

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DZIEDZINA NAUK ŚCISŁYCH I PRZYRODNICZYCH

DYSCYPLINA - NAUKI CHEMICZNE

Rozprawa Doktorska

mgr. inż. Maria Mazur

(Aminometylo)pochodne ferrocenu– synteza, struktura i
właściwości biologiczne

Promotor

dr hab. inż., prof. uczelni Włodzimierz Buchowicz

WARSZAWA 2022

Praca współfinansowana
ze środków Narodowego Centrum Nauki
w ramach projektów:

OPUS 9

2015/17/B/ST5/00547

**„Synteza nowych antagonistów receptorów glutaminianowych
oraz kompleksowe badanie ich wpływu na komórki nowotworowe
w obecności inhibitorów kinazy CK2”**

oraz

OPUS 14

2017/27/B/ST5/01495

**„Nowe perspektywy metatezy olefin: metaloorganiczne helisy z
achiralnych substratów”**



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

Składam serdeczne podziękowania:

Promotorowi niniejszej pracy -

Profesorowi dr hab. inż. Włodzimierzowi Buchowiczowi
za współpracę, poświęcony czas oraz wsparcie merytoryczne na każdym etapie badań - od
wskazania interesującej tematyki po dopracowywanie rozprawy.

Prof. dr hab. Marii Bretner
za możliwość uczestniczenia w kierowanym przez nią projekcie.

Prof. dr hab. inż. Marioli Koszytkowskiej-Stawińskiej
za cenne rady i konsultacje.

Prof. dr hab. inż. Zbigniewowi Ochalowi
za wykonanie analiz na HPLC.

Krystynie Deresz, dr hab. Katarzynie N. Jarzembkiej i dr inż. Radosławowi Kamińskiemu
za wykonanie badań rentgenograficznych.

Dr hab. Agnieszce E. Laudy i prof. Stefanowi Tyskiemu
oraz dr Patrycji Wińskiej
za przeprowadzenie badań biologicznych.

Pracownikom Katedry Chemii Organicznej
za współpracę oraz dyskusje i wskazówki podczas seminariów.

Studentom: Michałowi Mrozowiczowi, Kamilowi Ziembkiewiczowi, Karolowi Rawiakowi
za współpracę w prowadzeniu badań.

Rodzinie, w szczególności – Mężowi, Rodzicom, Rodzeństwu i Babci
za wsparcie na każdym etapie edukacji i cierpliwość podczas pisania niniejszej rozprawy.

Lista publikacji:

- 1 M. Daniluk, W. Buchowicz, M. Koszytkowska-Stawińska, K. Jarząbek, K. N. Jarzemska, R. Kamiński, M. Piszcz, A. E. Laudy i S. Tyski, Ferrocene Amino Acid Ester Uracil Conjugates: Synthesis, Structure, Electrochemistry and Antimicrobial Evaluation, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 11130–11135.
- 2 M. Mazur, M. Mrozowicz, W. Buchowicz, M. Koszytkowska-Stawińska, R. Kamiński, Z. Ochal, P. Wińska i M. Bretner, Formylation of a metathesis-derived ansa [4]-ferrocene: a simple route to anticancer organometallics, *Dalt. Trans.*, 2020, **49**, 11504–11511.
- 3 M. Mazur, K. Ziemkiewicz, K. Rawiak, K. Kisiel, P. Wińska, K. Deresz, K. N. Jarzemska i W. Buchowicz, N-Allyl-N-ferrocenylmethylamines and ansa-Ferrocenylmethylamines: Synthesis, Structure, and Biological Evaluation, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2022, **10**, e202101098.
- 4 M. Mazur, K. Rawiak, W. Buchowicz, Reakcje metatezy z zamknięciem pierścienia w N-allylowych pochodnych ferrocenu w Na pograniczu chemii, biologii i fizyki – rozwój nauk. Tom 3, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2022, ISBN : -978-83-231-4837-1.

Streszczenie

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku odkryto właściwości przeciwnowotworowe ferrocifenu i antymalaryczne właściwości ferrochiny. Od tego czasu obserwujemy zwiększone zainteresowanie syntezą i badaniem pochodnych ferrocenu o potencjalnych właściwościach biologicznych. Wyżej wspomniane związki są koniugatami ferrocenu i cząsteczek organicznych o znanych właściwościach terapeutycznych. Z tego względu poszukiwanie nowych aktywnych pochodnych ferrocenu skupiało się przez ostatnie dwadzieścia lat przede wszystkim na tworzeniu hybryd ferrocen-cząsteczka organiczna. Stosunkowo mało wiadomo nadal na temat właściwości biologicznych podobnych związków metaloorganicznych o mniej skomplikowanej budowie.

Grupa metylowa połączona z azotem występuje w wielu pochodnych ferrocenu o dużym znaczeniu praktycznym, takich jak amina Ugiego oraz ferrochina. W literaturze znanych jest kilka metod otrzymywania (aminometylo)ferrocenów, w tym bezpośrednio z podstawionego cyklopentadienu i soli żelaza oraz przez modyfikacje pochodnych ferrocenu. W badaniach opisanych w niniejszej rozprawie otrzymałam szereg pochodnych ferrocenu z azotem w pozycji β w stosunku do liganda cyklopentadienylowego. Wszystkie nowe otrzymane związki scharakteryzowałam wyczerpująco za pomocą spektroskopii ^1H i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR oraz spektrometrii mas. Dla ośmiu wybranych związków określono też struktury molekularne w cieple stałym za pomocą rentgenografii strukturalnej monokryształów.

W pierwszej części badań otrzymałam hybrydy ferrocen-aminokwas-triazol-uracylu. Seria związków obejmowała pochodne *L*-alaniny, β -alaniny, glicyny oraz kwasu γ -aminomasłowego. Estry metylowe aminokwasów połączyłam z ferrocenem za pomocą reakcji aminowania redukcyjnego aldehydu ferrocenowego. W następnym etapie prac otrzymałam pochodne z grupą propargilową, które wykorzystałam w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji katalizowanej solami miedzi(I) z odpowiednio zabezpieczonym azydkiem uracylu. Zbadano właściwości przeciwnowotworowe i przeciwdrobnoustrojowe otrzymanych pochodnych, jednak nie wykazywały takiej aktywności.

W drugiej części pracy do badań włączyłam pochodne z mostkiem węglowym pomiędzy pierścieniami cyklopentadienylowymi, to jest *ansa*-ferroceny (ferrocenofany). W reakcji formylowania *ansa*-ferrocenu otrzymałam chiralny planarnie *ansa*-aldehyd ferrocenowy jako mieszaninę racemiczną. Opracowałam metodę zwiększenia nadmiaru enancjomerycznego przez przekształcenie w diastereoizomeryczne acetale i krystalizację. Aldehyd ferrocenowy i *ansa*-ferrocenowy przekształciłam w odpowiednie azydki i poprzez reakcję dipolarnej

cykloaddycji otrzymałam pochodne uracylu. Otrzymane hybrydy uracyl-triazol-ferrocen wykazują aktywność przeciwnowotworową w stosunku do nowotworów piersi i płuc ($EC_{50}(A549) = 10,86 \mu M$) porównywalną do cisplatyny, a jednocześnie niższą toksyczność w stosunku do zdrowych komórek.

Trzecia część badań obejmowała (alliloaminometylowe)pochodne ferrocenu, jedno i 1,1'-dipodstawione, a także (alliloaminometylowe)pochodne *ansa*-ferrocenu. Otrzymałam je w reakcji aminowania redukcyjnego odpowiednich aldehydów. Odkryłam prostą metodę otrzymywania pochodnych ferrocenu z dwoma różnymi grupami funkcyjnymi, które powstają jako produkty uboczne reakcji aminowania redukcyjnego 1,1'-dialdehydu ferrocenowego. Dla 1,1'-dipodstawionych pochodnych ferrocenu z grupami allilowymi zbadalam możliwość przeprowadzenia reakcji metatezy olefin z zamknięciem pierścienia w sferze koordynacyjnej żelaza w obecności katalizatorów Grubbsa.

Spośród otrzymanych pochodnych wyselekcjonowana grupa związków obejmująca (alliloaminometylowe)pochodne ferrocenu (jedno- i 1,1'-dipodstawione), a także z grupą hydroksylową lub formylową, *ansa*-pochodne zawierające mostek węglowy lub mostek z atomem azotu, oraz związek jonowy, została zbadana pod kątem właściwości biologicznych. Ich aktywność jest porównywalna do pokrewnych koniugatów uracyl-triazol-ferrocen. Najwyższą cytotoksyczność wykazuje związek będący pochodną *ansa*-ferrocenu ($EC_{50}(MCF-7) = 23 \mu M$). Wstępne badania cyklu komórkowego sugerują wpływ na jego progresję, powodujący przedłużenie fazy S (replikacja DNA) w komórkach MCF-7.

Słowa kluczowe: ferrocen; aktywność przeciwnowotworowa; chemia biometaloorganiczna.

Abstract

In the nineties of the last century, antitumor properties of ferrocifen and antimalarial properties of ferroquine were discovered. Since then, we have observed increased interest in the synthesis and characterization of ferrocene derivatives with potential biological properties. The above-mentioned compounds are conjugates of ferrocene and organic molecules with known therapeutic properties. Consequently, the research for new active ferrocene derivatives over the last twenty years has been focused primarily on hybrids of ferrocene with organic molecules. Relatively less is still known about biological properties of similar organometallic compounds that are not composed of an organic moiety with known activity.

Methyl groups linked to nitrogen atoms are present in many ferrocene derivatives of significant practical importance, such as Ugi's amine and ferroquine. Several methods of synthesis of (aminomethyl)ferrocenes have been reported, including converging routes from substituted cyclopentadienes and iron salts, or diverging by modifications of ferrocene derivatives. In the studies described in this dissertation, a number of ferrocene derivatives with a nitrogen atom in the β position with respect to the cyclopentadienyl ligand have been obtained. All new compounds have been completely characterized by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy, as well as by mass spectrometry. For eight selected compounds, molecular structures in the solid state have been also determined by means of single-crystal X-ray diffraction studies.

In the first part of my thesis, I have obtained conjugates ferrocene-amino acid-triazole-uracil. The series of compounds included derivatives of L-alanine, β -alanine, glycine and γ -aminobutyric acid. The amino acid methyl esters have been coupled with ferrocene by means of reductive amination of ferrocene aldehyde. In the next step of my work, derivatives bearing a propargyl group have been synthesized that were subsequently used in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction with a suitably protected uracil azide (click chemistry). The antitumor and antimicrobial properties of these derivatives have been tested, but they did not show such activity.

In the second part of my work, I included derivatives with a carbon bridge between the cyclopentadienyl rings, i.e. *ansa*-ferrocenes (ferrocenophanes). In a formylation reaction of an *ansa*-ferrocene, I have obtained a chiral planar *ansa*-ferrocene aldehyde as a racemic mixture. I developed a method of increasing the enantiomeric excess by converting it into diastereoisomeric acetals and repeated crystallization. I transformed ferrocene aldehyde and *ansa*-ferrocene aldehyde into the corresponding azides, and obtained uracil derivatives through the dipolar cycloaddition reaction. The synthesized uracil-triazole-ferrocene hybrids show

antitumor activity against breast and lung tumors (EC_{50} (A549) = 10.86 μ M) comparable to cisplatin, and at the same time lower toxicity in relation to healthy cells.

The third part of my study involved (allylaminomethyl)ferrocene derivatives, monosubstituted and 1,1'-disubstituted, as well as *ansa*-ferrocene (allylaminomethyl)derivatives. I obtained them by reductive aminations of the corresponding aldehydes. Moreover, I have discovered a simple method of obtaining ferrocene derivatives with two different functional groups, which are formed as by-products in the reductive amination of 1,1'-ferrocene dialdehyde. For 1,1'-disubstituted ferrocene derivatives with allyl groups, I have investigated the possibility of performing the ruthenium-catalyzed ring closing olefin metathesis reaction in the iron coordination sphere. Among the obtained derivatives, a selected group of compounds including (allylaminomethyl)ferrocene derivatives (mono- and 1,1'-disubstituted), as well as with hydroxyl or formyl groups, *ansa*-derivatives containing a carbon bridge or a bridge with a nitrogen atom, and an ionic compound, have been tested for biological properties. Their activity is comparable to that of related uracil-triazole-ferrocene conjugates. The highest cytotoxicity was observed for an *ansa*-ferrocene derivative (EC_{50} (MCF-7) = 23 μ M). Preliminary studies of the cell cycle suggest an effect on cell cycle progression, resulting in prolongation of the S phase (DNA replication) in MCF-7 cells.

Keywords: ferrocene; antitumor activity; bioorganometallic chemistry.

Spis treści

1.	Wprowadzenie i cel pracy	13
2.	Przegląd literatury	14
2.1.	Ferrocen	14
2.1.1.	Odkrycie ferrocenu	14
2.1.2.	Struktura i właściwości ferrocenu	14
2.2.	Metody otrzymywania metyloaminoferrocenów i 1,1'-di-(aminometylo)ferrocenów	19
2.2.1.	Otrzymanie 1,1'-di-(1-dimetyloaminometylo)ferrocenu z fulwenu	19
2.2.2.	Aminometylowanie ferrocenu	21
2.2.3.	Amina Ugiego	23
2.2.4.	Substytucja nukleofilowa estrów lub alkoholi ferrocenowych aminami	25
2.2.5.	Kondensacja 1,1'-ferrocenodimetanolu z aminami	26
2.2.6.	Redukcja amidów glinowodorkiem litu	27
2.2.7.	Aminowanie redukcyjne aldehydu ferrocenowego i 1,1'-ferrocenodikarboksyaldehydu	27
2.2.8.	Redukcja oksymów	29
2.3.	Właściwości biologiczne pochodnych metyloaminowych ferrocenu	31
2.3.1.	Historia odkryć aktywnych biologicznie związków metaloorganicznych	31
2.3.2.	Pierwsze badania biologiczne aminowych pochodnych ferrocenu	34
2.3.3.	Sole ferroceniowe (Fe^{3+}) i ferrocenyłowe (Fe^{2+})	35
2.3.4.	Ferrochina	37
2.3.5.	Pochodne steroidów	41
2.3.6.	Analogi Atowakwonu	43
2.3.7.	Diaminy i diaminoalkochole ferrocenowe	43
2.3.8.	1,2-Dipodstawione pochodne ferrocenowe amin	44
2.3.9.	Pochodne pirolo[1,2-a]chiloksalin	45

2.3.10.	Pochodne chinazolin	45
2.3.11.	Kompleksy innych metali zawierające pochodne (aminometylo)ferrocenowe	46
2.3.12.	Aminofosfiny	47
2.3.13.	Ferrocenylochalkono amidy	48
2.3.14.	Pochodne benzotiazoli	49
2.3.15.	Pochodne 1,3-benzoksazyny	50
3.	Wyniki własne	52
3.1.	Hybrydy ferrocen-aminokwas-uracyl	52
3.1.1.	Wprowadzenie	52
3.1.2.	Opis doświadczeń	54
3.1.3.	Badania biologiczne	63
3.1.4.	Podsumowanie	64
3.2.	Chiralne planarnie pochodne ferrocenu i uracylu	65
3.2.1.	Wprowadzenie	65
3.2.2.	Opis doświadczeń	66
3.2.3.	Badania biologiczne	75
3.2.4.	Podsumowanie	76
3.3.	Amino-allilowe pochodne ferrocenu	77
3.3.1.	Wprowadzenie	77
3.3.2.	Opis doświadczeń	78
3.3.3.	Badania biologiczne	90
3.3.4.	Podsumowanie	91
4.	Podsumowanie	93
5.	Część eksperymentalna	95
5.1.	Informacje ogólne	95
5.2.	Procedury otrzymywania związków	95

Wykaz skrótów	114
Bibliografia	116

1. Wprowadzenie i cel pracy

Od pierwszych lat po odkryciu struktury ferrocenu rozpoczął się proces otrzymywania jak najbardziej przydatnych jego pochodnych. Wśród nich szczególnie istotne miejsce zajmowały pochodne zawierające w podstawnikach heteroatomy takie, jak tlen lub azot.¹ Jednocześnie zaczęto zauważać przydatność związków metaloorganicznych w zastosowaniach medycznych. Duży wpływ na tą dziedzinę miało odkrycie cisplatyny, mimo że nie jest ona formalnie związkiem metaloorganicznym. Przez analogię do budowy cisplatyny zaczęto badać właściwości biologiczne metalocenów, co poskutkowało zaobserwowaniem zwiększonej aktywności pochodnych ferrocenyłowych znanych leków. Coraz większa liczba związków metaloorganicznych wykazujących aktywność biologiczną spowodowała wyodrębnienie chemii biometaloorganicznej jako osobnej gałęzi chemii.²

Mimo znacznego postępu w leczeniu nowotworów, nadal są one jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie.³ Niewystarczająca skuteczność i niska specyficzność dostępnych leków stwarzają potrzebę dalszego poszukiwania związków cytotoksycznych. Odkrycie przeciwnowotworowych właściwości ferrocifenu,⁴ będącego pochodną ferrocenyłową tamoksyfenu, skierowało zainteresowanie badaczy na koniugaty ferrocenu z aktywnymi lekami. Takie połączenia były najchętniej testowane biologicznie z dobrymi rezultatami, w ciągu ostatnich 30 lat. Wśród pochodnych ferrocenyłowych znaleziono potencjalne leki, nie tylko przeciwnowotworowe, ale też przeciwpasożytnicze (jak ferrochina⁵), przeciwwirusowe i inne.

Stosunkowo mało wiadomo jednak o właściwościach biologicznych prostszych pochodnych ferrocenu, które nie są połączone ze stosowanymi lekami. Pojawiły się również doniesienia, że na aktywność pochodnych ferrocenyłowych ma pozytywny wpływ zastosowanie mostka węglowego pomiędzy pierścieniami cyklopentadienylowymi. Lepsze zrozumienie aktywności mniej skomplikowanych pochodnych ferrocenu będzie miało wpływ na rozwój chemii metaloorganicznej

Celem mojej pracy jest zsyntetyzowanie i zbadanie właściwości pochodnych ferrocenu z atomem azotu w pozycji β do pierścienia cyklopentadienylowego, podobnie jak w ferrochinie. Wprowadzenie heteroatomu do cząsteczki zwiększa możliwość jej modyfikacji oraz oddziaływania na organizm. W celu zwiększenia aktywności wybrałam jako podstawniki aminokwas, uracyl oraz grupę aminoallilową, które występują w związkach cytotoksycznych jednak same nie stanowią leków.

2. Przegląd literatury

2.1. Ferrocen

2.1.1. Odkrycie ferrocenu

W 1951 Pauson i Kealy próbowali otrzymać fulwalen w reakcji związku Grignarda w obecności chlorku żelaza (III),⁶ w tym samym czasie Miller i współpracownicy pracowali nad otrzymaniem amin z węglowodorów i azotu, korzystając z katalizatora żelazowego.⁷ W obu przypadkach badacze zaobserwowali pojawienie się trwałego związku dającego się wydzielić w formie pomarańczowych kryształów, który był produktem reakcji cyklopentadienu ze związkami żelaza. Żadnemu z tych zespołów nie udało się trafnie określić struktury nowego związku, proponując za najbardziej prawdopodobne otrzymanie dicyklopentadienożelaza, w którym żelazo jest związane z jednym atomem węgla każdego z dwóch cyklopentadienów (Schemat 1a). Struktura ta nie spełniała reguły 18 elektronów.



Schemat 1. Proponowana struktura otrzymanego przez Kealy'ego i Millera związku - dicyklopentadieno żelazo (a), oraz zaproponowana przez Wilkinsona (b).

Prawidłowego określenia struktury nowo poznanego związku chemicznego dokonali w 1952 roku Wilkinson i współpracownicy⁸ oraz Fischer i współpracownicy.⁹ Zaproponowali oni cząsteczkę, w której żelazo znajduje się pomiędzy dwoma pierścieniami cyklopentadienylowymi i jest skoordynowane do każdego atomu węgla (Schemat 1b). Tę budowę potwierdziły badania rentgenograficzne kryształu i wskazały na równoległość pierścieni di(η^5 -cyklopentadienyl)żelaza – nazwanego ferrocenem (**1**) po raz pierwszy w 1952 roku. Odkrycie to okazało się kamieniem milowym w rozwoju chemii metaloorganicznej i chemii w ogóle, przyczyniło się między innymi do lepszego zrozumienia wiązań chemicznych.

2.1.2. Struktura i właściwości ferrocenu

Ferrocen zapoczątkował syntezę nowej grupy związków koordynacyjnych – metalocenów zwanych inaczej związkami kanapkowymi (ang. *sandwich compound*). Nazwa wynika z położenia atomu metalu pomiędzy dwoma płaskimi pierścieniami cyklopentadienylowymi. W metalocenach każdy atom węgla pierścienia jest połączony wiązaniem π z atomem metalu. Dla pierścieni cyklopentadienowych spełniona jest reguła Hückla i mają one właściwości aromatyczne.¹⁰ Jedną z pierwszych zaobserwowanych właściwości ferrocenu jest jego

niezwykła trwałość - jest stabilny do 400 °C (temperatura topnienia 172,5 °C) co jest przypisywane spełnieniu reguły osiemnastu elektronów. Ferrocen występuje w dwóch izoenergetycznych konformacjach z małą energią bariery rotacji $\Delta G = 4 \text{ kJ mol}^{-1}$,¹¹ naprzemianległą (symetria D_{5d}) oraz naprzeciwległą (symetria D_{5h}) (Schemat 2). Występowanie danej konformacji jest skorelowane ze stanem skupienia. W kryształach zazwyczaj występuje konformacja naprzemianległa,¹² naprzeciwległą można zaobserwować w roztworze, w niskich temperaturach.¹¹



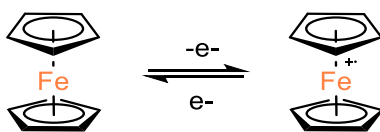
Schemat 2. Konformacja naprzeciwległa (D_{5h}) oraz naprzemianległa (D_{5d}) ferrocenu.

W celu pełnego zrozumienia budowy i właściwości ferrocenu, należy przeprowadzić analizę rozkładu orbitali molekularnych (Rysunek 1).^{13,14} Poziomy energetyczne po lewej stronie wykresu należą do pary wolnych pierścieni cyklopentadienylowych, a te po prawej stronie odnoszą się do wolnego atomu żelaza. Konsekwentnie na środku rysunku znajduje się przedstawienie energii orbitali molekularnych ferrocenu.

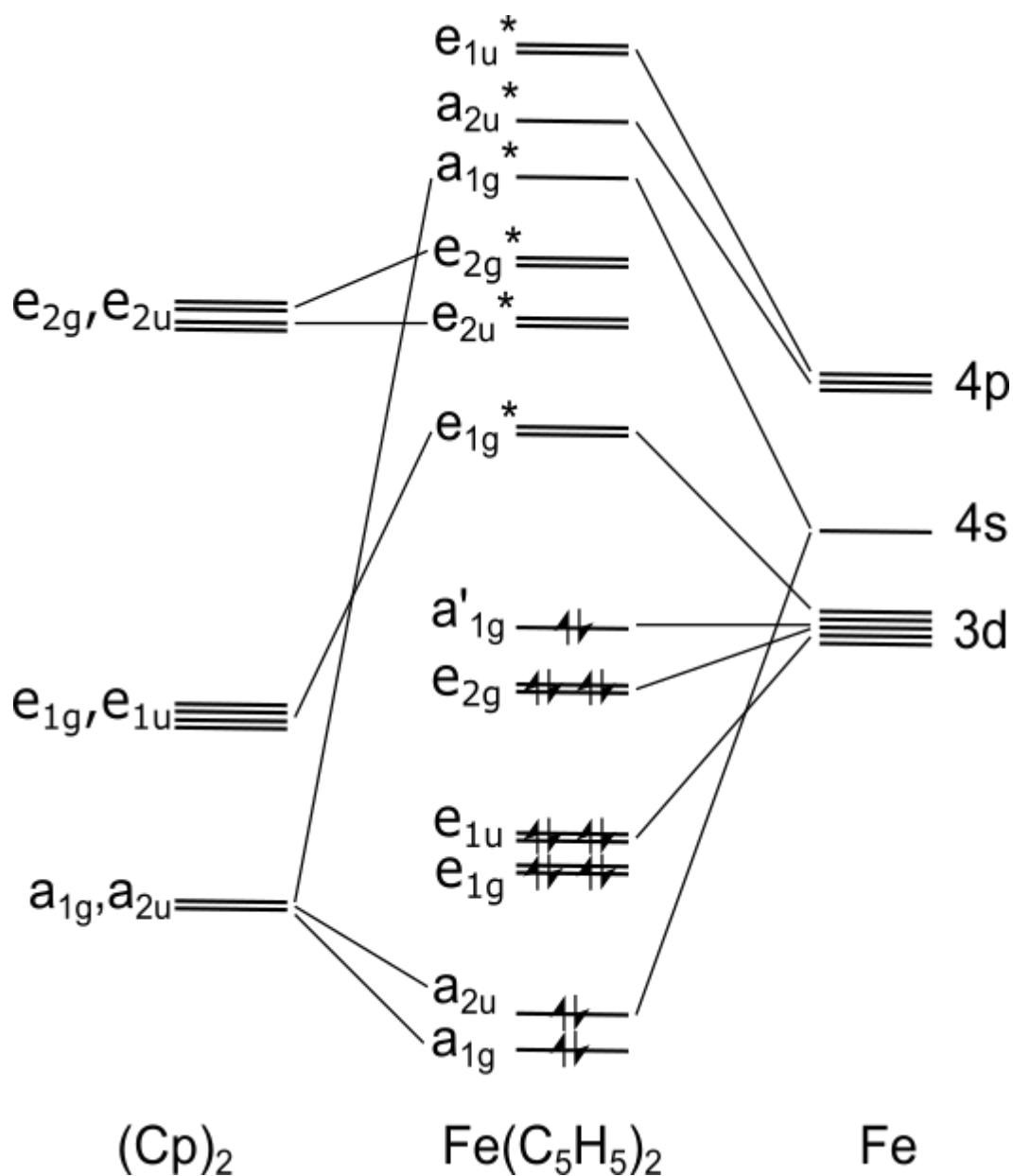
Interpretacja diagramu (Rysunek 1) prowadzi do kilku wniosków:

- Wszystkie elektrony walencyjne są sparowane czego wynikiem są diamagnetyczne właściwości ferrocenu.

Spośród 18 walencyjnych elektronów, 12 znajduje się na orbitalach silnie wiążących, pozostawiając sześć elektronów na zasadniczo niewiążących orbitalach a'_1 i e_2 . Obecność niewiążących elektronów na tych wysokoenergetycznych orbitalach determinuje zachowanie redoks związku i wiele jego właściwości chemicznych. To z tych orbitali elektron może być łatwo usunięty, tworząc kationy ferroceniowe. Posiadający niesparowany elektron kation reprezentuje wolny rodnik (Schemat 3). Kation ferroceniowy ma 17 elektronów walencyjnych, przez co jest mniej trwały niż ferrocen, ale nadal można wyodrębnić sole takiego kationu.

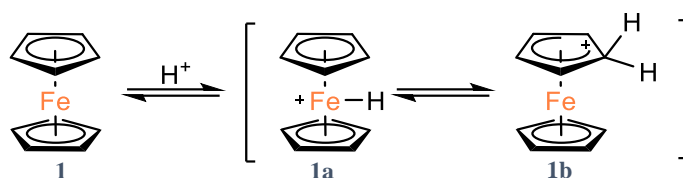


Schemat 3. Transfer elektronu w układzie ferrocen/kation ferroceniowy.



Rysunek 1. Diagram orbitali molekularnych ferrocenu.

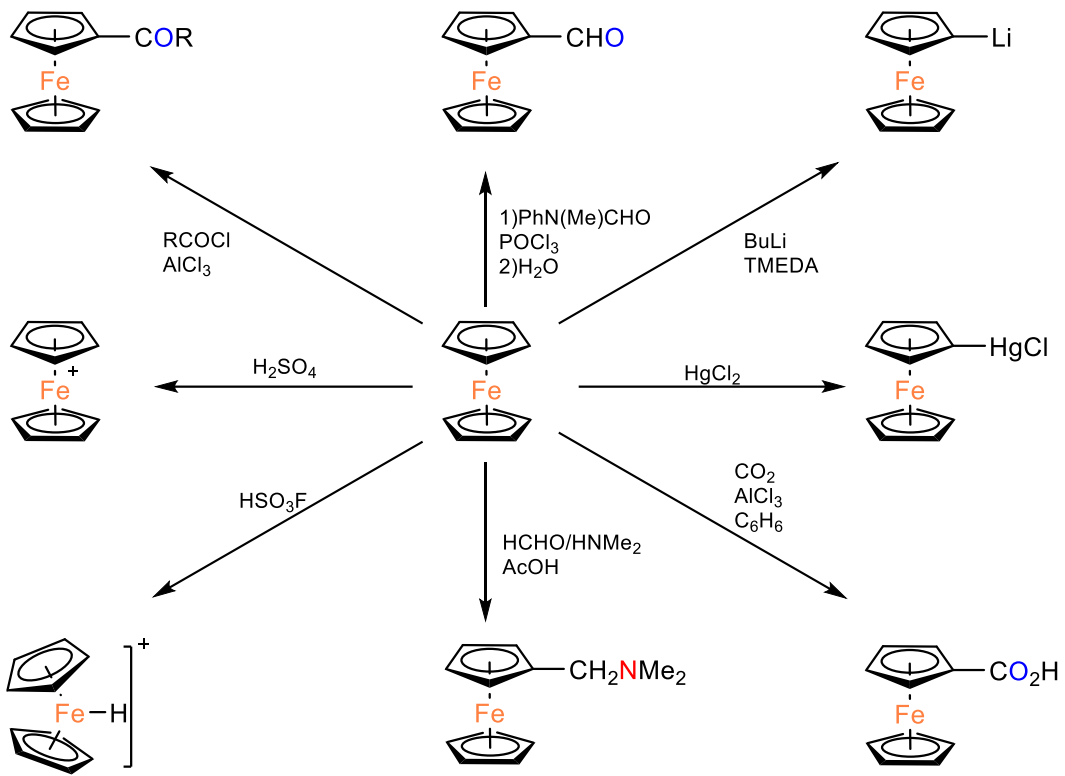
- Z zajętymi orbitalami niewiązującymi zasadniczo zlokalizowanymi na atomie żelaza, znaczna gęstość elektronowa znajduje się wokół centrum metalicznego. To z kolei ułatwia protonowanie żelaza w środowisku kwaśnym i przesunięcie protonu powodujące protonowanie pierścienia, jak w kompleksie sigma **1b** będącym w równowadze z **1a** (Schemat 4). Pierścień struktury **1b** posiada ładunek dodatni i jest luźniej związany z atomem żelaza, co prowadzi do zniszczenia kompleksu w obecności mocnych kwasów.



Schemat 4. Protonowanie ferrocenu.

- Różnica energii między orbitalami a_1 i e_1 pierścieni, a orbitalami metalu powoduje, że pewien ładunek elektronowy jest przyciągany do pierścieni. To wyjaśnia obserwowaną resztkową gęstość π -elektronową i wynikający z tego aromatyczny charakter pierścieni ferrocenowych, ułatwiając podstawienie elektrofilowe, takie jak alkilowanie i acylowanie w obecności kwasów Lewisa.¹⁵

Ferrocen ulega wielu reakcjom elektrofilowym szybciej niż benzen, mimo że ograniczone są reakcje z elektrofilami, które są silnymi utleniaczami (H_2SO_4 lub HNO_3) (Schemat 5). Reakcje formylowania i karboksylowania dają tylko monopodstawienie produktu, ponieważ te grupy funkcyjne silnie dezaktywują grupę ferrocenyłową. Przeniesienie efektu elektronowego przez centrum metaliczne zachodzi tylko do pewnego stopnia. Po reakcjach metalacji i acylowania może nastąpić identyczna reakcja dla drugiego pierścienia prowadząca do 1,1'-dipodstawionych pochodnych, ponieważ jego dezaktywacja przez podstawnik jest niewielka.¹⁶



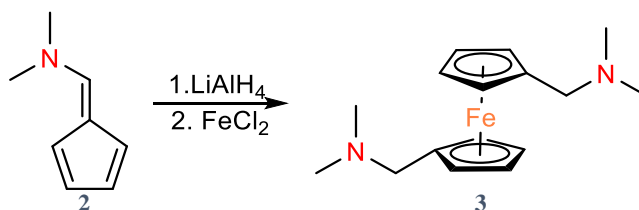
Schemat 5. Reakcje ferrocenu. Na podstawie książki¹⁰

2.2. Metody otrzymywania metyloaminoferrocenów i 1,1'-di-(aminometylo)ferrocenów

Metody otrzymywania pochodnych ferrocenu możemy podzielić na dwie podstawowe grupy.¹⁷ „Bezpośrednie”, w których substratem są podstawione pochodne cyklopentadienu lub fulwenu. W reakcji z solami żelaza otrzymuje się bezpośrednio podstawiony ferrocen. Metody pośrednie polegają na funkcjonalizacji wcześniej otrzymanego ferrocenu i zazwyczaj mają zastosowanie do mono i 1,1'-dipodstawionych pochodnych metyloaminowych ferrocenu.

2.2.1. Otrzymanie 1,1'-di-(1-dimetyloaminometylo)ferrocenu z fulwenu

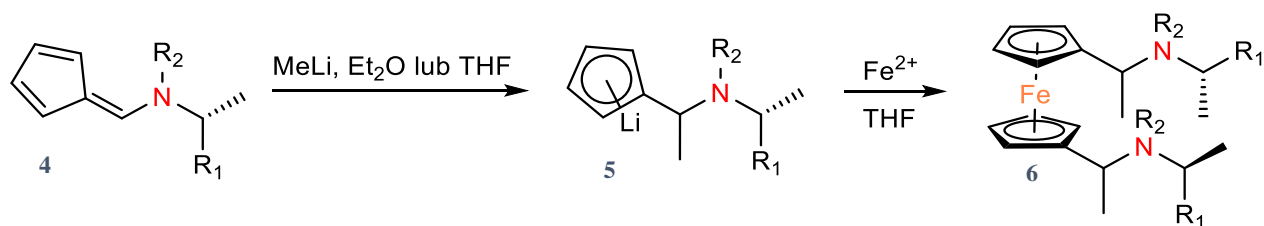
W 1961 Pauson i współpracownicy po raz pierwszy wykorzystali fulwenu do otrzymania aminometylowych pochodnych ferrocenu.¹⁸ Było to rozszerzenie opublikowanej w 1958 roku metody otrzymywania pochodnych ferrocenu z fulwenów.¹⁹ 6-(Dimetyloamino)fulwen (**2**) został otrzymany z godnie z procedurą Arnolda i Žemlička.²⁰ Autorzy przeprowadzili reakcję w roztworze eterowym, dodając stopniowo glinowodorek litu i po dwóch godzinach mieszania w temperaturze pokojowej dodali roztwór chlorku żelaza w tetrahydrofuranie (Schemat 6), otrzymując związek **3**.



Schemat 6. Otrzymywanie 1,1'-di-(1-dimetyloaminometylo)ferrocenu z fulwenu.

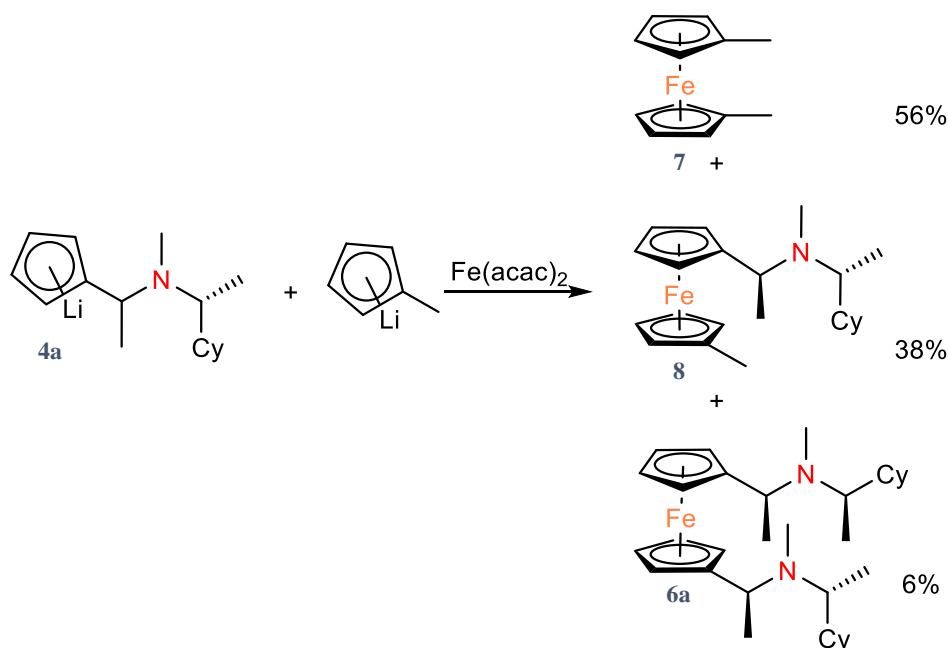
Bezpośrednia metoda otrzymywania pochodnych metyloaminowych ferrocenu z fulwenów i pochodnych cyklopentadienu była później wykorzystywana do otrzymywania czynnych optycznie związków wzorujących się na aminie Ugiego (patrz rozdz. 2.2.3). Związki te znalazły zastosowanie w syntezie asymetrycznej jako substraty do otrzymywania ligandów.

W reakcji fulwenu **4** z metylolitem w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ otrzymano nową pochodną cyklopentadienylo litu **5**.²¹ Grupa metylowa przyłącza się w pozycji α do pierścienia cyklopentadienyloвого, tworząc nowe centrum stereogeniczne. Reakcja przebiega ilościowo z różnym stopniem diastereoselektywności w zależności od podstawników w fulwenu. Dla fulwenu **4** ($R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$) otrzymano oba diastereoizomery w równej ilości (Schemat 7).



Schemat 7. Otrzymywanie chiralnej pochodnej ferrocenu z fulwenu. $R_1 = Ph, Cy$; $R_2 = Me, Et, CH_2Ph$.

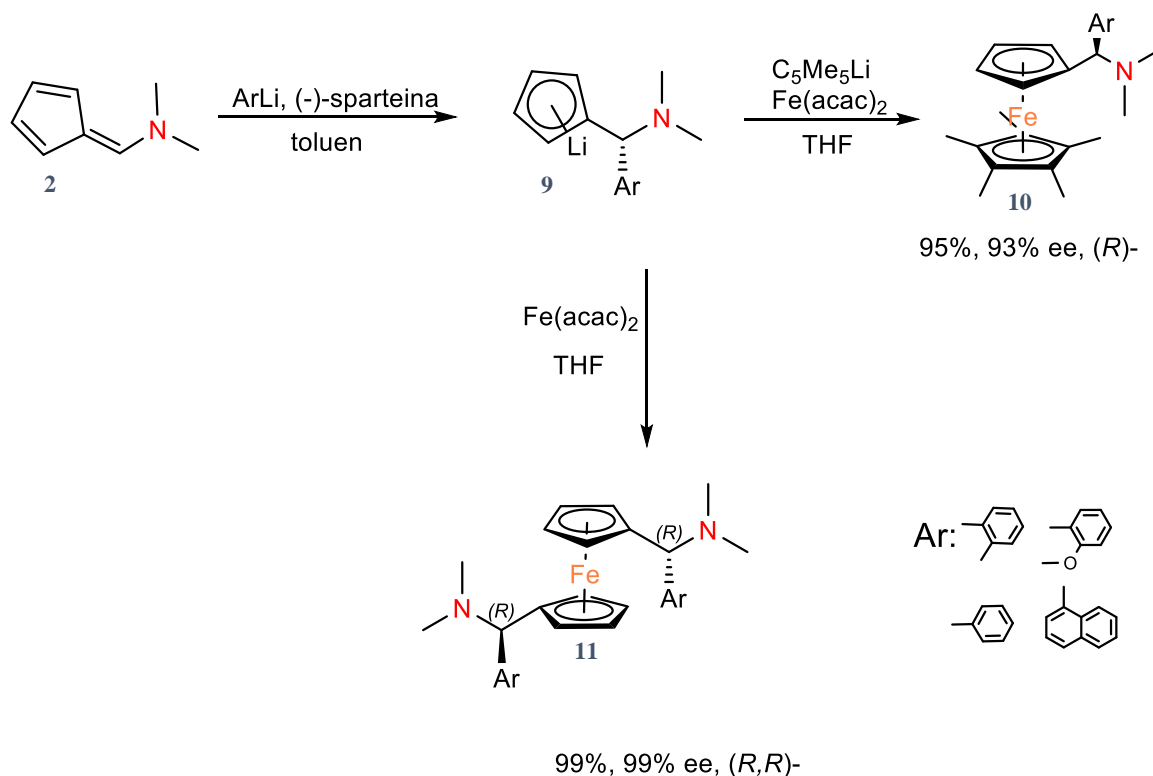
Ze związku **4** autorzy otrzymali dwa rodzaje pochodnych ferrocenowych. W reakcji związków **5** z solami żelaza otrzymano trzy diastereoizomery, z czego jeden był w zdecydowanej przewadze. Analiza za pomocą spektroskopii NMR wykazała, że w zależności od zastosowanego fulwenu, rozpuszczalnika i temperatury, mieszanina reakcyjna zawiera do 85% diastereoizomeru (*S*)-(*R*)-(*S*')-(*R*')-**6** (Schemat 7). Drugim rodzajem otrzymanych pochodnych były związki z różnymi podstawnikami przy pierścieniach cyklopentadienylowych ferrocenu (Schemat 8).



Schemat 8. Otrzymywanie pochodnych ferrocenowych z dwóch pochodnych cyklopentadienylu litu.

Wzorując się na opisanej wyżej metodzie badacze opracowali sposób asymetrycznej syntezy chiralnych ferrocenów z podstawnikiem arylowym.²² W tym celu skorzystano z chiralnych dodatków do syntezy, takich jak (-)-sparteina. W pierwszym etapie do fulwenu **2** dodano soli arylolitolowych oraz (-)-sparteiny i mieszano przez 7 godzin w temperaturze $-78\text{ }^\circ\text{C}$ w toluenie. W drugim etapie otrzymano ferrocen, dodając $\text{Fe}(\text{acac})_2$ do otrzymanej soli cyklopentadienylowej **9** i mieszając w tetrahydrofuranie przez 12 godzin. Największy nadmiar enancjomeryczny otrzymano dla pochodnej fenyloaminowej (99,6% *ee*). Dodając do soli z

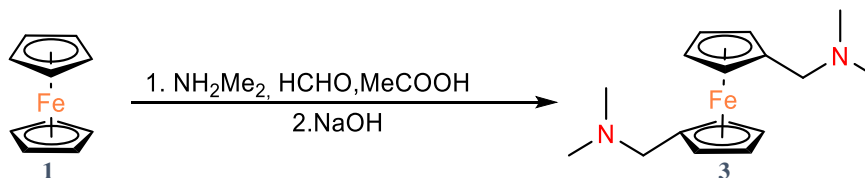
pierwszego etapu syntezy pentametylocyklopentadienylolitu w takich samych warunkach otrzymano pochodną **10** z jednym centrum chiralności z 93% *ee* izomeru R (Schemat 9).



Schemat 9. Otrzymywanie chiralnych, arylowych pochodnych 1,1'-di- (*N,N*-dimetyloamino)ferrocenu.

2.2.2. Aminometylowanie ferrocenu

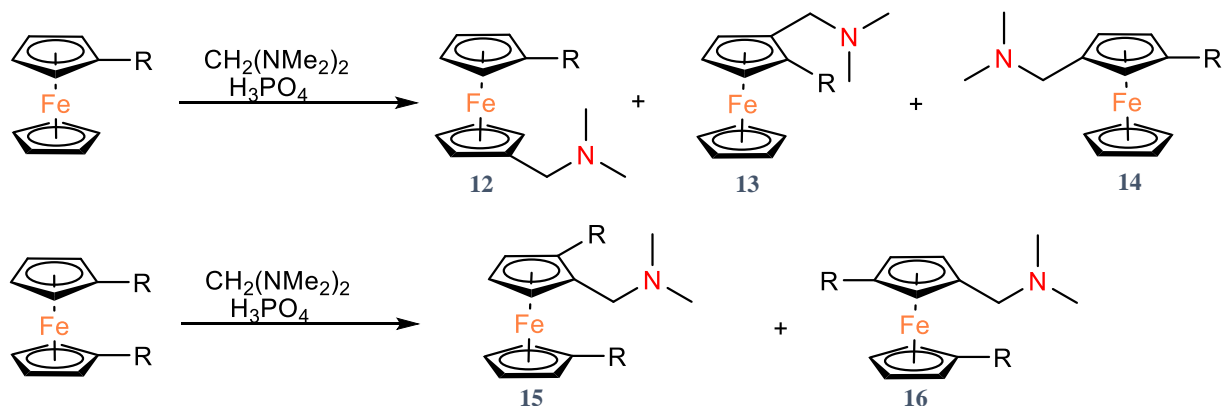
W warunkach reakcji Mannicha z ferrocenu, formaldehydu i *N,N*-dimetyloaminy w kwasie octowym powstaje związek **3**. Po raz pierwszy reakcję Mannicha dla ferrocenu przeprowadzili Lindsay i Hauser w 1956 roku,^{23,24} zainspirowani warunkami Schmidle'a i Mansfielda dla odpowiedniej reakcji α -metylosyrenu.²⁵ Reakcja była prowadzona w temperaturze wrzenia przez 5 godzin (Schemat 10).



Schemat 10. Otrzymywanie 1,1'-bis(*N,N*-dimetyloaminometylo)ferrocenu metodą aminometylowania ferrocenu w warunkach reakcji Mannicha. Alternatywnie: 1. $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$, H_3PO_4 , MeCOOH .²⁶

Rosyjscy naukowcy sprawdzili reakcję aminometylowania już podstawionego ferrocenu. Badając aminometylowanie metyloferrocenu odkryli, że grupa metylowa ułatwia reakcję i aktywuje, w pierwszej kolejności, pierścień cyklopentadienylowy, z którym jest związana.²⁷ Następnie przeprowadzali reakcję aminometylowania ferrocenów podstawionych grupą

fenylową, *p*-metylofenylową lub chlorem.²⁸ Reakcję prowadzono z bis-dimetyloamino metanem w lodowatym kwasie octowym w obecności kwasu fosforowego, ogrzewając do 110-115 °C przez 12 godzin (Schemat 11). Aminometylowanie powyższych pochodnych ferrocenów zachodzi głównie w niepodstawionym pierścieniu cyklopentadienyowym.



Schemat 11. Aminometylowanie podstawionych pochodnych ferrocenu; R = Ph, *p*-C₆H₄Me, Cl, SMe, Me, OMe.

W cyklu artykułów z 1967 roku Pauson i współpracownicy opisali badania nad aminometylowaniem metoksy-, metylo-, oraz tiometylo- ferrocenu. Aminometylowanie tiometylo ferrocenu prowadzi do trzech produktów **12**, **13**, **14** (R = SMe) w stosunku molowym 1,5 : 1 : 1,45 (Tabela 2).²⁹ W przypadku tego podstawnika następuje nieznaczna deaktywacja pierścienia w stosunku do reakcji aminometylowania ferrocenu. Dla pochodnej metylowej ferrocenu (R = Me) stosunek otrzymanych pochodnych wynosi 0,15 : 1 : 0,58.³⁰ Potwierdza to pracę rosyjskich badaczy, którzy stwierdzili większą aktywację pierścienia już podstawionego (Tabela 2). W przypadku metoksyferrocenu (R = OMe) i tiometyloferrocenu (R = SMe) nie osiągnięto wystarczającego rozdzielania izomerów. Mieszanina została zatem przekształcona za pomocą odpowiednich czwartorzędowych soli amoniowych w mieszaninę metoksymetylo ferrocenów, co umożliwiło rozdział na kolumnie chromatograficznej.³¹

Tabela 1. Produkty aminometylowania pochodnych ferrocenu – stosunki masowe izomerów; * nie rozdzielono związków **13** i **14**; ** nie zidentyfikowano pozostałych produktów, 0,8 – ułamek masy sumy związków otrzymanych po chromatografii.

R ^{ref.}	12	13	14
Ph ²⁸	0,82	0,15	0,03
<i>p</i> Me-C ₆ H ₄ ²⁸	0,82		0,17*
Cl ²⁸	0,80		**
SMe ²⁹	1,50	1,45	1
Me ^{30, 27}	0,15	0,58	1
OMe ³¹	1,07	1,60	1

W przytoczonych wyżej badaniach sprawdzano też reaktywność 1,1'-dipodstawionych pochodnych ferrocenu. W analogicznych warunkach przeprowadzono reakcję aminometylowania 1,1'-dimetylo, 1,1'-dimetoksy- oraz 1,1'-ditiometyloferrocenu. W tym

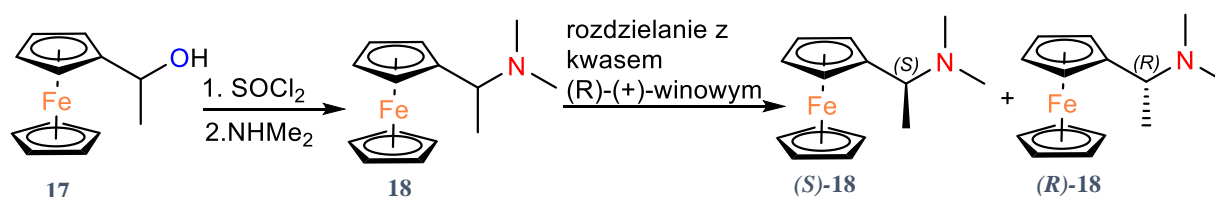
przypadku stosunek pochodnych metylowych, również różnił się od pozostałych: w większości powstawał związek 1,2 – podstawiony (**15**).

Tabela 2. Produkty aminometylowania 1,1'-dipodstawionych pochodnych ferrocenu – stosunki masowe izomerów.

R ^{ref.}	15	16
SMe ²⁹	1,9	1
Me ^{30, 27}	0,61	1
OMe ³¹	1,8	1

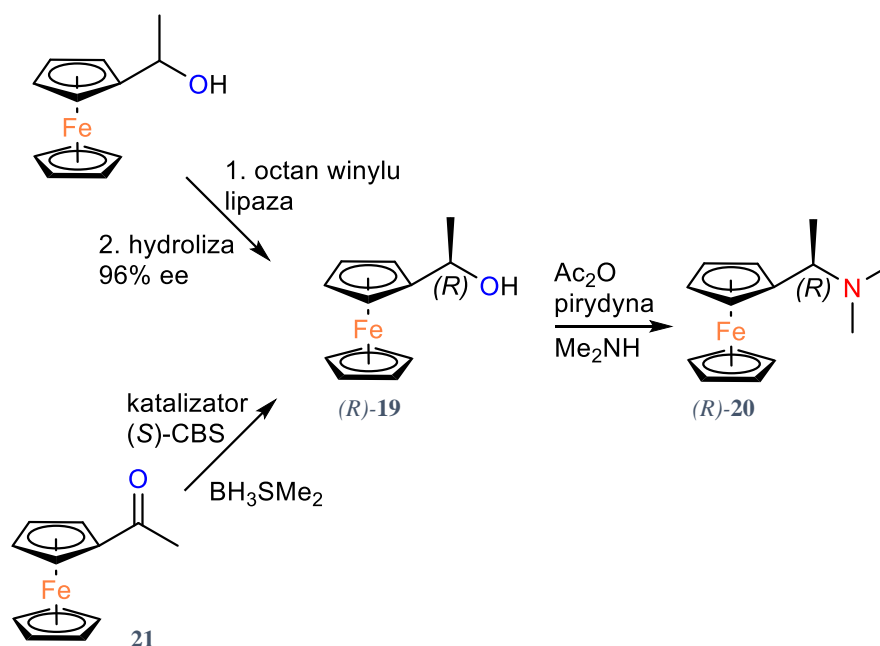
2.2.3. Amina Ugiego

Jedną z najbardziej znanych aminometylowych pochodnych ferrocenu jest amina Ugiego. Nazwana została na cześć Ivara Ugiego, który w 1970 roku jako pierwszy opisał jej syntezę (Schemat 12).³² Ugi i współpracownicy rozpoczęli syntezę od konwersji (\pm)-1-ferrocenyloetanolu **17** do (\pm)-1-ferrocenylochloretanu. Kolejnym krokiem było podstawienie in situ dimetyloaminą, w wyniku czego powstała mieszanina racemiczna [1-(dimetyloamino)etylo]-ferrocenu **18**. Mieszaninę następnie rozdzielono przez rekrystalizację soli winianowej, otrzymując oba enancjomery o wysokiej czystości optycznej ($ee = 99\%$).



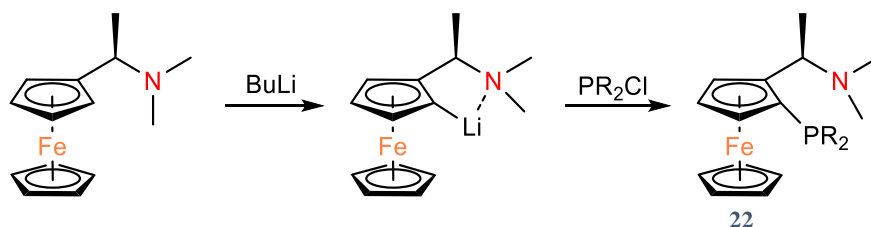
Schemat 12. Otrzymywanie aminy Ugiego **18**.

Od czasu pierwszej syntezy, postawały nowe metody otrzymania aminy Ugiego, które są bardziej ukierunkowane na otrzymanie jednego z enancjomerów (Schemat 13). (*R*)-Aminę Ugiego można otrzymać z (*R*)-1-ferrocenyloetanolu, otrzymanego w wyniku enancjoselektywnej redukcji wiązania C=O w związku w obecności katalizatora (*S*)-CBS (Corey-Bakshi-Shibata)³³ lub enzymatycznego rozdziału (\pm)-1-ferrocenyloetanolu.³⁴



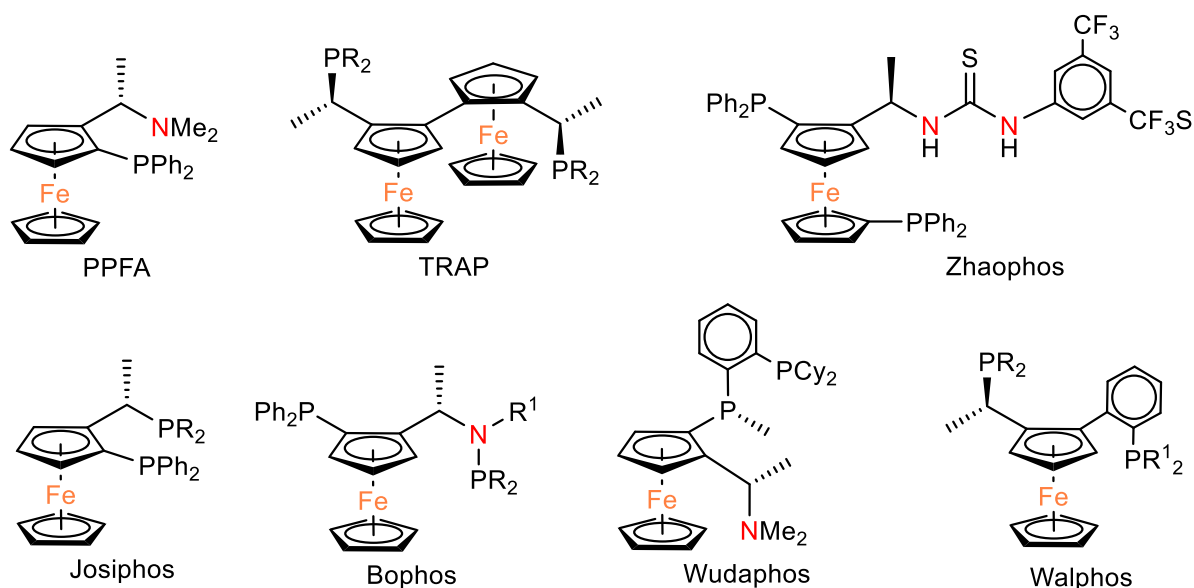
Schemat 13. Synteza optycznie czystej (R)-aminy Ugiego (R)-20.

Najczęstszym sposobem wykorzystania aminy Ugiego jest funkcjonalizacja węgla C(2) w pierścieniu jej czystego enancjomeru.^{35,36} Pierwszym etapem tego przekształcenia jest diastereoselektywna reakcja *ortho*-litowania. Powstałą pochodną litoorganiczną poddaje się reakcji z elektrofilem, na przykład Ph_2PCl . (Schemat 14).³⁷



Schemat 14. *Ortho*-litowanie i substytucja aminy Ugiego. $R = np, Ph$.

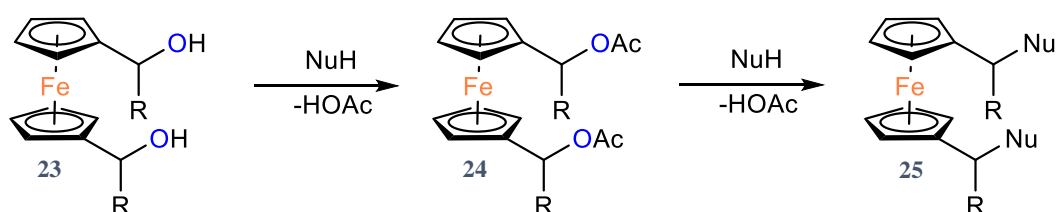
Następne przekształcenia polegały na przykład na stereospecyficznej reakcji substytucji $\text{S}_{\text{N}}1$ grupy dimetyloaminowej. W ten sposób zostały otrzymane różne chiralne ligandy, takie jak PPFa,³⁷ TRAP,³⁸ Josiphos,³⁹ Walphos,⁴⁰ Bophos,⁴¹ Zhaophos,⁴² Wudaphos (Schemat 15).⁴³ Ligandy te znalazły zastosowania w różnych typach reakcji asymetrycznych katalizowanych przez kompleksy metali przejściowych.



Schemat 15. Pochodne aminy Ugiego - ligandy stosowane w syntezie asymetrycznej.

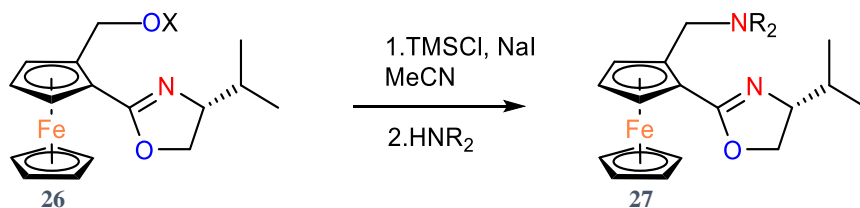
2.2.4. Substytucja nukleofilowa estrów lub alkoholi ferrocenowych aminami

Po pionierskiej pracy Ugiego w 1970 roku opisano wiele przypadków, w których grupy hydroksylowe w pozycji α do ugrupowania ferrocenyowego mogą być podstawione przez nukleofile. Reakcja przebiega dwuetapowo z retencją konfiguracji.⁴⁴ Otrzymywano w ten sposób również pochodną allilową.⁴⁵ W późniejszym czasie wykazano zastosowanie tej metody do otrzymania 1,1'-dipodstawionych pochodnych ferrocenowych **25** (Schemat 16).⁴⁶



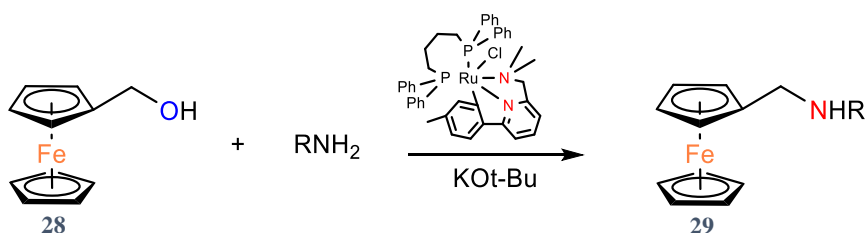
Schemat 16. Acetylowanie alkoholu **23** i substytucja nukleofilowa estru **24**. R = np. Me, Ph, allil; Nu = np. NR₂.

W 2002 Słowaccy badacze opracowali metodę otrzymania 1,2-dipodstawionych izopropyloooksyzalinowych pochodnych ferrocenu **27** z odpowiednich alkoholi **26**.⁴⁷ Reakcje przeprowadzono rozpuszczając pochodną ferrocenu podstawioną grupą izopropyloooksazolinową i alkoholem oraz jodek sodu w acetonitrylu w temperaturze 20 °C. Do mieszaniny reakcyjnej wkroplono chlorek trimetylosilanu i po 5 minutach mieszania odpowiednią aminę. Po wydzieleniu i oczyszczeniu związków na kolumnie chromatograficznej badacze uzyskali produkty **27** z wydajnościami od 69 do 87% (Schemat 17). Wydajności były większe niż dla syntezy z również testowanych w tych badaniach estrów jako substratów.



Schemat 17. Otrzymywanie 1,2-dipodstawionych izopropyloksyzyalinowych pochodnych ferrocenu z odpowiednich alkoholi. $R = np$. Me ; $X = H, COCMe_3$

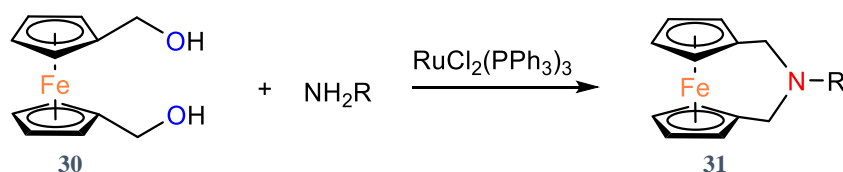
Pochodne aminometylowe ferrocenu można też otrzymać przez reakcje alkoholi lub estrów z aminami, w której używa się katalizatorów metaloorganicznych.⁴⁸ Alkohol ferrocenowy jest z powodzeniem wykorzystywany w tego typu reakcjach. W 2012 Agrawal i Martin-Mute opisali substytucję nukleofilową alkoholu ferrocenowego **28** aminami katalizowaną kompleksami rutenu (Schemat 18).⁴⁹ Reakcję przeprowadzono w toluenie w obecności *tert*-butanolanu potasu i sit molekularnych 4Å przez 24 h w temperaturze 120 °C. Otrzymano produkty z wydajnościami powyżej 80% dla ośmiu badanych pochodnych arylowych i pirydynylowych.



Schemat 18. Substytucja nukleofilowa alkoholu ferrocenowego aminami katalizowana kompleksami rutenu. $R = aryl$, pirydynyl.

2.2.5. Kondensacja 1,1'-ferrocenodimetanolu z aminami

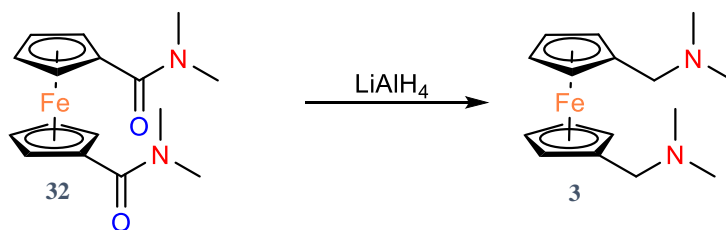
Aza-ansa ferroceny są ciekawą grupą pochodnych aminometylowych ferrocenu ze względu na unikalne właściwości elektrochemiczne i możliwości syntetyczne. W 1999 roku Sakano i Osakada opracowali stosunkowo prostą katalityczną metodę otrzymania aza-ansa ferrocenofanu z alkoholu.^{50,51} 1,1'-Ferrocenodimetanol (**30**) reaguje z 4-metyloaniliną w obecności $RuCl_2(PPh_3)_3$ jako katalizatora w temperaturze 180 °C, tworząc *N*-(4-metylofenylo)-2-aza-[3]-ferrocenofan (**31**) z wydajnością 68%. Podobne reakcje zachodzą z szeregiem innych pierwszorzędowych amin alkilowych i arylowych (Schemat 19).



Schemat 19. Otrzymywanie 2-aza-[3]-ferrocenofanów $R = np$. Ph , $p-MeC_6H_4$, $p-C_6H_4OH$.

2.2.6. Redukcja amidów glinowodorkiem litu

W pracy Holwerda i współpracowników z 1991 roku pojawia się reakcja redukcji 1,1'-ferrocenyliodiamidu dietylowego do odpowiedniej diaminy.⁵² Reakcja biegnie w tetrahydrofuranie z udziałem LiAlH_4 jako reduktora przez 2 dni (Schemat 20).

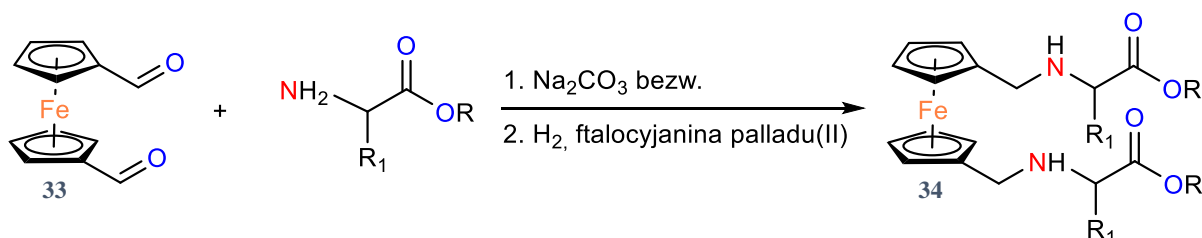


Schemat 20. Redukcja amidu ferrocenowego glinowodorkiem litu

Późniejsze doniesienia literaturowe pokazują, że reakcję jest możliwa do przeprowadzenia również dla bardziej rozbudowanych amidów^{53,54} oraz dla ferrocenofanów.⁵⁵

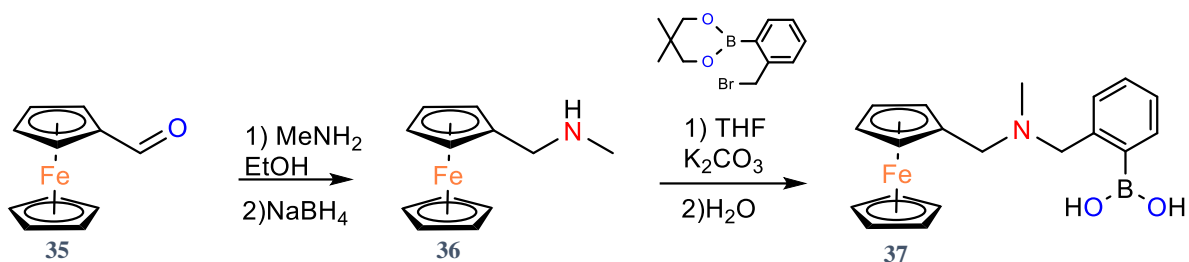
2.2.7. Aminowanie redukcyjne aldehydu ferrocenowego i 1,1'-dialdehydu ferrocenowego

Jedną z metod pośrednich otrzymywania metyloamino ferrocenów jest aminowanie redukcyjne, opisane po raz pierwszy w 1986 roku przez Eckerta i Seidela.⁵⁶ Reakcja polegała na aminowaniu aldehydu ferrocenowego **33** pochodną aminokwasu i redukcji wodorem powstałej iminy w obecności katalizatora palladowego do związku **34**.



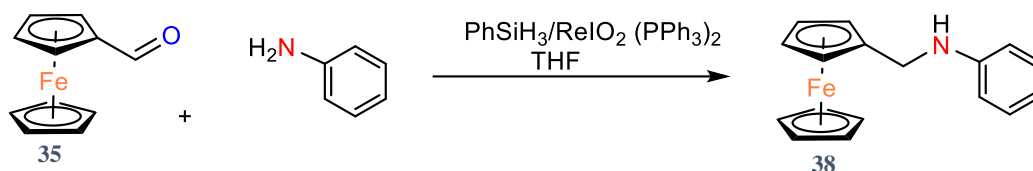
Schemat 21. Aminowanie redukcyjne 1,1'-dialdehydu ferrocenowego pochodnymi aminokwasów; R_1 , R = H, *t*Bu, Me, Na.

Z biegiem czasu opracowano prostsze sposoby aminowania redukcyjnego, bez udziału katalizatorów palladowych.⁵⁷ Reakcję tę można przeprowadzać dwuetapowo z wydzieleniem iminy⁵⁸ (przykład patrz rozdział 3.1) lub jednoetapowo, stosując odpowiednie reduktory.⁵⁹ (przykład patrz rozdział 3.3.2) W ten sposób dwuetapowo otrzymano na przykład *N*-metyloaminometyloferrocen **36**, który posłużył do tworzenia bardziej skomplikowanych związków boroorganicznych, mających zastosowanie w konstrukcji sensorów glukozy (Schemat 22).⁶⁰



Schemat 22. Aminowanie redukcyjne aldehydu ferrocenowego i tworzenie pochodnej boroorganicznej.

Alternatywną, opisaną w literaturze metodą aminowania redukcyjnego jest użycie katalizatora renowego z udziałem związków krzemu. W ten sposób otrzymano *N*-fenyloaminometyloferrocen **38** przez ogrzewanie aldehydu ferrocenowego **35** w tetrahydrofuranie w ciągu 30 min, z użyciem $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,5 mol%) jako katalizatora i PhSiH_3 , z wydajnością 72% (Schemat 23).⁶¹

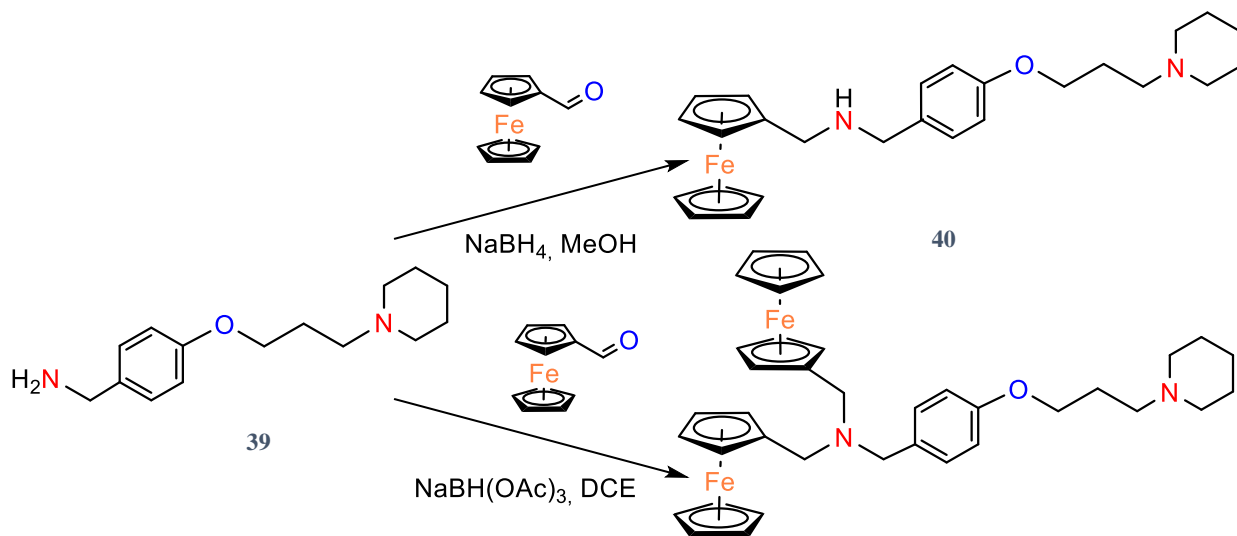


Schemat 23. Otrzymywanie *N*-fenyloaminometyloferrocenu.

Znane jest też aminowanie redukcyjne z użyciem katalizatora żelazowego o skomplikowanej budowie.⁶² Związek analogiczny do **38** (z grupą metylową zamiast wodoru przy azocie) otrzymano mieszając substraty w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem wodoru (5 bar) z wydajnością 92%. Współczesne metody katalityczne cechują się dużo większą chemoselektywnością i tolerują szeroki zakres grup funkcyjnych w stosunku do pierwszych reakcji aminowania redukcyjnego. Jednocześnie zastosowanie zaawansowanych katalizatorów nie wydaje się uzasadnione dla prostych reakcji aminowania redukcyjnego aldehydu ferrocenowego.

Aminowanie redukcyjne zostało wykorzystane do otrzymania ligandów receptora histaminy H_3 (hH3R). Są one stosowane jako leki w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Badacze, inspirując się związkami z potwierdzoną aktywnością jako antagoniści tego receptora, zsyntetyzowali pochodne ferrocenowe farmakoforu receptora histaminowego H_3 .⁶³ Synteza polegała na kilkuetapowym otrzymaniu prekursora **39**, a następnie zastosowaniu go do aminowania redukcyjnego aldehydu ferrocenowego (Schemat 24). Powinowactwo hH3R (tj. siłę wiązania receptora) wszystkich związków docelowych określono przez pomiar wypierania [^{125}I]jodoproksyfanu z receptora histaminy H_3 stabilnie eksprymowanego w komórkach HEK-293. Związki **40** i **41** należą do klasy ligandów zbudowanych z diamin. Drugie ugrupowanie zasadowe zwykle zwiększa siłę działania hH3R ze względu na drugą interakcję

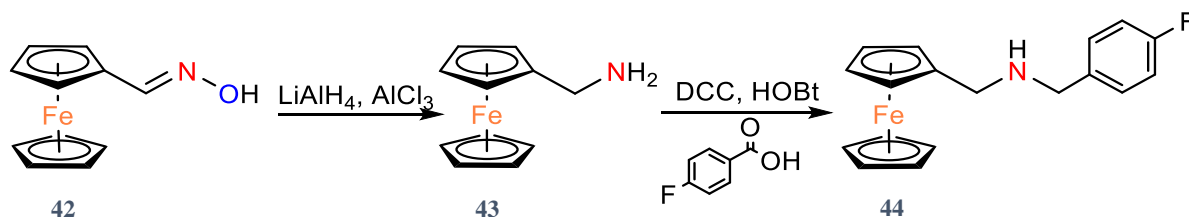
jonową między białkiem receptora a ligandem. W celu uniknięcia potencjalnie występujących skutków ubocznych na wczesnym etapie rozwoju liganda, badacze szukali też innych ugrupowań łącznikowych, takich jak triazole, dla których osiągnęto podobne wyniki.



Schemat 24. Synteza ligandów hH3R.

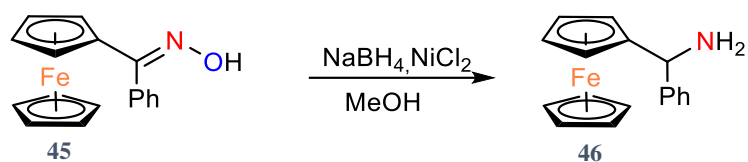
2.2.8. Redukcja oksymów

W 1966 Schlogl i Melchter opisali reakcję redukcji oksymów jako metodę otrzymywania aminoferrocenów. Reakcja ta przebiega z udziałem glinowodoru litu i chlorku glinu w THF.⁶⁴ Korzystając z tej metody, badacze przekształcili otrzymany związek w pochodną fluorobenzylową **44**, która wykazuje właściwości biologiczne w badaniach na komórkach nowotworu piersi (Schemat 25).⁶⁵



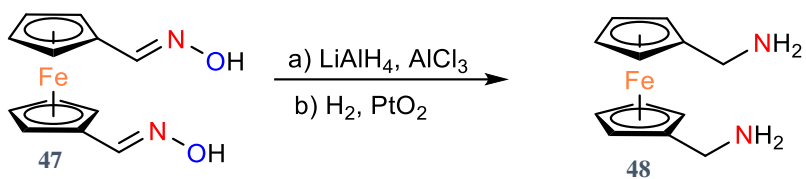
Schemat 25. Otrzymywanie aminoferrocenu przez redukcję oksymu.

Stosując redukcję oksymu odkryto metodę otrzymywania 1-ferrocenylo-1-fenylometylo aminy **46**. W tym przypadku jako reduktor zastosowano borowodorek sodu z chlorkiem niklu. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej przez noc i doprowadziła do otrzymania produktu z wydajnością 81% (Schemat 26).⁶⁶



Schemat 26. Otrzymywanie 1-ferrocenilo-1-fenylometylo aminy przez redukcję oksymu.

Metoda redukcji oksymów ma zastosowanie dla amin pierwszo i drugorzędowych, a także dla 1,1'-dipodstawionego ferrocenu.⁶⁷ W celu otrzymania 1,1'-diaminometyloferrocenu możliwe jest zastosowanie jako reduktora oprócz glinowodoru litu także wodoru pod ciśnieniem 5 bar i tlenku platyny (Schemat 27).^{68,69}

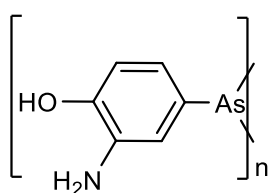


Schemat 27. Redukcja 1,1'-dioksymu ferrocenowego.

2.3. Właściwości biologiczne pochodnych metyloaminowych ferrocenu

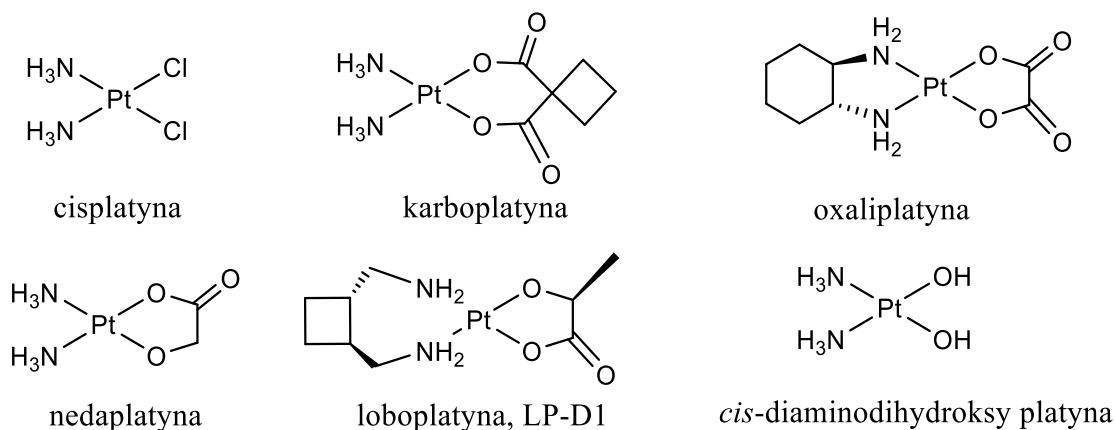
2.3.1. Historia odkryć aktywnych biologicznie związków metaloorganicznych

Pierwszym medycznie ważnym związkiem, który został zidentyfikowany przez systematyczne badania przesiewowe był Salvarsan, opatentowany w 1909 roku przez Paula Ehrlicha.⁷⁰ Zawiera on arsen związany z podstawionym pierścieniem aromatycznym i jest uznawany za związek metaloorganiczny. Salvarsan był aktywny przeciwko kile, infekcji bakteryjnej, na którą w tamtym czasie nie było dostępnego odpowiedniego lekarstwa i używano go do końca II wojny światowej.



Schemat 28. Salvarsan.

Witamina B₁₂ i cała rodzina kobalaminy są kompleksami metali o prawdopodobnie najważniejszych funkcjach biologicznych np. w biosyntezie aminokwasów i nukleotydów. Crowfoot Hodgkin, która określiła strukturę krystaliczną witaminy B₁₂, czyli cyjanokobalaminy, otrzymała w 1964 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii.⁷¹ Typowym związkiem metaloorganicznym jest metylokobalamina, która jest aktywną formą witaminy B₁₂. Cisplatyna jest jednym z najbardziej znaczących leków o działaniu cytotoksycznym. Została opisana po raz pierwszy przez Rosenberga i współpracowników w 1969 roku.⁷² Od razu stała się inspiracją do szukania nowych kompleksów platynowych o właściwościach biologicznych. Mimo, że cisplatyna nie jest związkiem metaloorganicznym, to jej odkrycie wniosło duży wkład w rozwój badań nad właściwościami biologicznymi związków metaloorganicznych.



Schemat 29. Cisplatyna i jej aktywne biologicznie pochodne.

Ważnym też stało się odkrycie mechanizmu aktywności biologicznej cisplatyny, który w dużej mierze udało się wyjaśnić dzięki braku aktywności transplatyny. Działanie kompleksów platyny polega na inhibicji replikacji DNA. Cisplatyna tworzy najczęściej wewnątrzniowych, dwufunkcyjnych połączeń krzyżowych z atomami *N*(7) sąsiednich guanin i ten rodzaj wiązań jest w większości odpowiedzialny za aktywność pochodnych platyny. Nukleofilowy azot *N*(7) guaniny jest wyeksponowany na głównym rowku podwójnej helisy i nie bierze udziału w tworzeniu wiązania wodorowego między komplementarnymi parami zasad azotowych. Sprawia to, że jest miejscem o dużej dostępności. Wyżej wymienione czynniki wpływają na uruchamianie procesu apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki. Transplatyna, przez swoją budowę nie może tworzyć 1,2-wewnątrzniowych, krzyżowych wiązań pomiędzy sąsiednimi guaninami.^{73,74}

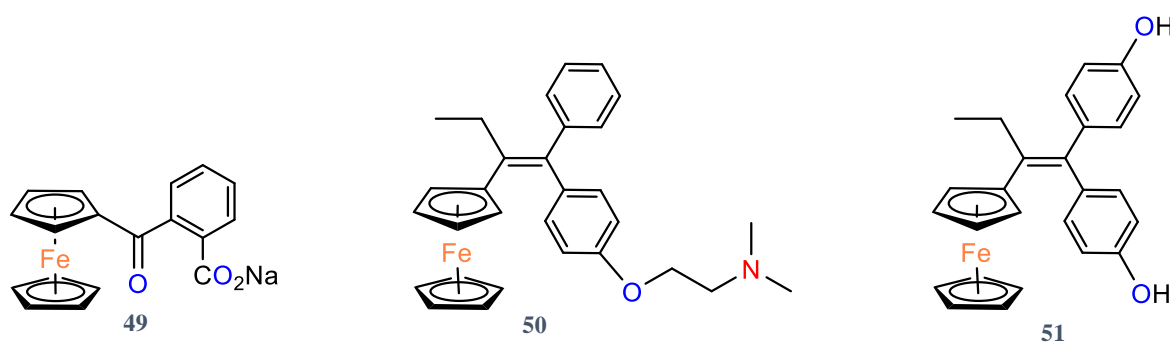
Połączenie cisplatyny z DNA poprzedza jej hydroliza.⁷⁵ Jest ona pierwszym etapem biotransformacji pochodnych cisplatyny w organizmie. Ze względu na to właściwości przeciwnowotworowe wykazują kompleksy platynowe również z innymi ligandami, np. nedaplatyna i karboplatyna (Schemat 29). Po hydrolizie, podobnie jak cisplatyna, przekształcają się one do *cis*-diaminodihydroksy platyny. Z tego powodu modyfikacja ligandów nie zmienia znacznie aktywności leku.

Odkrycie cisplatyny i opisanie mechanizmu jej działania zapoczątkowało badania nad właściwościami cytotoksycznymi wielu kompleksów metali i związków metaloorganicznych. Wysoka szkodliwość w stosunku do całego organizmu leków platynowych oraz coraz większa oporność komórek nowotworowych stwarza potrzebę dalszego poszukiwania leków przeciwnowotworowych. Wiele badań jest obecnie prowadzonych w kierunku syntezy nowych kompleksów metali, które mogłyby być potencjalnymi lekami.

Metaloceny i ich chlorki były pierwszą klasą związków metaloorganicznych, które były badane jako potencjalne środki przeciwnowotworowe. W latach siedemdziesiątych Köpf i Köpf-Maier badali aktywność przeciwnowotworową *in vitro* kilku kompleksów cyklopentadienylowych wczesnych metali przejściowych. Na podstawie tych badań stwierdzono, że dichlorek tytanocenu $Ti(\eta^5-C_5H_5)_2Cl_2$, przejawiający motyw *cis*-dichlorkowy (podobny do cisplatyny), wykazał największy potencjał. Wykazano, że związek słabiej wiąże się z zasadami DNA niż cisplatyna, przy czym twardy jon Ti^{4+} wykazuje wyższe niż cisplatyna powinowactwo do szkieletu fosforanowego DNA. Dla dichlorku tytanocenu zostały przeprowadzone badania kliniczne, jednak ostatecznie nie został on dopuszczony do stosowania jako lek. Stał się on jednak przyczyną do badania właściwości biologicznych innych metallocenów.

W 1969 przeprowadzono badania świadczące o niskiej toksyczności ferrocenu dla zwierząt.⁷⁶ Z uwagi na wysoką trwałość i niską toksyczność ferrocenu jego pochodne stały się naturalnym kandydatem do badań nad potencjalnymi metaloorganicznymi lekami.

Ferroceron **49** (Schemat 30) był stosowany w leczeniu anemii w ZSRR w 1970 roku.^{77,78} Był on pierwszym i prawdopodobnie jedynym związkiem ferrocenyłowym, który został dopuszczony do użytku medycznego, jednak nie jest już dostępny na rynku. Lipofilowość grup ferrocenyłowych umożliwia podawanie ferroceronu doustnie, co jest przydatne na przykład w leczeniu chorób dziąseł. Inaczej jest w przypadku prostych soli Fe(II), takich jak chlorek lub siarczan żelaza, dla których ferroceron stanowi interesującą alternatywę.



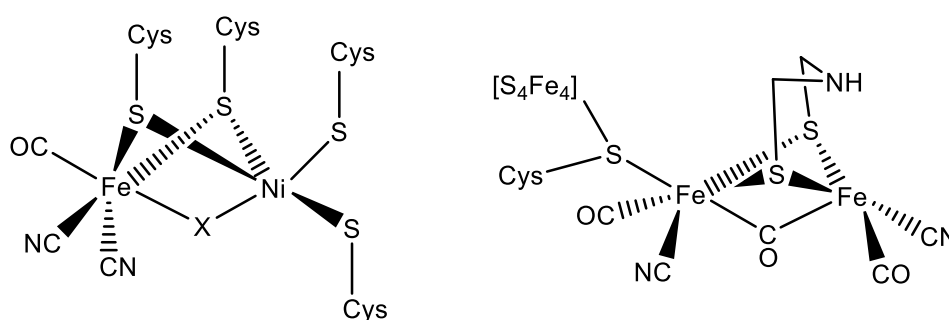
Schemat 30. Ferroceron (**49**), ferrocifen (**50**) i ferrocifenol(**51**).

Włączenie ugrupowania ferrocenyłowego do znanego leku po raz pierwszy opisano w latach 60-ych dwudziestego wieku.⁷⁹ Jednak te nowe pochodne ferrocenyłowe - ferrocenyloamfetamina i 2-ferrocenylohydantoina - nie wykazały żadnej aktywności biologicznej. Bardziej udane były badania nad pochodnymi penicyliny i cefalosporyn zawierających ferrocen, które wykazały umiarkowane działanie przeciwbakteryjne.⁸⁰ Jednak prawdziwy przełom we współczesnej chemii biometaloorganicznej nastąpił w 1996 i 1997

roku, kiedy odkryto niezależnie, odpowiednio, aktywny związek przeciwnowotworowy ferrocifen⁴ **50** i przeciwmalaryczny ferrochinę⁵ **63** (Patrz rozdział 2.3.4).

W latach 80 ubiegłego wieku zaczęto używać terminu chemia biometaloorganiczna⁸¹ w odpowiedzi na zwiększającą się liczbę związków metaloorganicznych stosowanych w badaniach medycznych. Obejmuje ona związki metaloorganiczne (czyli takie w których występuje wiązanie metal-węgiel), które wykazują różnorodne właściwości biologiczne.^{82–85} Chociaż termin chemia biometaloorganiczna jest stosunkowo młodym pojęciem to część związków, które można do niego przyporządkować, istniała już dużo wcześniej.

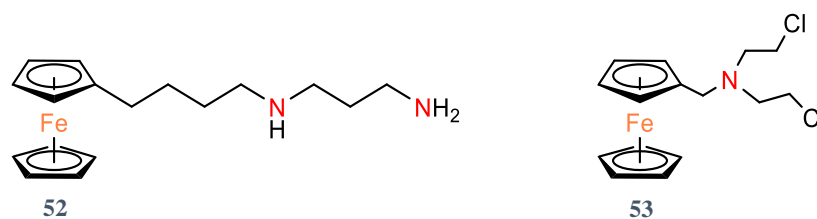
Mówiąc o naturalnych związkach metaloorganicznych należy wspomnieć o hydrogenazach.⁸⁶ Hydrogenazy to zróżnicowana grupa metaloenzymów, które katalizują jedną z najprostszych reakcji molekularnych, to jest konwersję cząsteczki wodoru H₂ w protony i elektrony oraz reakcję odwrotną, czyli wytworzenie cząsteczki wodoru. Reakcja zachodzi w wyspecjalizowanym centrum metalicznym, które dramatycznie zwiększa kwasowość H₂ i prowadzi do heterolitycznego rozszczepienia cząsteczki, które jest silnie przyspieszane przez obecność pobliskiej zasady. Reakcja odwrotna, heterogeneza H₂, obejmuje odpowiednie sprzężenie H⁺ i H⁻. Hydrogenazy są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie; występują w bakteriach, prokariontach i niektórych eukariontach. Można je sklasyfikować według składu jonów metali ich miejsc aktywnych w hydrogenazach, na przykład jako hydrogenazy [NiFe], [FeFe] i [Fe] (Schemat 31).



Schemat 31. Przykłady struktur centrów aktywnych hydrogenaz. X = O, S, OH^{87,88}

2.3.2. Pierwsze badania biologiczne aminowych pochodnych ferrocenu

Jedne z pierwszych badań biologicznych pochodnych ferrocenu dotyczyły pochodnych aminowych. W 1978 roku Brynes i współpracownicy badali poliaminy ferrocenowe **52** (Schemat 32) pod kątem właściwości cytotoksycznych metodą *in vivo* na myszach z białaczką limfocytową.⁸⁹ Niestety związki te okazały się nieaktywne, a nawet toksyczne w dawkach powyżej 25 mg/kg.



Schemat 32. Pierwsze aminowe pochodne ferrocenu badane pod kątem właściwości biologicznych.

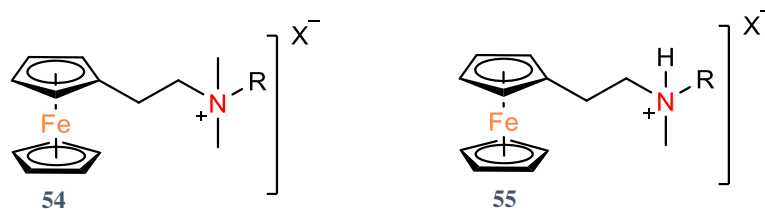
Niedługo później radzieccy naukowcy badali aminometylowe pochodne ferrocenu **53** (Schemat 32) pod kątem właściwości cytotoksycznych na kilka rodzajów nowotworów.⁹⁰ I tutaj w większości przypadków związki były nieaktywne, a w niektórych nawet przyspieszały rozwój choroby.

Wobec braku sukcesu tych badań, przez dłuższy czas aminometylowe pochodne ferrocenu nie były badane pod kątem właściwości przeciwnowotworowych. W tym samym czasie chemia metaloorganiczna ferrocenu rozwijała się intensywnie. Odkryto wtedy również, że tworzenie związków będących hybrydą leku i ferrocenu może zwiększyć jego aktywność.

2.3.3. Sole ferroceniowe (Fe^{3+}) i ferrocenyłowe (Fe^{2+})

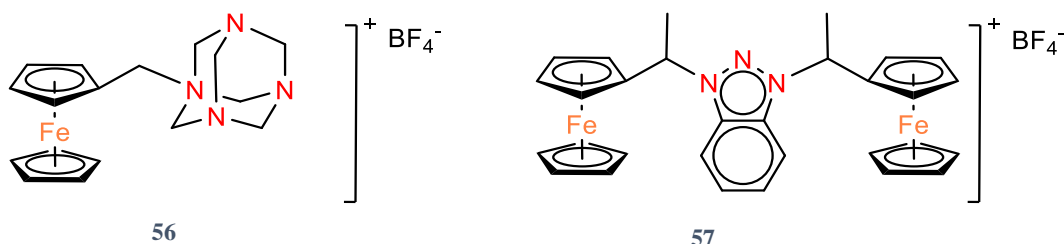
Ferrocen nie wykazuje właściwości cytotoksycznych, ale już sole ferroceniowe $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+\text{X}^-$ (gdzie $\text{X}^- = [\text{FeCl}_4]^-$, $[\text{CCl}_3\text{COO}]^- \cdot 2\text{CCl}_3\text{COOH}$) je posiadają.⁹¹ Cytotoksyczność kationu ferroceniowego nie polega prawdopodobnie na jego bezpośrednim oddziaływaniu z łańcuchem DNA, tylko na zdolności do generowania reaktywnych form tlenu, które powodują uszkodzenia oksydacyjne DNA komórek nowotworowych.⁹²

W 1984 Köpf-Maier i współpracownicy opisali właściwości przeciwnowotworowe soli ferroceniowych przeciwko komórkom guza wodobrzusza Ehrlicha (EAT).^{91,93} Ferrocen, który jest nierozpuszczalny w wodzie, nie wykazywał rozpoznawalnej aktywności hamującej powstawanie nowotworów, podczas gdy rozpuszczalne w wodzie sole ferroceniowe osiągały wskaźniki wyleczenia na poziomie do 100%. Odkrycie to ma szczególne znaczenie, ponieważ sole te stanowią nowy rodzaj metaloorganicznego środka przeciwnowotworowego. Nie zawierają one ugrupowania *cis*-dihalogeno metalowego, które jest uznawane za główny element strukturalny w działaniu leków platynowych i kompleksów dichlorków metalocenów.⁹⁴



Schemat 33. Badane sole ferrocenyłowe.⁹⁵; X = I, Cl, SO₃; R = Me, H.

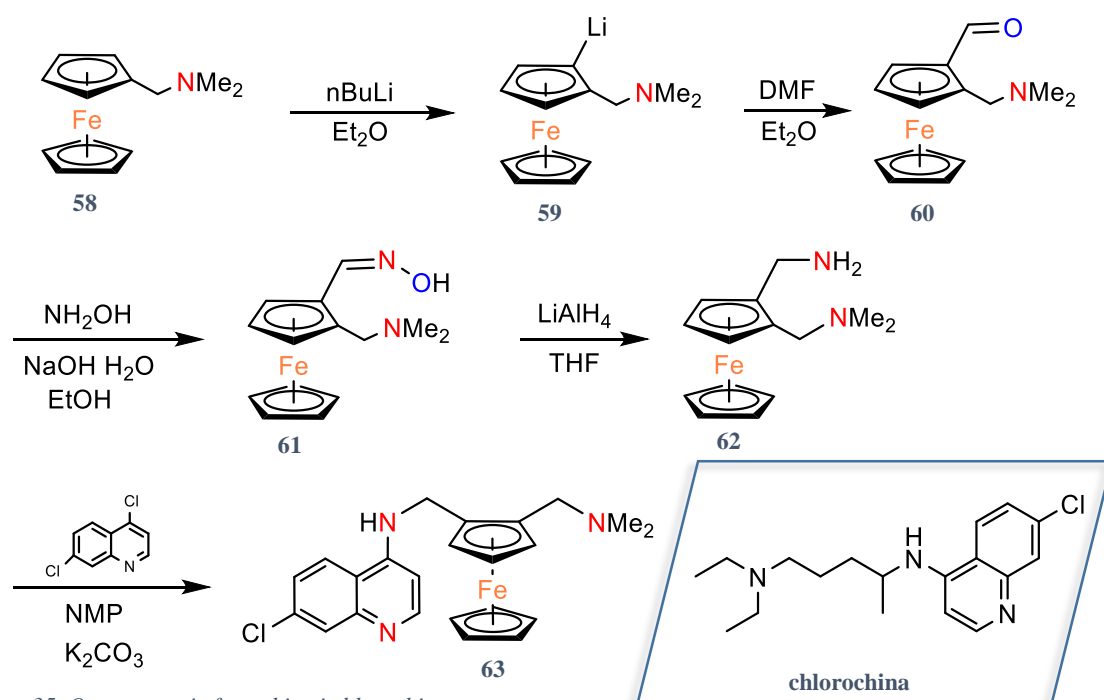
Spośród badanych w 1991 roku pochodnych ferrocenyłowych tylko jedna, to jest **54** (X = Cl), będąca czwartorzędową solą amoniową, wykazała jakąkolwiek aktywność w stosunku do jednej linii komórkowej (L1210) (Schemat 33). Kompleks **55** różni się od **54** tym, że grupę metylową zastępuje proton. Jednakże istnieje również różnica w obecnym anionie (jodek w pierwszym, chlorek w drugim), co może świadczyć o wpływie anionu na aktywność biologiczną.⁹⁵ W 1993 roku Popova i współpracownicy chcieli odpowiedzieć na pytanie, czy do otrzymania związków metalocenowych z aktywnością biologiczną, niezbędne jest użycie formy utlenionej – ferroceniowej.⁹⁶ W tym celu otrzymali osiem pochodnych z jedną lub więcej cząsteczką ferrocenu, a wśród nich aminometylową pochodną urotropiny **56** (Schemat 34). Badania przeciw trzem rodzajom nowotworów prowadzono *in vivo* na myszach, natomiast toksyczność sprawdzono *in vitro* na zdrowych komórkach mysich. Z badań wynikało, że pochodne z dwiema grupami ferrocenyłowymi (**57**) faktycznie hamują rozwój eksperymentalnie reinokulowanych guzów. Ponadto sole ferroceniowe okazują się mniej skuteczne od pochodnych ferrocenu nieposiadających ładunku. Z przeprowadzonych badań kinetycznych autorzy wysnuli kilka wniosków na temat mechanizmu aktywności biologicznej badanych pochodnych ferrocenu. Większa aktywność cząsteczek z dwoma podstawnikami ferrocenyłowymi potwierdza pogląd, że tego typu pochodne ferrocenu z różnymi podstawnikami, zdolnymi do koordynowania z reaktywnymi centrami nukleotydów DNA, mogą hamować proces rekombinacji DNA nowotworu. Badacze twierdzą, że pierwotny metabolizm kompleksów ferrocenowych musi prowadzić do ich dotarcia do jąder komórkowych w utlenionej ferroceniowej postaci.



Schemat 34. Pochodna ferrocenyłowa urotropiny i pochodna diferrocenowa.

2.3.4. Ferrochina

Przez wiele lat zainteresowanie pochodnymi aminometylowymi ferrocenu dla zastosowań biologicznych było stosunkowo niskie, co zmieniło się gdy w 1994 Brocard i współpracownicy odkryli antymalaryczne właściwości ferrochiny.^{97,5} Jest ona ferrocenowym analogiem chlorochiny, która od lat była wykorzystywana w leczeniu malarii. Okazało się, że nowa pochodna chlorochiny jest od niej bardziej aktywna. Późniejsze badania pokazały, że ferrochina (Schemat 35) jest bardziej aktywna w badaniach *in vitro* na pasożytach wywołujących malarię nie tylko od chlorochiny, ale także od większości badanych leków.⁹⁸



Schemat 35. Otrzymanie ferrochiny i chlorochina.

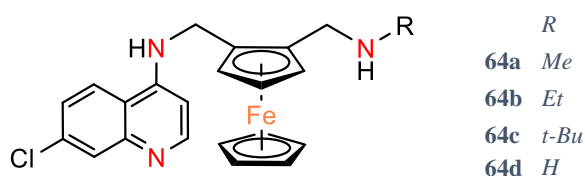
Syntezę ferrochiny (Schemat 35) przeprowadzono począwszy od dobrze znanego prekursora (58). Tak więc związek 58 został poddany reakcji litowania za pomocą n-butyloplitu. Tak powstały związek litoorganiczny 59 został następnie poddany kondensacji z *N,N*-dimetyloformamidem w temperaturze pokojowej z wydajnością 70%. Następnie aldehyd 60 został przekształcony do odpowiedniej aminy 62 z wydajnością 96% poprzez redukcję oksymu 61. W wyniku kondensacji 62 z 4,7-dichlorochinoliną w *N*-metylo-2-pirolidynie powstała ferrochina (63), która została wyizolowana z 60% wydajnością.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* na zarodźcach sierpowatych (*Plasmodium falciparum*), będących głównym gatunkiem wywołującym malarię, ferrochina uzyskała lepsze wyniki niż chlorochina.⁹⁹ Okazało się też, że jest aktywna na szczepach opornych na chlorochinę.¹⁰⁰ Mechanizm aktywności biologicznej ferrochiny jest złożony i był badany przy porównaniu do aktywności chlorochiny.¹⁰¹ Ferrochina jest lipofilową słabą zasadą i powinna

skoncentrować się w wakuolu pokarmowym pasożytów. Ponieważ uważa się, że chlorochina wywiera swoje działanie poprzez zakłócanie metabolizmu hemu, a dokładniej poprzez wiązanie się z hematyną, zapobiegając jej agregacji w hemozoinę, uzyskane dane (powiązanie ferrochiny z hematyną i hamowanie powstawania hematozoiny) pozwoliły na określenie prawdopodobnego mechanizmu działania dla ferrochiny.

Podobnie jak chlorochina, ferrochina tworzy kompleksy z hematyną w roztworze ($\log K = 4.95$) i jest jeszcze silniejszym inhibitorem hematyny niż chlorochina. Dane te sugerują, że mechanizm działania ferrochiny może być podobny do chlorochiny i prawdopodobnie obejmuje hematynę jako cel leku i hamowanie powstawania hemozoiny. Jednak zarówno zasadowość i lipofilowość ferrochiny znacznie różnią się od tych właściwości chlorochiny. Sugeruje to, że będzie nieco mniejsza akumulacja ferrochiny w wakuolu komórki w porównaniu z chlorochiną. Grupa metyloaminowa ma duże znaczenie dla aktywności ferrochiny ze względu na tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.¹⁰¹

Odkrycie właściwości biologicznych ferrochiny otworzyło nowy rozdział w chemii pochodnych metyloaminowych ferrocenu o właściwościach cytotoksycznych. Na początku powstawało wiele związków będących analogami ferrochiny. Pierwsze modyfikacje ferrochiny polegały na zmianie podstawników w grupie aminowej (Schemat 36).^{102,100} Te modyfikacje były zainspirowane aktywnymi pochodnymi chlorochiny.¹⁰³



Schemat 36. Modyfikacje grupy aminowej ferrochiny.

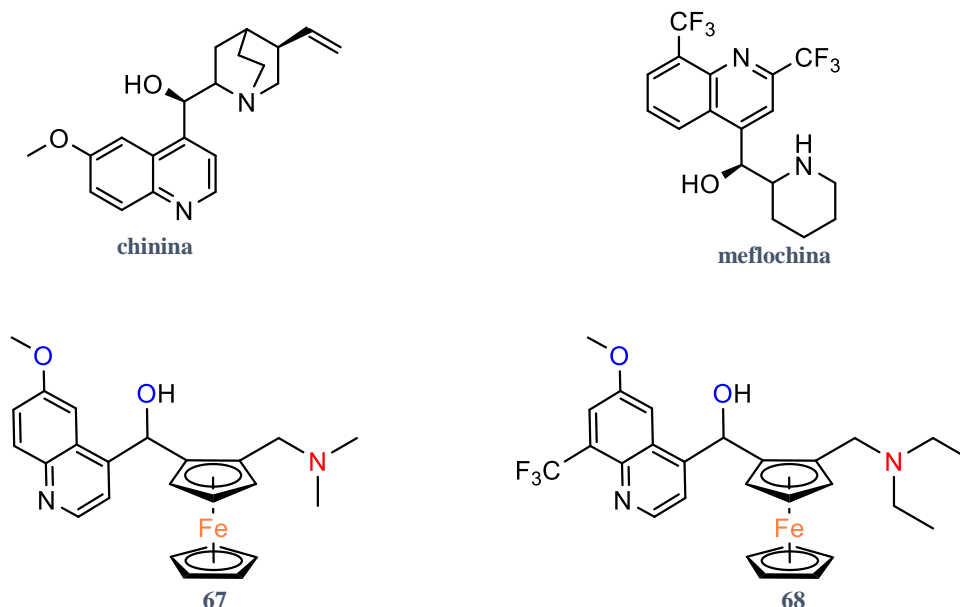
Wyniki badań przeciwko wzrostowi pasożytów *in vitro* wskazują, że wszystkie badane pochodne aminowe posiadają działanie przeciwmalaryczne porównywalne z aktywnością ferrochiny. Wszystkie związki wykazują lepszą aktywność przeciwko odpornej na chlorochinę linii Dd2 niż sama chlorochina. Związek **64b**, zawierający grupę NH*Et* zamiast NMe₂, zachował aktywność przeciwko Dd2, podczas gdy związek **64c**, zawierający grupy NH*t-Bu*, wykazywał najslabszą aktywność przeciwko temu samemu szczepowi. Co zaskakujące, pierwszorzędowa amina **64d** okazuje się dwa razy mniej aktywna przeciwko szczepowi Dd2 i tak samo aktywna przeciwko szczepowi HB3 jak ferrochina. Najbardziej niezwykłą obserwacją poczynioną w tej i wcześniejszej pracy jest aktywność *in vitro* **64a**, **64b**, **64c** i **64d** przeciwko opornemu na chlorochinę linii zarodźca sierpowatego (*Plasmodium falciparum*).

W 2000 roku Chibale i współpracownicy syntetyzowali analogi ferrochiny z aminami i mocznikiem **65** oraz o różnej długości łańcucha węglowego **66** (Schemat 37). Zbadano właściwości biologiczne *in vitro* przeciwko wrażliwemu szczepowi (D10) i opornemu (K1) zarodźca sierpowatego. Większość analogów okazała się być bardziej aktywna niż chlorochina w przypadku obu szczepów. Dla szczepu D10 pochodne mocznika były bardziej aktywne niż aminy, a aktywność przeciwmalaryczna w tym szczepie dobrze korelowała z długością łańcucha węglowego i potencjałami redoks badanych związków. Długość łańcucha węglowego była głównym wyznacznikiem aktywności przeciwmalarycznych dla szczepu K1 - aktywność zmniejsza się ze wzrostem łańcucha.



Schemat 37. Pochodne aminowe ferrochiny. $n = 2 - 4$.

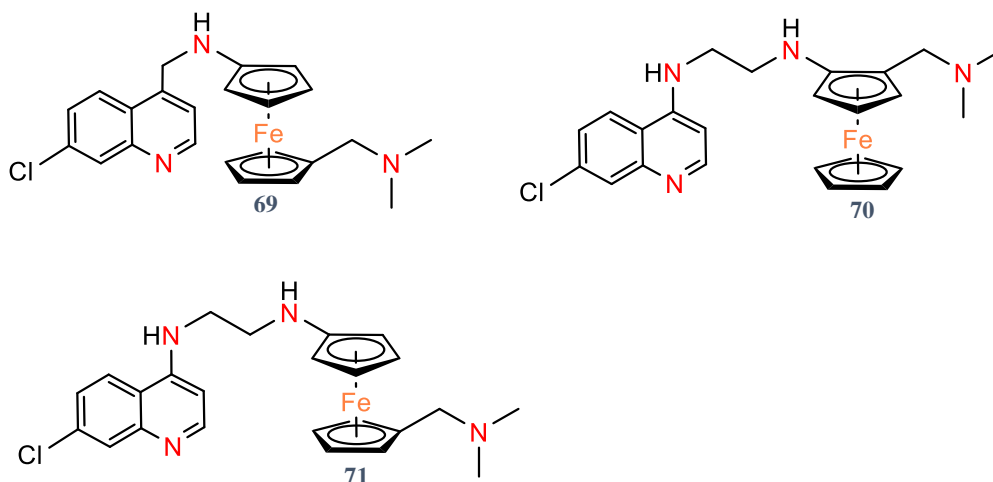
W tym samym roku odkrywcy ferrochiny zsyntetyzowali ferrocenowe pochodne chininy i meflochiny, które podobnie jak chlorochina są lekami antymalarycznymi (Schemat 38).¹⁰⁴



Schemat 38. Chinina, meflochina i ich wybrane ferrocenowe pochodne

Syntezy zostały przeprowadzone w sposób stereoselektywny, tak aby powstałe związki były jak najbliższe strukturalnie i stereochemicznie do pierwotnych leków. Mimo to ferrocenowe pochodne wykazały się niższą aktywnością od pierwotnych leków we wszystkich próbach *in vitro* na szczepach zarodźca sierpowatego.

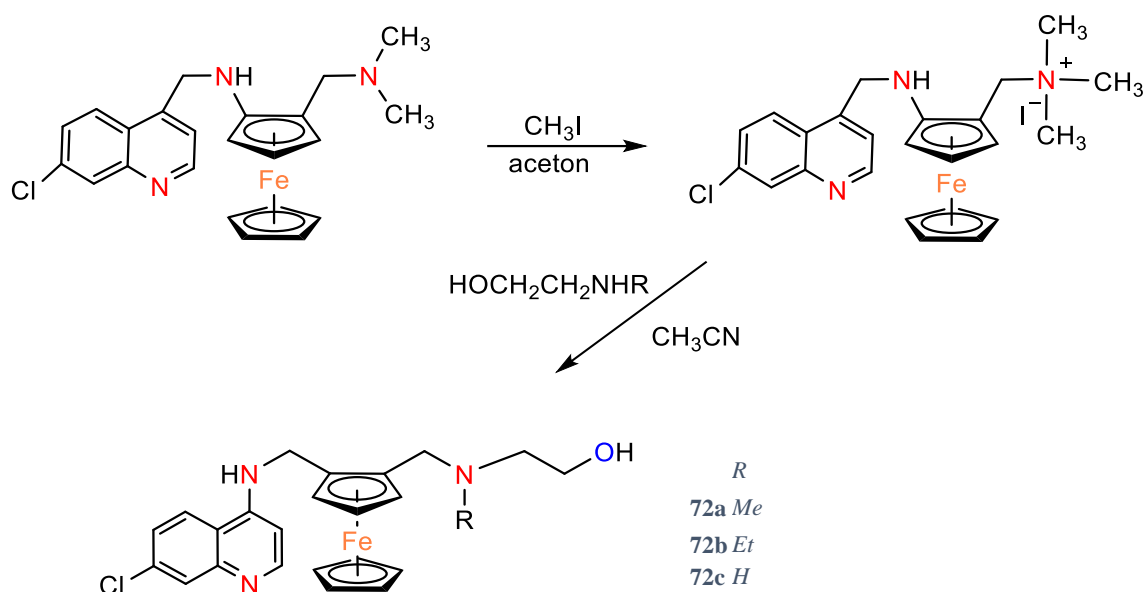
Badacze z RPA sprawdzali aktywność przeciwmalaryczną analogów ferrochiny, w których podstawnik (*N,N*-dimetylo)aminometylowy znajdował się przy drugim pierścieniu cyklopentadienylowym (Schemat 39).⁹⁹



Schemat 39. Analogi ferrochiny, różne podstawienie grupy (*N,N*-dimetylo)aminometylowej.

Wszystkie związki wykazały umiarkowaną lub silną aktywność przeciwplazmoticzną w stosunku do szczepu wrażliwego na chlorochinę (D10). 1,1'-Dipodstawione związki **69** i **71** wykazywały niższą aktywność przeciwplazmoticzną w stosunku do szczepu opornego na chlorochinę (K1) w porównaniu do szczepu wrażliwego na chlorochinę (D10). Związki te były nadal bardziej aktywne niż chlorochina dla szczepu K1. W porównaniu do 1,1'-dipodstawionych związków, 1,2-dipodstawione metaloceny **70** wykazywały wysoką aktywność dla szczepu pasożyta opornego na chlorochinę (K1).

W 2006 roku Biot i współpracownicy zmodyfikowali grupę aminową ferrochiny, dołączając grupę etylohydroksylową (Schemat 40).¹⁰⁵ Zsyntetyzowano trzy pochodne hydroksyferrochiny **72**, w tym dwie aminy trzeciorzędowe (z grupą metylową i etylową) i jedną z aminą drugorzędową. Autorzy inspirowali się hydroksychlorochiną, która jest mniej toksyczna od chlorochiny, ale nadal nie jest aktywna w stosunku do szczepów pasożyta opornych na chlorochinę.



Schemat 40. Synteza pochodnych hydroksyferrochiny.

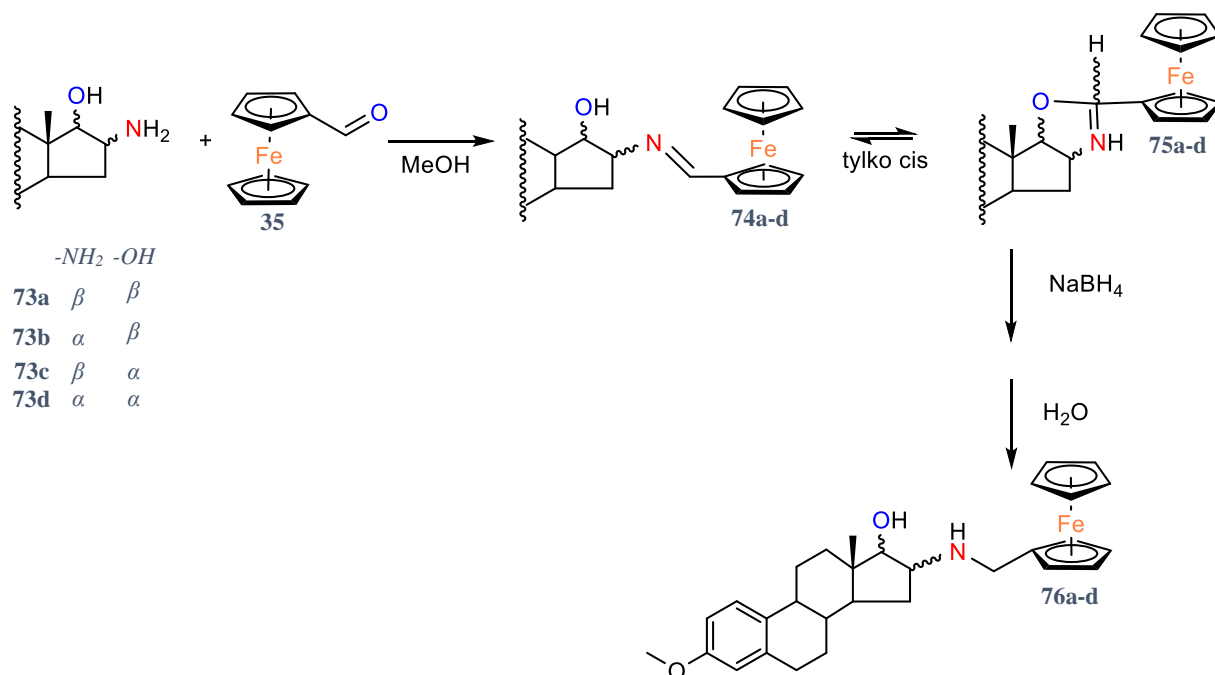
Hydroksyferrochina miałyby być mniej toksyczna ale działać na szczepy odporne na chlorochinę. Badania *in vitro* właściwości antyplazmotycznych wykazały aktywność otrzymanych związków na badanych szczepach pasożyta. Jedynie związek **72c** okazał się nieaktywny dla opornego na chlorochinę szczepu zarodźca sierpowatego. Badacze postulowali również aktywność antywirusową badanych związków i rzeczywiście w przeprowadzonych badaniach związki wykazały aktywność przeciwko HIV-1 oraz SARS-CoV. Aktywność badanych związków i ferroceny była porównywalna ($EC_{50} < 10 \mu\text{M}$). Pokazuje to, że ferrocena i jej pochodne mogą być wykorzystywane także jako leki przeciwwirusowe. Odkrycia te pokazały potencjalne zainteresowanie ferrocyną i hydroksyferrocyną we wszystkich krajach, w których wystąpi koinfekcja malarii z wirusami HIV i SARS. Aktywność ferroceny była też badana *in vitro* przeciwko SARS-CoV-2 i wykazywała pewną aktywność w zależności od zastosowanych komórek.¹⁰⁶

Ferrocena przeszła pierwszą fazę badań klinicznych¹⁰⁷ w 2011 roku. Przeprowadzono też serię badań klinicznych drugiej fazy dla ferroceny oraz dla terapii łączonej z artesunatem o obiecujących wynikach.¹⁰⁸

2.3.5. Pochodne steroidów

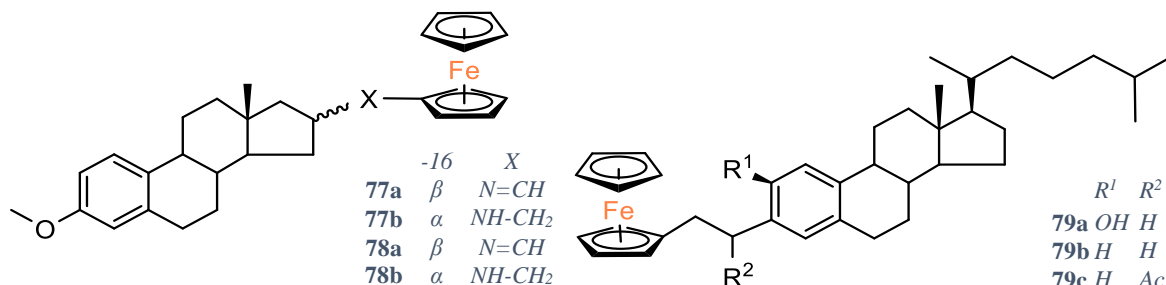
Wiele steroidów pełni ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu ludzkiego. Część z nich jest wykorzystywanych jako leki o działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym. W 1998 roku Krieg i współpracownicy zbadali pochodne ferrocenowe steroidów.¹⁰⁹ W efekcie zostały zsyntetyzowane nowe steroidowe (*N*-ferrocenylometylo)aminy o potencjalnej aktywności biologicznej i możliwym zastosowaniu jako chiralne ligandy do

kompleksowania metali. Synteza pochodnych steroidowych polegała na dwuetapowej reakcji aminowania aldehydu ferrocenowego i redukcji powstałej iminy borowodorkiem sodu. Przy czym iminy były wyizolowane i również zbadano ich właściwości biologiczne. Iminy wykazywały pewną aktywność przeciwko niektórym szczepom bakterii ale nie tak znaczącą jak niektóre związki docelowe.



Schemat 41. Otrzymywanie pochodnych steroidowych metyloamino ferrocenu.

Zbadano reakcję czterech amino alkoholi **73a–d** (Schemat 41) z aldehydem ferrocenowym. Reakcje związków **73b** i **73c** o konfiguracji *trans* doprowadziły do otrzymania prawie ilościowo imin **74b** i **74c** (Schemat 41). W przeciwieństwie do związków o konfiguracji *trans*, reakcje amino alkoholi o konfiguracji *cis* **73a** i **73d** dają tautomeryczną mieszaninę imin (odpowiednio **74a** i **74d**) oraz odpowiadających im 1,3-oksazolidyn (odpowiednio **75a** i **75d**).



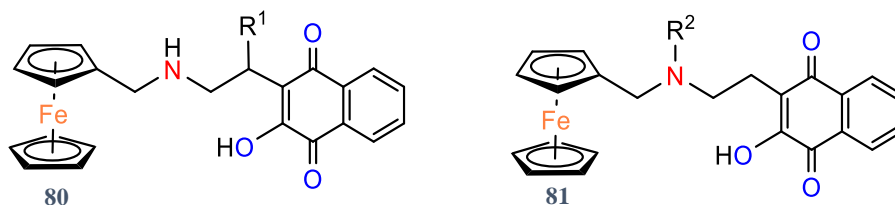
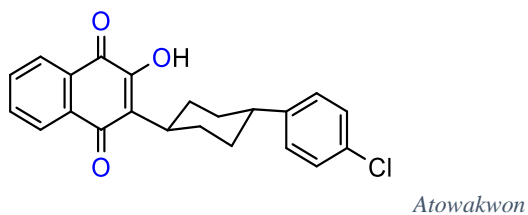
Schemat 42. Aktywne biologicznie pochodne steroidowe metyloamino ferrocenu.

16-(Ferrocenylometylo)amino-estratrieny **76a–d**, **77b**, i **78b** (Schemat 42) wykazywały szeroką aktywność przeciwbakteryjną, szczególnie przeciwko mykobakteriom i wieloopornym

gronkowcom. Natomiast analogiczne 3-(ferrocenylometylo)amino-cholesteny **79** posiadały tylko słabą aktywność.

2.3.6. Analogi Atowakwonu

Atowakwon (Schemat 43) jest lekiem podawanym przy toksoplazmozie i razem z innymi lekami przy malarii. Zgodnie z trendem tworzenia ferrocenowych pochodnych aktywnych leków stworzono hybrydy tych dwóch związków.¹¹⁰

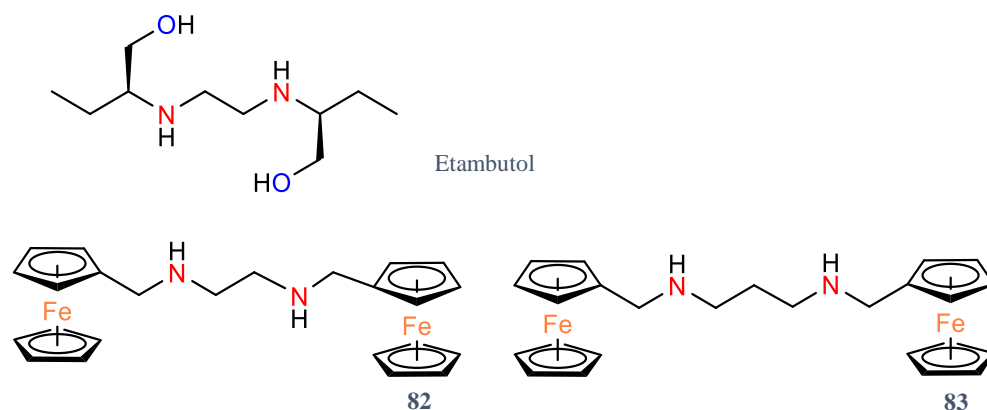


Schemat 43. Atowakwon i jego ferrocenowe pochodne. $R^1 = H, Ph, Me, p-C_6H_4Cl$; $R^2 = (CH_2)_n CH_3 (n = 1-11), (CH_2)_3OH$.

Syntezę pochodnych ferrocenylowych **80** i **81** przeprowadzono za pomocą reakcji Mannicha pomiędzy 2-hydroksychinonem, ferrocenyloaminami i aldehydami. Otrzymane pochodne różniły się podstawnikami przy azocie lub w łańcuchu węglowym. Badania *in vitro* na pasożytach *Toxoplasma gondii* i *Plasmodium falciparum* pokazały, że otrzymane związki są aktywne. Jako, że oporność na chlorochinę staje się coraz bardziej powszechna, w niektórych krajach mogą zostać uznane za alternatywę dla stosowanych leków, mimo że ich aktywność nie różni się znacznie od pierwowzoru.

2.3.7. Diaminy i diaminoalkochole ferrocenowe

Etambutol jest diaminoalkoholem stosowanym jako lek przeciwgruźliczy. To zainspirowało badaczy do zsyntezowania szeregu związków będących ferrocenowymi pochodnymi amin i aminoalkoholi. Związki zostały otrzymane metodą aminowania redukcyjnego.¹¹¹



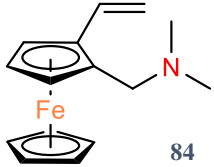
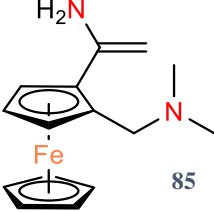
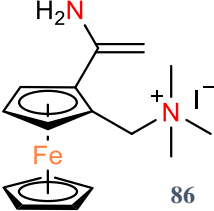
Schemat 44. Najbardziej aktywne związki z serii diamin ferrocenowych.

Najwyższą aktywność przeciwko *Mycobacterium tuberculosis* wykazują związki **82** i **83** (MIC H₃₇Rv = 8 µg/mL) (Schemat 44), przy czym jest ona cztery razy niższa od aktywności etambutolu.

2.3.8. 1,2-Dipodstawione pochodne ferrocenowe amin

Zaczynając syntezę od (*N,N*-dimetyloamino)metyloferrocenu **58** jako substratu badacze otrzymali szereg 1,2-dipodstawionych pochodnych ferrocenu, stosując *orto*-litowanie (Tabela 3).¹¹² Dla pochodnej **84** otrzymali kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami.

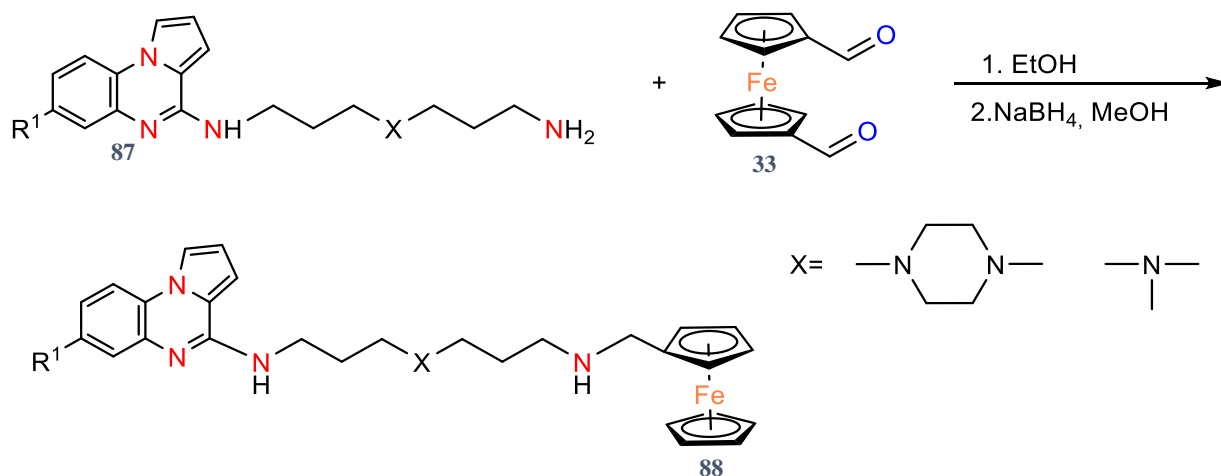
Tabela 3. 1,2-Dipodstawione pochodne ferrocenu i wyniki badań biologicznych na komórkach nowotworowych wodobrzusza Ehrlicha.

Związek	IC ₅₀ (µM)
 84	71,2
 85	131,1
 86	76,2
βCD·(84)	71,0
TRIMEB·(84)	91,6
HPβCD·(84)	20,0

Otrzymane pochodne ferrocenu zostały przebadane *in vitro* na komórkach nowotworowych wodobrzusza Ehrlicha. Dla najbardziej aktywnego kompleksu **84**, który jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie, próba zwiększenia jego rozpuszczalności poprzez tworzenie soli **86** lub poprzez włączenie do niezmodyfikowanej β -cyklodekstryry oraz heptakis(2,3,6-tri-*O*-metylo)- β -cyklodekstryry (TRIMEB), nie prowadziła do lepszych wyników. Jednak zdecydowanie wyższe działanie przeciwnowotworowe zostało uzyskane przy użyciu chemicznie zmodyfikowanej hydroksypropylo β -cyklodekstryry (HP β CD).

2.3.9. Pochodne pirolo[1,2-*a*]chiloksalin

W 2008 roku Guillon i współpracownicy syntetyzowali serię pochodnych ferrocenowych pirolo[1,2-*a*]chiloksalin **88** i zbadali je pod kątem aktywności *in vitro* na szczepach *Plasmodium falciparum* o różnej wrażliwości na chlorochinę.¹¹³ Pirolo[1,2-*a*]chiloksaliny **87** zostały otrzymane na drodze wieloetapowej syntezy - regioselektywne, katalizowane palladem sprzężenie 4-chloropirolo[1,2-*a*]chiloksalin z odpowiednią aminą przy użyciu Xantphosu jako liganda. Pochodna ferrocenowa **88** została otrzymana przez aminowanie redukcyjne dialdehydu ferrocenowego **33** związkiem **87** (Schemat 45). Najlepsze wyniki badań biologicznych otrzymano dla związku z pierścieniem piperazynowym i $R^1 = \text{OMe}_3$. Uzyskano wartości $\text{IC}_{50} = 11.9 \text{ nM}$ dla wrażliwego na chlorochinę szczepu F32 oraz $\text{IC}_{50} = 730 \text{ nM}$ dla komórek MRC-5.

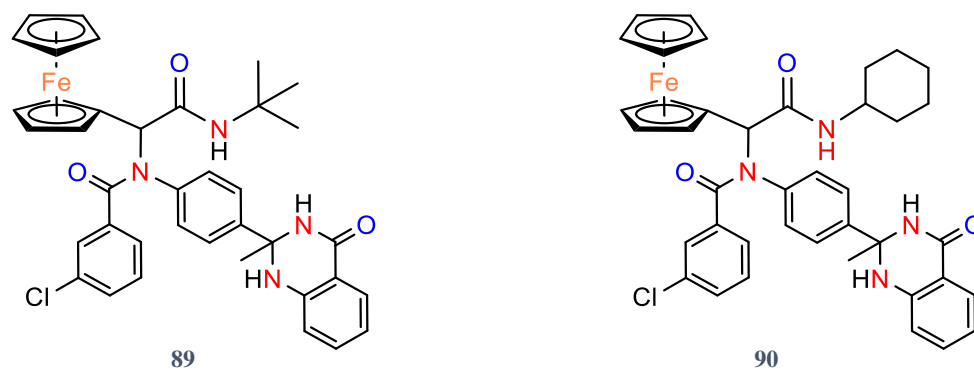


Schemat 45. Synteza pochodnych pirolo[1,2-*a*]chiloksalin. $R^1 = \text{H}, \text{OCMe}_3$.

2.3.10. Pochodne chinazolin

W 2013 roku były prowadzone badania nad lekiem przeciwko leiszmanozie – pasożytniczej chorobie tropikalnej.¹¹⁴ Ze względu na podobieństwo do związków występujących w naturze i aktywnych biologicznie badacze poszukiwali nowych leków wśród pochodnych chinazolin. Spośród kilkudziesięciu przebadanych związków pochodna ferrocenu z peptydem **90** (Schemat

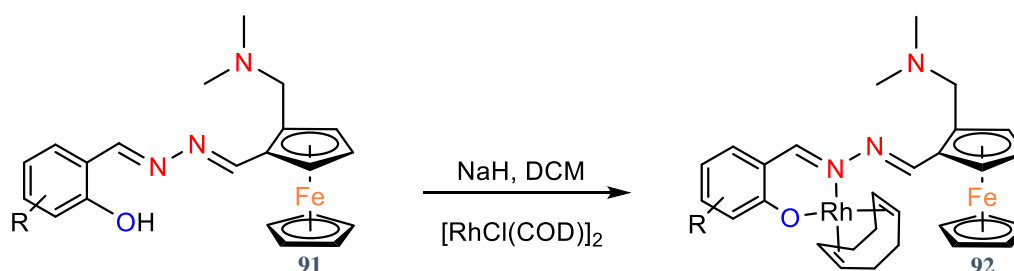
46) miała największą aktywność *in vitro* przeciwko *Leishmania donovani* w formie amastigota ($IC_{50} = 0.73 \mu M$). Związek **89** jest nieco mniej aktywny, jednak działa na pasożyty zarówno w formie amastigota jak i promastigota. Ta skuteczność została potwierdzona w badaniach *in vivo* na modelu chomika złotego.



Schemat 46. Pochodne chinazolin o właściwościach biologicznych przeciwko leiszmanozie.

2.3.11. Kompleksy innych metali zawierające pochodne (aminometylo)ferrocenowe

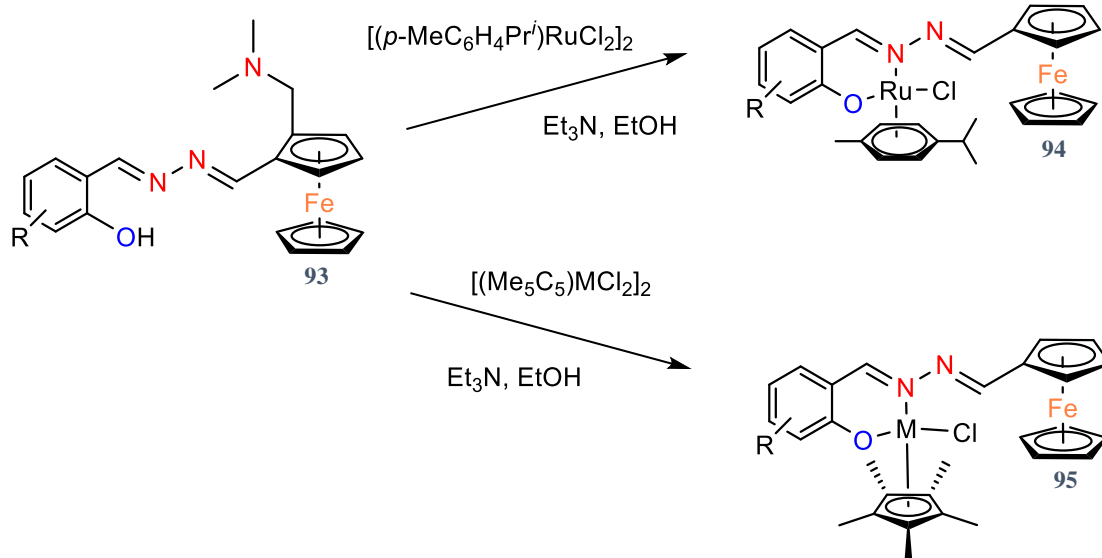
W 2015 roku Smith i współpracownicy wzorem wcześniej otrzymanych aktywnych biologicznie salicyloimin i ich kompleksów z metalami¹¹⁵ otrzymali pochodne ferrocenyłowe **91** z grupą (*N,N*-dimetyloamino)metylową.¹¹⁶ Związki **91** (np. dla R = 3-OMe $IC_{50} = 13 \mu M$ dla K1 (oporny na chlorochinę szczep *P. falciparum*)) wykazywały aktywność antyplazmoticzną, jednak była ona niższa niż dla ferrochiny. Następnie badacze otrzymali kompleksy tych proligandów z cyklooktadienorodem (Schemat 47). W badaniach *in vitro* na komórkach nowotworowych związki **92** (np. dla R = 5-Cl $IC_{50} = 9.7 \mu M$ dla WHCO1 (komórki nowotworowe przelyku)), które są kompleksami rodu(I), wykazywały aktywność większą od cisplatyny. Kompleksy te są trwałe w środowisku wodnym.



Schemat 47. Synteza kompleksu rodu z pochodnej diiminowej ferrocenu, R = Cl, OMe, H.

W innych badaniach przedstawiono syntezę i charakterystykę serii nowych pół-sandwiczowych kompleksów heterobimetalicznych rutenu(II), rodu(III) i irydu(III) **95** zawierających ugrupowanie ferrocenyłowe.¹¹⁵ Wytworzono je w reakcji prekursora liganda

ferrocenylosalicylaldiminowego **93** z $[\text{Ru}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ lub $[\text{Ir}(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}_2]_2$ w celu uzyskania kompleksów heterobimetalicznych **94** i **95** (Schemat 48). Kompleksy **94** i **95** badano między innymi pod kątem aktywności przeciwplazmowej *in vitro* wobec wrażliwego na chlorochinę szczepu NF54 *Plasmodium falciparum*, uzyskując wartości $\text{IC}_{50} = 3.94 \mu\text{M}$ dla związku **94**.



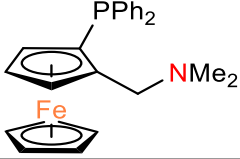
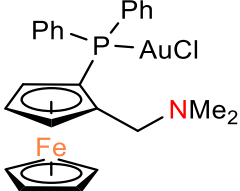
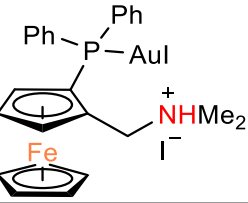
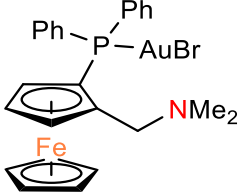
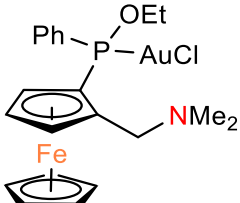
Schemat 48. Synteza kompleksów rodu, rutenu i irydu. $\text{M} = \text{Ir}, \text{Rh}$; $\text{R} = \text{Cl}, \text{OMe}, \text{H}$.

2.3.12. Aminofosfiny

Aktywność przeciwnowotworowa kompleksów difenylofosfinowych była przedmiotem zainteresowania w latach 80 ubiegłego wieku. Udowodniono, że związek koordynacyjny difosfiny ze złotem(I) jest bardziej aktywny niż fosfina.¹¹⁷ Mając to na uwadze oraz przypuszczenie, że połączenie dwóch metali terapeutycznych w tej samej cząsteczce daje możliwość synergizmu między nimi, badacze przygotowali pochodne złota(I) związków podobnych do $[\text{FcCH}_2\text{NHMe}_2]^+[\text{Cl}]^-$ (patrz 2.3.3), które wykazują znaczną aktywność przeciwnowotworową.¹¹⁸

Sól złota $[(\text{tbt})\text{AuCl}]$ poddano reakcji z aminofosfiną **96**, tworząc pochodną bimetaliczną **97**. Reakcja jodku metylu i bromku tetrametyloamoniowego z chlorkiem **97** dała odpowiednio sól amoniową **98** i bromek **99**. Związki badano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* przeciwko komórkom dwóch nowotworów. Zaobserwowano zróżnicowaną cytotoksyczność przy aktywności porównywalnej z cisplatyną, z wyjątkiem jednego związku, który był znacznie bardziej cytotoksyczny (Tabela 4).

Tabela 4. Pochodne aminowo-fosfinowe wyniki badań na komórkach nowotworu krwi (HT1376) i okrężnicy (SW620).

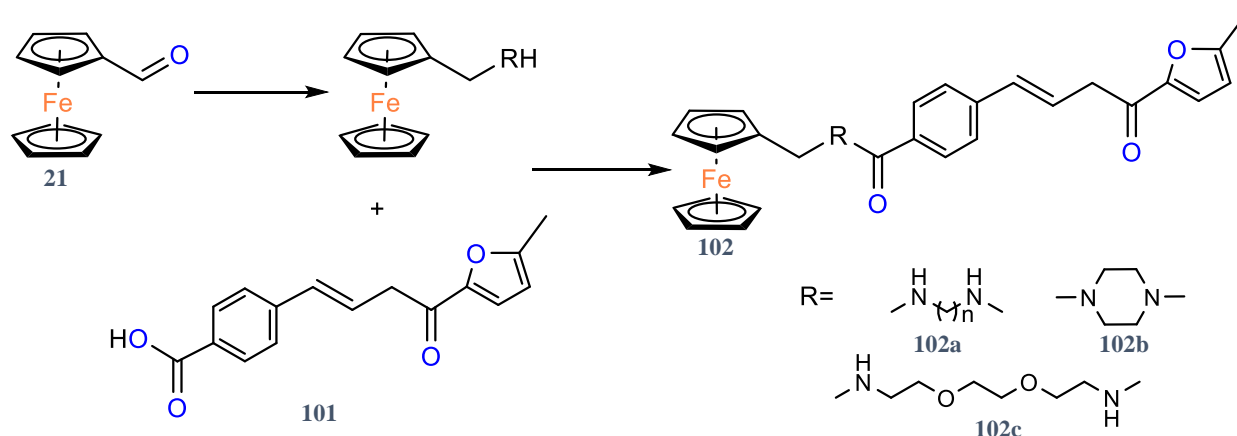
Związek	IC ₅₀ (μg·mL ⁻¹)	
	HT1376	SW620
 96	6,9	16,5
 97	9,7	5,4
 98	16,2	7,8
 99	1,4	10,2
 100	1,5	7,4

W 2011 prowadzono badania nad podobną grupą związków¹¹⁹ – pochodnymi metyloaminowymi i fosfinowymi ferrocenu. Związki były aktywne przeciw komórkom nowotworu wątroby Hep3B.

2.3.13. Ferrocenylochalkono amidy

Chalkony stanowią ważną klasę wtórnych metabolitów roślinnych, przy czym likochalkon był pierwszym odnotowanym chalkonem o działaniu przeciwmalarycznym. Oprócz działania przeciwmalarycznego chalkonom przypisano szereg innych funkcji biologicznych, takich jak działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Widząc duży potencjał tego typu związków badacze postanowili sprawdzić aktywność ich pochodnych metaloorganicznych.¹²⁰ Serię aminoferrocenylochalkonoamidów **102** zsyntetyzowano poprzez kondensację chalkonu **101**

funkcjonalizowanego kwasem karboksylowym z ferrocenyloaminami, przy użyciu 1,10-karbonyldiimidazolu jako czynnika sprzęgającego (Schemat 49).



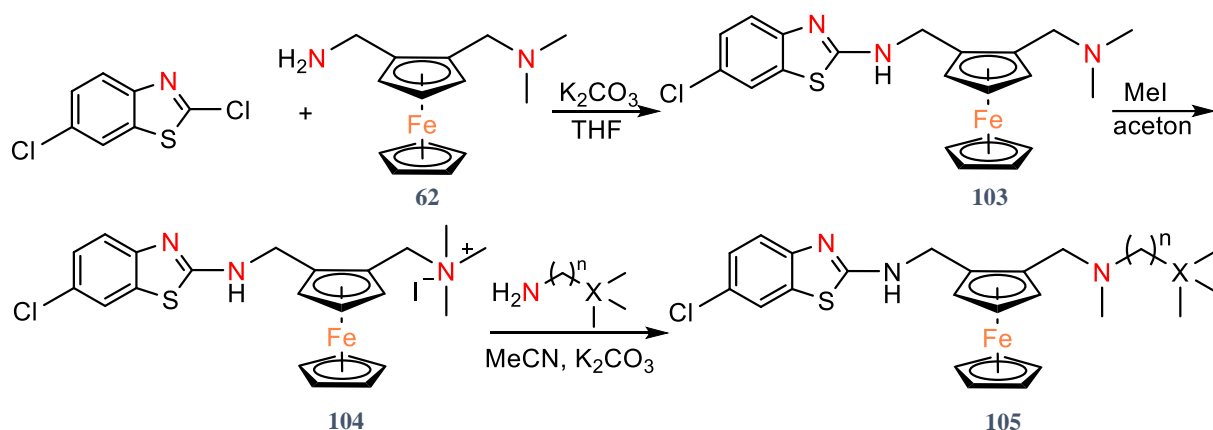
Schemat 49. Synteza aminoferrocenylo-chalkonoamidów.

Związki poddano badaniu przesiewowemu pod kątem ich aktywności przeciwplazmowej wobec szczepów CQS 3D7 i CQR FCR3 *Plasmodium falciparum*. Stwierdzono, że wszystkie związki są aktywne, z wartościami IC_{50} w zakresie od 0,5-4,5 do 2,1-6,6 μM odpowiednio wobec 3D7 i FCR3. Amid **102a** ($n = 2$), zawierający łącznik 2-aminoetylenowy, był najbardziej aktywny ze wszystkich, z wartościami IC_{50} odpowiednio 2,6 i 2,1 μM wobec szczepów 3D7 i FCR3. W badaniach przeciwko trzem liniom komórek nowotworowych, tj. TK-10, UACC-62 i MCF-7, amid **102b** z łącznikiem piperazyńowym wykazał zwiększoną aktywność przeciwko wszystkim trzem liniom komórkowym w porównaniu z lekiem referencyjnym, to jest partenolidem. Jedynie związek **102c** wykazywał umiarkowaną aktywność bakteriobójczą wobec mikroorganizmów gram-ujemnych, z wartością MIC_{100} wynoszącą 128 μM .

2.3.14. Pochodne benzotiazoli

Benzotiazole wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe, przeciwgruźlicze, przeciwnowotworowe, przeciwdrgawkowe, przeciw pasożytnicze, przeciwbólowe, przeciwzapalne, a zwłaszcza przeciwmalaryczne. Dlatego też ugrupowanie benzotiazolowe zostało włączone do badań mających na celu ocenę nowych farmakoforów przeciwplazmowych. Badacze podjęli syntezę i badania aktywności przeciw pasożytniczej szeregu benzotiazoli zawierających ferrocenyl.¹²¹

Związek **103** otrzymano przez aromatyczną substytucję nukleofilową chlorku 2,6-dichlorobenzotiazolu aminą **62**. Następnie czwartorzędowanie jodometanem skutkowało utworzeniem związku **104**. Związki **105** wytworzono w reakcji substytucji nukleofilowej związku **104** odpowiednią aminą (Schemat 50).



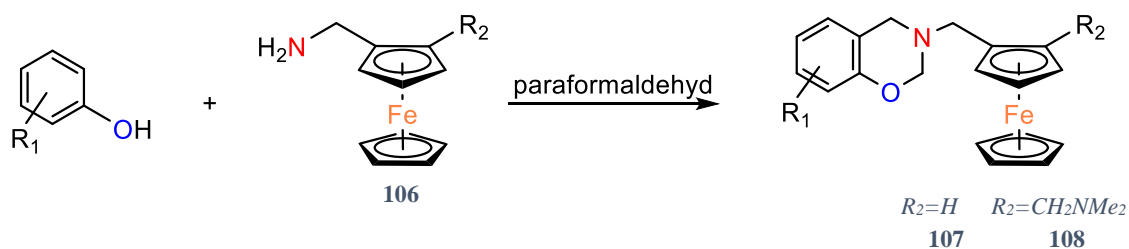
Schemat 50. Synteza pochodnych benzotiazoli. X = C, Si; n = 1,3.

Benzotiazole zawierające ferrocenyl **105** wykazywały aktywność w niskim zakresie mikromolowym. Analogi zawierające krzem wykazywały podobne działanie wobec szczepu NF54 i Dd2, podczas gdy analog węglowy był znacznie bardziej selektywny wobec szczepu opornego na chlorochinę. Pomimo podobieństw strukturalnych do ferrochiny, związek **103** nie hamował tworzenia β -hematyny. Może to oznaczać, że benzotiazole wywierają działanie farmakologiczne przez inny mechanizm niż ten obserwowany w przypadku związków zawierających chinolinę, co może w konsekwencji pomóc w przezwyciężeniu oporności.

2.3.15. Pochodne 1,3-benzoksazyny

Uniwersalność benzoksazyn obejmuje różnorodne spektrum zastosowań przemysłowych, od wytwarzania polimerów do zastosowań biologicznych jako potencjalne leki. Nie dziwi więc, że tego typu związki badacze postanowili połączyć z ugrupowaniem ferrocenyłowym w celu polepszenia właściwości biologicznych.¹²²

Zaczynając od ferrocenylometyloamin **106** badacze w prosty sposób otrzymali pochodne 3,4-dihydro-2H-1,3-benzoksazyny poprzez klasyczną reakcję wieloskładnikową według protokołu Burke'a (Schemat 51).¹²³ Docelowe związki **107** i **108** zsyntetyzowano przez ogrzewanie równomolowych ilości odpowiednio podstawionych fenoli i ferrocenylometyloamin **106** z dwoma równoważnikami paraformaldehydu w chloroformie z wydajnościami w zakresie od 11 do 71%.



Schemat 51. Synteza pochodnych 1,3-benzoksazyn. $R_1 = Me, Cl, OMe, Br, F, NO_2$.

Otrzymane pochodne badano pod kątem potencjalnych środków przeciwnowotworowych i przeciw infekcyjnych na szczepach pasożytów *P. falciparum* i *T.b. brucei*. Opisane związki, które wykazywały wyższą selektywność wobec szczepu opornego, były skuteczne zarówno wobec wrażliwych na chlorochinę, jak i opornych szczepów zarodźca sierpowatego w zakresie od niskiego do submikromolarnego. Podczas gdy seria **107** wykazała umiarkowaną aktywność przeciwko *T.b. brucei*, większość związków z serii **108** wykazało lepszą aktywność przeciwtrypanosomalną z wartościami IC_{50} między 0,15 a 6,6 μM . Nie wykazywały one żadnych toksycznych skutków ubocznych, dla linii komórek HeLa. Tylko związki z serii **108** wykazywały aktywność przeciwnowotworową, żaden z serii **107** nie był aktywny w maksymalnym badanym stężeniu. Wstępne zależności struktura-aktywność (SAR) ujawniły znaczenie farmakoforyczne atomu azotu pierścienia oksazynowego oraz, że wiązanie O-CH₂-N jest wymagane dla aktywności biologicznej ferrocenylo-1,3-benzoksazyn wobec badanych chorób. Naukowcy wybrali związek z serii **108** ($R^1 = 6-Cl$) jako reprezentatywny do badania powinowactwa wiązania DNA i dokowania ligandów. Obliczenia ujawniły, że sposób działania tej klasy związków może obejmować interakcję z DNA prowadzącą do jego uszkodzenia.

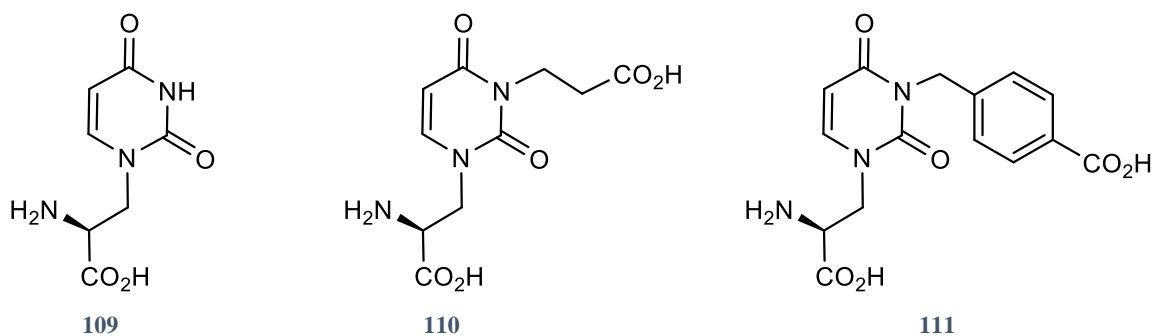
3. Wyniki własne

3.1. Hybrydy ferrocen-aminokwas-uracyl

3.1.1. Wprowadzenie

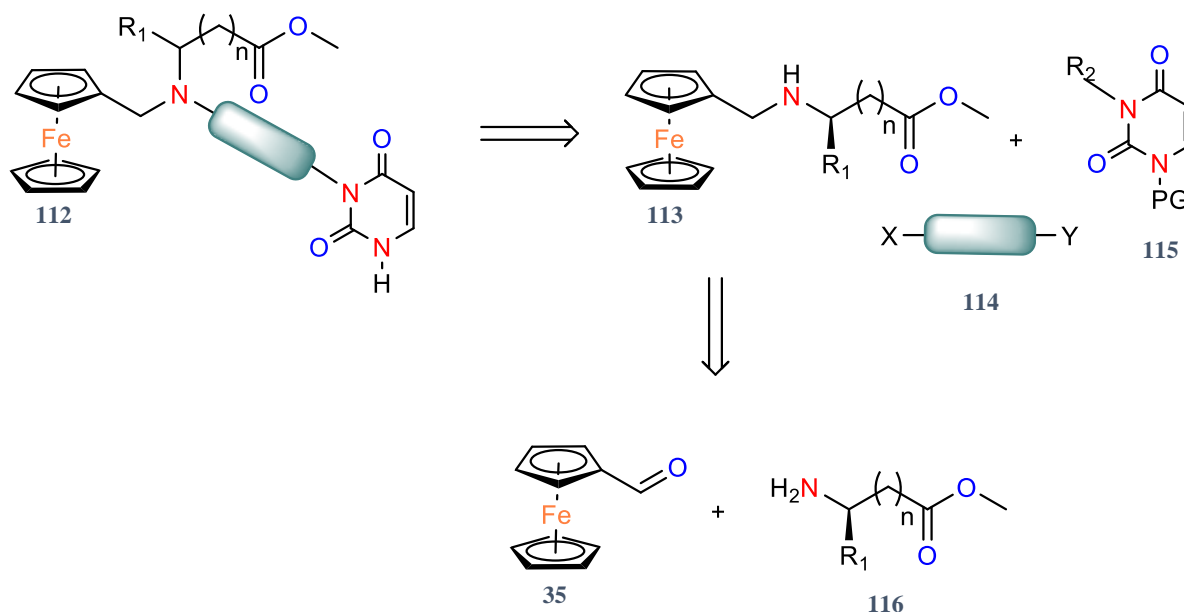
Jak dotąd aminokwasy zawierające ferrocen i ich pochodne takie jak amidy, estry i peptydy były badane przez kilka grup badawczych.^{56,58,68,85} Wiele z tych badań pokazuje związki z obiecującymi właściwościami: biologicznymi w kierunku komórek nowotworowych oraz do elektrochemicznego wykrywania peptydów. Pochodne ferrocenowe uracylu nie były tak szeroko badane mimo wykazywania licznych właściwości biologicznych dla pochodnych samego uracylu. Do czasu podjęcia przeze mnie tego tematu opisano niewiele koniugatów ferrocen-uracyl. W 2013 Kowalski i współpracownicy otrzymali szereg uracylowych pochodnych ferrocenu i odkryli ich aktywność przeciwnowotworową.¹²⁴ Cząsteczki tego typu były badane jako elektrochemiczne znaczniki biomolekuł,^{125,126} związki o działaniu przeciwnowotworowym^{127,128} lub przeciwbakteryjnym.¹²⁹ Zastosowanie aminokwasu jako łącznika dla ferrocenu z uracyłem w założeniu powinno połączyć aktywność pochodnych aminokwasowych oraz uracylowych. Zastosowanie aminokwasów jako łączników pozwala na liczne modyfikacje strukturalne ze względu na dużą liczbę znanych aminokwasów.

Badania były realizowane w ramach projektu „Synteza nowych antagonistów receptorów glutaminianowych oraz kompleksowe badanie ich wpływu na komórki nowotworowe w obecności inhibitorów kinazy CK2”. Miał on na celu otrzymanie związków aktywnych przeciwko komórkom glejaka. Pochodne uracylowe zostały zaliczone jako przydatne do tego celu przez potencjalną możliwość przekształcenia do pochodnych willardiiny. Willardiina (**109**) jest naturalnym nukleoaminokwasem. Podstawienie jej pierścienia uracylowego w pozycji *N*(3) prowadzi do związków aktywnych biologicznie.¹³⁰ Wykazano, że pochodne willardiiny (Schemat 52) wykazują właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów AMPA kwasu glutaminowego.¹³¹ Zbadano między innymi związki willardiiny zawierające w pozycji *N*(3) grupę karboksyetylową (**110**) i karboksybenzylową (**111**).



Schemat 52. Willardiina (**109**) i jej pochodne będące antagonistami receptora AMPA.

Do wyznaczenia planu syntezy docelowych cząsteczek posłużyłam się analizą retrosyntetyczną (Schemat 53). Substratami do syntezy są aldehyd ferrocenowy **35** i ester metylowy aminokwasu **116**, które po reakcji aminowania redukcyjnego utworzą związek **113**, oraz zabezpieczony uracyl **115** i łącznik **114**.



Schemat 53. Analiza retrosyntetyczna otrzymania hybryd ferrocen-aminokwas-uracyl. $R_1 = H, CH_3$; $R_2 = H, (CH_2)_n N_3$; $n = 0-2$; PG = grupa zabezpieczająca; X, Y – grupy funkcyjne np. OH, Br, Cl, propargil.

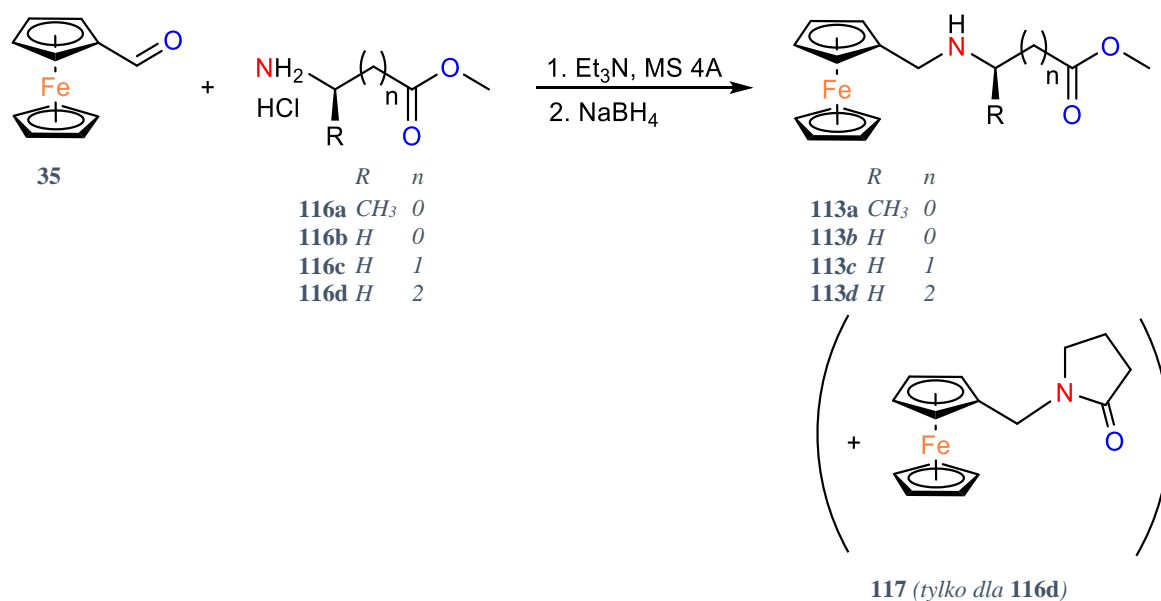
Zastosowałam cztery estry metylowe aminokwasów **116**. Wybrane cząsteczki różniły się długością łańcucha węglowego ($n = 0-2$), co miało na celu sprawdzenie, jak w tym przypadku, odległość pomiędzy grupą karboksylową a azotem wpłynie na właściwości cząsteczki. Zaplanowałam też otrzymanie pochodnej L-alaniny, która w swojej budowie posiada asymetryczny atom węgla. Dodanie tego typu związku do serii ma na celu sprawdzenie czy właściwości optyczne mają wpływ na aktywność.

Uracyl ulega podstawieniu zarówno w pozycji $N(3)$ jak i $N(1)$. Ze względu na plany dalszej funkcjonalizacji tego miejsca w cząsteczce zastosowałam grupę zabezpieczającą. Przyłączyłam grupę tetrahydrofuran-2-ylową według przepisu literaturowego.¹³² Odbezpieczenie pozycji

N(3) uracylu miało na celu umożliwienie przekształcenia docelowej cząsteczki w pochodną willardiiny.

3.1.2. Opis doświadczeń

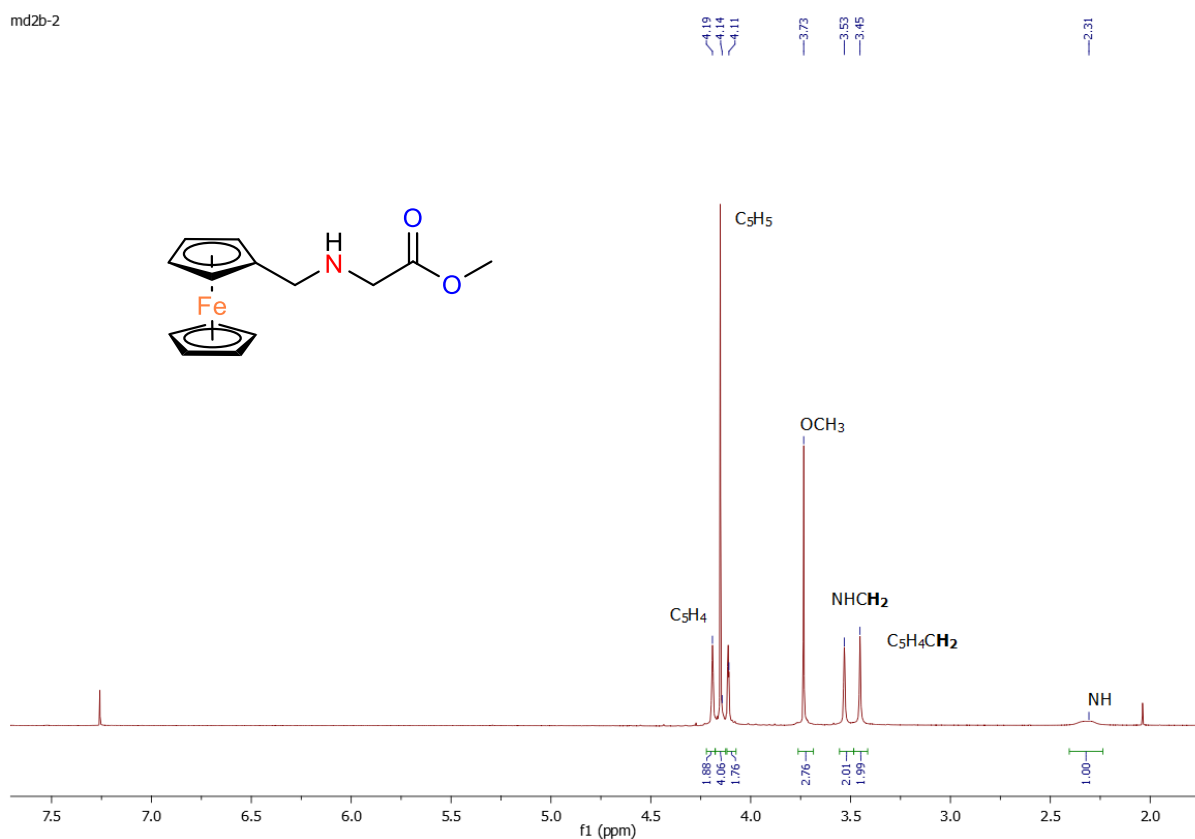
W pierwszym etapie syntezy przeprowadziłam reakcje aminowania redukcyjnego aldehydu ferrocenowego (**35**) czterema różnymi chlorowodorkami estrów metylowych aminokwasów (L-alanina, glicyna, β-alanina i kwas γ-aminomasłowy-) **116a-116d** (Schemat 54). Pochodne ferrocenu **113a-113d** otrzymałam z wydajnością 75-89% przez kondensację związku **35** z **116a-116d**, a następnie redukcję produktów pośrednich, to jest imin, borowodorkiem sodu zgodnie z opisaną w literaturze metodą z niewielkimi modyfikacjami.⁵⁸ Co ciekawe, w przypadku estru metylowego kwasu γ-aminomasłowego **116d** głównym produktem wyizolowanym po chromatografii kolumnowej był laktam **117**.¹³³ Warunki reakcji zostały odpowiednio zmodyfikowane i gdy redukcję, oraz wydzielenie produktu przeprowadziłam ostrożnie w temperaturze 0 °C, produkt **113d** został wyizolowany bez chromatografii kolumnowej z wydajnością 90%.



Schemat 54. Aminowanie redukcyjne aldehydu ferrocenowego chlorowodorkami estrów metylowych aminokwasów.

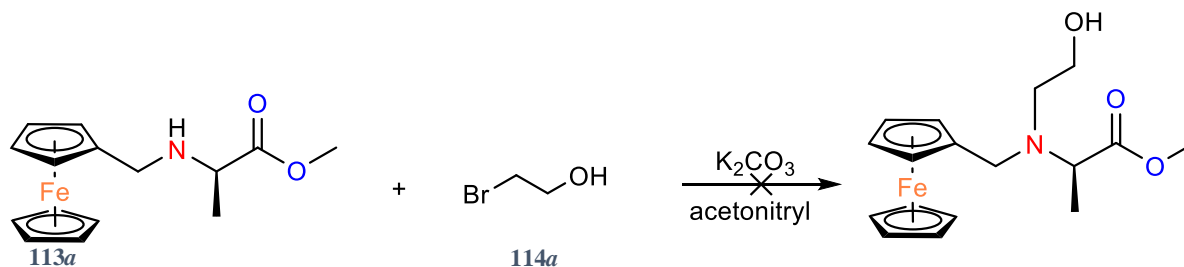
Widma ¹H NMR związków **113a-113d** (przykład - Rysunek 2) zawierają singlety niepodstawionego pierścienia cyklopentadienyłowego przy przesunięciu chemicznym 4,1 ppm nakładające się na dwa multiplety podstawionego pierścienia cyklopentadienyłowego w zakresie δ 4,09–4,20 ppm. Warto zauważyć, że protony Fc-CH₂ (Fc = Fe(η⁵-C₅H₅)(η⁵-C₅H₄)) w **113a** są diastereotopowe ze względu na obecność stereogenicznego atomu węgla L-alaniny, a zatem na widmie są widoczne jako dwa dublety przy przesunięciu chemicznym δ 3,48 i 3,41

ppm ($^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz). Protony Fc-CH₂ w **113b-113d** występują jako singlety przy δ ok. 3,5 ppm.



Rysunek 2. Widmo ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) związku **113b**.

W widmach $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR związków **113a-113d** występują pojedyncze piki dla niepodstawionych atomów węgla ligandów cyklopentadienylowych w zakresie od δ 84,9 do 86,3 ppm oraz trzy piki dla drugiego liganda cyklopentadienylowego w zakresie δ 68,0–69,9 ppm i 84,4 - 86,5 (węgiel czwartorzędowy).

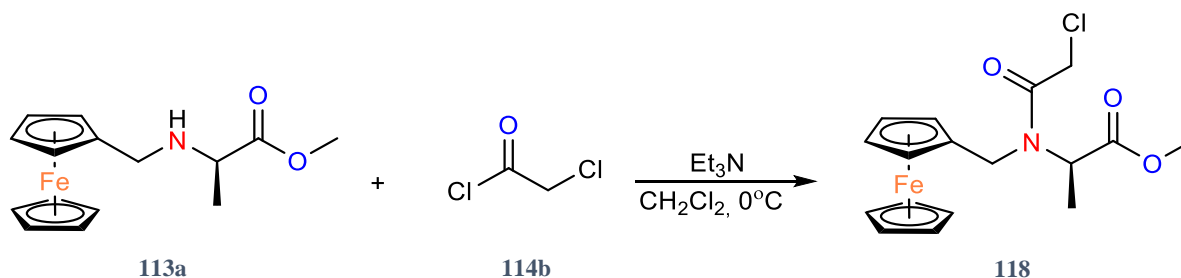


Schemat 55. Próba reakcji związku **113a** z 2-bromoetanolem **114a**.

Początkowo zaplanowałam połączenie ferrocenyloaminokwasu łącznikiem etylenowym stosując 2-bromoetanol (**114a**) (Schemat 55). Grupa hydroksylowa miała zostać w następnym etapie przekształcona w mesylian i przyłączona do węgla N(5) uracylu. Wzorowałam się na

przepisie literaturowym dla reakcji innej aminy drugorzędowej z 2-bromoetanolem **104a**.¹³⁴ Związek **113a** rozpuściłam w acetonitrylu, dodałam węglan potasu i wkropliłam 2-bromoetanol. Mieszałam w temperaturze wrzenia przez 5 h. Po tym czasie zakończyłam reakcję przez dodanie wody i ekstrahowałam chlorkiem metylenu, wysuszyłam nad bezwodnym siarczanem magnezu. Analiza widm ¹H oraz ¹³C{¹H} NMR otrzymanej substancji wykazała, że reakcja nie zaszła. Na widmie protonowym są obecne sygnały związku **113a** będącego substratem reakcji. Nie obserwuję na nim trypletu od przyłączonej grupy CH₂CH₂OH. Reakcja nie zachodzi w badanych warunkach dla tego związku.

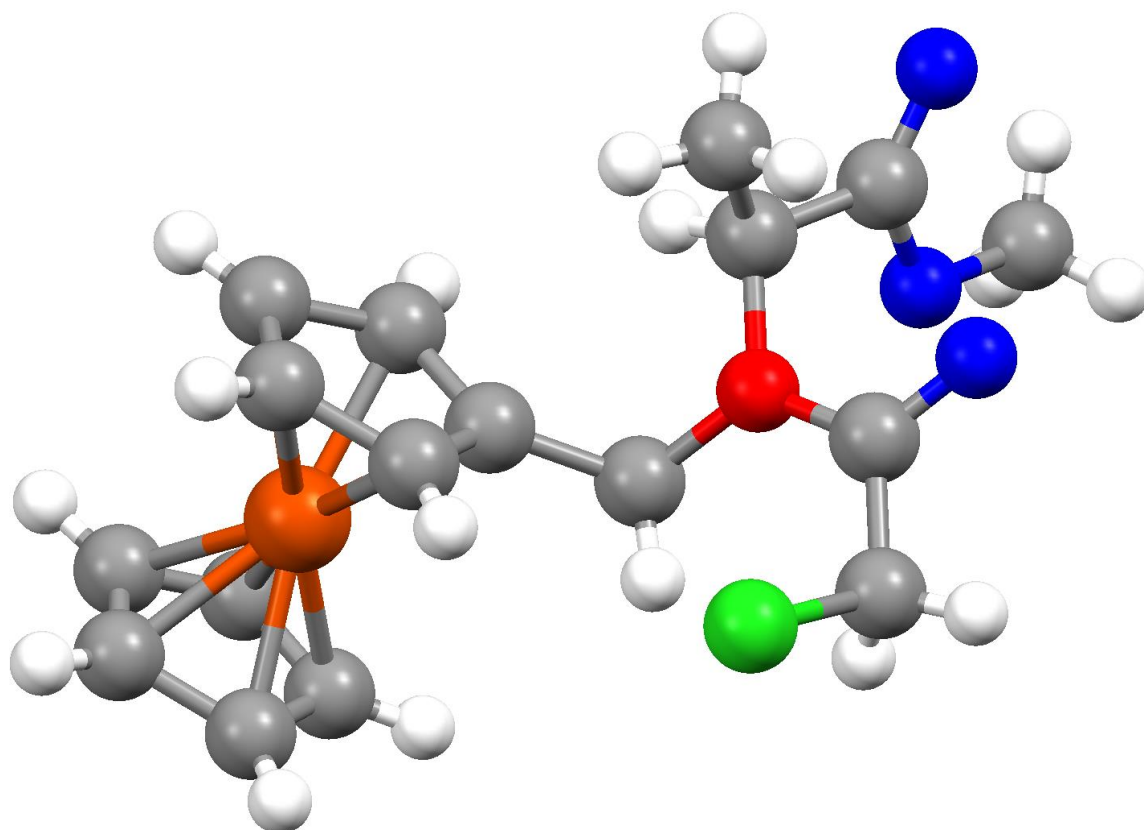
W literaturze można znaleźć jeszcze inne przykłady reakcji z 2-bromoetanolem dla drugorzędowych amin w analogicznych warunkach.¹³⁵ Dla sprawdzenia zastosowania tych warunków przeprowadziłam reakcję testową estru metylowego L-alaniny **116a** z 2-bromoetanolem w analogicznych warunkach. Substraty mieszałam przez tydzień w temperaturze pokojowej. Nie otrzymałam oczekiwanej pochodnej etanolowej L-alaniny. Wynika z tego, że grupa ferrocenylowa nie miała wpływu na zahamowanie tej reakcji, a sam aminokwas jej nie ulega. W związku z tym porzuciłam drogę syntezy przez 2-bromoetanol.



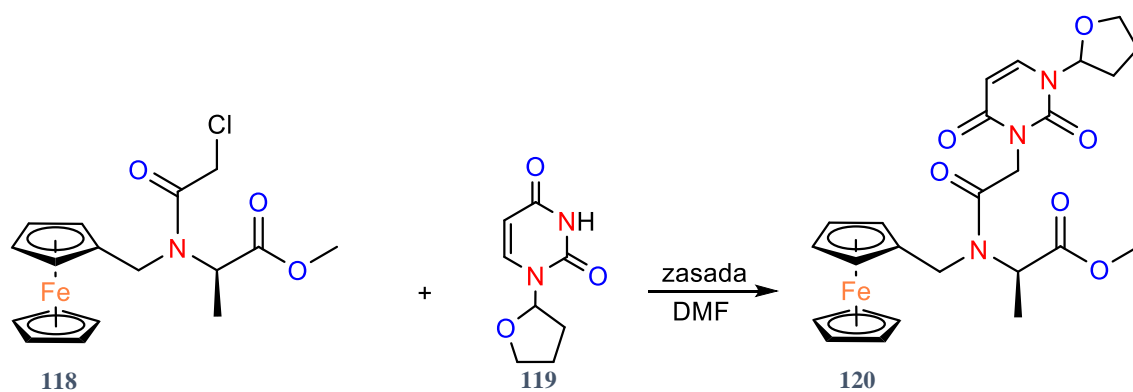
Schemat 56. Alkilowanie związku **113a** chlorkiem chloroacetylu i przyłączenie zabezpieczonego uracylu.

W drugiej kolejności zbadalam podejście polegające na acylowaniu aminy **113a** chlorkiem chloroacetylu **114b**, w celu uzyskania związku **118**. Reakcje prowadziłam według przepisu literaturowego dla acylowania analogicznej aminy drugorzędowej – pochodnej estru metylowego L-alaniny z grupą benzylową przy azocie.¹³⁶ W kolbie schłodzonej lodem rozpuściłam związek **113a** w chlorku metylenu i wkropliłam chlorek chloroacetylu. Mieszałam przez 1 godzinę, przesączyłam i oddestylowałam rozpuszczalnik. Produkt okazał się zanieczyszczony, co wywnioskowałam z widma ¹H NMR. Rozdzieliłam mieszaninę na kolumnie chromatograficznej, stosując mieszaninę rozpuszczalników heksan i octan etylu w stosunku 2:1. Produkt znajdował się w pierwszej z dwóch zebranych frakcji. Na widmie ¹H NMR widoczny jest singlet grupy CH₂ połączonej z chlorem ($\delta = 3.54$ ppm). Na widmie ¹³C{¹H} NMR produktu widoczne są dwa charakterystyczne sygnały grup karbonylowych

($\delta = 165,89$ i $171,43$ ppm). Ponieważ związek nadal był zanieczyszczony przeprowadziłam krystalizację z heksanu. Otrzymałam 0.31 g (0,80 mmol) produktu (**118**). Wydajność reakcji wynosi 50%. Struktura molekularna określona za pomocą rentgenografii strukturalnej (Rysunek 3) potwierdziła otrzymanie związku **118**. Monokryształ związku **118** został wychodowany z roztworu w heksanie w temperaturze -78 °C. Krystalizuje on w rombowym systemie krystalograficznym, grupa przestrzenna $P2_12_12_1$.¹³⁷

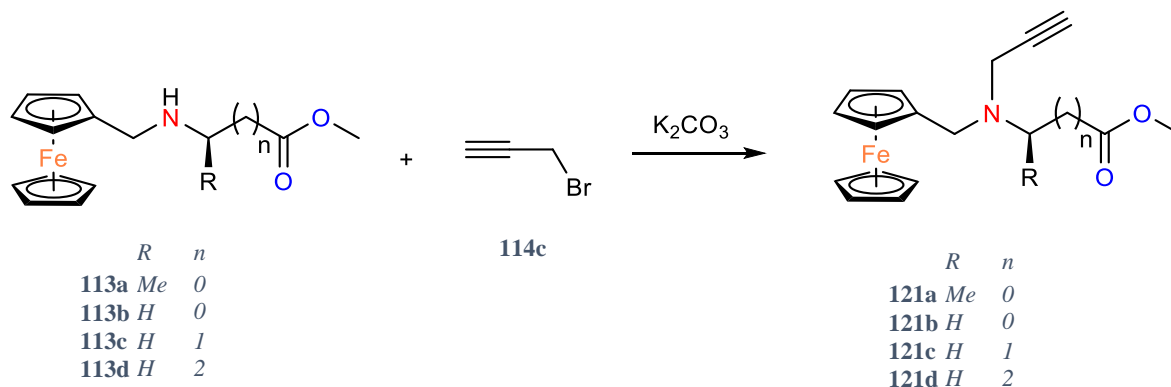


Rysunek 3. Struktura molekularna związku **118**, System krystalograficzny: rombowy, Grupa przestrzenna: $P2_12_12_1$; Parametry komórki elementarnej: $a = 7,2889(2)$ Å, $b = 10,4221(2)$ Å, $c = 21,7750(5)$ Å Objętość komórki elementarnej $V = 1654,15(7)$ Å³; $Z = 4$, $\beta = 90^\circ$.



Schemat 57. Reakcja związku **118** z zabezpieczonym uracylem.

Otrzymany związek **118** alkilowałam zabezpieczonym uracylem **119**, który rozpuściłam w DMF, dodałam zasadę (DBU). Po 30 minutach mieszania dodałam związek **118**. Reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 5 dni, sprawdzając postęp reakcji każdego dnia za pomocą TLC – w mieszaninie ciągle obecny był substrat. Postanowiłam zastosować mocniejszą zasadę - dodałam porcję wodoru sodu i pozostawiłam jeszcze na dobę z włączonym mieszaniem. Widmo ^1H NMR zawiera sygnały pochodzące od grupy O-CH₃ przy δ 3.59 ppm oraz trzy sygnały grupy ferrocenyłowej (δ = 4.15, 4.16 i 4.18 ppm), jak i uracylowej np. NCH w pierścieniu (δ = 5.78 ppm). Na widmie ESI MS jon molekularny odpowiada masie cząsteczkowej związku **120** (C₂₅H₂₉FeN₃O₆) m/z = 523.1393. Niestety metoda alkilowania *N*-zabezpieczonego uracylu związkiem **118** była nieefektywna (ok. 15% wydajności), a dokładne oczyszczenie powstałego związku **120** nie było możliwe metodą krystalizacji ani chromatografii. W konsekwencji ta droga syntezy została przeze mnie porzucona.



Schemat 58. Alkilowanie związków **113a-113d** bromkiem propargilu.

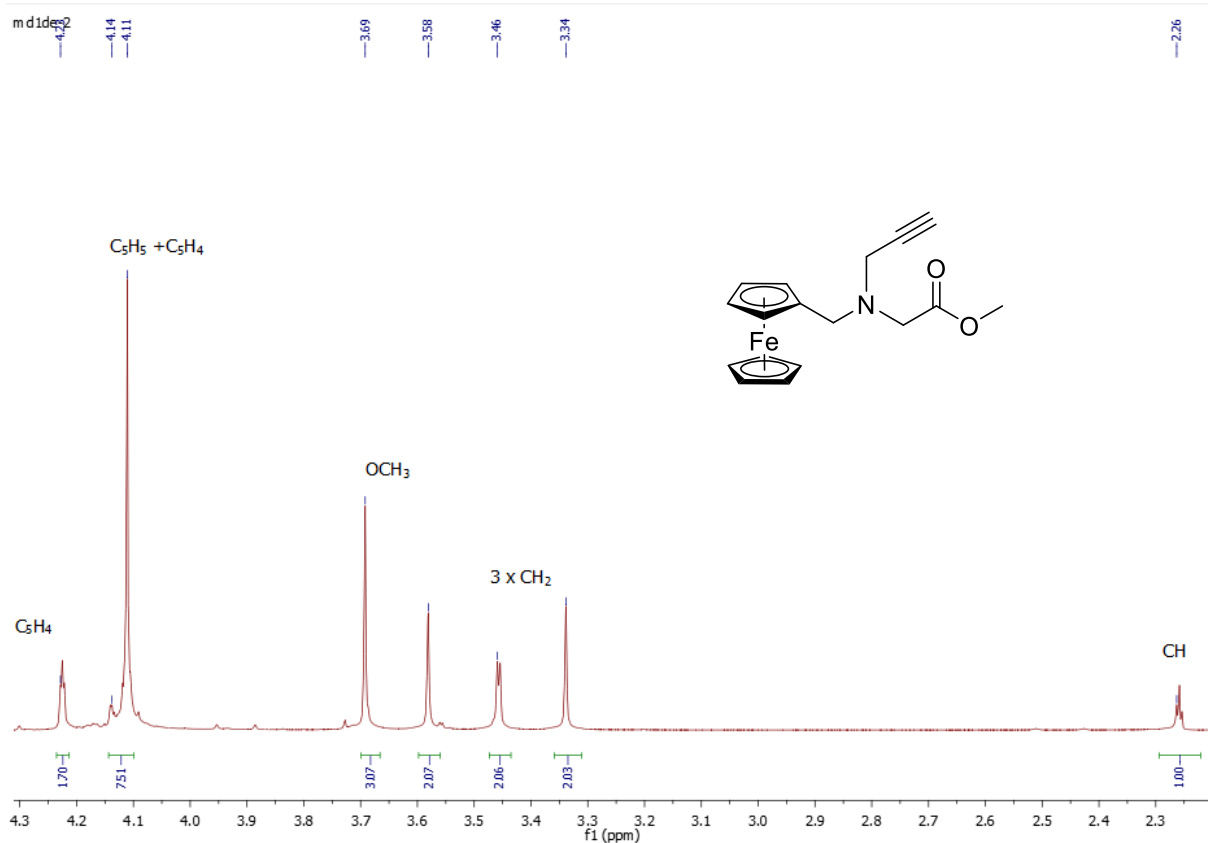
W następnym podejściu badałam przydatność dipolarnej cykloaddycji katalizowanej solami miedzi (*click chemistry*) do uzyskania docelowych cząsteczek. Przyłączenie części alkinowej przeprowadziłam przez alkilowanie **113a-113d** bromkiem propargilu **114c** w obecności K₂CO₃. Początkowo próbowałam reakcji związku **113b** z bromkiem propargilu zgodnie z procedurą znaną z literatury (acetonitryl, refluks, 24 h).¹³⁸ Uzyskałam jednak złożone mieszaniny produktów. Do optymalizacji tej syntezy wybrałam związek **113b** – pochodną glicyny, co ułatwia interpretację widm NMR. Następną próbę przeprowadziłam w atmosferze argonu, ogrzewając mieszaninę przez kilka godzin w temperaturze wrzenia, co nie wpłynęło pozytywnie na postęp reakcji. Próbowałam również zmieniać stosunek reagentów, zwiększałam ilość bromku propargilu oraz węgla potasu. Jedną z prób przeprowadziłam z dodatkiem jodku tertabutyloamoniowego jako katalizatora¹³⁹ – nie zwiększył on jednak wydajności reakcji. Reakcje kontrolowałam techniką TLC i w większości przypadków analiza wskazywała, że substraty całkowicie przereagowały. Po przerobieniu mieszaniny i wykonaniu

analizy NMR okazywało się, że nie otrzymałam oczekiwanego produktu. Ostatecznie okazało się, że wydłużenie czasu reakcji nie służy zwiększeniu stopnia przereagowania, a przyczynia się do rozpadu produktu. Najlepsze wydajności reakcji związku **113b** z bromkiem propargilu osiągnęłam przy zminimalizowaniu czasu reakcji. Dokładniejsze dane odnośnie optymalizacji przedstawiam w Tabeli 5.

Tabela 5. Optymalizacja warunków reakcji związku **113b** z bromkiem propargilu.

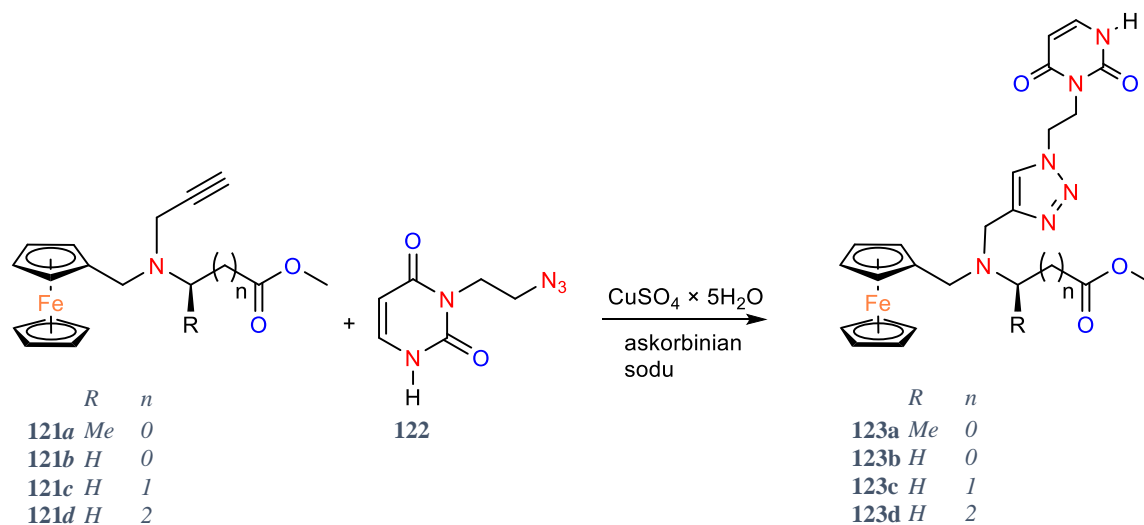
rozpuszczalnik	stosunek molowy reagentów			warunki	wydajność 121b
	Związek 113b	Bromek propargilu 114c	K ₂ CO ₃		
acetonitryl	1	1.0	1.8	24 h, grzanie (1h)	-
acetonitryl	1	1.2	1.8	24 h, grzanie (5h), argon	-
acetonitryl	1	1.5	2.0	24 h, argon	-
acetonitryl	1	2.2	2.0	3 h, t _p , argon	50%
DMF	1	1.1	1.2	3 h, t _p , Bu ₄ NI, argon	55%
acetonitryl	1	1.2	2.0	3 h, t _p , argon	75%

Związki **121a-121d** otrzymałam z odpowiedniego substratu **113a-113d** i bromku propargilu **114c** w acetonitrylu z K₂CO₃ w temperaturze pokojowej w czasie 3 godzin, z wydajnościami 68-100% (Schemat 58).



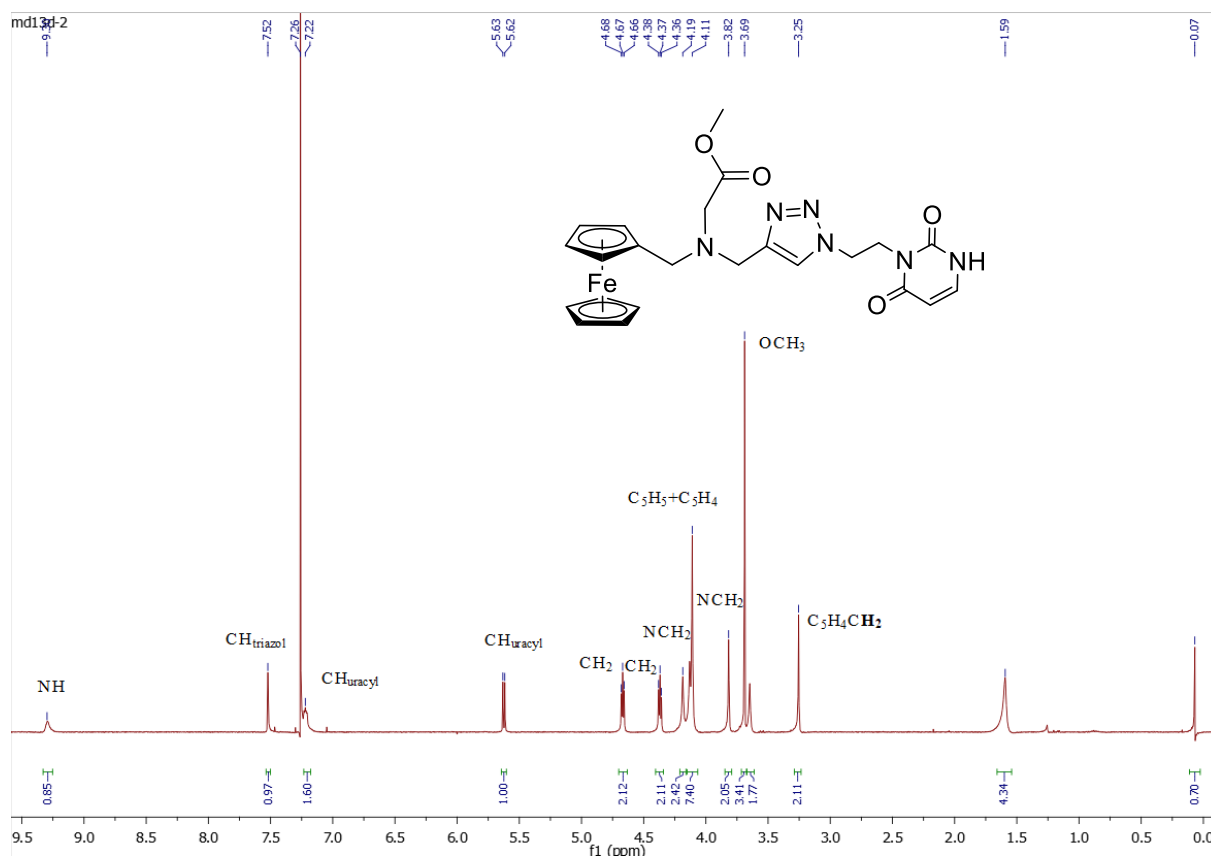
Rysunek 4. Fragment widma ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) związku **121b**.

Na widmach ^1H NMR (np. Rysunek 4) były obecne diagnostyczne dublety grup CH_2 sąsiadujące z wiązaniem potrójnym przy δ 3,6 ppm ($J = 2.4$ Hz) i tryplety protonów alkinowych przy δ 2,2 ppm ($J = 2.4$ Hz). Widoczne są dwa sygnały węgla alkinowych w widmach $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR przy δ ok. 78 i 83 ppm.



Schemat 59. 1,3-Dipolarna cykloaddycja 3-(2-azydoetylo)uracylu **6** katalizowana jonami Cu(I) i pochodnych ferrocenu **121a-121d**.

Ostatnim etapem syntezy była 1,3-dipolarna cykloaddycja 3-(2-azydoetylo)uracylu (**122**)¹⁴⁰ i pochodnych ferrocenu **121a-121d** katalizowana jonami Cu(I) (Schemat 59). Z powodzeniem zaadaptowałam procedurę literaturową dla tych reakcji (temperatura pokojowa, kilka dni, z askorbinianem sodu w THF).¹⁴¹ Alkiny **121** stosowałam w nadmiarze (1,3 eq.) w stosunku do azydku **122**. Produkty **123a-123d** otrzymałam jako pojedyncze regioizomery będące pomarańczowymi ciałami stałymi z wydajnością 37-80%. Struktura **123a-123d** została potwierdzona metodami spektroskopowymi. Na przykład na widmie ¹H NMR **123b** są widoczne dwa dublety przy δ 5,66 i 7,18 ppm przypisane do protonów uracylowych i singlet przy δ 7,53 ppm należący do protonu triazolu (Rysunek 5). Atomy węgla należące do uracylu są widoczne jako cztery sygnały przy δ 100,85, 139,81, 151,48, 163,14 ppm na widmach ¹³C{¹H} NMR. Widma masowe wykonane techniką ESI **123a-123d** zawierają pozorne piki molekularne [M+H]⁺ o spodziewanych masach, np. $m/z = 521.2$ (C₂₄H₂₉FeN₆O₄) dla **123a**.

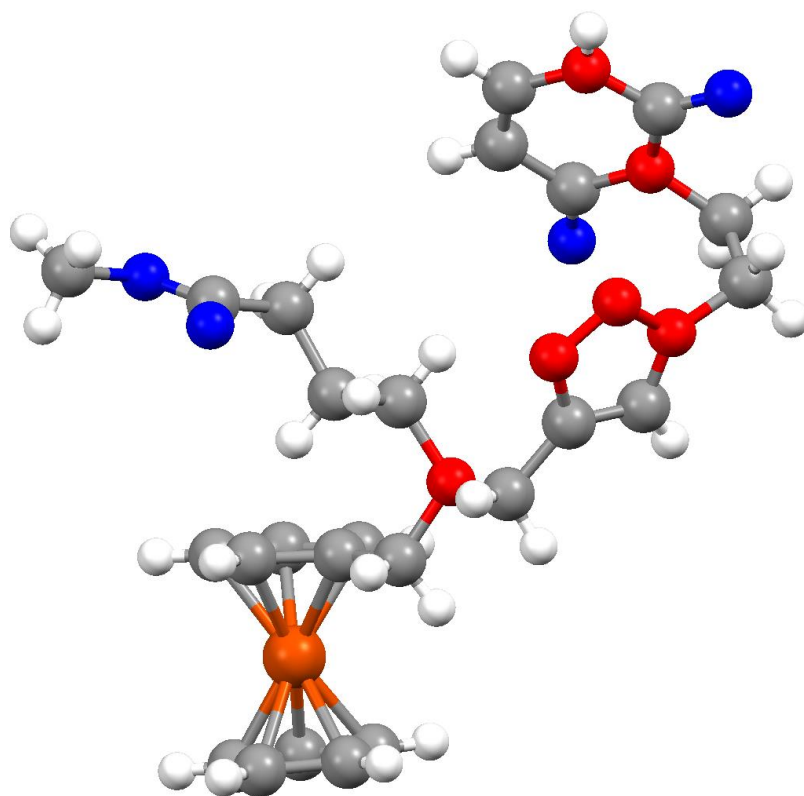


Rysunek 5. Widmo ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) związku **123b**.

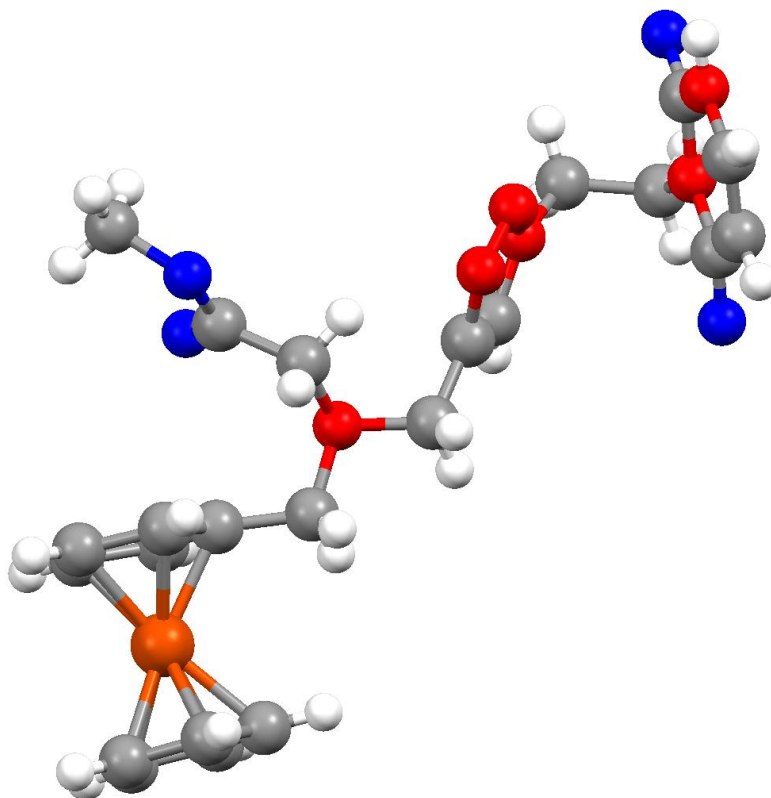
Struktura molekularna **123b** oraz **123d** została dodatkowo potwierdzona za pomocą krytalografii rentgenowskiej monokryształów (Rysunek 6 i Rysunek 7). Związek **123b** krystalizuje jako solwat w jednoskośnej grupie przestrzennej *P2₁/c* z jedną cząsteczką **123b** i połową cząsteczki nieuporządkowanych form etanolu. Z kolei **123d** tworzy układ rombowy

w grupie przestrzennej $Pca2_1$. W obu przypadkach ugrupowanie ferrocenylowe, grupa estrowa i fragmenty uracyl-triazol są połączone razem przez atom azotu trzeciorzędowej aminy. Brak centrum stereogenicznego w cząsteczkach indukuje ich krystalizację w achiralnych grupach przestrzennych, w przeciwieństwie do związku **118**.

Trzy ugrupowania przyłączone do atomu azotu różnią się charakterem chemicznym, co znajduje odzwierciedlenie w cechach upakowania kryształów wspólnych dla obu układów. Grupy ferrocenylowe są usytuowane jedna obok drugiej w sieci krystalicznej, co dotyczy również ugrupowań zawierających uracyl. Takie uporządkowanie cząsteczek skutkuje warstwową architekturą kryształów. Sieci trójwymiarowe stabilizowane są licznymi słabymi oddziaływaniami, wśród których warto wspomnieć o wiązaniach wodorowych pomiędzy azotem części aminokwasowej i wodorem przy azocie $N(1)$ uracylu w obu kryształach docelowych cząsteczek.



Rysunek 6. Struktura molekularna związku **123d**, Układ krystalograficzny: jednoskośny, Grupa przestrzenna: $P2_1/c$, Parametry komórki elementarnej: $a = 32,3717(7)\text{\AA}$, $b = 6,79830(10)\text{\AA}$, $c = 11,2661(2)\text{\AA}$; Objętość komórki elementarnej $V = 2479.36(8)\text{\AA}^3$; $Z = 4$; $\beta = 90^\circ$.



Rysunek 7. Struktura molekularna związku **123b**, Układ krystalograficzny: ortorombowy, Grupa przestrzenna: $Pca2_1$, Parametry komórki elementarnej: $a = 15,1158(3) \text{ \AA}$, $b = 11,0220(3) \text{ \AA}$, $c = 14,1770(4) \text{ \AA}$; Objętość komórki elementarnej $V = 2320,96(10) \text{ \AA}^3$; $Z = 2$; $\beta = 100,693(2)^\circ$.

3.1.3. Badania biologiczne

Wykonano badania związków **123a-123d** na aktywność przeciwko drożdżom, bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Bezpośrednią, podstawową aktywność przeciwdrobnoustrojową badano za pomocą testu dyfuzyjno-krążkowego. Stężenie badanych związków wynosiło 0,4 mg na bibułowy krążek. Wyniki działania przeciwdrobnoustrojowego oceniano po inkubacji w temperaturze 35 °C przez 18 h (bakterie) lub 24 h (drożdże) poprzez pomiar średnicy (w mm) stref zahamowania wzrostu bakterii/drożdży wokół krążków. Związek **123a** wykazywał słabą aktywność wobec jednego szczepu drożdży, tj. *Candida guilliermondii* IBA 155 – średnica strefy zahamowania wzrostu 15 mm (w obrębie średnicy widoczny ok. 50% podrost szczepu). W związku z tym doszliśmy do wniosku, że badane związki nie wykazują potencjalnej aktywności przeciwko badanym bakteriom i szczepom drożdży.

Wykonano także badania *in vitro* na komórkach nowotworowych glejaka. Żywotność komórek U251-MG po ekspozycji na nowo zsyntetyzowane związki badano testem MTT. Czas inkubacji ze związkiem lub nośnikiem wynosił 72 h. Wyniki wyrażono jako procent żywotności komórek w stosunku do próby kontrolnej (komórki bez inhibitora w 0,5% DMSO) (Tabela 6). Jako związek referencyjny zastosowano cisplatinę. Związki **123** nie wykazywały aktywności.

Tabela 6. Wyniki badań związków **123b-123d** na komórkach glejaka. Procent żywności w stosunku do próby kontrolnej

Związek/ Stężenie	10 μM	50 μM	100 μM	200 μM
123b	98.4 \pm 3.7	91.1 \pm 5.7	83.8 \pm 2.8	82.5 \pm 3.2
123c	99.1 \pm 4.9	109.8 \pm 12.9	108.5 \pm 2.4	101.6 \pm 4.1
123d	94.4 \pm 9.1	103.3 \pm 7.9	110.2 \pm 2.4	100.2 \pm 8.9
cisplatylna	93.5 \pm 5.3	45.1 \pm 1.8	31.4 \pm 1.3	22.7 \pm 0.6

3.1.4. Podsumowanie

Opracowałam metodę syntezy hybryd ferrocen-aminokwas-uracyl **123a-123d**. Otrzymałam pochodne czterech aminokwasów (L-alaniny, glicyny, β -alaniny oraz kwasu γ -amino masłowego) z łącznikiem triazolowym. Reakcje były przeprowadzone metodą dipolarnej cykloaddycji katalizowanej jonami miedzi, a wydajności tych reakcji wynosiły 75-90%. Otrzymałam też ferrocenową pochodną L-alaniny i uracylu zabezpieczonego grupą tetrahydrofuran-2-ylową **120** z wydajnością 15%. Wszystkie docelowe związki **123a-123d** zostały w pełni scharakteryzowane za pomocą spektroskopii ^1H i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, spektrometrię mas, analizę elementarną, dla **118**, **123b** oraz **123d** wykonano analizę rentgenograficzną. Otrzymane pochodne zostały zbadane pod kątem aktywności przeciwnowotworowej i przeciwdrobnoustrojowej, jednak nie wykazywały takiej aktywności. W związku z wieloetapową syntezą i niewielką ilością ostatecznie otrzymanych związków nie było możliwe dalsze przekształcenie do pochodnych willardiiny. Wobec tego za następny cel syntetyczny obrałam otrzymanie mniej skomplikowanych związków, które będzie można otrzymać w większej skali.

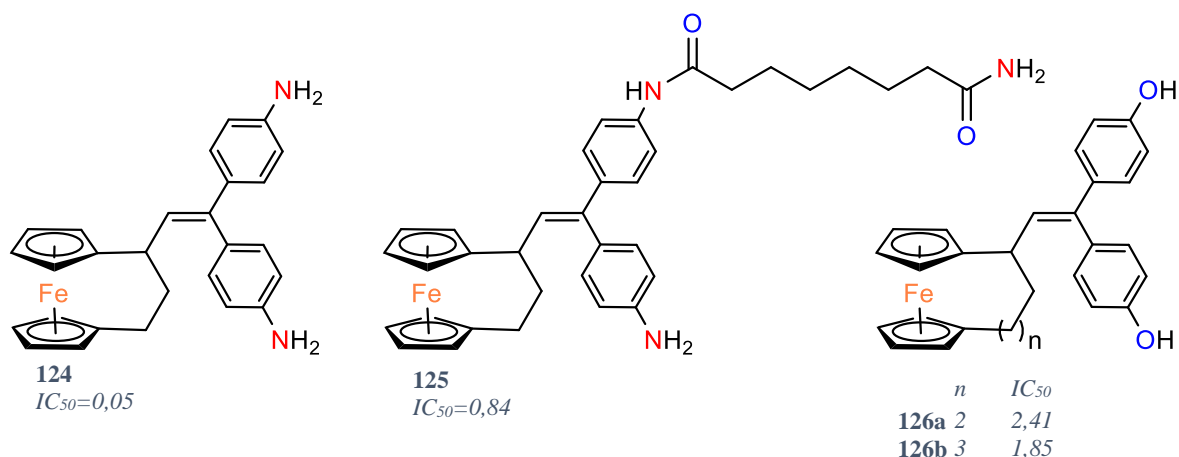
3.2. Chiralne planarnie pochodne ferrocenu i uracylu

3.2.1. Wprowadzenie

Wobec braku aktywności i problemów z otrzymaniem w skali potrzebnej do dalszej funkcjonalizacji połączeń uracylu z ferrocenem przez aminokwas, zdecydowałam się podjąć próbę syntezy pochodnych o mniej skomplikowanej budowie. Tym razem badania wzbogaciłam o pochodne *ansa*-ferrocenu, ze względu na jego unikalne właściwości i zwiększenie aktywności biologicznej niektórych tego typu pochodnych (Schemat 60) w porównaniu z analogami bez mostka.^{125–127}

Ansa[*n*]-ferroceny ([*n*]ferrocenofany) definiuje się jako kompleksy żelaza zawierające dwa pierścienie cyklopentadienylowe połączone mostkiem o zmiennej długości i strukturze ([*n*] oznacza liczbę atomów mostkujących). Do tej pory zsyntetyzowano wiele ferrocenofanów różnymi metodami, między innymi oryginalną metodą „*fly-trap*”, jest to synteza związku z dwoma cyklopentadienylami połączonymi łańcuchem węglowym, a następnie kompleksowanie jonami żelaza.¹⁴² Od czasu przełomowych doniesień Locke'a i innych¹⁴³ oraz Ogasawary i innych,¹⁴⁴ metateza alkenów w sferze koordynacyjnej metali została uznana za użyteczne narzędzie w syntezie tych związków.^{145,146} *Ansa*-metaloceny otrzymane za pomocą metatezy alkenów wykazują niskie nachylenie pierścieni oraz sztywny mostek i pod wieloma względami przypominają właściwości i reaktywność macierzystych metalocenów.

Liczne pochodne ferrocenu wykazują aktywność biologiczną (patrz rozdział 2.3).^{147–153} Niedawno odkryto również zastosowanie *ansa*-ferrocenów w chemii medycznej. Badacze otrzymali szereg [3]ferrocenofanów o działaniu cytotoksycznym wobec linii komórek nowotworowych, stosując reakcje krzyżowego sprzęgania McMurry'ego.^{154–158} Plažuk i inni dużo uwagi poświęcili strukturalnym modyfikacjom ferrocifenolu **51** (Schemat 30). Badanie kilku pochodnych pod względem ich cytotoksyczności wobec komórek nowotworu sutka niezależnego od hormonów MDA-MB-231 ujawniło, że wiele pochodnych *ansa*-ferrocenu wykazywało wyższą aktywność w porównaniu z ich analogami bez mostka np. **124**, **125**. Przypisywano to sztywnemu kształtowi ferrocenofanów, który pozwala na ich ściśle wiązanie z receptorem, pod warunkiem, że cząsteczki posiadają odpowiednią geometrię.

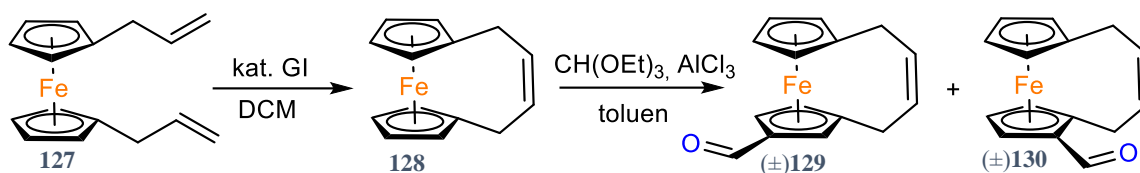


Schemat 60. Przykłady aktywnych biologicznie *ansa*-ferrocenów: 124,¹⁵⁴ 125,¹⁵⁹ 126¹⁶⁰. IC_{50} (μM) dla MDA-MB-231.

Zdecydowałam się na funkcjonalizację pierścienia *ansa*[4]-ferrocenu pochodzącego z metatezy w celu stworzenia nowych koniugatów z biologicznie istotnymi cząsteczkami, takimi jak uracyl. Ponieważ aldehyd ferrocenowy został z powodzeniem wykorzystany w opracowaniu licznych biokoniugatów ferrocenu,¹⁶¹ moje próby syntetyczne skupiałam na grupie formylowej dającej możliwość połączenia z różnymi elementami budulcowymi. W świetle doniesień o zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej niektórych pochodnych *ansa*-ferrocenu byłam zainteresowana oceną aktywności cytotoksycznej docelowych związków wobec wybranych komórek nowotworowych.

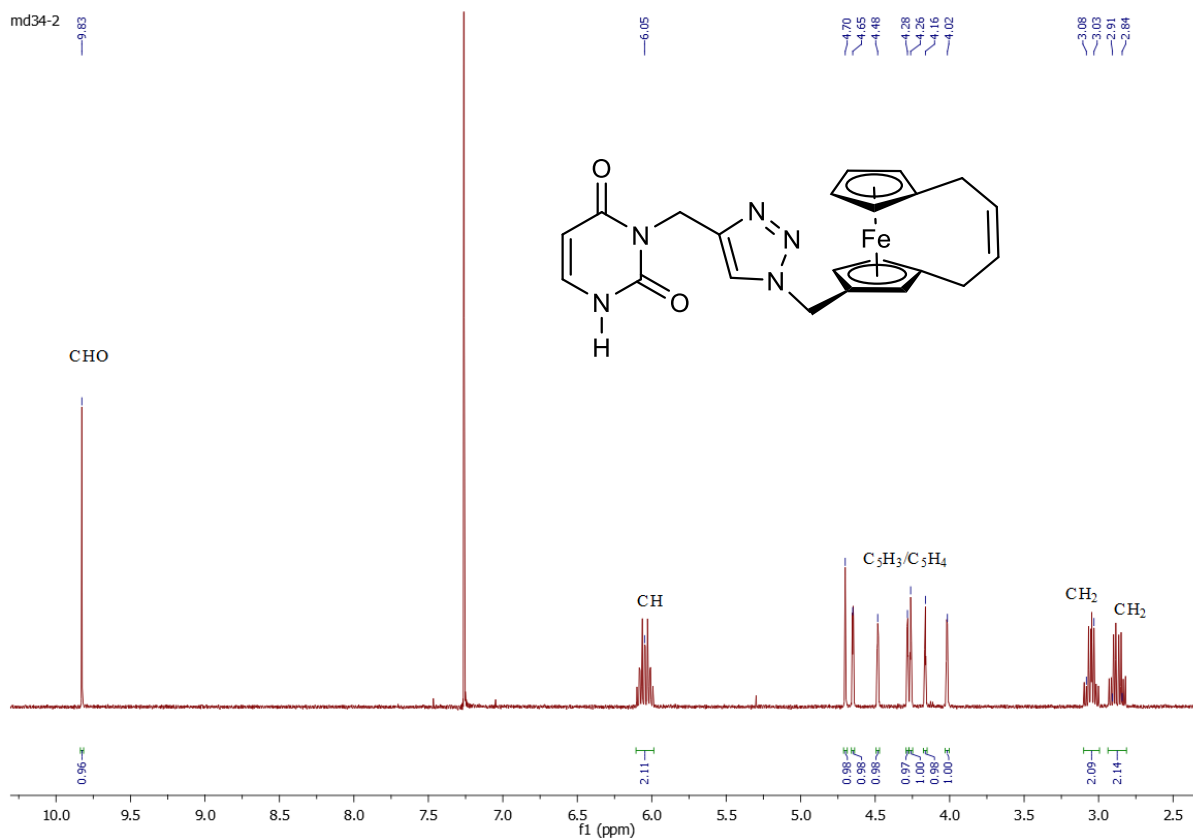
3.2.2. Opis doświadczeń

Pojedyncze podstawienie pierścienia ferrocenofanu w większości przypadków prowadzi do powstania dwóch regioizomerów produktów 1,3- i 1,2 (lub izomery β i α) i powoduje, że cząsteczki wykazują chiralność planarną.^{162,163} Ponadto może również powstać kilka produktów ubocznych, które okazały się w niektórych przypadkach trudne do zidentyfikowania i wyizolowania. Podczas gdy do tej pory uzyskano znaczną liczbę *ansa*-ferrocenów, publikacje na temat udanej funkcjonalizacji ich pierścienia były raczej ograniczone. Opisywane przykłady obejmują acetylowanie Friedla-Craftsa [n]ferrocenofanów ($n = 3-5$) chlorkiem acetylu/ $AlCl_3$,¹⁶⁴ reakcje wielomostkowych ferrocenofanów z DMF/ $POCl_3$,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ litowanie 1,1'-trimetylenferrocenu z $n-BuLi/TMEDA$,¹⁶⁸ z późniejszym halogenowaniem,¹⁶⁹ regioselektywną *ortho*-metalację [3]ferrocenofanu¹⁷⁰ i borylowanie za pomocą BBr_3 .¹⁵⁴ Biorąc pod uwagę te doniesienia, w szczególności powolne litowanie 1,1'-trimetylenferrocenu,¹⁶⁸ skoncentrowałam swoje próby na formylowaniu w warunkach Friedla-Craftsa opisanych dla ferrocenu.¹⁷¹

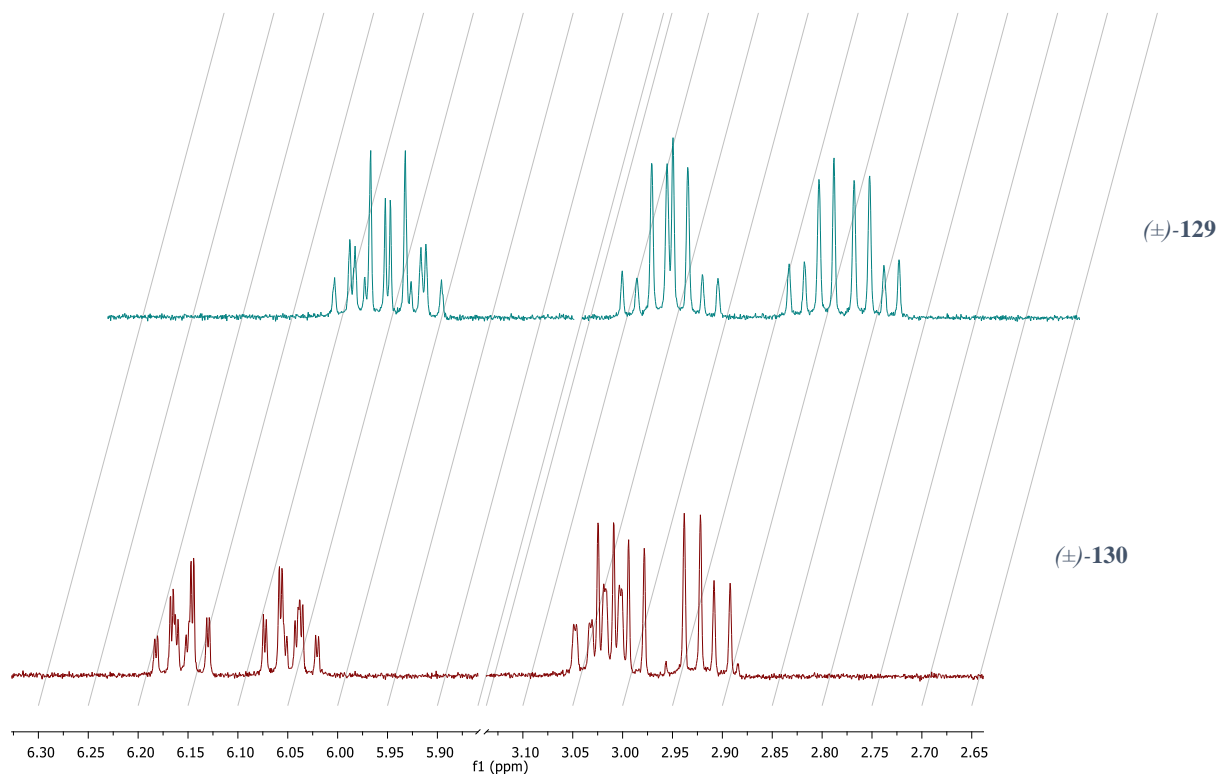


Schemat 61. Synteza aldehydów (±)-**129** i (±)-**130**.

1,1'-Diallilferrocen (**127**) łatwo ulega metatezie z zamknięciem pierścienia (RCM) w obecności katalizatorów Grubbsa pierwszej generacji z utworzeniem ferrocenofanu **128** z wysoką wydajnością, wyłącznie jako izomer *Z*.^{143,144} Reakcje związku **128** z ortomówczanem trietylu i AlCl₃ w temperaturze pokojowej prowadzą do utworzenia dwóch aldehydów, co stwierdziłam na podstawie widm ¹H NMR surowych mieszanin reakcyjnych (główny sygnał CHO przy δ 9,81 ppm, mniejszy przy δ 10,07 ppm). Stosunek tych dwóch produktów różnił się tylko nieznacznie od 3,3: 1 do 2,9: 1 w kolejnych reakcjach.

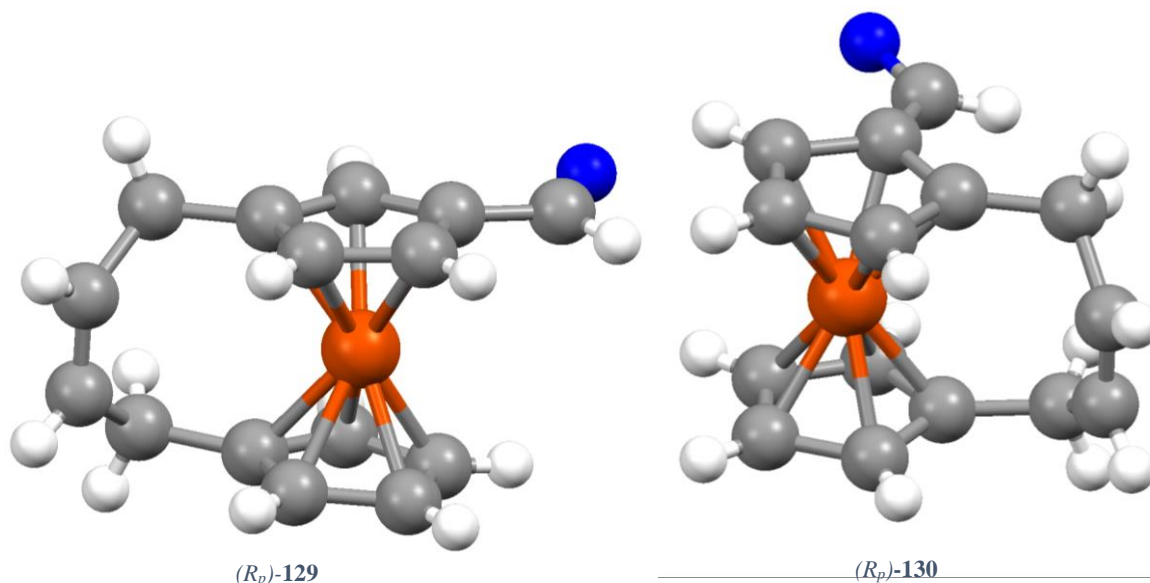


Rysunek 8. Fragment widma ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) głównego produktu (±)-**129**



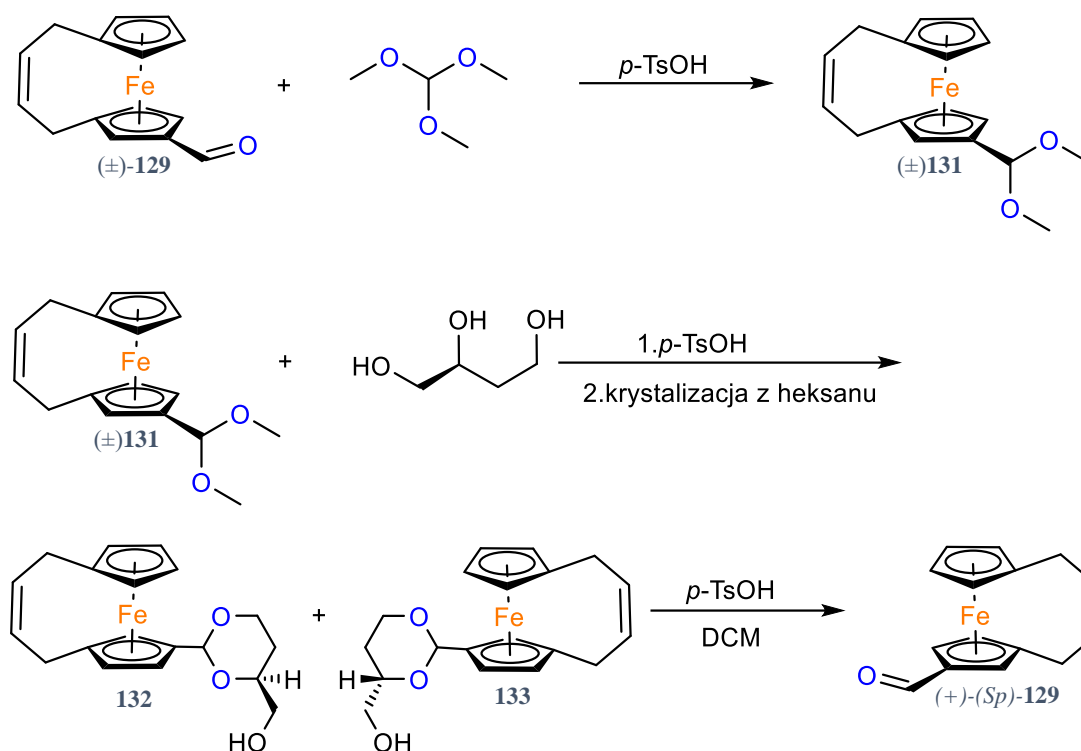
Rysunek 9. Fragmenty widm ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) regioizomerów (\pm) -**129** i (\pm) -**130** - porównanie zakresu olefinowego i allilowego.

Regioizomery (\pm) -**129** i (\pm) -**130** zostały wyizolowane za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym odpowiednio z 47% i 19% wydajnością i w pełni scharakteryzowane, w tym przez krystalografię rentgenowską (Rysunek 10). Podczas gdy widma ^1H i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR związku **128** są łatwe do interpretacji i zawierają odpowiednio cztery i pięć sygnałów, wprowadzenie podstawnika do pierścienia sprawia, że wszystkie protony i atomy węgla w cząsteczce są nierównocenne. Tak więc widma NMR związków (\pm) -**129** (Rysunek 8) i (\pm) -**130** są trudne do interpretacji z oczekiwanymi siedmioma sygnałami cyklopentadienyłowymi. Co ciekawe, protony olefinowe i allilowe wykazują znacząco odmienne multipletowości sygnałów, co pozwala na wstępne rozróżnienie izomerów 1,2- i 1,3 (Rysunek 9). Zarówno (\pm) -**129**, jak i (\pm) -**130** posiadają chiralność planarną i zostały rozdzielone na enancjomery na analitycznej kolumnie chiralnej HPLC.



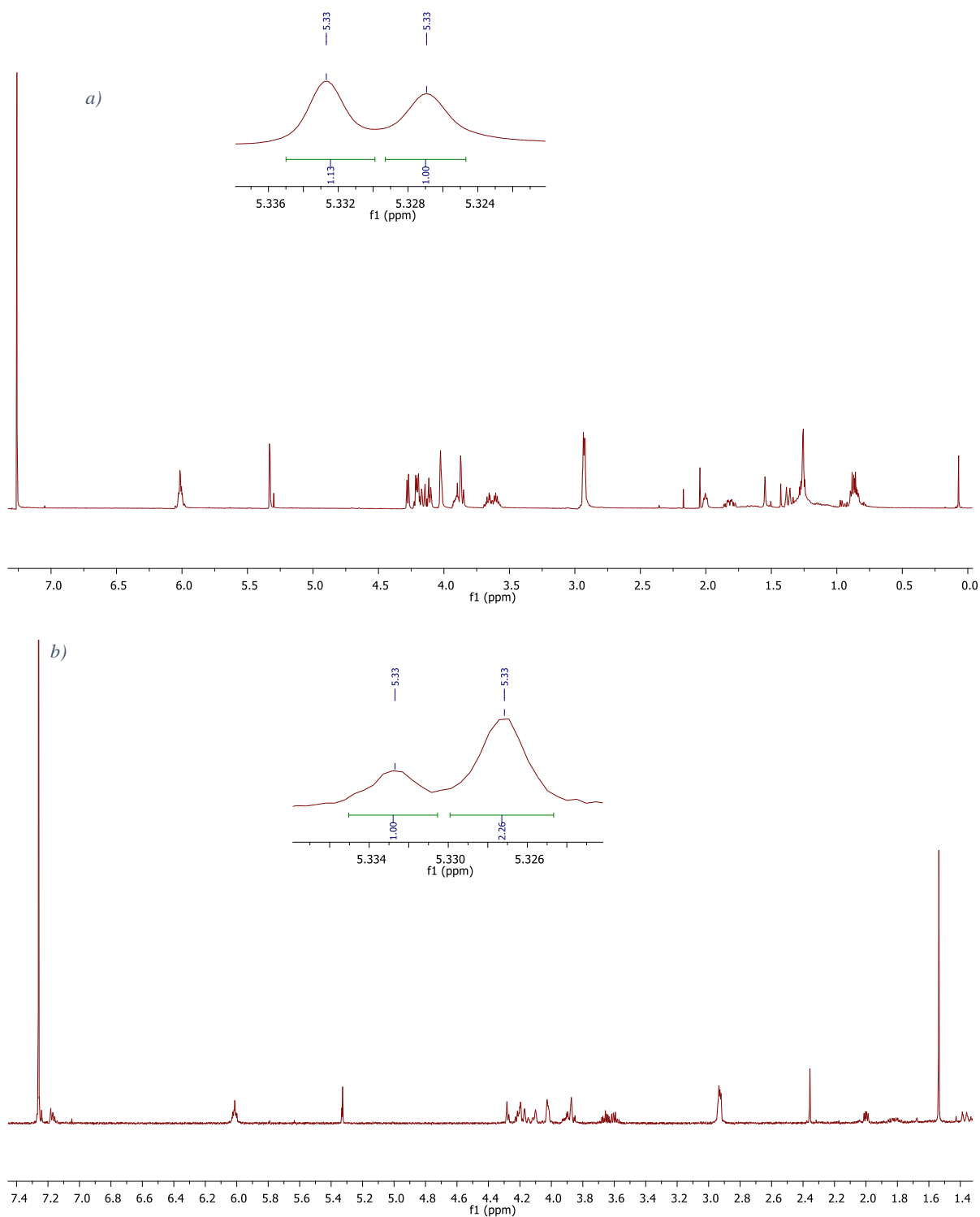
Rysunek 10. Struktura molekularna związku (R_p) -**129**: System krystalograficzny: rombowy, Grupa przestrzenna: $P2_12_12_1$, Parametry komórki elementarnej: $a = 7,4133(5)\text{\AA}$, $b = 10,1403(8)\text{\AA}$, $c = 15,2345(8)\text{\AA}$ Objętość komórki elementarnej $V = 1145,22(13)\text{\AA}^3$; $Z = 4$, $\beta = 90^\circ$; Struktura molekularna związku (R_p) -**130**: System krystalograficzny: rombowy, Grupa przestrzenna: $P2_12_12_1$, Parametry komórki elementarnej: $a = 7,6075(4)\text{\AA}$, $b = 11,1031(7)\text{\AA}$, $c = 13,2087(6)\text{\AA}$ Objętość komórki elementarnej $V = 1115,70(10)\text{\AA}^3$; $Z = 4$, $\beta = 90^\circ$.

Powolna krystalizacja (\pm) -**129** i (\pm) -**130** z heksanów powoduje spontaniczne rozdzielanie enancjomerów. Oba związki krystalizują w chiralnej grupie przestrzennej $P2_12_12_1$ z jedną cząsteczką w jednostce asymetrycznej. Określenie struktury absolutnej losowo wybranych kryształów prowadzi do konfiguracji (R_p) -**129** i (R_p) -**130**, jak pokazano na Rysunku 10. Ze względu na obecność mostka ligandy cyklopentadienylowe przyjmują konformację naprzeciwległą. Zgodnie z oczekiwaniami wiązania podwójne C=C mają konfigurację (Z) , a grupy CHO leżą w przybliżeniu w płaszczyźnie liganda cyklopentadienylowego. Ogólnie można stwierdzić, że cząsteczki są podobne pod względem wielkości i kształtu. Znajduje to odzwierciedlenie w parametrach komórki elementarnej dla obu struktur. Ogólny wzór słabych oddziaływań jest również podobny w obu strukturach. Oprócz obecności licznych kontaktów $H\cdots H$, niektóre bardziej specyficzne oddziaływania $C-H\cdots O$ powstają między grupą CHO a najbliższymi ligandami cyklopentadienylowymi lub mostkiem alkilowym. Z drugiej strony położenie grupy CHO w stosunku do mostka w jednym z pierścieni cyklopentadienylowych powoduje, że upakowanie cząsteczek w strukturach krystalicznych jest ogólnie raczej różne.¹⁷²



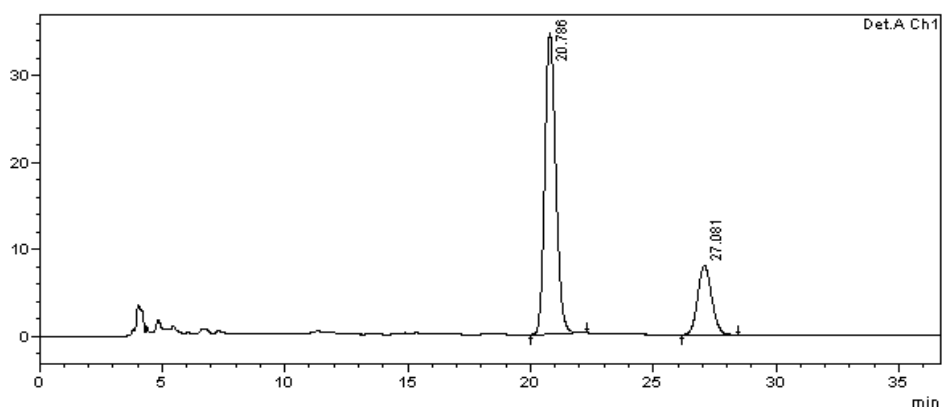
Schemat 62. Rozdzielenie **(±)-129** na enancjomery.

Dla rozdzielenia na enancjomery głównego racemicznego produktu **(±)-129** (Schemat 62) przyjąłam metodę pierwotnie opisaną przez Kagana i współpracowników.¹⁷³ Diastereoizomeryczne acetale **132** i **133** otrzymałam z acetalu dimetylowego **(±)131** i handlowego (*S*)-(-)-1,2,4-butanotriolu w chloroformie w obecności katalitycznej ilości *p*-TsOH. Dwa diastereoizomery **132** i **133** były wyraźnie rozróżnialne za pomocą spektroskopii ¹H NMR przy użyciu diagnostycznych sygnałów protonów O-CH-O (przy δ 5,332 i 5,326 ppm) i zostały rozdzielone przez wielokrotne krystalizacje (Rysunek 11).



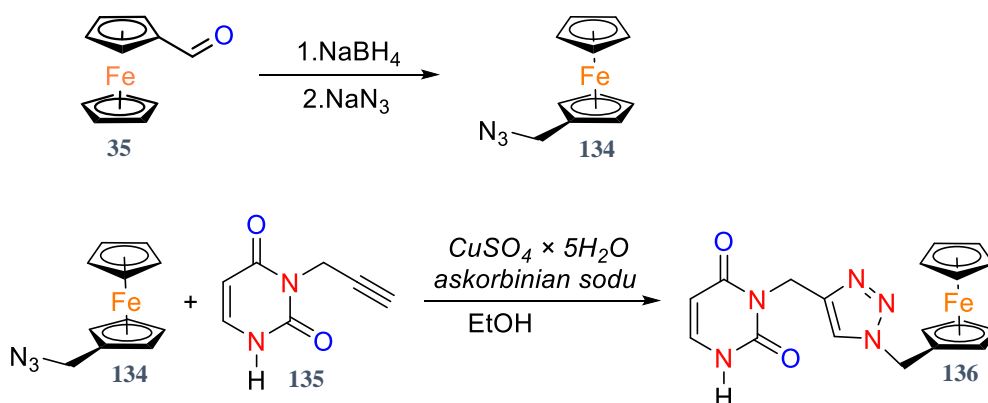
Rysunek 11. Fragmenty widm ^1H NMR mieszaniny diastereoizomerów **132** i **133**: a) po reakcji; b) po dwukrotnej krystalizacji z heksanu.

Hydroliza kwasowa diastereoizomeru krystalizowanego z mieszanin heksanu/2-propanolu prowadziła do enancjomerycznie wzbogaconego (+)-(*S_p*)-**129**. Zmierzyłam skręcalność optyczną (+)-(*S_p*)-**129** [α]_D = 167.5 (c = 0.08, CHCl₃). Zwiększoną zawartość enancjomeru (+)-(*S_p*)-**129** potwierdziłam poprzez wykonanie analizy na HPLC z chiralną kolumną (Rysunek 12).



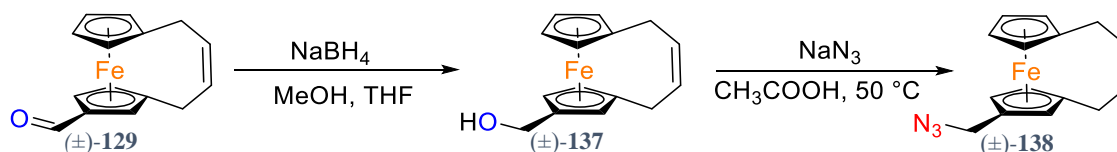
Rysunek 12. Chromatogram związku (+)-(Sp)-129 po hydrolizie acetalu 132 i 133, wykonany na HPLC z chiralną kolumną (heksan : izopropanol; 95:5).

W celu sprawdzenia czy aldehyd *ansa*-ferrocenowy (\pm)-129 może być stosowany w syntezie bio-koniugatów analogicznie do aldehydu ferrocenowego, przeprowadziłam szereg reakcji analogicznych dla obu aldehydów (Schemat 63 i Schemat 64), w wyniku czego powstały hybrydy nieorganiczno-organiczne 136 i (\pm)-139.

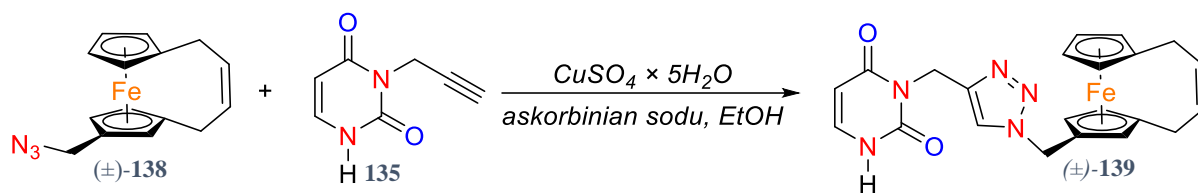


Schemat 63. Synteza hybrydy 136.

Aldehyd (\pm)-129 zredukowałam przy użyciu NaBH_4 w mieszaninie metanol/THF w warunkach podobnych jak dla aldehydu ferrocenowego,¹⁷⁴ chociaż potrzebny był dłuższy czas reakcji. Następnie przeprowadziłam substytucję nukleofilową związku (\pm)-137 azydkiem sodu w kwasie octowym otrzymując azydek (\pm)-138. Następnie przeprowadziłam 1,3-dipolarną cykloaddycję azydku katalizowaną jonami Cu(I) z 3-propargilo uracylem 135, uzyskując związek (\pm)-139 (Schemat 65).

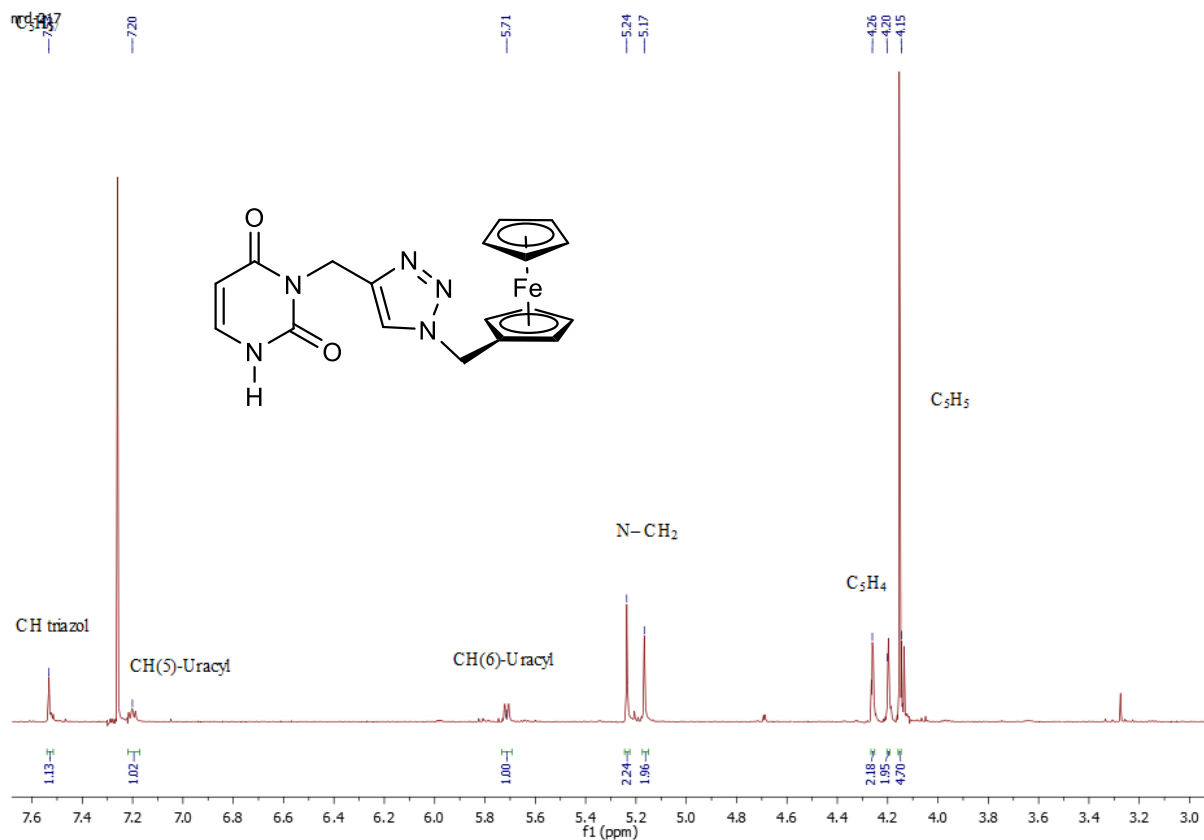


Schemat 64. Synteza związku (\pm)-138

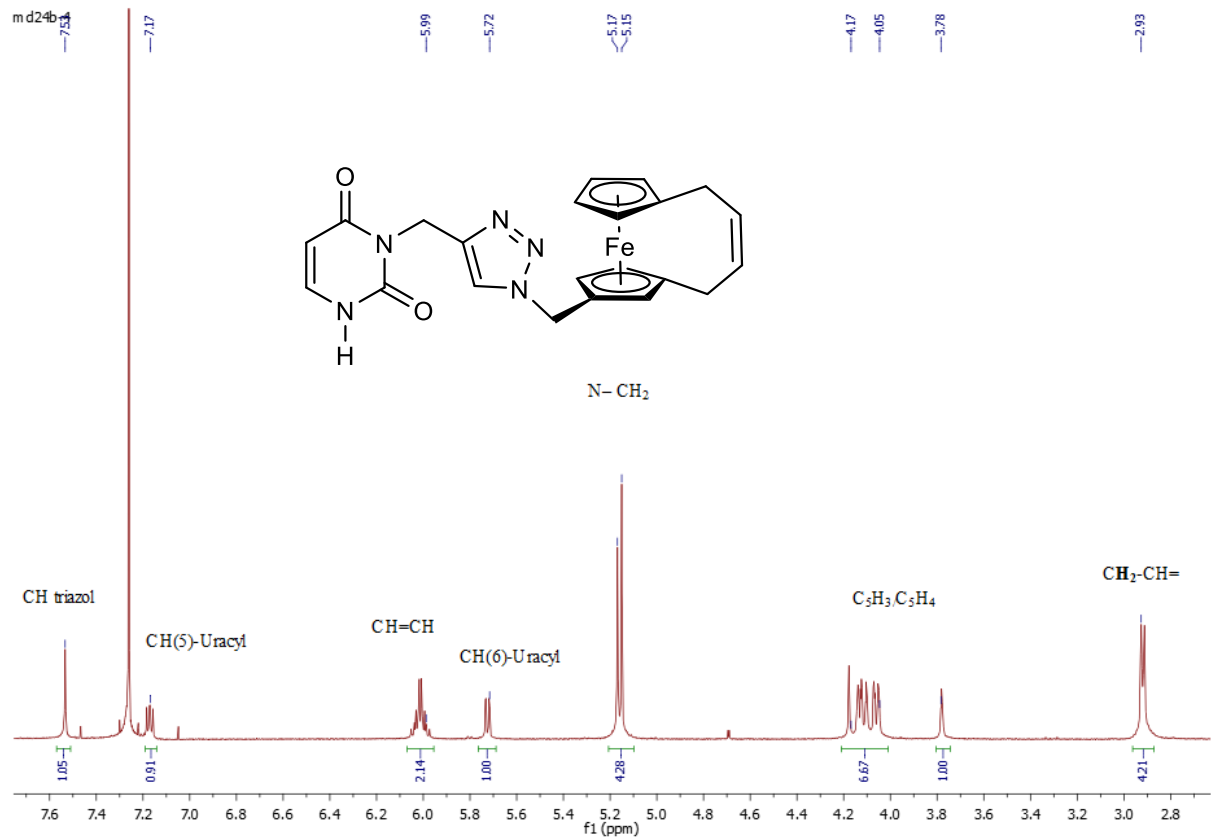


Schemat 65. Synteza związku (±)-137.

Strukturę (±)-**139** ustaliłam za pomocą spektroskopii NMR, MS i analiz elementarnych. Na przykład widmo ^1H NMR (±)-**139** zawiera diagnostyczne dublety uracylowe przy δ 5,72 i 7,17 ppm, singlet triazolowy przy δ 7,53 ppm i nierozdzielone multiplety olefinowe przy δ 5,99-6,03 ppm pochodzące od mostka *ansa*-ferrocenu. Dla związku (±)-**139** wszystkie protony i węgle są nierównocenne, przez co widmo jest bogate w sygnały. W widmie ^1H NMR związku **136** widoczny jest singlet od niepodstawionego pierścienia cyklopentadienylowego δ 4,17 oraz dwa singlety z drugiego pierścienia δ 4,21 i 4,28. Natomiast w przypadku związku (±)-**139** ze względu na niesymetryczne podstawienie obu pierścieni cyklopentadienylowych i zahamowaną przez mostek rotację sygnały te występują w postaci sześciu multipletów w zakresie δ od 3,77 do 4,14 ppm oraz singletu δ 4,17 ppm. Analogicznie na widmie $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR dla związku **136** widoczne są cztery sygnały cyklopentadienylowe (δ 68,9, 67,0, 69,0 oraz 80,8 ppm), natomiast dla związku (±)-**139** jest ich dziesięć (siedem w zakresie δ 68,0 – 70,1 od niepodstawionych atomów węgla i trzy o δ powyżej 80 ppm dla podstawionych).



Rysunek 13. Widmo ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) związku 136.



Rysunek 14. Widmo ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) związku (\pm)-139.

3.2.3. Badania biologiczne

Aktywność przeciwnowotworową nowo otrzymanych związków oceniono stosując linię komórkową ludzkiego raka piersi zależnego od hormonów MCF-7, linię komórkową niezależnego od hormonów ludzkiego raka piersi MDA-MB-231, jak również linię komórkową ludzkiego raka płuc rasy kaukaskiej A549. Normalne ludzkie płodowe fibroblasty płuc MRC-5 zastosowano jako linię komórkową odniesienia do badania cytotoksyczności tych związków (Tabela 7). Jako referencyjny środek przeciwnowotworowy zastosowano cisplatynę. Azydek **134** był również testowany w tych badaniach i w przeciwieństwie do opisanego azydku ferrocenyloalkenyli¹⁷⁵ nie wykazywał aktywności. Związki **136** i (\pm)-**139** wykazały aktywność antyproliferacyjną wobec badanych linii komórkowych. Ogólnie kompleks (\pm)-**139** wykazywał niższe wartości EC_{50} niż kompleks **136** bez mostka. Ze strukturalnego punktu widzenia związek **136** może być uważany za analog 1,2,3-triazolowy opisanych związków z łącznikiem alkenowym pomiędzy pierścieniem uracylowym a ugrupowaniem ferrocenowym.¹²⁴ Nasze wyniki uzyskane w dla komórek MCF-7 sugerują, że zastosowanie łącznika 1,2,3-triazolowego zamiast alkenowego było korzystne dla aktywności przeciwnowotworowej. Co ciekawe, wartość EC_{50} oznaczona dla związku **136** była znacznie bliższa wartości oznaczonej dla cisplatyny niż jej alkenowego odpowiednika. Ponadto, związek (\pm)-**139** wykazywał nieco niższą aktywność wobec linii komórkowej A549 niż cisplatyna (odpowiednio $EC_{50} = 10,86 \mu M$ vs $EC_{50} = 4,59 \mu M$). Związek (\pm)-**139** z $EC_{50} = 45,91 \mu M$ również wykazywał znacznie niższą toksyczność wobec normalnych komórek MRC-5 niż cisplatyna ($EC_{50} = 8,37 \mu M$). W konsekwencji, niska cytotoksyczność związku (\pm)-**139** wobec normalnych komórek MRC-5 skutkowała wyższym indeksem terapeutycznym (zdefiniowanym jako stosunek $EC_{50}(MRC-5)/EC_{50}(A549)$) niż dla cisplatyny. Związek **136** był też badany testem MTT na komórkach glejaka U251-MG i wykazał w stosunku do nich aktywność biologiczną (22,7% żywotności w stosunku do grupy kontrolnej, po inkubacji przez 72h ze związkiem w stężeniu $200 \mu M$).¹⁷⁶

Tabela 7. Żywotność linii komórkowych MCF-7, A549, MDA-MB-231 i MRC-5 po 72 godzinach traktowania nowo otrzymanymi związkami.

Związek	żywotność komórek / EC_{50} (μM)			
	MCF-7	A549	MDA-MB-231	MRC-5
134	189,00	>100	> 200	-
136	47,74	28,52	89,65	91,80
(\pm)- 139	28,67	10,86	30,27	45,91
cisplatyna	32,93	4,59	23,01	8,37

3.2.4. Podsumowanie

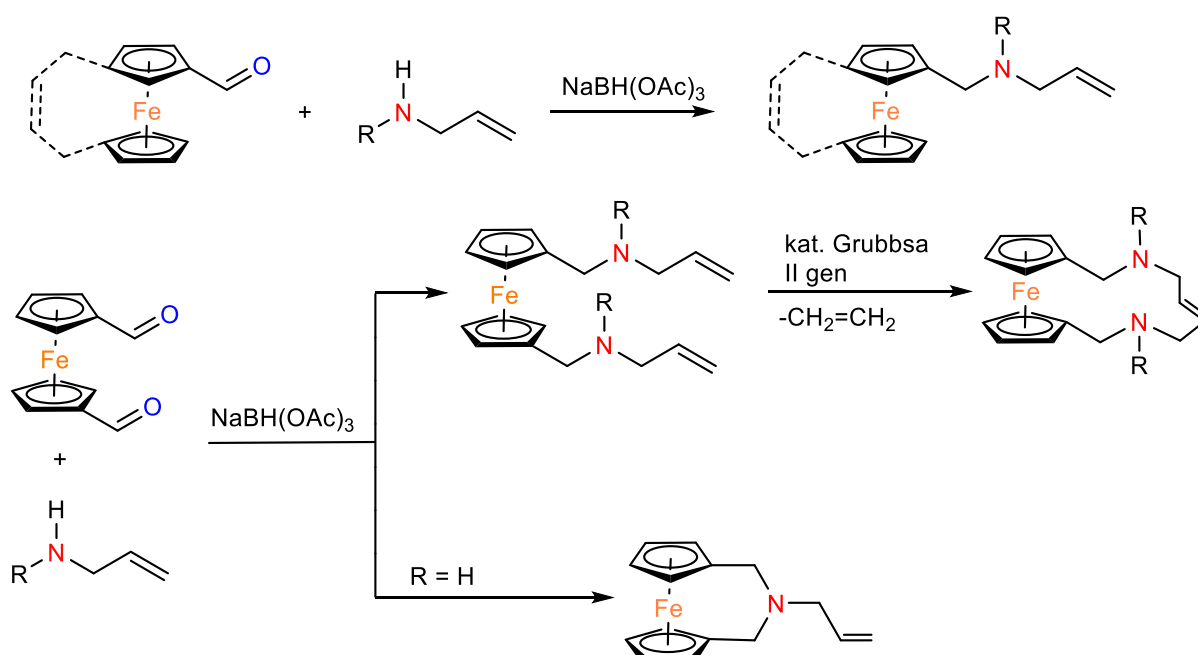
W reakcji formylowania *ansa*-ferrocenu **128** otrzymałam *ansa*-aldehyd ferrocenowy jako dwa regioizomery (\pm)-**129** i (\pm)-**130** i rozdzieliłam je chromatograficznie. Opracowałam metodę zwiększenia nadmiaru enancjomerycznego głównego produktu (\pm)-**129** przez przekształcenie w diastereoizomeryczne acetale i krystalizację. Aldehyd ferrocenowy **35** i *ansa*-ferrocenowy(\pm)-**129** przekształciłam w odpowiednie azydki **134** oraz (\pm)-**138** i poprzez reakcję dipolarnej cykloaddycji katalizowanej miedzią otrzymałam pochodne uracylu. Otrzymane związki **136** i (\pm)-**139** wykazują aktywność przeciwnowotworową w stosunku do nowotworów piersi i płuc porównywalną do cisplatyny, a jednocześnie niższą toksyczność w stosunku do zdrowych komórek. W porównaniu do badań biologicznych hybryd ferrocen-aminokwas-uracyl (patrz rozdział 3.1.3), które nie wykazywały aktywności biologicznej pomimo obecności ugrupowania aminowego mającego tę aktywność zwiększać, wyniki te są zaskakujące. Może to sugerować, że aktywność biologiczna pochodnych ferrocenowych nie musi wynikać z przyłączonych do niego aktywnych ugrupowań. W związku z tym postanowiłam w dalszych badaniach przetestować aminometylowe pochodne ferrocenowe, niepołączone z aktywną biologicznie cząsteczką, taką jak uracyl.

Moje wyniki pokazują również znacznie większą aktywność biologiczną pochodnej *ansa*-ferrocenu w stosunku do analogicznej pochodnej ferrocenu bez mostka. Potwierdza to literaturowe doniesienia na temat cytotoksyczności pochodnych *ansa*-ferrocenów i sugeruje dalsze kierunki badań.

3.3. Amino-allilowe pochodne ferrocenu

3.3.1. Wprowadzenie

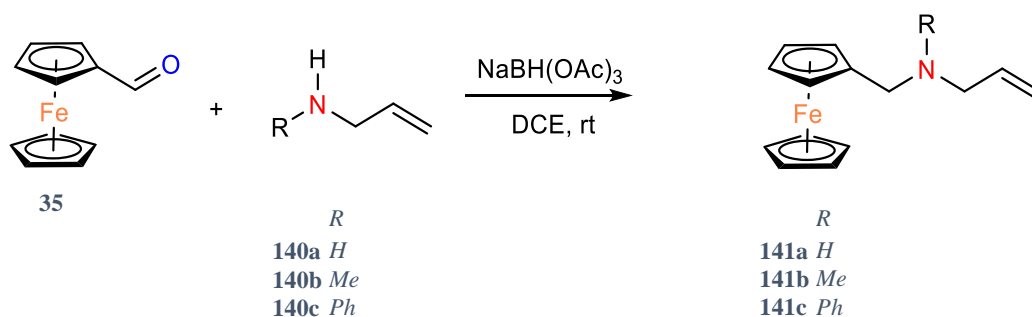
Pochodne ferrocenu i uracylu wykazywały aktywność biologiczną.^{124,172} Wiele jest też znanych innych połączeń ferrocenu z aktywnymi biologicznie związkami (patrz rozdział 2.3). Zdecydowanie mniej wiadomo o działaniu nierozbudowanych pochodnych ferrocenu. Postanowiłam zsyntetyzować prostsze pochodne ferrocenowe, żeby zbadać ich właściwości biologiczne. Planując badania wzięłam pod uwagę większą aktywność przeciwnowotworową *ansa*-ferrocenów niż pochodnych bez mostka. W pierwszej kolejności zastosowałam otrzymany wcześniej aldehyd *ansa*-ferrocenowy (\pm)-**129** w celu otrzymania pochodnych z mostkiem węglowym. Jednocześnie podjęłam próby wprowadzenia heteroatomu do mostka *ansa*-ferrocenu, co pozwoliłoby na przyłączanie grup funkcyjnych lub koordynację tej części cząsteczki do innego centrum metalicznego. Wprowadzenia atomu azotu do mostka dobrze wpisują się do moich dotychczasowych badań aminometylowych pochodnych ferrocenu. Godnym uwagi wydało mi się również sprawdzenie jak na aktywność biologiczną wpłynie atom azotu w mostku *ansa*-ferrocenu. Tego typu pochodne próbowałam otrzymać na dwa sposoby. Pochodna z mostkiem trójatomowym może powstać w wyniku aminowania redukcyjnego dialdehydu ferrocenowego aminami przy zastosowaniu odpowiedniego stosunku substratów. Dłuższe mostki alkenowe planowałam otrzymać na drodze metatezy z zamknięciem pierścienia w sferze koordynacyjnej żelaza. (Schemat 66)



Schemat 66. Schemat planowanych syntez. $R = H, Me, Ph, Boc$.

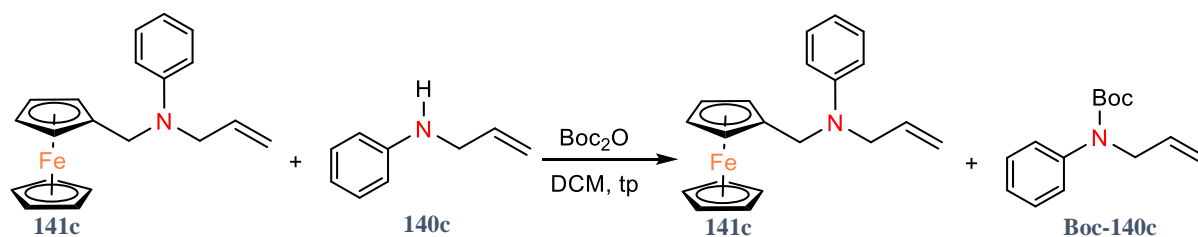
3.3.2. Opis doświadczeń

Syntezę ferrocenów podstawionych grupą *N*-allilową przeprowadziłam rozpoczynając od aldehydu ferrocenowego **35** (Schemat 67), *ansa*-aldehydu ferrocenowego (\pm)-**129** (Schemat 71) lub 1,1'-dialdehydu ferrocenowego **33** (Schemat 72) przy użyciu alliloaminy, *N*-allilometyloaminy lub *N*-alliloaniliny. Dwuetapowa procedura obejmująca wydzielenie iminy, a następnie redukcję borowodorkiem sodu w metanolu, została opisana dla alliloaminy i aldehydu ferrocenowego^{57,177} i była jak dotąd stosowana przeze mnie dla pierwszorzędowych amin (patrz rozdział 3.1). Jednak stwierdziłam, że wygodniej jest konsekwentnie stosować jednoetapową procedurę wykorzystującą triacetoksyborowoderek sodu jako środek redukujący w 1,2-dichloroetanie (DCE), która została opracowana dla szerokiej gamy substratów.⁵⁹



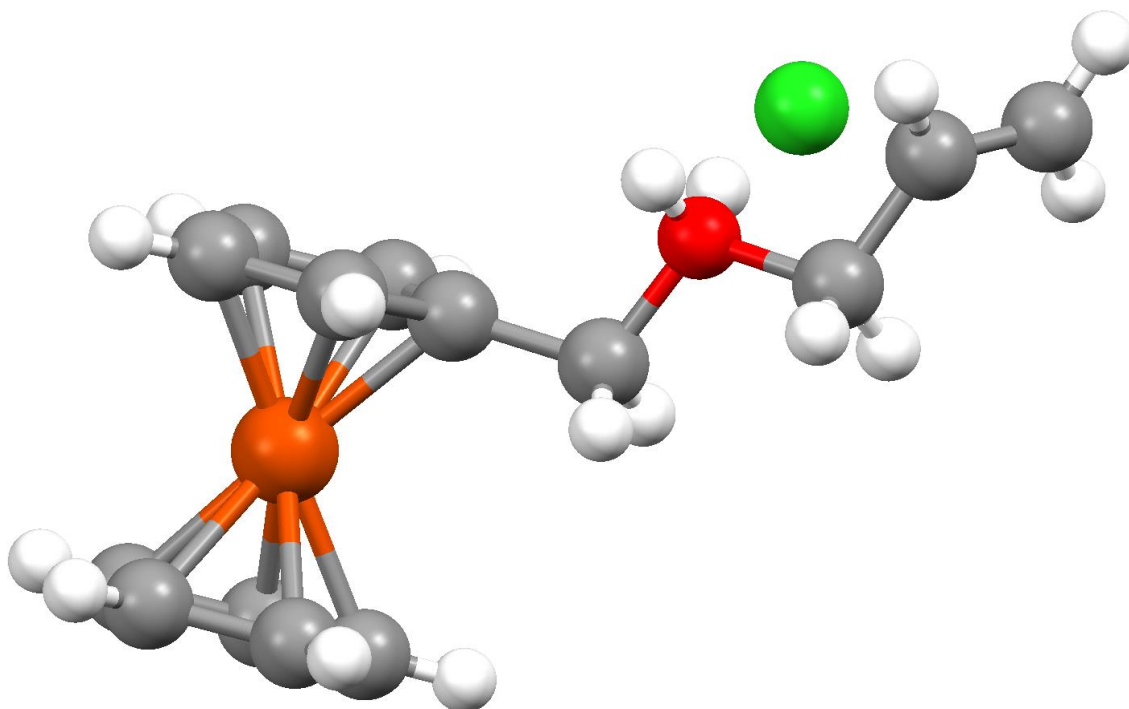
Schemat 67. Aminowanie redukcyjne aldehydu ferrocenowego **22**.

Reakcję przeprowadziłam w warunkach bezwodnych. Do rozpuszczonych w dichloroetanie substratów **35** i **140a-140c** po kilkunastu minutach mieszania dodawałam triacetoksyborowoderek sodu i mieszałam w temperaturze pokojowej, sprawdzając postęp reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Produkty oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej z wypełnieniem SiO_2 . Związek **141b** otrzymałam po odparowaniu rozpuszczalnika wraz z substratem **140b** bez dodatkowego oczyszczania. Natomiast związek **141c** we wszystkich zastosowanych warunkach po kolumnie chromatograficznej znajdował się w tej samej frakcji co substrat **140c**. Jego oczyszczenie wymagało przeprowadzenia reakcji z Boc_2O w ilości proporcjonalnej do nadmiaru substratu **140c**. Produkt **141c** będący trzeciorzędową aminą, nie ulega zabezpieczeniu grupą Boc. W konsekwencji związki **141c** i Boc-**140c** rozdzieliłam na kolumnie chromatograficznej.



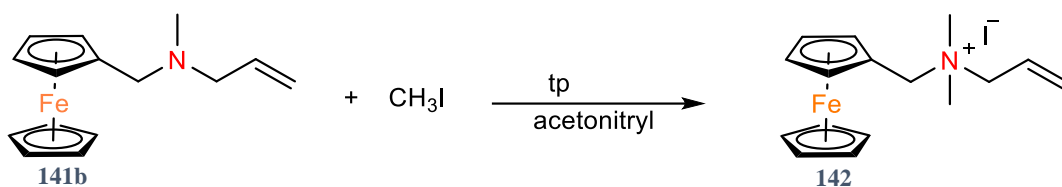
Schemat 68. Zabezpieczenie aminy grupą Boc w celu o rozdzielenia chromatograficznego.

Aminy **141a** - **141c** wyizolowałam jako pomarańczowe ciała stałe lub oleje z wydajnością 62% - 96% (Schemat 67). Produkty zostały scharakteryzowane za pomocą spektroskopii ^1H i $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR oraz spektrometrii mas. Na widmach można zaobserwować sygnały typowe dla monopodstawionych pochodnych ferrocenu, np. protony C_5H_5 występują jako singlety od δ 4,10 do 4,18 ppm. Struktura **141a** została potwierdzona przez badania dyfrakcji rentgenowskiej monokryształu (Rysunek 15)



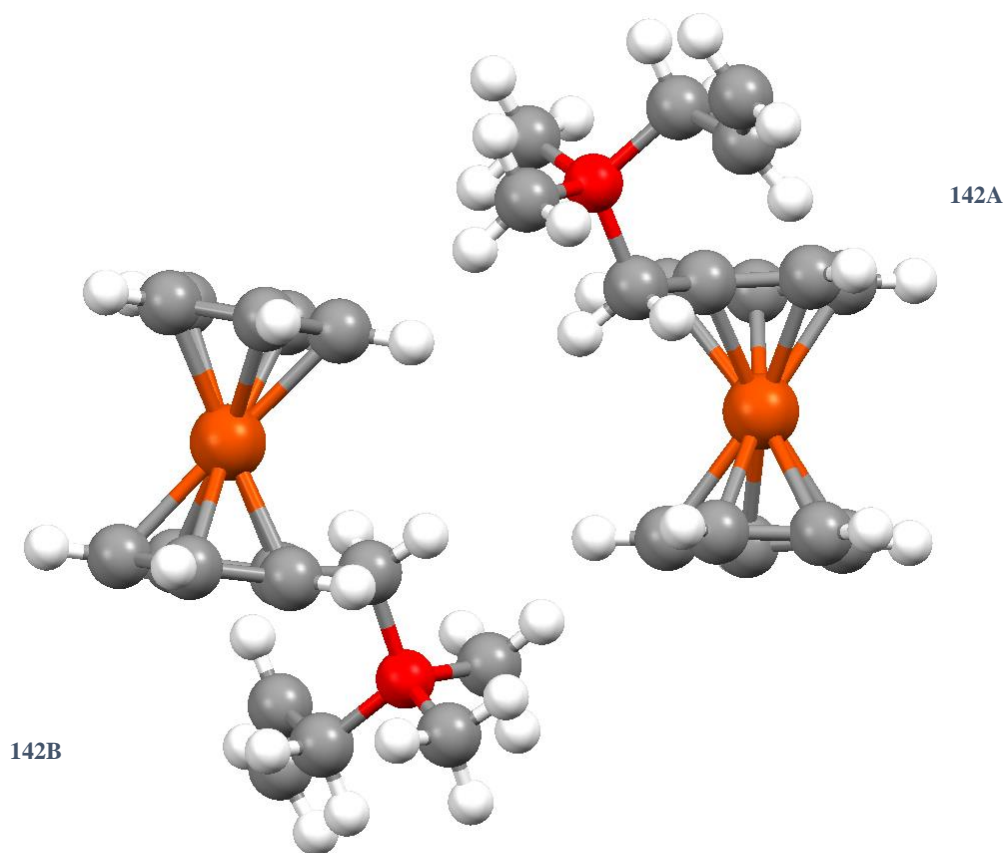
Rysunek 15. Struktura molekularna związku **141a·HCl**. Układ krystalograficzny: jednoskośny; Grupa przestrzenna: $P2_1/c$, Parametry komórki elementarnej: $a = 13.6788(7) \text{ \AA}$, $b = 7.4300(2) \text{ \AA}$, $c = 21.0219(10) \text{ \AA}$; Objętość komórki elementarnej $V = 1324.02(11) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$.

Związek **141a** krystalizuje jako chlorowoderek w jednoskośnej grupie przestrzennej $P2_1/c$ z jedną cząsteczką w asymetrycznej części komórki elementarnej (Rysunek 15). Strukturę krystaliczną stabilizują głównie oddziaływania elektrostatycznego wiązania wodorowego utworzone pomiędzy jonami chlorkowymi i protonowanymi fragmentami amin.



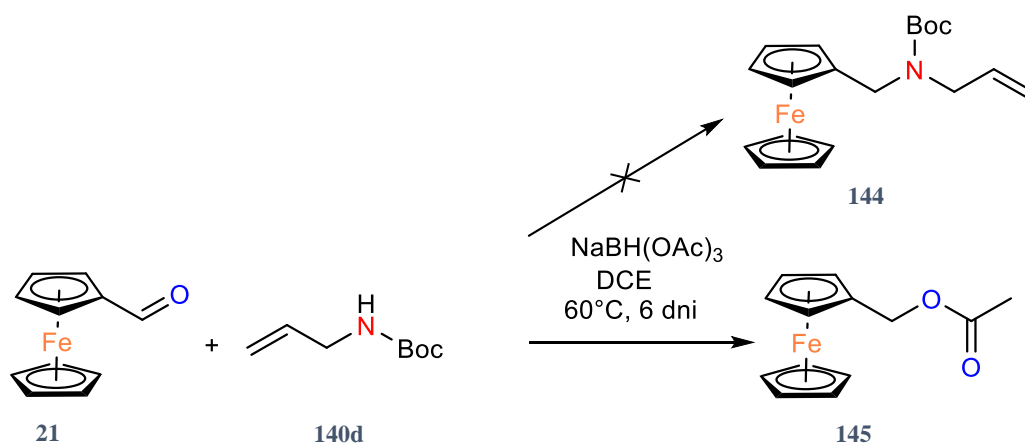
Schemat 69. Reakcja związku **141b** z jodkiem metylu.

W celu przeprowadzenia badań biologicznych przekształciłam związek **141b** w czwartorzędowy jodek **142** przy użyciu jodku metylu w acetonitrylu, stosując warunki opisane w literaturze (Schemat 69).¹⁷⁸ Dla otrzymanego jodku zmierzono strukturę rentgenograficzną monokryształu (Rysunek 16). Związek **142** jest solą jodkową i krystalizuje w jednoskośnym układzie krystalograficznym w grupie przestrzennej $P2_1/n$ z dwiema cząsteczkami A i B – składającymi się na asymetryczną komórkę elementarną. Cząsteczki A i B są ogólnie podobne pod względem konformacji, jednak jeden z pierścieni ferrocenowych w A jest nieco bardziej skręcony w stosunku do drugiego (zniekształcona konformacja naprzemianległa) w porównaniu z B (konformacja podobna do naprzeciwległej), a także końcowe atomy węgla z łańcucha bocznego nie nakładają się na siebie.



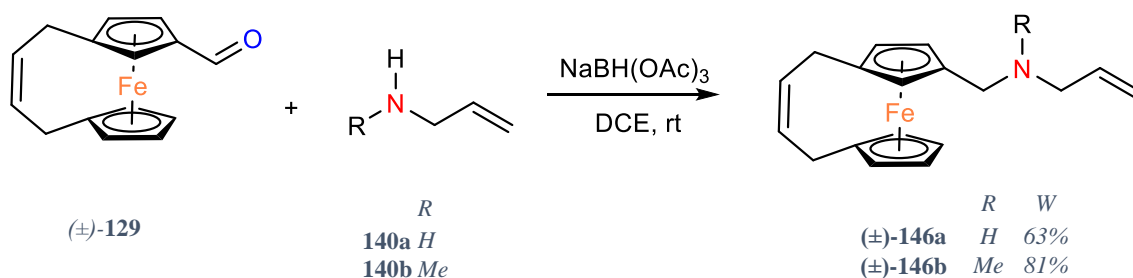
Rysunek 16. Struktura molekularna kationu związku **142**. Układ krystalograficzny: jednoskośny; Grupa przestrzenna: $P2_1/n$, Parametry komórki elementarnej: $a = 14.8076(3)\text{\AA}$, $b = 10.5796(3)\text{\AA}$, $c = 20.9556(8)\text{\AA}$; Objętość komórki elementarnej $V = 3233.27(18)\text{\AA}^3$; $Z = 8$.

Z myślą o zwiększeniu prawdopodobieństwa zajścia metatezy, zaplanowałam otrzymanie metyloaminowej pochodnej ferrocenu zabezpieczonej grupą Boc **144** (Schemat 70). W literaturze znane są już przykłady metatezy amidów.¹⁷⁹ Według przepisu literaturowego otrzymałam alliloaminę z tert-butyloksykarbonylową grupą zabezpieczającą (Boc)¹⁸⁰ **140d** i użyłam jej do aminowania redukcyjnego aldehydu ferrocenowego (Schemat 70). Początkowo zastosowałam warunki analogiczne do ogólnej procedury (NaBH(OAc)₃, DCE, temperatura pokojowa). Postęp reakcji śledziłam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Dodałam porcję aminy i reduktora, a temperaturę zwiększyłam do 60 °C. Mieszałam przez kolejne 6 dni do zaniku substratu **35**. Interpretacja widma ¹H NMR wskazała na powstanie związku **145**.¹⁸¹ Świadczył o tym na przykład singlet δ 4.88 ppm pochodzący od grupy CH₂ sąsiadującej z tlenem oraz ferrocenylem.



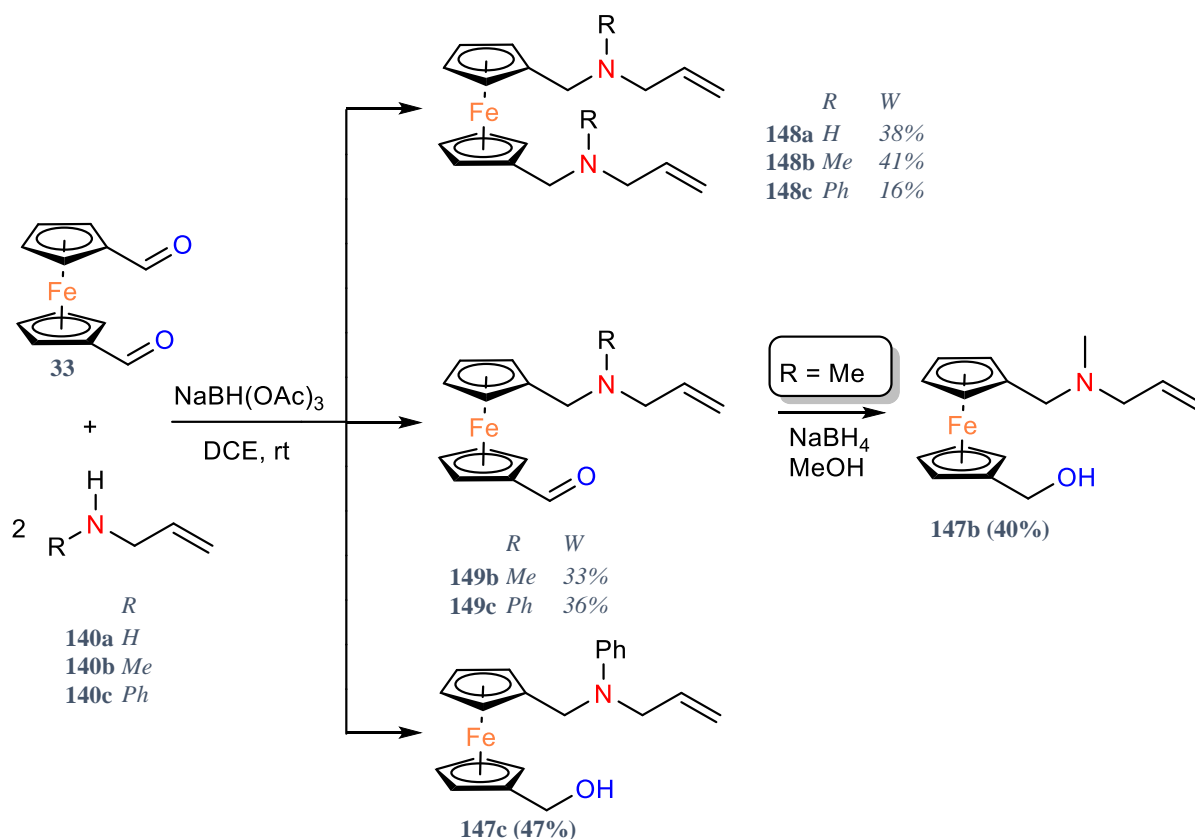
Schemat 70. Reakcja aldehydu ferrocenowego **35** z aminą zabezpieczoną grupą Boc **140d**.

W analogiczny sposób przeprowadziłam reakcje aldehydu *ansa*-ferrocenowego (\pm)-**129** z pierwszorzędową (**140a**) i drugorzędową (**140b**) aminą (Schemat 71). Reakcja otrzymywania **146a** trwała dwie doby, produkt oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej. Natomiast dla związku (\pm)-**146b** reakcja zaszła po 1 dniu, a produkt nie wymagał dodatkowego oczyszczenia po usunięciu rozpuszczalnika.



Schemat 71. Aminowanie redukcyjne aldehydu *ansa*-ferrocenowego aminami allilowymi

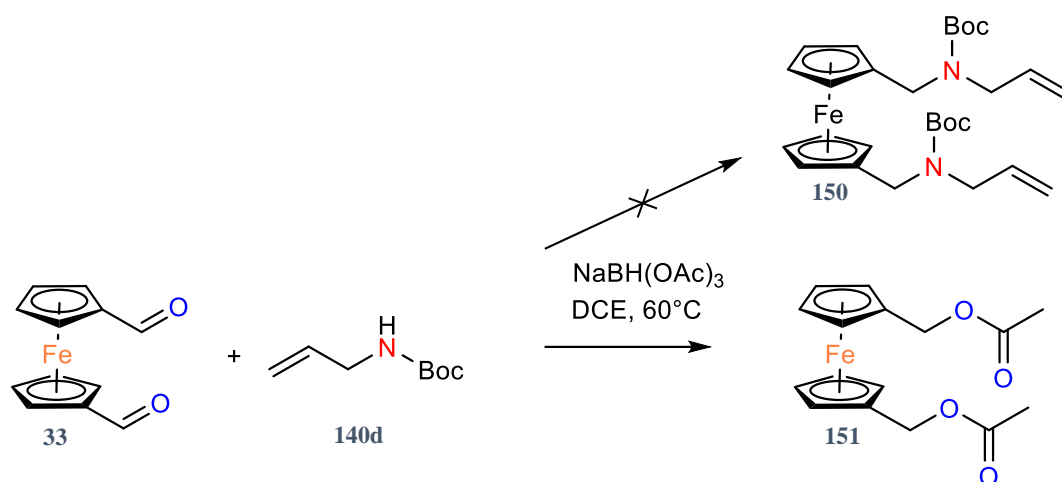
Pochodne *ansa*-ferrocenu (\pm)-**146a** i (\pm)-**146b** posiadają chiralność planarną i zostały uzyskane jako mieszaniny racemiczne. Warto zauważyć, że widma NMR (\pm)-**146a** i (\pm)-**146b** są znacznie bardziej złożone niż widma pochodnych bez mostka ze względu na nierównocенność wszystkich protonów i atomów węgla podobnie jak w poprzednich badaniach (patrz rozdział 3.2.2).



Schemat 72. Aminowanie redukcyjne 1,1'-dialdehydu ferrocenowego **33**; późniejsza redukcja aldehydu; a) brak reakcji; powstała pochodna acetoksy $\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{OAc})_2$.

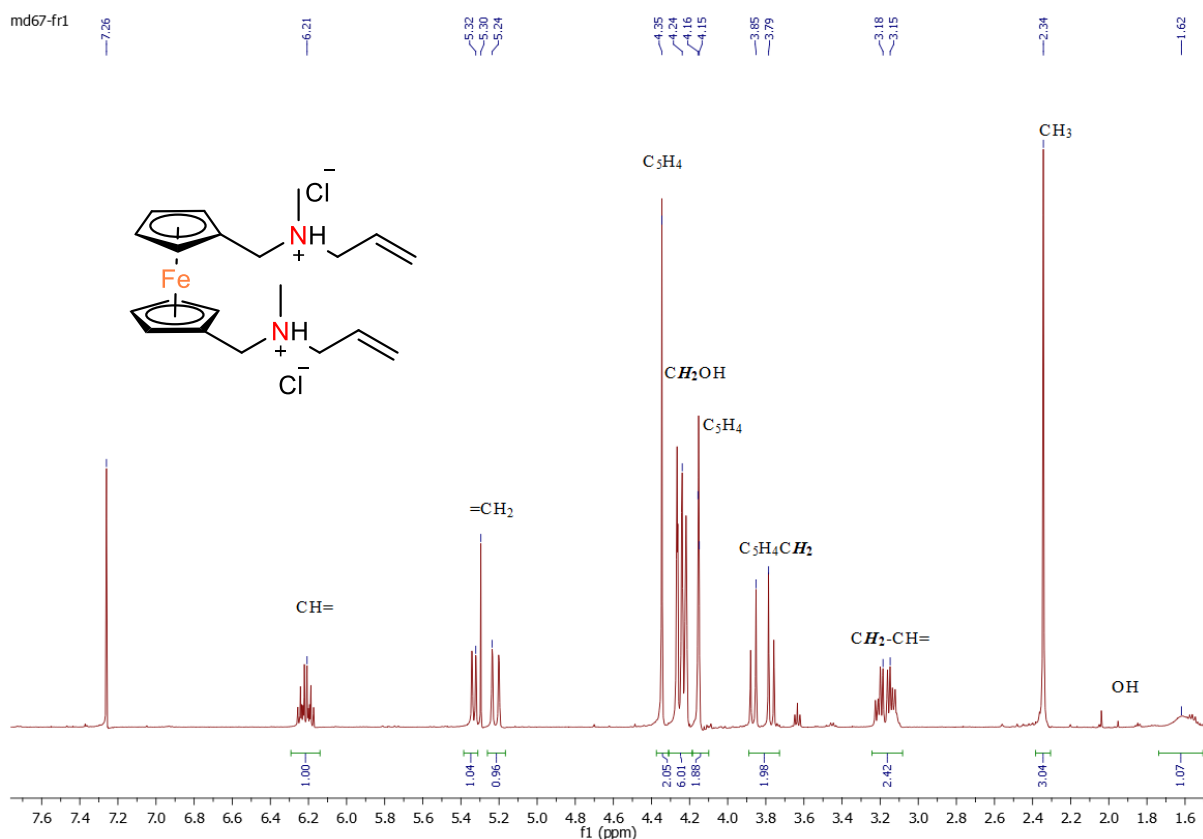
Tę samą ogólną procedurę zastosowałam do 1,1'-dialdehydu ferrocenowego **33** (Schemat 72). W reakcji związku **33** z *N*-alliloaminą **140a** powstała oczekiwana 1,1'-diamina **148a** z nieco niską wydajnością (38%) jako jedyny wyizolowany produkt. Produkty uboczne tej reakcji nie były możliwe do oddzielenia po chromatografii kolumnowej. Widma NMR surowej mieszaniny reakcyjnej wykazywały, że związek **140a** przereagował prawie całkowicie. Z kolumny wymyto także niezdefiniowane mieszaniny aminoaldehydów. W otrzymanych frakcjach wykryto za pomocą ^1H NMR także małe ilości kompleksu **152** z mostkiem azu (patrz poniżej). W przeciwieństwie do poprzednio opisywanej reakcji 1,1'-dialdehydu ferrocenowego **33** z aminami drugorzędowymi,¹⁸² reakcje z *N*-allilometyloaminą lub *N*-alliloaniliną wydawały się nie zachodzić do końca, również wtedy, gdy zastosowano dziesięciokrotny nadmiar aminy. W mieszaninie reakcyjnej zawsze znajdował się aldehyd **33**. Analiza frakcji otrzymanych po chromatografii kolumnowej doprowadziła do wniosku, że otrzymałam aminometyloaldehydy

(R = Me lub Ph) **149** i alkohol aminometylowy (R = Ph) **147c**. W ten sposób otrzymałam 1,1'-diaminę **148b** (41% wydajności) wraz z aminoaldehydem **149b** (33% wydajności) z *N*-allilometyloaminy **140b** i dialdehydu **33**. Następnie zsyntetyzowałam alkohol aminowy **147b** ze związku **149b** przy użyciu NaBH₄ w metanolu w standardowych warunkach. Co ciekawe, w przypadku mniej zasadowej *N*-alliloaniliny powstały trzy produkty z oczekiwaną 1,1'-diaminą **148c** wyizolowaną z niską wydajnością (16%).



Schemat 73. Reakcja aldehydu ferrocenowego **33** z aminą zabezpieczoną grupą Boc **140d**.

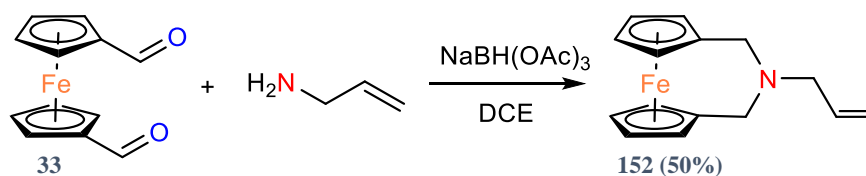
Aldehyd aminowy **149c** został zredukowany do amino alkoholu **147c** w warunkach reakcji. W przypadku próby aminowania **33** z użyciem pochodnej z grupą zabezpieczającą Boc **140d**, zamiast oczekiwanej **150** tworzy się pochodna acetoksy **151** analogiczna do jednopodsawionego związku **145**. Związek **148b** przekształciłam w chlorowoderek przez dodanie roztworu HCl w eterze.



Rysunek 17. Widmo ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) związku **147b**.

Produkty jednoznacznie scharakteryzowano standardowymi technikami spektroskopowymi. Widma ^1H NMR **147b**·2HCl (Rysunek 17) i **148b** są bardziej skomplikowane od pozostałych, ponieważ w obu związkach protony $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2$ i allilowe $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ występują jako diastereotopowe, czyli jako dwa dublety dla $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2$ ($^2J_{\text{HH}} = 13\text{-}14$ Hz) i dublety dubletów dla $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ($^2J_{\text{HH}} = 13\text{-}14$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7\text{-}8$ Hz). Cechy te można przypisać zahamowanej inwersji atomów azotu. Tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania $\text{N}\cdots\text{HO-CH}_2$ może wyjaśnić te eksperymentalne obserwacje w przypadku związku **147b**.

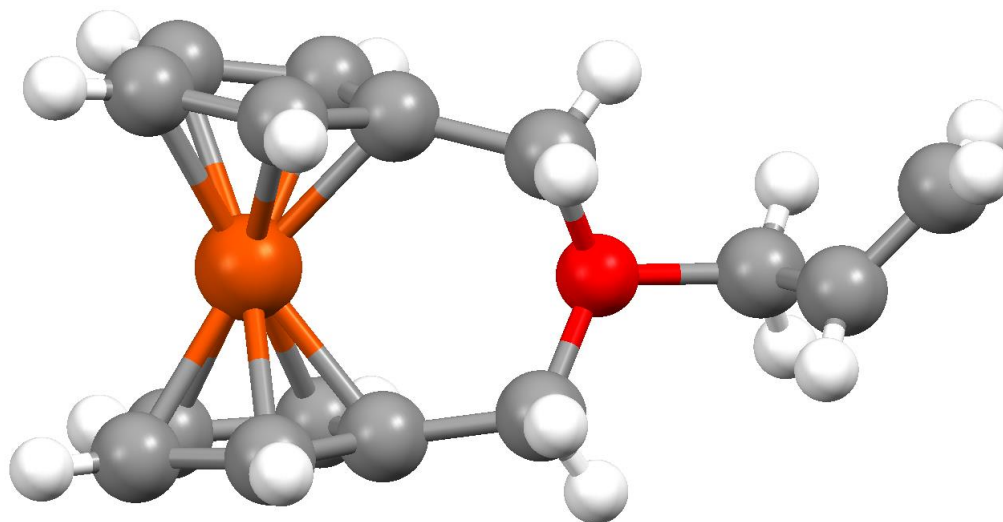
Reakcja związku **33** z równomolową ilością *N*-alliloaminy prowadzi do uzyskania aza-ansa[3]-ferrocenu **152** z wydajnością 50% (Schemat 74).



Schemat 74. Synteza ferrocenu *N*-allilo-2-aza-ansa[3] **152**.

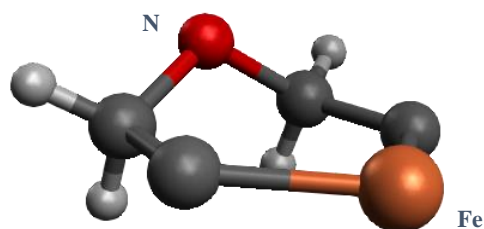
Związki analogiczne do **152** otrzymywano wcześniej z **33** i pierwszorzędowych alkilowych amin, takich jak *N*-butyloamina^{182,183} lub przez kondensację 1,1'-ferrocenodimetanolu z aminami pierwszorzędowymi.^{50,51,184} Powstanie mostka jest jednoznacznie potwierdzone przez

analizę dyfrakcji rentgenowskiej monokryształu (Rysunek 18). Związek krystalizuje w grupie przestrzennej $C2/c$ z jedną cząsteczką w jednostce asymetrycznej. W cząsteczce **152** ligandy cyklopentadienylowe są nachylone w kierunku mostka, przy czym kąt między ich płaszczyznami wynosi $11,18^\circ$.

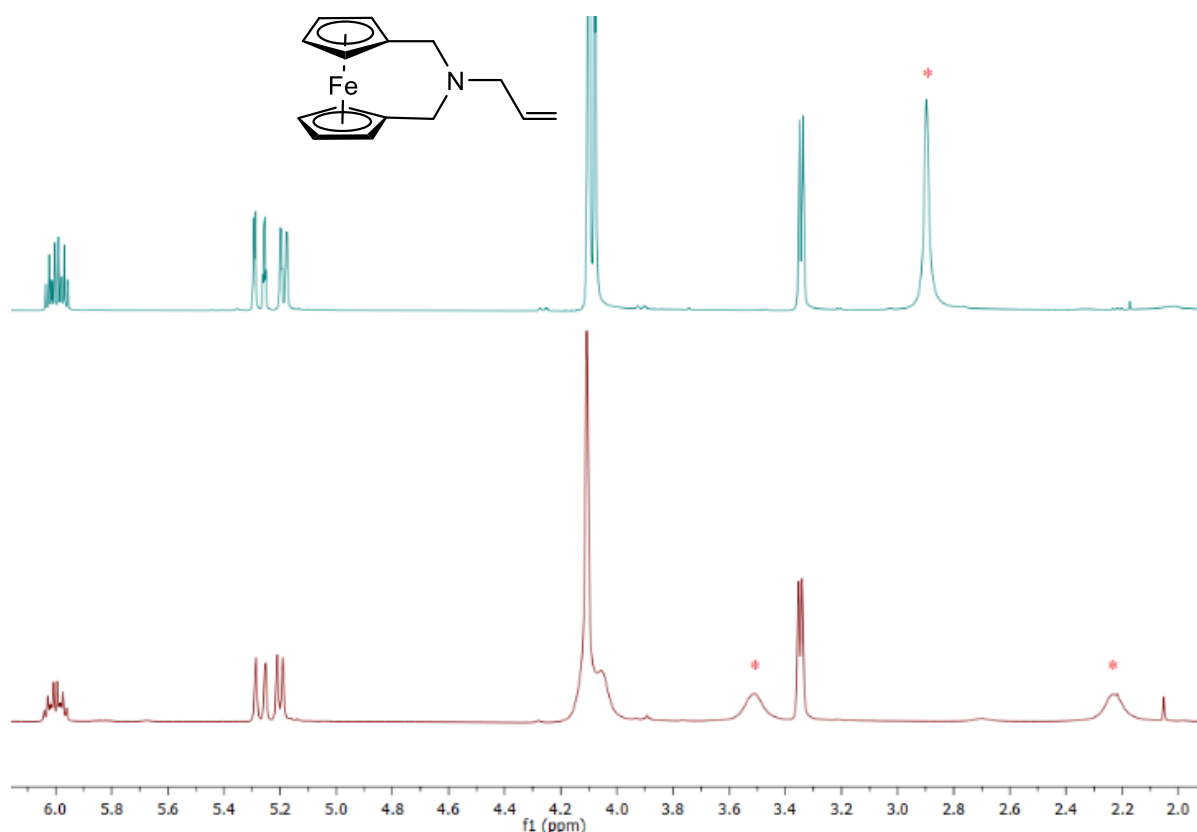


Rysunek 18. Struktura molekularna związku **152**. Układ krystalograficzny: jednoskośny; Grupa przestrzenna: $P2_1/n$; Parametry komórki elementarnej: $a = 10.0162(5) \text{ \AA}$, $b = 5.8133(3) \text{ \AA}$, $c = 21.0219(10) \text{ \AA}$; Objętość komórki elementarnej $V = 1221.90(11) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$.

Ponadto na widmie ^1H NMR związku **152** w temperaturze pokojowej protony związane z mostkującym atomem węgla pojawiają się jako dość szeroki sygnał przy δ 2,90 ppm (Rysunek 20), czyli w zakresie odpowiadającym zakresowi sygnałów alkilowych.^{182,185} W niskiej temperaturze ($-50 \text{ }^\circ\text{C}$) obserwuje się wyżej wspomniane protony jako dwa szerokie sygnały przy δ 3,51 i δ 2,23 ppm. Powyższe obserwacje można wyjaśnić w kategoriach równowagi aksjalno-ekwatorialnej tych protonów. Sześcioczłonowy pierścień, w którego skład wchodzi atom żelaza i azotu przyjmuje konformację podobną do koperty z klapą, która może się zginać w dwie strony.



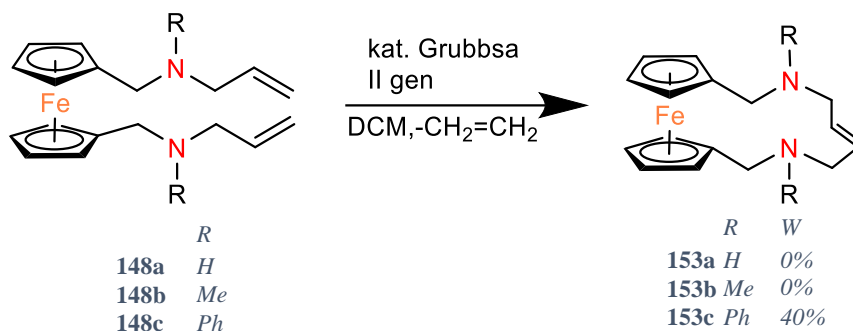
Rysunek 19. Pierścień sześcioczłonowy w związku **152**.



Rysunek 20. Fragment widma ^1H NMR związku **152**. Góra: zmierzone w temperaturze pokojowej; dół: $-50\text{ }^\circ\text{C}$; * oznacza sygnały CH_2 w mostku.

1,1'-Diaminoallilowe pochodne ferrocenu **148a-148c** planowałam przekształcić w *ansa*-ferroceny w reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia. Pochodne ferrocenowe z mostkiem zawierającym heteroatom taki jak azot mogłyby znaleźć szersze zastosowanie jako ligandy w syntezie asymetrycznej oraz jako składniki leków.

Z prowadzonych przeze mnie, niepublikowanych badań wynikało, że diaminoallilowa pochodna ferrocenu **148a** nie ulega reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia w obecności katalizatorów Grubbsa pierwszej i drugiej generacji (Schemat 75). Najbardziej prawdopodobną tego przyczynę upatrywałam w koordynowaniu aminy do centrum metalicznego katalizatora. W literaturze znane są przypadki deaktywacji katalizatorów Grubbsa przez aminy.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Z tego względu postanowiłam tę reakcję optymalizować dla aminy trzeciorzędowej **148b**.



Schemat 75. Schemat reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia.

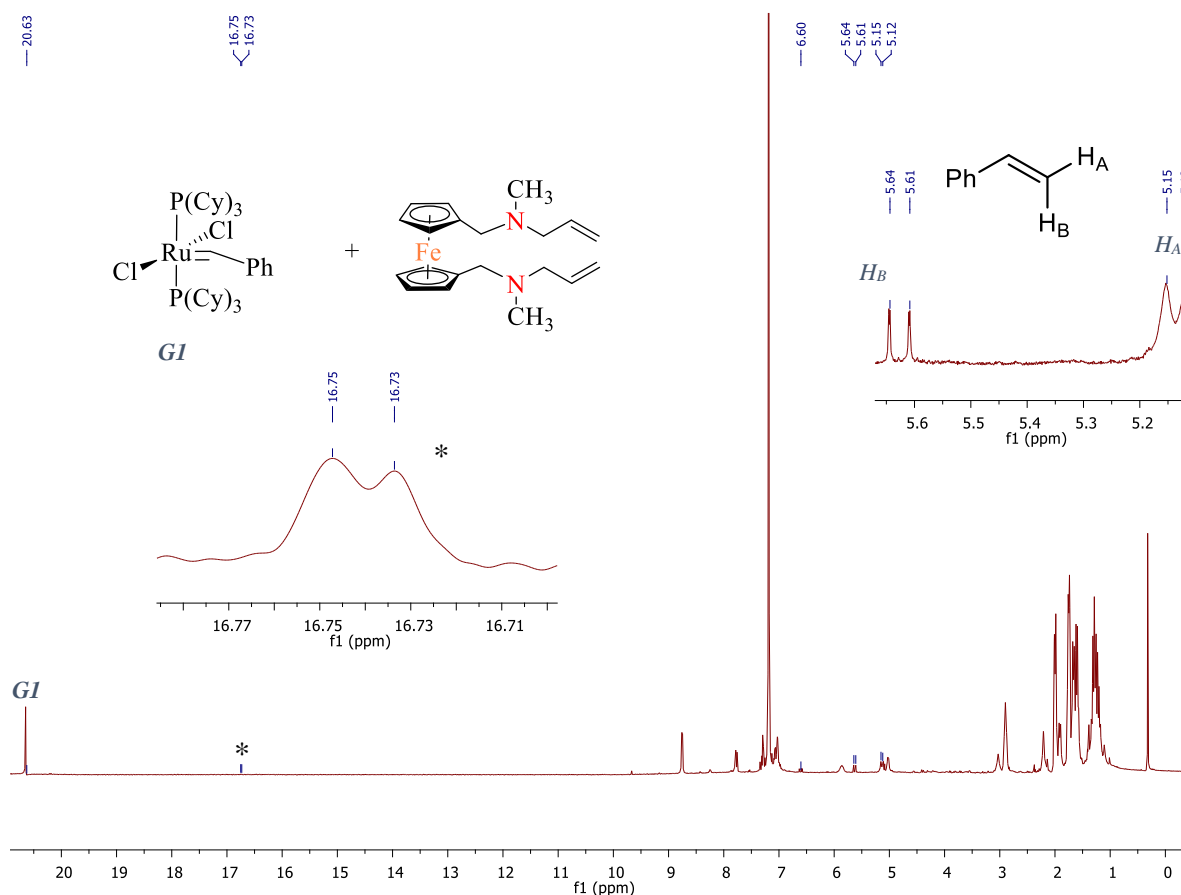
Dla związku **148b** sprawdziłam wiele warunków reakcji z katalizatorem Grubbsa (Tabela 8). Dla pochodnych diallilowych ferrocenu **127** (bez azotu w podstawnikach) metateza biegnie w łagodnych warunkach,¹⁴⁴ to jest w temperaturze wrzenia w chlorku metylenu. (Schemat 61) Już na początku zastosowałam katalizator Grubbsa II generacji ze względu na zwiększoną aktywność w stosunku do katalizatora I generacji. Ponieważ nie zaobserwowałam oczekiwanych produktów reakcji przystąpiłam do modyfikacji warunków. Najpierw zdecydowałam się na dostarczenie energii do układu przez ogrzewanie. Nie wpłynęło to na wynik doświadczenia, więc zmieniłam rozpuszczalnik na toluen ze względu na wyższą temperaturę wrzenia niż chlorek metylenu. Podwyższona temperatura nie miała jednak wpływu na przebieg reakcji. W literaturze opisane są dodatki, które mogą przyspieszać lub inicjują reakcję metatezy dla związków zawierających aminy. Pierwszym sprawdzonym przeze mnie dodatkiem był tetraizopropanolan tytanu(IV),¹⁷⁹ który miałby blokować koordynację azotu do katalizatora. W tym przypadku jednak nie zadziałał. Według najnowszej literatury reakcji metatezy ma pomagać dodatek HCl lub NaCl¹⁸⁹ i takie warianty również przetestowałam, jednak bez skutku. Po tych próbach zdecydowałam się na zmianę katalizatora i zastosowałam katalizator Grubbsa-Hoveydy II generacji. Przeprowadziłam reakcje we wcześniej opisywanych warunkach dla nowego katalizatora. W żadnej z ich nie otrzymałam oczekiwanego produktu.

Tabela 8. Warunki, w których przeprowadzono próby metatezy z zamknięciem pierścienia dla związku **148b**. W żadnym wypadku nie otrzymano oczekiwanego produktu cyklizacji.

katalizator	rozwpuszczalnik	temperatura	dodatek
Grubbsa I gen.	benzen	pokojowa	-
Grubbsa II gen.	dichlorometan	pokojowa	-
Grubbsa II gen.	dichlorometan	40 °C	-
Grubbsa II gen.	toluen	80 °C	-

Grubbsa II gen.	dichlorometan	40 °C	Ti(OiPr) ₄
Grubbsa II gen.	dichlorometan	40 °C	NaCl
Grubbsa-Hoveydy II gen.	dichlorometan	pokojowa	-
Grubbsa-Hoveydy II gen.	dichlorometan	40 °C	HCl _{eter}
Grubbsa-Hoveydy II gen.	dichlorometan	40 °C	Ti(OiPr) ₄
Grubbsa-Hoveydy II gen.	toluen	80 °C	-

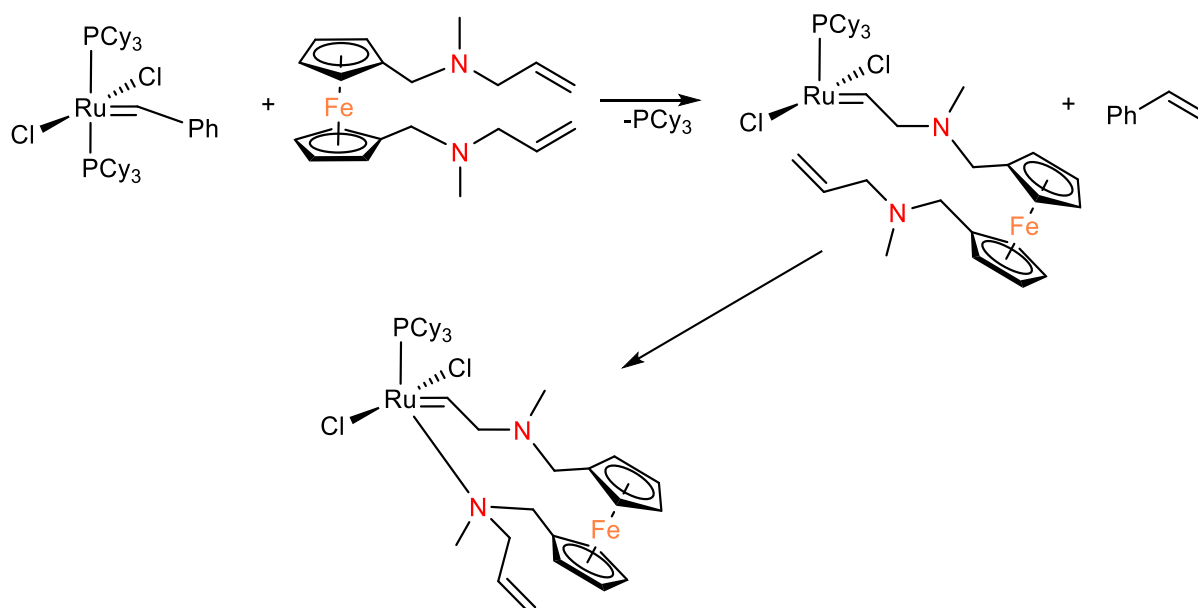
W celu zbadania przebiegu reakcji za pomocą spektroskopii NMR i sprawdzenia czy związek **148b** w ogóle oddziałuje z katalizatorem wykonałam stechiometryczną reakcję w rurce NMR związku **148b** z katalizatorem Grubbsa I generacji w deuterowanym benzenie (Rysunek 21).



Rysunek 21. Widmo ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) mieszaniny reakcyjnej związku **148b** z katalizatorem Grubbsa I generacji w stosunku molowym 1:1.

Analizując widmo ¹H NMR z tej reakcji (Rysunek 21), pierwszym spostrzeżeniem jest brak sygnału etylenu, który świadczyłby o zachodzeniu reakcji metatezy terminalnych olefin. Można zauważyć nowy sygnał karbenowy o δ 16,8 ppm (dublet, *) o niskiej intensywności. Pojawiają się również sygnały, które można przypisać do styrenu (δ = 6.60 (dd, J = 17,6; 1H; 10,9 Hz), 5.63 (dd, J = 17,6; 1H; 1,0 Hz), 5,14 (dd, J = 17,3; 2H; 1,3 Hz) ppm). Styren powstaje w wyniku

reakcji **148b** z katalizatorem. Wynika z tego, że następuje inicjacja metatezy ale cykl katalityczny nie przebiega jednak do końca, prawdopodobnie na skutek skoordynowania atomu azotu do rutenu w katalizatorze. Koordynacja azotu z przyłączonej do katalizatora cząsteczki związku **148b** może przebiegać na dwa sposoby, tj. z udziałem jednego lub dwóch atomów azotu. W związku z tym zaproponowałam możliwą strukturę powstałego chelatu (Schemat 76). Reakcja metatezy nie zachodzi także dla czwartorzędowej soli amoniowej **143** uzyskanej w wyniku reakcji **148b** z jodkiem metylu. Testowałam również specjalistyczny katalizator zaprojektowany do przeprowadzania metatezy w wodzie AquaMet¹⁹⁰ z chlorowodorkiem **148bxHCl**. W tym przypadku również nie otrzymałam produktu metatezy.



Schemat 76. Prawdopodobny przebieg reakcji związku **148b** z katalizatorem Grubbsa z dwiema prawdopodobnymi strukturami produktu.

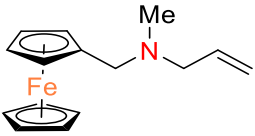
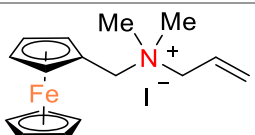
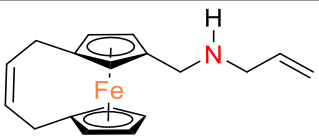
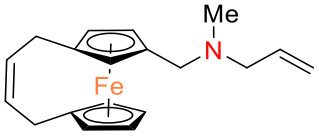
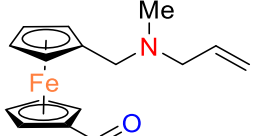
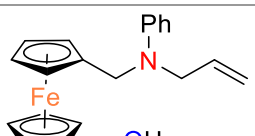
Podejściem, które obrałam aby zapobiec hamowaniu metatezy, miało być zmniejszenie zasadowości aminy. Z tego powodu testowałam związek **148c** będący pochodną aminofenyłową ferrocenu. Okazało się, że to podejście jest słuszne.¹⁹¹ Metateza związku **148c** była przeprowadzona w chlorku metylenu z udziałem katalizatora Grubbsa II generacji. Reakcja była prowadzona w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez dobę. Otrzymano produkt metatezy z zamknięciem pierścienia **148c** z wydajnością 40%. Na widmie ¹H NMR widoczne są multiplety (δ 7,12; 6,62 i 6,57 ppm) odpowiadające protonom pierścieni aromatycznych, w regionie olefinowym jest tylko jeden multiplet przy δ 6,08 ppm, co potwierdza zamknięcie pierścienia w związku **148c** przez metatezę. W widmie występują dwa sygnały przy δ 4,07 i 3,93 ppm odpowiadające protonom w pierścieniach cyklopentadienylowych, co dodatkowo sugeruje symetryczną budowę cząsteczki. Otrzymanie oczekiwanej cząsteczki **153c**

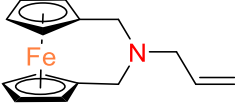
potwierdza też obecność jonu molekularnego $m/z = 449$ $((M+H)^+$, $C_{28}H_{29}N_2Fe$) w widmie ESI MS. ¹⁹¹

3.3.3. Badania biologiczne

W celu zbadania właściwości przeciwnowotworowych otrzymanych związków przeprowadzono testy MTT z trzema liniami komórek nowotworowych, tj. hormonozależnym ludzkim gruczolakorakiem piersi MCF-7, ludzkim kaukaskim rakiem płuc A-549, ludzkim kaukaskim gruczolakorakiem prostaty (PC-3) i jedną nienowotworową linią komórkową Balb 3T3 (normalne mysie fibroblasty). Otrzymane wyniki zestawiałam w Tabeli 9.

Tabela 9. Żywotność linii komórkowych MCF-7, A-549, PC-3 i Balb 3T3 po 72 godzinach traktowania nowymi związkami.

Struktura i numer związku		Żywotność komórek/EC ₅₀ ± SD [μM]			
		MCF-7	A-549	PC-3	Balb 3T3
	141b	56 ± 12	140 ± 1	>200	80 ± 11
	142	57 ± 15	174 ± 20	>200	86 ± 1
	146a	26 ± 1	68 ± 6	76 ± 15	36 ± 3
	146b	23 ± 1	71 ± 15	44 ± 13	27 ± 1
	149b	53 ± 12	>200	58 ± 23	64 ± 14
	147c	78 ± 11	157 ± 24	167 ± 20	101 ± 2

	152	111 ± 17	>200	>200	118 ± 16
cisplatyna		7 ± 2	9 ± 4	3 ± 1	6 ± 1

Jako referencyjny środek przeciwnowotworowy zastosowano cisplatynę. Spośród testowanych linii komórkowych MCF-7 wykazuje najwyższą wrażliwość na badane związki przy najniższej wartości EC_{50} (23 μ M) uzyskanej dla **146b**. Niektóre z testowanych związków, m.in. **148b** i **143**, są bardziej cytotoksyczne wobec MCF-7 niż wobec nienowotworowego Balb 3T3, co skutkuje wyższym indeksem terapeutycznym (definiowanym jako stosunek EC_{50} (Balb 3T3)/ EC_{50} (MCF-7)) niż dla cisplatyny. Inne linie komórek nowotworowych, A-549 i PC-3, są bardziej odporne niż MCF-7, a najniższe wartości EC_{50} wynoszą odpowiednio dla **146a** (68 μ M) i **146b** (44 μ M). Wyniki przedstawione w Tabeli 9 wskazują, że w przeciwieństwie do niektórych wcześniejszych doniesień^{93,95,96} kationowy charakter pochodnej ferrocenu nie jest niezbędny dla aktywności. Spośród wszystkich testowanych związków najbardziej obiecującymi strukturami są *ansa*-ferroceny z mostkiem węglowym **146a** i **146b**. Nieoczekiwanie pochodna aza-ansa **152** jest prawie nieaktywna. Obecność drugiej grupy funkcyjnej (formylowej, hydroksylowej) nie zwiększa cytotoksyczności **149b** i **147c**. W przypadku najbardziej obiecującego związku, tj. **146b**, badano progresję cyklu komórkowego w komórkach MCF-7. Wyniki wykazują zatrzymanie fazy S w komórkach MCF-7 po traktowaniu rosnącymi stężeniami **146b**.

3.3.4. Podsumowanie

Otrzymałam serię pochodnych metyloaminoallilowych ferrocenu jedno i 1,1'-dipodstawionych oraz z mostkiem węglowym, optymalizując jednoetapową reakcję aminowania redukcyjnego odpowiednich aldehydów. Aminowanie redukcyjne 1,1'-dialdehydu ferrocenowego nie zachodzi do końca, a w przypadku związku **140c**, grupa aldehydowa redukuje się częściowo do hydroksylowej w warunkach reakcji. W ten sposób nieoczekiwanie odkryłam prostą metodę otrzymywania pochodnych ferrocenowych z różnymi grupami funkcyjnymi, co stwarza szerokie możliwości dalszego ich wykorzystywania.

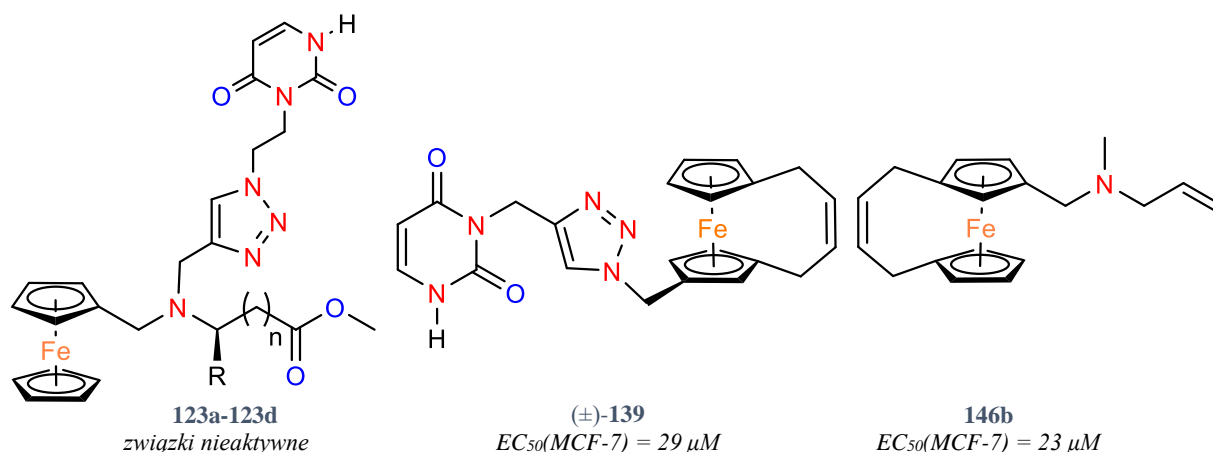
Metateza z zamknięciem pierścienia w sferze koordynacyjnej metalu jest wyzwaniem w przypadku, gdy substraty zawierają nukleofilowe atomy azotu. Spośród badanych pochodnych *N*-alliloaminowych ferrocenu reakcji metatezy ulega tylko pochodna fenyłowa **148c**. Może to

świadczyć o tym, że zmniejszenie zasadowości atomu azotu wpływa pozytywnie na reakcję metatezy, to znaczy nie powoduje deaktywacji katalizatora.

Z otrzymanych pochodnych wyselekcjonowałam do badań biologicznych grupę związków obejmujących metyloaminoallilowe pochodne ferrocenu jedno-, 1,1'-dipodstawione, z grupą hydroksylową oraz formylową, *ansa*-pochodne zawierające mostek węglowy i mostek z atomem azotu, a także związek jonowy.

Badane związki nie zawierają znanej cytotoksycznej grupy funkcyjnej, jednak ich aktywność jest porównywalna do pokrewnych koniugatów uracyl-triazol-ferrocen (patrz rozdział 3.2.). Największą cytotoksyczność wykazuje związek **146b** będący pochodną *ansa*-ferrocenu. Wstępne badania cyklu komórkowego sugerują wpływ **146b** na progresję cyklu komórkowego, powodujący przedłużenie fazy S (replikacja DNA).

4. Podsumowanie



Schemat 77. Przykłady otrzymanych pochodnych ferrocenu. R = H, Me; n = 0-4

Otrzymałam trzy serie pochodnych ferrocenu z atomem azotu w pozycji β w stosunku do pierścienia cyklopentadienylowego. Pierwsza grupa otrzymanych związków składała się z hybryd ferrocen-aminokwas-uracyl połączonych przez ugrupowanie triazolowe (**123a-123d**). Pomimo zastosowania aminokwasu jako fragmentu cząsteczki związku te nie wykazywały aktywności biologicznej wobec komórek nowotworowych ani pasożytów.

W drugiej części badań zsyntetyzowałam analogiczny związek bez aminokwasu **136**, który niespodziewanie wykazywał aktywność biologiczną w stosunku do komórek nowotworowych ($EC_{50}(A549) = 28,52 \mu M$). Na drodze metatezy z zamknięciem pierścienia w sferze koordynacyjnej żelaza otrzymałam *ansa*-ferrocen, który poddałam formylowaniu do aldehydu i przekształciłam do pochodnej uracylowej (\pm)-**139**. Związek z mostkiem węglowym wykazywał jeszcze większą aktywność przeciwnowotworową w badaniach *in-vitro* ($EC_{50}(MCF-7) = 29 \mu M$).

Trzecia grupa otrzymanych przeze mnie związków obejmowała pochodne aminoallilowe: monopodstawione, 1,1'-dipodstawione, oraz związki *ansa*-ferrocenu. Badania biologiczne wyselekcjonowanych z tego obszaru pochodnych ferrocenyliowych wykazały aktywność pomimo braku w ich budowie fragmentów strukturalnych istotnych biologicznie, takich jak aminokwas lub uracyl. W tym przypadku również związki z mostkiem węglowym ((\pm)-**146a** i (\pm)-**146b**) okazały się bardziej aktywne od pochodnych bez mostka, jednak *aza-ansa*-ferrocen **152** nie wykazywał właściwości biologicznych. Należy zatem uznać, że mostek węglowy pochodzący z metatezy z zamknięciem pierścienia w sferze koordynacyjnej żelaza może zwiększać aktywność biologiczną pochodnych ferrocenyliowych. Przeprowadzając reakcję aminowania redukcyjnego 1,1'-dialdehydu ferrocenowego otrzymałam oprócz oczekiwanej dipodstawionej pochodnej związku, w których przy jednym pierścieniu cyklopentadienylowym

znajduje się amina natomiast przy drugim pozostaje grupa karbonylowa. Tego typu produkty można dalej sfunkcjonalizować, otrzymując w prosty sposób ferrocen z różnymi podstawnikami przy każdym pierścieniu. 1,1'-Dipodstawione pochodne aminoallilowe zbadalam pod kątem przydatności w reakcjach metatezy z zamknięciem pierścienia. Ze względu na możliwość koordynowania atomu azotu do centrum metalicznego katalizatora Grubbsa reakcja ta jest wyzwaniem i zachodzi jedynie dla pochodnej fenylovej.

5. Część eksperymentalna

5.1. Informacje ogólne

Wszystkie reakcje były wykonywane w atmosferze gazu obojętnego z wykorzystaniem technik Schlenka. Rozpuszczalniki zostały oczyszczone standardowymi metodami.¹⁹² AlCl₃ został przesublimowany pod próżnią. Zabezpieczony uracyl **115**,¹³² 3-(2-azydoetylo)uracyl (**11**),¹⁴⁰ chlorowodorki estrów metylowych aminokwasów: **116a**,¹⁹³ **116b**,¹⁹⁴ **116c**,¹⁹⁵ **116d**¹⁹⁴ oraz 1,1'-diallilferrocen (**127**),¹⁴⁴ 1,1'-(2-buten-1,4-diylo)ferrocen (**128**),¹⁴³ ferrocenylometanol,¹⁷⁴ azydometylferrocen (**134**) oraz ¹⁹⁶ 3-propargilouracyl (**135**)¹⁹⁷ zostały zsyntetyzowane według literaturowych metod. Aldehydy **22**, **33**, bromek propargilu **4b** (80% roztwór w toluenie, Aldrich), NaBH₄, chlorek chloroacetylu, askorbinian sodu, CuSO₄ × 5H₂O, DMSO (Sigma), alliloamina, N-allilometyloamina, N-alliloanilina, Boc₂O, roztwór HCl w eterze zostały użyte bez dodatkowego oczyszczania. Rozpuszczalniki do chromatografii zostały zakupione w firmie Chempur. Chromatografię kolumnową wykonano na SiO₂ (200-400, Merck). TLC wykonano na wstępnie powlekanym żelu krzemionkowym Merck 60 F254. Widma NMR zostały zarejestrowane na spektrometrach Varian NMR System 500 MHz lub NMR Varian Mercury 400 MHz w temperaturze otoczenia. ESI MS uzyskano na spektrometrach Q-TOF Premier lub Thermo Q Exactive (TOF HR MS). Analizy elementarne mierzono na analizatorze Elementar CHNS (model Vario EL III). Zadowolających analiz pierwiastkowych nie można było uzyskać dla związków wyizolowanych jako oleje. Widma UV/Vis zostały zarejestrowane na spektrofotometrze Hitachi Model U-2800. Chiralne HPLC zostało wykonane na kolumnie Chiralcel OD-H (4.6 mm × 250 mm). Pomiary dyfrakcji rentgenowskiej wszystkich związków przeprowadzono na aparacie Rigaku Oxford Diffraction SuperNova na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w Grupie Badawczej Dynamiki Strukturalnej.

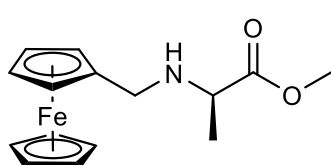
5.2. Procedury otrzymywania związków

Ogólna procedura aminowania reducyjnego aldehydu ferrocenowego (**35**) estrami metylowymi aminokwasów **116a-116d**.

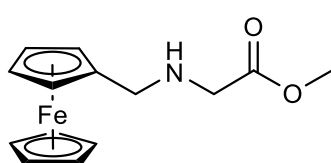
Naczynie Schlenka zostało wysuszone pod próżnią, napełnione argonem, zaopatrzone w element mieszający i niewielką ilość sit molekularnych 4Å. Aldehyd **35** (2,34 mmol, 1 eq.) rozpuszczono w suchym CH₂Cl₂ (25 mL). Do mieszaniny dodano chlorowodorek estru metylowego **116** (2,81 mmol, 1.2 eq.) oraz NEt₃ (0,38 mL, 1,2 eq.). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Postęp reakcji monitorowana za pomocą

chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Następnie sita molekularne zostały usunięte przez filtrację, a rozpuszczalnik został odparowany.

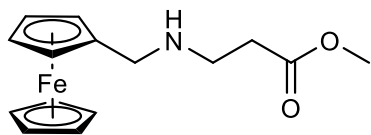
Pozostałość rozpuszczono w metanolu (25 mL), schłodzono do temperatury 0 °C i poddano działaniu NaBH₄ (0,11 g, 2,81 mmol, 1,2 eq.). Po mieszanii przez 30 minut w temperaturze 0 °C. Dodano nasycony, wodny roztwór NaHCO₃ (50 mL) i mieszaninę ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, a po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczano na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym używając mieszaniny heksan : octan etylu (2,5:1) jako eluenta.



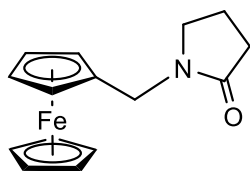
Związek **113a**: otrzymany z **35** (0,5 g, 2,34 mmol) i chlorowodoru estru metylowego L-alaniny **116a** (0,39 g, 2,81 mmol), NEt₃ (0,38 mL, 0,28 g, 2,73 mmol) w dichlorometanie (23 mL) i NaBH₄ (0,11 g, 2,81 mmol) w metanolu (25 mL). Wydajność: 0,60 g, 85%, pomarańczowy olej. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,82 (bs, 1H, NH), 3,41 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, Fc-CH₂), 3,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH), 3,48 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, Fc-CH₂), 3,74 (s, 3H, O-CH₃), 4,08–4,11 (m, 2H, C₅H₄), 4,14 (s, 5 H, C₅H₅), 4,16 (m, 1H, C₅H₄), 4,21 (m, 1H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19,37 (CH₃), 47,25 (N-CH₂), 52,11 (N-CH), 56,24 (O-CH₃), 68,06 (C₅H₄), 68,09 (C₅H₄), 68,31 (C₅H₄), 68,69 (C₅H₅), 68,78(C₅H₄), 86,35 (C₅H₄), 176,36 (C=O) (dane zgodne z literaturą).⁵⁸



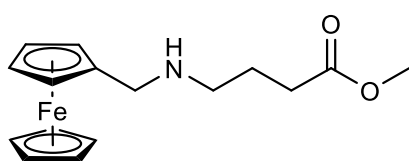
Związek **113b**: otrzymany z **35** (1,00 g, 4,67 mmol) i chlorowodoru estru metylowego glicyny **116b** (0,70 g, 5,58 mmol), NEt₃ (0,80 mL, 0,58 g, 5,74 mmol) w chloroformie (40 mL) i NaBH₄ (0,22 g, 5,62 mmol) w metanolu (50 mL). Wydajność: 1,18 g, 89%, pomarańczowy olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,32 (bs, 1H, NH), 3,45 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,53 (s, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, O-CH₃), 4,11 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄), 4,15 (s, 5H, C₅H₅), 4,18–4,21 (m, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 48,39 (CH₂), 50,13 (CH₂), 51,75 (O-CH₃), 67,81 (C₅H₄), 68,20 (C₅H₄), 68,41 (C₅H₅), 86,16 (C₅H₄), 172,97 (C=O); ESI MS: *m/z* = 287,1 (M⁺, 50%), 199,0 (100%), HR MS dla C₁₄H₁₇FeNO₂ *m/z* = obliczono 287,06032; otrzymano *m/z* = 287,06023 (M⁺) (dane zgodnie z literaturą).⁵⁶



Związek **113c**: Otrzymany z **35** (0,50 g, 2,34 mmol), chlorowodoru estru metylowego β -alaniny **116c** (0,39 g, 2,79 mmol), NEt_3 (0,40 mL, 0,29 g, 2,87 mmol) w chloroformie (25 mL) i NaBH_4 (0,11 g, 2,81 mmol) w metanolu (25 mL). Wydajność: 0,52 g, 75%, pomarańczowy olej. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,69 (bs, 1H, NH), 2,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2), 2,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2), 3,54 (s, 2H, Fc- CH_2), 3,70 (s, 3H, O- CH_3), 4,12 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,14 (s, 5H, C_5H_5), 4,20 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C_5H_4); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 33,97 (CH_2), 44,41 (CH_2), 48,68 (CH_2), 51,69 (O- CH_3), 67,96 (C_5H_4), 68,45 (C_5H_5), 69,88 (C_5H_4), 84,79 (C_5H_4), 172,88 (C=O); ESI MS: $m/z = 301,1$ (M^+ , 30%), 199,0 (100%). HR MS dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FeNO}_2$ $m/z =$ obliczono 301,07597; otrzymano 301,07582 (M^+).

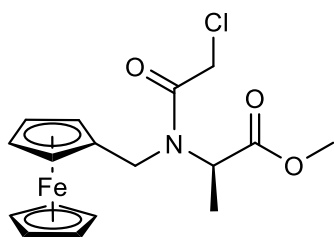


Związek **117**: Otrzymany z **35** (1,00 g, 4,40 mmol) w CH_2Cl_2 (20 mL), chlorowodoru estru metylowego kwasu γ -aminomasłowego **116d** (0,75 g, 4,80 mmol), NEt_3 (0,90 mL) i NaBH_4 (0,11 g, 2,81 mmol) w metanolu (20 mL) zgodnie z ogólną procedurą po chromatografii kolumnowej na SiO_2 ; pomarańczowe ciało stałe, wydajność 0,49 g, 37%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,88–1,95 (m, 2H, CH_2), 2,34 (m, 2H, CH_2), 3,26–3,22 (m, 2H, CH_2), 4,12 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,16 (s, 5H, C_5H_4), 4,19 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,22 (s, 2H, Fc- CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 17,50 (CH_2), 31,03 (CH_2), 42,02 (CH_2), 46,44 (CH_2), 68,23 (C_5H_4), 68,63 (C_5H_5), 69,24 (C_5H_4), 82,40 (C_5H_4), 174,14 (C=O); HR MS dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FeNO}$: $m/z =$ obliczono 283,06541; otrzymano 283,06507 (M^+). Analiza elementarna: obliczono (%) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FeNO}$: C 63,63, H 6,05, N 4,94; otrzymano: C 63,14, H 5,27, N 4,83.

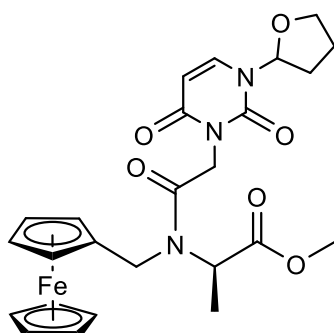


Związek **113d**: Otrzymano z **35** (0,90 g, 4,67 mmol) w CH_2Cl_2 (20 mL), chlorowodoru estru metylowego kwasu γ -aminomasłowego **116d** (0,74 g, 4,80 mmol), NEt_3 (0,80 mL) zgodnie z ogólną procedurą. Po pierwszym etapie, pozostałość została rozpuszczona w metanolu (20 mL), schłodzona do 0°C i poddana działaniu NaBH_4 (0,11 g, 2,81 mmol, 1,2 eq.). Po mieszanii przez 30 minut w temperaturze 0°C dodano nasycony, wodny roztwór NaHCO_3 (50 mL) z lodem, a mieszaninę ekstrahowano zimnym CH_2Cl_2 (3×15 mL) i przemyto wodą z lodem. Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym CaSO_4 . Rozpuszczalnik usunięto pod próżnią otrzymując **113d** (1,33 g, 4,21 mmol, 90%, pomarańczowy olej). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,32 (m, 2H, CH_2), 1,53 (bs, 1H, NH), 2,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H,

CH₂), 2,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,51 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,67 (s, 3H, O-CH₃), 4,10 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄), 4,12 (s, 5H, C₅H₅), 4,17 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25,09 (CH₂), 31,85 (CH₂), 48,51 (CH₂), 48,74 (CH₂), 51,54 (O-CH₃), 67,78 (C₅H₄), 68,38 (C₅H₅), 68,41 (C₅H₄), 86,51 (C₅H₄), 173,97 (C=O); ESI MS: *m/z* = 316,1 ([M+H]⁺, 100%), 183,1 (65%), 199,0 (75%). HR MS dla C₁₆H₂₂FeNO₂ *m/z* = obliczono 316.09945; otrzymano 316.09922 ([M+H]⁺).



Synteza związku **118** - Reakcja **113a** z chlorkiem chloroacetylu (**114b**): W lodowatej kolbie **113a** (0,54 g, 1,60 mmol) rozpuszczono w CH₂Cl₂ (11 mL) i dodano NEt₃ (0,35 mL, 0,25 g, 2,47 mmol, 1,5 eq.). Chlorek chloroacetylu **114b** (0,15 mL, 0,213 g, 1,89 mmol, 1,2 eq.) powoli dodawano do roztworu i mieszano przez 1 godz. w temperaturze pokojowej. Otrzymaną zawiesinę przefiltrowano, a rozpuszczalnik odparowano, pozostawiając stałą pozostałość. Surowy produkt został oczyszczony przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym heksanem: octanem etylu (2:1). Jako pierwszy został wymyty związek **118**: pomarańczowe ciało stałe, wydajność: 0,31 g (0,80 mmol, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 3,54 (s, 2H, CH₂-Cl), 3,65 (s, 3H, O-CH₃), 4,11-4,28 (m, 9H, C₅H₅ + C₅H₄), 4,32-4,52 (m, 3H, Fc-CH₂ i CH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14,72 (CH₃), 41,69 (CH₂), 47,81 (CH₂), 52,36 (CH), 54,71 (O-CH₃), 68,43 (C₅H₄), 68,81 (C₅H₅), 69,22 (C₅H₄), 82,19 (C₅H₄), 165,89 (C=O), 171,43 (C=O); ESI MS: *m/z* = 377,0 (M⁺, 100%), 199,0 (60%). HR MS dla C₁₇H₂₀ClFeNO₃: *m/z* = obliczono 377.04752; otrzymano 377.04742 (M⁺). Druga wymyta frakcja została zidentyfikowana jako amina **113a**.

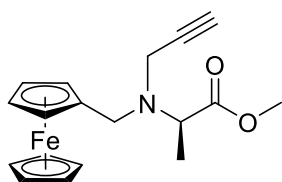


Synteza związku **120** - Reakcja **118** z zabezpieczonym uracylem **119**: W kolbie Schlenka wysuszonej w próżni i wypełnionej argonem, rozpuszczono związek **119** (50 mg, 0,27 mmol, 1 eq.) w DMF (2,0 mL) i dodano NaH (8,0 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq.). Po 30 min dodano **118** (0,125 g, 0,33 mmol, 1,2 eq.). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 dzień i monitorowano za pomocą TLC. Reakcję zakończono przez rozcieńczenie octanem etylu (15 mL), przemyto wodą (15 mL) i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik usunięto pod próżnią, pozostawiając 0,20 g żółtej substancji stałej. Oczyszczanie przeprowadzono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym eluentem w składzie: chloroform : metanol (95:5). Wymyto jedną barwną frakcję (pozostałe związki nie

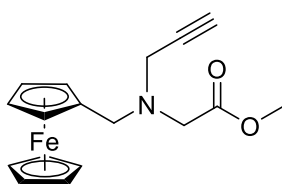
zostały wymyte z kolumny). Z tej frakcji uzyskano żółte ciało stałe (0,020 g) i podjęto kilka prób krystalizacji (z CH₂Cl₂, toluenu, heksanu, eteru dietylowego). Nie było możliwe zadowalające oczyszczenie produktu **120**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,31 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CH₃), 1,93 (bs, 4H, 2 x CH₂ tetrahydrofuranyl), 2,88 (s, 2H, CH₂), 2,95 (s, 2H, CH₂), 3,59 (s, 3H, O-CH₃), 3,98 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,16 (m, 9H, C₅H₅+C₅H₄), 4,46 (m, 2H, CH₂ tetrahydrofuranyl), 5,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, CH uracyl), 5,99 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, N-CH tetrahydrofuranyl), 7,34 (m, 1H, CH uracyl); HR MS dla C₂₅H₂₉FeN₃O₆: *m/z* = obliczono 523.14003; otrzymano 523.13930 (M⁺).

Ogólna procedura reakcji **113a-113d** z bromkiem propargilu (**114c**):

W kolbie Schlenka suszonej pod próżnią i wypełnionej argonem, rozpuszczono związek **113** (1,11 mmol, 1 eq.) rozpuszczono w acetonitrylu (20 mL) i dodano K₂CO₃ (2,22 mmol, 2 eq.). Powoli dodawano roztwór **114c** w toluenie o (1,33 mmol, 1,2 eq.). Reakcję mieszało w temperaturze pokojowej i monitorowano za pomocą TLC (heksan: octan etylu 1:1). Reakcję zakończono przez rozcieńczenie wodą destylowaną (30 mL) i ekstrahowano octanem etylu (3 × 30 mL). Ekstrakty organiczne połączono, wysuszono bezwodnym Na₂SO₄ i przefiltrowano przez cienką warstwę żelu krzemionkowego. Rozpuszczalnik usunięto pod próżnią, otrzymując pomarańczową pozostałość.

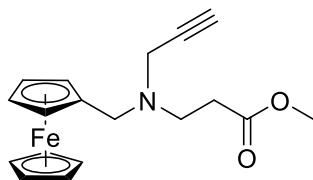


Związek **121a**: Otrzymany z **113a** (600 mg, 1,99 mmol) i **114c** (284 mg, 2,38 mmol) w acetonitrylu (30 mL) po 1 tygodniu mieszania. Wydajność: 460 mg, 68% czerwono-pomarańczowego oleju. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,23 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, ≡CH), 3,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂), 3,53 – 3,56 (nakładające się d i q, 2H, Fc-CH₂+CH), 3,64 (d, *J* = 10 Hz, 1H, Fc-CH₂) 3,72 (s, 3H, O-CH₃), 4,09–4,11 (m, 2H, C₅H₄), 4,12 (s, 5H, C₅H₅), 4,23 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15,84 (CH₃), 38,74 (CH), 50,12 (CH₂), 51,53 (CH₂), 59,05 (O-CH₃), 67,92 (C₅H₄), 68,25 (C₅H₄), 68,51 (C₅H₅), 69,82 (C₅H₄), 70,14 (C₅H₄), 72,74 (C≡C), 79,51 (C≡C), 83,31 (C₅H₄), 174,23 (C=O). HR MS dla C₁₈H₂₁FeNO₂: *m/z* = obliczono 339.09162; otrzymano 339.09167 (M⁺).



Związek **121b**: Otrzymany z **113b** (1,18 g, 4,11 mmol) i **114c** (0,55 mL, 4,92 mmol) z K₂CO₃ (0,307 g, 2,22 mmol) w acetonitrylu (20 mL) po 3 godzinach. Wydajność: 1,0 g, 3,07 mmol, 75%, pomarańczowy olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,26 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, ≡CH), 3,34 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, CH₂), 3,58 (s, 2H, CH₂), 3,69 (s, 3H,

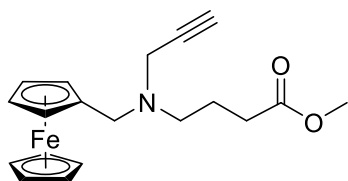
O-CH₃), 4,11 (s, 5H, C₅H₅), 4,15 – 4,13 (m, 2H, C₅H₄), 4,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 42,19 (CH₂), 51,63 (CH₂), 53,09 (CH₂), 53,66 (O-CH₃), 68,26 (C₅H₄), 68,55 (C₅H₅), 70,13 (C₅H₄), 73,60 (C≡C), 78,46 (C≡C), 82,33 (C₅H₄), 171,19 (C=O). ESI MS *m/z* = 325,1 (M⁺, 13%), 199,0 (100%). HR MS dla C₁₇H₁₉FeNO₂: *m/z* = 325,07597; otrzymano *m/z* = 325,07565 (M⁺).



Związek **121c**: Otrzymano z **113c** (0,56 g, 1,86 mmol) i **114c** (0,20 mL, 0,267 g, 2,24 mmol) w acetonitrylu (10 mL) po 3 godzinach.

Wydajność: (0,60 g, 1,77 mmol), 99%, pomarańczowy olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,23 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH),

2,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 3,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂), 3,45 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,66 (s, 3H, O-CH₃), 4,10 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H, C₅H₄), 4,12 (s, 5H, C₅H₅), 4,20 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33,01 (CH₂), 41,09 (CH₂), 48,68 (CH₂), 51,58 (CH₂), 52,89 (O-CH₃), 68,09 (C₅H₄), 68,51 (C₅H₅), 69,98 (C₅H₄), 73,20 (C≡C), 78,50 (C≡C), 83,00 (C₅H₄), 172,73 (C=O); ESI MS *m/z* = 340,1 ([M+H]⁺, 60%), 199,0 (100%); HR MS dla C₁₈H₂₂FeNO₂: *m/z* = 340,09945; otrzymano *m/z* = 340,09917 ([M+H]⁺).



Związek **121d**: Otrzymano z **113d** (0,50 g, 1,59 mmol) i **114c**

(0,21 mL, 0,23 g, 1,90 mmol) w acetonitrylu (20 mL) po 3 godzinach mieszania. Wydajność: 84%, pomarańczowy olej

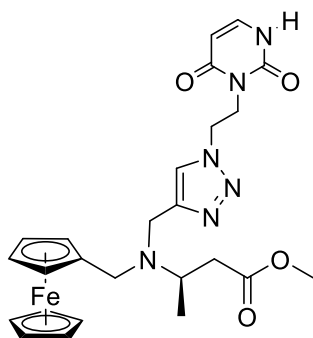
(0,47 g, 1,30 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,73

(m, 2H, CH₂), 2,32 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 2,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 2,57 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂), 3,46 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,66 (s, 3H, O-CH₃), 4,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄), 4,12 (s, 5H, C₅H₅), 4,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H, C₅H₄); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 38,74 (CH₂), 50,12 (CH₂), 51,54 (CH₂), 59,05 (CH₂), 67,92 (CH₂), 68,25 (O-CH₃), 68,51 (C₅H₅), 69,82 (C₅H₄), 70,14 (C₅H₄), 72,75 (C≡C), 79,50 (C≡C), 83,31 (C₅H₄), 174,22 (C=O); HR MS dla C₁₉H₂₄FeNO₂: *m/z* = obliczono 354.11510; otrzymano 354.11470 ([M+H]⁺).

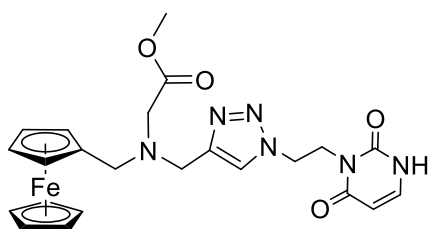
Ogólna procedura reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji katalizowanej miedzią związku **121** i 3-(2-azydoetylo)uracylu (**122**)

Naczynie Schlenka wysuszono pod próżnią, napełniono argonem, umieszczono element mieszający, dodano roztwór THF (3,0 mL) oraz związek **122** (0,21 mmol, 1,0 eq.). Dodano roztwór CuSO₄ × 5H₂O (0,011 mmol, 0,05 eq) i askorbinianu sodu (0,63 mmol, 0,3 eq.) w 3,0 mL wody destylowanej i odgazowano przez 10 min pod argonem. Dodano związek **121** (0,27

mmol, 1,3 eq.) i mieszano w ciemności w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Do mieszaniny reakcyjnej dodano CH₂Cl₂ (8,0 mL) i przemyto trzykrotnie wodą, wysuszone nad bezwodnym MgSO₄, a rozpuszczalniki odparowano pod próżnią, pozostawiając pomarańczowe ciało stałe. Produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym za pomocą mieszaniny chloroform : metanol (95:5).

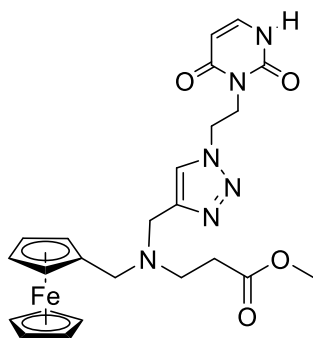


Związek **123a**: Otrzymany z **121a** (0,120 g, 0,36 mmol) i **122** (0,050 g, 0,28 mmol) z CuSO₄ × 5H₂O (0,0035 g, 0,014 mmol) i askorbinianem sodu (0,0166 g, 0,084 mmol) w THF (9,0 mL). Wydajność: 98,0 mg, 69%, żółta półstała. $[\alpha]_D^{25} = -29,6$ (c = 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 3,40– 3,64 (m, 3H, Fc-CH₂ + CH), 3,69 (s, 3H, O-CH₃), 3,87 (dd, J = 14,8, 11,3 Hz, 2H, CH₂), 4,12 (s, C₅H₅ i nakładające się na siebie dwa m C₅H₄, 9H), 4,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H, CH₂), 4,36 (td, J = 5,9, 1,3 Hz, 2H, CH₂), 4,62 (td, J = 6,0, 3,6 Hz, 2H, CH₂), 5,68 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H, CH uracyl), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H, CH uracyl), 7,42 (s, 1H, CH triazol), 8,93 (bs, 1 H, NH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15,08 (CH₃), 29,67 (CH), 39,83 (CH₂), 45,22 (CH₂), 47,37 (CH₂), 50,53 (CH₂), 57,45 (O-CH₃), 67,78 (C₅H₄), 68,01 (C₅H₄), 68,54 (C₅H₅), 69,68 (C₅H₄), 70,09 (C₅H₄), 83,68 (C₅H₄), 101,07 (CH uracyl), 123,33 (CH triazol), 139,59 (CH uracyl), 147,18 (C triazol), 151,82 (C=O uracyl), 163,05 (C=O uracyl), 174,46 (C=O); UV/Vis: (CH₂Cl₂, λ_{max} (nm)(ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹) = 438 (163); ESI MS m/z = 199,0 (20%), 216,0 (100%), 323,1 (45%), 521,2 ([M+H]⁺, 70%). HR MS dla C₂₄H₂₉FeN₆O₄: m/z obliczono 521.15942; otrzymano 521.16001 ([M+H]⁺). Analiza elementarna obliczono (%) dla C₂₄H₂₈FeN₆O₄ × H₂O: C 53,53, H 5,58, N 15,61; otrzymano C 53,43, H 5,60, N 15,36.



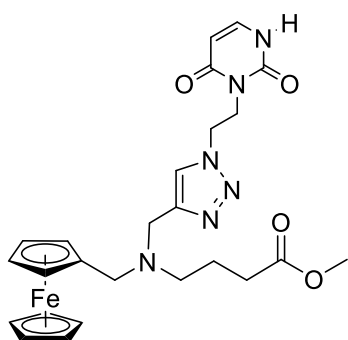
Związek **123b**: otrzymany z **121b** (0,0884 g, 0,27 mmol) i **122** (0,038 g, 0,21 mmol) z CuSO₄ × 5H₂O (0,0010 g, 0,21 mmol) i askorbinianem sodu (0,0124 g, 0,063 mmol) w etanolu (3,0 mL). Wydajność: 80 mg, 0,15 mmol, 80%, żółte ciało stałe. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3,25 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,69 (s, 3H, O-CH₃), 3,82 (s, 2H, N-CH₂), 4,11 (s, C₅H₅, nakładające się na dwa m C₅H₄, 9H), 4,19 (s, 2H, N-CH₂), 4,36 (t, J = 5,4 Hz, 2H, CH₂), 4,66 (t, J = 5,3 Hz, 2H, CH₂), 5,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH uracyl), 7,22 (dd, J = 3,4, 7,5 Hz, 1H, CH uracyl), 7,52 (s, 1H, CH triazol), 9,30 (bs, 1H, NH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 39,85 (CH₂), 47,52 (CH₂), 48,08 (CH₂), 51,63 (CH₂), 52,74 (CH₂), 53,43 (O-CH₃), 68,33 (C₅H₄),

68,60 (C₅H₅), 70,32 (C₅H₄), 81,61 (C₅H₄), 100,83 (CH uracyl), 123,93 (CH triazol), 139,80 (CH uracyl), 147,15 (triazol), 151,64 (C=O uracyl), 163,13 (C=O uracyl), 172,05 (C=O). UV/Vis: (CH₂Cl₂, λ_{max} (nm) (ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹) = 438 (205). HR MS dla C₂₃H₂₇FeN₆O₄ *m/z* obliczono = 506,13595; otrzymano *m/z* = 506,13626 ([M+H]⁺). Analiza elementarna obliczono (%) dla C₂₃H₂₆FeN₆O₄ × H₂O: C 52,77, H, 5,35, N 16,06; otrzymano C 52,27, H 5,35, N 16,30.



Związek **123c**: Otrzymany z **121c** (0,123 g, 0,36 mmol) i **122** (0,050 g, 0,28 mmol) z CuSO₄ × 5H₂O (0,0035 g, 0,014 mmol) i askorbinianem sodu (0,0166 g, 0,084 mmol) w THF (9,0 mL). Wydajność: 70 mg, 37%, żółte ciało stałe. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, N-CH₂), 2,66 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, N-CH₂), 3,56 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,67 (s, 2H, N-CH₂), 4,11 (s, 5H, C₅H₅), 4,12 (s, 2H, C₅H₄), 4,20 (s,

2H, C₅H₄), 4,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 4,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 5,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH uracyl), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH uracyl), 7,45 (s, 1H, CH triazol), 9,31 (bs, 1H, NH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32,64 (CH₂), 39,67 (CH₂), 47,37 (CH₂), 47,74 (CH₂), 48,11 (CH₂), 51,70 (CH₂), 52,92 (O-CH₃), 68,07 (C₅H₄), 68,50 (C₅H₅), 70,17 (C₅H₄), 82,37 (C₅H₄), 100,94 (CH uracyl) 123,30 (CH triazol), 139,49 (CH uracyl), 145,33 (C triazol), 151,61 (C=O uracyl), 163,21 (C=O uracyl), 173,58 (C=O); UV/Vis: (CH₂Cl₂, λ_{max} (nm) (ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹) = 438 (170). ESI MS *m/z* = 521,2 (M⁺, 100%). HR MS dla C₂₄H₂₉FeN₆O₄: *m/z* obliczono 521.15942; otrzymano 521.15943 ([M+H]⁺). Analiza elementarna obliczono (%) dla C₂₄H₂₈FeN₆O₄ × 0,5 H₂O: C 54,42, H 5,10, N 15,87; otrzymano C 54,35, H 5,47, N 15,70.

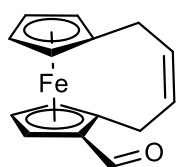


Związek **123d**: Otrzymany z **121d** (0,130 g, 0,36 mmol) i **122** (0,050 g, 0,28 mmol) z CuSO₄ × 5H₂O (0,0035 g, 0,014 mmol) i askorbinianem sodu (0,0166 g, 0,084 mmol) w THF (9,0 mL). Wydajność: 80 mg, 0,15 mmol, 55%, pomarańczowe ciało stałe. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,75 (bs, 2H, CH₂), 2,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,36 (bs, 2H, CH₂), 3,54 (bs, 2H, Fc-CH₂), 3,66 (s, 3H, O-CH₃), 4,10 (s, C₅H₅ nakładające się na

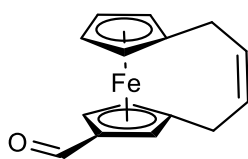
dwa m C₅H₄, 9H), 4,19 (bs, 2H, CH₂), 4,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 4,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 5,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CH, uracyl), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH uracyl), 7,46 (s, 1H, CH triazol), 8,94 (bs, 1H, NH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20,07 (CH₂), 24,04 (CH₂), 31,10 (CH₂), 40,62 (CH₂), 47,62 (CH₂), 48,49 (CH₂), 49,64 (CH₂), 50,05 (O-CH₃), 69,22

(C₅H₄), 70,04 (C₅H₅), 71,54 (C₅H₄), 87,53 (C₅H₄), 101,15 (uracyl CH), 101,73 (triazol CH), 139,49 (uracyl CH), 139,97 (triazol C), 151,93 (C = O uracyl), 163,47 (C = O uracyl), 173,31 (C = O); UV/Vis: (CH₂Cl₂, λ_{max} (nm) (ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹) = 438 (148). HR MS dla C₂₅H₃₁FeN₆O₄: *m/z* obliczono 535.17507; otrzymano 535.17560 ([M+H]⁺). Analiza elementarna obliczono (%) dla C₂₅H₃₀FeN₆O₄ × 2 CH₃OH: C 54.19, H 6.40, N 14.04; otrzymano C 54.47, H 5.89, N 14.02.

Synteza (±)-**129** i (±)-**130**. Ortomrówczan trietylu (1,68 mL, 9,90 mmol) i świeżo sublimowany AlCl₃ (2,26 g, 16,95 mmol) dodano do roztworu związku **128** (390 mg, 1,64 mmol) w suchym toluenie (15 mL) w temperaturze 0 °C. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, a następnie wleto do lodowatego, nasyconego, wodnego roztworu Na₂S₂O₃ (80 mL). Rozdzielono fazy i fazę wodną wyekstrahowano eterem dietylowym. Połączone fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano do sucha, otrzymując pomarańczowy olej. Rozpuszczono go w heksanie i oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan : octan etylu 5:1). Pierwsza frakcja została zidentyfikowana jako substrat **128**; następnie wymyto związek (±)-**130** (izomer 1,2): czerwone ciało stałe, wydajność 84,0 mg (0,31 mmol, 19%).

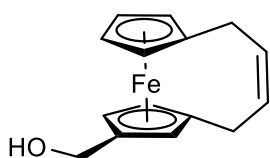


Związek (±)-**130** (izomer 1,2) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,89–2,94 (m, 1H, CH₂–CH=), 2,98–3,05 (m, 2H, CH₂–CH=), 3,63 (ddd, *J* = 15,3 Hz, 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H, CH₂–CH=), 3,96–3,97 (m, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,00–4,01 (m, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,20–4,22 (m, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,24–4,25 (m, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,44 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,45 (app. s, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,65 (dd, *J* = 2,6 Hz, 1,5 Hz, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 6,02–6,07 (m, 1H, CH=), 6,13–6,18 (m, 1H, CH=), 10,09 (s, 1H, CHO); ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,2 (CH₂–CH=), 23,9 (CH₂–CH=), 68,0 (C₅H₃/C₅H₄), 69,6 (C₅H₃/C₅H₄), 70,3 (C₅H₃/C₅H₄), 71,4 (C₅H₃/C₅H₄), 72,1 (C₅H₃/C₅H₄), 73,7 (C₅H₃/C₅H₄), 89,2 (C₅H₃/C₅H₄), 89,7 (C₅H₃/C₅H₄), 130,2 (CH=CH), 130,8 (CH=CH), 194,3 (C=O); FT-IR (KBr) ν: 1658 cm⁻¹ (C=O). HRMS (ESI): *m/z* otrzymano dla C₁₅H₁₅FeO [M+H]⁺ 267,04643 (obliczono 267,04668). Analiza elementarna: otrzymano (%) C, 67,93; H, 5,24; obliczono dla C₁₅H₁₄FeO: C, 67,70; H, 5,30%. Chiralne HPLC (Chiralcel AD-H, n-heksan : EtOH 98 : 2, 0,4 mL min⁻¹) R_t = 23,60 min (48,8%), 24,74 min (51,2%).

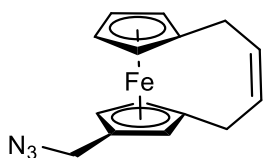


Związek (±)-**129** (izomer 1,3) został wymyty jako trzecia barwna frakcja: czerwone ciało stałe, wydajność: 207,0 mg (0,78 mmol, 47%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,84 (ν_A) i 2,91 (ν_B) (część AB układu ABX, *J*_{AX} = 8,0 Hz, *J*_{BX} = 7,5 Hz, *J*_{AB} = 15,0, 2H, CH₂–CH=), 3,03 (ν_A) i 3,08 (ν_B) (część AB układu

ABX, $J_{AX} = 7,5$ Hz, $J_{BX} = 7,5$ Hz, $J_{AB} = 15,0$, 2H, tt, $-\text{CH}=\text{}$), 4,01–4,02 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,16–4,17 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,26–4,27 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,28–4,29 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,48 (dd, $J = 2,5$ Hz, 1,4 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,65 (dd, $J = 2,6$ Hz, 1,3 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,70–4,71 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 5,99–6,10 (m, 2H, pokrywające się z częścią X dwóch układów ABX, $\text{CH}=\text{}$), 9,83 (s, 1H, CHO); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 23,7 ($\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 24,1 ($\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 68,8 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 69,3 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 69,39 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 69,43 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 69,5 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 71,0 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 73,7 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 89,2 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 130,2 ($\text{CH}=\text{CH}$), 130,5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 193,1 (C=O); FT-IR (KBr) ν : 1658 cm^{-1} (C=O). HRMS (ESI): m/z otrzymano dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FeO}$ [M^+H] $^+$ 267,04635 (obliczono 267,04668). Analiza elementarna: otrzymano (%) C, 68,18; H, 5,27; obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FeO}$: C, 67,70; H, 5,30 %. Chiralne HPLC (Chiralcel OD-H, n-heksan : 2-propanol 95 : 5, 0,8 mL min^{-1}) $R_t = 20,68$ min (49,9%), 26,19 min (50,1%)

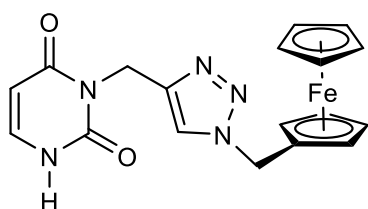


Synteza alkoholu (\pm)-**137**. Aldehyd (\pm)-**129** (100,0 mg, 0,376 mmol) rozpuszczono w THF (3,0 mL), następnie dodano metanol (70 μl) i borowodurek sodu (5,0 mg, 0,132 mmol). Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po 24 godzinach ponownie dodano metanol (70 μl) i borowodurek sodu (5,0 mg, 0,132 mmol) i mieszaninę mieszano aż do pełnego przereagowania substratu, co oceniono na podstawie TLC (kolejne 24 godziny). Dodano nasycony wodny roztwór NH_4Cl (50 mL), mieszaninę rozcieńczono octanem etylu i wodą i wyekstrahowano octanem etylu. Fazę organiczną przemyto wodą i osuszono nad MgSO_4 . Roztwór odparowano do sucha i wyodrębniono (\pm)-**137** w postaci żółtego, lepkiego oleju (80,5 mg, 0,300 mmola, wydajność 80%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,41 (bs, 1H, OH), 2,91 (bs, 4H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 3,97 (bs, 1H, C_5H_3 lub C_5H_4), 4,08–4,21 (m, 8H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$ i CH_2OH), 5,97–6,05 (m, 2H, $\text{CH}=\text{}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 23,9 ($\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 24,0 ($\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 60,4 (CH_2OH), 67,3 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 67,8 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,2 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,4 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,7 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 88,3 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 88,5 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 130,4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 130,6 ($\text{CH}=\text{CH}$); HRMS (ESI): m/z Znaleziono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}^{56}\text{FeO}$ [M] $^+$ 268.05432 (obliczono 268.05451). Analiza elementarna: otrzymano C 66,93; H 5,59, obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeO}$: C 67,21; H 5,97%.

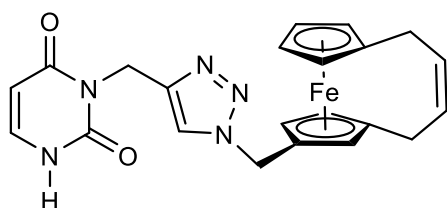


Synteza azydku (\pm)-**138**. Alkohol (\pm)-**137** (100,0 mg, 0,373 mmol), azydek sodu (145,0 mg, 2,230 mmol) i lodowaty kwas octowy (5,0 mL) umieszczono w kolbie i mieszano w temperaturze 50 $^\circ\text{C}$ przez 3 godziny, następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dichlorometanem (5,0 mL) i nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 (50 mL). Fazy rozdzielono, fazę wodną dwukrotnie wyekstrahowano dichlorometanem. Połączone fazy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 i

oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan : octan etylu 25:2). Zebrano żółtą frakcję, która zawierała azydek (\pm)-**138**. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymano pomarańczowe ciało stałe. Wydajność: 100,1 mg (0,341 mmol, 91%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2,93–2,95 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{--CH=}$), 3,82–3,84 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 4,03–4,15 (nakładające się m, 8H, $\text{C}_5\text{H}_3, \text{C}_5\text{H}_4$ i CH_2N_3), 6,01–6,04 (m, 2H, CH=); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 23,9 ($\text{CH}_2\text{--CH=}$), 24,0 ($\text{CH}_2\text{--CH=}$), 50,9 (CH_2N_3), 68,0 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,5 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,7 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,8 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 68,9 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 69,9 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 82,0 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 88,2 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 88,5 ($\text{C}_5\text{H}_3/\text{C}_5\text{H}_4$), 130,5 (CH=CH), 130,7 (CH=CH); HRMS (ESI): m/z otrzymano dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{56}\text{FeN}_3$ $[\text{M}]^+$ 293.06073 (obliczono 293.06099). Analiza elementarna: otrzymano C, 61,93; H, 5,09; N, 14,11 %; obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FeN}_3$: C, 61,48; H, 5,16; N, 14,33%.



Synteza **136**. Azydek **134** (105,0 mg, 0,358 mmol) rozpuszczono w THF (8,0 mL) w naczyniu Schlenka i wypełniono argonem. Roztwór $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4,5 mg, 0,018 mmol) i askorbinianu sodu (21,3 mg, 0,011 mmol) w wodzie destylowanej (2,0 mL) dodano do kolby i odgazowano przez 30 minut pod argonem. Dodano związek **135** (70,0 mg, 0,470 mmol) i mieszano w ciemności w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Dodano dichlorometan (15 mL). Mieszaninę reakcyjną przemyto trzykrotnie wodą, suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , a substancje lotne usuwano pod próżnią. Produkt krystalizowano z mieszaniny $\text{CHCl}_3/\text{heksan}$ jako żółte ciało stałe (89,4 mg, 0,202 mmol, wydajność 56%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4,17 (s, 5H, C_5H_5), 4,21 (s, 2H, C_5H_4), 4,28 (s, 2H, C_5H_4), 5,16 (s, 2H, N--CH_2), 5,22 (s, 2H, N--CH_2), 5,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, uracyl), 7,20 (app. t, 1H, uracyl), 7,52 (bs, 1H, CH triazol), 9,31 (bs, 1H, NH) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 35,4 (CH_2), 50,0 (CH_2), 68,9 (C_5H_4), 67,0 (C_5H_5), 69,0 (C_5H_4), 80,8 (C_5H_4), 101,7 (CH uracyl), 122,9 (CH triazol), 139,0 (CH uracyl), 142,8 (C triazol), 152,2 (C=O uracyl), 163,0 (C=O uracyl); HRMS (ESI): m/z otrzymano dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}^{56}\text{FeN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,08004 (obliczono 392,08044).

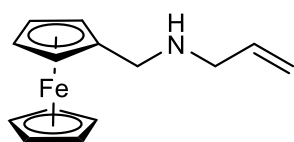


Synteza (\pm)-**139**. Azydek (\pm)-**138** (105,0 mg, 0,358 mmol) rozpuszczono w THF (8,0 mL) w naczyniu Schlenka i wypełniono argonem. Roztwór $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4,5 mg, 0,018 mmol) i askorbinianu sodu (21,3 mg, 0,011 mmol) w wodzie destylowanej (2,0 mL) dodano do kolby i odgazowano przez 30 minut pod argonem. Dodano związek **135** (70,0 mg, 0,470 mmol) i mieszano w ciemności w temperaturze

pokojoyej przez 4 dni. Dodano dichlorometan (15 mL). Mieszaninę reakcyjną przemyto trzykrotnie wodą, suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, a substancje lotne usuwano pod próżnią. Produkt wykrystalizowano z mieszaniny CHCl₃ / heksan jako żółte ciało stałe (89,4 mg, 0,202 mmol, wydajność 56%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H, CH₂-CH=), 3,77–3,79 (m, 1H, C₅H₃), 4,05–4,14 (pięć multipletów, 5H, C₅H₃ i C₅H₄), 4,17 (s, 1H, C₅H₃ lub C₅H₄), 5,15 (s, 2H, N-CH₂), 5,17 (s, 2H, N-CH₂), 5,72 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H, uracyl), 5,99–6,03 (m, 2H, CH=CH), 7,17 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Hz, 1H, uracyl), 7,53 (s, 1H, CH triazol), 9,09 (bs, 1H, NH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,96 (CH₂-CH=), 24,01 (CH₂-CH=), 35,5 (CH₂), 50,1 (CH₂), 68,0 (C₅H₃/C₅H₄), 68,3 (C₅H₃/C₅H₄), 68,6 (C₅H₃/C₅H₄), 68,8 (C₅H₃/C₅H₄), 69,0 (C₅H₃/C₅H₄), 69,2 (C₅H₃/C₅H₄), 70,1 (C₅H₃/C₅H₄), 80,8 (C₅H₃/C₅H₄), 88,3 (C₅H₃/C₅H₄), 88,8 (C₅H₃/C₅H₄), 101,9 (CH uracyl), 122,8 (CH triazol), 130,4 (CH=CH), 130,8 (CH=CH), 138,6 (CH uracyl), 138,6 (C triazol) 151,9 (C=O uracyl), 162,9 (C=O uracyl); HRMS (ESI): *m/z* otrzymano dla C₂₂H₂₁⁵⁶FeN₅O₂ [M]⁺ 443.10403; obliczono 443.10392. Analiza elementarna: otrzymano C, 59.16; H, 5.09; N, 15.10; obliczono dla C₂₂H₂₁FeN₅O₂: C, 59.61; H, 4,78; N, 15,80%.

Ogólna procedura - jednoetapowe aminowanie redukcyjne.

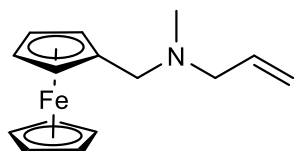
Aldehyd ferrocenowy **35** i alliloaminy **140** (1.3 equiv. dla aldehydu **21** i **129**, 2.3 equiv. dla dialdehydu **33**) umieszczono w naczyniu Schlenka i rozpuszczono w 1,2-dichloroetanie (DCE). Po kilku minutach mieszania dodano NaBH(OAc)₃ (1,3 equiv. dla aldehydu **22** i **129**, 2,3 equiv. dla dialdehydu **33**) i mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji był monitorowany przez TLC. Jeżeli reakcja nie zaszła do końca dodawano dodatkowe porcje alliloaminy i NaBH(OAc)₃, a mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez dodatkowy czas. Po zakończeniu reakcji dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃, otrzymaną mieszaninę ekstrahowano octanem etylu, a fazę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Środek suszący został odfiltrowany na sączku karbowanym, a rozpuszczalnik został usunięty na wyparce obrotowej.



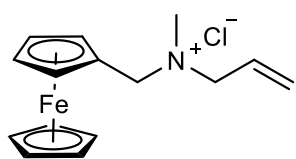
141a otrzymano z aldehydu **35** (300 mg, 1,30 mmol), alliloaminy **140a** (89,0 mg, 0,13 mL, 1,70 mmol) i NaBH(OAc)₃ (360 mg, 1,70 mmol) w DCE (15 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano w

temperaturze pokojowej przez 1 dzień, następnie dodano dodatkowe porcje alliloaminy (0,13 mL) i NaBH(OAc)₃ i mieszano przez kolejny dzień. Oczyszczony przez chromatografię kolumnową na SiO₂ (heksan/octan etylu 3:2) i krystalizację z octanu etylu. Wydajność: 208 mg (0,80 mmol, 62%), pomarańczowe kryształy. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,00 (ddt,

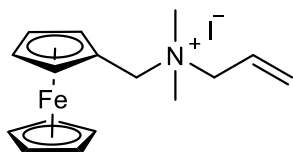
$J = 16,9, 10,3, 6,6$ Hz, 1H, -CH=), 5,38 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH₂=), 5,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, CH₂=), 4,41 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,20 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,15 (s, 5H, C₅H₅), 3,84 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH₂-CH=). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 129,61 (CH=), 122,28 (CH₂=), 98,29 (C₅H₄), 70,39 (C₅H₄), 69,20 (C₅H₄), 68,78 (C₅H₅), 47,99 (CH₂), 45,61 (CH₂); MS (EI) m/z (%): 255 (M⁺, 5), 253 (100), 214 (32), 211 (37), 186 (34), 121 (58), 56 (33); HRMS (EI): m/z otrzymano dla C₁₄H₁₇FeN [M]⁺ 255,0722 (Obliczono 255,0710). Dane zgodne z literaturą.¹⁷⁷



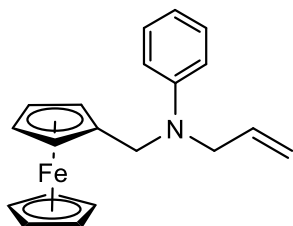
Związek **141b** otrzymano z aldehydu **35** (200 mg, 0,90 mmol), *N*-allilometyloaminy **140b** (82,0 mg, 0,11 mL, 1,20 mmol) i NaBH(OAc)₃ (243 mg, 1,13 mmol) w DCE (40 mL). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 dzień, a następnie dodano dodatkową porcję *N*-allilometyloaminy (0,11 mL) i NaBH(OAc)₃ (243 mg) i mieszano przez kolejny dzień. Związek **140b** otrzymano jako żółty olej po usunięciu rozpuszczalnika bez dalszego oczyszczania. Wydajność: 230 mg (0,90 mmol, 96%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,86 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,6$ Hz, 1H, -CH=), 5,22 – 5,14 (m, 2H, =CH₂), 4,16 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,12 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,10 (s, 5H, C₅H₅), 3,44 (s, 2H, Fc-CH₂), 2,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH₂-CH=), 2,15 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135,13 (CH=), 118,11 (CH₂=), 81,86 (C₅H₄), 70,31 (C₅H₄), 68,49 (C₅H₅), 68,14 (C₅H₄), 59,27 (CH₂), 56,14 (CH₂), 40,99 (CH₃); MS (EI) m/z (%): 269 (M⁺, 100), 200 (61), 199 (86), 162 (34), 121 (73); HRMS (EI): m/z otrzymano dla C₁₅H₁₉FeN [M]⁺ 269,0868; obliczono 269,0867.



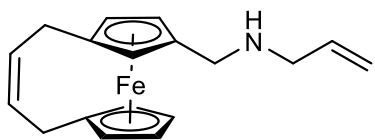
Związek **140b** przekształcono w chlorowodorek **140b** × HCl przez dodanie 2M roztworu HCl w Et₂O do roztworu **140b** w eterze. Chlorowodorek **140b** × HCl × Et₂O otrzymano jako brązowy olej po substancji lotnych pod zmniejszonym ciśnieniem. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ (ppm) = 5,92 (ddt, $J = 17,5, 10,3, 7,2$ Hz, CH=), 5,62 – 5,56 (m, 2H, CH₂=), 4,49 (app. t, $J = 1,2$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,43 (app. t, $J = 1,2$ Hz, 2H, C₅H₄), 4,31 (s, 5H, C₅H₅), 4,24 (s, 2H, Fc-CH₂), 3,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂-CH=), 3,21 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂ z Et₂O), 2,71 (s, 3H, CH₃), 1,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃ z Et₂O); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, D₂O) δ (ppm) = 126,07 (CH=), 125,98 (CH₂=), 73,87 (C₅H₄), 71,09 (C₅H₄), 70,08 (C₅H₄), 69,10 (C₅H₅), 56,93 (CH₂ z Et₂O), 55,47 (CH₂), 46,62 (CH₂), 38,19 (CH₃), 8,17 (CH₃ z Et₂O).



Związek **142** otrzymano przez mieszanie roztworu **141b** (100,0 mg, 0,37 mmol) w acetonitrylu (5,0 mL) z CH₃I (50,0 μL, 0,80 mmol) w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji był monitorowany za pomocą TLC i po 24 godzinach dodano drugą porcję CH₃I (50,0 μL), Mieszaninę następnie mieszano w temperaturze rozpuszczalnika przez 3 godziny, a następnie substancje lotne usunięto na wysokiej próżni. Wydajność: 105 mg (0,24 mmol, 65%, pomarańczowo-brązowe ciało stałe). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,01 (ddt, *J* = 17,3, 10,0, 7,3 Hz, 1H, -CH=), 5,84 (dd, *J* = 16,8, 0,8 Hz, 1H, =CH₂), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 0,8 Hz, 1H, =CH₂), 4,89 (s, 2H, Fc-CH₂), 4,56 (app. t, *J* = 1,8 Hz, 2H, C₅H₄), 4,36 (app. t, *J* = 2,0 Hz 2H, C₅H₄), 4,32 (s, 5H, C₅H₅), 4,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H, CHCH₂), 3,14 (s, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130,22 (CH=), 124,15 (CH=), 72,20 (C₅H₄), 71,83 (C₅H₄), 70,68 (C₅H₄), 69,68 (C₅H₅), 65,59 (CH₂), 65,31 (CH₂), 49,14 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 326 ([M-(CH₂=CH-CH₂)]⁺, 26), 199 (100), 121 (71), 59 (47). Analiza elementarna: obliczono dla C₁₆H₂₂FeIN: C, 46,74; H, 5,39; N, 3,41. otrzymano: C, 46,53; H, 4,87; N, 3,89.

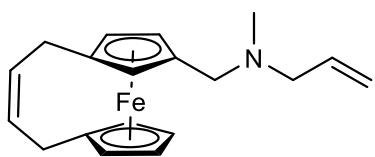


Związek **140c** otrzymano z aldehydu **35** (100 mg, 0,40 mmol), *N*-alliloaniliny (82,0 mg, 0,050 mL, 0,4 mmol) i NaBH(OAc)₃ (93,0 mg, 0,44 mmol) w DCE (4 mL). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 dzień, a następnie dodano dodatkowe porcje *N*-alliloaniliny (0,05 mL) i NaBH(OAc)₃ (90,0 mg) i mieszano przez dodatkowe 3 dni. Mieszaninę **140c** i *N*-alliloaniliny (ok. 1:2) wymyło z kolumny chromatograficznej (heksan/octan etylu 5:1). Dalsze oczyszczenie osiągnięto poprzez przeprowadzenie reakcji z Boc₂O (0,50 g, 2,3 mmol) w 5,0 mL DCM. Otrzymaną mieszaninę mieszano przez 1 dzień w temperaturze pokojowej i przez 6 godzin w temperaturze 40 °C. Rozpuszczalniki usunięto na pompie próżniowej, a mieszaninę oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan : izopropanol 100:1). Związek **140c** otrzymano jako pomarańczowy olej. Wydajność: 96 mg, (0,27 mmol, 72%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,28 – 7,16 (m, 2H, Ph), 6,81 – 6,75 (m, 2H, Ph), 6,72 – 6,66 (m, 1H, Ph), 5,83(ddd, *J* = 11,3, 1H, -CH=), 5,19 (dq, *J* = 6,4, 1,7 Hz, 1H, CH₂=), 5,16 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H, CH₂=), 4,30 (s, 2H, Fc-CH₂), 4,21 (app. t, *J* = 1,8 Hz, 2H, C₅H₄), 4,18 (s, 5H, C₅H₅), 4,12 – 4,10 (m, 2H, C₅H₄), 3,94 (dt, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 2H, CH₂-CH=); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148,81 (Ph), 134,32 (Ph), 129,15 (CH₂=), 116,59 (Ph), 116,23 (Ph), 113,05 (CH=), 85,00 (C₅H₄), 69,12 (C₅H₄), 68,72 (C₅H₅), 67,87 (C₅H₄), 52,18 (CH₂), 49,75 (CH₂); MS (EI) *m/z* (%): 331 (M⁺, 43), 199 (100), 121 (44); HRMS (EI): *m/z* otrzymano dla C₂₀H₂₁FeN [M]⁺ 331,1022; obliczono 331,1023.



Związek **146a** otrzymano z **129** (25,0 mg, 0,10 mmol), alliloaminy (7,0 mg, 0,010 mL, 0,13 mmol) i NaBH(OAc)₃ (63,0 mg, 0,30 mmol) w DCE (3 mL). Mieszano przez 2 dni.

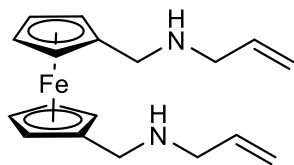
Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na SiO₂ (eluowano octanem etylu). Wydajność: 19,0 mg (0,060 mmol, 63%), pomarańczowy olej. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,13 – 5,97 (m, 2H, CH=), 5,91 (ddt, *J* = 17,0, 10,3, 5,9 Hz, 1H, CH=), 5,19 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H, =CH₂), 5,10 (ddd, *J* = 10,3, 2,9, 1,3 Hz, 1H, =CH₂), 4,08 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 2H, C₅H₃/C₅H₄), 4,07 (td, *J* = 2,4, 1,3 Hz, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 4,00 – 3,97 (m, 3H, C₅H₃/C₅H₄), 3,96 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, C₅H₃/C₅H₄), 3,71 – 3,69 (m, 1H, CH₂), 3,48 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H, CH₂), 3,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), 3,11 (dd, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 1H, CH₂), 3,01 – 2,91 (m, 2H, CH₂), 2,86 (dd, *J* = 14,7, 7,6 Hz, 1H, CH₂); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,79 (CH=), 130,55 (CH=), 130,30 (CH=), 115,95 (=CH₂), 87,67 (C₅H₃/C₅H₄), 86,14 (C₅H₃/C₅H₄), 85,08 (C₅H₃/C₅H₄), 71,30 (C₅H₃/C₅H₄), 68,48 (C₅H₃/C₅H₄), 68,19 (C₅H₃/C₅H₄), 67,79 (C₅H₃/C₅H₄), 67,55 (C₅H₃/C₅H₄), 67,11 (C₅H₃/C₅H₄), 66,52 (C₅H₃/C₅H₄), 51,77 (C₅H₃/C₅H₄), 47,01 (CH₂), 24,33 (CH₂), 22,52 (CH₂); MS (EI) *m/z* (%): 307 (M⁺, 73), 251 (49), 250 (100), 134 (26); HRMS (EI): *m/z* Otrzymano dla C₁₈H₂₁FeN [M]⁺ 307,1022; obliczono 307,1023.



Związek **146b** otrzymano z **129** (25,0 mg, 0,10 mmol), *N*-allilometyloaminy (9,0 mg, 0,010 mL, 0,13 mmol) i NaBH(OAc)₃ (63,0 mg, 0,30 mmol) w DCE (3 mL). Mieszano

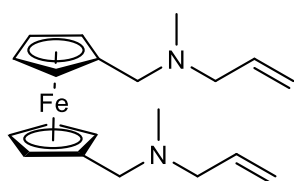
w temperaturze pokojowej przez 1 dzień, następnie dodano dodatkowe porcje alliloaminy (0,010 mL) i NaBH(OAc)₃ (64 mg) i mieszano przez 2 dodatkowe dni. Związek **146b** otrzymano w postaci pomarańczowego oleju, po usunięciu rozpuszczalnika bez dalszego oczyszczania. Wydajność: 26,0 mg (0,080 mmol, 81%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,12 – 5,97 (m, 2H, CH=), 5,86 (ddt, *J* = 16,8, 10,2, 6,5 Hz, 1H, CH=), 5,18 (dd, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H, =CH₂), 5,14 (dd, *J* = 10,2, 0,8 Hz, 1H, =CH₂), 4,08 – 4,04 (m, 3H, C₅H₃/C₅H₄), 4,00 – 3,95 (m, 4H, C₅H₃/C₅H₄), 3,67 (s, 1H, CH₂), 3,57 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, CH₂), 3,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, CH₂), 3,11 (dd, *J* = 14,7, 7,6 Hz, 1H, CH₂), 3,04 – 2,90 (m, 3H, CH₂), 2,84 (dd, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 1H, CH₂), 2,14 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,24 (CH=), 130,95 (CH=), 130,34 (CH=), 117,54 (CH₂=), 87,86 (C₅H₃/C₅H₄), 87,25 (C₅H₃/C₅H₄), 82,46 (C₅H₃/C₅H₄), 71,80 (C₅H₃/C₅H₄), 69,98 (C₅H₃/C₅H₄), 68,65 (C₅H₃/C₅H₄), 67,99 (C₅H₃/C₅H₄), 67,64 (C₅H₃/C₅H₄), 67,19 (C₅H₃/C₅H₄), 66,87 (C₅H₃/C₅H₄), 60,29 (CH₂), 55,44 (CH₂), 41,62 (CH₂), 24,47 (CH₂), 23,09 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 321 (M⁺,

61), 251 (50), 250 (100), 134 (20); HR MS (EI): m/z otrzymano dla $C_{19}H_{23}FeN [M]^+$ 321,1187; obliczono 321,1180.

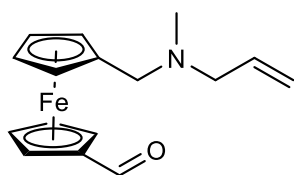


Związek **148a** otrzymano z dialdehydu **33** (100 mg, 0,40 mmol), alliloaminy (54,0 mg, 0,070 mL, 0,95 mmol) i $NaBH(OAc)_3$ (201 mg, 0,95 mmol) w DCE (4 mL) przez 4 dni. Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na SiO_2 (eluowano: octan etylu : Et_3N 100:1). Związek **148a** otrzymano jako pomarańczowy olej. Wydajność: 49,0 mg (0,15 mmol, 38%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,90 (ddt, $J = 16,3, 10,3, 6,0$ Hz, 2H, -CH=), 5,13 (dddd, $J = 10,2, 4,1, 3,1, 1,4$ Hz, 4H, $CH_2=$), 4,12 (t, $J = 1,8$ Hz, 4H, C_5H_4), 4,05 (t, 4H, C_5H_4), 3,49 (s, 4H, $C_5H_4CH_2$), 3,26 (dt, $J = 6,0, 1,3$ Hz, 4H, $CH_2-CH=$); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135,23 (CH=), 117,45 ($CH_2=$), 85,68 (C_5H_4), 68,91 (C_5H_4), 68,50 (C_5H_4), 51,48 (CH_2), 47,42 (CH_2); MS (EI) m/z (%): 324 (M^+ , 29), 268 (35), 267 (100), 213 (34), 135 (40); HR MS (EI): m/z otrzymano dla $C_{18}H_{24}FeN [M]^+$ 324,1294; obliczono 324,1289.

Związki **148b** i **149b** otrzymano z dialdehydu **33** (200 mg, 0,80 mmol), *N*-allilometyloaminy (128 mg, 0,16 mL, 1,80 mmol) i $NaBH(OAc)_3$ (390 mg, 1,84 mmol) w DCE (20 mL). Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na SiO_2 . Z pierwszej frakcji (wymytej heksanem/octanem etylu 1:1) otrzymano **148b** w postaci brązowego oleju (93,0 mg, 33%); z drugiej frakcji (wymytej octanem etylu/ Et_3N 100:1) otrzymano **149b** w postaci żółtego oleju (119 mg, 41%).

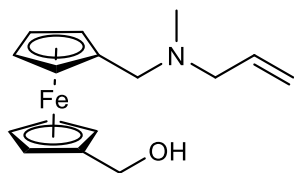


Związek **148b**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5,86 (ddt, $J = 16,8, 10,1, 6,5$ Hz, 2H, CH=), 5,21–5,12 (m, 4H, = CH_2), 4,10 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 4H, C_5H_4), 4,07 (app. t, $J = 1,5$ Hz, 4H, C_5H_4), 3,37 (s, 4H, $C_5H_4CH_2$), 2,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH=$), 2,14 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135,85 (CH=), 117,59 ($CH_2=$), 82,82 (C_5H_4), 70,74 (C_5H_4), 68,62 (C_5H_4), 59,66 (CH_2), 56,28 (CH_2), 41,40 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 352 (M^+ , 33), 282 (38), 281 (100), 279 (28), 268 (24), 241 (34), 240 (59), 213 (49), 212 (38), 203 (56), 162 (36), 135 (47); HR MS (EI): m/z otrzymano dla $C_{20}H_{28}FeN_2 [M]^+$ 352,1608; obliczono 352,1602.



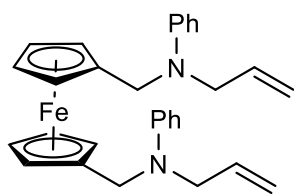
Związek **149b**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9,93 (s, 1H, CHO), 5,82 (ddt, $J = 16,8, 10,2, 6,5$ Hz, 1H, CH=), 5,20–5,11 (m, 2H, CH=), 4,73 (s, 2H, C_5H_4), 4,55 (s, 2H, C_5H_4), 4,27 (s, 2H, C_5H_4), 4,23 (s, 2H, C_5H_4), 3,28 (s, 2H, $C_5H_4CH_2$), 2,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, $CH_2CH=$), 2,12 (s, 3H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 193,30 (CHO),

135,19 (CH=), 118,08 (CH₂=), 84,73 (C₅H₄), 79,67 (C₅H₄), 73,75 (C₅H₄), 71,68 (C₅H₄), 70,10 (C₅H₄), 69,75 (C₅H₄), 59,67 (CH₂), 55,64 (CH₂), 41,33 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 297 (M⁺, 11), 280 (23), 256 (25), 235 (22), 221 (100), 169 (20), 131 (22), 119 (25), 116 (24), 69 (61); HR MS (EI): *m/z* otrzymano dla C₁₆H₁₉FeNO [M]⁺ 297,0814; obliczono 297,0816.

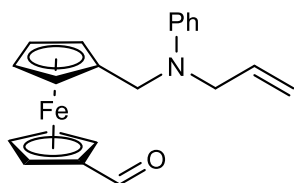


Aminoalkohol **147b** otrzymano z **149b** przez mieszanie roztworu (77,0 mg, 0,27 mmol) w THF (3,0 mL) z metanolem (15 μL) i NaBH₄ (3,5 mg, 0,090 mmol) w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC, po 24 godzinach dodano dodatkowe ilości metanolu i NaBH₄. Do mieszaniny dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ i ekstrahowano octanem etylu, fazę organiczną przemyto wodą i wysuszono nad Na₂SO₄. Po oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej na SiO₂ otrzymano **147b** (wymyto octanem etylu) jako pomarańczowy olej. Wydajność: 32 mg (0,10 mmol, 40%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,21 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H, CH=), 5,33 (dd, *J* = 10,3, 0,6 Hz, 1H, =CH₂), 5,22 (dd, *J* = 17,1, 1,4 Hz, 1H, =CH₂), 4,35 (s, 2H, C₅H₄), 4,27 (app. t, *J* = 1,2 Hz, 2H, C₅H₄), 4,24 (app. t, *J* = 1,2 Hz, 2H, C₅H₄), 4,22 (bs, 2H, CH₂OH), 4,15 (app. t, *J* = 1,8 Hz, 2H, C₅H₄), 3,87 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H, C₅H₄CH₂), 3,77 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H, C₅H₄CH₂), 3,21 (dd, *J* = 13,0, 7,2 Hz, 1H, CH₂-CH=), 3,14 (dd, *J* = 13,0, 7,0 Hz, 2H, CH₂-CH=), 2,34 (s, 3H, CH₃), 1,62 (bs, 1H, OH); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130,76 (CH=), 121,67 (CH₂=), 88,65 (C₅H₄), 72,31 (C₅H₄), 72,09 (C₅H₄), 69,51 (C₅H₄), 69,46 (C₅H₄), 69,27 (C₅H₄), 68,72 (C₅H₄), 68,70 (C₅H₄), 63,07 (CH₂), 61,53 (CH₂), 60,50 (CH₂), 47,68 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 299 (M⁺, 74), 229 (45), 228 (100), 162 (31), 151 (74), 149 (34), 134 (39), 73 (32), 69 (40), 57 (50), 42 (33); HR MS (EI): *m/z* otrzymano dla C₁₆H₂₁FeNO [M]⁺ 299,0981; obliczono 299,0973.

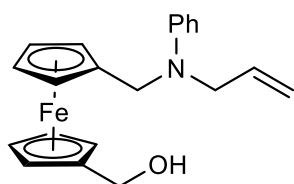
Związki **148c**, **149c** i **147c** otrzymano z dialdehydu **33** (200 mg, 0,826 mmol), *N*-alliloaniliny (252 mg, 0,26 mL, 1,90 mmol) i NaBH(OAc)₃ (400 mg, 1,88 mmol) w DCE (40 mL). Reakcja została zakończona przez dodanie uwodnionego NaOH (1 M). Fazę wodną ekstrahowano za pomocą DCM (3 × 10 mL). Warstwy organiczne połączono i wysuszono nad MgSO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego rozpuszczalnik został usunięty i mieszaninę wprowadzono na kolumnę chromatograficzną (SiO₂, heksan/izopropanol 10:1). Produkty zostały wymyte w następującej kolejności: **148c**, **149c** i **147c**. Związek **148c** był wymywany jednocześnie z *N*-alliloaniliną, dalsze oczyszczanie przeprowadzono za pomocą reakcji z Boc₂O (1,1 equiv.) w DCM (5 mL) i Et₃N (0,4 mL / 1 mmol), a następnie przeprowadzono chromatografię kolumnową (heksan/izopropanol 10: 1).



Związek **148c** otrzymano w postaci brązowego oleju. Wydajność: 63,0 mg, 0,132 mmol, 16%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,22–7,17(m, 4H, Ph), 6,79–6,76 (m, 4H, Ph), 6,70 (tt, $J=7,3$ Hz, 1,0 Hz, 2H, Ph), 5,81 (dtd, $J=17,6, 9,9, 4,9$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,17 (dq, $J=3,3, 1,7$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,17 (dd, $J=3,5, 1,7$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,29 (s, 4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2$), 4,18 (app. t, $J=1,8$ Hz, 4H, C_5H_4), 4,09 (app. t, $J=2,0$ Hz, 4H, C_5H_4), 3,91 (dt, $J=4,9$ Hz, 1,7 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148,81 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 134,31 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 129,21 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 116,78 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 116,37 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 113,18 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 85,19 (C_5H_4), 69,84 (C_5H_4), 68,76 (C_5H_4), 52,22 (CH_2), 49,67 (CH_2); MS (ESI) m/z (%): 476 (M^+ , 36), 343 (100); HR MS (ESI): m/z otrzymano dla $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FeN}_2$ [M] $^+$ 476,1914 (Obliczono 476,1915).

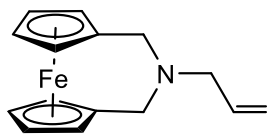


Związek **149c** otrzymano w postaci brązowego oleju. Wydajność: 108 mg, 0,300 mmol, 36%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9,97 (s, 1H, CHO), 7,22–7,17 (m, 2H, Ph), 6,75–6,67 (m, 3H, Ph), 5,80 (ddd, $J=11,2, 9,9, 9,3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,17 (app. t, $J=1,7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,14 (dq, $J=7,3, 1,7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,78 (app. t, $J=2,0$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,60 (app. t, $J=2,2$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,29 (app. t, $J=3,0$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,21 (app. t, $J=2,0$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,19 (s, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2$), 3,88 (dt, $J=5,0$ Hz, 1,7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 193,41 (CHO), 148,54 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 134,15 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 129,25 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 117,09 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 116,57 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 113,31 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 87,05 (C_5H_4), 79,90 (C_5H_4), 73,98 (C_5H_4), 70,64 (C_5H_4), 70,36 (C_5H_4), 69,58 (C_5H_4), 52,55 (CH_2), 49,13 (CH_2); HR MS (ESI): otrzymano dla $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FeNO}$ [M] $^+$ 360,10464; obliczono 360,1045.



Związek **147c** otrzymano w postaci brązowego oleju. Wydajność: 141 mg, 0,390 mmol, 47%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,23–7,17 (m, 2H, Ph), 6,77–6,75 (m, 2H, Ph), 6,70 (tt, $J=7,3, 1,0$ Hz, 1H, Ph), 5,80 (ddt, $J=17,7, 9,9, 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,17 (dd, $J=3,1, 1,6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,14 (dq, $J=5,1, 1,7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,36 (d, $J=5,6$ Hz, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$), 4,26 (s, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_2$), 4,22 (app. t, $J=1,8$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,20 (app. t, $J=1,8$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,17 (app. t, $J=2,0$ Hz, 2H, C_5H_4), 4,10 (app. t, $J=1,5$ Hz, 2H, C_5H_4), 3,90 (dt, $J=5,0$ Hz, 1,7 Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 1,58 (t, $J=5,8$ Hz, 1H, OH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148,77 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 134,23 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 129,20 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 116,97 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 116,47 ($\text{C}_6\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$), 113,37

(C₆H₅/CH=CH₂), 88,69 (C₅H₄), 85,54 (C₅H₄), 69,52 (C₅H₄), 69,22 (C₅H₄), 68,60 (C₅H₄), 68,22 (C₅H₄), 60,89 (CH₂-OH), 52,52 (CH₂-N), 49,61 (CH₂-N); HR MS (ESI) *m/z* otrzymano dla C₂₁H₂₃FeNO [M]⁺ 361,11218; obliczono 360,1124.



Związek **152** otrzymano, zgodnie z opisem w ogólnej procedurze jednoetapowej aminowania redukcyjnego, z dialdehydu **33** (60,0 mg, 0,24 mmol), *N*-alliloaminy (14,0 mg, 20 μl, 0,24 mmol) i NaBH(OAc)₃ (0,15 g, 0,72 mmol) w DCE (5 mL). Oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na SiO₂, wymyty jako pierwsza frakcja (octan etylu/Et₃N 100:1). Otrzymano jako pomarańczowe kryształy, które roztopiły się w temperaturze pokojowej. Wydajność: 33,0 mg (0,12 mmol, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5,99 (ddt, *J* = 16,5, 10,2, 6,2 Hz, 1H, -CH=), 5,27 (ddd, *J* = 17,2, 3,4, 1,6 Hz, 2H, =CH₂), 5,19 (ddd, *J* = 10,2, 2,9, 1,2 Hz, 1H, =CH₂) 4,10 (app. t, *J* = 2,0 Hz, 4H, C₅H₄), 4,08 (app. t, *J* = 1,8 Hz, 4H, C₅H₄), 3,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 2,90 (bs, 4H, C₅H₄CH₂); ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136,19 (CH=), 117,10 (=CH₂), 83,38 (C₅H₄), 69,86 (C₅H₄), 69,15 (C₅H₄), 60,88 (CH₂-CH=CH₂), 51,96 (C₅H₄-CH₂-N); MS (EI) *m/z* (%): 267 (M⁺, 100), 212 (32), 199 (17), 134 (42); HR MS (EI): *m/z* otrzymano dla C₁₅H₁₇FeN [M]⁺ 267,0713; obliczono 267,0710.

Wykaz skrótów

A549	linia komórkowa gruczolakoraka płuc
app. t	pozorny tryplet
Balb 3T3	linia komórkowa normalnych mysich fibroblastów
Boc	grupa <i>tert</i> butoksyłowa
Cp	cyklopentadien
CQR FCR3	szczep zarodźca sierpowatego (<i>Plasmodium falciparum</i>)
CQS 3D7	szczep zarodźca sierpowatego (<i>Plasmodium falciparum</i>)
D10	szczep zarodźca sierpowatego wrażliwy na chlorochinę
Dd2	szczep zarodźca sierpowatego oporny na chlorochinę
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny
EC ₅₀	połowa maksymalnego stężenia efektywnego
F32	szczep zarodźca sierpowatego wrażliwy na chlorochinę
Fc	grupa ferrocenyłowa = Fe(η^5 -C ₅ H ₅) (η^5 -C ₅ H ₄)
Hep3B	linia komórkowa nowotworu wątroby
HP β CD -	2-hydroksypropylo- β -cyclodekstryna
HB3	szczep zarodźca sierpowatego
hH3R	receptor histaminowy H3
HT1376	linia komórkowa nowotworu krwi
IC ₅₀	połowa maksymalnego stężenia hamującego
K1	oporny na chlorochinę szczep zarodźca sierpowatego
Me	grupa metylowa
MCF-7	linia komórkowa estrogenozależnego gruczolakoraka piersi
MDA-MB-231	linia komórkowa nowotworu sutka
MIC	minimalne stężenie hamujące
MRC-5	linia ludzkich komórek embrionalnych
NF54	szczep zarodźca sierpowatego wrażliwy na chlorochinę
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
PC-3	linia komórkowa gruczolakoraka prostaty
Ph	grupa fenyłowa
R _t	czas retencji
SW620	linia komórkowa nowotworu okrężnicy
t-Bu	grupa <i>tert</i> butylowa

TK-10	linia komórkowa nowotworu nerki
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
tht	tetrahydrotiofen
tp	temperatura pokojowa
TRIMEB	heptakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -metylo)- β -cyclodekstryna
U251-MG	linia komórkowa glejaka
UACC-62	linia komórkowa czerniaka
WHCO1	linia komórkowa nowotworu przełyku
β CD	β -cyklodekstryna

Bibliografia

- 1 U. Siemeling i T. C. Auch, 1,1'-Di(heteroatom)-functionalised ferrocenes as [N, N], [O, O] and [S, S] chelate ligands in transition metal chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 584–594.
- 2 C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro i P. J. Dyson, Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals, *Appl. Organomet. Chem.*, 2005, **19**, 1–10.
- 3 Causes of death — standardised death rate 2019 (per 100 000 inhabitants), https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics.
- 4 S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provot i G. Jaouen, Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics, *Chem. Commun.*, 1996, 955–956.
- 5 C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive i J. Lebib, Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene–Chloroquine Analogue, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3715–3718.
- 6 T. J. Kealy i P. L. Pauson, A New Type of Organo-Iron Compound, *Nature*, 1951, **168**, 1039–1040.
- 7 S. A. Miller, J. A. Tebboth i J. F. Tremaine, 114. Dicyclopentadienyliron, *J. Chem. Soc.*, 1952, 632.
- 8 G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting i R. B. Woodward, The structure of iron bis-cyclopentadienyl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 2125–2126.
- 9 E. O. Fischer i W. Pfab, Cyclopentadien-Metallkomplexe, ein neuer Typ metallorganischer Verbindungen, *Zeitschrift für Naturforsch. B*, 1952, **7**, 377–379.
- 10 P. Štěpnička, *Ferrocenes*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2008.
- 11 M. T. Islam, S. P. Best, J. D. Bourke, L. J. Tantau, C. Q. Tran, F. Wang i C. T. Chantler, Accurate X-ray Absorption Spectra of Dilute Systems: Absolute Measurements and Structural Analysis of Ferrocene and Decamethylferrocene, *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 9399–9418.
- 12 D. Paliwoda, K. Kowalska, M. Hanfland i A. Katrusiak, U-turn compression to a new isostructural ferrocene phase, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, **4**, 4032–4037.
- 13 E. W. Neuse, Macromolecular Ferrocene Compounds as Cancer Drug Models, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2005, **15**, 3–31.
- 14 F. Pruchnik, *Chemia metalo-organiczna: pierwiastki przejściowe*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa, 1991.
- 15 D. Astruc, Why is Ferrocene so Exceptional?, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, **2017**, 6–29.
- 16 R. I. Cole, *Organometallic Chemistry and Catalysis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007, vol. 98.
- 17 F. Allouch, N. Dwadnia, N. V. Vologdin, Y. V. Svyaschenko, H. Cattey, M.-J. Penouilh, J. Roger, D. Naoufal, R. Ben Salem, N. Pirio i J.-C. Hierso, Converging and Diverging Synthetic Strategies to Tetradentate (N,N')-Diaminomethyl, (P,P')-Ferrocenyl Ligands: Influence of tert -Butyl Groups on Ferrocene Backbone Conformation, *Organomet.*,

- 2015, **34**, 5015–5028.
- 18 G. R. Knox, J. D. Munro, P. L. Pauson, G. H. Smith i W. E. Watts, Some substituted cyclopentadienyl derivatives of nickel, cobalt, iron, molybdenum, and titanium, *J. Chem. Soc.*, 1961, 4619.
 - 19 G. R. Knox i P. L. Pauson, The Direct Synthesis of Ferrocene Derivatives from Fulvenes, *Proc. Chem. Soc.*, 1958, 289.
 - 20 Z. Arnold i J. Žemlička, Reaktionen der formamidinium-salze und ihrer vinyloge mit carbanionen, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, 1960, **25**, 1302–1307.
 - 21 H. C. L. Abbenhuis, U. Burckhardt, V. Gramlich, A. Togni, A. Albinati i B. Mueller, A New Stereoselective Approach to Chiral Ferrocenyl Ligands for Asymmetric Catalysis, *Organomet.*, 1994, **13**, 4481–4493.
 - 22 T. Suzuka, M. Ogasawara i T. Hayashi, Asymmetric Synthesis of Metallocenes through Enantioselective Addition of Organolithium Reagents to 6-(Dimethylamino)fulvene, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3355–3359.
 - 23 K. Lindsay, Jacques i R. Hauser, Charles, Aminomethylation of Ferrocene to Form N,N-Dimethylaminomethylferrocene and Its Conversion to the Corresponding Alcohol and Aldehyde, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 355–358.
 - 24 C. Hauser i J. Lindsay, Ortho Substituted Type of Rearrangement with Quaternary Ammonium Ions of Dicyclopentadienyliron by Potassium Amide, *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 382–383.
 - 25 C. J. Schmidle i R. C. Mansfield, The Aminomethylation of Olefins. I. The Reaction of Secondary Amines, Formaldehyde, and Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4636–4638.
 - 26 P. L. Pauson, M. A. Sandhu i W. E. Watts, Ferrocene derivatives. Part XV. New routes to symmetrically disubstituted ferrocenes, *J. Chem. Soc. C Org.*, 1966, 251–255.
 - 27 A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, L. S. Shilovtseva i Y. A. Ustynyuk, Synthesis of ferrocene derivatives with the aid of dimethylaminomethylferrocene methiodide, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1959, **124**, 331.
 - 28 A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova i L. S. Shilovtseva, Aminomethylation of phenyl-, tolyl-, and chloroferrocenes, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1962, **11**, 1677–1680.
 - 29 G. R. Knox, I. G. Morrison i P. L. Pauson, Ferrocene derivatives. Part XVI. The aminomethylation of methylthio- and bismethylthio-ferrocene, *J. Chem. Soc. C Org.*, 1967, **7**, 1842.
 - 30 M. A. Sandhu, W. E. Watts i R. Knox, Ferrocene Derivatives. Part XVIII. The Aminomethylation of Methyl- and Dimethyl-ferrocene, *J. Chem. Soc. C*, 1967, **232**, 1851–1853.
 - 31 S. Mcvey, G. Morrison i P. L. Pauson, Ferrocene Derivatives. Part XVII. The Aminomethylation of Methoxy- and Dimethoxy-ferrocene, *J. Chem. Soc. C*, 1966, **7**, 1847–1850.
 - 32 D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann i I. Ugi, Stereoselective syntheses. VI. Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5389–5393.

- 33 K. Tappe i P. Knochel, New efficient synthesis of Taniaphos ligands: Application in ruthenium- and rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenations, *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, **15**, 91–102.
- 34 N. W. Boaz, Enzymatic esterification of 1-ferrocenylethanol: An alternate approach to chiral ferrocenyl bis-phosphines, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2061–2064.
- 35 W.-W. Dong, Y.-N. Li, X. Chang, C. Shen i C.-J. Wang, Chiral Ugi-Type Amines: Practical Synthesis, Ligand Development, and Asymmetric Catalysis, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 12954–12959.
- 36 T. J. Colacot, A Concise Update on the Applications of Chiral Ferrocenyl Phosphines in Homogeneous Catalysis Leading to Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3101–3118.
- 37 T. Hayashi, K. Yamamoto i M. Kumada, Asymmetric catalytic hydrosilylation of ketones preparation of chiral ferrocenylphosphines as chiral ligands, *Tetrahedron Lett.*, 1974, **15**, 4405–4408.
- 38 M. Sawamura, H. Hamashima i Y. Ito, A trans-chelating chiral diphosphine ligand: Synthesis of 2,2''-bis[1-(diphenylphosphino)ethyl]-1,1''-biferrocene and its complexes with platinum(II) and palladium(II), *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 593–596.
- 39 A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert i A. Tijani, A Novel Easily Accessible Chiral Ferrocenyldiphosphine for Highly Enantioselective Hydrogenation, Allylic Alkylation, and Hydroboration Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4062–4066.
- 40 T. Sturm, W. Weissensteiner i F. Spindler, A Novel Class of Ferrocenyl-Aryl-Based Diphosphine Ligands for Rh- and Ru-Catalysed Enantioselective Hydrogenation, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 160–164.
- 41 N. W. Boaz, S. D. Debenham, E. B. Mackenzie i S. E. Large, Phosphinoferrocenylaminophosphines as Novel and Practical Ligands for Asymmetric Catalysis, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2421–2424.
- 42 Q. Zhao, S. Li, K. Huang, R. Wang i X. Zhang, A Novel Chiral Bisphosphine-Thiourea Ligand for Asymmetric Hydrogenation of β,β -Disubstituted Nitroalkenes, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4014–4017.
- 43 C. Chen, H. Wang, Z. Zhang, S. Jin, S. Wen, J. Ji, L. W. Chung, X.-Q. Dong i X. Zhang, Ferrocenyl chiral bisphosphorus ligands for highly enantioselective asymmetric hydrogenation via noncovalent ion pair interaction, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 6669–6673.
- 44 G. W. Gokel, D. Marquarding i I. K. Ugi, The Retentive Nucleophilic Displacements of α -Substituted Alkylferrocenes, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3052–3058.
- 45 A. Farrell, R. Goddard i P. J. Guiry, Preparation of ferrocene-containing phosphinamine ligands possessing central and planar chirality and their application in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4209–4217.
- 46 L. Schwink i P. Knochel, Enantioselective preparation of C₂-symmetrical ferrocenyl ligands for asymmetric catalysis, *Chem. - A Eur. J.*, 1998, **4**, 950–968.
- 47 R. Šebesta, Š. Toma i M. Sališová, Synthesis of Substituted (Rp)-2-Aminomethyl-1-[(S)-4-isopropylloxazolin-2-yl]ferrocenes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, **2002**, 692–695.
- 48 G. Guillena, D. J. Ramón i M. Yus, Hydrogen Autotransfer in the N-Alkylation of Amines and Related Compounds using Alcohols and Amines as Electrophiles, *Chem.*

- Rev.*, 2010, **110**, 1611–1641.
- 49 S. Agrawal, M. Lenormand i B. Martín-Matute, Selective alkylation of (Hetero)aromatic amines with alcohols catalyzed by a ruthenium pincer complex, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1456–1459.
- 50 T. Sakano, H. Ishii, I. Yamaguchi, K. Osakada i T. Yamamoto, Preparation and characterization of various N-substituted-2-aza-[3]-ferrocenophanes and their chemical and electrochemical properties, *Inorg. Chim. Acta*, 1999, **296**, 176–182.
- 51 K. Osakada, T. Sakano, M. Horie i Y. Suzaki, Functionalized ferrocenes. Unique properties based on electronic communication between amino group of the ligand and Fe center, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1012–1022.
- 52 R. A. Holwerda, T. W. Robison, R. A. Bartsch i B. P. Czech, Iron-Sulfur Interactions within Azathiaferrocenophanes. Synthesis and Electrochemistry of Azathiaferrocenophanes and Their Acyclic Analogues, *Organomet.*, 1991, **10**, 2652–2656.
- 53 J. C. Medina, T. T. Goodnow, M. T. Rojas, J. L. Atwood, B. C. Lynn, A. E. Kaifer i G. W. Gokel, Ferrocenyl iron as a donor group for complexed silver in ferrocenyldimethyl[2.2]cryptand: a redox-switched receptor effective in water, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10583–10595.
- 54 P. D. Beer, Z. Chen, M. G. B. Drew i A. J. Pilgrim, Electrochemical recognition of group 1 and 2 metal cations by redox-active ionophores, *Inorg. Chim. Acta*, 1994, **225**, 137–144.
- 55 R. A. Holwerda, J. S. Kim, T. W. Robison i R. A. Bartsch, Solvent, N-alkyl substituent and coordination effects on the electrochemistry of 2,11-diaza-5,8-dithia[12](1,1') ferrocenophanes, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **443**, 123–129.
- 56 H. Eckert i C. Seidel, The Ferrocenylmethyl(Fem) Group as a Highly Lipophilic and Chromophoric Group for the Masking of Peptide Bonds, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, 1986, **25**, 159–160.
- 57 P. D. G. Greenwood i J. Waser, Palladium-Catalyzed Carboxy-Alkynylation of Propargylic Amines Using Carbonate Salts as Carbon Dioxide Source, *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**, 5183–5186.
- 58 E. Coutouli-Argyropoulou, C. Sideris i G. Kokkinidis, Synthesis, structural characterization and electrochemical study of 1,1'-ferrocenylene labeled amino acids, *J. Organomet. Chem.*, 2006, **691**, 3909–3918.
- 59 A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff i R. D. Shah, Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3849–3862.
- 60 J. C. Norrild i I. Søtofte, Design, synthesis and structure of new potential electrochemically active boronic acid-based glucose sensors, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2002, 303–311.
- 61 S. C. A. Sousa i A. C. Fernandes, Efficient and highly chemoselective direct reductive animation of aldehydes using the system silane/oxorhenium complexes, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2218–2226.
- 62 A. Lator, Q. G. Gaillard, D. S. Mérel, J.-F. Lohier, S. Gaillard, A. Poater i J.-L. Renaud, Room-Temperature Chemoselective Reductive Alkylation of Amines Catalyzed by a

- Well-Defined Iron(II) Complex Using Hydrogen, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 6813–6829.
- 63 K. Sander, T. Kottke, C. Hoffend, M. Walter, L. Weizel, J.-C. Camelin, X. Ligneau, E. H. Schneider, R. Seifert, J.-C. Schwartz i H. Stark, First Metal-Containing Histamine H₃ Receptor Ligands, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2578–2581.
- 64 K. Schlögl i H. Mechtler, Über die Umlagerung von Acylferrocen-oximen bei der Reduktion mit Lithiumalanat-Aluminiumchlorid, *Monatshefte für Chemie*, 1966, **97**, 150–167.
- 65 P. N. Kelly, A. Prêtre, S. Devoy, I. O’Rielly, R. Devery, A. Goel, J. F. Gallagher, A. J. Lough i P. T. M. Kenny, Synthesis, structural characterisation and biological activity of novel N-(ferrocenylmethyl)benzene-carboxamide derivatives, *J. Organomet. Chem.*, 2007, **692**, 1327–1331.
- 66 M. Topolski i J. Rachon, An improved procedure for the preparation of 1-ferrocenyl-1-phenylmethanamine, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, **23**, 211–213.
- 67 F. Ossola, P. Tomasin, F. Benetollo, E. Foresti i P. A. Vigato, Synthesis, structure and properties of new ferrocene-containing compounds, *Inorg. Chim. Acta*, 2003, **353**, 292–300.
- 68 C. L. Beck, S. A. Berg i A. H. Winter, Pincher ferrocene-derived cation carboxylate ion pairs in aqueous DMSO, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5827.
- 69 P. Giboreau i C. Morin, Symmetrically 1,1'-Disubstituted Ferrocenes: Preparation of Diamines and Bisdithiocarbamates, *Synth. Commun.*, 1999, **29**, 1041–1047.
- 70 P. Ehrlich, Über den jetzigen Stand der Chemotherapie, *Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1908, 17–47.
- 71 D. Crowfoot, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mackay, J. Pickworth, J. H. Robertson, C. B. Shoemaker, J. G. White, R. J. Prosen i N. Trueblood, The structure of vitamin B₁₂. An outline of the crystallographic investigation of vitamin B₁₂, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.*, 1957, **242**, 228–263.
- 72 B. Rosenberg, L. Vancamp, J. E. Trosko i V. H. Mansour, Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents, *Nature*, 1969, **222**, 385–386.
- 73 H. C. Harder i B. Rosenberg, Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro, *Int. J. Cancer*, 1970, **6**, 207–216.
- 74 R. J. Knox, F. Friedlos, D. A. Lydall i J. J. Roberts, Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: Evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with dna, *Cancer Res.*, 1986, **46**, 1972–1979.
- 75 J. K. C. Lau i D. V. Deubel, Hydrolysis of the anticancer drug cisplatin: Pitfalls in the interpretation of quantum chemical calculations, *J. Chem. Theory Comput.*, 2006, **2**, 103–106.
- 76 R. A. Yeary, Chronic toxicity of dicyclopentadienyliron (ferrocene) in dogs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1969, **15**, 666–676.
- 77 DE2107657A1, A.N. Nesmeyanov, E.G. Perevalova, L.S. Shilovtseva, Y.A. Ustynyuk, 1992.
- 78 A. N. Nesmeyanov, L. G. Bogomolova, I. G. Andrianova, V. D. Vil’chevskaya i N. S.

- Kochetkova, A new preparation (ferrotseron) for the treatment of iron-deficiency anemia, *Pharm. Chem. J.*, 1972, **6**, 269–271.
- 79 B. Loev i M. Flores, Ferrocene Derivatives, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 3595–3595.
- 80 E. I. Edwards, R. Epton i G. Marr, 1,1'-Ferrocenyldiacetic Acid Anhydride and its Use in the preparation of heteroannularly substituted ferrocenyl-penicillins and -cephalosporins., *J. Organomet. Chem.*, 1976, **122**, C49–C53.
- 81 G. Jaouen i A. Vessières, Transition metal carbonyl oestrogen receptor assay, *Pure Appl. Chem.*, 1985, **57**, 1865–1874.
- 82 B. Plietker, *Topics in Organometallic Chemistry: Preface*, Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg Dordrecht London New York, 2011, vol. 33.
- 83 C. G. Hartinger, N. Metzler-Nolte i P. J. Dyson, Challenges and Opportunities in the Development of Organometallic Anticancer Drugs, *Organomet.*, 2012, **31**, 5677–5685.
- 84 M. P. Coogan, P. J. Dyson i M. Bochmann, Introduction to the organometallics in biology and medicine issue, *Organomet.*, 2012, **31**, 5671–5672.
- 85 G. Jaouen, W. Beck i M. J. McGlinchey, w *Bioorganometallics*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2006, 1–37.
- 86 W. Lubitz, H. Ogata, O. Rüdiger i E. Reijerse, Hydrogenases, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 4081–4148.
- 87 H. Ogata, S. Hirota, A. Nakahara, H. Komori, N. Shibata, T. Kato, K. Kano i Y. Higuchi, Activation process of [NiFe] hydrogenase elucidated by high-resolution X-ray analyses: Conversion of the ready to the unready state, *Structure*, 2005, **13**, 1635–1642.
- 88 Y. Nicolet, C. Piras, P. Legrand, C. E. Hatchikian i J. C. Fontecilla-Camps, Desulfovibrio desulfuricans iron hydrogenase: the structure shows unusual coordination to an active site Fe binuclear center, *Structure*, 1999, **7**, 13–23.
- 89 V. J. Fiorina, R. J. Dubois i S. Brynes, Ferrocenyl Polyamines as Agents for the Chemoimmunotherapy of Cancer, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 393–395.
- 90 G. N. Yashchenko, A. A. Shashmurina, G. M. Anoshina, L. A. Gorelova, N. G. Evstigneeva, L. V. Alekseeva i L. B. Radina, Synthesis and study of antitumor activity of ferrocene-containing alkylating compounds, *Pharm. Chem. J.*, 1978, **12**, 1317–1320.
- 91 P. Köpf-Maier, H. Köpf i E. W. Neuse, Ferricenium complexes: a new type of water-soluble antitumor agent., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1984, **108**, 336–40.
- 92 D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi i G. Cavigliolo, On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives, *Inorg. Chim. Acta*, 2000, **306**, 42–48.
- 93 P. Köpf-Maier, H. Köpf i E. W. Neuse, Ferrocenium Salts-The First Antineoplastic Iron Compounds, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, 1984, **23**, 456–457.
- 94 P. Köpf-Maier i H. Köpf, Non-Platinum-Group Metal Antitumor Agents: History, Current Status, and Perspectives, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 1137–1152.
- 95 A. Houlton, R. M. G. Roberts i J. Silver, Studies on the anti-tumour activity of some iron sandwich compounds, *J. Organomet. Chem.*, 1991, **418**, 107–112.
- 96 L. V. Popova, V. N. Babin, Y. A. Belousov, Y. S. Nekrasov, A. E. Snegireva, N. P. Borodina, G. M. Shaposhnikova, O. B. Bychenko, P. M. Raevskii, N. B. Morozova, A.

- I. Iiyina i K. G. Shitkov, Antitumor effects of binuclear ferrocene derivatives, *Appl. Organomet. Chem.*, 1993, **7**, 85–94.
- 97 FR2733985, J. Brocard, J. Lebib, L. Maciejewski, 1995.
- 98 B. Pradines, A. Tall, C. Rogier, A. Spiegel, J. Mosnier, L. Marrama, T. Fusai, P. Millet, E. Panconi, J. F. Trape i D. Parzy, In vitro activities of ferrochloroquine against 55 Senegalese isolates of Plasmodium falciparum in comparison with those of standard antimalarial drugs, *Trop. Med. Int. Heal.*, 2002, **7**, 265–270.
- 99 P. Beagley, M. A. L. Blackie, K. Chibale, C. Clarkson, R. Meijboom, J. R. Moss, P. J. Smith i H. Su, Synthesis and antiplasmodial activity in vitro of new ferrocenechloroquine analogues, *Dalt. Trans.*, 2003, 3046–3051.
- 100 C. Biot, W. Daher, C. M. Ndiaye, P. Melnyk, B. Pradines, N. Chavain, A. Pellet, L. Fraisse, L. Pelinski, C. Jarry, J. Brocard, J. Khalife, I. Forfar-Bares i D. Dive, Probing the Role of the Covalent Linkage of Ferrocene into a Chloroquine Template, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 4707–4714.
- 101 C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, J. S. Brocard, N. Basilico, P. Olliaro i T. J. Egan, Insights into the Mechanism of Action of Ferroquine. Relationship between Physicochemical Properties and Antiplasmodial Activity, *Mol. Pharm.*, 2005, **2**, 185–193.
- 102 C. Biot, L. Delhaes, C. M. N'Diaye, L. A. Maciejewski, D. Camus, D. Dive i J. S. Brocard, Synthesis and antimalarial activity in vitro of potential metabolites of ferrochloroquine and related compounds, *Bioorganic Med. Chem.*, 1999, **7**, 2843–2847.
- 103 F. O. Ajayi, L. A. Salako i J. O. Kuye, Antimalarial activity of bisdesethylchloroquine against P. falciparum and P. berghei berghei, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1987, **81**, 445–447.
- 104 C. Biot, L. Delhaes, L. A. Maciejewski, M. Mortuaire, D. Camus, D. Dive i J. S. Brocard, Synthetic ferrocenic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 707–714.
- 105 C. Biot, W. Daher, N. Chavain, T. Fandeur, J. Khalife, D. Dive i E. De Clercq, Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 2845–2849.
- 106 M. Dittmar, J. S. Lee, K. Whig, E. Segrist, M. Li, K. Jurado, K. Samby, H. Ramage, D. Schultz i S. Cherry, Drug Repurposing Screens Reveal FDA Approved Drugs Active Against SARS-CoV-2, *SSRN Electron. J.*, 2020, 1–33.
- 107 G. Mombo-Ngoma, C. Supan, M. P. Dal-Bianco, M. A. Missinou, P. B. Matsiegui, C. L. Ospina Salazar, S. Issifou, D. Ter-Minassian, M. Ramharter, M. Kombila, P. G. Kremsner i B. Lell, Phase I randomized dose-ascending placebo-controlled trials of ferroquine--a candidate anti-malarial drug--in adults with asymptomatic Plasmodium falciparum infection, *Malar. J.*, DOI:10.1186/1475-2875-10-53.
- 108 D. S. Walsh, B. Lell, M. Kombila, M. E. Polhemus, C. L. Ospina Salazar, P. G. Kremsner, C. Cantalloube, N. Otsula, E. Djeriou, D. Apollo, C. Supan, J. Waitumbi, B. Ogutu, G. Mombo-Ngoma i J. Held, Phase 2a, Open-Label, 4-Escalating-Dose, Randomized Multicenter Study Evaluating the Safety and Activity of Ferroquine (SSR97193) Plus Artesunate, versus Amodiaquine Plus Artesunate, in African Adult Men with Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017, **97**, 514–525.

- 109 R. Krieg, R. Wyrwa, U. Möllmann, H. Görls i B. Schönecker, Novel (N-ferrocenylmethyl)amines and (N-ferrocenylmethyl)imines derived from vicinal steroid amino alcohols and amines: Synthesis, molecular structure, and biological activity, *Steroids*, 1998, **63**, 531–541.
- 110 A. Baramée, A. Coppin, M. Mortuaire, L. Pelinski, S. Tomavo i J. Brocard, Synthesis and in vitro activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 1294–1302.
- 111 D. Andrianina Ralambomanana, D. Razafimahefa-Ramilison, A. C. Rakotohova, J. Maugein i L. Péliniski, Synthesis and antitubercular activity of ferrocenyl diaminoalcohols and diamines, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9546–9553.
- 112 Ž. Petrovski, M. R. P. Norton de Matos, S. S. Braga, C. C. L. Pereira, M. L. Matos, I. S. Gonçalves, M. Pillinger, P. M. Alves i C. C. Romão, Synthesis, characterization and antitumor activity of 1,2-disubstituted ferrocenes and cyclodextrin inclusion complexes, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 675–684.
- 113 J. Guillon, S. Moreau, E. Mouray, V. Sinou, I. Forfar, S. B. Fabre, V. Desplat, P. Millet, D. Parzy, C. Jarry i P. Grellier, New ferrocenic pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives: Synthesis, and in vitro antimalarial activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 9133–9144.
- 114 M. Sharma, K. Chauhan, R. Shivahare, P. Vishwakarma, M. K. Suthar, A. Sharma, S. Gupta, J. K. Saxena, J. Lal, P. Chandra, B. Kumar i P. M. S. S. Chauhan, Discovery of a New Class of Natural Product-Inspired Quinazolinone Hybrid as Potent Antileishmanial agents, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 4374–4392.
- 115 W. Nkoana, D. Nyoni, P. Chellan, T. Stringer, D. Taylor, P. J. Smith, A. T. Hutton i G. S. Smith, Heterometallic half-sandwich complexes containing a ferrocenyl motif: Synthesis, molecular structure, electrochemistry and antiplasmodial evaluation, *J. Organomet. Chem.*, 2014, **752**, 67–75.
- 116 T. Stringer, H. Guzgay, J. M. Combrinck, M. Hopper, D. T. Hendricks, P. J. Smith, K. M. Land, T. J. Egan i G. S. Smith, Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of ferrocenyl azines and their rhodium(I) complexes, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **788**, 1–8.
- 117 C. K. Mirabelli, D. T. Hill, L. F. Faucette, F. L. McCabe, G. R. Girard, D. B. Bryan, B. M. Sutton, J. O. L. Barus, S. T. Crooke i R. K. Johnson, Antitumor activity of bis(diphenylphosphino)alkanes, their gold(I) coordination complexes, and related compounds, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 2181–2190.
- 118 M. Viotte, B. Gautheron, M. M. Kubicki, I. E. Nifant'ev i S. P. Fricker, Synthesis, Structure of Nitrogen-Containing Phosphinogold(I) Ferrocenes. In vitro Activity against Bladder and Colon Carcinoma Cell Lines, *Met. Based. Drugs*, 1995, **2**, 311–326.
- 119 S. H. L. Kok, W. S. Lam, A. S. C. Chan, W. Y. Wong, R. Gambari, R. S. M. Wong, K. K. H. Lee, J. C. O. Tang, K. H. Lam i C. H. Chui, Enantioselective preparation of ferrocenyl amino phosphines and their cytotoxic activities, *Medchemcomm*, 2011, **2**, 881–885.
- 120 F. J. Smit, J. J. Bezuidenhout, C. C. Bezuidenhout i D. D. N'Da, Synthesis and in vitro biological activities of ferrocenyl-chalcone amides, *Med. Chem. Res.*, 2016, **25**, 568–584.
- 121 M. Adams, C. de Kock, P. J. Smith, K. Chibale i G. S. Smith, Evaluation of Ferrocenyl-Containing Benzothiazoles as Potential Antiplasmodial Agents, *Eur. J. Inorg. Chem.*,

- 2017, **2017**, 242–246.
- 122 M. Mbaba, L. M. K. Dingle, D. Cash, J. A. de la Mare, D. Laming, D. Taylor, H. C. Hoppe, A. L. Edkins i S. D. Khanye, Repurposing a polymer precursor: Synthesis and in vitro medicinal potential of ferrocenyl 1,3-benzoxazine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **187**, 111924.
- 123 W. J. Burke, 3,4-Dihydro-1,3,2H-Benzoxazines. Reaction of *p*-Substituted Phenols with N,N- Dimethyloamines, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 609–612.
- 124 K. Kowalski, J. Skiba, L. Oehninger, I. Ott, J. Solecka, A. Rajnisz i B. Therrien, Metallocene-Modified Uracils: Synthesis, Structure, and Biological Activity, *Organomet.*, 2013, **32**, 5766–5773.
- 125 E. Coutouli-Argyropoulou, M. Tsitabani, G. Petrantonakis, A. Terzis i C. Raptopoulou, Labeling of organic biomolecules with ethynylferrocene, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 1382–1388.
- 126 G. Gasser, M. J. Belousoff, A. M. Bond i L. Spiccia, Facile synthesis and detailed characterization of a new ferrocenyl uracil peptide nucleic acid monomer, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 7565–7573.
- 127 P. Meunier, I. Ouattara, B. Gautheron, J. Tirouflet, D. Camboli i J. Besançon, Synthèse, caractérisation et propriétés cytotoxiques des premiers ‘métallocénonucléosides’, *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, **26**, 351–362.
- 128 J. Skiba, R. Karpowicz, I. Szabó, B. Therrien i K. Kowalski, Synthesis and anticancer activity studies of ferrocenyl-thymine-3,6-dihydro-2H-thiopyranes - A new class of metallocene-nucleobase derivatives, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **794**, 216–222.
- 129 A. Singh, C. Biot, A. Viljoen, C. Dupont, L. Kremer, K. Kumar i V. Kumar, 1H-1,2,3-triazole-tethered uracil-ferrocene and uracil-ferrocenylchalcone conjugates: Synthesis and antitubercular evaluation, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2017, **89**, 856–861.
- 130 N. P. Dolman, J. C. A. More, A. Alt, J. L. Knauss, O. T. Pentikäinen, C. R. Glasser, D. Bleakman, M. L. Mayer, G. L. Collingridge i D. E. Jane, Synthesis and pharmacological characterization of N3-substituted willardiine derivatives: Role of the substituent at the 5-position of the uracil ring in the development of highly potent and selective GLUK5 kainate receptor antagonists, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 1558–1570.
- 131 A. H. Ahmed, M. D. Thompson, M. K. Fenwick, B. Romero, A. P. Loh, D. E. Jane, H. Sondermann i R. E. Oswald, Mechanisms of Antagonism of the GluR2 AMPA Receptor: Structure and Dynamics of the Complex of Two Willardiine Antagonists with the Glutamate Binding Domain, *Biochemistry*, 2009, **48**, 3894–3903.
- 132 H. Nomura, Y. Yoshioka i I. Minami, Synthesis of Tetrahydro-2-furyl Derivatives of 5-Substituted Uracils, *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, **27**, 899–906.
- 133 R. Neelarapu i P. A. Petukhov, A one-pot selective synthesis of N-Boc protected secondary amines: tandem direct reductive amination/N-Boc protection, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 7056–7062.
- 134 K. S. Yang, G. Budin, T. Reiner, C. Vinegoni i R. Weissleder, Bioorthogonal Imaging of Aurora Kinase A in Live Cells, *Angew. Chemie*, 2012, **124**, 6702–6707.
- 135 K. Clinch, G. B. Evans, R. F. G. Fröhlich, R. H. Furneaux, P. M. Kelly, L. Legentil, A. S. Murkin, L. Li, V. L. Schramm, P. C. Tyler i A. D. Woolhouse, Third-Generation Immucillins: Syntheses and Bioactivities of Acyclic Immucillin Inhibitors of Human

- Purine Nucleoside Phosphorylase, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 1126–1143.
- 136 J. Waggener, U. Grošelj, J. Svete i B. Stanovnik, Synthesis of racemic, n-benzylated neoechinulin a and isoneoechinulin A1, *Synlett*, 2010, 1197–1200.
- 137 M. Daniluk, W. Buchowicz, M. Koszytkowska-Stawińska, K. Jarzabek, K. N. Jarzemska, R. Kamiński, M. Piszcz, A. E. Laudy i S. Tyski, Ferrocene Amino Acid Ester Uracil Conjugates: Synthesis, Structure, Electrochemistry and Antimicrobial Evaluation, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 11130–11135.
- 138 S. C. Bottorff, A. L. Moore, A. R. Wemple, D. K. Bučar, L. R. MacGillivray i P. D. Benny, PH-controlled coordination mode rearrangements of „clickable” Huisgen-based multidentate ligands with $[M(CO)_3] + (M = Re, {}^{99m}Tc)$, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 2939–2950.
- 139 S. E. Denmark, J. H. C. Liu i J. M. Muhuhi, Stereocontrolled total syntheses of isodomoic acids G and H via a unified strategy, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 201–215.
- 140 E. Mironiuk-Puchalska, W. Buchowicz, P. Grześkowiak, P. Wińska, M. Wielechowska, O. Karatsai, M. J. Rędowicz, M. Bretner i M. Koszytkowska-Stawińska, Potential bioisosteres of β -uracilalanines derived from 1H-1,2,3-triazole-C-carboxylic acids, *Bioorg. Chem.*, 2019, **83**, 500–510.
- 141 M. Maschke, M. Lieb i N. Metzler-Nolte, Biologically active trifluoromethyl-substituted metallocene triazoles: Characterization, electrochemistry, lipophilicity, and cytotoxicity, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, **2012**, 5953–5959.
- 142 R. W. Heo i T. R. Lee, Ferrocenophanes with all carbon bridges, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **578**, 31–42.
- 143 A. J. Locke, C. Jones i C. J. Richards, A rapid approach to ferrocenophanes via ring-closing metathesis, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **637–639**, 669–676.
- 144 M. Ogasawara, T. Nagano i T. Hayashi, Metathesis route to bridged metallocenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9068–9069.
- 145 E. B. Bauer i J. A. Gladysz, w *Handbook of Metathesis 1st edition*, red. R. H. Grubbs, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004, vol. 2, 403–431.
- 146 A. Pietrzykowski i W. Buchowicz, w *Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis: The Silver/Gold Jubilee International Conference on Organometallic Chemistry Celebratory Book*, red. J. L. P. Armando, John Wiley & Sons, I., 2014, 157–170.
- 147 E. Hillard, A. Vessières, F. Le Bideau, D. Plazuk, D. Spera, M. Huché i G. Jaouen, A series of unconjugated ferrocenyl phenols: Prospects as anticancer agents, *ChemMedChem*, 2006, **1**, 551–559.
- 148 S. S. Braga i A. M. S. Silva, A new age for iron: Antitumoral ferrocenes, *Organomet.*, 2013, **32**, 5626–5639.
- 149 R. Wang, H. Chen, W. Yan, M. Zheng, T. Zhang i Y. Zhang, Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **190**, 112109.
- 150 G. Tabbì, C. Cassino, G. Caviglioglio, D. Colangelo, A. Ghiglia, I. Viano i D. Osella, Water stability and cytotoxic activity relationship of a series of ferrocenium derivatives. ESR insights on the radical production during the degradation process, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 5786–5796.

- 151 P. James, J. Neudörfl, M. Eissmann, P. Jesse, A. Prokop i H. G. Schmalz, Enantioselective synthesis of ferrocenyl nucleoside analogues with apoptosis-inducing activity, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2763–2766.
- 152 K. Kowalski, Ł. Szczupak, S. Saloman, D. Steverding, A. Jabłoński, V. Vrček, A. Hildebrandt, H. Lang i A. Rybarczyk-Pirek, Cymantrene, Cyrhetrene and Ferrocene Nucleobase Conjugates: Synthesis, Structure, Computational Study, Electrochemistry and Antitrypanosomal Activity, *Chempluschem*, 2017, **82**, 303–314.
- 153 G. Jaouen, A. Vessières i S. Top, Ferrocifen type anti cancer drugs, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 8802–8817.
- 154 J. de J. Cázares-Marinero, E. Labbé, S. Top, O. Buriez, C. Amatore i G. Jaouen, The effect of protic electron donor aromatic substituents on ferrocenic and [3]ferrocenophanic anilines and anilides: Some aspects of structure–activity relationship studies on organometallic compounds with strong antiproliferative effects, *J. Organomet. Chem.*, 2013, **744**, 92–100.
- 155 M. Görmen, P. Pigeon, E. A. Hillard, A. Vessières, M. Huché, M. A. Richard, M. J. McGlinchey, S. Top i G. Jaouen, Synthesis and antiproliferative effects of [3]ferrocenophane transposition products and pinacols obtained from McMurry cross-coupling reactions, *Organomet.*, 2012, **31**, 5856–5866.
- 156 Y. L. K. Tan, P. Pigeon, S. Top, E. Labbé, O. Buriez, E. A. Hillard, A. Vessières, C. Amatore, W. K. Leong i G. Jaouen, Ferrocenyl catechols : synthesis, oxidation chemistry and anti-proliferative effects on MDA-MB-231 breast cancer cells, *Dalt. Trans.*, 2012, **41**, 7537–7549.
- 157 D. Plažuk, A. Vessières, E. A. Hillard, O. Buriez, E. Labbé, P. Pigeon, M.-A. Plamont, C. Amatore, J. Zakrzewski i G. Jaouen, A [3]Ferrocenophane Polyphenol Showing a Remarkable Antiproliferative Activity on Breast and Prostate Cancer Cell Lines, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 4964–4967.
- 158 M. Gormen, D. Plažuk, P. Pigeon, E. A. Hillard, M.-A. Plamont, S. Top, A. Vessières i G. Jaouen, Comparative toxicity of [3]ferrocenophane and ferrocene moieties on breast cancer cells, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 118–120.
- 159 J. D. J. Cázares-Marinero, O. Buriez, E. Labbé, S. Top, C. Amatore i G. Jaouen, Synthesis, Characterization, and Antiproliferative Activities of Novel Ferrocenophanic Suberamides against Human Triple-Negative MDA-MB-231 and Hormone-Dependent MCF-7 Breast Cancer Cells, *Organomet.*, 2013, **32**, 5926–5934.
- 160 M. Beauperin, S. Top, M. A. Richard, D. Plažuk, P. Pigeon, S. Toma, V. Poláčková i G. Jaouen, The length of the bridging chain in ansa-metallocenes influences their antiproliferative activity against triple negative breast cancer cells (TNBC), *Dalt. Trans.*, 2016, **45**, 13126–13134.
- 161 D. R. van Staveren i N. Metzler-Nolte, Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5931–5986.
- 162 K. Schlögl, w *Topics in Stereochemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2007, vol. 1, 39–91.
- 163 D. Schaarschmidt i H. Lang, Selective syntheses of planar-chiral ferrocenes, *Organomet.*, 2013, **32**, 5668–5704.
- 164 T. H. Barr, E. S. Bolton, H. L. Lentzner i W. E. Watts, Bridged ferrocenes—V, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 5245–5253.

- 165 M. Hisatome, T. Sakamoto i K. Yamakawa, Organometallic compounds. XXI. Syntheses of [4](1,1')[4](3,3')ferrocenophane and related compounds, *J. Organomet. Chem.*, 1976, **107**, 87–101.
- 166 R. G. Sutherland, J. R. Sutton i W. H. Horspool, Studies on ferrocene derivatives XIX. The acylation of [m]-ferrocenophanes and 1,1'-diethylferrocene and the direct conversion of the acylferrocenes to ethers and alkenes, *J. Organomet. Chem.*, 1976, **122**, 393–401.
- 167 M. Hisatome, N. Watanabe, T. Sakamoto i K. Yamakawa, Organometallic compounds, *J. Organomet. Chem.*, 1977, **125**, 79–93.
- 168 M. Hillman, L. Matyevich, E. Fujita, U. Jagwani i J. McGowan, Bridged ferrocenes. 9. Lithiation and subsequent reactions of 1,1'-trimethyleneferrocene, *Organomet.*, 1982, **1**, 1226–1229.
- 169 D. R. Talham i D. O. Cowan, Synthesis of New Biferrocene Derivatives Containing Interannular Bridges and Their Mixed-Valence Analogues, *Organomet.*, 1987, **6**, 932–937.
- 170 C. Nilewski, M. Neumann, L. Tebben, R. Fröhlich, G. Kehr i G. Erker, Functional-group attachment and interconversion at a chiral [3]ferrocenophane framework, *Synthesis (Stuttg.)*, 2006, 2191–2200.
- 171 J. H. Jia, X. M. Tao, Y. J. Li, W. J. Sheng, L. Han, J. R. Gao i Y. F. Zheng, Synthesis and third-order optical nonlinearities of ferrocenyl Schiff base, *Chem. Phys. Lett.*, 2011, **514**, 114–118.
- 172 M. Mazur, M. Mrozowicz, W. Buchowicz, M. Koszytkowska-Stawińska, R. Kamiński, Z. Ochal, P. Wińska i M. Bretner, Formylation of a metathesis-derived ansa [4]-ferrocene: a simple route to anticancer organometallics, *Dalt. Trans.*, 2020, **49**, 11504–11511.
- 173 O. Riant, O. Samuel i H. B. Kagan, A general asymmetric synthesis of ferrocenes with planar chirality, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 5835–5836.
- 174 P. V. Solntsev, K. L. Spurgin, J. R. Sabin, A. A. Heikal i V. N. Nemykin, Photoinduced Charge Transfer in Short-Distance Ferrocenylsubphthalocyanine Dyads, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 6537–6547.
- 175 A. Hottin, A. Scandolera, L. Duca, D. W. Wright, G. J. Davies i J. B. Behr, A second-generation ferrocene–iminosugar hybrid with improved fucosidase binding properties, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**, 1546–1549.
- 176 P. Wińska, *nieopublikowane wyniki*.
- 177 V. Gobé, P. Retailleau i X. Guinchard, Domino formation of enamines - Intramolecular cyclizations to 1-aminotetralins from γ -aryllallene aldehydes and amines, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5438–5441.
- 178 H. Plenio, J. Yang, R. Diodone i J. Heinze, Redox-Switched Bonding of Protons to Ferrocenophanes, Ferrocene Cryptands, and Simple Ferrocene Amines. Correlation of X-ray Structural Data and Cyclic Voltammetry Derived Redox Potentials, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 4098–4104.
- 179 E. Vedrenne, H. Dupont, S. Oualef, L. Elkaïm i L. Grimaud, Dramatic Effect of Boron-Based Lewis Acids in Cross-Metathesis Reactions, *Synlett*, 2005, 670–672.
- 180 E. Richmond, I. U. Khan i J. Moran, Enantioselective and Regiodivergent

- Functionalization of N- Allylcarbamates by Mechanistically Divergent Multicatalysis, *Chem. - A Eur. J.*, 2016, **22**, 12274–12277.
- 181 T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto i M. Kumada, Asymmetric Synthesis Catalyzed by Chiral Ferrocenylphosphine–Transition Metal Complexes. I. Preparation of Chiral Ferrocenylphosphines, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, **53**, 1138–1151.
- 182 N. Dwadnia, F. Allouch, N. Pirio, J. Roger, H. Cattey, S. Fournier, M.-J. Penouilh, C. H. Devillers, D. Lucas, D. Naoufal, R. Ben Salem i J.-C. Hierso, Aminomethyl-Substituted Ferrocenes and Derivatives: Straightforward Synthetic Routes, Structural Characterization, and Electrochemical Analysis, *Organomet.*, 2013, **32**, 5784–5797.
- 183 L. Chen, X. Cui, H. Cheng, X. Chen, M. Song, M. Tang, D. Wei i Y. Wu, Syntheses, structures of N-(substituted)-2-aza-[3]-ferrocenophanes and their application as redox sensor for Cu²⁺ ion, *Appl. Organomet. Chem.*, 2012, **26**, 449–454.
- 184 I. Yamaguchi, T. Sakano, H. Ishii, K. Osakada i T. Yamamoto, N-Substituted 2-aza-[3]-ferrocenophanes. New synthesis using RuCl₂(PPh₃)₃ catalyzed condensation, structure, and electrochemical behavior, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **584**, 213–216.
- 185 L. Chen, X. Cui, H. Cheng, X. Chen, M. Song, M. Tang, D. Wei i Y. Wu, Syntheses, structures of N -(substituted)-2-aza-[3]-ferrocenophanes and their application as redox sensor for Cu²⁺ ion, *Appl. Organomet. Chem.*, 2012, **26**, 449–454.
- 186 G. O. Wilson, K. A. Porter, H. Weissman, S. R. White, N. R. Sottos i J. S. Moore, Stability of Second Generation Grubbs' Alkylidenes to Primary Amines: Formation of Novel Ruthenium-Amine Complexes, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1817–1825.
- 187 J. A. M. Lummiss, B. J. Ireland, J. M. Sommers i D. E. Fogg, Amine-Mediated Degradation in Olefin Metathesis Reactions that Employ the Second-Generation Grubbs Catalyst, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 459–463.
- 188 S. Rogalski, P. Żak, N. Tadeuszyk, K. Pyta, P. Przybylski i C. Pietraszuk, The mechanism of activation of amidobenzylidene ruthenium chelates – latent catalysts of olefin metathesis, *Dalt. Trans.*, 2017, **46**, 1277–1282.
- 189 J. C. Foster, M. C. Grocott, L. A. Arkinstall, S. Varlas, M. J. Redding, S. M. Grayson i R. K. O'Reilly, It is Better with Salt: Aqueous Ring-Opening Metathesis Polymerization at Neutral pH, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 13878–13885.
- 190 K. Skowerski, G. Szczepaniak, C. Wierzbicka, Ł. Gułajski, M. Bieniek i K. Grela, Highly active catalysts for olefin metathesis in water, *Catal. Sci. Technol.*, 2012, **2**, 2424.
- 191 K. Rawiak, Politechnika Warszawska, 2021.
- 192 W. L. F. Armarego i C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2013.
- 193 A. I. Vicente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiteiro, R. Delgado i V. Félix, Evaluation of the binding ability of tetraaza[2]arene[2]triazine receptors anchoring L-alanine units for aromatic carboxylate anions, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 670–680.
- 194 G. Naturale, M. Lamblin, C. Commandeur, F. X. Felpin i J. Dessolin, Direct C-H alkylation of naphthoquinones with amino acids through a revisited Kochi-Anderson radical decarboxylation: Trends in reactivity and applications, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 5774–5788.

- 195 WO 2005/068444, T. Quattropani, Anna; Covini, David; Pomel, Vincent; Dorbais, Jerome; Rueckle, 2006, US2008221180 (A1).
- 196 J. M. Casas-Solvas, A. Vargas-Berenguel, L. F. Capitán-Vallvey i F. Santoyo-González, Convenient Methods for the Synthesis of Ferrocene–Carbohydrate Conjugates, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3687–3690.
- 197 A. Kasprzak, M. Koszytkowska-Stawińska, A. M. Nowicka, W. Buchowicz i M. Poplawska, Supramolecular Interactions between β -Cyclodextrin and the Nucleobase Derivatives of Ferrocene, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 15900–15914.

Dalton Transactions

An international journal of inorganic chemistry
rsc.li/dalton

Volume 49
Number 33
7 September 2020
Pages 11417-11780



ISSN 1477-9226



PAPER
Włodzimierz Buchowicz *et al.*
Formylation of a metathesis-derived *ansa*[4]-ferrocene: a simple route to anticancer organometallics

Rysunek 22. Okładka czasopisma Dalton Transactions z wyróżnionym artykułem „Formylation of a metathesis-derived *ansa* [4]-ferrocene: a simple route to anticancer organometallics”.