99. Synthèse de l'acide décarboxythamnolique

par **César Pulgarin** et **Raffaele Tabacchi***

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, Av. de Bellevaux 51, CH–2000 Neuchâtel

(5.IV.88)

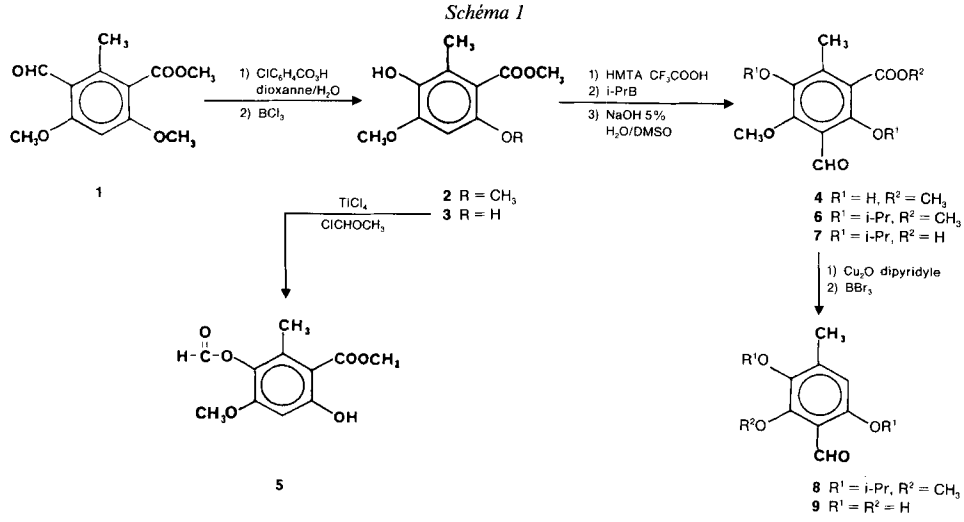
Synthesis of Decarboxythamnolic Acid

The total synthesis of the meta-depside decarboxythamnolic (= 3-[(3-formyl-2,4-dihydroxy-6-methylphenyl)oxy]-2-hydroxy-6-methoxy-4-methylbenzoic acid; **25**) by the biomimetic condensation of the substituted β-orcinol units **9** and **22** is described.

Introduction. – A partir du lichen *Thammnolia vermicularis* (SW.) ACH., *Handong* [1] a isolé en 1985 un depside possédant des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyréthriques, qu'il a appelé vermicularine. En fait, la structure de ce composé correspond à celle de l'acide décarboxythamnolique (**25**), dérivé de l'acide thamnolique, un méta-depside dont la synthèse a été décrite par *Elix* [2]. D'après cet auteur, le fait que ces acides se trouvent toujours ensemble n'est pas suffisant pour établir si l'acide décarboxythamnolique est un composé directement biosynthétisé par le lichen ou un artéfact qui se formerait par décarboxylation pendant l'extraction. Nous avons ainsi voulu effectuer une synthèse biomimétique directe, différente de celle décrite et ne comportant pas de décarboxylation par voie thermique.

Résultats et discussion. – La synthèse de depsides est toujours effectuée par estérification intermoléculaire, en présence d'un agent de condensation tel que l'anhydride

Schéma 1

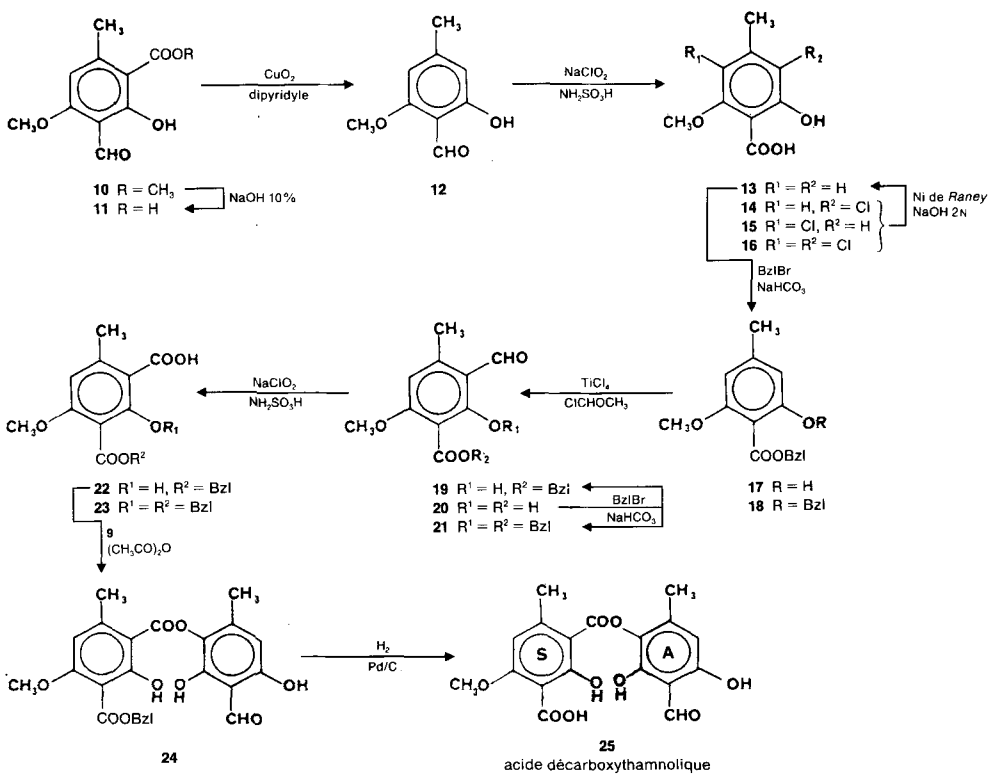


trifluoroacétique, des deux unités phénolique (A) et phénylcarboxylique (S), éventuellement protégées par des groupes facilement éliminables. Ainsi, l'acide décarboxythamnolique (**25**) résulte de la condensation des unités **22** et **9**.

Le composé de départ **1**, préparé lors d'une précédente synthèse [3], a été oxydé (*Baeyer-Villiger* →**2**; *schéma 1*). Après déméthylation sélective en *ortho* de la fonction carboxylique (→**3**), la formylation, selon la méthode de *Duff* modifiée, donne **4** avec un rendement de 62%. Notons que, probablement à cause de la faible activation du cycle, la réaction en présence de $TiCl_4/Cl_2CHOCH_3$ ne conduit pas à **4**, mais à une *O*-formylation (→**5**). Les étapes successives (→**6**→**7**→**8**) qui conduisent au triphénol **9** sont classiques.

Le produit **10**, après saponification (→**11**) et décarboxylation (→**12**) doit être oxydé en **13**. Le rendement de cette réaction est variable à cause de la formation de dérivés chlorés **14**–**16** (l'acide sulfamique n'arrive pas à capter tout le chlore, qui peut ainsi se fixer sur le noyau aromatique). Notons cependant que, par traitement par du Ni de *Raney*, ces sous-produits donnent le composé désiré **13**. Les réactions successives conduisent aussi à des mélanges (**13**→**17** (+**18**)→**19** (+**20**)). La reprotection de **20** (→**19**/**21**), suivie de l'oxydation de l'aldéhyde **19**, permet l'obtention de l'unité carboxylique **22** (traces de **23**), nécessaire pour la condensation avec **9**, afin de former le depside **24**. L'élimination du dernier groupe protecteur par hydrogénolyse conduit à l'acide décar-

Schéma 2



boxythamnolique (**25**). Les propriétés spectroscopiques du composé obtenu sont identiques à celles décrites par *Hadong* pour la vermicularine.

Nous remercions le *Fonds National de la Recherche Scientifique* (requête 2.043-0.86) pour son soutien, MM. Dr. *S. Claude* et *G. Tsoupras* pour leur intérêt et les mesures des spectres RMN et MS, Mlle *C.-L. Porret* et M. *J.-A. Gyger* pour l'assistance technique.

Partie expérimentale

Hydroxy-3-diméthoxy-4,6-méthyl-2-benzoate de méthyle (**2**). A 11,9 g (50 mmol) de **1** [3] dans 150 ml de CH_2Cl_2 anh. sont ajoutés goutte à goutte (durée 1,5 h) 17,28 g (100 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque dilué dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 5 h d'agitation à temp. amb., on filtre et évapore le solvant. Le résidu est dissous dans l'Et_2O, lavé avec $NaHCO_3$ à 2% et une soln. sat. en NaCl respectivement jusqu'à neutralité. On sèche puis évapore l'Et_2O. Le résidu est solubilisé dans un minimum de dioxanne et versé goutte à goutte dans NaOH 2N à temp. amb. A la fin de l'hydrolyse, le mélange est lavé à l'Et_2O. La phase aq. est acidifiée avec HCl 2N et le phénol extrait à l'Et_2O, puis lavé avec $NaHCO_3$ 2%, séché et évaporé: 9,45 g (84,4%) de **2**. P.f. 108–110° (ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,2 (*s*, CH_3–Ar); 3,79 (*s*, CH_3O); 3,90 (*s*, 2 CH_3O); 6.39 (*s*, H–Ar).

Dihydroxy-3,6-méthoxy-4-méthyl-2-benzoate de méthyle (**3**). A 9 g (40 mmol) de **2** dans 250 ml de CH_2Cl_2 anh., on additionne, sous N_2, pendant 40 min à 0°, 20 g de BCl_3 dans 150 ml de CH_2Cl_2 sec. Après 2 h d'agitation à temp. amb., le mélange est hydrolysé dans 400 g de glace, agité 20 min et extrait à l'Et_2O. La phase org. est lavée successivement avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl, puis séchée, filtrée et évaporée: 8 g (95%) de **3**. P.f. 150° ($CHCl_3$/ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,44 (*s*, CH_3–Ar); 3,90 (*s*, CH_3O); 3,93 (*s*, CH_3O); 5,35 (*s*, OH); 6.37 (*s*, H–Ar); 11,33 (*s*, OH).

Formyl-3-dihydroxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (**4**). On dissout 16 g (76 mmol) de **3** et 9,5 g (91 mmol) de hexaméthylènetétramine (HMTA) dans 250 ml de CF_3COOH à 0°. Le mélange est chauffé pendant 16 h à 95°. Le solvant est évaporé et le résidu versé dans 500 ml de H_2O. Après chauffage à 60° pendant 5 h, on extrait à l'Et_2O, puis on lave avec une soln. sat. de NaCl. La phase org. est séchée et évaporée; le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt/toluène 3:7): 10,75 g (62%). P.f. 87–88° (Et_2O/ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,31 (*s*, CH_3–Ar); 3,95 (*s*, 2 CH_3O); 10,19 (*s*, CHO); 11,49 (*s*, OH). SM: 240 (69, M^+), 208 (73), 180 (86), 151 (100), 137 (63), 124 (26), 109 (43), 95 (35), 81 (25), 67 (29).

Formyl-3-diisopropoxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (**6**). Sous N_2, 7 g (29 mmol) de **4**, 6 g de K_2CO_3 anh. et 14 g de bromure d'isopropyle sont agités dans 120 ml de DMF sec pendant 14 h à 40°. Le mélange est dilué avec de l'Et_2O, lavé avec NaOH 2N puis avec une soln. sat. en NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 9,1 g (96%) de **6** sous forme d'huile. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 1,27 (*d*, 2 (CH_3)CH); 2,24 (*s*, CH_3–Ar); 3,89 (*s*, CH_3O); 3,91 (*s*, CH_3O); 4,26 (*hept.*, $(CH_3)_2CH$); 4,48 (*hept.*, $(CH_3)_2CH$).

Acide formyl-3-diisopropoxy-2,5-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (**7**). Dans 200 ml d'une soln. de NaOH à 10%, 6,5 g (20 mmol) de **6** est mis en suspension. On chauffe à 60°, puis on ajoute du DMSO jusqu'à dissolution du produit. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 7 h. Par la méthode classique, on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Et_2O/$CHCl_3$/ligroïne 6:1:1:2): 3,72 g (60%). P.f. 152–153°. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 1,28 (*d*, 2 (CH_3)$_2$CH); 2,37 (*s*, CH_3–Ar); 4,37 (*hept.*, $(CH_3)_2CH$); 4,48 (*hept.*, $(CH_3)_2CH$); 10,35 (*s*, CHO).

Diisopropoxy-3,6-méthoxy-2-méthyl-4-benzaldéhyde (**8**). Un mélange de 3 g (9,6 mmol) de **7**, 300 mg de 2,2'-bipyridyle et 100 mg de Cu_2O est chauffé à reflux et sous N_2 dans 30 ml de diglyme (7 h). Après dissolution dans l'Et_2O et lavage de la phase org. avec une soln. de NaOH 2M, on sèche, filtre et évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (ligroïne/Et_2O/CH_3COOH 94:5:1): 2,2 g (86%) d'huile. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 1,26 (*d*, (CH_3)$_2$CH); 1,34 (*d*, $(CH_3)_2CH$); 2,28 (*s*, CH_3–Ar); 3,85 (*s*, CH_3O); 4,41, 4,63 (2*m*, 2 $(CH_3)_2CH$); 6,56 (*s*, H–Ar); 10,39 (*s*, CHO).

Trihydroxy-2,3,6-méthyl-4-benzaldéhyde (**9**). On ajoute sous N_2, à –20°, goutte à goutte, 3 g de BBr_3 dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec à une soln. de 1 g (4,4 mmol) de **8** dans 20 ml de CH_2Cl_2 anh. L'agitation est maintenue pendant 2 h à temp. amb. et le produit est hydrolysé dans la glace, extrait à l'AcOEt, lavé avec un minimum de soln. sat. de NaCl et séché ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur gel de silice (ligroïne/AcOEt/$CHCl_3$/Et_2O 40:40:10:10): 100 mg (13,5%). P.f. 182–183° ([5]: 185°). RMN-^{1}H ((D$_6$)acétone): 2,2 (*s*, CH_3–Ar); 2,93 (*s*, OH); 6,24 (*s*, 1 H); 10,26 (*s*, CHO). SM: 168 (100, M^+), 150 (3), 138 (9), 122 (17), 110 (4), 93 (8), 68 (13), 65 (14), 55 (6), 53 (13), 39 (10).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle (**10**). A 15 g (76 mmol) d'hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de méthyle dilué dans 350 ml de CH_2Cl_2 sec, on ajoute sous N_2 20 g (174 mmol) de Cl_2CHOCH_3, puis on verse à −70° et goutte à goutte 15 g de $TiCl_4$ dans 100 ml de CH_2Cl_2 sec (durée 1 h). Après 3 h d'agitation à temp. amb., on ajoute 3 g supplémentaires de $TiCl_4$ dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec et agite encore 2,5 h. Le mélange est hydrolysé dans la glace pendant 25 min, extrait à l'Et_2O et lavé avec HCl 2N et une soln. sat. en NaCl. La soln. est séchée et évaporée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/ligroïne/Et_3N 69:39:2): 12,38 g (73%) de **10**. P.f. 89° ($CHCl_3$/hexane). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,37 (*s*, CH_3–Ar); 3,93 (*s*, 2 CH_3O); 6,24 (*s*, H–Ar); 10,25 (*s*, CHO); 12,53 (*s*, OH).

Acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (**11**). On chauffe à reflux pendant 2 h 6,7 g (30 mmol) de **10** dans 200 ml d'une soln. de KOH à 15%. Après acidification, le mélange est filtré, lavé avec 100 ml de HCl 2N puis séché dans une étuve à vide: 5,95 g (94%) de **11**. P.f. 196° (MeOH/H_2O; [6]: 197°). RMN-^{1}H ((D_6)DMSO): 2,30 (*s*, CH_3–Ar); 3,91 (*s*, CH_3O); 6,59 (*s*, H–Ar); 10,24 (*s*, CHO).

Hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzaldéhyde (**12**). Sous N_2, 9 g (43 mmol) de **11**, 1,3 g de 2,2'-bipyridyle et 0,360 g de Cu_2O sont chauffés à reflux dans 120 ml de diglyme sec (5 h). Après dissolution dans l'Et_2O, on lave avec une soln. sat. de NaCl, on sèche ($MgSO_4$) et évapore: 6,17 g (86%). P.f. 82–83° (toluène/ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,32 (*s*, CH_3–Ar); 3,87 (*s*, CH_3O); 6,18 (*s*, H–Ar); 6,34 (*s*, H–Ar); 10,24 (*s*, CHO); 11,99 (*s*, OH).

Acide hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (**13**). Goutte à goutte, 4 g de $NaClO_2$ techn. (80%) dans 120 ml d'eau sont additionnés à une soln. de 6 g (36 mmol) de **12** et 20,9 g (216 mmol) d'acide sulfamique techn. dans 250 ml d'eau/dioxanne 1:2. Après 2 h d'agitation à temp. amb., on ajoute 100 ml d'eau, puis on extrait à l'AcOEt. Après un lavage abondant avec une soln. sat. de NaCl, on sèche ($MgSO_4$) et évapore. Le résidu contient un mélange de produits dont on obtient par recristallisations successives d'abord 2,3 g (35%) de **13**. P.f. 169–170° (EtOH). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,34 (*s*, CH_3–Ar); 4,04 (*s*, CH_3O); 6,3 (*s*, H–Ar); 6,54 (*s*, H–Ar); 12,10 (*s*, OH).

La 2e fraction est *l'acide chloro-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque* (**14**): 2,6 g (33%). P.f. 106°. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,39 (*s*, CH_3–Ar); 4,09 (*s*, CH_3O); 6,81 (*s*, H–Ar); 11,68 (*s*, OH).

Les eaux-mères contiennent **15**/**16**.

Acide chloro-3-hydroxy-6-méthoxy-2-méthyl-4-benzoïque (**15**): RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,45 (*s*, CH_3–Ar); 4,08 (*s*, CH_3O); 6,42 (*s*, H–Ar); 12,86 (*s*, OH).

Acide dichloro-3,5-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (**16**): RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,57 (*s*, CH_3–Ar); 4,09 (*s*, CH_3O); 12,42 (*s*, OH).

Hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (**17**). Sous N_2, 5 g (27,5 mmol) de **13**, 5 g de $NaHCO_3$ anh. et 4,5 g de $PhCH_2Br$ sont agités à temp. amb. dans 50 ml de DMF sec (20 h). Selon la méthode classique, nous obtenons un mélange de 2 produits qui sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (ligroïne/Et_3N 95:5). Le premier produit élué correspond au *(benzyloxy)-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle* (**18**): 2,47 g (27%). P.f. 93–94° (ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,31 (*s*, CH_3–Ar); 3,80 (*s*, CH_3O); 5,06 (*s*, $PhCH_2O$); 5,36 (*s*, $PhCH_2O$); 6,40 (*s*, H–Ar); 6,43 (*s*, H–Ar); 6,30 (*m*, 10 H arom.).

Le second correspond au produit **17**: 4,69 (62%). P.f. 53–54° (Et_2O/ligroïne; [2]: 54°). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,30 (*s*, CH_3–Ar); 3,84 (*s*, CH_3O); 5,4 (*s*, $PhCH_2O$); 6,23 (*s*, H–Ar); 6,43 (*s*, H–Ar); 7,38 (*m*, 5 H arom.); 11,47 (*s*, OH).

Formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (**19**). A partir de 4,5 g (16,5 mmol) de **17**, on procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de **10**. On obtient ainsi **19**/**20**. L'acide obtenu par recristallisation du mélange dans l'Et_2O/ligroïne est l'*acide formyl-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque* (**20**): 1,23 g (32%). P.f. 193–194° (AcOEt/hexane). RMN-^{1}H ((D_6)DMSO): 2,58 (*s*, CH_3–Ar); 3,88 (*s*, CH_3O); 6,61 (*s*, H–Ar); 10,17 (*s*, CHO); 11,87 (bosse).

Les eaux-mères sont évaporées et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/dioxanne/AcOH 180:20:5): 3,1 g (62%) de **19**. P.f. 118°. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,59 (*s*, CH_3–Ar); 3,88 (*s*, CH_3O); 5,39 (*s*, $PhCH_2O$); 6,30 (*s*, H–Ar); 7,38 (*m*, 5 H arom.); 10,18 (*s*, CHO); 12,54 (*s*, OH).

(Benzyloxy)-2-formyl-3-méthoxy-6-méthyl-4-benzoate de benzyle (**21**). Par réestérification de **20**, on peut augmenter le rendement en **19**. On procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de **17**, mais dans un rapport molaire **20**/$NaHCO_3$/$PhCH_2Br$ 1:1:1. On obtient ainsi un mélange de 2 produits qui sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (toluène/dioxanne/AcOH 95:4:1). La première bande correspond à **21**: 0,230 g (11%). P.f. 218–219°. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,62 (*s*, CH_3–Ar); 3,89 (*s*, CH_3O); 4,98 (*s*, $PhCH_2O$); 5,33 (*s*, $PhCH_2O$); 6,57 (*s*, H–Ar); 7,32 (*m*, 10 H arom.).

La deuxième bande correspond à **19**: 0,878 g (53%).

Acide (benzyloxycarbonyl)-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque (**22**). On procède selon la méthode utilisée pour la synthèse de **13** avec de l'acide sulfamique pur. A partir de 3 g de **19**, on obtient 2,55 g (80%) de **22**. P.f. 139–141° (AcOEt/ligroïne). RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,63 (*s*, CH_3–Ar); 3,88 (*s*, CH_3O); 5,41 (*s*, $PhCH_2O$); 6,36 (*s*, H–Ar); 7,42 (*m*, 5 arom.).

Les eaux-mères contiennent des traces d'*acide (benzyloxy)-2-(benzyloxycarbonyl)-3-méthoxy-4-méthyl-6-benzoïque* (**23**). P.f. 164°. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): 2,53 (*s*, CH_3–Ar); 3,86 (*s*, CH_3O); 5,00 (*s*, PhCH_2O); 5,32 (*s*, PhCH_2O); 6,62 (*s*, H–Ar); 7,31 (*m*, 10 H arom.).

(Benzyloxycarbonyl)-3-hydroxy-2-méthoxy-4-méthyl-6-benzoate de formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-phényl (**24**). A 80 mg (0,57 mmol) de **9** et 200 mg (0,63 mmol) de **22**, on ajoute sous N_2 3 ml de $(CF_3CO)_2O$. Après 2,5 h d'agitation, le solvant est évaporé, le résidu est dissout dans l'AcOEt, puis lavé avec une soln. de $NaHCO_3$ à 2%. Après séchage puis évaporation, on recristallise dans $CHCl_3$/hexane: 43 mg (16%). P.f. 194° (Et_2O/ligroïne). RMN-^{1}H: 2,23 (*s*, CH_3–Ar); 2,49 (*s*, CH_3–Ar); 3,92 (*s*, CH_3O); 5,45 (*s*, PhCH_2O); 12,01 (*s*, OH). SM: 298 (24), 191 (37), 168 (28), 164 (100), 149 (24), 135 (27), 91 (75).

Acide [(formyl-3-dihydroxy-2,4-méthyl-6-phényloxy)carbonyl]-3-hydroxy-2-méthoxy-6-méthyl-4-benzoïque (= *acide decarboxythamnolique*; **25**). Pendant 2 h, 35 mg (0,075 mmol) de **24** et 30 mg de Pd/C à 10% dans 3 ml d'AcOEt sont agités dans un micro-hydrogénateur. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, on obtient 27 mg (95%) de **25**. P.f. 214–215° ([1]: 213°). RMN-^{1}H ((D_6)acétone): 2,28 (*s*, CH_3–Ar); 2,52 (*s*, CH_3–Ar); 4,10 (*s*, CH_3O); 6,40 (*s*, H–Ar); 6,69 (*s*, H–Ar); 10,30 (*s*, CHO). RMN-^{1}H (C_5D_5N): 2,44 (*s*, CH_3–Ar); 2,64 (*s*, CH_3–Ar); 3,85 (*s*, CH_3O); 6,42 (*s*, H–Ar); 6,52 (*s*, H–Ar); 10,65 (*s*, CHO). SM: 299 (71), 272 (4), 209 (9), 191 (73), 168 (14), 139 (8), 122 (10), 108 (6), 91 (100).

BIBLIOGRAPHIE

[1] S. Handong, S. Xiaoyu, L. Zhongweu, *Acta Bot. Yunnanica* **1985,** *7,* 109.
[2] J. A. Elix, S. Norfolk, *Aust. J. Chem.* **1975,** *28,* 2035.
[3] C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985,** *68,* 1948.
[4] J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985,** *68,* 1936.
[5] Y. Asahina, S. Shibata, 'Chemistry of Lichen Substances', A. Asher and Co., Amsterdam, 1971.
[6] J. A. Elix, S. Norfolk, *Aust. J. Chem.* **1975,** *28,* 1113.