



Metalosenler ve Sağlık Alanında Kullanımı

Metalloenes and Their Use in Health

Esra KALEM¹

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry
• esrakalem055@gmail.com • ORCID > 0000-0002-6277-3880

Makale Bilgisi / Article Information

Makale Türü / Article Types: Derleme / Review

Geliş Tarihi / Received: 30 Kasım / November 2021

Kabul Tarihi / Accepted: 1 Şubat / February 2022

Yıl / Year: 2022 | **Cilt – Volume:** 7 | **Sayı – Issue:** 1 | **Sayfa / Pages:** 47-56

Atıf/Cite as: Kalem, E. "Metalosenler ve Sağlık Alanında Kullanımı - Metalloenes and Their Use in Health" Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi- Journal of Samsun Health Sciences 7(1), April 2022: 47-56.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra KALEM

METALOSENLER VE SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI

ÖZ:

Metalosen dihalojenür $[M(\eta^5\text{-Cp})_2X_2]$ ile çok iyi tümör ajanı olarak bilinen cis-diamindikloroplatın(II) kompleksi arasında bazı yapı ve kimyasal benzerlikler vardır. Yapılan çalışmalar metalosenlerin biyokimyasal davranışlarının farklı olduğunu ortaya koymuş ve tesadüfi olarak antitümör etkisi gösterdiği belirlenmiştir. Metalosen dihalojenür bileşiklerinin, tümör hücrelerine karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bunun en önemli kanıtı olarak, tümör hücrelerindeki metal iyonu birikimi gösterilmiştir. Biyokimyasal araştırmalar sonucunda metalosen komplekslerinin aktivitesinin merkez iyonundan güçlü bir şekilde etkilendiği tespit edilmiştir. Siklopentadienil (Cp) ligandının yapıdan ayrılmasının metal iyonuna ve çözeltinin pH'sına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Örneğin, Ti4+ kompleksinde siklopentadienil halkasının yapıdan ayrıldığı tespit edilirken, V4+ kompleksinde bu durum gözlenmemiştir. Buna bağlı olarak da bu komplekslerin biyolojik aktivitelerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu derlemede metalosenlerin kimyasal yapısı, metalosen komplekslerinin sentezlenmesi ve tıpta kanser tedavisinde kullanımı üzerine bilgi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metalosenler; Sağlık; Antitümör; Antikanser.



METALLOCENES AND THEIR USE IN HEALTH

ABSTRACT:

There are some structural and chemical similarities between metallocene dihalide $[M(\eta^5\text{-Cp})_2X_2]$ and the cis-diaminedichloroplatın(II) complex, which is very well known as a tumor agent. Studies have shown that the biochemical behavior of metallocenes is different and it has been determined that it has an antitumor effect incidentally. It has been observed that metallocene dihalide compounds have high activity against tumor cells. The most important evidence for this is metal ion accumulation in tumor cells. As a result of biochemical studies, it has been determined that the activity of metallocene complexes is strongly affected by the central ion. It was observed that the separation of cyclopentadienyl (Cp) ligand from the structure varies depending on the metal ion and the pH of the solution. For example, while it was detected that the cyclopentadienyl ring was separated from the structure in the Ti4+ complex, this was not observed in the V4+ complex. Accordingly, it has been determined that the biological activities of these complexes differ. In this review, information is given on the chemical structure of metallocenes, the synthesis of metallocene complexes and their use in medicine in cancer treatment.

Keywords: Metallocenes; Health; Antitumor; Anticancer.

GİRİŞ

1950' nin başlarında ferrosenin yapısının aydınlatılması, organometalik kimya alanında büyük bir gelişmenin başlangıcı olmuştur. Ferrosen ve türevleri oldukça ilgi çekmektedirler. Çünkü ferrosen içeren yapılar, asimetrik sentez ve ilaç tasarımı-nda Özellikle de malzeme bilimi konularında çeşitli amaçlara yönelik kullanılmaktadırlar. Yüksek kimyasal ve termal kararlılığa sahip güçlü bir elektron verici olan ferrosenin, elektron iletim sistemlerinde elektron alıcı türlerle birlikte potansiyel elektro-optik materyalleri oluşturdukları bilinmektedir (Antonio, 1995). Ferrosen içeren maddeler biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin yeni bir kaynağı olarak dikkatleri çekmektedir. Özellikle göğüs kanseri hücrelerine karşı etkisi görülen ferrosenin sübstitue tamoksifen analoglarının (ferrosifenlerin) ve anti-sıtma ajanları olarak bilinen ferrosen-klorokinin türevlerinin sentezi bu alandaki önemli başarılarıdır. Ferrosen içeren yapıların çeşitli amaçlara yönelik kullanımına bağlı olarak yeni ferrosen türevlerine olan ilgi ve ferrosen türevlerinin kolay ve etkili yoldan sentezlenmesi üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. Ferrosen yapısı iki paralel aromatik halkanın düzenlenmesiyle oluşan siklopentadienil anyonlarıdır. Ferrosen, $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$ veya $[\text{Fe}(\text{Cp})_2]$, sistematik olarak ise bis (η^5 -siklopentadienil) demir(II) olarak adlandırılır. Ferrosen ile benzer yapıya sahip olduğu için sentezlenen bileşikler metalosen olarak adlandırılmıştır ve sandviç bileşikleri olarak adlandırılan organometalik bileşiklerin bir alt grubudur. Metalosen IUPAC tarafından, sandviç yapısında, eşit bağ uzunluklarına ve kuvvetlerine sahip paralel düzlemlerden oluşan iki siklopentadienil anyon arasında bir geçiş metalinin yer almasıyla oluşan yapı olarak tarif edilmiştir. Metalosen terimi bir d-blok metal ve bir sandviç yapısının kombinasyonudur. "Haptisite" terimi, bir siklopentadienil halkasındaki beş karbon atomunun halkaya katkısının eşdeğer olduğu anlamına gelmektedir. "Pentahapto" olarak telaffuz edilmektedir ve η^5 olarak gösterilmektedir (Lippard, 1983; Roberts Thomson, 1979; Presteyko, 1980; Honzicek & Vinklerek, 2015).

Diğer yandan -osen işareti ile ifade edilen metalosen terimi, barosen $[\text{Ba}(\text{Cp})_2]$ gibi geçiş metali içermeyen bileşiklere ve aromatik halkaların paralel olmadığı titanosen diklorür $[\text{Ti}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2]$, manganosen gibi bileşiklere uygulanır. Bazı aktinitlerin metalosen komplekslerinin monometalik komplekslerinde η^5 yapısında bağlı üç siklopentadienil ligandı bulunur (Brennan ve ark., 1986).

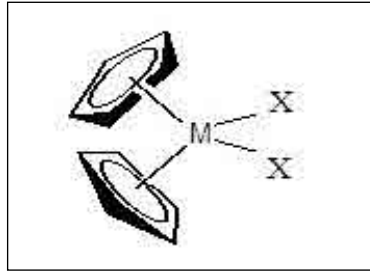
(η^5 - C_5H_5)- metalosen kompleksleri; paralel (sandviç), yarım sandviç, eğik, çok katlı metalosen kompleksleri ve ikiden fazla Cp ligandı içeren metalosen kompleksleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (Wiley-Blackwell, 1998).

Wilkinson ile Fischer, metalosenlerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması üzerine yaptıkları çalışmalarla 1973 yılında Nobel ödülünü paylaşmışlardır. Köpf ve Köpf Maier 1979'da metalosenlerin antitümör Özelliklerini keşfetmiştir ve sonrasında metalosenler ve kompleksleri üzerine çalışmalar yapmışlardır. Metalosenler

ve türevi kompleksleri, hem biyolojik aktivitesi hem de katalizör olarak kullanımı açısından oldukça dikkat çekmektedirler (Köpf & Köpf Maier, 1979).

Metalosenlerin Yapısı ve Sentezi

Organometalik kimyada bükülmüş metalosenler metalosenlerin bir alt kümesidir. Bükülmüş metalosenlerde, metale koordine olan halka sistemleri paralel değildir, bir açıyla eğilmiştir. Bükülmüş metalosenin en yaygın örneği $[Ti(\eta^5-Cp)_2Cl_2]$ ' dir. Şekil 1'de $[M(\eta^5-Cp)_2X_2]$ 'ün molekül şekli gösterilmiştir (Köpf & Köpf Maier, 1979)



Şekil 1. $[M(\eta^5-Cp)_2X_2]$ 'ün molekül şekli (Köpf & Köpf Maier, 1979)

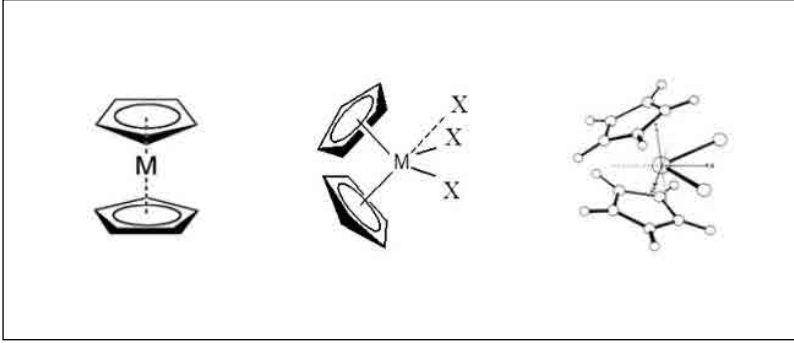
Çoğu organometalik bileşiklerin sentezinde olduğu gibi metalosenlerin sentezinde de Schlenk tekniği kullanılmaktadır. Schlenk düzeneği neme ve oksijene duyarlı bileşiklerle çalışmak için tasarlanmıştır. Sistem üzerindeki vanalardan biri vakum pompasına diğeri inert gaza bağlıdır. ÇÖzücü buharının ve uçucu ürünlerin kirletici gaz hattından zarar görmesi, sıvı azot ya da kuru buz/aseton tuzağı kullanılarak engellenmektedir. İnert gaz da yağ kabarcık yoluyla uzaklaşmaktadır. Vakum ve gaz vanaları aynı anda birçok deneyin yapılmasına olanak sağlamaktadır (W. Schlenk, 1929). Metalosenlerin $[M(\eta^5-Cp)_2Cl_2]$ sentezinde iki ayrı yöntem uygulanmaktadır:

1. Yöntem: $[M(\eta^5-Cp)_2Cl_2]$, (M: Ti^{4+} , V^{4+} , Hf^{4+} , Zr^{4+} , Nb^{4+} , Mo^{4+} ; Cp: C_5H_5) kompleksleri, siklopentadienil magnezyum klorürün (ya da bromürün) karşılık gelen metal halojenürün benzen/eter çÖzücüsünde reaksiyonu sonucu elde edilmektedir. Siklopentadienil magnezyum klorür 1 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra, çÖzelti buz banyosunda soğutulup, üzerine benzen/eter karışımında çÖzülmüş metal halojenür çÖzeltisi eklenilmektedir (Wilkinson & Birmingham, 1954).

2. Yöntem: Metalosenler metal halojenür ile sodyum siklopentadienilin THF yada 1,2- dimetoksietandaki reaksiyonu sonucu elde edilmektedir. Bu yöntemde

verimin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Wilkinson & Birmingham, 1954).

Şekil 2'de gösterilmiş olan ferrosen gibi bis(π -siklopentadienil) geçiş metali kompleksleri oldukça simetrik ve birbirine paralel iki siklopentadienil halkasından oluşmaktadır (Wilkinson & Birmingham, 1954)



Şekil 2. Metalosen yapısı ve ana eksene göre yerleşimi (Wilkinson & Birmingham, 1954)

Metalosenlerin Biyolojik Aktivitesi

Metolaseen dihalojenür $[M(\eta^5\text{-Cp})_2\text{X}_2]$ ile çok iyi tümör ajanı olarak bilinen cis-diamindikloroplatin(II) kompleksi arasında bazı yapı ve kimyasal benzerlikler vardır. Yapılan çalışmalar metalosenlerin biyokimyasal davranışlarının farklı olduğunu ortaya koymuş ve tesadüfi olarak antitümör etkisi gösterdiği belirlenmiştir (Lippard, 1983). Metolaseen dihalojenür bileşiklerinin, tümör hücrelerine karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bunun en önemli kanıtı olarak, tümör hücrelerindeki metal iyonu birikimi gösterilmiştir (Roberts & Thomson, 1979; Prestayko ve ark., 1980).

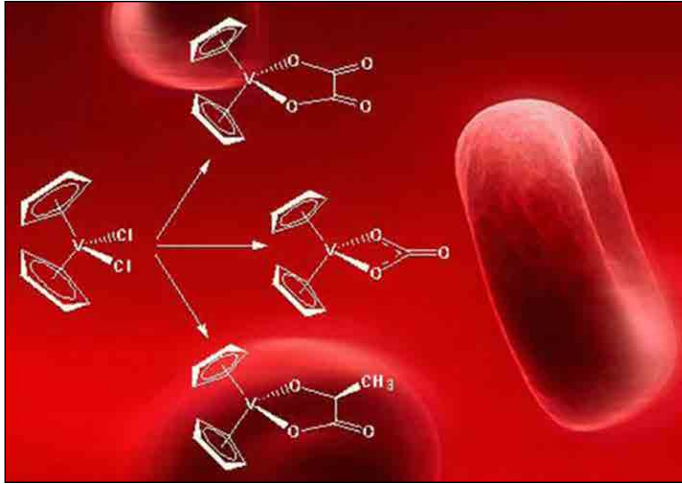
cis- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ kompleksinin seyreltik susuz çözeltilerdeki fizyolojik aktivitesi iyi bilinmektedir. Farklı çözücülerde kristallenebilen metalosenler, hakkındaki bilgiler spektroskopik çalışmalara dayanmaktadır. Bu şartlar fizyolojik ortamdan çok farklıdır. $[M(\text{Cp})_2\text{X}_2]$ yapısındaki komplekslerin, antitümör aktivite mekanizmasının açıklanmasında sulu çözeltide bulunan mevcut türlerin doğru bir şekilde tanımlanmasının oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (Lippard, 1982).

Bunun üzerine $[\text{Ti}(\text{Cp})_2\text{X}_2]$, $[\text{V}(\text{Cp})_2\text{X}_2]$ ve $[\text{Zr}(\text{Cp})_2\text{X}_2]$ komplekslerinin susuz ortamdaki kimyası potansiyometrik yöntem, FT-IR ve NMR gibi spektros-

kopik tekniklerle incelenmiştir. Bu komplekslerdeki klorür hidrolizinin, cis-diamindikloroplatin(II) kompleksinden farklı ve daha hızlı olduğu tespit edilmiştir (Reishus & Martin, 1961).

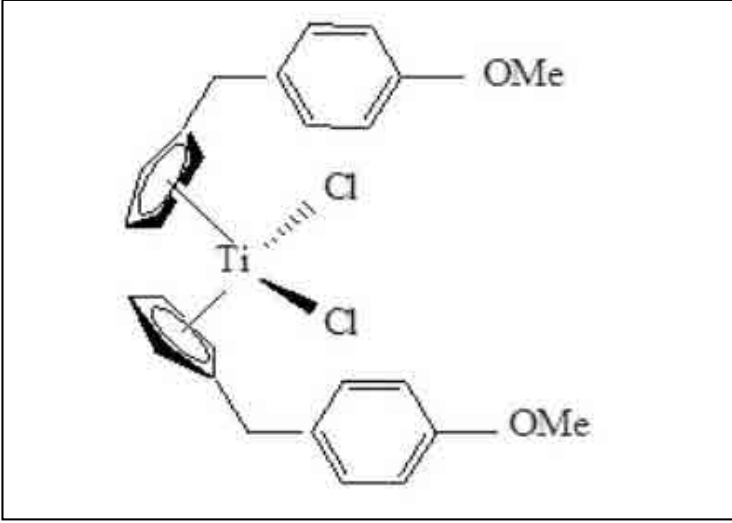
Biyokimyasal araştırmalar sonucunda metalosen komplekslerinin aktivitesinin merkez iyonundan güçlü bir şekilde etkilendiği tespit edilmiştir. Siklopentadienil (Cp) ligandının yapıdan ayrılmasının metal iyonuna ve çözeltinin pH'sına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Örneğin, Ti^{4+} kompleksinde siklopentadienil halkasının yapıdan ayrıldığı tespit edilirken, V^{4+} kompleksinde bu durum gözlenmemiştir. Buna bağlı olarak da bu komplekslerin biyolojik aktivitelerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Honzicek & Vinklerek, 2015).

Metalosenlerin antitümör aktivitesinin, yapıyla ilişkili olduğu kadar, fiziksel, kimyasal ve biyolojik Özelliklere de bağlı olduğu belirtilmiştir. Biyolojik aktiviteye bakıldığında, nükleik asit sentezinin inhibisyonuna neden olan $[V(Cp)_2Cl_2]$ nin temel hücresel hedefi DNA dır. Bu hipotezi, tümör hücrelerinin bu kompleksle etkileşimi sonucunda nükleik asitin zengin olduğu bölgelerde V^{4+} iyonunun birikmesi desteklemiştir. Şekil 3'de $[V(Cp)_2Cl_2]$ ' nin bazı komplekslerinin hücre ile etkileşimi gösterilmektedir (Sanna ve ark., 2015).



Şekil 3. $[V(Cp)_2Cl_2]$ ' nin bazı komplekslerinin hücre ile etkileşimi (Sanna ve ark., 2015)

Şekil 4'de molekül yapısı verilen Titanosen Y (diklorobis(pentahapto-(p-met-hoksibenzil)siklopentadienil)titan(IV), 1970'lerden beri Özellikle kanserin 2. ve 3. evrelerinde kullanılmaktadır (Sweneey, 2005).

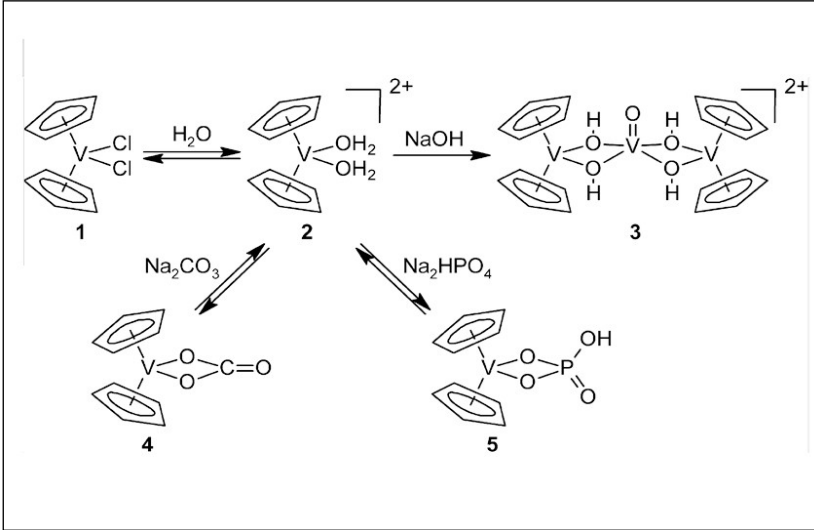


Şekil 4. Titanosen Y'nin molekül yapısı (Sweneey, 2005)

Antikanser ilacı olan bis-[(p-metoksibenzil)siklopentadienil]titanium(IV) oksalat (oksali-titanosen Y) üç basit adımda ticari olarak temin edilebilen başlangıç malzemelerinden sentezlenebilir. Oksali-titanosen Y, domuz böbrek epitel (LLC-PK) hücrelerinde sisplatinin sitotoksitesini iki kat gösterir ve bilinen en sitotoksik titanosendir (Claffey ve ark., 2008).

Molekül yapısı titanosen Y türevi kompleksinin, prostat ve böbrek kanser hücrelerine karşı kullanılan cis-diamindikloro platin(II) kompleksi ve titanosen Y kompleksine göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir (Claffey J. ve ark., 2010).

Metalosenlerin antitümör aktivitesi Petra Köpf-Maier ve Hartmut Köpf tarafından keşfedilmiştir. Bu keşfi takiben son kırk yıl içinde biyolojik aktivite ile ilgili çalışmalara odaklanılmıştır. Honzicek ve Vinklerek, moleküler düzeyde anti-tümör etkisinin anlaşılması için ilk olarak vanadosen dikloridin benzersiz hidrolitik kimyasını incelemişlerdir. Sonrasında ise biyolojik olarak ilgili moleküller ile reaktivitesini tespit etmeye çalışmışlardır. Çalışmalarında ikinci olarak ise in vitro ve in vivo biyolojik analizlerinin sonuçlarını Özetlemişlerdir. Modifiye vanadosen bileşiklerinin sahip olduğu aktivitelerin incelenmesi üzerine çalışmalarına Özel bir önem göstermişlerdir. Şekil 5'de $[V(Cp)_2Cl_2]$ 'ün hidrolitik kimyası gösterilmektedir (Honzicek & Vinklerek, 2015).



Şekil 5. $[V(Cp)_2Cl_2]'$ 'ün hidrolitik kimyası (Honzicek & Vinklerek, 2015)

Vanadosendiklorürün biyolojik Özelliklerinin daha iyi anlaşılması için hidrolizi sırasındaki davranışının ayrıntılı olarak incelenmesine vurgu yapılmıştır. Su ortamında V-Cl bağının hidrolizinin bir sonucu olarak asidik bir çÖzelti (pH 3,5) oluşmaktadır. Bu hidroliz aşaması tamamen tersinirdir. Bu nedenle, 1 nolu kompleks basit vakumla buharlaştırma ile geri kazanılabilmektedir. 2 nolu kompleksin sadece çok asidik sulu çÖzeltilerde kararlı olduğu tespit edilmiştir. EPR spektroskopik çalışmaları, önceki bazı çalışmaların aksine okso veya hidrokso komplekslerinin tek kararlı türünün 3 nolu $[V(Cp)_2(-OH)_2VO]^{2+}$ kompleksi olduğunu göstermiştir. 4 ve 5 nolu komplekslerin önemli derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. 4 nolu karbonat kompleksinin insan kanı dahil olmak üzere fizyolojik çÖzelti gibi biyolojik uygulama ortamlarında hücrede biriktiği ispatlanmıştır (Honzicek & Vinklerek, 2015).

$[V(Cp)_2Cl_2]'$ nin su içinde çÖzülmesiyle oluşan 2 nolu sulu kompleksinin basit a-amino asitlerle (gli, ala, val, leu, ile, phe) tepkimesi sodyum hidroksit ile nötralleştirerek gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin vakum altında buharlaştırılıp organik çÖzücüler ile yeniden kristallendirilmesiyle izolasyonu sağlanmıştır. Büyük molekül yapısına sahip türlerin alternatif bir yöntem olarak $Na[BPh_4]$ veya $K[PF_6]$ çÖzeltisi ile çöktürülebildiği saptanmıştır (Honzicek & Vinklerek, 2015).

Bu aminoasitlerden cys için başka bağlanma şekilleri tespit edilmiştir. Asidik pH' ta, O,S-şelat kompleksi olan $[V(Cp)_2(O,S-cys)]+(7-cys)$ sentezlenmiştir. Nötral pH' ta, N,S-şelat bağlama şekline sahip $[V(Cp)_2(N,S-cys)](8-cys)$ kompleksi

sentezlenmiştir ve bu yapının biyolojik çalışmalar açısından oldukça önemli olduğu belirlenmiştir (Honzicek & Vinklerek, 2015).

SONUÇ

Geçmişten günümüze, biyolojik aktiviteye sahip metal komplekslerinin kimyasına karşı ilgi yoğun olmuştur. Metalosenler bu tür araştırmaların yapılmasında Özellikle kanser türlerin araştırılmasında ve tedavisinde öncü olacak türde molekül yapısına sahip moleküllerdir. $[\eta^5\text{-M}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2]$ ve $[\eta^5\text{-M}(\text{Cp})_2\text{Ln}]$ (L:(PhC(O)C(CN)₂), HBcat, NCS, NCSe, (O,O-CO₃), (O,O-PO₄H), (N,O-aa), (O,S-aa), (O,O-(aa)_n), (acac), ... gibi) genel formülüne sahip kompleksler biyolojik aktivite göstermektedir. Sentezlenen kompleksler in vitro ortamında aktivite gösterebilmektedir. Sitotoksik, apoptotik, antianjiogenik ve antimitotik Özellikleri taşıyabilmektedir. Fizyolojik ortamlarda titanosen türevleri ile BSA serum/taşıma proteinleri ve guanozin gibi fonksiyonel hale getirilmiş materyaller üzerinde stabiliteyi, taşınmaları ve, tek sarmallı DNA ve çift zincirli DNA gibi hedef moleküller ile etkileşimlerini belirlemek için hidroliz deneyleri gerçekleştirilmektedir. Bu alandaki genişleme, esas olarak, kanser tedavisinde metal içeren ilaçların yarattığı problemlerdir. Özellikle metal bazlı ilaçların biyolojik ortamdaki düşük stabilitesine bağlı olarak yan etkiler oluşmuştur. Bu nedenle, platin metal-ilaçların kullanımına makul alternatifler olarak yeni kemoterapötik metal bazlı ilaçların araştırılması için geniş ilgi gören Fe, Ru, Ga, Au, Sn ve Ti gibi merkezi atomlu komplekslere odaklanılmıştır. Metalosenler tümör hücrelerindeki metal iyonu birikimine bağlı olarak kanser tedavisi için oldukça verimli maddelerdir.

Yazar Katkısı:

1.Fikir/Kavram: Esra Kalem 2.Tasarım: Esra Kalem 3.Veri toplama ve / veya İşleme: Esra Kalem 4. Analiz ve/ veya Yorum: Esra Kalem 5.Literatür Taraması: Esra Kalem 6. Makale Yazımı: Esra Kalem 7. Eleştirel İnceleme: Esra Kalem

Finansal Destek:

Yapılan araştırma konusu ile ilgili herhangi bir kurumla yada kişiyle bağlantı söz konusu değildir. Maddi ve/ veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması:

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarın ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

- Antonio, T. (1995). Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science. VCH.
- Brennan, J. G., Andersen, R. A., Zalkin, A. (1986). Chemistry of trivalent uranium metallocenes: electron-transfer reactions. Synthesis and characterization of [(MeC₅H₄)₃U]E₂ (E = S, Se, Te) and the crystal structures of hexakis(methylcyclopentadienyl)sulfidodiuranium and tris(methylcyclopentadienyl) (triphenylphosphine oxide)uranium. *Inorg. Chem*, 25(11), 1756–1760
- Claffey, J., Hogan, M., Müller-Bunz, H., Pampillón, C., Tacke, M. (2008). Oxali-Titanocene Y: A Potent Anticancer Drug. *ChemMedChem*. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700302>
- Claffey, J., Müller-Bunz, H., Tacke, M. (2010). Benzyl-substituted titanocene dichloride anticancer drugs: From lead to hit. *Journal of Organometallic Chemistry*, 695, 18, 15, 2105-2117.
- Honzicek, J., Erben, M., Cisarova, I., Vinklerek, J. (2005). Synthesis, characterization and structure of metallocene dicyanamide complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 358(3), 814-819.
- Köpf, H. & Köpf-Maier, P. (1979). Titanocene Dichloride, The First Metallocene with Cancerostatic Activity, This work was supported by the Fonds der Chemischen Industrie
- Köpf, H. & Köpf-Maier, P. (1979). <https://doi.org/10.1002/anie.197904771> Citations: 195. This work was supported by the Fonds der Chemischen Industrie.
- Lippard, S. J. (1987). Platinum, gold, and other metal chemotherapeutic agents: chemistry and biochemistry. ACS Publications.
- Reishus, J. W. & Martin, D. S. (1961). cis-Dichlorodiammineplatinum(II). Acid Hydrolysis and Isotopic Exchange of the Chloride Ligands. *Journal of the American Chemical Soc*, 83(11), 2457–2462.
- Sanna, D., Ugone, V., Micerena, G., Pivetta, T., Valletta, E. (2015). Speciation of the potential antitumor agent Vanadocene Dichloride in the blood plasma and model systems. *Inorg. Chem*, 54(17), 8237–8250
- Sweeney, N.J., Mendoza, O., Müller Bunz, H., Pampillon, C., Rehmann, K., Tacke, M., J. (2005). *Organometal. Chem.* 690
- Roberts, J. J. & Thomson, A. J. (1979). *Platinum Coordination Complexes in chemotherapy*. ISBN-978-3-642-49306-5 (e-book)
- Wilkonson, G. & Birmingham, J. M. (1954). Bis-cyclopentadienyl compounds of Ti, Zr, V, Nb and Ta. *J. Am. Chem. Soc*, 76(17), 4281–4284
- Wiley-Blackwell, (1998). *Metallocenes: Introduction to Sandwich Complexes*. London
- W. Schlenk & W. Schlenk, Jr. (1929). Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen. *Chem. Ber.* 62(4): 920. doi:10.1002/cber.19290620422.