

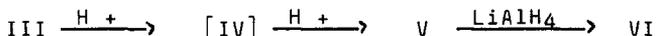
ZUR STRUKTUR DES SILYBINS: SYNTHESE VON UNSYMMETRISCH
SUBSTITUIERTEN 2.3-trans-BENZDIOXANEN

R. Hänsel*, J. Schulz**, A. Pelter***, H. Rimpler* und A.F. Rizk****

(Received in Germany 19 September 1969; received in U.K. for publication 29 September 1969)

Nach einem Formelvorschlag von H. Wagner et al. (1) handelt es sich beim Silybin (= Silybumsubstanz E₆) um ein Dihydroquercetin, das ätherartig mit einem Chromandiolrest verknüpft ist, während nach A. Pelter und R. Hänsel (2) im Silybin das Strukturelement eines 2.3-disubstituierten Benzdioxans-1.4 enthalten ist. Die Synthese von einfachen Modellsubstanzen und von Derivaten des Naturstoffes ist daher von Interesse.

Zur Synthese von trans-Hydroxymethyl-aryl-benzdioxanen-1.4 konnten wir unmittelbar an eine Arbeit von E. Miksche, J. Gratzl und M. Fried-Matzka (3) anknüpfen, denen es gelungen war, die beiden diastereomeren Formen des Guajacyl-glycerin-β-(2-methoxyphenyl)-äthers I darzustellen. Wir stellten zunächst eine analoge Substanz dar, die sich von I dadurch unterscheidet, daß der Methyläther (R²=-OCH₃) durch den Methoxymethyläther (R²=-OCH₂OCH₃), eine bekanntlich im sauren Bereich leicht abspaltbare Schutzgruppe ersetzt ist (III). Die Verbindung III = 2-(2-Methoxy-methoxy-phenoxy)-3-hydroxy-3-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-propionsäureäthylester (Schmp. 92-94^o) läßt sich, wie wir fanden, mit Säuren (70 %ige Essigsäure + 5 Tr. H₂SO₄ [20 %ig]; 15' am Rückfluß erhitzen) unmittelbar zum trans-Benzdioxanderivat V (Schmp. 135-140^o) cyclisieren. Reduktion mit LiAlH₄ liefert (46 % Ausbeute) trans-1-Guajacyl-2-hydroxymethylbenzdioxan-1.4 (Formel VI; Schmp. 170-172^o; Diazetat 161-162^o; Monomethylderivat 48-50^o).



100 Mc. P.M.R. Spektrum von VI in CDCl₃: τ = 5,06 d (J = 9 Hz) (H_A); τ = 5,99 (H_B); τ = 6,47 q (J₁ = 13 Hz; J₂ = 4 Hz) (H_C); τ = 6,20 (J₁ = 13 c/s) (J₂ = 3 Hz) (H_D); τ = 6,10 (OCH₃).

Lage der Signale und Aufspaltungsmuster bei der Modellsubstanz VI stimmen demnach sehr gut überein mit den P.M.R. Signalen, wie wir sie für den aliphatischen Bereich des Silybins des Dehydrosilybins und dessen Methyläther

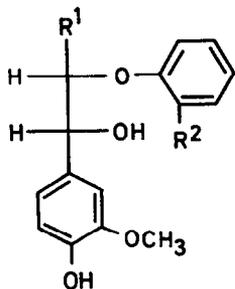
* } Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin.
** } Fa. A. Klinge, München.
*** } University of Manchester, Department of Chemistry UK.
**** } National Research Center, Kairo, VAR.

gefunden haben (2).

Wir haben sodann umgesetzt α -Brom-benzylvanilloyessigester und 3,5,7-Tri-methoxy-3'-hydroxy-4'-methoxymethoxy-flavon (Schmp. 182-184^o) und erhielten über analoge Zwischenstufen rac. VII in Form eines gelblichen Öles (Gemische wegen teilweiser Reduktion der Carbonylgruppe im Chromonring), das ohne weitere Reinigung nach Kuhn-Trischmann (4) methyliert wurde. Das Reaktionsprodukt (DC-Prüfung) erwies sich als uneinheitlich und wurde daher säulen-chromatographisch (Kieselgel 1:150; Benzol-Aceton 80:20) gereinigt. Wir erhielten schließlich rac. IX = trans-2-(3,4-dimethoxy-)phenyl-3-methoxy-methyl-6-(3,5,7-trimethoxy)-chromanyl-2-benzdioxan-1.4 in Form weißer Nadeln (Schmp. 207-209) und in Ausbeuten von 14 % (bezogen auf das Ausgangsprodukt VII). Rac. IX trennt sich DC (Kieselgel; Benzol-Methanol-Essigester 95:2:13, iterierend [5 x]) nicht von natürlichem Dehydroisilybinmethyläther (Schmp. 210-213^o); beide Substanzen zeigen im Massenspektrum zwar Intensitätsunterschiede, jedoch gleiche Fragmentierungsmuster; ihre P.M.R.-Spektren stimmen im aliphatischen Bereich nach Lage und Aufspaltungsmuster der Signale weitgehend überein.

Demgegenüber weisen die P.M.R.-Spektren des cis-Chroman-3,4-diols X (Schmp. 135-137^o, Lit.⁵⁾ 136^o, Diacetat Schmp. 94-96^o und die des trans-Chroman-3,4-diols XI [Schmp. 108-109^o, Lit.⁵⁾], 102^o Diacetat Schmp. 129-130^o) größere Unterschiede auf.

- 1) Das Signal des am stärksten entschirmten Protons (H_A) erscheint im cis- und auch im trans-Chromandiol als \pm breites Multiplett, während es bei den Benzdioxanen und beim Silybin als deutliches Dublett ($\tau = 4,9$; 60 Mhz, in Pyridin- d_5) zu erkennen ist. Das ist offenbar auf die gegenüber den Benzdioxanen geringeren Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Protonen H_B und H_C/H_D zurückzuführen: H_B , H_C und H_D der Chromandiole geben ein breites Multiplett bei $\tau = 5,2 - 5,8$. Bei den Hydroxymethylen-benzdioxanen und beim Silybin sind dagegen 2 Signalgruppen (H_B und H_C/H_D) zu unterscheiden.
- 2) Die Kopplungskonstanten für die Protonen H_A und H_B der 3,4-Diacetoxychromane (X b und XI b) betragen bei der cis-Form 4 Hz und bei der trans-Form 3 Hz. Diese Werte liegen also deutlich unter dem bei den Benzdioxanen und bei Silybin gefundenen Wert von 8 Hz.

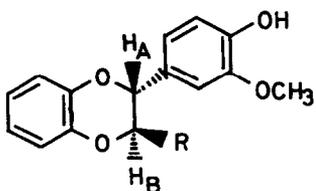


I: $R^1 = -COOC_2H_5$; $R^2 = -OCH_3$

II: $R^1 = -CH_2OH$; $R^2 = -OCH_3$

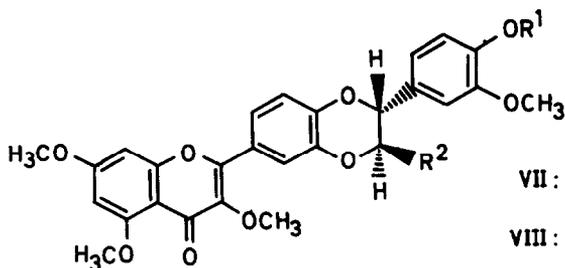
III: $R^1 = -COOC_2H_5$; $R^2 = -OCH_2OCH_3$

IV: $R^1 = -COOC_2H_5$; $R^2 = -OH$



V: rac.; $R = -COOC_2H_5$

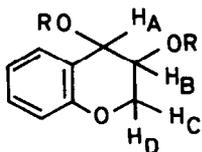
VI: rac.; $R = \begin{array}{c} HC \\ | \\ -C-OH \\ | \\ HD \end{array}$



VII: rac.; $R^1 = H$; $R^2 = -COOC_2H_5$

VIII: rac.; $R^1 = H$; $R^2 = -CH_2OH$

IX: rac.; $R^1 = -CH_3$; $R^2 = -OCH_2OCH_3$



X: 3,4 - cis } $R = H: a$

XI: 3,4 - trans } $R = \text{Acetyl}: b$

An der Benzdioxanstruktur des Silybins kann demnach ein ernsthafter Zweifel nicht mehr bestehen. Der angegebene Reaktionsweg scheint uns auch zur Synthese des Naturstoffes selbst geeignet. Eine ausführliche Mitteilung erfolgt nach Abschluß der Untersuchungen an anderer Stelle.

Der Alexander von Humboldt-Stiftung danken wir für die Gewährung eines Stipendiums zu einem Studienaufenthalt an der Freien Universität Berlin an Herrn Dr. A. Rizk.

S u m m a r y

The synthesis of model trans-2-aryl-3-hydroxymethyl-1,4-benzdioxanes is described. These substances are very similar in p.m.r. spectra and fragmentation patterns to the aliphatic residue of silybin, dehydrosilybin and their derivatives, thus confirming the presence of a 1,4-benzdioxane ring in these compounds.

Neither cis- nor trans-chroman-3,4-diols show any similarity in p.m.r. spectra to silybin or its derivatives, showing the structural proposal incorporating this unit to be untenable.

L i t e r a t u r

- 1) H. Wagner, L. Hörhammer u. R. Münster: Naturwissenschaften 52, 305 (1965);
Arzneimittelforschg. 18, 688 (1968)
- 2) A. Pelter u. R. Hänsel: Tetrahedron Letters 1968, 2911
- 3) G.E.Miksche, J. Gratzl u. M.Fried-Matzka: Acta chim. Scand. 20, 1038(1966)
siehe auch E. Adler u. E. Erikson: Acta chim. Scand. 9, 341 (1955) und
E. Adler, S. Delin u. G. E. Miksche: Acta chim. Scand. 20, 1035 (1966)
- 4) R. Kuhn u. H. Trischmann: Chem. Ber. 96, 284 (1963)
- 5) F. Baraton, G. Fontaine u. O. Maitte, C. S. Acad. Sci. 264, 410 (1967)