

## $\alpha, \beta$ -Doymamış Ketonların Antineoplastik Aktivitesi

Erçin ERCİYAS (\*)

**Özet :** Siklik ve asiklik  $\alpha, \beta$ -doymamış ketonların antineoplastik aktiviteleri özetlendi ve ilaç tasarlamada kimi kullanımları verildi. Ayrıca, bu bileşiklerin kimyasal, biyokimyasal ve fizikokimyasal özellikleri ile antineoplastik aktiviteleri arasındaki ilişkiler belirtildi.

### ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF $\alpha, \beta$ -UNSATURATED KETONES

**Summary :** Antineoplastic activity of cyclic and acyclic  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketones is summarized and some uses in drug design are given. In addition, some relationships between chemical, biochemical and physicochemical properties of these compounds and their antineoplastic activity are outlined.

### SİKLİK KETONLAR

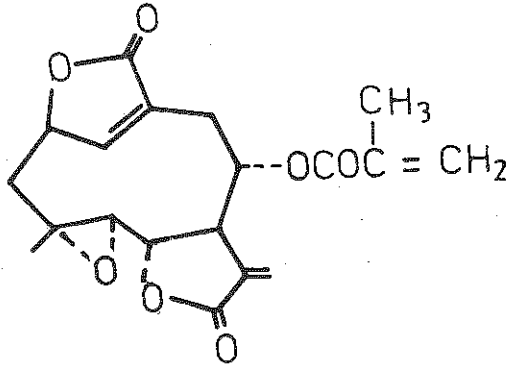
Uzun süredir kinon (1-4) ve seskiterpen lakton (5-8) yapısındaki siklik  $\alpha, \beta$ -doymamış ketonların sitotoksik ve antitümör aktiviteleri bilinmektedir. Sitotoksik seskiterpen laktonlarda etilenik grup ekzosiklidir (8).  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lakton yapısının aktivite için gerekli olduğu ve  $\alpha$ -konumunda metilen grubu bulunmayan bileşiklerde etkinin

10-100 kez daha azaldığı saptanmıştır (7). Bir başka çalışmada (6), antineoplastik etkili doğal bir seskiterpen lakton olan helenalinin  $\alpha, \beta$ -doymamış keton grubundaki olefinik bağının selektif indirgenmesi ile oluşan 2,3-dihidrohelenalinde aktivitenin 46 kez daha azaldığı belirlenmiştir. Diğer bir seskiterpen lakton olan elefantopinin (formül I) indirgenme ürünleri di ve tetra-

(\*) E.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Bornova - İzmir.

hidroelefantopinler inaktif bulunmuş ve siklopentenon halkası içeren monofonksiyonel seskiterpenlerde yeterli aktivite saptanmamıştır (9). Bu araştırmada, sitotoksosite için gerekliliği kanıtlanan  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lakton yapısındaki  $\alpha$ -metilene komşu karbonda bulunan hidroksil ya da O-açıl grupları, sitotoksisiteyi artıran gruplar şeklinde tanımlanmıştır. Elefantopinın tiyol katım bileşiklerine ait NMR bulguları incelendiğinde, ikinci sistein molekülünün endosiklik doy-

mamış lakton yerine, doymamış ester yan zincirine katıldığı görülmüş ve bis (sistein) katım ürününün inaktif olması, endosiklik  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış lakton yapısının sitotoksisiteye katkıda bulunmadığını kanıtlamıştır (10). Ayrıca,  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -laktonların sistein ile hızlı etkileşmesine ve dayanıklı katım ürünleri vermesine karşın, endosiklik  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış- $\gamma$ -laktonlar sistein ile yavaş tepkimeye girmekte ve katım ürünleri dayanıksız olmaktadır (11).



Formül 1 : Elefantopin

Biyoaktif grup saptandıktan sonra, yapısal yönden doğal kaynaklı seskiterpen laktonlara benzeyen  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -butirolaktonlar sentez edilmiş ve bu gruptan 5-iyodo-N-metilizin spiro metilen lakton molekülü P-388 lenfositik lösemide, 9KB karsinomada ve ayrıca antifungal taramada aktif bulunmuştur (12).

Seskiterpen laktonlarda belirtildiği gibi, sistein ve diğer nükleofiller siklik ve asiklik konjuge olefinik ketonlara Michael tipi katım yaparlar ve bu katım ürünlerinin sitotoksik aktivitesi prekürsör karbonilenlerden daha düşüktür (10,13). Örneğin, helenalinin Michael tipi amin katım bileşiği, ana molekülden 5-10 kez daha az etkilidir (6).

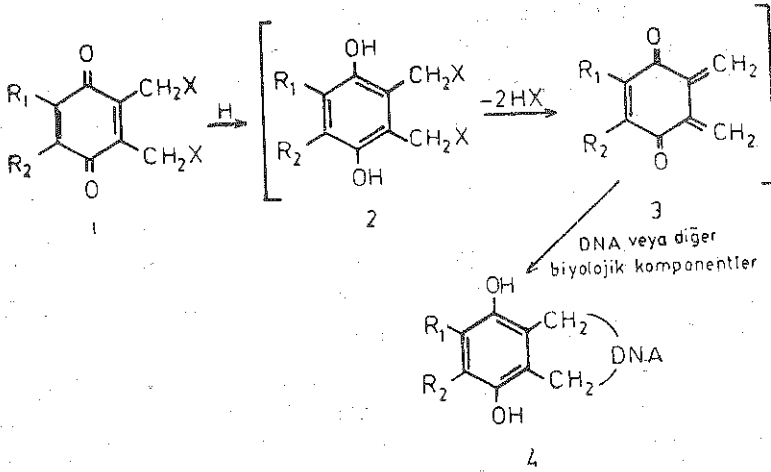
Biyolojik sistemde önemli nükleofilik merkezler olan amin ve tiyol gruplarının bulunduğu sistein molekülü ile  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -laktonların verdikleri tepkimeler incelenerek konjuge karbonilen yapıya karşı en tepkin nükleofilik grubun tiyol grubu olduğu (10), tiyollerin amino gruplarından 280 kez daha hızlı tepkimeye girdikleri (14) ve bileşiklerin in vivo birincil hedeflerini tiyollerin oluşturduğu (15) kanıtlanmıştır. Konjuge doymamış ketonların tiyollere karşı amin ve diğer nükleofillerden daha duyar olması nedeni ile bu bileşikler nükleik asitlerin tiyol dışı işlevsel grupları ile etkileşmesinden kaynaklanan karsinojenik ve mutajenik etkileri göstermezler (16). Ayrıca, mitozdan hemen önce ve mitoz sırasında tiyol miktarı çok yüksek olduğu için (17), bileşikler normal dokulardan daha hızlı büyüyen tümoral dokulara karşı seçici toksisite gösterebilirler. Sitotoksisite bileşik-tiyol tepkimesi sonucunda oluştuğuna göre, tiyol katım oranı sitotoksisite yönünden bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Özetle,  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonlar hücre nükleofillerini alkillemek sureti ile biyoaktivite gösterirler ve bu bileşiklerin tiyol alkilatörleri şeklinde tanımlanmaları yerinde olur.

Alkilasyonun başlıca konumu DNA molekülünün N-7 guanin azotudur ve alkillenmiş guanindeki N-1 azotunun asitliğinin artmasına bağlı olarak iyonlaşma da artaca-

ğı için, iyonize durumdaki alkillenmiş guanin iki hidrojen bağı yapmak suretiyle timin ile bir baz çifti oluşturur (18). Aynı çalışmada belirtildiğine göre, alkilasyonda DNA molekülündeki ikinci en tepkin konum adenin N-3 atomudur, fakat bu konumdan alkilasyon toplam alkilasyonun sadece % 10 u kadardır.

Kinonların ise, in vivo olarak önce hidrokinaona indirgendikleri, hidrokinaonların aktif kinon metid ara ürünlerine dönüştükten sonra DNA ve diğer biyolojik maddelerle etkileşerek biyoaktivite gösterdikleri öne sürülmektedir (Şema 1) (1). Yani kinonlar, kinon metid prekürsörleridir. Yapılan bir çalışmada (3), alkilleyici yan zincir taşıyan benzokinon türevleri biyoredüksiyondan sonra adenokarsinoma 755 e karşı inhibitör aktivite göstermişler ve deney hayvanlarının yaşam sürelerini büyük ölçüde uzatmışlardır. Ancak denenen bileşiklerin alkilleyici yan zincir taşımaları nedeniyle, biyoredüktif aktivasyona uğramadan, doğrudan  $SN_2$  tepkimesi ile etki göstermeleri mümkündür. Benzokinon halkasının in vivo indirgenmesi işleminin biyolojik aktivite için gerekliliğini kanıtlayan bir başka çalışma da mitomisinler üzerinde yapılmıştır (19). Naftokinonların etki şekilleri de benzokinonlarla aynıdır (1). Bu çalışmada, naftokinonların neoplastik hücrelerde DNA, RNA sentezleri ile sığır kalbi mitokondrial NADH-oksidaz ve süksinoksidad enzim sistem-



**Şema 1 : Kinon Grubu Bileşiklerin in vivo Etki Mekanizması**

lerini inhibe ettiklerini gösterilmiş, ancak enzim inhibisyonu ile etki mekanizmaları arasında korelasyon kurulamamıştır.

Daha sonra yapılan bir araştırmada (2), benzo ve naftokinonların mitokondrial elektron taşınım zincirinde yer alan elektronlara karşı koenzim Q<sub>10</sub> kompetitörü gibi davrandığı, bunun sonucunda inhibitör kinonların dihidrokinonlara, dihidrokinonların da kendiliğinden kinon metid ara ürünlerine dönüştüğü ve bu ara ürünlerin alkillemeyi gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Bilindiği gibi, mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon, yağ asidi ve sitrik asit siklusları ile iyon taşınımları gibi önemli biyokimyasal olaylar gerçekleşir. Normal hücrelerde solunum oksidatif fosforilasyonla ilgilidir. Bu işlem substratların dehidrogenazlar tarafından indirgenmesi sırasında açığa çıkan elektronların

flavoproteinler ya da bir NAD-flavoprotein vasıtasıyla koenzim Q<sub>10</sub> a transferi, daha sonra elektronların koenzim Q<sub>10</sub> tarafından moleküler oksijene aktarılması ve su oluşumu şeklinde özetlenebilir (20). Elektronlar için iyi bir reseptör görevi yapan  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların mitokondrial inhibisyonu b ve c<sub>1</sub> sitokromlar arasındaki elektron taşınım zincirini bloke etmek suretiyle gerçekleştirdiği saptanmıştır (21). Buna göre, mitokondrial elektron taşınımındaki lezyonlara bağlı mitokondrial solunum inhibisyonu ile antineoplastik aktivite arasında bir bağlantı olabilir ve bu iki biyolojik parametre arasında korelasyon kurmaya yönelik ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Öte yandan, kinonların biyoaktiviteleri ile canlı hücrenin redoks potansiyeli arasında bir ilişkinin varlığı saptanmıştır (22, 23). Bu

yüzden indirgenmeyen kinon türevlerinin iyi birer alkilleyici oldukları ileri sürülemez ve indirgenme özellikleri in vitro saptanamayan kinonları antikanser bileşikler sınıfında değerlendirmek doğru değildir. Tümör hücrelerinin oksidoreduksiyon potansiyelleri normal doku hücrelerinden daha azdır (24). Bu nedenle kinonlarla yapılacak tedavide normal ve kanserli dokular arasında terapötik farklılıklar beklenmelidir.

### ASIKLIK KETONLAR

Kinonlar ve seskiterpen laktonlar gibi bir çok siklik konjuge doymamış ketonun değişik tümör sistemlerine karşı yüksek düzeyde aktiviteleri saptandıktan sonra, daha fleksibil moleküller olan asiklik  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların antineoplastik aktiviteleri üzerinde sistematik araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Hidroksişalkonların incelendiği bir çalışmada (25), moleküldeki monohidroksibenziliden kısmının orto hidroksibenziliden şeklinde olduğu izomerinin hücre büyümesini diğer iki izomerdan daha iyi kontrol ettiği bulunmuştur. 60 Furfuriliden aseton türevi bileşiğin antineoplastik aktiviteleri Ehrlich tümörüne karşı denenmiş ve furfuriliden asetonun deney hayvanlarının yaşam sürelerini yaklaşık % 17 oranında uzattığı gösterilmiştir (26). Furil halkasının tetrahidrofuril ve 3-siklohekzenil halkaları ile değiştirilmesi sonucu etkinin korunduğu, fakat tiyenil ve fenil gibi izosterik

halka değişimlerinde etkinin azaldığı saptanmıştır.

Süstitüent olarak 2-kinolil, 3-piridil, 2-furil, 2-tiyenil gibi heterosiklik halkalar içeren kromon ve 2-hidroksiakrifononlar sentez edilmiş ve 6-kloro-2-(2-kinolil) kromonun Sarkoma 180'e karşı diğer 2-(2-kinolil) kromonlarla karşılaştırılmayacak ölçüde yüksek aktivite taşıdığı gösterilmiştir (27). Moleküldeki klor atomunun biyoaktivite üzerindeki etkisi araştırılmış ve furil dışında diğer klorlu akrilofononların tümör ağırlığında yaptığı azaltmalar değerlendirilerek klor varlığı ile antikanser aktivite arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür.

### İLAÇ TASARLAMADA KULLANIMLARI

Tüm biyolojik aktivite gösteren bileşiklerde olduğu gibi, hücre nükleofillerine karşı kimyasal tepkinlikleri kanıtlanan ve belirli ölçüde antineoplastik etkileri saptanan  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların da etki yörelerine yeterli oranda taşınmaları gerekir. Yapı-etki ilişkisi çalışmalarında sık kullanılan parametreler karşılaştırıldığında, regresyon analizi, biyoaktivite korelasyonunda log P (oktanol-su) değerinin çalışılan diğer parametrelerden daha önemli olduğunu göstermiştir (28). İyi bir alkilleme için molekülde hidrofil/hidrofob bölgeler arasında özel bir denge bulunmalıdır.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış ketonlarla yapılan bir araştırmada hidrofilik/hidrofobik özelliklerin biyoaktivite-

yi değiştirdiği belirlenmiş (29) ve seskiterpen laktonlarda lipofilitte ile sitotoksitesite arasında kesin bir ilişki olduğu saptanmıştır (9). Lipoidal pentadesil yan zinciri taşıyan ve taşımayan kinon turevlerinde lipofilligin biyoaktiviteyi olumsuz yonde etkilediği belirlenmiştir (2).

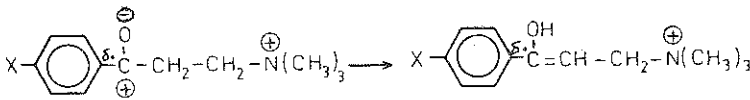
Molekullede konjuge karbonilen yapısı bulunmasına karşın, sudaki cozunurlukleri az olduğu icin, konjuge stiril ketonların L-1210 lenfoid losemi ve P-388 lenfositik losemiye karşı inaktif oldukları saptanmış ve bu bileşiklerin Mannich bazları, P-388 taramasında deney hayvanlarının yaşam suresini % 25 oranında artmıştır (30, 31). 1-Fenil-1,3-undekadien-5-on analogları uzerinde yapılan bir araştırmada (32), sadece 2-sinnamiliden-6-dimetilaminometilsikloheksanon Mannich bazı P-388 lenfoid losemide ve KB kultür sisteminde yuksek aktivite göstermiştir. Sonuç olarak, Mannich bazlarının molekullun hidrofilliginu artırmak suretiyle aktiviteye katkıda buldukları soylenebilir.

Ayrıca, Mannich bazlarının doğrudan hucre nukleofilleri ile etkileşerek antineoplastik aktivite gosterdikleri bilinmektedir (33-36).

Mannich bazlarının temel etki

mekanizması, bileşiklerin etki yorelerine taşındıktan sonra, β-eliminasyonla, karşılık geldikleri, α, β-doymamış ketonları vermek suretiyle biyoaktivite oluşturdukları şeklinde ozetlenebilir (37-41). Burada deaminasyon oranının optimal olması antikanser aktivite yonunden onemlidir. Eğer deaminasyon cok hızlı ise fazla miktarda oluşacak α, β-doymamış ketonun bir kısmı kanserli hucrelerle etkileşmeden atılır, deaminasyon cok yavaş ise istenen oranda nukleofilik atağın gerçekleşebilmesi icin gerekli olan α, β-doymamış keton miktarı yetersiz kalır.

Deaminasyon oranı ile Hammett σ değeri arasında bir ilişki vardır (42). 1-Aril-3-dimetilamino-1-propanon metobromürlerin pH 5.9 ve 20°C de β-eliminasyon tepkimesine ait rho değeri + 1.00 dir ve Hammett değeri rho değerine yakındır (+ 1.00 ± 0.09). Bu bulgu aromatik halkada elektron çekici grupların bulunmasının tepkime oranını iyileştireceğini gosterir. Aromatik halkadaki elektron çekici sübstituentler molekullun karbonil ve onyum grupları arasındaki dipol-dipol itmesini ortadan kaldırır (Şema 2). Bu araştırma sonucunda za-



**Şema 2 : Elektron-ekici Sübstituentler Taşıyan Aromatik Bileşiklerde Dipol-Dipol İtmesinin Ortadan Kalkması**

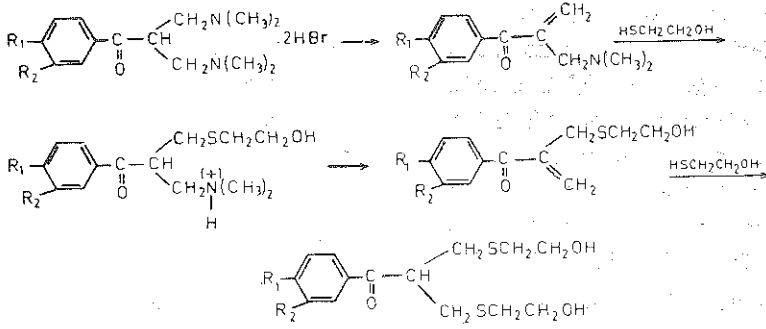
yif asit ortamda katerner amonyum bromürlerinin bozunmalarının Hammett değeri ile ilişkili olduğu ve rho değerinin aromatik halka sübstitüsyonundan etkilendiği açıklanmıştır. Ayrıca, bu bileşiklerde amonyum grubunun kuvvetli pozitif indüktif etkisinin  $[N^+(CH_3)_3]$  grubuna ait Taft  $\sigma^*$  değeri 1.90 (43) metilene komşu karbonu nükleofilik atak için daha duyarlı yaptığını belirtmek gerekir (37).

Hammett değerinin antikanser aktivitedeki önemini aydınlatmak amacı ile yapılan bir başka çalışmada (44), Hammett değeri + 0,60 ile -0,37 aralığında olan çekirdek sübstituentleri seçilmiştir. Hammett değeri, sırasıyla, 0,00, 0,27, 0,60 olan sübstituentler içeren bileşikler, Hammett değeri -0,17, -0,37 ve -0,27 olan elektron verici sübstituentler taşıyan bileşiklerden daha fazla antilösemik aktivite göstermişlerdir. Yani kimyasal tepkinlik ile antilösemik aktivite arasında bir korelasyon vardır. Nükleofil-stiril keton tepkimesinde tepkinlik oranı halkada iki klor atomu taşıyan ve böylece halkaya bağlı birinci karbonu  $\delta +$  yapan 4-dimetilaminometil-1-fenil-1-nonen-3-on türevlerinde araştırılmış ve orto konumunda/konumlarında bir ya da iki klor atomu taşıyan moleküllerde nükleofilin moleküle yaklaşması sterik olarak engellendiği için tepkinliğin azaldığı saptanmıştır (30). 3,4-,2,4-, 2,6- sırasında nükleofil-bileşik tepkinlik oranının azalmasına bağlı

olarak antilösemik aktivite de aynı düzende azalmış ve 3,4 ile 2,4-dikloro türevleri antineoplastik aktivite yönünden ümit verici bulunmuştur.

Daha önce kinon türevi bileşiklerde belirtildiği gibi, konjuge stiril ketonların Mannich bazlarının da mitokondrial fonksiyonu (45, 46) ve protein biyosentezini (47) inhibe ettikleri saptanmıştır. Konjuge stiril ketonlar üzerinde yapılan bir çalışmada (46), p-dimetilamino metiyodür türevi dışında diğer bileşiklerin mitokondrial fonksiyonu inhibe etmedikleri, oysa bunların Mannich bazlarının mitokondrial solunumu inhibe ederek büyümeyi yavaşlattıkları gösterilmiştir.

Mannich bazlarının antikanser aktivitedeki önemi belirlendikten sonra, ikinci bir dialkilaminometil grubunun biyolojik aktiviteyi artırabileceği düşünülmüştür. Bu durumda karbonile komşu metin protonu, bir dialkilaminometil grubu içeren moleküllerdeki metilen protonuna göre daha asit olacağı için bis-Mannich bazlarının eliminasyona uğrama eğilimleri fazladır. Ayrıca, bu bileşiklerde ilk deaminasyondan sonra oluşan olefin, nükleofillerle daha kolay tepkimeye girer ve ikinci amin kaybı nükleofiller için yeni bir atak merkezi oluşturur (Şema 3) (37). Ek olarak molekülün hidrofiliğini artıran ikinci bir amin hidroklorür fonksiyonunun antineoplastik aktiviteyi de artırması beklenmelidir.



**Sema 3 : Bis-Mannich Bazlarının Biyomimetik Triyollerle Etki Mekanizması**

Sentez edilen 3-dimetilamino-1-aril-1-propanon hidrobromürler ve 3-dimetilamino-2-dimetilaminometil-1-aril-1-propanon dihidrobromürler P-388 lenfatik lösemide ümit verici bulunmuş ve aynı halka süstituentleri taşıyan moleküllerden ikinci grup bileşikler, birinci grup bileşiklere göre 100 kez daha güçlü mitokondrial solunum inhibisyonu yapmıştır (37). Ayrıca, ikinci grup bileşiklerin sulu ortamda daha fazla bozunarak daha fazla aktif konjuge enonları verebilmeleri aktivite üstünlüklerini açıklar.

İlaç tasarlama çalışmalarında moleküllerin seçici etki göstermelerini sağlamak için kanserli ve normal doku hücreleri arasında saptanan kimi biyokimyasal farklılıklar şu şekilde özetlenebilir :

a) Malignant hücreler normal doku hücrelerine göre daha asit olup, tümöral dokuda ortalama pH değeri 6.5 olarak kabul edilmektedir (48). Buna göre, Mannich bazlarında olduğu gibi, asidik ortamda sitotoksik bileşiklere dönüşebi-

len bir önilaç normal dokuda toksisite oluşturamazken, tümör hücrelerine karşı seçici letalite gösterebilir.

b)  $\alpha$ ,  $\beta$ -Doymamış ketonlara karşı normal karaciğer dokusunda izole edilen mitokondrilerin tümöral hücrelerden izole edilen mitokondrilere göre daha az duyar olduğu ve mitokondrial solunum inhibisyonunun pH azaldıkça arttığı saptanmıştır (13). Mitokondrial solunum inhibisyonu tampon çözelti pH sınırı ve sıcaklığının değişmesinden etkilenmiştir (37). Örneğin, 37°C de solunum inhibe ve stimüle olurken, 20°C de sadece inhibisyon gerçekleşmiştir.

c) Daha önce belirtildiği gibi, kanser hücresinin redoks potansiyeli normal hücrelerden daha küçüktür (24).

Tümör hücre pH sınırı normal hücre pH sıندان daha düşük olması nedeniyle bis-Mannich bazlarının malignan dokuda ilk deaminasyonu sonucu protonlanmış bir azot oluşacaktır. Michael katım



ürünü, karbonil ve pozitif yüklü azot gibi iki elektron çekici grup tarafından stabilize edilecek ve böylece hücre nükleofillerinin atak oranı çoğalacaktır. Gerçekten, antineoplastik aktivite yönünden ümit verici bir bileşik olan 3-dimetilamino-2-dimetilaminometil-1-(4-metoksifenil)-1-propanon hidroklorürün bis-Mannich bazı hazırlanmış ve P-388 lenfatik lösemili farelerin yaşam sürelerini uzattıkları saptanmıştır (49).

Normal ve kanserli hücrelerin pH farkından yararlanılarak, bis-Mannich bazları dışında, yapılan iki moleküler modifikasyon çalışması şu şekilde özetlenebilir :

a) Tümöral dokuda aktif konjuge karbonilenlere dönüşecek konjuge stiril ketonların ketal, yarıketal ve ditiyoketalleri hazırlanmış, ancak hazırlanan bileşiklerden hiçbiri dikkate değer antikanser aktivite göstermemiştir (31). Antineoplastik etki yokluğu bu bileşiklerin asit ve nötral ortamlarda dayanıklılıklarına ve ana moleküllerin inaktif olmalarına bağlanabileceği gibi, prekürsör  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış ketonların etkisizliğinden de kaynaklanabilir.

b) Asit ortamda hidrolize uğrayabilen Schiff bazları da antineoplastik aktivite gösterebilir (50).

#### KAYNAKLAR

1. Lin, A.J., Pardini, R.S., Cosby, L.A., Lillis, B.J., Shansky C.W., Sartorelli, A.C., «Potential Bio-

reductive Alkylating Agents. 2. Antitumor Effects and Biochemical Studies of Naphthoquinone Derivatives», *J. Med. Chem.*, 16, 1268-71, 1973.

2. Lin, A.J., Pardini, R.S., Lillis, B.J., Sartorelli, A.C., «Potential Bioreductive Alkylating Agents. 4. Inhibiting of Coenzyme Q Enzyme Systems by Lipoidal Benzoquinone and Naphthoquinone Derivatives», *ibid.*, 17, 668-71, 1974.

3. Lin, A.J., Cosby, L.A., Shansky, C.W., Sartorelli, A.C., «Potential Bioreductive Agents. 1. Benzoquinone Derivatives», *ibid.*, 15, 1247-52, 1972.

4. Driscoll, J.S., Dudeck, L., Congleton, G., Geran, R.I., «Potential CNS Antitumor Agents VI. Aziridinylbenzoquinones III», *J. Pharm. Sci.*, 68, 185-8, 1979.

5. Hartwell, J.L., Abbott, B.J., «Antineoplastic Principles in Plants: Recent Developments in the Field», Garattini, S., Goldin, A., Hawking, F., Kopin, I.J., (ed.), *Advan. Pharmacol. Chemother.*, London, New York, Academic Press, 7, 117-209, 1969.

6. Lee, K-H., Furukawa, H., Huang, E-S., «Antitumor Agents. 3, Synthesis and Cytotoxic Activity of Helenalin Amine Adducts and Related Derivatives», *J. Med. Chem.*, 15, 609-11, 1972.

7. Gonzales, A.G., Darias, V., Alonso, G., Estevez, E., «The Cytostatic Activity of the Chlorohy-

- ssopifolins, Chlorinated Sesquiterpene Lactones from *Centaurea*», *Planta Med.*, 40, 179-84, 1980.
8. Jewers, K., Manchanda, A.H., Rose, H.M., Ellis, G.P. (ed), West, G.B. (ed), **Progress in Medicinal Chemistry**, London, North-Holland Publishing Company Ltd., 28, 1973.
  9. Kupchan, S.M., Eakin, M.A., Thomas, A.M., «Tumor Inhibitors. 69. Structure-Cytotoxicity Relationships among the Sesquiterpene Lactones», *J. Med. Chem.*, 14, 1147-52, 1971.
  10. Kupchan, S.M., Fessler, D.C., Eakin, M.A., Giacobbe, T.J., «Reactions of Alpha Methylene Lactone Tumor Inhibitors with Model Biological Nucleophiles», *Science*, 168, 376-8, 1970.
  11. Kupchan, S.M., Giacobbe, T.J., Krull, I.S., Thomas, A.M., Eakin, M.A., Fessler, D.C., «Reaction of Endocyclic  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Lactones with Thiols», *J. Org. Chem.*, 35, 3539-43, 1970.
  12. Heindel, N.D., Minatelli, J.A., «Synthesis and Antibacterial and Anticancer Evaluations of  $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -butyrolactones», *J. Pharm. Sci.*, 70, 84-86, 1981.
  13. Dimmock, J.R., Hamon N.W., Chow, E.W.K., Kirkpatrick, D.L., Smith, L.M., Prior, M.G., «Evaluation of some Conjugated Styryl Ketones and Related Compounds as Inhibitors of Mitochondrial Function, Mutagens and General Pharmacological Agents», *Can. J. Pharm. Sci.*, 15, 84-8, 1980.
  14. Friedman, M., Cavins, J.F., Wall, J.S., «Relative Nucleophilic Reactivities of Amino Groups and Mercaptide Ions in Addition Reactions with  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Compounds», *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3672-82, 1965.
  15. Ross, W.J.C., **Biological Alkylating Agents**, London, Butterworth and Co., Chap. 3, 1962.
  16. Dimmock, J.R., Shyam, K., Hamon, N.W., Patil, S.A., Smith, P.J., «Bis-Mannich bases of Styryl ketones as antileukemic agents», *Neoplasma*, 32, 85-91, 1985.
  17. Emmelot, P., «The Molecular Basis of Cancer Chemotherapy», Ariens, E.J. (ed.), **Molecular Pharmacology, The Mode of Action of Biologically Active Compounds**, New York, London, Academic Press, 2, 100, 1964.
  18. Brookes, P., Lawley, P.D., «Alkylating Agents», *Brit. Med. Bull.*, 20, 91-5, 1964.
  19. Schwartz, H.S., Sodergren, J.E., Philips, F.S., «Mytomyacin C: Chemical and Biological Studies on Alkylation», *Science*, 142, 1181-3, 1963.
  20. Lehninger, A.L., **Biochemistry**, New York, Worth Publishers, 379, 1970.
  21. Hamon, N.W., Kirkpatrick, D.L., Chow, E.W.K., Dimmock, J.R.,

- «Effect of 4-Dimethylamino-methyl-1-(3-hydroxyphenyl)-1-nonen-3-one Hydrochloride and Related Compounds on Respiration in Rat Liver Mitochondria», *J. Pharm. Sci.*, 71, 25-9, 1982.
22. Kinoshita, S., Uzu, K., Nakano, K., Shimizu, M., Takahashi, T., Matsui, M., «Mitomycin Derivatives. 1. Preparation of Mitosane and Mitosene Compounds and Their Biological Activities», *J. Med. Chem.*, 14, 103-9, 1971.
  23. Kinoshita, S., Uzu, K., Nakano, K., Takahashi, T., «Mitomycin Derivatives. 2. Derivatives of Decarbamoylmitosane and Decarbamoylmitosene», *ibid.*, 14, 109-12, 1971.
  24. Cater, D.B., Phillips, A.F., «Measurement of Electrode Potentials in Living and Dead Tissues», *Nature*, 174, 121-3, 1954.
  25. Kabiev, O.K., Vermenichev, S.M., «Kinetics of the Antineoplastic Effect of Chalcones on Ehrlich's Ascitic Sarcoma», *Izv. Akad. Nauk. Kaz. SSR, Ser. Biol.*, 9, 72-5, 1971. Ref: C.A. 75, 47091u, 1971.
  26. Furst, A., Cutting, W.C., Dreisbach, R.H., «Effect of Furfuralacetone and Related Compounds on Ehrlich Ascites Tumor», *Stanford Med. Bull.*, 12, 190-4, 1954.
  27. Donnelly D., Geoghegan, R., O'Brien, C., Philbin, E., Wheeler, T.S., «Synthesis of Heterocyclic-Substituted Chromones and Related Compounds as Potential Anticancer Agents», *J. Med. Chem.*, 8, 872-5, 1965.
  28. Leo, A., Hansch, C., Church, C., «Comparison of Parameters Currently Used in the Study of Structure-Activity Relationships», *ibid.*, 12, 766-71, 1969.
  29. Burger, A., «Drug Design and Development. A Realistic Appraisal», *ibid.*, 21, 1-4, 1978.
  30. Dimmock, J.R., Taylor, W.G., «Evaluation of Nuclear-Substituted Styryl Ketones and Related Compounds for Antitumor and Cytotoxic Properties», *J. Pharm. Sci.*, 64, 241-8, 1975.
  31. Dimmock, J.R., Smith, L.M., «Synthesis and Evaluation of Ketals, Hemithioketals, and Dithioketals of Conjugated Styryl Ketones Principally for Antineoplastic Activity», *ibid.*, 69, 575-80, 1980.
  32. Dimmock, J.R., Baker, G.B., Sutherland, R.G., «Evaluation of 1-Phenyl-1,3-Undecadien-5-one and Related Compounds for Antineoplastic and Cytotoxic Activity», *Can. J. Pharm. Sci.*, 10, 53-9, 1975.
  33. Schoenenberger, H., Bastug, T., Bindl, L., Adam, A., Adam, D., Petter, A., Zwez, W., «Action Mechanism of Antimicrobial  $\beta$ -Amino Ketones», *Pharm. Acta Helv.*, 44, 691, 714, 1969.
  34. Werner, V.W., Jungstand, W., Gutsch, W., «Zusammenhänge Zwischen der Chemischen St-

- ruktur von Mannich-Basen mit und ohne Stickstofflostgruppen und ihrer Cytostatischen Wirksamkeit auf das Ehrlich-Ascites-Carcinom der Weissen Maus», *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)*, 20, 246-9, 1970.
35. Maysinger, D., Ban, J., Movrin, M., «Effects of Isatin N-Mannich Bases on HeLa Cells», *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)*, 30, 932-5, 1980.
  36. Bundgaard, H., «Formaldehyde Prodrugs as Potential Antitumor Agents», *Arch. Pharm. Chemi Sci.*, 9, 133-6, 1981.
  37. Dimmock, J.R., Shyam, K., Hamon, N.W., Logan, B.M., Raghavan, S.K., Harwood, D.J., Smith, P.J., «Evaluation of Some Mannich Bases Derived from Substituted Acetophenones Against P-388 Lymphocytic Leukemia and on Respiration in Isolated Rat Liver Mitochondria», *J. Pharm. Sci.*, 72, 887-94, 1983.
  38. Gordon, P.N., Johnston, J.D., English, A.R., «Beta-Aminoketones as Anti-Infective Agents», *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5, 165-7, 1965.
  39. Carey, F.A., Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reaction and Synthesis*, New York, Plenum, 44-46, 1977.
  40. Blicke, F.F., Adams, R. (ed.), *Organic Reactions*, New York, Wiley, 1, 303, 1942.
  41. Mollica, J.A., Smith, J.B., Nunes, I.M., Govan, H.K., «Kinetics of the Decomposition of a Mannich Base», *J. Pharm. Sci.* 59, 1770-4, 1970.
  42. Dimmock, J.R., Shyam, K., Smith, P.J., «Decomposition of 1-Aryl-3-dimethylamino-1-propanone Methobromides under Weakly Acidic Conditions», *Pharmazie*, 39, 467-70, 1984.
  43. Wiber, K.B., *Physical-Organic Chemistry*, New York, Wiley, 410, 1964.
  44. Dimock, J.R., Raghavan, S.K., Logan, B.M., Bigam, G.E., «Antileukemic Evaluation of some Mannich Bases Derived from 2-arylidene-1,3-diketones», *Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther.*, 18, 248-54, 1983.
  45. Hamon, N.W., Bassendowski, D.L., Wright, D.E., Dimmock, J.R., Noble, L.M., «Effect of Antineoplastic and Cytotoxic Mannich Bases Derived from Conjugated Styryl Ketones on Mitochondrial Respiration in Rat Liver Cells», *J. Phar. Sci.*, 67, 1539-42, 1978.
  46. Dimmock, J.R., Hamon, N.W., Hindmarsh, K.W., Mills, D.G., Negrave, L.E., Rank, G.H., Robertson, A.J., «Evaluation of Mannich Bases and Related Compounds as Inhibitors of Mitochondrial Function in Yeast and Inhibition of Blood Platelet Aggregation, Blood Clotting, and In Vitro Metabolism of 5-Dimethylamino-1-phenyl-1-penten-3-one Hydrochloride», *ibid.*, 65, 482-8, 1976.

47. Nyathi, C.B., Gupta, V.S., Dimmock, J.R., «Evaluation of 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4-dimethylaminomethyl-1-nonen-3-one Hydrochloride Effect on Nucleic Acid and Protein Syntheses Using Murine Leukemia L-1210 Cells», *ibid.*, 68, 1383-6, 1979.
48. Abel, G., Connors, T.A., Goddard, P., Hoellinger, H., Nam, N-H., Pichat, L., Ross, W.C.J., Wilman, D.E.V., «Cytotoxic Sulphonamides Designed for Selective Deposition in Malignant Tissue», *Eur. J. Cancer*, 11, 787-93, 1975.
49. Dimmock, J.R., Shyam, K., Logan, B.M., Smith, P.J., Cross, B.M., «Syntheses and Evaluation of Some Mannich Bases Derived from Acetophenones Against P-388 Lymphocytic Leukemia and Toxicological Assessment of 3-Dimethylamino-2-dimethylaminomethyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-Propanone Hydrochloride in Rats», *J. Pharm. Sci.*, 73, 471-7, 1984.
50. Billman, J.H., Koehler, F., May, R., «N-Substituted-2-amino-2-methyl-1-propanols as Potential Antitumor Agents», *ibid.*, 58, 767-9, 1969.