

STRUCTURE DES ACIDES ISOMURONIQUE ET NEUROPOGOLIQUE, NOUVEAUX ACIDES ALIPHATIQUES DU LICHEN *NEUROPOGON TRACHYCARPUS*

BERNARD BODO et DARIUS MOLHO

Laboratoire de Chimie du Muséum National d'Histoire Naturelle, 63 rue Buffon, 75005, Paris, France

(Revisé reçu le 10 septembre 1979)

Key Word Index—*Neuropogon trachycarpus*; lichen; isomuronic acid; (2R)-2,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-2-(14-oxo-pentadecyl)-3-furancarboxylic acid; neuropogolic acid; 2,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-2-(14-hydroxy-pentadecyl)-3-furancarboxylic acid.

Abstract—The structures of two new aliphatic acids, isomuronic and neuropogolic acid, from the lichen *Neuropogon trachycarpus*, were established by spectroscopic (MS, ¹H and ¹³C NMR) and chemical evidence. Circular dichroism data allowed the configuration of isomuronic acid to be assigned as 2R.

INTRODUCTION

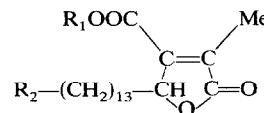
Le lichen *Neuropogon trachycarpus* Stirt. est une espèce localisée dans les régions froides de l'hémisphère Sud [1, 2]. Plusieurs auteurs [3, 4], étudiant des exemplaires provenant de la Terre de Feu, ont décrit qu'elle contenait comme constituants chimiques l'acide usnique et l'acide norstictique. Nous avons examiné des échantillons de lichens de la même espèce, mais récoltés cette fois aux îles Kerguelen, et nous avons isolé, en plus des deux substances précédentes, deux nouveaux acides aliphatiques, les acides isomuronique et neuropogolique pour lesquels nous proposons les structures respectives **1** et **2** sur la base de données spectroscopiques et chimiques.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le conditions d'extraction et d'isolement des deux nouveaux acides sont décrites dans la partie expérimentale. L'acide isomuronique (**1**) (F: 108–109°) est optiquement actif: $[\alpha]_D^{24} +24.7^\circ$. La spectrométrie de masse (haute résolution) permet d'attribuer la formule brute $C_{21}H_{34}O_5$ à ce composé dont le spectre UV ressemble à celui de l'acide lichesterinique (**5**) [5]. Son spectre dans l'infrarouge montre la présence de trois groupements carbonyles d'acide, de cétone et de lactone à $\nu_{C=O} = 1705, 1715$ et 1740 cm^{-1} respectivement; il indique de plus qu'il s'agit d'une structure aliphatique à longue chaîne linéaire, les bandes d'absorption à $\nu_{C-H} = 2920$ et 2850 cm^{-1} étant intenses.

Traité par le diazométhane le composé (**1**) forme un monoester méthylique (**3**) (F: 60–61°), $C_{22}H_{36}O_5$, ce qui établit la présence d'une fonction acide carboxylique dans la molécule et, par action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine, il conduit à une dinitrophénylhydrazone (**6**) (F: 79–80°).

L'examen des fragmentations en spectrométrie de masse situe le carbone cétonique sur l'avant-dernier

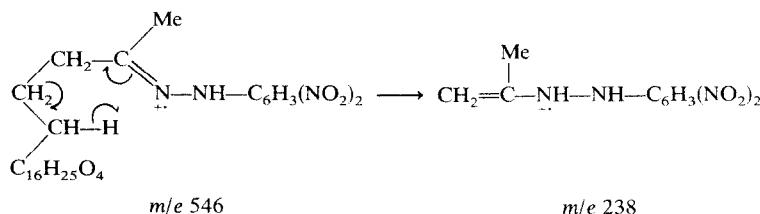


- | | |
|---------------------|------------------------------------|
| 1 $R_1 = H$ | $R_2 = Ac$ |
| 2 $R_1 = H$ | $R_2 = CHOCH_3$ |
| 3 $R_1 = Me$ | $R_2 = Ac$ |
| 4 $R_1 = Me$ | $R_2 = CHOCH_3$ |
| 5 $R_1 = H$ | $R_2 = H$ |
| 6 $R_1 = H$ | $R_2 = (NO_2)_2C_6H_3-NH-N=C(Me)-$ |

carbone de la chaîne: on observe, en effet, des ions correspondants au clivage de la liaison en α de ce carbone à m/e 323 ($M^+ - Me - CO^-$) et m/e 43 ($Me - CO^+$), qui forme le pic de base du spectre, comme cela est observé avec les méthylcétones [6]. L'ion m/e 309 est produit par rupture de la liaison en β du carbone; les ions m/e 58 ($MeCOMe$) et m/e 308 ($M^+ - C_3H_6O$) sont produits par la rupture de la même liaison avec réarrangement de McLafferty. La dinitro-2,4-phénylhydrazone (**6**) subit un réarrangement analogue qui conduit à la formation de l'ion m/e 238 (100%) à partir de l'ion moléculaire (m/e 546) par rupture de la liaison en β de la chaîne alkyle accompagnée de la migration d'un atome d'hydrogène pris sur le carbone en γ [7].

Un autre groupe de fragments provient de coupures au niveau de la jonction du cycle lactonique et de la chaîne alkyle. Les ions **a**, **b**, **c** et **d** du Schéma 1 sont formés de cette façon. Enfin, la perte d'une molécule d'eau à partir de l'ion moléculaire forme l'ion **g** par un mécanisme circulaire concerté à 6 centres. Ce même fragment est observé dans le spectre de l'ester (**3**) où il provient, cette fois, de l'élimination d'une molécule de méthanol. Ces fragmentations sont par ailleurs analogues à celles que nous avons observées pour l'acide lichesterinique (**5**).

Le groupe $Me-CO-CH_2-$ se manifeste dans le spectre de RMN du ¹H de **1** par des signaux à 2,17 (s,



3H) et 2,45 ($t, J = 7$ Hz, 2H) ppm, caractéristiques. Le groupement méthyle porté par le cycle lactonique apparaît à 2,25 ppm sous forme d'un doublet ($J = 2$ Hz) par suite d'un couplage homoallylique avec le proton en 4 de l'hétérocycle; celui-ci donne un signal à 5,13 ppm. Les protons de la chaîne apparaissent en un massif centré à 1,26 ppm.

Le deuxième acide aliphatique isolé, pour lequel nous proposons le nom d'acide neuropogolique, est un solide fondant à 111–112°, il possède un pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{23} + 22,4^\circ$ et a pour formule brute $C_{21}H_{36}O_5$ (SM, haute résolution). Son spectre dans l'infrarouge, voisin de celui de **1**, montre la présence d'une fonction alcool $\nu_{OH} = 3420\text{ cm}^{-1}$ et de deux carbonyles d'acide et de lactone à 1705 et 1740 cm^{-1} . Son spectre de RMN, semblable à celui de **1** pour ce qui concerne les protons de l'environnement du cycle lactonique, met de plus en évidence un groupe Me—CHOH—.

En spectrométrie de masse l'acide neuropogolique (**2**) subit des fragmentations analogues à celles décrites précédemment pour l'acide **1**: ce sont celles qui impliquent des ruptures de liaisons au voisinage de l'hétérocycle: perte d'une molécule d'eau pour donner un ion du type **g**, formation des ions **a**, **b** et **e**. Les

fragmentations déclenchées par le groupement hydroxyle de la chaïne consistent en l'élimination d'un, puis de deux radicaux hydrogènes et d'une molécule d'eau par l'ion moléculaire M^+ . La formation de l'ion $m/e\ 324$ à partir de l'ion M^+ est expliquée par la perte du groupe Me—CHO provoquée par la rupture de la liaison en α du >CHOH, accompagnée du réarrangement d'un atome d'hydrogène.

L'ensemble de ces résultats suggère la structure **2** pour l'acide neuropogolique. Elle a été confirmée par l'oxydation de cet acide selon la méthode de Jones qui aboutit à l'acide isomuronique (**1**).

Les structures proposées pour les acides **1** et **2** ont été vérifiées par l'analyse de leurs spectres de RMN du ^{13}C . Les valeurs des déplacements chimiques des 21 atomes de carbone de ces deux substances sont consignées dans le tableau. Elles ont été déterminées par comparaison des spectres totalement et partiellement découplés et en s'appuyant sur les valeurs décrites dans la littérature pour des structures voisines [8]. Elles sont en accord avec les structures envisagées.

La configuration absolue de l'acide isomuronique (**1**) a été établie par comparaison de sa courbe de dichroïsme circulaire avec celle de l'acide (—) lichestérinique (**5**) dont la configuration *S* a été

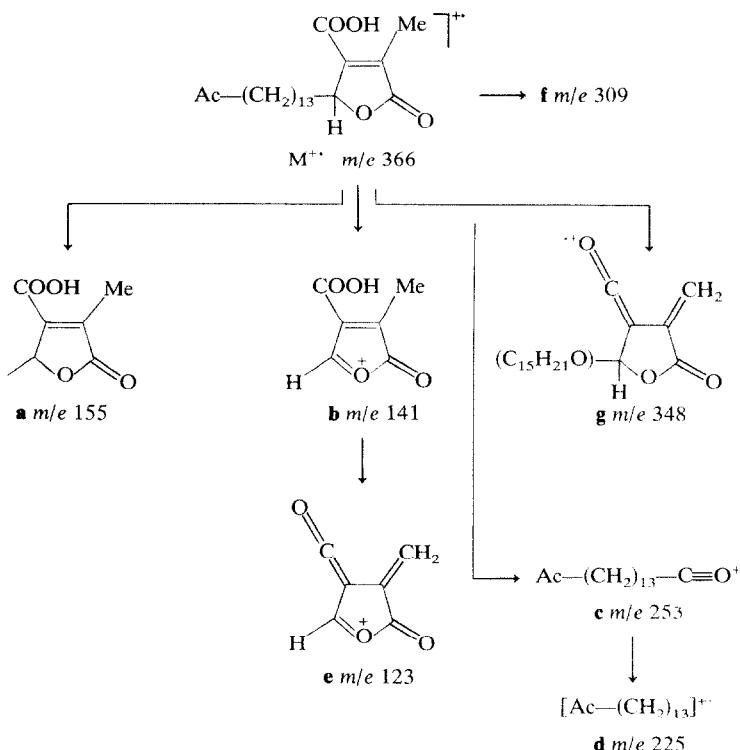


Schéma 1. Les principales fragmentations de **1** en spectrométrie de masse.

Tableau 1. Spectres de RMN du ^{13}C des acides isomuronique (**1**), neuropogolique (**2**) et lichestérinique (**5**) enregistrés à 20,115 MHz, (CDCl_3)

Carbone No.													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9 à 17	18	19	20	21
1 R = O	172,3	139,0	10,5	165,1	146,6	81,0	32,2	24,2	29,1 et 28,8	23,4	43,4	210,1	29,1
2 R = $\begin{cases} \text{H} \\ \text{OH} \end{cases}$	172,5	138,5	10,4	164,5	146,9	81,0	32,1	24,0	28,4 et 28,9	25,1	38,6	68,4	22,8
5	172,8	140,3	11,0	167,0	146,9	81,5	32,8	24,8	29,4 et 29,7 31,9 (C ₁₇)	22,7	14,1 (Me)		

Déplacements chimiques des atomes de carbone $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm. La numérotation des atomes de carbone est indépendante de la nomenclature officielle.

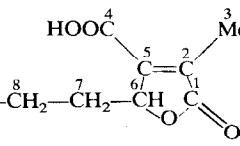
démontrée [9]. Comme on observe expérimentalement pour l'acide **1** une courbe avec un maximum du coefficient d'extinction moléculaire à 258 nm ($\Delta\epsilon = +1,4$) et un minimum à 227 nm ($\Delta\epsilon = -4,6$) et symétrique de celle de **5**, on en déduit une configuration inverse pour le carbone asymétrique qui est donc R.

Récemment Huneck *et al.* ont isolé du lichen *Lecanora muralis* l'acide murolique apparenté à ceux que nous décrivons ici [10]. Par isomérisation de la double liaison exo-cyclique et oxydation en cétone de la fonction alcool secondaire de l'acide murolique ces auteurs ont abouti à l'acide isomuronique (Fusion: 96–98°).

La structure des acides isomuronique et neuropogolique indique qu'ils appartiennent à une série d'acides et de lactones rencontrés chez les lichens et les champignons et biosynthétisés par condensation d'un acide gras à longue chaîne d'origine acétiqe-polymalonique avec une unité à trois ou quatre atomes de carbone issue du cycle tricarboxylique [11, 12]. La longue chaîne est, en général, réduite, cependant les deux acides décrits ici ainsi que d'autres exemples récents [10, 13, 14] montrent qu'elle peut porter des groupements fonctionnels alcool ou cétone qui sont localisés sur l'avant-dernier atome de carbone de la chaîne. Il n'est pas possible, actuellement, de savoir si l'atome d'oxygène supplémentaire provient de l'oxydation ultérieure d'une chaîne saturée ou s'il est une marque de l'origine polyacétique de cette chaîne.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Extraction et isolement. 150 g du lichen *Neuropogon trachycarpus* Stirt., collectés sur des roches aux îles Kerguelen (Dépôt B 319 Herbier Muséum Paris) et broyés, sont extraits en continu successivement par de l'hexane et de l'acétone. L'extrait acétonique concentré donne de l'acide norstictique. L'extrait hexanique, repris dans de l'acétone, laisse déposer des cristaux d'acide (+) usnique. Ces deux substances ont été identifiées par comparaison (CCM, IR) avec des échantillons authentiques. La fraction de l'extrait hexanique très soluble dans Me_2CO se révèle, par chromatographie, être un mélange complexe de plusieurs



composés de nature voisine. Par chromatographie préparative sur plaque mince de silice (AcOH-toluène, 17:3, Gel de Si Merck 60 F 254) on isole deux de ces produits: l'acide isomuronique (**1**) (R_f 0,46) et l'acide neuropogolique (**2**) (R_f 0,35).

Acide isomuronique (1**).** Microcristaux blancs, F: 108–109° (Me_2CO -hexane); $[\alpha]_{D}^{24} +24,7^\circ$ ($c = 6 \times 10^{-3}$, CHCl_3); UV λ_{max} 227 nm ($\log \epsilon$ 4,1 EtOH); IR (past. KBr) ν (cm^{-1}): 2920, 2850, 1740, 1715, 1705, 1665, 1475, 1430, 1215, 885, 766, 720 et 710; RMN (80 MHz, CDCl_3 , TMS réf. int.) (ppm): δ 1,26 ($\text{CH}_2 \times 11$), 2,17 (3H, s, Me—CO—), 2,25 (3H, d, $J = 2$ Hz, Me—C=), 2,45 (2H, t, $J = 7$ Hz, —CH₂CO—), 5,13 (1H, m, —CH—O), 7,95 (1H, s large, —COOH). SM (70 eV, 200°) m/e (%): 367 (8), 366 (36, M⁺), 351 (3), 349 (7), 348 (28), 337 (3), 323 (5), 322 (10), 320 (5), 309 (20), 308 (12), 290 (8), 263 (12), 253 (13), 251 (8), 239 (16), 225 (20), 211 (12), 197 (11), 155 (40), 142 (12), 141 (10), 124 (8), 123 (12), 111 (10), 109 (16), 97 (24), 95 (24), 83 (34), 81 (24), 58 (61), 55 (72) et 43 (100).

Ester méthyle de **1, à **1** en solution dans de l'éther éthylique** on ajoute du diazométhane en excès. Cristallisation dans l'éther, F: 60–61°; IR (past. KBr) ν (cm^{-1}): 2920, 2850, 1768, 1732, 1708, 1672, 1470, 1430 et 1230; RMN (CDCl_3) (ppm): δ 1,26 ($\text{CH}_2 \times 12$), 2,12 (3H, s, Me—CO—), 2,18 (3H, d, $J = 2$ Hz, Me—C=), 2,41 (2H, t, $J = 7$ Hz, —CH₂—CO—), 3,88 (3H, s, —OMe), 5,07 (1H, m, —CH—O). SM: m/e = 380; M⁺, $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$.

DNPH de **1,** obtenu par chauffage à ébullition pendant quelques minutes d'une solution éthanolique de **1** et de dinitro-2,4 phénhydrazine en présence d'HCl: (**6**), F: 79–80° (Me_2CO -H₂O); RMN (CDCl_3) (ppm): δ 1,27 ($\text{CH}_2 \times 12$), 2,06 (3H, s, Me—C=N—), 2,22 (3H, s large, Me—C=), 2,44 (2H, t, $J = 8$ Hz, —CH₂—C=N—), 3,14 (1H, s large, COOH), 5,11 (1H, m, —CH—O), 7,97 (1H, d, $J_1 = 10$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz), 9,17 (1H, d, $J_2 = 2,5$ Hz); 3H arom., 11,02 (1H, s, NH); SM m/e = 546 M⁺, $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_4$.

Acide neuropogolique (2), microcristaux blancs, F: 111–112° ($\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$); $[\alpha]_{589}^{23} +22,4^\circ$ ($c = 13 \times 10^{-3}$, CHCl_3); IR (past. KBr) ν (cm^{-1}): 3420, 2920, 2850, 1740, 1705, 1665, 1475, 1430, 1220, 890, 770, 720, 710; RMN (CDCl_3) (ppm): 8 1,20 (3H, d, $\text{CH}_3-\text{CHOH}-$), 1,29 ($\text{CH}_2 \times 11$), 1,52 (2H, m, CH_2), 2,03 (2H, m, CH_2), 2,20 (3H, d, $J = 1,7$ Hz, $\text{Me}-\overset{|}{\text{C}}=\text{}$), 3,31 (2H, s large, OH+COOH), 3,81 (1H, m, CH(OH)), 5,10 (1H, m, $\text{CH}-\text{O}$); SM (70 eV, 130° m/e (%)): 368 (2), 367 (1), 366 (3), 353 (12), 351 (5), 350 (21), 332 (5), 325 (9), 324 (30), 309 (5), 306 (11), 280 (24), 279 (42), 207 (4), 206 (4), 155 (27), 142 (21), 141 (6), 124 (6), 123 (9), 111 (18), 109 (15), 55 (100).

Oxydation de 2. L'oxydation de **2** par l'acide chromique en présence d'acide sulfurique (méthode de Jones) conduit à un produit ayant le même R_f en CCM (gel de Si, HOAc-toluène) et un spectre IR identique à ceux de **1**.

Remerciements—Les auteurs remercient très vivement Monsieur J. P. Bloch, Directeur des Laboratoires scientifiques du Territoire des Terres Australes et Antarctiques Françaises, et Monsieur D. Delarue pour la collecte du lichen, ainsi que Monsieur J. C. Massé pour son identification. Les mesures de dichroïsme circulaire ont été effectuées dans le service de M. le Professeur A. Horeau au Collège de France. Les spectres de RMN ont été réalisés par Monsieur D. Davoust et ceux de masse par Monsieur J. P. Brouard.

BIBLIOGRAPHIE

- Lamb, I. M. (1939) *J. Linn. Soc. (London)* **52**, 199.
- Lamb, I. M. (1948) *Lilloa* **14**, 139.
- Haworth, D. L. et Moore, D. M. (1969) *Bryologist* **72**, 247.
- Asahina, Y. (1967) *Misc. Bryol. Lichenol.* **4**, 89.
- Tameken, E. E. von, Osborne, C. E., Jr. et Bach, S. R. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 4625.
- Sharkey, A. G., Shultz, J. L. et Friedel, R. A. (1956) *Analyt. Chem.* **28**, 934.
- Djerassi, C. et Sample, S. D. (1965) *Nature* **208**, 1314.
- Stothers, J. B. (1972) *Carbon-13 NMR Spectroscopy* Vol. 24, Organic Chemistry, A Series of Monographs. Academic Press, New York.
- Boll, P. M. (1968) *Acta Chem. Scand.* **22**, 3245.
- Huneck, S., Schreiber, K., Höfle, G. et Snatzke, G. (1979) *J. Hattori Bot. Lab.* **45**, 1.
- Bodo, B., Massias, M., Molho, L., Molho, D. et Combrisson, S. (1976) *Bull. Mus. Nat. Hist. Nat., Paris 3ème Sér.* **424**, 53.
- Bloomer, J. L., Eder, W. R. et Hoffman, W. F. (1970) *J. Chem. Soc. C* 1848.
- Keogh, M. F. et Zurita, M. E. (1977) *Phytochemistry* **16**, 134.
- Keogh, M. F. et Duran, Y. (1977) *Phytochemistry* **16**, 1605.