

ALCALOÏDES DES FEUILLES DE *HOLARRHENA FEBRIFUGA**

H. DADOUN, CHRISTIANE CONREUR et A. CAVÉ

Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Reçu le 10 octobre 1972. Accepté le 27 octobre 1972)

Key Word Index—*Holarrhena febrifuga*; Apocynaceae; chemotaxonomy; steroidal alkaloids.

Abstract—Leaves of *Holarrhena febrifuga* from East Africa contain 1.5% of alkaloids, mostly of the amino-3 α ceto-20 pregnane-5 α type. Six alkaloids have been isolated: funtumine (I), holamine (II), dimethyl- and monomethyl-funtumine (Ia) and (Ib), dimethyl- and monomethylholamine (IIa) and (IIb); these methyl derivatives have been isolated for the first time from natural source. Pregnane-3,20-dione has been isolated from the same leaves.

Résumé—Les feuilles d'*Holarrhena febrifuga* contiennent 1,5% d'alkaloïdes essentiellement du type amino-3 α céto-20 pregnane-5 α . Six alcaloïdes ont été isolés. Funtumine (I) et holamine (II) et leurs dérivés diméthylés (Ia), (IIa), et monométhylés (Ib), (IIb), isolés pour la première fois à l'état naturel. Des mêmes feuilles a été isolé un produit neutre, la dihydroprogestérone.

Holarrhena febrifuga est avec *H. congolensis* une espèce africaine appartenant comme les espèces asiatiques à la section Euholarrhena alors que les autres *Holarrhena* africains appartiennent à la Section Alepis. Il était intéressant de voir si cette proximité botanique s'accompagnait d'une analogie de composition alcaloïdique. En effet, les *Holarrhena* asiatiques sont caractérisés par la présence dans leurs feuilles d'aminodésoxyglycostéroïdes¹ type d'alkaloïdes qui n'ont jamais été mis en évidence dans les *Holarrhena* africains. D'autre part l'étude de la composition alcaloïdique des feuilles de l'*Holarrhena febrifuga* s'inclue dans l'étude systématique chimiotaxonomique du genre *Holarrhena*, car, on le sait maintenant, la composition alcaloïdique des feuilles des *Holarrhena* est très spécifique, au contraire de la composition des écorces qui, elle, est plutôt caractéristique du genre.²

Les feuilles d'*Holarrhena* extraites de façon habituelle³ fournissent 1,5% d'alkaloïdes totaux. La séparation des différents constituants du mélange a été effectuée en utilisant les chromatographies sur colonne d'alumine et sur couche épaisse de silice, ces séparations se faisant éventuellement après acétylation des alcaloïdes. Nous avons pu ainsi séparer un produit neutre et six alcaloïdes de nature stéroïdique.

Lors d'une extraction précédente sur une petite quantité de plante, nous avons extrait de la triacanthine, γ -diméthylallyl-3 adénine (III), que nous n'avons pas retrouvé dans ce lot. Ceci n'est pas étonnant, la teneur en triacanthine dans les feuilles des *Holarrhena* variant considérablement selon l'époque de la récolte.⁴

* Partie CXLVIII dans la série "Alcaloïdes Stéroïdiques". Pour partie CXLVII voir, MONNERET, C., EINHORN, J., CHOAY, P. et KHUONG-HUU, Q. (1972) *Compt. Rend.* t275C, 221.

¹ GOUTAREL, R. (1970) *Kémiai Közlemények* 34 Kötet, 155.

² CONREUR, C., LEBOEUF, M., CAVÉ, A. et GOUTAREL, R. (1970) *Ann. Pharm. Fr.* 28, 649.

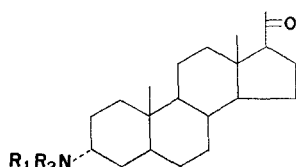
³ CAVÉ, A. (1962) Thèse Doct. Sc., Paris.

⁴ CAVÉ, A., DEYRUP, J. A., GOUTAREL, R., LEONARD, N. J. et MONSEUR, X. (1962) *Ann. Pharm. Fr.* 20, 285.

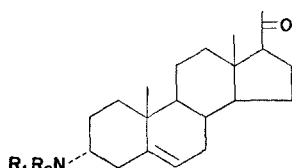
Le produit neutre élué en tête lors de la chromatographie des alcaloïdes a été obtenu cristallisé et identifié à la dihydroprogestérone.

Les alcaloïdes possèdent tous des structures très voisines et sont constitués par les différentes classes d'amino-3 α oxo-20 prégnane-5 α et prégnène-5: funtumine (I) (65%); holamine (II) (20-25%); *N*-méthylfuntumine (Ib) (2-3%); *N*-méthylholamine (IIb) (1%); *N,N*-diméthylfuntumine (Ia) (2-4%); *N,N*-diméthylholamine (IIa) (1%).

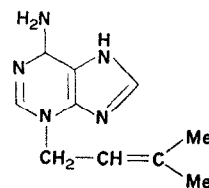
Funtumine (I) et holamine (II) sont connues depuis longtemps et ont été identifiés par comparaison avec des alcaloïdes isolés de *Funtumia latifolia*⁵ et de *Holarrhena floribunda*.⁶



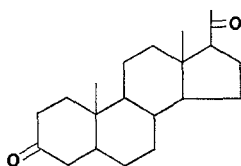
- (I) $R_1 = H$; $R_2 = H$
 (Ia) $R_1 = Me$; $R_2 = Me$
 (Ib) $R_1 = H$; $R_2 = Me$
 (VIII) $R_1 = MeCO$; $R_2 = Me$



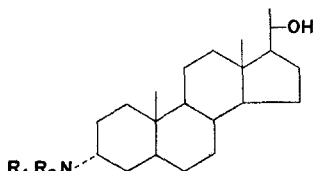
- (II) $R_1 = H$; $R_2 = H$
 (IIa) $R_1 = Me$; $R_2 = Me$
 (IIb) $R_1 = H$; $R_2 = Me$
 (XII) $R_1 = MeCO$; $R_2 = Me$



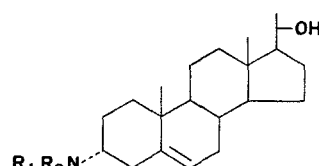
(III)



(IV)



- (V) $R_1 = H$; $R_2 = H$
 (VI) $R_1 = H$; $R_2 = COOEt$
 (VII) $R_1 = H$; $R_2 = Me$



- (IX) $R_1 = H$; $R_2 = H$
 (X) $R_1 = H$; $R_2 = COOEt$
 (XI) $R_1 = H$; $R_2 = Me$

Les autres alcaloïdes n'avaient jamais été trouvés à l'état naturel. La *N,N*-diméthylfuntumine (Ia) et la *N,N*-diméthylholamine (IIa) avaient déjà été décrites⁷ et leur identification a été faite par comparaison avec des échantillons authentiques. Quant aux *N*-méthylfuntumine (Ib) et *N*-méthylholamine (IIb), elles n'avaient jamais encore été préparées. Nous en avons effectué l'hémisynthèse à partir de la funtumine et de l'holamine, ainsi que celle de leurs dérivés acétylés, ce qui nous a permis de conclure sans ambiguïté à leur structure. La méthode de préparation est décrite dans la partie expérimentale.

Il est intéressant de noter que la teneur en alcaloïdes dérivés du prégnane-5 α est assez élevée (75%) ce qui est un fait unique chez les *Holarrhena*. Ceci est à rapprocher de la présence dans ces feuilles de dihydroprogestérone, alors que dans *Holarrhena floribunda*, riche en dérivés du prégnène-5 c'est la progestérone qui avait été mise en évidence.⁸ D'autre part, c'est la funtumine, alcaloïde principal d'une *Echitoïdée*, le *Funtumia latifolia*, qui est là aussi, l'alcaloïde majoritaire.

⁵ JANOT, M.-M., KHUONG-HUU, Q. et GOUTAREL, R. (1958) *Compt. Rend.* **246**, 3076.

⁶ JANOT, M.-M., CAVÉ, A. et GOUTAREL, R. (1959) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 896.

⁷ GOUTAREL, R. (1964) *Alcaloïdes Stéroïdiques*, Herman, Paris.

⁸ LEBEOUF, M., CAVÉ, A. et GOUTAREL, R. (1964) *Compt. Rend.* **259**, 3401.

Tous les alcaloïdes possèdent la configuration 3 α axiale, ce qui est également peu fréquent chez les *Holarrhena* et l'on remarque que dans les écorces de ce même *Holarrhena*⁹ tous les alcaloïdes possèdent la configuration 3 β -équatoriale et sont dérivés du prégnène-5.

Par ailleurs cet *Holarrhena* ne contient pas d'aminoglyco-stéroïdes, dont la présence est un caractère fréquent sinon permanent dans les feuilles des *Holarrhena* asiatiques,¹⁰ qui appartiennent tous, comme *H. febrifuga* à la section Euholarrhena. De telles substances n'ont jamais été mises en évidence dans les *Holarrhena* africains appartenant à la section Alepis, caractérisés par la présence dans leurs feuilles de dérivés aminés du céto-20 prégnène ou prégnane-5 α .

Ce résultat est un argument pour supprimer la notion de sections Alepis et Euholarrhena, fondée d'ailleurs sur le caractère glanduleux ou non glanduleux des lobes du calice, caractère difficile à mettre en évidence.

EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en tube capillaire avec un appareil W. Büchi, d'après Tottoli. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec le polarimètre électronique Perkin-Elmer, les produits étant, sauf exception, dissous dans le CHCl₃ (RP 0,5% EtOH) à une concentration voisine de 1%. Les spectres IR ont été effectués en solution dans CHCl₃ ou en suspension dans le Nujol. Les spectres de RMN ont été réalisés dans CDCl₃ (δ = 0, TMS); les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Herz. Le SM ont été réalisés sur spectrographe MS 9. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaque de silice alcaline ou neutre, les alcaloïdes étant révélés par le réactif de Dragendorff et les stéroïdes neutres par H₂SO₄ dilué au 1/2, la pulvérisation étant suivie d'un chauffage à 100°. Les microanalyses ont été effectuées par le laboratoire Central de Microanalyse du CNRS.

TABLEAU 1. ELUTION PAR FRACTIONS DE 500 ml

Fractions	Vol. élué (l.)	Poids en mg	Produits isolés
A C ₆ H ₆	3	180	Dihydroprogestérone + 2 taches non alcaloïdiques
B C ₆ H ₆ C ₆ H ₆ -CH ₂ Cl ₂ 95:5	3,5	285	Diméthylfuntumine (+) Diméthylholamine (+) Traces dihydroprogestérone
C C ₆ H ₆ -CH ₂ Cl ₂ 90:10 80:20	10	1060	Diméthylfuntumine (+) Diméthylholamine (+) Holamine (++) Funtumine (++)
D CH ₂ Cl ₂	9	2700	N-méthylfuntumine (+) N-méthylholamine (+) Holamine (++) Funtumine (+++)
E CH ₂ Cl ₂ -MeOH 90:10; 80:20; 50:50 MeOH MeOH-AcOH 2%	11	11 500	N-méthylfuntumine N-méthylholamine Holamine (+) Funtumine (+++) Produits non alcaloïdiques

Extraction des feuilles. 4,6 kg de feuilles séchées et broyées sont dégraissés par 30 l. ether de pétrole 40-65°, au soxhlet. La poudre, séchée à nouveau, est alcalinisée par NH₄OH et épuisée au soxhlet par CH₂Cl₂

⁹ DADOUN, H., CAVÉ, A. et GOUTAREL, R. (1973) *Ann. Pharm. Fr.* (sous presse).

¹⁰ GOUTAREL, R., MONNERET, C., CHOAY, P., KABORE, I. et KHUONG-HUU, Q. (1972) *Carbohydrate Research* 24, 297.

jusqu'à réaction de Mayer négative. La solution organique concentrée jusqu'à 3 l. est extraite par 600 cm³ d'acide sulfamique à 10 % et plusieurs fois par 150 cm³ de cette même solution. Les phases aqueuses renfermant les sulfamates d'alcaloïdes sont lavées par du CH₂Cl₂, et alcalinisées par NH₄OH jusqu'à pH = 10.

Les alcaloïdes, déplacés de leurs sels, sont extraits par du CH₂Cl₂ (20 l.). Les solution organiques lavées à H₂O salée, séchées, distillées, laissent un résidu sec d'alcaloïdes pesant 69 g (1,48 % de rendement).

Isolement des alcaloïdes. 16 g d'alcaloïdes totaux, en solution benzénique, sont soumis à une chromatographie sur colonne d'alumine Merck II-III (600 g) (Tableau 1).

Etude des différentes fractions A-E de la chromatographie des alcaloïdes totaux. Fraction A. Dihydroprogesterone (IV). La fraction A (180 mg), de la chromatographie précédente présente en chromatographie sur couche mince de silice G, (CCM), 3 taches dont une prépondérante, après révélation au réactif de Dragendorff suivie d'une pulvérisation d'H₂SO₄. On isole par cristallisation dans le MeOH un produit unitache en CCM, identifié à la dihydroprogesterone (72 mg) par comparaison avec un échantillon authentique, de ses constantes physiques: F = 196-197°. Les deux autres produits neutres n'ont pas été identifiés.

Fraction B. Diméthylfuntumine (Ia), diméthylholamine (IIa). La fraction B (285 mg) présente 3 taches en CCM, dont deux prépondérantes, la 3ème étant de la dihydroprogesterone à l'état de traces. On soumet la fraction à une chromatographie préparative sur couche épaisse de silice G alcaline avec comme éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH 4 % et révélation à l'UV après pulvérisation de réactif de Morin. On isole ainsi deux produits purs identifiés à la diméthylfuntumine (195 mg) (Ia), et à la diméthylholamine (80 mg) (IIa), par comparaison avec des échantillons authentiques préparés à partir de funtumine et d'holamine, par méthylation selon la technique de Eschweiler-Clarke.

Fraction C. Diméthylfuntumine (Ia), diméthylholamine (IIa). La fraction C (1 g) présente 4 taches en CCM. Elle est alors chromatographiée sur 30 g de silice hydratée à 10 %. On élue successivement par le mélange C₆H₆-CH₂Cl₂, 400 mg de diméthylfuntumine (Ia), de diméthylholamine (IIa), et par le mélange CH₂Cl₂-MeOH, 500 mg de funtumine, (Ia), majoritaire, et d'holamine (II). La diméthylfuntumine (240 mg) (Ia), et la diméthylholamine (IIa), (80 mg) sont séparées comme précédemment par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice. La funtumine (I) (400 mg) et l'holamine (II) (100 mg) sont identifiées et évaluées quantitativement par CCM.

Fraction D. Funtumine (I), holamine (II). La fraction D (2,7 g), élue au CH₂Cl₂ présence en CCM 4 taches principales. Par chromatographie sur couche épaisse de silice on sépare les produits en deux groupes de polarités différentes: les deux produits plus polaires sont identifiées, par CCM, à la funtumine majoritaire (I) et à l'holamine (II). Par cristallisation dans l'EtOAc, on isole 1 g de funtumine (I), identifiée par comparaison de ses constantes à celles d'un échantillon authentique. F 123°. Les eaux-mères tirées à sec sont traitées par l'acide oxalique (2 ml) dans le MeOH (5 ml). Par refroidissement, l'oxalate d'holamine cristallise. L'holamine est libérée après alcalinisation et cristallisée dans le MeOH: (0,9 g). F 132°.

N-méthylacétylfuntumine (VIII), N-méthylacétylholamine (XII). Le deuxième groupe de produits moins polaires (0,8 g) est traité par l'Ac₂O (2 cm³) en solution méthanolique à la température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par CH₂Cl₂. Les solutions chlorométhylémiques, lavées, séchées et distillées laissent un résidu sec pesant 1 g. Les dérivés acétylés sont chromatographiés sur 60 g d'Al₂O₃ Merck, Activité II-III. On élue successivement par le mélange C₆H₆-CH₂Cl₂, 1:1, la N-méthylacétylholamine (XII), (100 mg), souillée de N-méthylacétylfuntumine la N-méthylacétylfuntumine, (VIII) (60 mg) identifiées par les techniques habituelles et dont les constantes sont identiques à celles des produits de synthèse.

Fraction E. N-acétylfuntumine, N-acétylholamine. La fraction E (11 g) présente 4 taches dont 2 majoritaires et une trainée très polaire, en CCM. La fraction entière est acétylée à la température ambiante par 35 cm³ d'Ac₂O en solution dans 200 cm³ de MeOH. Les dérivés acétylés sont extraits par CH₂Cl₂ qui lavés, séchés et distillés, laissent un résidu sec pesant 12,8 g. Les dérivés acétylés (12,8 g) sont soumis à une chromatographie sur colonne (400 g), en solution benzénique. L'élution par le benzène puis par le mélange benzène-chlorure de méthylène, 80:20, conduit à un mélange de N-méthylacétylfuntumine (VIII), et de N-méthylacétylholamine (XII) (280 mg) séparés par chromatographie sur couche épaisse de silice G. La N-méthylacétylfuntumine (VIII) (180 mg), est obtenue par cristallisations dans l'acétone, et identifiée par comparaison de ses constantes à celles du produit de synthèse. Les eaux-mères (100 mg) sont identifiées par CCM, RMN et SM à la N-méthylacétylholamine en mélange avec la N-méthylacétylfuntumine. L'élution par le CH₂Cl₂ et par le MeOH en proportions croissantes conduit successivement à la N-acétylholamine (2,7 g), et à la N-acétylfuntumine (7,80 g), identifiées selon les techniques habituelles. L'élution par le MeOH-acétique conduit à un mélange (1,9 g) de produits polaires non alcaloïdes.

Hemi-synthèse de methylamino-3α stéroïdes

Amino-3α ol-20β prégnane-5α (V). 3 g d' amino-3α prégnane-5α one-20 (II), sont dissous dans 100 ml de MeOH. On ajoute lentement et en agitant 3 g de BH₄Na en refroidissant au bain de glace. L'agitation est poursuivie durant 3 hr, jusqu'à réduction complète constatée par CCM. Il cristallise dans le MeOH un produit majoritaire identifié à l' amino-3α prégnane-5α ol-20β ou isofuntumidine (V). Cristallisation dans le MeOH: F 172-173°. RMN: s, 0,76 (Me-18); s, 0,80 (Me-19); d, 1,13, J 6,5 Hz, (Me-21); s, 1,50 (OH dis-

paraissant après deutériation); *m*, 3,16 (H-3β); *m*, 3,70 (H-20α). Les eaux-mères de cristallisation sont constituées des épimères 20α et 20β.

Carboéthoxy-amino-3α ol-20β prégnane-5α (VI). 1 g de V est traité par 3 ml de chloroformiate d'éthyle en solution dans 100 ml de CH₂Cl₂. Après 30 min d'agitation, on ajoute 4,5 ml de NaOH, 0,4 N. Après extraction au CH₂Cl₂, on obtient 1,6 g d'un produit (VI) cristallisant dans l'acétone: F 137°; [α]_D²⁰ +14° (CHCl₃, *c* = 0,9). IR (Nujol): OH à 3400 cm⁻¹; ester 1690 cm⁻¹. RMN: *s*, 0,75 (Me-18); *s*, 0,80 (Me-19); *d*, 1,13, *J* 6,5 Hz (Me-21); *t*, 1,45, *J* 7 Hz (N-COO-CH₂-CH₃ en 3α); *m*, 3,70 (H-20α); *q*, 4,10, *J* 7 Hz, (N-COO-CH₂-CH₃ en 3α); *m* 4,95 (NH-COO-R en 3α).

Méthylamino-3α ol-20β prégnane-5α (VII). 1 g de VI est réduit par 1,5 g d'AlLiH₄, en solution dans THF anhydre. On porte à reflux au bain-marie bouillant pendant 4 hr, jusqu'à disparition du produit de départ. Après refroidissement au bain de glace, on détruit l'excès d'AlLiH₄ en ajoutant avec précaution de l'Et₂O aqueux et ensuite une solution aqueuse saturée de Na₂SO₄. On filtre; le précipité est extrait par CH₂Cl₂. Les solutions chlorométhyléniques sont lavées à H₂O, séchées et distillées. On obtient 700 mg de VII. Cristallisation dans le MeOH: F 153–154°; [α]_D²⁰ +4,5° (CHCl₃, *c* = 1). (Anal. C₂₂H₃₉ON: 333,54. Calc. %: C, 79,22; H, 11,79; O, 4,80; N, 4,20. Tr. %: C, 79,20; H, 11,81; O, 4,83; N, 4,16.) MS: M⁺ = 333 (pic moléculaire), RMN: *s*, 0,78 (Me-18); *s*, 0,80 (Me-19); *d*, 1,13, *J* 6,5 Hz, (Me-21); *s*, 1,40 (OH), disparaît après deutériation; *s*, 2,38 (N-CH₃-3α); *m*, 2,70 (H-3β); *m*, 3,70 (H-20α).

Méthylamino-3α one-20 prégnane-5α (Ib). 400 mg de VII, en solution dans l'acétone, sont traités par le mélange oxydant de Jones (CrO₃ 27 g, H₂SO₄ conc. 20 cm³, H₂O qsp. pour 100 ml), en agitant pendant 15 min à la température du bain de glace. La solution est versée dans une solution aqueuse d'NaOAc à 10%. Le milieu est extrait par Et₂O après alcalinisation au Na₂CO₃ (pH 10). Les solutions étherées, lavées, séchées et distillées laissent un résidu pesant 445 mg. Par cristallisation dans le MeOH, on obtient le méthylamino-3α prégnane-5α, one-20 (Ib), ou *N*-méthylfuntumine. Cristallisation dans le MeOH: F 129–130°; [α]_D²⁰ +92° (CHCl₃, *c* = 0,9) (Anal. C₂₂H₃₇ON = 331,52. Calc. %: C, 79,70; H, 11,25; O, 4,83; N, 4,23. Tr. %: C, 79,66; H, 11,24; O, 4,85; N, 4,25.) IR (Nujol): 1700 cm⁻¹ bande carbonyle. MS: M⁺ = 331 (pic moléculaire). RMN: *s*, 0,60 (Me-18); *s*, 0,80 (Me-19); *s*, 2,10 (Me-21); *s*, 2,38 (N-CH₃-3α); *m*, 2,72 (H-3β).

***N*-méthylacétyl-3α one-20 prégnane-5α (VIII).** Obtenu par acétylation de Ib selon la technique décrite plus haut. Cristallisation dans l'acétone: F 266–268° (Anal. C₂₄H₃₉O₂N = 373,56. Calc. %: C, 77,16; H, 10,52; O, 8,57; N, 3,75. Tr. %: C, 77,21; H, 10,49; O, 8,56; N, 3,74.) MS: M⁺ = 373; (M⁺ + 1) 374; *m/e* 358, 300, 298, 138, 112, 74, 43. RMN: *s*, 0,61 (Me-18); *s*, 0,79 (Me-19); *s*, 2,08 (Me-N-CO-CH₃-3α); *s*, 2,10 (Me-21); *s*, 3,05 (Ac-N-CH₃); *m*, 4,30 (H-3β).

Méthylamino-3α one-20 prégnane-5 (IIb) et dérivé (XII). Préparé à partir de l'amino-3α prégnane-5 one-20 (II), ou holamine, par la technique précédente.

Amino-3α ol-20β prégnane-5 ou holaminol (IX). 2 g d'holamine (II), réduits par BH₄Na. L'épimère ol-20β cristallise (1,9 g). Cristallisation dans le MeOH: F = 203°; [α]_D²⁰ –79° (CHCl₃, *c* = 1,1). RMN: *s*, 0,77 (Me-18); *s*, 1,01 (Me-19); *d*, 1,13, *J* 6,5 Hz (Me-21); *s*, 1,32 (NH₂ ou OH disparaissant après deutériation); *m*, 3,75 (H-20α); *m*, 5,35 (H oléfinique en 6).

Carboéthoxyamino-3α ol-20β prégnane-5 (X). 1,9 g de IX sont traités par le chloroformiate d'éthyle comme précédemment et conduit à un produit cristallisant dans l'acétone: (2,1 g); X. Cristallisation dans l'acétone: F 110–112°; [α]_D²⁰ –88° (CHCl₃, *c* = 1), RMN: *s*, 0,75 (Me-18); *s*, 1,03 (Me-19); *d*, 1,13, *J* 6,5 Hz (Me-21); *t*, 1,24, *J* 7 Hz (HN-COO-CH₂-CH₃ en 3α); *m*, 3,70 (H-20α); *q*, 4,10, *J* 7 Hz (HN-COO-CH₂-CH₃ en 3α); *m*, 4,75 (NH-COO-R en 3α); *m*, 5,35 (H oléfinique en 6).

Méthylamino-3α ol-20β prégnane-5 (XI). Réduction de X (2,1 g) par AlLiH₄ dans THF. Cristallisation dans le MeOH (1,4 g): F 202–203°; [α]_D²⁰ –55° (CHCl₃, *c* = 0,9). (Anal. C₂₂H₃₇ON = 331,52.) RMN: *s*, 0,75 (Me-18); *s*, 1,03 (Me-19); *d*, 1,13, *J* 6,5 Hz (Me-21); *s*, 1,45 (OH disparaissant après deutériation); *s*, 2,38 (N-CH₃ en 3α); *m*, 3,70 (H-20α); *m*, 5,35 (H-6).

Méthylamino-3α one-20 prégnane-5 (IIb). Oxydation chromique de XI. Cristallisation dans l'acétone: F 135–136°; [α]_D²⁰ +25° (CHCl₃, *c* = 1). RMN: *s*, 0,70 (Me-18); *s*, 1,03 (Me-19); *s*, 2,10 (Me-21); *s*, 2,38 (N-Me 3α); *m*, 5,35 (H oléfinique en 6). MS: M⁺ = 329 (pic moléculaire). (Anal. C₂₂H₃₅ON. Calc. %: C, 80,19; H, 10,71; O, 4,86; N, 4,25. Tr. %: C, 80,17; H, 10,69; O, 4,88; N, 4,27.)

***N*-méthylacétyl-3α one-20 prégnane-5 (XII).** Acétylation de IIb par l'Ac₂O dans le MeOH. Cristallisation dans l'acétone: F 271–274°; [α]_D²⁰ +21° (CHCl₃, *c* = 0,9). MS: M⁺ = 372 (M⁺ + 1) 373; *m/e* 300, 298, 112, 74, 43. RMN: *s*, 0,65 (Me-18); *s*, 1,00 (Me-19); *s*, 2,05 (Me-N-CO-CH₃ en 3α); *s*, 2,10 (Me-21); *s*, 3,00 (Ac-N-CH₃ en 3α); *m*, 5,35 (H-6).

Diméthylamino-3α stéroïdes. Diméthylamino-3α one-20 prégnane-5α (Ia). 100 g de funtumine (I), sont traités au bain-marie bouillant pendant 4 hr, par 5 ml d'HCO₂H et 5 ml HCHO. Après refroidissement complet, dilution à l'eau. On extrait les phases aqueuses par l'éther en milieu alcalin, en refroidissant au bain de glace. Les solutions organiques lavées à l'eau, séchées sur Na₂SO₄, distillées, laissent un résidu de diméthylfuntumine (Ia). Cristallisation dans l'acétate d'Et: F 128–130°; [α]_D²⁰ +92° (CHCl₃, *c* = 1,8). (Anal. C₂₃H₃₉ON = 345,55. Calc. %: C, 79,94; H, 11,38; O, 4,63; N, 4,05. Tr. %: C, 79,91; H, 11,34; O, 4,67; N, 4,08.) IR (Nujol): 1680, 1250 cm⁻¹ bandes carbonyle. MS: M⁺ = 345; *m/e* 330 (M-15), 110, 84, 43. RMN: *s*, 0,61 (Me-18); *s*, 0,79 (Me-19); *s*, 2,10 (Me-21); *s*, 2,20 (N(Me)₂ en 3).

Diméthylamino-3 α -one-20 prégnene-5 (IIa). 100 mg d'holamine II sont méthylés selon la technique suivie pour la funtumine. Cristallisation dans l'acétone: F 135°; $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (CHCl₃, $c = 1,1$). (*Anal.*: C₂₃H₃₇ON = 343,53.) MS: M⁺ = 343; (M-15) 328, 84, 43. RMN: s , 0,65 (Me-18); s , 1,00 (Me-19); s , 2,10 (Me-21); s , 2,20 (N-(Me)₂ en 3); m , 5,35 (H oléfinique en 6).

Remerciements—Nous remercions Messieurs R. Goutarel et M.-M. Janot pour l'intérêt qu'ils ont porté à ces recherches.