Studiennotizen — Lysergamide

Alles, was du finden musstest, an einem Ort: Quellen geprüft und reviewt von VelarIndustries® & VanillaCorp®.

Die auf dieser Website behandelten Substanzen sind in vielen Jurisdiktionen kontrolliert (in Deutschland: BtMG, Anlage I — viele Analoge fallen unter das NpSG). Dieses Material unterscheidet durchgehend Human-, Tier- und In-silico-Daten und zitiert peer-reviewte Quellen. Es enthält keine Anweisungen zum Erwerb, zur Herstellung oder zum Konsum einer Substanz.

Verfügbare Dokumente

01 Grundlegende Chemie & Struktur-Wirkungs-Beziehungen

02 Die N1-acyl-Reihe: Prodrugs von LSD

03 Die N6-substituierte Reihe: per se aktiv

04 Daten zur Sicherheit am Menschen

05 Analytische Methoden

KAPITEL 01

Grundlegende Chemie & Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Der tetrazyklische Ergolin-Kern des LSD, die entscheidenden Positionen (N1, N6, der Kern selbst) und was die systematische Dekonstruktion des Moleküls offenbarte.

1.1 — Der tetrazyklische Ergolin-Kern

LSD (Lysergsäurediethylamid) besitzt einen **tetrazyklischen Ergolin-Kern**: vier kondensierte Ringe (konventionell A, B, C und D), die sein molekulares Gerüst bilden. Die Ringe A und B bilden den Indol-Teil — mit dem Indol-Stickstoff an Position **N1** — Ring C ist ein ungesättigter Sechsring, und Ring D ist ein piperidinartiger Ring mit dem tertiären Amin-Stickstoff an Position **N6**. An C8 sitzt die Amid-Seitenkette — bei LSD ein **Diethylamid** —, die entscheidend für die Rezeptorerkennung ist (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123).

Diese Architektur, die strukturelle Merkmale sowohl der Tryptamin- als auch der Phenethylamin-Familie psychotroper Substanzen vereint, hat Struktur-Wirkungs-Studien (SAR) historisch begrenzt: Die Zahl der zugänglichen Modifikationen ist klein, und die Synthese vereinfachter Analoga ist alles andere als trivial (DOI 10.1073/pnas.2603412123).

1.2 — Die Positionen, die zählen: N1, N6 und der Ergolin-Kern

Position	Strukturelles Merkmal	Pharmakologische Relevanz
N1	Indol-Stickstoff der Ringe A/B; freies N–H in LSD	Seine Blockierung mit Acylgruppen (Acetyl, Propionyl, Butyryl …) unterdrückt die 5-HT2A-Affinität in vitro; in vivo entfernt die Hydrolyse die Acylgruppe und regeneriert LSD (Kap. 2)
N6	Tertiärer Amin-Stickstoff des Rings D	Substitution mit Allyl (AL-LAD) oder Ethyl (ETH-LAD) liefert per se aktive Analoga, keine Prodrugs (Kap. 3)
Ergolin-Kern	Das tetrazyklische Gerüst als Ganzes	Die systematische Dekonstruktion (function-oriented synthesis) identifizierte das minimale Pharmakophor für maximalen 5-HT2A-Agonismus und halluzinogene Verhaltenseffekte (DOI 10.1073/pnas.2603412123)

1.3 — LSD dekonstruieren: der PNAS-Beitrag

Die Studie „Deconstruction of lysergic acid diethylamide“ (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123) wandte die Prinzipien der function-oriented synthesis an, um systematisch Teile des Ergolin-Kerns zu entfernen und **neun vereinfachte Analoga** („Ergologs“) zu erzeugen, die in Assays zu 5-HT2A, 5-HT2B und 5-HT2C untersucht wurden. Zentrale Ergebnisse:

- Identifizierung der **entscheidenden molekularen Merkmale** und des **minimalen Pharmakophors** für maximalen 5-HT2A-Agonismus und halluzinogene Verhaltenseffekte (gemessen als Head-Twitch-Response, HTR, bei Mäusen — Tier-Daten);
-

Strategien zur **Verringerung des halluzinogenen und kardiotoxischen Potenzials** (die Aktivierung von 5-HT2B wird mit Herzklappenerkrankungen in Verbindung gebracht), mit den Ergologs **UCD0094** und **UCD0076** als verbesserte Sicherheitsprofile;

- UCD0076 zeigt **Präferenz für 5-HT2C** gegenüber den anderen 5-HT2-Rezeptoren und erzeugte antipsychotikähnliche Effekte in Maus-Verhaltenstests (Tier-Daten).

1.4 — Warum die N1-Modifikation „in vitro stumm, in vivo aktiv“ ist

Ein paradigmatisches SAR-Ergebnis: Die Acylierung des Indol-Stickstoffs N1 **hebt die 5-HT2A-Affinität in vitro auf**, weil die sperrige Acylgruppe und der Verlust des indolischen N–H Schlüsselinteraktionen mit der Rezeptortasche beeinträchtigen. Dennoch sind die N1-acylierten Verbindungen **in vivo aktiv**: Nach der Gabe wird die Acylgruppe durch **Hydrolyse (chemisch und hepatisch)** entfernt und intaktes LSD freigesetzt — der eigentliche Wirkstoff (Kap. 2; DOI 10.1073/pnas.2603412123). Es handelt sich also um **Prodrugs**, nicht um eigenständige Agonisten.

> **Merken**
>
> Der tetrazyklische Ergolin-Kern ist das Gerüst aller Lysergamide. Die beiden „historischen“ modifizierbaren Positionen sind N1 (Indol-Stickstoff: Modifikationen → Prodrugs) und N6 (Amin-Stickstoff: Modifikationen → per se aktive Analoga). Die systematische Dekonstruktion des Kerns (PNAS 2026) identifizierte das minimale 5-HT2A-Pharmakophor und vereinfachte Analoga mit verbesserten Sicherheitsprofilen.

REFERENZEN

• Basargin AG, Domokos A, Hennessey JJ, et al. Deconstruction of lysergic acid diethylamide. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856

KAPITEL 02

Die N1-acyl-Reihe: Prodrugs von LSD

ALD-52, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD und 1cP-LSD — Verbindungen, deren Indol-Stickstoff durch eine Acylgruppe blockiert ist und die in vivo durch Hydrolyse LSD freisetzen.

2.1 — Die Verbindungen der Reihe

Substanz	Acylgruppe an N1
ALD-52	Acetyl — das älteste der Reihe, beschrieben in den 1950er Jahren
1P-LSD	Propionyl
1B-LSD	Butyryl
1V-LSD	Valeroyl (Pentanoyl)
1cP-LSD	Cyclopropancarbonyl
1S-LSD	3-(Trimethylsilyl)propanoyl — siliziumhaltige Acylgruppe

Bei jedem Mitglied der Reihe ist der Indol-Stickstoff N1 durch eine Acylgruppe unterschiedlicher Länge oder Form blockiert. Diese eine Veränderung definiert die Pharmakologie der gesamten Familie.

2.2 — Mechanismus: Hydrolyse → LSD

Alle N1-acylierten Verbindungen verhalten sich als **Prodrugs**: die Acylbindung an N1 ist labil und wird sowohl durch **chemische Hydrolyse** (nicht-enzymatisch, bei physiologischem pH begünstigt) als auch durch **hepatische Hydrolyse** mittels Esterasen gespalten, wobei intaktes LSD freigesetzt wird. Die Muttersubstanz selbst hat eine vernachlässigbare 5-HT2A-Affinität in vitro — 1–2 Größenordnungen unter LSD (DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; DOI 10.1073/pnas.2603412123).

2.3 — Schlüsseldaten nach Evidenzstufe

- **1P-LSD** — Human-Daten (n = 2): orale Bioverfügbarkeit von LSD nahe **100%**; im Serum wird nach oraler Gabe ausschließlich LSD nachgewiesen — niemals die Muttersubstanz (DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).
- **1B-LSD** — Tier-Daten: murine HTR-Potenz von nur **14 % von LSD** (ED50 976,7 vs. 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768), vereinbar mit einem Prodrug, dessen Aktivierung von der Hydrolyse-Effizienz abhängt.
- **1V-LSD** — nur in silico: vorhergesagtes Lungenrisiko **92 %** und hERG-Hemmung mit IC50 **1,4 µM** (Percepta; DOI 10.1007/s00204-025-04255-1) — ein potenzielles proarrhythmisches Signal, das nie experimentell verifiziert wurde.
- **1cP-LSD** — in silico: vorhergesagtes Lungenrisiko **81 %** und Genotoxizitätshinweise bis zu 90 % Wahrscheinlichkeit, unbestätigt (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).
- **1S-LSD** — In-vitro-Metabolismus: frühe LSD-Bildung in humanen Lebermikrosomen, was das Prodrug-Verhalten der siliziumhaltigen Acylreihe bestätigt (In-vitro-Daten; PMID 40730742).

Kasten — „Schwach in vitro, aktiv in vivo“: warum

In 5-HT2A-Bindungsassays in vitro (Rezeptorpräparat, ohne Metabolismus) binden N1-acylierte Verbindungen den Rezeptor nicht: die Acylgruppe an N1 hebt die Affinität auf. In vivo hydrolysiert der Organismus jedoch die Acylgruppe (chemisch + über hepatische Esterasen) und setzt LSD frei, die das ZNS erreicht und die Wirkung erzeugt. Der beobachtete Verhaltensphänotyp — einschließlich der Potenz der verabreichten Verbindung — ist daher vollständig auf das freigesetzte LSD zurückzuführen, nicht auf das Prodrug. Konsequenzen: (a) Es handelt sich nicht um „neue Substanzen mit neuen Wirkungen“, sondern um Abgabewege für LSD; (b) Unterschiede der in-vivo-Potenz spiegeln die Hydrolyse-Effizienz und die Pharmakokinetik wider, nicht eine intrinsische Rezeptorwirkung.

Merken

N1-acyl-Reihe = Prodrugs. Hydrolyse (chemisch + hepatisch) → LSD. 1P-LSD: orale Bioverfügbarkeit ~100 %, nur LSD im Serum (Human-Daten, PMID 32415750). 1B-LSD: HTR-Potenz 14 % von LSD (Tier-Daten, PMID 31083768). 1V-LSD: Lungenrisiko 92 % und hERG IC50 1,4 µM (in silico, DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

REFERENZEN

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — Human-Daten (n = 2)

• Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — Tier-Daten

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; PMID 31756337 — Prodrug-Mechanismus

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — In-silico-Vorhersagen

KAPITEL 03

Die N6-substituierte Reihe: per se aktiv

AL-LAD (N6-Allyl) und ETH-LAD (N6-Ethyl) — am Amin-Stickstoff modifizierte Analoga, die selbst pharmakologisch aktive Moleküle sind, keine Prodrugs.

3.1 — Die Verbindungen der Reihe

In der N6-substituierten Reihe betrifft die Modifikation den tertiären Amin-Stickstoff des Rings D:

- **AL-LAD** — 6-Allyl-6-nor-LSD (Allylgruppe an N6);
- **ETH-LAD** — 6-Ethyl-6-nor-LSD (Ethylgruppe an N6).
- **PRO-LAD** — 6-Propyl-6-nor-LSD (Propylgruppe an N6).

3.2 — Keine Prodrugs, sondern eigenständige Agonisten

Anders als die N1-acyl-Reihe **werden die N6-substituierten Analoga im Körper nicht zu LSD umgewandelt**: eine Substitution an einem tertiären Amin ist nicht hydrolysierbar. Sie sind daher **per se aktiv**, mit einem eigenen Rezeptorprofil. Das hat zwei wichtige Konsequenzen:

- ihre Wirkung ist nicht pharmakokinetisch auf LSD zurückführbar: Potenzdaten sind als intrinsische Aktivität jedes einzelnen Moleküls zu interpretieren;
- ihre Sicherheits- und Stoffwechselprofile sind **unabhängig** von denen des LSD und nicht daraus ableitbar.

3.3 — Potenz- und Sicherheitsdaten

- **AL-LAD** — Tier-Daten: im murinen HTR-Assay beträgt seine Potenz etwa **76 % der von LSD** (ED50 174,9 vs. 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891) — ein nur mäßig reduzierter 5-HT2A-Agonismus gegenüber der Muttersubstanz.
- **ETH-LAD** — keine kontrollierten Human-Daten. Die verfügbaren Informationen stammen aus präklinischen Modellen und unkontrollierten Berichten; das Vorsichtsprinzip gebietet, jede Schätzung von Potenz und Sicherheit am Menschen als unsicher zu behandeln.
- **PRO-LAD** — Tier-Daten: in Ratten-Drug-Discrimination-Studien ersetzt sie LSD vollständig (~100 % der LSD-Potenz, berichtet); kein konsolidierter muriner HTR-Wert in der Literatur.

> **Merken**
>
> N6-substituierte Reihe = per se aktive Analoga, keine Prodrugs; sie werden nicht zu LSD umgewandelt. AL-LAD: HTR-Potenz ~76 % von LSD (Tier-Daten). ETH-LAD: keine Human-Daten → größte Vorsicht bei jeder Aussage.

REFERENZEN

• Brandt SD, et al. Return of the lysergamides. Part II. Drug Test Anal 9(1): 38–50 (2016). DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891 — Tier-Daten

• Basargin AG, et al. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123 — SAR-Kontext

KAPITEL 04

Daten zur Sicherheit am Menschen

Der größte kontrollierte Human-Datensatz für LSD — und die fast vollständige Evidenzlücke für jedes in diesem Wiki behandelte Analogon.

4.1 — LSD: die gepoolte Studie an 83 gesunden Probanden

Das solideste Bild zur Sicherheit am Menschen stammt aus einer gepoolten Analyse von vier doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studien an **83 gesunden Probanden** (131 Einzeldosis-Gaben) mit **25, 50, 100 und 200 µg** LSD-Base (Holze et al. 2021, DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — Human-Daten, in kontrolliertem klinischem Umfeld). Zentrale Ergebnisse:

Parameter	Ergebnis
Häufige Nebenwirkungen	Kopfschmerzen, Angst, Übelkeit, Schwindel
200 µg — Herzfrequenzspitzen >100 Spm	25 % der Probanden
200 µg — Körpertemperaturspitzen >38 °C	34 % der Probanden
Leber- und Nierenfunktion	Keine klinisch relevanten Veränderungen

Das Gesamtbild — in einem überwachten klinischen Umfeld — zeigt, dass Nebenwirkungen überwiegend **akut sympathomimetisch** (Tachykardie, Hyperthermie) und **psychisch** (Angst) sind, ohne Anzeichen renaler oder hepatischer Organotoxicität bei den untersuchten Dosen (Human-Daten).

4.2 — Die Analoga: eine Evidenzlücke

- **Keine kontrollierten klinischen Human-Daten** existieren für ALD-52, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD oder ETH-LAD.
- Für **1P-LSD** gibt es nur äußerst begrenzte Human-Daten (**n = 2**), betreffend die analytische Bestätigung, dass im Serum LSD erscheint (PMID 32415750) — keine Sicherheitsstudie.
- Die **Toxizität der Analoga** (hERG-Kardiotoxizität, Lungenrisiko, Hämatotoxizität, Genotoxizität) wird heute fast ausschließlich durch **In-silico-Vorhersagen** bewertet, die hypothetisch sind und experimentelle Daten nicht ersetzen können (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

> **Merken**
>
> LSD: die einzige Substanz dieses Wikis mit einer echten Sicherheitsstudie am Menschen (83 Probanden, 25–200 µg; akute sympathomimetische und psychische Nebenwirkungen; keine renalen/hepatischen Veränderungen). Für alle Analoga: keine kontrollierten klinischen Daten (nur 1P-LSD n = 2); Toxizität nur in silico geschätzt.

REFERENZEN

• Holze F, Caluori TV, Vizeli P, Liechti ME. Psychopharmacology (2021). DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — Human-Daten

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — begrenzte Human-Daten (n = 2)

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — In-silico-Vorhersagen

KAPITEL 05

Analytische Methoden

Warum billige Schnelltests Lysergamide nicht unterscheiden können — und was LC-MS/MS und NMR leisten.

5.1 — Immunchromatographische und colorimetrische Tests

Schnelltests (Immunchromatographie-Streifen; colorimetrische Reagenzien wie Ehrlichs Reagenz) beruhen auf der Erkennung der **Indol-Struktur**, die alle Lysergamide teilen. Direkte Konsequenz: **Sie weisen Indole nach, können aber LSD nicht von 1P-LSD, 1V-LSD oder den anderen Analoga unterscheiden**. Ein „positives" Ergebnis signalisiert allgemein die Anwesenheit eines Lysergamids, ohne es zu identifizieren.

5.2 — LC-MS/MS: der Referenzstandard

Die Flüssigchromatographie gekoppelt an Tandem-Massenspektrometrie (**LC-MS/MS**) ist die Referenzmethode: Sie **trennt und identifiziert gleichzeitig alle Analoga** (LSD, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD, ETH-LAD und Metaboliten) durch Kombination von Retentionszeit, Precursor-Ionen und Fragmentierungsübergängen. Sie ist die Methode klinischer und toxikologischer Studien (z. B. DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).

5.3 — NMR: vollständige Strukturaufklärung

Die Kernspinresonanzspektroskopie (**NMR**) liefert die **vollständige strukturelle Charakterisierung** eines neuen Analogons: Zuordnung aller Protonen- und Kohlenstoffresonanzen, Bestätigung der Substitutionsposition (N1 vs. N6), Stereochemie und Reinheit. Mit dieser Methode wurden neue Verbindungen wie **1B-LSD** erstmals in der Literatur charakterisiert (DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768).

5.4 — Grenzen kostengünstiger Tests

- **Nicht spezifisch**: sie reagieren auf die chemische Klasse (Indole), nicht auf die einzelne Substanz;
- **nicht quantitativ**: sie unterscheiden keine Dosen;
- **anfällig für falsch Positive/Negative** je nach Matrix und Störsubstanzen;
- **sie sagen nicht, welche Substanz** tatsächlich vorhanden ist — eine Information, die sowohl in der klinischen Toxikologie als auch für die Schadensminimierung entscheidend ist.

> **Merken**
>
> Schnelltests (immunchromatographisch/colorimetrisch) erkennen die Indol-Klasse, unterscheiden aber keine Analoga. LC-MS/MS = trennt und identifiziert alle Analoga gleichzeitig (Referenzmethode). NMR = vollständige Strukturaufklärung (z. B. 1B-LSD). Kostengünstige Tests haben Grenzen bei Spezifität und Quantifizierung.

REFERENZEN

- Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — LC-MS/MS-Anwendung
- Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — NMR-Charakterisierung von 1B-LSD