

Beziehung zwischen dem UV-Absorptionsmuster einiger Flavone und ihrer gegen L1210-Zellen cytotoxischen Aktivität

Sung-Ho Ryu and Byung-Zun Ahn

College of Pharmacy Chungnam National University

Taejon 300-31, Korea

(Received December 9, 1987)

Abstract □ The UV-pattern of several flavones, their cytotoxicities against L1210 cell and their Inhibiting effects on ATPase from the cell seem to be correlated. 5,2'-Dihydroxy-6,7,8,6'-tetramethoxyflavone ($ED_{50}=2.3$ ug/ml) and 5,2',6'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone ($ED_{50}=4.5$ ug/ml), the most active flavones studied, have shown a narrow range of the absorbance ratio, $\text{Log } \epsilon \text{ II}/\text{Log } \epsilon \text{ I}=1.073 \sim 1.109$. They have inhibited the ATPase-activity to the greatest extent. These findings suggest that a certain angle between the flavone rings B and C plays an important role for the inhibition of the enzyme activity and thus the cytotoxicity.

Keyword □ Flavones, Cytotoxicity, ATPase inhibition

In einem früheren Bericht wurde es gefunden, da einige synthetischen und natürlichen Flavone cytotoxische Aktivität gegen L₁₂₁₀ Zellen zeigten, wobei keine Beziehung zwischen Flavonen-Strukturen und Cytotoxizität beobachtbar war.¹⁾

Zur Ergänzung obiger Arbeit wurde eine Feinstruktur-Analyse der Flavone mit der cytotoxischen Aktivität korreliert. Wie allgemein bekannt, sind die Ringebenen B und C eines Flavones zueinander konjugiert. Wie in Tab. 1 ersichtlich, haben die cytotoxischen Flavone an C-2' und/oder C-6' Hydroxygruppe, die sich mit verschiedenen Substituenten verändern lassen, wobei die Grösse der Substituenten auf die Konjugation beeinflusst. Diese Beeinflussung lässt sich anhand des UV-Spektrums beobachten. Wie üblich²⁾ zeigten die Flavone zwei Absorptionsbereiche, Band I und II (aufgenommen mit Pye Unicam PU 8800, in Methanol und bei 325-350 bzw. 280-285nm). Für vorliegenden Fall nimmt die Intensität des Bandes I mit der Grösse der Substituenten ab. Da aber die Intensität des Bandes II wie erwartet aus dem gleichen Oxidationsmuster in Ring A fast unverändert bleibt, kann man das Verhältnis beider Intensitäten, nämlich $\text{Log } \epsilon \text{ II}/\text{Log } \epsilon \text{ I}$, als ein Maß für die Verdrehung zwischen den Ringebenen B und C nehmen. Die Absorptionen der Benzylgruppe von **4**, **7**, **9**, und **10**, die nicht zu diesem Bereich gehören, üben kaum einen Effekt auf das Extinktionsverhältnis aus.

Wie in Tab. 1 zu sehen ist, gehören die cytotoxischen Flavone **4**, **5**, und **6** zu einem engen Bereich

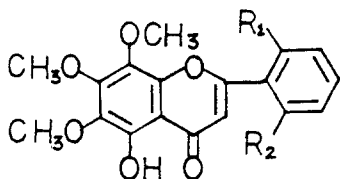
des Extinktionsverhältnisses von 1.073-1.109. Die Flavone mit den grösseren oder kleineren Substituenten zeigen keine signifikante Cytotoxizität. Diese Beobachtung führt zu einer Aussage, dass eine bestimmte Verdrehung zwischen den Ringebenen B und C voneinander für die cytotoxische Aktivität verantwortlich ist. Hinsichtlich der Inaktivität der Flavone, **8**, **9** und **10**, deren OH-Gruppen durch Methyl oder Benzyl blockiert sind, ist möglicherweise das Vorhandensein einer freien OH für die Cytotoxizität wichtig. Die OH-Gruppe an C-2' oder C-6' bildet eine Wasserstoffbrücke mit dem Sauerstoff in dem Ring C. Folglich nimmt man an, dass die Bildung der H-Brücke zusammen mit den Substituenten im Ring B den Verdrehungswinkel bestimmt.

Skullcapflavon II übte keinen bedeutenden Einfluss auf die Biosynthese der Eiweisse und Nucleinsäuren so wie auf die Glykolyse.³⁾

Es ist daher möglich, dass das Flavon auf die Zelloberfläche wirkt, z.B. auf den aktiven Transport von den Nahrungsmitteln. Für diese Aufgabe ist hauptsächlich die membran-gebundene ATPase verantwortlich. Es wäre deshalb interessant, die Cytotoxizität mit der ATPase-Aktivität in Beziehung zu setzen. In Tab. 1 ersichtlich, hemmen die stärker cytotoxischen Flavone **5** und **6** die ATPase-Aktivität am stärksten.

Das Enzym wurde nach der Methode von Crumpton und Mitarb.,⁴⁾ gewonnen. Die Enzymaktivität wurde nach Meyerson⁵⁾ bestimmt.

Table 1. ED₅₀-Werte, Log ϵ II/Log ϵ I und ATPase-Inhibition der Flavone



Flavone	R ₁	R ₂	ED ₅₀	Log II/ Log I	Inh. ATPase
1	H	H	15.0	1.067	11(%)
2	H	OMe	40.1	1.065	0
3	H	OH	20.2	1.072	9
4	H	OBz	15.4	1.073	0
5	OH	OH	4.5	1.091	19
6	OH	OMe	2.3	1.109	50
7	OH	OBz	21.8	1.115	0
8	OMe	OMe	40.2	1.212	0
9	OMe	OBz	20.9	1.214	0
10	OBz	OBz	40.5	1.322	0

Inh. = Inhibition in % (Mittelwert von zwei unabhängigen Messungen)

Log ϵ II/Log ϵ I = Verhältnis molarer Extinktionen von Band I und II

Das Flavon **1** zeigt auch eine beträchtliche Aktivität, die auf einen anderen Mechanismus basieren konnte.

Aus allen Befunden liegt nun eine Annahme nah, dass die Hemmung der ATPase-Aktivität eins der cytotoxischen Mechanismen der Flavone ist. Dabei ist es wahrscheinlich, dass das aktive Zentrum des ATPase-Moleküls durch die Flavone mit einer bestimmten Konformation zwischen den Ringebenen B und C blockiert wird.

LITERATURE CITED

1. Ryu, S.H., Yoo, B.T., Ahn, B.Z. und Pack, M.Y.: Synthese einiger gegen L1210-Zellen cytotoxischen Flavone. *Arch. d. Pharm. (Weinheim)* **318**, 659-661 (1985).
2. Mabry, T.J.: Perspectives in Phytochemistry, ed. Harborne, J.B. and Swain, Academic Press 1969, page 1.
3. Ryu, S.H.: Dissertation 1985, Korea Advanced Institute of Science and Technology
4. Crumpton, M.J. and Snary, D.: In "Contemporary Topics in Molecular Immunology." ed. Ada, G.L. Plenum Press 1974, Vol. 3. page 27
5. Meyerson, L.R., McMurtrey, K.D. and Davis, V.E.: *Neurochemical Research* **3**, 239-257 (1978).