สารต้านมะเร็งไบโอรีดักทีฟ เป็นสารกลุ่มหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งโดยอาศัยลักษณะความแตกต่างของเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ซึ่งเซลล์มะเร็งนั้นจะมีเอนไซม์รีดักเตสสูงและมีระดับออกซิเจนต่ำเหมาะแก่การเกิดปฏิกิริยารีดักชัน ดังนั้นสารต้านมะเร็งไบโอรีดักทีฟจึงจะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งหลังจากเกิดปฏิกิริยารีดักชัน ซึ่งทำให้ยามีฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจงและจะไม่เกิดพิษต่อเซลล์ปกติ การสังเคราะห์สารต้านมะเร็งไบโอรีดักทีฟจะได้สารที่มีโครงสร้างเป็นควิโนนและมีหมู่อะตอมเรียงตัวกันเป็นแบบ trimethyl lock นำมาทำปฏิกิริยาเอสเทอริฟิเคชัน (esterification) กับสารที่มีฤทธิ์ cytotoxic ที่มีหมู่ hydroxyl (-OH) ในโมเลกุล ได้แก่ methanol, butanol, phenol, naphthol, menthol, preussomerin I, preussomerin G , phaseolinone และ phomenone โดยในการสังเคราะห์สารต้านมะเร็งไบโอรีดักทีฟ จะเริ่มจากการสังเคราะห์ lactone ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ quinone propionic acid แล้วนำ quinone propionic acid ไปทำปฏิกิริยาในสภาวะที่เป็นกรดโดยใช้กรดซัลฟิวริกให้ได้เป็น ester ได้สารผลิตภัณฑ์ methyl ester และ butyl ester และในสภาวะที่เป็นด่างโดยใช้ DMAP และ DCC ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น phenol ester, naphthol ester, menthol ester, preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester และ phomenone ester

เมื่อได้สารต้านมะเร็งไบโอรีดักทีฟแล้วนำไปทดสอบฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง จากการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ ในเซลล์ปกติเพาะเลี้ยง 1 ชนิด คือ African green monkey kidney fibroblast (Vero cells) ซึ่งไม่มีเอนไซม์รีดักเตส เปรียบเทียบกับเซลล์มะเร็งสองกลุ่มคือ เซลล์มะเร็งที่ไม่มีเอนไซม์รีดักเตส human epidermoid carcinoma (KB cells) และ human lung cancer (NCI-H187 cells) กับเซลล์มะเร็งที่มีเอนไซม์รีดักเตส human breast cancer (BC-1 cells) และ human breast adenocarcinoma (MCF-7 cells) พบว่า สารสังเคราะห์ methyl ester, butyl ester, phenol ester และ naphthol ester ไม่มีพิษต่อเซลล์ที่ทดสอบทุกชนิด แต่ menthol ester มีความเป็นพิษในเซลล์ปกติและเซลล์ NCI-H187 ในขณะที่ preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester และ phomenone ester แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบทุกชนิด

เมื่อพิจารณาความเป็นพิษของสาร preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester และ phomenone ester ใน Vero cells พบว่ามีความเป็นพิษลดลงเมื่อเทียบกับสารก่อนดัดแปรสูตรโครงสร้าง ทั้งนี้อาจเนื่องจาก Vero cells ไม่มีเอนไซม์รีดักเตส สารที่ทดสอบจึงไม่เกิดปฏิกิริยารีดักชัน ไม่มีการปลดปล่อยสารที่มีพิษใน Vero cells

ในเซลล์มะเร็งที่มีเอนไซม์รีดักเตส (BC-1 cells และ MCF-7 cells) สาร preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester และ phomenone ester มีความเป็นพิษน้อยกว่าสารก่อนดัดแปรสูตรโครงสร้าง นอกจากนี้ยังพบว่าความเป็นพิษของ สารทั้ง 4 ตัว ในเซลล์มะเร็งที่ไม่มีเอนไซม์รีดักเตส (KB cells และ NCI-H187 cells) ก็มีความเป็นพิษน้อยกว่าสารก่อนดัดแปรสูตรโครงสร้างเช่นกัน สาเหตุที่สารแสดงความเป็นพิษน้อยใน BC-1 cells และ MCF-7 cells อาจเนื่องมาจากสารดังกล่าวไม่ถูกกระตุ้นด้วยปฏิกิริยารีดักชันในเซลล์ที่ศึกษา หรืออาจเกิดปฏิกิริยารีดักชันแบบไม่สมบูรณ์ การดัดแปรสูตรโครงสร้างโดยการเชื่อมสาร toxic compounds กับวงแหวนควิโนน โดยพันธะเอสเทอร์ มีผลทำให้ความเป็นพิษของสารลดลงในทุกเซลล์ที่ศึกษา อย่างไรก็ตามกลไกการปลดปล่อยสารที่เป็นพิษของสารที่สังเคราะห์อันเนื่องมาจากการกระตุ้นด้วยปฏิกิริยารีดักชันในเซลล์มะเร็งที่ศึกษายังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด จึงควรจะศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าสารที่สังเคราะห์นั้นสามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันได้หรือไม่ โดยอาจทำการศึกษาในเซลล์หรือในระบบที่มีเอนไซม์โดยตรง หรือโดยการใช้เทคนิคการคำนวณโดยใช้เครื่องประมวลผลในการหาความสัมพันธ์ของสูตรโครงสร้างกับการจับเอนไซม์ reductase

ABSTRACT

Bioreductive agents are anticancer agents that act via reductive activation specifically in the cancer cells where there are hypoxia, and overexpression of reductases activity. In contrast, it has been reported that the normal cells do not exhibit these properties. Hence, the cancer cells are optimal for a reductive activation of this type of compounds. The bioreductive agent will show selectivity only to the reductases-containing cancer cells as it specifically activated by the reductases in the cancer cells. Thus, the toxicity of toxic compound-containing bioreductive agent will be lessened during distribution across the normal cells to target sites. The bioreductive anticancer agents were designed and synthesized to contain quinone structure and trimethyl lock. The bioreductive compounds were synthesized from the esterification of quinone propionic acid and cytotoxic compounds containing hydroxyl group (-OH) such as methanol, butanol, phenol, naphthol, menthol, preussomerin I, preussomerin G, phaseolinone and phomenone. Two reactions have been performed to obtain the quinone propionic acid. Trimethyl hydroquinone was firstly reacted with methanesulfonic acid and 3,3-dimethyl acrylic acid yielding corresponding lactone. Then, the lactone was further reacted with *N*-bromosuccinimide to form quinone propionic acid. The bioreductive compounds were synthesized from the esterification of quinone propionic acid and methanol, butanol under acidic condition with sulfuric acid resulting in methyl ester and butyl ester. Moreover, the synthesis of phenol ester, naphthol ester, menthol ester, preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester and phomenone ester have been carried on under the condition containing DMAP and DCC.

The anticancer activity of these synthesized bioreductive agents were then tested in various cell lines. To represent the cytotoxicity in the normal cells, an African green monkey kidney fibroblast (Vero cells) was also selected for the cytotoxicity study due to its lack of reductase activity. The cancer cell lines selected could be divided into 2 groups based on the presence and absence of reductase. Human epidermoid carcinoma (KB cells)

and human lung cancer (NCI-H187 cells) have been reported not to possess reductases activity, while human breast cancer (BC-1 cells) and human breast adenocarcinoma (MCF-7 cells) have been reported to possess reductases activity. Result showed that the methyl ester, butyl ester, phenol ester and naphthol ester were inactive in all cell lines studied. Except, menthol ester was found to be toxic in Vero cells and NCI-H187 cells. Preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester and phomenone ester were toxic in all cell lines with different extent degree.

When consideration of the toxicity of preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester and phomenone ester in Vero cells, it was found that they were less cytotoxicity when compared to their parent compounds. That might be due to the Vero cells do not have reductases activity. Therefore, the bioreductive agents could not undergo biorductively activated, and no toxic moieties were released in the cancer cells.

The toxicity of preussomerin I ester, preussomerin G ester, phaseolinone ester and phomenone ester in the cancer cells that have enzyme reductase activity (BC-1 cells and MCF-7 cells) showed less cytotoxicity than their parent compounds. However, in the cancer cells that lack of reductase activity (*i.e.*, KB cells and NCI-H187 cells), these 4 compounds were also found to exhibit less cytotoxicity than their parent compounds. The toxicity of these 4 compounds in the cancer cells with reductase activity maybe explained by partial reductive activation. It was observed that the structure modification of all cytotoxic compounds by linked with the quinone ring via ester linkage led to less cytotoxicity in all cell lines studied. The bioreductive activation of these synthesized compounds leading to the toxicity in both types of cancer cell lines is still inconclusive. Further studies should be conducted whether bioreductive activation of the synthesized bioreductive agents is really occurred in the cancer cells. More experiments regarding reductase activation of the bioreductive agents should be conducted under purified reductase enzyme or in the reductase-containing cells.