

### 133. Cynaratriol, ein neues Guajanolid aus der Kardone *Cynara cardunculus* L. und der Artischocke *C. scolymus* L. (*Compositae*)<sup>1)</sup>

von Heinz O. Bernhard und Kurt Thiele

Pharma Forschung und Entwicklung, Siegfried AG, CH-4800 Zofingen

und Ernő Pretsch

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

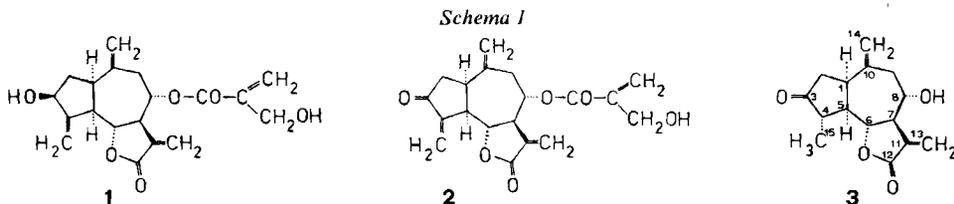
(17.IV.79)

Cynaratriol, a new guaianolide from *Cynara cardunculus* L. and *C. scolymus* L. (*Compositae*)

#### Summary

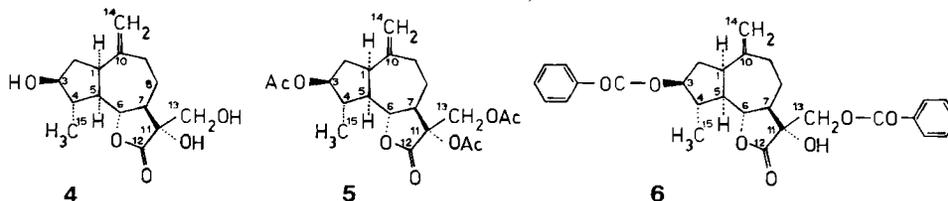
A new guaianolide given the name cynaratriol (**4**) was isolated from the leaves of *Cynara cardunculus* L. The structure of **4** and its derivatives 3, 11, 13-triacetyl-cynaratriol (**5**) and 3, 13-dibenzoyl-cynaratriol (**6**) was deduced on the basis of IR-, <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- and mass spectroscopic data. **4** is also present in *C. scolymus* L. as shown by GC./MS. analysis. The same absolute configuration is suggested for **4** as found for all other *Cynara* sesquiterpenes.

**Einleitung.** - Aus den Blättern von *Cynara scolymus* L. (*Compositae*) (Artischocke) und *C. cardunculus* L. (Kardone) [1] sind eine grössere Zahl von cholagog<sup>2)</sup> aktiven Verbindungen isoliert worden, die ausschliesslich der Gruppe der Chinasäureester angehören [2]. Als weitere Inhaltsstoffe der Artischocke und Kardone ist eine Gruppe von Sesquiterpenlactonen gefunden worden, die zu den Guajanoliden gehören und Bitterstoffe darstellen. Es sind dies: Cynaropicrin (**1**), Dehydrocynaropicrin (**2**) und Grosheimin (**3**) (*Schema 1*) [3]. Unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Artischocken-Bitterstoffe [4] führten zu einem weiteren Guajanolid, über das wir nachfolgend berichten.



1) Teil des Referats gehalten anlässlich der Vortragstagung der Fachgruppe Medizinische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Freiburg/Br., 18.-20. Mai 1978.

2) Galle treibend.

Schema 2<sup>3)</sup>

Die säulenchromatographische Reinigung eines Rohextrakts aus *C. cardunculus* lieferte Cynaropicrin (1), Grosheimin (3) und in kleiner Menge einen Bitterstoff der Summenformel  $C_{15}H_{22}O_5$ , der als Trihydroxyguajanolid 4 (Schema 2) identifiziert wurde und für den der Name Cynaratriol vorgeschlagen wird.

**Chemische und spektroskopische Befunde.** - Cynaratriol (4,  $C_{15}H_{22}O_5$ ,  $M = 282$ ; Smp. 178–179 °C (Essigsäureäthylester);  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $CHCl_3$ /Methanol 9:1)), zeigt im IR.-Spektrum (KBr) HO-Absorptionen ( $3480$  und  $3300\text{ cm}^{-1}$ ). Bei  $1740$  und  $1640\text{ cm}^{-1}$  treten die Banden für fünfgliedrigen Lactonring und C, C-Doppelbindung auf (vgl. [3]). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ) lässt bei 4,85 ppm (br. s) die Protonen einer exocyclischen Methylengruppe erkennen und bei 1,13 ppm ( $d$ ,  $J = 6\text{ Hz}$ ) drei Protonen einer Methylgruppe möglicherweise an C(4) oder C(10) (vgl. [5]). Das Massenspektrum zeigt neben  $M = 282$  keine charakteristischen Signale (vgl. Abschnitt Analyse der Massenspektren).

Lässt man Cynaratriol (4) mit Essigsäureanhydrid reagieren, so bildet sich 3, 11, 13-Triacetyl-cynaratriol (5,  $C_{21}H_{28}O_8$ ,  $M = 408$ ; Smp. 169–171 ° (Essigsäureäthylester)). Das Derivat 5 zeigt gegenüber 4 im IR.-Spektrum ( $CHCl_3$ ) keine HO-Absorption, dafür zwei intensive Banden bei  $1780$  und  $1740\text{ cm}^{-1}$  für die Lacton und Estergruppen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (360 MHz,  $CDCl_3$ ) von 5 zeigt klar drei Signale für die Acetylgruppen bei 2,05, 2,06 und 2,10 ppm (3 s). Die Resonanzen von 16 weiteren Protonen sind gut aufgelöst mit der Ausnahme von 3 Protonen, die im Bereich der Acetylsignale liegen (vgl. Tab. 1).

Die im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4 bei 5,55 (s), 5,01 (t,  $J = 5\text{ Hz}$ ) und 4,71 ppm ( $d$ ,  $J = 6\text{ Hz}$ ) registrierten Signale können somit einer tertiären, primären bzw. sekundären Hydroxygruppe zugeschrieben werden (vgl. exper. Teil). Nach den bisherigen Erfahrungen mit den aus *Cynara*-Arten isolierten Verbindungen, die ausser an C(3) auch an C(8) *O*-substituiert sind, ist die primäre Hydroxygruppe an C(13), C(14) oder C(15), die tertiäre Hydroxygruppe an C(4), C(10) oder C(11) zu erwarten [5].

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $CDCl_3$ ) von 3, 11, 13-Triacetyl-cynaratriol (5) sind klar 21 Signale ersichtlich, entsprechend sechs s, sechs d, fünf t und vier qa im partiell entkoppelten Spektrum (vgl. Tab. 2).

Um die durch die Anwesenheit der Acetylgruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5 verdeckten Protonen ebenfalls erfassen zu können, wurde Cynaratriol (4) mit Benzoylchlorid umgesetzt zum 3, 13-Dibenzoyl-cynaratriol (6,  $C_{29}H_{30}O_7$ ,  $M = 490$ ; Smp. 80–85 °;  $[\alpha]_D^{20} = +41,6^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $CHCl_3$ /Methanol 9:1)). Das IR.-Spektrum

<sup>3)</sup> Die Konstitution von 4, 5 und 6 ist gesichert, nicht jedoch die Konfiguration (vgl. Abschnitt Chemische und spektroskopische Befunde).

Tabelle 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 3,11,13-Triacetyl-cynaratriol (**5**, vgl. Schema 2)

Chemische Verschiebung (ppm)	Zuordnung	Multiplizität	Kopplungs-partner	Kopplungs-konstanten $J$ (Hz)
4,95	14a	<i>s</i>		
4,90	14b	<i>s</i>		
4,70	3a	<i>m</i>	2 $\alpha$ 2 $\beta$ 4 $\beta$	6,8 9,0 9,0
4,39	13a	<i>d</i>	13b	11,5
4,21	13b	<i>d</i>	13a	11,5
4,03	6 $\beta$	$d \times d$	5a 7a	10,0 10,0
2,91	7a	<i>m</i>	6 $\beta$ 8a 8 $\beta$	10,0 3,5 3,5
2,82	1a	<i>m</i>	2a } 2 $\beta$ } 5a }	7, 9, 9,4
2,62	9 $\beta$	<i>m</i>	8a 8 $\beta$ 9a	4,0 4,0 13,0
2,35	2a	<i>m</i>	1a 2a 3a	6,5 13,0 6,5
2,18	4 $\beta$	<i>m</i>	nicht aufgelöst	
2,15	H <sub>3</sub> C-CO	<i>s</i> }	darunter H-C(5) und H <sub>a</sub> -C(8)	
2,10	H <sub>3</sub> C-CO	<i>s</i> }		
2,08	H <sub>3</sub> C-CO	<i>s</i> }		
1,85	9a	<i>m</i>	8a 8 $\beta$ 9a	4,0 12,5 12,5
1,69	2 $\beta$	<i>m</i>	1a } 2 $\beta$ } 3a }	9, 12, 13
1,34	8 $\beta$	<i>m</i>	7a } 8 $\beta$ } 9a } 9 $\beta$ }	4, 12, 5, 13
1,21	15	<i>d</i>	4 $\beta$	6,5

(CHCl<sub>3</sub>) von **6** zeigt wie erwartet schwache HO-Absorption (3600 und 3440 cm<sup>-1</sup>) neben Banden bei 1775, 1720 und 1635 cm<sup>-1</sup>. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (360 MHz, CDCl<sub>3</sub> und Pyridin-d<sub>5</sub>) und die systematisch durchgeführten Entkopplungen erlauben eine genaue Zuordnung der Signale (Tab. 3) und führen zusammen mit den Informationen aus dem  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **5** und dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Grosheimin (**3**) [6] zwingend zu der Formel **6** für das Dibenzoyl-Derivat von Cynaratriol (**4**).

Tabelle 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von 3,11,13-Triacetyl-cynaratriol (5, vgl. Schema 2)

Chemische Verschiebung (ppm)	Multiplizitäten im partiell entkoppelten Spektrum	Zuordnung	Chemische Verschiebung (ppm)	Multiplizitäten im partiell entkoppelten Spektrum	Zuordnung
171,7	<i>s</i>	C=O	50,8	<i>d</i>	C(1), C(4), C(5), C(7)
170,9	<i>s</i>	C=O	48,6	<i>d</i>	
169,4	<i>s</i>	C=O	43,6	<i>d</i>	
169,1	<i>s</i>	C=O	42,6	<i>d</i>	C(2), C(9)
148,7	<i>s</i>	C(10)	36,8	<i>t</i>	
113,1	<i>t</i>	C(14)	35,3	<i>t</i>	C(8)
84,4	<i>d</i>	C(3)	27,5	<i>t</i>	
79,9	<i>d</i>	C(6)	21,1	<i>qa</i>	3 CH <sub>3</sub> C=O
79,7	<i>s</i>	C(11)	20,9	<i>qa</i>	
62,7	<i>t</i>	C(13)	20,5	<i>qa</i>	
			18,0	<i>qa</i>	C(15)

Dass das 3,13-Dibenzoyl-cynaratriol (6) eine exocyclische Methylengruppe an C(10) und nicht an C(11) aufweist, zeigen die 2 *s* bei 4,89 und 4,94 ppm. Im Falle von Grosheimin (3) [6] sowie anderen Guajanoliden [5] werden die Protonen der Methylengruppe an C(11) bei bedeutend tieferem Feld beobachtet. In Übereinstimmung mit dieser Zuordnung ist die im IR.-Spektrum von 6 für den  $\gamma$ -Lactonring gemessene Carbonylfrequenz von 1780  $\text{cm}^{-1}$ .

Die genaue Zuordnung der tertiären Hydroxygruppe zu C(11) ergibt sich aus der Analyse der NMR.-Spektren von 6 gemessen in  $\text{CDCl}_3$  und Pyridin- $d_5$ . Die durch das Lösungsmittel Pyridin- $d_5$  hervorgerufene Signalverschiebung ( $\Delta = \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$ , Tab. 3) erlaubt eine genaue Aussage über die in der Nachbarschaft zur Hydroxylgruppe befindlichen Protonen sowie deren Anordnung [7]. Die Verschiebungen von  $\text{H}_a\text{-C}(13)$  und  $\text{H}_b\text{-C}(13)$  um +0,78 bzw. +0,71 ppm sowie von  $\text{H-C}(7)$  um +1,08 ppm zeigen, dass diese Protonen *vicinal* zur Hydroxygruppe angeordnet sind.

Die grosse Verschiebung von +1,08 ppm verlangt *cis*-Anordnung von  $\text{H-C}(7)$  mit  $\text{HO-C}(11)$ . Ausgehend von  $\text{H-C}(7)$  kann somit die Konfiguration des Guajanolid-Derivates 6 bestimmt werden.

Bei 4,22 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) tritt das Signal für  $\text{H-C}(6)$  auf mit Kopplungskonstanten von je 10 Hz für das  $d \times d$  mit  $\text{H-C}(5)$  und  $\text{H-C}(7)$ . Diese Werte der Kopplungskonstanten deuten auf eine *trans*-Konfiguration von  $\text{H-C}(5)$  mit  $\text{H-C}(6)$  sowie des Lactonrings zum Bicyclo[5.3.0]decan-Skelett hin<sup>5)</sup> (vgl. [6] [8-10]). Auf Grund der Biogenese der Guajanoliden in höheren Pflanzen kann  $\text{H-C}(1)$ ,  $\text{H-C}(5)$  sowie  $\text{H-C}(7)$  je  $\alpha$ -Konfiguration zugeschrieben werden (vgl. [8]). Die Kopplungskonstante von  $\text{H-C}(1)$  mit  $\text{H-C}(5)$  von  $J = 10$  Hz (in Grosheimin (3),  $J = 8,5$  Hz [6]) schliesst zwar eine *trans*-Anordnung nicht vollständig aus.

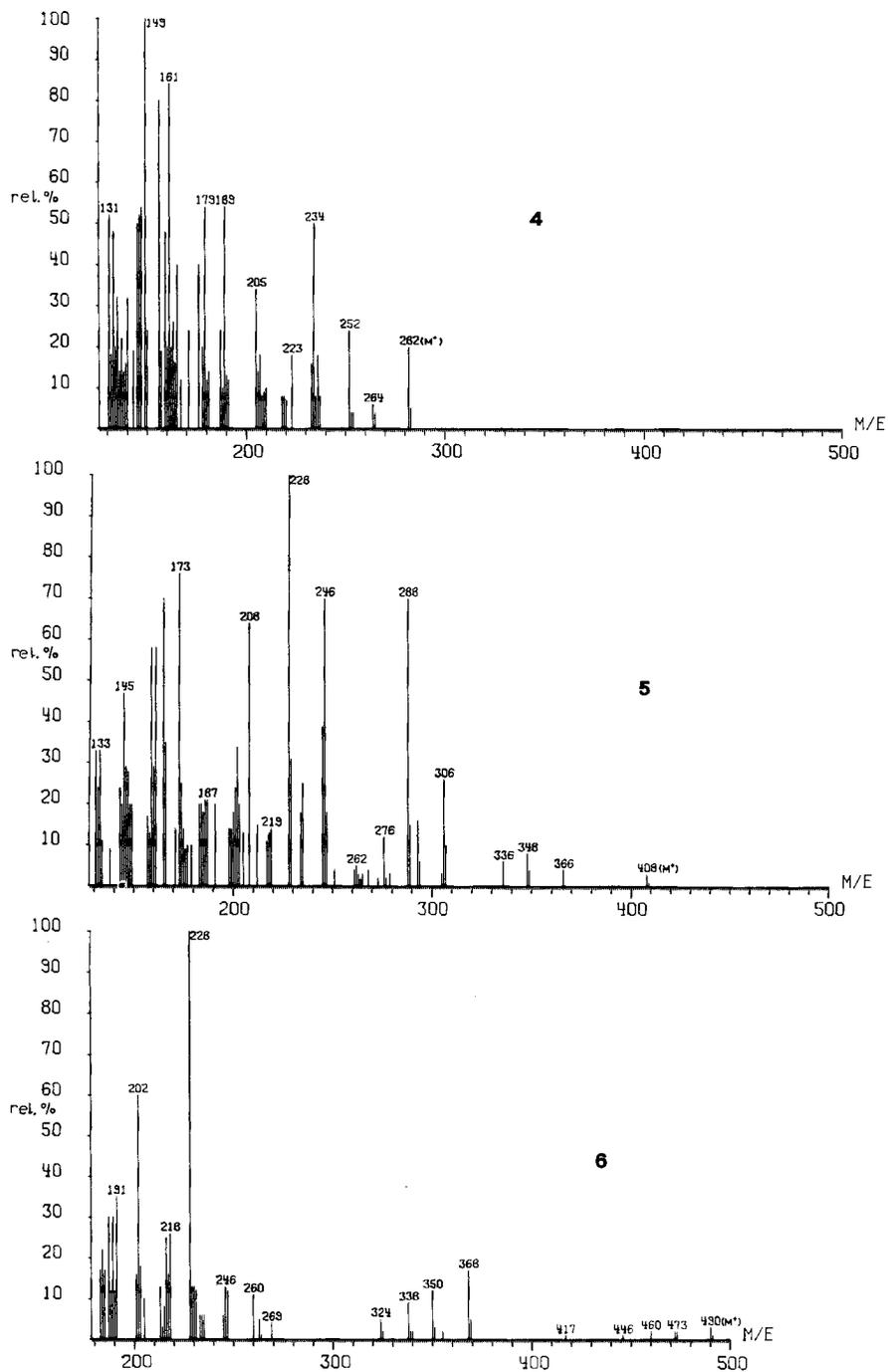
Die Kopplungskonstanten der Protonen im Fünfring eignen sich wenig zur konfigurativen Zuordnung [11]. Die  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebung der  $\text{H}_3\text{C-C}(4)$ -

<sup>5)</sup> Wir danken Prof. Dr. W. Herz, Florida State University, Tallahassee, Florida, für seinen Kommentar im Zusammenhang mit dieser Zuordnung.

Tabelle 3.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (360 MHz) von 3,13-Dibenzoyl-cynaratrion (6, vgl. Schema 2)

Chemische Verschiebung			Zuordnung	Multiplizität	Kopplungs-partner	Kopplungs-konstanten $J$ (Hz)
in $\text{CDCl}_3$	in Pyridin- $\text{d}_5$	$\Delta^4)$				
7,64-7,39			10 arom. H			
4,95	5,10	0,15	3a	<i>m</i>	2a 2 $\beta$ 4 $\beta$	6,5 9,0 9,0
4,94	4,97	0,03	14a	<i>s</i>		
4,89	4,95	0,06	14b	<i>s</i>		
4,52	5,23	0,71	13a	<i>d</i>	13b	11,7
4,40	5,18	0,78	13b	<i>d</i>	13a	11,7
4,22	4,54	0,32	6 $\beta$	<i>d <math>\times</math> <i>d</i></i>	5a 7a	10,0 10,0
2,94	2,88	-0,06	1a	<i>m</i>	2a 2 $\beta$ 5a	6,5 10,5 10,0
2,68	2,56	-0,12	9 $\beta$	<i>m</i>	8a 8 $\beta$ 9a	3,5 3,5 13,0
2,48	2,5	0,0	2a	<i>m</i>	1a 2 $\beta$ 3a	6,5 13,0 6,5
2,45	3,53	1,08	7a	<i>m</i>	6a 8a 8 $\beta$	10,0 3,5 12,5
2,37	2,5	0,1	4 $\beta$	<i>m</i>	3a 5a 15	9,0 8,0 6,5
2,23	2,22	-0,01	8a	<i>m</i>	7a 8 $\beta$ 9a 9 $\beta$	3,5 12,5 3,5 3,5
2,04	2,35	0,31	5a	<i>m</i>	1a 4 $\beta$ 6 $\beta$	10,0 8,0 10,0
1,90	1,86	-0,04	9a	<i>m</i>	8a 8 $\beta$ 9 $\beta$	3,5 12,5 13,0
1,79	1,91	0,12	2 $\beta$	<i>m</i>	1a 2a 3a	10,5 13,0 9,0
1,46	1,63	0,17	8 $\beta$	<i>m</i>	7a 8a 9a 9 $\beta$	12,5 12,5 12,5 3,5
1,26	1,35	0,09	15	<i>d</i>	4 $\beta$	6,5

<sup>4)</sup>  $\Delta = \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$



Figur. Massenspektren von Cynaratriol (4), 3,11,13-Triacetyl-cynaratriol (5) und 3,13-Dibenzoyl-cynaratriol (6)

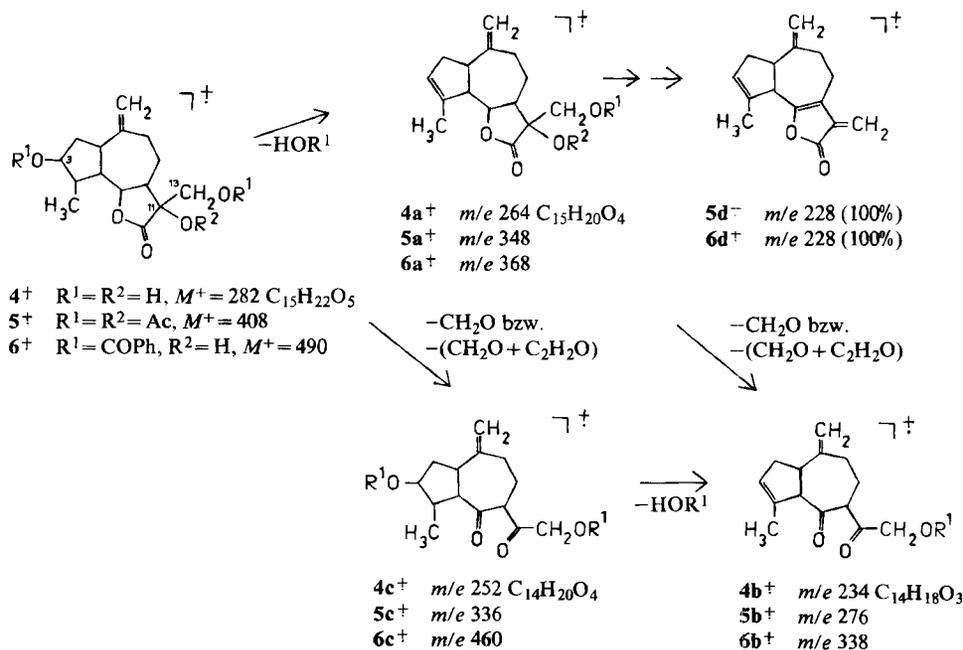
Gruppe in strukturell eng verwandten Verbindungen [12] [13] zeigt, dass der in 5 gemessene Wert (Tab. 2) am besten mit einer *trans*-Anordnung der Methylgruppe mit HO-C(3) und dem Siebenring vereinbar ist. Die Struktur 4 für Cynaratriol lässt sich somit aus dem 3,13-Dibenzoyl-Derivat 6 sowie dem 3,11,13-Triacetyl-Derivat 5 ableiten und stellt die relative Konfiguration dar.

Zur absoluten Konfiguration von Cynaratriol (4). - Cynaropicrin (1), Dehydrocynaropicrin (2) und Grosheimin (3) weisen alle die gleiche absolute Konfiguration auf [14]. Cynaratriol (4) sowie 3,13-Dibenzoyl-cynaratriol (6) besitzen wie 1, 2 und 3 einen positiven  $[\alpha]_D$ -Wert. Die Differenz der molaren Rotation von 4 ( $[\phi]_D + 158^\circ$ ) und 6 ( $[\phi]_D + 204^\circ$ ) ist positiv ( $+46^\circ$ ) und führt unter Anwendung der Benzoat-Regel [15] zu *S*-Konfiguration an C(3) (zur Anwendung der Regel bei Grosheimin (3) vgl. [6]). Demzufolge schlagen wir die in 4 dargestellte absolute Konfiguration für Cynaratriol vor.

Zusammenfassende Betrachtung. - Cynaratriol (4) stellt somit das erste an C(8) unsubstituierte Guajanolid in der Artischocke dar. Unseres Wissens ist es auch das erste Guajanolid mit Dihydroxy-Substitution an C(11), C(13).

Analyse der Massenspektren von 4, 5 und 6. - Die gemeinsame Betrachtung der Massenspektren von Cynaratriol (4), 3,11,13-Triacetyl-cynaratriol (5) und 3,13-Dibenzoyl-cynaratriol (6) (Figur) erlaubt trotz den im höheren Massenbereich relativ intensitätsschwachen Fragmentationen eine Aussage (Schema 3). Die Spektren von 4, 5 und 6 sind charakterisiert durch den Verlust von HOR<sup>1</sup> an C(3) (McLafferty-Umlagerung in 5 und 6), was zu den Ionen *m/e* 264 (4a, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>), *m/e* 348 (5a)

Schema 3. Strukturen von Fragmentationen der Massenspektren von 4, 5 und 6

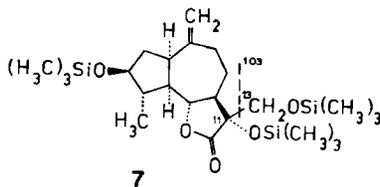


bzw.  $m/e$  368 (**6a**) führt. Der analoge Verlust an C(13) ist durch das quaternäre Kohlenstoffatom C(11) nicht möglich. Unter Abspaltung von  $\text{CH}_2\text{O}$  aus **4a** und **6a** bzw.  $(\text{CH}_2\text{O} + \text{C}_2\text{H}_2\text{O})$  aus **5a** und Lactonring-Öffnung entstehen die Ionen **4b** ( $m/e$  234,  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ), **5b** ( $m/e$  276) bzw. **6b** ( $m/e$  338). Der analoge Verlust unter Abspaltung des Kohlenstoffatoms C(13) findet nicht statt, da im Spektrum von **6** das entsprechende Ion bei  $m/e$  234 fehlt.

Wie die Signale bei  $m/e$  252 (**4c**,  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ),  $m/e$  336 (**5c**) bzw.  $m/e$  460 (**6c**) zeigen, ist als Primärschritt in den Massenspektren von **4**, **5** und **6** auch der Verlust von  $\text{CH}_2\text{O}$  bzw.  $(\text{CH}_2\text{O} + \text{C}_2\text{H}_2\text{O})$  möglich. Der Sekundärschritt, d. h. die Abspaltung von  $\text{HOR}^1$  führt ebenfalls zu den Ionen **4b**, **5b** bzw. **6b**.

Das Ion  $m/e$  228 ist sowohl in **5d** als auch in **6d** Basispek. Die Ionen **5d** und **6d** entstehen durch den Verlust von  $\text{HOR}^1$  und  $\text{HOR}^2$  aus **5a** bzw. **6a**. Die Genese von **5d** bzw. **6d** wird unterstützt durch die Anwesenheit von Signalen bei  $m/e$  288 (**5a**- $\text{HOR}^1$  bzw.  $-\text{HOR}^2$ ) im Spektrum von **5** bzw.  $m/e$  246 (**6a**- $\text{HOR}^1$ ) und  $m/e$  350 (**6a**- $\text{HOR}^2$ ) im Spektrum von **6**.

**Gas-chromatographisches (GC.)- und gas-chromatographisch/massenspektrographisches (GC./MS.) Verhalten von 3,11,13-Tri-trimethylsilyl-cynaratriol (7).** - Zum Nachweis des genuinen Vorkommens von Cynaratriol (**4**) in der Artischocke *C. scolymus* und Kardone *C. cardunculus* wurden Rohextrakte (aus getrockneten bzw. frischen Blättern) silyliert und der GC.-Analyse unterworfen. Mittels Beimischung von 3, 11, 13-Tri-trimethylsilyl-cynaratriol (**7**) (aus reinem **4** hergestellt) zu den sily-



lierten Rohextrakten und dem Vergleich der relativen Retentionszeiten im GC. ist ersichtlich, dass **4** genuinen Ursprung besitzt (vgl. exper. Teil). Das Verhalten eines silylierten Rohextrakts von *C. scolymus* und von **7** ( $M = 498$ ) im gekoppelten GC./MS. zeigt, dass das Massenspektrum durch das Signal bei  $m/e$  103 (100%,  $+\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ) geprägt ist, was den Bruch der Bindung C(11) C(13) bedeutet. Das Auffinden von **4** in *C. scolymus* und *C. cardunculus* weist auf die nahe Verwandtschaft der zwei *Cynara*-Arten hin [1].

**Hochdruckflüssigkeitschromatographie (LC.).** - Durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (LC.) konnte erstmals gezeigt werden, dass Grosheimin (**3**) im Rohextrakt von *C. scolymus* genuin vorliegt (vgl. exper. Teil). Eine mögliche Entstehung bei der säulenchromatographischen Reinigung von Cynaropicrin (**1**) durch Hydrolyse der Acylgruppe, Oxidation der Hydroxygruppe an C(3) sowie Reduktion der C, C-Doppelbindung an C(4) kann somit ausgeschlossen werden.

Den Herren Prof. Dr. M. Hesse und Dipl.-Chem. E. Schöpp, Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, danken wir für Hochdruckflüssigkeitschromatogramme, Dr. P. Weibel, Varian AG Zug für GC./MS.-Messungen. E. P. dankt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung der Arbeit.

## Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen*, vgl. [16]. - Hochdruckflüssigkeitschromatogramme (LC.) an Kieselgel (*Merck*, Lichrosorb SI 60, 5  $\mu$ m) mit *Varian*-Aerograph 8500 (UV.-Detektion bei 254 nm; Injektionen: Stop-Flow-Injektor).  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem *Bruker-Spectrospin*-Spektrometer, Typ WH-360 (360 MHz) und einem *Varian*-Spektrometer HA-100 (100 MHz) aufgenommen.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden mit einem *Bruker-Spectrospin*-Spektrometer, Typ HX-90 (22,6 MHz) registriert. GC./MS.-Messungen wurden auf dem Gerät *Varian* MAT 44 durchgeführt, mit gepackter Kolonne  $0,003 \times 1$  Meter, 10% Silikon UCW 882 auf *Chromosorb* W AW 80/100, 245°, 60 ml He/min.

1. *Isolierung von Cynaropicrin (1)*, *Grosheimin (3)* und *Cynatriol (4)*. 40 g eines Rohextrakts von *C. cardunculus* aus eigenem Anbau [4] wurden an 1 kg Silicagel (*Merck*) mit Chloroform/Methanol (0-20%) chromatographiert. Die Grosheimin (3) enthaltenden Fraktionen (Chloroform/Methanol 95:5) wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand (2,0 g) aus Acetonitril kristallisiert und 1,6 g 3 erhalten, Smp. 199,5-202° ([6]: Smp. 205°). - IR.- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren stimmen mit den publizierten Spektren [6] überein. - MS.: 262 ( $M^+$ , 12), 244 (28), 234 (5), 216 (8), 200 (11), 166 (19), 165 (26), 149 (11), 137 (43), 136 (43), 123 (17), 121 (13), 109 (20), 97 (19), 95 (15), 93 (26), 79 (19), 77 (18), 69 (100).

Zur Analyse wurde Grosheimin (3) sowie der Artischocken-Rohextrakt aus *C. scolymus* der LC. unterworfen [Stahlsäule:  $3 \times 490$  mm: Proben von je 80  $\mu$ g gelöst in 8  $\mu$ l Eluierungsmittel; Eluierung:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml/Std., 180 Atm)] Retentionszeit: 8,0 Min. Die LC.-Mischprobe des Rohextrakts mit reinem 3 zeigte keine Signalauftrennung.

Die Cynaropicrin (1) enthaltenden Fraktionen der Chromatographie (Chloroform/Methanol 9:1) wurden vereinigt, eingedampft und 20 g nicht kristallines 1 erhalten. -  $[\alpha]_D^{20}$ -Wert sowie IR.- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1 stimmen mit den Literaturangaben [3] überein. - MS.: 346 ( $M^+$ , 4), 280 (9), 252 (15), 250 (60), 221 (12), 205 (18), 177 (23), 156 (35), 135 (31), 109 (36), 107 (38), 105 (40), 95 (47), 93 (53), 91 (60), 81 (50), 69 (100).

Die Fraktionen der Chromatographie mit Chloroform/Methanol 4:1 ergaben nach dem Eindampfen und Kristallisieren aus Acetonitril 2,6 g Cynatriol (4), Smp. 178-179°;  $[\alpha]_D^{20} = +56,1^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  9:1). - IR. (KBr): 3480, 3300 (OH), 1740 (Lacton), 1649 (C=C). -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO- $d_6$ ): 5,55 (s, OH); 5,01 (t,  $J = 5$ , OH); 4,85 (br. s, = $\text{CH}_2$ ); 4,71 (d,  $J = 6$ , OH); 4,04 (t,  $J = 9$ , H-C(6)); 3,6-3,3 (m, ca. 4 H); 3,0-1,4 (m, ca. 9 H); 1,13 (d,  $J = 6$ ,  $\text{H}_3\text{-C}$ ). - MS.: vgl. *Figur 3*. Molekel-Ion: 282, 1460 (Ber.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : 282,1466).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (282,35) Ber. C 63,81 H 7,85 O 28,34% Gef. C 63,46 H 7,87 O 25,80%

2. *3,11,13-Triacetyl-cynatriol (5)*. 150 mg 4 wurden in 5 ml Acetanhydrid und 0,5 ml Pyridin über Nacht stehengelassen. Nach Eindampfen wurde der kristalline Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und nachfolgend mit verd. Salzsäure,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die getrocknete  $\text{CHCl}_3$ -Phase ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wurde schonend eingedampft und aus dem Rückstand mit Essigsäureäthylester 120 mg 5 vom Smp. 169-171° kristallisiert. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1780 (Lacton), 1740 (Acetat), 1635 (C=C). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): vgl. *Tabelle 1*;  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): vgl. *Tabelle 2*. - MS.: vgl. *Figur*.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8$  (408,43) Ber. C 61,75 H 6,91% Gef. C 61,49 H 7,03%

3. *3,13-Dibenzoyl-cynatriol (6)*. Zur Lösung von 210 mg 4 in 2,5 ml Pyridin wurden 420 mg frisch destilliertes Benzoylchlorid gegeben. Nach 3 Tagen wurde die Lösung auf Eis/verd. Salzsäure gegossen und mit  $\text{CHCl}_3$  erschöpfend ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wurde mit ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und der Rückstand (500 mg) über 10 g Silicagel mit  $\text{CHCl}_3$  chromatographiert. Nach dem Abdampfen wurden 300 mg 6 als zähflüssiges Öl, das nach mehreren Tagen erstarrte, erhalten. Smp. 80-85°;  $[\alpha]_D^{20} = +41,6^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{Methanol}$  9:1). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3440 (OH), 1775 (Lacton), 1720 (Benzoat), 1635 (C=C). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$  und Pyridin- $d_3$ ): vgl. *Tabelle 3*. - MS.: vgl. *Figur*.

4. *3,11,13-Tri-trimethylsilyl-cynatriol (7)*. Die Lösung von 5 mg 4 in 0,12 ml Pyridin wurde 10 Min. mit 0,3 ml *N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoro-acetamid* (MSTFA) im verschlossenen Kolben auf 50° erwärmt und das Gemisch der GC.-Analyse unterworfen (Retentionszeit: 1,7 Min.; Bedingungen: vgl.

GC.-Teil der GC./MS.-Analyse). Die GC.-Mischproben der silylierten Artischocken-Rohextrakte mit 7 zeigten keine Signalauftrennungen. - MS. von 7: 498 ( $M^+$ , 3,5) 470 (9), 469 (18), 468 (46), 467 (11), 261 (10), 183 (12), 171 (17), 170 (11), 169 (12), 161 (12), 159 (35), 149 (19), 147 (75), 145 (14), 143 (21), 133 (39), 131 (25), 129 (23), 119 (16), 117 (28), 105 (30), 103 (100).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. Zohary & J. Basnizky*, *Economic Botany* 29, 233 (1975).
- [2] *E. Bombardelli, B. Gabetta & E. M. Martinelli*, *Fitoterapia* 48, 143 (1977).
- [3] *Z. Samek, M. Holub, B. Drozd, G. Jommi, A. Corbella & P. Gariboldi*, *Tetrahedron Letters* 1971, 4775.
- [4] *K. Thiele & H. O. Bernhard*, Dt. Offenlegungsschrift 2.654.184 (1977).
- [5] *H. Yoshioka, T.J. Mabry & B.N. Timmermann*, *Sesquiterpene Lactones*, University of Tokyo Press 1973.
- [6] *Z. Samek, M. Holub, K. Vokác, B. Drozd, G. Jommi, P. Gariboldi & A. Corbella*, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 37, 2611 (1972).
- [7] *P.V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B.L. Mylari & E. Wenkert*, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 5480 (1968).
- [8] *W. Vichnewski, F. Welbaneide, L. Machado, J.A. Rabi, R. Murari & W. Herz*, *J. org. Chemistry* 42, 3910 (1977).
- [9] *F. Bohlmann, G. Brindöpke & R.C. Rastogi*, *Phytochemistry* 17, 475 (1978).
- [10] *F. Bohlmann & N. Le Van*, *Phytochemistry* 16, 487 (1977).
- [11] *S. Sternhell*, *Quart. Rev.* 23, 236 (1969).
- [12] *A.F. Thomas & M. Ozainne*, *Helv.* 61, 2874 (1978).
- [13] *M. Christil, H.J. Reich & J.D. Roberts*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 6612 (1971).
- [14] *A. Corbella, P. Gariboldi, G. Jommi, Z. Samek, M. Holub, B. Drozd & E. Bloszyk*, *Chem. Commun.* 1972, 386.
- [15] *N. Harada, M. Ohashi & K. Nakanishi*, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 7349 (1968).
- [16] *H. O. Bernhard & K. Thiele*, *Helv.* 61, 2268 (1978).