

CCA - 73

547.94:582.937

Alcaloïdes de l'Iboga

par Maurice-Marie Janot

Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris

Manuscrit reçu le 8. VI. 1957

L'iboga est un arbuste de l'Afrique Equatoriale et du Gabon en particulier, ses racines sont utilisées par les indigènes pour résister à la fatigue, à la faim et au sommeil lors de longs parcours à pied ou en pirogue. Ces racines entrent aussi dans les breuvages administrés à des individus hébétés pour les tirer rapidement de leur torpeur au cours de certaines pratiques de sorcellerie.

Le genre *Tabernanthe* créé par Baillon en 1889 pour y classer cette plante, appartient à la famille des Apocynacées où il est placé au voisinage du genre *Rauwolfia* rendu célèbre par la présence de réserpine. Jusqu'alors 4 alcaloïdes cristallisés ont été retirés des racines du *Tabernanthe Iboga* H B n, dont on trouvera ci-dessous les noms et le tableau des principales constantes:

		F	$[\alpha]_D$	pK
Ibogamine	$C_{20}H_{26}ON_2$	162—163 ⁰	— 54 ⁰ (éthanol)	8,1
Ibogaïne	$C_{20}H_{26}ON_2$	151—152 ⁰	— 53 ⁰ (éthanol)	8,05
Tabernanthine	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	210—211 ⁰	— 40 ⁰ (acétone)	6,05
Ibolutéine	$C_{19}H_{24}N_2$	142—143 ⁰	—294 ⁰ (éthanol)	7,4

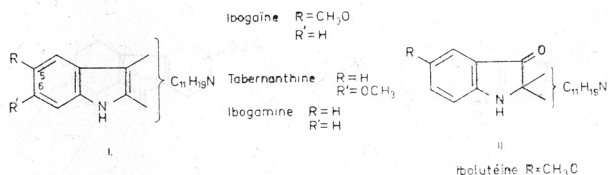
Les trois premiers sont des alcaloïdes indoliques dont les spectres ultra-violetts sont les suivants:

Max $\lambda_{m\mu}$ (log ϵ):

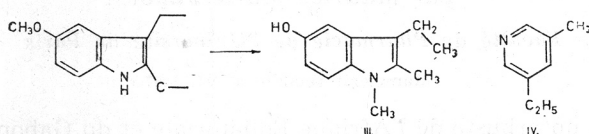
Ibogamine	230 (4,52); 285 (3,91)
Ibogaïne	228 (4,38); 293 (3,94)
Tabernanthine	230 (4,50); 275 (3,60); 299 (3,77).

L'ibogaïne^{1, 2} et la tabernanthine³ de formule brute $C_{20}H_{26}ON_2$ sont deux isomères comportant respectivement un méthoxyle en position —5⁴ et en position —6⁵ du cycle indolique (I).

L'ibogamine $C_{19}H_{24}N_2$ peut être considérée jusqu'alors comme l'enchaînement hétérocyclique non oxygéné des deux précédentes bases⁶. L'ibolutéine $C_{20}H_{26}O_2N_2$, alcaloïde coloré en jaune, doué d'une intense fluorescence⁷ renferme un atome d'oxygène de plus que l'ibogaïne, elle correspond à un spiro-pseudo-indoxyle (II)^{8, 9}.



Du point de vue structural, les résultats les plus importants ont été obtenus par la dégradation alcaline de l'ibogaïne; on sépare, d'une part, un composé $C_{12}H_{15}ON$, identifié par dégradation et synthèse au diméthyl-1-2 éthyl-3 hydroxy-5 indole (III)¹⁰ dans lequel le radical méthyl fixé sur l'azote indolique provient du groupe méthoxyl devenu phénolique et, d'autre part, une base volatile la méthyl-3 éthyl-5 pyridine (IV)¹¹, également reconnue par dégradation et synthèse¹¹.



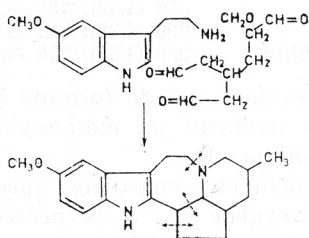
La méthyl-3 éthyl-5 pyridine a été engendrée également à partir de la tabernanthine et de trois alcaloïdes récemment isolés d'une autre Apocynacée du genre *Voacanga*: voacangine (qui se présente comme une carbométhoxy-ibogaïne)^{12, 13}, voacamine^{12, 14, 15} et voacorine^{16, 17}.

Les dérivés substitués en 2,5 de la pyridine ont aussi été préparés par dégradation d'autres alcaloïdes, tels que l'aspidospermine et certaines curarines, ce qui laisse entrevoir l'importance biogénétique d'un tel enchaînement.

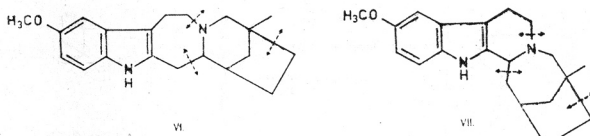
Comme la méthyl-3 éthyl-5 pyridine est obtenue en quantité sensiblement égale à celle du diméthyl-1-2éthyl-3hydroxy-5indole, et avec un bon rendement, on peut en déduire que ces deux fragments ont une grande signification pour la connaissance de l'ibogaïne, d'autant qu'à eux seuls, ils représentent la totalité des 20 atomes de carbone, les 2 atomes d'azote et l'atome d'oxygène.

Il devrait en principe suffire d'établir les liens existant entre ces deux fragments pour édifier une formule raisonnable.

R. Goutarel⁵ faisant appel à une biogénèse mettant en jeu la méthoxy-5 tryptamine, le trialdéhyde dérivé de la dihydroxy-phénylalanine et l'aldéhyde formique, a proposé la formule de travail V.



En écrivant de manières différentes les éléments biogénétiques, on peut être conduit à d'autres formules telles que VI et VII.¹⁸



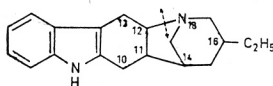
Ces formules rendent compte également du fait qu'un groupe $C-CH_3$ avait été dosé par la méthode classique de Kuhn-Roth, or très récemment, M. F. Percheron, en appliquant, dans mon laboratoire, la nouvelle technique de Karrer, Schmid et collab.¹⁹, comportant la chromatographie sur papier des acides volatils obtenus par oxydation chromique des chaînes aliphatiques, a obtenu un mélange d'acide acétique et d'acide propionique, ce qui signifie l'existence d'une chaîne éthylique.

La présence de cette chaîne $-CH_2-CH_3$ dans l'ibogaïne, la tabernanthine et l'ibogamine, doit faire rejeter la formule V.

D'autre part, la fusion alcaline de l'ibogamine n'ayant pu être réalisée dans les conditions habituelles, en raison de sa sublimation avant la température de réaction, M. M. R. Goutarel, J. Wohlfarth et F. Percheron ont eu recours à la distillation sur poudre de zinc.

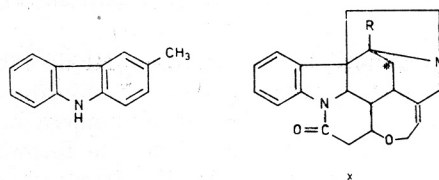
Par cette méthode, l'ibogamine a donné la méthyl-3 éthyl-5 pyridine attendue et à côté de produits indoliques, un méthyl-carbazole.

L'obtention de ce dernier produit amène à prendre en considération une formule du type VIII, à rapprocher de celle que nous avait suggérée Sir R. Robinson²⁰.



Dans cette formule, la dégradation se ferait par rupture entre le carbone 12 et l'atome N basique 18 et au niveau du carbone 11, pour obtenir la méthyl-3 éthyl-5 pyridine, mais pour justifier le méthyl-carbazole, la rupture doit se produire au niveau du carbone 14 et dans ces conditions le produit obtenu serait le méthyl-2 carbazole.

Or, le dérivé obtenu est le méthyl-3 carbazole (IX).

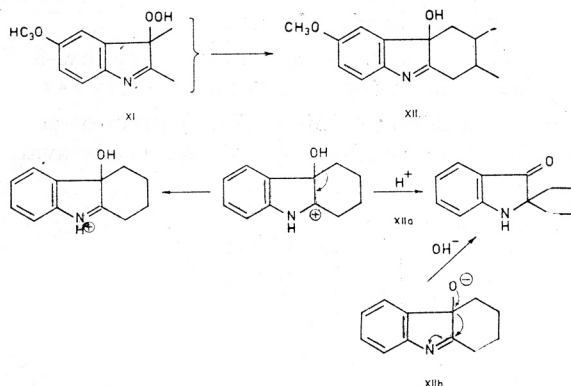


Si on rapproche ce résultat en apparence contradictoire avec la formule (VIII), de celui obtenu par Robinson en 1947²¹ sur la méthylstrychnine (X), (strychnine $R = H$, méthyl-strychnine $R = CH_3$), où le même méthyl-3 carbazole a été nettement caractérisé et alors que l'on sait aujourd'hui d'une manière certaine que tant dans la strychnine que dans la méthylstrychnine, la position 3 du cycle carbazolique n'est pas méthylée, on trouve là un précédent »encourageant«, c'est-à-dire que la position du méthyle est sans significations pour le produit originel!

Robinson fait d'ailleurs remarquer que l'obtention du méthyl-3 carbazole peut s'interpréter par le fait que la position-3 dans le carbazole est en para de l'azote. Le cas de l'ibogamine peut se présenter comme celui de la strychnine.

Enfin, la présence de l'enchaînement du tétrahydro carbazole dans la molécule des alcaloïdes de l'iboga (si l'ibogamine a bien le même enchaînement structural), justifie aussi la formation de dérivés du pseudo-indoxyle, soit par autoxydation, soit après oxydation catalytique en présence de platine Adams.

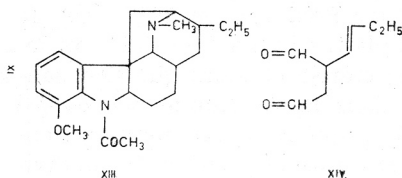
Il a été possible en effet de montrer que l'ibolutéine⁸ dérivait de la transposition de l'hydroxyindolénine (XII), (obtenue elle-même par réduction catalytique du peroxyde XI obtenu par oxydation de l'ibogaïne).



Cette réaction se fait soit en milieu acide par un mécanisme du type Wagner-Meerwein (XIIa), soit en milieu alcalin par un mécanisme de transposition benzylique (XIIIb). Witkop²² a parfaitement démontré que cette formule de dérivés du spiro-pseudo-indoxyle ne se faisait qu'à partir de composés du type du tétrahydro-carbazole, la réaction étant différente lorsque le cycle hydrogéné était plus grand.

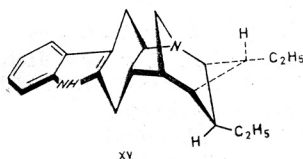
Par la même méthode, le dérivé correspondant de l'ibogamine a pu être obtenu⁸.

Du point de vue biogénétique, la formule VIII de l'ibogamine est à rapprocher de celle récemment proposée pour l'aspidospermine (XIII)^{23, 24}. On trouve dans les deux alcaloïdes le même enchaînement et l'on peut admettre que suivant les hypothèses classiques, ces bases se forment par condensation de deux précurseurs, le tryptophane et la dihydroxy-phényl-alanine.

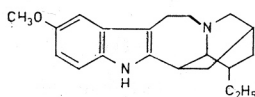


La coupure de la phényl alanine est supposée se faire entre les deux hydroxyles en position ortho et méta (par rapport à la chaîne amino-acide) l'intermédiaire hypothétique étant le dialdéhyde butène-1 succinique (XIV).

Quant à la conformation de l'ibogamine s'il est légitime de déjà l'envisager?, elle dépend principalement de la position relative du groupe éthyl et de l'hydrogène en 14, cette position déterminant vraisemblablement la forme chaise ou bateau du cycle pipéridinique (XV)?



NOTE en COURS d'IMPRESSION (le 18 Novembre 1957): W. I. Taylor [J. Amer. Chem. Soc. **79** (1957) 3298] vient de proposer une formule de l'ibogaïne (et des autres alcaloïdes de l'iboga) différant de la formule V par la présence d'une chaîne éthyle, au lieu de méthyle tout en conservant le cycle heptamique:



Cette formule qui nous paraît excellente et sans doute définitive repose sur la caractérisation d'une chaîne C_2H_5 et sur l'obtention de deux dérivés significatifs par déshydrogénation sélénique.

L'obtention du méthyl-3 carbazol relatée plus haut indique seulement la présence de l'enchaînement $-C-C-$ en α et β de l'indole, le troisième cycle du carbazol se faisant par élimination de l'hétéro-atome d'azote du cycle heptatomique.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Dybowski et E. Landrin, *Compt. rend.* **133** (1901) 748.*
2. Raymon-Hamet, *Bul. soc. chim. France* (5) **9** (1942) 620; *Compt. rend* **229** (1949) 1359.
3. J. Delourme-Houdé, *Thèse Doct. Univ. Pharm.* Paris, 1944. **39** (1956) 742.
4. M.-M. Janot, R. Goutarel et R. P. A. Sneedén, *Helv. Chim. Acta* **34** (1951) 1205.
5. R. Goutarel, *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1954.
6. C. A. Burckhardt, R. Goutarel, M.-M. Janot et E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **35** (1952) 624.
7. R. Goutarel et M.-M. Janot, *Ann. pharm. franc.* **11** (1953) 272.
8. R. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys et V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **39** (1956) 742.
9. F. Mathys, *Dissert.*, Zürich, 1955.
10. E. Schlittler, C. A. Burckhardt et E. Gëllert, *Helv. Chim. Acta* **36** (1953) 1337.

11. R. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys et V. Prelog, *Compt. rend.* **237** (1953) 1718.
12. M.-M. Janot et R. Goutarel, *Compt. rend.* **240** (1955) 1800; J. La Barre et L. Gillo, *Bull. Acad. Roy. Med. Belgique* **20** (1955) 194.
13. M.-M. Janot et R. Goutarel, *Compt. rend.* **241** (1955) 986.
14. M.-M. Janot et R. Goutarel, *Compt. rend.* **240** (1955) 1719.
15. R. Goutarel, F. Percheron et M.-M. Janot, *Compt. rend.* **243** (1956) 1670.
16. R. Goutarel et M.-M. Janot, *Compt. rend.* **242** (1956) 2981.
17. M.-M. Janot, F. Percheron, M. Chaigneau et R. Goutarel, *Compt. rend.* **244** (1957) 1955.
18. M.-M. Janot, *Festschrift Arthur Stoll*, 1957, p. 499—507.
19. C. F. Garbers, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **37** (1954) 1336; H. Bickel, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **38** (1955) 649.
20. R. Robinson, *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford 1955, p. 119; J. E. Saxton, *Quart. Revs. (London)* **10** (1956) 141.
21. K. H. Pausacker et R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1557.
22. B. Witkop et J. B. Patrick, *J. Amer. Chem. Soc.* **73** (1951) 2188.
23. H. Conroy, P. R. Brook, M. K. Rout, N. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 1763.
24. A. J. Everett, H. J. Openshaw et C. F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1120.
Pour l'histoire, l'extraction, etc..., voir M.-M. Janot, in *Traité de Pharmacie Chimique* de P. Lebeau, tome IV, p. 2982—2988, Paris 1956, Masson édit.

IZVOD

Alkaloidi iz *Tabernanthe iboga*

Maurice-Marie Janot

Iz ekstrakta biljke *Tabernanthe iboga* Baillon izolirana su četiri alkaloida, i to ibogamin, ibogain, tabernantin i ibolutein. Promotreni su njihovi degradacioni produkti i predložena je strukturna formula za ibogamin.