

3-CHLORDIVARICATSÄURE, EIN NEUES DEPSID AUS *THELOMMA*-ARTEN*

SIEGFRIED HUNECK†, GÖRAN SUNDHOLM‡ und GERHARD FOLLMANN§

† Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, DDR-401 Halle/Saale, Weinberg, Germany; ‡ Uppsala Universitet, Kemiska Institutionen, Box 531, S-751 21 Uppsala 1, Sweden; § Naturkundemuseum, BRD-3500 Kassel 1, Steinweg 2, Germany

(Eingegangen am 8 Juni 1979)

Key Word Index—*Thelomma mammosum*; Cypheliaceae; 3-chlorodivaricatic acid; 5-chlorodivaricatic acid; depside.

Abstract—The structure of 3-chlorodivaricatic acid, a new depside from the lichen *Thelomma mammosum* was elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR, mass and UV spectroscopy. The synthesis of 5-chlorodivaricatic acid is described.

In seiner zusammenfassenden Arbeit über die Gattung *Thelomma* (Cypheliaceae, Caliciales) berichtete Tibell [1] über das Vorkommen einer chlorhaltigen Verbindung in *Thelomma californicum* (Tuck.) L. Tibell, *T. mammosum* (Hepp in Hartung) Massal. und *T. siliceum* (Fée) L. Tibell. Für diese Verbindung fand J. Santesson [in 1] das Molgewicht 446; sie wurde daher '446 Cl' genannt. Die Struktur von 446 Cl blieb unbekannt.

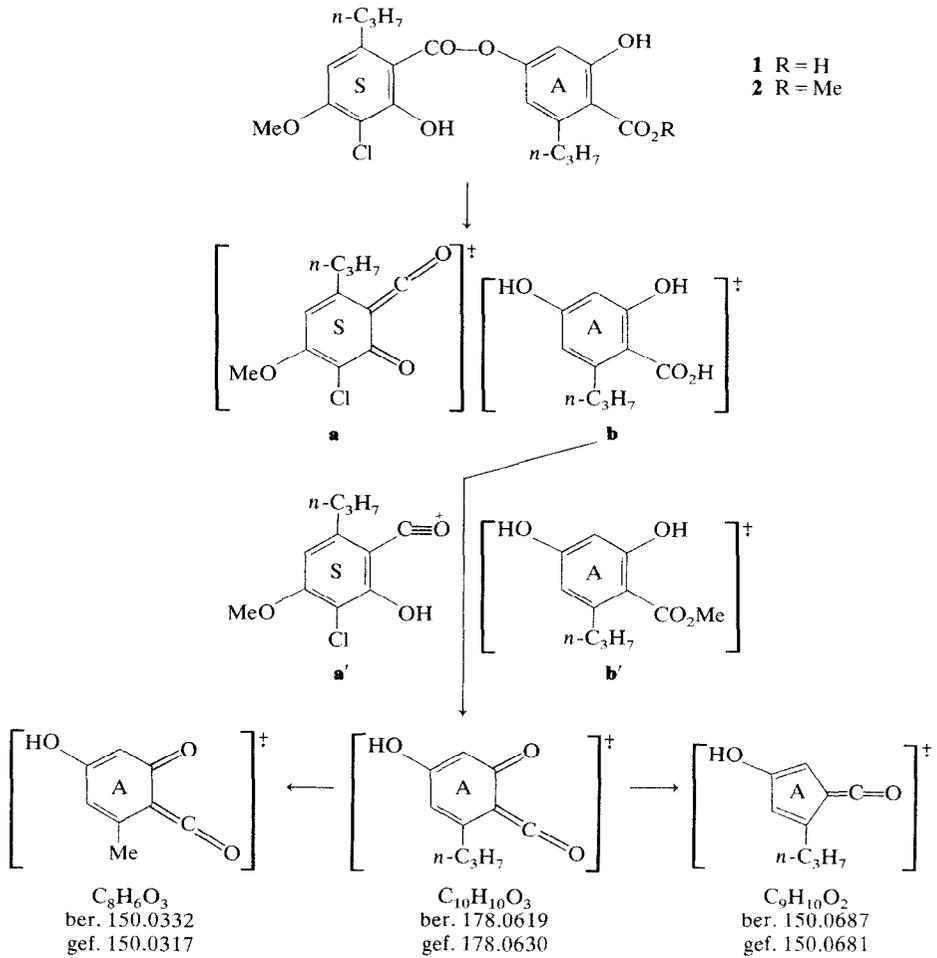
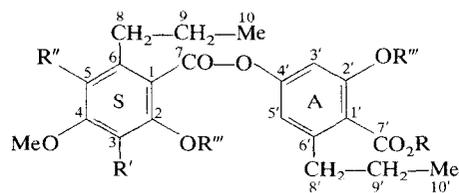
Während eines Forschungsaufenthaltes auf den Kanarischen Inseln sammelte der eine von uns (G.F.) auf der Insel Hierro einige Gramm von *T. mammosum* (Gesteinsökotyp), aus der wir in einer Ausbeute von 0.3% die von Tibell [1] erwähnte Verbindung isolierten. Sie schmilzt nach Kristallisation aus MeOH bei 159–160° unter Zersetzung und Gasentwicklung, gibt mit FeCl₃ in EtOH eine violette Färbung und zeigt im UV-Spektrum (in MeOH) Maxima bei 220 (log ε 4.70), 275 (log ε 4.35) und 305 nm (log ε 4.15), die ein Depsid ausweisen. Im Gegensatz zu den Angaben von Tibell [1] hat die Substanz jedoch laut hochaufgelöstem Massenspektrum (MS) das Molgewicht 422 und der Molmassenpeak bei *m/e* 422.1130 entspricht der Summenformel C₂₁H₂₃ClO₇ (ber. *m/e* 422.1132). Das 100 MHz ¹H NMR-Spektrum (in Aceton-*d*₆, δ-Werte) zeigt ein Triplett bei 0.96 von zwei je an eine Methylengruppe geknüpften Methylgruppen, ein Multiplett von 1.50 bis 1.93, entsprechend zwei mittelständigen Methylengruppen von zwei Propylseitenketten, ein Triplett (beim Spreizen Aufspaltung in 7 Signale) von 2.93 bis 3.09, entsprechend zwei benzyllischen Methylengruppen, ein Singulett einer Methoxylgruppe bei 4.00, ein Singulett von einem aromatischen Proton bei 6.75 und

zwei Dubletts bei 6.79 und 6.82 mit einer Kopplungskonstante von 2 bzw. 3 Hz, die von zwei metaständigen aromatischen Protonen herrühren. Diese Daten und biogenetische Überlegungen führen zu einer Chlordivarcatsäure-Struktur, wie bereits von Tibell [1] vermutet. Die Lage des Chloratoms im S-Teil der Divarcatsäure folgt aus den MS der Säure (1) und des Methylesters (2), der aus 1 durch kurze Einwirkung von Diazomethan bei 0° zugänglich ist. Im MS von 1 entspricht das Fragmentation **a** mit *m/e* 226.0414 dem S-Teil (ber. für C₁₁H₁₁ClO₃: 226.0397) und das Fragmentation **b** bei *m/e* 196 dem A-Teil des Moleküls (Schema 1). Im MS von 2 stammt das Fragmentation **a'** mit *m/e* 227.0479 wiederum vom S-Teil (ber. für C₁₁H₁₂ClO₃: 227.0475), während das dem A-Teil des Moleküls entsprechende Fragmentation **b'** gegenüber **b** um 14 Masseneinheiten nach oben verschoben ist und bei *m/e* 210.0889 (ber. für C₁₁H₁₄O₄: 210.0892) erscheint. Weitere Fragmentationen sind im Schema 1 aufgeführt.

Zur Entscheidung, ob es sich bei dem Depsid um 3- oder um 5-Chlordivarcatsäure handelt, haben wir letztere durch Chlorierung von Divarcatsäure mit Sulfonylchlorid hergestellt und gefunden, daß sie nicht mit dem Naturstoff identisch ist. Das Depsid aus *T. mammosum* ist also 3-Chlordivarcatsäure (1). 5-Chlordivarcatsäure (3) liefert bei kurzer Einwirkung von Diazomethan bei 0° den Methylester 4 und mit Ac₂O–H₂SO₄ die Acetylverbindung 5. Hydrolyse von 3 mit konz. H₂SO₄ gibt 5-Chlordivarcatsäure (7) und Divarsäure (8).

Die 3-Stellung des Chloratoms in 1 und die 5-Stellung des Halogens in den Verbindungen 3, 4 und 5 wird durch die ¹³C NMR-Spektren bestätigt. Die chemischen Verschiebungen der ¹³C-Atome in den Verbindungen 1–5 und Divarcatsäuremethylester (6) sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Zuordnung der Signale zu den entsprechenden C-Atomen geschah mittels gated decoupling und Vergleich mit den

*Mitt. 119 "Flechteninhaltsstoffe". Mitt. 118: Huneck, S., Schreiber, K., Höfle, G. und Snatzke, G. (1979) *J. Hattori Bot. Lab.* **45**, 1.


 Schema 1. MS-Fragmentierung von 3-Chlordivarinic Säure (**1**) und 3-Chlordivarinic Säuremethyl ester (**2**).


	R	R'	R''	R'''
1	H	Cl	H	H
2	Me	Cl	H	H
3	H	H	Cl	H
4	Me	H	Cl	H
5	H	H	Cl	Ac
6	Me	H	H	H

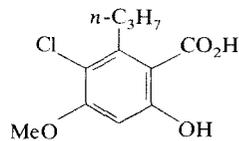


Tabelle 1. ^{13}C NMR-Daten der Divaricatsäurederivate **1**–**6**

Verbindung Lösungsmittel	1 A	2 A	2 C	3 C	4 C	5 C	6 C
C-1	107.5	107.3	105.1	108.1	104.4	118.1	103.8
C-2	159.6	159.8	159.5	162.3	164.0	148.0	166.5
C-3	107.9	107.9	107.6	99.6	98.8	104.6	99.1
C-4	160.2	160.2	160.2	160.3	160.3	157.2	164.8
C-5	107.5	107.4	106.4	115.6	115.9	120.7	111.3
C-6	146.8	146.7	146.4	143.6	144.3	141.7	147.9*
C-7	169.4	169.4	169.1	168.6	169.0	163.4	169.3
C-8	39.3	39.3	39.3	35.0	34.7	33.6	39.1
C-9	26.0	25.9	25.4	23.7	23.2	22.8	25.2
C-10	14.5*	14.5*	14.1	14.7*	14.5*	14.1*	14.1
C-1'	111.4	113.1	110.0	111.0	110.4	123.3	110.1
C-2'	165.0	162.9	164.1	165.1	164.2	149.2	164.2
C-3'	109.2	109.0	108.4	109.2	108.6	113.9	108.7
C-4'	154.8	154.2	153.5	155.0	153.7	151.5	154.1
C-5'	116.4	116.1	115.5	116.3	115.6	119.8	115.8
C-6'	149.1	147.7	148.1	149.0	148.1	144.6	148.0*
C-7'	173.1	171.2	171.3	173.1	171.4	169.4	171.3
C-8'	38.7	38.3	38.5	38.7	38.6	35.7	38.6
C-9'	25.7	25.4	24.7	25.6	24.8	24.1	24.8
C-10'	14.4*	14.3*	14.1	14.4*	14.3*	13.8*	14.1
C-4-OMe	56.9	56.8	56.2	56.8	56.3	56.4	55.3
C-1'-CO ₂ Me	—	52.7	52.3	—	52.3	—	52.1
C-2- und C-2'-OCOMe	—	—	—	—	—	50.2	—
C-2- und C-2'-OCOMe	—	—	—	—	—	168.9	—

Alle Spektren wurden bei 25° vermessen. Lösungsmittel: A = Aceton-*d*₆, C = CDCl₃. TMS = 0 ppm. Die mit * gekennzeichneten Werte sind jeweils vertauschbar.

chemischen Verschiebungen und Kopplungsmustern von zahlreichen strukturell verwandten Depsiden [2].

Wie erwartet, wird das Signal vom C-Atom 5 beim Übergang von **6** zu **4** um 4.6 ppm nach niederem Feld verschoben, während die Signale der C-Atome 4, 6 und 8 um 4.5, 3.6 bzw. 4.4 ppm nach höherem Feld verschoben werden. In Analogie dazu wird das Signal vom C-Atom 2 in **1** (159.6 ppm) im Vergleich zum entsprechenden Wert des C-2 in **3** (162.3 ppm) nach höherem Feld verschoben. Die Signale der C-Atome 8 in **1** und **6** haben nahezu die gleiche chemische Verschiebung. Dagegen erscheinen die Signale der C-Atome 3 und 5 in **1** bei höherem Feld als erwartet. Diese Abweichungen sind möglicherweise auf Unterschiede in den Wasserstoffbrückenbindungen der C-2-OH-Gruppen zu den Depsidcarbonylgruppen und auf sterische Effekte zurückzuführen.

3-Chlordivaricatsäure (**1**) ist das erste Monochlordepsid mit einem Chloratom in Position 3. Versuche zur Synthese von **1** sind im Gange.

EXPERIMENTELLES

Die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren wurden mit einem Jeol FX-100-Gerät bei 100 bzw. 25.05 MHz aufgenommen.

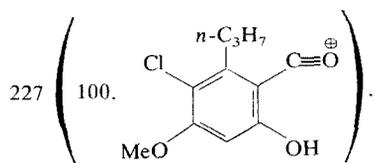
Aufarbeitung von Thelomma mammosum. Die pulverisierte Flechte (6.1 g, Kanarische Inseln, Hierro, leg. et

det. G. Follmann, 1978; Vergleichsmaterial befindet sich unter der Nummer 26 380 im Flechtenherbarium des Naturkundemuseums in Kassel) wird 3 hr mit Et₂O extrahiert, der Extrakt i. vac. eingedampft, der Rückstand in 20 ml C₆H₆ gelöst und über 5 g Kieselgel (mit 5% H₂O) chromatographiert. 100 ml C₆H₆ eluieren 3 mg (0.05%) *Atranorin* vom Schmp. 188–190° und weitere 200 ml C₆H₆ 0.5 mg (0.008%) eines Gemisches, das in der Hauptsache laut DC aus einem *Phytosterin* besteht. Schließlich eluieren 400 ml Gemisch aus C₆H₆; Et₂O = 15:5 30 mg 3-Chlordivaricatsäure (**1**), die nach aufeinanderfolgender Kristallisation aus MeOH, C₆H₆ und MeOH–H₂O in farblosen Prismen vom Schmp. 159–160° resultiert (18.8 mg, 0.31%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 680, 750, 798, 810, 830, 904, 966, 990, 1010, 1080, 1108, 1140, 1174, 1202, 1244, 1288, 1338, 1398, 1420, 1460, 1500, 1558, 1598, 1650 (–CO–), 2900, 3000 und 3500 (–OH). Im Acetonextrakt von *T. mammosum* lassen sich ferner mittels DC Salazin- und Norstictinsäure nachweisen, in Bestätigung der Angaben von Tibell [1].

3-Chlordivaricatsäuremethylester (**2**). Aus 3 mg **1** in 2 ml Et₂O mit CH₂N₂ in Et₂O in 1 min bei 0°. Aus MeOH flache Prismen vom Schmp. 108–109°. C₂₂H₂₅ClO₇ (436). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 672, 702, 740, 792, 822, 900, 954, 980, 1010, 1074, 1090, 1108, 1130, 1186, 1210, 1244, 1284, 1394, 1414, 1446, 1510, 1550, 1590, 1654 (–CO–), 2920, 3000 und 3500 (–OH). ^1H NMR (Me₂CO-*d*₆): 0.96 (6 H, t, 2 × –Me), 1.41–1.83 (4 H, m, 2 × –CH₂–Me), 2.79–3.06 (4

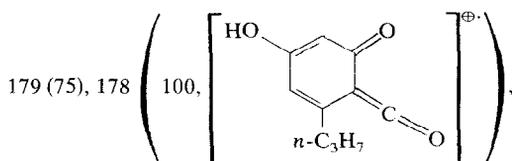
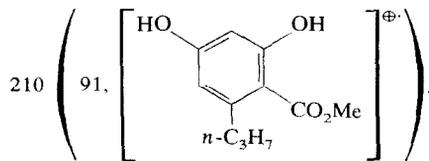
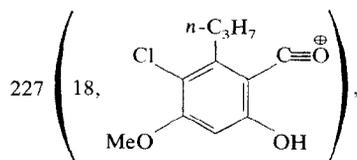
H, *m*, 2×benzyl. —CH₂—), 3.99 (6 H, *s*, —OMe, —CO₂Me), 6.70 (1 H, *s*, C-5-H), 6.77, 6.82 (2 H, 2×*d*, *J* = 2 Hz, C-3'-H, C-5'-H), 10.93 (1 H, *bs*, C-2'-OH), 11.26 (1 H, *bs*, C-2-OH).

5-Chlordivaricatsäure (3). Eine Lösung von 2 g Divaricatsäure in 100 ml abs. Et₂O wird bei 0° tropfenweise innerhalb von 5 min mit einer Lösung von 0.7 g SO₂Cl₂ in 5 ml abs. Et₂O versetzt. Nach 24 hr Aufbewahren bei Raumtemperatur wird der Ansatz *i. vac.* eingedampft, der Rückstand aus MeOH-H₂O und dann aus MeOH umkristallisiert: 1.5 g **3** in Nadeln vom Schmp. 142–143°. C₂₁H₂₃ClO₇ (422). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 718, 750, 790, 830, 894, 954, 1016, 1038, 1070, 1108, 1136, 1170, 1212, 1250, 1292, 1306, 1334, 1370, 1430, 1464, 1598, 1650 (—CO—), 3000, 3150 und 3500 (—OH). ¹H NMR (Me₂CO-*d*₆): 0.97 (3 H, *t*, —Me), 1.00 (3 H, *t*, —Me), 1.50–1.90 (4 H, *m*, 2×—CH₂—Me), 2.94–3.17 (4 H, *m*, 2×benzyl. —CH₂—), 3.95 (3 H, *s*, —OMe), 6.61 (1 H, *s*, C-3—H), 6.77, 6.81 (2 H, 2×*d*, *J* = 2 Hz, C-3'-H, C-5'-H). MS (⊕): *m/e* 229 (92%), 228 (92).

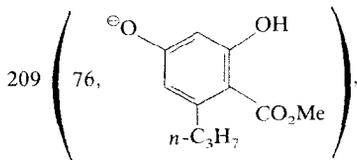
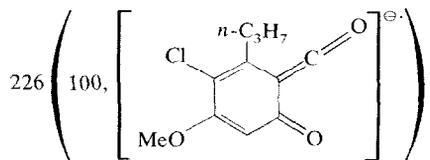


226 (95), 202 (90), 200 (97), 179 (87), 174 (88), 172 (93), 171 (92), 152 (92), 137 (92), 124 (95), 123 (85).

5-Chlordivaricatsäuremethylester (4). Aus 0.55 g **3** in 20 ml Et₂O mit einer Lösung von CH₂N₂ in Et₂O in 2 min bei 0°. Aus CHCl₃-MeOH 0.5 g Nadeln vom Schmp. 115–117°. C₂₂H₂₅ClO₇ (436). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 658, 716, 750, 782, 806, 824, 950, 974, 1018, 1038, 1078, 1090, 1106, 1132, 1190, 1220, 1246, 1268, 1292, 1312, 1368, 1430, 1464, 1598, 1654 (—CO—), 3020 und 3520 (—OH). ¹H NMR (CDCl₃): 0.98 (3 H, *t*, —Me), 1.00 (3 H, *t*, —Me), 1.50–1.80 (4 H, *m*, 2×—CH₂—Me), 2.83–2.99 (2 H, *m*, benzyl. —CH₂—), 3.10–3.26 (2 H, *m*, benzyl. —CH₂—), 3.91 (3 H, *s*, —OMe), 3.96 (3 H, *s*, —OMe), 6.46 (1 H, *s*, C-3—H), 6.58, 6.72 (2 H, 2×*d*, *J* = 2 Hz, C-3'-H, C-5'-H), 11.24 (1 H, *s*, —OH), 11.47 (1 H, *s*, —OH). MS (⊕): *m/e* 436 (1%, M[⊕]),

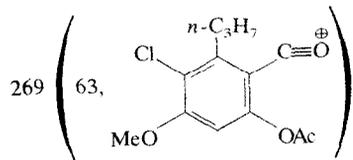


163 (54), 150 (78), 122 (86), 120 (93). MS (⊖): *m/e* 436 (11%, M[⊖]), 426 (14), 424 (34), 380 (35), 228 (62).

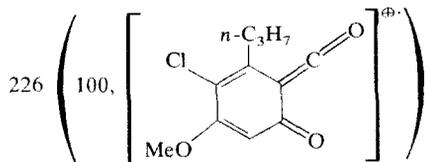


191 (27), 177 (61).

2,2'-Di-O-acetyl-5-chlordivaricatsäure (5). Aus 0.25 g **3** und 2 ml Gemisch aus 5 ml Ac₂O und 1 Tropfen konz. H₂SO₄ in 24 hr bei 22°. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus MeOH-H₂O rhombische Nadeln vom Doppelschmp. 83–85° und 134–135° C₂₅H₂₇ClO₉ (506). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 690, 900, 990, 1018, 1032, 1060, 1086, 1126, 1166, 1182, 1226, 1268, 1320, 1364, 1400, 1426, 1462, 1488, 1730 (—CO—), 3000 und 3500 (—OH). ¹H NMR (CDCl₃): 0.98 (6 H, *t*, 2×—Me), 1.50–1.88 (4 H, *m*, 2×—CH₂—Me), 2.25 (3 H, *s*, —OAc), 2.30 (3 H, *s*, —OAc), 2.74–2.99 (4 H, *m*, 2×benzyl. —CH₂—), 3.92 (3 H, *s*, —OMe), 6.67 (1 H, *s*, C-3—H), 6.96, 7.01 (2 H, 2×*d*, *J* = 2 Hz, C-3'-H, C-5'-H), 7.61 (1 H, *bs*, —CO₂H). MS (⊕): *m/e* 448 (32%), 446 (56, [M—HOAc][⊕]), 440 (38), 271 (37).

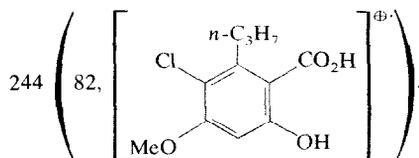


228 (82), 227 (80),

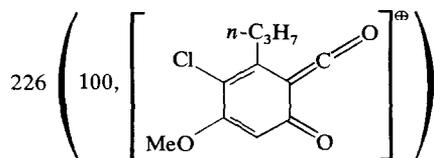


220 (80), 200 (64), 178 (85), 152 (34).

Hydrolyse von 5-Chlordivaricatsäure (3). Eine Lösung von 0.3 g **3** in 2.5 ml konz. H₂SO₄ wird 15 min bei 0° aufbewahrt, dann auf Eis gegossen und ausgeethert. Der Et₂O-Auszug wird mit wenig H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und *i. vac.* eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit 3 ml C₆H₆ erwärmt, der beim Abkühlen ausgeschiedene schwerlösliche Anteil abgesaugt, das Filtrat eingengt und das resultierende Produkt wiederholt aus MeOH-H₂O umkristallisiert: 65 mg 5-Chlordivaricatsäure (**7**) in quadratischen Plättchen vom Schmp. 135–136° (bei 150–160° lebhaftes CO₂-Abspaltung). C₁₁H₁₃ClO₄ (244). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 684, 750, 792, 846, 886, 952, 1014, 1034, 1066, 1114, 1170, 1218, 1244, 1364, 1434, 1460, 1590, 1630 (—CO—), 3000 und 3150 (—OH). MS (⊕): *m/e* 246 (55%),



228 (83), 227 (61),



171 (59), 170 (38), 169 (83, $[M - H_2O - C_3H_7]^{\oplus}$), 135 (35).
 Der in C_6H_6 schwerlösliche Anteil wird wiederholt aus $Me_2CO-C_6H_6$ und $MeOH-H_2O$ umkristallisiert und liefert 60 mg *Divarsäure* (**8**) in Nadeln vom Schmp. 175–177° [3].

Danksagung—Herrn DC J. Schmidt, Institut für Biochemie der Pflanzen, Halle und Herrn Dr. P. Franke, Zentralinstitut für Molekularbiologie der A.d.W. der DDR, Berlin, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

LITERATUR

1. Tibell, L. (1976) *Bot. Not.* **129**, 221.
2. Sundholm, E. G. und Huneck, S., Publikation in Vorbereitung.
3. Sonn, A. (1928) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 2479.