

ZUR STRUKTUR VON SILYCHRISTIN, EINEM ZWEITEN SILYMARIN-ISOMEREN AUS SILYBUM
MARIANUM

H.Wagner, O.Seligmann, L.Hörhammer u. M.Seitz

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München

und

J.Sonnenbichler

Max-Planck-Institut für Biochemie München

(Received in Germany 10 April 1971; received in UK for publication 21 April 1971)

Methanol-Extrakte der Früchte von *Silybum marianum* Gaertn. enthalten laut DC-Polyamid-Chromatographie (Chloroform:Methyläthylketon-Methanol 60:20:14) neben den kürzlich isolierten Flavonolignanen Silymarin (I) ¹⁾²⁾ ($R_f = 0.78$) und Silydianin³⁾ (II) ($R_f = 0.70$) mindestens fünf weitere Flavonoide. Von diesen haben wir drei isoliert und identifiziert. (III, $R_f = 0.50$; IV, $R_f = 0.28$; V, $R_f = 0.05$).

1. Flavonoid III: Silychristin

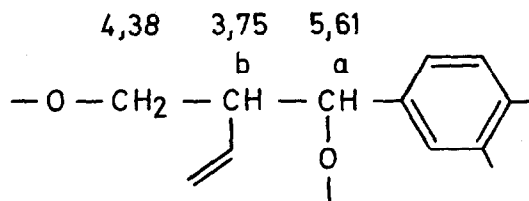
Aus den Mutterlaugen der Silymarinfraktion durch fraktionierte Polyamid-Chromatographie und Umkristallisation aus Wasser: Schmp. = $174 - 176^{\circ}$. $C_{25}H_{22}O_{10}$ (MG = 482 nach Mass.Spektr.), $[\alpha]_D^{23} = +81.4$ (Pyridin); UV-Max. i.Me. 288 m μ ($\log \epsilon = 4.30$) und 322 m μ (Infl.) ($\log \epsilon = 3.65$). Bei der n-Bromsuccinimid-Oxydation von III entsteht 3,5,7,3',4'-Pentahydroxyflavon (Quercetin). Da außerdem UV- und IR-Spektrum von III mit dem des Silymarins (I) praktisch deckungsgleich ist, sollte ein Strukturisomeres von I vorliegen. Der negative Schwefelsäuretest bei III sprach gegen eine Benzdioxan-Verknüpfung des Coniferylalkohols mit dem Flavanonol-Teil, wie sie für I typisch ist.

Acetylierung von III mit Essigsäureanhydrid/Pyridin/DMSO liefert nach Reinigung über eine Kieselgelsäule Silychristin-hexaacetat vom Schmp. = $117 - 121^{\circ}$. Das 100 MHz NMR-Spektrum des Hexaacetates in $CDCl_3$ (TMS i.

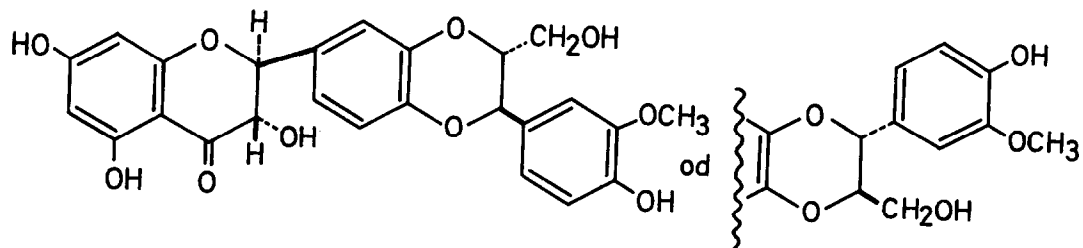
Stand) zeigt die zum Dihydroflavonolgerüst gehörenden Resonanzsignale:

$\delta = 7.27$ (d, H-6', $J = 2.0$), $\delta = 6.9 - 7.1$ (H-2'), $\delta = 6.77$ (d, H-8, $J = 2.0$), $\delta = 6.59$ (d, H-6, $J = 2.0$), $\delta = 5.70$ (d, H-2, $J \text{ trans ax} = 12.5$), $\delta = 5.36$ (d, H-3, $J = 12.5$).

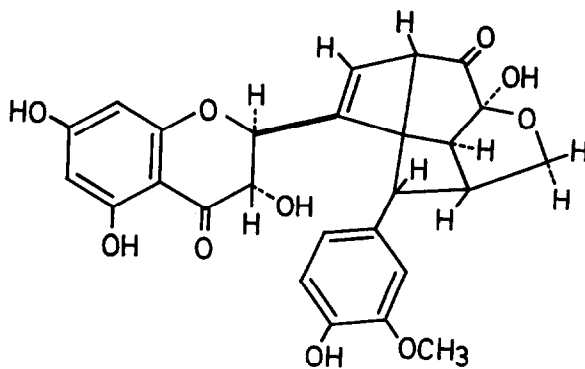
Bei $\delta = 3.81$ erscheint das Signal einer phenolischen OCH_3 -Gruppe. Bei $\delta = 2.35 - 2.28$ werden die Methylgruppen von 4 phenolischen O-Acetataten sichtbar, bei $\delta = 2.01$ und 2.05 die Signale von 2 Acetataten an aliphatischen Sauerstoffen. Demnach enthält Silychristin 4 phenolische und zwei aliphatische Hydroxylgruppen. Da III nach dem NMR-Spektrum eine phenolische OH-Gruppe mehr als I enthält und nur 4 aromatische Protonen (gegenüber 5 bei I) im Flavonolteil besitzt, dürfte nur ein C-Atom der Coniferyl- C_3 -Seitenkette über Sauerstoff, das andere C-Atom direkt an das Seitenphenyl des Flavonoids gebunden sein. Die Beteiligung des Coniferylalkohols an der Struktur von III geht aus folgenden Resonanzsignalen hervor. $\delta = 6.9 - 7.1$ (H-2'', H-5'', H-6''), $\delta = 5.61$ (d, O-CH- ϕ , $J = 6.0$); $\delta = 4.38$ (d, CH_2O , $J = 6.5$); $\delta = 3.75$ (m, $=\text{C}-\underset{\text{CH}_2\text{O}}{\text{CH}}$). Durch Doppelresonanz ist eindeutig die Bindungsfolge



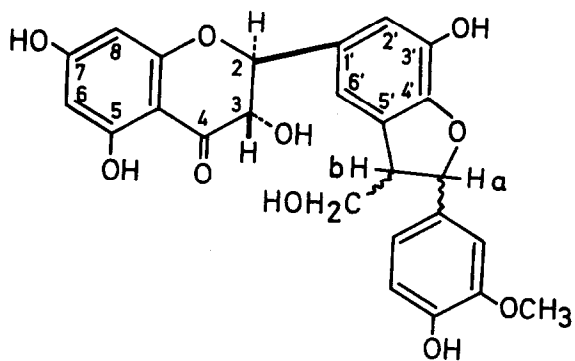
festgelegt. Aus diesem Befund und der chemischen Verschiebung der Resonanzsignale der Coniferyl- C_3 -Seitenkette läßt sich eine Verknüpfung mit dem Flavonoidseitenphenyl ableiten, wie sie in Formel III angegeben ist. Die zum Vergleich herangezogenen Resonanzsignale der Wasserstoffe am 5-Ring des De-



I. Silymarin



II. Silydianin



III. Silychristin

hydrodiconiferylalkohols, in dem die gleiche Verknüpfungsweise wie bei III vorliegt, findet man in d_G -Aceton bei $\delta = 5.56$ (d, H-a J = 6) und $\delta = 3.52$ (m, H-b). Die zugehörige nicht veresterte CH_2OH -Gruppe geht bei $\delta = 3.84$ in Resonanz. Optisch aktiver Dehydrodiconiferylalkohol ist kürzlich von Weinges und Mitarb.⁴⁾ aus den Früchten derselben Pflanze isoliert worden.

Der positive Cotton-Effekt bei 332 $m\mu$ und ein negativer bei 297 $m\mu$ im CD von III sprechen wieder wie bei I für eine 2R,3R-Konfiguration des Flavanol-Anteils⁵⁾. Das Massen-Spektrum von III gibt das Molekül-Ion bei 482 und enthält die gleichen Fragment-Ionen, die auch für I und II typisch sind: m/e 302 (Flavanol-*o*-chinon) \rightarrow 152 \rightarrow 153 \rightarrow 123; 180 (Coniferylalkohol) \rightarrow 162 \rightarrow 137. Damit ergibt sich für Silychristin Struktur III. Silychristin kann man auch aus Silymarin durch Säure-katalysierte Umlagerung erhalten.

2. Flavonoid IV = (+) Taxifolin = 3,5,7,4'-Tetrahydroxy-3-methoxy-flavanon
Schmp. = 235 - 237°, $[\alpha]_D^{26} = +63.8$ (Pyridin), identifiziert durch Mischschmelzpunkt mit authentischer Probe.

3. Flavonoid V = Quercetin = 3,5,7,3',4'-Pentahydroxy-flavon.
identifiziert über das Pentaacetat, Schmp. = 189.

Über die Strukturaufklärung von zwei weiteren in der Zwischenzeit isolierten Flavonoiden aus *Silybum marianum* berichten wir in Kürze.

Wir danken Herrn Prof. Snatzke (Chem. Inst. Bonn) für die Aufnahme des CD, Herrn Privat-Doz. Dr. Schäfer (Max-Planck-Institut für Biochemie, München) für die Aufnahme und Diskussion des Massen-Spektrums und Herrn Prof. Dr. Abraham (Pittsburgh) für wertvolle Hinweise.

L i t e r a t u r

- 1) H.Wagner, L.Hörhammer u. R.Münster, Naturwissenschaften 52, 305 (1965)
Arzneimittelforsch. 18, 688 (1968)
- 2) A.Pelter u. R.Hänsel, Tetrahedron Letters 2911 (1968)
- 3) D.J.Abraham, S.Takagi, R.D.Rosenstein, R.Shiono, H.Wagner, L.Hörhammer,
O.Seligmann u. N.R.Farnsworth, Tetrahedron Letters 2675 (1970)
- 4) K.Weinges, R.Miller, P.Kloss und H.Jaggy, Liebig Ann.Chem. 736, 170 (1970)
- 5) W.Gaffield u. A.C.Waiss jr., Chem.Commun. 29 (1968)