

Sinteza konjugata heterocikla i ferocena i njihovih metalnih kompleksa

Jakopec, Silvio

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:185478>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Silvio Jakopec

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Silvio Jakopec

DIPLOMSKI RAD

Sinteza konjugata heterocikla i ferocena i njihovih metalnih kompleksa

Voditelji rada: Prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

Dr. sc. Srećko Kirin

Članovi povjerenstva:

1. Prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić
2. Dr. sc. Srećko Kirin
3. Dr. sc. Silvija Maračić

Zagreb, 2020.

Ovaj rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za organsku kemiju, pod stručnim vodstvom prof. dr.sc. Silvane Raić-Malić.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, pomoći, uloženom trudu, savjetima te stručnom vodstvu u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem i mentoru dr. sc. Srećku Kirinu, Institut Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala, Laboratorij za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva, na stručnim savjetima i vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Svim članovima Zavodu za organsku kemiju mnogo hvala na ugodnoj radnoj atmosferi i ukazanoj susretljivosti, a posebice dr. sc. Silviji Maračić na pomoći pri izradi diplomskog rada, brojnim savjetima i pomoći.

Mnogo hvala Nataliji Pantalon Juraj, mag. appl. chem., Institut Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala, Laboratorij za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva, na nesebičnoj pomoći, uloženom vremenu i trudu prilikom izrade i pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem dr. sc. Berislavu Periću na rješavanju struktura i dr. sc. Aleksandru Višnjevcu na snimanju kristalne strukture.

Posebne zahvale obitelji te prijateljima na podršci i strpljenju.

SAŽETAK RADA

Sinteza konjugata heterocikla i ferocena i njihovih metalnih kompleksa

Ferocen pripada skupini metalocena te predstavlja značajan farmakofor u medicinskoj kemiji, a njegovi su derivati važni ligandi u koordinacijskoj kemiji. U ovom radu opisana je sinteza novih mono- i bis-ferocenskih derivata aromatskih amina s 1,2,3-triazolnom premosnicom te njihovih metalnih kompleksa. Mono- i bis-propargilirani terminalni alkini (**1–3**) dobiveni su alkiliranjem 2,2'-dipiridilamina, anilina i 2-aminobenzotiazola s propargil-bromidom u bazičnom mediju, dok su azidni prekursori za *klik* reakcije 1-azidometilferocen (**4**), 1-azidoferocen (**5**) i 1-azidoetilferocen (**6**) pripremljeni iz odgovarajućih derivata ferocena s natrijevim azidom. Ciljani konjugati ferocena i heterocikla (**7–9**) sintetizirani su regioselektivnom 1,3-dipolarnom cikloadicijom propargiliranih aromatskih amina (**1–3**) i ferocenskih azida (**4–6**). Konjugati ferocena i heterocikla korišteni su kao ligandi u sintezi kompleksa s metalima Zn(II) i Cu(II). Strukture novosintetiziranih derivata potvrđene su spektroskopijom ^1H i ^{13}C NMR. Spektroskopska svojstva dobivenih kompleksa istražena su spektroskopijom NMR, UV-Vis i IR. Kristalna struktura Cu(II) kompleksa konjugata ferocena i 2,2'-dipiridilamina povezanih 1,2,3-triazolnom premosnicom određena je difrakcijom X-zraka na monokristalu.

Ključne riječi: ferocen, 1,3-dipolarna cikloadicija, metalni kompleksi, 1,2,3-triazol

SUMMARY

Synthesis of heterocycle and ferrocene conjugates and their metal complexes

Ferrocene belongs to the group of metallocenes and represents a significant pharmacophore in medicinal chemistry along with its derivatives being important ligands in coordination chemistry. In this work, novel mono- and bis-ferrocenyl derivatives connected to aromatic amine through 1,2,3-triazolyl linker and their metal complexes were prepared. Mono- and bis-propargylated terminal alkynes (**1–3**) were obtained by reaction of 2,2'-dipyridylamine, aniline and 2-aminobenzothiazole with propargyl bromide in a basic media while azide precursors for the „click“ reaction of 1-azidomethylferrocene (**4**), 1-azidoferrocene (**5**) and 1-azidoethylferrocene (**6**) were prepared from corresponding ferrocene derivatives and sodium azide. Conjugates of ferrocene and heterocycles (**7–9**) were prepared by the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of propargylated aromatic amines (**1–3**) and ferrocene azides (**4–6**). The reactions were performed using copper(II) acetate in methanol as a source of Cu(I) ions. Conjugates of ferrocene and heterocycles were used as ligands in the synthesis of Zn(II) and Cu(II) metal complexes. The structures of the newly synthesized derivatives were confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The spectroscopic properties of the obtained complexes were investigated by NMR, UV-Vis and IR spectroscopy. The crystal structure of the Cu(II) complex of ferrocene and 2,2'-dipyridylamine conjugates linked by a 1,2,3-triazole was determined by single-crystal X-ray diffraction.

Keywords: ferrocene, 1,3-dipolar cycloaddition, metal complexes, 1,2,3-triazole

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	3
2.1. 1,2,3-triazoli.....	4
2.1.1. Sinteza 1,2,3-triazola	4
2.1.2. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola	6
2.1.3. Rigidni ligandi i njihovi kompleksi	10
2.1.4. Fleksibilni ligandi i njihovi kompleksi	12
2.1.5. Primjena ferocenskih liganada i njihovih kompleksa	18
2.2. Ferocen i derivati ferocena.....	19
2.2.1. Kemijska reaktivnost ferocena.....	20
2.2.2. Derivati ferocena u bioorganometalnoj kemiji	26
2.2.3. Biološka aktivnost derivata ferocena	30
3. EKSPERIMENTALNI DIO	36
3.1. Opće napomene.....	37
3.2. Pregled sintetiziranih alkina, azida i 1,2,3-triazolnih derivata.....	38
3.3. Priprava 1,2,3-triazolnih derivata 7–9	39
3.3.1. <i>N,N</i> -di-2-piridil-(1-(1-feroceniletil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)amin (7a).....	39
3.3.2. <i>N,N</i> -di-2-piridil-(((1-ferocenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)amin (7b)	39
3.3.3. <i>N,N</i> -di-2-piridil-((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)amin (7c).....	40
3.3.4. <i>N,N</i> -bis((1-(1-feroceniletil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (8a)	40
3.3.5. <i>N,N</i> -bis(((1-ferocenmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (8b).....	40
3.3.6. <i>N,N</i> -bis((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (8c).....	41
3.3.7. <i>N,N</i> -bis((1-(1-feroceniletil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (9a)	41
3.3.8. <i>N,N</i> -bis(((1-ferocenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (9b)	42

3.3.9. <i>N,N</i> -bis((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (9c).....	42
3.4. Pregled sintetiziranih metalnih kompleksa	44
3.5. NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacija	45
3.5.1. NMR probe metalnih kompleksa	45
3.5.2. Kristalizacija metalnog kompleksa 12c	46
4. REZULTATI I RASPRAVA	47
4.1. Sinteza ciljanih konjugata ferocena i aromatskih amina preko 1,2,3-triazolne preosnice... 48	
4.2. Spektroskopska karakterizacija spojeva	50
4.2.1. Analiza ¹ H i ¹³ C NMR spektara	50
4.2.2. UV-Vis titracija.....	56
4.2.3. Analiza IR spektara.....	59
4.2.4. Kristalografska struktura.....	62
5. ZAKLJUČAK	64
6. LITERATURA	66
7. PRILOZI	72
8. ŽIVOTOPIS	86

1. UVOD

Dizajn liganada važna je tematika u koordinacijskoj kemiji. Sinteza i karakterizacija liganada željenih svojstava primjenjuju se u dizajnu novih katalizatora, razvoju novih naprednih materijala i proučavanju biomimetičkih katalizatora s primjenom u industriji.¹ Razvoj i primjena novih katalizatora u farmaceutskoj industriji predstavlja imperativ u proizvodnji lijekova zbog zadovoljavanja ekonomskih i ekoloških aspekata. Primjenom katalizatora u sintezi aktivnih farmaceutskih tvari te proizvodnji kemikalija visokog stupnja čistoće teži se ispunjenju zahtjeva zelene kemije. Korištenje katalizatora omogućuje smanjenje količine nastalih nusprodukata povećanjem selektivnosti reakcije, smanjenje količine reagenasa i otapala, poboljšanje efikasnosti procesa i smanjenje troškova proizvodnje, a heterogeni katalizatori poželjni su zbog jednostavnijeg procesa recikliranja katalizatora u odnosu na homogene.^{2,3} Posebice su interesantni organometalni spojevi zbog široke primjene u totalnoj i asimetričnoj sintezi.

S druge strane, geometrijske i elektronske karakteristike organometalnih spojeva čine ih interesantnima u medicinskoj kemiji. Nasuprot tetraedarskoj geometriji ugljika u organskim spojevima, u organometalnim spojevima i kompleksima rapidno raste broj mogućih enantiomera zato što metalni ioni tvore komplekse s koordinacijskim brojevima između 2 i 10.⁴ To otvara mogućnost sinteze većeg broja potencijalno bioaktivnih tvari. S obzirom da metalni kompleksi stupaju u međumolekulske interakcije (elektrostatsko privlačenje, vodikove veze, Van der Waalove sile) te je često primjenjen koncept prolijekova, ADMET (adsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija, toksičnost) profil lijeka moguće je prilagoditi strukturnim modifikacijama liganada vezanih za metalni centar.

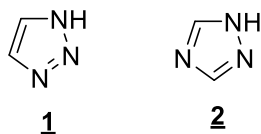
Opći interes za sintezom novih ferocenskih derivata posljedica je lake dostupnosti i niske cijene ferocena. Derivati ferocena pokazali su značajnu biološku aktivnost te se ističu u dizajnu novih katalizatora primjenjivih u farmaceutskoj industriji. Asimetrična sinteza s kiralnim ferocenskim ligandima primijenjena je za industrijsku sintezu herbicida, a moguće su primjene i u sintezi D-biotina i dekstromorfana.^{5,6,7}

Klik kemija moderan je pristup sintezi novih derivata 1,2,3-triazola. Jednostavni reakcijski uvjeti te regioselektivno nastajanje 1,4-disupstituiranog produkta 1,3-dipolarnom cikloadicijom uz Cu(I) soli kao katalizator omogućuje razvoj biblioteke različito supstituiranih dušikovih heterocikala.^{8,9} To u koordinacijskoj kemiji omogućuje prilagođavanje fizikalno-kemijskih značajki liganada te brzo i jednostavno optimiranje svojstava novih liganada.

2. TEORIJSKI DIO

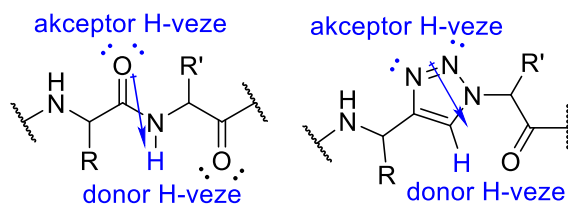
2.1. 1,2,3-triazoli

Triazoli su heterociklički aromatski spojevi. Postoje u dva izomerna oblika kao 1,2,3- i 1,2,4-izomeri (slika 1). Predstavljaju važan farmakofor u medicinskoj kemiji i dizajnu lijekova.¹⁰



Slika 1. Strukture 1,2,3- i 1,2,4-triazolnih izomera

Jaki dipolni moment i mogućnost stvaranja vodikovih veza čine 1,2,3-triazole biološki vrlo aktivnima, a iz istog razloga povećana je njihova topljivost. Osim prije spomenutih, vezanje za biološku metu može se odvijati uz stvaranje π -interakcija. Disupstituirani 1,2,3-triazoli ponašaju se kao bioizosteri amidne veze.^{11,12} Tako kod 1,4-regioizomera, akceptorska svojstva karbonilne skupine amidne veze oponašaju N-2 i N-3 atomi 1,2,3-triazola, a vodik vezan na C-3 oponaša donorski vodikov atom amidne veze (slika 2).



Slika 2. 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli kao bioizosteri amidne veze

2.1.1. Sinteza 1,2,3-triazola

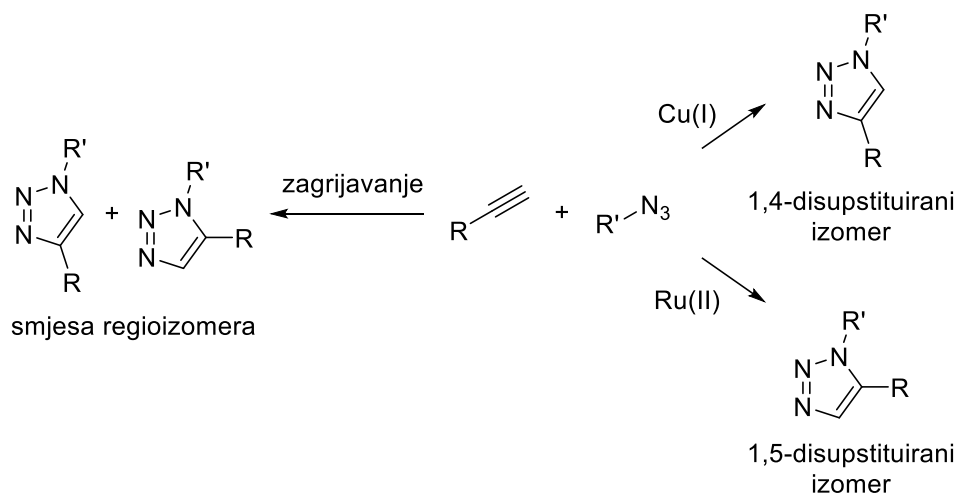
Klik kemija termin je koji su uveli američki znanstvenici Kolb, Finn i Sharpless 2001. godine. Podrazumijeva skup široko primjenjivih stereospecifičnih reakcija s visokim iskorištenjima, bez neželjenih sporednih reakcija. *Klik* reakcije odlikuju se blagim reakcijskim uvjetima, nisu osjetljive na kisik i vodu, mogu se provoditi bez otapala ili u otapalima

neškodljivima za okoliš, a produkt nastaje u visokom iskorištenju te se jednostavno izolira.¹⁰ Četiri su glavne skupine *klik* reakcija:

1. cikloadicije – 1,3-dipolarne cikloadicije, Diels-Aldrove cikloadicije
2. nukleofilno otvaranje prstenova – reakcije aziridina, epoksida, aziridinijevih iona i cikličkih sulfata
3. reakcije karbonilnih spojeva – sinteze urea, hidrazona, oksima
4. adicije na ugljik-ugljik višestruke veze – Michaelove adicije i epoksidacije

U reakciji Huisgenove cikloadicije sudjeluju dipolarofil i 1,3-dipol, a reakcijom nastaje peteročlani heterociklički produkt (shema 1). Reakcijom terminalnih alkina kao dipolarofila i azida kao 1,3-dipola nastaje smjesa 1,4- i 1,5-disupstituiranih 1,2,3-triazola. Reakcija se provodi pri povišenoj temperaturi, a uspješnost reakcije i omjer nastalih regioizomera ovisi o stereoelektronskim svojstvima reaktanata. Sharpless i suradnici optimirali su reakcijske uvjete Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije kako bi zadovoljila načela *klik* kemije.¹⁰ Korištenjem Cu(I) soli kao katalizatora reakcijom nastaje isključivo 1,4-disupstituirani izomer, značajno je smanjeno vrijeme trajanje reakcije, a ona se odvija na sobnoj temperaturi. Na reakciju ne utječe prisutnost supstituenata ili anorganskih funkcionalnih skupina što otvara mogućnost sinteze 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata s raznim supstituentima. Kao katalizator moguće je koristiti Cu(II) soli u prisutnost reducensa (metanol, natrijev askorbat), Cu(I) soli ili Cu(0) u obliku nanočestica, praška ili žice pri čemu Cu(I) ioni nastaju na površini.¹³

Regioselektivnu sintezu 1,5-disupstituiranog izomera objavili su Boren i suradnici 2007. godine. Sintetsku metodu razvili su korištenjem Ru(II) kompleksa kao katalizatora pri čemu reagiraju alkini s primarnim i sekundarnim azidima.¹⁴

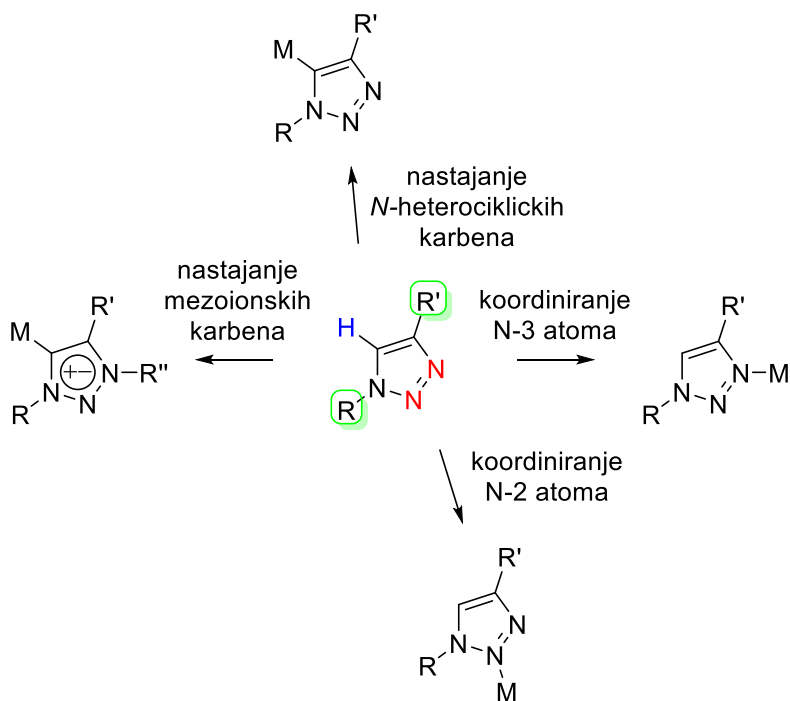


Shema 1. Sinteza 1,2,3-triazolnih derivata Huisgenovom cikloadicijom i uz prisutnost katalizatora

Navedene reakcije imaju široku primjenu u kemiji materijala i polimera,¹⁵ medicinskoj kemiji¹⁶ te kemiji kompleksnih spojeva.¹⁷

2.1.2. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola

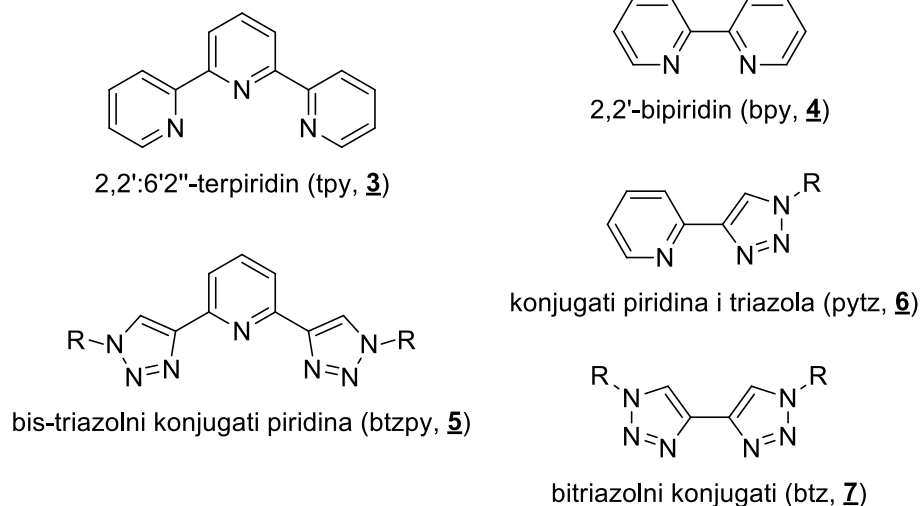
1,2,3-triazolni ligandi u koordinacijskoj kemiji predstavljaju povlaštenu gradivnu jedinicu zbog različitih načina na koje tvore koordinativno-kovalentnu vezu s metalnim ionima. N-2 i N-3 dušikovi atomi 1,2,3-triazolnog prstena ponašaju se kao elektron-donori pri čemu je N-3 atom bazičniji u odnosu na N-2. Cijepanjem polarizirane C-H veze u položaju C-5 moguće je stvaranje aniona pri čemu nastaju *N*-heterociklički karbeni (NHC). Alkiliranjem N-3 položaja povećava se kiselost vodikovog atoma vezanog za C-5 te mogu nastati mezoionski karbeni (MIC) (slika 3).^{18,19}



Slika 3. Mogući načini koordinacije 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola. (*plavo*: donor H-veze, deprotoniranje; *crveno*: koordiniranje na metalni ion, alkiliranje; *zeleno*: optimiranje steričkih i elektronskih karakteristika, konjugacija s kelirajućim skupinama, poboljšanje fizikalnih svojstava liganada)

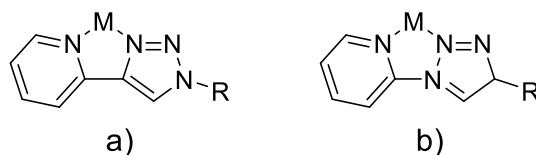
Razvojem *klik* kemije porastao je interes za sintezom 1,2,3-triazolnih liganada. Reakcijski uvjeti cikloadicije azida i alkina katalizirane bakrom(I) pojednostavljaju sintezu različito supstituiranih liganada temeljenih na 1,2,3-triazolnoj jezgri. To omogućuje brz i efikasan postupak prilagodbe fizikalnih i kemijskih svojstava promjenom supstituenata 1,2,3-triazolnog prstena.^{20,21}

Bidentatni i tridentatni piridinski ligandi značajni su u kemiji kompleksih spojeva, a daljnim razvojem 1,2,3-triazolnih liganada dobiveni su njihovi analozi.^{18,19} Na slici 4. prikazane su strukture 2,2':6',2''-terpiridina (tpy; **3**) i 2,2'-bipridina (bpy; **4**) te opće strukture njihovih 1,2,3-triazolnih analoga (**5-7**).



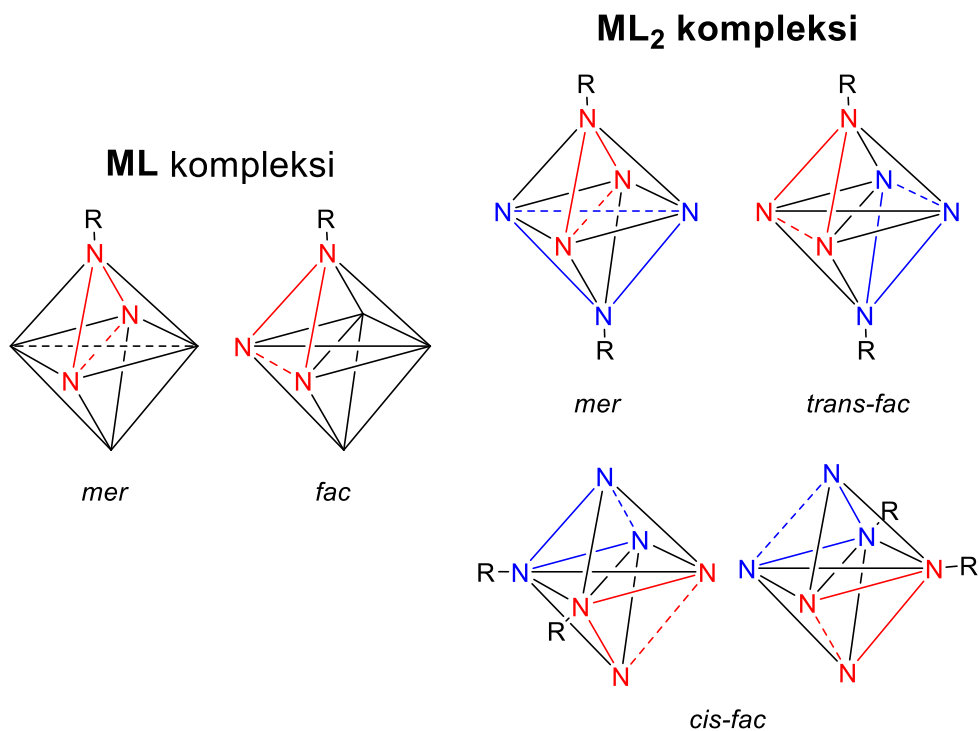
Slika 4. Piridinski ligandi (**3**, **4**) i njihovi 1,2,3-triazolni analozi (**5–7**)

Iako je vezanje 1,2,3-triazola za metalni ion uobičajeno preko N-3 atoma zbog veće bazičnosti u odnosu na N-2 atom, na to mogu utjecati kelatne skupine vezane za 1,2,3-triazolni prsten. Uvođenje 2-piridilnog supstituenta na 1,2,3-triazolni prsten može se provesti u C-4 ili N-1 položaj. Supstitucijom u položaju C-4 pojačava se kelatni efekt te dolazi do koordiniranja metalnog iona u položaju N-3. Kod 1,2,3-triazola s vezanim 2-piridilnim supstutentom u položaju N-1 favorizirano je stvaranje koordinativne veze preko N-2 atoma (slika 5). Vezanje metalnog iona preko N-2 dušikovog atoma koji je slabiji elektron-donor u odnosu na N-3 atom uzrokovano prisutnošću drugih kelatnih skupina konjugiranih s 1,2,3-triazolnim prstenom u literaturi se često naziva „*inverzni klik*“.¹⁹



Slika 5. Kompleksiranje metalnog iona preko: a) bazičnijeg N-3 atoma, b) N-2 atoma („*inverzni klik*“)

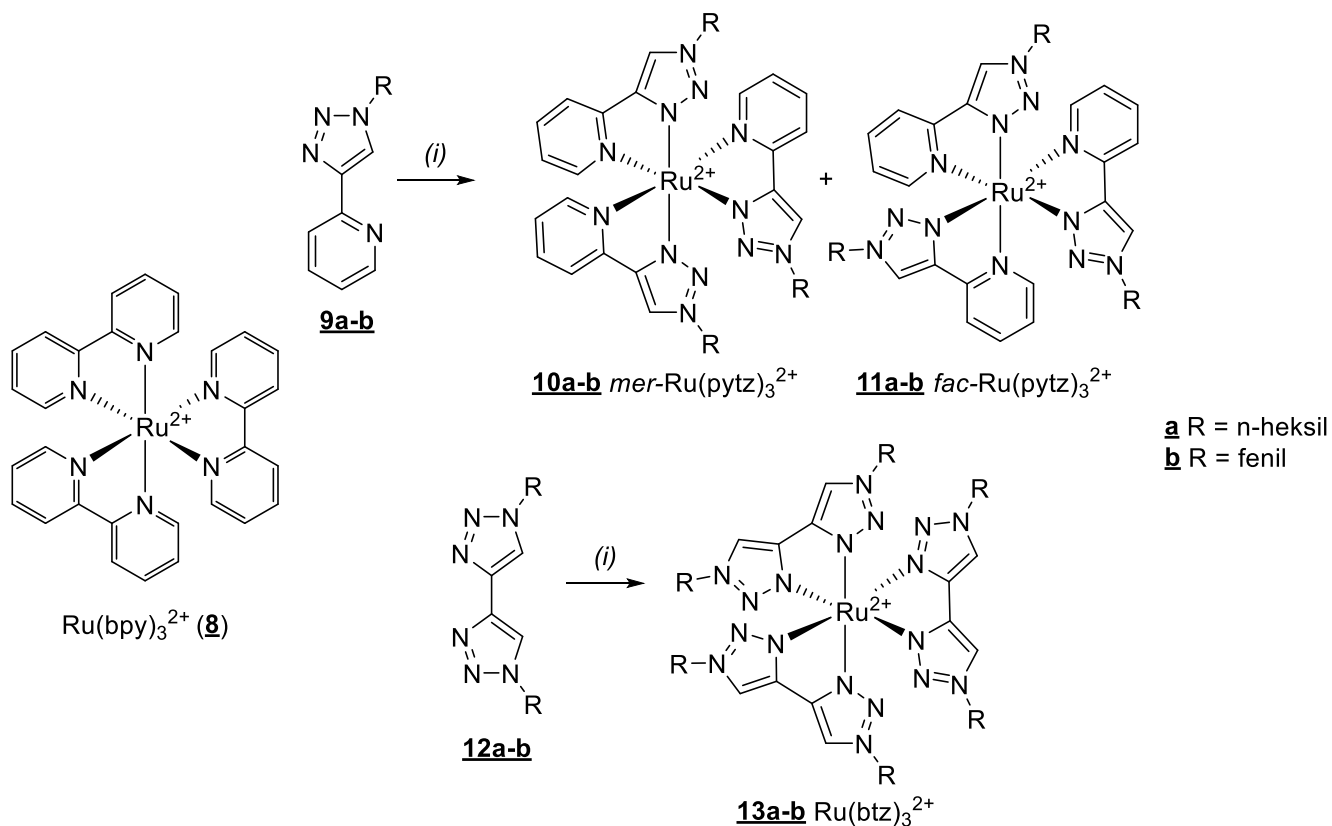
Kompleksi tridentatnih liganada sažetim se formulama mogu prikazati u obliku ML i ML_2 , ovisno o stehiometrijskom odnosu metalnog prekursora i liganda. U heksakoordiniranim kompleksnim spojevima oktaedarske geometrije s fleksibilnim ligandima mogući su geometrijski izomeri.²² Tako ML kompleksi tvore meridionalne (*mer*) i facijalne (*fac*) stereoizomere, a ML_2 kompleksi poprimaju geometriju meridionalnih (*mer*), Δ ili Λ *cis*-facijalnih (*cis-fac*) te *trans*-facijalnih (*trans-fac*) izomera. Na slici 6. vidljivo je da elektron-donorski atomi liganda kod *mer* izomera tvore meridijan u primarnoj koordinacijskoj sferi, a kod *fac* izomera zauzimaju položaje na način da tvore plohu oktaedra.



Slika 6. Geometrijski izomeri heksakoordiniranih ML i ML_2 kompleksa.²²

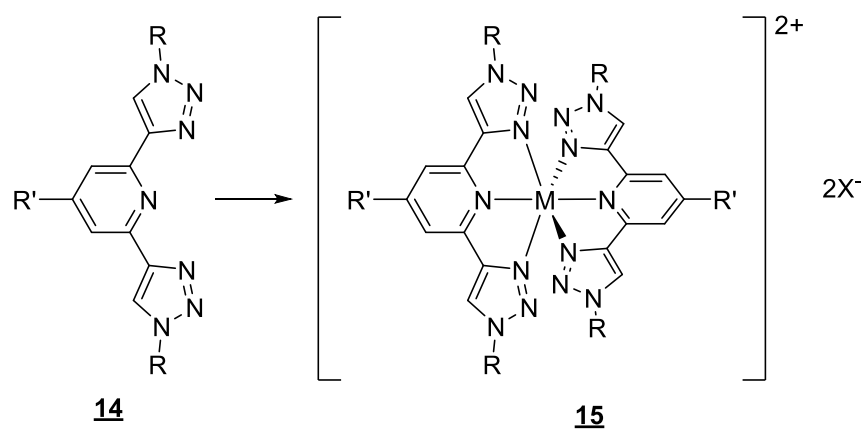
2.1.3. Rigidni ligandi i njihovi kompleksi

Fletcher i suradnici su istraživanjem kompleksa $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (**8**) razvili njegove analoge u kojima je bipyridilni ligand (bpy) zamijenjen sa supstituiranim pytz (**9**) i btz (**12**) ligandima (shema 2).²³ Kompleksi su dobiveni reakcijom liganada i RuCl_3 kao metalnog prekursora. Analizom ^1H NMR spektara dobivenih kompleksa s pytz ligandima (**9a-b**) utvrđeno je nastajanje smjese *fac* i *mer* izomera, dok ^1H NMR spektri kompleksa **13a** i **13b** dobivenih kompleksiranjem s btz ligandima **12a** i **12b** potvrđuju nastanak stereokemijski čistog produkta. Svojstva novosintetiziranih kompleksa ispitana su elektrokemijski. Cikličkom voltametrijom utvrđeno je da sukcesivnim zamjenama piridinskih jezgri u bpy s 1,2,3-triazolnim prstenovima raste redukcijski potencijal u odnosu na $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (**8**). To upućuje na veću energiju π^* elektrona 1,2,3-triazolnog prstena u odnosu na piridinski.



Shema 2. Struktura kompleksa $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (**8**) i njegovih strukturnih analoga (**9**, **12**). *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) RuCl_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$

Daljnim proučavanjem analoga piridinskih liganada, Ostermeimer i suradnici kvantitativno su opisali ovisnost elektrokemijskih i termodinamičkih svojstava kompleksa prikazanih općom formulom **15** s btzpy ligandima (**14**) o prirodi supstituenata vezanih na C-4 piridinskog prstena i supstituenta u položaju 4 1,2,3-triazolnog prstena.²⁴ Liganadi prikazani strukturom **14** dobiveni su CuAAC reakcijom te su vezani u Fe(II) i Ru(II) komplekse (shema 3). Cikličkom voltametrijom određen je oksidacijski potencijal Ru(II) kompleksa. Linearna korelacija Hammetove konstante (σ_{para}) C-4 vezanog supstituenta piridinskog prstena i oksidacijskog potencijala potvrđuje ovisnost elektrokemijskih svojstava o prisutnosti elektron-donorskih, odnosno elektron-akceptorskih supstituenata. Nadalje, entalpije kompleksiranja Fe(II) i odgovarajućih btzpy liganada određene su izotermalnom titracijskom kalorimetrijom. Dobiveni termodinamički parametri u linearnoj su korelaciji s Hammetovim konstantama C-4 supstituenta 1,2,3-triazolnog prstena. Dobiveni rezultati ključni su u proučavanju dizajna 1,2,3-triazolnih liganada.

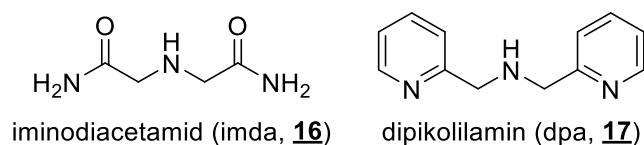


M = Fe(II), Ru(II)
R = NO₂, Me, I, (CH₂)₃OH, (CH₂)₃CH₃, benzil
R' = H, OTg, COO₂Me, N-pirolidil
X = PF₆⁻, OTf⁻

Shema 3. Sinteza Fe(II) i Ru(II) kompleksa s btzpy ligandima

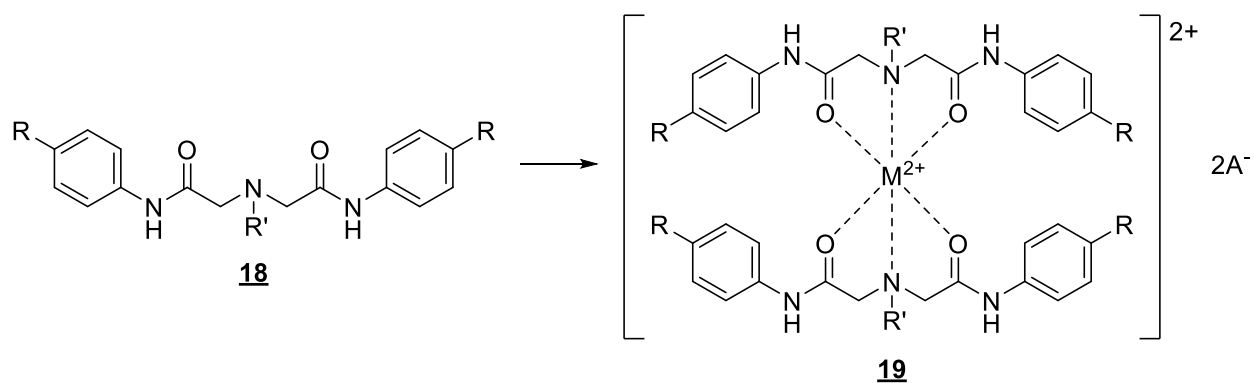
2.1.4. Fleksibilni ligandi i njihovi kompleksi

Iminodiacetamidni (imda; **16**) i dipikolilaminski (dpa; **17**) ligandi važni su fleksibilni tridentatni ligandi koji imaju dvije jednake donorske skupine vezane na središnji donorski dušikov atom (slika 7). Funkcionalizacijom amidne skupine te aminskog dušikovog atoma imda, odnosno amino skupine dpa moguća je priprava novih različito supstituiranih liganada. Ovisno o steričkim i elektronskim karakteristikama vezanih supstituenata mogu nastati metalni kompleksi različite stehiometrije, geometrije i stereokemije.



Slika 7. Strukturne formule iminodiacetamida (**16**) i dipikolilamina (**17**)

Pantolon Juraj²⁵ i suradnici ispitali su koordiniranje Zn(II), Cu(II), Ni(II) i Co(II) iona imda ligandima u ovisnosti o njihovoj supstituciji. Kompleksni spojevi pripremljeni su kako je prikazano na shemi 4, a stereokemija nastalih kompleksa ispitana je u otopini i čvrstom stanju.



R = H, NO₂, N(CH₃)₂

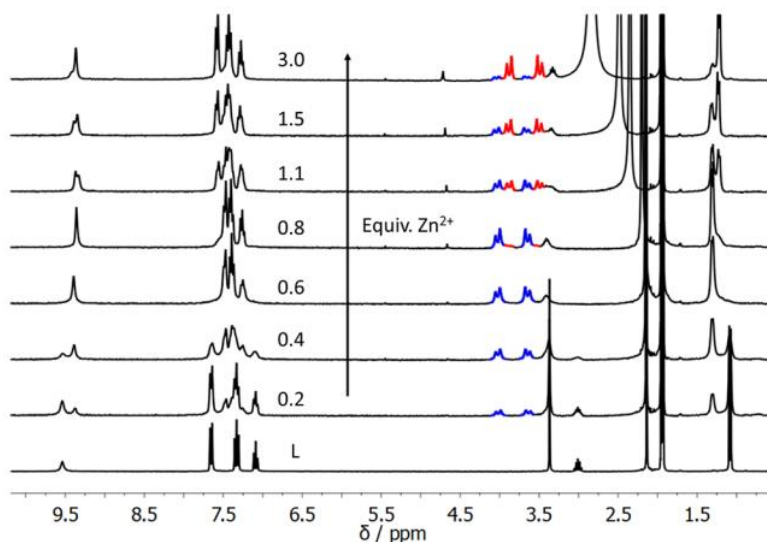
R' = *i*Pr, Bn

M = Zn(II), Cu(II), Ni(II) i Co(II)

A = BF₄⁻, NO₃⁻

Shema 4. Sinteza metalnih kompleksa opće formule **19** s imda ligandima (**18**)

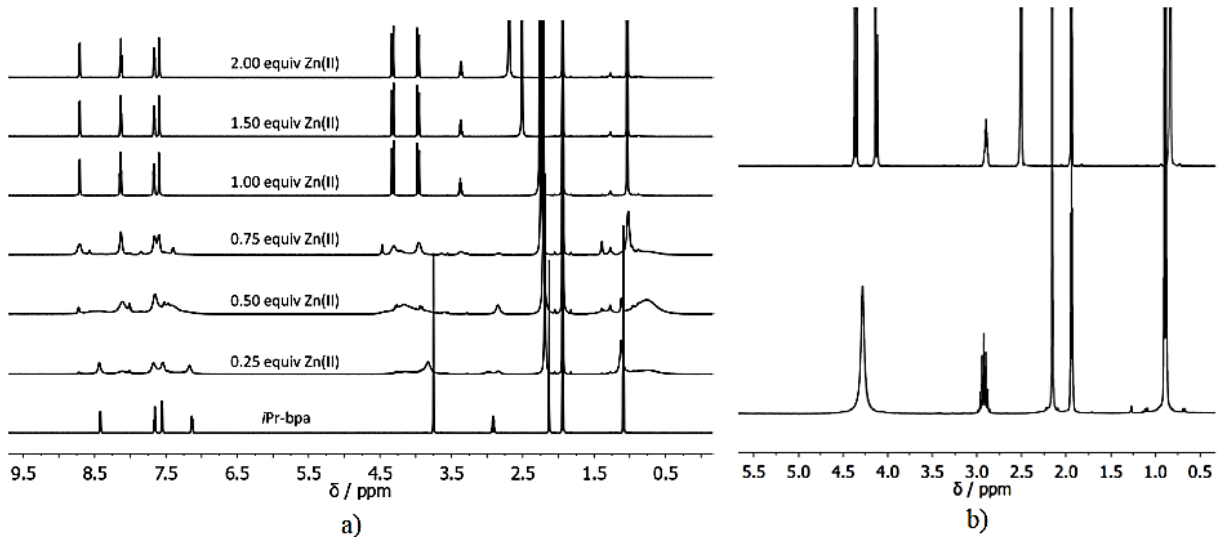
Stereokemija nastalog Zn(II) kompleksa **19** određena je NMR titracijom u deuteriranom acetonitrilu (slika 8). U spektru liganda **18** protoni metilenske skupine su kemijski ekvivalentni te daju singlet, a vezanjem za Zn(II) ion dolazi do cijepanja signala. Pojava para dubleta s geminalnom konstantom sprege karakteristična je za *mer*- i *trans-fac* izomere. Kod *cis-fac* izomera očekivana je pojava četiri dubleta za dvije aksijalne i dvije ekvivalentne metilenske skupine. Formiranje ML_2 kompleksa *trans-fac* stereokemije s imda ligandima dokazano je određivanjem kristalne strukture rendgenskom difrakcijom, termogravimetrijom i IR spektroskopijom.



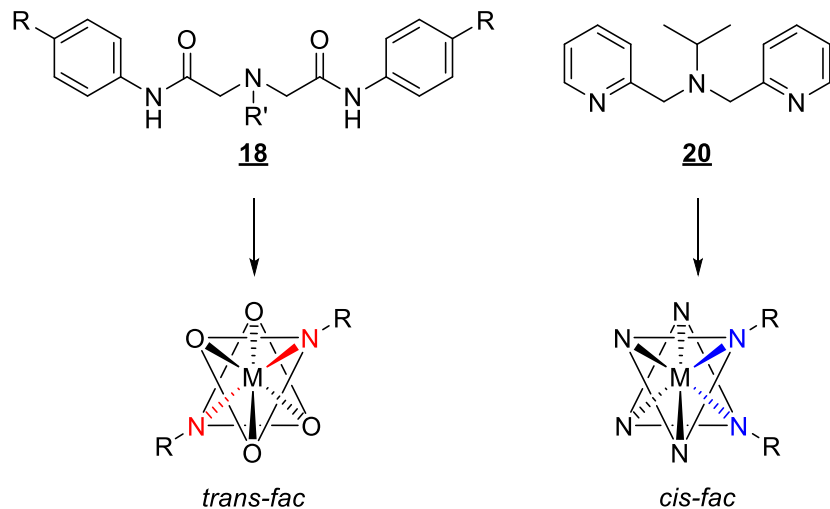
Slika 8. NMR titracija liganda **18** sa Zn(II) ionima

Ista istraživačka skupina²⁶ okarakterizirala je Cu(II) i Zn(II) komplekse *N*-izopropildipikolilamina (*iPr*-dpa, **20**) pri čemu je zamijećeno preferencijalno stvaranje *cis-fac* kompleksa. U 1H NMR spektru Zn(II) kompleksa liganda **20** zamijećeno je širenje signala α -CH₂ skupine u odnosu na spektar liganda (slika 9). To je posljedica slabe veze metalnog kationa s donorskim atomom liganda pri čemu dolazi do izmjene koja je vremenski slična vremenu NMR snimanja. Zbog ravnoteže nastajanja i raspadanja kompleksa, moguća je inverzija dušika i slobodna rotacija CH₂ skupine zbog čega su metilenski protoni kemijski ekvivalentni. Kako bi razlučili signale pojedinačnih jezgri, protonski spektar Zn(II) kompleksa u stehiometrijskom

omjeru metal/ligand = 1:1 te bromidom kao protuionom snimljen je pri sniženoj temperaturi od -40 °C. Na sniženoj temperaturi zamijećeno je geminalno sprezanje protona uz $J = 16$ Hz. Na nastajanje kompleksa utječu izbor otapala, metalni ion te odgovarajući anion, omjer metalni prekursor/ligand te supstitucija liganda. Na shemi 5 prikazane su različite stereokemijske preferencije imda i *iPr*-dpa liganada.

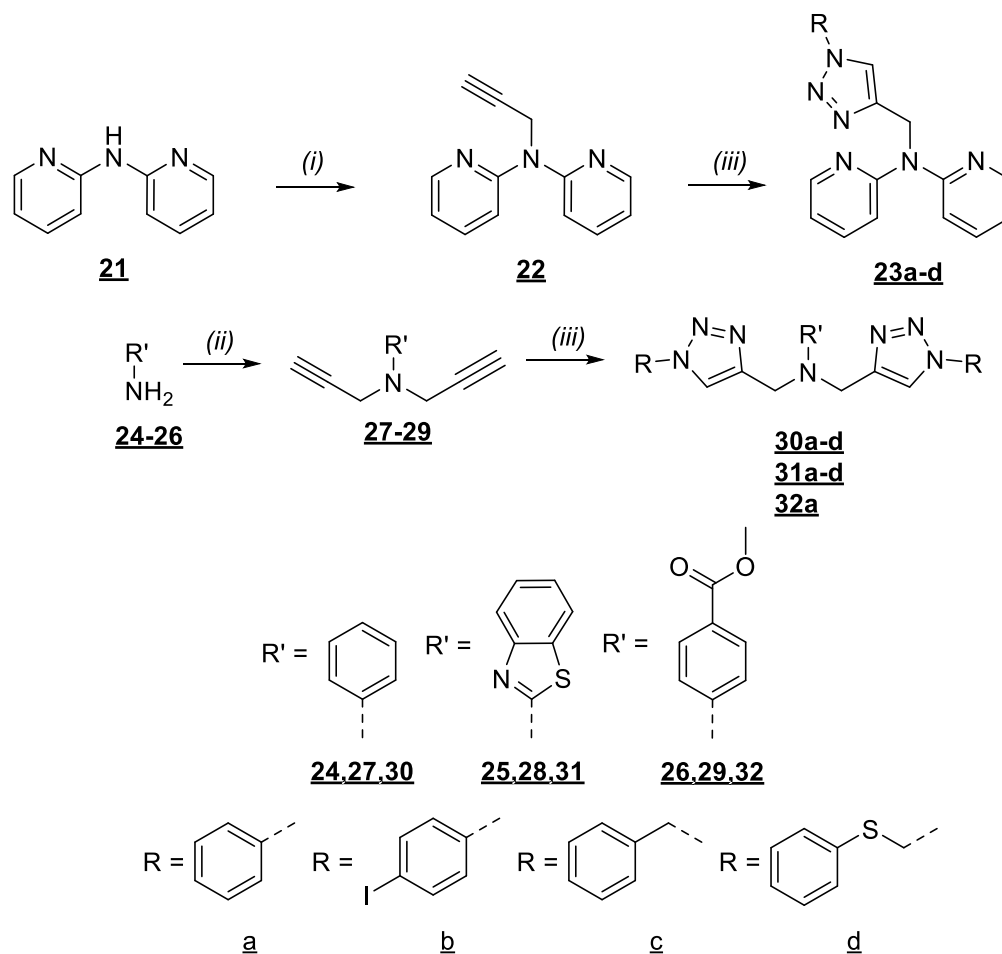


Slika 9. a) NMR titracija liganda *iPr*-dpa (**20**) s $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (ML_2); b) usporedba protonskog spektra kompleksa liganda i ZnBr_2 sa spektrom liganda **20** snimljenih na sobnoj temperaturi i -40 °C (ML)



Shema 5. Različite stereokemijske preferencije imda i *iPr*-dpa liganada prilikom kompleksiranja

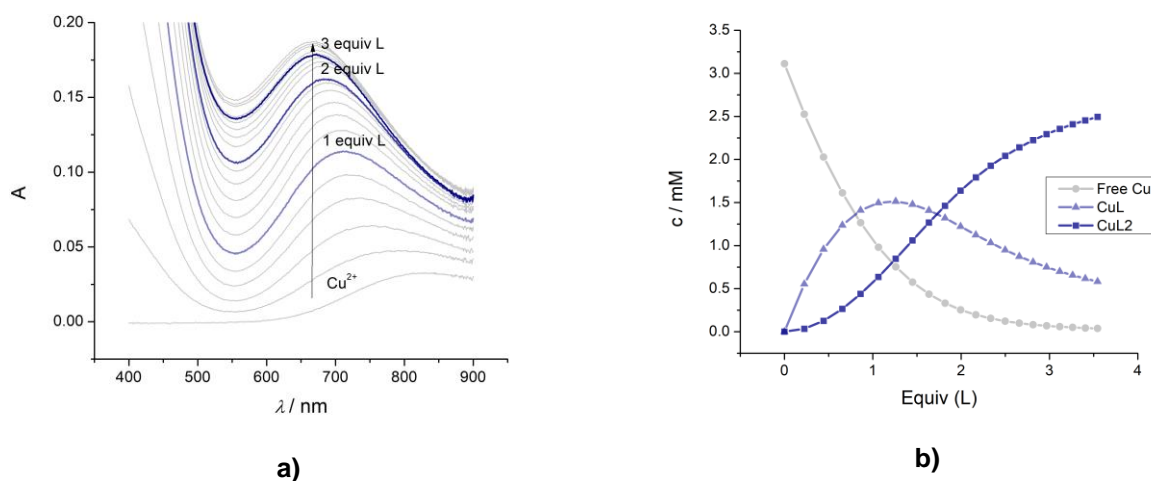
U nastavku istraživanja,²⁷ primjenom *klik* kemije pripremljeni su mono-1,2,3-triazolni derivati 2,2'-dipiridilamina (**23a-d**), bis-1,2,3-triazolni derivati anilina (**24a-d**) i 2-aminobenzotiazola (**31a-d**). Uz navedene, pripremljen je 1,2,3-triazolni derivat sa esterskom zaštitnom skupinom (**32a**) (shema 6). Uklanjanje zaštitne skupine otvara mogućnost konjugacije s biomolekulama. Pripremljenim 1,2,3-triazolnim derivatima okarakterizirani su njihovi Cu(II) i Zn(II) kompleksi. Određivanjem kristalne strukture Cu(II) kompleksa liganada **23a**, **23d**, **24c** i **25c**, utvrđeno je nastajanje kompleksa stehiometrije ML_2 . Bis-triazolni ligandi strukturno su sličniji dipikolilaminskim ligandima jer im je elektron-donorski dušikov atom dio heterocikličkogi prstena. Dipikolilaminski ligandi tvore komplekse *cis-fac* stereokemije, dok je kod bis-triazolnih liganada zamijećeno stvaranje *trans-fac* izomera. Prema toj preferenciji su bis-triazolni ligandi sličniji imda ligandima koji tvore *trans-fac* izomere, a elektron-donorski atomi su im centralni dušikov atom te kisikovi atomi karbonilnih skupina.



Shema 6. Sinteza mono-1,2,3-triazolnih derivata 2,2'-dipiridilamina (**23a-d**) i bis-1,2,3-triazolnih derivata anilina (**30a-d**) i 2-aminobenzotiazola (**31a-d**) te zaštićenog estera (**32a**).

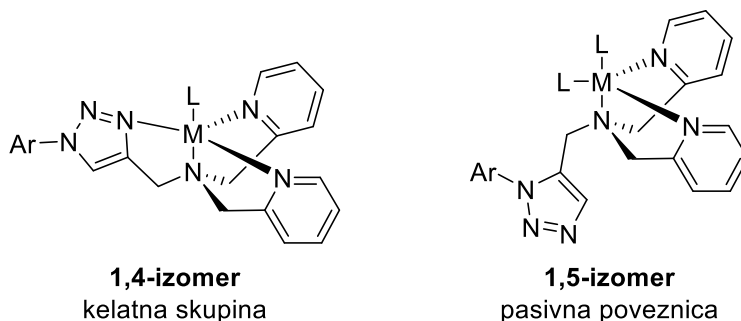
Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) propargil-bromid, DMF, NaH; (ii) propargil-bromid, aceton, K_2CO_3 , KI; (iii) RN_3 , MeOH, $Cu(OAc)_2$

Ravnoteža kompleksnih vrsta u otopini određena je UV-Vis titracijom dodatkom liganda u otopinu metalnog iona (slika 10a). Određene su konstante stabilnosti za ML i ML_2 komplekse bakra(II) s ligandima **31c** i **32a**. Također, modeliranjem su određene razdiobe kompleksnih vrsta u otopini (slika 10b). Unatoč suvišku metalnih iona, u otopini je favorizirano nastajanje ML kompleksnih vrsta. Takvo ponašanje moglo bi biti uzorkovano korištenjem $Cu(OTf)_2$, koji zbog bolje koordinacijske sposobnosti u odnosu na tetrafluoroborat može stabilizirati kompleks stehiometrijskog omjera metal/ligand = 1:1 koordiniranjem metalnog centra.



Slika 10. Karakterizacija bis-triazolnih Cu(II) kompleksa u otopini. a) UV-Vis titracija Cu(II) iona bis-triazolnim ligandima; b) razdioba kompleksnih vrsta u otopini (DCM/MeOH = 1:1)

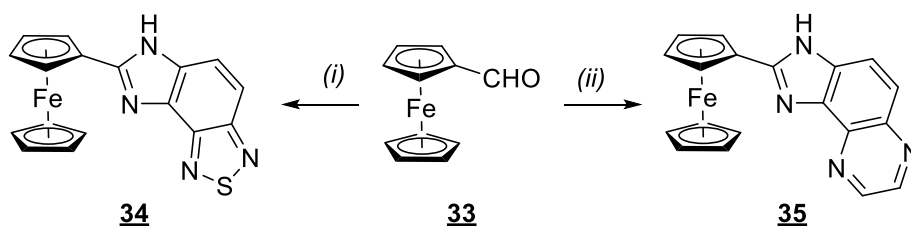
Simmons i suradnici²¹ pripravili su 1,4- i 1,5-disupstituirane 1,2,3-triazolne derivate konjugirane s dpa skupinom u sklopu dizajna novih fluorescentnih indikatora Zn(II) iona. Na priređenim derivatima uspoređeni su kinetički i termodinamički parametri vezanja Zn(II) iona. Kod 1,4-regioizomera uočeno je da prilikom kompleksiranja metalnog kationa N-3 dušikov atom 1,2,3-triazolnog prstena donira n-elektrone, odnosno 1,2,3-triazolni prsten ponaša se kao ligand. Nasuprot tome, 1,5-disupstituirani izomer ponaša se kao pasivna prenosnica kojom je arilna skupina povezana za dpa ligand (slika 11).



Slika 11. Razlike formiranja koordinativno-kovalentne veze u 1,4- i 1,5-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata

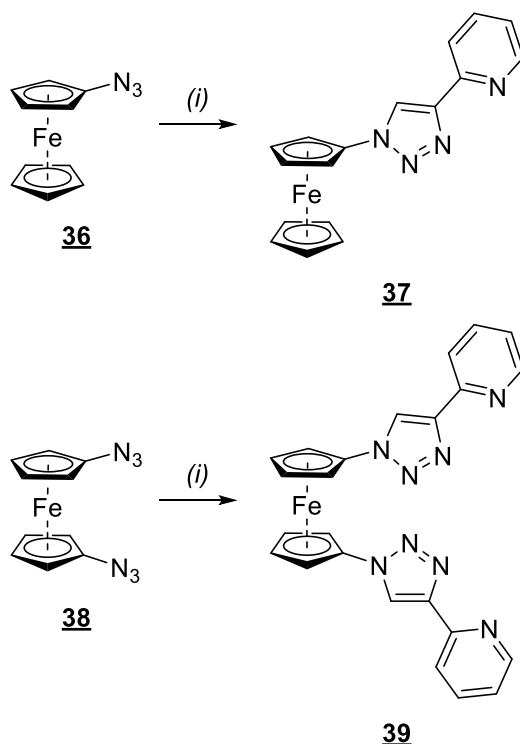
2.1.5. Primjena ferocenskih liganada i njihovih kompleksa

Značajnu primjenu ferocenskih liganada opisali su Alfonso i suradnici.²⁸ Fuzionirani triciklički derivati benzimidazola **34** i **35** dobiveni su reakcijom diaminskih prekursora s ferocenkbaldehidom (**33**) (shema 7). Dobiveni ligandi ponašaju se kao višestruki receptori ionskih vrsta. Poliazaheteroaromatski prsten je vezno mjesto ionske vrste, a vezani ferocen sudjeluje u reakcijama prijenosa naboja. Vezanje metalnog kationa popraćeno je anodnim pomakom oksidacijskog pika od 67 – 200 mV, a vezanje F^- i $HP_2O_7^{3-}$ popraćeno je katodnim pomakom od -87 mV, odnosno -100 mV. Fuzionirani 2,1,3-tiadiazolni ligand (**34**) uz promjenu redoks svojstava prilikom vezanja Pb(II) iona, ponaša se kao kromogeni receptor, dok pirazinski ligand **35** mijenja boju vezanjem Zn(II), Cd(II), Hg(II) i Pb(II) iona.



Shema 7. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 4,5-diamino-2,1,3-benzotiadiazol, $PhNO_2$, 60 °C; (ii): 5,6-diaminokinoksalin, $PhNO_2$, 70 °C

Romero i suradnici²⁹ opisali su mono- i bis-1,2,3-triazolne ligande dobivene povezivanjem ferocena s piridinom (shema 8). Kompleksiranje pytz liganada **37** i **39** ispitano je cikličkom voltametrijom, linearno skenirajućom voltametrijom, Osteryougovom pravokutnom voltametrijom uz povećanje koncentracije koncentracije Zn(II), Ni(II), Cd(II), Hg(II), and Pb(II) iona u acetonitrilu. Stehiometrijski odnos metal/ligand određen je grafičkom obradom podataka dobivenih UV-Vis tiracijom pomoću Jobove metode, a voltametrijske metode dale su uvid u promjene elektrokemijskih parametara uzrokovane kompleksiranjem. Kod mono-1,2,3-triazolnog liganda **37** dolazi do anodnog pomaka Fc/Fc^+ para u iznosi od 70 – 130 mV, a kod bis-1,2,3-triazolnog liganda **39** u iznosu 167 – 214 mV. Pomak potencijala javlja se kao posljedica elektrostatskog odbijanja metalnog kationa i pozitivnog naboja nastalog fericinijevog iona.



Shema 8. Sinteza mono- (**37**) i bis-1,2,3-triazolnih (**39**) konjugata ferocena i piridina.

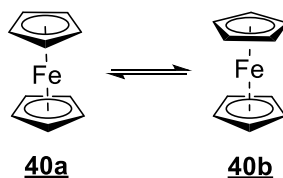
Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 2-etinilpiridin, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, natrijev askorbat; THF/ H_2O , s. t.

2.2. Ferocen i derivati ferocena

Ferocen (**40**) pripada skupini metalocenskih derivata simetrične „sendvič“ strukture. Sastoji se od dva ciklopentadienilna aniona koordinirana Fe(II) metalnim kationom. Sustavno ime mu je bis(η^5 -ciklopentadienil)željezo(II) te predstavlja vrlo važnu strukturu u organometalnoj kemiji.³⁰

Strukturu ferocena objasnili su američki znanstvenici Wilkinson, Rosenblum, Whiting i Woodward 1952. godine. Ciklopentadienilni anion je aromatičan karbociklički sustav koji se sastoji od 6π delokaliziranih elektrona. Doniranjem tih π elektronskih parova Fe(II) ionu stvara se koordinatno-kovalentna veza čime nastaje kompleks u kojem metalni kation zadovoljava 18-elektronsko pravilo i poprima elektronsku konfiguraciju plemenitog plina. Zbog slobodne rotacije liganda u odnosu na os metalnog kationa, moguće su dvije konformacije (shema 9).

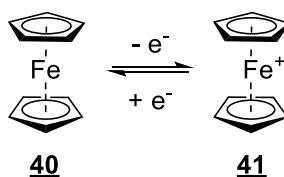
Energetska barijera rotacije iznosi 4 kJ mol^{-1} te je mogući slobodan prelazak konformera pri sobnoj temperaturi.³¹



Shema 9. Konformacije ferocena – zasjenjena (**40a**) i zvjezdasta (**40b**)

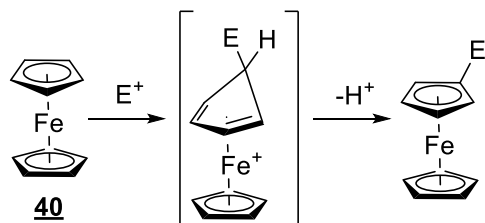
2.2.1. Kemijska reaktivnost ferocena

Strukturne i elektronske karakteristike ferocena razlog su njegove visoke stabilnosti. Termički je stabilan do $400 \text{ }^\circ\text{C}$, a oksidira se pri potencijalu od $+0,4 \text{ V}$ prema zasićenoj kalomel elektrodi prema reakciji prikazanoj shemom 10.³¹



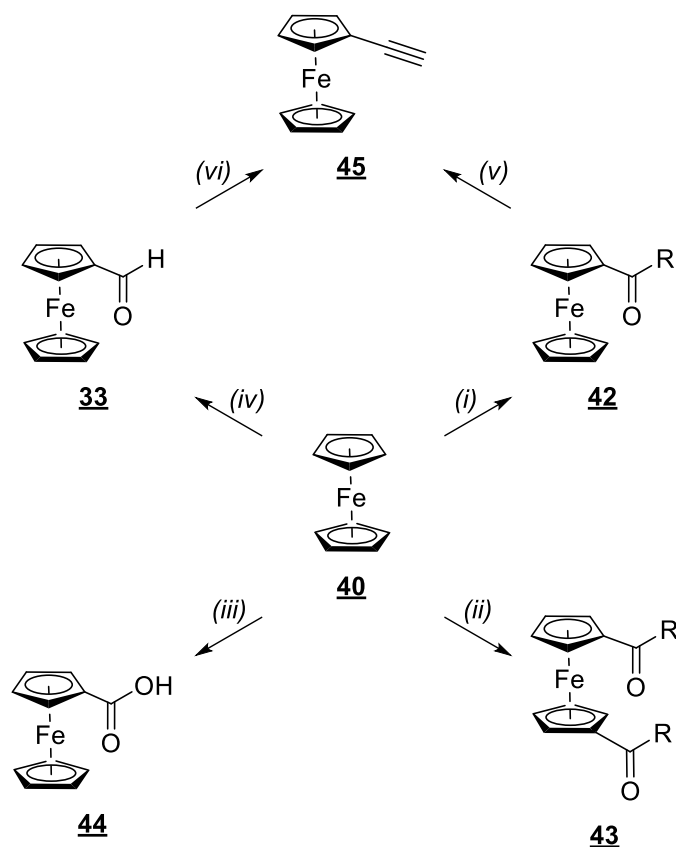
Shema 10. Reverzibilna redukcijско-oksidacijska svojstva para Fc^+/Fc

Ferocen podliježe reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije, no prilikom korištenja klasičnih sintetskih metoda nastaju elektrofilne vrste koje se ponašaju kao vrlo snažna oksidacijska sredstva te dolazi do oksidacije Fe(II) iona i nastaje plavo obojeni fericinijev ion (**41**). Jedan od mogućih mehanizama elektrofilne aromatske supstitucije derivata ferocena prikazan je na shemi 11.^{31,32}



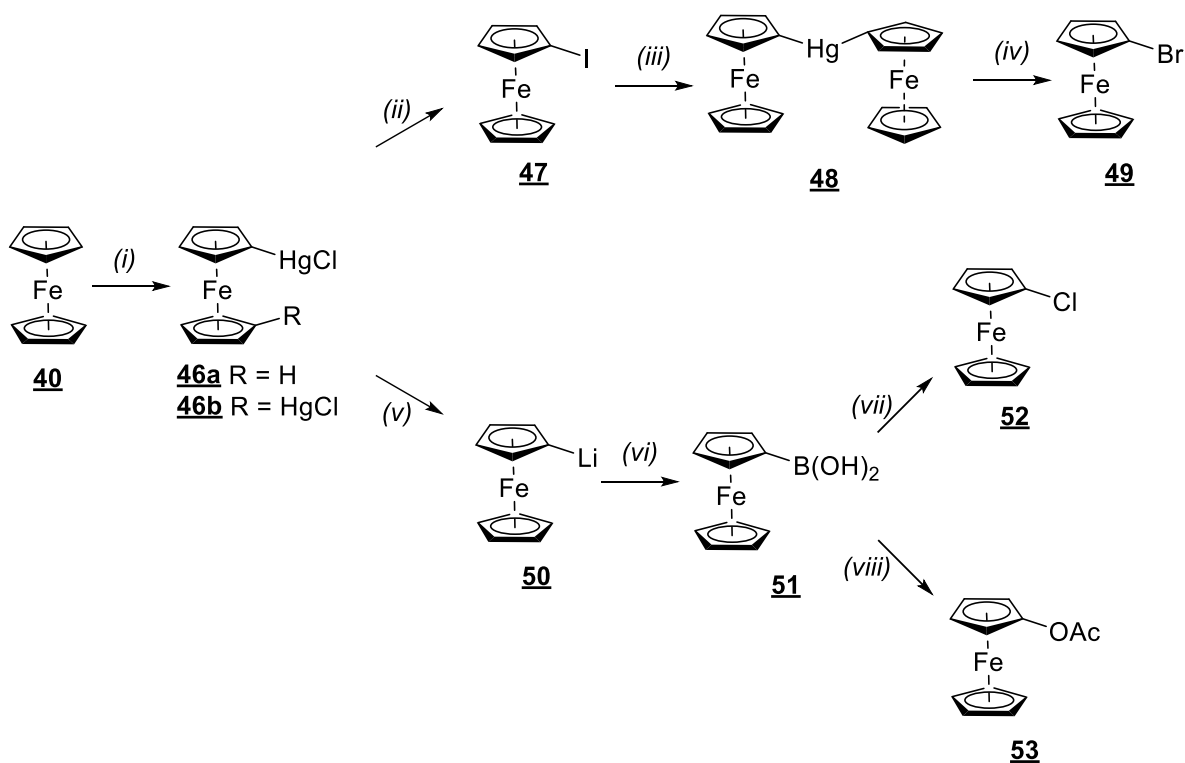
Shema 11. Mehanizam reakcije elektrofilne aromatske supstitucije ferocena i derivata ferocena

Friedel-Craftsova reakcija aciliranja primjenjuje se u sintezi acilnih derivata ferocena (shema 12).^{33,34} Reakcijom nastaju monoacilirani (**42**) i 1,1'-diacilirani derivat (**43**), a omjer nastalih produkata ovisi o kontroli reakcijskih uvjeta. Korištenjem ugljikovog dioksida (CO_2) kao elektrofila u Friedel-Craftsovoj reakciji moguće je sintetizirati ferocenkarboksilnu kiselinu (**44**). Također, Vilsmeierovom reakcijom moguće je prirediti ferocenkbaldehid (**33**) uz disupstituirane formamide u fosforovom oksikloridu (POCl_3). Razvijena je i alternativna metoda formiliranja trimetil-ortoformatom uz aluminijev klorid (AlCl_3) kao katalizator.^{35,36} Ferocenkbaldehid (**33**) i acetil-ferocen (**42**) vrlo su važni prekursori za sintezu etinilferocena (**45**).



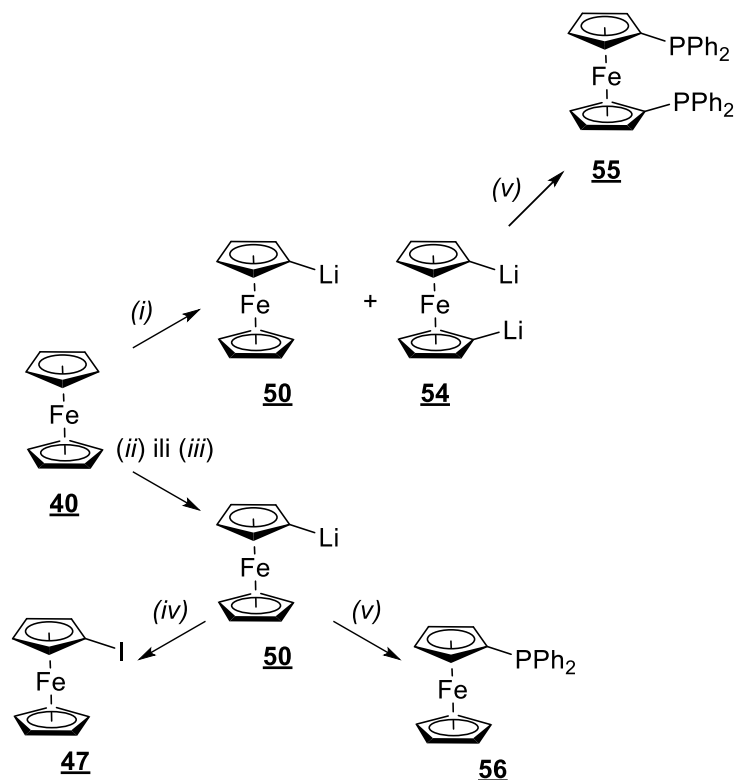
Shema 12. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) RCOCl , ZnO , DCM ; (ii) RCOCl , AlCl_3 ili RCOCl , H_3PO_4 ; (iii) CO_2 , AlCl_3 , toluen, MW; (iv) 1. PhN(Me)CHO , POCl_3 , 2. H_2O ili CH(OEt)_3 , AlCl_3 , (v) 1. PhP=CHCl , 2. $\text{KO}t\text{-Bu}$; (vi) 1. POCl_3 , DMF , 2. NaOAc , 3. NaOH , dioksan

Drugi pristup sintezi derivata ferocena uključuje reakcije metaliranja pri čemu se ističu litiranje i merkuriranje kao glavne sintetske metode. Merkuriranje ferocena (**40**) provodi se *one pot* metodom kojom nastaju smjesa monomerkuriranog (**46a**) i 1,1'-dimerkuriranog produkta (**46b**) ovisno o reakcijskim uvjetima. Nastali produkti služe za sintezu ferocenskih halogenida kako je prikazano na shemi 13.



Shema 13. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 1. Hg(OAc)₂, 2. LiCl (ii) I₂, (iii) Na₂S₂O₃, (iv) Br₂, (v) EtLi, (vi) 1. B(On-Bu)₃, 2. H₂O, (vii) CuCl₂, (viii) Cu(OAc)₂

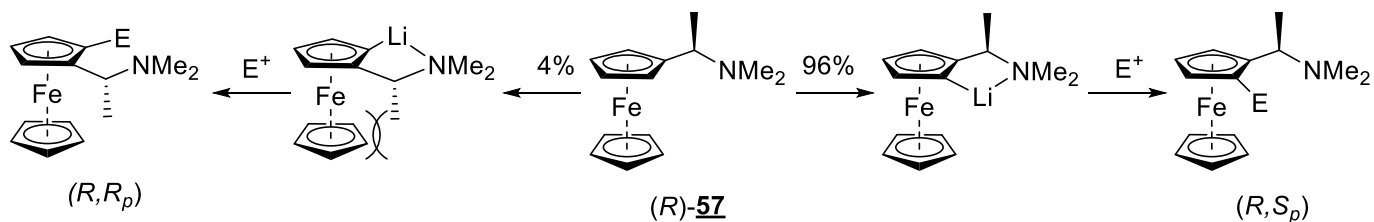
Reakcijama litiranja nastaje smjesa litiranih produkata koji reakcijom s elektrofilima daju mnoge ferrocenske prekursore važne u organskoj sintezi. Selektivnost reakcije prema nastanku monolitiranog (**50**) ili 1,1'-dilitiranog produkta (**54**) ovisi o izboru otapala, litirajućeg reagensa te temperaturi reakcijske smjese. Kako je prikazano na shemi 14, primjenom *n*-butillitija (*n*-BuLi) u *n*-heksanu nastaje smjesa produkata **50** i **54**, a selektivnost reakcije prema monolitiranom produktu (**54**) moguće je postići dodatkom *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina (TMEDA) ili korištenjem *tert*-butillitija (*t*-BuLi) u dietil-eteru.³⁷ Ta sintetska metoda omogućuje pripremu jodoferocena (**47**) te difenilfosfinoferocena (**55**) iz monolitiranog ferrocenskog prekursora (**50**), dok iz 1,1'-dilitiranog ferocena (**54**) nastaje 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (dppf, **56**) koji je važan ligand u homogenoj katalizi.



Shema 14. Dobivanje i reakcije monolitiranog i 1,1'-dilitiranog ferocena. *Reagensi i reakcijski uvjeti:*

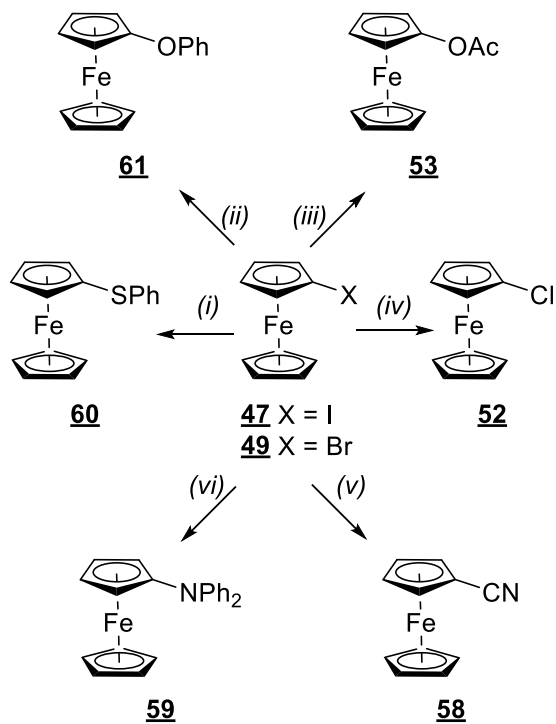
(i) n-BuLi, n-heksan; (ii) n-BuLi, TMEDA, n-heksan; (iii) *t*-BuLi, Et₂O, (iv) I₂, (v) PPh₂Cl

Reakcija litiranja derivata ferocena primjenjuje se u sintezi ciljanih 1,2-disupstituiranih derivata ferocena. Jedna od metoda je usmjereno orto-litiranje Ugijevog amina (**57**).³⁸ To je dijastereoselektivna reakcija koja se primjenjuje u sintezi liganada čija je glavna primjena u asimetričnoj katalizi (shema 15). Visoka dijastereoselektivnost posljedica je steričkog ometanja metilne skupine i distalnog ciklopentadienskog prstena čime je favorizirano nastajanje jednog produkta s obzirom na ravninu kiralnosti.



Shema 15. Dijastereoselektivna reakcija orto-litiranja Ugijevog amina ((*R*)-**57**)

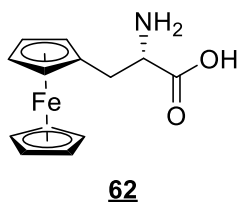
Posljedni sintetski značajan skup reakcija su nukleofilne supstitucije ferocen-halida (**47**, **49**).³⁷ Reakcije su katalizirane Cu(I) solima u polarnim otapalima (EtOH/H₂O, piridin, DMF) te dolazi do supstitucije halogenida s nukleofilnim anionom (shema 16).



Shema 16. Cu(I) katalizirane reakcije nukleofilne supstitucije ferocen-halida **47** i **49**. *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) CuSPh, piridin; (ii) KOPh/Cu, ksilen, 160 °C; (iii) Cu(OAc)₂, 135 – 140 °C; (iv) CuCl, piridin; (v) CuCN, piridin, 135 – 140 °C; (vi) NaNPh₂, CuBr, 120 °C

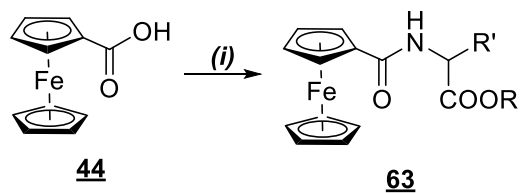
2.2.2. Derivati ferocena u bioorganometalnoj kemiji

„Sendvič“ struktura ferocena te kemijska i elektrokemijska stabilnost derivata ferocena čini ih posebice interesantnim u bioorganometalnoj kemiji. Funkcionalizacija ciklopentadienskih prstenova te uvođenje različitih elemenata kiralnosti u strukturu omogućuju oponašanje α -uzvojnice i β -nabranih ploča prisutnih u proteinima i enzimima. Takav biomimetički pristup omogućuje proučavanje stvaranja vodikovih veza.³⁹ Uvođenje ferocenske skupine u peptidnu strukturu temelji se na zamjeni biogene aminokiseline u aminokiselinskom slijedu s ferocenalanim (62) (slika 12). Obično se specifično zamjenjuju fenilalanin i tirozin te se tako u proteinsku strukturu uvodi sterički veća i lipofilnija strukturalna jedinica. Često primjenjivana sintetska metoda je Merrifieldova sinteza peptida na čvrstoj fazi.⁴⁰ Zbog promjene strukturalnih i elektronskih karakteristika uspoređuju se razlike interakcija prirodnog i sintetskog peptida s receptorom.



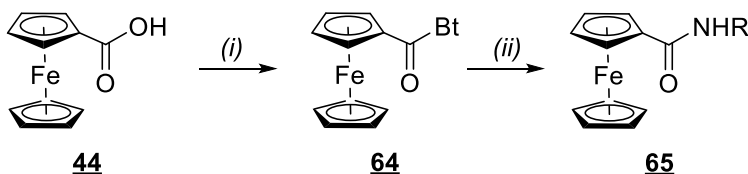
Slika 12. Struktura ferocenalana (62)

Uvođenje ferocena također je moguće stvaranjem amidne veze s ferocenkarboksilnom kiselinom (44) koju je prethodno potrebno aktivirati. To je moguće postići *one-pot* metodom pomoću HBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronijev heksafluorofosfat) ili TBTU (2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronijev tetrafluoroborat) uz trietilamin (NEt₃) kao bazu (shema 17).⁴⁰



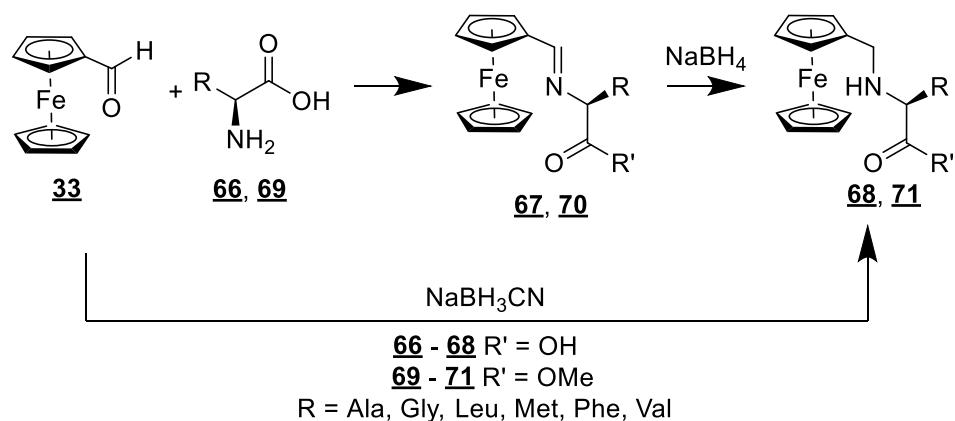
Shema 17. *One-pot* sinteza amidnih derivata ferocenkarkobosilne kiseline (**63**). *Reagensi i reakcijski uvjeti:* HBTU ili TBTU, NEt_3 , ester aminokiseline

Razvijena je i dvostupnjevita sinteza amida ferocenkarkobosilne kiseline (**65**) potpomognuta mikrovalovima (shema 18). U prvom koraku potrebno je prirediti *N*-ferocenoilbenzotriazol (**64**) reakcijom ferocenkarkobosilne kiseline (**44**), 1*H*-benzotriazola (HBt) i tionil-klorida (SOCl_2), dok se u drugom stvara amidna veza u reakciji s željenim aminom.⁴¹



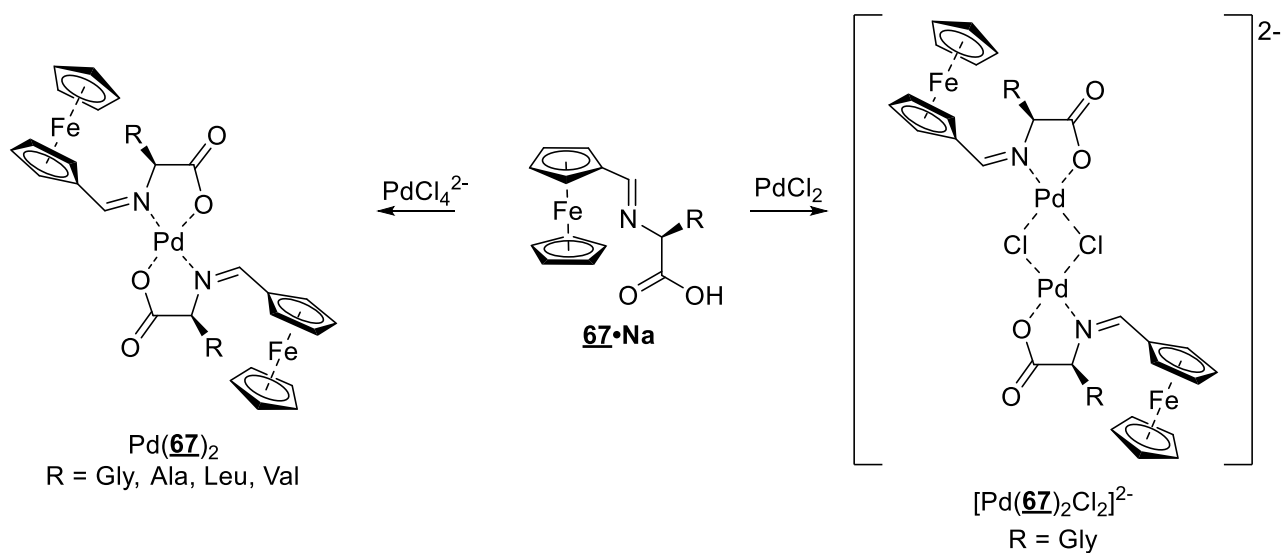
Shema 18. Mikrovalovima potpomognuta sinteza amida ferocenkarkobosilne kiseline (**64**). *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) HBt, SOCl_2 ; (ii) R-NH_2 , MW zračenje

U koordinacijskoj kemiji vrlo su važni imino konjugati aminokiselina i ferocena. Njihova sinteza opisana je u otopini i čvrstoj fazi reakcijom ferocenkarkobaldehida (**33**) i aminokiselina. U redukcijskim uvjetima imino konjugati prevode se u ferocenmetilaminske derivate, a moguća je direktna priprava iz ferocenkarkobaldehida (**33**) uz izbor odgovarajućeg redukcijskog sredstva (shema 19).⁴²



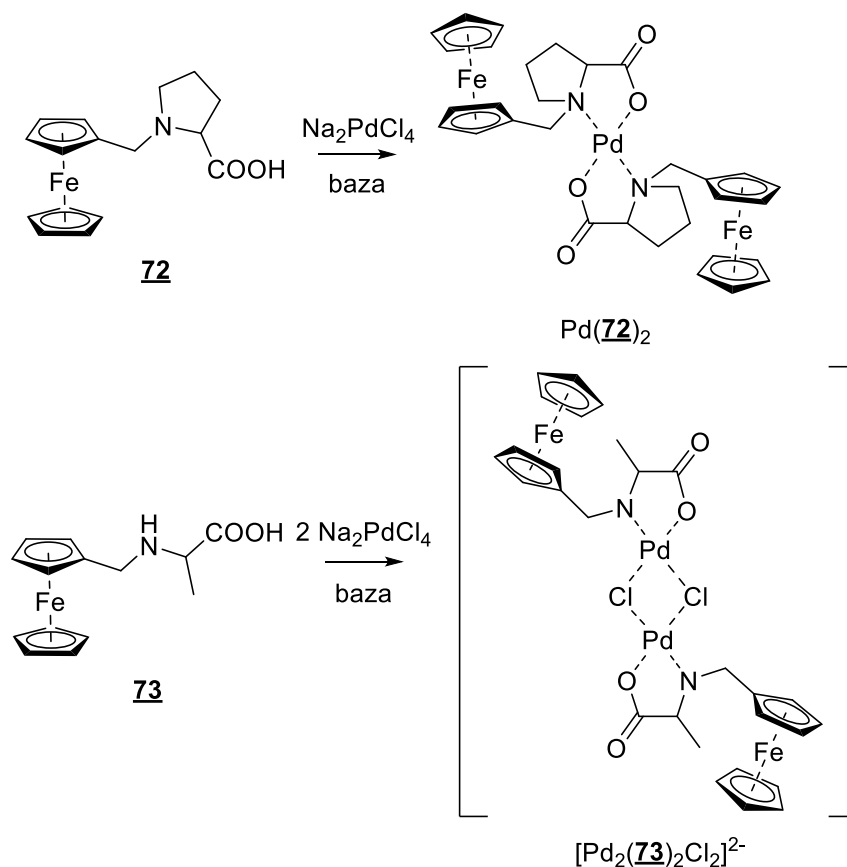
Shema 19. Sinteza imino (67, 70) i amidnih (68, 71) konjugata ferocena i aminokiselina

Beck i suradnici⁴⁰ opisali su Pd(II) komplekse imino konjugata ferocena dobivene reakcijom s Na_2PdCl_4 (shema 20). Reakcijom kompleksiranja iminskih liganada u otopini nastaju metalni kompleksi u stehiometrijskom omjeru ligand/Pd = 2:1. Reakcijom glicinskog imina (67) s PdCl_2 nastaje $[\text{Pd}(\mathbf{68})_2\text{Cl}_2]^{2-}$, dinuklearni kompleks premošten kloridima.



Shema 20. Sinteza Pd(II)L₂ kompleksa (L = iminski konjugati ferocena i aminokiselina (67))

Ista skupina istraživača okarakterizirala i je Pd(II) komplekse ferocenmetilaminskih derivata prolina (**72**) i alanina (**73**) (shema 21). Zamijećeno je formiranje dvije vrste kompleksa sa stehiometrijom ligand/Pd = 2:1, pri čemu je kompleks Pd(**72**)₂ trimetalni, a kompleks [Pd₂(**73**)₂Cl₂]²⁻ tetrametalni.

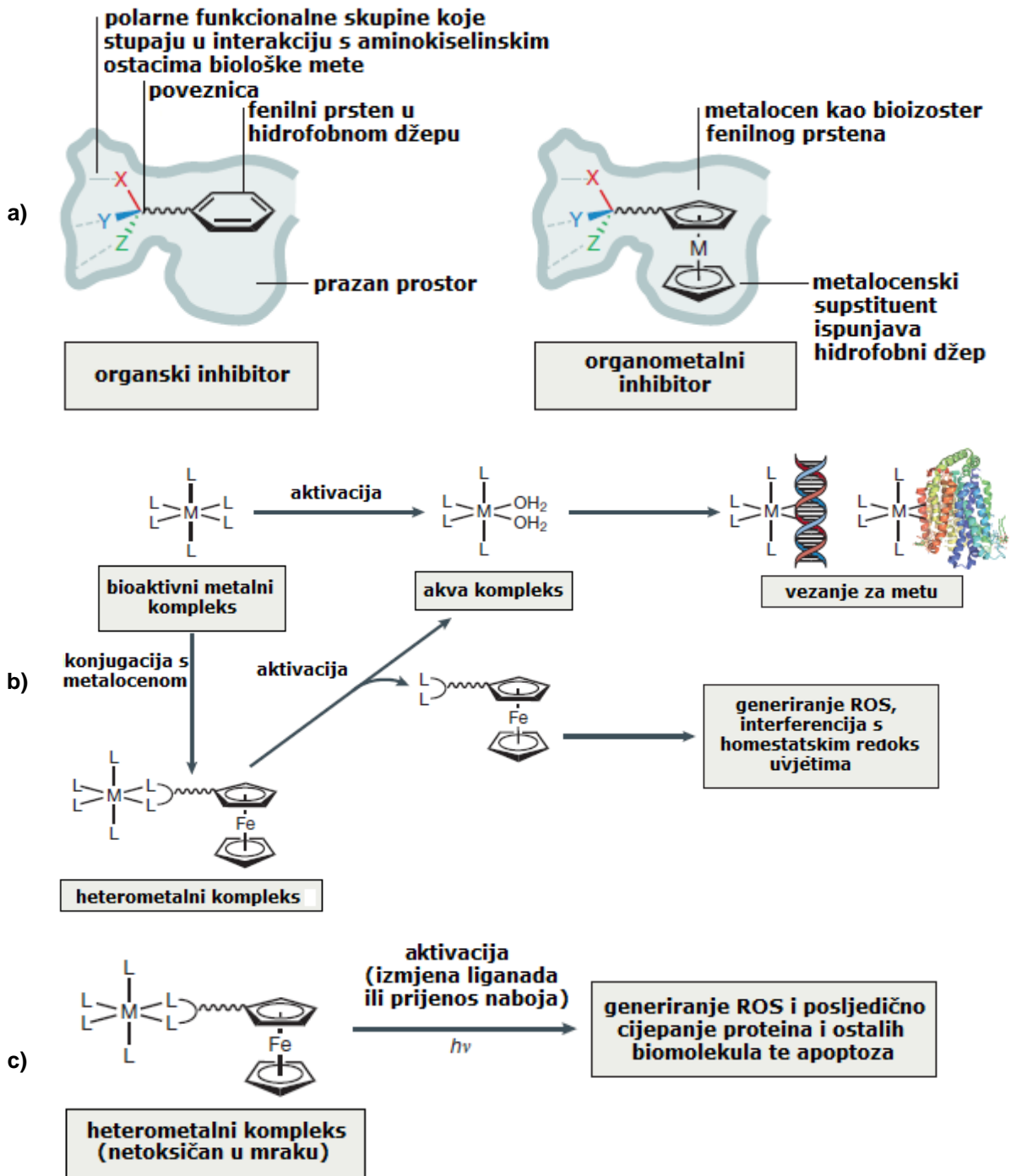


Shema 21. Sinteza Pd(II)L₂ kompleksa (L = konjugati ferocenmetilamina i aminokiselina (**72**, **73**))

2.2.3. Biološka aktivnost derivata ferocena

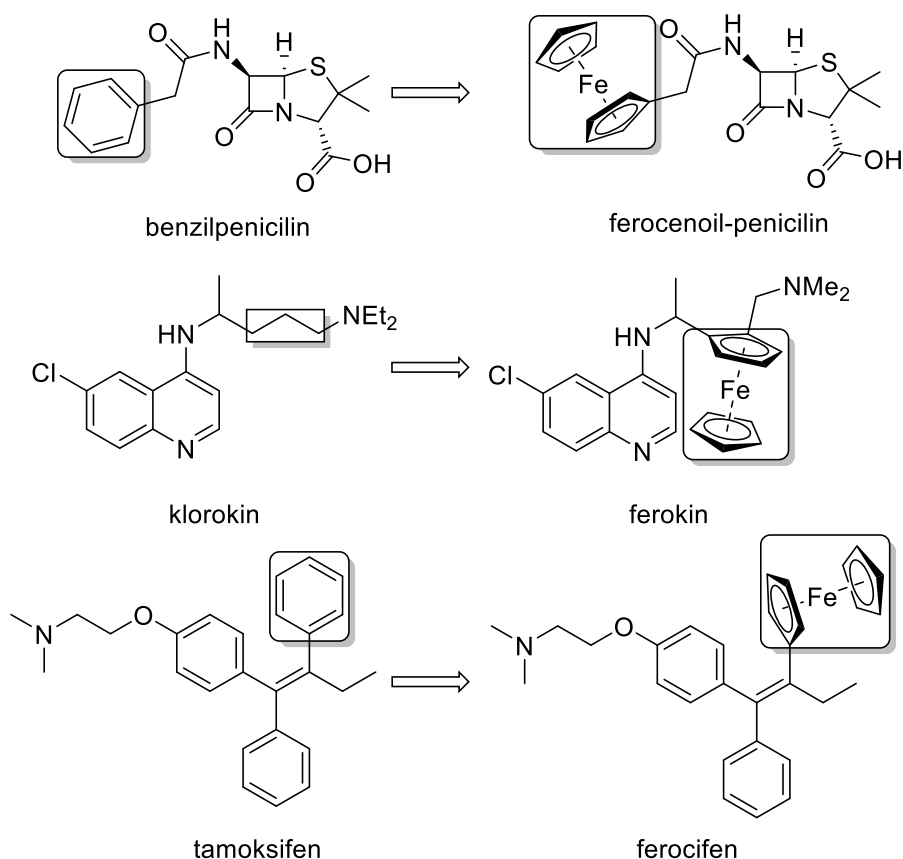
Uvođenje ferocenske skupine u biološki aktivne spojeve provodi se s ciljem modulacije interakcije lijeka s receptorom. To moguće je postići na tri načina (slika 13):⁴³

1. zamjenom fenilne skupine s ferocenskom pri čemu metalocenska struktura tvori snažnije interakcije s hidrofobnim džepom biološke mete,
2. ferocenskim prolijekovima – heterometalni spojevi u obliku prolijekova gdje dolazi do aktiviranja reaktivne elektrofilne skupine odgovorne za biološku aktivnost,
3. fotoaktivnim kompleksima s prijenosom naboja – interntni heterometalni kompleksi koji se elektromagnetskim zračenjem prevode u pobuđeno stanje koje generira reaktivne kisikove vrste.



Slika 13. Mehanizmi djelovanja derivata ferocena: a) bioizosterna zamjena fenilne skupine s ferocenom, b) ferocenski prolijekovi, c) fotoaktivni kompleksi s prijenosom naboja⁴⁰

Upotreba ferocena kao bioizostera fenilne skupine prvi je put određena 1970. na primjeru benzilpenicilina, a racionalnim dizajnom lijekova uspješno su dobiveni antimalarik ferokin i citostatik ferocifen koji su analozi kinolinskog lijeka klorokina i antitumorskog lijeka tamoksifena koji imaju značajnu kliničku upotrebu (shema 22).



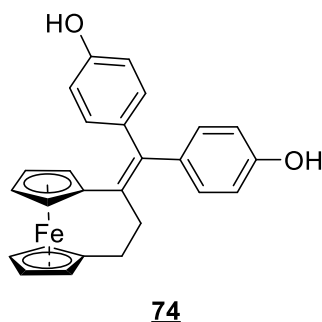
Shema 22. Dobivanje ferocenskih lijekova temeljeno na racionalnom dizajnu lijekova

Ferokin je antimalarik aktivan prema sojevima *Plasmodium falciparum* rezistentnim i nerezistentnim na klorokin. Biološke aktivnosti ferokina i klorokina temelje se na interakcijama 4-aminokinolinskog farmakofora. Bazične amino skupine uzrokuju akumulaciju lijeka u kiselom mediju vakuole parazita gdje zaustavlja proces precipitacije toksičnih metaboličkih produkata. Također, ferocenilna skupina sudjeluje u reakciji stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta



Ferocifen je antitumorski agens dobiven zamjenom fenilnog supstituenta tamoksifena ferocenom. Predvodni lijek pripada skupini selektivnih modulatora estrogenskih receptora, pri čemu se veže samo na ER+ stanice raka dojke (pozitivne na estrogene receptore), dok se ferocifen veže i na stanice ER- (negativne na estrogene receptore). Ferocenski analog aktivan je u mikromolarnim koncentracijama ($IC_{50} = 7,5 \mu M$).^{43,44} Povećanje farmakološkog učinka ferocifena uzrokovano je sekundarnim mehanizmima djelovanja. Osim što se veže za estrogenske receptore, ferocifen generira reaktivne kisikove vrste i može zaustaviti staničnu proliferaciju bez pokretanja apoptotičkih i proapoptotičkih metaboličkih puteva.

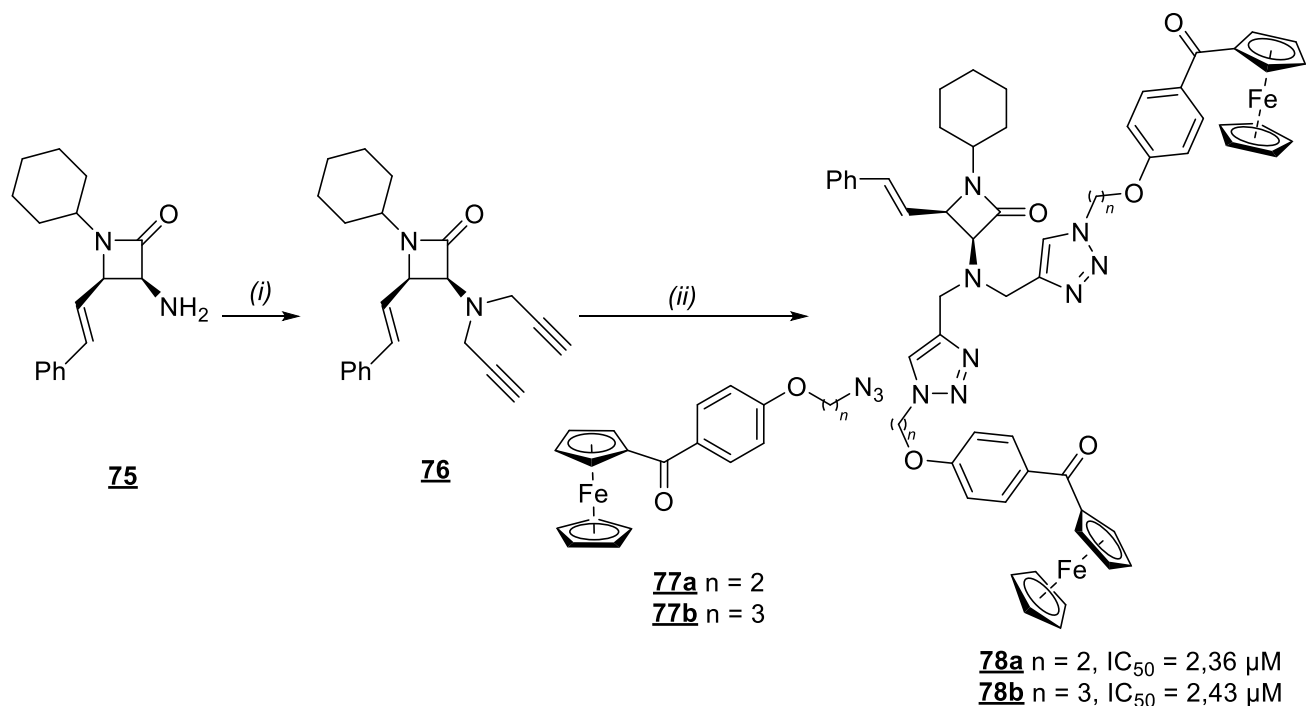
Razvojem citostatika temeljenih na ferocifenu, dobiveni su i ansa-ferocenofani čiji su ciklopentadienilni prstenovi povezani alifatskom prenosnicom različite duljine (slika 14). Racionalnim dizajnom lijekova dobiven je spoj **74** s izraženu citostatskom aktivnošću na stanice raka dojke MDA-MB-231 ($IC_{50} = 0,089 \mu M$).⁴⁵



Slika 14. Struktura ansa-ferocenofana (**74**) s citostatskom aktivnošću ($IC_{50} = 0,089 \mu M$)

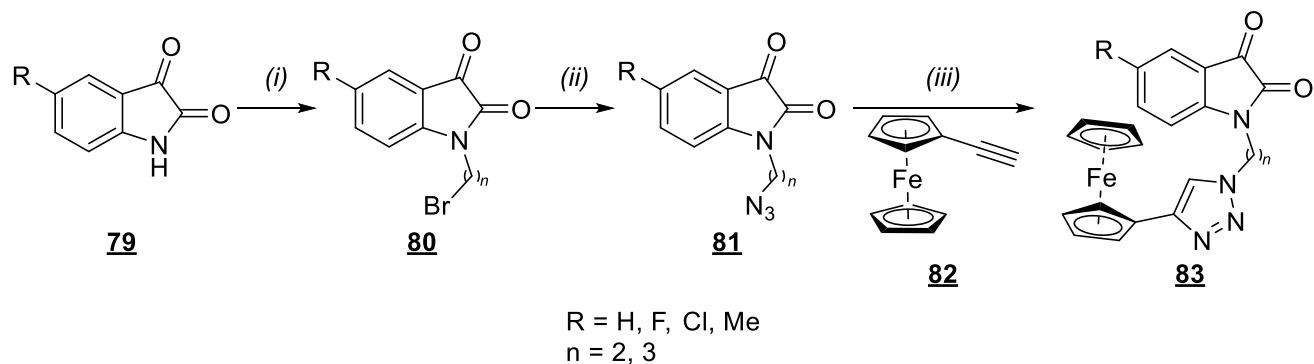
Kumar i suradnici^{46,47} priredili su mono- i bis-1,2,3-triazolne derivate β -laktam-ferocenilkalkona te je priređenim derivatima ispitana antimalarijska aktivnost. Shema 23 prikazuje sintezu derivata s najizraženijom aktivnošću. Antimalarijska aktivnost ispitana je na sojevima *Plasmodium falciparum* osjetljivim (3D7 CQ-S) i rezistentnima (W2 CQ-R) na klorokin. Određivanje odnosa strukture i aktivnosti (SAR) pokazalo je ovisnost aktivnosti o N-1 supstituentu β -laktamskog prstena. N-cikloheksilni derivati **78a** i **78b** pokazali su izraženo

antimalarijsko djelovanje prema W2 soju s IC_{50} vrijednostima od 2,36 μM , odnosno 2,43 μM , uz najmanju citotoksičnost.



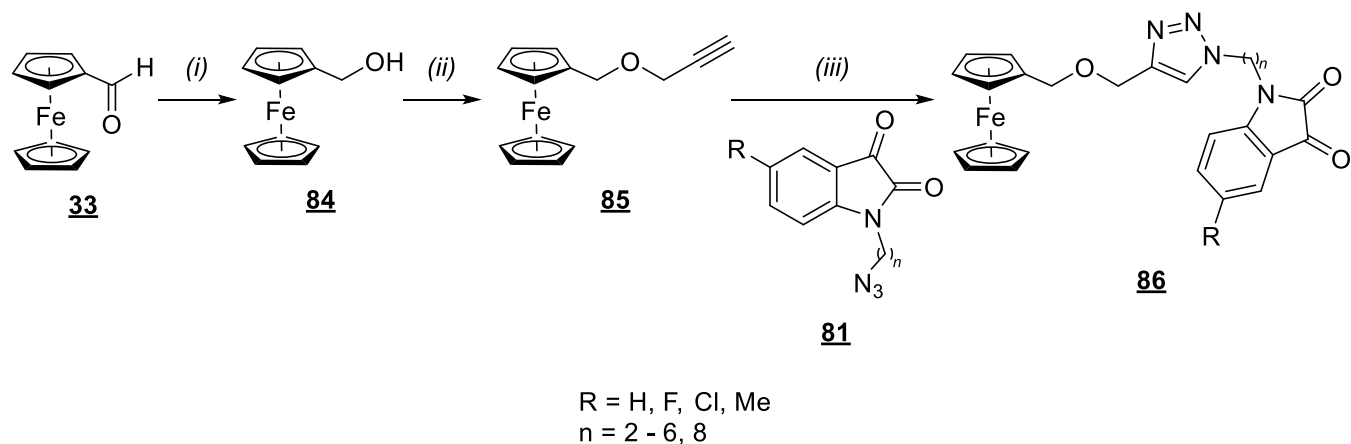
Shema 23. Višestupnjevita sinteza antimalarijskih konjugata β -laktama i ferocenilkalkona s 1,2,3-triazolnom premosnicom. *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) K_2CO_3 (2,2 ekv.), propargil-bromid (1,1 ekv.), DMF, s. t., 6 h ; (ii) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, natrijev askorbat, EtOH/ H_2O , s. t., 8 h

Ista istraživačka skupina opisala je sintezu konjugata izatina i ferocena premoštenih 1,2,3-triazolnom jezgrom (**83**) te njihovo antimalarijsko djelovanje (shema 24).⁴⁷ Najaktivniji su derivati kojima je N-1 položaj izatinskog prstena povezanim na N-1 1,2,3-triazolnog prstena trimetilenskom premosnicom (n = 3). Derivat s fluorom ($IC_{50} = 3,76 \mu\text{M}$) vezanim u C-5 položaju izatinskog prstena te klorirani derivat ($IC_{50} = 4,58 \mu\text{M}$) pokazao je najizraženiju aktivnost.



Shema 24. Sintezu konjugata izatina i ferocena premoštenih 1,2,3-triazolnom jezgrom. *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) $Br(CH_2)_nBr$, NaH, DMF, 60 °C, 6 h; (ii) NaN_3 , suhi DMF, 60 °C, 1 h; (iii) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, natrijev askorbat, EtOH/ H_2O

Srodni konjugati izatina i ferocenmetanola povezani 1,2,3-triazolnom premošnicom (**86**) dobiveni su CuAAC reakcijom *O*-propargiliranog ferocenmetanola (**85**) i *N*-alkilazidoizatina (**81**) (shema 25). Novosintetizirani derivati pokazali su izraženu antiprotozalnu aktivnost prema patogenoj vrsti *Trichomonas vaginalis* uz 100%-tnu inhibiciju rasta. Derivati s metilom i fluorom vezanim u C-5 položaju izatinskog prstena te pentametilenskom poveznicom između N-1 atoma izatinskog i N-1 položaja 1,2,3-triazolnog prstena ($n = 5$) pokazali su najizraženiju aktivnost s IC_{50} vrijednošću od 2,29 μM , odnosno 2,69 μM .⁴⁷



Shema 25. Sinteza konjugata izatina i ferocenmetanola. *Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i) $NaBH_4$, suhi THF, s. t., 2 h; (ii) propargil-bromid, NaH, DMF, 80 °C, 4h, (iv) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, natrijev askorbat, EtOH/ H_2O

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Sva otapala su sušena/pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

Kolonska kromatografija provedena je uz silikagel kao stacionarnu fazu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm). Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa organskih otapala.

Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

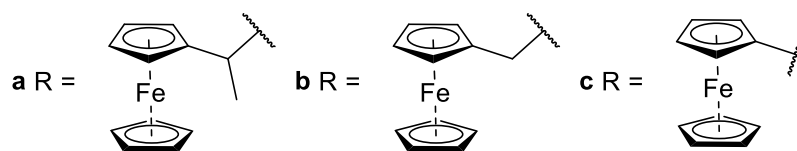
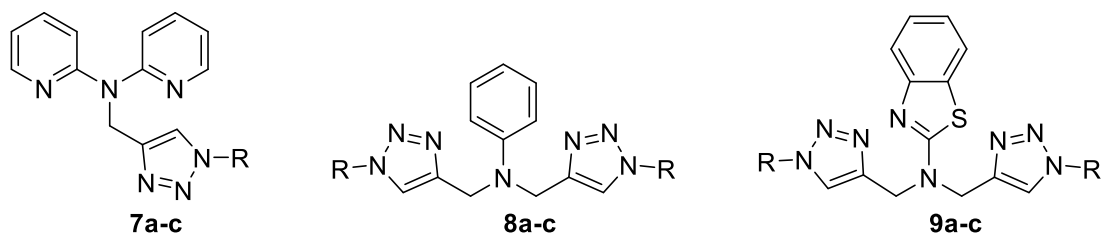
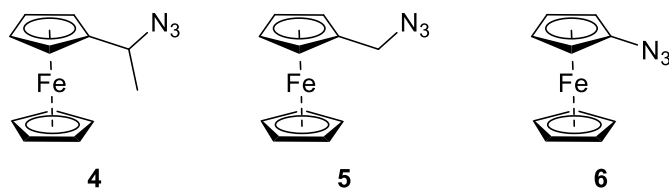
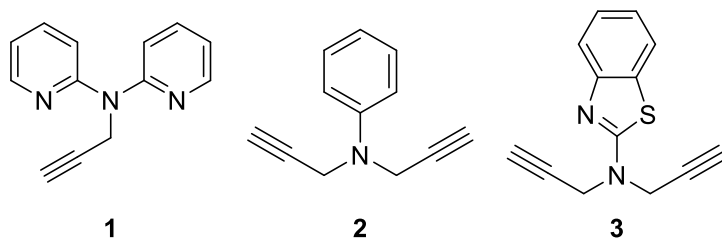
Spektri ^1H i ^{13}C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u naznačenim deuteriranim otapalima i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ^1H i ^{13}C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za ^1H i prema signalu DMSO δ 39.50 ppm za ^{13}C . Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

IR spektri snimljeni su na Bruker Alpha FT-IR spektrometru primjenom KBr pastila u području valnih brojeva 4000-350 cm^{-1} .

Rendgenska difrakcija na monokristalu provedena je na Oxford difrakcijskom Xcalibur CCD difraktometru pomoću monokromatskog Cu-K α ($\lambda = 1,54184$ Å) zračenja.

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru, koristeći kvarcnu kivetu debljine 1 cm.

3.2. Pregled sintetiziranih alkina, azida i 1,2,3-triazolnih derivata



Sinteza spojeva **1–3**⁴⁸⁻⁵⁰ i **4–6**⁵¹ opisana je u literaturi.

3.3. Priprava 1,2,3-triazolnih derivata 7–9

3.3.1. *N,N*-di-2-piridil-(1-(1-feroceniletil)-1,2,3-triazol-4-il)metilamin (**7a**)

1-Azidoetilferocen (**4**; 110 mg; 0,431 mmol; 1,1 ekv.) otopljen je u metanolu (5,0 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (7 mg; 0,0382 mmol; 0,1 ekv.) i *N,N*-di(2-piridil)propargilamin (**1**; 80 mg; 0,382 mmol; 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izolirana je narančasta smola spoja **7a** (130 mg; 78,0 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 – 8,20 (m, $J = 5,8, 0,9$ Hz, 2H, Ph), 7,84 (s, 1H, H5-Triaz.), 7,72 – 7,59 (m, $J = 8,5, 7,3, 2,0$ Hz, 2H, Ph), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ph), 6,99 – 6,92 (m, $J = 7,2, 4,9, 0,7$ Hz, 2H, Ph), 5,59 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH), 5,39 (s, 2H, CH-Fc), 4,21 – 4,19 (m, $J = 2,3, 1,2$ Hz, 1H, CH-Fc), 4,17 – 4,09 (m, 2H, CH-Fc), 4,06 – 4,04 (m, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, CH-Fc), 4,02 (s, 5H, CH-Fc), 1,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156,67, 148,29, 144,96, 138,05, 121,99, 117,86, 115,06, 89,59, 69,07, 68,40, 67,98, 67,35, 66,70, 55,77, 43,67, 21,69.

3.3.2. *N,N*-di-2-piridil-(((1-ferocenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)amin (**7b**)

1-Azidometilferocen (**5**; 180 mg; 0,747 mmol; 1,1 ekv.) otopljen je u metanolu (5,0 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (6 mg; 0,038 mmol; 0,05 ekv.) i *N,N*-di(2-piridil)propargilamin (**1**; 142 mg; 0,678 mmol; 1,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izoliran je žuti prah spoja **7b** (131 mg; 42,9 %). T.t.= 90 – 92 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 – 8,18 (m, 2H, Ph), 7,84 (s, 1H, H5-triaz.), 7,72 – 7,57 (m, 2H, Ph), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ph), 7,03 – 6,88 (m, 2H, Ph), 5,38 (s, 2H, Fc-CH₂), 5,20 (s, 2H, CH₂), 4,21 (pt, 2H, CH-Fc), 4,12 (pt, 2H, CH-Fc), 4,07 (s, 5H, CH-Fc).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156,63, 148,31, 145,29, 138,06, 123,40, 117,86, 115,00, 83,34, 69,02, 68,84, 68,59, 49,08, 43,66.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 1582, 1561, 1468, 1424, 1379, 1321, 1280, 1223, 1153, 1125, 1104, 1077, 1051, 1023, 999, 979, 878, 817, 788, 772, 737, 603, 488, 474

3.3.3. *N,N*-di-2-piridil-((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)amin (**7c**)

1-Azidoferocen (**6**; 85 mg; 0,377 mmol; 1 ekv.) otopljen je u metanolu (7,5 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (4 mg; 0,022 mmol; 0,05 ekv.) i *N,N*-di(2-piridil)propargilamin (**1**; 85 mg; 0,406 mmol; 1,1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izoliran je žuti prah spoja **7c** (100 mg; 61,0 %). T.t.= 154 – 155 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 – 8,29 (m, 2H, Ph), 8,20 (s, 1H, H5-triaz.), 7,72 – 7,62 (m, 2H, Ph), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,03 – 6,93 (m, 2H, Ph), 5,46 (s, 2H, Fc-CH₂), 4,97 (pt, *J* = 1,9 Hz, 2H, CH-Fc), 4,28 (pt, *J* = 1,9 Hz, 2H, CH-Fc), 4,05 (s, 5H, CH-Fc).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156,14, 147,83, 145,30, 137,59, 122,89, 117,41, 114,65, 93,36, 69,72, 66,41, 61,70, 48,54, 42,93.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3443, 3148, 3105, 2920, 1567, 1470, 1432, 1366, 1221, 1206, 1040, 877, 823, 782, 615, 604, 494

3.3.4. *N,N*-bis((1-(1-feroceniletil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (**8a**)

1-Azidoetilferocen (**4**; 346 mg; 1,359 mmol; 2,3 ekv.) otopljen je u metanolu (9,0 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (10 mg; 0,059 mmol; 0,1 ekv.) i *N,N*-dipropargilanilin (**2**; 100 mg; 0,590 mmol, 1,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens n-heksan:etil-acetat = 1:1. Izolirana je narančasta smola spoja **8a** (159 mg; 39,7 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 2H, H5-triaz.), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 7,3 Hz, 2H, Ph), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 6,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ph), 5,64 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH), 4,61 (s, 4H, CH₂), 4,35 – 4,26 (m, *J* = 1,0 Hz, 2H, CH-Fc), 4,20 – 4,12 (m, 6H, CH-Fc), 4,10 (s, 10H, CH-Fc), 1,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

3.3.5. *N,N*-bis(((1-ferocenmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (**8b**)

1-Azidometilferocen (**5**; 200 mg; 0,830 mmol; 2,2 ekv.) otopljen je u metanolu (9,0 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (15 mg; 0,084 mmol; 0,2 ekv.) i *N,N*-dipropargilanilin (**2**; 63 mg; 0,377 mmol; 1,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 24 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak

pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens n-heksan:etil-acetat = 2:1. Izoliran je žuti prah spoja **8b** (99 mg; 40,5 %). T.t.= 120 – 124 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 2H, H5-triaz.), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ph), 6,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ph), 6,60 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ph), 5,25 (s, 4H, Fc-CH₂), 4,60 (s, 4H, CH₂), 4,28 (s, 4H, CH-Fc), 4,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 14H, CH-Fc).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 162,28, 147,70, 144,47, 128,83, 122,55, 116,44, 112,81, 82,58, 68,59, 68,49, 68,21, 48,78, 45,60, 35,75, 30,74.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3444, 3123, 3095, 2926, 2853, 1671, 1601, 1509, 1442, 1431, 1377, 1318, 1236, 1214, 1106, 1047, 1028, 1002, 949, 927, 862, 820, 795, 749, 695, 484

3.3.6. *N,N*-bis((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (**8c**)

1-Azidoferocen (**6**; 174 mg; 0,766 mmol; 2,2 ekv.) otopljen je u metanolu (10,0 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (14 mg; 0,078 mmol; 0,2 ekv.) i *N,N*-dipropargilanilin (**2**; 58 mg; 0,348 mmol; 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat:metanol = 1:2:1. Izoliran je žuti prah spoja **8c** (74 mg; 34,2 %). T.t.= 212 – 214 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 2H, CH-triaz.), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ph), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ph), 6,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ph), 4,99 (s, 4H, CH-Fc), 4,75 (s, 4H, CH-Fc), 4,32 (s, 4H, CH-Fc), 4,14 (s, 10H, CH-Fc).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 147,72, 145,08, 128,83, 122,88, 116,83, 113,37, 93,46, 69,83, 66,50, 61,74, 45,92, 31,11, 29,79, 28,95.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3475, 3134, 3090, 2958, 2924, 2852, 1736, 1602, 1509, 1371, 1290, 1250, 1220, 1181, 1104, 1074, 1041, 998, 951, 878, 868, 826, 749, 697, 650, 592, 521, 489, 451

3.3.7. *N,N*-bis((1-(1-feroceniletal)-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (**9a**)

1-Azidoetilferocen (**4**; 227 mg; 0,890 mmol; 2,1 ekv.) otopljen je u metanolu (7,5 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (4 mg; 0,026 mmol; 0,1 ekv.) i *N,N*-dipropargilbenzotiazol-2-amin (**3**; 96 mg; 0,428 mmol; 1,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izoliran je žuti prah spoja **9a** (140 mg; 44,4 %). T.t.= 161 – 164 °C.

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 2H, H5-triaz.), 7.73 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ph), 7.45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph), 7.34 – 7.16 (m, 1H, Ph), 7.13 – 6.99 (m, 1H, Ph), 5.66 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH), 4.80 (s, 4H, CH_2), 4.30 (s, 2H, CH-Fc), 4.18 – 4.15 (m, 4H, CH-Fc), 4.13 (pt, $J = 3,6, 1,9$ Hz, 2H), 4.10 (s, 10H, CH-Fc), 1.79 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167,18, 152,32, 142,06, 130,68, 125,82, 121,74, 121,12, 121,02, 118,54, 88,71, 68,64, 68,06, 67,60, 67,13, 66,22, 55,55, 45,39, 20,97.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3446, 3111, 3093, 2984, 2933, 2852, 1596, 1536, 1445, 1376, 1287, 1236, 1201, 1106, 1048, 999, 920, 821, 750, 724, 486

3.3.8. *N,N*-bis(((1-ferocenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (**9b**)

1-Azidometilferocen (**5**; 180 mg; 0,746 mmol; 2,2 ekv.) otopljen je u metanolu (8 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (13 mg; 0,076 mmol; 0,2 ekv.) i *N,N*-dipropargilbenzotiazol-2-amin (**3**; 76 mg; 0,339 mmol; 1,0 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izoliran je žuti prah spoja (158 mg; 66,1 %). T.t.= 188 – 191 °C.

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 2H, H5-triaz.), 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ph), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph), 7,33 – 7,21 (m, 1H, Ph), 7,16 – 6,98 (m, 1H, Ph), 5,27 (s, 4H, Fc- CH_2), 4,79 (s, 4H, CH_2), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,17 – 4,15 (m, 4H), 4,14 (s, 10H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167,11, 152,27, 142,26, 130,63, 125,77, 123,13, 121,10, 120,96, 118,53, 82,41, 68,65, 68,51, 68,48, 68,17, 48,81, 45,31.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3751, 3474, 2920, 2850, 1594, 1536, 1436, 1383, 1285, 1235, 1217, 1198, 1159, 1104, 1051, 1000, 927, 815, 755, 725

3.3.9. *N,N*-bis((1-ferocenil-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amin (**9c**)

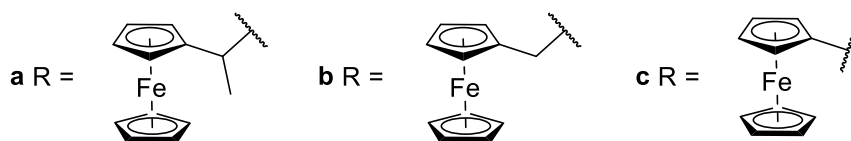
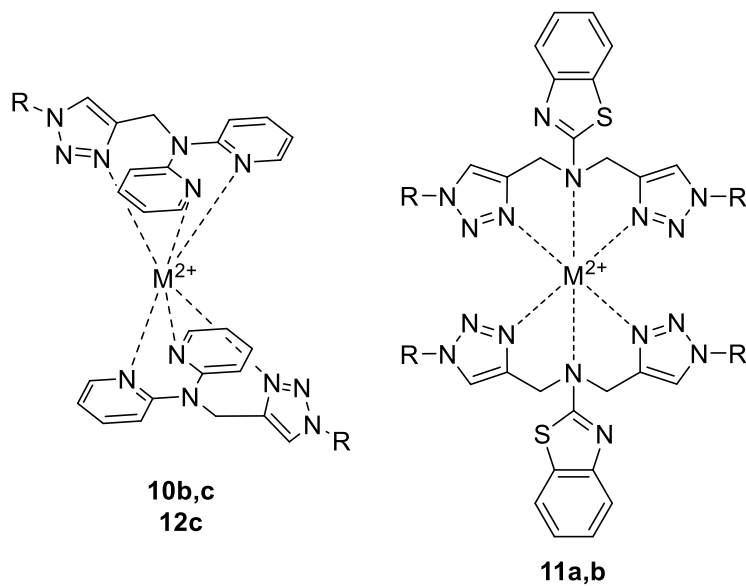
1-Azidoferocen (**6**; 85 mg; 0,377 mmol; 2,2 ekv.) otopljen je u metanolu (7,5 ml) te je dodan bakrov(II) acetat (6 mg; 0,035 mmol; 0,2 ekv.) i *N,N*-dipropargilbenzotiazol-2-amin (**3**; 38 mg; 0,171 mmol; 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens cikloheksan:etil-acetat = 1:1. Izoliran je žuti prah spoja **9c** (105 mg; 90,8 %). T.t.= 216 – 217 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 2H, CH-triaz.), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ph), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ph), 7,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ph), 7,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ph), 5,07 – 4,99 (m, 4H, CH-Fc), 4,95 (s, 4H, CH-Fc), 4,41 – 4,24 (m, 4H, CH-Fc), 4,17 (s, 10H, CH-Fc).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167,27, 152,25, 142,95, 130,74, 125,91, 123,44, 121,25, 121,11, 118,62, 93,42, 69,88, 66,55, 61,82, 45,66, 31,13, 30,33, 29,80, 28,95, 18,69.

IR (KBr): ν/cm^{-1} 3445, 3124, 3090, 2957, 2921, 2850, 1597, 1547, 1444, 1380, 1300, 1288, 1223, 1212, 1105, 1072, 1042, 1017, 1000, 877, 817, 751, 725, 516, 601, 489

3.4. Pregled sintetiziranih metalnih kompleksa



10b,c M = Zn
11a,b M = Zn
12c M = Cu

3.5. NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacija

3.5.1. NMR probe metalnih kompleksa

Opći propis: Ligand i cinkov triflat ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) izvagani su u omjeru 1:1 ili 2:1, otopljeni u deuteriranom otapalu te su snimljeni njihovi NMR spektri.

3.5.1.1. NMR proba kompleksa **10b**

7b (2,4 mg; 0,006 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,0 mg; 0,003 mmol)

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 7H), 7,11 (d, $J = 59,3$ Hz, 8H), 5,29 (d, $J = 11,5$ Hz, 9H), 4,25 (d, $J = 14,6$ Hz, 10H), 4,16 (s, 11H).

7b (4,2 mg, 0,008 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,6 mg, 0,005 mmol)

^1H NMR spektar kompleksa snimljen je u acetonu- d_6 .

3.5.1.2. NMR proba kompleksa **10c**

7c (2,5 mg; 0,006 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,0 mg; 0,003 mmol)

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 8,46 (d, $J = 5,1$ Hz, 4H), 8,22 (s, 2H), 8,14 (s, 4H), 7,60 (s, 4H), 7,42 – 7,34 (m, 4H), 5,41 (s, 4H), 4,89 (s, 4H), 4,32 (s, 4H), 4,17 (s, 10H).

7c (4,3 mg; 0,009 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,8 mg; 0,005 mmol)

^1H NMR spektar kompleksa snimljen je u acetonu- d_6 .

3.5.1.3. NMR proba kompleksa **11a**

9a (4,1 mg; 0,006 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,0 mg; 0,003 mmol)

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (d, $J = 15,6$ Hz, 3H), 4,11 (s, 6H), 4,05 (s, 1H), 1,73 (s, 3H).

3.5.1.4. NMR proba kompleksa **11b**

9b (3,9 mg; 0,006 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,0 mg; 0,003 mmol)

^1H NMR (600 MHz, CD_3CN) δ 7,99 (s, 4H), 7,76 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 26,9$ Hz, 4H), 7,31 (s, 2H), 4,65 (s, 16H), 4,18 (s, 36H).

9b (2,3 mg; 0,003 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0,6 mg; 0,002 mmol)

^1H NMR spektar kompleksa snimljen je u metanolu- d_4 .

9b (3,4 mg; 0,004 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0,9 mg; 0,002 mmol)

Kompleks je pripravljen u metanolu, uparen i otopljen u kloroformu- d_1 za snimanje ^1H NMR spektra kompleksa.

3.5.1.5. NMR proba kompleksa **11b'**

9b (2,7 mg; 0,004 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,4 mg; 0,004 mmol)

^1H NMR kompleksa snimljen je u acetonitrilu- d_3 .

9b (3,90 mg; 0,006 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1 mg; 0,003 mmol)

^1H NMR spektar kompleksa snimljen je u DMSO- d_6 .

3.5.2. Kristalizacija metalnog kompleksa **12c**

Ligand **7c** (10,0 mg; 0,023 mmol) i bakrov(II) triflat (4,1 mg; 0,011 mmol) izvagani su u omjeru 2:1 te otopljeni u metanolu. Otopina metalne soli dodana je otopini liganda. Smjesa je ostavljena u djelomično pokrivenoj bočici da otapalo lagano isparava.

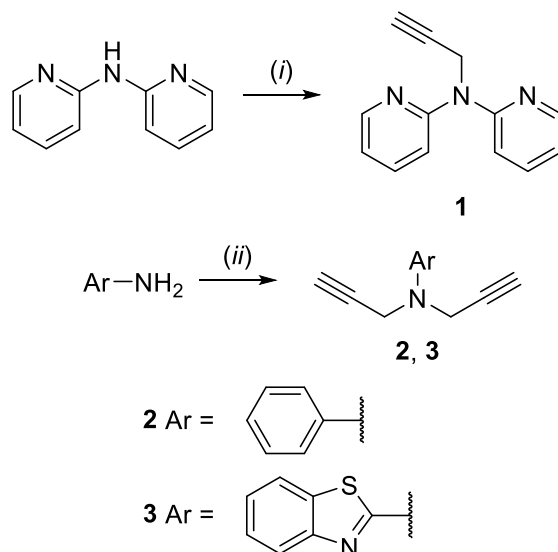
IR (KBr): ν/cm^{-1} 3494, 3146, 3106, 3091, 2966, 2918, 1602, 1573, 1469, 1369, 1258, 1224, 1160, 1049, 1031, 878, 803, 762, 638, 516, 502, 487

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza ciljanih konjugata ferocena i aromatskih amina preko 1,2,3-triazolne prenosnice

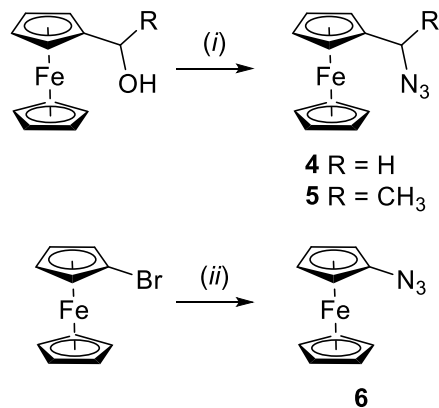
Višestupnjevatom sintezom pripremljeni su novi ferocenski ligandi s aromatskim aminima povezani 1,2,3-triazolnom prenosnicom kako bi se sintetizirali njihovi metalni kompleksi i ispitala njihova antiproliferativna aktivnost.

N-propargilirani aromatski amini dobiveni su reakcijom propargil-bromida s odgovarajućim aromatskim spojem u DMF-u u prisustvu baze (shema 26). Dobiveni su monoalkilirani derivat 2,2'-dipiridilamina (**1**) te bis-alkilirani derivati anilina (**2**) i 2-aminobenzotiazola (**3**) koji služe kao prekursori za sintezu ciljanih konjugata ferocena i aromatskih amina. Monoalkiliranje 2,2'-dipiridilamina provedeno je uz NaH, a bis-alkiliranje anilina i 2-aminobenzotiazola uz K₂CO₃, kao bazu.



Shema 26. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) NaH, DMF, s.t., 48 h; (ii) K₂CO₃, DMF, s.t., 24 h

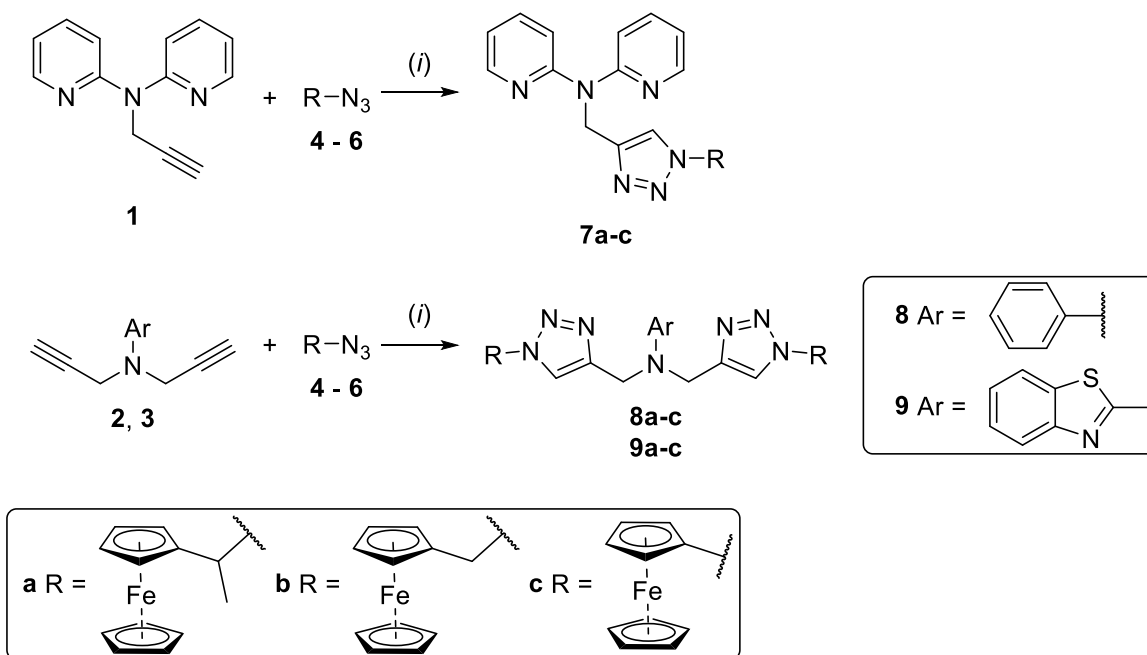
Azidni derivati ferocena **4–6** potrebni za *klik* reakciju dobiveni su prema opisanim postupcima⁵¹ iz komercijalno dostupnih prekursora (shema 27).



Shema 27. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) NaN_3 , HAc, Ar, 3 h, 50 °C;
(ii) NaN_3 , CuCl, EtOH, H_2O , 48 h

Ciljani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli **7a–c**, **8a–c** i **9a–c** dobiveni su cikloadicijom navedenih terminalnih alkina **1–3** i ferocenskih azida **4–6** uz Cu(I) katalizator. Kao izvor Cu(I) katalizatora korišten je $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, a reakcije su provedene u metanolu pri sobnoj temperaturi uz dobra iskorištenja (34,2 – 90,8 %). Reakcijom *N,N*-di(2-piridil)propargilamina (**1**) s odgovarajućim azido derivatima ferocena dobiveni su mono-ferocenski ligandi **7a–c**, dok su bis-ferocenski ligandi **8a–c**, **9a–c** dobiveni iz *N,N*-dipropargiliranog derivata anilina **2**, odnosno 2-aminobenzotiazola **3** (shema 28). Ferocen je u spojevima **7c**, **8c** i **9c** direktno vezan na N-1 triazola, a u spojevima **7a**, **8a** i **9a** preko metilmetinske prenosnice te u spojevima **7b**, **8b** i **9b** preko metilenske prenosnice kako bi se odredio njihov utjecaj na sintezu metalnih kompleksa, kao i na citostatsku aktivnost.

Nakon potvrde strukture sintetiziranih spojeva ^1H , ^{13}C NMR i IR spektroskopijom, pripremljeni su njihovi metalni kompleksi. 1,2,3-triazolni derivati 2,2'-dipiridilamina **7b** i **7c** te derivati 2-aminobenzotiazola **9a** i **9b** korišteni su u sintezi metalnih kompleksa kao ligandi. Kao izvor metalnog iona korištene su Zn(II) i Cu(II) soli s nekoordinirajućim protuionom OTf kako bi se izbjegla interakcija protuiona s metalnim kationom tijekom sinteze kompleksa. Spektroskopska svojstva dobivenih metalnih kompleksa ispitana su ^1H NMR, UV i IR spektroskopijom. Ispitan je utjecaj stehiometrijskog omjera metal/ligand te otapala u kojem se snima protonski spektar na uspješnost formiranja kompleksa.



Shema 28. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH, s.t., 20 – 24 h

4.2. Spektroskopska karakterizacija spojeva

4.2.1. Analiza ^1H i ^{13}C NMR spektara

Strukture svih priređenih spojeva određene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom na temelju kemijskih pomaka, veličine signala, veličine i multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega. Strukture terminalnih alkina (**1–3**) i azidnih ferocenskih prekurosora (**4–6**) u skladu su s ^1H i ^{13}C NMR spektrima objavljenim u literaturi.⁴⁸⁻⁵¹

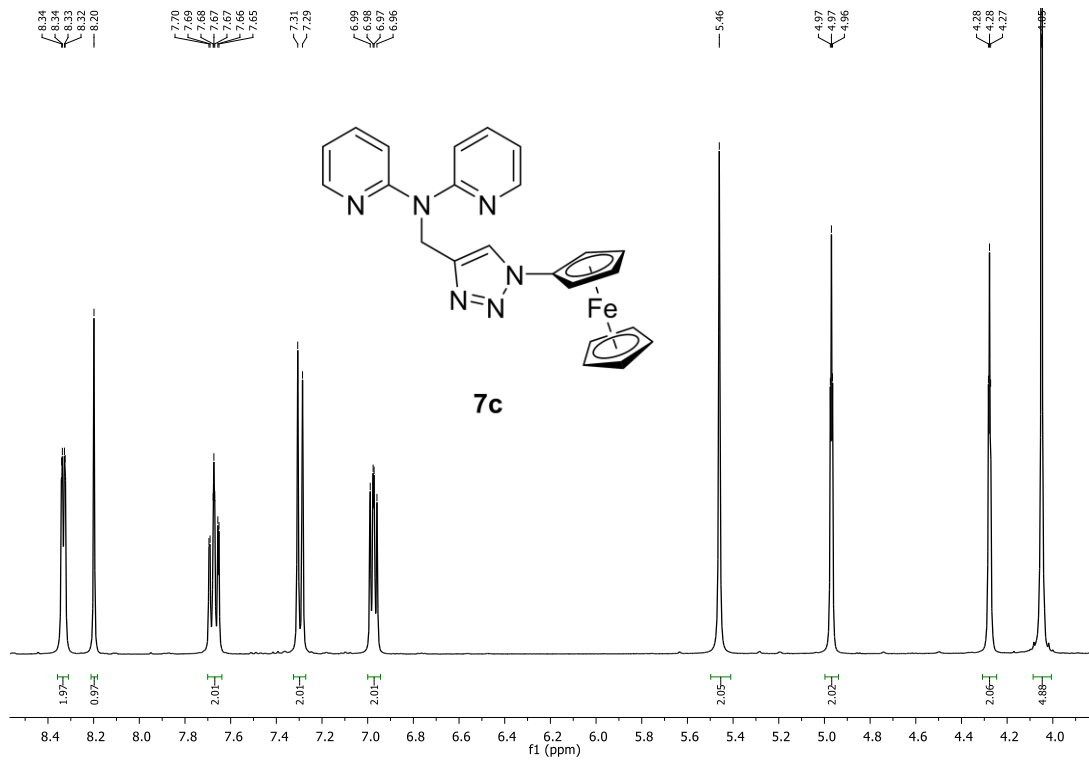
U ^1H NMR spektrima 1,2,3-triazolnih liganada (**7–9**) vidljivi su kemijski pomaci u alifatskom području koji odgovaraju metilenskoj skupini vezanoj za dušikov atom, a također su prisutni kod terminalnih alkina (**1–3**). Nastajanje 1,2,3-triazolnog prstena potvrđuje pojava karakterističnog singleta u aromatskom području pri ~8 ppm.

Osnovna karakteristika svih ^1H NMR spektara spojeva **7–9** su signali ferocena s omjerima integrala 2:2:5. Pojavljuje se singlet s integralom 5 pri ~4 ppm koji odgovara nesupstituiranom ciklopentadienskom prstenu ferocena. Ovisno o početnom aminu, u niskom se polju pojavljuju signali karakteristični za aromatske jezgre vezane na tercijarni atom dušika.

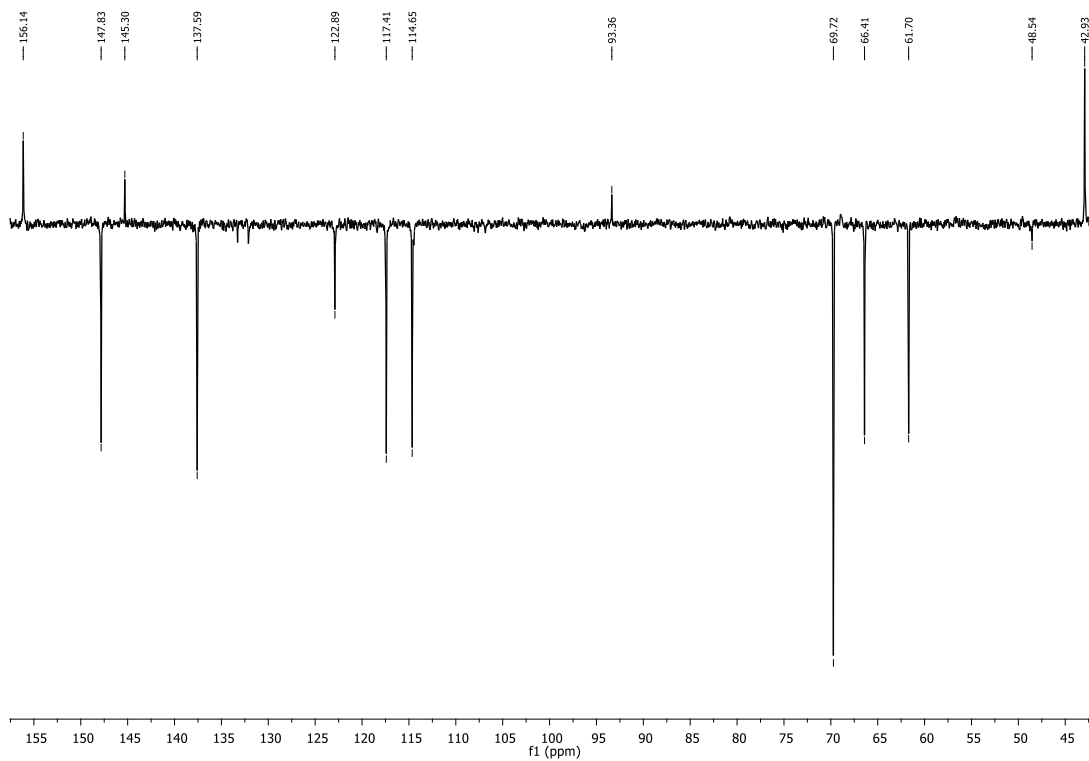
Dodatna potvrda strukture dobivena je pomoću ^{13}C NMR spektara. U njima se pojavljuju signali karakteristični za atome ugljika metilenske skupine na $\sim 40 - 60$ ppm te 1,2,3-triazolnog prstena u niskom polju $\sim 120 - 140$ ppm.

Na slici 15. prikazan je ^1H NMR spektar 1,2,3-triazolnog derivata **7c**. U protonskom NMR spektru vidljivo je devet signala. Signal koji se može pripisati atomu vodika vezanom za C-5 pojavljuje se pri kemijskom pomaku od 8,20 ppm. Preostala četiri signala u aromatskom području koji se javljaju kao dvostruki integrali potvrda su prisutnosti dvije kemijski ekvivalentne piridinske jezgre vezane za tercijarni dušikov atom. Signal nesupstituiranog ciklopentadienskog prstena pojavljuje se na 4,05 ppm, a pseudotripleti na 4,97 i 4,28 ppm s integralom 2 mogu se pripisati parovima ekvivalentnih metinskih protona drugog ciklopentadienskog prstena ferocena.

Struktura 1,2,3-triazolnog derivata **7c** dodatno je potvrđena ^{13}C NMR spektroskopijom (slika 16). Kao što je očekivano, u ^{13}C NMR spektru snimanom APT tehnikom prisutna su četiri parna i osam neparnih signala. Signal za ugljikove atome metilenske skupine pojavljuje se pri ~ 40 ppm, a signali pri kemijskim pomacima od ~ 90 ppm, odnosno ~ 145 ppm potječu od kvaternih ugljikovih atoma ferocenske i triazolne jezgre. Signal s najvećim kemijskim pomakom od ~ 160 ppm dolazi od jezgara kvaternih ugljikovih atoma piridinskih prstenova. Karakteristični signali u području $60 - 70$ ppm odnose se na ugljikove atome monosupstituiranog ferocena. Signal metinske skupine 1,2,3-triazolnog prstena pojavljuje se u niskom polju pri ~ 125 ppm.

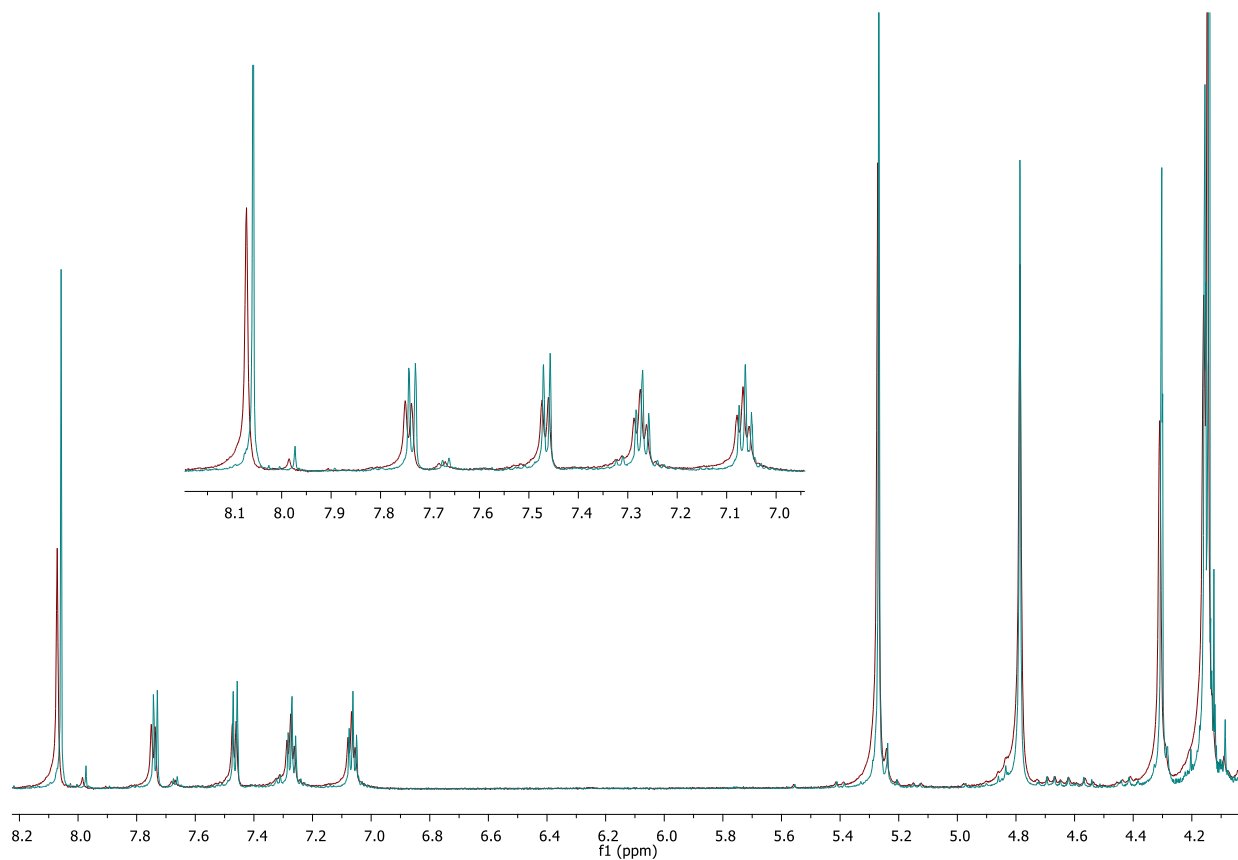


Slika 15. ¹H NMR spektar 1,2,3-triazolnog derivata 7c



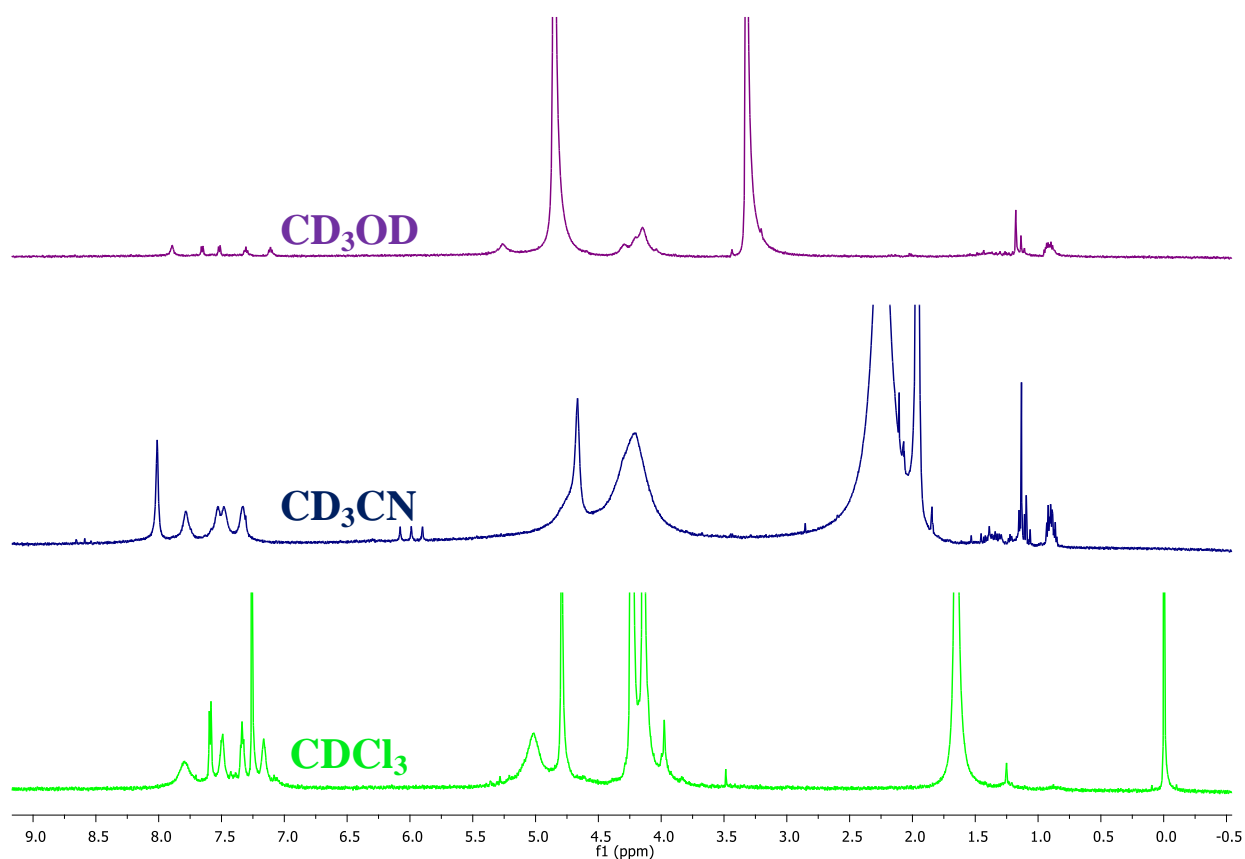
Slika 16. ¹³C NMR spektar 1,2,3-triazolnog derivata 7c

Karakterizacija metalnih kompleksa provedena je snimanjem ^1H NMR spektara u deuteriranom acetonitrilu, DMSO-u, kloroformu i metanolu. Kompleks je pripremljen *in situ* otapanjem smjese liganda i metalnog prekursora u deuteriranom otapalu neposredno prije snimanja. Na slici 17. uspoređeni su protonski spektri snimljeni u DMSO- d_6 dobiveni miješanjem Zn(II) soli s ligandom **9b** u stehiometrijskom omjeru metal/ligand = 1:2. Iz spektra je vidljivo da nema značajne razlike u kemijskim pomacima i oblicima signala liganda **9b** i kompleksa **11b**. Moguće je da ne dolazi do reakcije kompleksiranja Zn(II) iona ligandom već molekulama otapala zbog jake koordinacijske moći DMSO-a.⁵²



Slika 17. Usporedba ^1H NMR spektara liganda **9b** (plavo) i kompleksa **11b** (crveno) snimljenih u DMSO- d_6

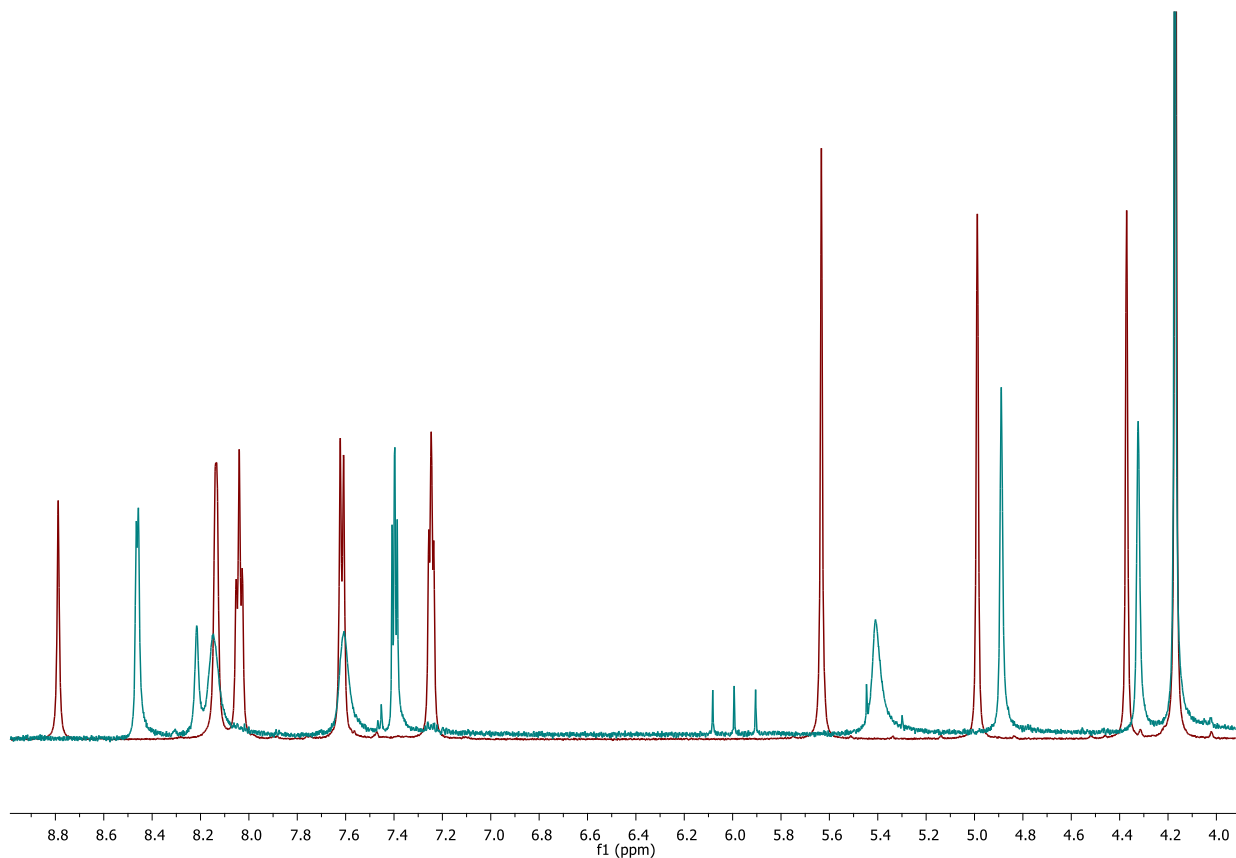
Protonski spektri kompleksa **11b** snimljeni su u deuteriranom kloroformu, acetonitrilu i metanolu. Spektri su prikazani na slici 18. Slabi intenzitet signala kod spektara snimljenih u CD_3OD posljedica je vrlo slabe topljivosti liganda u metanolu. Topljivost liganda u acetonitrilu i kloroformu nešto je veća, ali i dalje nije zadovoljavajuća, također dolazi do izmjene liganada u vremenu sličnom vremenskoj skali NMR-a. Slaba topljivost liganda te ravnotežni procesi nastajanja kompleksnih vrsta i disocijacije uzrokuju širenje signala protonskih spektara.



Slika 18. ^1H NMR spektri kompleksa **11b** snimljenog u deuteriranom metanolu, acetonitrilu i kloroformu

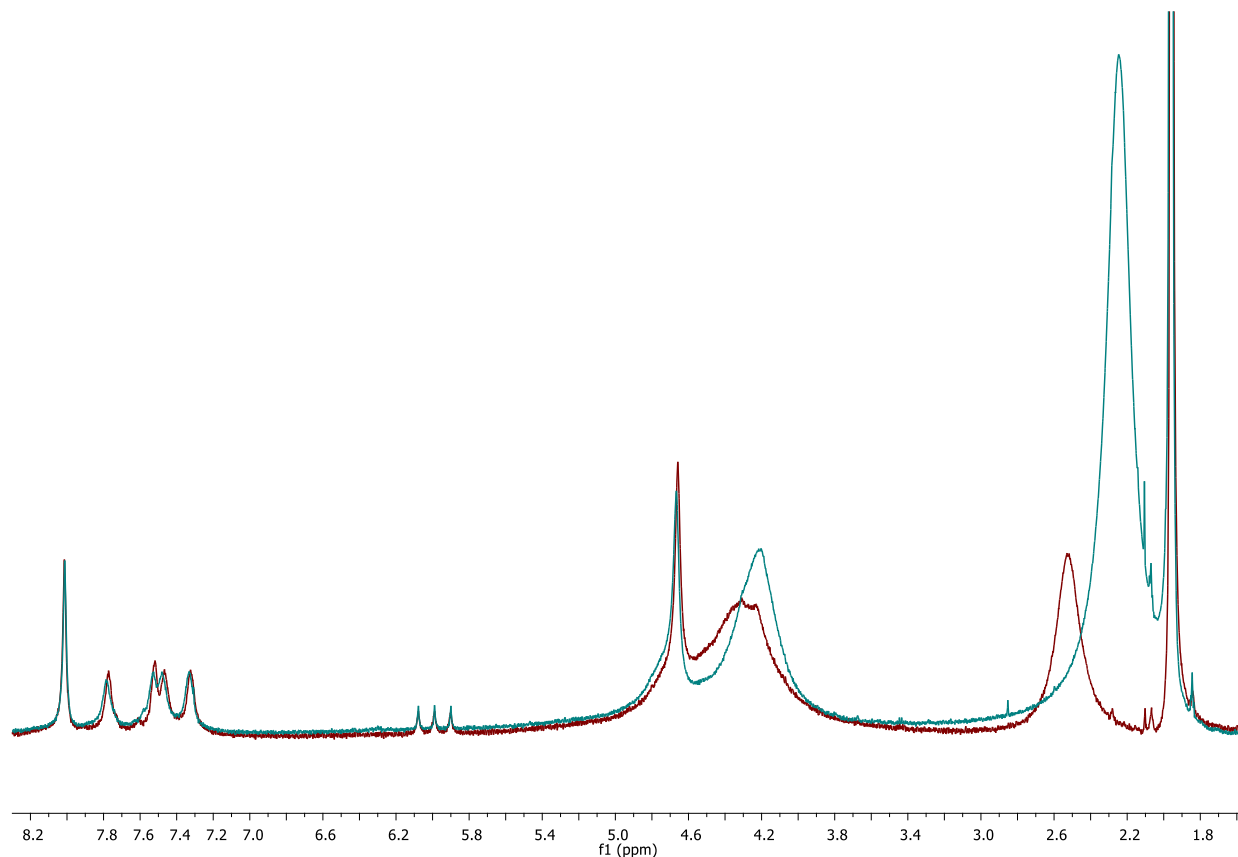
Dipiridilaminski derivati **7a–c** pokazali su bolju topljivost u acetonu. Snimljen je protonski NMR spektar kompleksa **10c** u acetonu- d_6 i acetonitrilu- d_3 . Na slici 19. uspoređeni su navedeni ^1H NMR spektri kompleksa. Zbog bolje topljivosti liganda **7c** u acetonu, bolja je razlučivost signala, oni su oštrij i te je veći kemijski pomak signala koji potječe od protona

vezanog na 1,2,3-triazolnu jezgru u odnosu na spektar kompleksa snimljen u acetonitrilu- d_3 . Kako bi se potvrdio nastanak kompleksa **10c**, potrebno je snimiti protonski spektar slobodnog liganda **7c** u acetonu- d_6 za usporedbu.



Slika 19. Usporedba ^1H NMR spektara kompleksa **10c** snimljenih u acetonu- d_6 (crveno) i acetonitrilu- d_3 (plavo)

Kako bi se ispitaio utjecaj stehiometrijskog omjera metal/ligand na razdiobu kompleksnih vrsta, pripremljeni su kompleks **11b'** s omjerom metal/ligand = 1:1 te kompleks **11b** s omjerom metal/ligand = 2:1. ^1H NMR spektri snimljeni su u CDCl_3 (slika 20). Iz protonskih spektara vidljivo je da u otopini nastaje ista kompleksna vrsta.

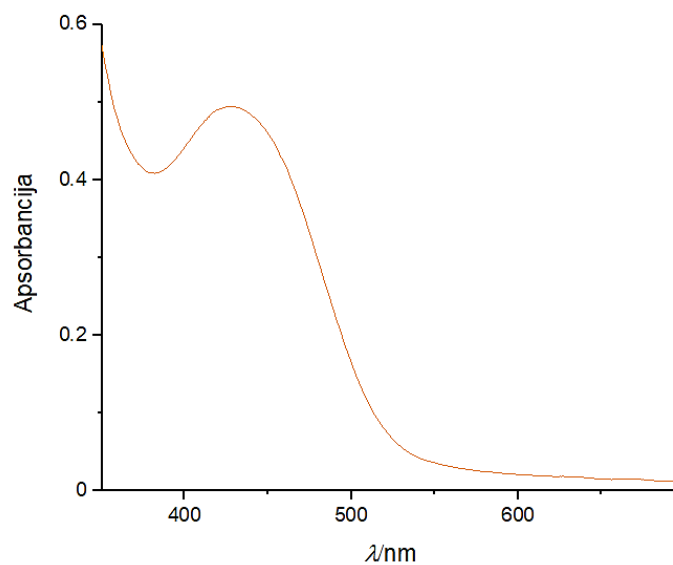


Slika 20. Utjecaj stehiometrijskog omjera metal/ligand na formiranje kompleksa. ^1H NMR spektri kompleksa **11b** (1:2, plavo) i **11b'** (1:1, crveno) u CDCl_3

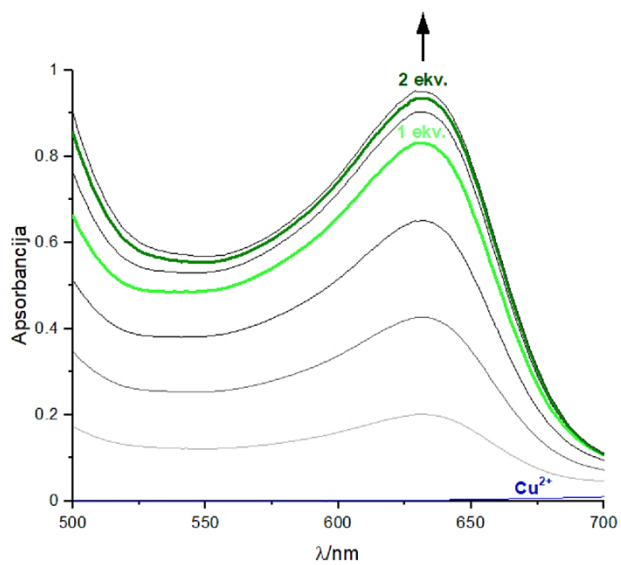
4.2.2. UV-Vis titracija

Nastajanje i stabilnost kompleksa u otopini ispitani su UV-Vis titracijom. Mjerenje je provedeno dodatkom otopine spoja **9b** u otopinu $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Pripravljena je ishodna otopina $\text{Cu}(\text{II})$ soli u smjesi otapala $\text{DCM}/\text{MeOH} = 1:1$. Kako bi se otopio ligand **9b**, u smjesi otapala prisutan je diklormetan, dok je metanol potreban za otapanje metalne soli. Ligand je otopljen u ishodnoj otopini kako bi se održala konstantna koncentracija metalnih iona. Apsorpcijski spektar liganda **7a** pokazuje maksimum apsorpcije pri valnoj duljini od 428 nm (slika 21), a dodatkom liganda u otopinu metalne soli pojavljuje se signal pri 631 nm koji potječe od nastanka kompleksa. Spektar dobiven UV-Vis titracijom prikazan je na slici 22. Povećanjem broja ekvivalenata liganda dolazi do hiperkromnog pomaka. Apsorbancija je otprilike konstantna nakon dodatka dva ekvivalenta liganda. Apsorpcijski maksimum $\text{Cu}(\text{II})$ iona nije vidljiv zbog

niske koncentracije iona, a titiranjem dolazi do intenzivnog zelenog obojenja koje potječe od nastanka kompleksa.



Slika 21. UV-Vis spektar 1,2,3-triazolnog derivata **9b**



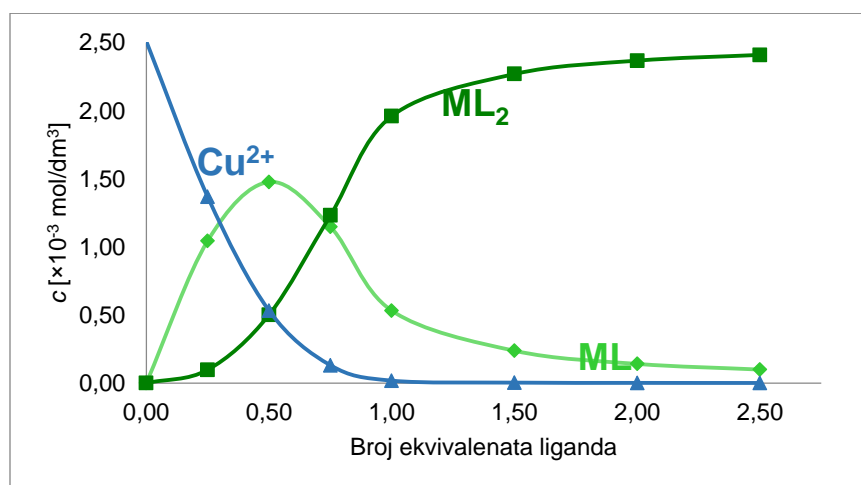
Slika 22. UV-Vis spektar titracije otopine $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ iona otopinom liganda **9b**

Konstante nastajanja kompleksa ML i ML_2 određene su matematičkim modeliranjem (HypSpec2014). Dobivene vrijednosti prikazane su u tablici 1.⁵³

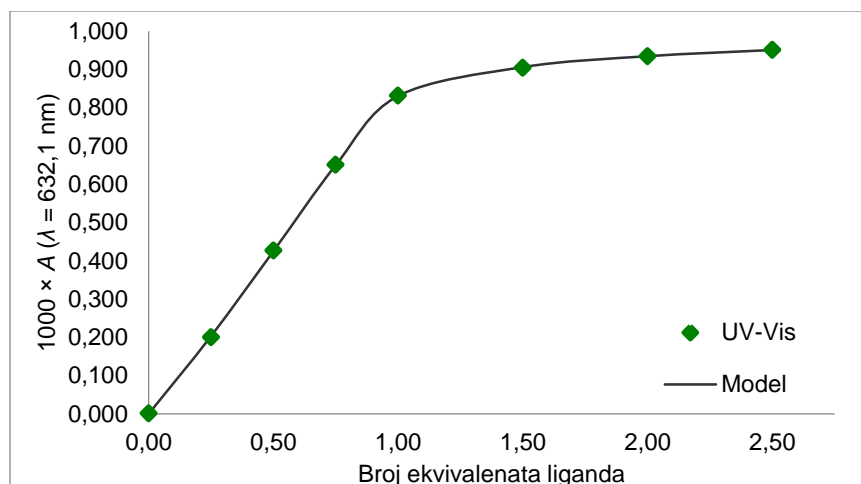
Tablica 1. Konstante nastajanja kompleksa

	Konstanta nastajanja kompleksa	Standardna devijacija
ML	$\log \beta = 4,7126$	0,0302
ML_2	$\log \beta = 8,5125$	0,0302

Iz grafičke ovisnosti prikazane na slici 23 može se zaključiti da je kompleks stehiometrijskog omjera metal/ligand = 1:2 stabilniji. Već pri dodatku 1 ekvivalenta liganda, ML_2 kompleks je dominantna kompleksna vrsta u otopini. Pomoću dobivenih konstanti izračunata je razdioba kompleksnih vrsta u otopini. Povećanjem koncentracije liganda favorizirano je formiranje stabilnijeg kompleksa ML_2 . Slaganje eksperimentalnih podataka s podacima dobivenih modelom prikazan je na slici 24. Koeficijent korelacije između eksperimentalnih podataka i podataka dobivenih modeliranjem iznosi 0,952.



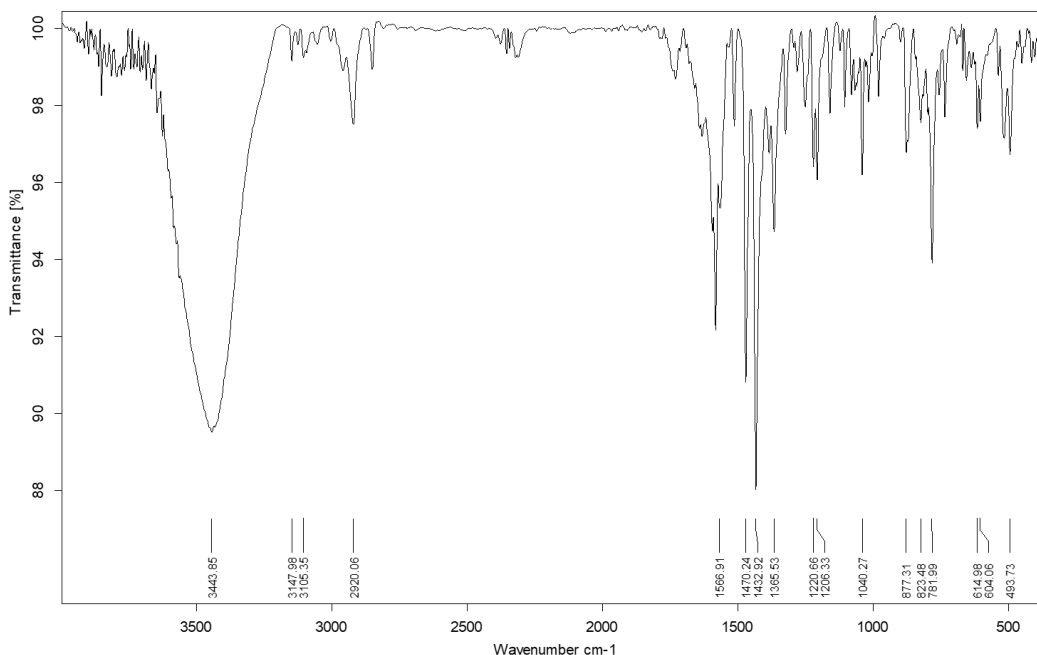
Slika 23. Ravnotežne koncentracije ionskih vrsta u otopini



Slika 24. Slaganje podataka dobivenih mjerenjem i modeliranjem

4.2.3. Analiza IR spektara

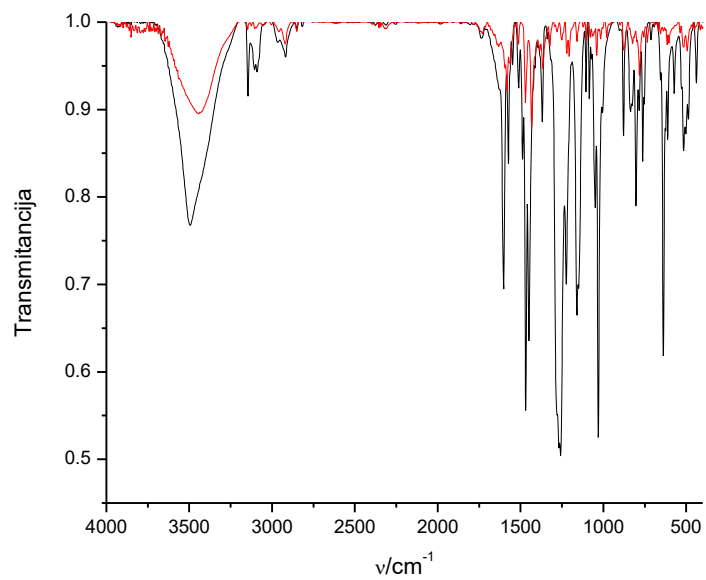
IR spektri snimljeni su za sve 1,2,3-triazolne derivate **7–9** te kompleks **12c**. Spektar 1,2,3-triazolnog derivata **7c** prikazan je na slici 25. U spektru je vidljiva vrpca na 3443 cm^{-1} koja se može pripisati istezanju O-H veze koje je posljedica vlažnosti uzorka. U području $2900 - 3150\text{ cm}^{-1}$ prisutne su vrpce karakteristične za istezanje C-H veza. Vrpca pri 1566 cm^{-1} odgovara istezanju C=C veza, a slijedi ju par koji odgovara istezanjima karakterističnima za C=C i N=N veze 1,2,3-triazolne jebre pri 1470 i 1433 cm^{-1} . Na 1365 cm^{-1} je vrpca srednjeg intenziteta koja odgovara istezanju C-N veze, a u području otiska prsta prisutni su signali koji odgovaraju C=C, C-C, C-H i C-N savijanjima.⁵⁴



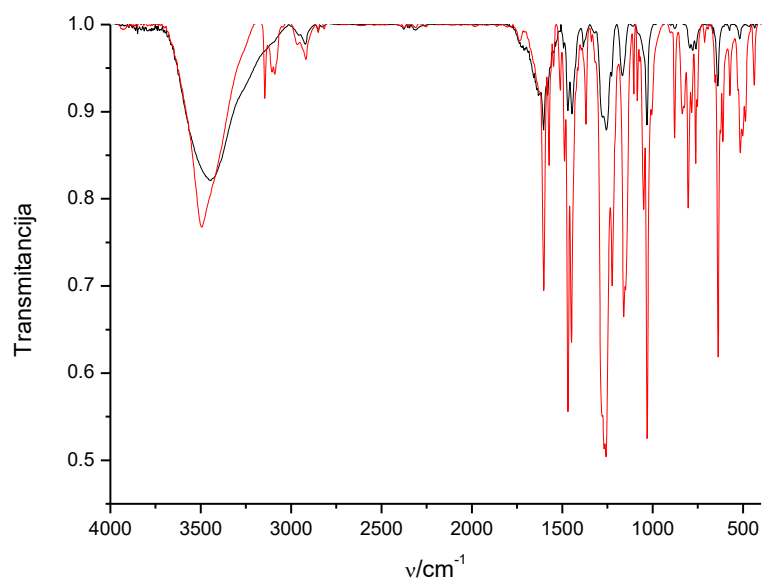
Slika 25. IR spektar 1,2,3-triazolnog derivata **7c**

IR spektri liganda **7c** i kompleksa **12c** uspoređeni su na slici 26. U odnosu na spektar liganda **7c**, kod njegovog Cu(II) kompleksa pojavljuje se vrpca na $\sim 3000\text{ cm}^{-1}$ te se pomiču vrpce karakteristične za C-H istezanja. Također, karakteristične vrpce za istezanje C=C i N=N veze 1,2,3-triazolnog prstena kod kompleksa **12c** pomaknute prema većim valnim brojevima.

Na slici 27. prikazan je IR spektar kompleksa **12c** uspoređen s uzorkom istog kompleksa nakon duljeg stajanja u matičnici. Promjene u IR spektru istaknute su pri $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ i $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ te području otiska prska. Spektroskopske promjene upućuju na nestabilnost kompleksa kroz dulji period. Kompleks **12c** kristalizira u obliku narančastih kockastih i štapićastih kristala, a duljim stajanjem narušava mu se kristaliničnost i prelazi u praškasti oblik.



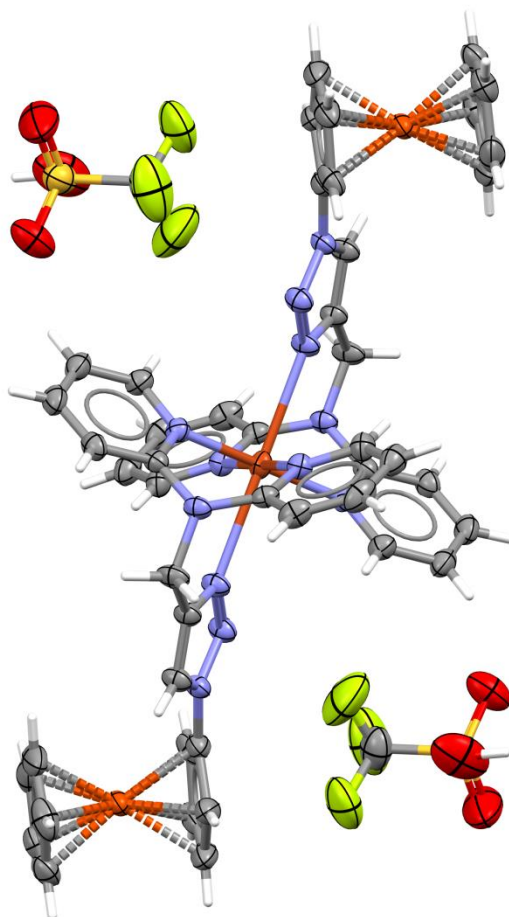
Slika 26. IR spektari liganda **7c** (crno) te njegovog Cu(II) kompleksa **12c** (crno)



Slika 27. IR spektar kompleksa **12c** (crveno) te nakon duljeg stajanja (crno)

4.2.4. Kristalografska struktura

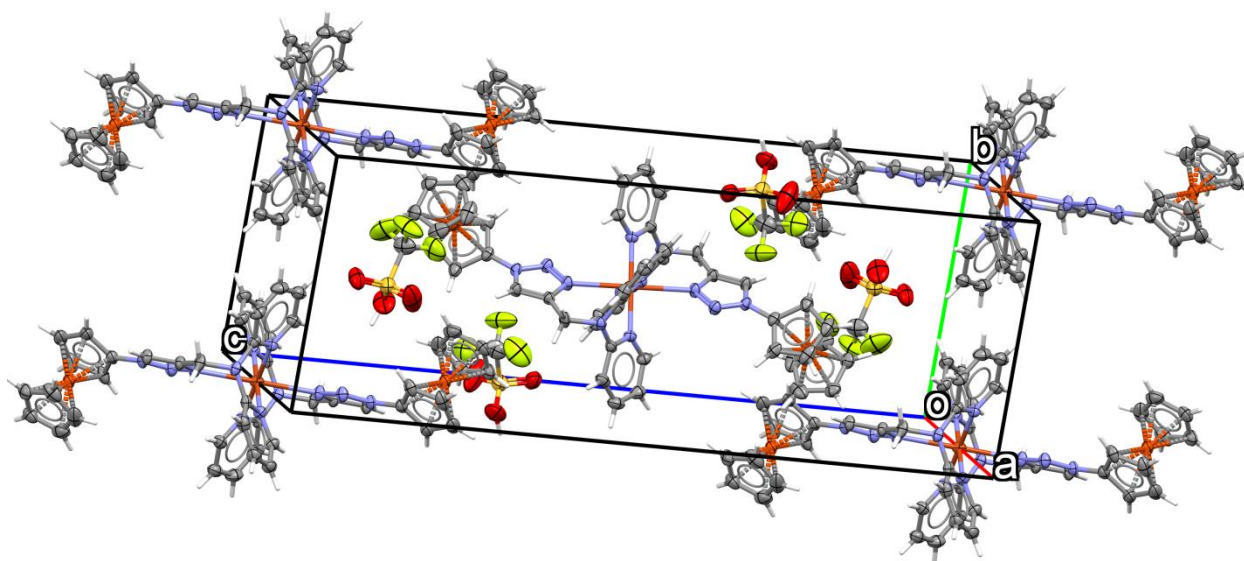
Kristalna struktura kompleksa **12c** određena je rendgenskom strukturnom analizom uz R-faktor 5. Molekulska struktura Cu(II) kompleksa s dipiridilaminskim ligandom **7c** prikazana je na slici 28.



Slika 28. Molekulska struktura kompleksa **12c**. $C_{46}H_{40}N_{12}Fe_2^{2+}$, 2 $CF_3O_3S^-$; prostorna grupa $P2_1/c$, parametri jedinične ćelije: $a = 8,4900(2) \text{ \AA}$, $b = 10,6632(2) \text{ \AA}$, $c = 29,7032(6) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 92,335^\circ$, te $V = 2686,81 \text{ \AA}^3$

Ligand **7c** koji tvori Cu(II) kompleks sadrži tri planarna aromatska sustava, dva piridina [Py(1) i Py(2)] u dipiridilaminu čija je tercijarna amino skupina povezana metilenskom prenosnicom s 1,2,3-triazolnim prstenom (Taz) koji je direktno povezan s ferocenom u položaju N-1. Kompleks je izoliran u obliku triflatne soli, a kristalizira s dvije molekule metanola koje su izostavljene prilikom rješavanja strukture radi pojednostavljenja računa. Kristal kompleksa **12c** prilikom snimanja se raspada. Kompleksni kation je ML_2 stehiometrije u kojemu su dva tridentatna

liganda **7c** vezana na centralni atom bakra(II). Do kompleksiranja dolazi preko dušikovih atoma piridinskih prstenova Py(1) i Py(2) te N-3 atoma 1,2,3-triazolnog prstena (Taz). Jedna os koordinacijskog poliedra je izdužena. Ta pojava karakteristična je za Cu(II) ion te se naziva Jahn-Tallerova distorzija. Posljedično je geometrija kompleksa u obliku iskrivljenog oktaedra CuN_6 . U ekvatorijalnoj ravnini udaljenost bakra i donorskih atoma su $\text{Cu} - \text{N}_{\text{Py}(1)}$ 2,011 Å i $\text{Cu} - \text{N}_{\text{Py}(2)}$ 1,998 Å. Udaljenosti apikalnih donora $\text{Cu} - \text{N}_{\text{Taz}}$ 2,606 Å. S obzirom da se 1,2,3-triazolni prstenovi Taz(1) i Taz(2) nalaze sa suprotnih strana oktaedra, kompleksu **12c** može se pripisati *trans*-stereokemija. Kristalno pakiranje prikazano je na slici 29.



Slika 29. Kristalno pakiranje u kristalu kompleksa **12c**

5. ZAKLJUČAK

- Terminalni alkini **1–3** pripremljeni su *N*-propargiliranjem aromatskih amina, a ferocenski azidi **4–6** pripremljeni su reakcijom odgovarajućih derivata ferocena s natrijevim azidom te su kao takvi korišteni kao prekursori za *klik* reakciju.
- 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom(I) pripremljeni su mono-ferocenski derivati 2,2'-dipiridilamina (**7a–c**), bis-ferocenski derivati anilina (**8a–c**) te bis-ferocenski derivati 2-aminobenzotiazola (**9a–c**) s 1,2,3-triazolnom poveznicom uz bakrov(II) acetat u metanolu, kao izvor Cu(I) iona.
- Strukture pripremljenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama IR, ¹H i ¹³C NMR.
- Konjugati ferocena i heterocikla (**7b,c**; **9a,b**) korišteni su, kao ligandi, u sintezi metalnih kompleksa. Primijenjene su Zn(II) i Cu(II) soli s nekoordinirajućim protuionom OTf. Dobiveni kompleksi okarakterizirani su u čvrstom stanju spektroskopijom IR, a u otopini spektroskopijom ¹H NMR i UV-Vis.
- Kompleks mono-ferocenskog derivata 2,2'-dipiridilamina (**7c**), kao liganda s Cu(II), karakteriziran je spektroskopijom IR. Difrakcijom X-zraka na monokristalu određena je kristalna struktura tog kompleksa.
- Citostatska ispitivanja novopripremljenih spojeva su u tijeku.

6. LITERATURA

1. C. J. Elsevier, J. Reedijk, P. H. Walton, M. D. Ward (2003). Ligand design in coordination chemistry: approaches to new catalysts, new materials, and a more sustainable environment. *Dalton Transactions*, (10), 1869-1880.
2. S. D. Dreher (2019). Catalysis in medicinal chemistry. *Reaction Chemistry & Engineering*, 4(9), 1530-1535.
3. A. Bastero, D. Font M. A. Pericàs (2007). Assessing the suitability of 1,2,3-triazole linkers for covalent immobilization of chiral ligands: Application to enantioselective phenylation of aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(7), 2460-2468.
4. A. L. Noffke, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, P. J. Sadler (2012). Designing organometallic compounds for catalysis and therapy. *Chemical Communications*, 48(43), 5219-5246.
5. L. X. Dai, T. Tu, S. L. You, W. P. Deng, X. L. Hou (2003). Asymmetric catalysis with chiral ferrocene ligands. *Accounts of Chemical Research*, 36(9), 659-667.
6. S. L. You, X. L. Hou, L. X. Dai, Y. H. Yu, W. Xia (2002). Role of planar chirality of S, N-and P, N-ferrocene ligands in palladium-catalyzed allylic substitutions. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(14), 4684-4695.
7. H. U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni (2002). Solvias Josiphos ligands: from discovery to technical applications. *Topics in Catalysis*, 19(1), 3-16.
8. V. Ganesh, V. S. Sudhir, T. Kundu, S. Chandrasekaran (2011). 10 years of click chemistry: synthesis and applications of ferrocene-derived triazoles. *Chemistry – An Asian Journal*, 6(10), 2670-2694.
9. S. Badèche, J. C. Daran, J. Ruiz, D. Astruc (2008). Synthesis and coordination chemistry of ferrocenyl-1,2,3-triazolyl ligands. *Inorganic Chemistry*, 47(11), 4903-4908.
10. C. D. Hein, X. M. Liu, D. Wang (2008). Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical Research*, 25(10), 2216-2230.
11. E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572-1581.
12. P. Prasher, M. Sharma (2019). Tailored therapeutics based on 1,2,3-1*H*-triazoles: a mini review. *MedChemComm*, 10(8), 1302-1328.

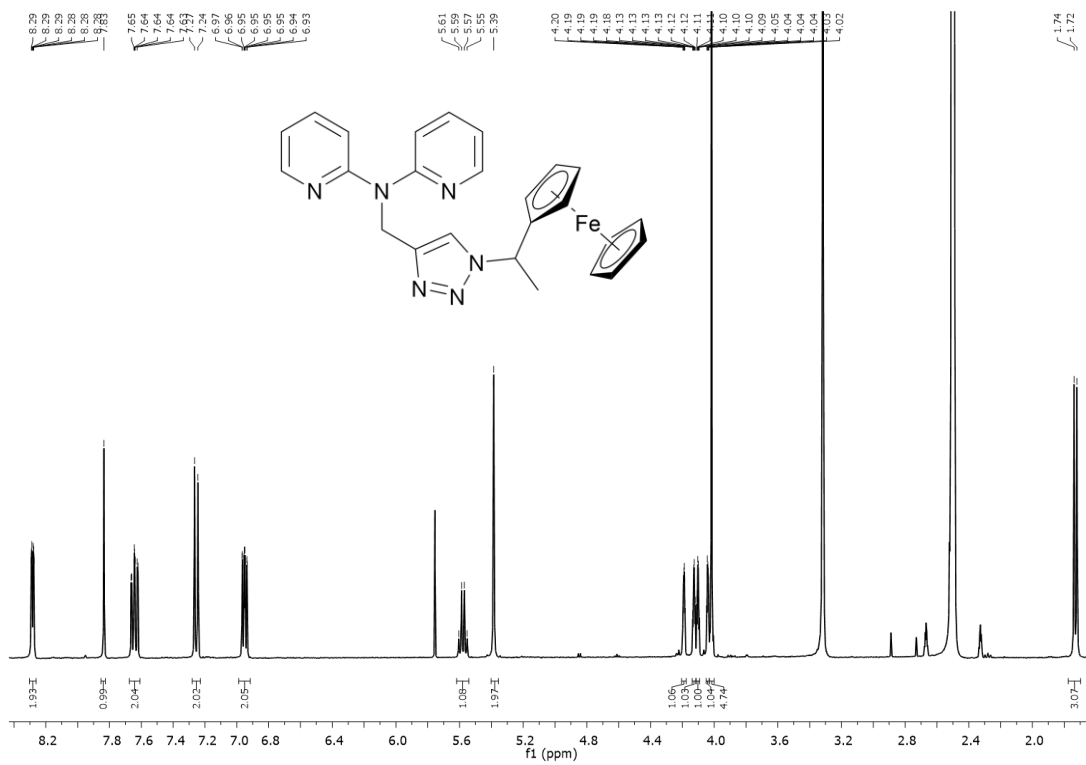
13. L. Liang, D. Astruc (2011). The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(23-24), 2933-2945.
14. B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, V. V. Fokin, (2008). Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: Scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 130(28), 8923-8930.
15. J. Huo, H. Hu, M. Zhang, X. Hu, M. Chen, D. Chen, Z. Wen (2017). A mini review of the synthesis of poly-1,2,3-triazole-based functional materials. *RSC Advances*, 7(4), 2281-2287.
16. C. H. Zhou, Y. Wang (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 239-280.
17. G. Aromí, L. A. Barrios, O. Roubeau, P. Gamez (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(5-6), 485-546.
18. P. A. Scattergood, A. Sinopoli, P. I. Elliott (2017). Photophysics and photochemistry of 1,2,3-triazole-based complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 350, 136-154.
19. D. Schweinfurth, L. Hettmanczyk, L. Suntrup, B. Sarkar (2017). Metal Complexes of Click-Derived Triazoles and Mesoionic Carbenes: Electron Transfer, Photochemistry, Magnetic Bistability, and Catalysis. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 643(9), 554-584.
20. T. Hosseinnjad, F. Ebrahimpour-Malimir, B. Fattahi (2018). Computational investigations of click-derived 1,2,3-triazoles as keystone ligands for complexation with transition metals: a review. *RSC Advances*, 8(22), 12232-12259.
21. J. T. Simmons, J. R. Allen, D. R. Morris, R. J. Clark, C. W. Levenson, M. W. Davidson, L. Zhu (2013). Integrated and passive 1,2,3-triazolyl groups in fluorescent indicators for zinc (II) ions: thermodynamic and kinetic evaluations. *Inorganic Chemistry*, 52(10), 5838-5850
22. Đ. Škalamera, E. Sanders, R. Vianello, A. Maršavelski, A. Pevec, I. Turel, S. I. Kirin (2016). Synthesis and characterization of ML and ML₂ metal complexes with amino acid substituted bis(2-picoly)amine ligands. *Dalton Transactions*, 45(7), 2845-2858.

23. J. T. Fletcher, B. J. Bumgarner, N. D. Engels, D. A. Skoglund (2008). Multidentate 1,2,3-triazole-containing chelators from tandem deprotection/click reactions of (trimethylsilyl)alkynes and comparison of their ruthenium(II) complexes. *Organometallics*, 27(21), 5430-5433.
24. M. Ostermeier, M. A. Berlin, R. M. Meudtner, S. Demeshko, F. Meyer, C. Limberg, S. Hecht (2010). Complexes of click-derived bistriazolylpyridines: remarkable electronic influence of remote substituents on thermodynamic stability as well as electronic and magnetic properties. *Chemistry – A European Journal*, 16(33), 10202-10213.
25. N. Pantalon Juraj, G. I. Miletić, B. Perić, Z. Popović, N. Smrečki, R. Vianello, S. I. Kirin (2019). Stereochemistry of Hexacoordinated Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(II) Complexes with Iminodiacetamide Ligands. *Inorganic Chemistry*, 58(24), 16445-16457.
26. N. Pantalon Juraj, S. Muratović, B. Peric, N. Šijaković Vujičić, R. Vianello, D. Žilić, Z. Jagličić, S. I. Kirin (2020). Structural Variety of Isopropyl-bis (2-picoly) amine Complexes with Zinc (II) and Copper (II). *Crystal Growth & Design*, 20(4), 2440-2453.
27. N. Pantalon Juraj, M. Krklec, T. Novosel, B. Perić, R. Vianello, S. Raić-Malić, S. I. Kirin (2020). Copper (II) and Zinc (II) Complexes of Mono-and Bis-1,2, 3-triazole-substituted Heterocyclic Ligands. *Dalton Transactions*.
28. M. Alfonso, A. Sola, A. Caballero, A. Tárraga, P. Molina (2009). Heteroditopic ligands based on ferrocenyl benzimidazoles fused to an additional diaza heterocyclic ring system. *Dalton Transactions*, (43), 9653-9658.
29. T. Romero, R. A. Orenes, A. Espinosa, A. Tárraga, P. Molina (2011). Synthesis, Structural Characterization, and Electrochemical and Optical Properties of Ferrocene–Triazole–Pyridine Triads. *Inorganic Chemistry*, 50(17), 8214-8224.
30. V. Bhatt, (2015). Essentials of Coordination Chemistry: A Simplified Approach with 3D Visuals. Academic Press.
31. D. Astruc (2017). Why is ferrocene so exceptional? *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 6-29.
32. N. Sharma, J. K. Ajay, K. Venkatasubbaiah, U. Lourderaj (2015). Mechanisms and dynamics of protonation and lithiation of ferrocene. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(34), 22204-22209.

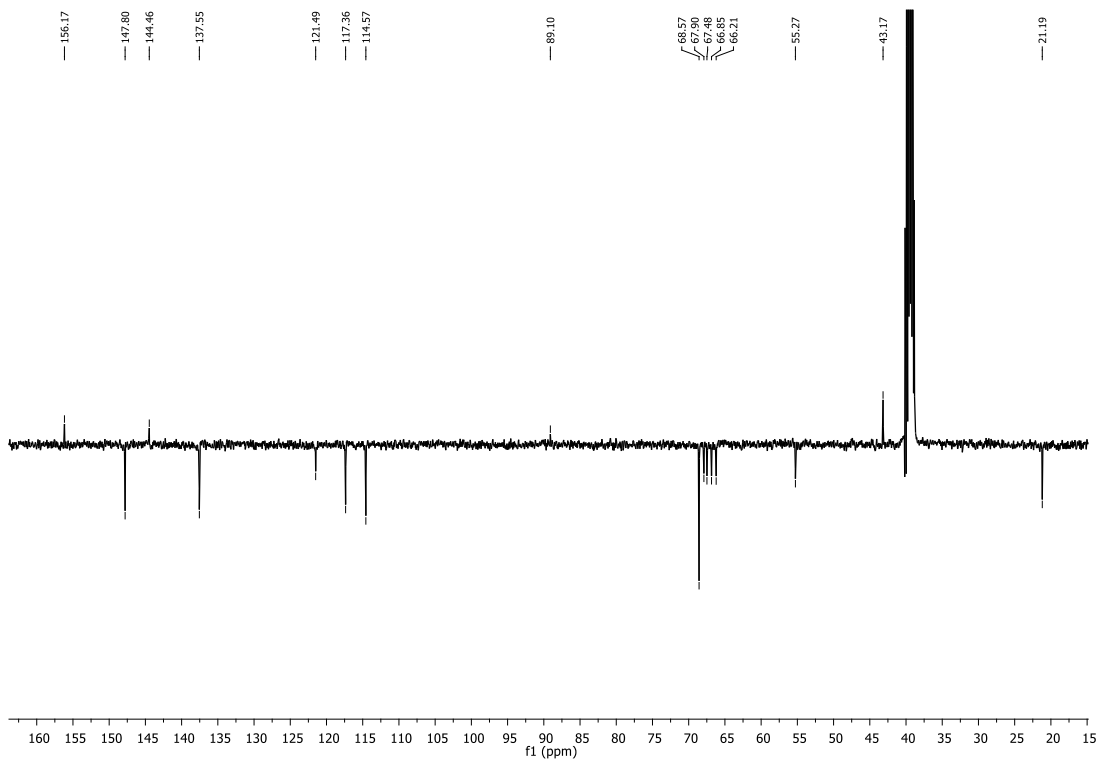
33. M. Rosenblum, R. B. Woodward (1958). The structure and chemistry of ferrocene. III. Evidence pertaining to the ring rotational barrier. *Journal of the American Chemical Society*, 80(20), 5443-5449.
34. R. Wang, X. Hong, Z. Shan (2008). A novel, convenient access to acylferrocenes: acylation of ferrocene with acyl chlorides in the presence of zinc oxide. *Tetrahedron Letters*, 49(4), 636-639.
35. M. Sato, H. Kono, M. Shiga, I. Motoyama, K. Hata (1968). A simple modification of Vilsmeier method for the preparation of formylferrocene. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41(1), 252-252.
36. J. Tang, X. F. Liu, L. Y. Zhang, X. L. Xu, P. R. Zhan (2000). A new convenient method for the synthesis of formyl ferrocene with triethyl orthoformate and AlCl₃. *Synthetic Communications*, 30(9), 1657-1660.
37. R. C. Atkinson, N. J. Long (2008). Monodentate ferrocene donor ligands. *Ferrocenes Ligands, Materials and Biomolecules*.
38. L. X. Dai, X. L. Hou (2010). Chiral ferrocenes in asymmetric catalysis: synthesis and applications. John Wiley & Sons.
39. T. Moriuchi, S. D. Ohmura, T. Moriuchi-Kawakami (2018). Chirality Induction in Bioorganometallic Conjugates. *Inorganics*, 6(4), 111.
40. D. R. Van Staveren, N. Metzler-Nolte (2004). Bioorganometallic chemistry of ferrocene. *Chemical Reviews*, 104(12), 5931-5986.
41. S. F. Ekti, D. Hür (2008). Microwave assisted synthesis of ferrocene amides. *Inorganic Chemistry Communications*, 11(9), 1027-1029.
42. W. Beck, (2009). Metal complexes of biologically important ligands, CLXXII [1]. metal ions and metal complexes as protective groups of amino acids and peptides—reactions at coordinated amino acids. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 64(11-12), 1221-1245.
43. M. Patra, G. Gasser (2017). The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry*, 1(9), 1-12.
44. E. A. Hillard, A. Vessieres, G. Jaouen (2010). Ferrocene functionalized endocrine modulators as anticancer agents. *Medicinal Organometallic Chemistry*, 81-117. Springer, Berlin, Heidelberg.

45. G. Jaouen, A. Vessières, S. Top (2015). Ferrocifen type anti cancer drugs. *Chemical Society Reviews*, 44(24), 8802-8817.
46. K. Kumar, B. Pradines, M. Madamet, R. Amalvict, V. Kumar (2014). 1*H*-1,2,3-triazole tethered mono-and bis-ferrocenylchalcone- β -lactam conjugates: synthesis and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 113-121.
47. A. Singh, I. Lumb, V. Mehra, V. Kumar, V. (2019). Ferrocene-appended pharmacophores: an exciting approach for modulating the biological potential of organic scaffolds. *Dalton Transactions*, 48(9), 2840-2860.
48. E. Sauvageot, M. Elie, S. Gaillard, R. Daniellou, P. Fechter, I. J. Schalk, G. L. A. Mislin (2017). Antipseudomonal activity enhancement of luminescent iridium(III) dipyridylamine complexes under visible blue light. *Metallomics*, 9(12), 1820-1827.
49. V. P. Andreev, P. S. Sobolev, D. O. Zaitsev, S. A. Vizer, K. B. Erzhanov, V. A. Tafeenko (2014). Nucleophilicity of *N*-propargylanilines in the coordination to zinc tetraphenylporphyrin in chloroform. *Russian Journal of General Chemistry*, 84(8), 1599-1607.
50. M. K. Singh, R. Tilak, G. Nath, S. K. Awasthi, A. Agarwal (2013). Design, synthesis and antimicrobial activity of novel benzothiazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 635-644.
51. B. M. Upton, R. M. Gipson, S. Duhović, B. R. Lydon, N. M. Matsumoto, H. D. Maynard, P. L. Diaconescu (2014). Synthesis of ferrocene-functionalized monomers for biodegradable polymer formation. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 1(3), 271-277.
52. R. Díaz-Torres, S. Alvarez (2011). Coordinating ability of anions and solvents towards transition metals and lanthanides. *Dalton Transactions*, 40(40), 10742-10750.
53. P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca (1996). Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. *Talanta-Oxford*, 43(10), 1739-1754.
54. M. S. Al-Ajely (2008). Synthesis of Some Substituted 1,2,3-Triazole Derivatives via 1,3-Cycloaddition Reaction of Phenacylazides and Some Substituted Propargyl Compounds. *Tikrit Journal of Pure Science*, 13(3), 100-106.

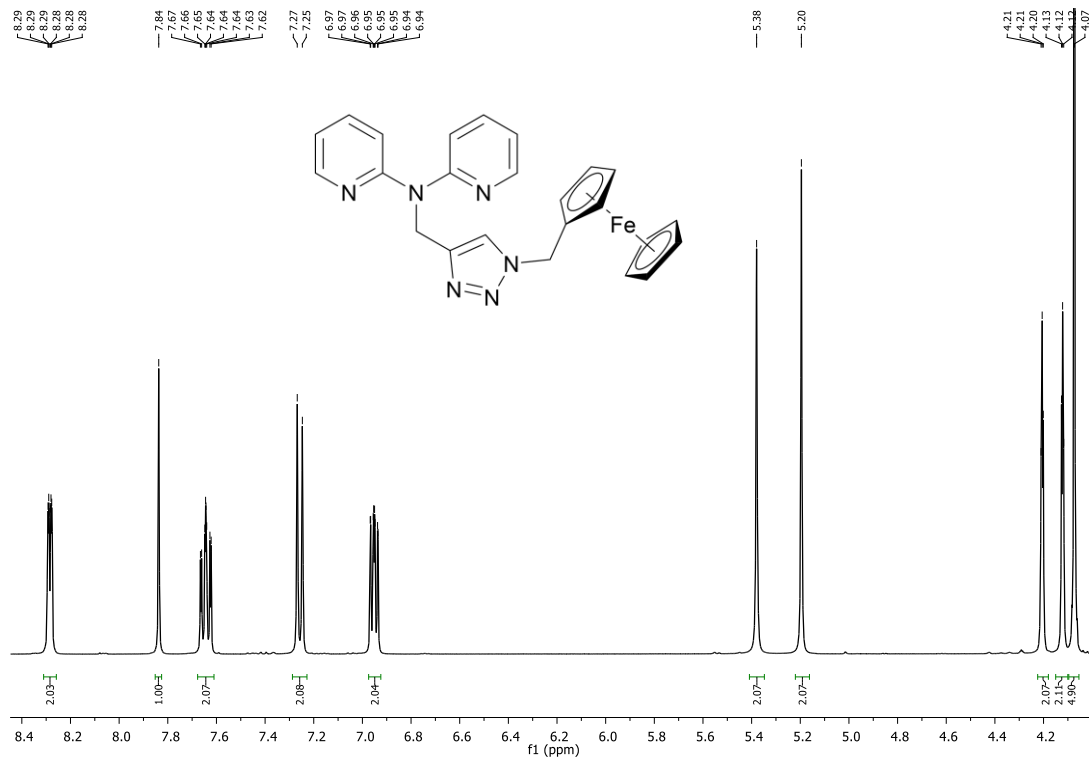
7. PRILOZI



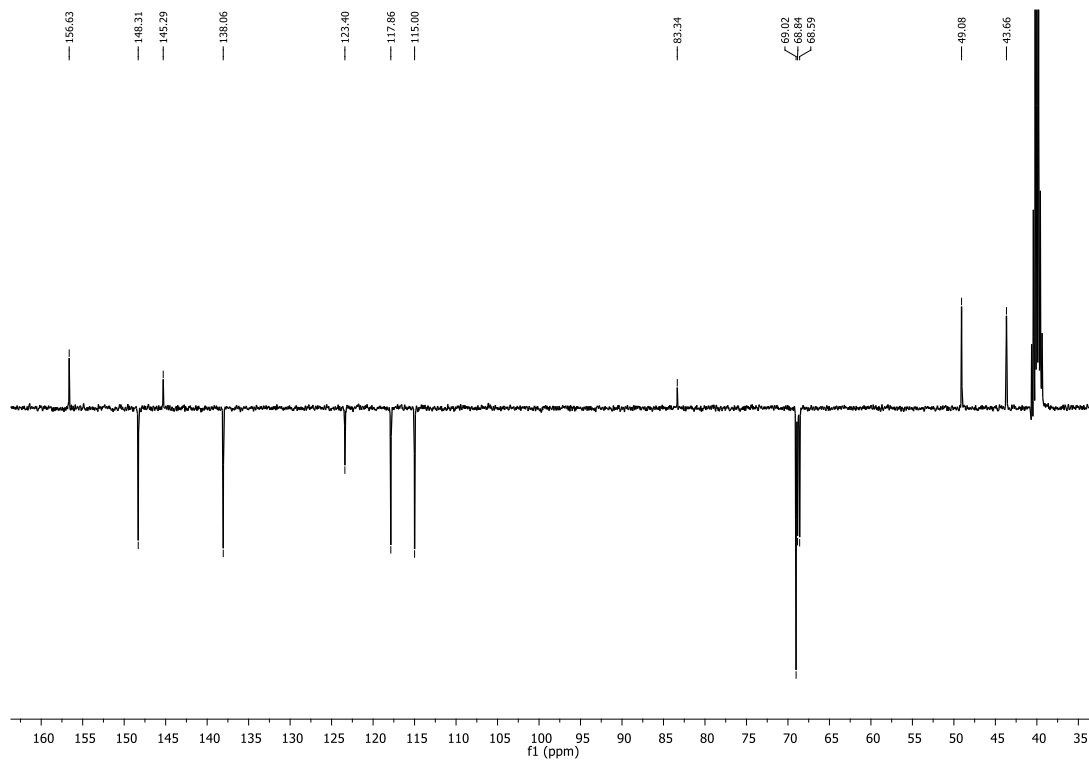
Slika 30. ^1H NMR spektar spoja 7a



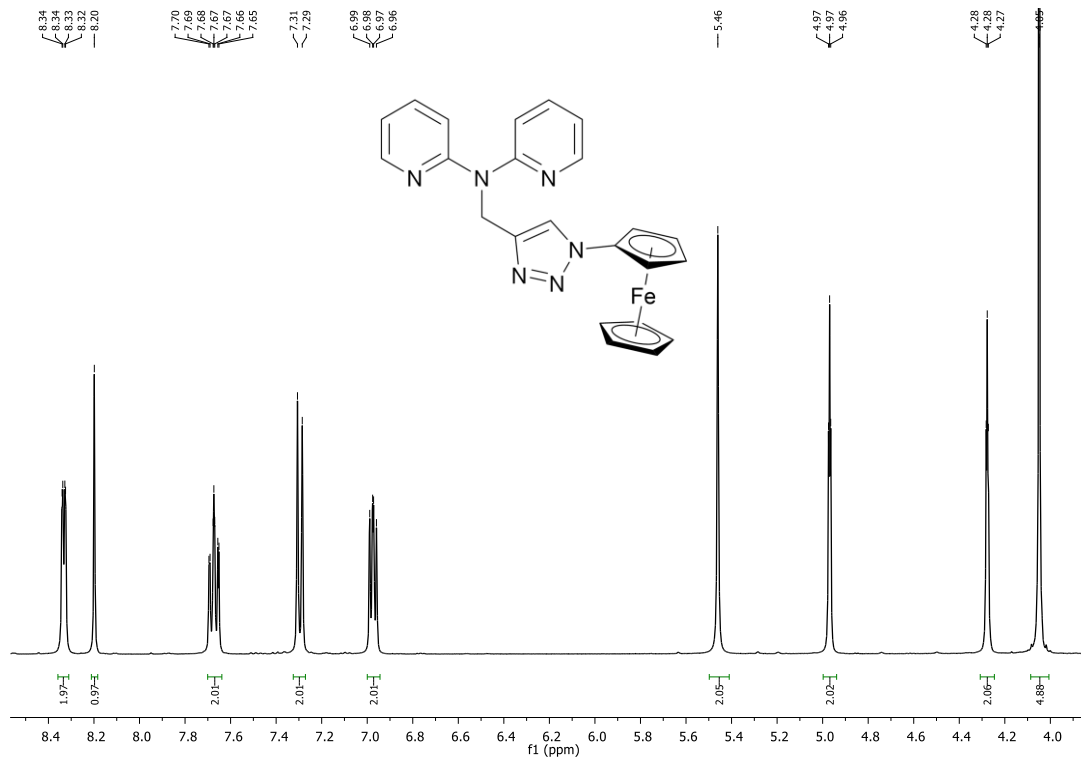
Slika 31. ^{13}C NMR spektar spoja 7a



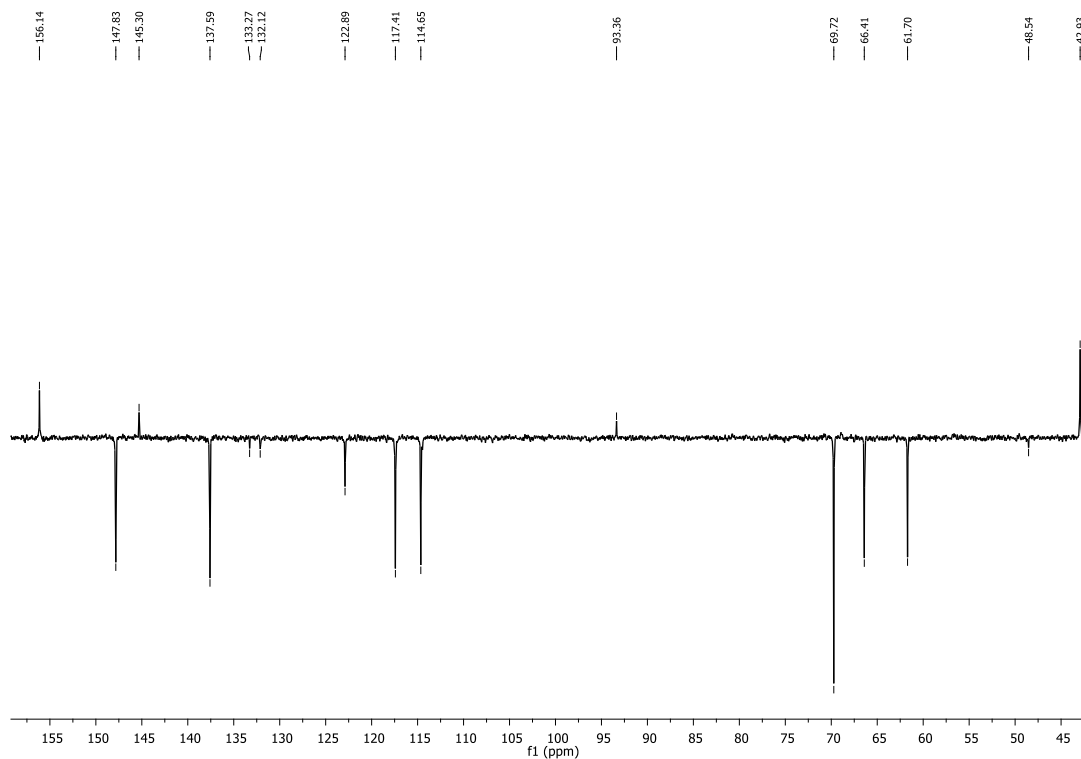
Slika 32. ^1H NMR spektar spoja 7b



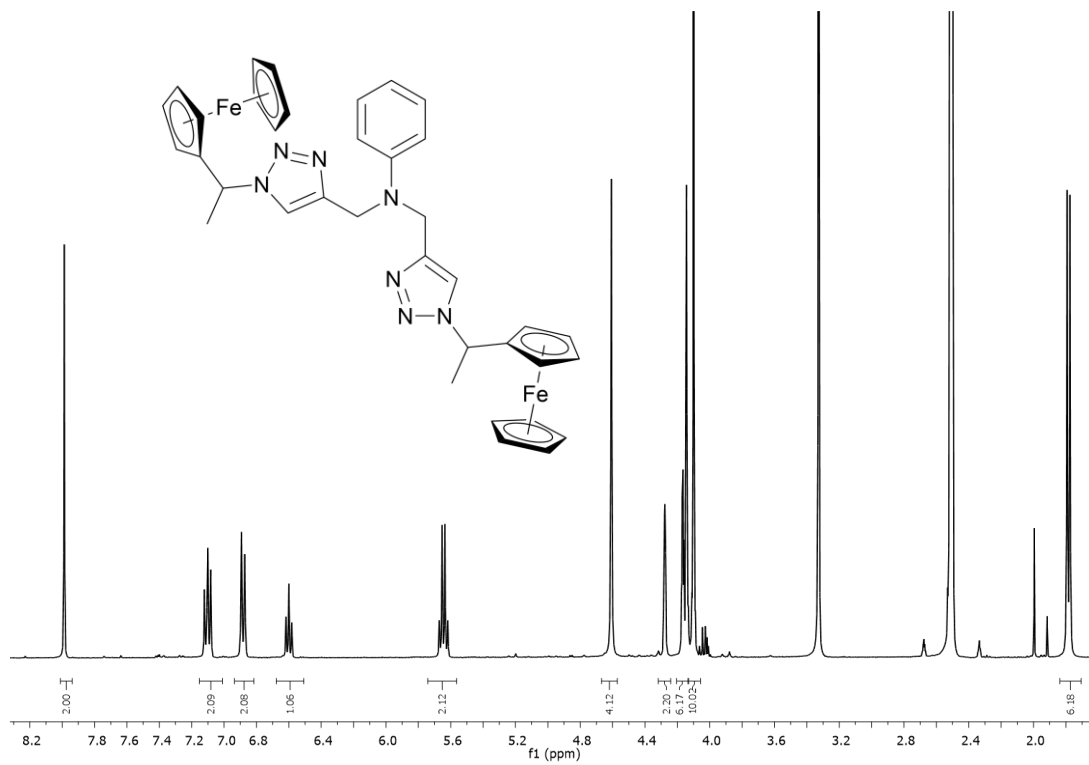
Slika 33. ^{13}C NMR spektar spoja 7b



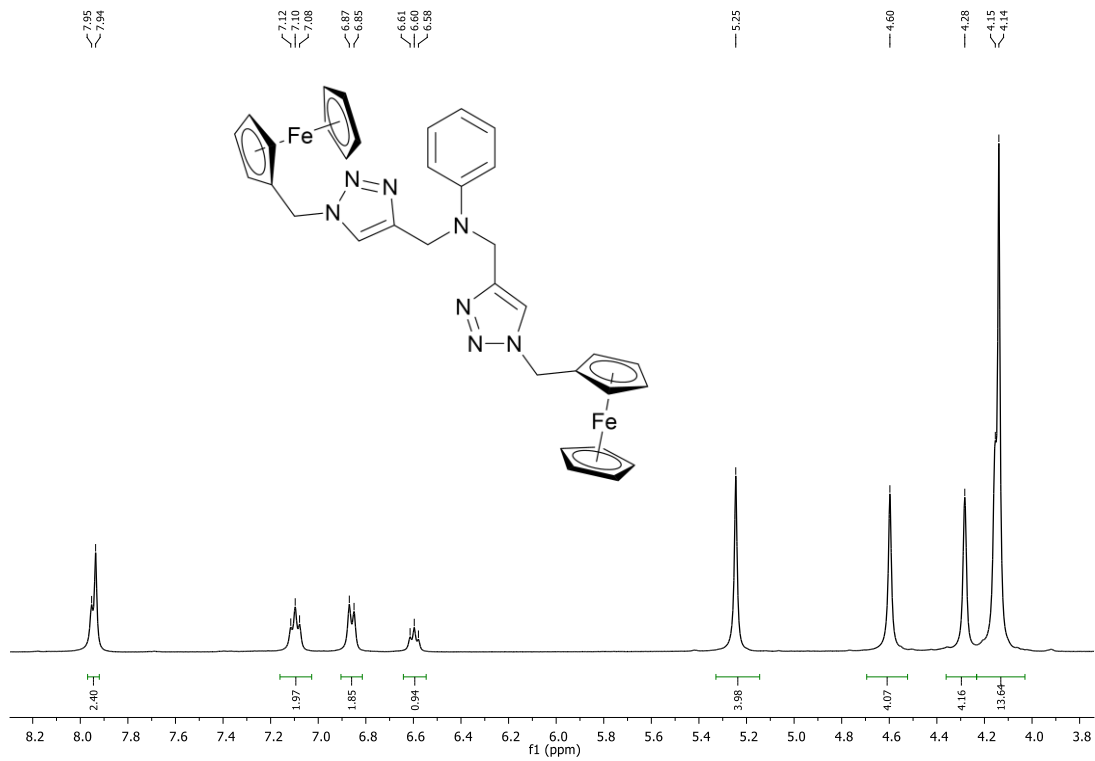
Slika 34. ^1H NMR spektar spoja 7c



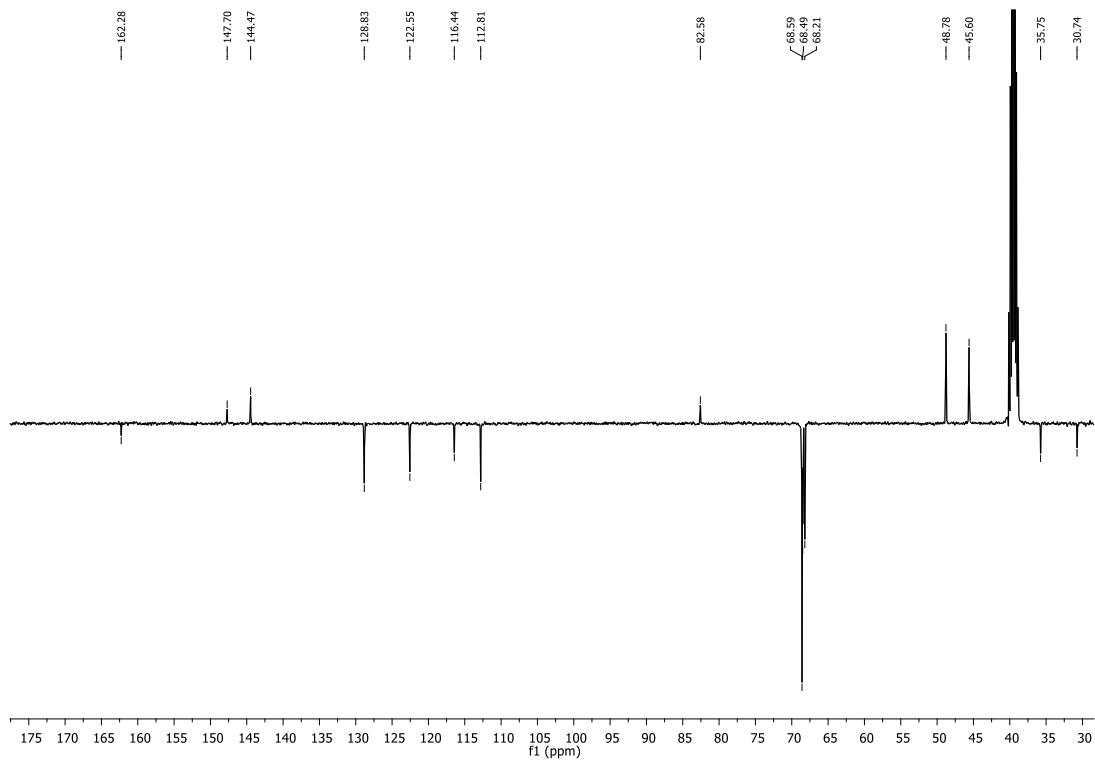
Slika 35. ^{13}C NMR spektar spoja 7c



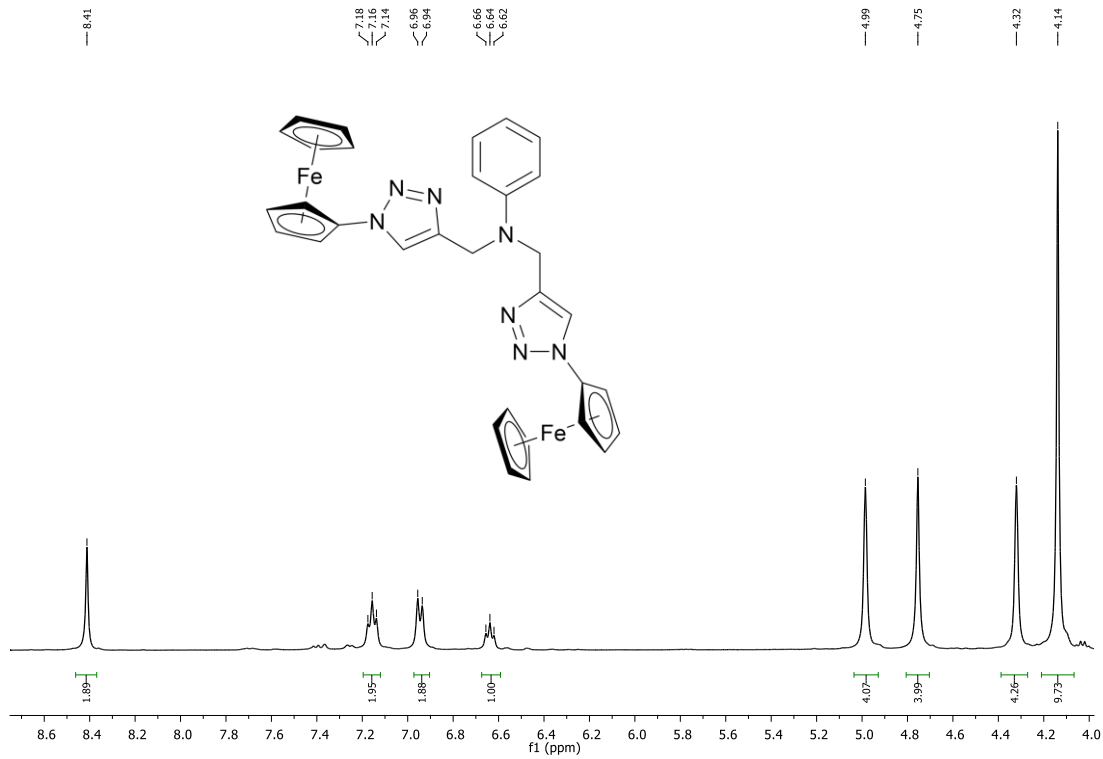
Slika 36. ¹H NMR spektar spoja 8a



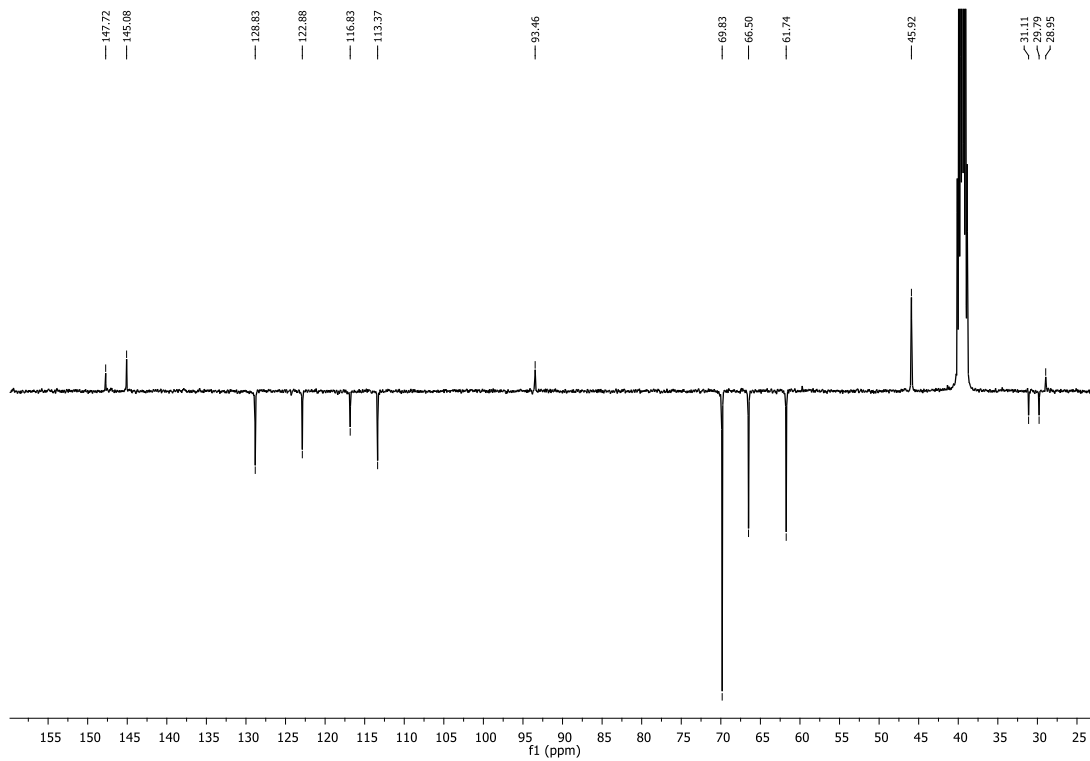
Slika 37. ^1H NMR spektar spoja **8b**



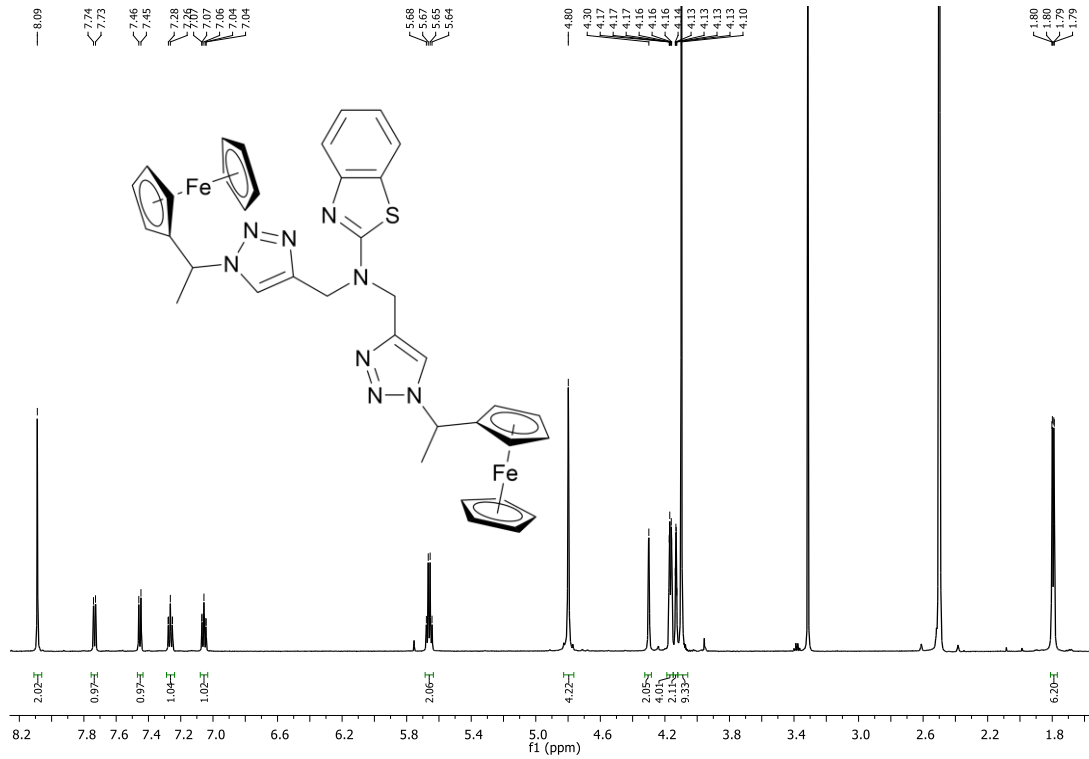
Slika 38. ^{13}C NMR spektar spoja **8b**



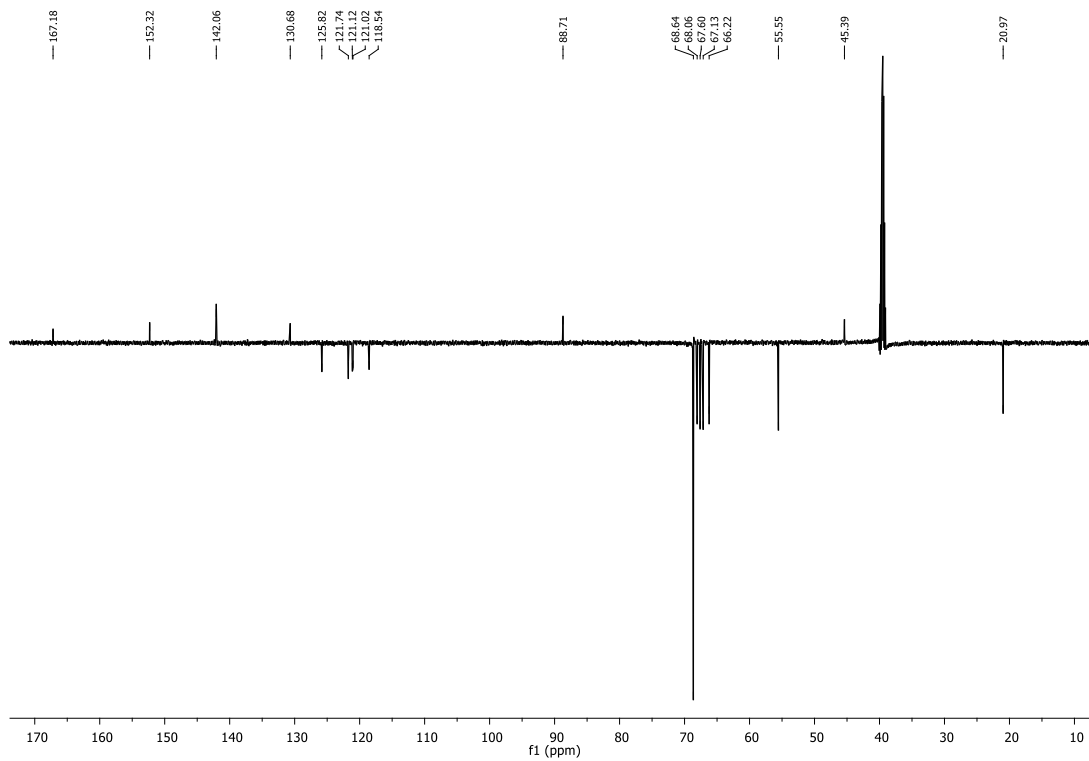
Slika 39. ^1H NMR spektar spoja **8c**



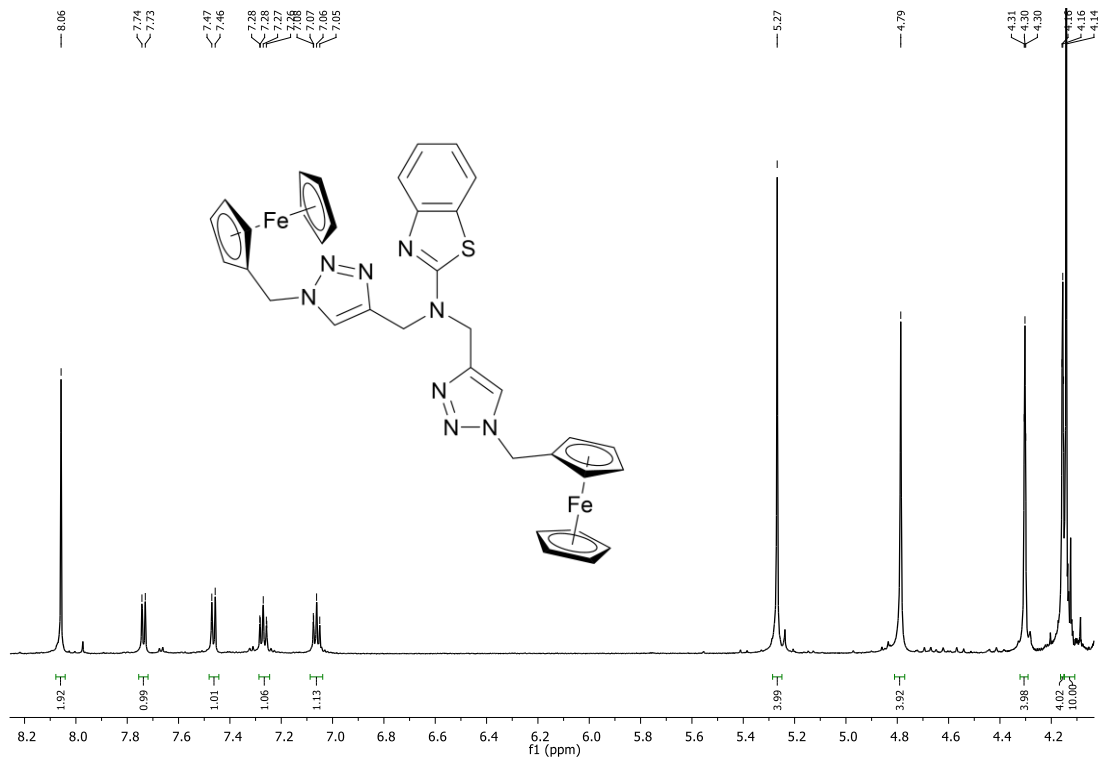
Slika 40. ^{13}C NMR spektar spoja **8c**



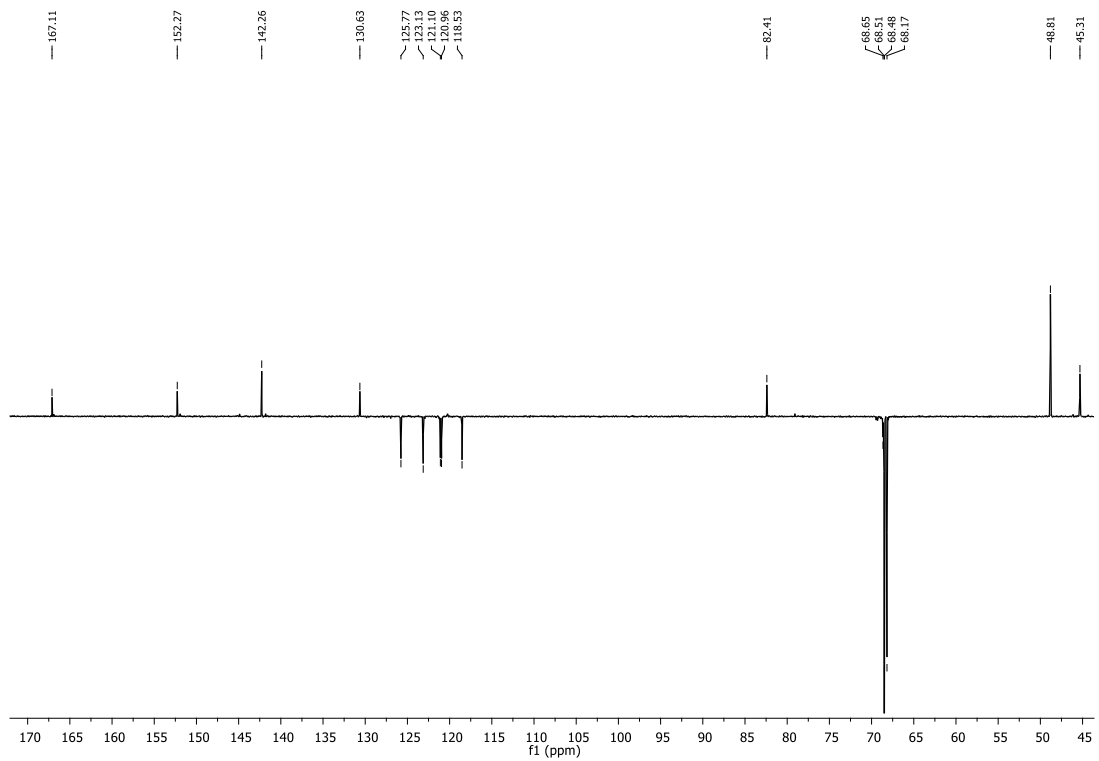
Slika 41. ¹H NMR spektar spoja 9a



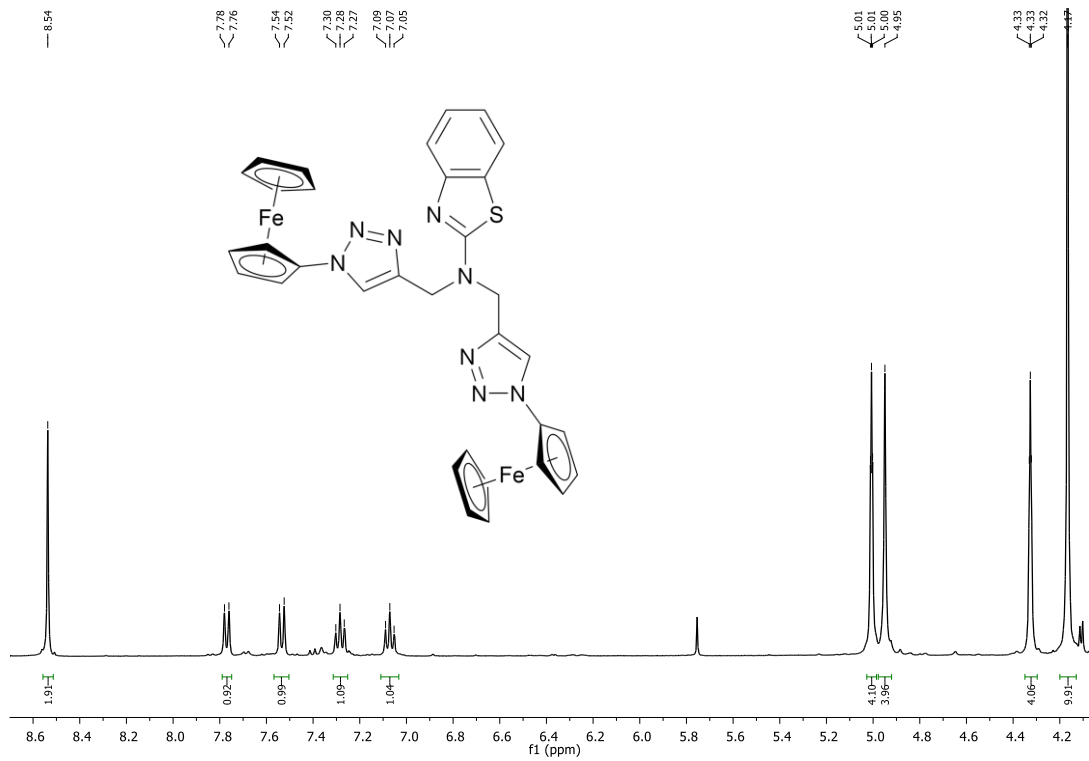
Slika 42. ¹³C NMR spektar spoja 9a



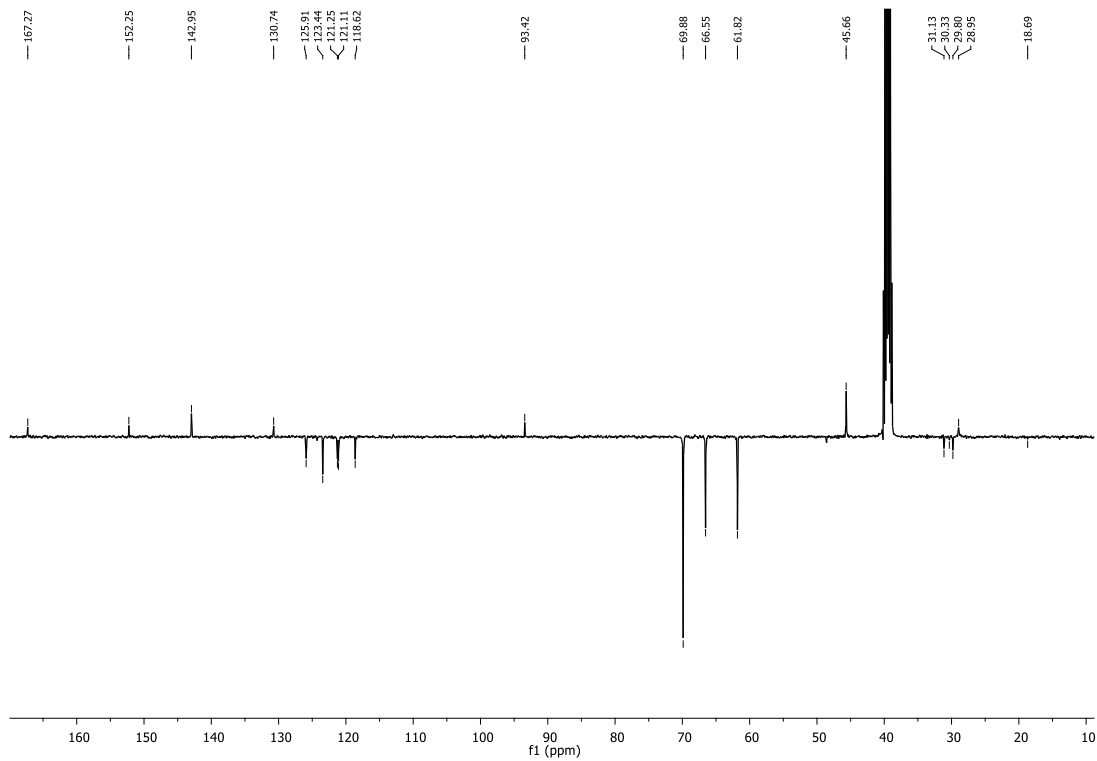
Slika 43. ¹H NMR spektar spoja 9b



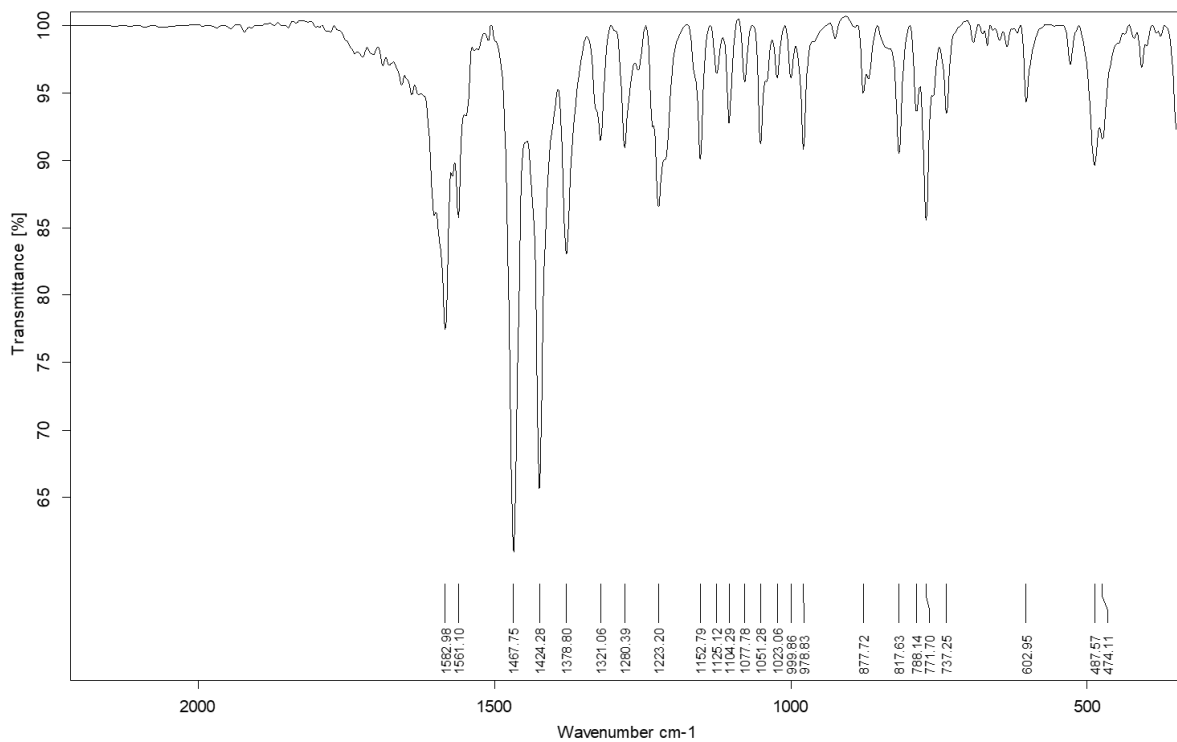
Slika 44. ¹³C NMR spektar spoja 9b



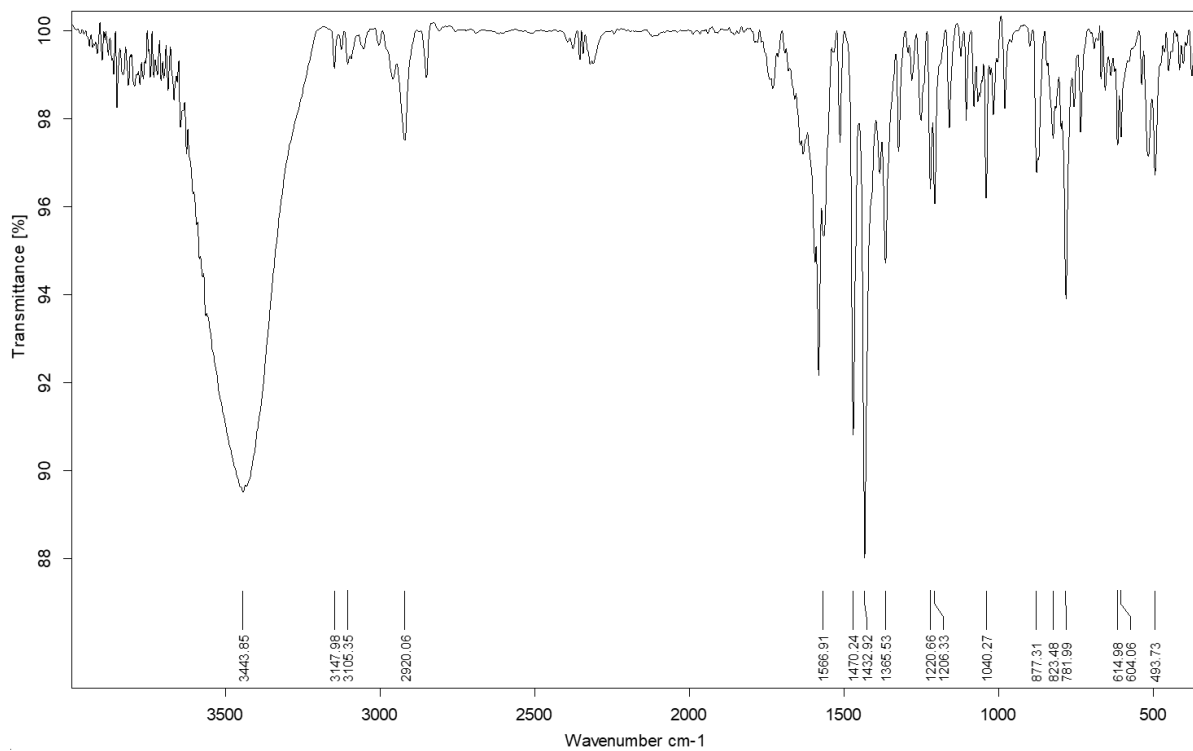
Slika 45. ^1H NMR spektar spoja **9c**



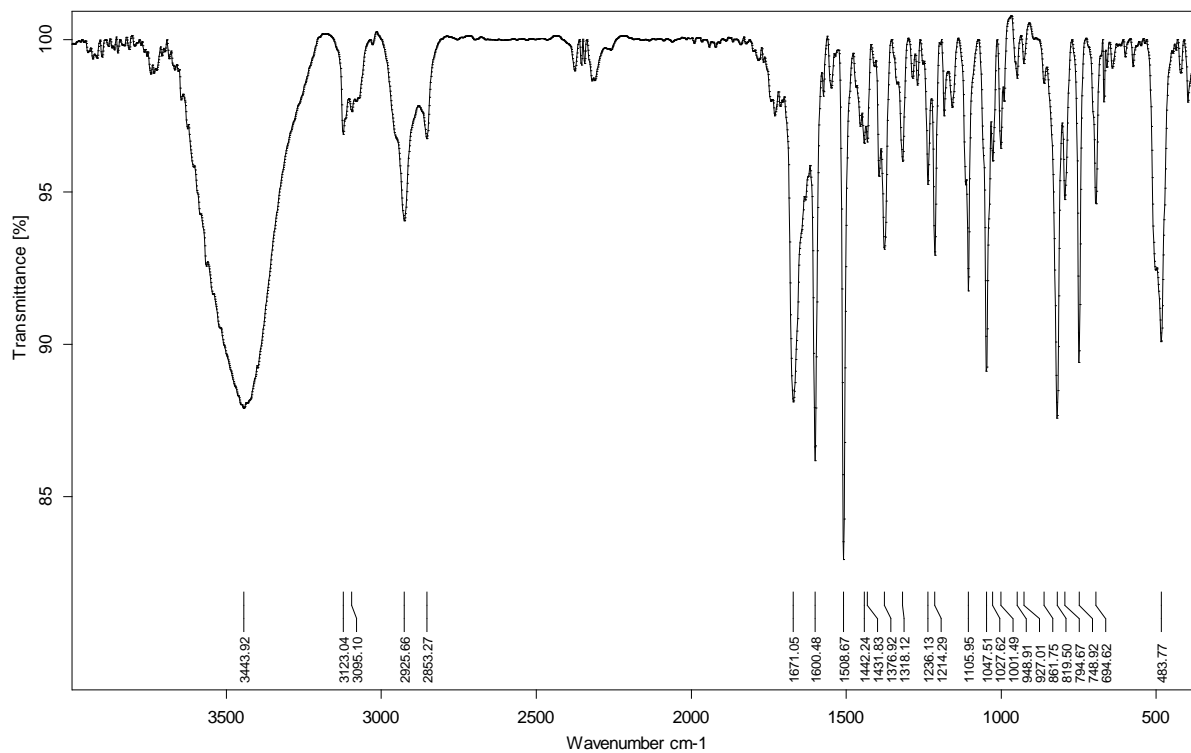
Slika 46. ^{13}C NMR spektar spoja **9c**



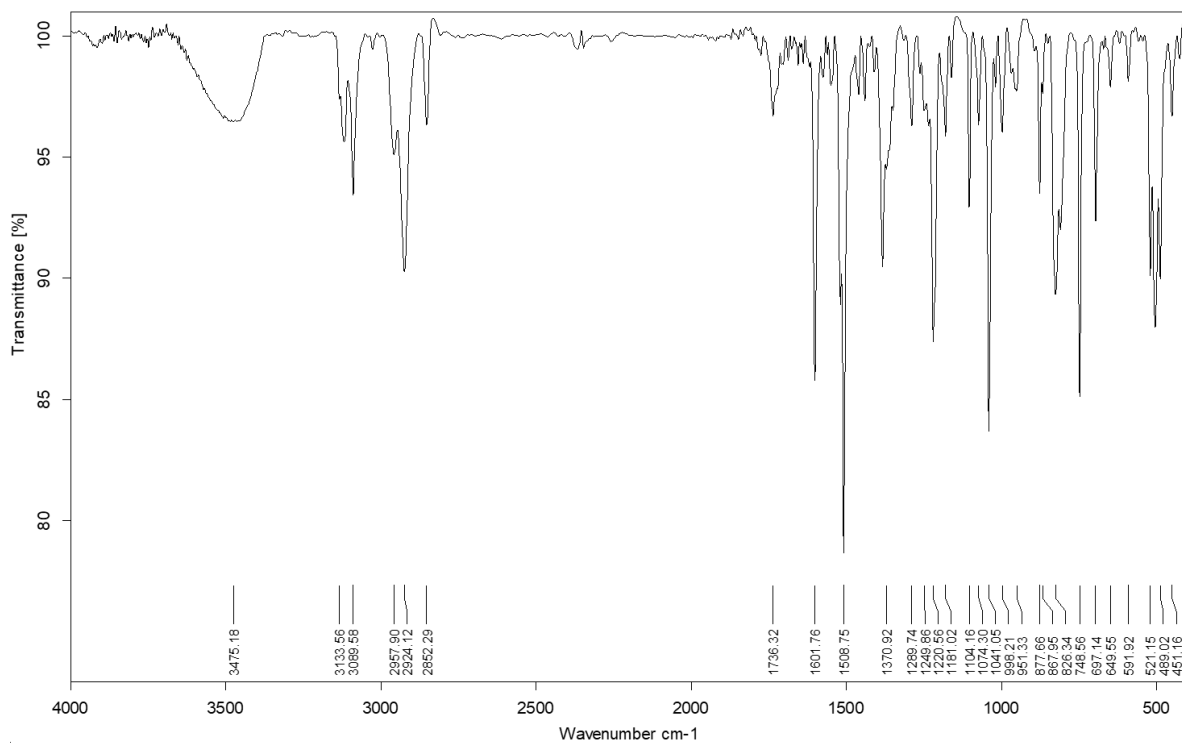
Slika 47. IR spektar spoja 7b



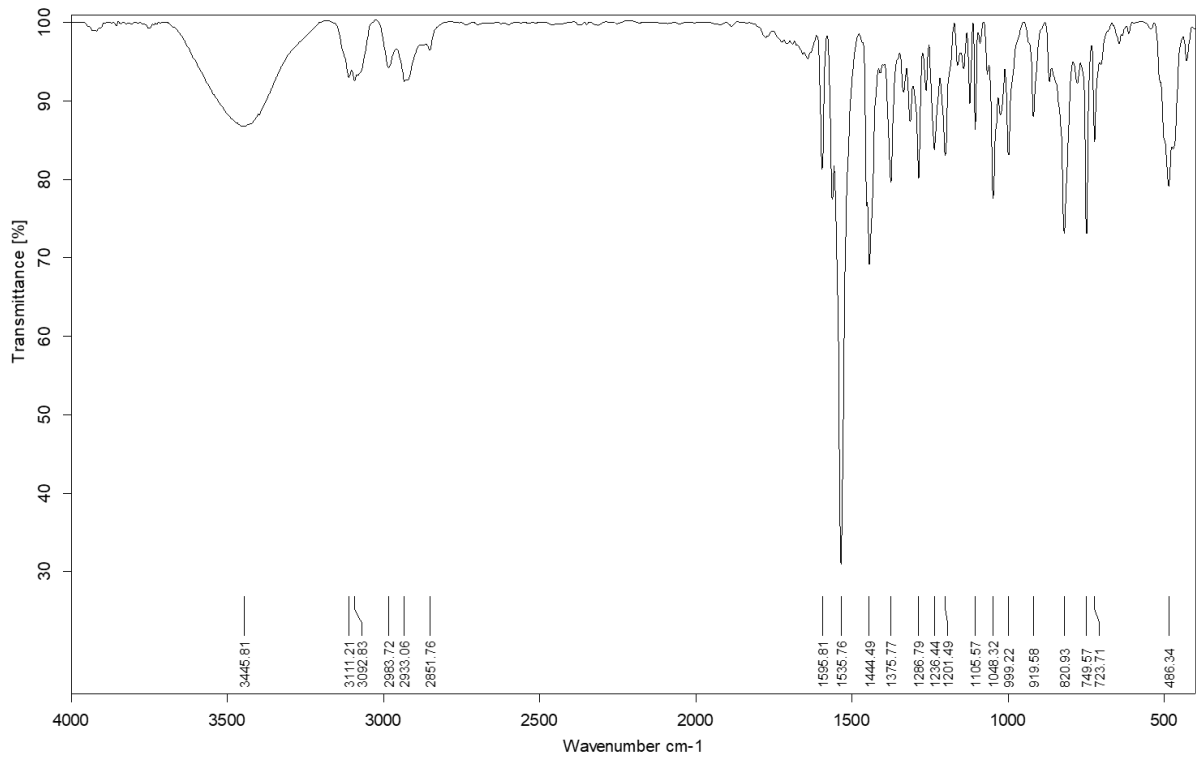
Slika 48. IR spektar spoja 7c



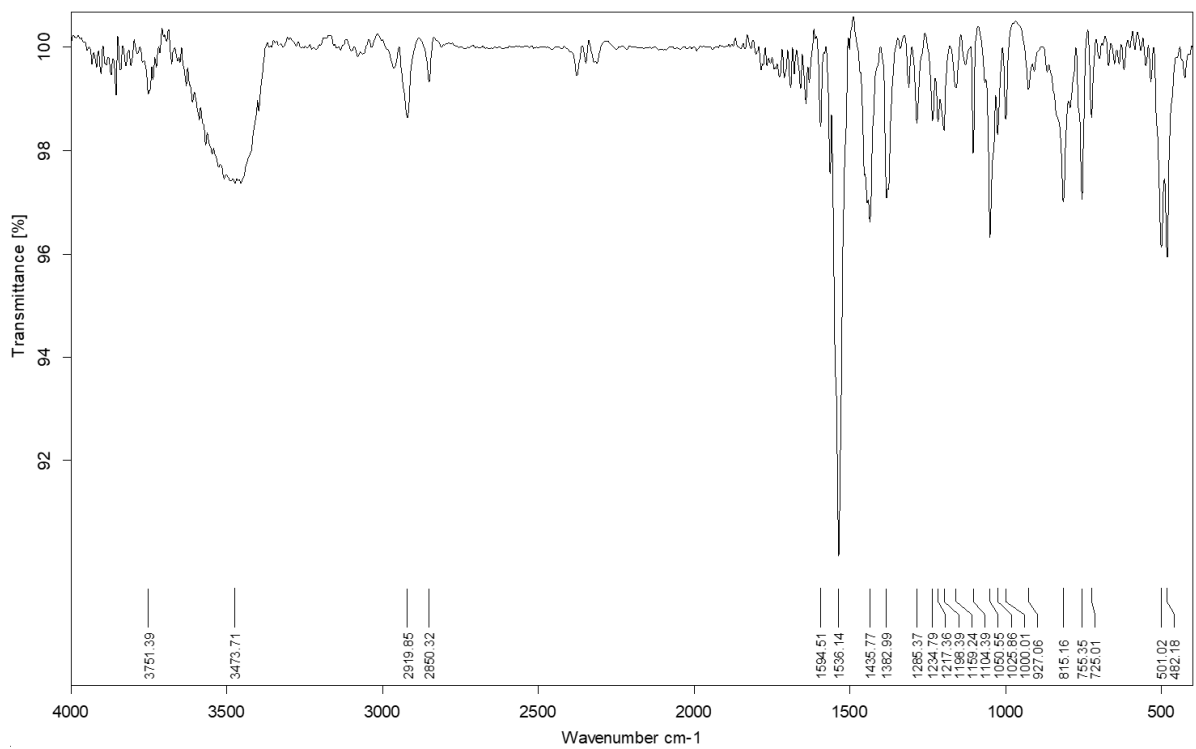
Slika 49. IR spektar spoja 8b



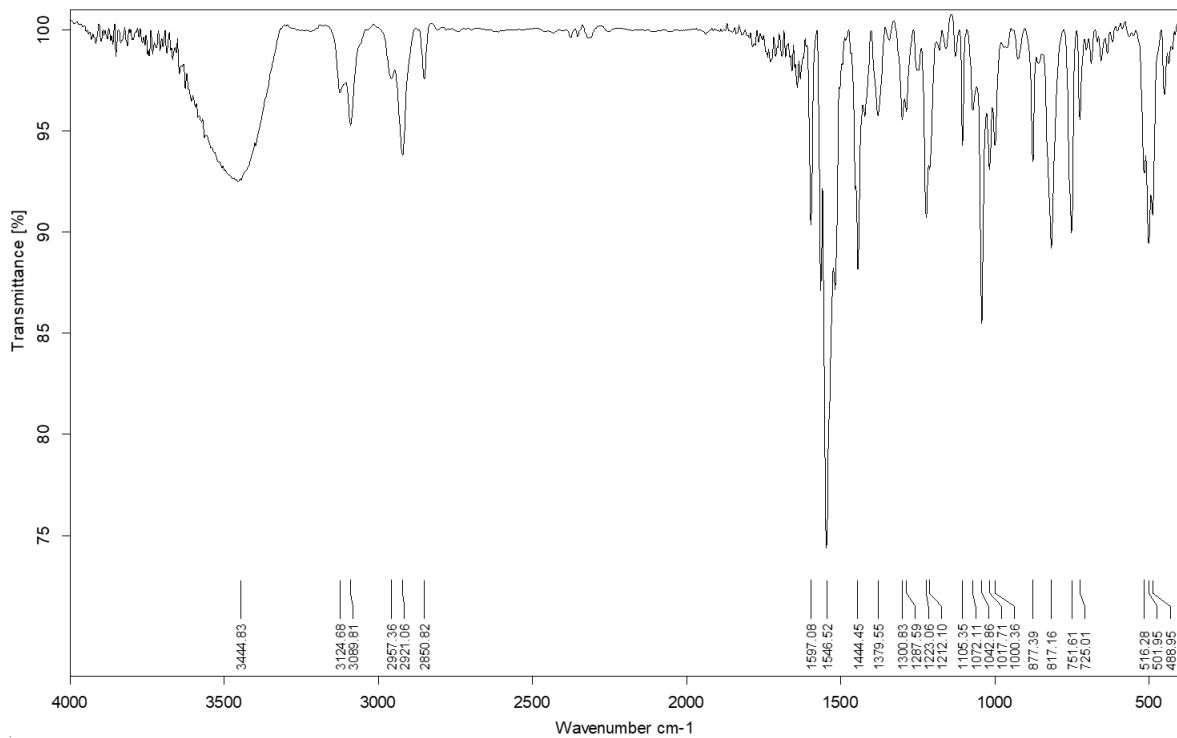
Slika 50. IR spektar spoja 8c



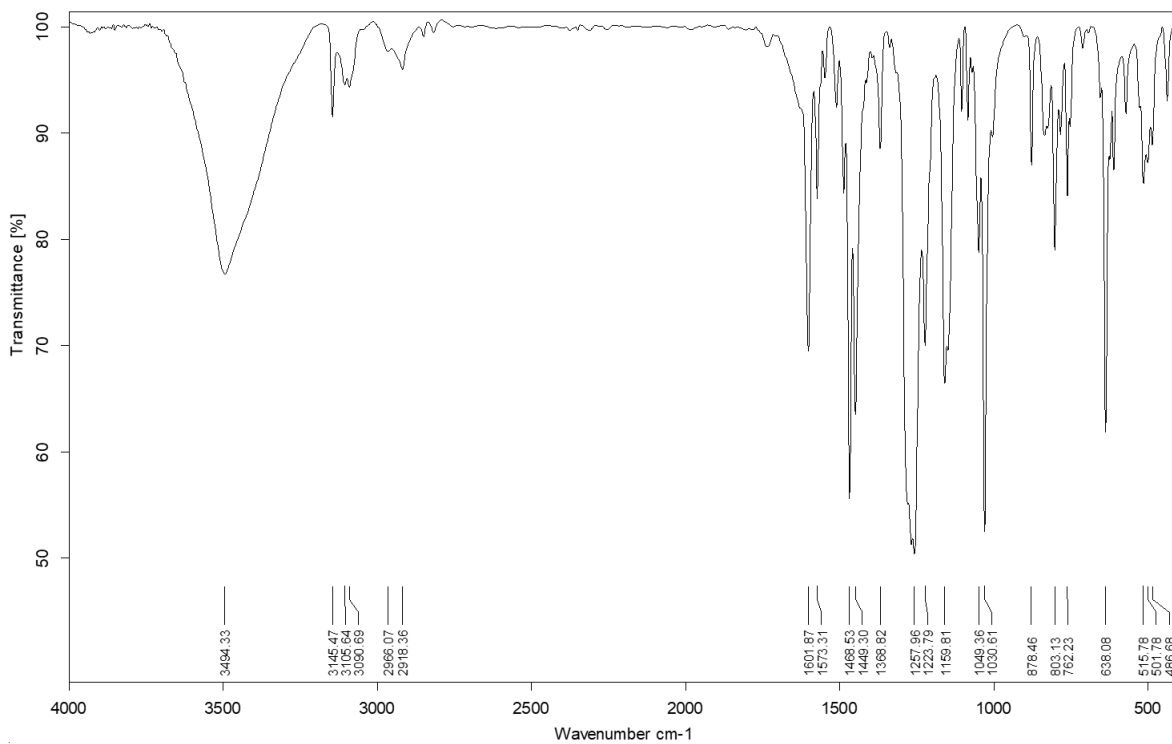
Slika 51. IR spektar spoja 9a



Slika 52. IR spektar spoja 9b



Slika 53. IR spektar spoja 9c



Slika 54. IR spektar kompleksa 12c

8. ŽIVOTOPIS

Silvio Jakopec [REDACTED] Od 2003. do 2011. pohađao je Osnovnu školu Donja Stubica, nakon čega je 2011. upisao strukovni program kemijski tehničar u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga te maturirao 2015. s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (smjer Primijenjena kemija) s izravnim upisom zbog osvojenog 1. mjesta na državnom natjecanju iz kemije (Sinteza i kemiluminescencija luminola). Stručnu praksu odradio je na Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva. Završni i znanstveni rad radio je na Zavodu za organsku kemiju. Završni rad pod nazivom Mono- i bis-1,2,3-triazolilni derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina: sinteza i biološka ispitivanja odradio je u sklopu projekta Sinteza i citostatska ispitivanja biblioteke novih dušikovih heterocikla (Silvana Raić-Malić, HRZZ-IP-2013-11-5596). U akademskoj godini 2017./18. dobitnik je Rektorove nagrade (Konvencionalna i mehanokemijska sinteza hibrida purina, pseudopurina i pirimidina s L-askorbinskom kiselinom).

Objavljeni radovi i posterska priopćenja:

1. A. M. Macan, N. Perin, S. Jakopec, M. Mioč, M. R. Stojković, M. Kralj, S. Raić-Malić (2020). Synthesis, antiproliferative activity and DNA/RNA-binding properties of mono- and bis-(1,2,3-triazoly)-appended benzimidazo[1,2-*a*]quinoline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 185, 111845., znanstveni članak
2. S. Jakopec, H. Prpić, H. Šimek. (2018). Konvencionalna i mehanokemijska sinteza hibrida purina, pseudopurina i pirimidina s L-askorbinskom kiselinom, FKIT Sajam ideja, postersko priopćenje