

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) <sup>1)2)</sup> ( $R_f = 0.78$ ) und Silydianin<sup>3)</sup> (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

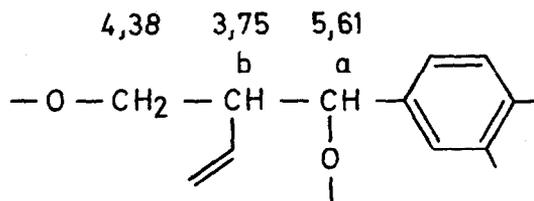
Aus den Mutterlaugen der Silymarinfraktion durch fraktionierte Polyamid-Chromatographie und Umkristallisation aus Wasser: Schmp. =  $174 - 176^{\circ}$ .  $C_{25}H_{22}O_{10}$  (MG = 482 nach Mass.Spektr.),  $[\alpha]_D^{23} = +81.4$  (Pyridin); UV-Max. i.Me. 288 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.30$ ) und 322 m $\mu$  (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.

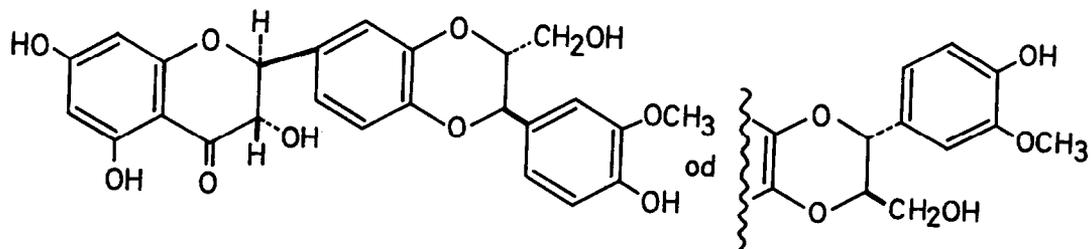
Stand) zeigt die zum Dihydroflavonolgerüst gehörenden Resonanzsignale:

$\delta = 7.27$  (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,  $J$  trans ax = 12.5),  $\delta = 5.36$  (d, H-3,  $J = 12.5$ ).

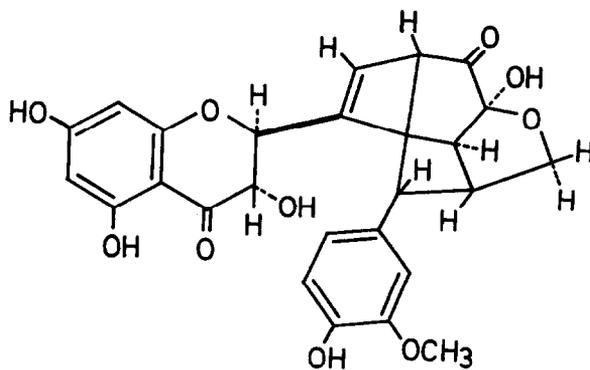
Bei  $\delta = 3.81$  erscheint das Signal einer phenolischen  $\text{OCH}_3$ -Gruppe. Bei  $\delta = 2.35 - 2.28$  werden die Methylgruppen von 4 phenolischen O-Acetaten sichtbar, bei  $\delta = 2.01$  und  $2.05$  die Signale von 2 Acetaten an aliphatischen Sauerstoffen. Demnach enthält Silychristin 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- $\text{C}_3$ -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- $\phi$ ,  $J = 6.0$ );  $\delta = 4.38$  (d,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 6.5$ );  $\delta = 3.75$  (m,  $=\text{C}-\underset{\text{CH}_2\text{O}}{\text{CH}}$ ). Durch Doppelresonanz ist eindeutig die Bindungsfolge



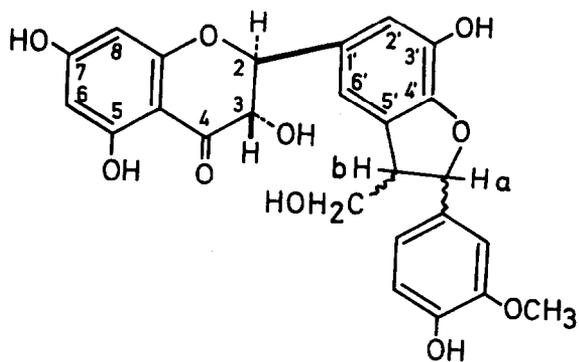
festgelegt. Aus diesem Befund und der chemischen Verschiebung der Resonanzsignale der Coniferyl- $\text{C}_3$ -Seitenkette läßt sich eine Verknüpfung mit dem Flavonoidseitenphenyl ableiten, wie sie in Formel III angegeben ist. Die zum Vergleich herangezogenen Resonanzsignale der Wasserstoffe am 5-Ring 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.<sup>4)</sup> 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-Anteils<sup>5)</sup>. 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.Comm. 29 (1968)