

II. Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocenske aminokiseline

KUI – 2/2012
Prispjelo 27. siječnja 2011.
Prihvaćeno 22. rujna 2011.

V. Rapić* i L. Barišić

Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Sveučilište u Zagrebu, Pierottijeva 6, 10 000 Zagreb

Ovaj članak je drugi dio prikaza o organometalnoj i bioorganometalnoj kemiji. U prvomu je dije-lu¹ dan kratak literaturni pregled povijesti i razvitka tih disciplina, što je osnova za ovaj tekst, u kojemu se opisuju ferocenske aminokiseline. U uvodu su prikazane neproteinske alifatske, alicikličke i aromatske aminokiseline kao modeli za naslovne spojeve. Prirodne aminokiseline obilježene ferocenskim ostatkom uglavnom zadržavaju svojstva i reaktivnost uključene biomolekule. Za razliku od tih ω -ferocenilaminokiselina mogu se zamisliti aminokiseline s intrinzičnom ferocenskom jezgrom, koje pripadaju homo- ili heterodisupstitucijskom tipu. Središnji je dio članka posvećen našim istraživanjima spojeva drugoga, heterodisupstitucijskoga tipa – $H_2N-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOH$. Opisan je opći racionalni postupak pripreme tih spojeva, odn. njihovih *N*- i/ili *C*-zaštićenih derivata preko azidnih intermedijara – $N_3-CO-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOMe$. U čvrstom stanju derivati ferocenskih aminokiselina sadrže intermolekulske vodikove veze, preko kojih se povezuju u dimerne strukture, trodimenzijske mreže ili beskonačne helične lance. U nepolar-nim otapalima u homolognom nizu $Ac-NH-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOMe$ prevladavaju konformeri s otvorenom strukturom. Oligomerizacijom 1'-aminoferocen-1-karboksilne kiseline (Fca) ili njezi-nom kondenzacijom s odgovarajućim reagensima pripravljeni su spojevi s dvije i tri ferocenske jezgre spojene amidnim, imidnim i oksalamidnim razmaknicama. Slično prirodnim aminokiseli-nama, ferocenske aminokiseline topljive su u vodi, netopljive u organskim otapalima i imaju viso-ka tališta.

Ključne riječi: *Bioorganometalna kemija, ferocenske aminokiseline – pripreme, reakcije, struktura*

Uvod

U prvom dijelu ovoga pregleda naslovljenom *Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocen i metalni karbonili*¹ ukratko je dan literaturni prikaz te široke problematike, pri čemu su iz enormnog broja radova pretežno obrađeni oni koji su ponajprije usmjereni na bioorganometalne konjugate ferocena s aminokiselinama i peptidima. Taj je segment možda najviše proučavan, no radi dojmljivih rezultata još je i danas u žarištu zanimanja mnogih istraživača – uzimajući u obzir da su rečeni supstrati važni mimetici peptida/proteina, a uz to kao biomaterijali novog tipa nalaze široku primjenu u području terapije, bioanalize (senzori), molekuskog prepoznavanja, toksikologije, kemije okoliša, itd.

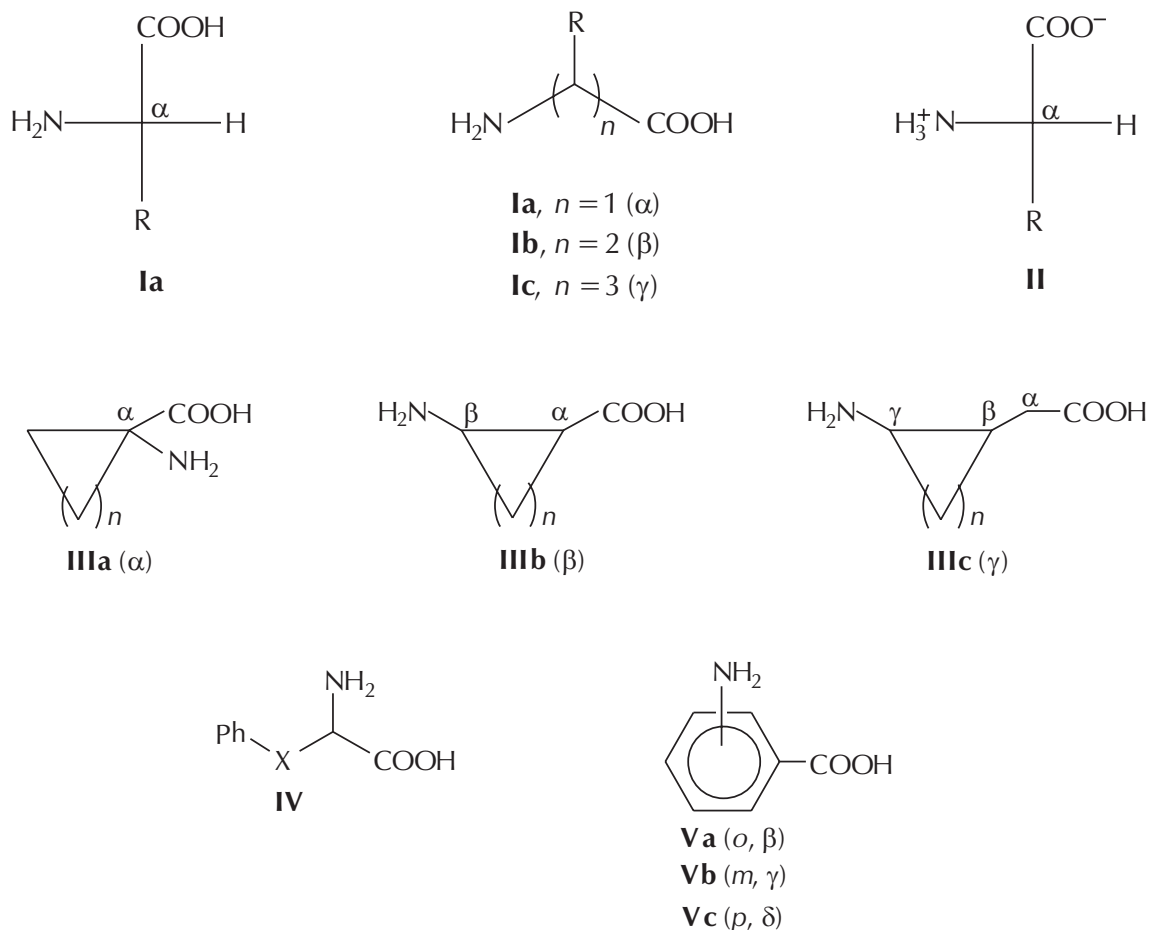
U kratkom drugom poglavlju ovoga dijela prikaza obrađene su neproteingene alifatske, alicikličke i aromatske amino-kiseline koje se mogu smatrati modelima za naslovne spojeve. Treće je poglavlje posvećeno ferocenskim aminokiseli-nama u kojima je s jedne strane ferocen supstituent prirodnih aminokiselina (tipovi **VI** i **VII**), a u drugom slučaju čini konstitucijski dio umjetnih organometalnih aminokise-lina (tipovi **VIII** i **IX**). Treba uočiti da su ferocenilaminokise-line (**VI**) i (ferocen-1,1'-diil)bisaminokiseline (**VII**) bioorga-nometalni spojevi čija svojstva u najvećoj mjeri određuje vezana biomolekula, a i pripravlja se primjenom postupa-ka za sintezu aminokiselina. Za razliku od tih spojeva, u ti-

povima **VIII** i **IX** ferocenska je molekula homo- ili hetero-anularno umetnuta u okosnicu aminokiselina pa odgova-rajajući sustavi **VIII** i **IX** podsjećaju na aminobenzojeve ki-seline **V**. Najveći dio teksta posvećen je pripravi, reakcijama i svojstvima spojeva **IX** koji su bili predmetom istraživanja u našem Laboratoriju (shema 2).

Alifatske i aromatske aminokiseline

α -Aminokiseline (**Ia**) su derivati organskih karboksilnih kise-lina u kojima je vodikov atom u α -položaju zamijenjen ami-no-skupinom. Pri tomu rezultira stereogeni centar L-konfig-uracije, a riječ je o biomolekulama koje se u prirodi javljaju kao građevni elementi proteina i metabolički intermedijari. Jedinstveni slijed aminokiselina u nekom proteinu, određen sekvencijom baza u genu koji ga kodira, nosi naputak za sviranje toga proteina utječući izravno na njegovu biološku aktivnost (katalizu i regulaciju gotovo svih staničnih procesa). Od dvadeset proteinogenih α -aminokiselina (stanice ih koriste za biosintezu proteina) deset ih se u ljudskom orga-nizmu sintetizira metaboličkim procesima, dok se preostale (esencijalne) unose hranom. Osim amino- i karboksilne skupine proteinogene aminokiseline **Ia** sadrže bočni lanac R koji određuje njihova individualna svojstva (shema 1). Naime, bočni se lanci razlikuju po strukturi, električnom naboju, sposobnosti tvorbe vodikovih veza i kemijskoj reak-tivnosti utječući izravno na aktivnost izvedenih peptida i proteina.

* Autor za dopisivanje: prof. dr. sc. Vladimir Rapić,
e-pošta: vrapic@pbf.hr



S h e m a 1 – Alifatske aminokiseline (**I**; α , β , γ) i zwitterionski oblik α -aminokiseline (**II**); alicikličke aminokiseline (**III**, $n = 1-4$, α , β , γ); aromatske aminokiseline s benzenom kao supstituentom (**IV**) i konstitucijskom jedinicom (**V**; α , β , γ)

S c h e m e 1 – Aliphatic amino acids (**I**; α , β , γ) and zwitterionic form of α -amino acid (**II**); alicyclic amino acids (**III**, $n = 1-4$, α , β , γ); aromatic amino acids with benzene as substituent (**IV**) as well as constitutional unit (**V**; α , β , γ)

Prisutnost amino- i karboksilne skupine uzrokuju amfoterni karakter aminokiselina, peptida i proteina omogućujući održavanje kiselino-bazne ravnoteže u tkivima i tjelesnim tekućinama. Pri fiziološkom pH ($\approx 7,3$) aminokiseline podliježu intramolekularnoj kiselinsko-baznoj reakciji, pri čemu većina karboksilnih skupina disocira u karboksilatne anione, dok većina amino-skupina istodobno veže protone prelazeći u amonijeve katione. Vrijednost pH pri kojoj je jednak broj anionskih i kationskih skupina, tvoreći neutralni zwitterion **II**, naziva se izolektrična točka (pH(I) ili pl). Izolektrična točka pojedine aminokiseline ovisi o strukturi njezina bočnog lanca: pl aminokiselina s neutralnim bočnim lancima kreću se približno između 5,0 i 6,5, dvije kiseline aminokiseline imaju niže, a tri bazične aminokiseline više vrijednosti pl. Fizikalna svojstva aminokiselina (visoka tališta, netopljivost u organskim otapalima, topljivost u vodi) u skladu su s polarnom strukturom unutrašnje soli. Naime, prisutnost dvaju suprotnih naboja u zwitterionskoj strukturi uzrokuje jaka međuionska privlačenja, zbog čega su tališta aminokiselina viša u odnosu na tališta organskih spojeva slične molekulske mase. Od Fischerova otkrića da konformacija peptidâ utječe na njihovu biološku aktivnost (tzv. model ključ-brava),² nastoji se inducirati kompatibilnost potencijalnih supstrata i receptora ograničavanjem konformacijske slobode, tj. dizajniranjem peptidâ ciljanih konformacijskih preferencija.³

Umetanjem metilenskih razmaknica u peptidne α -aminokiseline izvode se β - i γ -aminokiseline. Dakle u tim α -, β - i γ -homolozima funkcijske su skupine odijeljene jednim atomom odn. dvama ili trima ugljikovim atomima (**Ia**, **Ib**, **Ic**). Važno svojstvo peptida izvedenih iz β - i γ -aminokiselina jest da ne podliježu proteolizi i metaboličkoj razgradnji,⁴ a ti su spojevi potencijalni farmaceutici sa svojstvima peptida. β -Aminokiseline (**Ib**) javljaju se kao sastavni dijelovi prirodnih produkata (peptida, ciklopeptida, depsipectida, glikopeptida, alkaloida i terpenoida).⁵ Najzastupljenija β -aminokiselina jest akiralni β -Ala (komponenta pantotenske kiseline i karnozina iz mišićnog tkiva), dočim γ -maslačna kiselina (**Ic**, GABA, γ -aminobutyric acid) ima vitalnu funkciju u moždanoj aktivnosti. GABA i njezini konformacijski spregnuti analozi imaju u vodenim otopinama zwitterionsku strukturu.⁶

Posebnu kategoriju konformacijski spregnutih aminokiselina čine alicikličke aminokiseline (**III**),⁷ koje imaju važnu ulogu u dizajnu lijekova. Među derivatima cikličkih ω -aminokiselina ($C_3 - C_6$) posebno mjesto zauzimaju ciklopropanske aminokiseline⁸ koje se rabe u liječenju neuroloških oboljenja i poremećaja. Zbog konformacijskih ograničenja i hidrofobnog karaktera linearnih alkilnih lanaca te su molekule modeli za proučavanje odnosa strukture i aktivnosti. Cikličke ω -aminokiseline čine važne elemente enzimskih

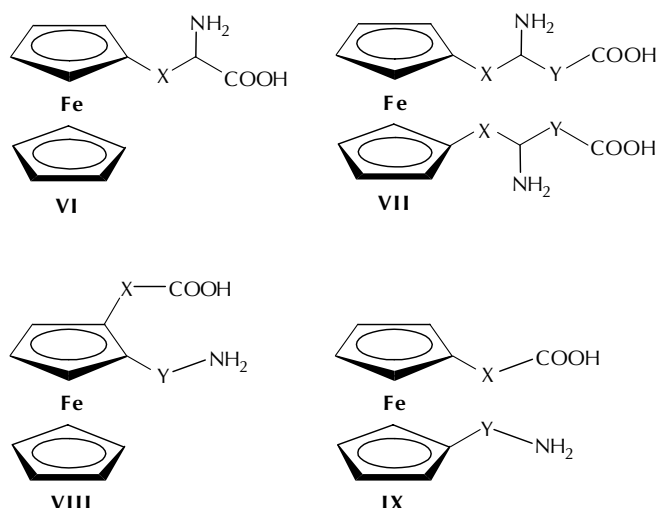
inhibitora, a upotrebljavaju se kao intermedijari u enantio-selektivnoj sintezi alkaloida.⁴ 2-Aminociklopentan-1-karbonska kiselina (**IIIb**, $n = 3$) (ACPC) inducira heličnu konformaciju izvedenih oligomera, dočim β -peptidi pokazuju antibiotsku aktivnost. Derivati alicikličkih γ -aminokiselina (**IIIc**), koji imaju ograničenu rotaciju oko veze između β - i γ -ugljikova atoma, mogu se promatrati kao strukturni i funkcionalni analozi GABA.

Proteinogene aminokiseline čiji su bočni lanci supstituirani aromatskom podjedinicom su fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) i triptofan (Trp). Fenilalanin je prekursor u sintezi tirozina, dopamina, norepinefrina, epinefrina i melanina, dočim se iz triptofana sintetiziraju neurotransmiter serotonin, niacin (vitamin B₃) te fitohormon auksin. Predstavnici neproteino-genih aromatskih aminokiselina s aromatskom jezgrom kao konstitucijskim elementom su tri položajna izomera amino-benzojeve kiseline: *o*- (**Va**), *m*- (**Vb**) te *p*-aminobenzojeva kiselina (**Vc**). *o*-Aminobenzojeva kiselina (2ABA, antranilna kiselina, vitamin L) prekursor je triptofana, a rabi se kao intermedijar u sintezi bojila te u proizvodnji parfema, farmaceutika, UV-absorbensâ i inhibitora korozije. *m*-Aminobenzojeva kiselina (MABA) je analog GABA s rigidnom strukturom.⁹ Umetanjem u ciklo(peptide) MABA potiče tvorbu β -plohe i β -okreta, pri čemu ima ulogu umjetnog anionskog receptora. *p*-Aminobenzojeva kiselina (PABA, vitamin B_x) intermedijar je u bakterijskoj sintezi folatâ koji sprječavaju kardiovaskularne bolesti i neke tipove karcinoma, a čiji nedostatak izaziva ozbiljne fiziološke i mentalne poremećaje.¹⁰ Aromatske aminokiseline imaju važnu ulogu u molekulskom prepoznavanju enzima, odn. proteinâ s nukleinskim kiselinama te ugljikohidratâ s lektinima.¹¹ U ranijim je radovima izviješteno da se *o*-, *m*- i *p*-aminobenzojeve kiseline u vodenoj otopini pri 25 °C javljaju kao smjese nabijenih i zwitterionskih oblika.¹² Kasnije je na osnovi IR-spektroskopske analize *o*-¹³ i *m*-aminobenzojeve kiseline¹⁴ utvrđena prisutnost zwitterionske strukture u čvrstom stanju. Njihova MCD-spektroskopska analiza (magnetski cirkularni dikroizam) ukazuje na prisutnost zwitteriona i u vodenim otopinama.¹⁵

Ferocenske aminokiseline

ω -Ferocenske aminokiseline **VI** i **VII**. Imajući na umu aromatska svojstva ferocena, bioorganometalni spojevi tipa **VI** i **VII** mogu se smatrati analogima ω -arilaminokiselina, čiji je najpoznatiji predstavnik fenilalanin (**IV**, $X = \text{CH}_2$). Valja uočiti da spojevi **VI** i **VII** predstavljaju ferocenilne i ferocen-1,1'-diilne derivate aminokiselina, a dominantan će utjecaj na njihova fizikalna i kemijska svojstva imati vezana biomolekula. Priprava tih spojeva može se izvesti primjenom općih postupaka dobivanja racemičnih odn. resolviranih aminokiselina. Primjeri sinteze racemičnih spojeva **VI** ($X = \text{CO}$, CH_2) malonesterskom odn. iminskom metodom prikazani su u prvom dijelu ovoga prikaza.¹

N-Acetil-L-ferocenilalanin (**2**) može se pripraviti s e. e. iznad 94 % asimetričnim hidrogeniranjem odgovarajućeg nezasićenog prekursora **1** (*Z*)-konfiguracije.¹⁶ Sintaza enantiomerno čistoga *N*-Boc-zaštićenog ω -ferocenilalanina (**5**) izvodi se paladijem kataliziranim unakrsnim kopuliranjem **Fcl** (**3**) sa serinskim organocinkovim reagensom **4**.¹⁷ Obje se *N*-zaštićene aminokiseline (**2** i **5**) mogu bez smanjenja op-

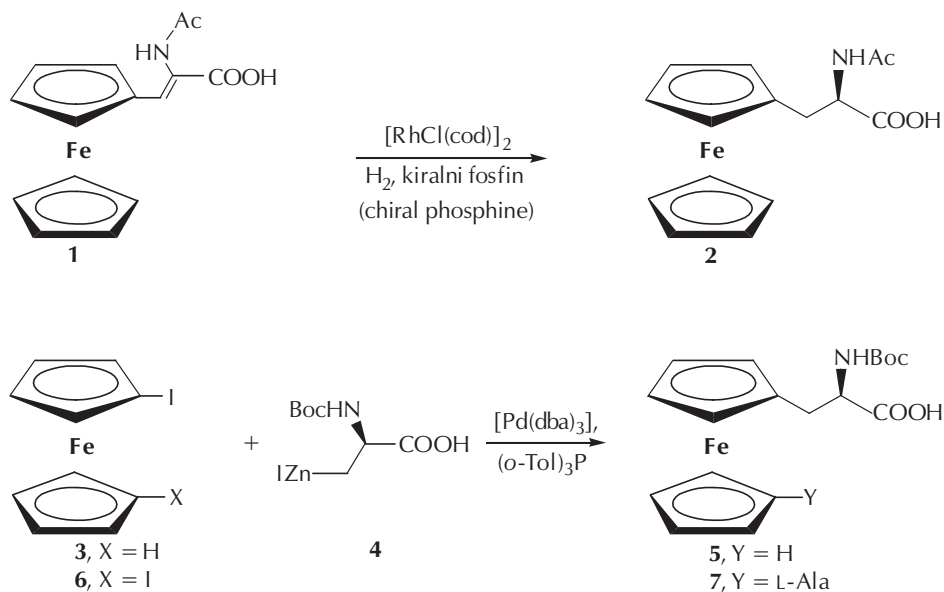


Shema 2 – Aminokiseline s ferocenom kao supstuentom (**VI**, **VII**) te s homoanularno (**VIII**) i heteroanularno umetnutom ferocenskom jezgrom (**IX**)

Sheme 2 – Amino acids with ferrocene as substituent (**VI**, **VII**), and with homoannularly (**VIII**) and heteroannularly inserted ferrocene moiety (**IX**)

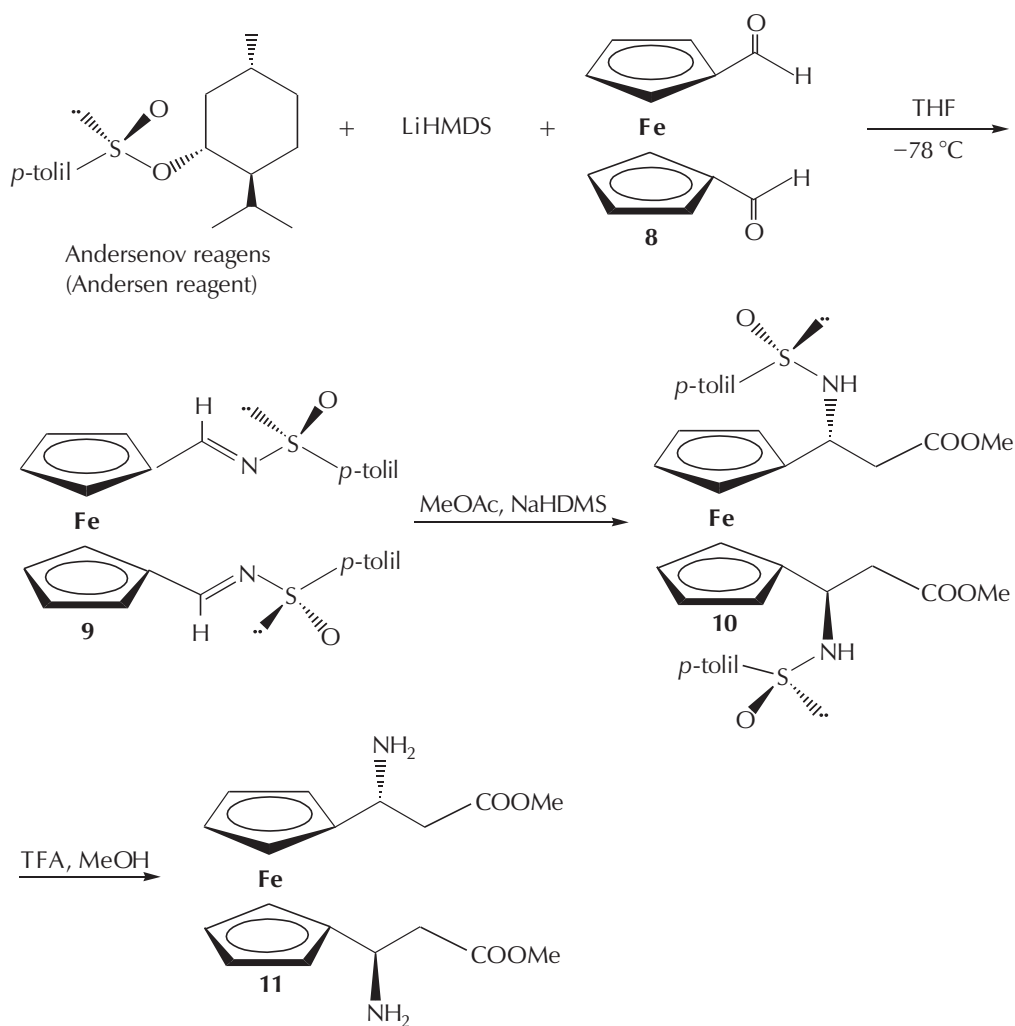
tičke čistoće deprotektirati u odgovarajuće slobodne aminokiseline. Opisano je i nekoliko heteroanularno disupstituiranih bioorganometalnih spojeva tipa **VII**, pri čemu su poznati derivati α - ($Y = \text{O}$) i β -aminokiselina ($Y = \text{CH}_2$). Predstavnik prve skupine jest ω, ω' -(ferocen-1,1'-diil)bisalanin (**7**) koji se u homokiralnom obliku može pripraviti na sličan način kao što je to opisano za monosupstituirani spoj **5** – reakcijom 1,1'-dijodferocena (**6**) s organometalnim reagensom **4** (shema 3). Enantiomerno čisti bis(β -alaninski) derivat **11** nastaje reakcijom ferocetil-1,1'-dikarboksaldehyda (**8**) s Andersenovim reagensom prethodno obrađenim s LiHMDS. Rezultirajući se sulfinimin **9** obradom s MeOAc/NaHMDS prevodi u odgovarajući sulfinamid **10**, čijom hidrolizom s TFA u MeOH nastaje 82 % bis- β -amino-estera **11** (e. e. 98 %)¹⁸ (shema 4).

Aminokiseline s homoanularno umetnutim ferocenom **VIII**. Za razliku od spojeva tipa **VI** i **VII** u kojima je ferocenski ostatak supstuent prirodnih aminokiselina, u neprirodnim spojevima **VIII** organometalni je dio umetnut u okosnicu aminokiseline, odn. predstavlja njezin konstitucijski element (shema 2). U tom je redu pripravljen samo najniži homolog ($X = Y = \text{O}$), koji se može smatrati analogom cikloalkanskih β -aminokiselina (**IIIb**) odn. *o*-aminobenzojeve kiseline (**Va**). S formalne je strane, kao i kod toga benzenskoga spoja, riječ o β -aminokiselini. Važno je primijetiti da se zbog planarne kiralnosti inducirane ferocenskim ostatkom molekula te konstitucije može pojaviti u (*pS*)-odn. (*pR*)-enantiomernim oblicima. Ti su stereoizomeri dobiveni iz ferocetiloksazolona **12**. Njegovo litijiranje je visoko diastereoselektivna reakcija, koja uz naknadno nitriranje s N_2O_4 daje čisti enantiomer (*S*)-**13**. Otvaranjem oksazolinskog prstena i transesterifikacijom intermedijarnoga 2-acetamido-3-metilbutilnog estera s NaOMe nastaje (*S*)-**14**. Taj se međuprodukt reducira bez gubitka enantiomerne čistoće u ester (*S*)-**15**, koji se stabilizira pretvorbom u *N*-Boc-derivat (*S*)-**16**. Za pripravu (*R*)-oblika primjenjuje se



S h e m a 3 – Asimetrična sinteza N-acetil- ω -ferocenilalanina (**2**) i paladijem katalizirano unakrsno kopuliranje FcI (**3**) ili FnI_2 (**6**) u N-butoksikarbonil- ω -ferocenilalanin (**5**) ili odgovarajući disupstitucijski konjugat **7**

S c h e m e 3 – Asymmetric synthesis of N-acetyl- ω -ferrocenylalanine (**2**) and Pd-catalyzed cross-coupling of FcI (**3**) or FnI_2 (**6**) into N-butoxycarbonyl- ω -ferrocenylalanine (**5**) or the corresponding disubstituted conjugate **7**, respectively



S h e m a 4 – Priprava enantiomerno čistoga ω, ω' - $\text{Fn}(\beta\text{-Ala-OMe})_2$ (**11**) iz ferocena-1,1'-dikarboksaldehida (**8**)

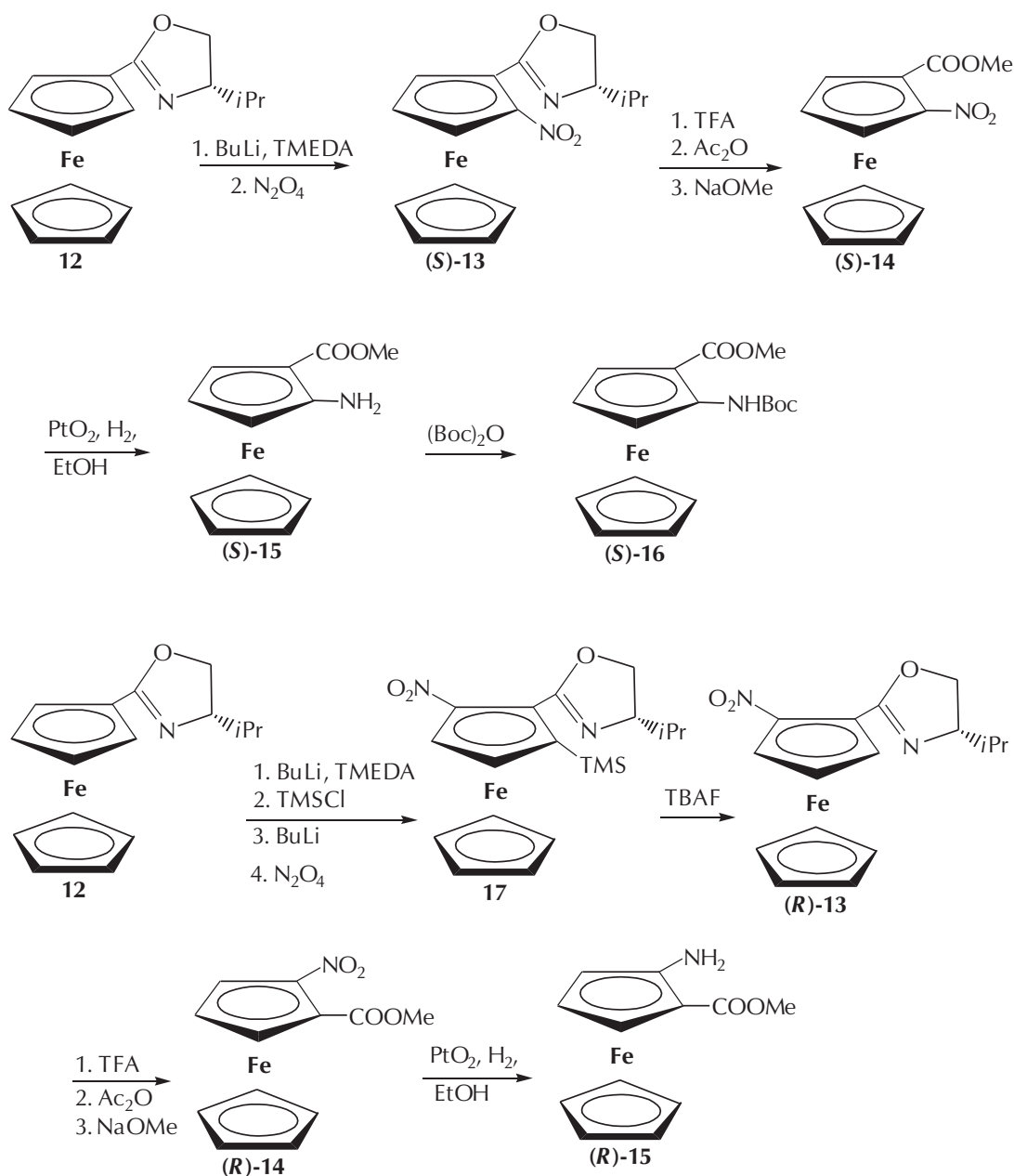
S c h e m e 4 – Synthesis of enantiopure ω, ω' - $\text{Fn}(\beta\text{-Ala-OMe})_2$ (**11**) starting from ferrocene-1,1'-dicarboxaldehyde (**8**)

sličan slijed reakcija, a nitro-funkcija se usmjeruje u suprotni položaj prethodnim uvođenjem blokirajuće trimetilsililne skupine u polazni spoj **12**. Iz nastaloga se međuprodukta **17** uklanja TMS, a dobiveni se (*R*)-**13** transformira u (*R*)-**15** (shema 5). Rigidne molekule (*R*)- i (*S*)-**15** pripravljene su kao potencijalni začetnici okreta u tvorbi pseudopeptida s β -nabranom plohom, no najvjerojatnije zbog velike nestabilnosti izvedenih Fc-aminokiselina rezultati takovih istraživanja do danas nisu objavljeni.¹⁹

Aminokiseline s heteroanularno umetnutim ferocenom **IX**. Osim aminokiselina s homoanularno umetnutom ferocenskom jezgrom, opisani su i srodni organometalni spojevi tipa **IX** u kojima se amino- i karboksilna skupina nalaze na

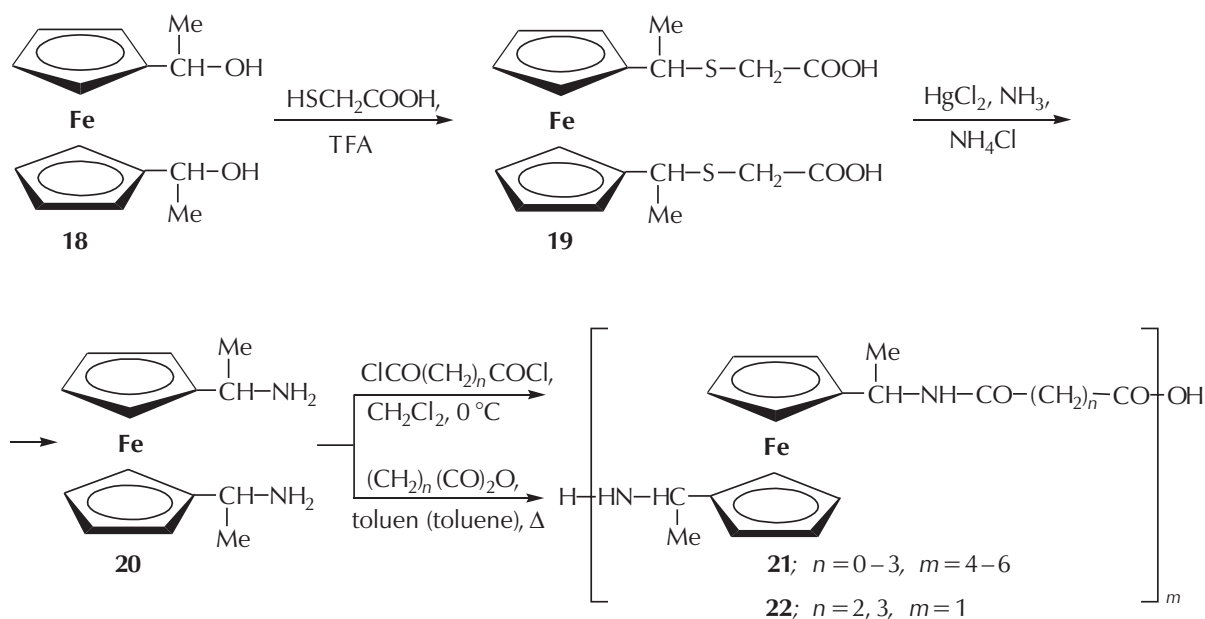
heteroanularnim položajima ferocenske molekule (shema 2). Ovisno o broju ugljikovih atoma između tih funkcija riječ je o β - (2 C), γ - (3 C), δ - (4 C) aminokiselinama usporedivim s odgovarajućim cikloalkanskim aminokiselinama **III**.

U sklopu istraživanja na području ferocenskih oligomera u našem su Laboratoriju pripremljeni kopolimeri ferocen-1,1'-bisamina **20**. Pretvorba racemičnog dikarbinola **18** s tioglikolnom kiselinom uz TFA daje ferocensku bis(tialifatsku kiselinu) **19**, iz koje se djelovanjem $\text{HgCl}_2/\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ tialifatski dio zamjenjuje amino-skupinom uz nastajanje diamina **20**. Iz toga se prekursora djelovanjem kloridâ alkanskih dikiselina dobiva oligoamide **21** ($m = 4 - 6$), a reakcijom s malon-, odn. glutaranhidridom aminokiseline



Shema 5 – Priprava enantiomera (*S*)- i (*R*)-metil-2-aminoferocen-1-karboksilata (**15**) dijastereoselektivnim litijiranjem feroceniloksazolina **12**

Scheme 5 – Synthesis of enantiomers (*S*)- and (*R*)-methyl 2-aminoferrocene-1-carboxylate (**15**) by diastereoselective lithiation of ferrocenylloxazoline **12**



S h e m a 6 – Priprava oligomerâ **21** i aminokiselinâ **22** iz biskarbinola **18** preko bisamina **20**

S c h e m e 6 – Synthesis of oligomers **21** and amino acids **22** starting from bis-carbinols **18** via bisamines **20**

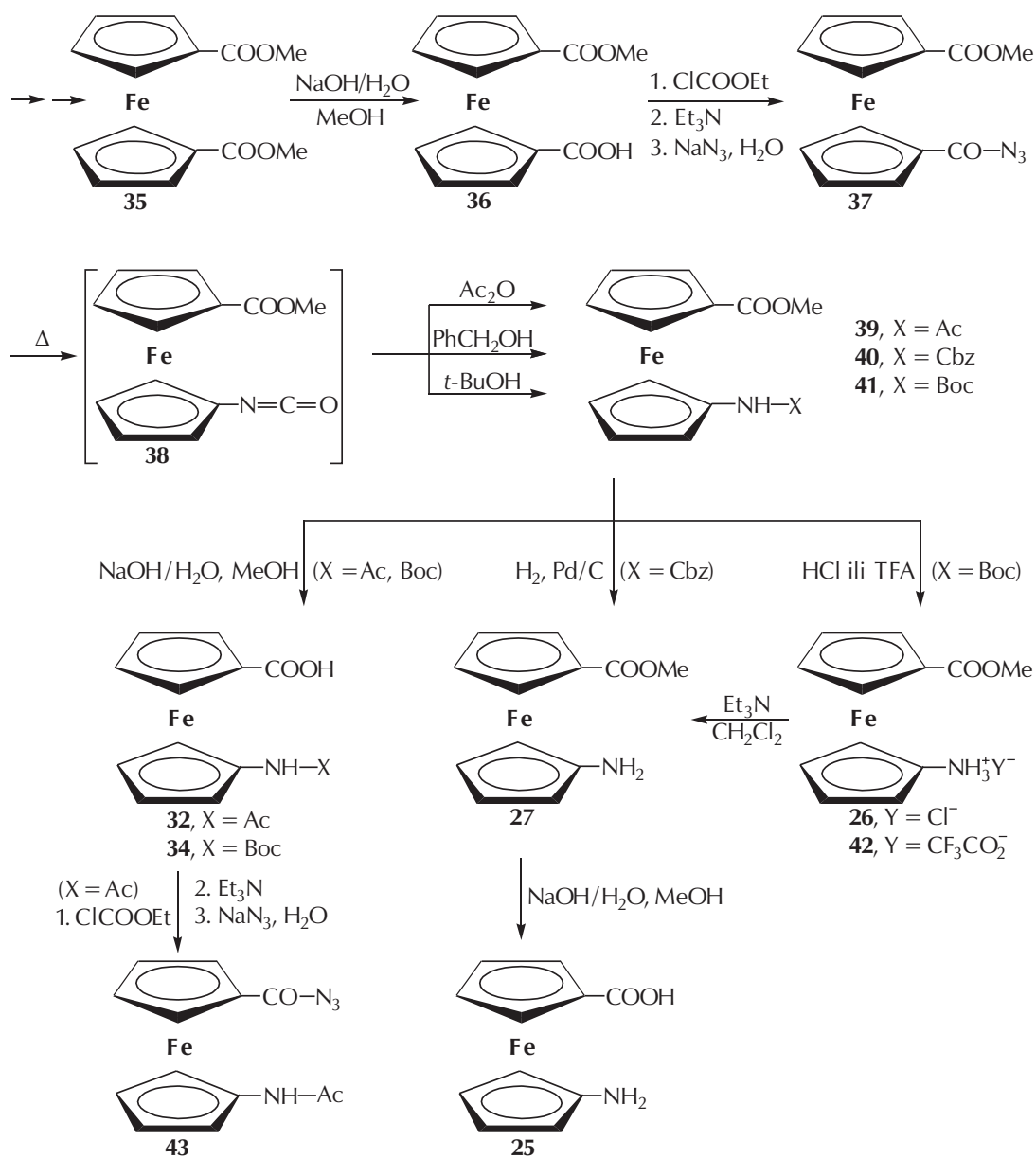
22. Ti su spojevi slabo topljivi u organskim otapalima, imaju visoka tališta i amfoterni karakter, što indicira zwitterionsku strukturu. Njihova je struktura potvrđena spektroskopskom analizom: IR-vrpce amonijeve skupine nađene su pri 2980 ($\nu_{\text{N-H}}$) i 1550 cm^{-1} ($\delta_{\text{N-H}}$), a u ^1H NMR-spekturu ona je detektirana pri $\delta = 8$ ppm (shema 6).²⁰

Najjednostavniji i najvažniji predstavnik spojeva tipa **IX** jest onaj u kojem su amino- i karboksilna skupina vezane izravno na ferocensku jezgru ($X = Y = 0$). Prvu pripremu te 1'-aminoferocen-1-karboksilne kiseline (Fca) izvele su neovisno dvije istraživačke skupine (shema 7): (i) *Butler* je monolitijiranjem i naknadnim aminiranjem iz dibromferocena **23** pripremio međuprodukt **24**, koji je litijiranjem/karboksiliranjem pretvorio u željeni spoj **25**. Njegova zwitterionska priroda pokazana je topljivošću u vodi i nemogućnošću da se iz toga medija (pri baznim ili kiselim uvjetima) ekstrahira organskim otapalima. Ostatak nakon uparivanja vode sukcesivno je esterificiran u ester-hidroklorid **26** i pretvoren u slobodnu bazu **27**. Nepogodnost toga postupka jest u tome što produkt nije dobiven u čistom stanju već je kontaminiran spojevima **28** (24 %) i **29** (9 %).²¹ (ii) Heteroanularnim benzoiliranjem acetamidoferocena **30** dobiven je međuprodukt **31** koji se cijepa u Ac-Fca **32**.²² Kiselom hidrolizom taj međuprodukt prelazi u hidroklorid **33** koji se djelovanjem Boc_2O pretvara u Boc-Fca (**34**).²³

U našem Laboratoriju pripremljen je niz *N*- i *C*-zaštićenih derivata Fca: jednostavnim pretvorbama ferocen prelazi u dimetil-ferocen-1,1'-dikarboksilat (**35**), koji je djelomično hidroliziran u kiselinu-ester **36**. Azid te kiseline (**37**) ključan je međuprodukt za pripremu triju *N*-zaštićenih derivata Fca-OMe: Ac-Fca-OMe (**39**), Cbz-Fca-OMe (**40**) i Boc-Fca-OMe (**41**). Ti derivati nastaju Curtiusovim pregrađivanjem azida **37** i adicijom Ac_2O , PhCH_2OH odn. *t*-BuOH na intermedijarni izocijanat **38**. Spojevi **39–41** mogu se djelo-

vanjem pogodnih reagensâ pretvoriti u Ac-Fca (**32**), Boc-Fca (**34**), Fca-OMe (**27**) i Fca-OMeHCl (**26**)/Fca-OMeTFA (**42**). Djelovanjem Et_3N na soli **26/42** nastaje amino-ester **27**, koji baznom hidrolizom daje Fca (**25**). Na uobičajeni je način iz Ac-Fca (**32**) pripremljen i kiselinski azid Ac-Fca- N_3 (**43**). Sve se opisane reakcije odvijaju u visokim iskorištenjima, a dobiveni se produkti bez čišćenja mogu primijeniti za daljnje pretvorbe (shema 8).²⁴

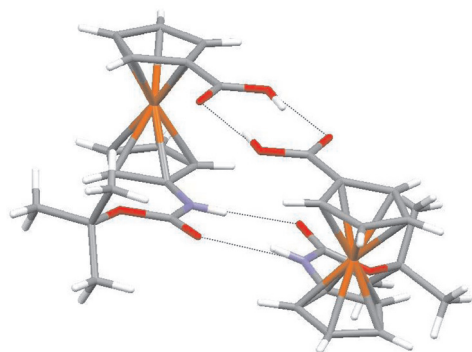
Struktura derivata Fca u čvrstom stanju određena je njihovom kristalografskom analizom. Struktura (heteroanularno disupstituiranih) ferocenskih sustava definirana je torzijskim kutom ω (*torsion angle*), kutom iskrivljenosti θ (*tilt angle*) i kutom izvijenosti β (*twist angle*).¹ Kut ω označuje odstupanje od ekliptične konformacije pri rotaciji oko osi Cp (centroid)-Fe-Cp(centroid), θ izražava odmak od paralelnog položaja Cp-jezgara, a β diedarski kut između Cp-prstena i na njega vezane konjugirane skupine. U istraženim molekulama **34**, **39** i **43** pokazano je da u čvrstom stanju imaju gotovo ekliptične konformacije ($\omega = 1 - 2,7^\circ$), a Cp-prstenovi nisu daleko od koplanarnosti ($\theta = 1 - 12^\circ$). Zbog produljene konjugacije u vezama Cp-CO, ravnina karboksilne (**34**), metoksikarboksilne (**39**) i karbazidne skupine (**43**) prema ciklopentadienskim prstenovima izvijene su samo za $\beta = 1 - 7^\circ$, a sterički zahtjevnije NHBoc i NHAc za $\beta = 5 - 16^\circ$.^{22–24} Molekule Boc-Fca (**34**) u kristalu tvore dimere povezane klasičnim vodikovim vezama između karboksilnih skupina, koje su pojačane sličnim intermolekulskim međudjelovanjem između funkcija NH i CO skupine Boc (slika 1).²⁵ Acetamidne NH-skupine i esterske karbonilne funkcije susjednih molekula Ac-Fca-OMe (**39**) povezuju se jakim vodikovim vezama tipa $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$. Pri tomu acetamidni kisikov atom participira u intermolekulskoj vodikovoj vezi tipa $\text{C-H}\cdots\text{O}$ kao dvostruki proton-akceptor tvoreći 3D-mrežu (slika 2).²⁶ Alternativna mogućnost samozdruživanja tih molekula jest beskonačan lanac u koji su uključene funkcije



S h e m a 8 – Priprava X-Fca-OMe (**39-41**), Fca (**25**), Fca-OMe (**27**), Ac-Fca (**32**), Boc-Fca (**34**) i Ac-Fca-N₃ (**43**) iz 1'-metoksikarbonilferocen-1-karboksazida (**37**) (azidni postupak)

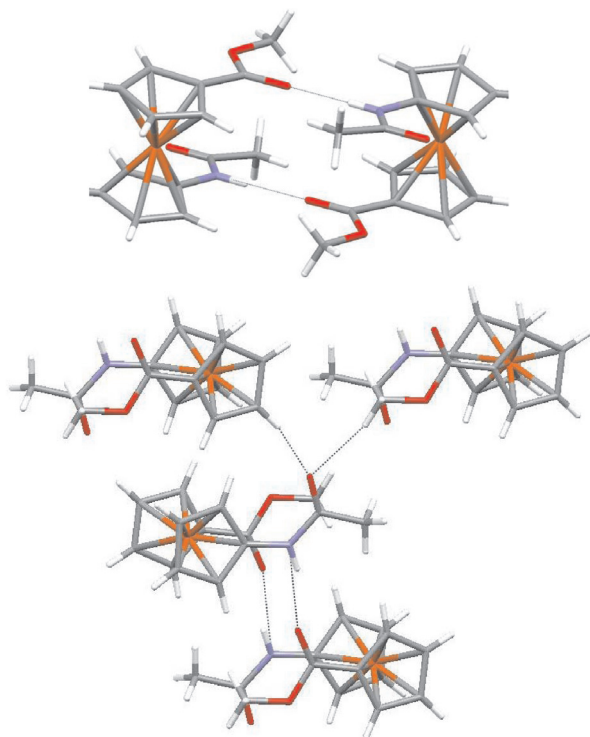
S c h e m e 8 – Synthesis of X-Fca-OMe (**39-41**), Fca (**25**), Fca-OMe (**27**), Ac-Fca (**32**), Boc-Fca (**34**) and Ac-Fca-N₃ (**43**) starting from 1'-methoxycarbonylferrocene-1-carboxamide (**37**) (azide procedure)

NH i CO acetamidne skupine (slika 3).²⁷ Vrlo je zanimljiva kristalna struktura azida Ac-Fca-N₃ (**43**): konformacija acetamidnog segmenta spregnuta je tvorbom intramolekulske vodikove veze CH(2)_{Cp} i karbonilne skupine, pri čemu nastaju šeseteročlani prstenovi; molekule se međudjelovanjem CO_{azid} i NH_{acetamid} samozdružuju u centrosimetrični dimer (slika 4).²⁵



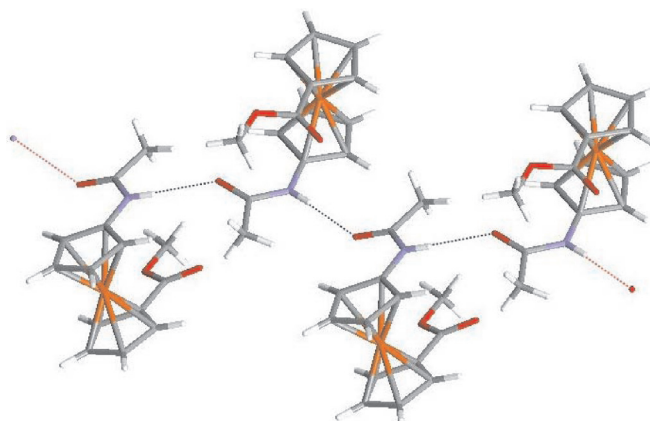
Slika 1 – Dimerna kristalna struktura Boc-Fca (**34**) s dvjema osmeročlanim intermolekulskim vodikovim vezama tipa N–H···O=C i O–H···O=C

Fig. 1 – Dimeric crystal structure of Boc-Fca (**34**) containing two eight-membered rings formed by intramolecular hydrogen bonds of N–H···O=C and O–H···O=C types



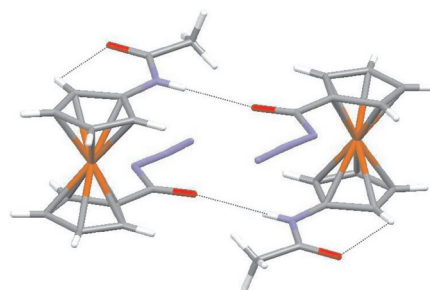
Slika 2 – Dimerna kristalna struktura Ac-Fca-OMe (**39**), koja sadrži jake intermolekulske vodikove veze tipa N–H···O=C između acetamidne i esterske skupine (gore), te trodimenzijska mreža nastala povezivanjem dimerâ dodatnom vodikovom vezom tipa C–H···O (dolje)

Fig. 2 – Dimeric crystal structure of Ac-Fca-OMe (**39**) formed by strong intermolecular hydrogen bond of N–H···O=C type between acetamide and ester groups (top) and three-dimensional network formed by interconnection of dimers by additional hydrogen bond of C–H···O type (bottom)



Slika 3 – Povezivanje susjednih molekula Ac-Fca-OMe (**39**) u helični beskonačni lanac preko vodikovih veza između acetamidnih skupina NH i CO

Fig. 3 – Helical endless chain containing adjacent molecules of Ac-Fca-OMe (**39**) interconnected through hydrogen bonds between acetamide NH and CO moieties

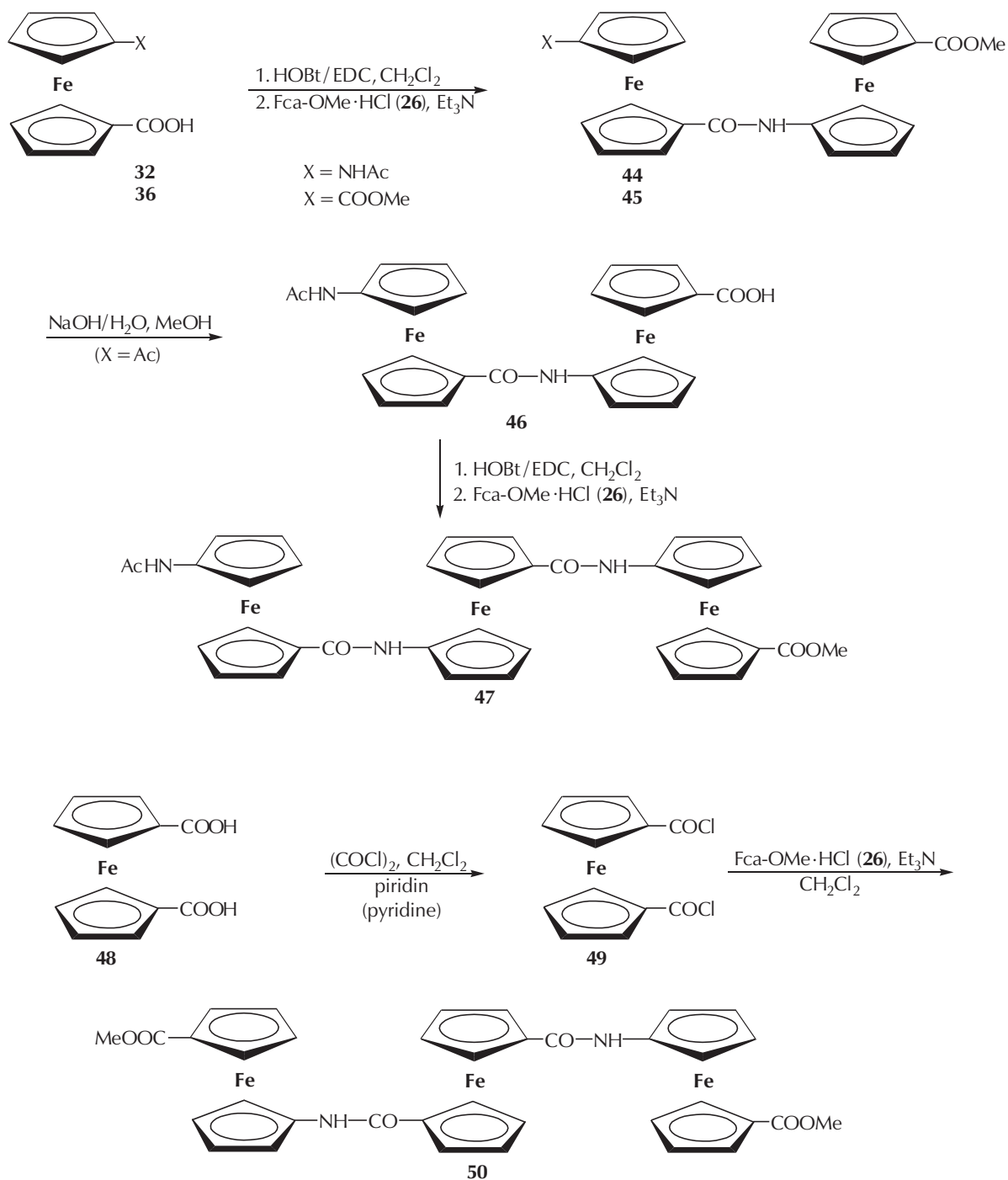


Slika 4 – Dio kristalne strukture Ac-Fca-N₃ (**43**) karakteriziran intramolekulskom vodikovom vezom Cp–H···O=C_{acetamid} i dvjema intermolekulskim vodikovim vezama N–H···O=C_{azid} uz zatvaranje 12-eročlanih prstenova i tvorbu dimernoga centrosimetričnog sustava

Fig. 4 – Part of the crystal structure of Ac-Fca-N₃ (**43**) characterized by intramolecular hydrogen bond of Cp–H···O=C_{acetamide} and by two intermolecular hydrogen bonds of N–H···O=C_{azide}, under closing of 12-membered IHB-rings and formation of centrosymmetric dimer

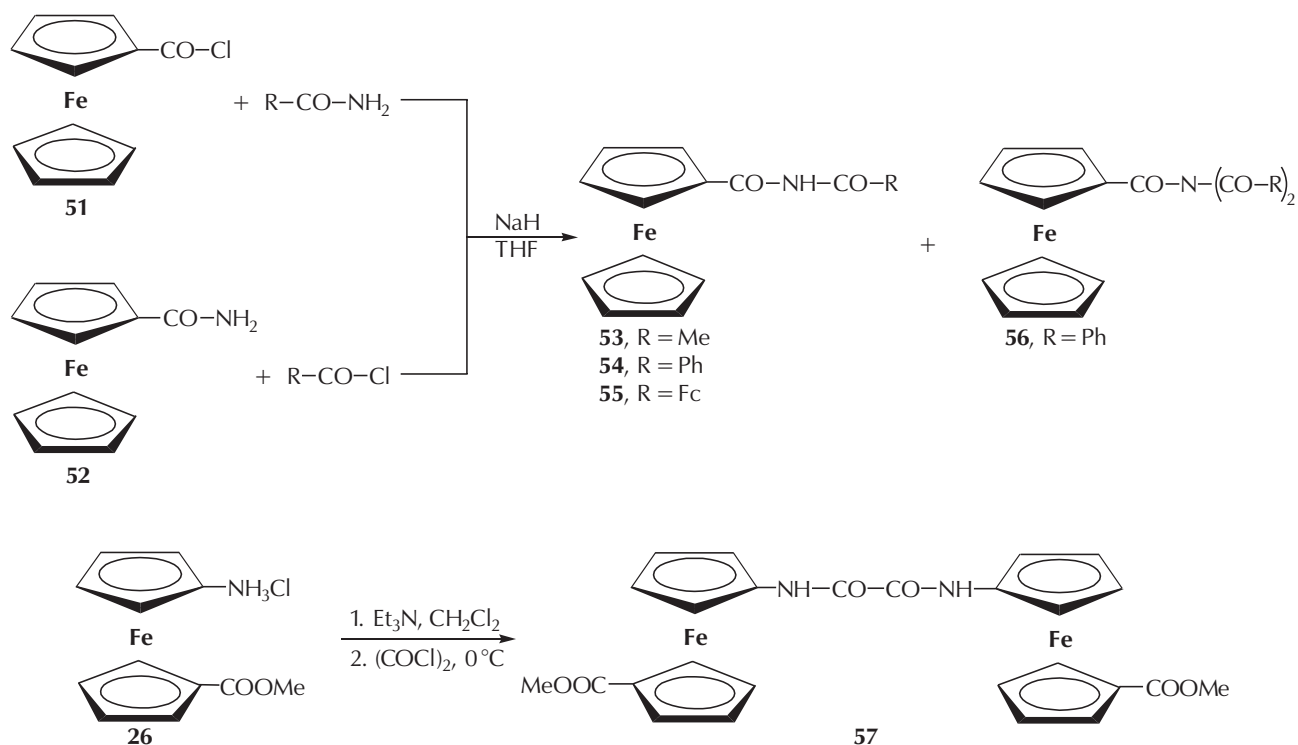
U sljedećem će dijelu ovoga prikaza [*Kem. Ind.* **61** (2) (2012)] biti iscrpno obrađeni kopolacijski produkti prirodnih aminokiselina s Fca (u kojima organometalni dio ima ulogu začetnika okreta, odnosno svijanja tih pseudopeptida) s posebnim osvrtom na intramolekulske veze koje imaju presudno djelovanje na tvorbu preferentnih konformacija. Ovdje će biti opisani oligomerni produkti uzajamnog povezivanja Fca ili njegovi kooligomeri s drugim ferocenskim spojevima i nekim malim molekulama, pri čemu su jedinice vezane amidnom ili sličnim vezama (shema 9).

Djelovanjem HOBt/EDC na Ac-Fca **32** te reakcijom dobivenoga aktiviranog međuprodukta s Fca-OMe dobivenoga djelovanjem NEt₃ na Fca-OMeHCl (**26**) pripremljen je dimer **44**, čija je esterska funkcija hidrolizirana uz tvorbu kiseline **46**. Na sličan način primjenom postupka HOBt/EDC pretvoren je spoj **46** u trimer Ac-Fca-Fca-Fca-OMe (**47**). Kooligomer **50** nastaje kondenzacijom ferocen-1,1'-di(karbonil-klorida) (**49**) (dobivenog iz dikiseline **48**) s dvije molekule Fca-OMe. Srodni dimer **45** pripremljen je kondenzacijom ester-kiseline **36** s Fca-OMe (shema 9).²⁸



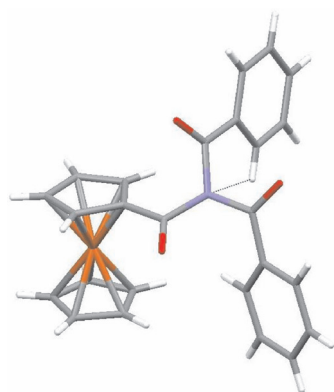
S h e m a 9 – Dobivanje (ko)oligomera iz derivatâ Fca (**32**, **36**) i Fn(COOH)₂ (**48**)

S c h e m e 9 – Synthesis of (co)oligomers starting from derivatives of Fca (**32**, **36**) and Fn(COOH)₂ (**48**)



S h e m a 10 – Sinteza ferocenskih imidâ 53–56 i oksalamida 57

S c h e m e 10 – Preparation of ferrocene imides 53–56 and oxalamide 57

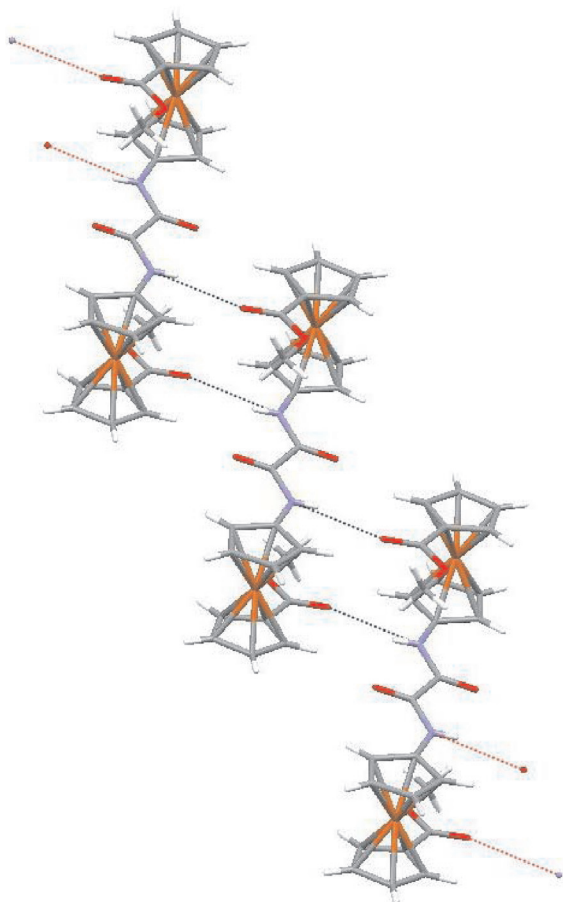
Slika 5 – Molekulska struktura Fc-CO-N(CO-Ph)_2 s intramolekulskom vodikovom vezom $\text{Ph-H}\cdots\text{N}$ Fig. 5 – Molecular structure of Fc-CO-N(CO-Ph)_2 containing intramolecular hydrogen bond $\text{Ph-H}\cdots\text{N}$

Ciklički imidi (sukcinimid, ftalimid...) za razliku od znatno manje zastupljenih acikličkih imida vrlo su rasprostranjeni i eksploatirani. Uz odabir pogodnih supstrata mogu se pripremiti oligomerni aromatski imidi $-(\text{Ar-CO-NR-CO})_n-$, koji zahvaljujući π - π -međudjelovanjima imaju nabranu strukturu. S ciljem pripreve njihovih ferocenskih analoga, tj. $-(\text{Fn-CO-NR-CO})_n$ (R = H, alkil), izveli smo pokuse sinteze odgovarajućih ferocenskih di- i trimerâ, kao i njihovih modelnih spojeva. Ti su supstrati srodni oligomerima Fca, pa ih zato opisujemo na ovom mjestu. Na shemi 10 prikazane su te sinteze u kojima se ferocenoil-klorid (51) kombinira s amidima ili, obratno, ferocenkarboksamid (52) s kiselinskim kloridima uz NaH u THF. Prvim je postupkom pripremljen

samo spoj 53, a druga metoda omogućuje sintezu produkata 53 – 55 u povoljnom iskorištenju (u reakciji s PhCOCl nastaje 40 % 54 i 20 % 56). Analizom monokristala dibenzoiliranoga produkta 56 nađena je intramolekulska vodikova veza između o-H iz jedne od fenilnih jezgara s neveznim elektronskim parom dušika, a molekule su uzajamno povezane međudjelovanjima $\text{Cp-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (slika 5).²⁹ Oligomerizacija u smislu spajanja tri do četiri ferocenske jezgre imidnim premostnicama kao i priprava N-alkiliranih derivata je u tijeku.³⁰ Primjenom postupka sličnoga onom opisanom,¹⁸ iz nestabilnog Fca-OMe (27) (dobivenog djelovanjem Et_3N na hidroklorid 26) i oksalil-klorida pripravljena je molekula 57 (shema 10). Kristalografskom analizom nađene su intermolekulske vodikove veze u kojima sudjeluju amidni protoni iz oksalamidnog mosta i karbonilni kisikovi atomi iz esterskih skupina susjednih molekula, pri čemu nastaje beskonačni lanac (slika 6).³¹

U nastavku radova sintetizirali smo i karakterizirali niz homologa Fca, tj. spojeva tipa IX [X, Y = $(\text{CH}_2)_{0-4}$]. 1'-Karboksiferocen-1-alkanske kiseline 58 mogu se pripremiti Clemmensenovom redukcijom odgovarajućih ω -oksoalkanskih kiselina. Te su dikiseline pretvorene u ester-kiseline 59, koje su reducirane u karbinol-estere 60. Na sličan način kao u pretvorbama 18→19→20 (shema 6) međuprodukti 59 su preko tiakiselina 61 prevedeni u aminokiseline 62 (tj. IX, X = 0, CH_2 ; Y = CH_2) (shema 11).³²

Budući da se reakcija 61→62 odvija s vrlo malim iskorištenjem i uz razgradnju, odlučili smo pripremu homologâ Fca izvesti primjenom naprijed opisanoga azidnog postupka (v. shemu 8: 37→39–41). Djelovanjem sukcin- ($m = 3$) odn. glutaranhidrida ($m = 4$) na ester 63 dobivene su ketokiseli-



Slika 6 – Kristalno pakiranje molekula MeOOC-Fn-NH-CO-CO-NH-Fn-COOMe (**56**) u beskonačni lanac međudjelovanjem funkcija N-H i C=O iz esterske skupine

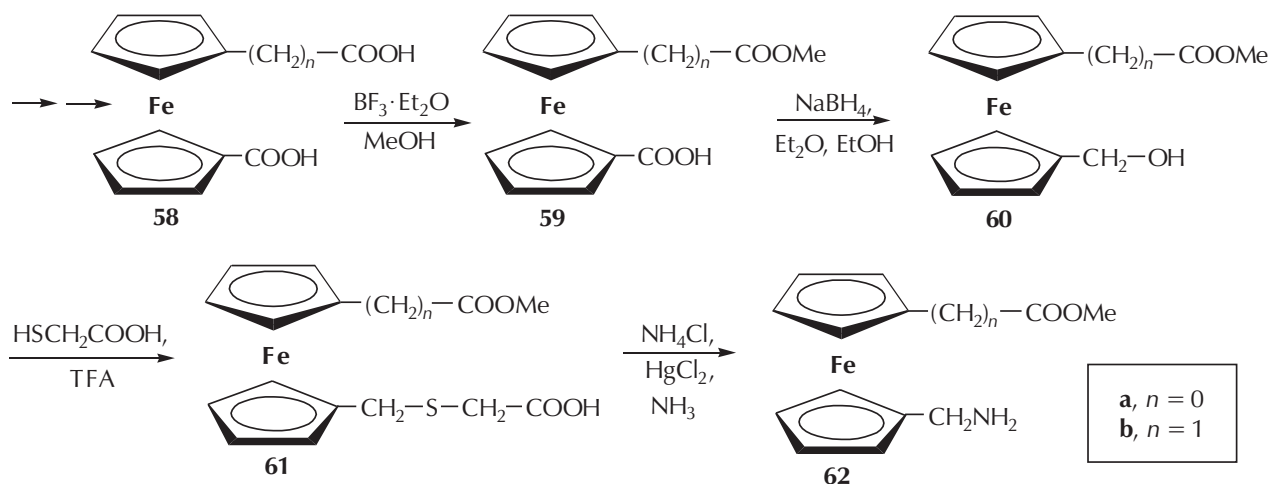
Fig. 6 – Crystal packing of molecules MeOOC-Fn-NH-CO-CO-NH-Fn-COOMe (**56**) into endless chain by interaction of N-H group and ester carbonyl function

ne **64** koje redukcijom daju alkanske ester-kiseline **65** i dalje azide **66**. Hidrolizom spojeva **65** dobivene su dikiseline **67** koje su sukcesivno parcijalno esterificirane u ester-kiseline **68** i pretvorene u azide **69**. Azidi **66** zagrijavanjem u

Ac₂O ili *t*-BuOH pretvaraju se u visokom iskorištenju u odgovarajuće derivate aminokiseline **70** i **71**. Hidrolizom *N*-acetilnih aminoesterâ **70**, otopinom NaOH koncentracije 0,1 mol L⁻¹ u dvostrukoj množini, dobivene su *N*-Ac-aminokiseline **72**, a djelovanjem velikoga suviška reagensa slobodne aminokiseline **73** koje se javljaju u zwitterionskom obliku. Na sličan su način azidi **69** preko *N*-Ac-esterâ **74** pretvoreni u *N*-Ac-aminokiseline **76** i dipolarne spojeve **77** (shema 12).³³

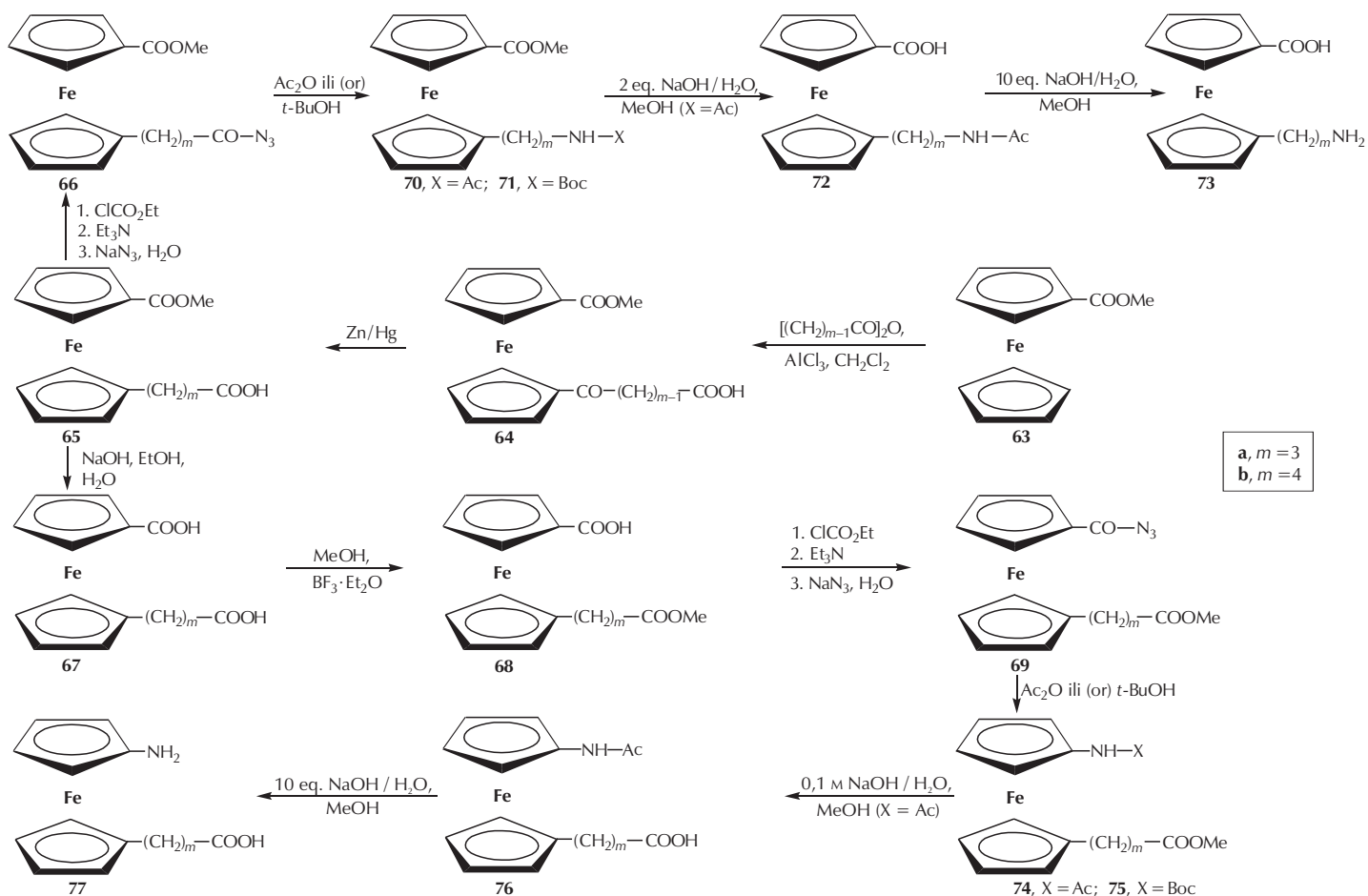
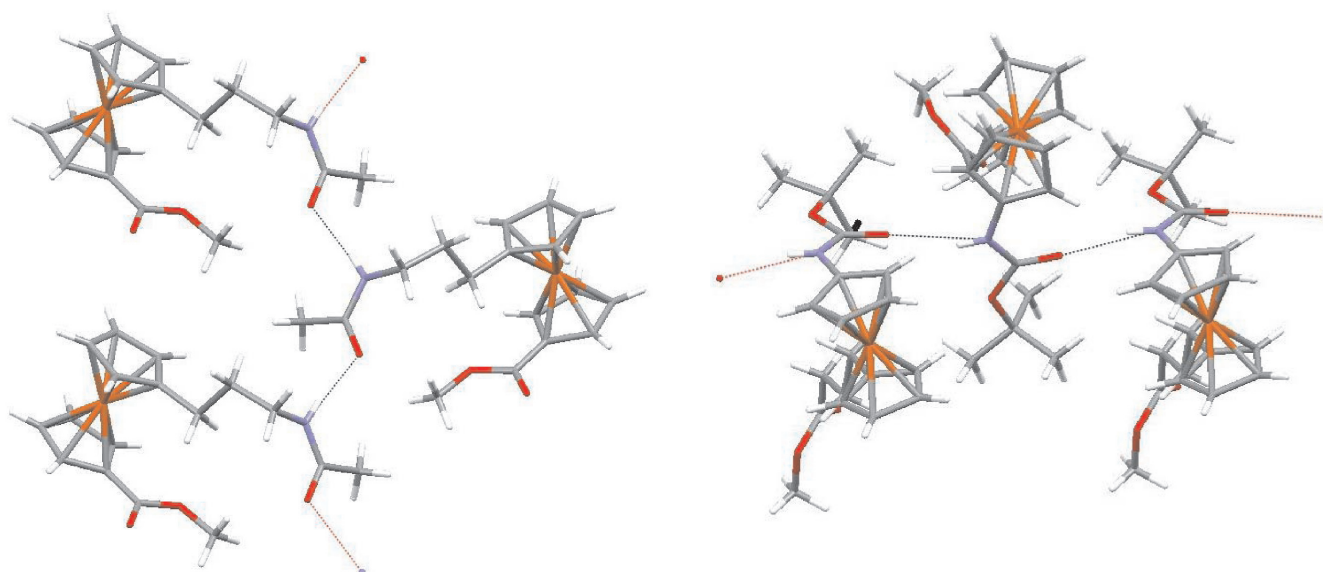
Radi ispitivanja karaktera vodikovih veza, koje se javljaju u čvrstom stanju, načinjena je kristalografska analiza reprezentativnih spojeva iz obaju nizova: *N*-Ac-aminoestera **70a** i *N*-Boc-aminoestera **71a** (slika 7). Spoj **70a** kristalizira u dva polimorfna oblika (razlikuju se jedino u konformaciji podjedinice (CH₃)₃-NH-Ac), koje su uzajamno povezane preko dviju intermolekulskih vodikovih veza (N-H⋯O=C i C-H⋯O=C). Prva veza je dominantna pa je (zbog jasnoće) prikazana beskonačna lančasta struktura koja uključuje samo ta međudjelovanja. Jednakim tipom vezâ uzajamno su povezane i molekule spoja **71a** (slika 7).²⁹ U sklopu istraživanja ferocenskih spojeva tipa **IX** pripremili smo pretvorbom odgovarajućega azida i aminokiselinu s dvije razmaknice prema ciklopentadienskom prstenu (X = Y = CH₂). Ona je dobivena u obliku Boc-NH-CH₂-Fn-CH₂-COOMe u 40 %-tnom iskorištenju, a odlikuje se velikom nestabilnošću, tako da nije u potpunosti karakterizirana.²⁸

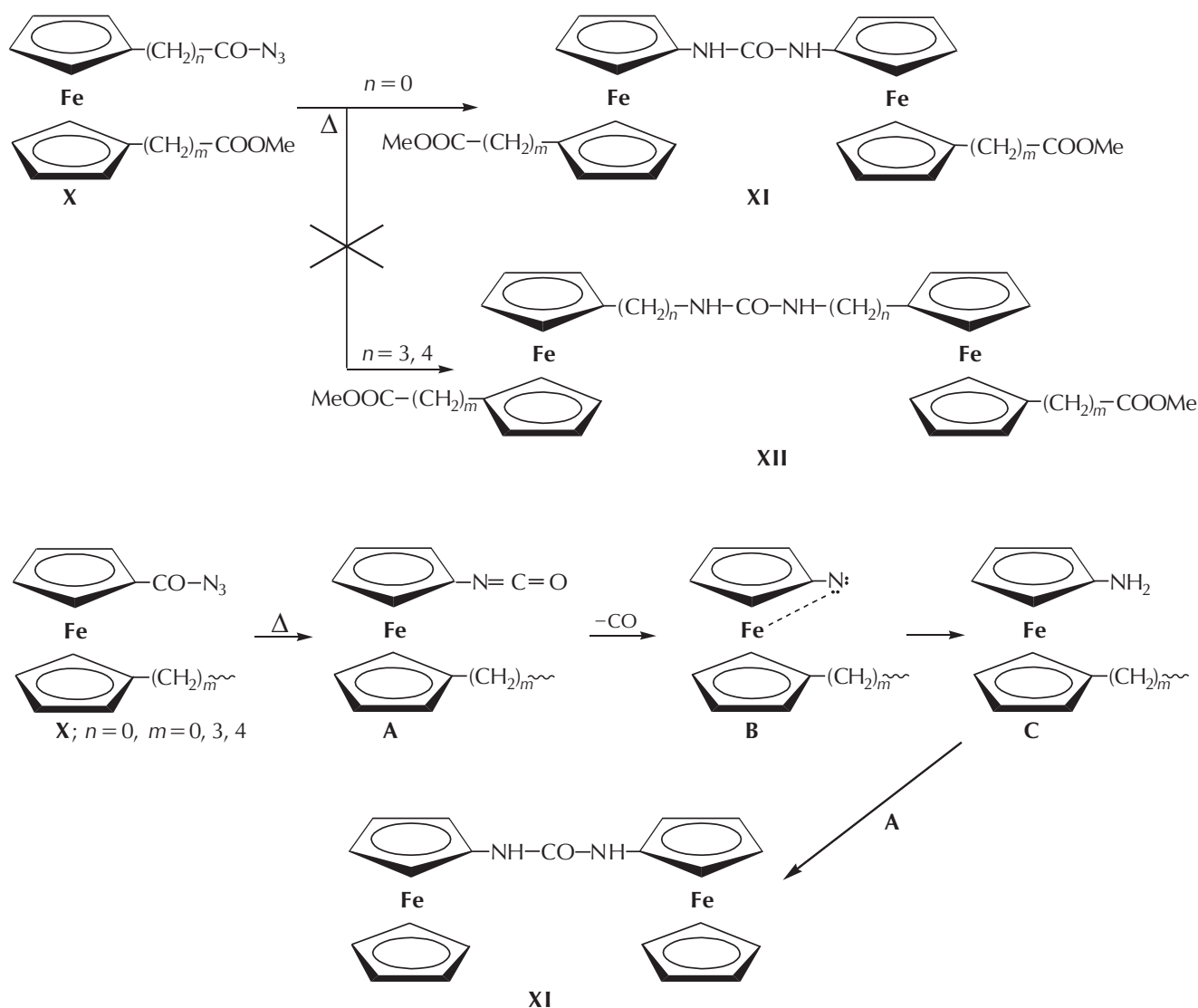
Prilikom naprijed opisanih pretvorbi nekih od kiselinskih azida tipa **X** (*m*, *n* = 0, 3, 4) primijetili smo da u slučaju spojeva s karbazidnom skupinom izravno vezanom za Cp-jezgru (*n* = 0) uz *N*-Boc-ferocenske aminokiseline nastaju simetrično supstituirani derivati ureâ tipa **XI** u iskorištenju 10 – 16 %. Spojevi koji uključuju razmaknicu (*n* = 3, 4) ne podliježu takovoj pretvorbi (u spoj **XII**). Ta bi se razlika mogla protumačiti mehanizmom prema kojemu azidi izvedeni iz ~CH₂-Fn-COOH pri zagrijavanju, preko izocijanatnih međuprodukata **A**, dekarboniliraju u željezovim unutarnjim orbitalama stabilizirane nitrene **B**; oni potom prelaze u amine **C**, koji se adiraju na izocijanate **A** uz tvorbu *sim*-ureâ **XI**. U prilog takovu mehanizmu govori podatak da zagrijavanjem azidâ **X** (*n* = 0) u inertnom otapalu (benzen, toluen) nastaju *sym*-uree u visokom iskorištenju (shema 13).^{22,29}



S h e m a 11 – Priprava metil-1'-aminometilferocen-1-alkanoatâ (**62**) iz ferocenskih dikiselina **58** preko tiakiselinâ **61**

S c h e m e 11 – Synthesis of methyl 1'-aminomethylferrocene-1-alkanoates (**62**) starting from ferrocene diacids **58** via thiaacids **61**

S h e m a 12 – Sinteza ferocenskih aminokiselina **73a/b** i **77a/b** iz metil-ferocenkarboksilata (**63**) azidnim postupkomS c h e m e 12 – Synthesis of ferrocene amino acids **73a/b** and **77a/b** starting from methyl ferrocenecarboxylate (**63**) by azide procedureS l i k a 7 – Kristalno pakiranje MeOOC-Fn-(CH₂)₃-NH-Ac (**70a**) (lijevo) i MeOOC-Fn-(CH₂)₃-NH-Boc (**71a**) (desno) u beskonačne lance intermolekulskim vodikovim vezama tipa N-H...O=C između acetamidnih skupina. Esterske skupine su slobodne.F i g . 7 – Crystal packing of MeOOC-Fn-(CH₂)₃-NH-Ac (**70a**) (left) and MeOOC-Fn-(CH₂)₃-NH-Boc (**71a**) (right) into endless chains through intermolecular hydrogen bonds of N-H...O=C type between acetamide groups. Ester groups are free.

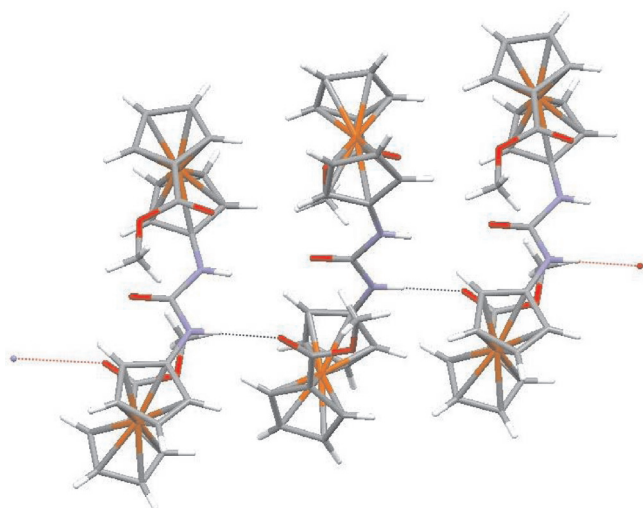
S h e m a 13 – Priprava sym-ureâ **XI** iz ester-azida **X** i mehanizam njihove tvorbeS c h e m e 13 – Synthesis of sym-ureas **XI** from ester-azides **X** and mechanism of their formation

Kraatz je kristalografskom analizom spoja **XI** ($m = 0$) pokazao da se u njemu javlja intermolekulska vodikova veza tipa $N \cdots HO=C$ između ureilenske NH-skupine i esterske CO-funkcije susjednih molekula, što rezultira tvorbom jednodimenzijskoga lanca³⁴ (slika 8).

Na ovomu je mjestu prigodno podsjetiti da je u našem Laboratoriju do sada pripravljeno više tipova ferocenskih dimera (odn. oligomera) u kojima su ferocenske podjedinice spojene s pomoću dvo- do četveročlanih razmaknica, izgrađenih različitom kombinacijom funkcijâ CO i NH. Predstavnici tih tipova (**XI**, **XIII–XV**) koji su predloženi na shemi 14 opisani su u prethodnom tekstu. U takovim spojevima, između uklopljenih ferocenskih ostataka postoji mogućnost prijenosa elektrona. Koplanarnost ureilenskoga mosta i dviju ferocenskih jezgri u spoju **XI** (v. sliku 7) omogućuje elektronsku komunikaciju između ferocenskih redoks-centara, što se očituje prisutnošću dvaju odvojenih valova u voltamogramu toga spoja. U voltamogramima preostalih ispitivanih spojeva s premoštenim ferocenskim jezgrama nađen

je samo po jedan redoks-val, pa proizlazi da se u njima ne ostvaruje prijenos elektrona između ferocenskih ostataka.

U kondenzacijskim reakcijama naprijed opisanih ferocenskih aminokiselina tipa **IX** s prirodnim aminokiselinama pokazano je da je od njih najdjelotvorniji začetnik okreta Fca (**25**). Pri tome valja naglasiti da je za razliku od svih prije opisanih ferocenskih templata (kalupa) [npr. $Fn(COOH)_2$] to prvi pravi organometalni mimetik okreta jer usmjerava podandne peptidne lance u antiparalelni položaj. Imajući na umu da su derivati kiralnoga (1-ferocenetil)amina (Fea) vrlo djelotvorni ligandi u asimetričnoj katalizi³⁵ i pogodna pomoćna kiralna sredstva,³⁶ odlučili smo istraživanja spojeva tipa **IX** proširiti na aminokiseline izvedene iz Fea uvođenjem karboksilne skupine u njegov heteroanularni položaj. Može se očekivati da bi takav kiralni spoj – 1'-(1-aminoetil)ferocen-1-karboksilna kiselina (Fcca) – pokazivao svojstva: (i) kiralne indukcije, (ii) potencijalnog bidentatnog liganda, (iii) templata (poput Fca) za uvođenje i prenošenje određene konformacije iz svojega uređena okoliša kroz ko-

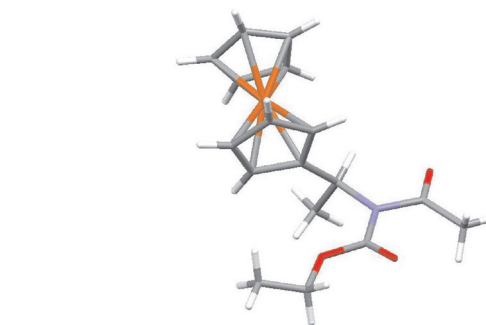


Slika 8 – Kristalno pakiranje MeOOC-Fn-NH-CO-NH-Fn-COOMe **XI** ($m = 0$) u jednodimenzijnski lanac preko intermolekulске vodikove veze tipa $N-H \cdots O=C$ između ureilenske i esterske skupine susjednih molekula

Fig. 8 – Crystal packing of MeOOC-Fn-NH-CO-NH-Fn-COOMe **XI** ($m = 0$) into one-dimensional chain through hydrogen bonds of $N-H \cdots O=C$ type engaging ureilene and ester groups of adjacent molecules

puliranu α -aminokiselinu uz tvorbu zanimljivih svijenih konformacija.

U prvom dijelu toga istraživanja ispitali smo mogućnosti priprave *rac*-Fcca. Služeći se postupkom sinteze amina iz karbinola, koji smo prethodno razradili u našem Laboratoriju,¹⁸ dobili smo djelovanjem smjese $NH_4Cl/HgCl_2/NH_3$ na tiakiselinu **78** (pripravljenu iz 1-feroceniletanola) amin **80**. *N*-Ac-Amin (**83**) acilira se u produkt **86**, koji se (za razliku od uspješne konverzije **31**→**32**, shema 7), vjerojatno zbog steričkih razloga, ne može Heller-Bauerovom reakcijom cijepati u Ac-Fcca (**89**). Zato su spojevi **82** i **83** acilirani u tiol-estere **87** i **88**, koji hidrolizom i metiliranjem prelaze u željene estere **90** i **91**. Budući da je iskorištenje zadnje



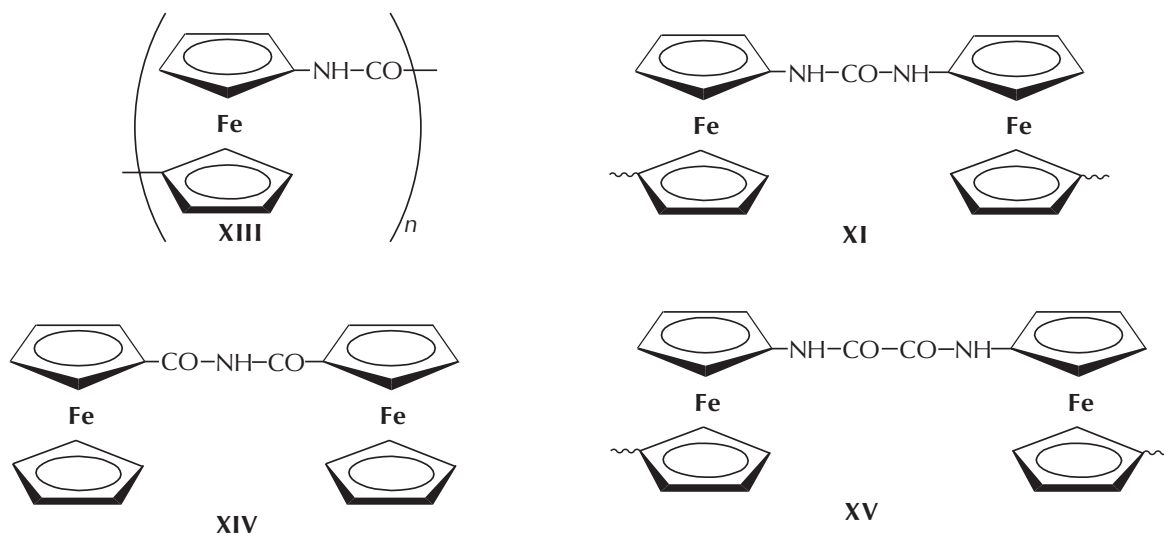
Slika 9 – Molekulska kristalna struktura Fc-CH(CH₃)-N(COOEt)Ac (**92**)

Fig. 9 – Molecular crystal structure of Fc-CH(CH₃)-N(COOEt)Ac (**92**)

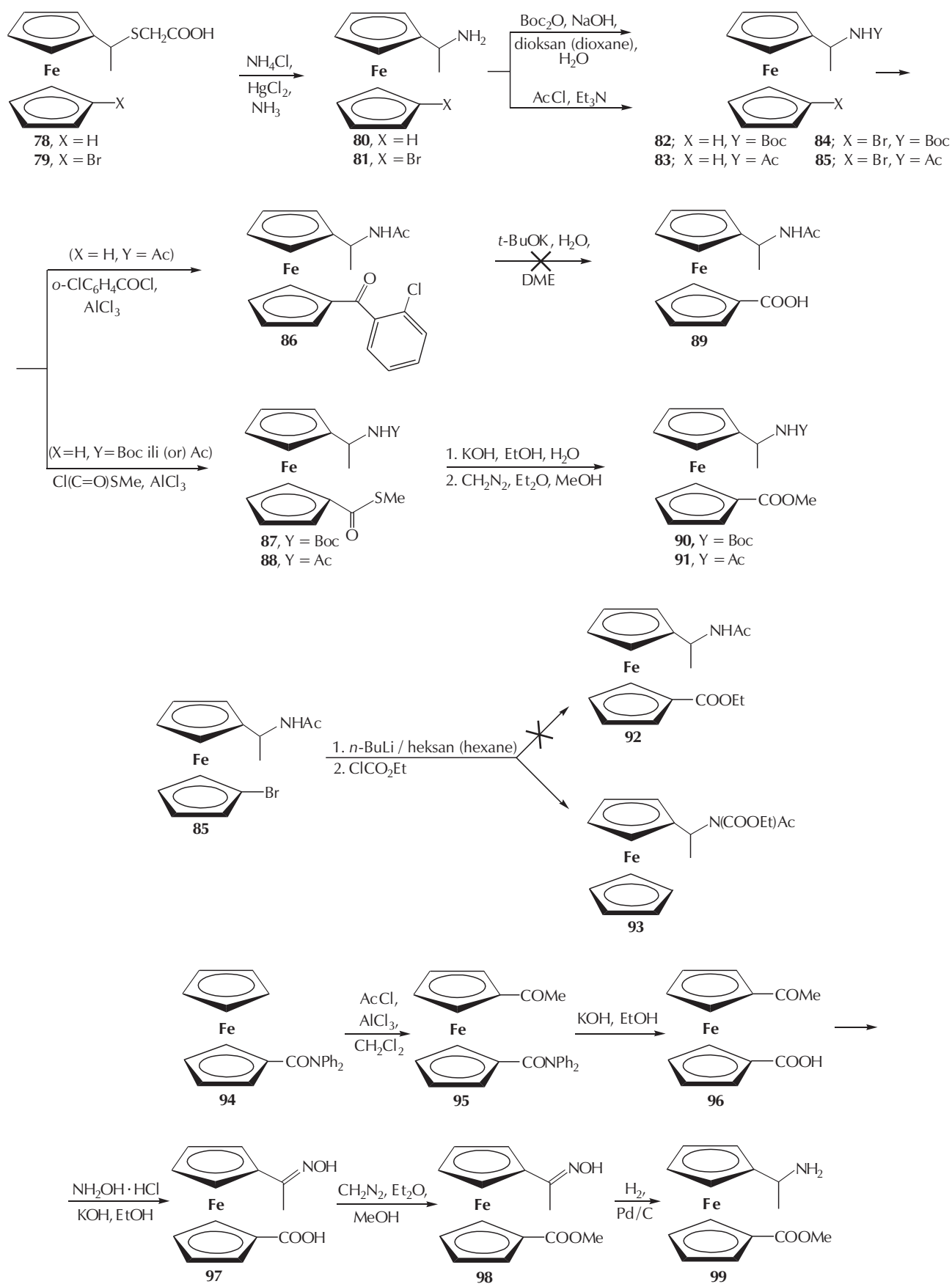
reakcije vrlo nisko (nastaju trimerni ferocenski nusprodukti), u sljedećem smo pokusu iz brom-tiakiseline **79**, postupkom koji je sličan prethodno opisanom, pripravili *N*-acetilirani spoj **85**. Očekivali smo da će litijiranje/karbetoksiliranje toga spoja rezultirati nastajanjem Ac-Fcca-OEt (**92**), no izoliran je samo produkt *N*-karbetoksiliranja **93**. Struktura toga spoja nedvoumno je dokazana spektroskopskim postupcima i rendgenskom analizom (slika 9).³⁷

Zadnji je pokus priprave Fcca bio vrlo uspješan: acetiliranjem anilida **94** dobiva se produkt **95**, koji se sukcesivno cijepa u keto-kiselinu **96** i pretvara u oksim-kiselinu **97**. Esterifikacijom toga spoja i hidrogeniranjem međuproducta **98** dobiva se Fcca-OMe (**99**) u visokom iskorištenju (shema 15).³⁸

Sljedeći je rad³⁹ bio posvećen pripravi enantiomerâ Fcca. Služeći se posljednje opisanim postupkom za pripravu *rac*-Fcca, sukcesivnim djelovanjem metoksiamina i diazometana na keto-kiselinu **96** pripremili smo smjesu (*Z*)-**100** i (*E*)-oksimnog etera **101** razdvojenu TLC-om. Asimetrična redukcija **101** s pomoću oksazaborolidinBF₃ nije uspjela, već je nastao *rac*-**99**. Enzimskim aciliranjem (*E/Z*)-oksima *rac*-**99** uz pomoć lipaze iz kvasca *Candida antarctica* (CAL-B) dobili



Shema 14 – Tipovi ferocenskih di- i oligomera s razmaknicama koje se sastoje od funkcija CO i NH
S c h e m e 14 – Types of ferrocene di- and oligomers with spacers containing CO and NH functions

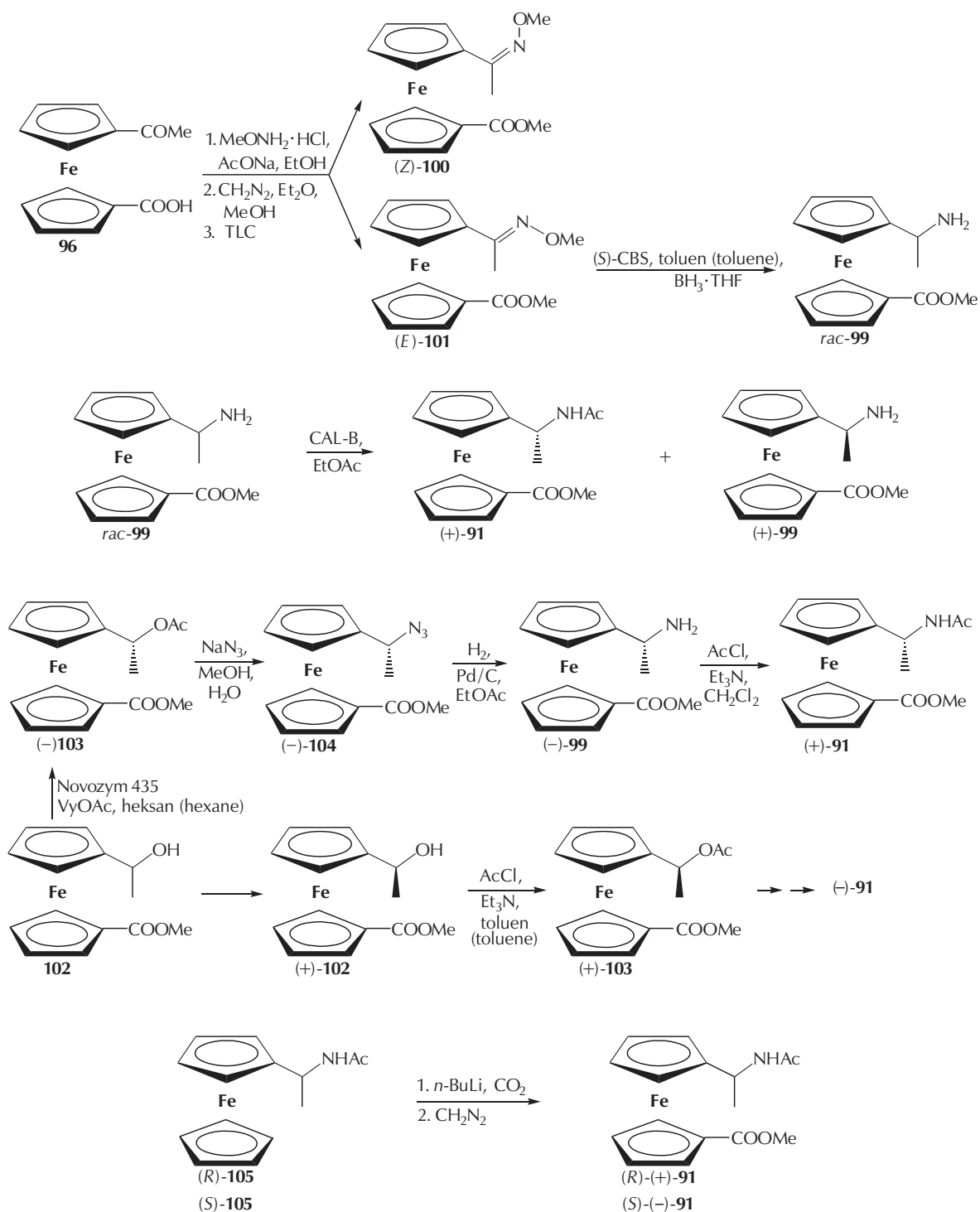


S h e m a 15 – Pokusi priprave derivata racemične 1'-(1-aminoetil)ferocen-1-karboksilne kiseline (Fcca)

S c h e m e 15 – Experiments of preparation of racemic 1'-(1-aminoethyl)ferrocene-1-carboxylic acid (Fcca) derivatives

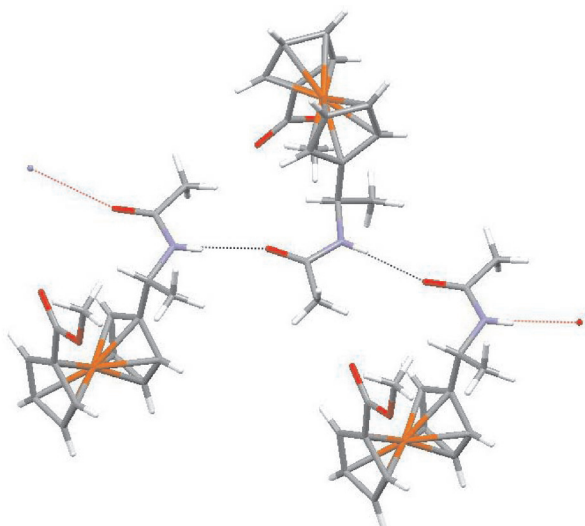
smo (+)-**91** s e. e. 85 %, ali uz slabu konverziju ($X = 20$ %). U svrhu povećanja e. e. i X izveli smo acetiliranje *rac*-karbinola **102** uz Novozym 435, pri čemu nastaje acetat (–)-**103**, a zaostaje (+)-**102** (koji se lako razdvajaju na kiralnim HPLC-kolonama) uz 48 %-tnu konverziju i odličnu optičku čistoću (e. e. 99 odn. 90 %). Resolvirani acetat (–)-**103** podvrgnut je retentivnoj nukleofilnoj pretvorbi u azid (–)-**104** koji je sukcesivnom redukcijom i acetiliranjem preko (–)-**99** pretvoren u (+)-**91**. Sličnim je reakcijskim slijedom (+)-**103** [dobiven iz (+)-**102**] uz retenciju konfiguraci-

je transformiran u (–)-**91**. Oba su reakcijska niza izvedena uz visoka kemijska i optička iskorištenja, a spojevi (+) i (–)-**91** dobiveni s e. e. 98 i 84 %. Apsolutna konfiguracija produkata određena je usporedbom vrijednosti i smjera njihove optičke rotacije s izmjerenom za optički čiste (*R*)/(*S*)-**91** dobivene litijiranjem/karboksiliranjem/esterifikacijom resolviranih (*R*)- i (*S*)-**105** (Fea). *rac*-Fea pripremljen je u četiri stupnja iz ferocena i resolviran djelovanjem CAL-B u spomenute enantiomere **105** poznate apsolutne konfiguracije (shema 16).⁴⁰



Shema 16 – Pokuši priprave enantiomerno čistih derivata (+)- i (–)-Fcca i određivanje njihove apsolutne konfiguracije

Scheme 16 – Experiments of preparation of enantiopure (+)- and (–)-Fcca derivatives and determination of their absolute configuration



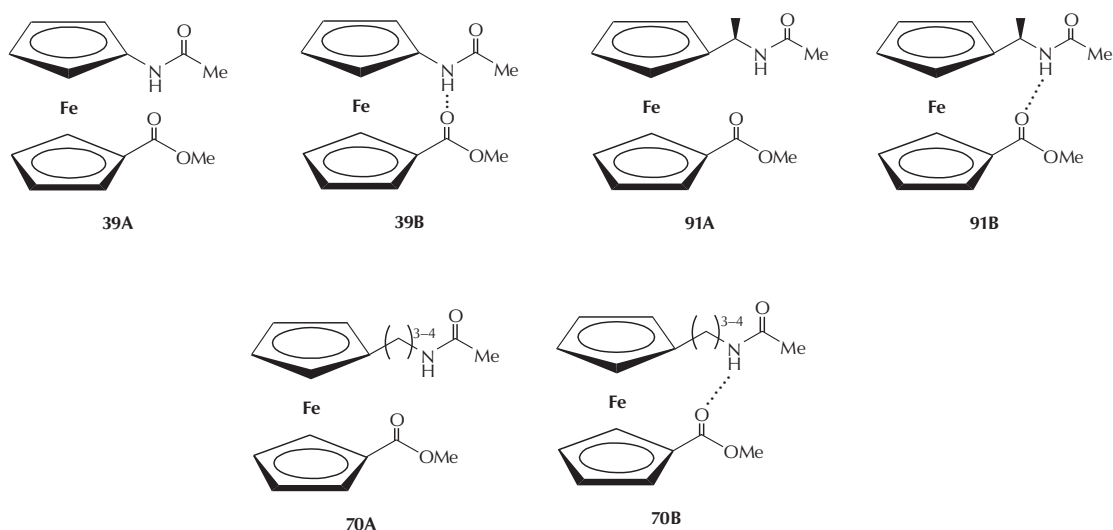
Slika 10 – Samozdruživanje molekula Ac-Fcca-OMe (**91**) u beskonačni lanac tvorbom intermolekulske vodikove veze između acetamidnih skupina susjednih molekula

Fig. 10 – Self-assembling of Ac-Fcca-OMe (**91**) into infinite chains through intermolecular hydrogen bonds engaging acetamido groups of adjacent molecules

Rendgenskom strukturnom analizom monokristala Ac-Fcca-OMe (**91**) nađeno je da je acetamidna skupina okomita na ravninu Cp-prstena; molekule toga spoja su samozdružene preko jedne intermolekulske vodikove veze N–H···O=C iz acetamidne funkcije u beskonačne lance (slika 10), slično kao što je opisano za Ac-Fca-OMe (**39**) (v. gore).²⁵

Na ovom mjestu valja podsjetiti da se u čvrstom stanju svi do sada opisani članovi tipa **IX** (Z–NH–Y–Fn–X–COOMe; Z = Ac; X, Y = alifatska razmaknica), tj. spojevi **39**, **70**, **74** i **91**, javljaju u obliku asociраних kemijskih vrsta preko veza N–H···O=C, a intramolekulske vodikove veze nisu pri-

mijećene. Budući da je za biološko djelovanje proteina odnosno peptida presudna njihova konformacija u otopini, smatrali smo važnim spektroskopski istražiti strukturu spojeva tipa **IX** (kao templa za gradnju peptidomimetika s prirodnim aminokiselinama) u otopinama aprotinskih otapala (CH₂Cl₂, CHCl₃, ...). IR-spektroskopija je jednostavan ali pouzdan postupak utvrđivanja sudjelujućih konformacija na osnovi karaktera isteznih frekvencija veza N–H: ukoliko se odgovarajući signali javljaju u frekvencijskom području višem od 3400 cm⁻¹, riječ je o slobodnoj NH-skupini, a vrpce nađene u nižem registru indiciraju prisutnost asociраних kemijskih vrsta. Tip vodikove veze može se odrediti pokusima razrjeđivanja, budući da se molekula u razrijeđenoj otopini ne stabilizira intermolekulskim međudjelovanjima. IR-spektri Ac-Fca-OMe (**39**) i Ac-Fcca-OMe (**91**) (shema 17) sadrže po dvije skupine signala: srednje jak signal pri 3431 i slab pri 3434 cm⁻¹ (NH slobodna) te vrlo slab pri 3330 i srednje jak pri 3363 cm⁻¹ (NH asociрана). Mjerenjem omjera jačine tih signala pri postupnom razrjeđivanju otopina (c = 1 · 10⁻² do 2,5 · 10⁻³ mol L⁻¹) u slučaju spoja **39** primjećuje se (uz smanjenje intenziteta signala) povećanje toga omjera do gubitka vrpce koja karakterizira NH asoci., što ukazuje na intermolekulsku vodikovu vezu. Kod spoja **91** pri razrjeđivanju omjer intenziteta tih pikova je nepromijenjen što je indicacija za postojanje oblika **B** (s intramolekulskom vodikovom vezom). Ti su rezultati potvrđeni i mjerenjem ¹H NMR-spektara: kemijski pomaci amidnih protona veći su u kemijskim vrstama s vodikovom vezom od onih u slobodnim oblicima. Da bi se pouzdanije utvrdila δ-vrijednost slobodnih vrsta, služimo se usporedbom s referentnim spojevima (oponašaju dio ispitivane molekule), koji ne mogu uključiti intramolekulske vodikove veze. Npr. referentni spoj za Ac-NH-CHMe-Fn-COOMe (**91**) jest Ac-NH-CHMe-Fc, koji pokazuje signal δ = 5,28 ppm. Budući da je ¹H NMR spektar spoja **91** karakteriziran signalom δ = 6,59, dobiva se potvrda IR-mjerenja o intramolekulskoj prirodni vodikove veze odn. obliku **70B**. Slično IR-pokusima, izvedeno je snimanje protonskih spektara s razrjeđivanjem: u slučaju spoja **70** pri smanjenju koncentracije (c = 5 · 10⁻²,



Shema 17 – Otvorene konformacije (A) i hipotetski oblici s intramolekulskim vodikovim vezama (B) ferocenskih N-acetilnih amino-estera (**39**, **91** i **70**)

Scheme 17 – Open conformations (A) and hypothetically intramolecularly hydrogen bonded forms (B) of ferrocene N-acetyl amino esters (**39**, **91** and **70**)

$1 \cdot 10^{-2}$ i $2,5 \cdot 10^{-2}$ mol L⁻¹) u području $\delta = 6,45$; $6,43$; $6,43$ javlja se zanemariv pomak k višem polju ($\Delta\delta = 0,02$ ppm). Budući da je u analognom pokusu s konjugatom **39** nađen zamjetan pomak ($\Delta\delta = 0,16$ ppm), ponovno proizlazi da je riječ o oblicima **39A** i **70B**. Sažeto: (i) u oba spoja pri višim koncentracijama prevladavaju procesi samozdruživanja, (ii) acetamido-ester **39** u razrijeđenim otopinama postoji pretežno u slobodnom obliku **A**, a spoj **91** kao smjesa otvorenog oblika **91A** i konformacije **91B** (shema 17).²⁵ U našem prethodnom radu²⁹ pokazano je da se viši homolozi **69** u otopinama javljaju isključivo kao otvoreni oblici **A** (najvjerojatnije zbog rotacije Cp-prstenova ferocenskog ostatka). Proizlazi zaključak da se u nizu homologa **IX** najpovoljnija intramolekulska međudjelovanja javljaju u spoju **91**, jer nastaje vrlo stabilna sedmeročlana vodikova veza. U ostalim homolozima ne nastaju (očito nepovoljnije) 6-, 8- odn. 9-eročlane konformacije **B**, te prevladavaju stabilniji otvoreni (slobodni) oblici **A**

Kratice, akronimi i simboli

Abbreviations, acronyms and symbols

AA	– aminokiselina – amino acid
Ac	– acetil – acetyl
Alm	– <i>trans</i> -(–)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-amino-1-(4-metoksifenil)-4-fenilazetid-2-on – <i>trans</i> -(–)-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-amino-1-(4-metoksiifenil)-4-fenilazetid-2-one
Boc	– <i>tert</i> -butoksikarbonil – <i>tert</i> -butoxycarbonyl
CAL-B	– lipaza B iz kvasca <i>Candida antarctica</i> – <i>Candida antarctica</i> yeast lipase B
Cbz	– benziloksikarbonil – benzyloxycarbonyl
Cp	– ciklopentadienil – cyclopentadienyl
$\Delta\delta$	– varijacija kemijskih pomaka – chemical shift variation
DMF	– dimetilformamid – dimethylformamide
DMSO	– dimetil-sulfoksid – dimethyl sulfoxide
e. e.	– enantiomerni višak – enantiomeric excess
Fc	– feroceni – ferrocenyl
Fca	– 1'-aminoferocen-1-karboksilna kiselina – 1'-aminoferrocene-1-carboxylic acid
Fcca	– 1'-(1-aminoetil)ferocen-1-karboksilna kiselina – 1'-(1-aminoethyl)ferrocene-1-carboxylic acid
Fea	– feroceni-1,1'-diilamin – ferrocenylethylamine
Fn	– ferocen-1,1'-diil – ferrocene-1,1'-diyl
IHB	– intramolekulska vodikova veza – intramolecular hydrogen bond

LiHMDS	– litijev bis(trimetilsilil)amid ili litijev heksametildisilazid – lithium bis(trimethylsilyl)amide or lithium hexamethyldisilazide
MCD	– magnetski cirkularni dikrozam – magnetic circular dichroism
NaHMDS	– natrijev bis(trimetilsilil)amid ili natrijev heksametildisilazid – sodium bis(trimethylsilyl)amide or sodium hexamethyldisilazide
[Pd(dba) ₃]	– tris(dibenzilidenacetone)paladij – tris(dibenzylideneacetone)palladium
[RhCl(cod)] ₂	– dimer ciklooktadienrodijeva klorida – cyclooctadiene rhodium chloride dimer
TBAF	– tetra- <i>n</i> -butilamonijev fluorid – tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TFA	– trifluoroctena kiselina – trifluoroacetic acid
THF	– tetrahidrofuran – tetrahydrofuran
TMEDA	– <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletan-1,2-diamin – <i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethane-1,2-diamine
TMS	– trimetilsilil – trimethylsilyl
v. r.	– omjer varijacija kemijskih pomaka – variation ratio
β	– kut izvijenosti – twist angle
θ	– kut iskrivljenosti – tilt angle
ω	– torzijski kut – torsion angle
sym-urea	– simetrična urea – symmetrical urea

Literatura

References

- V. Rapić, M. Čakić Semenčić, Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocen i metalni karbonili, *Kem. Ind.* **60** (2011) 61–79.
- E. Fischer, Über die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren I und Über die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren II. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27** (1894) 2985–2993.
- (a) E. Cabezas, A. C. Satterthwait, The hydrogen bond mimic approach to stabilizing peptide conformations in water: the solid phase synthesis of an alpha-helix, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 3862–3875; (b) L. Halab, W. D. Lubell, Use of Steric Interactions To Control Peptide Turn Geometry. Synthesis of Type VI β -Turn Mimics with 5-*tert*-Butylproline, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 3312–3321; (c) R. Kaul, P. Balaram, Stereochemical Control of Peptide Folding, *Bioorg. Med. Chem.* **7** (1999) 105–117; (d) S. F. Martin, G. O. Dorsey, T. Gane, M. C. Hillier, H. Kessler, M. Baur, B. Matha, J. W. Erickson, T. N. Bhat, S. Munshi, S. V. Gulnik, I. A. Topol, Cyclopropane-Derived Peptidomimetics. Design, Synthesis, Evaluation, and Structure of Novel HIV-1 Protease Inhibitors, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1581–1597.

4. D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, The World of β - and γ -Peptides Comprised of Homologated Proteinogenic Amino Acids and Other Components, *Chem. Biodiversity* **1** (2004) 1111–1239.
5. P. Spiteller, F. Von Nussbaum, β -Amino Acids in Natural Products, in: E. Juaristi, V. A. Soloshonok, (Eds.) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley, New Jersey, 2005, str. 19–92.
6. D. L. Crittenden, M. Chebib, M. J. T. Jordan, The Stabilisation of Zwitterions in Solution: γ -Aminobutyric Acid (GABA) *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 4195–4201.
7. K.-H. Park, M. J. Kurth, Cyclic amino acid derivatives, *Tetrahedron* **58** (2002) 8629–8659.
8. D. J. Fox, D. S. Pedersen, S. Warren, Asymmetric synthesis of orthogonally protected *trans*-cyclopropane γ -amino acids via intramolecular ring closure, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 3113–3116.
9. A. Dutt, M. G. B. Drew, A. Pramanik, *m*-Aminobenzoic acid inserted β -turn in acyclic tripeptides: a peptidomimetic design, *Tetrahedron* **61** (2005) 11163–11167.
10. A. Wegkamp, W. van Oorschot, W. M. de Vos, E. J. Smid, Characterization of the Role of *para*-Aminobenzoic Acid Biosynthesis in Folate Production by *Lactococcus lactis*, *Appl. Environ. Microbiol.* **73** (2007) 2673–2681.
11. (a) H. C. Siebert, C. W. von der Lieth, R. Kaptein, J. J. Beintema, K. Dijkstra, N. van Nuland, U. M. Soedjanaatmadja, A. Rice, J. F. Vliegthart, C. S. Wright, H. J. Gabius, Role of aromatic amino acids in carbohydrate binding of plant lectins: laser photo chemically induced dynamic nuclear polarization study of hevein domain-containing lectins, *Proteins* **28** (1997) 268–284; (b) C. Helene, Role of Aromatic Amino-acid Residues in the Binding of Enzymes and Proteins to Nucleic Acids, *Nat. New Biol.* **234** (1971) 120–121.
12. (a) L. J. Harris, T. W. Birch, Proof of the zwitterion constitution of the amino-acid molecule. II. Amino-acids, polypeptides, etc., and proteins as zwitterions, with instances of non-zwitterion ampholytes, *Biochem. J.* **24** (1930) 1080–1097; (b) J. J. Christensen, D. P. Wrathall, R. M. Izatt, D. O. Tolman, Thermodynamics of Proton Dissociation in Dilute Aqueous Solution. IX. pK , ΔH° , and ΔS° Values for Proton Ionization from *o*-, *m*-, and *p*-Aminobenzoic Acids and Their Methyl Esters at 25°, *The J. Phys. Chem.* **71** (1967) 3001–3006.
13. J. M. Chalmers, G. Dent, Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **182** (2006) 137–150.
14. (a) L. Gopal, C. I. Jose, A. B. Biswas, Infra-red spectrum and zwitterion structure of *meta* aminobenzoic acid, *Spectrochim. Acta* **23A** (1967) 513–518; (b) R. K. Harris, P. Jackson, High-resolution 1H and ^{13}C NMR of solid 2-Aminobenzoic acid, *J. Phys. Chem. Solids* **48** (1987) 813–818.
15. A. Kaito, A. Tajiri, M. Hatano, Magnetic Circular Dichroism Studies on *o*-, *m*-, and *p*-Nitroanilines and *o*-, *m*-, and *p*-Aminobenzoic Acids, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **49** (1976) 2207–2213.
16. H. Brunner, W. König, B. Nuber, Enantioselective catalysis 83. Synthesis of optically active ferrocenylalanine, *Tetrahedron Asym.* **4** (1993) 699–707.
17. R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, Direct Synthesis of Metal-Complexed Aromatic Amino Acid Derivatives by Palladium-Catalyzed Coupling Processes, *Synlett* **4** (1996) 862–864.
18. M. Adamczyk, R. E. Reddy, S. D. Rege, Stereoselective Synthesis of Ferrocenylamino Acids, *Synth. Commun.* **30** (2000) 1389–1400.
19. R. Salter, T. E. Pickett, C. J. Richards, 2-Nitroferrocenyloxazolines: precursors to nitrofulvalenes and derivatives of (*p*,*S*)- and (*p*,*R*)-2-aminoferrocenecarboxylic acids, *Tetrahedron Asym.* **9** (1998) 4239–4247.
20. Z. Zorić, V. Rapić, S. Lisac, M. Jukić, Ferrocene Compounds. XXV. Synthesis and Characterization of Ferrocene-Containing Oligoamides, Their Precursors, and Analogues, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **37** (1999) 25–36.
21. I. R. Butler, S. C. Quayle, The synthesis and characterization of heterosubstituted aminoferrocenes, *J. Organometal. Chem.* **552** (1998) 63–68.
22. 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.
23. T. Okamura, K. Sakauye, N. Ueyama, A. Nakamura, An Amide-Linked Ferrocene Dimer, $[(CH_3CONHC_5H_4)_2Fe(C_5H_4CONHC_5H_4)Fe(C_5H_4CONHC_5H_4)]$. Formation of Inter- and Intramolecular NHOC Hydrogen Bond, *Inorg. Chem.* **37** (1998) 6731–6736.
24. L. Barišić, V. Rapić, V. Kovač, Ferrocene Compounds. XXIX. Efficient Syntheses of 1'-Aminoferrocene-1-carboxylic Acid Derivatives, *Croat Chem. Acta* **75** (2002) 199–210.
25. G. Pavlović, L. Barišić, V. Rapić, V. Kovač, Ferrocene Compounds. XXXIV. 1'-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ferrocene-1-carboxylic acid, *Acta Cryst. C* **59** (2003) m55–m57.
26. G. Pavlović, L. Barišić, V. Rapić, I. Leban, Ferrocene Compounds. XXX. Methyl 1'-acetamidoferrocene-1-carboxylate, *Acta Cryst. E* **58** (2002) m13–m15.
27. M. Cetina, S. Djaković, M. Čakić Semenčić, V. Rapić, Structure of heteroannularly disubstituted ferrocene derivatives containing acetamido group, *J. Mol. Struct.* **920** (2009) 134–141.
28. M. Čakić Semenčić, L. Barišić, V. Kovač, V. Rapić, neobjavljeni rezultati.
29. M. Cetina, V. Kovač, V. Rapić, *N*, *N*-Dibenzoylferrocenecarboxamide, *Acta Cryst. E* **67** (2011) m610.
30. V. Kovač, M. Čakić Semenčić, V. Rapić, neobjavljeni rezultati.
31. L. Barišić, J. Makarević, Z. Štefanić, B. Kojić-Prodić, V. Rapić, neobjavljeni rezultati.
32. Lidija Barišić, Magistarski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, Zagreb, 2002., str. 37, 43.
33. L. Barišić, V. Rapić, H. Pritzkow, G. Pavlović, I. Nemet, Ferrocene Compounds. XXXIII. Synthesis and characterization of amino acids containing skeletal 1,1'-ferrocenylene unit, *J. Organometal. Chem.* **682** (2003) 131–142.
34. K. Mahmoud, Y.-T. Long, G. Schatt, H.-B. Kraatz, Electronic communication through the ureylene bridge: spectroscopy, structure and electrochemistry of dimethyl 1,1'-ureylenedi(1-ferrocenecarboxylate), *J. Organometal. Chem.* **689** (2004) 2250–2255.
35. (a) M. Woltersdorf, R. Kranich, H.-G. Schmalz, Enantioselective synthesis of new C_2 -symmetric ferrocenylalkylamines via sonochemical amination of 1-ferrocenylalkyl acetates, *Tetrahedron* **53** (1997) 7219–7230; (b) T. Fukuda, A. Takehara, M. Iwao, Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation using iminophosphine ligands derived from chiral primary 1-ferrocenylalkylamines, *Tetrahedron Asym.* **12** (2001) 2793–2799; (c) P. Laurent, H. Miyaji, S. R. Collinson, I. Prokes, C. J. Moody, J. H. Tucker, A. M. Slawin, Asymmetric Synthesis of Chiral α -Ferrocenylalkylamines and Their Use in the Preparation of Chiral Redox-Active Receptors, *Org. Lett.* **4** (2002) 4037–4040.
36. G. Wagner, R. Herrmann, u A. Togni, T. Hayashi (ur.), *Ferrocenes*, VCH, Weinheim, 1995., str. 208–209.

37. M. Čakić Semenčić, M. Dropučić, L. Barišić, K. Molčanov, V. Rapić, Synthesis and structure of *N*-substituted (1-ferrocenylethyl)amine derivatives, *Struct. Chem.* **18** (2007) 273–278.
38. M. Čakić Semenčić, M. Dropučić, L. Barišić, V. Rapić, Synthesis of the first heteroannularly substituted ferrocene amino acid and isomeric carbamic acid derivatives containing chiral centres, *Croat. Chem. Acta* **79** (2006) 599–612.
39. M. Čakić Semenčić, L. Barišić, V. Rapić, Approaches to (*R*)- and (*S*)-1'-(1-aminoethyl)ferrocene-1-carboxylic acid, *Tetrahedron Asym.* **18** (2007) 2125–2128.
40. E. L. Iglesias, F. Rebolledo, V. Gotor, Enzymatic resolution of (\pm)-1-ferrocenylethylamine, *Tetrahedron Asym.* **11** (2000) 1047–1050.

SUMMARY

Organometallic and Bioorganometallic Chemistry – Ferrocene Amino Acids

V. Rapić* and L. Barišić

This article is the second part of a series dealing with organometallic and bioorganometallic chemistry. In the first part of this series a short review on the history and development of these disciplines was given, emphasizing the importance and scope of bioorganometallic chemistry as a new field dealing with conjugates of organometallics and biomolecules (DNA, PNA, amino acids, peptides...). From the variety of bioorganometallics, syntheses and properties of simple conjugates of ferrocene with natural amino acids/peptides were elaborated *inter alia*.

This material is the basis for the second part in which ferrocene amino acids are described. The introduction presents nonproteinogenic alicyclic and aromatic amino acids as the models for the title compounds. Naturally occurring amino acids labelled with ferrocene moiety mostly retain properties of the biomolecules included. Contrary to these ω -ferrocenylamino acids, one could imagine specific amino acids with inserted ferrocene core belonging to either homo- or heterodisubstituted type. The central part of this article is devoted to our investigations of the second type – $H_2N-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOH$. The general rational procedure for synthesis of these compounds and of their *N*- and/or *C*-protected derivatives via the azide intermediates $N_3-CO-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOMe$ has been described. In the solid state derivatives of ferrocene amino acids contain intermolecular hydrogen bonds giving dimeric structures, three-dimensional networks or endless helical chains. The solutions of homologues $Ac-NH-(CH_2)_m-Fn-(CH_2)_n-COOMe$ in nonpolar solvents are dominated by open form conformers. Compounds containing 2–3 ferrocene cores connected by amide, imide and oxalamide spacers were prepared by oligomerization of 1'-aminoferrocene-1-carboxylic acid (Fca) or by its condensation with the appropriate reagents. Similar to natural amino acids, ferrocene amino acids are water-soluble substances with high melting points, insoluble in organic solvents.

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

Received January 27, 2011
Accepted September 22, 2011