

## Les Alcaloïdes de l'Iboga (*Tabernanthe iboga* H. Bn.) °

J. C. GAIGNAULT \* et J. DELOURME - HOUDÉ \*\*

\* Centre de Recherches Roussel Uclaf Romainville 93230

\*\* 12, Rue Montalivet Paris 75008

Reçu le 7 Mars 1977

### RÉSUMÉ

La présente revue tente de rassembler et d'examiner les principaux travaux, parus entre 1901 et 1975, sur la chimie et la pharmacodynamie des alcaloïdes du *Tabernanthe iboga* H. Bn.

### RIASSUNTO

Gli Autori, riesaminano i principali lavori chimici e farmacologici relativi agli alcaloidi della *Tabernanthe iboga* H. Bn. comparsi fra il 1901 e il 1975.

Les Apocynacées ont fourni à la matière médicale et à la thérapeutique plusieurs produits qui ont été utilisés soit à l'état de drogues végétales, soit sous forme de principes actifs isolés. À côté des hétérosides extraits des *Strophanthus*, dont on connaissait l'efficacité depuis longtemps, on a découvert dans d'autres genres de cette famille des composés actifs de nature différente. Ainsi le premier alcaloïde des Apocynacées fut isolé en 1901 à partir du *Tabernanthe iboga* H. Bn., simultanément par Dybowski et Landrin<sup>25</sup> sous le nom d'*ibogaïne*, et par Haller et Heckel<sup>35</sup> sous le nom d'*ibogine*. Ensuite, il fallut attendre près de cinquante ans pour que soient entreprises des études chimiques approfondies sur cette substance et pour que de nombreux autres alcaloïdes de cette famille botanique, dont par exemple la réserpine des *Rauwolfia*, la vincamine des *Vinca*, soient isolés et étudiés.

Malgré les résultats cliniques obtenus avec des doses de 10 à 30 mg, *pro die*, de chlorhydrate d'*ibogaïne* dans les convalescences, la neurasthénie et l'asthénie<sup>21, 25, 39</sup> et dans la maladie du sommeil<sup>46</sup>, le *Tabernanthe iboga* H. Bn. et ses dérivés n'ont pas acquis une place de choix en thérapeutique, surtout en comparaison avec les *Rauwolfia* et les *Vinca*.

Pourtant, l'utilisation des racines d'Iboga par les indigènes du Congo pour ses propriétés aphrodisiaques, hypnotiques, stimulantes du système nerveux central (SNC)<sup>2</sup>, et plus généralement pour son pouvoir d'augmenter de façon extraordinaire la résistance à la fatigue, laissait espérer mieux.

Mais l'intérêt scientifique de l'Iboga paraît certain, en dépit de son peu de succès thérapeutique. Aussi a-t-il semblé souhaitable de rassembler, dans la présente revue, l'essentiel des connaissances chimiques et pharmacodynamiques concernant les alcaloïdes de cette plante.

° Ce genre créé en 1889 par H. Baillon (H. Bn.) semble correspondre à l'espèce la mieux définie botaniquement<sup>22</sup>.

## I. CHIMIE DES ALCALOÏDES DE L'IBOGA

L'isolement des alcaloïdes de l'Iboga à partir de cet arbrisseau ou d'autres plantes voisines (où quelques-uns ont été trouvés avant de l'être dans l'Iboga), la détermination de leurs structures, les différents mécanismes proposés pour leur biosynthèse, et enfin la synthèse totale de certains d'entre-eux, seront successivement analysés dans les prochains paragraphes.

### A) Isolement des alcaloïdes et détermination des structures

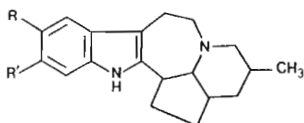
En 1944, l'un de nous<sup>22</sup> apporte sa 'Contribution à l'étude de l'Iboga' dont on avait isolé à l'époque<sup>25,35</sup> uniquement un alcaloïde: l'ibogaïne (Cf. introduction) et peut-être un glucoside de structure indéfinie<sup>13</sup>. Il met notamment au point une méthode d'extraction meilleure que celles déjà utilisées, puisqu'elle permet d'extraire 5,50% d'alcaloïdes totaux. Du *totum* alcaloïdique, il sépare par cristallisation dans l'alcool deux fractions, et par concentration des eaux mères un résidu alcaloïdique amorphe. La première fraction le conduit par recristallisations successives à des cristaux (F = 153 °C au bloc Maquenne et  $[\alpha]_D = -53^\circ$  dans l'alcool), identiques à ceux isolés en 1901 par Dybowski et Landrin<sup>25</sup> sous le nom d'ibogaïne) et par Haller et Heckel<sup>35</sup> (sous le nom d'ibogine'), décrits ultérieurement par D. Vincent et I. Sero<sup>110</sup>. Il attribue à l'ibogaïne la formule brute  $C_{20}H_{26}N_2O$  adoptée par la suite<sup>11,24,29,36,68,89,106,107</sup> et confirmée en 1958 par Dickel et al.<sup>24</sup>. La deuxième fraction correspond au précipité cristallin qui se dépose par faible concentration et refroidissement des eaux mères de cristallisation de l'ibogaïne. De ce jet, renfermant encore de l'ibogaïne, il isole par cristallisations successives des lamelles blanches cristallines, brillantes, présentant un point de fusion constant = 210 °C (bloc Maquenne) et un  $[\alpha]_D = -40^\circ$  dans l'acétone. Rapprochant les caractères de ces cristaux de ceux du produit innomé fondant à 206° - 207°, signalé par Haller et al.<sup>35</sup> aux côtés de l'ibogaïne, il propose de leur donner le nom de *tabernanthine* gardé par la suite<sup>11,24,36,58,68,95,106,107</sup>. La formule brute qu'il suggère,  $C_{21}H_{28.30}N_2O$ , sera révisée presque dix ans plus tard par Goutarel et Janot<sup>28</sup>. Ces chercheurs démontreront que la tabernanthine est en réalité un isomère de l'ibogaïne, ce qui est admis sans réserve depuis<sup>11,32,68</sup> etc. Par la suite, grâce aux méthodes chromatographiques, d'autres auteurs isoleront de nouveaux alcaloïdes du résidu amorphe, rebelle à la cristallisation directe.

En ce qui concerne la détermination de la structure de l'ibogaïne, il s'est limité à rapporter et/ou confirmer les travaux de Raymond-Hamet<sup>81,82</sup> et de Vincent et Sero<sup>15,110</sup> et à les étendre à la tabernanthine: nature indolique, double liaison, groupement méthoxylé, absence d'OH phénolique et noyau apparenté à celui d'une quinoléine simplifiée<sup>102</sup>. Cette structure quinoléique correspond, en réalité, à celle de l'ibogaïne qui résulte d'un réarrangement de l'ibogaïne au cours de son oxydation par fusion alcaline (cf. p. 245).

En 1952, Marion, dans un bref article général sur les alcaloïdes de l'Iboga<sup>58</sup>, ne fait état d'aucune précision supplémentaire par rapport aux éléments rappelés ou apportés sur ce point en 1944<sup>22</sup>. La même année, Burckhardt et al.<sup>19</sup> isolent un autre alcaloïde: l'*ibogamine* \*. L'année suivante, Schlittler et al.<sup>96</sup> séparent, des produits de fusion potassique de l'ibogaïne, un isomère de celle-ci, l'*alloibogaïne*. Toujours en 1953, Goutarel et Janot<sup>28,29</sup> réussissent à obtenir, en chromatographiant un extrait de racine, l'ibogaïne, la tabernanthine et l'ibogamine, déjà connues, puis un nouvel alcaloïde, l'*ibolutéine*. Goutarel<sup>29</sup> détermine la formule brute exacte de la tabernanthine (un  $CH_2$  en moins par rapport à celle qui lui avait été attribuée<sup>22</sup>) et celles de l'ibogamine et de l'ibolutéine.

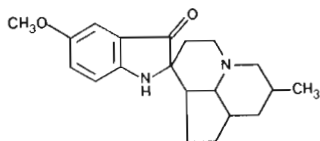
\* Les formules brutes et les constantes physiques (F °C,  $[\alpha]_D$ ) des alcaloïdes cités à partir de maintenant sont rassemblées dans les tableaux des pages 248, 249, 250.

L'étude des spectres infrarouges (I.R.) et ultraviolets (U.V.), des produits de dégradation oxydative et des considérations tirées d'hypothèses biogéniques conduisent cet auteur à proposer la structure suivante <sup>29</sup>:

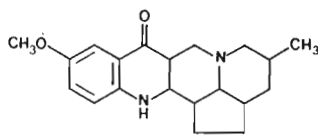


où R = OCH<sub>3</sub> , R' = H pour l'ibogaïne  
 R = H , R' = OCH<sub>3</sub> pour la tabernanthine  
 R = R' = H pour l'ibogamine

A partir des produits d'oxydation provenant de la molécule d'ibogaïne, Janot et Goutarel <sup>28</sup> isolent deux alcaloïdes, dont un nouveau, susceptible de se former également par auto oxydation (cf. précéd.): l'ibolutéine et l'iboquine, pour lesquels Goutarel envisage respectivement les structures A et B <sup>29</sup>:



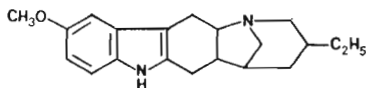
(A)



(B)

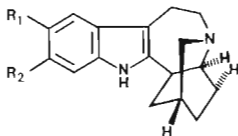
La structure de l'iboquine, bien que légèrement modifiée par la suite (cf. page 246), est tout à fait remarquable puisque c'est apparemment le seul exemple d'alcaloïde quinoléique au milieu de tous les dérivés indoliques de cette série.

En 1955, Janot et Goutarel <sup>42</sup> découvrent dans le *Voacanga africana* Stapf. (autre apocynacée) la voacangine, retrouvée en 1958 par Dickel, Taylor et al. <sup>24</sup> dans le *Tabernanthe iboga* H. Bn. Sa structure est simultanément établie la même année par Taylor ainsi que par Percheron, Janot et Goutarel (cf. page 247). Puis, en 1957, Goutarel et al. <sup>32</sup> mettent en évidence la présence d'une chaîne C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> dans l'ibogaïne au lieu du groupe méthyle auquel on avait d'abord pensé <sup>29</sup>, ce qui les conduit à corriger la structure proposée antérieurement en:



Ainsi, Janot et ses collaborateurs ont isolé et identifié 2 alcaloïdes nouveaux du *Tabernanthe iboga* H. Bn. (ibolutéine <sup>30</sup> ivoquine <sup>26</sup>), puis 3 alcaloïdes nouveaux de la famille de l'ibogaïne à partir du *Voacanga africana* Stapf. (*voacangine* <sup>42</sup> retrouvée en 1958 dans le tabernanthe, vobtusine <sup>41</sup> et voacorine <sup>31</sup>).

Sans être parvenu tout à fait à la structure définitive de l'ibogaïne dont dérivent presque tous les autres alcaloïdes de l'Iboga et du *Voacanga*, ils identifient de nombreux éléments de la structure définitive établie en 1957 à la suite des travaux de Taylor <sup>106</sup> pour l'ibogaïne, la tabernanthine et l'ibogamine:

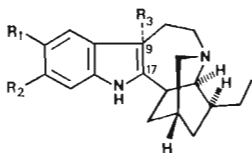


<b>Ibogaïne</b>	: R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub>	, R <sub>2</sub> = H
<b>Tabernanthisine</b>	: R <sub>1</sub> = H	, R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub>
<b>Ibogamine</b>	: R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub>	= H

Au cours de cette année 1957, Renner<sup>86</sup> sépare d'extraits du *Voacanga africana* Stapf deux alcaloïdes du groupe de la voacangine: la *voacristine* (ou voacangarine) isolée ultérieurement du *Tabernanthe*<sup>107</sup>, et la vocamidine propre au *voacanga*.

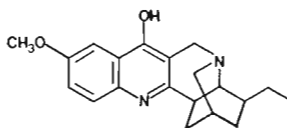
Taylor et ses collaborateurs<sup>5,24</sup> présentent en 1958 les résultats de leurs investigations sur les racines d'Iboga, dont ils ont extrait et séparé une dizaine de composés incluant cinq produits connus — ibogaïne, tabernanthisine, ibogamine, iboluteïne et voacangine-et cinq produits nouveaux — *gabonine*, *kisantine*, *kimvuline*\*, *hydroxy-ibogaïne*, *hydroxy-ibogamine* et *déméthoxy-iboluteïne*.

Ils confirment ou établissent les formules brutes (cf. précéd.) et les structures (C, D, E, F) de huit d'entre eux (et celles des produits intermédiaires des réactions servant à déterminer les structures) en utilisant les procédés classiques de dégradation, les spectres U.V. et I.R., la résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) et les spectres de masse:



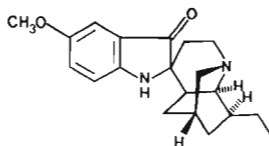
(C) (cf. page 249 détails de la numérotation)

<b>Ibogaïne</b>	: R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> O, R <sub>2</sub> = H	Δ <sup>9-17</sup>
<b>Tabernanthisine</b>	: R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> O	Δ <sup>9-17</sup>
<b>Ibogamine</b>	: R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = H,	Δ <sup>9-17</sup>
<b>Hydroxy-ibogaïne</b>	: R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> O, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OH	
<b>Hydroxy-ibogamine</b>	: R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OH	



(D)

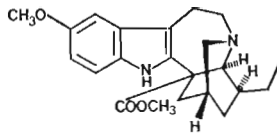
**Iboquine**



(E)

**Iboluteïne**

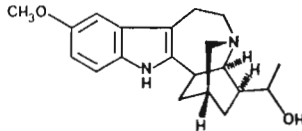
\* Voir page 247.



(F)

**Voacangine:** cette structure est élucidée simultanément par Taylor et al.<sup>5</sup> et par Percheron<sup>68</sup>.

Janot et Goutarel<sup>43</sup>, obtenant en 1955 de l'ibogaïne par saponification et décarboxylation de la voacangine, pressentent une parenté chimique entre *Tabernanthe* et *Voacanga*, confirmée en 1958 par Taylor et al.<sup>5</sup> lorsqu'ils retrouveront la voacangine dans le *Tabernanthe*. En cette année 1958, Janot et Goutarel<sup>33</sup> poursuivent leur travail déjà assez remarquable dans cette série en découvrant dans l'Iboga l'*iboxygaine* et en proposant pour ce nouvel alcaloïde la structure:



Ces auteurs pensent que cet alcaloïde, qui est la 20-hydroxy-ibogaïne, est très voisin de la kimvuline isolée par Taylor et al.<sup>24</sup>. Depuis, certains dont Hesse<sup>37</sup> semblent considérer qu'il s'agit du même produit.

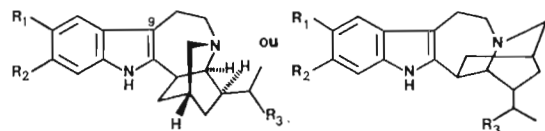
En 1958, Percheron rassemble dans sa thèse<sup>68</sup> les connaissances chimiques acquises dans les genres botaniques *Tabernanthe* et *Voacanga* et présente les détails des travaux chimiques faits en collaboration avec Janot et Goutarel.

La liste des alcaloïdes de l'iboga s'allonge en 1959 de cinq nouveaux éléments, dont quatre du groupe de la voacangine et un de celui de l'ibogaïne: la *catharanthine* découverte par Gorman et al.<sup>26,104</sup> l'*isovoacangine*, la *conopharyngine* et la *voacryptine* isolées par Renner et al.<sup>88</sup> et l'*ibogaline* isolée par Neuss<sup>64</sup>.

En 1960, Boit<sup>11</sup> consacre un chapitre de son ouvrage général sur les alcaloïdes au groupe de l'ibogaïne, tandis que Gorman et Neuss<sup>27</sup> découvrent la *coronaridine* \*, du groupe de la voacangine, et que Arai et al.<sup>1</sup> déterminent par cristallographie la configuration du groupe éthyle de l'ibogaïne. Taylor rédige en 1965<sup>107</sup>, en 1966<sup>108</sup>, puis en 1968<sup>109</sup> trois articles généraux sur les alcaloïdes indoliques. En 1967 Kunesch et al. isolent un autre alcaloïde la *voaphylline*<sup>47,48</sup> à partir des feuilles de *Voacanga africana* Stapf. Cette substance, d'un type structural différent de celui du groupe de l'ibogaïne, sera retrouvée par Bruneton et al. en 1973 dans les graines de *Crioceras dipladeniflorus* Stapf<sup>14</sup> puis en 1974 dans celle de *Tabernanthe iboga* H. Bn. par Goutarel et al.<sup>34</sup>.

Comme les alcaloïdes de l'Iboga n'ont pas toujours été extraits initialement de cette plante, il est parfois difficile de s'y retrouver. Aussi avon-nous établi, en partie à l'aide des articles généraux précités<sup>11,107,108,109</sup> et du travail de Hesse<sup>37</sup>, les tableaux chronologiques I, II, III, constitués en fonction des 3 types principaux d'alcaloïdes (ibogaïne, voacangine, voaphylline):

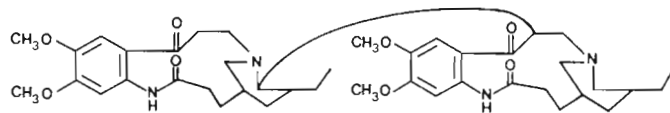
\* Dont les dérivés 19-oxo et 9-hydroxy, 19-oxo seront isolés ultérieurement par Martin<sup>59</sup> à partir du *Conopharyngia jollyana*.



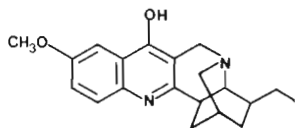
## I. Groupe de l'IBOGAÏNE

Nom	Année	Auteur(s)	Réf.	F° C	$[\alpha]_D$ Solvant	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R divers
Ibogaïne (Ibogine) C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	1901	Dybowski et al. Haller et al.	(25) (35)	153	-53° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	H	—
Tabernanthine C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	1944	Delourme-Houdé	(22)	210	-35° CHCl <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	H	—
Ibogamine C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	1952	Burckhardt et al.	(19)	162-64	-36° CHCl <sub>3</sub>	H	H	H	—
Alloibogaïne C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	1953	Schlittler et al.	(96)	—	—	OH	H	H	N-CH <sub>3</sub>
Iboquine * C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1953	Goutarel et al.	(28)	284-85	—	CH <sub>3</sub> O	H	H	réarrangement + OH
Iboluteine ** C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1953	Goutarel et al.	(28)	142	-114° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	—	réarrangement + O
Iboxygaine C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1958	Janot et al.	(33)	234	-5° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	OH	—
(Kimvuline) ? C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1958	Dickel et al.	(24)	231-32	+4° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H		Position de l'OH indéterminée?
Kisantine Δ C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1958	Dickel et al.	(24)	236-8	-15° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	—	réarrangement + O
9-Hydroxy 9H-ibogamine	1958	Dickel et al.	(24)	168-72	+82° (alc.)	H	H	H	9-OH
Déméthoxyiboluteine ***	1958	Dickel et al.	(24)	141	—	H	H	H	réarrangement + O

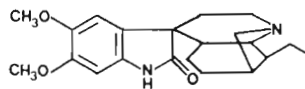
9-Hydroxy 9H-ibogaïne	1958	Dickel et al.	(24)	123-24	+74° EtOH	CH <sub>3</sub> O	H	H	9-OH
Gabonine ΔΔ C <sub>42</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	1958	Dickel et al.	(24)	223-6	+65° CHCl <sub>3</sub>	—	voir cidessous	—	—
Ibogaline C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1959	Neuss	(64)	141-43	-43° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	—



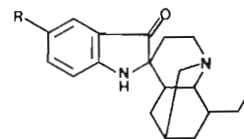
ΔΔ Gabonine



\* Iboquine



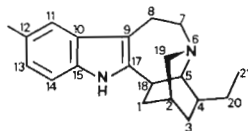
Δ Kisanine



\*\* Iboluteine : R = CH<sub>3</sub>O

\*\*\* Déméthoxyiboluteine : R = H

Remarque - Nous avons noté deux types de numérotation de la molécule:



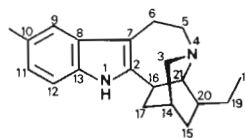
Büchi G. et al. <sup>17</sup> 1966

Taylor Wl. <sup>107</sup> 1965

Kutney et al. <sup>50</sup> 1964

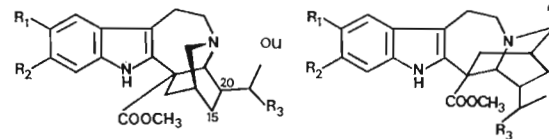
Hesse M. <sup>37</sup> 1968

et



Taylor Wl. <sup>108</sup> 1966

Panas et al. <sup>66</sup> 1974



## II. Groupe de la VOACANGINE

(ces alcaloïdes se retrouvent également parmi les nombreux alcaloïdes des Voacanga)

Nom	Année	Auteur(s)	Réf.	F° C	$[\alpha]_D$ Solvant	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R divers
Voacangine C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1955	Janot et al.	(42)	137-38	-42° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	H	
Voacristine-(Voacangarine) C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	1957	Renner	(86)	112-114 ou 166-67	-25° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	OH	
Isovoacangine C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1959	Renner et al.	(88)	156-57	-52° CHCl <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	H	
Catharanthine C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1959	Gorman et al.	(26)	126-28	+30° CHCl <sub>3</sub>	H	H	H	Δ 15-20
Conopharyngine C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	1959	Renner et al.	(88)	141-43	-40° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	
Voacryptine C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	1959	Renner	(87)	175-76	+25° CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	= O	
Coronaridine C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1960	Gorman et al.	(27)	238 (HCl)	-8° (Me OH)	H	H	H	

## III. Groupe de la VOAPHYLLINE

Voaphylline C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	1967 1974	Kunesch et al. Goutarel et al.	(47) (34)	166-168	+24° CHCl <sub>3</sub>				
---	--------------	-----------------------------------	--------------	---------	---------------------------	--	--	--	--

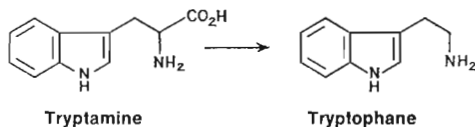


Après 1960, en dehors de la découverte de la voaphylline et de considérations sur la configuration<sup>9,66</sup> et l'isomérisation<sup>61</sup>, les travaux chimiques sur l'Iboga concernent quelques relations structure-activité simples, la biosynthèse et surtout la synthèse totale des alcaloïdes du type de l'ibogaïne.

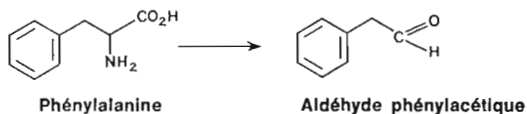
### B) Hypothèses sur la biogénèse des alcaloïdes de l'Iboga

Les mécanismes proposés pour la biogénèse des alcaloïdes de l'iboga sont inspirés des hypothèses générales déjà anciennes de Robinson<sup>90</sup> et Winkerstein et al.<sup>114</sup>. D'après ces données devenues classiques, les acides aminés seraient les précurseurs biogénétiques des alcaloïdes. Dans le cas des alcaloïdes indoliques, les deux précurseurs seraient le tryptophane et la phénylalanine. Après transformation enzymatique, ces deux acides α aminés peuvent réagir dans un organisme vivant:

— sous forme d'amine:



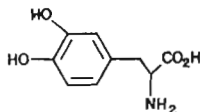
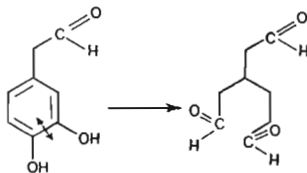
— sous forme d'aldéhyde:



Quel que soit le mécanisme biogénétique envisagé, la partie indolique des alcaloïdes de l'Iboga serait toujours fournie par la tryptamine (produit de décarboxylation du tryptophane); par contre, les autres cycles se formeraient en faisant intervenir, selon les auteurs, soit les aldéhydes correspondant au métabolisme des amino-acides, tels que le dopaldéhyde, soit un produit très instable, tautomère de la forme énediol du dopaldéhyde, soit un alcool terpénique naturel, le géranol.

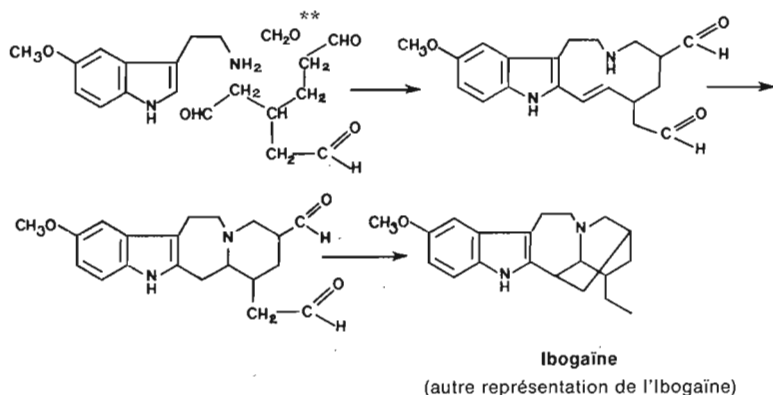
Nous reproduirons sommairement les schémas des 3 principales hypothèses:

a) *Hypothèse de Goutarel*<sup>29</sup>: la 5-méthoxy-tryptamine réagirait d'abord avec une forme dérivée du dopaldéhyde (métabolite de la Dopa\*), ce qui serait conforme aux travaux de Woodward<sup>115</sup>. (Il est à noter que la dernière étape de cette synthèse conduisant à la formule de l'ibogaïne a été proposée seulement en 1958 par Percheron<sup>68</sup>).

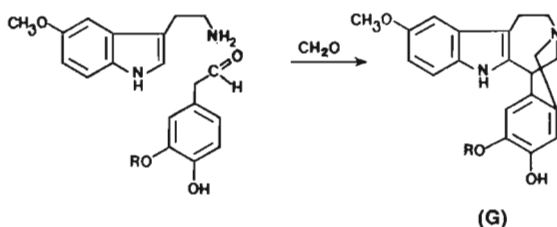


\* Dopa: dihydroxyphénylalanine

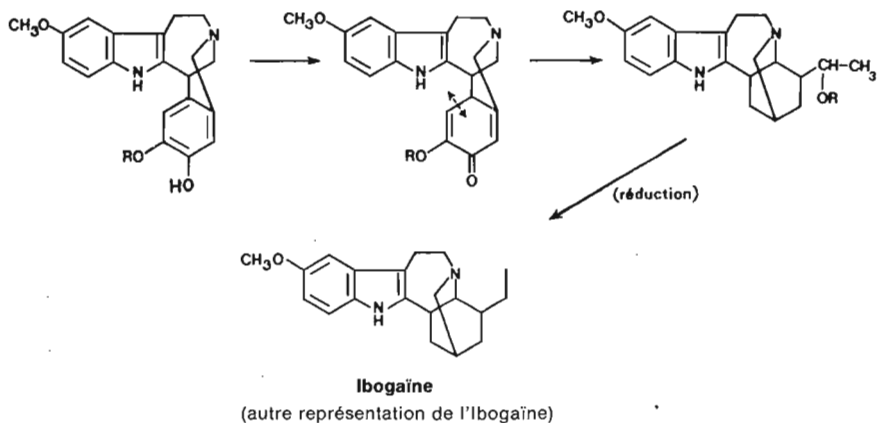
La séquence des réactions serait:



b) *Hypothèse de Percheron*<sup>68</sup>: la 5-méthoxytryptamine se combinerait avec le dopaldéhyde et le formol (dont la glycine est l'acide  $\alpha$  aminé précurseur) pour fournir la molécule intermédiaire (G).

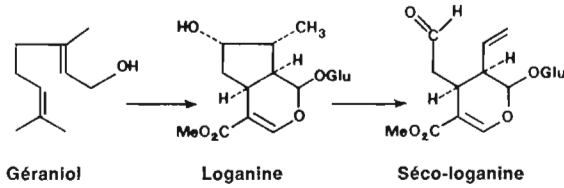


Cette molécule intermédiaire (G) pourrait se tautomériser, se couper, se recycliser et conduire à l'ibogaïne:

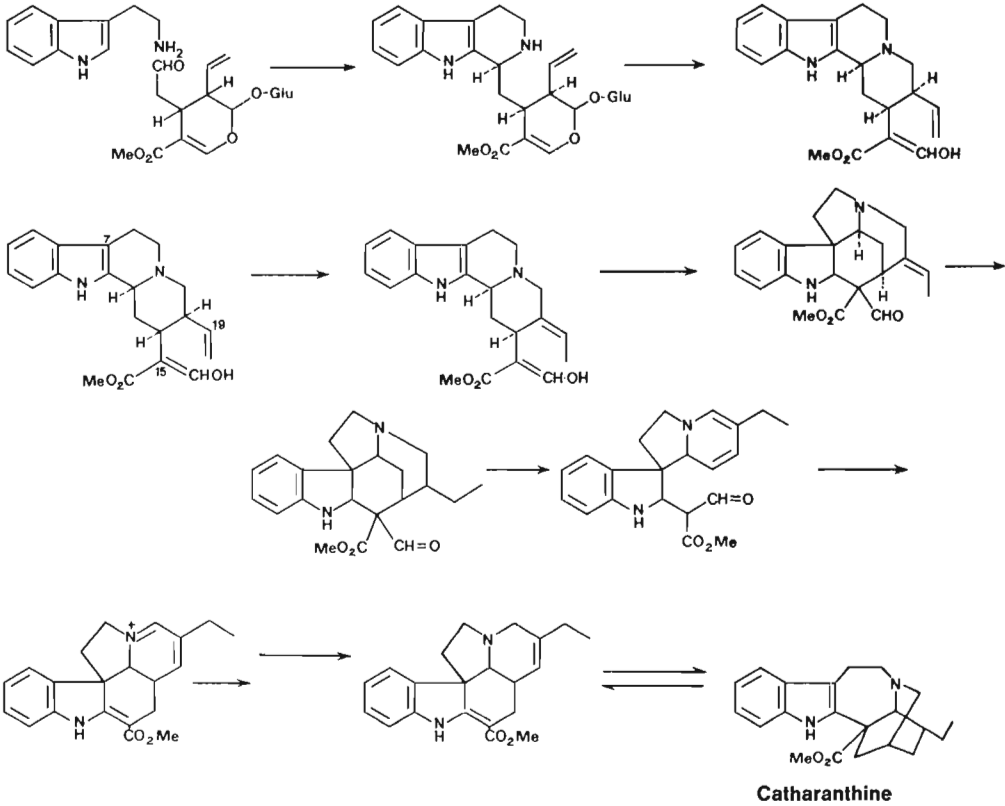


\*\* Formol provenant de la glycine

c) *Hypothèse de Battersby et al.*<sup>6,7,8</sup>: la tryptamine (ou la 5-méthoxytryptamine) se condenserait avec un dérivé du gérianiol (la séco-loganine) *via* un intermédiaire clef, la loganine:



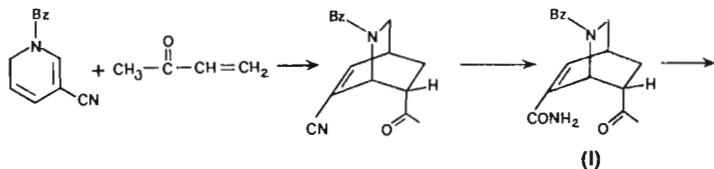
Cette séco-loganine permettrait d'accéder aux trois classes principales des alcaloïdes indoliques. Ce point de vue a été discuté à l'aide d'incorporation de gérianiol par des plantes<sup>8</sup> et de réactions chimiques<sup>72,73,101</sup>. Nous donnerons seulement le principe d'un schéma pouvant conduire à la catharanthine (alcaloïde de l'Iboga)<sup>73</sup>:



### C Synthèses totales des alcaloïdes de l'Iboga

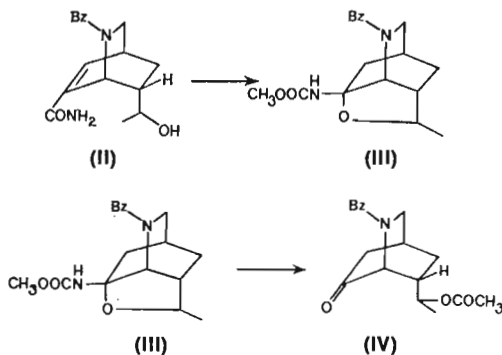
Bien que d'importants progrès aient été accomplis par Kutney et al.<sup>50</sup> et Salley<sup>93</sup> dès 1964, puis en 1965 par Huffman<sup>40</sup> et Buchi<sup>16</sup> dans la synthèse des alcaloïdes de l'Iboga, il faut attendre 1966 et le travail très intéressant de Buchi et al.<sup>17</sup> pour que soit réussie la synthèse totale de la ( $\pm$ ) ibogaïne, de l'épi-ibogaïne, de l'ibogamine et de l'épi-ibogamine (auxquelles Rosenmund et al.<sup>91</sup> aboutiront aussi en 1975 par une voie différente. Le schéma de synthèse de ces 4 dérivés nous servira d'illustration, étant entendu qu'il existe d'autres procédés, par exemple ceux de Sallay<sup>92</sup> et de Kutney<sup>51</sup>.

— La première étape utilisée par Buchi et al.<sup>17</sup> consiste à obtenir, comme dans la plupart des procédés de synthèse totale des alcaloïdes de l'Iboga, un noyau isoquinclidique polysubstitué, par une réaction de Diels-Alder entre une cétone  $\alpha$  vinylique et une dihydropyridine substituée<sup>3,16,62,63</sup>.

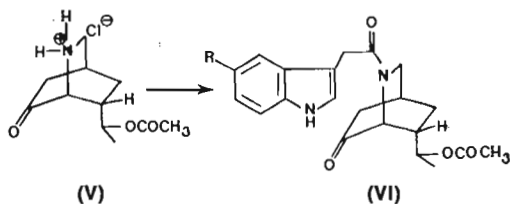


Le composé (I) fournit par étapes successives les alcaloïdes souhaités. Nous schématiserons comme suit les principaux stades de cette transformation:

— (I) est réduit en (II) par le borohydrure de sodium; (II) est transformé en uréthane (III) par la réaction d'Hofmann. L'hydrolyse de (III) par l'acide sulfurique 6N, suivie d'une acétylation, fournit (IV).

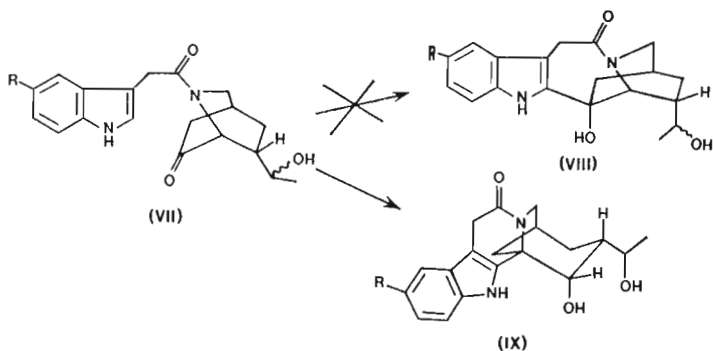


A ce stade, l'élimination du benzoyle et sa transformation en chlorhydrate (V) permettent la condensation de cette molécule, soit avec le chlorure de  $\beta$ -indolylacétyle ( $\text{R} = \text{H}$ ) pour la synthèse de l'ibogamine, soit avec le chlorure de 5-méthoxy  $\beta$  indolylacétyle ( $\text{R} = \text{OCH}_3$ ) pour la synthèse de l'ibogaïne.

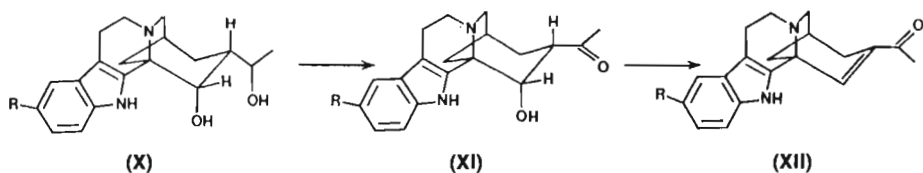


L'intermédiaire (VI), amorphe, peut être désacétylé en milieu alcalin pour donner le composé cristallisé (VII).

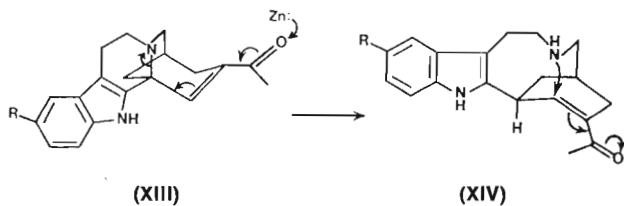
(VII) traité par de l'acide *p*-toluènesulfonique, dans du chlorure d'éthylène bouillant, se transforme en un lactame auquel on avait attribué la structure (VIII), mais qui s'est révélé répondre à la structure (IX).



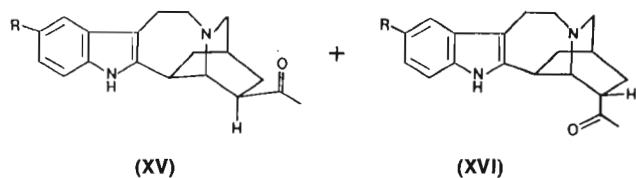
(IX) est alors réduit par l'hydruire d'aluminium et de lithium en (X), oxydable par le D.M.S.O. (diméthylsulfoxyde) et le dicyclohexylcarbodiimide en hydroxycétone (XI), qui est déshydratée à son tour en cétone  $\alpha, \beta$ -insaturée (XII):



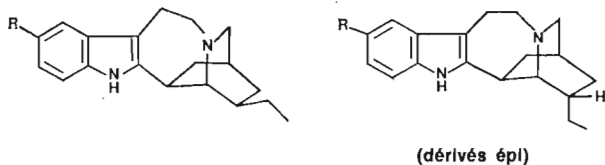
Cette cétone insaturée (XII) se coupe sous l'influence du zinc (XIII) et subit un réarrangement par addition de Michael (XIV):



(XIV) s'équilibre en deux isomères (XV) et (XVI).



Enfin (XV) et (XVI) sont transformés en ibogamine et épiibogamine si R = H et en ibogaïne et épiibogaïne si R = OCH<sub>3</sub>, par une réduction de Wolff-Kishner:



## II. Pharmacodynamie des alcaloïdes de l'Iboga

L'étude pharmacodynamique de l'ibogaïne, alcaloïde majeur de l'Iboga, a rapidement révélé<sup>57,60</sup> ses propriétés essentielles qui expliquent en partie l'usage que les indigènes d'Afrique Equatoriale faisaient de la plante (cf. introduction). Nous examinerons succinctement dans les prochains paragraphes les principaux travaux biologiques consacrés aux différents types d'action de l'ibogaïne, puis les quelques propriétés décrites pour certains des autres alcaloïdes de l'Iboga.

### A) Actions de l'ibogaïne

L'ibogaïne, alcaloïde le plus étudié, présente principalement des activités sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire, et quelques effets divers.

#### a) Ibogaïne et SNC

La première étude pharmacodynamique de l'ibogaïne est due à Phisalix<sup>69</sup> et remonte à 1901. D'après ce travail, la principale action de cet alcaloïde s'exerce sur le système nerveux central (S.N.C.) et peut s'observer facilement chez le Chien, qui réagit par une hyperthermie et par un comportement d'ivresse, rappelant celle entraînée par l'alcool. Hoffer et Osmond confirment 66 ans plus tard les propriétés stimulantes centrales exercées par l'ibogaïne chez le Chien conscient<sup>38</sup>. Osmond<sup>65</sup>, dans une revue des effets cliniques d'agents psychotomimétiques (tel que le haschisch, le peyotl, la rue de Syrie, les amanites), assimile l'Iboga à ces drogues. Tous altèrent en effet la pensée, la perception, l'humeur, voire la posture, sans causer d'assuétude ni de troubles majeurs du système nerveux autonome, bien que de fortes doses puissent amener de la désorientation, des troubles de mémoire, de la stupeur et de la narcose. Salmoiraghi et al.<sup>94</sup> observent que de petites doses d'ibogaïne, LSD-25, BOL-148, bufoténine et mescaline potentialisent l'effet de la sérotonine, mais non celui de la réserpine, sur l'hypnose à l'hexobarbital.

L'action 'hallucinogène' de tels composés pourrait être liée à une potentialisation de la sérotonine<sup>94</sup>. Du reste, pour Barras et Coult<sup>4</sup>, l'ibogaïne est l'une des substances actives sur le S.N.C. capables d'interagir avec la céruloplasmine\*. La céruloplasmine catalyse l'oxydation des catécholamines et de la sérotonine. L'ibogaïne, le 2-bromo LSD, diminuent l'oxydation de la sérotonine et augmentent celle des catécholamines comme le LSD mais à un moindre degré.

Pour interpréter le phénomène, Barras et Coult émettent l'hypothèse que ces produits pourraient se lier à la céruloplasmine sur les sites de la sérotonine. Cette liaison inhiberait celle de la sérotonine sur la céruloplasmine et déformerait cette molécule d' $\alpha_2$ -globuline augmentant par là ses interactions avec les catécholamines. La conséquence pratique de la fixation de tels produits sur la céruloplasmine serait

\*  $\alpha_2$  globuline cuprique du plasma qui varie dans certains états pathologiques et pendant la grossesse.

une augmentation du taux de sérotonine disponible et une diminution de celui des catécholamines.

Le travail de Kotowski et al.<sup>45</sup> renforce les suppositions selon lesquelles la sérotonine serait impliquée dans l'action de l'ibogaïne. Selon ces auteurs l'ibogaïne produit chez la Souris (mais presque pas chez le Rat) une diminution de l'agressivité: celle-ci on le sait, est reliée à des mécanismes sérotoninergiques.

D'autres effets centraux de l'ibogaïne pourraient résulter de son action anticholinestérasique remarquée, apparemment pour la première fois, par Vincent et Sero<sup>110</sup>. Bovet et al.<sup>12</sup> classent du reste l'ibogaïne avec la mescaline, l'amphétamine et l'adrénaline, auxquelles ils rattachent le LSD, dans les agents désynchronisants tels que les cholinergiques (acétylcholine, anticholinestérasiques, esérine, nicotine) activateurs de la formation réticulée, par opposition aux composés reproduisant l'état de synchronisation du sommeil (hypnotiques, parasympholytiques etc...).

Schneider et Sigg<sup>99</sup> prouvent l'action anticholinestérasique de l'ibogaïne au niveau de la formation réticulée ascendante en injectant de l'atropine, qui supprime totalement les effets de cet alcaloïde à ce niveau. Ils montrent en outre qu'elle n'influence pas les réflexes, mais qu'elle exerce une action anticonvulsivante significative vis-à-vis de l'électrochoc, tandis que Chen et al.<sup>20</sup> constatent que l'ibogaïne est capable de supprimer les extensions toniques induites chez la souris par le pentétrazol ou le courant électrique, tout en étant inactive sur celles produites par la strychnine. Schneider<sup>97</sup> explique l'effet potentialisateur de l'ibogaïne sur la morphine par son action anticholinestérasique. Un brevet Ciba<sup>100</sup> fait également état, en 1958, de l'effet potentialisateur de l'ibogaïne et de la tabernanthine sur l'analgésie produite par exemple par la morphine, la codéine, la dihydromorphine etc... Ceci est à rapprocher des travaux de Pouchet et al.<sup>70</sup>, pour lesquels l'ibogaïne provoque, après une phase d'hyperesthésie, une anesthésie toutefois beaucoup moins forte que celle induite par la cocaïne. Ces observations expliquent l'utilisation de l'Iboga par les indigènes dans les odontalgies.

De plus, l'activité anticholinestérasique de l'Iboga et de l'ibogaïne a fait l'objet d'études diverses. Ainsi Vincent et Mascré<sup>111</sup> montrent que le pouvoir anticholinestérasique d'une teinture ou d'un extrait peut être très supérieur (jusqu'à 100 fois pour l'iboga) à celui des alcaloïdes isolés. Ils admettent que ces propriétés anticholinestérasiques de l'Iboga et de la Kola participent à l'action tonique 'défatigante' de ces drogues. Vincent et Lagreu<sup>112</sup> démontrent que la cholinestérase du pancréas se différencie de celle du sérum en comparant les effets de l'ibogaïne, de la caféine et de l'éserine, respectivement, sur les cholinestérases du pancréas, du sérum et du cerveau. Raymond-Hamet<sup>84</sup> recherche si l'activité sympathicosthénique de l'ibogaïne réside dans son action anticholinestérasique, du reste beaucoup plus faible que celle de la physostigmine. Il conclut finalement avec Vincent<sup>85</sup> que l'action sympathicosthénique de l'ibogaïne, la tabernanthine, l'ibogamine et l'ibolutéine n'est pas parallèle à leur effet anticholinestérasique, qui est du même ordre pour chacun de ces alcaloïdes mais qui est trop limité pour expliquer cette action à faible dose.

#### b. *Ibogaïne et système cardiovasculaire*

Les effets tensionnels et diurétiques de l'ibogaïne n'échappent pas aux premiers chercheurs qui s'intéressent aux propriétés de cet alcaloïde<sup>69</sup>; ils précisent notamment son pouvoir de déprimer le coeur<sup>54, 55, 56, 70</sup>, retrouvé par Wurman<sup>116</sup> et surtout par Raymond-Hamet. Ce dernier auteur découvre que l'ibogaïne possède la propriété d'augmenter l'action hypertensive de l'adrénaline. Cette faculté peut du reste être un moyen d'évaluer l'activité physiologique de la drogue<sup>78</sup>. Cet alcaloïde supprime, d'autre part, les effets hypertenseurs induits par l'occlusion des carotides<sup>75</sup> mais, contrairement à la cocaïne, il augmente l'hypertension produite par la tyramine<sup>77</sup>

et laisse subsister celle produite par l'éphédrine<sup>76</sup>. Raymond-Hamet<sup>77</sup> met aussi en évidence l'action hypotensive de cet alcaloïde, confirmée par Sero<sup>102</sup>, et son activité sympathicothénique sur les vaisseaux de la patte de Chien<sup>83</sup>.

Pour Schneider et Rinehart<sup>89,98</sup> le pouvoir hypotenseur de l'ibogaïne sur le Chien anesthésié paraît lié à un effet cardiaque direct, puisque sur le Chien non anesthésié on observe au contraire une élévation de la tension artérielle. Ainsi l'ibogaïne exerce sur le coeur des mammifères des effets *chronotrope et inotrope négatifs*. La diminution du débit cardiaque constatée chez le Chien anesthésié est en grande partie responsable de la chute de tension artérielle, tandis que l'élévation de la tension artérielle chez le Chien non anesthésié doit être considérée comme un effet différentiel entre l'action inhibitrice directe sur le coeur et la composante stimulante centrale.

### c. Actions diverses de l'ibogaïne, toxicité et étude de distribution

Raymond-Hamet<sup>74,79</sup> étudie l'action de l'ibogaïne, premièrement sur les organes isolés, deuxièmement sur ces mêmes organes prétraités par l'ergotamine, l'adrénaline ou l'acétylcholine. Il montre que l'ibogaïne agit comme un véritable antagoniste des substances sympatholytiques<sup>80</sup>. Paris et al.<sup>67</sup> concluent à partir d'une étude sur l'excitabilité neuromusculaire chez la grenouille que l'ibogaïne et l'Iboga ne modifient pas la chronaxie du nerf, mais abaissent la chronaxie du muscle par une action directe sur celui-ci.

Walaszek et Bunag testent en 1963 plusieurs substances, dont l'ibogaïne, capables de modifier les actions pharmacologiques de polypeptides tels que la substance P\* et l'angiotensine\*\*. Ces pharmacologues<sup>113</sup> trouvent que, sur seize drogues, seules l'harmaline et l'ibogaïne antagonisent les réponses contractiles produites sur l'iléon de Cobaye par la substance P et l'angiotensine. Par contre, avec dix-huit produits testés, dont l'ibogaïne, ils ne peuvent mettre en évidence un effet antagoniste significatif de l'action cardiovasculaire de la substance P (chez le Poussin)<sup>18</sup>.

En outre, selon Wurman<sup>116</sup>, un extrait alcoolique d'Iboga produit, en plus de l'effet hyperthermisant connu et des variations cardiaques chez le Lapin, une élévation de l'hémoglobine chez la Souris et une augmentation de la production d'acide lactique par le bacille bulgare et il stimule la croissance des plantules de haricot.

La toxicité du chlorhydrate d'ibogaïne correspond à une DL 50 évaluée à 82 mg/Kg par voie intrapéritonéale chez le Cobaye<sup>22,57</sup>.

Enfin Dhahir et al.<sup>23</sup> étudient la distribution du chlorhydrate d'ibogaïne, on Rat. Une heure après l'administration de 50 mg *i.v.* de chlorhydrate d'ibogaïne, on retrouve 42% de la dose dans le Rat total, la plus haute concentration étant trouvée dans le foie après huit heures seulement 12% de la dose dans le Rat total, sans quantité détectable dans le foie, les reins, le cerveau ou le sang, et plus rien après douze heures.

### B) Activités pharmacodynamiques des alcaloïdes de l'Iboga différents de l'ibogaïne

En 1955, deux équipes de chercheurs décrivent pour la première fois les propriétés pharmacologiques des racines de *Voacanga renfermant notamment la voacangine*. La première équipe, composée de Quevauviller et al.<sup>71</sup> trouve à ces racines de *Voacanga* des activités hypotensives, faiblement inhibitrices du système sympathique (ortho et para), et une action directe sur le myocarde. De leur côté, La Barre et al.<sup>52</sup>

\* Substance P = Facteur P = substance d'origine polypeptidique présente dans les parois de l'intestin grêle, dans les cordons postérieurs de la moelle épinière et dans les ganglions de la base du cerveau. Elle provoque, d'une part, comme l'acétylcholine et l'histamine, une contraction des muscles lisses et d'autre part, une diminution de la pression sanguine. Elle aurait peut-être un rôle dans la transmission des stimuli sensoriels.

\*\* Angiotensine: peptide vasoactif et stimulant de la synthèse des minéralcorticoïdes.



observent également de la part de ces racines une activité sur l'oreillette isolée de Lapin peu différente en nature de celle de la digitaline, mais ayant 1/40 de son activité et 1/3 de sa toxicité.

Blanpín, Quevauviller et al.<sup>10</sup> étudient la toxicité du *chlorhydrate de voacangine* et ses effets sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et nerveux autonome. En accord avec Zetler<sup>117</sup>, ils évaluent la DL<sub>50</sub> à 55 mg/Kg *i.v.* chez la Souris. La mort se produit par asphyxie après de violentes convulsions aux doses voisines de la DL<sub>50</sub>. A dose subtoxique, l'animal est prostré, a une démarche titubante et parfois quelques convulsions légères. Dès la dose de 10 mg/Kg *i.v.* la voacangine déprime la motilité, tandis qu'elle ne s'oppose pas aux convulsions et à l'intoxication dues au pentétrazole ni à l'action excitomotrice de la trémorine et qu'elle exalte les convulsions provoquées par la strychnine. Elle prolonge le temps de sommeil à l'hexobarbital<sup>117</sup>. La DL<sub>100</sub> du sulfate de voacangine par voie intra jugulaire serait de 348 mg/Kg chez le Cobaye<sup>53</sup>.

Cet alcaloïde a une action légèrement hypotensive résultant d'une vasodilatation périphérique et d'un effet dépresseur cardiaque faible<sup>10</sup>. Contrairement à l'ibogaïne, elle n'est pas anticholinestérasique<sup>10</sup>. Zetler<sup>118</sup> expose dans une revue générale les propriétés pharmacologiques de douze alcaloïdes naturels d'une apocynacée de la sous-tribu des *Tabernaemontaninae* et de onze dérivés hémisynthétiques. Pour résumer ce travail<sup>117</sup>, on peut dire que plusieurs composés stimulent le SNC par un mécanisme non amphétamine-like et que cinq d'entre eux dont l'*ibogamine*, l'*ibogaline*, la *conopharyngine* et la *coronaridine* (alcaloïdes de l'Iboga) exercent un antagonisme plus ou moins prononcé vis-à-vis de la catalepsie à la réserpine et des effets bradycardisants. Sept alcaloïdes produisent des tremblements importants<sup>120</sup>, douze substances dont la *tabernanthine*, l'*ibogaline*, la *coronaridine*, (qui possèdent des propriétés diurétiques signalées par Svoboda et al.<sup>105</sup>), la *voacangine*, la *conopharyngine* et la *voacristine* induisent de la catalepsie et produisent un effet hypotenseur et bradycardisant chez le Chat anesthésié, effet cardiaque qui résiste à la vagotomie et à l'atropine. L'*ibogaline* et la *tabernanthine* (qui a des propriétés cardiovasculaires analogues à celle de l'ibogaïne<sup>22</sup>) seraient les alcaloïdes les plus actifs.

En partant des effets fortement inotrope et chronotrope négatifs de la plupart des alcaloïdes indoliques de l'Iboga et du voacanga, Zetler et al.<sup>119</sup> étudient en 1970 l'action inhibitrice de ces substances sur les effets cardiaques de la noradrénaline. Ils arrivent à la conclusion que l'*harmine*, la *voacangine* et le *propranolol* sont les produits les plus actifs pour s'opposer à l'action inotrope et chronotrope positive de la noradrénaline. Ils pensent que les effets dépresseurs cardiaques des alcaloïdes tels que l'ibogamine, la tabernanthine, l'ibogaïne, l'ibogaline, l'iboxygaine, l'isovoacangine, la conopharyngine, la voacangine, la coacristine ne sont ni quindine-like ni propranolol-like, et qu'ils s'exercent directement sur le tissu nerveux cardiaque par une action autre que  $\beta$  bloquante.

En 1972, Zetler et Lessau<sup>121</sup> publient un nouveau travail, étudiant entre autres l'action de l'*ibogamine* et de la *tabernanthine* sur la période réfractaire de l'oreillette gauche de Cobaye et les modifications qu'elles apportent à l'action de la strophantine en réduisant son activité inotrope. Enfin la *catharanthine* aurait des propriétés anti-néoplasiques<sup>49</sup>.

### III. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

Les relations structure-activité ont apparemment fait l'objet d'études assez succinctes:

— Kelley et al.<sup>44</sup> concluent à l'aide de stéréomodèles de Dreiding que l'ibogaïne, comme d'autres produits réputés hallucinogènes, pourrait occuper les mêmes sites récepteurs que la sérotonine.

— Singbartl et al.<sup>103</sup> considèrent que l'effet trémorigène de l'ibogaïne, de l'iboxygaïne et de l'ibogaline est plus en relation avec la nature des substituants qu'avec la liposolubilité.

— Zetler et al.<sup>119,121</sup> indiquent que dans ces alcaloïdes la présence d'un groupe méthoxyle sur le noyau indole augmente l'activité chronotrope négative et accroît l'affinité pour le tissu nerveux cardiaque et que l'introduction d'un groupe carbo-méthoxy- sur le noyau de l'isoquinuclidine diminue spécialement l'activité inotrope négative.

## CONCLUSION

Les travaux chimiques et pharmacodynamiques concernant l'Iboga ou ses alcaloïdes ont été nombreux et intéressants à bien des égards, mais se sont caractérisés par leur sporadicité. En effet, il y a des années creuses dans les recherches, puis brusquement es regains d'intérêt pendant deux ou trois ans.

L'étude chimique des constituants du *Tabernanthe iboga* H. Bn. a abouti à l'identification, à l'isolement et à la détermination structurale d'une vingtaine d'alcaloïdes; soit un en 1901, un en 1944 et 19 depuis, (sans compter la kimvuline cf. p. 247). Parallèlement, certains auteurs ont travaillé à l'élaboration d'hypothèses sur la biogénèse de ces substances et à leur synthèse totale.

Dans le domaine de la pharmacodynamie, les travaux des trente dernières années ont en général confirmé et précisé les propriétés cardiovasculaires et centrales de l'ibogaïne et ont permis de mettre en évidence pour les autres alcaloïdes de l'Iboga, outre quelques propriétés particulières, un profil cardiovasculaire et central rappelant celui de l'ibogaïne. Finalement, malgré l'attrait que ces composés peuvent exercer par leurs propriétés sur le système nerveux central, ce sont plus des réactifs pharmacologiques que des médicaments d'usage facile. Leurs difficultés d'emploi résident principalement dans l'action simultanée qu'ils ont sur le coeur et le SNC.

On peut, toutefois, raisonnablement espérer que des variations moléculaires tenant compte, entre autres, des quelques relations structure-activité décrites permettraient de conférer à ces molécules des effets plus typiquement centraux. Dans ce cas, leur structure indolique, qu'ils partagent avec la sérotonine, pourrait peut-être jouer un rôle intéressant en interférant notamment avec les récepteurs des amines biogènes ou avec leur métabolisme.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Arai G., Coppola J., Jeffrey G. A. - « The Structure of Ibogaïne ». *Acta Cryst.*, 13, 553-564 (1960).
- 2) Aubry-Lecomte - « Notes sur quelques poisons de la côte occidentale d'Afrique ». *Arch. Méd. navale*, 2, 264-265 (1864).
- 3) Ban Y., Wakamatsu T., Fujimoto Y., Oishi T. - « The total synthesis of dl-Epiibogamine ». *Tetrahedron Letters* N. 30, 3383-3386 (1968).
- 4) Barras B. C. et Coult D. B. - « Interaction of some centrally active drugs with caeruleoplasmin ». *Biochem. Pharmacol.*, 21, 677-685 (1972).
- 5) Bartlett M. F., Dickel D. F., Taylor W. I. - « The alkaloids of *Tabernanthe iboga*. Part IV - The structures of Ibogamine, Ibogaïne, Tabernanthine and Voacangine ». *J. Am. Chem. Soc.* 80, 126-136 (1958).

Les auteurs remercient Mademoiselle Leandre (Centre de Recherches Roussel Uclaf) de son aide documentaire.

- 6) Battersby A. R., Brown R. T., Knight J. A., Martin J. A., Plunkett A. O. - « Biosynthesis of the Indole Alkaloid from a Monoterpene ». *Chem. Comm.*, 346-347 (1966).
- 7) Battersby A. R. - « Biosynthesis of the Indole and Colchicum Alkaloids ». *Pure. Appl. Chem.*, 14, 117-136 (1967).
- 8) Battersby A. R., Byrne J. C., Kapil R. S., Martin J. A., Payne T. G. - « The mechanism of indole alkaloid biosynthesis »: *Chem. Comm.*, 951-953 (1968).
- 9) Blaha K., Zobicová Z., Trojánek J. - « Chiroptical investigations on the iboga and voacanga alkaloids »: *Chem. Comm.*, 2258-2266 (1974).
- 10) Blanpin O., Quevauviller A., Pontus C. - « Sur la Voacangine, alcaloïde du Voacanga africana. Staff-Apocynacées ». *Thérapie*, 16, 941-945 (1961).
- 11) Boit H. G. - « Ibogain Gruppe ». in *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis (1960)*. Akademik-Verlag - Berlin.
- 12) Bover D., Longo V. G., Silvestrini B. - « Les méthodes d'investigations électrophysiologiques dans l'étude des médicaments tranquillisants. Contribution à la pharmacologie de la formation réticulaire ». Edited by Garattini S., Ghetti V. *Psychotropic drugs*, Elsevier Pub Cie 193-206 (1957).
- 13) Braun J. - « Botanischer Bericht über die Flora von Kamerun ». Mittheil. V. Forschungsreisenden u. Gelehrten aus d. deutschen Schutzgebieten II 172 (1889).
- 14) Bruneton J., Bouquet A., Cavé A. - « Alkaloids from the root bark of *Crioceras dipladeniflorus* ». *Phytochemistry*, 12, 1475-1480 (1973).
- 15) Brustier V., Vincent D., Séro I. - « Sur le spectre d'absorption de l'Ibogaïne ». *CR. Ac. Sci.*, 216, 905-911 (1943).
- 16) Büchi G., Coffen D. L., Kocsis K., Sonnet P. E., Ziegler F. E. - « The total synthesis of (±) Ibogamine and of (±) Epiibogamine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2073-2075 (1965).
- 17) Büchi G., Coffen D. L., Kocsis K., Sonnet P. E., Ziegler F. E. - « The total synthesis of Iboga Alkaloids ». *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3099-3109 (1966).
- 18) Bunag R. D. et Walaszek E. J. - « The cardiovascular effects of substance P in the Chicken ». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 104, 437-448 (1963).
- 19) Burckhardt C. A., Goutarel R., Janot M. M. et Schlittler E. - « Ibogamine, ein neues Alkaloid aus Tabernanthe Iboga Baillon ». *Helv. Chim. Acta.*, 35, 642-643 (1952).
- 20) Chen G., Bohner B. - « A study of central nervous system stimulants ». *J. Pharm. Exp. Therap.*, 123, 212-215 (1958).
- 21) Clomesnil (de) ex Landrin A. - « De l'Iboga et de l'Ibogaïne ». Thèse Doct. Méd. Paris (1905).
- 22) Delourme-Houdé J. - « Contribution à l'étude de l'Iboga ». (Tabernanthe Iboga H. Bn) Thèse Doct. Univ. Pharm. Paris 1944. *Ann. Pharm. Fr.* 430-436 (1946).
- 23) Dhahir H. I., Richards A. B., Jain N. C., Forney R. B. - « Tissue distribution of ibogaïne hydrochloride in Rats ». *Toxicol. applied. Pharmacol.*, 19, 420 (1971).
- 24) Dickel D. F., Holden C. L., Maxfield R. L., Paszek L. E., Taylor W. I. - « The alkaloids of Tabernanthe iboga ». Part. III Isolation studies. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 123-125 (1958).
- 25) Dybowski J., Landrin E. - « Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme ». *C.R. Ac. Sci.*, 133, 748-750 (1901).
- 26) Gorman M., Neuss N., Svoboda G. H., Barnes A. J., Coné N. J. - « The Alkaloids of Vinca rosea Linn. (*Catharanthus roseus* G. II Catharanthene, lochnericine, vindolinine and vindoline. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48, 256-257 (1959).
- 27) Gorman M., Neuss N., Cone N. J., Deyrup J. A. - « Alkaloids from Apocynaceae III - Alkaloids of *Tabernaemontana* and *Evatamia*. The structure of coronaridine, a new alkaloid related to Ibogamine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1142-1145 (1960).
- 28) Goutarel R. et Janot M. M. - « L'Iboluteïne, nouvel alcaloïde extrait de l'Iboga ». (*Tabernanthe Iboga* H. Bn. Apocynacée). *Ann. Pharm. franç.*, 11, 272-274 (1953).
- 29) Goutarel R. - « Recherches sur quelques alcaloïdes indoliques et leurs relations avec le métabolisme du tryptophane et de la dihydroxy-phénylalanine ». Thèse Doc. ès sciences Paris 136 (1954).
- 30) Goutarel R., Janot M. M., Mathys F., Prelog V. - « Über das Iboluteïn ». *Helv. Chim. Acta*, 39, 742-748 (1956).
- 31) Goutarel R., Janot M. M. - « Alcaloïdes des *Voacanga*: Voacarine ». *C.R. Acad. Sci.*, 242, 2981-2983 (1956).

- 32) Goutarel R., Percheron F., Wohlfahrt J., Janot M. M. - « Structure des alcaloïdes de l'Iboga ». *Ann. Pharm. franç.*, 15, 353-360 (1957).
- 33) Goutarel R., Percheron F., Janot M. M. - « L'Iboxygaïne, nouvel alcaloïde de l'Iboga ». *C.R. Acad. Sci.*, 246, 279-281 (1958).
- 34) Goutarel R., Poissons J., Croquelois G., Rolland Y., Miet C. - « Constituants des graines de *Tabernanthe iboga* Baillon » I Alcaloïdes. *Ann. Pharmac. franç.*, 32, (9-10) 521-524 (1974).
- 35) Haller A., Heckel E. - « Sur l'Ibogine, principe actif d'une plante du genre *Tabernaemontana*, originaire du Congo ». *C.R. Acad. Sci.*, 133, 850-853 (1901).
- 36) Henry T. A. - « Alkaloids of *Tabernanthe Iboga* » in the plant alkaloids. J.A. Churchill Ltd 4ème ed. (1949).
- 37) Hesse M. - « Indolalkaloïde ». Springer-Verlag Berlin (1968).
- 38) Hoffer A., Osmond H. - « The hallucinogens ». Academic. Press New-York (1967).
- 39) Huchard H., Pouchet G., Chevalier J. - « Note sur l'action pharmacodynamique de l'Ibo-gaïne ». *Bull. Général Thér.*, 149, 215 (1905).
- 40) Huffman J. W., Rao C. B. S., Kamiya T. - « The synthesis of desethylibogamine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2288 (1965).
- 41) Janot M. M., Goutarel R. - « Alcaloïdes des Voacanga: Voacamine, Vobtusine ». *C.R. Acad. Sci.*, 240, 1719-1720 (1955).
- 42) Janot M. M., Goutarel R. - « Alcaloïdes des Voacanga: Voacangine ». *C.R. Acad. Sci.*, 240, 1800-1801 (1955).
- 43) Janot M. M., Goutarel R. - « Alcaloïdes des Voacanga: structure de la Voacangine ». *C.R. Acad. Sci.*, 241, 986-987 (1955).
- 44) Kelley J. M., Adamson R. H. - « A comparison of Common Interatomic Distances' in Serotonin and Some Hallucinogenic Drugs ». *Pharmacology*, 10 (1), 28-31 (1973).
- 45) Kostowski W., Rewerski W., Piechocki T. - « The Effects of Some Hallucinogens on Aggressiveness of Mice and Rats ». *Pharmacology*, 7, 259-263 (1972).
- 46) Kuborn - « Courte note à propos de la maladie du sommeil ». *Zentrabl. für Bakteriologie*, 31 R, 562-563 (1902).
- 47) Kunesch N., Das B. C., Poisson J. - « Alcaloïdes des Voacanga VII - Structure de la Voaphylline ». *Bull. Soc. Chim. France*, 2155-2160 (1967).
- 48) Kunesch N., Miet C., Trolly M., Poisson J. - « Alcaloïdes des Voacanga VIII - Alcaloïdes des feuilles et des graines du Voacanga africana Stapf. *Ann. Pharm. Fr.*, 26, 79 (1968).
- 49) Kurmukov A. G., Sultanov M. B., Asadov D. A. - « Antineoplastic properties of Vinca rosea alkaloids ». *Farmakol Alkaloidov serdechnykh Glikozidov* 85-95 (1971). *C.A.*, 78 6692 U (1973).
- 50) Kutney J. P., Brown R. T., Piers E. - « The synthesis of Iboga alkaloids via a novel transan-nular cyclization reaction ». *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2287-2288 (1964).
- 51) Kutney J. P., Cretney W. J., Le Quesne Ph. Mc Kague B., Piers E. - « Total synthesis of indole and dihydroindole alkaloids. IV. The total synthesis of dl-dihydrocleavamine, dl-carbo-methoxydihydrocleavamine, dl-coronaridine, dl-dihydrocatharanthine, and dl-ibogamine. A general entry into the Iboga and vinca alkaloids ». *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (6), 1712-1726 (1970).
- 52) La Barre J., Gillo L. - « A propos de l'action cardiotonique et de la toxicité de deux alcaloïdes extraits du Voacanga africana ». *C.R. Soc. Biol.*, 149, 107-1077 (1955).
- 53) La Barre J. - « Les alcaloïdes cardiotoniques ». *Actualités pharmacol.*, 14, 109-124 (1961).
- 54) Lambert M. - « Sur l'action physiologique de l'Iboga ». *C.R. Soc. Biol.*, 53, 1096-1097 (1901).
- 55) Lambert M. - « Sur les propriétés physiologiques de l'Ibogine ». *Arch. int. Pharmacodyn. Thérap.*, 10, 101-120 (1902).
- 56) Landrin A. - « De l'Iboga et de l'Ibo-gaïne ». Thèse Doct. Méd. Paris (1905).
- 57) Lebeau P., Janot M. M. - « Alcaloïdes ». XLI 2982-2988 (1955-1956). in *Traité de Pharmacie chimique* Tome IV Masson et Cie.
- 58) Marion L. - « The Iboga alkaloids ». in « The Alkaloids Chemistry and Physiology ». II, 450 Ed. Manske RHF (1952) Acad. Press. Inc.
- 59) Martin R. H. - Privatmitteilung vom 15-9 (1966). Cité par Hesse, ref. 37.
- 60) Mascré M. - Cours de Matière Méd. et Végét. Fasc III CDU 573-575 (1953).

- 61) Morita Y., Savaskan S., Jaeggi K. A., Hesse M., Renner U., Schmid H. - « Über Umwandlungen der Iboga-Alkaloide Voacangin und Conopharyngin ». *Helv. Chim. Acta*, 58 (1), 28-29, 211-230 (1975).
- 62) Muneyashi I., Kezati - « Synthèse totale de ( $\pm$ ) Ibogamine ». *Chem. Com.*, 88, (1969).
- 63) Nagata W., Hirai S., Okumura T., Kawata K. - « A stereochemically controlled total synthesis of dl-Ibogamine and dl-Epiibogamine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (6), 1650-1651 (1968).
- 64) Neuss N. - « Alkaloids from Apocynaceae II. Ibogaline a new alkaloid from *Tabernanthe Iboga* Baill ». *J. Org. Chem.*, 24, 2047-2048 (1959).
- 65) Osmond H. - « A review of the clinical effects of Psychotomimetic agents ». *Ann. N.Y. Ac. Sci.*, 66, 418-434 (1957).
- 66) Panas J.M., Richard B., Sigaut C., Debray M.M., Le Men-Olivier L., Le Men J. - « Alcaloïdes du *Pandaca ochraceus* ». *Phytochemistry*, 13, 1969-1974 (1974).
- 67) Paris R., Vairel C. - « De l'action physiologique de l'Iboga *Tabernanthe iboga* H Bn et de l'Ibogaïne: sur la chronaxie musculaire ». *C.R. Acad. Sci.*, 228, 436 (1949).
- 68) Percheron F. - « Contribution à l'étude de quelques alcaloïdes de l'Iboga et du Voacanga (Apocynacées) ». *Annales de chimie* 305-364 (1959). Thèse Doc. ès Sciences (1958).
- 69) Phisalix M. C. - « Action physiologique de l'Ibogaïne ». *C.R. Soc. Biol.*, 53, 1077-1081 (1901).
- 70) Pouchet G., Chevalier J. - « Sur l'action pharmacodynamique de l'Ibogaïne ». *Bull. Gén. Thérap.*, 149, 211-215 (1905).
- 71) Quevauviller A., Goutarel R., Janot M. M. - « Données pharmacodynamiques préliminaires sur les alcaloïdes totaux des Voacanga (Apocynacées) ». *Ann. Pharm. franç.*, 13, 423-424 (1955).
- 72) Qureshi A. A., Scott A. I. - « Interconversion of *Corynanthe*, *Aspidosperma* and *Iboga* alkaloids. A model for indole alkaloid biosynthesis ». *Chem. Comm.* 945-946 (1968).
- 73) Qureshi A. A., Scott A. I. - « Biogenic-type synthesis of Iboga alkaloids: ( $\pm$ ) Catharanthine ». *Chem. Comm.*, 947-948 (1968).
- 74) Raymond-Hamet, Rothlin E. - « Effets de l'Ibogaïne sur quelques organes isolés: intestin grêle du lapin, gros intestin du cobaye, vésicule séminale du cobaye, utérus du cobaye ». *Arch. int. Pharmacodyn.*, 63, 27-39 (1939).
- 75) Raymond-Hamet - « Sur deux propriétés physiologiques de l'Ibogaïne, communes à cet alcaloïde et à la cocaïne ». *C.R. Soc. Biol.*, 133, 426-429 (1940).
- 76) Raymond-Hamet - « Ibogaïne et Ephédrine ». *C.R. Soc. Biol.*, 134, 541-544 (1940).
- 77) Raymond-Hamet - « Dissimilitude de l'action physiologique de l'Ibogaïne et de celle de la cocaïne ». *C.R. Acad. Sci.*, 211, 285-288 (1940).
- 78) Raymond-Hamet - « L'Iboga, drogue défatigante mal connue ». *Bull. Acad. Méd.* 124, 243-245 (1941).
- 79) Raymond-Hamet - « Effets intestinaux médiats et immédiats de l'Ibogaïne ». *C.R. Soc. Biol.*, 135, 176-179 (1941).
- 80) Raymond-Hamet - « Sur un cas remarquable d'antagonisme pharmacologique ». *C.R. Acad. Sci.*, 212, 768-771 (1941).
- 81) Raymond-Hamet - « Sur l'Ibogaïne ». *Bull. Soc. Chim. France*, 9, 620-622 (1942).
- 82) Raymond-Hamet - « Sur quelques réactions colorées de l'Ibogaïne ». *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 25, 20-210 (1943).
- 83) Raymond-Hamet - « Mise en évidence, sur les vaisseaux de la patte du chien, de l'action sympathicosthénique de l'Ibogaïne ». *C.R. Acad. Sci.*, 223, 757-758 (1946).
- 84) Raymond-Hamet, Vincent D., Parant M. - « Action de quelques alcaloïdes sympathicosthéniques sur les cholinestérases ». *C.R. Soc. Biol.*, 150, 1384-1386 (1956).
- 85) Raymond-Hamet, Vincent D. - « Sur quelques effets pharmacologiques de trois alcaloïdes du *Tabernanthe iboga* Baillon, Ibogamine, Iboluteine et Tabernanthine ». *C.R. Soc. Biol.*, 154, 2223-2227 (1960).
- 86) Renner U. - « Voacamidin und Voacristin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf ». *Experientia*, 13, 468-469 (1957).
- 87) Renner U. - « Vobasin und Voacryptin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf ». *Experientia*, 15, 185-186 (1959).
- 88) Renner U., Prins D. A., Stoll W. G. - « Alkaloide aus *Conopharyngia durissima* Stapf: Isovoacangin, Conopharyngin, Conodurin und Conoduramin ». *Helv. Chim. Acta*, 42, 1572-1581 (1959).

- 89) Rinehart R. K., Schneider J. A. - « An analysis of the cardiovascular effects of Ibogaine (Bogadin), an indole alkaloid with central stimulant properties ». *J. Pharmacol. Exp. Thérap.*, 119, 179 (1957).
- 90) Robinson R. - Eine Theorie des Mechanismus der pflanzchemischen Synthese gewisser Alkaloide. *J. Chem. Soc.*, 111, 876-899 (1917).
- 91) Rosenmund P., Haase W. H., Bauer J., Frische R. - « Ibogamin, Ibogamin und Epiibogamin ». *Chem. Ber.*, 108, 1871-1895 (1975).
- 92) Sallay S. I. - « The total synthesis of dl-Ibogaine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 6762-6763 (1967).
- 93) Sallay S. I. - « An approach to the synthesis of Ibogaine ». *Tetrahedron Letters*, 35-36, 2443-2450 (1964).
- 94) Salmoiraghi G. C., Page I. H. - « Effects of LSD 25, Bol 148, Bufotenine, Mescaline and Ibogaine on the potentiation of hexobarbital hypnosis produced by Serotonin and Reserpine ». *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 120, 20-25 (1957).
- 95) Saxton J. E. - « The Iboga Alkaloids ». in « The Alkaloids » Chemistry and Physiology VII The Indole Alkaloids chap. 10, Ed. Manske RHF. Acad. Press. New-York - London (1960).
- 96) Schlittler E., Burckhardt C. A., Gellert E. - « Die Kalischmelze des Alkaloids Ibogain ». *Helv. Chim. Acta.*, 36, 1337-1344 (1953).
- 97) Schneider J. A. - « Potentiation Action of Ibogaine (Bogadin T.M.) on Morphine Analgesia ». *Experientia*, 12, 323-324 (1956).
- 98) Schneider J. A., Rinehart R. K. - « Analysis of the cardiovascular action of Ibogaine hydrochloride ». *Arch. int. Pharmacodyn.*, 110 (1), 92-102 (1957).
- 99) Schneider J. A., Sigg E. G. - « Neuropharmacological studies on Ibogaine, an indole alkaloid with central-stimulant properties ». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 765-776 (1957).
- 100) Schneider J. A. - Ciba Pharm. Prod. inc. Brevet américain 2-8 17-623 (*Chem. A.*), 4935 (1958).
- 101) Scott A. I., Qureshi A. A. - « Biogenesis of Strychnos, Aspidosperma and Iboga Alkaloids. The structure and reactions of Preakuammicine ». *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5874-5876 (1969).
- 102) Sero I. - « Une Apocynacée d'Afrique équatoriale: Tabernanthe Iboga ». Thèse Doc. Univ. (Pharmacie), Toulouse (1944).
- 103) Singbartl G., Zetler G., Schlosser L. - « Structure-activity relationships of intracerebrally injected tremorigenic indole alkaloids ». *Neuropharmacol.*, 12, 239-244 (1973).
- 104) Svoboda G. H., Neuss N., Gorman M. - « Alkaloids of *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*). V. Preparation and characterization of alkaloids ». *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 48, 659-666 (1959).
- 105) Svoboda G. H., Johnson I. S., Gorman M., Neuss N. - « Current Status of Research on the Alkaloids of *Vinca rosea* L. (*Catharanthus roseus* G. Don) ». *J. Pharm. Sci.* 51, 707-720 (1962).
- 106) Taylor W. I. - « Iboga alkaloids. II. The structures of Ibogaine, Ibogamine and Tabernanthe ». *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3298-3299 (1957).
- 107) Taylor W. I. - « The Iboga and Voacanga alkaloids ». in « The Alkaloids » Chemistry and Physiology vol. VIII: chap. 9, Ed. by Manske RHF. Acad. Press. New-York - London (1965).
- 108) Taylor W. I. - « Indole alkaloids ». An introduction to the enamine chemistry of natural products. in *The Iboga alkaloids*, chap. IX Pergamon Press (1966).
- 109) Taylor W. I. - « The Iboga and Voacanga alkaloids ». in « The Alkaloids » Chemistry and Physiology vol. XI: chap. 4. Ed. by Manske RHF. Acad. Press New-York - London (1968).
- 110) Vincent D., Sero I. - « Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur Tabernanthe Iboga H. Bn. 1/Sur l'extraction des principes actifs. Remarques au sujet de l'Ibogaine amorphe. 2/Action des préparations d'Iboga et de l'Ibogaine sur la cholinestérase ». *Travaux Membres Soc. Chim. Biol.* 24, 1352-1357 (1942).
- 111) Vincent M. D., Mascré M. - « Les principes naturels végétaux inhibiteurs de la cholinestérase, leur rôle dans l'action pharmacologique des drogues ». *CR. Soc. Thérapeutique. Séance du 20.02* (1946).
- 112) Vincent D., Lagreu R. - « Sur la cholinestérase du pancréas, étude de son comportement en présence d'inhibiteurs, comparativement avec les cholinestérases du sérum et du cerveau ». *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 31, 1043 (1949).
- 113) Walaszek E. J., Huggins C. G., Smith C. M. - « Drugs that modify action of pharmacologically active polypeptides ». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 104, 281-289 (1963).

- 114) Winkerstein E., Walter M. - « Untersuchungen zur Konstitutionsermittlung von Yohimbin ». *Helv. Chim. Acta.*, 10, 577-584 (1927).
- 115) Woodward R. B. - « Biogenesis of the strychnos alkaloids ». *Nature*, 162, 155-156 (1948).
- 116) Wurman M. - « Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe manii* d'origine gabonaise ». Thèse Doct. Méd. Paris (1939).
- 117) Zetler G., Unna K. R. - « Einige zentralen Wirkungen von Voacangin, Voacamidin, Voacamin, Voacorin und Ibogain ». *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 236, 122-123 (1959).
- 118) Zetler G. - « Einige pharmakologische Eigenschaften von 12 natürlichen und 11 partial-synthetisch abgewandelten Indol Alkaloiden aus tropischen Apocynaceen des Subtribus *Tabernaemontaninae* ». *Arzneimittel Forsch*, 14, 1277-1286 (1964).
- 119) Zetler G., Singbartl G. - « Inhibition of cardiac effects of Noradrenaline by eleven indole alkaloids, two azepinoindoles, quinidine quindonium and propranolol ». *Pharmacology*, 4, 129-142 (1970).
- 120) Zetler G., Singbartl G., Schlosser L. - « Cerebral pharmacokinetics of tremor-producing Harmala and Iboga alkaloids ». *Pharmacology*, 4, 129-142 (1970).
- 121) Zetler G., Lessau W. - « Refractory period and strophantin actions, as influenced by four indole alkaloids and two synthetic azepine indoles ». *Pharmacology*, 8, 235-243 (1972).