υδροξυλομάδες της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$

Σχήμα 4.4. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{19}-H_{1e}$, $H_{19}-H_5$, $H_{21}-H_{20}$, $H_{15a}-H_{15e}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.5. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $C_{18}-H_{12}$, C_2-OH_3 της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.6. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{12}-(OH)_{12}$, $H_3-(OH)_3$, $H_7-(OH)_7$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.7. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $C_{18}-H_{14}$, $C_{18}-H_{17}$ και $C_{21}-H_{22}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.8. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί των $H_{14}-H_{15e}$, H_8-H_{14} , $H_{15e}-H_{16e}$, H_5-H_{6e} , H_5-H_{6a} , $H_{14}-H_{15a}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.9. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_8-H_7 , $H_{11e}-H_{12}$, H_7-H_{6e} , H_3-H_{2a} της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.10. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR όπου εμφανίζεται ο συσχετισμός H_8-H_9 της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.11. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_7-H_5 , H_3-H_{1a} της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.12 Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζεται ο συσχετισμός $H_{1a}-H_{2e}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 3.13. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_2-H_{4a} , C_2-H_{4e} , $C_{10}-H_{11e}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.14. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_3-H_{4a} , H_3-H_{4e} της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.15. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_8-H_{6e} , C_4-H_{6a} , της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$

Σχήμα 4.16. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $C_{21}-H_{22}$, $C_{21}-H_{17}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.17. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται ο συσχετισμός $C_{17}-H_{22}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$

Σχήμα 4.18. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{22}-H_{23}$, $H_{22}-H_{22}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Σχήμα 4.19. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{23}-H_{23}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$

Σχήμα 4.19. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₁₀-H₉, C₁₀-H_{1e}, C₁₀-H_{11e}, C₁₀-H_{6a} της ένωσης CANAMe₂SnCl₂

Σχήμα 4.20. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₁₃-H₁₂, C₁₃-OH₁₂ της ένωσης CANAMe₂SnCl.

Σχήμα 4.21. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₁₃-H₁₄, C₁₃-H_{16e}, C₁₃-H_{11e}, C₁₃-H_{1a} της ένωσης CANAMe₂SnCl.

Σχήμα 4.22. Φάσμα ¹H NMR της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz

Σχήμα 4.23. Φάσμα ¹³C NMR της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

Σχήμα 4.24. Φάσμα APT NMR της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

Σχήμα 4.25. Φάσμα 2D COSY της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MH

Σχήμα 4.26. Φάσμα 2D HMBC της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MH

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο



ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

1.1 Θεωρητικό υπόβαθρο στον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό

Βασική μέθοδος φασματοσκοπίας, η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, αποτελεί ο Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (NMR, Nuclear Magnetic Resonance). Η συγκεκριμένη τεχνική αποτελεί ένα από τα κυρίαρχα εργαλεία τα οποία εφαρμόζονται στο προσδιορισμό, στην ταυτοποίηση της δομής και στη διαμορφωτική ανάλυση βιοδραστικών και δυνάμει φαρμακευτικών μορίων. Η μέθοδος της φασματοσκοπίας NMR αποτελεί μία αναλυτική τεχνική με σημαντική χρήση σε πολλούς άλλους τομείς (π.χ. Βιοχημεία, Ιατρική, Βιοφυσική, Χημεία, Φυσική κλπ)[1].

Η φασματοσκοπία NMR, βασίζεται στο φαινόμενο εκπομπής και απορρόφησης ενέργειας των πυρήνων όταν αυτοί βρίσκονται μέσα σε ένα μαγνητικό πεδίο. Τα μόρια, και συγκεκριμένα τα σωματίδια συμπεριφέρονται ως μαγνητικά δίπολα [2]. Μέσα στο ομογενές μαγνητικό πεδίο, στο οποίο βρίσκονται οι πυρήνες, προσανατολίζονται σε σχέση με την ένταση του πεδίου και απορροφούν ενέργεια, με αποτέλεσμα να προκαλείται διέγερση και να μεταβαίνουν σε άλλο ενεργειακό επίπεδο [3].

Ο πυρήνας καθορίζει την ενέργεια διέγερσης, με αποτέλεσμα οι συχνότητες της εκπεμπόμενης ενέργειας να είναι χαρακτηριστικές του πυρήνα όπου πρόκειται κάθε φορά να μελετηθεί. Μέσα στον υπεραγωγίμο μαγνήτη του φασματογράφου παράγεται το απαραίτητο μαγνητικό πεδίο, το οποίο περιέχει τον αισθητήρα όπου επιτυγχάνεται ο συντονισμός και στη συνέχεια λαμβάνεται το ανάλογο σήμα και φάσμα NMR [4].

1.1.1 Μέρη του φασματογράφου NMR

Ο Φασματογράφος αποτελείται από τις ακόλουθες υπομονάδες [5] (Σχήμα 1.1):

- **Κονσόλα χειριστή**, η οποία συμπεριλαμβάνει τον κεντρικό υπολογιστή, την οθόνη και το πληκτρολόγιο
- **Κονσόλα** που περιλαμβάνει το ηλεκτρονικό υλικό-εξοπλισμό
- **Σύστημα μαγνητών** που περιλαμβάνει το σύστημα ομογενοποίησης του μαγνητικού πεδίου (shim) τον αισθητήρα (probe) και τον μόνιμο στατικό μαγνήτη.



Σχήμα 1.1. Φασματογράφος Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού 700 MHz, εγκατεστημένος στο Τμήμα Φαρμακευτικής Πατρών όπου διεξήχθησαν τα πειράματα. Ο φασματογράφος είναι εφοδιασμένος με υπερευαίσθητο κρυογονικά ψυχόμενο αισθητήρα. Αποτελεί τον σε μεγαλύτερη ισχύ φασματογράφο ο οποίος είναι εγκατεστημένος στην Ελλάδα.

1.1.2 Λειτουργίες των μερών του φασματογράφου

Όλες οι λειτουργίες του φασματογράφου ελέγχονται από την κονσόλα του χειριστή [6]. Ο σχεδιασμός και η εφαρμογή των πειραμάτων, καθώς επίσης και η ανάλυση δεδομένων ελέγχονται και καθορίζονται από τις εντολές που εισάγει ο χειριστής στην κονσόλα. Τα υποσυστήματα που περιλαμβάνει η κονσόλα του χειριστή είναι τα ακόλουθα:

Κεντρικός υπολογιστής: Πρόκειται για έναν προσωπικό υπολογιστή. Ο κεντρικός υπολογιστής εκτελεί το πρόγραμμα TopSpin και χειρίζεται την ανάλυση όλων των δεδομένων και στη συνέχεια την αποθήκευσή τους. Όλες οι λειτουργίες που σχετίζονται με την απόκτηση δεδομένων, ελέγχονται από ένα δεύτερο υπολογιστικό σύστημα το οποίο ονομάζεται AQS (Acquisition System-Σύστημα λήψης δεδομένων) και βρίσκεται και αυτό στην ίδια κονσόλα[6].

Σύνδεση Ethernet από τον κεντρικό υπολογιστή στο σύστημα AQS: Χρησιμοποιείται για τη μεταφορά δεδομένων και οδηγιών από τον κεντρικό υπολογιστή στο AQS.

Οι **Ενισχυτές (amplifiers), επίσης γνωστοί ως Πομποί (transmitters)**, είναι υπεύθυνοι για τη διέγερση του σήματος NMR. Οι ενισχυτές μπορούν να είναι εσωτερικοί (ενσωματωμένοι στο AQS) ή εξωτερικοί (ξεχωριστές αυτόνομες μονάδες). Τα καλώδια συνδέονται απευθείας με τον ενισχυτή και εξέρχονται στον HPPR (High Performance Preamplifier), και φέρουν το σήμα RF στο δείγμα. Αν και υπάρχει ευρύ φάσμα διαθέσιμων ενισχυτών (συμπεριλαμβανομένων των στερεών ενισχυτών) οι δύο κύριες κατηγορίες είναι:

Επιλεκτικοί ενισχυτές (selective amplifiers): Για παράδειγμα, οι ^1H , ^{19}F , ^{13}C ή ^{31}P είναι επιλεκτικοί ενισχυτές, και είναι συγκεκριμένα σχεδιασμένοι για να ενισχύουν τις υψηλότερες συχνότητες που σχετίζονται με τα ^1H , ^{19}P , ^{13}C ή ^{31}P [6].

Ενισχυτές ευρείας ζώνης (broadband amplifiers-επίσης γνωστοί ως ενισχυτές X). Έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύουν, επίσης, ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων. Χρησιμοποιούνται για τη διέγερση των λεγόμενων πυρήνων X (δηλ. τυπικά όλων εκτός από τους πυρήνες ^{19}F και ^1H). Οι νέοι ενισχυτές ευρείας ζώνης καλύπτουν επίσης το ^{19}F έως 600 MHz.

Μαγνήτης: Ο μαγνήτης παράγει το απαραίτητο μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για την πρόκληση μεταπτώσεων NMR. Για να διατηρηθεί ο πυρήνας του μαγνήτη μέσα σε ένα υπεραγωγίμο σύστημα σε χαμηλές τιμές ψύχεται σε χαμηλές θερμοκρασίες χρησιμοποιώντας υγρό άζωτο ή ήλιο.

Το σύστημα ομογενοποίησης θερμοκρασίας δωματίου, είναι τοποθετημένο στο κάτω άκρο του μαγνήτη, και είναι ένα σετ από πηνία μεταφοράς ρευμάτων (γνωστά ως ομογενοποιητές) που χρησιμοποιείται στη μεγιστοποίηση της ομοιογένειας του πεδίου και αντίστοιχα στην αντιστάθμιση οποιοσδήποτε υφιστάμενης ανομοιογένειας. Τα ρεύματα αυτά που βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου (που αποκαλούνται έτσι επειδή δεν ψύχονται με εμβάπτιση σε λουτρό υγρού ηλίου) ελέγχονται από τη μονάδα BSMS και αυτό μπορεί να ρυθμιστεί από την οθόνη BSMS ώστε να βελτιστοποιηθεί το σήμα NMR. Αυτό έχει μεγάλη επίδραση στη διακριτική ικανότητα του σήματος και στην ευαισθησία. Αυτή η πράξη της ρύθμισης των ρευμάτων σε θερμοκρασία δωματίου ονομάζεται ομογενοποίηση (shimming) του μαγνήτη.

Διατίθενται διάφοροι μαγνήτες με ποικίλο εύρος ισχύων. Η ισχύς του μαγνήτη είναι ανάλογη με τη συχνότητα των σημάτων NMR που εκπέμπονται από τα άτομα υδρογόνου. Όσο ισχυρότερο είναι το πεδίο των μαγνητών, τόσο υψηλότερη είναι η συχνότητα υδρογόνου. Για παράδειγμα αυτό σημαίνει ότι με τη χρήση ενός 500 MHz μαγνήτη (11,7 T), όταν ένα δείγμα τοποθετείται στον μαγνήτη για ανάλυση, τα άτομα

^1H στο δείγμα εκπέμπουν σήματα με συχνότητα πολύ κοντά σε 500 MHz. Οι μαγνήτες Bruker διατίθενται σε εύρος συχνοτήτων 300-1000 MHz.

Οι υπεραγωγιμοί μαγνήτες είναι ηλεκτρομαγνήτες, και επομένως ως τέτοιοι χρησιμοποιούν το φαινόμενο της παραγωγής ηλεκτρικού ρεύματος από ένα μαγνητικό πεδίο. Ο πυρήνας του μαγνήτη αποτελείται από ένα μεγάλο πηνίο ρεύματος που φέρει σύρμα σε σχήμα σωληνοειδούς. Στο κέντρο του πηνίου υπάρχει ένα πολύ έντονο στατικό μαγνητικό πεδίο. Το προς ανάλυση δείγμα τοποθετείται μέσα σε αυτό το μαγνητικό πεδίο.

Σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες υπάρχουν ορισμένα υλικά τα οποία δείχνουν την αξιοσημείωτη ιδιότητα της υπεραγωγιμότητας. Ένα υπεραγωγιμο σύρμα μεταφέρει ηλεκτρική ενέργεια χωρίς την ανάγκη ύπαρξης κάποιας παροχής καθοδηγούμενης ενέργειας (δηλαδή μπαταρία ή παροχή ρεύματος). Μόλις ξεκινήσει ένα ρεύμα σε ένα υπεραγωγιμο βρόχο αυτό θα συνεχίσει για πάντα. Οι μαγνήτες Bruker αποτελούνται από έναν τέτοιο υπεραγωγιμο βρόχο. Η μοναδική συντήρηση που απαιτείται για τον μαγνήτη αποτελεί η διασφάλιση ότι το πηνίο διατηρείται βυθισμένο σε υγρό ήλιο.

Ο μαγνήτης αποτελείται από πολλά τμήματα. Το εξωτερικό περίβλημα του μαγνήτη εκκενώνεται και οι εσωτερικές επιφάνειες είναι ασημένιες (αυτή είναι η ίδια αρχή που εφαρμόζεται στα Thermos). Στη συνέχεια, υπάρχει μία ποσότητα (λουτρό) από άζωτο που μειώνει τη θερμοκρασία σε 77,35K (-195,8 ° C) και τελικά μια δεξαμενή ηλίου στην οποία βυθίζεται το υπεραγωγιμο πηνίο. Αυτή η δεξαμενή είναι θερμικά απομονωμένη έναντι του λουτρού αζώτου από ένα δεύτερο κενό τμήμα.

Ο **αισθητήρας** εισάγεται στο σύστημα ομογενοποίησης στη βάση του μαγνήτη και ουσιαστικά συνίσταται από διάφορα πηνία που χρησιμοποιούνται για τη μετάδοση των παλμών διέγερσης στο δείγμα, καθώς και για τη λήψη του εκπεμπόμενου σήματος. Ο αισθητήρας μεταδίδει και λαμβάνει το σήμα κλειδώματος. Ο αισθητήρας έχει σχεδιαστεί για να συγκρατεί το δείγμα, να μεταδίδει σήματα ραδιοσυχνότητας τα οποία διεγείρουν το δείγμα και για να λαμβάνει στη συνέχεια την εκπεμπόμενη απόκριση. Η μετάδοση και η λήψη επιτυγχάνονται με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων πηνίων RF. Ο αισθητήρας εισάγεται στον πυθμένα του μαγνήτη και τοποθετείται μέσα σε θερμοκρασία δωματίου. Τα ομοαξονικά καλώδια μεταφέρουν τα σήματα διέγερσης από τους ενισχυτές της κονσόλας στον αισθητήρα και το σήμα NMR επιστρέφει πίσω από το δείγμα στον δέκτη. Τα καλώδια τοποθετούνται και λειτουργούν μέσω ενός συνόλου προενισχυτών.

1.1.3 Βασικές διεργασίες κατά τη λήψη φάσματος

Η πρώτη διεργασία κατά τη λήψη του φάσματος είναι ο **συντονισμός του δείγματος** [7]. Στην κάτω πλευρά της βάσης του αισθητήρα, περιέχει τη συσκευή συντονισμού (tuning and matching). Αυτή χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση λεπτών προσαρμογών στον αισθητήρα, ώστε να επιτευχθεί η βελτιστοποίηση στην εκτέλεση. Όταν μια ένωση αναλύεται, διεγείρεται με σήματα ορισμένης συχνότητας (συχνότητα συντονισμού). Διαφορετικοί πυρήνες διεγείρονται με διαφορετικές συχνότητες και ο συντονισμός (tuning) περιλαμβάνει την προσαρμογή του κυκλώματος εντός του αισθητήρα, έτσι ώστε να παρουσιάζει τη μέγιστη ευαισθησία στη συχνότητα ενδιαφέροντος. Ο αισθητήρας προσαρμόζεται επίσης, ώστε να εξασφαλίζει την όσο δυνατόν λιγότερη αντανάκλαση των διεγερμένων σημάτων και της FID (δηλ. χάνονται). Οι επιλογές του αισθητήρα tuning and matching εμφανίζουν αλληλεπίδραση και δεν μπορούν να προσαρμοστούν ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Ο αισθητήρας πρέπει να συντονίζεται (tuned and matched) κάθε φορά που αλλάζει το δείγμα στον μαγνήτη. Κάθε πηνίο στον αισθητήρα συντονίζεται ξεχωριστά.

Μια άλλη διεργασία απαραίτητη πριν τη λήψη του φάσματος είναι το «κλειδωμα του πεδίου». Ο βασικός σκοπός του 'συστήματος κλειδώματος' είναι να εξασφαλίσει ότι η ισχύς του μαγνητικού πεδίου που περιβάλλει το δείγμα δεν μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια ενός πειράματος ή το πεδίο δεν διαμορφώνεται και διαταράσσεται από εξωτερικά φαινόμενα. Η ανάλυση NMR περιλαμβάνει τη μέτρηση της ακριβούς συχνότητας των σημάτων που εκπέμπονται από το δείγμα. Οι συχνότητες αυτών των σημάτων είναι άμεσα ανάλογες με τις συχνότητες της έντασης του μαγνητικού πεδίου, δηλαδή εάν η ένταση του πεδίου ποικίλει, τότε ποικίλει και η εκπεμπόμενη συχνότητα. Επομένως, ο χρήστης πρέπει να είναι βέβαιος ότι η ισχύς του μαγνητικού πεδίου διατηρείται πάντα ακριβώς στην ίδια ισχύ, η οποία αναφέρεται ως "κλειδωμα" του δείγματος. Το σύστημα κλειδώματος είναι ουσιαστικά ένα ξεχωριστός φασματογράφος σχεδιασμένος να παρατηρεί το δευτέριο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα σήματα που εκπέμπονται από το δευτέριο συνήθως απέχουν από τις συχνότητες του μελετώμενου πυρήνα. Ωστόσο, αν η συχνότητα δευτερίου είναι ακατάλληλη, τότε ίσως να χρησιμοποιηθεί κλειδωμα φθορίου (^{19}F). Δεδομένου ότι είναι ο πιο δημοφιλής τρόπος, θα χρησιμοποιηθεί μόνο η μέθοδος κλειδώματος δευτερίου εδώ, αλλά ο αναγνώστης πρέπει να κατανοήσει ότι η αρχή του κλειδώματος δευτερίου και φθορίου είναι ταυτόσημες.

Μια τρίτη σημαντική διεργασία πριν τη λήψη του φάσματος είναι η **ομογενοποίηση του πεδίου**. Το σύστημα ομογενοποίησης θερμοκρασίας δωματίου, είναι τοποθετημένο στο κάτω άκρο του μαγνήτη, και είναι ένα σετ από πηνία μεταφοράς ρευμάτων (γνωστά ως ομογενοποιητές) που χρησιμοποιείται στη μεγιστοποίηση της ομοιογένειας του πεδίου και αντίστοιχα στην αντιστάθμιση οποιονδήποτε υφιστάμενων ανομοιογενειών. Τα ρεύματα αυτά που βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου (που αποκαλούνται έτσι επειδή δεν ψύχονται με εμβάπτιση σε λουτρό υγρού ηλίου). Αυτή η πράξη της ρύθμισης των ρευμάτων σε θερμοκρασία δωματίου ονομάζεται ομογενοποίηση (shimming) του μαγνήτη.

1.1.4 Μέθοδος NMR

Η μέθοδος NMR βασίζεται στην ανίχνευση πυρήνων με συγκεκριμένες τιμές ιδιοστροφορμής ή ιδιοπεριστροφής (spin). Μόνο πυρήνες με μη μηδενικές τιμές spin είναι κατάλληλοι, ώστε να μπορέσουν να ανιχνευτούν με τη συγκεκριμένη μέθοδο και να μελετηθούν [2]. Τα φάσματα τα οποία λαμβάνονται και μελετώνται γίνονται πιο ευδιάκριτα ανάλογα με την ένταση του πεδίου όπου εφαρμόζεται. Παράλληλα, συγκεκριμένα και βασικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά της ομοιογένειας και της σταθερότητας του μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιείται, καθορίζουν και οδηγούν επίσης, στην επιτυχημένη λήψη φασμάτων. Οι πυρήνες οι οποίοι μελετώνται πιο συχνά με τη μέθοδο NMR είναι οι ^1H και ^{13}C .

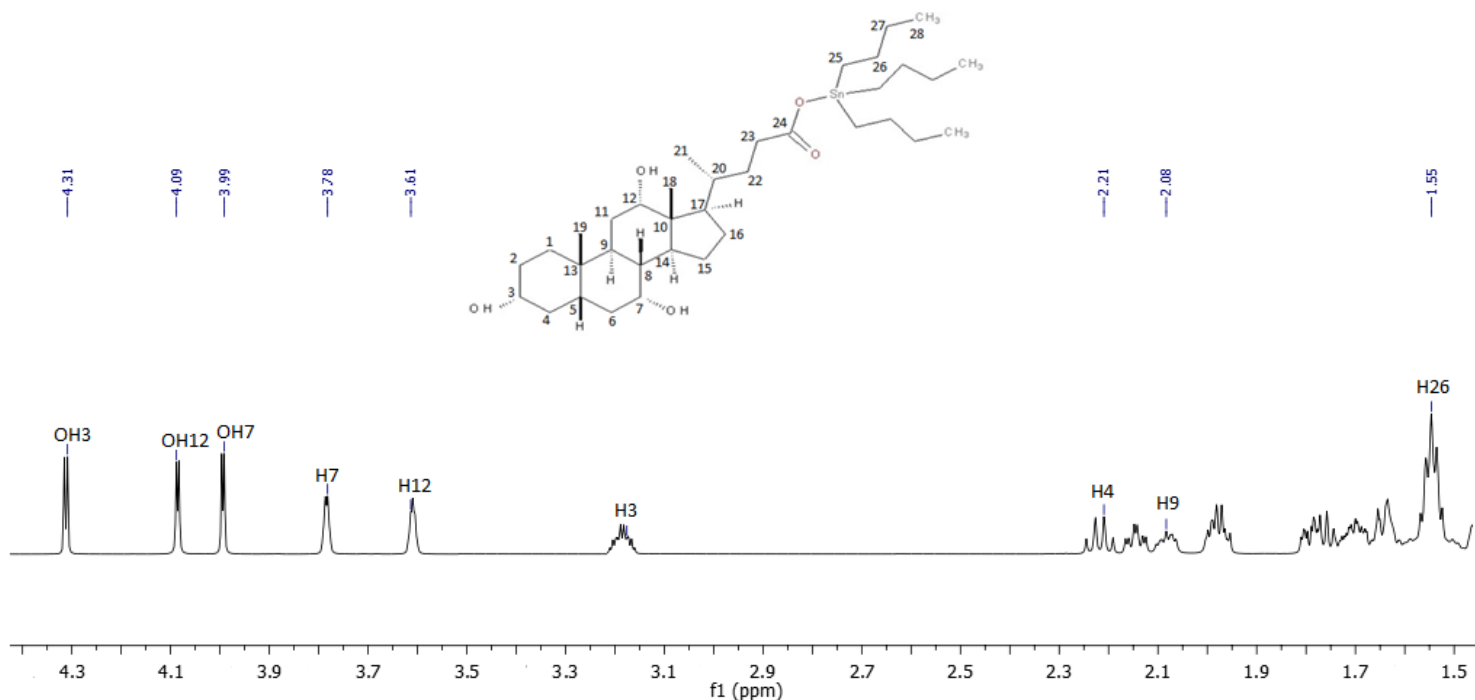
Κάθε φάσμα το οποίο λαμβάνεται με την εφαρμογή της φασματοσκοπίας NMR, διαθέτει πληροφορίες οι οποίες σχετίζονται με το είδος των κορυφών (απλή, πολλαπλή), τη χημική μετατόπιση (δ , ppm) η οποία αναφέρεται στη μεταβολή συχνότητας συντονισμού των πυρήνων και καθορίζεται από το χημικό περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται οι πυρήνες, την καμπύλη ολοκλήρωσης όπου αποδίδει αναλογία για κάθε είδος H, τη spin-spin σύζευξη (αριθμό H) αλλά και τη σταθερά σύζευξης [2].

ΧΗΜΙΚΗ ΜΕΤΑΤΟΠΗΣΗ

Τα φάσματα NMR αποτελούν τη γραφική παράσταση της εφαρμοζόμενης συχνότητας έναντι της απορρόφησης, με τη συχνότητα που εφαρμόζεται να αυξάνεται από αριστερά προς δεξιά. Όπως είναι εμφανές η υψηλή συχνότητα αντιστοιχεί στο χαμηλό πεδίο (αποθωράκιση), ενώ η χαμηλή συχνότητα στο υψηλό πεδίο (θωράκιση)[2]. Τα ηλεκτρόνια σε ένα άτομο όταν εφαρμόζεται σε αυτό εξωτερικό μαγνητικό

πεδίο δημιουργεί ένα νέφος ηλεκτρονίων που περιβάλλει τον πυρήνα προκαλώντας τα ηλεκτρόνια να δημιουργήσουν τα δικά τους μαγνητικά πεδία. Κατά αυτόν τον τρόπο κάθε διαφορετικός πυρήνας στο αντίστοιχο περιβάλλον όπου βρίσκεται, δημιουργεί ένα διαφορετικό πεδίο και συνεπώς τα άτομα πρωτονίου και άνθρακα συντονίζονται σε μια διαφορετική τιμή [1]. Η τιμή συντονισμού των ατόμων ονομάζεται χημική μετατόπιση η οποία συμβολίζεται με δ και μετράται σε ppm. Οι χημικές μετατοπίσεις των ατόμων ενός μορίου είναι ένας από τους πιο χρήσιμους δείκτες που διατίθενται για το χημικό περιβάλλον των ατόμων ενός μορίου και διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο τόσο στην εύρεση της δομής ενός μορίου, όσο και στην ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση. Οι ενώσεις που χρησιμοποιούνται ως αναφορές χημικής μετατόπισης έχουν καθοριστεί για όλους τους ενεργούς πυρήνες NMR. Την ίδια στιγμή είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν επιπλέον παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα τη τιμή δ , όπως ο διαλύτης που χρησιμοποιείται στην κάθε μέτρηση και το είδος δεσμών που συνδέει τα άτομα του μορίου [1].

Στην ακόλουθη Σχήμα 1.2, παρουσιάζονται κορυφές στο φάσμα ^1H NMR, στις οποίες αναγράφονται οι τιμές συντονισμού για κάποια άτομα του μορίου. Από το φάσμα ^1H NMR και τις τιμές χημικής μετατόπισης, με βάση τη θέση των ατόμων στο μόριο, φανερώνεται η άμεση επιρροή που εμφανίζουν οι τιμές συντονισμού των ατόμων πρωτονίου από το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται. Συγκεκριμένα, όπως προαναφέρθηκε, παρατηρείται η χημική μετατόπιση των ατόμων πρωτονίου της υρδοξυλομάδας να είναι μεγαλύτερη (εύρος 4,00-4,50ppm) από την τιμή των ατόμων πρωτονίου που βρίσκονται κοντά σε αυτή την ομάδα (εύρος 3,00-4,00ppm) και ακόμη μεγαλύτερη σε σχέση με την τιμή ατόμων πρωτονίου που δεν διαθέτουν κάποια χαρακτηριστική ομάδα σε γειτονική θέση. Αντίστοιχα, το φαινόμενο αυτό παρατηρείται και στα φάσματα ^{13}C NMR. Η τιμή συντονισμού των ατόμων άνθρακα μεταβάλλεται σε σχέση με την ομάδα που βρίσκεται σε άμεση ή κοντινή θέση σε αυτό. Με εύρεση της τιμής αυτής, λαμβάνονται απαραίτητες πληροφορίες για το μόριο που μελετάται.

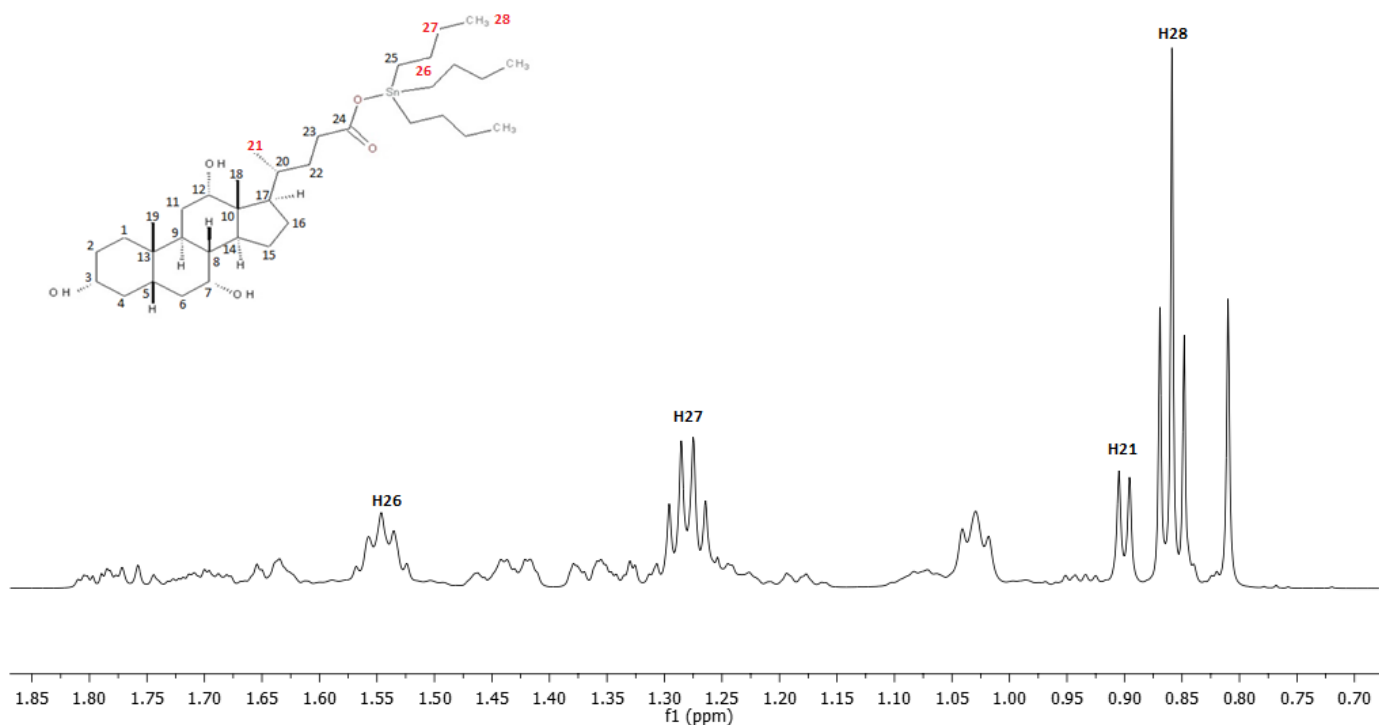


Σχήμα 1.2. Φάσμα ^1H NMR στο οποίο υποδηλώνεται η χημική μετατόπιση πρωτονίων του μορίου.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ SPIN-SPIN ΣΥΖΕΥΞΗ

Εκτός από το να γνωρίζουμε πού βρίσκονται οι κορυφές στην κλίμακα μετατόπισης και τι επηρεάζει την τιμή του δέλτα, πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι οι κορυφές σε ένα φάσμα NMR δεν είναι πάντα μοναδικές. Στην πραγματικότητα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών τύπων πρωτονίων που υπάρχουν στο μόριο προκαλούν μια απλή κορυφή σε ένα φάσμα NMR να χωριστεί σε διπλή, τριπλή ή πολλαπλή κορυφή, ένα φαινόμενο γνωστό ως σύζευξη spin-spin [8]. Το φαινόμενο spin-spin σύζευξη είναι ουσιαστικά, η αλληλεπίδραση μεταξύ των μαγνητικών ροπών περιστροφής διαφορετικών ηλεκτρονίων ή πυρήνων. Οι πυρήνες όπως προαναφέρθηκε, εκτός από την αλληλεπίδραση που παρουσιάζουν με το μαγνητικό πεδίο, αλληλεπιδρούν και μεταξύ τους (ο ένας με τον άλλον) μέσω των χημικών δεσμών του μορίου. Η σύζευξη αυτή είναι εξαιρετικά χρήσιμη όσον αφορά τον χαρακτηρισμό γειτονικών ατόμων σε ένα μόριο. Κάθε περιστροφή ενός πυρήνα μπορεί να επηρεαστεί από τις περιστροφές άλλων ατόμων που βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις ή ακόμα και αρκετούς δεσμούς μακριά, σύμφωνα με τον γενικό κανόνα $2nI + 1$, όπου n είναι ο αριθμός περιστροφών και I είναι ο κβαντικός αριθμός περιστροφής [8]. Για spin = $\frac{1}{2}$ πυρήνες όπως πρωτόνια απλοποιείται στο $n + 1$ [8]. Μια γειτονική περιστροφή (ύπαρξη ενός γειτονικού πρωτονίου) οδηγεί σε διαχωρισμό σε δύο γραμμές (διπλή κορυφή), δύο περιστροφές (ύπαρξη δύο γειτονικών πρωτονίων) οδηγούν σε τρεις γραμμές (τριπλή κορυφή). Έτσι, με αυτόν τον τρόπο διαμορφώνεται σύζευξη των πρωτονίων και συνεπώς και η μορφή των κορυφών που αυτά θα εμφανίσουν στο φάσμα ^1H NMR.

Στην παρακάτω Σχήμα 1.3 εμφανίζονται κάποια χαρακτηριστικά παραδείγματα. Στην ένωση που μελετάται, τα πρωτόνια H21, H26, H27 και H28 παρουσιάζουν εμφανώς το φαινόμενο spin-spin σύζευξη, χωρίς φαινόμενα αλληλοεπικάλυψης. Συγκεκριμένα, για το H21 λόγω ύπαρξης σε γειτονική θέση ενός ατόμου πρωτονίου, και σύμφωνα με τον κανόνα που προαναφέρθηκε, αναμένεται μια διπλή κορυφή όπως και εμφανίζεται στο φάσμα. Παράλληλα, και για τα άλλα πρωτόνια H26, H27 και H28 εμφανίζεται μια πενταπλή, μια τετραπλή και μια τριπλή κορυφή αντίστοιχα. Με βάση τη θέση και τη σύζευξη που



παρουσίασαν αυτά τα πρωτόνια με τα γειτονικά άτομα πρωτονίου αναμένεται το συγκεκριμένο είδος κορυφών που παρουσιάζεται και στο φάσμα.

Σχήμα 1.3. Φάσμα ^1H NMR στο οποίο υποδηλώνεται η spin-spin σύζευξη που παρουσιάζουν τα άτομα πρωτονίου H21, H26, H27 και H28 του μορίου.

Αναλυτικότερα, η ένταση του μαγνητικού πεδίου δεν επηρεάζει τη σταθερά σύζευξης. Το μέγεθος της σταθεράς σύζευξης εξαρτάται από τον αριθμό των δεσμών που μεσολαβούν μεταξύ δύο πρωτονίων, τη διαμόρφωση του μορίου και την ηλεκτρικότητα των γειτονικών ομάδων. Η σύζευξη μπορεί να είναι δίδυμη σύζευξη όπου τα δύο πρωτόνια απέχουν μόνο κατά δύο δεσμούς και βρίσκονται στο ίδιο άτομο άνθρακα (Hα'-C-Hα) και συμβολίζεται ως 2J . Μπορεί να είναι γειτονική σύζευξη, όπου τα δύο πρωτόνια βρίσκονται σε δύο γειτονικά άτομα άνθρακα και απέχουν κατά 3 δεσμούς και συμβολίζεται ως 3J . Τέλος υπάρχει και η σύζευξη μεγάλης εμβέλειας η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πρωτονίων διαμέσου τεσσάρων ή πέντε δεσμών. Μελετώντας αναλυτικά τα παραπάνω δεδομένα σε κάθε φάσμα του μορίου, επιτυγχάνεται η εύρεση της διάταξης και η πλήρης ταυτοποίηση της δομής του μορίου.

Η εφαρμογή φασματοσκοπίας NMR περιλαμβάνει τη συλλογή και την ανάλυση των φασμάτων που λαμβάνονται και για αυτό τον λόγο κρίνεται αναγκαία η γνώση των πληροφοριών όπου αυτά παρέχουν. Η ανάλυση των μορίων που μελετήθηκαν στην εργασία, βασίστηκε στη συγκεκριμένη τεχνική, και μέσω αυτής ελήφθησαν και τα ανάλογα αποτελέσματα. Για αυτό το σκοπό και την πλήρη ταυτοποίηση των μορίων όπου μελετήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν πειράματα μιας διάστασης όπως ^1H NMR και ^{13}C NMR, καθώς και δύο διαστάσεων όπως τα 2D HSQC, 2D COSY, 2D HMBC και 2D ROESY τα οποία λαμβάνονται και συμβάλουν στον προσδιορισμό της δομής πολυπλοκότερων μορίων.

Στα μίας διάστασης φάσματα και συγκεκριμένα στο ^1H NMR και στο ^{13}C NMR, παρατηρούνται κορυφές όπου αντιπροσωπεύουν τα άτομα πρωτονίου (ανάλογη πολλαπλότητα και σχάση) και τα άτομα άνθρακα του μορίου στην αντίστοιχη τιμή στην οποία συντονίζονται. Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα πειράματα δύο διαστάσεων NMR διακρίνονται σε ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά. Ομοπυρηνικά ονομάζονται τα πειράματα, στα οποία οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες ίδιου ατόμου, ενώ ετεροπυρηνικά αντίστοιχα ονομάζονται τα πειράματα στα οποία οι συχνότητες των δύο διαστάσεων αναφέρονται σε πυρήνες διαφορετικού ατόμου [2]. Με τη βοήθεια των φασμάτων δύο διαστάσεων διευκολύνεται η πλήρης ανάλυση των δειγμάτων που μελετώνται, καθώς συσχετίζει τα άτομα πρωτονίου και άνθρακα του μορίου οδηγώντας στα απαραίτητα συμπεράσματα για την ταυτοποίηση της δομής τους στο μόριο.

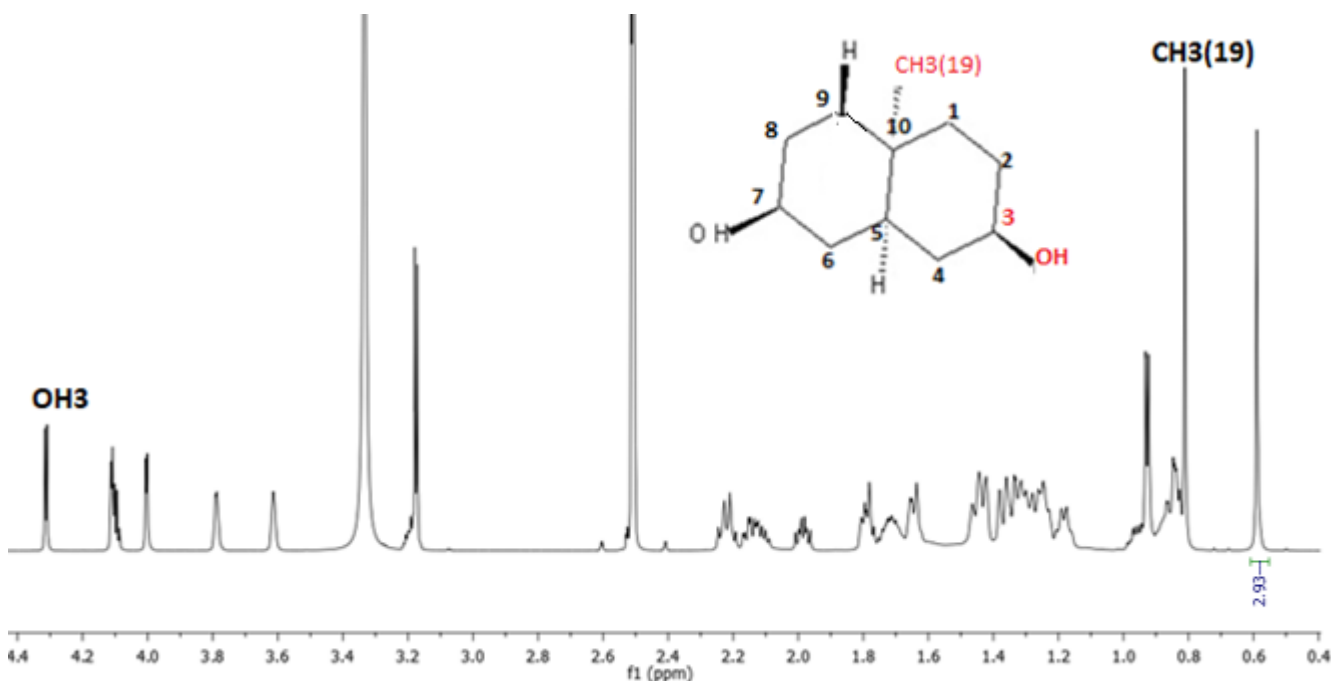
Με βάση τα παραπάνω γίνεται αναφορά και επεξήγηση κάθε διαφορετικού είδους φάσματος που χρησιμοποιήθηκε και μελετήθηκε αναλυτικά στην εργασία.

ΦΑΣΜΑ ^1H -NMR

Το φάσμα ^1H NMR αποτελεί ένα ομοπυρηνικό πείραμα, όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες ίδιου ατόμου [2]. Σε αυτό οι κορυφές που εμφανίζονται αντιστοιχούν στα άτομα πρωτονίου του μορίου το οποίο μελετάται. Το φάσμα διαθέτει ένα οριζόντιο άξονα f1, όπως εμφανίζεται και στην ακόλουθη Εικόνα 1.4, όπου παρουσιάζονται κορυφές, οι οποίες αντιστοιχούν στις τιμές συντονισμού για κάθε άτομο πρωτονίου. Συγκεκριμένα, το κάθε άτομο πρωτονίου ανάλογα με τη θέση που βρίσκεται στο μόριο, αλλά και το περιβάλλον γύρω από αυτό, διαθέτει και την αντίστοιχη χημική μετατόπιση. Το περιβάλλον (ομάδες,

δεσμοί) επηρεάζουν αισθητά τη τιμή συντονισμού κάθε ατόμου, με αποτέλεσμα αρκετές φορές η ταυτοποίηση κάθε κορυφής συγκεκριμένων ατόμων πρωτονίου να είναι ευδιάκριτη. Στην συνέχεια με βάση τη διάθεση και άλλων φασμάτων επιτυγχάνεται η πλήρης ταυτοποίηση των ατόμων πρωτονίου.

Παράλληλα, το φάσμα ^1H NMR, παρέχει τη δυνατότητα ολοκλήρωσης κάθε κορυφής. Συγκεκριμένα, η ολοκλήρωση κάθε περιοχής-κορυφής του φάσματος ^1H -NMR υποδηλώνει την αναλογία του αριθμού των πρωτονίων που προκαλούν την αντίστοιχη κορυφή. Σύμφωνα με τον νόμο Beer [8] η περιοχή κάτω από κάθε κορυφή είναι ανάλογη με την ποσότητα ενέργειας που απορροφάται ή μεταδίδεται και ισοδυναμεί με τον αριθμό των ατόμων πρωτονίου που δημιουργούν το αντίστοιχο σήμα. Μέσω αυτής της τεχνικής, διαπιστώνεται ο σχετικός αριθμός ατόμων πρωτονίου που αντιστοιχούν σε αυτή τη κορυφή. Ωστόσο, ένα σημαντικό μειονέκτημα που παρατηρείται αρκετές φορές σε αυτό το φάσμα, εξαιτίας διαφόρων παραγόντων όπως ίδιο περιβάλλον πρωτονίων και συνεπώς συντονισμός στην ίδια τιμή, αποτελεί η αλληλοεπικάλυψη των κορυφών συντονισμού με αποτέλεσμα η αναγνώριση τους να μην είναι ξεκάθαρη.

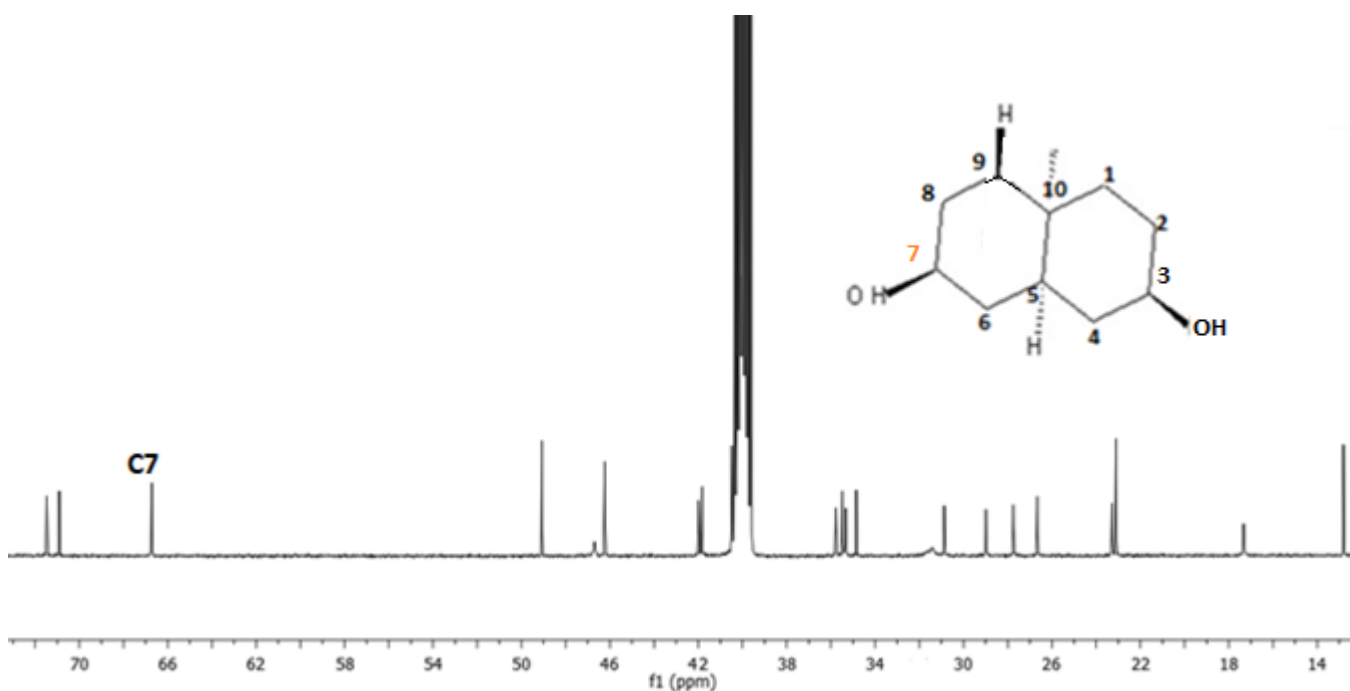


Σχήμα 1.4. Φάσμα ^1H NMR.

Στο πιο πάνω φάσμα ^1H -NMR παρουσιάζονται δύο κορυφές οι οποίες ταυτοποιήθηκαν. Η κορυφή σε 4,31 ppm αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της υδροξυλομάδας της θέσης 3 του μορίου και η αντιστοίχιση της κορυφής σε υδροξυλομάδα γίνεται εύκολα αντιληπτή από το γεγονός ότι η συγκεκριμένη ομάδα (παρουσία ατόμου οξυγόνου) αυξάνει την τιμή συντονισμού του πρωτονίου και παρουσιάζει συντονισμό σε αυτό το εύρος. Ταυτόχρονα, παρουσιάζεται κορυφή και σε 0,80ppm, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθυλομάδας της θέσης 19 του μορίου. Η αντιστοιχία αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η συγκεκριμένη ομάδα αναμένεται να εμφανίζει συντονισμό σε αυτό το εύρος, αρχικά, ενώ την ίδια στιγμή με την εφαρμογή της τεχνικής ολοκλήρωσης σε αυτή την κορυφή αποδείχθηκε ότι αντιστοιχούν τρία πρωτόνια (Σχήμα 1.4). Με βάση όσο αναφέρθηκαν το ^1H NMR είναι ένα φάσμα το οποίο παρέχει πολλές πληροφορίες και συμβάλει σημαντικά στην ανάλυση ενός μορίου, ενώ την ίδια στιγμή με τη διάθεση και άλλων φασμάτων (COSY, HSQC, κλπ.) επιτυγχάνεται η πλήρης ταυτοποίηση των ατόμων.

ΦΑΣΜΑ ^{13}C NMR

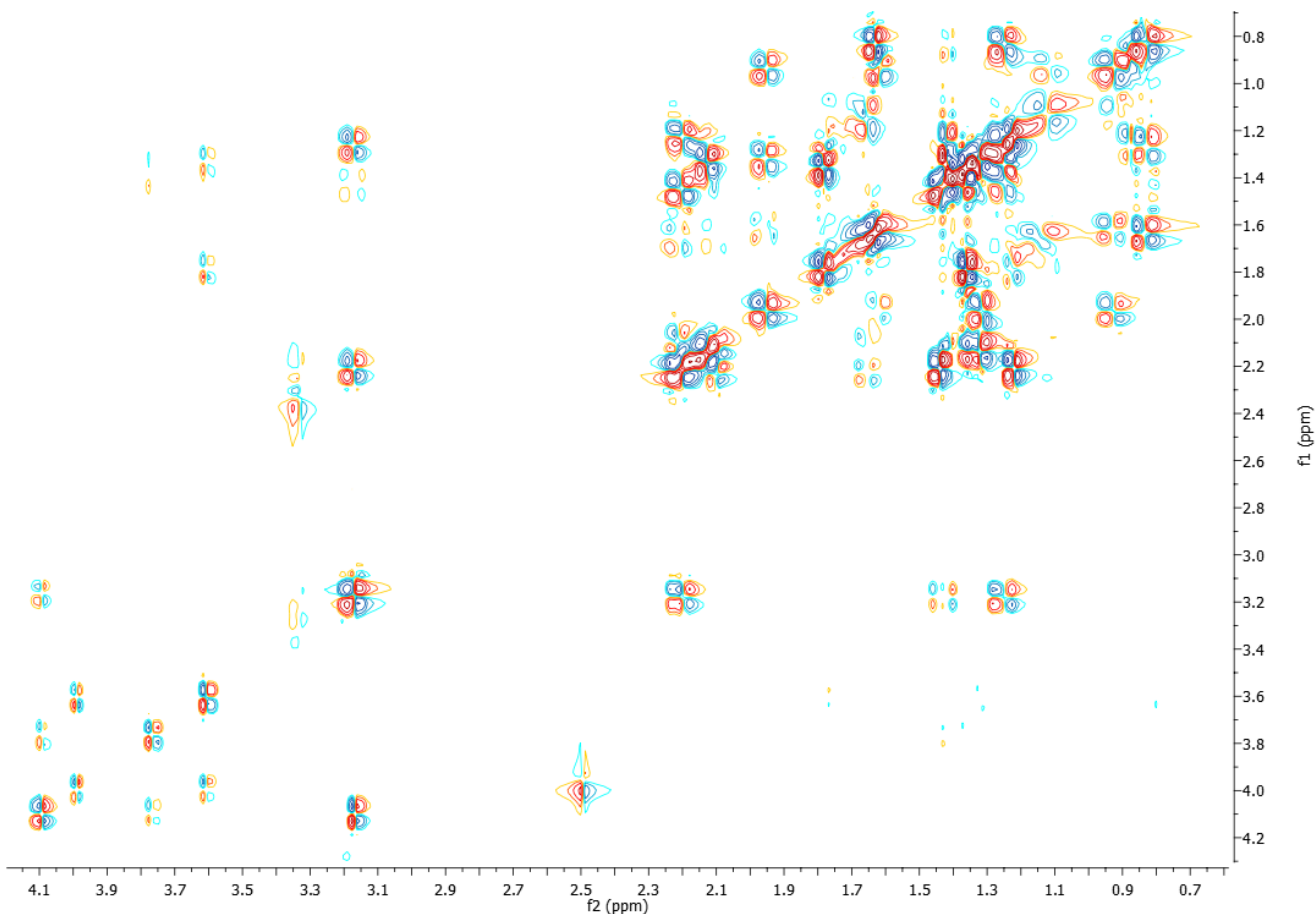
Το φάσμα ^{13}C NMR είναι ένα απαραίτητο βήμα για τον πλήρη δομικό χαρακτηρισμό ενός μορίου. Είναι ένα ομοπυρηνικό φάσμα όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες ίδιου ατόμου [2]. Σε αυτό παρουσιάζονται όλες οι τιμές συντονισμού των ατόμων άνθρακα του μορίου που μελετάται. Η κάθε κορυφή αντιστοιχεί σε κάθε άτομο άνθρακα του μορίου, στο οποίο επίσης παρατηρείται ανάλογα με το περιβάλλον ή την ομάδα στην οποία βρίσκεται χαρακτηριστική τιμή συντονισμού. Με αυτόν τον τρόπο μέσω των απλών κορυφών που εμφανίζονται σε αυτό το φάσμα, η ταυτοποίηση των ατόμων άνθρακα γίνεται αρκετά ευδιάκριτη. Παρ' όλα αυτά, το φάσμα ^{13}C NMR και μόνο δεν παρέχει αρκετές πληροφορίες για να ταυτοποιηθούν πλήρως τα άτομα άνθρακα στο μόριο, αλλά χρειάζεται την ύπαρξη και άλλων φασμάτων. Στην ακόλουθη Εικόνα 1.5, παρουσιάζεται ένα φάσμα ^{13}C NMR, και σε αυτό υποδεικνύεται η ταυτοποίηση του C7 σε 66,70 ppm του μορίου. Το συγκεκριμένο άτομο λόγω της ύπαρξης υδροξυλομάδας σε γειτνιάζουσα θέση διαθέτει χαρακτηριστική χημική μετατόπιση, οδηγώντας στην αντιστοιχία του ατόμου αυτού σε αυτό το εύρος τιμών.



Σχήμα 1.5. Φάσμα ^{13}C -NMR

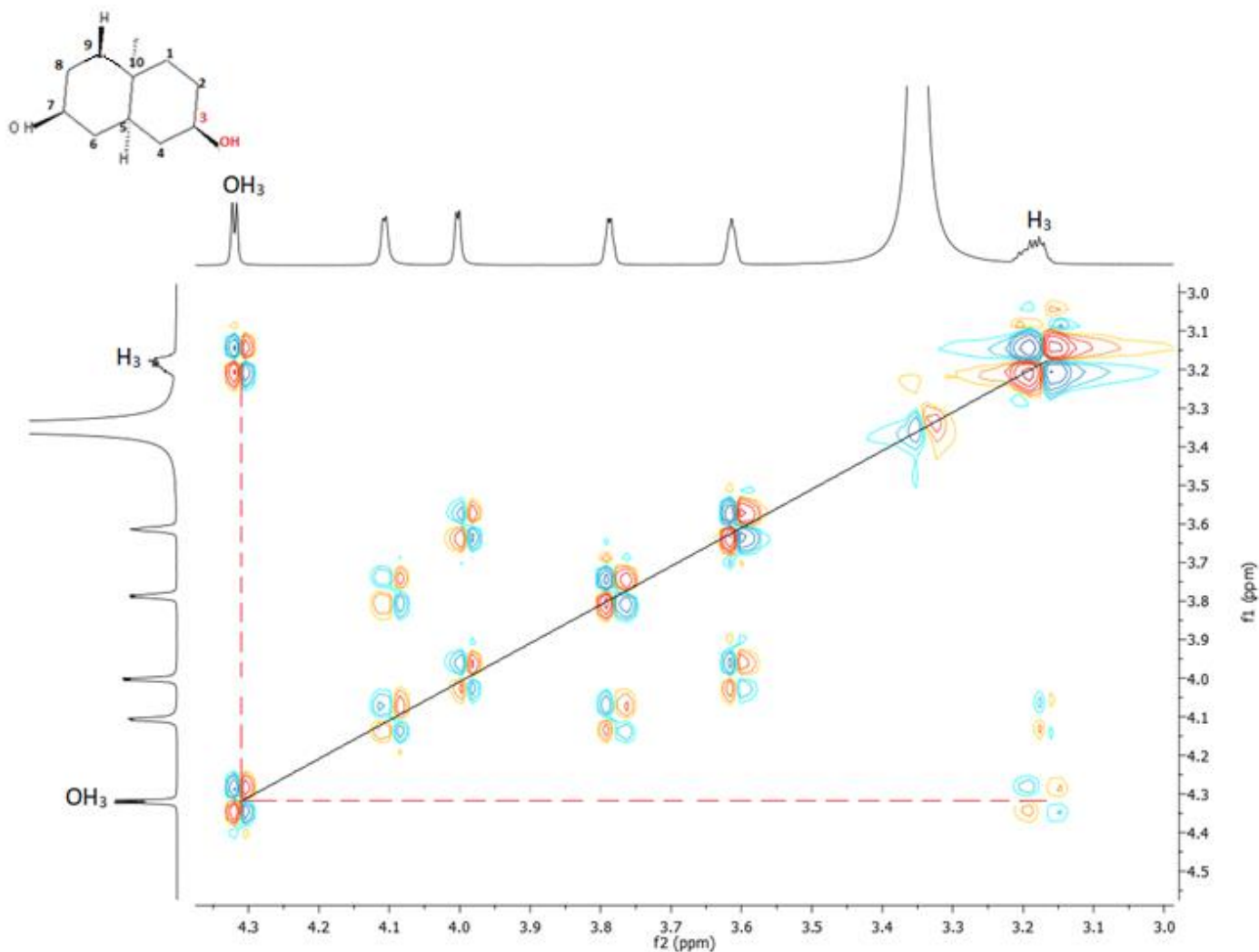
ΦΑΣΜΑ 2D COSY

Το πείραμα 2D COSY είναι ένα ομοπυρηνικό φάσμα δύο διαστάσεων όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες ίδιων ατόμων [2]. Αποτελεί ένα από τα πλέον χρήσιμα φάσματα, καθώς είναι μια φασματοσκοπία συσχέτισης ^1H - ^1H και προσφέρει πληροφορίες σύζευξης. Το φάσμα ^1H απεικονίζεται και στους δύο 2D άξονες f1 και f2. Παρατηρείται κυρίως συσχετισμός μεταξύ ατόμων πρωτονίου στο μόριο, τα οποία βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις ή απέχουν μεταξύ τους απόσταση 1- δεσμού (^1J). Η σύζευξη 2-δεσμών (^2J) και 3-δεσμών (^3J) ^1H - ^1H είναι επίσης ορατή από το COSY φάσμα. Σε αυτό το φάσμα οι συσχετισμοί των ατόμων είναι συμμετρικοί εκατέρωθεν της διαγώνιου, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.6 που ακολουθεί και προσδιορίζει τη θέση και την τιμή συντονισμού γειτονικών πρωτονίων όπως αυτά βρίσκονται σε ένα μόριο που μελετάται.



Σχήμα 1.6. Φάσμα 2D COSY.

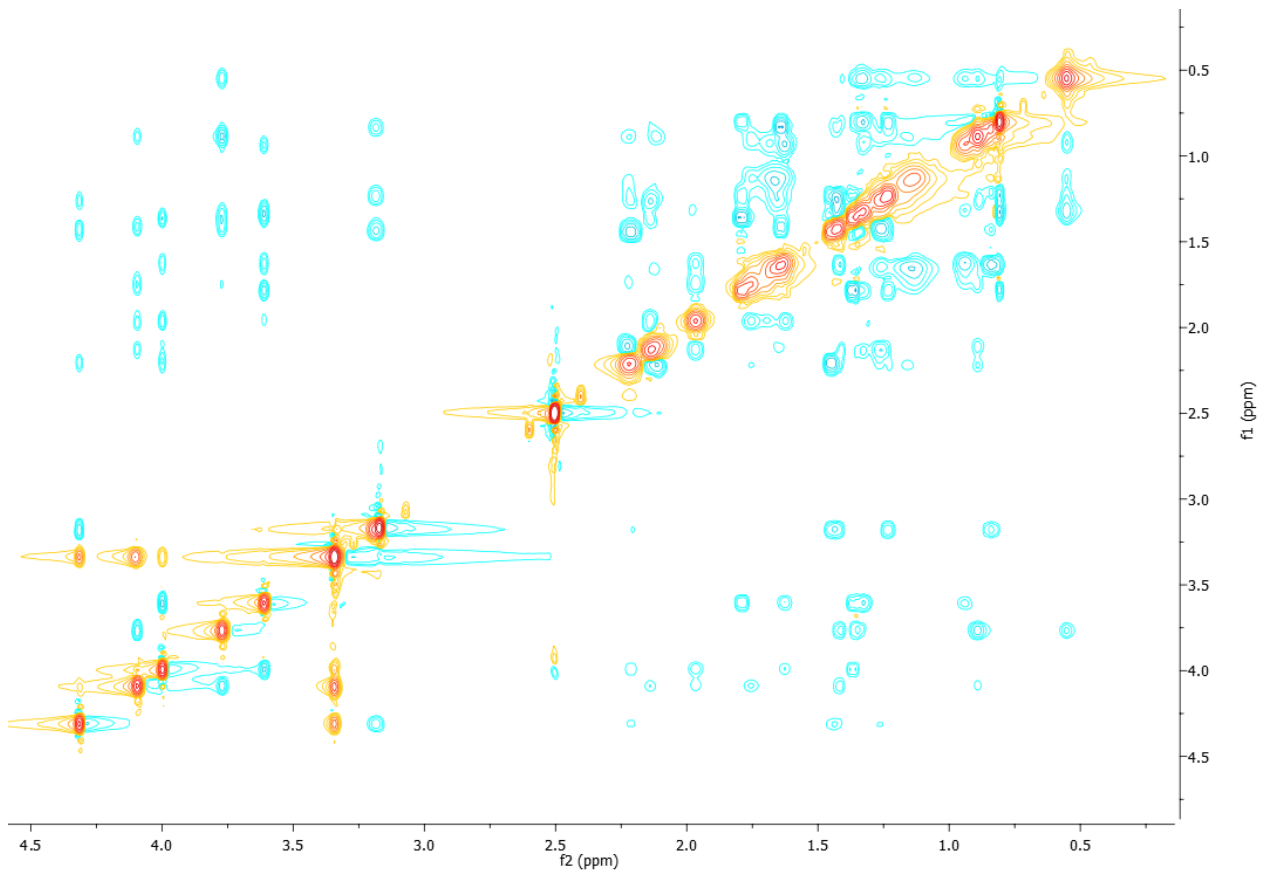
Στη παρακάτω Σχήμα 1.7 παρουσιάζεται ανάλογο παράδειγμα τέτοιου είδους φάσματος, όπου υπάρχει συσχετισμός του H3 και του OH(3). Με βάση τη δομή του μορίου, όπως αναμένεται, τα άτομα πρωτονίου απέχουν μεταξύ τους απόσταση 1J και βρίσκονται δηλαδή σε γειτνιάζουσες θέσεις. Αυτά τα άτομα παρουσιάζουν συσχετισμό μεταξύ τους όπως παρουσιάζεται στο φάσμα, με πλήρη συμμετρικότητα ως προς τη διαγώνιο. Με αυτό τον τρόπο προσδιορίζεται τόσο η χημική μετατόπιση των ατόμων πρωτονίου, αλλά επιβεβαιώνεται και η θέση τους (γειτνιάζουσα θέση) στο μόριο.



Σχήμα 1.7. Φάσμα 2D COSY. Παράδειγμα ανάλυσης φάσματος- συσχετισμός OH(3) και H3.

ΦΑΣΜΑ 2D ROESY

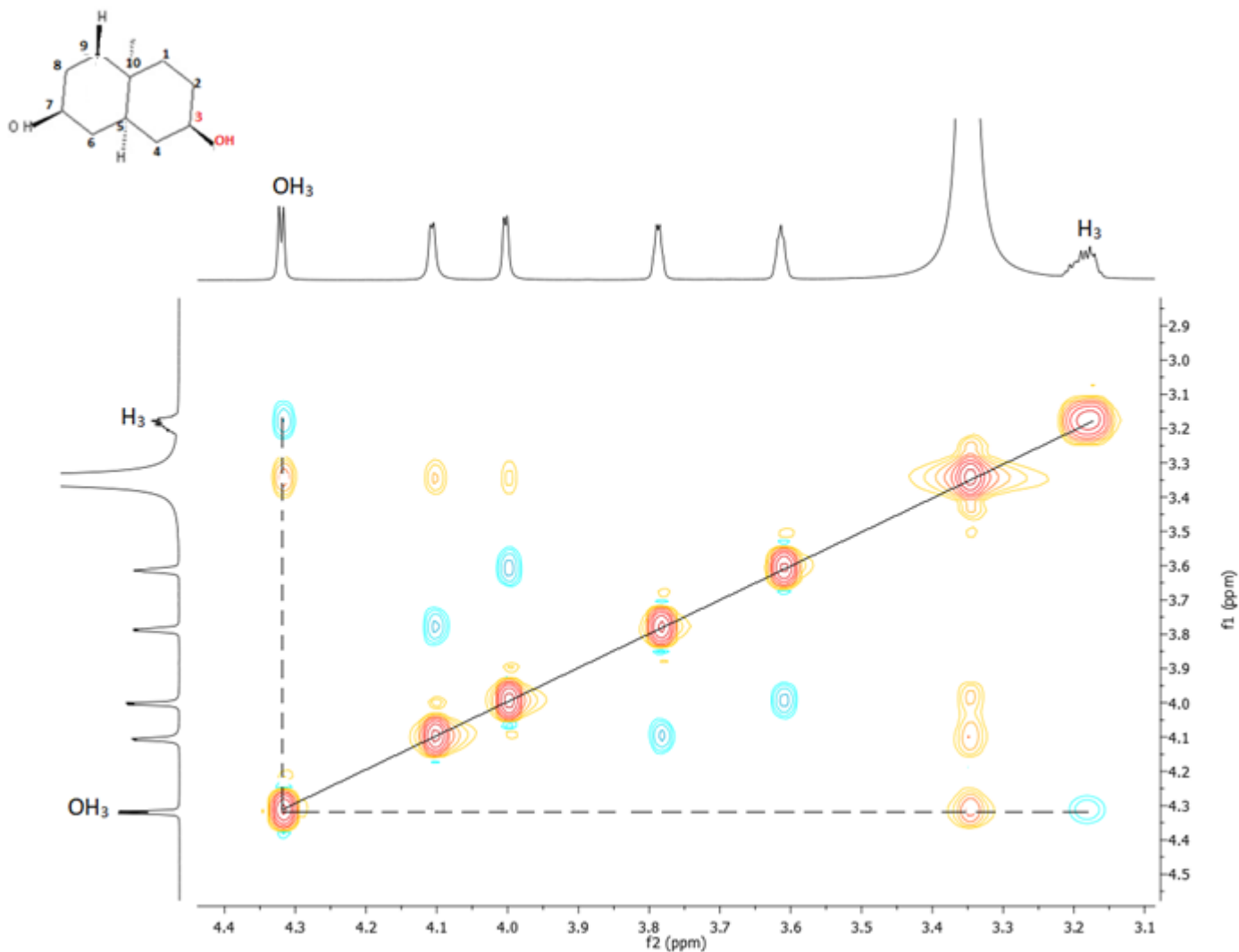
Το φάσμα 2D ROESY είναι ένα ομοπυρηνικό διδιάστατο πείραμα όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες ίδιων ατόμων [2]. Το φάσμα αυτό συμβάλει σημαντικά στον προσδιορισμό της πρωτεϊνικής δομής. Όπως παρουσιάζεται στην ακόλουθη Εικόνα 1.8, το φάσμα αφορά τη συσχέτιση πυρήνων ^1H - ^1H και αποτελείται από δύο άξονες f1 και f2 στους οποίους αναγράφεται η τιμή συντονισμού-χημική μετατόπιση που αντιστοιχεί κάθε άτομο πρωτονίου, αποδίδοντας με αυτόν τον τρόπο τη διαμόρφωση του μορίου στο χώρο.



Σχήμα 1.8. Φάσμα 2D ROESY.

Το πείραμα αυτό χρησιμοποιεί τη διπολική αλληλεπίδραση των περιστροφών (φαινόμενο Overhauser) για τη συσχέτιση πρωτονίων. Η ένταση κάθε κορυφής που εμφανίζεται στο φάσμα είναι σε πρώτη προσέγγιση ανάλογη με το $1/r^6$, με το r να αντιστοιχεί στην απόσταση μεταξύ των πρωτονίων. Ο συσχετισμός μεταξύ δύο πρωτονίων σε αυτό το φάσμα εξαρτάται από την απόσταση που διαθέτουν μεταξύ τους, και συνήθως ένα σήμα-συσχετισμός παρατηρείται μόνο εάν η απόσταση τους είναι μικρότερη από 5\AA . Το πείραμα ROESY συσχετίζει όλα τα πρωτόνια που είναι αρκετά κοντά, συσχετίζει όμως επίσης και πρωτόνια που είναι μακρινά στην αλληλουχία αμινοξέων αλλά κλείνουν σε διάστημα λόγω της τριτοταγούς δομής του μορίου που μελετάται. Παράλληλα, όπως είναι εμφανές σε ένα φάσμα 2D ROESY οι συσχετισμοί των ατόμων πρωτονίου ενός μορίου παρουσιάζουν συμμετρικότητα μεταξύ τους εκατέρωθεν της διαγώνιου.

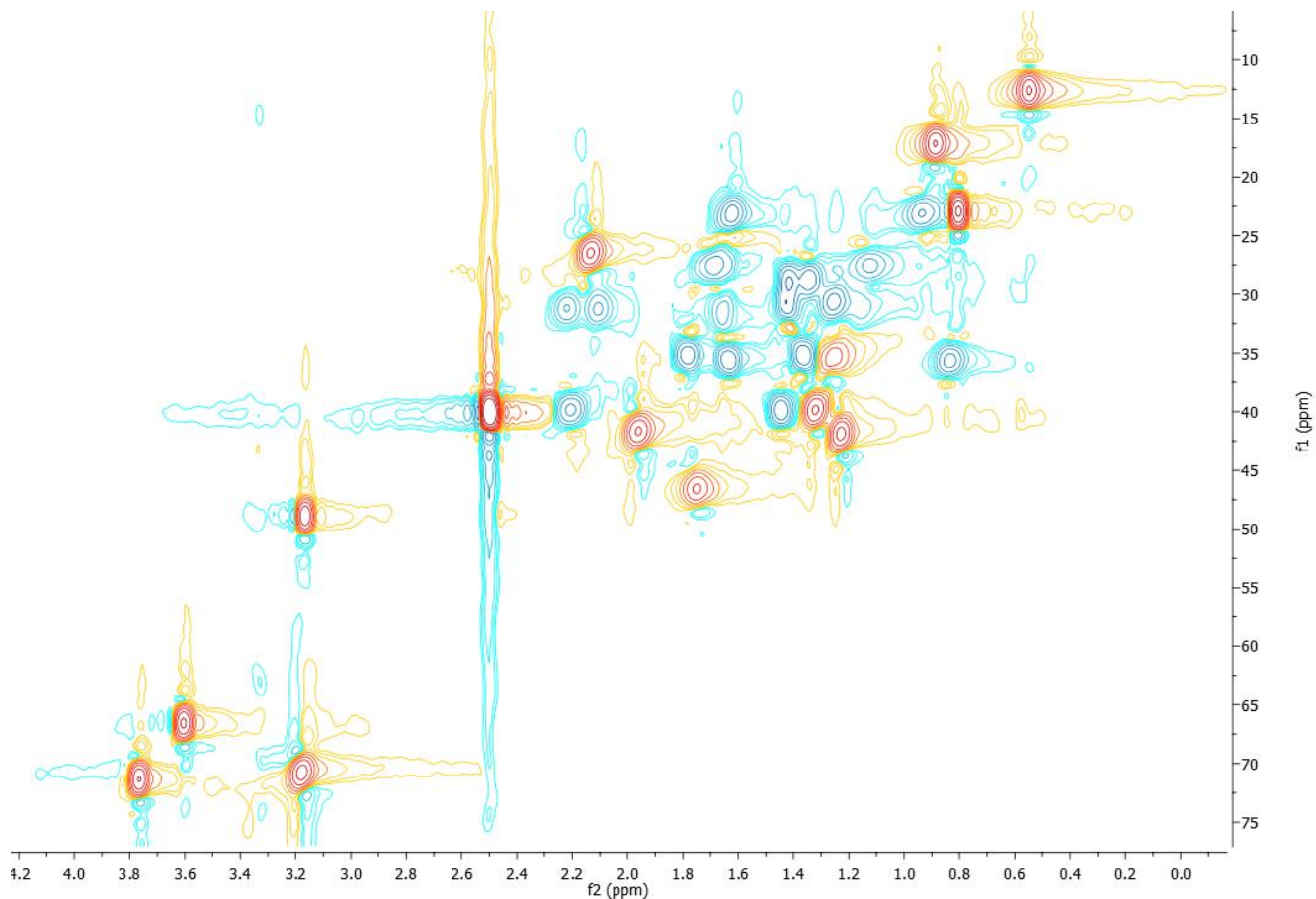
Συγκεκριμένα, στο ακόλουθο φάσμα (Σχήμα 1.9) γνωρίζοντας τις τιμές συντονισμού των ατόμων, μελετάται ο συσχετισμός που εμφανίζουν το OH(3) και το H3 του μορίου. Τα δύο αυτά πρωτόνια σύμφωνα με την δομή του μορίου βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις και αναμένεται να παρουσιάζεται συσχετισμός. Όπως είναι εμφανές και από το φάσμα τα δύο αυτά πρωτόνια παρουσιάζουν συμμετρικότητα εκατέρωθεν της διαγώνιου, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει τη κοντινή θέση που διαθέτουν μεταξύ τους στο μόριο. Κατά αυτόν τον τρόπο, από το φάσμα λαμβάνονται όλες οι αναγκαίες πληροφορίες που σχετίζονται με τη θέση των ατόμων πρωτονίου στο μόριο και την διαμόρφωση τους στο χώρο.



Σχήμα 1.9. Φάσμα 2D ROESY. Παράδειγμα ανάλυσης φάσματος- συσχετισμός OH(3) και H3.

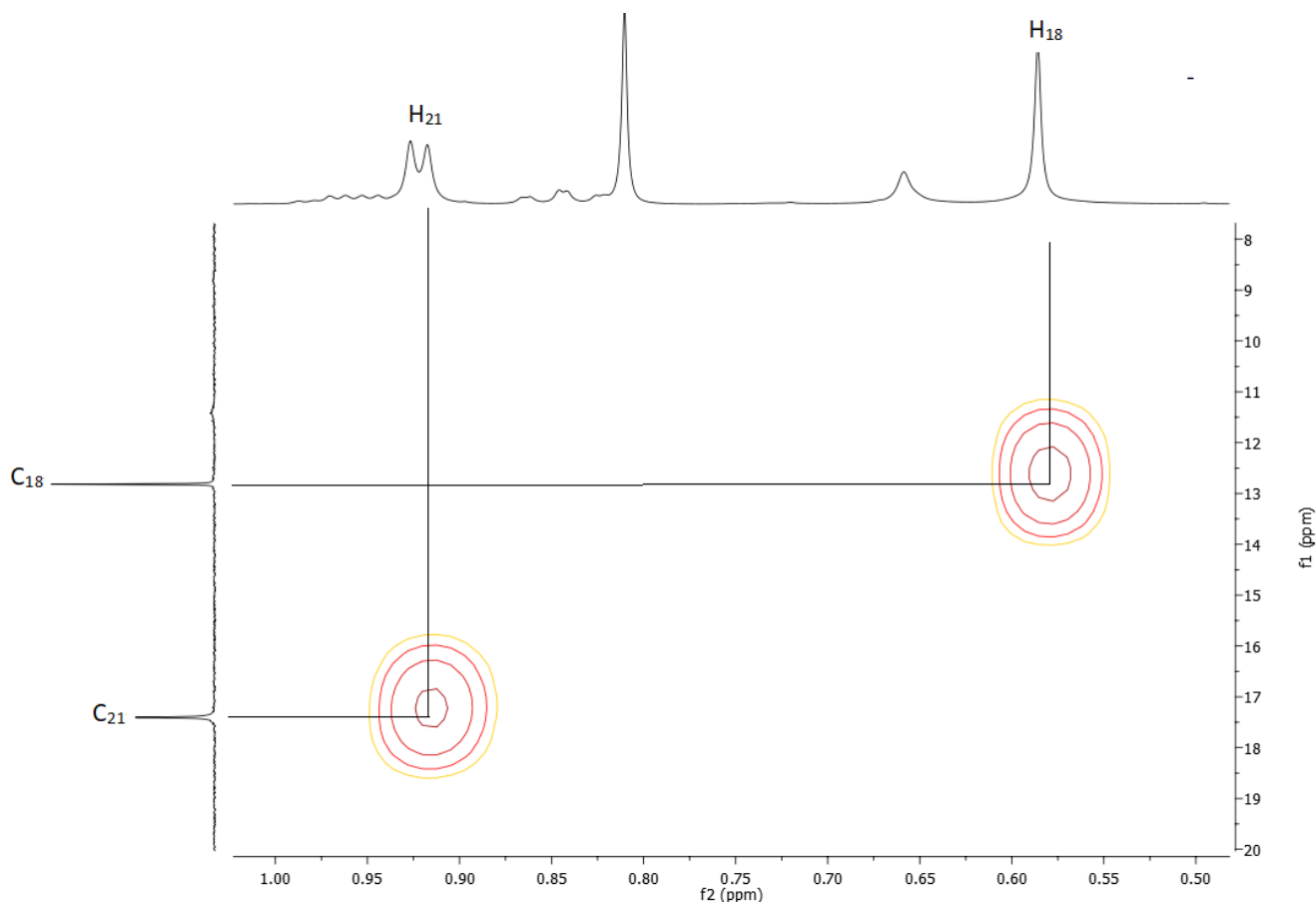
ΦΑΣΜΑ 2D HSQC

Το πείραμα 2D HSQC είναι ένα δύο διαστάσεων ετεροπυρηνικό φάσμα όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες διαφορετικών ατόμων [2]. Σε αυτό συσχετίζονται άτομα πρωτονίου και αντίστοιχα άτομα άνθρακα (Σχήμα 1.10). Στο φάσμα ^1H εμφανίζεται στον οριζόντιο άξονα f1 και το φάσμα ^{13}C εμφανίζεται στον κατακόρυφο άξονα f2. Σε αυτό το φάσμα παρουσιάζονται άτομα πρωτονίου που συνδέονται άμεσα με άτομα άνθρακα, δηλαδή άτομα πρωτονίου και άνθρακα που βρίσκονται σε απόσταση ενός δεσμού. Το φάσμα αυτό αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για άτομα πρωτονίου που είναι ήδη γνωστά και δίνεται η δυνατότητα να βρεθεί και η τιμή συντονισμού για το αντίστοιχο άτομο άνθρακα ή και αντιστρόφως. Το πείραμα 2D-HSQC μπορεί επίσης, μέσω του διαφορετικού χρωματισμού του κάθε σήματος, να διαθέτει πληροφορίες ανάλογα με τον αριθμό ατόμων πρωτονίου (μονό ή ζυγό αριθμό) που είναι συνδεδεμένα σε ένα συγκεκριμένο άτομο άνθρακα. Αναλυτικά, τα άτομα άνθρακα που είναι συνδεδεμένα με μονό αριθμό πρωτονίων παρουσιάζουν το αντίστοιχο συσχετισμό τους στο φάσμα με κόκκινο χρώμα, ενώ αντίθετα τα άτομα άνθρακα που είναι συνδεδεμένα με ζυγό αριθμό ατόμων πρωτονίου παρουσιάζονται με μπλε χρώμα. Με βάση αυτό τον διαχωρισμό, η αναγνώριση και αντιστοιχία των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό.



Σχήμα 1.10. Φάσμα 2D HSQC.

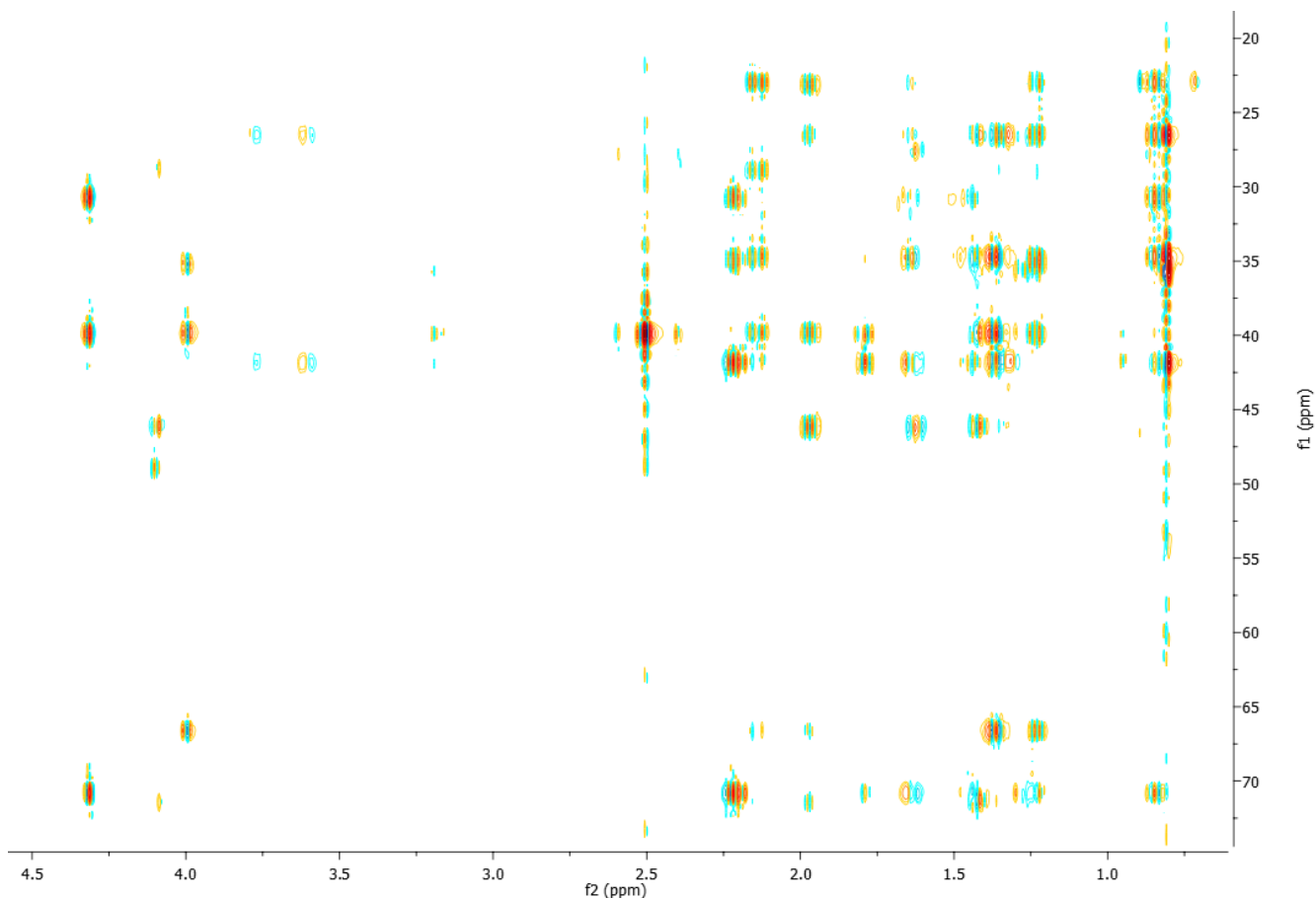
Στην συνέχεια εμφανίζεται ανάλογο παράδειγμα (Σχήμα 1.11) φάσματος 2D HSQC. Όπως αναγράφεται τα H21 και H18 τα οποία βρίσκονται στον οριζόντιο άξονα f1 παρουσιάζουν συσχετισμό με αντίστοιχα άτομα άνθρακα, τα οποία αναμένεται να αντιστοιχούν στους C21 και C18 του άξονα f2. Τα άτομα πρωτονίου και άνθρακα είναι άμεσα συνδεδεμένα (απέχουν απόσταση ενός δεσμού), και με αυτόν τον τρόπο εντοπίζεται και η ανάλογη χημική μετατόπιση στην οποία συντονίζονται τα άτομα.



Σχήμα 1.11. Φάσμα 2D HSQC. Παράδειγμα ανάλυσης φάσματος- συσχετισμός H21-C21 και H18-C18.

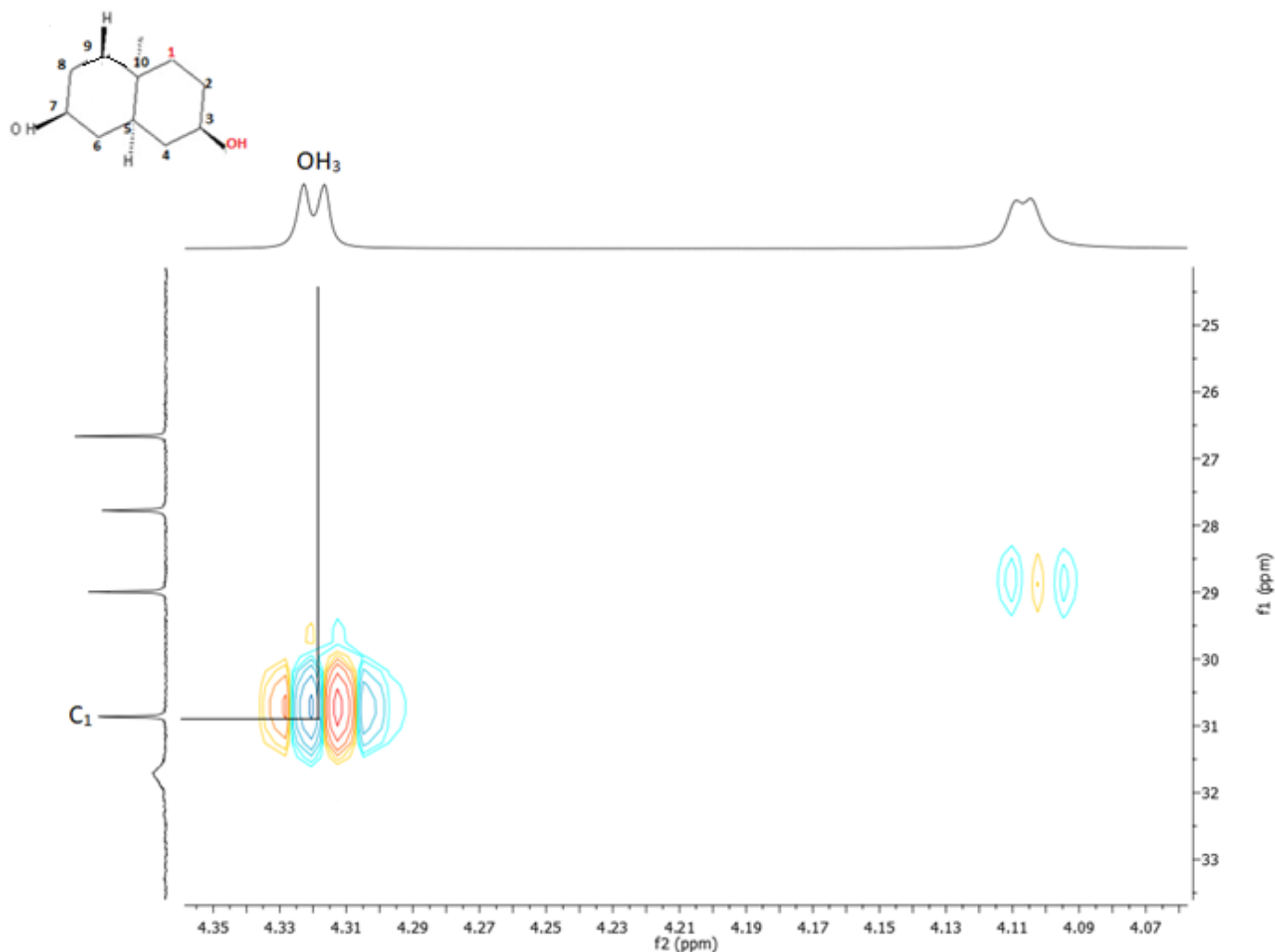
ΦΑΣΜΑ 2D HMBC

Το 2D HMBC φάσμα είναι ένα δισδιάστατο ετεροπυρηνικό φάσμα, όπου οι συχνότητες αναφέρονται σε πυρήνες διαφορετικών ατόμων και συσχετίζει τις χημικές μετατοπίσεις δύο τύπων πυρήνων [2]. Το φάσμα διαθέτει άξονες f1 και f2, με τον f1 να αντιπροσωπεύει τις τιμές συντονισμού για άτομα άνθρακα και τον f2 άτομα πρωτονίου. Σε αυτό συσχετίζονται άτομα πρωτονίου και άνθρακα τα οποία είναι διαχωρισμένα με τρεις δεσμούς (απόσταση 3J), σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται ακόμη και απόσταση 2J ή και πιο απομακρυσμένους δεσμούς, αποδίδοντας με αυτόν τον τρόπο πληροφορίες για τη διάταξη τους πάνω στο μόριο. Ένα τέτοιο φάσμα παρουσιάζεται στην παρακάτω Σχήμα 1.12.



Σχήμα 1.12. Φάσμα 2D HMBC.

Ακολούθως, εμφανίζεται ένα φάσμα και ένα παράδειγμα συσχετισμού. Συγκεκριμένα, η κορυφή σε 4,31ppm του OH(3) και η κορυφή σε 31,00ppm του C1, παρουσιάζουν συσχετισμό μεταξύ τους (Σχήμα 1.13). Ο συσχετισμός αυτός αφορά άτομα που απέχουν σύμφωνα με τη δομή του μορίου απόσταση 3J . Μέσω αυτού του φάσματος λοιπόν, συσχετίζονται άτομα πρωτονίου και άνθρακα συμβάλλοντας στην εύρεση της δομής του μορίου που μελετάται. Παράλληλα, γνωρίζοντας την τιμή συντονισμού ενός ατόμου αλλά και την απόσταση που διαθέτουν, επιτυγχάνεται η εύρεση της τιμής συντονισμού και του άλλου ατόμου. Συνεπώς το 2D HMBC φάσμα, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο τόσο στην εύρεση της δομής όσο και στην ταυτοποίηση των τιμών συντονισμού των ατόμων που μελετώνται.



Σχήμα 1.13. Φάσμα 2D HMBC. Παράδειγμα ανάλυσης φάσματος- συσχετισμός OH(3)-C1.

1.2. Μεταλλοθεραπευτικά Μόρια

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν φασματοσκοπικά πέντε διαφορετικές μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις. Πρόκειται για σύμπλοκα χολικών αλάτων (CANA) προσδεμένα σε μέταλλο κασσιτέρου στον οποίο είναι προσδεμένη μία επιπλέον ομάδα (R=Me, Bu, Phe).

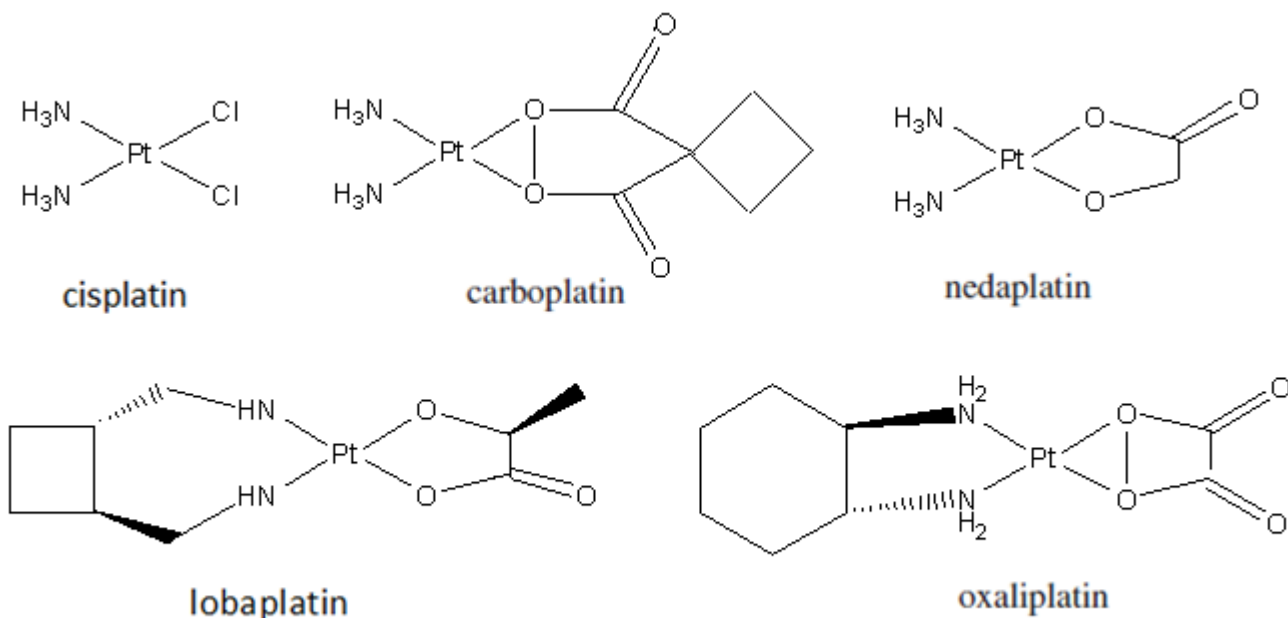
Οι μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις, και συγκεκριμένα σύμπλοκα μετάλλων προσδεμένα με οργανικά τμήματα, παρουσιάζουν ένα συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον στον πεδίο της επιστημονικής έρευνας [10]. Το θεραπευτικό δυναμικό των μεταλλικών συμπλόκων στη θεραπεία του καρκίνου έχει προσελκύσει ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής μελέτης, κυρίως λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών όπου παρουσιάζουν, όπως η δραστικότητα οξειδοαναγωγής, ο μεταβλητός τρόπος συντονισμού, οι αντινεοπλασματικές ιδιότητες και η αντιδραστικότητα ως προς το οργανικό υπόστρωμα. Αυτές οι ιδιότητες καθίστανται ένας ελκυστικός ανιχνευτής στο σχεδιασμό μεταλλικών συμπλόκων ως θεραπευτικά, όπου τα σύμπλοκα αυτά επιλεκτικά δεσμεύονται στον βιομοριακό στόχο προκαλώντας αλλοίωση στον κυτταρικό μηχανισμό πολλαπλασιασμού [9].

Συγκεκριμένα, ύστερα από μελέτες που διεξήχθησαν διαπιστώθηκε ότι πολλές μεταλλοφαρμακευτικές ενώσεις εμφανίζονται ως κύριο εργαλείο στη θεραπευτική φαρμακευτική ανόργανη χημεία καθώς είναι

ικανές να παρουσιάζουν έντονη δράση ως αντικαρκινικοί παράγοντες, αντιβιοτικά με μέταλλα, αντιβακτηριακά, αντϊικά, αντιπαρασιτικά, αντιαρθριτικά, αντιδιαβητικά και ραδιοαισθητοποιητικά [10]. Η σύνθεση των ενώσεων αυτών αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας τους ως φάρμακα και στην αποφυγή ή μείωση σοβαρών παρενεργειών. Παράλληλα, σημαντικός είναι ο ρόλος τους και ως ιατρικοί και διαγνωστικοί παράγοντες [10]. Αναλυτικότερα, εμφανίζονται να χρησιμοποιούνται στις απεικονιστικές διαγνωστικές τεχνικές της σύγχρονης τομογραφίας, Ιατρικές συσκευές ή εμφυτεύματα κατασκευασμένα από μέταλλα. Ο ορθολογικός σχεδιασμός των ενώσεων αυτών αρχίζει με τη γνώση της αλληλεπίδρασης τους με βιομόρια ή πρωτεΐνες. Στη συνέχεια ακολουθούν μελέτες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές, *in vitro* και τελικά *in vivo*. Εάν όλα τα στάδια αυτά καταστούν επιτυχή οδηγούνται σε κλινικές μελέτες [11].

Ιδιαίτερο ρόλο στις μελέτες των μεταλλοθεραπευτικών ενώσεων και ένα από τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη χημειοθεραπεία του καρκίνου είναι η πλατίνα ($Z = 78$), με σημαντικότερη τη σισπλατίνη.

Τα συγκεκριμένα σύμπλοκα μετάλλων είναι από τις πλέον ευρέως γνωστές ενώσεις στην θεραπεία του καρκίνου καθώς συμμετέχουν σε πολλαπλές βιολογικές διεργασίες και χρησιμοποιούνται εκτεταμένα σε κυτταρικές δραστηριότητες, όπως η συμμετοχή τους στη μεταφορά ηλεκτρονίων και η κατάλυση του δομικού τους ρόλου [9]. Ειδικότερα, το *cis*- [PtCl₂ (NH₃)₂] προέρχεται από το εργαστήριο του πανεπιστημίου του Michigan τη δεκαετία του 1960. Η συγκεκριμένη ένωση καθώς και άλλα παράγωγα του όπως το carboplatin *cis*- [Pt(1,1-δικαρβοξυκυκλοβουτάνιο) (NH₃)₂] και η οξαλιπλατίνη [Pt (1R, 2R-1,2-διαμινοκυκλοεξάνιο) (οξαλική ένωση)], έχουν εγκριθεί παγκοσμίως και συντελούν προϊόντα σύνθεσης με ουσιαστική δράση. Το nedaplatin και η lobaplatin αποτελούν επίσης ενώσεις, η δράση των οποίων πιστοποιείται και εφαρμόζονται σε μεγάλο βαθμό, ενώ τέλος η λιποπλατίνη, που σχηματίζεται από σισπλατίνη και λιποσώματα καθώς και η φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (SPC-3), ολοκληρώνουν τις ανάλογες αναγκαίες κλινικές δοκιμές. Η χημική δομή ορισμένων παραγώγων πλατίνης όπως προαναφέρθηκαν, παρουσιάζονται στην παρακάτω Σχήμα 1.14.



Σχήμα 1.14. Αντικαρκινικά σύμπλοκα πλατίνας που έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση

Την ίδια στιγμή, παρόμοια μεταλλικά σύμπλοκα περιλαμβάνουν γάλλιο, ψευδάργυρο, κοβάλτιο, άργυρο, βανάδιο, στρόντιο, μαγγάνιο και χαλκό, τα οποία απαιτούνται σε ιχνοστοιχεία για την ενεργοποίηση καταλυτικών διεργασιών. Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος μεταλλικών συμπλόκων, παρουσιάζεται, ύστερα από ενδελεχή μελέτη, να προκαλούν επιβλαβή για τον οργανισμό συνέπειες.

Πολλές συνθέσεις πλατίνης έχουν συντεθεί και επιδεικνύουν ικανοποιητική *in vitro* κυτταροτοξική δράση. Παρ' όλα αυτά, η χρήση αυτών των ενώσεων στη θεραπεία του καρκίνου είναι άμεσα εξαρτώμενη τόσο από επιστημονικά στοιχεία, όσο και από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης τους (φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, προφύλ ασφάλειας του φαρμάκου στον άνθρωπο). Σε πολλές περιπτώσεις, όμως, οι μελέτες ορισμένων ενώσεων πλατίνης και λευκοχρύσου δεν παρουσιάζουν τα ανάλογα προσδοκώμενα αποτελέσματα είτε λόγω της αυξανόμενης τοξικότητας όπου μπορεί να προκαλείται, ή λόγω έλλειψης ισχυρής Αντικαρκινικής δράσης στον ασθενή. Για αυτό τον λόγο πολλά φάρμακα με βάση την πλατίνη εξετάζονται σε μία προσπάθεια να βρεθεί μία εναλλακτική λύση έναντι της σισπλατίνης, κυρίως λόγω των δοσεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών ή της ανθεκτικότητας των κυττάρων σε αυτή. Αυτοί οι περιορισμοί έχουν προκαλέσει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα τόσο των πλατινικών ενώσεων, όσο και στην εύρεση νέων αποτελεσματικότερων φαρμάκων όπου θα παρουσιάζουν χαμηλότερη τοξικότητα, υψηλότερη εκλεκτικότητα και ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας.

Σε αυτό το επιστημονικό πεδίο, λοιπόν, η εφαρμογή των μεταλλοφαρμάκων πλατίνας, στη θεραπεία του καρκίνου διεγείρουν τη διερεύνηση της βιολογικής δραστηριότητας και άλλων δραστικών μη πλατινικών ενώσεων. Ύστερα από εκτενή μελέτη, μεταξύ των διαφόρων βιολογικά δραστικών μεταλλοθεραπευτικών ενώσεων όπου μελετήθηκαν, διακρίθηκαν και αρκετές οργανοκασσιτερικές (IV) ενώσεις [11].

Το μέταλλο του κασσιτέρου ($Z = 50$) έχει θεωρηθεί, ύστερα από αρκετές μελέτες, αναγκαίο στην ανάπτυξη ζώων, ενώ την ίδια στιγμή και στον ίδιο τον άνθρωπο φαίνεται να λειτουργεί καταλυτικά. Ειδικότερα, ο κασσίτερος εμφανίζεται στην καθημερινότητα του ατόμου (μέσω διαφόρων συσκευασιών τροφίμων, μεταλλικών δοχείων), ενώ ίχνη του παρατηρούνται ακόμα και μέσα στον ίδιο τον οργανισμό.

Ο ρόλος και η χρησιμότητα του μετάλλου αυτού στον ανθρώπινο οργανισμό οδήγησε στη διερεύνηση της δραστηριότητας αυτών των συμπλόκων. Οι οργανοκασσιτερικές (IV) ενώσεις παρουσιάζουν σημαντική αντιπολλαπλασιαστική δράση *in vitro*, ενώ ενθαρρυντικές είναι και οι *in vivo* δοκιμές τους. Την ίδια στιγμή, μελέτες οργανοκασσιτερικών ενώσεων στο επιστημονικό πεδίο παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον λόγω των αντινεοπλαστικών ιδιοτήτων που διαθέτουν, καθώς και λόγω των μηχανισμών κυτταρικού θανάτου και του αποπτωτικού τους χαρακτήρα, που προκαλείται λόγω της αλληλεπίδρασης τους με τις ομάδες σουλφυδρυλίου των πρωτεϊνών.

Πρόσφατες αναφορές για σύμπλοκα κασσιτέρου (IV) και σχετικές με την αντι-πολλαπλασιαστική τους δράση, έδειξαν ότι διαθέτουν την ικανότητα να εμφανίζουν καλύτερη απέκκριση από το σώμα και σημαντικά μειωμένες παρενέργειες στο άτομο που χορηγείται. Ενώ το κυριότερο χαρακτηριστικό των οργανοκασσιτερικών ενώσεων (IV) αποτελεί ότι τα κύτταρα δεν αναπτύσσουν αντίσταση εναντίον τους και ταυτόχρονα μπορεί να δείχνουν χαμηλότερα επίπεδα τοξικότητας[10].

Με την ολοκλήρωση διαφόρων αναλύσεων και ερευνών αποδείχθηκε ότι η βιολογική δραστηριότητα και ο ρόλος της αντικαρκινικής δραστηριότητας των ενώσεων Sn εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό και τον τύπο της ομάδας R, όπου πιθανόν θα προσδέεται στον Sn, με κύρια αιτία αυτο την λιποφιλικότητα. Επιπλέον, η δομή της σχέσης δραστηριότητας (SAR) των οργανοκασσιτερικών ενώσεων (IV) απέδειξε ότι οι ενώσεις που παρουσιάζουν έντονη δράση ως φάρμακα, χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη θέσεων συντονισμού και την ύπαρξη σταθερών δεσμών Sn. Εξίσου σημαντικό στοιχείο για τις οργανοκασσιτερικές

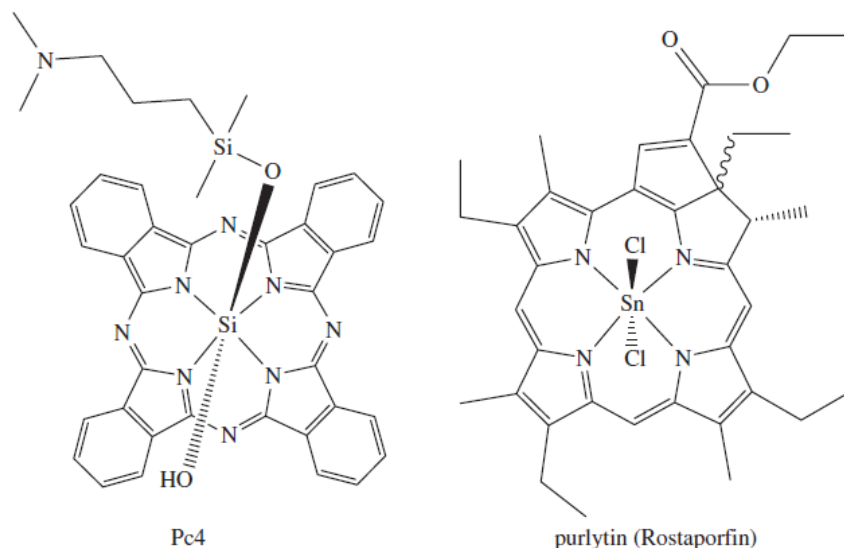
ενώσεις ως μεταλλοθεραπευτικά αποτελεί και η βραδεία υδρολυτική αποσύνθεση [10], ενώ τέλος είναι ικανά να αναστέλλουν βασικές λειτουργίες κυττάρων και μακρομορίων, όπως επίσης και τον ενεργειακό μεταβολισμό των μιτοχονδρίων.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι με το πέρας των απαραίτητων δοκιμών, ισχυρή δραστικότητα φάνηκε να καταδεικνύουν οργανοκασσιτερικές (IV) ενώσεις με προσδέτες με δότη το άτομο του Ο έναντι κυττάρων HeLa, καθώς και ενώσεις με δότη άτομα S έναντι κυττάρων MCF-7. Την ίδια στιγμή ενώσεις με προσδέτες με δότη άτομα N παρουσίασαν επίσης ικανοποιητική δράση έναντι των κυττάρων HepG2. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα κρίθηκε δεδομένο ότι η βιολογική δράση των οργανοκασσιτερικών (IV) ενώσεων σχετίζεται με το είδος των καρκινικών κυττάρων κάθε φορά καθώς και με το είδος της ένωσης. Καταδεικνύοντας τις οργανοκασσιτερικές (IV) ενώσεις ως σύμπλοκα με σημαντική βιολογική δράση, καθώς παρουσίασαν έως 3300 φορές υψηλότερη δραστικότητα από ότι το cisplatin.

Έχει αποδειχθεί, ταυτόχρονα, ότι μικρά τρι-οργανοκασσιτερικά (IV) μόρια εμφανίζουν καλύτερη αντικαρκινική δράση από αυτή των αντίστοιχων δι-οργανοκασσιτερικών (IV) παραγώγων, ενώ μεταξύ των τρι-οργανοκασσιτερικών (IV), τα τριφαίνυλο παράγωγα παρουσιάζουν βελτιωμένη δραστικότητα. Παράλληλα, η δράση των οργανοκασσιτερικών (IV) ενώσεων εξαρτάται από τη διάταξη των προσδετών γύρω από τα ιόντα του κασσιτέρου (IV): τετραεδρική > τριγωνική διπυραμίδα (TBP) > οκταεδρική [10].

Με βάση το άτομο του κασσιτέρου ως μέταλλο στις μεταλλοθεραπευτικές ενώσεις, έχουν συντεθεί και μελετηθεί η δράση αρκετών ενώσεων, όπως τα $[(C_6H_5)_3Sn(mbzt)]$, $[(C_6H_5)_3Sn(cmbzt)]$, $[(C_6H_5)_2Sn(cmbzt)_2]$, όπου Hmbzt ισοδυναμεί με 2-μερκαπτοβενζοθειαζόλιο (2-mercaptobenzothiazole) και Hcmbzt με 5-χλωρο-2-μερκαπτοβενζοθειαζόλιο (5-chloro-2-mercaptobenzothiazole). Έρευνες έχουν διεξαχθεί, επίσης και για οργανοκασσιτερικές (IV) ενώσεις προσδεμένες με ομάδες καρβοξυλίου, αποδεικνύοντας επίσης τις αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες [10].

Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην κλινική ιατρική, το μέταλλο του Sn, παρουσιάζει ως μοναδική χρήση αυτή της ουσίας purlytin (Rostaporfin, SnIV αιθυλο-ουρπουρπουρίνη), όπου εφαρμόζεται στην φωτοδυναμική θεραπευτική. Η συγκεκριμένη ουσία, ύστερα από κλινικές δοκιμές που υπέστη, εμφανίστηκε αποτελεσματική για διαφορετικούς καρκίνους, όπως καρκίνο βασικών κυττάρων, του μαστού. Παράλληλα, και άλλα παραδείγματα ενώσεων κασσιτέρου έχουν εμφανίσει αντικαρκινική και αντική δράση, όπως η τριτ-βουτυλοκασσίτερο(IV) λουπινυλοσουλφιδικό υδρογόνο (tri-nbutyltin(IV)lupinylsulfide hydrogen), το οποίο όμως δεν έχει υποβληθεί σε κλινικές μελέτες.



Σχήμα 1.15. Δομή ένωσης κασσιτέρου purlytin (Rostaporfin, SnIV αιθυλο-ουρπουρπουρίνη)

Παρά τις μελέτες κυτταροτοξικότητας των οργανοκασσιτερικών (IV) ενώσεων έναντι καρκινικών κυττάρων δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την *in vitro* τοξικότητα έναντι υγιών κυττάρων. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει βρεθεί πως ορισμένες ενώσεις δι- και τρι-οργανοκασσιτέρου (IV) με D-(+)-γαλακτουρονικό οξύ έδειξαν αξιοσημείωτη επιλεκτική δράση έναντι καρκινικών κυτταρικών σειρών (HCT-116 και MCF-7) από τα φυσιολογικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν από τις μελέτες και τις δοκιμές που διεξήχθησαν στο πεδίο των οργανοκασσιτερικών (IV) ενώσεων φάνηκαν εξαιρετικά ενδιαφέρον, ξεκινώντας μια νέα εποχή έρευνας στην αντιπολλαπλασιαστική και αντικαρκινική δράση των ενώσεων κασσιτέρου.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο κοινός καρκίνος και η μεγαλύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες. Τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτού του τύπου καρκίνου. Προσδένουν σε οιστρογονικούς υποδοχείς οι οποίοι υπερεκφράζονται στον καρκίνο του μαστού. Λόγω της ισχυρής αντικαρκινικής δράσης που εμφανίζουν τα οργανοκασσιτερικά και για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας έναντι του καρκίνου του μαστού, παρασκευάστηκαν σύμπλοκα με παράγωγα της χοληστερόλης, η οποία είναι πρόδρομος στην σύνθεση των οιστρογόνων, όπως το χολικό οξύ (cholic acid), μαζί με οργανοκασσιτερικά άλατα.

Στη συγκεκριμένη μελέτη συντέθηκαν πέντε οργανοκασσιτερικές ενώσεις (IV). Σε κάθε περίπτωση μελετάται το άτομο του κασσιτέρου ως σύμπλοκο με μία διαφορετική ομάδα R (R=Me, Bu, Ph). Σχετικές μελέτες επέδειξαν ότι η βιολογική δραστηριότητα κάθε συμπλόκου που συντέθηκε είναι διαφορετική, και μειώνεται σύμφωνα με τη σειρά που ακολουθεί: nBu>Ph> και Et>Me, ενώ την ίδια στιγμή σε κάθε περίπτωση εξετάζεται η δράση των συγκεκριμένων οργανοκασσιτερικών ενώσεων. Στην έρευνα αυτή, κύρια διερεύνηση των υπό μελέτη συμπλόκων αποτελεί ο έλεγχος της αντικαρκινικής δράσης τους και της εκλεκτικότητας που αυτά μπορεί να φέρουν στα καρκινικά κύτταρα ως προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς.

1.3 Κβαντικοί Ημιεμπειρικοί Υπολογισμοί

Οι κβαντικές υπολογιστικές μέθοδοι, παρέχουν τη δυνατότητα προσδιορισμού της δομής και της ενέργειας των υπό μελέτη ενώσεων, συμπεριλαμβάνοντας την ηλεκτρονική τους διάταξη. Όλες οι κβαντικές μέθοδοι βασίζονται σε μία μέθοδο προσεγγιστικής λύσης της εξίσωσης Schrodinger για την κάθε υπό μελέτη ένωση [12]. Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία υπολογιστικών μεθόδων, η οποίες ανάλογα με το επίπεδο της θεωρίας και την προσέγγιση την οποία χρησιμοποιούν, διαφέρουν σε ακρίβεια και υπολογιστική ταχύτητα. Οι σύγχρονες ημιεμπειρικές μέθοδοι βασίζονται στην προσεγγιστική μέθοδο Hartree-Fock, χρησιμοποιώντας παράλληλα παραμέτρους οι οποίες έχουν προκύψει από εμπειρικά-πειραματικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας τον φορμαλισμό Hartree-Fock, προσεγγίζει την κυματοσυνάρτηση του συστήματος ως γινόμενο των επιμέρους κυματοσυναρτήσεων των ηλεκτρονίων της υπό μελέτη ένωσης, παραλείπει όμως κάποια τμήματα της εξίσωσης (όπως τα ολοκληρώματα αλληλεπιδράσεων δύο ηλεκτρονίων) ώστε να απλοποιηθεί υπολογιστικά η επίλυσή της [12]. Μέσω των ημιεμπειρικών μεθόδων παρά τη μειωμένη ακρίβεια των αποτελ εσμάτων λόγω των προσεγγίσεων-παραμετροποιήσεων που πραγματοποιούνται, δίνεται η δυνατότητα μελέτης, βελτιστοποίησης και εύρεσης της δομής και γεωμετρίας πολύ μεγάλων μορίων και πολύ πιο σύντομα σε σχέση με άλλες τεχνικές. Οι πληροφορίες που παραλείπονται συμπληρώνονται χρησιμοποιώντας εμπειρικά δεδομένα με κατάλληλη παραμετροποίηση για το κάθε χημικό στοιχείο από το οποίο αποτελείται η υπό μελέτη ένωση. Η εκτεταμένη χρήση παραμέτρων δεν καθιστούσε δυνατή τη μελέτη όλων των στοιχείων του περιοδικού πίνακα, γεγονός που αποτελούσε έναν σοβαρό περιορισμό στην εφαρμογή των ημιεμπειρικών μεθόδων. Η ημιεμπειρική μέθοδος PM6 όμως, υπερβαίνει αυτόν τον περιορισμό και δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη όλων των στοιχείων του περιοδικού πίνακα. Συγκεκριμένα, η PM6 παρέχει κατάλληλη παραμετροποίηση για τη μοντελοποίηση ακόμα και των μετάλλων μετάπτωσης, χρησιμοποιώντας τόσο πειραματικά δεδομένα, όσο και χρήση ακριβέστερων και υπολογιστικά απαιτητικότερων κβαντικών μεθόδων *ab initio*[12]. Η χρήση των ημιεμπειρικών παραμέτρων, περιορίζει σε ένα βαθμό την ακρίβεια των αποτελεσμάτων, αυξάνει όμως παράλληλα την υπολογιστική τους ταχύτητα. Στο επίπεδο που μελετήθηκαν οι συγκεκριμένες δομές, η χρήση της PM6 αποτελεί μια μέθοδο ικανοποιητικής ακρίβειας για την ελαχιστοποίηση των γεωμετρικών τους διατάξεων και σύγκρισή τους με τα πειραματικά δεδομένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

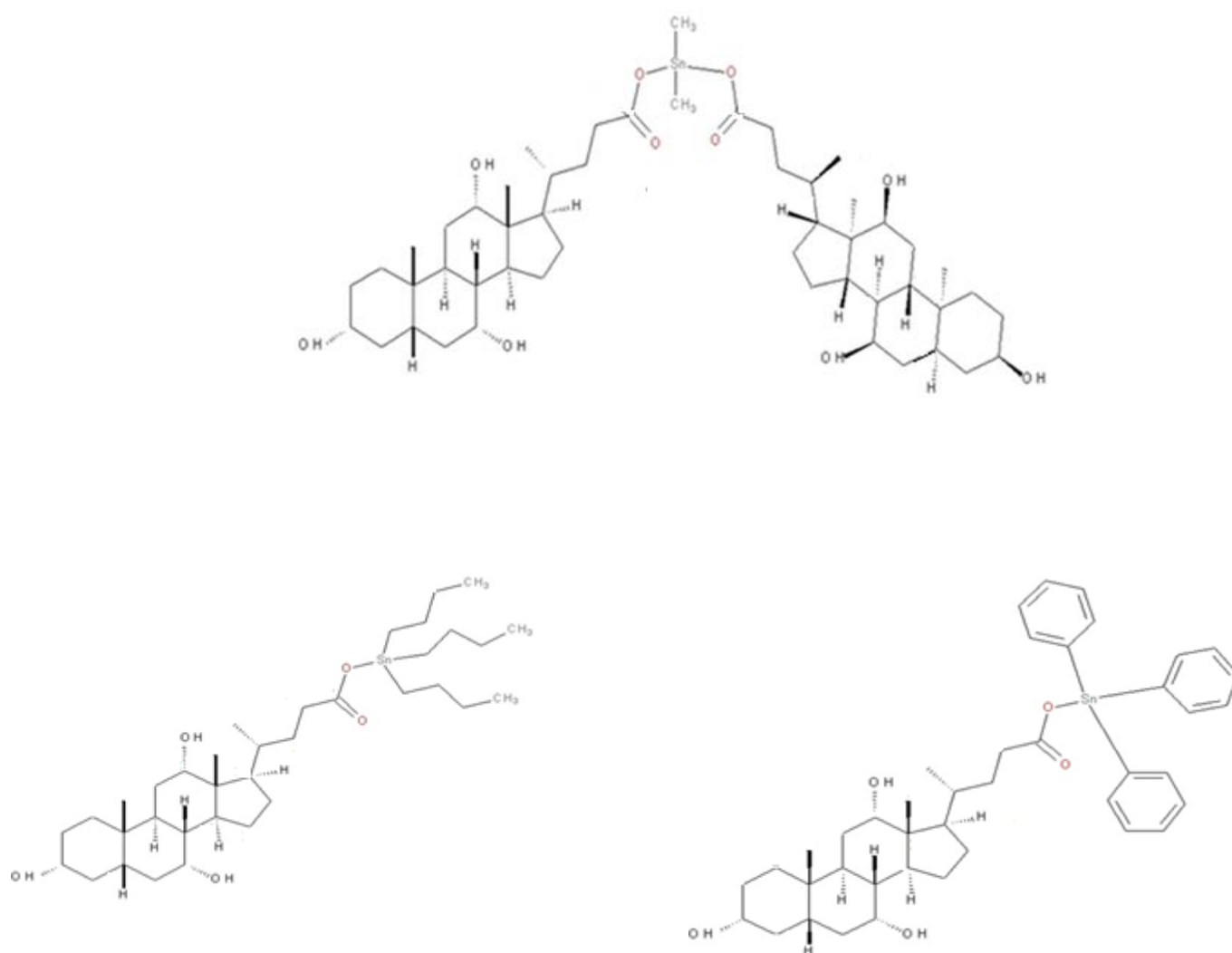
ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ



2. Αντικειμενικοί στόχοι μεταπτυχιακής εργασίας

Στην συγκεκριμένη εργασία κύριο αντικείμενο μελέτης αποτέλεσε η ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση της δομής ορισμένων οργανοκασσιτερικών ενώσεων μέσω της χρήσης της φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR). Λόγω της πολυπλοκότητας της δομής τους εφαρμόστηκε στρατηγική ταυτοποίησης η οποία συνδύαζε τις πληροφορίες που μπορούσαν να ληφθούν από τα ομοπυρηνικά και ετεροπυρηνικά φάσματα μίας και δύο διαστάσεων NMR.

Οι ενώσεις που μελετήθηκαν, είναι παρεμφερείς στη δομή και είναι σύμπλοκα τα οποία περιέχουν μόριο χολικού άλατος προσδεμένο σε άτομο κασσιτέρου και επιπρόσθετα προσδεμένη σε αυτό μία ομάδα R. Η ομάδα αυτή μπορεί να είναι μία ομάδα βουτύλιου, φαινυλίου ή μεθυλίου. Τα δείγματα των μορίων αυτών χρησιμοποιήθηκαν και μελετήθηκε λεπτομερώς στην συνέχεια η δομή τους. Η ανάλογη δομή των μορίων που μελετήθηκαν παρουσιάζεται στα ακολούθως (Σχήμα 2.1)



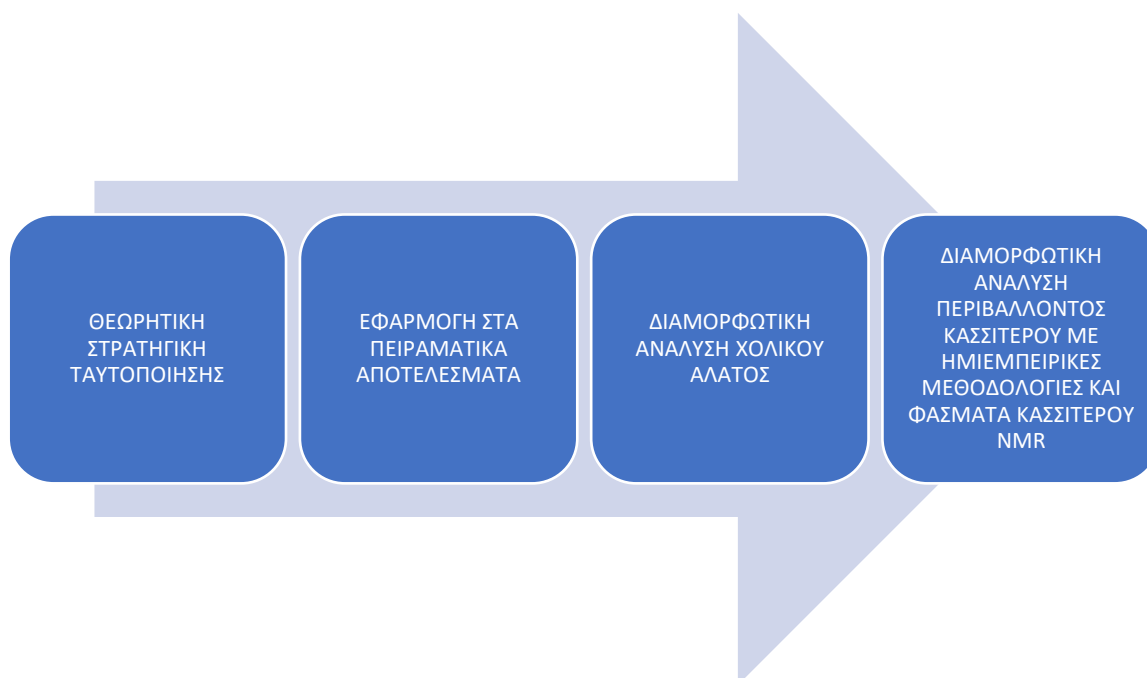
Σχήμα 2.1. Δομές των υπό μελέτη οργανοκασσιτερικών ενώσεων.

Μετά τη θεωρητική εφαρμογή στρατηγικής ταυτοποίησης ελήφθησαν τα φάσματα μιας διάστασης ^1H και ^{13}C NMR καθώς και τα ομοπυρηνικά φάσματα 2D COSY, 2D ROESY και ετεροπυρηνικά 2D HSQC και 2D HMBC τα οποία ήταν απαραίτητα για την ταυτοποίηση των πρωτονίων και ανθράκων που απαρτίζουν το μόριο.

Η μελέτη της διαμόρφωσης των μορίων επετεύχθη μέσω του 2D ROESY φάσματος. Μέσω του πειράματος αυτού, μελετήθηκε η γεωμετρία τόσο των δακτυλίων του μορίου του χολικού άλατος, όσο και η θέση των ατόμων πρωτονίου (εάν δηλαδή βρίσκονται σε αξονική ή ισημερινή).

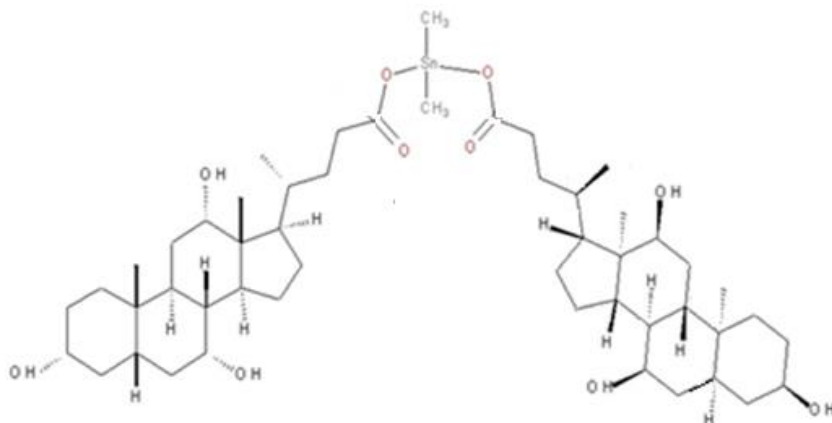
Η διαμορφωτική ανάλυση συμπληρώθηκε με τη χρήση να έχει και η εφαρμογή κβαντικών ημιεμπειρικών μεθόδων. Ειδικότερα, στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ημιεμπειρική μέθοδος PM6 για να μελετηθεί η γεωμετρία του συμπλεκόμενου κασσιτέρου. Η μέθοδος αυτή δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη όλων των στοιχείων του περιοδικού πίνακα παρέχοντας την κατάλληλη παραμετροποίηση για τη μοντελοποίηση των μορίων με βάση τα ανάλογα πειραματικά δεδομένα. Στο επίπεδο που μελετήθηκαν οι συγκεκριμένες δομές, η χρήση η PM6 αποτελεί μια μέθοδο ικανοποιητικής ακρίβειας η οποία και εφαρμόστηκε για την ελαχιστοποίηση των γεωμετρικών διατάξεων των μορίων. Τα θεωρητικά αποτελέσματα διαμόρφωσης της δομής των μορίων συγκρίθηκαν με τα πειραματικά δεδομένα που είχαν ληφθεί από τη φασματοσκοπία ^{119}Sn NMR.

Σχηματικά παρακάτω δείχνεται η όλη πορεία της μεταπτυχιακής εργασίας.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ



3. Υλικά και Μέθοδοι

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν τρία διαφορετικά οργανοκασσιτερικά σύμπλοκα με κύριο στόχο την ταυτοποίηση της δομής και τη διαμορφωτική ανάλυση. Τα μόρια τα οποία και μελετήθηκαν, συντέθηκαν στο εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με επιβλέποντα καθηγητή τον κ. Χατζηκακού.

Αρχικό βήμα αποτέλεσε η εφαρμογή φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) και η θεωρητική στρατηγική ταυτοποίησης της δομής. Διαθέτοντας ήδη τις υπό μελέτη ενώσεις, στην συνέχεια ακολούθησε η προετοιμασία των δειγμάτων και η εφαρμογή της ανάλογης τεχνικής.

Συγκεκριμένα, σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαλύτης διμεθυλοσουλφοξειδίου (Dimethyl sulfoxide-DMSO). Ειδικότερα, ποσότητα 5,7mg της ένωσης $CANAMe_2SnCl_2$, 5mg της ένωσης $CANAPh_3SnCl$ και 7,7mg της $CANABu_3SnCl$ διαλύθηκαν σε 550ml DMSO. Με την κατάλληλη προετοιμασία των δειγμάτων εφαρμόστηκε στην συνέχεια φασματοσκοπία NMR. Για την εφαρμογή αυτής της μεθόδου χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος αρκετά μεγάλης ισχύος 700MHz (Bruker Avance spectrometer-Bruker Biospin GmbH, Reinsteten, Germany) στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πάτρας. Παρά την πολυπλοκότητα των μορίων προέκυψαν φάσματα τα οποία ήταν διαχειρίσιμα ως προς την ταυτοποίηση των ατόμων που απαρτίζονταν. Κατά την διάρκεια των πειραμάτων έγινε λήψη 1D και 2D φασμάτων. Συγκεκριμένα, για όλα τα μόρια ελήφθησαν ετεροπυρηνικά και ομοπυρηνικά φάσματα 2D HMBC, 2D HSQC και 2D ROESY, 2D COSY αντίστοιχα. Με βάση τα πειράματα αυτά εφαρμόστηκε η ανάλογη μεθοδολογία και στρατηγική που οδήγησε στην πλήρη ταυτοποίηση της δομής.

Η επεξεργασία των φασμάτων καθώς και η ανάλυση τους έγινε μέσω των λογισμικών MestreNova (Mestrelab Research 2) [13] και Topspin (4.0.7) [14]. Με τη βοήθεια αυτών των λογισμικών πραγματοποιήθηκαν βασικές διεργασίες για την ανάλυση των φασμάτων όπως η ολοκλήρωση των κορυφών 1H NMR και η εύρεση της ακριβούς τιμής συντονισμού κάθε ατόμου (peak by peak).

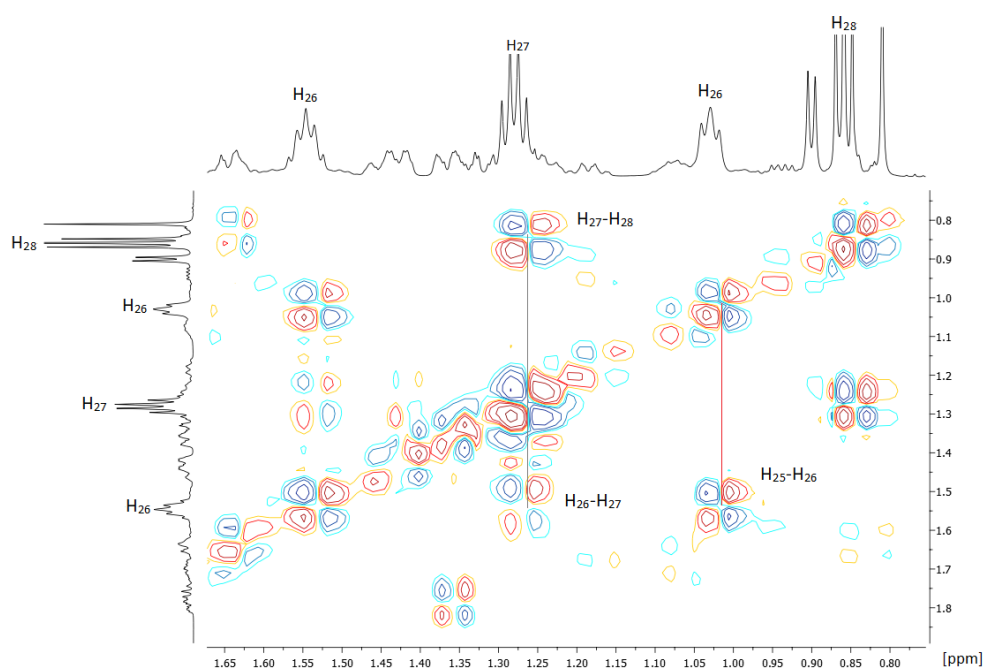
Στην συνέχεια, η μελέτη προχώρησε με τη διαμορφωτική ανάλυση και εύρεση της δομής-θέσης των ατόμων πρωτονίου στο μόριο του χολικού άλατος. Για αυτό τον σκοπό χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά ChemDraw και Chimera [15], στα οποία πραγματοποιήθηκαν η ελαχιστοποίηση της δομής και ο υπολογισμός της απόστασης των ατόμων πρωτονίου αντίστοιχα. Ειδικότερα, αρχικά, σχεδιάστηκαν οι δομές των μορίων, βρέθηκε μέσω της ελαχιστοποίησης της ενέργειας τους, η βέλτιστη γεωμετρία του κάθε μορίου και μέσω προγράμματος Chimera υπολογίστηκε η απόσταση που είχαν τα άτομα πρωτονίου μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη του 2D ROESY φάσματος και από τον υπολογισμό της απόστασης των ατόμων πρωτονίου μεταξύ τους οδήγησαν στην εύρεση, ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση όλων των ατόμων πρωτονίου των μορίων.

Ταυτόχρονα, έγινε λήψη και πειραμάτων ^{119}Sn . Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος ισχύος 300MHz του Εργαστηρίου NMR της Σλοβενίας (Unity Inova NMR spectrometer) [16]. Χρησιμοποιήθηκε διαλύτης DMSO για τη λήψη των φασμάτων ^{119}Sn . Τα αποτελέσματα στη συνέχεια συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα Sn-Mossbauer.

Τέλος, εφαρμόστηκαν ορισμένοι κβαντικοί υπολογισμοί και έγινε χρήση της ημιεμπειρικής μεθόδου PM6. Με τη χρήση της PM6, μία υπολογιστική μέθοδος με ικανοποιητική ακρίβεια, βρέθηκε η ελαχιστοποιημένη γεωμετρία κάθε μορίου. Η γεωμετρία για κάθε σύμπλοκο υπολογίστηκε με βάση τα αποτελέσματα των πειραμάτων 1H και ^{19}Sn NMR και Mossbauer. Ο σχεδιασμός της δομής των μορίων επιτεύχθηκε μέσω του λογισμικού Molden [17], όπου στην συνέχεια μέσω της μεθόδου PM6 και το λογισμικό Gaussian 09 [18], βρέθηκε η βέλτιστη γεωμετρία των μορίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

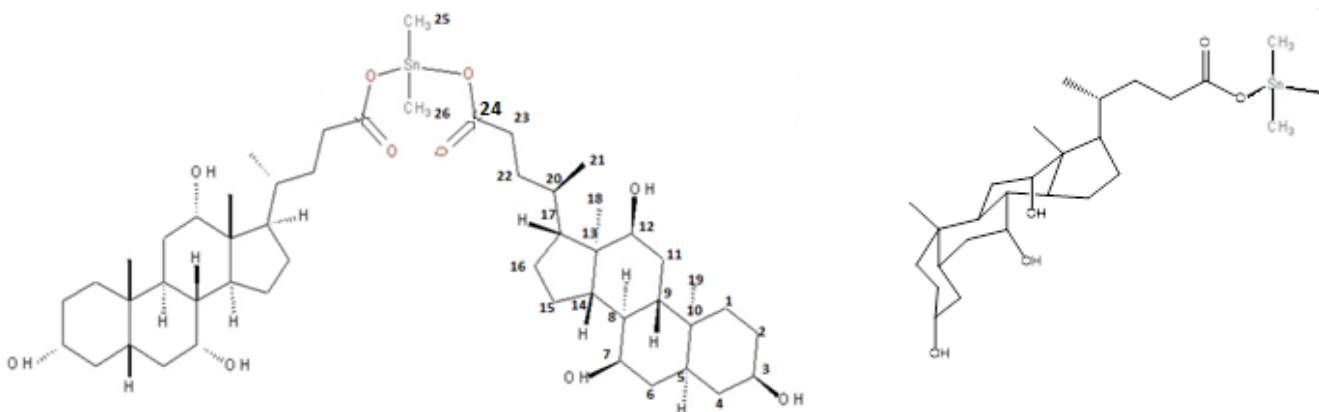


4.1. Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση CANAME₂SnCl₂

Η πρώτη ένωση στην οποία εφαρμόστηκε η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) για την ταυτοποίηση και διαμορφωτική της ανάλυση είναι η CANAME₂SnCl₂, η οποία εμπεριέχει δύο μόρια χολικού άλατος προσδεμένα σε άτομο κασσιτέρου και επιπρόσθετα προσδεμένες δύο ομάδες μεθυλίου. Για την πλήρη ταυτοποίηση της ένωσης, λόγω του μεγέθους και της πολυπλοκότητάς της, χρησιμοποιήθηκε φασματογράφος ισχυράς ισχύος, 700 MHz της εταιρίας Bruker. Τα πειράματα ελήφθησαν σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) σε δευτεριωμένο διαλύτη DMSO-d₆. Τα πειράματα μίας διάστασης που εκτελέστηκαν ήταν ¹H, ¹³C NMR και ¹³C-APT. Ομοπυρηνικά φάσματα δύο διαστάσεων που εκτελέστηκαν ήταν 2D COSY και 2D ROESY και ετεροπυρηνικά δύο διαστάσεων 2D HSQC και 2D HMBC.

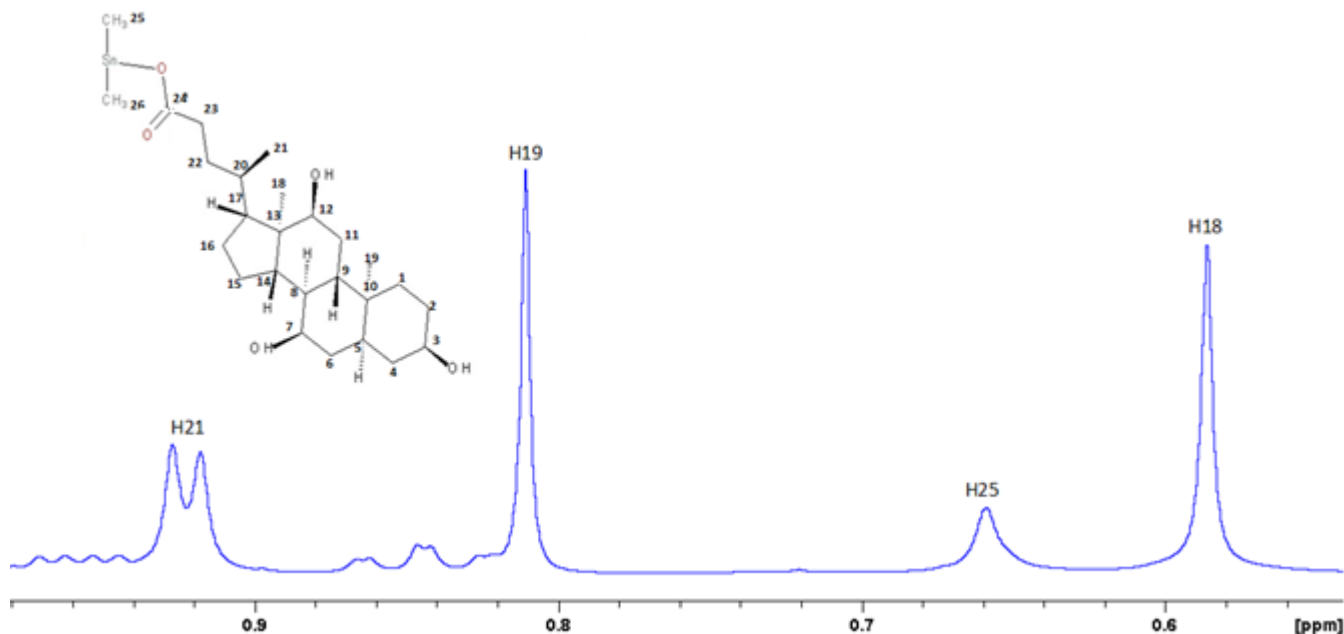
Ακολούθως, στο Σχήμα 4.1, παρουσιάζεται η χημική δομή της ένωσης CANAME₂SnCl₂, με την ανάλογη αρίθμηση των ατόμων άνθρακα και πρωτονίων αντίστοιχα, όπως αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση.

Λόγω συμμετρίας του μορίου, στα φάσματα παρουσιάστηκαν κορυφές οι οποίες αντιστοιχούσαν στα άτομα πρωτονίου και άνθρακα του ενός μορίου χολικού άλατος από τα οποία αποτελείται η ένωση, καθώς επίσης και στο ένα μεθύλιο που βρίσκεται προσδεμένο στο άτομο του Sn.



Σχήμα 4.1 Δύο και τριών διαστάσεων δομές της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

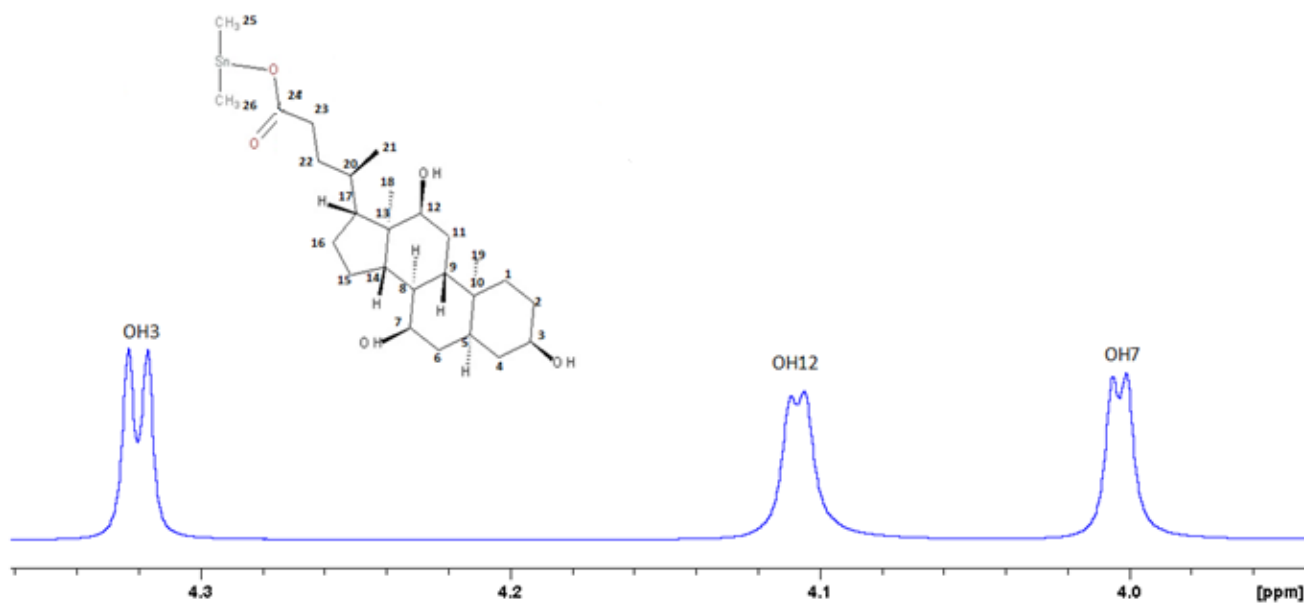
Στην ένωση διακρίνονται στις θέσεις 18, 19 και 21 τρία είδη μεθυλίων (CH₃) τα οποία και ανήκουν στη δομή του χολικού άλατος, ενώ στο άτομο του κασσιτέρου είναι συνδεδεμένο ένα επιπλέον μεθύλιο. Τα πρωτόνια των μεθυλίων στο φάσμα ¹H NMR συντονίζονται σε εύρος τιμών 0,5-1,0 ppm και είναι εύκολα αναγνωρίσιμα από την ολοκλήρωση. Επομένως, αποτελούν εναρκτήριες κορυφές εφαρμογής στρατηγικής προς την ταυτοποίηση του μορίου (Σχήμα 3.2).



Σχήμα 4.2. Τμήμα φάσματος ¹H NMR στο οποίο εμφανίζονται κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στα μεθύλια της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

Απ' όλες τις κορυφές μόνο αυτή που συντονίζεται στα 0,92ppm παρουσιάζεται ως διπλή κορυφή και επομένως αντιστοιχεί στον C21 σύμφωνα και με τη χημική δομή του μορίου, αφού τα πρωτόνια H21 συζευγνύονται με το H20. Σε καμία άλλη μεθυλομάδα τα πρωτόνια της δεν συζευγνύονται με γειτονικά πρωτόνια.

Εξίσου σημαντικό βήμα στη στρατηγική ταυτοποίησης της ένωσης, αποτέλεσε ο εντοπισμός των πρωτονίων υδροξυλομάδων λόγω συντονισμού τους σε εύρος περιοχής 4,00-4,32ppm, επειδή είναι αποπραστατευμένα από το ηλεκτραρνητικό οξυγόνο (Σχήμα 4.3). Η επιβεβαίωση των υδροξυλικών πρωτονίων προήλθε από το 2D HSQC φάσμα, όπου τα συγκεκριμένα πρωτόνια δεν παρουσίαζαν ¹J_{C-H} συζεύξεις.

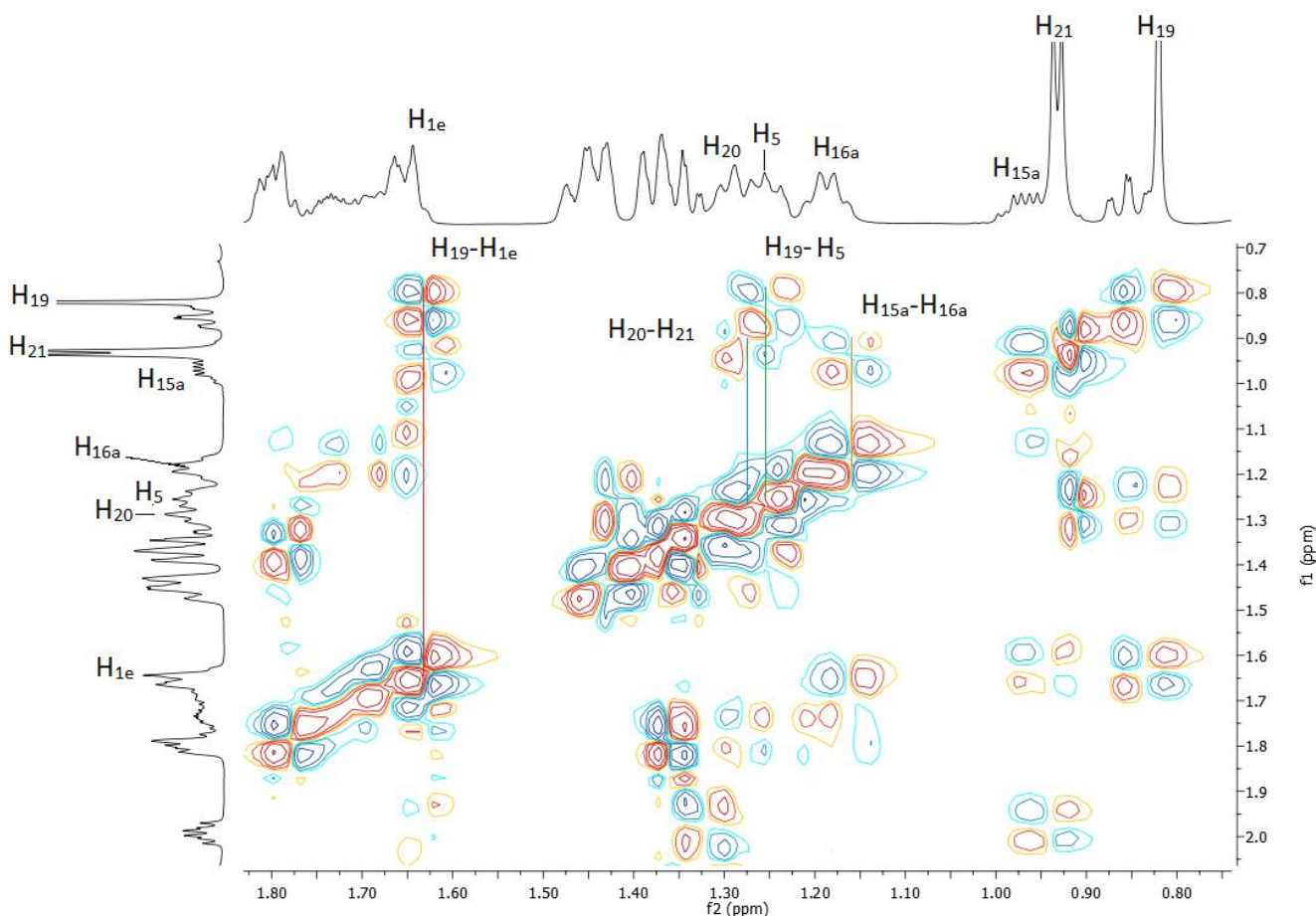
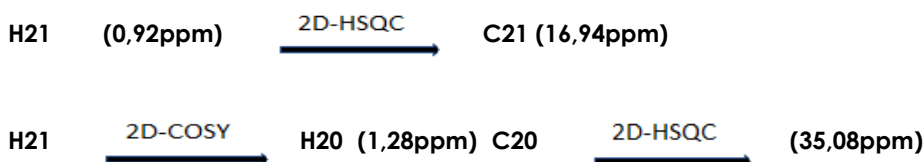


Σχήμα 4.3. Τμήμα φάσματος ¹H NMR στο οποίο εμφανίζονται κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στις υδροξυλομάδες της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

Με γνωστό ότι το H21 συντονίζεται στα 0,92ppm, μέσω του φάσματος 2D HSQC ταυτοποιείται ο C21 στα 16,94ppm, αφού παρουσιάζει $^1J_{C-H}$ σύζευξη. Μέσω δε του φάσματος 2D COSY (Σχήμα 4.4), το H21 συσχετίζεται με το H20 σε 1,28ppm και επομένως ταυτοποιείται. Μέσω 2D HSQC το H20 παρουσιάζει αντίστοιχα $^1J_{C-H}$ σύζευξη με τον C20 και επομένως ταυτοποιείται ότι συντονίζεται σε 35,08 ppm.

Συνοπτικά, οι ταυτοποιήσεις των H20, H21, C20 και C21 καταγράφονται ως Βήμα 1^ο και παριστάνονται με συμβολισμό βελών. Η παράσταση αυτή είναι χρήσιμη εάν κάποιος επιθυμεί να ελέγξει τα βήματα ταυτοποίησης.

ΒΗΜΑ 1^ο



Σχήμα 4.4. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H₁₉-H_{1e}, H₁₉-H₅, H₂₁-H₂₀, H_{15a}-H_{15e} της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

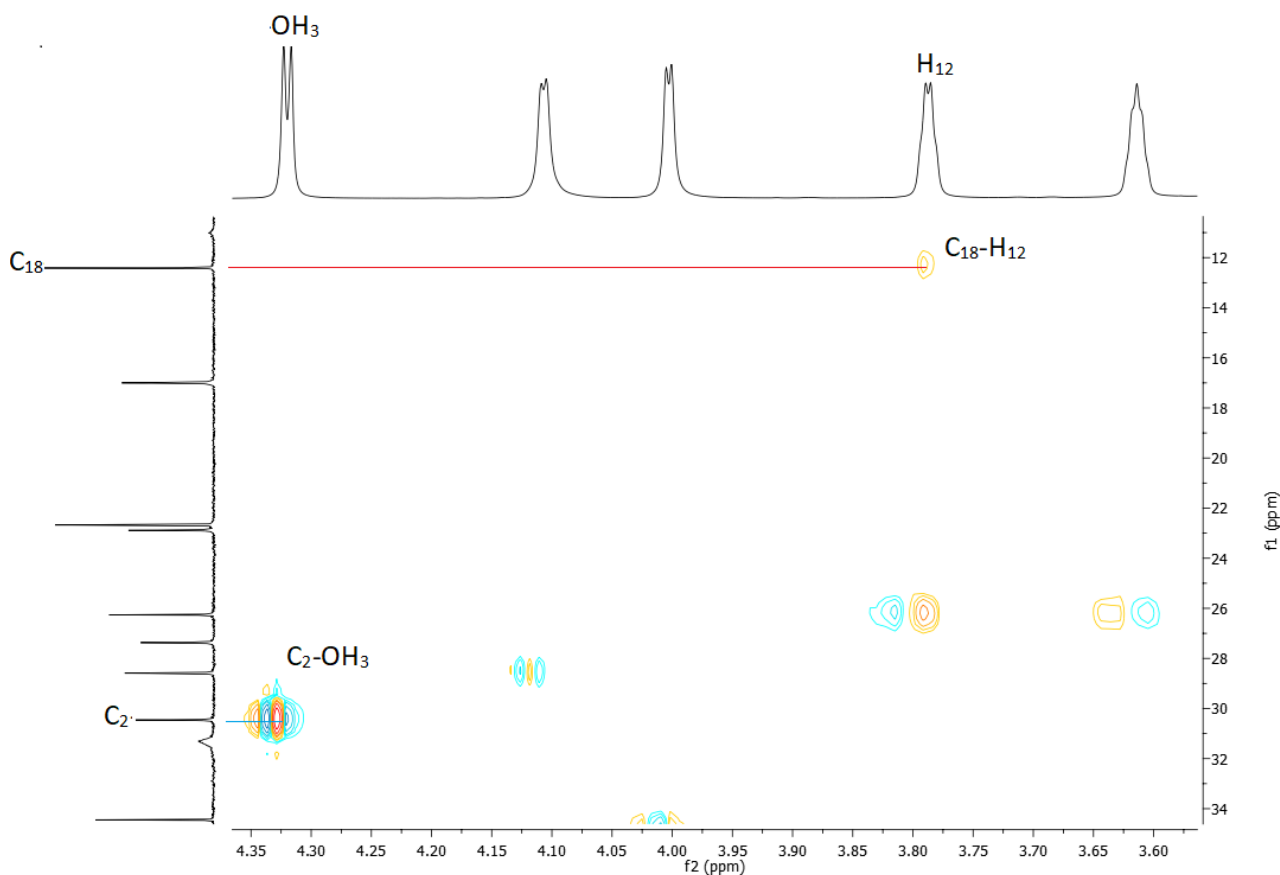
Η στρατηγική ταυτοποίησης προχώρησε με την παρατήρηση ότι ο άνθρακας που συντονίζεται σε 12,36ppm και που μέσω 2D HSQC παρουσίαζε $^1J_{C-H}$ σύζευξη με ένα από τα τρία πιθανά μεθυλικά πρωτόνια και συγκεκριμένα αυτά που συντονίζονταν στην τιμή των 0,59ppm, εμφάνισε στο 2D HMBC φάσμα $^3J_{C-H}$

σύζευξη με πρωτόνιο που συντονιζόταν σε 3,79 ppm (Σχήμα 4.5). Το πρωτόνιο αυτό παρουσίασε συσχετισμό στο φάσμα 2D COSY με υδροξυλικό πρωτόνιο σε 4,10ppm (Σχήμα 4.6). Συνεπώς, σύμφωνα με το Σχήμα 4.1 και με βάση τη δομή και τη θέση των μεθυλιών στο μόριο τα συντονιζόμενα πρωτόνια σε 0,59ppm αποτελούν τα μεθυλικά πρωτόνια H18. Οι παρατηρήσεις αποδίδονται συνοπτικά στο Βήμα 2^ο για τις ταυτοποιήσεις των H12, OH12, H18, C12 και C18.

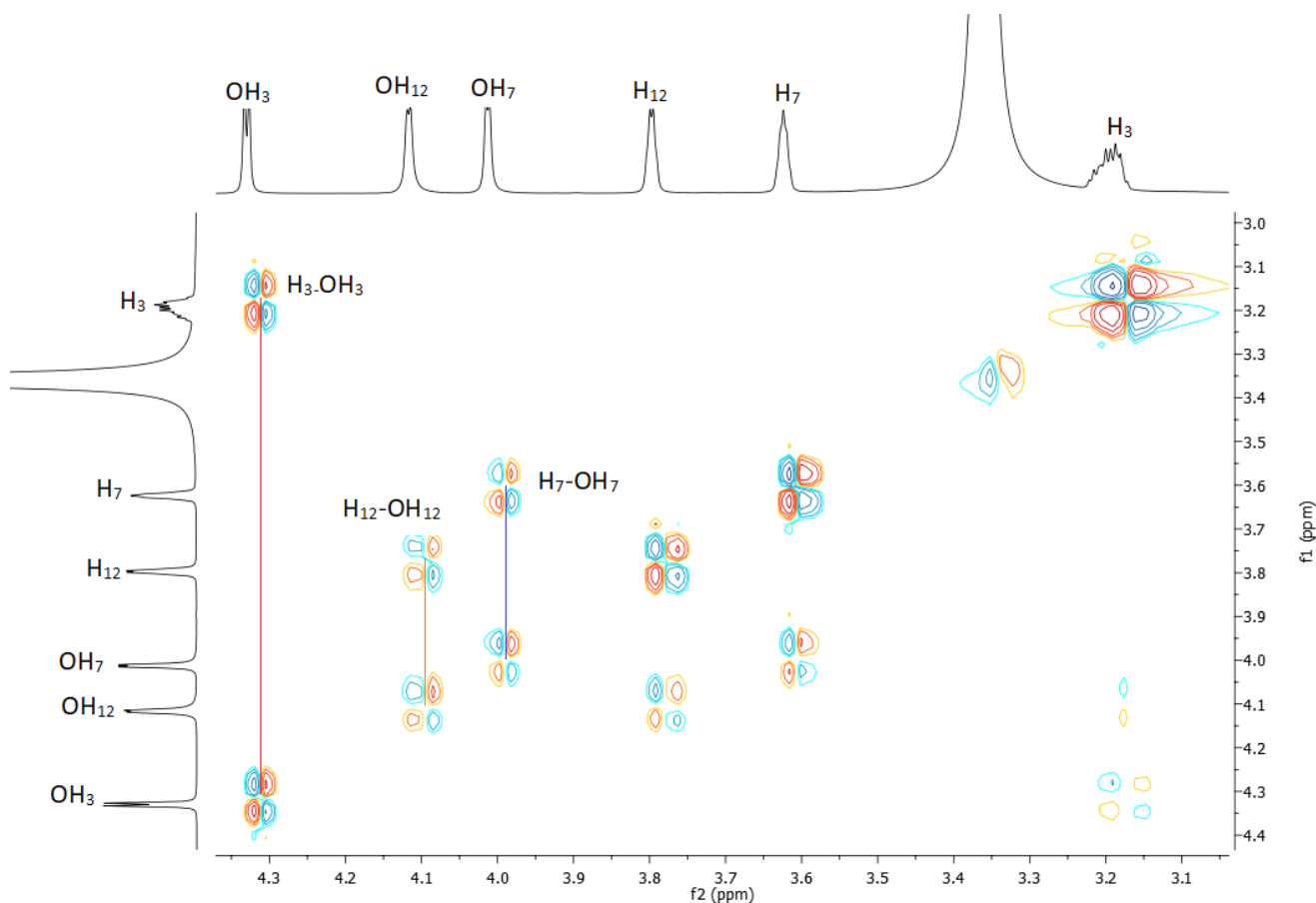
ΒΗΜΑ 2^ο

C18 (12,36ppm) $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H12 (3,79ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ OH(12) (4,10ppm)

H18 (0,59ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C18, H12 $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C12 (71,01ppm)



Σχήμα 4.5. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C18-H12, C2-OH3 της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.



Σχήμα 4.6. Μεγεθυσμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H12-(OH)12, H3-(OH)3, H7-(OH)7 της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.

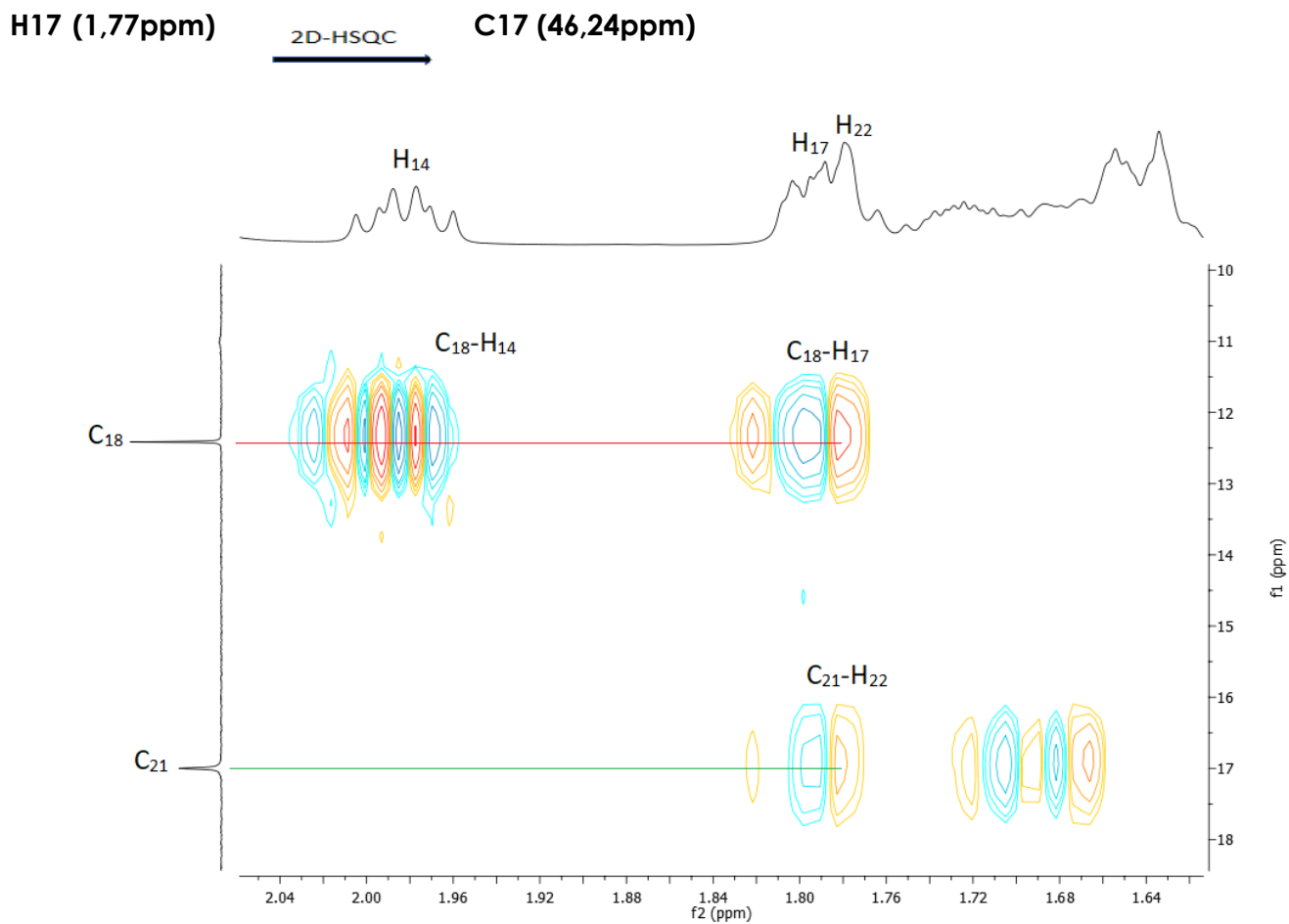
Η στρατηγική ταυτοποίησης συνεχίστηκε με λήψη περισσότερων πληροφοριών από το H18. Στην συνέχεια, ο C18 ο οποίος συντονιζόταν σε 12,35ppm μέσω του φάσματος 2D HMBC εμφάνισε ³J_{C-H} σύζευξη με πρωτόνια τα οποία συντονίζονταν σε 1,98ppm και 1,77ppm (Σχήμα 4.7), και τα οποία αντιστοιχούν σύμφωνα με τη δομή στις θέσεις 14 και 17. Το πρωτόνιο το οποίο συντονιζόταν στα 1,98ppm εμφάνισε συσχετισμό στο φάσμα 2D COSY με τρία πρωτόνια, το δε ένα από αυτά συντονιζόταν στην τιμή των 1,32ppm (Σχήμα 4.8). Ακολούθως το πρωτόνιο σε 1,32ppm στο ίδιο φάσμα, εμφάνισε συσχετισμό με γειτονικό υδροξυλικό πρωτόνιο σε 3,61ppm (Σχήμα 4.9). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ταυτοποιείται το H14 που συντονίζεται σε 1,98ppm και το H17 σε 1,77ppm. Ανάλογα, μέσω του 2D HSQC ταυτοποιήθηκαν και οι αντίστοιχοι άνθρακες που συντονίζονταν σε 41,36ppm (C14) και 46,24ppm (C17). Συνοπτικά, οι ταυτοποιήσεις των παραπάνω ατόμων πρωτονίου και άνθρακα παρουσιάζονται στο ακόλουθο Βήμα 3^ο.

ΒΗΜΑ 3^ο

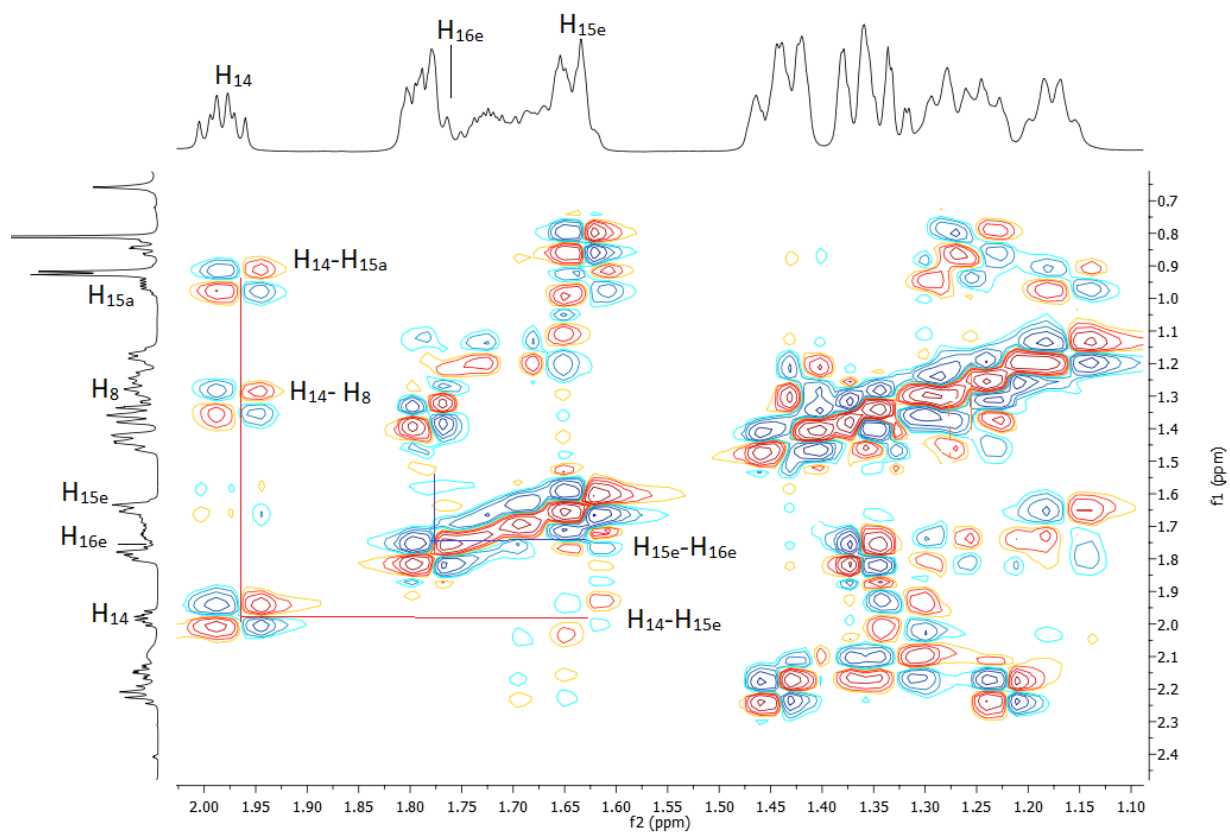
C18 (0,59ppm) $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H14 (1,98ppm), H17 (1,77ppm)

H14 (1,98ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H8 (1,32ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H7 (3,16ppm)

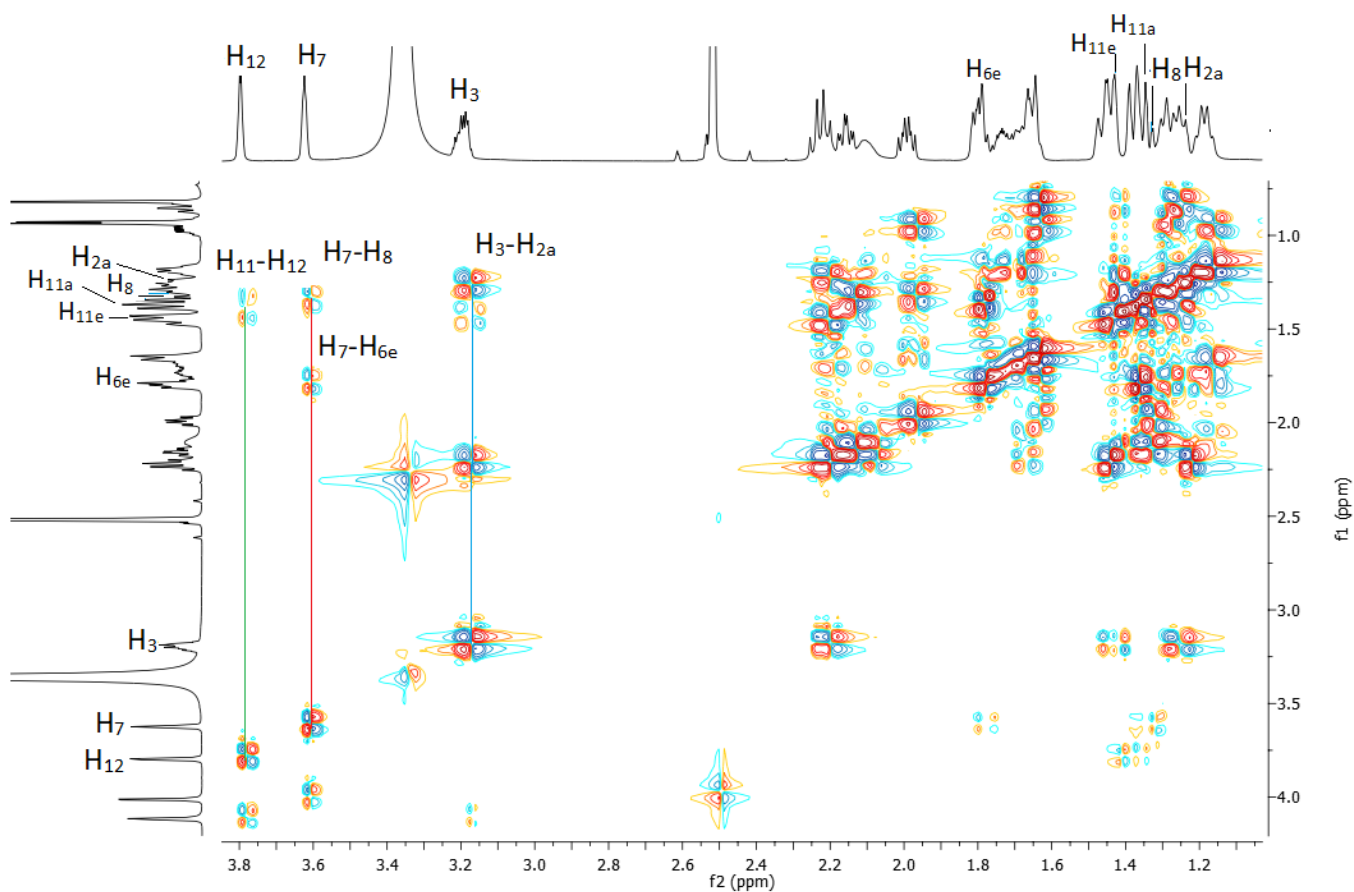
H14 (1,98ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C14 (41,36ppm)



Σχήμα 4.7. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₁₈-H₁₄, C₁₈-H₁₇ και C₂₁-H₂₂ της ένωσης CANAME₂SnCl₂.



Σχήμα 4.8. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί των H_{14} - H_{15e} , H_8 - H_{14} , H_{15e} - H_{16e} , H_5 - H_{6e} , H_5 - H_{6a} , H_{14} - H_{15a} της ένωσης $CANAME_2SnC$.



Σχήμα 4.9. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_8-H_7, H_{11e}-H_{12}, H_7-H_{6e}, H_3-H_{2a}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl_2$.

Με την ταυτοποίηση του H_8 σε 1,32ppm οδηγηθήκαμε στην ταυτοποίηση και του αντίστοιχου C_8 (39,88ppm), καθώς και των $H_7, C_7, OH(7)$. Συγκεκριμένα, το H_7 φάνηκε να συζευγνύεται στο 2D COSY με το $OH(7)$ (Σχήμα 4.6), ενώ ταυτόχρονα το H_7 παρουσίασε $^1J_{C-H}$ σύζευξη με τον C_7 σε 66,26ppm. Η ανάλογη στρατηγική ταυτοποίησης έγινε κατά το ακόλουθο περιληπτικό Βήμα 4^ο.

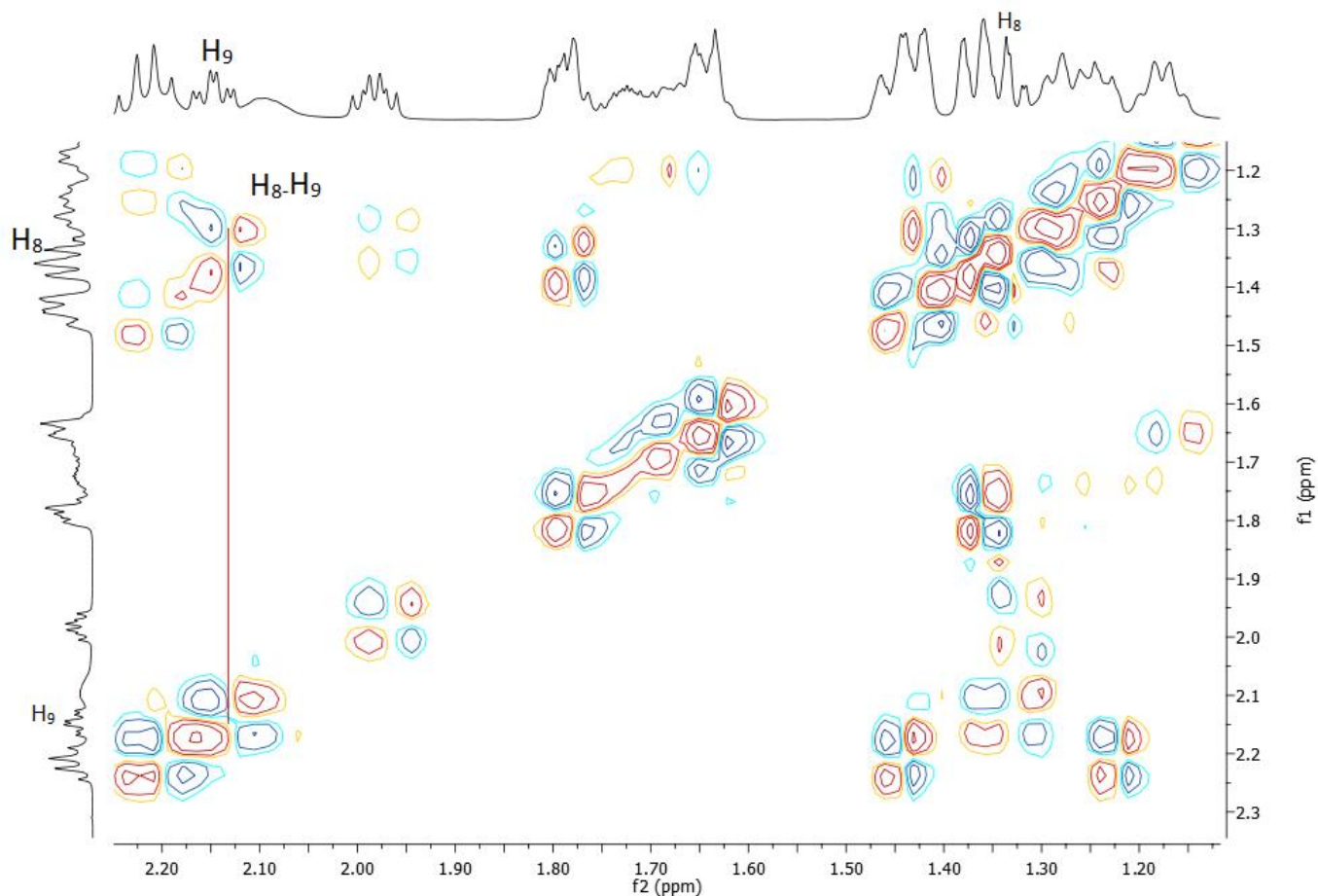
ΒΗΜΑ 4^ο

H8 (1,32ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ **C8 (39,77ppm)**

H8 (1,32ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ **H7 (3,61ppm)** $\xrightarrow{2D-HSQC}$ **C7 (66,26ppm)**

H7 (3,61ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ **OH(7) (4,00ppm)**

Ακολούθως, το H8 παρουσίασε στο φάσμα 2D COSY συσχετισμό με πρωτόνιο σε 2,14ppm (Σχήμα 4.10), που αντιστοιχεί στο H9, αφού η άλλη πιθανή περίπτωση που θα μπορούσε να αντιστοιχεί, δηλαδή το πρωτόνιο H14, απορρίπτεται καθώς έχει ήδη ταυτοποιηθεί. Μέσω του 2D HSQC φάσματος ταυτοποιείται ο C9, ο οποίος συντονίζεται σε 26,20ppm. Ο C9 επιβεβαιώνεται και από το 2D HMBC φάσμα λόγω της παρατηρούμενης $^3J_{C-H}$ σύζευξης με το H12.



Σχήμα 4.10. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR όπου εμφανίζεται ο συσχετισμός H₈-H₉ της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.

Μελετώντας εκτενέστερα το H14, μέσω του φάσματος 2D COSY, εμφάνισε συσχετισμό με δύο πρωτόνια σε 0,94ppm και 1,63ppm (Σχήμα 4.8) τα οποία προφανώς είναι τα H15 γιατί το H8 έχει ήδη ταυτοποιηθεί. Τα πρωτόνια αυτά σε 0,94ppm και 1,63ppm παρουσίασαν επιπλέον συσχετισμό μεταξύ τους στο φάσμα 2D COSY, ενώ παράλληλα εμφάνισαν $^1J_{C-H}$ σύζευξη με το ίδιο άτομο άνθρακα C15 σε 22,83ppm στο 2D HSQC φάσμα.

Γνωρίζοντας, την τιμή των πρωτονίων H15 και με τη βοήθεια του 2D COSY φάσματος βρέθηκαν και οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων της θέσης 16. Συγκεκριμένα, τα H15 σε 0,94ppm και 1,63ppm εμφάνισαν συσχετισμό μέσω δεσμού με τα πρωτόνια σε 1,17ppm και σε 1,75ppm αντίστοιχα στο 2D COSY φάσμα (Σχήμα 4.4, Σχήμα 4.8) τα οποία αντιστοιχούν στα δύο H16 πρωτόνια με δεδομένο ότι τα H14 έχουν ήδη ταυτοποιηθεί. Μέσω 2D HSQC φάσματος βρέθηκε και ο C16 σε 27,31ppm αντίστοιχα. Η στρατηγική εύρεσης των H15, H16, C15 και C16 παρουσιάζεται στο Βήμα 5^ο.

ΒΗΜΑ 5^ο

H14 (1,98ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H15 (0,94ppm/1,63ppm)

H15 (0,94ppm/1,63ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C15 (22,83ppm)

H15 (0,94ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H16 (1,17ppm)

H15 (1,63ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H16 (1,75ppm)

H16 (1,17ppm/1,74ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C16(27,31ppm)

Στη συνέχεια, ταυτοποιήθηκαν τα H11. Συγκεκριμένα, το H12, το οποίο όπως βρέθηκε συντονίζεται σε 3,79ppm, παρουσίασε συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα με πρωτόνιο σε 1,34ppm (Σχήμα 4.9). Η μόνη πιθανή θέση με την οποία μπορεί να συσχετίζεται είναι το H11 και έτσι ταυτοποιείται. Παράλληλα, το H11 παρουσίασε $^1J_{C-H}$ σύζευξη με άτομο άνθρακα στο 2D HSQC φάσμα σε 28,95ppm, ταυτοποιώντας έτσι και τον C11. Το ίδιο άτομο άνθρακα εμφάνισε ταυτόχρονα, όπως παρατηρήθηκε στο 2D HSQC φάσμα $^1J_{C-H}$ σύζευξη, με ένα επιπλέον πρωτόνιο που συντονιζόταν σε 1,44ppm, και το οποίο αποτελεί το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 11. Η διαπίστωση αυτή για το πρωτόνιο της θέσης 11 σε 1,44ppm, επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι ο C8(39,77ppm) εμφάνισε $^3J_{C-H}$ σύζευξη στο 2D HMBC φάσμα με το πρωτόνιο H11 στα 1,44ppm αντίστοιχα. Η ταυτοποίηση των H11 και C11 αποδίδεται συνοπτικά στο Βήμα 6^ο.

ΒΗΜΑ 6^ο

H12 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H11 (1,34ppm)

H11 (1,34ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C11 (28,95ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ H11 (1,44ppm)

Η στρατηγική ταυτοποίησης συνέχισε με τα μεθυλικά πρωτόνια που συντονίζονται σε 0,81ppm. Από τα μεθυλικά πρωτόνια ταυτοποιήθηκαν ήδη τα H18 και H21. Απομένουν προς ταυτοποίηση τα H19 και H25.

Παρατηρήθηκε, ότι το πρωτόνιο σε 0,81ppm να εμφανίζει 2D COSY συσχετισμό με πρωτόνια που συντονίζονται σε 1,22ppm και 1,63ppm (Σχήμα 4.4). Αυτά αναμφισβήτητα είναι τα H19 καθώς τα H25 δεν έχουν γεινιάζοντα πρωτόνια για να παρέχουν συσχετισμό. Μία πιθανή θέση στην οποία θα μπορούσαν να αντιστοιχούν οι παραπάνω τιμές σύμφωνα με τη χημική δομή του μορίου (Σχήμα 4.1) είναι το H9. Αυτή όμως έχει ήδη ταυτοποιηθεί σε διαφορετική χημική μετατόπιση. Απομένουν ως πιθανές θέσεις προς συσχετισμό με το H19 οι 1 και 5. Μελετώντας αναλυτικότερα τα δύο πρωτόνια με χημική μετατόπιση 1,22ppm και 1,63ppm, παρατηρήθηκε ότι εμφάνιζαν $^1J_{C-H}$ σύζευξη με διαφορετικά άτομα άνθρακα το κάθε ένα ξεχωριστά στο 2D HSQC φάσμα. Το γεγονός αυτό απέδειξε ότι τα πρωτόνια αυτά ανήκουν σε διαφορετικά άτομα άνθρακα και συνεπώς αντιστοιχούν σε διαφορετικές θέσεις στο μόριο. Ο διαχωρισμός των πρωτονίων αυτών επιτεύχθηκε μέσω του 2D HMBC φάσματος. Συγκεκριμένα, το πρωτόνιο με χημική

μετατόπιση 1,22ppm εμφάνισε $^3J_{C-H}$ σύζευξη με τον C7 σε 34,87ppm (Σχήμα 4.11), και προέκυψε το συμπέρασμα ότι το H5 είναι αυτό που αντιστοιχεί στην τιμή 1,22ppm και το H1 αυτό που αντιστοιχεί σε 1,63ppm. Μέσω της $^1J_{C-H}$ σύζευξης σε 2D HSQC φάσμα που παρουσίασαν, βρέθηκαν και τα άτομα άνθρακα αντίστοιχα. Ειδικότερα, το H5(1,22ppm) παρουσίασε συσχετισμό με άτομο άνθρακα σε 41,52ppm(C5), ενώ το H1 που συντονίζεται σε 1,63ppm παρουσίασε συσχετισμό με άτομο άνθρακα σε 35,31ppm (C1). Τέλος, ο άνθρακας C1 εμφάνισε $^1J_{C-H}$ σύζευξη στο 2D HSQC φάσμα με ένα επιπλέον άτομο πρωτονίου σε 0,86ppm, εξακριβώνοντας τη θέση και του δεύτερου πρωτονίου της θέσης 1. Τα πρωτόνια της θέσης 1 επιβεβαιώθηκαν και μέσω της $^3J_{C-H}$ σύζευξης που παρουσίασε ο C19 με τα H1(0,86ppm/1,63ppm) στο 2D HMBC φάσμα. Κατά αυτόν τον τρόπο, ταυτοποιήθηκαν τα H1, H5, C1 και C5. Η στρατηγική που ακολουθήθηκε, παρουσιάζεται στο ακόλουθο Βήμα 7^ο.

ΒΗΜΑ 7^ο

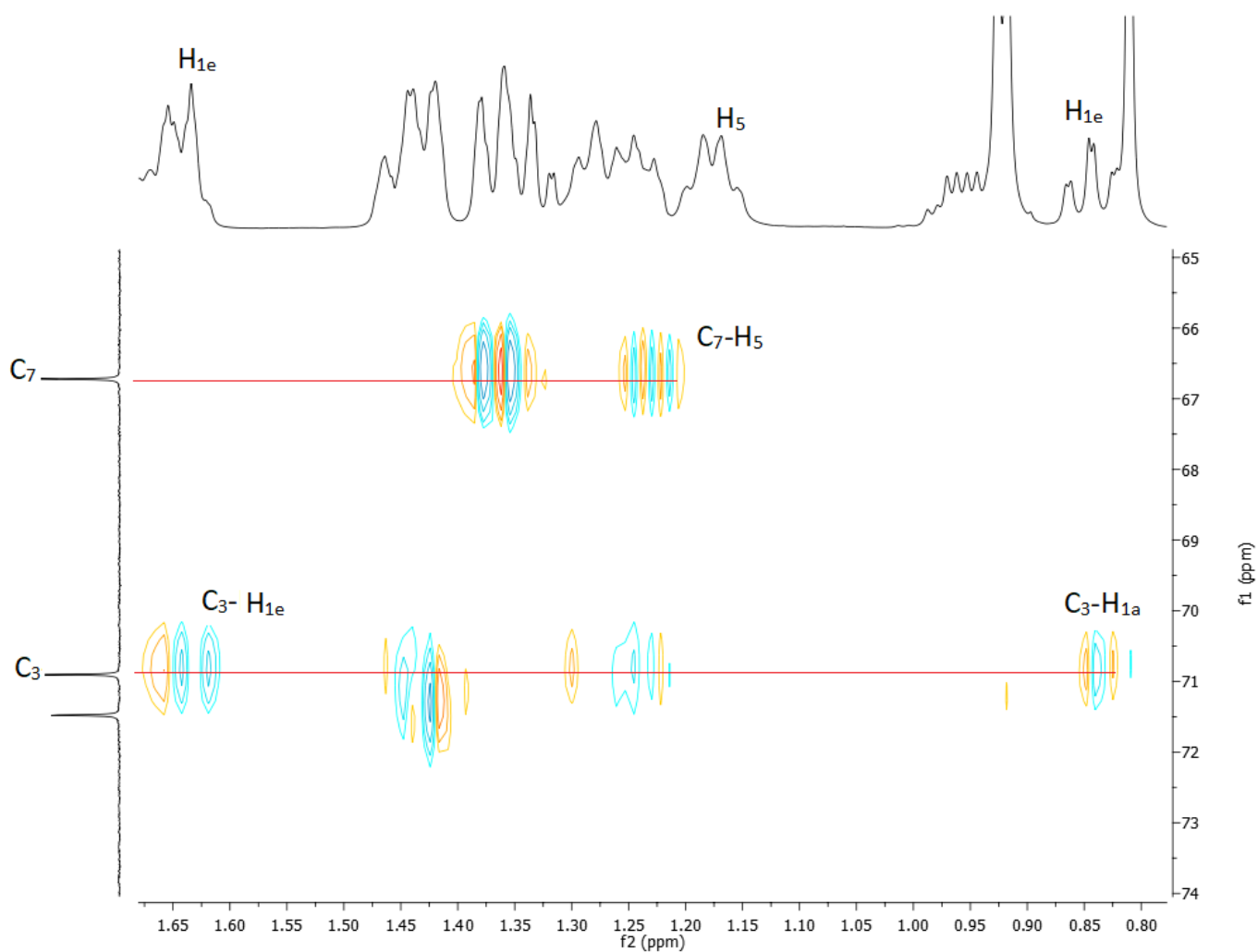
H19 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H (1,22ppm/1,63ppm),

H (1,22ppm) $\xrightarrow{2D-HMBC}$ C7 (66,26ppm)

H5 (1,22ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C5 (41,52ppm)

H1 (1,63ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C1 (35,31ppm)

C1 $\xrightarrow{2D-HSQC}$ H1(0,86ppm)



Σχήμα 4.11. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₇-H₅, H₃-H_{1a} της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

Τα H1 σε 0,86ppm και 1,63ppm, εμφάνισαν στο 2D HMBC φάσμα ³J_{C-H} σύζευξη με άτομο άνθρακα σε 70,44ppm (Σχήμα 4.11). Ταυτόχρονα, μέσω του 2D HSQC φάσματος βρέθηκε ¹J_{C-H} σύζευξη του ατόμου άνθρακα σε 70,44ppm με πρωτόνιο σε 3,18ppm. Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώνουν το H3 ότι συντονίζεται σε 3,18ppm. Αντίστοιχα ο C3 συντονίζεται σε 70,44ppm. Ταυτόχρονα, το πρωτόνιο της θέσης 3 με τιμή 3,18ppm παρουσίασε συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα με υδροξυλικό πρωτόνιο το οποίο συντονίζεται σε χημική μετατόπιση 4,32ppm (Σχήμα 4.6). Η ταυτοποίηση των ατόμων H3, C3, OH(3) περιγράφονται στο Βήμα 8^ο.

ΒΗΜΑ 8^ο

H1(0,86ppm/1,63ppm) C $\xrightarrow{\text{2D-HMBC}}$ (70,44ppm)

C (70,44ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ H (3,18ppm) → C3 (70,44ppm)

H3 $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ OH(3) (4,32ppm)

Το OH(3), παράλληλα, εμφάνισε στο 2D HMBC φάσμα $^3J_{C-H}$ σύζευξη με άτομο άνθρακα σε 30,57ppm (Σχήμα 4.5). Το συγκεκριμένο αυτό άτομο άνθρακα παρουσίασε στο 2D HSQC φάσμα $^1J_{C-H}$ σύζευξη με πρωτόνια τα οποία παρουσίαζαν χημική μετατόπιση 1,25ppm και 1,42ppm. Το ένα πρωτόνιο από αυτά που συντονιζόταν σε 1,42ppm βρέθηκε μέσω του 2D COSY φάσματος να εμφανίζει συσχετισμό με γειτονικό του πρωτόνιο σε 0,86ppm (Σχήμα 4.12), δηλαδή το H1 που έχει ήδη ταυτοποιηθεί. Επομένως, ταυτοποιείται ως H2. Ταυτόχρονα, τα δύο πρωτόνια με χημική μετατόπιση 1,25ppm και 1,42ppm συζευγνύονται στο 2D COSY φάσμα ως αναμένεται. Το πρωτόνιο που συντονιζόταν σε 1,25ppm εμφάνισε συσχετισμό με το H3 (3,18ppm) ως αναμένεται (Σχήμα 4.9). Συνοψίζοντας, τα H2 λαμβάνουν τιμές σε 1,25ppm και σε 1,42ppm με το αντίστοιχο άτομο άνθρακα να συντονίζεται σε 30,57ppm. Τα παραπάνω δεδομένα για την ταυτοποίηση των H2 και C2 παρουσιάζονται επίσης σε συντομία στο Βήμα 9°.

ΒΗΜΑ 9°

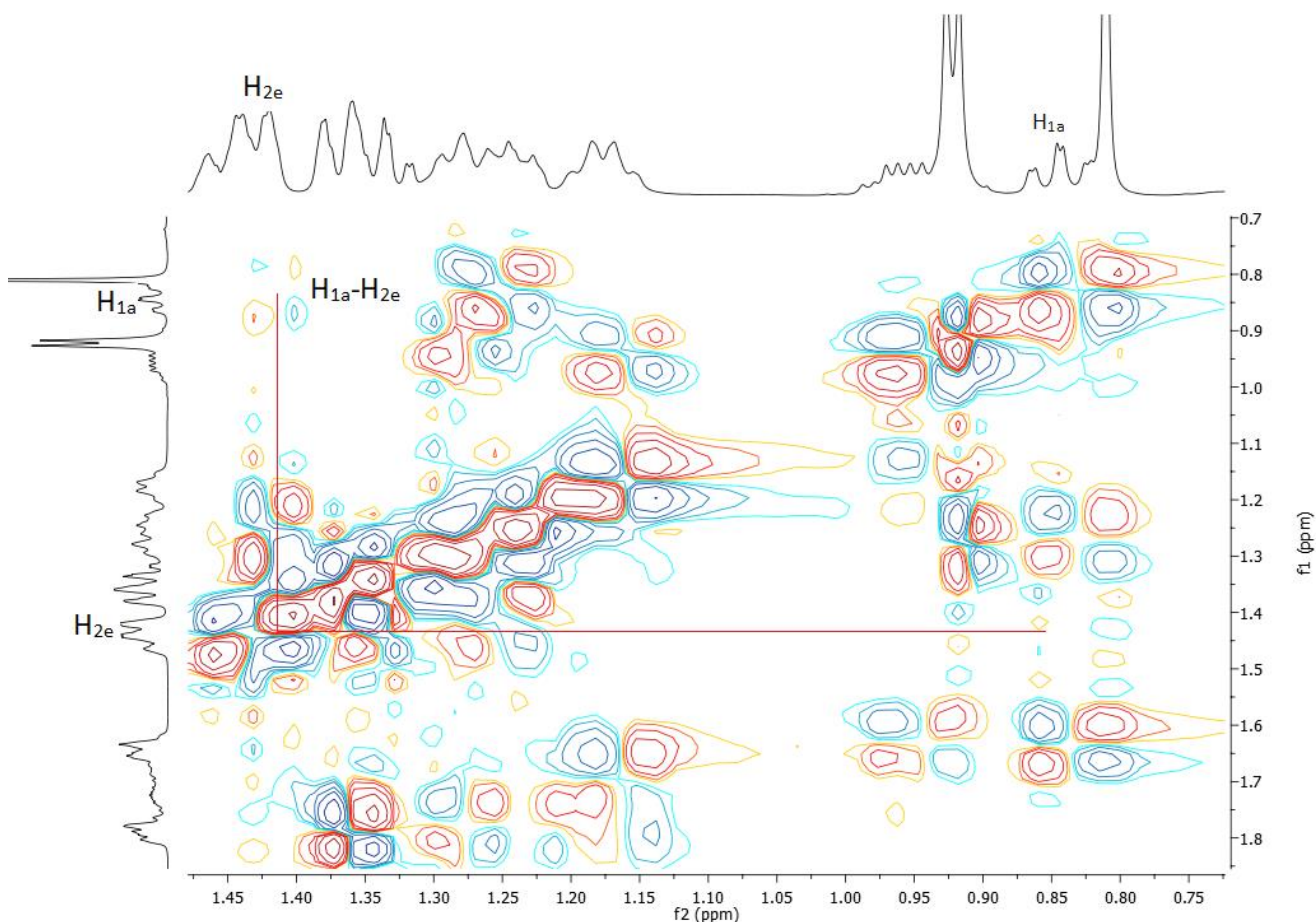
OH3 C $\xrightarrow{\text{2D-HMBC}}$ (30,57ppm)

C(30,57ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ H(1,25ppm/1,42ppm)

H(1,42ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H1(0,86ppm),

H(1,25ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H3

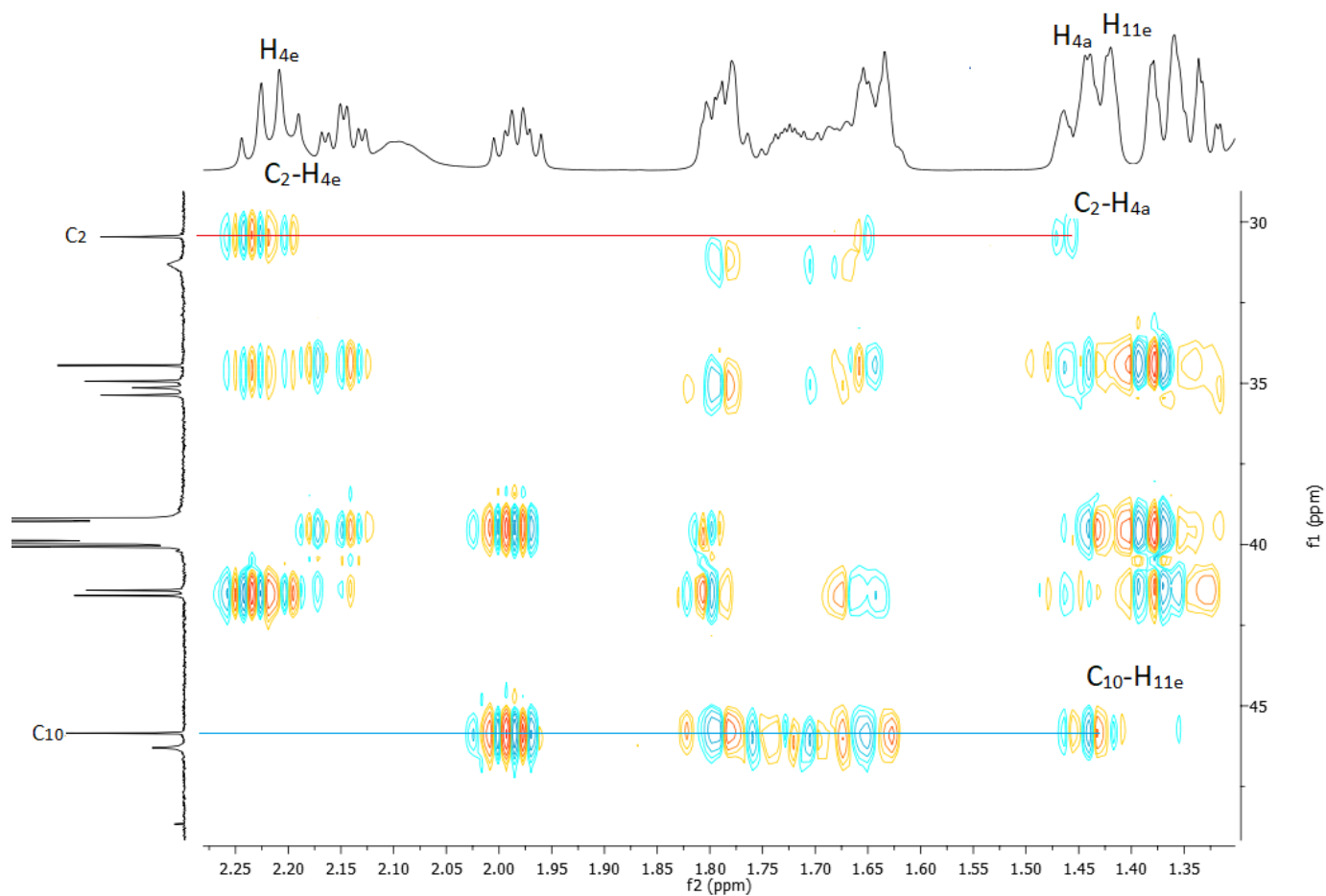
H2(1,42ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ C2(30,57ppm)



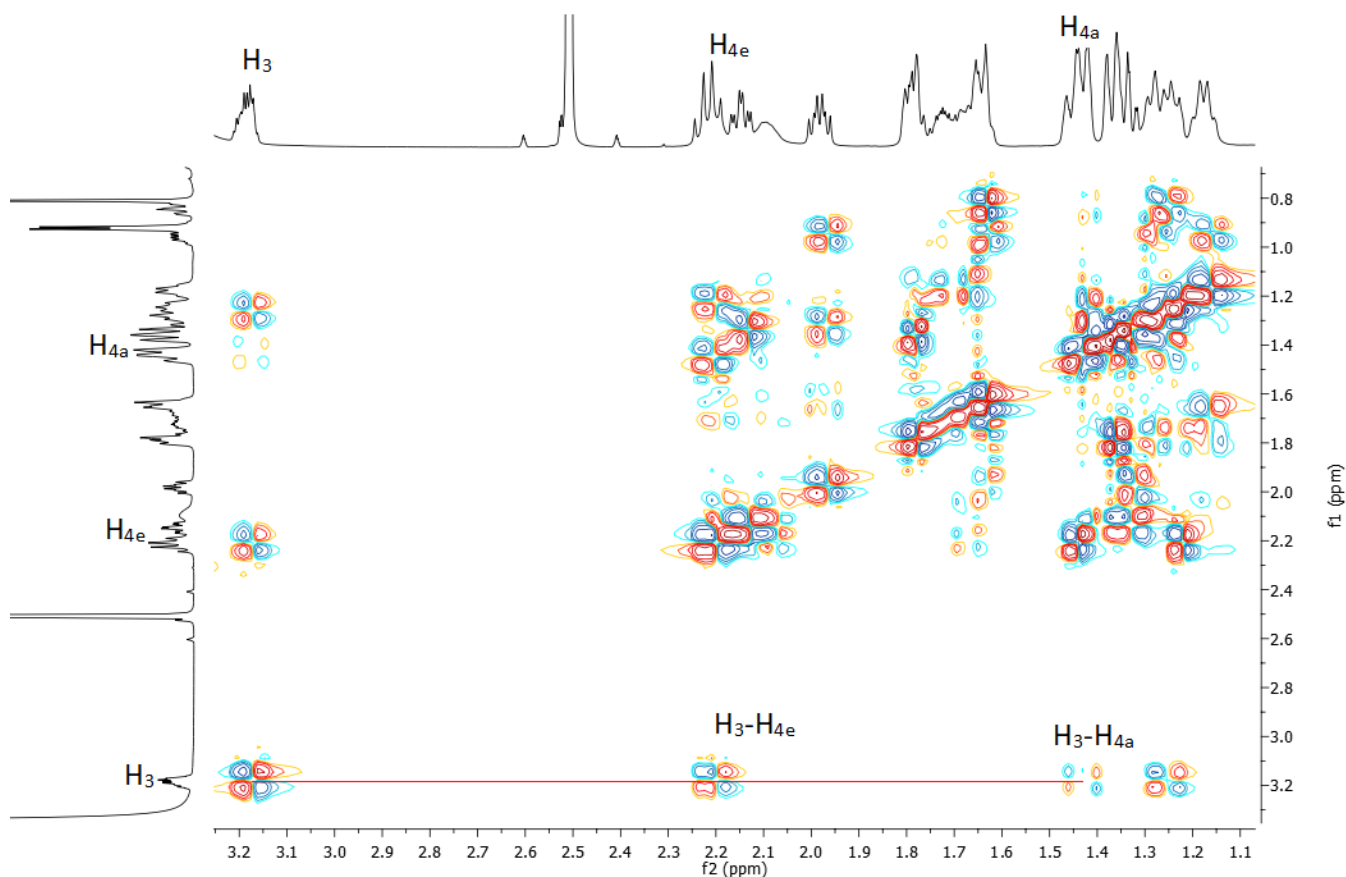
Σχήμα 4.12 Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζεται ο συσχετισμός $H_{1a}-H_{2e}$ της ένωσης $CANAMe_2SnCl_2$.

Τα εναπομένον μεθύλιο που είναι προσδεμένο στο άτομο του κασσιτέρου της θέσης 25 συντονίζεται στα 0,66ppm (Σχήμα 4.3).

Έχοντας ταυτοποιήσει πλήρως την θέση 2 του μορίου και γνωρίζοντας ότι ο C2 συντονίζεται σε 30,57ppm, βρέθηκε μέσω του 2D-HMBC φάσματος $^3J_{C-H}$ σύζευξη με πρωτόνια τα οποία συντονίζονταν στις χημικές μετατοπίσεις 2,23ppm και 1,44ppm (Σχήμα 4.13). Η μοναδική μη ταυτοποιημένη θέση στην οποία θα μπορούσε να αντιστοιχούν οι τιμές, σύμφωνα με τη χημική δομή του μορίου (Σχήμα 4.1) είναι της 4. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι και τα δύο άτομα πρωτονίου εμφάνισαν $^1J_{C-H}$ σύζευξη στο 2D HSQC φάσμα με άτομο άνθρακα που συντονίζεται σε 39,89ppm, ενώ ταυτόχρονα τα δύο αυτά πρωτόνια εμφάνισαν συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα τόσο μεταξύ τους όσο και με το H3 (3,18ppm)(Σχήμα 4.14).



Σχήμα 3.13. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₂-H_{4a}, C₂-H_{4e}, C₁₀-H_{11e} της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.



Σχήμα 4.14. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H₃-H_{4a}, H₃-H_{4e} της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

ΒΗΜΑ 10^ο

C2 $\xrightarrow{\text{2D-HMBC}}$ **H4 (2,23ppm/1,46ppm)**

H4 (2,23ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ **H4(1,46ppm)**

H4 (2,23ppm/1,46ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ **H3(3,18ppm)**

H4 $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ **C4**

Η στρατηγική ταυτοποίησης συνέχισε με βάση τις προηγούμενες ταυτοποιήσεις των ατόμων άνθρακα και πρωτονίων των θέσεων 4, 7 και 8. Αναλυτικά, το H7 εμφάνισε συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα με πρωτόνιο σε 1,78ppm (Σχήμα 3.9) το οποίο αντιστοιχεί στο H6 αφού το H8 έχει ήδη ταυτοποιηθεί. Παράλληλα, ο C8(39,77ppm) εμφάνισε συσχετισμό με πρωτόνιο σε 1,78ppm που επιβεβαιώνει την ταυτοποίηση του H6 και ο C4(39,87ppm) συσχετισμό με πρωτόνιο σε 1,36ppm στο 2D HMBC φάσμα που θα πρέπει να είναι το δεύτερο H6 (Σχήμα 3.15). Σε 1,78ppm παρατηρήθηκε στο 2D HSQC φάσμα $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ σύζευξη με άτομο άνθρακα που συντονίζεται σε 34,87ppm. Αυτός είναι ο C6. Παράλληλα το ίδιο άτομο άνθρακα παρουσίαζε $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ σύζευξη σε 1,36ppm στο 2D HSQC φάσμα. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαιώνεται η ταυτοποίηση του

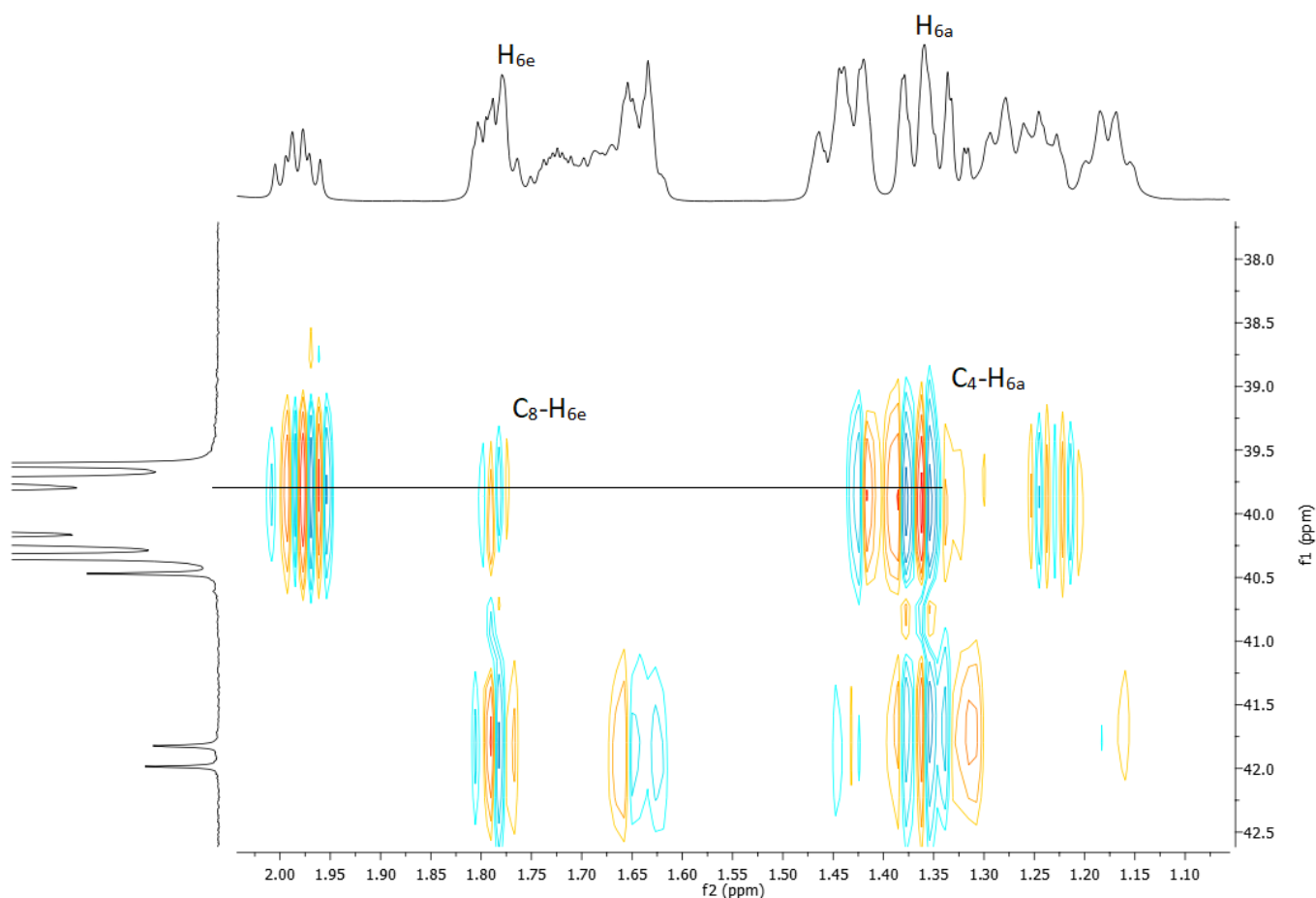
δεύτερου Η6. Συνοπτικά, τα παραπάνω δεδομένα όπου αναλύεται η ταυτοποίηση των Η6 και C6 αντίστοιχα, αναγράφονται στο Βήμα 11° .

ΒΗΜΑ 11°

H7 $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H(1,78ppm), H5 $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H(1,78ppm)

H5 $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H(1,36ppm)

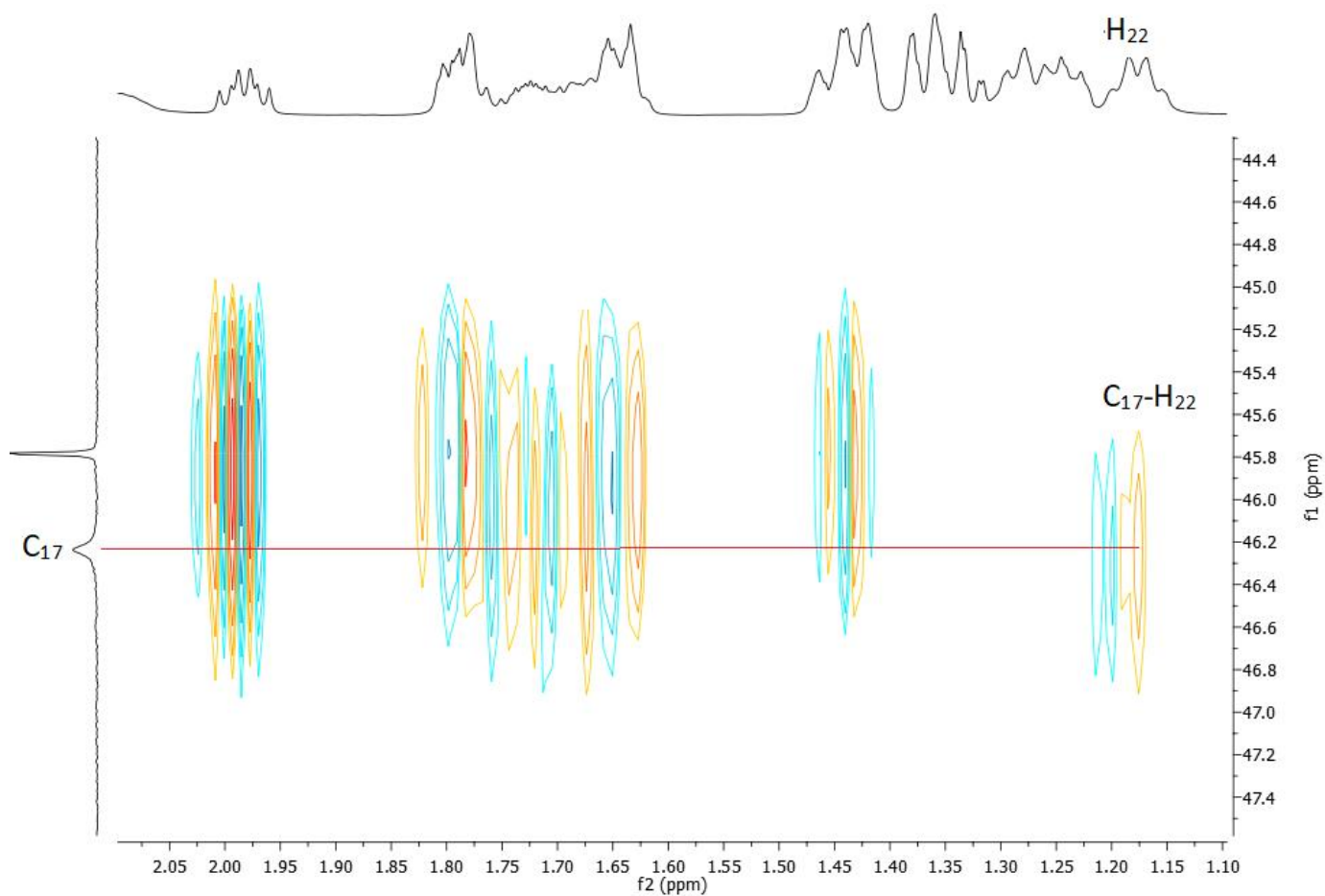
H6 (1,78ppm/1,34ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ C6 (34,87ppm)



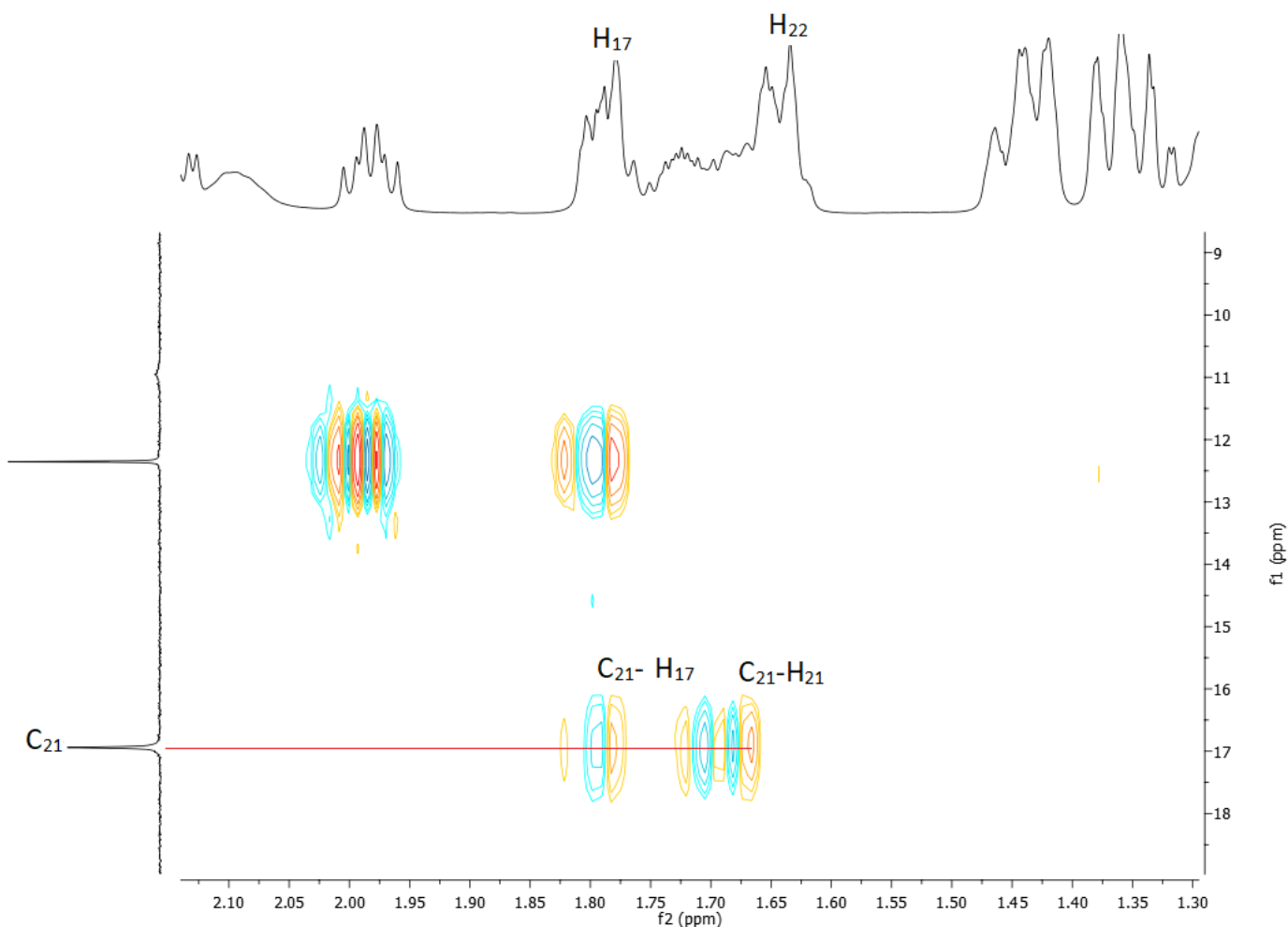
Σχήμα 4.15. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₈-H_{6e}, C₄-H_{6a}, της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.

Στο τελευταίο στάδιο, προχωρήσαμε στην ταυτοποίηση των θέσεων της αλκυλικής αλυσίδας του μορίου. Ο άνθρακας της θέσης 21 όπου συντονίζεται σε λ 16,94ppm μέσω του 2D HMBC φάσματος εμφάνισε $^3J_{C-H}$ σύζευξη με πρωτόνιο σε 1,78ppm (Σχήμα 4.16), το οποίο αντιστοιχεί στην θέση 17 όπως έχει ταυτοποιηθεί, και με πρωτόνιο σε 1,67ppm (Σχήμα 3.16) το οποίο σύμφωνα με την χημική δομή του μορίου (Σχήμα 4.1), αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της θέσης 22. Ταυτόχρονα και ο C17 (46,24ppm) στο 2D-HMBC φάσμα εμφάνισε συσχετισμό με πρωτόνιο σε 1,17ppm (Σχήμα 4.17). Τέλος, στο 2D COSY φάσμα, το πρωτόνιο σε 1,67ppm συζευγνύεται με πρωτόνιο σε 1,17ppm (Σχήμα 4.18), ενώ παράλληλα στο 2D HSQC φάσμα τα δυο αυτά

πρωτόνια (1,17ppm/1,67ppm) παρουσίασαν $^1J_{C-H}$ σύζευξη με το ίδιο άτομο άνθρακα σε 31,29ppm. Όπως διαπιστώνεται από τα παραπάνω, τα πρωτόνια σε 1,67ppm και 1,17ppm, με το αντίστοιχο άτομο άνθρακα στα 31,99ppm αντιστοιχούν στα H22 και C22 του μορίου.



Σχήμα 4.16. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₂₁-H₂₂, C₂₁-H₁₇ της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.



Σχήμα 4.17. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται ο συσχετισμός C₁₇-H₂₂ της ένωσης CANAMe₂SnCl₂.

Την ίδια στιγμή, επιτεύχθηκε και η ταυτοποίηση της θέσης 23 όπως παρουσιάζεται στη χημική δομή του μορίου (Σχήμα 4.1). Ειδικότερα, σε αυτή την περίπτωση μελετήθηκε εκτενέστερα το φάσμα 2D HSQC. Σ' αυτό ο μόνος μη τεταρτοταγής άνθρακας που δεν ταυτοποιήθηκε και συντονίζεται σε 31,19ppm, δηλαδή ο C23, παρουσίασε ¹J_{C-H} σύζευξη με δύο πρωτόνια τα οποία συντονίζονται στις χημικές μετατοπίσεις 2,2ppm και 2,07ppm. Τα δύο αυτά πρωτόνια συντονίζονται σε παραπλήσιες χημικές μετατοπίσεις γιατί γειτνιάζουν με τα δύο διαστερεοτοπικά H22. Η ταυτοποίηση των ατόμων της θέσης 23 του μορίου, επιβεβαιώθηκε από τον μεταξύ τους συσχετισμό στο 2D-COSY και με τον συσχετισμό με το H22 σε 1,67ppm (Σχήματα 4.18 και 4.19). Οι ταυτοποιήσεις των H22, H23, C22 και C23 παρουσιάζονται συνοπτικά στο Βήμα 12°.

ΒΗΜΑ 12°

C21 $\xrightarrow{\text{2D-HMBC}}$ H(1,67ppm), C17 $\xrightarrow{\text{2D-HMBC}}$ H(1,17ppm)

H(1,67ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H(1,17ppm)

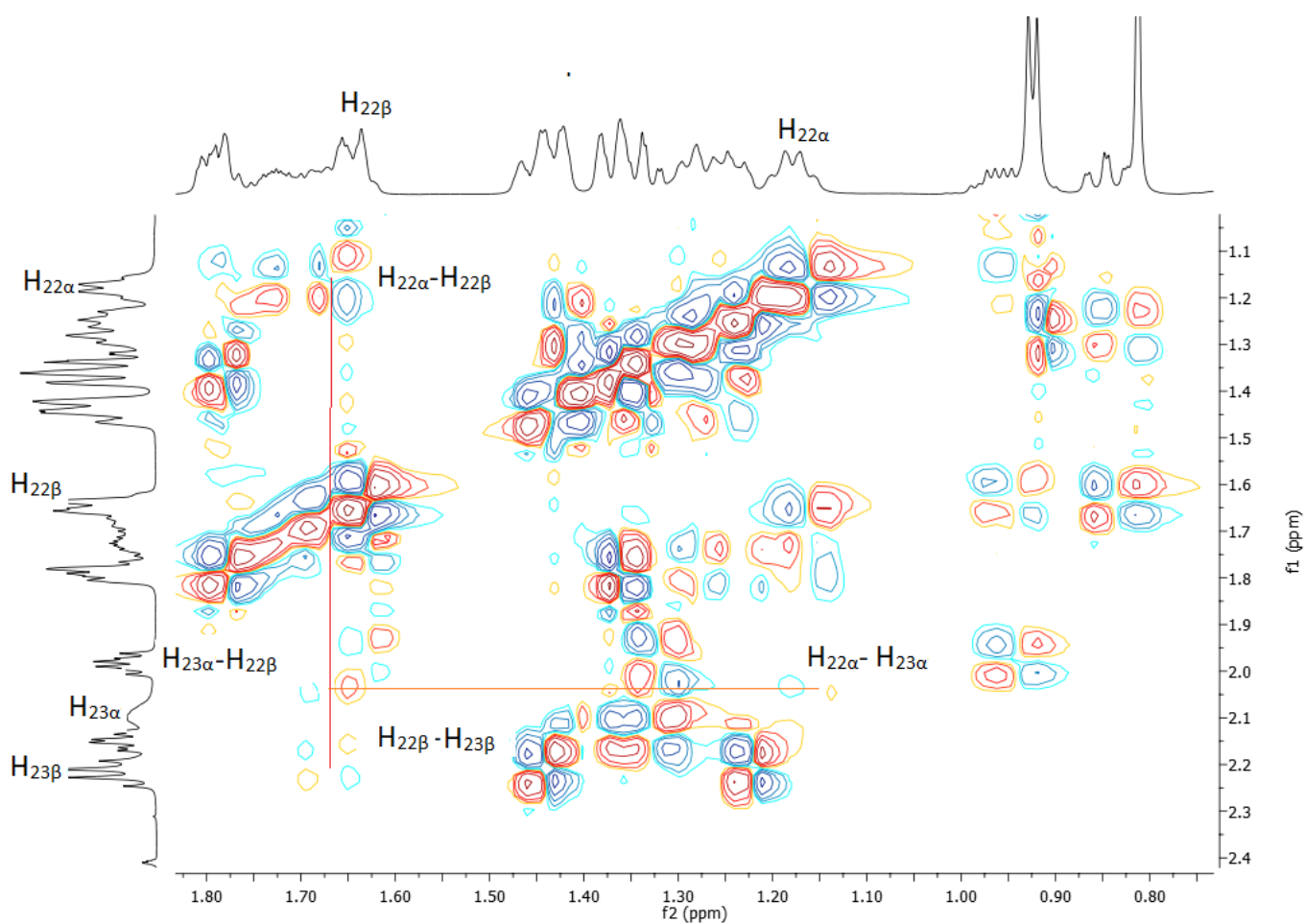
H22(1,67ppm/1,17ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ C22 (31,29ppm)

C(31,19ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ H(2,09ppm/2,2ppm)

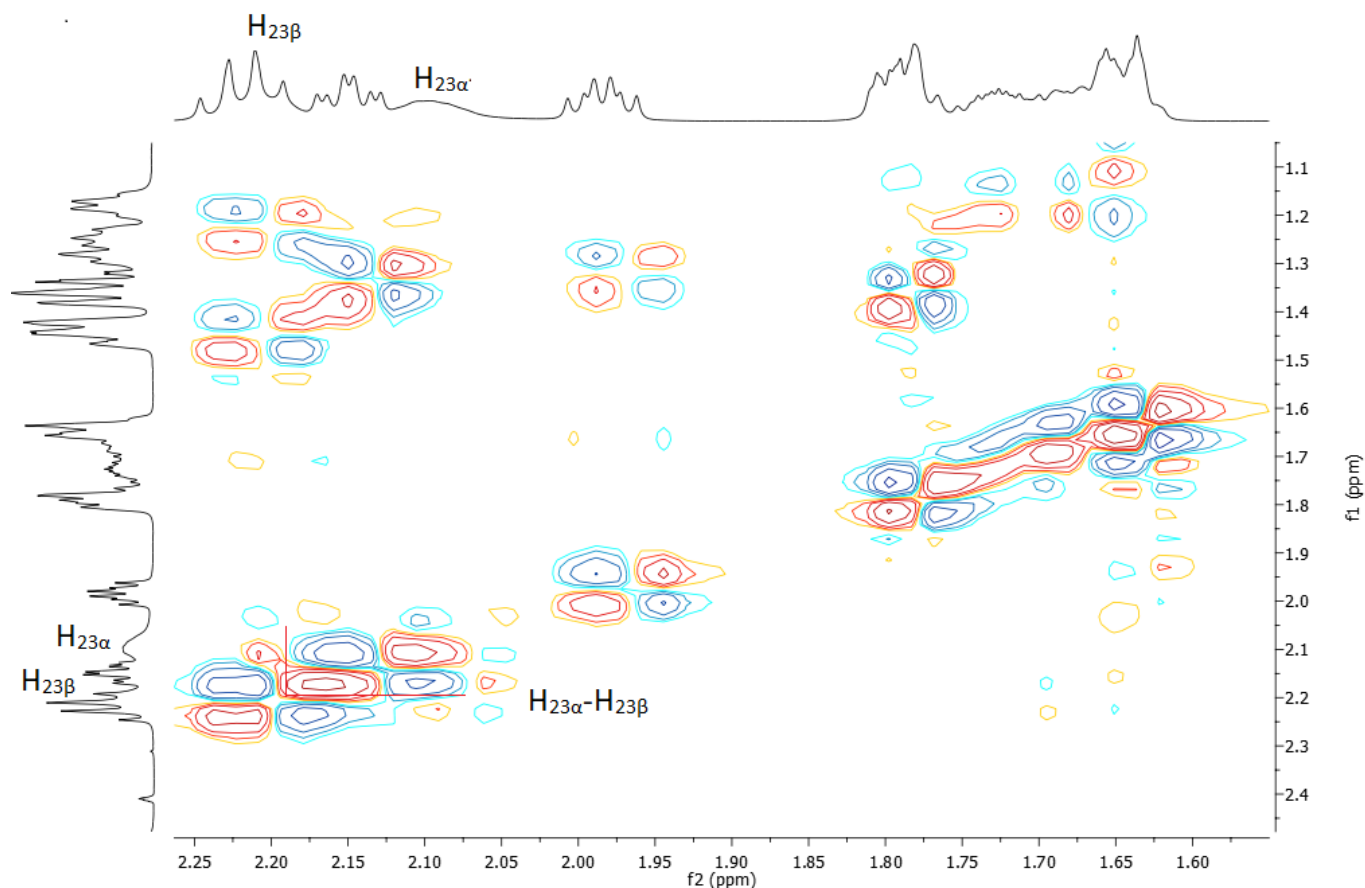
H(2,09ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H(2,2ppm)

H(2,09ppm/2,2ppm) $\xrightarrow{\text{2D-COSY}}$ H22(1,67ppm)

H23(2,09ppm/2,2ppm) $\xrightarrow{\text{2D-HSQC}}$ C23(31,19ppm)



Σχήμα 4.18. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H₂₂-H₂₃, H₂₂-H₂₂ της ένωσης CANAME₂SnCl₂.

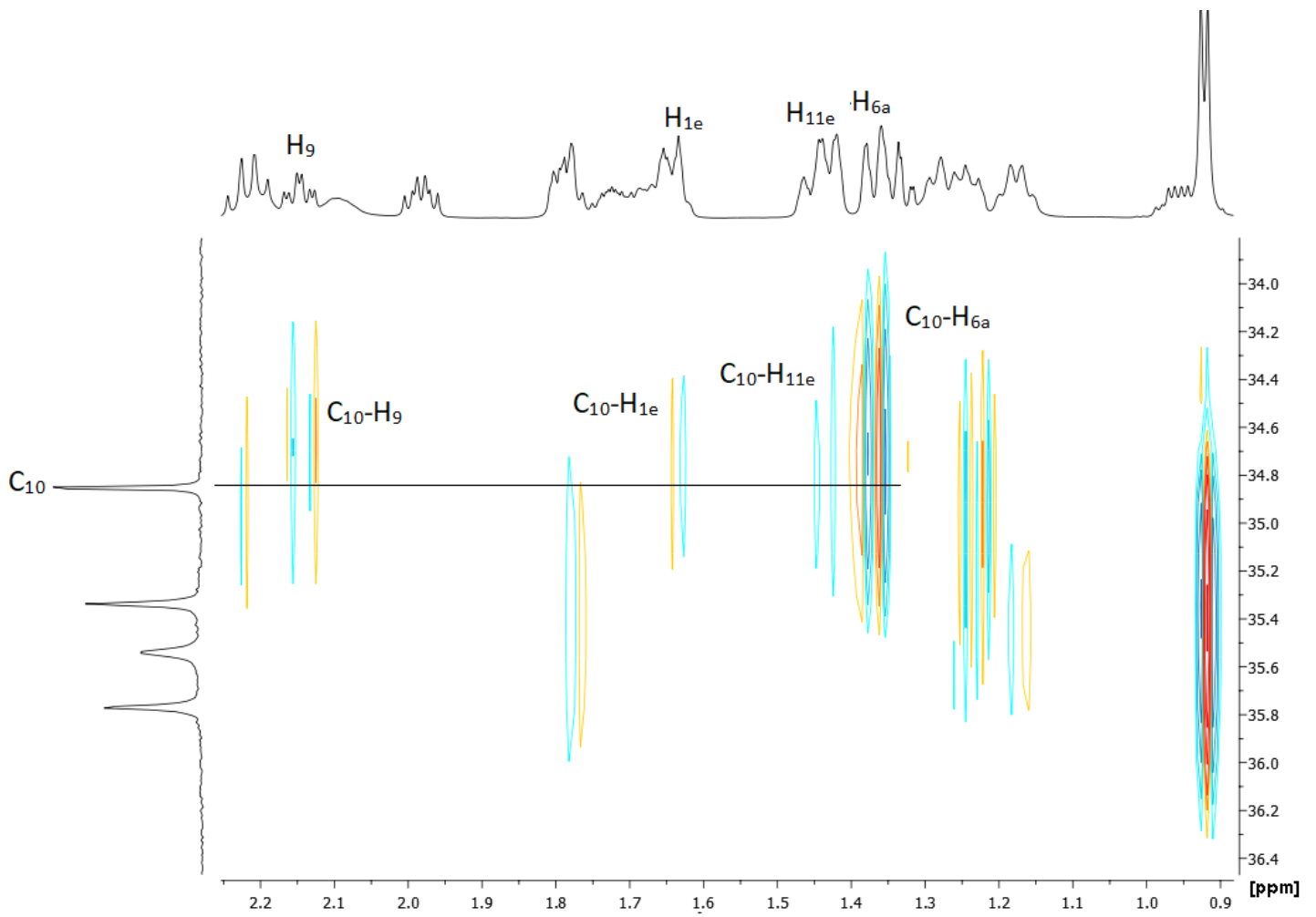


Σχήμα 4.19. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_{23} - H_{23} της ένωσης $CANAMe_2SnCl_2$.

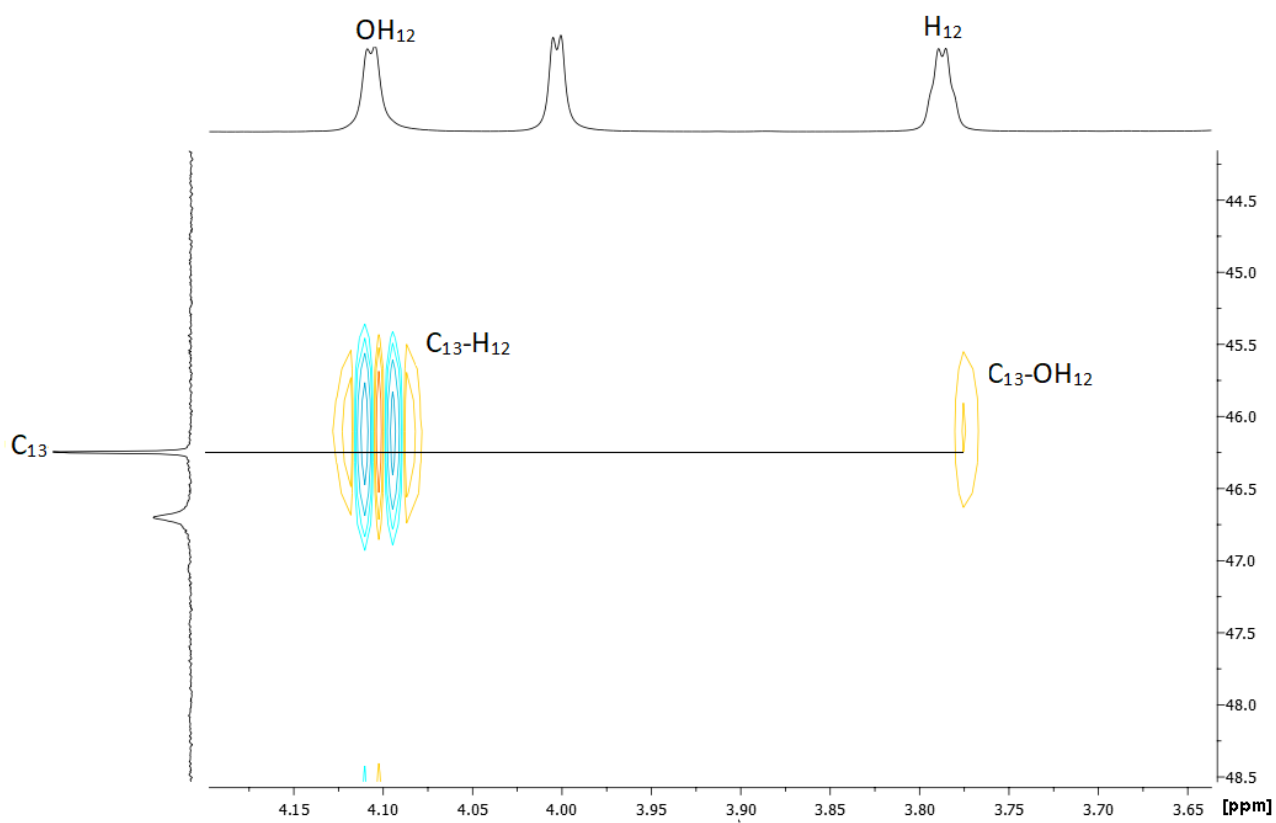
Στο φάσμα ^{13}C -NMR δύο κορυφές ατόμων άνθρακα συντονίζονται σε 34,39ppm και 45,78ppm που δεν εμφάνιζαν $^1J_{C-H}$ σύζευξη με κανένα πρωτόνιο στο 2D HSQC φάσμα, γεγονός που αποδεικνύει ότι αποτελούν τεταρτοταγείς άνθρακες.

Εμφανίστηκε $^3J_{C-H}$ σύζευξη στο 2D HMBC φάσμα του ατόμου άνθρακα που συντονίζεται σε 34,39ppm με τα πρωτόνια H11 (1,44ppm), H9(2,14ppm), H1 (1,63ppm) και το H6(1,36ppm) (Σχήμα 4.19). Αντίθετα, για τον άνθρακα που συντονίζεται σε 45,78ppm, στο 2D HMBC φάσμα εμφανίζεται $^3J_{C-H}$ σύζευξη με τα πρωτόνια H12 (3,79ppm), OH12 (4,10ppm), H14 (1,98ppm), H11(1,44ppm), H16(1,63ppm), H18(0,58ppm) όπως φαίνεται στα Σχήματα 4.20 και 4.21. Επομένως, προκύπτει ότι ο C13 είναι αυτός που συντονίζεται σε 45,78ppm και αντίστοιχα ο C10 αυτός που συντονίζεται σε 34,39ppm.

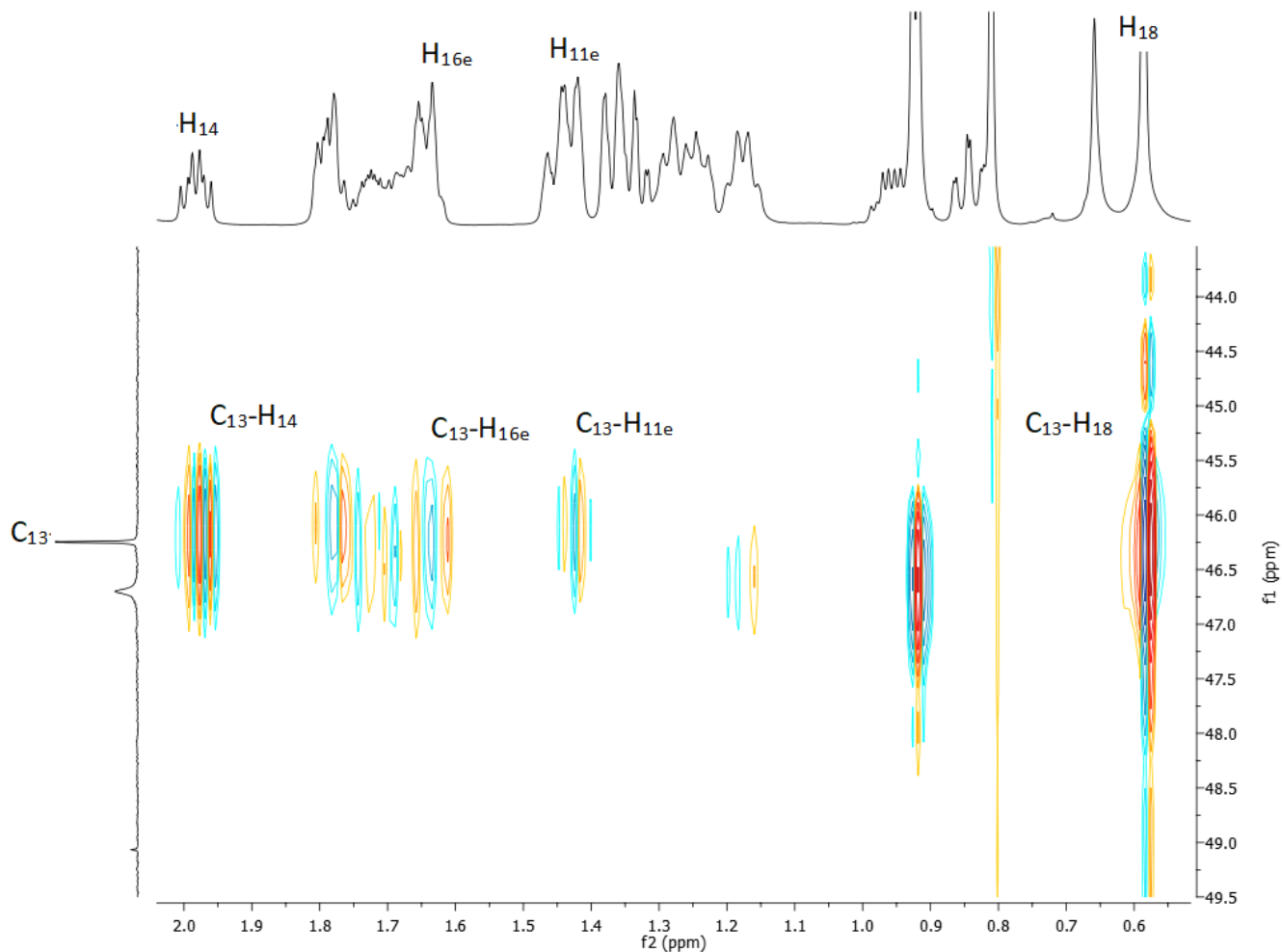
Με βάση αυτή την στρατηγική που αναπτύχθηκε, επιτεύχθηκε η πλήρης ταυτοποίηση όλων των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα του μορίου της ένωσης $CANAMe_2SnCl_2$.



Σχήμα 4.19. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $\text{C}_{10}\text{-H}_9$, $\text{C}_{10}\text{-H}_{1e}$, $\text{C}_{10}\text{-H}_{11e}$, $\text{C}_{10}\text{-H}_{6a}$ της ένωσης $\text{CANAME}_2\text{SnCl}_2$.



Σχήμα 4.20. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_{13} - H_{12} , C_{13} - OH_{12} της ένωσης $CANAME_2SnCl$.



Σχήμα 4.21. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_{13} - H_{14} , C_{13} - H_{16e} , C_{13} - H_{11e} , C_{13} - H_{1a} της ένωσης $CANAMe_2SnCl$.

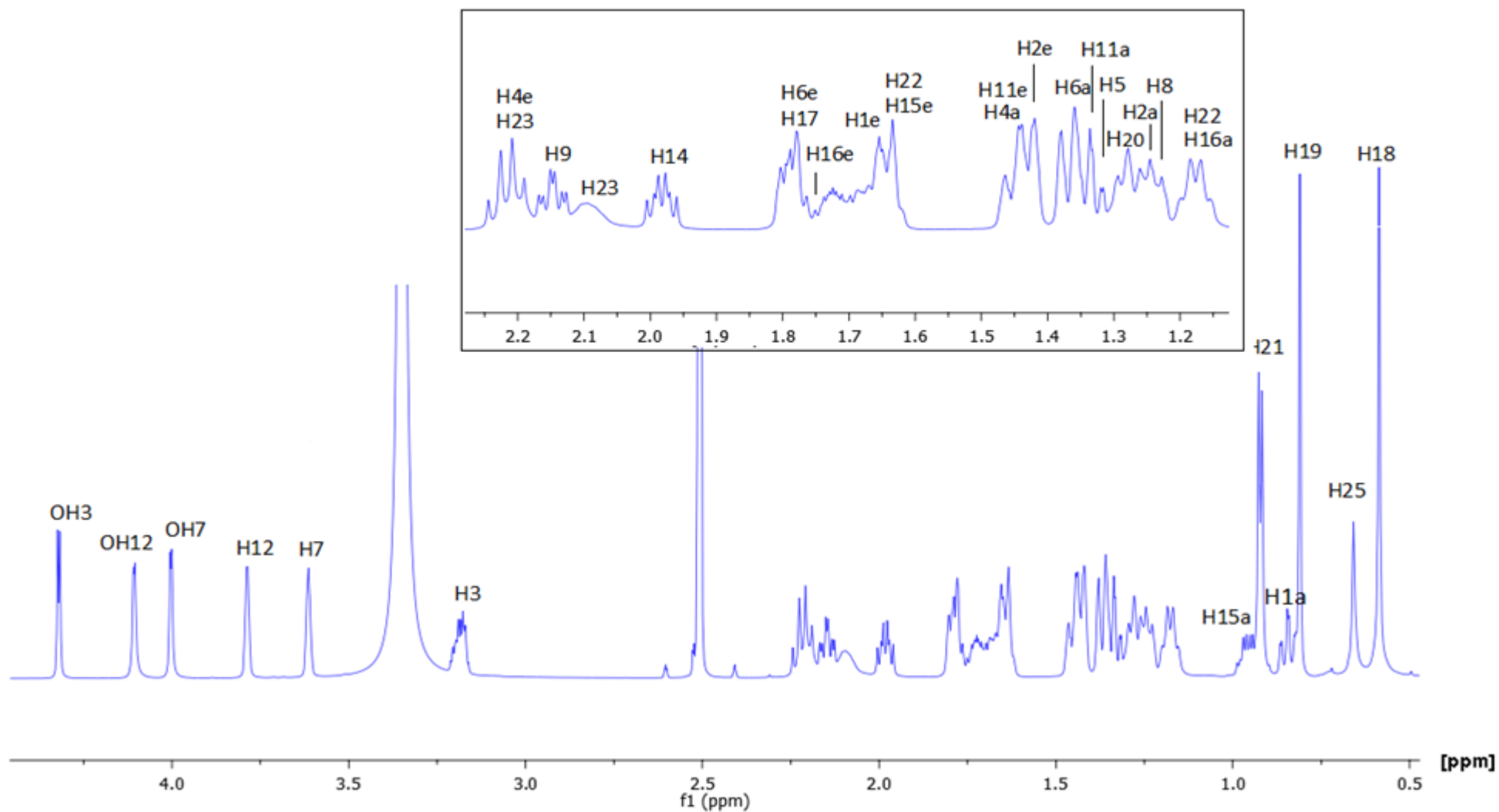
Με βάση αυτή την στρατηγική που αναπτύχθηκε, επιτεύχθηκε η πλήρης ταυτοποίηση όλων των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα του μορίου της ένωσης $CANAMe_2SnCl_2$. Οι τιμές συντονισμού των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα, καθώς και κάθε συσχετισμός των ατόμων αυτών παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 4.1.

Θέση	¹ H	COSY	HSQC	HMBC	¹³ C	APT	ROESY
1a	0,86	H-1e, H-2a, H-2e	H-1	H-2a, H-19	35,31	35,31	H-3,H-1e,H-2e,H-2a
1e	1,63	H-1a,H-19,H-9,H-2e	H-1	H-2a,H-19	35,31	35,31	H-1a,H-2a,H-2e,H-4a
2e	1,42	H-1e,H-1a	H-2	H-4e,OH-3	30,57	30,57	H-3,H-1e,H-2a,H-1a
2a	1,25	H-1a,H-3	-	H-4e,OH-3	30,57	30,57	OH-3,H-9,H-1e,H-2e,1a
3	3,18	OH-3, H-4e,H-4a, H-5,H2a	H-3	OH-3,H-1e, H-4e,H-5,	70,44	70,44	OH-3,H-1a,H-5,H-4e,H-2e
4e	2,22	H-5,H-3	H-4	OH-3,H-19,H-1a,H-6a,H-2e,H-5	-	39,87	OH-3,H-4a,H-5,H-1e,H-3
4a	1,44	H-5,H-3	H-4	OH-3,H-19,H-1a,H-6a,H-2e,H-5	-	39,87	OH-3,H-4e,H-6a,H-1a,H-3
5	1,22	H-4e,H-4a, H-3,H-19,H-6b,H-6a	H-5	H-7,H-4e, H-1e,H-19,H-6a	41,52	41,52	H-3,H-4e,H-19,H-6e,H-6a
6a	1,36	H-6e,H-5	H-6	OH-7, H-4e,H-9, H-1e,H-19,H-5	34,87	34,87	OH-7,H-7,H-9,H-6e,H-4a,H-5
6e	1,78	H-6a,H-7,H-5	H-6	OH-7, H-4e,H-9, H-1e,H-19,H-5	34,87	34,87	H-7,H-19,H-6a,H-9,H-5
7	3,61	OH-7,H-8,H-6b	H-7	OH-7,H-14,H-6a,H-5	66,26	66,26	OH-7,H-15a,H-6a,H-15e,H-6e,H-14,H-9
8	1,32	H-14,H-9,H-7	H-8	OH-7,H-9,H-14,H-6e,H-6a,H-5,H-15a,H-11a,H-11e	-	39,77	H-14,H-15a
9	2,14	H-11a,H-8,H-11e,H-1e	H-9	H-12,H-7,H-14,H-6a,H-5,H-1e,H-19.H-4a,H-1a	26,20	26,24	OH-12,OH-7,H-7,H-19,H-2a,H-6a,H-14,H-6e,H-11a,H-12
10	-		-	H-11e,H-6e,OH-12	45,78	45,78	
11a	1,34	H-9	H-11	H-4e,H-1e,H-19	28,95	28,95	H-12,H-9,H-18,H-19

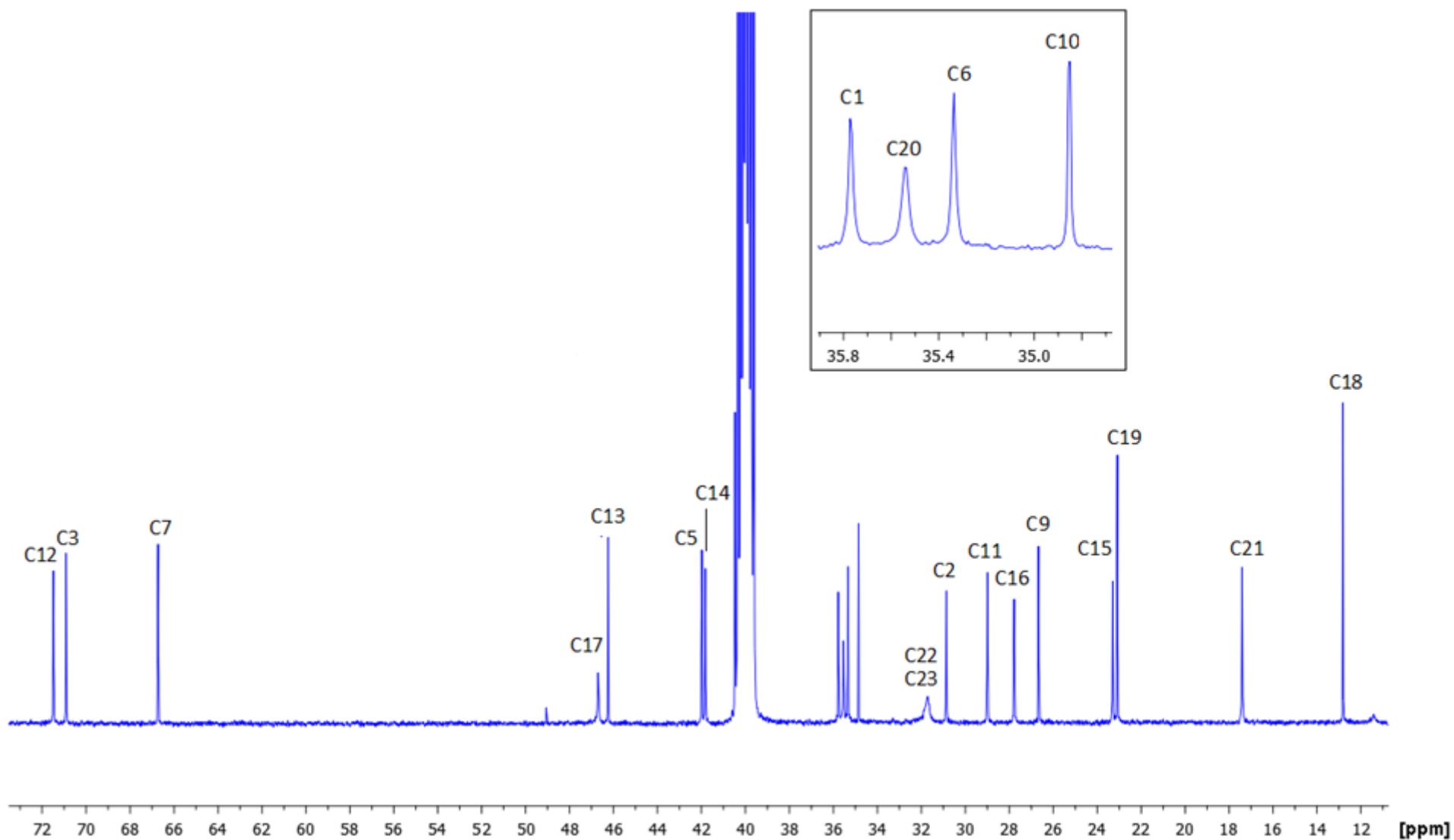
11e	1,44	H-12,H-9	H-11	H-4e,H-1e,H-19	28,95	28,95	OH-12,H-18
12	3,79	OH-12,H-11e	H-12	OH-12,H-14,H-17,H-18,H-11e	71,01	70,92	OH-12,H-18,H-21,H-11a,H-14,H-16e,H-9
13	-		-		48,60	-	
14	1,98	H-15a,H-8,H-15e	H-14	H-12,H-9,H-16a,H-15a,H-18,H-11a,H-11e,H-17	41,36	41,36	OH-12,OH-7,H-12,H-7,H-9,H-18,H-8,H-15e,H-16e,H-17
15a	0,94	H-14,H-15a,H-16a	H-15	H-14,H-16e,H-16a	22,83	22,83	H-7,H-15e,H-8,H-16a,H-18
15e	1,63	H-15a,H-16e,H-14,H-16a	H-15	H-14,H-16e,H-16b	22,83	22,83	OH-7,H-7,H-14,H-16e,H-15a
16e	1,75	H-16a,H-15e	H-16	H-17,H-15e,H-15a	27,31	27,31	H-12,H-14,H-18,H-16a,H-15e
16a	1,17	H-16e,H-15a,H-15e	H-16	H-17,H-15e,H-16e	27,31	27,31	H-16e,H-15a,H-18
17	1,77	H-20	H-17	OH-12,H-14,H-15e,H-16a,H-21,H-18,H-12	46,24	46,24	OH-12,H-21,H-14
18	0,59		H-18	H-14,H-17,H-12	12,35	12,36	H-12,H-14,H-16e,H-11e,H-11a,H-20,H-22 β ,H-15a,H-21,H-16a
19	0,81	H-5,H-1e	H-19	H-9,H-5,H-1a	22,62	22,56	H-9,H-6e,H-5,H-11a
20	1,28	H-21,H-23 α ,H-22 α ,H-17	H-20	H-16a,H-21	35,08	35,08	OH-12,H-23 β ,H-18,H-21,H-22 α ,H-11a
21	0,92	H-20	H-21	H-22 α ,H-16e, H-22 β	16,94	16,94	OH-12,H-12,H-23 β ,H-23 α ,H-18,H-17,H-20,H-22 β

22β	1,17	H-23α,H-22α	H-22	H-21,H-20,H-17	34,39	34,42	H-23β,H-22α,H-18,H-21
22α	1,64	H-23β,H-22β,H-20	H-22	H-21,H-20,H-17	34,39	34,42	H-23β,H-22β,H-20
23β	2,09	H-23α	H-23	H-21,H-22α	31,24	31,25	H-23α,H-21,H-22α,H-20,H-22α
23α	2,2	H-22α,H-22β,H-23β,H-20	H-23	H-21,H-22α	31,24	31,25	H-23β,H-21
24							
25	0,66				- (από HSQC 11,10)	-	-
26	0,66				-	-	
27							
OH-3	4,32	H-3	-	-	-		H-2a,H-4a,H-4e,H-3
OH-7	4,00	H-7	-	-	-		H-15e,H-6a,H-14,H-9,H-7
OH-12	4,10	H-12	-	-	-		H-21,H-20,H-11e,H-17,H-14.H-9,H-12

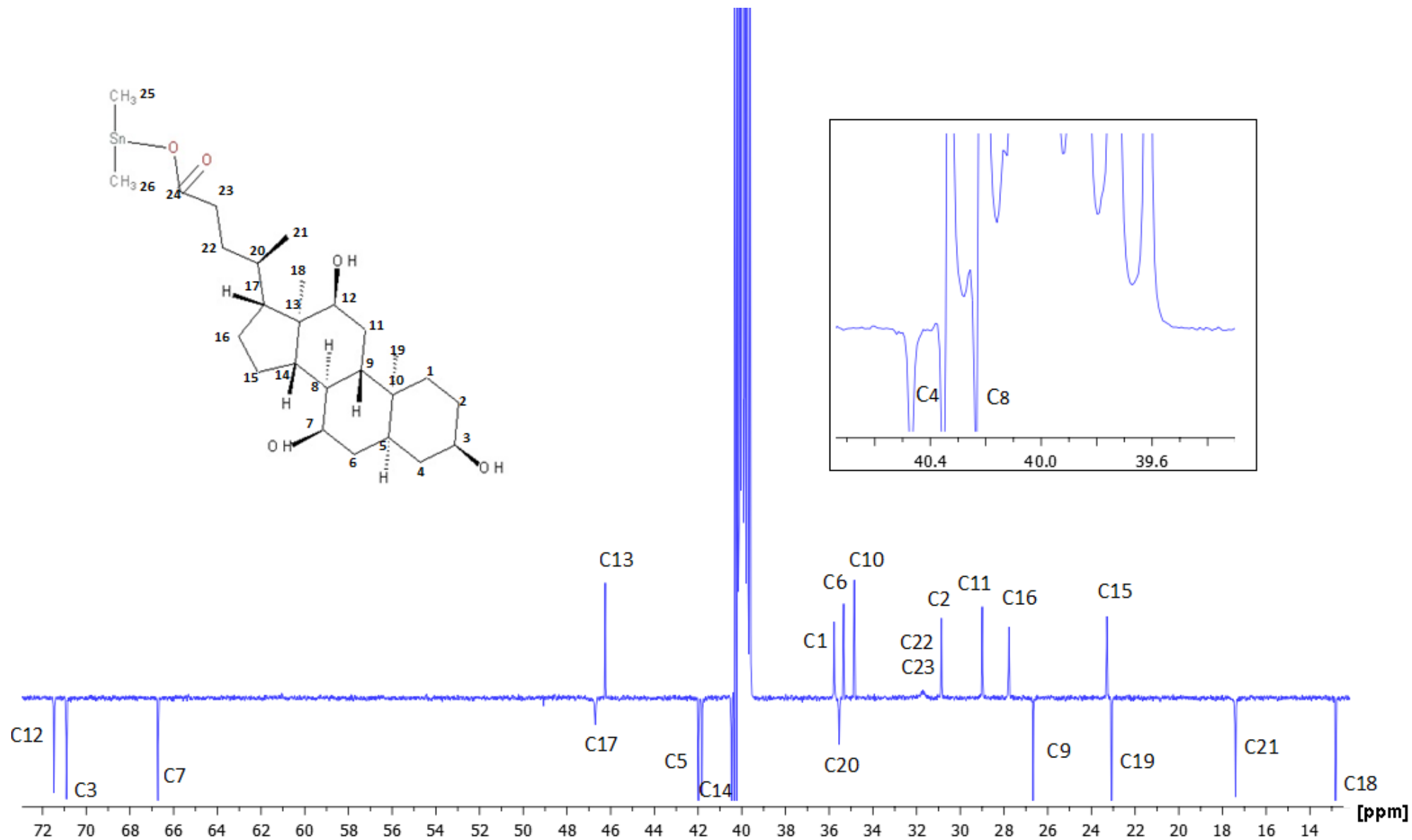
Πίνακας 4.1. ^1H και ^{13}C χημικές μετατοπίσεις της ένωσης $\text{CANAMe}_2\text{SnCl}$ όπως προέκυψαν μέσω συνδυασμού 1D and 2D NMR φασμάτων.



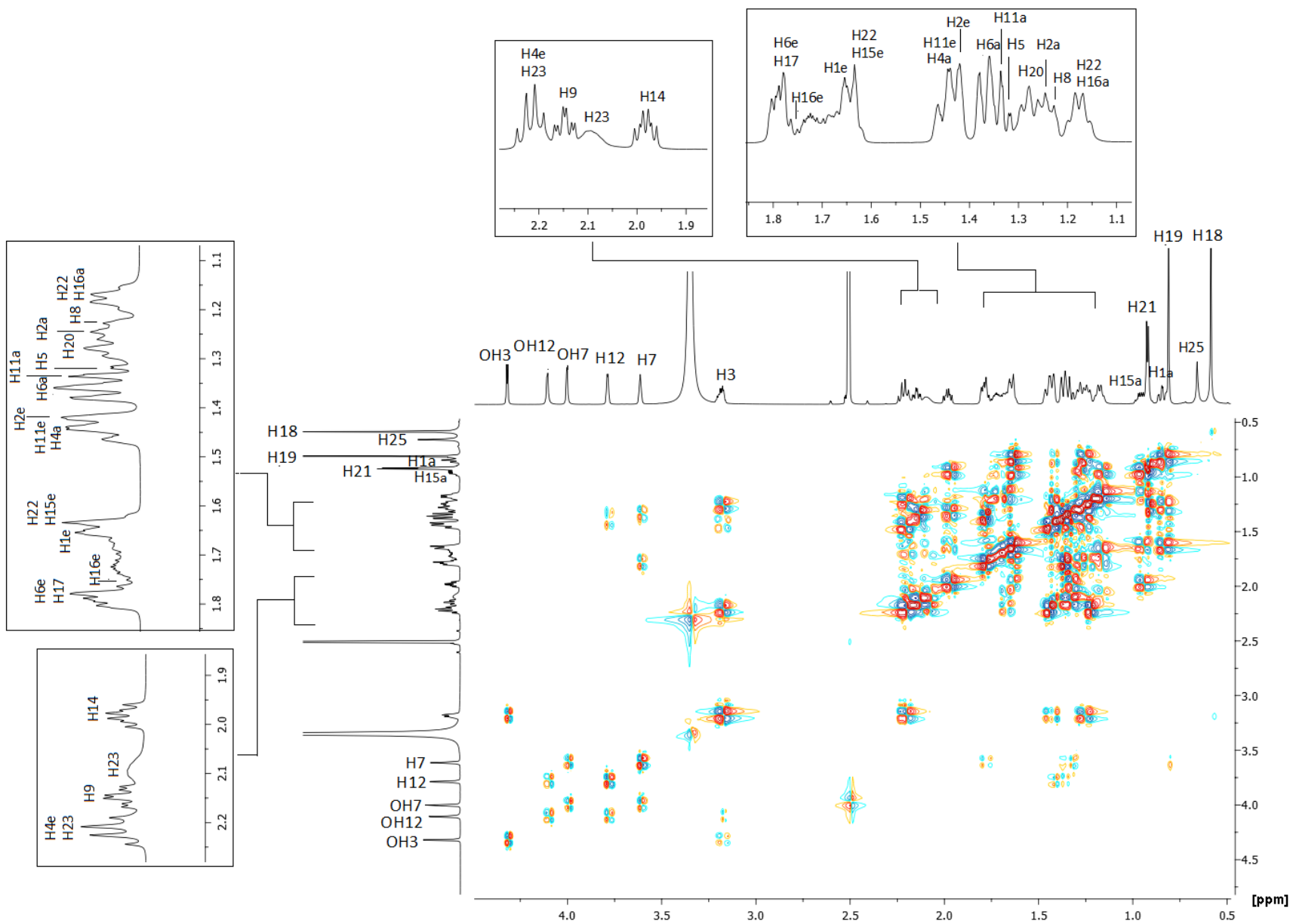
Σχήμα 4.22. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης $\text{CANAMe}_2\text{SnCl}$, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms0-d_6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.



Σχήμα 4.23. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης $\text{CANAMe}_2\text{SnCl}$, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms0-d_6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.



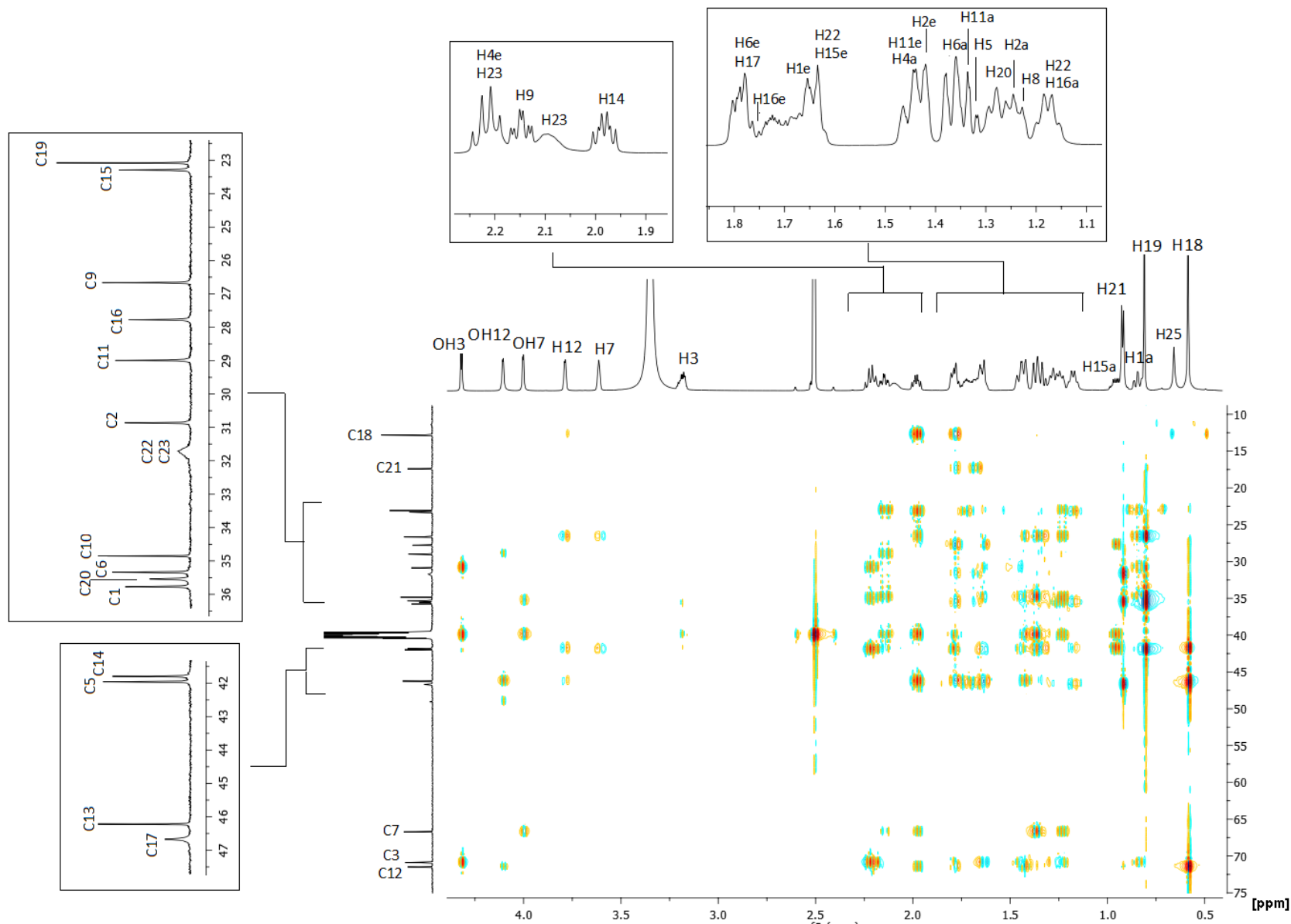
Σχήμα 4.24. Φάσμα APT NMR της ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsO-d₆) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.



Σχήμα
Φάσμα 2D
της

ένωσης CANAMe₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsο-d₆) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz

4.25.
COSY



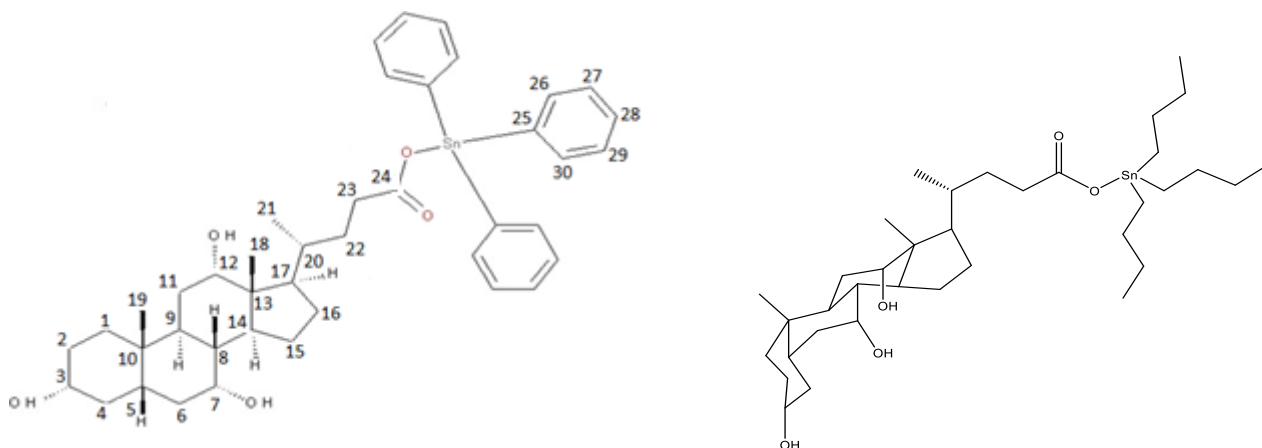
Σχήμα
Φάσμα 2D
της

CANAME₂SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms_o-d₆) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 70

4.26.
HMBC
ένωσης

4.2 Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση $CANAPh_3SnCl$

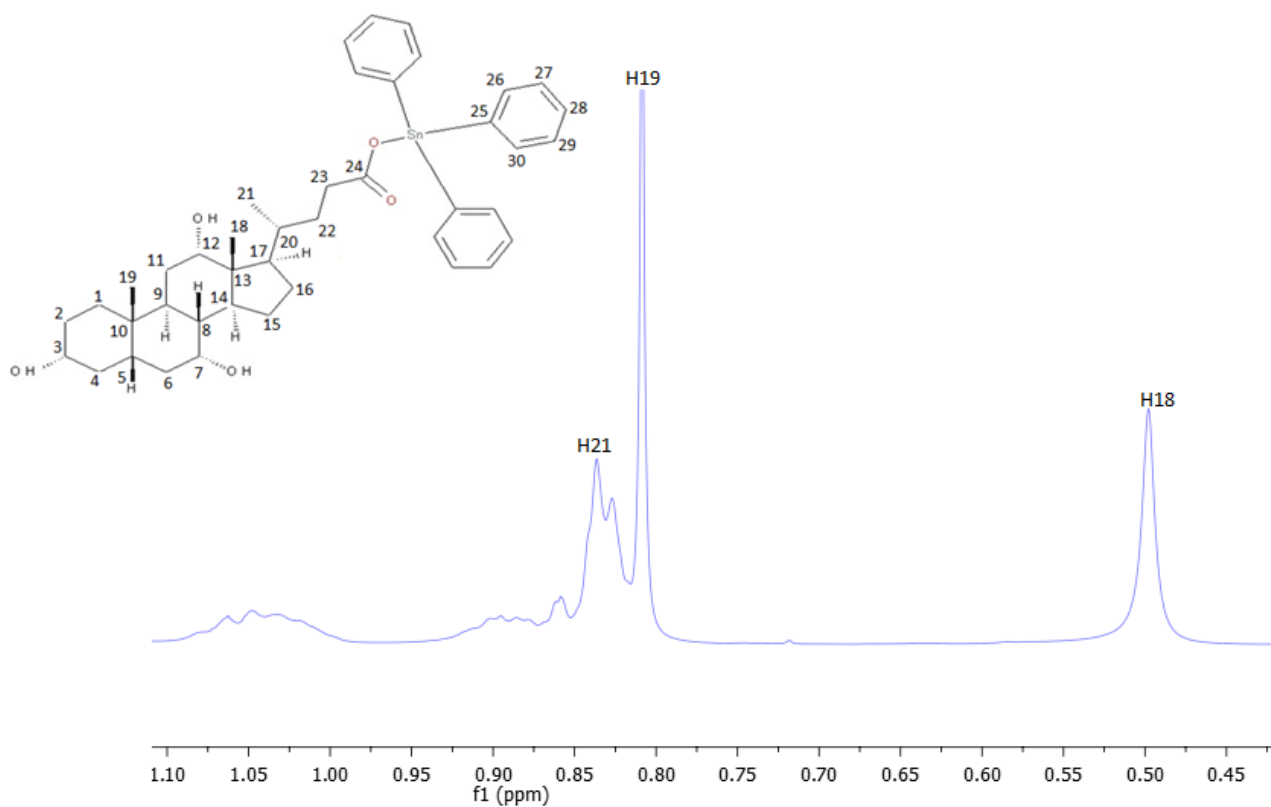
Η επόμενη ένωση στην οποία εφαρμόστηκε η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR), με στόχο την ταυτοποίηση και τη διαμορφωτική της ανάλυση είναι η $CANAPh_3SnCl$, η οποία εμπεριέχει, ένα μόριο χολικού άλατος προσδεμένο σε άτομο κασσιτέρου και επιπρόσθετα προσδεμένες τρεις ομάδες φαινυλίου. Ακολούθως, στο παρακάτω Σχήμα 4.27, παρουσιάζεται η χημική δομή της ένωσης $CANAPh_3SnCl$, με την ανάλογη αρίθμηση των ατόμων άνθρακα και πρωτονίων αντίστοιχα, όπως αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση.



Σχήμα 4.27. Χημική δομή ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

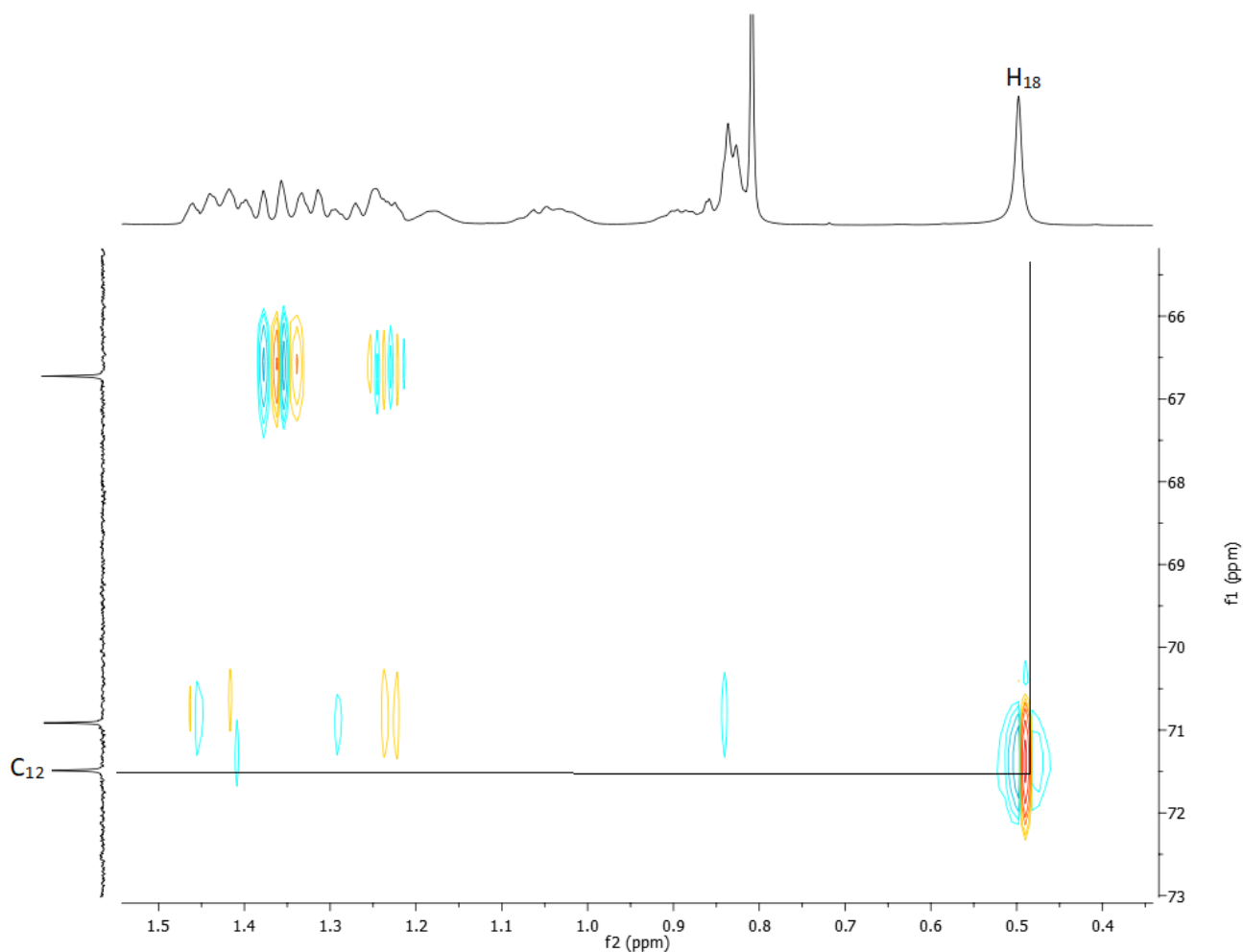
Η στρατηγική ταυτοποίησης, η οποία εφαρμόστηκε στη συγκεκριμένη ένωση ήταν παρόμοια με αυτή που ακολουθήθηκε στην ένωση $CANAMe_2SnCl_2$, με ορισμένες διαφοροποιήσεις τόσο στην τιμή συντονισμού των ατόμων άνθρακα και πρωτονίων όσο και στα βήματα τα οποία ακολουθήθηκαν.

Συγκεκριμένα, αρχή της στρατηγικής ταυτοποίησης αποτέλεσε πάλι το μεθύλιο της θέσης 21 (1) και η διπλή κορυφή στο φάσμα 1H NMR. Βρέθηκε το H_{21} να συντονίζεται σε 0,83ppm και μέσω του 2D HSQC φάσματος και ο αντίστοιχος C_{21} σε 16,95ppm. Αντίστοιχα τα δύο άλλα μεθύλια, στις θέσεις 18 και 19 του μορίου αναμένεται να συντονίζονται όπως φαίνεται στο φάσμα 1H NMR, σε 0,50ppm και σε 0,81ppm (Σχήμα 4.28) σύμφωνα με τη στρατηγική που αναφέρεται στην συνέχεια.



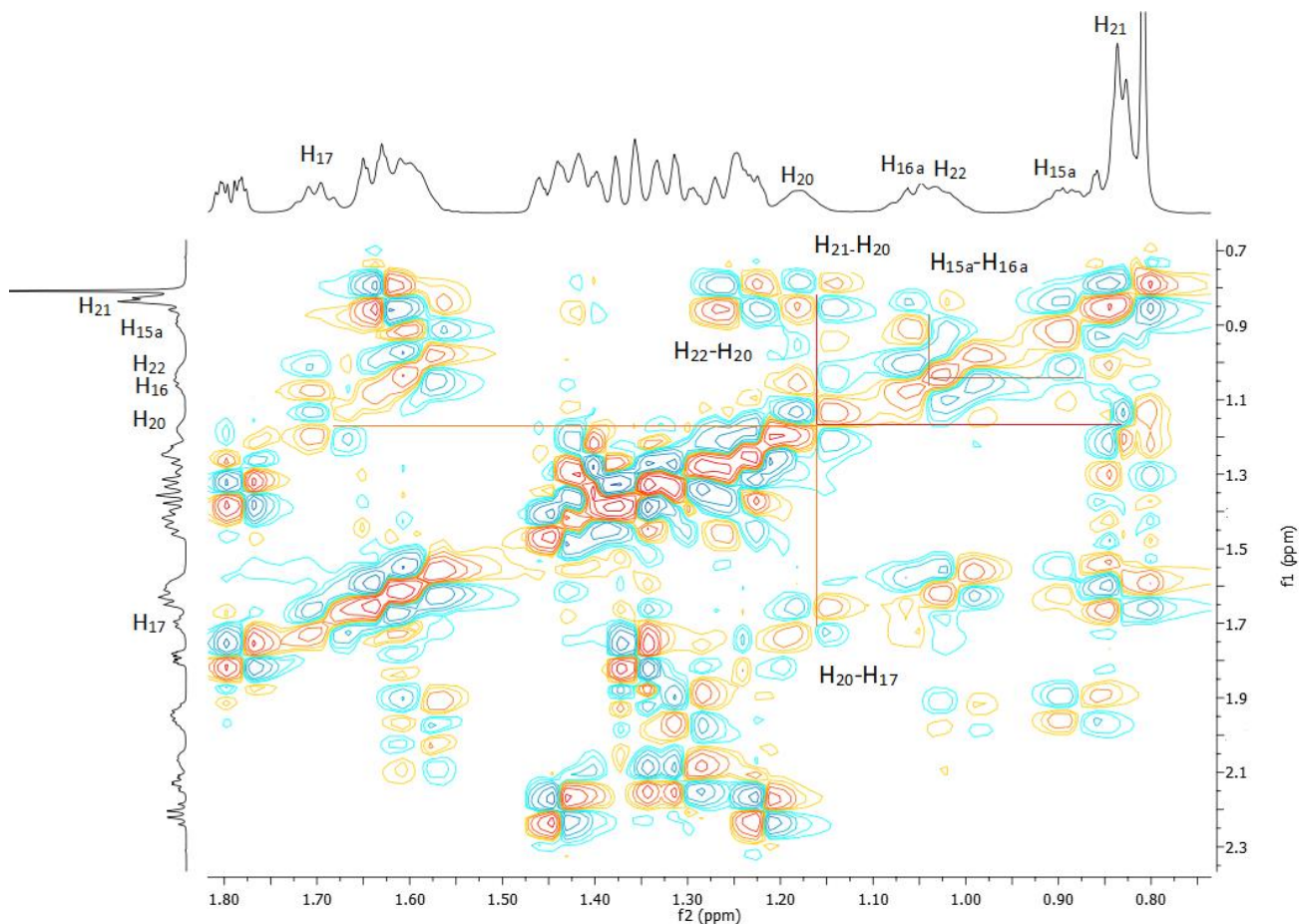
Σχήμα 4.28. Φάσμα ^1H NMR. Κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν σε H_{18} , H_{19} και H_{21} της ένωσης $\text{CANAPH}_3\text{SnCl}$.

Αναλυτικότερα μελετώντας τις τιμές αυτές, διαπιστώθηκε συσχετισμός στο 2D HMBC φάσμα του πρωτονίου που συντονίζεται σε 0,50ppm με άτομο άνθρακα σε 71,08ppm (Σχήμα 4.29), τιμή που υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας υδροξυλομάδας σε γειτονική θέση. Η παραπάνω διαπίστωση φάνηκε να ικανοποιείται μόνο από το πρωτόνιο της θέσης 18. Συνεπώς, βρέθηκε ότι το H_{18} στο φάσμα ^1H NMR είναι αυτό που συντονίζεται σε 0,50ppm και το H_{19} σε 0,81ppm, ενώ μέσω του 2D HSQC φάσματος βρέθηκαν και τα αντίστοιχα άτομα άνθρακα, με τον C18 να συντονίζεται σε 12,36ppm και τον C19 σε 22,70ppm.



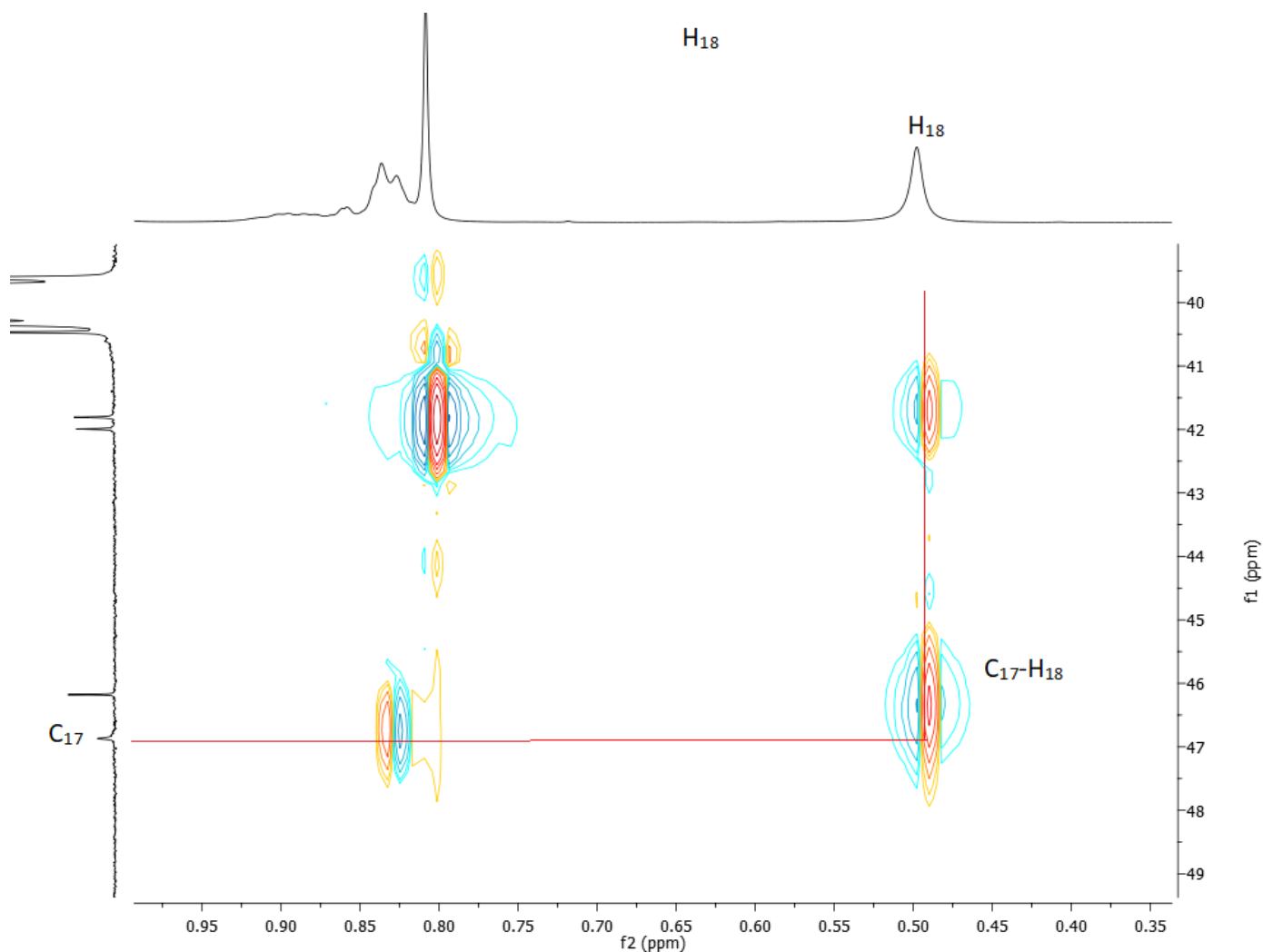
Σχήμα 4.29. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται ο συσχετισμός C_{12} - H_{18} της ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

Γνωρίζοντας τα παραπάνω και έχοντας ταυτοποιήσει τα H_{18} , H_{19} και H_{21} , η ταυτοποίηση προχώρησε και με τα υπόλοιπα άτομα του μορίου. Συγκεκριμένα, το H_{21} παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο στο 2D COSY φάσμα που συντονίζεται σε 1,16ppm (Σχήμα 4.30). Σύμφωνα με τη δομή του μορίου η τιμή αυτή αντιστοιχεί στο H_{20} με το οποίο και συζευγνύεται, ενώ μέσω του 2D HSQC φάσματος βρέθηκε και το αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε 35,07ppm.



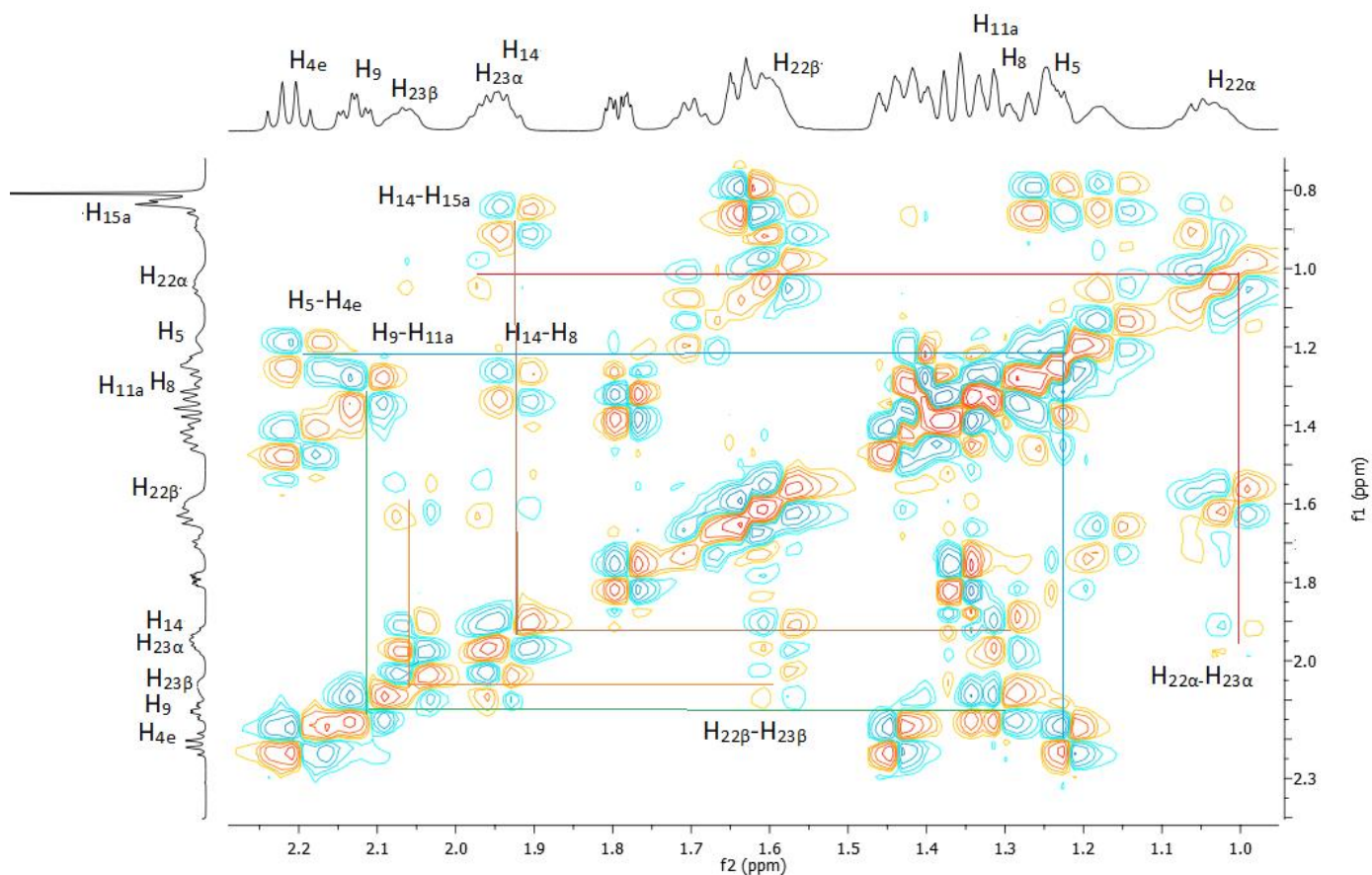
Σχήμα 3.30. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{21}-H_{20}$, $H_{15a}-H_{16a}$, $H_{20}-H_{17}$, $H_{22}-H_{20}$ της ένωσης $CANAPH_3SnCl$.

Στην συνέχεια, το H_{20} εμφάνισε επίσης στο 2D COSY φάσμα συσχετισμό με πρωτόνια που συντονίζονται σε 1,70ppm και 1,00ppm (Σχήμα 4.30). Τα δύο αυτά πρωτόνια σύμφωνα με τη δομή του μορίου θα πρέπει να αντιστοιχούν στις θέσεις 17 και 22 του μορίου, το οποίο και διερευνήθηκε κατά την ταυτοποίηση μέσω του 2D HMBC φάσματος. Διαπιστώθηκε ότι το άτομο άνθρακα (46,46ppm) του πρωτονίου που συντονίζεται σε 1,70ppm παρουσίασε συσχετισμό με το H_{18} (Σχήμα 4.31), επιβεβαιώνοντας ότι το H_{17} είναι αυτό που συντονίζεται σε 1,70ppm και ο C_{17} σε 46,46ppm. Ανάλογα, το H_{22} συντονίζεται στο φάσμα 1H NMR σε 1,00ppm, ενώ παράλληλα μέσω του 2D HSQC φάσματος βρέθηκε ο C_{22} σε 31,89ppm, καθώς και το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 22 σε 1,59ppm. Επιβεβαίωση στα παραπάνω αποτέλεσε ο συσχετισμός του C_{21} με το H_{22} (1,59ppm) που παρουσιάστηκε στο 2D HMBC φάσμα.



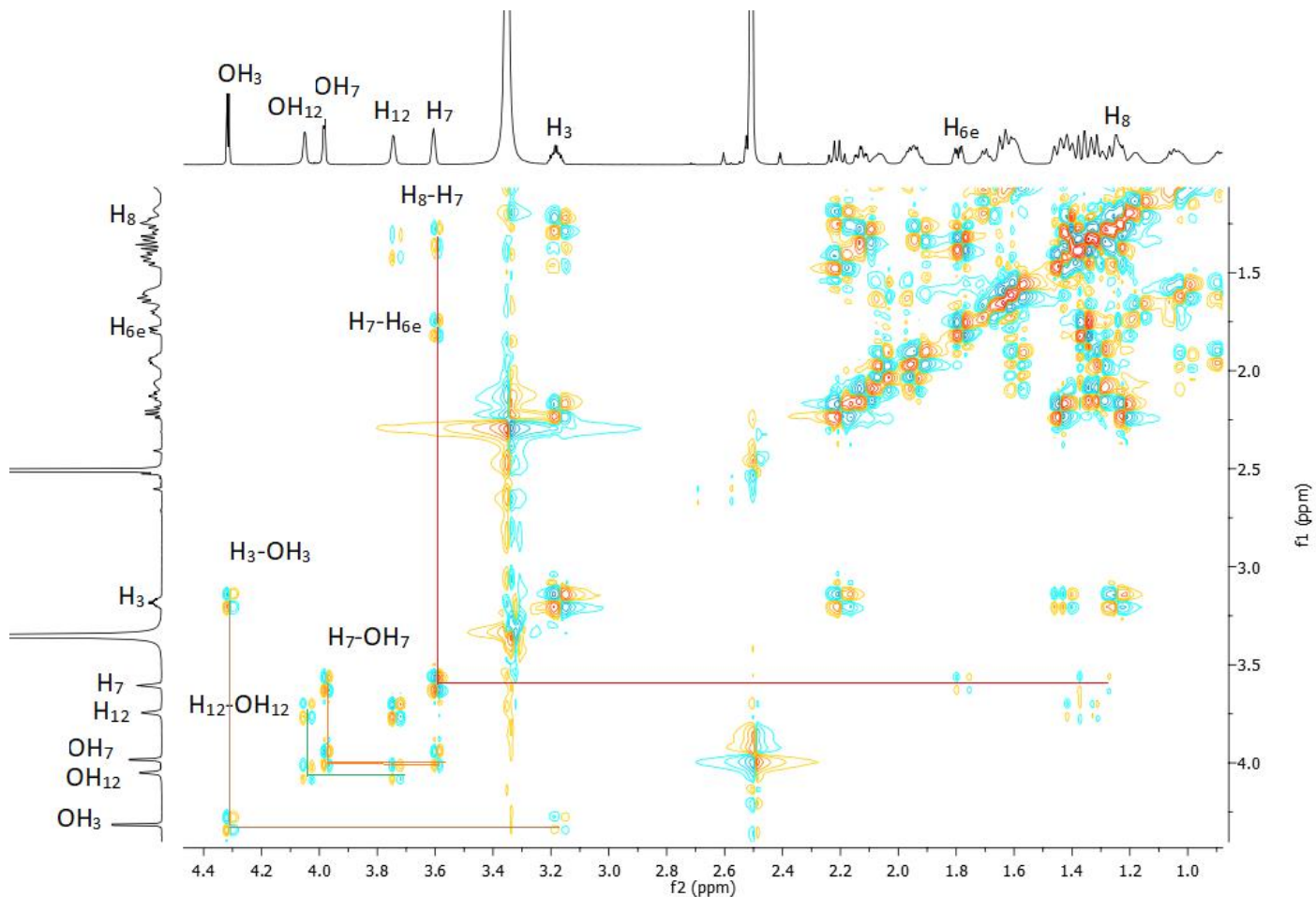
Σχήμα 4.31. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C₁₇-H₁₈ της ένωσης CANAPh₃SnCl.

Με τον ίδιο τρόπο βρέθηκαν και τα πρωτόνια της θέσης 23. Τα H₂₂ παρουσίασαν συσχετισμό με τα H₂₃ στο 2D COSY φάσμα, και ειδικότερα το H₂₂(1,00ppm) εμφάνισε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,94ppm και το H₂₂(1,59ppm) με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 2,07ppm (Σχήμα 4.32). Τα πρωτόνια σε 1,94ppm και σε 2,07ppm, παρουσίασαν συσχετισμό μεταξύ τους στο 2D COSY φάσμα και επιπλέον διαπιστώθηκε στο 2D HSQC φάσμα να αντιστοιχούν και στο ίδιο άτομο άνθρακα σε 33,05ppm. Έτσι, ταυτοποιήθηκε η αλκυλική αλυσίδα του μορίου, ενώ η στρατηγική συνεχίστηκε με τα άτομα πρωτονίου και άνθρακα του υπόλοιπου μορίου.



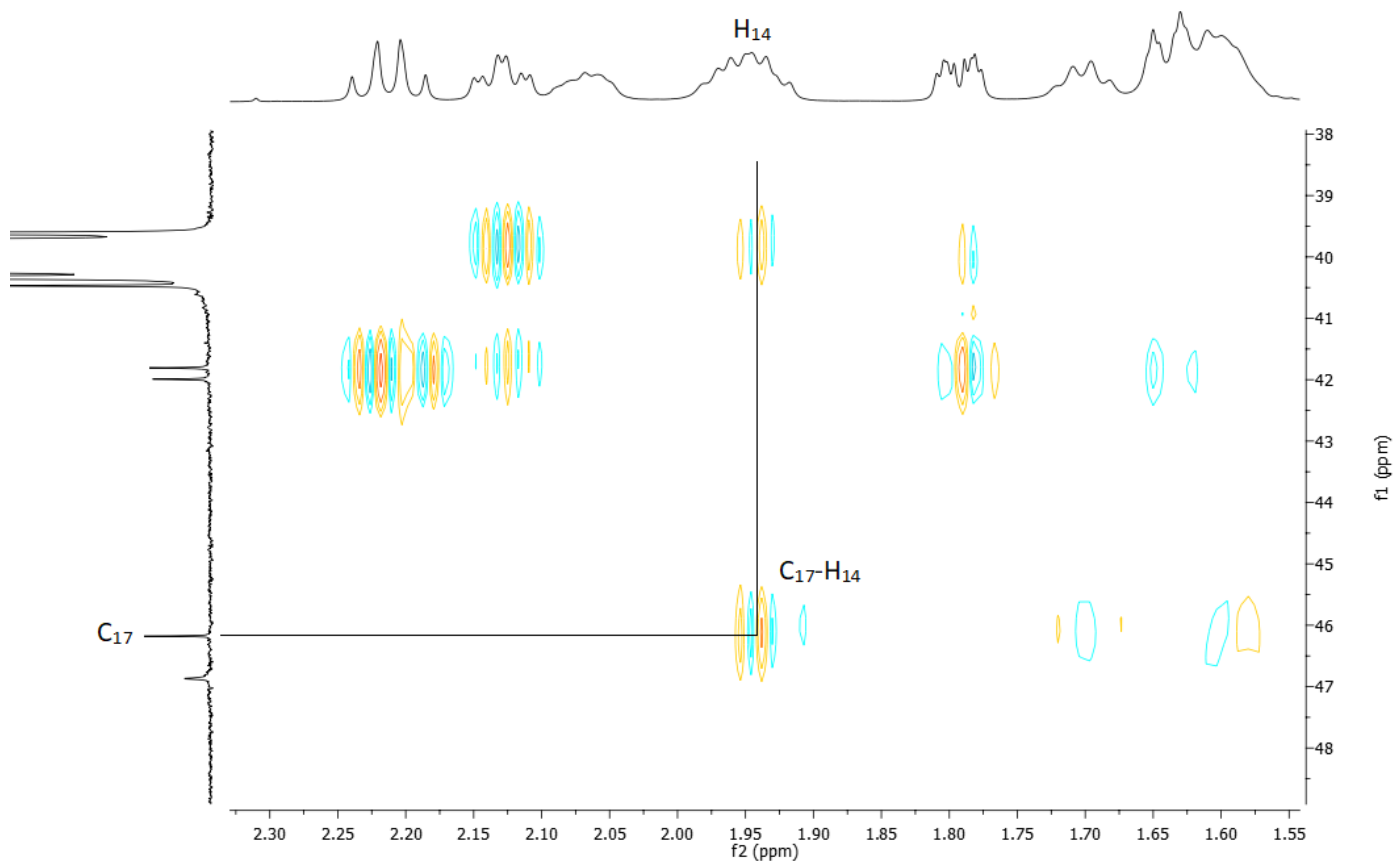
Σχήμα 4.32. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_{14} - H_{15a} , H_5 - H_{4e} , H_9 - H_{11a} , H_{14} - H_8 , $H_{22\beta}$ - $H_{23\beta}$, $H_{22\beta}$ - $H_{23\beta}$, της ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

Με δεδομένο το H_{18} όπως ταυτοποιήθηκε προηγουμένως, παρουσιάστηκε συσχετισμός στο 2D HMBC φάσμα με άτομο άνθρακα σε 71,08ppm τιμή χαρακτηριστική με υδροξυλομάδα να βρίσκεται σε γειτονική θέση. Διαπιστώνεται, με αυτόν τον τρόπο ότι το άτομο άνθρακα σε 71,08ppm αντιστοιχεί στη θέση 12 του μορίου, ενώ ταυτόχρονα βρέθηκε μέσω του 2D HSQC και το H_{12} σε 3,79ppm. Την ίδια στιγμή το H_{12} εμφάνισε συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 4,05ppm (Σχήμα 4.33). Το πρωτόνιο αυτό αντιστοιχεί στο $OH(12)$ του μορίου.



Σχήμα 4.33. Μεγεθυμένο φάσμα 2D COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_8-H_7 , H_7-H_{6e} , H_3-OH_3 , H_7-OH_7 , $H_{12}-OH_{12}$ της ένωσης $CANAPh_3SnCl$

Η στρατηγική συνεχίστηκε, μέσω του C17 και του φάσματος 2D HMBC, όπου παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο σε 1,93ppm (Σχήμα 4.34). Η μοναδική θέση του μορίου η οποία θα μπορούσε να αντιστοιχεί σε αυτό το πρωτόνιο είναι το H14, για το οποίο από το 2D HSQC φάσματος βρέθηκε και το αντίστοιχο άτομο άνθρακα να συντονίζεται σε 41,40ppm.



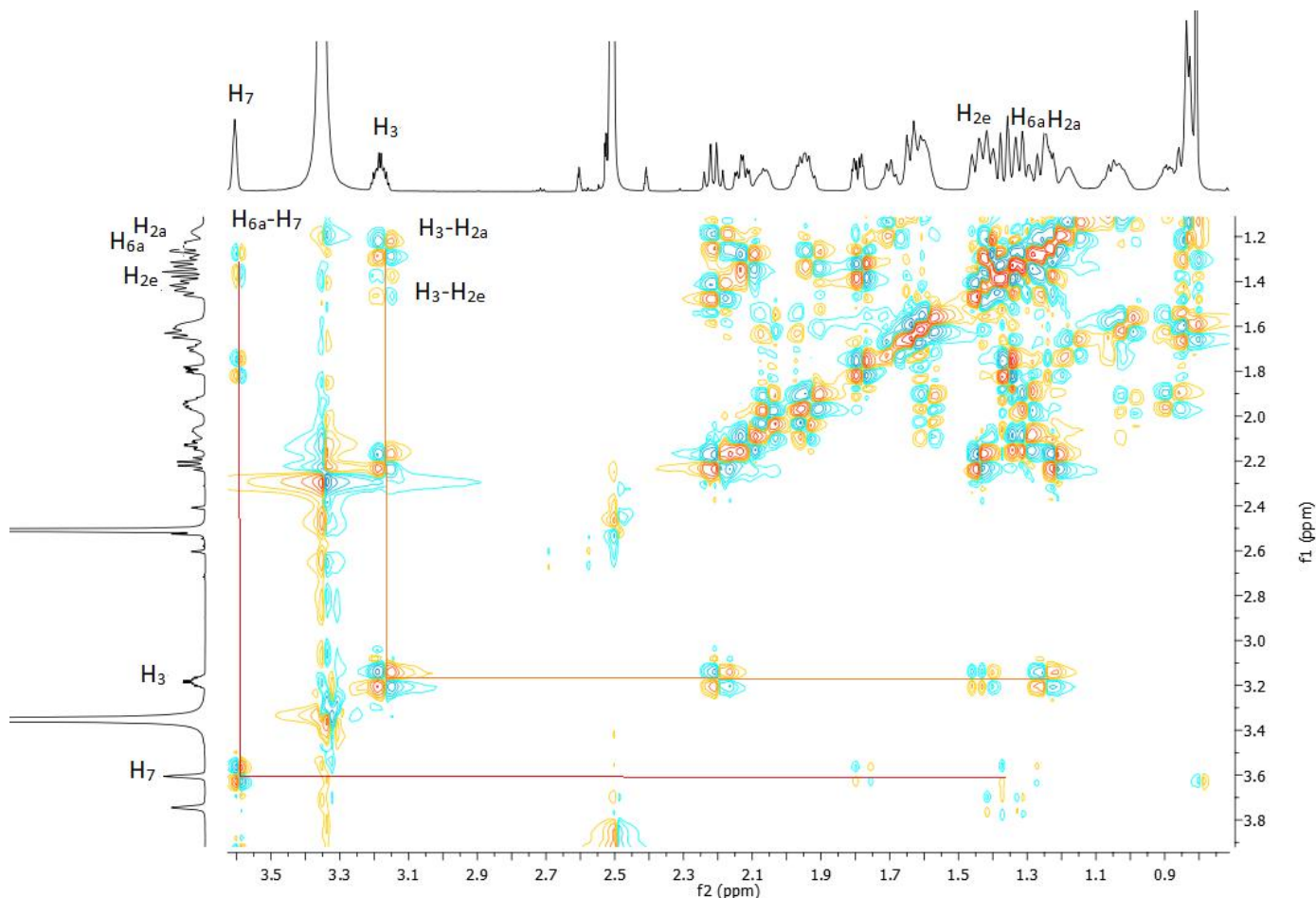
Σχήμα 4.34. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $C_{17}-H_{14}$ της ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

Το H_{14} παρουσίασε στο 2D COSY, στην συνέχεια, συσχετισμό με πρωτόνια που συντονίζονται σε 1,30ppm και σε 0,88ppm (Σχήμα 4.32). Τα πιθανά πρωτόνια που μπορούν να αντιστοιχούν σε αυτές τις τιμές είναι τα H_8 και H_{15} . Όμως, και μέσω του φάσματος 2D HSQC, διαπιστώθηκε ότι το μόνο πρωτόνιο που μπορεί να συντονίζεται σε 1,30ppm είναι το H_8 , ενώ το πρωτόνιο σε 0,88ppm φάνηκε να αντιστοιχεί στην θέση 15 του μορίου. Με βάση τα παραπάνω βρέθηκε και ο C_8 σε 39,95ppm, ενώ ταυτόχρονα εντοπίστηκε και το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 15, το οποίο συντονίζεται σε 1,58ppm και με αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε 22,88ppm. Τα δύο αυτά πρωτόνια εμφάνισαν συσχετισμό επιπλέον μεταξύ τους στο 2D COSY φάσμα.

Ταυτόχρονα, το H_{15} (0,88ppm) παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,04ppm (Σχήμα 4.30). Το συγκεκριμένο πρωτόνιο φαίνεται να αποτελεί το H_{16} του μορίου, ενώ αναλύοντας παραπάνω τα φάσματα βρέθηκε και το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 16 το οποίο συντονίζεται σε 1,62ppm. Από το 2D HSQC φάσμα βρέθηκε και ο άνθρακας C_{16} στα 27,35ppm.

Παράλληλα, μέσω του H_8 , το οποίο συντονίζεται σε 1,30ppm, ταυτοποιήθηκαν και τα πρωτόνια της θέσης 7. Συγκεκριμένα, το H_8 παρουσίασε συσχετισμό στο 2D COSY φάσμα με πρωτόνιο σε 3,59ppm και αυτό με τη σειρά του με πρωτόνιο σε 3,99ppm, εντοπίζοντας με αυτόν τον τρόπο τα H_7 και $OH(7)$ αντίστοιχα (Σχήμα 4.33). Τέλος, με την βοήθεια του 2D HSQC φάσματος βρέθηκε και ο αντίστοιχος C_7 σε 66,32ppm.

Η στρατηγική ταυτοποίησης, συνεχίστηκε με το H_7 και τους συσχετισμούς που εμφάνισε στο 2D COSY φάσμα. Το H_7 παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο σε 1,78ppm το οποίο στην συνέχεια συσχετιζόταν με πρωτόνιο σε 1,36ppm (Σχήμα 4.35). Σύμφωνα με τη δομή του μορίου αντιστοιχούν στα H_6 , αφού παρουσίασαν επιπλέον συσχετισμό μεταξύ τους στο 2D COSY φάσμα ενώ φάνηκε να αντιστοιχούν και στο ίδιο άτομο άνθρακα ο οποίος συντονιζόταν σε 34,92ppm.

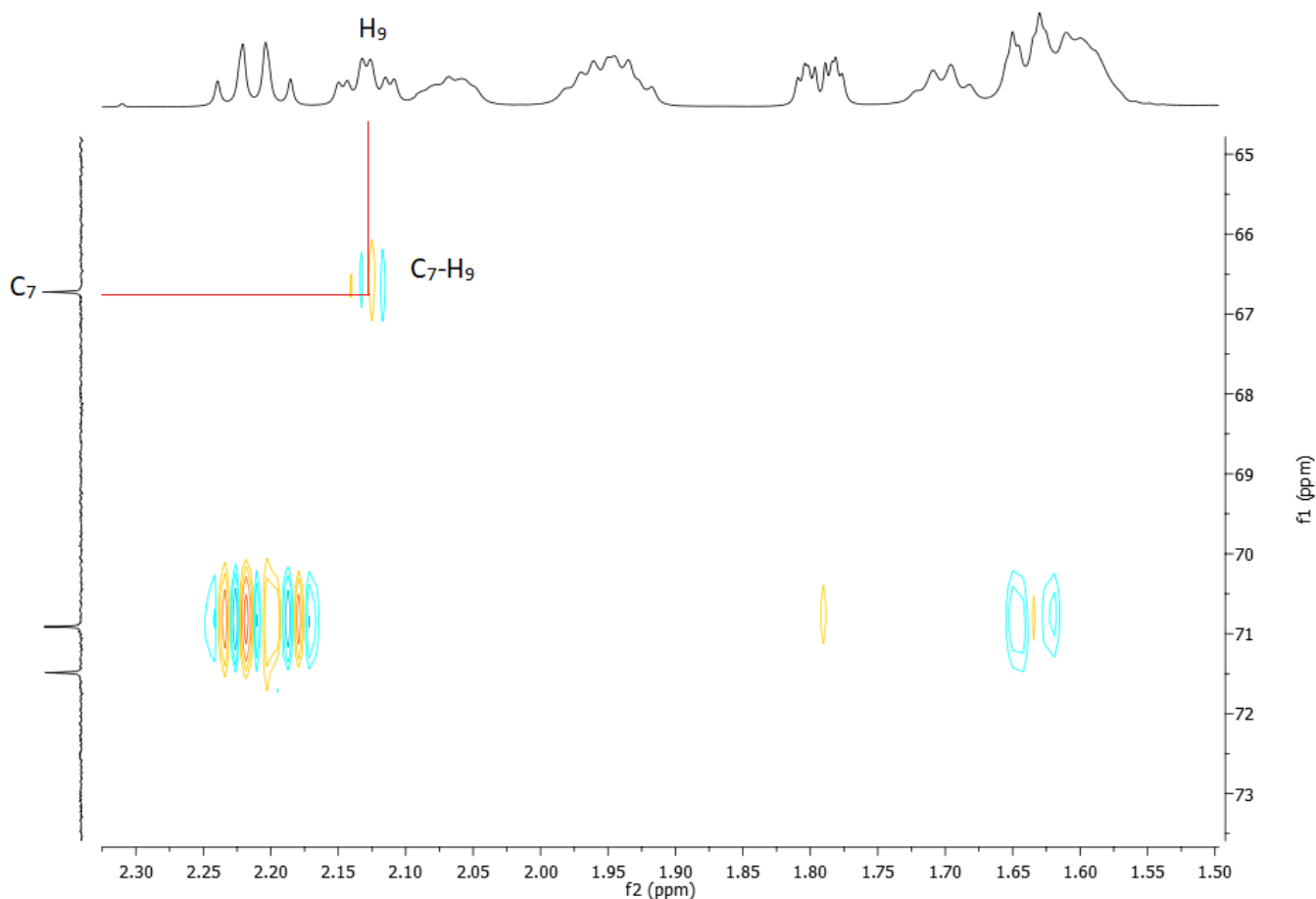


Σχήμα 4.35. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{6a}-H_7$, H_3-H_{2a} , H_3-H_{2e} της ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

Με τον ίδιο τρόπο ταυτοποιήθηκε και το H_5 της ένωσης. Το $H_6(1,78\text{ppm})$ παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε $1,22\text{ppm}$ και ανήκει σε άτομο άνθρακα που συντονίζεται αντίστοιχα σε $41,59\text{ppm}$. Με την βοήθεια του 2D COSY φάσματος ταυτοποιήθηκε και το H_4 . Συγκεκριμένα, το H_5 παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε $2,19\text{ppm}$ (Σχήμα 4.32) και αυτό με τη σειρά του με πρωτόνιο σε $1,44\text{ppm}$. Τα δύο πρωτόνια με χημική μετατόπιση $2,19\text{ppm}$ και $1,44\text{ppm}$ αντιστοιχούσαν στο ίδιο άτομο άνθρακα σύμφωνα με το 2D HSQC φάσμα, και έτσι ταυτοποιήθηκε ο C4 του μορίου σε $39,85\text{ppm}$.

Με την ίδια διαδικασία και μέσω του 2D-COSY βρέθηκαν και τα H_3 και H_2 . Βρέθηκε το H_3 να συντονίζεται σε $3,19\text{ppm}$ με αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε $70,51\text{ppm}$, καθώς το $OH(3)$ σε $4,31\text{ppm}$ (Σχήμα 4.33). Μέσω του H_3 ταυτοποιήθηκαν και τα δύο πρωτόνια της θέσης 2 του μορίου (Σχήμα 4.35). Συγκεκριμένα σύμφωνα με το φάσμα 2D COSY τα δύο πρωτόνια συντονίζονται σε $1,25\text{ppm}$ και $1,41\text{ppm}$ με αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε $30,05\text{ppm}$.

Τέλος, η στρατηγική ταυτοποίησης του χολικού άλατος προχώρησε με τις θέσεις 9, 11 και 1 του μορίου. Αναλυτικότερα, μέσω του 2D-HMBC φάσματος, ο C7 παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο σε $2,11\text{ppm}$ το οποίο όπως φάνηκε αντιστοιχούσε σε άτομο άνθρακα που συντονίζεται σε $26,25\text{ppm}$, και όπως αποδείχθηκε αντιστοιχούσε στη θέση 9 του μορίου (Σχήμα 4.36) .



Σχήμα 4.36. Μεγεθυμένο φάσμα 2D HMBC NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί C_7-H_9 της ένωσης $CANAPh_3SnCl$.

Την ίδια στιγμή το H_9 το οποίο έχει ήδη ταυτοποιηθεί παρουσίασε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,31ppm (Σχήμα 4.32). Η μοναδική πιθανή θέση όπου θα μπορούσε να αναλογεί είναι αυτή της θέσης 11 του μορίου, ενώ την ίδια στιγμή βρέθηκε μέσω του 2D HSQC φάσματος και το δεύτερο πρωτόνιο σε 1,40ppm και με αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε 28,56ppm.

Έχοντας ταυτοποιήσει πλήρως το μόριο του χολικού άλατος και τα αντίστοιχα άτομο πρωτονίου και άνθρακα, παρατηρήθηκε η ύπαρξη δύο επιπλέον κορυφών άνθρακα στο φάσμα ^{13}C NMR. Τα άτομα άνθρακα συντονίζονται σε 34,45ppm και σε 45,77ppm και δεν παρουσίασαν συσχετισμό με κάποιο πρωτόνιο. Συνεπώς, οι κορυφές αυτές αντιστοιχούν στα τεταρτοταγή άτομα άνθρακα του μορίου και συγκεκριμένα στον C10 και στον C13.

Η διαφοροποίηση αυτών ολοκληρώθηκε μέσω του 2D-HMBC φάσματος και διαπιστώθηκε ότι ο C10 συντονίζεται σε 34,45ppm και το C13 σε 45,77ppm αντίστοιχα.

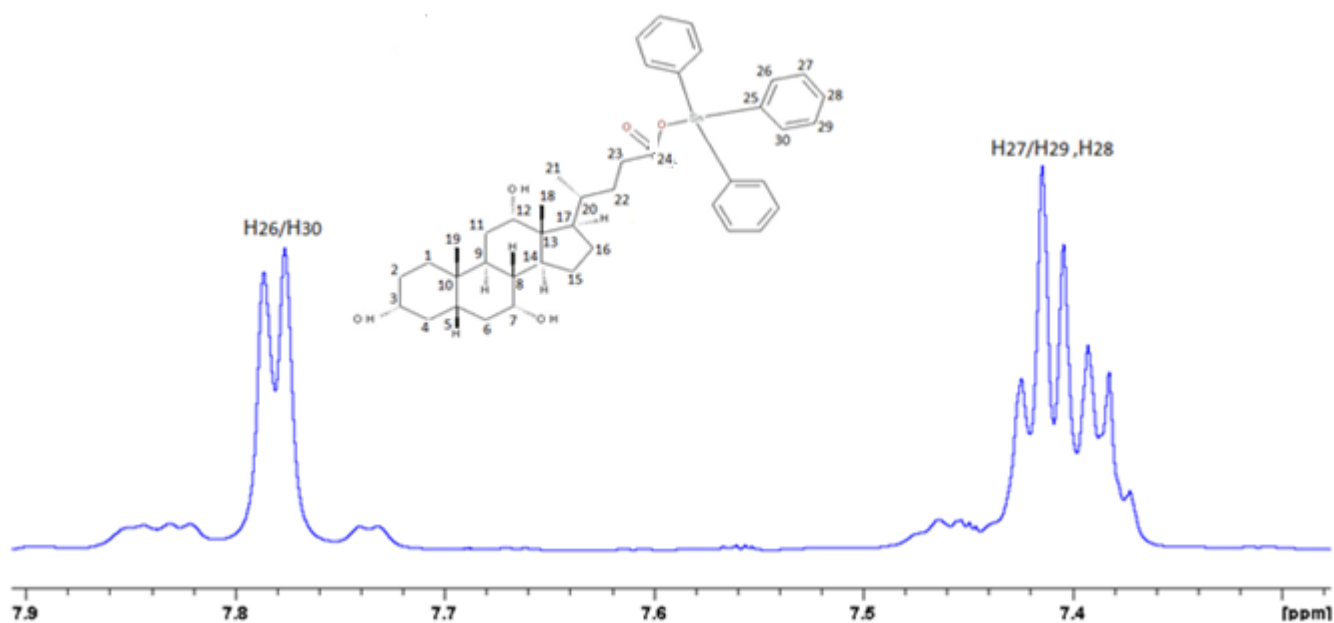
Η στρατηγική ταυτοποίησης ολοκληρώθηκε με επιπλέον βήματα, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης ταυτοποίηση και των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα που αντιστοιχούν στην ομάδα φαινυλίου και συγκεκριμένα στα άτομα των θέσεων 25, 26, 27, 28, 29 και 30.

Αναλυτικότερα, για την ένωση που μελετάται αναμένονται λόγω συμμετρίας, τέσσερις κορυφές στο φάσμα ^{13}C NMR και αντίστοιχα τρεις κορυφές στο φάσμα 1H NMR.

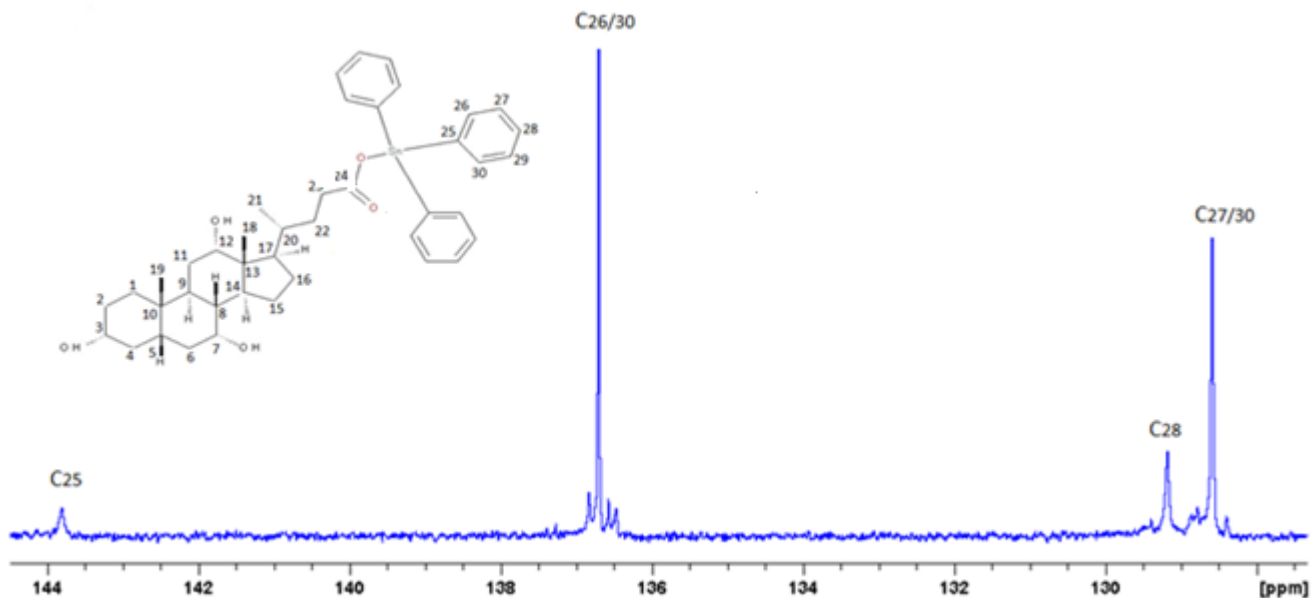
Στο φάσμα ^{13}C NMR παρατηρήθηκαν κορυφές σε 128,17ppm, 128,76ppm, 136,28ppm και σε 143,38ppm. Μελετώντας τις παραπάνω τιμές, διαπιστώθηκε ότι μόνο το άτομο άνθρακα σε 143,38ppm δεν παρουσίασε κανένα συσχετισμό με πρωτόνιο στο φάσμα 2D HSQC, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το άτομο άνθρακα

θα πρέπει να αντιστοιχεί στην θέση 25 του μορίου. Αντίθετα, τα υπόλοιπα άτομα άνθρακα εμφάνισαν συσχετισμό με πρωτόνια στο 2D HSQ φάσμα. Ειδικότερα, τα άτομα άνθρακα σε 128,17ppm και σε 128,74ppm παρουσίασαν συσχετισμό με πρωτόνιο σε 7,40ppm και το άτομο άνθρακα σε 136,70ppm με πρωτόνιο σε 7,77ppm.

Στην συνέχεια, μελετήθηκε το ανάλογο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ και παρατηρήθηκε η ύπαρξη κορυφών στο εύρος 7,38ppm-7,42ppm και μία επιπλέον κορυφή σε 7,77ppm αντίστοιχα, όπως παρουσιάζεται στη παρακάτω Σχήμα 3.37. Με βάση τα δεδομένα, τη θέση των πρωτονίων στο μόριο αλλά και την ολοκλήρωση των κορυφών στο φάσμα $^1\text{H NMR}$, αναμένεται σε 7,77ppm να αντιστοιχεί είτε το ζεύγος πρωτονίων 26/30, είτε το ζεύγος 27/29. Όμως οι ομάδες φαινυλίου στο μόριο αποπροστατεύουν περισσότερο τα πρωτόνια των θέσεων 26/30 στο μόριο και κατά αυτόν τον τρόπο διαπιστώνεται ότι αυτά συντονίζονται σε 7,77ppm με αντίστοιχο άτομο άνθρακα σε 136,70ppm. Όσον αφορά τα πρωτόνια 27/29 και 28, όπως προκύπτει συντονίζονται στο εύρος 7,38-7,42ppm, ενώ διαφοροποιήθηκαν και τα αντίστοιχα άτομα άνθρακα. Συγκεκριμένα, από την ένταση των κορυφών στο φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ διαπιστώθηκε ότι το ζεύγος πρωτονίων 27/29 αντιστοιχεί στο άτομο άνθρακα που συντονίζεται σε 128,76ppm, ενώ το άτομο άνθρακα της θέσης 28 συντονίζεται σε 128,17ppm αντίστοιχα. Στο ακόλουθο φάσμα παρουσιάζονται οι αντίστοιχες κορυφές των ατόμων άνθρακα (Σχήμα 3.38).



Σχήμα 4.37. Φάσμα $^1\text{H NMR}$. Κορυφές που αντιστοιχούν στα $\text{H}_{26/30}$, $\text{H}_{27/29}$ και H_{28} της ένωσης $\text{CANAPh}_3\text{SnCl}$.

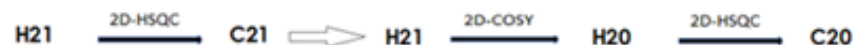


Σχήμα 4.38. Φάσμα ^{13}C NMR. Κορυφές που αντιστοιχούν στα $\text{C}_{26/30}$, $\text{C}_{27/29}$ και C_{28} της ένωσης $\text{CANAPH}_3\text{SnCl}$.

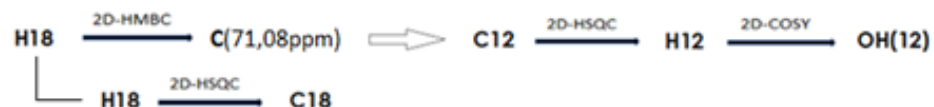
Κατά αυτόν τον τρόπο και με την συγκεκριμένη διαδικασία ταυτοποιήθηκε το μόριο, αρχικά η αλκυλική αλυσίδα και στην συνέχεια το χολικό άλας που εμπεριέχεται αλλά και η ομάδα φαινυλίου. Ακολούθως παρουσιάζεται συνοπτικά η ανάλογη στρατηγική. Ενώ αναλυτικότερα, οι τιμές των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα του μορίου, καθώς και οι αντίστοιχοι συσχετισμοί που εμφάνισαν στα φάσματα 2D COSY, 2D HSQC, 2D HMBC, 2D ROESY παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2 που ακολο

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

STEP 1 → CH₂(21) > double peak (0,83ppm)

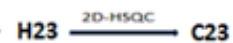
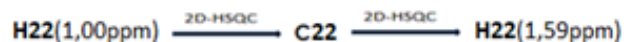


STEP 2 → CH₂(18) > singlet peak (0,50ppm)

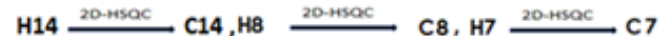


STEP 3 → CH₃(19) - singlet peak (0,81ppm)

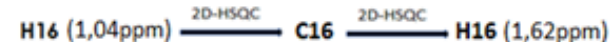
STEP 4 → H20 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H17(1,70ppm), H22(1,00ppm) \Rightarrow C18 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H17 $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C17



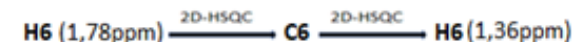
STEP 5 → C17 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H14 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H8 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H7 $\xrightarrow{2D-COSY}$ OH(7)



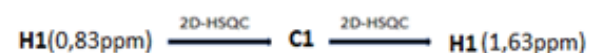
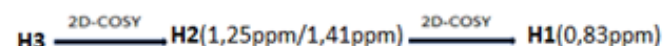
STEP 6 → H14 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H15 (0,88ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H16 (1,04ppm)



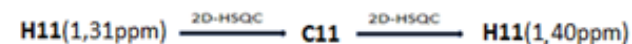
STEP 7 → H7 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H6 (1,78ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H5 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H4(2,19ppm)



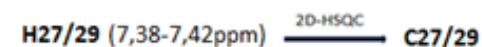
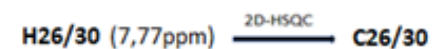
STEP 8 → H4(2,19ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H3 $\xrightarrow{2D-COSY}$ OH3



STEP 9 → C7 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H9 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H11(1,31ppm)



STEP 10 → H28 (7,38-7,42ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C28 (128,17ppm), C25 (143,38ppm)

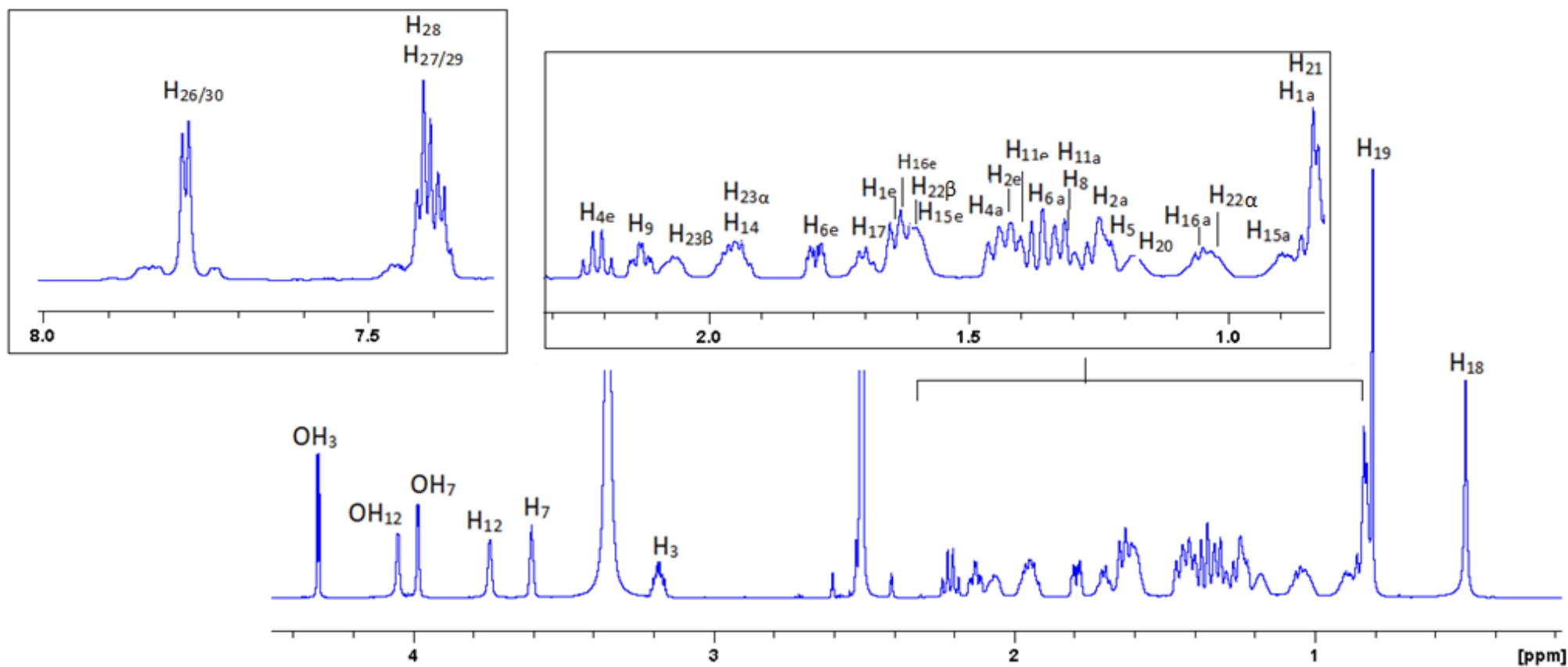


Θέση	¹ H	COSY	HSQC	HMBC	¹³ C	APT	ROESY
1a	0.83	H-1e,H-2e,H-2a	H-1	H-2a	35.37	35.37	H-1e,H-2a
1e	1.63	H-1a	H-1	H-2a	35.37	35.37	H-3,H-1a,H-2a
2a	1.25	H-3,H-2e,H-1a	H-2	H-4e,OH-3	30.05	30.05	H-1a,H-2e,H-1b
2e	1.41	H-1a,H-2a,H-3	H-2	H-4e,OH-3	30.05	30.05	H-3,H-4a,H-9,H-6a,H-2a
3	3.18	H-2a,H-4e,H-2e	H-3	H-4e,OH-3	70.51	70.51	OH-3,H-1e,H-2e,H-4e
4a	1.44	H-4e	H-4	H-5,H-6a,OH-3	-	39.85	OH-7,H-2e,H-4e,H-9
4e	2.19	H-3,H-5,H-4a	H-4	H-5,H-6a,OH-3	-	39.85	H-3,H-4a
5	1.22	H-4e,H-6e	H-5	H-6a,H-6e,H-4e	41.59	41.59	H-1e,H-6a
6a	1.36	H-6e	H-6	H-5,H-4a,OH-7	34.92	34.92	H-1e,H-2e,H-6b,H-5
6e	1.78	H-7,H-5,H-6a	H-6	H-5H-6a,OH-7	34.92	34.92	OH-7,H-9,H-6a
7	3.61	H-8,H-6e,OH-7	H-7	H-5,H-6a,H-9,OH-7	66.32	66.32	OH-12,OH-7,H-15a,H-15e,H-6a,H-11e
8	1.30	H-7,H-9,H-14	H-8	H-6b.H-14,OH-7	-	39.95	OH-3
9	2.11	H-8,H-11a	H-9	H-5,H-11a	26.25	26.25	OH-12,H-4a,H-1e,H-2e,H-6e,H-14
10	-		-				
11a	1.31	H-9	H-11	H-9	28.56	28.56	OH-12
11e	1.40		H-11	H-9	28.56	28.56	H-18,H-19,H-12
12	3.79	OH-12	H-12	H-18	71.08	71.08	OH-12,H-18,H-21,H-11e
13	-	-	-				

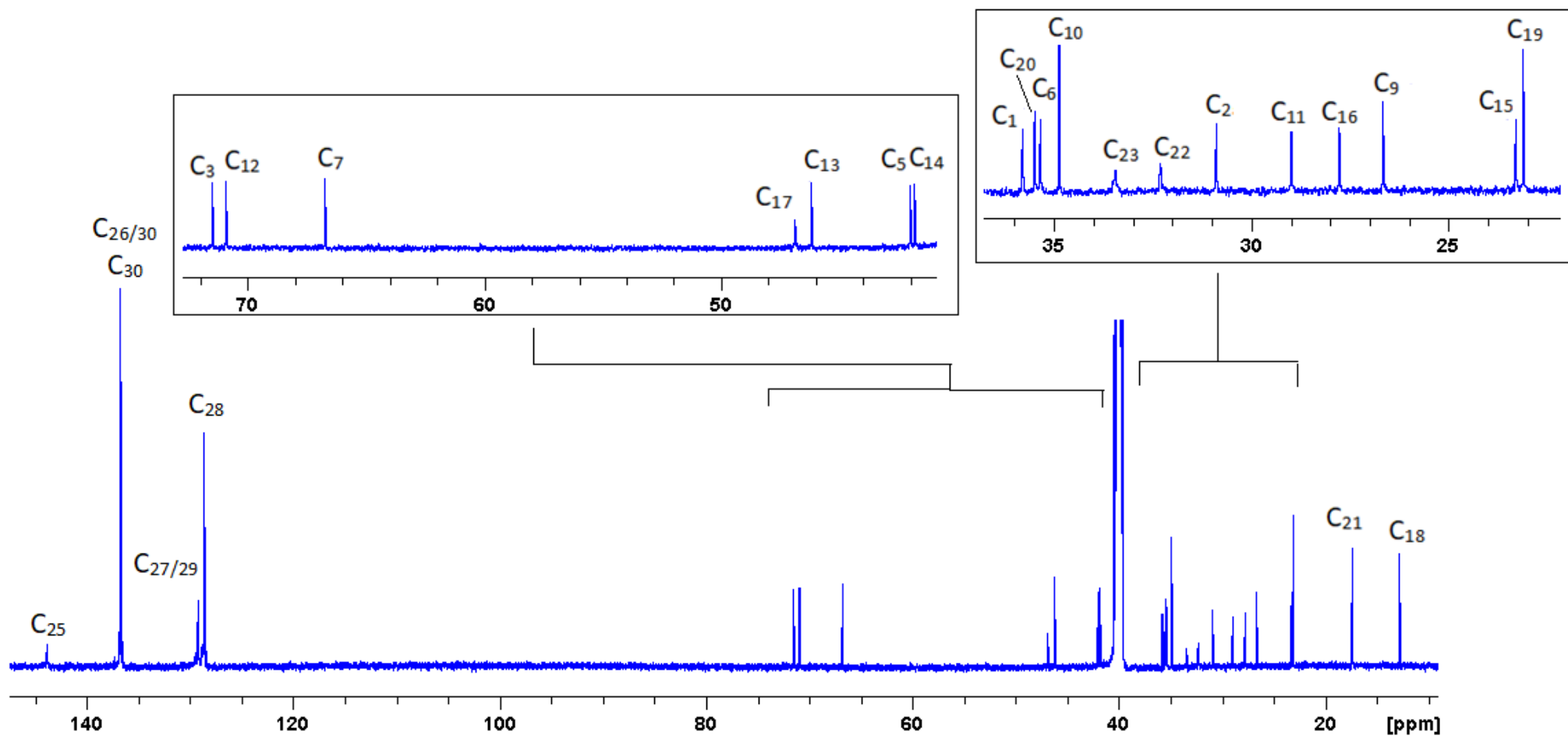
14	1.93	H-8,H-15a,H-15e	H-14	H-8.H-9	41.40	41.40	OH-12,OH-7,H-9,H-15b,H-17,H-16a
15a	0.88	H-14,H-16a,H-15e	H-15	H-14	22.88	22.88	H-15e,H-18
15e	1.58	H-14,H-15a	H-15		22.88	22.88	OH-7,H-14,H-15a
16a	1.04	H-17,H-15a	H-16	H-17	27.35	27.35	H-21,H-16e,H-14
16e	1.62		H-16	H-17	27.35	27.35	H-23 β ,H-16a,H-22 α ,H-18,H-17
17	1.70	H-16a,H-20	H-17	H-14,H-15e,OH-12	46.46	46.46	H-14,H-21,H-22 β ,H-16e
18	0.50		H-18	H-11a,H-17	12.36	12.36	H-12,H-11e,H-20,H-16e,H-15a
19	0.81		H-19	H-9,H-5	22.70	22.70	H-5,H-11e,H-1a,H-6a,H-9
20	1.16	H-17,H-21,H-22 α	H-20		35.07	35.07	H-23 α ,H-18
21	0.83	H-20	H-21	H-22 α	16.95	16.95	OH-12,H-12,H-23 α ,H-23 β ,H-17,H-16a
22 β	1.00	H-23 α ,H-23 β ,H-22 α ,H-20	H22	H-23 β	31.89	31.89	H-23 β ,H-22 α
22 α	1.59	H-23 α ,H-23 β ,H-22 β	H22	H-23 β	31.89	31.89	H-23 α ,H-23 β ,H-17,H-22 β ,H-16b
23 β	1.94	H-23 α ,H-22 β ,H-22 α	H23	-	33.05	33.05	H-23 α ,H-21,H-22 β ,H-22 α
23 α	2.07	H-22 β ,H-23 β ,H-22 α	H23	-	33.05	33.05	H-21,H-22 β ,H-20,H-16a,H-23 β
24	-	-	-				

25	-		H-25	H-26/30,H-27/29,H-28	143.38	143.38	H-26,H-27
26	7.77	H-27/29,H-28	H-26	H-27/29,H-28	136.70	136.70	H-28,H-25,H-27
27	7.38-7.42	H-26/30	H-27	H-26/30	128.76	128.76	H-26,H-25
28	7.38-7.42	H-26/30	H-28	H-27/29	128.17	128.17	H-26
29	7.38-7.42	H-26/30	H-29	H-26/30	128.76	128.76	-
30	7.77	H-27/29,H-28	H-30	H-27/29,H-28	136.70	136.70	-
OH-3	4.31		-	-	-	-	H-8,H-3
OH-7	3.99	H-7	-	-	-	-	H-6b,H-15b,H-14,H-4a,H-7
OH-12	4.05	H-12	-	-	-	-	H-21,H-11a,H-14,H-9,H-7,H-12

Πίνακας 4.2. : ^1H and ^{13}C ταυτόχρονα οι χημικές μετατοπίσεις της ένωσης $\text{CANAPh}_3\text{SnCl}$ μέσω ενός συνδυασμού 1D and 2D NMR φασμάτων



Σχήμα 4.39. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης $\text{CANAPH}_3\text{SnCl}$, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms0-d_6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

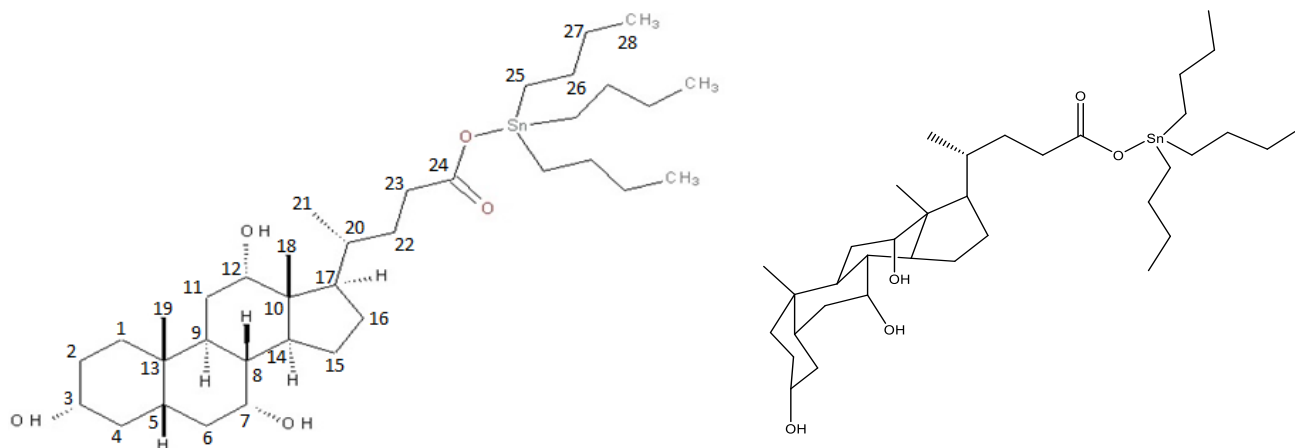


Σχήμα 4.40. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης $\text{CANAPH}_3\text{SnCl}$, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms0-d_6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

4.3. Ταυτοποίηση και διαμορφωτική ανάλυση CANABu₃SnCl

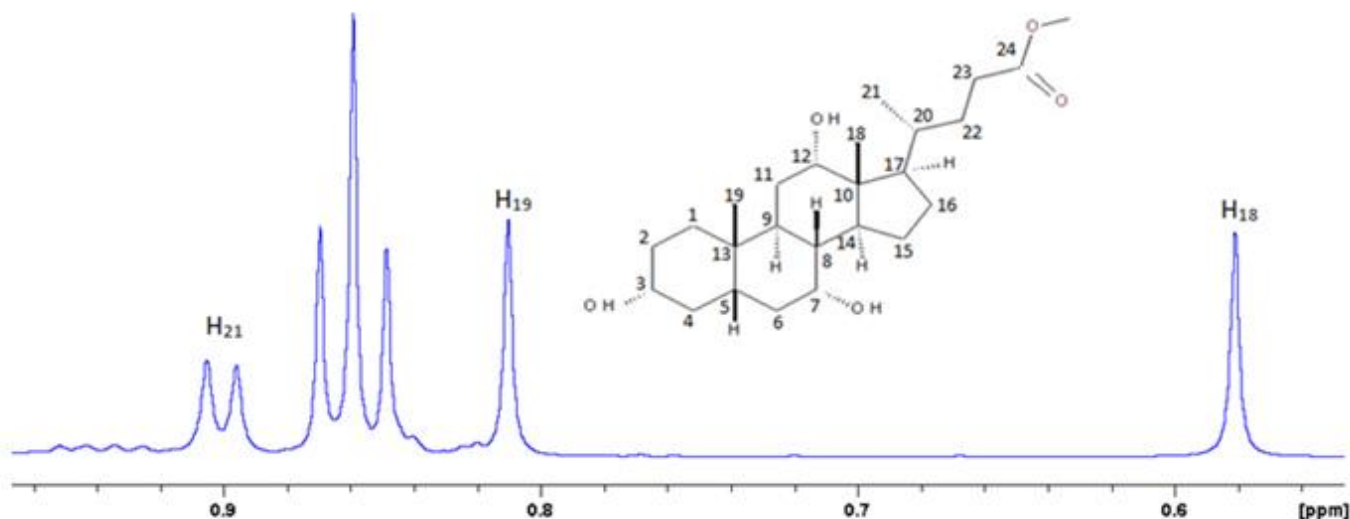
Η ένωση στην οποία εφαρμόστηκε, στη συνέχεια, η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) για την ταυτοποίηση και διαμορφωτική της ανάλυση είναι η CANABu₃SnCl, η οποία εμπεριέχει ένα μόριο χολικού άλατος προσδεμένο σε άτομο κασσιτέρου και επιπρόσθετα προσδεμένες τρεις ομάδες βουτυλίου.

Ακολούθως, στο παρακάτω Σχήμα 4.41, παρουσιάζεται η χημική δομή (2D και 3D δομή) της ένωσης CANABu₃SnCl, με την ανάλογη αρίθμηση των ατόμων άνθρακα και πρωτονίων αντίστοιχα, όπως αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση.



Σχήμα 4.41. Χημική δομή ένωσης CANABu₃SnCl

Η στρατηγική ταυτοποίησης, η οποία και εφαρμόστηκε στη συγκεκριμένη ένωση ήταν παρόμοια με αυτή που ακολουθήθηκε στην ένωση CANAME₂SnCl₂. Αρχικό βήμα στην ταυτοποίηση της ένωσης αποτέλεσαν τα πρωτόνια του μεθυλίου της θέσης 21 του μορίου και η διπλή κορυφή που εμφάνισαν στο φάσμα ¹H NMR σε 0,92ppm, ενώ στην συνέχεια με βάση τους συσχετισμούς που παρουσιάστηκαν σε φάσματα 2D COSY, 2D HMBC και 2D HSQC ταυτοποιήθηκαν και τα H18 και H19 σε 0,58ppm και 0,80ppm αντίστοιχα (Σχήμα 4.42).



Σχήμα 4.42. Φάσμα ^1H NMR. Κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν σε H_{18} , H_{19} και H_{21} της ένωσης $\text{CANABu}_3\text{SnCl}$.

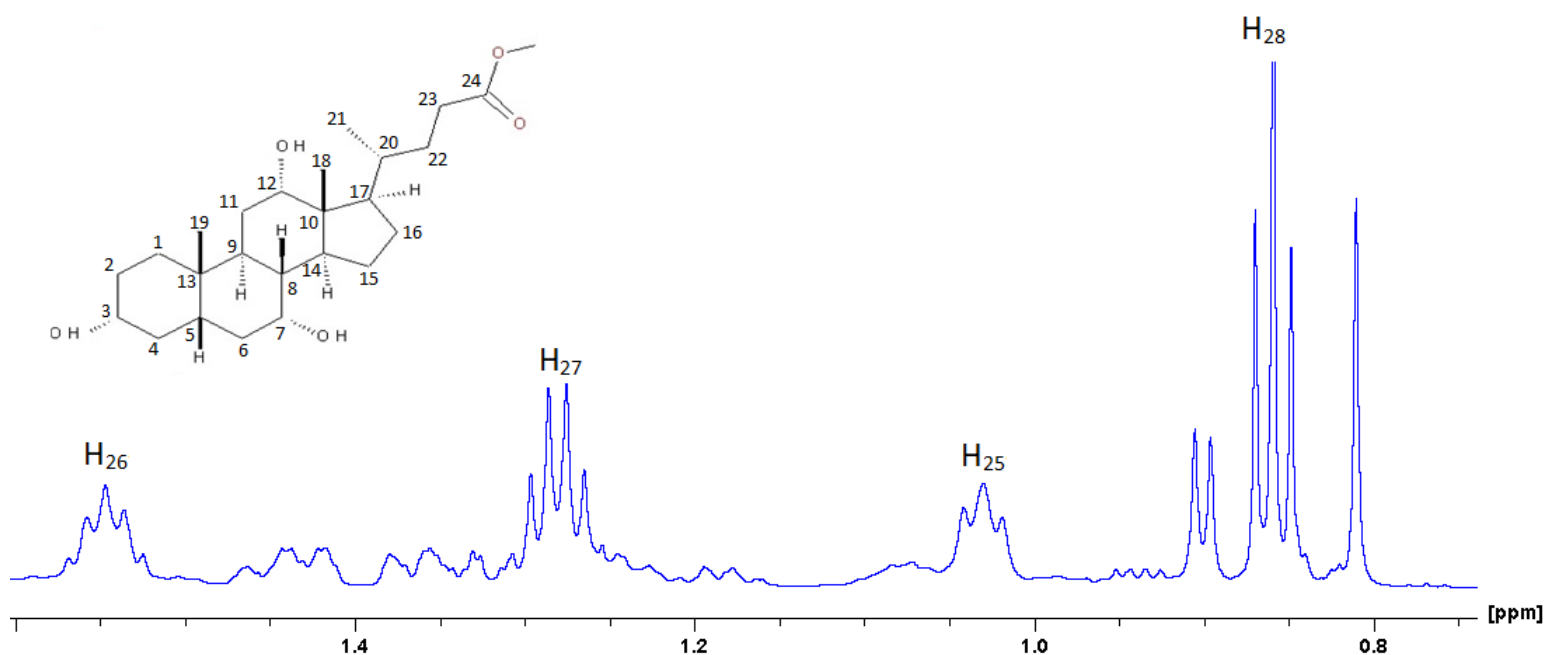
Συγκεκριμένα, η ταυτοποίηση του χολικού άλατος που εμπιρεύεται στην ένωση πραγματοποιήθηκε με τον ίδιο τρόπο και ακολουθήθηκαν παρόμοια βήματα, όπως προαναφέρθηκε στην ένωση $\text{CANAMe}_2\text{SnCl}_2$, ενώ την ταυτόχρονα οι χημικές μετατοπίσεις στις οποίες συντονίζονται τα άτομα πρωτονίου και άνθρακα ήταν σχεδόν ταυτόσημες, εντοπίζοντας μόνο σε ορισμένες δομικές θέσεις του μορίου, μικρές αποκλίσεις.

Αναλυτικότερα, οι τιμές των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα του χολικού άλατος του μορίου, καθώς και οι αντίστοιχοι συσχετισμοί που εμφάνισαν στα φάσματα 2D COSY, 2D HSQC, 2D HMBC, 2D ROESY παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2. Η στρατηγική ταυτοποίησης, παράλληλα, που ακολουθήθηκε για τη συγκεκριμένη ένωση παρουσιάζεται συνοπτικά στην συνέχεια.

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η παρούσα ένωση παρουσίασε διαφορές στην ανάλυση από την προηγούμενη ένωση που μελετήθηκε (CANAMe₂SnCl₂), ως προς την ομάδα R. Συγκεκριμένα, οι ομάδες R που ήταν προσδεμένες στο άτομο του κασσιτέρου στο πρώτο μόριο ήταν δύο ομάδες μεθυλίου, ενώ σε αυτή την περίπτωση, οι ομάδες R που είναι προσδεμένες στο άτομο κασσιτέρου είναι τρεις ομάδες βουτυλίου. Έτσι η στρατηγική συνεχίστηκε για το μόριο αυτό με ορισμένα πρόσθετα βήματα, ταυτοποιώντας με αυτόν τον τρόπο και τις επιπλέον θέσεις 25, 26, 27 και 28 (Σχήμα 4.41).

Ειδικότερα, μετά την πλήρη ταυτοποίηση του χολικού άλατος, εξετάστηκε ενδελεχώς το φάσμα ¹³C NMR και παρουσιάστηκαν τέσσερις νέες κορυφές. Σε αυτή την περίπτωση τα άτομα άνθρακα παρουσίαζαν χημικές μετατοπίσεις σε 14,12ppm, 18,71ppm, 26,95ppm, 28,13ppm και 177,76ppm. Σύμφωνα με τη δομή του μορίου, το άτομο άνθρακα σε 177,76ppm αντιστοιχεί στην καρβοξυλική ομάδα που εμπεριέχεται στο μόριο του χολικού άλατος, γεγονός το οποίο εξακριβώνεται και από το ότι δεν υπάρχει καμία ¹J_{C-H} σύζευξη με πρωτόνιο στο φάσμα 2D HSQC. Για τις άλλες τιμές που συντονίζονται τα άτομα άνθρακα παρατηρήθηκε ¹J_{C-H} σύζευξη.

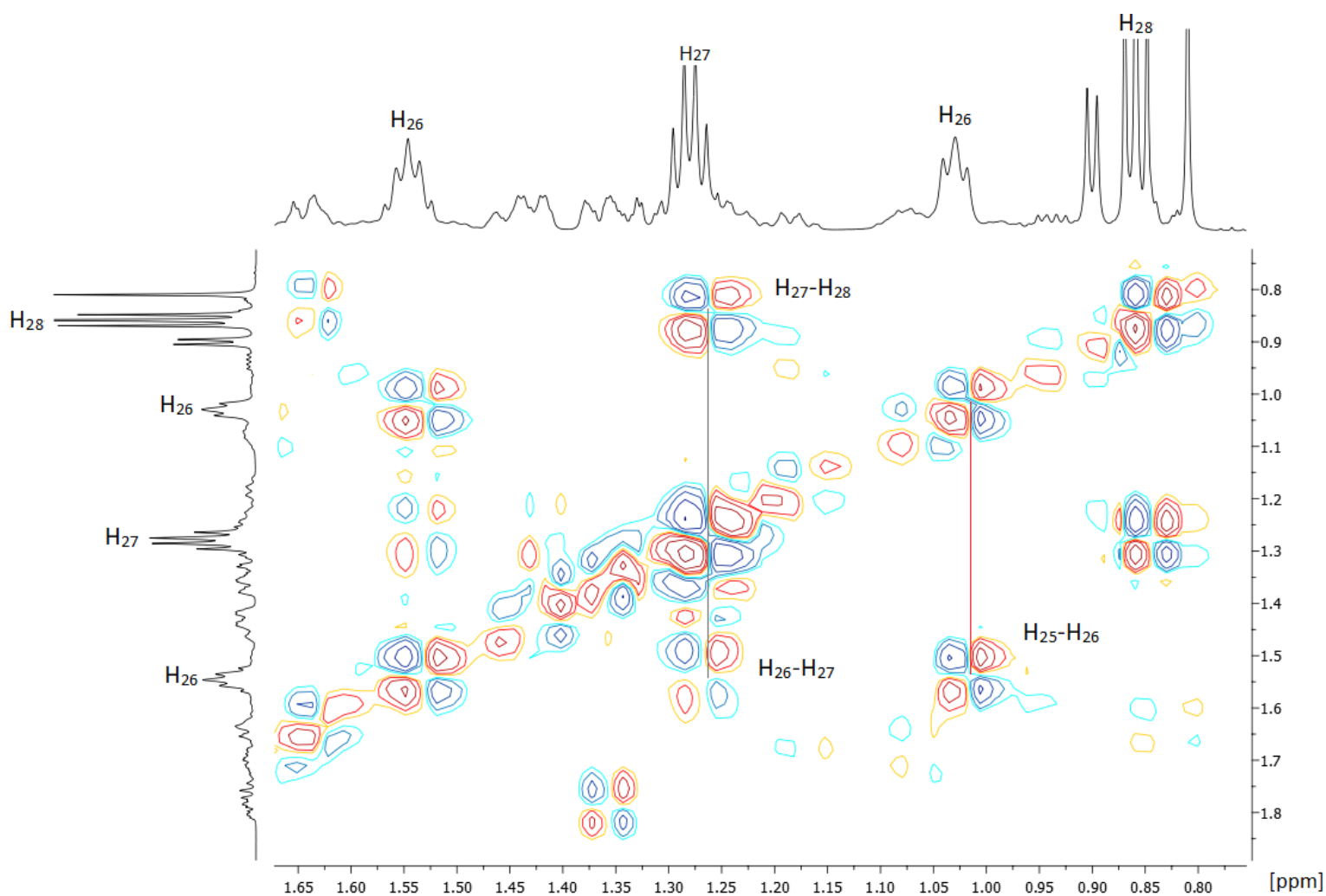
Ειδικότερα, το άτομο άνθρακα σε 14,12ppm εμφάνισε συσχετισμό με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 0,85ppm, το άτομο άνθρακα σε 18,71ppm με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,02ppm, το άτομο άνθρακα σε 26,95ppm εμφάνισε συσχετισμό με τα άτομα πρωτονίων σε 1,27ppm και τέλος το άτομο άνθρακα σε 28,13ppm με πρωτόνιο σε 1,53ppm. Οι τιμές των πρωτονίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.43 .



Σχήμα 3.43. Φάσμα ¹H NMR. Κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στα H₂₅, H₂₆, H₂₇, H₂₈ της ομάδας βουτυλίου της ένωσης CANABu₃SnCl.

Μελετώντας τα φάσματα αναλυτικότερα, αρχικά, διαπιστώθηκε ότι τα πρωτόνια που συντονίζονται σε 0,85ppm, αντιστοιχούν στα μεθυλικά πρωτόνια της θέσης 28, το οποίο επιβεβαιώθηκε τόσο από την ολοκλήρωση που πραγματοποιήθηκε, όσο και από την πολλαπλότητα της κορυφής (triple) όπως δείχνεται στο Σχήμα 4.43. Με το φάσμα 2D HSQC ταυτοποιήθηκε και ο C28 που συντονίζεται σε 14,12ppm.

Παράλληλα, μελετήθηκαν και οι υπόλοιποι τρεις συσχετισμοί. Έχοντας ταυτοποιήσει το πρωτόνιο της θέσης 28, μέσω του 2D COSY φάσματος, παρατηρήθηκε συσχετισμός με πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,27ppm (Σχήμα 4.44). Με βάση τα παραπάνω και τη θέση των πρωτονίων στο μόριο (Σχήμα 4.41) ταυτοποιήθηκε το H27 του μορίου, και ο αντίστοιχος C27 μέσω 2D HSQC σε 26,95ppm. Ακολούθως, στο ίδιο φάσμα τα πρωτόνια σε 1,27ppm παρουσίασαν συσχετισμό με πρωτόνια σε 1,53ppm (Σχήμα 4.44), αποδεικνύοντας έτσι ότι αυτή η χημική μετατόπιση αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της θέσης 26 του μορίου, και μέσω του 2D HSQC ο C26 αποδείχτηκε να συντονίζεται σε 28,13ppm. Τέλος, τα πρωτόνια σε 1,53ppm εμφάνισαν συσχετισμό επίσης στο 2D COSY φάσμα με τα γεινιάζοντα πρωτόνια σε 1,02ppm (Σχήμα 4.44). Τα πρωτόνια αυτά είναι τα H25, σύμφωνα με τη δομή του μορίου. Με το φάσμα 2D HSQC ταυτοποιείται και ο C25 ο οποίος συντονίζεται σε 18,71ppm. Η αντιστοιχία των παραπάνω πρωτονίων των θέσεων 25, 26, 27 και 28 επιβεβαιώθηκε και από την ολοκλήρωση των κορυφών στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ καθώς και από τις πολλαπλότητες τους H28 (t), H27 (q) και H26 (q).



Σχήμα 4.44. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-COSY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H25-H26, H26-H27, H27-H28 της ένωσης CANABu₃SnCl.

Κατά αυτόν τον τρόπο επιτεύχθηκε η πλήρης ταυτοποίηση όλων των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα της ένωσης CANABu₃SnCl. Αναλυτικότερα, οι τιμές των ατόμων πρωτονίου και άνθρακα του μορίου, με τους αντίστοιχους συσχετισμούς (Πίνακας 4.3) που εμφάνισαν στα φάσματα αλλά και η στρατηγική ταυτοποίησης παρουσιάζονται ακολούθως.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

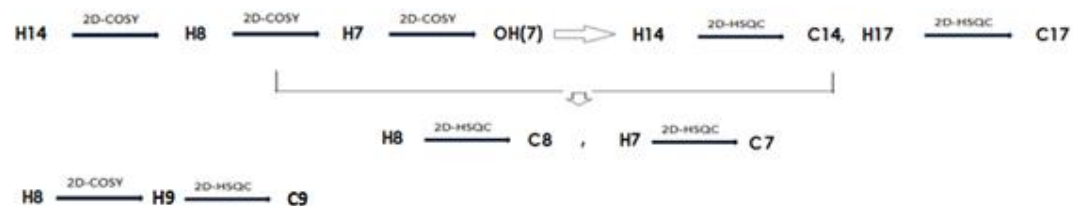
STEP 1 → CH₂(21) > double peak (0,90ppm)



STEP 2 → CH₂(18) > simple peak (0,58ppm)



STEP 3 → C18 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H14, H17

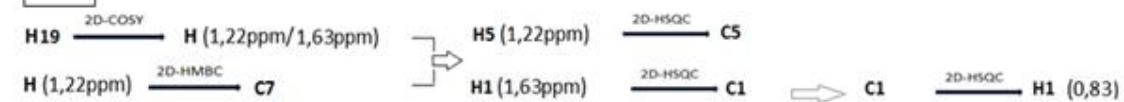


STEP 4 → H14 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H15 (0,94ppm/1,63ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C15

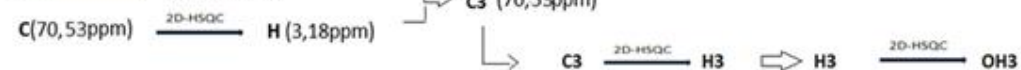


STEP 5 → H12 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H11 (1,34ppm) \Rightarrow H11 (1,34ppm/1,40ppm) $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C11

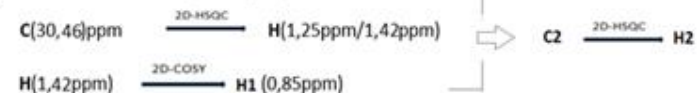
STEP 6 → CH₃(19) - singlet peak / H19 (0,81ppm)



STEP 7 → H1 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ C(70,53ppm)



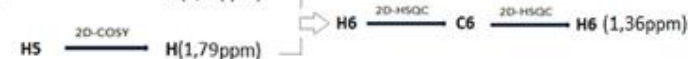
STEP 8 → OH3 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ C (30,46ppm)



STEP 9 → C2 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H4 (2,21ppm/1,44ppm) $\xrightarrow{2D-COSY}$ H3



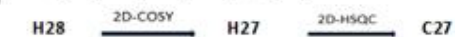
STEP 10 → H7 $\xrightarrow{2D-COSY}$ H(1,79ppm)



STEP 11 → C21,C17 $\xrightarrow{2D-HMBC}$ H22 $\xrightarrow{2D-HSQC}$ C22



STEP 12 → CH₃(28) > triplet peak (0,85ppm)

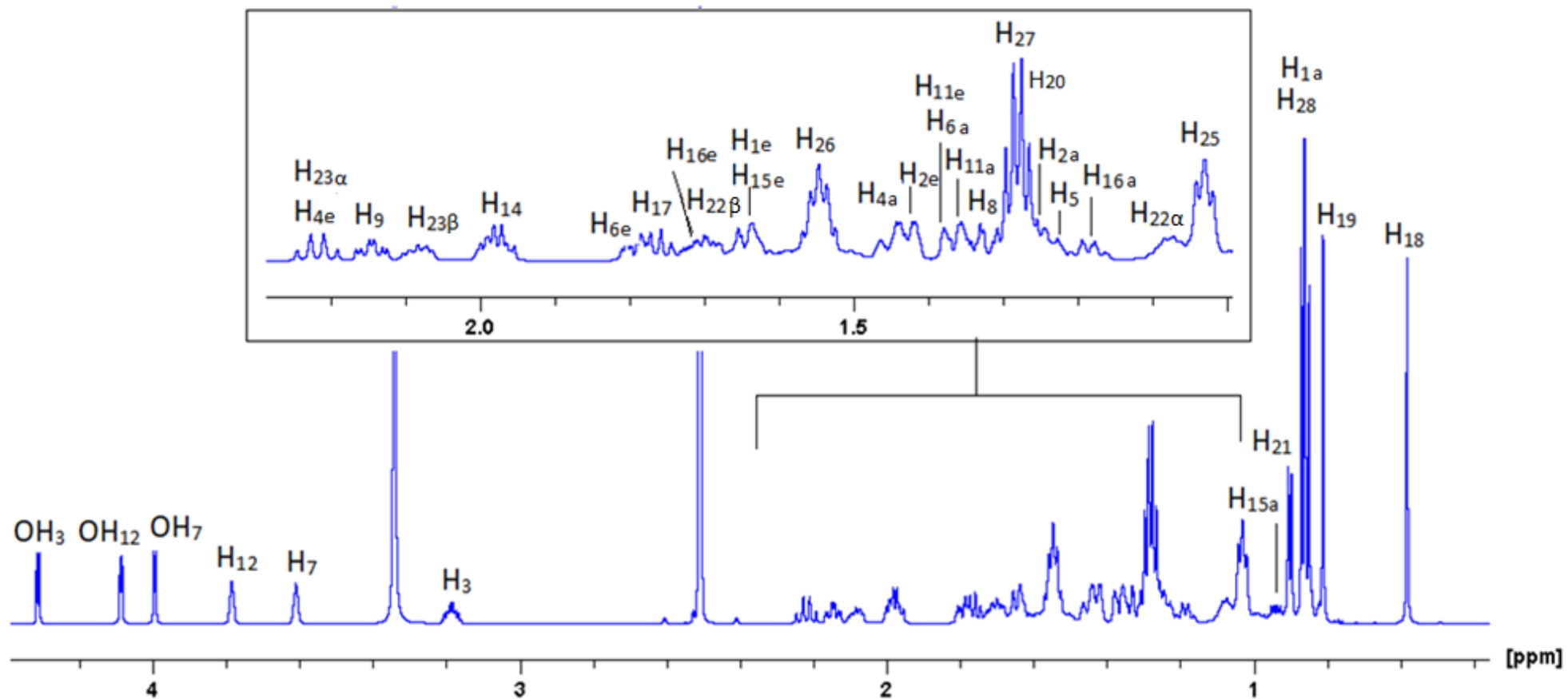


Θέση	¹ H	COSY	HSQC	HMBC	¹³ C	APT	ROESY
1e	1.63	H-1a	H-1	H-3,H-19	35.38	35.39	H-1a,H-2e
1a	0.83	H-1e,H-2e,H-2a	H-1	H-3,H-19	35.38	35.39	H-3,H-1e,H-2e
2e	1.42	H-2a,H-1a	H-2	OH-3,H-3,H-4e,H-1a,H-4a	30.46	30.49	H-1e,H-2a,H-1a
2a	1.25	H-2e, H-3,H-1a	H-2	OH-3,H-3,H-4e,H-1a,H-4a	30.46	30.49	H-3,H-4e,H-9,H-6e,H-2e
3	3.18	OH-3,H-4e,H-4a,H-2a	H-3	OH-3	70.53	70.52	OH-3,H-1a,H-2a,H-4a
4e	2.21	H-3,H-5,H-4a	H-4	OH-3,H-6e,H-5	-	39.95	OH-7,H-2a,H-4b,H-9
4a	1.44	H-3,H-4e	H-4	OH-3,H-6e,H-5	-	39.95	H-3,H-4e
5	1.22	H-4e	H-5	H-3,H-4e,H-1e,H-19	41.60	41.60	H-1a,H-6e
6e	1.79	H-7,H-6a	H-6	OH-7,H-4e,H-5	34.94	34.92	H-1a,H-2a,H-6a,H-5
6a	1.36	H-7,H-6e	H-6	OH-7H-4e,H-5	34.94	34.94	OH-7,H-9,H-6e
7	3.60	H-8,OH-7,H-6a,H-6e	H-7	OH-7	66.33	66.33	OH-12,OH-7,H-15a,H-15e,H-6e,H-11a ή H-6a
8	1.32	H-7,H-9	H-8	OH-7,H-9,H-15a,H-6a,H-11e	-	39.83	OH-3
9	2.14	H-8,H-11a	H-9	H-12,H-7,H-14,H-11e,H-11a	26.28	26.28	OH-12,H-4e,H-1a,H-2a,H-6a,H-14
10	-		-	H-9,H-1e,H-11e,H-6a	34.45	33.46	
11e	1.40	H-12	H-11	OH-12,H-9	28.60	28.60	OH-12
11b	1.34	H-9	H-11	OH-12,H-9	28.60	28.60	H-18,H-19,H-12

12	3.79	H-18,H-11e,OH-12	H-12	OH-12	71.12	71.12	OH-12,H-18,H-21,H-11a
13	-	-	-	OH-12,H-11e,H-15e,H-17	45.81	45.81	
14	1.97	H-18,H-15a,H-15e	H-14	H-12,H-7,H-9,H-17,H-15e,H-15a,H-18	41.45	41.45	OH-12,OH-7,H-9,H-15e,H-17,H-16e
15a	0.94	H-14,H-16a	H-15	H-14,H-16e,H-16a	22.90	22.90	H-15e,H-18
15e	1.63	H-14	H-15	H-14,H-16e,H-16a	22.90	22.88	OH-7,H-14,H-15a
16e	1.72	H-16a	H-16	H-17,H-15e,H-15a	27.40	27.38	H-21,H-16a,H-14
16a	1.17	H-16e,H-15a,H-17	H-16	H-17,H-15e,H-15a	27.40	27.40	H-23b,H-16e,H-22 α ,H-18,H-17
17	1.76	H-18,H-20	H-17	H-12,H-21,H-20,H-14,H-18,H-15e,H-22a	46.59	46.59	H-14,H-21,H-22 β ,H-16a
18	0.58	H-12,H-14,H-17	H-18	H-14,H-17	12.37	12.37	H-12,H-11a,H-20,H-16a,H-15a
19	0.80	H-20	H-19	H-9	22.70	22.70	H-5,H-11a,H-1e,H-6a,H-9
20	1.28	H-17,H-21,H-19	H-20	H-23 α ,H-23 β ,H-17,H-22 α ,H-21	35.16	35.16	H-23 α ,H-18
21	0.90	H-20	H-21	H-22 β ,H-22 α ,H-17,H-20	17.00	17.00	OH-12,H-12,H-23 β ,H-23 α ,H-17,H-16e
22 α	1.67	H-23 α ,H-22 β ,H-23 β	H-22	H-23 α ,H-23 β ,H-17,H-20,H-21	32.14	32.14	H-23 β ,H-22 β

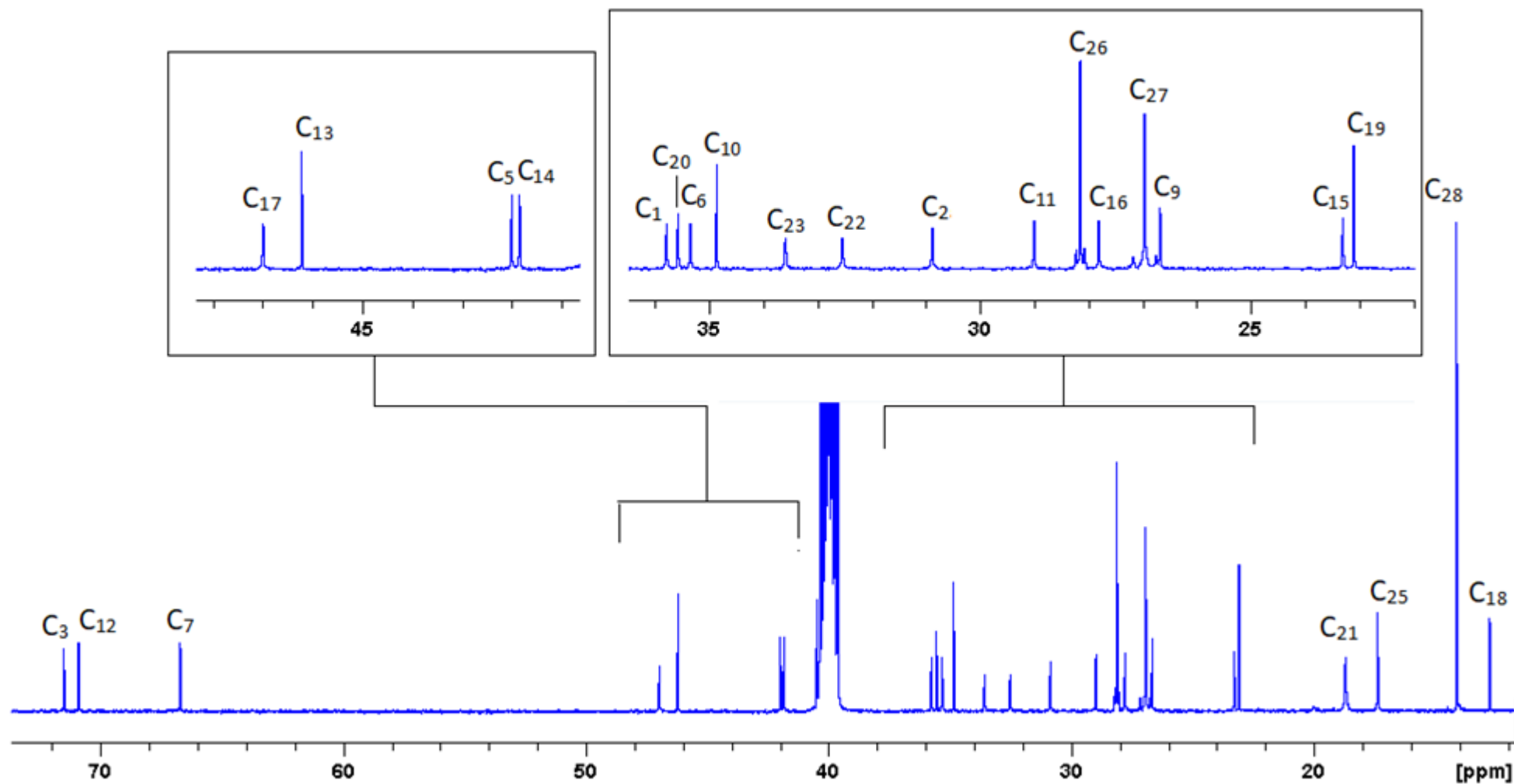
22β	1.07	H-23α, H23β,H22α	H22	H-23α,H-23β,H- 17,H-20,H-21	32.14	32.14	H-23α,H-23β,H- 17,H-22α,H-16b
23β	1.97	H23α,H22β,H22α	H23	H-22α	33.18	33.19	H-23,H-21,H- 22β,H-22α
23α	2.07	H-22α,H-23β,H- 22β	H23	H-22α	33.18	33.19	H-21,H-22β,H- 20,H-16e,H-23β
24	-	-	-	H-23β,H-23α,H- 22α,H-22β	177.76	177.74	
25	1.02	H-26	H-25	H-26,H-27	18.31	18.32	H-26,H-27
26	1.53	H-27,H-25	H-26	H-27,H-25,H-28	27.74	27.75	H-28,H-25,H-27
27	1.27	H-28,H-26	H-27	H-26,H-25	26.56	26.56	H-26,H-25
28	0.85	H-27	H-28	H-26,H-27	13.73	13.73	H-26
OH-3	4.30	H-3	-	-	-	-	H-8,H-3
OH-7	3.99	H-7	-	-	-	-	H-6a,H-15e,H- 14,H-4e,H-7
OH-12	4.09	H-12	-	-	-	-	H-21,H-11e,H- 14,H-9,H-7,H-12

Πίνακας 4.3. : ^1H and ^{13}C ταυτόχρονα οι χημικές μετατοπίσεις της ένωσης $\text{CANABu}_3\text{SnCl}$ μέσω ενός συνδυασμού 1D and 2D NMR φασμάτων



Σχήμα 4.45. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης $\text{CANABu}_3\text{SnCl}$, το οποίο πάθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dms0-d_6) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

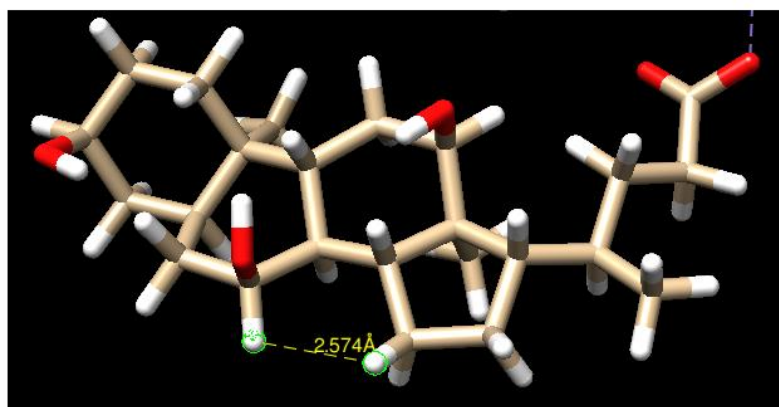
¹³C-NMR



Σχήμα 4.46. Φάσμα ¹³C NMR της ένωσης CANABu₃SnCl, το οποίο πάρθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε διαλύτη διμέθυλοσουλφοξείδιο (dmsso-d₆) με χρήση φασματογράφου NMR Bruker των 700MHz.

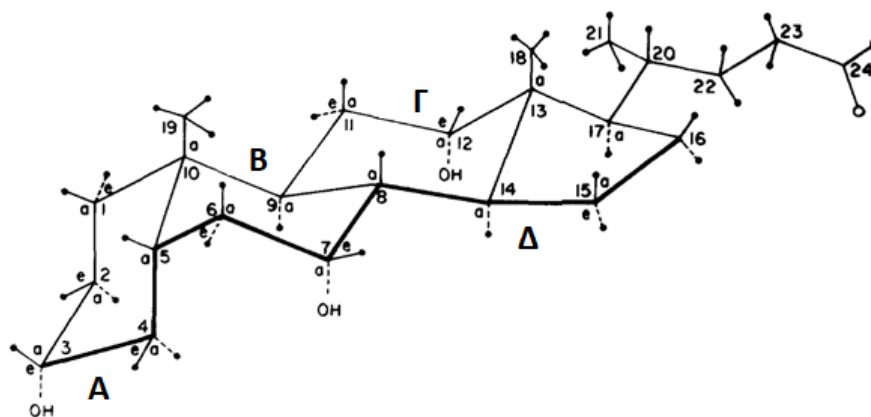
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΔΙΑΜΟΡΦΩΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΟΡΙΩΝ



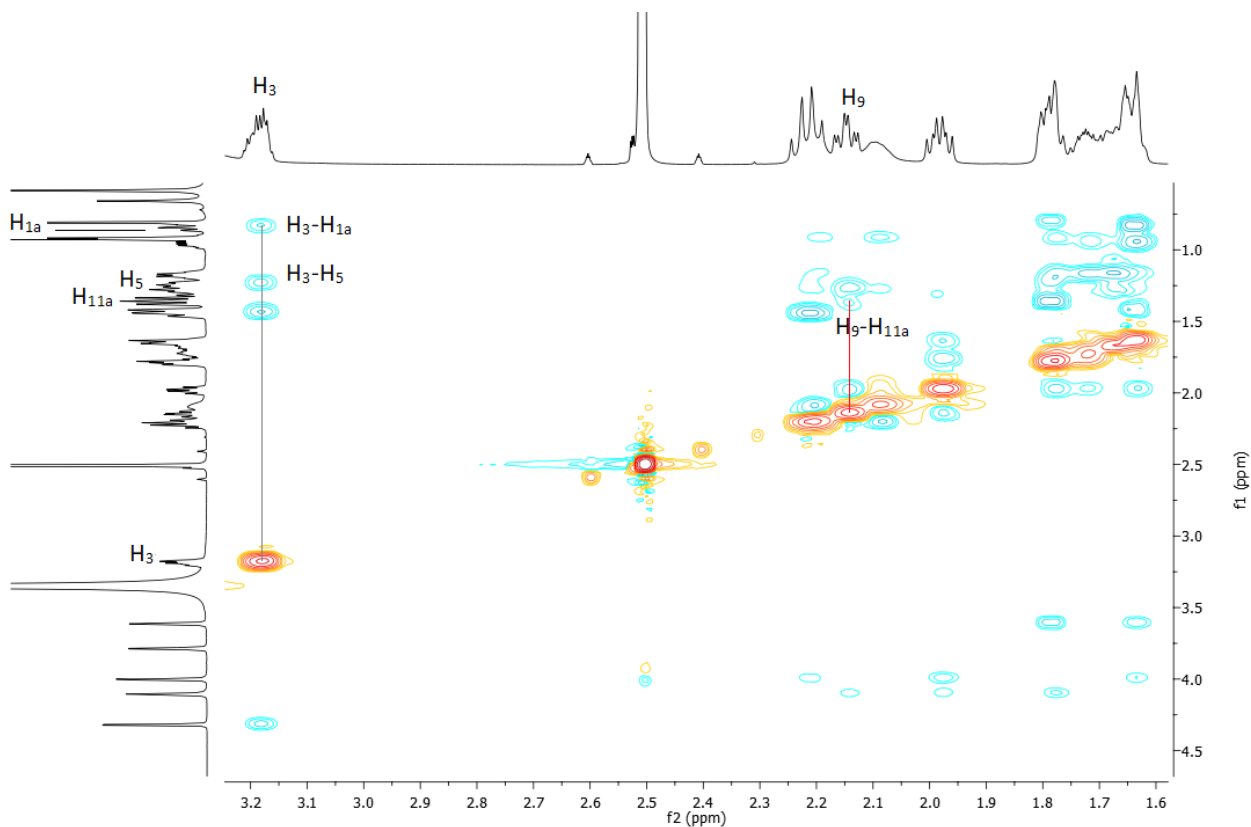
5.1 Διαμορφωτική ανάλυση των δακτυλίων του μορίου

Η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) συνέβαλε στην ταυτοποίηση της δομής των μορίων όπως προαναφέρθηκε, ενώ ταυτόχρονα με βάση το φάσμα 2D ROESY και τη μελέτη της χωρικής εγγύτητας των ατόμων πρωτονίου του μορίου, ολοκληρώθηκε και η διαμορφωτική τους ανάλυση. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η γεωμετρία τόσο των δακτυλίων του μορίου του χολικού άλατος, όσο και η θέση αξονική, ή ισημερινή των πρωτονίων σε αυτό. Στο ακόλουθο Σχήμα 5.1, παρουσιάζεται η δομή του μορίου του χολικού άλατος.



Σχήμα 5.1 Δομή χολικού άλατος.

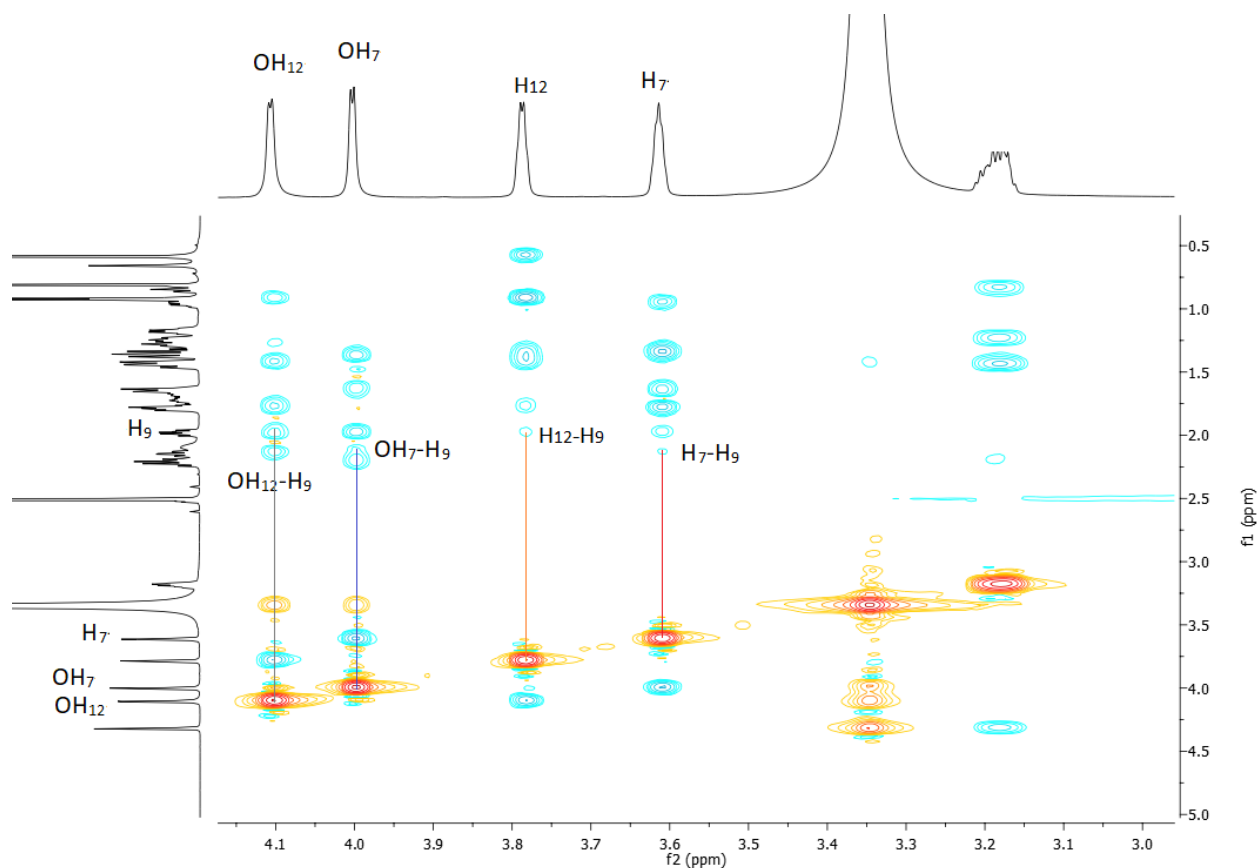
Αρχικά μελετήθηκαν τα πρωτόνια του μορίου που είναι συνδεδεμένα με τον ίδιο άνθρακα που είναι συνδεδεμένες οι υδροξυλομάδες, δηλαδή τα OH(3), OH(7), OH(12) και τα αντίστοιχα H3, H7 και H12. Ειδικότερα, με βάση τη δομή του μορίου του χολικού άλατος (Σχήμα 5.1), το H3 βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο, ενώ το OH(3) σε ισημερινή. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται από τη χωρική εγγύτητα που παρουσίασε στο 2D-ROESY φάσμα το H5 του μορίου με χημική μετατόπιση 1,22ppm με το H3 (3,18ppm) (Σχήμα 5.2). Με βάση το φάσμα το H5, το οποίο εμφανώς βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο, και το H3 εμφάνισαν ισχυρό χωρικό συσχετισμό, γεγονός που παρατηρείται μόνο εάν και το H3 βρίσκεται σε αξονική θέση και συνεπώς το OH(3) σε ισημερινή.



Σχήμα 5.2. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_3-H_{1a} , H_3-H_5 της ένωσης $CANAMe_2SnCl$.

Ταυτόχρονα, το μεθινικό πρωτόνιο της θέσης 9, το οποίο σύμφωνα με τη δομή του μορίου βρίσκεται σε αξονική θέση (Σχήμα 5.1), παρουσίασε ισχυρό χωρικό συσχετισμό στο 2D ROESY φάσμα με τα πρωτόνια της θέσης 7. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ισχυρός ROESY συσχετισμός του H_9 (2,14ppm) με το $OH(7)$ που συντονίζεται σε 4,00ppm και πιο ασθενής συσχετισμός αντίστοιχα με το H_7 (3,61ppm) (Σχήμα 5.3). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, είναι εμφανές ότι το $OH(7)$ θα βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο, ενώ το H_7 σε ισημερινή θέση.

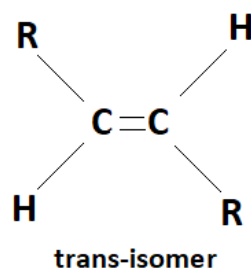
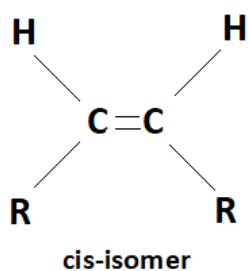
Με τον ίδιο τρόπο, επιβεβαιώθηκε και η διαμόρφωση των πρωτονίων της θέσης H_{12} του μορίου. Παρατηρήθηκε, ισχυρός συσχετισμός ROESY του H_9 με το $OH(12)$ και πιο ασθενής συσχετισμός στο 2D-ROESY φάσμα μεταξύ του H_9 και του H_{12} (Σχήμα 5.3). Έτσι, αντίστοιχα το $OH(12)$ και σύμφωνα με τη δομή του μορίου θα βρίσκεται σε αξονική θέση και το H_{12} σε ισημερινή.



Σχήμα 5.3. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_9-OH_{12} , H_9-OH_7 , H_7-H_9 της ένωσης $CANAMe_2SnCl$.

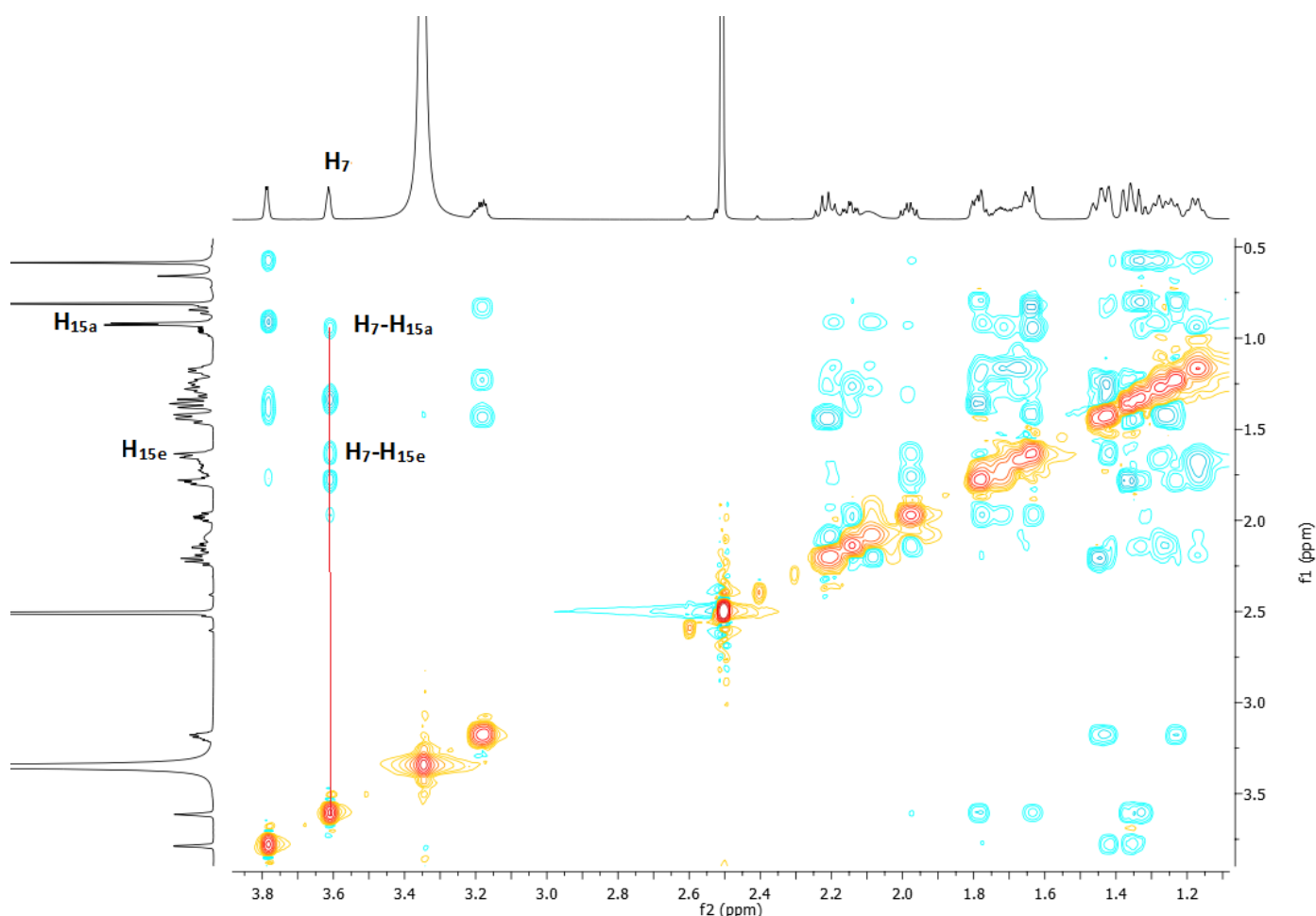
Κατά αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώθηκε η θέση των πρωτονίων, και η διαμορφωτική ανάλυση προχώρησε με την επιβεβαίωση της σχέσης των δακτύλιων στο μόριο του χολικού άλατος και τη διερεύνηση της μεταξύ τους *trans* ή *cis* διαμόρφωσης τους.

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σημαντική η αναφορά και η επεξήγηση της *trans* και *cis* διαμόρφωσης. Οι όροι “*cis*” και “*trans*” χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν στερεοϊσομερείς δομές μορίων που περιλαμβάνουν δακτύλιους [19]. Αρχικά, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι *trans* ισομερές είναι εκείνο στο οποίο οι λειτουργικές ομάδες βρίσκονται σε αντίθετες πλευρές του διπλού δεσμού, ενώ *cis* ισομερές χαρακτηρίζεται αυτό που οι λειτουργικές ομάδες βρίσκονται στην ίδια πλευρά όπως παρουσιάζεται παρακάτω. Τα *cis* και *trans* ισομερή, την ίδια στιγμή εμφανίζουν διαφορετικές χημικές και φυσικές ιδιότητες, καθώς επίσης τα *cis* και *trans* ισομερή μπορεί να μοιράζονται τον ίδιο χημικό τύπο, αλλά να παρουσιάζουν διαφορετική γεωμετρία [19].

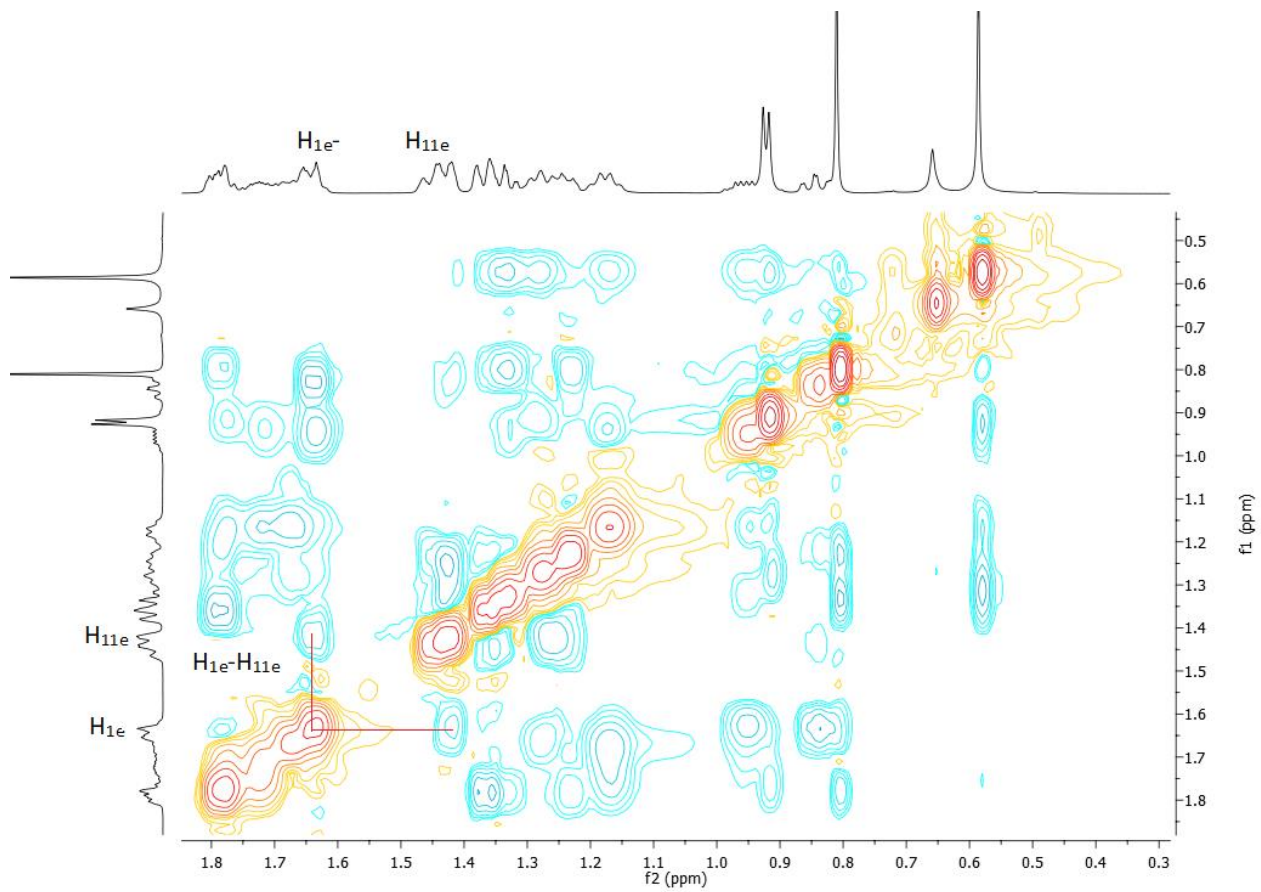


Μελετήθηκε ο συσχετισμός που παρουσιάζουν στο φάσμα 2D ROESY τα πρωτόνια H7-H15, H1-H11 και H1-H6 του μορίου. Τα πρωτόνια αυτά απέχουν συγκεκριμένες αποστάσεις μεταξύ τους και βρίσκονται σε τέτοιες θέσεις στο μόριο όπου μέσω του φάσματος και των χωρικών συσχετισμών που μπορεί να εμφανίσουν, προσδιορίζεται και η διαμόρφωση των δακτυλίων. Μελετώντας το φάσμα αναλυτικά διαπιστώθηκε ότι τα πρωτόνια H7-H15e και H7-H15a παρουσιάζουν χωρικό συσχετισμό στο φάσμα 2D ROESY, όπως παρουσιάζεται στο ακόλουθο Σχήμα 5.4, ενώ την ίδια στιγμή βρέθηκαν οι μεταξύ τους αποστάσεις μέσω του λογισμικού Chimera [15] να είναι ίσες με 2,574Å και 2,739Å (Σχήμα 5.7) αντίστοιχα. Παράλληλα, τα H1e-H11e με τιμές συντονισμού 1,63ppm και 1,44ppm αντίστοιχα, παρουσιάζουν επίσης χωρικό συσχετισμό, σύμφωνα με το ακόλουθο Σχήμα 5.5, με την απόσταση μεταξύ τους να βρέθηκε ίση με 2,432Å Σχήμα 5.8. Τέλος, τα H1e-H6a και H1e-H6e με τιμές συντονισμού 1,36ppm και 1,78ppm αντίστοιχα παρουσίασαν χωρικό συσχετισμό στο 2D ROESY φάσμα (Σχήμα 5.6) και οι αποστάσεις τους βρέθηκαν να είναι ίσες με 2,437Å και 3,987Å (8) (Σχήμα 5.9).

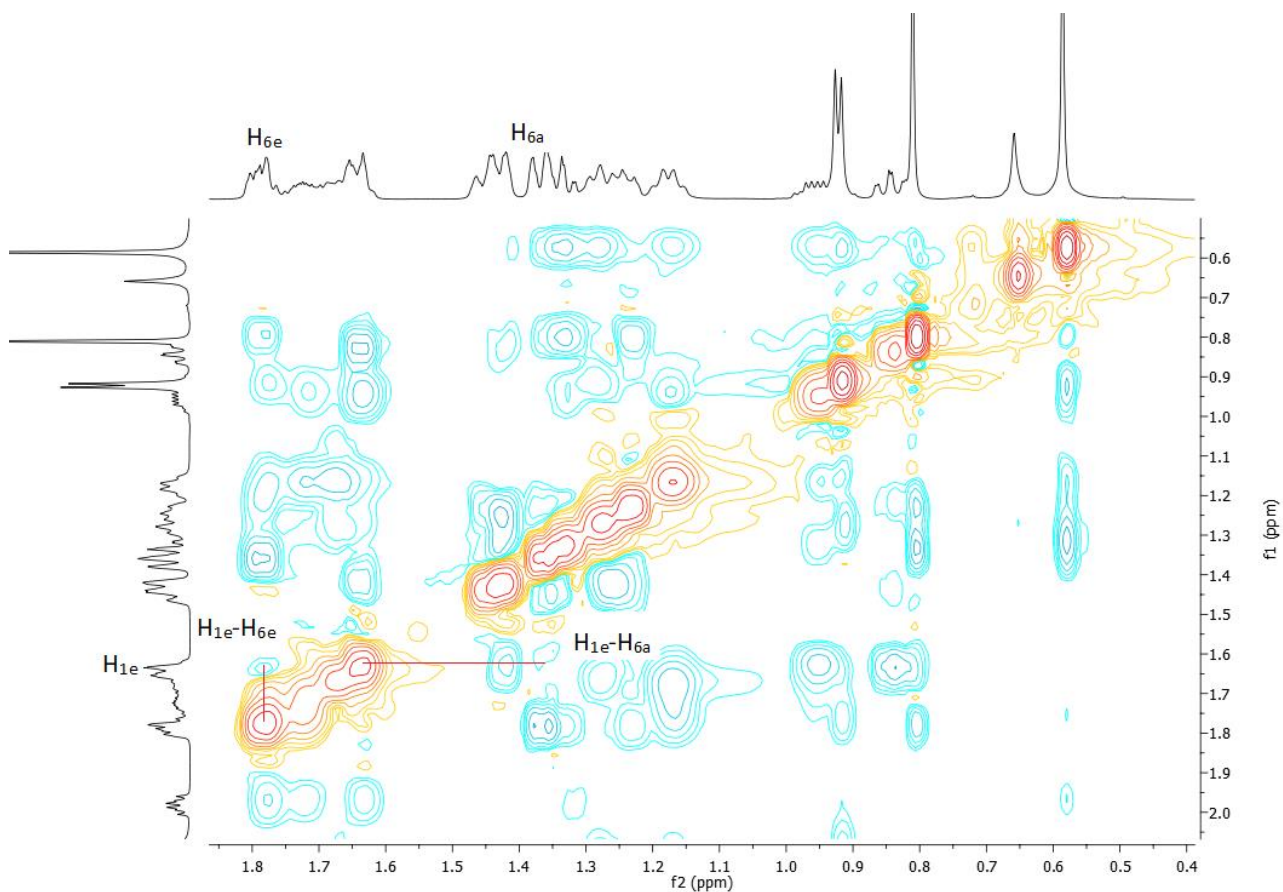
Από τα παραπάνω διαπιστώθηκε ότι οι δακτύλιοι A-B έχουν διαμόρφωση *cis* μεταξύ τους, ενώ οι δακτύλιοι B-Γ και Γ-Δ μεταξύ τους βρέθηκε να έχουν διαμόρφωση *trans*.



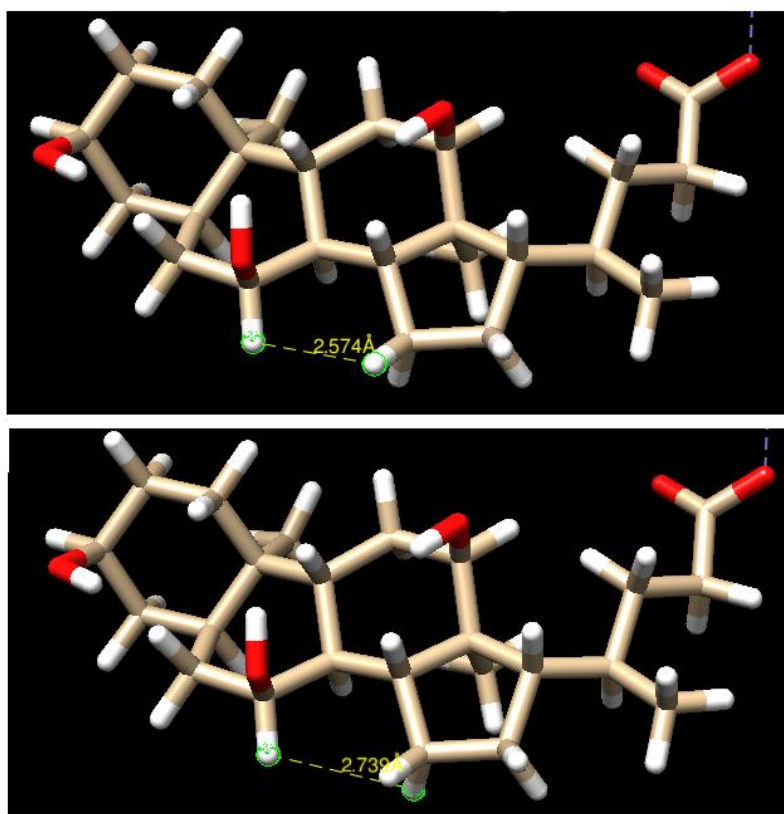
Σχήμα 5.4. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι χωρικοί συσχετισμοί H7-H15e και H7-H15a της ένωσης CANAME₂SnCl.



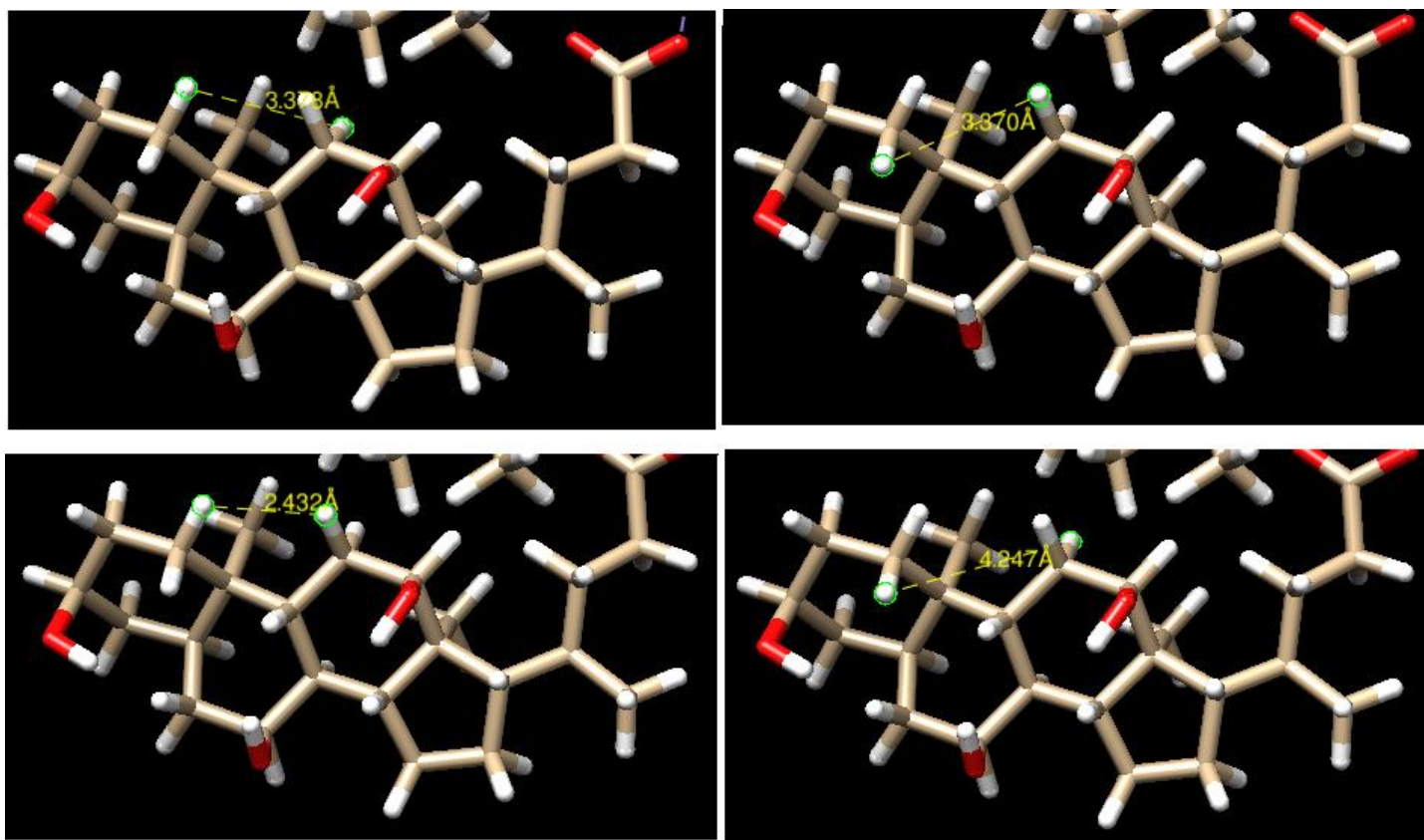
Σχήμα 5.5. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι κορυφές των H_{1e^-} - H_{11e} της ένωσης $CANAMe_2SnCl$.



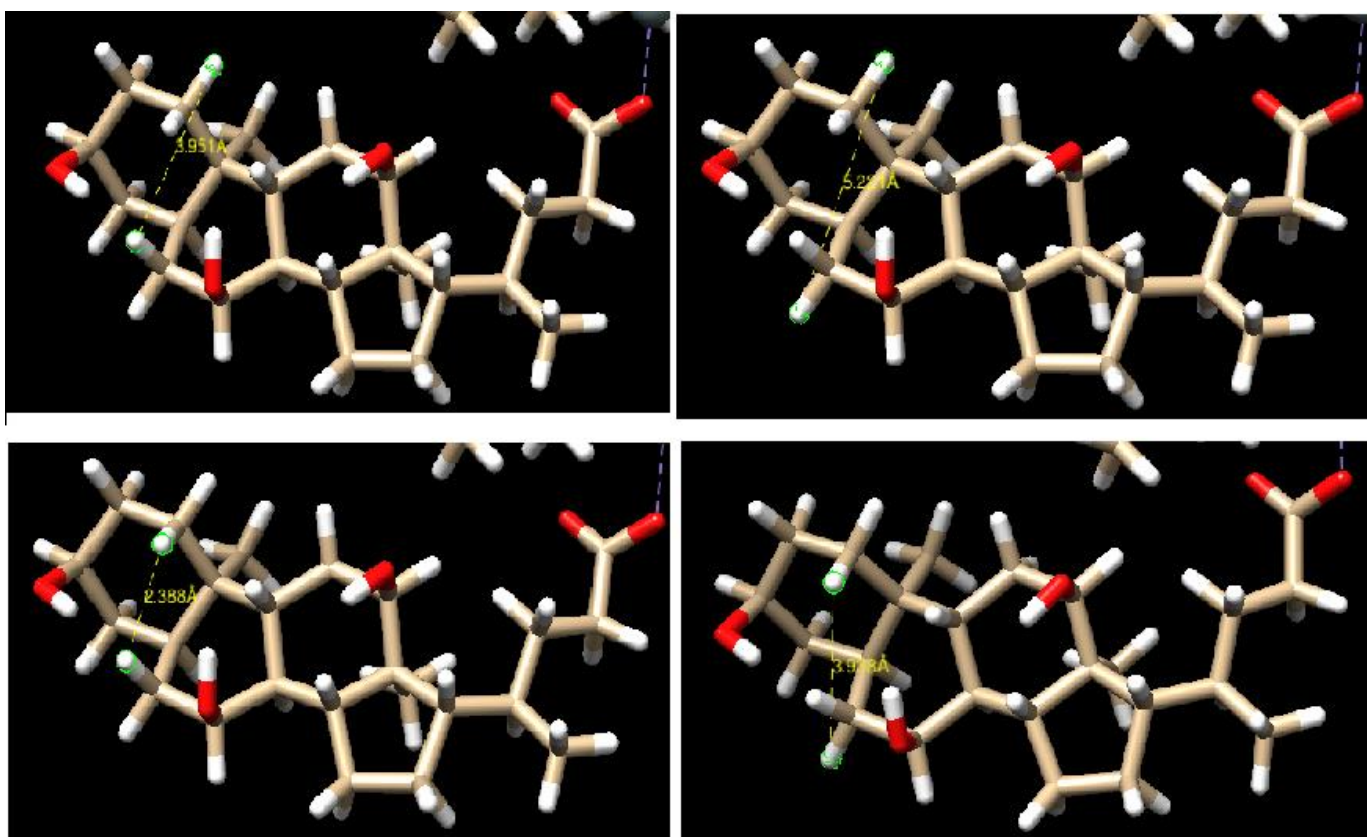
Σχήμα 5.6. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι κορυφές των H_{1e}- H_{6a}, H_{1e}- H_{6e} της ένωσης CANAME₂SnCl.



Σχήμα 5.7. Απόσταση των πρωτονίων H7-H15a και H7-H15e της ένωσης CANAME₂SnCl.



Σχήμα 5.8. Απόσταση των πρωτονίων H1a-H11a, H1a-H11e, H1e-H11a, H1e-H11e αντίστοιχα της ένωσης CANAMe₂SnC.



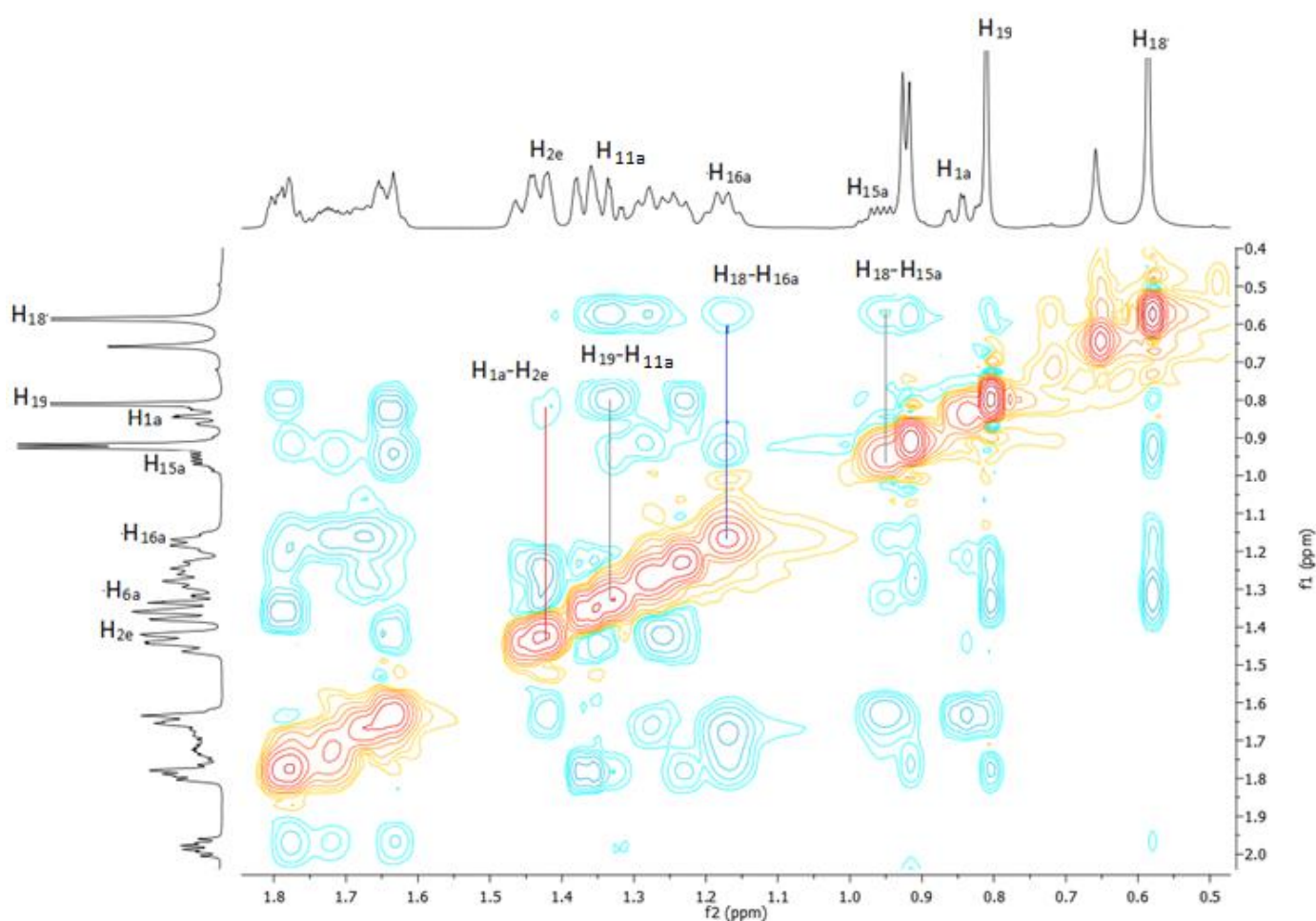
Σχήμα 5.9. Απόσταση των πρωτονίων H1a-H6a, H1a-H6e, H1e-H6a, H1e-H6e αντίστοιχα της ένωσης CANAMe₂SnC.

5.2 Ανάλυση πρωτονίων στους δακτυλίους του μορίου

Στη συνέχεια, η διερεύνηση προχώρησε με την ταυτοποίηση των πρωτονίων του χολικού άλατος και συγκεκριμένα των μεθυλενικών πρωτονίων. Αυτό επιτεύχθηκε με βάση τη χωρική εγγύτητα που παρουσίασαν τα υδροξυλικά και τα μεθυλικά πρωτόνια με τα αντίστοιχα μεθυλενικά στο 2D ROESY φάσμα.

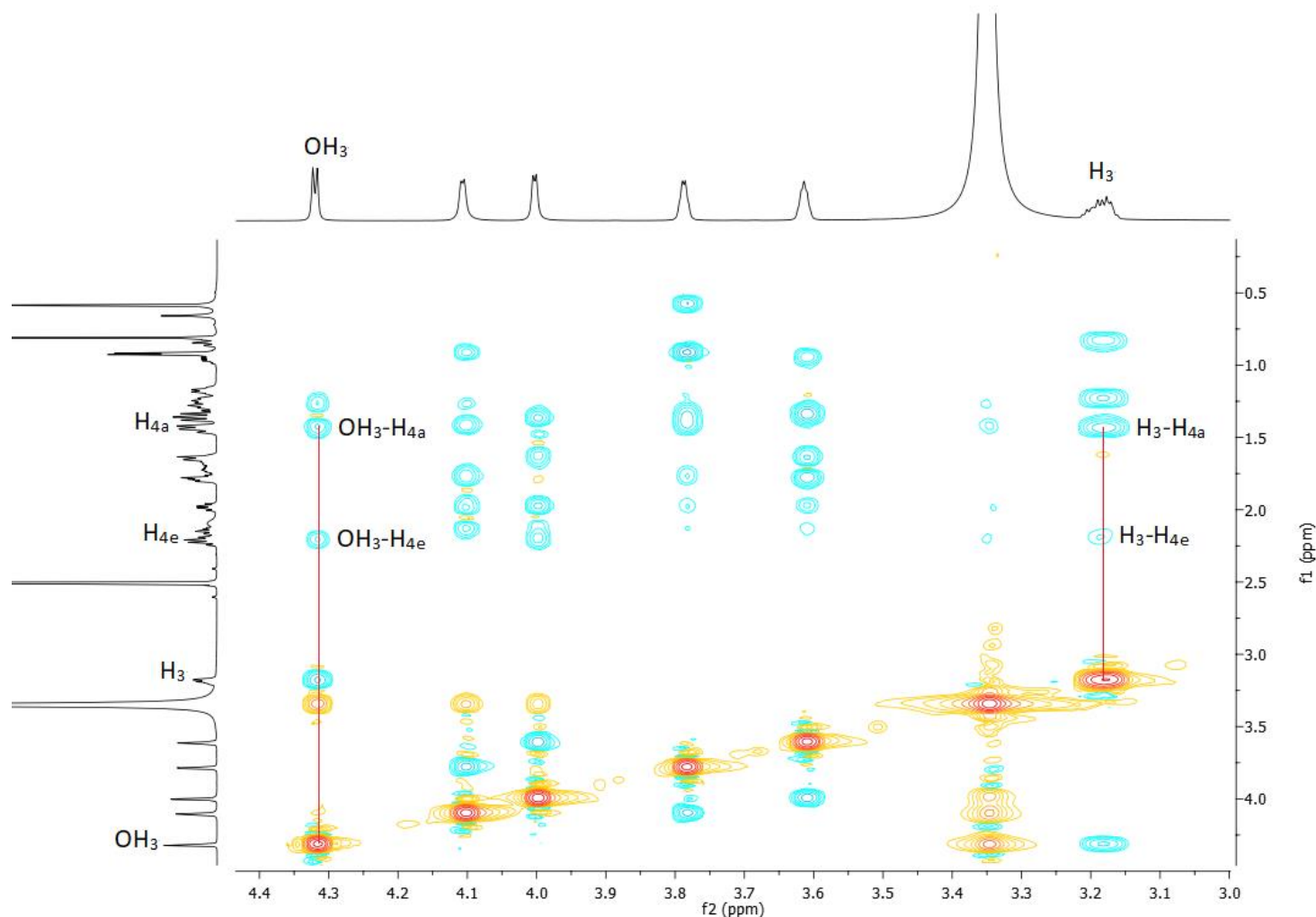
Με δεδομένη την αξονική θέση του H3 στο μόριο, παρατηρήθηκε στο 2D ROESY φάσμα ισχυρός συσχετισμός με το ένα πρωτόνιο της θέσης 1, το οποίο συντονίζεται σε 0,86ppm (Σχήμα 5.2). Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα και τη δομή του μορίου (Σχήμα 5.1) το πρωτόνιο σε 0,86ppm βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο (H1a), ενώ αντίστοιχα το H1 σε 1,64ppm βρίσκεται σε ισημερινή θέση (H1e).

Το αξονικό H1 που συντονίζεται σε 0,86ppm, με τη σειρά του, παρουσίασε ισχυρό συσχετισμό ROESY με πρωτόνιο της θέσης 2 που συντονίζεται σε 1,42ppm (Σχήμα 5.10), οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το H2 με χημική μετατόπιση 1,42ppm βρίσκεται σε ισημερινή θέση στο μόριο (H2e) και ταυτόχρονα το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 2 με τιμή 1,25ppm σε αξονική (H2a). Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν και από το γεγονός ότι το H9 παρουσίασε συσχετισμό ROESY με το H2 (1,25ppm).



Σχήμα 5.10. Μεγεθυμένο φάσμα 2D-ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H_{1a}-H_{2e}, H₁₉-H_{6a}, H₁₈-H_{16a}, H₁₈-H_{15a} της ένωσης CANAMe₂SnCl.

Ταυτόχρονα, το H₃ και το OH(3) συνέβαλαν στην ταυτοποίηση και των πρωτονίων της θέσης 4 στο μόριο. Αναλυτικότερα, το OH(3) εμφάνισε ισχυρό συσχετισμό ROESY με το H₄ που συντονίζεται σε 2,22ppm. Ομοίως, το H₃ εμφάνισε ισχυρό συσχετισμό ROESY με το H₄ σε 1,44ppm. Σύμφωνα με τα παραπάνω είναι εμφανές ότι το H₄ που συντονίζεται σε 2,22ppm βρίσκεται σε ισημερινή θέση στο μόριο (H_{4e}), ενώ το H₄ με τιμή 1,44ppm βρίσκεται σε αξονική (H_{4a}) (Σχήμα 5.11).



Σχήμα 5.11. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί H₃-H_{4e}, H₃-H_{4a}, OH₃-H_{4e} της ένωσης CANAMe₂SnCl.

Η στρατηγική ταυτοποίησης ακολούθως συνέχισε με βάση το 2D ROESY φάσμα και τα μεθυλικά πρωτόνια. Τα H₁₉, βρίσκονται σε χωρική εγγύτητα με το H₆ και συγκεκριμένα με αυτό που συντονίζεται σε 1,78ppm. Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα και τον χωρικό συσχετισμό των πρωτονίων που παρουσιάστηκε στο 2D ROESY φάσμα, αποδεικνύεται ότι το πρωτόνιο σε 1,78ppm θα πρέπει να βρίσκεται σε ισημερινή θέση στο μόριο (H_{6e}), ενώ αντίστοιχα το δεύτερο H₆, όπου συντονίζεται σε 1,34ppm, βρίσκεται αντίστοιχα σε αξονική θέση στο μόριο (H_{6a}).

Στην συνέχεια, εξετάζοντας εκτενέστερα το 2D ROESY φάσμα και τα H₁₉, παρατηρήθηκε συσχετισμός τους με πρωτόνιο της θέσης 11, το οποίο συντονίζεται σε 1,34ppm (Σχήμα 5.11). Με βάση αυτό, προκύπτει ότι το πρωτόνιο που συντονίζεται σε 1,34ppm θα πρέπει να βρίσκεται στο μόριο σε αξονική θέση (H_{11a}), ενώ το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης 11 το οποίο παρουσιάζει χημική μετατόπιση 1,42ppm, βρίσκεται αντίστοιχα σε ισημερινή θέση (H_{11e}). Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώθηκε και από άλλους επιπλέον συσχετισμούς που

εμφανίστηκαν στο φάσμα 2D ROESY, όπως αυτός του H9 με το πρωτόνιο της θέσης 11 (1,42ppm) αποδεικνύοντας την ισημερινή θέση του στο μόριο.

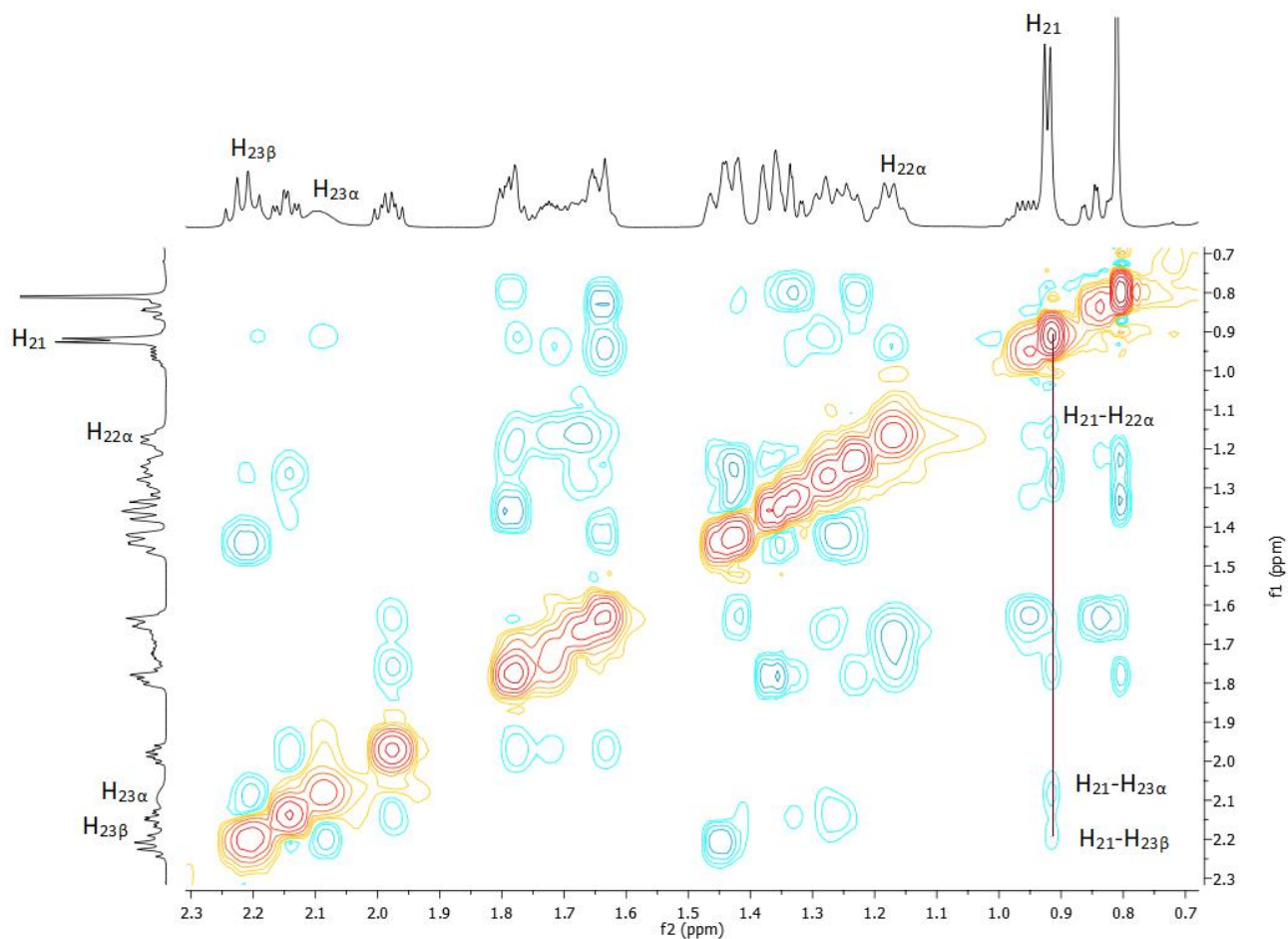
Ταυτόχρονα, η ταυτοποίηση των πρωτονίων του μορίου σε αξονική και ισημερινή θέση, πραγματοποιήθηκε με βάση τα μεθυλικά πρωτόνια της θέσης 18. Ειδικότερα, τα H18 παρουσίασαν συσχετισμό με το πρωτόνιο της θέσης 15 το οποίο συντονίζεται σε 0,94ppm (Σχήμα 5.10). Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω, προέκυψε ότι το πρωτόνιο αυτό σε 0,94ppm θα βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο (H15a), ενώ το δεύτερο πρωτόνιο της θέσης αυτής με χημική μετατόπιση 1,63ppm, θα βρίσκεται αντίστοιχα σε ισημερινή (H15e).

Ταυτόχρονα, τα H18 παρουσίασαν χωρική εγγύτητα με το πρωτόνιο της θέσης 16. Ειδικότερα, τα H18 εμφάνισαν ισχυρό ROESY συσχετισμό με το H16 που συντονίζεται σε 1,17ppm (Σχήμα 5.10), οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το H16 (1,17ppm) βρίσκεται σε αξονική θέση στο μόριο (H16a), ενώ αντίστοιχα το H6 σε 1,74ppm βρίσκεται σε ισημερινή θέση (H16e).

Ολοκληρώνοντας την διερεύνηση του 2D ROESY φάσματος και έχοντας ταυτοποιήσει την αξονική και ισημερινή θέση των μεθυλενικών πρωτονίων στους δακτυλίους του μορίου, προχωρήσαμε με την ταυτοποίηση των H22 και H23 της αλκυλικής αλυσίδας.

Μελετήθηκαν αρχικά τα H22 στο 2D ROESY φάσμα, προκειμένου να βρεθεί ο προσανατολισμός τους στο μόριο. Σε αυτή την περίπτωση μόνο το H22, το οποίο συντονίζεται σε 1,17ppm, παρουσίασε χωρικό συσχετισμό με τα πρωτόνια του μεθυλίου της θέσης 21 (Σχήμα 5.12). Συμπερασματικά και σύμφωνα με τη δομή του μορίου, το H22 (1,17ppm) έχει τον ίδιο προσανατολισμό με αυτό των H21(0,92ppm) στο μόριο. Αντίστοιχα τα πρωτόνια διαφοροποιήθηκαν σε H22β αυτό που συντονίζεται σε 1,17ppm και σε H22α αυτό σε 1,64ppm.

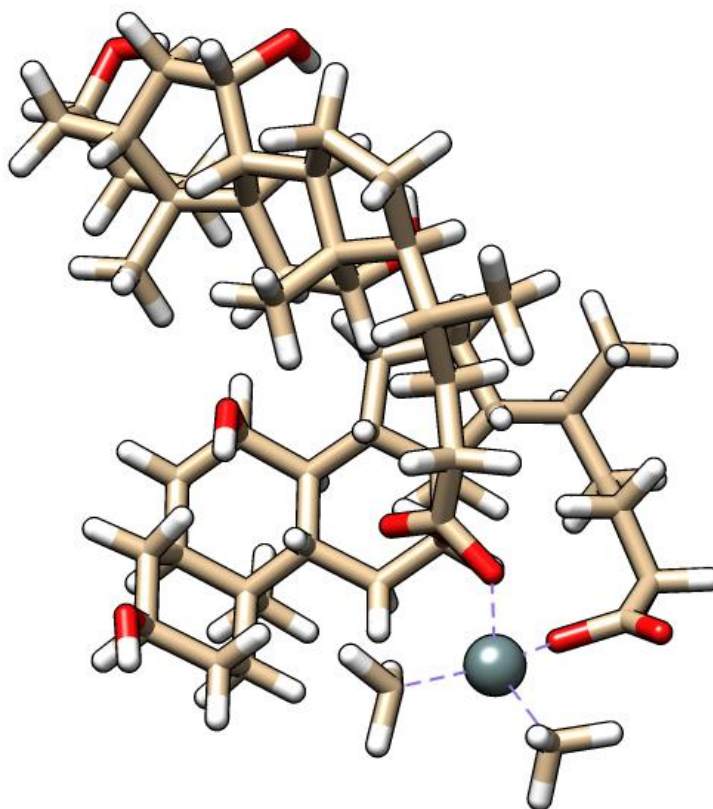
Την ίδια στιγμή, μελετήθηκαν εκτενέστερα και τα πρωτόνια των θέσεων 23. Παρατηρήθηκε ότι και τα δύο H23, τα οποία συντονίζονται όπως προαναφέρθηκε σε 2,07ppm και σε 2,2ppm, παρουσίασαν χωρικό συσχετισμό στο 2D ROESY φάσμα με τα H21. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι τα H21 παρουσίασαν ισχυρότερο συσχετισμό ROESY με το H23 που συντονίζεται σε 2,09ppm, σε σχέση με τον συσχετισμό του H21 και του H23 σε 2,2ppm. Κατά αυτόν τον τρόπο, τα μεθυλικά πρωτόνια της θέσης 21 έχουν την ίδια κατεύθυνση με το H23 που συντονίζεται σε 2,09ppm (Σχήμα 5.12). Ανάλογα, τα πρωτόνια της θέσης 23 διαφοροποιήθηκαν σε H23β αυτό με χημική μετατόπιση 2,09ppm, και αντίστοιχα H23α αυτό που συντονίζεται σε 2,2ppm.



Σχήμα 5.12. Μεγεθυμένο φάσμα 2D ROESY NMR στο οποίο εμφανίζονται οι συσχετισμοί $H_{21}-H_{22\alpha}$, $H_{21}-H_{23\alpha}$, $H_{21}-H_{23\beta}$ της ένωσης $CANAME_2SnCl$.

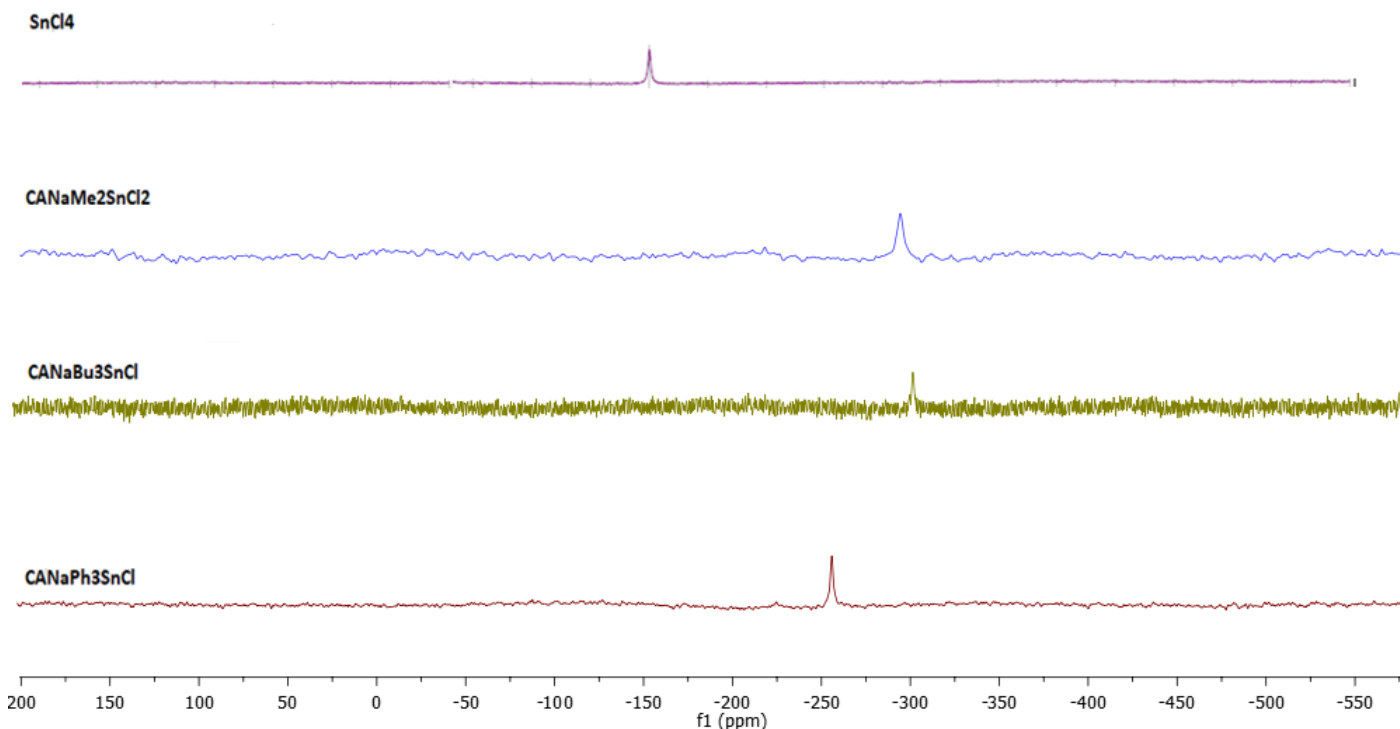
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΗΜΙΕΜΠΕΡΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΣΕ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΚΑΣΣΙΤΕΡΟΥ ΜΕ ΧΟΛΙΚΑ ΑΛΑΤΑ



6.1 Πειράματα ^{119}Sn

Κατά την πειραματική μελέτη των συμπλόκων εφαρμόστηκε φασματοσκοπία NMR και πάρθηκαν πειράματα ^{119}Sn . Οι χημικές μετατοπίσεις στο Sn-NMR είναι ευαίσθητες στις αλλαγές στις τιμές συντονισμού του κασσιτέρου καθώς και στη φύση και την ηλεκτραρνητικότητα των ομάδων που είναι προσδεμένες πάνω στο άτομο του κασσιτέρου [20]. Στο ακόλουθο Σχήμα 6.1 παρουσιάζονται αναλυτικά τα φάσματα Sn των ενώσεων [16], ενώ στον Πίνακα 6.1 εμφανίζονται αναλυτικά οι τιμές συντονισμού κάθε συμπλόκου και η μετατόπιση του Sn ως προς την πρότυπη ουσία.



Σχήμα 6.1. Πειράματα ^{119}Sn NMR των ενώσεων SnCl_4 , $\text{CANaPh}_3\text{SnCl}$, $\text{CANaMe}_2\text{SnCl}_2$ και $\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$.

a/a	Σύμπλοκο	Χημική μετατόπιση	Εκθετικός Πολλαπλασιασμός για την αφαίρεση του θορύβου (LB εκφρασμένο σε Hz)	Δδ ως προς τον χλωριούχο κασίτερο
1	SnCl_4	-150,41	40,00	-
2	$\text{CANaPh}_3\text{SnCl}$	-257,44	80,00	107,04
3	$\text{CANaMe}_2\text{SnCl}_2$	-294,61	200,00	144,21
4	$\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$	-305,82	10,00	155,50

Πίνακας 6.1. Τιμές συντονισμού και μετατόπιση υπό μελέτη ενώσεων σε πειράματα ^{119}Sn NMR.

Στα φάσματα ^{119}Sn NMR D παρατηρήθηκε η πρότυπη ουσία SnCl_4 να έχει τιμή συντονισμού -150,41ppm. Κάθε υπό μελέτη ένωση παρουσίασε μετατόπιση στην τιμή συντονισμού σε σύγκριση με την πρότυπη τιμή. Η μεταβολή στην τιμή συντονισμού, υποδηλώνει αρχικά την ύπαρξη ατόμου κασσιτέρου σε κάθε ένωση, ενώ παράλληλα προσδίδει πληροφορίες σχετικά με τη γεωμετρία γύρω από το άτομο του Sn [20]. Ανάλογα

με τον αριθμό ένταξης του ατόμου Sn μεταβάλλεται η τιμή συντονισμού σημειώνοντας την αντίστοιχη μετατόπιση, με αποτέλεσμα να διαπιστώνεται η ανάλογη γεωμετρία κάθε συμπλόκου [21]. Συγκεκριμένα, ο τέτρα-ενταγμένος κασσίτερος παρουσιάζει μετατόπιση από +200ppm έως -60ppm, ο πέντα-ενταγμένος από -90ppm έως -330ppm και ο εξα-ενταγμένος κασσίτερος εμφανίζει μετατόπιση από -210ppm έως -515ppm [22-24]. Η γεωμετρία γύρω από τον τέτρα-ενταγμένο κασσίτερο είναι τετραεδρική, από τον πέντα-ενταγμένο κασσίτερο είναι τριγωνική διπυραμίδα ή τετραγωνική πυραμίδα και από τον εξα-ενταγμένο κασσίτερο είναι οκταεδρική [25]. Με βάση τη μετατόπιση που παρατηρήθηκε σε κάθε ένωση (Πίνακα 6.1) και τα παραπάνω δεδομένα, διαπιστώθηκε ότι η ένωση CANaPh₃SnCl (πεντα-ενταγμένος) έχει γεωμετρία τριγωνικής διπυραμίδας, η ένωση CANaBu₃SnCl (τετρα-ενταγμένος) διαθέτει τετραεδρική γεωμετρία [26-30], ενώ η ένωση CANaMe₂SnCl₂ (εξα-ενταγμένος) βρέθηκε να έχει οκταεδρική γεωμετρία [26-30] σύμφωνα με τα πειράματα Sn.

Τα αποτελέσματα, σχετικά με την γεωμετρία των ομάδων R γύρω από το άτομο του Sn σε κάθε μόριο, που πάρθηκαν από τα πειράματα ¹¹⁹Sn NMR, συγκρίθηκαν στην συνέχεια με αποτελέσματα που πάρθηκαν βασισμένα στην τεχνική Sn-Mossbauer [31]. Με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου σε κάθε σύμπλοκο πάρθηκαν τα ανάλογα αποτελέσματα και βρέθηκε η πιθανή γεωμετρία τους. Διαπιστώθηκε ότι η τιμή ΔEq (τετραπολική αλληλεπίδραση) για την ένωση CANaBu₃SnCl ισούται με 3.32mm s⁻¹ [32], τιμή που υποδηλώνει ότι οι ομάδες R που βρίσκονται στο άτομο του Sn είναι σε τριγωνική διπυραμίδα με μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη [25]. Ταυτόχρονα, για την ένωση CANaPh₃SnCl βρέθηκε ότι η τιμή ΔEq είναι ίση με 2.71 mm s⁻¹ [32] δίνοντας ως πιθανές την τριγωνική διπυραμίδα με μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη ή τετραεδρική γεωμετρία [25]. Τέλος, για την ένωση CANaMe₂SnCl₂ η τιμή ΔEq είναι ίση με 3,24 mm s⁻¹(A) υποδηλώνοντας ότι οι ομάδες R παρουσιάζουν πιθανές οκταεδρική γεωμετρία με trans διάταξη/πενταγωνική διπυραμίδα [25]. Τα παραπάνω αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο Πίνακα 6.2

Σύμπλοκο	Γεωμετρία με βάση πειράματα ¹¹⁹ Sn-NMR	Γεωμετρία με βάση Sn-Mossbauer
CANaMe ₂ SnCl ₂	Οκταεδρική γεωμετρία	Οκταεδρική γεωμετρία με trans διάταξη/πενταγωνική διπυραμίδα
CANaPh ₃ SnCl	Τριγωνική διπυραμίδα	Τριγωνική διπυραμίδα με τις ομάδες R σε μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη/τετραεδρική γεωμετρία
CANaBu ₃ SnCl	Τετραεδρική γεωμετρία	Οι ομάδες R σε τριγωνική διπυραμίδα με μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη

Πίνακας 6.2. Αποτελέσματα για την γεωμετρία των υπό μελέτη ενώσεων από πειράματα ¹¹⁹Sn NMR και Sn-Mossbauer.

Συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα των δύο τεχνικών. Για την ένωση CANaBu₃SnCl διαφέρουν ως προς την αναμενόμενη πιθανή γεωμετρία, ενώ για τις άλλες υπό μελέτη ενώσεις τα αποτελέσματα μπορούν να συμφωνούν, επειδή η διαμόρφωση από τον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό συμπίπτει με μια από τις πιθανές διαμορφώσεις που προκύπτει με βάση τη γεωμετρία Mossbauer.

6.2 Ημι-εμπειρικοί κβαντικοί υπολογισμοί στα σύμπλοκα

Σε αυτό το σημείο της εργασίας εφαρμόστηκαν ημιεμπειρικοί κβαντικοί υπολογισμοί PM6 μέσω των οποίων υπολογίσθηκε η γεωμετρία των συμπλοκων μορίων κασσιτέρου με χολικά άλατα. Η μέθοδος PM6 βασίζεται στη παραμέληση του φαινομένου της διατομικής διαφορικής αλληλεπικάλυψης χ(NDDO-Neglect of Diatomic Differential Overlap [33]). Η μέθοδος αυτή θεωρείται κατάλληλη γιατί λαμβάνεται υπόψη τόσο η απορρόφηση της διατομικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των πυρήνων σύμφωνα με τον Viotyuk [34] όσο και η προσέγγιση των d-τροχιακών κατά Thiel [35-37]. Η αρχική γεωμετρία για κάθε σύμπλοκο υπολογίστηκε με βάση τα αποτελέσματα των πειραμάτων ^1H και ^{19}Sn NMR και Mossbauer που πραγματοποιήθηκαν. Οι αρχικές δομές σχεδιάστηκαν στο λογισμικό Molden [17] και χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια ώστε να γίνει βελτιστοποίηση της γεωμετρίας τους στο επίπεδο θεωρίας της μεθόδου PM6 και με βάση το λογισμικό Gaussian 09 [18]. Οι υπολογισμοί συχνότητας πραγματοποιήθηκαν στις βελτιστοποιημένες γεωμετρίες προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι προκύπτουσες δομές αντιστοιχούν σε ελάχιστα και όχι σε μεταβατικές καταστάσεις.

Αποτελέσματα

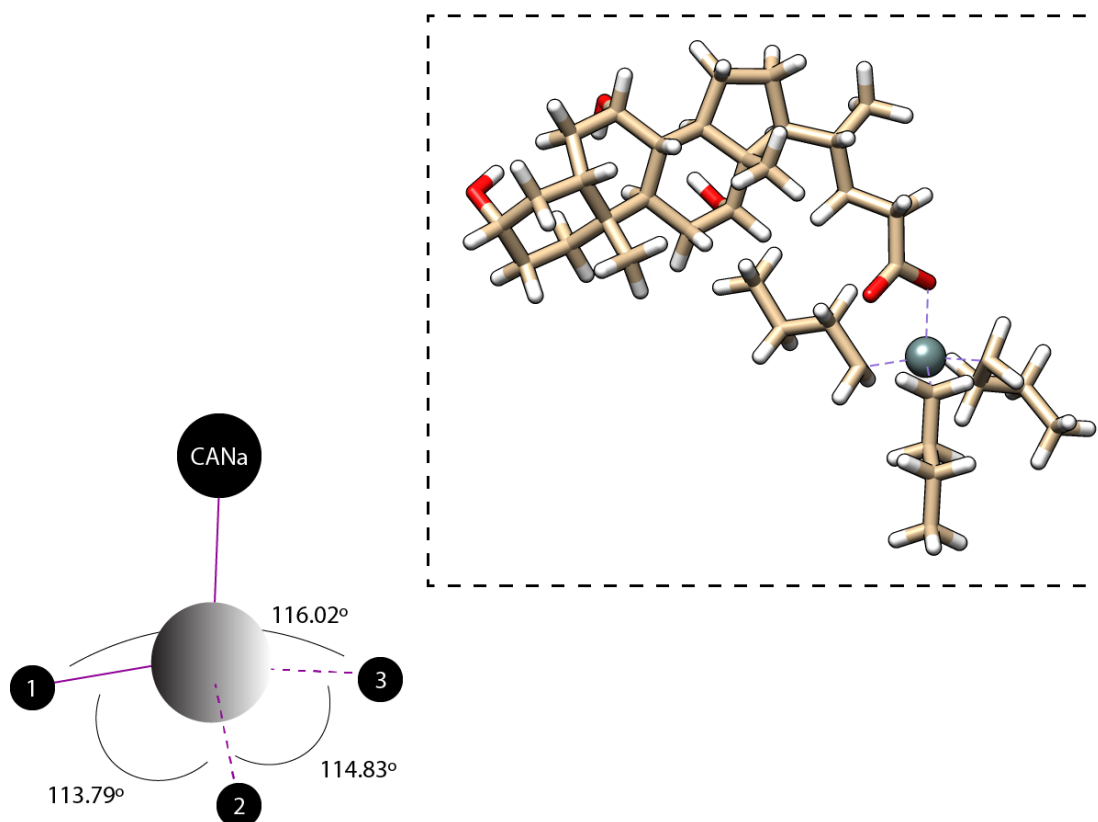
Τα αποτελέσματα της γεωμετρίας του κάθε υπό μελέτη συμπλόκου παρουσιάζεται στον παρακάτω Πίνακα 6.3.

Δομή	Δεσμοί(Å)				
	Sn-CANa (1)	Sn-CANa (2)	Sn-C1	Sn-C2	Sn-C3
CANa(Bu) ₃ Sn	2.13	-	2.15	2.15	2.15
CANa(Ph) ₃ Sn	2.12	-	2.12	2.12	2.12
CANa(Me) ₂ Sn	2.06	2.10	2.11	2.11	-

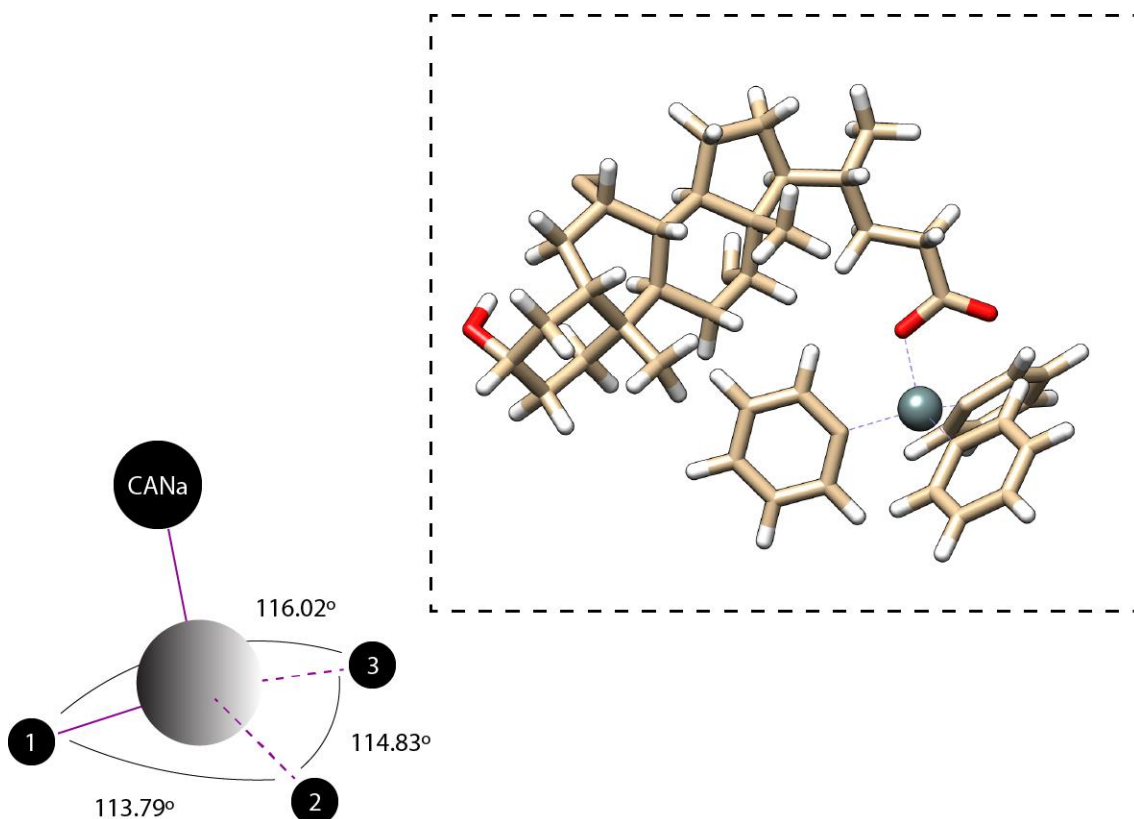
Δομή	Γωνίες (degrees)								
	C1-Sn-C2	C2-Sn-C3	C3-Sn-C1	C1-Sn-CANa (1)	C2-Sn-CANa (1)	C3-Sn-CANa (1)	C1-Sn-CANa (2)	C2-Sn-CANa (2)	CANa(1)-Sn-CANa(2)
CANa(Bu) ₃ Sn	113.79	114.83	116.02	105.78	98.39	105.52	-	-	-
CANa(Ph) ₃ Sn	114.39	116.10	114.07	106.02	107.03	96.63	-	-	-
CANa(Me) ₂ Sn	120.82	-	-	108.61	105.97	-	102.27	110.89	107.72

Πίνακας 6.3. Μήκη δεσμού και σχετικές γωνίες και για τα τρία οργανομεταλλικά συμπλοκα. Οι αριθμοί 1,2 & 3 αντιστοιχούν σε ομάδες βουτύλιου, φαινύλιου ή μεθυλίου ανάλογα με τη δομή. Τα σύμπλοκα παρουσιάζουν μια παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία με γωνίες πολύ κοντά στις 109° του τέλειου τετράεδρου.

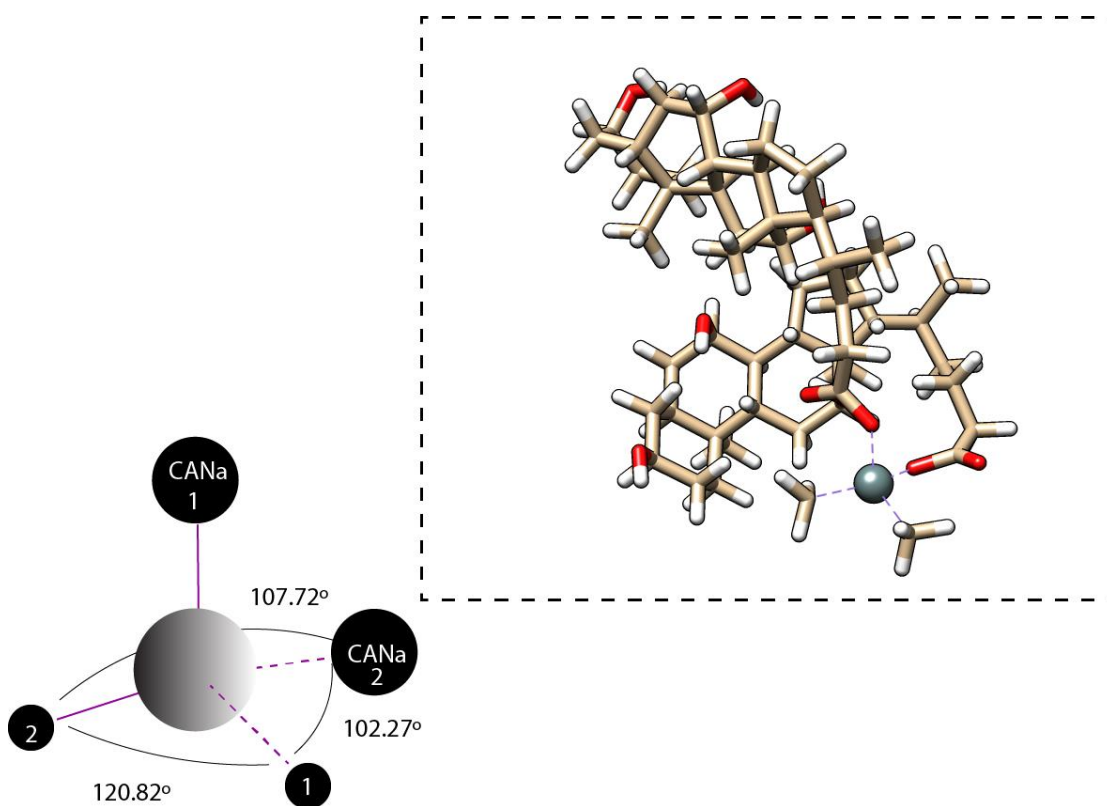
Όπως παρατηρείται και στα ακόλουθα Σχήματα 6.2, 6.3 και 6.4, τα σύμπλοκα παρουσιάζουν μία παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία με γωνίες γεωμετρία πολύ κοντά στις 109° του τέλειου τετράεδρου.



Σχήμα 6.2. Σχηματική αναπαράσταση της γεωμετρίας PM6 του $\text{CANa}(\text{Bu})_3\text{Sn}$. Η γεωμετρία είναι παραμορφωμένη τετραεδρική και ο οργανομεταλλικός δεσμός απεικονίζεται με μοβ διακεκομμένες γραμμές. Μια απλοποιημένη έκδοση με μερικούς βαθμούς γωνίας παρουσιάζεται κάτω αριστερά.



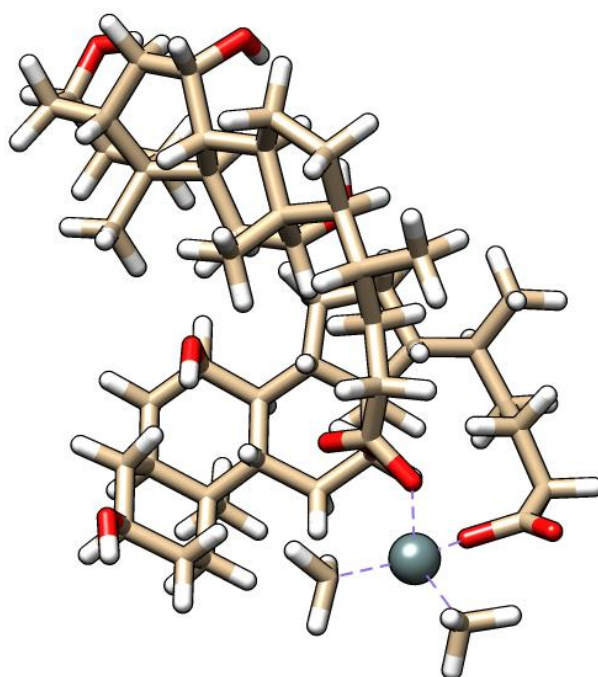
Σχήμα 6.3. Σχηματική αναπαράσταση της γεωμετρίας PM6 του CANa (Ph)₃Sn. Η γεωμετρία είναι παραμορφωμένη τετραεδρική και ο οργανομεταλλικός δεσμός απεικονίζεται με μοβ διακεκομμένες γραμμές. Μια απλοποιημένη έκδοση της γωνίας σε μοίρες παρουσιάζεται κάτω αριστερά.



Σχήμα 6.4. Σχηματική αναπαράσταση της γεωμετρίας PM6 του CANa (Me)₃Sn. Η γεωμετρία είναι παραμορφωμένη τετραεδρική και ο οργανομεταλλικός δεσμός απεικονίζεται με μοβ διακεκομμένες γραμμές. Μια απλοποιημένη έκδοση της γωνίας σε μοίρες παρουσιάζεται κάτω αριστερά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

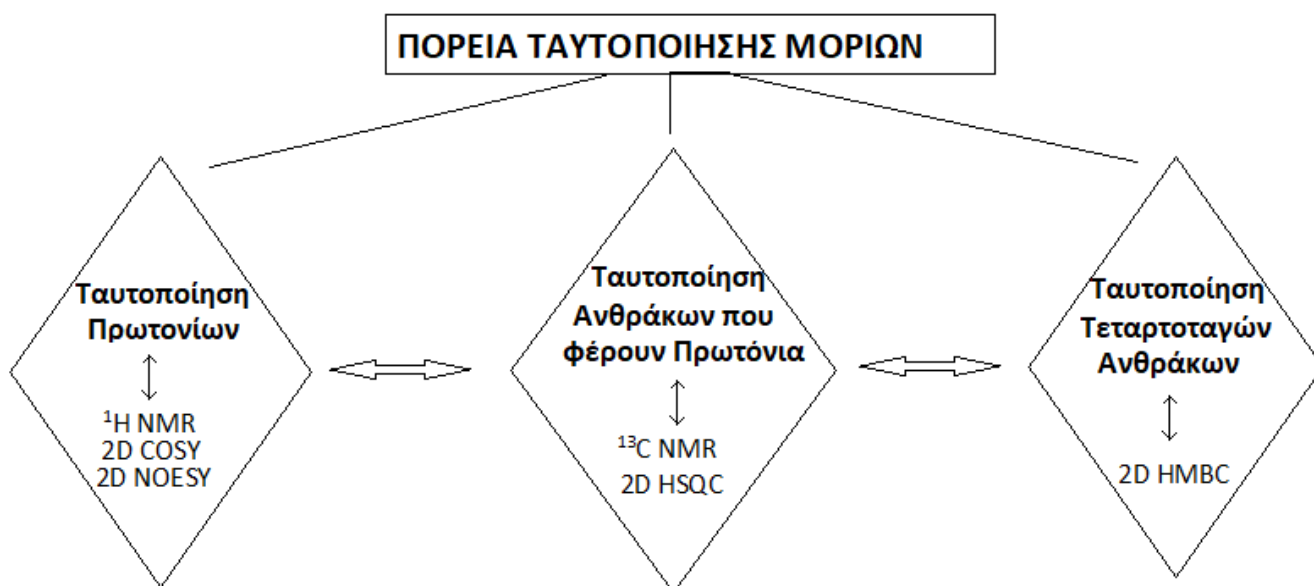


7. Συμπεράσματα

Στην μεταπτυχιακή αυτή εργασία κύριο αντικείμενο μελέτης αποτέλεσε η φασματοσκοπική ανάλυση για την ταυτοποίηση της δομής και την εύρεση της διαμόρφωσης και της γεωμετρίας των ομάδων που συνδέονται με τον κασσίτερο των τριών οργανοκασσιτερικών ενώσεων (CANaPh₃SnCl, CANaPh₃SnCl, CANaBu₃SnCl).

Αρχικά, αντλήθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα που σχετίζονταν τόσο με τη μελέτη συμπλόκων με κεντρικό μέταλλο τον κασσίτερο, όσο και με την εκτενή μελέτη των τεχνικών όπου χρησιμοποιήθηκαν (¹H, ¹³C NMR, ¹¹⁹Sn NMR, Sn-Mossbauer, PM6).

Αφού παρασκευάστηκαν τα δείγματα εφαρμόστηκε φασματοσκοπία NMR και ελήφθησαν τα αποτελέσματα των πειραμάτων 1D και 2D NMR. Παρά την πολυπλοκότητα των μορίων, τα φάσματα 2D COSY, 2D ROESY, 2D HSQC και 2D HMBC παρείχαν την πλήρη ταυτοποίηση της δομής των μορίων. Συγκεκριμένα, τα μόρια μελετήθηκαν ξεχωριστά, και η κάθε στρατηγική ταυτοποίησης που ακολουθήθηκε είχε ως αποτέλεσμα την εύρεση της τιμής συντονισμού-χημικής μετατόπισης του κάθε ατόμου πρωτονίου και άνθρακα από τα οποία απαρτιζόταν. Κατά αυτόν τον τρόπο, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά και στους Πίνακες 4.1, 4.2 και 4.3, βρέθηκε η ακριβής τιμή συντονισμού όλων των ατόμων των μορίων, αλλά και οι πιθανοί χωρικοί συσχετισμοί ή συσχετισμοί μέσω δεσμών που παρουσίασαν τα άτομα μεταξύ τους.



Στη συνέχεια, και αφού ολοκληρώθηκε η ταυτοποίηση τους, ακολούθησε η διαμορφωτική τους ανάλυση. Με τη μελέτη του 2D ROESY φάσματος και τη διεξαγωγή διεργασιών όπως η ελαχιστοποίηση της δομής των μορίων και ο υπολογισμός της απόστασης που απέχουν τα άτομα πρωτονίου μεταξύ τους στο μόριο, διαφοροποιήθηκε και η θέση των πρωτονίων στους δακτυλίους. Συγκεκριμένα, βρέθηκε αναλυτικά η θέση τους στο μόριο σε αξονική και ισημερινή (Πίνακας 4.1, 4.2, 4.3). Την ίδια στιγμή, με την ίδια διαδικασία διαπιστώθηκε και η σχέση μεταξύ των δακτυλίων του χολικού άλατος. Ειδικότερα, μέσω των χωρικών συσχετισμών των ατόμων πρωτονίου διακρίθηκε εάν η διαμόρφωση μεταξύ των δακτυλίων Α, Β Γ και Δ (Σχήμα 5.1) είναι *trans* ή *cis* και διαπιστώθηκε ότι οι δακτύλιοι Α-Β παρουσιάζουν διαμόρφωση *cis* μεταξύ τους, ενώ οι δακτύλιοι Β-Γ και Γ-Δ μεταξύ τους βρέθηκε να παρουσιάζουν διαμόρφωση *trans*.

Με την ολοκλήρωση των διεργασιών αυτών, η μελέτη συνέχισε με τη λήψη φασμάτων ¹¹⁹Sn NMR για κάθε υπό μελέτη μόριο ξεχωριστά αλλά και για το πρότυπο μόριο SnCl₄. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων συνέβαλαν ουσιαστικά στην εύρεση της πιθανής γεωμετρίας του κασσιτέρου με τις

περιβάλλοντες ομάδες. Συγκεκριμένα, από τα αντίστοιχα φάσματα, τις μετατοπίσεις που παρουσίασε κάθε μόριο σε σχέση με το πρότυπο μόριο και βασιζόμενοι στην αντίστοιχη βιβλιογραφία, διαπιστώθηκε η πιθανή γεωμετρία τους γύρω από το άτομο του κασσιτέρου. Αναλυτικότερα, για το σύμπλοκο $\text{CANaMe}_2\text{SnCl}_2$ βρέθηκε ως πιθανή η οκταεδρική γεωμετρία, για το σύμπλοκο $\text{CANaPh}_3\text{SnCl}$ τριγωνική διπυραμίδα και τέλος για το $\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$ βρέθηκε η τετραεδρική γεωμετρία.

Ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα πειραμάτων ^{119}Sn NMR, συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από την τεχνική Sn-Mossbauer. Από τα δεδομένα της τεχνικής Sn-Mossbauer και με βάση την τιμή της τετραπολικής αλληλεπίδρασης, βρέθηκε ως πιθανή γεωμετρία για το σύμπλοκο $\text{CANaMe}_2\text{SnCl}_2$ η οκταεδρική γεωμετρία με *trans* γεωμετρία ή η πενταγωνική διπυραμίδα. Με βάση τα ίδια κριτήρια για το σύμπλοκο $\text{CANaPh}_3\text{SnCl}$ βρέθηκε ως πιθανή γεωμετρία η τριγωνική διπυραμίδα με τις ομάδες R να βρίσκονται σε μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη και τετραεδρική γεωμετρία. Ενώ τέλος, για το σύμπλοκο $\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$ βρέθηκε οι ομάδες R να βρίσκονται σε γεωμετρία τριγωνικής διπυραμίδας με μεσημβρινή ή ισημερινή διάταξη.

Από τα παραπάνω και βασιζόμενοι στα δεδομένα των τεχνικών ^{119}Sn NMR και Sn-Mossbauer, διαπιστώνεται ότι τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την δομή των μορίων όσον αφορά την ένωση $\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$ διαφέρουν ως προς την αναμενόμενη πιθανή γεωμετρία, ενώ για τις άλλες υπό μελέτη ενώσεις τα αποτελέσματα μπορούν να συμφωνούν, επειδή η διαμόρφωση με βάση τα πειράματα ^{119}Sn NMR συμπίπτει με μια από τις πιθανές διαμορφώσεις που προκύπτει με βάση τη γεωμετρία Mossbauer.

Τέλος, βασικό βήμα στην μελέτη των μορίων, στην ανάλυση και στην εύρεση της γεωμετρίας των σύμπλοκων μορίων κασσιτέρου με χολικά άλατα, αποτέλεσε η εφαρμογή ημιεμπειρικών κβαντικών υπολογισμών. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η PM6. Η γεωμετρία για κάθε σύμπλοκο υπολογίστηκε με βάση τα αποτελέσματα των πειραμάτων ^1H και ^{19}Sn NMR και Mossbauer. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι τα υπό μελέτη σύμπλοκα διαθέτουν παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία. Όπως γίνεται αντιληπτό τα θεωρητικά αποτελέσματα συμπίπτουν με τα πειραματικά αποτελέσματα μόνο για το σύμπλοκο $\text{CANaBu}_3\text{SnCl}$. Οι υπόλοιπες ενώσεις εμφανίζουν διαφορές στα αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα των θεωρητικών κβαντικών υπολογισμών μέσω της μεθόδου PM6 ολοκληρώθηκε με τις ενώσεις να βρίσκονται σε αέρια κατάσταση. Αντίθετα, τα αποτελέσματα από τις πειραματικές διεργασίες ελήφθησαν με τα δείγματα να βρίσκονται σε υγρή κατάσταση όσον αφορά τα πειράματα ^{19}Sn NMR και σε στερεή κατάσταση όσον αφορά τη μέθοδο Mossbauer [32]. Οι διαφορές που παρουσίασαν τα αποτελέσματα ως προς τη γεωμετρία των υποκαταστατών του κασσιτέρου μεταξύ των θεωρητικών και πειραματικών τεχνικών, οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων. Πιο συγκεκριμένα, στην αέρια κατάσταση δεν υπάρχουν καθόλου διαμοριακές αλληλεπιδράσεις με αποτέλεσμα να παρατηρείται παραμορφωμένη τετραεδρική γεωμετρία. Στην υγρή και στερεή κατάσταση παρατηρούνται διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, εντονότερες είναι στη στερεή κατάσταση, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό η γεωμετρία τους και έτσι να παρατηρείται και οκταεδρική γεωμετρία ή τριγωνική διπυραμίδα.

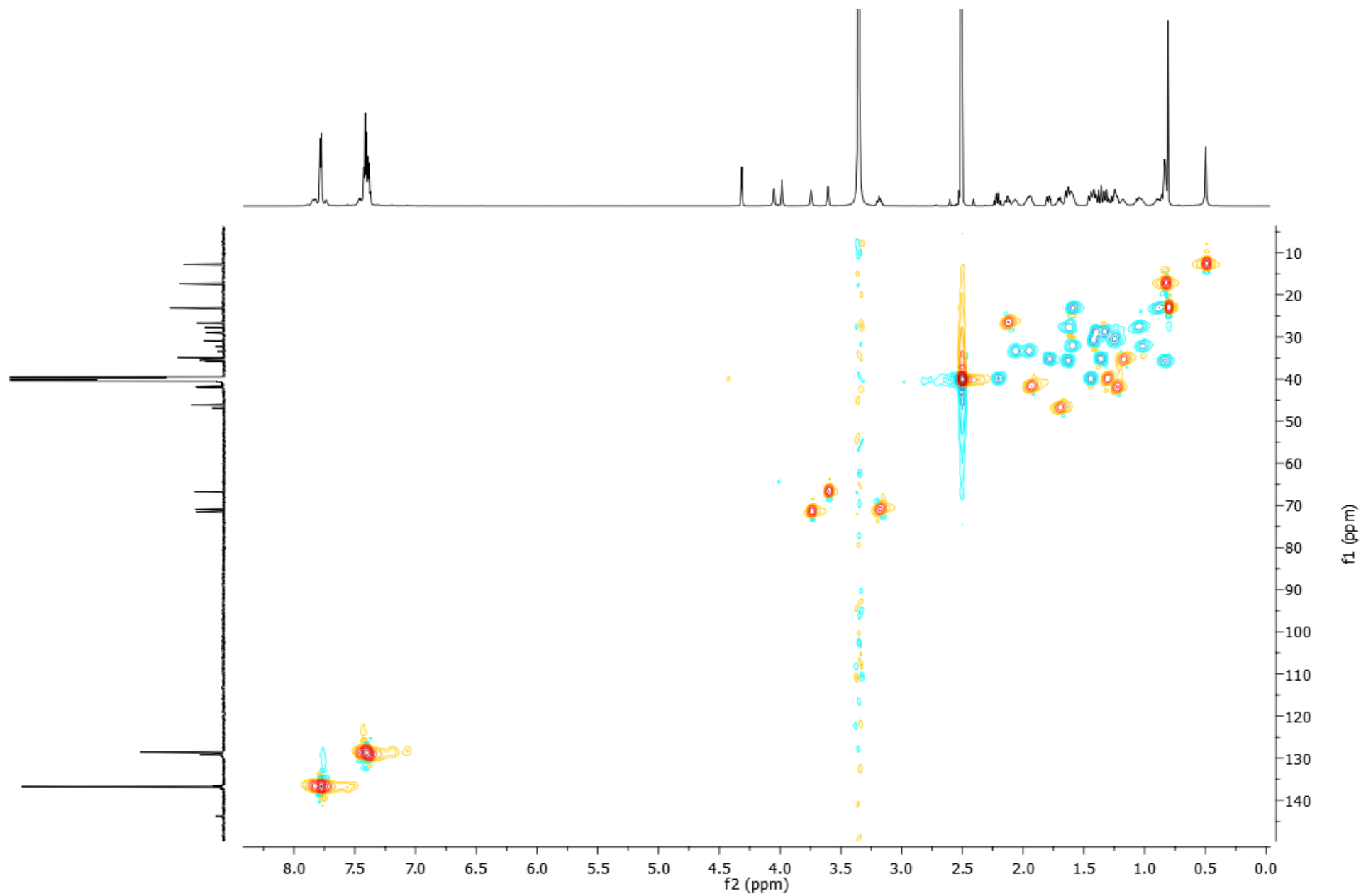
Η διαμόρφωση των χολικών αλάτων με τη χρήση των φασμάτων δύο διαστάσεων ROESY αποδείχτηκε ότι ήταν η αναμενόμενη. Επομένως οι πειραματικές συνθήκες σύνθεσης των συμπλόκων δεν επηρέασαν τη διαμόρφωση των χολικών αλάτων. Η αναμενόμενη ευρεθείσα διαμόρφωση των χολικών αλάτων υποδηλώνει επίσης ότι τα εμπορικά σκευάσματα ήταν καθαρά χωρίς προσμίξεις ανιχνεύσιμες με τη φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού.

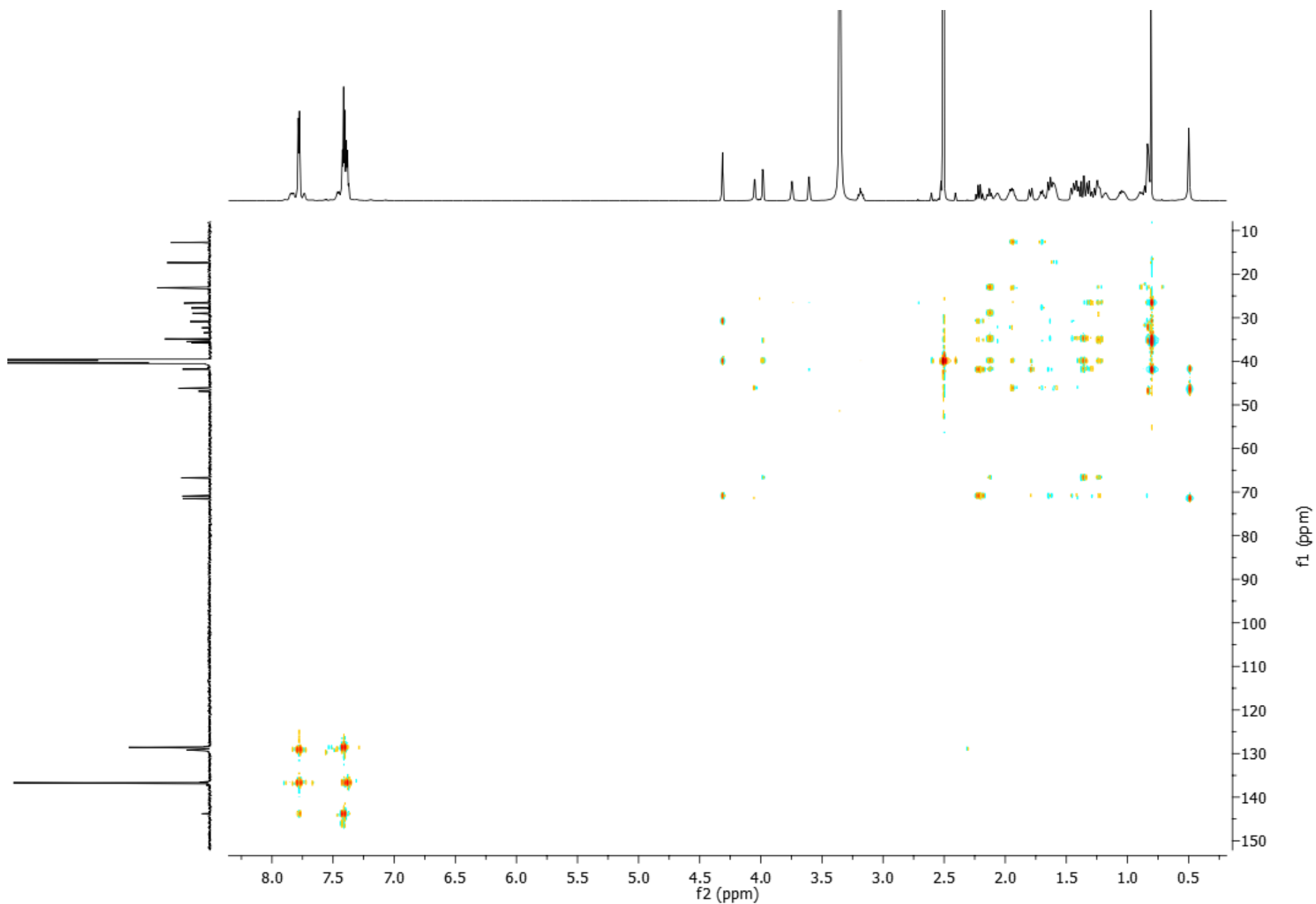
ΑΝΑΦΟΡΕΣ

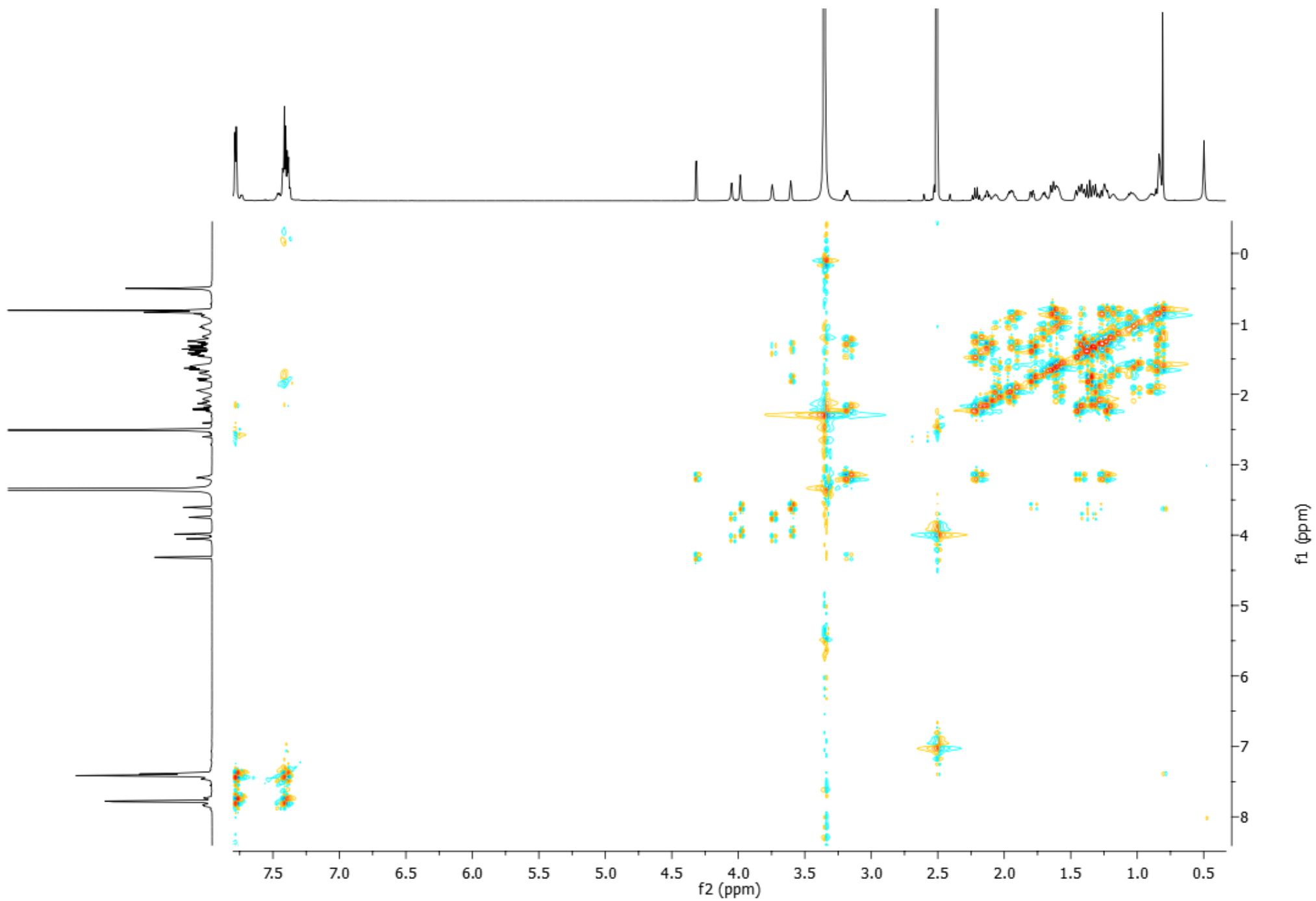
1. H.G. Hecht, "Magnetic Resonance Spectroscopy," Wiley, NY, 1967
2. Θ. Μαυρομούστακος (2018), Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός, εκδ. Συμμετρία
3. J.D. Roberts, "NMR Spectroscopy," *J. Chem. Educ.*, 38, 581 (1961)
4. D.R. Eaton, "Nuclear Magnetic Resonance," in "Physical Methods in Advanced Inorganic Chemistry," H.A.O. Hill and P. Day, Eds., Wiley/Interscience, NY, 1968, Ch. 10
5. Avance Neo Beginners Guide- User Guide, Version 001, Bruker, C.4, p.23
6. Avance Neo Beginners Guide- User Guide, Version 001, Bruker, C.4, p.24-25,27
7. Avance Neo Beginners Guide- User Guide, Version 001-Bruker, C.4, p.29
8. Chem Libre text, "Spin -Spin Splitting in H NMR Spectra", C.13.5
9. Christina N.Banti, Sotiris K.Hadjikakou, Tuba Sismanoglu, Nick Hadjiliadis, "Anti-proliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives", *Journal of Inorganic Biochemistry*, May 2019, Pages 114-152
10. Sotiris K.Hadjikakou, Nick Hadjiliadis, "Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds", *Coordination Chemistry Reviews*, January 2009, Pages 235-249
11. Shashikant R Pattan, Shashikant R Pattan, "The scope of metal complexes in drug design - A review", November 2012
12. Semi-empirical quantum chemistry method – resource Wikipedia
13. MestRe Nova. Mestrelab Research S.L. Feliciano Barrera 9B, Bajo, 15706 Santiago de Compostela, Spain. TopSpin Software, 4.0-Bruker
14. TopSpin Software, 4.0-Bruker
15. *Petterson, EF; Goddard, TD; Huang, CC; Couch, GS; Greenblatt, DM; Meng, EC; Ferrin, TE (2004). "UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis". J Comput Chem. 25 (13): 1605–12*
16. Εργαστήριο NMR Σλοβενίας (Unity Inova NMR spectrometer)
17. Gijs Schaftenaar, Elias Vlieg and Gerrit Vriend, "Molden 2.0: quantum chemistry meets proteins", *J Comput Aided Mol Des* (2017) 31: 789
18. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
19. William Reusch, 2010, "Stereoisomers Part I," In *Virtual Textbook of Organic Chemistry*, Michigan State University
20. Μαρία-Ελένη Σταθοπούλου, Διδακτορική Μελέτη, «Χημικά Τροποποιημένα Παράγωγα Στεροειδών. Σχεδιασμός και Ανάπτυξη Νέων Έξυπνων Μέταλλο-Φαρμάκων που Στοχεύουν Εκλεκτικά τα Καρκινικά Κύτταρα του Μαστού», ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, Κ. 5.3

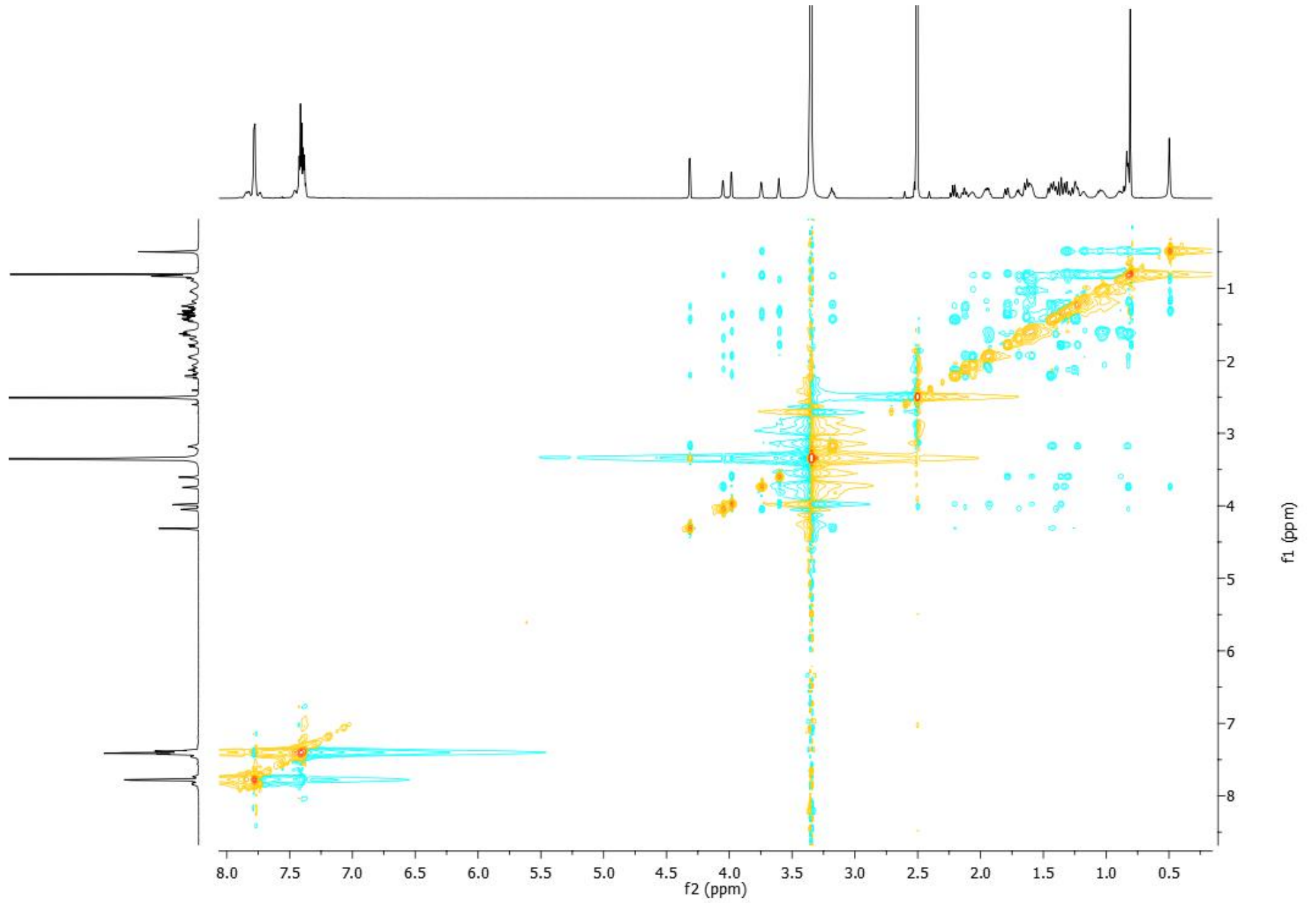
- 21.
22. N. Jaiswal, A.K. Kushwaha, A.P. Singh, R.K. Dubey, Synthesis, spectroscopic characterization and computational studies of Schiff base complexes of tin(IV) chloride, 2019, Main Group Met. Chem., 42, 28-36.
23. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, A. Lycka, ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR spectra of di-n-butyltin(IV) compounds, J. Organomet Chem., 315. 299-308.
24. J. Otera, ¹¹⁹Sn chemical shifts in five- and six-coordinate organotin chelates, J. Organomet. Chem., 221, 57-61.
25. R. Schmiedgen, F. Huber, H. Preut, G. Ruisi, R. Barbieri, Synthesis and Characterization of Diorganotin(IV) Derivatives of 2-Mercaptopyridine and Crystal Structure of Diphenyl Pyridine-2-thiolatochlorotin(IV), 1994, Appl. Organomet. Chem., 8, 397-407.
26. P.J. Smith, Chemistry of Tin, Second Edition, © 1998 Springer Science+Business Media Dordrecht, ISBN 978-94-010-6072-1 ISBN 978-94-011-4938-9 (eBook).
27. J. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, A. Lycka, ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR Study of some Four- and Five- Coordinate Triphenyltin(IV) Compounds, 1983, J. Organomet. Chem., 241, 177-184.
28. M. Nadvornik, J. Holecek, K. Handlir, A. Lycka, The ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR spectra of some four- and five-coordinate tri-n-butyltin(IV) compounds, 1984, J. Organomet. Chem., 275, 43-51.
29. R. Willem, A. Bouhdid, B. Mahieu, L. Ghys, M. Biesemans, E.R.T. Tiekink, D. de Vos, M. Gielen, Synthesis, characterization and in vitro antitumour activity of triphenyl- and tri-n-butyltin benzoates, phenylacetates and cinnamates, 1997, J. Organomet. Chem., 531, 151-158.
30. J. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, A. Lycka, ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR spectra of di-n-butyltin(IV) compounds, J. Organomet Chem., 315. 299-308.
31. J. Otera, ¹¹⁹Sn chemical shifts in five- and six-coordinate organotin chelates, J. Organomet. Chem., 221, 57-61
32. Μαρία-Ελένη Σταθοπούλου, Διδακτορική Μελέτη, «Χημικά Τροποποιημένα Παράγωγα Στεροειδών. Σχεδιασμός και Ανάπτυξη Νέων Έξυπνων Μέταλλο-Φαρμάκων που Στοχεύουν Εκλεκτικά τα Καρκινικά Κύτταρα του Μαστού», ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΡΓΑΝΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, Κ. 5.3, σ. 116,119,121
33. Stewart, J. J. P. J. Mol. Model. 2007, 13 (12) 1173– 1213
34. Voityuk, A. A.; Rosch, N. J. Phys. Chem. A 2000, 104, 4089– 4094
35. Thiel, W.; Voityuk, A. A. Theor. Chim. Acta 1992, 81 (6) 391– 404
36. Thiel, W.; Voityuk, A. A. Theor. Chim. Acta 1996, 93 (5) 315
37. Thiel, W.; Voityuk, A. A. J. Phys. Chem. 1996, 100 (2) 616– 626

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ $\text{CANAPh}_3\text{SnCl}$









ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ $\text{CANABu}_3\text{SnCl}$

