

Acknowledgements—We would like to express our gratitude to the Committee of Chemical Sciences of the Polish Academy of Sciences for financial support. We also thank Miss M. Drewniak for carrying out the chromatographic analyses.

REFERENCES

1. Bohlmann, F., Arndt, Ch., Bornowski H. and Kleine, H. (1961) *Chem. Ber.* **94**, 958.
2. Bohlmann, F. and Niedballa, U. (1965) *Chem. Ber.* **98**, 3010.
3. Takahashi, M. and Yoshikura, Y. (1966) *J. Pharm. Soc. Jpn* **86**, 1053.
4. Bentley, R. K., Bhattacharjee, D., Jones, Sir Edward R. H. and Thaller, U. (1969) *J. Chem. Soc.* 685.
5. Bohlmann, F., Niedballa, U. and Rode, K. M. (1966) *Chem. Ber.* **99**, 3552.

Phytochemistry, 1980, Vol. 19, pp. 1541-1542. © Pergamon Press Ltd. Printed in England.

0031-9422/80/0701-1541 \$02.00/0

SYNTHÈSE DU (±)-DOLICHODIAL *TRANS-CIS*

C. BEAUPIN, J. C. ROSSI, J. P. VIDAL, J. P. GIRARD et J. PASSET

Laboratoire de Chimie Organique Pharmaceutique, Université de Montpellier I, 34060 Montpellier, France

(Revisé reçu le 12 novembre 1979)

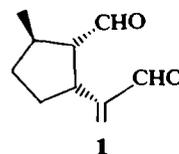
Key Word Index—*Teucrium marum*; Labiatae; *trans-cis*-(±)-dolichodial; monoterpenoid; synthesis.

Deux monoterpènes cyclopentaniques stéréoisomères, les dolichodials **1** (*cis-trans*) et **2** (*trans-cis*) ont tout d'abord été isolés à partir des sécrétions défensives de phasmes et de fourmis [1, 2]. Ils sont aussi abondants dans l'huile essentielle de *Teucrium marum* L. de Sardaigne [3] et de Corse [4, 5], Labiées qui présentent de fortes propriétés attractives chez les chats et induisent chez eux une hyperexcitabilité, une mydriase avec salivation abondante, suivie d'une myorelaxation en phase terminale [4, 5]. Cette ivresse est très comparable à celle provoquée par *Nepeta cataria* L. [6, 7].

Des essais préliminaires réalisés avec diverses fractions de l'essence de *Teucrium marum* [4, 5] ont démontré que les substances impliquées dans l'activité physiologique chez les félidés correspondent aux dolicholactones issues des dialdéhydes **1** et **2**.

Dans le but d'obtenir des quantités suffisantes de ces lactones, dont les précurseurs sont les composés **1** et **2**, nous avons mis au point une nouvelle synthèse simple et stéréospécifique de l'un de ces iridoïdes dialdéhydiques: le (±)-dolichodial *trans-cis* **2**.

La précédente synthèse des dolichodials par Cavill et Whitfield [8] se développait en dix étapes à partir du D-(+)-citronellal, (Rdt global voisin de 5%, mélange de trois isomères *cis-trans/trans-cis* et *trans-trans*). Le point de départ de cette nouvelle synthèse est le photocitral A **4a**, obtenu par cyclisation photochimique du citral [9, 10]. Nous avons déterminé les conditions optimales de cyclisation pour obtenir en une seule fois, une concentration maximale en photocitrals (voisine de 90%; photocitral A: photocitral B = 87 : 13). Le citral résiduel (8%) est éliminé par combinaison bisulfite. A partir du photocitral **4a**, la

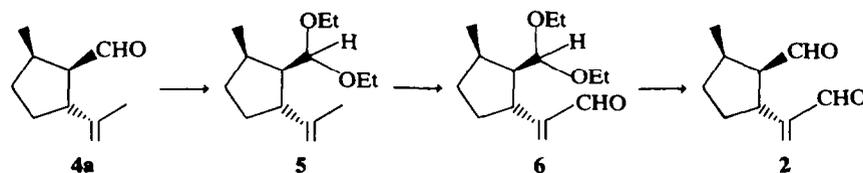


synthèse du (±)-dolichodial *trans-cis* **2** se développe suivant le Schéma 1.

Le composé **4a** est transformé en présence d'éthanol et d'orthoformiate d'éthyle [11] en acétal diéthylique **5**. L'acétal **5**, oxydé par SeO_2 [12-14] conduit à l'aldéhyde-acétal **6**. La fonction aldéhyde est régénérée par traitement en milieu acide. Le dialdéhyde obtenu présente des données spectroscopiques (RMN et IR) identiques à celles du dolichodial **2** isolé de *Teucrium marum* de Corse. Notons qu'au cours de l'étape d'oxydation par SeO_2 , il apparaît du dialdéhyde **2**. Ceci est dû à la fragilité du groupement protecteur employé et à la présence d'acide sélénique dans SeO_2 . En conclusion, cette synthèse permet d'atteindre avec un rendement global de 10% le (±)-dolichodial **2**, le plus stable (équilibre par MeONa , MeOH) de configuration *trans-cis*.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Cyclisation photochimique du citral. On irradie 40 g de citral dans 760 ml d'EtOH absolu, pendant 350 hr (réacteur Hanovia, avec lampe UV moyenne pression de 100 W). La réaction est suivie par GLC (détecteur FID; N_2 à 20 ml/min; Isotherme 130°; Carbowax 20 M 5%). Elle est arrêtée lorsque la quasi totalité du citral est cyclisé. Le milieu réactionnel



brut après évaporation du solvant est soumis à une combinaison bisulfite (avec 25 g de Na_2SO_3 et 9 g de NaHCO_3) pour éliminer le citral résiduel. On obtient 37 g de photocitral A **4a** et B (87 : 13) d'où par distillation sur colonne à bande tournante on isole 15 g de composé **4a** ($E_b_2 = 62-65^\circ$) dont les caractéristiques spectroscopiques ($^1\text{H RMN}$ et IR) correspondent à celles de Buchi [10].

Acétal diéthylique 5. On porte à reflux pendant 15 hr 3,5 g (0,023 mol) de photocitral A **4a**, 5 ml d'EtOH anhydre, 6,8 g (0,046 mol) d'orthoformiate d'éthyle et 2 gouttes de HCl concentré. Après évaporation et distillation ($E_b_{760} = 93^\circ$) on obtient 3,8 g de composé **5** (Rdt: 73%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3070, 1640, 1057, 1000 et 890; $^1\text{H RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ : 8,4,33 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,15 (m, 6H), 0,98 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H).

Aldéhyde-acétal diéthylique 6. 2,26 g (0,01 mol) de composé **5** dans 25 ml d'EtOH anhydre portés à 50° sont traités en 2 hr par 1,11 g (0,01 mol) de SeO_2 dans 70 ml d'EtOH anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 24 hr. Après filtration, évaporation du solvant et lavage, on obtient 2,3 g d'un produit brut qui est chromatographié sur colonne Séphadex LH-20, CH_2Cl_2 (poids brut: 0,98 g). Le composé **6** (0,98 g) renferme 11% environ (GLC) de dolichodial **2**. Ceci est dû à la présence d'acide sélénique dans le SeO_2 qui entraîne l'hydrolyse partielle de l'acétal **6**. Il est donc recommandé d'employer du SeO_2 de fabrication récente ou de le purifier par sublimation sous vide.

(±)-**Dolichodial 2.** On porte à reflux pendant 2 hr 0,98 g du produit précédent avec 10 ml de HOAc 0,5 M aq. Après extraction et évaporation du solvant on obtient 0,62 g de dolichodial synthétique **2** ($^1\text{H RMN}$; 90 MHz; CDCl_3 ; δ : —CHO: 9,68 d; $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CHO}$: 9,41 s). Le

dolichodial *cis-trans* **1**, extrait de *Teucrium marum*, présente en $^1\text{H RMN}$ (90 MHz; CDCl_3) pour les groupements aldéhydiques des signaux qui résonnent à δ : 9,35 d (—CHO); 9,50 s ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CHO}$)

Equilibration des dolichodials 1 et 2. 100 mg de (±)-dolichodial **2** sont agités à temp. ambiante pendant 15 min avec 1 ml de MeONa—MeOH à 0,1 M. Après dilution à H_2O

extraction à l' Et_2O et évaporation du solvant, on obtient un mélange de dolichodials **1** : **2** = 22 : 78 (GLC). Du mélange de dolichodials **1** : **2** précédant (22 : 78), on isole par préparative GLC (détecteur: catharomètre; H_2 à 150 ml/min; Isotherme 170° ; Carbowax 20 M 30%, 3 m) un mélange **1** : **2** = 90 : 10, qui équilibré dans les mêmes conditions donne deux composés en pourcentage relatif 24 : 76 et dont les temps de rétention correspondent aux dolichodials **1** : **2**.

RÉFÉRENCES

1. Meinwald, J., Chadha, M. S., Hurst J. J. et Eisner, T. (1962) *Tetrahedron Letters* **1**, 29.
2. Cavill, G. N. K. (1969) dans *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* (Taylor, W. I. et Battersby A. R., eds.) p. 222. Dekker, New York.
3. Pagnoni, U., Pinetti, A., Trave R. et Garanti, L. (1976) *Aust. J. Chem.* **29**, 1375.
4. Beaupin, C. (1976) Diplôme d'Etude Approfondie, Univ. Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier.
5. Beaupin, C. (1978) Thèse Sci. Pharma., Université de Montpellier I.
6. Waller, G. R., Price, G. H. et Mitchell, E. D. (1969) *Science* **164**, 1281.
7. Hill, J. O., Pavlik, E. J., Smith, G. L. Burghardi, G. M. et Coulson, P. B. (1976) *J. Chem. Ecol.* **2**, 239.
8. Cavill, G. W. K. et Whitfield, F. B. (1964) *Aust. J. Chem.* **17**, 1260.
9. Cookson, R. C., Hudec, J., Knight, S. A. et Whitear, B. R. D. (1963) *Tetrahedron* **19**, 1995.
10. Buchi, G. et Wuest, H. (1965) *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1589.
11. Roelofsch, D. P., Wils, E. R. J. et Van Bekkum, H. (1971) *Rec. Trav. Chim.* **90**, 1141.
12. Trachtenberg, E. N. (1969) dans *Oxidation* (Augustine, R. L., ed.) Vol. 1, p. 119. Dekker, New York.
13. Arigoni, D., Vasella, A., Sharpless, K. B. et Jensen, M. P. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7917.
14. Rabjohn, N. (1976) dans *Organic Reactions*, Vol. 24, p. 261. John Wiley, New York.