



Title	Lysergic Acid Diethylamideおよび関連化合物の代謝産物の化学的研究
Author(s)	中原, 雄二
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31720
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

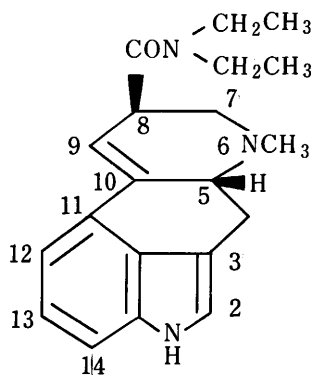
The University of Osaka

氏 名・(本籍)	なか 中	はら 原	ゆう 雄	じ 二
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	第	3	7	3
学位授与の日付	昭和 51 年 10 月 29 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学 位 論 文 題 目	Lysergic Acid Diethylamide および関連化合物の代謝産物の化学的研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	池原 森男		
	(副査) 教 授	田村 恭光	教 授	佐グ木喜男
			教 授	岩田平太郎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

Stoll, Hofmannら¹⁾が麦角アルカロイドの研究途上, 偶然にlysergic acid hydrazideより誘導して得たlysergic acid diethylamide(LSD)(1)は現在最も強力な幻覚発現剤としてよく知られている。



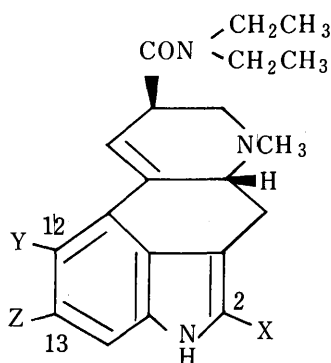
LSD(1)

LSD(1)の数種の新代謝物の構造を明らかにするとともに, 代謝機構に関する興味ある知見を得た。さらに, それらに伴ない, 種々の化学上の知見を得たので報告する。

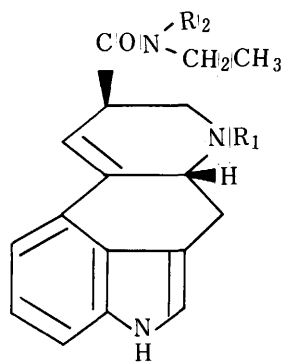
LSD(1)の代謝生成物としては, 動物を用いた実験により, 過去に, 2-hydroxy LSD⁴⁾(2), 12-hydroxy LSD⁵⁾(3), 13-hydroxy LSD⁶⁾(4)の3種の代謝物が報告されている。

この化合物のC₈位に存在するdiethylamide基が, tripeptidylamide 又は carbinolamide に置き換わった天然産の麦角アルカロイドは, 子宮収縮作用を有するが幻覚作用は示さない。また, 近年 LSD(1)の関連化合物がプロラクチン排泄阻害作用²⁾や, ある種の腫瘍の増殖を阻害する作用³⁾などがあることが発見されている。このように LSD(1)およびその周辺の化合物は, 側鎖の置換基が少し異なるだけで全く別の薬理作用が現われる。この点を考えると, LSD(1)が, 生体内でどのように変化するかを究明することは, 甚だ意義深い研究課題であると思われる。

著者は, このような観点から LSD(1)の生体内変化を解明する目的で, 微生物を用いた代謝の研究を開始した。その結果,



2-OH LSD(2): X=OH
 12-OH LSD(3): Y=OH
 13-OH LSD(4): Z=OH



LAE (5): R₁=CH₃, R₂=H
 norLSD(6): R₁=H, R₂=CH₂CH₃

近年、我々は⁷⁾ラット、モルモット、家兎の肝microsomeを用いてLSD(1)の代謝を試みたところ、従来の芳香環上水酸化成績体とは異なる2種の新しい代謝物、C₈位のCONEt₂基の1個のethyl基が脱離したlysergic acid ethylamide(LAE)(5)とN⁶-脱methyl化したnorLSD(6)、を得ることに成功した。

LSD(1)の幻覚作用発現量は超微量⁸⁾(1μg/kg in man)であるため、動物に投与し、排泄物より代謝物を得ることは甚だ困難である。動物の臓器を用いるin vitroの代謝実験でも、有機化学的に構造を解明するに十分な量の代謝物を得ることも困難である。我々は上記のように肝microsomeを用いて、2種の新代謝物を得ているが、これら以外にminor生成物が生じていることが推定されていた。LSD(1)の代謝過程を明らかに詳細に究明するためには、これら微量生成物の構造を明らかにすることが必要である。そこで、比較的多量の基質を用いることのできる微生物変換に着目し、種々の菌を用いてLSD(1)の変換を試みたところ、Streptomyces属の数種の菌で動物肝を用いた場合と同じ代謝物を得るとともに、代謝中間体と予想される新代謝物の構造を明らかにすることができた。その結果、この微生物代謝より得られた新代謝物は、我々の動物肝の実験においても、微量生成していることを確認することができた。

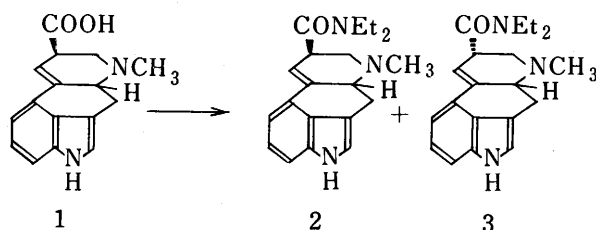
また、代謝物の合成途上LSD(1)のvon Braun反応を行なったが、この系のアルカロイドはvon Braun反応をする開裂を受けることを見出した。さらに、その反応が立体的な規制を受けることを明らかにした。

第1章 Lysergic acidのamide化の改良

LSD(1)および関連化合物の代謝の研究上必要とされる各種 lysergic acid のamide誘導体は lysergic acid を原料として合成されるが、通常のamide化($\text{COOH} \rightarrow \text{COCl} \rightarrow \text{CONRR}'$)の方法では母核の ergolene 骨格が不安定なため樹脂化してしまう。その結果 lysergic acid のamide化の条件を改良する研究が多くのグループで精力的に行なわれ著者の研究開始時点では a) $\text{SO}_3\text{-DMF}$ ⁹⁾ b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ¹⁰⁾ c) Carbonyldiimidazole¹¹⁾ などの方法が比較的収率のよい方法として知られていた。

著者は、これ等の過去の方法を追試したが、その結果は満足すべきものではなかった。そこで最近 peptide 合成試薬として使用されている b) DCC¹²⁾ e) $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4$ ¹³⁾ f) HMPA-TsCl ¹⁴⁾ g) $(\text{PhO})_3\text{P-imidazole}$ ¹⁵⁾ を用いる方法を検討し、Table 1 の結果を得た。

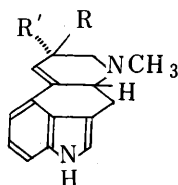
Table 1. Diethylamidation of Lysergic Acid






Reagents	Solvent	Reaction time	Yield(%)		Recovery of 1
			2	3	
(a) $\text{SO}_3\text{-DMF}$	DMF	18hr	40-55	10-15	20-30
$\text{SO}_3\text{-DMF}$	DMF	24hr	61.5 ⁸⁾⁷⁾		
(b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	CH_3CN	8hr	30-45	30-35	5-10
$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	CH_3CN	3.5 hr		53.4 ⁷⁾⁸⁾	
(c) Carbonyl-diimidazole	DMF	24hr	57.5	15.5 ⁸⁾⁹⁾	
(d) DCC	CH_3CN	24hr	5-6	few	80-90
(e) $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4$	CCl_4	18hr	20-25	5-7	40-50
(f) HMPA-TsCl	HMPA	24hr	65-75	0	20-30
(g) $(\text{PhO})_3\text{P-imidazole}$	CH_3CN	5hr	60-70	5-6	10
	DMSO	5hr	70-80	5-10	few
	HMPA	5hr	80-90	5-7	few

このTable からわかるように f 法ならびに g 法による CONEt₂化が良好であったので、この反応の一般的な適用範囲を求めるために種々のアミンによるアミド化について検討し、Table 2 に示す結果を得た。

Table 2. Amidation of Lysergic Acid by the Methods of (PhO)₃P-imidazole- HMPA and HMPA-TsCl



R or R'	(PhO) ₃ P-imidazole- HMPA		HMPA-TsCl	
	n normal R'=H	iso R=H	normal R'=H	iso R=H
CONEt ₂	89%	5%	75%	0%
CONMe ₂	82	9	69	2
CONPr ₂	87	7	72	0
CONisoPr ₂	89	4	70	1
CON 	82	10	73	1
CON 	83	7	69	2
CON 	83	9	74	1
CONHMc	62	24	74	4
CONHEt	66	19	75	6
CONHPr	63	22	71	5
CONHisoPr	65	18	73	4
CONHBu	64	20	73	4
CONH-	60	26	68	8

まず dialkylamide 化についてみれば、ほぼ Table 1 に示した CONEt₂化で得たと同様の結果を認めた。ついで monoalkylamide 化を行なったところ、両試薬とも C₈位の epimeri 化を起こした iso 体の生成が顕著であった。この原因については、iso 体の場合、mono-alkylamide 体に存在するアミド水素が、6 位の窒素原子の lone pair と水素結合を作るため

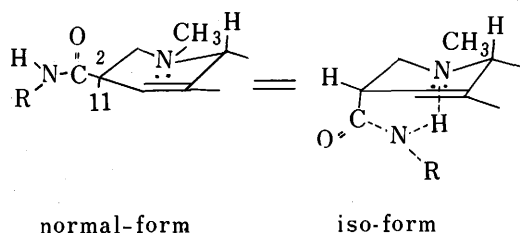


Fig. 1. Isomerization of Monosubstituted Lysergic Acid Amide

(Fig 1) dialkylamide 体では不安定であった iso 体が比較的安定化するためと考えられる。

第2章 Lysergic acid 関連化合物の質量分析

Engot alkaloid 関連化合物の質量分析に関しては, Barber¹⁶⁾ らおよび Bellman¹⁷⁾ の報告があるが, その開裂パターンなどの詳細な点は述べられていない。

微量の LSD 代謝物の構造を解明するには, 質量分析の開裂パターンを詳細に検討しておく必要がある。そこで前章で合成した構造既知の化合物について, 質量分析を測定し, その fragmentation pattern を解析した。

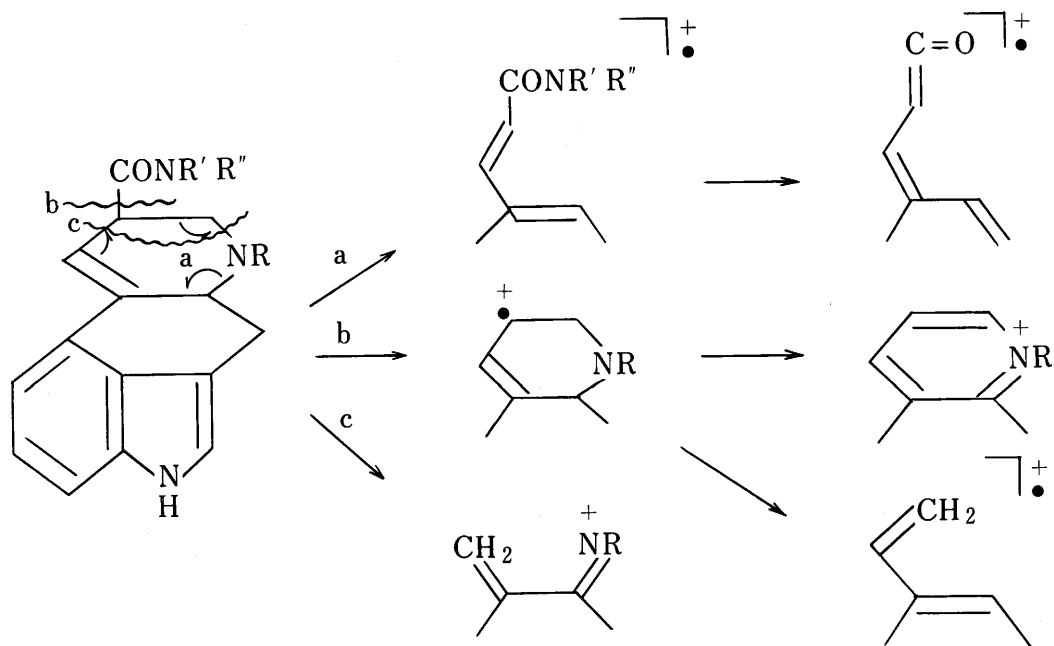


Chart 1.

第3章 LSDの微生物代謝

微生物変換に関する報告は, ステロイドの場合非常に数多く知られているが, アルカロイドもしくはその近縁化合物の例は少ない。特に薬物の代謝に微生物が用いられた例は著者の知る限りにおいて皆無である。文献によれば LSD(1) と近似の母核を有する clavine alkaloid の agroclavine および elymoclavine が *Streptomyces* 属の数種の菌で変換を受けるという報告¹⁸⁾ があり, 著者はこれを手掛りとして LSD(1) の微生物代謝を検討したところ, *St. roseochromogenes* 他数種の菌体が有効であることを知った。以下 LSD(1) の微生物による代謝生成物の構造を中心として報告する。

まず, LSD(1) を最も効率良く変換する培養条件を検討した結果, 下に示す条件が最適条件であった。

培 地 soy bean meal medium

(soluble starch 2%, soy bean 3%, NaCl 0.1%, K₂HPO₄ 0.1% の水道水溶液を
0.1 N NaOH で pH 7.4 に調整)

培養温度 28℃ 基質濃度 0.1 mg/ml (medium)

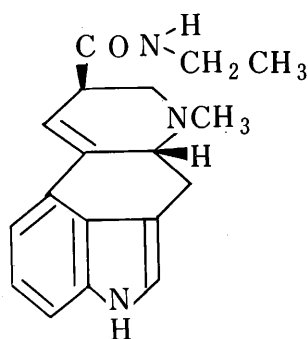
培養時間 前培養 2 days, 本培養 3 days

Table 3

Strains	transformed	metabolites			
	LSD (1)	LAE (5)	norLSD (6)	LEO (7)	LEV (8)
St. fluvssimus	40%	20	0.5	5	0.5
St. roseochromogenes	75%	37	-	20	2.0
St. massasporeus	45%	10	13	15	0.5
St. platensis	20%	6	2	9	0.5
St. rimosus	35%	15	0.5	10	1.0
St. lavendulae	40%	1	35	1	-

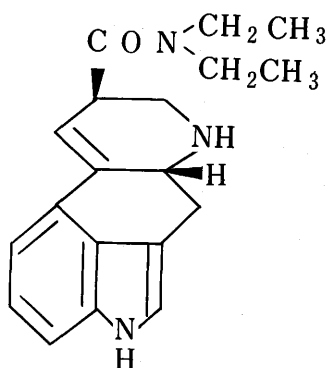
以上の条件で, LSD(1)を加えて振とう培養し Table 3 の結果を得た。

第4章 代謝物 LAE(5)の構造



St. roseochromogenes により主代謝物(37%として得られた
LAE(5)は m. p. 149-150°C (d-tartrate); $[M]_{\text{peak}}^{335\text{nm}} + 8,100^\circ (c = 2.7 \times 10^{-2}; \text{MeOH})$; C₁₈H₂₁N₃O; M⁺ 295.170 (Calcd. 295.168); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ); 242(4.35), 313(3.95); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 3400, 3320 (NH), 1665, 1640 (CONH⁻); $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.12(3H, t, J=7Hz, NCH₂CCH₃), 2.55(3H, s, NCH₃), 3.32(2H, q, J=7Hz, NCH₂CCH₃), 6.46.41(1H, diffused d, J=2Hz, C₉-H), 6.65(1H, broad s, CONH-), 6.97(1H, t, J=1.5Hz, C₂-H), 7.18(3H, nearly s, benzene-Hs), 8.32(1H, broad s, N¹H) の無色プリズム晶である。本物質は第1章で合成した lysergic acid ethylamide とすべての点で一致した。

第5章 代謝物 nor LSD(6) の構造



St. laeudulae により主代謝物(35%)として得られた nor LSD(6) は m. p. 185-186° (dec.); $[M]_{D}^{30} + 3.700^\circ$ ($c = 3.1 \times 10^{-2}$; MeOH); $C_{19}H_{23}N_3O$; 309, 185 (Calcd 309, 184; $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ nm}(\log \epsilon)$; 240(4.23) 311(3.86); $\nu_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$; 3360, 3300 (NH), 1642 (CONK); $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 1.25 [6H, t, $J=7\text{Hz}$, $N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$] 3.46 (4H, q, $J=7\text{Hz}$, $N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.23 (1H, m, $C_9\text{-H}$), 6.74 6.74 (1H, m, $C_2\text{-H}$), 7.1 (3H, m, Benzene-Hs), 8.32 (1H, s, $N'\text{H}$) の無色針状晶である。

以上の data より、本物質 [nor LSD (6) は N^6 -脱methyl 化体であると考えられたので、その合成を試みた。

まず LSD(1) の BrCN による von Braun 反応を試みたところ 92% の収率で N^6 -cyano-nor LSD(9) を与えた。一般に認められている von Braun 則¹⁹⁾ により予想される allyl 位が開裂した開環体 (10) は反応成績体中には全く認められなかった。

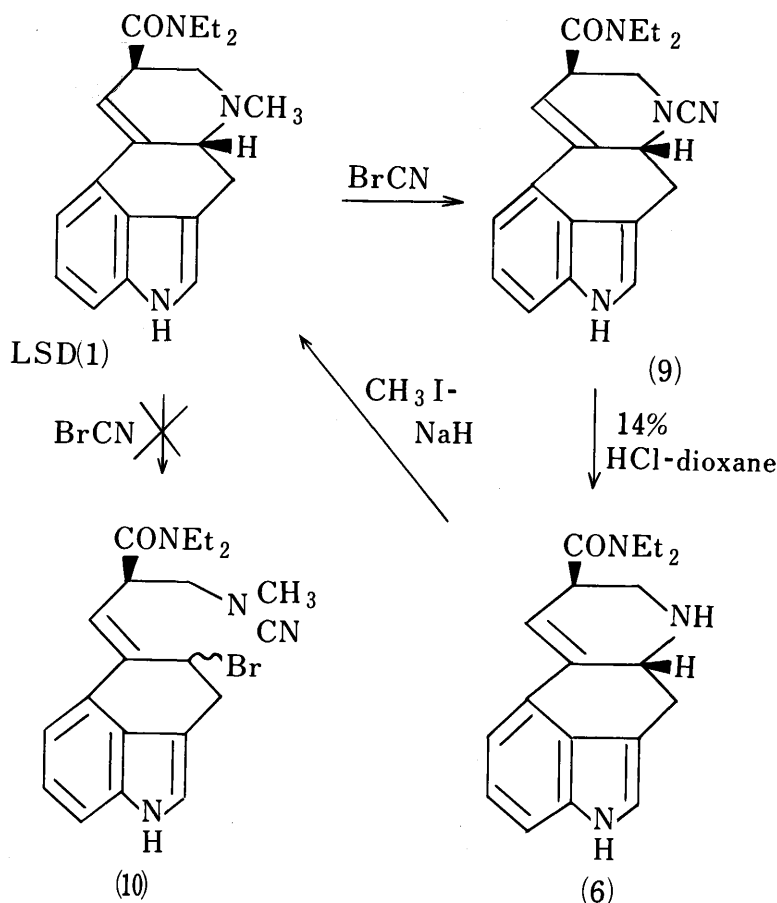


Chart 2.

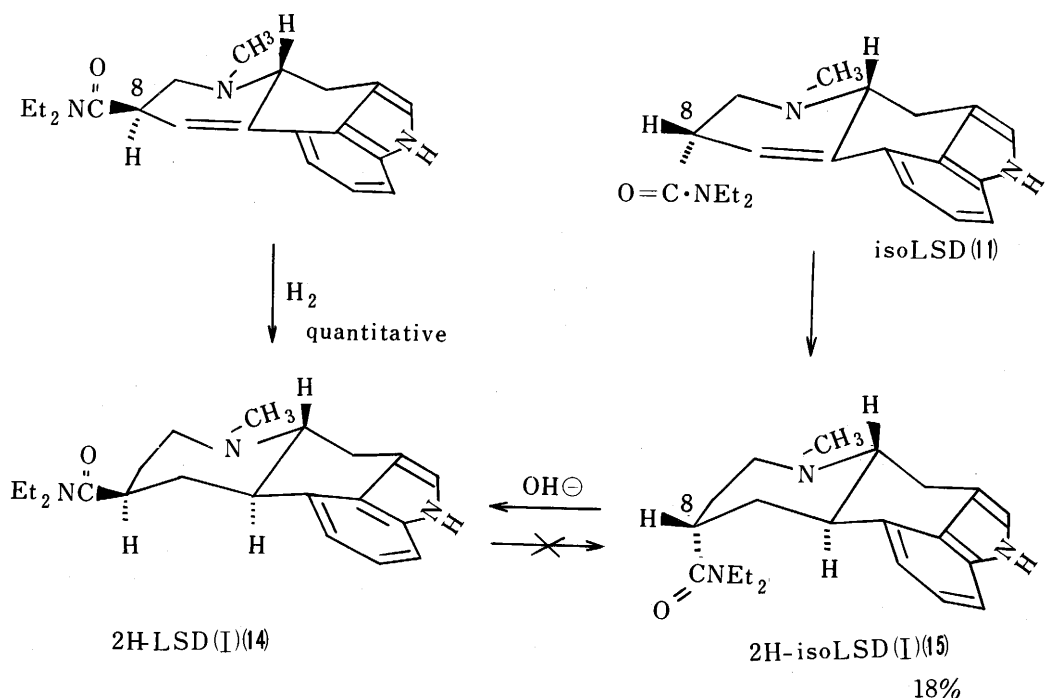
得られたN⁶-cyanonor LSD(9)をdioxane中で1.4% 塩酸で処理し高収率でnor LSD(6)を得た。ここで得られた合成品は微生物による代謝物と完全に一致した。なお, nor LSD(6)はCH₃I-NaHでmethyl化することによりLSD(1)に導びき, C₈位の配位が保持されていることを確認した。

第6章 Lysergic acid 誘導体の von Braun 反応の検討

前章で述べたように, LSD(1)は von Braun 反応で一般則に反した方向に開裂し, N⁶-cyano 体を与えることを知った。この異常性に興味を抱き, LSD(I)およびiso LSD(II), 並びにこれ等のC₈位のdiethylamide基に置き換えたクラビン型のアルカロイドであるlysergine(12)およびisolysergine(13), さらにこれ等4種の塩基のC₉-C₁₀位に存在する二重結合を還元したdihydro体のvon Braun反応に対する挙動を検討する目的で, これ等の塩基の合成を試みた。

第1節 LSD(1)およびiso LSD(II)の接触還元体の合成と立体構造について

LSD(1)とiso LSD(II)の接触還元を行ないChart 3に示す結果を得た。この結果を考察すると, 2H-LSD(I)(14)はisomerizationの実験から, 2H-iso LSD(I)(15)より安定型であると結論されるのでC₈位のCONEt₂基は前者(14)ではβ-equatorial後者(15)ではα-axialであることになる。一方c/d環がcis系の場合には, 同様に2H-iso LSD(II)(16)の方が2H-LSD(II)(17)より安定型であると結論されるから, C₈位のCONEt₂基は前者(16)ではα-equatorial, 後者(17)ではβ-axialであることになる。



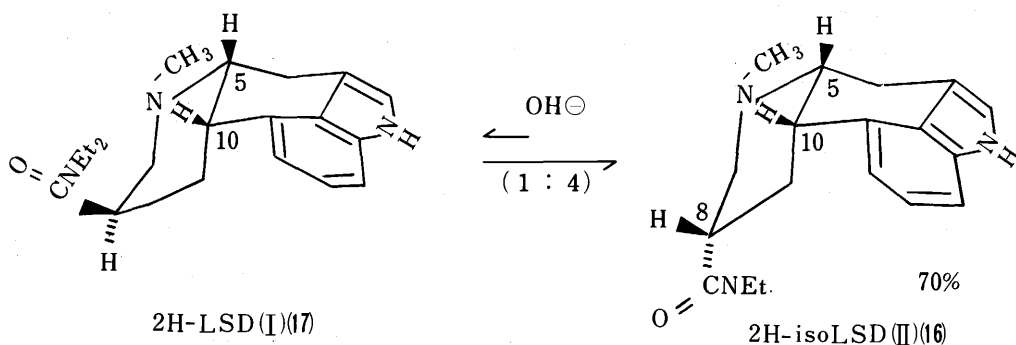
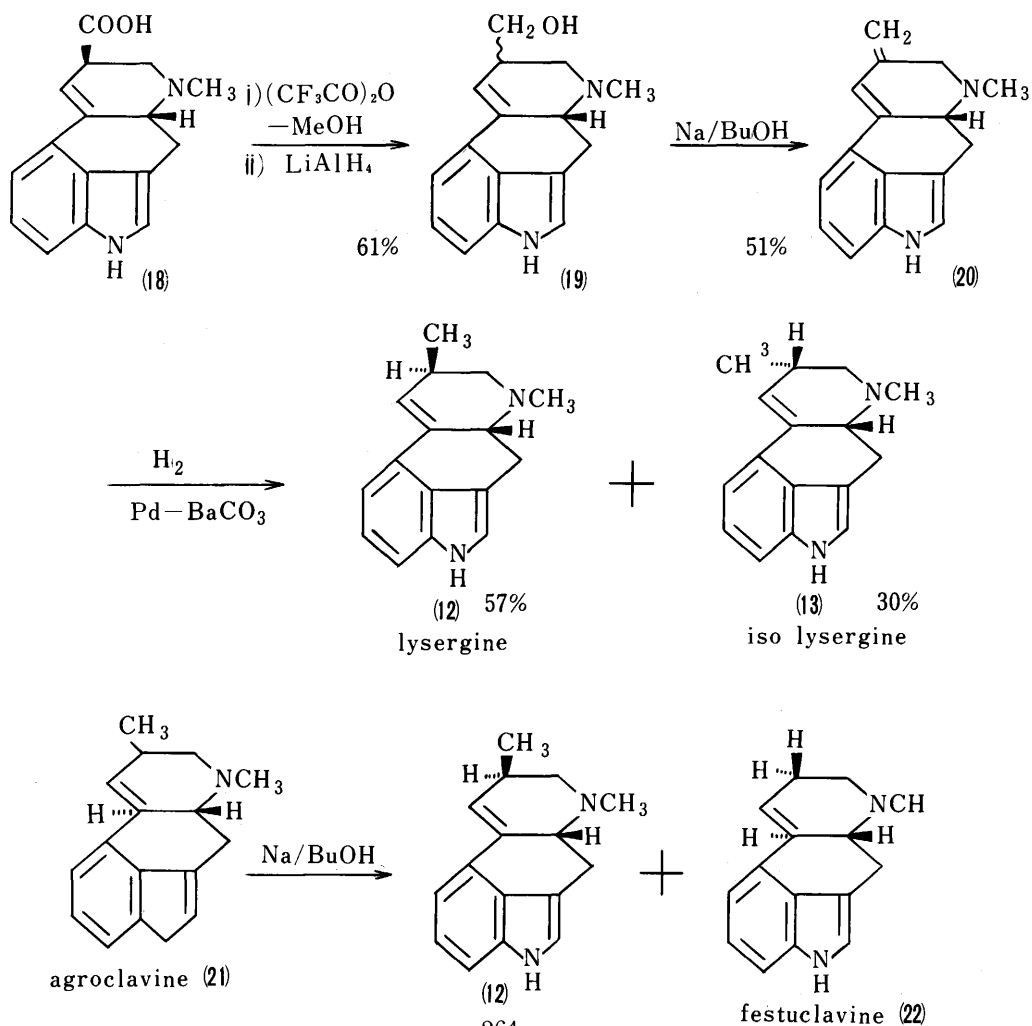


Chart 3

第2節 クラビンアルカロイドの化学変換

前節で得た LSD 誘導体と CONEt_2 基のかわりに CH_3 基を持つ Clavine 型アルカロイドの von Braun 反応を比較検討するために以下の合成を行なった。



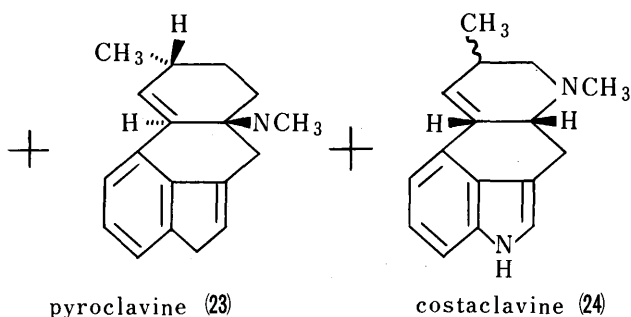


Chart 4.

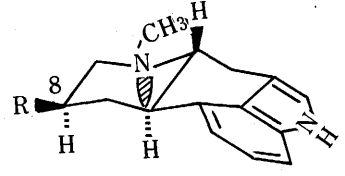
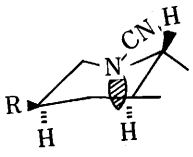

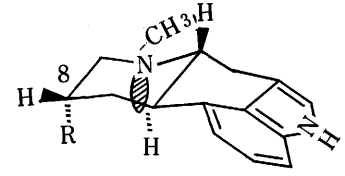
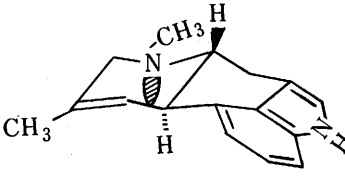
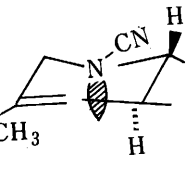
第3節 Lysergic acid 関連化合物の von Braun 反応における立体的要因

まず、前節で合成した各種のlysergic acid 誘導体 von Braun 反応を試みたところ、反応が進行する場合と、全く原料回収に終る場合があることを知った。その結果を立体構造と対比して整理してみると、Table 4 に示す通りになる。今、この結果に考察を加えてみると、反応が進行する場合は、Fig. 4 に示す各立体構造 [(A), (B), (C), (D)] にまとめることができる。又、反応が進行しない場合は、[(E), (F), (G)] にまとめることができる。すなわち、von Braun 反応陽性の構造は、C₈位の置換基とN⁶ lone pairが必ずtransに存在しており、一方 von Braun 反応陰性の構造は、C₈位の置換基とN⁶-lone pairが1-3 diaxialの関係にあることが判る。前者では、C₈位の置換基はequatorialであるからCN⁺の攻撃を阻害しないが、後者では立体的にN⁶のlone pairへの攻撃が障害を受けていることが判る。今ここに得られた関係をCH₃基の立体構造があいまいな costaclavine(24) の場合に適用すると von

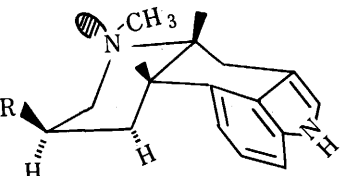
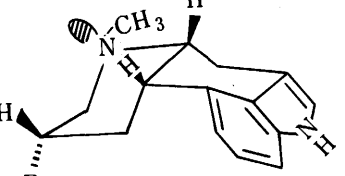
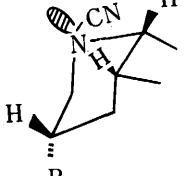
Table 4. The von Braun reaction of lysergic acid derivatives.

Conformational Structure	Starting Material	R	Product	Yield
C ₉ -C ₁₀ double bond				
	LSD (1)	CONEt ₂		92%
	lysergine (12)	CH ₃		95%
	iso LSD (11)	CONEt ₂		no Reaction
	isolysergine (13)	CH ₃		no Reaction

C/D trans ring junction

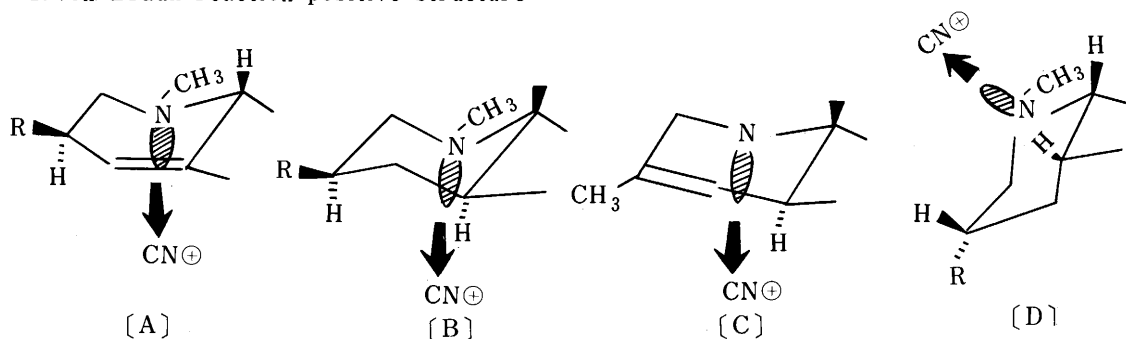
	2H-LSD(I) (14)	CONEt ₂		85 %
	festuclavine (22)	CH ₃		90 %
	2H-iso LSD(I) (15)	CONEt ₂	/	no Reaction
	Pyroclavine (23)	CH ₃		no Reaction
	agroclavine (21)			90 %

C/D Cis ring junction

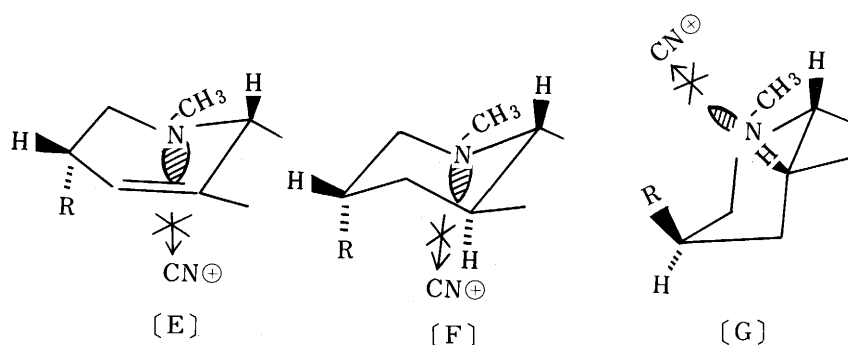
	2H-LSD(II) (17)	CONEt ₂	/	no Reaction
	costaclavine (24)	CH ₃		no Reaction
	2H-iso LSD(II) (16)	CONEt ₂		84 %

Braun 反応陰性であるので、C₈位の methyl 基はβ-axial に置かなければならない。

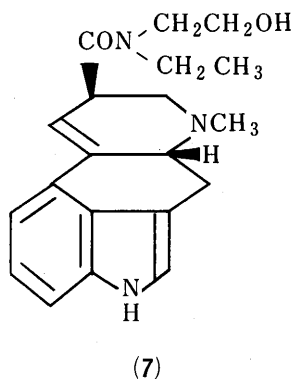
1. von Braun reaction positive structure



2. von Braun reaction negative structure

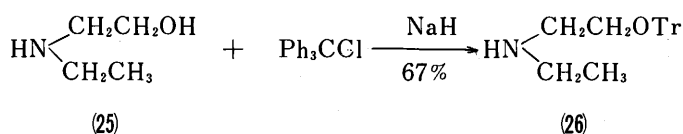


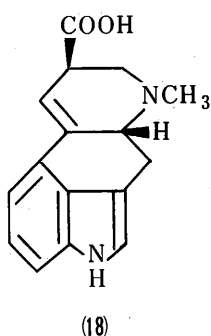
第7章 代謝物LEO(7)の構造



St. roseochromogenes により LAE(5) に次いで第2成績体(20%として得られた LEO(7)は m.p. 108-109°; $[M]_{334\text{nm}}^{25} + 10,800^\circ$ ($C = 2 \times 10^{-2}$; MeOH); $C_{20}H_{25}N_3O_2$; $M^+ 339.196$ (calcd 339.195); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(log ϵ); 243(4.32), 312(3.96); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ; 3430(OH), 1610(CON N<); $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.22(3H, t, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 3.49(2H, q, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 3.56(2H, t, J=5 Hz, NCH₂CH₂-), 3.80(2H, t, J=5 Hz, NCH₂CH₂OH) の無色針状晶である。

以上の physical data より, 本物質は lysergic acid ethyl, 2'-hydroxyethylamide であると推定されたので, Chart 5 に示す方法で合成を行なった。





1) (PhO)₃P-
imidazole
in HMPA
+ (26)
2) 20% AcOH

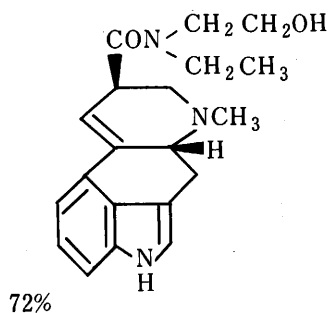
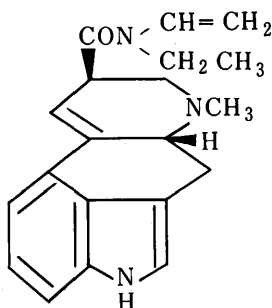


Chart 5

得られた Lysergic acid ethyl, 2'-hydroxyethylamide は微生物代謝により生成した LEO(7) に完全に一致した。

第8章 代謝物 LEV(8)の構造



St. roseochromogenes により、2% 生成した LEV(8) は、他の代謝生成物と異なり、LSD(1) より非極性の性質を示し酸、アルカリにより容易に LAE(5) に変換する不安定な化合物であり、m.p. 86-88°; $[M]_{\text{peak}}^{335\text{mm}} +9,770^\circ$ ($C=1.7 \times 10^{-2}$; MeOH); $C_{20}H_{23}N_3O$; M^+ 321.184 (calcd 321.184); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\log \epsilon)$; 243(4.29), 313(3.94); $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$; 3490, 1660, 1625; $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.22(3H, t, $J=7\text{Hz}$, NCH_2CH_3), 3.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$, NCH_2CH_3), 4.45 and 4.60(2H, double d, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=16\text{Hz}$, $\text{NCH}=\text{C}^{\text{H}_a}$), 6.9(1H, m, $\text{NCH}=\text{CH}_2^{\text{H}_b}$) の無色針状晶である。

以上の physical data より、本物質は Lysergic acid ethyl, vinylamide であると推定されたので種々、合成を試みたが現在のところ合成に成功していない。しかし、本物質の接触還元を試みたところ、LSD(1) を 75%、2H-LSD(I) (14) を 10% 与えた。

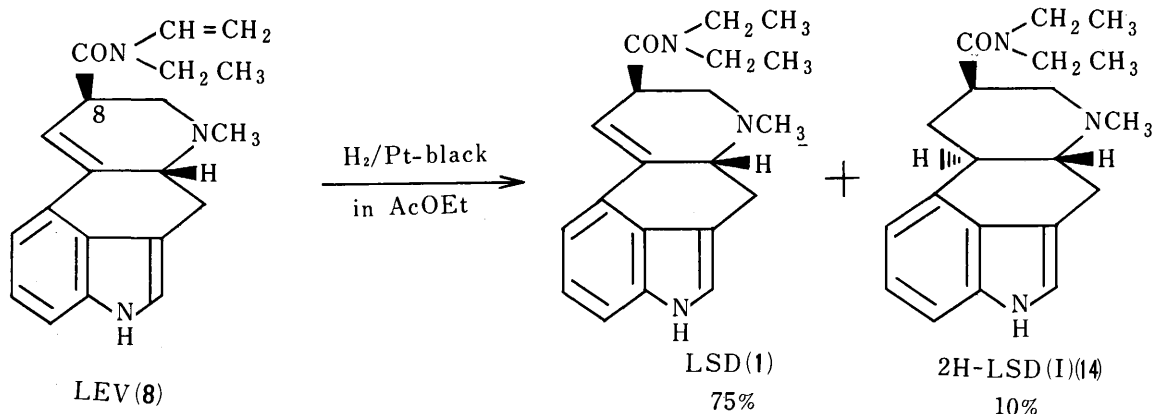


Chart 6

この結果、本物質[LEV(8)]は、LSD(1)のCONEt₂基の1つのethyl基が脱水素化された化合物、I
Lysergic acid ethyl, vinylamide, であると次定した。

第9章 代謝経路の推定実験

微生物により得られたLSD(1)の代謝物は、C₈位のCONEt₂側鎖の変換体と、N⁶-methyl基の変換体
体であるが、LEO(7)およびLEV(8)は、C₈位の側鎖がde-ethylationを受け、LAE(5)へ代謝される
時の代謝中間体であると考えられたので、これらを基質として再び代謝を行なえば、de-ethylationの
の代謝経路を明らかにすることができると考えて以下実験を行なった。(Chart 7)

LEV(8)を、*St. rooseochromenes*で代謝を行なったところ、50%がLAE(5)に、20%がLEO(7)に
変換した。しかし、LAE(5)およびLEO(7)はそれ以上まったく変換を受けなかった。LEO(7)はこの
ままの構造では細胞膜の透過性欠如という可能性も考えられたので、そのacetyl化体(27)を用いて、代
謝を行なったところ、100%LEO(7)に戻った。

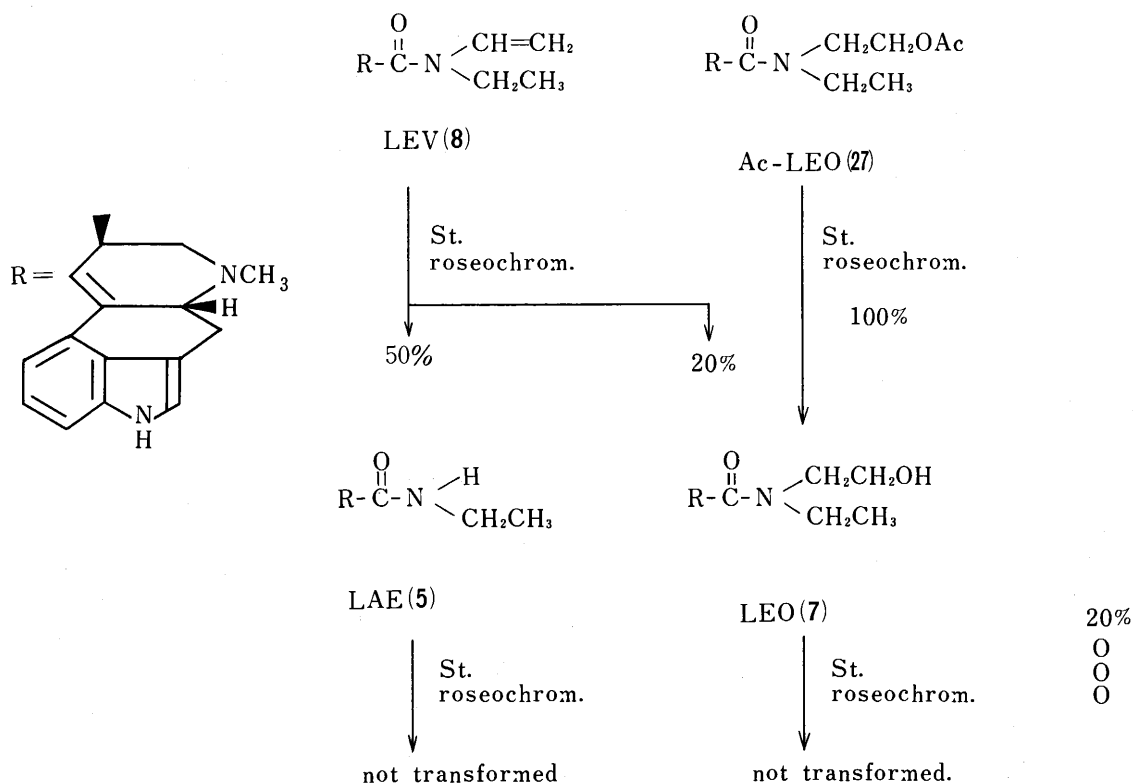


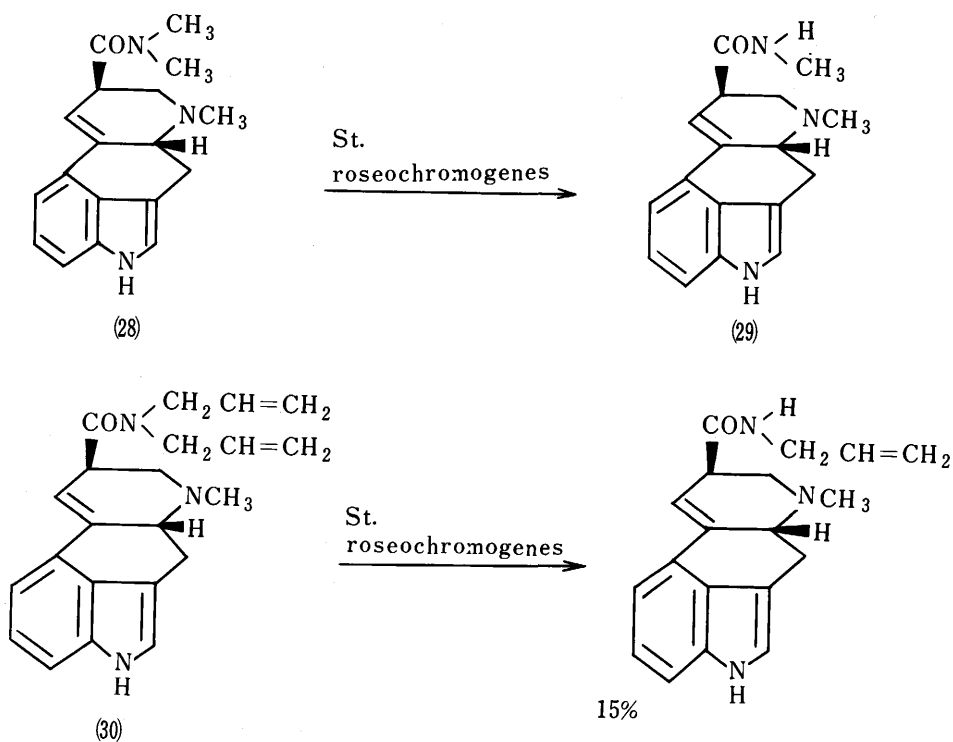
Chart 7.

以上の結果、LSD(1)のCONEt₂側鎖の代謝は、複数の経路で進行していることが考えられたので、
その解明のため、amide基のalkyl部位を種々変えた誘導体を基質として、微生物変換を行なった。

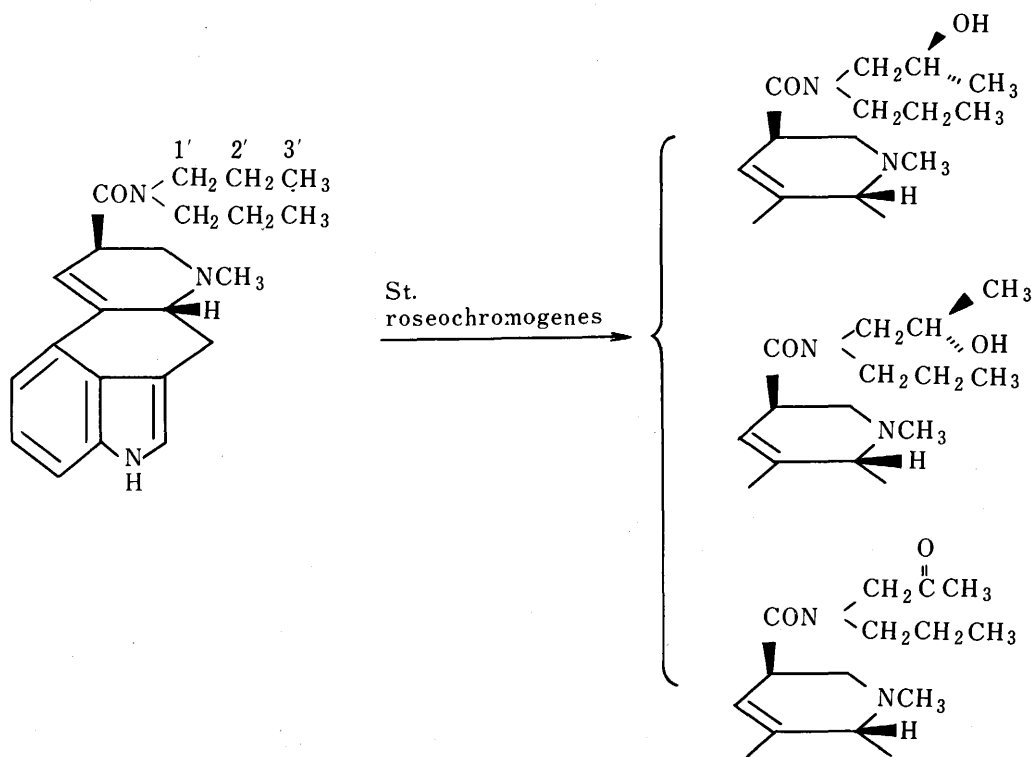
第10章 LSD(1)関連化合物の微生物代謝

第1節 Lysergic acid dimethylamide(LDM) (28)およびLysergic acid diallylamide(LDA) (30)の微生物代謝

LDM(28)およびLDA (30)は, *St. roseochromogenes* によりいずれも脱alkyl化が起こり, lysergic acid methylamide(LAM) (29)およびLysergic acid allylamide(LSA) (31)がそれぞれ27%, 15%で生成された。



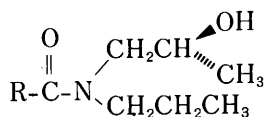
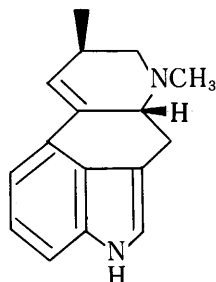
第2節 Lysergic acid dipropylamide (LDP) (32)およびLysergic acid dibutylamide(LDB) (36)の微生物代謝



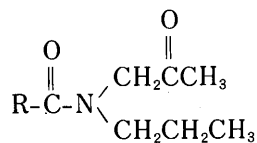
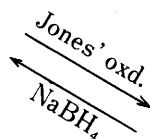
LDP (32)は, *St. roseochromogenes* により, 70%変換を受けて2'-hydroxypropyl 体 (33), (34) が45%, 2'-keto 体 (35) が6%生成した。

(33)および(34)は, TLC(MeOH-CHCl₃=1:4)でR_f0.70と0.65に分離し, mass spectrum; M⁺367.225(calcd for C₂₂H₂₉N₃O₂; 367, 226); λ_{max}^{EtOH} nm; 242.312; α_{TMS}^{CDCl₃} 0.86(3H, t, J=7Hz, CH₂CH₃), 1.18(3H, d, J=6.5Hz, CHCH₃), 1.57(2H, m, CH₂CH₂CH₃), 2.67(2H, d, J=4Hz, NCH₂-CH)の同じ物理恒数を示すが, [M] peakおよびIRで若干の差が認められた。この両者をJones' s試薬で酸化すると, 同一のketo 体(35)を与えた。このketo 体は, 微生物変換のketo 体と一致し, ν_{max}^{CHCl₃} 1736(CO); mass spectrum; M⁺365.212(Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₂; 365.210)の物理恒数を示し, lysergic acid acetonil propylamideの構造が支持される。この化合物をNaBH₄で還元すると, (33)および(34)がそれぞれ50%づつ生成した。

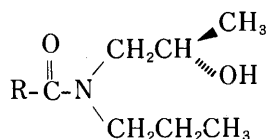
R =



(33)



(35)



(34)

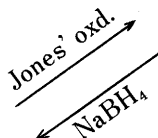


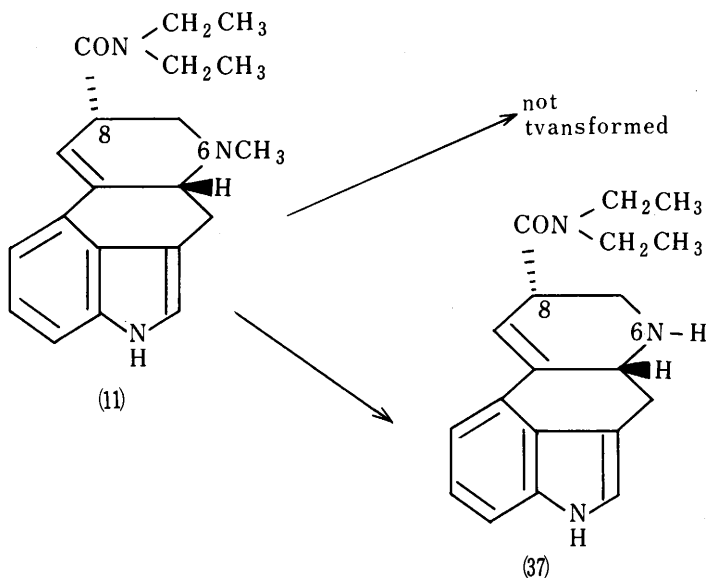
Chart 9.

この結果, (33)と(34)は, Lysergic acid 2'-hydroxypropyl, propylamideの2'位のepimerの関係にあると結論できる。このように, 生物反応で, epimeric mixtureが生成したことは, 興味深い現象といえる。

またLDB(36)の場合も, LDP(32)と同様に, butyl側鎖の3'位(w-1位)が酸化を受け, 2種類のhydroxy体と, keto体の生成が認められた。

第3節 Iso LSD(1)の微生物代謝

LSD(1)のC₈位のepimerであるiso LSD(1)は, St. roseochromogenesではまったく変化を示さな



いが, *St. lavendulae* (この菌はLSD(1)の場合, N⁶-脱methyl体を35%与えた) では, 13% ながら, N⁶-脱methyl化が起こり, iso-norLSD(37)に変換された。

丹羽口らは,²⁰⁾rat 肝microsomeでも, iso LSD(11)の代謝を試みたところ, C₈位のCONEt₂側鎖は全く変化しないが, N⁶脱methyl化は進行するという同様の知見を得ている。

第11章 LSD(1)の微生物による代謝機構

この系の代謝様式は, 種々のalkyl基のLysergamideの代謝実験の結果から推定すれば, 主代謝経路は(ω-1)酸化で進行していると考えられ, 炭素ユニットが3ケ以上の場合, de-alkylationは起こらないがethyl基の場合, (ω-1)位がNのα位であるため, Chart 11に示すように容易に脱acetaldehydeが起こり, de-ethylation体を与えられ(route a)。LEV(8)は, 再代謝によりLAE(5), LEO(7)に変化した事実よりLSD(1)から脱水素してLEV(8)が生成し, 次いでH₂Oの付加により, LEO(7)およびLAE(5)を生成する経路(route b)の存在も否定できない。

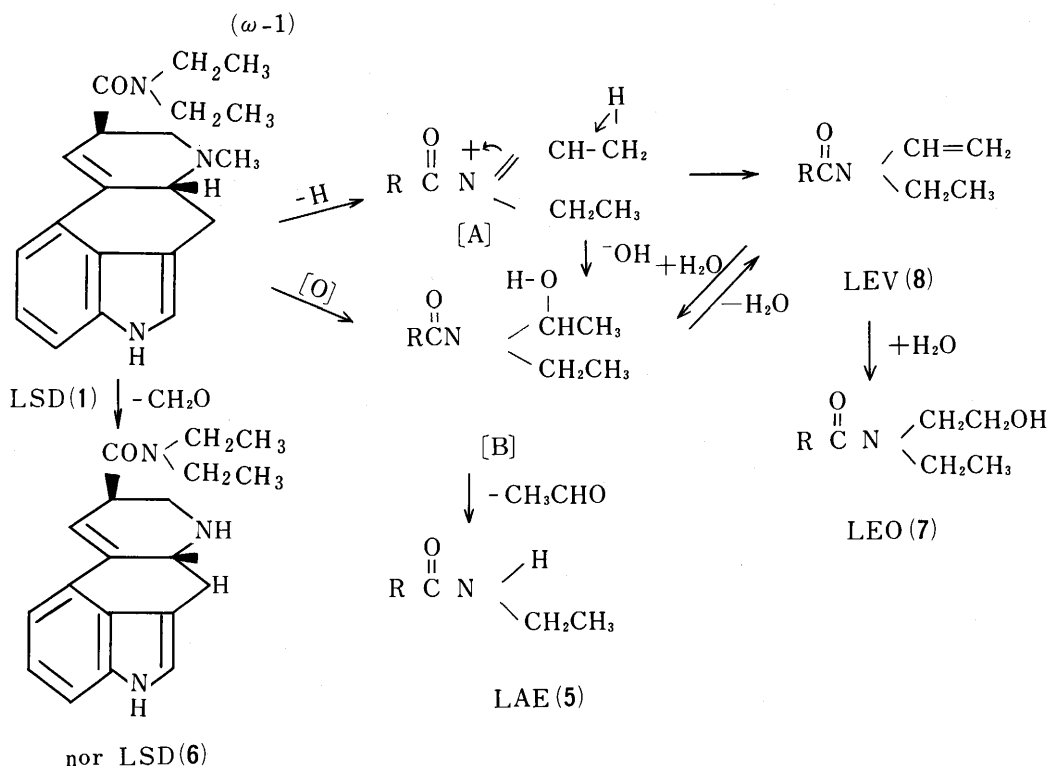


Chart 11.

一方, N⁶脱methyl化はC₈位の立体配位にかかわらず, 進行しており薬物代謝においてよく見られる代謝過程と考えられる。

ここに示したLSDの代謝経路は, 微生物代謝が肝microsomeの実験とよく一致していることから, 動物の場合にもあてはまるものと予想される。なお, 他のグループが報告しているhydroxy LSDの生成は著者の実験では確認されなかった。

また, 著者の共同研究グループ²¹⁾が得られた代謝物およびN⁶-誘導体の薬理活性を検討したところL

LSDに比べすべての代謝物は活性の減少が認められた。特に、N⁶脱methyl体[nor LSD(6)]は著しく活性が減少したが、これより合成したN⁶allyl体はラットの宮筋の収縮作用においてLSDに比べかなり増強することを見出している。

上述のように、微生物代謝を用いて、LSDの代謝を検討し種々の有用な知見を得たが、この方法の利点を列挙すると

- i) 比較的簡便である。
 - ii) 比較的大量の処理が安価にできる。
 - iii) 菌の種類を選ぶことにより、有用な代謝物が得られる可能性がある。
 - iv) 比較的多量の代謝物を得ることにより、それらの構造を有機化学的に確実に決定でき、微量にしか得られない生体による代謝物と同定することにより薬物代謝の研究を容易にする。
- 等々である。

結 論

1) LSDの研究の基本となる原料合成であるLysergic acidのamide化の改良を行ない、飛躍的に収率を向上させた。

2) LSD関連化合物はvon Braun反応で一般則に反する方向に開裂し、高収率でN⁶cyano体を与えること、またその際C₈位の側鎖とN⁶のlone pairが1,3-diaxialである時は反応が進行せず、その他の場合には進行するという一般則を確立し、これがC₈位の立体配位の決定に有用であることを示した。

3) LSDをモデルとして微生物による代謝成績体を明らかにし、これが動物肝microsome等を用いた薬物代謝の研究を発展させるために、甚だ有用であることを明らかにした。

4) この微生物による代謝を用いてLSDの分子内に有するCONEt₂基の重要な代謝中間体を単離し、その構造を明らかにし、現在迄不明であったCONEt₂基の代謝経路を明らかにする点で重要な実験的事実を提出した。

引 用 文 献

- 1) A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta*, **26**, 944(1943).
- 2) C. F. Barfknecht, D. B. Rusterholz, *J. Med. Chem.*, **17**, 308(1974).
- 3) T. Fehr, P. A. Stadler, *Swiss* 535, 235, May(1973)[*C. A.* **79**, 321616(1973)].
- 4) J. Axelrod, R. O. Brady, B. Witkop, E. V. Evarts, *Nature, Lond.*, **178**, 143(1956); *Ann. N. Y. Accad. Sci.*, **66**, 435(1957).
- 5) M. B. Slaytor, S. E. Wright, *J. med. Pharm. Chem.*, **5**, 483(1962).
- 6) S. Szara, *Life Sci.*, **2**, 662(1963).
- 7) T. Niwaguchi, T. Inoue, Y. Nakahara, *Biochem. Pharmac.*, **23**, 1073(1974).
- 8) E. Rothlin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 569(1957); *Ann. N. Y. Accad. Sci.*, **66**, 668(1957).
- 9) W. L. Garbrecht, *J. Org. Chem.*, **24**, 368(1959).
- 10) R. P. Pioch, *US patent* 2736728, Feb. (1956)[*C. A.* **50**, 10803(1956)].
- 11) A. Cerny, M. Semonsky, *Coll. Cze. Chem. Commun.*, **27**, 1585(1962).

- 12) N. F. Albertson, *Org. Reactions*, **12**, 205(1962).
- 13) L. E. Barstow, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **36**, 1303(1971).
- 14) G. Gawne, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5669(1969).
- 15) Yu. V. Mittin, O. V. Glinskaya, Zhurn, Obshei, *Khimii(USSR)*, **6**, 1287(1969).
- 16) M. Barber, J. A. Weisbach, B. Douglas, G. O. Dudek, *Chem. Ind. (London)*, 1965, p. 1072.
- 17) S. W. Bellman, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.*, **51**, 164(1968).
- 18) S. Yamatodani, Y. Kozu, S. Yamada, M. Abe, *Ann. Rept. Takeda Res. Labs.*, **21**, 88(1962).
- 19) H. A. Hageman, "Organic Reaction" ed. by R. Adams, John & Sons, Inc., New York, 1935, volume VII, chapter IV.
- 20) T. Niwaguchi, T. Inoue, T. Sakai, *Biochem. Pharmac.*, **23**, 3063(1974).
- 21) 橋本, 中原, 林, 石井, 丹羽口, 日本薬学会第95年会(西宮)にて発表, 4月(1975).

論文の審査結果の要旨

著者は幻覚作用物質である Lysergic acid dimethylamide (LSD) の体内代謝に興味をいだき、その基礎的実験として、微生物(*Streptomyces*) に於ける代謝を行い、その中より nor-LSD, lysergic acid alkylamide, lysergic acid ω -hydroxydiethylamide, lysergic acid vinyl-alkylamide 等を単離し夫々の化学構造をマスキロマトグラフィー, U.V. 及び I.R. 吸収スペクトル, ORD スペクトル等の物理的手段及び、化学分解等によって決定した。その途上 von Braun 反応が通常みられる環開裂でなく N-CH₃ 基の脱離の方向へ進む異常反応を発見し、その立体的要因を明かにした。更に合成した Lysergic acid dimethyl- 及び diallylamide の代謝及び iso-LSD の代謝も研究した。

以上の成果は薬学博士請求に価するものとする。