

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 659–661 (1985)

## Synthese einiger gegen L1210-Zellen cytotoxischer Flavone Synthesis of Flavones which are Cytotoxic against L1210 Cells

Sung-Ho Ryu, Beong-Tae Yoo, Byung-Zun Ahn\*

College of Pharmacy, Chung-Nam National University, 300-31 Tae-Jon, Korea

und Moo Young Pack

Department of Biological Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul, Korea

Eingegangen am 5. Februar 1985

Bei einer früheren Untersuchung<sup>1)</sup> wurde gefunden, daß 5,2'-Dihydroxy-6,7,8,6'-tetramethoxyflavon (**6c**), das aus der Wurzel von *Scutellaria baicalensis* isoliert wurde, cytotoxische Aktivität gegen L1210 zeigte. Andere Flavone aus der gleichen Wurzel wie Baicalain, Baicalin, Wogonin und Oroxylin A hatten keine solche Aktivität.

Die Beobachtung, daß der strukturelle Unterschied zwischen dem aktiven und den inaktiven Flavonen im A-Ring liegt, ließ uns annehmen, daß die volle Oxygenierung des A-Ringes in Zusammenhang mit der Cytotoxizität stehen würde.

Es wurde daher 5,2'-Dihydroxy-6,7,8,6'-tetramethoxyflavon (**6c**) und einige Flavone mit dem gleichen A-Ring synthetisiert und deren Cytotoxizität geprüft. Dafür wurden die Synthesewege von Xanthomicrol und 5,6,7,2'-Tetramethoxyflavon eingesetzt<sup>2,3)</sup> (Schema 1).

**6c**, als Skullcapflavon II bekannt, wurde früher schon zur Absicherung der Struktur synthetisiert, wobei 2-Benzyloxy-6-methoxybenzylchlorid (**2c**) als Ausgangssubstanz für den B-Ring eingesetzt wurde<sup>4)</sup>. Der Vorzug unseres Syntheseweges gegenüber dem obenerwähnten<sup>4)</sup> ist, daß **4d**, **5b** und **6c** aus der gemeinsamen Ausgangssubstanz **3c** gewonnen werden können.

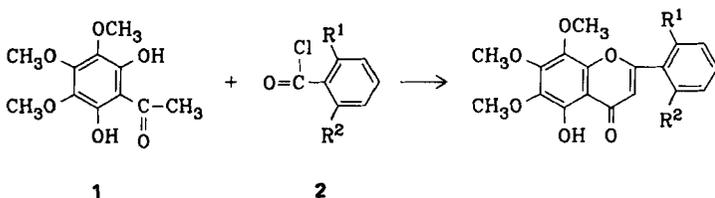
Die partielle Debenzylierung von **3c** (1.5 g) wurde in 75 ml Essigsäure und 15 ml 37proz. HCl bei 80° 30 min durchgeführt, wobei 90 mg **4d** und 900 mg **4c** gewonnen wurden.

Bei 2 h Erhitzen unter Rückfluß entstanden aus 0.55 g **3c** 0.3 g **4d**. Durch Methylierung von **4c** und anschließende Debenzylierung oder durch partielle Methylierung von **4d** ließ sich **6c** erhalten. **6c** ist in jeder Hinsicht<sup>1,4)</sup> mit Skullcapflavon II identisch.

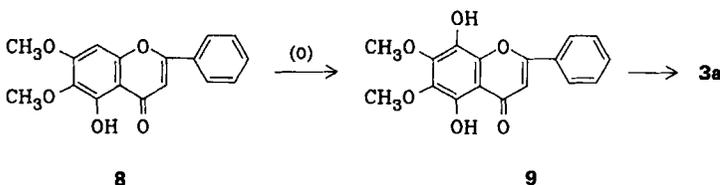
Durch ähnliche Verfahren wurden **4b**, **5b** und **3a** synthetisiert. **3a** bzw. **4b** sind nach den physikalischen Daten mit den Naturstoffen aus *Alnus sieboldiana*<sup>5)</sup> bzw. *Scutellaria baicalensis*<sup>6)</sup> identisch.

**3a** ließ sich auch durch Peroxysulfat-Oxidation von 5-Hydroxy-6,7-dimethoxyflavon (**8**) und anschließende Teilmethylierung gewinnen (Schema 2). Bei dieser Oxidation entstand als Zwischenprodukt 5,8-Dihydroxy-6,7-dimethoxyflavon (**9**)<sup>7)</sup>, das cytotoxische Aktivität zeigt. **3a** selbst besitzt keine Aktivität. Die cytotoxische Aktivität der Flavone wurde als ED<sub>50</sub>-Wert ausgedrückt<sup>8)</sup>. Unter den synthetisierten Flavonen hemmt **6c** das Wachstum der L1210 Zellen am stärksten (ED<sub>50</sub> = 2.5 µg/ml). **9** und **5d** zeigen ebenfalls eine bedeutende Cytotoxizität (ED<sub>50</sub> = 7.5 bzw. 4.5 µg/ml). Die anderen Flavone in den

Schemata 1 und 2 haben größere ED<sub>50</sub>-Werte als 15.5 µg/ml. Durch die vorliegende Untersuchung ist bewiesen, daß 5,2'-Dihydroxy-6,7,8,6'-tetramethoxyflavon (**6c**) das Wirkprinzip von *Scutellariae Radix* gegen L1210 Zellen ist. Ferner wurde gefunden, daß auch 2 andere Flavone, **5d** und **9**, mit dem volloxygenierten A-Ring cytotoxische Aktivität zeigen.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Flavone	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Flavone
H	H	<b>3a</b>	OH	OH	<b>4d</b>
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3b</b>	H	OCH <sub>3</sub>	<b>5b</b>
OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3c</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5c</b>
H	OH	<b>4b</b>	OCH <sub>3</sub>	OH	<b>6c</b>
OH	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>4c</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<b>7c</b>



Wir danken Korea Science and Engineering Foundation und Peeres Co. Ltd. für die finanzielle Unterstützung (1984/1985 R & D Programm) dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

**3c** wurde als nicht kristallisierendes Öl erhalten. UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (log<sub>e</sub>) = 329 sh (2.95), 268 nm (3.90). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.80 (s, -OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, -OCH<sub>3</sub>), 4.15 (s, -OCH<sub>3</sub>), 5.18 (s, 2-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.45 (s, 3-H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 3', 5'-H), 7.25–7.46 (breit, 2-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und 4'-H), 12.24 (s, 5-OH).

**4d** Schmp. 231–232° (Ethanol), C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (360.32) Ber. C 60.0 H 4.48 O 35.5 Gef.; C 59.9 H 4.61 O 35.5. UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (log<sub>e</sub>) = 304 sh (3.97), 269 nm (4.33). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 3.53 (s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, -OCH<sub>3</sub>), 6.03 (s, 3-H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 3', 5'-H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 4'-H), 9.63 (s, 2', 6'-OH), 12.36 (s, 5-OH).

**5b** Schmp. 134–135° (Ethanol), C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (358.35) Ber. C 63.7 H 5.06 O 31.3 Gef.; C 63.4 H 5.03 O 31.6. UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (log<sub>e</sub>) = 328 (4.30), 276 nm (4.58). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.94 (s, 3-OCH<sub>3</sub>), 4.10 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7.03 (s, 3-H), 7.08–7.58 (breit., 3', 4', 5'-H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 6'-H), 13.57 (s, 5-OH).

## Literatur

- 1 S. H. Ryu, B. Z. Ahn und M. Y. Pack, *Planta Med.*, eingereicht.
- 2 G. H. Stout und V. F. Stout, *Tetrahedron* **14**, 296 (1961).
- 3 L. Farkas und M. Nógrádi, *Chem. Ber.* **98**, 164 (1965).
- 4 M. Inuma und S. Matsuura, *Yakugaku Zasshi* **99**, 657 (1979); *C. A.* **92**, 215216 (1980).
- 5 Y. Asakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 2761 (1971).
- 6 T. Tomimori, Y. Miyaichi, Y. Imoto, H. Kizu und Y. Tanabe, *Yakugaku Zasshi* **103**, 607 (1983); *C. A.* **99**, 102281 (1984).
- 7 F. Bohmann, C. Zdero und J. Ziesche, *Phytochemistry* **18**, 1375 (1979).
- 8 P. S. Thayer, P. Himmelfarb und G. L. Watts, *Cancer Chemother. Rep. (part 2)* **2**, 1 (1971).  
[KPh 347]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 661–663 (1985)

### Antiphlogistische 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizine, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

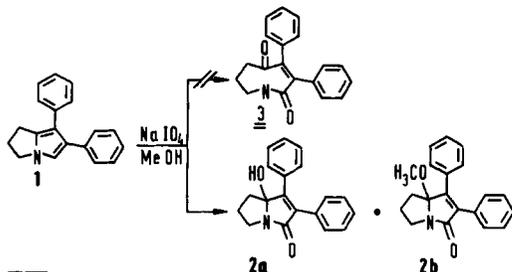
## Natriummetaperiodat-Oxidation von 6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin

**Antiphlogistic 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizines, VI<sup>1)</sup>: Sodium Periodate Oxidation of 2,3-Dihydro-6,7-diphenyl-1*H*-pyrrolizine**

Gerd Dannhardt\* und Ludwig Steindl

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg,  
Postfach 397, D 8400 Regensburg 1  
Eingegangen am 26. Februar 1985

Bicyclische Pyrrolderivate, wie z.B. 4.5.6.7-Tetrahydroindole, werden durch NaIO<sub>4</sub> unter Spaltung der Bindung zwischen den Brückenkopf-Atomen zu Ketolactamen oxidiert<sup>2)</sup>. Bei der Umsetzung des Dihydropyrrolizins **1** mit 2 Äquivalenten NaIO<sub>4</sub> in Methanol/THF entsteht nicht das erwartete Ketolactam **3**, sondern das Hydroxylactam **2a** und die zugehörige O-Methylverbindung **2b**; Nebenprodukte werden praktisch nicht erhalten. Der Reaktionsablauf ist vergleichbar mit der HIO<sub>4</sub>-Oxidation von Tryptophan<sup>4)</sup> und läßt sich mechanistisch analog der Periodatoxidation aromatischer Kohlenwasserstoffe<sup>5)</sup> formulieren.



[KPh 347]