

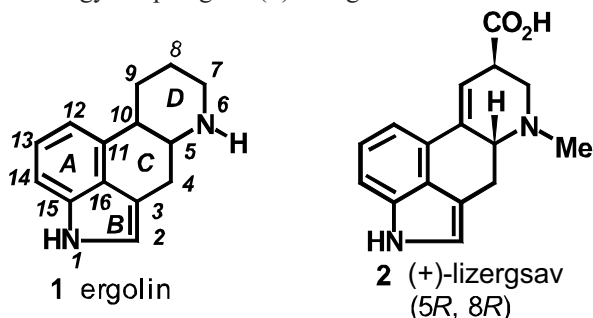
A lizergsav totálszintézisei. 1. rész: befejezett szintézisek

MOLDVAI István*

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Természetes Szerves Anyagok osztály; 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67

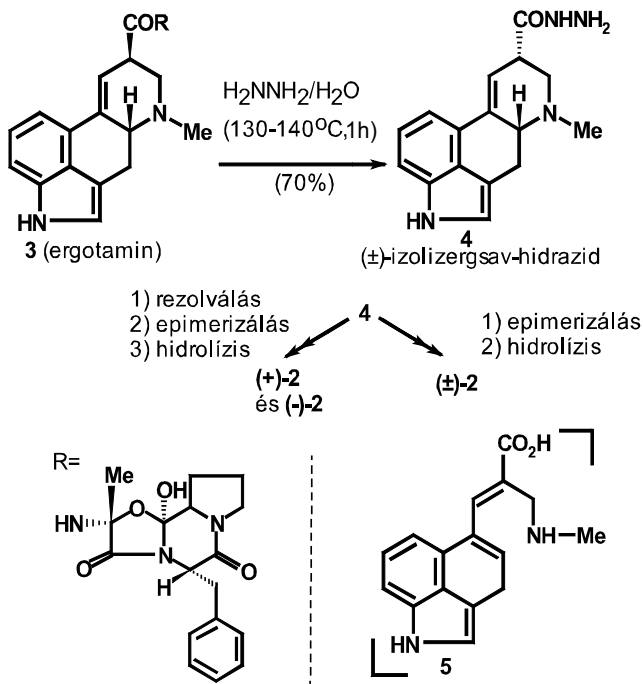
1. Bevezetés

Az anyarozs-alkaloidok az indolváz-as-alkaloidok családjába tartoznak.¹ A gyógyászati szempontból leg-fontosabb vegyületek közös szerkezeti eleme az ergolinváz (**1**; 1. ábra); a kulcsvegyület pedig a **2** (+)-lizergsav.



1. Ábra. Az ergolin és a (+)-lizergsav

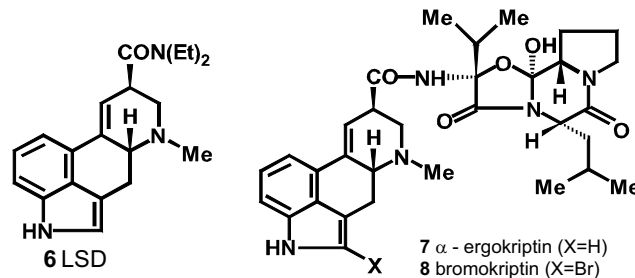
A (+)-lizergsavat 1934-ben^{2,3} izolálták először peptid típusú alkaloidok kálium-hidroxidos hidrolízistermékeként. A hidrolízissel kapcsolatban érdekesség, hogy Stoll és Hofmann később azt találták, hogy *rac*-lizergsavhoz juthatnak, ha az alkaloid (pl.: ergotamin, **3**; 2. ábra) sav-amidkötésének hasításához hidrazinhidrátot használnak.^{4,5} Az idézett irodalom a *rac* **2** elég hosszadalmas rezolválásait is megadja a **4** hidrazidszármazékon keresztül.



2. Ábra.

A racemizációval kapcsolatban érdemes megemlíteni, hogy a kálium-hidroxidos hasítás enyhe körülmények között nem okoz racemizációt, ellenben a (+)-**2** erőteljes kezelése vizes bárium-hidroxid oldattal⁶ szintén *racém* termékhez vezet. Az anyarozs-alkaloidokról ismert, hogy bizonyos származékok a C8 atomon könnyen epimerizálódnak. Az így kapott vegyületeket nevezzük izolizergsav-származékoknak. A C5 és C8 atomok konfigurációjának megváltozásával járó racemizációt Woodward a D-gyűrű felnyílásával magyarázta, ami az **5** akirális diénhez vezet, ennek gyűrűzárása intramolekuláris Michael-addícióban mind a két enantiomer keletkezésével jár. Ez a hipotézis később több totálszintézis alapjául is szolgált.

A lizergsavnak igen sok olyan származéka ismert, amelyek kiemelkedő fiziológiai hatással rendelkeznek. A legközismertebb talán a lizergsav-dietilamid (LSD, **6**; 3. ábra), ami az egyik leghatásosabb hallucinogén hatású vegyület.⁷ A tudományos kutatás számára sokkal fontosabbak azonban azok a vegyületek, amiket a gyógyászat használ. Ezek közül éppen csak megemlítem a csoport talán legbonyolultabb peptid típusú alkaloidját, az α-ergokriptint (**7**), s ennek bromozott származékát (bromokriptin, **8**). A gyógyászatban használt többi lizergsavszármazékot a következő bekezdés közleményei részletesen ismertetik. Az anyarozs-alkaloidok és származékaik gyógyszer-készítményi forgalmát csak megbecsülni lehet: valószínűleg több milliárd USD. Nem meglepő tehát, hogy a kulcsvegyület, a (+)-**2** totálszintézisével foglalkozó kutatócsoportok többsége mögött valamelyik gyógyszergyár áll. A kérdés az, hogy a szintetikus előállított (+)-**2** gazdasági szempontból versenyképes lehet-e a természetes forrásokból (*Claviceps* törzsekkel fertőzött anyarozs; fermentációs út) nyert anyaggal? A leírt megoldások többségéről bátran állíthatjuk, hogy nem.



3. Ábra.

Az anyarozs-alkaloidokról írt összefoglaló közlemények közül kiemelnék egy magyar nyelvű könyvet, ami az 1980-

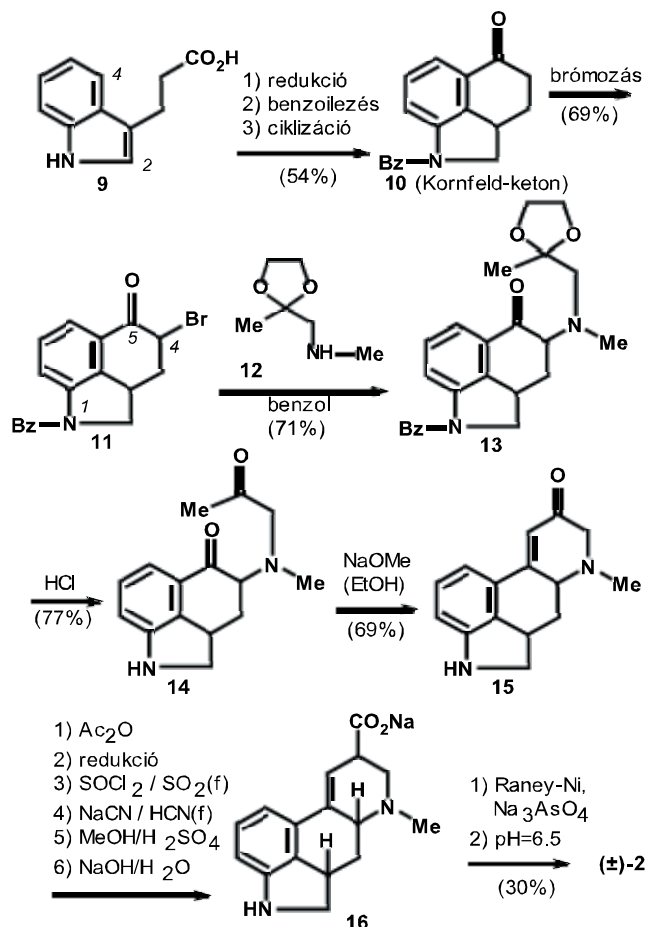
* Szerző. Tel.: 438-1100/587 ; fax: 438-1119 ; e-mail: imoldvai@chemres.hu

as évek közepéig tárgyalja a témakört.⁸ Ennek a dolgozatnak az a fő célja, hogy a közlemény első részében egyrészt az azóta megjelent lizergsav-szintéziseket ismertesse, másrészt a régebbi szintéziseket olyan szempontból értelmezze, ami mögött körülbelül egy évtizednyi kutatási tapasztalat áll. A szintézisek utalásszerű összehasonlításainál az ipari alkalmazhatóság kérdését igyekeztem szem előtt tartani. A közlemény második része a megkísérelt szintéziseket tartalmazza. Az angol nyelvű irodalomból a „The Alkaloids” sorozat köteteit ajánlom a mélyebb részletek iránt érdeklődők figyelmébe.⁹

2. A lizergsav totálszintézisei

2.1. A Woodward-Kornfeld-féle totálszintézis (1954, 1956)

Egy korszak zsenijének és egy hatalmas gyógyszergyár (Eli Lilly) összefogásával született meg a *rac*-2 első totál-szintézise,^{10,11} ami a későbbi szintézisek többségére valamiképp rányomta a bélyegét. A szűkös keretek miatt itt csak néhány szempontot szeretnék kiemelni. Az első szempont a kiindulási anyag (Kornfeld-keton, **10**; 4. ábra) kiválasztása, ami indol-3-propionsavból (**9**) rövid úton előállítható volt. A szintézis végéig így indolinszármazékokat használtak, amikről remélték, hogy kevésbé lesznek érzékenyek, mint az indolszármazékok. Ez az alap gondolat a legtöbb lizergsav-szintézisre jellemző. A redukciós lépés beiktatása viszont két komoly nehézséget



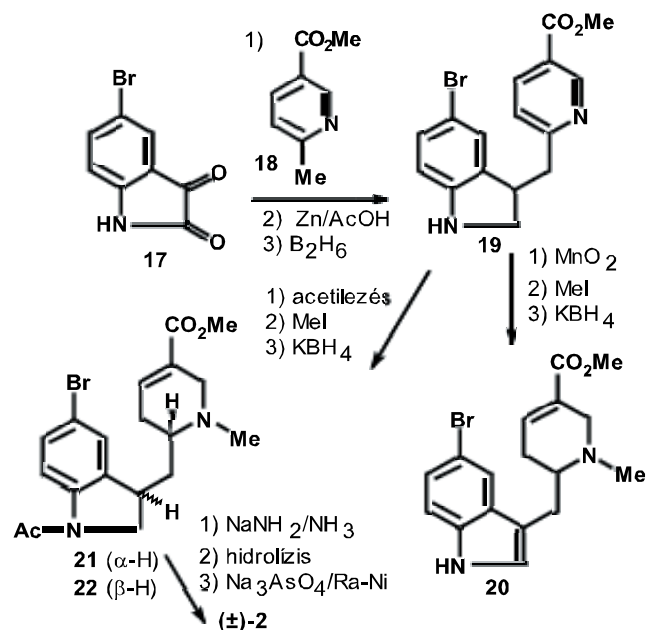
4. Ábra. A Woodward-Kornfeld-féle szintézis

okozott. Az indolinszármazékot a reakcióút végén vissza kell oxidálni indollá, ami csak igen rossz hatásfokkal valósítható meg. Másrészt a szintézis elején bevitt – a végtermék szempontjából fölösleges – kiralitáscentrum egy idő után diasztereomerelegy keletkezését okozza, ami jelentősen megnehezíti, hogy a szintézis végére sztereo-kémiailag egységes, a természetes anyagnak megfelelő termékhez jussanak. Megoldásként marad a racém végtermék bonyolult rezolválása. A második szempont a **11** brómketon és **12** szek-amin látszólag igen egyszerűnek tűnő alkilezési reakciója. Meglepő módon a kívánt **13** amin még nyomokban sem keletkezett, ha a reakciót poláris oldószerben hajtották végre. Ellenben apoláris közegben dolgozva (benzol, reflux, 21 óra) a kívánt termék 71%-os termeléssel keletkezett. Ezután az oldalláncban regenerálták a ketoncsoportot, majd a **14** diketon intra-molekuláris aldolkondenzációjával nyerték a **15** tetra-ciklusos α,β -telítetlen ketont.

A keton $\rightarrow$ karbonsav átalakítás is okozott nem várt nehézségeket: az $\text{OH} \rightarrow \text{Cl}$ cserét csak cseppfolyós kén-dioxidban lehetett végrehajtani; a $\text{Cl} \rightarrow \text{CN}$ cserét pedig csak cseppfolyós hidrogén-cianidban. A cianidcsoport szokásos hidrolízise eredménytelen maradt, ezért Pinner-reakcióban először észterre alakították, majd ezt hidrolizálva kapták a **16** karbonsav nátriumsót. Ennek oxidációja eredményezte a racém lizergsavat. A lizergsav első totálszintézise is kellőképpen bizonyítja, hogy ebben a témakörben szinte minden molekulához külön kulcsot kell találni, mert az ismert – akár több százszor jól bejáratott kulcsok – nem nyitják azt a különös zárat, amit a lizergsav totálszintézise jelent.

2.2. A Julia-féle szintézis (1969)

A francia kutatócsoport¹² szintén indolinszármazékokat használt a szintézis végéig (5. ábra), bár elsőként próbálták meg elkerülni a legfejlettebb tetraciklusos intermedier indollá való oxidációját. A reakciósor bevezető lépése a **17** 5-bróm-izatin és a **18** α -pikolin-származék Ladenburg-

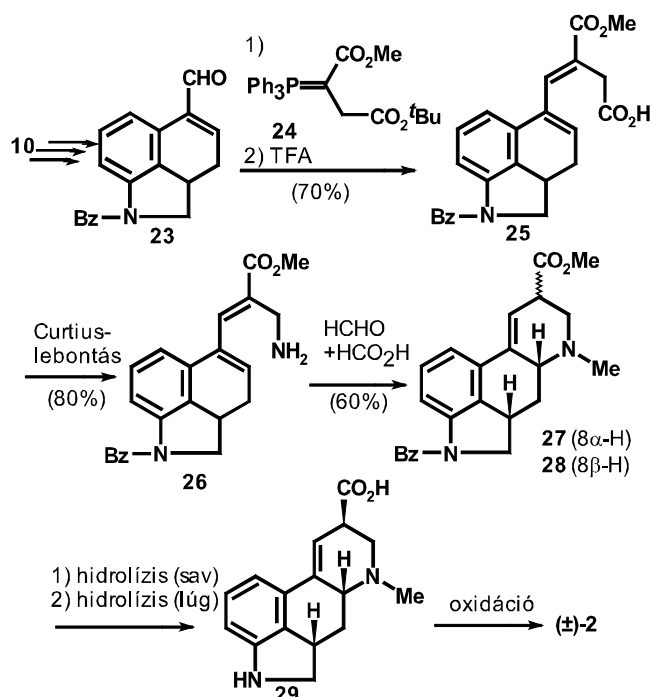


5. Ábra. A Julia-féle szintézis

kondenzációja. Először a kapott izatinilidént, majd a laktámgyűrűt redukálták. Az így kapott **19** indolinból előállították a **20** indolszármazékot, de ennek gyűrűzárása sikertelennek bizonyult. A sikeres úton a piridinggyűrűt részlegesen telítették, majd erős bázissal az A-gyűrűben arint, míg a D-gyűrűben allilant generáltak, s ezek reakciójával sikerült létrehozni a C-gyűrűt, valamint helyére került a D-gyűrű kettős kötése is. Komoly hátrányt jelentett, hogy a gyűrűzárásra csak a **22** izomer bizonyult alkalmasnak, így ennél a lépésnél a termelés csak 15%. A további átalakítások az első totálszintézisre épültek.

2.3. A Ramage-féle szintézis (1976, 1981)

Az angol kutatócsoport szintézise^{13,14} a racemizációval kapcsolatos woodwardi hipotézisre épült.



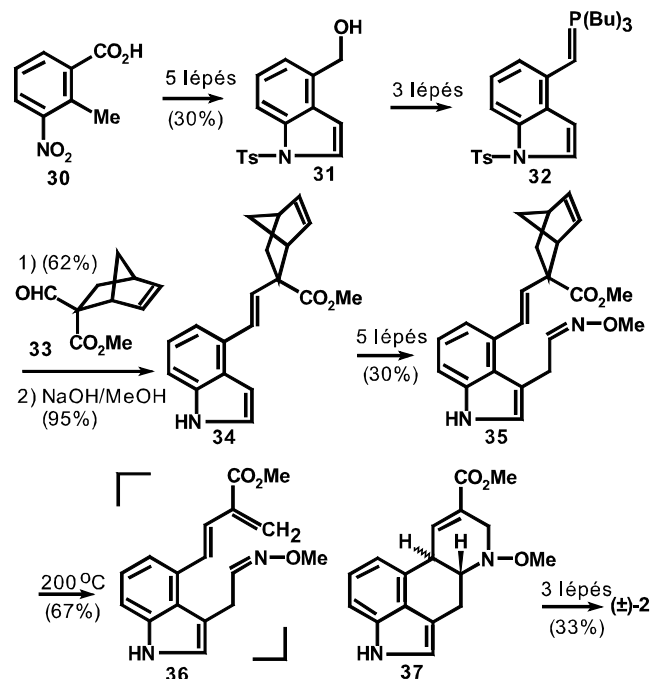
6. Ábra. A Ramage-féle szintézis

Az indol → naftalin izomerizációt elkerülendő a **10** ketont több lépésben – a woodwardi munka alapján – a **23** α,β-telítetlen aldehiddé alakították (6. ábra). Az aldehidet Wittig-reakcióban a **24** foszforánnal reagáltatva diésszert kaptak, amit szelektíven a **25** savvá hidrolizáltak, majd Curtius-lebontással kapták a **26** amint. Ennek Escheider-Clarke metilezése a kívánt szek-amint eredményezte, ami a metilezési reakció körülményei között gyűrűt is zárt. A főtermékként kapott epimerkeverék (**27**+**28**) N-védő-csoportját eltávolították, majd a lúgos kezelés körülményei között bekövetkezett az észtercsoport hidrolízise, valamint a C8 atom epimerizációja is. A sztereokémiai egységes **29** savat a már ismert módon alakították át a (+/-)-2 végtermékké. A szintézis elég rövid, a termelési adatok elég jók, a zárólépés továbbra is megoldatlan maradt.

2.4. Az Oppolzer-féle szintézis (1981)

A svájci kutatócsoport szintézise¹⁵ elsőként próbálta meg elkerülni minden Kornfeld-ketonból kiinduló megközelítés

alapvető problémáját, az indolin→indol oxidációt, amelyben a legfejlettebb intermedier közel háromnegyede elvész.



7. Ábra. Az Oppolzer-féle szintézis

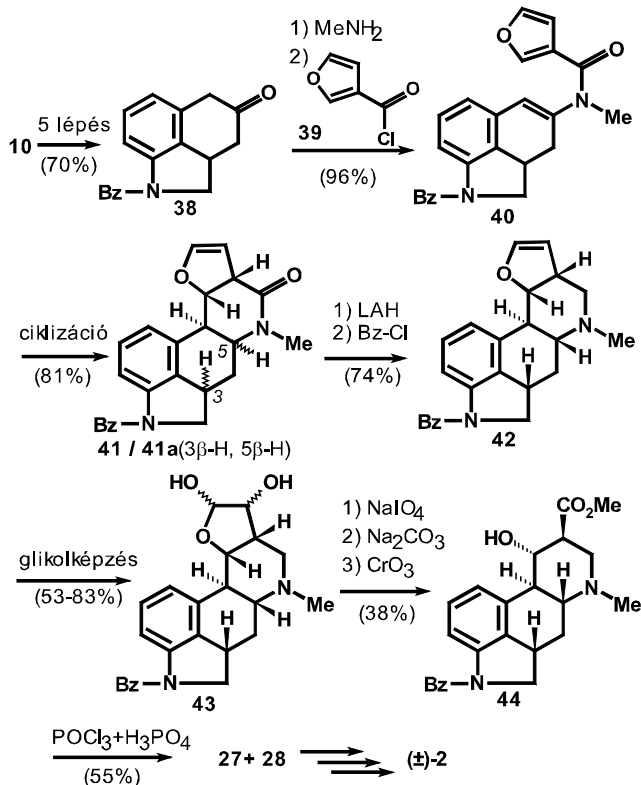
A reakciósor a **30** benzoészárszármazékból előállított **31** C4 szubsztituált indolszármazékból indul, s az indolgyűrűt a szintézis során végig megőrzik (7. ábra). A hidroximetil-csoportot (OH→Br; foszfóniumsó → foszforán) jó terheléssel alakították át a **32** foszforánná. Ezt a **33** aldehiddel reagáltatva Wittig-terméket kaptak, majd az N-védő-csoportot eltávolították. A **34** olefin C3-atomjára több lépésben (gramin-képzés → nitroetil oldallánc → nitronát-anion → redukció oximéter-képzés) vitték fel az intra-molekuláris imino Diels-Alder-reakcióhoz szükséges oldalláncot. Erőteljes hőkezelés hatására a **35** származék C4-oldalláncában *retro*-Diels-Alder-reakcióval létrehozták a dién elemet. A **36** intermedier reakciójában két új gyűrű jött létre egy lépésben. Az így kapott **37** paszpálsav izomerkeverékét néhány további lépésben alakították át (+/-)-2-vé. Tudományos ötleteiben talán ez a lizerginsavszintézis az egyik legszebb, de gyakorlati alkalmazhatósága csekély: szélsőséges reakciókörülmények (-78 °C, 200 °C), igen drága vegyszerek használata, viszonylag szerény termelési adatok. A szintézis így is úttörő jellegű. Az elkövetkező évtized szintézisei – egészen 2004-ig – újra visszatérnek a „biztonságosabbnak” vélt indolszármazékokhoz.

2.5. A Ninomiya-féle szintézis (1982, 1985)

A japán kutatócsoport szintézise^{16,17} újabb metodikai megoldást (reduktív fotociklizáció) jelent a palettán, de az eddigi alapvető problémákat (iparilag hasznosítható át-alakítások; optikailag aktív végtermék előállítása) nem oldotta meg (8. ábra).

Kiindulási anyaguk a **10** keton izomerje (**38**) volt. A **38** ketonból metilaminnal enamint készítettek, majd ezt a **39** savkloriddal acilezték. A **40** amid redukzív fotociklizációjában (hv, NaBH₄) jó termeléssel (81%) kapták

a **41** pentaciklusos izomerkeveréket. A keverék tisztításával egységes anyagként nyerték ki a szintézis továbbviteléhez szükséges **41a** izomert (54%). A laktámrészletet *terc*-aminná redukálták, majd a *szek*-nitrogént benzoilezéssel újra védték. A **42** olefin E-gyűrűjének kettős kötését a **43** glikollá alakították (OsO₄, TEA N-oxid). A kapott keveréket az első – gyűrűfelynyílással járó – oxidációs lépésben egy instabil hidroxialdehiddé oxidálták, amit bázissal kezeltek, végül



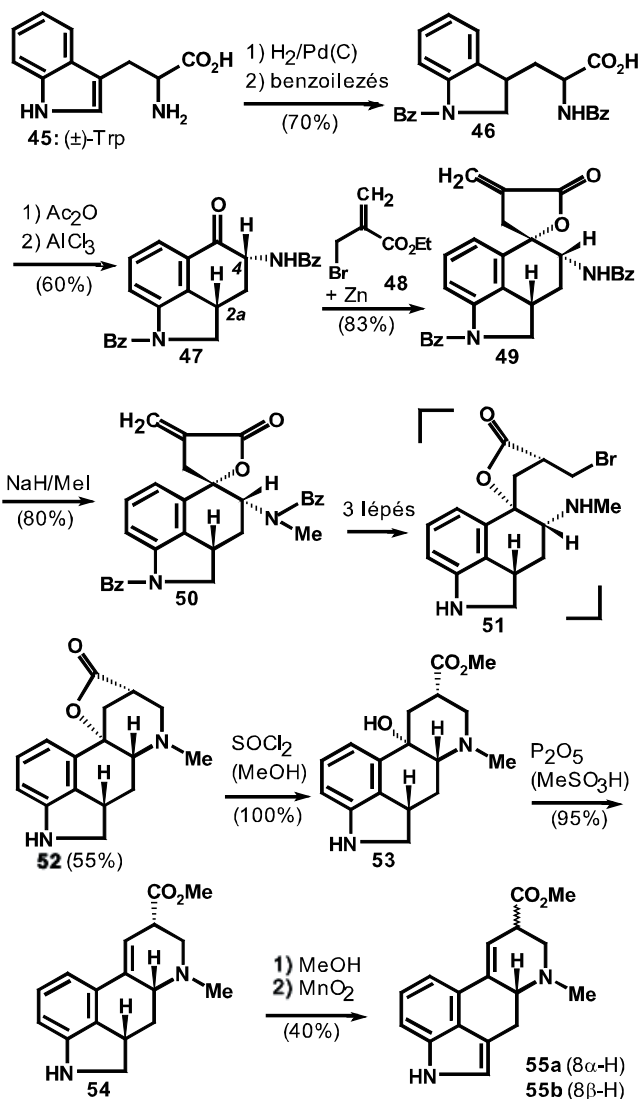
8. Ábra. A Ninomiya-féle szintézis

továbboxidálták metanol jelenlé-tében króm-trioxiddal a **44** hidroxizszzterré. Ennek de-hidratálásával a D gyűrűben a kívánt helyen kialakult a kettős kötés, eljutva így a korábbról ismert észter izomer-keverékhez (**27+28**; ld. 6. ábra). A reakciósor záró-lépéseiben újdonságot jelentett az indolin → indol oxidációhoz használt reagenspár alkalmazása: fenil-szelénsav-anhidrid + indol. Ezzel a Barton-féle oxidációs megoldással¹⁸ a termelést javítani lehetett (60%). Ez az oxidációs módszer széles körben nem terjedt el.

2.6. A Rebek-féle szintézis (1983, 1984)

A második amerikai szintézis, a Rebek-féle út^{19,20} sztereokémiai értelmezése majd mindegyik összefoglaló írójának egy kis gondot okoz. A biomimetikusnak ígért szintézis ugyanis – hiszen végső soron optikailag aktív triptofánt is felhasználtak kiindulási anyagként – azt sugallja, hogy végtermékként optikailag aktív lizergsavat állítanak elő.

Azonban ez a szintézis továbbra is a racém végtermék elő-állításáról szól, azzal kiegészítve, hogy a (+)-2 közvetlen előállításának *lehetősége* valóban benne van a reakció-sorban (ld.: alább). A **45** racém aminosav (9. ábra) indolgyűrűjét sósavas oldatban katalikus hidrogénezéssel

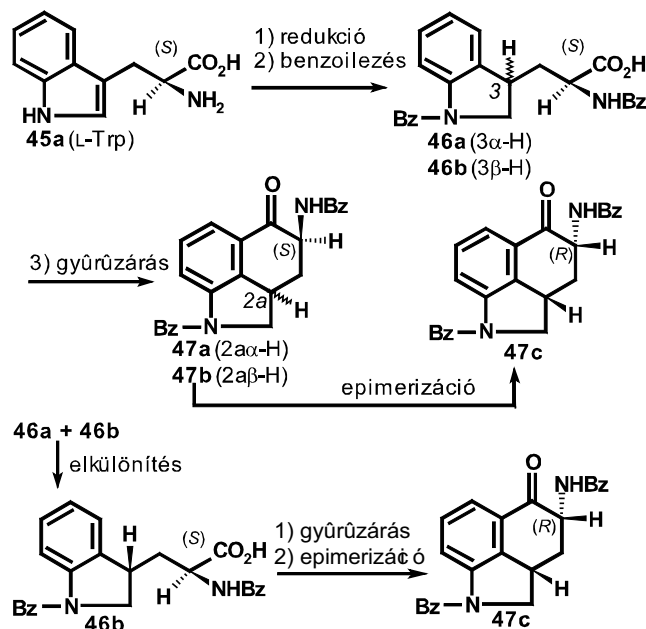


9. Ábra. A Rebek-féle szintézis

redukálták, majd az aminocsoportokat benzoilezéssel védték. A **46** diasztereomer elegyből (két diasztereomerpár racemátja, amiben a racém *transz*- illetve *cisz*-izomerek aránya: 55/45%), ecetsavanhidriddel azlaktont készítettek, majd AlCl₃ jelenlétében végrehajtották az intramolekuláris Friedel-Crafts-reakciót. A kapott termék a **47** C4-szubsztituált Kornfeld-keton. (A **47** képletben a C2a és C4 atomok jelölése csak relatív konfigurációt jelent, azaz a hidrogének egymáshoz képest *cisz*-állásuak). A keton-csoport helyén az **48** brómészterrel α-metilén-γ-lakton részletet alakítottak ki Reformatsky-reakcióban, majd az **49** *szek*-amint metilezték. Az **50** laktont az **51** intermedieren keresztül „one-pot” reakcióban alakították át az **52** laktonná (reagensek: HBr; HCl oldat; NaHCO₃ oldat). A lakton-gyűrűt tionilkloriddal metanolban felnyitva jutottak el az **53** hidroxizszzterhez. Ennek drasztikus dehidratálása eredményezte az **54** észtert, amit metanolban forralva a C8 atomot részlegesen epimerizáltak, majd ezt az elegyet a záró-lépésben mangán-dioxiddal oxidálták a (±)-lizergsav metilészter (**55a**) és a (±)-izo-lizergsav metilészter (**55b**) keverékké.

Az anyarozs-alkaloidok szintézise terén kézenfekvő megoldás lenne optikailag aktív triptofán használata

kiindulási anyagként, ami aszimmetrikus szintéziseket tenne lehetővé. Ennek egyrészt az szab határt, hogy a triptofán C4 atomja csekély reaktivitású; másrészt egy aminosav vagy aminoketon részletet tartalmazó intermediér igen könnyen epimerizálódik. Ez a helyzet a Rebek-féle szintézissel is (10. ábra).



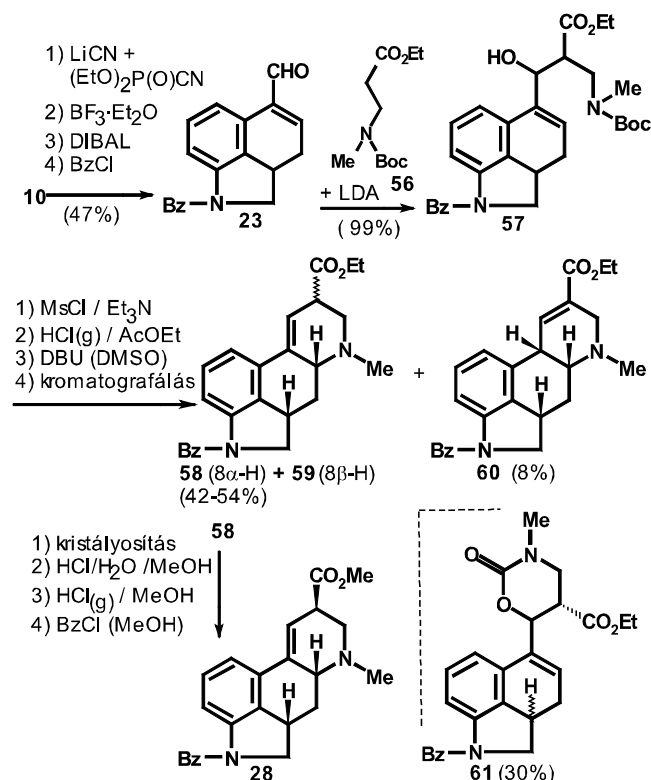
10. Ábra. L-Triptofán, mint kiindulási anyag

A természetes L-triptofánt redukálva, majd benzoilezve diasztereomerkeveréket kaptak, ami most csak két izomert jelent (46a és 46b). Ha ebből a keverékből hajtánánk végre a gyűrűzárást, akkor a 47a *cis*-izomert kapnánk, s elvileg a reakcióban a 47b *transz*-izomernek is keletkeznie kellene. Ez utóbbi azonban nem stabil, így – valószínűleg a reakcióelegy feldolgozása során – a C4 atomon lejátszódó epimerizációval átalakulna a stabilabb 47c *cis*-izomerré. A két *cis*-izomer (47a és 47c) éppen egymás tükörképi párja, tehát valójában majdnem ugyanaz a racém 47 termék keletkezne, mint a (±)-triptofánból. Optikailag aktív Kornfeld-keton származékot csak úgy lehetett előállítani, hogy gyűrűzárás előtt a diasztereomereket kristályosítással szétválasztották (46b: 33%; 46a: 25%). A 46b izomerből elvégezték a gyűrűzárást, majd az intermediérként keletkező *transz*-izomer epimerizációja után az optikailag aktív 47c enantiomerhez jutottak, ahol most a C2a és C4 atomok jelölése abszolút konfigurációt jelent. (A 46a izomer gyűrűzárása a 47a enantiomerhez vezetett. A két enantiomer mennyisége közti különbség – a reakciósor első triciklusára számolva – továbbra is minimális [57/43%], tehát valójában az enantioselektivitás igen csekély). A 47c enantiomer lett volna alkalmas arra, hogy belőle a (+)-lizersav-hoz jussanak, ha a 9. ábrán bemutatott reakciósort optikailag aktív intermedierek felhasználásával végig vitték volna.

2.7. A Kurihara-féle szintézis (1986, 1987)

A második japán szintézis²¹⁻²³ – bevallottan is – a Ramage-féle út módosított, javított változata (11. ábra). A 23 aldehidet új eljárással állították elő a 10 ketonból. Az 56 aminosavsármazékból LDA-val (-78 °C) karbanion

képeztek, ami aldol-reakcióban kiváló termeléssel reagált az aldehiddel. A változtatás előnye, hogy így elkerülhető a többlépéses Curtius-átalakítás.

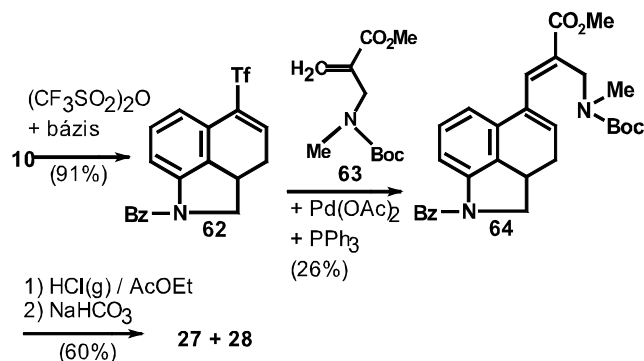


11. Ábra. A Kurihara-féle szintézis

Az 57 alkoholt ezután mezilezték, a nyerste mérről eltávolították az *N*-Boc védőcsoportot, majd izolálás nélkül DBU-val kialakították a D-gyűrűt. A „one-pot” reakció végén kromatográfálással különítették el a termékeket: főtermékként az 58 és 59 észterek keverékét (42%-54%), illetve minor komponensként (8%) a 60 paszpálsav-származékot. Szerkezetigazolás céljából a keverékből izolálták az 58 főizomert, az észtert hidrolizálták, majd metilészterre alakították. A zárólépésben a nitrogént újra benzoilezték, így megkapták azt a 28 észtert, ami korábbról már ismert volt (6. ábra). Főközlönyünkben²² beszámoltak arról, hogy a reakciósort végrehajtották úgy is, hogy mezilezés után kromatografálták a feldolgozott reakcióelegyet. Így elég jelentős mennyiségben (30%) izolálták a 61 uretánt is, amit DBU-val kezelve az 58 és 59 észterkeverékké tudtak alakítani.²³ Így a reakció össztermelése 86%-ra javult az 57 alkoholra számolva. A Kurihara-féle szintézis nagy előnye, hogy kevés lépést tartalmaz, és csak a zárólépésben kell kromatografálni. Hátránya mindaz, amit eddig is elmondtam az indolin-származékokon keresztül megvalósított szintézisekről.

2.8. Az Ortar-Cacchi-féle szintézis (1988)

Az 1980-as évek utolsó szintézise egy olasz kutatócsoport munkája²⁴ (12. ábra). Lényegét tekintve szoros rokonságot mutat a Kurihara-féle megoldással; nemcsak a Curtius-reakciót sikerült elkerülni, hanem a dién szerkezeti elemet is a reakciósor legelején alakították ki.



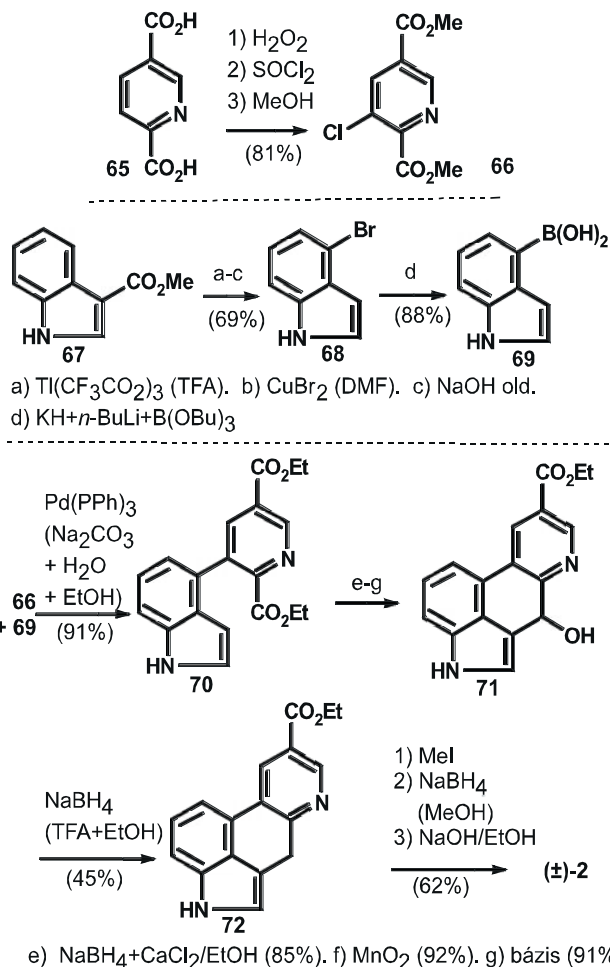
12. Ábra. Az Ortari-Cacchi-féle szintézis

A **10** ketonból **62** vinil-triflátot készítettek, amit módosított Heck-reakcióban a **63** olefinnel kapcsoltak. (A reakcióhoz ekvimoláris mennyiségű Pd-katalizátor kellett, és a reakció termelése is elég szerény. Az elvi megoldás szépségével tehát nincs baj, de a gyakorlati alkalmazhatóság esélyei igen csekélyek). A **64** diénről ezután eltávolították az *N*-Boc védőcsoportot, majd bázis hatására bekövetkezett a kívánt gyűrűzárás. A reakció terméke a már sokadszor előállított észterkeverék (**27** + **28**), amit a szokásos módon alakítottak át a végtermékké.

2.9. A Hendrickson-féle szintézis (2004)

Hosszú szünet után 2004-ben két lizergsav-szintézis is megjelent. Közös vonásuk, hogy mindkét szintézis szakít az eddigi indolinszármazékokkal és felvállalja a nehezebbnek vélt utat: végig indolszármazékokkal dolgoznak. A Hendrickson-féle munkában²⁵ az ergolinváz D-gyűrűjét a **66** nikotinsav-származékból alakították ki a kereskedelmi forgalomból beszerezhető 2,5-pridindikarbonsavat (**65**) használva kiindulási anyagként. Ennek N-oxidját tionil-kloriddal reagáltatva a klóratom az első lépésben *para*-helyzetbe került, de a savklorid metanollal történő megbontása során a kívánt *meta*-helyzetbe vándorolt. A másik reakciópartner előállításához először a **67** indolszármazékot Somei-módszerével²⁶ a C4 atomon funkcionáliszták C-Tl kötés formájában, majd ezt C-Br kötésre cserélték. Az észtercsoportot elhidrolizálva, majd a kapott savat dekarboxilezve kapták a **68** brómszármazékot. A zárólépésben elkészítették a megfelelő **69** bórsav-származékot. A **66** halogén- és a **69** bórsavszármazék Suzuki-kapcsolása kiváló termeléssel vezetett a **70** biaril-hoz. (A kapcsolás körülményei között részleges átésztereződés is lejátszódott, így elsőként észterkeveréket kaptak. Átészterezés után jutottak egységes termékhez; **70**).

A C-gyűrű kialakításához se a diészter, se a dikarbonsav, se a dikarbonsav-klorid használata nem vezetett gyűrűzárt termékhez. Ezért szelektív redukcióval az α -helyzetű észtercsoportot alkohollá redukálták, majd ezt aldehiddé oxidálták. Ennek bázissal való kezelése (NaOH oldat vagy NaOMe/MeOH) már kiváló termeléssel szolgáltatva a **71** tetraciklust. A hidroxilcsoportot redukcióval eltávolítva a **72** piridinszármazék keletkezett. A további átalakítások során metil-jodiddal kvaternersőt kaptak, amit redukáltak. Az észterszármazékot C8-epimeriek keverékévé kapták, melynek lúgos hidrolízisekor egyrészt megtörtént a savvá alakítás, másrészt szimultán folyamatban az izolizergsav

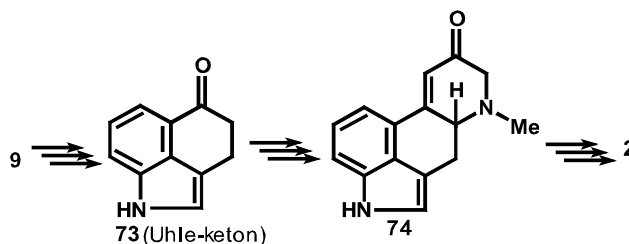


13. Ábra. A Hendrickson-féle szintézis

epimerizációja lizergsavvá. A reakcióelegy feldolgozása végén, egyszerű kristályosítással a sztereokémiailag egységes ($\pm$)-2-t kapták. A szerzők szintézisük előnyeiként felsorolják, hogy végig indolszármazékokat használnak, az átalakítások számát nyolcnak írják, s harmadik szempontként megemlítik, hogy a reakciósor össztermelése 10,6%, ha azt a **66** és **67** komponensekre számoljuk. Az eddigiek fényében ezek valóban nagyszerű számok, de az ipari alkalmazhatóság szempontjából több probléma továbbra is megoldatlan maradt: a végtermék racemát; a reagensek közül előnytelen a tallium-organikus vegyület, a tűzvesélyes KH, a jelentős mennyiségű Pd-katalizátor használata.

2.10. A Szántay-Moldvai-féle szintézis (2004)

A tizedik szintézis^{27,28} 2004-ben Magyarországon született meg.

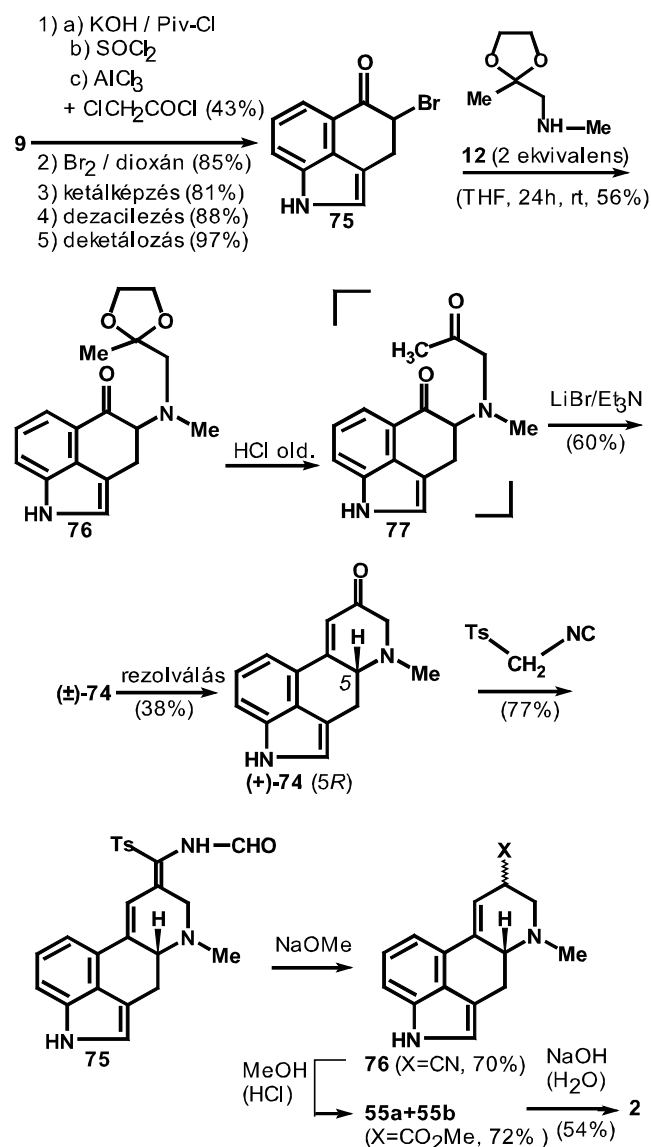


14. Ábra. A Szántay-Moldvai-féle szintézis / 1

Számomra nem könnyű feladat elfogulatlanul írni erről az útról. A megjelenés évszámát is jelképesnek látom: az első szintézis előközleményének ötvenedik évfordulójáról van szó. Az asszociáció nem véletlen; ez a szintézis több elemében közel áll a Woodward-Kornfeld-féle szintézishez. Az alapkoncepció sem először merült fel a lizergsav-szintézisek történetében: a tartópillérek (triciklusos és tetraciklusos keton) nem indolin, hanem indolszármazékok legyenek. A 14. ábrán szerepel a legendás Uhle-ke-ton (73), ami több kutatócsoportot is csábított arra, hogy magát a 73 ketont vagy annak valamilyen származékát használják fel a lizergsav szintéziséhez. A 74 tetraciklusos keton az első totálszintézis kulcsintermedijének (15) indolgyűrűt tartalmazó analogonja. A szintézis (15. ábra) kiindulási anyaga ugyanaz a 9 karbonsav, amit az első totálszintézisben is használtak (4. ábra). A 9 savat *N*-pivaloil-származékká alakították, melynek gyűrűzárása így a kívánt C4 atomon játszódott le. Az α -helyzetű bromózás után a pivaloilcsoportot eltávolítva kapták a 754-brom-Uhle-ke-ton. A korábbi ismert 12 amin és a 75 brómketon reakciójában jó termeléssel, egyszerű kristályosítással izolálták a 76 ketált. (A viszonylag hosszú, bevezető lépésekre több okból is szükség volt. A pivaloilcsoport egyrészt biztosította a gyűrűzárás, másrészt a bromózás regioszelektivitását. [A 73 keton bromózása a C2 atomon történik meg].²⁹ Bár a 75 brómketon *N*-pivaloil-származéka is használható alkilezőszernek bizonyult, de így jóval alacsonyabb termelést lehetett elérni, ezért kellett a feleslegessé vált acilcsoportot eltávolítani. Ehhez a legjobb megoldásnak a metilaminnal való átcilezés bizonyult, ezt viszont nem lehetett a brómketonon elvégezni – ilyenkor a nem kívánt alkilezés is bekövetkezett –, ezért kellett a brómketon reaktivitását ketálciképzéssel csökkenteni). A következő lépésben a 76 ketál oldalláncában regenerálták a ketont, s a 77 diketont – izolálás nélkül – LiBr/TEA reagenspárral kezelve a kívánt 74 tetraciklust kapták. Ezt rezolválták, majd a (+)-74 ketont „Tos-MIC-módszerrel” alakították tovább. Az első lépésben kapott 75 formamid-származékot bázissal kezelve a 76 nitril izomerkeveréket kapták, melynek Pinner-reakciója a 77 észterkeverékhez vezetett. (A nitrilcsoport közvetlen hidrolízise itt se bizonyult járható útnak). A C8-epimerek szétválasztására nincs szükség, mert a zárólépésben az észter hidrolízise mellett a kívánt C8-epimerizáció is lejátszódik. A reakcióelegy pH-ját enyhén savasra állítva a természetes anyag izolálható; a fenti reakciósor tehát a (+)-lizergsav első közvetlen szintézise. A magyar kutatócsoport munkája több ponton is előrelépést jelent az eddigiekhez képest: optikailag aktív végtermék előállítása, azaz sikerült elkerülni a racém végtermék bonyolult rezolválását; indolszármazékokat használ, ezen belül is a könnyen hozzáférhető Uhle-ke-ton származékokra építi a szintézist; a felhasznált reagensek nem veszélyesek és nem drágák; egyetlen lépéshez – a (±)-74 izolálásához – szükséges kromatográfiás tisztítás, bár ez is ki-küszöbölhetőnek látszik. A reakciósor tizenegy elkülöníthető lépést tartalmaz, az össztermelés 1-2 százalék. A fentiek alapján azt mondhatjuk, hogy ez a szintézis alkalmas lehet a nagyszámú kipróbálására is.

Egy problémát nem sikerült még megoldani: ez a (-)-74 enantiomer hasznosítása. A 74 keton C5-hidrogénje lazán kötött. Egyrészt nitrogén melletti, másrészt allil-helyzetű, ezért elvileg a C5 atom racemizálható. Így a rezolválás hatásfokán javítani lehetne, de ehhez a megfelelő reagenst

még nem sikerült megtalálni.²⁹



15. Ábra. A Szántay-Moldvai-féle szintézis / 2

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani, annak a maroknyira zsugorodott alkaloidkémiával foglalkozó mikro-közösségnek, akik kutatómunkámban résztvettek, s ennek az összefoglaló közleménynek a megírásában is támogattak (Szántay Csaba, Dörnyei Gábor, Temesvári-Major Eszter, Incze Mária, Gács-Baitz Eszter). A kézirat az OTKA T 046015 kutatási szerződés támogatásával készült.

Hivatkozások

1. Hesse, M. Alkaloid Chemistry. Wiley-Interscience Publ. N.Y.-Toronto, 1978, pp 10-58.
2. Jacobs, W.A.; Craig, L.C. *J. Biol. Chem.* **1934**, 547-551.
3. Smith, S.; Timmis, G.M. *J. Chem. Soc.* **1934**, 674-675.
4. Stoll, A.; Hofmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 922-928.
5. Stoll, A.; Hofmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 944-965.
6. Smith, S.; Timmis, G.M. *J. Chem. Soc.* **1936**, 1440-1444.

7. Hofmann, A. LSD. Bajkeverő csodagyerekem. Egy "varázs-szer" felfedezése. Edge 2000-NDI: Budapest, **2003**.
8. Szántay Cs.; Sóti F.; Incze M. Anyarozs alkaloidok és szintézisük. A kémia újabb eredményei. Akadémiai Kiadó: Budapest, **1987**.
9. a) Somei, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Recent Synthetic Studies on the Ergot Alkaloids and Related Compounds. In The Alkaloids*; Cordell, A.G., Ed.; Academic Press: San Diego, **2000**; Vol. 54, pp 191-257. b) Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *Ergot Alkaloids. In The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press, New York, **1990**; Vol. 38, pp 1-148. c) Stadler, P.A.; Stutz, P. *The Ergot Alkaloids. In The Alkaloids*; Manske, R.H.F.; Holmes, H.L., Ed.; Academic Press, New York, **1975**; Vol. 15, pp 1-40. d) Stoll, A.; Hofmann, A. *The Ergot Alkaloids. In The Alkaloids*; Manske, R.H.F.; Holmes, H.L., Ed.; Academic Press, New York, **1965**; Vol. 8, pp 726-783.
10. Kornfeld, E. C.; Fornefeld E. J.; Kline, G. B.; Mann, M.; Jones, G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5256-5257.
11. Kornfeld, E. C.; Fornefeld E. J.; Kline, G. B.; Morrison, D. E.; Jones, G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087-3114.
12. Julia, M.; Le Goffic, F.; Igolen, J.; Baillarge, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1569-1571.
13. Armstrong, V.W.; Coulton, S.; Ramage, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4311-4314.
14. Ramage, R.; Armstrong, V.W.; Coulton, S.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 157-164.
15. Oppolzer, W.; Francotte, E.; Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478-481.
16. Kiguchi, T.; Hashimoto, C.; Naito, T.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1982**, *19*, 2279-2282.
17. Ninomiya, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1985**, 941-948.
18. Ninomiya, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T.; Barton, D.H.R.; Lusinch, X.; Milliet, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1990**, 707-713.
19. Rebek, J. Jr.; Tai, D.F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 859-860.
20. Rebek, J. Jr.; Tai, D.F.; Shue, Y.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813-1819.
21. Kurihara, T.; Terada, T.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 442-443.
22. Kurihara, T.; Terada, T.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4793-4802.
23. Matsubara, Y.; Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1597-1600.
24. Cacchi, S.; Ciattini, P.G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117-3120.
25. Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3-5.
26. Somei, M.; Yamada, F.; Kunitomo, M.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1984**, *22*, 797-801.
27. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993-6000.
28. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Magy. Kém. Folyóirat (közlésre elfogadva)*.
29. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szántay, Cs. (nem publikált eredmények).

Total syntheses of lysergic acid. Part 1.: successful syntheses

Lysergic acid (**2**) represented the central figure in ergot alkaloid research throughout the past half of century. Total syntheses of **2** has attracted significant attention of synthetic organic chemists, as witnessed by the number of total syntheses so far achieved, which now count to ten. The first (Woodward-Kornfeld's group) synthesis of **2** based on a tricyclic ketone, the so called Kornfeld's ketone, which has been continuously playing a key role in the majority of the subsequent syntheses. A tetracyclic ketone was prepared by aldol condensation, which was transformed into carboxylic acid via several steps. The final transformation was an indoline $\rightarrow$ indole oxidation in moderate yield affording ($\pm$)-**2**. In Julia's work an intramolecular attack of an allyl anion in ring D on an arylene, generated from the ring A, proved to be the key step in forming ring C. The base conception of Ramage's group was the suggestion by Woodward on the epimerization of **2** through an achiral tricyclic amine. A tricyclic *prim*-amine was prepared which gave a tetracyclic intermediate in an intramolecular Michael addition during Eschweiler-Clarke methylation. The fourth synthesis (Oppolzer's group) applied firstly indole derivatives during the whole synthesis. The feature of this work was an intramolecular

imino-Diels-Alder cyclo-addition forming ring C and D in one step. The Ninomiya's group prepared a pentacyclic intermediate by reductive photocyclization. Ring E represented the masked form of the functional groups of ring D in ($\pm$)-**2**. The Rebek's group elaborated a synthesis of a C4-amine of Kornfeld's ketone from ($\pm$)-tryptophane. The C5 ketone was transformed in Reformatsky reaction, then a lakton intermediate was opened into hydroxy ester. After dehydration, the double bond of ring D was formed. The seventh (Kurihara's group) and the eighth (Ortar-Cacchi's group) syntheses can be regarded as the simplified version of Ramage's work. In the Hendrickson's route a Suzuki coupling afforded a tricyclic indole derivative with pyridine ring. After forming the ring C, a selective reduction of pyridine part yielded ($\pm$)-**2**. The Szántay-Moldvai's synthesis involved the preparation of 4-brom-Uhle-ketone from 3-indolepropionic acid, a good partner in alkylation with sec-amin. Tetracyclic ketone was obtained by intramolecular aldol condensation. Resolution of this ketone gave (+)-8-oxo-ergolene. The transformation of ketone into carboxylic acid was performed by TosMIC method to afford (+)-**2** firstly in a direct way.