

Synthese von Baicalin und einiger anderer Baicalein-glycoside¹⁾

Gabriella Mezey-Vándor, Loránd Farkas, Ida Kanzel und Mihály Nógrádi*

Forschungsgruppe für Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
Pf. 91, H-1521 Budapest, Ungarn

Eingegangen am 28. September 1979

Die 6- und 7-*O*- β -D-Glucopyranoside **14** und **7** bzw. die 6- und 7-*O*- β -D-Glucopyranosiduronsäuren **18** und **9** des Baicaleins (**1**) wurden hergestellt. **9** ist mit Baicalin identisch, jedoch stimmte weder **14** mit Tetuin, noch **18** mit „Baicalein-6-glucuronid“ aus *Oroxylum indicum* überein.

Synthesis of Baicalin and Some Other Baicalein Glycosides¹⁾

The 6- and 7-*O*- β -D-glucopyranosides **14** and **7** and the 6- and 7-*O*- β -D-glucopyranosiduronic acids **18** and **9** of baicalein (**1**) have been synthesized. **9** was identical with baicalin but **14** and tetuin, further **18** and a “baicalein-6-glucuronide” from *Oroxylum indicum* were different.

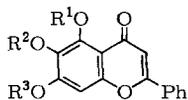
Obwohl Glycoside des Baicaleins (**1**) seit 1923 bekannt sind²⁾, stand bisher eine synthetische Bestätigung der vorgeschlagenen Konstitutionen bei allen Vertretern dieser Gruppe noch aus. Wir unternahmen deshalb die Synthese der 6- und 7-*O*- β -D-Glucopyranoside bzw. - β -D-Glucopyranosiduronsäuren des Baicaleins.

Für die Synthese der 7-Glycoside benzylierten wir Baicalein-triacetat (**2**)³⁾ nach Jurd⁴⁾ vorsichtig zur Benzylverbindung **3**. Verseifung von **3** ergab das bereits bekannte 7-*O*-Benzylbaicalein (**4**)⁵⁾, Entbenzylierung jedoch 5,6-Di-*O*-acetylbaicalein (**5**). Kupplung von **5** mit Acetobromglucose ergab in ausgezeichneter Ausbeute das Vollacetat **6**, das zu Baicalein-7-*O*- β -D-glucopyranosid (**7**) verseift wurde. **7** sollte in *Oroxylum indicum* vorkommen⁶⁾, später wurde jedoch diese Angabe korrigiert⁷⁾. Ähnlich stellten wir Baicalein-7-*O*- β -D-glucopyranosiduronsäure (**9**) über das Ester-acetat **8** her. Synthetisches **9** war mit natürlichem Baicalin in jeder Hinsicht identisch. Baicalin wurde von Shibata et al.²⁾ aus *Scutellaria baicalensis* isoliert und erst als das 6-Glucuronid²⁾, später dagegen als das 7-Glucuronid⁸⁾ bezeichnet.

Obwohl das 6-Hydroxyl in Baicalein (**1**) reaktionsfähiger sein sollte als das durch Chelierung desaktivierte 5-Hydroxyl, konnten die 6-*O*-Glycoside aus 7-*O*-Benzylbaicalein (**4**) nicht unmittelbar hergestellt werden. Silbersalze in Pyridin oder Chinolin oxidierten das *o*-Diphenol-System von **4**, ehe eine Glycosidkupplung stattfand, andere Kupplungsmethoden versagten wegen der relativen Reaktionsträgheit des Aglycons. **4** wurde daher erst vorsichtig benzyliert und das Monobenzylderivat **10** zu **11** benzyliert. Verseifung von **11** ergab ein Aglycon (**12**) mit einem einzigen freien Hydroxyl an C-6.

Kupplung von **12** mit Acetobromglucose und Verseifung führte zum Dibenzylglucosid **13**, anschließendes Entbenzylieren ergab Baicalein-6-*O*- β -D-glucopyranosid (**14**) vom Schmp. 218–219 °C [Vollacetat (**15**) Schmp. 142–144 °C]. Dem Tetuin, einem

Baiclein-glucosid vom Schmp. 112°C aus *Oroxylum indicum* wurde von Mehta und Mehta⁹⁾ die Konstitution **14** zugeschrieben, doch der große Unterschied zwischen den Schmelzpunkten schließt diese Möglichkeit aus. Tetuin kann auch nicht das 7-Glucosid sein (Schmp. von **7** 222 – 223°C). Eine authentische Probe von Tetuin war nicht mehr zugänglich.



	R ¹	R ²	R ³
1	H	H	H
2	Ac	Ac	Ac
3	Ac	Ac	PhCH ₂
4	H	H	PhCH ₂
5	Ac	Ac	H
6	Ac	Ac	β-D-Glucopyranosid-tetraacetat
7	H	H	β-D-Glucopyranosid
8	Ac	Ac	β-D-Glucopyranosiduronsäure-methylester-triacetat
9	H	H	β-D-Glucopyranosiduronsäure
10	H	PhCO	PhCH ₂
11	PhCH ₂	PhCO	PhCH ₂
12	PhCH ₂	H	PhCH ₂
13	PhCH ₂	β-D-Glucopyranosid	PhCH ₂
14	H	β-D-Glucopyranosid	H
15	Ac	β-D-Glucopyranosid-tetraacetat	Ac
16	PhCH ₂	β-D-Glucopyranosiduronsäure-methylester-triacetat	PhCH ₂
17	PhCH ₂	β-D-Glucopyranosiduronsäure	PhCH ₂
18	H	β-D-Glucopyranosiduronsäure	H

Kupplung von **12** mit Acetobromglucuronsäure-methylester ergab **16**. Dessen Verseifung (zu **17**) und nachfolgende Entbenzylierung führte zur Baiclein-6-O-β-D-glucopyranosiduronsäure (**18**) vom Schmp. 185 – 187°C. Eine aus *Oroxylum indicum* durch Subramanian und Nair isolierte⁶⁾, von Baicalin (**9**) verschiedene und als Baiclein-6-O-glucuronid beschriebene Substanz war aufgrund sowohl ihres Schmelzpunktes (198 – 200°C) als ihres chromatographischen Verhaltens mit **18** nicht identisch.

Für authentische Proben von Baicalin und „Baiclein-6-glucuronid“ sind wir Herrn Dr. S. S. Subramanian, für die Überlassung von synthetischem Baiclein Herrn Dr. L. Pallos dankbar.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch, unkorrigiert. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian XL 100 (bei 100 MHz) und Perkin-Elmer R 12 (bei 60 MHz), in CDCl_3 , Tetramethylsilan innerer Standard. Nur die für die Konstitutionszuordnung wichtigen Signale sind angegeben.

5,6-Diacetoxy-7-benzyloxyflavon (**3**): Die Lösung von 1.00 g (2.5 mmol) *5,6,7-Triacetoxyflavon* (**2**)³, 0.77 g Kaliumcarbonat, 0.10 g Kaliumiodid und 1.22 ml (1.34 g, 10.6 mmol) Benzylchlorid in 100 ml Aceton wurde 4 h unter Rückfluß gerührt. Nach Filtrieren und Eindampfen kristallisierte man den Rückstand aus Ethanol. Farblose Nadeln, 0.75 g (68%), Schmp. 192–194 °C. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.26 (s, 3 H, 6-OAc), 2.35 (s, 3 H, 5-OAc), 5.12 (s, 2 H, OCH_2).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (444.4) Ber. C 70.26 H 4.53 Gef. C 70.29 H 4.69

5,6-Diacetoxy-7-hydroxyflavon (**5**): Katalytische Hydrierung von 1.00 g **3** über Palladium/Kohle in Aceton ergab gelbe Nadeln, Schmp. 205–207 °C (aus Ethanol/Chloroform), 0.60 g (60%). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.31 und 2.32 (je s, je 3 H, OAc).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (354.3) Ber. C 64.40 H 3.98 Gef. C 64.32 H 4.04

5,6-Diacetoxy-7-hydroxyflavon-7-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid) (**6**): 0.71 g (2.0 mmol) **5** wurden wie früher beschrieben¹) mit Acetobromglucose gekuppelt. Chromatographie des Rohproduktes (Kieselgel, Chloroform/Ethylacetat 2:1) ergab farblose Nadeln (1.11 g, 81%), Schmp. 243–245 °C (aus Ethanol/Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.08 (s, 12H, Zucker-OAc), 2.34 (s, 3 H, 6-OAc), 2.46 (s, 3 H, 5-OAc).

$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$ (684.6) Ber. C 57.89 H 4.71 Gef. C 57.82 H 4.77

5,6,7-Trihydroxyflavon-7-O- β -D-glucopyranosid (*Baicalein-7-O- β -D-glucopyranosid*, **7**): Die Lösung von 0.40 g **6** in 10 ml Aceton wurde unter Stickstoff mit 1.0 ml 5proz. Kalilauge 15 min auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Ansäuern mit Essigsäure und Zugabe von wenig Wasser wurde die Lösung eingeeignet und das auskristallisierende Produkt aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 222–223 °C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (441.4) Ber. C 57.14 H 4.79 H_2O 2.04 Gef. C 57.24 H 5.04 H_2O 2.10

5,6-Diacetoxy-7-hydroxyflavon-7-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosiduronsäuremethylester) (**8**): 0.36 g (1.0 mmol) **5** wurden wie früher beschrieben¹) mit Acetobromglucuronsäure-methylester¹⁰) gekuppelt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt und mit Ether kristallisiert. Farblose Nadeln (0.31 g, 41%), Schmp. 252–255 °C. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.07 (s, 9H, Zucker-OAc), 2.34 (s, 3 H, 6-OAc), 2.46 (s, 3 H, 5-OAc), 3.72 (s, 3 H, OMe).

$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$ (670.6) Ber. C 57.31 H 4.50 Gef. C 57.18 H 4.78

5,6,7-Trihydroxyflavon-7-O- β -D-glucopyranosiduronsäure (*Baicalin*, **9**): 0.21 g (0.31 mmol) **8** wurden wie früher beschrieben¹) verseift. Das Rohprodukt kristallisierte man mehrmals aus wäßr. Methanol um. Gelbe Nadeln, Schmp. 217–219 °C (Lit.²) 223 °C). Das Produkt wurde mit authentischem Baicalin dünnschichtchromatographisch und durch Misch.-Schmp. identifiziert.

6-Benzoyloxy-7-benzyloxy-5-hydroxyflavon (**10**): Eine Lösung von 0.54 g (1.5 mmol) **4**⁵) in 30 ml Chloroform wurde mit 0.70 ml (0.85 g, 6.1 mmol) Benzoylchlorid und 0.60 ml (0.59 g, 7.4 mmol) Pyridin versetzt. Nach 16 h schüttelte man mit 10proz. Salzsäure aus. Eindampfen und Kristallisieren aus Ethanol ergab 0.62 g (90%) gelbe Kristalle, Schmp. 233–234 °C (aus Chloroform/Ethanol). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.95 (s, 2H, OCH_2), 7.0–8.2 (m, 10H, C_6H_5), 13.4 (s, 1H, 5-OH).

$\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (464.5) Ber. C 74.99 H 4.34 Gef. C 75.07 H 4.63

6-Benzoyloxy-5,7-dibenzyloxyflavon (**11**): Die Lösung von 0.34 g (0.73 mmol) **10**, 1.0 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat, 0.05 g Natriumiodid und 0.50 ml (0.55 g, 4.3 mmol) Benzylchlorid

in 50 ml trockenem Aceton wurde 4.5 h unter Rühren gekocht. Nach Zugabe von Aceton wurde abfiltriert, eingedampft und der Rückstand erst aus Ethanol und dann aus Aceton/Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln (0.31 g, 75%), Schmp. 163–165 °C. – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.18$ (s, 4H, OCH_2Ph), 7.1–8.2 (m, 10H, C_6H_5).

$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (554.6) Ber. C 77.96 H 4.73 Gef. C 77.73 H 4.82

5,7-Dibenzylxy-6-hydroxyflavon (12): Nach Verseifung von 0.40 g **11** mit 1 N Natriummethylat Ausb. 0.20 g (61%), Schmp. 106–108 °C (aus Ethanol). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.23$ und 5.25 (je s, 4H, OCH_2), 7.2–8.0 (m, C_6H_5).

$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (450.5) Ber. C 77.31 H 4.92 Gef. C 77.06 H 4.92

5,7-Dibenzylxy-6-hydroxyflavon-6-O- β -D-glucopyranosid (13): 0.225 g (0.50 mmol) **12** wurde wie früher beschrieben¹⁾ mit Acetobromglucose gekuppelt. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und das amorphe Rohprodukt unmittelbar verseift. Nach Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Wasser 100:16.5:13.5) und Umkristallisieren aus wäßr. Ethanol Ausb. 0.11 g (35%), Schmp. 114–115 °C.

$\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (630.6) Ber. C 66.66 H 5.43 H_2O 2.85 Gef. C 66.70 H 5.68 H_2O 2.70

5,6,7-Trihydroxyflavon-6-O- β -D-glucopyranosid (Baicalein-6-O- β -D-glucopyranosid, 14): Katalytische Hydrierung von 108 mg **13** ergab gelbe Kristalle (61 mg, 80%), Schmp. 218–219 °C (aus Ethanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (468.4) Ber. C 53.84 H 5.16 H_2O 7.69 Gef. C 53.78 H 4.89 H_2O 8.12

Hexaacetat (15): Schmp. 142–144 °C (aus Ethanol). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.00$, 2.02, 2.06 und 2.13 (je s, insgesamt 12H, Zucker-OAc), 2.37 (s, 3H, 7-OAc), 2.52 (s, 3H, 5-OAc).

$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$ (684.6) Ber. C 57.89 H 4.71 Gef. C 57.49 H 4.74

5,7-Dibenzylxy-6-hydroxyflavon-6-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosiduronsäuremethylester) (16): 400 mg (0.89 mmol) **12** wurden wie früher beschrieben¹⁾ mit Acetobromglucuronsäure-methylester¹⁰⁾ gekuppelt. Das Rohprodukt wurde wiederholt aus Ethanol kristallisiert. Farblose Nadeln (0.21 g, 31%), Schmp. 164–165 °C. – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.84$ und 1.98 (je s, 3H und 6H, Zucker-OAc), 3.62 (s, 3H, OMe).

$\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{O}_{14}$ (766.7) Ber. C 65.78 H 4.99 Gef. C 66.40 H 4.78

5,7-Dibenzylxy-6-hydroxyflavon-6-O- β -D-glucopyranosiduronsäure (17): Die Lösung von 350 mg (0.457 mmol) **16** in 10 ml Aceton und 10 ml Methanol wurde unter Stickstoff mit 28 ml 1 N NaOH versetzt und 5 h gerührt. Verdünnen mit Wasser, Extraktion mit Ethylacetat, Eindampfen des Extraktes und Umkristallisieren aus Ethanol ergab 240 mg (84%) farblose Prismen, Schmp. 143–145 °C.

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ (626.6) Ber. C 67.09 H 4.83 Gef. C 67.13 H 4.88

5,6,7-Trihydroxyflavon-6-O- β -D-glucopyranosiduronsäure (Baicalein-6-O- β -D-glucopyranosiduronsäure, 18): 210 mg (0.335 mmol) **17** wurden wie üblich katalytisch entbenzyliert. Das Rohprodukt wurde aus Methanol wiederholt umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 185–187 °C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (468.4) Ber. C 53.84 H 5.16 H_2O 7.69 Gef. C 54.63 H 5.42 H_2O 7.50

Literatur

- 1) VII. Mitteil. in der Reihe: Synthese von Glucuroniden der Flavonoid-Reihe; VI. Mitteil.: *L. Farkas, G. Mezey-Vándor* und *M. Nógrádi*, Chem. Ber. **107**, 3878 (1974). Vorläufige Mitteil.: Proc. 5th Hungarian Bioflavonoid Symp., Mátrafüred, Hungary, 1977, S. 187, Akadémiai Kiadó, Budapest 1978.
- 2) *K. Shibata, S. Iwata* und *N. Nakamura*, Acta Phytochim. (Japan) **1**, 105 (1923) [Chem. Abstr. **17**, 3506 (1923)].
- 3) *G. Bargellini*, Gazz. Chim. Ital. **49**, II. 47 (1919).
- 4) *L. Jurd*, J. Org. Chem. **27**, 1294 (1962).
- 5) *P. S. Sarin* und *T. R. Seshadri*, J. Sci. Ind. Res. **19B**, 117 (1960).
- 6) *S. S. Subramanian* und *A. G. Nair*, Phytochemistry **11**, 439 (1972).
- 7) Privatmitteilung von Dr. *S. S. Subramanian*, Pondicherry, Indien.
- 8) *K. Shibata* und *S. Hattori*, Acta Phytochim. (Japan) **5**, 117 (1930) [Chem. Abstr. **25**, 1528 (1931)].
- 9) *C. R. Mehta* und *I. P. Mehta*, J. Indian Chem. Soc. **36**, 468 (1959).
- 10) *G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin* und *J. A. Lindquist*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3310 (1954).

[323/79]