

## STÉROÏDES AMINÉS NATURELS DES APOCYNACÉES

R. GOUTAREL\*

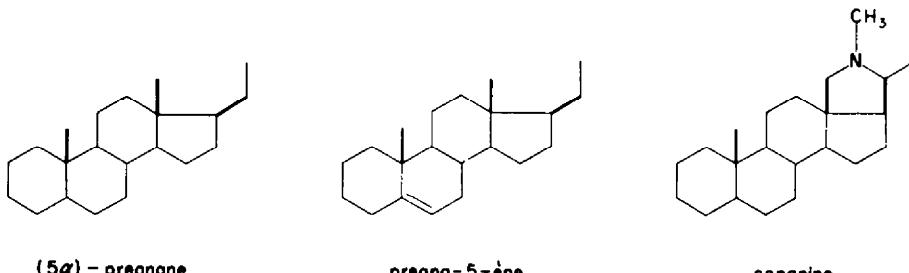
Laboratoire de Pharmacie Galénique Faculté de Pharmacie, Paris

(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*.<sup>1</sup>

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

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



(5α)-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 Prelog<sup>2</sup>. 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.

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

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

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 consérer 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.

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

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

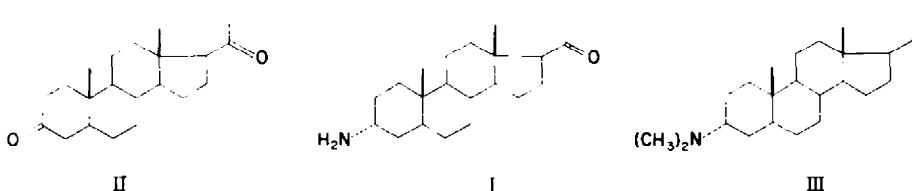
Le *Funtumia elastica* est un arbre des grandes forêts de l'Afrique Equatoriale et Occidentale, connu depuis longtemps comme fournissant un excellent caoutchouc, le *caoutchouc de l'Ireh*. Nos recherches faites sur de petites quantités de drogue, originaire du Congo ex-Belge, ont montré des teneurs en 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.<sup>3</sup>

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*.<sup>4</sup> 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,<sup>3</sup> 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 Ruschig<sup>5</sup>, conduit au dérivé connu: le 3,20 dioxo(5 $\alpha$ )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 Pappo<sup>6</sup>.

—d'autre part, la funtumine, méthylée selon la méthode d'Eschweiler-Clarke<sup>7</sup> à l'acide formique/formaldéhyde, et réduite ensuite selon Wolff-Kischner<sup>8</sup> conduit au 3 $\alpha$ -diméthylamino(5 $\alpha$ )pregnane III, identique au dérivé préparé par Haworth<sup>9</sup> au cours de ses recherches sur la structure de la conessine. La funtumine est donc le 3 $\alpha$ -amino 20-oxo(5 $\alpha$ )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  $\text{NH}_3^+$  à  $2031\text{ cm}^{-1}$  dans le chlorhydrate de funtumine. D'après Khuong-Huu<sup>3</sup> 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  $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{NH}_2^+$  et  $\text{NH}^+$ . Ces résultats sont fidèles et caractéristiques, particulièrement pour les dérivés aminés du 5 $\alpha$ -pregnane. Le spectre I.R. de la funtumine présente, d'autre part une forte bande carbone à  $1695\text{ cm}^{-1}$ . La configuration 3 $\alpha$  de la fonction amine primaire de la

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

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

<sup>5</sup> H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé et W. Haedé, *Chem. Ber.* **88**, 883 (1955).

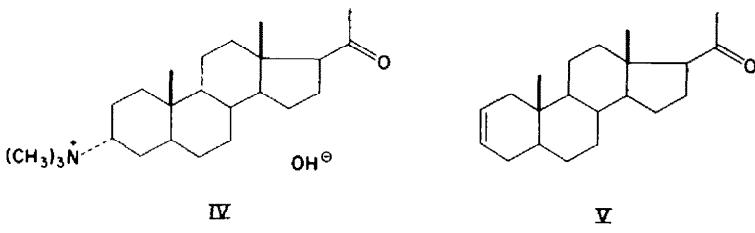
<sup>6</sup> R. Pappo, U.S. Pat. 2.919.285 (1959).

<sup>7</sup> W. Eschweiller, *Chem. Ber.* **38**, 880 (1905); H. T. Clarke, H. B. Gillespie et S. Z. Weissbach, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).

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

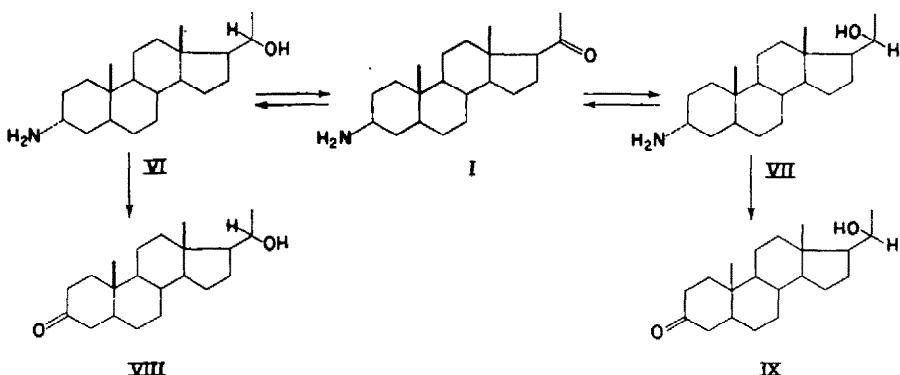
<sup>9</sup> H. Favre, R. D. Haworth, J. McKenna, R. G. Powell et R. G. Whitfield, *J. Chem. Soc.* 1115 (1953).

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



Les travaux de Haworth<sup>10</sup> ont montré que dans la série du cholestane et du  $5\alpha$ -pregnane (série A/B trans) la dégradation, selon Hofmann, des ammoniums quaternaires  $3\alpha$  conduisait facilement au dérivé insaturé, alors que celle réalisée sur les composés  $3\beta$  donnait, en majeure partie, le dérivé  $3\beta$ -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  $3\alpha$ -amino de la funtumine.

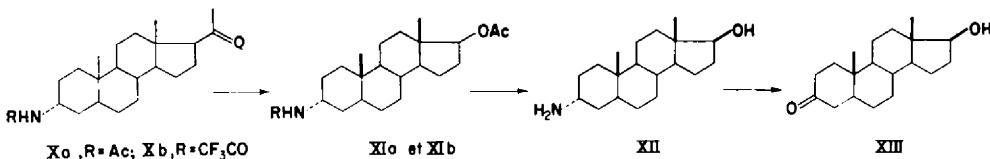
La *funtumidine* VI, possède une fonction amine primaire et une fonction alcool secondaire. L'oxydation chromique de la funtumidine conduit à la funtumine I. Il suffit donc de déterminer la configuration de la fonction OH en 20 pour établir la



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  $20\beta$ , 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  $20\alpha$ , en majeure partie. La funtumidine VI est le  $3\alpha$ -amino  $20\alpha$ -hydroxy( $5\alpha$ )pregnane et l'*isofuntumidine* VII, le  $3\alpha$ -amino  $20\beta$ -hydroxy( $5\alpha$ )pregnane. Ces structures sont confirmées par l'obtention, par application de la méthode de Ruschig, des 2 cétones-alcools connus: le 3-oxo  $20\alpha$ -hydroxy( $5\alpha$ )pregnane VIII et le 3-oxo  $20\beta$ -hydroxy( $5\alpha$ )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  $5\alpha$ -pregnane

<sup>10</sup> 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,<sup>3,8</sup> ainsi que des dérivés du  $5\alpha$ -androstane à partir de la funtumine.<sup>3,11</sup> Les dérivés acétylé Xa ou trifluoroacétylé Xb de la funtumine, traités par les peracides, conduisent aux dérivés correspondants XIa et XIb du  $3\alpha$ -amino- $17\beta$ -hydroxy( $5\alpha$ )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 Sternon<sup>12</sup> sur les graines de *Kickxia africana* (syn. *F. africana*). Ces auteurs 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 céto, 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).<sup>3,13</sup>

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  $3\beta$  hydroxy-20 oxo( $5\alpha$ )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  $3\beta$  hydroxy- $20\alpha$  amino( $5\alpha$ )pregnane, la configuration  $20\alpha$  (configuration des dérivés naturels) ayant été déterminée par synthèse partielle et par les opérations suivantes.

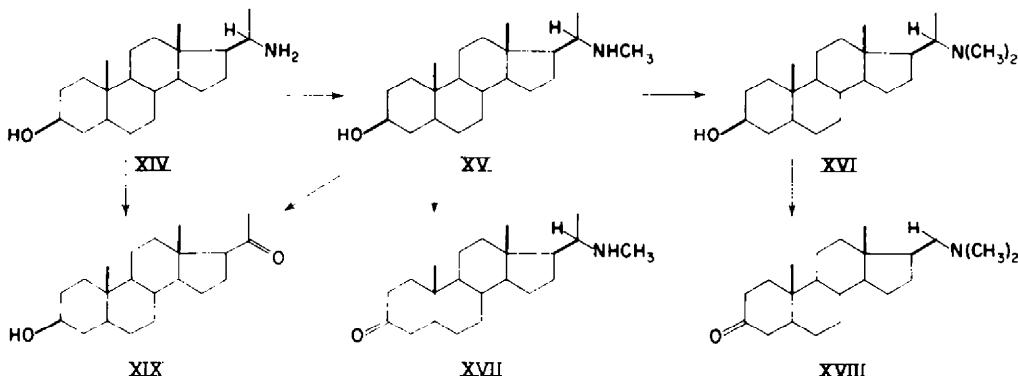
La *funtuphyllamine B* XV est une amine secondaire, possédant une fonction alcool secondaire. Sa désamination conduit, elle aussi, au  $3\beta$  hydroxy-20 oxo( $5\alpha$ )pregnane XIX. Nous avons ici une preuve de la configuration  $20\alpha$  de la *funtuphyllamine B*, puisque ce dérivé a été préparé par Jeger<sup>14</sup> comme intermédiaire de la synthèse de la conanine. Cet alcaloïde est le  $3\beta$  hydroxy- $20\alpha$  methylamino( $5\alpha$ )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  $20\alpha$  de la *funtuphyllamine A*.

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

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

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

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

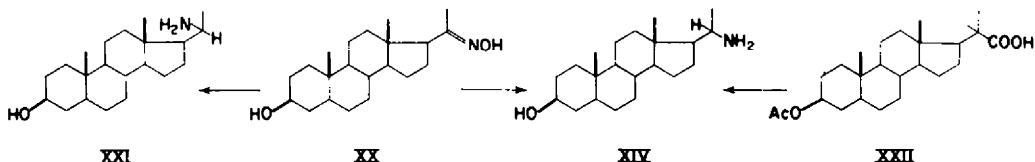


La *funtuphyllamine C* est une amine tertiaire, qui peut être obtenue, soit à partir de la *funtuphyllamine A*, soit à partir de la *funtuphyllamine B* par méthylation selon la méthode d'Eschweiler à l'acide formique/formaldéhyde. C'est le  $3\beta$  hydroxy  $20\alpha$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane, XVI. Ce dérivé, ainsi que son ester acétique, avait été antérieurement préparé par Sorm<sup>15</sup> et l'acétylfuntuphyllamine C est identique au  $3\beta$  acétoxy- $20\alpha$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane.

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

La *funtumafrine C*, XVIII, dérive de la *funtuphyllamine C*, par oxydation chromique. Elle est identique au  $3$  oxo- $20\alpha$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane déjà décrit par Sorm<sup>15</sup>.

Tous ces dérivés naturels ont pu être préparés, par synthèse stéréospécifique, à partir du  $3\beta$  hydroxy- $20$  oxo( $5\alpha$ )pregnane. Les travaux de Sorm<sup>15</sup> avaient montré que la réduction du  $3\beta$  hydroxy- $20$ -cétoximo( $5\alpha$ )pregnane, XX, par le sodium/éthanol, conduisait, d'une façon préférentielle, à l'amine  $20\beta$ ; XXI. Sorm avait préparé le dérivé  $20\alpha$  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  $20\alpha$ . Cette amine primaire n'avait cependant pas été isolée, mais méthylée directement pour donner le  $3\beta$  hydroxy- $20\alpha$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane, XVI, qui est d'ailleurs identique à la *funtuphyllamine C*.

Nous avons montré que la réduction catalytique de l'oxime XX, conduit, par hydrogénéation en présence de platine Adams et en solution acétique, à un mélange des deux dérivés  $20\alpha$  et  $20\beta$  contenant environ 70 % de la forme  $20\alpha$ . 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*.

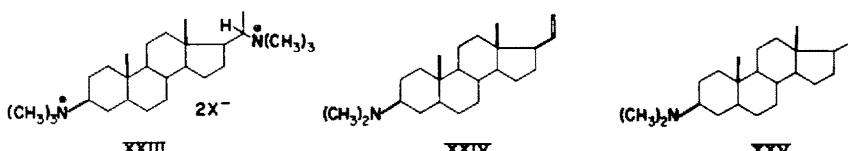
<sup>15</sup> V. Černý, L. Labler et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **22**, 76 (1957).

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 Planchon<sup>16</sup>, Schiffer en aurait isolé un alcaloïde impur la *guachamachine* à action curarisante. On trouvera dans Planchon<sup>16</sup> et dans une monographie de Bisset<sup>17</sup> 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 diquatéranaire du type des alcaloïdes en C<sub>40</sub> retirés des *Strychnos* et étudiés par Karrer.<sup>18</sup> Les *Malouetia* feraient ainsi le pont entre les alcaloïdes curarisants des *Strychnées* et les alcaloïdes en C<sub>40</sub> retirés de certaines Apocynacées: *Voacanga*<sup>19</sup>, *Geissospermum*<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>

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 Quevaupiller et Lainé<sup>22</sup> et cette *activité curarisante* représente celle de la drogue. Signalons que Raffauf *et al.*<sup>23</sup> ont étudié récemment le *Malouetia arborea*; la présence de bases quatéraires 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 diquatéraire 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

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

<sup>17</sup> N. G. Bisset. *Ann. Bogoriensis* 3, 105 (1958).

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

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

<sup>20</sup> M.-M. Janot, *Tetrahedron* 14, 113 (1961).

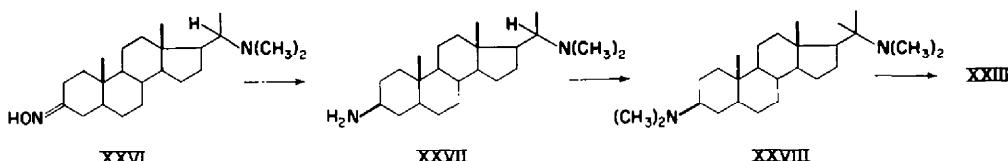
<sup>21</sup> M.-M. Janot, F. Lainé et R. Goutarel, *Ann. Pharm. Fr.* 18, 673 (1960).

<sup>22</sup> A. Quevaupiller et F. Lainé, *Ann. Pharm. Fr.* 18, 678 (1960).

<sup>23</sup> 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'hydrogénéation de la malouétiméthine conduit au  $3\beta$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane, XXV, identique au produit de synthèse décrit par Haworth.<sup>9</sup>

Ces résultats permettent de supposer que la malouétine est le  $3\beta$ ,  $20\alpha$  bis-triméthylammonium( $5\alpha$ )pregnane. En effet, nous savons que la dégradation selon la méthode d'Hofmann, des  $3\beta$  triméthylammoniums, dans la série stéroïde A/B trans, conduit à l'amine tertiaire  $3\beta$ . 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  $20\alpha$ . 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  $3\beta$ , alors que la réduction catalytique conduit principalement au dérivé  $3\alpha$ -3. La diamine XXVII, ainsi obtenue, a été méthylée en  $3\beta$  diméthylamino- $20\alpha$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane XXVIII. Ce dernier, traité par l'iodure de méthyle, conduit au *diiodure de malouetinium*, 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 curarisants.

#### *Dérivés du prégra-5-ène: alcaloïdes des Holarrhena (feuilles) et du Paravallaris microphylla*

La présence de dérivés simples du  $5\alpha$  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 pregra-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 pregra-5-ène et, en particulier, l'*holarrhimine* XLV, précurseur éventuel de la *conessine* XLVI.

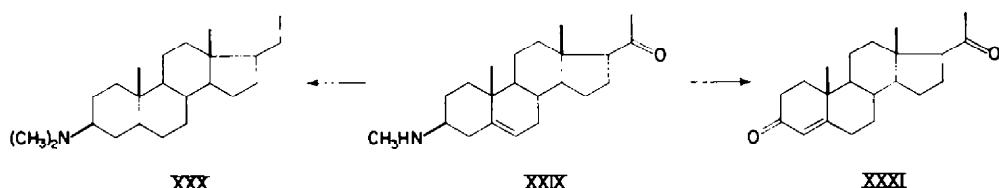
Le genre *Holarrhena* R. Br. fait partie de la sous-tribu des *Holarrhinées* et de la sous-famille des *Plumeroidées*. Ce genre comprend 7 à 8 espèces constituées par de petits arbres ou arbustes buissonnants originaires de l'Afrique Tropicale, de l'Est asiatique et de Java. Il est divisé en 2 sections : *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 congoensis* Stapf et *Holarrhena floribunda* (G. Don) Dur et Schinz. L'espèce *H. congoensis* est

considérée comme douteuse par Pichon<sup>24</sup> 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. antidyserterica*, est constituée par les écorces (écorces de conessie) et les graines (graines d'*Anderjow*). Seuls Dutta<sup>25</sup> a effectué des dosages comparés d'alcaloïdes totaux dans les écorces de tronc, les écorces de racines et les feuilles de *H. antidyserterica* et, Paris et Schmit<sup>26,27</sup> ont dosé 0·06 à 0·35% d'alcaloïdes totaux dans les feuilles d'*H. floribunda*.

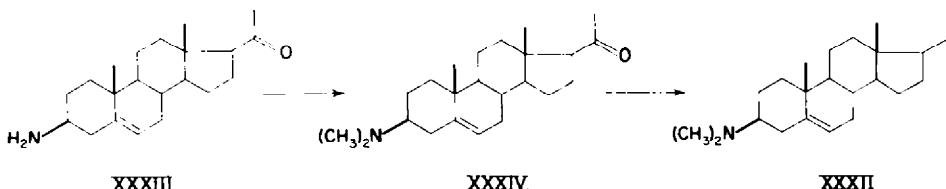
Nous avons tout d'abord, repris l'étude des alcaloïdes des feuilles de l'espèce africaine *Holarrhena floribunda*, dont le synonyme le plus couramment utilisé est *H. africana* A. DC. Les rendements en alcaloïdes totaux que nous avons obtenus (1·66 à 1·9%) sont plus élevés que ceux signalés par Paris. Nous n'avons pas trouvé de conessine dans ces feuilles, mais trois alcaloïdes stéroïdes dénommés: *holaphylline*, *holaphyllamine* et *holamine*.<sup>28,29</sup>

*L'holaphylline* possède une fonction cétone, une fonction amine secondaire ( $\text{NHCH}_3$ ) et une double liaison hydrogénable, en présence de palladium et en solution acétique.



Après méthylation, hydrogénéation et réduction de la fonction cétone par Wolff-Kischner, on obtient un dérivé connu, le  $3\beta$  diméthylamino( $5\alpha$ )pregnane, XXX. D'autre part, la désamination de l'*holaphylline*, selon Ruschig, conduit à la progéstérone XXXI. La position de la double liaison est déterminée par identification de la dihydrodesoxo-méthylholaphylline, XXXII, au  $3\beta$  diméthylamino-pregna-5-ène antérieurement préparé par Haworth.<sup>9</sup> 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*, XXX, est celle du  $3\beta$  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-Kischner, a donné le  $3\beta$  diméthylamino-pregna-5-ène XXXII. L'*holaphyllamine* est l'amine primaire correspondant à l'*holaphylline*. C'est le  $3\beta$  amino-20 oxo-pregna-5-ène.



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

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

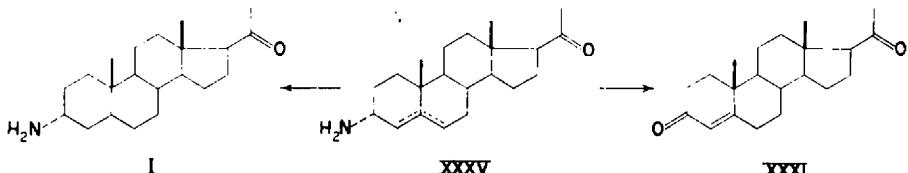
<sup>26</sup> R. Paris, *Bull. Soc. Pharm.* 49, 33 (1942).

<sup>27</sup> A. Schmit, Thèse Fac. Pharm., Paris (1950).

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

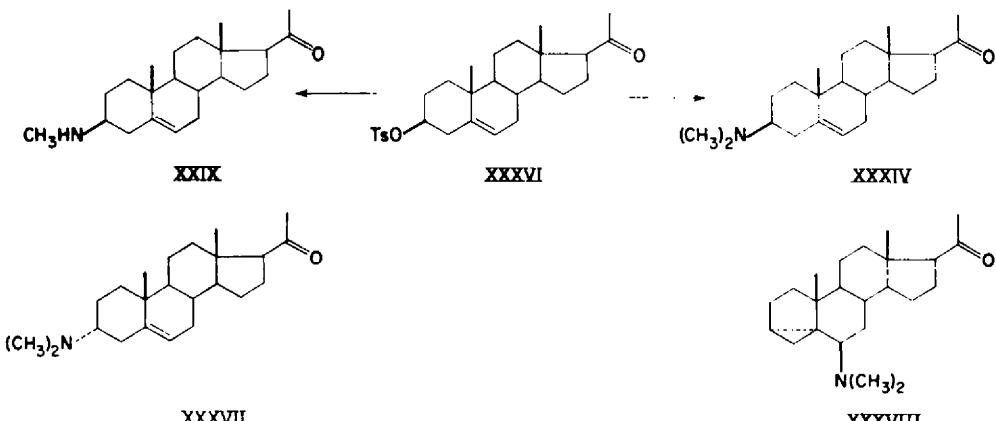
<sup>29</sup> M.-M. Janot, A. Cavé et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., Paris* 251, 559 (1960).

L'*holamine*, XXXV, est une amine primaire cétonique, dont l'hydrogénéation catalytique (Pd/acide acétique) conduit à la funtumine, I. La désamination de cette base, par la méthode de Ruschig, a donné la progéstérone, 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  $3\alpha$  amino-20 oxo-pregna-5-ène qui en fait l'épimère  $3\alpha$  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 connu<sup>30</sup> que les dérivés  $3\alpha$  substitués du pregnane-5-ène, conduisent par hydrogénéation 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  $3\beta$  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 cholestérol<sup>31</sup> et par Haworth<sup>10</sup> dans la série du pregnane-5-ène. Il est connu que l'on obtient, par cette réaction, 3 dérivés: une amine  $3\alpha$ , une amine  $3\beta$  et une amine  $6\beta$  de la série 3,5 cyclostéroïde (*isostéroïdes*), XXXVIII.



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

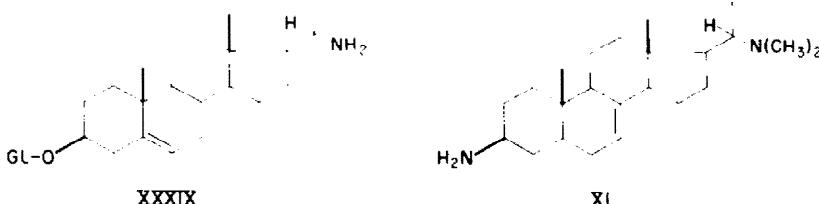
Nous avons étudié deux échantillons d'*Holarrhena antidysenterica*, en provenance, l'un du Viet-Nam, l'autre des Indes. De l'échantillon Vietnamien nous avons caractérisé, dans les feuilles, une amine cétonique, dénommée *holadysine*, de formule

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

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

brute  $C_{22}H_{37}ON$ , 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.

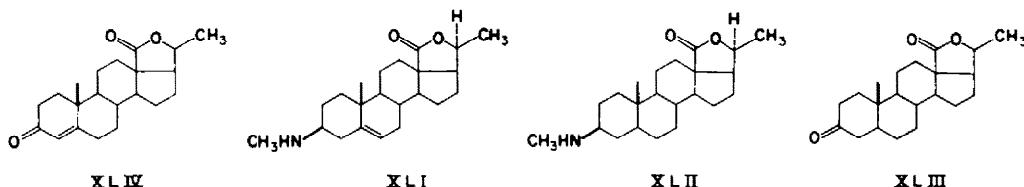
Deux alcaloïdes très intéressants, ont été étudiés dans d'autres laboratoires: Dickel, Lucas et McPhillamy<sup>32</sup> ont retiré de *Conopharyngia pachysiphon* le Dglucoside du  $3\beta$  hydroxy- $20\alpha$  amino-pregna-5-ène, XXXIX, et Chatterjee<sup>33</sup> a établi la structure de la *chonemorphine*, XL, qui est le  $\Delta^8$ ,  $3\beta$  amino- $20$  diméthylamino( $5\alpha$ )prénène. 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* Pitard<sup>34</sup>.

Les *Paravallaris* 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)- $3\beta$  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 dihydroparaval-



larine, XLII, dont la désamination selon Ruschig conduit à la céto-lactone XLIII, identique au produit recemment obtenu par Jeger<sup>35</sup> 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  $3\beta$  du groupe  $NHCH_3$  est basée sur l'obtention, par hydrogénéation catalytique de la double liaison, de dérivés de la série stéroïde A/B *trans*.

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

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

<sup>34</sup> J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 860 (1960).

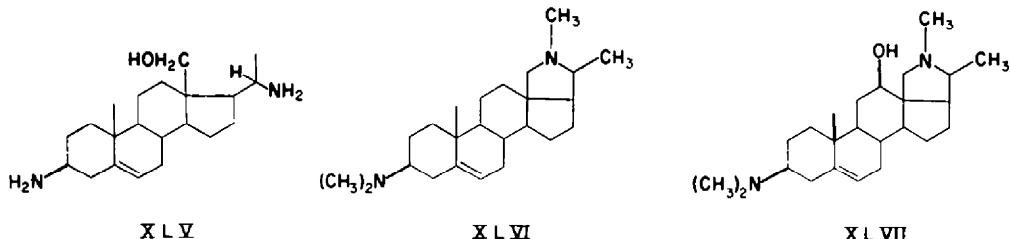
<sup>35</sup> B. Kamber, G. Cainelli, D. Arigoni et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **43**, 347 (1960).

## STÉROÏDES AMINÉS NATURELS DES APOCYNACÉES

	Fonctions	F	(α) <sub>D</sub>	Origines	Références
<i>5α-pregnane</i>					
Funtumine $C_{21}H_{38}ON$	3α amino 20-oxo	126°	+95	<i>Funtumia latifolia</i>	4
Funtumidine $C_{21}H_{37}ON$	3α amino 20α hydroxy	182°	+10	<i>F. latifolia</i>	4
Funtuphyllamine A $C_{21}H_{37}ON$	3β hydroxy 20α amino	173°	+13	<i>F. africana</i>	13
Funtuphyllamine B $C_{22}H_{39}ON$	3β hydroxy 20α méthylamino	214°	+24	<i>F. africana</i> <i>M. bequaertiana</i>	13 21
Funtuphyllamine C $C_{23}H_{41}ON$	3β hydroxy 20α diméthylamino	172°	+24	<i>F. africana</i>	13
Funtumafrine B $C_{22}H_{37}ON$	3 oxo 20α methylamino	160°	+43	<i>F. africana</i>	13
Funtumafrine C $C_{23}H_{39}ON$	3 oxo 20α diméthylamino	174°	+45	<i>F. africana et</i> <i>M. bequaertiana</i>	13
Malouétine $C_{27}H_{62}N_2^{+}, X_2^{-}$	3β, 20α bis triméthylammonium	264° (picrate) chlorure +3		<i>Malouetia bequaertiana</i>	21
<i>Prégénèse</i>					
Holamine $C_{21}H_{39}ON$	Δ 4 ou 5, 3α amino 20 oxo	135°	-23	<i>Holarrhena floribunda</i>	29
Holaphyllamine $C_{21}H_{39}ON$	Δ <sup>b</sup> , 3β amino 20 oxo	260°	(ClH) +33	<i>H. floribunda</i>	28, 29
Holaphylline $C_{22}H_{40}ON$	Δ <sup>b</sup> , 3β méthylamino 20 oxo	128°	+23	<i>H. floribunda</i>	28
Gluco-alcaloïde	3β hydroxy, Δ <sup>b</sup> 20α amino			<i>Conopharyngia pachysiphon</i>	32
Chonemorphine	3β amino, Δ <sup>b</sup>	145°		<i>Chonemorpha fragrans</i>	
$C_{22}H_{40}N_2$	20 diméthylamino		+25	<i>Ch. penangensis</i>	33
Paravallarine $C_{22}H_{38}O_2N$	Δ <sup>b</sup> , 3β méthylamino lactone 18-20α	181°	-52	<i>Paravallaris microphylla</i>	34
<i>Structures non établies</i>					
Iréhine $C_{22}H_{39}ON$	amino-alcool	163°	-30	<i>F. elastica</i>	3
Latifoline $C_{23}H_{37}ON$	amine téertiaire alcool	135°	-4	<i>F. latifolia</i> (écorces)	3
Holadysinc $C_{22}H_{37}ON$	amino-cétone	120°	-199	<i>H. antidyserterica</i> feuilles	
Holadysamine $C_{22}H_{35}ON$	amino-alcool	173°	-78	<i>H. antidyserterica</i> feuilles	
Kurchiphylline $C_{22}H_{35-37}O_2N$	amino-cétone	184°	-176	<i>H. antidyserterica</i> feuilles	
Malouphylline $C_{24}H_{40}O_2N_2$	amine téertiaire acétamide cétone	259°	-10	<i>Malouetia bequaertiana</i> feuilles	

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 $\alpha$ -pregnane, avec des dérivés aminés en position 3, en position 20 et diaminés en 3 et en 20, à la série du pregnane-5 $\beta$ -ène présentant les mêmes substitutions, pour aboutir à la



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*.<sup>36</sup>

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.

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