

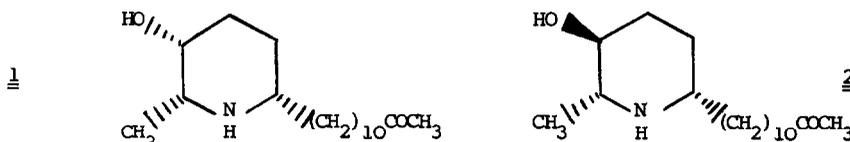
SYNTHESES TOTALES DE LA $(-)$ CASSINE ET DE LA $(+)$ ISO-3 CASSINE

Eric BROWN et Alain BONTE

Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels - ERA n° 394
Faculté des Sciences - Route de Laval - BP 535 - 72017 LE MANS cédex

(Received in France 17 March 1975; received in UK for publication 7 July 1975)

La $(-)$ cassine, extraite des feuilles de *Cassia excelsa* Shrad. (1), est un alcaloïde de la famille des pipéridinols-3 disubstitués en 2 et 6. Sa configuration absolue est représentée par la structure 1 (2).



Aucune synthèse de la $(-)$ cassine 1 n'ayant été décrite à notre connaissance, nous indiquons ci-après une synthèse totale de cet alcaloïde 1 et de la $(+)$ iso-3 cassine 2 (sous forme de racémiques), selon une méthode inspirée du schéma général antérieurement mis au point dans notre laboratoire (3,4).

La bromo-II undécane-2 3, préparée en quatre étapes à partir de l'alcool undécylé-rique selon le schéma 1, est utilisée pour alcoyler en milieu alcalin le β -céto ester 4 décrit (5). Le composé 5 (obtenu avec un rendement brut quantitatif) est hydrolysé et décarboxylé au moyen de $\text{Ba}(\text{OH})_2$, conduisant ainsi à la dicétone 6, $F = 63-63,5^\circ$ (pentane), avec un rendement de 70 à 80 % après recristallisation. La dicétone 6 est traitée par l'ozone dans le chlorure de méthylène, en présence de pyridine. Après réduction de l'ozonide intermédiaire par le zinc en présence d'acide acétique, on isole le γ -céto aldéhyde 7, $F = 72-74^\circ$ (éther), avec un rendement de 70 à 80 %.

Par condensation du nitro-éthane avec l'aldéhyde 7 au moyen d'éthylate de sodium dans le tétrahydrofurane, on obtient le β -nitro alcool 8, sous forme d'un mélange partiellement cristallisé des deux isomères *érythro* et *thréo*, avec un rendement en produit brut quantitatif. Après recristallisation, ce mélange fond à $64-68^\circ$ (éther-pentane). La séparation des deux isomères 8 n'a pas été effectuée du fait de leur relative instabilité. Le rendement en mélange purifié des composés 8 est de 80 %.

L'hydrogénation du mélange de β -nitro-alcools 8, conduite dans l'éthanol à 95° , sous 3 atmosphères et en présence de charbon palladié à 5 %, donne, après filtration et évaporation du solvant, les deux pipéridinols-3 isomères 1 et 2 qui cristallisent ensemble. Le mélange

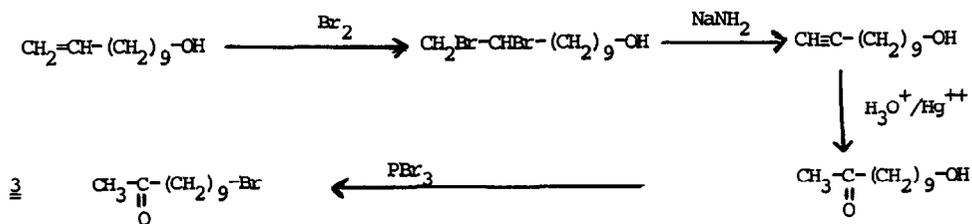
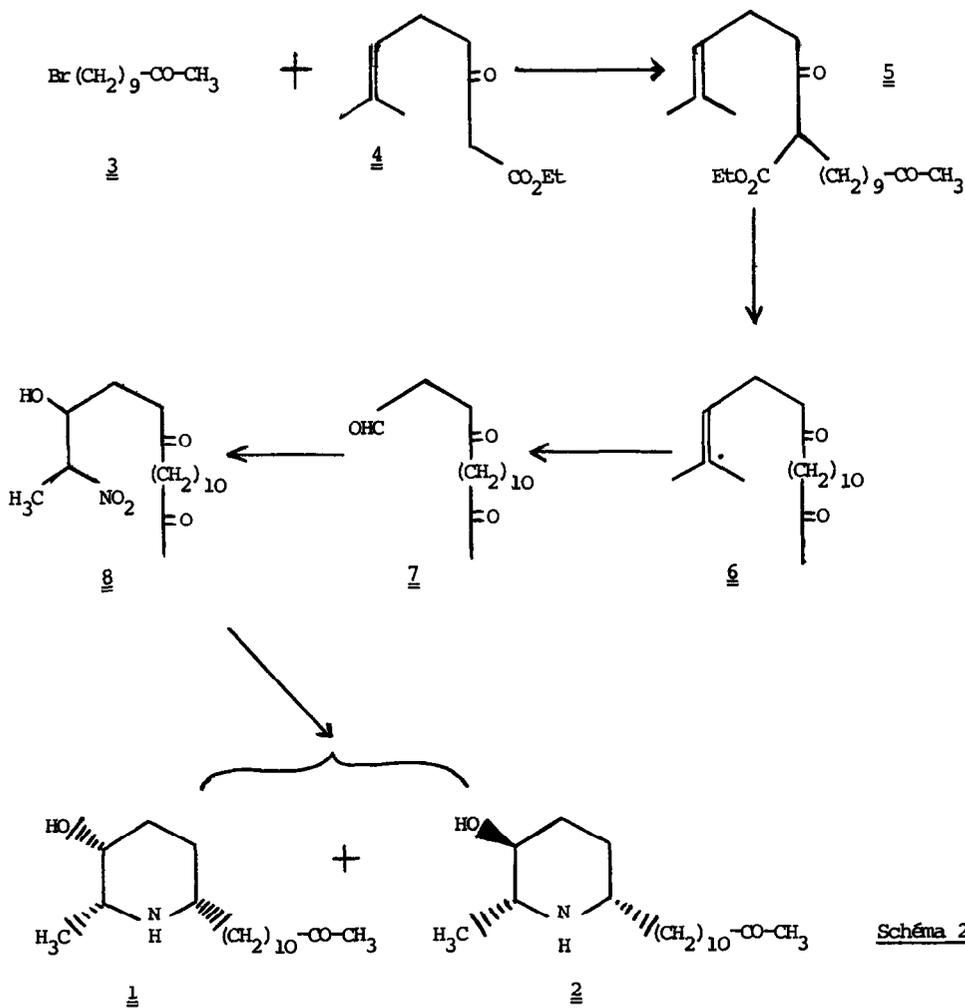


Schéma 1



brut, F = 51-58°, obtenu avec un rendement de 90 %, est recristallisé dans l'hexane, F = 63-64° (tube scellé). Le mélange des deux isomères 1 et 2 a été caractérisé par son analyse élémentaire (C,H,N,O) et par spectrométrie de masse. Le spectre de masse du mélange racémique de 1 et 2 est identique aux spectres de masse de la cassine naturelle enregistrés par HIGHET (6) et par LYTHGOE et VERNENGO (7).

Les deux isomères 1 et 2 sont séparés par cristallisation et sublimation fractionnée, ou par chromatographie sur plaques de silice (éluant : acétate d'éthyle/éthanol/NH₄OH, 40/9/1).

La ([±]) cassine 1, F = 73-74° (hexane), a été caractérisée par son spectre IR en solution diluée dans CCl₄. La présence d'une forte bande OH lié à 3525 cm⁻¹ et d'une faible bande OH libre à 3630 cm⁻¹ ($\Delta\nu = 105 \text{ cm}^{-1}$, $\text{cb}/_{\text{ef}} \approx 2,6$) est en accord avec l'étude effectuée dans notre laboratoire sur des pipéridinols-3 modèles (8,9) et sur l'ester méthylique de l'acide azimique (10), compte tenu des travaux de TICHY (11) sur la détermination des liaisons hydrogène intramoléculaires dans les pipéridinols-3.

La ([±]) cassine 1 a également été caractérisée par son spectre IR dans le Nujol : $\nu_{\text{CO}} 1720 \text{ cm}^{-1}$ (forte) ; et par son spectre de RMN (C₆D₆) : $\delta 3,45 \text{ ppm}$ (proton carbinolique équatorial, largeur à mi-hauteur 7 Hz), $\delta 1,05 \text{ ppm}$ (doublet de méthyle).

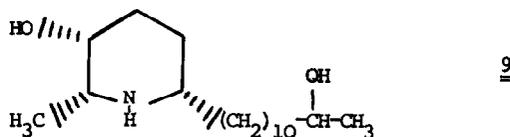
La ([±]) iso-3 cassine, F = 82-84° (hexane), a été caractérisée de la manière suivante. Spectre IR en solution dans CCl₄ : bande OH libre à 3630 cm⁻¹, pas de bande OH lié. Spectre IR (Nujol) : $\nu_{\text{CO}} 1720$ forte. RMN (C₆D₆) : $\delta 3,05$ (proton carbinolique axial, largeur à mi-hauteur $\approx 22 \text{ Hz}$).

En plus de la (-) cassine optiquement active, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,6^\circ$ (1a), HIGHET a isolé une ([±]) cassine à partir du *Cassia excelsa* Shrad. (12). Nous avons donc pu comparer le spectre IR (Nujol) du chlorhydrate de notre ([±]) cassine de synthèse avec celui du chlorhydrate de ([±]) cassine d'origine naturelle et nous avons constaté que ces deux spectres sont identiques. Le chlorhydrate de 1 (synthétique) fond à 169-171°, HIGHET indiquant un F = 164-165° pour le chlorhydrate de ([±]) cassine d'origine naturelle (12). Le chlorhydrate de 2 fond à 104-114°.

Un développement plus grand du spectre IR dans la région des carbonyles et une meilleure résolution nous ont permis d'observer un dédoublement de la bande CO pour le chlorhydrate de 1 synthétique.

Ce dédoublement serait dû au mode de cristallisation de notre chlorhydrate de ([±]) cassine (12). Il convient de noter que les bases libres synthétiques 1 et 2 ne présentent qu'une seule bande CO en IR.

LYTHGOE et VERNENGO (7) ayant obtenu la carnavaline 9 par réduction de la (-) cassine au moyen de borohydrure de sodium, le présent travail constitue donc sur le plan formel une synthèse totale de la carnavaline.



Nous remercions le Professeur R.J. HIGHET de nous avoir fourni des échantillons de cassine et de chlorhydrate de cassine ainsi que les spectres IR (Nujol) des chlorhydrates de cassine et de (+) cassine.

B I B L I O G R A P H I E

- 1.-a) R.J. HIGHET, J. Org. Chem., 1964, 29 (2) 471.
- b) R.J. HIGHET et P.F. HIGHET, J. Org. Chem., 1966, 31, (4), 1275.
- 2.- W.Y. RICE et J.L. COKE, J. Org. Chem., 1966, 31, IO10.
- 3.- E. BROWN et R. DHAL, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972 (11), 4292.
- 4.- E. BROWN, J. LAVOUE et R. DHAL, Tetrahedron, 1973, 29, 455.
- 5.- M.S. SCHECHTER, N. GREEN et F.B. LAFORGE, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 3165.
- 6.- R.J. HIGHET et P.F. HIGHET, Tetrahedron Letters, 1970 (21), 1803.
- 7.- D. LYTHGOE et M.J. VERNENGO, Tetrahedron Letters, 1967, (12), 1133.
- 8.- E. BROWN, R. DHAL et P.F. CASALS, Tetrahedron, 1972, 28, 5607.
- 9.- E. BROWN et R. DHAL, Tetrahedron Letters, 1971, (29) 2707.
- 10.- E. BROWN et R. DHAL, Tetrahedron Letters, 1974 (12), 1029.
- 11.- M. TICHY et J. SICHER, Tetrahedron Letters, 1962 (12) 511.
- 12.- R.J. HIGHET, Communication personnelle.