

Struktur des Silybins, II¹⁻³⁾

Synthese des Dehydrosilybin-pentamethyläthers und verwandter Verbindungen

Rudolf Hänsel*, Jutta Schulz und Andrew Pelter

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin, D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2–4*, und Department of Chemistry, University College of Swansea, Singleton Park, Swansea SA2 8PP

Eingegangen am 17. Oktober 1974

Je zwei mögliche Isomere des Dehydrosilybin-pentamethyläthers (**26** und **27**) und des Dehydrosilybin-tetramethyläthers (**37** und **46**) wurden auf eindeutigen Wege synthetisiert. Dehydrosilybin-pentamethyläther, dargestellt aus natürlichem Silybin, erwies sich als identisch mit synthetisiertem 2-[3*t*-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2*r*-methoxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4*H*-chromen-4-on (**26**) durch Vergleich der IR-, NMR- und Massenspektren. Damit ist die Konstitution des Silybins, des ersten Vertreters der Flavanolignane, geklärt.

Structure of Silybin, II¹⁻³⁾

Synthesis of Dehydrosilybin Pentamethyl Ether and Related Compounds

The overall structure of silybin, the first flavanolignan, has been settled by synthesis of the two possible isomers for dehydrosilybin tetramethyl ether (**37** and **46**) and of the two possible isomers of dehydrosilybin pentamethyl ether (**26** and **27**). The identity of one series of the synthetic compounds, namely **26** and **46**, with the product derived from natural sources is clearly shown by i. r., n. m. r., and mass spectra. The substance **26** has the systematic name 2-[3*t*-(3,4-dimethoxyphenyl)-2*r*-methoxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4*H*-chromen-4-one.

Silybin, der erste Vertreter der neuen Verbindungsklasse der Flavanolignane^{4, 5, 6)}, ist durch das Vorkommen eines Benzodioxanringes im Molekül charakterisiert¹⁾. Diesen für ein Naturstoffmolekül eigenartigen Benzodioxanring kann man sich biosynthetisch entstanden denken durch eine bisher unbekannte Variante einer oxidativen Kupplung aus Coniferylalkohol und Taxifolin⁷⁾. Aus den Abbaueversuchen und aufgrund der Spektren konnten wir die Frage der Stellungsisomerie am Benzodioxanteil des Moleküls nicht

¹⁾ I. Mittel.: A. Pelter und R. Hänsel, Chem. Ber. 108, 790 (1975); vorläufige Mittel. 1. c. 2, 3).

²⁾ R. Hänsel, J. Schulz, A. Pelter, H. Rimpler und A. F. Rizk, Tetrahedron Lett. 1969, 4417.

³⁾ R. Hänsel, J. Schulz und A. Pelter, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 195.

⁴⁾ A. Pelter und R. Hänsel, Tetrahedron Lett. 1968, 2911.

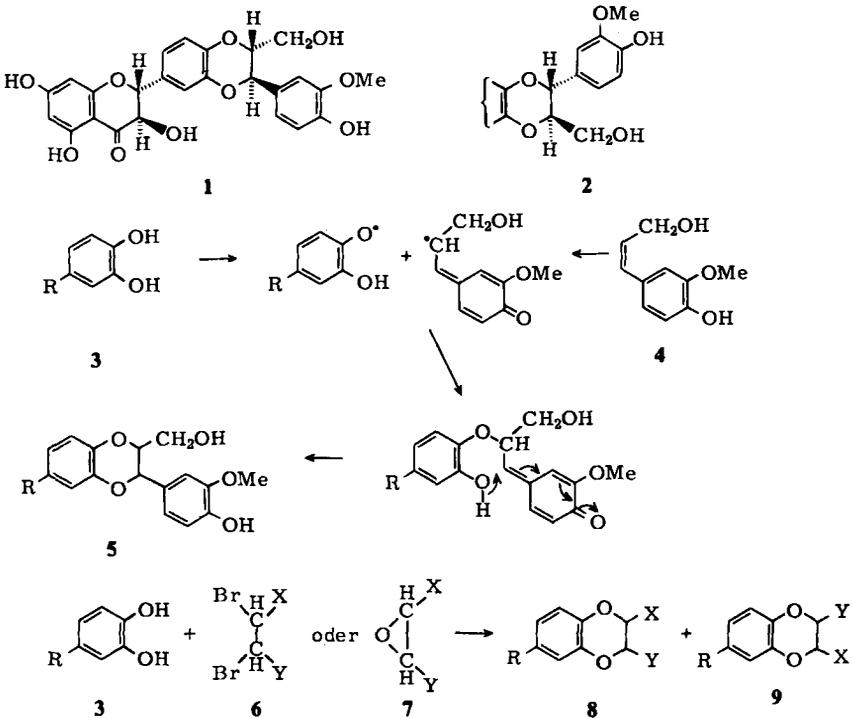
⁵⁾ D. J. Abraham, S. Takagi, R. D. Rosenstein, R. Shiono, H. Wagner, L. Hörhammer, O. Seligmann und N. R. Farnsworth, Tetrahedron Lett. 1970, 2670; s. auch H. Wagner in Recent Flavonoid Research, S. 51, Akademiai Kiado Verlag, Budapest 1973.

⁶⁾ K. R. Ranganathan und T. R. Seshadri, Tetrahedron Lett. 1973, 3481.

⁷⁾ A. Pelter zitiert von R. Hänsel und H. Rimpler, Deut. Apoth.-Ztg. 108, 1988 (1968).

lösen, d. h. es blieb die Frage offen, ob Silybin durch die Formel 1 oder die Formel 2 dargestellt wird. Nachstehend berichten wir über die Synthese von Derivaten, welche es erlauben, zu Gunsten der Formel 1 eindeutig zu entscheiden.

Zum Aufbau von Silybin und verwandten Naturstoffen bieten sich Synthesen an, die sich an Biosynthesevorstellungen orientieren (3 + 4 → 5), ein Vorgehen, das sich im vorliegenden Falle deshalb verbietet, weil es zu keiner Entscheidung zwischen Verbindung 1 oder 2 beiträgt. Das gilt gleichermaßen für alle Synthesen, die auf dem Angriff einer ambivalent bifunktionellen Verbindung auf ein ungeschütztes Brenzcatechinderivat aufbauen, beispielsweise für die Umsetzung einer Dibromverbindung 6⁸⁾ mit einem Brenzcatechinderivat 3, die zu einfachen Analogon des Silybins führt⁹⁾; desgleichen limitiert die Zielsetzung einer strukturbeweisenden Synthese Methoden, die auf der Addition und der Cyclisierung eines Epoxids¹⁰⁾ beruhen (7 → 8 + 9).



Synthese einer Modellschubstanz 18

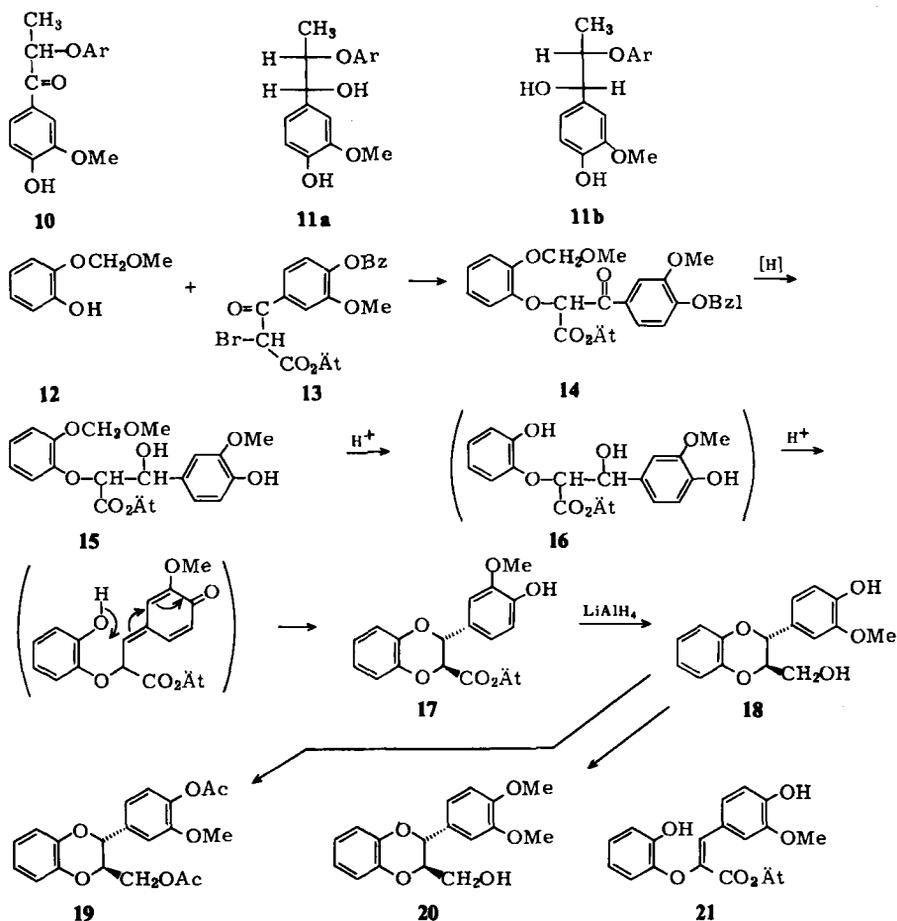
Die von uns geplante strukturbeweisende Synthese enthielt als voraussehbare Schwierigkeit die zur säurekatalysierten Cyclisierung eines Monoäthers vom Typ 16 zum Benzodioxan 17 konkurrierende direkte β -Eliminierung von Wasser (16 → 21). Es war nahelegend, diese Reaktionsstufe zunächst an einem einfachen Modell zu studieren. Die früher

⁸⁾ J. Kov, S. Avakian und G. J. Martin, J. Amer. Chem. Soc. 77, 5373 (1955).

⁹⁾ V. Dauksas und A. Lastauskas in Biol. Aktiv Soedin (Hrsg. A. A. Petrov), S. 286, Nauka-Verlag, Leningrad 1968 [C. A. 71, 124348 e (1969)].

¹⁰⁾ Merck GmbH (Erf.: J. Krämer, H. Halpap und K. O. Freisberg), D. A. S. 1518042 (11. 1. 1965) [C. A. 69, 36147 s (1968)].

beschriebene¹¹⁾ Monobromverbindung **13** wurde mit dem Brenzcatechinderivat **12**, dessen eine phenolische Gruppe durch Methoxymethyl¹²⁾ geschützt ist, zu **14** umgesetzt, einer Verbindung, die den von *Miksche* und Mitarbb.¹¹⁾ sowie von *Adler* und Mitarbb.¹³⁻¹⁶⁾ untersuchten Phenoxypropiophenon-Derivaten **10** analog gebaut ist. Nach diesen Arbeiten führt die Reduktion der Carbonylgruppe – gleichgültig, ob mit Natriumborhydrid oder katalytisch mit Palladium/Kohle – ohne wesentliche Nebenreaktion zu den entsprechenden Benzylalkoholen, und zwar zu einem Diastereomerenmischung **11 a/b** mit sehr starker Bevorzugung des *erythro*-Diastereomeren **11 a**, so daß in unserem



¹¹⁾ G. E. Miksche, J. Gratzl und M. Fried-Matzka, Acta Chem. Scand. **20**, 1038 (1966), sowie die dort zitierte Literatur.

¹²⁾ H. Pauly und K. Wäscher, Ber. Deut. Chem. Ges. **56**, 603 (1923); vgl. auch T. Oyamada und H. Baba, Bull. Chem. Soc. Japan **39**, 507 (1966).

¹³⁾ E. Adler und J. Marton, Acta Chem. Scand. **15**, 357 (1961).

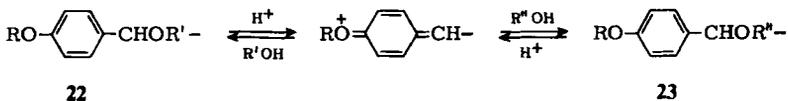
¹⁴⁾ E. Adler, S. Delin und G. E. Miksche, Acta Chem. Scand. **20**, 1035 (1966).

¹⁵⁾ E. Adler und K. J. Björkquist in Chemistry of Wood (Hrsg. E. Hägglund), Academic Press, New York 1951.

¹⁶⁾ E. Adler, B. O. Lindgen und U. Saeden, Sv. Papperstidn. **55**, 245 (1952).

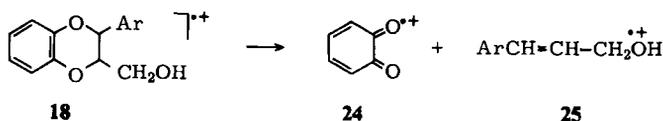
Falle nach Reduktion von **14** ein Gemisch, bestehend aus viel *erythro*-**15**, zu erwarten war. Es ist wahrscheinlich, daß die Ausbeuten an dem gewünschten Cyclisierungsprodukt **17** von der Konfiguration der eingesetzten diastereomeren Alkohole abhängen. Wir haben jedoch die Trennung der Diastereomeren nicht durchgeführt, da wir bereits durch kurzes Erhitzen des Gemisches in Eisessig, dem eine katalytische Menge von 20proz. Schwefelsäure zugesetzt war, in befriedigender Ausbeute (70%) den *trans*-Benzodioxanester **17**¹⁷⁾ erhielten.

Theoretische Überlegungen lassen dieses Ergebnis nicht vorhersagen. Die unerwünschte β -Eliminierung von Wasser zu **21** sollte im Falle des *erythro*-Isomeren bevorzugt ablaufen, da dieses Isomere eine Konformation annehmen kann, welche die Eliminierung aus der *anti*-Stellung heraus ermöglicht. An Modellen läßt sich sodann erkennen, daß im Falle von *threo*-**16** diese für eine direkte Eliminierung von Wasser erforderliche Konformation sterisch gehindert ist, woraus sich ableitet, daß die Ringschlußreaktion relativ begünstigt ist. Zu bedenken bleibt zudem, daß möglicherweise auch **21** säurekatalytisch zu **17** cyclisiert, und daß zweitens unter den Reaktionsbedingungen eine teilweise Epimerisierung von *erythro*- zu *threo*-**16** erfolgen kann in Analogie zu Beobachtungen der oben zitierten Autoren^{11, 14)}. Es lag nicht im Rahmen unserer Zielsetzung, den Reaktionsmechanismus der Cyclisierung zu untersuchen oder die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Allerdings konnte beobachtet werden, daß die Ausbeuten dann absinken, wenn die katalytische Reduktion mit Palladium durch die Natriumborhydrid-Reduktion ersetzt wird: Die beiden Methoden führen zu unterschiedlichen Mengenverhältnissen von *erythro*- zu *threo*-Derivaten, und die in manchen Fällen gravierenden Unterschiede in den Ausbeuten spiegeln wohl sicher die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Diastereomeren wieder. Sofern man für den Mechanismus der Ringschlußreaktion nach einem Analogon sucht, bietet sich an, eine protonierte Chinonmethid-Zwischenstufe zu postulieren; jedenfalls sind säurekatalysierte Austauschreaktionen des Typs **22** \rightleftharpoons **23** von *p*-Hydroxy- und *p*-Alkoxybenzylalkoholen mit Nucleophilen (wie ROH und RSH) als wahrscheinlich über Chinonmethid-Zwischenstufen ablaufend beschrieben^{15, 16)}.



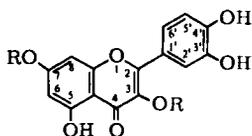
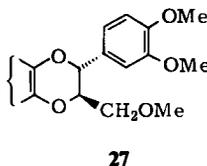
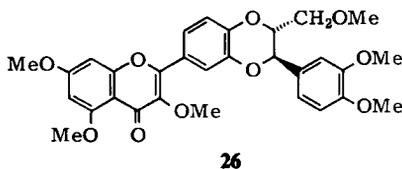
Der *trans*-Benzodioxanester **17** wurde mit Lithiumalanat zum entsprechenden Alkohol **18** reduziert, der sich zu **19** acetylieren und zu **20** methylieren läßt. Die ¹H-NMR-Spektren aller drei Verbindungen zeigen im Bereich der aliphatischen Protonen große Ähnlichkeit mit denen des Silybins und seiner Derivate¹⁾. Beispielsweise weist **19** Signale bei $\tau = 5.12$ (1H, d, $J = 8$ Hz), 5.6–5.88 (2H, m) und 5.9–6.14 (1H, m) und zudem völlig gleiche Entkopplungscharakteristika auf, wie sie auch im Spektrum des Silybinacetats (Pentaacetat von **1**) mit $\tau = 5.03$ (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.5–5.8 (2H, m) und 5.85 bis ≈ 6.2 (1H, m) gefunden werden. Im Massenspektrum von **18**–**20** sind die hervorstechenden Fragmente mit einer RDA-Spaltung (vgl. beispielsweise **18** \rightarrow **24** + **25**) verknüpft, was gleichermaßen für Silybin und alle Silybinabkömmlinge zutrifft¹⁾.

¹⁷⁾ Die Formelbilder geben nur relative Konfigurationen wieder.

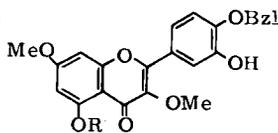
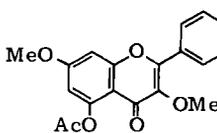


Synthese des racem. Dehydrosilybin-pentamethyläthers **26** und dessen Isomeren **27**

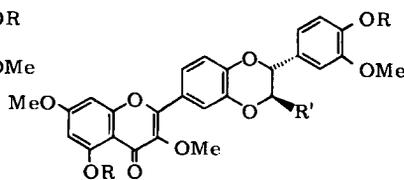
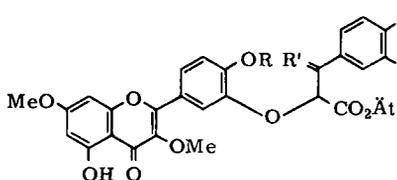
Eigentliches Ziel unserer synthetischen Versuche war die Darstellung der Substanzen **26** und **27**, deren Formeln für den racem. Dehydrosilybin-pentamethyläther, der aus natürlichem Silybin durch Dehydrierung und Methylierung dargestellt werden kann¹⁾, in Frage kommen. Dieser Äther ist eine gut kristallisierende, stabile Verbindung, gut löslich in Chloroform und daher für NMR-Vergleichsuntersuchungen gut geeignet, auch hinreichend flüchtig, um ausgezeichnete Massenspektren zu liefern. Ein weiterer Gesichtspunkt, anstelle der Synthese von Silybin **1** oder **2** die des Dehydrosilybin-pentamethyläthers **26** oder **27** anzustreben, ist das Wegfallen stereochemischer Komplikationen, die mit den beiden Chiralitätszentren im Ring B zusammenhängen.



29: R = Me



32: R = Bzl



	R	R'
33	Bzl	O
34	H	HO, H

	R	R'
35	H	CO ₂ Ät (<i>cis/trans</i>)
36	Me	CO ₂ Ät
37	Me	CH ₂ OH
27	Me	CH ₂ OMe

Eine Art Schlüsselstellung zur Synthese von **26** als auch von **27** nimmt das 4'-*O*-Benzyl-3,7-di-*O*-methylquercetin (**31**) ein, zu dessen Darstellung wir uns eng an die Arbeiten von *Jurd*¹⁸⁾ anlehnen konnten. Verbessert wurde die selektive Methylierung des Quercetins (**28**) zum 3,7-Di-*O*-methylquercetin (**29**) durch Komplexbildung mit Borsäure in Dimethylformamid. Seiner essentiellen Bedeutung wegen, die dem Zwischenprodukt **31** zukommt, wurde seine Struktur erneut überprüft unter besonderer Berücksichtigung der UV-Spektren, die es erlauben, zwischen Quercetinderivaten zu unterscheiden, die in 4'-Stellung eine freie oder eine substituierte Hydroxylgruppe tragen¹⁹⁾. Die in Methanol auftretenden Maxima bei 256 nm ($\log \epsilon = 4.36$) und 352 (4.31) zeigten nur geringfügige Änderung nach Zugabe von Natriumacetat mit Maxima bei 257 nm ($\log \epsilon = 4.44$) und 352 (4.27), Bathochromie hingegen mit Natriummethoxid nach 272 nm ($\log \epsilon = 4.56$) und 377 (4.11). Das sind die erwarteten Werte für ein Quercetin mit substituierter 4'-OH-Gruppe. Bei 3'-*O*-Methoxymethyl-3,5,7-tri-*O*-methylquercetin (**40**) mit einer freien *p*-OH-Gruppe reicht deren Acidität aus, bereits durch Zusatz von Natriumacetat zu ionisieren^{19, 20)}, erkenntlich an der bathochromen Verschiebung von zuvor 247 nm ($\log \epsilon = 4.34$) und 342 (4.37) nach 255 (4.43) und 395 (4.38), Verschiebungsinkremente, die denen nach Natriummethoxid-Zusatz vergleichbar sind mit den Werten 260 (4.37) und 395 (4.43).

4'-*O*-Benzyl-3,7-di-*O*-methylquercetin (**31**) wurde mit **13** unter den gleichen Bedingungen, wie für die Modellsubstanz beschrieben, zur Reaktion gebracht (\rightarrow **33**); auch die weiteren Schritte wie Reduktion der Ketogruppe (**33 \rightarrow **34**) und die Cyclisierung zum Benzodioxanderivat (**34 \rightarrow **35**) verlaufen ziemlich analog, abgesehen von den etwas geringeren Ausbeuten. Die Methylierung der 5-OH-Gruppe (**35 \rightarrow **36**) gelingt leicht nach Lit.²⁰⁾. Die entscheidende Schwierigkeit der gesamten Synthese liegt in der nun folgenden Reduktion der Äthoxycarbonylgruppe zur Hydroxymethylgruppe (**36 \rightarrow **37**), die nur schwer zu kontrollieren ist und mehrere Nebenprodukte liefert, darunter Substanzen, die sich nach dem Ansäuern stark rot färben. Bemerkenswerterweise ist der Flavongrundkörper selbst, das Quercetin (**28**), unter den gleichen Bedingungen stabil. Obwohl wir den Reaktionsverlauf sorgfältig dünnschichtchromatographisch überprüften und die Bedingungen selbst mehrfach variierten, konnte ein „Überreduzieren“ nicht in allen Fällen vermieden werden, weshalb wir in mehreren Ansätzen und im Halbmikromaßstab arbeiteten. Auch bei geglückter Durchführung lagen die Ausbeuten bei höchstens 18%, weshalb der Synthese keine präparative Bedeutung zukommt. Die Methylierung der primären alkoholischen Gruppe bietet keine Schwierigkeiten (**37 \rightarrow **27**)²¹⁾.**********

Von Interesse sind die folgenden Beobachtungen: Nach den ¹H-NMR-Spektren ist **35** keine einheitliche Verbindung, sondern setzt sich aus annähernd gleichen Anteilen des *cis*- und des *trans*-Isomeren zusammen. Hingegen stellt das Methylierungsprodukt **36** ein einheitliches *trans*-Benzodioxan dar, woraus auf eine rasche Isomerisierung der *cis*- in die *trans*-Form unter dem Einfluß des basischen Reagenzes zu schließen ist, vielleicht über eine offenkettige Zwischenstufe. Dieses Verhalten paßt gut zu unseren Beobachtungen am Naturstoff¹⁾: Dehydrosilybin und Derivate werden basenkatalytisch nicht epimerisiert, sondern racemisiert.

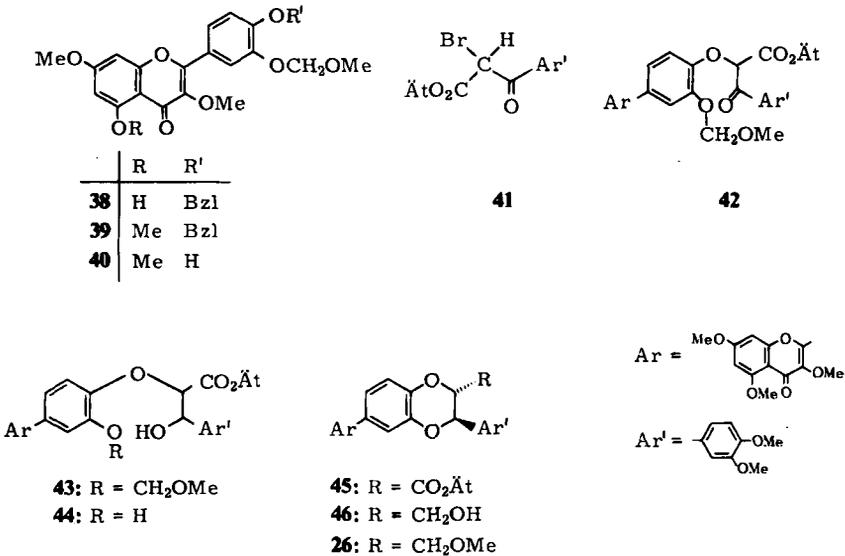
¹⁸⁾ L. *Jurd*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5531 (1958); J. Org. Chem. **27**, 1294 (1962).

¹⁹⁾ F. M. *Dean*, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, S. 287, Butterworths, London 1963.

²⁰⁾ G. H. *Mansfield*, T. *Swain* und C. G. *Nordström*, Nature (London) **172**, 23 (1953).

²¹⁾ M. *Peiler* und P. *Bergthaller*, Monatsh. Chem. **99**, 103 (1968).

Die zu 27 stellungsisomere Verbindung 26 wurde ausgehend von 40 synthetisiert, das mit der bekannten Substanz 41²²⁾ umgesetzt wird. Die Dehydratisierung (44 → 45) wurde variiert, indem auf eine Methode zurückgegriffen wurde, die sich bei der Dehydratisierung diastereomerer 3,4-Dianisyl-3-hexanole bewährt hatte²³⁾. Genau wie die analog gebaute Substanz 35 erwies sich auch der Benzodioxanester 45 als Gemisch, diesmal bestehend aus etwa 85 Teilen *trans*- und 15 Teilen *cis*-Derivat [NMR: Abschätzung der Integrationswerte der Signale mit $J = 7$ Hz ($d, \tau = 5.31$ und 4.88) zu denen mit $J = 3$ Hz ($d, \tau = 5.04$ und 4.62)]. Nach Reduktion des Gemisches *cis*- und *trans*-45 erhielten wir wiederum einheitliches *trans*-46. Methylierung der primären alkoholischen Gruppe mit Methyljodid und Silberoxid führte zu dem gewünschten Isomeren 26.



Vergleich der synthetisierten Substanzen mit den entsprechenden racem. Derivaten natürlicher Herkunft

Die NMR-Spektren von natürlichem racem. Dehydrosilybin-tetramethyläther¹⁾ und den beiden synthetisierten Substanzen 46 und 37 zeigen, daß alle drei Substanzen offensichtlich eng verwandte Verbindungen darstellen. Die Spektren des Naturstoffes und der Substanz 46 stimmen in sämtlichen Einzelheiten überein, weisen hingegen zu 37 signifikante Unterschiede auf: Das betrifft nicht allein die Form der Peaks, die nicht exakt überlagerbar sind, auch zahlreiche Unterschiede in der Lage, außerhalb der Meßgenauigkeit, werden registriert (siehe Abb. 1). Die Identität des Naturstoffes mit 46 wird unterstrichen durch das IR-Spektrum (Abb. 2): Beide Spektren decken sich in allen Einzelheiten.

²²⁾ I. A. Pearl und J. Gratzl, J. Org. Chem. 27, 2111 (1962).

²³⁾ C. G. Joshi, J. L. Bose und B. C. Shab, Indian J. Chem. 8, 141 (1970).

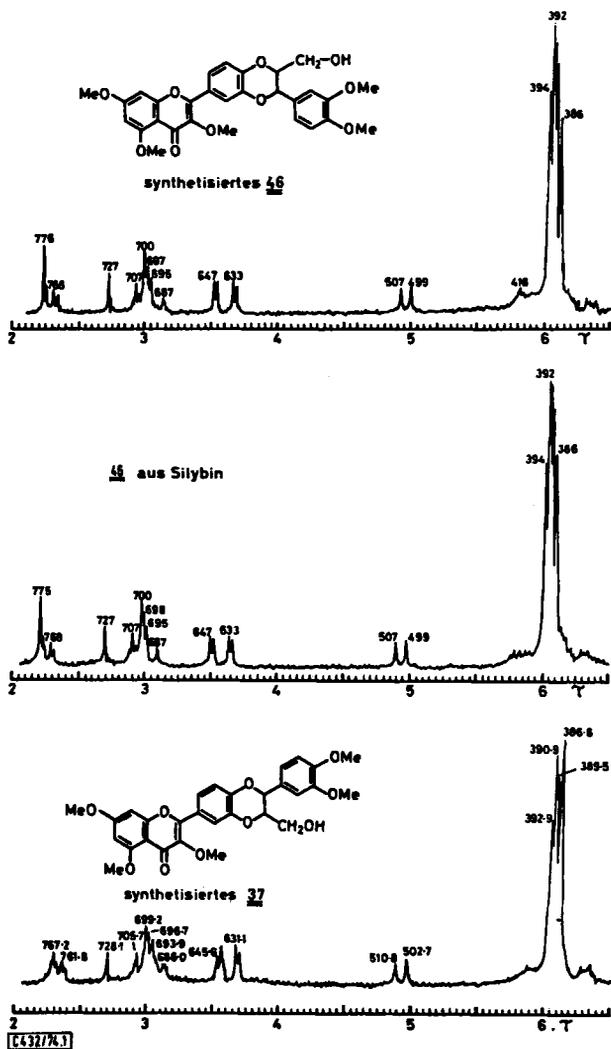


Abb. 1. NMR-Spektren (in CDCl_3 , annähernd gleiche Konzentration, Abstand in Hz von TMS = 0.00) der synthetisierten isomeren Verbindungen 37 und 46 im Vergleich zu Dehydrosilybin-tetramethyläther (46) aus natürlichem Silybin (1)

Die Abb. 3 zeigt die NMR-Spektren von synthetisiertem 26 und 27 im Vergleich mit Dehydrosilybin-pentamethyläther natürlicher Herkunft¹⁾. Die Verhältnisse liegen völlig analog wie bei den Tetramethyläthern: Naturstoff und 26 haben innerhalb der Meßgenauigkeit gleiche Spektren, während das von 27 besonders bei tiefem Feld im Bereich $\tau = 2 - 2.5$ signifikante Abweichungen aufweist. Noch überzeugender stellen sich Identität und Abweichung im „Fingerprint“-Gebiet der IR-Spektren (Abb. 4) dar: Naturstoff und Syntheseprodukt 26 sind identisch, 27 dagegen hat ein klar erkennbares unterschiedliches IR-Spektrum und stellt daher eine andere Substanz dar.

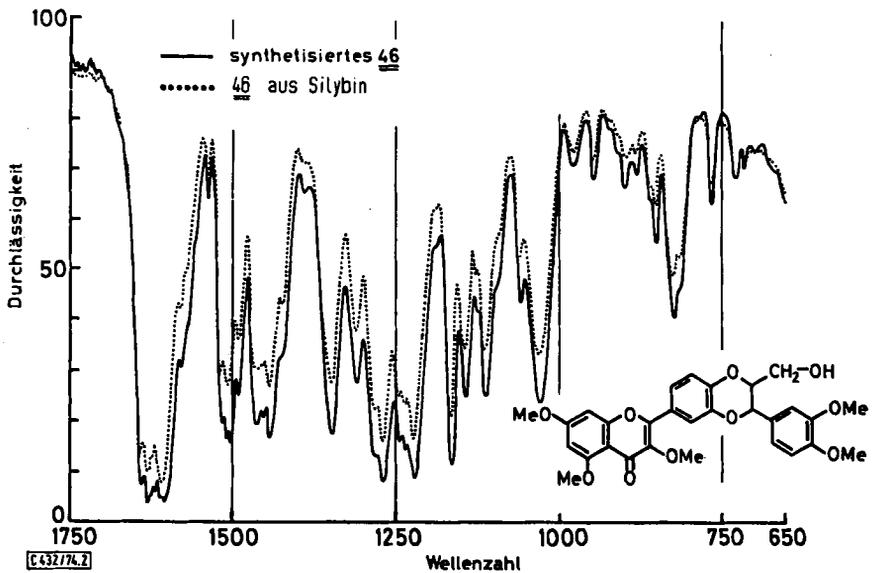


Abb. 2. IR-Überlagerungsspektren (1.1 bis 1.4 mg/150 mg KBr) von synthetisiertem **46** und natürlichem **46** aus Silybin (1)

Die Massenspektren liefern einen weiteren Beweis. Was das Auftreten von Fragmenten anbelangt, so stimmen zwar alle drei Verbindungen ziemlich überein. Nimmt man jedoch die drei Verbindungen unter gleichen Bedingungen (gleiche Temperatur, gleiche Spannung, gleiches Instrument) auf, so zeigen Naturstoff und **26** Übereinstimmung auch in den relativen Intensitäten, während **27** wiederum abweicht. Beispielsweise trifft das für das Fragment $m/e = 505$ zu, das auf eine Abspaltung von CH_2OMe zurückgeht, eine Reaktion, die besonders auf die unterschiedliche chemische Umgebung bei **26** und **27** ansprechen dürfte. Das Verhältnis der Peaks 314/505 beträgt für das Naturprodukt 12,5, für **26** 10,0, für **27** dagegen 1,0, und ähnliches ließe sich für die Verhältnisse anderer Peaks aufzeigen.

Tabelle: Massenspektren (signifikante Peaks und relative Intensitäten) der synthetisierten Substanzen **26** und **27** im Vergleich mit Dehydrosilybin-pentamethyläther (**26**) natürlicher Herkunft¹⁾ (Aufnahmebedingungen siehe exp. Teil)

m/e	synth. 26	nat. 26	27
550	38	40	100
505	10	8	26
342	42	50	24
314	100	100	26
286	38	40	12
208	20	22	50
177	40	40	48

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Spektren eindeutig: Der aus natürlichem Silybin darstellbare Dehydrosilybin-pentamethyläther wird durch die Strukturformel **26** wiedergegeben, woraus zwingend folgt, daß dem Silybin selbst die Formel **1** zukommt.

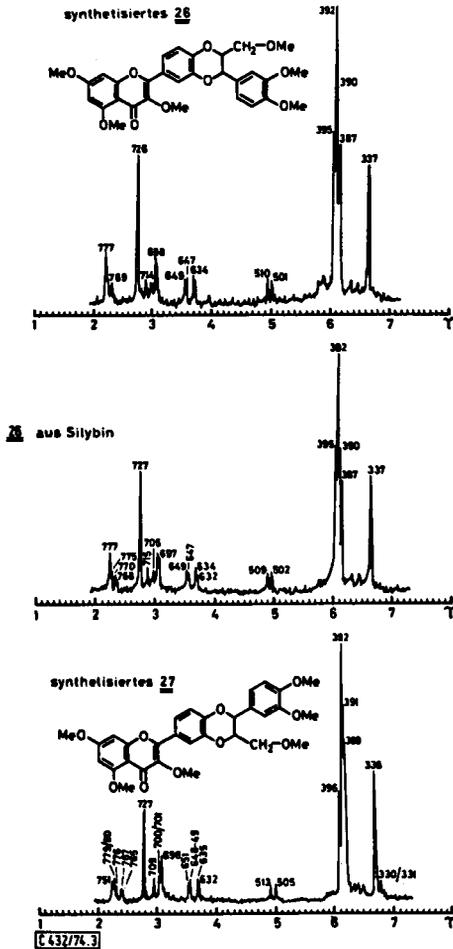


Abb. 3. NMR-Spektren (in CDCl_3 , annähernd gleiche Konzentration, Abstand in Hz von TMS = 0.00) der synthetisierten isomeren Verbindungen **26** und **27** im Vergleich zu natürlichem Dehydrosilybin-pentamethyläther **26** aus Silybin (1)

Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Angaben von *Mishima* und Mitarbb.²⁴⁾, die nach Erscheinen unserer vorläufigen Mitteilung²⁵⁾ racem. Silybin der Formel **2** synthetisierten und angeben, daß nach dem IR-Vergleich der Acetate Syntheseprodukt racem. **2** und natürliches Silybin-acetat identisch seien. Den Schluß auf Identität lediglich auf den IR-Vergleich mit einem von zwei möglichen Isomeren zu stützen, ist voreilig. Unsere Untersuchungen zeigen deutlich, daß es unbedingt notwendig ist, beide Isomeren zum Vergleich zur Verfügung zu haben, um endgültige Schlußfolgerungen ziehen zu können. Eine weitere Möglichkeit, die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der beiden

²⁴⁾ H. *Mishima*, M. *Kurabayashi* und K. *Hirai*, *Sankyo Kenkyusho Nempo* **23**, 70 (1971) [C. A. **77**, 5413 m (1972)].

²⁵⁾ A. *Pelter* und R. *Hänsel*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2911.

Arbeitsgruppen zu erklären, könnte darin bestehen, daß *Mishima* und Mitarbb.²⁴⁾ ein Naturprodukt („Isosilybin“) der tatsächlichen Konstitution **2** in den Händen hatten, das nicht mit der von uns isolierten Verbindung identisch ist. Wir haben im Verlauf der letzten Jahre häufig Silybin aus Früchten der Mariendistel unterschiedlichster geographischer Provenienz isoliert, ohne auf ein „Isosilybin“ gestoßen zu sein. Leider konnten wir keine Probe des von *Mishima* und Mitarbb.²⁴⁾ synthetisierten Silybins für Vergleichszwecke erhalten.

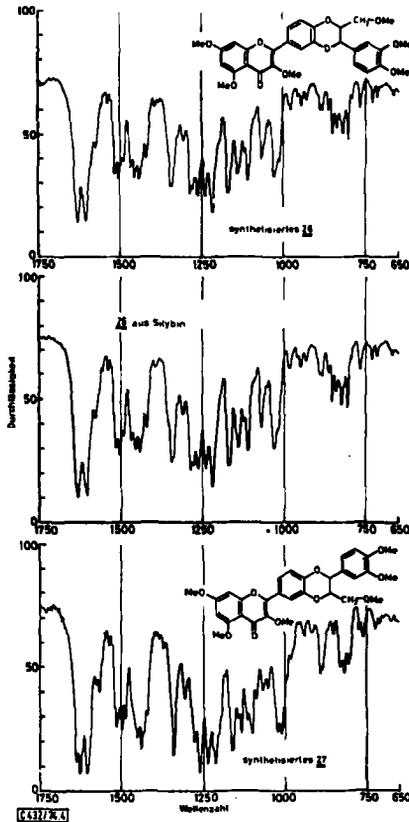


Abb. 4. IR-Spektren (0,8 bis 0,9 mg/150 mg KBr) der synthetisierten isomeren Verbindungen **26** und **27** im Vergleich mit natürlichem Dehydrosilybin-pentamethyläther **26** aus Silybin (**1**)

Wir danken den Herren *B. Fussel*, *Dr. R. Warren* und Herrn *W. M. Nettle* für ihre wertvolle Hilfe bei der Aufnahme von Massen- und NMR-Spektren. Herrn Dipl.-Ing. *J. Huber* und Herrn *Dr. B. Angermann* in Fa. Schering AG, Berlin, sind wir für die Ausführung der Elementaranalysen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Massenspektren: Spektrometer MS 9 der Fa. AEI (Direkteinlaß, 200–250°C, 70 eV); Bruttoformeln wurden durch „Peak matching“ bestimmt. — NMR-Spektren: Varian HA-100-Gerät, τ -Skala mit TMS = 10.00, sofern nichts anderes vermerkt. — UV-Spektren: Zeiss PMQ II. — IR-Spektren: Unicam SP 200 G. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Hersteller Fa. Reichert). Elementaranalysen: Analytisches Kontrollabor der Fa. Schering AG, Berlin. — Analytische Dünnschichtchromatographie: selbstgestrichene Platten mit Kieselgel 60 F 254 der Firma Merck. Der Terminus „Standardbedingungen“ wird verwendet wie von E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 85, Springer-Verlag Berlin und Heidelberg, beschrieben. Säulenchromatographie: Kieselgel 0.05–0.2 mm der Fa. Woelm.

Synthese der Modellsubstanz 18

a) 2-(Methoxymethoxy)phenol (12): Zu einem siedenden Gemisch von 22 g (0.2 mol) Brenzcatechin, 20 g Kaliumcarbonat und 100 ml Aceton tropfte man langsam 16 g (0.2 mol) Chlor-dimethyläther, erhitzte 1 h und filtrierte nach dem Abkühlen von den Salzen ab. Die Acetonlösung wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 20proz. wäbr. Natronlauge aufgenommen und mit mehreren Portionen Äther ausgeschüttelt. Sodann wurde die wäbr. Phase angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Waschen der Ätherphasen mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser und Trocknen über Natriumsulfat gewann man nach Abziehen des Lösungsmittels durch fraktionierte Destillation bei 90–95°C/0.4 Torr 16.5 g (60%) 12 als farbloses Öl.

$C_8H_{10}O_3$ (154.2) Ber. C 62.32 H 6.54 Gef. C 62.44 H 6.87

b) 2-(4-Benzoyloxy-3-methoxybenzoyl)-2-[2-(methoxymethoxy)phenoxy]essigsäure-äthylester (14): Zu einer Lösung von 5.5 g 12 in 10 ml Äthanol wurden 0.85 g metallisches Natrium gegeben und zur Trockne eingeeengt. Nach Lösen des braunroten Niederschlages in 20 ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 6.0 g 2-(4-Benzoyloxy-3-methoxybenzoyl)-2-bromessigsäure-äthylester (13)¹²⁾ in 60 ml Dimethylformamid zugesetzt und der Ansatz nach 30 min in 200 ml Wasser gegossen. Die wäbr. Phase wurde mit mehreren Portionen Äthylacetat extrahiert, der Auszug mit wäbr. Sodalösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. 3.2 g farblose Nadeln (45%, bezogen auf 13) vom Schmp. 74–76°C.

¹H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8.80 (3H, t, J = 7 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 6.56 (3H, s, OCH_2OCH_3), 6.07 (3H, s, $ArOCH_3$), 5.75 (2H, q, J = 7 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 4.90 (2H, s, OCH_2Ph), 4.80 (2H, s, OCH_2OCH_3), 4.34 (1H, s, $CHCO_2\dot{A}t$), 3.35–2.05 (12H, Signalkomplex, arom. H).

$C_{27}H_{28}O_8$ (480.5) Ber. C 67.49 H 5.87 Gef. C 67.57 H 6.13

c) 3-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[2-(methoxymethoxy)phenoxy]propionsäure-äthylester (15): 1.0 g 14, suspendiert in 30 ml Methanol, und 0.1 g vorhydrierter Palladium/Kohle-Katalysator (10proz.) wurden in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt (18°C). Die H_2 -Aufnahme verlief in zwei Stufen: Das erste Mol wurde innerhalb weniger min aufgenommen (Entbenzylierung), ein zweites mol erst innerhalb mehrerer h. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels hinterblieb ein öliges Rückstand, dessen Lösung in Äther bis zur Trübung mit Petroläther versetzt wurde. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 0.2 g (ca. 24%) farblose Kristalle vom Schmp. 92–94°C.

¹H-NMR ($CDCl_3$): τ = 8.84 (3H, t, J = 6 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 6.55 (3H, s, OCH_2OCH_3), 6.16 (3H, s, $ArOCH_3$), 5.89 (2H, q, J = 6 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 5.22 (1H, d, J = 5 Hz, $CHCO_2\dot{A}t$), 4.87 (1H, d, J = 5 Hz, $HOCHAr$), 4.86 (2H, s, OCH_2OCH_3), 4.6–4.2 (1H, br., $ArOH$), 3.3–2.8 (7H, Signalkomplex, arom. H). — Mol.-Masse: $M^{+\cdot}$ nicht sichtbar, $M^{+\cdot} - H_2O$ ($C_{20}H_{22}O_7$) ber. 374.1365, gef. 374.1365 \pm 11.

$C_{20}H_{24}O_8$ (392.4) Ber. C 61.21 H 6.17 Gef. C 60.98 H 6.40

d) *3t-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2r-carbonsäure-äthylester (17)*: Die Lösung von 0.1 g **15** in 7 ml Eisessig/Wasser (7 : 3), 0.05 N an H₂SO₄, wurde 5 min unter Rückfluß gekocht, dann mit Wasser verdünnt, das sich abscheidende Öl in Äthylacetat aufgenommen, die Äthylacetatlösung mit 10proz. wäbr. Natronlauge, anschließend mit reinem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das ölige Produkt kristallisierte aus Äther/Petroläther (Schmp. 98–102°C); nach mehrfachem Umkristallisieren aus Chloroform 60 mg (72%) farblose Kristalle vom Schmp. 135–140°C.

MS: $m/e = 330$ (95%), 284 (32), 257 (20), 256 (31), 222 (100), 197 (10), 194 (12), 193 (9), 177 (45), 150 (29), 121 (42). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 8.94$ (3H, t, $J = 7$ Hz, CH₃), 6.14 (3H, s, OCH₃), 5.93 (2H, q, $J = 7$ Hz, OCH₂), 5.40 (1H, d, $J = 6$ Hz, ArOCHCO₂Ät), 4.95 (1H, d, $J = 6$ Hz, ArOCHAr), 4.31 (1H, s, austauschbar, HO), 3.4–2.8 (7H, Signalkomplex, arom. H).

C₁₈H₁₈O₆ (330.3) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.40 H 5.75

Mol.-Masse Ber. 330.1103 Gef. 330.1103 ± 10

e) *3t-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2r-methanol (18)*: 100 mg **17** in 20 ml trockenem Äther versetzte man mit 50 mg Lithiumalanat. Nach 30 min versetzte man mit Eiswasser, säuerte mit verd. Salzsäure an, wusch die organische Phase mit verd. NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete mit Na₂SO₄ und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Methanol 40 mg (46%) farblose Nadeln vom Schmp. 170–172°C.

MS: $m/e = 288$ (100%), 270 (19), 255 (8), 197 (10), 180 (39), 162 (34), 161 (19), 137 (92), 124 (47), 121 (43). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 8.4$ –8.0 (1H, br., CH₂OH), 6.47 (1H, q, $J_1 = 12$, $J_2 = 4$ Hz, CH₂O), 6.20 (1H, q, $J_1 = 12$, $J_2 = 3$ Hz, CH₂O), 6.10 (3H, s, OCH₃), 5.84–6.10 (1H, m, ArOCHCH₂), 5.08 (1H, d, $J = 9$ Hz, ArOCHAr), 4.5–4.1 (1H, br., ArOH), 3.4–2.8 (7H, Signalkomplex, arom. H).

C₁₆H₁₆O₅ (288.3) Ber. C 66.66 H 5.59 Gef. C 66.88 H 5.89

Mol.-Masse Ber. 288.0998 Gef. 288.0998 ± 8

f) *3t-(4-Acetoxy-3-methoxyphenyl)-2r-acetoxymethyl-1,4-benzodioxan (19)*: 500 mg **18** wurden in 10 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. 48 h stehengelassen. Dann wurde in Eiswasser gegossen, und nach 2 h wurden die festen Anteile abgesaugt. Aus Methanol 540 mg (84%) farblose Nadeln, Schmp. 161–162°C.

MS: $m/e = 372$ (66%), 330 (100), 270 (87), 255 (14), 222 (90), 180 (33), 179 (56), 163 (19), 162 (51), 161 (33), 151 (17), 147 (23), 137 (19), 131 (35), 121 (60). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 8.40$ (3H, s, COCH₃), 7.7 (3H, s, COCH₃), 6.24 (3H, s, OCH₃), 5.9–6.14 (1H, m, CH₂O), 5.6–5.88 (2H, Signalkomplex, CH₂O und ArOCHCH₂), 5.12 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArOCHAr), 2.9–3.3 (7H, Signalkomplex, arom. H).

C₂₀H₂₀O₇ (372.4) Ber. C 64.51 H 5.41 Gef. C 64.40 H 5.66

Mol.-Masse Ber. 372.1209 Gef. 372.1209 ± 11

g) *3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2r-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan (20)*: 100 mg **18**, gelöst in Aceton, wurde mit verdünnter frisch hergestellter äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 h wurden überschüss. Diazomethan und Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand kristallisierte aus Äther/Petroläther. 60 mg (57%) feinkristallines Pulver vom Schmp. 48–50°C.

MS: $m/e = 302$ (97%), 288 (10), 284 (19), 269 (23), 243 (19), 194 (48), 177 (10), 176 (19), 151 (100), 138 (48), 121 (48). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 7.7$ –7.4 (1H, br., CH₂OH), 6.54 (1H, q, $J_1 = 12$, $J_2 = 5$ Hz, CH₂O), 6.34 (1H, q, $J_1 = 12$, $J_2 = 5$ Hz, CH₂O), 6.14 (6H, s, 2 OCH₃), 5.9–6.2 (1H, m, ArOCHCH₂), 5.12 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArCHOAr), 3.0–3.3 (ca. 7H, Signalkomplex, arom. H).

Mol.-Masse C₁₇H₁₈O₅ Ber. 302.1154 Gef. 302.1154 ± 9

Synthese von 27

a) *3,7-Di-O-methylquercetin* = *2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on* (29): 9.7 g wasserfreies Quercetin (28), 2.2 g wasserfreie Borsäure und 80 ml Dimethylformamid wurden 30 min bei 60°C gerührt, sodann wurden 100 ml Aceton und 30 g Kaliumcarbonat zugefügt und unter Rühren in der Siedehitze innerhalb von 4 h 40 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft und weitere 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde in 1200 ml Wasser gegossen, nach 30 min mit HCl angesäuert, mit Äthylacetat extrahiert, die vereinigten Äthylacetatphasen wurden mit 5proz. Natronlauge und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf 50 ml eingengt, worauf 2 g (ca. 18%) des Nebenproduktes Quercetin-3,5,7-trimethyläther ausfrieren [nach Umkristallisieren aus Methanol/Aceton (7:3) 1.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 280–282°C; Lit.²⁶⁾ 282–284°C]. Das Filtrat wurde zur Trockene eingengt, der Rückstand in 50 ml Methanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol 4.5 g (42%) 29, gelbe Nadeln vom Schmp. 232–235°C (Lit.²⁷⁾ 235°C).

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.3) Ber. C 61.82 H 4.27 Gef. C 61.86 H 4.44
Mol.-Masse Ber. 330.0739 Gef. 330.0739 ± 10

b) *5-Acetoxy-2-(3,4-diacetoxyphenyl)-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on* (30): 11.5 g 29 in 150 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung mit 150 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h Stehenlassen bei Raumtemp. wurde auf 1 kg Eis gegossen, nach 2 h der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zweimal aus Methanol umkristallisiert. 13 g (85%) farblose Kristalle vom Schmp. 160–163°C (Lit.²⁷⁾ 169°C).

Mol.-Masse $C_{23}H_{20}O_{10}$ Ber. 456.1056 Gef. 456.1056 ± 15

c) *4'-O-Benzyl-3,7-di-O-methylquercetin* = *2-(4-Benzoyloxy-3-hydroxyphenyl)-5-hydroxy-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on* (31): 4.0 g 30 wurden mit 100 ml Äthylmethylketon, 15 g Kaliumcarbonat, 1 g Kaliumjodid und 4 ml Benzylchlorid 10 h unter Rückfluß gekocht. Man ließ abkühlen, filtrierte die anorganischen Salze ab, laugte die Salze mit kleinen Anteilen heißen Acetons aus, engte die vereinigten Filtrate im Rotationsverdampfer ein und behandelte den Rückstand zwecks Verseifung mit 2proz. alkoholischer KOH-Lösung. Nach Neutralisieren mit 5proz. wäbr. Salzsäure fiel beim Verdünnen mit Wasser rohes 31 aus. Aus Methanol 2.1 g (57%) farbloses Kristalliat vom Schmp. 182°C.

$C_{24}H_{20}O_7$ (420.4) Ber. C 68.56 H 4.80 Gef. C 69.01 H 4.58
Mol.-Masse Ber. 420.1209 Gef. 420.1209 ± 13

5-Acetoxy-2-(3-acetoxy-4-benzyloxyphenyl)-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on: 150 mg 31 wurden in 5 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid 24 h bei Raumtemp. stehengelassen, die Reaktionslösung durch Eiswasser zersetzt, der Niederschlag abgenutscht und aus Methanol kristallisiert. 120 mg (80%) farblose Nadeln vom Schmp. 148–150°C.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.74 (3H, s, COCH₃), 7.68 (3H, COCH₃), 6.24 (3H, s, OCH₃), 6.21 (3H, s, OCH₃), 4.90 (2H, s, OCH₂Ph), 3.47 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.26 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 2.94 (1H, d, J = 8 Hz, 5'-H), 2.82–2.55 (5H, arom. H), 2.20 (1H, d, J = 2 Hz, 2'-H), 2.05 (1H, q, J₁ = 8, J₂ = 2 Hz, 6'-H).

Mol.-Masse $C_{28}H_{24}O_9$ Ber. 504.1420 Gef. 504.1420 ± 15

d) *4',5-Di-O-benzyl-3,7-di-O-methylquercetin* = *5-Benzoyloxy-2-(4-benzyloxy-3-hydroxyphenyl)-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on* (32): Die aus mehreren Ansätzen stammenden, nach Abnutschen von 31 verbleibenden Mutterlaugen (siehe den vorigen Absatz c) wurden gesammelt und durch

²⁶⁾ N. Narasimhachari, S. Narayanaswami und T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A 37, 104 (1953).

²⁷⁾ L. Jurd, J. Org. Chem. 27, 872 (1962); s. auch M. Shimizu, M. Kirisawa und R. Ogawa, J. Pharm. Soc. Japan 71, 879 (1951).

Chromatographie an einer kleinen Kieselgelsäule gereinigt. Benzol/Aceton (9:1) eluierte eine Substanz, die aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 174–175°C kristallisierte. Dieses Nebenprodukt der Darstellung **30** → **31** wurde als **32** identifiziert.

¹H-NMR (CDCl₃ + 10% DMSO): τ = 6.18 (6H, s, OCH₃), 4.81 (4H, s, OCH₂Ph), 3.62 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.49 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 3.01 (1H, d, J = 8 Hz, 5'-H), 2.2–2.8 (12H, Signalkomplex, aromat. H), 1.54 (1H, OH).

Mol.-Masse C₃₁H₂₆O₇ Ber. 510.1678 Gef. 510.1678 ± 15

e) 2-[2-Benzoyloxy-5-(5-hydroxy-3,7-dimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenoxy]-2-(4-benzoyloxy-3-methoxybenzoyl)essigsäure-äthylester (**33**): 2.0 g **31** in 20 ml Dimethylformamid wurden mit 80 ml Äthylmethylketon und 5 g Kaliumcarbonat unter Rühren im N₂-Strom zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung von 2.2 g 2-Brom-2-(O-benzylvanilloyl)essigsäure-äthylester (**13**), dargestellt nach l. c.¹²⁾, in 30 ml Äthylmethylketon versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Noch heiß wurden die Salze abfiltriert und mit heißem Äthylmethylketon gewaschen. Filtrat und Waschlösungen wurden gereinigt, auf 50 ml i. Vak. eingengt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand chromatographisch (250 g Kieselgel, Säule 2.5 cm Ø, Benzol/Aceton 8:2 als Elutionsmittel) gereinigt. Fraktionen, die nach DC-Prüfung [Standardbedingungen, Benzol/Aceton (7:3) als Fließmittel, Nachweis durch Fluoreszenzlösung, R_F = 0.95] Substanz **33** enthielten, wurden vereinigt, zur Trockene eingedampft und der amorphe Rückstand aus Äthanol kristallisiert. 2.3 g (65%) **33** als gelbe Nadeln vom Schmp. 144–148°C.

MS²⁸⁾: m/e = 746 (20%), 674 (4), 655 (9), 506 (9), 504 (13), 421 (35), 420 (99), 418 (38), 341 (32), 330 (56), 329 (99), 301 (28), 258 (74), 241 (100), 167 (42), 105 (37), 91 (Basis-Peak > 100%). – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.80 (3H, t, J = 8 Hz, CH₃), 6.20 (6H, s, 2OCH₃), 6.18 (3H, s, OCH₃), 5.78 (2H, q, J = 8 Hz, CO₂CH₂), 4.92 (2H, s, OCH₂Ph), 4.88 (2H, s, OCH₂Ph), 4.20 (1H, s, CHCO₂Ät), 3.70 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.63 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 3.21 (1H, d, J = 8 Hz, 5'-H), 2.98 (1H, d, J = 8 Hz, 5-H in Ring D), 2.9–2.1 (14H, Signalkomplex, aromat. H), –2.56 (1H, s, OH).

C₄₃H₃₈O₁₂ (746.8) Ber. C 69.16 H 5.13 Gef. C 68.75 H 5.05

Mol.-Masse Ber. 746.2363 Gef. 746.2363 ± 30

f) 3-Hydroxy-2-[2-hydroxy-5-(5-hydroxy-3,7-dimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenoxy]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionsäure-äthylester (**34**): 2.0 g **33** wurden mit 500 mg vorhydriertem Palladium/Kohle-Katalysator (10proz.) in 80 ml Äthanol + 20 ml Äthylacetat 48 h bei Raumtemp. und Normaldruck unter ständigem Schütteln hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mehrmals mit kleinen Portionen heißen Chloroforms ausgewaschen, Filtrat und Waschlösungen wurden vereinigt, im Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand in wenig Äthanol gelöst. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank 1.2 g (80%) eines gelben Kristallpulvers vom Schmp. 196–197°C.

MS: m/e = 504 (3%), 478 (9), 370 (33), 369 (28), 341 (11), 330 (31), 329 (26), 222 (43), 177 (29), 167 (11), 152 (53), 151 (100), 137 (13), 123 (11). – ¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO 1:1): τ = 8.85 (3H, t, J = 8 Hz, CH₃), 6.22 (3H, s, OCH₃), 6.16 (6H, s, 2OCH₃), 5.88 (2H, q, J = 8 Hz, CO₂CH₂), 5.21 (1H, d, J = 5 Hz, CHCO₂Ät), 4.82 (1H, d, J = 5 Hz, HOCHAr), 3.92 (breit, CHOH), 3.74 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.54 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 3.4–2.2 (6H, Signalkomplex, aromat. H), 1.53 (1H, ArOH), –2.59 (1H, ArOH).

C₂₉H₂₈O₁₂ (568.5) Ber. C 61.27 H 4.96 Gef. C 61.35 H 5.19

g) Gemisch (1:1) von cis- und trans-**35** = 7-(5-Hydroxy-3,7-dimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure-äthylester: 1.0 g **34** wurden in

²⁸⁾ Relative Intensitäten bezogen auf den Peak m/e = 241 (Basis-Peak bei m/e = 91).

50 ml Eisessig, dem 1 Tropfen 20proz. Schwefelsäure zugesetzt war, 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemp. goß man in 300 ml Eiswasser und extrahierte mit Äthylacetat. Die Äthylacetatphase wurde mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser säurefrei gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und im Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Benzol/Aceton (8:3) gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (250 g Kieselgel, Säulendurchmesser 2.5 cm, Benzol/Aceton 8:2 als Elutionsmittel). Die Fraktionen, die ausschließlich die Substanz mit $R_F = 0.77$ (DC: Standardbedingungen, Cyclohexan/Äthylacetat 6:4 als Fließmittel, Nachweis durch Fluoreszenzlöschung) enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockene eingengt: 550 mg (57%) nach DC-Prüfung einheitliches, cremefarbenes, nicht kristallines Pulver vom Schmp. 125–130°C.

MS: $m/e = 550$ (25%), 504 (27), 478 (9), 384 (40), 330 (7), 329 (10), 238 (19), 222 (100), 177 (85), 151 (99). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.6$ – 8.9 (3H, CH_3), 6.5 (q, $J = 8$ Hz, CO_2CH_2), 5.88 (q, $J = 8$ Hz, CO_2CH_2), 5.30 (d, $J = 8$ Hz, $\text{OCHCO}_2\text{Ät}$), 5.01 (d, $J = 3$ Hz, $\text{OCHCO}_2\text{Ät}$), 4.58 (d, $J = 8$ Hz, ArCHOAr), 4.57 (d, $J = 3$ Hz, ArCHOAr), 4.09 und 4.01 (zusammen 1H, OH), 3.76 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.67 (1H, dd, br., $J = 2$ Hz, 8-H), 3.3–2.9 (4H, m, aromat. H), 2.5 bis 2.2 (2H, m, aromat. H), -2.57 und -2.59 (zusammen 1H, OH).

Mol.-Masse $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ Ber. 550.1475 Gef. 550.1475 \pm 20

h) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-(3,5,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure-äthylester (36): 500 mg 35 in 5 ml Dimethylformamid wurden mit 50 ml Aceton und 5 g Kaliumcarbonat unter Rückfluß erhitzt, 1.5 ml Dimethylsulfat unter Rühren zugefügt und 1 h weiter unter Rückfluß gekocht. Die Salze wurden noch heiß abfiltriert, mit heißem Aceton gewaschen, Waschlösungen und Filtrat vereinigt und auf 10 ml eingengt. Zur Reinigung wurde mit 100 ml Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und im Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene eingengt. Die Lösung des Rückstands in 2 ml Äthanol wurde mehrere Tage im Kühlschrank beiseite gestellt: 390 mg (75%) farblose Prismen vom Schmp. 164–168°C.

MS: $m/e = 578$ (M^+ , 2%), 529 (0.4), 502 (6), 466 (3), 442 (4), 407 (4), 358 (4), 357 (3), 343 (3), 330 (3), 314 (3), 384 (9), 262 (100), 249 (11), 236 (6), 203 (100), 191 (10), 189 (18), 187 (10), 133 (13), 119 (12), 107 (10), 105 (10), 95 (10), 93 (9), 91 (9), 81 (10), 79 (7), 69 (10), 67 (6). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.92$ (3H, t, $J = 9$ Hz, CH_3), 6.12 (3H, s, OCH_3), 6.10 (3H, s, OCH_3), 6.06 (3H, s, OCH_3), 5.90 (2H, q, $J = 9$ Hz, CO_2CH_2), 5.32 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{ArOCHCO}_2\text{Ät}$), 4.94 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArOCHAr), 3.70 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.52 (1H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 3.2–2.8 (4H, aromat. H), 2.3–2.1 (2H, m, aromat. H).

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ (578.6) Ber. C 64.36 H 5.23 Gef. C 64.72 H 5.36

i) Dehydroisosilybin-tetramethyläther = 2-[2r-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3t-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on (37): Zu 32 mg 36 in 2 ml wasserfreiem THF wurde bei Raumtemp. eine klare kaltgesättigte Lösung von Lithiumalanat in THF getropft. Jeweils nach Zugabe von 2 Tropfen wurden dem Reaktionsansatz 2 μl entnommen und dünn-schichtchromatographisch auf Abnahme von 36 und Auftreten von 37 geprüft [DC: Standardbedingungen, Fließmittel Äthylacetat, 3 mal iterierend; Nachweis (a) durch Fluoreszenzlöschung vor der Analysenquarzlampe mit Emissionsmaximum bei 254 nm sowie (b) durch die blaue Eigenfluoreszenz bei 360 nm; 36: $R_F = 0.35$; 37: $R_F = 0.55$]. Nach 1 h war Ausgangsprodukt 36 nicht mehr nachweisbar, was einem Verbrauch von etwa 30 Tropfen Lithiumalanatlösung entsprach. Gegen Ende der Reduktion traten zunehmend weitere Produkte auf. Der Ansatz wurde mit 50 ml Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde erneut, in Äthylacetat gelöst, über eine Kieselgelschicht (10 cm hoch, 1 cm dick) filtriert, das Filtrat gesammelt, bis eine Probe auf dem DC keine Blaufluoreszenz (vor der Analysenquarzlampe mit Emissionsmaxima 360 nm) mehr aufwies, wozu

etwa 200 ml Äthylacetat erforderlich waren. Nach Einengen im Rotationsverdampfer verblieben 6–8 mg gelbliches amorphes Pulver mit einem Schmelzbereich von 120–155°C. Wegen der geringen Ausbeuten (etwa 15%) wurden zahlreiche Ansätze gesammelt und ohne Kristallisationsversuche direkt zu 27 weiterverarbeitet. – NMR-Spektrum siehe Hauptteil.

Mol.-Masse $C_{29}H_{28}O_{10}$ Ber. C 536.1682 Gef. 536.1682 \pm 5

Dehydroisilybin-pentamethyläther (27) = *racem. 2-[2r-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3t-methoxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on*: 50 mg 37, 50 ml Äthylmethylketon, 500 mg Ag_2O und 1 ml CH_3J wurden unter Rühren 5 h gekocht (Rückfluß). Die Salze wurden abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingengt und der Rückstand in wenig Äthanol gelöst. Nach einigen Tagen Stehenlassen im Kühlschrank 40 mg (80%) kristallisierende, farblose Nadeln vom Schmp. 208–210°C. – MS, NMR- und IR-Spektren siehe Hauptteil (Abb. 3, 4 und Tab.).

$C_{30}H_{30}O_{10}$ (550.5) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.28 H 5.81

Synthese von *racem. 26*

a) *4'-O-Benzyl-3'-O-methoxymethyl-3,7-di-O-methylquercetin* = *2-[4-Benzoyloxy-3-(methoxymethoxy)phenyl]-5-hydroxy-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on (38)*: Zu 2.0 g 31 in 50 ml Aceton und 4 g Kaliumcarbonat wurde unter Rühren 1 ml Chlordimethyläther getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt (Magnetrührer). Sodann wurde in 200 ml 5proz. Salzsäure gegossen und mit Äthylacetat extrahiert, die Äthylacetatphasen wurden mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und im Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene eingengt. Die Lösung des Rückstands in möglichst wenig Aceton wurde bis zur beginnenden Trübung mit Diäthyläther versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. 1.7 g (76%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 93–94°C.

1H -NMR ($CDCl_3/(CD_3)_2CO$): τ = 6.47 (3H, s, OCH_2OCH_3), 6.16 (3H, s, OCH_3), 6.14 (3H, s, OCH_3), 4.77 (2H, s, OCH_2Ph), 4.74 (2H, s, CH_2OCH_3), 3.72 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.54 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 2.90 (1H, d, J = 8 Hz, 5'-H), 2.25 (1H, q, J_1 = 8, J_2 = 2 Hz, 6'-H), 2.12 (1H, d, J = 2 Hz, 2'-H), –2.60 (1H, s, OH).

$C_{26}H_{24}O_8$ (464.45) Ber. C 67.23 H 5.21 Gef. C 67.00 H 5.20

Mol.-Masse Ber. 464.1471 Gef. 464.1471 \pm 15

b) *4'-O-Benzyl-3'-O-methoxymethyl-3,5,7-tri-O-methylquercetin* = *2-[4-Benzoyloxy-3-(methoxymethoxy)phenyl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on (39)*: 1.7 g 38, 5 g Kaliumcarbonat und 0.8 g Dimethylsulfat wurden in 20 ml Dimethylformamid + 30 ml Aceton 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml Eiswasser verdünnt, mit Äthylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. zur Trockene eingengt und aus Äthanol kristallisiert. 1.1 g (62%) farblose Nadeln vom Schmp. 135–137°C.

MS: m/e = 478 (20%), 433 (63), 387 (10), 357 (12), 329 (8), 314 (5), 181 (3), 91 (100). – 1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 6.45 (3H, s, CH_2OCH_3), 6.15 (3H, s, OCH_3), 6.14 (3H, s, OCH_3), 6.08 (3H, s, OCH_3), 4.79 (2H, s, OCH_2Ph), 4.72 (2H, s, CH_2OCH_3), 3.70 (1H, d, J = 2 Hz, 8-H), 3.55 (1H, d, J = 2 Hz, 6-H), 3.00 (1H, d, J = 8 Hz, 5'-H), 2.75–2.50 (5H, m, arom. H der Benzylgruppe), 2.29 (1H, q, J_1 = 2, J_2 = 8 Hz, 6'-H), 2.06 (1H, d, J = 2 Hz, 2'-H).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5) Ber. C 67.77 H 5.48 Gef. C 66.98 H 5.64

$C_{27}H_{26}O_8 \cdot \frac{1}{4} C_2H_6O^{29)}$ (490.0) Ber. C 67.41 H 5.66

Mol.-Masse Ber. 478.1628 Gef. 478.1619 \pm 14

$M^{+ \cdot} - CH_2OCH_3$ Ber. 433.1287 Gef. 433.1287 \pm 13

$M^{+ \cdot} - CH_2C_6H_5$ Ber. 387.1080 Gef. 387.1080 \pm 12

²⁹⁾ Nach dem NMR-Spektrum enthielt die Probe Äthanol, und zwar gemäß Integration $\frac{1}{4}$ Mol.

c) *3'-O-Methoxymethyl-3,5,7-tri-O-methylquercetin = 2-[4-Hydroxy-3-(methoxymethoxy)phenyl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on (40)*: 1000 mg **39** und 200 mg vorhydrierter Palladium/Kohle-Katalysator (10proz.) wurden in 30 ml Äthylacetat und 70 ml Äthanol mit H₂ (Raumtemp., Normaldruck) bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme geschüttelt, der Katalysator abfiltriert, mit heißem Aceton und heißem Chloroform gewaschen, Filtrat und Waschlösungen vereinigt und zur Trockene eingengt, der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. 500 mg (60%) gelbliche Nadeln vom Schmp. 201–204°C.

MS: $m/e = 388$ (14%), 358 (29), 357 (27), 343 (100), 315 (12), 181 (7), 165 (6), 151 (6), 137 (4), 135 (4). — ¹H-NMR (DMSO/CDCl₃ 1:1): $\tau = 6.50$ (3H, s, CH₂OCH₃), 6.22 (3H, s, OCH₃), 6.12 (6H, s, 2OCH₃), 4.78 (2H, s, CH₂OCH₃), 3.59 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.34 (1H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 2.98 (1H, d, $J = 8$ Hz, 5'-H), 2.36 (1H, q, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$ Hz, 6'-H), 2.16 (1H, d, $J = 2$ Hz, 2'-H), 0.5 (1H, br., OH).

C₂₀H₂₀O₈ (388.4) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. C 61.35 H 5.23

Mol.-Masse Ber. 388.1158 Gef. 388.1158 ± 12

d) *2-[2-Methoxymethoxy-4-(3,5,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenoxy]-2-vertrolylessigsäure-äthylester (42)*: Zu einem Gemisch von 1.9 g **40**, 5 g Kaliumcarbonat und 50 ml siedendem Aceton wurden langsam 1.9 g 2-Brom-2-vertrolylessigsäure-äthylester (**41**), dargestellt nach I.c.²²), in 20 ml Aceton getropft und 30 min unter Rühren gekocht. Man kühlte auf Raumtemp., verdünnte mit 20 ml Eiswasser, extrahierte mit Äthylacetat, wusch, trocknete und engte ein, wie oben mehrfach beschrieben. Zur Abtrennung von nicht umgesetztem **41** und von Nebenprodukten wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Säule Ø 2 cm, 200 g Kieselgel, Benzol/Aceton 7:3 zur Elution). Die Fraktionen, welche nach DC-Prüfung (Standardbedingungen, Fließmittel Benzol/Aceton 7:3, Nachweis durch Fluoreszenzlöschung) ausschließlich Substanz mit $R_F = 0.27$ (zum Vergleich: **40** $R_F = 0.18$) enthielten, wurden vereinigt und im Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockene eingengt. 1.7 g (54%) mit ziehendem Schmp. (Schmelzbeginn 132°C), nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 135–137°C.

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 8.75$ (3H, t, $J = 5$ Hz, CH₃), 6.50 (3H, s, CH₂OCH₃), 6.15, 6.09, 6.08 (15H, s, 5OCH₃), 5.71 (2H, q, $J = 5$ Hz, CO₂CH₂), 4.76 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.15 (1H, s, CHCO₂Ät), 3.67 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.51 (1H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 3.08 (1H, d, $J = 8$ Hz, 5'-H), 2.94 (1H, d, $J = 8$ Hz, 5''-H), 2.5–2.1 (4H, m, arom. H).

C₃₃H₃₄O₁₃ (638.6) Ber. C 62.06 H 5.37 Gef. C 61.85 H 5.44

Mol.-Masse Ber. 638.1999 Gef. 638.1999 ± 18

e) *3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-[2-methoxymethoxy-4-(3,5,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenoxy]propionsäure-äthylester (43)*: 70 mg **42** und 100 mg vorhydrierter Palladium/Kohle-Katalysator in 40 ml Äthanol wurden 4 h bei Raumtemp. und Normaldruck in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Aufarbeitung, wie oben mehrfach beschrieben. 60 mg (86%) eines farblosen Pulvers, das gemäß DC einheitlich war (Standardbedingungen, wie unter **42** beschrieben: $R_F = 0.16$), jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Schmelzbereich (Sintern) 70–74°C. Vor Weiterverarbeitung wurden zahlreiche Ansätze, die jedoch gleichbleibend mit jeweils geringen Mengen (70 mg) durchgeführt wurden, gesammelt.

MS: $m/e = 474$ (9%), 429 (88), 388 (6), 387 (6), 385 (3), 343 (35), 167 (12), 166 (100), 165 (55), 151 (12). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 8.85$ (3H, t, $J = 7$ Hz, CH₃), 6.50 (3H, s, CH₂OCH₃), 6.18 (6H, s, 2OCH₃), 6.16 (6H, s, 2OCH₃), 6.09 (3H, s, OCH₃), 5.80 (2H, q, $J = 7$ Hz, CO₂CH₂), 5.12 (1H, d, $J = 5$ Hz, CHCO₂Ät), 4.78 (1H, d, $J = 5$ Hz, Ar'CHOH), 4.78 (2H, s, CH₂OCH₃), 3.68 (1H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.54 (1H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 3.4–2.9 (4H, Signalkomplex, arom. H), 2.6–2.1 (2H, Signalkomplex, arom. H).

Mol.-Masse C₃₃H₃₆O₁₃ Ber. 640.2156 Gef. 640.2156 ± 32

M⁺ – H₂O C₃₃H₃₄O₁₂ Ber. 622.2050 Gef. 622.2050 ± 19

f) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-[2-hydroxy-4-(3,5,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenoxy]propionsäure-äthylester (44): 900 mg 43 wurden mit 30 ml Eisessig/Wasser (7 : 3) 30 min auf dem Wasserbad auf 40°C erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, mit Äthylacetat extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der gelbliche Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säule 2 cm Ø, 75 g Kieselgel, Benzol/Aceton 7 : 3 zur Elution), und zwar wurden die gemäß DC-Prüfung (Standardbedingungen, wie unter 42 beschrieben) einheitlichen Fraktionen, enthaltend Substanz mit $R_F = 0.13$ (zum Vergleich Ausgangsverbindung $R_F = 0.16$), gesammelt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, wonach 600 mg (65%) eines farblosen, festen „Schaums“ hinterblieb, der zwischen 98 und 104°C sinterte und aus Methanol oder Äthanol nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

MS: $m/e = 506$ (1.1%), 505 (0.9), 444 (0.9), 443 (0.6), 429 (0.6), 384 (12), 383 (13), 182 (6), 181 (5), 167 (16), 166 (100), 165 (64), 151 (17). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.94$ (1 H, s, CHO), 8.84 (3 H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 6.24 (3 H, s, OCH₃), 6.18 (9 H, s, 3 OCH₃), 6.14 (3 H, s, OCH₃), 5.84 (2 H, q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2), 4.7–5.2 (1 H, ArOH), 5.12 (1 H, d, $J = 4$ Hz, $\text{CHCO}_2\text{Ät}$), 4.70 (1 H, d, $J = 4$ Hz, HOCHAr '), 3.72 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.56 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 3.4–2.9 (4 H, Signalkomplex, aromat. H), 2.7–2.3 (2 H, Signalkomplex, aromat. H).

Mol.-Masse $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$ Ber. 596.1893 Gef. 596.2032 \pm 29

$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ Ber. 578.1788 Gef. 578.1782

g) *trans*-45 mit 15% *cis*-45 = 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-(3,5,7-trimethoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure-äthylester (45): 500 mg 44 wurden in 10 ml frisch dest. Phosphoroxchlorid gelöst und 30 min im Wasserbad auf 40°C erwärmt. Dann wurde auf 0°C gekühlt, langsam in 150 ml Eiswasser getropft und weitere 30 min gerührt. Nach Extrahieren mit Äthylacetat, Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wurde der Abdampfrückstand säulenchromatographisch gereinigt (Säule 2 cm Ø, 100 g Kieselgel, Äthylacetat zum Eluieren). Fraktionen, die gemäß DC (Standardbedingungen, wie unter 42 beschrieben) ausschließlich Substanz vom $R_F = 0.32$ (zum Vergleich: 44 $R_F = 0.13$) enthielten, wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert: 310 mg (62%) 45 als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 154–160°C.

MS: $m/e = 578$ (22%), 577 (13), 515 (5), 357 (8), 342 (33), 314 (100), 286 (37), 236 (30), 191 (18). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.90$ (3 H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 6.21, 6.19, 6.17 (15 H, 5 OCH₃), 5.94 (2 H, q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2), 5.31 (ca. 1 H, d, $J = 7$ Hz, $\text{ArOCHCO}_2\text{Ät}$), 4.88 (ca. 1 H, d, $J = 7$ Hz, ArOCHAr), 3.74 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 6-H), 3.58 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 8-H), 3.4–2.8 (4 H, m, aromat. H), 2.4–2.2 (2 H, m, aromat. H). — Signale des *cis*-Isomeren bei $\tau = 5.04$ (d, $J = 3$ Hz, $\text{ArOCHCO}_2\text{Ät}$) und 4.62 (d, $J = 3$ Hz, ArOCHAr).

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ (578.6) Ber. C 64.36 H 5.23 Gef. C 63.71 H 5.23

Mol.-Masse Ber. 578.1788 Gef. 578.1788 \pm 17

h) *racem. Dehydrosilybin-tetramethyläther* = 2-[3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2r-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on (46): Zur Lösung von 70 mg 45 in 5 ml trockenem Dioxan, verdünnt mit 10 ml trockenem Äther, wurde unter Rühren bei 0°C eine Lithiumalanatlösung (200 mg Alanat in 100 ml Äther) getropft und jeweils nach Zugabe von 3 Tropfen dünnenschichtchromatographisch (Standardbedingungen, wie unter 37 beschrieben) auf das Auftreten von 46 ($R_F = 0.35$, blaue Eigenfluoreszenz) und das Verschwinden von 45 ($R_F = 0.55$) geprüft. (46 verhält sich im DC sowohl dem R_F -Wert nach in mehreren Systemen als auch der Fluoreszenz nach völlig gleich wie das isomere 37.) Durch Zugabe von 100 ml Äthylacetat wurde die Reaktion sodann unterbrochen, die Äthylacetatphase mit 5proz. Salzsäure und mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 filtriert. 5 Ansätze aus insgesamt 350 mg 45 wurden gesammelt, die Rückstände wurden in Benzol/Aceton (7 : 3) gelöst und säulenchromatographisch gereinigt (Säule 2 cm Ø, 100 g Kieselgel, Benzol/Aceton 7 : 3 zur Elution). Alle Fraktionen, die gemäß

DC-Prüfung Substanz mit $R_F = 0.35$ mit blauer Fluoreszenz enthielten, wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. verjagt. Es hinterblieben 180 mg eines farblosen Öls, das in möglichst wenig Methanol gelöst wurde. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei 4°C 60 mg (19%) farblose Nadeln vom Schmp. $212-214^\circ\text{C}$. – IR- und NMR-Spektren siehe Hauptteil.

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (536.5) Ber. C 64.92 H 5.26 Gef. C 64.30 H 5.73

Mol.-Masse Ber. 536.1682 Gef. 536.1682 ± 16

i) *racem. Dehydrosilybin-pentamethyläther* = 2-[3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2r-methoxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-3,5,7-trimethoxy-4H-chromen-4-on (26): 30 mg 46, 50 ml Äthylmethylketon, 300 mg Ag_2O und 0.5 ml CH_3J wurden unter Rühren 5 h gekocht (Rückfluß). Die Salze wurden abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. 25 mg (82%) farblose Nadeln vom Schmp. $180-187^\circ\text{C}$, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol $190-196^\circ\text{C}$. – IR-, NMR- und Massenspektren siehe Hauptteil.

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (550.5) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 64.98 H 5.73

[432/74]