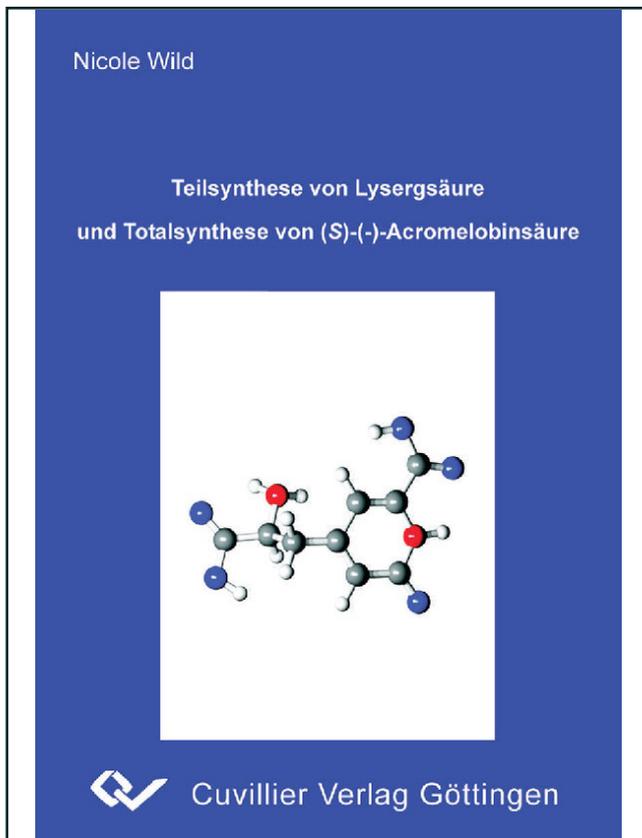




Nicole Wild (Autor)

## Teilsynthese von Lysergsäure und Totalsynthese von (S)-(-)-Acromelobinsäure



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3331>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

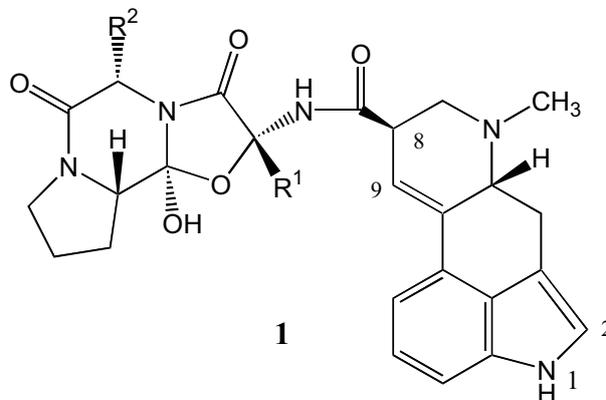
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## Teil 1: Enantioselektive Totalsynthese von Lysergsäure

### 1 Einleitung und Aufgabenstellung

#### 1.1 Ergot Alkaloide

Ergot-Alkaloide<sup>[1]</sup> bestehen aus Lysergsäuretripeptiden, deren essentieller Bestandteil im Peptidteil das **L-Prolin** ist. Die Gruppe besteht aus den nachfolgenden strukturverwandten Typen<sup>[2]</sup> (*Abbildung 1*):



<b>a</b> Ergotamin	( $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{Bz}$ )
<b>b</b> Ergosin	( $R^1 = \text{CH}_3$ , $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )
<b>c</b> Ergostin	( $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ , $R^2 = \text{Bz}$ )
<b>d</b> Ergocristin	( $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , $R^2 = \text{Bz}$ )
<b>e</b> $\alpha$ -Ergokriptin	( $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )
<b>f</b> $\beta$ -Ergokriptin	( $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ )
<b>g</b> Ergocornin	( $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

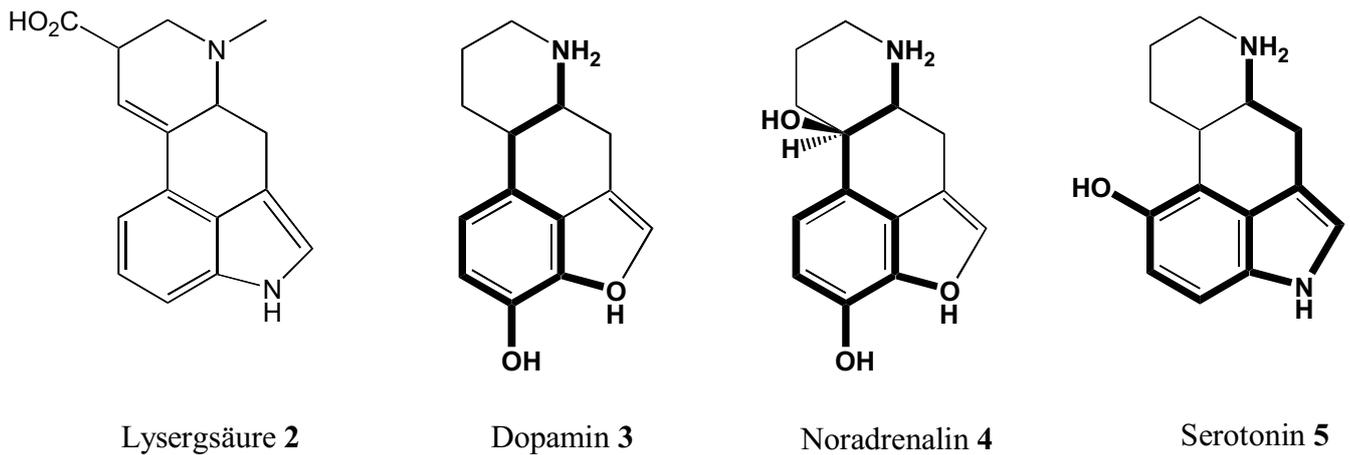
**Abbildung 1:** Struktur der Ergot-Alkaloide.

Schon seit dem 17. Jahrhundert ist die Toxizität der Lysergsäurepeptide bekannt. Die im Mutterkorn auftretenden Alkaloide führten immer wieder zum epidemischen Auftreten des Ergotismus (Kribbelkrankheit).<sup>[3]</sup> Die in Deutschland am häufigsten auftretende Form dieser Krankheit (*Ergotismus convulsius*) äußert sich zu Beginn durch Schädigung des Nervensystems und beginnt mit einem Kribbeln der Gliedmaßen, gefolgt von krampfartigen,

epilepsieartigen Muskelkontraktionen und führt zu irreversiblen Extremitätenverrenkungen. Die Bewohner Frankreichs litten besonders unter der zweiten Erscheinungsform, dem *Ergotismus gangraenosus*, auch St. Antonius-Feuer genannt. Durch Schädigung der peripheren Blutgefäße sterben einzelne Glieder, Hände und Füße, aber auch Gesichtsteile, Genitalien und Brüste ab.<sup>[3]</sup> Diese Vergiftungserscheinungen werden hervorgerufen durch den Genuss Esswaren, die aus mit Mutterkorn kontaminiertem Mehl hergestellt sind. In Deutschland ereignete sich die letzte Massenvergiftung in den 80er Jahren des 19. Jahrhunderts im Kreis Frankenberg in Nordhessen. In Russland sind noch 1926/27 ca. 11.000 Fälle aufgetreten. Heute ist diese Vergiftungsgefahr durch eine verbesserte Reinigung des Saatgutes und den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln praktisch beseitigt, auch wenn noch vor 30 Jahren in der Provence Vergiftungen aufgetreten waren.<sup>[4, 5]</sup>

Das Mutterkorn (auch als *secale cornutum* bezeichnet) entsteht durch eine Pflanzenkrankheit. Zwischen den Spelzen, insbesondere bei Roggen und Gerste, wächst dann ein walzenförmiger, etwas gekrümmter, außen schwarzvioletter, innen weißer, harter Körper, das Sklerotium des Schmarotzerpilzes *Claviceps purpurea*. Ideale Wachstumsbedingungen findet der Pilz in feuchten und sumpfigen Gegenden und in feucht-kalten Jahren.<sup>[3]</sup> Es enthält über 30 Alkaloide, die sich vom tetracyclischen Ergolin ableiten und in zwei Hauptgruppen einordnen lassen, die Lysergsäureamide und die Clavine.<sup>[2b, 6]</sup>

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft von Lysergsäure **2** zu den Neurotransmittern Dopamin **3**, Noradrenalin **4** und Serotonin **5** sind Ergot-Alkaloide in der Lage, vielfältigste Wirkungen im Organismus auszulösen. (*Abbildung 2*)



**Abbildung 2:** Die strukturelle Verwandtschaft der Lysergsäure zu den Neurotransmittern.

Von pharmakologischem Interesse sind jedoch nur die 8 $\beta$ -Derivate der Lysergsäure, da die Derivate der Isolysergsäure (epimer an C-8) pharmakologisch unwirksam sind.<sup>[7]</sup>

Ergotamin (**1a**) wirkt durch seine  $\alpha$ -sympathomimetischen Eigenschaften direkt auf die Durchblutung peripherer Gefäße ein und findet deshalb speziell bei der Behandlung von akuten Migräneanfällen Anwendung.<sup>[8]</sup>

Ergometrin und Methylergometrin, das Lysergsäureamid des 2-Aminobutanols, können in der Geburtsmedizin eingesetzt werden, da sie durch ihre uteruskontrahierenden Eigenschaften in der Lage sind, Blutungen in der Nachgeburtphase zu unterdrücken.<sup>[3]</sup>

Bei der chemischen Untersuchung des Lysergsäuregrundkörpers stieß man auf neue, überraschende Aspekte der Mutterkorn-Wirkungen, was den Grundstein für die Entwicklung neuartiger Psychopharmaka legte.

Hoffmann führte im Jahre 1943 einen Selbstversuch mit Lysergsäurediethylamid (LSD) durch und beschrieb seine Wahrnehmungen. Er entdeckte, dass LSD bereits in geringer Dosis (0.25 mg) eine psychoaktive Wirkung besitzt und starke Halluzinationen hervorruft.<sup>[3, 10]</sup> Die Synthese von Lysergsäurediethylamid (LSD) wurde aber erst 1955<sup>[9]</sup> veröffentlicht. LSD fand vorübergehend in der Psychotherapie Anwendung, wurde jedoch 1966 aus den unten aufgeführten triftigen Gründen als Medikament aus dem Verkehr gezogen.

LSD ist zwar kein typisches Suchtgift, führt jedoch bei Einnahme zum Verlust der Bewegungskontrolle, zu dramatischen Störungen der Wahrnehmung und des Bewusstseins, zu panischer Angst und andauernden, manchmal im Selbstmord endenden psychotischen Zuständen, die dem Krankheitsbild der paranoiden Schizophrenie ähnlich sind.<sup>[10]</sup>

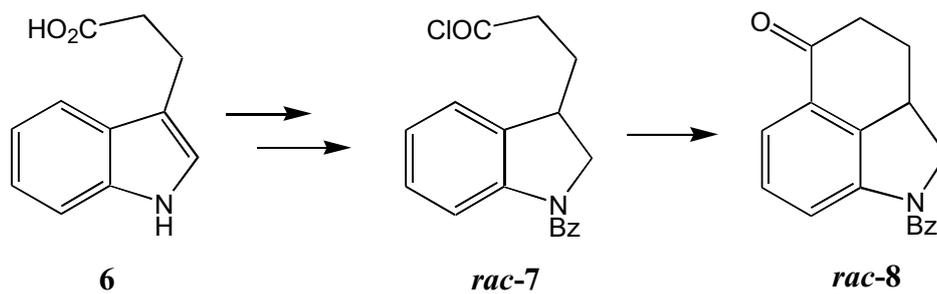
## 1.2 Totalsynthesen von Lysergsäure

Die Bedeutung von Lysergsäure als synthetisches Target kann anhand der Vielzahl an bekannten Totalsynthesen verdeutlicht werden. Beispielhaft soll hier nur auf zwei, für diese Arbeit wichtige, Totalsynthesen eingegangen werden.

### 1.2.1 Totalsynthese ausgehend vom Kornfeld-Keton *rac-8*

Woodward und Kornfeld entwickelten eine Strategie, die im Jahre 1956 zur ersten Totalsynthese von ( $\pm$ )-Lysergsäure **2** führte.<sup>[11]</sup>

Ausgehend vom 3-Carboxyethylindol **6**, ist nach Hydrierung, Benzoylierung des Indolinstickstoffs, Umwandlung zum Säurechlorid *rac-7* und intramolekularer Friedel-Crafts-Acylierung das tricyclische Keton *rac-8* (Kornfeldketon) in einer Gesamtausbeute von 54% zugänglich.<sup>[12]</sup> (*Schema 1*)



*Schema 1:* Darstellung des Kornfeldketons *rac-8* ausgehend von 3-Carboxyethylindol **6**.