

## ALCALOÏDES INDOLIQUES—CII†

### DEUX NOUVEAUX TYPES D'ALCALOÏDES INDOLIQUES L'IBOPHYLLIDINE, DÉRIVÉ DU NOR-21(+)-PANDOLANE ET L'IBOXYPHYLLINE DÉRIVÉ DE L'ABEO-21(20→19) (+)-PANDOLANE, RETIRÉS DES FEUILLES DE *TABERNANTHE IBOGA* BAILLON ET DE *T. SUBSESSILIS* STAPF

F. KHUONG-HUU, M. CESARIO, J. GUILHEM et R. GOUTAREL\*  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 16 March 1976; Received in the UK for publication 29 April 1976)

**Résumé**—Les structures de deux nouveaux alcaloïdes retirés des feuilles de *T. iboga* et de *T. subsessilis* sont établies par une étude chimique ainsi que par <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN et SM. La structure de l'iboxyphylline est confirmée par une analyse aux rayons-X. Ces alcaloïdes appartiennent au nouveau sous-groupe de type *Iboga* décrit à propos de la pandoline<sup>1</sup> dont ils dérivent par réarrangement.

**Abstract**—Two alkaloids from *Iboga*, ibophyllidine and iboxyphylline, were isolated from the leaves of *T. iboga* and *T. subsessilis*. Chemical and physical data led to their structural assignments. The structure of iboxyphylline was confirmed by X-ray analysis. These alkaloids belong to a new *Iboga* sub-group.

L'iboga est une drogue hallucinogène jouissant au Gabon d'une grande réputation parce que, à petites doses, elle avive la lucidité et confère un bien-être physique, et que, d'autre part, à doses élevées, elle est utilisée au cours des rites d'initiation à diverses sociétés secrètes, *Bwiti*, *Ombwiri*.<sup>2-4</sup> La drogue est constituée par les écorces de racines du *Tabernanthe iboga* Baillon, dont les utilisateurs distinguent deux variétés, l'une ayant des fruits étroits et allongés en forme de gousse (*ñoke* en itsogho, *sese* en fan), l'autre à feuilles larges et à fruits ovoïdes (*mbasoka* en itsogho, *minkolongo* en fan), cette dernière étant la plus couramment cultivée dans les villages fan de la zone côtière.

Il semble cependant que l'espèce *Tabernanthe subsessilis* Stapf, nommée *mebange* par les fan, donne aussi des racines appréciées, tout au moins dans les zones côtières du Gabon où elle se rencontre fréquemment. Cette espèce est caractérisée par des fruits globuleux qui la distinguent facilement de l'espèce précédente.

Le principe actif de l'iboga est un alcaloïde, l'ibogaïne 1 et Raymond-Hamet<sup>5</sup> a dosé 0.33% de cet alcaloïde dans les racines de *T. iboga* et 0.5% dans celles de *T. subsessilis* (syn. *T. Mannii*). Dans la même publication, Raymond-Hamet<sup>5</sup> attribue l'activité "défatigante" de l'iboga au fait que l'ibogaïne augmente la sensibilité d'un animal, le Chien, à l'égard de l'adrénaline, mettant l'organisme en état d'hypersympathicotonie passagère.

D'autre part, Raymond-Hamet compare les effets physiologiques d'un extrait de racines d'iboga et d'un extrait de feuilles de la même espèce et, l'extrait de feuilles ayant, à poids égal de l'organe utilisé, une activité supérieure à l'extrait de racines, conclut que "l'on peut espérer trouver dans les feuilles d'iboga le matériel le plus approprié tant à l'utilisation thérapeutique qu'à l'extraction de l'ibogaïne".

Cependant, à notre connaissance, l'ibogaïne n'a jamais

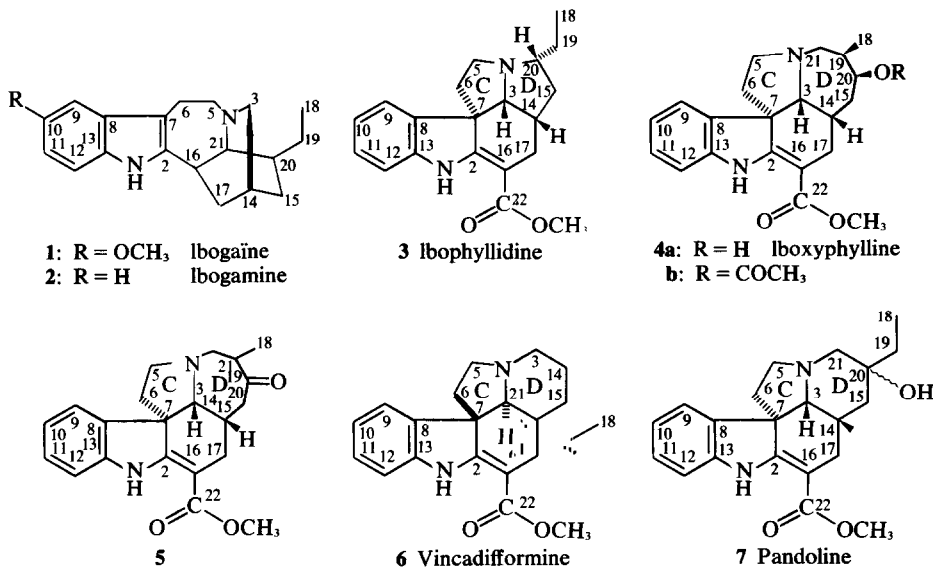
été retirée des feuilles de *T. iboga* ou de *T. subsessilis*. Il est certain, d'autre part, que les adeptes du *Bwiti*, font la différence entre l'activité physiologique des racines et des feuilles d'iboga. La cérémonie d'initiation au *Bwiti* comporte un rite de passage caractérisé par la "manducation" de l'iboga. Les écorces de racines sont ingérées en quantités sub-toxiques, provoquant chez le postulante un état hallucinatoire au cours duquel il doit entrer en communication avec ses ancêtres et les entités spirituelles. Le rêve, qui ne doit pas être perturbé par de mauvais génies, doit répondre à certaines normes, c'est-à-dire aux stéréotypes culturels, et ce n'est que lorsque le contenu normatif des visions aura été décrit par le néophyte qu'il sera admis à faire partie de l'ordre initiatique.

Selon toute vraisemblance, le *Bwiti* initial a pris naissance chez les Mitsogho vivant au centre du Gabon. Il doit ses origines au culte des ancêtres avec lesquels l'iboga permet de communiquer. Il s'est ensuite répandu chez les peuples côtiers qui ne connaissaient auparavant que les propriétés des feuilles de l'iboga: "à cette époque, la vision que nous avons aujourd'hui ne nous était pas encore apparue. Nos ancêtres avaient l'habitude de manger les feuilles d'iboga; ce sont ces feuilles qui leur révélaient les songes sûrs. C'est en 1908 que les Itsogho et les Bapinzi sont arrivés au Gabon, c'est-à-dire l'Estuaire-Libreville. C'est là qu'ils ont enseigné aux fang de manger l'iboga par la racine".‡

Les effets physiologiques des feuilles de l'iboga apparaissant différents de ceux des racines, bien que l'activité sympathicosthénique décrite par Raymond-Hamet soit du même ordre, il nous a semblé important d'étudier le contenu alcaloïdique de ces feuilles. Nous avons, à cet effet, reçu du Gabon, d'une part des feuilles récoltées dans les environs de Libreville et correspondant aux trois variétés portant le noms vernaculaires fan: *mebange* (*T. subsessilis*), *sese* (*T. iboga*) et *minkolongo* (*T. iboga*), et d'autre part, des feuilles récoltées en zone forestière dans la région de Makokou. Les plantes des zones forestières et côtières donnant des résultats différents, la présente publication ne fait état que des

†Alcaloïdes indoliques—CI. L. Djakouré, F. X. Jarreau et R. Goutarel. *Tetrahedron* 31, 2695 (1975).

‡Lettre d'un dignitaire du *Bwiti*, Lucien Meyo.<sup>2</sup>



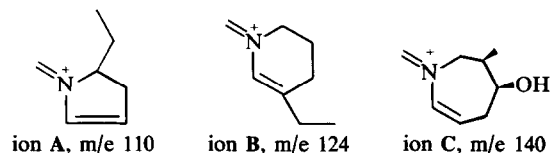
résultats obtenus à partir des plantes de la région de Libreville.†

Des feuilles de *T. subsessilis* (mebange) et des deux variétés de *T. iboga* (sese et minkolongo), ont été isolés et caractérisés trois alcaloïdes indoliques, l'ibogamine 2, la (+)ibophyllidine 3 et la (+)iboxyphylline 4a, ces deux derniers alcaloïdes étant nouveaux. L'ibogamine 2 a été identifiée par comparaison avec un échantillon de référence.<sup>6</sup>

L'ibophyllidine 3, non cristallisée, de formule brute C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, possède un chromophore carbométhoxy- $\alpha$ -méthylène indoline (anilino-acrylique): UV,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ , 227, 302, 333 nm,  $\epsilon$  12000, 9000, 6000; IR, ester conjugué à 1680 et 1610 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN, s à 3.73 ppm (COOCH<sub>3</sub>); SM: pic à *m/e* 265, soit M-59. La présence de ce chromophore est confirmée par l'analogie des déplacements chimiques en <sup>13</sup>C-RMN des carbones sp<sup>2</sup> de l'ibophyllidine 3, de la vincadifformine 6 et de la pandoline 7 (Tableau 1).

Cet alcaloïde possède une chaîne éthyle: <sup>1</sup>H-RMN, t, J = 7 Hz à 1.0 ppm; SM, pic à *m/e* 265 soit M-29. Le spectre de masse est caractérisé par un pic de base à *m/e* 110 (ion A). Les alcaloïdes indoliques ayant un squelette du type aspidospermine, tel que 6, se fragmentent, sous

l'impact électronique, pour donner un ion caractéristique à *m/e* 124 (ion B).



L'ibophyllidine est donc un dérivé D-nor. La position de la chaîne éthyle est déduite de l'examen du spectre de <sup>13</sup>C-RMN. En effet (Tableau 2), l'ibophyllidine possède un seul carbone quaternaire (C-7 à 55.8 ppm) et 3 CH (C-14 à 37.8, C-3 et C-20 à 65.7 et 75.6), deux CH étant en  $\alpha$  d'un hétéroatome. Ceci indique que la chaîne éthyle se trouve en  $\alpha$  de l'azote N<sub>6</sub>, et permet de lui attribuer la structure 3.

Le pouvoir rotatoire positif de l'ibophyllidine indique une configuration absolue du spiro-carbone-7 identique à celle de la pandoline.<sup>1</sup> La stéréochimie de la chaîne éthyle en C-20 est déduite d'un examen en <sup>1</sup>H-RMN. En effet, les déplacements chimiques de H-3 (d, J = 3 Hz, 3.53 ppm) et de H-20 (m, 3.20 ppm) permettent de dire que ces deux hydrogènes sont syn, dans une cis-pyrrolizidine.<sup>9</sup> D'autre part, les deux protons en 19 sont inéquivalents (0.80 et 1.0 ppm) et H-20 ne couple qu'avec l'hydrogène résonant à champ faible, indiquant un empêchement de rotation de la chaîne éthyle expliquée par une interaction entre le CH<sub>3</sub>-18 et les méthylènes en 5 et en 15.‡

L'iboxyphylline, 4a, cristallisée, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, possède également un chromophore anilino-acrylique, en <sup>13</sup>C-RMN les déplacements chimiques des carbones du système  $\alpha$ -méthylène indoline sont en accord avec ceux

†Nous tenons à remercier, M. Nicol, Directeur du Centre Forestier Tropical de Sibrevina, qui nous a procuré les feuilles d'iboga utilisées dans ce travail, ainsi que M. Boiteau qui les a identifiées.

‡Ces expériences ont été réalisées par M. Bénèche qui nous tenons à remercier ici. Les attributions ont été faites par spectrométrie différentielle à 240 MHz.<sup>10</sup>

Tableau 1. Déplacements chimiques en <sup>13</sup>C-RMN des carbones du chromophore carbométhoxy- $\alpha$ -méthylène indoline (CDCl<sub>3</sub>, TMS référence 0). La nomenclature utilisée est celle préconisée par Le Men et Taylor<sup>8</sup>

Produits	Carbones									
	C=O	C-2	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-16	CH <sub>3</sub>
3	168.9	165.1	138.6	123.2	121.3	127.6	108.7	143.1	92.2	50.8
6	168.9	167.4	137.7	121.0	120.5	127.3	109.2	143.7	92.4	50.8
7	168.6	165.9	137.2	121.3	120.5	127.9	109.4	143.7	97.4	51.1
4	167.9	164.1	137.1	122.2	119.9	127.3	108.7	142.8	94.2	50.7
5	168.1	164.1	136.7	123.3	120.4	128.0	109.3	143.2	94.4	50.9

Tableau 2. Déplacements chimiques en  $^{13}\text{C}$ -RMN des carbones des cycles C et D ( $\text{CDCl}_3$ , TMS référence 0)

Produits	Carbones										
	C-3	C-5	C-6	C-7	C-14	C-15	C-17	C-18	C-19	C-20	C-21
3	65.7†	47.6	41.3	55.8	37.8	34.9	25.6	12.4	31.8	75.6†	
6	50.4	51.6	45.1	55.4	21.9	32.3	25.6	7.0	29.3	38.1	72.4
7	68.6	51.1	45.2	55.6	36.0	39.3	25.7	7.4	32.6	71.0	61.3
4a	70.3	53.1	41.4	57.8	37.6	36.5	26.0	16.5	41.1	73.1	59.3
5	71.0	52.9	44.6	57.6	41.6	39.6	25.7	12.7	49.2	212.6	60.1

†Les positions respectives de ces deux carbones peuvent être inversées. Du fait de la nomenclature utilisée,<sup>8</sup> le carbone 3 de la pandoline 7 occupe sur le squelette la même position que le carbone 21 de la vincadifformine 6.

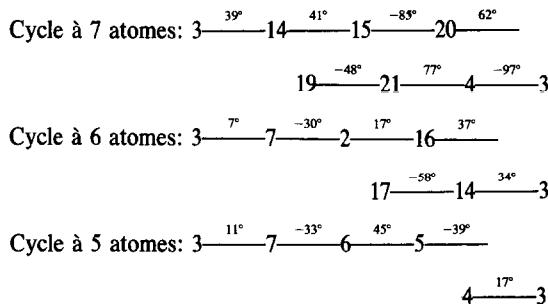
décrits dans la littérature (Tableau 1). Cet alcaloïde possède un méthyle en  $\alpha$  d'un CH:  $^1\text{H}$ -RMN, d, J = 7 Hz, 0.93 et une fonction alcool secondaire, m à 3.95 (CHOH). La présence dans le spectre de masse de l'iboxyphylline d'un pic à *m/e* 140 (pic de base, ion C) suggère que la fonction alcool se trouve sur le cycle D. L'iboxyphylline donne un dérivé O-acétylé 4b,  $^1\text{H}$ -RMN, m à 5.05 (CHOAc). L'oxydation de l'iboxyphylline par le système DMSO/ $\text{Ac}_2\text{O}$ <sup>11</sup> conduit à la cétone 5 dans laquelle le doublet du  $\text{CH}_3$  est déplacé, en  $^1\text{H}$ -RMN, à champ faible par rapport au déplacement chimique observé pour ce méthyle dans l'iboxyphylline,  $\Delta$  0.10 ppm, indiquant la proximité de ces deux groupements et excluant, dans l'iboxyphylline, la possibilité de l'existence d'une chaîne -CHOH- $\text{CH}_3$ .

L'iboxyphylline possède donc un cycle D à 7 chaînons portant un méthyle et une fonction alcool secondaire et correspondant à un agrandissement du cycle D de la pandoline 7, comme l'indique l'examen de son spectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tableau 2): présence d'un seul C quaternaire (C-7 à 57.8 ppm) et de 4 carbones secondaires (C-14 à 37.6, C-19 à 41.1, C-3 à 70.3 et C-20 à 73.1), dont deux en  $\alpha$  d'un hétéroatome.

La structure 4a a finalement été attribuée à l'iboxyphylline d'après une étude cristallographique. La détermination de la structure cristalline a été effectuée à l'aide d'un monocristal d'environ  $0.4 \times 0.5 \times 0.6$  mm. L'enregistrement des données, par un diffractomètre automatique à 4 cercles, a été effectuée selon la technique de balayage en  $\theta/2\theta$  sur une largeur constante de  $2^\circ$ , pendant 20 secondes sur la reflexion et sur le fond continu avec la radiation  $\text{K}\alpha$  du cuivre. Les cristaux sont monocliniques,  $\text{P}2_1$ ,  $a = 9.764(2)$ ,  $b = 12.449(3)$ ,  $c = 8.118(2)$  Å,  $\beta = 97.64(2)^\circ$ ,  $Z = 2$ . 1992 réflexions indépendantes ont été mesurées parmi lesquelles 111 avaient une intensité inférieure à  $3\sigma(I)$ . Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été effectuées, mais l'absorption et l'extinction ont été négligées.

La structure a été résolue à l'aide du programme Multan.<sup>12</sup> Les coordonnées atomiques (Tableau 3) et les coefficients d'agitation thermique anisotrope des atomes de carbone, azote et oxygène ont été affinés par la méthode des moindres carrés (matrice complète) jusqu'au facteur d'accord  $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$  de 3.5%.

La molécule est représentée sur la Fig. 1. Une molécule d'eau de cristallisation (OW, HW, HW<sub>2</sub>) a été mise en évidence. La structure cristalline confirme la présence d'un cycle à 7 atomes et révèle les positions 19 et 20 des fonctions méthyle équatorial et hydroxyle axial portées par ce cycle. La conformation des cycles est donnée ci-dessous par les angles de torsion suivant la convention de signe de Klyne et Prelog.<sup>13</sup>



La conformation du groupement carbométhoxyle est stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire  $\text{N}_1\text{H}_1 \dots \text{O}_{23}$  de 2.80 Å. Les distances interatomiques et

Tableau 3.

ATOMES	$10^3 x/A$	$10^4 y/B$	$10^3 z/C$	ATOMES	$10^3 x/A$	$10^3 y/B$	$10^3 z/C$
N1	97.25	6968	4171	H1	1054	747	456
C2	4014	6315	5108	H2	576	619	437
C3	6465	5661	483	H5	609	113	262
N4	6001	4567	4281	H6	610	467	178
C5	6671	4316	2831	H7	858	434	511
C6	8084	4292	2464	H8	864	483	287
C7	7260	5987	3990	H9	516	662	123
C8	7524	6736	2618	H10	598	795	-12
C9	6508	6925	1373	H11	837	875	-83
C10	6792	7759	342	H12	3006	838	161
C11	8076	8268	302	H13	664	658	609
C12	9124	8040	1553	H15	574	598	870
C13	8883	7285	275	H17	596	440	771
C14	6723	5740	6744	H18	848	464	716
C15	5668	5139	7622	H19	835	750	867
C16	4272	6027	6728	H18	499	516	435
C17	8193	5360	7441	H19	203	392	418
C18	4184	4444	4910	H18	164	428	584
C19	3743	4397	5459	H19	403	366	599
C20	4160	5207	6847	H20	352	502	710
C21	4491	4482	3931	H21	408	511	317
C22	10523	6401	7727	H21	419	383	315
C23	1202	6974	7213	H25	1183	720	1021
C24	10657	6043	4304	H25	1181	628	1135
C25	11856	6418	10360	H25	1262	604	1032
O26	3865	6488	6338	H26	342	647	675
OW*2	-811	7731	3761	H21	335	822	423
HW	3	2	3	HW2	330	721	427

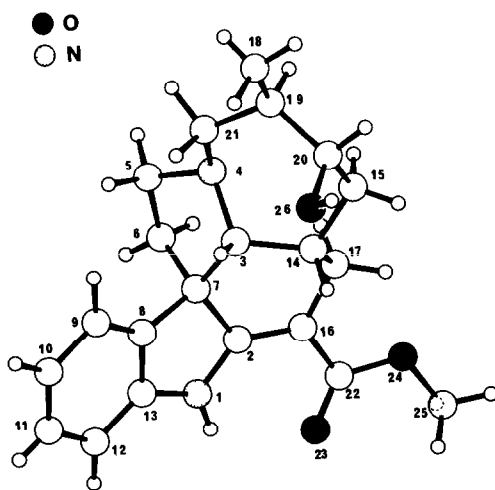
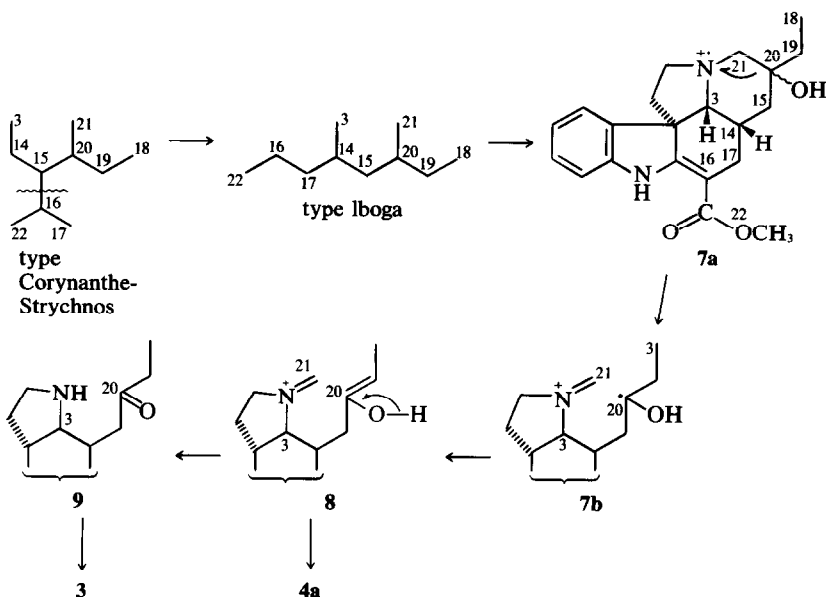


Fig. 1.



les angles de valence ne présentent pas de particularité notable.

Enfin le pouvoir rotatoire fortement positif de l'iboxyphylline permet comme dans le cas de la pandoline<sup>1</sup> et de l'ibophyllidine, de proposer la configuration absolue indiquée.

De toute évidence, les nouveaux alcaloïdes isolés des feuilles de *T. iboga* et *T. subsessilis* dérivent du nouveau sous-groupe du type Iboga décrit à propos de la pandoline.<sup>1</sup> On sait que des produits appartenant à ce sous-groupe avaient déjà été décrits à propos du réarrangement de la catharanthine en (-)  $\Delta^{15,20}$   $\psi$ -vincadifformine ou  $\psi$ -catharanthine.<sup>14-16</sup> Pour des raisons de commodité, nous proposons de donner au squelette de la pandoline 7 le nom de (+)pandolane. L'iboxyphyllidine 3 devient ainsi un dérivé du nor-21 (+)pandolane et l'iboxyphylline 4a un dérivé de l'abeo-21(20  $\rightarrow$  19) (+)pandolane. On peut avancer un hypothèse séduisante au sujet de la biosynthèse de ces alcaloïdes à partir de la pandoline: le cation radical 7a qui peut être formé à partir de la pandoline (par photochimie ou par voie enzymatique) subit une rupture entre les carbones C-20 et C-21 pour donner le nouveau cation radical 7b. Celui-ci peut réagir sous la forme énolique 8 pour donner l'iboxyphylline 4a par une cyclisation selon Mannich, suivie de réduction, ou, après le perte du carbone 21, sous la forme d'une cétone-amine secondaire 9 donnant par cyclisation et réduction le cycle D pentatomique de l'ibophyllidine 3.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1% dans le chloroforme RP (0.5% EtOH) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de <sup>1</sup>H-RMN sont enregistrés sur spectromètre Varian T60 et A60A, les produits étant en solution dans le CDCl<sub>3</sub> (TMS, référence 0); les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz; s, singulet, d, doublet; m, multiplet, t, triplet; q, quadruplet. Les spectres de <sup>13</sup>C-RMN sont enregistrés sur appareil Bruker HX90E, les produits étant en solution dans le CDCl<sub>3</sub> (TMS référence 0), les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres de masse SM, sont enregistrés sur appareil AEIMS9 ou ATLAS CH4. Les spectres de <sup>1</sup>H-RMN à 240 MHz ont été effectués sur l'appareil expérimental de l'Institut d'Electronique d'Orsay.<sup>10</sup>

**Extraction des alcaloïdes totaux.** Après dégraissage, dans un appareil de Soxhlet, par de l'éther de pétrole, la poudre de feuilles alcalinisée par une solution de CO<sub>2</sub>Na<sub>2</sub> à 10% est extraite par de l'éther. Les phases étherées sont épuisées par une solution d'acide sulfamique N et les alcaloïdes sont réextraits de cette phase aqueuse, par de l'éther après alcalinisation par de l'ammoniaque. Les alcaloïdes sont séparés par chromatographie sur alumine standardisée Merck.

**Alcaloïdes de *T. subsessilis*.** 2.5 kg de feuilles de *T. subsessilis* (mebange) ont donné 10 g d'alcaloïdes totaux. La fraction soluble dans le benzène (4g) a été chromatographiée et a fourni par élution avec du benzène 395 mg d'ibophyllidine brute et par élution avec de l'éther 560 mg de produit donnant par cristallisation dans l'éther 210 mg d'iboxyphylline.

L'iboxyphyllidine est purifiée par chromatographie préparative sur plaque de silice alcaline; on obtient 35 mg d'ibogamine moins polaire.

**Alcaloïdes de *T. iboga*, variété sese.** 2.5 kg de feuilles ont donné 11 g d'alcaloïdes totaux, dont 4.75 g solubles dans le benzène. Par chromatographie on sépare 185 mg d'ibogamine donnant par cristallisation dans l'hexane 58 mg de 2, F 158°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -54° (EtOH) identique à un échantillon de référence.<sup>6</sup>

Des fractions éluées par un mélange benzène-éther (330 mg) constituées par un mélange d'ibogamine et d'ibophyllidine, on sépare 205 mg d'ibophyllidine par chromatographie sur plaques de silice alcaline. L'iboxyphylline, en petite quantité est mise en évidence dans les fractions éluées par de l'éther.

**Alcaloïdes *T. iboga* variété minkolongo.** 40 kg de feuilles ont fourni 129 g d'alcaloïdes totaux dont 42 g solubles dans le benzène sont chromatographiés sur une colonne d'alumine (3 kg). Les fractions éluées par du benzène donnent 5.9 g d'un mélange d'ibogamine et d'ibophyllidine. Les deux produits sont séparés par chromatographie sur plaque de silice alcaline.

Les fractions éluées par de l'éther (5.8 g) sont rechromatographiées sur silice Malinckrodt CC4 "special for column chromatography" (150 g). Par élution avec de l'éther à 1% de méthanol, on obtient 734 mg d'iboxyphylline cristallisée dans l'éther.

**Ibophyllidine 3**, non cristallisée, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +134°; SM: M<sup>+</sup> 324 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) M-59, pic de base à m/e 110; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  227, 302, 333 nm,  $\epsilon$  12000, 9000, 6000; IR (Nujol): 1680 et 1610 cm<sup>-1</sup>, ester conjugué; <sup>1</sup>H-RMN: t, (J = 7 Hz) 1.0 CH<sub>3</sub>; s, 3.73, COOCH<sub>3</sub>; m, 6.6 à 7.6, protons aromatiques.

**Iboxyphylline 4a**, F 245° (éther ou acétonitrile), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +444°; C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sub>2</sub> (C, H, N, O); M<sup>+</sup> 354, M-15, M-59, pic de base à m/e 140; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  227, 295, 328 nm,  $\epsilon$  12000, 8000, 7400; IR nujol, 1680-1600 cm<sup>-1</sup> ester conjugué; <sup>1</sup>H-RMN: d (J = 7 Hz, 0.93, CH<sub>3</sub>; s, 3.73, COOCH<sub>3</sub>; m 3.95,  $\text{CHOH}$ ; m, 6.6 à 7.4, 4 protons aromatiques; s large, 8.80, NH.

**Acétyliboxyphylline 4b.** Une solution de **4a** (120 mg) dans la pyridine (0.5 cm<sup>3</sup>) et l'anhydride acétique (0.5 cm<sup>3</sup>) est chauffée au B-M pendant une heure. Après évaporation à sec, alcalinisation par de l'ammoniaque, l'extraction par du chlorure de méthylène donne 120 mg de **4b** qui est purifié par filtration sur alumine (2 g) et cristallisation dans le méthanol: F 167°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 466°; C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 396, M-60, M-43, pic de base à m/e 182; IR nujol, 1750 et 1250 cm<sup>-1</sup> ester acétique, 1680 et 1620, ester conjugué; <sup>1</sup>H-RMN; d (J = 7 Hz) à 0.88, CH<sub>3</sub>; s à 1.95, COCH<sub>3</sub>; s à 3.75, COOCH<sub>3</sub>; m, 5.05, CHOAc; m 6.7 à 7.5, 4 protons aromatiques; s large à 8.78, NH.

**Cétone 5.** Une solution de **4a** (120 mg) dans le DMSO (10 cm<sup>3</sup>) est additionnée d'anhydride acétique (1 cm<sup>3</sup>). Après 18 h à la température ambiante, on extrait par de l'éther/benzène, après alcalinisation par de l'ammoniaque diluée et obtient 103 mg d'un mélange de **4a** et **5**. Par chromatographie sur colonne on sépare 65 mg de cétone **5** qui est cristallisée dans l'acétate d'éthyle: F 130°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 299°, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 352, M-15, M-59, pic de base à m/e 138; IR (Nujol): 1705 cm<sup>-1</sup>, C=O, 1680 et 1610 cm<sup>-1</sup>, ester conjugué; <sup>1</sup>H-RMN: d (J = 7 Hz) 1.03, CH<sub>3</sub>; s, 3.80, COOCH<sub>3</sub>; m, 6.6 à 7.4, protons aromatiques; s, large, 8.80, NH.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>J. Le Men, G. Lukacs, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et M. J. Hoizey, *Tetrahedron Letters* 483 (1974); M. J. Hoizey, G. Sigaut, M. J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, *Ibid.* 1601 (1974).
- <sup>2</sup>J. Binet, O. Gollnhofer et R. Sillans, *Cahiers d'Etudes africaines* 12, 197 (1972).
- <sup>3</sup>O. Gollnhofer, Les rites de passage de la Société initiatique du Bwete chez les Mitsogho. Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Sorbonne, Paris (1974).
- <sup>4</sup>O. Gollnhofer et R. Sillans, *Psychopathologie Africaine* 10, 187 (1974).
- <sup>5</sup>Raymond-Hamet, *Bull. l'Acad. Méd.* 124, 243 (1941).
- <sup>6</sup>C. A. Burckhardt, R. Goutarel, M-M. Janot et E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* 33, 642 (1952).
- <sup>7</sup>C. Djerassi, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Gosset, J. Le Men et M-M. Janot, *Tetrahedron Letters* 235 (1962).
- <sup>8</sup>J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia* 21, 508 (1965).
- <sup>9</sup>I. M. Skvortsov et J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc. B*, 1589 (1968).
- <sup>10</sup>M. D. Sauzade et S. K. Kan, *Advanc. Electron. Electron. Phys.* 34, 1 (1973); P. Gonnord, C. Duret, C. Viset, J. Salvat et S. K. Kan, *Rev. Sci. Instrum.* 44, 1725 (1973).
- <sup>11</sup>J. D. Allbright et L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2416 (1967).
- <sup>12</sup>G. Germain, P. Main et M. M. Woolfson, *Acta Cryst.* A27, 368 (1971).
- <sup>13</sup>W. Klyne et V. Prelog, *Experientia* 16, 521 (1960).
- <sup>14</sup>M. Gormann, N. Neuss et N. J. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 93 (1965).
- <sup>15</sup>R. T. Brown, J. S. Hill, G. F. Smith et K. S. J. Stapleford, *Tetrahedron* 27, 5317 (1971).
- <sup>16</sup>J. P. Kutney, R. T. Brown, E. Piers et J. H. Hadfield, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1708 (1970).