

206. Synthèse des pseudocyphellarines A et B, deux depsides du lichen *Pseudocyphellaria endochrysea*

par César Pulgarin, Jan Gunzinger et Raffaele Tabacchi*

Institut de Chimie de l'Université, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(12.VII.85)

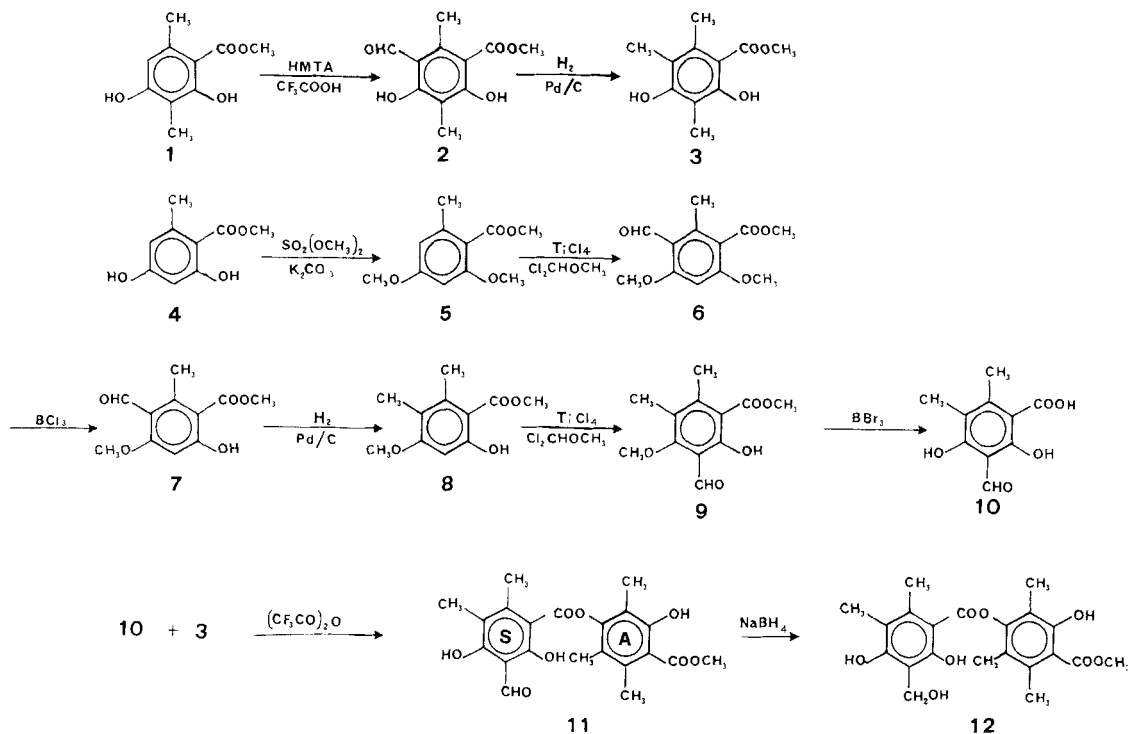
Synthesis of Pseudocyphellarins A and B, Two Depsides from the Lichen *Pseudocyphellaria endochrysea*

The total synthesis of the depsides pseudocyphellarin A (= 3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2,5,6-trimethylphenyl 3-formyl-2,4-dihydroxy-5,6-dimethylbenzoate; **11**) and pseudocyphellarin B (3-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2,5,6-trimethylphenyl 2,4-dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,6-dimethyl benzoate; **12**) is described.

Introduction. – *Huneck* [1] a décrit récemment l'isolement et la structure de deux depsides totalement substitués, les pseudocyphellarines A (**11**) et B (**12**). Ces deux nouveaux composés naturels sont les constituants typiques du lichen de l'Antarctique *Pseudocyphellaria endochrysea*. L'origine biogénétique des depsides est aujourd'hui connue: elle implique en particulier l'estérification intramoléculaire de deux molécules d'acide hydroxybenzoïque. La synthèse des depsides se réalise de la même manière à l'aide de réactifs de condensation spécifiques (dicyclohexylcarbodiimide, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, *N,N'*-carbonyldiimidazole [2]). Les intermédiaires importants pour ces synthèses sont les unités monoaryliques polysubstituées, dérivées de l'orcinol ou du β -orcinol (= méthyl-5-benzènediol-1,3 resp. diméthyl-2,5-benzènediol-1,3). *Elix* et *Lajide* [3], en partant de diméthoxy-2,4-méthyl-5-benzoate de méthyle ont synthétisé les deux pseudocyphellarines. Nous décrivons ici une méthode différente de préparation des deux unités monoaryliques A et S lesquelles par condensation donnent la pseudocyphellarine A (**11**). La réduction successive de cette dernière conduit à la pseudocyphellarine B (**12**).

Résultats et discussion. – Le cycle A du depside est obtenu en partant du β -orcinol substitué par COOCH_3 (**1**) lequel est formylé par une réaction de *Duff* modifiée [4], effectuée dans CF_3COOH (*schéma*). L'aldéhyde **2** est ensuite réduit catalytiquement pour obtenir le dihydroxy-2,4-triméthyl-3,5,6-benzoate de méthyle (**3**). Le cycle S est préparé à partir d'orsellinate de méthyle (= dihydroxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle; **4**), lequel après perméthylation pour activer la position 5 du cycle aromatique (\rightarrow **5**), est formylé au moyen de l'éther (méthyl)dichlorométhylrique en présence de TiCl_4 (\rightarrow **6**). La deméthylation partielle par BCl_3 , en *ortho* de la fonction carboxylate, conduit au composé **7**, lequel doit être réduit catalytiquement (\rightarrow **8**) avant d'être formylé une nouvelle fois par la même méthode pour aboutir au formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-diméthyl-5,6-benzoate de méthyle (**9**). Au moyen de BBr_3 , réactif qui transforme sans distinction les éthers et esters méthyliques en phénols ou acides correspondants, on obtient l'acide formyl-3-hydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoïque (**10**). La condensation de cet acide avec le phénol **3**, en présence de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, nous a permis d'obtenir la

Schéma



pseudocypbellarine A (**11**) avec un bon rendement (60%). Par réduction de **11** par NaBH_4 dans EtOH, nous avons obtenu la pseudocypbellarine B (**12**). Les propriétés physiques et spectroscopiques (IR, ^1H - et ^{13}C -RMN) des produits obtenus par synthèse correspondent parfaitement à celles des produits naturels données par Huneck [1]. La comparaison chromatographique par CCM dans 2 système de solvants différents avec des échantillons authentiques confirme ces résultats.

Nous remercions le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* (requête 2.241-0.84) pour son soutien, Monsieur le Dr. S. Claude pour son intérêt et pour les analyses spectroscopiques, Monsieur le Dr. S. Huneck (Halle, DDR) pour la fourniture d'un échantillon authentique de deux pseudocypbellarines et Mademoiselle M.-F. Nussbaum pour son aide technique.

Partie expérimentale

Généralités. V. [8].

Formyl-3-dihydroxy-4,6-diméthyl-2,5-benzoate de méthyle (**2**). On dissout 20 g (102 mmol) de dihydroxy-2,4-diméthyl-3,6-benzoate de méthyle (**1**) et 17 g (122 mmol) de hexaméthylènetétramine (HMTA) dans 300 ml de CF_3COOH à 0° . Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 12 h. Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 600 ml d'eau. Après chauffage à 60° pendant 6 h, le produit (orange) qui précipite progressivement est lavé, filtré et séché à l'étuve sous vide: 18,6 g (93%) de **2**. F. $113\text{--}114^\circ$. IR (KBr): 3420_w , 2952_s , 1658_s , 1640_s , 1420_s , 1365_m , 1315_s , 1218_s , 1132_m . ^1H -RMN (CDCl_3): 2,1 (s, 3 H); 2,78 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H); 10,25 (s, CHO); 12,42 (s, OH); 13,35 (s, OH).

Dihydroxy-2,4-triméthyl-3,5,6-benzoate de méthyle (**3**). Une suspension de 2 g de Pd/C (10%) dans 20 ml d'AcOEt et 10 g (45 mmol) de **2** dans 20 ml d'AcOEt sont hydrogénés jusqu'à fin de la consommation de H_2 . On

filtre, sèche et évapore le solvant: 9,1 g (96%) de **3**. F. 97–98° ([5]: 96–96°). IR (KBr): 3200–3600 m (large), 2950 w , 1633 s , 1610 s , 1573 m , 1420 s , 1210 s , 1118 m , 1000 m . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,12 (s, 3 H); 2,41 (s, 6 H); 3,91 (s, 3 H); 5,19 (s, OH); 11,45 (s, OH).

Diméthoxy-2,4-méthyl-6-benzoate de méthyle (**5**). A une soln. de 28,5 g (157 mmol) d'orsellinate de méthyle (**4**) dans 300 ml d'acétone, on ajoute 130 g de K_2CO_3 sec et on verse goutte à goutte sous agitation 51,4 g de Me_2SO_4 . Le mélange est chauffé à reflux 24 h. Après filtration, le solvant est évaporé et le résidu extrait à l' Et_2O . La phase org. est lavée avec NaOH 2 N , séchée et évaporée: 32,9 g (97%) de **5** (recristallisé dans le pentane). F. 41–42° ([6]: 42–43,5°). IR (KBr): 2950 m , 1725 s , 1322 s , 1260 s , 1195 s , 1150 s , 1090 s , 1050 s . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,29 (s, 3 H); 3,82 (s, 2 CH_3); 3,89 (s, 3 H); 6,34 (s, 2 H).

Formyl-3-diméthoxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (**6**). A une soln. de 32 g (152,3 mmol) de **5** dans 400 ml de CH_2Cl_2 sec, on ajoute 52,7 g de Cl_2CHCHO . Dans le mélange refroidi (à 0°), sous agitation, on verse goutte à goutte (30 min) 87,5 g de TiCl_4 dans 200 ml de CH_2Cl_2 sec. L'agitation est poursuivie 2 h à temp. amb. Le mélange est ensuite hydrolysé dans le glace et extrait avec AcOEt . On lave avec HCl 2 N et une soln. sat. en NaCl , sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu est recristallisé dans AcOH dil.: 34,13 g (94,1%) de **6**. F. 124–126° ([7]: 125–126°). IR (KBr): 2950 m , 1722 s , 1762 s , 1160 s , 1075 s . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,48 (s, 3 H); 3,9 (s, 2 \times 3 H); 3,95 (s, 3 H); 6,37 (s, 1 H); 10,49 (s, CHO).

Formyl-3-hydroxy-6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (**7**). A 16,65 g (70 mmol) de **6** dissous sous N_2 dans 400 ml de CH_2Cl_2 sec, on ajoute pendant 1 h à 0° 31 g de BCl_3 dans 230 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 2 h d'agitation à temp. amb., le mélange est versé dans 600 g de glace, agité 30 min et extrait à l' AcOEt . La phase org. est lavée avec HCl 2 N et une soln. sat. en NaCl et séchée, filtrée et évaporée. Le résidu est recristallisé dans $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$: 13,2 g de **7** (84%). F. 142–144°. IR (KBr): 1685 m , 1645 s , 1580 s , 1440 s , 1370 s , 1320 s , 1255 s , 1160 s . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,76 (s, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 3,98 (s, 3 H); 6,42 (s, 1 H); 10,48 (s, CHO); 11,93 (s, OH).

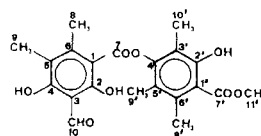
Hydroxy-6-méthoxy-4-diméthyl-2,3-benzoate de méthyle (**8**). Un mélange de 13 g (58 mmol) de **7** et 4 g de Pd/C (10%) dans 200 ml d' AcOEt est hydrogéné (v. 3): 12,16 g de **8** (99%). F. 82–83°. IR (KBr): 3435 w , 2882 m , 1728 s , 1643 s , 1610 s , 1575 m , 1452 m , 1422 s , 1312 s , 1250 m , 1200 s , 1170 m , 1115 m , 1090 m . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,14 (s, 3 H); 2,50 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H); 6,42 (s, 1 H); 11,45 (s, OH).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-diméthyl-5,6-benzoate de méthyle (**9**). A 12 g (57,1 mmol) de **8** dans 300 ml de CH_2Cl_2 sec, on ajoute 34,5 g (26,7 mmol) de Cl_2CHCHO . On verse ensuite goutte à goutte 56,84 g (33 ml) de TiCl_4 dans 200 ml de CH_2Cl_2 sec (durée 1 h). Le mélange est laissé sous agitation 30 h à temp. amb. et hydrolysé dans la glace, extrait à l' AcOEt , lavé avec HCl 2 N et une soln. sat. en NaCl . Le solvant est séché et évaporé et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice ($\text{AcOEt}/\text{ligroïne}$ 1:5): 8,95 g (63%) de **9**. F. 60–62°. IR (KBr): 3420 w , 2945 m , 1638 s , 1590 s , 1435 s , 1318 s , 1240 s , 1192 s , 1152 s . $^1\text{H-RMN}$: 2,13 (s, 3 H); 2,25 (s, 3 H); 3,88 (s, 3 H); 3,93 (s, 3 H); 10,2 (s, 1 H, CHO); 11,88 (s, OH).

Acide formyl-3-dihydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoïque (**10**). On ajoute, à -70° , goutte à goutte une soln. de 5 g (20,1 mmol) de **9** dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec à 11,9 g (5,45 mmol) de BBr_3 dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec. On hydrolyse avec 100 g de glace contenant 5 ml de HCl conc. pendant 30 min. L'acide **10** est extrait selon la méthode classique: 4 g (94%) de **10** recristallisé dans $\text{AcOEt}/\text{ligroïne}$. F. 180–181° (déc.) ([2]: 180–182°). IR (KBr): 3420 w , 2930 s , 1625 w , 1438 s , 1378 w , 1360 m , 1250 w , 1130 m , 1080 m . $^1\text{H-RMN}$ ((D_6) acétone): 2,10 (s, 3 H); 2,54 (s, 3 H); 10,36 (s, CHO).

Formyl-3-dihydroxy-2,4-diméthyl-5,6-benzoate d'hydroxy-3-méthoxycarbonyl-4-triméthyl-2,5,6-phényle (*pseudocypbellarine A*; **11**). A 210 mg (1 mmol) de **10** et 210 mg (1 mmol) de **3** on ajoute sous N_2 10 ml de CH_2Cl_2 et 1 ml de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. L'agitation est laissée pendant 3 h. Le solvant est évaporé, les restes de CF_3COOH sont éliminés en ajoutant quelques ml de toluène. On recristallise dans l'acétone: 260 mg (60%) de **11**. F. 173–174° ([1]: 173–174°). IR (KBr): 3400 w , 2950 m , 1725 w , 1650 w , 1428 s , 1318 s , 1283 s , 1187 w , 1170 s , 1112 m , 1092 w , 1068 w , 1028 w , 1005 w , 940 w , 923 w , 880 w , 845 w , 800 m . $^{13}\text{C-RMN}^1$) (50, 29 MHz, CDCl_3 ; v. [1]: 50, 29 MHz, polysol): 107,10 (s, C(1)); 162 (s, C(2)); 108,20 (s, C(3)); 163,49 (s, C(4)); 118,80 (s, C(5)); 148,65 (s, C(6)); 167,65 (s, C(7)); 17,27 (q, C(8)); 10,67 (q, C(9)); 194,00 (d, C(10)); 117,08 (s, C(1')); 153,70 (s, C(2')); 116,14 (s, C(3')); 150,00 (s, C(4')); 120,32 (s, C(5')); 133,80 (s, C(6')); 170,00 (s, C(7')); 19,43 (q, C(8')); 12,69 (q, C(9')); 9,95 (q, C(10')); 51,99 (q, C(11')). SM: 402 (M^+ , 7), 211 (17), 210 (90), 194 (10), 193 (80), 192 (6), 191 (12), 179 (28), 178 (100), 164 (20), 151 (7), 150 (75), 149 (20), 107 (15).

¹) Pour le relevé des spectres $^{13}\text{C-RMN}$ de **11** et **12**, nous utilisons la même numérotation que [1]. La multiplicité est obtenue par le spectre 'off resonance' et par le spectre non découplé.



Dihydroxy-2,4-hydroxyméthyl-3-diméthyl-5,6-benzoate d'hydroxy-3-méthoxycarbonyl-4-triméthyl-2,5,6-phényle (pseudocypellarine B; 12). A 210 mg (0,5 mmol) de **11** en suspension dans 20 ml de EtOH/H₂O 1:1, à 0°, on ajoute 10 mg de NaBH₄. Le mélange est agité à temp. amb. pendant 2 h, extrait avec AcOEt, séché et filtré. Le solvant est évaporé et le résidu recristallisé dans l'acétone: 150 mg de **12** (74%). F. 168–169° ([1]: 168–169°). IR (KBr): 3480m, 3180m, 1640s, 1605m, 1578m, 1435s, 1390m, 1312s, 1260m, 1235m, 1200m, 1160s, 1110m, 1092m, 1065w, 1000w, 980m, 960m. ¹H-RMN (CDCl₃/(CD₃)₂SO, 200 MHz): 2,04 (s, 2 CH₃); 2,14 (s, 3 H); 2,38 (s, 3 H); 2,6 (s, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 4,92 (s, 2 H); 10,37 (s, OH); 10,45 (s, OH); 10,42 (s, OH). ¹³C-RMN¹ (50,29 MHz, polysol): 105,1 (C(1)); 157,97 (C(2)); 109,56 (C(3)); 160,06 (C(4)); 118,32 (C(5)); 138,19 (C(6)); 169,26 (C(7)); 17,25 (C(8)); 11,42 (C(9)); 57,35 (C(10)); 116,93 (C(1')); 153,12 (C(2')); 116,14 (C(3')); 148,83 (C(4')); 120,32 (C(5')); 133,68 (C(6')); 169,64 (C(7')); 18,64 (C(8')); 12,66 (C(9')); 9,91 (C(10')); 51,98 (C(11')). SM: 210 (40), 179 (30), 178 (100), 177 (5), 151 (5), 150 (90), 149 (8), 107 (4), 91 (6).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Huneck, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 431.
- [2] J. A. Elix, A. A. Whitton, M. V. Sargent, 'Recent Progress in the Chemistry of Lichen Substances', in 'Progress in the Chemistry of Organic Natural Compounds', Ed. E. Zechmeister, Springer Verlag, Wien, 1984, Vol. 45, pp. 104–234.
- [3] J. A. Elix, L. Lajide, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2153.
- [4] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972.
- [5] R. J. Hamilton, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 943.
- [6] E. Wideking, K. Fleischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 2556.
- [7] T. M. Cresp, M. V. Sargent, J. A. Elix, D. P. H. Murphy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 340.
- [8] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 945.