

### 3. LSD的化学变构

当一种新的活性化合物在制药化学研究中被发现后，不管它是从药用植物中还是从动物器官中分离出来的，或是像LSD那样是合成产物，化学家总试图通过改变它的化学结构来产生类似的，或许活性还有改进的，或是具有其他有价值特性的新的化合物，这个过程我们称为这类活性物质的化学变构。全世界的制药化学研究室每年制出大约20000种新化合物，其中绝大部分是只占很少比例的活性化合物的变构产物。发现一种真正的全新的活性物质，即具有有新的化学结构和药理效应的新化合物，是难得一见的好运气。

在发现LSD的精神效应后不久，又有两位同事被派到我这儿，我们一起在更广的范围内进行LSD的化学变构，并对麦角碱领域作进一步研究。帕特雷尔卡(Theodor Petrzilka)博士继续进行麦角胺和麦角毒碱类所属的肽型麦角生物碱的化学结构研究。我则和特罗克斯勒(Franz Troxler)博士一起制出了许多LSD的化学变构产物。我们试图更深入地了解麦角酸的结构，因为美国的研究人员们已经提出了一个分子结构式。1949年，我们成功地修正了这个分子式，并且指明了包括LSD在内的所有麦角碱的正确的共同核心结构。

对这些麦角肽碱的研究使我们获得了这些化合物的完整的分子结构式，1951年我们发表了这一成果。这些分子式的正确性在10年以后通过完全人工合成麦角胺得到了肯定。我当时与两位年轻同事弗雷(Albert J. Frey)博士和奥特(Hans Ott)合作，成功地进行了这一合成。另一位同事斯泰得勒(Paul A. Stadler)博士则主要负责把这种合成发展成在工业生产规模上实用的步骤。以从麦角真菌罐中的特殊培养物所得的麦角酸为原料合成麦角碱，具有很大的经济价值，这个步骤被用于生产Hydergine和Dihydergot这些药物的原料药。

现在我们再回过头来谈LSD的化学变构。自1945年后，虽然我与特罗克斯勒博士合作制出了许多LSD的衍生物，但是没有一种被证明比LSD更有致幻活性。确实，那些LSD的近亲从根本上被证明在这方面活性较弱。

LSD分子有四种原子空间排布的可能性。在技术术语上，它们用前缀“异构”(iso-)和字母D和L来区分。除了更准确地应被称为“D-麦角酸二乙酰胺”的LSD外，我还制出并同样也自身试验了其它三种空间排布上不同的形式，即D-异构麦角酸二乙酰胺(D-异构LSD)，L-麦角酸二乙酰胺(L-LSD)和L-异构麦角酸二乙酰胺(L-异构LSD)。后三种形式的LSD在剂量高达0.5毫克时仍没有显示出精神效应，这一剂量相当于LSD显效剂量的20倍。

一种与LSD紧密相关的物质是麦角酸的一乙酰胺(LAE-23)，在它的分子上，LSD二乙酰胺残基上的上的一个乙基基团被氢原子所取代。这种化合物被证明具有大约十分之一的LSD精神活性。它的幻觉效应也从性质上有所不同：它以一种麻醉成分为特征。但是这种麻醉效应在麦角酸酰胺(LA-111)中更为显著，在这种化合物的分

子上，LSD的两个乙基基团均被氢原子所取代。后来在临床研究，确认了我在LA-111和LAE-32的对比性自我实验中发现的这些效应。

15年后，我们又碰上了麦角酸酰胺，它已在早先的研究中被人工合成，而这次它却是作为墨西哥天然神药喇叭花(ololiuqui)的活性成分。在后面的章节中，我会更详细描述这个未曾预料到的发现。

LSD 化学变构的某些结果已证明对药物研究有价值。虽然 LSD 的衍生物只有很弱的致幻性或完全没有致幻性，但是在更大的程度上展现出 LSD 的其它效应。LSD 的效应之一是它对神经递质 5-羟色胺的阻滞(请参照前面 LSD 药理性质的讨论)。由于 5-羟色胺在过敏炎症过程和偏头痛中扮演重要角色，所以一种特别的 5-羟色胺阻滞剂就对医学研究非常有意义。因此，我们系统地寻找没有幻觉效应，但却具有最强的 5-羟色胺阻滞活性的 LSD 衍生物。第一个这种活性物在溴-LSD 中发现。它在医学生物研究中以 BOL-148 的名称而为人所知。在我们研究 5-羟色胺拮抗剂的过程中，特罗克斯勒博士后来制出了药效更强、更具特异性的活性化合物。其中已进入药品市场的活性最强的一种治疗偏头痛的药，商品名是 Deseril，在英语国家的名称为 Sansert。