

Egy anyarozs-alkaloid szintézise

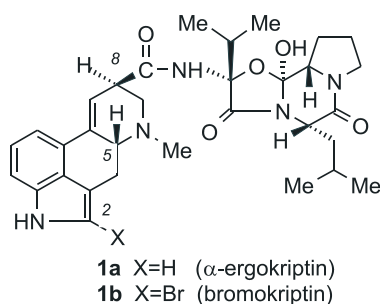
MOLDVAI István,^a TEMESVÁRI-MAJOR Eszter,^a INCZE Mária,^a SZENTIRMAY Éva,^b GÁCS-BAITZ Eszter^a és SZÁNTAY Csaba^{a,b,*}

^aMTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Természetes Szerves Anyagok Osztály; 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67; ^bMTA-BME Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport; 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.

1. Bevezetés

Az anyarozs vagy ergot az erő rozskaláson növekvő, többnyire feketéslila képződmény, melyet a *Claviceps* tömlősgombákkal történő fertőzés okoz.¹ A gombák metabolikus termékeiként az anyarozs sok indolváz alkaloidot tartalmaz, amelyek rendkívül erős biológiai hatással rendelkeznek. Mérgező hatásuk az elmúlt évszázadok során sokszor okozott tömegkatasztrófát; több tízezer ember haláláért volt felelős a fertőzött rozsból készített liszt. Valószínű, hogy a „Salemi boszorkányok” tragédiáját is anyarozs-alkaloid fertőzés okozta.

Az erős biológiai hatás a gyógyszerkutatók figyelmét is felkeltette és elsősorban a svájci *Sandoz* gyógyszergyár kiváló kutatóinak köszönhetően az 1950-es évektől számos anyarozs-alkaloid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény került forgalomba. A magyar Richter Gedeon gyógyszergyárban is intenzív kutatások folytak és folynak ezen a területen, jelentős exportot is lebonyolítva anyarozs készítményeikből, különösen α -ergokriptinből (**1a**; 1. ábra) és brómozott származékából, az úgynevezett bromokriptinből (**1b**).



1. Ábra.

„Az ergot alkaloidok, amelyeknek a lizergsav az egyik reprezentánsa, különösen fontosak, mivel a természetes anyagok családjai közül ezen vegyületek biológiai hatásspektruma a legszélesebb”.²

A lizergsav (**2a**; 4. ábra) származékai között található a lizergsavidetilamid (LSD), amely a ma ismert szintetikus termékek között a legerősebb idegrendszeri hatással rendelkezik.³ Az anyarozs-alkaloidok szinte páratlan biológiai aktivitásának fényében nem csoda, hogy hatalmas erőfeszítések történtek és történnek ezen alkaloidok totálszintézisére, de enantiohatékony és ipari méretekre nagyítható módszer a mai napig sem ismeretes. Elsősorban az α -ergokriptin és a belőle nyerhető, évi mintegy fél milliárd US dollár forgalmat képviselő bromokriptin szintézise volt

a célunk. Retroszintetikus közelítéssel élve az amid kötés hasítása után két szintetikus célpontunk volt, a lizergsav és a peptid komponens.

Foglalkozunk mindenekelőtt a lizergsavval, amelynek *racém* formában történő első szintézisét 1956-ban Woodward és Kornfeld valósította meg.^{1,4} Az indolból könnyen hozzáférhető indol-3-propionsavból (**3**; 2. ábra) kiinduló közelítésük egyik fő problémája a C gyűrű kialakítása volt, mivel a megfelelő savklorid gyűrűzárása a benzol helyett a reaktívabb indolgyűrűn történik meg. Ezért a Woodward csoport először redukálta a pirrolgyűrűt, az így kialakuló aminocsoportot benzoilezéssel megvédte. Így sikerült elérniük, hogy az intramolekuláris gyűrűzárás a kívánt regioselektivitással játszódjék le. Ennek a megoldásnak viszont az lett a hátránya, hogy a pirrolidin egységet előbb-utóbb vissza kell oxidálni, továbbá bevezetünk egy fölösleges kiralitáscentrumot, ami megnehezíti egy *enantiohatékony* szintézisút kidolgozását. A végtermék elég gyenge termeléssel képződött, amelynek rezolválása további hosszadalmas és így alacsony hozamú lépéseket igényel.¹ Ezért egy praktikus lizergsavszintézis kidolgozása továbbra is a szintetikus szerves kémia egyik megoldásra váró komoly feladata maradt. A *racém* vegyület totálszintézisét eddig kilenc kutatócsoport valósította meg, de a problémával foglalkozó közlemények száma ennél jóval nagyobb. Az ergolinváz felépítésére irányuló különböző közelítések száma legalább egy tucatra tehető, némelyikük sikeresnek bizonyult, mások pedig csak a kísérlet szintjén maradtak. A kilenc sikeres előállításmódból hét a Woodward-koncepciót követve a redukált indolinszármazékot használta kiindulási anyagnak. Opolzer és munkatársai közölték az első szintézist¹ a redukációs lépés elkerülésével, azaz végig indol-származékokat használva, de több átalakítás méretnövelése megoldhatatlannak tűnik. A második, indol-származékokat felhasználó totálszintézis a közelmúltban jelent meg.⁵

Célul tűztük ki olyan racionális szintézis kidolgozását, amely indol-származékból indul ki, azaz elkerüli a redukció-újraoxidáció problémáját, és egyúttal lehetővé tesz egy enantiohatékony megoldást.

Ideális kiindulási anyagnak kínálkozott az indolgyűrűt tartalmazó úgynevezett Uhle-ke-ton (**4a**; 2. ábra), habár eredeti előállítását igen körülményes.¹ Még így is számos kiváló kutatót – beleértve magát természetesen Uhlét – vonzotta az a feladat, hogy ezt a ketont használja kiindulási anyagként a lizergsav totálszintéziséhez. Uhle acetilezte és brómozta a **4a** ketont, *téves* módon állítva, hogy a nyert **4b** származék különböző aminokkal szubsztitúciós reakciókra

* Főszerző. Tel.: 463-1195 ; fax: 463-3297 ; e-mail: szantay@mail.bme.hu.

volt készíthető. Bowman és munkatársai vizsgálták felül később ezeket az állításokat és közölték, hogy reprodukciós próbálkozásaik egytől-egyig kudarcot vallottak.¹

A második, Uhle-ke-tonból kiinduló próbálkozás Stoll nevéhez fűződik,¹ aki a Stobbe-kondenzációt kívánta alkalmazni kulcslépésként, de számos sikertelen próbálkozása után feladta a küzdelmet.

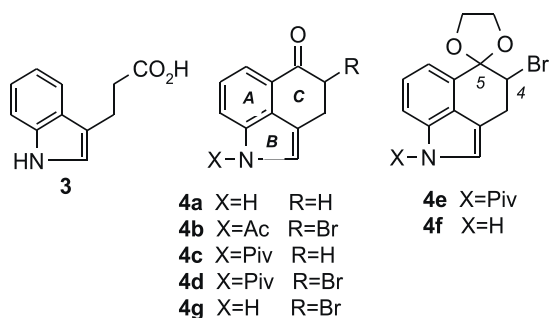
Mindezek a közlemények nagyon elkészerítő; így meglehetősen nagy bátorság és lelkesedés kellett ahhoz, hogy vállalkozunk az ergolinváz és különösen a (+)-lizergsav Uhle-ke-tonból kiinduló szintézisének ki-dolgozására.

2. Eredmények

2.1. A (+)-lizergsav szintézise

1994-ben az Uhle-ke-ton N-pivaloil származéka (**4c**) Goto módszerével a **3** savból könnyen hozzáférhetővé vált.⁶ Az eredeti eljárást – amely $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, *n*-BuLi felhasználásával építi be a pivaloilcsoportot – sikerült úgy módosítani, hogy porított KOH-t $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on használunk bázisként az *N*-acilezési lépéshez. A **4c** ketont két összevont lépés után 43 %-os termeléssel kristályosítással izoláltuk.

Az ergolinváz szintézise céljából vizsgáltuk a D gyűrű kialakítását, és elsőként írtuk le a sikeres intramolekuláris Stobbe-kondenzáció termékeit egy átmenetileg kialakított lítium komplex segítségével.⁷

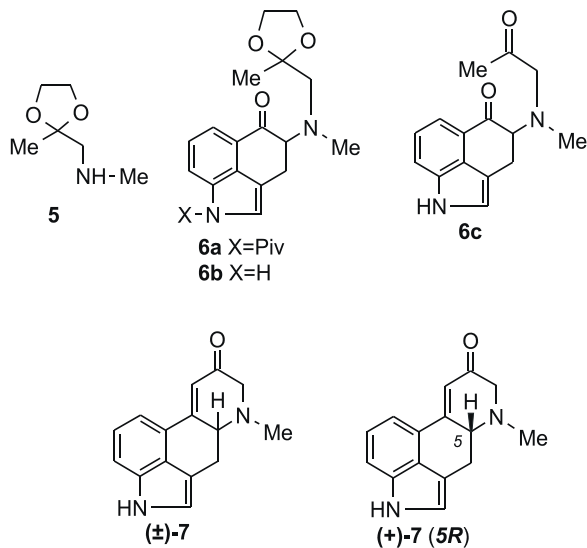


2. Ábra. Az Uhle-ke-ton és származékai

Második közelítésként az ergolinváz D gyűrűjét a megfelelő diészter Dieckmann-kondenzációjával alakítottuk ki, amely utóbbit az alkalmasan szubsztituált **4c** származék módosított Reformatsky-reakciójával és ezt követő vízeliminációjával nyertük.⁸ Egyik fentebb említett módszer sem volt alkalmas azonban arra, hogy tovább-fejlesztésével magát a (+)-lizergsavat elő lehessen állítani.

Visszatértünk ezért az alapokhoz és kellemes meglepetésünkre azt találtuk, hogy a **4d** bróm-ke-ton⁹ – az irodalomban szinte lehetetlennek leírt alkilezési reakcióban – mégiscsak sikeresen reagált megfelelő reakciókörülmények között az **5** aminnal¹⁰ (3. ábra) (toluol, szobahő, 48 óra), és szolgáltatva a **6a** tercier amint (35%). Metilaminnal történő egyszerű dezacilezés (**6b**; 80%) és a ke-ton funkció felszabadítása után a kívánt **6c** (73%) vegyület („Bowmann álma”) előállítását jelentette az első döntő előrelépést a tervezett szintézisút megvalósításában.

A **6b** termelése még jobb lett (56%), ha az **5** amint a nitrogé-nen nem védett **4g** bróm-ke-tonnal hoztuk reakcióba. Ez utóbbit úgy állítottuk elő, hogy a **4d** ketont ketállá alakítottuk, a kapott **4e** ketálról eltávolítottuk a pivaloil-csoportot, végül deketálozással regeneráltuk a ke-ton-csoportot (**4g**, 3 lépés, termelés: 70%). Ez a **6c**-hez vezető második reakciósor valódi útlévágást jelentett.



3. Ábra. A (+)-7 tetraciklusos ke-ton szintézise

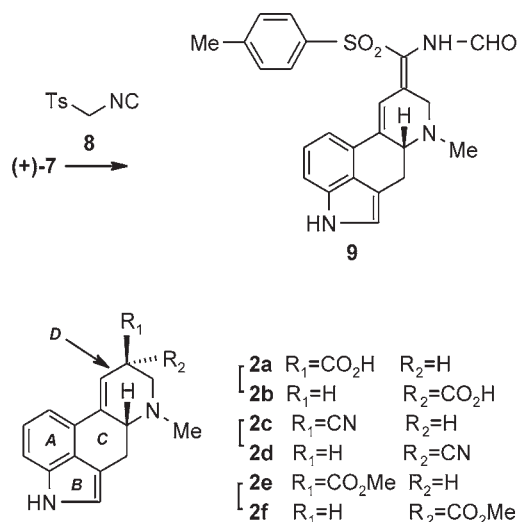
A **6c** diketonnak a **7** telítetlen ke-tonhoz¹¹ vezető intra-molekuláris aldolkondenzációjára látszatra könnyű feladatnak tűnhet, hiszen aldolkondenzáció kiváltásához több tucat katalizátor is ismeretes. A piperidinszármazékok elő-állításához felhasználható katalizátorok száma már jóval kevesebb és az irodalomban hasonló célokra jól bevált reagensek (a nátrium-etiláttól a superbázisokig) a mi esetünkben még csak *nyomokban sem szolgáltatották* a kívánt tetraciklust. Említésre érdemes és nehezen magyarázható tény, hogy ezzel szemben a Woodward-féle dihidro-származéknál ez a gyűrűzárás viszonylag könnyen megvalósítható volt; míg az indol nitrogén helyett szulfon-csoportot tartalmazó analógon esetében semmilyen reagenssel nem tudták végrehajtani a kívánt gyűrűzárást.¹² *N*-tozil csoportot tartalmazó diketon KF-dal történő gyűrűzárása megvalósítható volt ugyan, de ez a folyamat naftalinszármazékká történő izomerizációval járt együtt.¹³

Hosszas próbálkozások után végül is sikerült a feladatot megoldanunk LiBr+trietilamin¹⁴ rendszer felhasználásával. Ezt a reagenspárt Eschenmoser használta először különböző kéntartalmú vegyületekhez.¹⁵ A LiBr vagy a trietilamin külön-külön teljesen hatástalan. A reakció mechanizmusát illetően feltételezhetjük, hogy a LiBr a két karbonil funkció egymást kiegészítő aktiválását végzi el a bázisos amin jelenlétében. A lítiumionnak nagyobb affinitása van az oxigénhez, mint a nitrogénhez. Az amin szerepe abban áll, hogy az O-komplex ke-ton karbonil α -helyzetéből protont vesz fel.

Különösen jó eredményt (60% összevont kitermelést a kristályos **7** ke-tonra vonatkoztatva) lehetett elérni, ha az egymást követő lépéseket (a védő csoport eltávolítását és a

gyűrűzárást, **6b**, **6c**, **7** sorrendben) a meglehetősen érzékeny közbenső termék (**6c**) izolálása nélkül hajtottuk végre.

A **7** vegyületet (-)-dibenzoil-L-tartaráttal rezolváltuk. A kristályosan kiváló tartarátsóból a szintézis továbbviteléhez szükséges (+)-**7** ketont izoláltuk (38%), amit a természetes lizergsav lebontásával az irodalomból ismert módszer¹⁶ szerint is előállítottunk. Így a két anyag optikai forgatóképességének összehasonlításával a szintetikus termék királis szénatomjának abszolút konfigurációját (C5=R) meg tudtuk határozni.



4. Ábra. A (+)-**7** keton átalakítása (+)-lizergsavvá

A karbonilcsoport savvá való átalakításához Schöllkopf módszerét¹⁷ használtuk („TosMIC-módszer”). Az optikailag aktív (+)-**7** vegyületet a **8** izonitrilszármazékkal (4. ábra) bázis jelenlétében regálatva a **9** formamidot nyertük (77%), amelyet savasan hidrolizáltunk. Eredményként lizergsavat (**2a**) és epimerjét (**2b**) nyertük. A keveréket bázissal kezelve a nem kívánt epimer izomerizálódott és tiszta (+)-lizergsavat lehetett izolálni, habár gyenge termeléssel.

Hasznosítható eredményt akkor értünk el, ha a **9** intermediert bázissal kezeltük, amikor is a **2c** és **2d** nitril 1:1 arányú keverékét nyertük 70%-os termeléssel, majd ezt a keveréket Pinner-reakcióban észterre alakítottuk (72%). A keverékben lévő epimer elválasztására *nincsen szükség*, mivel a reakciózor zárólépésében az észter lúgos hidrolízisével egyidejűleg a C8-szénatomon a kívánt epimerizáció is lejátszódik, így a két folyamat eredményeként tiszta (+)-lizergsavhoz (54%) jutottunk. Eljárásunk védelmére találmányi bejelentést tettünk.

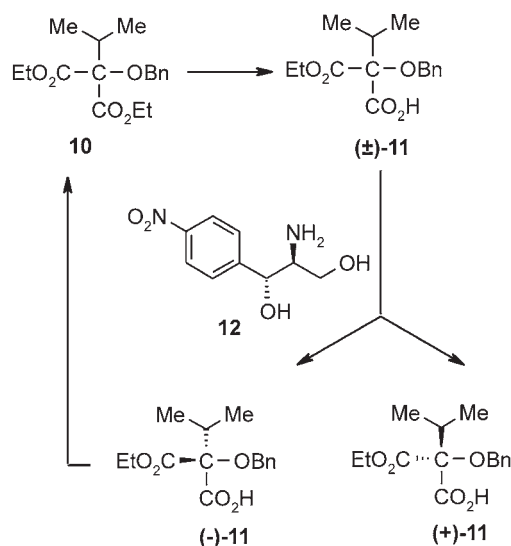
2.2. A peptidszintézis enantiohatékonyságának javítása

Az α -ergokriptin peptid részének szintézisét a Sandoz gyógyszergyár kutatói már leírták.¹ Feladatunknak a szintézis hatékonyságának, különösen pedig enantiohatékonyságának javítását és a nagyíthatóság feltételeinek megteremtését tekintettük.

Első lépésként az izopropil-malonésztert oxidáltuk peroxiddal. Az eredeti eljárás szerint a főlegben lévő benzoil-peroxidot aktív szénnel bontják meg, de ezt

az utat követve az estek mintegy 20%-ában robbanást tapasztaltunk. Ennek elkerülésére sikeresen alkalmaztunk nátrium-tiosulfátot vagy nátrium-biszulfítot az aktív szén helyett. A képződő vegyület debenzoilezése után a szabad hidroxilcsoportot benzilezéssel védtük. Az így kapott **10** diészter (5. ábra) parciális hidrolízise a racém-**11** savhoz vezetett. Az eredeti Sandoz eljárásban ezt a savat a (-), és (+)-pszeudoefedrin konszekutív alkalmazásával rezolválták gyenge hatásokkal.

Ez volt az a lépés, amelyben lényeges javítást valósítottunk meg. Pszeudoefedrin helyett a (+)-1*S*,2*S*-2-amino-1-(4-nitrofenil)-propán-1,3-diolt (**12**) használtuk a rezolváláshoz. A **12** vegyület könnyen hozzáférhető, olcsó vegyület, mivel a klóramfenikol nevű antibiotikum szintetikus gyártásában nem kívánatos melléktermékként keletkezik.¹⁸ A kívánt R-(+)-izomer [(+)-**11**] sója kitűnő hozammal kristályosodik az oldatból. A (+)-**11** izolálása a só savanyításával történhet. Ezzel a módszerrel mind (-)-**11**, mind **12** könnyen visszanyerhető.



5. Ábra. A (±)-**11** sav módosított rezolválása

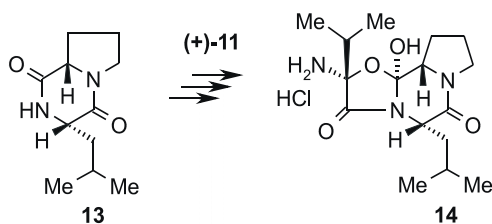
Hogy a módszert még gazdaságosabbá tegyük, az *S*-enantiomert [(-)-**11**] dietilszulfáttal visszaalakítottuk a **10** diészterre. Ezzel a metodikával az eredeti, akirális diésztert nyertük, azaz reciklizáltuk. Ezt a műveletet *dekiralizációnak* nevezhetjük.

A (+)-lizergsavval történő kapcsoláshoz szükséges partnert, az úgynevezett aminociklol hidrokloridot (**14**) *Z*-prolinból kiindulva állítottuk elő. A prolin-származékot L-leucinmetilészter *p*-toluolszulfonát sójával reagáltattunk vegyes anhidrides módszerrel. A védőcsoport hidrogenolízissel történő eltávolítása utáni melegítés az L-prolin-L-leucil laktámot (**13**) szolgáltatja jó termeléssel.

A (+)-**11** malonsavszármazékot savkloriddá alakítottuk, ezzel acileztük a **13** laktámot, a védőcsoportot hidrogenolízissel eltávolítottuk, az így nyert ciklolésztert ciklolkarbonsavvá hidrolizáltuk és néhány további lépés után a **14** vegyülethez jutottunk.

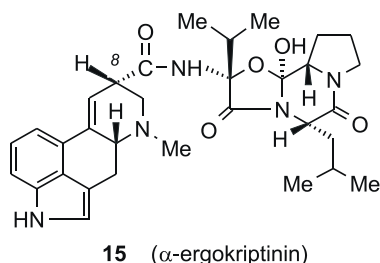
Számos módszert próbáltunk ki a lizergsavnak (**2a**) a **14** peptiddel való kapcsolására. A leg gazdaságosabbnak

bizonyult megoldás szerint a lizergsav trifluoracetát sóját foszforpentakloriddal reagáltatva készítjük el a savkloridot,¹⁹ amelyet az aminociklol-hidroklorid metilénkloridos szuszpenziójához adagolunk $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, piridin jelenlétében.



6. Ábra.

Ily módon α -ergokriptint kaptunk 41%-os termeléssel, foszfát só formájában. Ezen túlmenően a diasztereomer szerkezetű α -ergokriptinint is izolálni lehetett (31%) kromatográfias feldolgozás után.



7. Ábra.

Miután a két sztereoiszomer molekula kölcsönösen átalakítható egymásba olyan egyensúlyi folyamatban, amelyben a kívánt ergokriptin van túlsúlyban (forró metanolban 3:1 arányban),²⁰ a bruttó termelés fokozható az utóbbi transzformáció preparatív jellegű kidolgozásával, de ezt az aspektust nem vizsgáltuk részletesen.

3. Összefoglalás

Megmutattuk, hogy a (+)-lizergsav praktikus, enantiohatékony közvetlen szintézise lehetséges oly módon, hogy az indolgyűrű intaktságát a reakciószekvencia során végig megtartjuk elkerülve ezzel annak átmeneti redukcióját és ezzel egy szükségtelen kiralitáscentrum bevezetését. Egy alkalmas intermedier rezolválásával elkerültük a végtermék fáradtságos, hosszadalmas és gyenge termeléssel járó rezolválását.

Miután számos alkaloid [(+)-izoszetoklavin,^{16a} (+)-lizergén,²¹ (-)-agroklavin²¹] félszintézisét a természetes (+)-lizergsav lebontásával nyert (+)-7 ketonból valósították meg, ezért munkánk lezárásától kezdve ezek az eljárások totálszintézisnek minősülnek.

Számos ergolinvázas gyógyszer van a piacon¹, ezek előállítására is alternatívát kínálunk.

A fentebb leírt módosított eljárással a peptid rész melléktermék képződése nélkül állítható elő, mivel a rezolválás eredményeként képződő, nem kívánatos enantiomert sikeresen reciklizálni tudtuk a folyamatba.

A (+)-lizergsav és a peptid rész kapcsolásával célkitűzésünket sikeresen elértük.²²

A bromokriptin előállítása a természetes ergokriptin brómozásával már korábban jól kidolgozott technológiává vált,¹ így totálszintézisünk egyúttal a gyógyszer (1b) gyártási lehetőségét is jelenti.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA alapítványnak (T-046015) munkájuk támogatásáért.

Hivatkozások

- Szántay, Cs.; Solti, F.; Incze, M. Anyarozs alkaloidok és szintézisük. A kémia újabb eredményei. Akadémiai Kiadó: Budapest, **1987**.
- Bur, S. C.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4135.
- Hoffmann, A. LSD. Bajkeverő csodagyerekem. Egy "varázs-szer" felfedezése. Edge 2000-NDI: Budapest, **2003**.
- Somei, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Recent Synthetic Studies on the Ergot Alkaloids and Related Compounds*. In: *The Alkaloid*; Cordell, A.G., Ed.; Academic Press: San Diego, **2000**; Vol. 54, pp 191-257.
- Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3-5.
- Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8173.
- Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Gömöry, A.; Nyulász, L.; Szántay Cs. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2321.
- Incze, M.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Dörnyei, G.; Kajtár-Peredy, M.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4281.
- 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.
- Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Morrison, D. E.; Jones, G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087.
- Bach, N. J.; Hall, D. A.; Kornfeld, E. J. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 312.
- Craig, J. C.; Hurt, S. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1113.
- Moldvai, I.; Gács-Baitz, E.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Poppe, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* (2004, nyomdában).
- Waldvogel, E.; Engeli, P.; Küsters, E. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2084.
- Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710.
- a) Bernardi, L.; Gandini, E.; Temperilli, A. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3447-3450. b) Bach, N.J.; Kornfeld, E.C. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3225.
- a) Schöllkopf, U.; Schröder, R.; Blume, E. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1972**, *766*, 130-141. b) Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 402.
- Kollonitsch, J.; Hajós, A.; Kraut, M.; Gábor, V. *Acta Chim. Hung.* **1955**, *6*, 381. (*Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 6872h).
- Magó-Karácsony, E.; Balogh, T.; Borsi, J.; Elek, S.; Polgári, I.; Lövinger, L. *Hung. Pat. 156.385 (1969)*. (*Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 32105r).
- Bandula, R.; Vasilescu, M. *Rev. Roum. Chim.* **1995**, *40*, 1189-1195. (*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 114925k).
- Wheeler, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3469.
- Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993.

Synthesis of an Ergot alkaloid

Fully synthetic α -ergocryptine (**1a**) has been prepared in an enantioefficient way by using synthetic (+)-lysergic acid [(+)**2a**] and the so called aminocyclol (**14**) as coupling partners. The acid component has been achieved firstly in a direct way by the following reaction sequence which is suitable for scale-up preparation. Bromoketones **4d** or **4g** were allowed to react with amine **5** followed by deprotection, and the resulting diketone **6c** was transformed into the unsaturated ketone (\pm)-**7** by the LiBr/Et₃N

system. Resolution afforded (+)-**7** which was further transformed by „TosMIC” method into ester diastereomers (**2e:2f**). Upon hydrolysis the latter mixture afforded (+)-**2a**. The peptid part was prepared according to the Sandoz method; the stereoefficiency, however, has been significantly improved by applying a new resolution method and recycling the undesired enantiomer. Since transformation of **1a** into bromocryptine is an already known technology, manufacturing of **1b** became also a feasible process.