

THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Mohamed DAMAK

**Analyse structurale et conformationnelle d'alcaloïdes isolés de
Bonafousia tetrastachya (H. B. et K.) Markgraf (Apocynacées)**

SOUTENUE LE 26 MAI 1977

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. J.-M. CONIA

Président

A. GAUDEMER

J.-Y. LALLEMAND

P. POTIER

G. TSOUCARIS

Examineurs

THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Mohamed DAMAK

ST4/4124

**Analyse structurale et conformationnelle d'alcaloïdes isolés de
Bonafousia tetrastachya (H. B. et K.) Markgraf (Apocynacées)**

SOUTENUE LE 26 MAI 1977

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. J.-M. CONIA

Président

A. GAUDEMER

J.-Y. LALLEMAND

P. POTIER

G. TSOUCARIS

Examineurs

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., à Gif-sur-Yvette, dirigé par Monsieur Pierre POTIER, Directeur de Recherche au C.N.R.S. Monsieur P. POTIER m'a accueilli dans son laboratoire et confié le sujet que j'ai traité ici. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir guidé et encouragé tout au long de ce travail.

Je veux également exprimer très vivement mes remerciements à :

. Monsieur Alain AHOND, Chargé de Recherche au C.N.R.S., pour avoir suivi avec autant de compétence que de rigueur scientifique la réalisation de ce travail, mais aussi pour m'avoir laissé un grand degré de liberté pour traiter ce sujet ;

. Madame Claudine PASCARD, Maître de Recherche au C.N.R.S., pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de cristallographie où j'ai pu effectuer un stage durant lequel j'ai pu bénéficier de sa grande connaissance des problèmes cristallographiques ;

. Monsieur Claude RICHE, Maître de Recherche au C.N.R.S., pour avoir eu la patience de m'initier à la cristallographie, sans jamais cesser de m'encourager et de me faire profiter de sa grande compétence.

Que Messieurs les Professeurs J.-M. CONIA et A. GAUDEMER, de la Faculté des Sciences d'Orsay, et Messieurs J.-Y. LALLEMAND, Maître de Recherche, P. POTIER et G. TSOUCARIS, Directeurs de Recherche au C.N.R.S., veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

Avant de commencer cet exposé, je veux également exprimer mes remerciements à tous ceux, de France ou de Tunisie, qui m'ont aidé à la réalisation de cette thèse et, en particulier, à :

. Melle Christiane POUPAT, pour son amabilité et son soutien moral incessant ;

. Mr C. MORETTI, du Centre O.R.S.T.O.M. de Cayenne (Guyane), pour la récolte de Bonafousia tetrastachya que j'ai travaillée et MM. P. BOITEAU et C. SASTRE du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris pour son identification ;

. Tous les camarades et membres des laboratoires de M. POTIER et Mme PASCARD, pour leur accueil chaleureux, leur aide amicale et leurs encouragements ;

. Toutes les personnes des services de R.M.N., de masse, de microanalyse et d'extraction pour leur contribution à l'élaboration de cette thèse ;

. M. et Mme COSSON, Mme NEVOT, les membres du Service de Reprographie et du Service Photographique, pour l'édition de ce travail.

INTRODUCTION

De tous temps et en tous lieux, les plantes ont occupé une place importante dans la vie de l'Homme. Il les a utilisées pour chasser, pour se défendre, pour se nourrir, pour se soigner L'emploi des plantes, en médecine populaire, ne résultait pas vraiment d'une démarche scientifique, mais tout simplement d'une expérience acquise génération après génération et transmise, généralement par tradition orale, d'un endroit à un autre. C'est ainsi que la comparaison des traditions populaires relevées dans différents pays amène souvent à constater une analogie entre les vertus réelles, ou usurpées, des recettes concoctées à partir de ces plantes : la "poudre des jésuites" ou, plus exactement, la racine de quinquina est connue depuis longtemps, et dans toutes les parties du monde, pour son activité antipaludique. De nombreux autres exemples pourraient être cités.

De nos jours, on retrouve toutes ces utilisations, d'ailleurs peu modifiées, chez les populations dites primitives ou même dans des régions du "Tiers-Monde". Les sociétés plus évoluées ont adapté l'emploi des plantes dites médicinales à leurs besoins nouveaux : elles ont remplacé les remèdes des sorciers ou des guérisseurs par des drogues modernes, mais elles n'ont pas oublié les effets toxiques ou curatifs des végétaux.

La flore des pays industrialisés a donné lieu à de nombreux travaux ; celle des pays "jeunes", où le problème thérapeutique est vraiment d'actualité, est encore riche de promesses, d'où l'intérêt qu'elle suscite de plus en plus, tant du point de vue chimique que thérapeutique. L'étude des substances d'origine naturelle ne peut donc que contribuer à la résolution scientifique et adaptée des problèmes posés par le service médical dans ces pays.

Cette étude est loin d'être récente. Depuis les travaux d'Antoine-Laurent de LAVOISIER (1743-1794) relatifs à l'analyse des composés organiques, l'étude structurale et, plus généralement, la chimie des substances naturelles ont fait des progrès considérables, progrès touchant tous les domaines et, notamment, celui des alcaloïdes.

La découverte de la morphine (1806), de la strychnine (1818), de la quinine (1820), ainsi que celle de plusieurs autres alcaloïdes, fut à l'origine de l'essor d'une recherche souvent systématique touchant la majorité des familles de plantes réputées médicinales. Les alcaloïdes isolés peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques, mais représentent aussi des substrats de choix pour des études chimiques. Malheureusement, il arrive souvent qu'ils ne puissent être isolés qu'en très faibles quantités. Ainsi, les problèmes analytiques, structuraux et chimiques qu'ils posent sont difficiles à résoudre et exigent des méthodes de plus en plus fines et sophistiquées.

Lors d'une première période, ce sont principalement les transformations et les corrélations chimiques qui ont permis l'élucidation des structures de molécules complexes et intéressantes. Puis, est venu s'ajouter l'usage de l'ordinateur qui facilite le calcul lors de la détermination des structures par les méthodes physiques modernes. La relation entre la structure, la réactivité chimique et l'activité thérapeutique éventuelle d'une substance exige de plus en plus de détails et de

précisions, qu'il s'agisse de la substance en solution ou sous forme cristalline.

Les recherches entreprises depuis plusieurs années dans notre laboratoire, notamment sur la famille des Apocynacées, riche en principe actif, m'ont amené à étudier les alcaloïdes d'une plante de Guyane : Bonafousia_tetrastachya réputée en médecine populaire comme antalgique.

La thèse que je présente a été réalisée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette.

Elle comprend quatre parties :

. la première est consacrée à l'extraction et à la séparation des alcaloïdes. Cette séparation ne fut possible que grâce à l'utilisation de la chromatographie sous moyenne pression.

. la deuxième partie décrit les premières analyses structurales et études chimiques de tous les alcaloïdes isolés. Une attention particulière a été portée à un alcaloïde déjà, mais imparfaitement, connu : la geissoschizine, ainsi qu'à quelques alcaloïdes nouveaux. Les faibles quantités des composés obtenus ont limité l'utilisation de corrélations chimiques.

. la troisième partie a été consacrée à l'application de la technique de la R.M.N. du ^{13}C à l'étude structurale des alcaloïdes isolés. Cette technique, bien que très efficace, n'est cependant pas absolue et exige beaucoup de prudence.

. Enfin, dans la quatrième partie, un contact direct avec la technique de diffraction des rayons X, seule technique absolue de détermination de structure, m'a permis de résoudre les problèmes posés par des structures particulièrement complexes ou demeurées incertaines.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : EXTRACTION ET SÉPARATION DES ALCALOÏDESA - Spécificités botaniques de Bonafousia tetrastachya

1°) Systématique

2°) Description botanique

B - Extraction des alcaloïdes

C - Méthodes de séparation

1°) Chromatographie classique solide/liquide
sur colonne

2°) Filtration sur gel de Séphadex LH 20

3°) Chromatographie sous pression.

CHAPITRE II : ÉTUDE STRUCTURALE ET CHIMIQUE DES ALCALOÏDES
ISOLÉS

A - Caractérisation des alcaloïdes connus

I - Type Corynane

II - Type Ibogane

III - Type Aspidospermane

B - Étude structurale et chimique des alcaloïdes
nouveaux

I - "Monomères"

II - Alcaloïdes "dimères" de masse 564

III - Alcaloïdes "dimères" de masse 706.

2°) Description botanique

C'est un arbuste assez ramifié, de 2 à 3 m de haut. Lorsqu'on entaille les écorces, elles laissent écouler un abondant latex blanc. Les feuilles sont opposées, grandes, ovales ou elliptiques, souvent inéquilatères, de 16 x 8 cm environ, arrondies à la base, acuminées au sommet, à limbe souvent épais, gaufré, à nervures primaires et secondaires saillantes. Les fleurs groupées en cymes pluriformes assez denses sont blanches, de 2 cm de long environ, à lobes aussi longs que le tube de la corolle, avec un grand calice à segments scarieux, translucides au sommet ; les bractées de l'inflorescence sont également scarieuses. Les fleurs sont à deux méricarpes libres, de 3 cm de long et 1,2 cm d'épaisseur environ, déhiscent en deux valves marquées à leur limite par une zone discolore nette. Ils sont de forme générale hémisphérique, atténués ou un peu acuminés au sommet, à surface lisse ou finement granuleuse.

En médecine populaire, l'infusion des écorces de Bona-fousia tetrastachya est administrée par les indiens pour lutter contre les douleurs.

Les alcaloïdes totaux, sous forme de tartrates, extraits des feuilles de cette plante n'ont montré aucune activité anti-tumorale. Ils sont dépourvus d'intérêt comme vaso-dilatateur périphérique (test effectué sur le chien par voie intraveineuse) et comme protecteur cérébral (test effectué sur souris par voie intrapéritonéale).

B - EXTRACTION DES ALCALOÏDES

La technique d'extraction que nous avons utilisée consiste à dégraisser d'abord les feuilles séchées et réduites en poudre par lixiviation par de l'éther de pétrole.

Le marc, séché à l'air, est humecté par la moitié de son poids d'ammoniaque à 25%, puis lixivié par de l'éther jusqu'à épuisement de la plante. La solution obtenue est concentrée, puis reprise par une solution d'acide chlorhydrique à 2% (ce qui permet d'extraire les composés basiques).

La solution aqueuse est lavée par de l'éther, alcalinisée par l'ammoniaque et extraite à nouveau par de l'éther jusqu'à réaction de Mayer négative. La solution étherée est concentrée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis distillée. Le rendement en alcaloïdes totaux (A.T.) est de 0,2%.

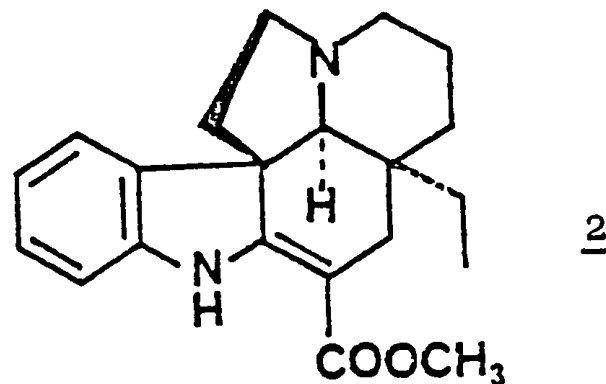
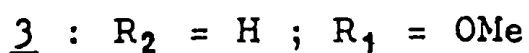
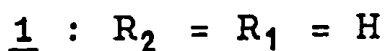
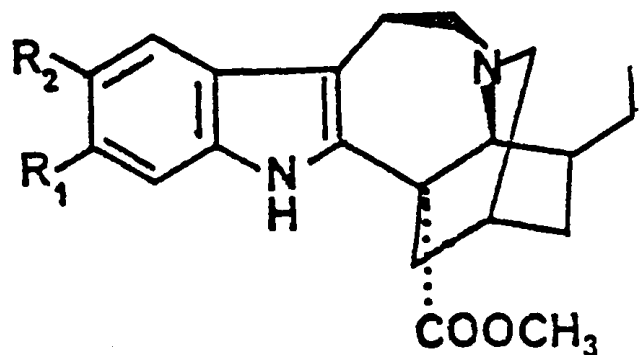
C - MÉTHODES DE SÉPARATION

Les alcaloïdes totaux présentent en chromatographie sur couche mince (C.C.M.) un grand nombre de taches très peu distinctes (Fig. 1, page 12). C'est dans un mélange chloroforme-méthanol que nous avons obtenu la meilleure séparation des alcaloïdes totaux.

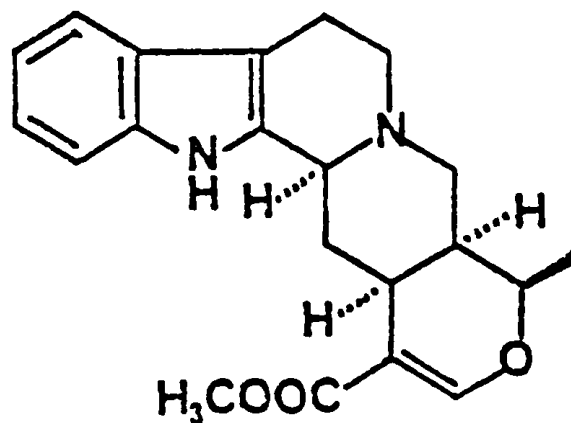
1°) Chromatographie classique solide-liquide sur colonne

Plusieurs essais de séparation chromatographique ont été réalisés avec des supports et des combinaisons d'éluants différents. Ainsi, une chromatographie sur colonne de silice (support choisi suite à plusieurs essais) a été réalisée sur 5 g d'A.T. avec des mélanges successifs de pentane, benzène, éther et méthanol. 350 fractions ont été séparées sans que l'une d'entre elles ne soit absolument pure.

de composition voisine ont été rassemblées et rechromatographiées sur couche épaisse (C.C.E.) de silice neutre. Ceci a permis d'isoler 17 alcaloïdes en quantité souvent très faible (voir Tab. II, p. 138, partie expérimentale). Parmi ces composés, neuf alcaloïdes ont été identifiés, dont la (-)coronaridine 1, la (-)vincadiformine 2, l'isovoacangine 3 et la tétrahydroalstonine 4. Ainsi, *B. tetrastachya* possède les trois grands types biogénétiques d'alcaloïdes indoliques [12].



2



4

Cette méthode de séparation n'a pas permis d'obtenir une assez grande quantité de substance pour l'étude complète des produits nouveaux. Les produits étaient imbriqués les uns dans les autres et leur séparation, aussi bien sur colonne que sur plaque, était difficile et nécessitait des éluations successives dans des systèmes différents. Nous avons envisagé alors la filtration sur gel de Séphadex LH 20 dans l'espoir de séparer les alcaloïdes d'après leurs poids moléculaires (séparation des "monomères" et des "dimères" décelés par spectrométrie de masse).

2°) Filtration sur gel de Séphadex LH 20

L'utilisation du gel de Séphadex LH 20 en chromatographie d'exclusion-diffusion avait déjà donné de bons résultats dans la séparation d'alcaloïdes en fonction de leurs masses moléculaires [4,5]. Les plus grosses molécules, de mobilité supérieure, sont généralement éluées les premières. Nous avons essayé cette technique sur 5 g d'A.T. en utilisant un mélange éluant chloroforme-méthanol (30-70 v/v). Deux cent trente fractions ont été isolées, puis réunies en fonction de leur similitude de composition en C.C.M. et de réaction colorée avec le réactif C.A.S.* [6]. Ces fractions contiennent à la fois des alcaloïdes "monomères" et "dimères". Leurs purifications par C.C.E. n'ont permis d'isoler que douze alcaloïdes, parmi lesquels dix ont été identifiés (voir Tableau IV, p. 140, partie expérimentale).

Les résultats de séparation obtenus jusqu'ici étaient donc peu encourageants. De plus, l'obtention d'un produit de pureté analytique s'effectue dans ces conditions, avec de grandes pertes. Ceci nous a amenés à essayer la chromatographie sur colonne sous moyenne pression [7].

3°) Chromatographie sur colonne sous moyenne pression

. Principe : La technique est basée pratiquement sur le même principe que la chromatographie liquide-solide (C.L.S.). Du point de vue technologique, la méthode utilise une colonne en acier chromé dur avec un intérieur rectifié et rodé**. La colonne mesure, en général, 1 m de long et 80 mm de diamètre, elle est munie de deux pistons soumis à deux pressions différentes. La pression exercée par le haut est légèrement supérieure à celle exercée par le bas (10 à 12 pour 8 atmosphères), de telle façon que l'écoulement soit assez rapide (20 à 100 ml/mn ajustable). La colonne peut être munie d'un détecteur permet-

* Le sulfate d'ammonium cérique $Ce_{18}(SO_4)_2 \cdot 2[(NH_4)_2SO_4] \cdot 2H_2O$ C.A.S., utilisé comme révélateur en C.C.M. donne des colorations caractéristiques avec de nombreux alcaloïdes.

** Appareil Jobin Yvon, chromatospac. prép. 100.

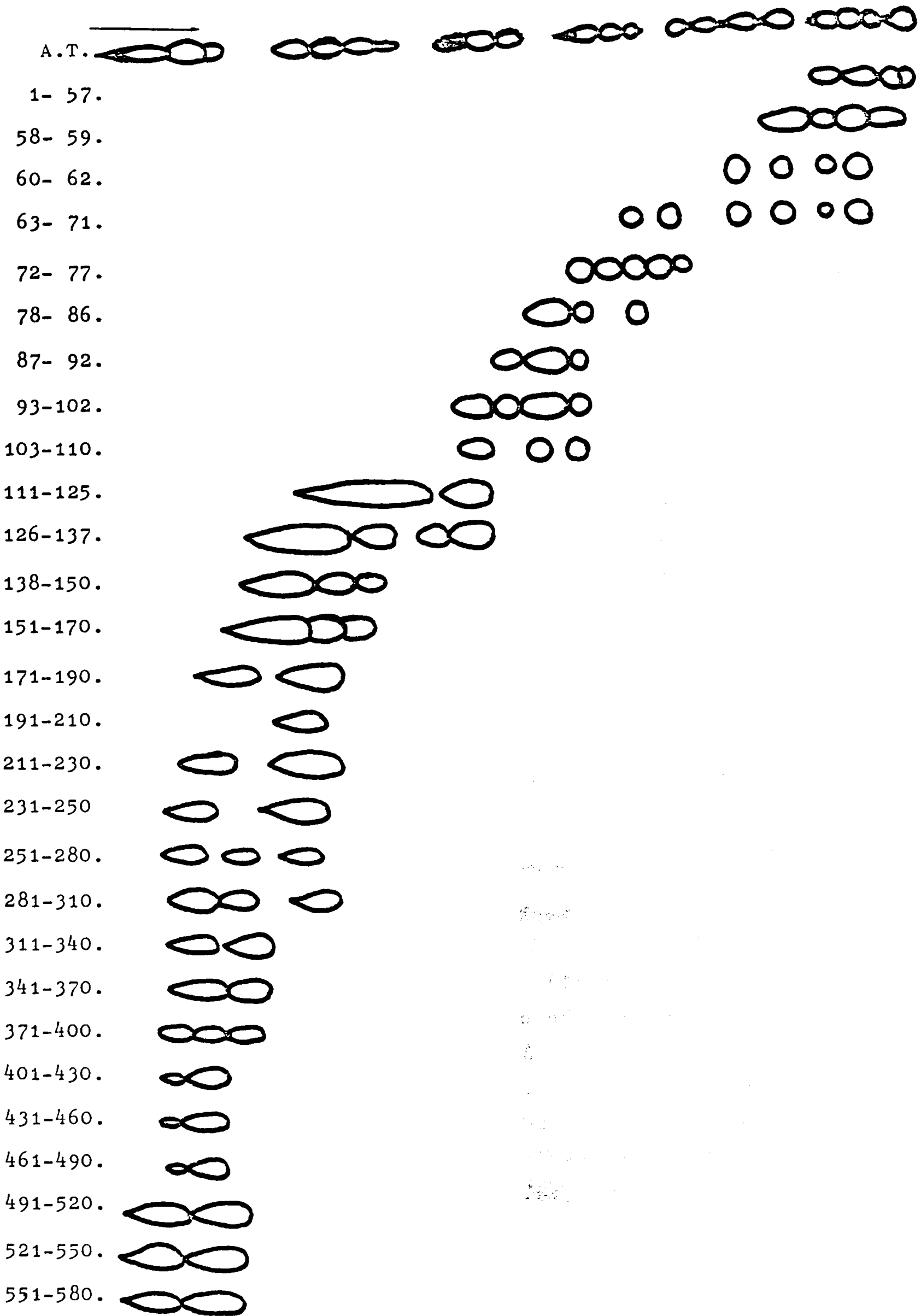


FIGURE 1

tant de déceler les produits élués dans le cas de mélanges simples. En outre, un collecteur automatique de fractions permet de recueillir un très grand nombre de fractions (500 à 600 de 30 ml en quelques heures). L'appareil utilise entre 1 et 1,5 Kg d'adsorbant tassé à l'aide d'un piston sous pression pendant toute la durée de séparation. La quantité maximale de produit par opération est de 100 g. L'échantillon et l'éluant sont entraînés sous la pression inverse d'un gaz inerte (azote en général), ce qui évite la décomposition de quelques composés fragiles, comme nous avons pu le vérifier. Par ailleurs, dans les conditions optimales d'utilisation, le nombre de plateaux théoriques de la colonne est d'environ 7000/m.

Cette technique est rapide et possède un bon pouvoir séparateur, mais présente l'inconvénient d'utiliser un mélange éluant unique, donc de polarité constante.

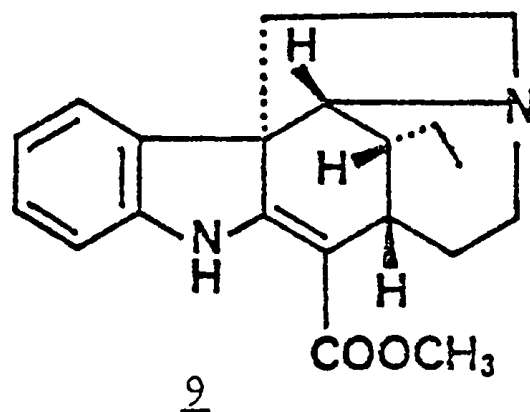
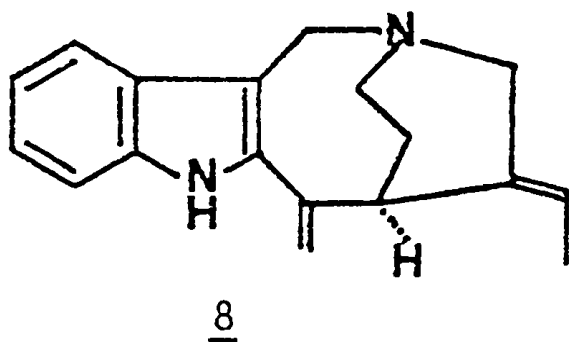
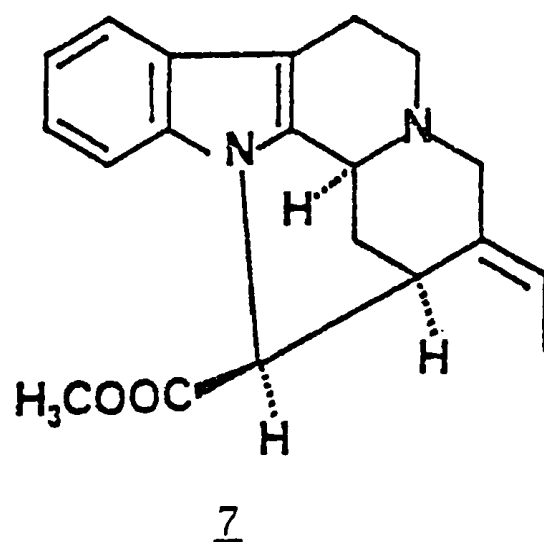
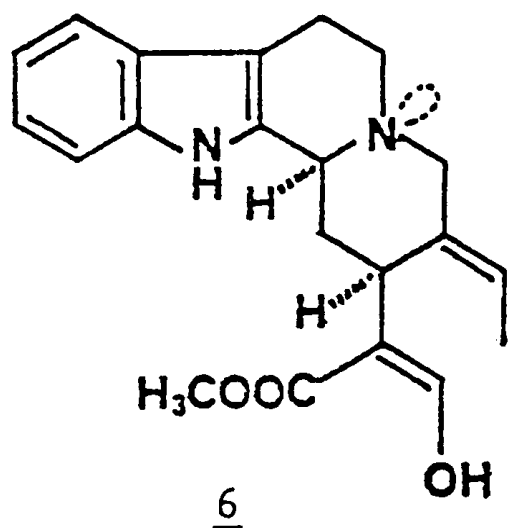
Nous avons effectué cette chromatographie* sur 4,8 g d'A.T. en employant comme adsorbant une silice spéciale de granulométrie fine et calibrée et comme éluant un mélange de chloroforme et de méthanol (85-15v/v). 580 fractions de 25 ml chacune ont été recueillies durant 5 heures environ et la chromatographie a été suivie par C.C.M. et a permis de distinguer 20 nouveaux lots (voir figure 1). Le rendement total est de 82%.

Dans les fractions de tête, les produits sont imbriqués les uns dans les autres : 5 à 10 produits. Les produits polaires sont mieux séparés car l'éluant utilisé est assez polaire et ne convient qu'à la séparation de ces produits.

Toutes les fractions ont été alors chromatographiées sur couche épaisse (C.C.E.) ou sur colonne et 23 alcaloïdes ont pu être isolés en quantité relativement plus importante que lors des séparations décrites plus haut (voir Tableaux V et VI p. 144). Parmi ces produits nous avons identifié neuf alcaloï-

* Nous remercions M. GUETTÉ, Professeur au Conservatoire National des Arts et Métiers, d'avoir mis à notre disposition son appareil de chromatographie sous pression.

des connus, grâce à leurs constantes physiques, leurs spectres U.V., I.R., R.M.N., masse et par comparaison à des échantillons de référence lorsque cela a été possible. Ce sont : la (-)coronaridine 1, la (-)vincadiformine 2, l'isovoacangine 3, la tétrahydroalstonine 4, la voacangine 5, la geissoschizine 6, la pleiocarpamine 7, la (-)apparicine 8 et la tubotaïwine 9.



Les 14 alcaloïdes restants forment, selon les résultats obtenus en spectrométrie de masse, trois groupes de produits :

- . "Monomères" de masse moléculaire variant de 282 à 384,
- . Alcaloïdes "dimères" de masse 564,
- . Alcaloïdes "dimères" de masse 706 (voir Tableau VI de la partie expérimentale).

Finalement, vingt-neuf alcaloïdes ont été isolés à partir des alcaloïdes totaux. Les très faibles quantités de produits, leur instabilité, leur polarité dues en partie à leur caractère phénolique et leur complexité ont limité notre étude à cinq alcaloïdes complexes et à un seul "monomère", tous nouveaux. Les produits restants sont mentionnés dans la partie expérimentale (Tableau VII, p. 144).

CHAPITRE II

ÉTUDE STRUCTURALE ET CHIMIQUE DES ALCALOÏDES ISOLÉS

A - CARACTÉRISATION DES ALCALOÏDES CONNUS

Les alcaloïdes connus ont été identifiés par comparaison de leurs différents spectres (U.V., I.R., R.M.N. du ^1H et du ^{13}C , masse et D.C.), ainsi que de leurs constantes physiques (point de fusion et pouvoir rotatoire) avec les données bibliographiques [8,9,10,11]. De plus, la comparaison par rapport à un échantillon authentique a été faite sur C.C.M. (Rf et couleur de révélation au réactif C.A.S.) chaque fois que cela a été possible.

Comme nous avons isolé les trois principaux types biogénétiques d'alcaloïdes indoliques (Corynane, Ibogane et Aspidospermane) [12,13,14], les alcaloïdes connus seront présentés par type et non par ordre de séparation. Quant aux alcaloïdes nouveaux, ils seront présentés par ordre de poids moléculaires croissants. Les carbones des alcaloïdes indoliques sont numérotés suivant le système préconisé par J. LE MEN et W.I. TAYLOR [12].

I - Type Corynane

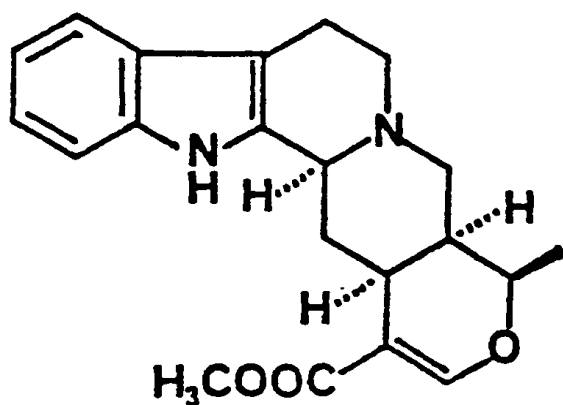
1°) La tétrahydroalstonine 4

La tétrahydroalstonine 4 a été isolée parmi les produits élués en tête et a été identifiée grâce à ses spectres U.V.,

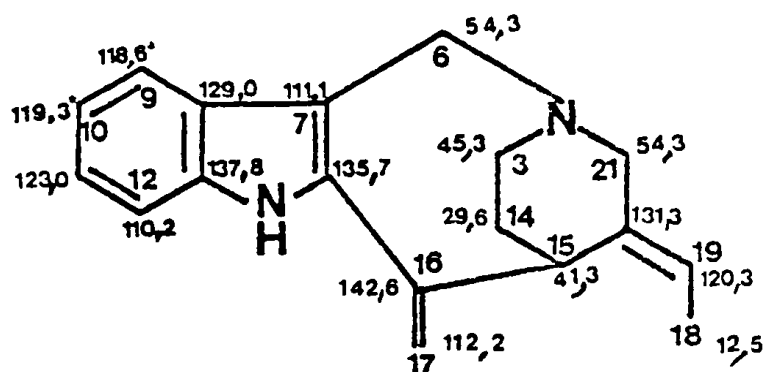
I.R., R.M.N. (^1H et ^{13}C) [15,16,171] et masse, ainsi que par comparaison avec un échantillon de référence*.

2°) (-)apparicine 8 (ou péricalline)

La (-)apparicine 8 a été identifiée par ses spectres U.V., I.R., R.M.N. du ^1H et masse, par son point de fusion ($F=193^\circ \pm 1$) et par comparaison avec un échantillon de référence**. Son spectre de R.M.N. du ^{13}C , inédit, est discuté ici comme exemple d'élucidation structurale.



4

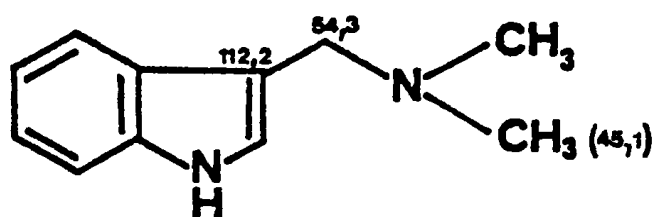
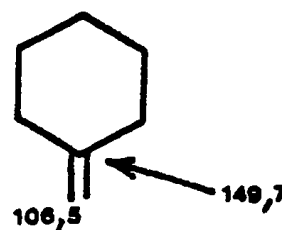


8

Le spectre de découplage total par bruit (proton noise decoupling, P.N.D.) de la (-)apparicine 8 montre 18 pics dont 12 relatifs à des carbones sp^2 . Dans la région des champs forts du spectre de découplage partiel (off resonance, O.R.), nous notons un quadruplet à 12,5 ppm relatif au carbone $\text{C}_{18}(\text{CH}_3)$, un doublet à 41,3 ppm relatif au carbone $\text{C}_{15}(\text{CH})$ et 4 triplets dont deux confondus (4CH_2). Le double triplet présent à 54,3 ppm ne peut être attribué qu'aux deux carbones C_{21} et C_6 à rapprocher ($=\underset{|}{\text{C}}-\underset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}-\underset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\underset{|}{\text{C}}=$) au carbone méthylénique de la gramine 31 [34].

* Nous remercions Mesdames C. KAN-FAN et N. KUNESCH, pour la fourniture d'un échantillon de tétrahydroalstonine.

** Nous remercions Madame C. KAN-FAN, pour la fourniture d'un échantillon de (-)apparicine.

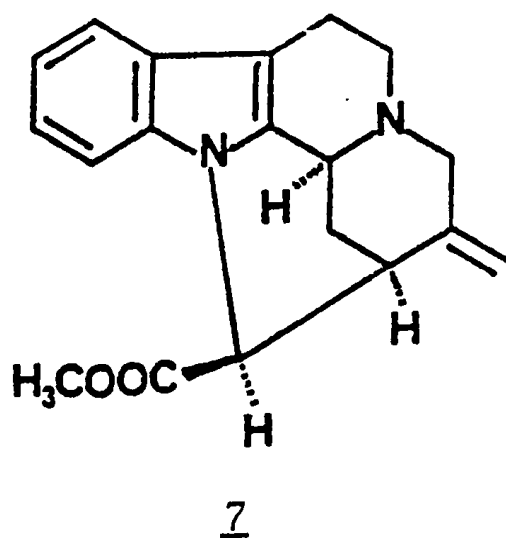
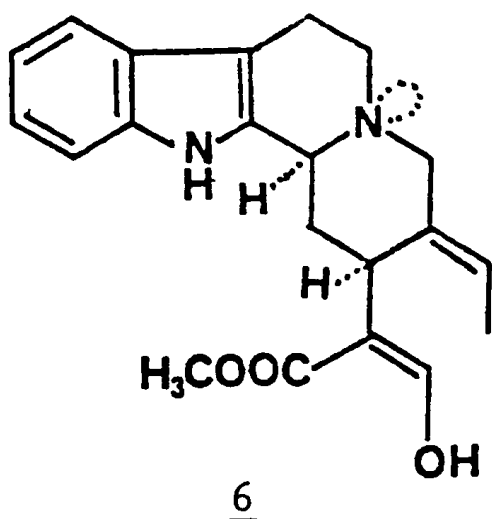
3135

Parmi les deux triplets restants, le carbone C_3 (CH_2-Nb) résonne plus à champ faible (45,3 ppm) que le carbone C_{14}^2 (29,6 ppm). Dans la région des champs faibles du même spectre, nous notons un seul triplet à 112,2 ppm attribué au carbone C_{17} , cinq doublets et six singulets. Les carbones du noyau indolique ont été facilement identifiés grâce à leurs déplacements chimiques et ce par comparaison avec ceux d'alcaloïdes indoliques connus [98,62] (voir formule 8). Le singulet à 142,6 ppm est attribué au carbone C_{16} par analogie avec le carbone C_1 du méthylène exocyclohexane 35 [38] et le singulet à 131,3 ppm au carbone C_{20} . Le doublet restant à 120,3 ppm ne peut, par conséquent, être attribué qu'au carbone C_{19} . Ainsi, tout le spectre de la (-)apparicine 8 est-il analysé.

3°) Pleñocarpamine 7

La pleñocarpamine 7 a été identifiée grâce à ses spectres U.V., I.R., R.M.N. de 1H , masse et, par comparaison, avec un échantillon authentique*.

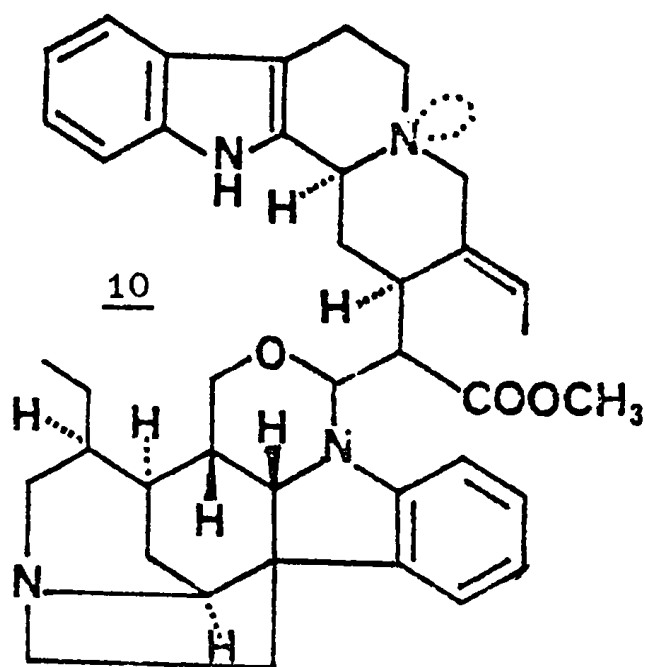
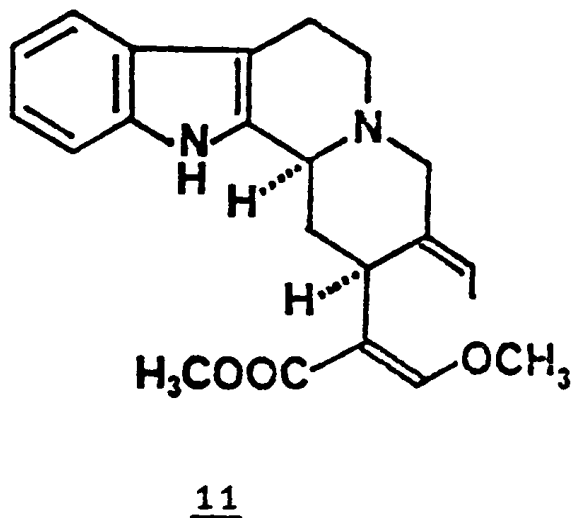
* Nous remercions MM. S. MAMATAS-KALAMARAS et C. THAL, pour la fourniture d'un échantillon de pleñocarpamine



4°) Geissoschizine 6 [17]

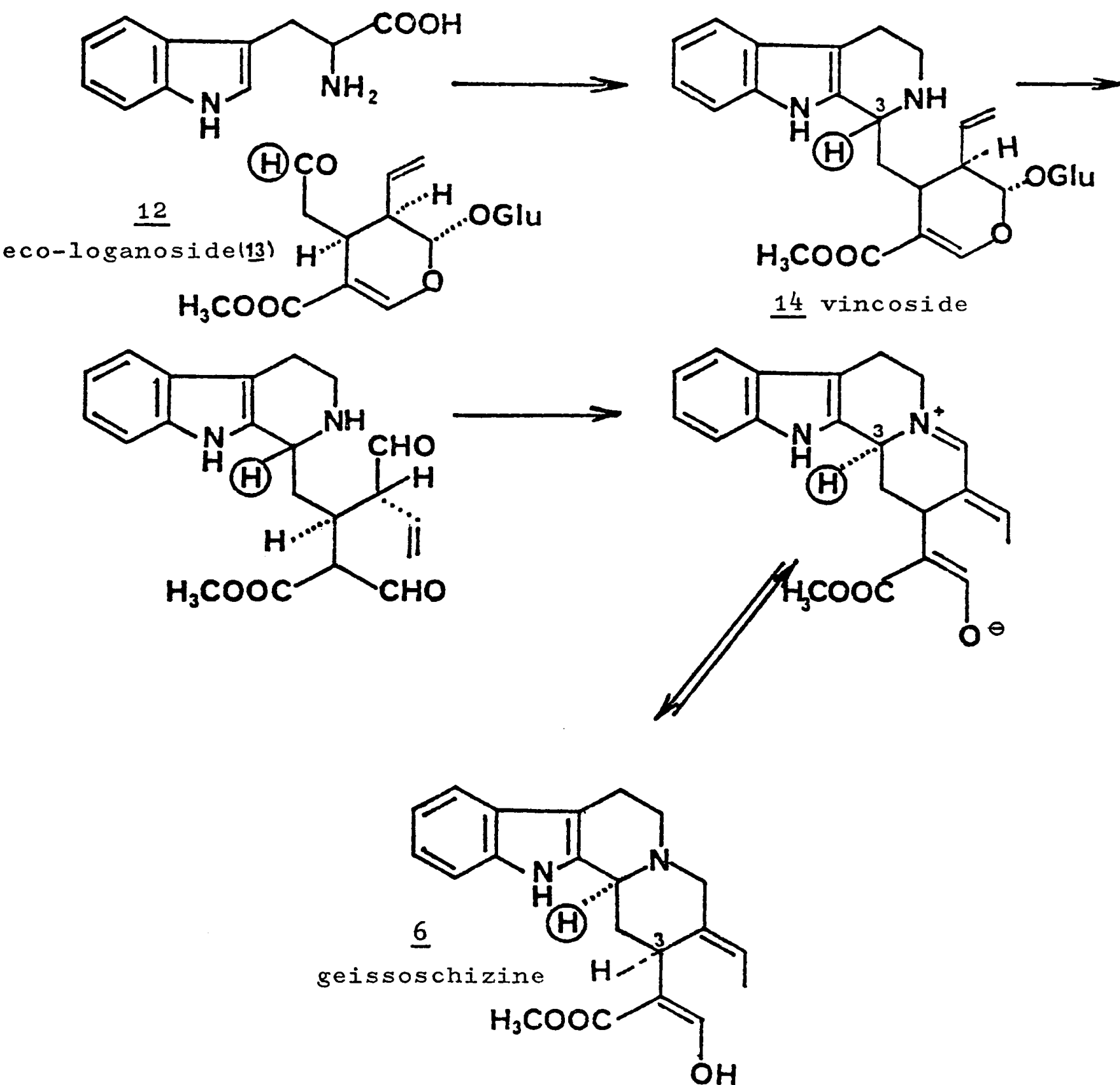
La geissoschizine 6 a été identifiée par ses spectres U.V., I.R., ainsi que par son point de fusion ($F=194^{\circ}\pm 1$) et par comparaison avec un échantillon de référence*.

La structure de cet alcaloïde avait été établie, indépendamment par H. RAPOPORT et coll. [18] et M.-M. JANOT et coll. [19]. Avant son extraction très récente des feuilles de Rhazya stricta Decaisne [20] et de B. tetrastachya [17], la geissoschizine 6 n'était connue que comme l'un des produits de l'hydrolyse acide [18,19] de la geissospermine 10, comme produit de déméthylation [33] de la O-méthyl-geissoschizine 11 et, enfin, comme produit de biosynthèse [23] isolé d'une culture de tissus végétaux [24].

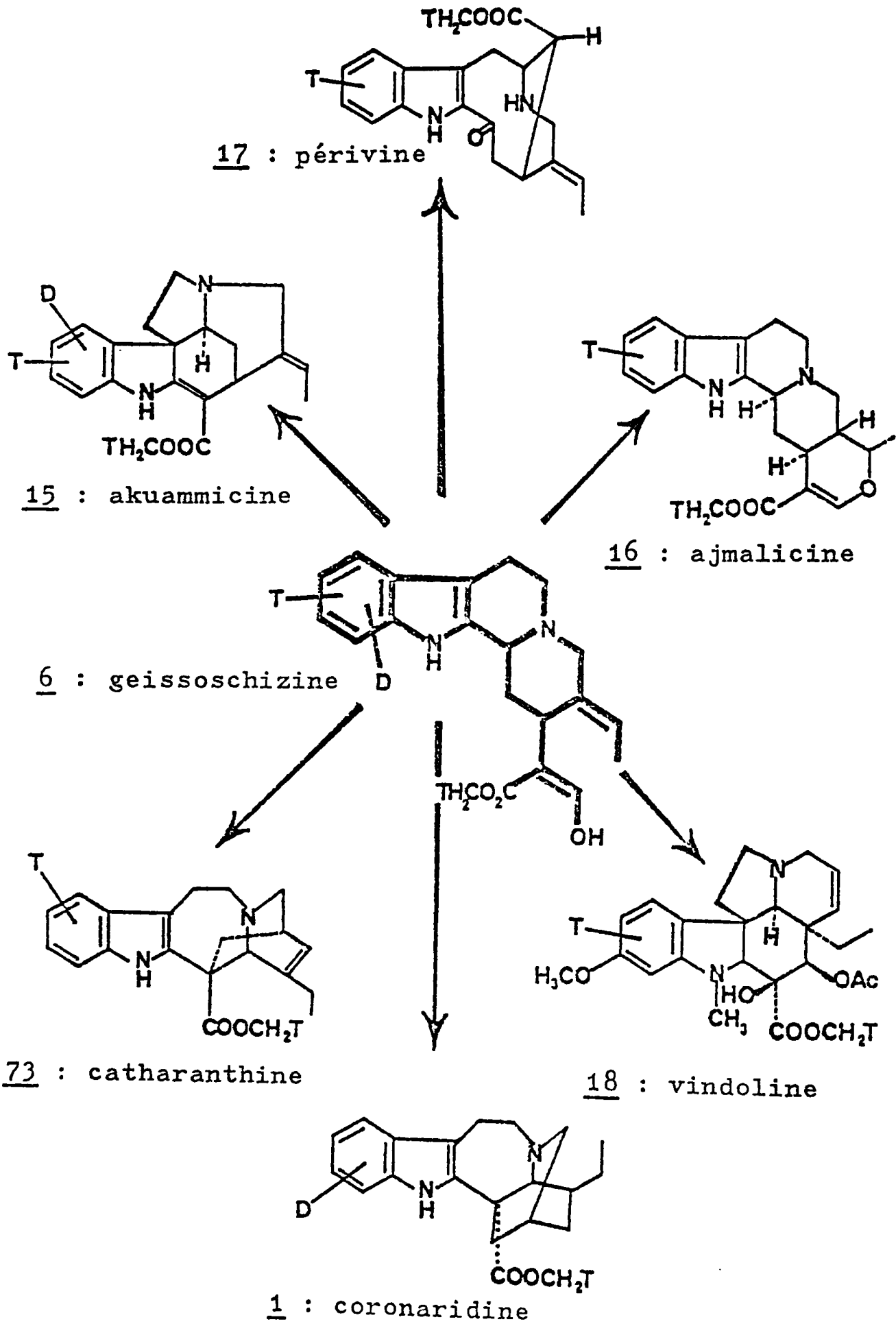


* Nous remercions Mademoiselle M. PAÏS, pour la fourniture d'un échantillon de geissoschizine.

La présence simultanée de la geissoschizine 6 et des trois principaux types d'alcaloïdes indoliques (Corynane, Aspidospermane et Ibogane) parmi les alcaloïdes que nous avons isolés de Bonafousia tetrastachya n'est pas incompatible avec le fait que la geissoschizine serait un intermédiaire biogénétique important d'alcaloïdes indoliques plus complexes [17,23,25-28,172]. Un schéma biogénétique peut ainsi être proposé, selon SCOTT et coll. [28,57], qui rend compte du rôle de pivot joué par la geissoschizine.



SCHEMA 1



BATTERSBY et coll. [23] ont montré que l'administration de la geissoschizine doublement marquée (par du tritium et du deutérium sur le noyau aromatique et sur le méthoxyle) à Catharanthus roseus donne naissance aux trois types d'alcaloïdes indoliques, tous marqués, comme l'indique le schéma 2. La geissoschizine ainsi incorporée dans les produits isolés est donc effectivement un précurseur pour les trois principaux types d'alcaloïdes indoliques (Ibogane, Corynane et Aspidospermane) (Schéma 2 ci-contre).

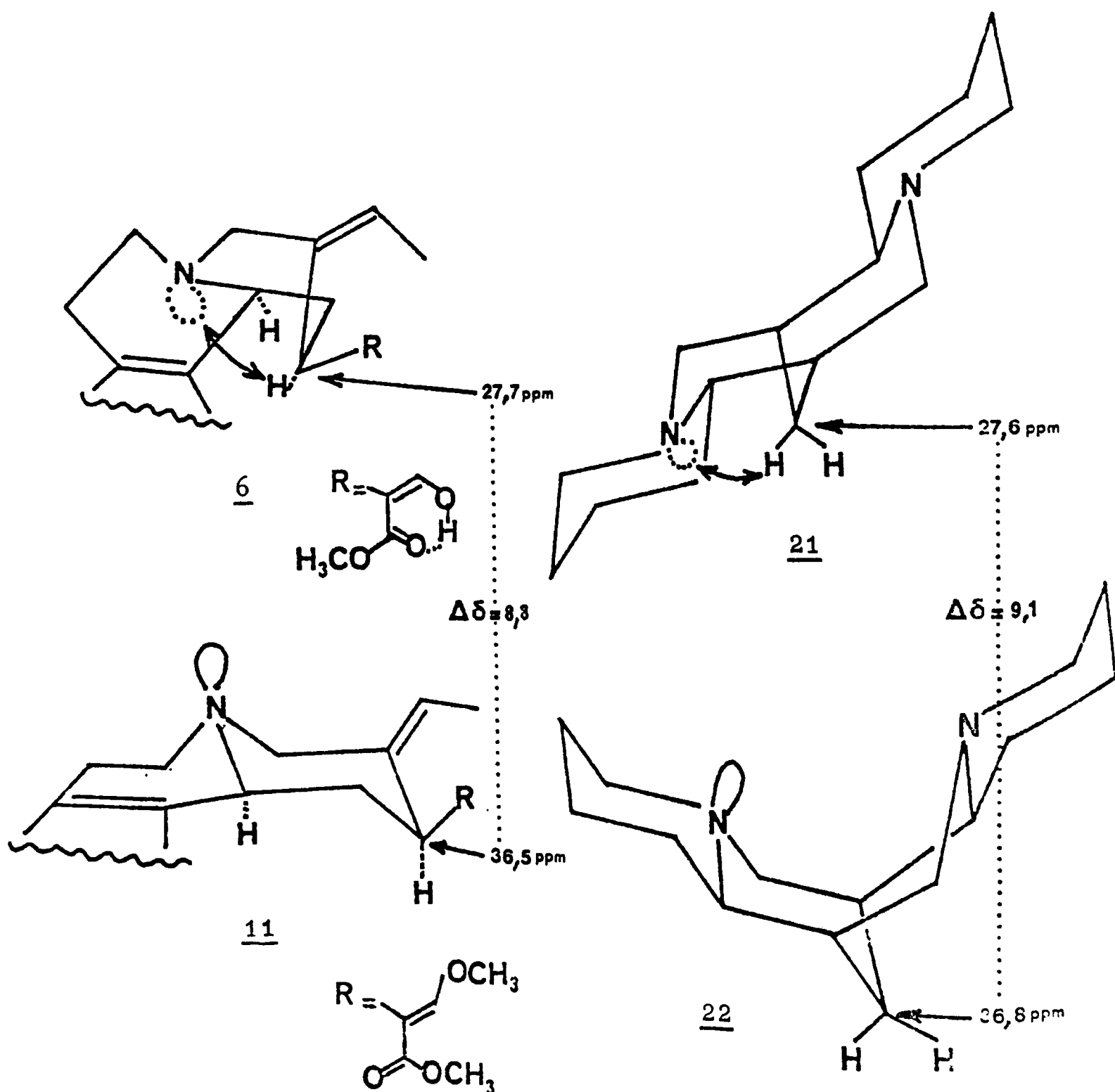
Compte tenu de l'importance de ce composé 6 dans ce schéma biogénétique, une attention particulière a été portée à son identification. Une coïncidence parfaite des constantes physiques : F, C.C.M., U.V., I.R. et R.M.N. du ^1H est observée entre notre échantillon et un échantillon de référence (vide supra), sauf en ce qui concerne le pouvoir rotatoire : $+52^\circ$ au lieu de $+115^\circ$ [19] ou $+72^\circ$ [20]. De plus, un fait important était passé inaperçu jusqu'ici : la présence dans le spectre de R.M.N. du ^1H d'un doublet dédoublé ($J_1=11$ Hz et $J_2=2$ Hz) à 4,5 ppm, décrit comme caractéristique d'un proton H-C_3 cis-quinolozidine [29]. Cette observation va de pair avec l'absence des bandes de Bohlmann [29 à 32], dans le spectre I.R. de la geissoschizine 6. De plus, le spectre de dichroïsme circulaire (D.C.) montre un effet Cotton positif entre 250 et 300 nm [λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$) 288 (+2,2), 276 (-0,6)] et confirme ainsi la présence d'un proton $\text{C}_{3\alpha}\text{-H}$ [19]. La geissoschizine a donc la structure d'une 3α cis-quinolizidine. Ceci est confirmé par l'étude du spectre de R.M.N. du ^{13}C .

Par contre, dans le cas de la O-méthyl-geissoschizine 11* [33], on remarque l'absence de tout proton entre 3,8 et 4,6 ppm dans le spectre de R.M.N. du ^1H (voir Fig. 2 et 3), la présence de bandes de Bohlmann dans le spectre I.R. (2900, 2850, 2740 cm^{-1}) et un effet Cotton positif [λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$) 292 (1,82), 282 (2,49)], toutes choses en faveur d'une structure 3α trans-quinolizidine

* Nous remercions Monsieur le Professeur S.I. SAKAI, pour un don de O-méthyl-geissoschizine naturelle [22].

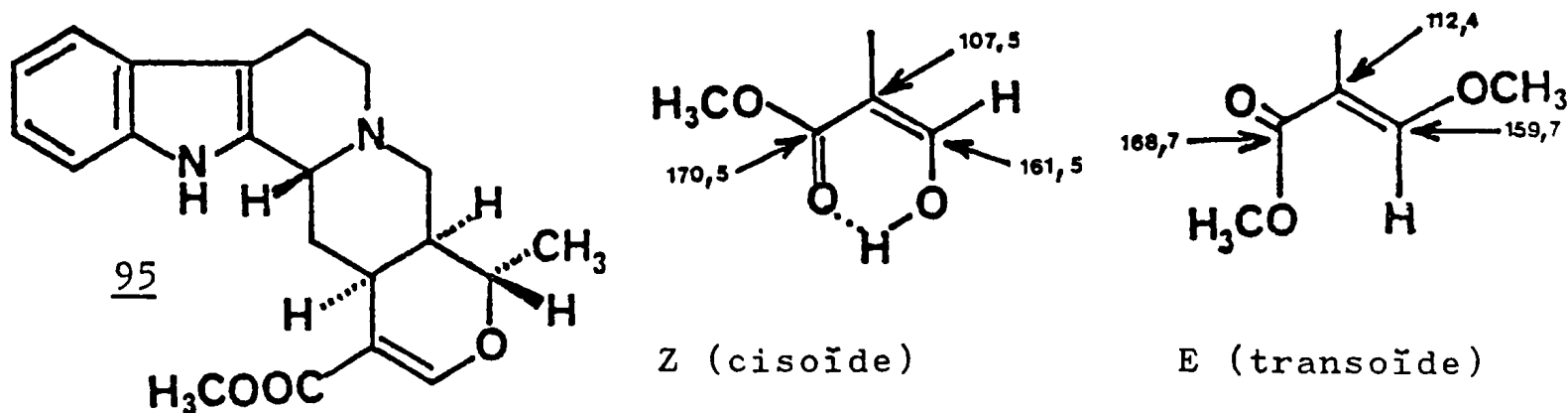
tion C-D cis-quinolizidine résonnent respectivement à $53,5 \pm 0,5$ et $16,5 \pm 0,5$ ppm [16].

Le spectre de R.M.N. de ^{13}C de la geissoschizine 6, enregistré à température ordinaire, montre un carbone C_3 à 53,6 ppm et un carbone C_6 à 20,4 ppm impliquant nécessairement une jonction C-D cis-quinolizidine. On remarque en effet un déplacement normal pour le carbone C_3 . Le déblindage subi par le carbone C_6 (20,4 au lieu de 16,5 ppm) pourrait être expliqué par une conformation bateau qui éloigne le C_{21} du proton C_6H_β



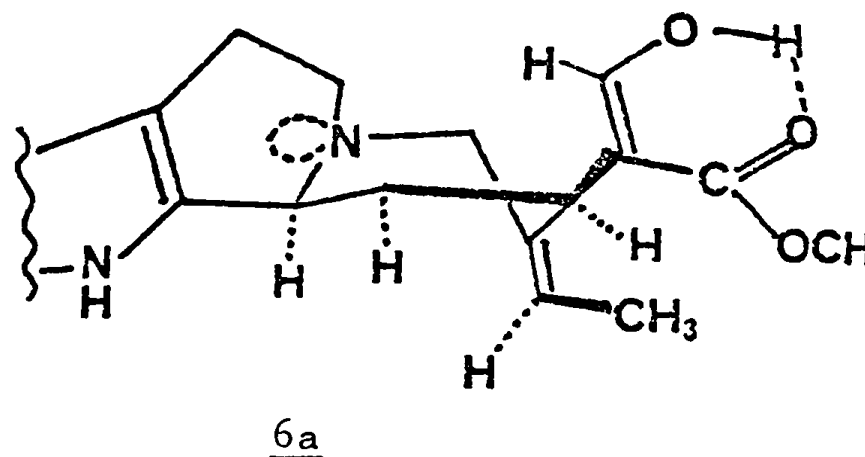
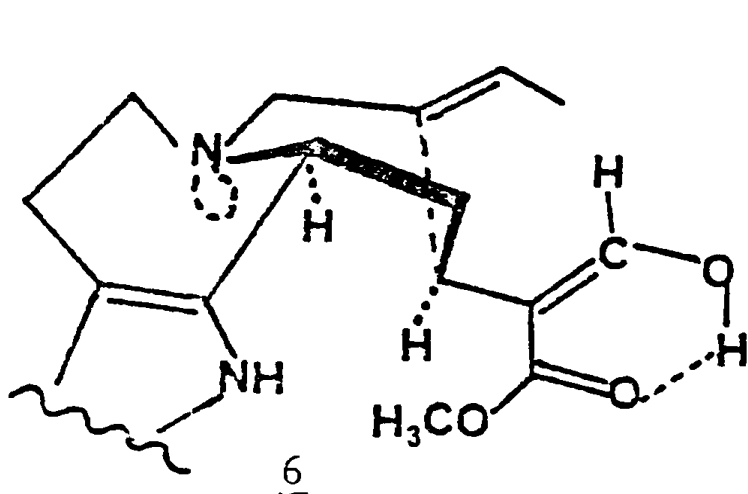
ainsi que le révèle l'examen des modèles moléculaires. D'autre part, le déplacement non classique du carbone C_{15} (27,7 au lieu de 36,5 ppm dans 11 ; $\Delta\delta=8,8$ ppm) permet également de proposer une conformation bateau légèrement déformée pour le cycle D, ce qui rapproche la liaison $C_{15}H_{\alpha}$ du doublet libre de l'azote N_b . Un fait similaire a été observé au niveau du C_8 de la spartéine 21 et de l'isospartéine 22 ($\Delta\delta=9,1$ ppm) [36]. Cependant, une étude à température variable nous semble nécessaire car la geissoschizine 6 pourrait exister en solution et à température ordinaire, sous forme d'un mélange de deux conformères comme c'est le cas de l'akuammigine 95 [16].

La différence des déplacements chimiques du carbone C_{16} de la geissoschizine 6, d'une part, de la 0-méthyl-geissoschizine 11, de la dihydrocorynanthéine 19 et de la corynanthéidine 20, d'autre part, peut être expliquée par la configuration Z ou E de la double liaison $C_{16}-C_{17}$. Dans le cas de la geissoschizine 6, la configuration Z est favorisée par l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton de l'énol et le carbonyle de l'ester ; ceci implique nécessairement une conformation cisoïde [37].

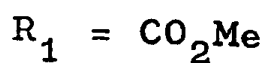
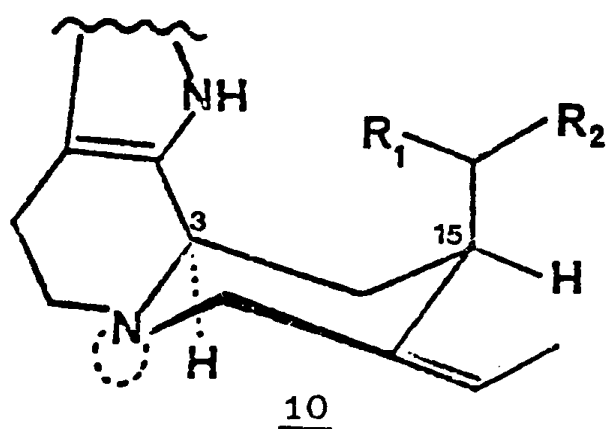


Cette configuration Z déplace alors le carbone 16 du côté des champs forts d'environ 5 ppm, le carbone 17 et le carbonyle de 1,5 ppm, tous deux du côté des champs faibles [38]. Par contre, dans le cas de la 0-méthyl-geissoschizine 11, une meilleure conjugaison implique l'enchaînement transoïde [37].

Récemment, sur la base d'une étude de R.M.N. du ^1H et I.R. effectuée sur différents épimères de la geissoschizine, WINTERFELDT et coll. [176-178] ont montré également que la geissoschizine est bien une cis-quinolizidine. En particulier, et pour des raisons stériques, ils proposent pour le cycle D une conformation bateau 6a peu différente de la nôtre 6.

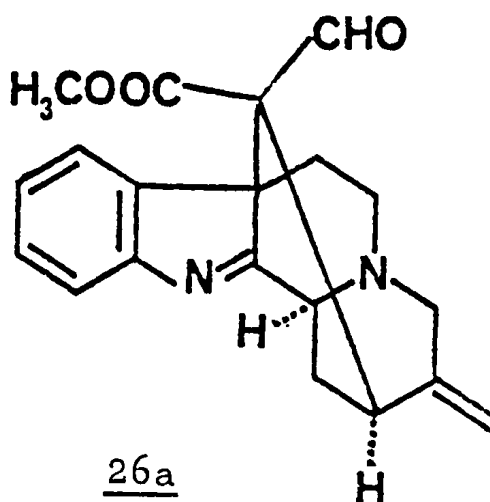
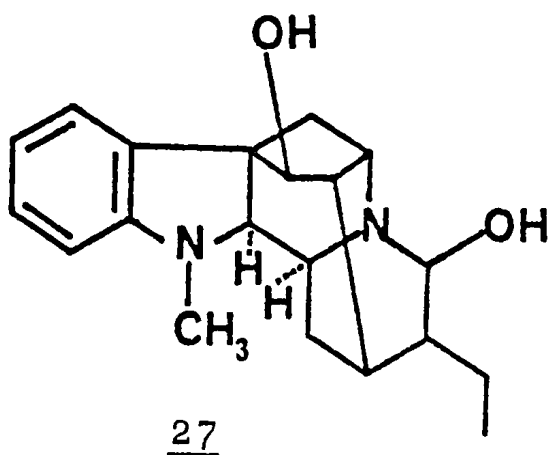
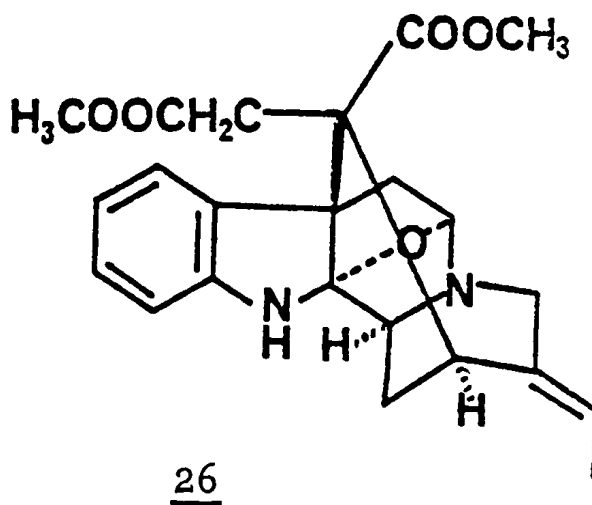
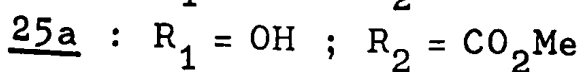
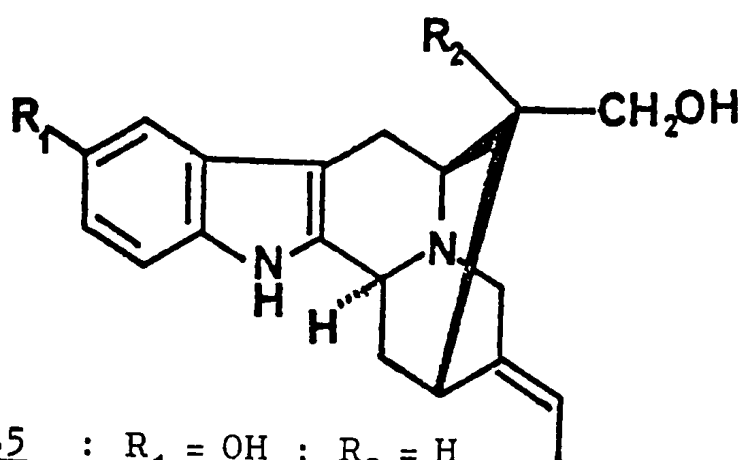
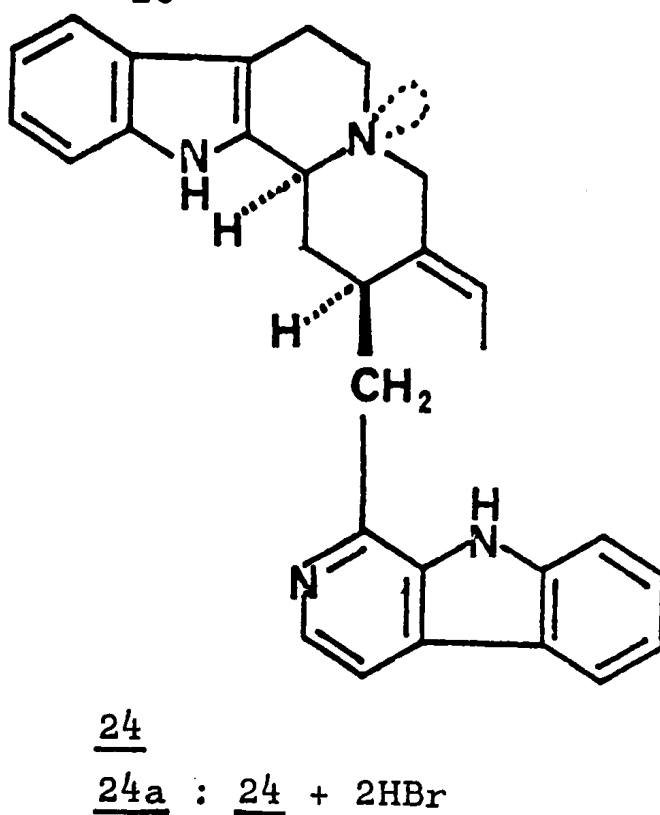
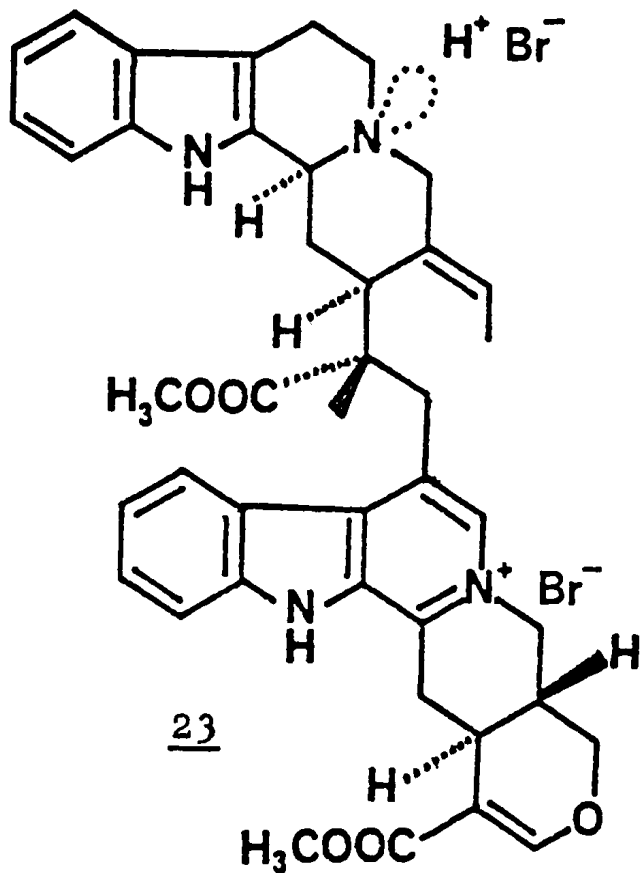


L'étude de la structure cristalline de la geissoschizine est en cours [214], et semble poser un problème suite à la présence de deux molécules par unité asymétrique. Néanmoins, la structure de la geissospermine 10 [41] a été complétée grâce à la diffraction des rayons X et a montré en particulier que la partie geissoschizine est bien cis-quinolizidine avec une conformation chaise pour le cycle D.



La geissoschizine 6 grossit donc le petit nombre des alcaloïdes indoliques à structures cis-quinolizidine auquel appartiennent déjà le dibromhydrate de serpentinine 23 [39], le dibromhydrate d'usambarensine 24 [40], l'usambarensine 24a*

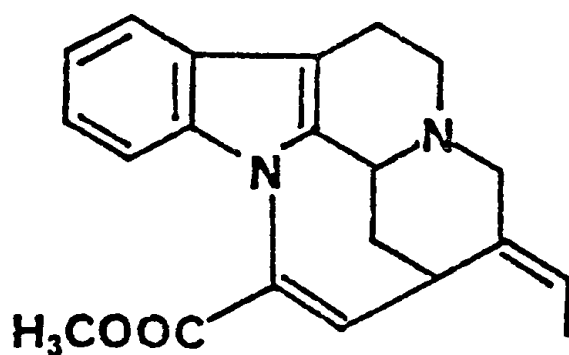
[42] elle-même ($\delta_{H_3} = 4,35$ ppm) et la geissospermine 10 [41]. Dans tous ces composés, il existe probablement un rapport entre la présence de la chaîne éthylidène en C₂₀ et la jonction C-D



* Nous remercions M. L. ANGENOT pour nous avoir fourni un échantillon d'usambarensine.

cis 3 α . Cette configuration, qui se prête facilement à une cyclisation intramoléculaire C₁₆-C₅ ou C₁₆-C₇, permet de mieux comprendre la biogénèse des alcaloïdes indoliques type sarpagine 25, picraline 26 et ajmaline 27. La présence simultanée de la geissoschizine 6, de l'akuammidine 25a (ou rhazine) et de la rhazinaline 26 a dans Rhazya stricta Decaisne, étudiée par CHATTERJEE et coll. [20] est en faveur de cette hypothèse.

Pour expliquer la différence de configuration entre la geissoschizine 6 et la O-méthyl-geissoschizine 11, nous avons essayé d'établir une corrélation chimique entre ces deux composés. SAKAI et coll. [33] ont réalisé le passage de la O-méthyl-geissoschizine 11 à la geissoschizine 6 et à l'apogeissoschizine 28 par action de HCl/acétone. Nous avons reproduit la même réaction pendant un temps plus long (3 h) et seule l'apogeissoschizine 28 a pu être caractérisée. Le passage de la O-méthyl-geissoschizine 11 C-D trans quinolizidine à la geissoschizine 6 C-D cis-quinolizidine pourrait être dû à la présence du milieu acide qui permet l'inversion du doublet de l'azote [43].

28

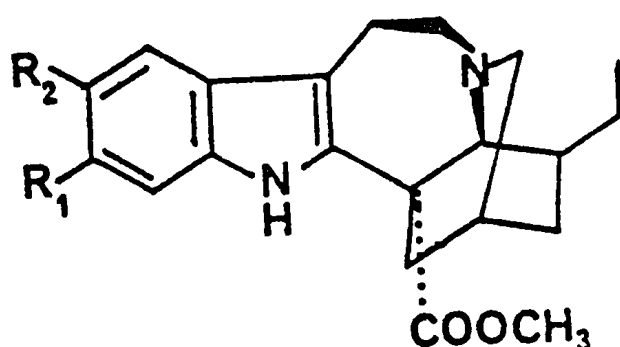
Afin de réaliser le passage inverse, la geissoschizine a été soumise à l'action du diazométhane. Cette réaction n'a pas permis d'obtenir le dérivé O-méthylé que l'on pouvait attendre, mais plutôt deux autres dérivés MD_{258B} et MD_{258C} très polaires, difficiles à séparer par C.C.E. et de masse 366 (M+14). Leur étude spectrale (U.V., I.R., R.M.N. du ¹H et du ¹³C) montre qu'il s'agit toujours de deux alcaloïdes indoliques. La présence d'un doublet dédoublé à 4,40 ppm pour MD_{258B} et d'un autre à 4,25 ppm pour MD_{258C} dans leur spectre de R.M.N. du ¹H montre que ces deux produits gardent toujours la configuration cis-quinolizidine.

La comparaison de leur spectre R.M.N. du ^{13}C avec celui de la geissoschizine (partie expérimentale, page 148-9) montre surtout une grande différence au niveau des carbones liés à l'azote N_b . Ces carbones semblent subir un effet comparable à celui d'une N_b -méthylation [212,213]. Pour le noyau indolique, seuls les carbones C_2 et C_7 sont fortement affectés ($\delta\text{C}_2 \approx 128$ au lieu de 132,8 ppm et $\delta\text{C}_7 \approx 104$ au lieu de 108,1 ppm dans la geissoschizine). La faible quantité de geissoschizine dont on dispose a limité momentanément nos travaux et une N_b -méthylation semble nécessaire pour élucider les structures totales de ces produits.

II - Type Ibogane

Tous les alcaloïdes iboganes isolés ont été identifiés par leurs spectres U.V., I.R., R.M.N. de ^1H , masse, par leurs constantes physiques (F et α_D) et par comparaison avec des échantillons de référence*. Nous avons isolé :

- a) la (-)coronaridine* 1
- b) la voacangine 5
- c) l'isovoacangine* 3



- 1 = $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
- 3 = $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{OMe}$
- 5 = $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{OMe}$

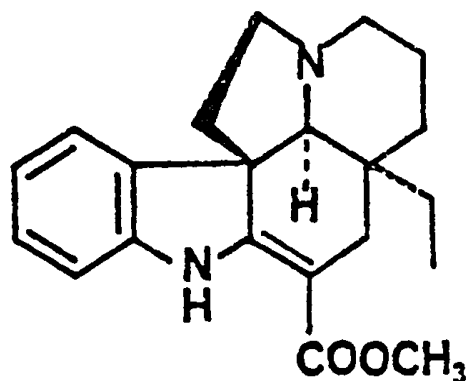
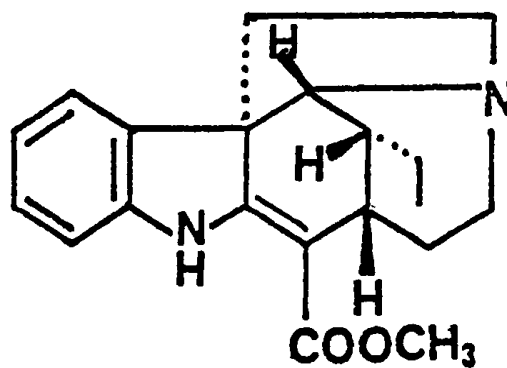
L'étude des spectres de R.M.N. de ^{13}C de ces alcaloïdes, ainsi que d'autres du même type, a permis d'élucider les structures des nouveaux alcaloïdes isolés. Ces résultats seront présentés dans le chapitre consacré aux études de R.M.N. du ^{13}C .

* Nous remercions Madame N. LANGLOIS pour la fourniture d'un échantillon de coronaridine et Madame A.-M. BUI pour un échantillon d'isovoacangine.

III - Type Aspidospermane

Deux alcaloïdes de type Aspidospermane ont été isolés. Ils ont été identifiés comme tous les autres produits connus :

- a) la (-)vincadiformine* 2
- b) la tubotaïwine* 9

29

B - ÉTUDE STRUCTURALE ET CHIMIQUE DES ALCALOÏDES NOUVEAUX

Les différences existant entre les produits isolés nous ont amené à les classer en 3 groupes :

- . les "monomères",
- . les alcaloïdes "dimères" de masse 564,
- . les alcaloïdes "dimères" de masse 706.

I - Les "monomères"

Parmi les monomères isolés et faute de quantité suffisante, un seul composé 36 a été étudié. Les autres "monomères" n'ont été que mentionnés dans la partie expérimentale, avec quelques données spectrales.

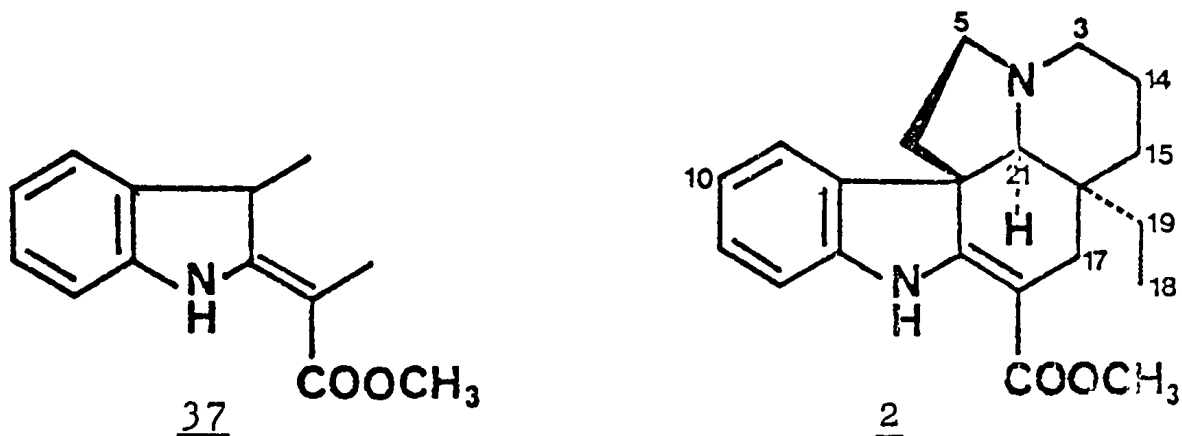
Il s'agit d'un alcaloïde isolé des fractions de tête de la chromatographie ($R_f=0,66$ dans CHCl_3 -MeOH 85/15 v/v), amorphe,

* Nous remercions Madame N. LANGLOIS pour la fourniture d'un échantillon de vincadiformine et Messieurs S.M. KALAMARAS et C. THAL pour un échantillon de tubotaïwine.

$[\alpha]_D = -427^\circ$ ($c=1,1$; CHCl_3), brunit à la lumière et se colore en violet-bleuâtre par révélation au C.A.S.

Sa formule brute, établie par analyse centésimale, est confirmée par spectrométrie de masse : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M=354$).

Son spectre I.R. présente deux bandes à 1670 cm^{-1} et 1605 cm^{-1} , caractéristiques d'un chromophore carbométhoxy- α -méthylène indoline 37 [45], comme dans le cas de la vincadifformine 2.



On relève également une bande OH à 3580 cm^{-1} et une bande NH à 3380 cm^{-1} .

Son spectre de masse présente une grande analogie avec celui de la vincadifformine [10,46,47] (Tableau I) : on y observe le même type de fragmentation avec, en particulier, un pic de base (100%) à $m/e=124$ caractéristique des alcaloïdes de type Aspidospermane [10,47]. Plusieurs pics présentent une différence de 16 unités par rapport à ceux de la vincadifformine 2. Cette différence peut être expliquée par l'existence d'un groupe hydroxyle (bande à 3580 cm^{-1} en I.R.) situé sur un carbone autre que les carbones 3, 5, 14, 15, 18, 19 et 21. vu la présence des pics à $m/e\ 124$ b .

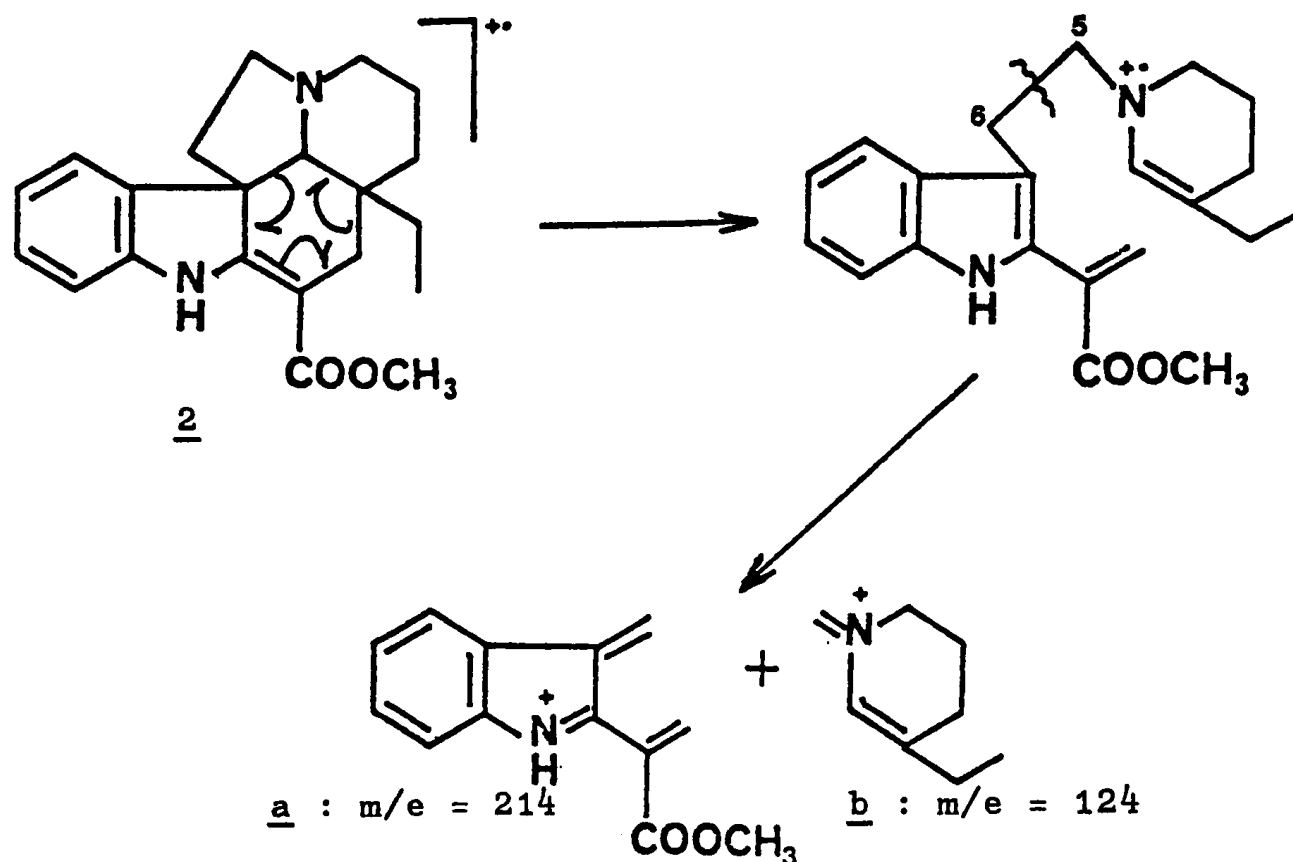
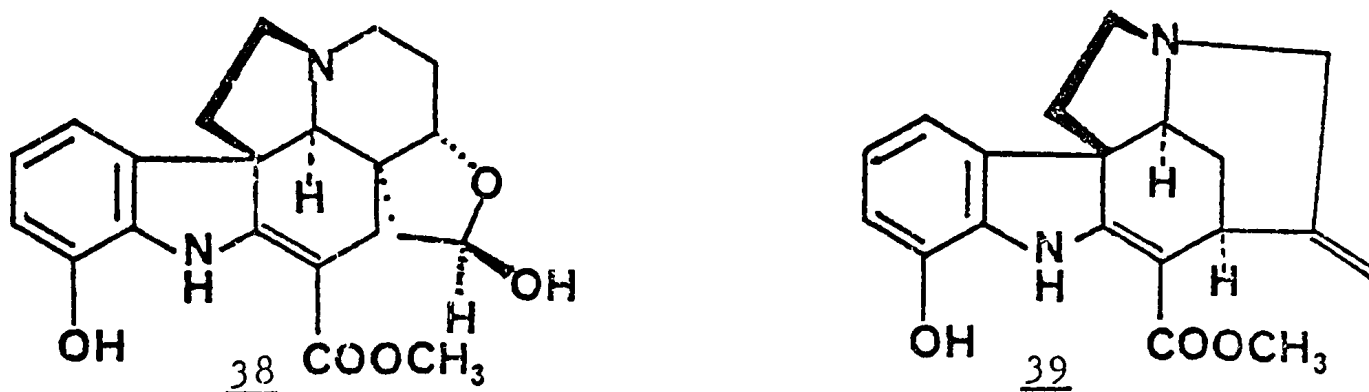


TABLEAU I : Comparaison du spectre de masse de la vincadifformine avec ceux de 36 et 40

	M ⁺ (%)	M-29	M-59	-	<u>a</u>	-	-	-	<u>b</u>
<u>2</u>	338(63)	309(3)	279(2)	253(5)	214(4)	154(4)	136(2)	125(10)	124(100)
<u>36</u>	354(42)	325(2)	295(2)	269(5)	230(4)	170(2)	136(2)	125(10)	124(100)
<u>40</u>	368(27)	339(2)	309(3)		244(2)	184(4)	136(2)	125(9)	124(100)

Les fragmentations de la vincadifformine 2 montrent bien que l'hydroxyle ne peut être que sur les carbones 6, 17 ou sur un des carbones aromatiques et que le produit en question peut avoir un squelette type vincadifformine 2.

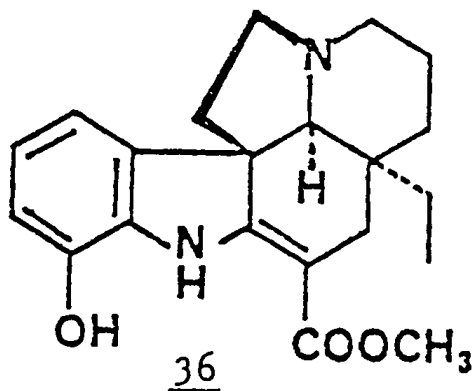
Le spectre U.V. du monomère 36 confirme cette hypothèse puisqu'il est lui-même caractéristique d'un chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 [λ_{\max} nm (log ϵ) 231 (4,08), 285 (3,71) ép., 293 (3,73) et 337 (4,08)]. En milieu basique, ce spectre subit un effet bathochrome [λ_{\max} nm (log ϵ) 244 (4,07), 294 (3,67), 301 (3,67) et 363 (4,02)]. Cet effet est assez important ; il n'est pas observé dans le cas de la vincadifformine 2, mais il l'est, par exemple, dans celui de l'hydroxy-12 hedranthérine 38 [47] et de la vinervine 39 dont la structure vient d'être récemment révisée [50].



Ce déplacement bathochrome ne peut être dû qu'à un substituant conjugué simultanément avec le noyau aromatique et le chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline. Les carbones 6 et 17 ne peuvent donc pas porter l'hydroxyle.

La méthylation de cet alcaloïde avec le diazométhane (dans le D.M.F.) donne un produit 40 de masse m/e 368 (354+14) dont le spectre de masse présente une grande analogie avec le spectre de masse du produit de départ 36 (Tableau I). Son spectre I.R. ne montre pas de bande OH et son spectre U.V. ne subit aucun effet bathochrome en milieu basique. L'alcaloïde de départ 36 est, par conséquent, une vincadifformine portant un groupe phénolique. Seule la position de l'hydroxyle reste à déterminer. Pour cela, nous avons réalisé une étude de R.M.N. du ^1H dans la région des protons aromatiques. Les spectres à 90 MHz, aussi bien dans le chloroforme (D) que dans l'acétone (D_6) n'ont pas permis de faire une analyse de premier ordre

pour les protons aromatiques. Cependant, leur aspect écarte la possibilité d'existence d'un système AB : les trois hydrogènes aromatiques ne peuvent être qu'adjacents et l'hydroxyle ne peut donc être placé qu'en position 9 ou 12. La solution à ce problème a été apportée grâce à l'utilisation de la R.M.N. du ^{13}C qui, par application des incréments et calcul des déplacements chimiques, a permis de placer l'hydroxyle sur le C_{12} , comme l'indique la formule 36. Cette étude sera détaillée plus loin.



II - Les alcaloïdes "dimères" de masse 564

Quatre nouveaux alcaloïdes de masse moléculaire 564 ont été isolés dans les fractions assez polaires. Nous leur avons donné les noms de : bonafousine 41, isobonafousine 42, MD₇₇ et MD₅₇. Les faibles quantités de MD₇₇ et MD₅₇ n'ont permis que la mention de quelques données spectrales dans la partie expérimentale.

1°) La bonafousine 41 [122]

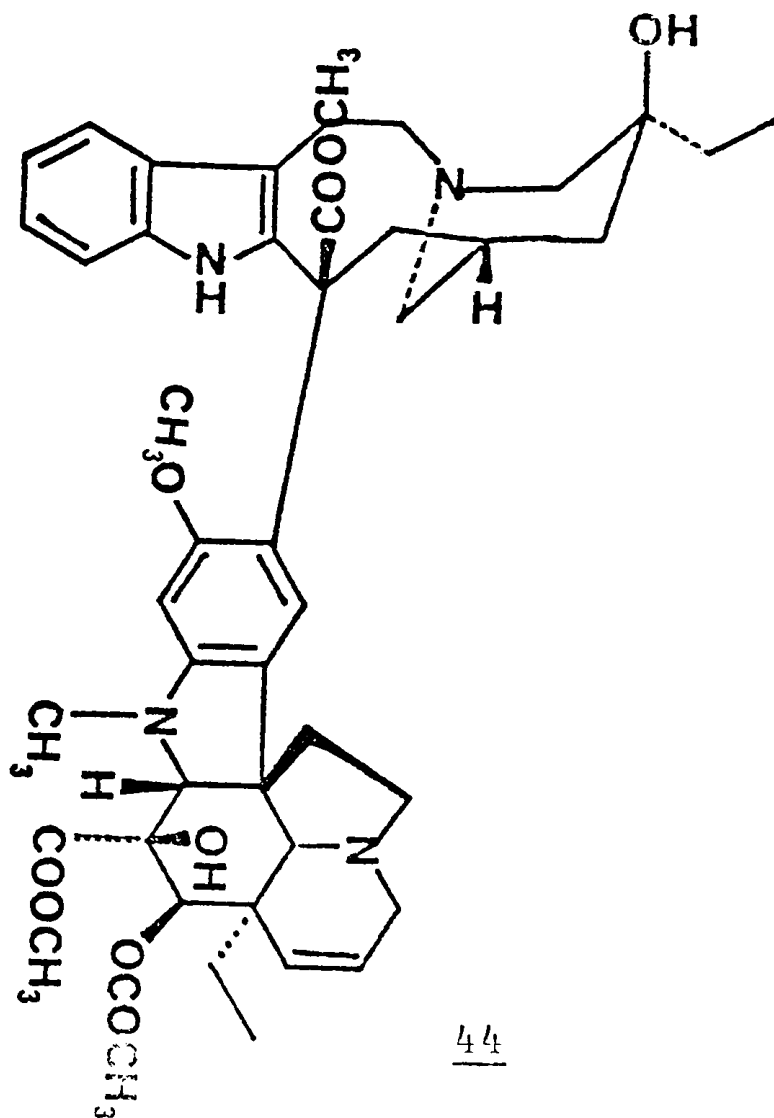
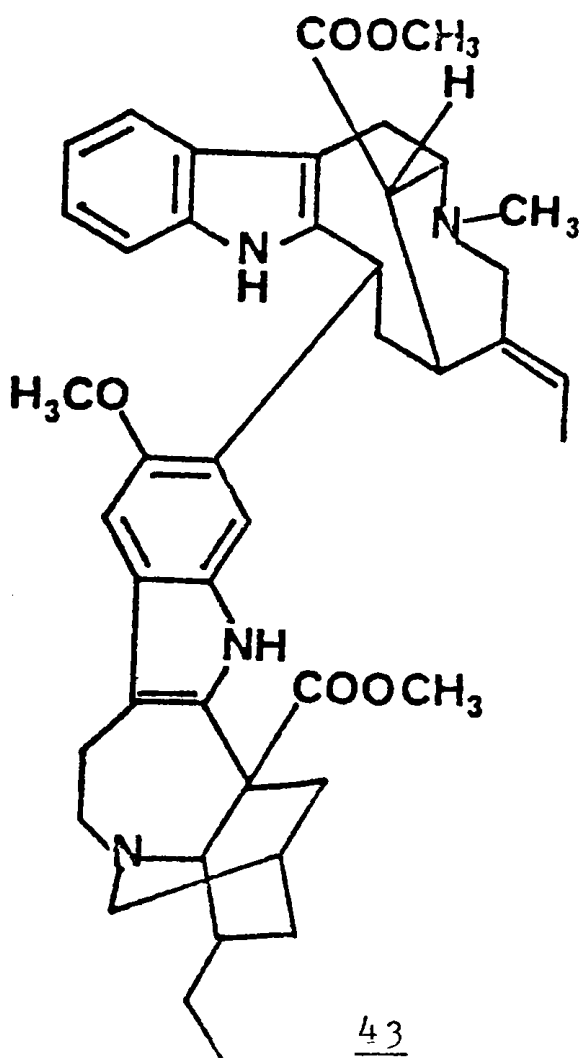
La bonafousine 41 est l'alcaloïde majoritaire de Bonafousia tetrastachya (12% des A.T.). Elle a été extraite des fractions 78 à 110 (Rf=0,53 dans CHCl_3 -MeOH 85-15v/v) et cristallise du méthanol : F=199-200°C, $[\alpha]_D = -35$ (c=1, CHCl_3).

Son spectre de masse à haute résolution* présente entre autres trois pics à m/e : 592,3400 (3%), de composition $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$, à m/e : 578,3245 (50%), $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ et à m/e :

* Nous remercions le Professeur P. BLADON, Université de Strathclyde pour l'enregistrement des spectres de masse à haute résolution.

564,3093 (100%), $C_{35}H_{40}N_4O_3$. La microanalyse correspond mal à ces trois valeurs possibles de poids moléculaire. Cependant, la comparaison des valeurs trouvées et calculées est en faveur de la formule brute $C_{35}H_{40}N_4O_3 \cdot 2CH_3OH$ (méthanol de cristallisation).

La bonafousine 41 s'est toujours révélée pure en chromatographie sur couche mince, ce qui nous fait exclure la possibilité d'impuretés de masse 592 et 578. La présence de ces deux pics (M+14) et (M+28) dans le spectre de masse peut être expliquée par le phénomène de transméthylation déjà mentionné par G. BÜCHI et coll. [53], C. DJERASSI et coll. [54], et étudié par K. BIEMANN et coll. [55] dans le cas de la voacamine 43 et de ses dérivés. Il s'agit d'un processus rencontré avec plusieurs alcaloïdes indoliques complexes tels que la vinblastine 44 [35], la voacamine 43 [55], processus que nous avons également remarqué dans la majorité des alcaloïdes "dimères" isolés. Il correspond au transfert d'un méthyle d'un groupe-méthoxy-carbonyle sur l'azote N_b d'une autre molécule suivi d'une élimination d'Hofmann [55].



Les pics à m/e 534 (592-58) (74%), 520 (578-58) (48%) et 506 (564-58) (90%) provenant de la décarbométhoxylation des fragments correspondants semblent confirmer ce phénomène de transméthylation. En raison de la très faible pression régnant dans le spectromètre de masse (10^{-6} mmHg), les collisions intermoléculaires sont très peu probables, on peut donc par conséquent supposer que des réactions thermiques intermoléculaires s'effectueraient sur le support de la sonde du spectromètre de masse.

Afin de réduire ce phénomène, nous avons enregistré un spectre de masse (en impact électronique) immédiatement après l'introduction de l'échantillon dans la chambre de vaporisation : le pic à m/e 592 a totalement disparu, le pic à m/e 578 ne présente plus qu'une intensité relative de 5% et le pic à m/e 564 reste le pic majoritaire (100%). Les pics à m/e 520 et 506 ont très fortement diminué (4% et 6% respectivement). Seul le pic à m/e 534 (45%) est encore important. Pour éliminer complètement ce phénomène de transméthylation nous avons réduit la fonction ester (bande à 1730 cm^{-1} en I.R.) de la bonafousine 41 par l'hydrure double d'aluminium et de lithium, afin d'obtenir l'alcool 45 correspondant, de masse 536. Ce dernier ne présente plus dans son spectre de masse de pics à (M+14) et (M+28). Ceci est bien la preuve que la présence de la fonction ester méthylique est nécessaire pour que la transméthylation ait bien lieu [55].

Notons que ce phénomène est encore accentué dans les spectres de masse observés selon la technique de l'ionisation chimique [51,56]. nous observons alors les pics à m/e 593 ($M^+ + 28 + 1$) (5%), 579 ($M^+ + 14 + 1$) (34%), 565 ($M^+ + 1$) (100%)*.

La présence des pics à m/e 353 ($C_{21}H_{25}N_2O_3$) et m/e 211 ($C_{14}H_{15}N_2$) en plus du phénomène de transméthylation montre que la bonafousine 41 est formée de deux unités A et B. Les pics à

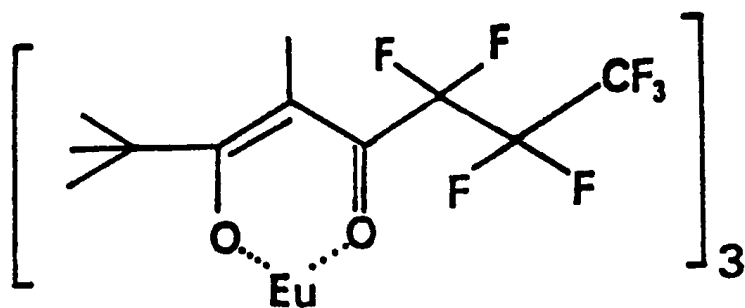
* La pression du gaz ionisant (isobutane) est de l'ordre de 0,5mmHg, ce qui facilite les collisions intermoléculaires.

m/e 136, 135, 124 et 122 [10,58,59] sont caractéristiques de la partie terpénique d'un alcaloïde de type Ibogane et les fragments à m/e 184, 170, 169 et 156 sont, eux, caractéristiques d'un alcaloïde indolique non substitué sur les carbones aromatiques.

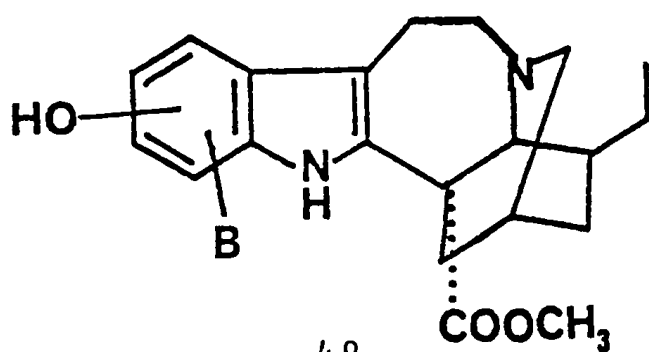
Le spectre U.V. de la bonafousine 41 [λ_{\max} nm ($\log \epsilon$) : 228 (4,88), 286 (4,09), 294 (4,54) et 300 (3,00)] confirme bien la présence d'un, ou même de deux noyaux indoliques. En milieu basique, ce spectre subit un effet bathochrome dû probablement à la présence d'une fonction phénol. Cet effet disparaît dans le spectre U.V. de l'O-méthyl-bonafousine 46.

Les spectres I.R. de la bonafousine 41 et de ses dérivés 45 et 46 permettent de confirmer la présence d'un hydroxyle (bande à 3580 et 3280 cm^{-1} disparaissant dans l'éther 46), d'une fonction ester (bande à 1730 cm^{-1} absente dans le dérivé alcool 45) et d'une ou plusieurs bandes type NH à 3370 cm^{-1} .

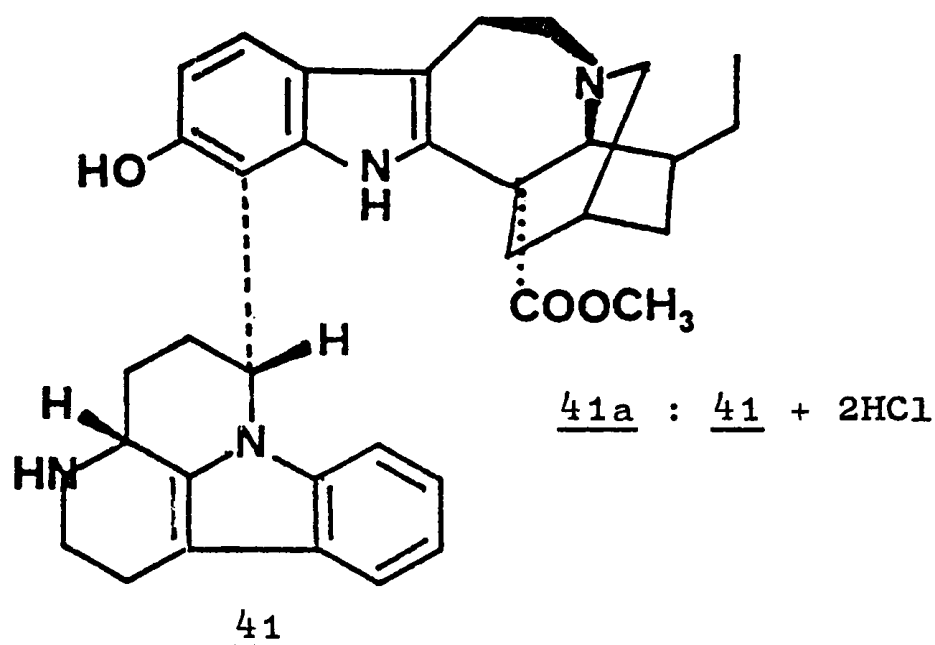
Le spectre de R.M.N. du ^1H présente un grand nombre de massifs et est pratiquement ininterprétable. Plusieurs essais de simplification du spectre, notamment l'enregistrement des spectres à 90 MHz, à 250 MHz, à température variable (30 à -60°) et des expériences de découplage n'ont abouti à aucun résultat. L'existence d'un centre chélatant comme l'oxygène nous a amené même à utiliser un chélate comme le tris_ (diméthyl-2,2 heptafluoro-6,6,7,7,8,8,8 octanodionato-3,5) Europium ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) 47 pour induire des déplacements de signaux. Malheureusement, l'expérience ne fut pas concluante. Mais, on peut toutefois repérer sur le spectre fait à 90 MHz un triplet à 0,82 ppm (3H), un singulet à 3,54 ppm (CO_2CH_3) et six protons aromatiques dont un système AB (deux doublets à 6,84 et 7,51 ppm, $J=8$ Hz).

47

L'ensemble de ces données spectrales et chimiques permet dès lors de proposer pour la bonafousine la structure partielle 48 d'un alcaloïde formé d'une partie Ibogane phénolique A rattachée à une autre moitié B indolique.

48

La position de l'hydroxyle, ainsi que celle du carbone de jonction au niveau de la moitié A ont été déterminées grâce à la R.M.N. du ^{13}C . Quant à la nature de la moitié B et à son mode de jonction avec la moitié A, ils ont été élucidés grâce à l'analyse faites par rayons X sur le dichlorhydrate de bonafousine 41a. L'ensemble de ces résultats, discutés plus loin, ajoutés à l'interprétation des courbes de D.C., a permis de proposer pour la bonafousine la formule 41.



2°) L'isobonafousine 42

L'isobonafousine 42 est un alcaloïde extrait dans les fractions 111 à 170 (Rf=0,25, CHCl₃-MeOH 85-15v/v), amorphe, $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c=0,36, CHCl₃) qui représente 5,25% des A.T.

Comme la bonafousine 41, l'isobonafousine 42 présente dans son spectre de masse à haute résolution et son spectre de masse par ionisation chimique le même phénomène de trans-méthylation. Nous remarquons en effet la présence des pics à m/e 592 (4%), m/e 578 (24%), m/e 564 (100%) dans le spectre de masse en impact électronique. Dans le spectre de masse par ionisation chimique, ces mêmes fragments se retrouvent à m/e : 593 (MH⁺+28) (7%), 579 (MH⁺+14) (28%) et 565 (MH⁺) (100%).

La transméthylation disparaît dans l'isobonafousinol 49, de masse 536, obtenu en réduisant l'isobonafousine 42 par l'hydrure double d'aluminium et de lithium. Ceci prouve encore une fois que le transfert de méthyle se fait au dépend du carbométhoxyle et que la masse moléculaire de l'isobonafousine, établie par spectrométrie à haute résolution, est bien 564,3092 (C₃₅H₄₀N₄O₃).

Par ailleurs, la présence des pics à m/e : 355 (98%) et 213 (19%) dans le spectre de masse par ionisation chimique, en plus du phénomène de transméthylation, pourrait nous amener à supposer que l'isobonafousine 42 est un alcaloïde "dimère" formé d'une partie A de composition $C_{21}H_{25}N_2O_3$ (m/e 353 (59%)) et d'une autre partie B de masse 211 et de composition $C_{14}H_{15}N_2$. En outre, la présence des pics à m/e 136 (67%), 135 (33%), 124 (46%) et 122 (45%), ainsi que des pics à m/e 171 (62%), 170 (40%), 169 (57%) et 156 (43%) indique qu'on est en présence d'un alcaloïde indolique type Ibogane [10,58,59].

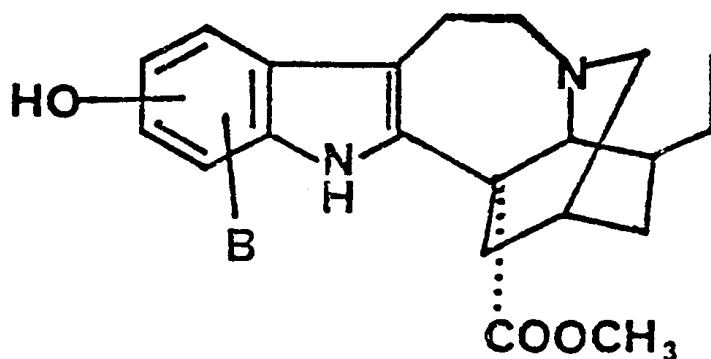
Le spectre U.V. de l'isobonafousine 42 est du type indolique [λ max nm (log ϵ) 228 (4,67), 277 (4,03), 294 (4,00), 302 (3,92) ép.] et subit, en milieu basique, un effet bathochrome [λ max nm (log ϵ) 228 (4,68), 277 (4,09), 294 (4,00) et 320 (3,90)] dû à la présence d'une fonction phénol (bande de 3590 cm^{-1} en I.R.). Cet effet bathochrome disparaît dans le spectre U.V. du dérivé 50, de masse 578, obtenu par action du diazométhane sur l'isobonafousine 42. Cette fonction phénol ne peut être que sur la moitié A, vu l'absence d'oxygène dans la composition de la moitié B de masse 211 ($C_{14}H_{15}N_2$). Dans le spectre de masse, la présence des pics à m/e 171, 170, 169, 156, caractéristiques d'un alcaloïde indolique non substitué sur le noyau aromatique, ainsi que la présence du chromophore indolique dans le spectre U.V. indiquent que le monomère B peut être également un alcaloïde indolique.

Le spectre I.R. de l'isobonafousine 42 montre une bande ester à 1720 cm^{-1} , une bande OH à 3590 cm^{-1} et une bande NH à 3440 cm^{-1} . Son spectre R.M.N. du ^1H est très complexe et ne permet de distinguer qu'une chaîne $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$ à 0,77 ppm, un méthyle à 2,91 ppm, un massif disparaissant après deutériation à 4,66 ppm et un multiplet de protons aromatiques entre 6,66 et 7,46 ppm.

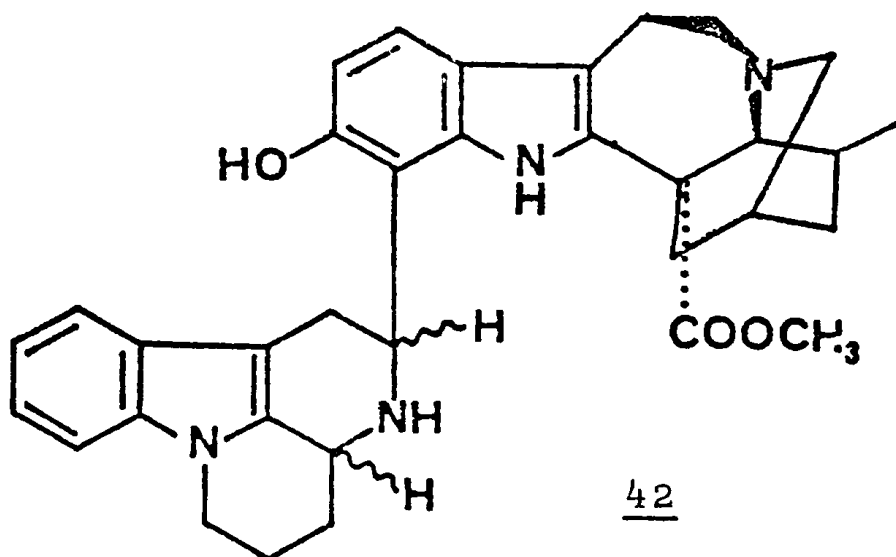
La comparaison des données spectrales de la bonafousine 41 et de l'isobonafousine 42 montre surtout une différence au niveau des spectres de masse. On remarque en effet la présence

de deux pics de masse importants à m/e 380 (M-184) (91%) et 184 (M-380) (48%) pour l'isobonafousine 42 ; le premier est inexistant dans le cas de la bonafousine 41. Les homologues de ces pics existent également dans l'isobonafousinol 49 (m/e : 352 et 184) et la O-méthyl-isobonafousine 50 (m/e : 394 et 184).

L'ensemble de ces données chimiques et, surtout structurales, permet de dire que l'isobonafousine est probablement formée d'un alcaloïde indolique type Ibogane A rattaché à une autre partie également indolique B.



La détermination de la structure complète de l'isobonafousine n'était possible que grâce à la R.M.N. du ^{13}C , au dichroïsme circulaire et, par comparaison, à celle de la bonafousine 41. La formule 42 que nous proposons pour l'isobonafousine sera explicitée dans le chapitre III.



III - Les alcaloïdes "dimères" de masse 706

Des fractions les moins polaires, cinq alcaloïdes doubles de masse 706 ont été isolés. Les noms suivants leur ont été attribués : la bis[hydroxy-11 coronaridiny]-12 51, la tétrastachyne 52, la tétrastachynine 53, MD₈₂ et MD_{79A}. Les faibles quantités obtenues pour les deux derniers produits n'ont pas permis de déterminer leur structure. Seules quelques données spectrales seront mentionnées dans la partie expérimentale. De plus, aucun des trois premiers alcaloïdes n'a pu être cristallisé ; ils sont tous photosensibles et ne représentent en tout que 5,7% des A.T. Leur étude chimique a donc été forcément limitée.

1°) La bis[hydroxy-11 coronaridiny]-12 51 [62]

C'est un alcaloïde isolé des fractions de tête (Rf=0,75 dans CHCl₃-MeOH 85-15v/v) constituant 2,5% des A.T., amorphe, $[\alpha]_D = -43$ (c=0,37, CHCl₃). Il présente, en spectrométrie de masse un pic moléculaire à m/e : 706 (100%) et des fragments à m/e : 353 (12%), 136 (23%), 135 (7%) et 122 (10%) caractéristiques d'un alcaloïde indolique de type Ibogane [10]. A côté du pic moléculaire, nous relevons un pic à m/e 720 (M⁺+14) (6%) (transméthylation). L'analyse centésimale est d'ailleurs en faveur de C₄₂H₅₀N₄O₆, 1/2 CH₃OH qui correspond bien à un poids moléculaire de 706 (C₄₂H₅₀N₄O₆).

Le spectre U.V. de cet alcaloïde 51 est légèrement déplacé vers les grandes longueurs d'onde par rapport au spectre U.V. d'un alcaloïde indolique typique [λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,56) et 307 (4,25)]. En milieu basique, ce déplacement est plus accentué [λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,58), 296 (4,96) et 318 (4,07)] et pourrait être dû à la présence d'une fonction phénol.

L'action du diazométhane sur cet alcaloïde 51 conduit à deux dérivés 54 et 55 ayant tous deux un spectre U.V. du même type que le produit de départ. En milieu alcalin, le spectre U.V. du dérivé 54 de masse 720 subit un effet bathochrome,

par contre, celui du dérivé 55 de masse 734 reste inchangé et fait penser à la présence de deux fonctions phénols dans le produit de départ 51. Dans ces conditions, le dérivé 54 serait monométhylé ($M=706+14$), alors que le dérivé 55 serait diméthylé ($M=706+28$).

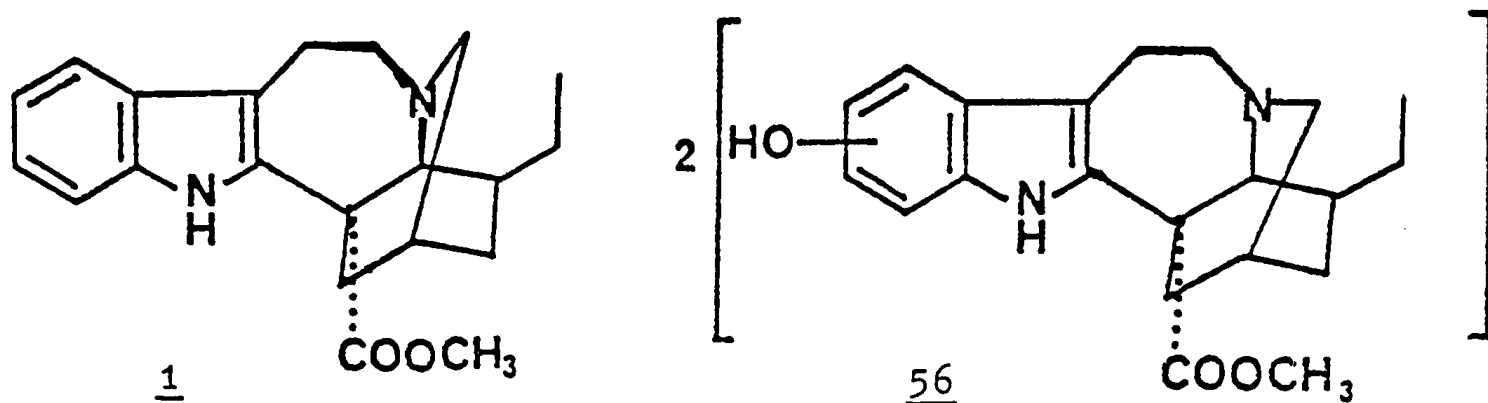
Le spectre I.R. de la bis[hydroxy-11 coronaridiny1]-12 51 montre une bande OH à 3540 cm^{-1} , présente dans 54 mais absente dans 55, une bande NH à 3430 cm^{-1} et une seule bande ester à 1720 cm^{-1} . Son spectre R.M.N. du ^1H a plutôt l'allure d'un spectre d'alcaloïde monomère : un seul triplet à 0,87 ppm ($J=6\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), un seul singulet à 3,66 ppm (OMe) et, surtout, un seul système AB à 6,90 et 7,41 ppm ($J=8\text{ Hz}$). Dans la région des champs forts, ce spectre est comparable à celui de la coronaridine 1 (voir Figure 4).

L'examen des différentes données spectrales montre que le composé 51 est en fait un alcaloïde indolique formé par la condensation de deux unités monomères identiques. En effet, la présence du pic à $m/e\ 353$ dans son spectre de masse, l'analogie de ce spectre avec celui de la coronaridine 1 (Tableau II), la présence en R.M.N. du ^1H d'un seul signal relatif à deux CO-OMe et d'un seul système AB relatif à 4 protons sont tous en faveur de cette hypothèse. Remarquons que la différence de (16-1) unités de masse entre quelques fragments de la coronaridine 1 et la bis[hydroxy-11 coronaridiny1]-12 51 s'explique par la substitution d'un 1er proton par un hydroxyle et d'un deuxième par l'autre partie du dimère.

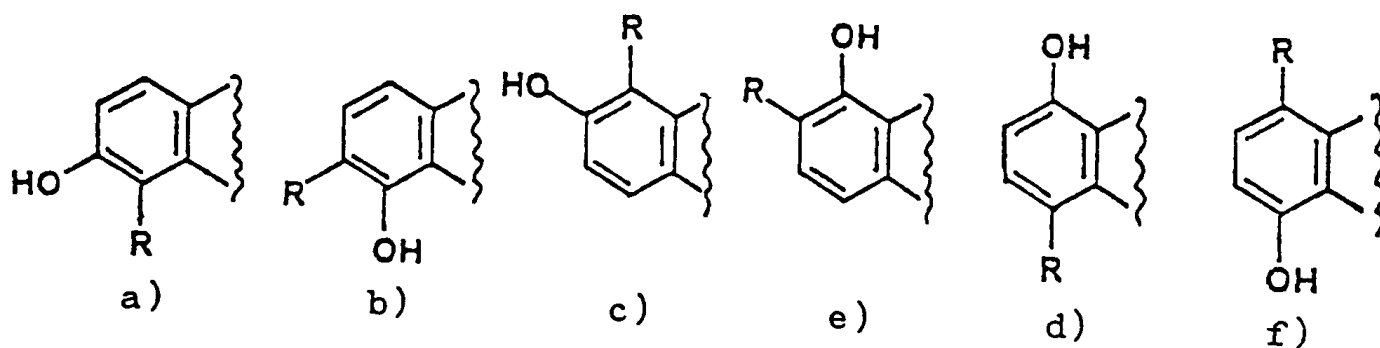
TABLEAU II : Comparaison du spectre de masse de la coronaridine avec celui du composé 51

Coronaridine <u>1</u>		338	309	169	168	167	154	136	135	124	122
<u>51</u>	706	353	324	184	183	182	169	136	135	124	122

La structure partielle 56 peut donc être proposée pour ce nouvel alcaloïde.



Pour déterminer les positions de l'hydroxyle et de la jonction des deux parties du "dimère", des essais d'hydrolyse dans le méthanol chlorhydrique, avec ou sans zinc [63,108], ont été tentés, mais en vain, sur le dérivé monométhylé 54, seul le produit de départ a été récupéré. Néanmoins, la présence d'un système AB dans le spectre de R.M.N. du ^1H limite à six les possibilités de position de l'hydroxyle et de la jonction entre les deux monomères sur le noyau aromatique :



Ces différentes possibilités posées, la structure du dimère n'a pu être établie que grâce à la R.M.N. du ^{13}C et à l'examen des courbes de dichroïsme circulaire (vide infra). Les résultats auxquels nous avons abouti ont permis de proposer pour cet alcaloïde la structure 51 qui est celle d'une bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12.

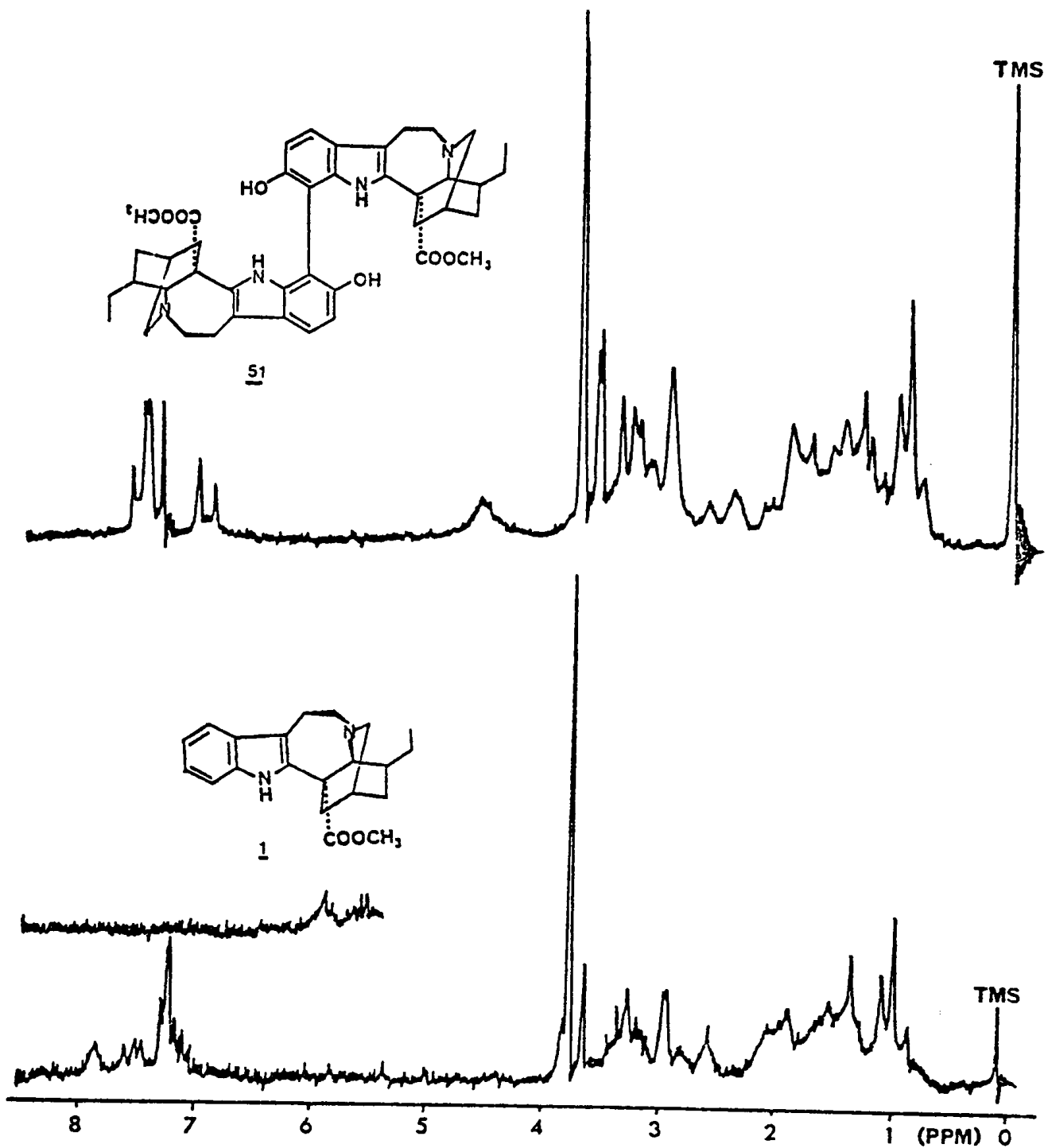
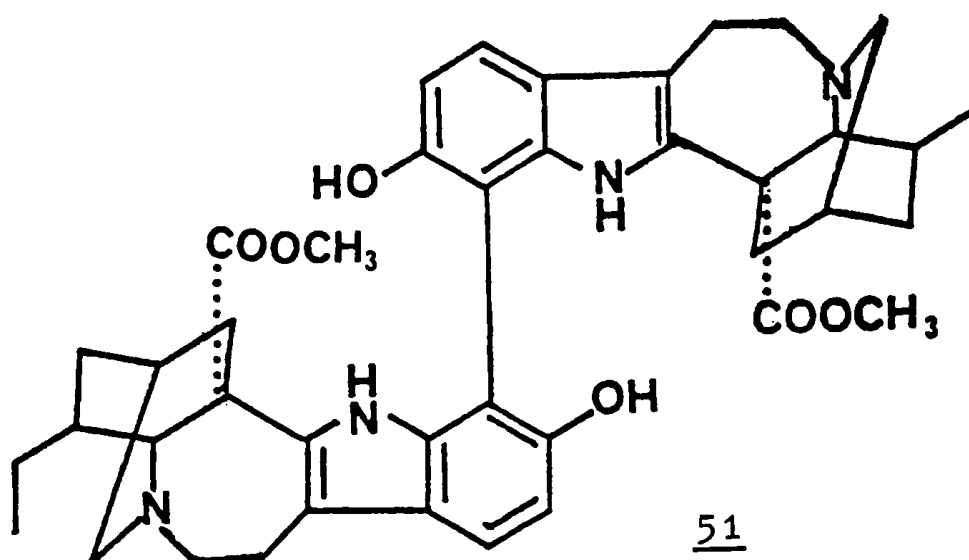


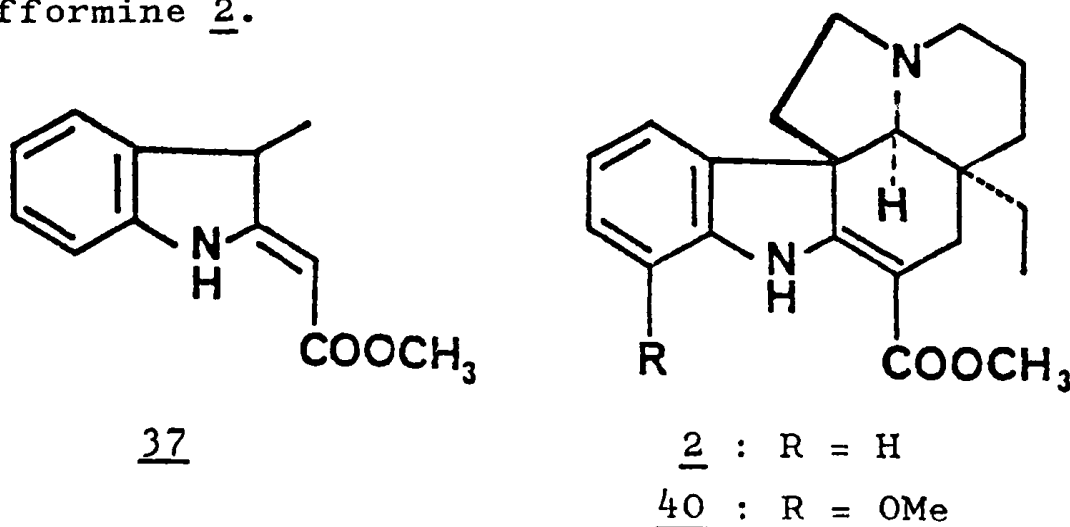
FIGURE 4 : Spectres de R.M.N. du ^1H de la bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12 51 et de la coronaridine 1



2°) La tétrastachyne 52

La tétrastachyne est un alcaloïde peu polaire ($R_f=0,79$ dans CHCl_3 -MeOH 85-15v/v) qui représente 1,9% des A.T. C'est un composé amorphe $[\alpha]_D = -248$ ($c=0,47$, CHCl_3) qui présente, dans son spectre de masse, un pic à $m/e = 706$ (7%) et un autre à $m/e = 720$ (2%). L'analyse centésimale est plutôt en faveur d'un poids moléculaire de 706 correspondant à la composition exacte $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6$. Le pic à $m/e = 720$ ne peut alors provenir, ici encore, que d'un phénomène de transméthylation déjà observé avec tous les alcaloïdes "dimères" déjà cités. De plus, on remarque un pic à $m/e = 353$ (2%) et surtout un pic à $m/e = 124$ (100%) caractéristique des alcaloïdes indoliques type *Aspidospermane* [10,47].

Les spectres U.V. [λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 228 (4,71), 280 (4,17) ép., 295 (4,24) et 334 (4,20)] et I.R. (bandes à 1680 et 1620 cm^{-1}) montrent eux aussi la présence d'un chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 [45] présent, par exemple, dans la vincadifformine 2.

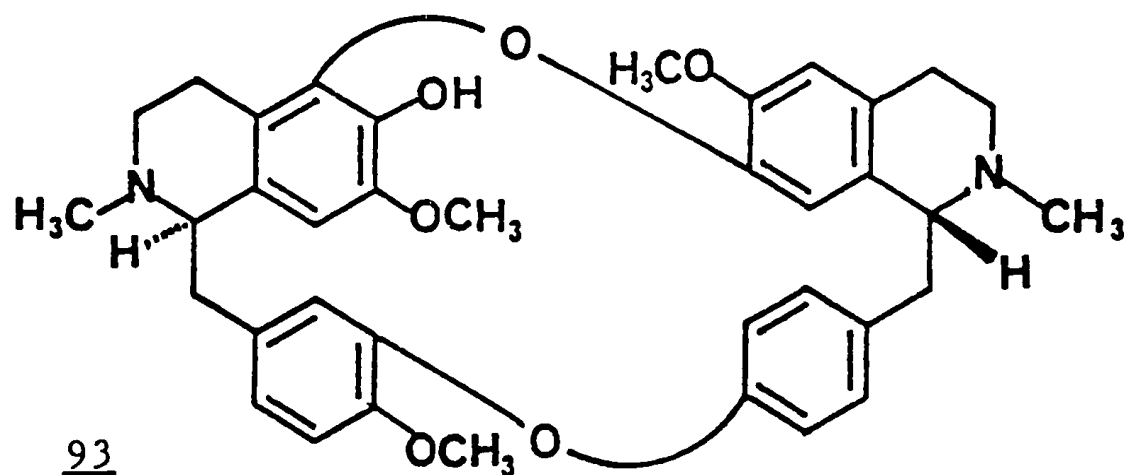


Ces spectres indiquent également la présence d'une fonction phénol (bande à 3560 cm^{-1}), d'au moins un NH (3440 et 3380 cm^{-1}) et d'une deuxième fonction ester (bande à 1725 cm^{-1}). L'action d'un excès de diazométhane sur la tétrastachyne 52 fournit un dérivé O-méthylé 57 (M=720) où la fonction phénol est remplacée par un méthoxyle apparaissant en R.M.N. du ^1H sous forme d'un singulet à $3,69$ ppm dans son spectre de R.M.N. Le spectre U.V. de la O-méthyl-tétrastachyne 57 reste inchangé en milieu basique, ce qui permet de dire que ce composé ne possède qu'une fonction phénol, l'oxygène restant ne pouvant être que sous forme d'éther.

Le spectre R.M.N. du ^1H de la tétrastachyne 52 montre deux triplets ($2 \times 3\text{H}$) d'éthyle : $2\text{ CH}_3\text{-CH}_2$ ($0,67$ et $0,91$ ppm), deux singulets ($2 \times 3\text{H}$) de méthoxyle $2\text{ CH}_3\text{-O}$ ($3,51$ et $3,80$ ppm), deux singulets élargis deutériables et relatifs à deux NH indoliques ($7,23$ et $9,04$ ppm) et un multiplet relatif à cinq protons aromatiques ($6,43\text{-}6,94$ ppm).

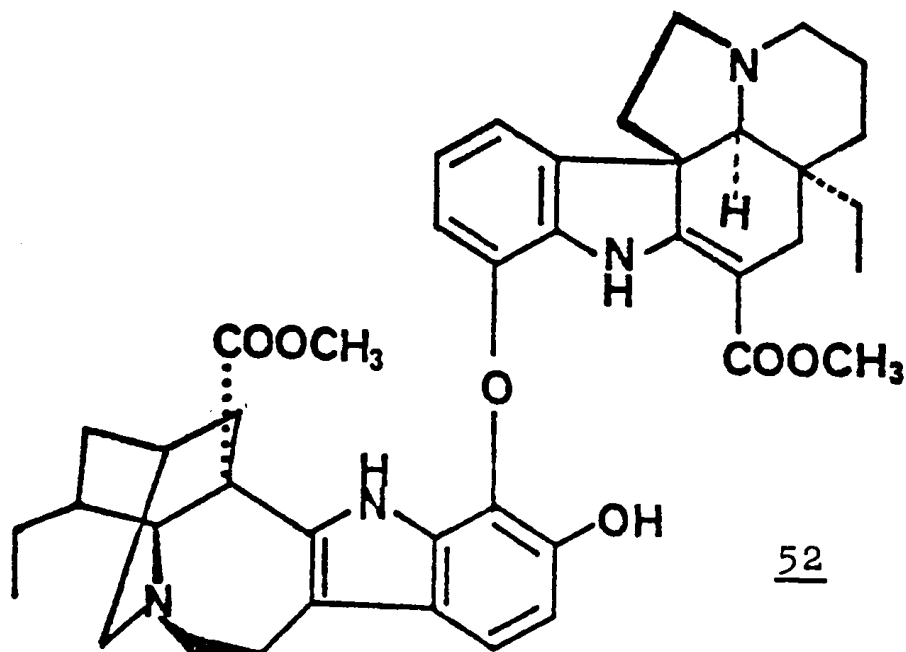
Par ailleurs, l'analyse du spectre de R.M.N. à 90 MHz de la O-méthyl-tétrastachyne 57 par double irradiation montre dans la région des protons aromatiques un système AB ($6,89$ et $7,29$ ppm, $J=8,5\text{-}9\text{ Hz}$) et un système de 3 protons adjacents impliquant entre eux deux couplages ortho ($J=8$ et $J=8,5\text{ Hz}$) et un seul couplage méta ($J=1$ à $1,5\text{ Hz}$). La tétrastachyne 52 et son dérivé O-méthylé 57 contiennent par conséquent chacun deux noyaux indoliques différents : le premier avec 3 protons adjacents, donc substitué en C_9 ou en C_{12} , le deuxième avec un système AB, donc disubstitué en C_9 et C_{10} ou C_9 et C_{12} ou en C_{11} et C_{12} . Notons que l'action du diazométhane sur la tétrastachyne a fourni un deuxième produit minoritaire identique à la méthoxy-12 vincadiformine 40. La présence de ce composé ne peut être expliquée que par une rupture très particulière entre les deux moitiés du dimère. La deuxième moitié n'a malheureusement pas été isolée. La tétrastachyne 52 serait donc formée par un monomère type hydroxy-12 vincadiformine 36 rattaché à un autre monomère indolique.

Pour identifier l'autre moitié du dimère, nous avons tenté la réduction de BIRCH [64,65,66] sur la 0-méthyl-tétrastachyne 57 par le sodium dans l'ammoniac liquide. Cette réduction utilisée souvent pour effectuer la rupture des alcaloïdes bis-benzylisoquinoléines [66] telle que la panurensine 93 [60], n'a malheureusement pas donné de résultats et le composé s'est complètement dégradé. La faible quantité du composé 57, dont on dispose, n'a pas permis d'autres essais.



En somme, une seule "moitié" Aspidospermane a pu être identifiée, l'autre moitié étant probablement un alcaloïde indolique de masse 353 ($C_{21}H_{25}N_2O_3$).

Les seuls résultats énumérés ci-dessus sont insuffisants. Néanmoins, ici encore, une étude de R.M.N. du ^{13}C , que nous développerons plus loin, a conduit à attribuer à cet alcaloïde la structure 52.



3°) La tétrastachynine 53

La tétrastachynine 53 est un alcaloïde plus polaire que la tétrastachyne 52 (Rf=0,63 dans CHCl_3 -MeOH 85-15 v/v), ne représentant que 1,2% des A.T. Elle est amorphe et très sensible aux solvants.

Contrairement à ce que l'on observe avec la tétrastachyne 52, le spectre de masse de la tétrastachynine montre un pic moléculaire à m/e 706 (61%) beaucoup plus important que le pic à m/e 720 (M+14) (3%) provenant du phénomène de transméthylation déjà évoqué. Son spectre de masse présente aussi des pics à m/e : 353 (3%), 136 (12%), 135 (4%), 125 (13%) caractéristiques des alcaloïdes type Ibogane [10] et, surtout, un pic de base à m/e 124 (100%) dû principalement aux fragmentations des alcaloïdes type vincadifformine 2 [10,46,47].

Les spectres U.V. [λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,51), 294 (4,25) et 336 (4,26)] et I.R. (bandes à 1670 et 1605 cm^{-1}) confirment la présence du chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 peu modifié. Ces mêmes spectres indiquent également la présence d'une fonction phénol (bande à 3530 cm^{-1} , et déplacement bathochrome important en milieu basique en U.V.), d'une deuxième fonction ester (bande à 1710 cm^{-1}) et d'au moins un NH (bandes à 3440 et 3380 cm^{-1}).

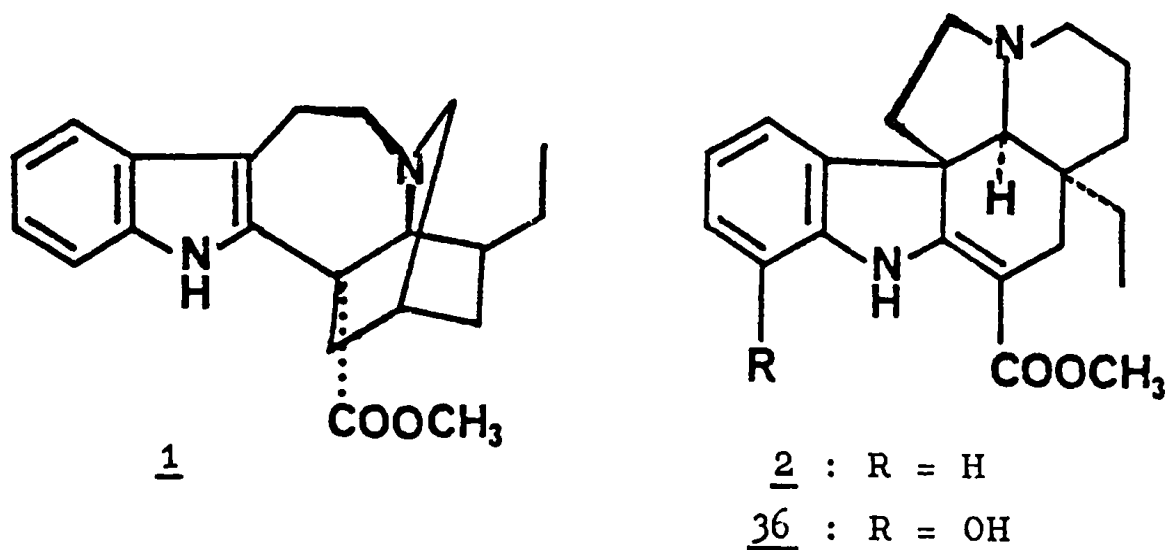
L'action d'un excès de diazométhane sur la tétrastachynine 53 fournit un mélange duquel un seul produit de masse 734, 58 a été isolé. Il présente les caractéristiques suivantes :

- . un spectre de masse montrant les mêmes types de fragments que le produit de départ : des pics à m/e : 367 (M-367), 136, 135, 125 et, surtout, un pic de base à m/e 124 (100%) ;
- . un spectre U.V. du même type que celui du produit de départ, mais ne présentant plus de déplacement bathochrome en milieu basique ;

. un spectre I.R. ne présentant pas d'absorption due à un ou plusieurs hydroxyles.

Tout cela montre que la tétrastachynine 53 est un composé diphénolique et que le dérivé 58 est la di-O-méthyl-tétrastachynine.

Le spectre R.M.N. du ^1H de la tétrastachynine 53 est assez complexe, on y note toutefois deux triplets d'éthyles (0,68 et 0,91 ppm), un singlet légèrement élargi dû à deux méthyles de CO_2Me (3,76 ppm), un massif à 5,70 ppm, qui disparaît après deutériation et correspondant à un ou deux hydroxyles, un multiplet de protons aromatiques à 6,94 ppm et deux massifs à 7,76 et 8,92 ppm disparaissant après deutériation et attribuables à deux NH indoliques. La comparaison de ce spectre avec ceux de la tétrastachyne 52, de l'hydroxy-12 vincadifformine 36 et de la coronaridine 1 (Tableau III) montre qu'il pourrait s'agir d'un alcaloïde double formé de deux unités, l'une de type ibogane, l'autre de type aspidospermane.

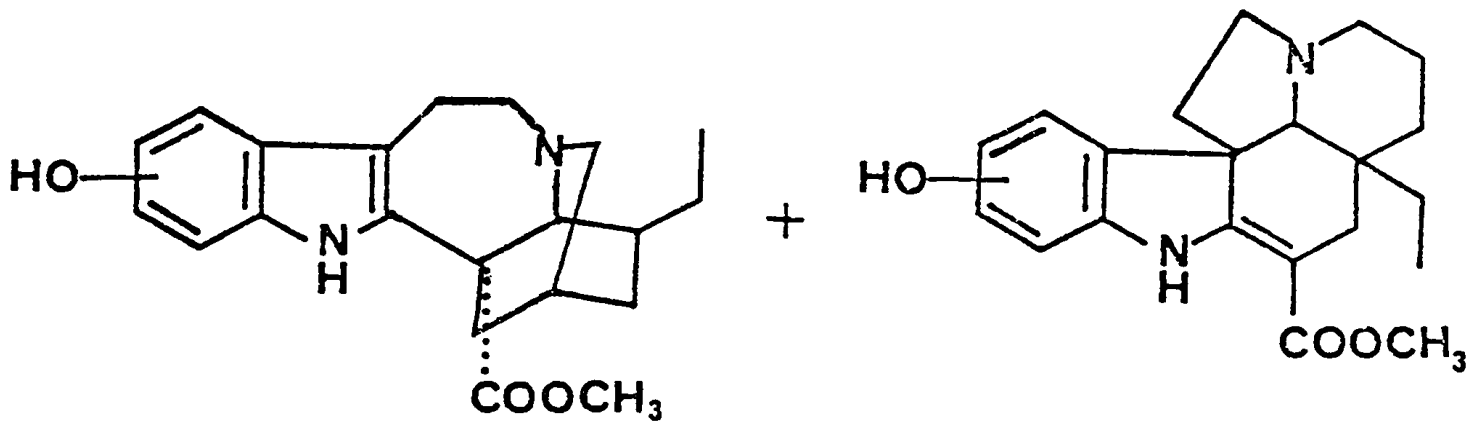


L'obtention du di-O-méthyl-tétrastachynine 58, dont le spectre de masse présente un pic à m/e 367 (M-367) permet de dire que les deux moitiés de même masse possèdent chacune une fonction phénol.

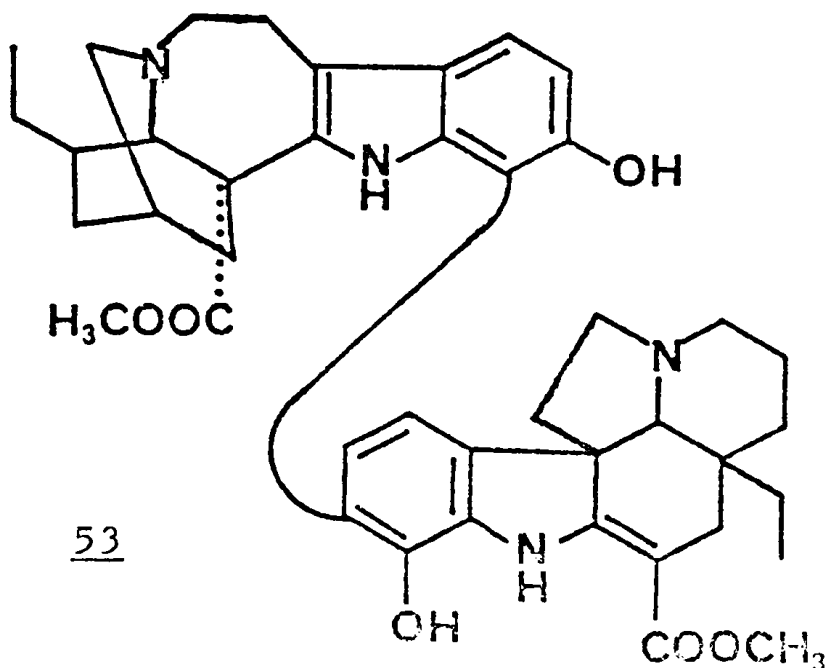
TABLEAU III : Déplacement chimique du méthyle dans les composés 1, 36, 52 et 53

	$\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$		$\text{CO}_2\underline{\text{Me}}$		NH	
	Coronaridine <u>1</u>	0,84		3,72		7,77
Hydroxy-12 vincadifformine <u>16</u>	0,56		-	3,78		8,94
Tétrastachyne <u>52</u>	0,67	0,91	3,51	3,80	7,22	9,04
Tétrastachynine <u>53</u>	0,68	0,91	-	3,76	7,76	8,92

En faisant abstraction des détails structuraux (configuration et conformation), nous pouvons jusqu'ici proposer pour la tétrastachynine 53 la structure partielle suivante :



Ces deux parties sont très probablement rattachées entre elles au niveau des carbones aromatiques. Ceci sera discuté plus en détail dans la partie de R.M.N. du ^{13}C qui a permis de proposer pour la tétrastachynine la formule 53.



. CONCLUSION

L'analyse structurale et chimique que nous venons de présenter pour les alcaloïdes nouveaux nous a amené à des structures partielles. Il est certain que si les quantités de produits avaient été plus importantes, des corrélations chimiques et des études de R.M.N. du ^1H "plus fines" auraient pu donner des informations supplémentaires, voire même, la structure complète de quelques uns des composés isolés. Mais, il est certain que ce travail a pu aboutir grâce à la résonance magnétique nucléaire du ^{13}C et à la diffraction des rayons X. Le chapitre suivant a donc été consacré à l'application de la R.M.N. du ^{13}C aux alcaloïdes indoliques, type ibogane, ainsi qu'aux nouveaux alcaloïdes isolés.

CHAPITRE III

APPLICATION DE LA R.M.N. DU ^{13}C A L'ÉTUDE STRUCTURALE DES ALCALOÏDES ISOLÉS

A - LES TECHNIQUES D'ATTRIBUTION EN R.M.N. DU ^{13}C [38,147 à 149,158]

La résonance magnétique nucléaire a connu depuis une dizaine d'années un grand essor dû essentiellement à l'utilisation des appareils à hauts champs [67], aux techniques par impulsion et transformée de Fourier [68,69] et au couplage spectromètre-ordinateur.

L'application de ces techniques à la R.M.N. du ^{13}C a permis de résoudre les problèmes dus à la faible abondance naturelle de l'isotope ^{13}C (1,1% au lieu de 99,98% pour l'isotope ^1H) et sa faible sensibilité (1,6% de celle de la R.M.N. du ^1H).

Le principe des techniques par impulsions consiste à perturber simultanément tous les spins, à l'aide d'une série d'impulsions de champ radio-fréquence courtes et intenses. Au lieu de suivre l'évolution de l'aimantation en fonction de la fréquence, on l'étudie en fonction du temps, ce qui revient à transformer le signal de précession libre en signal d'absorption classique au moyen d'une transformée de Fourier. La relation mathématique entre le domaine de fréquence et le domaine de temps est bien la transformée de Fourier [69]. Ainsi, le rapport signal/bruit (S/B) peut augmenter facilement en accumulant les signaux de précession libre dans la mémoire d'un calculateur,

$$S/B = k\sqrt{n} \quad (1)$$

n = nombre d'accumulations, k = constante

Néanmoins, l'obtention d'un spectre de R.M.N. du ^{13}C nécessite un temps d'accumulation et une quantité de produit plus importants que ce qui est nécessaire pour obtenir un spectre de R.M.N. du ^1H . De plus, les spectres sans découplage ou "non découplés" (gated decoupling) de plus en plus utilisés [160, 161, 174], restent encore complexes, notamment dans le domaine des substances naturelles, du fait de l'existence de nombreux couplages $J_{\text{C-H}}$ à longue distance (1J , 2J , 3J , 4J ..) pouvant atteindre 250 Hz.

Plusieurs techniques ont été alors introduites pour faciliter le traitement des informations, toutes basées sur le principe de la double irradiation [34, 70]. C'est en fonction de la puissance $\gamma H_2/2\pi$ (γ : rapport gyromagnétique) et de la fréquence ν_2 du champ de double irradiation (H_2), qu'on distingue différents types d'expériences, toutes ayant en commun l'irradiation par une fréquence : cette fréquence est cohérente dans le cas des spectres de découplage partiel et des spectres de découplage sélectif. Elle est incohérente dans le cas des spectres de découplage par bruit.

1°) Spectre de découplage partiel (O.R. ou S.F.O.R.D.)* [34, 71, 85]

La méthode consiste à déplacer la fréquence ν_2 de plusieurs centaines de Hertz (300 à 500 Hz environ) du centre du spectre de R.M.N. du ^1H en utilisant $\gamma H_2/2\pi \approx 1-5\text{kHz}$. Ceci permet d'obtenir un spectre où les couplages $^2J_{\text{CH}}$, $^3J_{\text{CH}}$, $^4J_{\text{CH}}$... sont supprimés, tandis que les couplages directs ($^1J_{\text{C-H}}$) ne sont réduits qu'en valeur absolue. On obtient

* O.R. : Off Resonance ; S.F.O.R. : Single Frequency Off Resonance Decoupling.

alors des couplages résiduels J_r donnés par la relation (2)

$$J_r = \frac{{}^1J_{CH} \cdot \Delta\nu}{\gamma H_2 / 2\pi} \quad (2)$$

$\Delta\nu$ étant l'écart entre la position d'irradiation et la fréquence de résonance du proton lié directement au carbone. L'équation (1) n'est valable que si $\gamma H_2 / 2\pi \gg {}^1J_{CH}$, dans ces conditions, le couplage résiduel J_r est proportionnel à $\Delta\nu$. Les spectres de découplage partiel donnent par conséquent des multiplets résiduels (s, d, t, q) qui permettent de déterminer la parité des carbones.

Du fait de la relation entre J_r et $\Delta\nu$, la technique se prête non seulement à l'identification des différents multiplets, mais également à faire la distinction entre les signaux de même multiplicité ayant des couplages résiduels différents. Dans le cas où le spectre de découplage partiel est compliqué du fait de chevauchement de signaux ou du grand nombre de carbones, une autre technique basée sur le même principe permet d'obtenir des spectres de découplage sélectif.

2°) Spectre de découplage sélectif (S.F.P.D.)* [74]

L'équation (2) montre que la coalescence d'un multiplet est obtenue pour $\Delta\nu=0$ ($J_r=0$). Dans le cas où les déplacements chimiques sont connus, il est possible d'attribuer tous les carbones au moyen de plusieurs expériences de découplage en faisant varier la fréquence. Cette technique est difficilement utilisable dans le cas des molécules complexes où le spectre R.M.N. du 1H ne peut être que partiellement interprété. Une autre technique est alors introduite pour simplifier les spectres de R.M.N. du ${}^{13}C$; il s'agit des spectres de découplage par bruit.

* S.F.P.D. : Single Frequency Proton Decoupling.

3°) Spectre de découplage total par bruit (P.N.D. ou B.B.)*
[71 à 75]

La technique consiste à irradier simultanément, par une fréquence non cohérente, la totalité des protons. Chaque carbone apparaît alors sous forme de singulet et le spectre est simplifié. Ces spectres permettent de compter le nombre de carbones et de faire une corrélation de déplacements chimiques dans une même série de composés. Cette méthode exige beaucoup de prudence et impose la combinaison de plusieurs données : déplacements chimiques de modèles appropriés, incréments dus à la substitution d'un groupement par un autre ... En principe, dans les conditions où l'homogénéité du champ magnétique est bonne, les carbones quaternaires qui ne subissent relativement que peu d'effet Overhauser (N.O.E.) [76], peuvent, a priori, être distingués des autres carbones par leur faible intensité et leur finesse. Néanmoins, ces carbones peuvent être isolés dans un spectre de découplage partiel par bruit.

4°) Spectre de découplage partiel par bruit (N.O.R.D.)** [80]

L'échantillon est irradié par un champ de radiofréquence non-cohérent (fréquence non-cohérente) à quelques centaines de Hertz hors du spectre R.M.N. du ^1H correspondant. Ce qui a pour effet de diffuser tous les couplages des carbones avec les protons et seuls les carbones quaternaires apparaissent en principe sous forme de singulets. Toutefois, il semble que dans ces conditions et, très rarement, des méthylènes peuvent également apparaître sous forme de singulets. Ainsi, cette méthode permet de comparer l'environnement de ces carbones et connaître leur nombre.

Les différents spectres que nous avons cités jusqu'ici ne permettent pas de mesurer directement les constantes de couplage réelles qui peuvent être très utiles dans plusieurs

* P.N.D. : Proton Noise Decoupling ; B.B. : Broad Band.

** N.O.R.D. : Noise Off Resonance Decoupling.

cas : structure et biosynthèse [81 à 84]. Seul le spectre dit "non découplé" ou "sans découplage" permet d'accéder à ces constantes.

5°) Spectre "non découplé" (Gated Decoupling) [85 à 89, 161, 162, 174]

Grâce à la possibilité de pulser le découpleur sous le contrôle d'un ordinateur, il est possible d'accéder aux spectres de R.M.N. du ^{13}C en gardant les couplages réels avec les protons ($^1\text{J}_{\text{CH}}$, $^2\text{J}_{\text{CH}}$, $^3\text{J}_{\text{CH}}$, ...) sans perdre l'effet Overhauser. Puisque l'effet Overhauser s'établit et disparaît avec une constante de temps égale au temps de relaxation T_1 du carbone, l'introduction d'un temps d'attente (2 s environ) pendant lequel le découpleur est allumé permet de polariser l'échantillon. A l'instant où l'impulsion d'observation suit, le découpleur est coupé. Le signal de précession libre résultant porte alors l'information du spectre couplé, tandis que les intensités intégrées correspondent à celles du spectre découplé.

Cette technique permet par conséquent de mesurer directement les constantes de couplage réelles $^1\text{J}_{^{13}\text{C}-\text{H}}$, $^2\text{J}_{^{13}\text{C}-\text{H}}$, $^3\text{J}_{^{13}\text{C}-\text{H}}$... Dans le cas des composés aromatiques [86, 90 à 93] où $^1\text{J}_{\text{CH}} > ^3\text{J}_{\text{CH}} > ^2\text{J}_{\text{CH}}$, les spectres non découplés sont du premier ordre et la différenciation des divers signaux est possible.

Outre ces méthodes d'enregistrement des spectres de R.M.N. du ^{13}C , on peut procéder comme en R.M.N. du ^1H à des expériences qui permettent d'élucider les problèmes de structure, de synthèses et de biosynthèses ; il s'agit, par exemple, de la substitution isotopique [94 à 98], de l'utilisation des complexes de terres rares [99, 100], de la mesure du temps de relaxation T_1 [86, 77, 79, 101, 102], des couplages homonucléaires $\text{J}_{\text{C}-\text{C}}$ [104, 105], etc...

En définitive, la R.M.N. du ^{13}C a déjà fait preuve de son efficacité dans la détermination structurale d'alcaloïdes monomères [34, 35, 44, 61, 62, 106, 107, 109, 112 à 119, 173] et d'al-

caloïdes dimères [120 à 125,152]. Les travaux de STOTHERS [38,67,170,154,157..], de ROBERTS [72,92,15,126,127], de WENKERT [16,80,83,120,130 à 132, 135,136...), de LAUTERBUR [128,129,153], de LEVY [103,147,158] et de leurs collaborateurs, ainsi que de plusieurs autres ont contribué à étendre le champ d'application de la R.M.N. du ^{13}C à la presque totalité des produits naturels, notamment les alcaloïdes [34,80,163 106 à 127, 179 à 194], les antibiotiques [130 à 132,159], les glucides [133,134], les prostaglandines [135], les stéroïdes [136,137], les amino-acides [138 à 140] et les terpènes [141 à 143, 195-197].

B - R.M.N. DU ^{13}C DES ALCALOÏDES TYPE IBOGANE

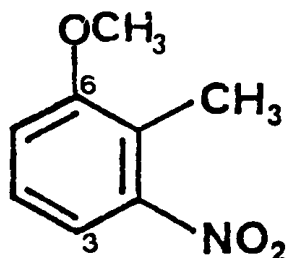
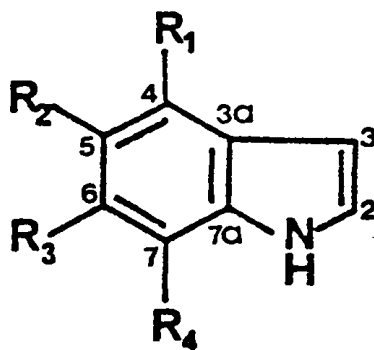
Tous les composés que nous avons isolés sont des alcaloïdes indoliques simples ou "dimères" substitués sur le noyau aromatique par un méthoxyle, un hydroxyle ou deux. Pour compléter leur étude structurale à l'aide de la R.M.N. du ^{13}C , il nous a semblé nécessaire de commencer par l'étude de modèles simples, tels que les indoles hydroxylés ou méthoxylés, de passer ensuite à l'étude d'alcaloïdes connus et, enfin, d'appliquer les informations acquises à la résolution de nos problèmes structuraux.

1°) R.M.N. du ^{13}C de l'indole et ses dérivés méthoxylés

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C de l'indole 59 et ses dérivés méthylés ont été déjà étudiés par J.D. ROBERTS et coll. [126]. Toutefois, les travaux de G.C. LEVY [98], ainsi que les nôtres [62] sur le spectre de ^{13}C du deutério-5-indole 66* 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.

* Le deutério-5 indole a été préparé selon T.R. BOSIN et coll. [145].

Pour l'indole, les carbones C_2 , C_3 , C_{3a} et C_{7a} résonnent respectivement à 124,3, 102,5, 128,0 et 135,8 ppm [126]. Parmi les pics restants : 120,8, 119,9, 122,0 et 111,2 ppm, seul le pic à 119,9 ppm disparaît dans le deutério-5 indole 66 et sera par conséquent attribué au carbone C_5 . 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 de découplage total par bruit (P.N.D.) et les spectres "non découplés" (gated decoupling) des méthoxy-indoles 60, 61, 62, 63 et de l'hydroxy-5 indole 67*.

64

<u>59</u> **	: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
<u>60</u> **	: $R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = OMe$
<u>61</u> **	: $R_1 = R_2 = R_3 = H$; $R_4 = OMe$
<u>62</u> **	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OMe$
<u>63</u> **	: $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OMe$
<u>66</u>	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = D$
<u>67</u> **	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OH$

* L'hydroxy-5 indole 67 est un produit commercial.

** L'indole 59, le méthoxy-7 indole 61, le méthoxy-5 indole 62, le méthoxy-6 indole 63 et l'hydroxy-5 indole 67 sont des produits commerciaux (ALDRICH, Synthèse et Recherche). Le méthoxy-4 indole 60 a été préparé à partir du méthoxy-6 nitro-2 toluène 64, selon A.D. BATCHO et coll. [144].

	Indole 59	D-5 Indole 66	MeO-4 Indole 60	MeO-5 Indole 62	MeO-6 Indole 63	MeO-7 Indole 61	OH-5 Indole 67**
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*
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	-

. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60 en solution dans CDCl₃ (T.M.S.) (160 mg dans 1,25 ml)

**Le spectre a été enregistré sur un appareil Bruker HX 90 E dans CDCl₃ + trace CD₃OD (T.M.S.)

TABLEAU IV : Déplacements chimiques des carbones des méthoxy indoles

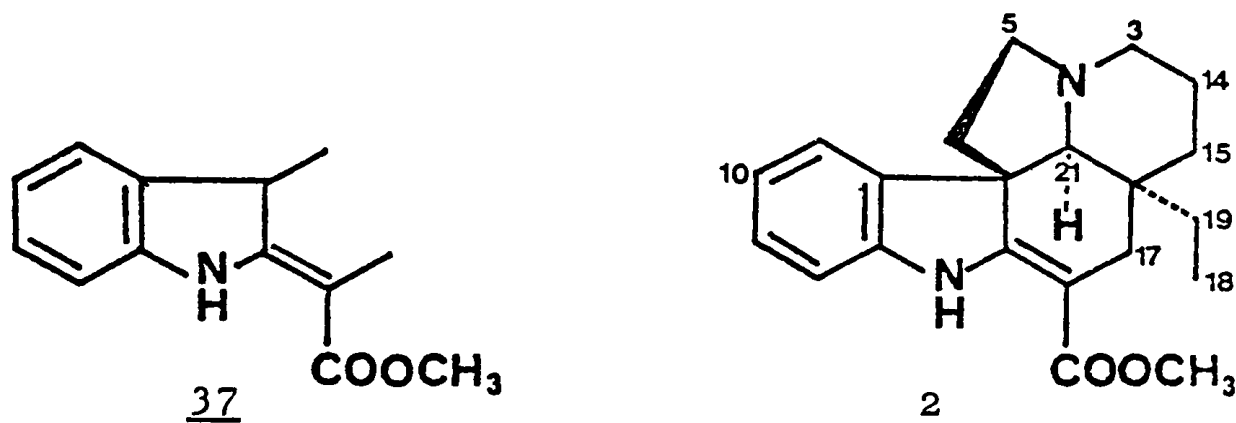
	MeO-4 Indole <u>60</u>	MeO-5 Indole <u>62</u>	MeO-6 Indole <u>63</u>	MeO-7 Indole <u>61</u>	OH-5 Indole <u>67</u>
C _{3a}	- 9,2	+ 0,3	- 5,8	+ 1,3	+ 0,5
C ₄	+32,7	-18,6	+ 0,5	- 7,3	-19,6
C ₅	-20,3	+34,4	-10,0	+ 0,3	+29,9
C ₆	+ 0,8	- 9,7	+34,5	-20,2	-10,3
C ₇	- 6,6	+ 0,7	-16,6	+35,1	+ 0,6
C _{7a}	+ 1,5	- 4,7	+ 0,9	- 9,3	- 4,6

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

$[\alpha]_D = -427^\circ$ ($c=1,1$; CHCl_3), brunit à la lumière et se colore en violet-bleuâtre par révélation au C.A.S.

Sa formule brute, établie par analyse centésimale, est confirmée par spectrométrie de masse : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M=354$).

Son spectre I.R. présente deux bandes à 1670 cm^{-1} et 1605 cm^{-1} , caractéristiques d'un chromophore carbométhoxy- α -méthylène indoline 37 [45], comme dans le cas de la vincadifformine 2.



On relève également une bande OH à 3580 cm^{-1} et une bande NH à 3380 cm^{-1} .

Son spectre de masse présente une grande analogie avec celui de la vincadifformine [10,46,47] (Tableau I) : on y observe le même type de fragmentation avec, en particulier, un pic de base (100%) à $m/e=124$ caractéristique des alcaloïdes de type Aspidospermane [10,47]. Plusieurs pics présentent une différence de 16 unités par rapport à ceux de la vincadifformine 2. Cette différence peut être expliquée par l'existence d'un groupe hydroxyle (bande à 3580 cm^{-1} en I.R.) situé sur un carbone autre que les carbones 3, 5, 14, 15, 18, 19 et 21, vu la présence des pics à $m/e\ 124$ b.

	Indole 59	D-5 Indole 66	MeO-4 Indole 60	MeO-5 Indole 62	MeO-6 Indole 63	MeO-7 Indole 61	OH-5 Indole 67**
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*
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	-

. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60 en solution dans CDCl_3 (T.M.S.) (160 mg dans 1,25 ml)

** Le spectre a été enregistré sur un appareil Bruker HX 90 E dans CDCl_3 + trace CD_3OD (T.M.S.)

TABLEAU IV : Déplacements chimiques des carbones des méthoxy indoles

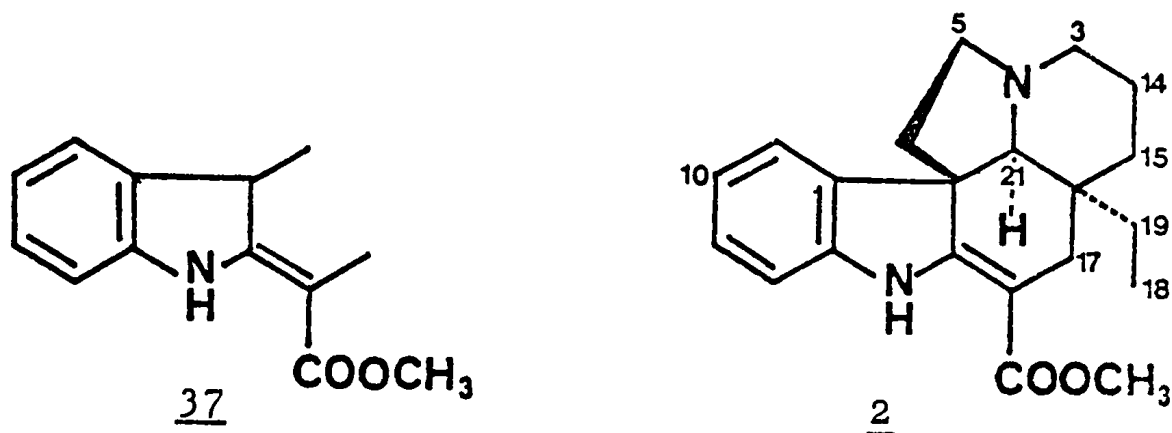
	MeO-4 Indole <u>60</u>	MeO-5 Indole <u>62</u>	MeO-6 Indole <u>63</u>	MeO-7 Indole <u>61</u>	OH-5 Indole <u>67</u>
C _{3a}	- 9,2	+ 0,3	- 5,8	+ 1,3	+ 0,5
C ₄	+32,7	-18,6	+ 0,5	- 7,3	-19,6
C ₅	-20,3	+34,4	-10,0	+ 0,3	+29,9
C ₆	+ 0,8	- 9,7	+34,5	-20,2	-10,3
C ₇	- 6,6	+ 0,7	-16,6	+35,1	+ 0,6
C _{7a}	+ 1,5	- 4,7	+ 0,9	- 9,3	- 4,6

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

$[\alpha]_D = -427^\circ$ ($c=1,1$; CHCl_3), brunît à la lumière et se colore en violet-bleuâtre par révélation au C.A.S.

Sa formule brute, établie par analyse centésimale, est confirmée par spectrométrie de masse : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M=354$).

Son spectre I.R. présente deux bandes à 1670 cm^{-1} et 1605 cm^{-1} , caractéristiques d'un chromophore carbométhoxy- α -méthylène indoline 37 [45], comme dans le cas de la vincadifformine 2.



On relève également une bande OH à 3580 cm^{-1} et une bande NH à 3380 cm^{-1} .

Son spectre de masse présente une grande analogie avec celui de la vincadifformine [10,46,47] (Tableau I) : on y observe le même type de fragmentation avec, en particulier, un pic de base (100%) à $m/e=124$ caractéristique des alcaloïdes de type Aspidospermane [10,47]. Plusieurs pics présentent une différence de 16 unités par rapport à ceux de la vincadifformine 2. Cette différence peut être expliquée par l'existence d'un groupe hydroxyle (bande à 3580 cm^{-1} en I.R.) situé sur un carbone autre que les carbones 3, 5, 14, 15, 18, 19 et 21, vu la présence des pics à $m/e\ 124$ b.

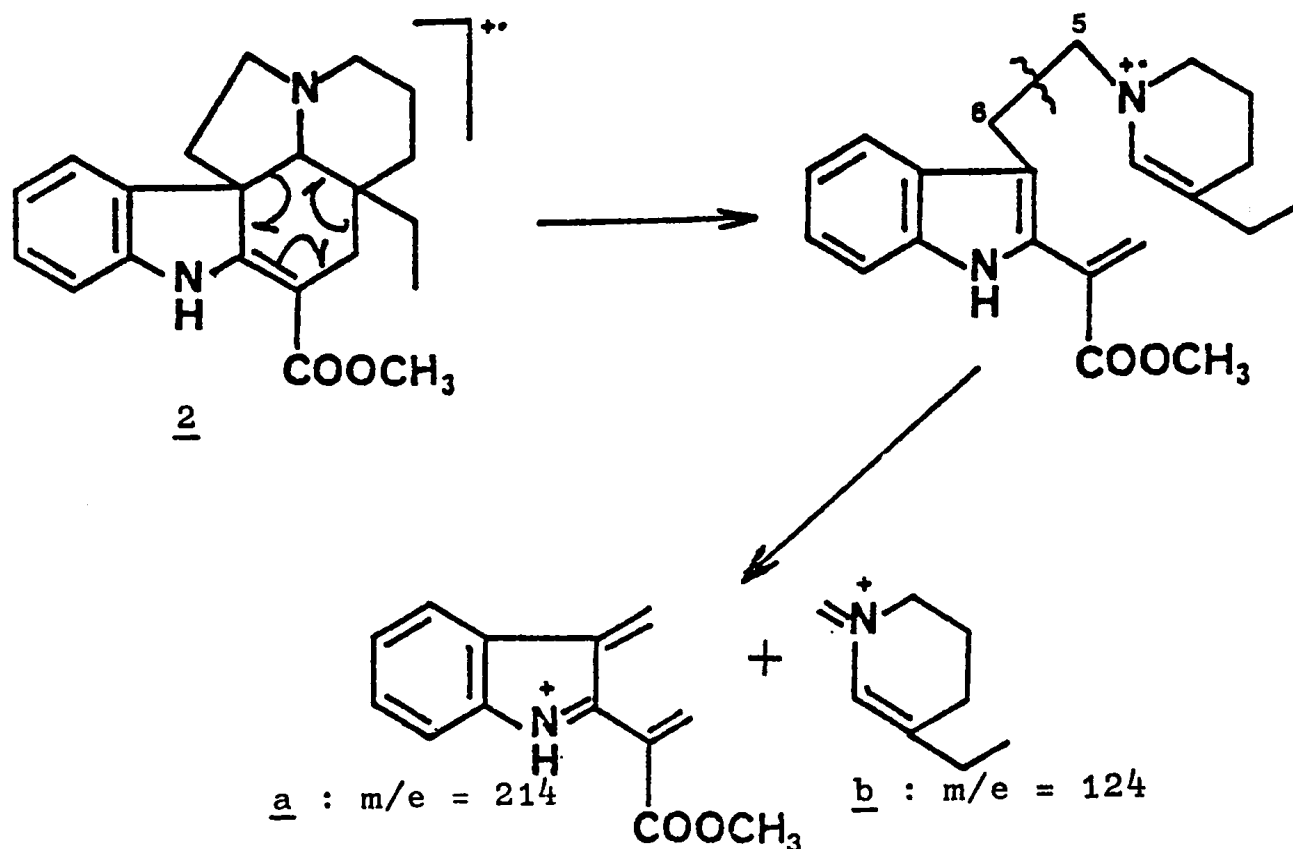
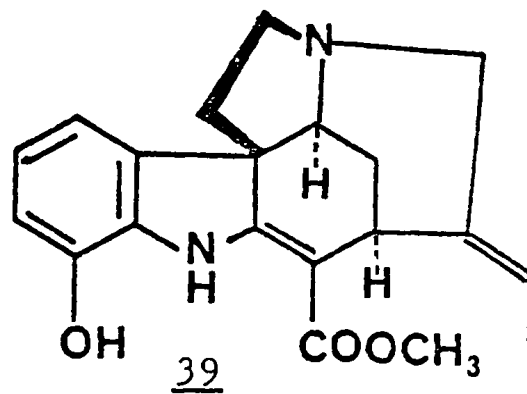
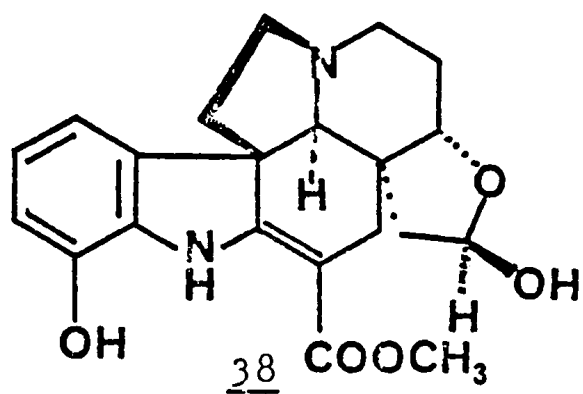


TABLEAU I : Comparaison du spectre de masse de la vincadifformine avec ceux de 36 et 40

	M^+ (%)	M-29	M-59	-	<u>a</u>	-	-	-	<u>b</u>
<u>2</u>	338(63)	309(3)	279(2)	253(5)	214(4)	154(4)	136(2)	125(10)	124(100)
<u>36</u>	354(42)	325(2)	295(2)	269(5)	230(4)	170(2)	136(2)	125(10)	124(100)
<u>40</u>	368(27)	339(2)	309(3)		244(2)	184(4)	136(2)	125(9)	124(100)

Les fragmentations de la vincadifformine 2 montrent bien que l'hydroxyle ne peut être que sur les carbones 6, 17 ou sur un des carbones aromatiques et que le produit en question peut avoir un squelette type vincadifformine 2.

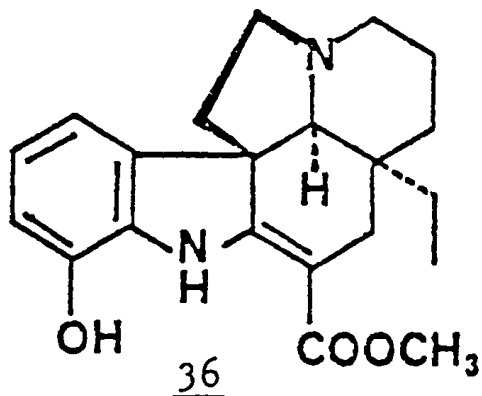
Le spectre U.V. du monomère 36 confirme cette hypothèse puisqu'il est lui-même caractéristique d'un chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 [48,49] [λ_{\max} nm (log ϵ) 231 (4,08), 285 (3,71) ép., 293 (3,73) et 337 (4,08)]. En milieu basique, ce spectre subit un effet bathochrome [λ_{\max} nm (log ϵ) 244 (4,07), 294 (3,67), 301 (3,67) et 363 (4,02)]. Cet effet est assez important ; il n'est pas observé dans le cas de la vincadifformine 2, mais il l'est, par exemple, dans celui de l'hydroxy-12 nedranthérine 38 [47] et de la vinervine 39 dont la structure vient d'être récemment révisée [50].



Ce déplacement bathochrome ne peut être dû qu'à un substituant conjugué simultanément avec le noyau aromatique et le chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline. Les carbones 6 et 17 ne peuvent donc pas porter l'hydroxyle.

La méthylation de cet alcaloïde avec le diazométhane (dans le D.M.F.) donne un produit 40 de masse m/e 368 (354+14) dont le spectre de masse présente une grande analogie avec le spectre de masse du produit de départ 36 (Tableau I). Son spectre I.R. ne montre pas de bande OH et son spectre U.V. ne subit aucun effet bathochrome en milieu basique. L'alcaloïde de départ 36 est, par conséquent, une vincadifformine portant un groupe phénolique. Seule la position de l'hydroxyle reste à déterminer. Pour cela, nous avons réalisé une étude de R.M.N. du ^1H dans la région des protons aromatiques. Les spectres à 90 MHz, aussi bien dans le chloroforme (D) que dans l'acétone (D_6) n'ont pas permis de faire une analyse de premier ordre

pour les protons aromatiques. Cependant, leur aspect écarte la possibilité d'existence d'un système AB : les trois hydrogènes aromatiques ne peuvent être qu'adjacents et l'hydroxyle ne peut donc être placé qu'en position 9 ou 12. La solution à ce problème a été apportée grâce à l'utilisation de la R.M.N. du ^{13}C qui, par application des incréments et calcul des déplacements chimiques, a permis de placer l'hydroxyle sur le C_{12} , comme l'indique la formule 36. Cette étude sera détaillée plus loin.



II - Les alcaloïdes "dimères" de masse 564

Quatre nouveaux alcaloïdes de masse moléculaire 564 ont été isolés dans les fractions assez polaires. Nous leur avons donné les noms de : bonafousine 41, isobonafousine 42, MD₇₇ et MD₅₇. Les faibles quantités de MD₇₇ et MD₅₇ n'ont permis que la mention de quelques données spectrales dans la partie expérimentale.

1°) La bonafousine 41 [122]

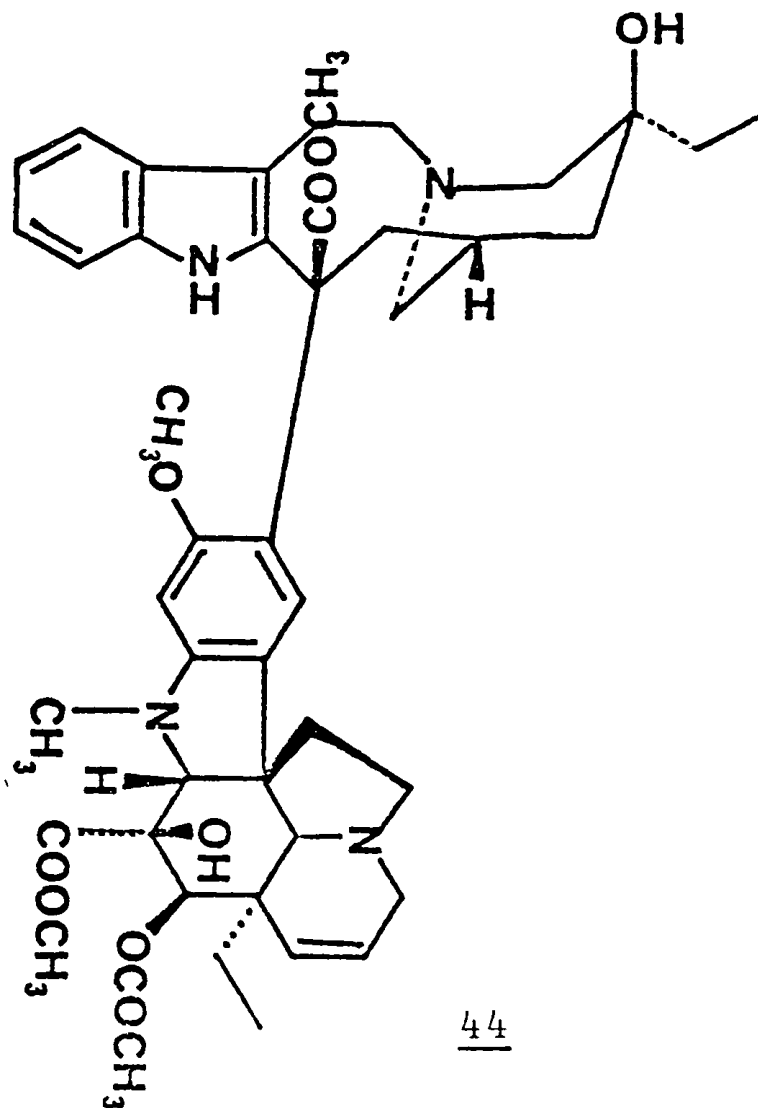
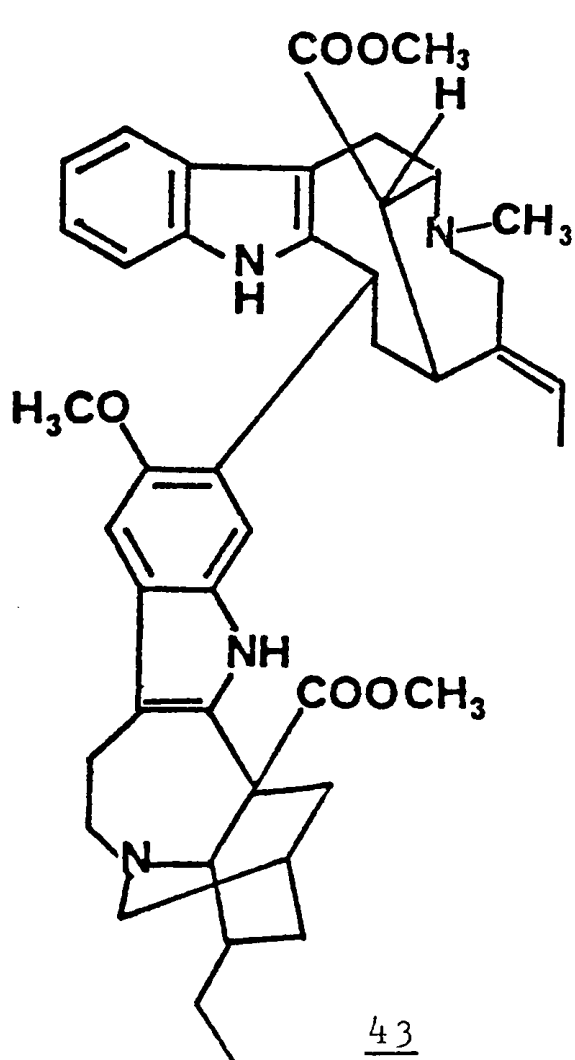
La bonafousine 41 est l'alcaloïde majoritaire de Bonafousia tetrastachya (12% des A.T.). Elle a été extraite des fractions 78 à 110 (Rf=0,53 dans CHCl_3 -MeOH 85-15v/v) et cristallise du méthanol : F=199-200°C, $[\alpha]_{\text{D}} = -35$ (c=1, CHCl_3).

Son spectre de masse à haute résolution* présente entre autres trois pics à m/e : 592,3400 (3%), de composition $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$, à m/e : 578,3245 (50%), $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ et à m/e :

* Nous remercions le Professeur P. BLADON, Université de Strathclyde pour l'enregistrement des spectres de masse à haute résolution.

564,3093 (100%), $C_{35}H_{40}N_4O_3$. La microanalyse correspond mal à ces trois valeurs possibles de poids moléculaire. Cependant, la comparaison des valeurs trouvées et calculées est en faveur de la formule brute $C_{35}H_{40}N_4O_3 \cdot 2CH_3OH$ (méthanol de cristallisation).

La bonafousine 41 s'est toujours révélée pure en chromatographie sur couche mince, ce qui nous fait exclure la possibilité d'impuretés de masse 592 et 578. La présence de ces deux pics (M+14) et (M+28) dans le spectre de masse peut être expliquée par le phénomène de transméthylation déjà mentionné par G. BÜCHI et coll. [53], C. DJERASSI et coll. [54], et étudié par K. BIEMANN et coll. [55] dans le cas de la voacamine 43 et de ses dérivés. Il s'agit d'un processus rencontré avec plusieurs alcaloïdes indoliques complexes tels que la vinblastine 44 [35], la voacamine 43 [55], processus que nous avons également remarqué dans la majorité des alcaloïdes "dimères" isolés. Il correspond au transfert d'un méthyle d'un groupement méthoxy-carbonyle sur l'azote N_b d'une autre molécule suivi d'une élimination d'Hofmann [55].



Les pics à m/e 534 (592-58) (74%), 520 (578-58) (48%) et 506 (564-58) (90%) provenant de la décarbométhoxylation des fragments correspondants semblent confirmer ce phénomène de transméthylation. En raison de la très faible pression régnant dans le spectromètre de masse (10^{-6} mmHg), les collisions intermoléculaires sont très peu probables, on peut donc par conséquent supposer que des réactions thermiques intermoléculaires s'effectueraient sur le support de la sonde du spectromètre de masse.

Afin de réduire ce phénomène, nous avons enregistré un spectre de masse (en impact électronique) immédiatement après l'introduction de l'échantillon dans la chambre de vaporisation : le pic à m/e 592 a totalement disparu, le pic à m/e 578 ne présente plus qu'une intensité relative de 5% et le pic à m/e 564 reste le pic majoritaire (100%). Les pics à m/e 520 et 506 ont très fortement diminué (4% et 6% respectivement). Seul le pic à m/e 534 (45%) est encore important. Pour éliminer complètement ce phénomène de transméthylation nous avons réduit la fonction ester (bande à 1730 cm^{-1} en I.R.) de la bonafousine 41 par l'hydrure double d'aluminium et de lithium, afin d'obtenir l'alcool 45 correspondant, de masse 536. Ce dernier ne présente plus dans son spectre de masse de pics à (M+14) et (M+28). Ceci est bien la preuve que la présence de la fonction ester méthylique est nécessaire pour que la transméthylation ait bien lieu [55].

Notons que ce phénomène est encore accentué dans les spectres de masse observés selon la technique de l'ionisation chimique [51,56]. nous observons alors les pics à m/e 593 ($M^+ + 28 + 1$) (5%), 579 ($M^+ + 14 + 1$) (34%), 565 ($M^+ + 1$) (100%)*.

La présence des pics à m/e 353 ($C_{21}H_{25}N_2O_3$) et m/e 211 ($C_{14}H_{15}N_2$) en plus du phénomène de transméthylation montre que la bonafousine 41 est formée de deux unités A et B. Les pics à

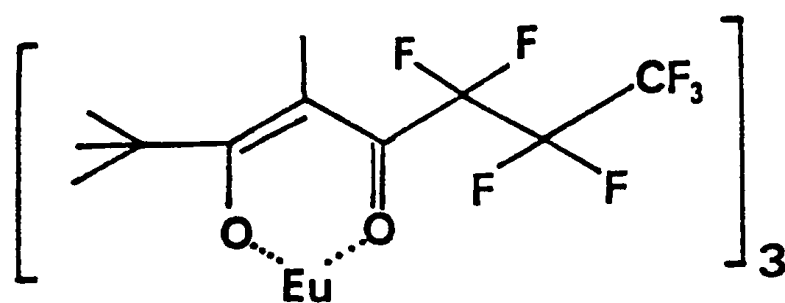
* La pression du gaz ionisant (isobutane) est de l'ordre de 0,5mmHg, ce qui facilite les collisions intermoléculaires.

m/e 136, 135, 124 et 122 [10,58,59] sont caractéristiques de la partie terpénique d'un alcaloïde de type Ibogane et les fragments à m/e 184, 170, 169 et 156 sont, eux, caractéristiques d'un alcaloïde indolique non substitué sur les carbones aromatiques.

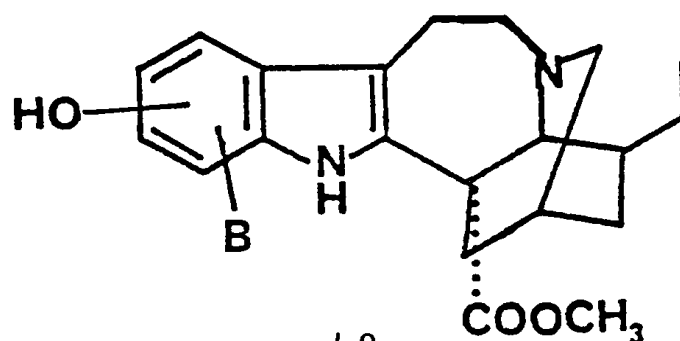
Le spectre U.V. de la bonafousine 41 [λ_{\max} nm ($\log \epsilon$) : 228 (4,88), 286 (4,09), 294 (4,54) et 300 (3,00)] confirme bien la présence d'un, ou même de deux noyaux indoliques. En milieu basique, ce spectre subit un effet bathochrome dû probablement à la présence d'une fonction phénol. Cet effet disparaît dans le spectre U.V. de l'O-méthyl-bonafousine 46.

Les spectres I.R. de la bonafousine 41 et de ses dérivés 45 et 46 permettent de confirmer la présence d'un hydroxyle (bande à 3580 et 3280 cm^{-1} disparaissant dans l'éther 46), d'une fonction ester (bande à 1730 cm^{-1} absente dans le dérivé alcool 45) et d'une ou plusieurs bandes type NH à 3370 cm^{-1} .

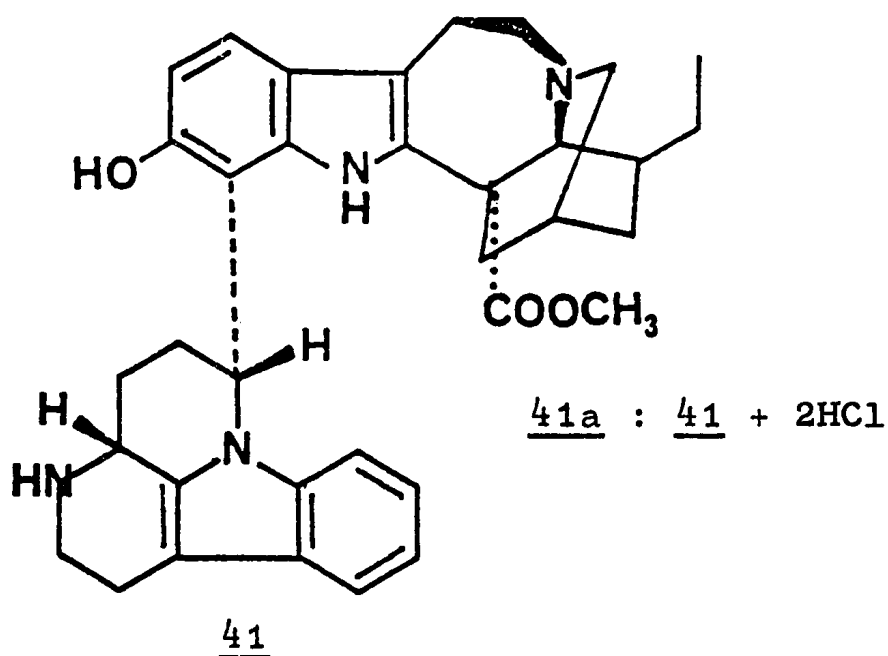
Le spectre de R.M.N. du ^1H présente un grand nombre de massifs et est pratiquement ininterprétable. Plusieurs essais de simplification du spectre, notamment l'enregistrement des spectres à 90 MHz, à 250 MHz, à température variable (30 à -60°) et des expériences de découplage n'ont abouti à aucun résultat. L'existence d'un centre chélatant comme l'oxygène nous a amené même à utiliser un chélate comme le tris_ (diméthyl-2,2 heptafluoro-6,6,7,7,8,8,8 octanodionato-3,5) Europium ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) 47 pour induire des déplacements de signaux. Malheureusement, l'expérience ne fut pas concluante. Mais, on peut toutefois repérer sur le spectre fait à 90 MHz un triplet à 0,82 ppm (3H), un singulet à 3,54 ppm (CO_2CH_3) et six protons aromatiques dont un système AB (deux doublets à 6,84 et 7,51 ppm, $J=8$ Hz).

47

L'ensemble de ces données spectrales et chimiques permet dès lors de proposer pour la bonafousine la structure partielle 48 d'un alcaloïde formé d'une partie Ibogane phénolique A rattachée à une autre moitié B indolique.

48

La position de l'hydroxyle, ainsi que celle du carbone de jonction au niveau de la moitié A ont été déterminées grâce à la R.M.N. du ^{13}C . Quant à la nature de la moitié B et à son mode de jonction avec la moitié A, ils ont été élucidés grâce à l'analyse faites par rayons X sur le dichlorhydrate de bonafousine 41a. L'ensemble de ces résultats, discutés plus loin, ajoutés à l'interprétation des courbes de D.C., a permis de proposer pour la bonafousine la formule 41.



2°) L'isobonafousine 42

L'isobonafousine 42 est un alcaloïde extrait dans les fractions 111 à 170 ($R_f=0,25$, CHCl_3 -MeOH 85-15v/v), amorphe, $[\alpha]_D^{20}=+19^\circ$ ($c=0,36$, CHCl_3) qui représente 5,25% des A.T.

Comme la bonafousine 41, l'isobonafousine 42 présente dans son spectre de masse à haute résolution et son spectre de masse par ionisation chimique le même phénomène de trans-méthylation. Nous remarquons en effet la présence des pics à m/e 592 (4%), m/e 578 (24%), m/e 564 (100%) dans le spectre de masse en impact électronique. Dans le spectre de masse par ionisation chimique, ces mêmes fragments se retrouvent à m/e : 593 (MH^++28) (7%), 579 (MH^++14) (28%) et 565 (MH^+) (100%).

La transméthylation disparaît dans l'isobonafousinol 49, de masse 536, obtenu en réduisant l'isobonafousine 42 par l'hydrure double d'aluminium et de lithium. Ceci prouve encore une fois que le transfert de méthyle se fait au dépend du carbométhoxyle et que la masse moléculaire de l'isobonafousine, établie par spectrométrie à haute résolution, est bien 564,3092 ($\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$).

Par ailleurs, la présence des pics à m/e : 355 (98%) et 213 (19%) dans le spectre de masse par ionisation chimique, en plus du phénomène de transméthylation, pourrait nous amener à supposer que l'isobonafousine 42 est un alcaloïde "dimère" formé d'une partie A de composition $C_{21}H_{25}N_2O_3$ (m/e 353 (59%)) et d'une autre partie B de masse 211 et de composition $C_{14}H_{15}N_2$. En outre, la présence des pics à m/e 136 (67%), 135 (33%), 124 (46%) et 122 (45%), ainsi que des pics à m/e 171 (62%), 170 (40%), 169 (57%) et 156 (43%) indique qu'on est en présence d'un alcaloïde indolique type Ibogane [10,58,59].

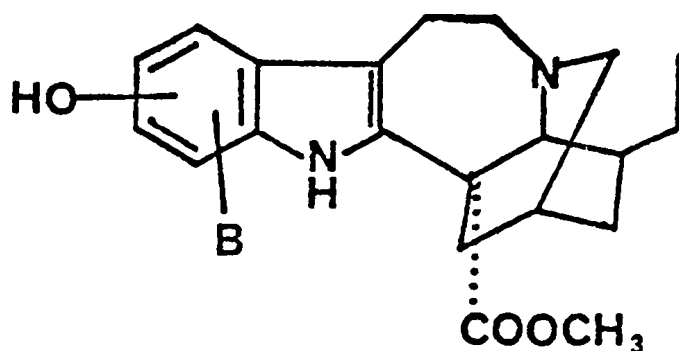
Le spectre U.V. de l'isobonafousine 42 est du type indolique [λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 228 (4,67), 277 (4,03), 294 (4,00), 302 (3,92) ép.] et subit, en milieu basique, un effet bathochrome [λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 228 (4,68), 277 (4,09), 294 (4,00) et 320 (3,90)] dû à la présence d'une fonction phénol (bande de 3590 cm^{-1} en I.R.). Cet effet bathochrome disparaît dans le spectre U.V. du dérivé 50, de masse 578, obtenu par action du diazométhane sur l'isobonafousine 42. Cette fonction phénol ne peut être que sur la moitié A, vu l'absence d'oxygène dans la composition de la moitié B de masse 211 ($C_{14}H_{15}N_2$). Dans le spectre de masse, la présence des pics à m/e 171, 170, 169, 156, caractéristiques d'un alcaloïde indolique non substitué sur le noyau aromatique, ainsi que la présence du chromophore indolique dans le spectre U.V. indiquent que le monomère B peut être également un alcaloïde indolique.

Le spectre I.R. de l'isobonafousine 42 montre une bande ester à 1720 cm^{-1} , une bande OH à 3590 cm^{-1} et une bande NH à 3440 cm^{-1} . Son spectre R.M.N. du 1H est très complexe et ne permet de distinguer qu'une chaîne CH_2-CH_3 à 0,77 ppm, un méthyle à 2,91 ppm, un massif disparaissant après deutériation à 4,66 ppm et un multiplet de protons aromatiques entre 6,66 et 7,46 ppm.

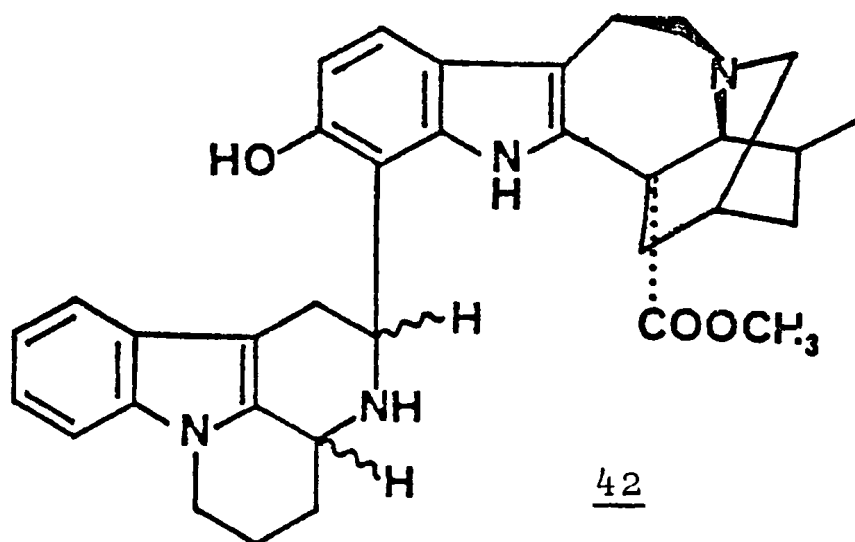
La comparaison des données spectrales de la bonafousine 41 et de l'isobonafousine 42 montre surtout une différence au niveau des spectres de masse. On remarque en effet la présence

de deux pics de masse importants à m/e 380 (M-184) (91%) et 184 (M-380) (48%) pour l'isobonafousine 42 ; le premier est inexistant dans le cas de la bonafousine 41. Les homologues de ces pics existent également dans l'isobonafousinol 49 (m/e : 352 et 184) et la 0-méthyl-isobonafousine 50 (m/e : 394 et 184).

L'ensemble de ces données chimiques et, surtout structurales, permet de dire que l'isobonafousine est probablement formée d'un alcaloïde indolique type Ibogane A rattaché à une autre partie également indolique B.



La détermination de la structure complète de l'isobonafousine n'était possible que grâce à la R.M.N. du ^{13}C , au dichroïsme circulaire et, par comparaison, à celle de la bonafousine 41. La formule 42 que nous proposons pour l'isobonafousine sera explicitée dans le chapitre III.



III - Les alcaloïdes "dimères" de masse 706

Des fractions les moins polaires, cinq alcaloïdes doubles de masse 706 ont été isolés. Les noms suivants leur ont été attribués : la bis[hydroxy-11 coronaridiny1]-12 51, la tétrastachyne 52, la tétrastachynine 53, MD₈₂ et MD_{79A}. Les faibles quantités obtenues pour les deux derniers produits n'ont pas permis de déterminer leur structure. Seules quelques données spectrales seront mentionnées dans la partie expérimentale. De plus, aucun des trois premiers alcaloïdes n'a pu être cristallisé ; ils sont tous photosensibles et ne représentent en tout que 5,7% des A.T. Leur étude chimique a donc été forcément limitée.

1°) La bis[hydroxy-11 coronaridiny1]-12 51 [62]

C'est un alcaloïde isolé des fractions de tête (Rf=0,75 dans CHCl₃-MeOH 85-15v/v) constituant 2,5% des A.T., amorphe, $[\alpha]_D = -43$ (c=0,37, CHCl₃). Il présente, en spectrométrie de masse, un pic moléculaire à m/e : 706 (100%) et des fragments à m/e : 353 (12%), 136 (23%), 135 (7%) et 122 (10%) caractéristiques d'un alcaloïde indolique de type Ibogane [10]. A côté du pic moléculaire, nous relevons un pic à m/e 720 (M⁺+14) (6%) (transméthylation). L'analyse centésimale est d'ailleurs en faveur de C₄₂H₅₀N₄O₆, 1/2 CH₃OH qui correspond bien à un poids moléculaire de 706 (C₄₂H₅₀N₄O₆).

Le spectre U.V. de cet alcaloïde 51 est légèrement déplacé vers les grandes longueurs d'onde par rapport au spectre U.V. d'un alcaloïde indolique typique [λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,56) et 307 (4,25)]. En milieu basique, ce déplacement est plus accentué [λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,58), 296 (4,96) et 318 (4,07)] et pourrait être dû à la présence d'une fonction phénol.

L'action du diazométhane sur cet alcaloïde 51 conduit à deux dérivés 54 et 55 ayant tous deux un spectre U.V. du même type que le produit de départ. En milieu alcalin, le spectre U.V. du dérivé 54 de masse 720 subit un effet bathochrome,

par contre, celui du dérivé 55 de masse 734 reste inchangé et fait penser à la présence de deux fonctions phénols dans le produit de départ 51. Dans ces conditions, le dérivé 54 serait monométhylé ($M=706+14$), alors que le dérivé 55 serait diméthylé ($M=706+28$).

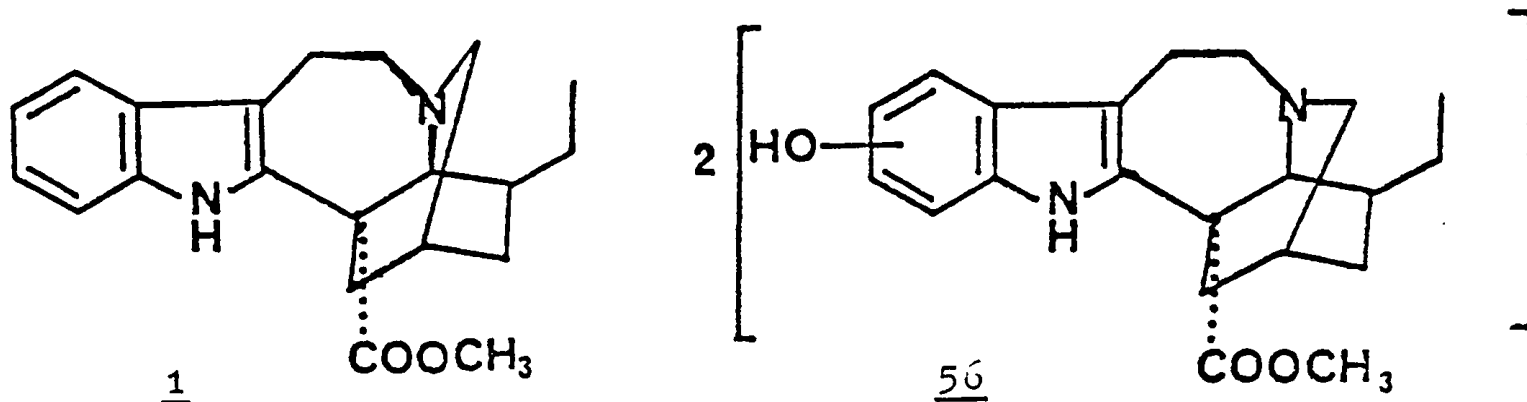
Le spectre I.R. de la bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51 montre une bande OH à 3540 cm^{-1} , présente dans 54 mais absente dans 55, une bande NH à 3430 cm^{-1} et une seule bande ester à 1720 cm^{-1} . Son spectre R.M.N. du ^1H a plutôt l'allure d'un spectre d'alcaloïde monomère : un seul triplet à 0,87 ppm ($J=6\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), un seul singulet à 3,66 ppm (OMe) et, surtout, un seul système AB à 6,90 et 7,41 ppm ($J=8\text{ Hz}$). Dans la région des champs forts, ce spectre est comparable à celui de la coronaridine 1 (voir Figure 4).

L'examen des différentes données spectrales montre que le composé 51 est en fait un alcaloïde indolique formé par la condensation de deux unités monomères identiques. En effet, la présence du pic à m/e 353 dans son spectre de masse, l'analogie de ce spectre avec celui de la coronaridine 1 (Tableau II), la présence en R.M.N. du ^1H d'un seul signal relatif à deux CO-OMe et d'un seul système AB relatif à 4 protons sont tous en faveur de cette hypothèse. Remarquons que la différence de (16-1) unités de masse entre quelques fragments de la coronaridine 1 et la bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51 s'explique par la substitution d'un 1er proton par un hydroxyle et d'un deuxième par l'autre partie du dimère.

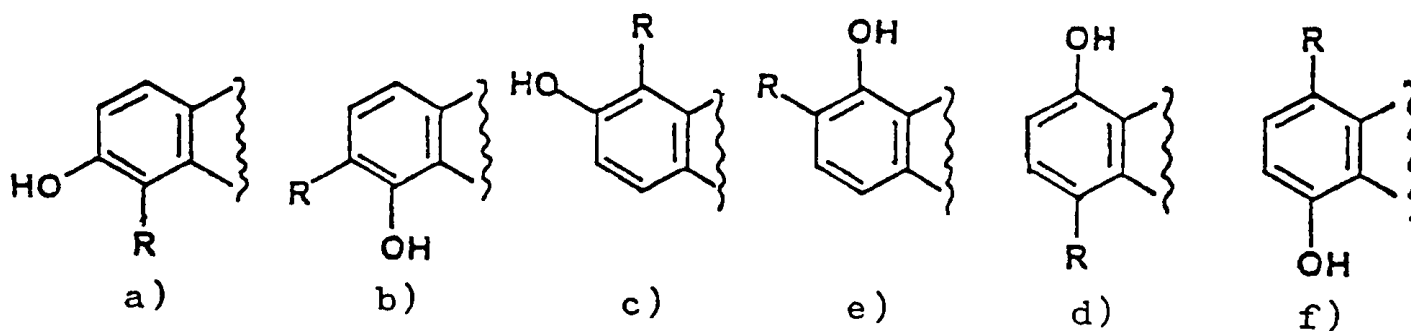
TABLEAU II : Comparaison du spectre de masse de la coronaridine avec celui du composé 51

Coronaridine <u>1</u>		338	309	169	168	167	154	136	135	124	122
<u>51</u>	706	353	324	184	183	182	169	136	135	124	122

La structure partielle 56 peut donc être proposée pour ce nouvel alcaloïde.



Pour déterminer les positions de l'hydroxyle et de la jonction des deux parties du "dimère", des essais d'hydrolyse dans le méthanol chlorhydrique, avec ou sans zinc [63,108], ont été tentés, mais en vain, sur le dérivé monométhylé 54, seul le produit de départ a été récupéré. Néanmoins, la présence d'un système AB dans le spectre de R.M.N. du ^1H limite à six les possibilités de position de l'hydroxyle et de la jonction entre les deux monomères sur le noyau aromatique :



Ces différentes possibilités posées, la structure du dimère n'a pu être établie que grâce à la R.M.N. du ^{13}C et à l'examen des courbes de dichroïsme circulaire (vide infra). Les résultats auxquels nous avons abouti ont permis de proposer pour cet alcaloïde la structure 51 qui est celle d'une bis[hydroxy-11 coronaridiny]-12.

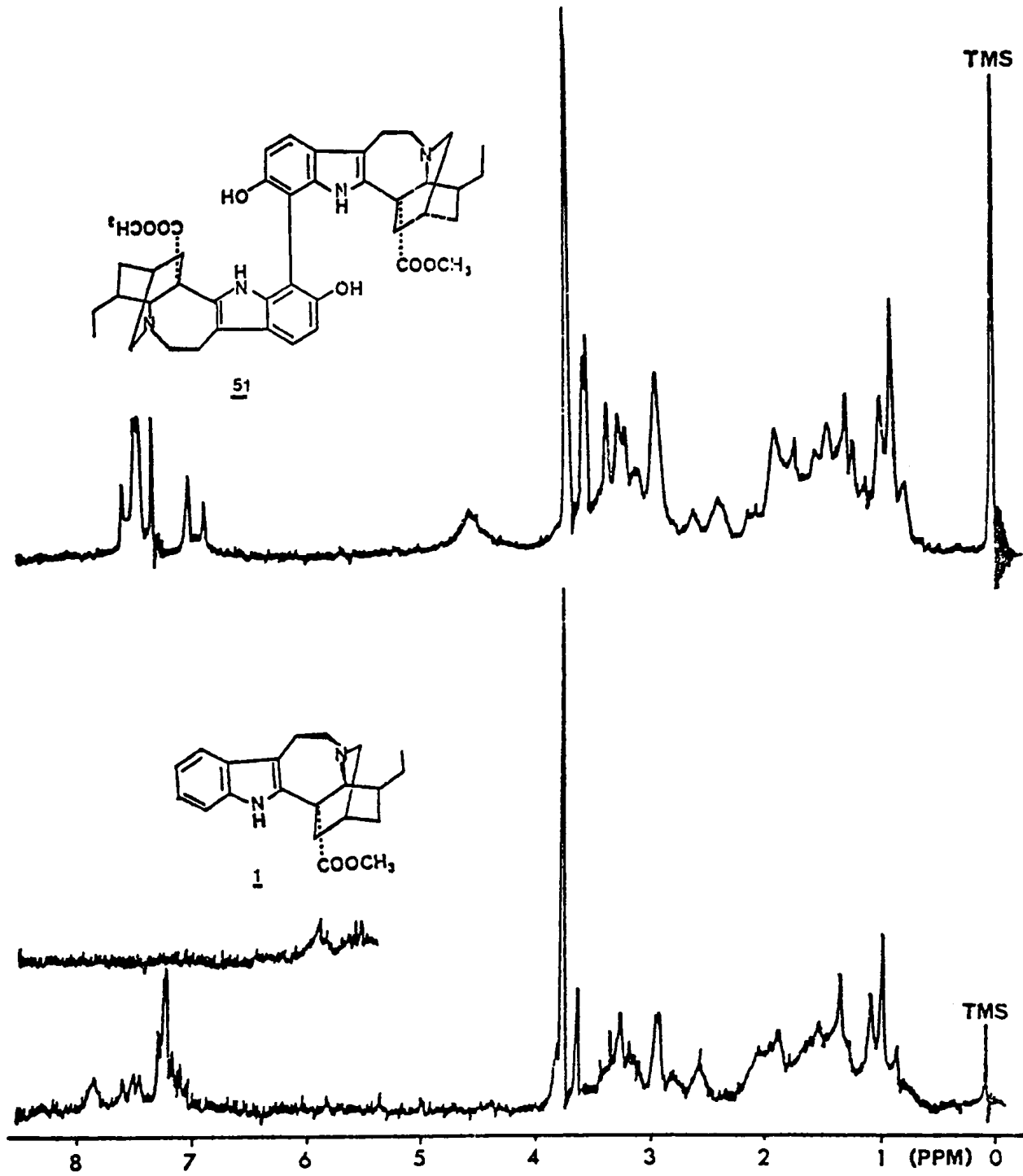
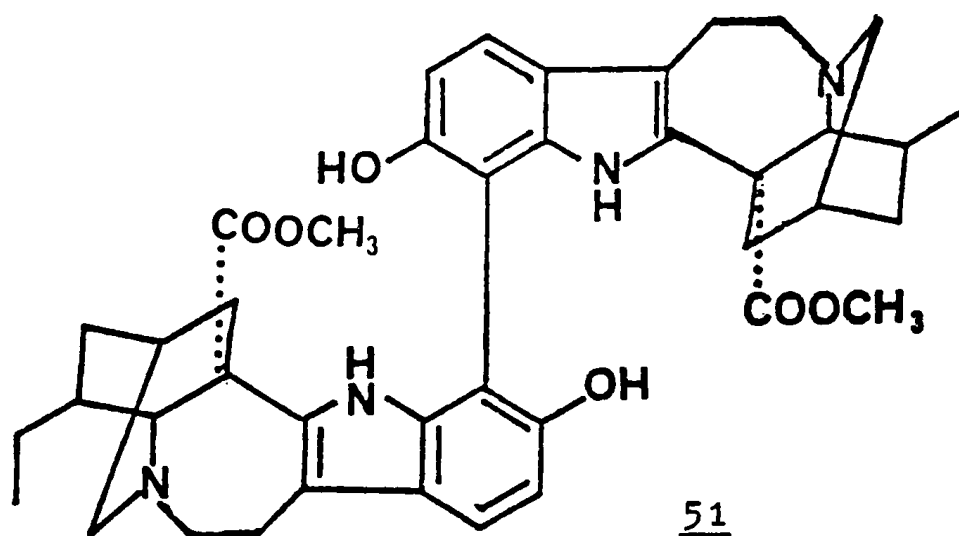


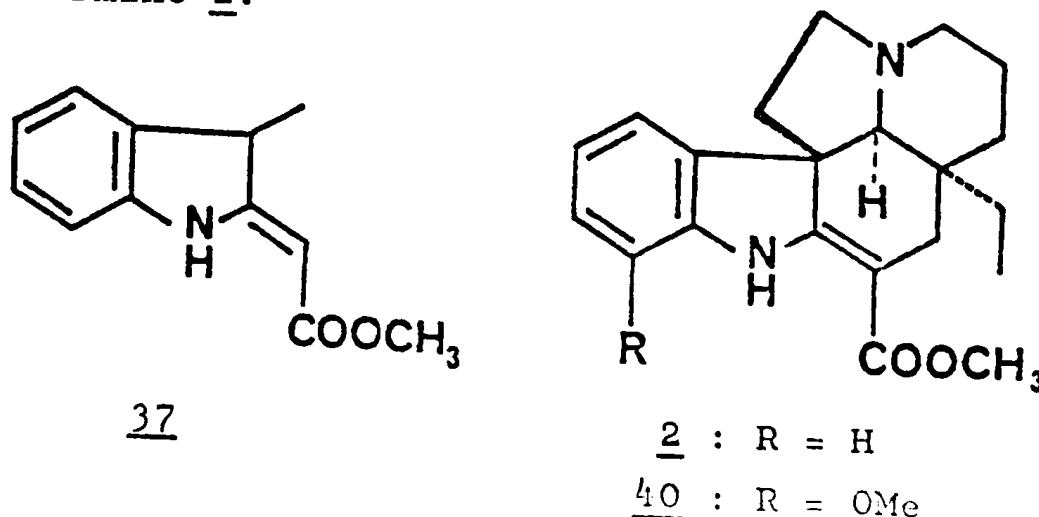
FIGURE 4 : Spectres de R.M.N. du ¹H de la bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12 **51** et de la coronaridine **1**



2°) La tétrastachyne 52

La tétrastachyne est un alcaloïde peu polaire ($R_f=0,79$ dans $\text{CHCl}_3\text{-MeOH } 85\text{-}15\text{v/v}$) qui représente 1,9% des A.T. C'est un composé amorphe $[\alpha]_D = -248$ ($c=0,47$, CHCl_3) qui présente, dans son spectre de masse, un pic à $m/e = 706$ (7%) et un autre à $m/e = 720$ (2%). L'analyse centésimale est plutôt en faveur d'un poids moléculaire de 706 correspondant à la composition exacte $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6$. Le pic à $m/e = 720$ ne peut alors provenir, ici encore, que d'un phénomène de transméthylation déjà observé avec tous les alcaloïdes "dimères" déjà cités. De plus, on remarque un pic à $m/e = 353$ (2%) et surtout un pic à $m/e = 124$ (100%) caractéristique des alcaloïdes indoliques type *Aspidospermane* [10,47].

Les spectres U.V. [λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 228 (4,71), 280 (4,17) ép., 295 (4,24) et 334 (4,20)] et I.R. (bandes à 1680 et 1620 cm^{-1}) montrent eux aussi la présence d'un chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 [45] présent, par exemple, dans la vincadifformine 2.

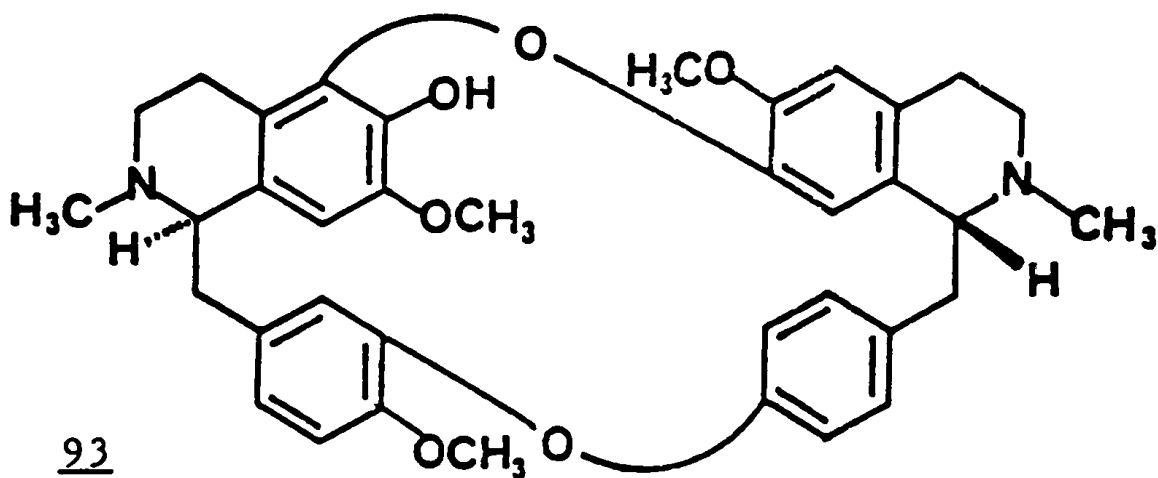


Ces spectres indiquent également la présence d'une fonction phénol (bande à 3560 cm^{-1}), d'au moins un NH (3440 et 3380 cm^{-1}) et d'une deuxième fonction ester (bande à 1725 cm^{-1}). L'action d'un excès de diazométhane sur la tétrastachyne 52 fournit un dérivé O-méthylé 57 (M=720) où la fonction phénol est remplacée par un méthoxyle apparaissant en R.M.N. du ^1H sous forme d'un singulet à $3,69\text{ ppm}$ dans son spectre de R.M.N. Le spectre U.V. de la O-méthyl-tétrastachyne 57 reste inchangé en milieu basique, ce qui permet de dire que ce composé ne possède qu'une fonction phénol, l'oxygène restant ne pouvant être que sous forme d'éther.

Le spectre R.M.N. du ^1H de la tétrastachyne 52 montre deux triplets ($2 \times 3\text{H}$) d'éthyle : $2\text{ CH}_3\text{-CH}_2$ ($0,67$ et $0,91\text{ ppm}$), deux singulets ($2 \times 3\text{H}$) de méthoxyle $2\text{ CH}_3\text{-O}$ ($3,51$ et $3,80\text{ ppm}$), deux singulets élargis deutériables et relatifs à deux NH indoliques ($7,23$ et $9,04\text{ ppm}$) et un multiplet relatif à cinq protons aromatiques ($6,43\text{-}6,94\text{ ppm}$).

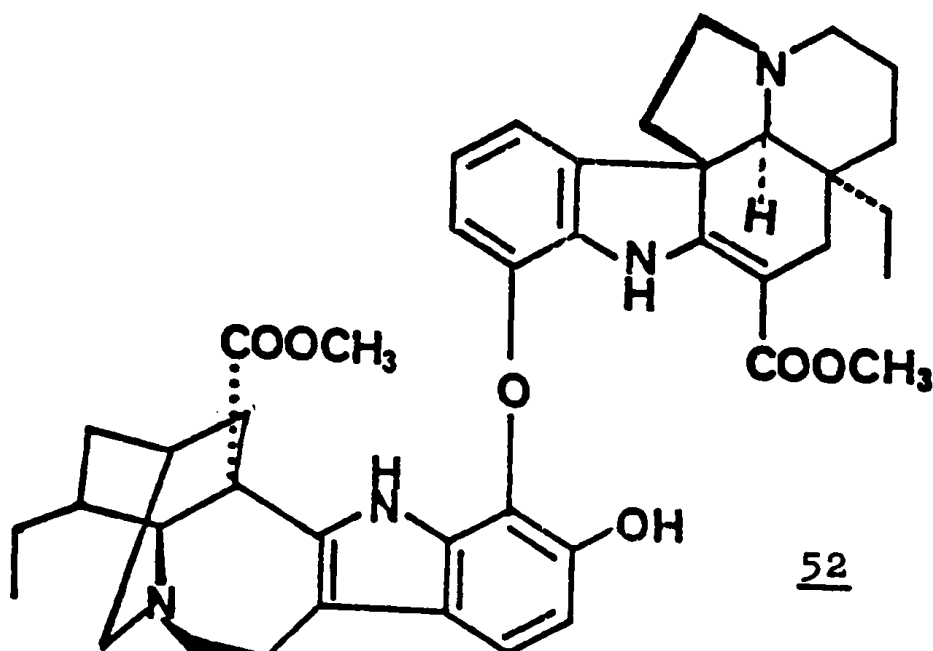
Par ailleurs, l'analyse du spectre de R.M.N. à 90 MHz de la O-méthyl-tétrastachyne 57 par double irradiation montre dans la région des protons aromatiques un système AB ($6,89$ et $7,29\text{ ppm}$, $J=8,5\text{-}9\text{ Hz}$) et un système de 3 protons adjacents impliquant entre eux deux couplages ortho ($J=8$ et $J=8,5\text{ Hz}$) et un seul couplage méta ($J=1$ à $1,5\text{ Hz}$). La tétrastachyne 52 et son dérivé O-méthylé 57 contiennent par conséquent chacun deux noyaux indoliques différents : le premier avec 3 protons adjacents, donc substitué en C_9 ou en C_{12} , le deuxième avec un système AB, donc disubstitué en C_9 et C_{10} ou C_9 et C_{12} ou en C_{11} et C_{12} . Notons que l'action du diazométhane sur la tétrastachyne a fourni un deuxième produit minoritaire identique à la méthoxy-12 vincadiformine 40. La présence de ce composé ne peut être expliquée que par une rupture très particulière entre les deux moitiés du dimère. La deuxième moitié n'a malheureusement pas été isolée. La tétrastachyne 52 serait donc formée par un monomère type hydroxy-12 vincadiformine 36 rattaché à un autre monomère indolique.

Pour identifier l'autre moitié du dimère, nous avons tenté la réduction de BIRCH [64,65,66] sur la O-méthyl-tétrastachyne 57 par le sodium dans l'ammoniac liquide. Cette réduction utilisée souvent pour effectuer la rupture des alcaloïdes bis-benzylisoquinoléines [66] telle que la panurensine 93 [60], n'a malheureusement pas donné de résultats et le composé s'est complètement dégradé. La faible quantité du composé 57, dont on dispose, n'a pas permis d'autres essais.



En somme, une seule "moitié" Aspidospermane a pu être identifiée, l'autre moitié étant probablement un alcaloïde indolique de masse 353 ($C_{21}H_{25}N_2O_3$).

Les seuls résultats énumérés ci-dessus sont insuffisants. Néanmoins, ici encore, une étude de R.M.N. du ^{13}C , que nous développerons plus loin, a conduit à attribuer à cet alcaloïde la structure 52.



3°) La tétrastachynine 53

La tétrastachynine 53 est un alcaloïde plus polaire que la tétrastachyne 52 ($R_f=0,63$ dans CHCl_3 -MeOH 85-15 v/v), ne représentant que 1,2% des A.T. Elle est amorphe et très sensible aux solvants.

Contrairement à ce que l'on observe avec la tétrastachyne 52, le spectre de masse de la tétrastachynine montre un pic moléculaire à m/e 706 (61%) beaucoup plus important que le pic à m/e 720 ($M+14$) (3%) provenant du phénomène de transméthylation déjà évoqué. Son spectre de masse présente aussi des pics à m/e : 353 (3%), 136 (12%), 135 (4%), 125 (13%) caractéristiques des alcaloïdes type Ibogane [10] et, surtout, un pic de base à m/e 124 (100%) dû principalement aux fragmentations des alcaloïdes type vincadifformine 2 [10,46,47].

Les spectres U.V. [λ_{max} nm ($\log \epsilon$) 230 (4,51), 294 (4,25) et 336 (4,26)] et I.R. (bandes à 1670 et 1605 cm^{-1}) confirment la présence du chromophore carbométhoxy- α méthylène indoline 37 peu modifié. Ces mêmes spectres indiquent également la présence d'une fonction phénol (bande à 3530 cm^{-1} , et déplacement bathochrome important en milieu basique en U.V.), d'une deuxième fonction ester (bande à 1710 cm^{-1}) et d'au moins un NH (bandes à 3440 et 3380 cm^{-1}).

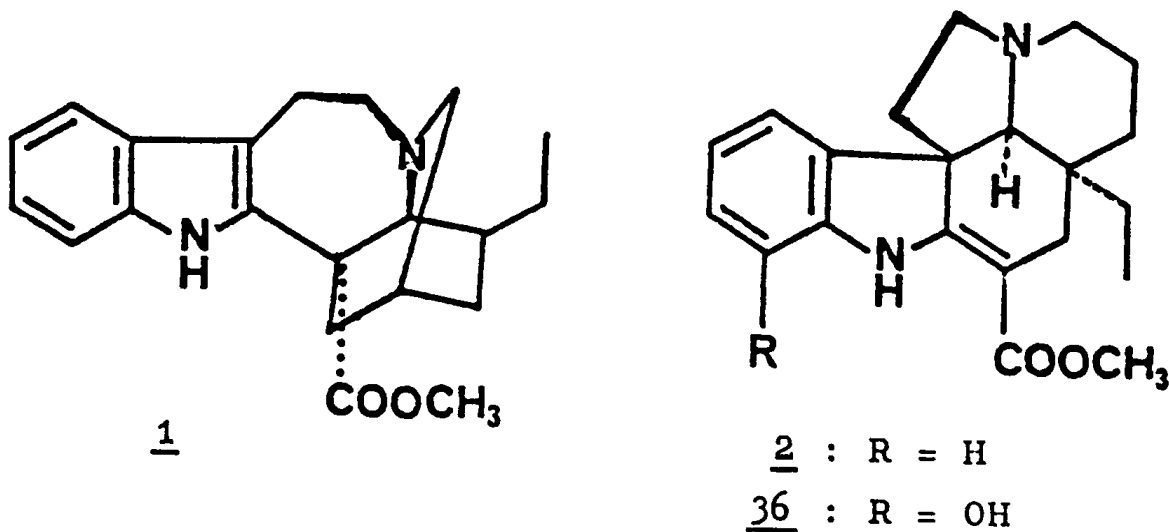
L'action d'un excès de diazométhane sur la tétrastachynine 53 fournit un mélange duquel un seul produit de masse 734, 58 a été isolé. Il présente les caractéristiques suivantes :

- un spectre de masse montrant les mêmes types de fragments que le produit de départ : des pics à m/e : 367 ($M-367$), 136, 135, 125 et, surtout, un pic de base à m/e 124 (100%) ;
- un spectre U.V. du même type que celui du produit de départ, mais ne présentant plus de déplacement bathochrome en milieu basique ;

. un spectre I.R. ne présentant pas d'absorption due à un ou plusieurs hydroxyles.

Tout cela montre que la tétrastachynine 53 est un composé diphénolique et que le dérivé 58 est la di-O-méthyl-tétrastachynine.

Le spectre R.M.N. du ^1H de la tétrastachynine 53 est assez complexe, on y note toutefois deux triplets d'éthyles (0,68 et 0,91 ppm), un singlet légèrement élargi dû à deux méthyles de CO_2Me (3,76 ppm), un massif à 5,70 ppm, qui disparaît après deutériation et correspondant à un ou deux hydroxyles, un multiplet de protons aromatiques à 6,94 ppm et deux massifs à 7,76 et 8,92 ppm disparaissant après deutériation et attribuables à deux NH indoliques. La comparaison de ce spectre avec ceux de la tétrastachyne 52, de l'hydroxy-12 vincadifformine 36 et de la coronaridine 1 (Tableau III) montre qu'il pourrait s'agir d'un alcaloïde double formé de deux unités, l'une de type ibogane, l'autre de type aspidospermane.

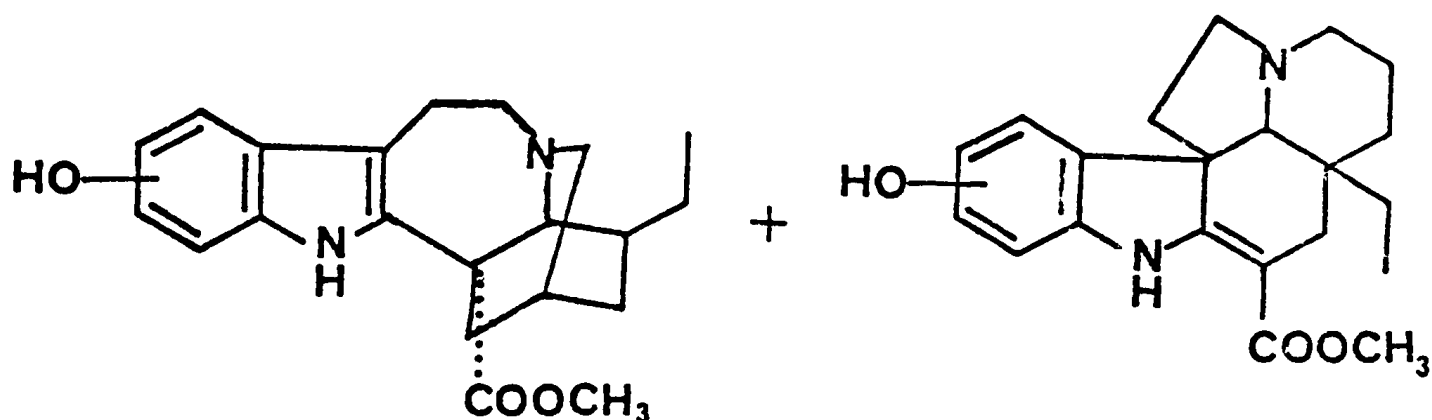


L'obtention du di-O-méthyl-tétrastachynine 58, dont le spectre de masse présente un pic à m/e 367 (M-367) permet de dire que les deux moitiés de même masse possèdent chacune une fonction phénol.

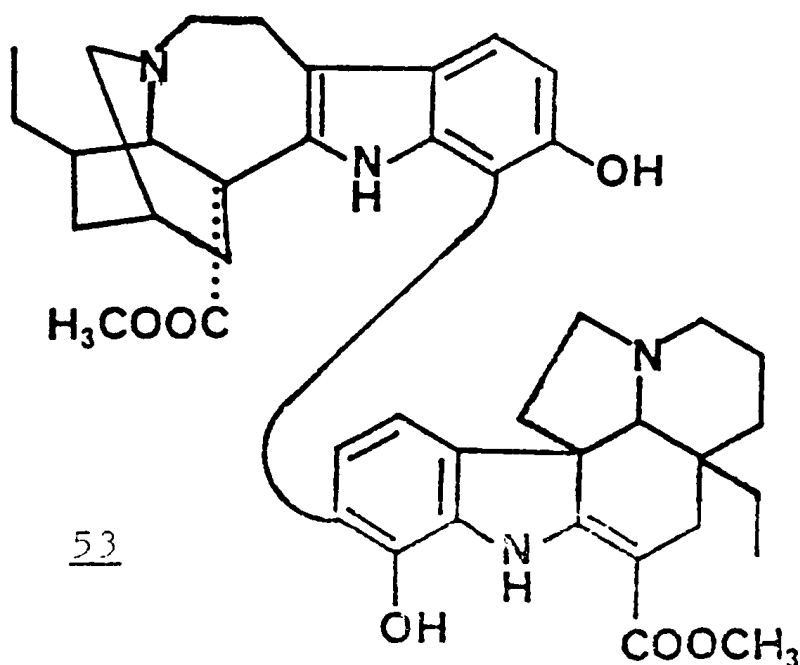
TABLEAU III : Déplacement chimique du méthyle dans les composés 1, 36, 52 et 53

	$\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2$		$\text{CO}_2\underline{\text{Me}}$		NH	
	Coronaridine <u>1</u>	0,84		3,72		7,77
Hydroxy-12 vincadifformine <u>16</u>	0,56		-	3,78	8,94	
Tétrastachyne <u>52</u>	0,67	0,91	3,51	3,80	7,22	9,04
Tétrastachynine <u>53</u>	0,68	0,91	-	3,76	7,76	8,92

En faisant abstraction des détails structuraux (configuration et conformation), nous pouvons jusqu'ici proposer pour la tétrastachynine 53 la structure partielle suivante :



Ces deux parties sont très probablement rattachées entre elles au niveau des carbones aromatiques. Ceci sera discuté plus en détail dans la partie de R.M.N. du ^{13}C qui a permis de proposer pour la tétrastachynine la formule 53.



. CONCLUSION

L'analyse structurale et chimique que nous venons de présenter pour les alcaloïdes nouveaux nous a amené à des structures partielles. Il est certain que si les quantités de produits avaient été plus importantes, des corrélations chimiques et des études de R.M.N. du ^1H "plus fines" auraient pu donner des informations supplémentaires, voire même, la structure complète de quelques uns des composés isolés. Mais, il est certain que ce travail a pu aboutir grâce à la résonance magnétique nucléaire du ^{13}C et à la diffraction des rayons X. Le chapitre suivant a donc été consacré à l'application de la R.M.N. du ^{13}C aux alcaloïdes indoliques, type ibogane, ainsi qu'aux nouveaux alcaloïdes isolés.

CHAPITRE III

APPLICATION DE LA R.M.N. DU ^{13}C A L'ÉTUDE STRUCTURALE DES ALCALOÏDES ISOLÉS

A - LES TECHNIQUES D'ATTRIBUTION EN R.M.N. DU ^{13}C [38, 147 à 149, 158]

La résonance magnétique nucléaire a connu depuis une dizaine d'années un grand essor dû essentiellement à l'utilisation des appareils à hauts champs [67], aux techniques par impulsion et transformée de Fourier [68, 69] et au couplage spectromètre-ordinateur.

L'application de ces techniques à la R.M.N. du ^{13}C a permis de résoudre les problèmes dus à la faible abondance naturelle de l'isotope ^{13}C (1,1% au lieu de 99,98% pour l'isotope ^1H) et sa faible sensibilité (1,6% de celle de la R.M.N. du ^1H).

Le principe des techniques par impulsions consiste à perturber simultanément tous les spins, à l'aide d'une série d'impulsions de champ radio-fréquence courtes et intenses. Au lieu de suivre l'évolution de l'aimantation en fonction de la fréquence, on l'étudie en fonction du temps, ce qui revient à transformer le signal de précession libre en signal d'absorption classique au moyen d'une transformée de Fourier. La relation mathématique entre le domaine de fréquence et le domaine de temps est bien la transformée de Fourier [69]. Ainsi, le rapport signal/bruit (S/B) peut augmenter facilement en accumulant les signaux de précession libre dans la mémoire d'un calculateur,

. CONCLUSION

L'analyse structurale et chimique que nous venons de présenter pour les alcaloïdes nouveaux nous a amené à des structures partielles. Il est certain que si les quantités de produits avaient été plus importantes, des corrélations chimiques et des études de R.M.N. du ^1H "plus fines" auraient pu donner des informations supplémentaires, voire même, la structure complète de quelques uns des composés isolés. Mais, il est certain que ce travail a pu aboutir grâce à la résonance magnétique nucléaire du ^{13}C et à la diffraction des rayons X. Le chapitre suivant a donc été consacré à l'application de la R.M.N. du ^{13}C aux alcaloïdes indoliques, type ibogane, ainsi qu'aux nouveaux alcaloïdes isolés.

CHAPITRE III

APPLICATION DE LA R.M.N. DU ^{13}C A L'ÉTUDE STRUCTURALE DES ALCALOÏDES ISOLÉS

A - LES TECHNIQUES D'ATTRIBUTION EN R.M.N. DU ^{13}C [38,147 à 149,158]

La résonance magnétique nucléaire a connu depuis une dizaine d'années un grand essor dû essentiellement à l'utilisation des appareils à hauts champs [67], aux techniques par impulsion et transformée de Fourier [68,69] et au couplage spectromètre-ordinateur.

L'application de ces techniques à la R.M.N. du ^{13}C a permis de résoudre les problèmes dus à la faible abondance naturelle de l'isotope ^{13}C (1,1% au lieu de 99,98% pour l'isotope ^1H) et sa faible sensibilité (1,6% de celle de la R.M.N. du ^1H).

Le principe des techniques par impulsions consiste à perturber simultanément tous les spins, à l'aide d'une série d'impulsions de champ radio-fréquence courtes et intenses. Au lieu de suivre l'évolution de l'aimantation en fonction de la fréquence, on l'étudie en fonction du temps, ce qui revient à transformer le signal de précession libre en signal d'absorption classique au moyen d'une transformée de Fourier. La relation mathématique entre le domaine de fréquence et le domaine de temps est bien la transformée de Fourier [69]. Ainsi, le rapport signal/bruit (S/B) peut augmenter facilement en accumulant les signaux de précession libre dans la mémoire d'un calculateur,

$$S/B = k\sqrt{n} \quad (1)$$

n = nombre d'accumulations, k = constante

Néanmoins, l'obtention d'un spectre de R.M.N. du ^{13}C nécessite un temps d'accumulation et une quantité de produit plus importants que ce qui est nécessaire pour obtenir un spectre de R.M.N. du ^1H . De plus, les spectres sans découplage ou "non découplés" (gated decoupling) de plus en plus utilisés [160, 161, 174], restent encore complexes, notamment dans le domaine des substances naturelles, du fait de l'existence de nombreux couplages $J_{\text{C-H}}$ à longue distance (1J , 2J , 3J , 4J ..) pouvant atteindre 250 Hz.

Plusieurs techniques ont été alors introduites pour faciliter le traitement des informations, toutes basées sur le principe de la double irradiation [34, 70]. C'est en fonction de la puissance $\gamma H_2/2\pi$ (γ : rapport gyromagnétique) et de la fréquence ν_2 du champ de double irradiation (H_2), qu'on distingue différents types d'expériences, toutes ayant en commun l'irradiation par une fréquence : cette fréquence est cohérente dans le cas des spectres de découplage partiel et des spectres de découplage sélectif. Elle est incohérente dans le cas des spectres de découplage par bruit.

1°) Spectre de découplage partiel (O.R. ou S.F.O.R.D.)* [34, 71, 85]

La méthode consiste à déplacer la fréquence ν_2 de plusieurs centaines de Hertz (300 à 500 Hz environ) du centre du spectre de R.M.N. du ^1H en utilisant $\gamma H_2/2\pi \approx 1-5\text{kHz}$. Ceci permet d'obtenir un spectre où les couplages $^2J_{\text{CH}}$, $^3J_{\text{CH}}$, $^4J_{\text{CH}}$... sont supprimés, tandis que les couplages directs ($^1J_{\text{C-H}}$) ne sont réduits qu'en valeur absolue. On obtient

* O.R. : Off Resonance ; S.F.O.R. : Single Frequency Off Resonance Decoupling.

alors des couplages résiduels J_r donnés par la relation (2)

$$J_r = \frac{{}^1J_{CH} \cdot \Delta\nu}{\gamma H_2 / 2\pi} \quad (2)$$

$\Delta\nu$ étant l'écart entre la position d'irradiation et la fréquence de résonance du proton lié directement au carbone. L'équation (1) n'est valable que si $\gamma H_2 / 2\pi \gg {}^1J_{CH}$, dans ces conditions, le couplage résiduel J_r est proportionnel à $\Delta\nu$. Les spectres de découplage partiel donnent par conséquent des multiplets résiduels (s, d, t, q) qui permettent de déterminer la parité des carbones.

Du fait de la relation entre J_r et $\Delta\nu$, la technique se prête non seulement à l'identification des différents multiplets, mais également à faire la distinction entre les signaux de même multiplicité ayant des couplages résiduels différents. Dans le cas où le spectre de découplage partiel est compliqué du fait de chevauchement de signaux ou du grand nombre de carbones, une autre technique basée sur le même principe permet d'obtenir des spectres de découplage sélectif.

2°) Spectre de découplage sélectif (S.F.P.D.)* [74]

L'équation (2) montre que la coalescence d'un multiplet est obtenue pour $\Delta\nu=0$ ($J_r=0$). Dans le cas où les déplacements chimiques sont connus, il est possible d'attribuer tous les carbones au moyen de plusieurs expériences de découplage en faisant varier la fréquence. Cette technique est difficilement utilisable dans le cas des molécules complexes où le spectre R.M.N. du 1H ne peut être que partiellement interprété. Une autre technique est alors introduite pour simplifier les spectres de R.M.N. du ${}^{13}C$; il s'agit des spectres de découplage par bruit.

* S.F.P.D. : Single Frequency Proton Decoupling.

3°) Spectre de découplage total par bruit (P.N.D. ou B.B.)*
[71 à 75]

La technique consiste à irradier simultanément, par une fréquence non cohérente, la totalité des protons. Chaque carbone apparaît alors sous forme de singulet et le spectre est simplifié. Ces spectres permettent de compter le nombre de carbones et de faire une corrélation de déplacements chimiques dans une même série de composés. Cette méthode exige beaucoup de prudence et impose la combinaison de plusieurs données : déplacements chimiques de modèles appropriés, incréments dus à la substitution d'un groupement par un autre ... En principe, dans les conditions où l'homogénéité du champ magnétique est bonne, les carbones quaternaires qui ne subissent relativement que peu d'effet Overhauser (N.O.E.) [76], peuvent, a priori, être distingués des autres carbones par leur faible intensité et leur finesse. Néanmoins, ces carbones peuvent être isolés dans un spectre de découplage partiel par bruit.

4°) Spectre de découplage partiel par bruit (N.O.R.D.)** [80]

L'échantillon est irradié par un champ de radiofréquence non-cohérent (fréquence non-cohérente) à quelques centaines de Hertz hors du spectre R.M.N. du ^1H correspondant. Ce qui a pour effet de diffuser tous les couplages des carbones avec les protons et seuls les carbones quaternaires apparaissent en principe sous forme de singulets. Toutefois, il semble que dans ces conditions et, très rarement, des méthylènes peuvent également apparaître sous forme de singulets. Ainsi, cette méthode permet de comparer l'environnement de ces carbones et connaître leur nombre.

Les différents spectres que nous avons cités jusqu'ici ne permettent pas de mesurer directement les constantes de couplage réelles qui peuvent être très utiles dans plusieurs

* P.N.D. : Proton Noise Decoupling ; B.B. : Broad Band.

** N.O.R.D. : Noise Off Resonance Decoupling.

cas : structure et biosynthèse [81 à 84]. Seul le spectre dit "non découplé" ou "sans découplage" permet d'accéder à ces constantes.

5°) Spectre "non découplé" (Gated Decoupling) [85 à 89, 161, 162, 174]

Grâce à la possibilité de pulser le découpleur sous le contrôle d'un ordinateur, il est possible d'accéder aux spectres de R.M.N. du ^{13}C en gardant les couplages réels avec les protons ($^1\text{J}_{\text{CH}}$, $^2\text{J}_{\text{CH}}$, $^3\text{J}_{\text{CH}}$, ...) sans perdre l'effet Overhauser. Puisque l'effet Overhauser s'établit et disparaît avec une constante de temps égale au temps de relaxation T_1 du carbone, l'introduction d'un temps d'attente (2 s environ) pendant lequel le découpleur est allumé permet de polariser l'échantillon. A l'instant où l'impulsion d'observation suit, le découpleur est coupé. Le signal de précession libre résultant porte alors l'information du spectre couplé, tandis que les intensités intégrées correspondent à celles du spectre découplé.

Cette technique permet par conséquent de mesurer directement les constantes de couplage réelles $^1\text{J}_{^{13}\text{C-H}}$, $^2\text{J}_{^{13}\text{C-H}}$, $^3\text{J}_{^{13}\text{C-H}}$... Dans le cas des composés aromatiques [86, 90 à 93] où $^1\text{J}_{\text{CH}} > ^3\text{J}_{\text{CH}} > ^2\text{J}_{\text{CH}}$, les spectres non découplés sont du premier ordre et la différenciation des divers signaux est possible.

Outre ces méthodes d'enregistrement des spectres de R.M.N. du ^{13}C , on peut procéder comme en R.M.N. du ^1H à des expériences qui permettent d'élucider les problèmes de structure, de synthèses et de biosynthèses ; il s'agit, par exemple, de la substitution isotopique [94 à 98], de l'utilisation des complexes de terres rares [99, 100], de la mesure du temps de relaxation T_1 [86, 77, 79, 101, 102], des couplages homonucléaires $\text{J}_{\text{C-C}}$ [104, 105], etc...

En définitive, la R.M.N. du ^{13}C a déjà fait preuve de son efficacité dans la détermination structurale d'alcaloïdes monomères [34, 35, 44, 61, 62, 106, 107, 109, 112 à 119, 173] et d'al-

caloïdes dimères [120 à 125,152]. Les travaux de STOTHERS [38,67,170,154,157..], de ROBERTS [72,92,15,126,127], de WENKERT [16,80,83,120,130 à 132, 135,136...), de LAUTERBUR [128,129,153], de LEVY [103,147,158] et de leurs collaborateurs, ainsi que de plusieurs autres ont contribué à étendre le champ d'application de la R.M.N. du ^{13}C à la presque totalité des produits naturels, notamment les alcaloïdes [34,80,163 106 à 127, 179 à 194], les antibiotiques [130 à 132,159], les glucides [133,134], les prostaglandines [135], les stéroïdes [136,137], les amino-acides [138 à 140] et les terpènes [141 à 143, 195-197].

B - R.M.N. DU ^{13}C DES ALCALOÏDES TYPE IBOGANE

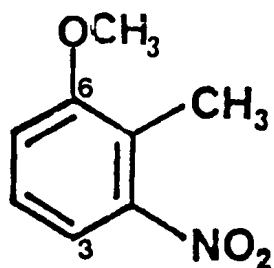
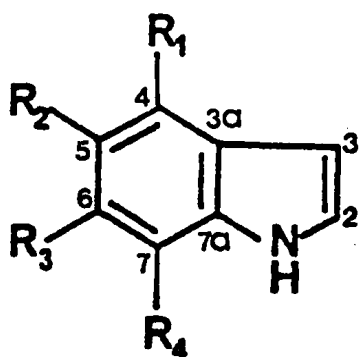
Tous les composés que nous avons isolés sont des alcaloïdes indoliques simples ou "dimères" substitués sur le noyau aromatique par un méthoxyle, un hydroxyle ou deux. Pour compléter leur étude structurale à l'aide de la R.M.N. du ^{13}C , il nous a semblé nécessaire de commencer par l'étude de modèles simples, tels que les indoles hydroxylés ou méthoxylés, de passer ensuite à l'étude d'alcaloïdes connus et, enfin, d'appliquer les informations acquises à la résolution de nos problèmes structuraux.

1°) R.M.N. du ^{13}C de l'indole et ses dérivés méthoxylés

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C de l'indole 59 et ses dérivés méthylés ont été déjà étudiés par J.D. ROBERTS et coll. [126]. Toutefois, les travaux de G.C. LEVY [98], ainsi que les nôtres [62] sur le spectre de ^{13}C du deutério-5-indole 66* 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.

* Le deutério-5 indole a été préparé selon T.R. BOSIN et coll. [145].

Pour l'indole, les carbones C_2 , C_3 , C_{3a} et C_{7a} résonnent respectivement à 124,3, 102,5, 128,0 et 135,8 ppm [126]. Parmi les pics restants : 120,8, 119,9, 122,0 et 111,2 ppm, seul le pic à 119,9 ppm disparaît dans le deutério-5 indole 66 et sera par conséquent attribué au carbone C_5 . 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 de découplage total par bruit (P.N.D.) et les spectres "non découplés" (gated decoupling) des méthoxy-indoles 60, 61, 62, 63 et de l'hydroxy-5 indole 67*.

64

<u>59</u> **	: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
<u>60</u> **	: $R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_1 = OMe$
<u>61</u> **	: $R_1 = R_2 = R_3 = H$; $R_4 = OMe$
<u>62</u> **	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OMe$
<u>63</u> **	: $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OMe$
<u>66</u>	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = D$
<u>67</u> **	: $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OH$

* L'hydroxy-5 indole 67 est un produit commercial.

** L'indole 59, le méthoxy-7 indole 61, le méthoxy-5 indole 62, le méthoxy-6 indole 63 et l'hydroxy-5 indole 67 sont des produits commerciaux (ALDRICH, Synthèse et Recherche). Le méthoxy-4 indole 60 a été préparé à partir du méthoxy-6 nitro-2 toluène 64, selon A.D. BATCHO et coll. [144].

	Indole 59	D-5 Indole 66	MeO-4 Indole 60	MeO-5 Indole 62	MeO-6 Indole 63	MeO-7 Indole 61	OH-5 Indole 67**
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*
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	-

. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60 en solution dans CDCl₃ (T.M.S.) (160 mg dans 1,25 ml)

**Le spectre a été enregistré sur un appareil Bruker HX 90 E dans CDCl₃ + trace CD₃OD (T.M.S.)

TABLEAU IV : Déplacements chimiques des carbones des méthoxy indoles

	MeO-4 Indole <u>60</u>	MeO-5 Indole <u>62</u>	MeO-6 Indole <u>63</u>	MeO-7 Indole <u>61</u>	OH-5 Indole <u>67</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

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

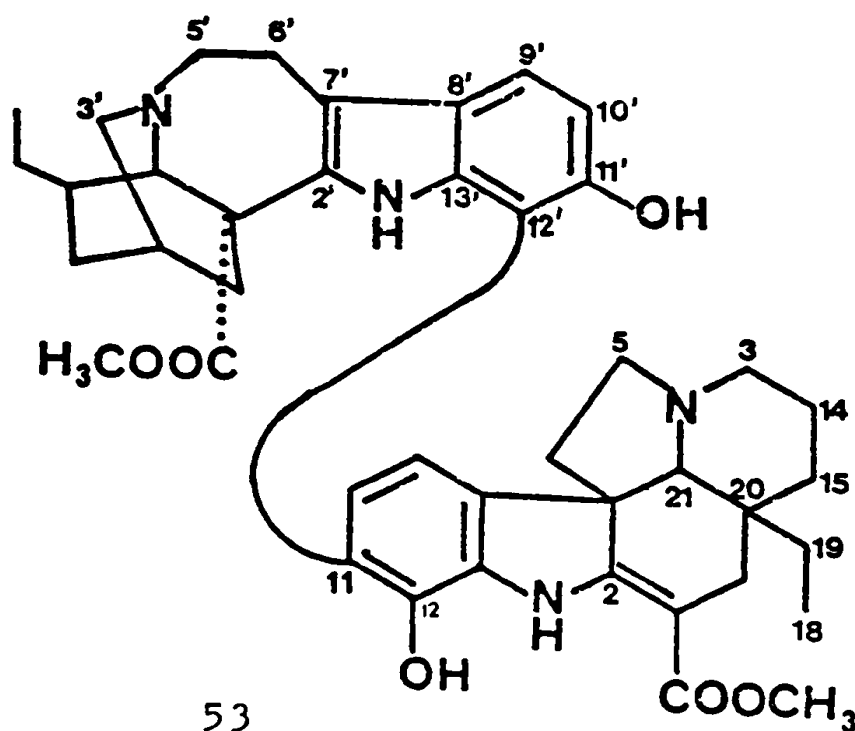
	<u>36</u>	<u>53</u> (partie V)		<u>51</u>	<u>53</u> (partie I)
C ₂	167,9	167,4	C _{2'}	136,2	135,6
C ₃	51,7	51,8	C _{3'}	51,1	51,8
C ₅	50,5	50,3	C _{5'}	53,1	53,2
C ₆	45,2	45,0	C _{6'}	22,2	22,0
C ₇	56,3	56,5	C _{7'}	111,0	110,7
C ₈	139,3	138,7	C _{8'}	123,4	123,4
C ₉	115,3	114,1	C _{9'}	120,2	119,1
C ₁₀	121,5	121,9	C _{10'}	110,0	110,0
C ₁₁	112,8	121,9	C _{11'}	149,8	149,0
C ₁₂	140,8	139,0	C _{12'}	100,0	100,5
C ₁₃	130,7	134,7*	C _{13'}	133,8	134,9*
C ₁₄	21,7	21,5	C _{14'}	27,2	27,2
C ₁₅	32,9	32,8	C _{15'}	31,9	31,9
C ₁₆	92,1	92,8	C _{16'}	55,0	54,9
C ₁₇	25,8	25,9	C _{17'}	36,1	36,2
C ₁₈	7,1	7,1	C _{18'}	11,6	11,6
C ₁₉	29,4	29,7	C _{19'}	26,7	26,7
C ₂₀	37,9	37,9	C _{20'}	39,0	38,9
C ₂₁	72,6	72,4	C _{21'}	58,2	57,5
C=O	169,2	169,0	C=O	175,1	175,3
OMe	51,1	51,1	OMe	52,6	52,5

* Ces carbones peuvent être intervertis

TABLEAU XXI : Comparaison des déplacements chimiques de la tétrastachynine (V + I) à ceux de l'hydroxy-12 vincadiformine 36 et la bis[hydroxy-11 coronaridiny]-12 51

carbonyle, du méthoxy, ainsi que des C_2 et C_{16} n'a posé aucun problème ; il n'en est pas de même pour les autres. Plusieurs tentatives de calcul ont été alors faites afin de dégager le mode de substitution le plus compatible avec les données du spectre. Seules les positions 11 et 12 conviennent à ces substitutions. Comme nous avons un signal à 139,0 ppm, celui-ci pourrait convenir à un C_{12} portant un hydroxyle. Parallèlement, les C_8 , C_9 et C_{10} résonnent respectivement à 138,7, 114,1 et 121,9 ppm. Tous ces déplacements chimiques sont pratiquement les mêmes que ceux de l'hydroxy-12 vincadifformine 36 (Tableau XXI).

Par ailleurs, la substitution du proton en C_{11} par la moitié I affecte principalement le C_{11} lui-même (effet $\alpha=+10$ ppm) et, à un degré moindre, les C_9 et C_{13} . On trouve effectivement un C_{11} déblindé de 10 ppm par rapport à celui de l'hydroxy-12 vincadifformine 36. Le C_9 subit lui un blindage de 1 ppm dû à l'effet para (-2 ppm environ) du substituant. Le déblindage du C_{13} (+4 ppm) ne peut être expliqué que par la nature et les positions relatives des deux moitiés. Notons qu'un déblindage plus faible (+1 ppm) est à signaler au niveau du C_{13} , de la moitié I. Finalement, la moitié V est donc une hydroxy-12 vincadifformine substituée en C_{11} par la moitié I. La tétrastachynine 53 est par conséquent un alcaloïde double pour lequel on propose la formule plane 53.



. CONCLUSION

Les structures d'un certain nombre d'alcaloïdes "dimères" ayant été déterminées, la question se pose de savoir s'il s'agit de molécules réellement naturelles ou bien seulement des artéfacts formés lors des opérations de purification.

Pour répondre à cette question, on est amené à imaginer un mécanisme de formation pour ces composés.

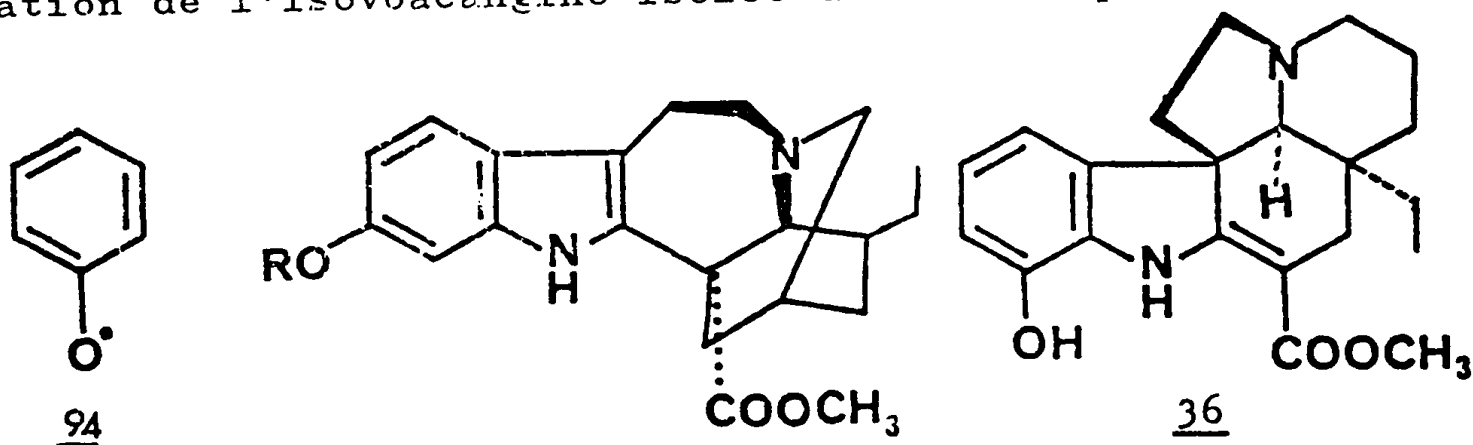
Dans le cas de Bonafousia tetrastachya, on peut facilement expliquer la biogénèse des alcaloïdes indoliques monomères isolés [23,28]. Il n'en va pas de même pour les alcaloïdes "dimères" tels que bonafousine 41, isobonafousine 42, bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12 51, tétrastachyne 52 et tétrastachymine 53, tous différents des autres alcaloïdes indoliques "dimères" par le mode de jonction des deux "moitiés" qui les constituent. On peut cependant expliquer tout de même la biogénèse de ces produits en faisant appel aux travaux de PUMMERER [210,211] et BARTON [193] relatifs aux "couplages oxydatifs" des composés phénoliques ou apparentés. Ces couplages, pouvant être inter ou (et) intra-moléculaires, ont été largement étudiés [198-204]. Ils ont permis d'avancer, puis souvent de vérifier, la biogénèse des alcaloïdes type isoquinoléïne, aporphine, morphine, bis-benzylisoquinoléïne, ainsi que plusieurs autres composés tels que des pigments, des lignines et des antibiotiques.

La présence de l'hydroxy-12 vincadifformine 36, voire d'autres alcaloïdes indoliques monomères hydroxylés, sans doute présents, mais que nous n'avons pu isoler, du fait de leur instabilité ou de leur faible abondance, nous amène à proposer le même mécanisme de couplage [199-201] pour expliquer la biogénèse des alcaloïdes "dimères" isolés.

Le couplage entre deux "monomères" identiques devrait conduire théoriquement à plusieurs dimères (voire des trimères

ou des polymères) comme cela a été constaté dans le cas des crésols [205]. Mais, la présence d'enzymes tels que les laccases [206], les peroxydases [207] et les tyrosinases [208] rend ces couplages plus stéréosélectifs et limite le nombre de composés formés. De plus, comme ces couplages s'effectuent par l'intermédiaire d'un radical phénolate 94 et compte tenu de la délocalisation du système π aromatique, les substitutions ne peuvent se faire qu'en ortho ou para de la fonction phénol.

Remarquons aussi que lors de l'oxydation enzymatique, les composés méthoxylés peuvent se déméthyliser pour donner des phénols [209]. Ceci expliquerait la présence de la partie hydroxy-11 coronaridine 91 dans la majorité des alcaloïdes "dimères" isolés de la plante : partie provenant de la déméthylation de l'isovoacangine isolée de la même plante.



91 : R = H

36 : R = Me

La tétrastachyne 52 et la tétrastachynine 53 peuvent provenir du couplage oxydatif, catalysé par des enzymes, d'une hydroxy-12 vincadifformine 36 (isolée de la même plante) et d'une hydroxy-11 coronaridine 91. La bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51 résulterait alors du couplage de deux molécules d'hydroxy-11 coronaridine. D'autres alcaloïdes complexes tels que MD₇₇, MD₈₃ provenant du même couplage C-O ou C-C, "dimères" de l'hydroxy-12 vincadifformine par exemple, peuvent également exister dans la plante étudiée. Les "dimères" isolés, n'ayant pas subi lors de l'extraction ou de la séparation des conditions de couplage oxydatif enzymatique ou chimique [200,201] ne peuvent donc pas être des artéfacts.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CRISTALLOGRAPHIQUE DE NOUVEAUX ALCALOÏDES

1 - INTRODUCTION

L'étude de la réactivité chimique et de l'activité thérapeutique d'une substance exige de plus en plus de détails structuraux absolus. Pour cela, le concours de plusieurs méthodes chimiques et physiques de détermination structurale est souvent nécessaire, mais parfois insuffisant.

Depuis une dizaine d'années, le développement des méthodes dites "directes" en cristallographie a apporté un renfort considérable à la résolution de problèmes structuraux complexes. De nos jours, cette technique devient un outil aussi indispensable que les autres méthodes spectroscopiques. Elle a permis, entre autres, la résolution de plusieurs structures de composés organiques complexes [217] et, notamment d'alcaloïdes [40-42, 218, 219].

Au cours de mon travail de thèse, je n'ai cessé de faire appel à la cristallographie et j'ai décidé de m'initier à cette technique lors d'un stage effectué au laboratoire de cristallographie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

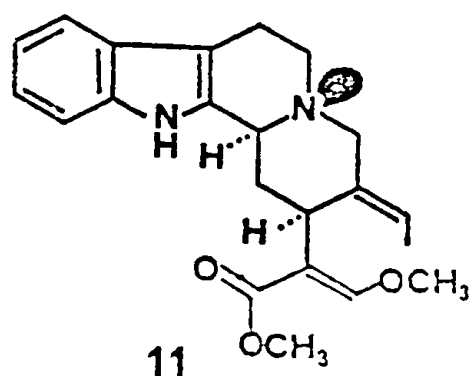
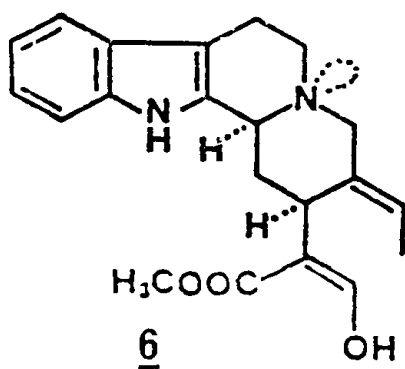
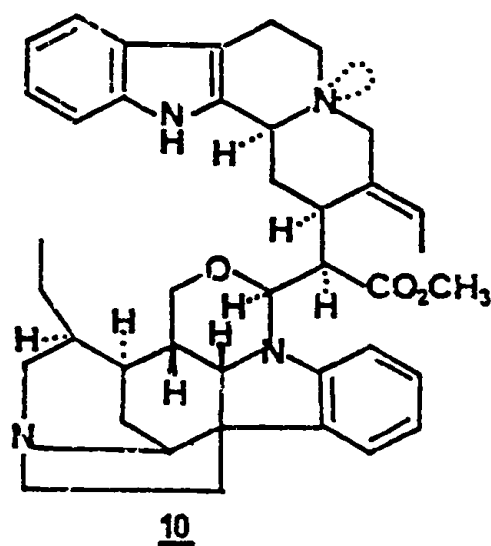
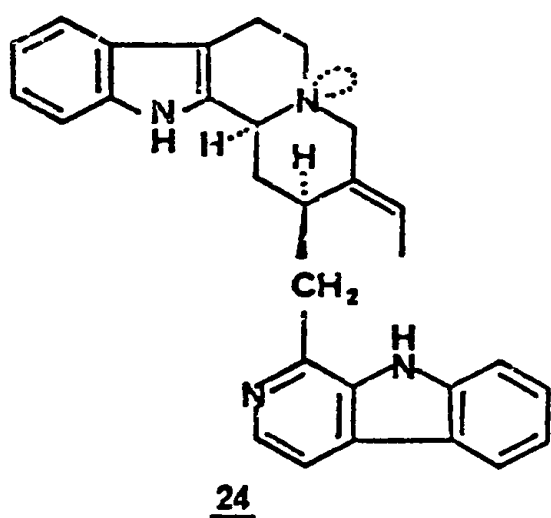
C'est ainsi que j'ai pu étudier la structure cristalline de la O-méthyl-geissoschizine 11. Cette étude visait à établir avec certitude la stéréochimie de la jonction C-D, anormalement trans-quinolizidine par rapport à celle de la geissoschizine 6

la conformation des cycles C et D, la configuration de la liaison $C_{19}-C_{20}$ et leur comparaison avec celles d'une jonction C-D *cis*-quinolizidine. Par ailleurs, et à titre d'application, les structures cristallines et moléculaires de la borréline et de la polycarpine, proposées par M. le Professeur A. CAVÉ, ont été élucidées et étudiées.

2 - STRUCTURE CRISTALLINE DE LA O-MÉTHYL GEISSOSCHIZINE

Les alcaloïdes type Corynane possèdent généralement un grand nombre de carbones asymétriques et la détermination de leur configuration relative ou absolue n'a cessé de poser des problèmes. La geissoschizine 6 [17,178], la geissospermine 10' [41] et l'usambarensine 24 [40,42] ne sont que des exemples parmi d'autres pour lesquels la structure a été complétée ou même révisée.

Pour les raisons évoquées plus haut, nous avons été conduits à étudier la structure cristalline de la O-méthyl geissoschizine 11, isolée par SAKAI et coll. [33] de Uncaria rhynchophylla Miq. (Rubiaceés).



approximation, elles seraient reliées entre elles par une translation de $\vec{a}/2$, $\vec{b}/2$.

En admettant cette hypothèse, le problème à résoudre se simplifie. En effet, il suffit de localiser les coordonnées des 27 atomes d'une seule molécule de O-méthyl geissoschizine. Le groupe spatial approché est alors C_1 . Dans ces conditions, les valeurs des moyennes statistiques des E se rapprochent des valeurs attendues pour une structure non-centrosymétrique (Tableau XXII, col. 4). Les tentatives de résolution de la structure dans le groupe spatial réel P_1 ayant échoué (choix de l'origine difficile et divergence de la formule des tangentes [221,222]), nous avons alors poursuivi la résolution de la structure dans le groupe C_1 en utilisant la méthode de la multirésolution [221]. Dans ces conditions, 128 hypothèses ont été calculées, mais les figures de mérite classiques se révèlent absolument incapables d'aboutir à la solution.

Nous avons alors été amenés à introduire le test des "quartets négatifs" [223] et 128 quartets ont été engendrés. Les synthèses de Fourier correspondant aux "quartets" les plus négatifs ont été calculées et soigneusement examinées. Un motif de 8 atomes a pu être extrait d'une figure parfaitement centrosymétrique. Ce motif a été utilisé pour calculer les phases d'une première synthèse de Fourier dans le groupe spatial C_1 . Progressivement et très lentement (12 atomes, 17 atomes, ...), nous avons vu apparaître un ensemble constitué par les cycles B, C, D, la chaîne éthylidène et deux atomes du cycle A. Les coordonnées des deux atomes manquants du cycle A ont été calculées et ajustées par la méthode des moindres carrés [240,241] à partir des coordonnées théoriques d'un noyau indolique.

Lorsque tous les atomes d'une molécule de O-méthyl geissoschizine ont été localisés, le groupe de symétrie approché C_1 a été abandonné et la résolution du problème est poursuivie

dans le groupe réel P_1 . Cinq recyclages (F_0) étaient alors nécessaires pour localiser les 54 atomes des deux molécules de l'unité asymétrique. Les atomes d'hydrogène localisables en position théorique ont été introduits dans l'affinement avec une distance C-H de 1,08 Å et affectés d'un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur. Les atomes d'hydrogène des méthyles n'ont pas pu être localisés par des séries de Fourier différence. Le facteur résiduel final est $R = 0,091$:

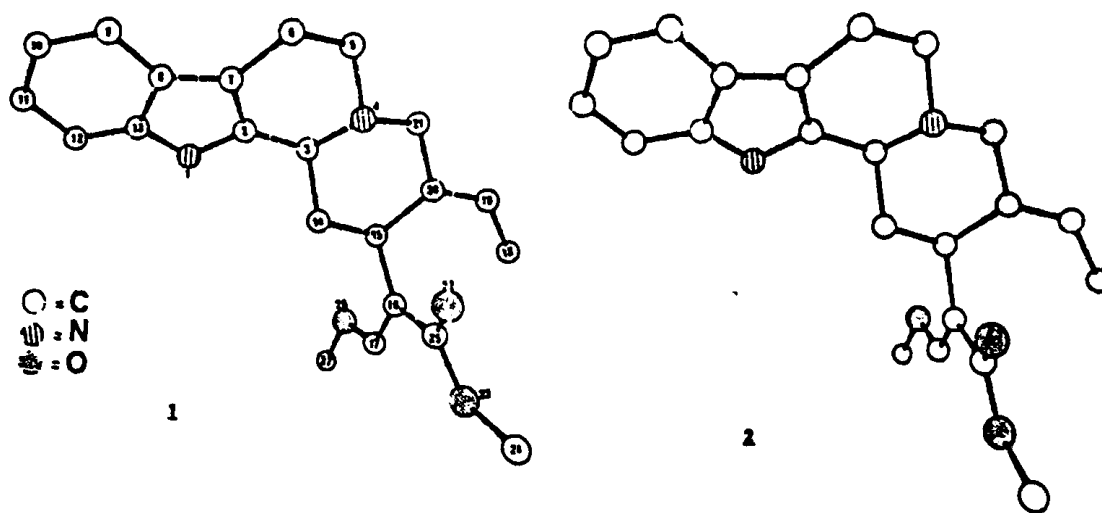
$$R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad (3)$$

Les distances interatomiques, les angles de liaison entre atomes autres que les hydrogènes, les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux XI, XII, XIII et XIV de la partie expérimentale.

b) Discussion des résultats

Les deux molécules indépendantes 1 et 2 (de l'unité asymétrique) de la 0-méthyl geissoschizine sont représentées, en perspective, sur la figure 6. L'atome d'hydrogène en C_3 est α , le doublet de l'atome d'azote N_3 est β et l'hydrogène en C_{15} est α axial. Tout ceci est en accord avec la configuration C-D trans-indolo[2-3,a] quinolizidine déjà connue [33] et que nous avons confirmée par R.M.N. du ^{13}C [17].

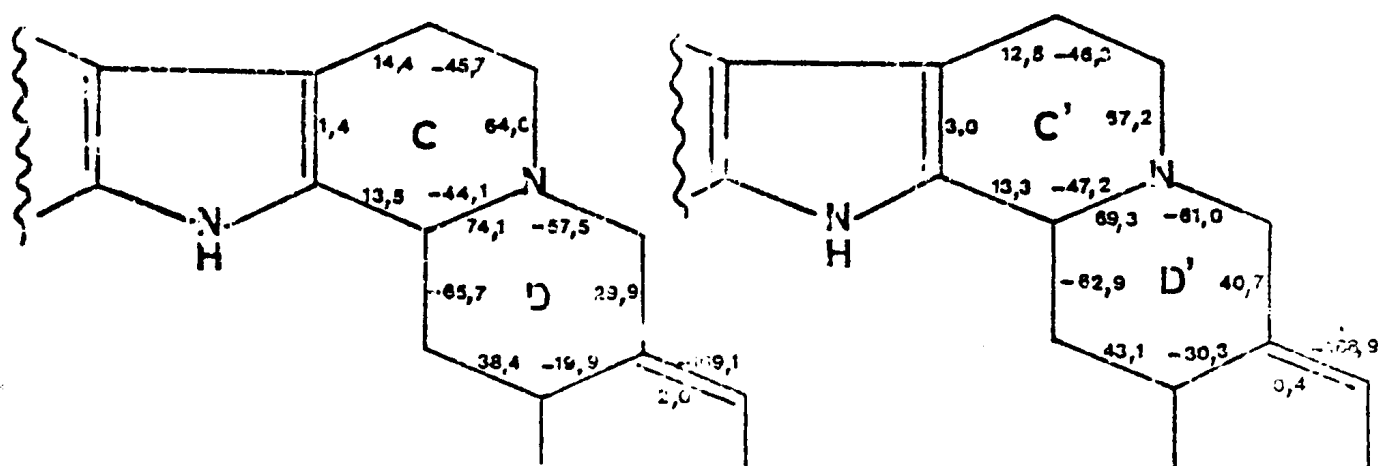
FIGURE 6 : Les 2 molécules de l'unité asymétrique de la
O-méthyl geissoschizine



. Étude conformationnelle et comparaison des 2 molécules
de l'unité asymétrique

La figure 6 montre que les deux molécules indépendantes sont dans des conformations voisines. Les angles de torsion rassemblés sur la figure 7 montrent que les cycles C et C' adoptent pratiquement la même conformation : demi-chaise. Par contre, les cycles D et D' adoptent des conformations différentes : le cycle D représente une forme voisine d'une demi-chaise [237], alors que le cycle D' est plutôt proche d'une conformation chaise [237]. Cette différence de conformations, assez faible en fait, peut être attribuée aux forces d'empilement des molécules dans le cristal.

FIGURE 7 : Conformation des cycles C et D



La double liaison $C_{19}-C_{20}$ n'est pas parfaitement plane et la déformation que l'on observe est la même dans les 2 molécules (plan II, Tableau XXIII). Celle-ci est due à la gêne stérique produite par le groupement très encombrant en C_{15} dont le plan moyen (Plan III) fait un angle de 112° avec le plan de l'indole, la liaison $C_{16}-C_{17}$ éclipsant presque la liaison $C_{15}-H$ (angle dièdre $H-C_{15}-C_{16}-C_{17}=19^\circ$). Entre ce groupement et les atomes voisins, en particulier ceux de la chaîne éthylidène, on observe quelques distances intramoléculaires courtes ($C_{18}-C_{25}=3,61 \text{ \AA}$, $O_{22}-C_{19}=3,44 \text{ \AA}$, $O_{22}-C_{20}=3,04 \text{ \AA}$, $O_{22}-H_{14}=2,63 \text{ \AA}$) de l'ordre de grandeur de la somme des rayons de Van der Waals. Ceci se traduit alors par des contraintes stériques pouvant limiter, en solution, la libre rotation autour de la liaison $C_{15}-C_{16}$.

La double liaison $C_{16}-C_{17}$ n'est pas coplanaire avec la fonction ester, ce qui implique une légère déconjugaison du système. La configuration E de cette double liaison, ainsi que la conformation transoïde du système, sont confirmées (Figure 8).

	Indole I	Plan II	Plan III
N ₁	0,004(8)*		
C ₂	0,001(8)*		
C ₃	-0,028(8)	0,296(8)	
N ₄	0,249(8)	-0,437(8)	
C ₅	-0,493(10)	-0,250(11)	
C ₆	-0,098(10)		
C ₇	-0,014(10)*		
C ₈	0,009(8)*		
C ₉	0,001(10)*		
C ₁₀	0,007(10)*		
C ₁₁	-0,009(10)*		
C ₁₂	-0,005(10)*		
C ₁₃	0,001(9)*		
C ₁₄	1,071(9)	-0,296(9)	
C ₁₅	0,952(8)	0,009(8)*	0,075(8)*
C ₁₆	2,231(8)	-0,876(3)	-0,009(8)*
C ₁₇	2,356(8)		-0,072(7)*
C ₁₈	0,974(12)	0,073(12)*	
C ₁₉	0,579(10)	-0,047(10)*	
C ₂₀	0,532(9)	-0,060(9)*	
C ₂₁	-0,144(10)	0,057(10)*	
O ₂₂	3,536(6)		-0,437(7)
O ₂₃	4,368(6)		0,080(6)*
C ₂₄	5,598(9)		-0,081(11)
C ₂₅	3,412(9)		-0,158(8)*
O ₂₆	1,321(6)		0,014(6)*
C ₂₇	1,595(11)		-0,171(11)

* Atomes inclus dans le calcul de ces plans

TABLEAU XXIII : Plans moyens

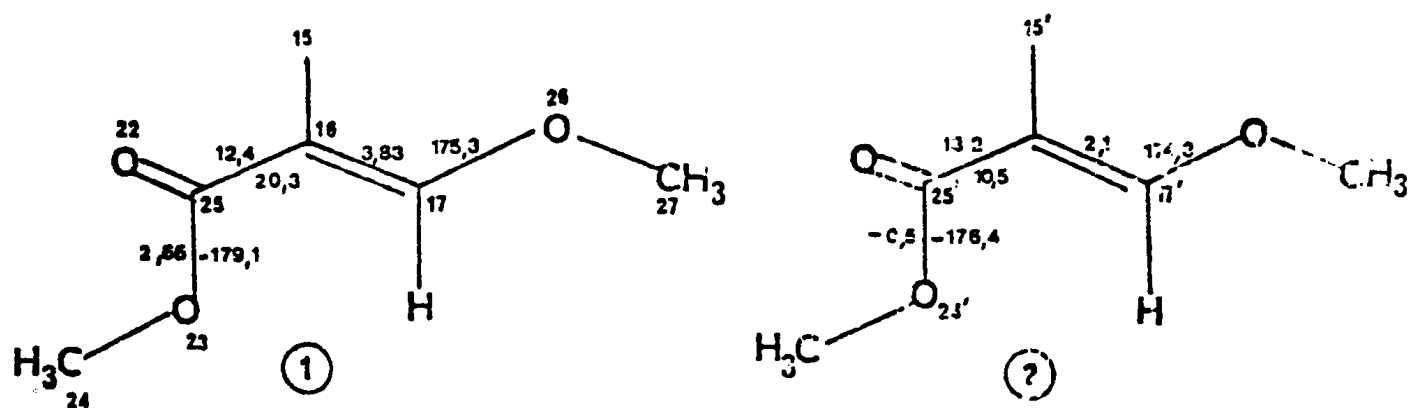
. Plan I de l'indole : $0,9374X - 0,1046Y - 0,3322Z - 0,3827 = 0$

. Plan II formé par C₁₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ :
 $-0,9972X - 0,0588Y - 0,0451Z + 2,1765 = 0$

. Plan III formé par C₁₅, C₁₆, C₁₇, O₂₃, C₂₅, O₂₆

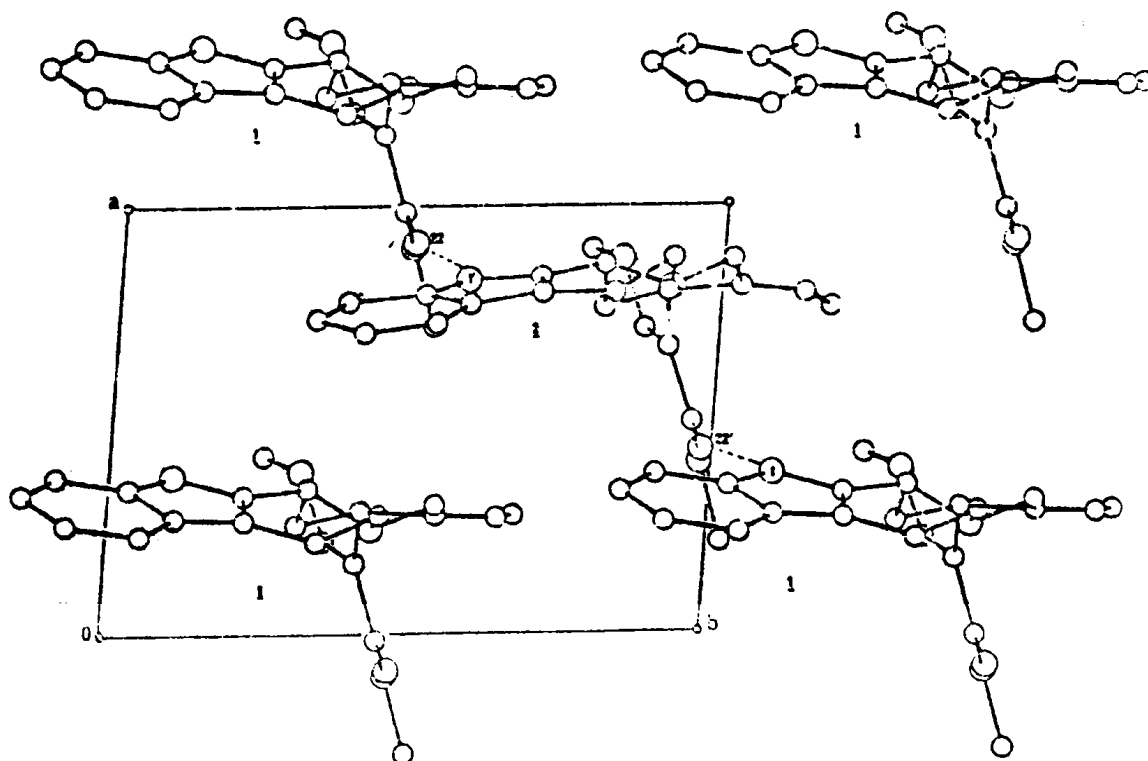
$-0,1303X - 0,0001Y - 0,4071Z - 0,0711 = 0$

FIGURE 8 : Configuration de la double liaison $C_{16}-C_{17}$ et conformation du système "énone"



La projection suivant l'axe X (Figure 9) de la structure montre les deux molécules de l'unité asymétrique reliées entre elles par une liaison hydrogène entre l'azote N_1 et l'oxygène du carbonyle $C_{25}O$ d'une molécule voisine formant ainsi une chaîne infinie parallèle à la direction $[110]$. Cette projection montre également que la translation $(1/2, 1/2, 0)$ suppo-

FIGURE 9 : Empilement des molécules dans la maille



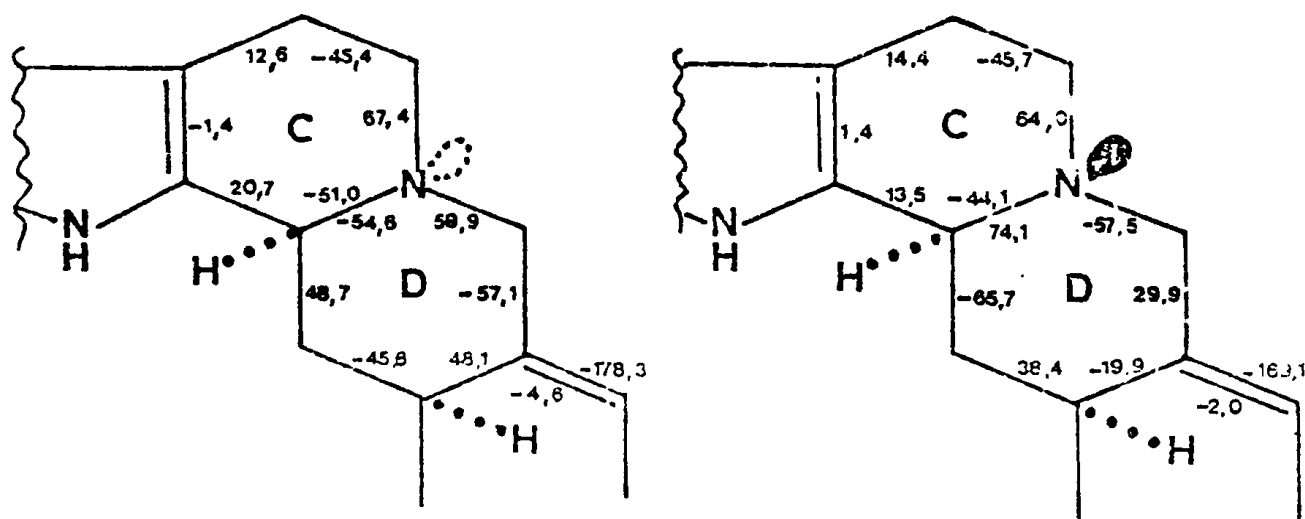
sée au départ pour simplifier la résolution de la structure est pratiquement exacte, l'écart moyen entre une molécule fixe et une autre translatée $(1/2, 1/2, 0)$ n'est que de $0,4 \text{ \AA}$. Nous remarquons que cet écart est surtout important ($0,8 \text{ \AA}$) au niveau des C_{11} et C_{12} qui n'ont été localisés qu'à l'aide d'un modèle théorique.

. Comparaison entre les jonctions C-D cis et trans-quinolizidine

Récemment, la structure cristalline de la geissospermine ("dimère" possédant une moitié geissoschizine) 10 a été étudiée [41]. Contrairement à ce qui a été admis jusqu'ici [18], cette étude a montré que la jonction des cycles C et D de cette moitié est cis-quinolizidine (C_3H_α et $N_{4\alpha}$) et d'autre part que le substituant en C_{15} est axial.

La comparaison de cette structure avec celle de la O-méthyl geissoschizine montre que, malgré la différence de jonction C-D, les cycles C de ces deux molécules adoptent une même conformation "demi-chaise" de cyclohexène. Par contre, les cycles D sont différents : celui de la geissospermine 10 adopte la conformation "chaise" comme le montrent les angles de torsion inscrits sur la figure 10, alors que cette conformation est très nettement aplatie dans la O-méthyl geissoschizine.

FIGURE 10 : Conformation des cycles C et D d'une jonction cis et d'une autre trans-quinolizidine



Les conformations des cycles C et D dans le cas d'une jonction C-D cis-quinolizidine impliquent une interaction 1,3 diaxiale entre les C₆ et C₂₁. Ceci explique en R.M.N. du ¹³C le blindage subi par ces deux carbones par rapport aux carbones correspondants dans le cas des composés possédant une jonction C-D trans-quinolizidine (voir Chapitre II).

Par ailleurs, les alcaloïdes possédant une jonction C-D cis et un substituant axial en C₁₅, subissent moins d'encombrement stérique que la O-méthyl geissoschizine au niveau du substituant en C₁₅ et la double liaison C₁₉-C₂₀. La configuration E de cette double liaison semble être en relation directe avec la configuration cis [178].

En conclusion, les études cristallographiques faites sur les alcaloïdes de la série geissoschizine [39,40,41] ont montré que ces alcaloïdes, considérés jusqu'ici comme étant C-D trans-indolo[2,3- α]quinolizidine, possèdent en fait une jonction C-D cis. Parmi ces structures, la O-méthyl geissoschizine avec une jonction C-D trans quinolizidine fait exception. Quant aux conformations adoptées par les cycles C et D, on remarque, même à l'état cristallin, une légère différence en passant d'une structure à une autre ; ceci expliquerait probablement l'existence d'un "équilibre" conformationnel en solution [17,178].

3 - STRUCTURE CRISTALLINE DE LA BORRÉLINE 96

La borréline est un alcaloïde nouveau extrait de Borreria sp de Guyane (échantillon O.R.S.T.O.M., Herbier, H.J. 1489, en cours d'identification, récolté dans la presque île de Cayenne en janvier 1975) [227].

Sa structure plane 96 a été déterminée grâce à l'analyse de ses spectres U.V., I.R., masse, R.M.N. du ¹H et R.M.N. du ¹³C [227]. L'ensemble de ces données spectrales a montré qu'il s'agit d'une molécule formée par un acyl-3 indole con-

	Plan A	Plan B	Plan C	Plan D
N ₁	-0,003(2)*			0,023(2)
C ₂	-0,007(2)*	0,023(3)		-0,002(2)*
C ₃	0,005(2)*	-0,002(2)*		
C ₄	-0,011(2)*			
C ₅	-0,003(3)*			
C ₆	0,001(3)*			
C ₇	0,003(3)*			
C ₈	0,002(2)*			
C ₉	0,011(2)*	-0,083(2)	0,931(2)	-0,082(2)
C ₁₀	-0,023(2)	0,008(2)*	0,808(2)	0,008(2)*
C ₁₁	-0,125(2)	-0,002(2)*	-0,028(2)*	-0,002(2)*
N ₁₂	-1,013(2)	-0,866(2)	0,021(2)*	-0,866(2)
C ₁₃	-0,564(3)		0,021(3)*	
C ₁₄			0,011(3)*	
C ₁₅	1,222(2)	1,389(2)	0,404(2)	1,389(2)
C ₁₆			-0,045(3)*	
C ₁₇			1,909(3)	
C ₁₈			-0,387(3)	
C ₁₉			0,041(4)	
O ₂₀	0,007(2)	-0,002(2)*	1,861(2)	-0,002(2)*

* Atomes inclus dans le calcul de ces plans

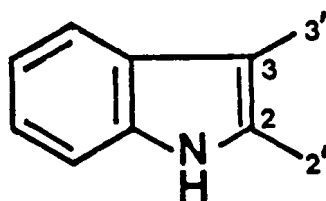
TABLEAU XXIV : Plans moyens et déviations par rapport à ces plans

- . Plan A : C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ :
 $-0,4332X + 0,5975Y - 0,6748Z + 11,4787 = 0$
- . Plan B : C₃, C₁₀, C₁₁, O₂₀ :
 $-0,4701X + 0,6169Y - 0,6312Z + 10,9707 = 0$
- . Plan C : C₁₁, N₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₆ :
 $0,5391X + 0,6000Y - 0,5911Z + 3,9085 = 0$
- . Plan D : C₃, C₁₀, C₁₁, O₂₀ :
 $-0,4701X + 0,6169Y - 0,6312Z + 10,9707 = 0$

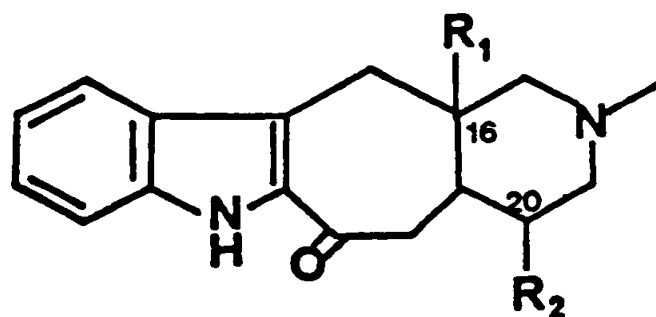
le cycle indolique n'est pas perturbée comme l'indique le net raccourcissement de la liaison C_3-C_{10} : 1,444 Å (1,500 Å en général) et l'allongement de la liaison C_2-C_3 : 1,379 Å. Ces longueurs de liaison sont tout à fait semblables à celles observées dans des structures d'acyl-2 indoles. Quelques valeurs caractéristiques sont rassemblées dans le tableau XXV. La figure 11 montre que le groupement cétone ne subit aucun effet stérique de la part des substituants en C_{15} . Ceci est également mis en évidence sur les projections de Newman suivant les liaisons $C_{10}-C_{11}$ et $C_{11}-C_{15}$. L'angle de torsion entre les deux liaisons $C_{10}-O_{20}$ et $C_{11}-N_{12}$ est de $37,6^\circ$. La distance entre N_{12} et O_{20} est de 2,760 Å et correspond exactement à la somme des rayons de Van der Waals de ces deux atomes.

	C_2-C_3	$C_3-C_{3'}$	$C_2-C_{2'}$	σ	Réf.
<u>(Acyl-3 indole)</u>					
Borréline <u>96</u>	1,379	1,444	-	0,002	
<u>(Acyl-2 indole)</u>					
Ervatamine <u>97</u>	1,378	1,498	1,468	0,004	228
Ervitsine <u>99</u>	1,392	1,502	1,458	0,005	229
Descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine <u>98</u>	1,38	1,48	1,46	0,015	230
<u>(Indole)</u>					
N-N-diméthyl tryptamine <u>34</u>	1,353	1,500	-	0,004	231
Méthoxy-5 N-N-dimé- thyl tryptamine, HCl <u>100</u>	1,365	1,509		0,004	232
Andranginine <u>101</u>	1,370	1,495	1,516	0,003	229
Capuronine <u>102</u>	1,369	1,498	1,499	0,005	229

TABLEAU XXV : Comparaison des distances C_2-C_3 , $C_2-C_{2'}$, $C_3-C_{3'}$,
(numérotation du modèle 96a)

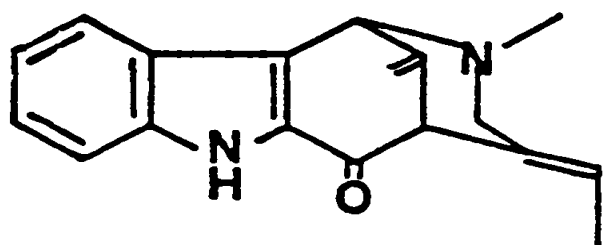


96a

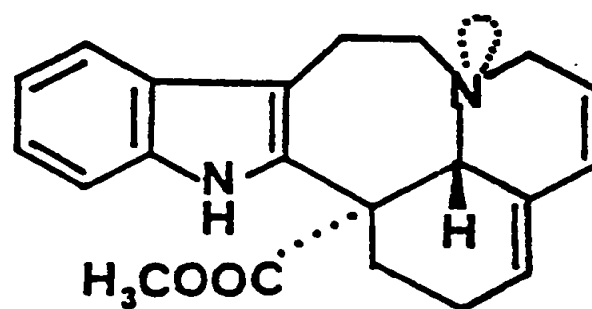


97 : $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$; $R_2 = \text{Et-20R}$

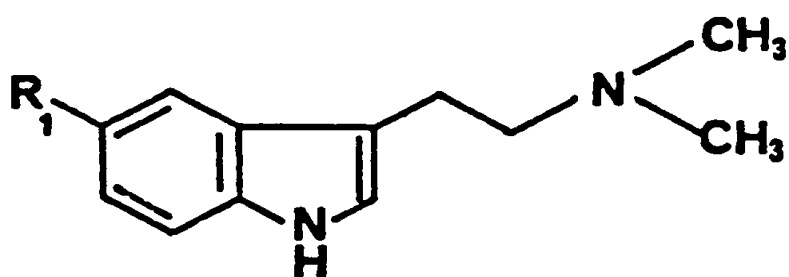
98 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{Et-20S}$



99 (ervistine)

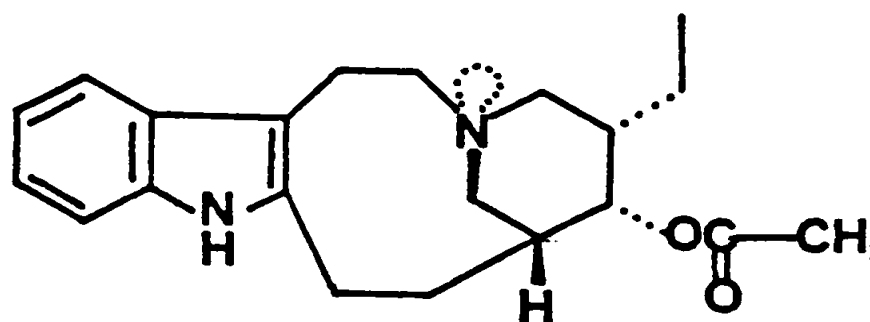


101



34 : $R_1 = \text{H}$

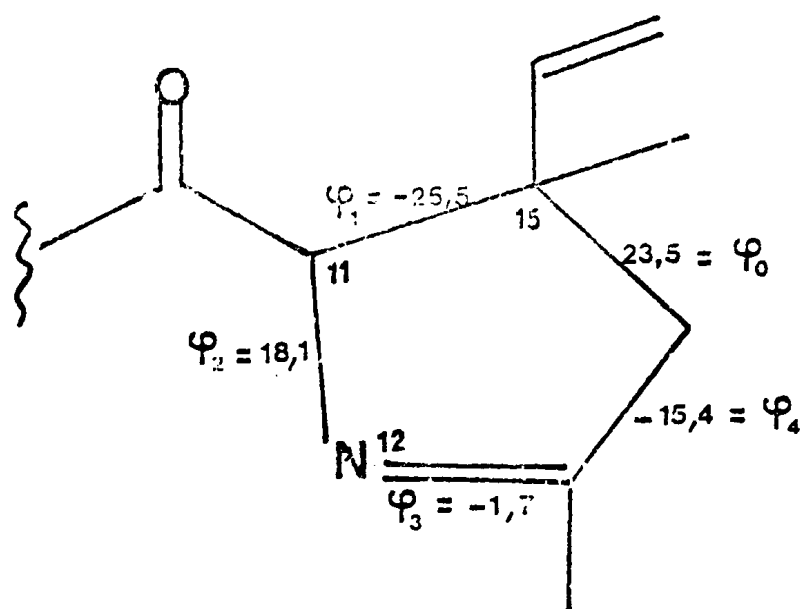
100 : $R_1 = \text{OMe, HCl}$



102 (capuronine)

Le cycle pyrroline (Figure 12) est dans une conformation enveloppe légèrement aplatie, comme l'indiquent l'angle de pseudo-rotation $\Delta=27^\circ$ et l'angle de torsion maximum $\varphi_m=25^\circ$ [233].

FIGURE 12 :



Les angles Δ et φ_m , calculés à partir des équations (4) et (5) définissent simplement la conformation adoptée par un cycle à 5. Un angle Δ de 0° correspond à une forme demi-chaise parfaite, un angle de 36° à une forme enveloppe [223].

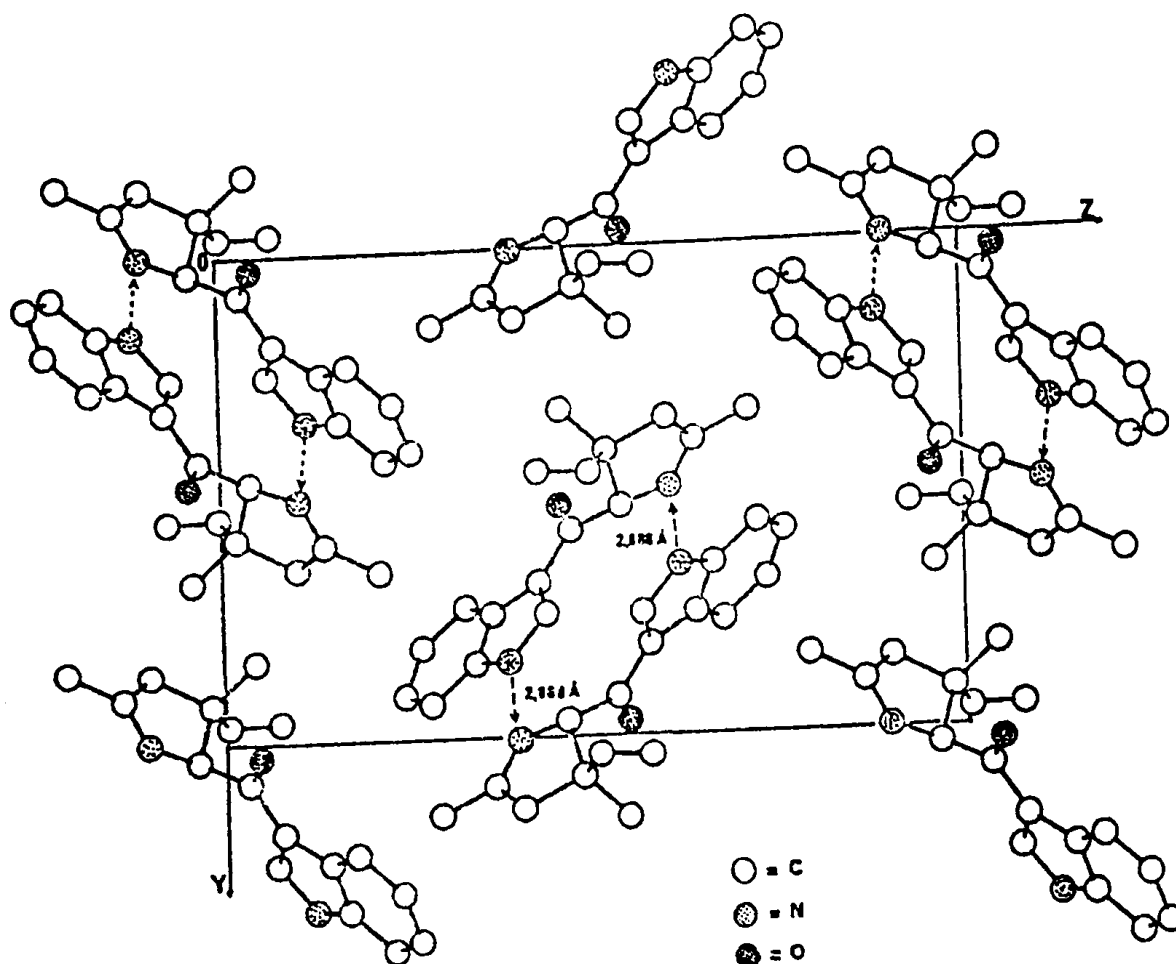
$$\operatorname{tg} \frac{\Delta}{2} = \frac{(\varphi_2 + \varphi_4) - (\varphi_1 + \varphi_3)}{3,0777 \varphi_0} \quad (4)$$

$$\varphi_0 = \varphi_m \cos \frac{\Delta}{2} \quad (5)$$

Les atomes C_{11} , N_{12} , C_{13} et C_{14} sont dans un même plan, C_{15} s'en écarte de $0,38 \text{ \AA}$. L'un des atomes d'hydrogène du méthyle C_{16} est dans ce plan ; une liaison $C_{16}-H$ éclipe alors la liaison $C_{13}-N_{12}$.

Enfin, l'empilement des molécules dans la maille représenté sur la figure 13 montre une forte liaison hydrogène qui relie l'azote indolique N_1-H d'une molécule de borreline au doublet de l'azote N_{12} d'une autre molécule. Ces molécules forment ainsi une chaîne infinie le long des axes hélicoïdaux parallèles à \vec{a} . Les caractéristiques géométriques de cette liaison hydrogène étant : $N \dots N = 2,888 \text{ \AA}$; $H \dots N_{12} = 1,95 \text{ \AA}$ et $\widehat{N_1 H N_{12}} = 135^\circ$.

FIGURE 13 : Empilement des molécules dans la maille



4 - STRUCTURE CRISTALLINE ET MOLÉCULAIRE DE LA POLYCARPINE

La polycarpine 103 est un nouvel alcaloïde extrait d'Enantia polycarpa (Annonacées) [234].

L'ensemble des données structurales (masse, I.R., R.M.N. du ^1H a montré qu'il s'agit d'un alcaloïde de type isoquinoléine de formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ ($M=385$), possédant une fonction hydroxyle, quatre méthoxyles et un carbonyle. Compte tenu de la faible quantité de produit isolé, la structure moléculaire, ainsi que la stéréochimie relative de la polycarpine n'ont pu être déterminées que grâce à l'analyse aux rayons X. Cette analyse a été réalisée sur un seul cristal de qualité médiocre.

La polycarpine cristallise dans le système triclinique. Les valeurs des moyennes statistiques des facteurs de structure normalisés, indiquent un groupe spatial centro-symétrique.

Le pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$) étant nul, le groupe $P\bar{1}$ a été choisi. Ce choix a été confirmé par l'affinement correct de la structure.

Les conditions d'enregistrement et les données cristallographiques figurent dans la partie expérimentale.

a) Détermination de la structure et affinement

La structure a été résolue, malgré certaines difficultés, par les méthodes directes en appliquant la méthode d'addition symbolique [235], la fonction des phases [236] et, finalement le "test des quartets négatifs" [223].

Dans une première étape, nous avons utilisé la méthode d'addition symbolique : l'origine de la maille est fixée grâce au choix de trois réflexions linéairement indépendantes ($\varphi = \pm \pi$). Six autres réflexions ont été ajoutées avec des phases symboliques (a, b, c, ...). Après quatre cycles d'addition symbolique pondérée, le calcul de la fonction des phases a permis de sélectionner 7 hypothèses parmi les 64 (2^6) possibles. Les combinaisons de phases correspondantes ont été introduites dans un affinement de phase par la formule des tangentes [221,222] (6) :

$$\operatorname{tg} \varphi_H = \frac{\sum_k |E_k E_{h-k}| \sin (\varphi_k + \varphi_{h-k})}{\sum_k |E_k E_{h-k}| \cos (\varphi_k + \varphi_{h-k})} \quad (6)$$

où $|E_{\vec{k}}|$ et $\varphi_{\vec{k}}$ représentent respectivement le module et la phase du facteur de structure normalisé de la réflexion \vec{k} .

Les valeurs des figures de mérite habituelles [221] n'ont pas permis de choisir la solution parmi ces sept hypothèses ; les synthèses de Fourier présentent toujours les

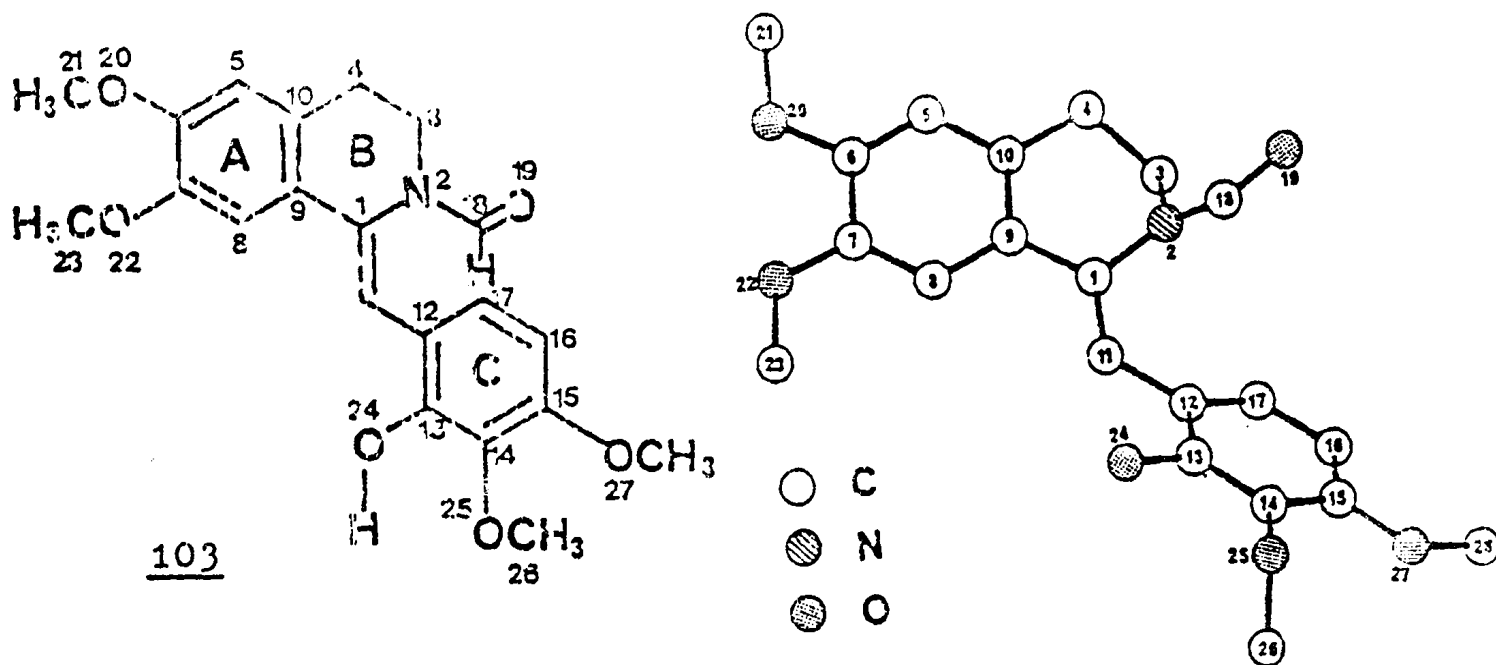
mêmes caractéristiques : une série de cycles aromatiques imbriqués les uns dans les autres et translatés d'une hypothèse à l'autre par rapport à l'origine de la maille.

L'application de la méthode de multiresolution [221] (programme MULTAN), avec 16 hypothèses seulement, s'est heurtée au même problème : l'impuissance des figures de mérite à choisir la solution.

De telles difficultés sont assez fréquentes lorsque ce type de molécules (possédant plusieurs cycles benzéniques) cristallisent dans des groupes spatiaux de basse symétrie. Un test récent, connu sous le nom des "quartets négatifs" [223] s'est révélé particulièrement utile et nous a permis de classer les hypothèses. La solution correspondait effectivement à la somme des "quartets" les plus négatifs. La structure de la molécule est apparue alors sur une synthèse de Fourier dont les phases avaient été calculées à partir d'une première ébauche de deux cycles benzéniques.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique ont été affinés par la méthode des moindres carrés en minimisant l'expression $\sum W(|F_o| - |F_c|)^2$. Les atomes d'hydrogènes ont été localisés sur des séries de Fourier-différence. Ils ont été introduits dans l'affinement avec un facteur de température égal à celui de l'atome porteur. Le facteur résiduel final est R = 0,078.

Les distances interatomiques, les angles de liaison entre atomes, autres que les hydrogènes, les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux 21, 22, 23 et 24 de la partie expérimentale.

b) Discussion des résultatsFIGURE 14

L'analyse aux rayons X a révélé la structure 103 pour la polycarpine. Cette structure est représentée en perspective sur la figure 14. Pour des raisons stériques, le noyau phényle (C) n'est pas coplanaire avec la partie tétrahydroisoquinoléine.

L'étude des plans moyens mentionnés sur le tableau XXVI montre que le plan moyen de ce noyau C (plan II) fait un angle de 37° avec le plan moyen A et s'écarte un peu du plan de la double liaison C_1-C_{11} . Le noyau phénolique (C) n'est donc que partiellement conjugué avec le reste de la molécule.

La fonction N-formyle (N_2CHO) est parfaitement plane. Les atomes C_3 et C_1 s'écartent respectivement de $0,31 \text{ \AA}$ et $0,08 \text{ \AA}$ du plan moyen de cette fonction (plan III). Ce dernier fait des angles de $56,5^\circ$ avec le plan I, de 56° avec le plan moyen passant par la double liaison (plan IV) et de 58° avec le cycle C. Ainsi, la fonction amide n'est pratiquement pas conjuguée avec le reste de la molécule. Ceci expliquerait probablement la grande réactivité de la polycarpine et par suite sa faible quantité dans la plante (Rdt=2% des A.T.).

	Plan I	Plan II	Plan III	Plan IV
C ₁	0,093(3)	-0,544(3)	0,080(3)	0,009(3)*
N ₂	0,137(3)	-1,400(3)	-0,000(2)*	0,006(3)*
C ₃	-0,697(3)	-1,282(3)	0,306(3)	-0,844(4)
C ₄	-0,181(4)	-1,706(4)	1,752(4)	-0,309(4)
C ₅	0,013(4)*	-0,894(4)		-0,038(4)
C ₆	0,018(4)*	-0,142(4)		0,012(4)
C ₇	-0,019(3)*	0,554(3)		-0,004(3)
C ₈	-0,005(3)*	0,429(3)		-0,016(3)
C ₉	0,029(3)*	-0,370(3)	1,220(3)	0,088(3)*
C ₁₀	-0,036(3)*	-0,977(3)	2,042(3)	-0,114(4)
C ₁₁	0,127(4)	0,015(3)	-0,798(3)	0,058(3)*
C ₁₂	0,050(3)	-0,007(3)*	-2,028(3)	-0,044(3)
C ₁₃	0,743(3)	0,002(3)*		
C ₁₄	0,680(4)	0,010(3)*		
C ₁₅	-0,029(4)	-0,016(4)*		
C ₁₆	-0,756(4)	0,004(4)*		
C ₁₇	-0,691(4)	0,008(4)*		
C ₁₈	1,166(3)	-2,501(3)	-0,000(3)*	1,009(4)
O ₁₉	1,303(3)	-3,315(2)	-0,000(3)*	1,106(3)
O ₂₀	0,043(3)	0,003(3)		
C ₂₁	0,272(5)	-0,824(5)		
O ₂₂	-0,076(2)	1,330(2)		
C ₂₃	-0,034(4)	1,989(4)		
C ₂₄	1,448(3)	0,024(2)		
O ₂₅	1,409(3)	-0,003(3)		
C ₂₆	0,641(5)	1,214(5)		
O ₂₇	0,003(3)	-0,047(3)		
C ₂₈	-0,777(6)	0,009(6)		

* Atomes inclus dans le calcul de ces plans

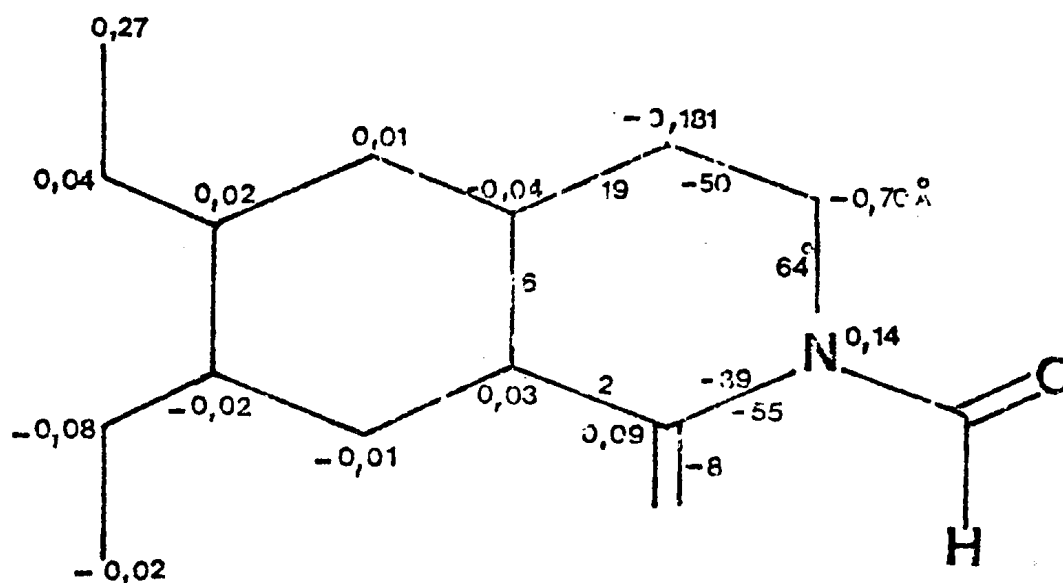
TABLEAU XXVI : Plans moyens et déviations par rapport à ces plans en Å (σ) - Equations des plans :

- . Plan I : $0,1597X - 0,9860Y + 0,0479Z - 0,8519 = 0$
- . Plan II : $0,4460X + 0,8892Y + 0,10261Z - 4,5143 = 0$
- . Plan III : $0,2570X + 0,5634Y - 0,7852Z + 3,2424 = 0$
- . Plan IV : $-0,1846X + 0,9804Y - 0,0692Z + 1,1246 = 0$

L'origine de cette faible conjugaison revient à l'encombrement stérique entre le noyau C et le formyl. Ces deux groupements se repoussent de telle façon que les distances interatomiques soient finalement égales à la somme des rayons de Van der Waals : $H_{18}-C_{11}=2,68 \text{ \AA}$, $H_{18}-C_{12}=2,66 \text{ \AA}$, $H_{18}-C_{17}=3,02 \text{ \AA}$ et $H_{17}-C_{18}=2,79 \text{ \AA}$. Ceci devrait limiter en solution la libre rotation du noyau phénolique autour de la liaison $C_{11}-C_{12}$.

Le cycle B de la partie tétrahydroisoquinoléine adopte une conformation proche d'une forme dite 1,2 déplanaire [237]. Les angles de torsion, ainsi que les écarts par rapport au plan moyen du cycle A sont inscrits sur la figure 15.

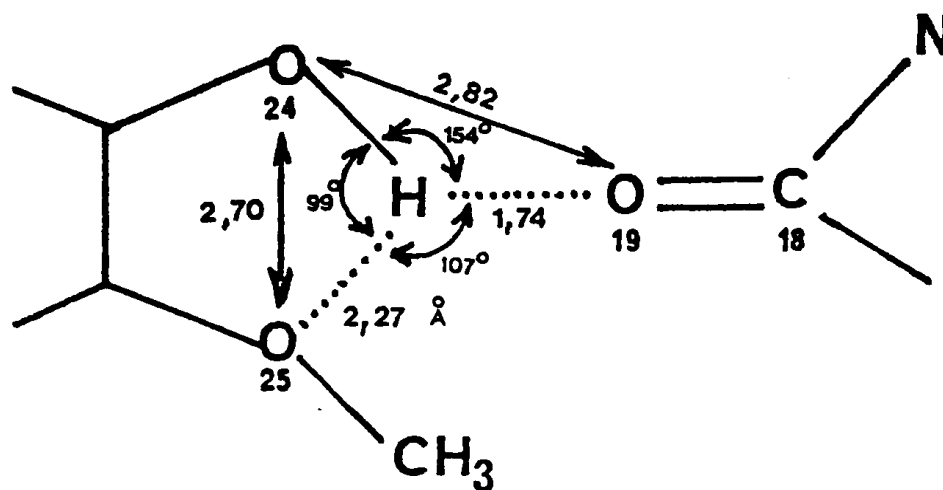
FIGURE 15



Comme dans toutes les structures du type méthoxy-benzène [218], les groupements méthoxyles sont coplanaires avec leurs cycles respectifs (Tableau XXVI). Seul le méthyle C_{26} est hors du plan du cycle B et ceci pour des raisons stériques.

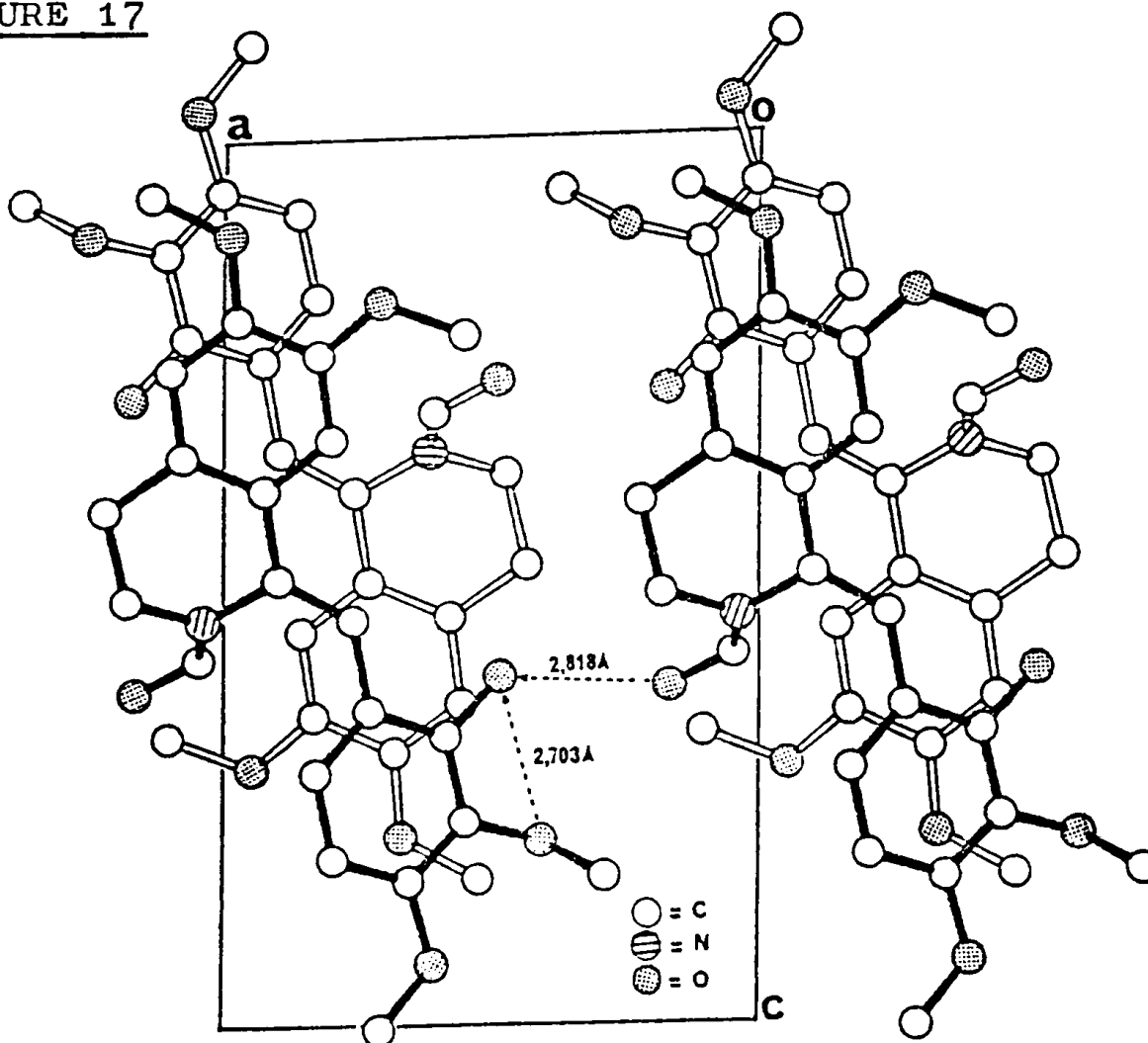
L'empilement des molécules dans la maille est représenté sur la figure 17. L'hydroxyle $O_{24}-H$ est très proche de deux autres atomes d'oxygène : l'atome O_{25} du méthoxyle voisin (appartenant à la même molécule) et l'atome O_{19} d'une molécule translaturée. Ce système semble caractéristique d'une liaison hydrogène bifide [238,239] schématisée sur la figure 16.

FIGURE 16



L'examen des distances et des angles de ce système montre que la liaison intermoléculaire est très probablement plus forte que la liaison hydrogène intramoléculaire : l'angle $\widehat{O_{24}H_{24}O_{19}}$ égal à 154° est beaucoup plus favorable à l'établissement d'une liaison hydrogène que l'angle $\widehat{O_{24}H_{24}O_{25}}$ égal à 99° .

FIGURE 17



CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude chimique et structurale des constituants d'une plante représente un travail scientifique complexe, riche et fécond. L'intérêt que j'ai voulu porter à la phytochimie m'a conduit, dans le cadre du laboratoire de Monsieur P. POTIER, à l'étude des alcaloïdes de Bonafousia tetrastachya (Apocynacées).

C'est ainsi qu'ont été isolés une trentaine d'alcaloïdes "monomères" et "dimères". Leur isolement a fait appel à diverses techniques de séparation et de purification et, tout particulièrement, à la chromatographie sous pression. Parmi les alcaloïdes isolés, neuf étaient déjà connus. Ils relèvent des trois principaux types biogénétiques d'alcaloïdes indoliques.

Une attention particulière a été portée à un important intermédiaire dans la biosynthèse des alcaloïdes indoliques : la geissoschizine. Cet alcaloïde, isolé pour la première fois à l'état naturel, simultanément par Mme CHATTERJEE et par nous-mêmes, est en relation avec la présence des trois types biogénétiques d'alcaloïdes indoliques dans une même plante. Donnée jusqu'ici comme s'agissant d'une trans-quinolizidine, il nous a été nécessaire de corriger cette structure à la suite d'étude de R.M.N. du ^1H et du ^{13}C : la geissoschizine est bien en fait une cis-quinolizidine. L'action du diazométhane sur la geissoschizine a conduit à deux produits inat-

tendus dont les structures n'ont pu encore être élucidées.

D'autre part, six nouveaux alcaloïdes dont "cinq dimères" ont été étudiés. Leur instabilité liée, entre autres, à la présence de fonctions phénol jointe à leur faible abondance et à la complexité de leur structure a rendu cette étude laborieuse. Le concours de plusieurs techniques d'analyse structurale a été nécessaire, la R.M.N. du ^{13}C et les études cristallographiques par les rayons X, en particulier.

Avant d'aborder l'étude structurale proprement dite des dimères en particulier, nous avons été amenés à étudier la R.M.N. du ^{13}C des méthoxy-indoles, modèles connus ou synthétisés et surtout des alcaloïdes type Ibogane. Au niveau de ces derniers, un parallélisme étroit entre la R.M.N. du ^{13}C et la diffraction des rayons X a pu être établie en ce qui concerne certaines conformations de ces molécules (cycle à sept). Ceci nous a amené à proposer deux sous-groupes conformationnels pour les alcaloïdes type Ibogane : le sous-groupe de la coronaridine et le sous-groupe de l'ibogamine.

Ainsi, l'étude chimique et structurale par la R.M.N. du ^{13}C en particulier, a permis d'élucider les structures de l'hydroxy-12 vincadiformine, de la bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12, de l'isobonafousine, de la tétraschyne et la tétraschynine. La structure de la bonafousine a été déterminée partiellement par la R.M.N. du ^{13}C et complétée par l'étude de la structure cristalline de son dichlorhydrate.

Enfin, pour résoudre des problèmes structuraux complexes ou pour lesquels les solutions obtenues étaient encore incertaines, nous avons choisi d'appliquer nous-mêmes les méthodes d'étude des structures par les rayons X. Ainsi la structure cristalline de la O-méthyl geissoschizine a-t-elle été étudiée et une comparaison entre les jonctions cis et trans-quinolizidines a pu être établie. De plus, et à titre d'applications complémentaires, les structures cristallines et moléculaires de la borréline (extraite d'un Borreria sp. de Guyane) et de la polycarpine (extraite de Enantia polycarpa) ont été élucidées.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chromatographies analytiques sur couche mince (C.C.M.) sont faites soit sur plaques Merck (DC Fertig platten Kieselgel 60 F 254), soit sur plaques préparées avec du gel de silice (Kieselgel HF 254) imprégné ou non de soude. Les plaques préparatives (C.C.E.) sont préparées avec du gel de silice Merck (Kieselgel HF 254 + 366) imprégné ou non de soude.

La révélation a été réalisée grâce aux vapeurs d'iode ou réactif C.A.S. (sulfate d'ammonium cérique $\text{Ce}_{\text{IV}}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2[\text{CNH}_4)_2\text{SO}_4]$, $2\text{H}_2\text{O}$ [6], ou au réactif de Dragendorff.

Les points de fusion (F), corrigés, ont été mesurés sur banc Kofler et microscope Leitz. Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_{\text{D}}$ ont été mesurés en solution dans le chloroforme sur un polarimètre électronique Perkin-Elmer type 141 MC pour la raie D du sodium.

Les spectres U.V. ont été enregistrés sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505" en solution dans l'éthanol et les spectres I.R. sur spectromètre Perkin-Elmer type 257 en solution ou en film dans le chloroforme ou en pastille de KBr.

Les spectres de R.M.N. du proton ont été enregistrés en solution dans le deutériochloroforme, sauf indication contraire.

avec le T.M.S. comme référence interne ($\delta=0$) sur appareil Varian T 60, Perkin Elmer R 12 A, Brüker HX 90E, prototype I.E.F. 240 MHz (Institut d'Electronique d'Orsay)* et sur spectromètre de R.M.N. à 250 MHz CAMECA*.

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C ont été réalisés sur appareil Brüker HX 90E à 22,63 MHz ou WP 60 à 15,08 MHz en solution dans le deutérochloroforme avec le T.M.S. comme référence interne ($\delta=0$). Les signaux sont désignés par s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet) en R.M.N. du ^1H ou du ^{13}C .

Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AEI, "type MS 9" ou "type MS 50" à 70 eV sous une tension de 8 kv. Les spectres de masse à haute résolution ont été effectués par le Dr. P. BLADON (Université de Strathclyde, Glasgow).

Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées en solution dans l'éthanol sur un dichrographe II Roussel Jouan.

L'enregistrement des données radiocristallographiques (R X) a été réalisé sur un diffractomètre automatique Philips PW 1100 en utilisant la raie $K\alpha$ du Cu ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$).

La partie expérimentale est présentée suivant le plan ci-dessous :

A - EXTRACTION ET SÉPARATION

I - Extraction

- 1°) Extraction des feuilles
- 2°) Extraction des écorces de tige

* Nous remercions le Dr S. KAN et ses collaborateurs pour nous avoir enseigné les secrets de leur appareil R.M.N. 240 MHz et Mme HAJDUCOVIC de CAMECA pour avoir enregistré un spectre R.M.N. de ^1H de la bonafousine.

II - Séparation et isolement des alcaloïdes

- 1°) Chromatographie sur colonne classique solide-liquide
- 2°) Filtration sur gel de Séphadex LH 20
- 3°) Chromatographie sur colonne sous pression.

B - PARTIE CHIMIQUE ET STRUCTURALE DES ALCALOÏDES ISOLÉS

I - R.M.N. du ^{13}C de la (-)apparicine

II - Structure de la geissoschizine 6, de ses dérivés et de la O-méthyl geissoschizine

- 1°) Geissoschizine 6
- 2°) Action du diazométhane sur la geissoschizine
(MD_{258B} et MD_{258C})
- 3°) O-méthyl geissoschizine 11

III - Dérivés de l'indole

IV - Spectres de R.M.N. du ^{13}C des monomères type Ibogane

V - (-)-hydroxy-12 vincadifformine 36

VI - Dimères de masse 564

- 1°) Bonafousine 41
- 2°) Isobonafousine 42

VII - Dimères de masse 706

- 1°) Bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12 51
- 2°) Tétrastachyne 52
- 3°) Tétrastachynine 53

C - PARTIE CRISTALLOGRAPHIQUE

I - Programmes utilisés

II - O-méthyl geissoschizine

III - Borréline

IV - Palmarosine

A - EXTRACTION ET SÉPARATION

I - EXTRACTION

1°) Extraction des feuilles

19 Kg de feuilles séchées sont réduites en poudre fine et dégraissées par lixiviation avec de l'éther de pétrole (120 l environ) pendant 24 h. Le marc obtenu est séché à l'air puis humecté par la moitié de son poids en ammoniaque à 25%, puis lixivié par 120 l d'éther jusqu'à épuisement approximatif de la plante (test de Mayer faiblement positif). Cette opération a duré 48 h environ.

La solution étherée obtenue est concentrée, puis épuisée par de l'acide chlorhydrique à 2% (10 l, 5 l, 5 l, 3 l et 2 l). Les solutions aqueuses acides réunies sont lavées par de l'éther (extraction de la chlorophylle restante), alcalinisées par de l'ammoniaque à 25%, puis extraites par de l'éther (10 l, 5 l, 5 l, 3 l, 2 l et 2 l) jusqu'à épuisement des alcaloïdes (réaction de Mayer négative).

Les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau distillée, concentrées à 2 l, séchées sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporées à sec sous pression réduite. 38 g d'alcaloïdes totaux sont obtenus, soit un rendement de 0,2%.

2°) Extraction des écorces de tiges

2 Kg d'écorces de tiges ont été extraits suivant la même technique ci-dessus. 7,8 g d'A.T. ont été isolés, soit 0,39% comme rendement. Sur les 18 produits séparés en très faibles

Eluant	N° des fractions	Poids en mg	Solvant utilisé dans la séparation par C.C.E.	Alcaloïdes isolés N°
P	1-5	rien	-	rien
P-B (80-20)	6-17	-	-	-
P-B (50-50)	18-23	-	-	-
P-B (20-80)	24-31	-	-	-
B	32-46	-	-	produits non alcaloïdiques
B-E (98-2)	47-66	-	-	-
B-E (97-3)	67-81	95	H-A (80-20)	<u>1-2-3-4-5</u>
B-E (94-6)	82-105	273	idem	<u>1-2-3-4-5</u>
B-E (92-8)	106-125	88	idem	<u>1-4-36</u> -MD ₅₇
B-E (90-10)	126-133	21	idem	<u>2-4-36</u> -MD ₅₇
B-E (75-25)	134-143	306	H-E (70-30)	
			+ 1 cc NH ₄ OH	<u>4-36-51-52</u> -MD ₅₇
B-E (60-40)	144-159	267	C-M (95-5) puis E-H-M(80-15-5)	<u>36-51-52-53</u>
			+ 1 cc NH ₄ OH	MD ₅₇ -MD ₆₈ -MD ₆₉
			idem	+ mélange
B-E (40-60)	160-180	434		̂ produits
				+MD ₇₈ +MD _{79A}
B-E (25-75)	181-190	100	même mélange	<u>36-42</u> -MD ₅₇ -MD ₆₈
			2 migrations	MD ₆₉ + 1mélange
B-E (10-90)	191-203	118	E-H-M (80-10-10)	<u>42</u> -MD ₅₇ -MD ₆₈
			+ 1 cc NH ₄ OH	+MD ₆₉ + 1 mélange de queue
Ether	204-217	152	idem	<u>41-42</u> + mélange
E-M (95-5)	218-254	804	C-M (90-10) puis E-M (90-10)	<u>41-42</u> +MD ₇₈
			idem	+ mélange
E-M (80-20)	255-292	565		<u>42</u> +MD ₇₈ +mélange
E-M (70-30)	293-312	638	C-M (85-15)	<u>42</u> +MD ₇₈ +MD ₈₃
				+ mélange
E-M (60-40)	313-322	} 323	idem	MD ₇₈ +MD ₈₃ +mél.
E-M (40-60)	323-336		"	MD _{79A} +MD ₈₃ +mél.
E-M (20-80)	337-342		"	"
M	343-350		"	"
		4408		

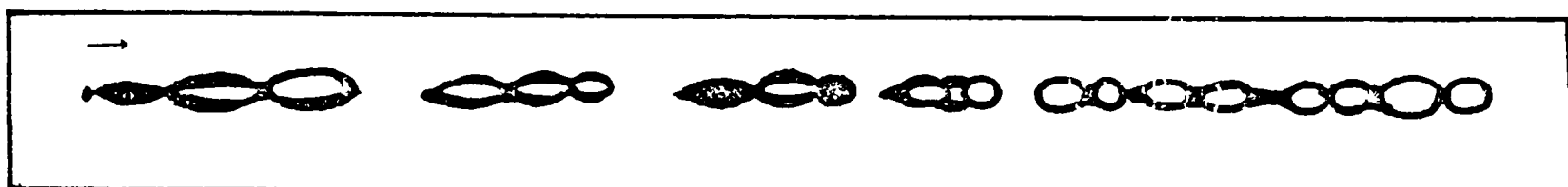
pentane (P), benzène (B), éther (E), méthanol (M), hexane (H), acétate d'éthyle (A), chloroforme (C)

TABLEAU I : Résultats de la chromatographie classique sur colonne

quantités à partir d'une colonne chromatographique effectuée sur 1 g d'A.T. Seuls quatre produits ont été identifiés : coronaridine 1, voacangine 3, isovoacangine 5 et tétrahydroalstonine 4.

II - SÉPARATION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

Les alcaloïdes totaux présentent en chromatographie sur couche mince (C.C.M.) un grand nombre de taches, comme l'indique le schéma 1 ci-dessous.



SCHEMA 1 : Plaque Merck (Silicagel 60F - 254) éluée dans CHCl_3 MeOH (85-15v/v)

Plusieurs essais de séparations chromatographiques ont été réalisés sur colonne de silice ou d'alumine de différentes activités avec des combinaisons différentes d'éluants. C'est le gel de silice qui fournit les meilleurs résultats.

1°) Chromatographie classique solide-liquide sur colonne

5 g d'alcaloïdes totaux sont chromatographiés sur une colonne (30 cm de hauteur et 3 cm de diamètre) contenant 100 g de silice Merck (Kieselgel 60 Kongröße 0,063-0,200 mm, 70-200 mesh ASTM). L'éluion est faite par des mélanges de solvants dont la polarité augmente suivant la proportion des solvants : pentane (P), benzène (B), éther (E) et méthanol (M). 350 fractions de 100 ml ont été recueillies et rassemblées en fonction de leur similitude de composition en C.C.M. Les couleurs que donnent les différents composés par révélation au réactif de C.A.S. permettent de les différencier grossièrement.

Toutes les fractions ont été rechromatographiées sur plaques préparatives et éluées suivant la polarité des composés. Les résultats de cette séparation sont consignés dans les tableaux I (page 136) et II. La purification des produits séparés (Tableau II) est achevée par C.C.M. chaque fois que cela était nécessaire.

Les plaques sont éluées par un mélange de solvant [hexane (H), acétate d'éthyle (A), chloroforme (C) et d'éther (E)] dont la composition et les proportions dépendent de la polarité des produits à séparer ou à purifier. On sature généralement les cuves de chromatographie par deux flacons contenant de l'ammoniaque (C).

Produits isolés	Poids en mg	Rendement
Tétrahydroalstonine <u>4</u>	52	0,07
Isovoacangine <u>3</u>	5	0,006
(-)vincadifformine <u>2</u>	95	0,12
Coronaridine <u>1</u>	2	0,002
Hydroxy-12 (-)vincadifformine <u>36</u>	33	0,04
MD ₅₇	26	0,03
Tétrastachyne <u>52</u>	80	0,11
Tétrastachynine <u>53</u>	67	0,09
MD ₆₈	26	0,03
MD ₆₉	25	0,03
Bonafousine <u>41</u>	142	0,19
Isobonafousine <u>42</u>	61	0,08
MD ₇₇	31	0,04
MD ₇₈	25	0,03
MD _{79A}	15	0,02
MD ₈₂	10	0,01
MD ₈₃	65	0,08
	760	

Le rendement de la colonne est de 15%.

TABLEAU II : Produits isolés de la 1ère chromatographie sur colonne

2°) Filtration sur gel de Séphadex LH 20

5 g d'alcaloïdes totaux mis en solution dans le minimum d'un mélange chloroforme méthanol (30-70 v/v) sont chromatographiés sur une colonne de 220 g de gel de Séphadex LH 20 préalablement gonflé dans le même mélange de solvants qui servait aussi d'éluant. 230 fractions de 15 ml ont été séparées au moyen d'un collecteur de fractions. Les fractions éluées sont réunies en fonction de leur similitude de composition en C.C.M. Les résultats sont consignés dans le tableau III. Les lots L₂ à L₈ ont été à leur tour rechromatographiés sur colonnes ou sur plaques préparatives suivant le poids du lot. Les systèmes de solvants utilisés pour l'éluion sont pratiquement les mêmes que ceux utilisés dans le tableau I.

Fractions	lots	poids mg	Eluants utilisés	Alcaloïdes séparés
1-10	L ₁	11	-	Produits non alcaloïdiques
11-30	L ₂	841	C-M (85-15 v/v)	mélange complexe non purifiable
31-36	L ₃	797	C-M (85-15 v/v)	<u>52,53</u> +mélange complexe
37-42	L ₄	1036	C-M (85-15 v/v) H-A (6-4 v/v)	<u>53,52,51</u> + mélange complexe
43-47	L ₅	750	-	<u>36,52,53,2</u> + mélange
48-56	L ₆	874	H-A (6-4 v/v) C-M (95-5 v/v)	<u>36,51,53</u> + mélange
57-69	L ₇	353	H-A (6-4 v/v)	<u>36,1,2,3,4</u> + mélange
70-116	L ₈	84	H-A (4-6 v/v)	mélange complexe
117-230	L ₉	8	-	non purifiable
		<u>4754</u>		

TABLEAU III : Résultats de la filtration sur Séphadex

La filtration sur gel de Séphadex LH 20 n'a pas permis efficacement la séparation des alcaloïdes monomères des alcaloïdes doubles. Elle n'a permis d'isoler que les alcaloïdes consignés dans le tableau IV.

Alcaloïdes isolés	Poids en mg
Tétrastachyne	32
Tétrastachynine	70
(-)hydroxy-12 vincadifformine	60
bis[hydroxy-11 coronaridiny]-12	51
(-)vincadifformine	
Coronaridine	} 100
Isovoacangine	
Tétrahydroalstonine	33
Bonafousine	63
Isobonafousine	50
MD ₈₂	15
MD ₆₈	28

TABLEAU IV : Produits isolés de la filtration sur Séphadex

3°) Chromatographie sur colonne sous pression

4,8 g d'alcaloïdes totaux ont été chromatographiés sur une colonne Jobin-Yvon contenant 1 Kg de silice Kieselgel Merck 60 Kongröße 0,063-0,200 mm ASTM activité II-III). L'éluant utilisé (16 l environ) est formé d'un mélange de chloroforme et de méthanol (85-15 v/v). 580 fractions de 25 ml ont été récupérées sur collecteur de fractions durant 5 h.

Les fractions éluées ont été réunies en lot (A à T, voir Tableau V) en fonction de leur similitude en C.C.M. Les lots A à T ont été à leur tour rechromatographiés, soit sur colonne de silice, soit sur plaques préparatives. L'éluion des colonnes ou des plaques suivant le lot est faite pratiquement avec

les mêmes systèmes de solvants cités sur le Tableau I. Les produits obtenus sont purifiés soit par C.C.E., soit par filtration sur gel de silice. Les résultats de cette colonne sont consignés sur les tableaux V et VI :

- . Tableau V : résultats de la colonne sous pression,
- . Tableau VI : alcaloïdes isolés à partir de la colonne sous pression.

Cette colonne est la seule qui nous a permis d'isoler le maximum de produit purifié. Ceci s'explique par le fait qu'elle a été rapide et a permis par conséquent d'éviter la décomposition des produits sur la colonne.

Fractions	lot	Poids (mg)	Systèmes de solvants utilisés dans la séparation par C.C.E.	Alcaloïdes isolés après purifications éventuelles
1-59	A	118	-	mélanges non purifiables
60-62	B	380	H-A (70-30)	<u>1,2,3,4,5,51,52</u> , MD ₈₂
63-71	C	1085	H-A (70-30) puis H-A (60-40)	<u>1,2,3,4,5,36,52,53</u> MD ₈₂
72-77	D	220	H-A (70-30) puis H-A (60-40)	MD _{160A} , MD _{79A} , <u>36,53</u> MD ₈₂
78-86	E	477	C-M (90-10) puis E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>6,41</u>
87-92	F	243	2 migrations dans E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>6,41</u>
93-102	G	218	E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>6,41,7</u>
103-110	H	109	E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>6,7</u> , MD _{155B}
111-125	I	171	C-M (90-10) puis E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>7,42</u>
126-137	J	162	C-M (85-15) puis E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>7,42</u>
138-150	K	181	C-M (85-15) 2 migrations	<u>8,42</u>
151-170	L	109	mêmes solvants	<u>8,42</u>
171-190	M	83	C-M (90-10) puis E-M (150-10), NH ₄ OH*	<u>8,9</u>
191-210	N	33	mêmes solvants	<u>8,9</u>
211-250	O	42	mêmes solvants	<u>8,9</u>
251-310	P	38	C-M (85-15)	<u>8</u> , MD _{164B}
311-370	Q	150	C-M (85-15)	MD _{165C}
371-400	R	122	C-M (85-15)	MD _{166C}
401-490	S	91	C-M (85-15)	MD ₈₃ +MD _{167B}
491-580	T	107	C-M (85-15)	MD ₈₃ +MD _{167B}
		4139		

* L'ammoniaque est mis dans 2 petits flacons qu'on dépose dans la cuve.

TABLEAU V : Résultats de la colonne sous pression

	Poids mg	Rdt A.T.	Rf	M	C.A.S.
Coronaridine <u>1</u>	5	0,12	0,87	338	bleu clair vi- rant au jaune
(-)vincadifformine <u>2</u>	97	2,4	0,87	338	bleu turquoise
Voacangine <u>5</u>	10	0,25	0,84	368	bleu très clair donnant sur le jaune
Isovoacangine <u>3</u>	5	0,12	0,84	368	jaune verdâtre
Tétrahydroalstonine <u>4</u>	46	1,10	0,84	352	jaune verdâtre pâle
Tétrastachyne <u>52</u>	77	1,90	0,79	706	vert herbe
Hydroxy-12 (-)vincadifformine <u>36</u>	95	2,30	0,66	354	violet donnant au bleu
Tétrastachynine <u>53</u>	60	1,20	0,63	706	vert herbe foncé
Bis[hydroxy-11 coronaridi- nyl]-12 <u>51</u>	105	2,50	0,75	706	vert avocat
MD ₈₂	12	1,70	0,75	706	vert
MD _{160A}	3	0,07	0,58	384	violet rouille
MD _{79A}	10	0,25	0,58	706	rose
Geissoschizine <u>6</u>	95	2,3	0,58	352	jaune pâle
Bonafousine <u>41</u>	495	12,0	0,54	564	vert grisâtre
MD _{155B}	3	0,07	0,45	354	jaune citron
Pleiocarpamine <u>7</u>	34	0,90	0,45	322	rose violacé
Isobonafousine <u>42</u>	208	5,25	0,25	564	vert grisâtre
Apparicine <u>8</u>	43	1,05	0,30	264	violet
Tubotaïwine <u>9</u>	21	0,51	0,16	324	bleu turquoise
MD _{164B}	5	0,13	0,29	324	violet bleuâtre
MD _{1665C}	46	1,10	0,21		jaune
MD _{166C}	35	0,90	0,20		jaune
MD ₈₃	42	1,01	0,15		jaune
	1552				

TABLEAU VI : Alcaloïdes isolés de la colonne sous pression

Produits	couleur au C.A.S.	M	Fonction caractéristique	U.V. qualitatif max nm	I.R. (cm ⁻¹)
MD ₅₇	jaune sale	564		226, 286, 292	3345, 1725, 1670 1610
MD ₆₈	jaune	352		225, 288, 300	3460, 1740, 1675
MD ₆₉	jaune	351 ou 702		226, 283, 290	3460, 3330, 1720; 1680
MD ₇₇	vert	564	(phénol)	224, 296, 304, 312 ép	3400, 3280; 1725
MD ₇₈	jaune verdâtre	-		223, 276, 282, 291 ép	3340 et 1725
MD _{79A}	rose	706	(phénol)	227, 282, 292 ép	3460, 1725
MD ₈₂	vert	706	(phénol)	234, 305	3540, 3430, 1720
MD ₈₃	jaune	-	(non phénol)	226, 284, 292 ép	3450, 3300, 1725
MD _{135A}	jaune citron	336		-	-
MD _{136A}	bleu	280		232, 278, 280 ép	-
MD _{155B}	jaune citron	354		-	-
MD _{160A}	violet rouille	384		226, 296, 334	-
MD _{164B}	violet bleuâtre	324	-	228, 306, 312	3400, 1680, 1720, 1600
MD _{165C}	jaune	-	(phénol)	229, 286, 296	-

TABEAU VII : Produits isolés et non identifiés

B - PARTIE CHIMIQUE ET STRUCTURALE

I - SPECTRE DE R.M.N. DU ^{13}C de la (-)apparicine 8
(P.N.D. et S.F.O.R.D.)

135,7 (s, C₂) ; 45,3 (t, C₃) ; 54,3 (t, C₆) ; 111,1 (s, C₇) ;
129,0 (s, C₈) ; 118,6' (d, C₉) ; 119,3' (d, C₁₀) ;
123,0 (d, C₁₁) ; 110,2 (d, C₁₂) ; 137,8 (s, C₁₃) ;
29,6 (t, C₁₄) ; 41,3 (d, C₁₅) ; 142,6 (s, C₁₆) ;
112,2 (t, C₁₇) ; 12,5 (q, C₁₈) ; 120,3 (d, C₁₉) ;
131,3 (s, C₂₀) ; 54,3 (t, C₂₁).

II - STRUCTURE DE LA GEISSOSCHIZINE 6 ET SES DÉRIVÉS

1°) Geissoschizine 6

F = 192-194°C (CHCl₃) ; $[\alpha]_D = +52^\circ$ (c=0,23 - EtOH).

- Spectre U.V. : (c=0,588.10⁻⁴ mole/l) λ_{max} (ϵ)
milieu neutre : 226 (19000), 269 (8500), 284 ép (6500),
291 (4600) ;
milieu basique : 226 (35800), 279 (16000).
- Spectre I.R. : 3460 et 3320 (NH), 1675 (ester).
- Spectre de masse : C₂₁H₂₄N₂O₃ (M=352) pics à m/e :
352 (M⁺) (28%), 351 (100%), 337 (M-15) (8%), 324 (M-28)
(25%), 323 (M-29) (38%), 293 (M-59) (6%), 251 (79%),
238 (17%), 237 (28%), 184 (20%), 171 (22%), 170 (25%),
169 (26%), 156 (26%), 144 (11%), 85 (78%) et 83 (98%).
- Spectre de R.M.N. du ^1H à 240 MHz :

<u>dd</u>	1,82	(J ₁ =7, J ₂ =2)	3H	C ₁₈ -H
<u>t</u>	2,12		1H	C ₁₄ -H _{α}

<u>m</u>	2,67		1H	C ₁₄ -H _β
<u>d</u>	2,83	(J=18)	1H	C ₂₁ -H
<u>m</u>	3,18		3H	C ₂₁ -H, C ₅ -H _β
<u>s</u>	3,70		3H	-COOCH ₃
<u>m</u>	3,86		2H	C ₁₅ -H _α
<u>d</u>	3,96	(J=16)	1H	C ₅ -H _α
<u>dd</u>	4,50	(J ₁ =11, J ₂ =2)	1H	C ₃ -H _α
<u>m</u>	5,45		1H	C ₁₉ -H
<u>d</u>	7,12	(J ₁ =8,5, J ₂ =8)	2H	C ₁₀ -H et C ₁₁ -H
<u>d</u>	7,35	(J≈8)	1H	} C ₉ -H et C ₁₀ -H
<u>d</u>	7,52	(J≈8)	1H	
<u>s</u>	7,86		1H	C ₁₇ -H (≡ ^H _{OH})
<u>s</u>	8,52		1H	NH.

Expériences de double irradiation :

- l'irradiation du triplet à 2,12 ppm affecte les multiplets à 2,67, 3,18 et 3,86 ppm ;
- l'irradiation du multiplet à 3,86 ppm affecte les multiplets à 3,18 et 2,67 et transforme en doublet le triplet à 2,12 ppm ;
- l'irradiation du multiplet à 3,18 ppm transforme le doublet à 2,83 ppm en singulet ;
- l'irradiation du multiplet à 2,67 ppm transforme le dd à 4,50 ppm en singulet et affecte également le triplet à 2,12 ppm ;
- l'irradiation des signaux à 3,70 ppm transforme le multiplet à 2,67 ppm en dd ;
- l'irradiation du dd à 4,50 ppm affecte le multiplet à 2,67 ppm ;
- l'irradiation du multiplet à 3,18 ppm transforme le doublet à 3,96 ppm en singulet et affecte le multiplet à 2,67 ppm.

• Spectre de R.M.N. du ^{13}C :

132,8 (s, C_2) ; 53,6 (d, C_3) ; 50,5 (t, C_5) ; 20,4 (t, C_6) ;
 108,1 (s, C_7) ; 126,4 (s, C_8) ; 118,2 (d, C_9) ; 119,6 (d, C_{10}) ;
 121,9 (d, C_{11}) ; 110,9 (d, C_{12}) ; 136,5 (s, C_{13}) ;
 33,8 (t, C_{14}) ; 27,7 (d, C_{15}) ; 107,5 (s, C_{16}) ;
 161,5 (d, C_{17}) ; 13,1 (q, C_{18}) ; 121,9 (d, C_{19}) ;
 133,1 (s, C_{20}) ; 59,1 (t, C_{21}) ; 170,5 (s, $\text{C}=\text{O}$) ;
 51,2 (q, OMe).

• Dichroïsme circulaire : EtOH $c=0,207$ g/l

$\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 288 (+2,21)$ et $276 (-0,6)$.

2°) Action du diazométhane sur la geissoschizine $\underline{6}$ $\rightarrow \text{MD}_{258\text{B}} + \text{MD}_{258\text{C}}$

A 20 mg de geissoschizine $\underline{6}$ en solution dans 1 ml de méthanol on ajoute, à froid (0 à 5°C) et sous agitation, un excès (20 ml) d'une solution étherée de diazométhane (à 1,5 g%). La réaction est totale après 7 h (contrôle par C.C.E. CHCl_3 -MeOH 7-3 v/v). On obtient 17 mg d'un mélange de deux produits beaucoup plus polaires que la geissoschizine $\underline{6}$, se colorant tous les deux par révélation au C.A.S. en bleu verdâtre entouré de violet. Ces deux produits, symbolisés par $\text{MD}_{258\text{B}}$ et $\text{MD}_{258\text{C}}$, sont imbriqués l'un dans l'autre ; leur séparation est difficile et nécessite plusieurs éluions successives (plaques en gel de silice dans CHCl_3 -MeOH 7-3 v/v). Elle donne environ 30% de $\text{MD}_{258\text{B}}$ et 70% de $\text{MD}_{258\text{C}}$.

a) $\text{MD}_{258\text{B}}$

F = 254-256°C décomposition (CHCl_3 -MeOH) ;

$[\alpha]_{\text{D}} = +107^\circ$ ($c=0,58$, EtOH).

• Analyse : trouvé % : C 57,57 H 6,22 N 6,36.

• Spectre U.V. : λ_{max} nm ($\log \epsilon$)

milieu neutre : 222 (4,5), 272 (4,0), 289 ép (2,1) ;

milieu basique : 222 (4,7), 276 (3,9), 290 ép (1,8) ;

milieu acide : 220 (4,8), 272 (3,2), 282 (1,2),

290 (1,0).

. Spectre I.R. : KBr : 3400, 3200, 1650 (bandes larges).

. Spectre de R.M.N. du ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) à 240 MHz :

<u>d</u>	1,51	(J=7)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$
<u>s</u>	3,30		3H	OMe
<u>d</u>	4,40	(J=12)		$\text{C}_3\text{-H}$
<u>q</u>	5,19	(J=7)	1H	$\text{C}_{19}\text{-H}$
<u>t</u>	6,52	(J \approx 8, J' \approx 8,5)	1H	} $\text{C}_{10}\text{-H}$ et $\text{C}_{11}\text{-H}$
<u>t</u>	6,63	(J \approx 8,5, J' \approx 8)	1H	
<u>d</u>	6,80	(J \approx 8)	1H	} $\text{C}_9\text{-H}$ et $\text{C}_{12}\text{-H}$
<u>d</u>	6,90	(J \approx 8)	1H	
<u>s</u>	7,74		1H	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$

De plus, on relève les signaux à : 1,70 (s), 2,73 (s), et 3,65 (m).

. Spectre de R.M.N. du ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) à 15,08 MHz :

171,3 (s, C=O) ; 167,7 (d, C_{17}) ; 137,5 (s, C_{13}) ;
 130,2 (d, -) ; 127,6 (s, -) ; 127,0 (s, -) ;
 126,1 (s, C_8) ; 123,3 (d, C_{11}) ; 120,5 (d, C_{10}) ;
 118,6 (d, C_9) ; 112,4 (d, C_{12}) ; 104,7* (s, C_7) ;
 104,0* (s, C_{16}) ; 72,6 (t, -) ; 67,8 (d ou q, -) ;
 62,2 (t, -) ; 50,8 (q, OMe) ; 38,2 (d ou q) ;
 33,3 (d ou q) ; 27,9 (t, -) ; 18,1 (t, C_6) ; 13,3 (q, C_{18}).

Remarque : L'analyse partielle des spectres de R.M.N. du ^1H et du ^{13}C de MD_{258B} a été faite par comparaison avec ceux de la geissoschizine. Néanmoins, elle reste provisoire tant que la structure de ce composé n'a pu être totalement déterminée.

b) MD_{258C}

F = 262-264°C (décomposition) ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$).

. Analyse : trouvé % : C 58,97 H 6,58 N 6,05.

. Spectre U.V. : λ_{max} (log ϵ) :
 milieu neutre : 222 (4,5), 275 (3,5), 292 ép (2,3).

. Spectre de masse (T = 250°C) : pics à m/e :
 380 (9%), 366 (M^+) (12%), 351 (M-Me) (7%), 348 (M-18) (6%),
 334 (23%), 290 (15%), 275 (9%), 265 (9%), 250 (16%),

247 (17%), 213 (17%), 199 (39%), 185 (100%), 184 (25%),
180 (27%), 169 (48%), 168 (46%), 167 (27%), 156 (60%),
154 (20%), 144 (16%), 143 (16%), 130 (15%), 121 (13%),
115 (15%).

- Spectre de masse par ionisation chimique : isobutane
(0,5 atm.) (T=250°) pics à m/e :

381 (27%), 367 (M+1)(100%) et 325 (83%).

- Spectre de R.M.N. du ^1H à 240 MHz (($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) :

<u>d</u>	1,22		3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$
<u>s</u>	3,14		3H	OMe
<u>d</u>	4,25	(J=12)	1H	$\text{C}_3\text{-H}$
<u>q</u>	5,19	(J=7)	1H	$\text{C}_{19}\text{-H}$
<u>t</u>	6,70	(J=8, J'≈8,5)	1H	} $\text{C}_{10}\text{-H}$ et $\text{C}_{11}\text{-H}$
<u>t</u>	6,82	(J=8,5, J=8)	1H	
<u>d</u>	7,01	(J≈8,5)	1H	} $\text{C}_9\text{-H}$ et $\text{C}_{12}\text{-H}$
<u>d</u>	7,10	(J≈8,5)	1H	
<u>s</u>	8,40		1H	= $\text{C}_\text{H}^{\text{OH}}$

De plus, on relève les signaux à 1,39 (s), 2,01 (m)
2,55 (s, 3H), 3,30 (d, 1H) et 3,52 (m, 1H).

- Spectre de R.M.N. du ^{13}C (P.N.D.) à 15,08 MHz ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)
174,6 (C_{17}), 172,4 (C=O), 137,6 (C_{13}), 129,9 (-),
128,0 (-), 127,8 (-), 126,1 (C_8), 123,2 (C_{11}), 120,5 (C_{10}),
118,5 (C_9), 112,4 (C_{12}), 103,8 (C_7), 102,0 (C_{16}),
72,9 (-), 67,9 (-), 62,0 (-), 50,1 (OMe), 38,2 (-),
33,1 (-), 28,3 (-), 18,2 (C_6), 13,2 (C_{18}).

Remarque : Les spectres de R.M.N. du ^1H et du ^{13}C de MD_{258}C ont
été partiellement analysés par comparaison avec ceux de la
geissoschizine. Cette analyse reste néanmoins provisoire jusqu'à
la détermination complète de la structure de MD_{258}C .

3°) O-méthyl geissoschizine 11

F = 208-210°C (acétone-MeOH) ; $[\alpha]_D = +19^\circ$ (c=0,31, CHCl₃).

- . Spectre U.V. λ_{\max} (log ϵ) :
milieu neutre, acide ou basique : 242 (4,5), 274 ép (3,1),
282 (2,9), 292 (2,5).
- . Spectre I.R. : 3380 (NH), 2900, 2845, 2740 (bande de
Bohlmann), 1705 (ester), 1640.
- . Spectre de masse : (T=160°C) : pics à m/e (%) :
366 (M⁺) (100), 351 (M-Me) (50), 337 (M-29) (66),
335 (M-31) (29), 318 (10), 308 (13), 249 (26), 237 (47),
223 (21), 221 (18), 170 (37), 169 (71), 168 (39),
167 (34), 156 (42), 144 (23), 143 (26), 142 (23),
130 (37), 129 (31), 105 (37).
- . Spectre de R.M.N. du ¹H :

<u>d</u>	1,53 (J=6)	3H	C ₁₈ -H
<u>s</u>	3,69	3H	OMe (ester)
<u>s</u>	3,78	3H	OMe (énol)
<u>m</u>	5,37	1H	C ₁₉ -H
<u>m</u>	7,2	4H	protons aromatiques
	signal élargi 7,83	1H	NH.
- . Spectre de R.M.N. du ¹³C à 15,08 MHz :
132,8 (s, C₂), 58,8 (d, C₃), 51,5 (t, C₅), 21,6 (t, C₆),
108,4 (s, C₇), 127,3 (s, C₈), 118,1 (d, C₉),
119,1 (d, C₁₀), 120,4 (d, C₁₁), 110,7 (d, C₁₂),
136,0 (s, C₁₃), 34,3 (t, C₁₄), 36,5 (d, C₁₅),
112,4 (s, C₁₆), 159,7 (d, C₁₇), 13,1 (q, C₁₈),
121,4 (d, C₁₉), 134,9 (s, C₂₀), 64,7 (t, C₂₁),
168,7 (s, C=O), 51,5 (q, OMe ester), 61,7 (q, OMe éther).
- . Dichroïsme circulaire : EtOH c=0,177 g/l
 λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 292 (+1,82), 282 (+2,49).

. Préparation de l'apogeissoschizine 28

Sur 10 mg d'O-méthyl geissoschizine 11 en solution dans 2 ml d'acétone, on fait passer un courant d'HCl gazeux et sec à température ordinaire. Après 3 h, l'analyse du milieu réactionnel par C.C.M. (CHCl₃-MeOH 85-15 v/v) montre que la réaction est terminée. La purification du mélange obtenu par C.C.E. n'a permis d'isoler qu'un seul produit moins polaire, se révélant en jaune orangé au C.A.S. (Rdt=4 mg ou 44%). Ce produit a été identifié à l'apogeissoschizine, grâce à ses caractéristiques spectrales suivantes :

. Spectre U.V. :

milieu neutre (et basique) : 224, 277, 326 ;

milieu acide : 218, 272, 324.

. Spectre I.R. : 2840, 2780, 1705 (ester), 1640.

. Spectre de masse : pics à m/e : (%)

334 (M⁺·)(100), 319 (M-Me)(14), 305 (M-29)(19),
292 (M-42)(57), 279 (38), 278 (52), 266 (43), 264 (31),
256 (21), 252 (14), 246 (21), 223 (31), 205 (21),
167 (36), 162 (52), 124 (38), 121 (45).

. Spectre de R.M.N. du ¹H :

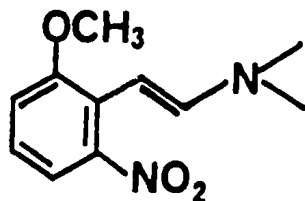
<u>d</u>	1,26 (J=6,5)	3H	C ₁₈ -H
<u>s</u>	2,94	3H	CO ₂ Me
<u>q</u>	4,32 (J=6,5)	1H	C ₁₉ -H
<u>m</u>	7,62	4H	protons aromatiques.

III - Dérivés de l'indole

1°) Méthoxy-4 indole 60

a) A 1,67 g (0,01 M) de méthoxy-6 nitro-2 toluène (ALDRICH, recherche et synthèse) en solution dans 3 ml 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 [(CH₃)₂NCH(OMe)₂] et on met sous reflux à 145° pendant 24 h.

Par C.C.E. (CHCl_3 -MeOH 98-2 v/v), la purification du milieu réactionnel a permis d'isoler 1,27 g d'une huile rouge identifiée au [méthoxy-6' nitro-2' phényl]-1 [N-N-diméthylamino]-2 éthylène E :



. Spectre de R.M.N. du ^1H : CDCl_3 :

<u>s</u>	2,80	6H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
<u>s</u>	3,83	3H	OMe	
<u>d</u>	5,20 (J=14)	1H		
<u>m</u>	7,0	3H		protons aromatiques
<u>d</u>	7,30 (J=14)	1H		

b) 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 (dans l'appareil de Parr). Après avoir fait le vide, on alimente en hydrogène (2 bars) et on laisse secouer pendant 24 h environ. On obtient un mélange qui, purifié par C.E.E. (CHCl_3 -MeOH 98-2 v/v) donne 220 mg de méthoxy-4 indole 60 (F = 69-70°C).

. Spectre de R.M.N. du ^1H du méthoxy-4 indole 60 (CD_3COCD_3)

<u>s</u>	3,83	3H	OMe
<u>m</u>	6,34	1H	C_3 -H
<u>m</u>	6,81	3H	protons aromatiques
<u>m</u>	6,97	1H	C_2 -H.

. Spectre de R.M.N. du ^{13}C du méthoxy-4 indole 60 à 15,08 MHz

122,8 (d, C_2), 99,7* (d, C_3), 118,8 (s, C_{3a}),
 153,5 (d, C_4), 99,6* (d, C_5), 122,8 (d, C_6),
 104,6 (d, C_7), 137,3 (s, C_{7a}), 55,3 (q, OMe).

2°) Méthoxy-5 indole 62

. Spectre de R.M.N. du ^1H (CD_3COCD_3) :

<u>s</u>	3,74	3H	OMe
<u>m</u>	6,42	1H	C_3 -H
<u>dd</u>	6,77 (J=8,5, J=2,5)	1H	C_6 -H

<u>d</u>	7,14 (J=2,5)	1H	C ₄ -H
<u>m</u>	7,28	1H	C ₂ -H
<u>d</u>	7,38 (J=8,5)	1H	C ₇ -H.

• Spectre de R.M.N. du ¹³C

125,1 (d, C₂), 102,5* (d, C₃), 128,3 (s, C_{3a}),
 102,2* (d, C₄), 154,3 (s, C₅), 112,3 (d, C₆),
 111,9 (d, C₇), 131,1 (s, C_{7a}), 55,9 (q, OMe).

3°) Méthoxy-6 indole 63

• Spectre de R.M.N. du ¹H (CD₃COCD₃) :

<u>s</u>	3,77	3H	OMe
<u>m</u>	6,35	1H	C ₃ -H
<u>dd</u>	6,65 (J=9, J=2)	1H	C ₅ -H
<u>d</u>	6,92 (J=2)	1H	C ₇ -H
<u>m</u>	7,14	1H	C ₂ -H
<u>d</u>	7,40 (J=9)	1H	C ₄ -H.

• Spectre de R.M.N. du ¹³C :

123,2 (d, C₂), 102,2 (d, C₃), 122,2 (s, C_{3a}),
 121,3 (d, C₄), 109,9 (d, C₅), 156,5 (s, C₆),
 94,6 (d, C₇), 136,7 (d, C_{7a}), 55,8 (q, OMe).

4°) Méthoxy-7 indole 61

• Spectre de R.M.N. du ¹H (CD₃COCD₃) :

<u>s</u>	3,97	3H	OMe
<u>m</u>	6,50	1H	C ₃ -H
<u>m</u>	6,70	1H	C ₅ -H
<u>dd</u>	6,90 (J=8, J=2)	1H	C ₄ -H
<u>m</u>	7,17	1H	C ₂ -H
<u>m</u>	7,27	1H	C ₆ -H.

• Spectre de R.M.N. du ¹³C :

123,8 (d, C₂), 102,8 (d, C₃), 129,3 (s, C_{3a}),
 113,5 (d, C₄), 120,2 (d, C₅), 101,8 (d, C₆),
 146,3 (s, C₇), 126,5 (s, C_{7a}), 55,2 (q, OMe).

5°) Hydroxy-5 indole 67. Spectre de R.M.N. du ^1H (CD_3COCD_3) :

<u>m</u>	6,30		1H	$\text{C}_3\text{-H}$
<u>dd</u>	6,73	(J=8, J=2)	1H	$\text{C}_6\text{-H}$
<u>dd</u>	7,00	(J=2, J=1)	1H	$\text{C}_4\text{-H}$
<u>m</u>	7,23		1H	$\text{C}_2\text{-H}$
<u>m</u>	7,27		1H	$\text{C}_7\text{-H}$
<u>s</u>	7,54		1H	OH (deutéritable).

. Spectre de R.M.N. du ^{13}C :

125,4 (d, C_2), 104,8 (d, C_3), 128,5 (s, C_{3a}),
 101,2 (d, C_4), 149,8 (s, C_5), 111,7* (d, C_6),
 111,8* (d, C_7), 131,2 (s, C_{7a}).

6°) Préparation du deutério-5 indole 66

A une solution de 258 mg de bromoindole 59a dans 7 ml de MeOD, on ajoute à froid (bain de glace sel -10°C) 467 mg de PdCl_2 . A la solution noirâtre formée sous agitation, on additionne par petites portions, et durant 15 mn, 550 mg de NaBD_4 . La réaction dure 1 h environ. On jette alors le milieu réactionnel dans 80 ml d'eau glacée et contenant 5 ml d'HCl ($\sim 5\text{N}$). 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 66 (Rdt = 16%).

. Spectre de R.M.N. du ^1H :

<u>m</u>	6,50		1H	$\text{C}_3\text{-H}$
<u>dd</u>	7,05	(J=3, J=2)	1H	$\text{C}_4\text{-H}$
<u>m</u>	7,20		2H	$\text{C}_5\text{-H}$ et $\text{C}_6\text{-H}$
<u>m</u>	7,50		1H	$\text{C}_2\text{-H}$.

. Spectre de masse : pics à m/e (%) :

118 (M^+) (100), 117 ($\text{M}-1$) (25), 91 (65), 90 (38), 71 (22).

. Spectre de R.M.N. du ^{13}C à 15,08 MHz :

124,2 (d, C_2), 102,7 (d, C_3), 127,6 (s, C_{3a}),
 120,7 (d, C_4), 122,0 (d, C_6), 111,0 (d, C_7), 135,9 (s, C_{7a}).

On remarque la disparition "totale" du pic relatif à C_5 .

IV - SPECTRES DE R.M.N. DU ^{13}C DES MONOMÈRES TYPE IBOGANE1°) Coronaridine 1 (P.N.D.) :

136,0 (C_2), 51,5 (C_3), 53,0 (C_5), 22,0 (C_6), 110,0 (C_7),
 128,0 (C_8), 117,9 (C_9), 118,7 (C_{10}), 121,4 (C_{11}),
 109,7 (C_{12}), 135,0 (C_{13}), 27,3 (C_{14}), 31,9 (C_{15}),
 54,9 (C_{16}), 36,4 (C_{17}), 11,9 (C_{18}), 26,7 (C_{19}),
 39,0 (C_{20}), 57,2 (C_{21}), 175,0 ($\text{C}=\text{O}$), 52,3 (OMe).

2°) Isovoacangine 3 (P.N.D. + S.F.O.R.D.) :

136,3 (s, C_2), 51,4 (t, C_3), 53,1 (t, C_5),
 22,2 (t, C_6), 110,0 (s, C_7), 123,2 (s, C_8),
 119,0 (d, C_9), 108,9 (d, C_{10}), 156,5 (s, C_{11}),
 94,5 (d, C_{12}), 135,3 (s, C_{13}), 27,4 (d, C_{14}),
 32,1 (t, C_{15}), 55,1 (s, C_{16}), 36,4 (t, C_{17}),
 11,7 (q, C_{18}), 26,7 (t, C_{19}), 39,2 (d, C_{20}),
 57,6 (d, C_{21}), 175,9 (s, $\text{C}=\text{O}$), 52,5 (q, OMe,
 55,7 (q, Ome aromatique).

3°) Voacangine 5 (P.N.D.) :

137,3 (C_2), 51,7 (C_3), 53,1 (C_5), 22,2 (C_6),
 110,0 (C_7), 129,1 (C_8), 100,7 (C_9), 154,0 (C_{10}),
 111,9 (C_{11}), 111,1 (C_{12}), 130,6 (C_{13}), 27,3 (C_{14}),
 32,0 (C_{15}), 55,0 (C_{16}), 36,5 (C_{17}), 11,7 (C_{18}),
 26,7 (C_{19}), 39,1 (C_{20}), 57,6 (C_{21}), 175,6 ($\text{C}=\text{O}$),
 52,7 (OMe), 55,7 (OMe aromatique).

4°) Ibogamine 69 (P.N.D.) :

141,9 (C_2), 49,9 (C_3), 54,2 (C_5), 20,7 (C_6),
 109,2 (C_7), 129,8 (C_8), 118,0 (C_9), 119,1 (C_{10}),
 120,9 (C_{11}), 110,2 (C_{12}), 134,7 (C_{13}), 26,6 (C_{14}),
 32,2 (C_{15}), 41,5 (C_{16}), 34,2 (C_{17}), 11,9 (C_{18}),
 27,9 (C_{19}), 42,1 (C_{20}), 57,6 (C_{21}).

5°) Ibogaine 70 (P.N.D.) :

142,9 (C₂), 50,0 (C₃), 54,2 (C₅), 20,7 (C₆), 109,1 (C₇),
 129,7 (C₈), 100,3 (C₉), 153,9 (C₁₀), 110,8 (C₁₁),
 110,6 (C₁₂), 130,0 (C₁₃), 26,5 (C₁₄), 32,0 (C₁₅),
 41,5 (C₁₆), 34,2 (C₁₇), 11,9 (C₁₈), 27,8 (C₁₉),
 42,0 (C₂₀), 57,5 (C₂₁), 56,0 (OMe).

6°) Tabernanthine 71 (P.N.D.) :

140,7 (C₂), 49,8 (C₃), 54,1 (C₅), 20,8 (C₆),
 108,9 (C₇), 124,3 (C₈), 118,5 (C₉), 108,4 (C₁₀),
 155,8 (C₁₁), 94,4 (C₁₂), 135,4 (C₁₃), 26,6 (C₁₄),
 32,2 (C₁₅), 41,4 (C₁₆), 34,2 (C₁₇), 11,9 (C₁₈),
 27,8 (C₁₉), 42,0 (C₂₀), 57,8 (C₂₁), 55,8 OMe.

7°) Heynéanine 72 (P.N.D. et S.F.O.R.D.) :

135,8 (s, C₂), 51,3 (t, C₃), 52,2 (t, C₅),
 21,4 (t, C₆), 109,7 (s, C₇), 128,4 (s, C₈),
 118,4 (d, C₉), 119,3 (d, C₁₀), 122,0 (d, C₁₁),
 110,4 (d, C₁₂), 135,6 (s, C₁₃), 26,7 (d, C₁₄),
 23,0 (t, C₁₅), 54,2 (s, C₁₆), 36,9 (t, C₁₇),
 20,4 (q, C₁₈), 71,3 (d, C₁₉), 39,5 (d, C₂₀),
 59,7 (d, C₂₁), 174,5 (s, C=O), 52,9 (q, OMe).

8°) Catharanthine 73 (P.N.D. et S.F.O.R.D.) :

136,0 (s, C₂), 49,4 (t, C₃), 52,9 (t, C₅),
 21,4 (t, C₆), 110,4 (s, C₇), 128,6 (s, C₈),
 117,7 (d, C₉), 119,0 (d, C₁₀), 121,3 (d, C₁₁),
 110,1 (d, C₁₂), 134,6 (s, C₁₃), 30,7 (d, C₁₄),
 123,2 (d, C₁₅), 55,3 (s, C₁₆), 38,4 (t, C₁₇),
 10,7 (q, C₁₈), 26,2 (t, C₁₉), 148,8 (s, C₂₀),
 61,7 (d, C₂₁), 173,5 (s, C=O), 52,0 (q, OMe).

9°) Dihydro-15, 20S catharanthine 74 (P.N.D.) :

137,4 (C₂), 51,5 (C₃), 53,2 (C₅), 21,7 (C₆), 110,5 (C₇),
128,0 (C₈), 118,4 (C₉), 119,3 (C₁₀), 122,0 (C₁₁),
110,5 (C₁₂), 135,6 (C₁₃), 27,4 (C₁₄), 31,6 (C₁₅),
52,5 (C₁₆), 37,2 (C₁₇), 12,6 (C₁₈), 27,4 (C₁₉),
44,1 (C₂₀), 56,3 (C₂₁), 175,8 (C=O), 52,2 (OMe).

10°) Hydroxy-7 indolénine de l'héynéanine 75

300 mg d'héynéanine 72 en solution dans le chloroforme, à la température ordinaire pendant 10 jours, se sont transformés en dérivé hydroxy-7 indolénine. La purification par C.C.E. (CHCl₃-MeOH 85-15 v/v) fournit 83 mg de produit pur (Rdt 27%). Le reste du mélange est en majorité du produit de départ.

F = 184-186°C (CHCl₃).

- Spectre U.V. (c=1,26.10⁻⁴ mole/l) λ max nm (ε) :
milieu neutre ou basique : 225 (11300), 262 (3200),
 : 285 (3000), 292 ép (2800) ;
milieu acide : 225 (9700), 275 (2900), 285 (2800),
 292 ép (2500).
- Spectre I.R. : 3680, 3440, 3200 (OH), 1740 (ester),
 1690 (indolénine).
- Spectre de masse (T = 180) C₂₁H₂₆N₂O₄ (M=370) :
pics à m/e (%) : 370 (M⁺) (96), 353 (M-OH) (100),
339 (9), 335 (13), 327 (13), 326 (22), 311 (12),
309 (12), 293 (5), 230 (8), 214 (7), 189 (27),
180 (7), 171 (7), 170 (7), 168 (5), 167 (5),
160 (12), 151 (8), 152 (7).
- Spectre de R.M.N. du ¹H :

<u>d</u>	1,06 (J=6)	3H	C ₁₈ -H
<u>s</u>	3,70	3H	CO ₂ Me
signal	élargi 5,83	1H	OH
<u>m</u>	7,23	4H	protons aromatiques.

- Spectre de R.M.N. du ^{13}C à 15,08 MHz :
 188,8 (s, C_2), 48,0* (t, C_3), 48,3* (t, C_5),
 33,0 (t, C_6), 87,9 (s, C_7), 142,2 (s, C_8),
 127,2 (d, C_9), 121,1 (d, C_{10}), 129,6 (d, C_{11}),
 121,6 (d, C_{12}), 151,4 (s, C_{13}), 26,6 (d, C_{14}),
 23,0 (t, C_{15}), 57,7 (s, C_{16}), 35,7 (t, C_{17}),
 20,5 (q, C_{18}), 71,4 (d, 19), 38,4 (d, C_{20}),
 60,1 (d, C_{21}), 173,0 (s, $\text{C}=\text{O}$), 53,6 (q, OMe).

V - (-)-hydroxy-12 vincadifformine 36

amorphe ; $[\alpha]_{\text{D}} = -427^\circ$ (c=1,1, CHCl_3).

- Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (M=354)
 calculé % C 70,33 H 7,36 N 7,97
 trouvé % 71,16 7,39 7,90.
- Spectre U.V. (c=0,48.10⁻⁴ mole/l) λ_{max} (ϵ) :
 en milieu neutre : 231 (12300), 285 ép (5100),
 293 (5400), 337 (11900) ;
 en milieu basique : 244 (11800), 294 (4800),
 301 (4800), 363 (10600) ;
 en milieu acide : 229 (12900), 283 ép (5600),
 292 (5800), 337 (11400).
- Spectre I.R. : 3580 (OH), 3380 (NH), 1670 et 1605
 (carbométhoxy α méthylène indoline).
- Spectre de masse (T = 180°C) : pics à m/e (%) :
 354 (M^+) (42), 339 (M-Me) (2), 325 (M-Et) (2),
 295 (M-CO₂Me) (2), 270 (2), 269 (5), 254 (3),
 237 (5), 230 (M-124) (4), 185 (2), 184 (2), 183 (2),
 170 (2), 136 (2), 135 (2), 125 (10), 124 (M-230) (100).

Méthylation de la (-)-hydroxy-12 vincadifformine 36 → 40

A 10 mg d'hydroxy-12 (-)vincadifformine 36 en solution dans 2 ml de D.M.F., on ajoute un excès (5 ml) de solution étherée de diazométhane et on laisse sous agitation à tempé-

rature ambiante pendant 18 h. La réaction n'est pas totale ; on n'obtient que 3 mg d'un produit non cristallisé donnant une couleur bleuâtre au C.A.S. Ce produit est moins polaire que celui de départ.

- Spectre U.V. λ_{\max} ($\log \epsilon$) : 232 (4,09), 286 ép (3,65), 293 (3,67) et 334 (3,86).
- Spectre I.R. : 3380 (NH), 1690 et 1620 (α méthylène indoline).
- Spectre de masse : pics à m/e (%) :
368 (M^{+})(27), 353 (M-Me), 339 (M-Et), 337 (M-OMe), 284, 283, 268, 251, 244 (M-124), 199, 198, 197, 184 (4), 154, 136, 135, 125 (9), 124 (M-244)(100).
Tous les autres pics ont une abondance relative inférieure à 2%.

VI - "DIMÈRES" de masse 564

1°) Bonafousine 41

F = 199-200°C (MeOH) ; $[\alpha]_D = -35$ (c=1, CHCl₃).

Elle présente une coloration "verte grisâtre" au C.A.S.

- Analyse : C₃₅H₄₀N₄O₃, 2CH₃OH :
calculé % C 70,67 H 7,69 N 8,91
trouvé % 70,89 7,48 9,16.
- Spectre U.V. (c=0,59.10⁻⁵ mole/l) λ_{\max} ($\log \epsilon$) :
milieu neutre : 228 (76000), 286 (12400),
294 (11400) et 300 ép (10000) ;
milieu basique : 228 (76000), 286 (34400),
294 (34400) et 322 (31000) ;
milieu acide : 224 (75000), 286 (29000),
294 (29000) et 312 (22400).
- Spectre I.R. : 3580 (OH), 3370 (NH), 3280 (OH ou NH lié),
1715 (ester méthylique) et 1620 (indoline).

m/e trouvé	m/e calculé	Composition	% (T=240-70ev)
578,3245 (M+14)	578,3257	$C_{36}H_{42}N_4O_3$	55
564,3093 (M ⁺)	564,3100	$C_{35}H_{40}N_4O_3$	100
563,3007	563,3022	$C_{35}H_{39}N_4O_3$	18
535,2823	535,2835	$C_{34}H_{37}N_3O_3$	82
534,2745	534,2756	$C_{34}H_{36}N_3O_3$	74
520,3189 (M+14-58)	520,3202	$C_{34}H_{40}N_4O$	48
507,3068	507,3124	$C_{33}H_{39}N_4O$	41
506,3030 (M-58)	506,3045	$C_{33}H_{38}N_4O$	90
505,2946 (M-59)	505,2967	$C_{33}H_{37}N_4O$	18
478,2790	478,2858	$C_{32}H_{36}N_3O$	18
477,2745	477,2780	$C_{32}H_{35}N_3O$	54
476,2695	476,2702	$C_{32}H_{34}N_3O$	56
223,1240	223,1235	$C_{15}H_{15}N_2$	8
211,1233 (M-353)	211,1235	$C_{14}H_{15}N_2$	8
197,1071	197,1079	$C_{13}H_{13}N_2$	13
185,1074	185,1079	$C_{12}H_{13}N_2$	13
184,0993	184,1000	$C_{12}H_{12}N_2$	18
170,0902	170,0844	$C_{11}H_{10}N_2$	14
169,0802	169,0766	$C_{11}H_9N_2$	15
156,0816	156,0813	$C_{11}H_{10}N$	15
144,0808	144,0813	$C_{10}H_{10}N$	13
136,1120	136,1126	$C_9H_{14}N$	49
135,1043	135,1048	$C_9H_{13}N$	28
124,1127	124,1126	$C_8H_{14}N$	18
122,0966	122,0970	$C_8H_{12}N$	28
108,0807	108,0813	$C_7H_{10}N$	8

TABLEAU VIII : Spectre de masse à haute résolution de la bonafousine

- Spectre de masse par impact électronique enregistré immédiatement après introduction du produit dans la sonde ($T = 250^{\circ}\text{C}$) : pics à m/e (%) :
578 ($M+14$)(6), 564 (M^{+})(100), 534 (45), 184 (8), 171 (10), 169 (8), 156 (11), 136 (21), 135 (8), 124 (12), 122 (16).
- Spectre de masse par ionisation chimique : ($T = 220^{\circ}$) (p isobutane=0,5 atm.) : pics à m/e (%) :
592 ($M+28+1$)(5), 579 ($M+14+1$)(34), 565 ($M+1$)(100), 535 (593-58)(4), 521 (579-58)(24), 507 (565-58)(24), 369 (355+14)(4), 355 (354+1)(5), 353 (2), 311 (369-58)(2), 297 (355-58)(4), 225 (211-14)(5), 213 (212+1)(6) et 211 (9).
- Spectre de R.M.N. du ^1H à 250 MHz

<u>t</u>	0,84 (J=6)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$
<u>s</u>	3,54	3H	COOCH_3
<u>d</u>	6,84 (J=8)	1H	$\text{C}_{10}\text{-H}$
<u>m</u>	6,98	4H	protons aromatiques de B_1
<u>d</u>	7,51 (J=8)	1H	$\text{C}_9\text{-H}$.
- Spectre de R.M.N. du ^{13}C à 22,63 MHz
133,7 (s, C_2), 52,6 (C_3), 53,1 (t, C_5), 21,4 (t, C_6), 110,4 (s, C_7), 122,4 (s, C_8), 117,1 (d, C_9), 109,4 (d, C_{10}), 149,9 (s, C_{11}), 106,6 (s, C_{12}), 134,1 (s, C_{13}), 27,7 (d, C_{14}), 32,1 (t, C_{15}), 54,0 (s, C_{16}), 34,8 (t, C_{17}), 11,6 (q, C_{18}), 26,4 (t, C_{19}), 38,9 (d, C_{20}), 55,1 (d, C_{21}), 176,2 (s, C=O), 52,6 (OCH_3), 21,4 (t, $\text{C}_{1'}$), 44,4 (t, $\text{C}_{2'}$), 49,6 (d, $\text{C}_{3'a}$), 25,1 (t, $\text{C}_{4'}$), 30,8 (t, $\text{C}_{5'}$), 52,6 ($\text{C}_{6'}$), 135,2 (s, $\text{C}_{3'b}$), 136,3 (s, $\text{C}_{7'a}$), 110,5 (d, $\text{C}_{8'}$), 121,8 (d, $\text{C}_{9'}$), 119,8 (d, $\text{C}_{10'}$), 118,4 (d, $\text{C}_{11'}$), 127,3 (s, $\text{C}_{11'a}$), 109,1 (s, $\text{C}_{11'b}$).

- Dichroïsme circulaire : EtOH ($c=0,156$ g/l) λ_{\max} nm ($\Delta\epsilon$) :
222 (+21,7), 232 (-5,1), 239 (+31,8), 287 (-10,8),
295 (-11,5) et 310 (-10,1).

a) Méthylation de la bonafousine 41 → 46

A une solution de 50 mg ($0,88 \cdot 10^{-4}$ M) de bonafousine 41 dans 2 ml de T.H.F. anhydre, on ajoute à froid, ($0-5^\circ$), sous agitation, un excès de solution étherée de diazométhane (20 ml). Après une nuit à température ordinaire, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Du mélange obtenu, on isole par C.C.E. (dans CHCl_3 -MeOH 9-1 v/v comme éluant) 15 mg (Rdt=30%) de produit monoéthylé 46 amorphe et présentant au C.A.S. une coloration vert clair virant au bleu jaunâtre.

- Spectre U.V. :
milieu neutre } 228 (4,71), 285 (4,10), 295 (4,08),
ou alcalin } et 313 ép (3,88).
- Spectre I.R. : 3370 (NH), 1720 (ester méthylique),
1620 (indoline).
- Spectre de masse : pics à m/e (%) :
592 ($M+14$)(86), 578 (M^+)(86), 563 (19), 549 ($M-29$)(100),
548 (95), 534 (43), 520 (62), 506 (19), 491 (36),
490 (45), 136 (62), 135 (33), 124 (24) et 122 (36).
- Spectre de R.M.N. du ^1H :

<u>t</u>	0,79 (J=7)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$
<u>s</u>	3,48	3H	CO_2CH_3
<u>s</u>	3,97	3H	OMe (aromatique)
<u>m</u>	6,76-7,63	6H	protons aromatiques.
- Dichroïsme circulaire : EtOH ($c=8 \cdot 10^{-2}$ g/l) λ_{\max} nm (ϵ) :
213 (-3,9), 226 (+13,5), 235 (+17,5), 286 (-4,2),
294 (-4,3) et 307 (-4,0) ;
Dans MeOH ($c=9 \cdot 10^{-2}$ g/l) : 231 (+12,6), 238 (+16,9),
286 (-4,9), 294 (-5,2) et 307 (-4,7).

b) Réduction de la bonafousine 41 → 45

A 10 mg ($0,17 \cdot 10^{-4}$ M) de bonafousine 41 dissous dans 4 ml d'éther anhydre, on ajoute, tout en agitant et à 0°C, un excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium (LiAlH_4). Après 1 h 30, la réaction est complète, l'excès d'hydrure est alors détruit par l'acétate d'éthyle et par une solution saturée de sulfate de sodium dans l'eau. Après filtration, le milieu est extrait au chloroforme. On obtient alors un mélange (7 mg) duquel on sépare par C.E.E. (CHCl_3 -MeOH 7-3 v/v comme éluant) 3 mg (Rdt=30%) de produit réduit amorphe 45. Sa révélation au C.A.S. donne une couleur jaune.

- . Spectre I.R. : 3430 et 3300 (OH et NH).
- . Spectre de masse en impact électronique : pics à m/e (%) :
536 (M^+) (77), 520 (31), 506 (100), 504 (34), 490 (26),
476 (31), 226 (28), 211 (25), 182 (20), 180 (20),
171 (23), 169 (17), 168 (14), 136 (34), 135 (25),
124 (20), 122 (26).
- . Spectre de masse par ionisation chimique
(p isobutane = 0,5 atm.) : pics à m/e (%) :
537 (M+1) (100), 521 (32), 507 (19), 527 (7), 227 (8),
213 (19), 211 (9), 169 (32).

c) Préparation de l'hexahydro-1,2,3,3a,4,5 indolo[3,2,1-d,e] naphthyridone-6 (ou hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone-6) 88

Une mM (196,5 mg) de chlorhydrate de tryptamine et 5 mM (830 mg) d'acide oxo-2 glutarique sont mis en solution dans 8 ml d' H_2O , puis chauffés sous agitation dans un bain d'huile à 80°C pendant 2 h. Le précipité formé est filtré, séché, puis mis en suspension dans 5 ml de méthanol anhydre sous un courant de HCl gazeux anhydre, pendant 12 h, à 50°C. Le déroulement de la réaction est suivi par C.C.M. Une fois celle-ci terminée, le milieu réactionnel est dilué par H_2O à froid, puis alcalinisé par NH_4OH pure. La solution obtenue est concentrée, puis extraite par CHCl_3 . L'extrait est séché par SO_4Na_2 , distillé,

m/e trouvé	m/e calculé	Composition	abondance en % (T=180°)
578,3238 (M+14)	578,3257	$C_{36}H_{42}N_4O_3$	24
564,3092 (M ⁺)	564,3100	$C_{35}H_{40}N_4O_3$	100
535,2818	535,2835	$C_{34}H_{37}N_3O_3$	20
507,3067	507,3124	$C_{33}H_{39}N_4O$	9
506,3036 (M-58)	506,3045	$C_{33}H_{38}N_4O$	14
505,2946 (M-59)	505,2967	$C_{33}H_{37}N_4O$	10
477,2739	477,2780	$C_{32}H_{35}N_3O$	5
380,2107	380,2100	$C_{22}H_{26}N_3O_3$	91
354,1937	354,1943	$C_{21}H_{26}N_2O_3$	72
353,1839	353,1865	$C_{21}H_{25}N_2O_3$	59
282,1570	282,1606	$C_{17}H_{20}N_3O$	26
265,1341	265,1341	$C_{17}H_{17}N_2O$	28
251,1541	251,1548	$C_{17}H_{19}N_2$	86
223,1237	223,1235	$C_{15}H_{15}N_2$	22
208,1011	208,1000	$C_{14}H_{12}N_2$	45
197,1063	197,1079	$C_{13}H_{13}N_2$	79
184,1000	184,1000	$C_{13}H_{14}N$	48
182,0882	182,0844	$C_{12}H_{10}N_2$	40
180,0814	180,0813	$C_{13}H_{10}N$	41
171,0921	171,0922	$C_{11}H_{11}N_2$	62
170,0827	170,0844	$C_{11}H_{10}N_2$	40
169,0766	169,0766	$C_{11}H_9N_2$	57
156,0816	156,0813	$C_{11}H_{10}N$	43
154,0664	154,0657	$C_{11}H_8N$	31
144,0816	144,0813	$C_{10}H_{10}N$	46
136,1127	136,1126	$C_9H_{14}N$	67
135,1050	135,1048	$C_9H_{13}N$	33
124,1129	124,1126	$C_8H_{14}N$	46
122,0968	122,0970	$C_8H_{12}N$	45

TABLEAU IX : Spectre de masse à haute résolution de l'isobonafousine

puis purifié par C.C.E. (CHCl_3 -MeOH 85-15 v/v comme éluant).
92 mg (Rdt = 40%) d'hexahydro-1,2,3,3a,4,5 canthinone 88 ont
été obtenus.

F = 148-150°C (MeOH-H₂O), F du chlorhydrate = 285° (décomp.)

- Spectre U.V. ($c=0,44 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{max} nm (ϵ) :
milieu neutre : 242 (10400), 266 (5650), 274 ép (5200),
294 (2900), 304 (2900) ;
milieu acide : 239 (10800), 262 (5600), 273 ép (4900),
292 (3400), 300 (3400).
- Spectre I.R. : 3300 (NH), 1700 (carbonyle),
1640 (indoline).
- Spectre de masse (T = 150°) : pics à m/e (%) :
226 (M⁺) (75), 225 (M-1) (60), 197 (M-29) (100),
170 (33), 169 (55), 168 (60), 154 (20), 105 (18).
- Spectre de R.M.N. du ¹H

<u>s</u> élargi 2,1	1H disparaît par deutériation (N-H)
<u>m</u> 7,16-7,50	3H aromatiques
<u>m</u> 8,64	1H C ₈ -H
- Spectre de R.M.N. du ¹³C :
21,4 (t, C₁), 43,7 (t, C₂), 50,5 (d, C_{3a}),
28,9 (t, C₄), 33,9 (t, C₅), 168,2 (s, C₆),
134,6 (s, C_{3b}), 112,7 (s, C_{11b}), 135,8 (s, C_{7a}),
116,1 (s, C₈), 124,5 (s, C₉), 124,0 (s, C₁₀),
118,1 (s, C₁₁), 129,9 (s, C_{11a}).

2°) Isobonafousine 42

amorphe ; $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c=0,36$, CHCl_3).

Elle présente une coloration vert grisâtre au C.A.S.

- Spectre U.V. ($c=0,259 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{max} nm (ϵ)

milieu neutre	}	228 (47000), 277 (10800),
ou acide		294 (10000), 302 ép (8400).
milieu basique		228 (48200), 277 (12300), 294 (10000), 320 (8400).

- Spectre I.R. : 3590 (OH), 3440 (NH),
1720 (ester méthylique),
1625 (indoline).
- Spectre de masse par ionisation chimique
(p isobutane = 0,5 atm.) : pics à m/e (%) :
593 (565+28)(7), 579 (565+14)(28), 565 ($M^{+}+1$)(100),
521 (579-58)(5), 507 (565-58)(11), 369 (355+14)(11),
355 (354+1)(98), 353 (28), 347 (30), 313 (16),
311 (369-58)(9), 295 (353-58)(19), 213 (212+1)(19),
211 (212-1)(40).
- Spectre de R.M.N. du ^1H :

<u>t</u>	0,77 (J=6)	3H	C ₁₈ -H
<u>s</u>	2,91	3H	CO ₂ Me

massif 4,66 disparaît par deutériation N₃-H

<u>m</u>	6,66-7,46	protons aromatiques.
----------	-----------	----------------------
- Spectre de R.M.N. du ^{13}C :
135,4 (s; C₂), 51,5 (C₃), 52,9 (t, C₅), 22,1 (t, C₆),
110,3 (s, C₇), 124,0 (s, C₈), 117,8 (d, C₉),
109,1 (d, C₁₀), 149,3 (s, C₁₁), 106,5 (s, C₁₂),
133,7 (s, C₁₃), 27,1 (d, C₁₄), 31,9 (t, C₁₅),
55,1 (s, C₁₆), 36,6 (t, C₁₇), 11,5 (q, C₁₈),
26,6 (t, C₁₉), 39,1 (d, C₂₀), 59,8 (d, C₂₁),
52,5 (OMe), 29,4* (C₁), 51,3 (C₂), 50,1 (d, C₃'_a),
28,1 (t, C₄), 29,7* (C₅), 44,1 (t, C₆),
135,4 (s, C₃'_b), 137,5 (s, C₇'_a), 111,0 (d, C₈),
121,7 (d, C₉), 119,7 (d, C₁₀), 117,8 (d, C₁₁),
128,0 (s, C₁₁'_a), 109,4 (s, C₁₁'_b), 175,0 (s, C=O).
- Dichroïsme circulaire : (EtOH, c=0,063 g/l) λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$) :
229 (-8,8), 239 (+11,1), 273 (-2,3), 280 (-1,9),
290 (-2,8), 298 (-1,8) et 309 (+1,2).

a) Méthylation de l'isobonafousine 42 → 50

A une solution de 50 mg ($0,88 \cdot 10^{-4}$ M) d'isobonafousine 41 dans 3 ml de méthanol, on ajoute tout en agitant et à froid (5°C environ) un excès d'une solution étherée de diazométhane (10 ml environ). Après 48 h, et sans que la réaction soit totale, le milieu réactionnel est évaporé sous vide à sec, puis purifié par C.C.E. (CHCl_3 -MeOH 9-1 v/v comme éluant). 18 mg (Rdt=35%) de O-méthylisobonafousine 50 ont été séparés. C'est un produit amorphe se colorant en vert jaunâtre par révélation au C.A.S.

- . Spectre U.V. ($c=0,411 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{max} nm (ϵ) :
 milieu neutre } 228 (32700), 284 (10500),
 ou basique } 294 (10200) et 302 ép (8700).
- . Spectre I.R. : 3430 et 3300 (NH), 1725 (ester méthylique) et 1625 (indoline).
- . Spectre de masse (T = 230°) : pics à m/e (%) :
 606 (M+28)(7), 592 (M+14)(34), 578 (M⁺)(100),
 563 (10), 549 (11), 548 (606-58)(10), 534 (592-58)(4),
 520 (564-58)(7), 454 (6), 408 (10), 394 (578-184)(46),
 368 (5), 289 (10), 270 (9), 197 (33), 184 (17),
 182 (15), 170 (19), 169 (6), 168 (11), 156 (12),
 154 (7), 136 (33), 135 (12), 124 (22), 122 (23).
- . Spectre de R.M.N. du ¹H :

<u>t</u>	0,80 (J=6)	3H	C ₁₈ -H
<u>s</u>	2,94	3H	CO ₂ -CH ₃
<u>s</u>	3,97	3H	OMe aromatique
<u>m</u>	6,77-7,51		protons aromatiques.

b) Réduction de l'isobonafousine 42 → 49

A 10 mg ($2 \cdot 10^{-5}$ M environ) d'isobonafousine 42 en solution dans 5 ml d'éther anhydre, on ajoute un excès d'AlLiH₄ (2 mg). Le mélange est agité à température ordinaire. Le déroulement de la réaction est suivi par C.C.M. Après 5 h, la réaction est terminée. L'excès d'hydrure est détruit, le milieu

réactionnel est filtré, extrait par du chloroforme, puis purifié par C.C.E. (CHCl_3 -MeOH 85-15 v/v comme éluant). Les 2 mg d'isobonafousine réduite 49, obtenus sont amorphes et donnent une coloration verte grisâtre par révélation au C.A.S.

• Spectre U.V. qualitatif :

milieu neutre ou acide : 230, 276, 294 ;

milieu basique : 230, 278, 294 ép et 314.

• Spectre I.R. : 3460, 3420, 3280 (NH et OH),
1620 (indoline).

• Spectre de masse ($T = 210^\circ$) : pics à m/e (%) :

536 (M^+)(100), 521 (8), 520 (6), 506 (11), 505 (9),

367 (5), 351 (M-1-184)(8), 312 (4), 239 (26),

210 (7), 209 (7), 208 (8), 196 (16), 184 (10),

183 (14), 182 (15), 179 (7), 171 (14), 169 (7),

168 (6), 167 (6), 156 (7), 144 (9), 136 (16),

135 (10), 124 (13), 122 (11).

• Essai de coupure de la O-méthyl isobonafousine 50

10 mg d'O-méthyl isobonafousine 50 sont mis en solution dans 5 ml de méthanol chlorhydrique à 3%. Après 24 h d'agitation à température ordinaire, la C.C.M. (CHCl_3 -MeOH 95-5 v/v) n'a permis de caractériser que le produit de départ. Le milieu réactionnel est alors chauffé dans un bain d'huile à 80°C pendant une heure. On obtient alors, en plus du produit de départ, un mélange difficile à analyser, sans toutefois contenir un produit analogue à l'isovoacangine attendu. 5 mg du produit de départ ont été récupérés.

VII - "DIMÈRES" de masse 7061°) Bis[hydroxy-11 coronaridinyl]-12 51

C'est un dimère amorphe, qui se révèle au C.A.S. pour donner une couleur vert avocat.

$$[\alpha]_D = -43^\circ \text{ (c=0,37, CHCl}_3\text{)}.$$

- Analyse : $C_{42}H_{50}N_4O_6$ (1/2 CH_3OH) :

calculé %	C 70,6	H 7,2	N 7,7
trouvé %	70,6	7,5	7,8.
- Spectre U.V. (c=0,117.10⁻⁴ mole/l) λ_{max} nm (ϵ) :
 - milieu neutre : 232 (41000) et 306 (15400) ;
 - milieu acide : 230 (37000) et 307 (18000) ;
 - milieu basique : 230 (38500), 296 (14500) et 318 (12000).
- Spectre I.R. : 3540 (OH), 3430 (NH), 1720 (ester), 1615 (indoline).
- Spectre de masse (T = 250°) : pics à m/e (%) :
 - 720 (M+14)(6), 706 (M⁺)(100), 691 (M-Me)(6), 677,
 - 662 (M+14-58), 648 (M-58)(10), 647 (M-59)(8), 619,
 - 583, 582, 539, 353 (M-353)(12), 208, 148, 136 (23),
 - 135 (7), 124 (8), 122 (10).
- Spectre de R.M.N. du ¹H :

<u>t</u>	0,87 (J=6)	6H	2C ₁₈ -H
<u>s</u>	3,66	6H	2CO ₂ Me
<u>s</u> large	4,54	2H	disparaît par deutériation 2OH
<u>d</u>	6,90 (J=8)	2H	} 2 systèmes AB confondus des protons aromatiques
<u>d</u>	7,41 (J=8)	2H	
<u>s</u>	7,40	2H	disparaît par deutériation 2NH.
- Spectre de R.M.N. du ¹³C à 22,63 MHz
 - 136,2 (s, C₂), 51,1 (t, C₃), 53,1 (t, C₅), 22,2 (t, C₆),
 - 111,0 (s, C₇), 123,4 (s, C₈), 120,2 (d, C₉),

110,0 (d, C₁₀), 149,8 (s, C₁₁), 100,0 (s, C₁₂),
 133,8 (s, C₁₃), 27,2 (d, C₁₄), 31,9 (t, C₁₅),
 55,0 (s, C₁₆), 36,1 (t, C₁₇), 11,6 (q, C₁₈),
 26,7 (t, C₁₉), 39,0 (d, C₂₀), 58,2 (d, C₂₁),
 175,1 ((C=O), 52,6 (OCH₃) ;

* chaque pic représente la résonance de 2 carbonnes.

. Dichroïsme circulaire qualitatif (MeOH) λ_{\max} nm ($\Delta\epsilon$) :
 221 (<0), 244 (>0), 293 (>0), 315 (<0).

a) Méthylation de la bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51 → 54 + 55

A 30 mg de bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51, en solution dans 2 ml de D.M.F., on ajoute, sous agitation et à froid, un excès de solution étherée de diazométhane (10 ml). Après 20 h, la réaction est terminée. L'analyse par C.C.M. (CHCl₃-MeOH 95-5 v/v) montre la présence de deux produits moins polaires que le produit de départ. Après purification et séparation par C.C.E. (CHCl₃-MeOH 96-4 v/v), on obtient 1 mg de produit diméthylé 55 (M=734) et 13 mg de produit monométhylé 54 (M=720).

O-méthyl-11 [hydroxy-11' coronaridinyll]-12 coronaridine 54

- . Spectre U.V. (c=0,11.10⁻⁴ mole/l) λ_{\max} nm (ϵ) :
 milieu neutre : 232 (50000), 305 (17200) ;
 milieu basique : 232 (60900), 305 (19000) et
 332 ép (10900).
 - . Spectre I.R. : 3440 large (NH + OH), 1725 (ester),
 1615 (indoline).
 - . Spectre de masse (T = 250°) : pics à m/e (%) :
 734 (M+14)(4), 720 (M⁺)(100), 705 (7), 661 (M-59)(10),
 635 (4), 633 (4), 597 (5), 596 (5), 360 (50), 208 (8),
 207 (6), 185 (6), 184 (4), 171 (6), 148 (8), 136 (94),
 135 (22), 124 (28), 122 (41).
 - . Spectre de R.M.N. du ¹H :
- | | | | |
|----------|------------|----|---------------------------|
| <u>t</u> | 0,90 (J=6) | 6H | 2C ₁₈ -H |
| <u>s</u> | 3,63 | 3H | CO ₂ <u>Me</u> |
| <u>s</u> | 3,66 | 3H | CO ₂ <u>Me</u> |

<u>s</u>	3,80		3H	OMe aromatique
<u>d</u>	7,06	(J=8)	1H	} 1er système AB aromatique
<u>d</u>	7,60	(J=8)	1H	
<u>d</u>	7,12	(J=8)	1H	} 2ème système AB aromatique
<u>d</u>	7,70	(J=8)	1H	

b) Méthylation du dérivé 54 → 55

10 mg de 54 ont été méthylés de la même façon que celle utilisée ci-dessus pour la bis[hydroxy-11 coronaridinyll]-12 51. La méthylation était totale après 24 h et a permis d'isoler 7 mg de produit diméthylé identique au bis[méthoxy-11 coronaridinyll]-12 55 se révélant en vert bleuâtre au C.A.S.

Bis[méthoxy-11 coronaridinyll]-12 55

- Spectre U.V. ($c=0,12 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{\max} nm (ϵ) :
milieu neutre : 234 (45000) et 304 (17500) ;
milieu basique : 236 (65800) et 304 (25800).
- Spectre I.R. : 3440 et 3360 (NH), 1720 (ester).
- Spectre de masse (T = 250°) : pics à m/e (%) :
738 (M+14)(4), 734 (M⁺)(100), 720 (7), 719 (7),
675 (5), 649, 610 (5), 367 (M-367)(20), 208 (4),
207 (4), 171 (6), 167, 148 (5), 136 (30), 135 (9),
124 (11), 122 (13).
- Dichroïsme circulaire qualitatif (EtOH) λ_{\max} nm ($\Delta\epsilon$) :
224 (<0), 246 (>0), 280 (<0), 214 (<0).

c) Essai de rupture du bis[méthoxy-11 coronaridinyll]-12 55

10 mg de 55 sont mis directement en solution dans 5 ml de méthanol chlorhydrique à 3%. La réaction est conduite sous agitation et à froid pendant 24 h. L'analyse par C.C.E. (CHCl₃-MeOH 95-5 v/v) a montré qu'aucun produit n'est formé. Le milieu réactionnel est alors mis sous reflux en présence de zinc en poudre. Après 14 h, la réaction n'a pas évolué et on a récupéré le produit de départ.

2°) Tétrastachyne 52

C'est un produit amorphe donnant une coloration vert herbe par révélation au C.A.S.

$$[\alpha]_D = -248 \pm 2^\circ \quad (c=0,47, \text{CHCl}_3).$$

- . Analyse : $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})$:

calculé %	C 69,70	H 7,25	N 8,02
trouvé %	69,59	7,23	7,73.
- . Spectre U.V. ($c=0,142 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{max} nm (ϵ) :

milieu neutre	: 228 (52000), 280 ép (14800),
	295 (17600), 334 (16200) ;
milieu acide	: 224 (47000), 280 (14800),
	294 (18300), 334 (14000) ;
milieu basique	: 234 (45000), 280 (14900), 296 (15500),
	320 (20500) et 334 ép (18300).
- . Spectre I.R. : 3560 (OH), 3440 (NH), 3380 (OH ou NH lié), 1725 (ester méthylique), 1680 et 1620 (carbométhoxy α méthylène indoline).
- . Spectre de masse : pics à m/e (%) :

720 (M+14), 706 (M ⁺ ·)(7), 691 (M-15), 677 (M-29),
675 (M-31), 648 (M-58), 647 (M-59), 620 (M-86),
582 (M-124), 384, 369, 367, 353 (2), 339, 337, 325,
323, 297, 295, 293, 269, 254, 244, 242, 238, 236, 230,
224, 214, 208, 197, 184, 170, 163, 154, 148, 146, 140,
134 (4), 135 (2), 125 (7), 124 (100), 123 (4) ;

Tous les pics pour lesquels l'abondance relative n'a pas été mentionnée font moins que 2%.
- . Spectre de R.M.N. du ^1H :

<u>t</u>	0,67 J=6)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$ (moitié vincadifformine)
<u>t</u>	0,91 (J=6)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$ (moitié ibogane)
<u>s</u>	3,51	3H	COOCH_3 (" ")
<u>s</u>	3,80	3H	COOCH_3 (moitié vincadifformine)
<u>m</u>	6,43-6,94	5H	aromatiques

s élargi 7,23

1H disparaît par
deutériation: NH (ibogane)

s élargi 9,04

1H disparaît par
deutériation: NH (moitié
vincadiformine).

• Spectre de R.M.N. du ^{13}C à 22,63 MHz

moitié vincadiformine : 166,7 (s, C₂), 51,1 (C₃),
50,6 (C₅), 45,5 (C₆), 56,1 (s, C₇), 140,2 (s, C₈),
115,5* (C₉), 121,1 (C₁₀), 113,9 (C₁₁), 143,6 (s, C₁₂),
127,9 (s, C₁₃), 22,1 (C₁₄), 32,8 (C₁₅), 93,9 (s, C₁₆),
25,8 (C₁₇), 7,2 (C₁₈), 29,4 (C₁₉), 38,1 (s, C₂₀),
72,7 (C₂₁), 169,0 (C=O), 51,8 (OMe) ;

moitié hydroxycoronaridine : 135,8 (s, C₂), 51,1 (C₃),
53,0 (C₅), 22,1 (C₆), 110,7 (s, C₇), 125,2 (s, C₈),
115,8* (C₉), 109,9 (C₁₀), 140,6 (s, C₁₁),
132,3 (s, C₁₂), 125,9 (s, C₁₃), 27,2 (C₁₄),
31,9 (C₁₅), 54,9 (s, C₁₆), 36,2 (C₁₇), 11,6 (C₁₈),
26,6 (C₁₉), 39,0 (C₂₀), 58,0 (C₂₁), 175,2 (C=O),
52,4 (OMe).

a) Méthylation de la tétrastachyne 52 → 57 + 40

A 30 mg de tétrastachyne 52 en solution dans 3 ml de méthanol, on ajoute, tout en agitant et à froid, un excès de solution étherée de diazométhane (10 ml). Après 24 h, l'analyse par C.C.M. a montré que la réaction est terminée. Par C.C.E. (hexane-acétate d'éthyle 8-2 v/v), on a séparé 2 mg d'un produit se révélant en bleu au C.A.S. et 22 mg d'un deuxième produit se révélant en jaune au C.A.S. Le premier produit a été identifié au méthoxy-12 vincadiformine 40 par comparaison au dérivé 40 et grâce à ses spectres U.V. et masse. Le deuxième produit représente, lui, la 0-méthyl tétrastachyne 57.

on additionne encore quelques morceaux de sodium pour que la coloration bleue de la solution réductrice persiste pendant 15 mn. L'ammoniac restant est évaporé et le résidu est extrait par du méthanol. La solution méthanolique est concentrée, puis mise dans 50 ml d'eau. La solution aqueuse est extraite par du CHCl_3 .

L'analyse chromatographique par comparaison à l'isovoacangine 3, à la vincadifformine 2, à la méthoxy-12 vincadifformine 40 et à l'hydroxy-12 vincadifformine 36 montre qu'aucun de ces produits n'a été obtenu. Le mélange obtenu ne contenant pas de produit de départ et ne se révélant pas au C.A.S. ne peut être que le résultat d'une décomposition de la O-méthyl tétrastachyne 57.

3°) Tétrastachynine 53

C'est un alcaloïde amorphe se révélant au C.A.S. en donnant une coloration vert avocat et brûnit très rapidement à l'air.

$$[\alpha]_D = 0.$$

- Spectre U.V. ($c=0,138 \cdot 10^{-4}$ mole/l) λ_{max} nm (ϵ) :
milieu neutre : 230 (32500), 294 (18100),
336 (14500) ;
milieu basique : 243 (30500), 294 (18100),
358 (15100).
- Spectre I.R. : 3530 (OH), 3440 (NH), 3380 (NH ou OH lié),
1710 (ester), 1670 et 1605 (carbométhoxy-
méthylène indoline).
- Spectre de masse : pics à m/e (%) :
720 (M+14)(3), 706 (M⁺)(61), 691 (M-15)(2), 675 (3),
674 (3), 673 (2), 672 (3), 662 (M+14-58), 648 (M-58)(5),
583 (3), 582 (5), 412 (3), 353 (3), 279 (8), 276 (3),
177 (3), 167 (4), 136 (12), 135 (4), 125 (13), 124 (100).

• Spectre de R.M.N. du ^1H :

<u>t</u>	0,68 (J=6)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$ (moitié vincadiformine)
<u>t</u>	0,91 (J=6)	3H	$\text{C}_{18}\text{-H}$ (moitié ibogane)
<u>s</u>	3,76	6H	2 CO_2Me
	signal élargi 5,70 disparaissant par deutériation OH phénolique		
<u>m</u>	6,94		protons aromatiques
<u>s</u>	élargi 7,76	1H	disparaît par deutériation: NH (iboga)
<u>s</u>	8,92	1H	disparaît par deutériation: NH (moitié vincadiformine).

• Spectre de R.M.N. du ^{13}C :

moitié hydroxy_vincadiformine : 167,4 (C_2), 51,8 (C_3), 50,3 (C_5), 45,0 (C_6), 56,5 (C_7), 138,7 (C_8), 114,1 (C_9), 121,9 (C_{10}), 121,9 (C_{11}), 139,0 (C_{12}), 134,7* (C_{13}), 21,5 (C_{14}), 32,8 (C_{15}), 92,8 (C_{16}), 25,9 (C_{17}), 7,1 (C_{18}), 29,7 (C_{19}), 37,9 (C_{20}), 72,4 (C_{21}), 169,0 (C=O), 51,1 OMe ;

moitié hydroxy-coronaridine : 135,6 ($\text{C}_{2,1}$), 51,8 ($\text{C}_{3,1}$), 53,2 ($\text{C}_{5,1}$), 22,0 ($\text{C}_{6,1}$), 110,7 ($\text{C}_{7,1}$), 123,4 ($\text{C}_{8,1}$), 119,1 ($\text{C}_{9,1}$), 110,0 ($\text{C}_{10,1}$), 149,0 ($\text{C}_{11,1}$), 100,5 ($\text{C}_{12,1}$), 134,9* ($\text{C}_{13,1}$), 27,2 ($\text{C}_{14,1}$), 31,9 ($\text{C}_{15,1}$), 54,9 ($\text{C}_{16,1}$), 36,2 ($\text{C}_{17,1}$), 11,6 ($\text{C}_{18,1}$), 26,7 ($\text{C}_{19,1}$), 38,9 ($\text{C}_{20,1}$), 57,5 ($\text{C}_{20,1}$), 175,3 (C=O), 52,5 (OMe).

a) Méthylation de la tétrastachynine 53 → 58

A 10 mg de tétrastachynine 53, en solution dans 2 ml de T.H.F., on ajoute sous agitation et à froid, un excès de solution étherée de diazométhane (10 ml). Après 24 h environ, l'analyse du milieu réactionnel par C.C.M. montre la présence d'un mélange ne contenant pas de produit de départ. La purification de ce mélange a donné 2 mg environ d'un produit de masse 732.

• Spectre U.V. :

en milieu neutre : 230 (4,7), 300 (3,0) et 332 (2,6).
ou basique

C - PARTIE CRISTALLOGRAPHIQUE

I - PROGRAMMES UTILISÉS :

Les calculs ont été effectués avec l'ordinateur I.B.M. 376/168 du Centre Inter-régional de calcul électronique (CIRCE, Orsay) au moyen des programmes suivants :

- . PHIL : traitement des données issues du diffractomètre et création du fichier intensités pour bande magnétique (C. RICHE, 1974) ;
- . NORM : calcul des facteurs de structures normalisés (E) par l'intermédiaire de la droite de Wilson (P. MAIN, Oct. 1969) ;
- . DEVIN : calcul de la "fonction des phases" (C. RICHE, 1972) ;
- . MULTAN : méthode de multiresolution [221] ;
- . INTER : fournit une liste des relations Σ_2 ;
- . O.R.F.L.S. : affinement par la méthode des moindres carrés [224] ;
- . NQTEST : calcul du test des quartets négatifs (C. RICHE, 1974) ;
- . BMFIT : (AJUSTE) comparaison des conformations de deux molécules par la méthode des moindres carrés [240,241] ;
- . F.F.T-SEARCH : (Fast Fourier Transform) calcul rapide des séries de Fourier (L.F. TEN EYCK, 1969) ;
- . DIFEXP : calcul des facteurs de structure (A. DUCRUIX, 1975).

- Spectre I.R. : 3380 (NH), 1730 (ester), 1680 et 1610 (carbométhoxy- α méthylène indoline).
- Spectre de masse : pics à m/e (%) : 734 ($M^{+\bullet}$)(40), 367, 136, 135, 125 et 124 (100).

C - PARTIE CRISTALLOGRAPHIQUE

I - PROGRAMMES UTILISÉS :

Les calculs ont été effectués avec l'ordinateur I.B.M. 376/168 du Centre Inter-régional de calcul électronique (CIRCE, Orsay) au moyen des programmes suivants :

- . PHIL : traitement des données issues du diffractomètre et création du fichier intensités pour bande magnétique (C. RICHE, 1974) ;
- . NORM : calcul des facteurs de structures normalisés (E) par l'intermédiaire de la droite de Wilson (P. MAIN, Oct. 1969) ;
- . DEVIN : calcul de la "fonction des phases" (C. RICHE, 1972) ;
- . MULTAN : méthode de multiresolution [221] ;
- . INTER : fournit une liste des relations Σ_2 ;
- . O.R.F.L.S. : affinement par la méthode des moindres carrés [224] ;
- . NQTEST : calcul du test des quartets négatifs (C. RICHE, 1974) ;
- . BMFIT : (AJUSTE) comparaison des conformations de deux molécules par la méthode des moindres carrés [240,241] ;
- . F.F.T-SEARCH : (Fast Fourier Transform) calcul rapide des séries de Fourier (L.F. TEN EYCK, 1969) ;
- . DIFEXP : calcul des facteurs de structure (A. DUCRUIX, 1975).

- . EUREKA : interprétation des maxima de densité électronique "Construction" d'une molécule (ANDRETTI et RICHE, 1973) ;
- . NRC₁₂ : calcul des distances et des angles de valence à partir des coordonnées atomiques (F.R. AHMED et M.E. PIPPY, 1969) ;
- . NRC₂₂ : calcul des plans moyens (F.R. AHMED et M.E. PIPPY, 1969) ;
- . NEWMAN : calcul des projections de Newman et des angles de torsion (C. RICHE, 1973) ;
- . PROJECT : "Dessine" les projections orthogonales de la maille cristalline (C. RICHE, 1973) ;
- . HYDROGEN : localisation des atomes d'hydrogène (C. RICHE, 1975) ;
- . ORTEP : représentation automatique en perspective et dessins d'empilement des molécules (C.K. JOHNSON, 1961) ;
- . PARAM : programme d'affinement des paramètres de la maille (L.C.R₂, D. WILLIAMS, 1964).

II - O-MÉTHYL GEISSOSCHIZINE

La O-méthyl geissoschizine 11 cristallise du mélange acétone-méthanol (F=208-210°) sous forme d'épaisses plaquettes incolores. Les paramètres de la maille, ainsi que les écarts type ont été déterminés à partir de données diffractométriques en minimisant par la méthode des moindres carrés, les écarts entre les valeurs de θ (angle de Bragg) observées et calculées de 36 réflexions. Les principales données cristallographiques sont résumées dans le tableau X :

système	: triclinique
groupe spatial	: P_1
a	: 7,773(7) Å
b	: 10,963(15)
c	: 11,748(14)
α	: 99,09(16)
β	: 100,94(13)
γ	: 94,86(13)
densité calculée (dc)	: 1,26
volume de la maille(V)	: 963,8 Å ³
nombre de molécules par maille (Z)	: 2

TABLEAU X : Données cristallographiques

L'enregistrement des intensités des faisceaux diffractés a été effectué sur un diffractomètre Philips PW 1100 avec un cristal de dimension 0,3 x 0,4 x 0,3 mm. Les caractéristiques de cet enregistrement sont :

- . radiation Cu K_{α} (1,5418) monochromateur au graphite),
- . méthode de balayage θ - 2θ ,
- . angle de balayage : 2°,
- . vitesse de balayage : 0,06° s⁻¹,
- . fond continu mesuré de part et d'autre de la réflexion avec un temps de mesure égal au temps de comptage de celle-ci.

N(1)-C(2)	1.380	N(1')-C(2')	1.388
N(1)-C(13)	1.360	N(1')-C(13')	1.348
C(2)-C(3)	1.485	C(2')-C(3')	1.473
C(2)-C(7)	1.382	C(2')-C(7')	1.396
C(3)-N(4)	1.477	C(3')-N(4')	1.465
C(3)-C(14)	1.537	C(3')-C(14')	1.508
N(4)-C(5)	1.483	N(4')-C(5')	1.485
N(4)-C(21)	1.434	N(4')-C(21')	1.446
C(5)-C(6)	1.475	C(5')-C(6')	1.506
C(6)-C(7)	1.505	C(6')-C(7')	1.500
C(7)-C(8)	1.375	C(7')-C(8')	1.391
C(8)-C(9)	1.425	C(8')-C(9')	1.426
C(8)-C(13)	1.420	C(8')-C(13')	1.408
C(9)-C(10)	1.384	C(9')-C(10')	1.340
C(10)-C(11)	1.417	C(10')-C(11')	1.488
C(11)-C(12)	1.429	C(11')-C(12')	1.348
C(12)-C(13)	1.356	C(12')-C(13')	1.418
C(14)-C(15)	1.520	C(14')-C(15')	1.512
C(15)-C(16)	1.512	C(15')-C(16')	1.525
C(15)-C(20)	1.553	C(15')-C(20')	1.541
C(16)-C(17)	1.362	C(16')-C(17')	1.352
C(16)-C(25)	1.452	C(16')-C(25')	1.442
C(17)-O(26)	1.337	C(17')-O(26')	1.357
C(18)-C(19)	1.517	C(18')-C(19')	1.524
C(19)-C(20)	1.274	C(19')-C(20')	1.270
C(20)-C(21)	1.531	C(20')-C(21')	1.507
O(22)-C(25)	1.211	O(22')-C(25')	1.225
O(23)-C(24)	1.477	O(23')-C(24')	1.507
O(23)-C(25)	1.345	O(23')-C(25')	1.341
O(26)-C(27)	1.453	O(26')-C(27')	1.452

TABLEAU XI : Distances interatomiques (Å) de la O-méthyl
geissoschizine

Sur les 3504 réflexions mesurées, 2687 intensités significatives [$I > 3\sigma(I)$] ont été conservées pour la résolution et l'affinement de la structure. L'écart type $\sigma(I)$ a été calculé par la formule suivante [220] (1) :

$$\sigma^2(I) = T + B_1 + B_2 + p^2 B_1^2 + p^2 B_2^2 + p^2 T^2 \quad (1)$$

où T = nombre de coups enregistrés en balayant le pic,
 B_1 et B_2 = nombre de coups sur le fond continu,
 p = facteur d'appareillage (p=0,02).

Les divers paramètres ont été affinés par la méthode des moindres carrés en minimisant l'expression (1) :

$$\sum W(|F_o| - |F_c|)^2 \quad (1)$$

où W est le poids de l'intensité d'une réflexion,
 F_o et F_c sont les facteurs de structures observés et calculés.

Dans la résolution des trois structures, les coefficients d'agitation thermique sont anisotropes pour les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène et isotropes pour les atomes d'hydrogène.

Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux de DOYLE et TURNER [225] pour les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène, et les valeurs de STEWARD, DAVIDSON et SIMPSON [226] pour les atomes d'hydrogène.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux XIII et XIV.

C(2)-N(1)-C(13)	109.5 (7)	C(2')-N(1')-C(13')	108.6 (7)
N(1)-C(2)-C(3)	125.5 (8)	N(1')-C(2')-C(3')	124.9 (8)
N(1)-C(2)-C(7)	108.0 (8)	N(1')-C(2')-C(7')	108.4 (8)
C(3)-C(2)-C(7)	126.5 (8)	C(3')-C(2')-C(7')	126.6 (9)
C(2)-C(3)-N(4)	109.1 (7)	C(2')-C(3')-N(4')	108.9 (7)
C(2)-C(3)-C(14)	113.0 (7)	C(2')-C(3')-C(14')	114.1 (8)
N(4)-C(3)-C(14)	105.0 (7)	N(4')-C(3')-C(14')	106.0 (7)
C(3)-N(4)-C(5)	112.6 (7)	C(3')-N(4')-C(5')	112.1 (7)
C(3)-N(4)-C(21)	107.3 (7)	C(3')-N(4')-C(21')	107.4 (8)
C(5)-N(4)-C(21)	109.3 (7)	C(5')-N(4')-C(21')	109.1 (8)
N(4)-C(5)-C(6)	113.2 (8)	N(4')-C(5')-C(6')	110.8 (8)
C(5)-C(6)-C(7)	111.3 (8)	C(5')-C(6')-C(7')	111.6 (8)
C(2)-C(7)-C(6)	119.2 (8)	C(2')-C(7')-C(6')	118.4 (8)
C(2)-C(7)-C(8)	107.9 (8)	C(2')-C(7')-C(8')	106.8 (8)
C(6)-C(7)-C(8)	132.9 (9)	C(6')-C(7')-C(8')	134.8 (9)
C(7)-C(8)-C(9)	134.9 (9)	C(7')-C(8')-C(9')	133.4 (9)
C(7)-C(8)-C(13)	108.0 (8)	C(7')-C(8')-C(13')	107.7 (8)
C(9)-C(8)-C(13)	117.1 (8)	C(9')-C(8')-C(13')	119.0 (8)
C(3)-C(9)-C(10)	118.7 (9)	C(8')-C(9')-C(10')	118.9 (9)
C(9)-C(10)-C(11)	123.1 (*)	C(9')-C(10')-C(11')	122.1 (*)
C(10)-C(11)-C(12)	118.1 (*)	C(10')-C(11')-C(12')	118.7 (*)
C(11)-C(12)-C(13)	118.2 (*)	C(11')-C(12')-C(13')	119.2 (*)
N(1)-C(13)-C(8)	106.6 (8)	N(1')-C(13')-C(8')	108.5 (8)
N(1)-C(13)-C(12)	128.5 (9)	N(1')-C(13')-C(12')	129.5 (9)
C(8)-C(13)-C(12)	124.9 (9)	C(8')-C(13')-C(12')	122.0 (9)
C(3)-C(14)-C(15)	112.0 (7)	C(3')-C(14')-C(15')	114.0 (7)
C(14)-C(15)-C(16)	109.4 (7)	C(14')-C(15')-C(16')	109.0 (7)
C(14)-C(15)-C(20)	113.6 (7)	C(14')-C(15')-C(20')	112.4 (7)
C(16)-C(15)-C(20)	113.0 (7)	C(16')-C(15')-C(20')	114.7 (7)
C(15)-C(16)-C(17)	121.8 (7)	C(15')-C(16')-C(17')	122.2 (7)
C(15)-C(16)-C(25)	120.2 (7)	C(15')-C(16')-C(25')	119.3 (7)
C(17)-C(16)-C(25)	117.8 (7)	C(17')-C(16')-C(25')	118.6 (8)
C(16)-C(17)-O(26)	120.9 (7)	C(16')-C(17')-O(26')	121.1 (8)
C(18)-C(19)-C(20)	131.4 (9)	C(18')-C(19')-C(20')	131.8 (9)
C(15)-C(20)-C(19)	123.3 (8)	C(15')-C(20')-C(19')	126.4 (8)
C(15)-C(20)-C(21)	116.1 (7)	C(15')-C(20')-C(21')	113.7 (7)
C(19)-C(20)-C(21)	120.1 (8)	C(19')-C(20')-C(21')	119.1 (8)
N(4)-C(21)-C(20)	116.0 (8)	N(4')-C(21')-C(20')	115.9 (9)
C(24)-O(23)-C(25)	115.5 (7)	C(24')-O(23')-C(25')	114.5 (7)
C(16)-C(25)-O(22)	124.4 (8)	C(16')-C(25')-O(22')	125.1 (9)
C(16)-C(25)-O(23)	113.6 (7)	C(16')-C(25')-O(23')	113.7 (8)
O(22)-C(25)-O(23)	122.0 (8)	O(22')-C(25')-O(23')	121.0 (8)
C(17)-O(26)-C(27)	116.3 (7)	C(17')-O(26')-C(27')	114.2 (7)

TABLEAU XII : Angles interatomiques (°) de la O-méthyl
geissoschizine

ATOM	X	Y	Z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
N (1)	2917	762	2807	166	86	50	-23	-5	3
C (2)	3477	2021	3086	100	105	21	-5	-3	17
C (3)	3076	2936	2294	117	55	39	-4	22	-26
N (4)	4187	4127	2814	187	88	32	-31	13	-27
C (5)	4262	4483	4096	207	131	26	-66	12	-32
C (6)	5102	3607	4793	168	142	18	-11	-15	-28
C (7)	4418	2279	4236	158	103	31	31	16	12
C (8)	4469	1177	4654	76	135	23	31	0	9
C (9)	5209	830	5745	133	154	51	49	11	6
C (10)	4961	-408	5857	153	187	60	48	34	66
C (11)	3970	-1347	4943	176	103	103	26	19	52
C (12)	3227	-996	3850	178	131	82	-25	24	38
C (13)	3493	217	3750	115	106	40	22	11	41
C (14)	3539	2553	1083	157	78	42	2	17	-3
C (15)	2984	3451	257	99	63	38	1	15	-14
C (16)	3870	3227	-785	100	72	45	-2	17	-12
C (17)	3035	2498	-1825	162	31	38	11	16	5
C (18)	2692	5774	-988	279	111	83	52	20	19
C (19)	3154	5741	320	184	52	60	17	21	-3
C (20)	3270	4834	877	127	82	46	3	17	1
C (21)	3443	5063	2216	177	91	72	-28	28	-37
O (22)	6718	4086	272	159	124	55	-28	-4	-21
O (23)	6222	3676	-1696	133	109	62	-18	37	10
C (24)	9097	4121	-1613	86	150	107	5	46	34
C (25)	5715	3691	-661	141	34	52	9	4	7
D (26)	1355	2007	-1985	122	124	50	-38	15	-47
C (27)	640	1164	-3092	272	106	48	-49	-28	-51
N (1')	8313	5461	2661	188	77	15	-40	4	2
C (2')	8375	6732	3045	129	121	24	-15	10	-6
C (3')	7840	7635	2280	117	98	36	-33	4	9
N (4')	8577	8888	2905	194	93	33	46	37	2
C (5')	8269	9120	4127	245	124	37	9	49	-5
C (6')	9301	8323	4873	144	92	57	-12	3	-16
C (7')	9113	7000	4249	119	117	52	15	33	1
C (8')	9481	5877	4593	145	58	59	4	39	8
C (9')	10270	5551	5685	161	103	37	29	7	28
C (10')	10497	4359	5722	219	165	56	44	24	42
C (11')	9852	3353	4679	299	91	100	31	57	32
C (12')	9129	3666	3643	245	107	54	-28	43	-3
C (13')	8955	4934	3590	134	76	49	-22	15	12
C (14')	8508	7462	1148	148	70	29	-24	21	-12
C (15')	7886	8351	338	94	101	26	1	7	-3
C (16')	8863	8223	-677	113	51	39	1	15	-7
C (17')	8089	7608	-1769	146	70	42	-1	7	-24
C (18')	7947	10884	-695	381	56	114	103	81	38
C (19')	9006	10675	563	192	59	70	26	32	-11
C (20')	7981	9690	1005	149	53	33	35	9	3
C (21')	7722	9761	2253	292	131	62	68	50	-21
O (22')	11637	9109	510	124	148	59	-1	-5	-18
O (23')	11325	8732	-1448	151	107	60	5	36	0
C (24')	13257	9202	-1239	123	147	143	-15	78	7
C (25')	10685	8746	-464	130	79	56	12	46	5
O (26')	6374	7107	-2022	175	123	45	-17	2	-30
C (27')	5792	6377	-3199	273	111	57	-22	-52	-34

TABLEAU XIII : Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique (10^4) (C, N et O) de la O-méthyl geissoschizine

ATOM	X	Y	Z	B
H(1)	220	31	203	3.7
H(3)	180	306	219	2.6
H(5)	303	452	423	4.5
H(5)	495	533	438	4.5
H(6)	484	378	560	4.2
H(6)	641	374	485	4.2
H(9)	590	145	643	4.3
H(10)	552	-63	662	4.7
H(11)	380	-223	506	4.5
H(12)	252	-160	316	4.8
H(14)	292	170	72	3.2
H(14)	484	254	119	3.2
H(15)	169	324	-6	2.5
H(17)	367	232	-249	2.4
H(19)	345	649	96	3.3
H(21)	225	512	241	4.3
H(21)	422	586	257	4.3
H(1')	787	500	184	3.1
H(3')	652	758	209	3.2
H(5')	698	892	410	4.4
H(5')	865	1002	448	4.4
H(6')	886	834	562	3.8
H(6')	1058	866	506	3.8
H(9')	1067	617	643	3.4
H(10')	1113	422	651	5.0
H(11')	991	244	467	5.2
H(12')	874	298	294	4.6
H(14')	809	659	72	2.9
H(14')	983	759	135	2.9
H(19')	808	1134	126	3.6
H(21')	819	1061	271	5.3
H(21')	643	960	224	5.3

TABLEAU XIV : Coordonnées des atomes ($\times 10^3$) d'hydrogènes de la O-méthyl geissoschizine

III - BORRÉLINE 96

Les cristaux, recristallisés dans le méthanol ($F=215-216^\circ$, $[\alpha]_D=-235$, MeOH, $c=0,7$) se présentent sous la forme de plaquettes incolores. Les paramètres de la maille, ainsi que les écarts types, ont été déterminés à partir de données diffractométriques en minimisant par la méthode des moindres carrés les écarts entre les valeurs de θ observées et calculées de 22 réflexions. Les principales données cristallographiques sont résumées dans le tableau XV :

Formule brute	: $C_{17}H_{18}N_2O$ (M=266)
Système cristallin	: orthorombique
Groupe spatial	: P_{212121}
a	: 8,072(2) Å
b	: 10,803(2)
c	: 16,939(8)
Densité : d_c	: 1,14
Volume de la maille (V)	: 1476,7 Å ³
Nombre de molécules dans la maille (Z)	: 4

TABLEAU XV : Données cristallographiques

L'enregistrement des intensités des faisceaux diffractés a été effectué sur un cristal de dimension 0,3 x 0,3 x 0,5 mm. Les caractéristiques de cet enregistrement sont :

- . radiation Cu K_α (monochromateur au graphite),
- . méthode de balayage $\theta-2\theta$
- . angle de balayage $1,60^\circ$
- . vitesse de balayage $0,07^\circ \text{ s}^{-1}$
- . fond continu mesuré de part et d'autre de la réflexion avec un temps de mesure égal au temps de comptage de celle-ci.

C(2)-N(1)-C(8)	108.4 (2)	C(11)-C(10)-O(20)	119.4 (2)
N(1)-C(2)-C(3)	110.6 (2)	C(10)-C(11)-N(12)	109.7 (2)
C(2)-C(3)-C(9)	106.2 (2)	C(10)-C(11)-C(15)	115.9 (2)
C(2)-C(3)-C(10)	126.9 (2)	N(12)-C(11)-C(15)	106.5 (2)
C(9)-C(3)-C(10)	126.9 (2)	C(11)-N(12)-C(13)	108.7 (2)
C(5)-C(4)-C(9)	117.9 (2)	N(12)-C(13)-C(14)	115.1 (2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.9 (3)	N(12)-C(13)-C(16)	122.3 (2)
C(5)-C(6)-C(7)	121.2 (3)	C(14)-C(13)-C(16)	122.6 (2)
C(6)-C(7)-C(8)	117.1 (2)	C(13)-C(14)-C(15)	103.0 (2)
N(1)-C(8)-C(7)	128.8 (2)	C(11)-C(15)-C(14)	99.7 (2)
N(1)-C(8)-C(9)	108.7 (2)	C(11)-C(15)-C(17)	112.1 (2)
C(7)-C(8)-C(9)	122.6 (2)	C(11)-C(15)-C(18)	110.3 (2)
C(3)-C(9)-C(4)	134.5 (2)	C(14)-C(15)-C(17)	109.2 (2)
C(3)-C(9)-C(8)	106.1 (2)	C(14)-C(15)-C(18)	112.1 (2)
C(4)-C(9)-C(8)	119.3 (2)	C(17)-C(15)-C(18)	112.6 (2)
C(3)-C(10)-C(11)	119.0 (2)	C(15)-C(18)-C(19)	127.7 (3)
C(3)-C(10)-O(20)	121.6 (2)		

TABLEAU XVII : Angles interatomiques (°) de la borrelène

ATOM	X	Y	Z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}	"B"
N (1)	6805 (3)	1550 (2)	8838 (1)	144 (4)	58 (2)	34 (1)	-16 (3)	7 (2)	-8 (1)	3.6
C (2)	6906 (3)	2509 (2)	9352 (1)	137 (5)	69 (2)	32 (1)	-7 (3)	9 (2)	-9 (1)	3.5
C (3)	8372 (3)	3145 (2)	9252 (1)	121 (5)	57 (2)	24 (1)	1 (3)	6 (2)	-3 (1)	2.9
C (4)	10789 (3)	2677 (2)	8262 (1)	166 (5)	70 (2)	26 (1)	1 (3)	13 (2)	-1 (1)	3.5
C (5)	11223 (4)	1864 (2)	7663 (1)	219 (7)	100 (3)	37 (1)	-2 (4)	32 (2)	-8 (2)	4.9
C (6)	10185 (4)	896 (3)	7431 (2)	261 (7)	91 (3)	33 (1)	2 (4)	29 (2)	-15 (2)	5.0
C (7)	8678 (4)	710 (2)	7786 (1)	212 (6)	72 (2)	29 (1)	-6 (3)	3 (2)	-10 (1)	4.1
C (8)	8232 (3)	1532 (2)	8387 (1)	154 (5)	60 (2)	24 (1)	2 (3)	0 (2)	-1 (1)	3.2
C (9)	9251 (3)	2517 (2)	8624 (1)	140 (5)	55 (2)	21 (1)	4 (3)	3 (2)	1 (1)	2.9
C (10)	8938 (3)	4201 (2)	9700 (1)	118 (5)	63 (2)	25 (1)	7 (3)	4 (2)	-3 (1)	3.0
C (11)	7877 (3)	4675 (2)	10382 (1)	124 (5)	58 (2)	26 (1)	-3 (3)	8 (2)	-6 (1)	3.0
N (12)	8952 (3)	5052 (2)	11043 (1)	149 (4)	80 (2)	25 (1)	14 (3)	4 (2)	-10 (1)	3.5
C (13)	8315 (3)	5994 (2)	11376 (1)	164 (5)	87 (2)	29 (1)	3 (3)	10 (2)	-13 (1)	3.9
C (14)	6751 (4)	6459 (2)	11007 (1)	169 (6)	95 (3)	38 (1)	33 (4)	9 (2)	-16 (1)	4.4
C (15)	6742 (3)	5812 (2)	10192 (1)	110 (4)	53 (2)	33 (1)	8 (3)	10 (2)	-1 (1)	3.2
C (16)	9031 (4)	6549 (3)	12112 (2)	255 (7)	145 (3)	39 (1)	15 (5)	-7 (2)	-32 (2)	6.0
C (17)	7516 (3)	6670 (2)	9581 (2)	164 (5)	79 (2)	45 (1)	-2 (3)	8 (2)	9 (2)	4.4
C (18)	5028 (4)	5382 (3)	9959 (2)	131 (5)	82 (3)	51 (1)	-3 (3)	6 (2)	-3 (2)	4.4
C (19)	4350 (4)	5420 (3)	9262 (2)	177 (6)	146 (4)	73 (2)	-6 (4)	-31 (3)	-7 (2)	6.6
O (20)	10265 (2)	4709 (2)	9554 (1)	130 (3)	87 (2)	38 (1)	-22 (2)	19 (1)	-16 (1)	3.9

TABLEAU XVIII : Coordonnées interatomiques et facteurs d'agitation thermique (10^4) (C,N et O) de la borrelène

Sur les 1559 réflexions mesurées, 1304 intensités significatives [$I > 3\sigma(I)$] ont été conservées pour la résolution et l'affinement de la structure. L'écart type $\sigma(I)$ a été calculé comme dans la O-méthyl geissoschizine.

. Détermination de la structure et affinement :

La structure a été résolue par les méthodes directes en appliquant la méthode de la multiresolution et à l'aide du programme MULTAN [221]. La première synthèse de Fourier calculée avec les facteurs de structure normalisés (E) a révélé tout le squelette de la molécule. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur deux séries de Fourier différentes successives. Les divers paramètres ont été affinés par la méthode des moindres carrés.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux XVIII et XIX.

N(1)-C(2)	1.357 (3)	C(10)-C(11)	1.526 (3)
N(1)-C(8)	1.382 (3)	C(10)-O(20)	1.229 (3)
C(2)-C(3)	1.378 (4)	C(11)-N(12)	1.474 (3)
C(3)-C(9)	1.448 (3)	C(11)-C(15)	1.565 (3)
C(3)-C(10)	1.444 (3)	N(12)-C(13)	1.272 (3)
C(4)-C(5)	1.387 (4)	C(13)-C(14)	1.497 (4)
C(4)-C(9)	1.395 (4)	C(13)-C(16)	1.499 (4)
C(5)-C(6)	1.397 (4)	C(14)-C(15)	1.547 (3)
C(6)-C(7)	1.371 (4)	C(15)-C(17)	1.523 (4)
C(7)-C(8)	1.399 (3)	C(15)-C(18)	1.512 (4)
C(8)-C(9)	1.404 (3)	C(18)-C(19)	1.302 (5)

TABLEAU XVI : Distances interatomiques (Å) de la borréline

N(2)-C(1)-C(9)	113.6	C(5)-C(10)-C(9)	118.8
N(2)-C(1)-C(11)	121.2	C(1)-C(11)-C(12)	127.4
C(9)-C(1)-C(11)	125.2	C(11)-C(12)-C(13)	117.6
C(1)-N(2)-C(3)	116.5	C(11)-C(12)-C(17)	124.3
C(1)-N(2)-C(18)	120.1	C(13)-C(12)-C(17)	118.0
C(3)-N(2)-C(18)	121.0	C(12)-C(13)-C(14)	120.0
N(2)-C(3)-C(4)	107.6	C(12)-C(13)-O(24)	119.2
C(3)-C(4)-C(10)	110.3	C(14)-C(13)-O(24)	120.8
C(5)-C(5)-C(10)	121.1	C(13)-C(14)-C(15)	120.5
C(5)-C(6)-C(7)	120.3	C(13)-C(14)-O(25)	116.2
C(5)-C(6)-O(20)	124.3	C(15)-C(14)-O(25)	123.3
C(7)-C(6)-O(20)	115.4	C(14)-C(15)-C(16)	121.1
C(6)-C(7)-C(8)	119.0	C(14)-C(15)-O(27)	116.3
C(6)-C(7)-O(22)	116.2	C(16)-C(15)-O(27)	122.6
C(8)-C(7)-O(22)	124.8	C(15)-C(16)-C(17)	117.4
C(7)-C(8)-C(9)	121.2	C(12)-C(17)-C(16)	122.9
C(1)-C(9)-C(8)	121.1	N(2)-C(18)-O(19)	123.6
C(1)-C(9)-C(10)	119.6	C(6)-O(20)-C(21)	117.4
C(8)-C(9)-C(10)	119.3	C(7)-O(22)-C(23)	117.8
C(4)-C(10)-C(5)	118.7	C(14)-O(25)-C(26)	115.3
C(4)-C(10)-C(9)	122.4	C(15)-O(27)-C(28)	118.8

TABLEAU XXII : Angles interatomiques (°) de la polycarpine

Parmi les 3564 réflexions mesurées, 2791 intensités dont $[I > 3\sigma(I)]$ ont été utilisées pour la résolution et l'affinement de la structure. L'écart-type $\sigma(I)$ a été calculé d'après STOUT et JENSEN [220].

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation sont rassemblés dans les tableaux XXIII et XXIV.

Les listes des facteurs de structure sont disponibles au laboratoire de cristallographie, Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette.

C(1)-N(2)	1.426	C(11)-C(12)	1.485
C(1)-C(9)	1.489	C(12)-C(13)	1.403
C(1)-C(11)	1.336	C(12)-C(17)	1.379
N(2)-C(3)	1.456	C(13)-C(14)	1.396
N(2)-C(18)	1.372	C(13)-O(24)	1.357
C(3)-C(4)	1.505	C(14)-C(15)	1.367
C(4)-C(10)	1.511	C(14)-O(25)	1.383
C(5)-C(6)	1.368	C(15)-C(16)	1.399
C(5)-C(10)	1.412	C(15)-O(27)	1.382
C(6)-C(7)	1.393	C(16)-C(17)	1.397
C(6)-O(20)	1.378	C(18)-O(19)	1.225
C(7)-C(8)	1.385	O(20)-C(21)	1.406
C(7)-O(22)	1.367	O(22)-C(23)	1.416
C(8)-C(9)	1.404	O(25)-C(26)	1.417
C(9)-C(10)	1.384	O(27)-C(28)	1.408

TABLEAU XXI : Distances interatomiques (Å) de la polycarpine

ATOM	X	Y	Z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}	θ_B^0
C (1)	9884 (4)	2585 (4)	5236 (2)	111 (5)	128 (5)	26 (2)	49 (4)	-4 (2)	1 (3)	2.7
N (2)	11445 (3)	3062 (3)	5739 (2)	101 (4)	140 (5)	30 (2)	49 (3)	-9 (2)	-8 (2)	2.9
C (3)	12561 (4)	2150 (4)	5389 (2)	117 (5)	156 (6)	34 (2)	70 (4)	-7 (3)	0 (3)	3.2
C (4)	13063 (4)	2451 (5)	4383 (3)	110 (5)	246 (8)	35 (2)	87 (5)	1 (3)	1 (3)	4.0
C (5)	11658 (4)	1859 (5)	2756 (3)	121 (5)	196 (7)	30 (2)	65 (5)	5 (3)	-1 (3)	3.6
C (6)	10277 (4)	1435 (4)	2171 (2)	145 (6)	160 (6)	25 (2)	61 (5)	-4 (3)	-3 (3)	3.3
C (7)	8712 (4)	1296 (4)	2570 (2)	124 (5)	138 (6)	30 (2)	51 (4)	-11 (3)	-1 (3)	3.1
C (8)	8590 (4)	1657 (4)	3564 (2)	106 (5)	143 (6)	32 (2)	49 (4)	0 (2)	8 (3)	3.0
C (9)	10007 (4)	2139 (4)	4171 (2)	108 (5)	123 (5)	24 (2)	48 (4)	0 (2)	5 (2)	2.6
C (10)	11533 (4)	2156 (4)	3772 (2)	109 (5)	144 (6)	31 (2)	43 (4)	-1 (3)	0 (3)	3.1
C (11)	8479 (4)	2579 (4)	5707 (2)	115 (5)	165 (6)	27 (2)	59 (5)	1 (3)	0 (3)	3.1
C (12)	8249 (4)	2843 (4)	6769 (2)	103 (5)	165 (6)	27 (2)	44 (4)	2 (2)	-1 (3)	3.1
C (13)	7073 (4)	3588 (4)	7131 (2)	99 (5)	143 (6)	29 (2)	32 (4)	-2 (2)	-2 (3)	3.0
C (14)	6779 (4)	3834 (4)	8122 (3)	133 (5)	155 (6)	32 (2)	49 (5)	13 (3)	-1 (3)	3.4
C (15)	7656 (5)	3384 (5)	8747 (3)	216 (7)	191 (7)	26 (2)	72 (6)	12 (3)	2 (3)	4.3
C (16)	8813 (5)	2607 (5)	8410 (3)	205 (7)	219 (8)	38 (2)	105 (6)	9 (3)	26 (4)	4.4
C (17)	9075 (4)	2358 (5)	7415 (3)	154 (6)	196 (7)	37 (2)	78 (5)	13 (3)	19 (3)	3.9
C (18)	12029 (4)	4551 (4)	6330 (3)	111 (5)	149 (6)	40 (2)	39 (5)	-1 (3)	-1 (3)	3.4
O (19)	13394 (3)	5072 (3)	6746 (2)	136 (4)	182 (5)	59 (2)	53 (4)	-24 (2)	33 (2)	4.6
O (20)	10300 (3)	1103 (3)	1177 (2)	165 (4)	257 (6)	23 (1)	70 (4)	0 (2)	11 (2)	4.5
C (21)	11873 (5)	1450 (6)	737 (3)	197 (8)	280 (10)	31 (2)	29 (7)	20 (3)	24 (4)	5.6
O (22)	7393 (3)	791 (3)	1932 (2)	129 (4)	219 (5)	35 (1)	68 (4)	-19 (2)	11 (2)	4.0
C (23)	5799 (4)	730 (5)	2306 (3)	117 (6)	236 (8)	59 (3)	64 (6)	-28 (3)	24 (4)	4.8
O (24)	6208 (3)	4034 (3)	6507 (2)	122 (4)	215 (5)	34 (1)	82 (4)	-11 (2)	-8 (2)	3.8
O (25)	5617 (3)	4598 (3)	8419 (2)	183 (5)	173 (5)	45 (2)	83 (4)	21 (2)	-8 (2)	4.3
C (26)	4071 (6)	3587 (6)	8722 (4)	213 (9)	275 (11)	91 (4)	102 (8)	70 (5)	24 (5)	6.6
O (27)	7317 (4)	3724 (4)	9716 (2)	384 (8)	314 (7)	23 (2)	194 (6)	28 (3)	14 (3)	6.3
C (28)	8103 (9)	3198 (8)	10389 (3)	604 (20)	365 (14)	27 (2)	239 (14)	8 (6)	28 (5)	8.6

TABLEAU XXIII : Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique
(10^4) (C, N et O) de la polycarpine

ATOM	X	Y	Z	B
H(03)	1364	237	584	3.3
H(03)	1192	81	534	3.3
H(04)	1379	196	409	3.9
H(04)	1390	377	446	3.9
H(05)	1283	179	253	3.5
H(08)	740	169	384	2.8
H(11)	748	255	520	3.2
H(16)	970	229	883	4.4
H(17)	1014	192	718	3.6
H(18)	1105	518	646	3.4
H(21)	1260	271	99	5.4
H(21)	1182	131	18	5.4
H(21)	1245	60	90	5.4
H(23)	495	52	187	5.2
H(23)	596	195	259	5.2
H(23)	556	-15	288	5.2
H(24)	517	452	682	3.7
H(26)	305	381	897	6.1
H(26)	437	312	921	6.1
H(26)	357	254	840	6.1
H(28)	756	200	1019	8.2
H(28)	796	327	1091	8.2
H(28)	958	347	1028	8.2

TABLEAU XXIV : Coordonnées atomiques ($\times 10^3$) des hydrogènes de la polycarpine

BIBLIOGRAPHIE

- [1] . P. BOITEAU et C. SASTRE,
Adansonia 1975, 15, 243.
- [2] . P. BOITEAU et C. SASTRE,
Travaux personnels inédits.
- [3] . F. MARKGRAF,
Pulle, Flora of Surinam 1937, 4, 454.
- [4] . D.W. THOMAS and K. BIEMANN,
Lloydia 1968, 31, 1.
- [5] . P. RASOANAIVO,
Thèse de Doctorat ès-Sciences, Orsay 1974.
- [6] . N.R. FARNSWORTH, R.N. BLOMSTER, D. DAMRATOSKI,
W.A. MEER and L.V. CAMMARATO,
Lloydia, 1964, 27, 302.
- [7] . S. TAFUR, W.E. JONES, D.E. DORMAN,
E.E. LOGSDON, G.H. SVOBODA,
J. Pharm. Sci., 1975, 64, 1953.
- [8] . M. HESSE,
Indolalkaloide in tabellen, Springer Berlin 1964
& 1968 avec les références citées.
- [9] . R.H.F. MANSKE, H.L. HOLMES,
The alkaloids, Vol. I à vol. XV avec références citées,
Academic Press Inc. Publishers New York 1952 à 1975.
- [10] . H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, D.H. WILLIAMS,
Structure Elucidation of Natural Products by Mass
Spectroscopy V.I - Alkaloids Holden-Day, Inc. 1964.
- [11] . B. GABETTA and G. MUSTICH,
"Spectral data of indole alkaloids"
Inverni Della Beffa, Milan 1975.
- [12] . H. LE MEN, W.I. TAYLOR,
Experientia 1965, 47, 508.
- [13] . J.P. BÉGUÉ,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, p. 2545.

- [14] . P. POTIER et M.-M. JANOT,
C.R. Acad. Sci., Fr. 1973, 276, 1727.
- [15] . R.H. LEVIN, J.Y. LALLEMAND and J.D. ROBERTS,
J. Org. Chem. 1973, 38, 1983.
- [16] . E. WENKERT, C.J. CHANG, H.P.S. CHAWLA, D.W. COCHRAN,
E.W. HAGAMAN, J.C. KING and K. ORITO,
J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 3645.
- [17] . M. DAMAK, A. AHOND, P. POTIER et M.-M. JANOT,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 4731.
- [18] . H. RAPOPORT, R.J. WINDGASSEN, N.A. HUGHES, T.P. ONAK,
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 3166 ; 1960, 82, 4404
et références citées.
- [19] . M.-M. JANOT,
Tetrahedron, 1961, 14, 113 et références citées.
- [20] . A. CHATTERJEE, A. BARNEJI, P. MAJUMDER, R. MAJUMDER,
Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, 49, 2000.
- [21] . K. YAMADA, K. AOKI, T. KATO, D. VEMURA, E. VAN TEMELEN,
J.C.S., Chem. Comm., 1974, p. 908.
- [22] . S.I. SAKAI, N. SHINMA,
Communication personnelle.
- [23] . A.R. BATTERSBY, E.S. HALL,
J.C.S., Chem. Comm., 1969, p. 793.
- [24] . A.I. SCOTT, S.L. LEE,
J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 6906.
- [25] . A.A. QURESHI, A.I. SCOTT,
J.C.S., Chem. Comm., 1968, p. 947.
- [26] . A.R. BATTERSBY, J.L. BYRNE, R.S. KAPIL,
J.A. MARTIN and T.G. PAYNE,
J.C.S., Chem. Comm., 1968, p. 951.
- [27] . J. POISSON,
Ann. Pharm. Franc., 1974, 32, 69.
- [28] . A.I. SCOTT and A.A. QURESHI,
Tetrahedron, 1974, 30, 2993.
- [29] . W.F. TRAGER, C.L. LEE, J.D. PHILLIPSON, A.H. BECKETT,
Tetrahedron, 1967, 23, 365, 375 et 1043.
- [30] . E. WENKERT, D.K. ROYCHAUDHURI,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 6417.

- [31] . F. BOHLMANN,
Angew. Chem., 1957, 69, 641.
- [32] . W.E. ROSEN,
Tetrahedron Letters, 1961, p. 481.
- [33] . S.I. SAKAI,
Heterocycles, 1976, 4, 131.
- [34] . E. WENKERT, J.S. CHINDRA, C.-J. CHANG,
D.W. COCHRAN and F.M. SCHELL,
Accounts Chem. Res., 1974, 7, 26.
- [35] . P. BOMMER, W. Mc MURRAY, K. BIEMANN,
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 4631.
- [36] . F. BOHLMANN, R. ZEISSBERG,
Chem. Ber., 1975, 108, 1043.
- [37] . C. JAUREGUIBERRY, M.C. FOURNIE-ZALUSKI,
B.P. ROQUES et S. COMBRISSE,
Org. Magn. Resonance, 1973, 5, 165.
- [38] . J.B. STOTHERS,
"Carbon-13 N.M.R. Spectroscopy",
Academic Press, New-York, N.Y. 1972.
- [39] . H. IRIE, K. ISHIZUKA, S. KAWASHIMA, N. MASAKI,
K. OSAKI, T. SHINGU, S. UYEO, H. KANEKO, S. NARUTO,
J.C.S. Chem. Comm., 1972, p. 871.
- [40] . O. DIDEBERG, L. DUPONT, L. ANGENOT,
Acta Cryst., 1975, B31, 1571.
- [41] . A. CHIARONI, C. RICHE, M. PAÏS, R. GOUTAREL,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 4729.
- [42] . L. ANGENOT et N.G. BISSET,
J. Pharm. Belg., 1971, 26, 585.
- [43] . M. SAUNDERS and F. YAMADA,
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1882.
- [44] . A. AHOND, A.-M. BUI, P. POTIER, E.W. HAGAMAN,
and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1976, 41, 1878.
- [45] . M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, H. BUDZIKIEWICZ,
J.M. WILSON, L.J. DURHAM et C. DJERASSI,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1962, p. 2237.
- [46] . C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWICZ, J.-M. WILSON, J. GOSSET,
J. LE MEN and M.-M. JANOT,
Tetrahedron Letters, 1962, p. 235.

- [47] . J. NARANJO, M. HESSE und H. SCHMID,
Helv. Chim. Acta, 1972, 55, 1849.
- [48] . W. KLYNE, R.J. SWAN, B.W. BYCROFT, D. SCHUMANN,
und H. SCHMID,
Helv. Chim. Acta, 1965, 45, 443.
- [49] . A.I. SCOTT,
"Interpretation of the ultraviolet spectra of natural
products", Pergamon Press, London 1964.
- [50] . M.R. YAGUDAEV, V.M. MALIKOV, S.YU. YUNUSOV,
Khim. Prir. Soedin, 1974, 10, p. 260 -
CA 1974, 81, 63833 s.
- [51] . P. VARENNE,
Thèse d'Université, Orsay, Juin 1976.
- [52] . H. DOUCERAIN,
Thèse de Docteur Ingénieur, Orsay, Novembre 1976.
- [53] . B. BÜCHI, R.E. MANNING, S.A. MONTI,
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1893; idem. 1964, 86, 4631.
- [54] . H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, F. PUISIEUX,
F. PERCHERON, J. POISSON,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, p. 1893.
- [55] . D.W. THOMAS, K. BIEMANN,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 5447.
- [56] . F.H. FIELD,
Account. Chem. Res., 1968, 1, 42.
- [57] . A.I. SCOTT,
"Alkaloids" Organic Chemistry, série one V. 9, p. 122,
Butterworths - University Park Press, London 1973.
- [58] . L.D. ANTONACCIO, N.A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN,
H. BUDZIKIEWICZ, J.M. WILSON, L.J. DURHAM, C. DJERASSI,
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2161.
- [59] . G.W. GRIBBLE, R.B. NELSON,
J. Org. Chem., 1974, 39, 1845.
- [60] . M.P. CAVA, J.M. SAÀ, M.V. LAKSHMIKANTHAM and
M.J. MITCHELL,
J. Org. Chem., 1975, 40, 2647.
- [61] . Z. VOTICKY, E. GROSSMANN, J. TOMKO, G. MASSIOT,
A. AHOND and P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1974, p. 3926.
- [62] . M. DAMAK, C. POUPAT, A. AHOND,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 3531.

- [63] . N. NEUSS, M. GORMAN, W. HARGRONE, J.J. CONE,
K. BIEMANN, G. BÜCHI and R.E. MANNING,
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 1440.
- [64] . P.A. SARTORETTO and F.J. SOWA,
J. Amer. Chem. Soc., 1937, 59, 603.
- [65] . A.J. BIRCH,
Quart. Rev., 1950, 4, 70.
- [66] . M. SHAMMA,
"The isoquinoline Alkaloids",
Academic Press, New-York, N.Y. 1972.
- [67] . J.B. STOTHERS,
Quart. Rev., 1965, 19, 144.
- [68] . R.R. ERNST and W.A. ANDERSON,
Rev. Sci. Instrum., 1966, 37, 93.
- [69] . T.C. FARRAR and E.D. BECKER,
"Pulse and Fourier Transform N.M.R.",
Academic Press, New-York 1971.
- [70] . G.E. BACHERS and T. SCHAEFER,
Chemical Reviews, 1971, 71, 617.
- [71] . R.R. ERNST,
J. Chem. Phys., 1966, 45, 3845.
- [72] . H.J. REICH, M. JAUTELA, M.T. MESSE, F.J. WEIGERT
and J.D. ROBERTS,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 7445.
- [73] . R.A. NEWMARK and J.R. HILL,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4435.
- [74] . N.S. BHACCA, F.W. WEHRLI and N.H. FISCHER,
J. Org. Chem., 1973, 38, 3619.
- [75] . F.J. WEIGERT, M. JAUTELAT and J.D. ROBERTS,
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 1968, 60, 1152.
- [76] . J. NOGGLE and R.E. SCHIRMER,
"The Nuclear Overhauser Effects" : Chemical Application,
Academic Press, New-York and London, 1971.
- [77] . K.F. KUHLMANN and D.M. GRANT,
J. Chem. Phys., 1970, 52, 3439.
- [78] . A. ALLERHAND, D. DODDRELL and R. KOMOROSKI,
J. Chem. Phys., 1971, 55, 189.
- [79] . G.N. LA MAR,
J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1040.

- [80] . E. WENKERT, A.O. CLOUSE, D.W. COCHRAN and D. DODDRELL,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6879.
- [81] . C.J. CHANG, H.G. FLOSS, L.H. HURLEY and M. ZMIJEWSKI,
J. Org. Chem., 1976, 41, 2932.
- [82] . F.A. CAREY and A.J. COURT,
J. Org. Chem., 1972, 37, 4474.
- [83] . A.H. HECKENDORF, K.C. MATTES, C.R. HUTCHINSON,
E.W. HAGAMAN and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1976, 41, 2045.
- [84] . G. KUNESCH and C. POUPAT,
"Isotopes in Organic Chemistry" "Carbone 13 in
Organic Chemistry, vol. 3 (chap. 3) - E. Bunce
and C.C. Lee Editors, Elsevier, Amsterdam, 1977.
- [85] . J. FEENEY, S. SHAW and P.J.S. PAUWELS,
J.C.S. Chem. Comm., 1970, p. 554.
- [86] . F.W. WEHRLI,
"Communication aux journées de R.M.N. par transformée
de Fourier, Lyon, Mai 1976.
- [87] . R. FREEMAN and H.D.W. HILL,
J. Magn. Res., 1971, 5, 278.
- [88] . M. HANSEN and H.J. JAKOBSEN,
J. Magn. Res., 1973, 10, 74.
- [89] . C.J. CHANG,
J. Org. Chem., 1976, 41, 1881.
- [90] . C.H. YODER, F.K. SHEFFY, R. HOWELL, R.E. HESS,
L. PACALA, C.D. SCHAEFFER Jr and J.J. ZUCKERMAN,
J. Org. Chem., 1976, 41, 1511.
- [91] . G.J. KARABATSOS, J.D. GRAHAM and F. VANE,
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 37.
- [92] . F.J. WEIGERT and J.D. ROBERTS,
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 2967.
- [93] . J.L. MARSHALL, D.E. MILLER, S.A. CONN, R. SEIWELL
and A. IHRIG,
Accounts. Chem. Res., 1974, 7, 333.
- [94] . T.J. SIMPSON,
Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 497.
- [95] . M. TANABE, T. HAMASAKI, H. SETO and L.F. JOHNSON,
J.C.S., Chem. Comm., 1970, p. 1539.

- [96] . N. HORSLEY, H. STERNLICHT and J.S. COHEN,
J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 680.
- [97] . H.N. COLLI, V. GOLD and J.E. PEARSON,
J.C.S. Chem. Comm., 1973, p. 409.
- [98] . G.W. GRIBBLE, R.B. NELSON, J.L. JOHNSON and G.C. LEVY,
J. Org. Chem., 1975, 40, 3720.
- [99] . H.L. AMMON, P.H. MAZZOCCHI, E. COLICELLI, C.W. JAMESON
and L. LIU,
Tetrahedron Letters, 1961, p. 1745.
- [100] . W.B. SMITH, D.L. DEAVENPORT,
J. Magn. Res., 1972, 7, 364.
- [101] . E. BREITMAIER, K.H. SPOHN and S. BERGER,
Angew. Chemie, 1975, 14, 144.
- [102] . F.W. WEHRLI,
J.C.S. Chem. Comm., 1973, p. 379.
- [103] . G.C. LEVY, J.D. CARGIOLI and F.A.L. ANET,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 1527.
- [104] . J.M. SCHULMAN and T.J. VENANZI,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 1461.
- [105] . M. BARFIELD, I. BURFITT and D. DODDRELL,
J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2631.
- [106] . M. DAMAK, A. AHOND et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 167.
- [107] . E. WENKERT, D.W. COCHRAN, E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL,
N. NEUSS, A.S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT,
M. KOCH, H. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH and Y. ROLLAND,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.
- [108] . M. GORMAN, N. NEUSS et N.J. CONE,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 93.
- [109] . A. AHOND, M.-M. JANOT, N. LANGLOIS, G. LUKACS,
P. POTIER, R. RASOANAIVO, M. SANGARÉ, N. NEUSS,
M. PLAT, J. LE MEN, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.
- [110] . Y. TERUI, K. TORI, S. MAEDA and Y.K. SAWA,
Tetrahedron Letters, 1975, p. 2853.
- [111] . F.I. CARROLL, C.G. MORELAND, G.A. BRINE and J.A. KEPLER,
J. Org. Chem., 1976, 41, 996.
- [112] . S.W. PELLETIER and Z. DJARMATI,
J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 2626.

- [80] . E. WENKERT, A.O. CLOUSE, D.W. COCHRAN and D. DODDRELL,
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6879.
- [81] . C.J. CHANG, H.G. FLOSS, L.H. HURLEY and M. ZMIJEWSKI,
J. Org. Chem., 1976, 41, 2932.
- [82] . F.A. CAREY and A.J. COURT,
J. Org. Chem., 1972, 37, 4474.
- [83] . A.H. HECKENDORF, K.C. MATTES, C.R. HUTCHINSON,
E.W. HAGAMAN and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1976, 41, 2045.
- [84] . G. KUNESCH and C. POUPAT,
"Isotopes in Organic Chemistry" "Carbone 13 in
Organic Chemistry, vol. 3 (chap. 3) - E. Bunce
and C.C. Lee Editors, Elsevier, Amsterdam, 1977.
- [85] . J. FEENEY, S. SHAW and P.J.S. PAUWELS,
J.C.S. Chem. Comm., 1970, p. 554.
- [86] . F.W. WEHRLI,
"Communication aux journées de R.M.N. par transformée
de Fourier, Lyon, Mai 1976.
- [87] . R. FREEMAN and H.D.W. HILL,
J. Magn. Res., 1971, 5, 278.
- [88] . M. HANSEN and H.J. JAKOBSEN,
J. Magn. Res., 1973, 10, 74.
- [89] . C.J. CHANG,
J. Org. Chem., 1976, 41, 1881.
- [90] . C.H. YODER, F.K. SHEFFY, R. HOWELL, R.E. HESS,
L. PACALA, C.D. SCHAEFFER Jr and J.J. ZUCKERMAN,
J. Org. Chem., 1976, 41, 1511.
- [91] . G.J. KARABATSOS, J.D. GRAHAM and F. VANE,
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 37.
- [92] . F.J. WEIGERT and J.D. ROBERTS,
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 2967.
- [93] . J.L. MARSHALL, D.E. MILLER, S.A. CONN, R. SEIWELL
and A. IHRIG,
Accounts. Chem. Res., 1974, 7, 333.
- [94] . T.J. SIMPSON,
Chem. Soc. Rev., 1975, 4; 497.
- [95] . M. TANABE, T. HAMASAKI, H. SETO and L.F. JOHNSON,
J.C.S., Chem. Comm., 1970, p. 1539.

- [96] . N. HORSLEY, H. STERNLICHT and J.S. COHEN,
J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 680.
- [97] . H.N. COLLI, V. GOLD and J.E. PEARSON,
J.C.S. Chem. Comm., 1973, p. 409.
- [98] . G.W. GRIBBLE, R.B. NELSON, J.L. JOHNSON and G.C. LEVY,
J. Org. Chem., 1975, 40, 3720.
- [99] . H.L. AMMON, P.H. MAZZOCCHI, E. COLICELLI, C.W. JAMESON
and L. LIU,
Tetrahedron Letters, 1961, p. 1745.
- [100] . W.B. SMITH, D.L. DEAVENPORT,
J. Magn. Res., 1972, 7, 364.
- [101] . E. BREITMAIER, K.H. SPOHN and S. BERGER,
Angew. Chemie, 1975, 14, 144.
- [102] . F.W. WEHRLI,
J.C.S. Chem. Comm., 1973, p. 379.
- [103] . G.C. LEVY, J.D. CARGIOLI and F.A.L. ANET,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 1527.
- [104] . J.M. SCHULMAN and T.J. VENANZI,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 1461.
- [105] . M. BARFIELD, I. BURFITT and D. DODDRELL,
J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2631.
- [106] . M. DAMAK, A. AHOND et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 167.
- [107] . E. WENKERT, D.W. COCHRAN, E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL,
N. NEUSS, A.S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT,
M. KOCH, H. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESCH and Y. ROLLAND,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.
- [108] . M. GORMAN, N. NEUSS et N.J. CONE,
J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 93.
- [109] . A. AHOND, M.-M. JANOT, N. LANGLOIS, G. LUKACS,
P. POTIER, R. RASOANAIVO, M. SANGARÉ, N. NEUSS,
M. PLAT, J. LE MEN, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT,
J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.
- [110] . Y. TERUI, K. TORI, S. MAEDA and Y.K. SAWA,
Tetrahedron Letters, 1975, p. 2853.
- [111] . F.I. CARROLL, C.G. MORELAND, G.A. BRINE and J.A. KEPLER,
J. Org. Chem., 1976, 41, 996.
- [112] . S.W. PELLETIER and Z. DJARMATI,
J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 2626.

- [113] . E. BOMBARDELLI, A. BONATI, B. GABETTA, E.M. MARTINELLI, G. MUSTICH and B. DANIELI, *Fitoterapia*, 1975, 46, 51.
- [114] . S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, B.P. MOORE and A.A. SIOUMIS, *Aust. J. Chem.*, 1975, 28, 1627.
- [115] . E.L. ELIEL and F.W. VIERHAPPER, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 199.
- [116] . T.T. NAKASHIMA and G.E. MACIEL, *Org. Magn. Res.*, 1973, 5, 9.
- [117] . R.E. MOORE and H. RAPOPORT, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 215.
- [118] . L. ZETTA, G. GATTI, C. FUGANTI, *J.C.S. Perkin II*, 1973, p. 1180.
- [119] . A.L. JONES and M.H. BEHN, *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 486.
- [120] . E. WENKERT, E.W. HAGAMAN, B. LAL, G.E. GUTOWSKI, A.S. KATNER, J.C. MILLER and N. NEUSS, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1560.
- [121] . S.S. TAFUR, J.L. OCCOLOWITZ, T.K. ELZEY, J.W. PASCHAL and D.E. DORMAN, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1001.
- [122] . M. DAMAK, A. AHOND, H. DOUCERAIN and C. RICHE, *J.C.S., Chem. Comm.*, 1976, p. 510.
- [123] . B.C. DAS, J.P. COSSON, G. LUKACS and P. POTIER, *Tetrahedron Letters*, 1974, p. 4299.
- [124] . E. BOMBARDELLI, A. BONATI, G. GABETTA, E.M. MARTINELLI and G. MUSTICH, *J.C.S., Perkin I*, 1976, p. 1432.
- [125] . A. CAVÉ, J. BRUNETON, A. AHOND, A.-M. BUI, H.-P. HUSSON, C. KAN, G. LUKACS et P. POTIER, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 1081.
- [126] . R.G. PARKER and J.D. ROBERTS, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 996.
- [127] . D.E. DORMAN, D. BAUER and J.D. ROBERTS, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3729.
- [128] . P.C. LAUTERBUR, *J. Chem. Phys.*, 1957, 26, 217.
- [129] . P.C. LAUTERBUR, "Determination of organic by physical-method", V. 2, p. 465, Academic Press, New-York, 1962.

- [130] . L.L. MARTIN, C.-J. CHANG, H.G. FLOSS, J.A. MABE, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 8942.
- [131] . E. WENKERT, E.W. HAGAMAN and G.E. GUTOWSKY, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 51, 318.
- [132] . E. WENKERT and E.W. HAGAMAN, J. Org. Chem., 1976, 41, 701.
- [133] . E. CONWAY, R.D. GUTHRIE, S.D. GÉRO, G. LUKACS, A.M. SEPULCHRE, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT, Tetrahedron Letters, 1972, p4879.
- [134] . A.M. SEPULCHRE, B. SEPTE, G. LUKACS, S.D. GÉRO, W. VOELTER et E. BREITMAIER, Tetrahedron, 1974, 30, 905.
- [135] . G. LUKACS, F. PIRIOU, S.D. GÉRO, D.A. VAN DORP, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT, Tetrahedron Letters, 1973, p515.
- [136] . G. LUKACS, X. LUSINCHI, E.W. HAGAMAN, B.L. BUCKWALTER, F.M. SCHELL and E. WENKERT, C.R. Acad. Sci., sér. C, 1972, 274, 1458.
- [137] . H. EGGERT, C.L. VAN ANTWERP, N.S. BHACCA and C. DJERASSI, J. Org. Chem., 1976, 41, 71.
- [138] . P.O. LARSEN, H. SORENSON, D.W. COCHRAN, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT, Phytochemistry, 1973, 12, 1731.
- [139] . R. DESLAURIERS, Z. GRZONKA, K. SCHAUMBURG, T. SHIBA and R. WALTER, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 5093.
- [140] . J.M. Mac DONALD, G.G. BISHOP and M. MAZUREK, Can. J. Chem., 1976, 54, 1226.
- [141] . G. LUKACS, F. KHUONG-HUU, C.R. BENNETT, B.L. BUCKWALTER and E. WENKERT, Tetrahedron Letters, 1972, p. 3515.
- [142] . B.L. BUCKWALTER, I.R. BURFITT, A.A. NAGEL, E. WENKERT and F. NÄF, Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 1567.
- [143] . A.G. GONZÁLEZ, C.G. FRANCISCO, R. FREIRE, R. HERNANDEZ, J.A. SALAZAR and E. SUÁREZ, Tetrahedron Letters, 1976, p. 1897.
- [144] . A.D. BATCHO und W. LEIMGRÜBER, Ger. Offen., 2.057.840; C.A, 1971, 75, 63.605v.

- [145] . T.R. BOSIN, M.G. RAYMOND, et A.R. BUCKPITT,
Tetrahedron Letters, 1973, p4699.
- [146] . D.K. DALLING and D.M. GRANT,
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6612.
- [147] . G.C. LEVY and G.L. NELSON,
"Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic
Chemists", Wiley-Interscience, New-York, N.Y., 1972.
- [148] . L.F. JOHNSON and W.C. JANKOWSKI,
"Carbon-13 NMR Spectra",
Wiley-Interscience, New-York, N.Y., 1972.
- [149] . E. BREITMAIER, W. VOLTER,
"Carbon 13 NMR Spectrometry",
Verlag Chemie - Weinheim/Berg St. 1974.
- [150] . D.W. COCHRAN,
Ph.D., Indiana University, 1971.
- [151] . A. PICOT,
Thèse de Doctorat ès-Sciences, Orsay, 1975.
- [152] . M.C. KOCH, M.M. PLAT, N. PREAUX, H.E. GOTTLIEB,
E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1975, 40, 2836.
- [153] . P.C. LAUTERBUR,
J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1846.
- [154] . K.S. DHAMI and J.B. STOTHERS,
Can. J. Chem., 1966, 44, 2855.
- [155] . 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.
- [156] . N.M.R. - Vol. II, Vol. III, Vol. IV,
The Chemical Society,
Alden and Morobray Ltd, 1973, 1974, 1975.
- [157] . J.B. STOTHERS, J.R. SWENSON and C.T. TAN,
Can. J. Chem., 1975, 53, 581.
- [158] . G.C. LEVY,
"Topics in ¹³C NMR Spectroscopy" Vol. 1,
Joh, Wiley et Sons, New-York, London, Sydney, Toronto, 1974.
- [159] . C.R. HARRISON and P. HODGE,
J.C.S., - Perkin I, 1976, p. 1772.
- [160] . G. DANA, O. CONVERT, J.P. GIRAULT et E. MULLIEZ,
Can. J. Chem., 1976, 54, 1827.

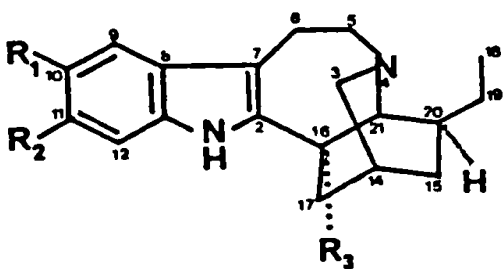
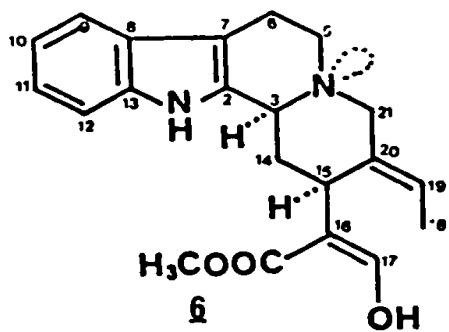
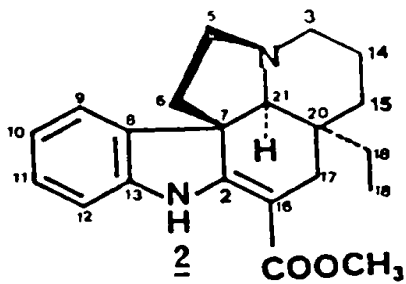
- [161] . S.R. JOHNS and R.I. WILLING,
Aust. J. Chem., 1976, 29, 1617.
- [162] . F.Von, MASSOW and M.A.R. SMITH,
J.C.S., Perkin II, 1976, p. 977.
- [163] . R.R. FRASER, S. PASSANNANTI and F. PIOZZI,
Can. J. Chem., 1976, 54, 2915.
- [164] . P. RASOANAIVO, G. LUKACS,
J. Org. Chem., 1976, 41, 376.
- [165] . G. HAHN und A. HANSEL
Ber., 1938, 71, 2163.
- [166] . J.D. HOBSON, J. RAINES and R.J. WHITEOAK,
J.C.S. Perkin I, 1968, p. 3495.
- [167] . K. BLÁHA, Z. KOBILICOVA and J. TROJANEK,
Tetrahedron Letters, 1972, p 2763.
- [168] . C. POUPAT, A. AHOND, et T. SÉVENET,
Phytochemistry, 1976, 15, 2019.
- [169] . C.A. KINGSBURY and J.H. LOOKER,
J. Org. Chem., 1975, 10, 1120.
- [170] . J.B. STOTHERS and C.T. TAN,
Can. J. Chem., 1976, 54, 917.
- [171] . D.W. COCHRAN,
Diss. Abst., 1972, B 32, 5100.
- [172] . G. KINAST und L.-F. TIETZE,
Chem. Ber., 1976, 109, 3640.
- [173] . G.A. BRINE, D. PRAKASH, C.K. HART, D.J. KOTCHMAR,
C.G. MORELAND and F.I. CARROLL,
J. Org. Chem., 1976, 41, 3445.
- [174] . R. FREEMAN,
J. Chem. Phys., 1965, 43, 3087.
- [175] . U. RENNER, D.A. PRINS and N.G. STOLL,
Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1572.
- [176] . G. RACKUR, M. STAHL, M. WALKOWIAK und E. WINTERFELDT,
Chem. Ber., 1976, 109, 3817.
- [177] . B. HACHMEISTER, D. THIELKE und E. WINTERFELDT,
Chem. Ber., 1976, 109, 3825.
- [178] . G. RACKUR und E. WINTERFELDT,
Chem. Ber., 1976, 109, 3837.

- [179] . M. DAUDON, M.M. MEHRI, M. PLAT, E.W. HAGAMAN
and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1976, 41, 3276.
- [180] . Y. ROLLAND, N. KUNESCH, J. POISSON, E.W. HAGAMAN,
F.M. SCHELL and E. WENKERT,
J. Org. Chem., 1976, 41, 3270.
- [181] . G. KINAST und L.F. TIETZE,
Chem. Ber., 1976, 109, 3640.
- [182] . R.R. FRASER, S. PASSANNANTI and F. PIOZZI,
Can. J. Chem., 1976, 54, 2915.
- [183] . M.K. EBERLE,
J. Org. Chem., 1976, 41, 633.
- [184] . J. BRUNETON, A. CAVÉ, E.W. HAGAMAN, N. KUNESCH
and E. WENKERT,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 3567.
- [185] . C. CISTARO, R. MONDELLI and M. ANTEUNIS,
Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2249.
- [186] . L. MERLINI, R. MONDELLI, G. NASINI, W. WEHRLI,
E.W. HAGAMAN and E. WENKERT,
Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2254.
- [187] . J.L. Van EIJK, M.H. RADEMA and C. VERSLUIS,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 2053.
- [188] . J. LEVY, C. PIERRON, G. LUKACS, G. MASSIOT et J. LE MEN,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 669.
- [189] . Y. LANGLOIS, F. GUÉRITTE, R.Z. ANDRIAMIALISOA,
N. LANGLOIS, P. POTIER, A. CHIARONI et C. RICHE,
Tetrahedron, 1976, 32, 945.
- [190] . Y. LANGLOIS, N. LANGLOIS, P. MANGENEY et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 3945.
- [191] . D.W. NAGEL, K.G.R. PACHLER, P.S. STEYN,
Tetrahedron, 1976, 32, 2625.
- [192] . F. KHUONG-HUU, M. CÉSARIO, J. GUILHEM et R. GOUTAREL,
Tetrahedron, 1976, 32, 2539.
- [193] . N. LANGLOIS, F. GUÉRITTE, Y. LANGLOIS and P. POTIER,
J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 7017.
- [194] . E. WENKERT, E.W. HAGAMAN, N. KUNESCH and Nai-Yi WANG,
Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2711.
- [195] . K. YAMASAKI, H. KOHD, T. KOBAYASHI, R. KASAI
and T. TANAKA,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 1005.

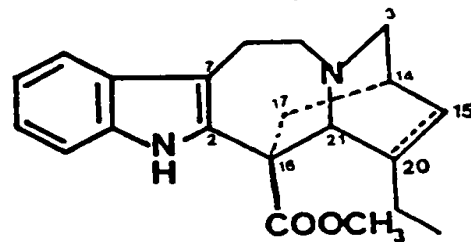
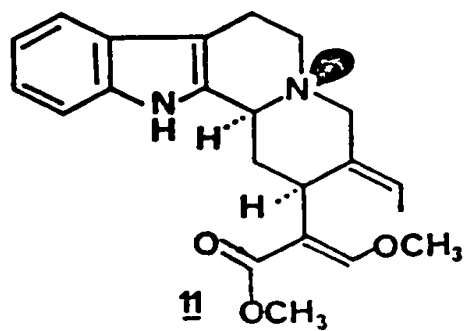
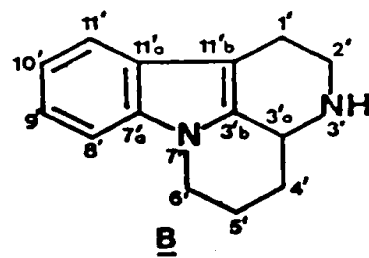
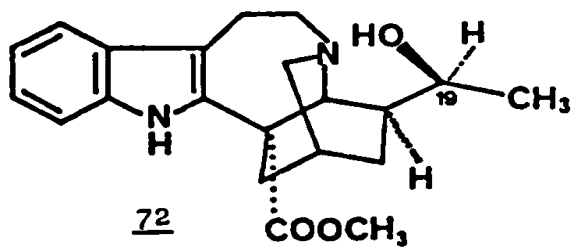
- [196] . Y. UCHIO, A. MATSUO, M. NAKAYAMA and S. HAYASHI,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 2963.
- [197] . D.B. STIERLE, R.M. WING and J.J. SIMS,
Tetrahedron Letters, 1976, p. 4455.
- [198] . D.H.R. BARTON and T. COHEN,
Festschrift Arthur Stoll, 1957, p117 (Birkmaier, Basel).
- [199] . D.H.R. BARTON,
"The Hugo Muller Lecture",
Proc. Chem. Soc., 1962, p293.
- [200] . D.H.R. BARTON, A.M. DEFLOREN and O.E. EDWARDS,
J. Chem. Soc., 1956, p. 530 - Chem. and Ind. London,
1955, p. 1039.
- [201] . A.R. BATTERSBY and B.J. HARPER,
Proc. Chem. Soc., London, 1959, p. 152 -
J. Chem. Soc., 1962, p. 3526.
- [202] . W.I. TAYLOR and A.R. BATTERSBY,
"Oxidative coupling of Phenols",
Marcel Dekker, New-York, 1967.
- [203] . H.-P. HUSSON, C. POUPAT, B. RODRIGUEZ and P. POTIER,
Tetrahedron, 1973, 29, 1405.
- [204] . S. TOBINAGA,
Bioorganic Chem., 1975, 4, 110.
- [205] . M. MUSSO,
"Oxidative Coupling of Phenols", p. 2
Eds W.I. Taylor and A.R. Battersby -
Marcel Dekker, New-York, 1967.
- [206] . G. BENFIELD, S.M. BOCKS, K. BROMLEY and B.R. BROWN,
Phytochemistry, 1964, 3, 79.
- [207] . B.C. SAUNDERS, A.G. HOLMES SIEDLE and B.P. STARK,
"Peroxidase", Butterworth, London, 1964.
- [208] . D.A. ROBB, L.W. MAPSON and T. SWAIN,
Phytochemistry, 1965, 4, 731.
- [209] . A.G. BROWN, J.C. LOVIE, and R.H. THOMSON,
J. Chem. Soc., 1965, p. 2355.
- [210] . R. PUMMERER und F. FRANKFURTER,
Chem. Ber., 1914, 47, 1472 - Chem. Ber., 1919, 52, 1416.
- [211] . R. PUMMERER and A. RIECHE,
Chem. Ber., 1926, 59, 2161.
- [212] . T. KAMETANI, K. FUKUMOTO, M. IHARA, A. UJIIE and H. KOIZUMI,
J. Org. Chem., 1975, 40, 3280.

- [213] . K.I. YOSHIKAWA, I. MORISHIMA, J.I. KUNITOMO,
M. JU-ICHI and Y. YOSHIDA,
Chemistry Letters, 1975, p. 961.
- [214] . A. CHIARONI et C. RICHE,
Travaux en cours.
- [215] . G. ARAI, J. COPPOLA and G.A. JEFFREY,
Acta Cryst., 1960, 13, 553.
- [216] . D.W. CRUICKSHANK,
"International tables for X-ray Crystallography",
Vol. II, p 84, Kynoch Press, Birmingham, 1967.
- [217] . O. KENNARD; D.G. WATSON, F.H. ALLEN and S.M. WEEDS,
"Molecular Structures and dimensions", vol. 1 (1970) -
vol. 7 (1976), Published by B. Scheltern and
H. Utrecht, Cambridge.
- [218] . A. Mc L. MATHIESON,
"Chemical Crystallography", Physical chemistry, series 2,
vol. 11 - Editor : J.M. Robertson C.B.E.-F.R.S. -
Butterworths London and Boston, 1975.
- [219a]. C. RICHE, C. PASCARD-BILLY,
Acta Cryst., 1976, B 32, 1975.
- [219b]. P. RASOANAIVO, A. AHOND, J.P. COSSON, N. LANGLOIS,
P. POTIER, J. GUILHEM, A. DUCRUIX, C. RICHE et C. PASCARD,
C.R. Acad. Sci. Paris, série C, 1974, 279, 75.
- [219c]. J. GUILHEM,
Acta Cryst., 1974, B 30, 742.
- [219d]. J. GUILHEM, A. DUCRUIX, C. RICHE and C. PASCARD,
Acta Cryst., 1976, B 32, 936.
- [220] . G.H. STOUT and L.H. JENSEN,
"X-Ray Structure Determination",
Collier Mac Millan Ed, London, 1968.
- [221] . G. GERMAIN, P. MAIN and M.M. WOOLFSON,
Acta Cryst., 1971, A 27, 368.
- [222] . H. HAUPTMAN and J. KARLE,
Acta Cryst., 1956, 9, 45.
- [223] . G.T. de TITTA, J.W. EDMONDS, D.A. LANGS and H. HAUPTMAN,
Acta Cryst., 1975, A 31, 472.
- [224] . W.R. BUSING, K.O. MARTIN and H.A. LEVY,
ORFLS, Oak Ridge National Laboratory, Report ORNL-
TM - 305, 1962 .
- [225] . P.A. DOYLE et P.S. TURNER,
Acta Cryst., 1968, A 24, 390.

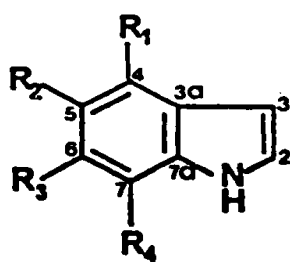
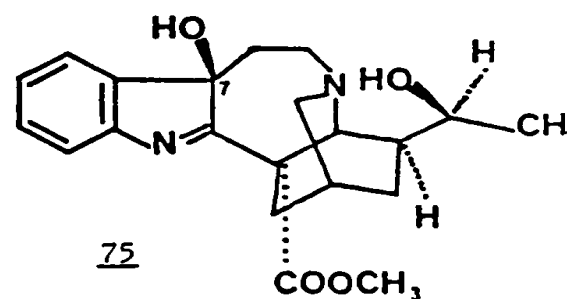
- [226] . R.F. STEWARD, E.R. DAVIDSON et W.T. SIMPSON,
J. Chem. Phys., 1965, 42, 3175.
- [227] . A. JÖSSANG, H. JACQUEMIN, J.L. POUSSET, A. CAVÉ,
M. DAMAK et C. RICHE,
Tetrahedron Letters, 1977, p. 1219.
- [228] . C. RICHE,
Acta Cryst., 1974, B30, 610.
- [229] . M. ANDRIANTSIFERANA, C. BESSELIEVRE, C. RICHE
et H.-P. HUSSON,
travaux inédits.
- [230] . C. RICHE et C. PASCARD-BILLY,
Acta Cryst., 1977, B 33, p. 133.
- [231] . G. FALKENBERG,
Acta Cryst., 1972, B 28, 3075.
- [232] . G. FALKENBERG, D. CARLSTRÖM,
Acta Cryst., 1971, B 30, 610.
- [233] . C. ALTONA, H.J. GEISE and C. ROMERS,
Tetrahedron, 1968, 24, 13.
- [234] . A. JÖSSANG, M. LE BOEUF, A. CAVÉ, M. DAMAK et C. RICHE,
C.R. Acad. Sci. Fr., 1977, 284, 467.
- [235] . J. KARLE and I.L. KARLE,
Acta Cryst., 1966, B 21, 845.
- [236] . C. RICHE,
Acta Cryst., 1973, A 29, 133.
- [237] . R. BUCOURT et D. HAINAUT,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, p. 1366.
- [238] . R.E. MARSH,
Acta Cryst., 1958, 11, 654.
- [239] . B.M. CRAVEN and W.J. TAKEI,
Acta Cryst., 1964, 17, 415.
- [240] . S.C. NYBURG,
Acta Cryst., 1974, B 30, 251.
- [241] . E. GAVUZZO, S. PAGLIUCA, V. PAVEL et C. QUAGLIATA,
Acta Cryst., 1972, B 28, 1968.



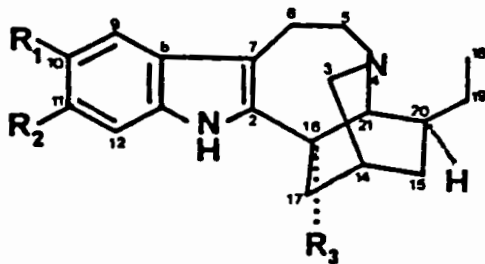
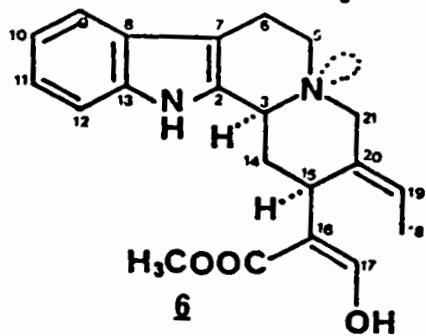
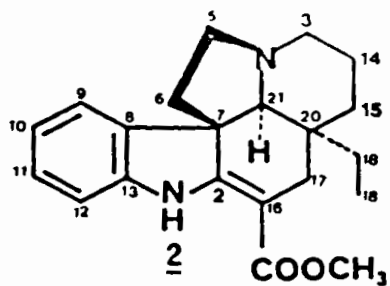
- 69 : $R_1 = R_2 = R_3 = H$
70 : $R_1 = OCH_3$; $R_2 = R_3 = H$
71 : $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OCH_3$



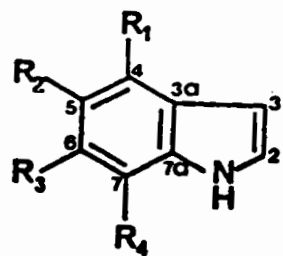
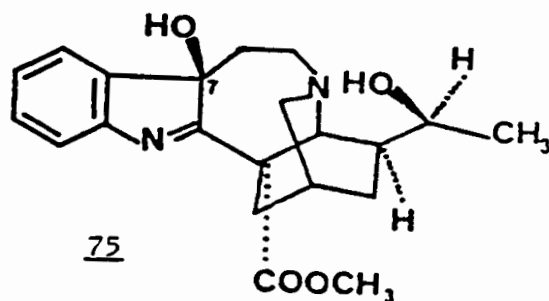
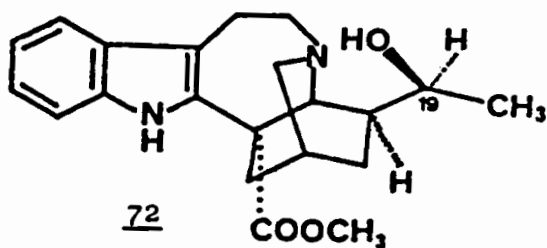
- 74 : 2H 15-20S



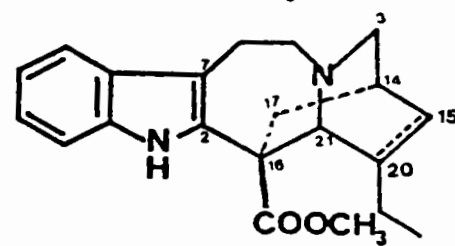
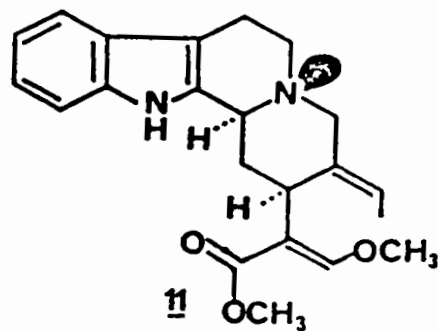
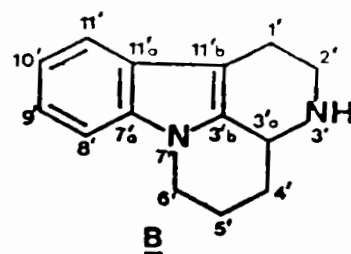
- 66 : $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = D$
67 : $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OH$



- 1** : R₁ = R₂ = H ; R₃ = COOCH₃
2 : R₁ = OCH₃ ; R₂ = H ; R₃ = COOCH₃
3 : R₁ = H ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = COOCH₃
69 : R₁ = R₂ = R₃ = H
70 : R₁ = OCH₃ ; R₂ = R₃ = H
71 : R₁ = R₃ = H ; R₂ = OCH₃



- 59** : R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H
60 : R₂ = R₃ = R₄ = H ; R₁ = OMe
61 : R₁ = R₂ = R₃ = H ; R₄ = OMe
62 : R₁ = R₃ = R₄ = H ; R₂ = OMe
63 : R₁ = R₂ = R₄ = H ; R₃ = OMe
66 : R₁ = R₃ = R₄ = H ; R₂ = D
67 : R₁ = R₃ = R₄ = H ; R₂ = OH



- 73** : Δ 15-20
74 : 2H 15-20S

Service de Reprographie
C.N.R.S.
Gif

Echange 81/1242 Centre d'Orsay Paris-Sud.

Service de Reprographie
C.N.R.S.
Orsay