

## Die Synthese des Scutellarins, Plantagins, Scutellarein-7- $\beta$ -rutosids und die erste Herstellung des Isoscutellareins<sup>1)</sup>

Loránd Farkas\*, Gabriella Mezey-Vándor und Mihály Nógrádi

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, H-1111-Budapest, Gellért-t. 4.

Eingegangen am 10. Juni 1974

Kupplung von 4',5,6-Triacetoxy-7-hydroxyflavon (3) mit den entsprechenden Acetohalogenzuckern ergab das 7- $\beta$ -D-Glucuronid (Scutellarin, 1), das 7- $\beta$ -D-Glucopyranosid (Plantagin, 6) und das 7- $\beta$ -Rutosid (8) des Scutellareins (2). — Durch Entmethylierung von 4',5,7,8-Tetramethoxyflavon (11) mit Pyridin-hydrobromid wurde erstmals 4',5,7,8-Tetrahydroxyflavon (Isoscutellarein, 10) eindeutig hergestellt.

### Synthesis of Scutellarin, Plantagin, Scutellarein-7- $\beta$ -rutoside and the First Preparation of Isoscutellarein<sup>1)</sup>

Coupling of 4',5,6-triacetoxy-7-hydroxyflavone with the corresponding acetobromosugars gave the 7- $\beta$ -D-glucuronide (scutellarin, 1), the 7- $\beta$ -D-glucoside (plantagin, 6) and the 7- $\beta$ -rutoside (8) of scutellarein (2). — The first preparation of 4',5,7,8-tetrahydroxyflavone (isoscutellarein, 10) was carried out by demethylation of 4',5,7,8-tetramethoxyflavone (11) with pyridine hydrobromide.

Scutellarin (1), das 7- $\beta$ -D-Glucuronid des Scutellareins (2), wurde 1901 durch Molisch und Goldschmiedt<sup>2)</sup> aus den Blättern von *Scutellaria altissima* isoliert und ist so das zuerst bekannt gewordene Flavonoid-glucuronid.

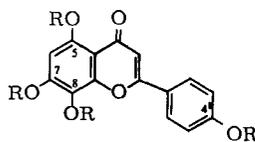
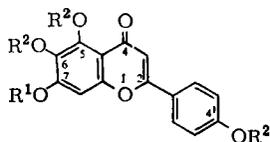
Kürzlich haben wir eine Methode zur Herstellung von 4',5,6-Triacetoxy-7-hydroxyflavon (3) ausgearbeitet<sup>3)</sup>. Kupplung von 3 mit  $\alpha$ -Acetobromglucuronsäure-methylester<sup>4)</sup> im Chinolin/Silberoxid-System ergab nach säulenchromatographischer Trennung den kristallinen 2,3,4-Tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure-methylester 4, der zur 4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure (Scutellarin, 1) verseift wurde. Die Struktur von 1 führten wir auf das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 4 zurück. Dieses zeigte neben einem Singulett für die drei Acetylgruppen des Zuckerrestes bei  $\delta = 2.15$  ppm drei Singulett für die Acetylgruppen des Aglycons, deren Lage ( $\delta = 2.41, 2.45$  u.  $2.54$  ppm) mit denen in 4',5,6-Triacetoxy-7-benzyloxyflavon<sup>3)</sup> gut übereinstimmte. Somit erscheint sowohl eine Entacetylierung während der Kupplung als auch eine Acylwanderung höchst unwahrscheinlich.

1) VI. Mitteil. in der Reihe: Synthese von Glucuroniden der Flavonoid-Reihe; V. Mitteil.: H. Wagner, H. Danninger, O. Seligmann und L. Farkas, Chem. Ber. 106, 2536 (1973).

2) H. Molisch und G. Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 22, 679 (1901).

3) L. Farkas, G. Mezey-Vándor und M. Nógrádi, Chem. Ber. 104, 2646 (1971).

4) G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin und J. A. Lindquist, J. Amer. Chem. Soc. 77, 3310 (1954).



R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>	R	
1	$\beta$ -D-Glucopyranosiduronsäure	H	10	H
2	H	H	11	CH <sub>3</sub>
3	H	Ac	12	Ac
4	$\beta$ -D-Glucopyranosiduronsäure-methylester-triacetat	Ac		
5	$\beta$ -D-Glucopyranosiduronsäure-triacetat	Ac		
6	$\beta$ -D-Glucopyranosid	H		
7	$\beta$ -D-Glucopyranosid-tetraacetat	Ac		
8	$\beta$ -Rutinosid	H		
9	$\beta$ -Rutinosid-hexaacetat	Ac		

Da der Schmelzpunkt des Scutellarins nicht charakteristisch ist<sup>2)</sup>, identifizierten wir das Syntheseprodukt mit dem Naturstoff durch Dünnschichtchromatographie. Obwohl ein Acetat des Scutellarins bekannt ist (Schmp. 205–206°C<sup>5)</sup> und uns eine Probe dieses Acetats zur Verfügung stand, konnte ein direkter Vergleich nicht vorgenommen werden, da bei der Acetylierung von **1** kein einheitliches Produkt entstand und auch die erwähnte Probe ein Gemisch war. Das Hexaacetat der freien Säure (Schmp. 249–251°C) isolierten wir durch Säulenchromatographie.

Plantaginin (**6**), das 7-Glucopyranosid des Scutellareins, wurde vor einigen Jahren aus *Plantago asiatica* L. isoliert<sup>5)</sup>. Kupplung von **3**, diesmal mit Acetobromglucose in Pyridin, ergab in guter Ausbeute (50%) das kristalline 7-O- $\beta$ -D-Glucopyranosid-tetraacetat **7**, das zu 4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (**6**) verseift wurde. Ein direkter Vergleich mit dem Naturstoff bestätigte die Identität des Syntheseproduktes mit Plantaginin.

Ein 7-Rhamnoglucosid des Scutellareins (Schmp. 230–235°C) mit unbekannter Struktur im Disaccharidteil isolierten *Harborne, Subramanian* und *Nair*<sup>7)</sup> aus *Barleria prionitis*. Durch die eindeutige Synthese von 4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7-O- $\beta$ -rutinosid (Scutellarein-7-O- $\beta$ -rutinosid, **8**) aus **3** und Acetobromrutinose konnten wir zeigen, daß die Zuckerkomponente des Glycosids nicht Rutinose ist, da das Syntheseprodukt sowohl im Schmelzpunkt (185–188°C) als auch in seinen chromatographischen Eigenschaften von dem Naturstoff deutlich verschieden war.

In Gegensatz zum relativ häufigen Vorkommen von Scutellarein und seinen Glycosiden wurde das Isoscutellarein (4',5,7,8-Tetrahydroxyflavon, **10**) (Schmp. 300–301°C) erst 1973 aus *Piguicula vulgaris* isoliert<sup>8)</sup>. Eine kritische Sichtung der Literatur zeigte,

5) S. S. *Subramanian* und A. G. R. *Nair*, *Phytochemistry* **12**, 1195 (1973).

6) T. *Nakaoki*, N. *Morita* aus M. *Asaki*, *Yakugaku Zasshi* **81**, 1697 (1961) [C. A. **56**, 14395 (1961)].

7) J. B. *Harborne*, S. S. *Subramanian* und A. G. *Nair*, *Phytochemistry* **10**, 2822 (1971).

8) M. *Jay* und J.-F. *Gonnet*, *Phytochemistry* **12**, 953 (1973).

daß Isoscutellarein (**10**) noch nicht synthetisiert worden war. Bereits 1930 beschrieben *Wessely* und *Moser*<sup>9)</sup>, daß bei der Entmethylierung von 4',5,7,8-Tetramethoxyflavon (**11**) mit Jodwasserstoffsäure in Eisessig eine Ringisomerisierung zum 4',5,6,7-tetra-substituierten Flavon eintrat und anstatt **10** Scutellarein (**2**) entstand (Schmp. von **2** über 300°C, Tetraacetat 238°C<sup>9)</sup>). Ein Jahr später widerlegten *Furukawa* und *Tamaki*<sup>10)</sup> sowie *Hattori*<sup>11)</sup> diese Annahme fast gleichzeitig; sie behaupteten, bei der Entmethylierung von **11** mit Jodwasserstoffsäure **10** gewinnen zu können. Als Beweis wurde lediglich der niedrigere Schmp. des Produktes (247–248°C)<sup>11)</sup> bzw. der höhere Schmp. des Tetraacetats (245–246°C)<sup>10)</sup> angeführt. Eine spätere Untersuchung<sup>12)</sup> bestätigte die Befunde von *Wessely* und *Moser*. Unsere eigene Beobachtung, daß ganz reines Scutellarein-tetraacetat bei 252–253°C schmilzt, weiterhin der von *Jay* und *Gonnet*<sup>8)</sup> gefundene Schmp. für **10** (300–301°C), ließen bezweifeln, ob die japanischen Autoren Isoscutellarein (**10**) wirklich in der Hand hatten; zur Klärung haben wir jetzt **10** auf eindeutigem Weg, nämlich durch Entmethylierung von 4',5,7,8-Tetramethoxyflavon (**11**)<sup>9)</sup> mit Pyridin-hydrobromid, hergestellt. Nach chromatographischer Reinigung zeigte **10** den Schmp. 300°C (Tetraacetat **12** 249–250°C). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10** stimmte mit den Literaturangaben für Isoscutellarein<sup>8)</sup> überein, und das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Tetraacetats (**12**) von **10** war von dem des Scutellarein-tetraacetats deutlich verschieden (s. Experimenteller Teil).

Für Proben von Naturstoffen danken wir Herrn Prof. *J. B. Harborne* (Reading), Herrn Dr. *S. S. Subramanian* (Pondicherry) und Herrn Dr. *T. Nakaoki* (Toyama). Für den chromatographischen Vergleich von Scutellarein- $\beta$ -7-rutinosid mit dem Glycosid aus *Barleria prionitis* sind wir Herrn Prof. *J. B. Harborne*, für Spektrenaufnahmen und Analysen Herrn Dr. *P. Kolonits*, Herrn Dr. *L. Radics* und Frau Dr. *I. Balogh-Batta* dankbar.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 (60 MHz), Varian XL 100 (100 MHz); IR-Spektren: Spektromom 2000.

4',5,6-Triacetoxyl-7-hydroxyflavon-7-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure-methylester) (**4**): 1.0 g (2.4 mmol) **3**<sup>3)</sup>, 2.2 g (5.5 mmol) 2,3,4-Tri-O-acetyl-1-brom-1-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranuronsäure-methylester<sup>4)</sup>, 1.4 g Silberoxid und 1.0 g Calciumsulfat wurden in 20 ml Chinolin 5 h gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Chloroform schüttelten wir die Lösung 8 mal mit 10proz. Schwefelsäure aus. Chromatographie des nach Eindampfen erhaltenen Rohproduktes an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (2:1) als Laufmittel ergab 1.04 g **4** als farblose Nadeln vom Schmp. 272–274°C, der sich nach Umkristallisieren aus Chloroform/Äthylacetat nicht änderte.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.06 (s, 9H, Zucker-OAc), 2.32, 2.36 und 2.44 (s, 9H, Ar-OAc), 3.78 (s, OMe), 5.26–5.52 (m, 5H, Zucker-Protonen), 6.55 (s, 3-H), 7.09 (s 8-H), 7.26 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 3',5'-H) und 7.88 ppm (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2',6'-H).

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>18</sub> (728.6) Ber. C 56.03 H 4.42 Gef. C 55.93 H 4.44

<sup>9)</sup> *F. Wessely* und *G. H. Moser*, Monatsh. Chem. **56**, 97 (1930).

<sup>10)</sup> *S. Furukawa* und *H. Tamaki*, Bull. Inst. Phys. Chem. Research Tokyo **10**, 732 (1931) [C. A. **26**, 142 (1932)].

<sup>11)</sup> *S. Hattori*, Acta Phytochim. **5**, 219 (1931) [C. A. **26**, 1282 (1932)].

<sup>12)</sup> *K. V. Rao* und *N. Visvanadham*, Proc. Indian Acad. Sci. **29 A**, 72 (1949) [C. A. **44**, 3985 (1950)].

4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure (Scutellarin, **1**): Zur Lösung von 0.48 g **4** in 90 ml Aceton wurden bei 0°C unter Stickstoff in 10 min 18 ml 1 N NaOH getropft. Nach insgesamt 30 min säuerte man mit 10proz. Salzsäure an und filtrierte das Produkt (0.21 g) ab. **1** besitzt keinen Schmp.; es zersetzt sich über 300°C.  $[\alpha]_D^{25} = -122^\circ$  ( $c = 0.52$ , Pyridin). Es wurde mit dem Naturprodukt durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G (Dioxan/Wasser 9:1,  $R_F$  0.47; Butanol/Essigsäure/Wasser 4:1:5, obere Phase,  $R_F$  0.45) identifiziert.

4',5,6-Triacetoxy-7-hydroxyflavon-7-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure) (**5**): Acetylierung von 100 mg **1** mit Acetanhydrid/Natriumacetat (1.5 h auf dem Wasserbad) ergab nach üblicher Aufarbeitung, Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (4:1) als Laufmittel und Kristallisieren aus Chloroform/Äthanol (1:2) **5** als farblose Nadeln, Schmp. 249–251°C.

<sup>1</sup>H-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Teilspektrum):  $\delta = 2.14, 2.22, 2.34, 2.37$  und  $2.43$  ppm (s, 6 OAc).

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>18</sub> (714.6) Ber. C 55.50 H 4.23 Gef. C 55.25 H 4.42

4',5,6-Triacetoxy-7-hydroxyflavon-7-O-( $\beta$ -D-glucopyranosid-tetraacetat) (**7**): Eine Lösung von 0.82 g (2.0 mmol) **3** in 5 ml absol. Pyridin wurde mit 1.0 g (4.0 mmol) Silbercarbonat und in drei Portionen mit 1.65 g Acetobromglucose versetzt. Nach 4 h Rühren und Stehenlassen über Nacht gab man 75 ml Chloroform zu, schüttelte mehrmals mit eiskalter 5proz. Salzsäure aus und dampfte die Chloroform-Lösung ein. Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (2:1) als Laufmittel ergab reines **7** (0.74 g, 50%) als farblose Nadeln vom Schmp. 267–268°C. Umkristallisieren aus Äthanol änderte den Schmp. nicht.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.03$  (s, 3 H, Zucker-OAc), 2.05 (s, 9 H, Zucker-OAc), 2.30, 2.33 und 2.42 (s, 9 H, Ar-OAc), 4.20–4.30 (m, Zucker-Protonen), 5.20–5.40 (m, Zucker-Protonen), 6.55 (s, 3-H), 7.03 (s, 8-H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3',5'-H) und 7.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2',6'-H).

C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>O<sub>18</sub> (746.6) Ber. C 56.31 H 5.14 Gef. C 56.42 H 5.48

4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (Plantagin, **6**): Die Verseifung von **7** wurde mit einem Gemisch aus 3proz. Kalilauge und Aceton (1:3) unter Stickstoff ausgeführt. Nach Neutralisieren dampfte man die Lösung ein, entfernte die anorganischen Salze durch Digerieren mit Wasser und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Methanol um. Gelbe Nadeln, Schmp. 212–214°C (Lit.<sup>5)</sup> 214°C). Abweichend von der Lit.<sup>5)</sup> enthält das Glucosid nur 2 mol Kristallwasser.  $[\alpha]_D^{25} = -71.9^\circ$  ( $c = 0.51$ , Pyridin).

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub> · 2H<sub>2</sub>O (484.3) Ber. C 52.07 H 4.95 2H<sub>2</sub>O 7.5 Gef. C 51.72 H 4.75 H<sub>2</sub>O 8.9

4',5,6-Triacetoxy-7-hydroxyflavon-7-O-( $\beta$ -rutosid-hexaacetat) (**9**): 0.37 g **3** wurden, wie bei **7** beschrieben, mit 1.15 g  $\alpha$ -Acetobromrutosin gekuppelt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in Pyridin mit Acetanhydrid nachacetyliert und an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther farblose Nadeln (0.5 g, 55%) vom Schmp. 138–140°C.

C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>O<sub>24</sub> (972.8) Ber. C 55.55 H 4.97 Gef. C 55.29 H 5.06

4',5,6,7-Tetrahydroxyflavon-7-O- $\beta$ -rutosid (**8**): Verseifung von **9**, wie bei **6** beschrieben, ergab das freie Rutosid, Schmp. 185–188°C aus wäbr. Äthanol.  $[\alpha]_D^{25} = -109^\circ$  ( $c = 0.28$ , Äthanol).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub> (594.5) Ber. C 54.55 H 5.09 Gef. C 54.12 H 5.19

4',5,7,8-Tetrahydroxyflavon (Isoscutellarein, **10**): 0.5 g **11**<sup>9)</sup> wurden mit 3 g Pyridin-hydrobromid innig vermischt, zum Schmelzen gebracht und etwa 5 min bei 170–180°C erhitzt. Nach Abkühlen gab man 20 ml Wasser zu und erwärmte das Gemisch 15 min auf dem Wasser-

bad. Abfiltrieren ergab 0.4 g fast reines **10** mit Schmp. 294–296°C, das am besten durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Methanol (2:1) als Laufmittel gereinigt werden konnte. Gelbes Pulver, Schmp. 296–300°C (Lit.<sup>8)</sup> 300–301°C).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.09 (s, 3-H), 6.33 (s, 6-H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 3',5'-H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 2',6'-H).

*4',5,7,8-Tetraacetoxyflavon (12)*: Acetylierung von 0.5 g **10** mit Acetanhydrid und Natriumacetat ergab nach üblicher Aufarbeitung und wiederholtem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Chloroform **12** als farblose Nadeln (0.5 g), Schmp. 249–250°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 100 MHz): δ = 2.34 (s, OAc), 2.38 (s, 6H, OAc), 2.51 (s, OAc), 6.86 (s, 3-H), 7.14 (s, 6-H), 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 3',5'-H), 7.96 (d, *J* = 9 Hz, 2',6'-H).

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>10</sub> (454.4) Ber. C 60.79 H 3.99 Gef. C 60.54 H 4.22

*4',5,6,7-Tetraacetoxyflavon (Scutellarein-tetraacetat)* schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol/Chloroform bzw. Essigsäure bei 252–253°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 2.34 (s, 9H, OAc), 2.45 (s, OAc), 6.63 (s, 3-H), 7.26 (d, *J* = 9 Hz, 3',5'-H), 7.50 (s, 8-H), 7.88 (d, *J* = 9 Hz, 2',6'-H).

[223/74]