

R. M. N. DU ^{13}C D'ALCALOÏDES INDOLIQUES DE TYPE IBOGANE NATURELS OU HEMISYNTHÉTISÉS

F. LADHAR, N. GHORBEL et M. DAMAK*

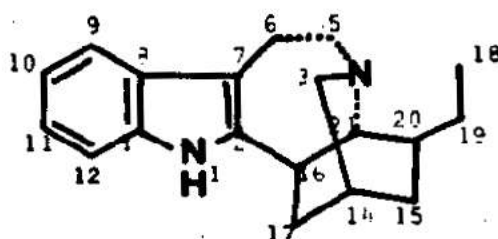
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles
Faculté des Sciences et Techniques - SFAX -

RESUME : L'analyse des spectres de R.M.N. du ^{13}C de 23 alcaloïdes indoliques de type ibogane est présentée. Parmi ceux-ci 5 ont été hémisynthétisés, les autres étant extraits de *Bonafousia tetrastachya*, *Anartia olivacea*, *Anartia meyeri* et *Peschiera echinata*.

Dans l'étude des substances d'origine naturelle, la R.M.N. du ^{13}C a joué ces dernières années un rôle considérable. Elle a fait preuve de son efficacité dans la résolution de problèmes structuraux complexes des composés tels que : les alcaloïdes, les stéroïdes, les terpénoïdes, les flavonoïdes, les purines, les ptéridines, les carbohydrates, les antibiotiques etc... (1).

* * *

L'étude structurale des alcaloïdes extraits de plantes de la famille des apocynacées, *Bonafousia tetrastachya*, *Anartia olivacea*, *Anartia meyeri* et *Peschiera echinata* (3)(4)(5)(6a) et (6b), nous a amené à étudier les spectres de R.M.N. du ^{13}C d'un grand nombre d'alcaloïdes appartenant aux 3 types biogénétiques des alcaloïdes indoliques : ibogane, corynane et aspidospermane. Parmi ceux-ci, nous avons choisi de présenter ici l'étude des spectres de 23 alcaloïdes de type ibogane. Le premier de cette série est l'ibogamine 1, les autres, ayant le même squelette, possèdent un ou plusieurs substituants sur les positions (1)(10)(11)(16) et (19) la numérotation des carbones est faite selon le système préconisé par le MEN et TAYLOR (7).



1

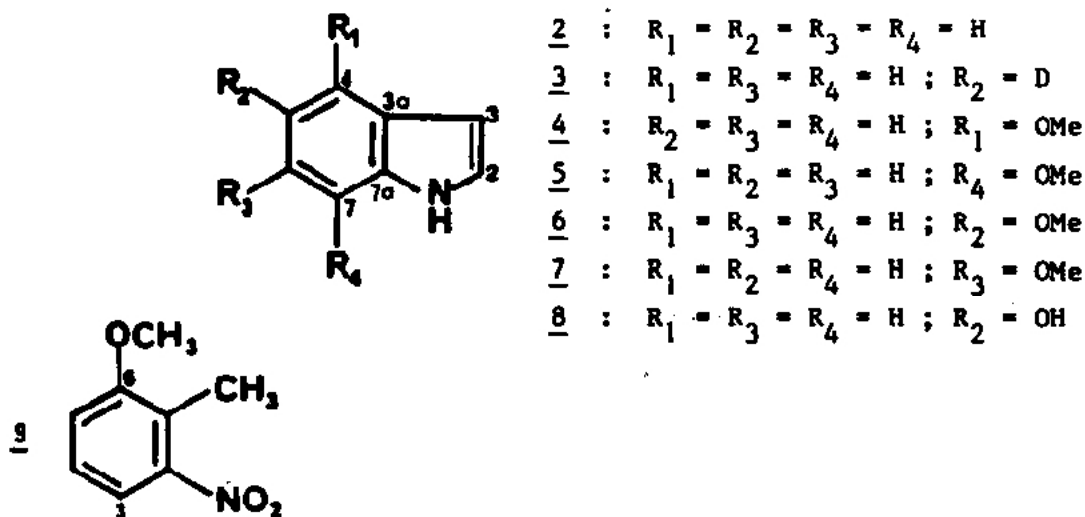
L'interprétation des différents spectres de R.M.N. du ^{13}C de ces alcaloïdes a nécessité en premier lieu l'étude de modèles plus simples tels que les indoles hydroxylés ou méthoxylés.

1 - R.M.N. DU ^{13}C DE L'INDOLE ET SES DERIVES METHOXYLÉS OU HYDROXYLÉS

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C de l'indole 2 et ses dérivés méthylés ont été déjà étudiés par J.D. ROBERTS et coll. (8). Toutefois, les travaux de G.C. LEVY (9), ainsi que les nôtres (4) sur le spectre de ^{13}C du deutério -5- indole 3* (10) ont montré qu'il fallait réviser l'attribution des déplacements chimiques au niveau des carbones aromatiques de l'indole et des alcaloïdes indoliques type Ibogane et Corynane. Pour l'indole, les carbones C_2 , C_3 , C_{3a} résonnent respectivement à 124,3, 102,5, 128,0 et 135,8 p.p.m (8). Parmi les pics restants : 120,8, 119,9, 122,0 et 111,2 p.p.m., seul le pic à 119,9 p.p.m

* Responsable des travaux à qui toute correspondance peut être adressée.

disparaît dans le deutério-5-indole 3 et sera par conséquent attribué au carbone C₅. Afin d'identifier les autres carbones et de calculer les incréments dus à la substitution d'un proton par un méthoxyle, nous avons été amenés à enregistrer les spectres découplés totalement par bruit du proton (P.N.D.) et les spectres "non découplés" (gated decoupling) des méthoxy-indoles 4, 11, 5, 6, 7 et l'hydroxy-5-indole 8.



Les résultats obtenus ainsi que les attributions proposées sont consignés dans le tableau I.

L'examen des différents spectres (voir tableau I.) montre que les carbones 2 et 3 résonnent pratiquement dans les mêmes régions, quel que soit le carbone portant le méthoxyle : C₂ résonne entre 122,8 et 125,4 p.p.m. avec une constante de couplage caractéristique $1J_{C-H} = 183,3$ Hz, le carbone C₃ résonne lui entre 99,7 et 102,7 p.p.m. avec une constante $1J_{C-H} = 162 - 163$ Hz (voir tableau II).

Le spectre de R.M.N. du ¹³C du méthoxy-4 indole 4 permet d'attribuer respectivement les déplacements chimiques 122,8 ($1J_{C-H} = 159,3$ Hz) et 137,3 p.p.m. aux carbones 6 et 7a, tous deux en méta du carbone portant le méthoxyle. Comme l'effet méta dû à un méthoxyle n'est que de 1 p.p.m. environ (12), les carbones 6 et 7a de l'indole ne peuvent sortir respectivement qu'à 122,0 et 135,8 p.p.m.

En se basant toujours sur le même effet méta, les carbones 3a et 7 ont été identifiés grâce aux spectres du ¹³C du méthoxy-5 indole 6 et de l'hydroxy-5 indole 8. La comparaison des différents déplacements chimiques des carbones de ces 2 composés 6 et 8 avec ceux de l'indole 2 montre que pour ce dernier, C_{3a} ne peut résonner qu'à 128,0 p.p.m. et C₇ à 111,2 p.p.m. ($1J_{C-H} = 160 - 162$ Hz). Quant au carbone C₄, l'examen des spectres du méthoxy-6 indole 7 montre que celui-ci ne peut résonner dans l'indole 2 qu'à 120,8 p.p.m. ($1J_{C-H} = 160$ Hz).

Ainsi, les déplacements chimiques des carbones C₅ et C₆ se trouvent permutés par rapport à ce qui avait été décrit dans la littérature (8).

* Le deutério-5-indole a été préparé selon T. R. BOSIN et coll. (10) et le méthoxy-4- indole 4 a été préparé à partir du méthoxy 6 nitro-2-toluène 9 selon A. D. BATCHO (11).

T A B L E A U I.
DÉPLACEMENTS CHIMIQUES EN p.p.m. DES CARBONES DES METHOXY-INDOLES

	Indole 2	D - 5 Indole 3	MeO-4 Indole 4	MeO-5 Indole 6	MeO-6 Indole 7	MeO-7 Indole 5	OH-5 Indole 8
C ₂	124,3	124,2	122,8	125,1	123,2	123,8	125,4
C ₃	102,5	102,7	99,7*	102,5*	102,2	102,8	104,8
C _{3a}	128,0	127,6	118,8	128,3	122,2	129,3	128,5
C ₄	120,8	120,7	153,5	102,2*	121,3	113,5	101,2
C ₅	119,9	-	99,6*	154,3	109,9	120,2	149,8
C ₆	122,0	122,0	122,8	112,3	156,5	101,8	111,7*
C ₇	111,2	111,0	104,6	111,9	94,6	146,3	111,8 ⁿ
C _{7a}	135,8	135,9	137,3	131,1	136,7	126,5	131,2
OMe	-	-	55,3	55,9	55,8	55,2	-

* Ces valeurs peuvent être interverties dans une même colonne.

T A B L E A U II
CONSTANTES DE COUPLAGE ¹J REELLES MESUREES A PARTIR DES
SPECTRES "NON DECOUPLES" (GATED DECOUPLING)

	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇ ^f	OCH ₃
¹ J _{C-H} en Hz	183,3	161-162	160,0	159,3	159,3	160-162	143,7

I - INCREMENTS DUS A LA SUBSTITUTION D'UN HYDROGENE PAR UN METHOXY- LE

L'utilisation des incréments dans le calcul des déplacements chimiques en R.M.N. du ¹³C s'est avérée très utile dans plusieurs cas (13) notamment les alcaloïdes (3)(8), (12), (14), (15). Malheureusement ces incréments changent beaucoup en passant d'une série de composés à une autre, voire même d'un carbone à un autre.

A titre d'exemple, les incréments trouvés dans la série des indolénines (16) ne peuvent en aucun cas être appliqués aux alcaloïdes indoliques (12), (4). Il faut par conséquent être prudent dans l'application de ces incréments.

Dans la série des indoles étudiés, les incréments dus à la substitution d'un proton aromatique par un méthoxyle ou un hydroxyle sont consignés dans le tableau III.

T A B L E A U III

Incréments ipso, o, m et p dus à la substitution d'un proton de l'indole par un méthoxyle ou un hydroxyle

	MeO-4 Indole <u>4</u>	MeO-5 Indole <u>6</u>	MeO-6 Indole <u>7</u>	MeO-7 Indole <u>5</u>	OH - 5 Indole <u>8</u>
C _{3a}	- 9,2	+ 0,3	- 5,8	+ 1,3	+ 0,5
C ₄	+ 32,7	- 18,6	+ 0,5	- 7,3	- 19,6
C ₅	- 20,3	+ 34,4	- 10,0	+ 0,3	+ 29,9
C ₆	+ 0,8	- 9,7	+ 34,5	- 20,2	- 10,3
C ₇	- 6,6	+ 0,7	- 16,6	+ 35,1	+ 0,6
C _{7a}	+ 1,5	- 4,7	+ 0,9	- 9,3	- 4,6

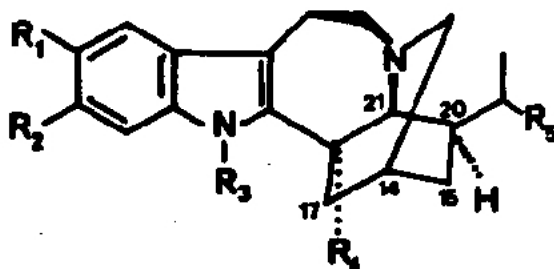
- Les effets ipso, méta (m) et para (p) sont sensiblement et respectivement égaux à $+ 34 \pm 1$; $+ 1,0 \pm 0,5$ et à $- 6 \pm 1$ p.p.m.

- Les effets ortho varient par contre beaucoup : $- 9,2$ à $- 20,3$ p.p.m., suivant que le carbone portant le méthoxyle est en α d'un carbone quaternaire ou non. Lorsque celui-ci est en α d'un carbone quaternaire, l'effet ortho est d'environ $- 10$ p.p.m. ; le signe (+) indique un déplacement vers les champs faibles (déblindage) et le signe (-) indique un déplacement vers les champs forts (blindage).

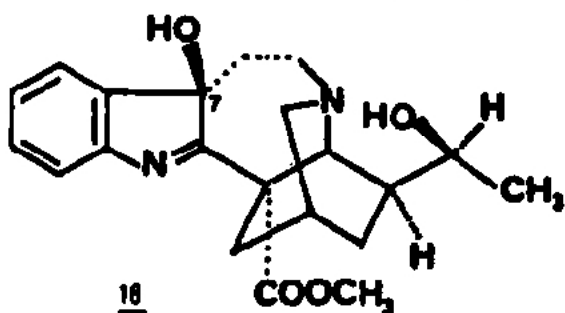
- Enfin, si l'on compare les incréments dus à un méthoxyle avec ceux dus à un hydroxyle, seuls les effets ipso diffèrent de 4 p.p.m. L'ensemble de ces incréments peut être transposé à la série des alcaloïdes et vont nous permettre de situer la position des substitutions.

3 - R.M.N. DU ¹³C DES ALCALOÏDES INDOLIQUES DE TYPE IBOGANE

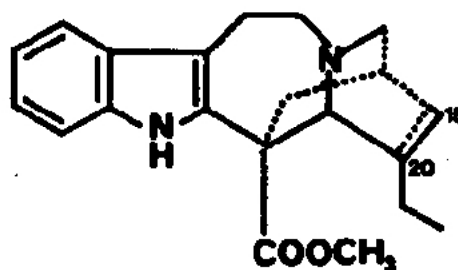
Outre les alcaloïdes des autres types (2),(6a)(6b) nous avons isolé comme alcaloïdes monomères de type ibogane : la (-) coronaridine 10, la voacangine 11, l'isovoacangine 12, l'ibogaïne 13, l'heynéanine 14, l'épi-19 heynéanine 15, l'heynéanine hydroxy-7 indolépine 16 ainsi que les dérivés d'oxydation de ces composés (5). L'étude de ces composés par R.M.N. du ¹³C a été complétée par celle de molécules de même type extraites d'autres plantes : ibogamine 1, tabernanthine 17, catharanthine 18, dihydro-15, 20 S catharanthine 19 ou hémisynthétisées telles que : N - méthyl voacangine 20, N méthyl isovoacangine 21, N méthyl épiheynéanine 22, épi-19 heynéanol 23 et N méthyl ibogaïne 24.



- $\underline{1}$: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$
 $\underline{10}$: $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{11}$: $R_2 = R_3 = R_5 = H, R_1 = OCH_3, R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{12}$: $R_1 = R_3 = R_5 = H, R_2 = OCH_3, R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{13}$: $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_1 = OCH_3$
 $\underline{14}$: $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_5 = OH(C_{19S}), R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{15}$: $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_5 = OH(C_{19R}), R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{17}$: $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OCH_3$
 $\underline{20}$: $R_2 = R_5 = H, R_1 = OCH_3, R_3 = Me, R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{21}$: $R_1 = R_5 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = Me, R_4 = CO_2CH_3$
 $\underline{22}$: $R_1 = R_2 = H, R_3 = Me, R_4 = CO_2CH_3, R_5 = OH(C_{19S})$
 $\underline{23}$: $R_1 = R_2 = H, R_3 = H, R_4 = CH_2CH, R_5 = OH(C_{19R})$
 $\underline{24}$: $R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = Me, R_1 = OMe$



$\underline{16}$



$\underline{18}$ Δ_{15-20}

$\underline{19}$ $2H_{15-20S}$

Tous les spectres de découplage total par bruit (P.N.D.) de ces produits présentent deux séries de pics distinctes : une série dans la région des champs forts allant de 7 à 60 p.p.m. environ où résonnent les carbones saturés et une autre allant de 90 à 180 p.p.m. environ où résonnent les carbones insaturés (voir tableau IV).

La région des champs faibles a été interprétée par corrélation avec ce que nous avons fait pour l'indole 2 et ses dérivés méthoxylés 6 et 7 (4), ainsi qu'avec les données de la littérature et notamment pour les alcaloïdes indoliques (17) (18). Les carbones quaternaires C_2, C_7, C_8, C_{10} (ou C_{11} suivant le composé) ainsi que le carbonyle des composés possédant une fonction ester ont été isolés des autres carbones sp^2 grâce aux spectres de découplage partiel par bruit (N.O.R.D.). L'absence de la fonction ester dans l'ibogamine 1 l'ibogaïne 13 et la tabernanthine 17 permet d'attribuer le signal sortant entre 173,0 et 175,9 p.p.m. dans les autres composés au carbonyle de leur ester méthylique.

Dans l'ibogamine 1, l'ibogaïne 13, la tabernanthine 17 et l'épi-19 heynefaninol 23, les carbones 2, ne subissant pas d'effet β du carbométhoxyle, résonnent respectivement à 141,9, 142,9, 140,7 et 140,3 p.p.m. Par contre, les mêmes carbones dans les autres composés à part le composé 16, sont déplacés vers les champs forts d'environ 6 p.p.m. et résonnent entre 135,8 et 137,4 p.p.m. Un certain doute pour-

TABLEAU IV

	1	10	11	12	13	14	15	16
C ₂	141,9	136,0	137,3	136,3	142,9	135,8	135,8	188,8
C ₃	49,9	51,5	51,7	51,4	50,0	51,3	50,8	48,0*
C ₅	54,2	53,0	53,1	53,1	54,2	52,2	52,2	48,3*
C ₆	20,7	22,0	22,2	22,2	20,7	21,4	21,6	33,7
C ₇	109,2	110,0	110,0	110,0	109,1	109,7	109,9	87,9
C ₈	129,8	128,0	129,1	123,2	129,7	128,4	128,7	142,2
C ₉	118,0	117,9	100,7	119,0	100,3	118,4	118,6	127,2
C ₁₀	119,1	118,7	154,0	108,9	153,9	119,3	119,6	121,1
C ₁₁	120,9	121,4	111,9	156,5	110,8	122,0	122,4	129,6
C ₁₂	110,2	109,7	111,1	94,3	110,6	110,4	110,6	121,6
C ₁₃	134,7	135,0	130,6	135,3	130,0	135,6	135,6	151,4
C ₁₄	26,6	27,3	27,3	27,4	26,5	26,7	27,0	26,6
C ₁₅	32,2	31,9	32,0	32,1	32,0	23,0	28,7	23,0
C ₁₆	41,5	54,9	55,0	55,1	41,5	54,2	54,0	57,7
C ₁₇	34,2	36,4	36,5	36,4	34,2	36,9	36,7	35,7
C ₁₈	11,9	11,9	11,7	11,7	11,9	20,4	22,3	20,5
C ₁₉	27,9	26,7	26,7	26,7	27,8	71,3	70,9	71,4
C ₂₀	42,1	39,0	39,1	39,2	42,0	39,5	40,1	38,4
C ₂₁	57,6	57,2	57,6	57,6	57,5	59,7	54,3	60,1
C = O	—	175,0	175,6	175,9	—	174,5	175,0	173,0
CH ₃ O	—	52,3	52,7	52,5	—	52,9	52,0	50,6
CH ₃ OA _r	—	—	55,7	55,7	56,0	—	—	—

* Dans une même colonne ces valeurs peuvent être interverties.

TABLEAU IV (suite)

	17	18	19	20	21	22	23	24
C ₂	140,7	136,0	137,4	140,3	138,9*	138,1*	140,3	143,9
C ₃	49,8	49,4	51,5	54,7	54,7	51,5	52,4	50,5
C ₅	54,1	52,9	53,2	54,7	54,7	53,8	53,1	54,7
C ₆	20,8	21,4	21,7	22,3	22,3	21,7	21,5	21,1
C ₇	108,9	110,4	110,5	110,7	110,9	110,6	110,9	108,6
C ₈	124,3	128,6	128,0	128,0	122,6	127,4	128,5	128,7
C ₉	118,5	117,7	118,4	101,0	119,1	118,3	118,3	100,9
C ₁₀	108,4	119,0	119,3	154,3	108,8	119,3	119,4	154,0
C ₁₁	155,8	121,3	122,0	111,5	156,6	121,8	121,9	110,9
C ₁₂	94,4	110,1	110,5	109,5	93,1	108,9	110,6	109,2
C ₁₃	135,4	134,6	135,6	132,9	138,6*	137,5*	135,8	131,2
C ₁₄	26,6	30,7	27,4	28,2	28,2	27,6	27,5	27,0
C ₁₅	32,2	123,2	31,6	31,9	31,9	28,3	29,4	32,0
C ₁₆	41,4	55,3	52,5	54,9	54,7	53,6	46,9	38,6
C ₁₇	34,2	38,4	37,2	35,9	35,9	35,8	37,0	33,6
C ₁₈	11,9	10,7	12,6	11,7	11,8	22,2	22,6	11,8
C ₁₉	27,8	26,2	27,4	27,4	27,4	70,5	71,2	27,8
C ₂₀	42,0	148,8	44,1	37,8	37,9	39,5	38,1	42,4
C ₂₁	57,8	61,7	56,3	57,5	57,5	56,9	51,6	57,2
C = O	—	173,5	175,8	175,4	175,8	174,7	—	—
CH ₃ O	—	52,0	52,2	52,6	52,8	52,9	—	—
CH ₃ OAr	55,8	—	—	56,3	56,1	—	—	56,1
NaCH ₃	—	—	—	31,1	31,0	30,9	—	29,5
CH ₂ OH	—	—	—	—	—	—	68,4	—

rait intervenir au niveau des C_2 et C_{13} . Toutefois la présence d'un méthoxyle en C_{10} dans la voacangine 11 l'ibogaïne 13 et leur dérivé N méthylé 20 et 24, affectant les carbones C_{13} par effet para (-4 à -6 p.p.m.) et non les C_2 , permet d'éviter ce doute et de distinguer les carbones C_2 et C_{13} . Cette distinction est également possible grâce au spectre de l'épiheynéaniol 23 qui permet d'éliminer l'effet β du carbométhoxyle sur le carbone 2,

Dans le cas du produit de transformation de l'heynéanine 16, les C_2 et C_{13} sont du type indolénine (16) et résonnent respectivement à 188,8 et à 151,4 p.p.m.

Par ailleurs, la comparaison des spectres du ^{13}C de la coronaridine 10 et de la voacangine 11 montre que leur différence provient principalement des effets ipso, ortho et para du méthoxyle en C_{11} ; l'effet méta étant égal environ à + 1 p.p.m. En tenant compte de ces effets (4)(12) et des déplacements chimiques des carbones aromatiques des alcaloïdes type corynane (9)(12)(19), les carbones 8, 9, 10, 11, 12 et 13 sont alors attribués comme indiqué sur le tableau IV. Le carbone C_7 , ne subissant aucun effet de substituant, résonne dans tous les composés pratiquement vers 110 p.p.m. Quant à l'hydroxy-7 indolénine de l'heynéanine 16, son spectre de R.M.N. du ^{13}C a été corrélé avec celui des indolénines -2,3 disubstituées (16). Les incréments dus à la substitution d'un hydrogène en C_{10} ou en C_{11} par un méthoxyle, calculés au niveau des alcaloïdes indoliques type ibogane, sont comparables avec ceux calculés au niveau du méthoxy-5 indole 6 et du méthoxy-6 indole 7. Les résultats sont consignés dans le tableau V.

L'étude de la région des champs forts est beaucoup plus compliquée que celle de la région des champs faibles. La présence à la fois de plusieurs méthylènes et de plusieurs méthines ayant le même environnement rend les spectres de découplage partiel (O.R.) plus difficile à analyser.

Pour l'interprétation des spectres, nous avons eu recours à des modèles di ou trisubstitués. L'influence de ces substituants sur les carbones en position α , β et γ permet alors d'attribuer les différents déplacements chimiques. En particulier, la présence d'un carbométhoxyle ou d'une fonction alcool en C_{16} permet d'identifier facilement le C_{16} grâce aux spectres de découplage partiel par bruit (N.O.R.D.), c'est le cas des composés 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, et 23. Le signal correspondant à ce carbone est déplacé vers 41,5 p.p.m. dans les produits ne possédant pas de fonction ester tels que les composés 1, 13, 17 et 24. C'est ainsi que le déplacement chimique du C_{16} a pu être identifié.

T A B L E A U V
Comparaison des incréments dus à un méthoxyle, entre
les méthoxy-indoles et les alcaloïdes type ibogane

	MeO - 5 indole 6	Voacan- gine 11	Ibogaïne 13	MeO - 6 indole 7	Isovoacan- gine 12	Tabernan- thine 14
$C_8 (C_{3a})$	+ 0,3	+ 1,1	- 0,1	- 5,8	- 4,8	- 5,5
$C_9 (C_4)$	- 18,6	- 17,2	- 17,7	+ 0,5	+ 1,1	+ 0,5
$C_{10} (C_5)$	+ 34,4	+ 35,3	+ 34,8	- 10,0	- 9,8	- 10,7
$C_{11} (C_6)$	- 9,7	- 9,5	- 10,1	+ 34,5	+ 35,1	+ 34,9
$C_{12} (C_7)$	+ 0,7	+ 1,4	+ 0,4	- 16,6	- 15,4	- 15,8
$C_{13} (C_{7a})$	- 4,7	- 4,4	- 4,7	+ 0,9	+ 0,3	+ 0,7

Quant aux autres carbones, nous avons préféré les traiter par classe et par ordre de complexité croissante.

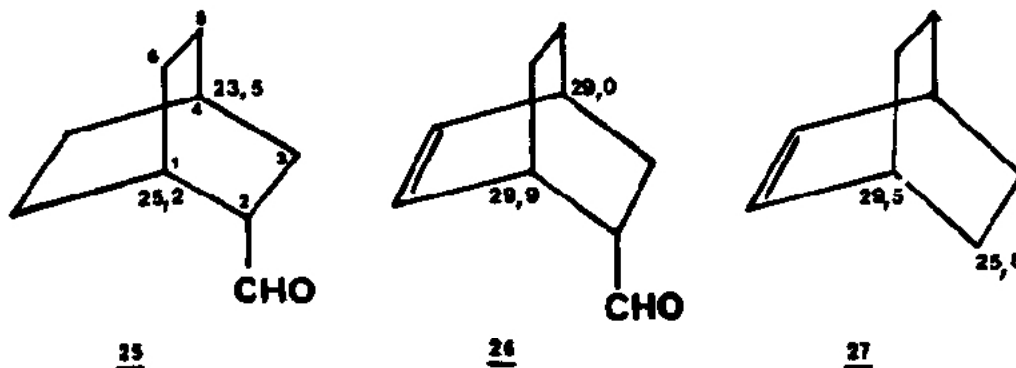
a) Les méthyles :

Les C_{18} des méthyles résonnent dans tous les composés au champ le plus fort. Dans les spectres de découplage partiel (O.R.) ils donnent un quadruplet vers 12 p.p.m. Dans le cas de l'heynéanine 14, de son produit de transformation 16, de l'épi-19 heynéanine 15 et de ses dérivés 22 et 23, la présence d'un hydroxyle en C_{19} déplace les méthyles 18 vers les champs faibles (20 p.p.m. au lieu de 12 p.p.m.). Quant aux carbones des méthoxyles d'esters ou OMe aromatiques ils résonnent plus à champ faible ; le signal supplémentaire vers 56 p.p.m. dans les spectres de l'ibogaïne 13, son dérivé 24 et de la tabernanthine 17 par rapport à celui de l'ibogamine 1 ne peut être attribué qu'au méthoxyle aromatique présent également dans les composés 11, 12 et leur dérivé 20 et 21.

Par ailleurs, le signal résonnant vers 52,5 p.p.m. dans les spectres des composés 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, et 22 et absent dans les spectres de 1, 13, 17, 23 et 24 ne peut être attribué qu'au méthoxyle de l'ester. Enfin, les N-Me des composés 20, 21, 22 et 24 absents dans tous les autres composés résonnent vers 31 p.p.m.

b) Les méthines

Dans tous les composés, le C_{21} (CH) attaché à l'azote N_b résonne le plus à champ faible, c'est-à-dire entre 56 et 62 p.p.m. Dans le spectre de la catharanthine 18, le seul signal restant à 30,7 p.p.m. et relatif à un CH ne peut être attribué qu'au C_{14} . Compte tenu de l'effet β de la double liaison Δ_{15-20} de la catharanthine 18, des déplacements chimiques des C_1 ou C_4 du formyl-2 bicyclo 2, 2, 2 octane 25, du formyl-2 bicyclo 2, 2, 2 octène 26 et du bicyclo 2, 2, 2 octène 27 18, 20, 21, les C_{14} des autres composés résonnent vers 26 p.p.m.

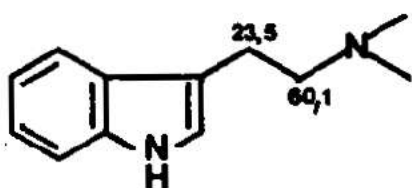


Quant au C_{20} également sous forme de CH, en subissant l'effet α diaxial 1-3 du carbométhoxyle, il résonne vers 39 p.p.m. dans les composés possédant une fonction ester et vers 42 p.p.m. dans les autres.

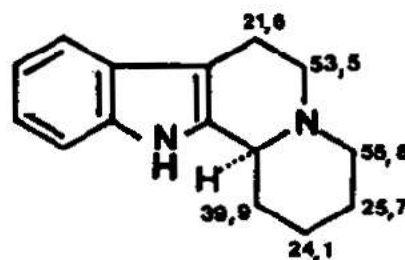
c) Les méthylènes

Mis à part les composés 14, 15, 16, 18, 22 et 23, tous les autres alcaloïdes possèdent six méthylènes. Compte tenu de leur nombre et, surtout de leur environnement semblable, l'identification de ces méthylènes en R.M.N. du ^{13}C n'est pas facile.

L'examen des déplacements chimiques des carbones saturés de la N, N - diméthyltryptamine 28 (22) (23), ainsi que de l'indole (2) (β-a) quinolizidine 29 (9) montre que le C₆ résonne le plus à champ fort (22 p.p.m. environ). Par contre les C₃ et C₅ liés à l'azote résonnent le plus à champ faible (53 à 60 p.p.m. environ).



28



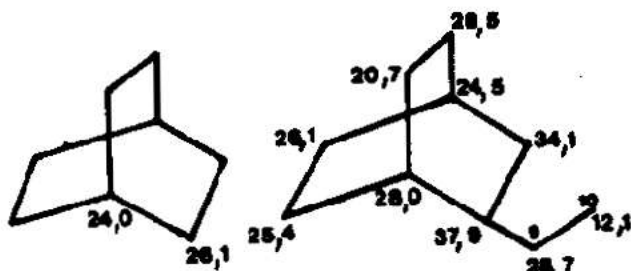
29

Dans l'ibogamine 1, l'ibogaïne 13, la tabernanthine 17 et la N méthyl ibogaïne 24, le C₆ (20,7 p.p.m.) est blindé de 1,5 p.p.m. par rapport au même carbone de la coronaridine 10, de l'isovoacangine 12, de la voacangine 11 et leur dérivé 20 et 21 (δ 22,1 ± 0,1 p.p.m.). On explique ce blindage par une interaction diaxiale 1,3 entre les C₃ et C₆. Ceci permet d'ailleurs d'attribuer au C₃ des alcaloïdes 1,

13, 17 et 24 le signal à 49,8 ± 0,1 p.p.m. Notons par ailleurs que cette interaction déblindé de 1 p.p.m. les C₅ (δ = 54,1 ± 0,1) p.p.m. et C₁₄ (δ = 26,5 p.p.m.). L'absence de cette interaction dans les autres alcaloïdes permet d'attribuer aux C₃ et C₅ respectivement les signaux à 51,5 et 53,0 p.p.m.

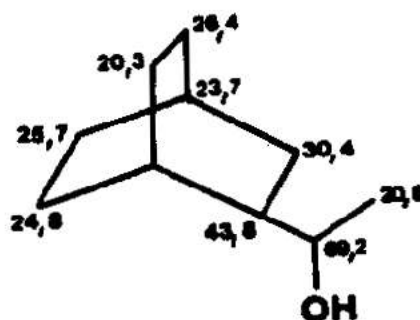
Dans le cas de l'hydroxy-7 indoléine de l'heynéanine 16, ces deux carbones subissant l'influence des hydroxyles en C₇ et en C₁₉ résonnent plus à champ fort et pratiquement aux mêmes fréquences : 48,0 et 48,3 p.p.m. Le C₆ jouxtant un carbone quaternaire portant un hydroxyle résonne à 33,7 p.p.m.

Par ailleurs, le spectre du bicyclo 2, 2, 2 octane 30 et de ses dérivés 31 et 32 (21), (24) ainsi que ceux des composés 14, 15 16 et 23 montrent qu'un C₁₉ non hydroxylé (C₉ dans 31) résonne vers 27 p.p.m. alors que ce même carbone hydroxylé résonne vers 71 p.p.m.



30

31



32

Le carbone C_{15} est identifié par comparaison des spectres de la catharanthine 18 et de la dihydrocatharanthine 19. En passant du premier composé au second, deux pics apparaissent du côté des champs forts du spectre : l'un à 44,1 p.p.m. déjà attribué au C_{20} , l'autre à 31,6 p.p.m. ne pouvant être attribué qu'au C_{15} . Ainsi, le carbone 15 résonne dans les autres alcaloïdes vers 32 p.p.m. Dans l'heynéanine 14, l'épi-19 heynéanine 15 et leurs dérivés 16, 22 et 23, ce carbone subissant l'effet γ de l'hydroxyle en C_{19} , est déplacé fortement du côté des champs forts et résonne vers 23 p.p.m. Le seul signal restant ne peut être attribué qu'au C_{17} , celui-ci résonne vers 34 p.p.m. dans le cas des alcaloïdes n'ayant pas de fonction ester en C_{16} et vers 36 p.p.m. dans le cas des autres composés.

Ainsi tous les spectres ont été analysés. L'attribution des différents signaux était possible grâce à la combinaison des différentes techniques de découplage et à l'utilisation des effets de substituants.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C ont été enregistrés sur appareil Bruker HX 90 E à 22,63 MHz ou WP 60 à 15,08 MHz ou WP 80 DS à 20,115 MHz en solution dans le deutériochloroforme avec le T.M.S. comme référence interne ($\delta = 0$).

EXTRACTION ET SEPARATION

Les extractions ont été réalisées en milieu basique sur différents organes de Bonafousia (2), d'Anartia (6a) et de Peschiera (6b). Les détails concernant les techniques d'extraction sont indiqués sur les références ci-dessus.

Les séparations et les purifications des alcaloïdes ont été possibles grâce à la chromatographie sur colonne sous pression normale ou sous moyenne pression. La technique par perméation de gel de Séphadex LH 20 a permis dans quelques cas la séparation des dimères et des monomères (6).

SYNTHESE ET HEMISYNTHESE

L'indole 2, le méthoxy-5 indole 6, le méthoxy-6 indole 7, le méthoxy-7 indole 5 et l'hydroxy-5 indole 8 sont des produits commerciaux.

- Méthoxy-4 indole 4

A 1,67 g (0,01M) de méthoxy-6 nitro-2 toluène en solution dans 3ml de D.M.F. (dégazé par cycles de refroidissement et d'échauffement par pompe à palette), on ajoute sous argon 1,90 ml de diméthyl acétal N - N diméthylformamide $(CH_3)_2NCH(OMe)_2$ et on met sous reflux à 145° pendant 24 h. Par chromatographie sur couche épaisse ($CHCl_3 - MeOH$ 98 - 2 v/v), la purification du milieu réactionnel a permis d'isoler 1,27g d'une huile rouge identifiée au (méthoxy-6' nitro-2' phényl) - 1. (N - N - diméthylamino) - 2 éthylène E. Ce produit, dissous dans 25 ml de benzène (déthioféné), est réduit par 137 mg de C/Pd à 10% dans un flacon spécial de 250 cm³ de volume (appareil de Parr). Après avoir fait le vide, ou alimenté en hydrogène (2 bars) et on laisse secouer pendant 24 heures environ. On obtient un mélange qui, purifié par C.C.E. ($CHCl_3 - MeOH$ 98 - 2 v/v) donne 220 mg de méthoxy-4 indole (F = 69 - 70°C).

- Deutério - 5 indole 3

A une solution de 258 mg de bromo-indole dans 7 ml de MeOD, on ajoute à froid (bain de glace-sel - 10°C) 467 mg de PdCl₂. A la solution noirâtre formée sous agitation, on additionne par petites portions, et durant 15 min, 550 mg de Na B D₄. La réaction dure 1h environ. On jette alors le milieu réactionnel dans 80 ml d'eau glacée et contenant 5 ml d'HCl (= 5 N). On filtre sur du "papier à verre" et on extrait à l'éther. La purification par C.C.E. (gel de silice, hexane - acétate d'éthyle 9 - 1 v/v) du mélange obtenu ne fournit que 38 mg de deutério - 5 indole.

- Méthylation de 11, 12, 13 et 15

La technique utilisée est la même pour tous les composés, chaque composé est dissous dans le diméthylformamide, on ajoute à la solution obtenue de l'hydrure de sodium et on laisse le mélange réactionnel sous agitation à 0°C, après arrêt du dégagement gazeux, on introduit goutte à goutte de l'iodure de méthyle. On laisse ce mélange à 0°C sous agitation durant 5 heures. La solution obtenue est ensuite diluée, alcalinisée par l'ammoniaque, concentrée puis extraite par du chloroforme, la phase organique obtenue est lavée, séchée sur Na₂SO₄ anhydre puis évaporée. Le traitement du résidu par C.C.E. permet d'isoler suivant le produit de départ l'un des composés 20, 21, 22 et 24.

- Epi-19 heynéanol 23

A 320 mg (9,10⁻⁴ M) d'épi-19 heynéanine 15 dissous dans 150 ml d'éther anhydre, on ajoute, sous atmosphère d'azote, sous agitation et à 0°C, un excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Après 4h, la réaction est complète. L'excès d'hydrure est alors détruit par l'écétate d'éthyle et par une solution saturée de sulfate de sodium dans l'eau. Après filtration, le milieu est extrait au chlorure de méthylène. La phase organique séchée sur Na₂SO₄ anhydre est évaporée. Du résidu obtenu, on isole par C.C.E. (éther-méthanol 96 - 4 v/v, NH₃) 144 mg (rendement 50%) d'épi-19 heynéanol.

REMERCIEMENTS

Nous remercions bien vivement Messieurs P. POTIER, A. AHOND et Mademoiselle C. POUPAT de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif sur Yvette pour nous avoir aidé à réaliser ce travail.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - F. W. WEHRLI and T. NISHIDA
Progress in the chemistry of organic natural products,
1979, 36, pp 1 - 229
- 2 - M. DAMAK
Thèse ès-sciences physiques, Orsay 1977
- 3 - M. DAMAK, A. AHOND, H. DOUCERAIN and C. RICHE
J. Chem. Soc. ; Chem. Comm. 1976 p 510
- 4 - M. DAMAK, C. POUPAT et A. AHOND.
Tetrahedron Letters 1976, p 3531

- 5 - N. GHORBEL, F. LADHAR, M. DAMAK, C. POUPAT, A. AHOND, E. PHILOGENE et P. POTIER.
Communication aux journées de chimie de Hammamet, Novembre 1979
- 6a - F. LADHAR
Thèse de 3^{ème} cycle, Sfax, Avril 1980
- 6b - N. GHORBEL
Thèse de 3^{ème} cycle, Sfax Octobre 1980
- 7 - J. LE MEN, W. I. TAYLOR
Experientia 1965, 21, 508
- 8 - R. G. PARKER and J. D. ROBERTS
J. Org. Chem., 1970, 35, 996
- 9 - G. W. GRIBBLE, R. B. NELSON, J. L. JOHNSON and G. C. LEVY
J. Org. Chem., 1975, 40, 3720
- 10 - T. R. BOSIN, M. G. RAYMOND and A. R. BUCKPITT
Tetrahedron Letters, 1973, p 4699
- 11 - A. D. BATCHO and W. LEIMGRUBER
Ger. Offen., 2.057.840 ; C. A, 1971, 75, 63605 v
- 12 - R. H. LEVIN, J. Y. LALLEMAND and J. D. ROBERTS
J. Org. Chem., 1973, 38, 1983
- 13 - K. S. DHAMI and J. B. STOTHERS
Can. J. Chem., 1966, 44, 2855
- 14 - S. W. PELLETIER and Z. DJARMATI
J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 2626
- 15 - A. L. JONES and M. H. BEHN
Can. J. Chem., 1973, 51, 486
- 16 - A. PICOT
Thèse de doctorat ès-sciences, Orsay 1975
- 17 - E. WENKERT, D. W. COCHRAN, E. W. HAGAMAN, F. M. SCHELL, N. NEUSS, A. S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT, M. KOCH, M. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH and Y. ROLLAND
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990
- 18 - E. WENKERT, D. W. COCHRAN, H. E. GOTTLIEB, E. W. HAGAMAN, R. B. FILHO, F. J. de ABREU MATOS and M. I. L. M. MADRUGA
Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2437

- 19 - D. W. COCHRAN
Ph. D., Indiana University, 1971
- 20 - J. B. STOTHERS and C. T. TAN
Can. J. Chem., 1976, 54, 917
- 21 - J. B. STOTHERS, J. R. SWENSON and C. T. TAN
Can J. Chem., 1975, 53, 581
- 22 - C. POUPAT, A. AHOND et T. SEVENET
Phytochemistry, 1976, 15, 2019
- 23 - E. WENKERT, J. S. CHINDRA, C. J. CHANG, D. W. W. COCHRAN and F. M. SCHELL
Accounts. Chem. Res., 1974, 7, 26
- 24 - P. BOMMER, W. MC. MURRAY, K. BIEMANN
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 4631