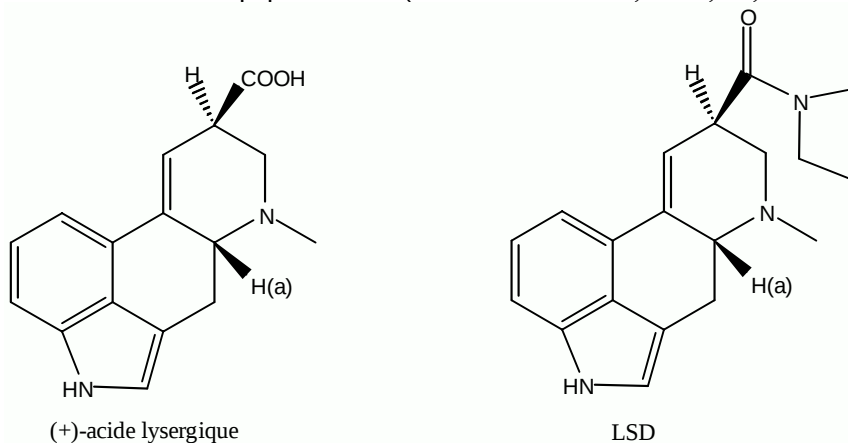


Etude de la fin de la synthèse du LSD

L'acide lysergique, aussi appelé acide D-lysergique, est un précurseur pour un certain nombre d'alcaloïdes d'ergoline qui sont produits par certains végétaux dont l'ergot de seigle. Les amines de l'acide lysergique sont généralement appelées des lysergamides et sont très répandues autant comme médicaments que comme drogues hallucinogènes (LSD).

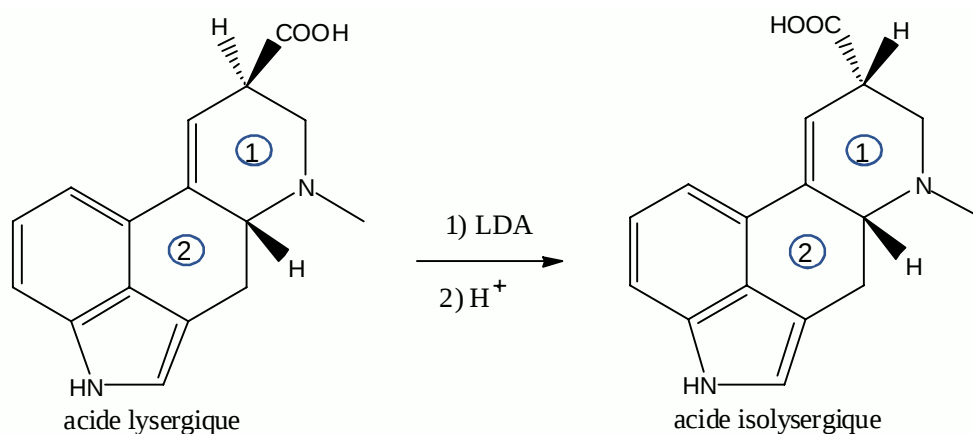
Le LSD a été synthétisé pour la première fois en 1938 par le chimiste Albert HOFMANN lorsqu'il travaillait pour l'entreprise pharmaceutique SANDOZ sur les possibles applications thérapeutiques de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*).

La première synthèse totale de l'acide lysergique que nous allons étudier partiellement dans la suite a été effectuée en 15 étapes par WOODWARD et son équipe en 1956 (J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3087-3114).



A. Étude de la molécule d'acide lysergique

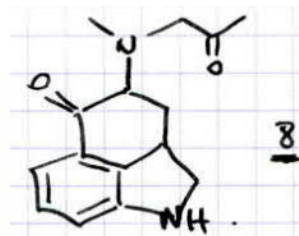
- Donner le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de chaque atome de carbone asymétrique de l'(+)-acide lysergique. Justifier brièvement la réponse.
- La molécule d'(+)-acide lysergique a-t-elle un pouvoir rotatoire ? Que signifie le symbole (+) apposé devant l'acide lysergique ?
- En RMN, quelle multiplicité peut-on prévoir pour le signal associé au proton noté H(a) dans la structure du (+)-acide lysergique représentée ci-dessus ?
- Combien d'isomères de configuration possède la molécule d'acide lysergique ?
- Soumis successivement à milieu basique fort (LDA ou diisopropylamidure de lithium), et en excès, puis à une hydrolyse acide, l'acide lysergique s'isomérise facilement en acide isolysergique. Proposer un mécanisme interprétant cette isomérisation.



$$[\dots]$$

B-1 Formation de la structure tétracyclique

Dans une première étape, on obtient le composé 8 donné ci-après :



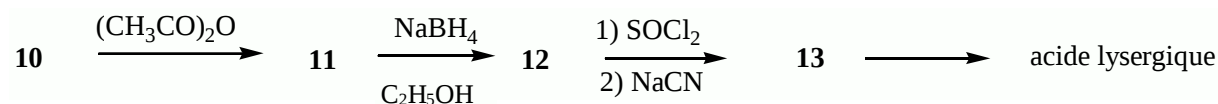
Dans une deuxième étape, le composé **8** est mis en présence de NaOCH₃/CH₃OH. On obtient le composé **9** non isolé qui se déshydrate facilement en composé **10** dans le même milieu, qui contient un quatrième cycle.

6. Proposer un mécanisme pour la fermeture du quatrième cycle et l'obtention du produit **9**. Comment s'appelle cette réaction ?

7. Donner la formule du composé **10** et justifier son obtention aisée. Comment s'appelle cette réaction ? En proposer un mécanisme en milieu basique.

B-2 Fin de la synthèse

Pour obtenir l'acide lysergique la suite d'étapes suivantes est réalisée :

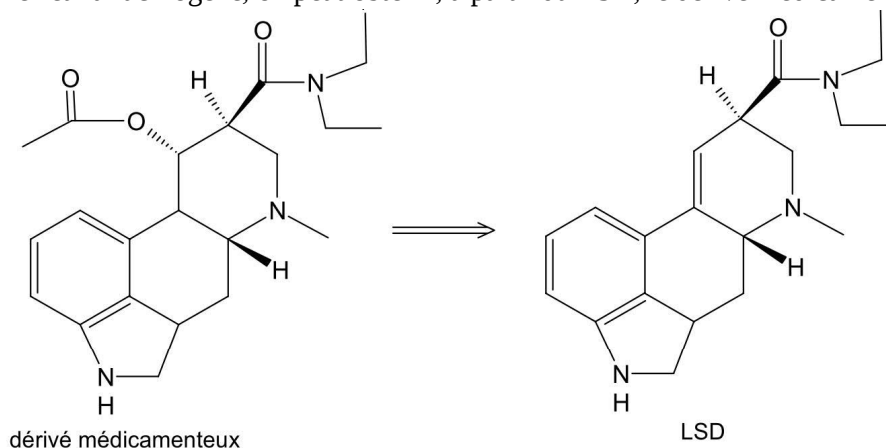


8. Donner les formules des composés **11**, **12** et **13**. Présenter le mécanisme de l'étape **11** $\rightarrow$ **12**.

9. Indiquer un réactif organique permettant de passer de l'acide lysergique au LSD. Proposer un très bref protocole opératoire pour cette transformation.

C. Obtention d'un dérivé médicamenteux du LSD

Pour diminuer son effet hallucinogène, on peut obtenir, à partir du LSD, le dérivé médicamenteux suivant :



10. Proposer une méthode de synthèse de ce dérivé à partir du LSD (on ne justifiera pas l'aspect stéréochimique de la synthèse)

Données sur les constantes de couplage usuelles en RMN

