

Struktur des Silybins: I. Abbaueversuche

Andrew Pelter und Rudolf Hänsel*

University of Wales, Dept. of Chemistry, Swansea, U. K.
und Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin*,
D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 3—5

Eingegangen am 23. August 1974

Abbaueversuche führen zur Aufstellung der wahrscheinlichen Strukturformel **1a** für Silybin, einen Inhaltsstoff aus den Früchten von *Silybum marianum* (Familie *Asteraceae*). **1a** ist (2*R*,3*R*)-3,5,7-Trihydroxy-2-[(2*R**,3*R**)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-4-chromanon.

The Structure of Silybin: I. Degradative Experiments

Degradative experiments lead to the formulation **1a** as the probable structure for silybin, a natural product from the fruits of *Silybum marianum* (*Asteraceae*). **1a** has the systematic name (2*R*,3*R*)-3,5,7-trihydroxy-2-[(2*R**,3*R**)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl]-4-chromanone.

Für Silybin¹⁾ (= Silybumsubstanz E₆²⁾ = Silymarin³⁾), eine flavonoide Substanz aus den volksmedizinisch verwendeten Früchten der Mariendistel *Silybum marianum*, war die Konstitution eines Chromandiols vorgeschlagen worden, dessen eines Hydroxyl als Monoäther mit dem 7-OH des Taxifolins (2,3-Dihydro-4) verknüpft ist^{1,3)}. In einer vorläufigen Mitteil. haben wir gezeigt⁴⁾, daß diese Formel durch eine der Formeln **1a—d** ersetzt werden muß, die dadurch gekennzeichnet sind, daß ein 1,4-Benzodioxanring im Silybin enthalten ist. Im folgenden berichten wir über die experimentellen Einzelheiten, die zu diesen Formelvorschlägen geführt haben; sodann werden weitere mit der Konstitutionsaufklärung des Silybins zusammenhängende Abbaureaktionen beschrieben.

Silybin, eine farblose, optisch aktive Substanz der Bruttoformel C₂₅H₂₂O₁₀ enthält neben einer aromatischen Methoxygruppe fünf acetylierbare Hydroxygruppen im Molekül. Bei der Oxidation mit Natriummetaperjodat liefert es Methanol und bei der thermolytischen Spaltung neben anderen phenolischen Produkten Guajacol, wodurch das Substitutionsmuster in einem der aromatischen Ringe (Ring E, vgl. dazu I. c.⁶⁾) festliegt. Spaltung mittels Lewis-Säuren (AlCl₃ in Benzol) führte zur Identifizierung von Hydroxymethyl(2,4,6-trihydroxyphenyl)keton (**3a**) neben Phloroglucin und Brenzcatechin als Spaltprodukten. Mittels Jod und Kaliumacetat nach *Seshadri*⁵⁾

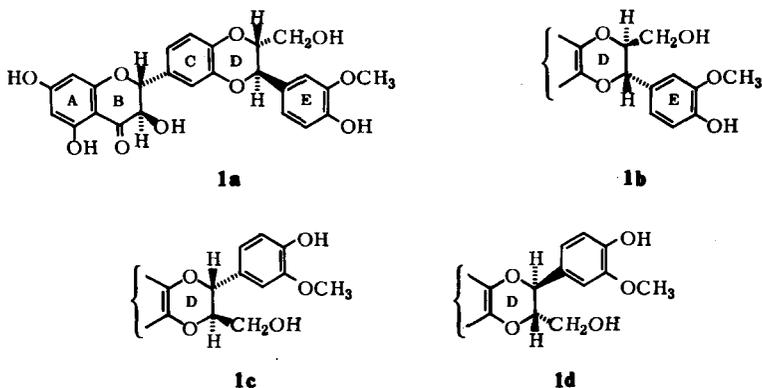
1) R. Münster, Dissertation, Univ. München 1966; H. Wagner, L. Hörhammer und R. Münster, Naturwissenschaften **52**, 305 (1965).

2) B. Janiak und R. Hänsel, *Planta Med.* **8**, 71 (1960).

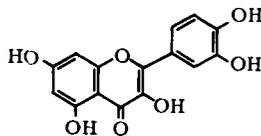
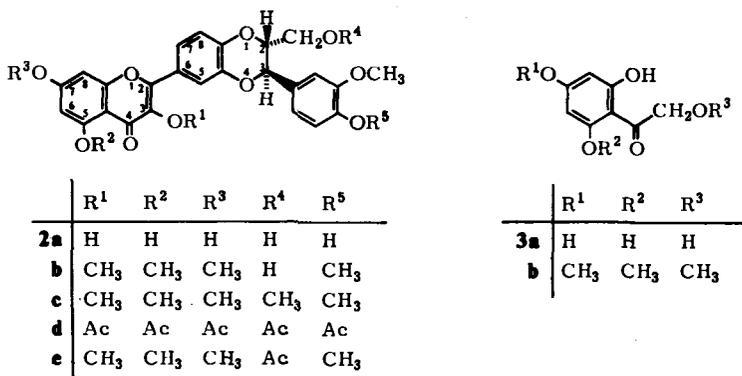
3) H. Wagner, L. Hörhammer und R. Münster, *Arzneim.-Forsch.* **18**, 688 (1968).

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

5) D. Adinarayana und T. B. Seshadri, *Tetrahedron* **21**, 3727 (1965).



läßt sich Silybin zu einer um zwei Wasserstoffatome ärmeren Verbindung $C_{25}H_{20}O_{10}$, **2a**⁶⁾, dehydrieren mit den Eigenschaften eines Flavonols (UV-Spektrum, Farbreaktionen), die ihrerseits mit Bortribromid nach *McOmie* und Mitarbb.⁷⁾ in guten Ausbeuten Quercetin (**4**) liefert.



4. Quercetin

Dehydrosilybin (**2a**) ist optisch aktiv, und zwar im Gegensatz zum Silybin (**1a**) stark linksdrehend. Die Differenz der molaren Drehvermögen M_D (Silybin) minus

⁶⁾ Um Komplikationen in den Bezeichnungen zu vermeiden, werden von Anfang an im Vorgriff alle Verbindungen und Formelbilder mit der richtigen Struktur wiedergegeben, auch wenn die Beweise erst an späterer Stelle der vorliegenden oder nachfolgenden Mitteil. (synthetische Versuche) erbracht werden. Die Zählung in Verbindung mit Trivialnamen bezieht sich auf den Chromanon- bzw. Chromonteil des Moleküls. Hinsichtlich der Symbole R^* und S^* siehe IUPAC 1969 Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry.

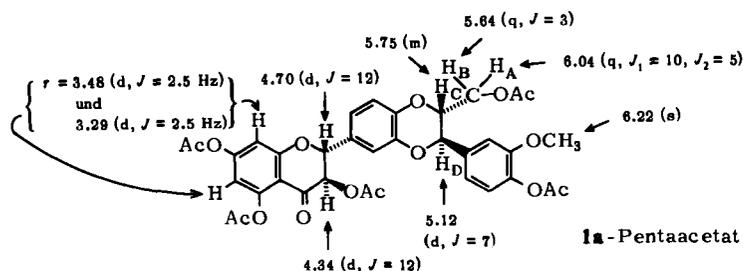
⁷⁾ *J. F. W. McOmie, M. L. Watts und D. E. West, Tetrahedron* **24**, 2289 (1968).

M_D (Dehydrosilybin) ist positiv, woraus man auf (2*R*,3*R*)-Konfiguration im Flavanonenteil des Moleküls schließen kann, da sämtliche natürlich vorkommenden 2,3-*trans*-Flavanonole mit positivem Drehwert dieser Konfigurationsreihe angehören⁸⁾. Dieser Schluß läßt sich durch Vermessen des CD von **1a** bestätigen, der im Bereich um 330 nm positives Vorzeichen aufweist.

Es fragt sich, inwieweit die beiden übrigen in **1a** vorhandenen, in **2a** verbleibenden Chiralitätszentren die Messung beeinflussen. Aus dem weiteren Gang der Konstitutionsaufklärung ergibt sich, daß diese Asymmetriezentren nicht benachbart zu einer Carbonylfunktion stehen. Daher erwartet man vom Flavanonteil des Moleküls herrührend einen CD, der etwa mindestens eine Größenordnung größer ist als der für den zweiten, davon isolierten chiralen Molekülteil, der keine Carbonylgruppe enthält⁹⁾. In Übereinstimmung damit ähnelt der Verlauf der CD-Kurve von **1a** sehr stark derjenigen anderer (3*R*)-Flavane.

Methylierung von Dehydrosilybin (**2a**) mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in wasserfreiem Aceton ergibt einen Tetramethyläther **2b**, der eine noch freie Hydroxygruppe enthält, die zu **2e** acetylierbar ist. Erst energische Methylierung nach *Kuhn* und *Trischmann*¹⁰⁾ führt zu einem Pentamethyläther **2c**, ganz im Einklang mit den früher von uns publizierten Ergebnissen der NMR-Analyse, nach der neben vier phenolischen eine primäre alkoholische Gruppe als Strukturelement nachgewiesen wurde.

Die beiden geminalen Protonen H_A und H_B dieser Hydroxymethylgruppe¹¹⁾ erwiesen sich als deutlich nichtäquivalent, woraus auf ihre Stellung benachbart zu einem Asymmetriezentrum geschlossen wurde. Das Methinproton H_C dieses benachbarten chiralen Zentrums spaltet seinerseits noch einmal auf (mit $J = 8$ Hz) durch Kopplung an ein weiteres Methinproton H_D , woraus insgesamt ein typisches Signalmuster entsteht, wie es für alle Derivate des Silybins (**1a**) und des Dehydrosilybins (**2a**), **2b**, **2c** sowie für **5a** charakteristisch ist. Vergleicht man die Signale der Alkohole mit denen der Acetate (**1a** → **1a**-Pentaacetat, **2b** → **2e**, **2a** → **2d**), so beobachtet man wie erwartet eine Verschiebung der beiden von H_A und H_B herrührenden Signale um ≈ 0.6 ppm nach tieferem Feld, wobei es allerdings zu einer Überlappung der Signale von H_B mit denen von H_C kommt¹¹⁾.



NMR in $CDCl_3$: OAc: $\tau = 7.70$ (s, 3 H), 7.76(s, 3 H), 7.79(s, 3 H), 3.20(s, 6 H)
Weitere aromat. H bei $\tau = 2.9$ -3.2(m, 6 H)

⁸⁾ J. W. Clark-Lewis, Rev. Pure Appl. Chem. **12**, 96 (1962) [C. A. **58**, 4504 g (1963)].

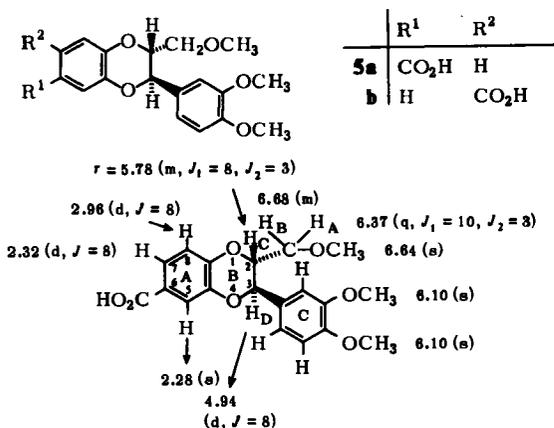
⁹⁾ G. Snatzke, persönliche Mittel.

¹⁰⁾ R. Kuhn und M. Trischmann, Chem. Ber. **96**, 284 (1963).

¹¹⁾ Vgl. die Formelbilder von **5a** und **1a**-Pentaacetat mit den eingezeichneten τ -Werten und Kopplungskonstanten.

Der Flavonol-pentamethyläther **2c**, $C_{30}H_{30}O_{10}$, wurde der klassischen milden Alkalisplaltung nach *Herzig*^{12a)} (in der Modifikation nach l. c.^{12b)}) unterworfen. Die Hydrolyseprodukte wurden säulenchromatographisch an Polyamid aufgetrennt und zwei Spaltprodukte, ein Keton und eine Säure, isoliert, die als Summe ihrer Bruttoformeln die volle Zahl der Kohlenstoffatome der Ausgangsverbindung **2c** ergeben. Beim Keton $C_{11}H_{14}O_5$ handelt es sich um das für ein Quercetinderivat zu erwartende (2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)(methoxymethyl)keton (**3b**), das durch Vergleich mit einer synthetisierten Probe identifiziert wurde. Die Säure $C_{19}H_{20}O_7$ ist bisher nicht beschrieben. Zieht man in Betracht, daß Dehydrosilybin (**2a**) und damit auch **2c** ätherartig gebundenes Quercetin als Strukturelement enthalten, so folgt aus dem bekannten Verlauf des Alkaliabbaues, daß die Säure aus dem 2-Phenyl und dem C-2 des Quercetins stammen muß, also ein Derivat der Protocatechusäure darstellt. Auch läßt sich nach Einwirkung von Bortribromid auf **5a** Protocatechusäure dünn-schichtchromatographisch nachweisen. Die NMR-Daten bestätigen das der Protocatechusäure entsprechende Substitutionsmuster ($\tau = 2.28$ (s), 2.32 (d, $J = 8$ Hz), 2.96 (d, $J = 8$ Hz)) und zeigen darüber hinaus durch ein Dreiprotonenmultiplett ($\tau = 3.0-3.2$) das Vorliegen eines zweiten trisubstituierten Aromaten an. Zieht man von der Bruttoformel noch den auf 3 Methoxyle (NMR: 2 arom., 1 aliph. OCH_3) entfallenden Betrag ab, so bleibt als unaufgelöst nurmehr der Rest C_3H_4 , der mit Hilfe der NMR-Spektroskopie unter zusätzlicher Entkopplung der Signale abgeleitet wurde¹¹⁾.

Ein Dublett bei $\tau = 4.94$ ist gekoppelt mit dem Multiplett bei 5.78, das nach Einstrahlen bei 4.94 zu einem breiten Singulett wird. Entkoppeln durch Einstrahlen bei $\tau = 5.78$ läßt das Dublett bei 4.94 zu einem Singulett zusammenbrechen, während gleichzeitig das ursprüngliche Quadruplett bei 6.37 jetzt als Dublett erscheint. Schließlich führt Einstrahlen bei $\tau = 6.37$ dazu, daß aus dem Multiplett 5.78 angenähert ein Dublett wird.



5a (NMR in $CDCl_3$; Protonen des Ringes C bei $\tau = 3.0-3.2$)

12) 12a) *J. Herzig*, *Monatsh. Chem.* **15**, 683 (1894). — 12b) *R. M. Horowitz* und *L. Jurd*, *J. Org. Chem.* **26**, 2446 (1961).

Unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebung (Methinprotonen neben einer COR-Gruppierung) und der Kopplungskonstanten ergibt sich für das saure Spaltstück des Alkaliabbaues die Struktur der 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxy-methyl-1,4-benzodioxan-6-carbonsäure (**5a**) oder der isomeren Benzodioxan-7-carbonsäure **5b**¹³). Das Substitutionsmuster des Phenylringes am C-3 des Benzodioxanringes ergibt sich indirekt; unter den Thermolyseprodukten des Silybins (**1a**) wurde Guajacol nachgewiesen, unter den Produkten der Aluminiumchlorid-Spaltung Vanillin-säure³), die nur aus diesem Teil des Moleküls (Ring E bei **1a–d**, entsprechend **2a**) herrühren können und natürlich in den methylierten Derivaten **2c** und **5a** bzw. **5b** als 3,4-Dimethoxyphenyl-Rest auftauchen. Das Massenspektrum stützt die angegebene Struktur **5a** bzw. **5b** sehr klar, wie das Fragmentierungsschema zeigt.

Faßt man alle bisherigen Beobachtungen zusammen, so stehen für Silybin die vier möglichen Formeln **1a–d** zur Wahl. Noch offen geblieben ist somit erstens die Frage der Stellungsisomerie am Benzodioxanring (**1a** und **1b** einerseits im Vergleich zu **1c** und **1d**) und zweitens die Frage der absoluten Konfiguration an eben diesen beiden chiralen Zentren C-2 und C-3 des *trans*-Benzodioxanringes.

Sehr naheliegend muß es scheinen, die Benzylätherbindung in **2a** oder in **2c** zu spalten und UV-absorptiometrisch zu prüfen, ob ein Quercetinderivat mit einer freien phenolischen Gruppe *para*- oder *meta*-ständig zur Anheftstelle des 2-Phenylringes (vgl. **4**) vorliegt. Weder säure- noch basenkatalysiert, auch nicht hydrogenolytisch, vermochten wir einen Monoäther herzustellen, der eben diese Frage der Stellungsisomerie zu klären erlaubt hätte. In der nachfolgenden Mitteilung wird gezeigt, daß erst synthetische Versuche zugunsten der 3-Aryl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-Strukturen **1a** oder **1b** entscheiden.

Das Benzyläther-Strukturmerkmal ist im Zusammenhang mit der absoluten Konfiguration im Benzodioxanteil des Silybins von Interesse. Aufs erste besehen scheint es, ganz in Analogie zu den Arbeiten in der Catechin-Epicatechinreihe¹⁴), vorstellbar, den Benzyläther (beispielsweise **2a**) zu epimerisieren und die Methode des optischen Vergleichs¹⁵) zur Konfigurationsbestimmung heranzuziehen. Epimerisierung entspräche der Überführung des 1,4-Benzodioxan-2,3-*trans*-Derivates in das entsprechende 2,3-*cis*-Derivat. Experimentell zeigt sich jedoch, daß sowohl Säurebehandlung (vgl. Darstellung von **2a** aus **1a**) als auch Alkalieinwirkung (**2a** → **2b**; **2a** → **2c**) die *trans*-Anordnung ($J_{2,3} = J_{ax.-ax.} = 8$ Hz) unverändert läßt: In keinem Falle wurden Anhaltspunkte für Mitanzwesenheit der entsprechenden 2,3-*cis*-Derivate gefunden. Sodann überrascht, daß Alkalieinwirkung bei der Verätherung (**2a** → **2b** und **2a** → **2c**) zur optisch inaktiven *trans*-Verbindung führt. In dieser Hinsicht verhalten sich die beiden chiralen Zentren des *trans*-Benzodioxanringes analog zu den beiden chiralen Zentren im (+)-Dihydroquercetin d. i. (2*R*,3*R*)-2,3-Dihydro-4: Nach I. c.¹⁶) bildet sich mit Basen anstelle des erwarteten Gemisches von *cis*- und *trans*-Dihydroquercetin ein homogenes Racemat. Demnach gelingt es nicht, durch säure- oder basenkatalytische Epimerisierung den

¹³) Die Entscheidung zugunsten der 6-Carbonsäure **5a** ergibt sich erst indirekt aus der Synthese der entsprechenden stellungsisomeren Dehydrosilybin-pentamethyläther (Mitteil. in Vorbereitung; vorläufige Mitteil.: R. Hänsel, J. Schulz und A. Pelter, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 195).

¹⁴) K. Freudenberg in The Chemistry of Flavonoid Compounds (T. A. Geissman, Herausgeber), S. 204, Pergamon Press, New York 1962.

¹⁵) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 130, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

¹⁶) E. F. Knuth, H. L. Hergert und J. D. Ross, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1621 (1955).

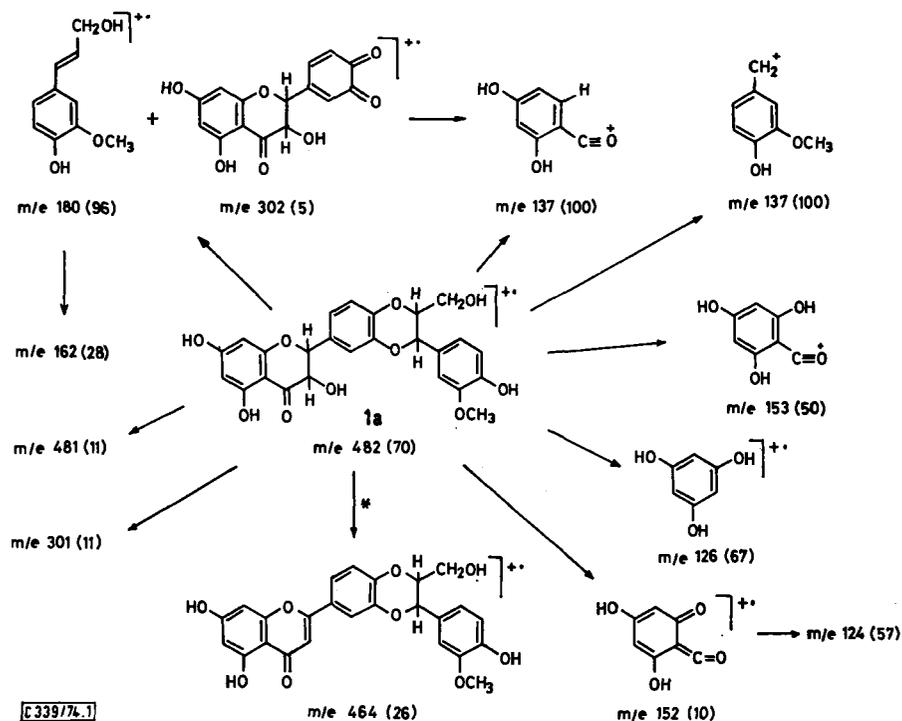


Abb. 1. Fragmentierungsschema von Silybin (1a)

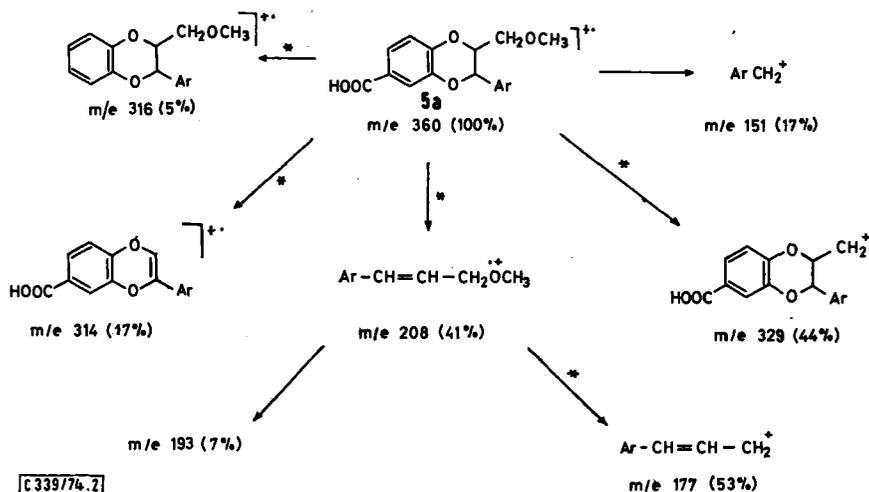
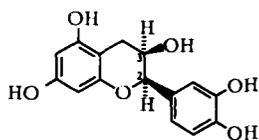


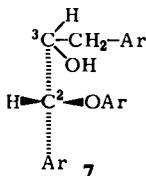
Abb. 2. Fragmentierungsschema des Abbauproduktes 5a (Ar = 3,4-Dimethoxyphenyl)

Beitrag des benzyliischen Chiralitätszentrums zur Gesamtdrehung des Moleküls zu bestimmen. Da auch Messungen des Circular dichroismus bisher zu keinen gesicherten Aussagen über die absolute Konfiguration geführt haben, muß dieses Problem im Benzodioxanteil des Moleküls weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

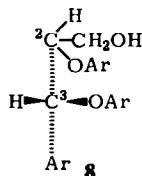
Allerdings sprechen einige Überlegungen dafür, daß der (2*R*,3*R*)-Benzodioxan-Konfiguration größere Wahrscheinlichkeit zukommt als der (2*S*,3*S*)-Konfiguration, weshalb in den Formelbildern **1a** und **2a–d** diese Alternative bevorzugt wurde. Nach einer von *de Mayo*¹⁷⁾ gegebenen Fassung des Prinzips der optischen Superposition liefern ähnliche funktionelle Gruppen in ähnlicher Umgebung ähnliche Beiträge zum optischen Drehvermögen. Vergleicht man die chemische Umgebung des Chiralitätszentrums C-2 im (–)-Epicatechin (**6**) mit derjenigen von C-3 im Benzodioxananteil des Dehydrosilybins (**2a**), so stellt man leicht deren



6. (–)-Epicatechin



7



8

Übereinstimmung fest (vgl. **7** mit **8**). Nun hat *Freudenberg*^{8,14)} gezeigt, daß in der Catechin-Epicatechinreihe die chirale Gruppierung **7** einer Verbindung Linksdrehung verleiht, was darüber hinaus allgemein (auch in der Ephedrin- und Mandelsäurereihe) gilt. Da nun (–)-Dehydrosilybin (**2a**) sich durch starke Linksdrehung auszeichnet ($M_D = -445^\circ$ in Äthanol) erscheint es nicht abwegig, anzunehmen, daß ebenfalls Gruppierung **7** einen negativen Beitrag zur Gesamtdrehung leistet, d. h., daß in **2a** die (3*R*)-Konfiguration vorliegt. Läßt man diese Annahme gelten, dann folgt aus der *trans*-ständigen Anordnung der beiden Wasserstoffatome an den zwei benachbarten Chiralitätszentren C-2 und C-3 (NMR: $J_{2,3} = J_{ax.-ax.} = 8$ Hz), daß auch hinsichtlich des Zentrums C-2 die (2*R*)-Konfiguration vorliegen muß, da ausschließlich positive Diastereomere (in der Nomenklatur nach *Ugi*¹⁸⁾, d. s. (*R,R*)- oder (*S,S*)-Kombinationen) zugleich auch Benzodioxan-2,3-*trans*-Verknüpfung aufweisen können. Nach dieser Überlegung würde **2a** dieselbe (2*R*,3*R*)-Konfiguration aufweisen wie das (–)-Epicatechin (**6**), das in der Catechin-Epicatechinreihe dasjenige Diastereomere mit der stärksten Linksdrehung darstellt, was insofern befriedigt, als auch das jeweils zweite Chiralitätszentrum in **2a** und **6** gleichartige Substituenten trägt, sofern man –OH mit –OAr und –CH₂OH mit –CH₂Ar in ihrer Polarisierbarkeit (im Sinne der Brewsterschen Regel) gleichsetzt. Zwar kann man in dieser Betrachtungsweise sowohl **2a** als auch **6** die nämliche *threo*-Konfiguration zuweisen, doch ist der Rückschluß auf die Absolutkonfiguration von **2a** nicht bindend, einfach deshalb, weil ganz unterschiedliche Konformationen vorliegen (z. B. stehen die beiden H-Atome in der Newman-Projektion bei **6** *synclinal*, bei **2a** *antiperiplanar*).

Frau *Anneliese Leuschke* danken wir für die Isolierung des Silybins, Frau *Steffi Frenzel* und Fräulein *Jutta Schulz* für ihre unentbehrliche Hilfe bei der Durchführung der zahlreichen Experimente und Messungen.

Herrn Dr. *Angermann*, Leiter des Analytischen Kontrolllaboratoriums der Fa. Schering AG, Berlin, sind wir für die Durchführung gaschromatographischer Untersuchungen und für die Ausführung der CH-Bestimmungen mit besonderem Dank verbunden.

¹⁷⁾ *P. de Mayo*, zit. in l. c.¹⁵⁾, S. 132.

¹⁸⁾ *I. Ugi*, *Chimia* **19**, 89 (1965); *Z. Naturforsch.* **20B**, 405 (1965), zit. in l. c.¹⁵⁾, S. 537.

Experimenteller Teil

Massenspektren: Doppelt fokussierendes Massenspektrometer A.E.I. M.S. 9 (70 eV; Heiztemp. 250–300°C; direkte Probezuführung); – UV-Spektren: Zeiss PMQ-II; – IR-Spektren: Unicam SP 200 G; – NMR-Spektren: Varian HA 100-Gerät. – Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert) bestimmt und sind unkorrigiert. Elementaranalysen wurden vom Analytischen Kontrollaboratorium der Fa. Schering AG, zum Teil auch von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt. Für die DC wurden Kieselgel „Woelm“ DC, für die Säulenchromatographie Celite 545, Kieselgel 0.05–0.2 mm „Woelm“ bzw. Polyamid (Versuchsprodukt Divergan der BASF AG) verwendet. Die Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Polarimeter Perkin-Elmer 141, Ablesegenauigkeit (digital) 0.001°, bestimmt.

*Silybin (1a)*¹⁹⁾: 400 g fein gemahlene Früchte der Mariendistel (Handelsware) wurden zunächst im Soxhlet 15 h mit Petroläther entfettet und anschließend mit Essigsäure-äthylester 40 h extrahiert; der Extrakt wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 25 ml Methanol aufgenommen. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. fiel ein gelbbrauner Niederschlag aus, der mehrmals aus Essigester (Lösen durch längeres Kochen unter Rückflußkühlung) unter Zusatz von wenig Aktivkohle umkristallisiert wurde. Farblose mikrokristalline Substanz vom Schmp. 158–160°C. Mehrere Ansätze mit insgesamt 5.8 kg Droge führten zu 17.8 g Silybin (Ausb. 0.3%).

$C_{25}H_{22}O_{10}$ (482.4) Ber. C 62.24 H 4.60 O 33.17

Gef.²⁰⁾ C 61.89 H 4.76 O 33.34

C 61.86 H 4.57 O 33.30

¹²C₂₅H₂₂O₁₀ Mol.-Masse Ber. 482.1213 Gef. 482.1225 ± 14

$[\alpha]_D^{20} = +12.6^\circ$ ($c = 0.25$; Äthanol). Mehrstündiges Kochen mit 2proz. äthanol. Salzsäure (z. B. 6 h, 100°C, Stickstoffstrom) läßt die Drehung unverändert; Erhitzen mit Ba(OH)₂ in Dimethylformamid ergibt den Drehwert $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$. – Circular dichroismus (CD)²¹⁾ in nm ($\Delta\epsilon$): In Dioxan: 330 (+3.20), 259 (–14.3), 255 (+3.1), 225 (+9.8). In Acetonitril: 330 (+3.00), 295 (–12.5), 255 (+2.1), 225 (+9.5). In Äthanol: 330 (+3.42), 295 (–13.7), 254 (+2.6), 225 (+8.6).

IR (KBr): 3435 (OH), 1620 cm^{–1} (C=O, chelat.). – UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 286 (4.35), 322 nm (sh). – ¹H-NMR (DMSO): $\tau = 6.3$ –6.9 (m, 2H, CH₂O), 5.90–6.00 (m, 1H, ArO–CH–CH₂), 5.46 (q, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H, CO–CH–OH), 5.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar–CH–OAr [Ring D]), 4.98 (d, $J = 11$ Hz, 1H, ArO–CH–Ar), 4.26 (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH [Ring B]), 4.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H [Ring A]), 4.13 (d, $J = 2$ Hz, 1H, [Ring A]), 2.8–3.3 (m, 6 arom. H), 1.94 (s, 1H, OH), –0.5 (br., 1H, OH), –1.0 (br., 1H, OH), –1.83 (s, 1H, OH). – MS: $m/e = 482$ (70%, M⁺), 481 (11), 464 (26), 302 (5), 301 (11), 271 (12), 181 (12), 180 (96), 165 (7), 162 (28), 161 (10), 153 (50), 152 (10), 138 (6), 137 (100), 126 (67), 124 (57), 121 (43), 119 (21).

Thinolyse von Silybin (1a): 0.15 g **1a** wurden 20 min auf 320°C trocken erhitzt (Metallbad. Vorlage eisgekühlt), wobei durch die Apparatur ein schneller Stickstoffstrom geleitet wurde; Nach Abkühlen wurde aus dem Auffanggefäß eine geringe Menge eines gelblichen Belages mit 5 ml Methanol herausgespült und variierende Auftragsmengen chromatographiert. DC (Standardbedingungen; Kieselgel; Methanol/Benzol [50 + 50] als Fließmittel; Nachweis

¹⁹⁾ Die Methode ist nur für die Isolierung von Silybin brauchbar; hinsichtlich der Trennung und Isolierung der Begleitflavone sei auf das ausgezeichnete Verfahren von I. Böhler verwiesen: Dissertation, Techn. Univ. Hannover 1969.

²⁰⁾ Sauerstoff direkt bestimmt (Analysen I. Beetz vom 5. 11. 1960).

durch Ansprühen mit FeCl_3 -Lösung und nach Zwischentrocknen Nachsprühen mit Gibbs-Reagens): $R_F \times 100 = 62$ (graugrün), 79 (intensiv blau). Vergleichssubstanzen zur Chromatographie: *Brenzcatechin* = 62 (graugrün), Resorcin = 69 (rotviolett), *Guajacol* = 79 (intensiv blau). Anmerkung: Die Kombination der beiden Sprühreagenzien erlaubt eine eindeutige Differenzierung von Brenzcatechin und Resorcin durch die Färbung, was im Anfangsstadium der Arbeiten von Bedeutung war.

*Perjodatoxidation*²¹⁾ von *Silybin* (**1a**): 0.24 g (0.5 mmol) **1a** wurden in 2 ml Äthylenglycolmonomethyläther bei gelinder Wärme gelöst. Nach Abkühlen wurden unter Rühren im Eisbad 8 ml wäbr. 10proz. Natriummetaperjodatlösung (3.7 mmol) zugegeben und 1 h unter Eiskühlung weiter gerührt. Nach Abstoppen durch Zusatz von 15 ml 30proz. Bleinitratlösung wurde filtriert, das Filtrat unter einem Stickstoffstrom in eine eisgekühlte Vorlage destilliert und auf 25 ml aufgefüllt. In dieser Lösung wurde *Methanol* gaschromatographisch nachgewiesen²¹⁾: Gerät F. & M. (Modell 810), Trennsäule (2 m, 4 mm \varnothing ; 10proz. Carbowax 1500 auf Chromosorb G-HP AW DHCS 80–100 mesh), Einspritzvolumen 5 μl ; Trägergas N_2 (2 at), Einspritzblock 150°C, Detektortemp. 300°C.

Saurer Abbau von Silybin (**1a**) mit AlCl_3 : 0.5 g **1a** wurden in 200 ml wasserfreiem Benzol und 5 g wasserfreiem Aluminiumchlorid 2 h unter kräftigem Rühren und Rückflußkühlung erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzte man mit 100 ml 1proz. wäbriger Salzsäure, verwarf den Niederschlag und schüttelte das Filtrat zunächst mit Benzol, anschließend mit Essigsäure-äthylester erschöpfend aus. Einengen der Essigesterphase auf ein kleines Volumen lieferte leicht bräunlich verfärbte Kristalle vom Schmp. 156–158°C, die nicht näher untersucht wurden (sie zeigen weder Eigenfluoreszenz noch Fluoreszenzlöschung bei der DC-Prüfung [DC-Bedingungen siehe unten]). Nach mehrtägigem Stehenlassen wurden sodann 14 mg glänzende farblose Nadeln von *Hydroxymethyl(2,4,6-trihydroxyphenyl)keton* (**3a**) vom Schmp. 220–221°C (Lit.²²⁾: 224°C) erhalten, die im DC sich ähnlich wie Phloroglucin anfärbten. In den Mutterlaugen wurden zusätzlich *Brenzcatechin* und *Phloroglucin* nachgewiesen.

DC (Standardbedingungen; Kieselgel HF; Dibutyläther/Eisessig [90 + 10] als Fließmittel; Gibbs und NH_3 zum Nachweis; Phloroglucin und Brenzcatechin als Vergleichssubstanzen): $R_F \times 100$: Brenzcatechin = 54; Phloroglucin = 23; **3a** = 18.

IR (KBr): 3370, 3280 (OH), 1642 (C=O, chelat.), 832 cm^{-1} (Phenyl, 1,2,3,5-substit.). — $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\tau = 5.3$ (s, 2H, COCH_2OH), 4.06 (s, 2H, arom. H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\tau = -2.05$ (s, 2H, OH), -0.33 (s, 1H, OH). — MS: $m/e = 184$ (19%, M^+), 166 (4), 154 (9), 153 (100).

$^{12}\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$ Mol.-Masse Ber. 184.0372 Gef. 184.0372 \pm 5

Silybin-pentaacetat: 0.3 g Silybin (**1a**), 5 ml Acetanhydrid und 3 ml Pyridin ließ man 24 h bei Raumtemp. stehen, goß sodann auf Eis und kristallisierte aus Methanol: 0.28 g (65%) farblose bis blaßgelbe Nadelchen vom Schmp. 112–114°C.

IR (KBr): 1735–1765 (br., Acetyl-C=O), 1690 cm^{-1} (C=O). — MS: $m/e = 692$ (1.1%, M^+), 650 (7.1), 632 (16), 608 (18), 592 (15), 591 (24), 590 (64), 566 (11), 550 (19), 549 (33), 548 (92), 507 (16), 506 (44), 488 (23), 448 (12), 447 (17), 446 (37), 429 (30), 428 (99), 387 (29), 386 (98), 385 (98), 344 (10), 343 (29), 339 (18), 327 (23), 326 (98), 325 (35), 298 (10), 286 (28), 284 (21), 283 (97), 236 (11), 225 (21), 222 (98), 208 (36), 203 (32), 202 (26), 196 (21), 195 (11), 194 (32), 181 (15), 180 (63), 179 (100), 178 (10), 177 (28), 166 (62), 165 (12), 164 (15), 163 (36),

²¹⁾ E. Adler und R. Magnusson, Acta Chem. Scand. **13**, 305 (1959); H. Möhrle und W. Haug, Arch. Pharm. (Weinheim) **301**, 66 (1968).

²²⁾ J. J. Chavan und R. Robinson, J. Chem. Soc. **1933**, 368.

162 (88), 161 (44), 159 (24), 153 (30), 152 (88), 151 (32), 147 (46), 139 (39), 138 (23), 137 (38), 131 (70), 126 (13), 124 (38), 123 (20), 119 (46), 103 (32).

$C_{35}H_{32}O_{15}$ (692.4) Ber. $COCH_3$ 31.0

Gef. $COCH_3$ 32.1

$^{12}C_{35}H_{32}O_{15}$ Mol.-Masse Ber. 692.1741 Gef. 692.1748 \pm 21

2,3-Dehydrosilybin (2a) durch Dehydrierung von 1a nach l. c.⁵⁾ (modifiziert): Zu 1.0 g **1a** und 6.0 g frisch geglühtem Kaliumacetat in 60 ml Eisessig tropfte man innerhalb 1 h 1.0 g Jod in 60 ml Eisessig und hielt sodann unter Rückflußkühlung 3 h am Sieden. Nach Abkühlen auf Raumtemp. verdünnte man mit 500 ml Wasser und setzte festes Natriumsulfit bis zur Entfärbung zu. Der abfiltrierte Niederschlag wurde (da durch partielle Acetate verunreinigt) noch feucht in 100 ml Äthanol. Salzsäure (16 ml 38proz. Salzsäure + 86 ml Äthanol) gelöst und 40 min unter Rückfluß gekocht. Zur abgekühlten Lösung gab man 250 ml Eiswasser, sammelte den Niederschlag und wusch ihn säurefrei. Aus Äthanol 0.46 g (46%) hellgelbe Nadeln, Schmp. 267–271°C (unter Braunfärbung). — $[\alpha]_D^{20}$: -92.2° ($c = 0.2$; Äthanol).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 256 (4.38), 368 nm (4.24). — IR (KBr): 1650 und 1660 cm^{-1} (Pyron-C=O). — 1H -NMR ($[D_5]$ Pyridin): $\tau = 6.34$ (s, 3H, OCH_3), 5.9–6.3 (m, 2H, CH_2OH), 5.64 (d [br.], 1H, $ArO-CH-CH_2$), 4.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $ArO-CH-Ar$); arom. H bei $\tau = 3.37$ (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 2.6–3.0 (m, 4H), 1.88 (q, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H). — MS: $m/e = 481$ (19%), 480 (60, M^+), 463 (7), 462 (18), 421 (13), 343 (17), 315 (6), 314 (6), 313 (19), 303 (8), 302 (50), 301 (8), 291 (6), 290 (4), 277 (6), 263 (7), 261 (7), 249 (7), 235 (8), 234 (5), 233 (7), 221 (9), 220 (4), 219 (8), 217 (6), 208 (6), 207 (10), 205 (9), 203 (8), 195 (7), 194 (7), 193 (14), 192 (7), 191 (16), 189 (7), 181 (12), 180 (70), 179 (17), 178 (8), 177 (13), 175 (8), 171 (7), 169 (8), 167 (12), 166 (7), 165 (22), 164 (9), 163 (22), 162 (30), 161 (12), 159 (9), 157 (9), 155 (10), 154 (6), 153 (16), 152 (13), 151 (28), 150 (14), 149 (22), 147 (16), 145 (10), 141 (11), 140 (7), 139 (24), 138 (15), 137 (100), 135 (23), 133 (21), 131 (18), 127 (16), 126 (13), 125 (50), 124 (50), 123 (50), 121 (22), 119 (28), 113 (20), 112 (16), 111 (80), 110 (26), 109 (75).

$^{12}C_{25}H_{20}O_{10}$ Mol.-Masse Ber. 480.1056 Gef. 480.1059 \pm 12

2,3-Dehydrosilybin-pentaacetat (2d): 90 mg 2,3-Dehydrosilybin (**2a**) in 3 ml Pyridin wurden mit 5 ml Acetanhydrid versetzt, 24 h bei Raumtemp. belassen und auf Eis gegossen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol 70 mg farblose Nadelchen vom Schmp. 198 bis 200°C. $[\alpha]_D^{20}$: -16.9° ($c = 0.21$; Chloroform).

IR (KBr): 1770, 1750 (br., Acetyl-C=O), 1630, 1650 cm^{-1} (Pyron-C=O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 7.95$ (s, 3H, $ROCOCH_3$), 7.68 (s, 9H, $3 \times ArOCOCH_3$), 7.59 (s, 3H, $ArOCOCH_3$), 6.15 (s, 3H, $ArOCH_3$), 5.85–6.2 und 5.5–5.8 (m, 2H, CH_2OAc), 5.5–5.8 (m, 1H, $ArOCH-CH_2$), 5.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $ArOCHAr$), 2.4–3.2 (m, 8 arom. H).

$C_{35}H_{30}O_{15}$ (690.6) Ber. C 60.87 H 4.38 Gef. C 60.75 H 4.79

Dehydrosilybin-tetramethyläther (2b): 1.5 g Dehydrosilybin (**2a**), 2 ml Dimethylsulfat, 15 g Kaliumcarbonat und 150 ml Aceton wurden unter Rühren (Magnetrührer) und Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Nach 30 min wurde von den Salzen filtriert, das Filtrat auf ca. 50 ml eingeeengt, mit 200 ml Wasser vermennt und mit Essigester ausgeschüttelt. Der über Na_2SO_4 getrocknete Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (100 g Kieselgel, Säulendurchmesser 2 cm) mit Essigester fraktioniert chromatographiert, wobei einmal Fraktionen zusammengefaßt wurden mit $R_F \times 100 = 31$ (= Fraktion I) und mit $R_F \times 100 = 15$ (= Fraktion II) (DC: Standardbedingungen; Kieselgel; Benzol/

Aceton [7 + 3]). Fraktion I ergab beim Einengen 70 mg Rückstand, der aus Äthanol zu farblosen Nadeln vom Schmp. 210–212°C kristallisierte und in jeder Hinsicht (DC, Misch.-Schmp., IR) mit Dehydrosilybin-pentamethyläther (**2c**) (siehe weiter unten) identisch war. Fraktion II ergab beim Eindampfen 1.0 g Rückstand, der aus Äthanol umkristallisiert wurde: 810 mg (50%) **2b**, farblose Nadeln vom Schmp. 211–213°C. $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ ($c = 0.4$; Chloroform).

IR (KBr): 3440 (OH), 1640, 1630, 1605 cm^{-1} (Pyron-C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.12$ (s, 3H, ArOCH_3), 6.08 (s, 3H, ArOCH_3), 6.07 (s, 3H, ArOCH_3), 6.06 (s, 3H, ArOCH_3), 6.04 (s, 3H, ArOCH_3), 6.1–6.3 und 6.3–6.5 (m, 2H, CH_2O), 5.8–ca. 6.1 (m, $J = 8$ Hz, 1H, ArO-CH-CH_2), 4.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArCH-OAr), arom. H bei $\tau = 3.70$ (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 2.85–3.3 (m, 4H), 2.31 (q, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 \approx 8$ Hz, 1H), 2.26 (s, 1H). — MS: $m/e = 536$ (60%), 535 (18), 343 (18), 342 (70), 315 (41), 314 (100), 296 (11), 287 (13), 286 (64), 194 (50), 181 (12), 165 (17), 163 (19), 151 (98), 138 (50).

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

Gef. C 64.42 H 5.73

$^{12}\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ Mol.-Masse Ber. 536.1682 Gef. 536.1682

2,3-Dehydrosilybin-tetramethyläther-acetat (**2e**): 0.1 g Dehydrosilybin-tetramethyläther (**2b**) wurde in üblicher Weise (Pyridin, Acetanhydrid, Raumtemp.) acetyliert, das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen, gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. 80 mg (74%) farblose Nadeln, Schmp. 220–222°C. $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ ($c = 0.4$; Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.98$ (s, 3H, OCOCH_3), 6.22 (s, 3H, ArOCH_3), 6.19 (s, 9H, $3 \times \text{ArOCH}_3$), 6.14 (s, 3H, ArOCH_3), 5.6–5.8 und 5.95–6.2 (m, 2H, CH_2OAc), 5.6 bis 5.8 (m, 1H, ArO-CH-CH_2), 5.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, ArO-CH-Ar), arom. H bei $\tau = 3.64$ (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 2.9–3.2 (m, 4H), 2.34 (q, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 1H). — MS: $m/e = 579$ (11%), 578 (31), 577 (10), 343 (9), 342 (34), 315 (21), 314 (100), 287 (6), 286 (32), 236 (19), 194 (9), 193 (13), 181 (5), 177 (20), 165 (11), 163 (6), 161 (6), 151 (10), 146 (10).

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ (578.6) Ber. C 64.35 H 5.23

Gef. C 64.04, 63.77 H 5.60, 5.23

$^{12}\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ Mol.-Masse Ber. 578.1788 Gef. 578.1788

2,3-Dehydrosilybin-pentamethyläther (**2c**) nach l. c.¹⁰): Zu einer Lösung von 0.8 g Dehydrosilybin (**2a**) in Dimethylsulfoxid tropfte man 24 ml Dimethylformamid und versetzte langsam unter ständigem Rühren sowie Eiskühlung nacheinander mit 8.0 g Bariumoxid, 4.0 g Bariumhydroxid (Octahydrat) und 12 ml Dimethylsulfat. Das Gemisch wurde bei Raumtemp. 24 h gerührt; nach Zusatz von 10 ml 33proz. Ammoniaklösung wurde nochmals 2 h kräftig durchgerührt. Sodann extrahierte man erschöpfend mit Chloroform, wusch die organische Phase neutral und engte nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. ein. Den öligen Rückstand (3.1 g) verrieb man in Celite und beschickte eine Chromatographiesäule (\varnothing 3.7 cm; 150 g Kieselgel „Woelm“, Akt. I), die mit insgesamt 4.5 Liter Benzol/Methanol/Essigsäure-äthylester (95 + 1.5 + 14) entwickelt und eluiert wurde. Man sammelte 450 Fraktionen à 10 ml. Die Fraktionen 250–380, die gemäß DC (Standardbedingungen; Kieselgel; Benzol + Aceton [7 + 3]) als Fließmittel; Nachweis durch intensiv blaue Eigenfluoreszenz; $R_F \times 100 = 31$) den gesuchten Pentamethyläther enthielten, wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand (0.45 g, Schmp. 191–195°C) aus Methanol/Chloroform und aus Äthanol mehrfach umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 191–195°C, $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ ($c = 0.2$; Chloroform).

IR (KBr): 1635, 1625, 1602 cm^{-1} (Pyron-C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.63$ (s, 3H, CH_2OCH_3), 6.13 (s, 3H, ArOCH_3), 6.10 (s, 3H, ArOCH_3), 6.08 (s, 6H, $2 \times \text{ArOCH}_3$), 6.05 (s, 3H, ArOCH_3), 6.2–6.45 (q) und 6.5–6.7 (m, 2H, CH_2OCH_3), 5.7–5.9 (m, 1H, $\text{ArO}-\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{ArCH}-\text{OAr}$, arom. H bei $\tau = 3.67$ (d, $J = 2$ Hz, 1H [Ring A]), 3.52 (d, $J = 2$ Hz, 1H [Ring A]), 2.8–3.3 (m, 4H), 2.23 (s, 1H), 2.72 (q, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H). — MS: $m/e = 555$ (58%), 505 (5), 399 (4), 355 (5), 343 (17), 342 (56), 315 (19), 314 (100), 296 (5), 287 (5), 286 (27), 209 (4), 208 (20), 207 (5), 194 (5), 181 (5), 178 (5), 177 (40), 165 (5), 164 (2), 163 (4), 162 (3), 161 (5), 151 (9), 148 (4), 147 (6), 146 (4).
 $^{12}\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ Mol.-Masse Ber. 550.1840 Gef. 550.1820

Alkaliabbau von 2,3-Dehydrosilybin-pentamethyläther (2c): In Anlehnung an l. c.^{12b)} wurden 400 mg **2c** in 80 ml Äthanol. KOH (Äthanol wasserfrei, 20proz. KOH) 4 h im Stickstoffstrom zum Sieden erhitzt. Die Substanz löste sich zögernd, wurde nach und nach gelb und trüb. Nach dem Abkühlen wurde mit 20proz. Schwefelsäure angesäuert und nach Verdünnen mit Wasser mehrfach mit Äther und einmal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft, zuletzt i. Vak. Der Rückstand (380 mg) wurde in Chloroform gelöst, an Celite imprägniert und auf eine mit Polyamidpulver (Versuchsprodukt Divergan der BASF AG) beschickte Säule (1.2 cm \varnothing , 12 g Polyamid) gebracht. Eluiert wurde zunächst mit 250 ml Cyclohexan/Essigsäure-äthylester (3 + 7), dann mit 750 ml Cyclohexan/Äthanol (9 + 1). Nach Abziehen der Lösungsmittel i. Vak. verblieben in der stärker lipophilen Fraktion 118 mg Substanz, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan und aus Äthanol bei 101–103°C schmolzen (= Abbauprodukt A). Die stärker polare Fraktion ergab analog aufgearbeitet nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Cyclohexan (in Äthanol lösen, Cyclohexan zusetzen) 232 mg Abbauprodukt B vom Schmp. 166–168°C (farblose Nadeln).

Abbauprodukt A = (2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)(methoxymethyl)keton (3b)²³⁾: Schmp. der authent. Vergleichsprobe 101–103°C (Lit.²³⁾ 98°C). Im Misch.-Schmp. keine Depression. IR-Überlagerungsspektren deckungsgleich.

Abbauprodukt B = 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxymethyl-1,4-benzodioxan-6-carbonsäure (5a)¹³⁾: Die Probe vom Schmp. 166.5°C enthielt $\frac{1}{2}$ mol Cyclohexan im Kristallverband gemäß Verbrennungsanalyse und NMR-Daten ($\tau = 8.56$, integriert für 6 Protonen). DC (Standardbedingungen; Kieselgelfertigplatten „Merck“; Fließmittel Toluol/Dioxan/Eisessig (90 + 25 + 4); Nachweis durch Besprühen mit Bromkresolgrün); $R_F \times 100 = 39$ (Cochromatographie: Benzylvanillinsäure $R_F \times 100 = 41$).

IR (KBr): 2920 (CO_2H), 1688 cm^{-1} (ArCO_2H , dimer). — MS: $m/e = 361$ (25%), 360 (100), 330 (9), 329 (44), 316 (5), 314 (17), 287 (8), 209 (7), 208 (41), 193 (7), 177 (53), 176 (16), 175 (13), 165 (13), 164 (8), 161 (7), 151 (17).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_{12}$ (402.5) Ber. C 65.66 H 6.51 Gef. C 65.49 H 6.80

Nachweis von Protocatechusäure bei Einwirkung von Bortribromid auf 5a: 10 mg **5a** wurden nach l. c.⁷⁾ in einer Lösung von 0.5 g Bortribromid in 2 ml Methylenchlorid aufgeschlämmt und nach 24 h (20°C) hydrolysiert und chromatographiert. DC (Standardbedingungen; Fließmittel Toluol/Chloroform/Aceton [40 + 25 + 35]; Nachweis durch Besprühen mit Gibbs' Reagens): $R_F \times 100 = 12$. Zum Vergleich (Cochromatographie): authent. Protocatechusäure 12, unbehandeltes Abbauprodukt B 35, Dibenzylprotocatechusäure 50, Brenzcatechin 75.

Äther-Spaltung von 2,3-Dehydrosilybin (2a) mit Bortribromid⁷⁾: 0.22 g (0.5 mmol) **2a** wurden in 7 ml trockenem Methylenchlorid aufgeschlämmt und bei –20°C mit 1.0 g

²³⁾ R. Kuhn und J. Löw, Ber. Deut. Chem. Ges. 77, 203 (1944).

(4 mmol) Bortribromid in 4 ml Methylenchlorid gemischt, sodann 24 h bei Raumtemp. belassen (CaCl₂-Röhrchen). Nach Zusatz von 5 ml Wasser wurden die Phasen getrennt, die wäbr. Phase erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen neutral gewaschen und das Lösungsmittel verjagt. Aus insgesamt drei Ansätzen resultierten 0.43 g eines braungelben Rückstandes, der DC-geprüft uneinheitlich war (Standardbedingungen; Kieselgel; Chloroform/Essigester/Eisessig [50 + 25 + 2] als Fließmittel; authent. Quercetin und **2a** zur Cochromatographie): Substanz am Start, nicht umgesetztes **2a**, Quercetin, Schwanzbildung. Zur Isolierung des Quercetins wurde der Rückstand (0.43 g) in wenig Methanol gelöst, mit Celite verrieben, getrocknet und auf eine kleine Säule (2.4 cm Ø), die mit 15 g Polyamidpulver beschickt war, aufgerieselt. Entwickelt wurde mit Methanol/Wasser (60 + 40; v/v). Nach 200 ml eines gelblichen Vorlaufes und 200 ml farbloser Zwischenphase eluierte man mit etwa 700 ml eine kräftig gelb gefärbte Zone, die *Quercetin* enthielt (DC, Cochromatographie): Nach dem Einengen i. Vak. 0.16 g eines gelben Rückstandes, der in üblicher Weise acetyliert wurde (5 ml Acetanhydrid, 5 ml Pyridin, 30 h bei Raumtemp.): aus Essigester farblose, seidige Nadeln vom Schmp. 193–196°C. Authent. Quercetin-pentaacetat Schmp. 193–196°C (Lit.²⁴⁾: 193–194°C). Die IR-Überlagerungsspektren (KBr) von acetyliertem Abbauprodukt und authent. Quercetin-pentaacetat waren deckungsgleich.

²⁴⁾ K. Freudenberg, Liebigs Ann. Chem. **433**, 230 (1923).