

66. Hétérosides stéroïdes et triterpéniques.

1^{re} communication¹⁾.

β -D-Quinovosides du cholestérol, de l'acide 4⁵-hydroxy-3 β -cholénique et leurs produits d'hydrogénation

par E. Hardegger et F. G. Robinet.

(8 II 50)

Les hétérosides à aglycones de structure stéroïde ou triterpénique tiennent une grande place parmi les substances d'origine végétale. En l'état actuel de nos connaissances, c'est dans cette catégorie que nous devons classer, entre autres, les hétérosides dits saponosides (saponines) ainsi que les cardiotoniques des digitales, des *Strophanthus*, de la scille et d'un grand nombre de plantes vénéneuses d'origine surtout tropicale.

Chez les stérolsides et les hétérosides triterpéniques, en règle générale, l'aglycone est relié à l'ose ou à l'holoside (mono-, di-, trisaccharide ou même holosides plus complexes) par un hydroxyle secondaire, mais il semble que, dans certains cas, plusieurs molécules d'oses ou d'holosides soient fixées sur le même aglycone, sans liaisons entre elles.

La constitution de la plupart des aglycones de structure stéroïde ou triterpénique a été établie. Chez les cardiotoniques, la nature des monosaccharides, constituants de la partie sucrée des hétérosides, a été déterminée, de même que la composition des holosides qu'ils forment et l'ordre dans lequel ils y interviennent; ceci presque sans exception. Par contre, les oses entrant en composition dans les autres hétérosides, stéroïdes ou triterpéniques, ont été, ou peu étudiés, ou déterminés de façon incomplète et peu certaine dans des travaux d'origine ancienne.

A part quelques exceptions, nous manquons de précisions, dans la série des hétérosides à aglycones de structure stéroïde ou triterpénique, sur: a) les positions et les configurations²⁾ des liaisons glucosidiques dans la partie sucrée; b) la configuration de la liaison glucosidique entre l'ose et l'aglycone; c) la constitution, donc l'identification des acides réducteurs qui peuvent constituer la partie osique.

Nous ne connaissons pour ainsi dire pas de travaux ayant trait à la synthèse de stérolsides naturels à partir de l'aglycone et de dérivés osiques ou d'oses. Par contre, dans la série des hétérosides à aglycones de structure stéroïde (par exemple glucosides d'hormones), des synthèses de mono-, di- et trisaccharides ont été réalisées. Il ne semble pas, non plus, que des synthèses d'hétérosides à aglycones triterpéniques aient jamais été entreprises.

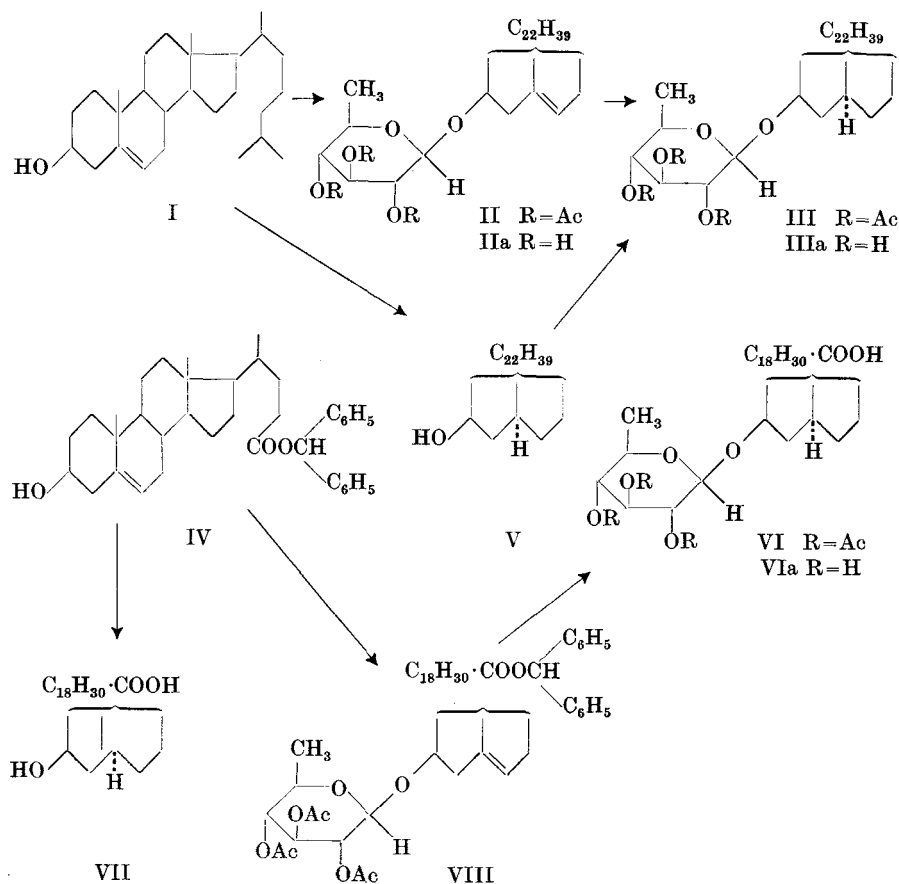
La préparation des divers composés mentionnés au titre de cette communication avait pour but de nous familiariser avec des réactions à effectuer, par la suite, dans la série des acides triterpéniques. Le choix des méthodes de travail et de l'ose entrant en composition dans les hétérosides neutres IIIa et IIIa et dans le monosaccharide acide VIa fut guidé par les mêmes considérations.

Comme des essais préliminaires de synthèse de glucosides du cholestérol et du cholestanol par les méthodes de *Zemplén* à l'acétate

¹⁾ Ce mémoire et les deux suivants sont un extrait de la Thèse E. P.F. de F.G. Robinet, à paraître.

²⁾ Chez les cardiotoniques, dans le cas du glucose, la configuration de la liaison glucosidique est presque toujours connue.

de mercure¹⁾ et au chlorure de fer²⁾ ou par les méthodes de *Helferich*³⁾ préconisées pour les préparations de phénolhétérosides ne nous avaient pas donné satisfaction, nous nous sommes décidés pour la méthode classique de *Königs* et *Knorr* avec, toutefois, certaines modifications



apportées dans des travaux récents par *K. Miescher* et ses collaborateurs⁴⁾. Ces auteurs préparèrent, entre autres, des hétérosides de dés-oxy corticostérone, androstérone, testostérone, de la lactone de l'acide dihydroxy-nor-choadiénique et de l'œstradiol⁵⁾. Leur méthode con-

¹⁾ *G. Zemplén & Z. S. Nagy*, B. **63**, 368 (1930); *G. Zemplén & A. Gerecs*, B. **63**, 2720 (1930); *G. Zemplén, Z. Bruckner & A. Gerecs*, B. **64**, 744 (1931).

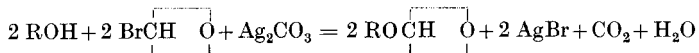
²⁾ *G. Zemplén*, B. **62**, 985 (1929); *G. Zemplén & Z. Csürös*, B. **64**, 993 (1931).

³⁾ *B. Helferich & E. Schmitz-Hillebrecht*, B. **66**, 378 (1933).

⁴⁾ *K. Miescher & Ch. Meystre*, Helv. **27**, 231 (1944).

⁵⁾ *K. Miescher & W. H. Fischer*, Helv. **21**, 336 (1938); *K. Miescher, W. H. Fischer & Ch. Meystre*, Helv. **25**, 40 (1942); *K. Miescher & Ch. Meystre*, Helv. **26**, 224 (1943); *Ch. Meystre & K. Miescher*, Helv. **27**, 1153 (1944), et travaux précédents.

siste à effectuer la condensation glucosidique à partir de l'acétohalogénose et de l'alcool en présence de carbonate d'argent, en solution benzénique de façon à éliminer par distillation azéotropique, l'eau qui se forme dans la réaction d'après l'équation :



On arrive donc, en théorie, à déplacer l'équilibre de la réaction à son extrême limite, et obtient des rendements de l'ordre de 40—60 %.

Le second problème que nous avons à résoudre était celui de la protection du groupe carboxyle de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique avec la possibilité de retour à l'acide libre, une fois la condensation glucosidique effectuée, sans affecter la liaison ose-aglycone. La nécessité de cette protection s'imposait du fait du risque de réactions secondaires.

Quoique, pour l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, la formation d'un ester méthylique eût suffi, nous avons choisi, pour nous préparer aux réactions sur les acides triterpéniques, la formation d'un ester benzhydrylique (diphényl-méthylique) puisqu'il a été prouvé, même dans la série triterpénique, que l'hydrogénéolyse était simple à réaliser, en milieu neutre, par hydrogénation catalytique au charbon-palladium¹).

Les différents quinovosides décrits ici, II, IIa, III, IIIa, VI, VIa et VIII ont été tous obtenus sous la forme cristalline; ils sont mentionnés pour la première fois dans ce mémoire. Leur configuration β ne fait aucun doute.

La saponification des triacétates II et III qui nous conduisit aux β -D-quinovosides IIa et IIIa fut réalisée en solution méthanolique par adjonction d'une trace de sodium d'après *Zemplén*²). Les quinovosides libres IIa et IIIa donnent, en solution dans les solvants organiques, des gels et la cristallisation ne se produit que dans des conditions extrêmement favorables. Ces substances possèdent déjà le caractère assez net des saponosides.

L'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique¹) fut condensé à l'acétobromo-quinovose et nous avons obtenu, avec un rendement de 60 %, le β -D-quinovoside triacétylé VIII de l'ester. A notre surprise, l'hydrogénéolyse de cette substance ne nous fournit pas l'acétate du quinovoside de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, que les essais d'hydrogénéolyse d'esters¹) nous faisaient prévoir, mais celui de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholannique. Le catalyseur utilisé était vraisemblablement plus actif que les précédents. Nous sommes arrivés, en effet, avec ce catalyseur, à transformer l'ester benzhydrylique IV de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique en acide hydroxy-3 β -allo-cholannique (VII). De même, l'hydrogénation catalytique du quinovoside triacétylé II nous conduisit, par saturation de la double liaison du

¹) E. Hardegger, Z. El Heweihi & F. G. Robinet, Helv. **31**, 439 (1948).

²) G. Zemplén, B. **69**, 1827 (1936); G. Zemplén, B. **74**, 75A (1941), et travaux précédents.

cycle B du stérol, au triacétyl-quinovoside saturé III, puis, après saponification, au quinovoside libre saturé IIIa. Ces deux derniers produits s'avérèrent identiques, tant par leurs points de fusion que par leurs pouvoirs rotatoires, aux quinovosides du cholestanol obtenus directement à partir de cholestanol et d'acétobromo-quinovose. L'épreuve des mélanges ne fournit pas de dépression. Nous avons, également par la même méthode, transformé le cholestérol en cholestanol¹⁾.

Cette activité plus grande du catalyseur n'est pas d'importance pour la suite de nos travaux dans la série triterpénique. Il est bien évident que nous n'avons pas à craindre une saturation de la double liaison triterpénique dans des conditions semblables.

Nous tenons à remercier la *Rockefeller Foundation* de New-York de l'aide qui nous a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale²⁾.

β-D-Quinovoside triacétylé du cholestérol (II).

Une solution de 4 g de cholestérol (I) dans 100 cm³ de benzène absolu est amenée à ébullition après adjonction de 4 g de carbonate d'argent fraîchement préparé et séché sous vide sur pentoxyde de phosphore. On distille une petite fraction afin d'éliminer toute trace d'humidité puis, le benzène distillant absolument clair, on ajoute lentement, en suivant exactement le rythme de la distillation qui doit être, elle-même, ramenée au goutte à goutte, une solution de 6,2 g d'acétobromo-quinovose dans 150 cm³ de benzène absolu. Cette opération dure deux heures. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant quatre heures, redistille une petite fraction et chauffe encore à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on filtre des sels d'argent, rince avec 200 cm³ de benzène en plusieurs portions et évapore à sec sous vide, en maintenant la température du bain-marie aux environs de 50°. On traite le mélange obtenu qui se présente sous forme d'une matière huileuse jaune foncé, dans 25 cm³ de pyridine, par 25 cm³ d'anhydride acétique pendant une nuit à 18°.

La séparation des différents constituants du mélange réactionnel s'effectue par chromatographie sur 250 g d'oxyde d'aluminium d'activité I–II. Le quinovoside triacétylé II est élué par la fraction benzène-éther 1:1. On recristallise dans le méthanol et obtient 3,1 g de fines aiguilles blanches qui fondent à 171–172°. Les liqueurs-mères donnent encore 4 g du même produit.

Le produit pour analyse est séché 24 heures à 100° sous vide poussé.

3,799 mg subst. ont donné 9,890 mg CO₂ et 3,215 mg H₂O

C₃₉H₆₂O₈ Calculé C 71,09 H 9,49% Trouvé C 71,04 H 9,47%

$[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 0,6, chloroforme)

β-D-Quinovoside du cholestérol (IIa).

On dissout 0,4 g de quinovoside triacétylé du cholestérol (II) dans 50 cm³ de méthanol, ajoute une parcelle de sodium et laisse reposer à la température de 18° pendant 40 heures. On évapore alors le solvant à la moitié de son volume initial. En se refroidissant, la masse se solidifie sous forme d'un gel compact et transparent sur lequel ne tardent pas à apparaître des pellicules cristallines.

On recristallise dans le mélange hexane-éther et obtient 0,18 g de β-D-quinovoside pur du cholestérol (IIa); F. 253–255°, avec décomposition.

¹⁾ Cf. *H. Levy & R. Jacobsen*, J. Biol. Chem. **171**, 71 (1947), hydrogénation catalytique de l'acétate de dehydro-androstérone par palladium-norite dans l'alcool.

²⁾ Les points de fusion sont tous corrigés.

Le produit pour analyse est séché 36 heures à 150° sous vide poussé.

3,943 mg subst. ont donné 10,748 mg CO₂ et 3,726 mg H₂O

C₃₃H₅₆O₅ Calculé C 74,39 H 10,60% Trouvé C 74,39 H 10,57%

[α]_D = -63° (c = 1, pyridine)

Transformation du β -D-quinovoside triacétylé du cholestérol (II) en β -D-quinovoside triacétylé du cholestanol (III).

1,3 g de quinovoside triacétylé du cholestérol (II) sont mis en solution dans un mélange de 7 cm³ d'alcool et de 16 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g de catalyseur charbon-palladium et secoue sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante. Au bout de 42 heures, la quantité théorique d'hydrogène de 46,5 cm³ était absorbée. On filtre du catalyseur, rince bien ce dernier à l'alcool puis à l'acétate d'éthyle, évapore à sec sous vide et recristallise dans le mélange chloroforme-méthanol. On obtient ainsi 1,2 g, soit un rendement de 90%, de β -D-quinovoside triacétylé du cholestanol (III), F. 191°.

Le produit pour analyse est sublimé sous vide poussé (0,01 mm Hg) à la température de 200°.

3,696 mg subst. ont donné 9,529 mg CO₂ et 3,290 mg H₂O

C₃₉H₆₄O₈ Calculé C 70,87 H 9,76% Trouvé C 70,36 H 9,96%

[α]_D = +23° (c = 1, chloroforme)

β -D-Quinovoside du cholestanol (IIIa).

La saponification s'effectue comme celle du quinovoside triacétylé du cholestérol (II), en traitant 0,4 g de quinovoside triacétylé du cholestanol (III) dissous dans 75 cm³ de méthanol, avec une parcelle de sodium à la température du laboratoire pendant deux jours. On purifie le β -D-quinovoside du cholestanol (IIIa) ainsi obtenu en le mettant en solution dans l'éther et le précipitant par adjonction d'éther de pétrole.

Nous avons ainsi obtenu, sans effectuer aucune récupération dans les eaux-mères, 180 mg d'une poudre blanche qui fond en se décomposant aux environs de 225°.

Le produit pour analyse est séché pendant trois jours à 140° sous vide poussé.

3,870 mg subst. ont donné 10,500 mg CO₂ et 3,760 mg H₂O

C₃₃H₅₈O₅ Calculé C 74,11 H 10,93% Trouvé C 74,04 H 10,87%

[α]_D = -21° (c = 0,8, pyridine)

Transformation du cholestérol (I) en cholestanol (V).

1 g de cholestérol (I) est mis en solution dans un mélange composé de 5 cm³ d'alcool et de 12 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g de catalyseur charbon-palladium 5% fin et on secoue sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante. Au bout de 20 heures, les 58 cm³ représentant la quantité théorique étaient absorbés. Le produit V débarrassé du catalyseur et recristallisé dans l'alcool s'avéra identique au cholestanol préparé à partir du cholestérol par réduction de ce dernier dans l'acide acétique cristallisable, en utilisant l'oxyde de platine comme catalyseur, tant par son point de fusion que par son pouvoir rotatoire; l'épreuve des mélanges ne donna pas de dépression.

β -D-Quinovoside triacétylé du cholestanol (III).

La condensation du cholestanol (V) et de l'acétobromo-quinovose s'effectue exactement comme indiqué plus haut pour le cholestérol (I). 8,5 g de cholestanol (V) sont mis en solution dans 225 cm³ de benzène absolu. On ajoute 9,5 g de carbonate d'argent, puis une solution de 12 g d'acétobromo-quinovose dans 300 cm³ de benzène absolu, etc. On obtient 18 g d'une huile jaune clair qui est chromatographiée sur 550 g d'oxyde d'aluminium neutre de degré d'activité I—II. Le quinovoside triacétylé du cholestanol (III) est élué par la fraction benzène-éther 1:1.

Il est beaucoup plus difficilement soluble dans le méthanol que ne l'est son homologue II de la série du cholestérol. On recristallise dans le mélange méthanol-chloroforme et obtient 4,4 g, soit un rendement de 30%, de fines aiguilles blanches F. 190—191°.

L'épreuve des mélanges ne donne pas de dépression avec le β -D-quinovoside triacétylé du cholestanol préparé plus haut par hydrogénation catalytique du β -D-quinovoside triacétylé du cholestérol (II). Le pouvoir rotatoire est également semblable: $[\alpha]_D = +22^{\circ},3$ ($c = 1$, chloroforme).

β -D-Quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (VIII).

2 g d'ester benzhydrique¹⁾ de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -oxy-cholénique (IV), séchés 48 heures à 70° sous vide poussé de 0,01 mm Hg, sont mis en solution dans 35 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 3 g de carbonate d'argent séché sous vide sur pentoxyde de phosphore. On chauffe à ébullition sur bain marie jusqu'à ce que le benzène distille et on ajoute, goutte à goutte, en suivant le rythme de la distillation, une solution de 3 g d'acétobromo-quinovose dans 50 cm³ de benzène anhydre. Cette opération dure une heure. On chauffe encore deux heures à reflux, distille très lentement une portion de 10 cm³ qui sont remplacés et chauffe encore à reflux une demi-heure. On évapore à sec sous vide après avoir filtré des sels d'argent et avoir bien rincé ces derniers.

Le résidu se présente sous forme d'une huile jaune clair pesant 4,8 g, qui est mise en solution dans le benzène et chromatographiée sur 100 g d'oxyde d'aluminium neutre de degré d'activité I—II.

Le quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (VIII) est élué dans la fraction benzénique. On recristallise dans le méthanol jusqu'à F. constant de 162° et obtient 1,9 g de fines aiguilles blanches. Le rendement est donc de 60% pour cette opération.

Le produit pour analyse est séché 24 heures à la température de 100°, sous vide poussé.

3,720 mg subst. ont donné 9,844 mg CO₂ et 2,668 mg H₂O
 C₄₉H₆₄O₁₀ Calculé C 72,38 H 7,96% Trouvé C 72,21 H 8,03%
 $[\alpha]_D = -5^{\circ}$ ($c = 0,6$, chloroforme)

β -D-Quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VI).

1,2 g du β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique sont mis en solution dans un mélange de 6 cm³ d'alcool et de 15 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,5 g du catalyseur charbon-palladium et secoue sous atmosphère d'hydrogène à 18°. Au bout de 45 heures, la quantité théorique d'hydrogène de 68 cm³ était absorbée. On filtre du catalyseur, rince ce dernier à l'alcool, puis à l'acétate d'éthyle, évapore le résidu à sec sous vide et recristallise dans l'alcool.

On obtient ainsi 220 mg d'aiguilles blanches qui fondent à 242—243°, ce qui représente un rendement de 61% pour cette opération.

3,941 mg subst. ont donné 9,604 mg CO₂ et 3,090 mg H₂O
 C₃₆H₅₆O₁₀ Calculé C 66,63 H 8,70% Trouvé C 66,50 H 8,77%
 $[\alpha]_D = +14^{\circ}$ ($c = 0,7$, chloroforme)

β -D-Quinovoside de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VIa).

On dissout 220 mg de β -D-quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholénique (VI) dans 70 cm³ de méthanol, ajoute une trace de sodium et laisse reposer à la température de 18° pendant 48 heures. On évapore le méthanol à la moitié de son volume initial et acidifie très légèrement à l'acide acétique. Le produit cristallise immédiatement sous forme de longues aiguilles filiformes. On recristallise dans le méthanol jusqu'à F. constant de 247° et obtient 170 mg de produit pur, soit un rendement de 96%.

¹⁾ Cf. E. Hardegger, Z. El. Heweih & F. G. Robinet, Helv. 31, 439 (1948).

Le produit pour analyse est séché 48 heures à la température de 100° sous vide poussé.

3,840 mg subst. ont donné 9,724 mg CO₂ et 3,284 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₇ Calculé C 68,93 H 9,64% Trouvé C 69,11 H 9,57%

$[\alpha]_D = -19^\circ$ (c = 0,8, pyridine)

Hydrogénation de l'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV).

0,5 g d'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique (IV) sont mis en solution dans 3 cm³ d'alcool et 8 cm³ d'acétate d'éthyle. On opère exactement comme dans les essais précédents et, au bout de 47 heures, la quantité théorique d'hydrogène (41 cm³) est absorbée. Le résidu sec est repris dans l'acétate d'éthyle, extrait avec une solution de carbonate de sodium et précipité par l'acide acétique. Le produit est recristallisé dans le méthanol.

On obtient ainsi l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique, identique au produit de comparaison préparé par saponification de l'ester méthylique de l'acide acétoxy-3 β -allo-cholanique, tant par son point de fusion (F. 217—218°) que par son pouvoir rotatoire. L'épreuve des mélanges ne donne pas de dépression.

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de micro-analyse par M. W. Manser.

RÉSUMÉ.

Nous avons préparé, par la méthode de *Königs* et *Knorr* légèrement modifiée, les β -D-quinovosides du cholestérol et du cholestanol. Le β -D-quinovoside triacétylé de l'ester benzhydrylique de l'acide Δ^5 -hydroxy-3 β -cholénique, obtenu de façon identique, fut transformé, par hydrogénation catalytique au charbon-palladium, en β -D-quinovoside triacétylé de l'acide hydroxy-3 β -allo-cholanique. Tous les hétérosides, de même que leurs dérivés acétylés, ont été obtenus sous la forme cristalline.

Laboratoire de Chimie Organique
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

67. Zur Reindarstellung von Cäsiummalaun aus Pollucit

von Klaus Clusius und Harald Stern.

(15. II. 50.)

1. Der seltene und wertvolle Pollucit, ein Aluminium-Cäsium-silikat, ist seit etwa einem Jahrzehnt aus Varuträsk im nördlichen Schweden in prachtvollen, bis kopfgrossen Stücken bekannt geworden.

Proben dieses schönen Minerals erhielten wir von Herrn Direktor *Bengtson* von der *Bolidengesellschaft* in Skelleftehamn, der sie uns durch Vermittlung von Herrn Prof. *Quensel*, Stockholm, über Herrn Dr. *Grip* in freigebigster Weise zukommen liess. Wir danken diesen Herren auch hier für ihr freundliches Entgegenkommen.

Ausgesuchte Stücke dieses Pollucits zeigten bei der Analyse das Vorkommen aller Alkalimetalle, wie *Quensel*¹⁾ nachgewiesen hat (z. B.

¹⁾ *P. Quensel*, Geol. Fören, Stockholm Förk, **60**, 612 (1938).