

Ferrocen

SPÍNAČ PRO UVOLNĚNÍ LÉČIVA V ORGANISMU

Organokovové sloučeniny s vazbou kov-uhlík nejsou v přírodě běžné,¹ ale v moderní chemii mají svoje nezastupitelné místo. Jednou z takových pozoruhodných sloučenin je ferrocen. Podívejme se na jeho možné využití v biomedicině ve spojení s nanočásticemi termoresponsivních polymerů.

text **MARTIN HRUBÝ**

FERROCEN BYL, jako řada dalších zajímavých sloučenin, objeven náhodou, a to dokonce třikrát nezávisle na sobě. Pokaždé v experimentu, jehož účelem bylo něco jiného a který se z hlediska původního záměru experimentátorů vlastně nepovedl, což je příběh poučný z řady důvodů.

Poprvé ve čtyřicátých letech pracovníci americké firmy Union Carbide zkoumali žlutooranžovou hmotu, která jim ucpala železnou trubku, jimiž přiváděli horké páry cyklopentadienu do reakční směsi. Až později se ukázalo, že „žlutý kal“ (v originále „yellow sludge“) vznikl reakcí železné trubky s parami cyklopentadienu a jde majoritně o ferrocen.

Podruhé byl ferrocen objeven kolem roku 1950. Pracovníci britské firmy British Oxygen se snažili syntetizovat organické aminy reakcí uhlovodíků s dusíkem za horka pomocí katalyzátoru obsahujícího železo (šlo o úpravu Haberova-Boschova procesu, jímž se připravuje amoniak z dusíku a vodíku a který je základem výroby dusíkatých hnojiv). Když použili cyklopentadien, místo očekávaného aminu dostali opět žlutooranžovou stabilní látku. Protože pro ni ale neměli použití, objev uložili do šuplíku stejně jako předtím jejich kolegové z Union Carbide.

Potřetí ferrocen objevili v roce 1951 Peter L. Pauson a Thomas J. Kealy z Duquesnovy univerzity v Pittsburghu, když se pokoušeli z cyklopentadienylového Grignardova činidla a chloridu železitého připravit fulvalen. Mísou fulvalenu („dimeru“ cyklopentadienyly)

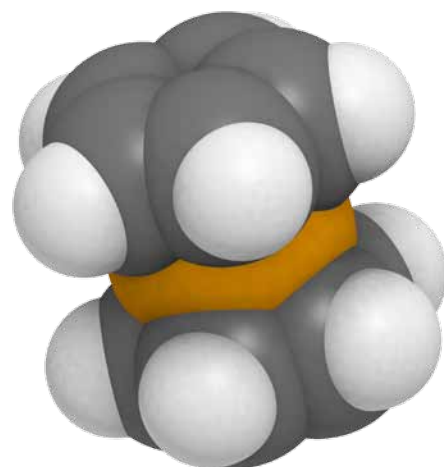
dostali stabilní žlutooranžový komplex železa. Jeho sumární vzorec stanovili, ale jeho strukturu neobjasnili.

Struktura ferrocenu byla objasněna až následující rok opět nezávisle třemi různými skupinami, z nichž nejvíce přispěli Ernst Otto Fischer a Geoffrey Wilkinson. Zjistilo se, že jde o „sendvič“ s dvěma anionickými cyklopentadienylovými „půlkami housek“, uvnitř kterých je jako „karbanátek“ iont dvojmocného železa (**obr. 1**). Tito dva chemici pak společně za tento objev (a za objevy dalších sendvičových organokovových sloučenin tohoto typu, které následovaly) dostali v roce 1973 Nobelovu cenu. Netřeba připomínat, že firmy Union Carbide a British Oxygen se posléze přihlásily o to, že byly první, kdo ferrocen připravil.

OXIDACE FERROCENU

Ferrocen je žlutooranžová, tepelně i chemicky velmi stabilní sloučenina (**obr. 2**), kterou lze čistit sublimací. Má příjemnou kافrovou vůni. Je citlivá k oxidaci, se vzduchem reaguje ale až po zapálení. Hoření je velmi efektivní, hoří zářivým čoudivým plamenem a schopnost derivátů ferrocenu katalyzovat hoření jiných látek se široce využívá v pevných raketových palivech.

Použití ferrocenu a jeho derivátů jako náhrady tetraetylolova do benzínu pro zvýšení oktanového čísla narazilo na tvorbu vodivých pevných usazenin vzniklých spálením ferrocenu na zapalovací svíčky, které ji zkratovaly a snižovaly její životnost.



1. FERROCEN má sendvičovou strukturu: mezi dvěma cyklopentadienylovými aromatickými kruhy je koordinováno dvojmocné železo.

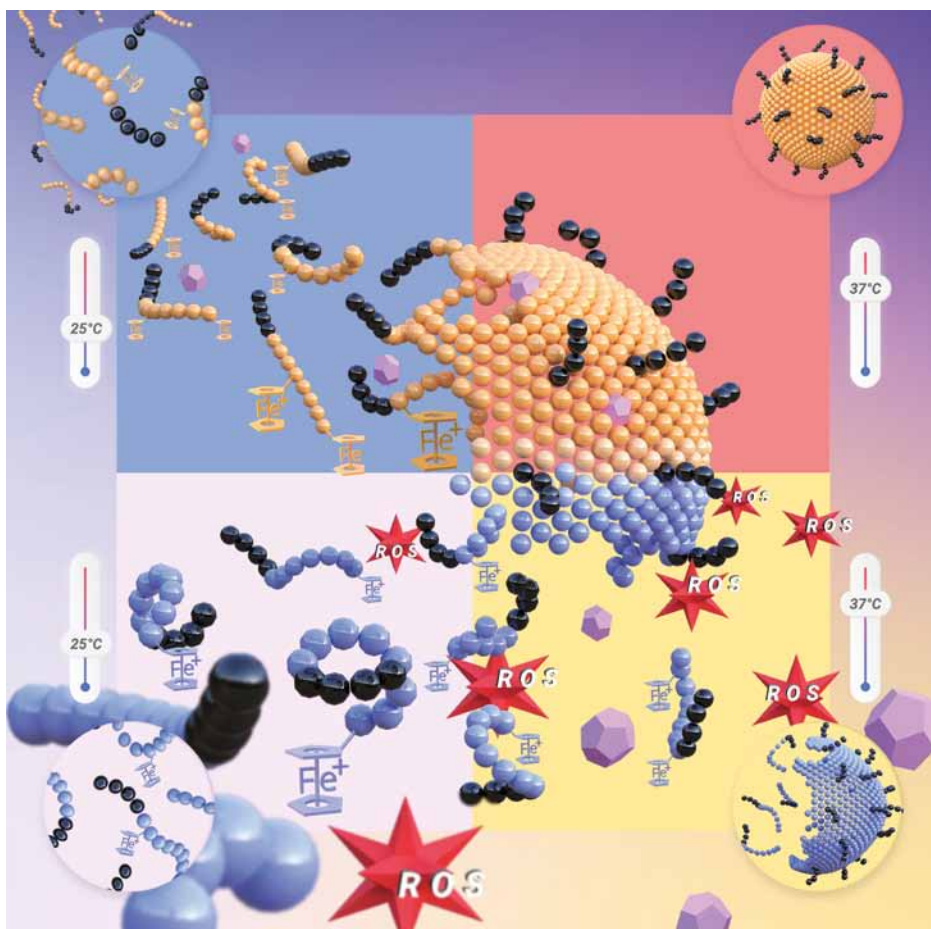
Ilustrace Shutterstock.com, StudioMolekuul

Mírnější oxidací reaktivními formami kyslíku (ROS), jako je peroxid vodíku, superoxid nebo $\cdot\text{OH}$ radikál, jejichž přítomnost je typická pro nádorovou a zanícenou tkáň, dochází k oxidaci ferrocenu s dvojmocným železem na ferrocenium s trojmocným železem. Ferrocen jako stavební jednotka ovšem zaujal i farmaceuty v experimentálních léčích proti malárii i rakovině.

ŘÍZENÝ ROZPAD NANOČÁSTIC
Vynuli jsme teranostický² supramolekulární nanočásticový polymerní systém pro cílenou dopravu léčiv do pevných nádorů a zanícených tkání. Termoresponsivita kopolymerů na bázi poly[N-(2,2-difluorethyl)akrylamidu] (PDFEA) umožňuje pohodlnou tvorbu nanočástic v jejich vodném roztoku po zahřátí se současnou enkapsulací léčiva. Tyto polymery jsou rozpustné na pravé roztoky za pokojové teploty, ale po zahřátí na

Doc. Mgr. MARTIN HRUBÝ, Ph.D., DSc., (*1978) vystudoval organickou chemii na PřF UK a makromolekulární chemii v Ústavu polymerů VŠCHT. V Ústavu makromolekulární chemie AV ČR se zabývá supramolekulárními polymerními systémy citlivými na vnější podněty, zejména těmi vhodnými pro medicínskou aplikaci. Přednáší na PřF UK a na VŠCHT v Praze. Podílí se na organizaci chemické olympiády, věnuje se popularizaci chemie.





3. TERANOSTICKÝ termoresponsivní nanočásticový systém obsahující ferrocenové jednotky uvolňuje léčivo v přítomnosti reaktivních forem kyslíku (ROS) – např. v nádoru nebo v místě zánětu. Za pokojové teploty ve vodě rozpustné polymery se při teplotě lidského těla samospořádávají do nanočástic schopných enkapsulovat léčivo (nahore). Obsahují i deriváty ferrocenu, které se v přítomnosti ROS oxidují. Tím se změní teplota fázového přechodu, nanočástice se začnou rozpadat a léčivo uvolní (dole). Ilustrace Kolouchová K. et al.: *Biomacromolecules*, 2021



2. FERROCEN má výraznou žlutooranžovou barvu. Snímek Shutterstock.com, David Bautista

tělesnou teplotu se samy sbalí na nanočástice schopné enkapsulovat léčiva.

Kromě toho naše polymerní nanočástice obsahují různá množství derivátů ferrocenu, které dodávají polymerům schopnost reagovat na přítomnost reaktivních forem kyslíku (ROS). Tento kovalentně vázaný oranžový hydrofobní ferrocen může být oxidován na hydrofilní paramagnetický modrozelený kation ferrocenium, čímž se změní teplota fázového přechodu a spustí se rozpad nanočástic. Naše polymery jsou proto rychle oxidovány v prostředí bohatém na ROS, tj. v oxidačním stresu (typickém pro zanícené a nádorové tkáně), což vede k rozpuštění nanočástic a k uvolnění biologicky aktivního nákladu v těchto tkáních (obr. 3).

ZOBRAZENÍ POMOCÍ MRI

Protože tyto polymery mají vysoký obsah fluoru, mohou být snadno vizualizovány pomocí ^{19}F magnetické rezonance. Zobrazení ^{19}F MRI umožňuje podrobné in vivo sledování systému obsahujícího fluor s téměř nulovým pozadím, a proto se stává zvláště užitečným nástrojem v neinvazivní lékařské diagnostice. Pomocí dynamického rozptylu světla (DLS) jsme prokázali schopnost polymerů se samospořádat zvýšením teploty na nanočástice i rozpad takto vzniklých nanočástic při oxidaci.

Vyvinuli jsme tedy pokročilé polymerní systémy, které po zahřátí na fyziologickou teplotu vytvářejí nanočástice a rozkládají se pod oxidačním stresem, což potvrzují měření in vitro uvolňování léčiv i studie na sféroidech nádorových buněk (sferoide je model napodobující mikrotumory in vivo). ●

1) Výjimkou jsou například některé reakce katalyzované enzymy používajícími vitamín B_{12} – kyanokobalamin –, kde se v katalytickém cyklu vyskytuje vazba $\text{Co}-\text{C}$, nebo produkce metylrtuti a dimethylrtuti mořskými bakteriemi: odhaduje se, že ve světových oceánech je při koncentraci $0,01-0,4 \text{ pM}$ celkem $3-120$ tisíc tun těchto organokovů rtuti biologického původu.

2) Název „teranostický“ je složeninou „diagnostický“ a „terapeutický“, protože kombinuje obojí v jednom – má terapeutický efekt, ale jeho pohyb v těle a funkci lze v reálném čase sledovat diagnostickými metodami a podle toho upravit a personalizovat léčbu.

K dalšímu čtení...

Kolouchová K. et al.: Thermo- and ROS-Responsive Self-Assembled Polymer Nanoparticle Tracers for ^{19}F MRI Theranostics. *Biomacromolecules* 22, 2325–2337, 2021, DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01316.