

# เฟอร์โรซีนและอนุพันธ์สำหรับการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

## Ferrocene and Its Derivatives for Medical Applications

สุพจน์ แสนสุข<sup>1\*</sup>, กนกวรรณ ภูมิวนิชกิจ<sup>2</sup>, และอาสกัน ทิเล<sup>3</sup>

Supojanee Sansook<sup>1\*</sup>, Kanokwan Phumivanichakit<sup>2</sup>, and Aslan Hilae<sup>3</sup>

(Received: 15 May,2023 ; Revised: 1 June,2023 ; Accepted 15 June,2023)

### บทคัดย่อ

เฟอร์โรซีน หรือมีอีกชื่อเรียกว่า ไดไซโคลเพนตะไดอินิลโอออน จัดเป็นสารประกอบโลหะอินทรีย์ชนิดหนึ่ง ที่ประกอบด้วยธาตุทรานซิชัน คือ เหล็กและวงไซโคลเพนตะไดอินิล 2 วง มีรูปร่างคล้ายแซนวิช จึงมีชื่อเรียก สารประกอบในลักษณะนี้ว่า สารประกอบแซนวิชหรือเมทัลโลซีน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา เฟอร์โรซีนและอนุพันธ์ได้ถูกนำไปศึกษาอย่างกว้างขวาง และน่าสนใจในด้านการแพทย์ เช่น ใช้ศึกษาสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ในกลุ่มโคเนส ซึ่งหากเอนไซม์เหล่านี้มีการทำงานที่ผิดปกติเกิดขึ้น จะส่งผลเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคบางอย่าง เช่น โรคมะเร็ง โรคระบบประสาท โรคเบาหวาน โรคหัวใจ เป็นต้น บทความนี้จึงมีความสนใจในการศึกษาลำดับการคิดค้นสารประกอบเฟอร์โรซีนและอนุพันธ์ เพื่อนำมาใช้ในการศึกษาทางการแพทย์ เนื่องจากข้อมูลจากหลายกลุ่มวิจัยได้ทำการศึกษาและพบว่าสมบัติสำคัญบางประการของสารในกลุ่มเมทัลโลซีน มีแนวโน้มที่มีความสามารถในการนำไปใช้ทางยาได้ จึงมีการสังเคราะห์สารประกอบของเฟอร์โรซีนอย่างกว้างขวางและแพร่หลายมากยิ่งขึ้น นับตั้งแต่การค้นพบเฟอร์โรซีน

**คำสำคัญ:** เฟอร์โรซีน โลหะอินทรีย์ สารประกอบแซนวิช เมทัลโลซีน ตัวยับยั้งโคเนส

<sup>1,2 และ 3</sup> คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏวราชนครินทร์ หนองฉาง 96000 ประเทศไทย

<sup>1,2 and 3</sup> Faculty of Science and Technology, Princess of Naradhiwas University, Narathiwat, 96000 Thailand

\*Corresponding Author, E-mail: [sansook.s@pnu.ac.th](mailto:sansook.s@pnu.ac.th)

## Abstract

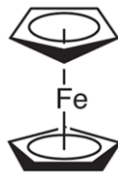
Ferrocene, also known as dicyclopentadienyliron, is classified as one of the organometal compounds that contain a transition metal (iron) and 2 cyclopentadienyl rings in its sandwich-like molecule. Due to its structural characteristic, this can also be called “Sandwich compound” or “Metallocene”. Ferrocene and its derivatives have been studied extensively, especially in the field of medicine, for example, their kinase inhibiting properties, which inactivate malfunctioned enzymes resulting in the reduction of the occurrence of certain diseases such as cancers, neurological diseases, diabetes, heart disease, and etc. This review paper is intended to elaborate on the sequence of ferrocene compounds and their derivatives in medical application. The data from various research groups have highlighted some important properties of metallocene compounds as pharmaceutical agents. Therefore, the synthesis of ferrocene compounds has become more widespread and well-known since the discovery of ferrocene.

**Keywords:** Ferrocene, Organometallic, Sandwich-compound, Metallocene, Kinase-inhibitor

## บทนำ

สารประกอบออร์แกโนเมทัลลิก ตัวอย่างเช่น สารประกอบของโลหะ Fe(II), Os(II), Ir(III), Ru(II) ได้ถูกสังเคราะห์และนำมาใช้ศึกษาในด้านเคมีทางการแพทย์ โดย Jaouen et al. (2010) เช่น การยับยั้งเซลล์มะเร็งยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ยับยั้งเชื้อมาลาเรีย Gasser et al. (2012) เป็นต้น ส่งผลให้ปัจจุบันมีการศึกษาสารประกอบในกลุ่มนี้อย่างแพร่หลาย เพื่อที่จะศึกษาหาแนวทางในการออกแบบ สังเคราะห์สารประกอบตัวใหม่ ๆ เพื่อเป็นทางเลือกในทางการแพทย์ และมีความมุ่งหวังให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด Bruijninx et al. (2008) โดย Ferrocene จัดเป็นสารประกอบออร์แกโนเมทัลลิกตัวหนึ่ง ที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งประกอบด้วยโลหะคือ เหล็ก (Fe) และวงไซโคลเพนเตไดอีนิล จำนวน 2 วง (ภาพที่ 1) สูตรโมเลกุล คือ  $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$  มีโครงสร้างประกบกันคล้ายรูปร่างแซนวิช จึงเรียกลักษณะประเภทนี้ว่าเป็น Sandwich compound ถูกสังเคราะห์ขึ้น

โดยบังเอิญ ในปี 1951 Pauson และ Kealy เป็นปฏิกิริยาระหว่าง magnesium bromide และ ferric chloride ได้สาร Ferrocene แทนสารที่ต้องการสังเคราะห์ คือ Fulvalene



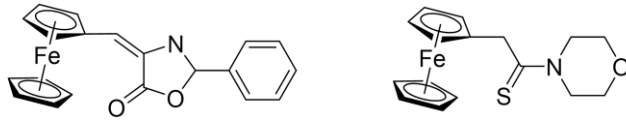
ภาพที่ 1 โครงสร้างสารประกอบเฟอร์โรซีน

เฟอร์โรซีนเป็นสารเชิงซ้อน  $\pi$  ซึ่งอันตรกิริยาระหว่าง d-ออร์บิทัลของโลหะอะตอมกลาง  $Fe^{2+}$  กับ  $\pi$ -ออร์บิทัลของระนาบไซโคลเพนตะไดอีนิลลิแกนด์ทั้งสอง ( $C_5H_5^-$ ) ก่อตัวเป็นพันธะโลหะ-ลิแกนด์ เฟอร์โรซีนเป็นของแข็งสีส้มที่เสถียรในอากาศ และสามารถออกซิไดซ์เป็นเฟอร์โรซีนเนียมไอออนบวก  $[(C_5H_5)_2Fe]^+$  ที่อุณหภูมิห้องสามารถตกผลึกในรูปแบบโมโนคลินิกและแสดงการจัดตัวแบบ staggered ( $D_{5d}$ ) ในขณะที่ในสถานะก๊าซ เฟอร์โรซีนจะมีการจัดเรียงตัวแบบ eclipsed ( $D_{5h}$ ) การค้นพบเฟอร์โรซีนเป็นจุดเริ่มต้นของเคมีออร์กาโนเมทัลลิก และจากนั้นได้ถูกรวมเข้ากับชีวเคมีกลายเป็นสาขาเคมีใหม่ที่เรียกว่า เคมีไบโอออร์แกโนเมทัลลิก (Bioorganometallic chemistry) และการใช้ประโยชน์เฟอร์โรซีนได้ขยายวงกว้างแพร่หลายเพิ่มมากขึ้น

## เนื้อเรื่อง

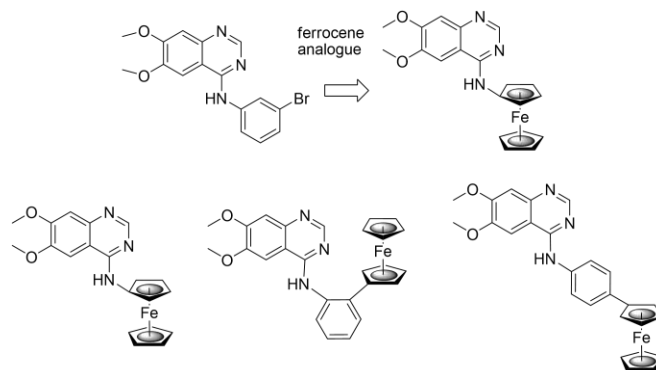
จากการค้นพบเฟอร์โรซีน ทำให้เฟอร์โรซีนและอนุพันธ์ของเฟอร์โรซีนถูกสังเคราะห์และมีการศึกษาอย่างกว้างขวางเพิ่มมากขึ้น Fouda et al. (2007) โดยในปี 1978 กลุ่มวิจัยของ Steven Brynes ได้เผยแพร่ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Journal of Medicinal Chemistry เกี่ยวกับศักยภาพในการต้านมะเร็งของสารประกอบ ferrocenyl ที่มีกลุ่ม amine หรือ amide ต่อมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytic P-388 ซึ่งนำสารประกอบไปทดสอบกับหนูเพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านเนื้องอก พบว่าสารกลุ่มเฟอร์โรซีนสามารถเพิ่มฤทธิ์ต้านเนื้องอกได้ Victor et al. (1978) และในปี 2005 คณะของ Anand ได้ตีพิมพ์ผลงานเกี่ยวกับสารประกอบเฟอร์โรซีนิล และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพเพื่อต่อต้าน Topoisomerase II $\alpha$  และ  $\beta$  ซึ่ง topoisomerase เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเกลียวและ

การคล้ายเกลียวของดีเอ็นเอในเซลล์ปกติ ผลการศึกษาพบว่า azalactone ferrocene และ thiomopholide amido methyl ferrocene (ภาพที่ 2) แสดงปฏิกิริยากับ topoisomerase II และยับยั้งการทำงานของมันและทำให้เซลล์ตาย Anand et al. (2005).



ภาพที่ 2 โครงสร้าง azalactone และ thiomopholide amido methyl ferrocene

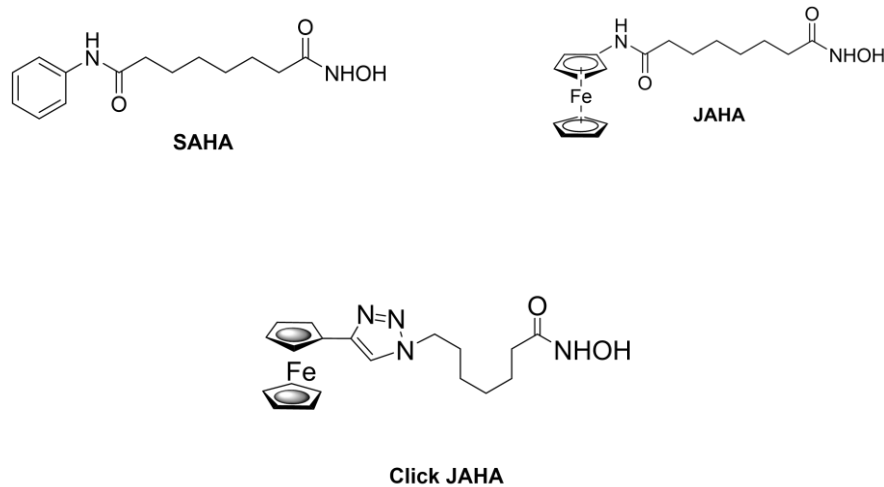
คณะของ John Spencer ได้ออกแบบสารกลุ่มอนุพันธ์ของเฟอร์โรซีนและแสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ซึ่งมีการทดสอบสำหรับฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองกับตัวรับการเจริญเติบโตของผิวหนัง (EGFR) Spencer et al. (2009) และโครงสร้างของกลุ่มสารดังกล่าวแสดงดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 โครงสร้างของ Ferrocene analogue

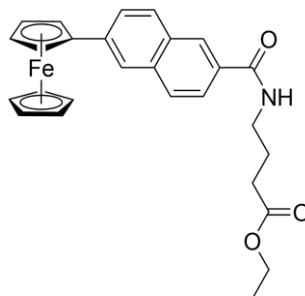
นอกจากนี้ สาร Suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA) ก็จัดเป็นอีกหนึ่งสารที่มีการศึกษาแนวโน้มในการเป็นสารที่ใช้รักษามะเร็ง โดยได้รับการศึกษาทางคลินิกในการต่อต้าน Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ผิวหนัง โดยพบว่า SAHA มีฤทธิ์ต่อต้าน HDAC (ฮิสโตนดีอะซี

ติเลส) และมีประสิทธิภาพในกลุ่มเซลล์มะเร็ง ถัดมาสารที่คณณะของ John Spencer สังเคราะห์สารตัวใหม่ที่เป็นอนุพันธ์ของ SAHA เพิ่ม ซึ่งก็คือสารที่มีชื่อว่า N1-hydroxy-N8-ferrocenyloctanediamine (JAHA) โดยดัดแปลงใช้เฟอร์โรซีนเข้าไปแทนที่ตำแหน่งของฟีนิล ซึ่งพบว่า JAHA แสดงสมบัติการยับยั้งเซลล์มะเร็งในบางกลุ่มของ HDACs นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์ “Click JAHA’s” อีกด้วย และแสดงผลการยับยั้ง HDAC ได้อย่างดีเยี่ยม

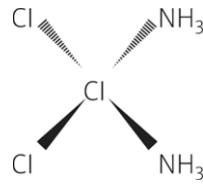


ภาพที่ 4 โครงสร้างของ SAHA JAHA และ Click JAHA

Butler et al. (2000) ตีพิมพ์ผลงานในการสังเคราะห์สารประกอบเฟอร์โรซีนหลายชุดและทดสอบในหลอดทดลองกับเซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์สายพันธุ์ H1299 ซึ่งส่วนใหญ่แสดงค่า  $IC_{50}$  ต่ำกว่า  $10 \mu M$ . Goel et al. (2007) โดยเฉพา N-(6-ferrocenyl-2-naphthoyl)- $\gamma$ -aminobutyric acid ethyl ester ที่แสดงค่า  $IC_{50}$  ที่  $0.62 \mu M$  และยังมีฤทธิ์ในหลอดทดลองมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Cisplatin, Mooney et al. (2009).

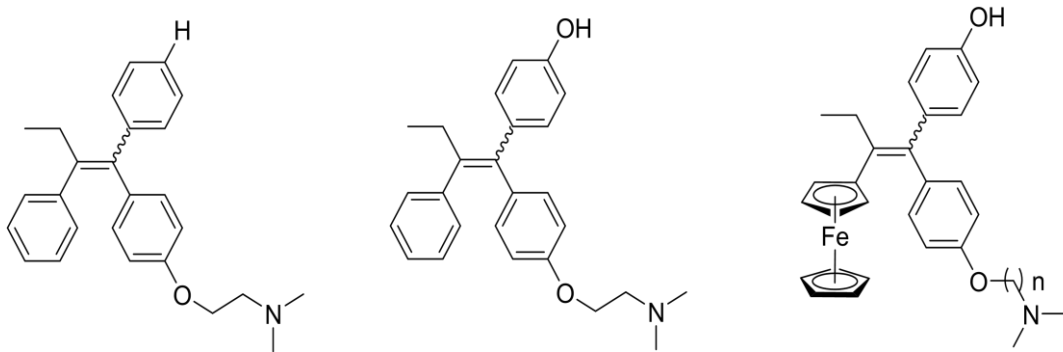


ภาพที่ 5 โครงสร้างของ N-(6-ferrocenyl-2-naphthoyl)- $\gamma$ -aminobutyric acid ethyl ester



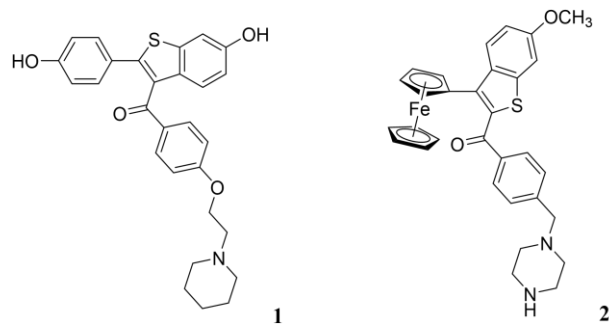
ภาพที่ 6 โครงสร้างของ Cisplatin

Nguyen et al. (2007) ได้สังเคราะห์ tamoxifen, hydroxytamoxifen และ hydroxyferrocifens ผลการประเมินการต้านการเพิ่มจำนวน hydroxyferrocifens ในเซลล์ MCF-7 (เซลล์มะเร็งเต้านมที่ขึ้นกับฮอร์โมน) hydroxyferrocifens มีศักยภาพมากกว่า hydroxytamoxifen เล็กน้อย ที่ความเข้มข้น 0.1  $\mu\text{M}$  และสูงกว่าที่ 1  $\mu\text{M}$  ในขณะที่ hydroxytamoxifen ไม่ออกฤทธิ์บนเซลล์ที่ไม่ขึ้นกับฮอร์โมน และ hydroxyferrocifens แสดงค่า  $\text{IC}_{50}$  ที่ต่ำอย่างน่าสนใจ



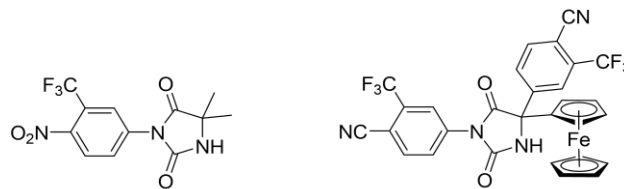
ภาพที่ 7 โครงสร้างของ tamoxifen, hydroxytamoxifen และ hydroxyferrocifens

Ferreira et al., (2009). ได้แทนที่วงแหวนฟีนิลด้วยเฟอร์โรซีนิลบน raloxifene สารประกอบที่ทดสอบทั้งหมด แสดงฤทธิ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์ต่อรังไข่ มะเร็งปากมดลูก ปอด ลำไส้ใหญ่ และมะเร็งเต้านม ในบรรดาสารประกอบทั้งหมด แสดงค่า  $\text{IC}_{50}$  ในระดับไมโครโมลาร์ต่ำ และต่ำกว่าของ Cisplatin



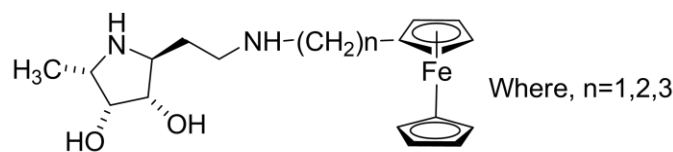
ภาพที่ 8 โครงสร้างของ raloxifene และ ferrocenyl-raloxifene

Payen et al. (2008) ได้ปรับปรุงสมบัติทางการรักษาของ Nilutamide โดยการแทนที่บางตำแหน่งของโมเลกุลด้วย กลุ่มเฟอร์โรซีนิล (Nilutamide เป็นยาด้านแอนโดรเจนที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ สำหรับใช้ในมะเร็งต่อมลูกหมาก) ซึ่งสารประกอบใหม่นี้ แสดงฤทธิ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์ที่ต้านเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ขึ้นกับฮอร์โมน PC-3 ด้วยค่า  $IC_{50}$  ที่ 5.4  $\mu M$



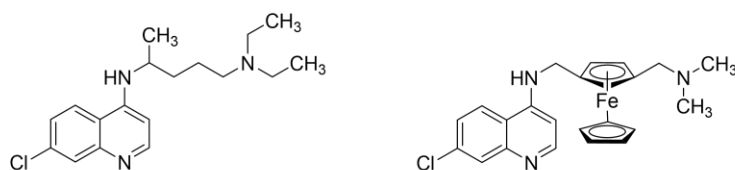
ภาพที่ 9 โครงสร้างของ Nilutamide และ Ferrocenyl - nilutamide

Hottin et al. (2012) ได้ทำการสังเคราะห์ชุดของน้ำตาล iminosugar-ferrocene hybrids ซึ่งแสดงการยับยั้งที่มีศักยภาพของฟูโคซิเดส (ไตของวัว) และการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งเต้านม MDA-MB-231 ที่ระดับ  $\mu M$  ต่ำ การเตรียมสารประกอบใหม่ทำโดยเปลี่ยนความยาวของตัวเชื่อมโยงที่ยึดหยุนซึ่งเชื่อมต่อกับเฟอร์โรซีนกับน้ำตาลอิมิโนเพื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์



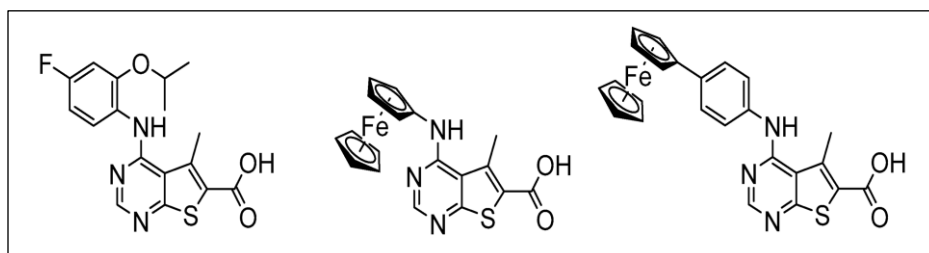
ภาพที่ 10 โครงสร้างของ Iminosugar-ferrocene hybrids

Johnson et al. (1952) ได้ทำการสังเคราะห์ Chloroquine ซึ่งเป็นยาต้านมาลาเรีย จากนั้นภายหลังได้ปรับปรุงโดยแทนที่หมู่เฟอร์โรซีนในโมเลกุลของ Chloroquine และเรียกว่า “Ferroquine” Ferroquine เป็นยาต้านมาลาเรียตัวใหม่ ถูกสังเคราะห์โดย Biot (2004) โดยที่ Ferroquine ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นยาต้านมาลาเรียที่ดีที่สุด ณ ปัจจุบัน



ภาพที่ 11 โครงสร้างของ Chloroquine และ Ferroquine

Sansook et al. (2018) ได้มีการสังเคราะห์สารประกอบที่ประกอบด้วยเฟอร์โรซีน 2 ชนิดร่วมกับสารยับยั้ง ไคเนส MNK1/2 (MAPK-interacting kinase) สารประกอบนี้ได้รับการออกแบบให้มีลักษณะพิเศษ โดยให้ ferrocene ไปอยู่ตรงตำแหน่งที่เป็น hydrophobic pocket จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าทั้งสองแสดงฤทธิ์ต้านมะเร็งที่มีศักยภาพในมะเร็งเต้านมหลายชนิดและเซลล์ AML (มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบไมอีลอยด์)



ภาพที่ 12 โครงสร้างของ MNK1/2 inhibitor อนุพันธ์ ferrocene 1 และ อนุพันธ์ ferrocene 2



## บทสรุป

นับตั้งแต่การค้นพบ Ferrocene ทำให้มีการศึกษาสารในกลุ่มเมทัลโลซีนเพิ่มเติมอย่างกว้างขวางมากขึ้น เนื่องจาก เป็นสารกลุ่มที่มีคุณสมบัติที่น่าสนใจ หนึ่งในสมบัติที่น่าสนใจ ก็คือ การนำไปเป็น Bioisostere เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ เช่น การสังเคราะห์และพัฒนา Inhibitor agents ยาชนิดใหม่ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์และศึกษาสมบัติทางชีวภาพของสารประกอบอื่นๆที่มีธาตุโลหะอะตอมกลางอื่นที่น่าสนใจอีกมากมาย เช่น Ir, Os, Ru เป็นต้น ซึ่งการศึกษาเหล่านี้จะเป็นตัวเริ่มต้นที่ทำให้มีการค้นพบยารักษาโรคต่างๆเพิ่มมากขึ้นในอนาคต

## อ้างอิง

- Anand, K. K., Gade P., Satyanarayana, N., Robin, M., and Marvin S. R. (2005). A biochemical analysis of topoisomerase II  $\alpha$  and  $\beta$  kinase activity found in HIV-1 infected cells and virus. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 441, 41-55.
- Biot, C. (2004). Anti-Infective Agents. *Curr. Med. Chem*, 3, 135-147.
- Bruijnincx, P. C., and Sadler, P. J. (2008). New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current opinion in chemical biology*, 12, 197-206.
- Butler, L. M., Agus, D. B., Scher, H. I., Higgins, B., Rose, A., Cordon-Cardo, C., Thaler, H. T., Rifkind, R. A., Marks, P. A., and Richon, V. M. (2000). Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells in vitro and in vivo** *Cancer research*, 60, 5165-5170.
- Ferreira, A. P., Da Silva, J. L. F., Duarte, M. T., Da Piedade, M. F. M., Robalo, M. P., Harjivan, S. G. S. G., Marzano, C., Gandin, V., and Marques, M. M. (2009). Synthesis and Characterization of New Organometallic Benzo[b]thiophene Derivatives with Potential Antitumor Properties. *Organometallics*, 2009, 28, 5412-5423.
- Fouda, M. F., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A., and Labib, A. A. (2007). On the medicinal chemistry of ferrocene. *Applied Organometallic Chemistry*, 21, 613-625.

- Gasser, G., and Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 16, 84-91.
- Goel, A., Savage, D., Alley, S. R., Kelly, P. N., O'Sullivan, D., Mueller-Bunz, H., and Kenny, P. T.M. (2007). The synthesis and structural characterization of novel *N-meta*-ferrocenyl benzoyl dipeptide esters: The X-ray crystal structure and *in vitro* anti-cancer activity of *N*-(*meta*-ferrocenyl)benzoyl-L-alanine-glycine ethyl ester. *J. Organomet. Chem*, 692, 1292–1299.
- Hottin, A., Dubar, F., Steenackers, A., Delannoy, P., Biot, C., and Behr, J.-B. (2012). Iminosugar-ferrocene conjugates as potential anticancer agents. *Org. Biomol. Chem*, 10, 5592.
- Jaouen, G. and Metzler-Nolte, N. (2010). Medicinal organometallic chemistry; *Springer Science & Business Media*.
- Johnson, W. S., and Buell, B. G. (1952). A New Synthesis of Chloroquine. *J. Am. Chem. Soc*, 74, 4513–4516.
- Mooney, Á., Corry, A. J., O'Sullivan, D., Rai, D. K., and Kenny, P. T. M. (2009). The synthesis, structural characterization and *in vitro* anti-cancer activity of novel *N*-(3-ferrocenyl-2-naphthoyl) dipeptide ethyl esters and novel *N*-(6-ferrocenyl-2-naphthoyl) dipeptide ethyl esters. *J. Organomet. Chem*, 694, 886–894.
- Nguyen, A., Vessières, A., Hillard, E. A., Top, S., Pigeon, P., and Jaouen, G. (2007). Ferrocifens and Ferrocifenols as New Potential Weapons against Breast Cancer. *Chim. Int. J. Chem*, 61, 716–724.
- Payen, O., Top, S., Vessières, A., Brulé, E., Plamont, M.-A., McGlinchey, M. J., Müller-Bunz, H., and Jaouen, G. (2008). Synthesis and Structure–Activity Relationships of the First Ferrocenyl-Aryl-Hydantoin Derivatives of the Nonsteroidal Antiandrogen Nilutamide. *J. Med. Chem*, 1791–1799.
- Sansook, S., Lineham, E., Hassell-Hart, S., Tizzard, G. J., Coles, S. J., Spencer, J., and Morley, S. J. (2018). Probing the anticancer action of novel ferrocene analogues of MNK Inhibitors. *Molecules*, 23 (2126), pp. 1-13, ISSN 1420-3049.

- Spencer, J., Mendham, A. P., Kotha, A. K., Richardson, S. C., Hillard, E. A., Jaouen, G., Male, L., Hursthouse, M. B. (2009). Synthesis of a 1,4-benzodiazepine containing palladacycle with *in vitro* anticancer and cathepsin B activity. *Dalton Transactions*, 22, 918.
- Victor, J. F., Ronald, J.D., and Steven. B. (1978). Ferrocenyl polyamines as agents for the chemoimmunotherapy of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 172, 393–395