

## POLYHYDROXYPHENYLÄTHER AUS DER PHAEOPHYCEE *SARGASSUM MUTICUM*\*

KARL-WERNER GLOMBITZA†, MARTIN FORSTER† und GERT ECKHARDT‡

† Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität, D 5300 Bonn, Germany. ‡ Institut für Organische Chemie und Biochemie, MS-Labor, Bonn, Germany

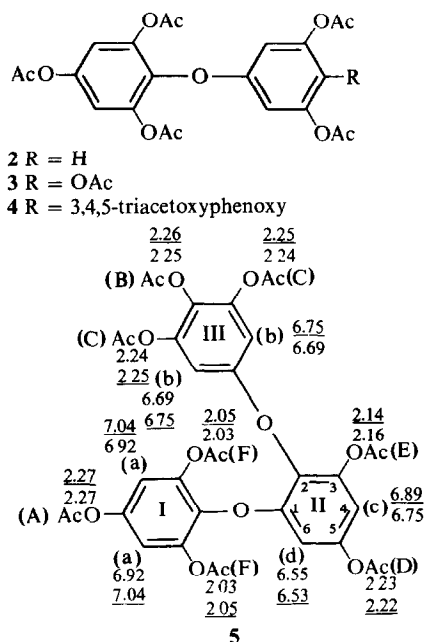
(Received 6 September 1977)

**Key Word Index**—*Sargassum muticum*; Sargassaceae; brown algae; polyphenols; identification.

**Abstract**—From an acetylated fraction of *Sargassum muticum* (Yendo) Fensholt were isolated: phloroglucinol triacetate; diphloretol pentaacetate (2,4,6,3',5'-pentaacetoxydiphenyl ether), bifuholol hexaacetate (2,4,6,3',4',5'-hexaacetoxydiphenyl ether), trifuholol A octaacetate (2,6-diacetoxy-1-(3,4,5-triacetoxyphenoxy)-4-(2,4,6-triacetoxyphenoxy)-benzene), and the new trifuholol B octaacetate (3,5-diacetoxy-1-(2,4,6-triacetoxyphenoxy)-2-(3,4,5-triacetoxyphenoxy)-benzene).

Arten der Gattung *Sargassum* sind reich an phenolischen gerbstoffähnlichen Substanzen. So berichtet Noguchi [1] über die in Japan üblich gewesene Verwendung von Extrakten aus *Sargassum ringgoldianum* zum Gerben, und Ogino und Taki [2] isolierten aus der gleichen Art eine Tanninfraktion, die bei der alkalischen Spaltung Phloroglucin liefert. Ähnliche hochhydroxylierte Phenole kommen auch in *Sargassum muticum* (Yendo) Fensholt vor. Diese Art ist vor kurzem in großen Mengen an der Südküste der britischen Inseln beobachtet worden [3]. Ein Extrakt aus dieser Alge färbt sich mit Echtblausalz-B-Lösung intensiv rot. Nach Acetylierung und Anreicherung der Phenolacetate erhält man bei der dc Auftrennung der Derivate auf Kieselgel-60-F<sub>254</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (19:1) eine größere Anzahl UV-Licht färbender Banden, die sich nach dem Besprühen mit Vanillin-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1%, 10 min, 120°) orange (1) bzw. braun-rot (übrige Substanzen) färben.

1 (*R<sub>f</sub>* 0.83) wurde als Phloroglucintriacetat identifiziert. 1 stimmt in MS, UV- und PMR-Spektren sowie im Smp. und Schmelzpunkt mit authentischer Substanz überein. 2 (*R<sub>f</sub>* 0.73) ist nach MS, PMR- und UV-Spektren identisch mit dem kürzlich in verschiedenen Phaeophyceen nachgewiesenen Diphloretolpentaacetat [6-8, 10]. 3 (*R<sub>f</sub>* 0.66) ist mengenmäßig die Hauptkomponente des Gemisches. MS, PMR- und UV-Spektren sowie Smp. stimmen mit denen von Bifuhololhexaacetat, das bereits mehrfach in Phaeophyceen gefunden wurde [5, 6, 8, 10], überein. 4 (*R<sub>f</sub>* 0.58) konnte durch MS, PMR- und UV-Spektren als Trifuholol-A-octaacetat identifiziert werden. Diese Verbindung wurde bereits in *Halidrys siliquosa* [4], *Bifurcaria bifurcata* [8] und *Cytoseira baccata* [9] nachgewiesen. Von 5 (*R<sub>f</sub>* 0.52) wurden mit Hilfe der HPLC und Gradientenelution insgesamt 6 mg aus 14 kg gefriergetrockneter Alge isoliert. Das MS zeigt ein Molekülion bei *m/e* 726, entsprechend C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>18</sub>, von dem achtmal Fragmente mit 42 ME (Keten) abgespalten werden. Die Zerfallsreihe endet bei *m/e* 390 entsprechend C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>10</sub>. Somit ist 5 ein Isomeres zu 4. Weitere charakteristische



Zahlen:  $\delta$ -Werte (ppm) gemessen in CDCl<sub>3</sub>; unterstrichene Zahlen:  $\delta$ -Werte (ppm) gemessen in d<sub>6</sub>-Aceton.

Fragmente sind Ionen bei *m/e* 248 (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>), 142 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) und 126 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>). Das sehr intensive Ion bei *m/e* 248 entsteht durch Abspaltung von (R + OR) unter Bildung eines Dibenzodioxins aus einem ortho, ortho' zur Ätherbrücke durch OR substituierten Diphenyläther. Das bei 4 sehr intensive Ion bei *m/e* 266 ist nur sehr schwach ausgeprägt. Das PMR-Spektrum (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) zeigt im Aromatenbereich zwei Singulets bei  $\delta$  6.92 (2H, a) und 6.69 (2H, b) ppm. Sowie zwei Dubletts eines AB-Systems (*J*<sub>AB</sub> = 2.6 Hz) bei 6.75 (c) und 6.55 (d) ppm für je ein Proton. Aufgrund der Kopplungskonstante muß es sich um eine *m*-Kopplung handeln. Da keine weiteren Kopplungen im Aromatenbereich auftreten, muß jeder der drei Benzolringe vierfach substituiert sein und noch zwei aromatische Protonen tragen. Im Acetylbereich finden sich 6 Singulets bei

\* Mitt. 23 'Antibiotica aus Algen', Mitt. 22 s. Glombitza, K.-W., Geisler, C. und Eckhardt, G. in Vorbereitung.

2.27 (3H, A), 2.25 (3H, B), 2.24 (6H, C), 2.23 (3H, D), 2.16 (3H, E) und 2.03 (6H, F). Die chemischen Verschiebungen für 3 Acetylgruppen (A, 2 × F) und die aromatischen Protonen (a) einerseits und 3 weitere Acetylgruppen (B, 2 × C) sowie 2 aromatische Protonen (b) andererseits stimmen mit denen für die beiden endständigen Benzolringe (I, III) aus **4** überein. Somit unterscheiden sich **4** und **5** nur durch die Substitution des mittleren Ringes. Vergleicht man die in  $\text{CDCl}_3$  gemessenen noch nicht zugeordneten Resonanzsignale mit denen, die von Glombitza *et al.* [9] für Fucodiphlorethol-B-decaacetat angegeben werden, und die in  $\text{d}_6$ -Aceton gemessenen mit denen, die von Craigie *et al.* [11] für 4-[2-(2,4,6-Triacetoxyphenoxy)-4,6-diacetoxyphenoxy]-2,6,2',4',6'-pentaacetoxybiphenyl angegeben werden, so muß der dritte Ring die Struktur eines 1,2-Diphenoxy-3,5-diacetoxybenzols haben. Alle bisher isolierten Phlorotannine sind Derivate des Phloroglucins. Aus biogenetischen Erwägungen müssen deshalb der Ring I an C-1 und der Ring III an C-2 über eine Ätherbrücke mit dem Ring II verbunden sein. Diese Annahme wird durch das MS gestützt. Würde man die Positionen der Ringe I und III vertauschen, so müßte sich unter anderem ein Dibenzodioxinderivat mit einem Ion bei  $m/e$  372 bilden, das jedoch nicht zu sehen ist. Wir schlagen für **5** die Kurzbezeichnung Trifuhalol-B-octaacetat vor.

Weitere Untersuchungen lassen auf das Vorkommen höhermolekularer Phloroglucinderivate der Fuhalol-Reihe in *Sargassum muticum* schließen. Die Arbeiten werden fortgesetzt.

#### EXPERIMENTELLES

**Extraktion.** 14 kg gefriergetrockneter gepulverter Thalli von *Sargassum muticum* (Bembridge, Isle of Wight, England, Mai 1975) werden in Portionen von 700 g mit je 35 l 70% EtOH nach [5] extrahiert. Nach dem vorsichtigen Abdestillieren des EtOH werden höherpolymere Phenole durch Zusatz von 75 ml 2% Coffeinelösung ausgefällt und abfiltriert. Es wird nach [5] mit EtOAc ausgeschüttelt (Ausbeute 15 g) und acetyliert.

**Anreicherung.** Zu einer 4% Lösung des acetylierten Extraktes in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird das 2.2-fache Volumen EtOH gegeben. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, der Überstand nach dem Eindampfen in Portionen von jeweils 150 mg auf eine Säule (Kieselgel 60, Merck, 80 mm, 20 mm  $\phi$ ) gegeben und mit  $\text{CHCl}_3$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (9:1) eluiert. Die ersten 12 ml des Eluates werden verworfen und Fraktionen von 20 ml gesammelt. Die erste Fraktion wird über eine HPLC-Säule (Partisil 10, 25 cm,

9 mm  $\phi$ ) mit  $\text{CHCl}_3$ -EtOH (Gradientenprogramm 0.8%, 1.0%, 1.3%, 1.7%, 2.2%, 2.8%, 3.5%, 0.8%; Programmdauer 25 min.; Durchflußgeschwindigkeit 8 ml/min.) getrennt; Detektion 275 nm. Die einzelnen HPLC-Fraktionen werden dc mit dem Gesamtextrakt verglichen und auf Reinheit überprüft. Gegebenenfalls werden einzelne Fraktionen über HPLC nachgereinigt.

**Phloroglucintriacetat (1, 1,3,5-Triacetoxybenzol).** 18 mg; MS PMR und UV identisch mit authentischem Material: Smp. 106. Diphloretholpentaacetat (**2**, 2,4,6,3',5'-Pentaacetoxydiphenyläther), 2 mg, MS und PMR identisch mit den Angaben bei [6]; UV  $\lambda_{\text{max}}$  (MeCN), 208 ( $\epsilon$  24800), 221 (Schulter,  $\epsilon$  15900), 267 ( $\epsilon$  1350) nm. Bifuhalolhexaacetat (**3**, 2,4,6,3',4',5'-Hexaacetoxydiphenyläther), 180 mg; MS und PMR identisch mit den Angaben bei [5]; UV  $\lambda_{\text{max}}$  (MeCN), 210 ( $\epsilon$  29300), 229 (Schulter,  $\epsilon$  15900), 269 ( $\epsilon$  2150) nm; Smp. 184° (Lit. 184–186° [5]). Trifuhalol-A-octaacetat (**4**, 2,6-Diacetoxy-1-(3,4,5-triacetoxyphenoxy)-4-(2,4,6-triacetoxyphenoxy)-benzol), 20 mg; MS und PMR identisch mit den Angaben bei [4]; UV  $\lambda_{\text{max}}$  (MeCN), 212 ( $\epsilon$  38600), 232 (Schulter,  $\epsilon$  23600), 270 ( $\epsilon$  5460) nm. Trifuhalol-B-octaacetat (**5**, 3,5-Diacetoxy-1-(2,4,6-triacetoxyphenoxy)-2-(3,4,5-triacetoxyphenoxy)-benzol), 6 mg, nähere Angaben im Text.

**Anmerkungen.**—Wir danken der DFG für die Gewährung einer Sachbeihilfe und Mr. Farnham, Portsmouth Polytechnic, für die große Hilfe bei der Beschaffung der Algen.

#### LITERATUR

1. Noguchi, E. (1943) *Bull. Japan Soc. Sci. Fisheries* **12**, 52.
2. Ogino, C. and Taki, Y. (1957) *J. Tokyo Univ. Fisheries* **43**, 1.
3. Farnham, W. F., Fletcher, R. and Irvine, L. (1973) *Nature* **243**, 231.
4. Glombitza, K.-W. und Sattler, E. (1973) *Tetrahedron Letters* 4277.
5. Glombitza, K.-W. und Rösener, H.-U. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1245.
6. Glombitza, K.-W., Rösener, H.-U. und Müller, D. (1975) *Phytochemistry* **14**, 1115.
7. Glombitza, K.-W., Koch, M. und Eckhardt, G. (1976) *Phytochemistry* **15**, 1082.
8. Glombitza, K.-W., Rösener, H.-U. und Koch, M. (1976) *Phytochemistry* **15**, 1279.
9. Glombitza, K.-W., Wiedenfeld, G. und Eckhardt, G. *Arch. Pharm.* im Druck.
10. Glombitza, K.-W. und Geisler, C., unveröffentlichte Ergebnisse.
11. Craigie, J. S., McInnes, A. G., Ragan, M. A. and Walter, J. A. (1977) *Can. J. Chem.* **55**, 1575.