

## 三章 LSDの化学的変換

薬学的—化学的研究によつて新しい作用物質を作り出す場合、それが植物性の薬種からであれ、動物の器官からであれ、あるいはLSDのような化学合成の調合による場合であれ、化学者はこれらの成分の化合物を置き換えることによつて、それに似た、おそらくはさらによい物質または有効な作用性質を生み出す研究を行う。それは作用物質の成分の化学的な置き換えともいえる。概数で年間に二万種にもものぼるきわめて莫大な数の新しい物質が、全世界の薬学—化学研究室から作り出されているが、それらは比較的数少ない作用物質からのそのような置き換えによる産物なのである。化学的構造について、また薬学的効能としてまったく新しい物質の発見はほとんど偶然にしかすぎない。

LSDの薬学的効能が発見されて間もなく、私にふたりの共同研究者が割り当てられた。そこで私は、彼らと共にLSDの化学変換とさらに研究を広げて麦角アルカロイドについて、その基礎的研究を広範に行うことにした。テオドール・ペトルチルカ博士と共にペプチド・タイプの麦角アルカロイド、つま

リエルゴタミンとエルゴトキシン・グループのアルカロイドについての化学的合成の研究をさらに推し進めることにした。またフランス・トロクスラー博士とは、LSDの化合物質の多量生成について研究を行い、さらにアメリカの研究者からその構造式について問合せのあったリゼルグ酸の生成過程についての再検討を行った。

ペプチド・タイプの麦角アルカロイド研究はLSDの完全な構造式を導き出し、一九五一年にわれわれはそれを公表した。構造式の正確さはエルゴタミンとの完全合成によって立証されるわけだが、一〇年後にふたりの若い共同研究者アルバート・J・フレイ博士およびハンス・オット博士らと共にそれを実現することができた。この合成の発展的開発として、工業的レベルでの生産方法が後にパウル・A・スタドラー博士を主体とした研究グループによって完成した。リゼルグ酸利用によるペプチド・タイプの麦角アルカロイドの合成生産は麦角菌類の特殊培養の際の培養液から得ることができるようになり、経済性において非常に有効な方法であった。この方法によって、薬剤ヒデルギンおよびジヒデルゴットの原料を効率よい方法で生産できるようになったのである。

ここでLSDの化学変換について再考しよう。トロクスラー博士と共に一九四五年以来それについて多くの研究を重ねてきたが、LSDと同族のリゼルグ酸誘導体にも、LSDと同程度の効能を有する幻覚剤は他にないことがわかった。さらにリゼルグ酸にほとんど近い誘導体にも、やはりLSDと同程度の効力を有するものがないことも証明されている。

LSDの構造模型による原子の立体配列は四つのそれぞれ異なったタイプができる可能性を表してい

る。それは専門語で、前置綴りのイソ (iso-) と文字デュー (D-) とエル (L-) によって区別される。LSD は正確には D-リゼルグ酸ジエチルアミドと表示されるが、私は他の立体的に異なった三つの LSD 型式、つまり D-イソリゼルグ酸ジエチルアミド (iso-LSD)、L-リゼルグ酸ジエチルアミド (L-LSD) そして L-イソリゼルグ酸ジエチルアミド (L-iso-LSD) を作り出し、しかも同じような自己実験を試みた。一回に 0.5 ミリグラムの薬量は明らかに、効果的な LSD 薬量の 20 倍の量に相当するが、LSD 以外のこの三つの立体構造はいずれもほとんど精神的な作用効果がなかった。

LSD に非常に近く、親和性を有する物質の一つであるリゼルグ酸モノエチルアミド (LAE-32) は、LSD のジエチルアミドの残基の中のエチル・グループが一つの水素原子に置き換えられたものであり、それは LSD の十分の一しか精神作用性のないことが明らかにされた。またこの物質の幻覚作用の特性も異なり、むしろ麻酔性の傾向を有する。さらに特徴的なのは、リゼルグ酸アミド (LA-111) の作用についてであり、LSD の二つのエチル・グループに水素原子が置き換えられている。リゼルグ酸アミドとリゼルグ酸モノエチルアミドに同じような自己による生体実験を試みたが、それぞれが作用効果が臨床的研究に適したものであることが保証された。

リゼルグ酸アミドを合成によって作り出す研究を始めてから一五年後に、われわれは天然に産出される作用物質、つまりメキシコの麻薬オロリュキユイに出会うことになる。この偶然の発見によって、われわれはその研究にとりくむことになるが、その仔細については後の章で述べることにしよう。

医薬剤の研究における LSD の化学変換に、その効能としての価値を見出そうとするならば、それは

LSD誘導体の発見であろう。それらはLSDよりも効力が穏やかであり、しかも幻覚誘導性がほとんどない。その意味では、LSDの効能はその誘導体の効能よりもさらに強い効果を示すことで特徴づけられているともいえる。LSDのこの特徴的な効果の一つは神経ホルモンであるセロトニンの効果を打ち破ることにより初めて発揮されるのであり、それについてはすでにLSDの薬理学的特性のところでも述べたとおりである。ところでセロトニンはアレルギー性炎症症状をひきおこす過程で、また偏頭痛をおこす要因としてもある役割を演じているのであり、したがってこのセロトニンを抑制する特別な効果を持つ物質が見出されれば、それは医学的に大きな利益をもたらすと考えられる。そこでわれわれは幻覚誘導性がなく、しかもセロトニン抑制において高い効果を示すLSD誘導体の発見のために体系的な研究を行った。その結果、まずわれわれはブロモLSDという作用物質を発見し公表したが、それはBOL-148という名のもとで医学的・薬理学的研究において知られている。続いてトククスラー博士がセロトニンアンタゴニストというさらに強力で、しかも特別な効力を有する物質を、われわれのこの一連の研究活動の中から生み出した。この効果的な物質は「デゼリル」(英語圏ではサンサート)という商品名で、偏頭痛の予防処置剤として医薬業界に出まわることになった。