

Struktur des Silybins, III¹⁾

Synthese einer 2,3-unsymmetrisch disubstituierten 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbonsäure

Rudolf Hänsel*, Tsann-Long Su und Jutta Schulz

Institut für Pharmakognosie und Phytochemie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Str. 2–4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 19. Januar 1977

trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2-(methoxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-carbonsäure (**1a**) wurde auf eindeutigem Wege synthetisiert und erwies sich als identisch mit dem Alkaliabbau-
produkt des Dehydrosilybin-pentamethylethers²⁾.

Structure of Silybin, III¹⁾

Synthesis of a 2,3-Unsymmetrically Disubstituted 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylic Acid

trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2-(methoxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-carboxylic acid (**1a**) was synthesized by an unambiguous way, and has been proved to be identical with a degradation product previously obtained²⁾ from dehydrosilybin of natural origin after permethylation and alkali treatment.

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Silybins wurde nach Alkali-
spaltung ein Abbauprodukt erhalten, von dem nicht entschieden werden konnte, ob es
sich um **1a** oder um das isomere **1b** handelt¹⁾. Allerdings konnte indirekt erschlossen wer-
den, daß **1a** vorliegen müsse²⁾, was nunmehr zu beweisen war. Die Synthese eines derartig
unsymmetrisch substituierten 2,3-Dihydrobenzodioxin-Derivates setzt voraus, daß es
gelingt, im Ausgangsprodukt **2h** selektiv in möglichst guten Ausbeuten nur eine der beiden
phenolischen Gruppen zu substituieren, und zwar so, daß deren Position bekannt ist. Der
Aldehyd **2h** wurde gegenüber dem entsprechenden Homobrenzcatechin in der Hoffnung
bevorzugt, es könne der stärkere M-Effekt zu präparativ ausnutzbaren Aciditätsunter-
schieden der *para*- und *meta*-ständigen OH-Gruppen führen. Die direkte Benzylierung nach
*Seshadri et al.*³⁾ liefert wenig befriedigende, nur verlustreich zu trennende Gemische der
beiden isomeren Monobenzylether neben dem Dibenzylether. *Jurd*⁴⁾ hatte gezeigt, daß
in der Flavonoidreihe über die Acetate selektive *O*-Alkylierungen möglich sind, wobei die
stärker aciden phenolischen Gruppen substituiert werden, die schwächeren unangegriffen
bleiben. Die Methode läßt sich, wie wir fanden, durchaus auf Protocatechualdehyd (**2h**)

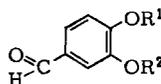
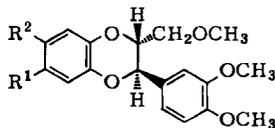
¹⁾ II. Mitteil.: R. Hänsel, J. Schulz und A. Pelter, Chem. Ber. 108, 1482 (1975).

²⁾ A. Pelter und R. Hänsel, Chem. Ber. 108, 790 (1975).

³⁾ N. Narasimhachari, S. Narayanaswami und T. R. Seshadri, Proc. Ind. Acad. Sci., Sect. A 37, 104 (1953).

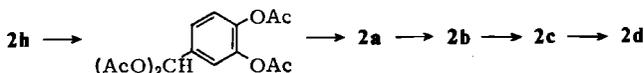
⁴⁾ L. Jurd, J. Org. Chem. 27, 1294 (1962).

übertragen, und sie ist auch dann anwendbar, wenn das Acetal eingesetzt wird. Wir erhielten in guten Ausbeuten (44%) das Monobenzyl-monoacetylderivat **2a**, das nach Verseifen einen mit Gibbs-Reagens⁵⁾ positiv reagierenden Monobenzylprotocatechualdehyd (**2b**) liefert. Nunmehr kann die eigentliche Schutzgruppe Methoxymethyl eingeführt und die intermediäre Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt werden (**2b** → **2c** → **2d**).



	R ¹	R ²
1a	CO ₂ H	H
b	H	CO ₂ H

	R ¹	R ²
2a	C ₆ H ₅ CH ₂	Ac
b	C ₆ H ₅ CH ₂	H
c	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ OCH ₃
d	H	CH ₂ OCH ₃
e	CH ₂ OCH ₃	H
f	H	CH ₃
g	CH ₃	H
h	H	H



Die entscheidende Frage im Zusammenhang mit einer strukturbeweisenden Synthese ist die, ob tatsächlich **2d** und nicht **2e** vorliegt. Diese beiden stellungsisomeren Verbindungen entsprechen dem Vanillin (**2f**) bzw. Isovanillin (**2g**), die sich eindeutig durch die UV-Spektren der Phenolat-Ionen und durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der Indophenolfarbstoffbildung (= Gibbs-Reaktion⁵⁾) unterscheiden. Ionisierung einer phenolischen Gruppe *para*-ständig zum Carbonyl bewirkt eine deutlich stärkere Rotverschiebung der E.T.-Bande (Nomenklatur nach Scott⁶⁾) im Vergleich zur Situation mit *meta*-ständigem Phenolat-Ion: im Mittel⁶⁾ *para*-Δ = 53 nm, *meta*-Δ = 13 nm. Mit 2,6-Dichlorchinonchlorimin⁵⁾ reagieren Phenole unter Bildung farbiger *N*-Arylchinonamine, sofern deren *para*-Stellung unsubstituiert ist. Bei der Auswertung der Reaktion ist allerdings zu beachten, daß nach Beshgetoor und Mitarbb.⁷⁾ eine Substitution in eben dieser Stellung nicht unbedingt zum Ausbleiben der Farbreaktion führen muß, daß vielmehr in einigen Fällen nur eine herabgesetzte Empfindlichkeit die Folge sein kann. Aus der Tabelle geht hervor, daß sich gegenüber diesen beiden Kriterien die Verbindung **2d** wie Vanillin (**2f**) verhält, das Zwischenprodukt **2b** vergleichbar dem Isovanillin (**2g**). Da zudem diese Zuordnung mit einer Monobenzylisierung des Diacetylprotocatechualdehyds in der stärker sauren 4-OH-Position konform geht – ganz in Übereinstimmung mit den vergleichbaren

⁵⁾ M. D. Gibbs, J. Biol. Chem. **72**, 649 (1927); J. Phys. Chem. **31**, 1053 (1927).

⁶⁾ A. L. Scott, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford/London/New York 1964.

⁷⁾ A. W. Beshgetoor, L. M. Greene und V. A. Stenger, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **16**, 694 (1944); zitiert in Z. J. Vejdělek und B. Kakáč, Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen, Bd. I, S. 255, VEB. Gustav Fischer Verlag, Jena 1969.

Verhältnissen in der Flavonoidreihe⁴⁾ —, kann an der Konstitution der entscheidenden Ausgangsverbindung **2d** nicht gezweifelt werden.

Tab.: Vergleich der Ausgangsprodukte **2d** und **2b** mit Vanillin (**2f**) und Isovanillin (**2g**).
2d entspricht dem Vanillin

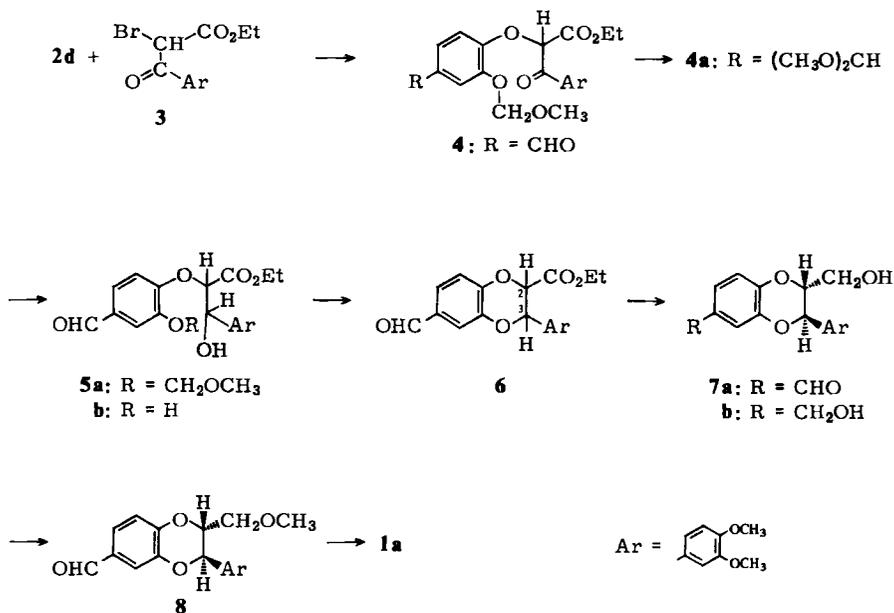
	UV: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \cdot 10^3$)		$\Delta E. T.$ [nm]	Gibbs- Reaktion
	Methanol	Methanol + NaOCH ₃		
Vanillin (2f)	231 (12) 278 (9) 308 (9)	250 (8) 348 (17)	70	—
Isovanillin (2g)	231 (12) 274 (8) 312 (6)	250 (15) 286 (6) 356 (4)	12	+
2d	228 (16) 276 (11)	247 (10) 343 (24)	67	—
2b	231 (14) 278 (10) 313 (10)	251 (17) 279 (10)	1	+

Nunmehr wurde **2d** als Alkalisalz mit **3** zu **4** umgesetzt, abweichend von unserer früheren Verfahrensweise¹⁾ jedoch nicht in Dimethylformamid, sondern in Anlehnung an *Rall* und Mitarbb.⁸⁾ in Acetonitril in Gegenwart von Dibenzo-18-krone-6, wodurch sich die Ausbeute — infolge der verbesserten Löslichkeit des Natriumphenolats in wasserfreien organischen Lösungsmitteln — erheblich erhöht. Vor der sich anschließenden Reduktion der Ketogruppe zu **5a** wurde die Aldehydfunktion durch Acetalisierung geschützt. Die Bildung des sekundären Alkohols bedeutet zugleich die Einführung eines zweiten Asymmetrie-zentrums und damit auch die mögliche Bildung eines Gemisches von *erythro*- und *threo*-Derivat. Daß es sich um ein Gemisch handeln könne, dafür spricht lediglich die schlechte Kristallisierbarkeit; analytisch (DC, NMR) erweist sich das ölige Reaktionsprodukt als einheitlich. Nach längerem Stehenlassen beginnen sich zwar kristalline Anteile abzuscheiden, bei denen es sich aber nicht, wie ursprünglich erwartet, um eines der beiden Diastereomeren *erythro*- oder *threo*-**5a** handelt, sondern um eines der korrespondierenden Desmethoxymethyl-Derivate (*erythro*- oder *threo*-**5b**). Für eine stereochemische Zuordnung sahen wir keine Möglichkeit.

Die säurekatalysierte Cyclisierung zum 2,3-Dihydrobenzodioxinderivat (**5a** → **6**) verläuft glatt (90%) zum Gemisch von 25% *cis*-**6** (NMR: $J_{2,3} = 3$ Hz) und 75% *trans*-**6** ($J_{2,3} = 6$ Hz), aus dem reines *trans*-**6** durch Kristallisieren erhalten wird. Die Reduktion der Ethoxycarbonyl-Seitengruppe mittels Lithiumborhydrid zu **7a** verläuft trotz Schützen der Carbonylgruppe (Bildung des Dimethylacetals) insofern nicht verlustlos, als in einer Nebenreaktion wechselnde Anteile des entsprechenden Benzylalkohols **7b** entstehen. Die beiden Reduktionsprodukte lassen sich säulenchromatographisch trennen. Da sich jedoch **7b** ohne nennenswerte Verluste mittels Mangandioxid zu **7a** rückoxidieren läßt, kann bei routinemäßigem Arbeiten auf die Trennung verzichtet werden, vielmehr kann das Gemisch mit Mangandioxid behandelt und unmittelbar einheitliches **7a** erhalten

⁸⁾ G. J. H. Rall, M. E. Oberholzer, D. Ferreira und D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1033.

werden. Methylierung zu **8** und Oxidation der Aldehydgruppe mittels Jones-Reagens⁹⁾ zur Carbonsäure ergibt *racem.*-**1a**, das nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, DC und Spektren mit dem aus natürlichem Silybin erhaltenen Abbauprodukt²⁾ identisch ist.



Experimenteller Teil

Massenspektren: CH 7 Varian MAT, Bremen (70 eV, Heiztemp. unterschiedlich). – ¹H-NMR-Spektren: Varian S-60 und Varian HA-100, TMS als innerer Standard. – IR-Spektren: Unicam SP 200 G. – UV-Spektren: Zeiss PMQ II. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop (Hersteller Fa. Reichert). – Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 „Merck“, Standardbedingungen^{9a)}. Die Gibbs-Reaktion wurde auf der DC-Platte ausgeführt durch Besprühen mit einer 1proz. methanolischen Lösung von 2,6-Dichlorchinonchlorimin und anschließendem Bedampfen mit Ammoniak. – Säulenchromatographie: Kieselgel 0.05–0.2 mm der Fa. Woelm.

3-Acetoxy-4-(benzyloxy)benzaldehyd (**2a**): 81 g (0.25 mol) 3,4-Diacetoxybenzyliden-diacetat¹⁰⁾ werden in 1500 ml Ethylmethylketon mit 150 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, 13 g Kaliumiodid und 46.5 g (0.37 mol) Benzylchlorid 48 h unter Rühren gekocht⁴⁾. Nach Abkühlen auf Raumtemp. und Zugabe von 1000 ml Wasser wird mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingedunstet und der ölige Rückstand über eine Kieselgelsäule (ca. 2 kg Kieselgel, Säulendurchmesser 8 cm) mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1) chromatographiert. Nach DC-Prüfung (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) werden alle **2a** ($R_F = 0.15$) enthaltenden Fraktionen zusammengefaßt, das Lösungsmittel

⁹⁾ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. 1946, 39.

^{9a)} Siehe hierzu E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., S. 85, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg 1967.

¹⁰⁾ E. Knoevenagel, Liebigs Ann. Chem. 402, 111, und zwar S. 126 (1914).

i. Vak. vertrieben und der Rückstand aus Ether kristallisiert. Ausb. 30 g (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 95–96°C.

MS: $m/e = 270$ (M^+ , 2%), 228 (26), 138 (1), 137 (1), 92 (14), 91 (100). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.35$ (1 H, s, CHO), 2.25 (1 H, q, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$ Hz, 6-H), 2.37 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 2-H), 2.60 (5 arom. H), 2.87 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 5-H), 4.80 (2 H, s, CH_2), 7.72 (3 H, s, COCH_3). — IR (KBr): 1750 (Acetyl-C=O), 1668 cm^{-1} (Aldehyd-C=O).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (270.1) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 70.91 H 5.25

4-Benzoyloxy-3-hydroxybenzaldehyd (**2b**): 29.5 g **2a** werden in 200 ml Methanol mit 10 g Kaliumhydroxid 20 min unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingeengt, mit 300 ml Wasser verdünnt, mit 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Der Eindampfrückstand des über Natriumsulfat getrockneten Extraktes kristallisiert aus Ether. Ausb. 23 g (93%) farblose Nadeln vom Schmp. 120–121°C (Lit.³⁾ 121–122°C).

MS: $m/e = 228$ (M^+ , 11%), 92 (37), 91 (100), 65 (18). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.20$ (1 H, s, CHO), 2.32–3.02 (8 arom. H), 4.02 (1 H, OH), 4.82 (2 H, s, CH_2). — IR (KBr): 3200 (OH), 1660 cm^{-1} (C=O). — UV: s. Tab.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (228.1) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.26 H 5.55

4-Benzoyloxy-3-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**2c**): 39.8 g (175 mmol) **2b** werden mit 20 g Kaliumhydroxid (pulverisiert) und 2 g Dibenzo-18-krone-6⁹⁾ in 150 ml Acetonitril 2 h bei Raumtemp. gerührt. 17 ml Chlordinimethylether werden langsam zugetropft und nach 3 h Rühren 300 ml Wasser zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt, der Extrakt mit 5proz. Kaliumhydroxidlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das verbleibende Öl kristallisiert aus Ether. Ausb. 34.0 g (71%) farblose Prismen vom Schmp. 59–60°C.

MS: $m/e = 272$ (M^+ , 6%), 227 (6), 212 (2), 192 (1), 150 (3), 149 (3), 135 (4), 92 (9), 91 (100), 65 (7). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.32$ (1 H, s, CHO), 2.38 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 2-H), 2.55 (1 H, q, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$ Hz, 6-H), 2.63 (5 arom. H), 3.02 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 5-H), 4.78 (2 H, s, CH_2), 4.82 (2 H, s, CH_2Ar), 6.52 (3 H, s, OCH_3). — IR (KBr): 1760 s (C=O), 1145, 1105, 1070 cm^{-1} (Ether).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.1) Ber. C 70.58 H 5.92 Gef. C 70.62 H 5.87

4-Hydroxy-3-(methoxymethoxy)benzaldehyd (**2d**): 34 g (125 mmol) **2c** werden mit 1 g 10proz. vorhydriertem Pd/Kohle-Katalysator und 45 g Calciumcarbonat in 350 ml Ethanol bei Normaldruck und Raumtemp. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff (1 mol, ca. 2.8 Liter) wird filtriert und i. Vak. eingeengt. Es verbleiben 34 g farbloses Öl, das nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. zu einer Kristallmasse vom Schmp. 37–40°C erstarrt.

MS: $m/e = 183$ ($M^+ + 1$, 11%), 182 (M^+ , 100), 151 (15), 149 (12), 109 (13), 95 (10), 81 (12), 77 (11), 65 (18), 63 (12), 53 (14), 52 (13), 51 (18). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.10$ (1 H, s, CHO), 2.28 (1 H, d, $J = 2$ Hz, 2-H), 2.42 (1 H, q, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$ Hz, 6-H), 2.87 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 5-H), 3.27 (1 H, s, OH), 4.63 (2 H, s, CH_2), 6.38 (3 H, s, OCH_3). — UV: s. Tab.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182.1) Ber. C 59.34 H 5.53 Gef. C 60.00 H 5.24

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-formyl-2-(methoxymethoxy)phenoxy]-3-oxopropionsäure-ethylester (**4**): 13.2 g **2d** werden in 100 ml Acetonitril mit 10 g Kalium-*tert*-butylat und 2 g Dibenzo-18-krone-6⁹⁾ 2 h bei Raumtemp. gerührt. Eine Lösung von 24 g 2-Brom-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxopropionsäure-ethylester¹¹⁾ (**3**) in 20 ml Acetonitril wird zugetropft, nach 4 h Rühren wird die Reaktionsmischung in 200 ml Eiswasser gegossen und mehrmals mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wäbr. Sodalösung und anschließend mit Wasser

¹¹⁾ I. A. Pearl und J. Gratzl, J. Org. Chem. 27, 2111 (1962).

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand kristallisiert aus Ether. Ausb. 18.2 g (58%) farblose Nadeln vom Schmp. 80–83°C.

MS: $m/e = 433 (M^+ + 1, 1\%), 432 (M^+, 3), 386 (2), 264 (1), 253 (1), 252 (4), 226 (2), 223 (1), 221 (1), 220 (1), 209 (1), 206 (2), 195 (1), 181 (1), 180 (1), 179 (1), 178 (1), 167 (2), 166 (11), 165 (100), 163 (1), 151 (6), 149 (3), 139 (2), 138 (1), 137 (7), 122 (3), 121 (1), 107 (2), 92 (2)$. — $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\tau = 0.05 (1 \text{ H, s, CHO}), 2.05\text{--}3.00 (\text{Signalkomplex, 6 aromat. H}), 4.07 (1 \text{ H, s, CH}), 4.70 (2 \text{ H, s, OCH}_2), 5.62 (2 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2\text{Me}), 5.97 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 5.98 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 8.67 (3 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3)$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9 (432.2)$ Ber. C 61.11 H 5.59 Gef. C 61.00 H 5.62

2-[4-Dimethoxymethyl-2-(methoxymethoxy)phenoxy]-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxopropionsäure-ethylester (**4a**): 16.2 g **4** werden in 10 ml Methanol und 12 ml Orthoameisensäure-trimethylester unter Zusatz von 0.2 g Ammoniumchlorid (Feuchtigkeitsausschluß) 1 h zum Sieden erhitzt. Dann wird filtriert, das Filtrat mit wenig Pyridin neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand gibt aus Ether/Petrolether (8:2) ein farbloses Kristallpulver vom Schmp. 64 bis 65°C.

MS: $m/e = 478 (M^+, 6\%), 447 (6), 329 (5), 237 (10), 223 (5), 209 (10), 166 (11), 165 (100), 152 (5), 151 (7), 137 (7), 79 (5), 77 (6), 75 (5), 45 (28), 44 (5), 43 (8)$. — $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\tau = 2.12\text{--}3.08 (\text{Signalkomplex, 6 aromat. H}), 4.25 (1 \text{ H, s, CH}), 4.68 (1 \text{ H, s, CH [Acetal]}), 4.82 (2 \text{ H, s, OCH}_2\text{O}), 5.71 (2 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2\text{Me}), 6.05 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 6.07 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 6.53 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 6.69 (6 \text{ H, s, } 2 \times \text{OCH}_3 [\text{Acetal}]), 8.76 (3 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3)$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{10} (478.2)$ Ber. C 60.24 H 6.32 Gef. C 60.05 H 6.17

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[4-formyl-2-(methoxymethoxy)phenoxy]-3-hydroxypropionsäure-ethylester (**5a**): 10 g **4a** in 50 ml Ethanol werden bei Raumtemp. mit 800 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 h wird mit Eiswasser hydrolysiert, mit 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 8.1 g Öl (ca. 80%), das DC-einheitlich (Fließmittel Chloroform/Aceton 9:1, $R_F = 0.36$) ist und zum weiteren Synthesegang eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\tau = 0.12 (1 \text{ H, s, CHO}), 2.36\text{--}3.11 (\text{Signalkomplex, 6 aromat. H}), 4.77 (1 \text{ H, d, } J = 6 \text{ Hz, CHCO}_2\text{Et}), 4.78 (2 \text{ H, s, OCH}_2\text{O}), 5.08 (1 \text{ H, d, } J = 6 \text{ Hz, CHAr}), 5.81 (2 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2\text{Me}), 6.12 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 6.13 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 6.50 (3 \text{ H, s, OCH}_3), 7.77 (1 \text{ H, m, OH}), 8.83 (3 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3)$.

Eine Lösung von 160 mg des Öls in 2 ml Ether wurde 2 Monate bei -20°C aufbewahrt. 30 mg farblose Kristalle vom Schmp. 100–101°C fielen aus, die als **5b** identifiziert wurden.

MS: $m/e = 390 (M^+, 4\%), 287 (7), 243 (4), 227 (4), 224 (4), 179 (6), 178 (7), 168 (9), 167 (100), 166 (8), 165 (12), 164 (5), 163 (6), 151 (14), 150 (8), 149 (20), 140 (5), 139 (55), 138 (4), 137 (5), 124 (11), 123 (6), 122 (5), 121 (8), 119 (6), 109 (10), 108 (11), 107 (7), 105 (6), 96 (4), 95 (12), 94 (6), 93 (5), 92 (10), 91 (68)$. — $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3; 100 \text{ MHz})$: $\tau = 0.17 (1 \text{ H, s, CHO}), 2.56\text{--}3.21 (\text{Signalkomplex, 6 aromat. H}), 4.72 (1 \text{ H, d, } J = 5 \text{ Hz, CHAr}), 5.11 (1 \text{ H, d, } J = 5 \text{ Hz, CHCO}_2\text{Et}), 5.83 (2 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2\text{Me}), 6.13 (6 \text{ H, s, } 2 \times \text{OCH}_3), 8.84 (3 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3)$.

3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2r-carbonsäure-ethylester (**6**): 7.0 g **5a** werden in 50 ml Eisessig/konz. Schwefelsäure (98:2) 5 min unter Rückfluß gekocht, das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit wäBr. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit: 5.5 g (90%) Öl.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $\tau = 4.62 (0.3 \text{ H, d, } J = 3 \text{ Hz, 3-H cis}), 4.83 (0.7 \text{ H, d, } J = 6 \text{ Hz, 3-H trans}), 5.00 (0.3 \text{ H, d, } J = 3 \text{ Hz, 2-H cis}), 5.25 (0.7 \text{ H, d, } J = 6 \text{ Hz, 2-H trans}), 5.89 (0.6 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2 \text{ cis}), 5.88 (1.4 \text{ H, q, } J = 7 \text{ Hz, CH}_2 \text{ trans}), 8.89 (0.9 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3 \text{ cis}), 8.97 (2.1 \text{ H, t, } J = 7 \text{ Hz, CH}_3 \text{ trans})$.

Das Öl wird in 15 ml Ether gelöst und kühl aufbewahrt: 2.7 g farblose Kristalle, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei 87–89°C schmelzen. Ausb. 2.5 g (41%) reines *trans*-6.

MS: $m/e = 373 (M^+ + 1, 21\%), 372 (M^+, 83), 326 (10), 299 (34), 298 (34), 293 (10), 283 (10), 270 (10), 237 (15), 236 (100), 221 (12), 208 (15), 193 (10), 178 (11), 165 (19), 164 (36), 163 (18), 151 (45), 149 (36), 147 (17), 137 (14), 133 (15), 121 (11), 119 (17), 118 (11), 109 (11), 107 (13), 105 (15), 103 (11), 102 (10), 91 (27), 89 (15), 83 (10), 79 (27), 77 (36), 76 (15), 69 (15), 63 (23), 51 (50)$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.15$ (1 H, s, CHO), 2.51–3.10 (Signalkomplex, 6 arom. H), 4.81 (1 H, d, $J = 6$ Hz, 3-H), 5.23 (1 H, d, $J = 6$ Hz, 2-H), 5.88 (2 H, q, $J = 7$ Hz, CH_2), 6.14 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 8.90 (3 H, t, CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (372.2) Ber. C 64.51 H 5.41 Gef. C 64.20 H 5.35

3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2r-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (7a): 3.7 g (10 mmol) 6 werden in 10 ml Methanol mit 12 ml Orthoameisensäure-trimethylester und 0.2 g Ammoniumchlorid (Feuchtigkeitsausschluß) 3 h zum Sieden erhitzt. Es wird filtriert, mit Pyridin neutralisiert, i. Vak. zur Trockne eingengt, in 20 ml Ethanol gelöst, bei Raumtemp. mit 0.3 g (ca. 15 mmol) Lithiumborhydrid versetzt und 3 h gerührt. Dann wird in 100 ml Eiswasser gegossen, mit Ethylacetat extrahiert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das DC (Chloroform/Aceton 9:1) zeigt zwei Hydrierungsprodukte: I ($R_F = 0.32$) und II ($R_F = 0.14$), die über eine Kieselgelsäule (Durchmesser 2.5 cm, 40 g Kieselgel, Chloroform/Aceton 98:2, 20-ml-Fractionen) getrennt werden.

Die Fractionen mit Hydrierungsprodukt I ($R_F = 0.32$) werden zusammengefaßt, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 1.8 g (55%) farblose Nadeln vom Schmp. 131–133°C.

MS: $m/e = 331 (M^+ + 1, 19\%), 330 (M^+, 94), 312 (17), 298 (11), 297 (16), 243 (22), 195 (13), 194 (63), 193 (11), 192 (19), 181 (11), 180 (13), 179 (17), 178 (15), 177 (16), 176 (21), 175 (19), 166 (23), 165 (34), 164 (25), 163 (23), 162 (11), 161 (26), 152 (19), 151 (100), 149 (42), 139 (11), 138 (75), 137 (40), 121 (28), 119 (28), 91 (57)$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.18$ (1 H, s, CHO), 2.50–3.03 (Signalkomplex, 6 arom. H), 4.99 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H), 5.87 (1 H, m, 2-H), 6.10 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.50–6.00 (2 H, m, CH_2), 2.10 (1 H, m, OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (330.1) Ber. C 65.45 H 5.49 Gef. C 64.70 H 5.63

3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,4-dibenzodioxin-2r,6-dimethanol (7b): Die Fractionen mit Hydrierungsprodukt II ($R_F = 0.14$; s. o.) werden zusammengefaßt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Ausb. 600 mg (18%) farbloses Kristallpulver (aus Ethanol) vom Schmp. 126–127°C.

MS: $m/e = 333 (M^+ + 1, 22\%), 332 (M^+, 93), 330 (22), 316 (13), 314 (20), 298 (16), 297 (14), 296 (14), 276 (19), 272 (14), 271 (22), 258 (10), 256 (16), 255 (14), 243 (29), 215 (42), 195 (18), 194 (86), 193 (17), 192 (18), 181 (13), 180 (18), 179 (22), 178 (14), 166 (29), 165 (33), 164 (22), 163 (24), 162 (13), 161 (16), 152 (22), 151 (100), 150 (13), 149 (28), 140 (14), 139 (14), 138 (50), 137 (28)$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 3.06$ –3.11 (Signalkomplex, 6 arom. H), 5.07 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H), 5.43 (2 H, s, CH_2Ar), 5.92 (1 H, m, 2-H), 6.12 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.34 (2 H, m, CH_2), 7.75 (2 H, m, $2 \times \text{OH}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (332.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.64 H 5.97

Oxidation von 7b zu 7a: 500 mg 7b werden in 20 ml Dioxan mit 2 g aktiviertem Mangandioxid 8 h im Wasserbad auf 60°C erwärmt. Es wird filtriert, mit 100 ml Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und die über Natriumsulfat getrocknete Etherphase i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus Ethanol. Ausb. 400 mg farblose Nadeln vom Schmp. 131–132°C; Misch-Schmp. mit 7a: keine Depression.

3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2r-(methoxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyd (8): 2.1 g 7a werden in 50 ml Ethylmethylketon mit 1.5 g Silberoxid und 5 ml Methyljodid 10 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Ether kristallisiert. Ausb. 1.75 g (80%) farblose Nadeln vom Schmp. 112–113°C.

MS: $m/e = 345 (M^+ + 1, 31\%), 344 (M^+, 100), 313 (26), 298 (12), 274 (15), 273 (10), 271 (14), 243 (11), 215 (20), 208 (40), 193 (12), 177 (40), 176 (13), 175 (11), 165 (12), 164 (11), 163 (47), 149 (21)$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.17$ (1 H, s, CHO), 2.52–3.05 (Signalkomplex, 6 arom. H), 4.97 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H), 5.82 (1 H, m, 2-H), 6.23–6.79 (2 H, m, CH_2), 6.07 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.62 (3 H, s, OCH_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (344.2) Ber. C 66.27 H 5.85 Gef. C 66.03 H 5.95

3t-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-2r-(methoxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-carbonsäure (racem.-1a): Die Lösung von 1.0 g **8** in 20 ml Aceton wird bei Raumtemp. tropfenweise mit 5 ml Jones-Reagens⁹⁾ versetzt und anschließend 1.5 h auf 40°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Eiswasser gegossen, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase nach Waschen mit Wasser 3 mal mit je 50 ml kaltgesättigter wäbr. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäbr. Phasen werden mit 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der über Natriumsulfat getrockneten organischen Phase wird aus Methanol kristallisiert. Schmp. 161–163°C, Ausb. 62%; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol: 395 mg (38%) feine farblose Nadeln vom Schmp. 165–166°C. Misch-Schmp. mit dem Silybin-Abbauprodukt²⁾ 165–166°C.

MS: $m/e = 361 (M^+ + 1, 12\%), 360 (M^+, 100), 328 (33), 313 (15), 298 (6), 287 (7), 209 (15), 208 (60), 207 (12), 193 (10), 178 (12), 177 (63), 176 (15), 175 (12), 165 (15), 164 (13), 161 (10), 154 (12), 151 (14)$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0.00$ (1 H, br., CO_2H), 2.25–3.05 (6 arom. H), 4.96 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 3-H), 5.68–5.90 (1 H, m, 2-H), 6.20–6.78 (2 H, m, CH_2), 6.08 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.63 (3 H, s, OCH_3). — IR (KBr): 2920 (CO_2H), 1688 cm^{-1} (ArCO_2H , dimer).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (360.2) Ber. C 63.33 H 5.59 Gef. C 63.25 H 5.75

[19/77]