

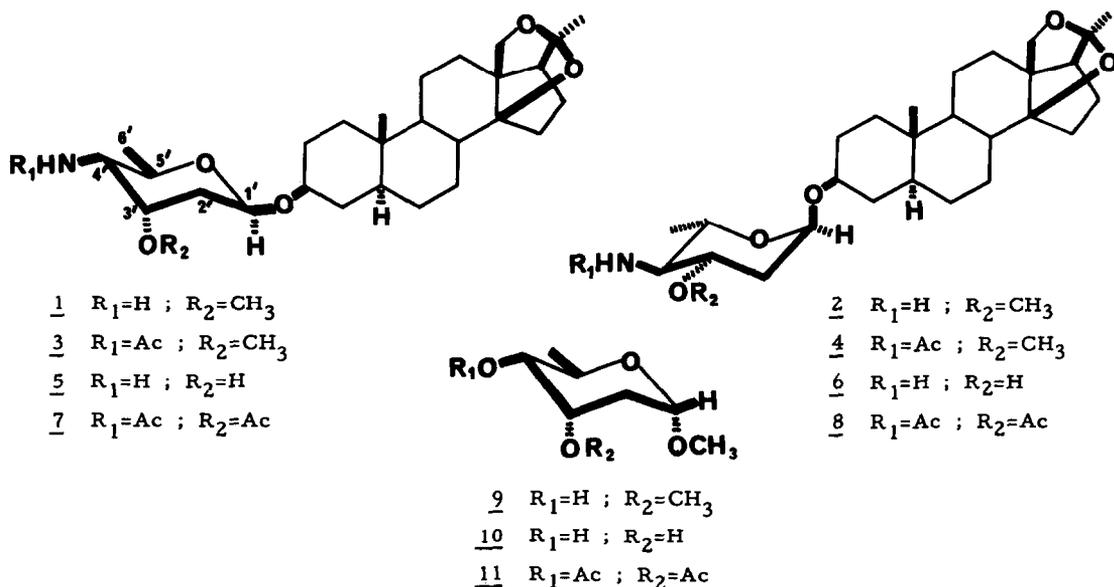
ALCALOIDES STEROIDIQUES CXXIII (1)
 NOUVELLE METHODE DE O-DEMETHYLATION DE METHOXYSUCRES -
 DEMETHYLATION DU CYMAROSE ET D'AMINO-GLYCO-STEROIDES

Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré et R. Goutarel

(C.N.R.S., Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91 - Gif-sur-Yvette)

(Received in France 23 April 1971; received in UK for publication 26 April 1971)

Les nouveaux amino-glyco-stéroïdes, les holantosines B et D, 1 et 2, ont été isolés des feuilles de l'*Holarhena antidysenterica* (2,3) sous forme de dérivés N-acétylés cristallisés, 3 et 4. La saponification du groupe amide peut être réalisée par hydrolyse alcaline (KOH/éthanol 4 N en tube scellé, 3 → 1 et 4 → 2 (3)), mais il nous a paru avantageux d'utiliser une autre méthode donnant d'excellents résultats dans le cas de groupes amides encombrés (N-acétyl méthylamino-20α stéroïdes par exemple). Le traitement de tels amides, en solution dans l'éthylamine, par le lithium, conduit à l'amine correspondante, même lorsqu'elle ne peut être obtenue par hydrolyse acide ou alcaline (4).



La N-acétyl holantosine B, 3 (200mg), en solution dans 3ml d'éthanol, est saponifiée par 6ml de soude éthanolique à 40%, en tube scellé à 180°, pendant 4 h. La solution refroidie, diluée avec de l'eau, est extraite par CH_2Cl_2 . On isole 180mg de 1, non cristallisable dans les solvants usuels, purifié par sublimation (150°/0,02mm/Hg), donnant une laque, $[\alpha]_D - 31^\circ$ (4); $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{N}$ (SM : $M^+ = 475$) ; RMN : s, 0,82 et 1,40 (CH_3 -19 et CH_3 -21) ; AB : $J=8\text{Hz}$, 3,66 et 4,05 (CH_2 -18) ; d, $J=6\text{Hz}$, 1,25 (CH_3 -6') ; s, 3,41 (OCH_3) ; Dd, $J=10\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, 4,80 (H-1') ; signaux entre 3,42 et 3,75 (H-3, H-3', H-4', H-5').

A une solution de 130mg de 3 dans 25ml d'éthylamine, on ajoute 100mg de lithium par petites fractions. Après 10mn d'agitation magnétique, la solution devient bleue. Après 15mn, l'excès de lithium est détruit par addition ménagée de méthanol. La solution est diluée par 20ml d'eau distillée et l'on extrait, par du chlorure de méthylène, 115mg de produit. L'analyse en CCM (silice alcaline, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) révèle deux substances de R_f nettement différents. On les sépare par CCM préparative (silice alcaline), le produit le moins polaire correspondant à l'holantosine B, 1 (55mg) et le second (36mg) étant identifié à la O-déméthyl holantosine B, 5, cristallisée dans l'éther anhydre, F 222° ; $[\alpha]_D - 44^\circ$; SM : $M^+ = 461$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}$) ; ions à m/e 443 (M-18), 415, 359, 341, 315, 297, 285, 255, 96 (pic de base 59, $\text{H}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}^\circ-\text{OH}$) ; métastables à m/e 276,3 (359 \rightarrow 315), 323,6 (359 \rightarrow 341), 280,0 (315 \rightarrow 297) ; RMN : s, 0,82 (CH_3 -19) ; s, 1,40 (CH_3 -21) ; AB, $J=8\text{Hz}$, 3,66, 4,06 (CH_2 -18) ; d, $J=6\text{Hz}$, 1,25 (CH_3 -6') ; Dd, $J=10\text{Hz}$, $J'=2,5\text{Hz}$, 4,60 (H-1') ; absence de signal correspondant à OCH_3 .

L'acétylation de 5 (anhydride acétique/pyridine) conduit au dérivé O,N-diacétylé 7, non cristallisé, $[\alpha]_D - 6^\circ$; $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}$ (SM : $M^+ = 545$) ; RMN : s, 1,98 (N-Ac) et s, 2,13 (O-Ac).

L'holantosine D (40mg), 2, préparée par hydrolyse alcaline de 4 (³) a été traitée par le couple Li/EtNH₂ (25ml d'éthylamine, 70mg de Li, agitation 4 h.). On isole un mélange de trois produits, dont le plus abondant (12mg) est séparé par CCM sur "Kieselgel G" neutre. La O-déméthyl holantosine D, 6, n'a pas été obtenue cristallisée, mais sublimée (150°/0,02 mm/Hg) sous forme d'une laque : $[\alpha]_D - 89^\circ$, $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}$ (SM : $M^+ = 461$, pic de base à m/e 59, $\text{H}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}^\circ-\text{OH}$) ; RMN : absence de signal de OCH_3 . Elle est caractérisée sous forme de dérivé O,N-diacétylé, 8, $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}$ (SM : $M^+ = 545$) ; RMN : s, 0,83 (CH_3 -19) ; d, $J=6\text{Hz}$, 1,20 (CH_3 -6') ; s, 1,41 (CH_3 -21) ;

(4) - Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le chloroforme contenant 0,5% d'éthanol.

s, 1,95 (Nac) ; s, 2,03 (O-Ac) ; AB, J=8Hz, 3,68 et 4,06 (CH₂-18) ; m, 5,08 (H-1') ; m, 5,40 (H-3').

La méthode au Li/éthylamine permet donc, non seulement d'obtenir une amine à partir d'un amide, mais conduit aussi, dans le cas des amino-glyco-stéroïdes, à des composés O-déméthylés, tout en respectant la liaison glycosidique ainsi que la fonction acétalique des holantosines. Avant toute généralisation de cette réaction qui pourrait, éventuellement, être réalisée par du lithium et d'autres amines, il nous a paru important de l'appliquer au méthylglycoside d'un méthoxysucre, 1 α -D méthylglycoside du cymarose, 9 ; 9 (915mg) est dissous dans 50ml d'éthylamine anhydre. On ajoute, à l'abri de l'humidité, 43mg de Li (les réactions sont suivies en CCM et les quantités de Li, ainsi que les temps de réactions apparaissent comme très variables suivant les cas). Après 5mn, la solution devient bleu foncé. On poursuit l'agitation 5mn et détruit l'excès de Li par addition ménagée de MeOH. On ajoute 150ml de CH₂Cl₂ et suffisamment de sulfate de sodium anhydre pour coaguler la lithine qui s'est formée. Après filtration, on évapore à sec et obtient un résidu pesant 688mg, dont le spectre de RMN ne présente que le singulet d'un seul méthoxyle à 3,37. Le produit est purifié par chromatographie sur plaque préparative de "Kieselgel G" neutre (élution par CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). On isole 170mg de produit pur, vernis, SM : M⁺ = 162 (C₇H₁₄O₄), m/e 131 (M-31) ; RMN : d, J=6Hz, 1,33 (CH₃-6) ; AB, J=15Hz, J'=1,5Hz, 1,85 et 2,20 (CH₂-2) ; s, 3,37 (OCH₃-1) ; m, 4,75 (H-1).

Le didésoxy-2,6 α -D-ribo-hexopyrannoside de méthyle, 10, a été caractérisé sous forme de dérivé O,O-diacétylé, 11 (⁵), F = 80°, [α]_D + 196° ; SM : M⁺ = 246 (C₁₁H₁₈O₆), pic de base à m/e 100, ions à m/e 215 (M-31), 186 (M-60), 155 (M-60-31), 144 (M-60-42), 126 (M-60-60), 95 (M-31-60-60) ; RMN : d, J=6Hz, 1,18 (CH₃-6) ; s, 2,03 (OAc-3) ; s, 2,08 (OAc-4) ; s, 3,35 (OCH₃-1) ; Dd, J=7Hz, J'=3,5Hz, 5,25 (H-1).

La nouvelle méthode de O-déméthylation des méthoxysucres présente sur les techniques habituelles (⁶) le grand avantage de respecter les liaisons glycosidiques et certains groupements fonctionnels, ce qui autorise à penser qu'elle doit rendre quelques services au cours des opérations de blocage et déblocage particulières à la chimie des sucres.

Nous tenons à remercier le Professeur M.-M. JANOT, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour l'intérêt constant qu'il a porté à ces recherches.

Bibliographie

- (1) Alcaloïdes stéroïdiques CXXII - P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, sous presse.
- (2) M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, J. Hildesheim, S.D. Geró et R. Goutarel, Tetrahedron, 26, 1695 (1970).
- (3) Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, P. Choay, J.M. Tekam et R. Goutarel, Bull. Soc. chim. fr., sous presse.
- (4) F. Khuong-Huu-Lainé, D. Herlem-Gaulier et R. Goutarel, C. R. Acad. Sci., 261, 4139 (1965).
Q. Khuong-Huu, X. Monseur, M. Truong-Ho, R. Kocjan et R. Goutarel, Bull. Soc. chim. fr., p. 3035 (1965).
- (5) M. Gut et D.A. Prins, Helv. chim. Acta, 30, 1223 (1947).
- (6) S. Allen, T.G. Bonner, E.J. Bourne et N.M. Saville, Chem. & Ind., p. 630 (1958) ; T.T. Harrison et S. Harrison, Chem. Comm., p. 752 (1966) ; B. Fraser-Reid, J. et M.B. Perry, Canad. J. Chem., 39, 555 (1961).