

STÉROÏDES AMINÉS NATURELS DES APOCYNACÉES

R. GOUTAREL*

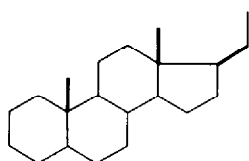
Laboratoire de Pharmacie Galénique Faculté de Pharmacie, Paris

(Received 19 December 1960)

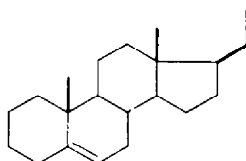
L'INTERET des alcaloïdes stéroïdes des Apocynacées s'est affirmé depuis quelques années, d'une part, parce qu'à la suite de l'établissement de leurs structures, les alcaloïdes des *Holarrhena* se sont montrés comme des matières premières intéressantes dans la synthèse des stéroïdes substitués en position 18, et d'autre part, par la découverte dans de nombreuses Apocynacées, de bases stéroïdes simples, établissant toute une *filiation biogénétique* allant de la molécule du pregnane à la structure plus complexe des dérivés de la conanine.¹

Ces résultats permettent de classer ces alcaloïdes† en 3 groupes:

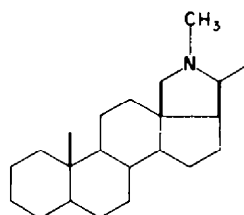
- dérivés du (5 α)-pregnane
- dérivés du pregna-5-ène et du pregna-8-ène
- dérivés de la conanine.



(5 α) - pregnane



pregna-5-ène



conanine

Les travaux relatifs aux dérivés de la conanine, et en particulier, aux alcaloïdes du groupe de la conessine ont fait l'objet d'un article de Jeger et Prelog². Le présent exposé ne traitera que des stéroïdes aminés récemment découverts dans les Apocynacées, recherches dont une grande part est due aux travaux du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris que dirige le Professeur M-M. Janot.

Dérivés du (5 α) pregnane: alcaloïdes des *Funtumia* et des *Malouetia*

Le genre *Funtumia* Stapf était autrefois inclus, avec le nouveau genre *Kibatatia* G. Don, dans l'ancien genre *Kickxia* Bl. Ces deux nouveaux genres font partie de la sous-tribu des *Kibataliées* et de la sous-famille des *Echitoidées*.

Les *Funtumia* sont des arbres de l'Afrique tropicale, dont on connaît 3 espèces: *F. latifolia* Stapf, *F. africana* (Benth) Stapf et *F. elastica* (Preuss) Stapf.

* Nouvelle adresse: Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.), Gif-sur-Yvette, (Seine et Oise).

† Doit-on conserver le terme d'alcaloïdes pour des bases stéroïdes aussi simples que la funtumine? Les alcaloïdes étant des produits naturels azotés, basiques, et présentant vis-à-vis de certains réactifs généraux, des réactions particulières, ainsi que des propriétés pharmacodynamiques appréciables, nous employons, indifféremment les expressions de stéroïde aminé ou d'alcaloïde uniquement pour éviter des redites.

¹ R. D. Haworth et M. Michaël, *J. Chem. Soc.* 4973 (1957).

² O. Jeger et V. Prelog, *The Alkaloids* (Edited by R. H. F. Manske) Vol. VII. Academic Press, New York (1960).

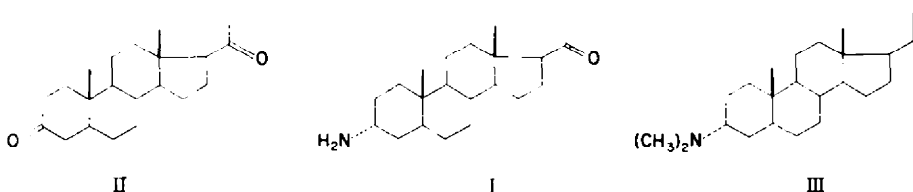
Le *Funtumia elastica* est un arbre des grandes forêts de l'Afrique Equatoriale et Occidentale, connu depuis longtemps comme fournissant un excellent caoutchouc, le *caoutchouc de l'Ireh*. Nos recherches faites sur de petites quantités de drogue, originaire du Congo ex-Belge, ont montré des teneurs en alcaloïdes totaux de 0.6% dans les écorces, 0.4% dans les racines et de 1.8% dans les feuilles. De ces dernières, a été retiré un alcaloïde cristallisé, dénommé *iréhine*, dont l'étude chimique est en cours.³

Le *Funtumia latifolia* est un arbre de l'Afrique Occidentale, très répandu dans toute la région des grandes forêts, en Guinée, Libéria, Côte d'Ivoire, Ghana etc. On ne trouve aucune indication d'une étude chimique de cette espèce, jusqu'à la découverte, en 1958, de la *funtumine* et de la *funtumidine*.⁴ Les feuilles de *Funtumia latifolia* sont très riches en alcaloïdes totaux, environ 3.5%, dont 1.6% de *funtumine* et 0.4% de *funtumidine*. Les écorces sont moins riches—de 0.45 à 0.8%—et l'on en a retiré, en petites quantités,³ deux autres alcaloïdes: *latifoline* (0.02%) et *funtumafrine C* (0.02%). Quant aux racines, la teneur en alcaloïdes totaux est de l'ordre de 0.15%.

La structure de la *Funtumine* I, peut être établie facilement par deux réactions simples:

—d'une part la désamination oxydative de la *funtumine*, selon la méthode de Ruschig⁵, conduit au dérivé connu: le 3,20 dioxo(5 α)pregnane II. La même désamination peut être faite par une nouvelle méthode d'oxydation par le chlorite de sodium, catalysée par le tétr oxyde d'osmium, et mise au point par Pappo⁶.

—d'autre part, la *funtumine*, méthylée selon la méthode d'Eschweiler-Clarke⁷ à l'acide formique/formaldéhyde, et réduite ensuite selon Wolff-Kischner⁸ conduit au 3 α -diméthylamino(5 α)pregnane III, identique au dérivé préparé par Haworth⁹ au cours de ses recherches sur la structure de la conessine. La *funtumine* est donc le 3 α -amino 20-oxo(5 α)pregnane I. La présence d'une fonction amine primaire a été mise en évidence par les réactions classiques de cette fonction: formation d'acétamide, dérivé N-benzylidène etc. et aussi grâce à la spectrographie infra-rouge, qui permet de caractériser la présence d'une bande NH₃⁺ à 2031 cm⁻¹ dans le chlorhydrate de *funtumine*. D'après Khuong-Huu³ l'examen des spectres I.R. des chlorhydrates d'amines stéroïdes, permet de distinguer les amines primaires, secondaires et tertiaires



grâce aux vibrations correspondant aux groupes NH₃⁺, NH₂⁺ et NH⁺. Ces résultats sont fidèles et caractéristiques, particulièrement pour les dérivés aminés du 5 α -pregnane. Le spectre I.R. de la *funtumine* présente, d'autre part une forte bande carbonyle à 1695 cm⁻¹. La configuration 3 α de la fonction amine primaire de la

³ Khuong-Huu Qui, *Alcaloïdes Stéroïdes des Funtumia*. Thèse Dr Sc. Paris (1960).

⁴ M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., Paris* **246**, 3076 (1958); *Ibid.* **248**, 982 (1959).

⁵ H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé et W. Haedè, *Chem. Ber.* **88**, 883 (1955).

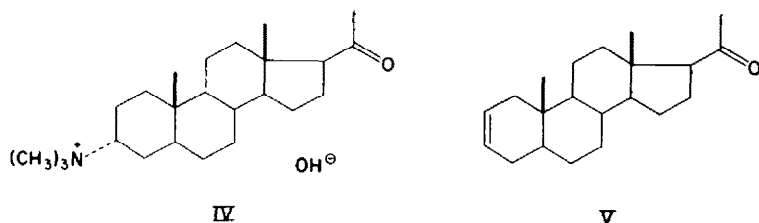
⁶ R. Pappo, U.S. Pat. 2.919.285 (1959).

⁷ W. Eschweiler, *Chem. Ber.* **38**, 880 (1905); H. T. Clarke, H. B. Gillespie et S. Z. Weisshaus, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).

⁸ M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1669 (1960).

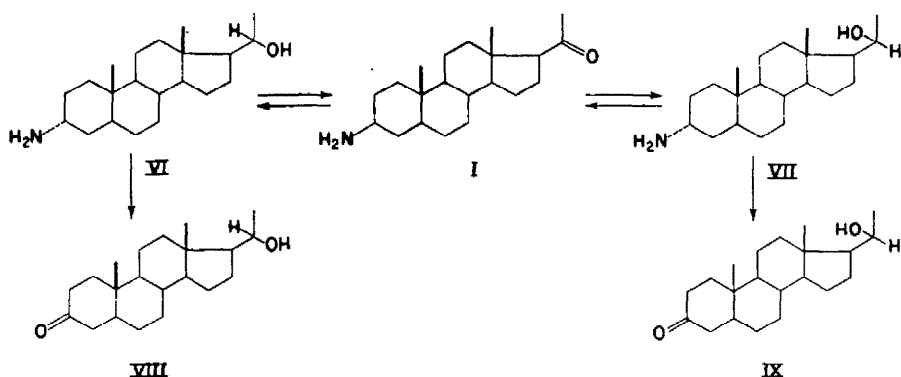
⁹ H. Favre, R. D. Haworth, J. McKenna, R. G. Powell et R. G. Whitfield, *J. Chem. Soc.* 1115 (1953).

funtumine est confirmée par la dégradation, selon la méthode d'Hofmann, de l'hydroxyde de triméthylfuntuminium IV, conduisant au Δ^2 , 20-oxo(5 α)prégnène V. Ce dérivé étant connu, son obtention confirme la position en 20 de la fonction cétone.



Les travaux de Haworth¹⁰ ont montré que dans la série du cholestane et du 5 α -pregnane (série A/B trans) la dégradation, selon Hofmann, des ammoniums quaternaires 3 α conduisait facilement au dérivé insaturé, alors que celle réalisée sur les composés 3 β donnait, en majeure partie, le dérivé 3 β -diméthylamino. L'obtention d'une oléfine, avec élimination de triméthylamine, à partir de l'hydroxyde de funtuminium, est en accord avec la conformation axiale du groupement 3 α -amino de la funtumine.

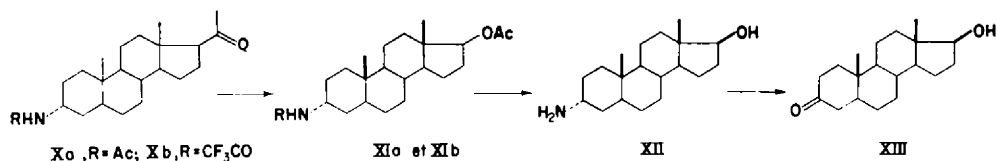
La *funtumidine* VI, possède une fonction amine primaire et une fonction alcool secondaire. L'oxydation chromique de la funtumidine conduit à la funtumine I. Il suffit donc de déterminer la configuration de la fonction OH en 20 pour établir la



structure de la funtumidine. La réduction de la funtumine par le borohydrure de potassium, conduit à un isomère de la funtumidine, l'*isofuntumidine* VII. On sait qu'une telle réduction oriente, dans les stéroïdes, la fonction hydroxyle en 20 β , d'une façon prépondérante. D'autre part, la réduction de la funtumine, par le sodium/éthanol, a donné la funtumidine. Cette dernière réduction, stéréospécifique, oriente le groupe OH en 20 α , en majeure partie. La funtumidine VI est le 3 α -amino 20 α -hydroxy(5 α)pregnane et l'*isofuntumidine* VII, le 3 α -amino 20 β -hydroxy(5 α)pregnane. Ces structures sont confirmées par l'obtention, par application de la méthode de Ruschig, des 2 cétones-alcools connus: le 3-oxo 20 α -hydroxy(5 α)pregnane VIII et le 3-oxo 20 β -hydroxy(5 α)pregnane IX. Les rendements appréciables, en alcaloïdes, des feuilles de *Funtumia latifolia* amènent à les considérer comme des matières premières dans la synthèse de stéroïdes simples. Un certain nombre de dérivés du 5 α -pregnane

¹⁰ R. D. Haworth, J. McKenna et R. G. Powell, *J. Chem. Soc.* 1110 (1953).

ont été ainsi préparés, à partir de la funtumine et de la funtumidine,^{3,8} ainsi que des dérivés du 5 α -androstane à partir de la funtumine.^{3,11} Les dérivés acétylé Xa ou trifluoroacétylé Xb de la funtumine, traités par les peracides, conduisent aux dérivés correspondants XIa et XIb du 3 α -amino-17 β -hydroxy(5 α)androstane XII. Après saponification et désamination, selon Ruschig, on obtient l'androstanolone XIII.



Le *Funtumia africana* est un arbre plus rare que les précédents et que l'on rencontre surtout en Afrique Equatoriale, plus particulièrement au Congo.

On trouve en 1931 une étude faite par Wattiez et Sternon¹² sur les graines de *Kickxia africana* (syn. *F. africana*). Ces auteurs en ont retiré un alcaloïde dont le sulfate fond à 187°. Nous avons caractérisé la présence d'alcaloïdes dans les écorces (1.2%), les racines (0.4%) et les feuilles (1.7%) de *Funtumia africana*. La teneur en alcaloïdes totaux est moins grande que dans les feuilles de *F. latifolia*, mais, étant donnée la découverte de la funtumine et de la funtumidine, nos premiers travaux ont porté sur les feuilles de *Funtumia africana*. Les alcaloïdes ont été séparés en *bases A*, donnant des sulfates solubles dans l'eau et en *bases B* dont les sulfates sont insolubles. Seules les bases A, plus facilement purifiables ont été étudiées jusqu'ici, et les différents alcaloïdes séparés par chromatographies successives.

Ces chromatographies permettent de séparer, d'abord des amines à fonction cétone, puis des amino-alcool. Les amino-cétones ont été nommées *funtumafrines*: ce sont la *funtumafrine B* (amine secondaire) et la *funtumafrine C* (amine tertiaire). Les amino-alcools sont nommés *funtuphyllamines*: ce sont la *funtuphyllamine A* (amine primaire), la *funtuphyllamine B* (amine secondaire), la *funtuphyllamine C* (amine tertiaire).^{3,13}

La *funtuphyllamine A*, XIV, est une amine primaire possédant une fonction alcool secondaire. La désamination de cette base, par la méthode de Ruschig, conduit au 3 β hydroxy-20 oxo(5 α)pregnane XIX. Il suffit de déterminer la configuration de la fonction amine en 20 pour connaître la structure de la funtuphyllamine A. Disons, tout de suite que cet alcaloïde est le 3 β hydroxy-20 α amino(5 α)pregnane, la configuration 20 α (configuration des dérivés naturels) ayant été déterminée par synthèse partielle et par les opérations suivantes.

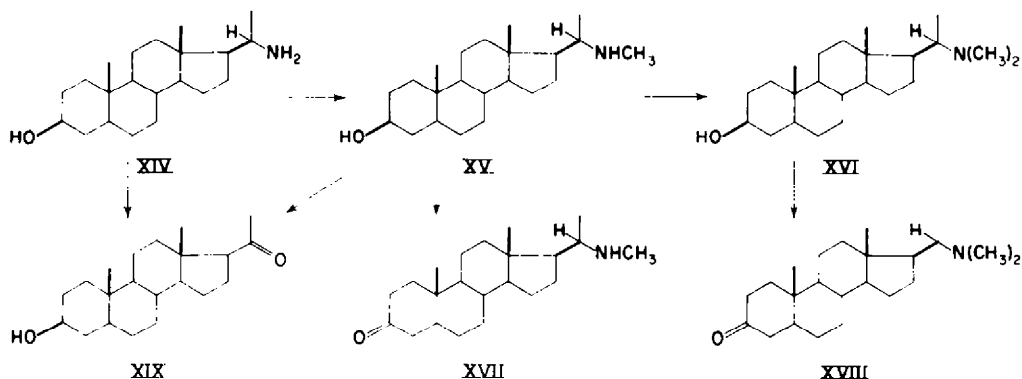
La *funtuphyllamine B* XV est une amine secondaire, possédant une fonction alcool secondaire. Sa désamination conduit, elle- aussi, au 3 β hydroxy-20 oxo(5 α)pregnane XIX. Nous avons ici une preuve de la configuration 20 α de la funtuphyllamine B, puisque ce dérivé a été préparé par Jeger¹⁴ comme intermédiaire de la synthèse de la conanine. Cet alcaloïde est le 3 β hydroxy-20 α méthylamino(5 α)pregnane. Il peut être obtenu à partir de la funtuphyllamine A, par réduction au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium, du dérivé diformylé (amide-ester) de la base amine primaire. Ceci confirme la configuration 20 α de la funtuphyllamine A.

¹¹ M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1640 (1960).

¹² N. Wattiez et F. Sternon, *J. Pharm. Belg.* 13, 139 (1931).

¹³ M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., Paris* 250, 2445 (1960).

¹⁴ P. Buschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni et O. Jeger, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 2905 (1958).

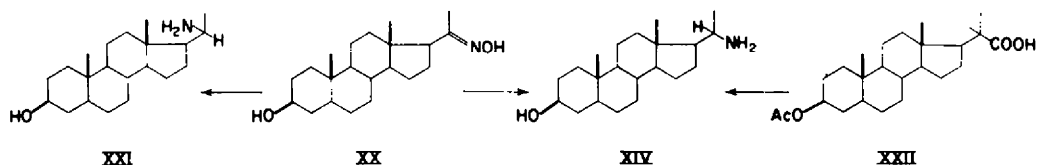


La *funtuphyllamine C* est une amine tertiaire, qui peut être obtenue, soit à partir de la *funtuphyllamine A*, soit à partir de la *funtuphyllamine B* par méthylation selon la méthode d'Eschweiler à l'acide formique/formaldéhyde. C'est le 3 β hydroxy 20 α diméthylamino(5 α)pregnane, XVI. Ce dérivé, ainsi que son ester acétique, avait été antérieurement préparé par Sorm¹⁵ et l'acétylfuntuphyllamine C est identique au 3 β acétoxy-20 α diméthylamino(5 α)pregnane.

La *funtumafrine B*, XVII, peut être préparée par oxydation chromique de la *funtuphyllamine B*. C'est donc le 3 oxo-20 α méthylamino(5 α)pregnane.

La *funtumafrine C*, XVIII, dérive de la *funtuphyllamine C*, par oxydation chromique. Elle est identique au 3 oxo-20 α diméthylamino(5 α)pregnane déjà décrit par Sorm¹⁵.

Tous ces dérivés naturels ont pu être préparés, par synthèse stéréospécifique, à partir du 3 β hydroxy-20 oxo(5 α)pregnane. Les travaux de Sorm¹⁵ avaient montré que la réduction du 3 β hydroxy-20-cétoximo(5 α)pregnane, XX, par le sodium/éthanol, conduisait, d'une façon préférentielle, à l'amine 20 β ; XXI. Sorm avait préparé le dérivé 20 α par application de la réaction de Curtius à l'acide acétoxy-bisnor-allo-cholanique XXII. On sait que la réaction de Curtius se fait sans inversion de la



configuration et le dérivé obtenu a bien la configuration 20 α . Cette amine primaire n'avait cependant pas été isolée, mais méthylée directement pour donner le 3 β hydroxy-20 α diméthylamino(5 α)pregnane, XVI, qui est d'ailleurs identique à la *funtuphyllamine C*.

Nous avons montré que la réduction catalytique de l'oxime XX, conduit, par hydrogénation en présence de platine Adams et en solution acétique, à un mélange des deux dérivés 20 α et 20 β contenant environ 70 % de la forme 20 α . De cette manière, nous avons préparé la *funtuphyllamine A*, qui a été monométhylée en *funtuphyllamine B* et diméthylée en *funtuphyllamine C*. L'oxydation de ces deux dernières, par l'acide chromique ou par la méthode d'Oppenauer, a donné les deux *funtumafrines B* et *C*.

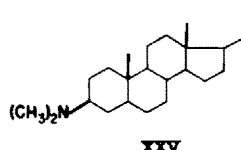
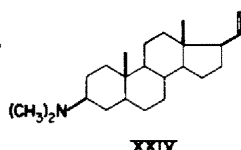
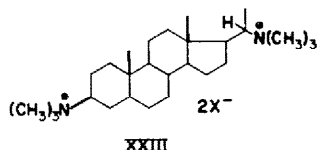
¹⁵ V. Cerný, L. Labler et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **22**, 76 (1957).

Le genre *Malouetia* A. DC. fait partie de la sous-tribu des *Malouétinées* et de la sous-famille des *Echitoldées*. Ce genre comprend 27 espèces, dont 24 appartiennent à l'Amérique du Sud et 3 à l'Afrique Equatoriale.

Le *guachamacha* est une drogue vénézuélienne dont l'origine a été rapportée au *Malouetia schomburgkii* M.-Arg.. D'après Planchon¹⁶, Schiffer en aurait isolé un alcaloïde impur la *guachamachine* à action curarisante. On trouvera dans Planchon¹⁶ et dans une monographie de Bisset¹⁷ sur les alcaloïdes des Apocynacées, l'historique du *guachamacha* et du genre *Malouetia*.

L'étude pharmacologique et chimique du *guachamacha* date du siècle dernier et mérite d'être reprise. Bisset fait l'intéressante suggestion, que la *guachamachine* pourrait être un alcaloïde bisindolique diquatérinaire du type des alcaloïdes en C₄₀ retirés des *Strychnos* et étudiés par Karrer.¹⁸ Les *Malouetia* feraient ainsi le pont entre les alcaloïdes curarisants des *Strychnées* et les alcaloïdes en C₄₀ retirés de certaines Apocynacées: *Voacanga*¹⁹, *Geissospermum*²⁰ etc. C'est effectivement à ce titre que ces plantes nous intéressaient et nos travaux ont porté sur le *Malouetia bequaertiana* E. Woodson, originaire du Congo ex-Belge. Nous avons caractérisé la présence d'alcaloïdes dans les écorces, les racines et les feuilles de cette espèce. Les alcaloïdes des écorces et des racines ont été séparés en bases faibles solubles dans les solvants organiques (ether, chlorure de méthylène) et bases fortes solubles dans l'eau. Les feuilles ne contiennent pas de bases fortes.²¹

A notre grand étonnement, nous avons isolé, des bases faibles, deux alcaloïdes précédemment retirés de *Funtumia africana*: dans les écorces, la *funtuphyllamine B* et dans les feuilles, la *funtumafrine C*, à côté d'une base dont la structure n'a pas été établie, la *malouphylline*. Des bases fortes, dans les écorces et les racines, nous avons séparé sous forme de perchlorate, de picrate et de chlorure, une seule base que nous avons nommée *malouétine*. L'activité pharmacodynamique de la *malouétine* a été étudiée par Quevauviller et Lainé²² et cette activité curarisante représente celle de la drogue. Signalons que Raffauf *et al.*²³ ont étudié récemment le *Malouetia arborea*; la présence de bases quaternaires est signalée, mais celles-ci n'ont pas été isolées. La pharmacodynamie des bases faibles—qui ne sont pas curarisantes—a été ébauchée.



La *malouétine*, XXIII, est une base diquatérinaire dont le spectre U.V. est transparent, ce qui indique tout d'abord, qu'elle ne fait pas partie des curarisants isoquinoléiques ou indoliques. Cette base constitue une nouvelle classe de curarisant naturel et son étude chimique présente, de ce fait, un grand intérêt théorique et pratique. La

¹⁶ L. Planchon, *Produits fournis à la Matière Médicale par la Famille des Apocynées*. Montpellier (1894).

¹⁷ N. G. Bisset. *Ann. Bogoriensis* 3, 105 (1958).

¹⁸ E. Bächli, C. Vamvacas, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 40, 1167 (1957).

¹⁹ F. Percheron, *Contribution à l'étude des Voacanga*. Thèse Dr. Sc., Paris (1958).

²⁰ M.-M. Janot, *Tetrahedron* 14, 113 (1961).

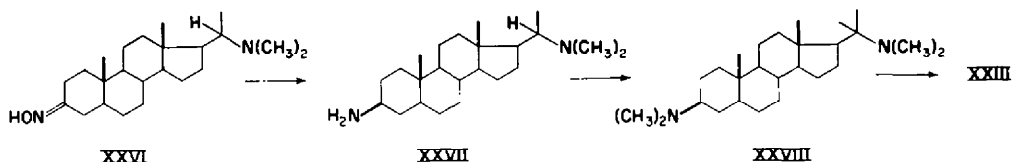
²¹ M.-M. Janot, F. Lainé et R. Goutarel, *Ann. Pharm. Fr.* 18, 673 (1960).

²² A. Quevauviller et F. Lainé, *Ann. Pharm. Fr.* 18, 678 (1960).

²³ R. F. Raffauf, E. Macko et O. Ribeiro, *J. Med. Pharm. Chem.* 2, 239 (1960).

pyrolyse sous vide de la malouétine, conduit à un dérivé monobasique, la *malouétiméthine*, XXIV, possédant une double liaison. L'hydrogénation de la malouétiméthine conduit au 3β diméthylamino(5α)pregnane, XXV, identique au produit de synthèse décrit par Haworth.⁹

Ces résultats permettent de supposer que la malouétine est le 3β , 20α bis-triméthylammonium(5α)pregnane. En effet, nous savons que la dégradation selon la méthode d'Hofmann, des 3β triméthylammoniums, dans la série stéroïde A/B trans, conduit à l'amine tertiaire 3β . D'autre part, la formation de la double liaison de la malouétiméthine, avec élimination de triméthylamine, est le résultat d'une dégradation d'Hofmann classique. Le second groupe ammonium quaternaire se trouve donc, soit en 20 , soit en 21 , mais plus vraisemblablement, dans un dérivé naturel, en 20α . Nous avons démontré cette structure, par synthèse de la malouétine à partir de la funtumafrine C. L'oxime de la funtumafrine C, XXVI, a été réduit par le sodium, dans l'éthanol bouillant. On sait que cette réduction oriente, préférentiellement, la fonction amine primaire en 3β , alors que la réduction catalytique conduit principalement au dérivé 3α 3. La diamine XXVII, ainsi obtenue, a été méthylée en 3β diméthylamino- 20α diméthylamino(5α)pregnane XXVIII. Ce dernier, traité par l'iodure de méthyle, conduit au *diiodure de malouétinium*, XXIII, $X = I$. A partir de ce sel, nous avons



préparé le perchlorate, le chlorure et le picrate de malouétine. Tous ces sels sont identiques aux dérivés correspondants du produit naturel et le spectre I.R. du picrate synthétique est superposable à celui du picrate naturel.

Devant ce résultat, nous avons préparé les 3 isomères possibles de la malouétine: $3\beta - 20\beta$, $3\alpha - 20\alpha$ et $3\alpha - 20\beta$, dans l'intention de faire une étude pharmacodynamique complète de ces nouveaux curarissants.

Dérivés du pregna-5-ène: alcaloïdes des Holarrhena (feuilles) et du Paravallaris microphylla

La présence de dérivés simples du 5α pregnane dans les Apocynacées, nous a fait penser qu'il devait nécessairement exister les dérivés correspondants possédant une double liaison et appartenant à la série du pregna-5-ène. C'est, vraiment, en faisant cette hypothèse, et en nous basant sur la présence de stéroïdes aminés simples dans les feuilles de *Funtumia*, que nous avons été amenés à étudier les feuilles des *Holarrhena*, puisqu'il est connu que les écorces de ce genre contiennent des alcaloïdes du groupe du pregna-5-ène et, en particulier, l'*holarrhimine* XLV, précurseur éventuel de la *conessine* XLVI.

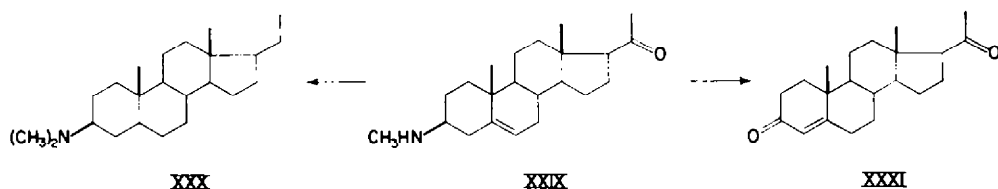
Le genre *Holarrhena* R. Br. fait partie de la sous-tribu des *Holarrhinéés* et de la sous-famille des *Plumeroldées*. Ce genre comprend 7 à 8 espèces constituées par de petits arbres ou arbustes buissonnants originaires de l'Afrique Tropicale, de l'Est asiatique et de Java. Il est divisé en 2 sections: *Euholarrhena* A. DC. et *Alepis* A. DC. Les principales recherches faites auparavant, ont porté sur les écorces et les graines de trois espèces principales: *Holarrhena antidysenterica* (Roxb.) Wall., *Holarrhena congolensis* Stapf et *Holarrhena floribunda* (G. Don) Dur et Schinz. L'espèce *H. congolensis* est

considérée comme douteuse par Pichon²⁴ qui la range dans la section *Alepis* et en fait un synonyme de *H. floribunda*.

Il est curieux de noter que les travaux précédents ont porté, presque uniquement, sur les écorces et les graines de ces espèces. Ceci tient, sans doute, à ce que la drogue indienne, le *kurchi*, fourni par *H. antidysenterica*, est constituée par les écorces (écorces de conessie) et les graines (graines d'*Anderjow*). Seuls Dutta²⁵ a effectué des dosages comparés d'alcaloïdes totaux dans les écorces de tronc, les écorces de racines et les feuilles de *H. antidysenterica* et, Paris et Schmit^{26,27} ont dosé 0.06 à 0.35 % d'alcaloïdes totaux dans les feuilles d'*H. floribunda*.

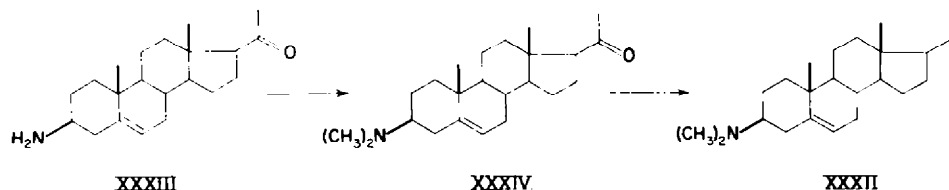
Nous avons tout d'abord, repris l'étude des alcaloïdes des feuilles de l'espèce africaine *Holarrhena floribunda*, dont le synonyme le plus couramment utilisé est *H. africana* A. DC. Les rendements en alcaloïdes totaux que nous avons obtenus (1.66 à 1.9 %) sont plus élevés que ceux signalés par Paris. Nous n'avons pas trouvé de conessine dans ces feuilles, mais trois alcaloïdes stéroïdes dénommés: *holaphylline*, *holaphyllamine* et *holamine*.^{28,29}

L'*holaphylline* possède une fonction cétone, une fonction amine secondaire (NHCH₃) et une double liaison hydrogénable, en présence de palladium et en solution acétique.



Après méthylation, hydrogénation et réduction de la fonction cétone par Wolff-Kishner, on obtient un dérivé connu, le 3β diméthylamino(5α)pregnane, XXX. D'autre part, la désamination de l'*holaphylline*, selon Ruschig, conduit à la progésterone XXXI. La position de la double liaison est déterminée par identification de la dihydrodesoxo-méthylholaphylline, XXXII, au 3β diméthylamino-pregna-5-ène antérieurement préparé par Haworth.⁹ Cette position est confirmée par la méthode des différences de rotation moléculaire, entre les dérivés insaturés préparés à partir de l'*holaphylline* et les dérivés saturés correspondants. La structure de l'*holaphylline*, XXIX, est celle du 3β méthylamino-20 oxo-pregna-5-ène.

L'*holaphyllamine* XXXIII, conduit par méthylation à un dérivé identique à la méthylholaphylline XXXIV, dont la réduction, selon Wolff-Kishner, a donné le 3β diméthylamino-pregna-5-ène XXXII. L'*holaphyllamine* est l'amine primaire correspondant à l'*holaphylline*. C'est le 3β amino-20 oxo-pregna-5-ène.



²⁴ M. Pichon, *Mém. Mus. Hist. Nat., Paris (sér. B, Bot)* 1, 145 (1950).

²⁵ A. T. Dutta, B. K. Ghosh et J. C. Gupta, *Ind. J. Méd. Res.* 38, 467 (1950).

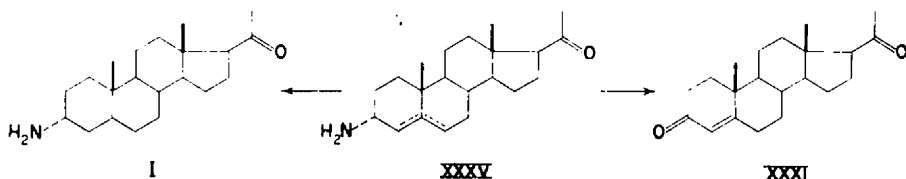
²⁶ R. Paris, *Bull. Soc. Pharm.* 49, 33 (1942).

²⁷ A. Schmit, Thèse Fac. Pharm., Paris (1950).

²⁸ M.-M. Janot, A. Cavé et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 896 (1959).

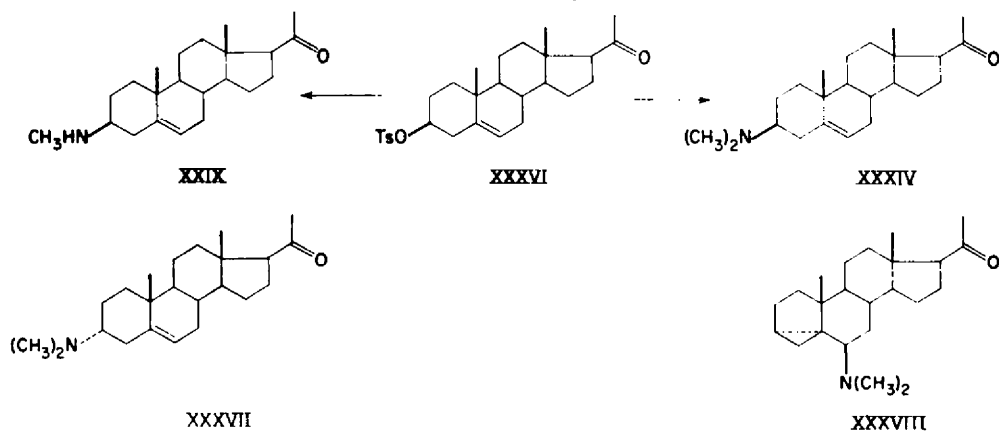
²⁹ M.-M. Janot, A. Cavé et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., Paris* 251, 559 (1960).

L'holamine, XXXV, est une amine primaire cétonique, dont l'hydrogénation catalytique (Pd/acide acétique) conduit à la funtumine, I. La désamination de cette base, par la méthode de Ruschig, a donné la progésterone, XXXI. L'holamine corre-



spond à une *dehydrofuntumine*. La double liaison est située nécessairement en 4,5 ou en 5,6. Nous avons pensé que cette double liaison était située en 5,6 et proposé pour l'holamine, la structure du 3 α amino-20 oxo-pregna-5-ène qui en fait l'épimère 3 α de l'holaphyllamine. Cependant certains résultats anormaux, dans les réactions faites à partir de l'holamine, permettent de douter de la position proposée pour la double liaison. En effet, il est connu³⁰ que les dérivés 3 α substitués du pregna-5-ène, conduisent par hydrogénation catalytique à la série stéroïde A/B *cis*, ce qui n'est pas le cas de l'holamine conduisant à la funtumine. En l'absence de corps de référence, permettant de lever l'incertitude, la position de cette double liaison devra être déterminée par les méthodes d'oxydation utilisées dans le cas de la conessine.

Nous avons réalisé la synthèse de l'holaphylline et de la méthylholaphylline, en faisant réagir sur le "tosylate" de 3 β hydroxy-20 oxo-pregna-5-ène, XXXVI, la méthylamine et la diméthylamine. Des réactions de ce type ont été étudiées par Julian et Magnani dans la série du cholestérol³¹ et par Haworth¹⁰ dans la série du pregna-5-ène. Il est connu que l'on obtient, par cette réaction, 3 dérivés: une amine 3 α , une amine 3 β et une amine 6 β de la série 3,5 cyclostéroïde (*isostéroïdes*), XXXVIII.



Le dérivé 3 β méthylamino est bien identique à l'holaphylline XXIX, et le 3 β diméthylamino à la méthylholaphylline XXXIV. Par contre les dérivés XXXVII et XXXVIII ne correspondent à aucun des dérivés de l'holamine.

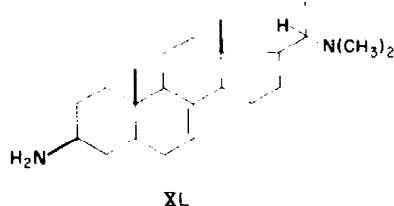
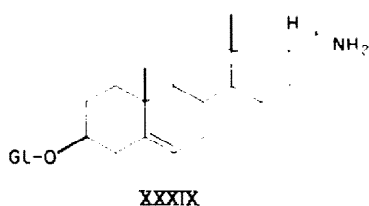
Nous avons étudié deux échantillons d'*Holarrhena antidysenterica*, en provenance, l'un du Viet-Nam, l'autre des Indes. De l'échantillon Vietnamien nous avons caractérisé, dans les feuilles, une amine cétonique, dénommée *holadysine*, de formule

³⁰ J. R. Lewis et C. W. Shoppe, *Chem. & Ind.* 897 (1953).

³¹ P. L. Julian, A. Magnani, E. M. Meyer et W. Cole, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 1839 (1948).

brute $C_{23}H_{37}ON$, et un amino-alcool, l'*holadysamine* $C_{23}H_{37-39}ON$; des feuilles de l'espèce indienne, nous avons retiré la *kurchiphylline*, amine cétonique, de formule brute $C_{23}H_{35}O_2N$. Ces recherches n'en sont qu'à leur début. Elles montrent cependant que l'on ne retrouve pas dans les feuilles des *Holarrhena*, des alcaloïdes identiques à ceux isolés des écorces, et aussi qu'il peut exister de grandes différences entre deux espèces identiques, mais d'origines différentes.

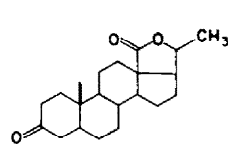
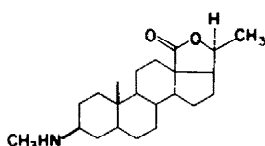
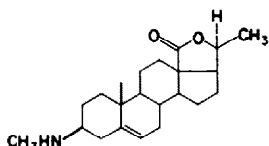
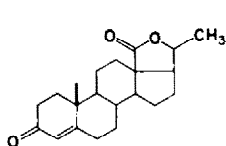
Deux alcaloïdes très intéressants, ont été étudiés dans d'autres laboratoires: Dickel, Lucas et Phillamy³² ont retiré de *Conopharyngia pachysiphon* le Dglucoside du 3 β hydroxy-20 α amino-pregna-5-ène, XXXIX, et Chatterjee³³ a établi la structure de la *chonemorphine*, XL, qui est le Δ^8 , 3 β amino-20 diméthylamino(5 α)prégnène. Ce dernier alcaloïde a été retiré de *Chonemorpha fragrans* (Moon) Alston (*C. macrophylla* (Roxb.) G. Don) et de *Chonemorpha penangensis* Ridl.



La découverte la plus significative, faite dans cette série de stéroïdes aminés, est celle de la *paravallarine*, isolée par Le Men, dans notre laboratoire, à partir de *Paravallaris microphylla* Pitard³⁴.

Les *Paravallis* sont maintenant inclus dans le genre *Kibatalia* G. Don. Ce sont des Kibatalinées asiatiques, dont on connaît deux espèces: *P. macrophylla* Pierre et *P. microphylla* Pitard, toutes deux originaires de la Cochinchine.

La *paravallarine*, XLI, est le (20 S)-3 β méthylamino-20-hydroxy-18-oïque lactone (\rightarrow 20)pregna-5-ène. En effet, cet alcaloïde possède une fonction amine secondaire, une fonction lactone et une double liaison. Il peut être hydrogéné en dihydroparavall-



larine, XLII, dont la désamination selon Ruschig conduit à la céto-lactone XLIII, identique au produit récemment obtenu par Jeger³⁵ dans ses remarquables recherches sur la fonctionnalisation du carbone 18 de la molécule stéroïde. La désamination de la paravallarine, elle-même conduit à la cétone conjuguée XLIV. La position de la double liaison est démontrée par Le Men, en utilisant les règles des différences de rotation moléculaire. La détermination de la configuration 3 β du groupe $NHCH_3$ est basée sur l'obtention, par hydrogénation catalytique de la double liaison, de dérivés de la série stéroïde A/B *trans*.

³² D. Dickel, R. Lucas et H. B. McPhillamy, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3154 (1959).

³³ A. Chatterjee et B. Das, Abstracts of papers presented at I.U.P.A.C. Symposium, Australia (1960) p. 12.

³⁴ J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 860 (1960).

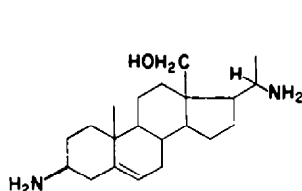
³⁵ B. Kamber, G. Cainelli, D. Arigoni et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **43**, 347 (1960).

STÉROÏDES AMINÉS NATURELS DES APOCYNACÉES

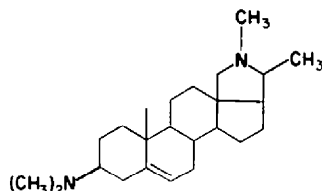
	Fonctions	F	(α) _D	Origines	Références
<i>5α-pregnane</i>					
Funtumine	3 α amino	126°	- 95	<i>Funtumia latifolia</i>	4
C ₂₁ H ₃₅ ON	20-oxo				
Funtumidine	3 α amino	182°	- 10	<i>F. latifolia</i>	4
C ₂₁ H ₃₇ ON	20 α hydroxy				
Funtuphyllamine A	3 β hydroxy	173°	+ 13	<i>F. africana</i>	13
C ₂₁ H ₃₇ ON	20 α amino				
Funtuphyllamine B	3 β hydroxy	214°	- 24	<i>F. africana</i>	13
C ₂₂ H ₃₉ ON	20 α méthylamino			<i>M. bequaertiana</i>	21
Funtuphyllamine C	3 β hydroxy	172°	+ 24	<i>F. africana</i>	13
C ₂₃ H ₄₁ ON	20 α diméthylamino				
Funtumafrine B	3 oxo	160°	+ 43	<i>F. africana</i>	13
C ₂₃ H ₄₁ ON	20 α méthylamino				
Funtumafrine C	3 oxo	174°	- 45	<i>F. africana</i> et	13
C ₂₃ H ₃₉ ON	20 α diméthylamino			<i>M. bequaertiana</i>	
Malouétine	3 β , 20 α bis	264° (picrate)		<i>Malouetia</i>	
C ₂₇ H ₅₃ N ₂ ⁺ , X ₂ ⁻	triméthylammonium	chlorure + 3		<i>bequaertiana</i>	21
<i>Prégnène</i>					
Holamine	Δ 4 ou 5, 3 α amino	135°	- 23	<i>Holarrhena floribunda</i>	29
C ₂₁ H ₃₃ ON	20 oxo				
Holaphyllamine	Δ^5 , 3 β amino	260°	(ClH)	<i>H. floribunda</i>	28, 29
C ₂₁ H ₃₃ ON	20 oxo		+ 33		
Holaphylline	Δ^5 , 3 β méthylamino	128°	+ 23	<i>H. floribunda</i>	28
C ₂₂ H ₃₅ ON	20 oxo				
Gluc-alcaloïde	3 β hydroxy, Δ^5			<i>Conopharyngia pachysiphon</i>	32
	20 α amino			<i>Chonemorpha fragrans</i>	
Chonemorphine	3 β amino, Δ^5	145°			
C ₂₃ H ₄₀ N ₂	20 diméthylamino		+ 25	<i>Ch. penangensis</i>	33
Paravallarine	Δ^5 , 3 β méthylamino	181°	- 52	<i>Paravallaris microphylla</i>	34
C ₂₃ H ₃₈ O ₂ N	lactone 18-20 α				
<i>Structures non établies</i>					
Iréhine	amino-alcool	163°	- 30	<i>F. elastica</i>	3
C ₂₃ H ₃₉ ON					
Latifoline	amine tertiaire	135°	- 4	<i>F. latifolia</i> (écorces)	3
C ₂₃ H ₃₇ ON	alcool				
Holadysine	amino-cétone	120°	- 199	<i>H. antidysenterica</i> feuilles	
C ₂₃ H ₃₇ ON					
Holadysamine	amino-alcool	173°	- 78	<i>H. antidysenterica</i> feuilles	
C ₂₃ H ₃₇ ON					
Kurchiphylline	amino-cétone	184°	- 176	<i>H. antidysenterica</i> feuilles	
C ₂₃ H ₃₅₋₃₇ O ₂ N					
Malouphylline	amine tertiaire	259°	- 10	<i>Malouetia bequaertiana</i> feuilles	
C ₂₄ H ₄₀ O ₂ N ₂	acétamide cétone				

Les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme, sauf pour le chlorure de malouétine (eau) et le chlorhydrate d'holaphyllamine (méthanol)

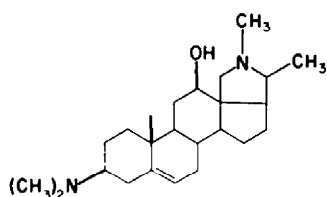
Nous voyons dans le tableau, que la classification chimique des différents stéroïdes aminés, permet de dégager toute une filiation continue, allant de la série du 5 α -pregnane, avec des dérivés aminés en position 3, en position 20 et diaminés en 3 et en 20, à la série du pregna-5-ène présentant les mêmes substitutions, pour aboutir à la



XLV



XLVI



XLVII

paravallarine, alcaloïde oxygéné en position 18. La paravallarine est ainsi l'intermédiaire entre les bases stéroïdes simples et les dérivés de la conanine. On peut la considérer comme un précurseur de l'*holarrhimine*, XLV, elle-même précurseur de la *conessine*, XLVI. Le terme le plus complexe de toute cette série est, jusqu'à présent, constitué par l'*holarrhénine*, XLVII, et par ses esters: *holafrine* et *holarrhétine*.³⁶

Nos remerciements vont au Professeur M.-M. Janot auquel mon nom est associé, dans nos communes recherches, depuis 25 années, au Professeur J. Le Men pour ses beaux travaux sur la paravallarine, ainsi qu'à nos collaborateurs: Mme C. Conreur, Mlle F. Lainé, MM. Q. Khuong-Huu, A. Cavé et Longevialle.

³⁶ H. Rostock et E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **41**, 11 (1958).