

## 綜 説

伊藤一男：インドール系アルカロイド Ibogaine およびその関連塩基の構造

Kazuo Ito: Structures of the Alkaloids of Indole-type——

Ibogaine and Related Bases.

## 目 次

1. 緒 言
2. *Tabernanthe iboga* BAILL. 含有アルカロイド群の分離
3. Ibogaine およびその類似アルカロイドの構造
  - (A) Goutarel 式
  - (B) Taylor 式
4. Iboluteine とその類似化合物の構造
5. Iboga アルカロイドの生体内合成

## 1. 緒 言

分子中にインドール核を含有するアルカロイドの中にはストリキニン、レセルピン、ヨヒンビンなどの如く化学的に複雑で、かつ生理的にも重要な意義をもつものが少なくない。筆者は最近ソビエトの chemical review 誌である *Uspekhi Khimii* (*Progress of Chemistry U.S.S.R.*)<sup>1)</sup> に収載された同じくインドール系アルカロイドに属する *ibogaine* とその関連塩基の化学に関する報文を読んで興味深く感じたので、これを中心にして天然植物塩基類の構造研究の手順について解説を試みる。

天然に多数かつ広範囲に分布している *Tabernanthe iboga*<sup>2)3)4)5)</sup> のアルカロイド類 (インドール系アルカロイド) は約半世紀以前に初めて発見されたが、しかしながら長い間殆んど研究されてはいなかった。ただこの群の主アルカロイドすなわち *ibogaine* の高価な薬理学的性質の発見により研究者達の関心はこれらのアルカロイド群に向けられ、1938年から1940年にかけて広汎な薬理学的研究について化学的研究が開始されるに至った。*ibogaine* は神経衰弱、筋無力症および細菌性疾患の回復期における興奮性の心臓調整剤として実際に医薬として応用され、また夢遊病に対する薬剤<sup>5)</sup> としても推賞されるものである。今日まで熱心に続けられている *ibogaine* およびその類縁化合物の研究は未だ十分に完結していないが、しかしこの興味ある一群の主要なアルカロイド類の構造が他のインドール系のアルカロイドと比較して双環性の *isoquinuclidine* 核および窒素を含む7員環と結合していることによって特異的であることがすでに決定されている。

2. *Tabernanthe iboga* BAILL. 含有アルカロイド群の分離

夾竹桃科 (*apocynaceae*) に属する *Tabernanthe iboga* BAILL. なる植物は高さ約1.5メートル以下の小灌木であって、西部アフリカの Gabon 地区, Guinea 地方, Congo, Cameroun, Angola ならびに他の赤道アフリカ地方に成育するものである。

Dybowsky は南米のインディアンがコカの葉の浸液 (浸酒) を興奮飲料に用いているように、Gabon および仏領 Congo 地方の原住民がこの植物の樹皮と根を興奮性飲料の調製に対して利用していることに注目し、彼は

Landrin とともに iboga の有効成分として結晶性の塩基成分 (アルカロイド) ibogaine を単離した<sup>6)</sup>。これと殆んど時を同じくして Haller, Heckel<sup>7)</sup> もまたこの物質について記載している。Dybowsky, Landrin はこのアルカロイドに対して  $C_{52}H_{66}O_2N_6$  なる分子式を与え、一方 Haller, Heckel は  $C_{26}H_{32}O_2N_2$  式を提出した。ibogaine の組成式は長い間に涉って議論の対象となっていたが、その後この塩基に対して  $C_{26}H_{33}ON_3$ <sup>8)</sup>、 $C_{19}H_{24}ON_2$ <sup>9)</sup> なる式を経て終に  $C_{20}H_{26}ON_2$ <sup>10)11)</sup> 式が与えられ、これが現在正しいものとして採用されている。

ibogaine およびこれに付随するアルカロイド群は通常の方法によって遊離塩基や塩類として抽出単離される。そのうち ibogaine はアルコールから結晶化させることにより他の無晶形の塩基と分離される。この場合後者は前者とちがってアルコールに冷時よく溶解する。ibogaine はそのベンゾール溶液を活性アルミナを用いるクロマトグラフィーにかけることによって精製され、純品として得ることができる。総アルカロイドは根の重量の 1.5~2.5% であり、これから得られる ibogaine の量はその精製の程度如何によって塩基総量の 20~30% を占める。ibogaine を分離除去した後に残る無晶形の塩基混合物を検索した結果、結晶性の新しいアルカロイドが発見された。1944年に tabernanthine<sup>12)</sup> と命名したアルカロイドが単離されたが、塩基混合物中にこの塩基が存在することはすでにそれより早く Haller, Heckel<sup>7)</sup> の研究において知られていた。このアルカロイドに対しては最初  $C_{21}H_{28}ON_2$  なる分子式が記載されたが、その後  $C_{20}H_{26}ON_2$  と訂正され ibogaine の構造異性体であることが明らかになった。tabernanthine および ibogaine の塩酸塩のクロロホルム<sup>13)</sup> とアセトン<sup>14)</sup> における溶解度の差異に基づく tabernanthine の単離精製の便利な方法が考案された。

1952年母液についてさらにクロマトグラフィーを行なうことにより  $C_{19}H_{24}N_2$  なる組成を有し ibogamine<sup>15)</sup> と呼ばれる第3のアルカロイドが分離された。この物質はクロマトグラフ柱にシクロヘキサンを流下させることにより他の塩基類よりも早く流出する区分から十分に純粋な状態で単離することができる。

*Tabernanthe iboga* のすでに初期の研究により、この植物の根から抽出分離された無晶形塩基の混合物はエーテル、アルコール、クロロホルムおよび他の有機溶媒の溶液中で蛍光を発する物質を含有することが認められていた。1953年 Goutarel と Janot は植物抽出エキスをクロマトグラフィーに付し、エーテル流出液からこの物質を黄色のプリズム状結晶として取り出し、ここに得られた結晶が黄色に着色していることから本アルカロイドを iboluteine (分子式  $C_{20}H_{24}O_2N_2$ ) と命名したが、この物質は ibogaine の自動酸化の結果生成されるものであることが判明した。Haller と Heckel<sup>7)</sup>、ついで Landrin および Delourme-Houdé<sup>12)</sup> は ibogaine の溶液を加熱すると黄色の蛍光性物質を生ずることを発見したが、その蛍光物質は長い間結晶状に得ることができなかった。その後 1944年に *T. iboga* の根から iboluteine が分離される以前に、Goutarel<sup>16)</sup> は空気および光線の存在下に ibogaine のクロロホルム溶液を煮沸し、生成物のアルミナ・クロマトグラフィーによって2種の結晶性物質を得たが、この2種の結晶のうちで黄色の結晶は後に天然植物から単離された iboluteine と同一物質であった。また第2の ibogaine の酸化成績体 (無色の結晶) は iboquine と名付けられた。

1958年に至り Goutarel および協力者<sup>17)</sup> は iboxygaine と名付けられる組成  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  の一新アルカロイドを単離したが、一方 Taylor とその共同研究者<sup>14)</sup> は *T. iboga* の根 96.7kg を抽出して得られた塩基の混合物について詳細な研究を行い、それより前に分離された4種のアルカロイドすなわち ibogaine, tabernanthine, ibogamine, iboluteine の他に彼らはなお次の8種の塩基群を発見した。

Iboquine——すでに上に述べたようにこの化合物は ibogaine の自動酸化によって iboluteine とともに生成するものであるが、思うにこの物質は植物体内でも iboluteine と同様の経路で形成されるのであろう。

Demethoxyiboluteine——ibogaine から iboluteine への変化に導く反応 (後述)<sup>18)</sup> の結果として形成される

iboluteine の類似体である。

Ibogaine および ibogamine の oxyindolenine 誘導体——これらの塩基は ibogaine および ibogamine から iboluteine ならびに対応する demethoxyiboluteine への酸化反応の中間物質として生成されるものである。<sup>18)19)</sup>

Voacangine——*Voacanga africana* および *V. obsuta* から最初に単離されたもので、*Tabernanthe iboga* の根の中にこの塩基が検出されることは voacangine に対して従来提出された構造式<sup>20)</sup>ならびに *T. iboga* のアルカロイド類と voacangine の発生学的近縁性を確認するものである。<sup>21)</sup>

以上5種の塩基の他に、さらになお gabonine, kisanine, kimvuline なる3種の新アルカロイドが分離された。*T. iboga* の根から分離された植物塩基群の物理的恒数を Table 1. に示す。

Table 1

Alkaloid	Molecular formula	mp (°C)	$[\alpha]_D$
Ibogaine	$C_{20}H_{26}ON_2$	151~153	-53°(acetone)
Tabernanthine	$C_{20}H_{26}ON_2$	209~211	-40°(acetone)
Ibogamine	$C_{19}H_{24}N_2$	162~163	-36.4°(chloroform)
Iboluteine	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	142	-114°(chloroform)
Iboquine	$C_{20}H_{24}O_2N_2$	268~271	—
Demethoxyiboluteine	$C_{19}H_{24}ON_2$	141	—
Oxyindolenine derivative of ibogaine	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	123~124	+74°(ethanol)
Oxyindolenine derivative of ibogamine	$C_{19}H_{24}ON_2$	168~172	+82.5°(ethanol)
Voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	137~138	-34°(chloroform)
Iboxygaine	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	234	-5°(chloroform)
Gabonine	$C_{21}H_{28}O_4N_2$	223~226	+65°(chloroform)
Kisanine	$C_{21}H_{28}O_3N_2$	236~238	-15°(chloroform)
Kimvuline	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	231~232.5	+3.7°(chloroform)

かくして *T. iboga* の根からは合計13種の植物塩基類が単離されたわけである。この群のうち、主なアルカロイド (ibogaine, tabernanthine, ibogamine, voacangine) の構造は現在までに基本的には解明されているが、ただ置換基の立体構造 (絶対配置) の問題は目下のところまだ未解決のまま残されている。また主なアルカロイド類の酸化反応生成物である塩基性物質 (iboluteine, demethoxyiboluteine および ibogaine と ibogamine の oxyindolenine 誘導体) の構造に関してもかなりの研究がなされている。さらに iboquine および iboxygaine に対しても推定構造式が提出されているが、最近に単離された gabonine, kisanine, kimvuline は殆んど研究されておらず、これらのアルカロイド類は今のところただ物理的恒数と若干のスペクトル分析的のデータが示されているに過ぎない。ただ kimvuline と iboxygaine の両者の性質が似通っていることに注意が向けられ、Taylor とその協力者<sup>14)</sup>の得た資料によれば kimvuline と iboxygaine はともに  $CH_3O$  基1個と  $OH$  基1個を有し、これら2種の塩基は同一物質であろうと考えられる。

### 3. Ibogaine およびその類似アルカロイドの構造

#### (A) Goutarel 式

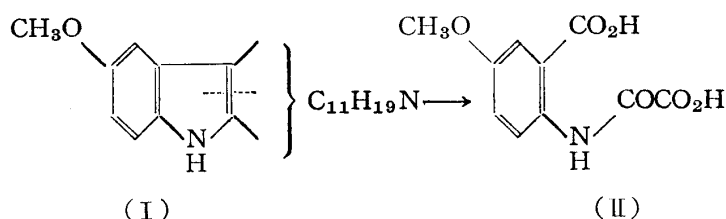
これに関する大多数の研究は最も入手し易い主アルカロイドとしての ibogaine について行なわれた。ibogaine

の初期の研究者<sup>9)10)12)22)</sup>は、これが  $\text{CH}_3\text{O}$  基 1 個および酸素 1 原子を含む塩基であることを決定した。ibogaine は yohimbine および他のインドール誘導体に特有な呈色反応<sup>23)24)</sup>を与え、また ibogaine を亜鉛末、ソーダ灰と乾留した場合の生成物もこの反応を呈する。

Janot とその協力者の詳細な研究<sup>11)</sup>は ibogaine の分子中には 1 個の  $\text{CH}_3\text{O}$  基が存在するが、 $\text{N-CH}_3$  基は存在しないという従来の研究の結論を確認した。また 1 個の活性水素原子の存在が決定され、同時に ibogaine は  $100^\circ\text{C}$  においては無酢とは反応しないこともわかった。ibogaine を Kuhn-Roth 法によってクロム酸酸化すると 0.73 モルの酢酸が生成し、このことから  $\text{C-CH}_3$  基の存在が証明された。

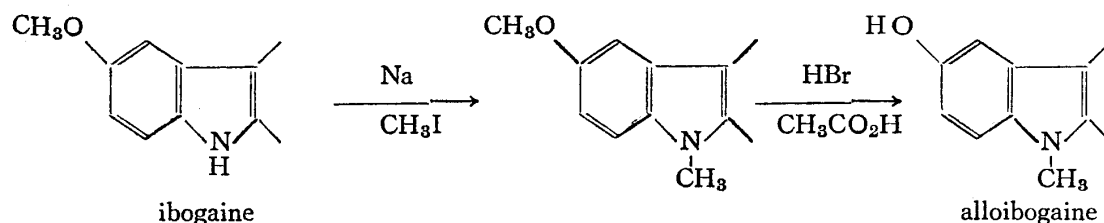
また Janot らは、ibogaine の赤外部吸収スペクトルを検索して  $\text{NH}$  基、 $\text{OH}$  基、および 1,2,4 位に置換基をもつベンゾール核に特有の吸収帯を見出している。ibogaine の紫外部吸収スペクトルも多くの人々が研究し、その吸収曲線が 2,3-dimethylindole、 $\text{N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole}$  および 5-methoxyindole の吸収曲線とよく類似していることが判明した。<sup>11)</sup>

ibogaine がインドール系のアルカロイドに所属するものであることは究極的には化学的方法、すなわち強い条件下における過マンガン酸カリ酸化によって決定された。<sup>11)</sup>この場合の酸化成績体は 5-methoxy-N-oxalylanthranilic acid (II) であり、このものはジアゾメタンを作用せしめることにより dimethyl ether の形で単離された。従って ibogaine の部分構造式は (I) 式で表わされる。



かくして前述の活性水素原子ならびに  $\text{CH}_3\text{O}$  基は分子中のインドール核に存在するわけであり、ibogaine 分子の alicyclic 部分は第 3 級窒素原子を含まなければならない。ibogaine を酢酸、アルコール溶媒中、酸化白金で接触還元してもこの条件の下では ibogaine は水素を吸収せず、従って容易に水素化を受ける二重結合を含有しないことがわかった。<sup>11)25)</sup>

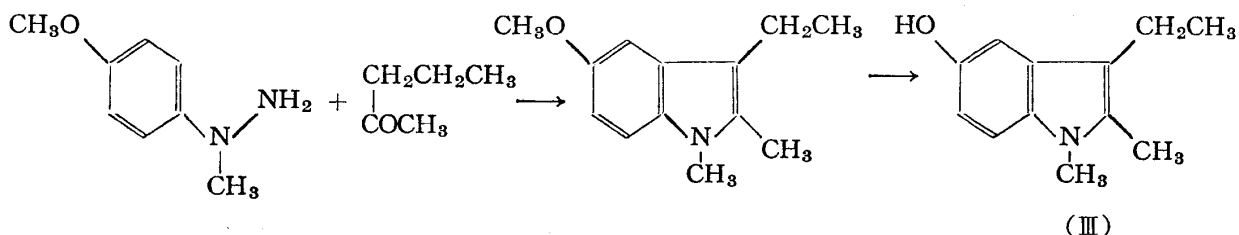
ibogaine の alicyclic 部分の構造について補足的のデータを得るために Schlittler とその協力者<sup>25)</sup>は ibogaine を  $260\sim 360^\circ\text{C}$  で苛性カリ熔融に付し、分解生成物の塩基性部分から原料の ibogaine と同じ組成を有する 2 種の塩基異性体 B および C を単離した。<sup>16)</sup>この実験は Goutarel によって追試され、彼は塩基 B と C は同一物であることを知り、この物質に対して alloibogaine なる名称を与えた。Schlittler の報文によれば alloibogaine は ibogaine と異なって  $\text{CH}_3\text{O}$  基を含有しないが  $\text{N-CH}_3$  基を有している。<sup>25)</sup>この事実からアルカリ熔融によって ibogaine の  $\text{CH}_3\text{O}$  基中の  $\text{CH}_3$  基が酸素原子からインドール核の窒素原子に転位したという結論<sup>16)</sup>が導かれた。後になってこの異性化反応によって分子中の alicyclic 部分は何ら変化を蒙らないことがわかった。すなわち ibogaine のメチル化によって N-methylibogaine が得られ、このものを O-demethylation すると ibogaine のカリ熔融によって得られた alloibogaine と同じ成績体を生ずる。



熔融産物の中性の fraction から Schlittler らは  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}$  なる組成を有する結晶性の物質 (picrate を形

成する)を単離した. 本物質の純品は Ehrlich 反応 (*p*-dimethylaminobenzaldehyde と塩酸とにより赤色を呈する)が陰性であるからインドールの  $\alpha$ ,  $\beta$ -2 置換体である. alloibogaine と同様にこの化合物には  $\text{CH}_3\text{O}$  基はないが,  $\text{N-CH}_3$  基 1 個と C-アルキル基 2 個を含有し, またこの物質は塩化第二鉄呈色反応が陽性であるのでフェノール性を有する.

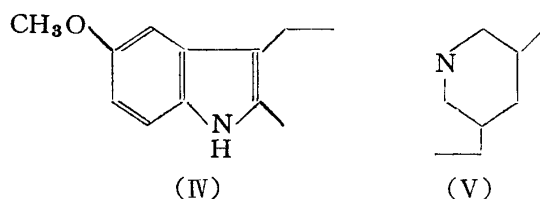
これらのデータと ibogaine は 5-methoxyindole の誘導体であることを示す Janot ら<sup>11)</sup>の実験結果を考慮して, Schlittler と協力者は彼等によって単離された中性の物質が 1,2-dimethyl-3-ethyl-5-oxyindole (III) であるという結論に到達し, かつ非対称の methyl-*p*-methoxyphenylhydrazine と methyl propyl ketone との縮合, および縮合成績体の O-demethyl 化によって得られた合成品 (III) との同定によってその構造を証明, 確認した.



Schlittler らは, 1,2-dimethyl-3-ethyl-5-oxyindole (III) がalloibogaine の第 2 次カリ熔融によっても生成することを見出した. かくして alloibogaine は中間的分解産物であるわけである. すなわちアルカリ熔融によりまず ibogaine の 5 位の  $\text{CH}_3$  基がインドール核の窒素原子に転位し, ここに生成した alloibogaine が化合物 (III) にまで変化するのである.<sup>16)</sup>

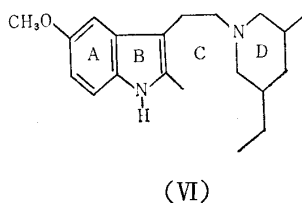
Goutarel, Prelog およびその協力者ら<sup>26)</sup>は ibogaine のアルカリ熔融について追試を試み, 従来殆んど未開拓な問題であった分子中の alicyclic 部分の構造解明に初めて曙光を与えるような新知見を得た. すなわち熔融生成物の塩基性の fraction から, 彼らは新しい塩基性物質 3-methyl-5-ethylpyridine を単離し, このことから ibogaine 分子中には対応するピペリジン核の存在することが判明したのである.

このようにして ibogaine の酸化ならびにアルカリ分解によってその分子中のつぎのような 2 つの fragment (IV)(V) がそれぞれ単離された.



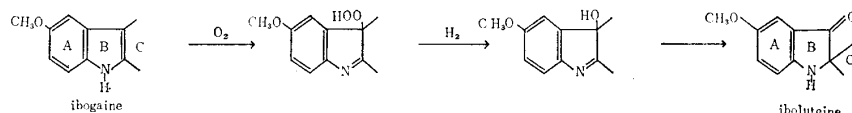
これらの fragment は分子の種々の部分から形成され, かつこれらのうちの 1 つの構成にあづかる原子は第 2 の fragment 中には含まれないと仮定することにより, Goutarel は ibogaine の分子はこれら 2 個の fragment の結合からなるという結論に達した.<sup>16)</sup>

インドール系のアルカロイドは僅かばかりの例外を除いて, それら塩基分子自体の中に tryptophan と生合成的結合の結果生ずる tryptamine 残基を含有している. この事実からして Goutarel は ibogaine 分子の構成に対して, fragment (IV) と (V) とを連結し, tryptamine 残基を含む部分構造式 (VI) を提出した.<sup>16)</sup>

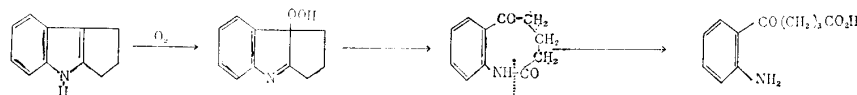


(VI) 式は ibogaine 分子中の 3 個の環を含有しており, 全分子中に含まれる炭素原子の数から, なおその他に 2 個の環が追加的に構成にあづかっているはずである. (VI) 式から明らかかなように C 環は 6 員環であることは不可能である. なぜならばこの場合には窒素の原子価が 4 価になってしまうから

である。また ibogaine の酸化成績体の研究 (下式参照) はC環が5員環でもあり得ないことを示している。後に述べるように ibogaine を酸化して対応する indolenine の hydroperoxide へ導き、還元して oxyindolenine とし、さらに oxyindolenine の転位によって pseudooxyindole 誘導体とすることによって ibobuteine が得られる。



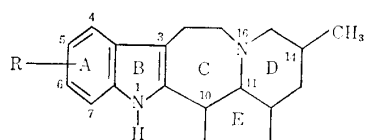
かくして ibogaine の iboluteine への変移によって、炭素1原子だけC環の収縮が起る。Witkop および Patrick<sup>27)</sup> は indolenine の hydroperoxide の安定度は環状系の張力に強く影響を受け、特に5員環Cを有する dihydrocyclopentindole の hydroperoxide は自身形成の瞬間においてラクタムに転位し、このラクタムは酸性溶媒中で開環して  $\gamma$ -(*o*-aminobenzoyl)-lactic acid になることを明らかにしている。



dihydrocyclopentindole      hydroperoxide      lactam

従って、もしも ibogaine 分子中のC環が5員環であるならば空気中の酸素によって酸化を受けてBおよびC環が開裂するはずである。しかし実際にはそのようなことはないから5員環でもあり得ないことになる。

以上のような考え方を基にして Goutarel<sup>16)</sup> は ibogaine に対して推定式 (VII) を提出した。すなわちこの式においては R=5-CH<sub>3</sub>O, C環は7員環, 第5の環Eは5員環であり, Goutarel はC環とD環とをエチレン鎖の *peri* 位において結合せしめた。

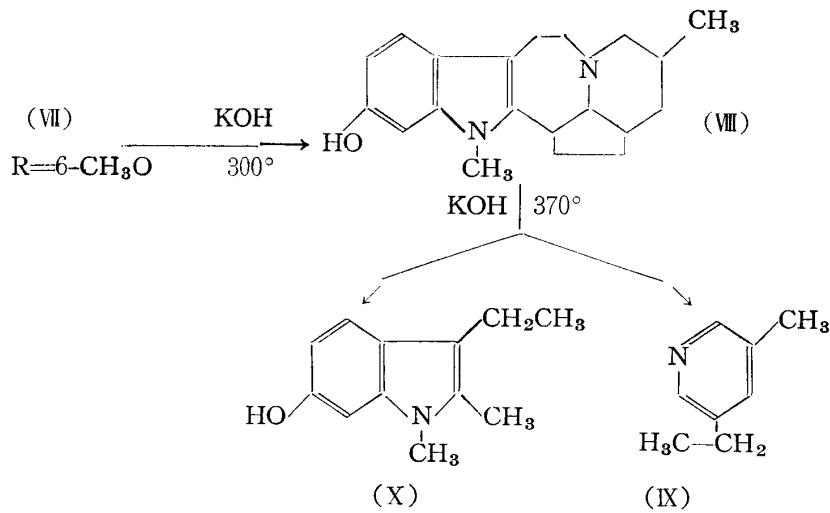


(VII)

ibogaine に対して (VII) 式を採用して Goutarel はその性質および反応が ibogaine によく近似する他の iboga アルカロイドに対してこれと類似の構造式を与えた。

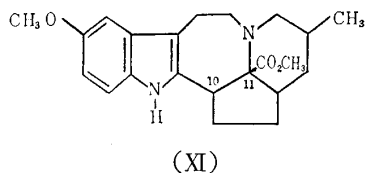
ibogaine の異性体である tabernanthine は ibogaine と同様、インドール誘導体に特有の呈色反応を与え、1個の CH<sub>3</sub>O基を含有する。tabernanthine の紫外吸収スペクトルは、その CH<sub>3</sub>O基が tetrahydroharmine における CH<sub>3</sub>O基の位置に存在することを示し、従って tabernanthine は 6-methoxyindole の誘導体である。<sup>22)</sup> Goutarel は tabernanthine のアルカリ分解生成物を吟味した。すなわち苛性カリ熔融によって tabernanthine の異性体でありCH<sub>3</sub>O基の代わりにN-CH<sub>3</sub>基を含有する allotabernanthine (VIII) と呼ばれる中間的物質が分離され、最終分解成績体として 3-methyl-5-ethyl-pyridine (IX) と中性物質 (恐らく 1,2-dimethyl-3-ethyl-6-oxyindole (X)?) が得られた。本物質 (X) は元素分析的に確認されたわけではないが、紫外吸収スペクトル曲線はその構造に関する Goutarel の仮定の正当性をよく裏書きしている。

Goutarel はこれらのデータおよび自身によって与えられた ibogaine の式を基礎にして tabernanthine に対して (VII, R=6-CH<sub>3</sub>O) なる構造を提出した。そしてアルカリ熔融による tabernanthine の分解はこの式によればつぎのように進行するものであろう。



その組成上 CH<sub>2</sub>O だけ ibogaine や tabernanthine と差異のある ibogamine は Goutarel, Schlittler および協力者によって研究された<sup>15)</sup>. この塩基は ibogaine と同様 1 個の活性水素原子と C-CH<sub>3</sub> 基を有するが, ibogaine, tabernanthine と違って CH<sub>3</sub>O 基はない. その吸収スペクトルは ibogaine のスペクトルと似ているが, ただ赤外スペクトルの解析からインドール核のベンゾール環に置換基をもっていないことだけが前者と異なっている. これらの資料から ibogamine は demethoxyibogaine であり, 従って (VII, R=H) 構造をとることが判明した.<sup>16)</sup>

すでに上述した如く voacangine は *Voacanga africana* なる植物から初めて単離されたものであるが, 最近 *T. iboga* の根の抽出エキス中にも存在することがわかった. voacangine は化学的研究によって活性水素 1 個, CH<sub>3</sub>O 基 2 個を含有することが示されたが, 2 個の CH<sub>3</sub>O 基のうちの 1 個はエステル構成に参与している. voacangine の紫外部吸収スペクトルは 5-methoxyindole 誘導体, 特に ibogaine のスペクトルに酷似しており, また赤外部吸収スペクトルによってエステルの存在が確認され, それと同時に 1, 2, 4 位に置換基を有するベンゾール核の存在をも暗示された.<sup>21)</sup> Janot および Goutarel は, voacangine のメタノール性苛性カリによる加水分解によって得られた酸の脱炭酸成績体が ibogaine と同一物質であることを発見した. かくして voacangine は carbomethoxyibogaine であり, ibogaine の (VII) 式からして Goutarel らはこれに対して (XI) 式を推定した.



Janot, Goutarel は (XI) 式において示された CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基の位置を最も妥当性に富むものと考えた. すなわち CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基が第 3 級の炭素原子 (11-位) に結合していることは, その酸が容易に脱炭素することをよく説明し得るし, それと同時に窒素原子の α-位に CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基が存在することは彼らの意見によれば voacangine が ibogaine よりもはるかに弱い塩基であることの証拠になるというのである.

Janot および Goutarel はまた 10 位の炭素原子に CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基が結合する可能性をも指摘しているが, この場合には酸の脱炭酸の容易さをただ α-位の炭素原子が第 3 級であることのみならず, ピロール環の二重結合が接近していることによっても説明することができる. いずれにしても voacangine における CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基の位置は単に推定の域を脱せず, これが 10-位あるいは 11-位の何れの炭素原子に存在するかに対しての積極的な証明はない.

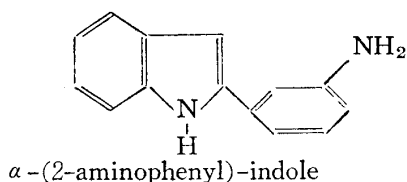
## (B) Taylor 式

以上のようにして、すでに1954年から1955年にかけて *Tabernanthe iboga* のアルカロイド群の構造決定の課題は終局的な解決に近づいたかに思われた。Goutarel によって採用提出された (VII) 式は、これが ibogaine 分子のさきにすべて決定された官能基 (第3級窒素, 活性水素原子をもったインドール核,  $\text{CH}_3\text{O}$  基ならびに  $\text{C}-\text{CH}_3$  基) を含み, かつすでに解明された分解産物の生成をよく説明し得るから, 充分正しいものであるように考えられる。

しかしながら, やがて間もなく Goutarel の推定式に根本的な再検討を要望する新しい実験的資料が得られるようになった。すなわち ibogaine の分子中に  $\text{C}-\text{CH}_3$  基が存在するという従来の結論の正当性を確かめるために, Taylor は Dorfman<sup>28)</sup> の  $\text{C}-$ アルキル基新微量定量法の改良法<sup>29)</sup> を利用して再び ibogaine のクロム酸による酸化を試みた。この方法によれば酸化生成物である揮発性脂肪酸は1回の水蒸気蒸留によってすべて留出する。しかもこれらの脂肪酸は酸化剤の作用によってそれ以上の分解を受けない。Taylor は留出物 (脂肪酸混合物) をペーパークロマトグラフィーにかけて, 酢酸とともに相当量のプロピオン酸を検出した。このことから ibogaine 分子中に含まれる  $\text{C}-$ アルキル基は  $\text{C}-\text{CH}_3$  基ではなくて  $\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$  基であることが判明したのである。Taylor はこの方法を用いて同様に tabernanthine および ibogamine を酸化し, これらのアルカロイドもやはり  $\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$  基を含有することを見出した。

これらの事実の発見によって ibogaine とその他の塩基群に対して Goutarel の既に提出した (VII) 式は当然破棄しなければならないことになる。何故ならば  $\text{CH}_3$  基を  $\text{C}_2\text{H}_5$  基に取り換えるためには (分子中の炭素原子数をそのまま保持させることによって) この式の環状構造を再編成しなければならないからである。さて一方, 酸化的分解ならびにアルカリ分解により互いに一致する結果に基づいて決定された ibogaine 分子中のインドール部分の構造には疑問の余地がない, 従って Goutarel 式の alicyclic 部分の構造に誤謬があるように思われる, bogaine のカリ熔融成績体中に 3-methyl-5-ethylpyridine が見出されることが従来 alicyclic 部分の構造に対する唯一の手掛りであった。そこで, この部分の構造解明に対する新しい補足的データを得るために, ibogaine の新分解法の発見が不可欠となってきた。

以前に他の研究者<sup>25)</sup> によって応用され, Taylor とその協力者<sup>19)</sup> によってさらに一層詳細に研究されたセレンによる脱水素反応がこの場合に適切な方途を与えるものであった。セレン脱水素生成物の大部分は中性の油状物質であって, 結晶性の誘導体を与えず, 従って精製困難であるが, 中性および塩基性の fraction に対して活性アルミナを用いるクロマトグラフィーを適用して2種の結晶性物質を単離することができた。そのうちの  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$  なる分子式をもつ結晶は極めて弱い塩基であり, 他のもは一層塩基性が強く  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2$  なる組成を有する。かくして ibogaine の分子を2個の fragment に開裂するアルカリ分解とは異なって, セレンによる脱水素反応は2種の物質を与えるが, 両者それぞれの分子中に原料化合物のすべての炭素原子, 2個の窒素原子および1個の酸素原子が含まれる。両物質ともに  $\text{CH}_3\text{O}$  基を有し,  $\text{N}-\text{CH}_3$  基は含まれない。弱い方の塩基  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$  を再びセレンと加熱するとその一部が  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2$  の強い方の塩基に変移する。



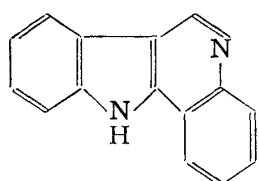
弱い方の塩基  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$  の紫外外部における吸収スペクトル曲線はモデル化合物として使用された  $\alpha$ -(2-aminophenyl)-indole の吸収曲線に全く一致する。



さらに塩基  $C_{20}H_{22}ON_2$  の3つの環と15個の炭素原子（炭素1原子はインドール核の  $CH_3O$  基として存在）の性質が決定された。

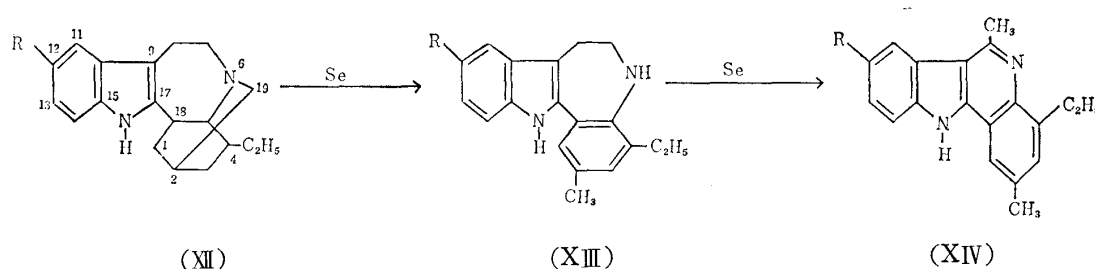
すなわちこの塩基は、これがニトロソならびにアセチル誘導体を生じるので第2級アミンであり、アセチル誘導体が普通の条件では加水分解を受けないという事実はアミノ基に対する反応の立体的の困難性（立体障害）を物語るものである。塩基  $C_{20}H_{22}ON_2$  だけが第2級アミンであり、N-アルキル基を含まない。そして ibogaine のアルカリ分解産物のうちの1つ（Ⅲ）物質はインドール核の  $\beta$ -位に  $C_2H_5$  基を有するので、Taylor は窒素原子をエチレン鎖によってインドール核の  $\beta$  炭素原子と結びつけ第4の含窒素7員環（XⅢ， $R=CH_3O$ ）を閉環せしめた。C-アルキル基の定量は  $C_{20}H_{22}ON_2$  なる塩基中には2個のC-アルキル基が存在し、そのうちの1個は  $C-C_2H_5$  基であることを指示し、これに対応して Taylor は3個の残った炭素原子を芳香核中の  $CH_3$  および  $C_2H_5$  基の中に配置し、この結果として  $C_{20}H_{22}ON_2$  塩基は（XⅢ）式で示されるに至った。また Taylor らはこの塩基の赤外吸収スペクトルによっても（XⅢ）式に示されるような置換基の位置をとることを認めた。その他、窒素原子に対して *peri* 位に  $C_2H_5$  基が存在することはアミノ基の反応性の立体的な困難さをよく説明している。

脱水素反応の第2の成績体——一層強い塩基  $C_{20}H_{20}ON_2$ ——の紫外外部吸収スペクトルは indolo-(3,2-c)-quinoline のスペクトルとよく類似している。



indolo-(3,2-c)-quinoline

この物質は  $CH_3O$  基の他になお3個のC-アルキル基を含有し、これらを Taylor は化合物（XⅢ）におけるアルキル基の位置に対応させて（XⅣ）式に示すように位置せしめた。かくして塩基（XⅣ， $R=CH_3O$ ）は化合物（XⅢ）の正常な脱水素生成物であってC環の収縮（縮小）および芳香族化の結果形成されるものである。



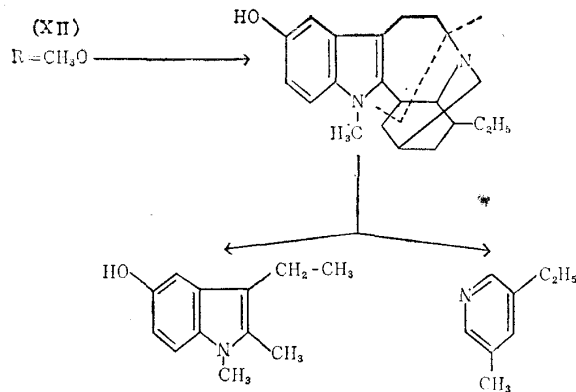
(XII)

(XIII)

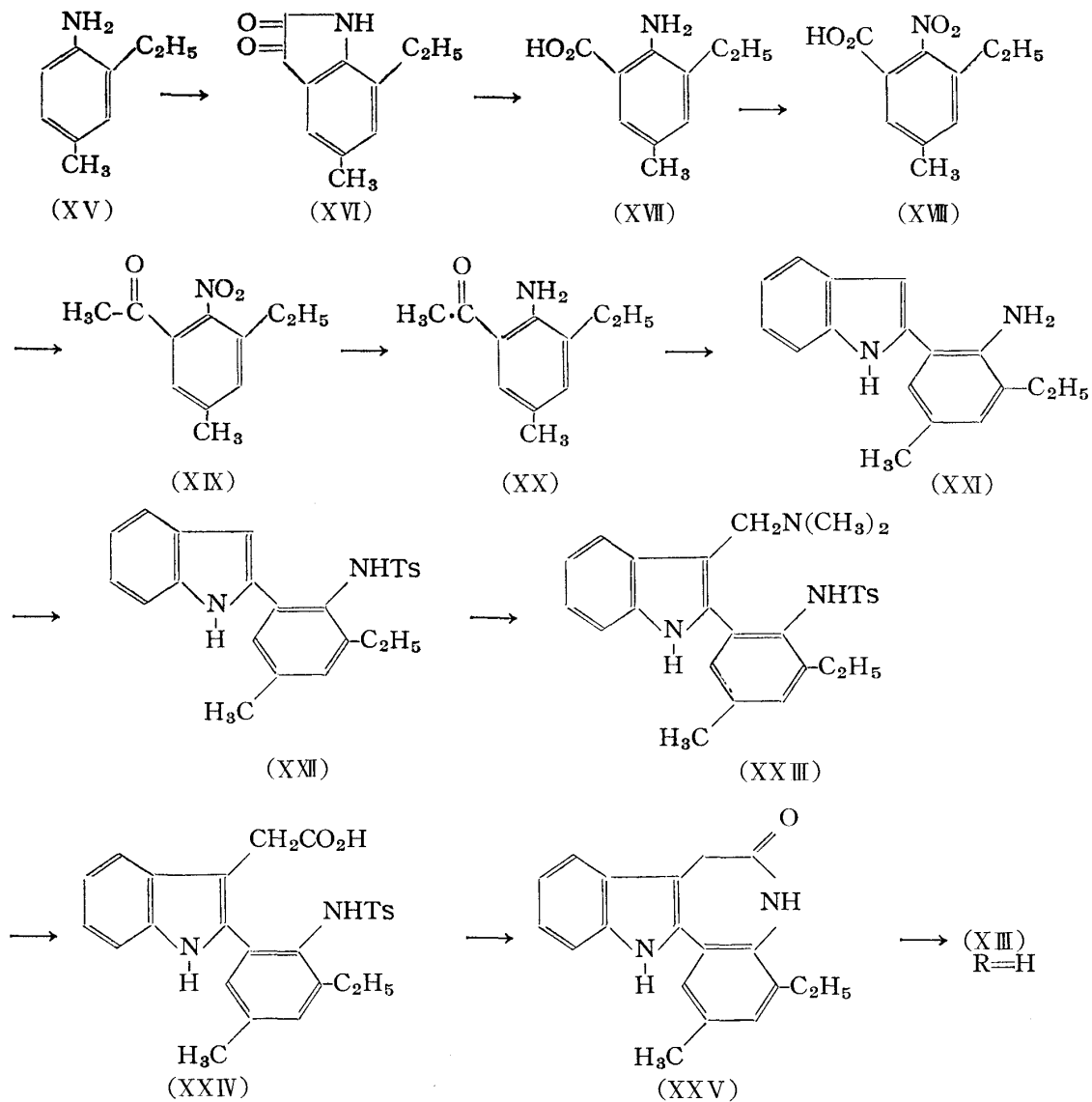
(XIV)

以上の結果から Taylor は ibogaine に対して新構造式（XII， $R=CH_3O$ ）を提出したのであるが、ibogaine の新式（XII）は（XIII）式から  $CH_3$  基と窒素原子とを結んで第5の環を閉環させることによって導かれるものである。かくして ibogaine 分子の alicyclic 部分は双環性のイソキノリン核と縮合した heterocyclic な7員環から成り立っているわけである。従って ibogaine の苛性カリ熔融による分解反応は次式によって表示することができる。

Taylor<sup>19)28)</sup> らは *T. iboga* の他のアルカロイド——ibogamine（XII， $R=H$ ）にもセレン脱水素反応を適用したところ、この場合にも多量の中性油状物とともに2種の結晶性物質——分子式  $C_{19}H_{20}N_2$ （XIII， $R=H$ ）の弱塩



(XIII) の合成はつぎの経路によって達成された。



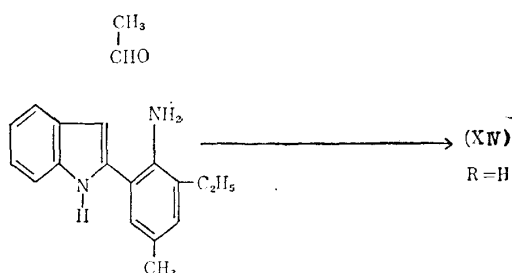
基および一層塩基性が強く組成  $C_{20}H_{20}N_2$  (XIV, R=H) なるもの——が得られた。それらの性質および吸収スペクトルの吟味から、これら2種の化合物は ibogaine から得られた対応する塩基によく類似している。

1958年 Mac Philamy とその協力者らは<sup>30)</sup> ibogamine の脱水素成績体の合成に成功した。この場合置換された indolo-benzazepine

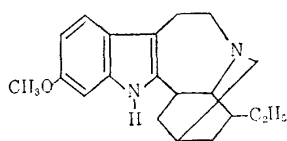
本合成の出発原料としては 2-ethyl-4-methylaniline (XV) が用いられるが、この物質は無水塩化亜鉛の存在下に *p*-トルイジン をエタノールでアルキル化することによって得られる。イサチンを得る一般方法に従ってアニリン誘導体 (XV) に抱水クロラルと塩酸ヒドロキシルアミンを作用させると 5-methyl-7-ethylisatin (XVI)

を得、さらに過酸化水素のアルカリ溶液によって 3-ethyl-5-methylantranilic acid (XVII) に、ついでトリフルオロ酢酸,  $F_3C \cdot CO_2H$  によって対応するニトロ安息香酸置換体 (XVIII) にまで酸化する. 酸 (XVIII) の塩化物をマロン酸エステルのマグネシウム誘導体と縮合し、つぎに加水分解し、さらに脱炭酸すると 3-methyl-5-ethyl-6-nitroacetophenone (XIX) が得られ、これを錫・塩酸で還元して対応する aminoacetophenone (XX) を得る. (XX) を Fischer の方法に従ってフェニルヒドラジンと縮合させると  $\alpha$ -(3-methyl-5-ethyl-6-aminophenyl)-indole (XXI) が生成し、その tosylate (XXII) をフォルムアルデヒドおよびジメチルアミンと縮合せしめ置換された gramine (XXIII) とする. ここに得られた化合物 (XXIII) をシアン化カリと作用させ、ついで加水分解すると  $\beta$ -indolylic acid 誘導体 (XXIV) に変わり、このものは酢酸およびブロム水素酸の混合物と煮沸することによって加水分解を受け、さらに閉環してラクタム (XXV) となり、これを  $LiAlH_4$  で還元すると始めて最終の合成目的物質すなわち 2-methyl-4-ethyl-5,6,7,12-tetrahydroindolo-(3,2-d)(1)-benzazepine (XIII, R=H) が得られる.

ibogamine の第 2 の分解生成物である 2,6-dimethyl-4-ethylindolo-(3,2-c)-quinoline (XIV, R=H) は  $\alpha$ -(3-methyl-5-ethyl-6-aminophenyl)-indole (XXI) とアセトアルデヒドとの縮合反応によって生成される.

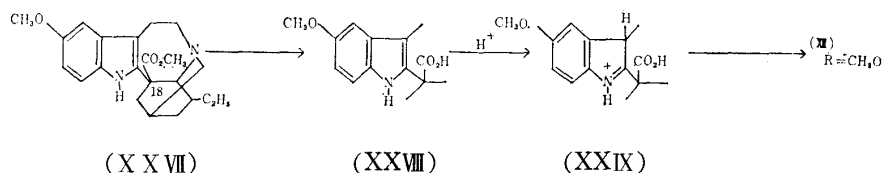


ここに得た合成塩基 (XIII) および (XIV) と対応する ibogamine の分解産物との同定によって、*T. iboga* の 2 種のアルカロイド ibogaine, ibogamine に対して提出された構造式 (XII) の正しいことがここに合成的に立証されたわけである. 第 3 のアルカロイド tabernanthine に対しては新しいデータおよびインドール核の 6-位に  $CH_3O$  基が存在するという既知の結果を基にして (XXVI) 式<sup>28)</sup> が提出された.

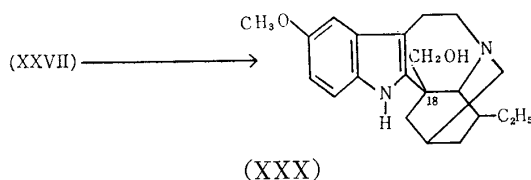


(XXVI)

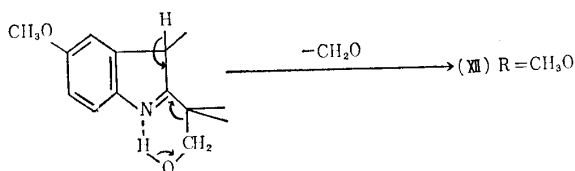
アルカロイド voacangine もまた当然類似の構造をもたねばならない. Taylor は voacangine の  $CO_2CH_3$  基は C-18 位にあるという予想を立てた. 酸 (XXVIII) の脱炭酸し易い傾向は  $\alpha$ -炭素原子が第 3 級であり、かつインドール核の二重結合の近傍にあることを示唆している. 酸性溶媒中での酸 (XXVIII) の脱炭酸反応は恐らくインドール核の  $\beta$ -炭素原子にプロトンが結合し、その結果 carbazolinium ion (XXIX) を生成し、さらにこのイオンが  $\beta$ -ケト酸のように脱炭酸を受けるものであろう.



Goutarel, Janot および共同研究者<sup>31)</sup>の得た新しい実験データはC-18位に  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  基が存在するという仮説を証明認識した. すなわち彼らは voacangine (XXVII) を  $\text{LiAlH}_4$  による還元で対応するアルコール—voacangol (XXX) を得た.

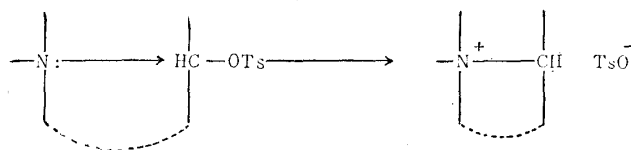


voacangol は $210^\circ\text{C}$ に加熱するとフォルムアルデヒド分子を脱離して ibogaine に移行する.  $\text{H}\cdot\text{CHO}$  が容易に脱離する事実を彼らは  $-\text{CH}_2\text{OH}$  基が特殊な位置にあることによって説明を与えた. なぜならば voacangol の互変異性体である carbazarenine 型においては窒素原子と OH 基との間に水素結合が設定されており, そして水素結合の形成が voacangol の赤外部吸収スペクトルの解析によって確認されている 6員環において次式のように  $\text{H}\cdot\text{CHO}$  の熱による脱離を容易にするように電子密度の移動が行なわれるからである.

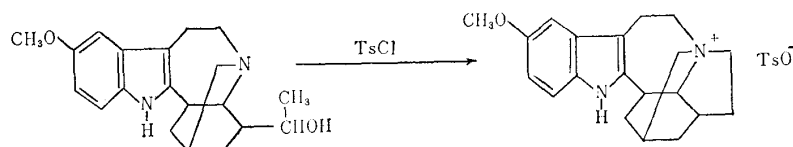


1958年 *T. iboga* の根から抽出分離されたアルカロイド iboxygaine は Goutarel と協力者の実験<sup>17)</sup>によれば  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$  の組成を有し, 1個の酸素原子だけ ibogaine と異なっている. この塩基は ibogaine と同様に容易に水素化される二重結合はなく,  $\text{CH}_3\text{O}$  基1個を有し, 5-methoxyindole 誘導体に類似した紫外部吸収スペクトル, さらに3-置換ベンゾール核を証明する吸収をもつ赤外部スペクトルを示す. しかしながら ibogaine とは違って iboxygaine はC- $\text{CH}_3$  基を含み, クロム酸酸化成績体のペーパークロマトグラフィーは酢酸のみ存在することを指示し, このことは置換されないエチル基の存在は不可能であることを意味するものである. iboxygaine はまた1個のアルコール性 OH 基を有し, これが第2級 OH 基であることはこのアルカロイドを酸化するとケトンになることから決定された. そして iboxygaine をアルカリ性でヨード酸化するとヨードホルムを形成することは C- $\text{CHOH}\text{-CH}_3$  なる原子団の存在することを指示する. これらの実験結果から Goutarel らは iboxygaine に対して (XXXI) 式を推定した. すなわち ibogaine のエチル基の  $\alpha$ -炭素原子のところに第2級アルコール性 OH 基が結合するものである.

iboxygaine を *p*-トルエンスルホン酸クロリドと作用させると結晶性の tosylate が得られるが, このものは水には溶けるがエーテル, クロロホルムには不溶である. tosylate の水溶液にヨウ化カリウムを加えると第4級アンモニウム塩基の iodide が沈澱し, 従って tosylate はやはり第4級塩である. 実際 tosylate の赤外部吸収スペクトルは第4級アンモニウム塩の tosylate ion の特徴である $8.56, 8.95, 9.71$  および  $9.94\mu$  に吸収を有し, これらの吸収帯は O-tosylate のスペクトルには存在しない. 従って iboxygaine に *p*-トルエンスルホン酸クロリドを作用させた場合, tosylate ion が第3級窒素原子の4級化によって脱離する変化を伴うものであり, このことは isorubiervine<sup>32)33)</sup> および 3-isoreserpine<sup>34)</sup> に対して従来認められたところである.



(XXXI) 式から見てこの場合、4員環が閉環形成されるはずである。しかしこのような仮定は立体的の理由から考えられないので、Goutarel らは  $\text{CH}_3$  基が関与する異性化の結果として5員環 (XXXII) の閉環が起るものと推定した。



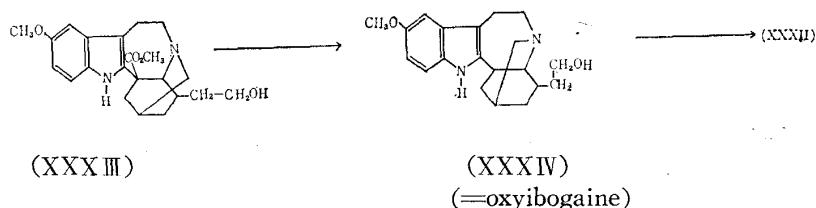
(XXXI)

(XXXII)

この推論は tosylate (XXXII) における  $\text{C}-\text{CH}_3$  基の定量によって証明され ( $\text{C}-\text{CH}_3$  基なし), 従って iboxygaine は, 定量し難く, かつ明らかに tosylate ion の構成にあづかるただ1個の  $\text{C}-\text{CH}_3$  基を含有するものと思われる。

すでに以前に voacangine の実例において定められたように, *Tabernanthe iboga* と *Voacanga africana* の含有アルカロイドがともに極めてよく類似していることは, 1958年 Stauffacher, Seebeck<sup>35)</sup> らによって *Voacanga africana* の根から, 未だ完全には研究されていない他の数種のアルカロイド類とともに抽出分離された新アルカロイド voacangarine の研究結果によって確かめられた。これらの研究者達の資料によれば voacangarine は分子式  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$  の弱塩基性のアルカロイドであって  $\text{CH}_3\text{O}$  基2個を含有する。この塩基の紫外吸収スペクトルは実際, voacangine のそれと同一であるが, 赤外部スペクトルは OH, NH およびエステル基の存在を示す。

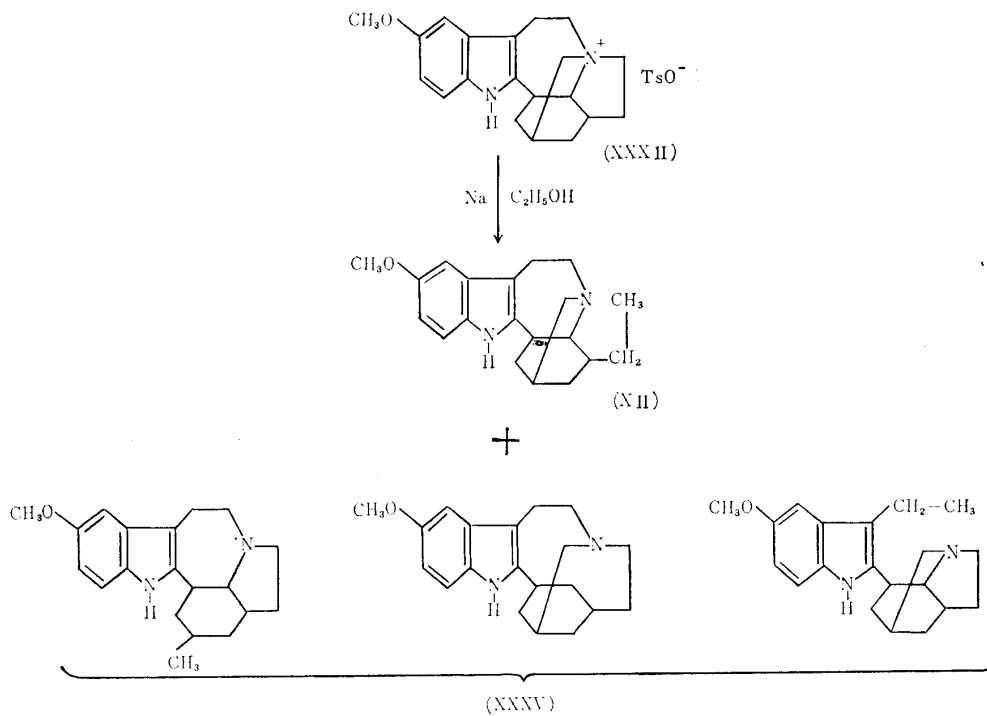
Stauffacher および Seebeck は voacangarine の分解産物を調べて, このアルカロイドに対して (XXXIII) 式の構造を与えた。voacangine から ibogaine への変化と同様に, voacangarine のメタノール溶液を苛性カリで鹼化し, ここに得られるカルボン酸を塩酸溶液中で加熱すると脱炭酸して decarbomethoxyvoacangarine を得, これに対して oxyibogaine (XXXIV) の構造が与えられるわけである。decarbomethoxyvoacangarine を  $\alpha$ -トルエンスルホン酸クロリドとピリジン溶液中で作用させると iboxygaine の tosylate と同様に, 第4級アンモニウム塩の性質と赤外吸収スペクトルを示す tosylate が生成し, これに対して Stauffacher, Seebeck によって採用された構造式は, Goutarel らによって, iboxygaine の tosylate について提出された式 (XXXII) と同一である。



(XXXIII)

(XXXIV)  
(=oxyibogaine)

第4級塩(XXXII)は沸騰アルコール中金属ナトリウムにより還元的開裂を受け、この場合予想通りに ibogaine が形成される。しかしながらこの際、還元生成物のアルミナクロマトグラフィーによって ibogaine の他にその異性体である3種の塩基が分離された。これら4種の異性体は実際に同一の紫外吸収スペクトルを与えるが、それらの融点、比旋光度、赤外スペクトルによって明らかに互いに相異なった物質である。Stauffacher, Seebeck はこれら3つの異性体 (ibogaine の  $\alpha$ ,  $\beta$  および  $\gamma$ -isomer) の構造は (XXXV) 式によって表わされるものと考えた。すなわち種々の炭素原子と窒素原子間の結合の開裂する様式如何によってそれぞれの物質を形成するものである。



Goutarel らによって単離された iboxygaine の性質が Stauffacher, Seebeck により得られた oxyibogaine の性質と極めてよく類似することが次表 (Table 2) から明らかである。

Table 2

Alkaloid	mp. (°C)	$[\alpha]_D(\text{CHCl}_3)$	UV $\lambda$ max	mp. (°C) of tosylate
Iboxygaine	234	- 5°	228m $\mu$ (log $\epsilon$ 4.46) 288m $\mu$ (log $\epsilon$ 4.0)	257
Oxyibogaine	235~236	+15°	230m $\mu$ (log $\epsilon$ 4.38) 293m $\mu$ (log $\epsilon$ 3.93)	258~260

上表からこれら両塩基の性質を比較してみると、当然両者が同一物質であるように思われる。比旋光度の大きさにかなりの差異があることは Goutarel およびその協力者によって天然の原料植物から分離された iboxygaine の標本中に左旋性の ibogaine が若干量混入してくる可能性があることによって説明がつく。Goutarel と Stauffacher の両研究グループは、両者の報文が殆んど同時に発表されたために、彼らによって記載されたこれ

ら両化合物の性質の近似性について、互いに知ることができなかった。そして最近この問題に関する新しい研究の出現が期待されるようになってきた。

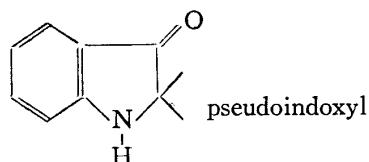
もしこの両塩基が同一物質であるとするならば、提出された両構造式のうちのいずれかを選択しなければならない。Stauffer および Seebeck は原料 voacangarine (XXXIII) ならびに oxyibogaine (XXXIV) におけるアルコール性 OH 基の位置を  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  基の  $\beta$ -炭素原子のところにだけ配置したが、これはもし原料アルコールの異性化の可能性を考えないならばただこの場合 ( $\beta$ 炭素に OH 基がある場合) にのみ oxyibogaine とカトレンスルホン酸クロリドとの作用による 5 員環の閉環が可能であるという根拠に基づくものである。しかしながらこの仮定は Goutarel らの実験結果によっては確認されていない。すなわち彼らは iboxygaine にあっては原子団  $\text{C}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$  の構成に  $\text{C}-\text{CH}_3$  および第 2 級アルコール性 OH 基が参与することを決定している。これらのデータを基礎にしていずれか一方の式を採るならば、むしろ Goutarel とその研究協力者によって提出された構造式 (XXI) を採用せねばならないであろう。従って、もし iboxygaine と oxyibogaine が果して同一物質であることが確認されたならば voacangarine に対して与えられた構造式もまたこれに対応して変更せねばならないわけである。

iboxygaine と Taylor によって単離された kimvuline との両者の性質における類似性および同定の可能性についてもやはり同様の関係があるといわれている。いずれにしても iboxygaine と oxyibogaine が同一であるか否かは混融試験あるいは赤外吸収スペクトルにより比較すれば直ちに判然とするところであろうが、目下のところではこのような直接の同定は行われていない模様である。

#### 4. Iboluteine とその類似化合物の構造

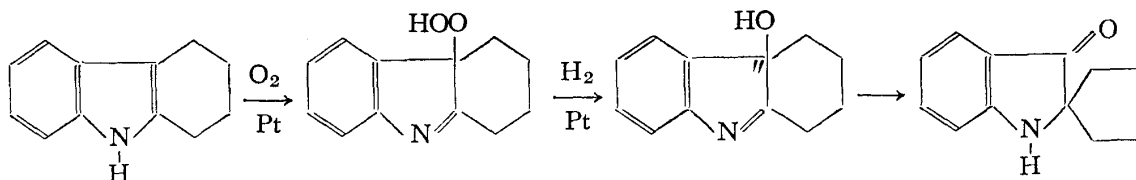
さきに 2 項において述べたように黄色の塩基——iboluteine は *T. iboga* の根から抽出単離される前に、すでに <sup>18)</sup> ibogaine をクロロホルム溶液中で酸化することによって得られたものである。ibogaine は触媒が存在する、し <sup>19)</sup> ないに拘らず酸性溶液中で空気により容易に酸化されるが、その際、酸化の速度は酸化剤の性質に強く影響を受ける。炭化水素系の溶媒 (例えばベンゼン、シクロヘキサニンなど) 中では <sup>19)</sup> ibogaine はクロロホルムやアルコール中よりも著しくより迅速に酸化される。

iboluteine は Goutarel, Prelog および協同研究者 <sup>18)</sup> によって詳細に研究された。この物質はその分子式  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$  から、ibogaine とは酸素原子 1 個だけの差異があり、ibogaine と同じく  $\text{CH}_3\text{O}$  基 1 個および活性水素原子 1 個を含有する。iboluteine の構造決定に対しては紫外ならびに赤外部吸収スペクトルが特に威力を発揮した。すなわちこの塩基の紫外スペクトルは pseudoindoxyl 発色団を有する化合物の特徴をよく表わしており、赤外部スペクトルもまた分子中に pseudoindoxyl 基 <sup>36)</sup> を含有する合成 <sup>37)</sup> および天然の化合物 (isoquinamine, <sup>29)38)</sup> fluorocurine) のスペクトルにおいてすでに認められている吸収波を有している。

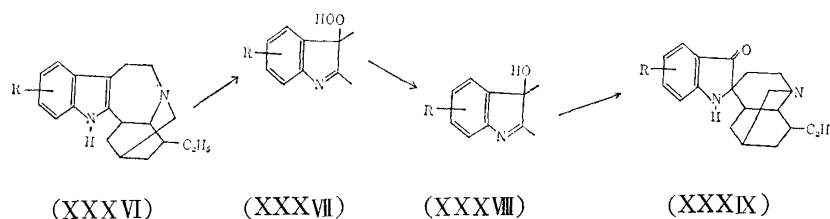


この事実と関連して、iboluteine は  $\alpha$  および  $\beta$  位に置換基をもつインドール誘導体である ibogaine の自動酸化によって得られるという実験結果から、Goutarel, Prelog らはつぎのような結論に到達した。すなわち <sup>36)</sup> iboluteine は pseudoindoxyl 系物質に属し、かつ本物質は Witkop および Patrick によって tetrahydrocarbazole の例においてすでに詳しく研究されている反応経過の結果 ibogaine から形成されるものである。tetrahydro-

carbazole は白金触媒の存在下に酸素により酸化を受けて tetrahydrocarbazolenine の hydrperoxide を生成し、この化合物は同じく白金触媒の存在において水素により還元されて 11-oxytetrahydrocarbazolenine となる。酸とアルカリを作用させるか、あるいは溶媒と加熱すると oxytetrahydrocarbazolenine は容易に転位を受けてこの際いかなる場合でも spiro-(cyclopentane-1,  $\alpha$ -pseudoindoxyl) が転位の主生成物となる。



Goutarel, Prelog<sup>18)</sup> および研究協力者は ibogaine (XXXVI,  $R=12-CH_3O$ ) の同様の变化について研究を行ない、白金存在下に ibogaine を酸素で酸化して hydroperoxide (XXXVII)を得、これを還元してオキシ誘導体 (XXXVIII) を結晶状に単離した。この物質はさらに苛性ソーダ溶液と加熱することにより iboluteine (XXXIX,  $R=12-CH_3O$ ) に異性化される。後に Taylor によって提出された *T. iboga* の種々のアルカロイドの構造式を適用すれば、これらの反応過程はつぎの経路によって表わすことができる。



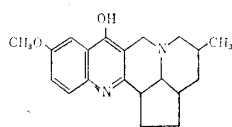
これらの反応を進行させる場合、中間成績体 (XXXVII) および (XXXVIII) を分離することなしに iboluteine が60%の収率で得られる。

pseudoindoxyl 誘導体は  $LiAlH_4$  で還元すると対応するインドールの  $\alpha$ ,  $\beta$ -置換体<sup>29)36)38)</sup> を形成し、一方 iboluteine の  $LiAlH_4$  還元生成物から Goutarel, Prelog は組成  $C_{20}H_{26}ON_2$  の結晶性化合物を単離したが、その紫外部ならびに赤外部吸収スペクトルは ibogaine のスペクトルに一致した。

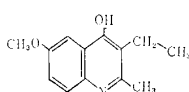
上述の方法によって中間体である hydroperoxy および oxy 誘導体を単離しないで ibogamine から demethoxy-iboluteine (XXXIX,  $R=H$ )<sup>18)</sup> が得られ、tabernanthine からはそれに対応する pseudoindoxyl 誘導体 (XXXIX,  $R=13-CH_3O$ )<sup>19)</sup> が生成した。

すでに前述したように ibogaine はその溶液中で自動酸化を受けて第2の生成物—— iboquine (分子式  $C_{20}H_{24}O_2N_2$  の無色結晶)を生ずるが、この物質の構造は現在までのところではその決定が困難である。iboquine<sup>13)</sup> の紫外スペクトルは quinine のスペクトルに類似しており、このことから Goutarel と Janot はこれに対して B 環が隣の7員環Cより1個の炭素原子を譲り受けて拡大することによって形成される  $\gamma$ -quinolinol 核を有する (XL)式を採用した。しかしながら彼らはこの式に対して他のいかなる証明をも与えることができなかった。後日、Goutarel と Janot の推定は iboquine の紫外部吸収スペクトルを 2-methyl-3-ethyl-6-methoxyquinolinol -4 (XLI)<sup>19)</sup> のスペクトルと比較することによって確かめられ、それ故に現在 iboquine の構造に対しては Taylor 式を採って (XLII) 式が提出されている。すなわちこの式では  $\gamma$ -quinolinol 核が iboquine およびその類似体の新しい構造式に則って構成されている alicyclic 部分と縮合された形をとっている。

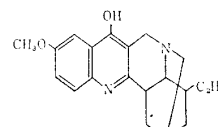




(XL)



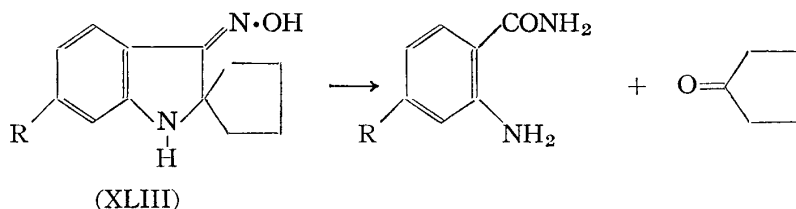
(XLI)



(XLII)

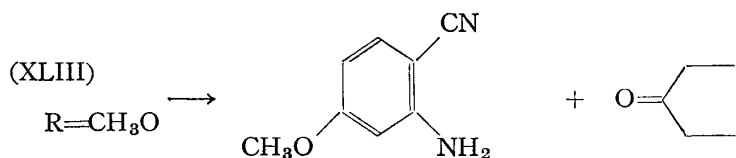
すでに述べたように iboluteine は *T. iboga* の根から抽出分離されたものであるが、最近この植物の根はまた demethoxyiboluteine, iboquine および ibogaine, ibogamine の oxyindolenine 誘導体をも含有することがわかった。<sup>14)</sup> 一方で ibogaine と ibogamine, 他方 iboluteine と対応する demethoxyiboluteine との構造上の関係はちょうど南米産の植物 *Strychnos toxifera* 中に含有されるアルカロイド mavacurine (インドール誘導体) と fluorocurine (対応する pseudosndoindoxyl 誘導体) との関係の如きものである。Witkop は fluorocurine は上述した tetrahydrocarbazole の酸化の機構に従って植物体内で mavacurine の酸化によって生成されるものであろうと推論した。このことから iboluteine およびその関連物質もまた当然 iboga アルカロイドの酸化によって形成されるという仮説が成立する。この変化過程における中間的物質として *T. iboga* の根の中に ibogaine および ibogamine の oxyindolenine 誘導体が検出されることはこの推定の正しさを実証するものである。

Taylor とその協力者<sup>19)</sup> は ibogaine とその類似体の pseudoindoxyl 誘導体の興味ある分解反応に関する研究を行なった。モデル実験は spiro-(cyclopentane-1,  $\alpha$ -pseudoindoxyl) のオキシム (XLIII, R=H) について行なわれ、この物質はポリリン酸と加熱すると cyclopentanone とアントラニル酸のアミドとに開裂する。



(XLIII)

Taylor らはこの変則的な Beckmann 転位はオキシムの tosylate を水、ピリジン混合溶媒中で加熱すると円滑に進行することを認めた。また spiro-(cyclopentane-1,  $\alpha$ -6-methoxypseudoindoxyl) のオキシム (XLIII, R=CH<sub>3</sub>O) の tosylate が分解すると cyclopentane と 4-methoxyanthranilic acid のニトリルが得られる。

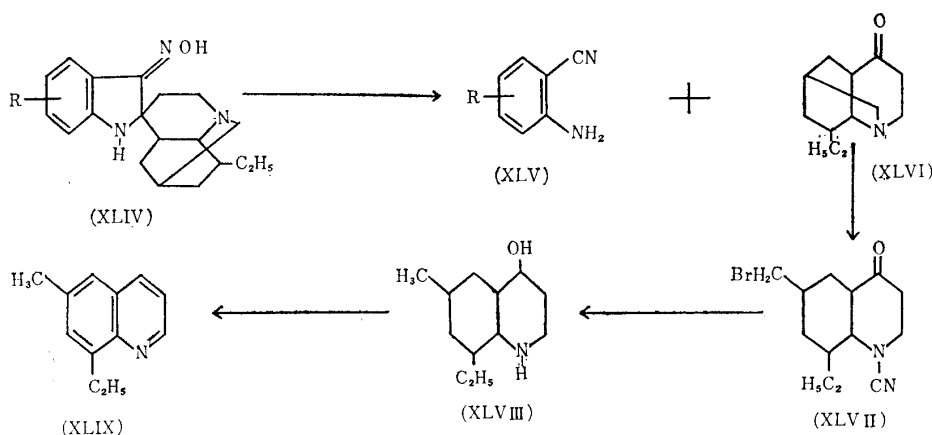


(XLIII)

この反応を応用して Taylor らは iboluteine のオキシム (XLIV, R=5-CH<sub>3</sub>O), demethoxyiboluteine のオキシム (XLIV, R=H) および tabernanthine の pseudoindoxyl 誘導体 (XLIV, R=6-CH<sub>3</sub>O) から対応する 5-methoxyanthranilic acid のニトリル (XLV, R=5-CH<sub>3</sub>O), アントラニル酸のニトリル (XLV, R=H) および 4-methoxyanthranilic acid のニトリル (XLV, R=4-CH<sub>3</sub>O) を得た。一方これら 3 者の場合、第 2 の分解産物はいずれもすべて同じく 3 環性のケトン (XLVI) であるが、このケトンのカルボニル基を有する環は原料アルカロイドの C 環から炭素 1 原子だけ縮小して形成される (原料塩基からその pseudoindoxyl 誘導体に変わる)。さらにケトン (XLVI) は予想通りただ monobenzylidene 誘導体のみを与え、この物質の赤外スペクト

ルは  $1434\text{cm}^{-1}$  のところに吸収がなく、このことはその中の CO 基の隣位に  $\text{CH}_2$  基が存在しないことを指摘している。

さらにケトン (XLVI) の von Braun 分解によって N-cyanobromo 誘導体 (XLVII) が生成し、ついで  $\text{LiAlH}_4$  により還元されてアミノアルコール (XLVIII) になる。これを、セレン脱水素して分解の最終産物である 6-methyl-8-ethylquinoline (XLIX) を得、この物質は (XLIX) の合成品と同定され、従って iboluteine のオキシムは (XLIV,  $\text{R}=\text{5-CH}_3\text{O}$ ) なる構造で表わされるものであることが確定された。



従って本分解反応は *T. iboga* に含有される種々のアルカロイドおよびそれらの pseudoindoxyl 誘導体に対して採用された構造式の正しさを立証するものである。

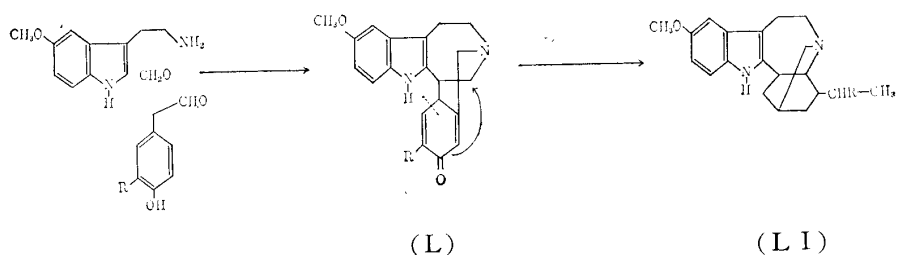
*T. iboga* の根から抽出分離されたアルカロイド類はいずれもまだ完全合成によって得られてはいないけれども、iboquine, iboxygaine および極く最近単離された塩基 gabonine, kimvuline, kisanine を除いては、この group の大部分のアルカロイドに対して提出された構造が、現在では正しいものであることが判明している。

### 5. *iboga* アルカロイドの生体内合成

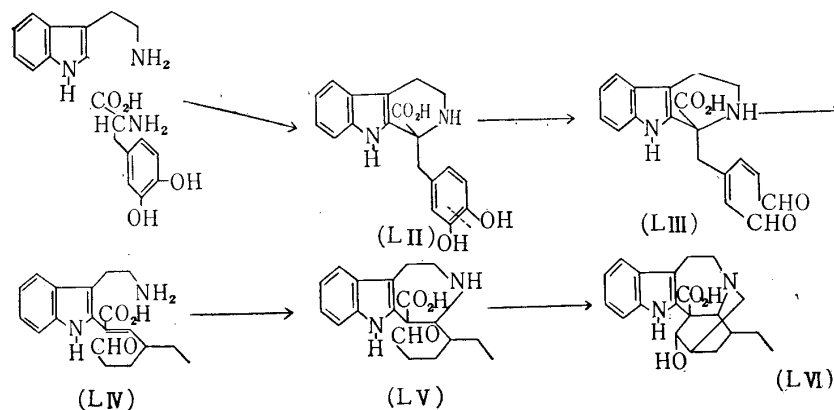
過去約10年の間に Robinson<sup>40)</sup>, Woodward<sup>41)</sup> およびその他の研究者によってインドール系アルカロイドの生合成 (biogenesis) の問題解決の仮説が発展してきた。これらの仮説に従えば, tryptophan, 3,4-dioxyphenylalanine およびフォルムアルデヒドがインドール系植物塩基における生合成の基本的物質であり, dioxyphenylalanine と tryptophan とがインドール核の  $\alpha$  かあるいは  $\beta$  位のいずれか一方において縮合することによって  $\alpha$ -インドール型アルカロイド (yohimbine, reserpine, ajumaline など) か, または対応する  $\beta$ -インドール型アルカロイド (strychnine, brucine, asepidosperine など) が形成される。

さて ibogaine<sup>31)</sup> ならびにその類縁塩基の生合成の問題は Taylor, Goutarel, Janot らによって探索された。Goutarel の見解<sup>31)</sup> によれば, Robinson-Woodward の一般法則からはやや逸脱するが, 5-methoxytryptophan, p-oxyphenylalanine およびグリコルあるいはそれらの対応物質—— 5-methoxytryptamine, p-oxyphenylacetaldehyde およびフォルムアルデヒドが ibogaine の前駆物質である。  $\alpha$ -縮合型により行なわれるこれら3種の成分物質の相互作用によって中間的化合物 (L,  $\text{R}=\text{H}$ ) が形成され, これがさらに互変異性のケトン型になる。化合物 (L) において ketodiene 環は点線で印した結合のところで切断され, さらに閉環して ibogaine の環状連鎖 (LI,  $\text{R}=\text{H}$ ) を形作るようになる。

同様の解釈によって, iboxygaine (LI,  $\text{R}=\text{OH}$ ) の形成<sup>17)</sup> が考えられるが, この場合には 3,4-dioxyphenylalanine が原料アミノ酸のうちの1種になるわけである。



<sup>42)</sup> Taylor の表示法は Robinson-Woodward の一般則に一層近いものであり、かつより詳細に涉っている。彼の意見によれば ibogaine およびその関連塩基の生合成の確実性に富むルートは次式によって表わすことができる。



Taylor はまず tryptophan (あるいは tryptamine) と dioxyphenylalanine との縮合によって化合物 (LII) が形成され、この物質の dioxybenzene 環が開裂を受けるが、このとき Woodward's fission により3,4の炭素原子間の結合の間で開裂して (LIII) を生ずるものと考へた。6員環Cの7員環への拡大は NH-CH 間の結合が一旦切れて (LIV) となり、さらに別の配列をとって再び結合して (LV) を生成するという具合に行われ、最後にフォルムアルデヒドとの分子内 Mannich 反応および新しい環の閉環によって iboga アルカロイドの環状鎖構造 (LVI) が完成される。voacangine, ibogaine およびそれらの類似植物塩基は還元, 脱炭酸, 酸化およびメチル化など、通常の生化学的反應の結果 (LVI) 化合物から生成することができる。

ibogaine 群のアルカロイドの生体内合成に関するこれらの表わし方は、他の生合成的な仮説と同様に標識原子を含むアミノ酸についての植物生理学的的研究において、ここに現われる種々の事象のより正確な表現を可能にするものである。

### 文 献

- 1) G. T. Tatevosian: Uspekhi Khimii (Progress of Chemistry U.S.S.R.) **28**, 990 (1959).
- 2) T. A. Henry: "The Plant Alkaloids" (J. & A. Churchill Ltd. London) 768 (1949).
- 3) R. H. F. Manske, H. L. Holmes: "The Alkaloids" (Academic Press Inc., New York) Vol. II, 450 (1952).
- 4) A. P. Orechov: "Khimiya Alkaloidov" (Chemistry of the Alkaloids) 783 (1955).
- 5) P. Lebeau, M. -M. Janot: Traité de Pharmacie Chimique, Paris Vol.4, 2982 (1955-1956).
- 6) J. Dybowski, E. Landrin: C. r., **133**, 748 (1901).
- 7) A. Haller, E. Heckel: C. r., **133**, 850 (1901).
- 8) A. Landrin: Doctoral Dissertation, Paris (1905).

- 9) Raymond-Hamet: Bull. Soc. Chim., [5], **9**, 620 (1942).
- 10) J. Delourme-Houdé: Ann. pharm. franç., **4**, 30 (1946); C. A., **41**, 1390e (1947).
- 11) M.-M. Janot, R. Goutarel, R. P. A. Sneed: Helv. Chim. Acta, **34**, 1205 (1951).
- 12) J. Delourme-Houdé: Doctoral Dissertation, Paris (1944).
- 13) R. Goutarel, M.-M. Janot: Ann. pharm. franç., **11**, 272 (1935); C. A., **47**, 8969 (1953).
- 14) D. F. Dickel, C. L. Holden, R. C. Maxfield, L. E. Paszek, W. J. Taylor: J. Am. Chem. Soc., **80**, 123 (1958).
- 15) C. A. Burckhardt, R. Goutarel, M.-M. Janot, E. Schlittler: Helv. Chim. Acta, **35**, 642 (1952).
- 16) R. Goutarel: Doctoral Dissertation, Paris (1944).
- 17) R. Goutarel, F. Percheron, M.-M. Janot: C. r., **246**, 279 (1958).
- 18) R. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys, V. Prelog: Helv. Chim. Acta, **39**, 746 (1956).
- 19) M. F. Bartlett, D. F. Dickel, W. J. Taylor: J. Am. Chem. Soc., **80**, 126 (1958).
- 20) M.-M. Janot, R. Goutarel: C. r., **240**, 1800 (1955).
- 21) M.-M. Janot, R. Goutarel: C. r., **241**, 986 (1955).
- 22) Raymond-Hamet: C. r., **229**, 1359 (1949).
- 23) Raymond-Hamet: Bull. sci. pharmacol., **33**, 518 (1926).
- 24) Raymond-Hamet: Bull. Soc. Chim. Biol., **25**, 205 (1943).
- 25) E. Schlittler, C. A. Burckhardt, E. Gellert: Helv. Chim. Acta, **36**, 1337 (1953).
- 26) R. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys, V. Prelog: C. r., **237**, 1718 (1953).
- 27) B. Witkop, J. B. Patrick: J. Am. Chem. Soc., **73**, 2196 (1951).
- 28) W. J. Taylor: J. Am. Chem. Soc., **79**, 3298 (1957).
- 29) H. Bickel, H. Schmidt, P. Karrer: Helv. Chim. Acta, **38**, 649 (1955).
- 30) H. B. MacPhillamy, R. L. Dziemian, R. A. Lucas, M. E. Kuehne: J. Am. Chem. Soc., **80**, 2172 (1958).
- 31) F. Percheron, A. le Hir, R. Goutarel, M.-M. Janot: C. r., **245**, 1141 (1957).
- 32) F. L. Weisenborn, D. Burn: J. Am. Chem. Soc., **75**, 259 (1953).
- 33) S. W. Pelletier, W. A. Jacobs: J. Am. Chem. Soc., **75**, 4442 (1953).
- 34) C. F. Hueber, E. Wenkert: J. Am. Chem. Soc., **77**, 4180 (1955).
- 35) D. Stauffacher, E. Seebeck: Helv. Chim. Acta, **41**, 169 (1958).
- 36) B. Witkop, J. B. Patrick: J. Am. Chem. Soc., **73**, 2188 (1951).
- 37) C. C. J. Culvenar, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby, R. Robinson: J. Chem. Soc., **1950**, 1485.
- 38) H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmidt, P. Karrer: Helv. Chim. Acta, **37**, 553 (1954).
- 39) B. Witkop: Angew. Chem., **65**, 467 (1953).
- 40) R. Robinson: "The Structural Relations of Natural Products., Oxford", 100 (1955).
- 41) R. B. Woodward: Nature, **162**, 155 (1948).
- 42) W. J. Taylor: Experimentia, **13**, 454 (1957).