

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE MODELES D'ALCALOIDES INDOLIQUES.
II. ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN) DE
DERIVES METHOXYLES DU TETRAHYDROCARBAZOLE. (1)

G. Van Binst, C. Danheux, C. Hootele, J. Pecher et R. H. Martin

Service de Chimie Organique

Université Libre de Bruxelles

50, avenue F. D. Roosevelt, Bruxelles 5

(Received 16 March 1964)

Dans la famille des alcaloïdes indoliques, le cycle A peut être soit non substitué, soit substitué par des groupes méthoxy dans les positions 4, 5, 6 ou 7. La détermination de la position de substitution par spectrographie U.V. est délicate, la variation du maximum d'absorption en fonction du type de substitution étant faible.

Nous avons tenté d'apporter une solution à ce problème d'une part, par l'étude complète des spectres infra-rouges (entre autre par effet de solvants) (2), d'autre part, par l'étude RMN du déplacement chimique des protons aromatiques, travail qui fait l'objet de ce mémoire.

COHEN et coll. (3) avaient remarque auparavant que les signaux des protons α et β de derives indoliques apparaissent sous forme de triplets faciles à repérer. Ces protons sont non seulement couplés entre eux, mais semblent également couplés au proton fixe sur l'azote. D'autre part, HINMAN (4,5) a utilise la spectroscopie RMN pour determiner le site predominant de protonation des noyaux indoliques. En 1963, HEACOCK et coll. (6) ont etudie les spectres RMN de divers composes indoliques halogenes en fonction des positions de substitution. Les travaux sur l'echinuline et ses modèles de synthèse par ROMANET et CHEMIZART (7) confirment les positions de substitution 2,5 et 7 de ces dérivés. Ces auteurs attirent l'attention sur le fait qu'il est difficile de definir la position du signal du proton 1 (N-H), phénomène qu'ils attribuent aux raisons suivantes: 1°) le moment quadrupolaire de l'azote provoque un elargissement du pic; 2°) la position du signal depend de la concentration par suite de la formation de lien H; 3°) le pic se superpose aux signaux des protons aromatiques. Nous avons également observe ce fait.

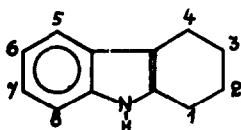
Nous avons synthetisé comme modèles le 6- et le 7-methoxy-1,2,3,4-tét ahydrocarbazole, derives dans lesquels les positions de substitution s'apparentent à celles observees

le plus fréquemment dans les produits naturels.

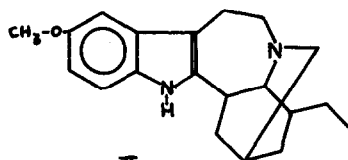
Pour le 6-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, nous avons suivi la méthode décrite par CAMPAIGNE et LAKE (8) (84%; F. 103-107°). Spectre U.V. (solvant : méthanol) : λ max : 2290 Å ($\epsilon = 24453$); 2880 Å ($\epsilon = 8862$); 2970 Å ($\epsilon = 7566$). Spectre I.R. (solvants : CCl_4 et CS_2) : ν N-H : 3445 cm^{-1} ; ν C-H aliphatiques : 2904 et 2827 cm^{-1} ; ν C-H arom. : 3037 et 2973 cm^{-1} . L'attribution des vibrations ν $\text{C}_{\text{alk}}-\text{O}$ et ν $\text{C}_{\text{ar}}-\text{O}$ (probablement à 1138 et 1229 cm^{-1}) fait l'objet d'une étude par effet de solvants. La région aromatique contient les bandes caractéristiques des systèmes 1,3,4-trisubstitués à 920 et 830 cm^{-1} , mais également une bande supplémentaire que nous pensons pouvoir attribuer à une vibration de déformation N-H.

Le 7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole a été synthétisé suivant le schéma décrit par TEUBER et STAIGER (9) (79%; F. 144-145°). Spectre U.V. (solvant : méthanol) : λ max : 2290 Å ($\epsilon = 32168$); 2700 Å ($\epsilon = 4425$); 3000 Å ($\epsilon = 4827$). Spectre I.R. (solvants : CCl_4 et CS_2) : ν N-H : 3445 cm^{-1} ; ν C-H aliphatiques : 2904 et 2827 cm^{-1} ; ν C-H arom. : 3037 et 2973 cm^{-1} ; ν $\text{C}_{\text{alk}}-\text{O}$ (?) : 1151 cm^{-1} ; ν $\text{C}_{\text{ar}}-\text{O}$ (?) : 1206 cm^{-1} ; région aromatique : 935 et 810 cm^{-1} .

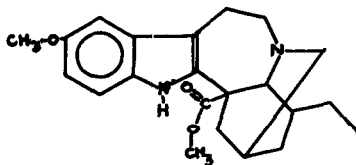
Résultats et discussion. Nous avons relevé les spectres de résonance magnétique nucléaire des hydrogènes aromatiques du 6- et du 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole (I), de l'ibogaïne (II), de la voacangine (III) et de la conopharyngine (IV)(11), en solution dans le chloroforme deutéré et dans l'acétone.



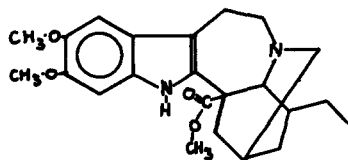
I



II



III



IV

Les valeurs observées pour le 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole sont réunies dans le tableau I.

TABLEAU I

Solvants	Milieu des massifs			J _o	J _m	J _p
	H ₅	H ₇	H ₈			
CDCl ₃	413-417,5	404	426	8,5	2,5	0,8
Acetone	415	401	431	8,6	2,5	0,7

On remarque que le H₈ subit un déplacement de 5 c/s vers les champs faibles en passant de CDCl₃ à l'acetone. Les protons situés en ortho du -OCH₃, subissant un effet de blindage, apparaissent à des champs plus élevés que le proton H₈ situé en meta.

Le 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole donne lieu à un phénomène particulier: en solution dans le chloroforme deutere et dans le sulfure de carbone, ce derive possède un spectre complexe du type ABX. Nous avons donc calculé la position des signaux et leur intensite relative par la methode de WIBERG et NIST (10). L'accord entre le spectre calculé et le spectre observe est excellent (Figure 1) Dans l'acetone, le spectre se rapproche d'un système AMX, dès lors une analyse du premier ordre suffit. Le signal du proton H₈ est deplace vers les champs plus faibles et apparait entre les protons H₅ et H₆ (Tableau II).

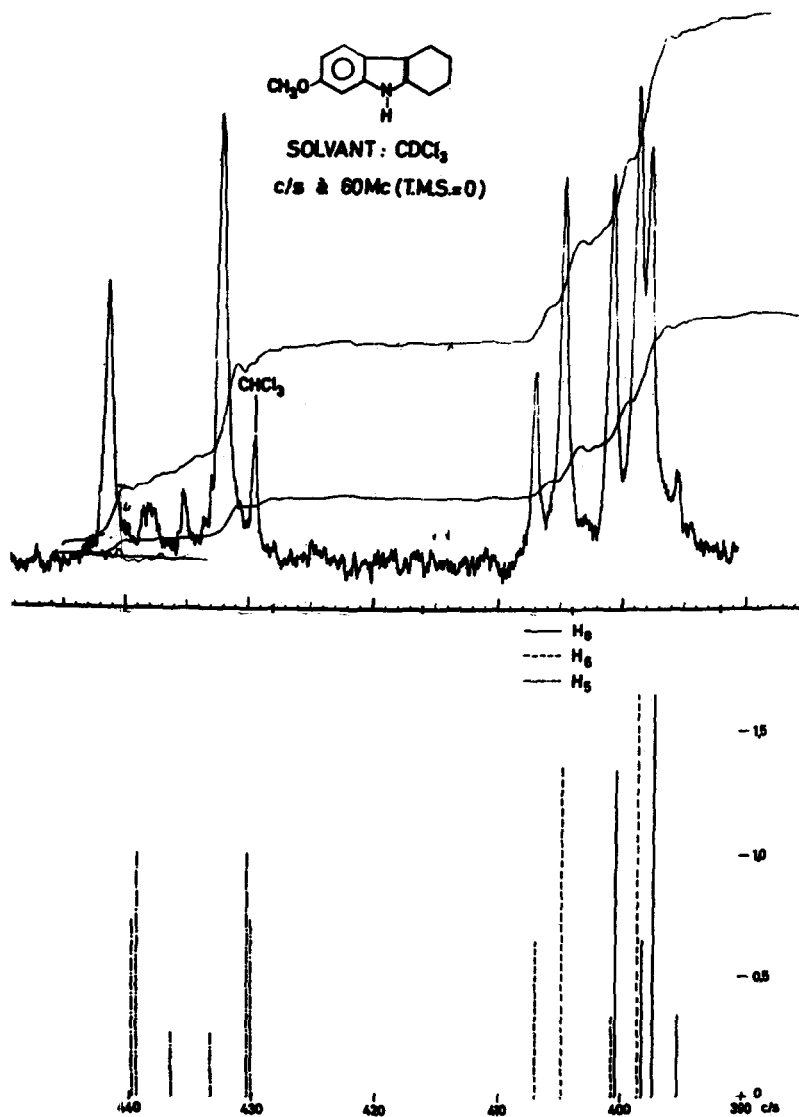


FIG.1. .. a) spectre expérimental ; b) spectre calculé

TABLEAU II

Solvants	H ₈	H ₆	H ₅	J _o	J _m	J _p	J _o *	J _p *
CDCl ₃ (cal.)	399,5	401,3	435	8,82	2,2	0,28	6,15	2,90
Acétone(mes.)	411,5	398,5	435,5	8,5*	2,4*	0,7*		

* = valeurs apparentes.

Aussi bien dans le spectre du 6-methoxy- que dans celui du 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, on remarque que le couplage en para du H₅ n'apparait pas clairement. Nous pensons qu'un couplage à longue distance avec le proton du groupe N-H se superpose au couplage en para. Cette hypothèse est étayée par le fait qu'après échange NH → ND en présence d'eau lourde, le couplage en para est plus net.

Nous avons appliqué les données recueillies sur les modèles à quelques échantillons de produits naturels: les spectres de l'ibogaïne (II) et de la voacangine (III) ont été relevés dans le CDCl₃ et dans l'acétone; la position de substitution de ces deux alcaloïdes dans le noyau A est semblable à celle du 6-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole. Les δ et les J sont pratiquement les mêmes que dans le modèle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

TABLEAU III

Produits	Solvants	Milieu des massifs			J _o	J _m	J _p
		H ₅	H ₇	H ₈			
Ibogaine	CDCl ₃	416,2	405,2	425,5	8,6	2,4	-
	Acétone	414,5	399,6	427	8,6	2,4	0,6
Voacangine	CDCl ₃	417	408	429	8,4	2,4	0,7
	Acétone	417	401,5	431	8,4	2,4	0,6

Le spectre de la conopharyngine (IV) est très simple : dans CDCl₃, deux singlets apparaissent à 407,5 et 415 c/s. En nous basant sur les résultats précédents on pourrait attribuer la valeur 407,5 à H₈ et 415,2 à H₅. Dans l'acétone, ces deux signaux se déplacent et forment deux singlets très voisins l'un de l'autre à 421,5 et 422,5 c/s. Le signal attribué à H₈ subit le plus grand déplacement.

Les spectres ont été relevés sur un spectrographe VARIAN A60 (60 Mc) avec un développement de 2 c/s par cm dans des solvants commerciaux pour spectroscopie. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en c/s à partir du TMS (réfèrent interne).

Nous exprimons notre gratitude à Melle N.DEFAY , Docteur en Sciences Chimiques, pour les discussions que nous avons eues avec elle au sujet de l'interprétation des spectres RMN. Nous exprimons également notre reconnaissance au Fonds de la Recherche Fondamentale Collective pour le subsidé octroyé au laboratoire.C.Hootelé et C.Danheux remercient respectivement le FNRS et l'IRSIA pour les bourses qui leur ont été accordées.

REFERENCES

1. G.Van Binst, J.C.Nouls et R.H.Martin,
Bull.Soc.Chim.Belge 72,219 (1964)
2. G.Van Binst, C.Danheux et R.H.Martin , travail non publié
3. L.A.Cohen, J.W.Daly, H.Kny et B.Witkop,
J.Amer.Chem.Soc. 82,2184 (1960)
4. R.L.Finman et J.Lang, Tetrahedron Letters 21,12 (1960)
5. R.L.Hinman et E.B.Whipple, J.Amer.Chem.Soc. 84,2534 (1962)
6. R.A.Heacock, O.Hutzinger, B.D.Scott, J.W.Daly et B.Witkop,
J.Amer.Chem.Soc. 85,1825 (1963)
7. R.Romanet, A.Chemizart, S.Duhoux et S.David,
Bull.Soc.Chim.Fr.,1048 (1963)
8. E.Campaigne et R.D.Lake, J.Org.Chem. 24,478 (1959)
9. M.J.Teuber et G.Staiger, Chem.Ber. 92,2385 (1959)
10. K.B.Wiberg, The interpretation of NMR spectra, Benjamin (1962)
11. U.Renner, D.A.Prins et W.G.Stoll, Helv.Chim.Acta 42,1572(1959)