

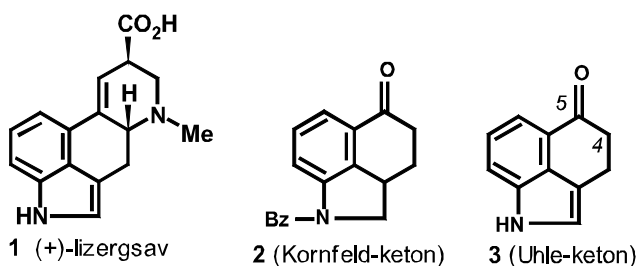
A lizergsav totálszintézisei. 2. rész: megkísérelt szintézisek

MOLDVAI István*

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

1. Bevezetés

Az előző részben¹ bemutattam az **1** lizergsav (1. ábra) tíz sikeres, befejezett szintézisét. Ráműttem arra is, hogy a sikeres szintézisek többsége a **2** Kornfeld-ketont, illetve annak valamilyen származékát használta kiindulási anyagnaként. A tíz szintézisből három indolszármazékokkal dolgozott az egész szintézis során, elkerülve ezzel a rossz termeléssel járó indolin $\rightarrow$ indol zárólépést. Egy szintézis, a Szántay-Moldvai-féle szintézis a **3** Uhle-keton C4-bróm-származékát használta kiindulási anyagnaként, és elsőként valósította meg a természetes anyag közvetlen szintézisét.



1. Ábra.

Míg az előző részben törekedtem a teljességre, addig ez a rész inkább csak válogatás jellegű. A megkísérelt szintézisek száma értelemszerűen jóval több, mint a befejezeteké, és a reakciók tárháza is talán még gazdagabb. Ehhez a részhez a vezérfonalat elsősorban a **3** Uhle-keton és származékainak reakciói adják. Ezek a reakciósorok alkotják a közlemény első csoportját. A második csoportban néhány egyéb indolszármazékokat felhasználó szintéziskísérletet mutatok be, s végül egy indolin-származékokat felhasználó megközelítést.

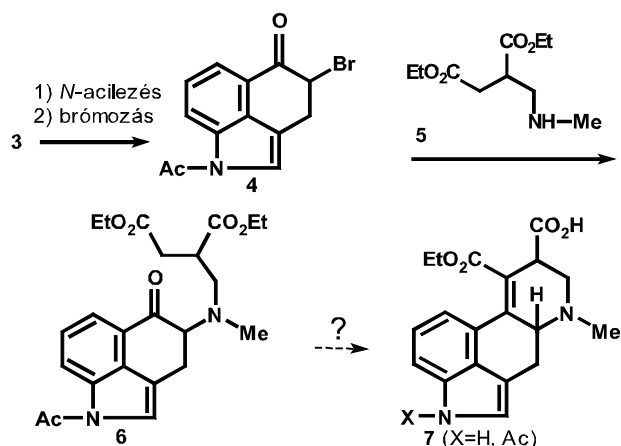
2. A lizergsav megkísérelt szintézisei

2.1. Kiindulási anyag: az Uhle-keton és származékai

2.1.1. Az Uhle-féle szintéziskísérlet (1951)

Ez a szintéziskísérlet rövid, ötmondatnyi előközlemény.² Bár a bemutatott reakciósor (2. ábra) a második kísérlet a **3** keton felhasználására, a névadó Uhle iránti tiszteletből mégis ezzel kezdem. A **3** ketonból két lépésben előállította a **4** brómszármazékot, amivel az **5** *szek*-amint alkilezve a **6** diészterhez jutott. Ennek intramolekuláris ciklizációját – feltehetően Stobbe-kondenzációra gondolhatt, aminek terméke a **7** hipotetikus tetraciklus lenne – és további átalakításait ugyan megígéri a szerző, de erről többé semmi nyom nem található az irodalomban. Jó húsz évvel később a Bowman-vezette kutatócsoport az alkilezési

reakció sikerességét is kétségbe vonta (2.1.4). Márpedig brómketonnal *szek*-amint lehet alkilezni.³ Igaz, a reakció-körülményekre ügyelni kell: a hőmérséklet emelése kedvez az eliminációs reakciónak; az *N*-acilcsoport jelenléte ront az alkilezés sikerességén.

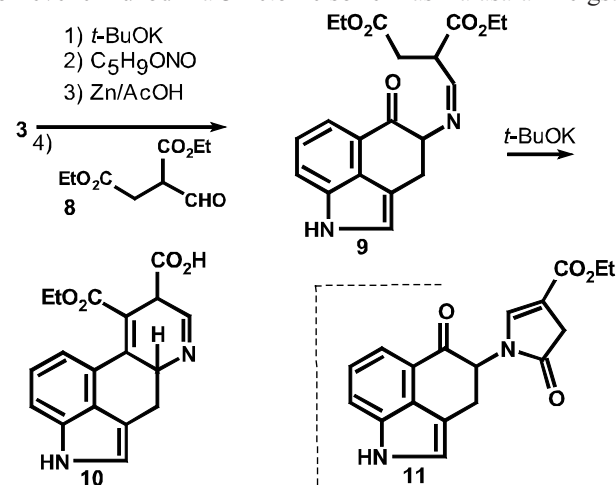


2. Ábra. Az Uhle-féle szintéziskísérlet

Az Uhle-féle kísérlet fölvetett több olyan gondolatot, ami a későbbi munkákra termékenyítőleg hatott.

2.1.2. A Stoll-féle szintéziskísérlet (1950, 1952)

A Sandoz cég – az 1910-es évektől napjainkig – az anyarozs-alkaloidok előállítása terén nagyhatalomnak számít. Több évtizeden át *A. Stoll* volt a gyár kutatásainak irányítója. Az ő nevéhez fűződik a **3** keton első felhasználása a lizergsav



3. Ábra. A Stoll-féle szintéziskísérlet

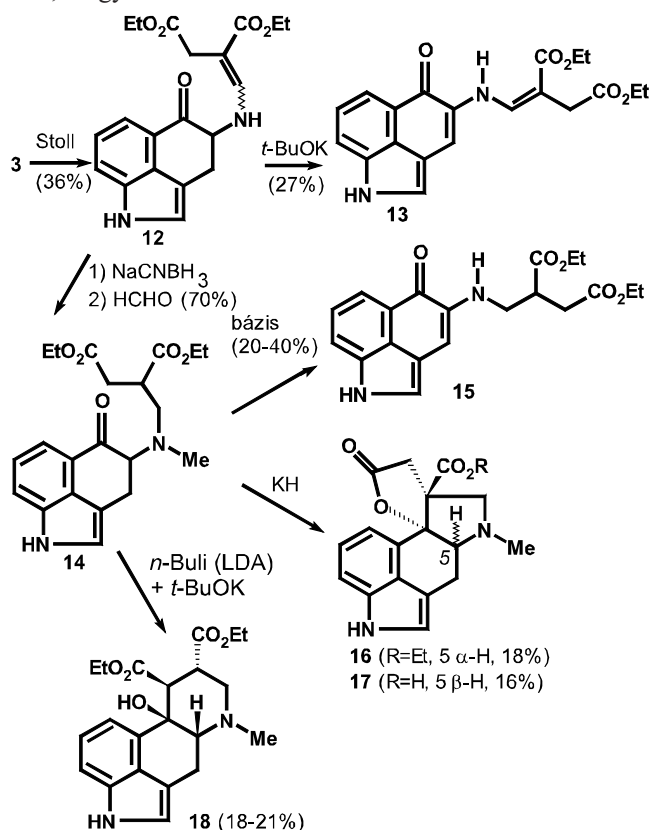
* Szerző. Tel.: 438-1100/587 ; fax: 438-1119 ; e-mail: imoldvai@chemres.hu

szintézisének reményében.⁴ A **3** ketont a **9** Schiff-bázissá (α -helyzetű oximálás, redukció aminná, az aminoketon kondenzációja **8** aldehiddel) alakították, majd ezt bázissal kezelve kapták a **10** lizerginsavszármazékot (3. ábra).

A további átalakítások viszonylag egyszerűnek látszanak, de a két évvel későbbi közleményükből⁵ kiderült, hogy a reakciósor első terméke nem a **9** Schiff-bázis, hanem a vele tautóméria viszonyban álló enamin (ld. alább; **12**); és ami ennél lényegesebb: a gyűrűzárás nem a **10** tetraciklushoz, hanem az oldallánc reakciójával képződő **11** laktámhoz vezetett.

2.1.3. Az ergolinváz és a Stobbe-reakció (1999-2003)

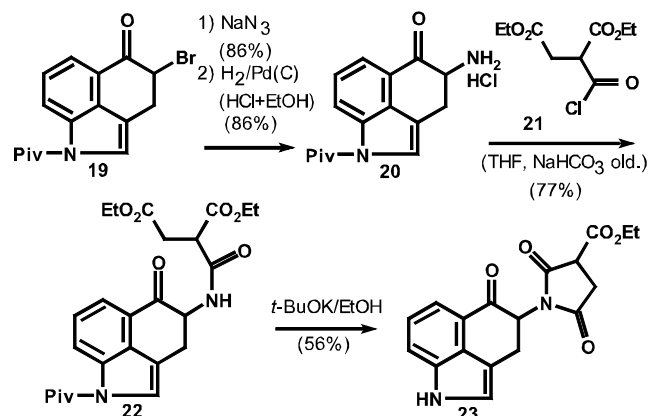
Bár mind az Uhle-féle, mind a Stoll-féle kísérlet eredménytelen maradt, az alapötlet (intramolekuláris Stobbe-kondenzáció) vonzónak tűnt a magyar kutatócsoport (MTA, KK BKI) számára, hiszen a D-gyűrű összes elemét elvileg rövid úton fel lehet építeni a **3** ketonra. Bowman vizsgálatai alapján – a kutatómunka kezdetén – az alkilezési reakció elég kétségesnek látszott, ezért a csoport a Stoll-féle út reprodukciója, módosítása (4. ábra) mellett döntött. A **12** enamin⁶ E/Z-izomerkeverékként (3/2) képződött. Ezt bázissal kezelve a Stoll-csoport által leírt termékek (**10**, **11**) egyike sem keletkezett, csak a C-gyűrűben oxidálódott **13** triciklus. A Stobbe-kondenzáció további vizsgálatához telített oldalláncot tartalmazó származék biztatóbbnak tűnt. A **12** enamint csak úgy sikerült átalakítani, hogy a redukció után kapott szekunder amint – izolálás nélkül – redukzív közegben vizes formaldehiddel azonnal metilezték. A diasztereomer-elegyként kapott **14** diészter az Uhle-féle intermedier *N*-dezacetil származéka (**6**, 2. ábra). Úgy tűnt, hogy a **14** diészter birtokában a szintézis nehezebb



4. Ábra. Stobbe-reakció / 1

sikerült továbbjutni, de a kísérletek azt mutatták, hogy a kondenzációhoz használt szokásos bázisok (fém-alkoxidok) mindegyikével csak az oxidálódott **15** triciklus izolálható. Az első áttörést a kálium-hidrid + koronaéter reagenspár használata jelentette, bár a termékként kapott D-nor-ergolin- származékok (**16**, **17**) nem alkalmasak a szintézis folytatásához. A kívánt gyűrűrendszert superbázisokkal (*n*-BuLi+*t*-BuOK vagy LDA+*t*-BuOK⁷) lehetett kialakítani. A **18** tetraciklusos diészter előállítása újabb előrelépést jelentett, hiszen a további átalakítások első lépése egyszerűnek tűnt: egy *terc*-hidroxilcsoport eltávolítása vízeliminációval, kialakítva ezzel a kívánt helyen a kettős kötést. Ennek sikertelensége miatt feladták ezt az utat (v.ö.: 2.3.1).

Egy másik megközelítésben⁸ még az ergolinvázig sem sikerült eljutni (5. ábra). A **19** brómketont a megfelelő azidszármazékon keresztül a **20** aminná alakították. (Az aminoketon sóként stabil; bázis formájában nagyon érzékeny a levegő oxigénjére). Az *in situ* felszabadított aminoketon a **21** savkloriddal acilezve a **22** amid keletkezett, amelynek bázissal történő kezelése a kívánt ergolinszármazék helyett – az oldallánc reakciójában – a **23** imidet adta.



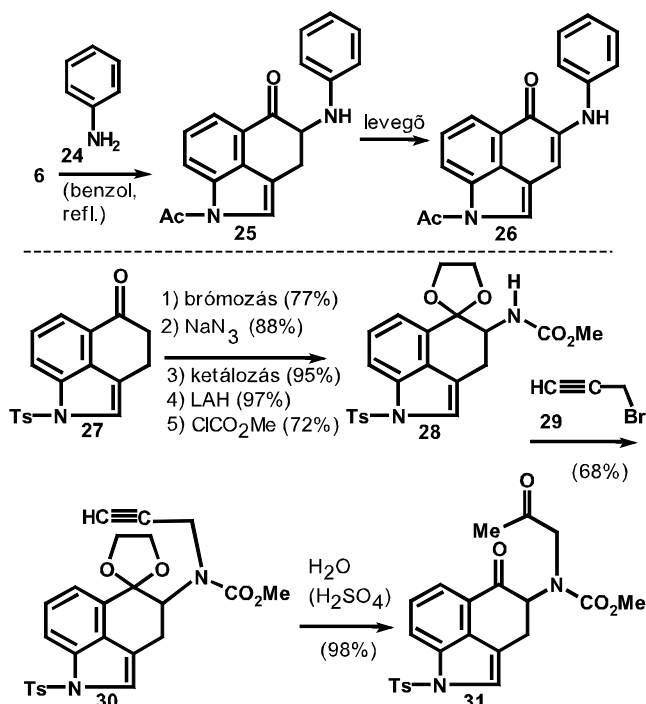
5. Ábra. Stobbe-reakció / 2

2.1.4. A Bowman-féle szintéziskísérlet (1972-2002)

A kitaró és sokrétű munkából itt csak néhány szempontot lehet kiemelni. Az egyik fontos megállapításuk az volt, hogy a **4** brómketonnal egyetlen amint, a **24** anilint⁹ tudták alkilezni (6. ábra). A levegő kizárásával a **25** szek-amin képződött, ami rendkívül gyorsan oxidálódott a **26** aminná. Az ergolinváz felépítéséhez szükséges aminokkal semmilyen bázikus terméket nem tudtak izolálni. Ezért kénytelenek voltak kerülni utat választani a D-gyűrű elemeit tartalmazó oldallánc felviteléhez.^{10,11} Kiindulási anyaguk a **3** keton **27** *N*-tozil származéka volt, amit α -helyzetben brómozta, majd a brómsort azidcsoportra cserélték. A ketont ketálcént védtek, az azidot aminná redukálták és klórhangyasav-metilészterrel acilezték. A **28** uretán nátrium sóját a **29** propargil-bromiddal alkilezve a **30** acetilén-származékhoz jutottak. A hármas kötésre vizet adicionálva (Kucserov-reakció; Hg-só katalízis) a **31** diketont kapták. A diketon intramolekuláris aldol-kondenzációját egyetlen kipróbált reagens felhasználásával sem tudták megoldani.

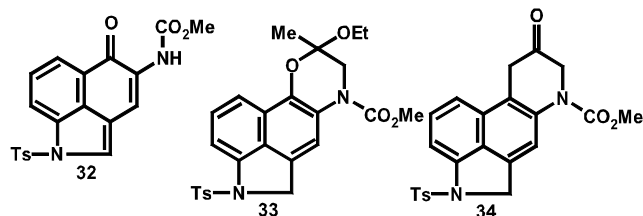
Kitérő: 2004-ig a Bowman-féle **31** diketon volt az egyetlen olyan ismert vegyület, amely indolszármazék és alkalmas lehetne az ergolinváz kialakítására intramolekuláris

aldolkondenzáció alkalmazásával. A magyar kutatócsoport ezért a fenti reakciósort is reprodukálta. (A 6. ábrához felírt reakciókörülmények, termelési adatok erre a reprodukciós munkára vonatkoznak). A **31** diketonhoz szinte minden elképzelhető reagenst kipróbáltak a kívánt tetraciklusos keton előállításának reményében, de a várt eredményt



6. Ábra. A Bowman-féle szintéziskísérlet

egyik reagens se nyújtotta. A legbosszantóbb kudarcot talán a LiBr/TEA reagenspár jelentette: míg ez a lizerginsav szintézise során jól bevált a gyűrűzáráshoz,³ addig a **31** diketon reakciójából csak a **32** uretán-származékot (7. ábra)¹² tudták izolálni jelentős mennyiségű kiindulási anyag mellett. A savas katalizátorok közül csak a *p*-toluolszulfonsav használata adott egyértelműen definiálható szerkezetű terméket, a **33** hemiketált. A **34** keton képződése ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, benzol, reflux, 2 óra, 62%) bizonyította ugyan, hogy a kívánt C-C kötés a **31** diketonból kialakítható, itt viszont az anyarozs-alkaloidok kémiájának egy újabb nehézsége, az indol → naftalin izomerizáció akadályozta meg a szintézis folytatását. (Ez utóbbi esetben a sikertelenség oka valószínűleg a tozilcsoport jelenléte lehetett).

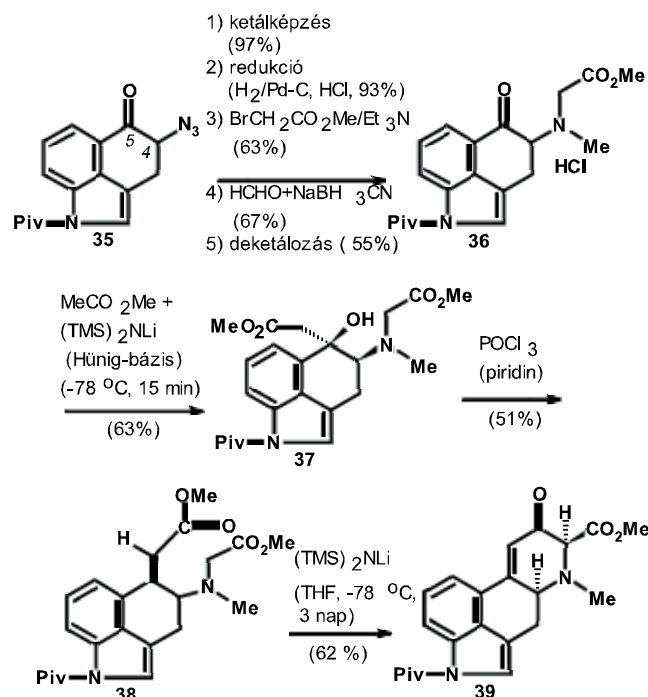


7. Ábra. A **31** diketon reakcióinak termékei

2.1.5. A Dieckmann-kondenzáció alkalmazása (2003)

A hazai kutatócsoport a sikeres szintézis előtt még egy megközelítést dolgozott ki tetraciklusos keton előállítására¹³ (8. ábra), melynek kulcslépése egy intramolekuláris

Dieckmann-kondenzáció volt. A **35** azid-származékot ketáltként védték, majd az azidcsoportot aminná redukálták. A kapott *prim*-amint először brómecetsav-metilészterrel alkilezték, majd a kapott szek-amint metilezték. A ketált savas hidrolízissel alakították át a **36** ketonná. Módosított Reformatsky-reakcióban kapták a **37** alkoholt, amit dehidratáltak a kívánt *Z*-geometriájú **38** olefinné. Ennek Dieckmann-kondenzációjával kapták a **39** β -keto-észtert. A **39** keto-észter előállítása sajnos egyben a szintéziskísérlet végét is jelentette, mert az észtercsoportot szelektíven nem sikerült eltávolítani a molekuláról.

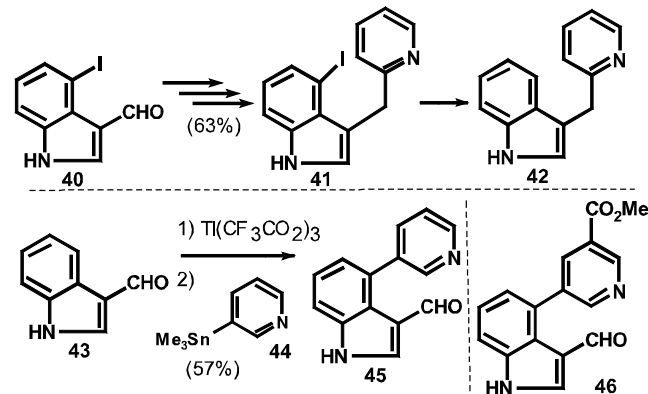


8. Ábra. Szintéziskísérlet Dieckmann-kondenzációval

2.2. Egyéb indolszármazékokat felhasználó kísérletek

2.2.1. A Somei-féle megközelítések (1986-1989)

A Somei-vezette japán kutatócsoport körülbelül száz cikket publikált ebben a témakörben, de legjobb tudásom szerint tetraciklusos származékig nem sikerült eljutniuk.



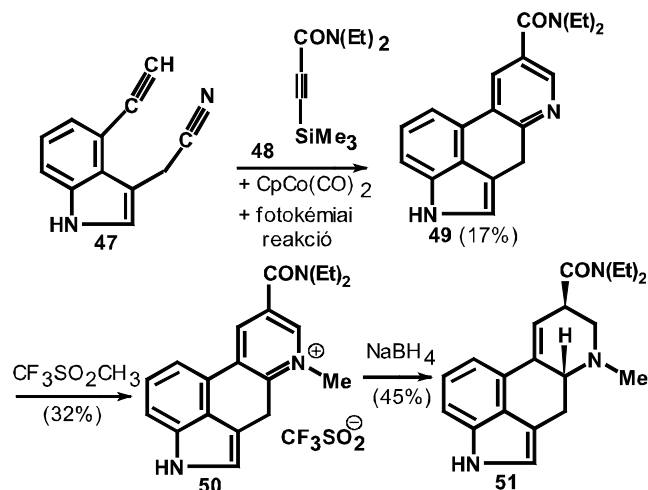
9. Ábra. Somei-megközelítései

Az egyik kísérletükben¹⁴ a **40** 4-jód-indol-3-karbaldehydet (9. ábra) a **41** 3-szkatilpiridin-származékká alakították.

Ennek fotokémiai reakciója a várt gyűrűzárás helyett a 42 dehalogénezett piridinszármazékot eredményezte. Egy másik úton¹⁵ a **43** aldehidet tallium-organikus származékká alakították, s ezt kapcsolták Pd-só jelenlétében a **44** ón-organikus piridinszármazékkal („tin-thall” reakció). A reakcióban a **45** aldehyd keletkezett, melynek gyűrűzárásáról a későbbiekben nem számoltak be. Ez a helyzet a lizergsavhoz jóval közelebb álló **46**¹⁶ aldehiddel is.

2.2.2. A Vollhardt-Saá-féle (±)-LSD szintézis (1994)

A spanyol-amerikai összefogással megalkotott szintézis¹⁷ körül megoszlanak a vélemények.

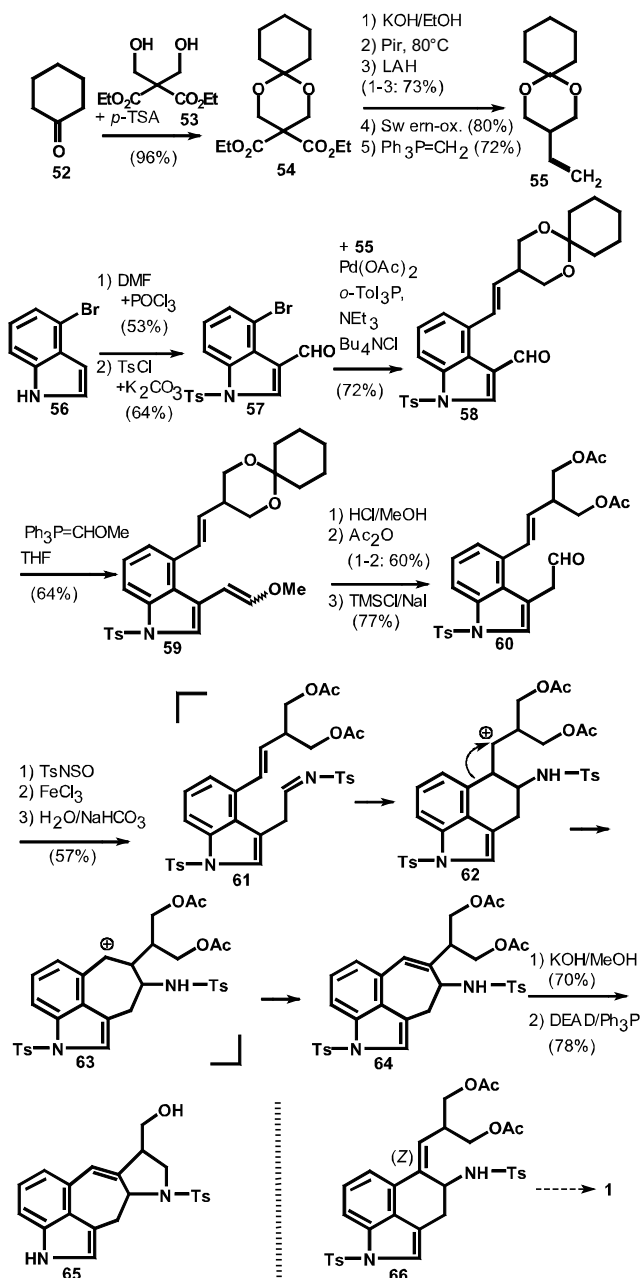


10. Ábra. A Vollhardt-Saá-féle (±)-LSD szintézis

Vannak szerzők, akik lizergsav-szintézisként értelmezik, míg többen nem tartják annak. (A cikk címében a lizergsav szó le sincs írva, s magában a cikkben sincs semmilyen utalás arra, hogy lizergsavat előállítottak volna). Ez a megközelítés azért került bele ebbe a válogatásba, mert talán ez áll a legközelebb egy konvergens-úthoz, amiből nincs túl sok a lizergsav-szintézisek között, eltekintve talán az Oppolzer-féle úttól.¹ A szintézis (10. ábra) kulcs lépése a **47** α,ω-alkinnitril és a **48** acetilénszármazék fotokémiai [2,2,2]cikloaddíciója, amit ciklopentadienil-kobalt dikarbonil komplex jelenlétében hajtottak végre. (Igaz ugyan, hogy a **47** partner előállításához legalább féltucat lépés szükséges). A kívánt **49** tetraciklusos cikloaddukt elég szerény termeléssel keletkezett. Ezt kvaternereztek, majd az **50** sót redukálva jutottak az **51** (±)-LSD-hez.

2.2.3. A Weinreb-féle megközelítés (1996)

A szintéziskísérlet¹⁸ (11. ábra) első kulcs lépése egy Heck-reakció. A Heck-reakcióhoz szükséges olefin komponenst kereskedelmi forgalomból beszerezhető, olcsó kiindulási anyagokból állították elő: az **52** ciklohexanonból és az **53** dietil bisz(hidroximetil)malonátból elkészítették az **54** ketált. Az észtercsoportokat hidrolizálták, majd a kapott dikarbonsavat dekarboxilezték. A monokarbonsavat redukálták hidroximetilcsoporttá, majd ezt Swern-oxidációval aldehiddé alakították. Wittig-reakcióban kapták a kívánt **55** olefin. A Heck-reakció másik partnerét, az aromás brómvegyületet a kereskedelmi forgalomból beszerezhető, bár igen drága **56** 4-bróm-indolból állították elő: az első



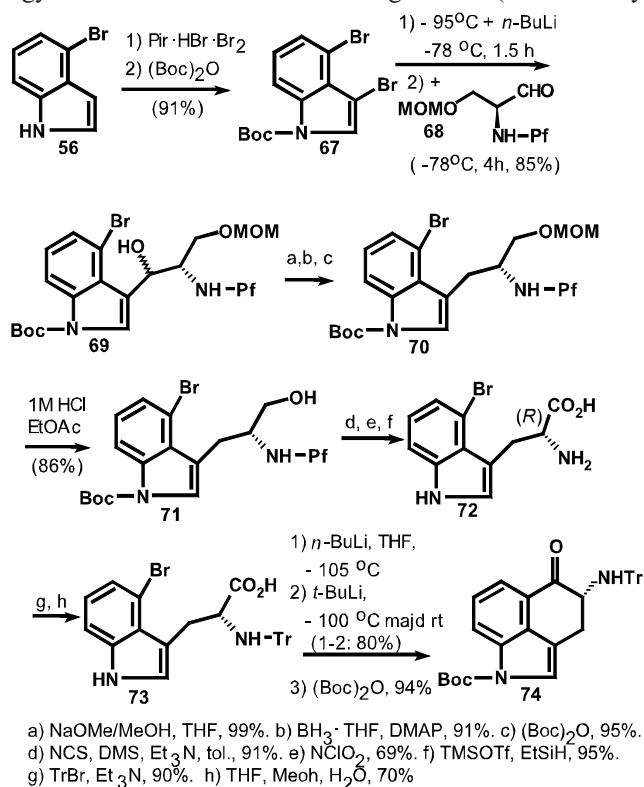
11. Ábra. A Weinreb-féle szintéziskísérlet

lépésben Vilsmeier-Haack-reakcióban a C3-atomot formilezték, majd az indolszármazék nitrogénjét tozilsoporttal védve kapták az **57** komponenst. A kapcsolási reakcióban az **55** és az **57** reakciópartnerekből jó termeléssel keletkezett az **58** olefin. A formilcsoportot ezután Wittig-reakcióban az **59** enoléterre alakították. Sósavas metanol hatására bekövetkezett a ketálcsoport hidrolízise, valamint az enoléter dimetil-acetállá alakult. A kapott diolt acetilezték, majd a harmadik lépésben *in situ* generált trimetilszilil-jodiddal kapták a **60** aldehidet. A reakciósor második kulcs lépésében a Kresze-reakció¹⁹ körülményei között a **60** aldehidet *N*-szulfinil-*p*-toluolszulfonamiddal (TsNSO) reagáltatva az első lépésben *N*-szulfonyl-imint kaptak, ami a Weinreb-féle módosítás szerint a második lépésben Lewis-sav (FeCl₃) hatására *N*-tozil-iminium komplexet adott, ami így alkalmas partnerre vált egy intramolekuláris elektrofil ciklizációhoz. A gyűrűzárás során minden bizonnyal

elsőként a **62** karbokation képződött, ami előre nem várt és nem kiszámítható módon a **63** karbokationná rendeződött át. Utólag a magyarázat egyszerűnek látszik: a **63** karbokationban a pozitív töltés benzil-helyzetbe került, ez lehetett az átrendeződés hajtóereje. A zárólépésben a **63** kation protonleadással stabilizálódva adta a **64** olefint, amiben a C-gyűrű héttagúvá bővült. A **64** termék NMR spektrumai a várt **66** vegyületre is ráillettek volna, ezért folytatták a szintézist. A lúgos hidrolízis után kapott diol Mitsunobu-reakciójában (DEAD = dietil azido-dikarboxilát) a **65** tertaciklus keletkezett. Ennek spektroszkópiai adatai azonban már komoly eltéréseket mutattak a várt vegyulettől, ezért a szerkezetkutatási munkák során elkészítették a **63** triciklus röntgendiffrakciós vizsgálatát, ami egyértelművé tette, hogy az átrendeződés a módosított Kresze-reakció során következett be. A Weinreb-féle kísérlethez két megjegyzés kívánczik. A sikeres gyűrűzárás terméke a **66** triciklus lett volna, de innen a lizergsavig még nagyon hosszú út vezetne. Ez a szintéziskísérlet is egy újabb adalék annak bizonyításához, hogy az ergolinvázis vegyületek szintézise – jól eltervezett retroszintetikus elemzések ellenére is – előre nem kiszámítható nehézségekkel szembesítik e tématerület művelőit.

2.2.4. Rapoport szintéziskísérlete (1999)

A Rapoport-féle megközelítés²⁰ (12. ábra) e közlemény első fő csoportjába is besorolható lenne, de itt valójában egy Uhle-ke-ton származék előállításáról van szó. A szintéziskísérlet megjelenése után nem sokkal Rapoport professzor meghalt; így a befejezetlenség egyik oka bizonyára ez. Ez a megközelítés nem kis feladatra vállalkozott, nevezetesen egy enantioszelektív szintézis kidolgozására. (E közlemény



12. Ábra. A Rapoport-féle kísérlet

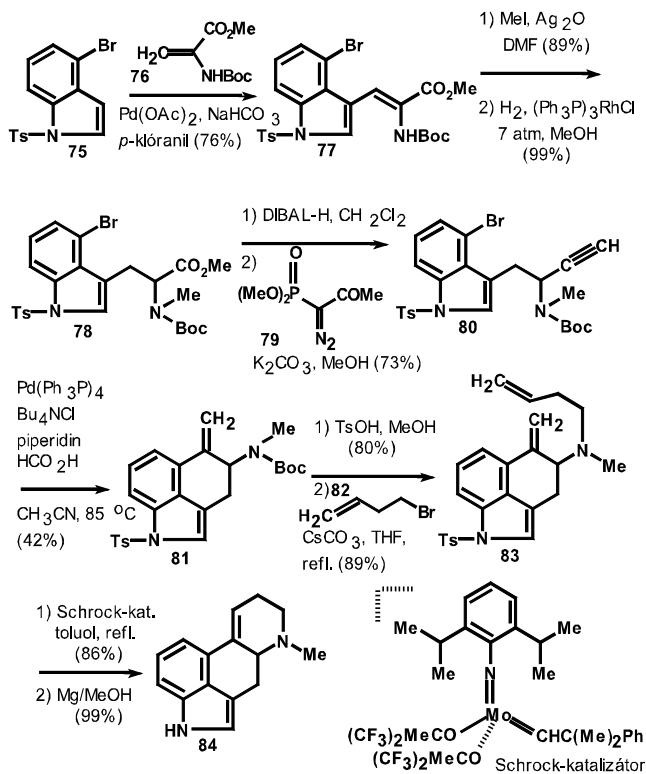
első részében¹ nagyon érintőlegesen megemlítettem, hogy az anyarozs-alkaloidok szintéziseiben igen kevés enantioszelektív megoldás található. Az itt bemutatott reakciósor is talán jelzi, hogy egy optikailag aktív közti termék előállítása is mennyire gyötrelmes feladat, nem is beszélve egy végtermékről).

A reakciósor kiindulási anyaga az előző pontból már ismert **56** 4-bróm-indol, amit ezúttal a C3-atomon brómozta. A kapott dibrómszármazék instablnak bizonyult, ezért azonnal Boc-védőcsoportot vittek fel a molekulára. Ezután a **67** dibrómszármazékot kapcsolták a **68** a kétszeresen védett szerial-származékkal (MOM = metoxi-metil-csoport; Pf = 9-fenil-fluorenil-csoport). Ez a kapcsolási reakció – különösen 1 mmol feletti mennyiséggel dolgozva – elég különleges körülményeket igényelt. A C3-atom litiálásához a **67** tetrahydrofurános oldathoz cseppfolyós nitrogén adtak, hogy közel –100 °C-os belső hőmérsékletet érjenek el, majd ezután adták az oldathoz az *n*-BuLi oldatot. A reakcióban a **69** alkohol keletkezett diasztereomerek elegyeként. A Boc-védőcsoportot eltávolították, majd a *szek*-alkoholt – elég különleges körülmények között – redukálták, s végül az indol nitrogénjét Boc-csoporttal újra védtek. Az így kapott **70** származékról a MOM-védőcsoportot szelektíven eltávolítva kapták a **71** *prim*-alkoholt. A Corey-féle módszerrel (N-klór-szukcinimid + dimetil-szulfid + trietil-amin) az alkoholt először aldehiddé, majd az aldehidet nátrium-hipoklorittal savvá oxidálták. A védőcsoportokat eltávolítva jutottak el az *R*-konfigurációjú **72** 4-bróm-triptofánhoz. A **72** aminosavat tritil-bromiddal reagáltatva kétszeresen védett származék keletkezett, melynek karboxilcsoportját újra szabaddá tették. (A nitrogénen hagyott tritilcsoport szerepe az volt, hogy a racemizációtól védje az aminosav részletet). A **73** aminosavszármazék gyűrűzárása ismét elég különleges reakciókörülményeket igényelt. Az alacsony hőmérsékletéről ezúttal is úgy gondoskodtak, hogy a reakcióelegyhez cseppfolyós nitrogént adtak, majd *n*-BuLi-val a lazán kötött hidrogéneket eltávolítva trianiont képeztek. A C4-atom litiálását *t*-BuLi-al hajtották végre, s a gyűrűzárás eredményeként az optikailag aktív C4-atomon szubsztituált Uhle-ke-tonhoz jutottak, amit Boc-védőcsoporttal azonnal megvédtek. A reakció termékeként kapott **74** triciklus azonban még így is nagyon érzékeny volt a levegő oxigénjére, s igen hamar α,β-telítetlen ketonná alakult (v.ö.: 2.1.3). Megjegyzés: az aromás brómcsoport → litium csere több évtizedes, jól bevált módszer. Ennek ellenére a fentiekben láthattuk, hogy indolszármazékoknál még ez a reakció is különös gondosságot igényelt. Az alacsony hőmérsékletre azért volt szükség, mert debrómozódás következett be a várt reakciók helyett.

2.2.5. A Martin-féle megközelítések (2001)

A Martin-csoport egyik megközelítése²¹ napjaink egyre szélesebb körben használt módszerére, az RCM-módszerre²² épített (RCM = „ring closing metathesis”; magyarul talán: gyűrűzárás kettős kötés áttételével).

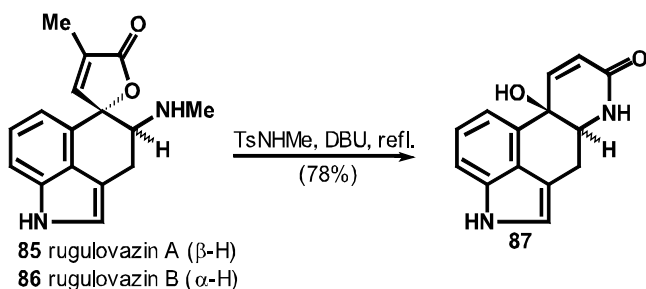
A reakciósor kiindulási anyaga most is az **56** 4-bróm-indol volt, amit tozilcsoporttal (NaH, TsCl, 74%) védtek. A **75** indolszármazékot palládiumsó jelenlétében a **76** védett dehidroalaninnal reagáltatva kapták a **77** dehidrotriptofán-



13. Ábra. A Martin-féle megközelítés RCM-módszerrel

származékot. Az aminocsoportot metilezték, majd Wilkinson katalizátor jelenlétében a kettős kötést telítve jutottak a **78** 4-bróm-triptofán származékhoz. [Hasonló szerkezetű triptofán-származékkal a Rapoport munka kapcsán már találkoztunk (**73**); valamint a japán Yokoyama-Murakami-csoport is több 4-bróm-triptofán származék előállítását írta le].²³⁻²⁵ A **78** aminosav-származék észtercsoportját aldehiddé redukálták, majd 1-diazo-(2-oxopropil)-foszfonáttal reagáltatva a **80** acetilén-származékot izolálták. Rengeteg próbálkozás után sikerült olyan Heck-reakció változatot találniuk (Heck-reakció + hidridanion csapda) amivel a kívánt **81** triciklus kialakítható volt. A Boc-védőcsoport eltávolítása után a kapott szek-aminot a **82** brómvegyülettel alkilezve kapták a **83** diolefin, ami az RCM-reakció körülményei között (Schrock-katalizátor) gyűrűzárt terméket adott. A záró-lépésben, a tozilcsoport eltávolítása után a **84** 8-dezkarboxi-lizergsavhoz jutottak. A 13. ábráról jól látható, hogy a **82** brómszármazék változtatásával elvileg lehetőség nyílna több természetes anyag előállítására is, de erre még nincsenek nyomok az irodalomban eddig még nem találtam.

A Martin-csoport egy másik szintézisében²⁶ a rugulovazin A és B-t (**85**, **86**) állította elő totálszintézissel.

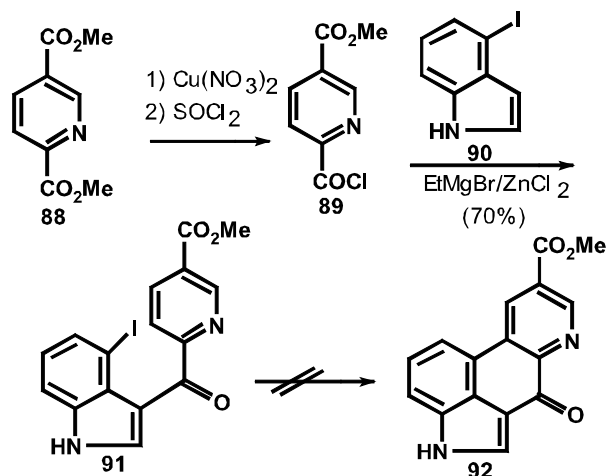


14. Ábra. A rugulovazin A és B átalakítása

Ennek részleteivel természetesen itt nem foglalkozom, csak annyit említenék meg, hogy találtak olyan reakció-körülményeket (14. ábra), amivel ezt a természetes anyagot a **87** tetraciklussá tudták átalakítani. Bár a **87** tetraciklusból – elvileg – több anyarozs-alkaloid előállíthatónak látszott, sikerrel egy sem járt.

2.2.6. A Hendrickson-féle kísérlet (2004)

Az amerikai csoport cikkében²⁷ a sikeres lizergsavszintézis mellett található egy sikertelen megközelítés is (15. ábra).



15. Ábra. A Hendrickson-féle kísérlet

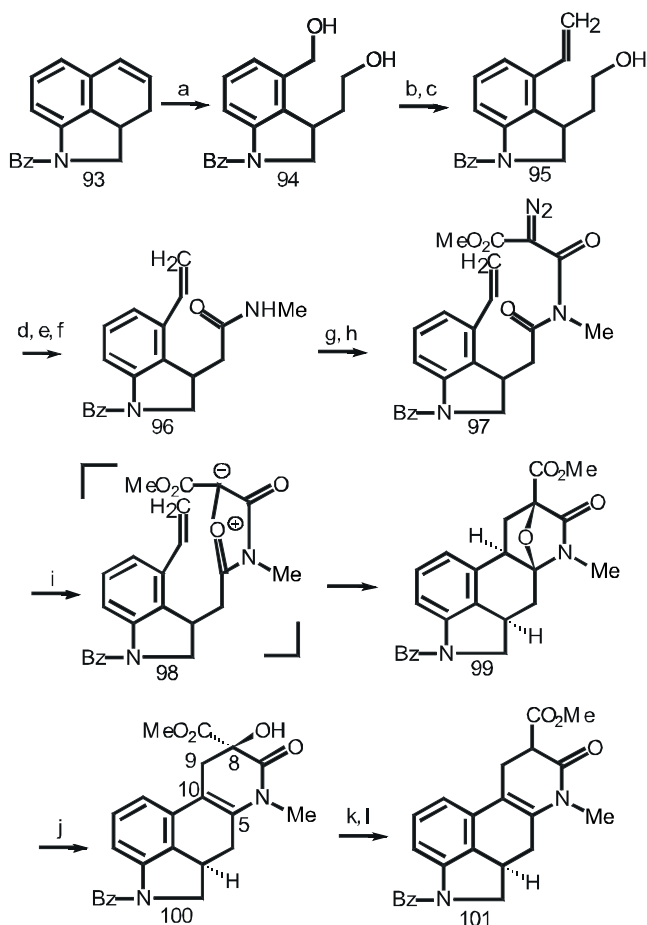
Ezen az úton dikarbonsavból első lépésben a **88** diésztert készítették el, amit szelektíven α-helyzetben savvá hidrolizáltak, majd a kapott félsv-félszterből előállították a **89** savkloridot. A másik komponens a **90** 4-jód-indol volt, amit Grignard-reagenssel kezeltek, hogy biztosítsák az acilezés regioszelektivitását. Az így kapott komplexet a **89** savkloriddal acilezve a kívánt **91** piridinszármazék jó termeléssel keletkezett, de a gyűrűzárás, ami a **92** tetraciklushoz vezetett volna, semmilyen módon nem tudták elérni.

2.3. Kiindulási anyag: 2,3-dihidroindol-származék

2.3.1. A Padwa-féle szintéziskísérlet (1995)

A Padwa-csoport szintéziskísérletét²⁸ (16. ábra) ennek a résznek az egyik legszebb reakciósorának tartom, annak ellenére is, hogy indolin-származékokat használtak.

A szintéziskísérlet kiindulási anyaga az irodalomból régóta ismert **93** triciklus volt,²⁹ ami a **2** ketonból állítható elő. A C-gyűrű kettős kötésének ozonizálásával, majd redukív feldolgozással a **94** diolt kapták. A benzil-helyzetű hidroxilcsoportot aldehiddé oxidálták, majd Wittig-reakcióval alakították ki a C4-atomon a kettős kötést. Az így kapott **95** prim-alkoholt savvá oxidálták, majd ebből 1,1'-karbonildiimidazollal aktív észtert készítettek, s a reakcióelegyet vizes metil-aminhoz öntve a **96** amidot izolálták. Az amidot metil malonil-kloriddal acilezték, s kapott imidet diazo-transzferrel a **97** többszörös gyűrűzárásra alkalmas azovegyületté alakították. Ródiump-perfluorbutirát hatására az első lépésben a **98** dipólusmolekula keletkezett, ami cikloaddíciós reakcióban a **99** pentaciklusos



a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C majd NaBH_4 , rt, 98%. b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 87%. c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, 95%. d) H_2CrO_4 , acetone majd e) Im_2CO , CH_2Cl_2 majd f) vizes MeNH_2 , d-f: 47%. g) $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, benzol, reflu., 95%. h) MsN_3 , CH_3CN , Et_3N , rt, 98%. i) $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$, CH_2Cl_2 , rt, 2 h, 93%. j) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 98%. k) NaH , $\text{ClC}(\text{S})\text{OPh}$, 20%. l) Bu_3SnH , AIBN, benzol, 95°C , 8 h, 19%. Im_2CO =1,1'-karbonil-diimidazol, $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ =ródiump-perfluorbutirát, AIBN=2,2'-azo-bisz(izobutirónitril)

16. Ábra. A Padwa-féle szintéziskísérlet

kulcsvegyületet eredményezte 93%-os termeléssel, egyetlen izomerként. (Meg kell jegyezni, hogy a kutatócsoport rengeteg modellkísérletet is elvégzett, mielőtt nekiláttak volna az indolinszármazékokat felhasználó reakciónak. Ezek az előkísérletek hol biztatóak voltak, hol nem). Lewis-sav hatására az oxigén áthidalás felnyílásával a **100** enamidhoz jutottak. (A modellvegyületeken az enamín részlet kettős kötést telíteni tudták, de a *terc*-hidroxilcsoport eltávolítása a C8-C9 atomok közötti kettős kötés kialakításával sikertelennek bizonyult; v.ö.: 2.1.3). A **100** enamid hidroxilcsoportjának eltávolításához módosított Barton-McCombie reakciót (1. lépés: tiokarbonát-képzés; 2. lépés: gyökös redukció) használtak. A **101** amid izolálása egyben a reakciósor végét is jelentette; a C5-C10 kettős kötet semmilyen módon nem tudták a kívánt C9-C10 helyzetbe átizomerizálni.

Közleményem első részéből¹ kiderült, hogy 1988-2004 (16 év!) között egyetlen sikeres lizergsav-szintézist sem publikáltak. Remélem, hogy ez a második rész kellően bizonyítja, hogy több neves kutatócsoport se adta fel a reményt, hogy szintetikus lizergsavhoz jussanak.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani, annak a maroknyira zsugorodott alkaloidkémiaiával foglalkozó mikro-közösségnek, akik kutatómunkámban részt vettek, 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. Moldvai, I. Magy. Kém. Folyóirat (közlés alatt).
2. Uhle, F.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2402-2403.
3. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5993-6000.
4. Stoll, A.; Rutschmann, J.; Petrzilka, Th. *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2257-2261.
5. Stoll, A.; Rutschmann, J. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 141-147.
6. a) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Gömöry, Á.; Nyulászi, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **1999**, 51, 2321-2333. b) Moldvai, I.; Temesvári-Major E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Nyulászi L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2000**, 53, 759
7. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Platthy, T.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2003**, 60, 309-319.
8. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Balázs, M.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Szántay, Cs. *J. Chem. Research (S)* **1999**, 687; *J. Chem. Research (M)* **1999**, 3018-3029.
9. Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Nagy, H.; Weale, J.; Weyell, D.J.; White, A.C. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1972**, 1926-1932.
10. Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Nagy, H.; Weale, J.; Weyell, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1973**, 438-442.
11. Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Weale, J.; White, A.C. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1973**, 760-766.
12. Moldvai, I.; Gács-Baitz, E.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Poppe, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2004**, 64, 153-175.
13. Incze, M.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Dörnyei, G.; Kajtár-Peredy, M.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4281-4286.
14. Somei, M.; Amari, H.; Makita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3971-3973.
15. Somei, M.; Yamada, F.; Naka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1322-1325.
16. Somei, M. *Yakugaku Zasshi* **1988**, 108, 361-380. *Chem Abstr.* **1989**, 110, 95573.
17. Saá, C.; Crotts, D.D.; Hsu, G.; Vollhardt, K.P.C. *Synlett* **1994**, 487-489.
18. Ralbovsky, J.L.; Scola, P.M.; Sugino, E.; Burgos-Garcia, C.; Weinreb, S.M.; Parvez, M. *Heterocycles* **1996**, 43, 1497-1512.
19. Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 483-489.
20. Hurt, C.R.; Lin, R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 225-233.
21. Lee, K.L.; Goh, J.B.; Martin, S.F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1635-1638.
22. Grubbs, R.H.; Sukbok, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450.
23. Yokoyama, Y.; Matsumoto, T.; Murakami, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1486-1487.
24. Yokoyama, Y.; Kondo, K.; Mitsunashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9309-9312.
25. Yokoyama, Y.; Hikawa, H.; Mitsunashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7803-7806.
26. Liras, A.; Lynch, C.L.; Fryer, A.M.; Vu, B.T.; Martin, S.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5918-5924.

27. Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* 2004, 6, 3-5.
 28. Marino, J.P.Jr.; Osterhout, M.H.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2704-2713.

29. Nichols, D.E.; Robinson, J.M.; Li, D.S.; Cassady, J.M.; Floss, H.G. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1977, 9, 277-282.

Total syntheses of lysergic acid. Part 2.: attempted syntheses

The *Ergot* family have attracted the attention of synthetic chemists for decades. Certainly the pivotal representative of this class is (+)-lysergic acid (**1**) and its derivatives as they possess a very wide spectrum of biological activity. Besides ten successful syntheses of **1**, a lot of synthetic efforts to obtain **1** (attempted syntheses) can be found in the literature. This review has been given a selection of the attempted syntheses divided into three groups.

The common feature of the first group is the starting material, i. e. the so-called Uhle's ketone (**3**) and its derivatives having the intact 1*H*-indole ring. Uhle started his approach with N-acetylation and subsequent bromination, and he claimed that the obtained bromoketone (**4**) could be subjected successfully to a substitution reaction with sec-amine (**5**) containing a diester in the side chain. As for the cyclization forming ring D, there is no further information. The Stoll's group prepared an imin (**9**) in a one-pot reaction, which afforded a tetracycle (**10**) in a Stobbe condensation. The results were corrected later. Hungarian researchers (Szántay's group, Chemical Research Center) reinvestigated and modified the Stoll's route. Enamine (**12**) was transformed into a diester (**14**) with a saturated side chain. Applying the so-called superbases for cyclization of **14**, they succeeded in performing an unprecedented intramolecular Stobbe-like condensation yielding a tetracyclic hydroxydiester (**18**). Formation of a double bond in ring D by elimination of water failed. The Bowman's group, avoiding the alkylation of amines with bromoketones, prepared a tricyclic diketone (**31**), which would be suitable for an intramolecular aldol condensation leading to a tetracyclic α,β -unsaturated ketone but this cyclization step remained unsolved. The Szántay's group repeated the preparation of **31**. The aldol reaction was carried out with KF, however, the indole $\rightarrow$ naphthalene isomerization interfered with the continuation of the reaction sequence toward **1**. In the next approach of Szántay's group a properly substituted C4-amine was prepared with an ester side chain (**36**) in the first stage. A modified Reformatsky reaction gave hydroxyester at C5 (**37**), which was treated with dehydrating reagent to yield diester as the appropriate *Z*-isomer (**38**). The Dieckmann condensation was performed smoothly to yield tetracyclic β -ketoester (**39**) but the removal the ester group always failed.

In the second group the researchers chose other indole derivatives as starting materials. The Somei's group attained a C3,4-disubstituted derivative with a pyridil ring (**46**) in a "tin-thall" reaction without information of ring closure forming ring C. The end-product of the Vollhardt's reaction sequence was ($\pm$)-LSD (**51**). In this convergent pathway an α,ω -alkynenitrile was coupled with acetylene (**48**) in a photochemical cyclization leading to a tetracyclic pyridine derivative (**49**). After preparing the quaterner salt (**49**) followed by a selective reduction, **51** was obtained. In the attempted synthesis of Weinreb's group two key steps can be found. While the first, a Heck reaction worked well to afford an olefin (**58**), the second one resulted in a surprising derivative (**65**) as the end-product. Lewis acid-promoted cyclization of the N-tosylimine (**61**), derived from aldehyde alkene (**60**), afforded a rearranged tricycle (**64**) with a seven-membered ring rather than the expected intermediate containing the elements of ergoline ring. The Rapoport's route resulted in an optically active C4-substituted Uhle's ketone derivative (**74**), which proved to be very susceptible to air oxidation. The characteristic of Rapoport's work was the extensive application of lithium organic compounds. The Martin's group developed a novel entry to the ergoline ring, featuring by a Heck reaction of acetylene (**80**) by hydride capture to generate the tricyclic key intermediate (**81**) and a ring closing metathesis reaction to give a tetracyclic ergoline (**84**). As the second approach, rugulovasine A and B (**85**, **86**) was obtained by a new total synthesis and the mixture transformed into a tetracyclic derivative (**87**). Despite numerous efforts, they have thus far been unable to convert **87** into any of the naturally occurring ergot alkaloids. In the approach of Hendrickson's group 4-iodoindole (**90**) was acylated with a pyridil derivative (**89**) but the obtained derivative (**91**) did not afford a tetracycle.

The characteristic of the third group is the starting material, i.e. applying a 2,3-dihydroindol derivative. In the pathway of Padwa's group a diazo imide (**97**) was prepared, which was treated with rhodium (II) perfluorobutyrate as the catalyst to afford a pentacyclic derivative (**99**) formed in a 1,3-dipolar cycloaddition. After opening the oxygene-containing ring followed by a Barton-McCombie reaction enamide (**101**) was formed. The inability to carry out a double bond isomerization thwarted their efforts to synthesize **1**.