Tetrahedron. Vol. 24, pp. 7013 to 7026. Pergamon Press 1968. Printed in Great Britain

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—LXXVII[1]

SYNTHÈSES DE MONO- ET DI-AMINES STÉROÏDIQUES. ALCALOÏDES A (SARACODINE) ET B (SARACOCINE) DU *SARCOCOCCA PRUNIFORMIS* LINDL.

R. GOUTAREL, C. CONREUR, L. DJAKOURÉ, M. LEBOEUF et A. CAVÉ

Institut de Chimie des Substances Naturelles CNRS, 91, Gif-sur-Yvette, France

(*Received in France* 15 *July* 1968; *Received in the UK for publication* 22 *July* 1968)

Résumé—L'utilisation de nouvelles méthodes stéréospécifiques d'introduction de fonctions amines en 3 et en 20 dans un stéroïde a permis de préparer les alcaloïdes A (saracodine) et B (saracocine) du *Sarcococca pruniformis*, confirmant les structures récemment proposées[2] du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α et du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5. Au cours de ce travail, de nouvelles synthèses d'amines stéroïdiques naturelles ont été réalisées.

LA PRÉSENCE d'alcaloïdes avait été signalée, en 1930, dans les Buxacées du genre *Sarcococca*, par Martin-Sans.[3]

En 1951, Chopra et Handa[4] décrivent sous le nom de *saracocine*, un nouvel alcaloïde cristallisé, retiré du *Sarcococca pruniformis*, auxquels ils attribuent la formule brute $C_{22}H_{36}ON_2$. En 1964, Handa et Edwards[5] modifient cette formule en $C_{26}H_{44}ON_2$ et assignent à la saracocine la structure d'un diméthylamino-3 méthylacétamido-20α prégnène-5.

L'étude des alcaloïdes des feuilles du *S. pruniformis* est reprise par Kohli, Zaman et Kidwai[6] qui isolent trois alcaloïdes: *alcaloïde A*, diméthylamino-3 méthylacétamido-20α pregnane-5α; *alcaloïde B*, diméthylamino-3 méthylacétamido-20α prégnène-5; alcaloïde C, F = 151°, de structure inconnue; ainsi qu'une quatrième base obtenue non cristallisée.

A leur tour, Chatterjee *et al.*[7] isolent des feuilles du *S. pruniformis* quatre produits: la *saracocine*, identique à l'alcaloïde de Chopra et Handa,[4] la *saracodine*, la *saracodinine* et un produit neutre, F 246°. Ces auteurs proposent la structure du diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5 pour la saracocine et du diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnane-5α pour la saracodine. La saracodinine serait identique à la kurchessine ou bis-diméthylamino-3β,20α prégnène-5.[8]

Chatterjee et Mukherjee[9] décrivent quatre nouveaux alcaloïdes retirés du *S. pruniformis*, qu'ils désignent sous les noms d'alcaloïdes A, B, C et D, ce qui augmente la confusion déjà évidente dans ce domaine. L'alcaloïde A est le β,β-diméthylacrylamido-3α diméthylamino-20α pregnane-5α et l'alcaloïde B l'ester diméthylacrylique de l'hydroxy-3β diméthylamino-20α pregnane-5α ou funtuphyllamine-C.[10]

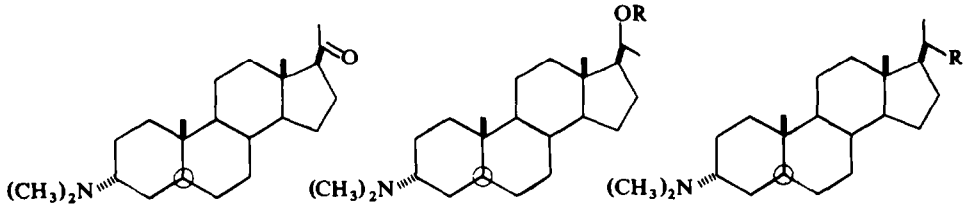
Les alcaloïdes A et B de Chatterjee[9] sont évidemment différents des alcaloïdes A et B de Kohli *et al.*,[6] d'autant plus que ces derniers ont démontré, de façon irréfutable,[2] les structures de leurs alcaloïdes comme étant celles du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α pour A et du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5 pour B.

La configuration 3β du groupe diméthylamino, dans la saracocine et la saracodine, ayant été maintenue par Chatterjee,[9] il nous a paru intéressant de préparer les quatre dérivés suivants: diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5, diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α, diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5 et diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnane-5α. Ces synthèses ont été réalisées à l'aide des nouvelles méthodes stéréospécifiques d'introduction de fonctions aminées en 3 et en 20 dans un stéroïde, mises au point dans notre laboratoire.[11,12,28]

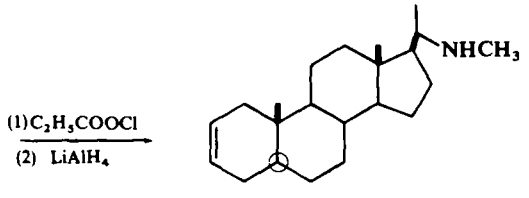
Diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5 et pregnane-5α

La préparation de ces deux dérivés a tout d'abord été envisagée à partir d'amino-3α stéroïdes naturels: l'holamine[13] amino-3α prégnène-5 one-20, et la funtumine[14] amino-3α prégnane-5α one-20.

C'est ainsi que la N-diméthylfuntumine, **1**, préparée par méthylation de la funtumine selon Eschweiler–Clarke,[15] réduite par le borohydrure de sodium, conduit au diméthylamino-3α hydroxy-20β pregnane-5α, **2**, avec un rendement de 90%. Le dérivé tosyloxy-20β correspondant, **3**, traité, en solution dans l'hexaméthylphosphotriamide (hexamétapol, HMPT), par l'azoture de sodium, donne le diméthylamino-3α azido-20α pregnane-5α, **4**, avec un rendement de 65%. La fonction azide a été réduite en amine primaire par $LiAlH_4$. A ce stade, un essai a été fait pour transformer l'amine primaire en groupe méthylamino-20α. La méthode utilisée consistait à traiter l'amine primaire par le chlorocarbonate d'éthyle, l'uréthane résultant de la condensation étant ensuite réduit en $-NHCH_3$ par $LiAlH_4$. Cependant, au cours de cette condensation faite en milieu alcalin, le chlorocarbonate d'éthyle réagit sur la fonction amine tertiaire en 3 et l'ammonium quaternaire qui en résulte, étant 3α axial, s'élimine spontanément pour donner une oléfine.[16] Le produit isolé, après réduction par $LiAlH_4$ est, en majorité, le méthylamino-20α Δ^2-prégnène-5α, **6**. Une autre voie



1 **2**: R = H; **3**: R = Ts **4**: R = N_3; **5**: R = NH_2



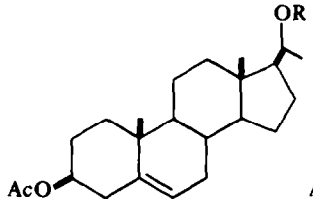
6

a donc été préférée, utilisant comme matière première, l'hydroxy-3β amino-20α prégnène-5, **11**, connu comme produit naturel sous le nom d'holafébrine[17] et dont la synthèse partielle a été réalisée de plusieurs façons.

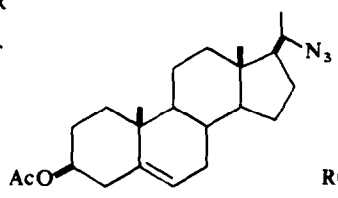
Cette synthèse peut être faite, à partir de l'acide hydroxy-3β *bis*-nor cholénique, en utilisant la dégradation de Curtius[18] qui a l'avantage de transformer un groupe carboxylique en amine primaire avec rétention de configuration. D'autre part, il est connu que la réduction de l'oxime de la prégnènolone, par le sodium/propanol conduit à un mélange en quantités à peu près équivalentes d'amines 20α et 20β. Ces deux amines peuvent être séparées par chromatographie.[19,20]

La méthode d'introduction stéréospécifique d'une amine en position 20 dans un stéroïde[12] a été utilisée dans la synthèse de l'holafébrine:

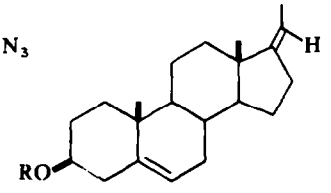
L'acétoxy-3β prégnène-5 one-20, réduite, entre 0 et 5°, en solution méthanolique, par le borohydrure de sodium, conduit, en majorité, à l'alcool 20β, **7** (90%) qui est obtenu pur par simples recristallisations dans l'éthanol. L'ester tosylique **8** a été traité par l'azoture de sodium, dans l'HMPT. L'acétoxy-3β azido-20α prégnène-5, **9**, n'est pas séparé, à ce stade, du produit d'élimination **10**. Le traitement du mélange de **9** et **10**, par $LiAlH_4$, conduit à l'hydroxy-3β amino-20α prégnène-5, **11** et à l'hydroxy-3β prégnadiène-5,17 *cis*, **12**. L'amine primaire est facilement séparée grace à l'insolubilité de son sulfate et est identique à l'holafébrine isolée des écorces de l'*Holarrhena febrifuga*.[17]



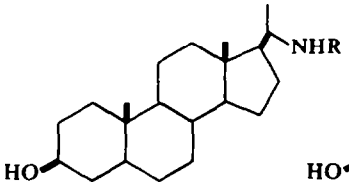
7: R = H
8 = Ts



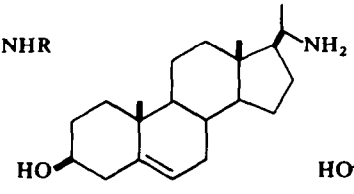
9 (65%)



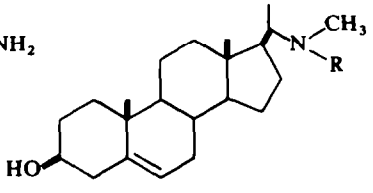
10: R = Ac
12: R = H



15: R = H
16: R = CH_3



11

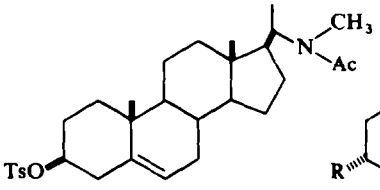


13: R = H
14: R = Ac

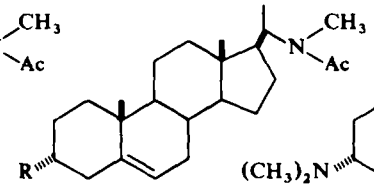
La fonction amine primaire de l'holafébrine a été transformée en groupe méthylamino, par condensation avec le chlorocarbonate d'éthyle, puis réduction de l'uréthane obtenu par $LiAlH_4$. L'hydroxy-3β méthylamino-20α prégnène-5, **13**, est identique à l'alcaloïde connu sous le nom d'iréhamine.[21] On prépare le dérivé N-acétyl par action de l'anhydride acétique dans le méthanol. Cette N-acétyl iréhamine, **14**, constitue la matière première utilisée dans les synthèses décrites plus

loin. On a d'autre part, préparé, par réduction catalytique de l'holafébrine, l'hydroxy-3β amino-20α pregnane-5α, **15**, identique à la funtuphyllamine-A.[10] qui a été méthylé en hydroxy-3β méthylamino-20α pregnane-5α ou funtuphyllamine-B.[10]

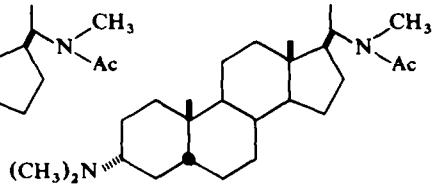
(1) *Diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5*, **20**. La O-tosyl N-acétyl irehamine, **17**, traitée, en solution dans l'HMPT, par l'azoture de sodium, conduit avec un rendement de 90%, à l'azido-3α méthylacétamido-20α prégnène-5, **18**. La réduction de la fonction azide en amine primaire ne peut être réalisée ni par $LiAlH_4$ qui transformerait le groupe N-acétyl en N-éthyl, ni par hydrogénation catalytique si l'on veut conserver la double liaison en 5. On a utilisé un procédé décrit par Ponsold[22] de réduction des azides, utilisant le nickel de Raney et l'hydrate d'hydrazine. Dans ces conditions, l'amino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5, **19**, est obtenu avec un bon rendement. La méthylation par la méthode à l'acide formique/formaldéhyde conduit au diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5, **20**.



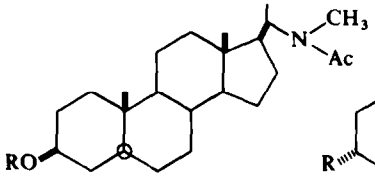
17



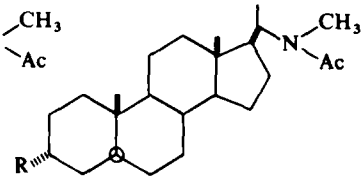
18: R = N_3
19: R = NH_2
20: R = $N(CH_3)_2$



22



23: R = H
24: R = Ts



21: R = $N(CH_3)_2$
25: R = N_3

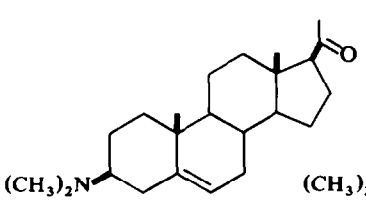
(2) *Diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnane-5α*, **21**. Il est connu que la réduction catalytique d'un diméthylamino-3α Δ^5-stéroïde conduit à un mélange des deux dérivés saturés 5α et 5β. La formation du dérivé 5β de configuration A/B *cis* est souvent prédominante[23,24] mais peut être influencée par différents éléments constitutifs de la molécule, tels que des substituants en 20.[25,26] La réduction catalytique (Pt Adams/acide acétique) du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5, **20**, conduit au mélange des deux diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnane-5α, **21** et pregnane-5β, **22**. Ces deux produits ont été séparés par chromatographie sur alumine.

Le dérivé du pregnane-5α, **21**, a, d'autre part, été préparé à partir de l'hydroxy-3β méthylamino-20α pregnane-5α ou funtuphyllamine-B, **16**. La N-acétyl funtuphyllamine-B, **23**, tosylée en **24**, puis traitée, en solution dans l'HMPT, par l'azoture de sodium, conduit à l'azido-3α méthylacétamido-20α prégnane-5α, **25**. La fonction

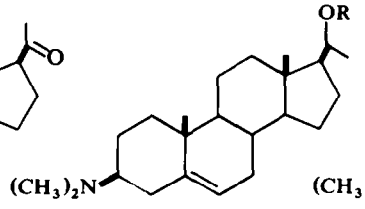
azide est réduite catalytiquement en amine primaire qui est méthylée par la méthode à l'acide formique/formaldéhyde en **21**.

(3) *Diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5*, **33**. Ce dérivé a été préparé soit à partir de l'holaphylline[27] méthylamino-3β prégnène-5 one-20 retiré des feuilles de l'*Holarrhena floribunda*, soit à partir de la N-acétyl iréhamine, **17**, décrite plus haut.

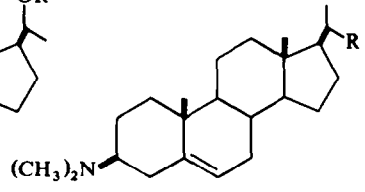
(a) *A partir de l'holaphylline*: cet alcaloïde est méthylé en diméthylamino-3β prégnène-5 one-20, **26**. La fonction cétone est réduite par BH_4Na et le diméthylamino-3β hydroxy-20β prégnène-5 est obtenu pur par recristallisations dans l'éthanol. L'ester tosylique **28** de l'alcool 20β, **27**, traité, dans l'HMPT, par l'azoture de sodium, donne un mélange du dérivé de substitution, le diméthylamino-3β azido-20α prégnène-5, **29**, et du dérivé d'élimination, le diméthylamino-3β prégnadiène-5,17 *cis*, **31**. Ceux-ci sont séparés par chromatographie. Le diméthylamino-3β azido-20α prégnène-5, **29**, est réduit par $LiAlH_4$ en l'amine primaire **30**, qui est méthylée par la technique au chlorocarbonate d'éthyle/$LiAlH_4$ en amine secondaire **32**, puis acétylée en diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5, **33**.



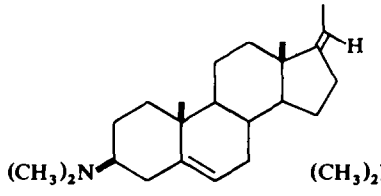
26



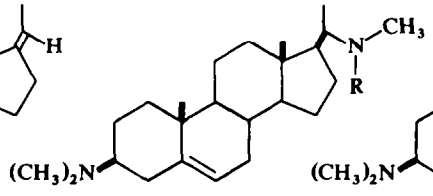
27: R = H
28: R = Ts



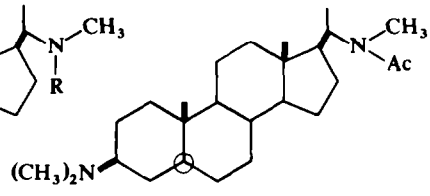
29: R = N_3
30: R = NH_2



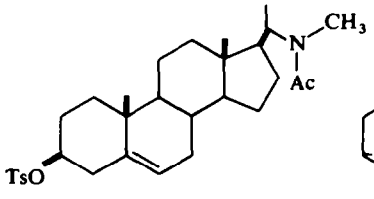
31



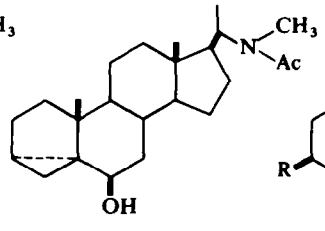
32: R = H
33: R = Ac



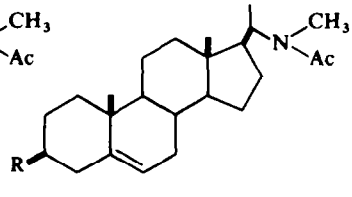
37



17



34



35: R = N_3
36: R = NH_2

(b) *A partir de la N-acétyl irehamine*: le dérivé O-tosyl **17** de la N-acétyl irehamine conduit, à l'ébullition dans une solution d'acétate de potassium dans l'acétone aqueuse,

au composé i-stéroïde, le cyclo-3α,5α hydroxy-6β méthylacétamido-20α pregnane, **34**. Celui-ci, traité par une solution benzènique d'acide azothydrique, en présence d'un excès d'éthérate de trifluorure de bore[28] donne l'azido-3β méthylacétamido-20α prégnène-5, **35**. Cet azide est réduit par la méthode au nickel Raney/hydrate d'hydrazine, en l'amine primaire **36** qui est ensuite méthylée en **33**.

(4) *Diméthylamino*-3β *méthylacétamido*-20α *pregnane*-5α, **37**. La réduction catalytique du diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5 ne pose pas de problème, le diméthylamino-3β méthylacétamido-20α pregnane-5α étant obtenu pratiquement pur. Ce dérivé **37** peut être préparé par réduction catalytique de l'azido-3β méthylacétamido-20α prégnène-5, **35**, qui donne l'amino-3β méthylacétamido-20α prégnane-5α, méthylé finalement en **37**.

Noms	Stéréochimie	F°	$[\alpha]_D^\circ$	Ref.
Saracocine		236–238	−25	(4)
Saracodine	3β,20α,5α	190–192		(7)
Saracocine	3β,20α,Δ⁵	235–236		(7)
A	3α,20α,5α	245–246	−14	(2, 6)
B	3α,20α,Δ⁵	232–233	−56	(2, 6)
Synthèse	3α,20α,5α	247	−10	
	3α,20α,Δ⁵	231	−58	
	3α,20α,5β	amorphe	−4	
	3β,20α,5α	203–205	−10	
	3β,20α,Δ⁵	206–207	−68	

Les constantes physiques des alcaloïdes isolés du *S. pruniformis* sont données dans le tableau ci-dessus. La stéréochimie proposée par les différents auteurs pour ces diméthylamino-3 méthylacétamido-20 prégnène-5 et pregnane-5α est indiquée, ainsi que les constantes physiques des 5 produits dont la synthèse a été réalisée dans ce travail.

L'examen de ce tableau permet d'aboutir aux conclusions suivantes: la structure du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α prégnène-5 proposée par Kohli *et al.*[2] pour l'alcaloïde B est confirmée. Les constantes physiques du produit synthétique sont identiques à celles de l'alcaloïde B et la comparaison directe a pu être faite avec un échantillon aimablement fourni par le professeur Kidwai.

La saracocine ne peut avoir la structure proposée par Mme Chatterjee du diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5, ses constantes physiques étant trop différentes de celles du produit synthétique. Par contre, le point de fusion indiqué par Handa[4] et par Mme Chatterjee[7] correspond bien avec celui de l'alcaloïde B de Kohli, Zaman et Kidwai auquel doit être donné le nom de saracocine.

L'alcaloïde A de Kohli *et al.* est identique au diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α de synthèse. Les constantes physiques données par Mme Chatterjee[7] pour la saracodine ne correspondent ni au diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α, ni au diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5β, ni au diméthylamino-3β méthylacétamido-20α pregnane-5α de synthèse. On doit remarquer que Mme Chatterjee dit avoir préparé la saracodine par réduction catalytique de la saracocine. Ce dernier alcaloïde, dont la configuration diméthylamino-3α est démontrée, conduit par hydrogénation au mélange des deux dérivés saturés du pregnane-5α

et du pregnane-5β. Ceci peut être une explication du point de fusion anormalement bas trouvé par Mme Chatterjee pour la saracodine. Si cet alcaloïde est bien le dérivé de la série du pregnane-5α correspondant à la réduction de la double liaison 5:6 de la saracocine, il ne peut avoir que la structure du diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α et est identique à l'alcaloïde A de Kohli *et al.*

Les alcaloïdes A et B de Kohli, Zaman et Kidwai[2,6] devraient être appelés dorénavant saracocine et saracodine, les appelations d'alcaloïdes A, B, C et D données par Mme Chatterjee à des produits différents[9] pouvant être maintenues.

Nous remerçions le professeur A. R. Kidwai pour un échantillon de saracocine et le professeur M-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion pris en tupe capillaire (appareil Buchi-Tottoli) ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec le Quick-polarimètre Jouan-Roussel, les produits étant, sauf exception, dissous dans le chloroforme à une concentration de 1% et une température voisine de 20°. Les spectres IR ont été éffectués, soit en pastilles de KBr, soit en suspension dans le nujol, avec un spectromètre Perkin–Elmer 257. Les spectres de RMN ont été mesurés dans le deutériochloroforme avec l'appareil Varian A-60, les déplacements chimiques étant exprimés en unites δ (référence O, tétraméthylsilane). Les spectres de masse ont été mesurés à l'aide d'un appareil ATLAS CH4. Les analyses ont été éffectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Diméthylamino-3α pregnane-5α one-20 (*N-diméthyl funtumine*) **1**[14]

De funtumine[14] (3 g) sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 4 h, dans un mélange de 40 ml d'acide formique et de 40 ml de solution de formaldéhyde à 35%. On dilue avec de l'eau, alcalinise par de l'ammoniaque et épuise avec de l'ether. La solution éthérée, lavée, séchée et évaporée à sec, laisse un résidu pesant 3·2 g qui est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 128°, $[\alpha]_D$ +93°.

Diméthylamino-3α pregnane-5α ol-20β, **2**

De **1** (4 g) sont dissous dans 200 ml de méthanol; on ajoute, par petites fractions 4 g de borohydrure de potassium, en agitant constamment pendant 4 h. La solution est concentrée sous vide, diluée avec de l'eau et extraite par du chlorure de méthylène. On lave, sèche et évapore à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'acétone, F = 124°, $[\alpha]_D$ +9·5°. (Calc. pour $C_{23}H_{41}ON$: C, 79·47; H, 11·89; N, 4·03; Trouvé: C, 79·4; H, 11·9; N, 3·9%).

Diméthylamino-3α tosyloxy-20β pregnane-5α, **3**

De **2** (7·3 g) sont dissous dans 20 ml de pyridine anhydre; on ajoute 9·2 g de chlorure de l'acide *p*-toluène sulfonique. Après 48 h à l'obscurité, on dilue avec de l'eau, ajoute de l'ammoniaque et extrait par un mélange, à parties égales, d'éther et de benzène. Les phases organiques sont lavées, séchées et évaporées à sec sous vide. Le résidu (10·10 g) donne, par cristallisation dans l'acétone, 7·35 g de **3**, F = 143°, $[\alpha]_D$ +10·5°. (Calc. pour $C_{30}H_{47}O_3NS$: C, 71·85; H, 9·38; N, 2·79; O, 9·58; S, 6·38; Trouvé: C, 71·85; H, 9·3; N, 2·5; O, 9·6; S, 6·45%).

RMN: *s*, 0·67 ppm (méthyle 18); *s*, 0·80 ppm (méthyle 19); *d*, 1·18 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·24 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 4·75 ppm (H-20α); *s*, 2·45 ppm (méthyle du tolyle); signaux entre 7·20 et 8 ppm (H-Ar).

Diméthylamino-3α azido-20α prégnane-5α, **4**

De **3** (5·8 g) sont ajoutés à une suspension de 10 g de N_3Na, dans 100 ml d'HMPT anhydre et fraichement distillé. On maintient à 85°, pendant 3 h sous agitation. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et extrait par du benzène. Le benzène est lavé, séché et distillé à sec sous vide, donnant un résidu pesant 4·3 g constitué par un mélange de **4** et du dérivé d'élimination, le diméthylamino-3α Δ^{17} *cis* prégnène-5α.

Diméthylamino-3α amino-20α prégnane-5α, **5**

De ce mélange (4·3 g) sont dissous dans 300 ml d'éther anhydre; on ajoute 4 g de $LiAlH_4$ par petites

fractions. Après 18 h d'agitation, à la température du laboratoire, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'éther humide, d'acétate d'éthyle, puis d'eau saturée de SO_4Na_2. On filtre et évapore à sec le filtrat; on obtient un résidu pesant 3·6 g qui est chromatographié sur 110 g d'alumine (activité II–III). Par élution avec du benzène, on isole 1·28 g de produit d'élimination; l'élution avec du chlorure de méthylène contenant des quantités croissantes d'éthanol (1% à 20%) donne 2·30 g de la diamine **5**. Le *diméthylamino*-3α Δ^{17} cis *prégnène*-5α est cristallisé dans l'acétone, F = 124° $[\alpha]_D$ +20°. Calc. pour $C_{23}H_{39}N$: C, 83·82; H, 11·93; N, 4·25; Trouvé: C, 84·0; H, 11·75; N, 4·15%); RMN: *s*, 0·82 ppm (méthyle 18); *s*, 0·82 ppm (méthyle 19); *d* de *t*, 1·65 ppm, $J_{H_{20}.H_{21}}$ = 7Hz, $J_{H_{21}.H_{16}}$ = 1·9 Hz (méthyle 21); *s*, 2·21 ppm $(NCH_3)_2$; *m*, 5·12 ppm (H-20).

Le diméthylamino-3α *amino*-20α *prégnane*-5α, **5**, est cristallisé sous forme de dichlorhydrate dans le méthanol–éther, F > 300°, $[\alpha]_D$ +8° (méthanol). La base est caractérisée par son *spectre de masse*: M^+ = 346 et par son *spectre de RMN*: *s*, 0·64 ppm (méthyle 18); *s*, 0·81 ppm (méthyle 19); *d*, 1·08 ppm (*J* = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·20 ppm $(N(CH_3)_2)$. L'analyse a été faite sur le dérivé N-acétylé, le *diméthylamino*-3α *acétamido*-20α *pregnane*-5α, cristallisé dans l'acétone, F = 211–213°, $[\alpha]_D$ +6°. (Calc. pour $C_{25}H_{44}ON_2$: C, 77·26; H, 11·41; N, 7·21; Trouvé: C, 77·0; H, 11·6; N, 7·4%); *RMN*: *s*, 0·70 ppm (méthyle 18); *s*, 0·80 ppm (méthyle 19); *d*, 1·13 ppm (*J* = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 1·91 ppm $(N—COCH_3)$; *s*, 2·21 ppm $(N(CH_3)_2)$.

Méthylamino-20α Δ^2 *prégnène*-5α, **6**

De la diamine **5** (1·06 g) sont dissous dans 25 ml de chlorure de méthylène; on ajoute goutte à goutte, 0·8 ml de chloroformiate d'éthyle dans 5 ml de CH_2Cl_2, puis, après 10 min d'agitation, 3 ml de soude 4 n. Après 15 min d'agitation on lave avec de l'eau, sèche et évapore à sec.

Le résidu (1·3 g) est dissous dans 100 ml d'éther anhydre; on ajoute 1·5 g de $LiAlH_4$ et porte à l'ébullition à reflux pendant 12 h. Après traitement habituel on obtient 990 mg de produit cristallisé dans l'hexane, F = 74°, $[\alpha]_D$ +53°. (Calc. pour $C_{22}H_{37}N$: C, 83·74; H, 11·82; N, 4·44; Trouvé: C, 83·5; H, 11·8; N, 4·5%); *RMN*: *s*, 0·69 ppm (méthyle 18); *s*, 0·76 ppm (méthyle 19); *d*, 1·07 ppm (*J* = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·37 ppm $(N—CH_3)$; *m*, 5·62 ppm (2H oléfin).

Méthylacétamido-20α Δ^2-*prégnène*-5α

De **6** (200 mg) sont dissous dans 10 ml de méthanol; on ajoute 1 ml d'anhydride acétique et laisse au repos une nuit. Après dilution avec de l'eau, on alcalinise par de l'ammoniaque et extrait avec de l'éther le produit d'acétylation qui est cristallisé dans l'acétone, F = 164°, $[\alpha]_D$ +20°. (Calc. pour $C_{24}H_{39}ON$: C, 80·61; H, 10·99; O, 4·47; N, 3·92; Trouvé: C, 80·7; H, 10·8; O, 4·4; N, 4·05%); *RMN*: 2 *s* à 0·78 et 0·84 ppm (méthyle 18); *s* à 0·77 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·09 et 1·20 ppm (*J* = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s*, 2·02, 2·11 et 2 *s*, 2·74 et 2·79 ppm (rotamères du groupe $N(CH_3)COCH_3$).

Acétoxy-3β *hydroxy*-20β *prégnène*-5, **7**

D'acétate de prégnénolone (20 g) sont dissous dans 1500 ml de méthanol. La solution est refroidie à 0° et, en agitant, on ajoute 2·5 de borohydrure de potassium en deux h; l'agitation est poursuivie pendant ½ h, la solution est diluée avec de l'eau et extraite par du chlorure de méthylène. Le solvant d'extraction lavé, séché et évaporé à sec donne un résidu pesant 20 g, dont l'analyse en CCM montre qu'il s'agit d'un mélange de deux produits. Par recristallisations dans l'éthanol, on obtient le produit majoritaire à l'état pur (15 g), F = 163–165°; *RMN*: *s*, 0·70 (méthyle 18); *s*, 1·03 ppm (méthyle 19); *d*, 1·13 ppm (*J* = 6 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·01 ppm (acétoxy); *m*, 3·70 ppm (H-20β); *m*, 4·52 ppm (H-3α); *m*, 5·35 ppm (H oléfinique).

Acétoxy-3β *tosyloxy*-20β *prégnène*-5, **8**

De **7** (10 g) sont dissous dans 30 ml de pyridine anhydre; on ajoute 10 g de chlorure de tosyle et laisse au repos une nuit. Après dilution avec de l'eau glacée, le précipité formé est essoré, lavé abondamment et séché. On obtient 14·5 g de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F = 139°, $[\alpha]_D$ −52°. (Calc. pour $C_{30}H_{42}O_5S$: C, 70·00; H, 8·22; S, 6·21; Trouvé: C, 70·0; H, 8·4; S, 6·2%); *RMN*: *s*, 0·70 ppm (méthyle 18); *s*, 1·01 ppm (méthyle 19); *d*, 1·20 ppm (*J* = 6 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·01 (acétoxy); *s*, 2·44 ppm (méthyle du tolyle); *m*, 4·66 ppm (2H, H-20α et H-3α); *m*, 5·36 ppm (H oléfinique); signaux entre 7·20 et 7·90 ppm (H-Ar).

Azoture de **8**

De **8** (10 g) sont ajoutés à une suspension de 6 g d'azoture de sodium dans 100 ml d'HMPT. On chauffe

à 80°, avec agitation, pendant 4 h. Après extraction habituelle, on obtient 7·1 g du mélange des deux produits de substitution et d'élimination. Par chromatographie sur silice (Mallinckrodt CC4, 100–200 mesh) on obtient, par élution avec du benzène, 2·5 g du produit d'élimination **10** et avec du chlorure de méthylène 4·3 g du produit de substitution **9**.

Acétoxy-3β azido-20α prégnène-5, **9**: purifié par recristallisation dans l'acétone, F = 109°, $[\alpha]_D$ −36°. (Calc. pour $C_{23}H_{35}O_2N_3$: C, 71·65; H, 9·15; N, 10·90; O, 8·30; Trouvé: C, 71·81; H, 9·15; N, 10·65; O, 8·3%); *IR*: ν(N_3) à 2100, 2130 cm^{-1}; ν(C=O) à 1730 cm^{-1} (acétoxy); *RMN*: *s*, 0·68 ppm (méthyle 18); *s*, 1·01 ppm (méthyle 19); *d*, 1·31 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·01 ppm (acétoxy); *m*, 3·26 ppm (H-20β); *m*, 4·6 ppm (H-3α); *m*, 5·35 ppm (H oléfinique).

Acétoxy-3β prégnadiène-5, 17 cis, **10**

Le produit d'élimination est recristallisé dans l'acétone, F = 89°, $[\alpha]_D$ −70°. (Calc. pour $C_{23}H_{34}O_2$: C, 80·65; H, 10·01; O, 9·34; Trouvé: C, 80·45; H, 9·9; O, 9·4%); *RMN*: *s*, 0·90 ppm (méthyle 18); *s*, 1·03 ppm (méthyle 19); *d* de *t* centré sur 1·60 ppm (méthyle 21); *s*, 2·01 ppm (acétoxy); *m*, 4·58 ppm (H-3α); *d* de *t* centré sur 5·1 ppm (H-20); *m*, 5·36 ppm (H-6).

Hydroxy-3β amino-20α prégnène-5, **11**, *holafébrine*

L'azidolyse de 38·37 g de **8**, conduit à 29 g du mélange de **9** et **10**, qui ne sont pas séparés, mais réduits, dans 300 ml d'éther anhydre, par 10 g de $LiAlH_4$. Après destruction de l'excès d'hydrure, on filtre et épuise le résidu par de l'éther contenant 10% d'éthanol. Les phases éthérées sont réunies et agitées avec 350 ml d'acide sulfurique N. On laisse reposer une nuit en glacière et essore le précipité de sulfate qui s'est formé. On obtient 18 g de sulfate brut. La phase éthérée, lavée à l'eau alcaline, puis séchée est évaporée à sec et laisse un résidu de produit neutre pesant 10 g.

Le sulfate brut est mis en suspension dans 1 litre d'eau ammoniacale à 10%. On extrait avec du chlorure de méthylène qui est lavé, séché et évaporé à sec. Le résidu (13 g) est recristallisé dans le méthanol, F = 174°, $[\alpha]_D$ −65°; *spectre IR* superposable à celui d'un échantillon d'holafébrine,[17] F = 177°, $[\alpha]_D$ −64·5, extrait de l'*Holarrhena febrifuga*; *RMN*: *s*, 0·66 (méthyle 18); *s*, 1·0 ppm (méthyle 19); *d*, 1·11 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *m*, 2·75 ppm (H-20β); *m*, 3·45 ppm (H-3β); *m*, 5·33 ppm (H-6).

Hydroxy-3β prégnadiène-5,17 cis, **12**: le produit neutre (10 g) est recristallisé dans l'acétone, F = 135°, $[\alpha]_D$ −75°. (Calc. pour $C_{21}H_{32}O$: C, 83·94; H, 10·73; O, 5·32; Trouvé: C, 84·0; H, 10·7; O, 5·5%); *RMN*: *s* 0·90 (méthyle 18); *s*, 1·02 ppm (méthyle 19); *d* de *t* centré à 1·60 ppm (méthyle 21); *m*, 3·50 ppm (H-3α); *d* de *t* centré à 5·10 ppm (H-20); *m*, 5·36 ppm (H-6).

Hydroxy-3β méthylamino-20α prégnène-5, **13**, *iréhamine*

De **11** (5 g) sont dissous dans 200 ml de chlorure de méthylène. On refroidit à −5° et ajoute goutte à goutte 1·65 ml (1·1 mole) de chloroformiate d'éthyle redistillé. Après 20 min d'agitation, on ajoute 10 ml de soude 0·4 n et continue l'agitation pendant 30 min. La solution organique est lavée jusqu'à neutralité, séchée et évaporée à sec.

Le résidu d'uréthane (6·1 g) est dissous dans 200 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute 6 g de $LiAlH_4$ et maintient à l'ébullition à reflux pendant 20 h. Après traitement habituel, on obtient 4·8 g de produit réduit qui est recristallisé dans le méthanol, F = 217–225°, identique à un échantillon d'iréhamine retiré des feuilles du *Funtumia elastica*;[21] *RMN*: *s*, 0·70 ppm (méthyle 18); *s*, 1·0 ppm (méthyle 19); *d*, 1·08 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·33 ppm (N—C_{H3} 20α); *m*, 5·3 ppm (H-6).

Hydroxy-3β méthylacétamido-20α prégnène-5, **14** (*N-acétyl iréhamine*)

De **13** (3 g) sont dissous dans 100 ml de méthanol. On ajoute goutte à goutte 1 ml d'anhydride acétique et laisse en contact une nuit à la température du laboratoire. Après dilution avec de l'eau, on extrait par du chlorure de méthylène et cristallise dans l'acétone, F = 241–246° (identique avec le produit d'origine naturelle); *RMN*: *s* à 0·76 et 0·78 ppm (rotamères du méthyle 18); *s* à 1·01 ppm (méthyle 19); *d* à 1·09 et 1·20 ppm (J = 6·5) (rotamères du méthyle 21); *s* à 2·74 et 2·79 ppm (rotamères de N—CH_3); *s* à 2·03 et 2·12 ppm (rotamères de N—$COCH_3$).

Hydroxy-3β amino-20α prégnane-5α, **15** (*funtuphyllamine-A*)

D'holafébrine, **11** (4 g) dissous dans 50 ml d'acide acétique sont hydrogénés en présence de 1 g de platine d'Adams. Le catalyseur est filtré et l'acide acétique distillé sous vide. On reprend par de l'eau ammoniacale et extrait par du chlorure de méthylène qui est lavé, séché et évaporé à sec. Le résidu (4 g) est recristallisé

dans le méthanol, F = 173°, $[\alpha]_D$ +13°, identique au produit extrait des feuilles du *Funtumia africana*;[29] *RMN*: *s*, 0·66 ppm (méthyle 18); *s*, 0·81 ppm (méthyle 19); *d*, 1·10 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *m*, 2·78 ppm (H-20β); *m*, 3·55 ppm (H-3α).

Hydroxy-3β *méthylamino*-20α *prégnane*-5α, **16** (*funtuphyllamine-B*)

De **15** (3·8 g) sont dissous dans 130 ml de chlorure de méthylène. On refroidit à 0° et ajoute goutte à goutte et en agitant, 1·3 ml de chloroformiate d'éthyle redistillé. L'agitation est poursuivie pendant 30 min; la solution est lavée avec de l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu (4·5 g) est dissous dans 200 ml de tétrahydrofuranne anhydre; on ajoute 3 g de $LiAlH_4$ et porte à l'ébullition pendant 4 h. Après traitement habituel, on obtient 4·05 g de produit qui est cristallisé dans le méthanol, F = 215°, $[\alpha]_D$ +24°, identique à la funtuphyllamine-B retirée des feuilles du *Funtumia africana*;[10] *RMN*: *s*, 0·67 ppm (méthyle 18); *s*, 0·80 ppm (méthyle 19); *d*, 1·07 ppm (J = 6 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·31 ppm (N—CH_3); *m*, 3·55 ppm (H-3α).

Tosyloxy-3β *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5,17

De N-acétyl irehamine, **14** (3·16 g) sont dissous dans 30 ml de pyridine anhydre; on ajoute 3 g de chlorure de tosyle et laisse 48 h à l'abscurité. Après dilution avec de l'eau, on extrait avec du benzène. Le produit brut est cristallisé dans l'acétone, F = 173–175°, $[\alpha]_D$ −54°. Calc. pour $C_{31}H_{45}O_4NS$: C, 70·60; H, 8·60; N, 2·60; S, 6·06; Trouvé: C, 70·5; H, 8·5; N, 2·8; S, 6·1%; *RMN*: 2 *s* à 0·74 et 0·76 ppm (méthyle 18); *s*, 0·97 ppm (méthyle 19) 2 *d* à 1·07 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·03 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·44 ppm (méthyl du tolyle); 2 *s* à 2·73 et 2·77 (N—CH_3); *m*, 5·30 ppm (H-6); signaux entre 7·20 et 7·90 (H-Ar).

Azido-3α *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **18**

Du tosylate **17** (3·12 g) sont ajoutés à une suspension de 2 g d'azoture de sodium dans 60 ml d'HMPT. On chauffe 4 h à 85°, dilue avec de l'eau et extrait par du benzène. Le produit est cristallisé dans l'acétone, F = 200–202°, $[\alpha]_D$ −31°, (Calc. pour $C_{24}H_{38}ON_4$: C, 72·32; H, 9·61; O, 4·01; N, 14·06; Trouvé: C, 72·5; H, 9·5; O, 4·0; N, 13·9%); *IR*: $\nu(N_3)$ 2100 cm^{-1}; *RMN*: 2 *s* à 0·76 et 0·78 (méthyle 18); *s*, 1·01 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·10 et 1·20 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·04 et 2·11 ppm (N—$COCH_3$) 2 *s* à 2·75 et 2·79 ppm (N—CH_3); *m*, 3·86 ppm (H-3β); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Amino-3α *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **19**

De **18** (550 mg) sont dissous dans 12 ml d'éthanol absolu; on ajoute 2 ml d'hydrate d'hydrazine à 98% et une pointe de spatule de nickel de Raney. On porte à l'ébullition et observe un dégagement gazeux. Après 2 h de reflux, on laisse au repos une nuit. On filtre le catalyseur, dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel, on obtient 440 mg de produit qui est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 216–219°, $[\alpha]_D$ −67°. (Calc. pour $C_{24}H_{40}ON_2$: C, 77·36; H, 10·82; O, 4·29; N, 7·52; Trouvé: C, 77·5; H, 10·6; O, 4·5; N, 7·3%); *RMN*: 2 *s* à 0·76 et 0·79 ppm (méthyle 18); *s*, 1·01 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·10 et 1·19 ppm (J = 6·5) (méthyle 21); 2 *s* à 2·04 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$); 2 *s* à 2·74 et 2·80 ppm (N—CH_3); *m* à 3·10 ppm (H-3β); *m* à 5·32 (H-6).

Diméthylamino-3α *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **20**, *saracocine, alcaloïde B*[2]

De **19** (200 mg) sont dissous dans 4 ml d'acide formique; on ajoute 4 ml de solution de formaldéhyde à 40°„ et porte au bain-marie pendant 4 h. Après alcalinisation par l'ammoniaque et extraction par de l'éther, on recristallise dans l'acétone, F = 231°, $[\alpha]_D$ −58°. (Calc. pour $C_{26}H_{46}ON_2$: C, 77·94; H, 11·07; O, 3·99; N, 6·99; Trouvé: C, 78·0; H, 11·2; O, 4·1; N, 6·9%); *RMN*: 2 *s* à 0·75 et 0·78 ppm (méthyle 18); *s*, 1·03 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·14 et 1·25 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·02 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·20 ppm ($N(CH_3)_2$); 2 *s* à 2·74 et 2·78 ppm (N—CH_3); *m*, 5·30 ppm (H-6); *IR*: superposable à celui d'un échantillon authentique d'alcaloïde B (F = 232°, $[\alpha]_D$ −56°).[6]

Hydrogénation catalytique de la saracocine

De **20** (100 mg) sont dissous dans 15 ml d'acide acétique et hydrogénés en présence de 65 mg de platine d'Adams. Après 3 h, on filtre le catalyseur, dilue avec de l'eau, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. Le solvant d'extraction est lavé séché évaporé à sec, laissant un résidu (100 mg) dont l'examen en CCM (silice alcaline—CH_2Cl_2, 94, CH_3OH, 6) indique la présence de deux produits. On chromatographie sur alumine (act. II–III). L'élution est faite avec du benzène, puis un mélange de benzène et d'éther en quantités croissantes. On recueille en tête (benzène/éther 9/1) 10 mg de diméthyl-

amino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α pur et en fin de chromatographie, 55 mg de diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5β pur. Les fractions intermédiaires sont des mélanges.

Diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α, **21**: recristallisé dans l'acétone, F = 247°, $[\alpha]_D$ −10°. Ce produit a été d'autre part préparé à partir de la funtuphyllamine-B, **16**.

(a) *Hydroxy-3β méthylacétamido-20α pregnane-5α*, **23**: 3·1 g de **16** sont dissous dans 100 ml de méthanol. On ajoute goutte à goutte 1·2 ml d'anhydride acétique et laisse une nuit au repos. Après dilution avec de l'eau, on alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène 3·48 g de produit, F = 225–228°, $[\alpha]_D$ −7°. (Calc. pour $C_{24}H_{41}O_2N$; C, 76·75; H, 11·00; N, 3·73; O, 8·52; Trouvé: C, 76·55; H, 11·1; N, 3·5; O, 8·1%); *RMN*: 2 *s*, 0·72 et 0·76 ppm (méthyle 18); *s*, 0·81 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·06 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s*, 2·02 et 2·09 ppm (N—$COCH_3$) 2 *s* à 2·73 et 2·77 ppm (N—CH_3); *m*, 3·55 ppm (H-3α).

(b) *Tosyloxy-3β méthylacétamido-20α prégnane-5α*, **24**: 3·48 g de **23**, sont dissous dans 35 ml de pyridine anhydre. A la solution tiède, on ajoute 3·6 g de chlorure de tosyle. Après 48 h à l'obscurité, on dilue avec de la glace et filtre le précipité qui est lavé abondamment avec de l'eau. On sèche et cristallise dans l'éther, F = 163–165°, $[\alpha]_D$ −23°. (Calc. pour $C_{31}H_{47}O_4NS$; C, 70·28; H, 8·94; N, 2·64; S, 6·05; Trouvé: C, 70·0; H, 8·9; N, 2·7; S, 6·1%); *RMN*: 2 *s* à 0·71 et 0·74 ppm (méthyle 18); *s*, 0·78 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·05 et 1·17 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·02 et 2·09 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·42 ppm (méthyle du tolyle); 2 *s* à 2·73 et 2·77 ppm (N—CH_3); *m*, 3·63 ppm (H-3α); signaux entre 7·20 et 7·90 ppm (H-Ar).

(c) *Azido-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α*, **25**: 4·2 g de **24** sont ajoutés à une suspension de 3 g d'azoture de sodium dans 80 ml d'HMPT. On agite et porte à 85° pendant 4 h. Après dilution avec de l'eau, on extrait par du benzène, 3·15 g de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F = 228–230°, $[\alpha]_D$ −21°. (Calc. pour $C_{24}H_{40}ON_4$: C, 71·95; H, 10·07; O, 3·99; N, 13·99; Trouvé: C, 72·2; H, 10·1; O, 4·3; N, 13·8%); *IR*: $\nu(N_3)$ 2080 et 2110 cm^{-1}; ν C=O de l'amide à 1667 cm^{-1}; *RMN*: 2 *s* à 0·72 et 0·76 ppm (méthyle 18); *s*, 0·79 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·07 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·02 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$) 2 *s* 2·74 et 2·80 ppm (N—CH_3); *m*, 3·86 ppm (H-3β).

(d) *Amino-3α-méthylacétamido-20α prégnane-5α*: 210 mg de **25** sont hydrogénés en solution dans 15 ml d'acide acétique, en présence de 100 mg de platine Adams. Après extraction habituelle, on recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle F = 202°, $[\alpha]_D$ −11°. (Calc. pour $C_{24}H_{42}ON_2$; C, 76·95; H, 11·30; O, 4·27; N, 7·48; Trouvé: C, 76·75; H, 11·35; O, 4·4; N, 7·45%); *RMN*: 2 *s* 0·73 et 0·76 ppm (méthyle 18); *s*, 0·78 ppm (méthyle 19) 2 *d*, 1·08 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s*, 2·03 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$); 2 *s*, 2·74 et 2·80 ppm (N—CH_3); *m*, 3·18 ppm (H-3β); *spectre de masse*: M^+ = 374, pics à *m/e* 301, 100 et 58.

(e) *Acétamido-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α*: 380 mg de l'amine-3α ci-dessus sont dissous dans 15 ml de méthanol. On ajoute 0·12 ml d'anhydride acétique, laisse au repos une nuit et extrait à la manière habituelle. On cristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 251°, $[\alpha]_D$ +2°. (Calc. pour $C_{26}H_{44}O_2N_2$: C, 74·95; H, 10·65; O, 7·68; N, 6·72; Trouvé: C, 74·7; H, 10·9; O, 7·9; N, 6·5%); *RMN*: 2 *s* à 0·74 et 0·77 ppm (méthyle 18); *s*, 0·82 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·08 et 1·20 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·04 et 2·11 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·00 ppm (NH—$COCH_3$); 2 *s* à 2·77 et 2·80 ppm (N—CH_3).

(f) *Saracodine*, **21**· 180 mg d'amino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5α sont chauffés pendant 4 h. au bain-marie dans un mélange de 2 ml d'acide formique et de 2 ml de solution de formaldéhyde à 40%. On laisse refroidir et dilue avec de l'eau. Cette solution est lavée avec de l'éther qui extrait 40 mg d'un produit neutre identifié au méthylacétamido-20α Δ^2-prégnène-5α identique au produit d'acétylation de **6**.

La solution est alcalinisée par de la soude diluée. On extrait avec de l'éther 150 mg de produit basique, qui est cristallisé dans l'acétone, F = 247°, $[\alpha]_D$ −10°, identique à l'alcaloïde A.[2] (Calc. pour $C_{26}H_{46}ON_2$; C, 77·55; H, 11·52; O, 3·97; N, 6·96; Trouvé: C, 77·3; H, 11·6; O, 4·2; N, 7·3%); *RMN*: 2 *s* à 0·72 et 0·75 ppm (méthyle 18); *s*, 0·81 ppm (méthyle 19); 2 *d* à 1·06 et 1·17 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s* à 2·03 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·21 ppm ($N(CH_3)_2$); 2 *s* à 2·74 et 2·78 ppm (N—CH_3); *spectre de masse*: M^+ = 402, pics à *m/e* 84, 110 et 98.

Diméthylamino-3α méthylacétamido-20α pregnane-5β, **22**

L'hydrogénation catalytique de la saracocine a conduit à isoler, par chromatographie 55 mg d'un produit pur en CCM et en RMN, auquel a été attribué la stéréochemie du pregnane-5β. Ce produit ne peut être cristallisé ni sous forme de base, ni sous forme de chlorhydrate. Par sublimation, on obtient un vernis $[\alpha]_D$ −4°. Le *spectre de masse* confirme la structure d'un diméthylamino-3 méthylacétamido-20 pregnane: M^+ = 402, pics à *m/e* 84, 110 et 98; *RMN*: 2 *s* à 0·71 et 0·75 ppm (méthyle 18); *s*, 0·92 ppm (méthyle 19);

2 *d*, 1·06 et 1·17 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2 *s*, 2·03 et 2·10 ppm (N—$COCH_3$) *s*, 2·29 ppm ($N(CH_3)_2$); 2 *s*, 2·74 et 2·78 ppm (N—CH_3).

Diméthylamino-3β prégnène-5 one-20, **26**, *méthylholaphylline*

D'holaphylline[27] (15 g) sont dissous dans un mélange de 30 ml d'acide formique et de 30 ml de solution de formaldéhyde à 40%. On laisse au bain-marie bouillant pendant 3 h. Après alcalinisation avec de la soude, on extrait par de l'éther 16·6 g de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F = 121°.[27]

Diméthylamino-3β prégnène-5 ol-20β, **27**

De méthylholaphylline (11·9 g) sont dissous dans 100 ml de méthanol. On ajoute en une heure 5 g de BH_4Na et poursuit l'agitation pendant 18 h. Après dilution avec de l'eau, on extrait par du chlorure de méthylène et recristallise dans une mélange de chlorure de méthylène et d'acétone, F = 197°[25]; *RMN*: *s*, 0·77 ppm (méthyle 18); *s*, 1·00 ppm (méthyle 19); *d*, 1·13 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·3 ppm ($N(CH_3)_2$); *m* étalé, centré sur 3·70 ppm (H-20α); *m*, 5·33 ppm (H-6).

Diméthylamino-3β tosyloxy-20β prégnène-5, **28**

De **27** (7·8 g) sont dissous dans 75 ml de pyridine anhydre; on ajoute 8·6 g de chlorure de tosyle et laisse au repos une nuit. Après dilution avec de l'eau, on extrait par un mélange de benzène et d'éther et obtient 11 g de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F = 148–149°, $[\alpha]_D$ −37°. (Calc. pour $C_{30}H_{45}O_3NS$: C, 72·14; H, 9·01; N, 2·80; Trouvé: C, 72·1; H, 9·1; N, 2·5%); *RMN*: *s*, 0·70 ppm (méthyle 18) *s*, 0·98 ppm (méthyle 19); *d*, 1·20 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·32 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 5·35 (H-6); *s*, 2·45 ppm (méthyle du tolyle); *m*, 2·80 ppm (H-3α); *m*, 4·75 ppm (H-20α); signaux entre 7·20 et 8 ppm (Ar—H).

Azidolyse du diméthylamino-3β tosyloxy-20β prégnène-5, **28**

De **28** (5 g) sont ajoutés à une suspension de 10 g d'azoture de sodium dans 100 ml d'HMPT. On chauffe 3 h à 85° en agitant. Après dilution avec de l'eau, on extrait par un mélange éther–benzene, 3·37 g de produit. On chromatographie sur 100 g d'alumine (activité II–III). Le produit d'élimination a été obtenu pur par élution avec du benzène contenant des quantités croissantes de chlorure de méthylène.

Diméthylamino-3β prégnadiène-5,17 cis **31**: purifié par recristallisations dans l'acétone, F = 81°, $[\alpha]_D$ −58°. (Calc. $C_{23}H_{37}N$: C, 84·34; H, 11·39; N, 4·28; Trouvé: C, 84·25; H, 11·6; N, 4·0%); *RMN*: *s*, 0·89 ppm (méthyle 18); *s*, 1·00 ppm (méthyle 19); *d* de *t*, 1·65 ppm ($J_{H_{21}H_{20}}$ = 7 Hz, $J_{H_{21}H_{16}}$ = 1·9 Hz) (méthyl 21); *s*, 2·28 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 5·12 ppm (H-20); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Le produit de substitution est élué par du chlorure de méthylene contenant des proportions croissantes de méthanol. Il cristallise dans l'acétone, mais n'a pas été isolé à l'état de pureté analytique:

Diméthylamino-3β azido-20α prégnène-5, **29**, caractérisé par son spectre IR ($\nu(N_3)$ 2100 cm^{-1}) et par *RMN*: *s*, 0·70 (méthyle 18); *s*, 1·00 ppm (méthyle 19), *d*, 1·32 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·28 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Diméthylamino-3β amino-20α prégnène-5, **30**

Du mélange (2·8 g) provenant de l'azidolyse de **28** ont été dissous dans 120 ml d'éther anhydre; on ajoute 2 g de $LiAlH_4$. Après 2 h d'agitation, on détruit l'excès d'hydrure et extrait par de l'éther 2·3 g d'un mélange de l'amine **30** et du produit d'élimination **31**. Ce mélange est chromatographié sur 70 g d'alumine (activité II–III); le produit **31** est élué par du benzène contenant des proportions croissantes de chlorure de méthylène; l'amine **30** est éluée par du chlorure de méthylène contenant des proportions croissantes de méthanol. Le diméthylamino-3β amino-20α prégnène-5, **30** a été obtenu cristallisé dans l'éther, F = 104°, $[\alpha]_D$ −42° et est identique à l'iréhdiamine C,[30] F = 105–106° $[\alpha]_D$ −47°. Ce produit se carbonate très rapidement et peut être purifié sous forme de dichlorhydrate; *RMN*: *s*, 0·67 (méthyle 18); *s*, 0·98 ppm (méthyle 19); *d*, 1·10 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·29 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Diméthylamino-3β méthylamino-20α prégnène-5, **32**

De **30** (312 mg) sont dissous dans 12 ml de chlorure de méthylène et on ajoute goutte à goutte, en agitant, 0·12 ml de chloroformiate d'éthyle dissous dans 3 ml de chlorure de méthylène, puis 0·5 ml de soude 4N; on poursuit l'agitation 15 min. La solution, lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec donne 352 mg d'uréthane cristallisant dans l'acétone, F = 280° (déc); *RMN*: *s*, 0·72 (méthyle 18), *s*, 0·99 ppm (méthyle 19); *d*, 1·16 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·40 ppm ($N(CH_3)_2$); *m*, 5·35 ppm (H-6); *q*, 4·07 ppm (O—CH_2—CH_3). 170 mg de l'uréthane ci-dessus sont dissous dans 70 ml d'éther anhydre; on ajoute 150 mg de $LiAlH_4$ et porte

à l'ébullition à reflux pendant 12 h. Après traitement habituel, on obtient 140 mg de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F = 116·117°, $[\alpha]_D$ −38°. (Calc. pour $C_{24}H_{42}N_2$: C, 80·38; H, 11·81; N, 7·81; Trouvé: C, 80·3; H, 12·0; N, 7·8%); *RMN*: *s*, 0·70 ppm (méthyle 18), *s*, 0·98 ppm (méthyle 19); *d*, 1·06 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·27 ppm ($N(CH_3)_2$); *s*, 2·37 ppm (N—CH_3); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Diméthylamino-3β *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **33**

De **32** (60 mg) sont dissous dans 3 ml de méthanol; on ajoute 0·1 ml d'anhydride acétique et laisse au repos 24 h. Après dilution avec de l'eau, on alcalinise par de l'ammoniaque et extrait avec de l'éther 55 mg de produit, recristallisé dans l'acétone, F = 206–207°, $[\alpha]_D$ −68°. (Calc. pour $C_{26}H_{44}ON_2$; C, 77·94; H, 11·07; N, 6·99; Trouvé: C, 78·1; H, 10·9; N, 6·9%); *RMN*: 2*s*, 0·76 et 0·79 ppm (méthyle 18); *s*, 1·00 ppm (méthyle 19); 2*d*, 1·09 et 1·21 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); *s*, 2·31 ppm ($N(CH_3)_2$); 2*s*, 2·03 et 2·13 ppm (N—$COCH_3$); 2*s*, 2·75 et 2·79 ppm (N—CH_3); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Cyclo-3α,5α *hydroxy*-6β *méthylacétamido*-20α *pregnane*, **34**

Du tosylate **17** (2 g) sont dissous dans 80 ml d'acétone; on ajoute 2·4 g d'acétate de potassium dissous dans 16 ml d'eau et porte à l'ébullition pendant 20 h. On dilue avec de l'eau et extrait par de l'éther 1·4 g de produit qui est utilisé tel quel; *RMN*: signaux entre 0·15 et 0·65 ppm (H cyclopropanique); 2*s*, 0·80 et 0·83 ppm (méthyle 18); *s*, 1·07 ppm (méthyle 19); 2*d*, 1·06 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2*s*, 2·04 et 2·12 ppm (N—$COCH_3$); 2*s*, 2·75 et 2·79 ppm (N—CH_3).

Azido-3β *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **35**

De **34** (1·4 g) sont dissous dans le minimum de benzène. On ajoute 125 ml de solution benzènique d'acide azothydrique fraichement préparée et, en agitant, 2 ml d'éthérate de trifluorure de bore. Après 4 h d'agitation, on lave avec de l'eau alcaline, puis avec de l'eau salée, sèche et évapore à sec sous vide. Le résidu (1·5 g) est cristallisé dans l'acétone, F = 148°, $[\alpha]_D$ −43°. (Calc. pour $C_{24}H_{38}ON_4$: C, 72·32; H, 9·61; N, 14·06; Trouvé: C, 72·2; H, 9·6; N, 13·8%); *RMN*: 2*s*, 0·76 et 0·78 ppm (méthyle 18); *s*, 0·84 ppm (méthyle 19); 2*d*, 1·08 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2*s*, 2·03 et 2·10 ppm ($NCOCH_3$); 2*s*, 2·74 et 2·79 ppm (N—CH_3); *m*, 4·75 ppm (H-3β); *m*, 5·35 ppm (H-6).

Amino-3β *méthylacétamido*-20α *prégnène*-5, **36**: on dissout 250 mg de **35** dans 6 ml d'éthanol absolu; on ajoute 1 ml d'hydrate d'hydrazine et une pointe de spatule de nickel Raney. On porte à l'ébullition pendant 6 h. Le catalyseur est filtré, on dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène 200 mg de produit qui est cristallisé dans l'acétate d'éthyle et sublimé (160°/0·01 mm/Hg), F = 197° $[\alpha]_D$ −57°. (Calc. pour $C_{24}H_{40}ON_2$: C, 77·36; H, 10·82; N, 7·52; Trouvé: C, 77·4; H, 11·1; N, 7·3%); *RMN*: 2*s*, 0·76 et 0·78 ppm (méthyle 18); *s*, 1·00 ppm (méthyle 19); 2*d*, 1·09 et 1·20 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2*s*, 2·05 et 2·12 ppm (N—$COCH_3$); 2*s*, 2·76 et 2·80 ppm (N—CH_3); *m*, 5·35 ppm (H-6); *m*, 3·70 ppm (H-3α); *m*, 4·80 ppm (H-20β). 100 mg de **36** ont été méthylés par la méthode à l'acide formique/formaldéhyde et ont donné un produit identique au diméthylamino-3β méthylacétamido-20α prégnène-5 **33**.

Amino-3β *méthylacétamido*-20α *pregnane*-5α

De **35** (486 mg) sont dissous dans 10 ml d'acide acétique et hydrogénés en présence de 100 mg de platine Adams. Après traitement habituel, le produit est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 210–212°, $[\alpha]_D$ −6°. Cette base se carbonate très facilement et peut être purifiée sous forme de chlorhydrate; *RMN*: 2*s*, 0·73 et 0·75 ppm (méthyle 18); *s* 0·78 ppm (méthyle 19); 2*d*, 1·09 et 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2*s*, 2·04 et 2·11 ppm (N—$COCH_3$); 2*s*, 2·76 et 2·80 ppm (N—CH_3); *m*, très étalé, 3·60 ppm (H-3α); *m*, 4·75 ppm (H-20β).

Diméthylamino-3β *méthylacétamido*-20α *pregnane*-5α, **37**

De l'amine primaire (460 mg) ci-dessus ont été méthylés selon la méthode à l'acide formique/formaldéhyde. Le produit cristallisé dans l'acétone, F = 203–205°, $[\alpha]_D$ −10°. (Calc. pour $C_{26}H_{46}ON_2$: C, 77·5; H, 11·52; O, 3·97; N, 6·96; Trouvé: C, 77·4; H, 11·6; O, 4·2; N, 7·0%); *RMN*: 2*s*, 0·70 et 0·77 ppm (méthyle 18); *s*, 0·77 ppm (méthyle 19); *d*, 1·19 ppm (J = 6·5 Hz) (méthyle 21); 2*s*, 2·04 et 2·11 ppm (N—$COCH_3$); *s*, 2·33 ppm ($N(CH_3)_2$); 2*s*, 2·74 et 2·80 ppm (N—CH_3).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alcaloïdes stéroïdiques LXXVI. Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, *Tetrahedron Letters*, 4221 (1968).

[2] J. M. Kohli, A. Zaman et A. R. Kidwai; *Tetrahedron* **23**, 3829 (1967).
[3] E. Martin-Sáns, *C.R. Acad. Sc. Paris* **191**, 625 (1930).
[4] L. C. Chopra et K. L. Handa, *Indian J. Pharm.* **13**, 129 (1951).
[5] K. L. Handa et O. E. Edwards, *IUPAC Symposium, Chimie des Substances Naturelles* Abstracts, p. 120. Kyoto, Japan (1964).
[6] J. M. Kohli, A. Zaman et A. R. Kidwai, *Tetrahedron Letters* 3309 (1964).
[7] A. Chatterjee, B. Das, C. D. Dutta et K. S. Mukherjee. *Ibid.* p. 67 (1965).
[8] L. Lábler et F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **28**, 2345 (1963).
[9] A. Chatterjee, K. S. Mukherjee, *Chem. & Ind.* 769 (1966).
[10] M-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sc. Paris* **250**, 2445 (1960).
[11] M. Leboeuf, A. Cavé et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr*, 2100 (1967).
[12] M. Leboeuf, A. Cavé et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sc. Paris* **264**, 1090 (1967).
[13] M-M. Janot, A. Cavé et R. Goutarel, *Ibid.* **251**, 559 (1960).
[14] M-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Ibid.* **246**, 3076 (1958).
[15] W. Eschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **38**, 880 (1905);
H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).
[16] K. Syhora et H. Bockova, *Tetrahedron Letters* 2369 (1965).
[17] M-M. Janot, X. Monseur, C. Conreur et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 285 (1962).
[18] H. Ruschig, *Med. u. Chem.* **4**, 327 (1942); *Chem. Abstr.* **38**, 4954 (1944); U.S. Patent, no. 2,108,646.
[19] R. Goutarel, H. R. Mahler, G. Green, Q. Khuong-Huu, A. Cavé, C. Conreur, F. X. Jarreau et J. Hannart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4575 (1967).
[20] G. Van De Woude et L. Van Hove, *Bull. Soc. Chim. Belges* **76**, 566 (1967).
[21] M. Truong-Ho, X. Monseur, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2332 (1963).
[22] K. Ponsold, *Chem. Ber.* **96**, 1411 (1963).
[23] J. N. Pierce, C. H. Richards, C. W. Shoppee, I. R. Stephenson et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 694 (1955).
[24] J. R. Lewis et C. W. Shoppee, *Ibid.* 1365 (1955).
[25] A. Cavé, Thèse Dr es sciences, Paris (1962)
[26] A. Cavé, R. Potier, Ad. Cavé, J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2415 (1964).
[27] M-M. Janot, A. Cavé et R. Goutarel, *Ibid.* 896 (1959).
[28] F. X. Jarreau, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Ibid.* 1861 (1963).
[29] M-M. Janot, F. Lainé, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Ibid.* 111 (1962).
[30] Q. Khuong-Huu, X. Monseur, M. Truong-Ho, R. Kocjan et R. Goutarel, *Ibid.* 3035 (1965).