

I. Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocen i metalni karbonili

KUI – 4/2011
Prispjelo 15. travnja 2010.
Prihvaćeno 17. rujna 2010.

V. Rapić* i M. Čakić Semenčić

Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Pierottijeva 6, 10 000 Zagreb

Organometalna kemija istražuje spojeve koji sadrže vezu metal-ugljik. U ovomu literaturnom prikazu iz mnoštva molekula toga tipa izdvojeni su feroceni i metalni karbonili, karakterizirani vezama M-C (tipa σ , π i δ), koje se sastoje iz donacijske i povratno-donacijske komponente. Ferocen je aromatski "sendvič"-spoj s 18-elektronskom strukturom, koji se odlikuje velikom stabilnošću i reakcijama elektrofilne supstitucije. Zbog mogućnosti rotacije oko veze Cp-Fe-Cp, kao i mogućeg gubitka koplanarnosti Cp-prstenova riječ je o vrlo fleksibilnoj molekuli. To je posebno uočljivo u heteroanularno premoštenim sustavima – ferocenofanima – u kojima može nastupiti znatna "iskrivljenost" ferocenske jezgre.

Razvitak znanosti karakterizira stapanje disciplina koje su u 19. stoljeću bile razdvojene. Tako je na graničnom području organske i anorganske kemije nastala *organometalna kemija*, a u novije vrijeme spajanjem organometalne kemije i biologije (biokemije) razvila se *bioorganometalna kemija*. Drugim riječima, ta nova disciplina, koja u posljednjem desetljeću doživljava eksplozivni razvitak, proučava konjugate organometalnih spojeva i biomolekula (DNA, ugljikohidrati, steroidi, aminokiseline, peptidi...). Glavna istraživačka polja ovdje su terapija, bioanaliza (senzori), molekulska prepoznavanje, enzimi, toksikologija i okoliš. U ovomu kratkom prikazu navedeno je nekoliko primjera iz područja farmaceutike i bioanalitike (biosonde, genosenzori, imunotestovi...) uz osnovne podatke o ferocenskim konjugatima s aminokiselinama/peptidima i ugljikohidratima te o najvažnijem prirodnom bioorganometalnom spoju vitaminu B₁₂.

Ključne riječi: *Organometalna kemija, bioorganometalna kemija, metalni karbonili, ferocen, ferocenofan, farmaceutika, bioanalitika, ferocenski konjugati s aminokiselinama i ugljikohidratima*

Uvod

Za razliku od "starih znanosti", npr. astronomije i fizike, kemija je tek krajem 18. stoljeća postala egzaktna prirodna znanost. Dotadašnja tehnološka iskustva i nastojanja alkemičara imala su ponajprije utilitaristički, odnosno manufakturni karakter (obrada rude, iatrokemija, proizvodnja baruta, pokušaji pretvorbe metala u zlato...). Prvotna kemija (protokemija), koja se prakticirala u antičko vrijeme imala je uporište u Platonovoj i Aristotelovoj filozofiji. Srednjovjekovni istraživači morali su se pod prisilom duhovnih autoriteta stoljećima držati tih skolastičkih gledišta (elementi: vatra, zrak, voda, zemlja). Nakon jednako pogrešnih pokušaja redefiniranja kemijskih počela, kao paradigma uvodi se flogistonska odn. pneumatska kemija, koja vrijedi sve do 1789. Tada je veliki kemičar A. L. Lavoisier uveo definiciju elemenata koja vrijedi i danas, pa se te (i društvenim previranjima obilježene) godine dogodila svojevrsna kemijska revolucija.

Početak 19. stoljeća kemija je jedinstvena disciplina koju je Berzelius 1821. definirao kao "znanost o sastavu tvari i ponašanju jedne tvari prema drugoj". Nedugo potom kemija je podijeljena na organsku i anorgansku kemiju, pri čemu su u prvo područje uvršteni spojevi koji se javljaju u živoj

prirodi (biljke, životinje...), a anorganske tvari pripadaju mineralnom svijetu. Tada je vladalo uvjerenje da živi organizmi pomoću neke posebne "životne sile" (*vis vitalis*, Berzelius, 1806.) biosintetiziraju organske spojeve. No 1826. Wöhler je laboratorijskom pretvorbom anorganskoga amonijeva cijanata u mokraćevinu (organski spoj) poljuljao temelje te "vitalističke" teorije, pa je 1848. Gmelin organsku kemiju definirao kao "znanost koja proučava ugljikove spojeve". Tijekom 19. stoljeća ruše se čvrste granice između tih dvaju područja i ukazuje se potreba za izdvajanjem novih grana. Tako se definira fizikalna kemija (kao dodirno područje s fizikom), a biolozi koji se bave kemijskim promjenama u živoj stanici i organizmu uspostavljaju biokemiju te potom i srodnu molekularnu biologiju. Već u 18. stoljeću opisani su spojevi za koje je kasnije pokazano da imaju istodobno karakter organskih i anorganskih vrsta, no o počecima i razvitku te tzv. *organometalne kemije* bit će riječ u nastavku teksta. Otkrićem kvantne kemije, elektrona, ionske i kovalentne veze, hibridizacije i rezonancije te strukturne analize difrakcijom rendgenskih zraka tijekom 20. stoljeća započelo je novo razdoblje. Pod egidom tih otkrića poopćene su i ujedinjene kemijske spoznaje. Teško je predvidjeti točan smjer kojim će se kemija razvijati u novom mileniju, no može se pretpostaviti da će istraživanja biti usmjerena dodirnim područjima s biologijom i fizikom.^{1,2} Jedno od takovih novih područja je *bioorganometalna kemija*, koja proučava konjugate organometalnih

* Autor za korespondenciju: Prof. dr. sc. Vladimir Rapić
e-pošta: vrapić@pbf.hr

spojeva s biomolekulama. Ovaj članak je prvi dio pregleda o organometalnoj i bioorganometalnoj kemiji ferocena i srodnih metalnih karbonila. Taj prvi dio je kratak opći literaturni prikaz navedenih tema, a drugi će dio obuhvatiti pregled recentnih publikacija istraživačke skupine V. Rapića na području bioorganometalnih konjugata ferocenskih aminoskiselina i peptida.

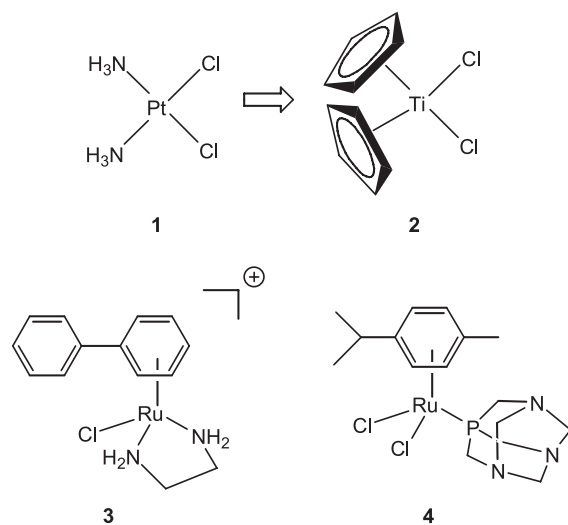
Organometalna kemija

Organometalni spojevi sadrže izravnu vezu ugljik-metal pa su tipični predstavnici te skupine Grignardovi reagensi (RMgX), ali ne npr. metalni karboksilati (RCOONa). Struktura mnogih organometalnih spojeva koje grade metali s- i p-orbitale razjašnjena je početkom 20. stoljeća. Pri tome metali Ia i IIa skupine grade ionske spojeve, a oni koji pripadaju IIIa-VIIa grupi spajaju se s organskim ostacima preko kovalentnih veza dajući hlapljive produkte. Najjednostavniji među njima (MR_n) sadrže n σ -kovalentnih veza metal-ugljik pri čemu je n tipična valencija metala, a $M = Zn, Cd, Hg, Pb...$ Organometalni spojevi f-bloka (prijelazni metali sadrže mnogo složenije veze (σ, π i δ). Njihova točna struktura određena je u novije vrijeme uz pomoć spektroskopskih postupaka (u otopini) i rendgenske analize (u čvrstom stanju). S druge strane usavršavanje navedenih identifikacijskih postupaka potaknulo je razvitak novih tipova sintetskih organometalnih spojeva, a i omogućilo određivanje strukture nekih složenih prirodnih spojeva toga tipa (npr. vitamin B₁₂).³⁻⁵

Otkrićem ferocena 1951. uz mogućnost potpune karakterizacije toga aromatskog "sendvič"-spoja nastupa novo razdoblje eksplozivnog razvitka *organometalne kemije*. Granice *organometalne kemije* od tada su proširene i u drugim smjerovima, a uz teorijski aspekt postignuti su i mnogi aplikabilni rezultati. Intuitivno, kemičari organometalne spojeve smatraju nestabilnima, odn. neotpornima na djelovanje zraka ili vode. Pojedini su tipovi zaista vrlo osjetljivi, pa su stabilni samo u bezvodnim uvjetima i atmosferi inertnoga plina. No mnogi od njih mogu se održati i u biološkim uvjetima, što je važan preduvjet za primjenu tih molekula u farmakologiji. Osim toga ti se spojevi rabe u katalizi (npr. Ziegler-Nattina polimerizacija), asimetričnoj sintezi, olefinskoj metatezi, itd.^{6 str.1167}

Premda karakterizirani u novije vrijeme, sintetski organometalni spojevi poznati su već stoljećima, a L.-C. Cadet de Gassicourt (1713–1799) može se smatrati ocem organometalne kemije. Njegov pripravak – "Cadetova dimeća tekućina" (1760) – tek je kasnije identificiran kao smjesa u kojoj prevladava kakodil-oksidi (Me_2As_2O), a brojni su se njegovi derivati početkom 20. stoljeća rabili kao terapeutici za sniženje razine hemoglobina. Pripravljani su brojni organometalni analozi anorganskih terapeutika, koji su gdjekada pokazali povoljnija medikacijska svojstva od izvornih spojeva. Poznato je da se anorganski kompleks cisplatin ($(NH_3)_2PtCl_2$ (**1**)) rabi kao antitumorski lijek, a zbog njegove znatne toksičnosti, stvaranja rezistencije i uskoga spektra djelovanja istražena je biološka aktivnost njegova organometalnog analoga ($(\eta^5-C_5H_5)_2TiCl_2$ (**2**)). Taj se spoj pokazao netoksičnim, ali utvrđeno je da ta molekula ima malu bioraspodivnost zbog brze hidrolize. Mnogo su bolji rezultati postignuti s (η^6 -aren)Ru(II)-kompleksima **3** i **4**. Spoj **3** po-

kazuje *in vivo* i *in vitro* izrazito antikancerogeno djelovanje uključivši i vrste stanica koje su rezistentne na cisplatin. Molekula **4** odlikuje se antimikrobnim svojstvima, a ti su rutenijevi kompleksi gotovo netoksični. (shema 1).^{7 str.4-8}



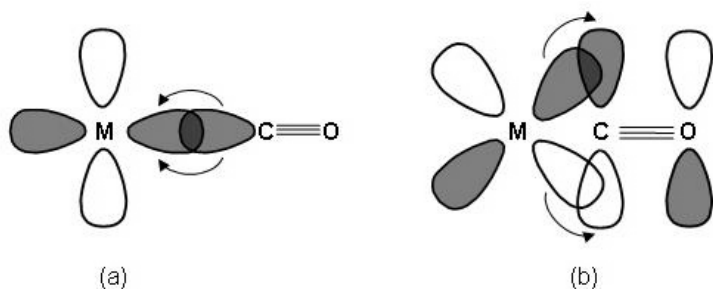
Shema 1 – Anorganski lijek cisplatin (**1**) i izvedeni organometalni analozi (**2–4**) s poboljšanom biološkom aktivnošću

S c h e m e 1 – Inorganic drug cisplatin (**1**) and the derived organometallic analogues (**2–4**) with improved biological activity

Na strukturu i svojstva organometalnih spojeva osim metala u velikoj mjeri utječu ligandi, pa su oni po fizikalnim svojstvima često sličniji organskim nego anorganskim spojevima. Najvažniji su ligandi ugljikov monoksid, alkili, fosfini, karbeni i areni. Vezivanjem metala d-bloka (Pt, Ni) s CO dobiveni su tijekom 19. stoljeća brojni karbonili. Oni su neobično važni i u današnjim istraživanjima jer se supstitucijom toga liganda može dobiti mnoštvo novih tipova spojeva. Veza u spomenutim organometalnim spojevima je mnogo složenija nego u strukturama s metalima glavnih skupina karakteriziranim σ -vezom. Pri tome je vrlo zanimljiva kombinacija σ - i π -veze, koju ćemo ilustrirati na primjeru karbonila. Pri tome CO s jedne strane djeluje kao donor svojega neveznog elektronskog para (Lewisova baza) u prazne d-orbitale metala, a s druge strane prima u svoju protuveznu orbitalu (Lewisova π -kiselina) elektrone iz popunjenih metalnih d-orbitala. Drugim riječima, ta se veza sastoji od π -komponente (nastale doniranjem s liganda) i π -veze (stvorene povratnim doniranjem s metala). Budući da je CO slab nukleofil, σ -vezu bi se moglo smatrati slabijom komponentom. No d-metalni karbonili su vrlo stabilni, što upućuje na snažno π -povratno doniranje. Ukupni učinak jest sinergistički: povratno π -doniranje s metala povišuje elektronsku gustoću na CO čime se povećava sposobnost liganda u ostvarivanju σ -veze (sl. 1).^{4 str.532,5 str.20}

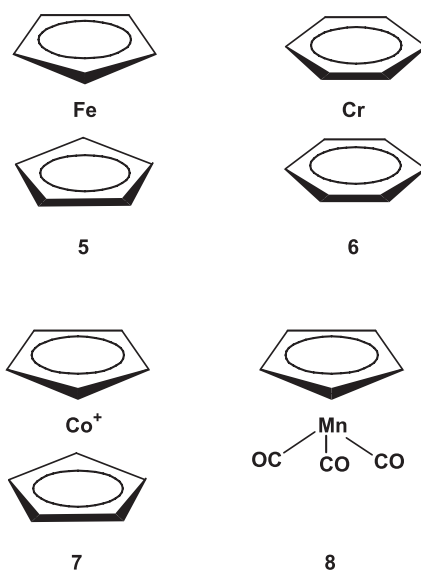
Opisani segmenti te zanimljive veze mogu se uočiti iz sljedećih pridonosećih rezonancijskih struktura: $L_nM-C\equiv O \leftrightarrow L_nM=C=O$.

Metalni kompleksi arena (metalloceni) počeli su se intenzivno istraživati nakon otkrića njihova najvažnijeg predstavnika – ferocena (Kealy, Pauson, 1951.), u kojem se javlja novi tip veze Fe-Cp čiji je opis okrunjen Nobelovom nagradom



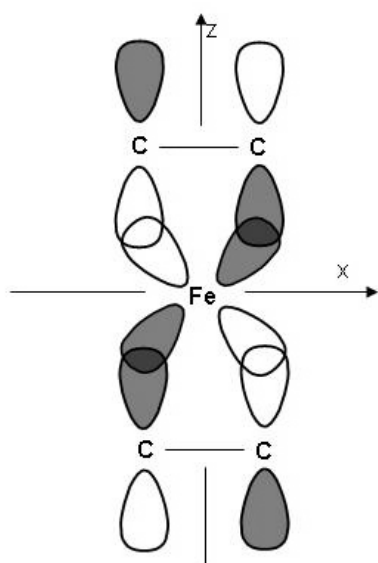
Slika 1 – Veza u metalnim karbonilima: (a) doniranje iz HOMO liganda u prazne d-orbitale M (π -veza), (b) povratno doniranje iz popunjenih d-orbitala M u LUMO liganda (π -veza)

Fig. 1 – Bonding in the metal carbonyls: (a) donation from ligand HOMO to vacant M d-orbitals (π -bond), (b) back-donation from the filled M d-orbitals in the ligand LUMO (π -bond)



Shema 2 – Sendvič-spojivi: ferocen (5), dibenzenkrom (6), kobaltocen (7) i polusendvič cimantren (8)

Scheme 2 – Sandwich-compounds: ferrocene (5), dibenzenechromium (6), cobaltocene (7) and half-sandwich cymantrene (8)



Slika 2 – Preklapanje jednoga od e_1 -tipova d-orbitala (d_{xz}) Fe s e_1 -tipom π -orbitala Cp uz nastajanje delokalizirane veze Fe-Cp (prikazano u ravnini xz)

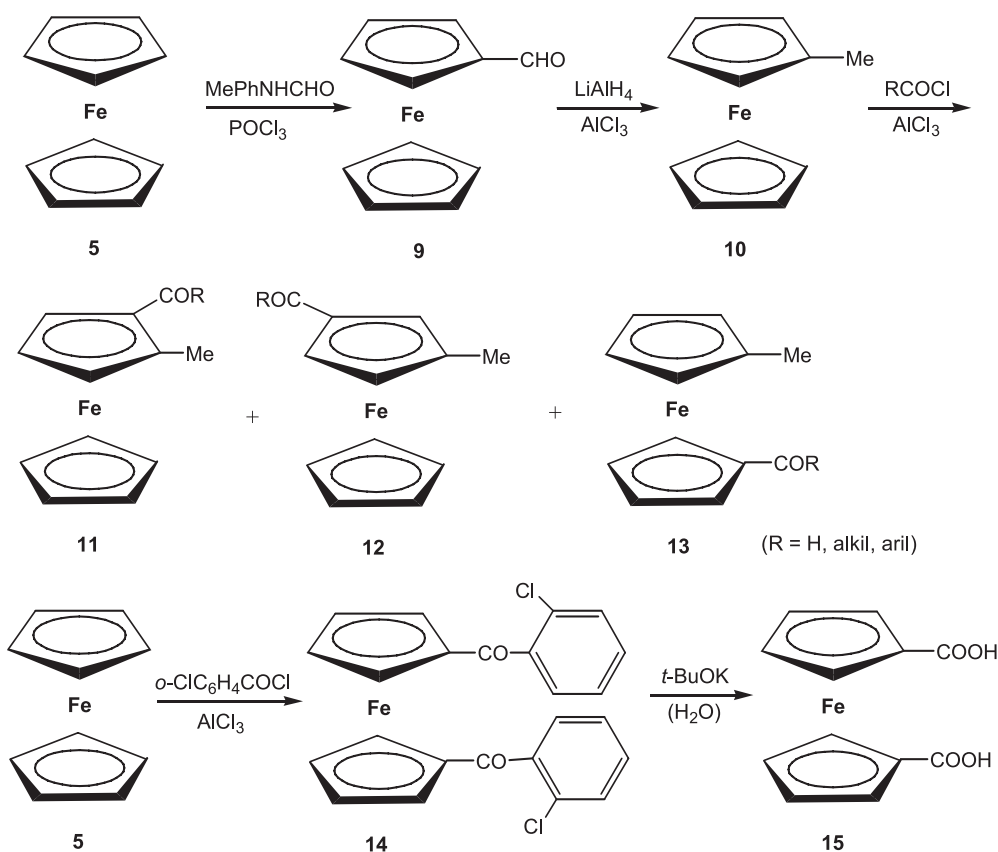
Fig. 2 – Overlapping of the e_1 -type d-orbitals (d_{xz}) Fe with an e_1 -type π -orbital Cp to give delocalized Fe-Cp bond (shown in xz plane)

(Fischer i Wilkinson, 1973.). U ferocenu je formalno stabilni 6π -elektronski ciklopentadienilni anion (Cp^-) vezan za željezov(II) ion. Smatra se da je riječ o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi atomi liganada, pa se kompleks može označiti kao $(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Fe}$ (5). U vezi sudjeluje ukupno 18 elektrona (po 6 iz Cp i 6 iz Fe); taj je "magični broj" svojstven za strukturu plemenitoga plina, što ukazuje na stabilnost ferocena. Skupinu pentahapto- $(\eta^5)\text{C}_5\text{H}_5^-$ valja promatrati istodobno kao donor elektrona njegovih popunjenih a_1 (σ -veza) i e_1 (π -veza) molekularskih orbitala i kao akceptor elektrona iz d_{xy} i $d_{x^2-y^2}$ željezovih e_2 -orbitala (δ -povratno doniranje). U toj su delokaliziranoj vezi najvažnija međudjelovanja koja pridonose dominantnim veznim (e_{1g}) i protuveznim (e_{1g}^*) orbitalama. Najjače međudjelovanje zbog izvrsnog preklapanja orbitala metala i Cp jest ono između e_1 -tipa d-orbitale (d_{xy} , d_{yz}) metala s e_1 -tipom π -orbitala Cp (slika 2).^{4 str.542,6 str.687}

Valja naglasiti da se Cp-ligandi u ferocenu ponašaju kao da su zadržali 6π -elektronsku strukturu, a na taj se način tumači "superaromatičnost" toga kompleksa u smislu stabilnosti i reakcijâ elektrofilne supstitucije. Više ili manje izraženu aromatsku stabilnost odn. reaktivnost pokazuje i niz metalocena, primjerice $(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)_2\text{Cr}$ (6), $(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Co}^+$ (7) kao i "polusendvič" $(\eta^5\text{-Cp})\text{Mn}(\text{CO})_3$ (8) (shema 2).^{6 str.684,7–10}

U prva tri desetljeća nakon otkrića ferocena izvedene su brojne elektrofilne supstitucije.^{9–11} U usporedbi s benzenom utvrđena je veća reaktivnost, pri čemu su limitirajući faktori sklonost protoniranju i reakcijama s Lewisovim kiselinama te (reverzibilnoj) oksidaciji željeza u fericenijev ion. Nekoliko primjera dobivanja supstitucijskih produkata (9, 14) i njihovih pretvorbi (10–13, 15) pokazano je na shemi 3. Disupstitucija derivatâ s aktivirajućom skupinom (npr. metil) odvija se u položajima 2- (α -, 11), 3- (β -, 12) (homoanularna supstitucija) i 1'- (heteroanularna supstitucija, 13). Pri tome položajna reaktivnost (site reactivity) ovisi o steričkim i elektronskim svojstvima već prisutnoga supstituenta, kao i disupstituirajuće skupine pa aciliranjem metilferocena nastaje 20 – 30 % α -, 40 – 50 % β - i 20 – 25 % hetero-produkta. Voluminozne alkilne skupine smanjuju, a maleni snažni elektron-donorski supstituenti povećavaju reaktivnost α -položaja. Deaktivirajuće skupine (npr. acetil, aroil) rezultiraju gotovo isključivo hetero-disupstitucijom u visokom iskorištenju (npr., 14).^{12–19}

Iz sheme 3 vidljivo je da heteroanularna disupstitucija rezultira samo jednim pozicijskim izomerom što se može rastumačiti vrlo niskom energijskom barijerom pri rotaciji oko osi Cp (centroid)-Fe-Cp (centroid). Pri tome su granične konformacije D_{5h} -zvjezdasti (5a) i D_{5d} -simetrični zasjenjeni oblik (5b). No u pogodno supstituiranim ferocenskim derivatima postoje preferentni konformeri karakterizirani torzijskim kutom ($\omega = 0 - 180^\circ$), kutom iskrivljenosti ($\Theta \approx 0 - 20^\circ$) i kutom izvijenosti ($\beta \approx 5 - 30^\circ$), što znači da su metalo-



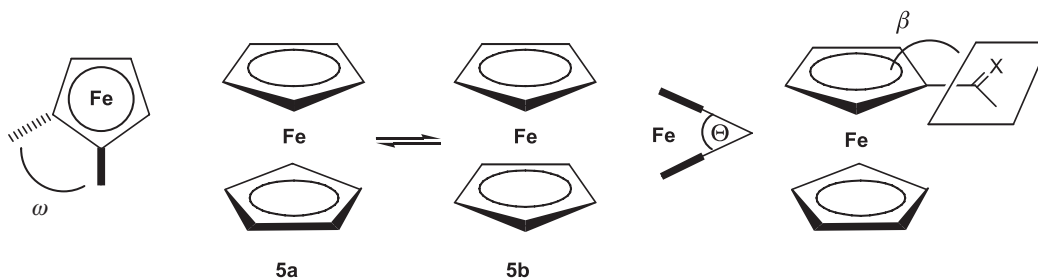
S h e m a 3 – Priprava i pretvorbe supstitucijskih produkata ferocena: aktivirajući supstituent u **10** usmjerava disupstituciju u položaje 2-(α), 3-(β) i 1'-(hetero), a disupstitucija ferocena **5** deaktivirajućim aroilnim skupinama daje 1,1'-produkte

S c h e m e 3 – Synthesis and transformations of ferrocene substitution products: activating substituent in **10** directs disubstitution in 2-(α), 3-(β) and 1'-(hetero) position, and by deactivating aroil groups disubstitution of **5** gives 1,1'-derivatives

ceni vrlo fleksibilne molekule (slika 3). U otopini i plinovitoj fazi postoji ravnoteža između sviju konformacija, a rendgenskim određivanjem strukture ferocena pokazano je da u kristalu prevladava antiprizmatski oblik **5a**, karakteriziran diedarskim kutovima $\omega = 36^\circ$ i $\Theta = 0^\circ$, dočim udaljenost Cp-Cp' iznosi $\approx 3,3 \text{ \AA}$.^{9 str.29,20,21}

Ferocenofani su molekule u kojima su ciklopentadienski prstenovi ferocena spojeni atomskim ili molekulskim mostovima s različitim brojem članova (**16**, $n = 1, 2, 3, \dots$). Za razliku od ferocena u ferocenofanima ne postoji "slobodna" rotacija Cp-prstenova, a ovisno o duljini i zasićenosti

mostova te njegovim članovima (C, heteroatomi, metali) javljaju se konformeri karakterizirani različitim diedarskim kutovima (ω , Θ , β). Prvi spojevi toga tipa pripremljeni su već šezdesetih godina prošloga stoljeća, a do danas je istražena struktura i primjena velikog broja ferocenofana. O važnosti tih spojeva govore i pregledni radovi objavljeni kroz proteklih pedesetak godina.^{22–24} Nomenklatura je jednostavna: generičko ime jest $[n]$ ferocenofan, pa se **16** ($n = 4$, X = CH₂) imenuje kao [4]ferocenofan, **17** je 1,1-dimetilsila[1]ferocenofan, a **18** 1,1,2,2-tetrametil[2]ferocenofan. Spojevi s više premoštenja su $[m]$ ferocenofani, pa je ime derivata **23** [4][4][4][4]ferocenofan.²⁴ [1]Ferocenofani s jednim uglji-



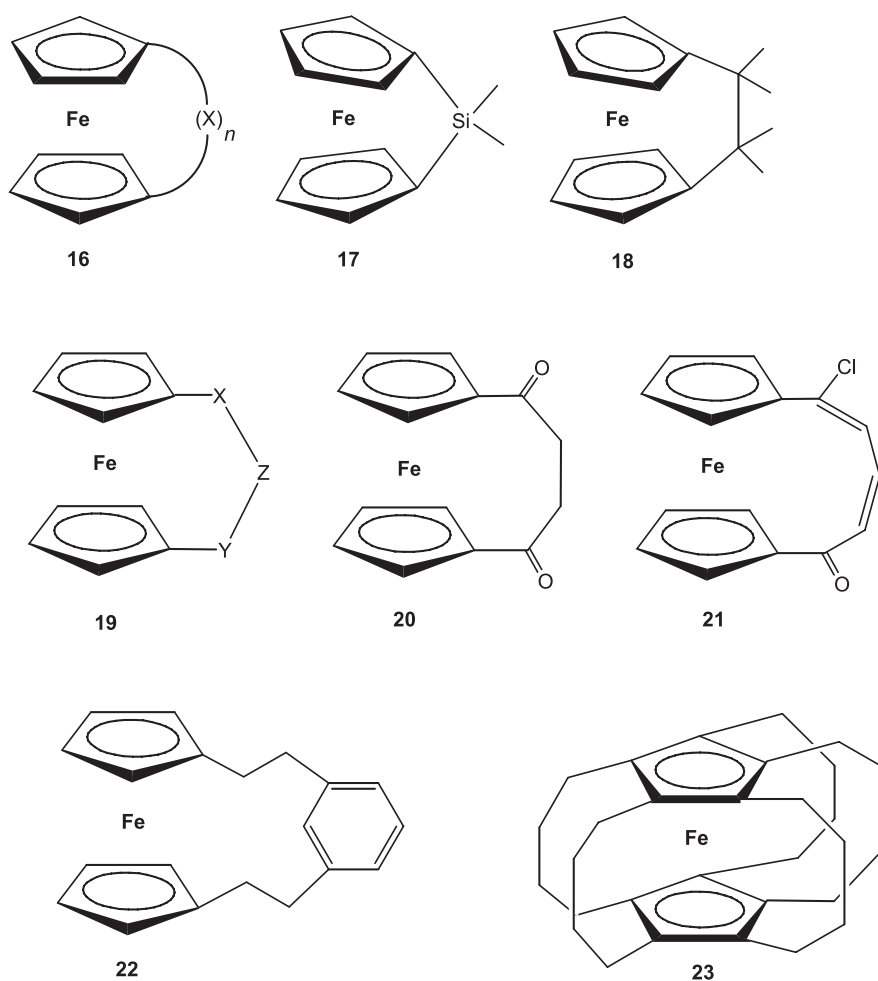
S l i k a 3 – Fleksibilnost ferocenske molekule i njezinih derivata: rotacija oko osi Cp-Fe-Cp karakterizirana kutem ω i odgovarajuće granične konformacije **5a** i **5b** te odstupanje od koplanarnosti Cp-jezgara (Θ) i od planarnosti konjugiranih sustava Cp-CR=X (β)

F i g. 3 – Flexibility of ferrocene molecule and its derivatives: rotation around Cp-Fe-Cp axis characterized by torsion angle ω and the corresponding borderline conformations **5a** and **5b**; deviation from coplanarity of Cp moieties (tilt angle Θ) and from planarity of conjugated systems Cp-CR=X (twist angle β)

kovim atomom do danas nisu pripremljeni jer bi u njima znatna iskrivljenost ciklopentadienskih prstenova (veliki Θ) bila uzrokom vrlo nestabilne konformacije. No postoje brojni primjeri spojeva premoštenih s po jednim heteroatomom (O, S, Si, Ge...), pri čemu zbog većega atomskog radijusa u njima ne nastupa prevelika iskrivljenost Cp-prstenova.^{25–28} Na osnovi rendgenskih mjerenja izračunat je za spoj **17** $\Theta = 21^\circ$.^{29,30} Zbog razmjerno male duljine mosta u [2]ferocenofanima javlja se isto znatna napetost, a kristalografski podaci za **18** su: $\Theta = 24^\circ$ i $\omega = 26^\circ$ uz približavanje C_1 i C_1' ciklopentadienskih prstenova (2,70 Å), ali bez povećanja duljine vezâ u mostu.^{31–33} [3]Ferocenofani odlikuju se strukturnom fleksibilnošću i najstabilniji su u tom razredu spojeva. Npr. u spoju **19** (X = Z = CH₂, Y = C=O) nađeno je u čvrstom stanju neznatno odstupanje od prizmatske konformacije ($\omega = 8,8^\circ$) uz malu iskrivljenost ($\Theta = 12^\circ$). Udaljenost C_1 i C_1' Cp-atoma jest 3,1 Å. Uz spojeve s ugljikovim mostom pripremljeni su i brojni metala[3]ferocenofani (**19**; X = Y = O, S, Se, Te..., Z = Zr, V, Pd.^{34–36} [4]Ferocenofani (npr. **20** ili njegov buta-1,3-dienski analog) su karakterizirani kristalografski torzijskim kutom $\omega \approx 44^\circ$ i iskrivljenošću $\Theta \approx 9^\circ$.³⁷ Produljenje mosta na pet ili više članova rezultira fleksibilnim molekulama, pri čemu su Cp-prstenovi npr. spoja **22** neznatno iskrivljeni ($\Theta = 9^\circ$) a glavna napetost proizlazi iz prizmatske (zasjenjene) konformacije ($\omega = 0^\circ$).³⁸ U spojevima s dugačkim mostom koji sa-

drži konjugirane dvostruke veze moguća je rezonancijska stabilizacija s Cp-prstenovima (npr. **21**).³² Osim teorijskog interesa (ponajprije u smislu opisane konformacijske analize) spomenimo da se ferocenofani primjenjuju kao templati za pripremu novih materijala. Pri tome posebno treba istaknuti mogućnost uporabe napetih metala[1]- i metala[2]ferocenofana kao monomera za sintezu polimera s prijelaznim metalima u okosnici (uz termičko otvaranje premoštenja).^{39–42}

U ovom kratkom pregledu dotaknuti su samo najvažniji teorijski aspekti ferocenske problematike. Osim opisanoga valja napomenuti da se, zahvaljujući sendvič-strukturi, ta molekula odlikuje i posebnom stereokemijom odn. kiroptičkim svojstvima^{43–46,47} str.173 koja će biti obuhvaćena u autorskom pregledu spomenutom u uvodnom dijelu. Ferocenski derivati se (u dobroj mjeri kao analozi bioaktivnih benzenoidnih molekula) primjenjuju u biokemiji, mikrobiologiji i medicini.^{48–57} Osim toga važno je spomenuti (kiralne) mono-, bi-...polidentatne fosfinske, sumporove, sele-nijeve i aza-ferocenske ligande koji se rabe u homogenoj katalizi (asimetričnoj sintezi).⁴⁷ str.3i105,58,59 Ferocenski derivati nalaze primjenu i u znanosti o materijalima (kompleksi s prijenosom naboja, termotropni tekući kristali, ferocenski polimeri i dendrimeri, elektro-optički materijali, ferocenski senzori itd.).⁴⁷ str.433,59 S povijesnog aspekta treba spomenuti



Shema 4 – [n]Ferocenofani (**16**), [1]- (**17**), [2]- (**18**), [3]- (**19**), [4]- (**20**), [5]- (**21**), [7]ferocenofan (**22**) i [4]⁴ferocenofan (**23**)

Scheme 4 – [n]Ferrocenophanes (**16**), [1]- (**17**), [2]- (**18**), [3]- (**19**), [4]- (**20**), [5]- (**21**), [7]ferrocenophane (**22**), and [4]⁴ferrocenophane (**23**)

posebni broj časopisa *J. Organometal. Chem.* izdan 2001. u povodu pedesete obljetnice otkrića ferocena. Ovdje nailazimo na zanimljiva sjećanja *E. O. Fischera*,⁶⁰ *F. A. Cottona*⁶¹ i drugih znanstvenika koji su sudjelovali u otkriću odn. pionirskim istraživanjima ferocenske kemije.

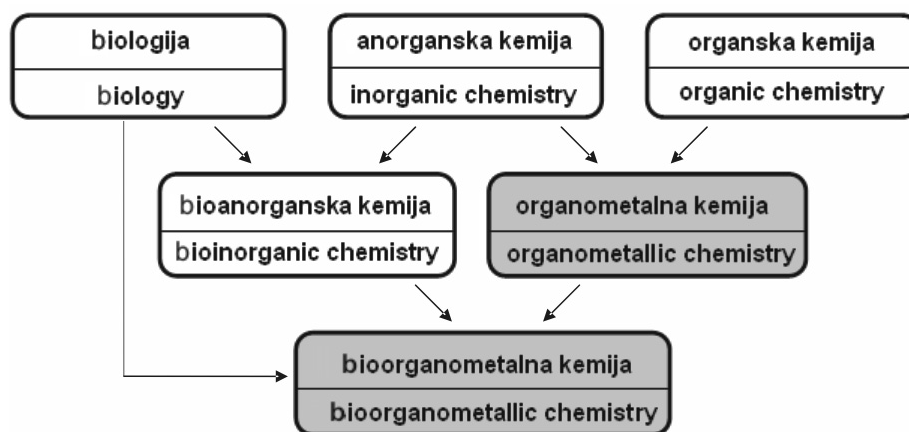
Bioorganometalna kemija

Kao što je naglašeno u uvodu, utemeljenje *bioorganometalne kemije* iskazuje logičan korak u suvremenom trendu razvitka disciplinâ na granici kemije i biologije. Općenito, u današnje se vrijeme stapaju klasične kemijske i srodne discipline, a iz slike 4 može se razabrati kronologija tih pomaka. Prije četvrt stoljeća bioorganometalna kemija opisivala je organometalne spojeve s biološkom funkcijom odn. njihove pretvorbe u živim organizmima. Daljnjem razvitku bioorganometalne kemije prethodio je dvosmjerni proces: s jedne su strane organometalni kemičari otkrili mnoge organometalne spojeve stabilne u fiziološkim uvjetima, a s druge su strane biolozi i biokemičari prepoznali važnost i potencijalnu biološku aktivnost tih spojeva.⁶² Na granici biokemije i organometalne kemije nastalo je prije dvadesetak godina novo znanstveno područje bioorganometalna kemija danas definirano kao disciplina koja proučava konjugate organometalnih spojeva i biomolekula. Valja spomenuti da je 2002. u Parizu održan Prvi međunarodni simpozij o bioorganometalnoj kemiji (1. ISBOMC), čime je i formalno usvojeno to novo područje. (Od tada se takvi simpoziji održavaju bialno). Tijekom posljednjeg desetljeća pripravljeno je i proučeno mnoštvo bioorganometalnih spojeva, od kojih su najvažniji sintetski (neprirodni) produkti i njihova primjena shematski prikazana na slici 5, na kojoj je navedeno i nekoliko prirodnih konjugata. Glavna istraživačka područja u toj disciplini vidljiva su iz slike 6.

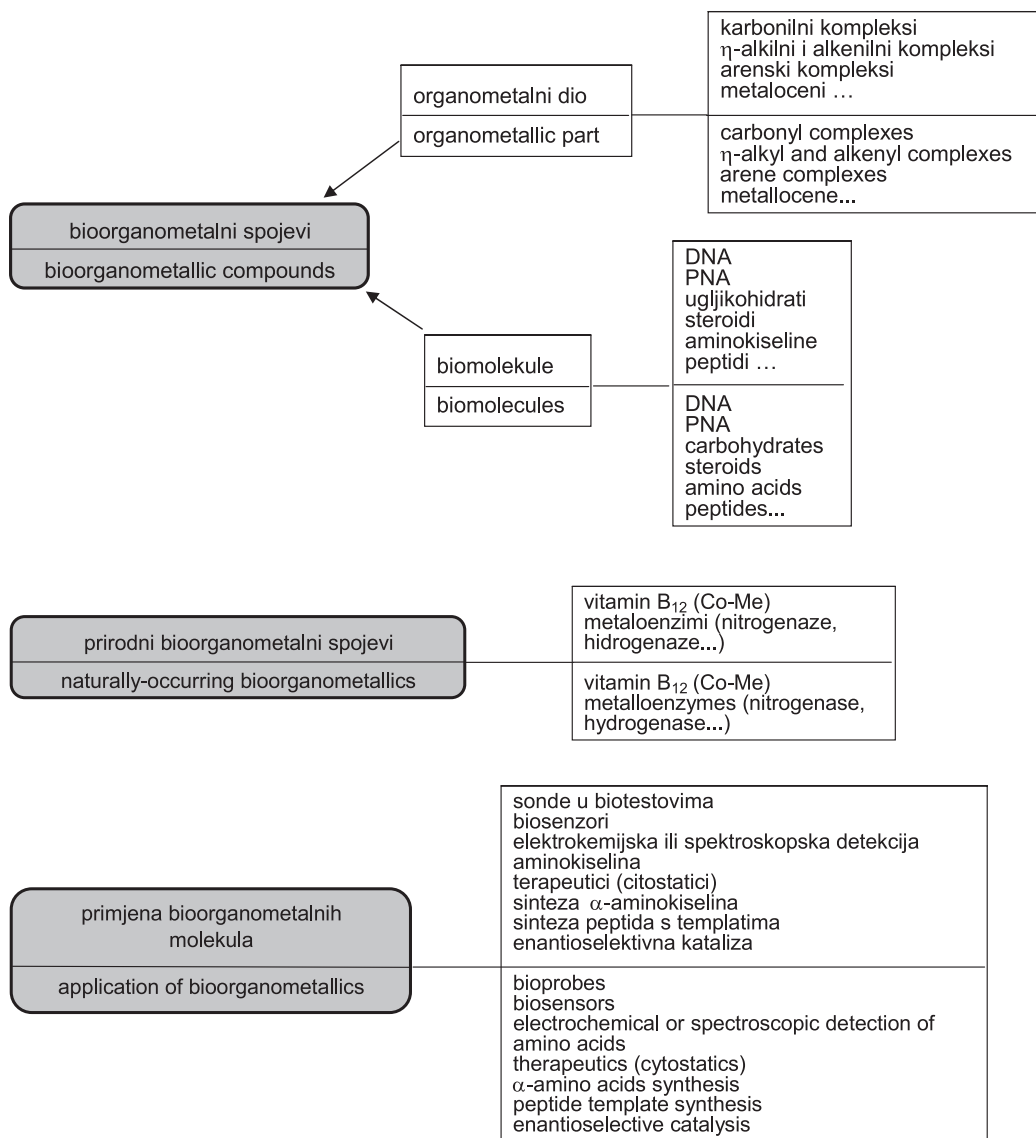
Intencija ovoga kratkog pregleda nije rasprava o svima bioorganometalnim spojevima (prikazanim na sl. 5) koji su iscrpno obrađeni u nekoliko recentnih monografija^{7,63–66} i više revijskih prikaza.^{62,67–78} Važnost i eksplozivni razvitak toga područja bit će ilustriran na nekoliko zanimljivih primjera iz područja farmaceutike i bioanalitike (biosonde, genosenzori, imunotestovi...), uz osnovne podatke o ferocenskim aminokiselinama/peptidima, konjugatima ferocena s ugljikohidratima i o najvažnijem prirodnom bioorganometalnom spoju – vitaminu B₁₂.

Sličan pomak u smislu poboljšanja farmakoloških svojstava od anorganskih k organometalnim pripravcima (v. shemu 1) valja uočiti i pri obilježavanju poznatih bioliganada organometalnom komponentom. Pri tome je vrlo pogodno uvođenje ferocena, a povećana se bioaktivnost pripisuje nastajanju oksidiranih (ferocenijevih) vrsta u blizini aktivnoga centra.^{48,79–81} Tako je pripravljena bioorganometalna molekula hidroksiferocifen **25** kao analog antikancerogena tamoksifena (odn. njegova aktivnog metabolita hidroksitamoksifena **24**). Zamjena fenila u **24** ferocenilom uz produljenje alifatske poveznice bočnoga lanca ($n = 2–4$) uzrokuje postupan porast lipofilnosti, a time i povećanje antiproliferativnih svojstava izvedenih bioorganometalnih spojeva.^{82–84} Zbog široke rasprostranjenosti malarije i velike prilagodljivosti njezina uzročnika (parazit *Plasmodium falciparum*) postojećim antimalaricima postoji velika potreba za novim preparatima. Tako su umjesto klorokina **26**, na koji su ti paraziti rezistentni, pripravljene njegovi bioorganometalni derivati **27** i **28**. Klinička su istraživanja pokazala da je rodijev kompleks **28** slične aktivnosti kao klorokin, a ferokin **27** je još djelotvorniji. Rezistencija na te pripravke nije primijećena (shema 5).^{85–87}

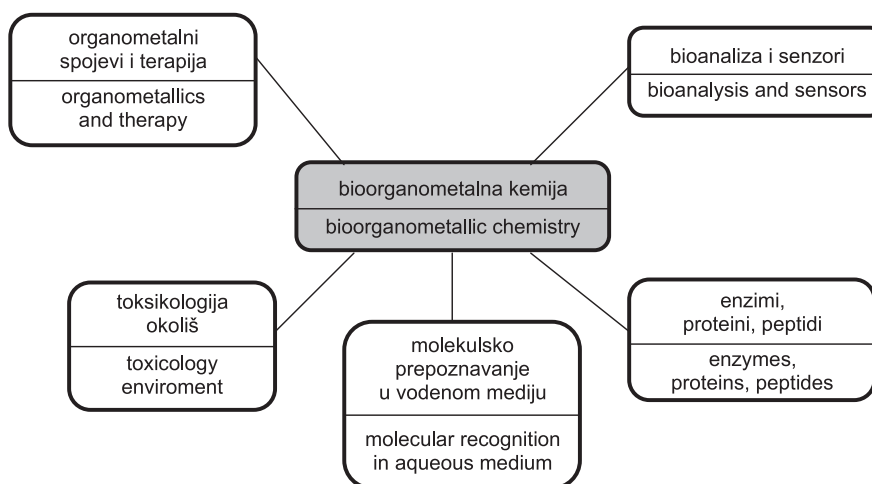
Kao što je poznato, biosonde (bioelementi) su funkcionalizirane molekule koje uz pomoć odgovarajućeg uređaja biosenzora (= bioelement + pretvornik) daju informacije o biološkim sustavima na osnovi molekuskog prepoznavanja. Ključni dio takvih molekula jest odzivna komponenta, koja je u slučaju bioorganometalnih konjugata organometalni dio koji se može identificirati s pomoću svojstvenoga FT-IR ili elektrokemijskog signala. Zahvaljujući elektroformnim svojstvima ferocena, njegovi se konjugati s biomolekulama često rabe kao biosonde (npr. za određivanje DNA) ili amperometrijski biosenzori (npr. za određivanje glukoze u krvi). Zbog jakog IR-signala metalnih karbonila u “praznom” području 1900 – 2000 cm⁻¹, vezivanjem takvih spojeva na molekulske biosonde dobivaju se vrlo osjetljivi biosenzori (u koncentracijskom području ≈ 10 nmol L⁻¹).⁸⁸ Budući da položaj $\nu(\text{C}=\text{O})$ ovisi o pH odn. koncentraciji natrijeva iona u fiziološkom vodenom mediju, u te vrlo selektivne uređaje ugrađene su npr. molekule **29** i **30**, prikazane na shemi 6.^{89,90} Struktura bioorganometalnih karbonilnih i ferocenskih konjugata za određivanje proteina (**31**, **32**) i nukleotida (**33–35**) vidljiva je iz sheme 7.^{91–95}



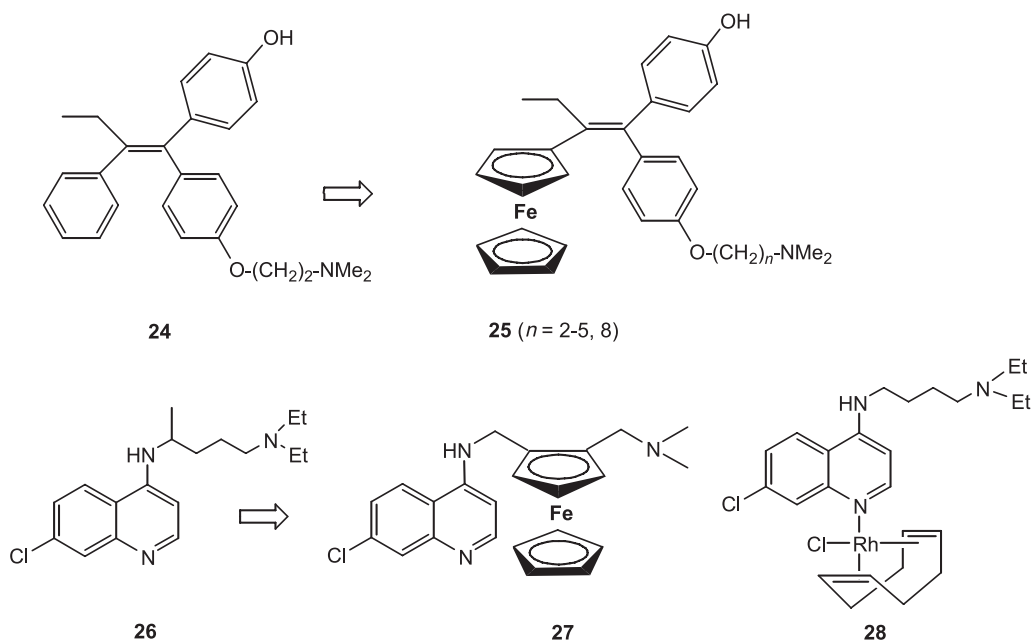
Slika 4 – “Genealogija” organometalne i bioorganometalne kemije kao rezultat stapanja klasičnih kemijskih i bioloških disciplina
Fig. 4 – “Genealogy” of organometallic and bioorganometallic chemistry as the result of fusion of classical chemical and biological disciplines



Slika 5 – Sintetski i prirodni bioorganometalni spojevi i njihova primjena
 Fig. 5 – Synthetic and naturally-occurring bioorganometallics and their application

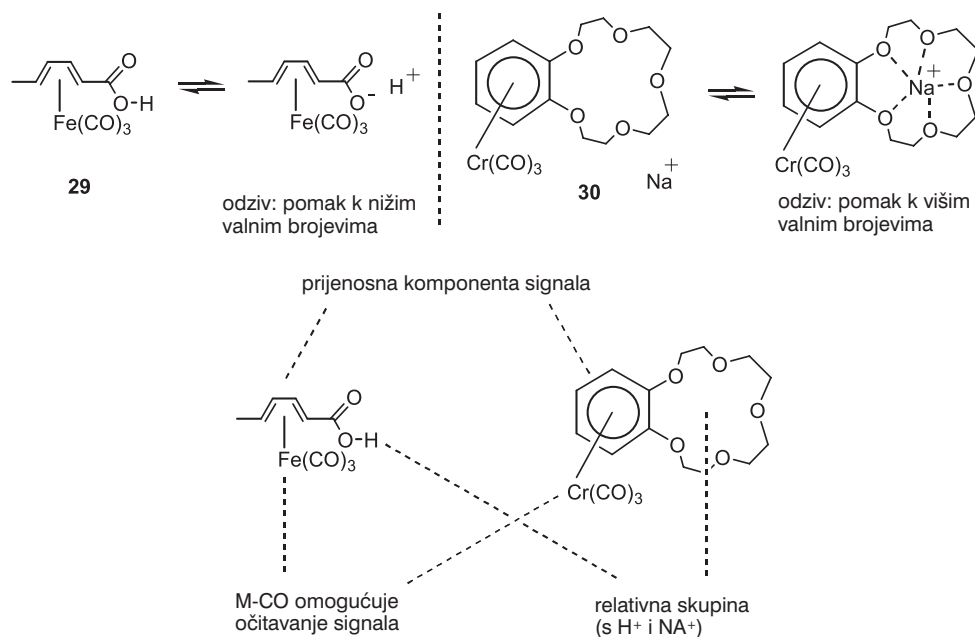


Slika 6 – Glavna područja istraživačke aktivnosti u bioorganometalnoj kemiji
 Fig. 6 – Principal fields of research activity in bioorganometallic chemistry



S h e m a 5 – Farmakološki aktivne biomolekule **24** (antikancerogen) i **26** (antimalarik) te njihovi bioorganometalni analozi **25**, **27** i **28** s poboljšanom bioaktivnošću

S c h e m e 5 – Pharmacologically active biomolecules **24** (anticancer activity) and **26** (antimalarial activity) and their bioorganometallic analogues **25**, **27** and **28** with improved bioactivity



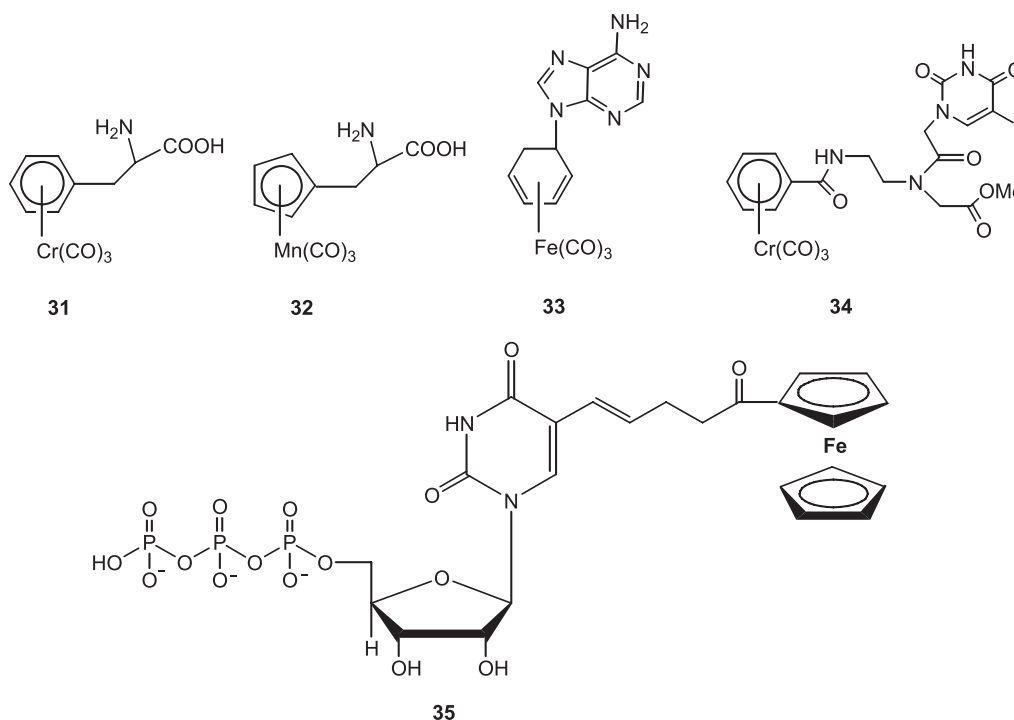
S h e m a 6 – Primjeri M-CO-strukturâ s naznakom promjene u njihovim IR-spektrima kao odziva na pH i koncentraciju iona metala

S c h e m e 6 – Examples of M-CO structures that show changes in their IR spectra in response to changes in H^+ and Na^+ concentrations

Vrlo zanimljiv uređaj za elektrokemijsko određivanje DNA jest genosenzor nove generacije (dostupan na tržištu pod nazivom eSenzor™; slika 7), koji djeluje na sljedeći način: oligo-DNA (biosonda), koja je obilježena ferocenom, imobilizirana je na zlatnoj elektrodi (crna linija); ukoliko ciljna DNA (siva linija) sadrži komplementarnu sekvenciju nukleobaza, selektivno se veže na biosondu i potiče prijenos elektrona s ferocenske odzivne komponente na elektrodu,

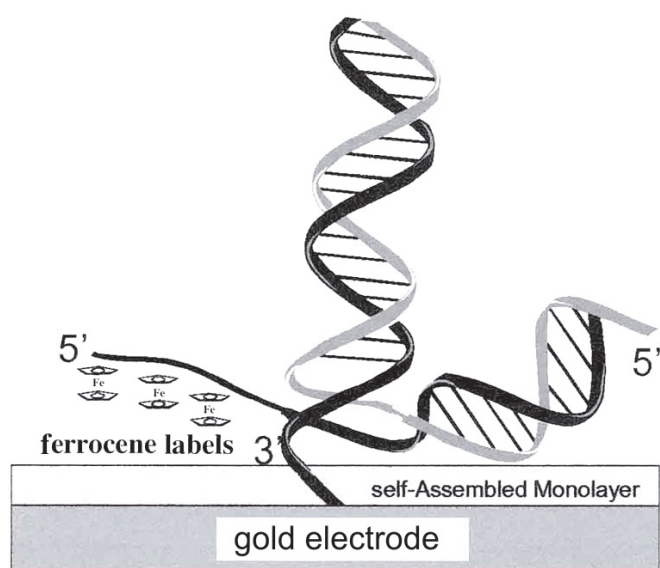
što se očituje kao svojstveni anodni signal. Na taj se način može dijagnosticirati npr. DNA iz ljudskoga papiloma virusa koji ima izuzetno maligno djelovanje.⁹⁶⁻⁹⁷

Povoljna perspektiva za primjenu bioorganometalnih spojeva ukazuje se na području imunotestova. Podsjetimo se da imunologija proučava sposobnost organizma da prepozna organizmu strane tvari – *antigene* (proteini, virusi,



S h e m a 7 – Biosonde na osnovi karbonilnih i ferocenskih derivata s aminokiselinama i nukleotidima (bazama)

S c h e m e 7 – Bioprobes containing M-CO and ferrocene conjugates with amino acids and nucleotides/bases

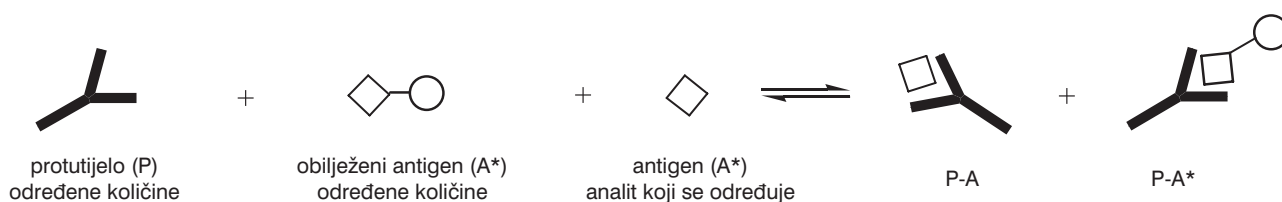


Slika 7 – Shematski prikaz eSenzora™ za određivanje DNA (gena). Pretisak uz dopuštenje iz ref. 7, str. 14; 2006. Autorsko pravo Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Fig. 7 – Schematic presentation of the eSenzora™ DNA detection system. Reproduced with permission of ref. 7, p. 14; 2006. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

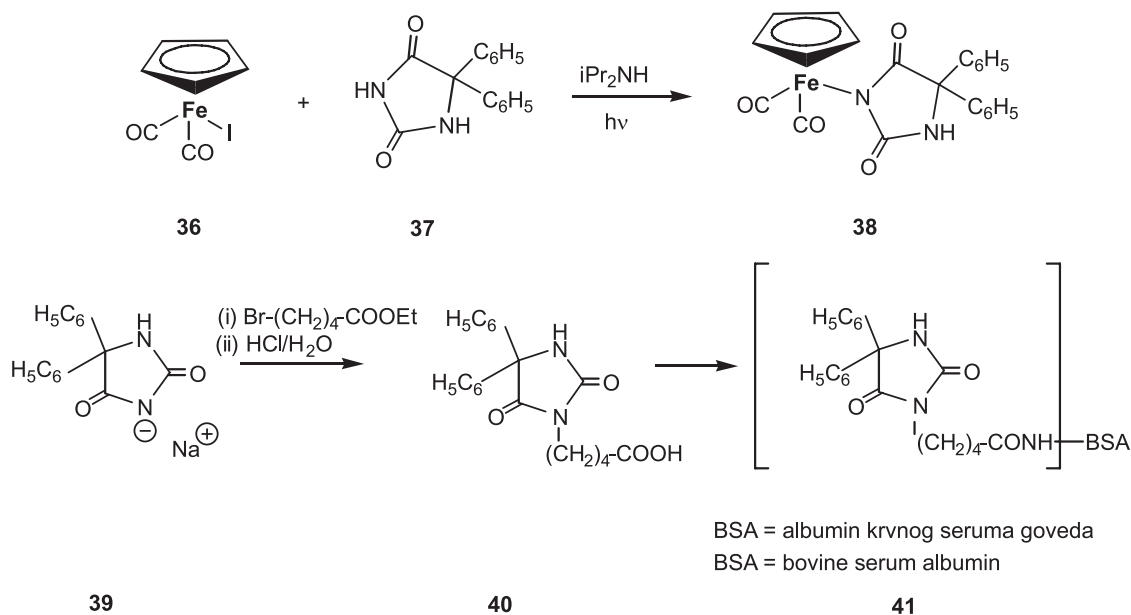
bakterije...) i potiče nastajanje specifičnih *protutijela* (glikoproteini...) koji ih "prepoznaju", vezuju i uklanjaju aktiviranjem makrofaga. Budući da je u medicini često važna rana dijagnostika kao i dijagnoza tijekom kurativnih postu-

paka, važno je naći što pouzdanije, brže i preciznije imunanalitičke postupke.⁹⁸ U ranim šezdesetim godinama prošloga stoljeća počinju se, umjesto klasičnih imunotestova (immunoassay, IA), primijenjivati radioimunotestovi (radioimmunoassay, RIA) uz radioaktivno obilježavanje i uporabu specifičnih protutijela (**P**) za određene antigene (**A**).^{99,100} Pri tome je postignuta i 1000 puta veća osjetljivost od prethodnih postupaka, no zbog mnogih nedostataka (radioaktivnost, cijena, vrijeme poluraspada radioaktivnoga obilježivača...) 1977. M. Cais uvodi metaloimunotestove (*metalloimmunoassay*, MIA) uz pomoć organometalnih kompleksâ.¹⁰¹ Osim netoksičnosti tih molekula i velikog broja kandidata, zahvaljujući primjeni FT-IR i elektroanalitičkog određivanja (v. Biosonde), povećana je i osjetljivost analize s pomakom u pikomolno koncentracijsko područje.^{102–104} Načelo metaloimunotestiranja prikazano je na shemi 8: nakon pripreme specifičnog protutijela (**P**), koje ima jednaki afinitet za antigen (**A**, analit) i antigen obilježen organometalnim spojem (**A***), nastupa kompetitivna reakcija tih analitâ za vezna mjesta na protutijelu uz tvorbu kompleksâ **P-A** i **P-A***. Budući da je koncentracija protutijela **P** i obilježena antigena **A*** poznata, izmjerena se analitičkog signala **P-A*** (FT-IR, elektrosignal) indirektno određuje (proporcionalna) količina imuno-kompleksa **P-A**, odn. analita **A**.⁹⁷ Na shemi 9 prikazan je primjer obilježavanja antidepresiva difenilhidantoina (analit) **37** s pomoću Cp-Fe-karbonila (**36**), pri čemu nastaje bioorganometalni konjugat **38** (**A***). Specifično protutijelo (**P**) dobiva se imunizacijom pokusne životinje imunogenom **41** (pripravljenog iz difenilhidantionskih derivata **39** i **40** vezanih na albumin iz seruma goveda). Dakle, sukladno načelu prikazanom na shemi 8 s pomoću pripravljenoga protutijela **P** i obilježena antigena **38** može se odrediti koncentracija difenilhidantoina **37** u organizmu.^{105–107}



S h e m a 8 – Kompetitivni metaloimunotest (MIA)

S c h e m e 8 – Competitive metalloimmunoassay (MIA)

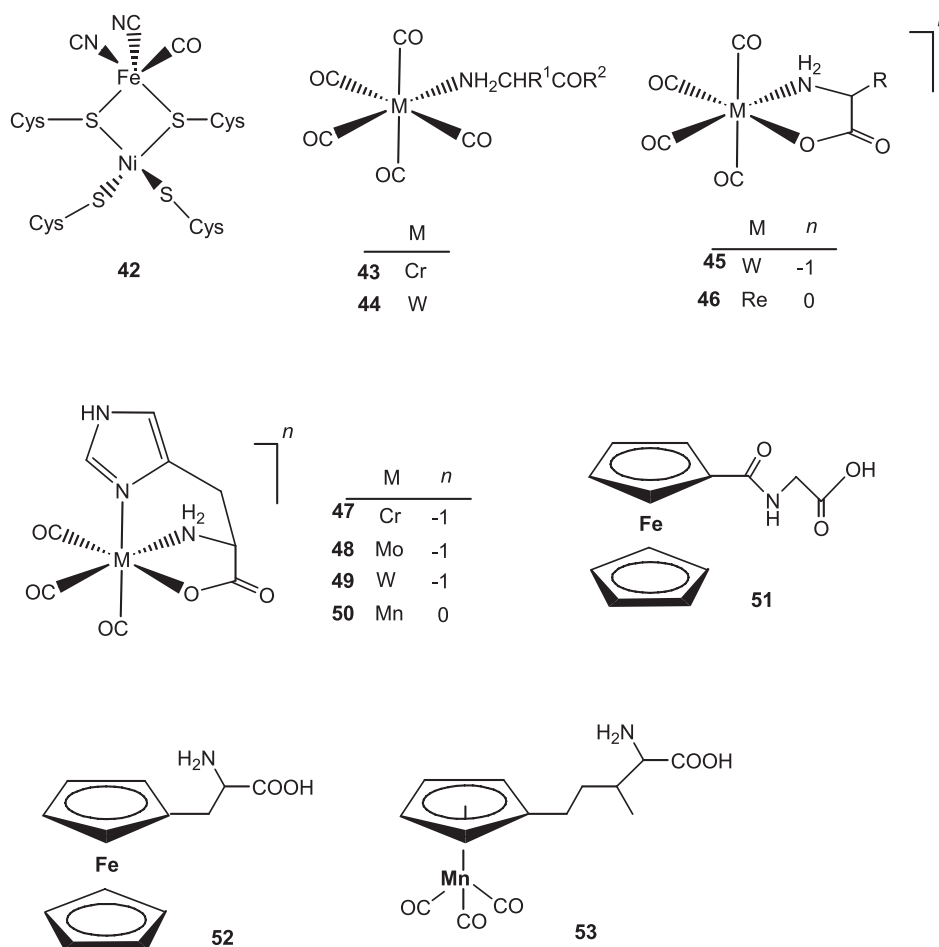
S h e m a 9 – Priprava Cp-Fe-CO-difenilhidantoina (**38**) kao markera za difenilhidantoin (antidepresiv) i pretvorba hidantionske soli **39** u imunogen **41** (za pripravu specifičnog protutijela in vivo)S c h e m e 9 – Synthesis of Cp-Fe-CO-diphenylhydantoin (**38**) as a diphenylhydantoin (antidepressant) marker, and transformation of hydantoin salt **39** into immunogen **41** (for in vivo preparation of specific antibodies)

Jaouenova istraživačka skupina već se dulje vrijeme bavi primjenom bioorganometalnih spojeva u imunološkoj analizi. Pri tome je posebna pozornost posvećena obilježavanju protutijela metalnim karbonilima, što je u početku očitavalo problem zbog njihove fotosenzitivnosti i netopljivosti u (vodenoj) biološkoj sredini. Pažljivim odabirom tipa kompleksâ (npr. organometalni dendrimeri) svladane su te teškoće i zahvaljujući izvanrednoj osjetljivosti i selektivnosti FT-IR-analize karbonilne skupine (*vide infra*) snižena je koncentracijska granica na fentomolnu razinu, što je vrlo važno za određivanje onečišćivača okoliša (herbicidi, pesticidi...). Taj postupak – pod nazivom karbonilni metaloimunotestovi (Carbonyl metalloimmunoassay, CMIA) – ima široku primjenu, a glavne su mu prednosti nepojavljivanje nespecifičnih signala i mogućnost simultane višestruke analize.^{108–112}

Imajući na umu da proteini (odn. aminokiseline) čine jednu od najvažnijih vrsta biomolekula s bitnom funkcijom u životnim procesima, danas se posebna pozornost posvećuje njihovima bioorganometalnim derivatima. Na shemi 10 prikazane su mogućnosti vezivanja α -aminokiselina na or-

ganometalne spojeve (a na sličan se način vezuju i peptidi).^{62,113}

Iz toga prikaza vidljivo je da ta grana *bioorganometalne kemije* predočuje logičan sljedeći korak u razvitku klasične koordinacijske kemije. No posebna fizikalna i kemijska svojstva tih molekula omogućuju njihovu potpuno novu primjenu: (i) derivatizacija, sinteza, obilježavanje i aktiviranje prirodnih aminokiselina, (ii) priprava neprirodnih α -aminokiselina, (iii) razvitak imunoloških postupaka, (iv) kontrolirana, templatna sinteza peptida, te (v) enantioselektivna kataliza. S obzirom na stabilnost ferocena u biološkom okolišu i mogućnost pripreme derivata pogodnih za vezivanje na peptide/aminokiseline ne začuđuje podatak da se više od polovice do sada opisanih bioorganometalnih konjugata toga tipa odnosi na ferocenske konjugate s aminokiselinama. Ta je problematika opisana u više preglednih radova odn. u dijelovima monografija.^{7,62–77} Budući će to područje s aspekta autorovih istraživanja biti iscrpno obrađeno u sljedećem preglednom radu, ovdje se navodi samo nekoliko primjera. Zahvaljujući aromatskoj reaktivnosti ferocena i mogućoj transformaciji njegovih supsticij-



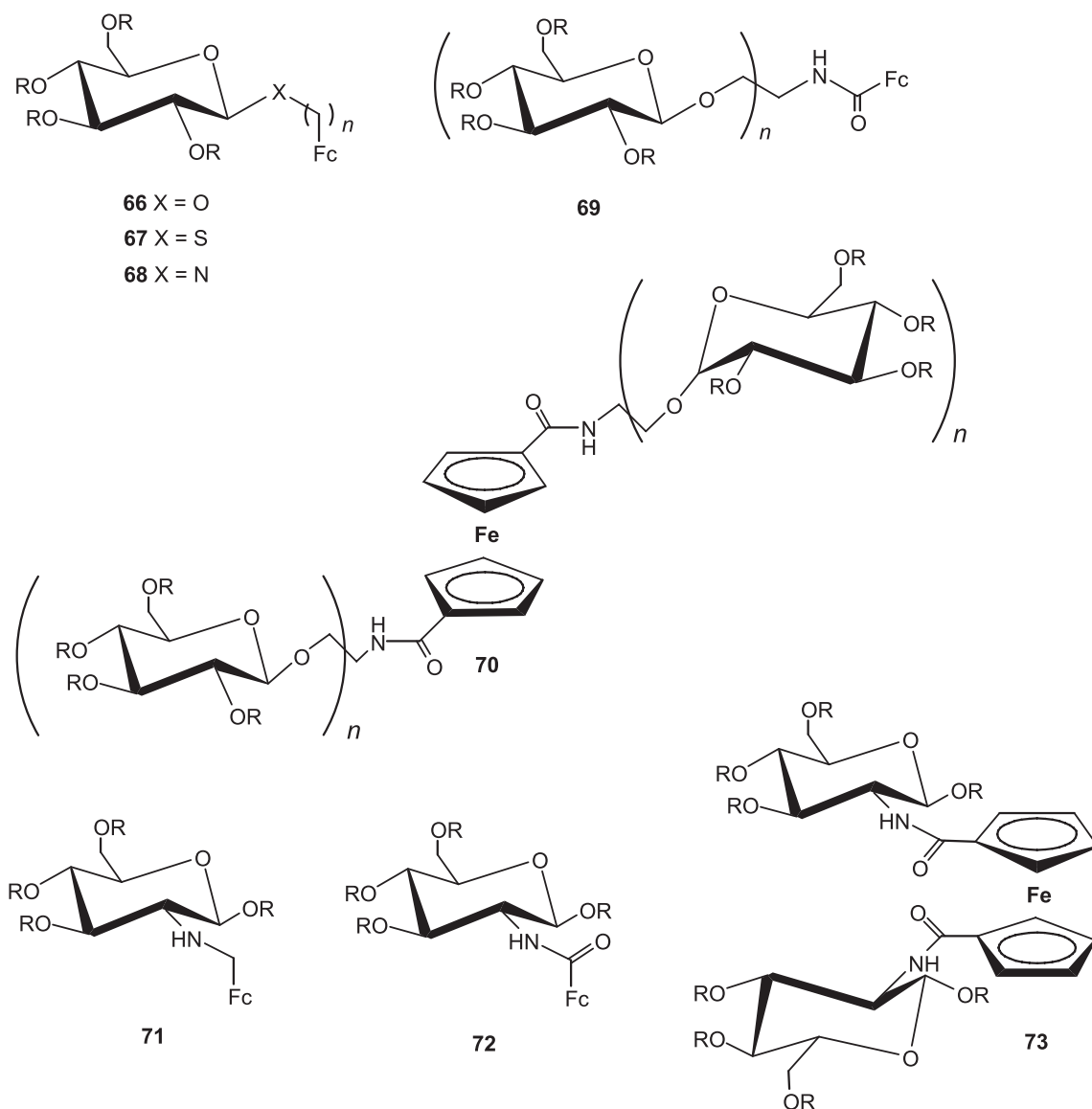
S h e m a 10 – Mogućnosti vezivanja biomolekula (aminokiseline) na organometalne spojeve
 S c h e m e 10 – Possible bonding of biomolecule (amino acid) with organometallics

skih produkata (v. Organometalna kemija), *Schlögl* je 1957. malonesterskom kondenzacijom $\text{Fc-CH}_2\text{-Cl}$ (**54**) uz naknadnu hidrolizu i cijepanje međuprodukta **55** pripremio prvu ferocensku aminokiselinu – ferocenilalanin (**52**), koju je potom pretvorio u ferocenilhidantoin (**56**). U istom je radu iz Fc-COOH (**57**) pripremio i Fc-CO-Gly (**58**), koji je karbodiimidnim postupkom s leucinom kondenziran u prvi ferocenski oligopeptid Fc-CO-Gly-Leu-OEt (**59**).¹¹² Potom je sintetiziran niz sličnih Fc-oligopeptida , pri čemu je važan opći postupak pripreme ferocenskih imina **60** iz Fc-CHO (**9**) koji se mogu reducirati u $\text{Fc-CH}_2\text{-aminokiseline}$ **61** ($n = 1$) i oligopeptide ($n = 2, 3, \dots$) (shema 11).^{114–116}

Osim spomenutih $\text{Fc-terminalnih oligopeptida}$, interkalacijom Fc-Ala (**52**) i N,N' -(ferocen-1,1'-diil)bisanalina [Fn-(Ala)_2] (**61**, $n = 2$) u važne prirodne oligopeptide [Leu^5]-enkefalin (**62**) i supstanciju **P** (**64**) pripremljeni su njihovi bioorganometalni analozi **63** i **65** (shema 12). Enkefalini su neuropeptidi koji djeluju poput morfina s izrazito visokim afinitetom za opioidne receptore, a nađeni su u ljudskom mozgu i CNS. Supstancija **P** (**SP**) uključena je u fiziološke procese poput kontrakcije mišićja, prijenosa boli i aktiviranja imunološkog sustava. U njihovim mimeticima **63** i **65** fenilna je jezgra u Phe-ostacima zamijenjena izrazito hidrofobnom cilindričnom Fc-jedinicom . Zahvaljujući fleksibilnosti amidnih veza u području Phe(7)-Phe(8), nativna supstancija **P**

ima u biološkim uvjetima α -heličnu konformaciju, a zamjenom toga fragmenta jedinicom Fn(Ala)_2 rezultira konformacijski "sputana" bioorganometalna molekula. Pokazano je da je biološka aktivnost **63** i **65** u usporedbi s nativnim molekulama smanjena.^{117,118} Osim opisanih bioorganometalnih mimetika s umetnutom ferocenskom podjedinicom, pripremljen je i niz analogâ enkefalina i supstancije **P** s N -terminalnim metalocenoilnim skupinama.^{116,119,120}

Od mnoštva sintetskih kombinacija organometalnih spojeva i biomolekula (slika 5) izdvojili bismo u ovom sažetom prikazu još i konjugate ferocena s ugljikohidratima od kojih su najvažniji prikazani na shemi 13. Može se razabrati da je riječ o glukozidima **66**, **69**, **70**^{121–124} i njihovim analogima **67**^{125,126} i **68**¹²⁷ te o derivatima glukozamina **71** – **73**.^{125,126,128} Povećanjem broja monosaharidnih hidrofилnih jedinica u dendrimerima **69** i **70** ($n = 1, 3$) povećava se njihova topljivost u vodi. U pokusima molekuskog prepoznavanja s β -ciklodekstrinom (domaćin) pokazano je da, za razliku od glomaznih molekula **70**, monosupstitucijski produkt **69** (gost) svojim hidrofилnim dijelom ulazi u kavez domaćina, što omogućuje mjerenje elektrokemijskih svojstava (difuzijski koeficijenti, redoks-potencijal, heterogeni prijenos elektrona) preko hidrofobne ferocenske skupine. Ti supramolekulski sustavi su mimetici u vodi topljivih pro-



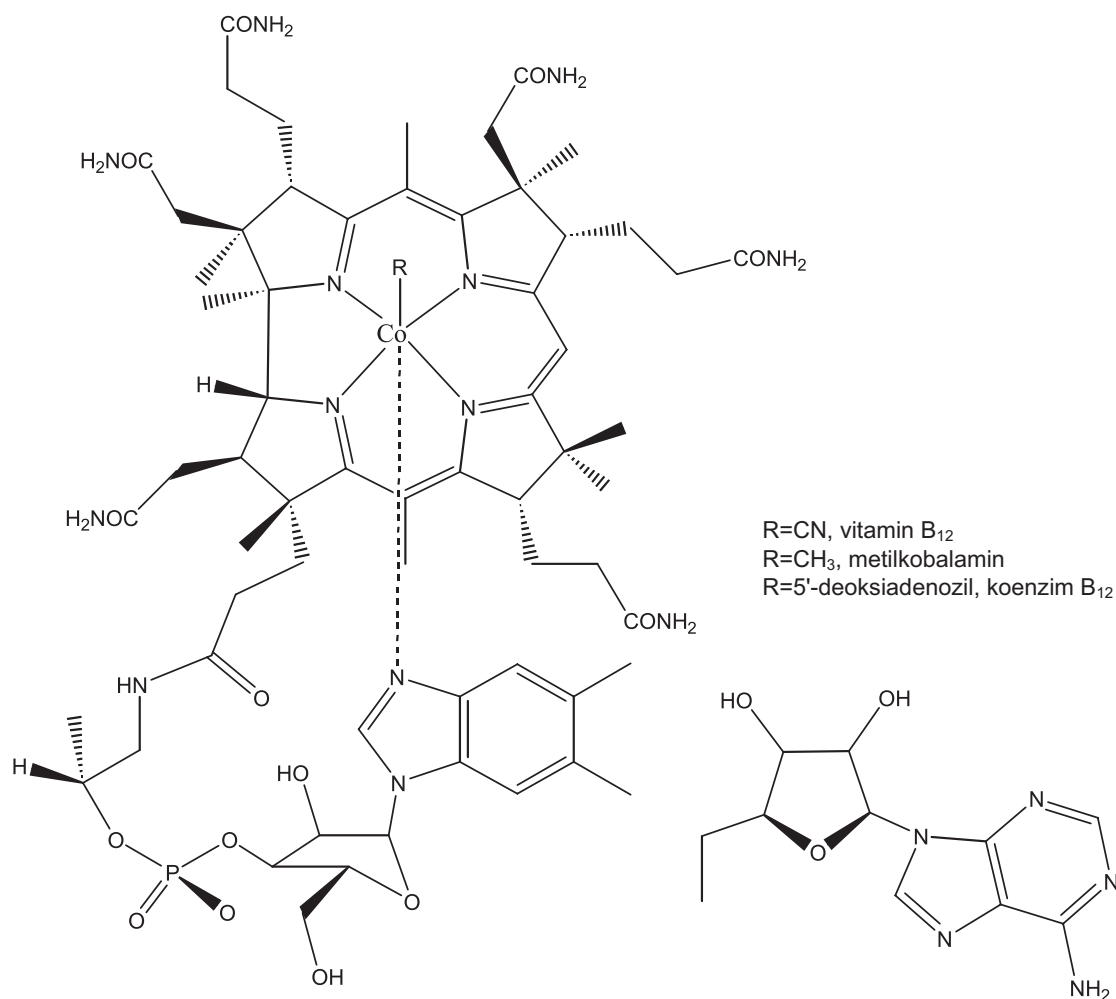
S h e m a 13 – Konjugati ferocena s ugljikohidratima ($R = H, Bz; n = 1, 2, 3...$): glukozidi i njihovi analozi **66–70** te derivati glukozamina (**71–73**)

S c h e m e 13 – Conjugates of ferrocene with carbohydrates ($R = H, Bz; n = 1, 2, 3...$): glycosides and their analogues **66–70** and glucosamine derivatives (**71–73**)

teina s redoks-aktivnim jedinicama unutar njihovih polipeptidnih okosnica.¹²⁵

Među bioorganometalnim spojevima posebno mjesto pripada vitaminu B₁₂, njegovu koenzimu i metilkobalaminu (shema 14), koji su dugo smatrani jedinim prirodnim spojevima toga tipa. Nakon primijećene antianemijske djelatnosti jetara, iz njih je izdvojen djelotvorni sastojak koji je kristaliziran godine 1948. *D. Crowfoot Hodgkin* odredila je strukturu toga ekstrakta – vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) služeći se rendgenskom difrakcijom.^{129–131} Tada je taj postupak bio tek u razvojnoj fazi, pa je to otkriće kao pravi "tour de force" 1964. okrunjeno Nobelovom nagradom. Utvrđeno je da su B₁₂-derivati kobaltovi kompleksi jedinstvenoga i vrlo složenoga korinskog liganda koji se ubraja u razred pri-

rodnih tetrapirola. U tim su kompleksima aksijalni položaji (u odnosu na planarnu ravninu liganda) zauzeti cijanskom, metilnom ili adenozilnom skupinom. Ti prirodni bioorganometalni konjugati sudjeluju u nizu važnih enzimskih reakcija i općenito imaju istaknutu ulogu u znanosti o životu, privlačeći zanimanje medicinara, biologa, kemičara i fizičara. Kao primjere biološkoga djelovanja navodimo: (i) koenzimom B₁₂ katalizirana radikalna 1,2-pregradnja, npr. glutaminske kiseline, (ii) metilkobalamin kao agens za biometiliranje sudjeluje u pretvorbi homocisteina u metionin, (iii) vitamin B₁₂ uključen je u redukciju riboznoga dijela nukleotida u deoksiribozni prsten. U metaboličkom smislu taj vitamin sudjeluje u izgradnji eritrocita, genske osnove i neurotransmitera pa njegov nedostatak u viših organizama izaziva ozbiljne poremećaje.



S h e m a 14 – Vitamin B₁₂, metilkobalamin i koenzim B₁₂ (struktura: D. Hodgkin, Nobelova nagrada 1964.)

S c h e m e 14 – Vitamin B₁₂, methylcobalamine and coenzyme B₁₂ (structure: D. Hodgkin, Nobel Prize 1964)

Literatura

References

1. D. Grdenić, Povijest kemije, Novi Liber – Školska knjiga, Zagreb, 2001.
2. S. H. Pine, Organska kemija (prev. I. Bregovec i V. Rapić), Školska knjiga, Zagreb, 1994.
3. P. Powell, Principles of Organometallic Chemistry, Chapman and Hall, London, 1988.
4. D. F. Shriver, P. W. Atkins, Inorganic Chemistry, Oxford university press, New York, 2006.
5. Z. Popović, Osnove kemije organometalnih spojeva, Sveučilište u Zagrebu, PMF, Zagreb, 2000.
6. F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, Advanced inorganic chemistry, A Wiley-Interscience publication, New York, 1999.
7. G. Jaouen (ur.), Bioorganometallics, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
8. P. J. Garatt, Aromaticity, A Wiley-Interscience publication, New York, 1986.
9. M. Rosenblum, Chemistry of the iron group metallocenes: ferrocene, ruthenocene, osmocene, u D. Seyferth (ur.), The Chemistry of Organometallic Compounds, A Wiley-Interscience publication, New York, 1965.
10. W. F. Little, Metallocenes, *Surv. Prog. Chem.* **1** (1963) 133–210.
11. K. Schlögl, H. Falk, Ferrocene, u F. Korte (ur.) *Methodicum Chemicum*, Academic Press, New York, 1976., str. 469–499.
12. V. Rapić, K. Schlögl, B. Steinitz, Stereochemie von Metallocenen, *Monatsh. Chem.* **108** (1977) 767–780.
13. V. Rapić, K. Schlögl, B. Steinitz, Ferrocenderivate LX. Rationelle Synthesen der Ferrocen-1,1'-dicarbonsäure sowie von isomeren Methyl-, Phenyl-ferrocen- und [3]Ferrocenophan-mono- und -1,1'-di-carbonsäuren, *J. Organomet. Chem.* **94** (1975) 87–98.
14. M. Rosenblum, R. B. Woodward, The Structure and Chemistry of Ferrocene III. Evidence Pertaining to the Ring Rotational Barrier, *J. Amer. Chem. Soc.* **80** (1958) 5443–5449.
15. M. Rosenblum, The Structure and Chemistry of Ferrocene IV. Intraannular Resonance Effects, *J. Amer. Chem. Soc.* **81** (1959) 4530–4536.
16. H. Lehner, K. Schlögl, Stereochemie von Metallocenen 31.: Optisch aktive Aryl-ferrocene, 2.: Darstellung, absolute Konfiguration, Konformation und Circular dichroismus von α -substituierten Phenyl-ferrocenen, *Monatsh. Chem.* **101** (1970) 895–911.
17. K. Schlögl, H. Falk, G. Haller, Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses und Strukturermittlung substituierter Methylme-

- talocene durch kernmagnetische Resonanz *Monatsh. Chem.* **98** (1967) 82–94.
18. G. R. Knox, I. G. Morrison, P. L. Pauson, M. A. Sandhu, W. E. Watts, Ferrocene derivatives XIX. Substitution patterns, *J. Chem. Soc. C* (1967) 1853–1856.
19. D. W. Slocum, C. R. Ernst, Fundamental studies in substituted ferrocene system V. Orientation in electrophilic substitution of methoxyferrocene, *Tetrahedron Lett.* **13** (1972) 5217–5220.
20. T. J. Kealy, P. L. Pauson, A New Type of Organo-Iron Compound, *Nature* **168** (1951) 1039–1040.
21. J. D. Dunitz, L. E. Orgel, A. Rich, The crystal structure of ferrocene, *Acta Cryst.* **9** (1956) 373–375.
22. W. E. Watts, Ferrocenophanes, *Organometal. Chem. Rev.* **2** (1967) 231–254.
23. G. B. Shulpin, M. N. Ryabinskaya, Ferrocenofany, *Uspekhi Khimii* **43** (1974) 1524–1553.
24. R. W. Heo, T. R. Lee, Ferrocenophanes with all carbon bridges, *J. Organometal. Chem.* **578** (1999) 31–42.
25. A. G. Osborne, R. H. Whiteley, Silicon Bridged [1]ferrocenophanes, *J. Organometal. Chem.* **101** (1975) C27–C28.
26. A. G. Osborne, R. H. Whiteley, R. E. Meads, [1]Ferrocenophanes. Synthesis and spectroscopic properties of [1]ferrocenophanes with group IV and V elements as bridge atoms, *J. Organometal. Chem.* **193** (1980) 345–357.
27. M. Sato, M. Kubo, S. Ebine, S. Akabori, Preparation and some properties of polyoxathiaferrocenophanes, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 185–188.
28. I. R. Butler, W. R. Cullen, F. W. B. Einstein, S. J. Rettig, A. J. Willis, Synthesis of some ring-substituted [1]ferrocenophanes and the structure of four representative examples, *Organometallics* **2** (1983) 128–135.
29. A. B. Fischer, J. B. Kinney, R. H. Staley, M. S. Wrighton, Derivatization of surfaces via reaction of strained silicon-carbon bonds. Characterization by photoacoustic spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6501–6506.
30. W. Finckh, B.-Z. Tang, D. A. Foucher, D. B. Zamble, R. Zieminski, A. Lough, I. Manners, The polymerization behavior of [1]- and [2]ferrocenophanes containing silicon atoms in the bridge: comparison of the molecular structure of the strained, polymerizable cyclic ferrocenyldisilane $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_4)_2(\text{SiMe}_2)$ with that of the cyclic ferrocenyldisilane $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_4)_2(\text{SiMe}_2)_2$, *Organometallics* **12** (1993) 823–829.
31. H. L. Lentzner, W. E. Watts, Bridged ferrocenes VII. The preparation and properties of [2]ferrocenophanes, *Tetrahedron* **27** (1971) 4343–4351.
32. T. H. Barr, W. E. Watts, Bridged ferrocenes II. Conformational properties of [m]ferrocenophanes, *Tetrahedron* **24** (1968) 6111–6118.
33. M. B. Laing, K. N. Trueblood, The crystal and molecular structure of 1,1' tetramethylethyleneferrocene, *Acta Crystallogr.* **19** (1965) 373–381.
34. M. Herberhold, C. Dörnhöfer, A. Sholz, G.-X. Jin, [3]Ferrocenophanes Containing Heteroelements, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Phosphorus, Sulfur and Silicon **64** (1992) 161–168.
35. B. Gautheron, G. Tainturier, Conformation de metalladiselenoferrocenophanes $\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{Se})_2\text{M}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})_2$ (M = Zr, Hf), *J. Organomet. Chem.* **262** (1984) C30–C34.
36. R. Broussier, Y. Gobet, R. Amardeil, A. Da Rold, M. M. Kubicki, B. Gautheron, Un nouveau type de ferrocénophane, premier exemple de structure dimère, *J. Organomet. Chem.* **445** (1993) C4–C5.
37. M. S. Erickson, F. R. Fronczek, M. L. McLaughlin, Synthesis of 1,4-(1,1'-ferrocenediy)-1,3-butadiene: A dieno-ferrocenophane, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 197–198.
38. M. Hisatome, M. Yoshihashi, K. Masuzoe, K. Yamakawa, Organometallic compounds 41. [2]Metacyclo[2](1,1')ferrocenophane, *Organometallics* **6** (1987) 1498–1502.
39. C. U. Pittman, J. C. Lai, D. P. Vanderpool, M. Good, R. Prado, Polymerization of Ferrocenylmethyl Acrylate and Ferrocenylmethyl Methacrylate. Characterization of Their Polymers and Their Polymeric Ferricinium Salts. Extension to Poly(ferrocenylethylene), *Macromolecules* **3** (1970) 746–754.
40. I. Manners, Polymers and the Periodic Table: Recent Developments in Inorganic Polymer Science, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 1602–1621.
41. Y. Ni, R. Rulkens, I. Manners, Transition Metal-Based Polymers with Controlled Architectures: Well-Defined Poly(ferrocenylsilane) Homopolymers and Multiblock Copolymers via the Living Anionic Ring-Opening Polymerization of Silicon-Bridged [1]Ferrocenophanes, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 4102–4114.
42. R. W. Heo, F. B. Somoza, T. R. Lee, Soluble Conjugated Polymers That Contain Ferrocenylene Units in the Backbone, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 1621–1622.
43. K. Schlögl, Stereochemie von Metallocenen, u E. Heilbronner (ur.), *Fortschritte der chemischen Forschung*, Springer, Berlin, 1966.
44. K. Schlögl, Stereochemistry of Metallocenes, u N. L. Allinger, E. L. Eliel (ur.), *Topics in Stereochemistry*, A Wiley-Interscience publication, New York, 1967.
45. K. Schlögl, Configurational and conformational studies in the metallocene field, *Pure Appl. Chem.* **23** (1970) 413–432.
46. K. Schlögl, Stereochemistry of metallocenes, *J. Organomet. Chem.* **300** (1986) 219–248.
47. A. Togni, T. Hayashi (ur.), *Ferrocenes*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.
48. K. E. Dombrowski, W. Baldwin, J. E. Sheats, Metallocenes in biochemistry, microbiology and medicine, *J. Organomet. Chem.* **302** (1986) 281–306.
49. N. Motohashi, R. Meyer, S. R. Gollapudi, K. R. Bhattiprolu, Synthesis and activity of potential antitumor ferrocenes, *J. Organomet. Chem.* **398** (1990) 205–217.
50. P. Köpf-Maier, H. Köpf, Non-platinum-group metal antitumor agents: History, current status, and perspectives, *Chem. Rev.* **87** (1987) 1137–1152.
51. P. Köpf-Maier, H. Köpf, Transition and main-group metal cyclopentadienyl complexes: Preclinical studies on a series of antitumor agents of different structural type, u *Structure and Bonding*, Springer, Berlin, 1988.
52. W.-C. Shen, K. Belussow, M. G. Meirim, E. W. Neuse, G. Caldwell, Antiproliferative Activity of Polymer-Bound, Monoamine-Coordinated Platinum Complexes Against LNCaP Human Metastatic Prostate Adenocarcinoma Cells, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **10** (2000) 51–60.
53. E. W. Neuse, Polymeric organoiron compounds as prodrugs in cancer research, *Macromol. Symp.* **172** (2001) 127–138.
54. E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, A new class of semi-synthetic antibiotics: ferrocenyl-penicillins and -cephalosporins, *J. Organomet. Chem.* **107** (1976) 351–357.
55. E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, The synthesis and reactions of homonuclear ferrocene acid anhydrides and their use in the preparation of ferrocenylpenicillins and -cephalosporins, *J. Organomet. Chem.* **168** (1979) 259–272.
56. D. Scutaru, I. Mazilu, M. Vata, L. Tataru, A. Vlase, T. Lixandru, C. Simionescu, Heterodisubstituted derivatives of ferrocene. Ferrocene-containing penicillins and cephalosporins, *J. Organomet. Chem.* **401** (1991) 87–90.
57. M. A. Sierra, M. J. Mancheno, R. Vicente, M. Gomez-Callego, Synthesis of Ferrocene-Substituted 2-Azetidinones, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 8920–8925.

58. P. Stepnicka (ur.), *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, John Wiley and Sons, New York, 2008.
59. L.-X. Dai, X.-L. Hou (ur.), *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, John Wiley and Sons, New York, 2009.
60. E. O. Fischer, R. Jira, How metallocene chemistry and research began in Munich, *J. Organomet. Chem.* **637–639** (2001) 7–12.
61. F. A. Cotton, Cyclopentadienyl-metal chemistry in the Wilkinson Group, Harvard, 1952–1955, *J. Organomet. Chem.* **637–639** (2001) 18–26.
62. K. Severin, R. Bergs, W. Beck, Bioorganometallic Chemistry – Transition Metal Complexes with α -Amino Acids and Peptides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 1634–1654.
63. K. Severin, N. Metzler-Nolte, Bioorganometallic Chemistry, u H.-B. Kraatz, N. Metzler-Nolte (ur.), *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
64. G. Simonneaux (ur.), *Bioorganometallic Chemistry*, Springer, Berlin, 2006.
65. N. Metzler-Nolte, Bioorganometallic Chemistry, u R. H. Crabtree, P. M. B. Mingos (ur.), *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Elsevier, Amsterdam, 2006.
66. M. Salmay, N. Metzler-Nolte, The Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene, u P. Stepnicka (ur.), *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, John Wiley and Sons, Weinheim, 2008.
67. A. D. Ryabov, The Biochemical Reactions of Organometallics with Enzymes and Proteins, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 931–941.
68. I. Willner, B. Willner, Photoswitchable biomaterials as grounds for optobioelectronic devices, *Bioelectrochem. Bioenerg.* **42** (1997) 43–57.
69. I. Willner, E. Katz, Integration of Layered Redox Proteins and Conductive Supports for Bioelectronic Applications, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 1180–1218.
70. J. Wang, Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges, *Electroanalysis* **13** (2001) 983–988.
71. T. S. Zatsepin, S. Y. Andreev, T. Hianik, T. S. Oretskaya, Ferrocene-containing nucleic acids. Synthesis and electrochemical properties, *Russ. Chem. Rev.* **72** (2003) 537–554.
72. M. Salmay, G. Jaouen, Side-chain selective and covalent labelling of proteins with transition organometallic complexes. Perspectives in biology, *C. R. Chim.* **6** (2003) 249–258.
73. T. Moriuchi, T. Hirao, Highly ordered structures of peptides by using molecular scaffolds, *Chem. Soc. Rev.* **33** (2004) 294–301.
74. D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene, *Chem. Rev.* **104** (2004) 5931–5985.
75. H.-B. Kraatz, Ferrocene-Conjugates of Amino Acids, Peptides and Nucleic Acids, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **15** (2005) 83–106.
76. S. I. Kirin, H.-B. Kraatz, N. Metzler-Nolte, Systematizing structural motifs and nomenclature in 1, n' -disubstituted ferrocene peptides, *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 348–354.
77. T. Hirao, Control of chirality-organized structures of ferrocene-dipeptide bioconjugates, *J. Organomet. Chem.* **694** (2009) 806–811.
78. A. Lataifeh, S. Beheshti, H.-B. Kraatz, Designer Peptides, Attempt to Control Peptide Structure by Exploiting Ferrocene as a Scaffold, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2009) 3205–3218.
79. G. Caldwell, M. G. Meirim, E. W. Neuse, C. E. J. Van Rensburg, Antineoplastic activity of polyaspartamide-ferrocene conjugates, *Appl. Organomet. Chem.* **12** (1998) 793–799.
80. D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigliolo, On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives, *Inorg. Chim. Acta* **306** (2000) 42–48.
81. G. Tabbi, C. Cassino, G. Cavigliolo, D. Colangelo, A. Ghiglia, I. Viano, D. Osella, Water Stability and Cytotoxic Activity Relationship of a Series of Ferrocenium Derivatives. ESR Insights on the Radical Production during the Degradation Process, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 5786–5796.
82. S. Top, J. Tang, A. Vessieres, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics, *Chem. Commun.* (1996) 955–956.
83. S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Muche, G. Jaouen, Synthesis, Biochemical Properties and Molecular Modelling Studies of Organometallic Specific Estrogen Receptor Modulators (SERMs), the Ferrocifens and Hydroxyferrocifens: Evidence for an Antiproliferative Effect of Hydroxyferrocifens on both Hormone-Dependent and Hormone-Independent Breast Cancer Cell Lines, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 5223–5236.
84. G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, The First Organometallic Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) and Their Relevance to Breast Cancer, *Curr. Med. Chem.* **11** (2004) 2505–2517.
85. D. J. Sullivan Jr, H. Matile, R. G. Ridley, D. E. Goldberg, A Common Mechanism for Blockade of Heme Polymerization by Antimalarial Quinolines, *J. Biol. Chem.* **273** (1998) 31103–31107.
86. P. A. Winstanley, Chemotherapy for Falciparum Malaria: The Armoury, the Problems and the Prospects, *Parasitol. Today* **16** (2000) 146–153.
87. T. L. Richie, A. Saul, Progress and challenges for malaria vaccines, *Nature* **415** (2002) 694–701.
88. G. R. Stephenson, Organometallic Bioprobes, 215–262, u ref. 7.
89. C. E. Anson, T. J. Baldwin, C. S. Creaser, M. A. Fey, G. R. Stephenson, IR-Active Organometallic pH Probes, *Organometallics* **15** (1996) 1451–1456.
90. C. E. Anson, C. S. Creaser, G. R. Stephenson, [(6-Benzocrown ether)Cr(CO)₃] complexes as FTIR-readable molecular sensors for alkali metal cations, *Chem. Commun.* (1994) 2175–2176.
91. C. Sergheraert, J. C. Brunet, A. Tartar, Incorporation of the tricarbonylchromium ligand in aqueous media on the side chain of aromatic amino-acids, *Chem. Commun.* (1982) 1417–1418.
92. C. Sergheraert, A. Tartar, Tricarbonylchromium tryptophan derivatives and their use in peptide synthesis, *J. Organomet. Chem.* **240** (1982) 163–168.
93. J. C. Brunet, E. Cuingnet, H. Gras, P. Marcincal, A. Mocz, C. Sergheraert, A. Tartar, New metallocenic phenylalanine analogs, *J. Organomet. Chem.* **216** (1981) 73–77.
94. F. Franke, I. D. Jenkins, Reactions of Tricarbonylcyclohexadienyl Cations with Nucleosides and Nucleoside Bases, *Aust. J. Chem.* **31** (1978) 595–603.
95. A. Hess, N. Metzler-Nolte, Transition metal labels on peptide nucleic acid (PNA) monomers, *Chem. Commun.* (1999) 885–886.
96. D. H. Farkas, Bioelectronic DNA Chips for the Clinical Laboratory, *Clin. Chem.* **47** (2001) 1871–1872.
97. C. J. Yu, Y. Wan, H. Yowanto, J. Li, C. Tao, M. D. James, C. L. Tan, G. F. Blackburn, T. J. Meade, Electronic Detection of Single-Base Mismatches in DNA with Ferrocene-Modified Probes, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 11155–11161.
98. M. Salmay, A. Vessieres, Organometallic Complexes as Tracers in Non-isotopic Immunoassay, 263–302, u ref. 7.

99. R. S. Yalow, S. A. Berson, Immunoassay of endogenous plasma insulin in man, *J. Clin. Invest.* **39** (1960) 1157–1175.
100. R. S. Yalow, S. A. Berson, Assay of Plasma Insulin in Human Subjects by Immunological Methods, *Nature* **184** (1959) 1648–1649.
101. M. Cais, S. Dani, Y. Eden, O. Gandolfi, M. Horn, E. E. Isaacs, Y. Josephy, Y. Saar, E. Slovin, L. Snarsky, Metalloimmunoassay, *Nature* **270** (1977) 534–535.
102. E. Ishikawa, Development and clinical application of sensitive enzyme immunoassay for macromolecular antigens – a review, *Clin. Biochem.* **20** (1987) 375–385.
103. E. P. Diamandis, Immunoassays with time-resolved fluorescence spectroscopy: Principles and applications, *Clin. Biochem.* **21** (1988) 139–150.
104. I. Weeks, J. S. Woodhead, Chemiluminescence immunoassay, *J. Clin. Immunoassay* **7** (1984) 82–89.
105. A. Varenne, A. Vessieres, P. Brossier, G. Jaouen, Application of the non-radioisotopic carbonyl metalloimmunoassay (CMIA) to diphenylhydantoin, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **84** (1994) 81–92.
106. A. Vessieres, K. Kowalski, J. Zakrzewski, A. Stepien, M. Grabowski, G. Jaouen, Synthesis of CpFe(CO)(L) Complexes of Hydantoin Anions (Cp = η^5 -C₅H₅, L = CO, PPh₃), and the Use of the 5,5-Diphenylhydantoin Anion Complexes as Tracers in the Nonisotopic Immunoassay CMIA of This Antiepileptic Drug, *Bioconjugate Chem.* **10** (1999) 379–385.
107. J. Zakrzewski, The photosubstitution of iodide in (η^5 -C₅H₅)Fe(CO)₂I. Synthesis of cyclopentadienyliron dicarbonyl- and carbonylphosphine complexes containing η^1 -N-imidato(1-) ligands, *J. Organomet. Chem.* **359** (1989) 215–219.
108. A. Vessieres, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, Carbonyl metallo immune assay: a new application for Fourier transform infrared spectroscopy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **21** (1999) 625–633.
109. A. Vessieres, N. Fischer-Durand, F. Le Bideau, P. Janvier, JM. Heldt, S. Ben Rejeb, G. Jaouen, First carbonyl metallo immunoassay in the environmental area: application to the herbicide chlortoluron, *Appl. Organomet. Chem.* **16** (2002) 669–674.
110. N. Fischer-Durand, A. Vessieres, JM. Heldt, F. Le Bideau, G. Jaouen, Evaluation of the carbonyl metallo immunoassay (CMIA) for the determination of traces of the herbicide atrazine, *J. Organomet. Chem.* **668** (2003) 59–66.
111. JM. Heldt, N. Fischer-Durand, M. Salmain, A. Vessieres, G. Jaouen, Preparation and characterization of poly(amidoamine) dendrimers functionalized with a rhenium carbonyl complex and PEG as new IR probes for carbonyl metallo immunoassay, *J. Organomet. Chem.* **689** (2004) 4775–4782.
112. N. Fischer-Durand, M. Salmain, B. Rudolf, A. Vessieres, J. Zakrzewski, G. Jaouen, Synthesis of metal-carbonyl-dendrimer-antibody immunoconjugates: Towards a new format for carbonyl metallo immunoassay, *Chembiochem* **5** (2004) 519–525.
113. K. Schlögl, Über Ferrocen-Aminosäuren and verwandte Verbindungen, *Monatsh. Chem.* **88** (1957) 601–621.
114. D. Freisleben, K. Polborn, C. Robl, K. Sünkel, W. Beck, Metal complexes of biologically important ligands, LXXVIII. Synthesis of palladium complexes of ferrocenyl-substituted amino acid derivatives, *Can. J. Chem.* **73** (1995) 1164–1174.
115. A. Hess, J. Sehnert, T. Weyhermüller, N. Metzler-Nolte, Chiral ferrocene amines derived from amino acids and peptides: Synthesis, solution and X-ray crystal structures and electrochemical investigations, *Inorg. Chem.* **39** (2000) 5437–5443.
116. H. Eckert, C. Seidel, The Ferrocenylmethyl(Fem) Group as a Highly Lipophilic and Chromophoric Group for the Masking of Peptide Bonds, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 159–160.
117. E. Cuingnet, C. Sergheraert, A. Tartar, M. Dautrevaux, β -Ferrocenylalanyl peptides I. Synthesis of [Fer⁴, Leu⁵] enkephalin, *J. Organomet. Chem.* **195** (1980) 325–329.
118. S. Maricic, A. Ritzén, U. Berg, T. Frejd, Synthesis and conformational studies of a 1,1'-ferrocenophane lactam mimetic of substance P, *Tetrahedron* **57** (2001) 6523–6529.
119. J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan, H. R. Morris, Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature* **258** (1975) 577–579.
120. M. Otsuka, K. Yoshioka, Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins, *Physiol. Rev.* **73** (1993) 229–308.
121. A. N. de Belder, E. J. Bourne, J. B. Pridham, β -Glucopyranosides of hydroxymethyl- and hydroxyethyl-ferrocene, *J. Chem. Soc.* (1961) 4464–4467.
122. P. M. Collins, W. G. Overend, B. A. Rayner, Reactions at position 1 of carbohydrates. Part IX. A reinvestigation of the bond cleavage in the acid-catalysed hydrolysis of ferrocenylmethyl β -D-glucopyranoside, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2** (1973) 310–314.
123. C. C. Jones, M. L. Sinnott, I. J. L. Souchard, S_N1 hydrolyses of glycosyl pyridinium salts, and quantification of the main source of catalytic power of E. coli(lacZ)- β -galactosidase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2** (1977) 1191–1198.
124. P. R. Ashton, V. Balzani, M. Clemente-León, B. Colonna, A. Credi, N. Jayaraman, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, Ferrocene-Containing Carbohydrate Dendrimers, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 673–584.
125. M. J. Adam, L. D. Hall, Synthesis of sugar-organometallic conjugates: ferrocenyl derivatives, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1979) 865–866.
126. M. J. Adam, L. D. Hall, Synthesis of sugar-organometallic conjugates: ferrocenyl monosaccharide derivatives, *Can. J. Chem.* **58** (1980) 1188–1197.
127. J. L. Kerr, J. S. Landells, D. S. Larsen, B. H. Robinson, J. Simpson, Synthesis and structure of N-ferrocenylglycosylamines; redox chemistry of O-ferrocenyl glycosides and N-ferrocenylglycosylamines, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 1411–1417.
128. M. Chahma, J. S. Lee, H.-B. Kraatz, Synthesis and electrochemistry of 5-ferrocene-glucosamide, 5-ferrocene-glucosamide phosphate and 5-ferrocene-amido-5-adenosine in aqueous solution, *J. Organomet. Chem.* **648** (2002) 81–86.
129. D. C. Hodgkin, J. Pickworth, J. H. Robertson, K. N. Trueblood, R. J. Prosen, J. G. White, The crystal structure of the hexacarboxylic acid derived from B₁₂ and the molecular structure of the vitamin, *Nature* **176** (1955) 325–328.
130. D. C. Hodgkin, J. Kamper, M. Mackay, J. Pickworth, K. N. Trueblood, J. G. White, Structure of Vitamin B₁₂, *Nature* **178** (1956) 64–66.
131. P. G. Lenhert, D. C. Hodgkin, Structure of the 5,6-Dimethylbenzimidazolylcobamide Coenzyme, *Nature* **192** (1961) 937–938.

Kratice, akronimi i simboli**Abbreviations, acronyms and symbols**

A	– antigen/analit – antigen/analyte	IA	– imunotest – immunoassay
AA	– aminokiselina – amino acid	L	– ligand – ligand
Bz	– benzil – benzyl	LUMO	– najniža nepopunjena molekulska orbitala – lowest unoccupied molecular orbital
CMIA	– karbonilni metaloimunotest – carbonyl metalloimmunoassay	M	– metal – metal
CNS	– centralni živčani sustav – central nervous system	MIA	– metaloimunotest – metalloimmunoassay
CO	– karbonil – carbonyl	P	– protutijelo – antibody
Cp	– ciklopentadienil – cyclopentadienyl	RIA	– radioimunotest – radioimmunoassay
Fc	– ferocenil – ferrocenyl	SP	– supstancija P – substance P
Fn	– ferocen-1,1'-diil – ferrocene-1,1'-diyl	β	– kut izvijenosti – twist angle
FT-IR	– infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom – Fourier transform infrared spectroscopy	η^n	– hapto – hapto
HOMO	– najviša popunjena molekulska orbitala – highest occupied molecular orbital	Θ	– kut iskrivljenosti – tilt angle
		σ, π, δ	– veza – bond
		ω	– torzijski kut – torsion angle

SUMMARY

Organometallic and Bioorganometallic Chemistry – Ferrocene and Metal Carbonyls

V. Rapić and M. Čakić Semenčić

Organometallic chemistry deals with compounds containing metal-carbon bonds. Basic organometallics derived from the s- and p-block metals (containing solely σ -bonds) were understood earlier, while organometallic chemistry of the d- and f-block has developed much more recently. These compounds are characterized by three types of M-C bonds (σ , π and δ), and their structures are impossible to deduce by chemical means alone; fundamental advances had to await the development of X-ray diffraction, as well as IR- and NMR-spectroscopy. On the other hand, elucidation of the structure of e. g. vitamin B₁₂ and ferrocene (discovered in 1951) contributed to progress in these instrumental analytical methods, influencing further phenomenal success of transition-metal organometallic chemistry in the second half of the twentieth century. The most thoroughly explored fields of application of organometallics were in the area of catalysis, asymmetric synthesis, olefin metathesis, as well as organic synthesis and access to new materials and polymers.

The most usual ligands bound to d- and f-metals are carbon monoxide, phosphines, alkyls, carbenes and arenes, and in this review the bonding patterns in the metal carbonyls and ferrocene are elaborated. The common characteristics of these two classes are two-component bonds. The CO-M bonds include (i) *donation* from ligand HOMO to vacant M d-orbitals (σ -bond), and (ii) *back-donation* from the filled M d-orbitals in the ligand LUMO (π -bond). Similar (but much more complicated) ferrocene contains delocalized bonds consisting of electron *donation* from Cp to Fe (σ - and π -bonding) and δ -*back-bonding* from metal to Cp. In such a way ferrocene, i. e. $(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Fe}$ contains 18 bonding electrons giving to this compound “superaromatic” properties in the sense of stability and electrophilic substitution. In contrast to benzenoid aromatic compounds reactions in two Cp-rings can occur giving homo- and heteroannularly mono-, two-... per-substituted products. Owing to the low barrier to internal rotation around Cp-Fe-Cp axis (ω torsion angle) ferrocene is characterized by D_{5d}-symmetrical staggered and D_{5h}-symmetrical eclipsed forms. In the appropriately substituted ferrocenes, deviation from Cp coplanarity (tilt angle Θ) may occur as well; e. g. ferrocenophanes are derivatives in which homo- or heteroatomic bridges spanned two Cp rings, causing appreciable deformations of ferrocene molecule ($\omega = 0 - 26^\circ$; $\Theta = 9 - 24^\circ$).

A characteristic development of the science in the new age has been the gradual merging of what were once separate research disciplines. In such a way, on the border between classical organic and inorganic chemistry (long ago) organometallic chemistry was established and in the last decades “hybridization” of biology (biochemistry) and organometallic chemistry has resulted in the appearance of *bioorganometallic chemistry*. In short, this new discipline deals with conjugates of organometallics with biomolecules (DNA, PNA, carbohydrates, steroids, amino acids, peptides...). The principal fields of research activity in bioorganometallic chemistry are therapy, bioanalysis (sensors), molecular recognition in aqueous medium, enzymes (proteins, peptides), toxicology and environment.

This article reviews only a few (interesting) examples out of the immense number of bioorganometallics (classes). Many bioorganometallic drugs showed improved bioactivity in comparison with their classical anticancer and antimalarial analogues (e. g. tamoxifene \rightarrow hydroxyferrocifene; chloroquine \rightarrow ferroquine). Organometallic bioprobes are the molecules incorporating organometallic responding components (e. g. metal carbonyls). In the appropriately designed devices, these “molecular sensors” read out the information that is available from the molecular recognition events by FT-IR spectroscopy. Electrochemically active bioorganometallics (e. g. probes containing ferrocene) are used in biosensors for detection of DNA, glucose in blood, etc. The procedure to use metal atoms in organometallics as labelling agents for antigens (A) in immunoassays (IA) is called metalloimmunoassay (MIA, Cais, 1977). Carbonyl metalloimmunoassay (CMIA) is a heterogeneous competitive-type MIA using M-CO complexes as tracers, and FT-IR spectroscopy for quantification. This procedure allowed the simultaneous multiple IA reaching the femtomole concentration (Jaouen, 2000). From the variety of bioorganometallics synthesis and properties of the simple ferrocene-amino acids/peptides conjugates and ferrocene labelled carbohydrates, as well as the structure and function determination of B₁₂ vitamin are described in this review.

Faculty of Food Technology and Biotechnology
Pierottijeva 6, 10 000 Zagreb, Croatia

Received April 15, 2010
Accepted September 17, 2010