

POLYHYDROXYOLIGOPHENYLE UND PHENYLÄTHER AUS *BIFURCARIA BIFURCATA**

KARL-WERNER GLOMBITZA, HANS-UDO RÖSENER† und MARIELUISE KOCH

Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität, D 53 Bonn,
Nussallee 6, BR Deutschland

(Eingegangen 14 January 1976)

Key Word Index—*Bifurcaria bifurcata*; Fucaceae; Phaeophyceae; brown algae; phenolics; structure.

Abstract—From the acetylated phenol fraction of *Bifurcaria bifurcata* were isolated: diphlorellol pentaacetate, difucol hexaacetate, trifuhalol octaacetate, trifucol nonaacetate, heptafulhalol octadecaacetate and the new tetrafulhalol undecaacetate and pentafulhalol tridecaacetate.

Bifurcaria bifurcata enthält wie viele andere Braunalgen in erheblicher Menge hochhydroxylierte Phenole. Trennt man das vorgereinigte Gemisch der acetylierten Phenole dc auf Kieselgel mit $\text{CHCl}_3\text{-Me}_2\text{CO}$ (19:1) oder CHCl_3 auf, so erhält man eine größere Anzahl UV-Licht löschernder Banden, die beim Besprühen mit Vanillin- H_2SO_4 (1:99, 10 min 120°) eine orange bis braun-rote Färbung geben.

Bei Substanz 1 (R_f in $\text{CHCl}_3\text{-Me}_2\text{CO}$ (19:1) 0,75; in CHCl_3 0,42; Färbung mit Vanillin- H_2SO_4 :orange) handelt es sich um das bereits früher nachgewesene Phloroglucintriacetat [1], bei 3 (R_f 0,54; 0,20; rot-braun) um das kürzlich für *Bifurcaria bifurcata* beschriebene Bifuhalolhexaacetat [2]. Substanz 2 (R_f 0,64; 0,27; rot-violett) erwies sich aufgrund ihres R_f -Wertes, Smp, IR- und MS-Spektrums als identisch mit dem aus *Cystoseira tamariscifolia* isolierten Diphlorellolpentaacetat [3]. Bei Substanz 4 (R_f 0,52; 0,18; rot) handelt es sich um das vor kurzem aus *Fucus vesiculosus* erstmalig nachgewiesene Difucolhexaacetat [4]. Der Befund konnte durch UV-, IR- und Massenspektren sowie den Smp (177-178°; in [4] ist irrtümlich ein falscher Smp angegeben) und das DC-Verhalten bestätigt werden. Substanz 5 (R_f 0,44; 0,13; rotbraun) konnte als Trifuhaloloctaacetat identifiziert werden, das zum ersten Mal in Halidrys siliquosa gefunden worden ist [5, dort auch DC, UV-, IR-, MS- und NMR-Spektren, Smp]. Substanz 6 (R_f 0,33; 0,08; rotviolett) konnte nicht in einer für die Anfertigung von Spektren ausreichenden Menge isoliert werden. R_f -Wert und Farbreaktion mit Vanillin- H_2SO_4 lassen jedoch den Schluss zu, daß es sich um das höhere Homologe des Difucolhexaacetates, nämlich das Trifucolnonaacetat handelt, das in *Fucus vesiculosus* gefunden worden ist [4].

Die Substanzen 7 (R_f 0,27; 0,06), 8 (R_f 0,27; 0,05) und 9 (R_f 0,20; 0,02) werden mit Vanillin- H_2SO_4 wie 3 und 5 rotbraun. Die Maxima der UV-Spektren liegen in allen Fällen bei den gleichen Wellenlängen. Die Substanzen unterscheiden sich aber in den molaren Extinktionen ($\epsilon_3 < 5 < 7 < 8 < 9$). Ebenso stimmen die IR-Spektren

aller Verbindungen weitgehend überein. Alle zeigen außer ausgeprägten Carbonyl- und Esterbanden ein deutliches Signal um 1470 cm^{-1} . Lediglich 7, 8 und 9 haben eine zusätzliche Bande bei 950 cm^{-1} . Es ist deshalb anzunehmen, daß alle fünf Verbindungen in die Reihe der Fuhalole gehören.

Das Molekulargewicht von 7 wurde massenspektrometrisch zu 992,186 bestimmt entsprechend der Summenformel $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{O}_{22}$ (ber.: 992, 1859). Von dem Molekülion wird bis zu 11 mal ein Fragment mit 42 Masseneinheiten (ME, Keten) abgespalten bis zu einem Ion bei m/e 530 ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_{14}$). Daraus ergibt sich, daß 7 11 acetylierte phenolische OH-Gruppen und vier Benzolringe enthält, die über drei Ätherbrücken miteinander verknüpft sind. Ebenso wie bei Heptafulhalolacetat [6] finden sich außer der vom Molekülion ausgehenden Reihe regelmäßiger Keteneliminierungen weitere Zerfallsreihen aus kleineren Bruchstücken, die durch Spaltungen von Ätherbrücken entstanden sein dürften. Z.B. Zerfallsreihen, die zu den Tri- oder Tetrahydroxybenzolionen $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3^+$ bzw. $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4^+$ führen oder zu den Diphenyläthern $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5^+$ (m/e 250) und $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_7^+$ (m/e 266) bzw. dem Triphenyläther $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_{10}^+$ (m/e 390).

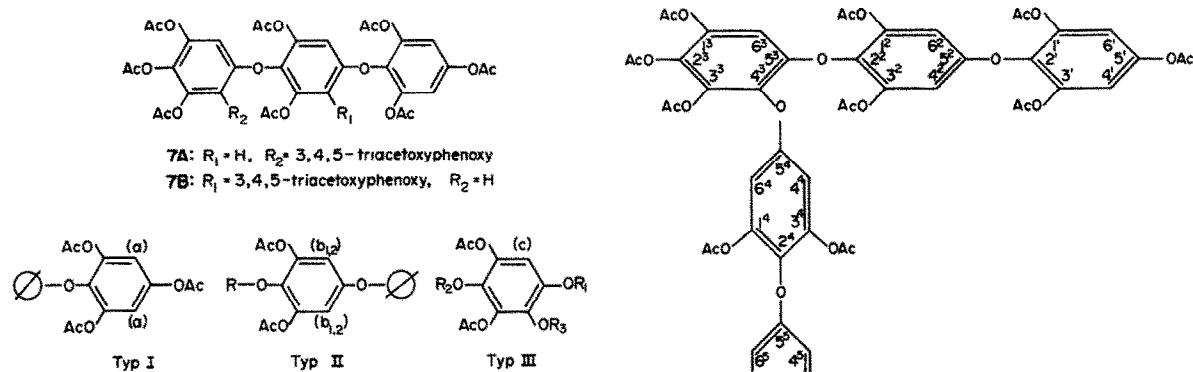
Im PMR-Spektrum (CDCl_3) von 7 sind bei δ 2,25-2,20 eine Signalgruppe für 21 Protonen entsprechend sieben Me aus Acetoxygruppen und bei δ 2,11 und 2,03 je ein Signal für zwei Me-Gruppen zu erkennen. Es ließ sich beweisen, daß die Verschiebung der Me-Signale nach δ 2,0-2,1 charakteristisch für Acetoxygruppen ist, die durch die o-Stellung zu einer Diphenyläthergruppierung in den Bereich des Anisotropiekegels eines benachbarten Benzolringes geraten [7]. Im Aromatenbereich findet sich ein Signal für zwei magnetisch äquivalente Protonen bei δ 6,94 (a) sowie zwei Signale für wiederum je zwei Protonen bei δ 6,71 (b₁) und 6,65 (b₂) und ein Signal für ein isoliertes Proton bei 6,68 (c).

Aus den von Sattler e.a. [6] dargelegten Gründen muß somit ein Ring mit dem Substitutionsmuster Typ I einmal, mit dem Muster Typ II zweimal und vom Typ III wiederum einmal vorhanden sein.

Somit kann für 7 eine der beiden Strukturen 7 A oder 7 B angenommen werden. Sollte 7 biogenetisch das Verbindungsglied zwischen 5 und 8 sein, so ist der Strukturvorschlag 7 A wahrscheinlicher als 7 B. Eine sichere

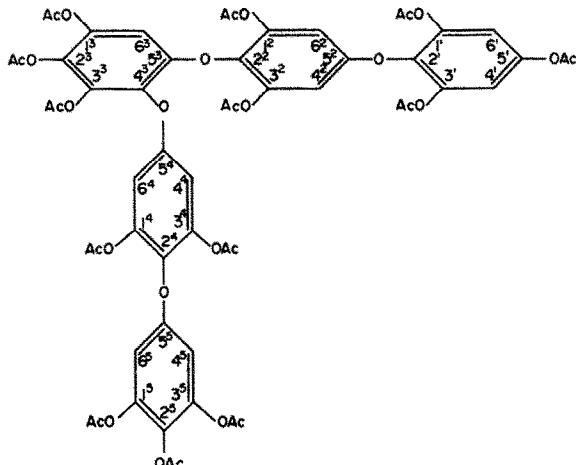
*Mitt. 15: "Antibiotica aus Algen"; Mitt. 14: siehe Glombitza, K.-W., Koch, M., Eckhardt, G. (im Druck).

†Aus der Dissertation Rösener, H.-U. (1975) Bonn, D 5.



Unterscheidung zwischen beiden Vorschlägen ist bisher noch nicht möglich. Für 7 wird die Bezeichnung Tetrafulhalolundecaacetat vorgeschlagen.

Verbindung **8** hat eine massenspektrometrisch ermittelte Summenformel von $C_{56}H_{48}O_{30}$ (ber.: 1200, 2229; gef.: 1200, 222). Die vom Molekülion ausgehende Abspaltungsreihe von Ketenen wird von Reihen anderer Fragmentionen begleitet, die weitgehend mit den für Heptafulolacetat [6] beschriebenen Reihen übereinstimmen. Die Summenformel von **8** ist um $C_{10}H_8O_5$ größer als die von **7**, entsprechend einer zusätzlichen Diacetoxyphenylenoxygruppierung. Es scheint sich somit um das nächst höhere, homologe Glied der Reihe zu handeln. Das wird auch durch eine Analyse des PMR-Spektrums bestätigt, das sich von dem Spektrum der Substanz **7** im wesentlichen durch ein weiteres Singulett für zwei aromatische Protonen bei δ 6,70 ($CDCl_3$) und drei Signale für sechs Me-Gruppen bei δ 2,05-2,11 anstelle der zwei Signale für vier Me-Gruppen bei **7** unterscheidet. In $CDCl_3$ fallen außerdem die beiden Signale, die vorher bei 6,68 (2H) und 6,65 (1H) lagen, zu einem Singulett bei 6,65 (3H) zusammen. In Me_2CO-d_6 erhält man wieder zwei getrennte Singulette bei 6,72 (2H) und 6,65 (1H). Für **8** wird deshalb die Struktur eines Pentafuloltridecaacetates angenommen. Überraschend ist, daß sowohl bei **7A** wie bei **8** im PMR-Spektrum das Signal der Acetoxygruppe an $C-3^3$ (bzw. $C-3^2$ bei **7B**) in o-Stellung zur Diphenyläthergruppierung am fünffach substituierten Ring nicht im Bereich von δ 2,0-2,1 sondern offensichtlich in der Gruppe von δ 2,20-2,26 liegt.



Von **8** konnte genügend Material für die Aufnahme eines ^{13}C -NMR-Spektrums isoliert werden. Bei der Zuordnung der einzelnen Signale (Tabelle 1) wurde auf die früher für die Acetate von Trifuhalol und Heptafulhalol [6] sowie Triphlorethol C [8] entwickelten Regeln zurückgegriffen, die sich widerspruchsfrei auch auf den Strukturvorschlag für **8** anwenden ließen. Bei einigen Signalen muß die Zuordnung zu bestimmten C-Atomen noch als vorläufig gelten, bis mehr Vergleichsspektren von ähnlich gebauten Verbindungen vorliegen.

Bei Substanz 9 handelt es sich aufgrund der R_f -Werte in verschiedenen Fließmitteln, des Verhaltens bei der Cochromatographie, den Färbungen bei der Reaktion mit Vanillin- H_2SO_4 , des PMR-Spektrums um das zuerst in *Halidrys siliquosa* gefundene Heptafulhalolactadecacacetat [6].

Obwohl keine Widersprüche zwischen den spektroskopischen Daten und den vorgeschlagenen Strukturen erkannt wurden, kann bei der großen Zahl möglicher Isomerer zu **7**, **8** und insbesondere **9** eine andere Anordnung speziell der mittleren Ringe bisher nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

EXPERIMENTELLES

Extraktion und Isolierung. 4 kg gefriergetrocknete *Bifurcaria bifurcata* (Santec/Bretagne Sept. 1971, April 1973) werden in der beschriebenen Weise [2] aufgearbeitet und acetyliert. Etwa

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-Spektrum von Pentafuhaloltridecaacetat (8)

| ppm-Wert | C-Atom | ppm-Wert | C-Atom |
|----------|---------------------------------|----------|---|
| 168,5 | Carbonyle | 143,6 | 1 ¹ , 3 ¹ , 1 ² , 3 ² , 1 ⁴ , 3 ⁴ |
| 168,0 | | 140,0 | 1 ³ (oder 3 ³ ?) |
| 167,9 | | 137,8 | 2 ³ |
| 167,8 | | 136,5 | 2 ⁵ |
| 167,5 | | 134,7 | 4 ³ |
| 167,3 | | 134,3 | 2 ² , 2 ⁴ |
| 167,1 | | 131,4 | 3 ³ (oder 1 ³ ?) |
| 166,8 | | 130,2 | 2 ¹ |
| 154,5 | 5 ⁵ | 115,0 | 4 ¹ , 6 ¹ |
| 154,0 | 5 ⁴ | 109,5 | 4 ² , 6 ² , 6 ³ |
| 153,6 | 5 ² | 109,0 | 4 ⁵ , 6 ⁵ , 4 ⁴ , 6 ⁴ |
| 147,7 | 5 ³ | 21,0 | |
| 146,6 | 5 ¹ | 20,3 | Me aus Ac |
| 143,8 | 1 ⁵ , 3 ⁵ | 20,1 | |

50 g peracetyliertes Phenolgemisch werden in 300 ml Me_2CO gelöst und mit 2 l. Petrol- Et_2O (1:1) versetzt. Man filtriert ab und wiederholt die Umsfällung noch drei mal mit dem Niederschlag. Die Filtrate werden unter Vakuum bei $\leq 30^\circ$ eingedampft. Der Rückstand (4,8 g) enthält überwiegend die Substanzen **1–5**. Der abgetrennte Niederschlag (ca 45 g) wird in 300 ml Me_2CO aufgenommen und mit 2 l. Et_2O versetzt. Die Operation wird mit dem Niederschlag drei mal wiederholt. Die klaren Lösungen werden eingedampft und 2 g des Rückstandes (insgesamt ca 4,1 g) über eine Säule mit Kieselgel-60-Merck (60 cm, ϕ 2 cm) mit CHCl_3 aufgetrennt. Man schneidet drei Fraktionen heraus (DC-Kontrolle, Kieselgel, $\text{CHCl}_3\text{-Me}_2\text{CO}$ 19:1), von denen die erste überwiegend die Substanzen **2–6**, die zweite **7** und **8** und die dritte **8** und **9** enthält. Die einzelnen Fraktionen werden auf DC-Fertigplatten-Kieselgel-60-F₂₅₄ (Merck) mit CHCl_3 aufgetrennt, unter UV-Licht detektiert, die gewünschten Zonen ausgekratzt und mit Me_2CO -MeOH (8:2) eluiert und umkristallisiert oder umgefällt. *Diphloetholpentaacetat* (**2**), Smp 111–115° (Lit.: 113–114°), 2,2 mg. Wird mit 2 N KOH violett. IR, UV, PMR siehe [3]. *Difucolhexaacetat* (**4**), Smp 177–178° (aus MeOH), 3,4 mg. Bleibt mit 2 N KOH farblos. IR, UV, PMR siehe [4]. *Trifuhalolctaacetat* (**5**), Smp 117–124° (aus MeOH, Lit.: 117–123°), 59 mg. Wird mit 2 N KOH zunächst grüngebl, nach 10 min braun. UV, IR, NMR in $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$ siehe [5]; PMR in CDCl_3 (100 MHz, δ), 6,95 (2 H), 6,70 (4 H), 2,24, 2,22 (je 3 H), 2,21, 2,11, 2,06 (je 6 H). *Tetrafuhalolundecaacetat* (**7**), Smp 101–115° (aus iso-PrOH), 29 mg. Färbung mit 2 N KOH wie **5**. UV λ_{max} (MeCN) \approx 210, 232 (ϵ , 40230), 274 (ϵ , 8621) nm. PMR in $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$ (220 MHz, δ) 7,02, 6,74, 6,72 (je 2 H), 6,65 (1 H) mehrere Signale bei 2,25–2,19 und 2,10–2,05 (33 H). *Pentafuhaloltridecaacetat* (**8**), Smp 105–130° (aus iso-PrOH), 250 mg Färbung mit 2 N KOH wie **5**. UV λ_{max} (MeCN) \approx 215, 232 (ϵ , 51502), 275 (ϵ , 10730) nm. PMR in $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$ (90 MHz,

δ) 7,02, 6,79, 6,74, 6,72 (je 2 H), 6,65 (1 H), Bereich 2,25–2,19 und 2,10–2,05 (39 H); in CDCl_3 (100 MHz) 6,94, 6,70_(s), 6,70_(d) (je 2 H), 6,65, 2,27, 2,25, 2,24 (je 3 H), 2,22 (6 H), 2,21, 2,20 (je 3 H), 2,11, 2,06, 2,05 (je 6 H). *Heptafuhaloloctadecaacetat* (**9**). Smp 112–132°, 900 mg. Färbung mit 2 N KOH wie **5**. UV, IR, PMR siehe [5].

Anmerkungen—Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung einer Sachbeihilfe, der Station Biologique de Roscoff für die Möglichkeit, dort arbeiten zu können, Herrn Prof. Günther, Köln für die Erlaubnis, auf dem ihm von der DFG zur Verfügung gestellten NMR-Gerät messen zu können und für die Aufnahme des ¹³C-NMR-Spektrums.

LITERATUR

1. Glombitzka, K.-W., Rösener, H.-U., Vilter, H. und Rauwald, W. (1973) *Planta Med.* **24**, 301.
2. Glombitzka, K.-W. und Rösener, H.-U. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1245.
3. Glombitzka, K.-W., Rösener, H.-U. und Müller, D. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1115.
4. Glombitzka, K.-W., Rauwald, H.-W. und Eckhardt, G. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1403.
5. Glombitzka, K.-W. und Sattler, E. (1973) *Tetrahedron Letters* **43**, 4277.
6. Sattler, E., Glombitzka, K.-W., Wehrli, F. W. und Eckhardt, G. in Vorbereitung.
7. Rösener, H.-U. Dissertation 1975, unveröffentlichte Ergebnisse.
8. Glombitzka, K.-W., Koch, M. und Eckhardt, G. *Phytochemistry* (im Druck).