

SYNTHESES DU BERGAPTENE [O-METHYL ^{14}C ET ^3H]
 ET DE LA TABERNANTHINE [O-METHYL ^{14}C]

N.V. BAC, M. AUDINOT*, L. PICHAT*, M. HERBERT*
 N. DAT XUONG

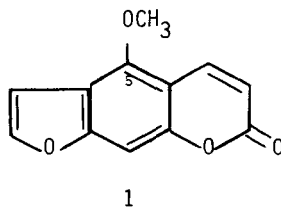
* Service des Molécules Marquées - CEN-SACLAY
 BP n° 2 - 91190 GIF-SUR-YVETTE (FRANCE)

Institut de Chimie des Substances Naturelles - C.N.R.S.
 91190 GIF-SUR-YVETTE

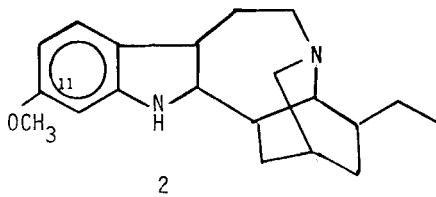
ABSTRACT

{O-methyl ^{14}C } and {O-methyl ^3H } bergaptene were prepared by methylation of bergaptol with { ^{14}C } methyl iodide and { ^3H } methyl iodide in radioactive yields respectively 77 % and 59 %. { ^{14}C } methyl iodide and 11-hydroxy ibogamine gave {O-methyl ^{14}C } tabernanthine with a 60 % radioactive yield.

Au cours de ces deux dernières décennies, certaines furocoumarines (1) telles que la xanthotoxine ou méthoxy-8 psoralène et le Bergaptène ou méthoxy-5 psoralène 1 sont couramment prescrites dans le traitement de 2 affections dermatologiques douloureuses : le psoriasis pour l'hémisphère septentrional et le vitiligo pour les zones tropicales et sub-tropicales. Ces psoralènes forment avec les acides nucléiques des composés de mono et de di-photoaddition, sous irradiation U.V. à 365 nm.



Connue depuis plus d'un siècle tant par les Pygmées d'Afrique Equatoriale que par les pharmacologues européens, la tabernanthine 2 ou méthoxy-11 ibogamine retarde les limites de la fatigue.



Ainsi la tabernanthine, et plus particulièrement certains de ses dérivés comme le p-chlorophénylacétate, allonge de trois à quatre fois le temps de la nage chez la Souris et maintient également le Chat en "éveil-immobile et calme", avec anorexie et adipsie, sans effet narcoleptique, pour une dose de 2 mg à 7 mg/kg par voie intra-péritonéale ou per os. (3)

Pour diverses études biologiques^(*) il a été nécessaire de marquer au ^{14}C et au tritium ces deux substances naturelles. Dans une note précédente (2) nous avons montré que le marquage radioactif sur les groupes méthoxy de substances à vocation thérapeutique comportant ce groupe convient pour de telles études. La méthylation à l'aide de $^{14}\text{CH}_3$ et IC^3H_3 des précurseurs hydroxylés correspondants est alors une méthode commode et peu coûteuse de marquage. C'est cette méthode qui a été appliquée à la préparation de 1 et 2 marqués sur leur groupe méthoxy et que nous décrivons dans la partie expérimentale.

(*) Le Bergaptène marqué au carbone 14 ainsi que celui marqué au tritium sont utilisés par divers laboratoires français, européens et américains de dermatologie pour des études de photo-cytotoxicité, d'activité photo-dynamisante, de pénétration intradermique et pour leur métabolisation chez le Chien Beagle.

La Tabernanthine marquée au carbone 14 est utilisée par le Laboratoire de Neurophysiologie du C.N.R.S. de Gif-sur-Yvette pour étudier sa répartition dans le cerveau de la Souris et sa métabolisation par le Rat dans le Laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry.

PARTIE EXPERIMENTALE

BERGAPTENE {O-méthyl ^{14}C } 1

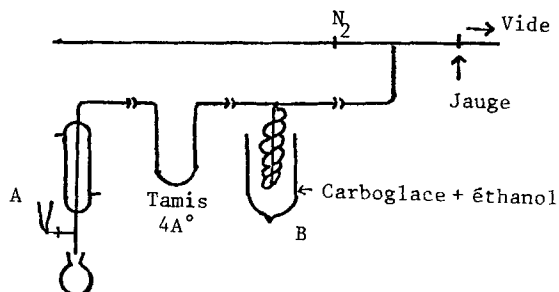
56 mg (0,4 mMole-1,2 mCi-30 mCi/mMole) d'iodure de méthyle sec sont transférés sur une rampe à vide dans un ballon de 25 ml contenant 76 mg (0,38 mMole) de bergaptol, 69 mg (0,5 mMole) de K_2CO_3 calciné et 10 ml d'acétone. La masse réactionnelle est agitée magnétiquement en atmosphère d'azote pendant 24 h. On filtre la solution sur filtre "Millipore", évapore à sec le filtrat, reprend le résidu par 5 ml de CH_2Cl_2 . Le bergaptol insoluble dans le CH_2Cl_2 à froid précipite. Le précipité est éliminé ; le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à sec et on recueille un résidu gris d'activité : 950 μCi (68 mg 0,31 mMole), soit un rendement de 77 %.

- La pureté chimique, contrôlée par spectrophotométrie U.V. dans le méthanol à 306 nm est supérieure à 99 %.

- La pureté radiochimique est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silicagel Merck F 254, révélateur : U.V., solvant : acétate d'éthyle-hexane 50/50 Rf : 0,63. On ne détecte aucune impureté radiochimique.

BERGAPTENE {O-méthyl ^3H } 1a) méthanol { méthyl ^3H }

A une solution de 5,27 mg (0,138 mMole-2 Ci-14,4 Ci/mMole) de NaBH_4 dans 2 ml de NaOH à 0,01 N, contenue dans un ballon de 50 ml et refroidie par l'azote liquide, on ajoute 50 μl de HCHO à 35 %. Le ballon est ensuite fermé et laissé réchauffer lentement à la température ambiante pendant une nuit.

b) iodure de méthyle $\{^3\text{H}\}$ 

On adapte sur la rampe à vide représentée ci-dessus le ballon précédent contenant la solution de méthanol $\{\text{méthyl } ^3\text{H}\}$.

On y introduit 5 ml d'acide iodhydrique par l'entonnoir A et avec un léger vide, on porte au reflux la solution par un bain d'huile à 130° pendant 1 h tout en refroidissant le piège B par un bain éthanol-carboglace à -70° . Puis on laisse refroidir la solution, remplace le bain éthanol-carboglace par un bain d'azote liquide, refait le vide. On isole le ballon réactionnel lorsque la presque totalité du piège à tamis est rechauffée. L'iodure de méthyle est ensuite transféré dans un ballon de 100 ml contenant 20 ml d'acétone pour le contrôle analytique.

On recueille 1,46 Ci de CH_3I avec une activité spécifique de 3,6 Ci/mMole soit un rendement de 73 %.

c) bergaptène $\{\text{O-méthyl } ^3\text{H}\}$

On opère comme pour le bergaptène $\{\text{O-méthyl } ^{14}\text{C}\}$. A partir de 50,6 mg (0,25 mMole) de bergaptol 70 mg de K_2CO_3 , 1,46 Ci d'iodure de méthyle $\{^3\text{H}\}$ dans 20 ml d'acétone on obtient 54 mg de bergaptène $\{\text{O-méthyl } ^3\text{H}\}$ ayant une activité totale de 875 mCi soit un rendement de 59 %.

- La pureté chimique, contrôlée par spectrophotométrie U.V. dans le méthanol à 309 nm est supérieure à 99 %.

- La pureté radiochimique, contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silicagel MERCK F 254, révélateur U.V., solvant hexane-acétate d'éthyle 50/50 Rf : 0,67 est supérieure à 99 %.

TABERNANTHINE {O-méthyl ^{14}C } 2

56,8 mg (0,4 mMole-4 mCi-10 mCi/mMole) d'iodure de méthyle ^{14}C sont transférés, sur la rampe à vide, dans un ballon de 25 ml contenant 109 mg (0,36 mMole) d'hydroxy-11 ibogamine, 200 mg de K_2CO_3 et 2,5 ml de méthanol. On ferme le ballon et laisse agiter à la température ambiante pendant 24 h. On filtre K_2CO_3 sur filtre "Millipore", lave avec 50 ml de méthanol, évapore le solvant et recueille 2,8 mCi (86,9 mg 0,28 mMole) d'un produit brut.

Par chromatographie sur couche mince de silicagel S.S.F.1500 (solvant : benzène-éthanol-triéthylamine 90-10-0,06) on note la présence d'une impureté de Rf = 0 alors que le produit actif a un Rf = 0,26 correspondant à celui d'un échantillon témoin de tabernanthine.

La purification sur une colonne (30 cm x 3 cm) de 30 g de silicagel Merck H (60) et avec une élution progressive avec les mêmes solvants que précédemment, donne 73 mg (0,235 mMole-2,35 mCi-10 mCi/mMole) soit un rendement de 65 % par rapport à l'hydroxy-11 ibogamine, d'un produit d'une pureté chimique supérieure à 99 % Fig. 1. En outre, on ne détecte aucune impureté radiochimique.

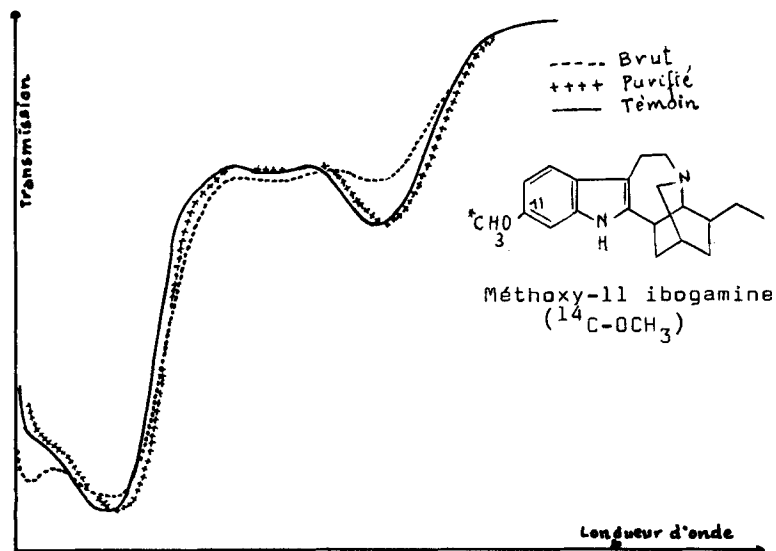


Fig. 1

Spectre U.V.

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

- (1) a - MUSAJO L., RODIGHIERO G., COLOMBO G., TORLONE V. et DALL'ACQUA F. - *Experientia*, 21, p. 22 (1965)
- b - RODIGHIERO G., MUSAJO L., DALL'ACQUA F., MARCIANI S., CAPORALE G. et CIAVATTA L. - *Biochim. Biophys. Acta*, 217, p. 40 (1970)
- c - PATHAK M.A., KRAMER D.M. et FITZPATRICK T.B. - "Proceed. of the International Conference on Photo-Sensitization and Photo-Protection" Tokyo, Nov. 1972, p. 335
- d - DAT XUONG N. - *APARS - Madagascar*, 6, p. 17 (1979)
- (2) DAT XUONG N., ADELIN M.T., LECOINTE P. et JANOT M.M. - *C. R. Acad. Sci. (Fr)*, 281, série C, p. 623 (1975)
- (3) a - DELOURME-HOUDE J. - *Thèse Doct. Pharmacie, Paris*, p. 112 (1944)
- b - PRIOUX-GUYONNEAU M., ASPIN J.R. et WEPIERRE J. - *Journ. Pharmacol. (Paris)*, 8, p. 383 (1977)
- c - DA COSTA L., RICHE R. et SULKLAPER I. - "Third European Neuro-Science Meeting" Roma, Sept. 1979