

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Medicinální chemie

Studijní obor: Medicinální chemie



Magda Křelinová

Syntéza fosfinových derivátů ferrocifenu  
Synthesis of phosphine derivatives of ferrocifen

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: RNDr. Jiří Schulz, PhD.

Praha, 2022

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12.5.2022

Podpis

**Poděkování:**

Mé poděkování patří především prof. RNDr. Petru Štěpničkovi, PhD., DSc. za možnost pracovat v jeho laboratoři a také za všechny rady, které mi v průběhu poskytl a mému školiteli RNDr. Jiřímu Schulzovi, PhD. za neutuchající ochotu a trpělivost, se kterou se mi věnoval a také za mnoho cenných rad. Děkuji také RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za naměření rentgenostrukturních dat a RNDr. Martinu Štíchovi, PhD. za naměření hmotnostních spekter. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat také celému kolektivu laboratoře 316/317 za přátelskou atmosféru a pomoc, které se mi dostalo kdykoliv jsem ji potřebovala.

Velké poděkování patří také mojí rodině a mému příteli za podporu a důvěru během celého studia.

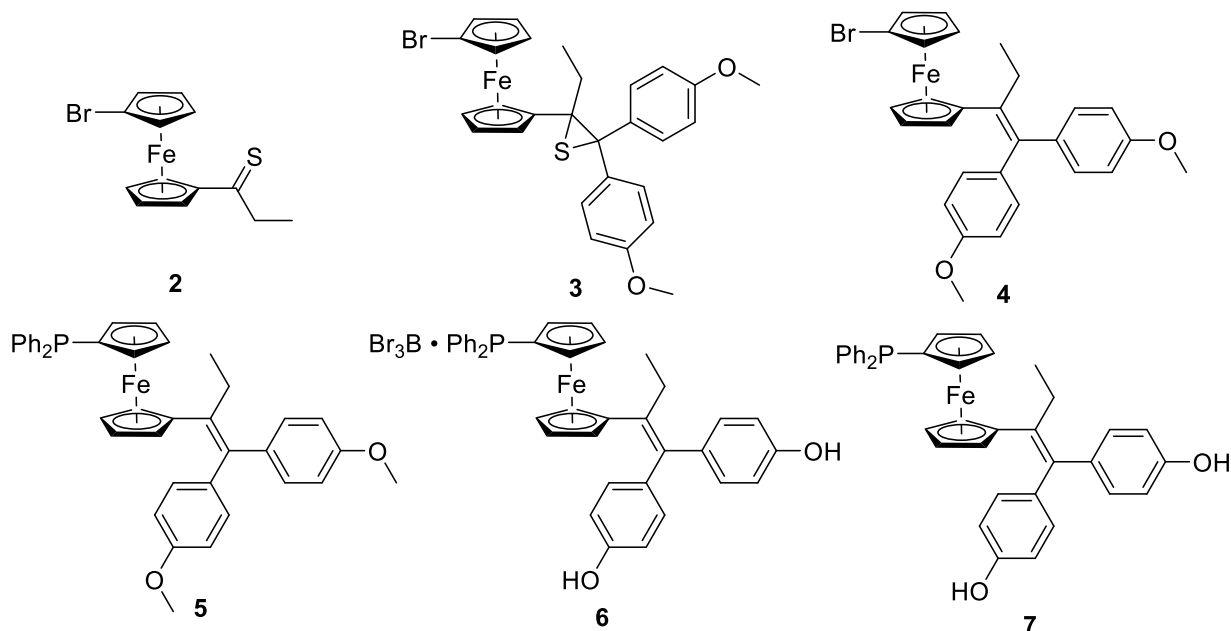
Název práce: Syntéza fosfinových derivátů ferrocifenu

Autorka: Magda Křelinová

Katedra: Katedra anorganické chemie

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Jiří Schulz, PhD.

Abstrakt: Cílem této bakalářské práce byla příprava a následná charakterizace 1-{1-[bis(4-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocenu (látka 7), který by jako derivát ferrocifenu měl být biologicky aktivní proti nádorovým buňkám rakoviny prsu nezávisle na typu onemocnění. Taková léčba je aktuálně nedostupná a velmi potřebná. Difenyfosfinová část molekuly by mohla poskytnout možnost konjugace s dalšími organokovovými farmakofory, čímž by bylo možné účinek látky zacílit či jinak obohatit.



Výchozí látkou byl 1,1'-dibromferrocen, ze kterého byl lithiací a následnou reakcí s Weinrebovým amidem připraven keton 1, který byl na thioketon 2 převeden reakcí s Lawessonovým činidlem. Thiiran 3 byl dále syntetizován reakcí s 1,1'-(diazomethylen)bis[4-methoxybenzem]. Jeho desulfurací vznikl bromderivát methoxyferrocifenu 4. Fosfynylací byl připraven fosfino-methoxyferrocifen 5. Pomocí reakce s bromidem boritým vznikl adukt 6 a v posledním kroku bylo využito DABCO pro přípravu látky 7. Všechny nově syntetizované látky byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, ESI hmotnostní spektrometrie a elementární analýzy. Struktura fosfinoferrocifenu 7 v pevné fázi byla navíc potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

Klíčová slova: ferrocifen, fosfin, syntéza

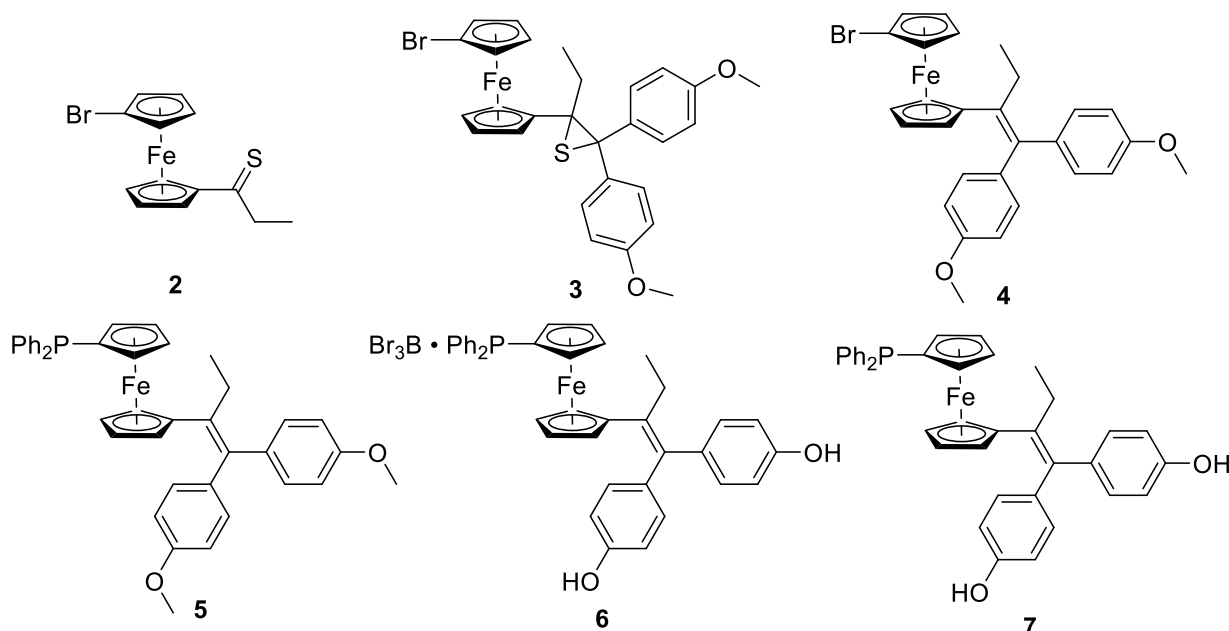
Title: Synthesis of phosphine derivates of ferrocifen

Author: Magda Křelinová

Department: Department of Inorganic Chemistry

Supervisor: RNDr. Jiří Schulz, PhD.

Abstract: The goal of this bachelor thesis was to synthesize and characterize 1-{1-[bis(4-hydroxyphenyl)methylene]propyl}-1'-(diphenylphosphino)ferrocene (compound 7). As a ferrocifenol derivative, this compound should possess significant biological activity against breast cancer cells of both types (hormone-dependent and hormone-independent). Such treatment is currently not available and it is urgently needed. The diphenylphosphine moiety could serve as a linker to form conjugates with other organometallic pharmacophores. This could result in a better targeting or may otherwise enrich the effect of the compound 7.



Thioketone **2** was prepared from 1,1'-dibromoferrocene by lithiation and reaction with Weinreb amide which afforded ketone **1** that was treated with Lawesson's reagent. Thiirane **3** was then synthesized by reaction of **2** with 1,1'-(diazomethylene)bis[4-methoxybenzene]. Its desulfurization afforded bromoderivative of methoxyferrociphen **4**. Phosphinylation of compound **4** gave phosphinomethoxyferrociphen **5**. Reaction with boronium tribromide formed adduct **6**, which was deprotected by DABCO to give compound **7**. All new compounds were characterized by NMR and ESI mass spectrometry and elemental analysis. In addition, the solid-state structure of compound **7** was determined by X-ray diffraction analysis.

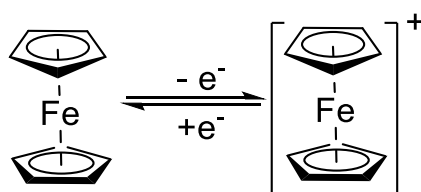
Key words: ferrocifen, phosphine, synthesis

## Obsah

1. Úvod.....	7
1.1 Cíle bakalářské práce.....	14
2. Výsledky a diskuse.....	15
2.1 Příprava látek 1–7.....	15
2.2 Charakterizace.....	19
2.2.1 NMR spektroskopie.....	19
2.2.2 Hmotnostní spektrometrie.....	21
2.2.3 Rentgenostrukturní analýza látky 7.....	21
2.2.4 Elementární analýza.....	24
3. Závěr.....	25
4. Experimentální část.....	26
4.1 Popis analytických metod.....	26
4.2 Použité chemikálie.....	28
4.3 Syntetická část.....	28
4.3.1 Obecná část.....	28
4.3.2 Příprava 1-(1-oxopropyl)-1'-bromferrocenu (1).....	28
4.3.3 Příprava 1-(1-thioxopropyl)-1'-bromferrocenu (2).....	29
4.3.4 Příprava bis( <i>p</i> -methoxyfenyl)methanonhydrazonu.....	30
4.3.5 Příprava 2-ethyl-2-(1'-bromferrocenyl)-3,3-bis( <i>p</i> -methoxyfenyl)thiiranu (3).....	31
4.3.6 Příprava 1-[1-[bis(4-methoxyfenyl)methylen]propyl]-1'-bromferrocenu (4).....	32
4.3.7 Příprava 1-{1-[bis(4-methoxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocenu (5).....	33
4.3.8 Příprava aduktu 1-{1-[bis(4-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocen – bromid boritý (1:1) (6).....	34
4.3.9 Příprava 1-{1-[bis(4-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocenu (7).....	35
5. Seznam použitých zkratek.....	37
6. Seznam použité literatury.....	38

## 1. Úvod

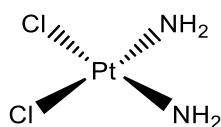
Ferrocen byl poprvé v literatuře zmíněn v roce 1951 poté, co si technici ve společnosti Union Carbide na konci 40. let 20. století všimli neznámé oranžové látky vznikající v aparaturách využívaných pro syntézu cyklopentadienu.<sup>1,2</sup> Sendvičová struktura této organokovové sloučeniny byla objevena o pouhý rok později a způsobila revoluci v organokovové chemii.<sup>3,4</sup> Jednalo se o první sloučeninu svého druhu, a navíc vyznačující se výjimečnou stabilitou ve vodě a na vzduchu dokonce až do 400 °C, rozpustností ve všech běžných organických rozpouštědlech a schopností reverzibilní oxidace centrálního atomu železa (viz Schéma 1).<sup>2</sup>



**Schéma 1** – reverzibilní oxidace ferrocenu na ferroceniový ion.

Derivátů ferrocenu bylo od té doby syntetizováno nepřehledné množství se širokou škálou uplatnění.<sup>5,6</sup> V posledních letech získávají popularitu v mnoha oblastech včetně medicíně, a to hlavně díky svým protirakovinným a antiplazmoidálním účinkům.<sup>7,8</sup> Hlavní využití ferrocenového jádra spočívá v nahrazení organických aromatických jader v biologicky aktivních molekulách za účelem modifikace jejich fyzikálně-chemických vlastností, jako je hlavně rozpustnost, hydrofobnost a lipofilita, i biologické aktivity a snížení toxicity léčiv pro okolní tkáň. Kromě nižší toxicity a vynikající stability na vzduchu i ve vodě je úspěch ferrocenu podmíněn i jeho nízkou cenou a reverzibilními redoxními vlastnostmi. Ty mohou sloužit k přenosu elektronů v biologických systémech díky reverzibilní oxidaci železa z oxidačního stavu +II ve ferrocenu na +III v iontu ferrocenia.<sup>9,10</sup>

Toxicita léků způsobující nežádoucí vedlejší účinky je společně s neustále se objevujícími karcinomy rezistentními k aktuálním terapeutickým metodám největší výzvou chemoterapeutické léčby. S oběma zmíněnými problémy se potýká také aktuálně široce používané léčivo – cisplatina (Obrázek 1).



**Obrázek 1** – cisplatina.

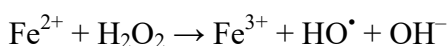
Ta byla schválena pro klinické využití již před více než 40 lety, v roce 1978, a dodnes se využívá pro léčbu mnoha druhů karcinomů, mezi něž patří například nádory plic, břicha, dělohy, vaječníků a prostaty. Pro poslední zmíněný se jednalo o revoluční možnost léčby do té doby velmi špatně léčitelného onemocnění. Rezistence, kterou si nádorové buňky proti cisplatině vyvíjejí, je však stále rostoucím problémem hlavně při recidivě onemocnění. Nežádoucí účinky silně souvisejí s dávkováním léčiva; již při nízkých dávkách vykazuje látka toxické účinky na krevní oběh, nervovou, trávicí a vylučovací soustavu.<sup>11,12</sup>

Vývoj nových léčiv je tak velice akutní potřebou pro celou společnost, a právě organokovové sloučeniny mohou pomoci tyto výzvy překonat. Mezi takovými látkami sloučeniny na bázi ferrocenového jádra vynikají nejen nízkou toxicitou ale hlavně širokou variabilitou jejich biologických účinků.<sup>13,14</sup> I přes tuto obrovskou variabilitu medicínálních účinků není aktuálně žádná sloučenina ferrocenu (nebo jakákoliv jiná organokovová sloučenina neradioaktivního kovu) schválena pro klinické využití. Jedinou výjimkou se zdá být ferrocen (sodná sůl *o*-karboxybenzoylferrocenu), který byl v 70. letech minulého století v bývalém SSSR využíván pro léčbu anémie. V současné době však ani tato látka již není na trhu dostupná.<sup>8,15</sup>

Jednou z nejvýznamnějších medicínálních funkcí ferrocenového jádra je jeho antiproliferativní působení na buňky rakoviny prsu. Aktivita ferrocenových sloučenin v tomto směru byla zkoumána poprvé v roce 1978, kdy byly připraveny konjugáty tehdy stále inovativního ferrocenu s antigeny silně vážícími nukleové kyseliny.<sup>16</sup> Jednalo se hlavně o polyaminové a amidové deriváty ferrocenu, které byly zkoumány pro aktivitu proti lymfocytární leukémii.<sup>16</sup> Ta sice nebyla nijak vysoká, nicméně dostatečná pro průkaz významu ferrocenylového zbytku v molekule. Účinky některých ferroceniových solí pak byly popsány v roce 1984 u Ehrlichových buněk, které jsou velmi odolné vůči působení běžných protinádorových léčiv. Myši, které byly součástí studie, tehdy vykazovaly 83% až 100% míru přežití a prodloužení doby života až o 380 % proti kontrolní skupině, což byl další signál pro významný protirakovinný potenciál ferrocenových látek.<sup>8,17</sup>

Nesubstituovaný ferrocen nevykazuje žádné toxické účinky kvůli své nerozpustnosti ve vodě, nicméně v buňkách je schopen konverze na ferroceniový ion a zpět dle redoxního

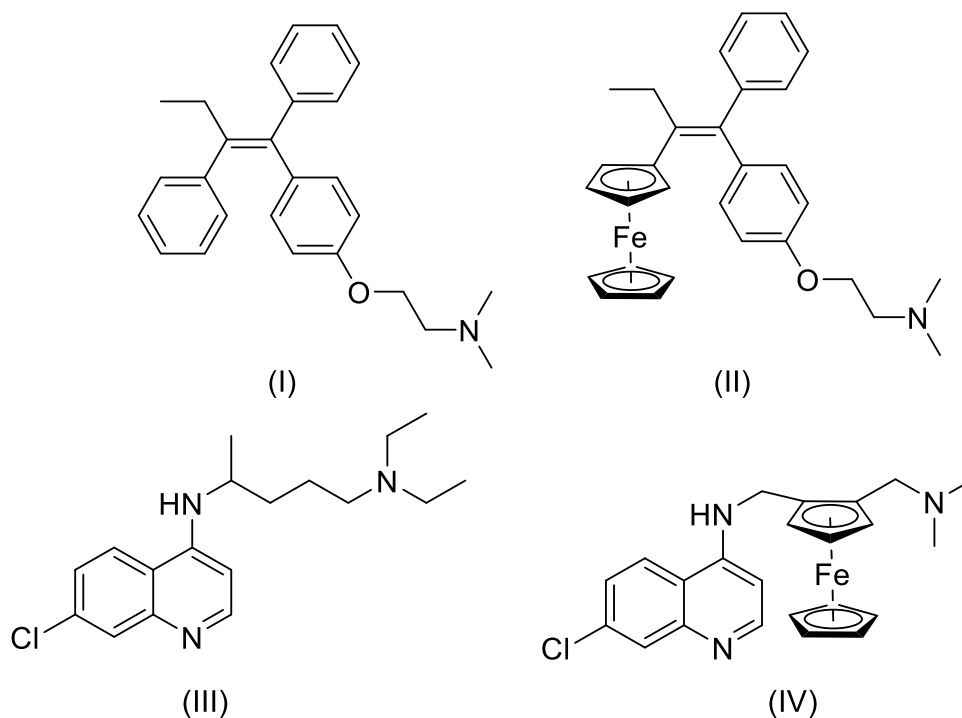
potenciálu v prostředí. Přesný mechanismus účinku ferroceniových solí na nádorové buňky není známý, ačkoliv se nabízí souvislost s oxidačním stavem železa a tím ovlivněnými redoxními dráhami v buňkách. Železo je obvykle v savčích buňkách transportováno a uchováváno velmi dobře chráněné speciálními proteiny (např. transferinem) pro prevenci úniku volného železnatého iontu. V částech organismu, kde dochází k interakci železnatého iontu s kyslíkem (primárně v erytrocytech obsahujících velké množství hemoglobinu) jsou vysoce aktivní ochranné mechanismy, které okamžitě narušují vznik reaktivních forem kyslíku generovaných přenosem chybného počtu elektronů na molekulu kyslíku. Tyto reaktivní formy kyslíku (hlavně hydroxylový radikál HO•, který je vůbec nejreaktivnější a tím nejnebezpečnější částicí, kterou je možno přenosem elektronů na kyslík vygenerovat) jsou dále schopny oxidovat DNA i další makromolekuly v buňce. Hydroxylový radikál vzniká při tzv. Fentonově reakci (Schéma 2), kdy je železnatý kation oxidován peroxidem vodíku na železitý kation a v případě, že může dojít i k zpětné redukci na železnatý kation, může železo v této reakci působit jako katalyzátor. Potenciálním redukčním činidlem je např. superoxidový radikál. Železo v nízkomolekulárních chelátech je tedy de facto velmi toxické pro organismus, čehož lze využít při vývoji protinádorových léčiv.<sup>18,19</sup>



**Schéma 2** – Fentonova reakce.

Substituované ferroceny jsou schopny interakce s vazebným místem  $\alpha$ -estrogenového receptoru v tzv. hormon-dependentních tumorech. Tím mohou tento receptor inhibovat a blokovat tak přísun estrogenu pro nádorové buňky.<sup>13</sup> Další substituované ferroceny mohou působit jako inhibitory kinas nebo topoisomeras, analogy nukleosidů a jsou schopny se interkalovat do DNA atd.<sup>20</sup> Zkoumána byla také celá řada hybridů obsahujících ferrocenové jádro a různé protinádorové organické farmakofory. Studie více než stovky ferrocenových hybridů potvrdila, že ferrocenový zbytek přináší variabilní a zajímavou strukturu pro vývoj nových léčiv.

Ferrocifen, ferrocenový analog tamoxifenu (Obrázek 2), poskytuje inovativní multifunkční strukturu, která na rakovinné buňky působí jinými mechanismy než aktuálně využívaná cisplatina. Mohl by cílit nejen na DNA, ale také na proteiny včetně mnoha enzymů a působit tak efektivně i na multirezistentní typy karcinomů.<sup>14</sup>



**Obrázek 2** – (I) tamoxifen, (II) ferrocifen, (III) chloroquin, (IV) ferroquin

Společně s ferroquinem (Obrázek 2) tak tento ferroceno-tamoxifenový hybrid patří k základním milníkům ferrocenové medicínální chemie. Ferroquin byl objeven v roce 1997 a skýtá využití coby antimalarické léčivo. Jedná se o ferrocenový derivát antimalarika chloroquinu (Obrázek 2). Z mnoha studovaných derivátů chloroquinu je ferroquin v léčbě malárie tím zdaleka nejúspěšnějším, hlavně vzhledem ke své účinnosti proti dosud rezistentním parazitickým kmenům.<sup>20,21</sup> V roce 2021 byla v Africe provedena studie účinnosti jednodávkového schématu kombinace ferroquinu s příměsí artefenomelu pro léčbu malárie u dětí mladších 5 let. Účinek léku byl výrazně narušen vedlejším účinkem zvracení a využití této kombinace v jednodávkovém schématu tak bylo bohužel vyloučeno. Nadále jsou ale otevřené možnosti využití ferroquinu v jiných kombinacích či vícedávkových schématech.<sup>22</sup>

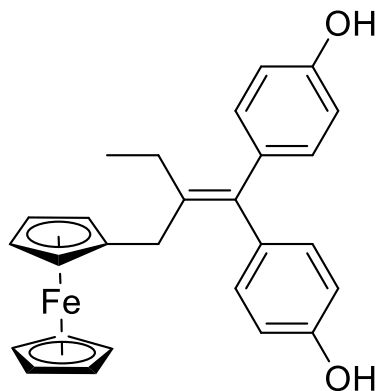
Ferrocifen byl poprvé připraven dokonce o rok dříve, v roce 1996. Tamoxifen, od kterého je ferrocifen odvozen, je využíván pro své protinádorové účinky v léčbě hormon-dependentních (je v nich přítomen estrogenový receptor, jehož je tamoxifen kompetitivním inhibítorem) nádorů prsu.<sup>23</sup> Na tuto diagnózu je tamoxifen v současné době nejpoužívanějším léčivem. Ferrocifen samotný je ve fázi preklinických testů coby nová protinádorová látka.<sup>14</sup>

Estrogen je asociován s proliferací prsní tkáně a tím i s rozvojem karcinomu prsu. Substituční léčba estrogenem u žen po menopauze je spojována s 27% nárůstem incidence

tohoto onemocnění.<sup>23</sup> Zásoba a účinnost léčebných metod je však poměrně omezená – prakticky přichází v úvahu operace, radioterapie, směsi klasických chemoterapeutik či selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERMs), mezi nimiž dodnes jako zlatý standard vyniká tamoxifen i přes svá negativa. Těmi je hlavně omezená účinnost pouze na ER+ nádory (hormon-dependentní nádory, jejichž buňky obsahují estrogenový receptor  $\alpha$ ) a postupně vznikající rezistence. K raným organokovovým SERMs se řadí taktéž ferrocifen.<sup>20</sup> Mezi zmíněnými aktuálně zavedenými metodami však chybí skutečně úspěšná terapie, která by vykazovala účinek proti tumorům nezávisle na přítomnosti estrogenového receptoru (ER+ i ER- nádory). Estrogenové receptory se v nádorech vyskytují ve dvou formách – ER $\alpha$  a ER $\beta$ . A právě druhý typ často uniká účinku tamoxifenu, což by zavedení ferrocenové části mohlo změnit.<sup>24</sup> Molekula tímto získává neobvyklou vlastnost účinku proti nejen hormon-dependentním (MCF7, IC<sub>50</sub> = 0.7  $\mu$ M) ale i na hormonech nezávislých liniích buněk karcinomu prsu (MDA-MB231, IC<sub>50</sub> = 0.6  $\mu$ M).<sup>25</sup>

Molekulárně dynamické studie krystalových struktur ligand-vážíci domény receptoru ER $\alpha$  a 4-hydroxytamoxifenu, což je metabolit tamoxifenu zodpovědný za jeho anti-estrogenní účinek, prokázaly, že zásadní pro jejich interakci je alkalický postranní řetězec tamoxifenu. Ten obsahuje terciární amin a tento strukturní motiv byl mnohokrát replikován v různých molekulách zkoumaných pro jejich biologickou aktivitu. Vzhledem k předpokládané zásadní roli dusíku v molekule se pouze velmi málo studií zaměřilo na molekulu tamoxifenu za substituce alkalického postranního řetězce.<sup>26</sup>

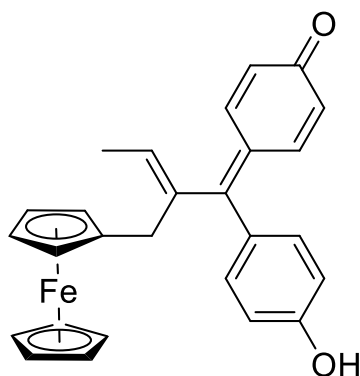
Z mnoha metallocenových derivátů tamoxifenu zkoumaných pro potenciaci protinádorových účinků tohoto léčiva, je dosud ferrocifenol (Fc-diOH, Obrázek 3), derivát obsahující ferrocenylový zbytek na místě  $\beta$ -fenylové skupiny tamoxifenu, jediný, který poskytuje žádanou kombinaci anti-estrogenní a cytotoxické aktivity.<sup>25</sup>



**Obrázek 3** – ferrocifenol

Je také výjimečný právě absencí alkalického postranního řetězce obsahujícího terciární dusíkový atom. Tento strukturální motiv je v molekule nahrazen pouze hydroxylovou skupinou.<sup>20</sup> Duální efekt ferrocifenolu je připisován dvěma různými cestám jeho účinku. Jednou z nich je chování analogické tamoxifenu – kompetitivní inhibice na estrogenových receptorech (anti-estrogenní účinek), která má význam pouze v ER+ nádorech. Druhým efektem je cytotoxicita, kterou se ferrocifenol odlišuje od tamoxifenu a má význam v boji proti ER+ i ER– nádorům. Vyvolána je velmi pravděpodobně oxidací Fe<sup>2+</sup> na Fe<sup>3+</sup> spojenou s Fentonovou reakcí. Zásadní pro přenos elektronu je také přítomnost fenolické skupiny v molekule ferrocifenolu, jelikož ferrocifen bez hydroxylových skupin na benzenových jádrech přenosu elektronu nepodléhal.<sup>27</sup> Difenolická část molekuly sama o sobě působí proliferačně na ER+ nádory kvůli svému estrogennímu účinku, kterým působí kladně na estrogenové receptory. Naopak ferrocenová část molekuly má účinky antiproliferační díky své cytotoxicitě vyvolané schopností generace reaktivních forem kyslíku. Silný antiproliferační účinek ferrocifenolu naznačuje, že cytotoxicita organokovové části výrazně převyšuje proliferační účinek organického zbytku v molekule.

Přítomnost ferrocenové části je tedy pro protinádorový účinek zásadní, ne však dostačující. Velmi důležitá je také její pozice v molekule a uspořádání organického zbytku. Izomer ferrocifenolu, 1,2-bis(4'-hydroxyfenyl)-2-ferrocenyl-but-1-en, má pouze slabý antiproliferační účinek na buňky karcinomu prsu, ačkoliv afinita k estrogenovému receptoru je velmi podobná (pro ER $\alpha$ ) nebo dokonce vyšší (pro ER $\beta$ ) než pro ferrocifenol s fenolickými skupinami umístěnými v polohách 1,1. Důležitý faktor zde může hrát tvorba chinoidní struktury (Obrázek 4), kterou jsou známé běžně používané organické SERMs (včetně tamoxifenu) a která je zodpovědná za cytotoxicitu pomocí možného nukleofilního ataku.



**Obrázek 4** – chinoidní struktura ferrocifenolu

U ferrocifenolu je vznik chinoidní struktury usnadněn počáteční snadnou oxidací železa ve ferrocenové části. ER $\beta$  navíc hraje roli v kontrole redoxních procesů v buňce a je možné, že je důležitý i pro regulaci apoptózy (programované buněčné smrti). V tomto případě by léčiva na bázi ferrocifenolu byla zásadní pro boj proti hormon-independentním karcinomům prsu. Stávající metody zahrnují směs chemoterapeutik (např. doxorubicin, fluorouracil), jejichž zásadní nevýhodou je systémová toxicita a s ní spojené rozsáhlé negativní vedlejší účinky. Dosud však neexistuje uspokojivá léčba tohoto typu nádorů.<sup>25,28</sup>

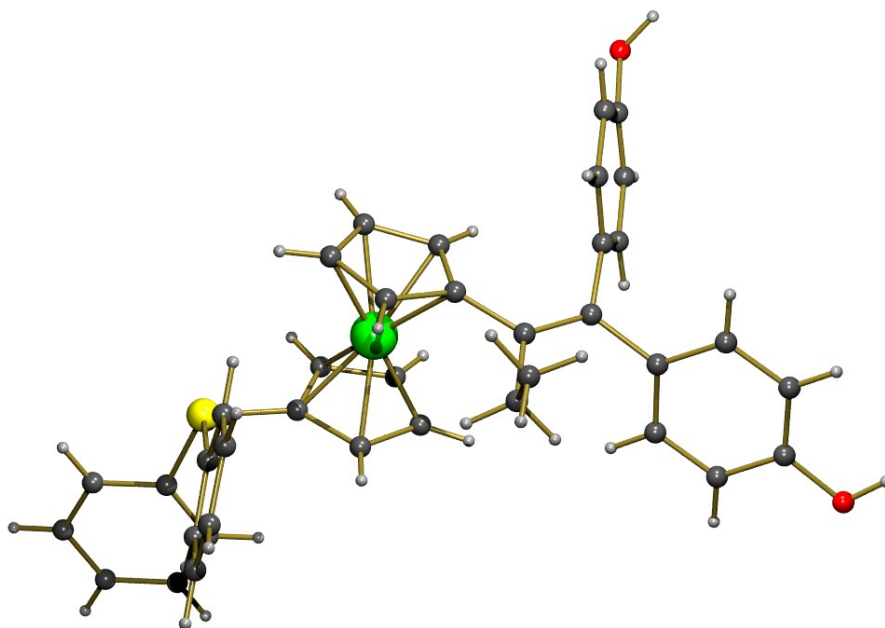
U všech léčiv je kromě jejich účinku nutno zvážit také jejich biologickou dostupnost (jaký podíl podané dávky léčiva se skutečně dostane do krve a do cílové tkáně a je tudíž schopný požadovaného účinku) a možnosti dopravy léku do cílové tkáně. Biologická dostupnost polyfenolů je obecně poměrně špatná a ferrocifenol se tak i přes svou vynikající biologickou aktivitu potýká s tímto problémem. Při podání samotné látky jsou molekuly v krvi obvykle poměrně rychle degradovány nebo opsonizovány a odstraněny makrofágy. Naštěstí bylo nalezeno efektivní řešení, jímž je podávání ve formě lipoidních nanokapslí. Jde o první nanokapsle obsahující vysokou dávku organokovového protinádorového léčiva. Díky zpožděnému uvolnění poskytují účinné látky ochranu před imunitním systémem pacienta a také umožňují transport látky do místa nádoru, kde mohou díky své malé velikosti procházet i mezerami mezi buňkami endotelu nádoru.<sup>29,30</sup>

S kvalitním doručováním léčiv do cílových tkání se pojí i jejich stabilita ve fyziologickém prostředí. Studie komplexů obsahujících zlato provedená v roce 2018 prokázala, že tuto stabilitu dokáže výrazně zlepšit difenylfosfinová skupina, která poskytuje schopnosti vyvážit lipofilitu a hydrofilitu potřebnou pro udržení stability celé molekuly ve fyziologickém prostředí. Difenylfosfinová skupina je schopna chelatujícího i můstkovacího efektu a ty lze v případě ferrocifenolu využít pro konjugaci s dalšími protinádorovými farmakofory, které obsahují atomy přechodných kovů.<sup>31</sup> Takové konjugáty jsou označovány jako heterokovové multinukleární komplexy a mohou přinášet mnoho výhod. Zásadní a první zkoumanou je potenciace biologického účinku jednotlivých částí – tzv. synergistický efekt. Ačkoliv neproběhlo mnoho detailních studií, tento efekt je očekáván a bývá hlavní motivací pro studium heteronukleárních komplexů. Dalšími výhodami takových konjugátů je spojení více účinků v jedné molekule – jedna část může zajišťovat protinádorový účinek, zatímco druhá je např. fotoaktivní. Tím vzniká protinádorové léčivo, které lze v organismu snadno sledovat. Získané heteronukleární komplexy bývají také stabilnější, lépe rozpustné a méně toxické než jejich samotné části.

Jednotlivé části heteronukleárních komplexů jsou propojeny krátkým organickým linkerem. U sloučenin obsahujících platinovou součást se velmi často jako linkery vyskytují alkylaminové zbytky. Dalšími možnostmi využitelnými i pro nekovové farmakofory jsou řetězce obsahující amidové nebo esterové funkční skupiny. Pro konjugaci metalocenových jednotek s komplexy přechodných kovů, jako je palladium, zlato nebo ruthenium, je velmi často využívána výše zmíněná difenylfosfinová skupina. Hlavně k poslednímu zmíněnému kovu tato skupina poskytuje velmi silnou kotvu. Konjugáty komplexů ruthenia byly zkoumány i s nekovovými organickými součástmi. Jednou z nich je biotin jako selektivně cílicí látka, která byla s rutheniem propojena právě difenylfosfinovým linkerem. Takový konjugát vykazoval excelentní stabilitu ve směsi DMSO a vody a pomalu degradoval v médiu buněčné kultury. To by mohlo navádět k mechanismu aktivace léčiva na této bázi. Správný výběr linkeru může tedy poskytovat možnost velmi přesně řídit chování farmaceuticky využitelných konjugátů v těle a tím vysoce ovlivnit jejich selektivitu k potřebné tkáni.<sup>32–34</sup>

### 1.1 Cíle bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce byla syntéza nového fosfinového derivátu ferrocifenu, který je ferrocenovým derivátem hydroxytamoxifenu. Jako takový skýtá možné medicínální aplikace v oblasti nádorových onemocnění. Součástí práce byla také charakterizace všech nově připravených látek pomocí NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie. Struktura cílové látky byla navíc potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy (viz obrázek 5).



**Obrázek 5** – Molekulová struktura fosfinoferrocifenu 7. Obrázek byl vytvořen programem PLATON.

## 2. Výsledky a diskuse

### 2.1 Příprava látek 1–7

Fosfinoferrocifen **7**, jehož příprava byla cílem této bakalářské práce, byl získán postupem shrnutým ve schématu 3. V prvním kroku byl postupem popsáným v literatuře<sup>35</sup> syntetizován z komerčně dostupného 1,1'-dibromferrocenu ( $\text{fcBr}_2$ ) keton **1**, tedy 1-(1-oxopropyl)-1'-bromferrocen. Prvním krokem byla *in situ* lithiace za vzniku 1-lithio-1'-bromferrocenu ( $\text{BrfcLi}$ ) jako oranžové sraženiny. Lithiačním činidlem bylo *n*-BuLi, které bylo k  $\text{fcBr}_2$  rozpuštěnému v bezvodém THF přidáno v ekvimolárním množství a do reakce bylo přikapáno velmi pomalu pro zamezení vzniku nežádoucího vedlejšího produktu, 1,1'-dilithioferrocenu. Po přidání Weinrebova amidu (*N*-methoxy-*N*-methylpropanamid)  $\text{BrfcLi}$  zreagoval na dobře rozpustný oranžový ferrocenylethylketon. Produkt byl z reakční směsi extrahován a po odpaření chromatograficky přečištěn. Takto byl získán čistý ferrocenylethylketon **1** jako oranžová olejovitá látka v 73% výtěžku.

Takto připravený keton byl použit jako výchozí látka pro přípravu thioketonu **2** a to reakcí s Lawessonovým činidlem. Reakce byla provedena dle postupu popsáného v literatuře<sup>36</sup> s drobnými úpravami. Lawessonovo činidlo bylo přidáno do roztoku ferrocenylethylketonu **1** v bezvodém THF a reakční směs byla zahřívána k refluxu přes noc. Nejprve byla reakce prováděna dle literatury s 0.6 ekvivalentu Lawessonova činidla a byla ukončena po 3 hodinách. Kvůli poměrně nízkým výtěžkům (okolo 50 %) bylo použito ekvimolární množství Lawessonova činidla a reakce byla zahřívána přes noc. Tento postup po přečištění produktu na chromatografické koloně poskytl podstatně vyšší výtěžek (73 %) temně růžové olejovité látky **2** znečištěné pouze stopami mobilní fáze. Získaný thioketon **2** není za laboratorní teploty dlouhodobě stabilní a je proto vhodné jej uchovávat za nižších teplot.

Ferrocifenový skelet byl získán reakcí thioketonu **2** s 1,1'-(diazomethylen)bis[4-methoxybenzenem]. Vzhledem k opakovaným problémům při pokusu o izolaci používané diazosloučeniny dle v literatuře popsáných postupů byla tato látka připravena pouze *in-situ* těsně před použitím.<sup>36,37</sup> Ke chlazenému ( $-55\text{ }^\circ\text{C}$ ) roztoku DMSO v bezvodém THF byl přidán roztok oxalylchloridu v bezvodém THF a následně směs bis(*p*-methoxyfenyl)methanonhydrazonu a triethylaminu v tomtéž rozpouštědle. Reakční směs okamžitě zřívověla a byla ochlazená až na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Ke vzniklé reakční směsi

byl po 30 minutách přidán roztok získaného thioketonu **2** v bezvodém THF. Reakční směs byla ponechána míchat do druhého dne. Po odpaření byl surový produkt chromatograficky přečištěn pro získání thiiranu **3** jako hnědo-červené pevné látky v 82% výtěžku. Ferrocifenový skelet byl syntetizován dle postupu popsaného v literatuře.<sup>36</sup> Získaný thiiran **3** byl v bezvodém THF smíchán s tris(dimethylamino)fosfinem a zahříván k refluxu. Po ukočení reakce byla reakční směs odpařena na RVO a přečištěna na chromatografické koloně naplněné silikagelem. Takto byl izolován oranžový olej – bromferrocifen **4** v 60% výtěžku.

Jelikož používaný bis(*p*-methoxyfenyl)methanonhydrazon není běžně komerčně dostupnou látkou, bylo potřeba ho též připravit. Syntéza byla provedena dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>38</sup> Odvážený bis(*p*-methoxy)benzofenon byl rozpuštěn v absolutním ethanolu a byl přidán roztok hydrazin hydrátu. Vzniklá reakční směs byla zahřívána k refluxu přes noc. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs odpařena na RVO a odparek byl rozpuštěn v malém množství dichlormethanu a extrahován třikrát destilovanou vodou. Následovalo vysušení bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrování a odpaření na RVO, načež byla získána bílá pevná látka (výtěžek 71 %), která byla použita v následujícím kroku bez dalšího čištění.

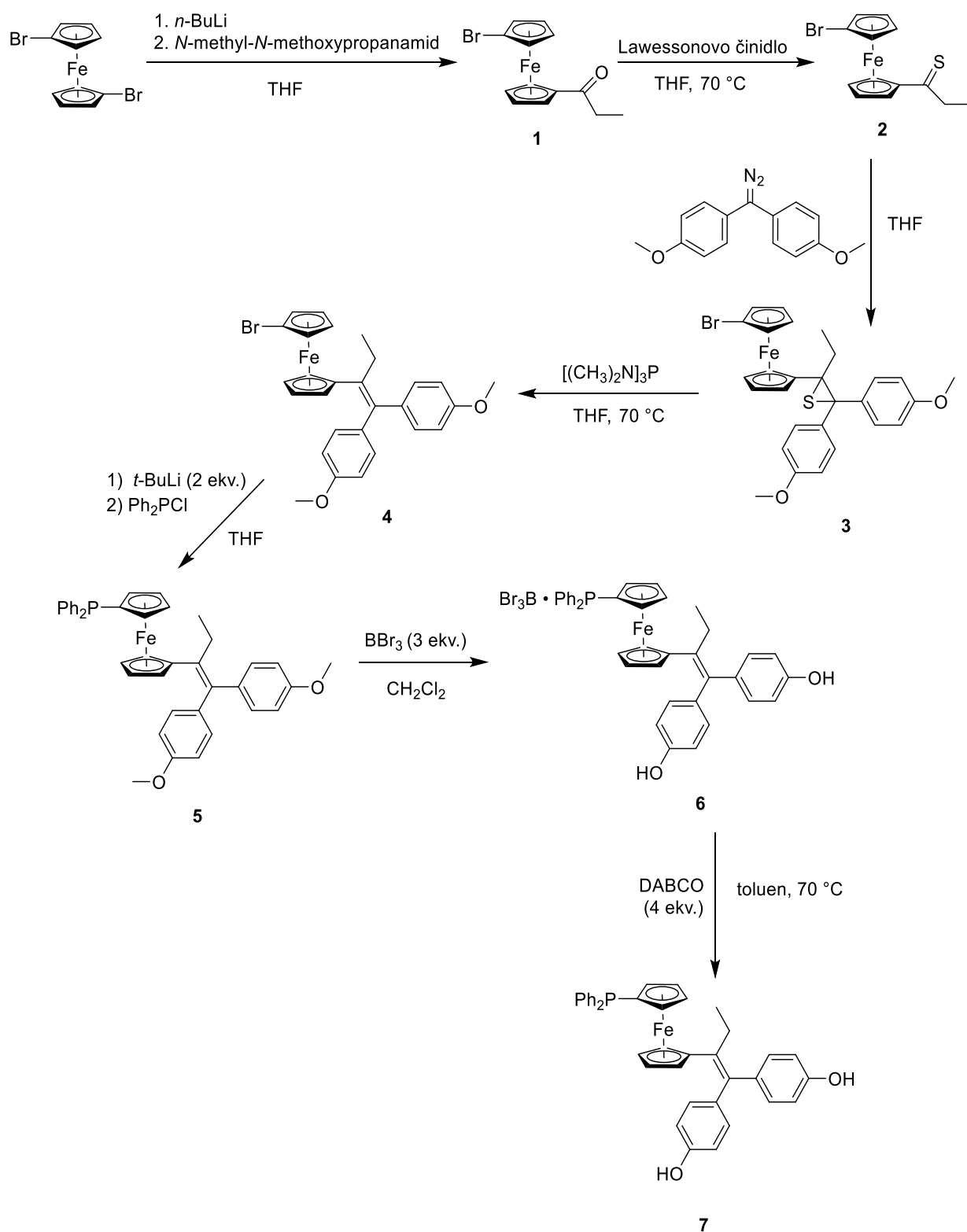
Dalším krokem byla fosfinylace. Po opakovaných problémech při postupu dle literatury,<sup>39</sup> která využívá v prvním kroku pro lithiaci *n*-BuLi, bylo přistoupeno k využití reaktivnějšího *t*-BuLi jako lithiačního činidla. V reakci bylo změněno také rozpouštědlo. Místo původně používaného bezvodého THF byla reakce provedena v bezvodém diethyletheru. Připravený bromderivát ferrocifenu **4** byl rozpuštěn v bezvodém diethyletheru a za chlazení (–78 °C) bylo přikapáno *t*-BuLi (2 ekv.). Směs zčervenala a byla chlazená následující hodinu. Poté byl do reakční směsi přidán chlordifenylfosfin a reakce byla ponechána míchat přes noc. Po zpracování a přečištění na chromatografické koloně byla získána červená pevná látka, fosfinový derivát ferrocifenu **5** jako temně oranžový olej ve výtěžku 95 %.

Deprotekce methoxy skupin byla provedena dle postupu popsaného v literatuře.<sup>28</sup> Fosfinový derivát ferrocifenu **5** byl rozpuštěn v dichlormethanu a vzniklý roztok byl ochlazen na – 78 °C a následně byl přikapán roztok bromidu boritého v hexanu. Směs ztmavla a byla chlazená dalších 40 minut. Následně byla reakce ukončena přidávkem ledové vody a reakční směs byla extrahována, organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena. Odparek byl přečištěn na chromatografické koloně a po odpaření

najímané frakce byl získán oranžovo-hnědý prášek – fosfinový adukt s bromidem boritým **6** ve výtěžku 85 %.

Finální látka **7** byla získána pomocí deprotektce látky **6**, která byla bromidu boritého zbavena pomocí reakce s 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (DABCO). Reakce byla provedena dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>40</sup> Reakční směs v bezvodém toluenu byla zahřívána k refluxu přes noc a druhý den přímo přečištěna na chromatografické koloně. Produkt poskytla druhá oranžová frakce. Po odpaření byla získána oranžová pevná látka, žádaný finální fosfinoferrocifenol **7**. Výtěžek této reakce činil 74 %.

Výtěžek finálního fosfinoferrocifenolu **7** přepočtený na výchozí množství komerčně dostupného 1,1'-dibromferrocenu činí 16 %.



**Schéma 3** – Příprava fosfinoferrocifenu **7** (DABCO = 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, Lawessonovo činidlo = 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,2,3,4-dithiadifosfofethan-2,4-disulfid).

## 2.2 Charakterizace

### 2.2.1 NMR spektroskopie

Identita všech připravených látek byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie. Při analýze látek syntetizovaných v této práci byla pro všechny látky měřena spektra jader  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  a pro relevantní (fosfor obsahující) látky i  $^{31}\text{P}$  spektra.

V  $^1\text{H}$  NMR spektrech všech látek jsou patrné signály ferrocenové části molekuly v oblasti chemických posunů 3.9–5.2 ppm. Většina látek se vyznačuje charakteristickými čtyřmi triplety příslušejícími čtyřem dvojicím chemicky i magneticky neekvivalentních protonů na disubstituovaném ferrocenovém jádře. Výjimkou je zde spektrum thiiranu **3**, ve kterém je každý ferrocenový vodík reprezentován vlastním signálem a spektrum tak obsahuje čtyři signály ve formě dubletu tripletů a čtyři signály ve formě tripletu dubletů, z nichž každý svou relativní intenzitou odpovídá jedinému vodíku. Tento rozdíl oproti spektru např. thioketonu **2** je v souladu s literaturou<sup>36</sup> a je důsledkem přítomnosti chirálního centra v molekule.

Ve spektru ketonu **1** se kromě již zmíněných signálů ferrocenové části vyskytují dva další signály odpovídající vodíkům v oxopropylové části molekuly. Kvartet s chemickým posunem 2.79 ppm patří methylenové  $\text{CH}_2$  skupině a svou relativní intenzitou skutečně odpovídá dvěma vodíkovým atomům. Jeho lehce vyšší chemický posun je dán přítomností kyslíku na sousedícím atomu uhlíku. Posledním signálem je triplet s chemickým posunem 1.22 ppm. Ten posunem i intenzitou třech vodíkových atomů odpovídá koncové  $\text{CH}_3$  skupině.

Spektrum thioketonu **2** je co do počtu, vzhledu a relativní intenzity signálů dle očekávání velmi podobné spektru ketonu **1**. Odlišnosti jsou v chemických posunech. Triplet příslušející koncové methylové skupině i kvartet vedlejší methylenové skupiny jsou nyní vlivem sousední síry posunuty směrem k vyšším chemickým posunům. Tyto dva signály se následně vyskytují i ve spektrech všech dalších látek (přesné chemické posuny jsou uvedeny v experimentální části práce).

Látky **3–7** již obsahují dvě fenylové skupiny ferrocifenové části. Tato dvě benzenová jádra se substituenty v para polohách (methoxy skupina pro látky **3–5** a hydroxy skupina pro látky **6** a **7**) se vyznačují skupinou čtyřech multipletových signálů, z nichž každý přísluší jedné dvojici chemicky ekvivalentních vodíkových atomů (po dvou v ortho a meta polohách každého benzenového jádra). Ve spektrech všech pěti látek se tyto signály vyskytují v oblasti 6.5–7.4 ppm, která odpovídá chemickým posunům vodíků na aromatických jádrech.

Společnými signály pro molekuly **3–5** jsou také signály methoxy skupin, které se vyskytují jako dva singlety v oblasti mezi 3.70–3.81 ppm (přesné chemické posuny pro každou látku jsou uvedeny v experimentální části práce). Každý ze dvou signálů odpovídá svou relativní intenzitou třem vodíkům CH<sub>3</sub>O skupiny. Vyšší chemický posun je dán vlivem sousedního atomu kyslíku. Molekuly látek **6** a **7** již tyto signály neobsahují a místo nich se ve spektrech těchto látek vyskytují signály OH skupin na fenylových kruzích. Ve spektru látky **6** se skupiny vyznačují jediným singletovým signálem, který je značně rozšířen. Rozšíření signálu se opakuje i ve spektru látky **7**, kde se však skupiny manifestují signálem ve formě dubletu, který svou relativní intenzitou odpovídá dvěma vodíkovým atomům. Vlivem bližší přítomnosti kyslíku a fenylového cyklu je tento signál posunut do oblasti vyšších chemických posunů ( $\delta = 4.96$  ppm pro látku **6**,  $\delta = 4.77$  ppm pro látku **7**).

Fosfinylované látky **5–7** obsahují ještě další dvě fenylové skupiny, čemuž dle očekávání odpovídají i jejich <sup>1</sup>H NMR spektra. Vodíkové atomy těchto fenylových vodíků skupiny PPh<sub>2</sub> se ve spektrech všech tří látek vyznačují širokým komplikovaným multipletem v oblasti chemických posunů 7.29–7.39 ppm. Posun odpovídá běžným posunům aromatických vodíků a relativní intenzitou odpovídá deseti vodíkům.

U všech fosfinylovaných látek (**5–7**) byla změřena též <sup>31</sup>P NMR spektra. Látky **5** a **7** obsahují difenylfosfinovou skupinu vázanou na ferrocenové jádro. Fosfor této skupiny se ve spektru projevuje úzkým singletovým signálem v oblasti chemického posunu –17.1 ppm. Spektra obou látek žádný jiný signál neobsahují. Látko **6** je adukt, kde je difenylfosfinová skupina vázaná na ferrocenové jádro chráněna bromidem boritým. Vliv boru se ve spektru projevuje významným rozšířením signálu a jeho rozštěpením na multiplet v důsledku interakce s NMR aktivními jádry boru. Signál je oproti signálu nechráněné difenylfosfinové skupiny také významně posunut směrem k nižšímu poli.

Pro všechny nově připravené látky byla změřena taktéž <sup>13</sup>C NMR spektra. Přiřazení jednotlivých signálů bylo provedeno pomocí dvojrozměrných korelovaných spekter. Signály uhlíkových atomů ferrocenových kruhů se vyskytují ve všech spektrech v oblasti 65–90 ppm. Ve spektrech látek obsahujících fenylové kruhy (látky **3–7**) se tyto projevují signály v oblasti 110–155 ppm, která odpovídá posunům aromatických uhlíků. V případě látek **5–7** obsahujících difenylfosfinovou skupinu jsou signály fenylových uhlíků této skupiny a také signály uhlíků odpovídajícího ferrocenového kruhu vlivem interakce s fosforem štěpeny na dublety. Neodpovídají tomu uhlíky ferrocenového kruhu C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>P v aduktu **6**, kde se tyto dva signály částečně překrývají a signál tak vypadá jako jediný triplet. Štěpené také obvykle nejsou signály CH<sup>para</sup>, které jsou od fosforu nejvzdálenější. Ve spektrech látek obsahujících

dvojnou vazbu (látky 4–7) jsou uhlíky účastníci se této vazby patrné ve formě poměrně málo intenzivních signálů v oblasti okolo 130 ppm. Konkrétní chemické posuny jednotlivých signálů jsou opět uvedeny v experimentální části práce.

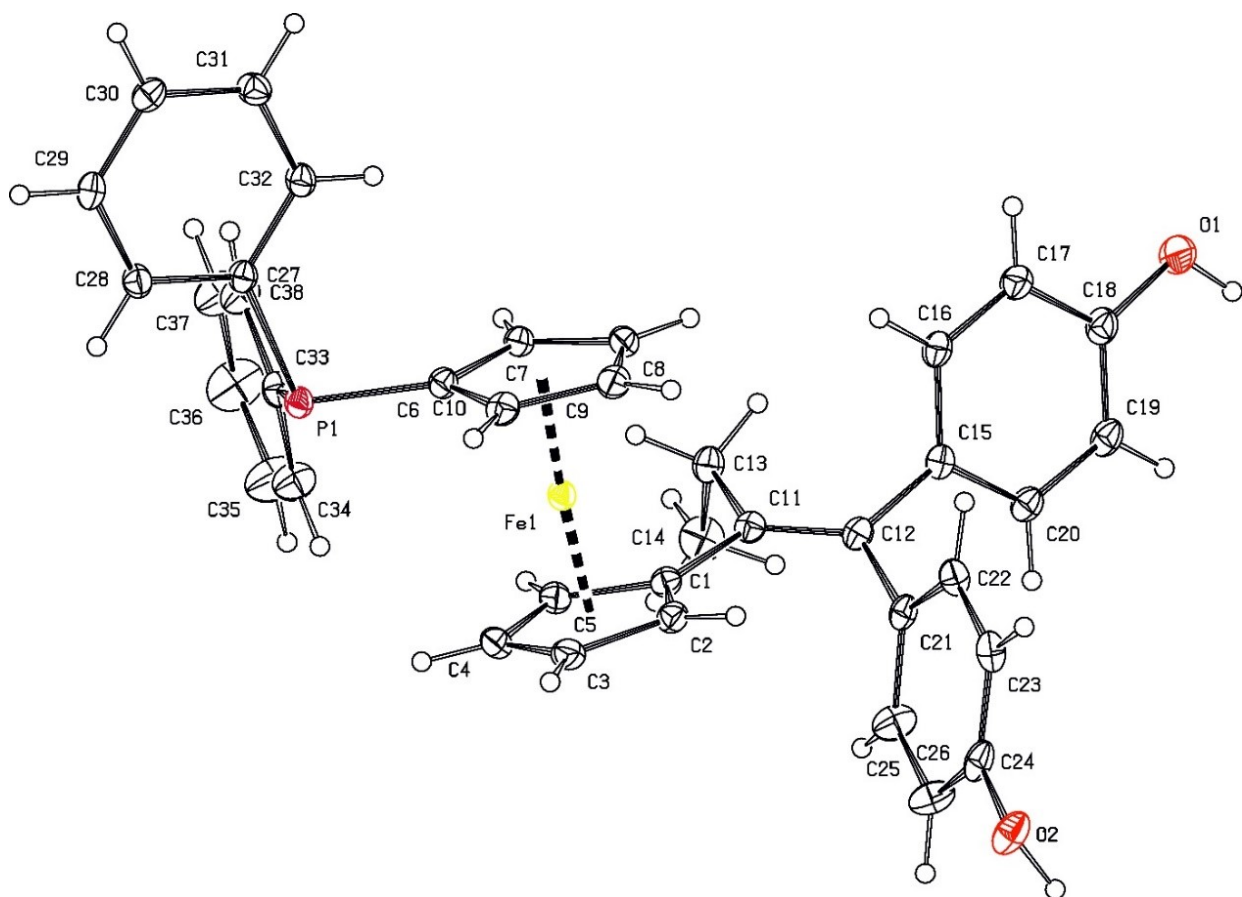
### 2.2.2 Hmotnostní spektrometrie

Všechny nově připravené látky byly charakterizovány rovněž pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací. V získaných spektrech byly pozorovány typické adukty typu  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$  nebo  $[M+K]^+$  potvrzující identitu připravených látek. Thioketon **2** se podařilo úspěšně charakterizovat jen rychle provedenou analýzou HRMS kvůli jeho nestabilitě.

Ve spektru chráněného fosfinoferrocifenu **5** se vyskytoval molekulový ion  $[M]^+$  odpovídající svým poměrem  $m/z$  molární hmotnosti látky **5** ( $m/z = 637$ ). V hmotnostním spektru finální látky **7** se nacházel pouze jeden výrazný signál odpovídající  $m/z = 609$ . Tento poměr reprezentuje částici  $[M+H]^+$ , která běžně vzniká během ionizace. Vzorec cílové sloučeniny **7** ( $C_{38}H_{33}O_2PFe$ ) byl tudíž pomocí hmotnostní spektrometrie potvrzen.

### 2.2.3 Rentgenostrukturní analýza látky 7

Monokrystal látky **7** pro rentgenostrukturní analýzu byl získán krystalizací ze soustavy  $CHCl_3$ /hexan. Vzorek látky rozpuštěný v  $CHCl_3$  byl převrstven hexanem a ponechán krystalovat při laboratorní teplotě. Fosfinoferrocifen **7** krystaluje ze zvolené směsi rozpouštědel jako solvát  $CHCl_3$  (1:1) v jednoklonné soustavě se symetrií prostorové grupy  $P2_1/c$ , přičemž elementární buňka obsahuje čtyři vzorcové jednotky. Elektronová hustota odpovídající rozpouštědлу byla odstraněna programem SQUEEZE,<sup>41</sup> který celkem odstranil hustotu odpovídající 228 elektronům na jednu základní buňku. Teoretický výpočet pro čtyři molekuly  $CHCl_3$  na jednu základní buňku odpovídá 232 elektronům, tudíž jde o velmi dobrou shodu. Vybrané vazebné délky a úhly molekuly uvádí Tabulka 1, pro vodíkové můstky pak Tabulka 2. Krystalografické údaje jsou shrnuty v Tabulce 3 v experimentální části práce. Molekulová struktura látky **7** je znázorněna na Obrázku 6.



**Obrázek 6** – Molekulová struktura fosfinoferrocifenu 7. Teplotní elipsoidy odpovídají hladině pravděpodobnosti 30 %. Obrázek byl vytvořen v programu PLATON.

Vzdálenost atomu železa ve ferrocenu od středů cyklopentadienylových kruhů je 1.6462(8) Å pro Cg1 (střed kruhu substituovaného ferrocifenovou částí) a 1.6475(8) Å pro Cg2 (střed kruhu substituovaného difenylfosfinem). Oba cyklopentadienylové kruhy ferrocenu jsou vzájemně nakloněny o 4.19(1)°. Torzní úhel C1–Cg1–Cg2–C6 má hodnotu 134.27(1)°.

Úhel, který svírají roviny definované dvěma fenylovými kruhy ve ferrocifenové části molekuly, je 84.31(8)°. Mezi rovinami definovanými fenylovými cykly vázanými na fosfor na druhém cyklopentadienylovém kruhu je tento úhel velice podobný, přesně 84.04(9)°. V obou případech jsou na sebe roviny fenylových cyklů substituujících jeden atom prakticky téměř kolmé.

Délka dvojné vazby mezi uhlíky C11 a C12 je 1.355(2) Å. Vazba je tak svou délkou blíže odpovídající vazbě v molekule tamoxifenu (1.34 Å) než v molekule základního ferrocifenu (1.37 Å).<sup>42</sup> Úhel mezi rovinami definovanými atomy ethylenové kostry okolo dvojné vazby (C1–C11–C13 a C21–C12–C15) je 12.9(2)°. Planarita dvojné vazby

je tak oproti molekule ferrocifenu narušena (odpovídající roviny ve ferrocifenu svírají úhel pouze 1.25°).<sup>42</sup> Torzní úhel na dvojně vazbě je -167.85(2)°.

Fosfor difenylfosfinové skupiny leží prakticky v rovině definované cyklopentadienylovým kruhem Cp2. Odchýlen je pouze o 0.0053(3) Å. Délka vazby mezi atomem fosforu a atomem C6 je 1.7996(1) Å. Úhel mezi vazbami fosforu na uhlíky fenylových kruhů (C27–P1–C33) je 103.81(7)°, což je hodnota velmi blízká té pro analogický úhel v molekule 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenu (101.4(2)°).<sup>43</sup>

**Tabulka 1** – vybrané délky vazeb a vazebné úhly v molekule fosfinoferrocifenu 7.

Délka vazby [Å]		Velikost úhlu [°]	
Fe–Cg1 <sup>a</sup>	1.6462(8)	$\tau_1$ <sup>b</sup>	134.27(1)
Fe–Cg2 <sup>a</sup>	1.6475(8)	Cp1–Cp2 (dihedrální) <sup>c</sup>	4.19(1)
Fe–C(1–10)	2.0368(2) – 2.0536(2)	C27–P1–C33	103.81(7)
C6–P1	1.7996(2)	Cg3–Cg4 <sup>a</sup>	84.04(9)
C11–C12	1.355(2)	Cg5–Cg6 <sup>a</sup>	84.31(8)
C1–C11	1.481(2)	$\tau_2$ <sup>b</sup>	-167.85(2)
		C1–C11–C13	115.47(1)
		C21–C12–C15	114.65(1)
		C18–O1–H1O	110
		C24–O2–H2O	109

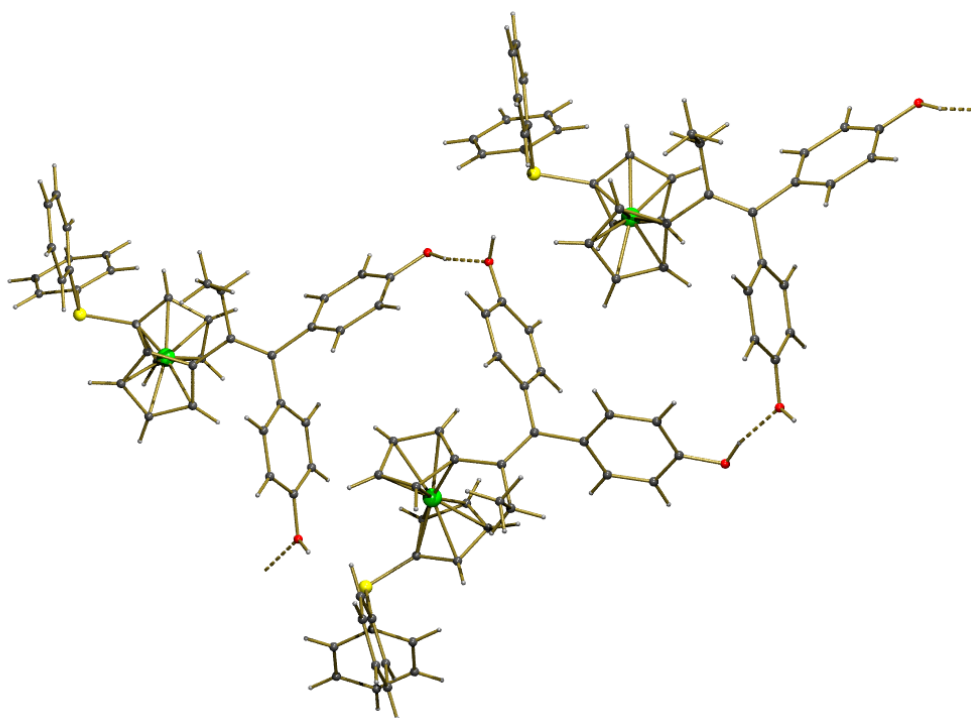
<sup>a</sup> Cg1 = C(1–5), Cg2 = C(6–10), Cg3 = C(27–32), Cg4 = C(33–38), Cg5 = C(15–20), Cg6 = C(21–26).

<sup>b</sup>  $\tau_1$  je torzní úhel C1–Cg1–Cg2–C6,  $\tau_2$  je torzní úhel na dvojně vazbě (C1–C11–C12–C15).

<sup>c</sup> dihedrální úhel sevřený rovinami cyklopentadienových kruhů ferrocenu

Vzhledem k přítomnosti hydroxylových skupin v para polohách obou fenylových kruhů ferrocifenové části molekuly lze očekávat tvorbu vodíkových můstků mezi jednotlivými molekulami. Tyto vodíkové můstky ve struktuře skutečně vznikají. Tvoří je obě hydroxylové skupiny a každá molekula je těmito interakcemi propojena s dalšími dvěma molekulami ve svém okolí a ve struktuře tak vznikají řetězce orientované ve směru osy y. Elementární buňka pak obsahuje dva takové řetězce (po dvou molekulách z každého). Délka vodíkových můstků činí 2.730(2) Å (vzdálenost mezi kyslíky obou OH skupin). Úhel, který svírá vodíkový můstek s vazbou O–H ve skupině, která interaguje svým vodíkem

je  $167.48^\circ$  (O1–H1O–O2\_b). Vodíkové můstky jedné molekuly fosfinoferrocifenu **7** jsou znázorněny na Obrázku 7. Vybrané údaje o vodíkových můstcích obsahuje Tabulka 2.



**Obrázek 7** – Motiv vodíkových vazeb ve struktuře fosfinoferrocifenu **7**. Obrázek byl vytvořen v programu PLATON.

**Tabulka 2** – Vazebné délky a úhel vodíkových můstků ve struktuře fosfinoferrocifenu **7**.

Délka vazby [Å]		Vazebný úhel [°]	
O1–O2_b	2.730(2)	O1–H1O–O2_b	167.48

#### 2.2.4 Elementární analýza

Nově připravené látky byly charakterizovány pomocí elementární analýzy. Thioketon **2**, thiiran **3** a adukt **6** se však nepodařilo touto metodou uspokojivě charakterizovat, jelikož látky podléhají rozkladu.

### 3. Závěr

Cílovou látku, 1-{1-[bis(4-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocen, se podařilo syntetizovat řadou reakcí vycházejících z komerčně dostupného 1,1'-dibromferrocenu. V průběhu syntetické cesty bylo připraveno pět nových dosud nepublikovaných látek. Na rozdíl od postupů popsaných v literatuře bylo zjištěno, že diazosloučenina používaná v jednom z kroků syntézy je stabilní pouze za nižších teplot a nebyla tudíž izolována, ale pouze syntetizována *in situ*. Podobně jeden z meziproduktů, 1-(1-thioxopropyl)-1'-bromferrocen, není za laboratorní teploty dlouhodobě stabilní a je tudíž nutné ho uchovávat při snížené teplotě.

Všechny připravené látky byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, nové látky pak dále za využití ESI+ hmotnostní spektrometrie a elementární analýzy. Struktura cílové látky **7** byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

## 4. Experimentální část

### 4.1 Popis analytických metod

#### NMR spektroskopie

Všechna uvedená NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance 400 a to při frekvenci 400.13 MHz pro  $^1\text{H}$  spektra, 100.62 MHz pro  $^{13}\text{C}$  spektra a 161.97 MHz pro  $^{31}\text{P}$  spektra. Chemické posuny  $\delta$  jsou uváděny v jednotkách ppm vzhledem k internímu standardu tetramethylsilanu pro  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektra a vnějšímu standardu 85% kyseliny fosforečné pro  $^{31}\text{P}$  spektra. Vzorky byly připraveny rozpuštěním cca 10 mg analytu v 0.6 ml  $\text{CDCl}_3$  s 0.2% obsahem tetramethylsilanu a měřeny byly vždy při 25 °C.

#### Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektra byla naměřena přístrojem Bruker Esquire 3000 za využití ionizace elektrosprejem v kladném módu. Vzorky pro analýzu byly rozpuštěny v methanolu či dichlormethanu kvality pro HPLC.

#### Elementární analýza

Elementární složení látek bylo stanoveno spalovací metodou pomocí přístroje Perkin–Elmer 2400 Series II.

#### Rentgenostrukturní analýza

Difrakční data byla měřena na přístroji Bruker D8 VENTURE Kappa Duo. Měření proběhlo při teplotě 120(2) K. Jako zdroj monochromatického rentgenového záření byla využita rentgenová lampa s molybdenovou anodou, která poskytuje záření o vlnové délce  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ . Data byla analyzována programem Bruker SAINT V8.40B. Struktura připravené látky byla dále určena programem SHELXT 2018 a upřesněna programem SHELXL-2017.<sup>44</sup> Geometrické parametry a obrázek struktury byly získány pomocí programu PLATON.<sup>41</sup> Pro odstranění elektronové hustoty rozpouštědla v solvátu byl využit program SQUEEZE.<sup>41</sup>

**Tabulka 2 – Základní krystalografická data pro strukturu 7**

7

Vzorec	$C_{38}H_{33}FeO_2P \cdot CHCl_3$
$M$ [ $g \cdot mol^{-1}$ ]	727.83
Krystalová třída	Jednoklonná
Prostorová grupa	$P2_1/c$ (no. 14)
$a$ [Å]	16.3642(1)
$b$ [Å]	14.7738(8)
$c$ [Å]	16.2526(9)
$\beta$ [°]	118.317(2)
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	3459.1(3)
$Z$	4
$D_{calc}$ [ $g \cdot cm^{-3}$ ]	1.398
Celkem měřených difrakcí	144 615
$R_{int}$ [%] <sup>a</sup>	3.48
Nezávislé difrakce	7 944
Pozorované difrakce <sup>b</sup>	7 178
$R$ (pozorovatelné difrakce) [%] <sup>b, c</sup>	3.15
$R, wR$ (všechny difrakce) [%] <sup>c</sup>	3.55, 8.38
$\Delta\rho$ [ $e \cdot \text{Å}^{-3}$ ]	7.53–3.56
Počet parametrů	380

<sup>a</sup>  $R_{int} = \sum |F_o^2 - F_o^2(\text{mean})| / \sum F_o^2$ , kde  $F_o^2(\text{mean})$  značí průměrnou intenzitu symetricky ekvivalentních difrakcí.

<sup>a</sup> Difrakce s  $I_o > 2\sum\sigma(I_o)$ .

<sup>a</sup>  $R = \sum | |F_o| - |F_c| | / \sum |F_o|$ ,  $wR = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum w(F_o^2)^2 \}^{1/2}$ .

## 4.2 Použité chemikálie

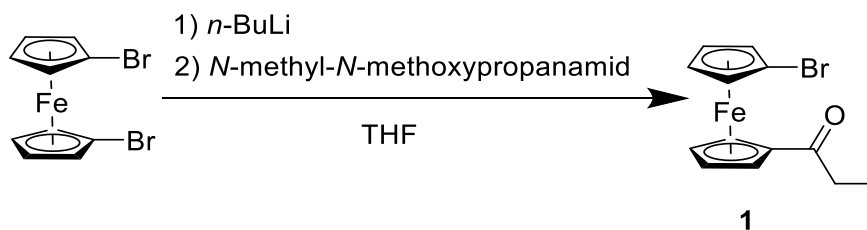
Rozpouštědla použitá pro chromatografie a extrakce byla zakoupena od společnosti Lach-Ner v čistotě „pro analýzy“ a nebyla dále čištěna. Konkrétně se jednalo o cyklohexan, dichlormethan, diethylether, ethylacetát a methanol. Bezvodá rozpouštědla (jmenovitě dichlormethan, diethylether a THF) byla získána pomocí automatického sušicího systému PureSolv MD5. Bezvodý toluen byl získán stáním nad kovovým sodíkem a následně predestilováním v inertní dusíkové atmosféře. Použité chemikálie byly produkty společností Fluka, Lach-Ner, Sigma-Aldrich a TCI.

## 4.3 Syntetická část

### 4.3.1 Obecná část

Pro všechny níže popsané reakce byly použité aparatury vysekurovány dle obecného postupu. Aparatura byla vždy na 15–20 minut umístěna do elektrické sušárny vyhřáté na 120 °C a následně zchlazena na laboratorní teplotu pod slabým proudem dusíku. Pevné reaktanty byly do aparatur přidávány proti slabému proudu dusíku a po jejich přidání byla aparatura ještě chvíli promývána dusíkem. Kapalně reaktanty byly do aparatur přidávány pomocí injekčních stříkaček promytých dusíkem, a to přes septa. Těmi byla potřebná hrdla baněk opatřena výměnou za skleněnou zátku proti proudu dusíku. Dusíková atmosféra byla v aparaturách udržována po celou dobu všech popsaných reakcí. Všechny zábrusy aparatur byly opatřeny teflonovou páskou.

### 4.3.2 Příprava 1-(1-oxopropyl)-1'-bromferrocenu (1)

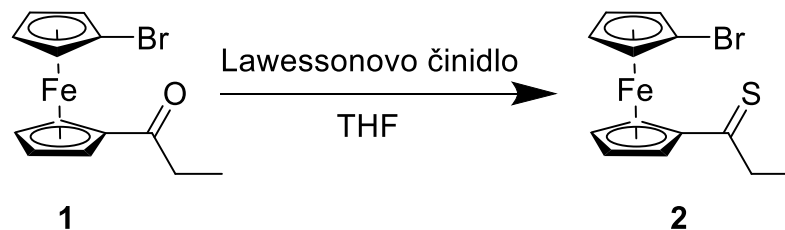


Do trojhrdlé 250ml baňky s magnetickým míchadlem a vysekurované podle obecného postupu (viz 4.3.1) byl navážen 1,1'-dibromferrocen (6.86 g, 20 mmol; 1.0 ekv.). Soustava byla uvedena pod inertní dusíkovou atmosféru. Obsah baňky byl rozpuštěn v 70 ml suchého THF. Směs byla ochlazená na –78 °C v lázni z EtOH a suchého ledu a za stálého míchání byla 15 minut chlazená. Následně byl přes septum přikapán 2.5M roztok *n*-BuLi (8.0 ml,

20 mmol; 1.0 ekv.) v hexanu. Směs byla dále chlazená 30 minut. Vytvořil se oranžovohnědý zákal. Za stálého míchání byl přikapán *N*-methoxy-*N*-methylpropanamid (3.7 ml, 30 mmol; 1.5 ekv.) a směs byla ponechána reagovat 30 minut. Zákal se rozpustil a směs zhnědla. Následně byla reakce ukončena přidáním 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Roztok byl extrahován 50 ml diethyletheru. Organická fáze byla dále extrahována 50 ml solanky a vodná fáze znovu 50 ml diethyletheru. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Získaná heterogenní směs byla zfiltrována přes skládaný filtr a červený filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (cyklohexan:AcOEt 3:1; silikagel). Produkt byl najímán v druhé frakci a odpařen na červený olej, čímž bylo získáno 4.69 g 1-(1-oxopropyl)-1'-bromferrocenu. To odpovídá 73% výtěžku.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.79 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.43 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.54 (vt,  $J = 2.0$  Hz, 2 H, fc), 4.83 (vt,  $J = 2.0$  Hz, 2 H, fc). Údaje odpovídají literatuře.<sup>45</sup>

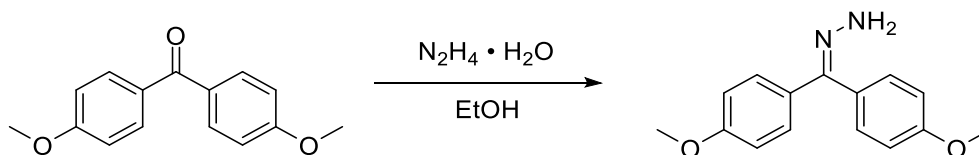
#### 4.3.3 Příprava 1-(1-thioxopropyl)-1'-bromferrocenu (2)



Do 250ml baňky s magnetickým míchadlem a vysekurované podle obecného postupu bylo naváženo Lawessonovo činidlo (5.91 g, 14.6 mmol; 1.0 ekv.). Soustava byla uvedena pod inertní dusíkovou atmosféru. Připravený 1-(1-oxopropyl)-1'-bromferrocen (4.69 g, 14.6 mmol; 1.0 ekv.) byl rozpuštěn v 70 ml suchého THF a přes septum vpraven do baňky s Lawessonovým činidlem. Směs byla zahřívána k refluxu do druhého dne. Druhý den byla směs ponechána vychladnout a odpařena na vakuové odparce. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (cyklohexan:dichlormethan 7:3; silikagel). Produkt byl najímán v první frakci a odpařen na temně růžový olej. Takto bylo získáno 3.61 g 1-(1-thioxopropyl)-1'-bromferrocenu, což odpovídá 73% výtěžku.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.13 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.37 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.73 (vt,  $J = 2.0$  Hz, 2H, fc), 5.06 (vt,  $J = 2.0$  Hz, 2 H, fc).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.62 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.38 (s,  $\text{CH}_3$ ), 42.30 (s,  $\text{CH}_2$ ), 55.61 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 70.33 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 71.87 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 72.86 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 76.22 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 78.39 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 134.10 (s,  $\text{C}=\text{S}$ ). HRMS (ESI) pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrFeS}$ : vypočteno 336.9343 [ $\text{M}^+$ ]; nalezeno 336.9341.

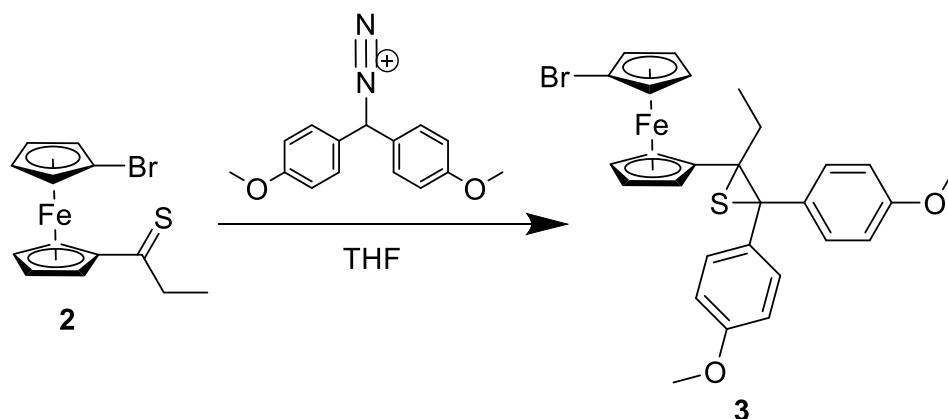
#### 4.3.4 Příprava bis(*p*-methoxyfenyl)methanohydrazonu



Do 100ml kapkové baňky opatřené magnetickým míchadlem a vysekurované dle obecného postupu byl odvážen bis(*p*-methoxy)benzofenon (3.5 g, 14.4 mmol; 1.0 ekv.). Po uvedení soustavy pod inertní dusíkovou atmosféru byl její obsah rozpuštěn v 20 ml absolutního ethanolu. Pomocí injekční stříkačky byl do baňky přidán roztok hydrazin hydrátu (7.0 ml, 14.4 mmol; 1.0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k refluxu do druhého dne. Poté byla ponechána vychladnout na laboratorní teplotu a odpařena na RVO. Pevný odparek byl rozpuštěn v 10 ml dichlormethanu a roztok byl extrahován 3x 15 ml destilované vody. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Následně byla směs zfiltrována přes skládaný filtr a odpařena na RVO na pevnou bílou látku. Takto bylo získáno 2.64 g produktu, což odpovídá výtěžku 71 %.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.89 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.34 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.81–6.87 (m, 2 H, Ph), 7.03–7.09 (m, 2 H, Ph), 7.22–7.27 (m, 2 H, Ph), 7.40–7.45 (m, 2 H, Ph). Údaje odpovídají literatuře.<sup>38</sup>

#### 4.3.5 Příprava 2-ethyl-2-(1'-bromferrocenyl)-3,3-bis(*p*-methoxyfenyl)thiiranu (3)

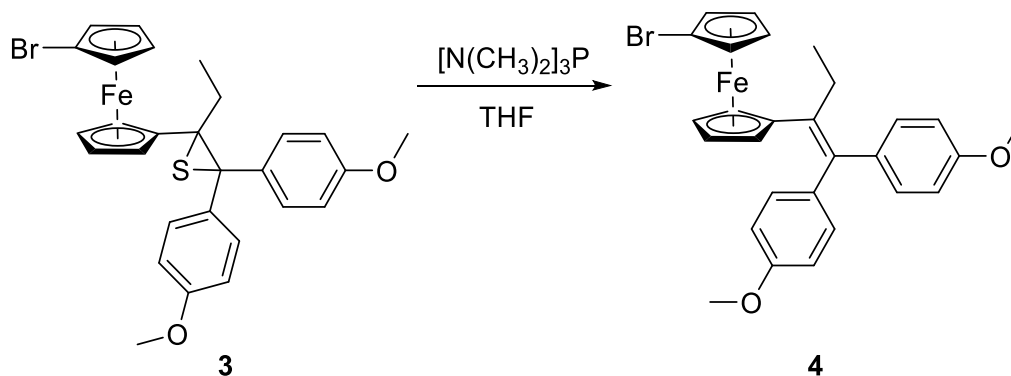


V 250ml kulaté baňce vysekurované dle obecného postupu a opatřené magnetickým míchadlem bylo pod inertní dusíkovou atmosférou smícháno DMSO (0.6 ml, 8.0 mmol; 1.33 ekv.) s 25 ml bezvodého THF. Směs byla chlazená v lázni z ethanolu a suchého ledu ( $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) po dobu 30 minut. V separátní vysekurované 50ml srdcové baňce s magnetickým míchadlem byl pod inertní dusíkovou atmosférou rozpuštěn oxalylchlorid (0.6 ml, 7.6 mmol; 1.26 ekv.) v 15 ml bezvodého THF. Připravená směs byla přikapána do první baňky a vzniklá reakční směs byla dále chlazená 45 minut. V separátní vysekurované 100ml trojhrdlé baňce s magnetickým míchadlem byl pod inertní dusíkovou atmosférou rozpuštěn bis(*p*-methoxyfenyl)methanonhydrazon (1.85 g, 7.2 mmol; 1.20 ekv.) v 40 ml bezvodého THF. K roztoku byl přikapán triethylamin (2.1 ml, 15.1 mmol; 2.52 ekv.). Připravená směs byla přikapána do první reakční baňky za zfialovění a zhoustnutí směsi. Vzniklá reakční směs byla chlazená na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 30 minut. Následně byl přidán připravený 1-(1-thioxopropyl)-1'-bromferrocen (2.02 g, 6.0 mmol; 1.00 ekv.) rozpuštěný v 15 ml bezvodého THF pod inertní dusíkovou atmosférou. Reakční směs byla ponechána v chladicí lázni pomalu zteplát do druhého dne. Následně byla reakční směs odpařena na RVO a získaný odparek byl přečištěn na chromatografické koloně (cyklohexan:dichlormethan 7:3, silikagel). Produkt byl obsažen v druhé frakci jejímž odpařením bylo získáno 2.79 g hnědo-červené pevné látky, což odpovídá výtěžku 82 %.

$^1\text{H NMR}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.10 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4\text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 (vdt,  $J = 2.8, 1.4\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.90 (vtd,  $J = 2.6, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.10 (vtd,  $J = 2.6, 1.4\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.13 (vtd,  $J = 2.6, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.19 (vtd,  $J = 2.5, 1.4\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.36 (vdt,  $J = 2.6, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.38 (vdt,  $J = 2.6, 1.4\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 4.46 (vtd,  $J = 2.6, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H, fc), 6.59–6.64 (m, 2 H, Ph),

6.74–6.79 (m, 2 H, Ph), 6.97–7.02 (m, 2 H, Ph), 7.34–7.39 (m, 2 H, Ph).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.82 (s,  $\text{CH}_3$ ), 30.44 (s,  $\text{CH}_2$ ), 55.09 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 55.13 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.22 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.07 (s, CS), 69.79 (s, CS), 70.56 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 70.76 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 70.91 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 71.23 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 71.50 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 72.64 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 92.81 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 112.65 (s,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na Ph), 113.02 (s,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na Ph), 130.21 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 131.40 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 134.53 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na Ph), 135.38 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na Ph), 136.90 (s,  $\text{C}^{\text{para}}$  na Ph). ESI+ MS:  $m/z = 585$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (ESI) pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{BrFeO}_2\text{S}$ : vypočteno 563.0337  $[\text{M}^+]$ ; nalezeno 536.0330.

#### 4.3.6 Příprava 1-[1-[bis(*p*-methoxyfenyl)methylen]propyl]-1'-bromferrocenu (4)

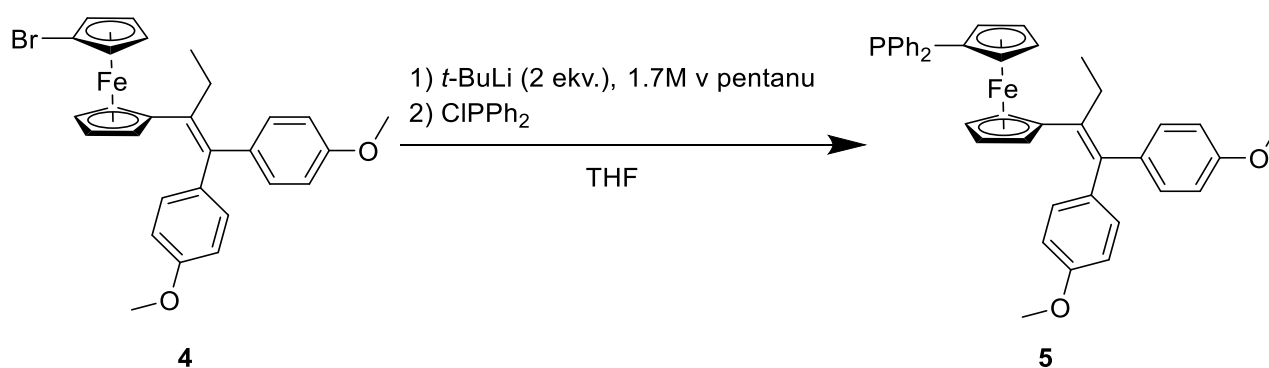


Do 250ml kulaté vysekurované baňky opatřené magnetickým míchadlem byl pod inertní dusíkovou atmosférou přidán roztok připraveného 2-ethyl-2-(1'-bromferrocenyl)-3,3-bis(*p*-methoxyfenyl)thiiranu (2.65 g, 4.7 mmol; 1.0 ekv.) v 15 ml bezvodého THF. Dále byl přikapán tris(dimethylamino)fosfin (1.0 ml, 5.6 mmol; 1.2 ekv.) a reakční směs byla zahřáta k refluxu. Po 2.5 hodinách bylo provedeno kontrolní TLC a reakce byla ukončena ochlazením reakční směsi na laboratorní teplotu a odpařením rozpouštědla na RVO. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (cyklohexan:dichlormethan 7:3, silikagel) a produkt byl najímán v druhé frakci. Po odpaření rozpouštědla na RVO bylo získáno 1.50 g tmavě oranžové olejovité látky, což odpovídá 60% výtěžku.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.93 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.05 (vt,  $J = 1.8$  Hz, 2 H, fc), 4.13 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.30 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 6.70 – 6.81 (m, 2H, Ph), 6.81–6.92 (m, 2 H, Ph), 6.92–7.02 (m, 2 H, Ph), 7.09–7.20 (m, 2 H, Ph).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.43 (s,  $\text{CH}_3$ ), 27.98 (s,  $\text{CH}_2$ ), 55.15 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.20 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 65.87 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 68.23 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{Br}$ ), 70.71 (s, CH na

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>Br), 71.23 (s, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 71.65 (s, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 89.24 (s, C<sup>ipso</sup> na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 113.57 (s, C<sup>meta</sup> na Ph), 113.65 (s, C<sup>meta</sup> na Ph), 130.38 (s, C<sup>ortho</sup> na Ph), 130.98 (s, C<sup>ortho</sup> na Ph), 135.52 (s, C=C), 137.15 (s, C<sup>ipso</sup> na Ph), 137.39 (s, C<sup>ipso</sup> na Ph), 138.43 (s, C=C), 157.96 (s, C<sup>para</sup> na Ph), 158.02 (s, C<sup>para</sup> na Ph). ESI+ MS:  $m/z = 553$  [M+Na]<sup>+</sup>. Elementární analýza pro C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>FeBr (531.26): vypočteno 63.30 % C, 5.12 % H, nalezeno 63.07 % C, 5.03 % H.

#### 4.3.7 Příprava 1-{1-[bis(*p*-methoxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocenu (5)



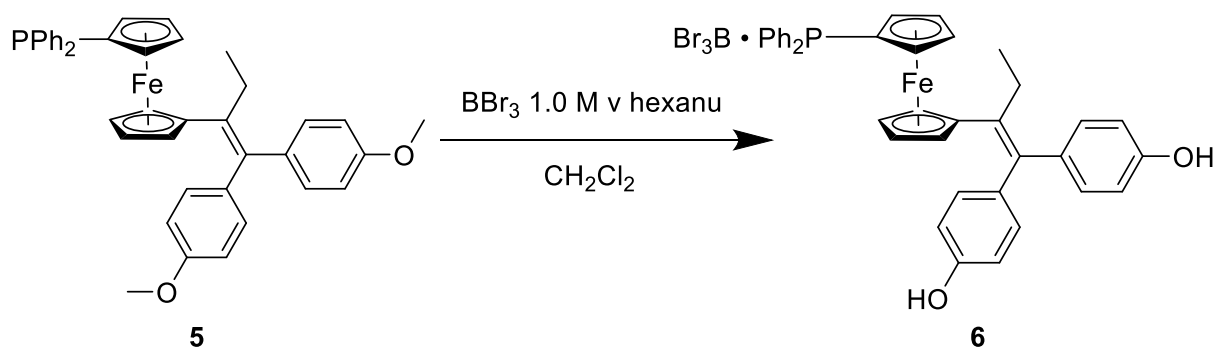
Připravený 1-{1-[bis(*p*-methoxyfenyl)methylen]propyl}-1'-bromferrocen (1.46 g, 2.75 mmol; 1.0 ekv.) byl pod inertní dusíkovou atmosférou rozpuštěn v 50 ml bezvodého diethyletheru a přenesen do vysekurované 250ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem a uvedené pod inertní dusíkovou atmosférou. Roztok byl chlazen v lázni ethanolu a suchého ledu (−78 °C) po dobu 20 minut. Následně byl přikapán 1.7M roztok *t*-BuLi (3.2 ml, 5.50 mmol; 2.0 ekv.) v pentanu a směs byla ponechána chladit 1 hodinu. Poté byl přikapán chlordinodifenylfosfin (0.6 ml, 3.30 mmol; 1.2 ekv.) a směs byla ponechána zteplat a za laboratorní teploty byla míchána do druhého dne. Reakční směs byla poté extrahována vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a solankou. Spojené vodné fáze byly extrahovány ethylacetátem a spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Získaná heterogenní směs byla přefiltrována přes skládaný filtr a kapalná fáze byla odpařena na vakuové rotační odparce na červenooranžový olej. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (cyklohexan:AcOEt 10:1, silikagel). Produkt byl najímán v oranžové frakci a po odpaření na RVO bylo získáno 1.66 g tmavě oranžového oleje, což odpovídá výtěžku 95 %.

<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3.83 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O), 3.86 (vt, *J* = 1.9 Hz, 2 H, fc), 3.95 (vt, *J* = 1.9 Hz, 2 H, fc), 4.03 (vt, *J* = 1.9 Hz, 2 H, fc), 4.34 (vt, *J* = 1.8 Hz, 2 H, fc),

6.74–6.78 (m, 2 H, Ph), 6.84–6.88 (m, 2 H, Ph), 6.94–6.97 (m, 2 H, Ph), 7.10–7.14 (m, 2 H, Ph), 7.27–7.39 (m, 10 H, PPh<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.62 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.39 (s, CH<sub>3</sub>), 27.98 (s, CH<sub>2</sub>), 55.17 (s, CH<sub>3</sub>O), 55.19 (s, CH<sub>3</sub>O), 69.14 (s, C<sup>ipso</sup> na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>P), 69.42 (s, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 70.28 (s, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 72.52 (d, *J* = 3.9 Hz, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>P), 73.73 (d, *J* = 14.5 Hz, CH na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>P), 88.32 (s, C<sup>ipso</sup> na C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>), 113.57 (s, C<sup>meta</sup> na Ph), 113.65 (s, C<sup>meta</sup> na Ph), 128.10 (d, *J* = 6.9 Hz, C<sup>ortho</sup> na PPh<sub>2</sub>), 128.45 (s, C<sup>para</sup> na PPh<sub>2</sub>), 130.50 (s, C<sup>ortho</sup> na Ph), 131.10 (s, C<sup>ortho</sup> na Ph), 133.47 (d, *J* = 19.3 Hz, C<sup>meta</sup> na PPh<sub>2</sub>), 136.14 (s, C=C), 137.16 (s, C<sup>ipso</sup> na Ph), 137.37 (s, C<sup>ipso</sup> na Ph), 137.89 (s, C=C), 139.04 (d, *J* = 9.6 Hz, C<sup>ipso</sup> na PPh<sub>2</sub>), 157.93 (s, C<sup>para</sup> na Ph), 157.97 (s, C<sup>para</sup> na Ph). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (161.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -17.1 (s). ESI+ MS: *m/z* = 637 [M]<sup>+</sup>. Elementární analýza pro C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>FeP (637.55): vypočteno 75.36 % C, 6.01 % H, nalezeno 75.46 % C, 5.84 % H.

#### 4.3.8 Příprava aduktu

##### 1-{1-[bis(*p*-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocen – bromid boritý (1:1) (6)

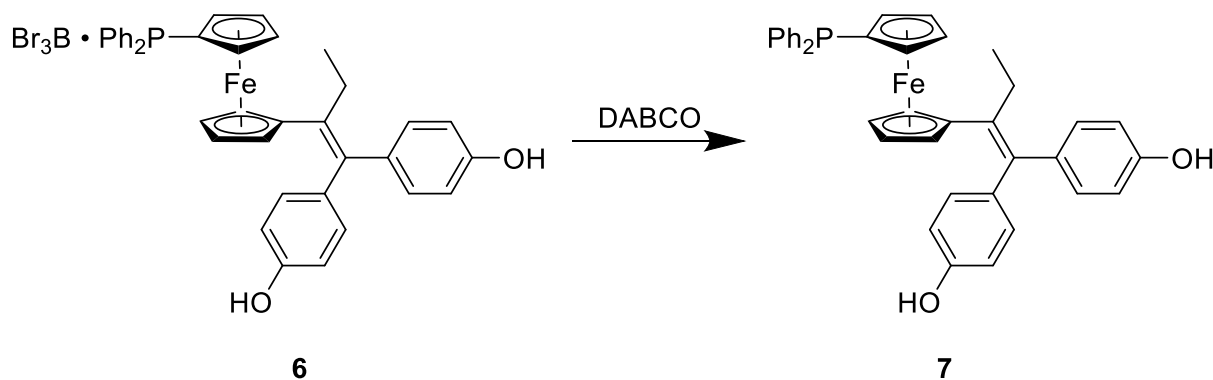


Připravený 1-{1-[bis(*p*-methoxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocen (1.42 g, 2.2 mmol; 1.0 ekv.) byl v předem vysekurované 100ml kulaté baňce pod inertní dusíkovou atmosférou rozpuštěn v 10 ml bezvodého dichlormethanu. Získaný roztok byl chlazen v lázni z ethanolu a suchého ledu (-78 °C) po dobu 10 minut. Následně byl přikapán 1.0M roztok bromidu boritého (6.6 ml, 6.6 mmol; 3.0 ekv.) v hexanu za ztmavnutí směsi. Reakční směs byla ponechána míchat za laboratorní teploty dalších 30 minut a poté byla reakce ukončena přidávkem ledové vody za stálého míchání. Vodná fáze byla následně extrahována 3x 10 ml dichlormethanu, spojené organické fáze byly extrahovány 30 ml nasyceného vodného roztoku thiosíranu sodného a 30 ml destilované vody. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým, heterogenní směs byla zfiltrována přes skládaný filtr a kapalná fáze byla odpařena na RVO. Odparek byl přečištěn

na chromatografické koloně (cyklohexan:AcOEt 1:1, silikagel). Produkt byl najímán v druhé frakci a po odpaření poskytl 1.61 g oranžovo-hnědého prášku, což odpovídá 85% výtěžku.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.91 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 (vt,  $J = 2.0$  Hz, 2 H, fc), 3.73 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.57 (vq,  $J = 1.7$  Hz, 2 H, fc), 4.73 (vq,  $J = 1.6$  Hz, 2 H, fc), 4.96 (s, OH), 6.64–6.67 (m, 2 H, Ph), 6.78–6.82 (m, 4 H, Ph), 7.01–7.05 (m, 2 H, Ph), 7.44–7.83 (m, 10 H,  $\text{PPh}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.18 (s,  $\text{CH}_3$ ), 30.97 (s,  $\text{CH}_2$ ), 60.45 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{P}$ ), 70.80 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 71.45 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 74.63 (t,  $J = 9.8$  Hz, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{P}$ ), 89.89 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 115.10 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 115.22 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 125.49 (s,  $\text{C}^{\text{para}}$  na Ph), 128.28 (d,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 130.46 (s,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na Ph), 131.08 (s,  $\text{C}^{\text{para}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 132.24 (d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 134.74 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 136.61 (s,  $\text{C}=\text{C}$ ), 136.83 (s,  $\text{C}=\text{C}$ ), 139.45 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na Ph).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (161.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (–5.59)–(–2.79) (m). ESI+ MS:  $m/z = 881$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRMS (ESI) pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{FeO}_2\text{PBBr}_3$ : vypočteno 878.9295  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; nalezeno 878.9299.

#### 4.3.9 Příprava 1-{1-[bis(*p*-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocenu (7)



Do vysekurované 50ml kapkové baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo odváženo DABCO (0.12 g; 1.2 mmol; 4.0 ekv.) a přidán připravený adukt 1-{1-[bis(*p*-hydroxyfenyl)methylen]propyl}-1'-(difenylfosfino)ferrocen –  $\text{BBr}_3$  (0.23 g, 0.3 mmol; 1.0 ekv.). Aparatura byla uvedena pod inertní dusíkovou atmosféru a bylo přidáno 15 ml bezvodého toluenu. Směs byla zahřívána v olejové lázni na 70 °C přes noc. Ráno byla směs ochlazena a přímo přenesena na chromatografickou kolonu (methanol:dichlormethan

1:50, silikagel). Byla najímána oranžová frakce a odpařena na pevnou látku. Takto bylo získáno 0.12 g oranžové pevné látky, což odpovídá 74% výtěžku.

$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 3.95 (vt,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.02 (vq,  $J = 1.9$  Hz, 2 H, fc), 4.34 (vt,  $J = 1.8$  Hz, 2 H, fc), 4.77 (d,  $J = 16.5$  Hz, 2 H, OH), 6.66–6.70 (m, 2H, Ph), 6.77–6.81 (m, 2H, Ph), 6.88–6.92 (m, 2H, Ph), 7.04–7.09 (m, 2H, Ph), 7.29 – 7.42 (m, 10 H,  $\text{PPh}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.36 (s,  $\text{CH}_3$ ), 27.96 (s,  $\text{CH}_2$ ), 69.40 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 69.63 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{P}$ ), 70.27 (s, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 72.48 (d,  $J = 3.8$  Hz, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{P}$ ), 73.73 (d,  $J = 14.5$  Hz, CH na  $\text{C}_5\text{H}_4\text{P}$ ), 88.23 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{C}_5\text{H}_4$ ), 115.03 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 115.14 (s,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na Ph), 125.31 (s,  $\text{C}^{\text{para}}$  na Ph), 128.10 (d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 130.27 (s,  $\text{C}^{\text{para}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 130.69 (s,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na Ph), 131.31 (s,  $\text{C}^{\text{ortho}}$  na Ph), 133.46 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $\text{C}^{\text{meta}}$  na  $\text{PPh}_2$ ), 136.29 (s,  $\text{C}=\text{C}$ ), 137.23 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na Ph), 137.47 (s,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na Ph), 137.68 (s,  $\text{C}=\text{C}$ ), 139.15 (d,  $J = 9.9$  Hz,  $\text{C}^{\text{ipso}}$  na  $\text{PPh}_2$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (161.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  – 17.1 (s). ESI+ MS:  $m/z = 609$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI) pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{FeO}_2\text{P}$ : vypočteno 609.1640  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; nalezeno 609.1642. Elementární analýza pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{FeO}_2\text{P}\cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (616.98): vypočteno 74.17 % C, 5.42 % H, nalezeno 73.98 % C, 5.85 % H.

## 5. Seznam použitých zkratek

AcOEt	ethylacetát
BrfcLi	1-lithio-1'-bromferrocen
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ER+	nádorové buňky pozitivní na estrogenový receptor
ER-	nádorové buňky negativní na estrogenový receptor
ER $\alpha$	estrogenový receptor $\alpha$
ER $\beta$	estrogenový receptor $\beta$
EtOH	ethanol
fc	ferrocen
fcBr <sub>2</sub>	1,1'-dibromferrocen
Fc-diOH	ferrocifenol (1,1-bis(4'-hydroxyfenyl)-2-ferrocenyl-but-1-en)
IC <sub>50</sub>	polovina maximální inhibiční koncentrace
MCF7	buněčná linie buněk rakoviny prsu, Michigan Cancer Foundation-7
MDA-MB231	buněčná linie epiteliálních buněk agresivní a invazivní rakoviny prsu
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -buthyllithium
Ph	fenyl
RVO	rotační vakuová odparka
SERMs	selektivní modulátory estrogenových receptorů
SSSR	Svaz sovětských socialistických republik
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -buthyllithium
THF	tetrahydrofuran

## 6. Seznam použité literatury

- (1) Kauffman, G. B. The Discovery of Ferrocene, the First Sandwich Compound. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 185. <https://doi.org/10.1021/ed060p185>.
- (2) Astruc, D. Why Is Ferrocene so Exceptional? *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 6–29. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600983>.
- (3) Kealy, T. J.; Pauson, P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040. <https://doi.org/10.1038/1681039b0>.
- (4) Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. The Structure of Iron bis-cyclopentadienyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125–2126. <https://doi.org/10.1021/ja01128a527>.
- (5) *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*; Štěpnička, P., Ed.; J. Wiley: Chichester, England ; Hoboken, NJ, 2008.
- (6) *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, 1st ed.; Togni, A., Hayashi, T., Eds.; Wiley, 1994. <https://doi.org/10.1002/9783527615599>.
- (7) Fouda, M. F. R.; Abd-Elzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. On the Medicinal Chemistry of Ferrocene. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 613–625. <https://doi.org/10.1002/aoc.1202>.
- (8) Patra, M.; Gasser, G. The Medicinal Chemistry of Ferrocene and Its Derivatives. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0066. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066>.
- (9) Singh, A.; Lumb, I.; Mehra, V.; Kumar, V. Ferrocene-Appended Pharmacophores: An Exciting Approach for Modulating the Biological Potential of Organic Scaffolds. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 2840–2860. <https://doi.org/10.1039/C8DT03440K>.
- (10) Peter, S.; Aderibigbe, B. A. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules* **2019**, *24*, 3604. <https://doi.org/10.3390/molecules24193604>.
- (11) Rancoule, C.; Guy, J.-B.; Vallard, A.; Ben Mrad, M.; Rehailia, A.; Magné, N. Les 50 ans du cisplatine. *Bull. Cancer* **2017**, *104*, 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.011>.
- (12) Tsang, R. Y.; Al-Fayea, T.; Au, H.-J. Cisplatin Overdose: Toxicities and Management. *Drug Safety* **2009**, *32*, 1109–1122. <https://doi.org/10.2165/11316640-000000000-00000>.
- (13) Pérez, W. I.; Soto, Y.; Ortíz, C.; Matta, J.; Meléndez, E. Ferrocenes as Potential Chemotherapeutic Drugs: Synthesis, Cytotoxic Activity, Reactive Oxygen Species

- Production and Micronucleus Assay. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 471–479.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.023>.
- (14) Wang, R.; Chen, H.; Yan, W.; Zheng, M.; Zhang, T.; Zhang, Y. Ferrocene-Containing Hybrids as Potential Anticancer Agents: Current Developments, Mechanisms of Action and Structure-Activity Relationships. *Eur. j. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112109.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112109>.
- (15) Raičević, V.; Radulović, N.; Sakač, M. Toward Selective Anticancer Agents: Ferrocene-Steroid Conjugates. *Eur. j. Inorg. Chem.* **2022**.  
<https://doi.org/10.1002/ejic.202100951>.
- (16) Fiorina, V. J.; Dubois, R. J.; Brynes, S. Ferrocenyl Polyamines as Agents for the Chemoimmunotherapy of Cancer. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 393–395.  
<https://doi.org/10.1021/jm00202a016>.
- (17) Ornelas, C. Application of Ferrocene and Its Derivatives in Cancer Research. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1973. <https://doi.org/10.1039/c1nj20172g>.
- (18) Osella, D.; Ferrali, M.; Zanello, P.; Laschi, F.; Fontani, M.; Nervi, C.; Cavigiolo, G. On the Mechanism of the Antitumor Activity of Ferrocenium Derivatives. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *306*, 42–48. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)00147-X).
- (19) Winterbourn, C. C. Toxicity of Iron and Hydrogen Peroxide: The Fenton Reaction. *Toxicol. Lett.* **1995**, *82–83*, 969–974. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03532-X](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03532-X).
- (20) Jaouen, G.; Vessières, A.; Top, S. Ferrocifen Type Anti Cancer Drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8802–8817. <https://doi.org/10.1039/C5CS00486A>.
- (21) Wani, W. A.; Jameel, E.; Baig, U.; Mumtazuddin, S.; Hun, L. T. Ferroquine and Its Derivatives: New Generation of Antimalarial Agents. *Eur. j. Med. Chem.* **2015**, *101*, 534–551. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.009>.
- (22) Adoke, Y.; Zoleko-Manego, R.; Ouoba, S.; Tiono, A. B.; Kaguthi, G.; Bonzela, J. E.; Duong, T. T.; Nahum, A.; Bouyou-Akotet, M.; Ogutu, B.; Ouedraogo, A.; Macintyre, F.; Jessel, A.; Laurijssens, B.; Cherkaoui-Rbati, M. H.; Cantalloube, C.; Marrast, A. C.; Bejuit, R.; White, D.; Wells, T. N. C.; Wartha, F.; Leroy, D.; Kibuuka, A.; Mombongo-Ngoma, G.; Ouattara, D.; Mugenya, I.; Phuc, B. Q.; Bohissou, F.; Mawili-Mboumba, D. P.; Olewe, F.; Soulama, I.; Tinto, H.; the FALCI Study Group; Ramharter, M.; Nahum, D.; Zohou, H.; Nzwili, I.; Ongecha, J. M.; Thompson, R.; Kiwalabye, J.; Diarra, A.; Coulibaly, A. S.; Bougouma, E. C.; Kargougou, D. G.; Tegneri, M.; Castin Vuillerme, C.; Djeriou, E.; Ansary, A. F. A Randomized, Double-Blind, Phase 2b Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a

- Single-Dose Regimen of Ferroquine with Artefenomel in Adults and Children with Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria. *Malar J* **2021**, *20*, 222. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03749-4>.
- (23) Riggs, B. L.; Hartmann, L. C. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med* **2003**, *348*, 618–629. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022219>.
- (24) Top, S.; Vessières, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclercq, G.; Provot, C.; Jaouen, G. Studies on Organometallic Selective Estrogen Receptor Modulators. (SERMs) Dual Activity in the Hydroxy-Ferrocifen Series. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *637–639*, 500–506. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(01\)00953-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(01)00953-6).
- (25) Hillard, E. A.; Vessières, A.; Top, S.; Pigeon, P.; Kowalski, K.; Huché, M.; Jaouen, G. Organometallic Diphenols: The Importance of the Organometallic Moiety on the Expression of a Cytotoxic Effect on Breast Cancer Cells. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1315–1326. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.10.041>.
- (26) Nguyen, A.; Top, S.; Vessières, A.; Pigeon, P.; Huché, M.; Hillard, E. A.; Jaouen, G. Organometallic Analogues of Tamoxifen: Effect of the Amino Side-Chain Replacement by a Carbonyl Ferrocenyl Moiety in Hydroxytamoxifen. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1219–1225. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.11.016>.
- (27) Hillard, E.; Vessières, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. Ferrocene-Mediated Proton-Coupled Electron Transfer in a Series of Ferrocifen-Type Breast-Cancer Drug Candidates. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 291–296. <https://doi.org/10.1002/ange.200502925>.
- (28) Vessières, A.; Top, S.; Pigeon, P.; Hillard, E.; Boubeker, L.; Spera, D.; Jaouen, G. Modification of the Estrogenic Properties of Diphenols by the Incorporation of Ferrocene. Generation of Antiproliferative Effects in Vitro. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3937–3940. <https://doi.org/10.1021/jm050251o>.
- (29) Nguyen, A.; Marsaud, V.; Bouclier, C.; Top, S.; Vessieres, A.; Pigeon, P.; Gref, R.; Legrand, P.; Jaouen, G.; Renoir, J.-M. Nanoparticles Loaded with Ferrocenyl Tamoxifen Derivatives for Breast Cancer Treatment. *Int. J. Pharm.* **2008**, *347*, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.06.033>.
- (30) Plazuk, D.; Top, S.; Vessières, A.; Plamont, M.-A.; Huché, M.; Zakrzewski, J.; Makal, A.; Woźniak, K.; Jaouen, G. Organometallic Cyclic Polyphenols Derived from 1,2-( $\alpha$ -Keto Tri or Tetra Methylene) Ferrocene Show Strong Antiproliferative Activity on

- Hormone-Independent Breast Cancer Cells. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7444.  
<https://doi.org/10.1039/c0dt00169d>.
- (31) Mirzadeh, N.; Reddy, T. S.; Bhargava, S. K. Advances in Diphosphine Ligand-Containing Gold Complexes as Anticancer Agents. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 388, 343–359. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.027>.
- (32) van Niekerk, A.; Chellan, P.; Mapolie, S. F. Heterometallic Multinuclear Complexes as Anti-Cancer Agents-An Overview of Recent Developments. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019, 3432–3455. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900375>.
- (33) Biancalana, L.; Gruchała, M.; Batchelor, L. K.; Błauż, A.; Monti, A.; Pampaloni, G.; Rychlik, B.; Dyson, P. J.; Marchetti, F. Conjugating Biotin to Ruthenium(II) Arene Units via Phosphine Ligand Functionalization. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 2020, 1061–1072. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900922>.
- (34) Massai, L.; Fernández-Gallardo, J.; Guerri, A.; Arcangeli, A.; Pillozzi, S.; Contel, M.; Messori, L. Design, Synthesis and Characterisation of New Chimeric Ruthenium( II )–Gold( I ) Complexes as Improved Cytotoxic Agents. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 11067–11076. <https://doi.org/10.1039/C5DT01614B>.
- (35) Vosáhlo, P.; Schulz, J.; Škoch, K.; Císařová, I.; Štěpnička, P. Synthesis and Characterisation of Palladium( II ) Complexes with Hybrid Phosphinoferrocene Ligands Bearing Additional O-Donor Substituents. *New J. Chem.* **2019**, 43, 4463–4470. <https://doi.org/10.1039/C9NJ00298G>.
- (36) Młostoń, G.; Hamera-Fałdyga, R.; Celeda, M.; Heimgartner, H. Efficient Synthesis of Ferrocifens and Other Ferrocenyl-Substituted Ethylenes via a ‘Sulfur Approach.’ *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4350–4356. <https://doi.org/10.1039/C8OB01022F>.
- (37) DIPHENYLDIAZOMETHANE. *Org. Synth.* **2008**, 85, 189.  
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.085.0189>.
- (38) Davis, P. J.; Harris, L.; Karim, A.; Thompson, A. L.; Gilpin, M.; Moloney, M. G.; Pound, M. J.; Thompson, C. Substituted Diaryldiazomethanes and Diazofluorenes: Structure, Reactivity and Stability. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1553–1556.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.01.116>.
- (39) Dong, T.-Y.; Ho, P.-H.; Chang, C.-K. Selective Monolithiation of 1,1-Dibromoferrocene Applied to the Synthesis of New Unsymmetrical 1,1-Disubstituted Ferrocenyl Ligands. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 421–424.  
<https://doi.org/10.1002/jccs.200000056>.

- (40) Busacca, C. A.; Milligan, J. A.; Rattanangkool, E.; Ramavarapu, C.; Chen, A.; Saha, A. K.; Li, Z.; Lee, H.; Geib, S. J.; Wang, G.; Senanayake, C. H.; Wipf, P. Synthesis of Phosphaguanidines by Hydrophosphination of Carbodiimides with Phosphine Boranes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9878–9887. <https://doi.org/10.1021/jo501841s>.
- (41) Spek, A. L. PLATON SQUEEZE: A Tool for the Calculation of the Disordered Solvent Contribution to the Calculated Structure Factors. *Acta Crystallogr. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 9–18. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024929>.
- (42) Top, S.; Dauer, B.; Vaissermann, J.; Jaouen, G. Facile Route to Ferrocifen, 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)]-1-(Phenyl-2-Ferrocenyl-but-1-Ene), First Organometallic Analogue of Tamoxifen, by the McMurry Reaction. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 355–361. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00086-7).
- (43) Casellato, U.; Aj, D.; Valle, G.; Corain, B.; Longato, B.; Graziani, R. Heteropolymetallic Complexes of 1,1-Bis(Diphenylphosphino) Ferrocene (Dppf). II. Crystal Structure of Dppf and NiCl<sub>2</sub>(Dppf). *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1988**, *18*, 583–590. <https://doi.org/10.1007/BF01161151>.
- (44) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- (45) McDonnell, J. J.; Pochopien, D. J. Paramagnetic Metallocenes. Oxidation of Ferrocenylketnes. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2092–2098. <https://doi.org/10.1021/jo00814a014>.