

幻覚剤に関する研究(第2報)

N, N-Dimethyltryptamine (DMT) およびその関連化合物の合成

大野昌子・島峯望彦・高橋一徳

Studies on Hallucinogens. II

Synthesis of N, N-Dimethyltryptamine (DMT) and its Related Compounds

Masako ŌNO, Mochihiko SHIMAMINE and Kazunori TAKAHASHI

Synthetic procedures of N, N-dimethyltryptamine (DMT), an alkaloid of indole type and constituent of *Anadenanthera peregrina* (Leguminosae), *Prestonia amazonicum* (Apocynaceae) etc., and its synthetic homologues, N, N-diethyltryptamine (DET) and N, N-dipropyltryptamine (DPT), are described.

Reaction of 3-indoleglyoxylyl chloride, obtained quantitatively from indole (I) and oxalyl chloride, with alkylamine (methyl-, ethyl- or propyl- amine) in dehydrated ether gives N, N-dialkyl-3-indoleglyoxylamide (II~IV). Reduction of N, N-dialkyl-3-glyoxylamide with lithium aluminum hydride in dehydrated tetrahydrofuran affords N, N-dialkyltryptamine (V~VII).

The structure of each compound was confirmed by UV-, IR-, NMR- and mass- spectrometry. The data of these are shown here.

(Received May 31, 1973)

1496年、西インド諸島 Hispaniola の Taina 族のあいだで *Piptadenia peregrina* として、広く知られている *Anadenanthera peregrina* (Leguminosae) の種子から“cohoba”と呼ばれるかぎたばこが自製、使用されていることが初めて知られた¹⁾。

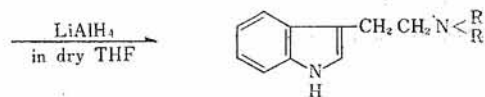
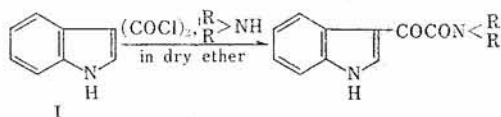
その後 1955 年、M. S. Fish らによりその有効成分が bufotenine および N, N-dimethyltryptamine (DMT) であることが確認され²⁾、ついで 1957 年に F. A. Hochstein らは *Prestonia amazonicum* (Apocynaceae) から DMT を分離している³⁾。S. Szara は DMT および N, N-diethyltryptamine (DET) を合成し、自分自身にこれらを投与し、幻覚作用を認めている⁴⁾。

米国内で密造され、不正取引されている tryptamine 系薬物のうちでは DMT が最も多いとの報告⁵⁾もあり、また関連化合物である DET および N, N-dipropyltryptamine (DPT) も完全な合成品であるが、将来不正使用の危険性があると思われる。

DMT, DET はいずれも 50~70 mg で幻覚作用を生じるといわれている^{6, 7)}。

著者らは前報⁷⁾に続き同一目的でこの三種の化合物を合成した。標準品製造には、これまでに報告されている多くの方法^{3, 4, 8, 9, 10)}に検討を加え、最もすぐれているつぎの方法で行なった。

インドール I にオキザリルクロライドを反応させると 2-indoleglyoxylyl chloride を生じるという Giua の報告¹¹⁾に対し、M. E. Speeter らは 3-indoleglyoxylyl



chloride がほとんど定量的に合成され、2-置換体ではないことを示している⁸⁾。

著者らは Speeter の方法で合成した 3-indoleglyoxylyl chloride に無水エーテル中アルキルアミン (メチルアミン等) を作用させ容易に N, N-dialkyl-3-indoleglyoxylamide を得た。このうち dimethyl- および diethyl- 化合物はエーテルにほとんど不溶であり、好収量で得られるが、dipropyl- 化合物はエーテルに溶けるため、エーテル溶液をよく冷却処理する必要がある。この反応で同時に生じるアルキルアミンの塩酸塩は水に易溶であるから多量の冷水でよく洗って

除くことができ目的のアミド II~IV が得られる。II~IV は UV (309~311 $m\mu$), IR (1620 cm^{-1} C=O の吸収), MS (分子量) および NMR (dimethyl-, diethyl-, dipropyl- の存在) で確認した。

II~IV は乾燥後無水テトラヒドロフランに溶かし、同溶媒に懸濁した水素化リチウムアルミニウムを添加すると容易に還元され、常法に従って抽出し、目的のアミン V~VII が得られる。V~VII は UV, IR で C=O の吸収の消失, MS (分子量) および NMR で $2\times-CH_2-$ の増加を確認した。

V, VI の塩酸塩および VII の塩酸塩の IR を Fig. 1, V, VI および VII の MS を Fig. 2 に示す。

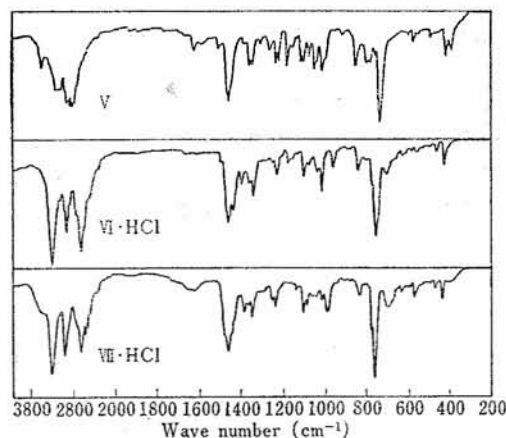


Fig. 1. Infrared spectra of V, VI- and VII-hydrochlorides (KBr tablet)

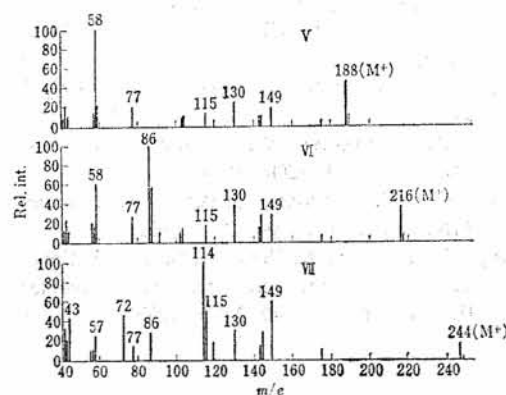


Fig. 2. Mass spectra of V, VI and VII

実験の部

N, N-Dimethyl-3-indoleglyoxylamide (II) I 3.5 g を無水エーテル 150 ml に溶かし、よくかき混ぜながら、0° に保ち、オキサリルクロライド 5

ml を滴加し、ついで 5~10° で 1 時間かき混ぜる。反応液を再びよく冷却し、これに無水エーテル 10 ml にジメチルアミン 8 g を溶かした溶液をゆるやかに滴加する。室温でなお 30 分間よくかき混ぜたのち、沈殿を吸引ろ取し、エーテルで洗い、ついで多量の水で洗い、II を得る。減圧下に乾燥した II はベンゼン-メタノール混液より再結晶する。

収量 3.7 g (57.3%) mp 162°

UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ ($E_{1cm}^{1\%}$): 247 (567), 265 (475),

309 (578)

IR cm^{-1} (KBr): 1620 ($\nu_{C=O}$)

NMR ($CDCl_3$, TMS, ppm): 2.96 (3 H, singlet, $-CH_3$), 3.02 (3 H, singlet, $-CH_3$), 7.10~8.30 (5 H, multiplet, aromatic protons), 10.50 (1 H, broad singlet, =NH)

MS: M^+ m/e 216

N, N-Dimethyltryptamine (V) II 2 g を無水テトラヒドロフラン 140 ml に溶かし、これによくかき混ぜながら無水テトラヒドロフラン 80 ml に水素化リチウムアルミニウム 3 g を懸濁した溶液を滴加し、ついで 3 時間加熱還流する。一夜放置後、反応液をよく冷却し、過量の還元試薬をメタノールで分解し、硫酸ナトリウム飽和溶液 20 ml を加え、生じる沈殿をろ別する。

ろ液に 5% 酒石酸溶液 160 ml を加え、副生成物をエーテルで抽出し、ついで水層を 4 N 水酸化ナトリウム液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下に濃縮し、少量の濃溶液に石油エーテルを添加し、氷室に放置し V を得る。V はリグロインより再結晶する。収量 0.9 g (51.7%) mp 45°

UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ ($E_{1cm}^{1\%}$): 274 (338), 282 (361),

290 (310)

NMR ($CDCl_3$, TMS, ppm): 2.25 (6 H, singlet, $2\times-CH_3$), 2.40~3.10 (4 H, multiplet, $2\times-CH_2-$), 6.60~7.70 (5H, multiplet, aromatic protons), 9.30 (1 H, broad singlet, =NH)

MS: M^+ m/e 188

N, N-Diethyl-3-indoleglyoxylamide (III) ジメチルアミンの無水エーテル溶液のかわりに無水エーテル 15 ml にジエチルアミン 13 g を溶かした溶液を用い、II を得るときと同様に操作して III を得る。収量 4.3 g (58.3%) mp 176~177°

UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ ($E_{1cm}^{1\%}$): 247 (513), 265 (410),

309 (509)

IR cm^{-1} (KBr): 1620 ($\nu_{\text{C=O}}$)

NMR (DMSO, TMS, ppm): 1.08 (3 H, triplet, $-\text{CH}_3$), 1.20 (3 H, triplet, $-\text{CH}_3$), 3.08~3.67 (4 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_2-$), 7.07~8.30 (5 H, multiplet, aromatic protons), 12.10 (1 H, broad singlet, $=\text{NH}$)

MS: M^+ m/e 244

N, N-Dipropyl-3-indoleglyoxylamide (IV) ジメチルアミンの無水エーテル溶液のかわりに、無水エーテル 20 ml にジプロピルアミン 18 g を溶かした溶液を用い、II を得るときと同様に操作して IV を得る。収量 3.1 g (37.9%) mp 125~126°

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 243 (311), 311 (304)

IR cm^{-1} (KBr): 1620 ($\nu_{\text{C=O}}$)

NMR (CDCl_3 , TMS, ppm): 0.68 (3 H, triplet, $-\text{CH}_3$), 0.72 (3 H, triplet, $-\text{CH}_3$), 1.17~1.95 (4 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_2-$), 2.90~3.70 (4 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_2-$), 6.95~8.35 (5 H, multiplet, aromatic protons), 8.90 (1 H, broad singlet, $=\text{NH}$)

MS: M^+ m/e 273

N, N-Diethyltryptamine (VI) hydrochloride III 2 g を用い、V を得るときと同様に操作する。塩酸塩にするため乾燥後のクロロホルム抽出液は減圧でクロロホルムを留去し、残留物 VI を得る。VI を無水エタノール 10 ml に溶かし、塩化水素・エタノール試液を加え、pH 3~4 にし、減圧で濃縮したのち、氷室に放置して VI の塩酸塩を得る。無水エタノールより再結晶する。収量 1.1 g (53.1%) mp 174°

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 273 (263), 281 (276), 290 (245)

IR cm^{-1} (KBr): 2640 ($\nu^+\text{NH}$)

NMR (VI; CDCl_3 , TMS, ppm): 0.85~1.25 (6 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_3$), 2.30~3.00 (8 H, multiplet, $4\times-\text{CH}_2-$), 6.65~7.75 (5 H, multiplet, aromatic protons), 9.34 (1 H, broad singlet, $=\text{NH}$)

MS (VI): M^+ m/e 216

N, N-Dipropyltryptamine (VII) hydrochloride IV 2 g を用い、VI を得るときと同様に操作して VII の

塩酸塩を得る。無水エタノールより再結晶する。収量 1.1 g (52.4%) mp 178°

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$): 275 (289), 282 (301), 290 (274)

IR cm^{-1} (KBr): 2620 ($\nu^+\text{NH}$)

NMR (VII; CDCl_3 , TMS, ppm): 0.68~1.10 (6 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_3$), 1.15~1.88 (4 H, multiplet, $2\times-\text{CH}_2-$), 2.25~3.20 (8 H, multiplet, $4\times-\text{CH}_2-$), 6.68~7.75 (5 H, multiplet, aromatic protons), 8.95 (1 H, broad singlet, $=\text{NH}$)

MS (VII): M^+ m/e 244

使用測定機器

融点: 柳本製微量融点測定装置 MP-J 2 型

IR: 日本分光製 DS301 型赤外分光光度計

NMR: 日本電子製 C-60HL 型

MS: 日本電子製 JMS-01SG-2 型

本研究は厚生省委託による幻覚剤対策費によった。

IR, NMR および MS 測定などに関して種々御援助、御教示をいただいた叶多謙蔵技官、小嶋茂雄技官、鹿庭正明技官および阿部久人氏に深謝します。

文 献

- 1) R. E. Schultes: *Bulletin on Narcotics*, 21 (4), 22 (1969)
- 2) M. S. Fish, N. M. Johnson, E. C. Horning: *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5892 (1955)
- 3) F. A. Hochstein, A. M. Paradies: *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5735 (1957)
- 4) S. Szara: *Experientia*, 12, 441 (1956)
- 5) 丹羽瀬鑒: 科警研報告, 24, 155 (1971)
- 6) A. Hofmann: *Indian J. Pharm.*, 25 (8), 245 (1963)
- 7) 大野昌子, 島峯望彦, 高橋一徳: 衛生試験, 91 33 (1973)
- 8) M. E. Speeter, W. C. Anthony: *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6208 (1954)
- 9) A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer, A. Hofmann: *Helv. Chim. Acta*, 38, 1452 (1955)
- 10) A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka, F. Troxler: *Helv. Chim. Acta*, 42, 1557 (1959)