Totalna sinteza lizerginske kiseline

Talajić, Gregor

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:098385

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Gregor Talajić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

TOTALNA SINTEZA LIZERGINSKE KISELINE

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc Vesna Petrović Peroković

Neposredni voditelj rada: dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2017.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	5. srpnja 2017.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	12. rujna 2017.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	22. rujna 2017.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc Vesna Petrović Peroković Potpis:

Sadržaj

§ Sažetak vi
§ 1. Uvod 1
1.1. Totalna sinteza 1
1.2. Lizerginska kiselina 1
1.3. Izomeri lizerginske kiseline 3
§ 2. Totalne sinteze lizerginske kiseline 4
2.1. Prva totalna sinteza: Kornfeld, Woodward i suradnici[4] 4
2.2. Oppolzerova sinteza: intramolekulska imino-Diels-Alderova reakcija[9] 5
2.3. Rebek i suradnici: sinteza iz triptofana[11] 8
2.4. Ninomyia i suradnici: fotociklizacija enamida[13] 11
2.5. Hendrickson i suradnici: sinteza iz nezaštićenog 4-bromindola[14] 12
2.6. Szántay i suradnici: prva enantioselektivna sinteza[5] 16
2.7. Fuji, Ohno i suradnici: sinteza domino ciklizacijom alena[20,21] 19
2.8. Jia, Liu i suradnici: sinteza putem olefinske metateze i Heckove reakcije[24] 23
2.9. Fukuyama i suradnici: enantioselektivna sinteza korištenjem Evansove aldolne reakcije[31] 27
§ 3. Literaturna vrela 30

§ Sažetak

Lizerginska kiselina koristan je prekursor za razne biološki aktivne spojeve. Iako je otkriće ekonomski isplative sinteze lizerginske kiseline od interesa farmaceutskoj industriji danas se sva potrebna lizerginska kiselina dobiva iz gljivica *Claviceps Purpurea* uzgajanih na raži što zahtjeva velike poljoprivredne površine i ekstrakcijske metode s velikom potrošnjom otapala.

U ovom radu opisani su različiti pristupi totalnoj sintezi lizerginske kiseline od prve uspješne sinteze 1955. godine do danas. Razlike u pristupu diskonekciji molekule i izboru ključnih reakcija u sintetskom putu prate razvoj područja totalne sinteze i sintetske metodologije.

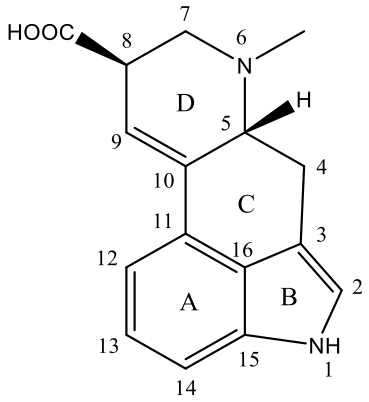
§ 1. Uvod

1.1. Totalna sinteza

Sinteza prirodnih organskih spojeva važna je grana organske kemije još od začeća organske sinteze Wöhlerovom sintezom uree 1828. godine. Kroz godine su se složenost ciljnih molekula, pristup sintezi i interes za pripravu spojeva mijenjali. Dio organske sinteze koja se bavi sintezom složenih molekula, često prirodnih spojeva, iz komercijalno dostupnih prekursora uobičajeno se naziva *totalna sinteza*. Napredak u području totalne sinteze uvjetovao je napredak fizikalne kemije i razvoj analitičkih metoda kojima je omogućeno određivanje strukture kompleksnijih spojeva. Početkom 20. stoljeća glavna svrha priprave prirodnih spojeva bila je potvrda njihove strukture. Razvojem analitičkih metoda kroz godine sve je važnije postajalo otkrivati nove kemijske transformacije u sintetskom putu i sintetizirati spojeve koje nije bilo moguće izolirati u količini potrebnoj za istraživanja i primjenu, pogotovo u medicini.

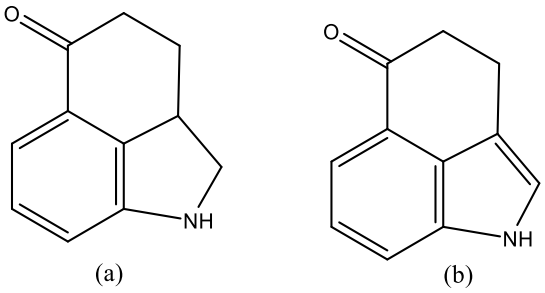
1.2. Lizerginska kiselina

Lizerginska kiselina (slika 1) produkt je cijepanja (lize) ergolinskih alkaloida koje nalazimo u različitim vrstama gljivica i biljaka. Ergolinski alkaloidi koji se koriste kao izvor lizerginske kiseline najčešće su amidni ili esterski derivati lizerginske kiseline. Povijesno najznačajniji izvor spomenutih alkaloida su gljivice roda *Claviceps* čija je biološka aktivnost poznata od srednjeg vijeka, prvo kao uzročnika epidemija bolesti pod imenom vatra svetog Antuna te kasnije kao lijek za kontrakciju maternice pri porodu. Danas se derivati lizerginske kiseline koriste kao lijekovi za Parkinsonovu bolest, migrene, hipertenziju, akromegaliju, postpartalno krvarenje, staračku moždanu insuficijenciju, atoniju maternice, ortostatski cirkulacijski poremećaj i hiperprolaktonemiju. Svi ovi lijekovi danas su polusintetski, a potrebna lizerginska kiselina dobiva se uzgajanjem gljivica *Claviceps Purpurea* na raži. Iako sinteza lizerginske kiseline nije ekonomski isplativa, svrha njezine laboratorijske sinteze jest razvoj novih lijekova i ispitivanje odnosa između strukture i aktivnosti spojeva.[1]



Slika 1. Strukturna formula prirodne (+)-lizerginske kiseline

Sinteza ergolinskog tetracikličkog kostura lizerginske kiseline dugi je niz godina predmet istraživanja mnogih znanstvenika, počevši s Uhleom 1945. godine.[2,3] Prvu uspješnu sintezu objavili su Kornfeld, Woodward i suradnici 1955. godine.[4] Većina sintetskih pristupa koji su slijedili u 70. i 80. godinama koristili su Kornfieldov keton kao ključni međuprodukt (slika 2.a). Sinteza iz Uhleovog ketona (slika 2.b) bila je izazov sve do Szántayeve[5] sinteze 2004. godine kada je ovaj keton uspešno prpravljen Gotovom metodom.[6] Do te sinteze Uhleov keton nije bilo moguće jednostavno sintetizirati u većim količinama i raniji pokušaji funkcionalizacije ovog međuprodukta nisu urodili plodom.



Slika 2. Strukturne formule Kornfeldovog (a) i Uhleovog (b) ketona

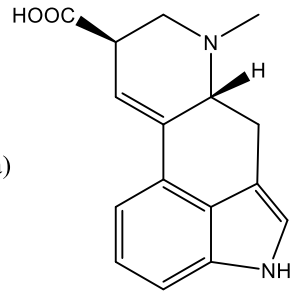
Osim problema u skaliranju sinteze Uhleovog ketona, problem predstavlja i izomerizacija derivata tog spoja s dodatnom dvostrukom vezom (uključujući i samu lizerginsku kiselinu) u naftalenoidni izomer u daljnjim koracima.[7] Ovaj je problem uglavnom izbjegnut na dva načina. Prvi je način redukcija pirolnog prstena čiji je nedostatak potreba za naknadnom reoksidacijom sustava u posljednjim koracima i, u slučaju enantioselektivne sinteze, uvođenje dodatnog stereogenog središta na ugljiku na položaju 3. Drugi je pristup zatvaranje D prstena prije C prstena. Ovaj pristup prevladava u modernim sintezama, a ranije se pojavljuje u Julinoj sintezi 1969. godine[8] i Oppolzerovoj sintezi[8] 1981. godine. Osim Szántayeve, sve sinteze objavljene u

21. stoljeću za stvaranje ključnih C-C veza koriste reakcije katalizirane prijelaznim metalima, poput Heckove reakcije, olefinske metateze i domino ciklizacije alena katalizirane paladijem(0). Moderne sinteze lizerginske kiseline kreću iz 4-halogeniranih indola.

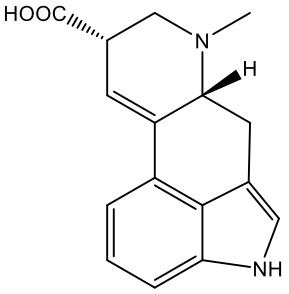
1.3. Izomeri lizerginske kiseline

Lizerginska kiselina ima stereogena središta na pozicijama 5 i 8, pa su moguća četiri izomera (slika 3.a). Ovisno o konfiguraciji stereogenog središta na poziciji 8 razlikujemo lizerginsku (8*R*) i izolizerginsku (8*S*) kiselinu. Konfiguracija stereogenog središta na poziciji 5 najčešće se označuje smjerom optičke rotacije uzorka, (+) za (5*R*) i (-) za (5*S*) konfiguraciju. Izomer koji umjesto Δ^9 dvostruke veze lizerginske i izolizerginske kiseline ima Δ^8 dvostruku vezu naziva se paspalna kiselina i javlja se u obliku dvaju enantiomera(slika 3.b).

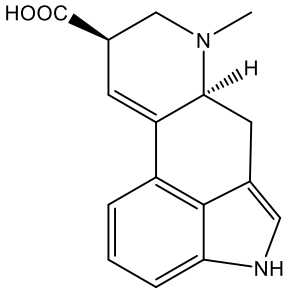
a)



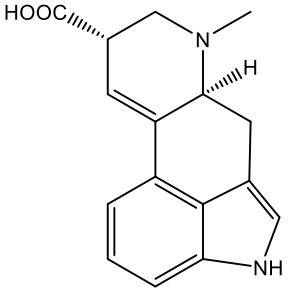
(+)-lizerginska kiselina



(+)-izolizerginska kiselina

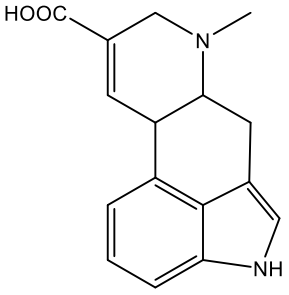


(-)-lizerginska kiselina



(-)-izolizerginska kiselina

b)



paspalna kiselina

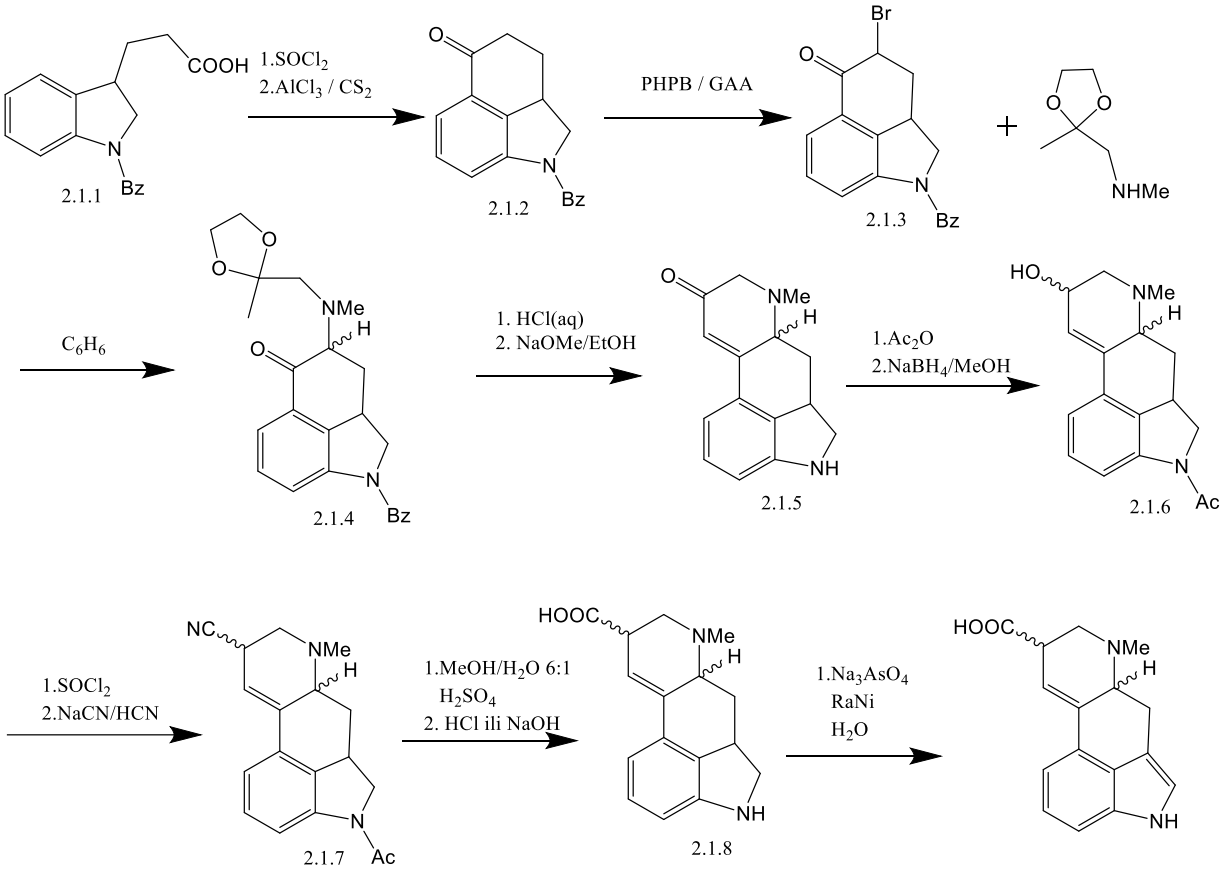
Slika 3. Strukturne formule a) lizerginske kiseline i njenih izomera te b) paspalne kiseline

Izomerizacija lizerginske kiseline u izolizerginsku kiselinu bazno je kataliziran proces.

§ 2. Totalne sinteze lizerginske kiseline

2.1. Prva totalna sinteza: Kornfeld, Woodward i suradnici[4]

Prvu totalnu sintezu lizerginske kiseline objavili su Kornfeld, Woodward i suradnici. U planiranju sintetskog puta naišli su na mnoge probleme te su pristup nekoliko puta mijenjali sve dok nisu bili u mogućnosti izvesti potrebne transformacije. Sintezu su započeli iz *N*-benzoiliranog indola 2.1.1 (shema 1) koji je preveden u kiselinski klorid te je Friedel-Craftsovim aciliranjem dobiven benzoilirani Kornfeldov keton 2.1.2. U prisutnosti piridinijeva hidrobromida perbromida (PHPB) i ledene octene kiseline (GAA) Kornfeldov keton je bromiran u α položaju čime je dobiven spoj 2.1.3 koji u reakciji s etilen-ketalom metilaminoacetona u nepolarnom otapalu daje ketal-keton 2.1.4. Time je izbjegnut do tada korišteni put od 11 koraka koji je do ovog spoja vodio preko aldehida i epoksi-alkohola. Nakon kisele hidrolize ketala 2.1.4 prsten D dobiven je aldolnom reakcijom uz natrijev metoksid u apsolutnom etanolu. Tetraciklički α,β nezasićeni keton 2.1.5 zaštićen je u reakciji s acetanhidridom te preveden u nezasićeni alkohol 2.1.6 redukcijom natrijevim borhidridom. Reakcijom spoja 2.1.6 s tionil-kloridom u tekućem sumporovom dioksidu dobiven je klorid koji je zbog iznimne osjetljivosti na vodu preveden u nitrilni derivat 2.1.7 reakcijom sa suviškom natrijeva cijanida u bezvodnom cijanovodiku. Metanoliza nitrila 2.1.7 katalizirana sumpornom kiselinom dala je metilni ester dihidrolizerginske kiseline. Ester je hidroliziran klorovodičnom kiselinom ili natrijevim hidroksidom u odgovarajuću kiselinu 2.1.8. Posljednji korak, dehidrogeniranje pirolinskog prstena, proveden je korištenjem deaktiviranog Ranyevog nikla u vodi uz prisutnost natrijevog arsenata. Reakcijom je dobivena smjesa lizerginske i izolizerginske kiseline.



Shema 1. Sinteza lizerginske kiseline prema Kornfeldu, Woodwardu i suradnicima

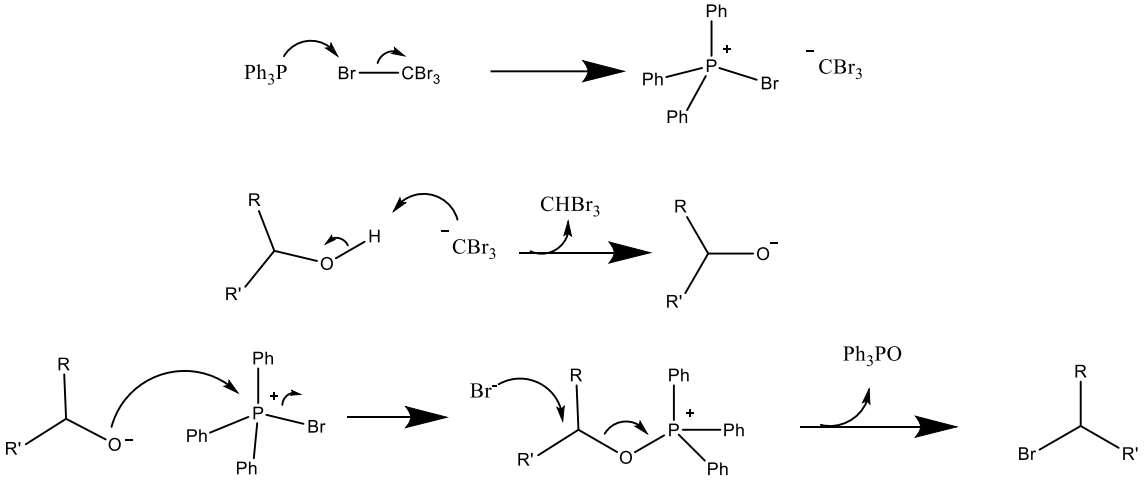
2.2. Oppolzerova sinteza: intramolekulska imino-Diels-Alderova reakcija[9]

Prva sinteza koja nije koristila supstituirani dihidroindol kao polazni spoj bila je Oppolzerova sinteza. Ključni korak ove sinteze je intramolekulska Diels-Alderova reakcija oksimskog etera 2.2.7. (shema 4). Dienska komponenta supstrata zaštićena je do tog koraka zbog tendencije ka dimerizaciji što je postignuto korištenjem metil-biciklo[2.2.1]hept-5-enil-2-formil-2-karboksilata. U ključnom koraku termolize spoja 2.2.7 prvo dolazi do retro Diels-Alderove reakcije i oslobađanja ciklopentadiena te zatim nastali dien intramolekulskom Diels-Alderovom reakcijom reagira s oksimom dajući gotov tetraciklički kostur paspalne kiseline. Mehanizam ovih reakcija prikazan je na shemi 3.

Supstrat za spomenutu Diels-Alderovu reakciju dobiven je iz 4-hidroksimetil-1-tosilindola 2.2.1 (shema 4). Hidroksilna skupina spoja 2.2.1 zamijenjena je bromom

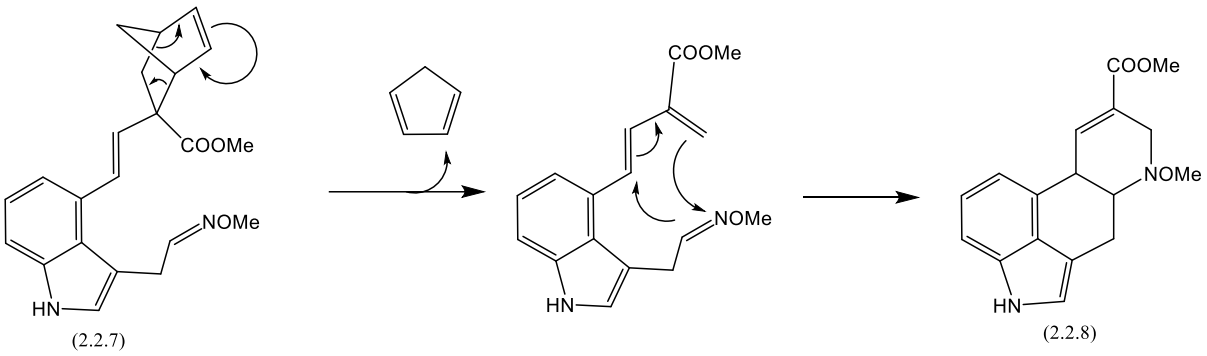
Appeltovom reakcijom u prisutnosti tetrabromugljika i trifenilfosfina u DMF-u dajući spoj 2.2.2.

Appeltova reakcija[10] započinje halofilnom supstitucijom između trifenilfosfina i tetrabromugljika. Generirani karbanion deprotonira hidroksilnu skupinu supstrata te nastali alkoksid napada trifenilfosfonijev bromid. Posljednji je korak S_N2 supsitucija u kojem nastaje alkil-bromid i trifenilfosfin-oksid. U ovoj reakciji dolazi do inverzije konfiguracije ako je supstrat kiralni alkohol.



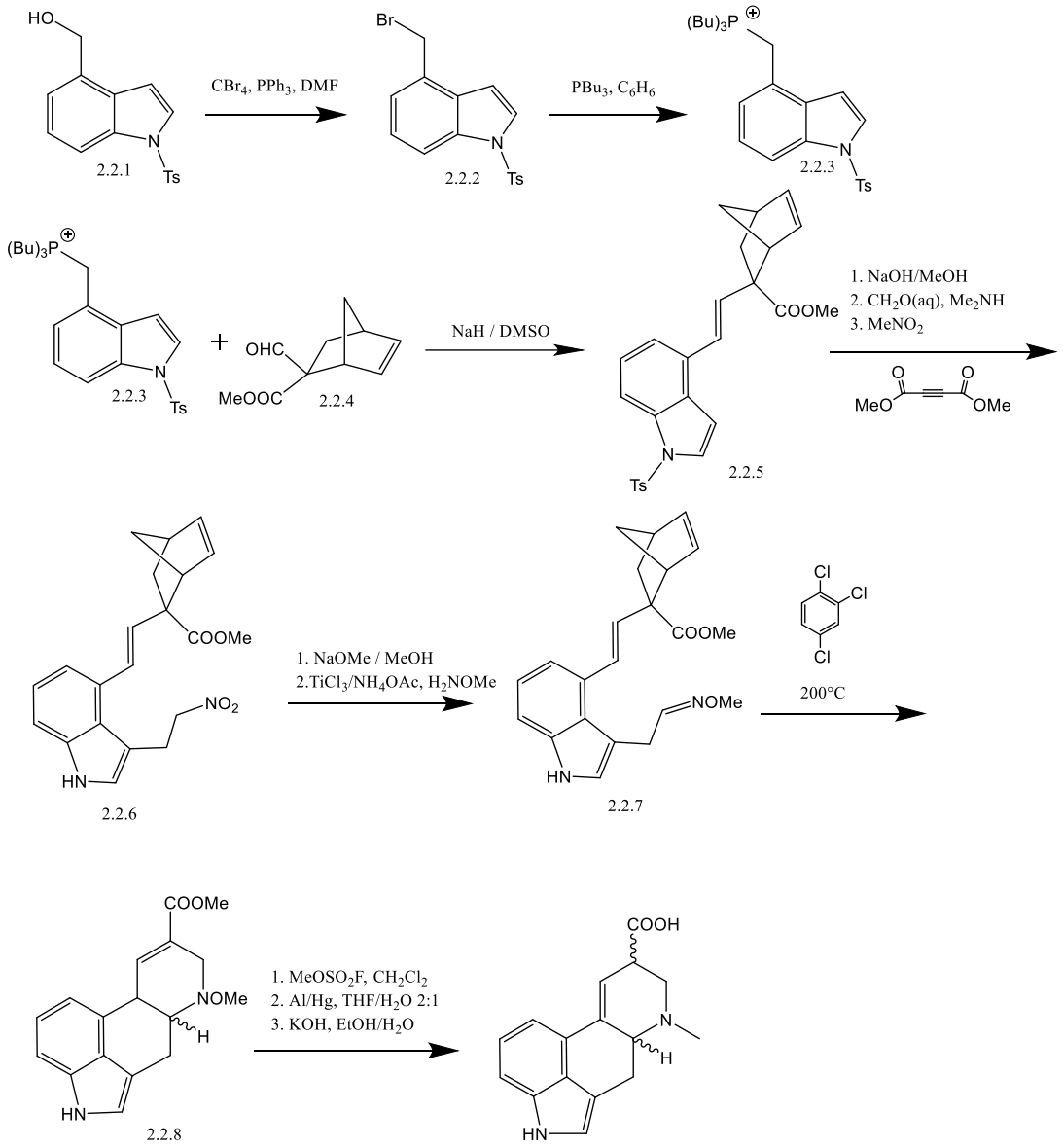
Shema 2. Mehanizam Appeltove reakcije

Dobiveni bromid 2.2.2 (shema 4) preveden je u tributilfosfonijevu sol 2.2.3. Wittigovom reakcijom ilida, generiranog iz 2.2.3 u prisutnosti NaH kao baze, i aldehida 2.2.4 dobiven je (*E*)-vinilindol 2.2.5. Nakon uklanjanja tosilne zaštitne skupine, Michaelovom adicijom nitroetena i spoja 2.2.5 dobiven je spoj 2.2.6 čija je nitro-skupina reducirana u aldehid otopinom titanijeva triklorida. Pošto iskorištenje Michaelove reakcije nije bilo zadovoljavajuće, 2.2.6 je pripravljen Mannichovom reakcijom u dva koraka. Oksim je iz dobivenog 3-indoilacetaldehida generiran *in situ* s 3 ekvivalenta *O*-metilhidroksilamina. Prvi pokušaj termolize spoja 2.2.7, proveden uz refluks 0,3 %-tne otopine 2.2.7 u brombenzenu kvantitativno je generirao dimere. Nakon optimiziranja reakcijskih uvjeta Diels-Alderova reakcija uspješno je provedena dodavanjem 1 %-tne otopine 2.2.7 u prethodno zagrijani 1,2,4-triklorbenzen (shema 3). Mehanizam retro-Diels-Alderove i intramolekulekulske Diels-Alderove reakcije kojim nastaje spoje 2.2.8 prikazan je na shemi 3.



Shema 3. Mehanizmi retro-Diels-Alderove reakcije i intramolekuske Diels-Alderove reakcije kojma iz spoja 2.2.7 nastaje spoj 2.2.8

Zamjena metoksi-skupine spoja 2.2.8 metilnom skupinom postignuta je metiliranjem dušika na položaju 6 metilfluorosulfonatom i hidrogenolizom dobivene kvaterne amonijeve soli aluminijevim amalgamom. Dobiveni 6-metilergolin, derivat paspalne kiseline, izomeriziran je u smjesu lizerginske i izolizerginske kiseline refluksom u 0,5M KOH u 50 %-tnom etanolu.

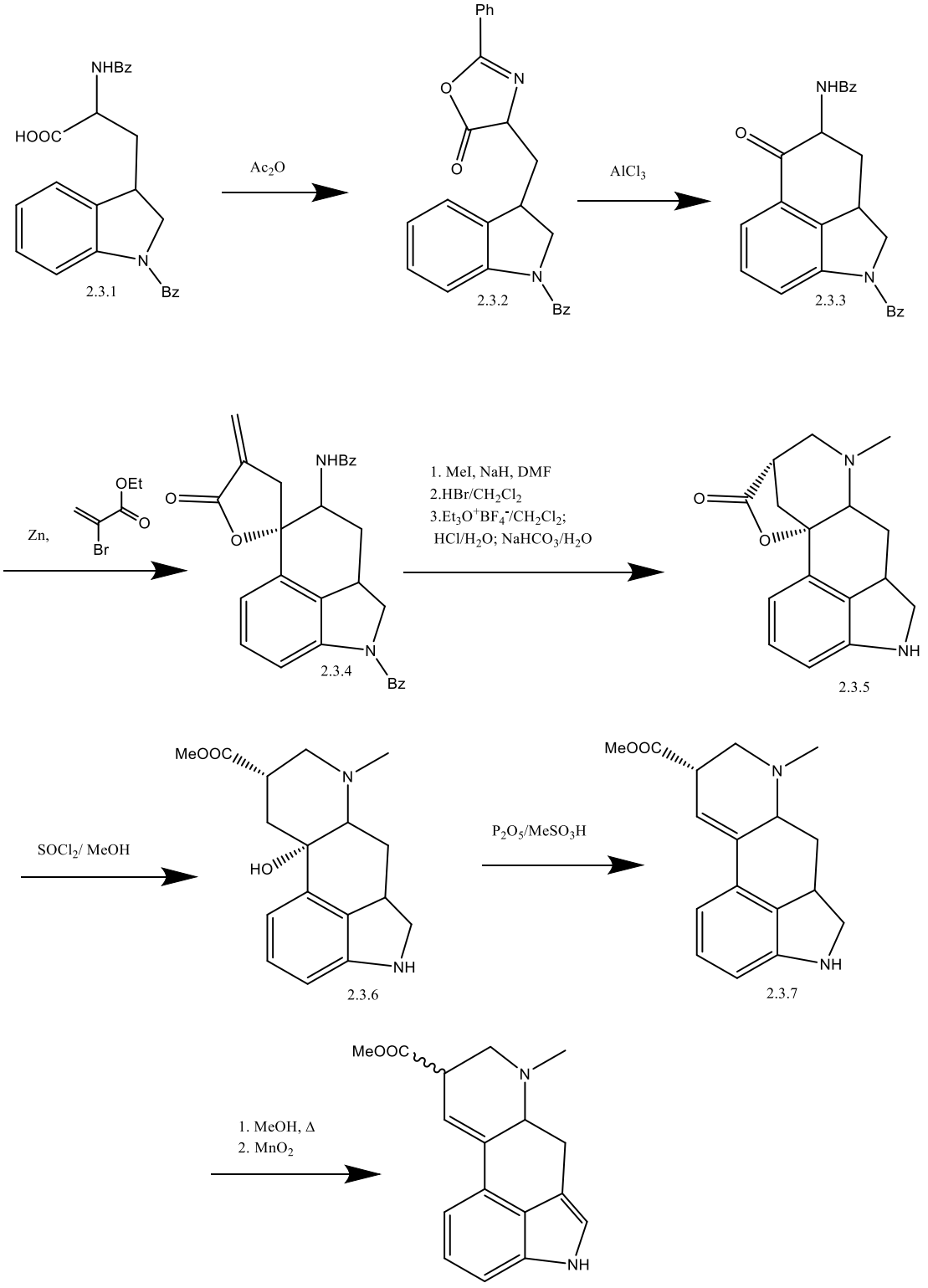


Shema 4. Oppolzerova sinteza lizerginske kiseline

2.3. Rebek i suradnici: sinteza iz triptofana[11]

Rebek je sintezu lizerginske kiseline započeo iz zaštićenog dihidrotriptofana 2.3.1 (shema 5). Dehidratiranjem 2.3.1 s acetanhidridom dobiven je azalakton 2.3.2 koji je ciklizirao u keton 2.3.3 pod Friedel-Craftsovim uvjetima.[12] Iz 2.3.3 reakcijom s etil-α–brommetilakrilatom i elementarnim cinkom dobiven je lakton 2.3.4 koji je nakon *N*-metiliranja (MeI, NaH/DMF) i adicije bromovodika na dvostruku vezu debenzoiliran dajući spoj 2.3.5. Iako bromirani međuprodukt nije izoliran, predloženi međuprodukt u nastajanju laktona produkt je anti-Markovnikove adicije bromovodika. Nastajanje anti-Markovnikovog produkta posljedica je

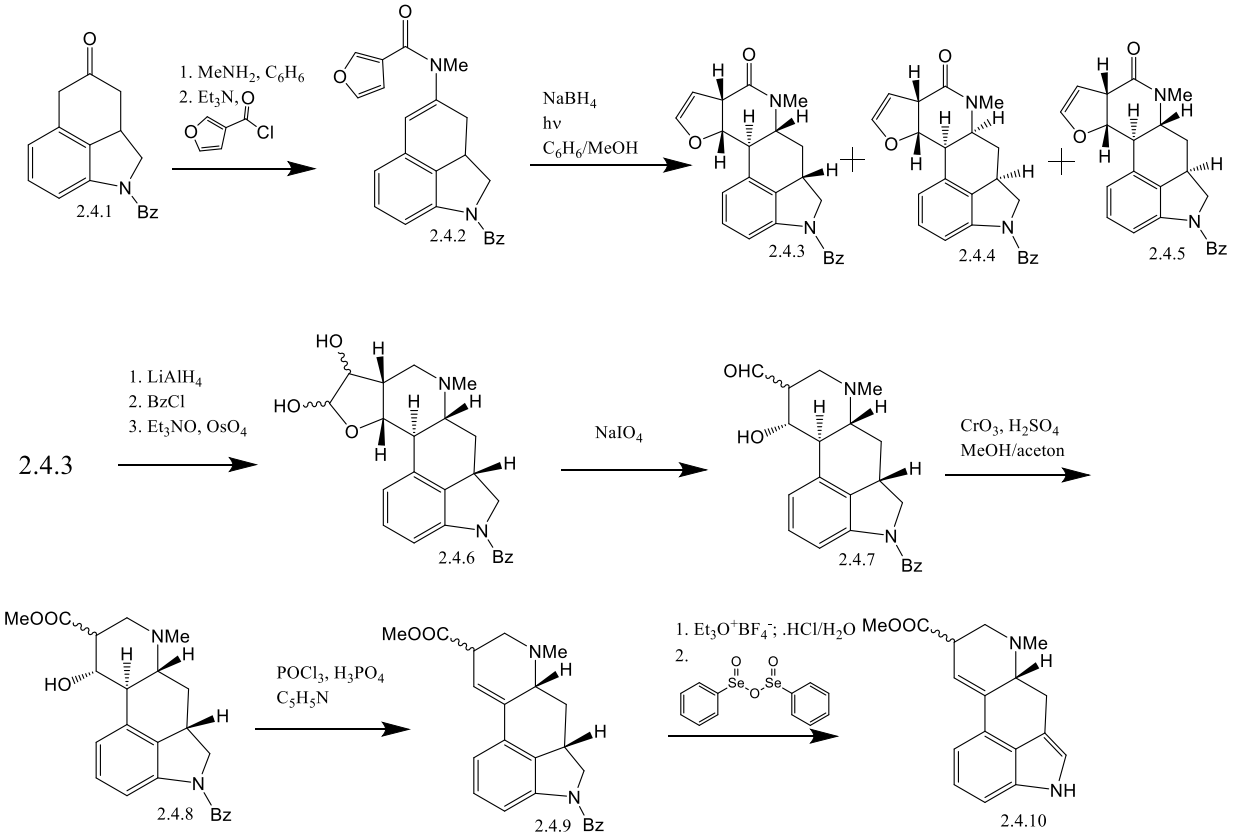
konjugirane adicije na α,3-nezasićeni karbonilni spoj. Debenzoiliranjem je tercijarni amid preveden u sekundarni amin koji intramolekulskom supstitucijom daje pentaciklički lakton 2.3.5. Laktonski prsten spoja 2.3.5 otvoren je dodatkom tionil-klorida u metanolu čime je nastao metilni ester 2.3.6. Spoj 2.3.6 dehidratiran je fosforovim pentoksidom u metansulfonskoj kiselini dajući spoj 2.3.7 čija je konfiguracija na ugljiku na poziciji 8 odgovarala izolizerginskoj kiselini (8*S*). Spoj 2.3.7 izomeriziran je zagrijavanjem u metanolu te je oksidacijom pirolnog prstena manganovim dioksidom nastala smjesa metilnih estera lizerginske i izolizerginske kiseline.



Shema 5. Sinteza lizerginske kiseline iz triptofana prema Rebeku i suradnicima

2.4. Ninomyia i suradnici: fotociklizacija enamida[13]

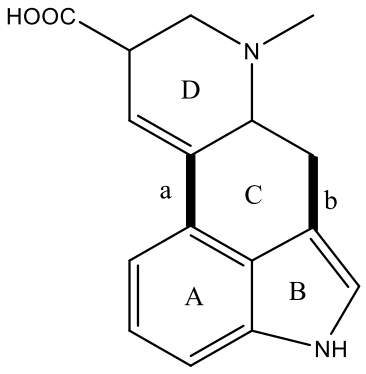
Počevši iz *N*-benzoiliranog ketona 2.4.1 (shema 6) Ninomyia je priredio enamid 2.4.2 aciliranjem enamina dobivenog reakcijom 2.4.1 s furan-3-karbonil-kloridom. Enamid 2.4.2 u prisutnosti suviška natrijeva borhidrida u smjesi otapala benzen-metanol 5 : 1 ozračen je živinom lampom čime je dobivena smjesa dijastereoizomernih laktona 2.4.3, 2.4.4 i 2.4.5 u omjeru 10 : 4 : 1 s ukupnim iskorištenjem od 81 %. Iako su omjeri produkata u modelnim reakcijama, koje su predhodile ovoj sintezi, pokazivali ovisnost o korištenom otapalu, u ovom slučaju omjer se nije mijenjao povećanjem udjela metanola ili korištenjem acetonitrila umjesto benzena. Nakon rezolucije smjese HPLC-om u daljnjoj sintezi korišten je samo laktam 2.4.3. Dihidrofuranski prsten spoja 2.4.3 otvoren je u 5 koraka. Najprije je amid reduciran u amin litijevim aluminij-hidridom. U ovim reakcijskim uvjetima uklonjena je i benzoilna zaštitna skupina koja je u sljedećem koraku ponovno uvedena reakcijom s benzoil-kloridom. Hidroksiliranjem dihidrofuranskog prstena *N*-oksidom trietilamina uz dodatak katalitičke količine osmijeva tetraoksida dobivena je smjesa dijastereoizomernih *cis*-glikola 2.4.6 u omjeru 3 : 2. Bez rezolucije smjesa *cis*-glikola selektivno je oksidirana na položaju C-8 natrijevim metaperjodatom, pri čemu je dobivena smjesa epimernih aldehida u omjeru 1 : 1 (8*R*,*S*-2.4.7). Smjesa aldehida oksidirana je Jonesovim reagensom čime su dobiveni epimerni metilni esteri 8*R*,*S*-2.4.8. Dobiveni esteri su dehidratirani zagrijavanjem s fosforil-kloridom i 85 %-tnom fosfornom kiselinom u piridinu čime je dobivena smjesa nezasićenih estera 8*R*,*S*-2.4.9 u omjeru 3 : 1 u korist 8*R*-2.4.9. Rezolucija smjese estera 8*R*,*S*-2.4.9 nije bila uspješna zbog izomerizacije spojeva tijekom pročišćavanja. Smjesa estera je debenzoilirana te je indolinski sustav dehidrogeniran anhidridom benzenseleninske kiseline čime je dobivena smjesa metil-(+)-lizergata i metil-(+)-izolizergata u omjeru 3 : 2 u korist metil-(+)-lizergata. Izomeri su razdvojeni HPLC-om.



Shema 6. Sinteza lizerginske kiseline fotociklizacijom enamida prema Ninomiyii i suradnicima

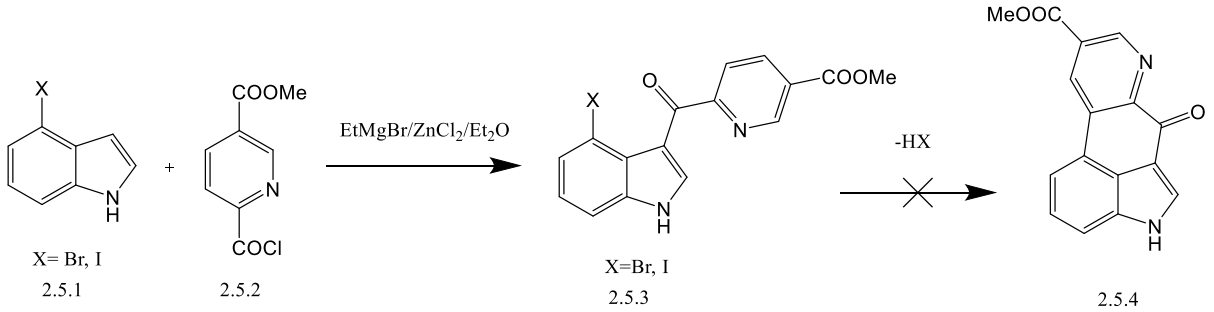
2.5. Hendrickson i suradnici: sinteza iz nezaštićenog 4-bromindola[14]

Za razliku od prethodnih sinteza lizerginske kiseline Hendricksonov cilj bio je naći jednostavniji put do ciljne molekule koji bi bio pogodan za proizvodnju lizerginske kiseline i njenih C-alkiliranih derivata za potrebe kliničkih testiranja. Retrosintetskom analizom Hendrickson i suradnici zaključili su da bi logično mjesto cijepanja molekule bile veze a i b (slika 4.)



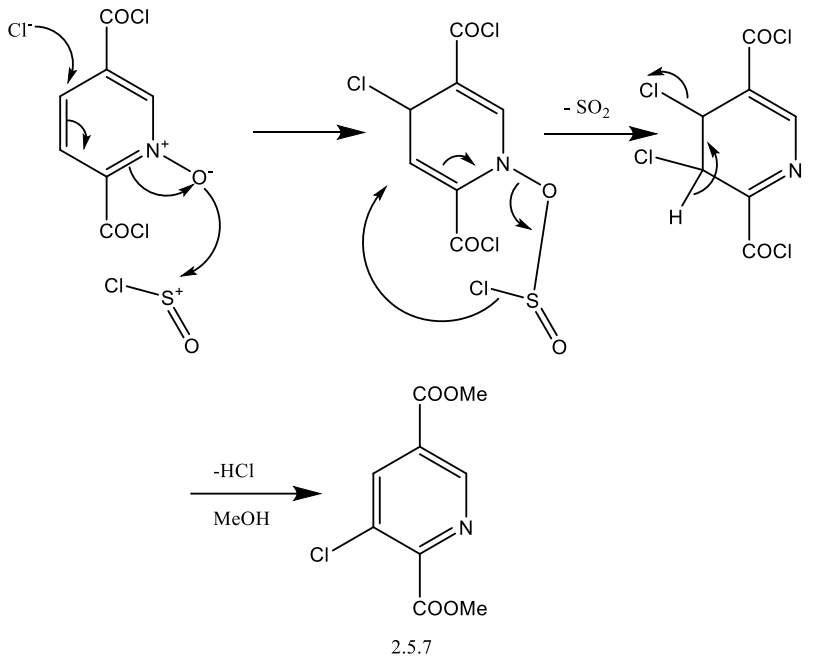
Slika 4. Strukturna formula lizerginske kiseline s označenim mjestima diskonekcije (veze a i b) u Hendricksonovoj sintezi

U prvim pokušajima sinteza je započeta stvaranjem veze b reakcijom 4-haloindola i 2.5.2 (shema 7). 2.5.2 pripravljen je iz 6-karboksinikotinske kiseline koja je esterificirana, selektivno hidrolizirana na poziciji 6 vodenom otopinom bakrova(II) nitrata i prevedena u 2.5.2 reakcijom s tionil-kloridom. Veza b uspješno je ostvarena reakcijom 4-haloindola i 2.5.2 s $EtMgBr/ZnCl_2/Et_2O$, no svi pokušaji ciklizacije spoja 2.5.3 bili su neuspješni.



Shema 7. Sinteza lizerginske kiselina prema Hendricksonu i suradnicima – stvaranje veze b

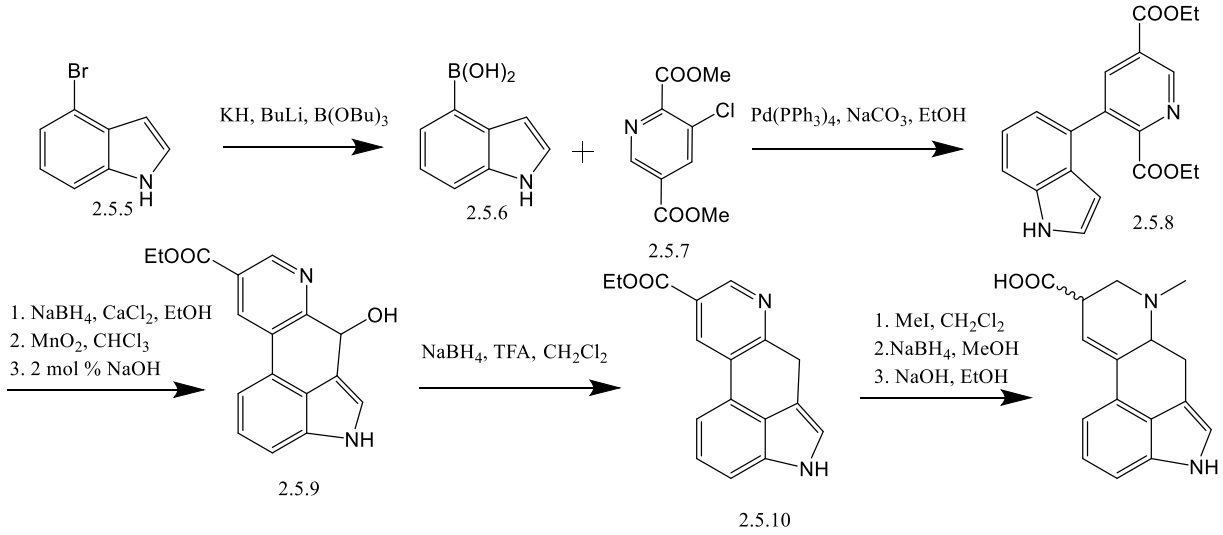
Drugi pristup sintezi temeljio se na prvotnom stvaranju veze a. 4-bromindol 2.5.5 (shema 9) preveden je u 4-indoilbornu kiselinu 2.5.6 koja je Suzukijevom reakcijom s kloriranim derivatom nikotinske kiseline 2.5.7 uz $Pd(PPh_3)_4$ u prisutnosti baze (Na_2CO_3) dala 2.5.8 u visokom iskorištenju (91 %). Klorirani derivat 6-karboksinikotinske kiseline 2.5.7 dobiven je reakcijom N-oksida tog spoja s tionil-kloridom. Prema predloženom mehanizmu nakon adicije klora u *para*-položaj dolazi do pericikličke pregradnje međuprodukta i naknadne eliminacije klorovodika (shema 8).



2.5.7

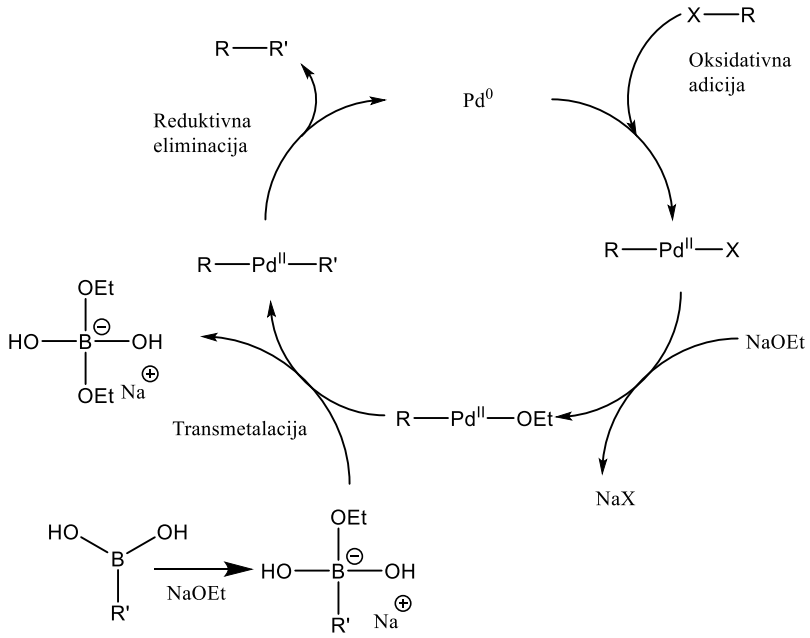
Shema 8. Pretpostavljeni mehanizam reakcije sinteze kloriranog derivata nikotinske kiseline 2.5.7

Pošto nije došlo do pretpostavljene ciklizacije diestera 2.5.8 dodatkom baze diester je selektivno reduciran natrijevim borhidridom uz kalcijev klorid te oksidiran u aldehid manganovim dioksidom. Aldehid je potom kvantitativno ciklizirao uz dodatak katalitičke količine natrijeva hidroksida na sobnoj temperaturi dajući alkohol 2.5.9. Hidroksilna skupina alkohola 2.5.9 selektivno je reducirana natrijevim borhidridom u trifluoroctenoj kiselini te je dobiveni 2.5.10 *in situ* preveden u lizerginsku kiselinu u tri koraka: metiliranjem dušika na položaju 6 metil-jodidom, redukcijom prstena D suviškom natrijeva borhidrida u metanolu te hidrolizom dobivene smjese etilnih estera lizerginske i izolizerginske kiseline u odgovarajuće kiseline u omjeru 6:1 u korist lizerginske kiseline. Ukupno iskorištenje ove sinteze koja je provedena u 8 koraka bez optimizacije iz polaznog 4-bromindola iznosi 11 % i predstavlja prvi korak prema komercijalno isplativoj prozivodnji lizerginske kiseline i njenih derivata.



Shema 9. Sinteza lizerginske kiseline prema Hendricksonu i suradnicima – stvaranje veze a

Mehanistički zanimljiv korak u ovoj sintezi je Suzukijeva reakcija[16] (shema 10). Prvi korak ove reakcije je oksidativna adicija paladija na aril-halogenid. Nakon reakcije s bazom organopaladijeva vrsta reagira s aktiviranim boronatom koji nastaje nukleofilnim napadom baze prisutne u reakcijskoj smjesi. U posljednjem koraku Pd(0) regeneriran je reduktivnom eliminacijom paladija(II) čime nastaje produkt reakcije.

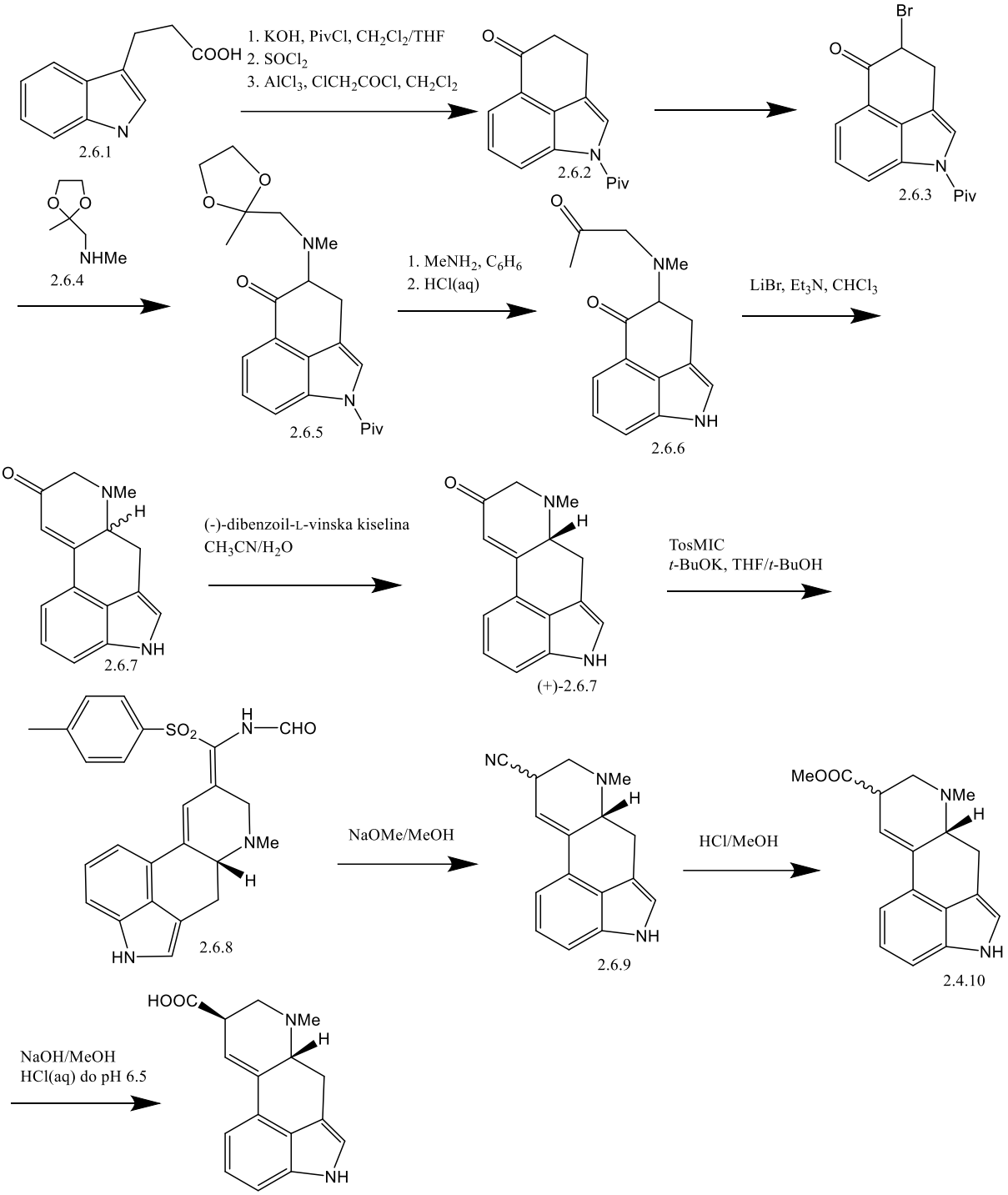


Shema 10. Mehanizam Suzukijeve reakcije

Danas je poznato mnogo modifikacija ove reakcije koje koriste različite organoborne spojeve, različite katalizatore i baze. Reakcija se primjenjuje i na industrijskoj skali.

2.6. Szántay i suradnici: prva enantioselektivna sinteza[5]

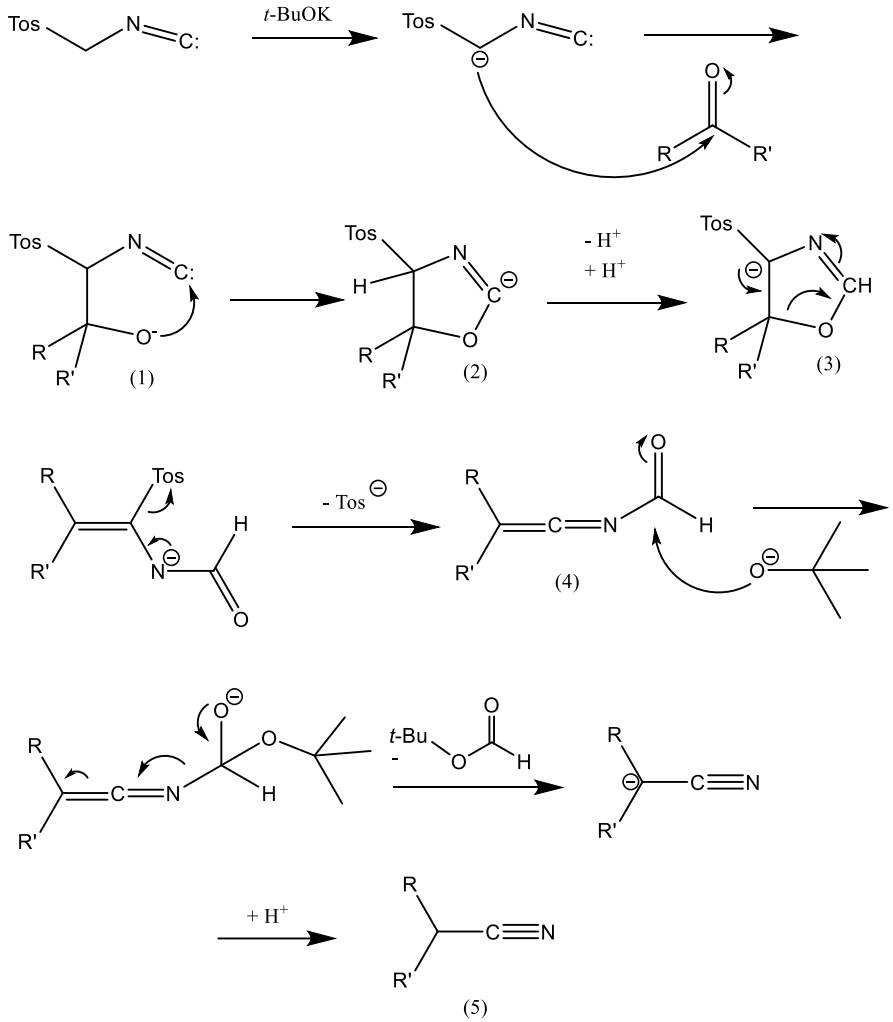
Prva uspješna enantioselektivna sinteza objavljena je 2004. godine.[5] Szántay i suradnici iskoristili su modificiranu Gotovu metodu[6] za sintezu *N*-pivaloiliranog Uhleovog ketona 2.6.2 iz 3-indoilpropanske kiseline 2.6.1 (shema 10). Zaštićeni keton 2.6.2 bromiran je u α-položaju dajući spoj 2.6.3 koji je u supstitucijskoj reakciji s aminom 2.6.4 dao spoj 2.6.5.[17] Supstitucija je izvedena u boljem iskorištenju s *N*-nezaštićenim α-brom ketonom 2.6.3. Nakon što je uklonjena ketalna zaštita sa spoja 2.6.5 i dobiven spoj 2.6.6, sljedeći se korak, intramolekulska aldolna kondenzacija ketona 2.6.6, pokazao problematičnim jer u standardinm uvjetima aldolne reakcije nije došlo do ciklizacije. Ciklizacija je uspješno provedena koristeći litijev bromid i trietilamin u kloroformu pri čemu je nastao racemat derivata 2.6.7. Rezolucija dobivene smjese enantiomera dibenzoil-L-vinskom kiselinom dala je (+)-izomer ketona 2.6.7 u 38 %-tnom iskorištenju. U Van Leusenovoj reakciji (+)-2.6.7 je, s *p*-toluensulfonilmetil-izocijanidom (TosMIC) nakon kisele hidrolize dao smjesu (+)-lizerginske i (+)-izolizerginske kiseline u lošem, 13 %-tnom, iskorištenju. Boljom se pokazala bazna hidroliza (+)-2.6.8 (NaOMe/MeOH) kojom je dobivena dijastereoizomerna smjesa nitrilnih derivata 2.6.9 u omjeru 1 : 1. Ova je smjesa Pinnerovom reakcijom prevedena u smjessu metil-(+)-lizergata i metil-(+)-izolizergata 2.4.10 u omjeru 3 : 2 u korist metil-(+)-lizergata. Metilni esteri su hidrolizirani natrijevim hidroksidom u (+)-lizerginsku kiselinu.



Shema 10. Prva enantioselektivna sinteza lizerginske kiseline prema Szántayu i suradnicima

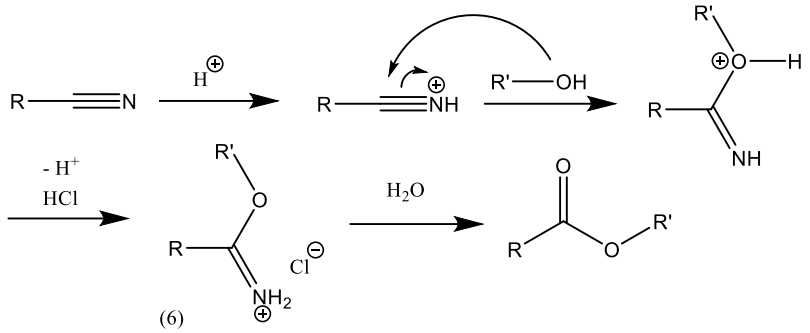
U ovoj sintezi vrijedi istaknuti nekoliko mehanistički zanimljivih reakcija. Jedna od njih je Van Leusenova[18] reakcija kojom je keton (+)-2.6.7 preveden u 2.6.9 (shema 11). Reagens u ovoj reakciji, tosilmetil-izocijanid (TosMIC), lako se deprotonira i adira na karbonilnu skupinu. Adicijski produkt intramolekulskom ciklizacijom prelazi u deprotonirani 2-oksazolin 2. Nakon

tautomerizacije 2 u 3 oksazolinski prsten se otvara i izlaskom tosilne skupine nastaje *N*-formil ketimin 4. Nukleofilni napad alkoksida prisutnog u reakcijskoj smjesi dovodi do deformiliranja imina koji protoniranjem daje nitril 5.



Shema 11. Mehanizam Van Leusenove reakcije

U sljedećem koraku nitril 2.6.9 preveden je u metilni ester Pinnerovom reakcijom.[19] U Pinnerovoj reakciji nitril se protonira u prisutnosti alkohola dajući imidatnu sol (Pinnerova sol) 6 (shema 12). Hidrolizom imidatne soli nastaje karboksilni ester. Osim estera iz Pinnerove je soli moguće dobiti i ortoestere (koristeći suvišak alkohola umjesto hidrolize vodom) ili amidine (koristeći amonijak, primarni ili sekundarni amin).

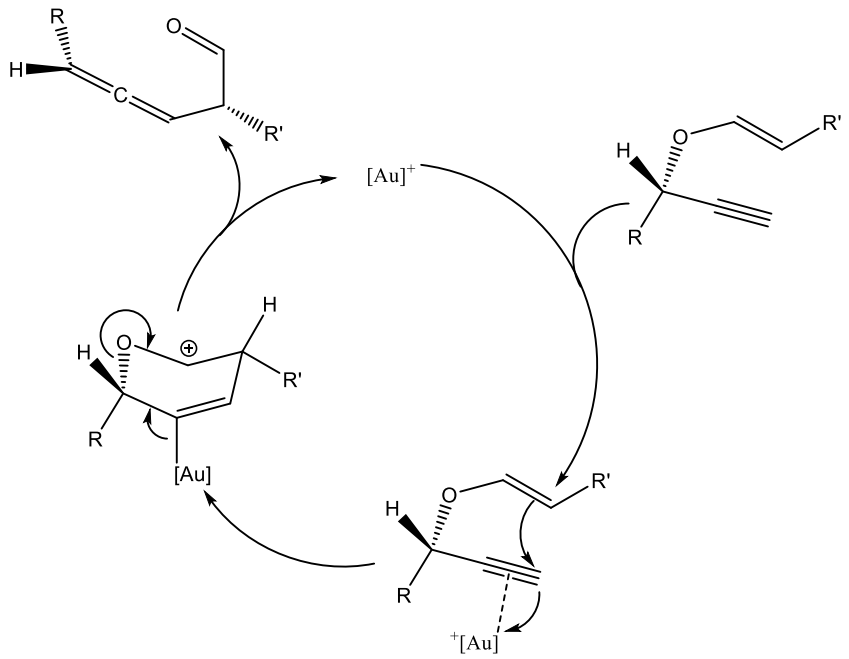


Shema 12. Mehanizam Pinnerove reakcije

2.7. Fuji, Ohno i suradnici: sinteza domino ciklizacijom alena[20,21]

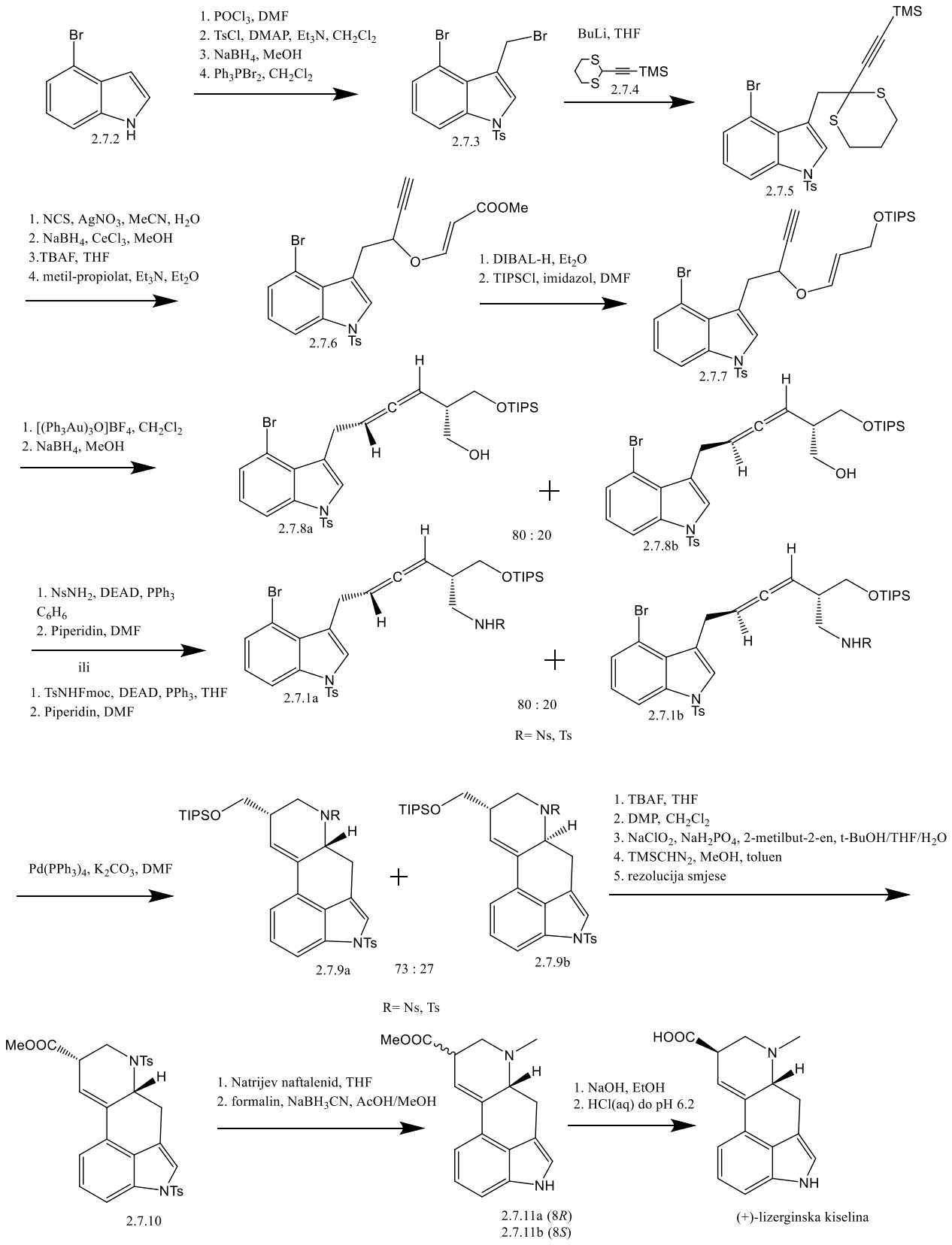
Reakcija herteroaneliranja i karboaneliranja alena i aril-halogenida prvi je put opisana 1991. godine,[22] a u narednim godinama reakcija je primijenjena u sintezi različitih heterocikla i spiro spojeva. Ohnoova sinteza lizerginske kiseline prvi je primjer intramolekulske aneliranja alena i aril-halogenida koji u istoj molekuli sadrže atom halogena i amino skupinu.

Novi su pristup sintezi ergolinskog kostura opisali Fuji i Ohno korištenjem domino ciklizacije alena katalizirane kompleksima paladija (0). Ključni međuprodukt u ovoj sintezi je alen 2.7.1 (shema 14). On je dobiven iz 4-bromoindola 2.7.2 koji je formiliran Vilsmeier-Haackovom reakcijom na položaju 3 u prisutnosti $POCl_3$ u DMF-u. Dobiveni aldehid je potom zaštićen tosilnom skupinom i reduciran natrijevim borhidridom do alkohola koji je bromiran trifenilfosfin dibromidom dajući spoj 2.7.3. Iz indola 2.7.3 litiacijom i reakcijom s 2.7.4 pripravljen je tioacetal 2.7.5. Nakon hidrolize tioacetala, redukcije dobivenog ketona natrijevim borhidridom, desililacije i konjugirane adicije dobivenog alkohola na metil-propiolat dobiven je 2.7.6 koji je redukcijom uz DIBAL te sililiranjem preveden u propargil-vinil-eter 2.7.7. Claisenova pregradnja u *m*-ksilenu kao otapalu dala je smjesu dijastereoizomernih alena 2.7.8 (a : b = 33 : 67) u relativno niskom iskorištenju od 38 %. Zagrijavanjem 2.7.7 u mikrovalnom reaktoru u kloroformu kao otapalu iskorištenje reakcije je poraslo na 82 % (2.7.8a : 2.7.8b = 33 : 67). Pošto domino ciklizacija amina dobivenog iz 2.7.8a izomera daje veći udio (+)-izolizergola 2.7.9a, s ciljem povećanja udjela izomera 2.7.8a Claisenova pregradnja katalizirana je s okso kompleksom zlata $[(Ph_3PAu)_3O]BF_4$. Mehanizam katalize Claisenove pregradnje propargil-vinil-etera kompleksima zlata(I) prikazan je u shemi 13.[23]



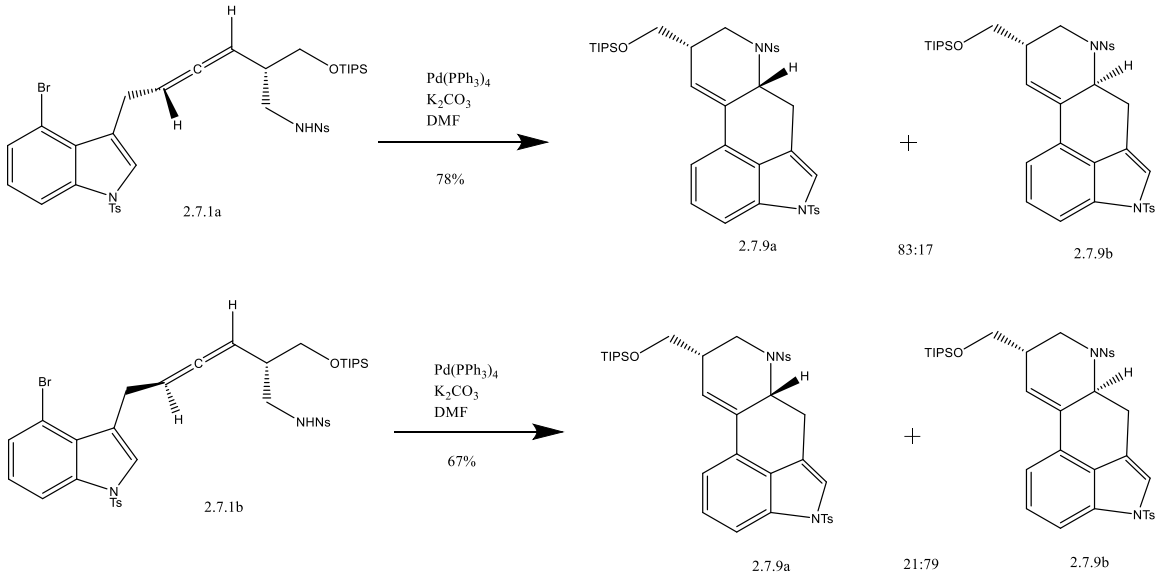
Shema 13. Mehanizam Claisenove pregradnje propargil-vinil-etera katalizirane kompleksom zlata(I)

U ovim uvjetima postignuto je iskorištenje od 78 % (2.7.8a : 2.7.8b = 80 : 20). Iz 2.7.8 je Mitsunobuovom reakcijom s $NsNH_2$ ili TsNHFmoc reagensom dobiven *N*-nosilirani odnosno *N*-tosilirani 2.7.1 (2.7.1a : 2.7.1b = 80 : 20). Nakon istraživanja reakcijskih uvjeta za domino ciklizaciju utvrđeno je da je optimalna baza kalijev karbonat, a najviše iskorištenje produkta 2.7.9 od 83 % postignuto je korištenjem $Pd(PPh_3)_4$ u DMF-u (2.7.9a : 2.7.9b = 73 : 27). Visoka dijastereoselektivnost postignuta je korištenjem $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (2.7.9a : 2.7.9b ≥ 95 : 5) no, s druge strane, iskorištenje reakcije palo je na samo 20 %. Domino ciklizacija *N*-nosil 2.7.1 (2.7.1a : 2.7.1b = 80 : 20) s $Pd(PPh_3)_4$ provedena je u dobrom iskorištenju od 65 % (2.7.9a : 2.7.9b = 87 : 13). *N*-tosil 2.7.9 je preveden u lizerginsku kiselinu uklanjanjem triizopropilsilne zaštite (TIPS), oksidacijom dobivenog alkohola Dess-Martinovim perjodinanom (DMP) i esterifikacijom dobivene kiseline s trimetilsilildiazometanom ($TMSCHN_2$). Nakon uklanjanja tosilnih skupina natrijevim naftalenidom i metiliranja dušika na položaju 6, dobivena je smjesa (+)-metil-lizergata i (+)-metil-izolizergata (2.7.11a : 2.7.11b = 65 : 35) koja je hidrolizirana natrijevim hidroksidom, pri čemu dolazi i do izomerizacije (+)-izolizerginske u (+)-lizerginsku kiselinu.



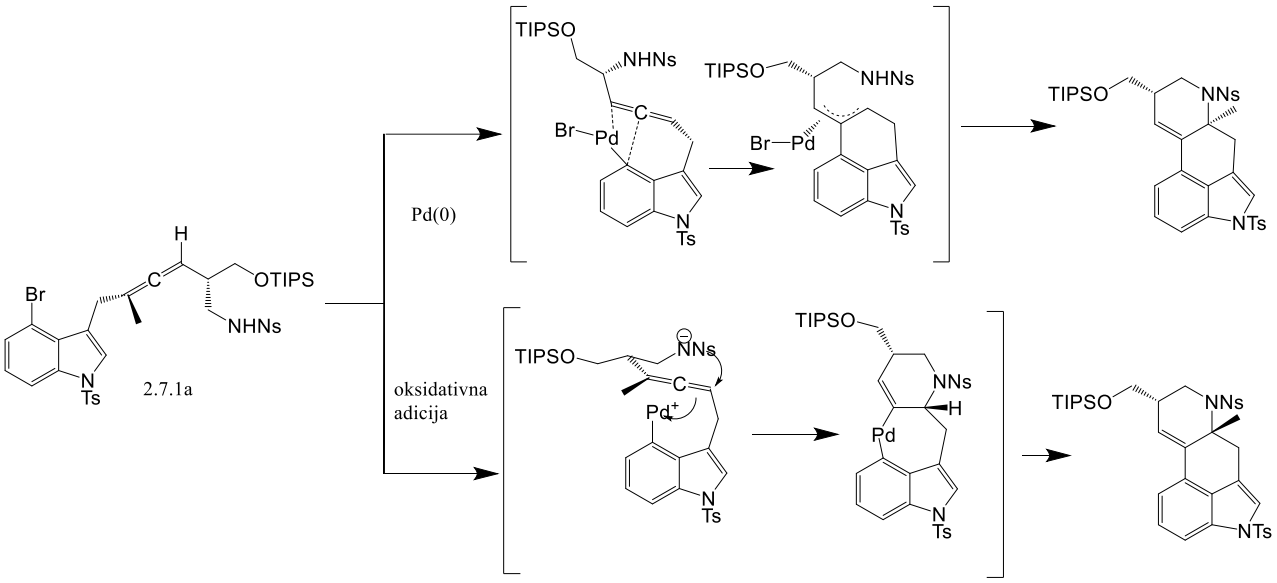
Shema 14. Sinteza lizerginske kiseline domino ciklizacijom alena prema Fujiju, Ohnou i suradnicima

Domino ciklizacijske reakcije provedene su sa smjesom 2.7.1 (2.7.1a : 2.7.1b = 80 : 20). Kako bi se razjasnio mehanizam ovih reakcija, 2.7.1a i 2.7.1b su razdvojeni HPLC-om te su ciklizacije provedene na čistim dijastereoizomerima.



Shema 15. Reakcija domino ciklizacije alena provedena na čistim dijastereoizomerima alena 2.7.1

Postoje dva kompetirajuća reakcijska puta domino ciklizacije: karbopaladacija i amidopaladacija (shema 16). Karbopaladacija indoilpaladijeva(II) bromida formiranog oksidativnom adicijom paladija na 2.7.1 napreduje kroz 6-*egzo* ciklizaciju kojom nastaje η^3-alilpaladijev kompleks. Anti napad nosilamidne skupine daje 2.7.9b. Glavni izomer u reakciji nastaje koordinacijom indoilpaladija(II) na alen i anti napadom nosilamidne skupine. Nakon reduktivne eliminacije paladija iz nastalog sedmeročlanog prstena dobiva se izomer 2.7.9a.

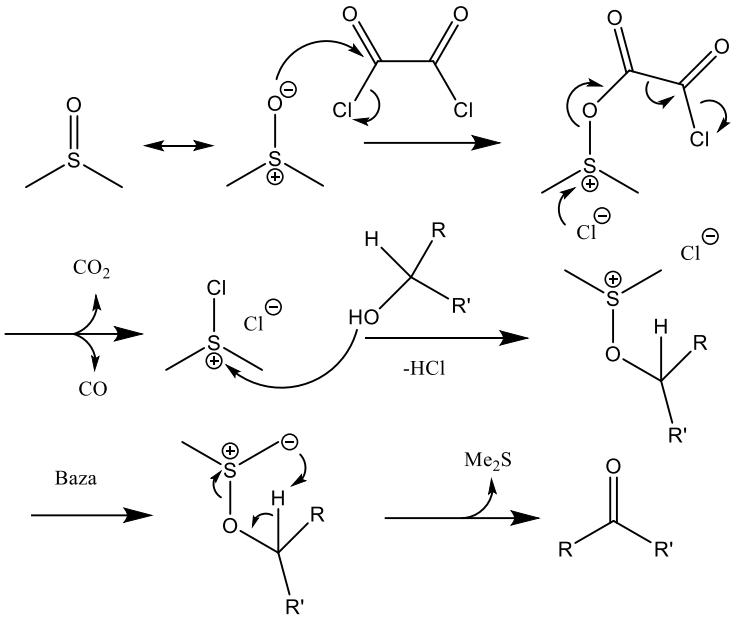


Shema 16. Predloženi mehanizam domino ciklizacije alena

2.8. Jia, Liu i suradnici: sinteza putem olefinske metateze i Heckove reakcije[24]

Novi pristup sintezi optički čistih derivata triptofana iz *o*-halogenanilina i aldehida potaknuo je Jia i Liua na pokušaj sinteze lizerginske kiseline iz takvog početnog spoja.[25] Zaštićeni (*R*)-4-jodtriptofan 2.8.1 (shema 18) je *N*-metiliran metil-jodidom, reduciran litijevim borhidridom u alkohol koji je oksidiran Swernovom oksidacijom dajući spoj 2.8.3.

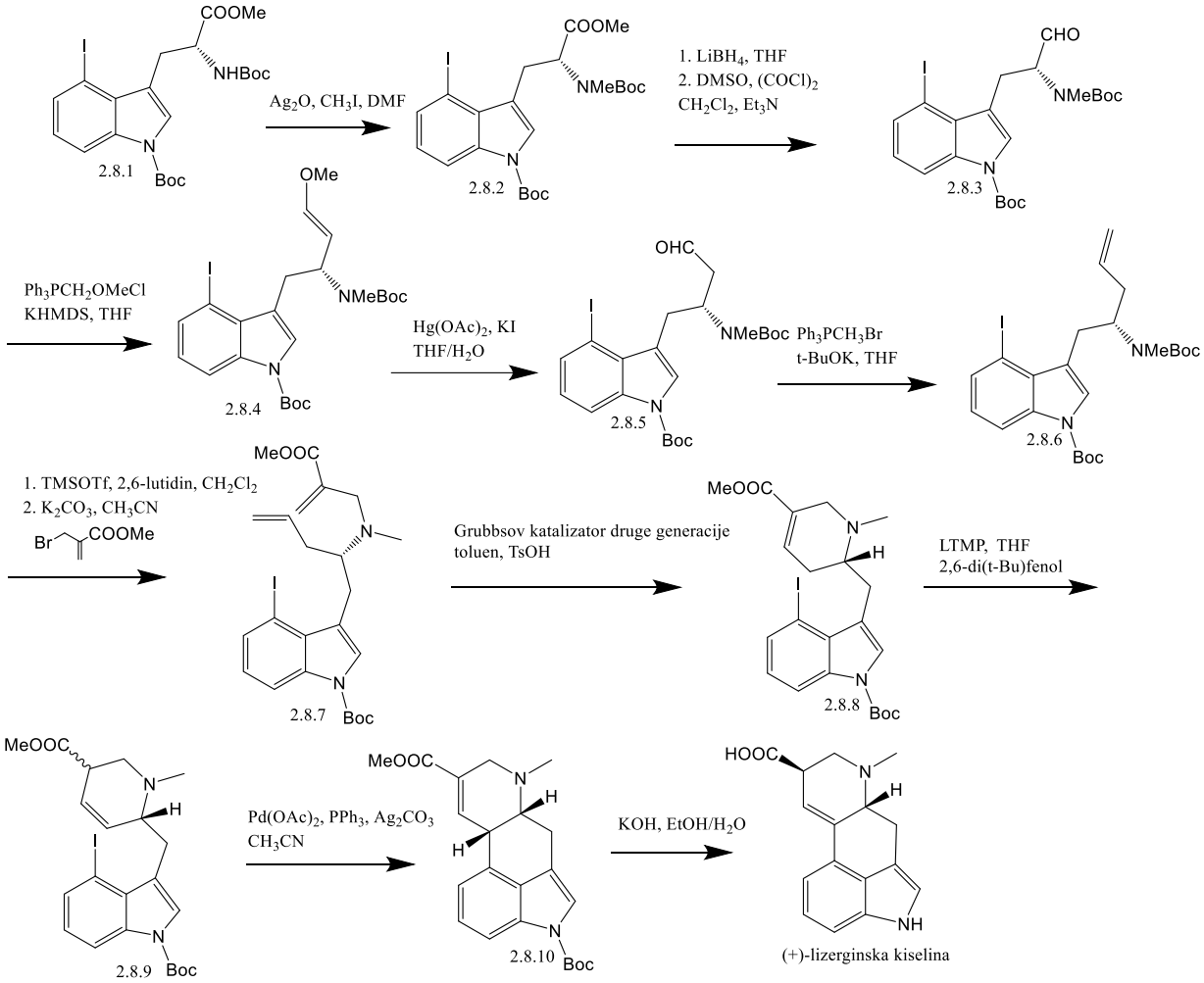
Swernova oksidacija[26] omogućuje selektivnu oksidaciju alkohola u aldehid bez upotrebe toksičnih reagensa poput piridinijeva klorokromata u blagim uvjetima. Reakcija dimetilsulfoksida i oksalil-klorida generira dimetilklorsulfonijev kation iz kojeg nukleofilnim napadom alkohola nastaje dimetilalkoksisulfonijev kation. Nakon deptotoniranja dimetilalkoksisulfonijeva kationa nastali ilid se raspada na dimetil-sulfid i keton (shema 17).



Shema 17. Mehanizam Swernove oksidacije

Wittigovom reakcijom spoja 2.8.3 s ilidom dobivenim iz metoksimetilen-trifenilfosfonijeva klorida nastaje spoj 2.8.4. Ovaj je enolni eter hidroliziran s $Hg(OAc)_2$/KI dajući aldehid 2.8.5. Siljedi još jedna Wittigova reakcija kojom je iz aldehida 2.8.5 i metilen-trifenilfosfonijevog bromida dobiven spoj 2.8.6. Nakon deprotekcije egzocikličke amino-skupine ista je alkilirana metil-2-(brommetil)akrilatom čime je dobiven dien 2.8.7. Problem u ključnom koraku olefinske metateze predstavljala je prisutnost amino-skupine u supstratu, koja interakcijom s katalizatorom smanjuje njegovu aktivnost. Poznato je da se taj problem može izbjeći korištenjem amonijeve soli supstrata ili dodatkom neke protične[27] ili Lewisove[28] kiseline. Pokušaj ciklizacije korištenjem Grubbsovog katalizatora druge generacije i titanijeva izopropoksida u diklormetanu nije urodio plodom kao ni korištenje istog katalizatora i *p*-TsOH u diklormetanu. Reakcija je uspješno provedena koristenjem katalizatoa i *p*-TsOH u toluenu kao otapalu dajući spoj 2.8.8 u vrlo dobrom iskorištenju od 88 %. Planirano γ-ariliranje α,β-nezasićenog estera 2.8.8 bilo je neuspješno i nakon ispitivanja velikog broja reakcijskih uvjeta. Spoj 2.8.8 je izomeriziran litijevim 2,2,6,6,-tetrametilpiperididom (LTMP) u spoj 2.8.9. Spoj 2.8.9 je Heckovom reakcijom dao 2.8.10 u relativno slabom 27 %-tnom iskorištenju. Korištenjem srebrovog karbonata kao baze umjesto trietilamina postignuto je zadovoljavajuće

84 %-tno iskorištenje. Deprotekcija i hidroliza metilnog estera kalijevim hidroksidom praćena iomerizacijom dvostruke veze dala je (+)-lizerginsku kiselinu.

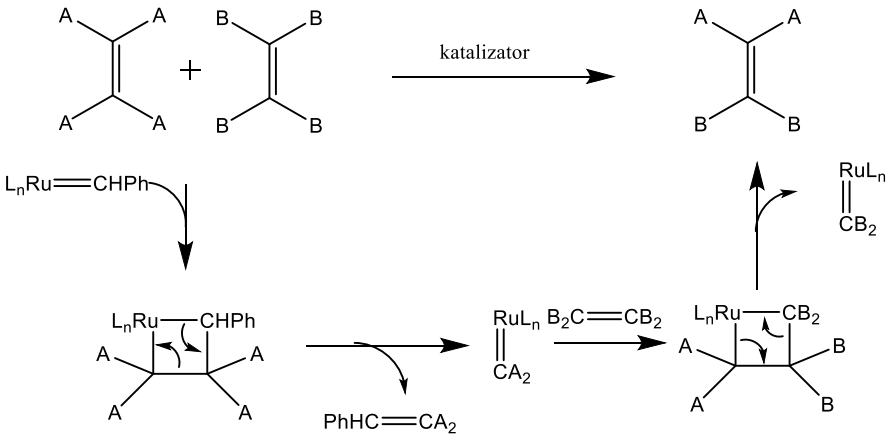


Shema 18. Sinteza lizerginske kiseline putem olefinske metateze i Heckove reakcije prema

Osim Swernove oksidacije u ovoj sintezi vrijedi istaknuti dvije reakcije, olefinsku metatezu i Heckovu reakciju.

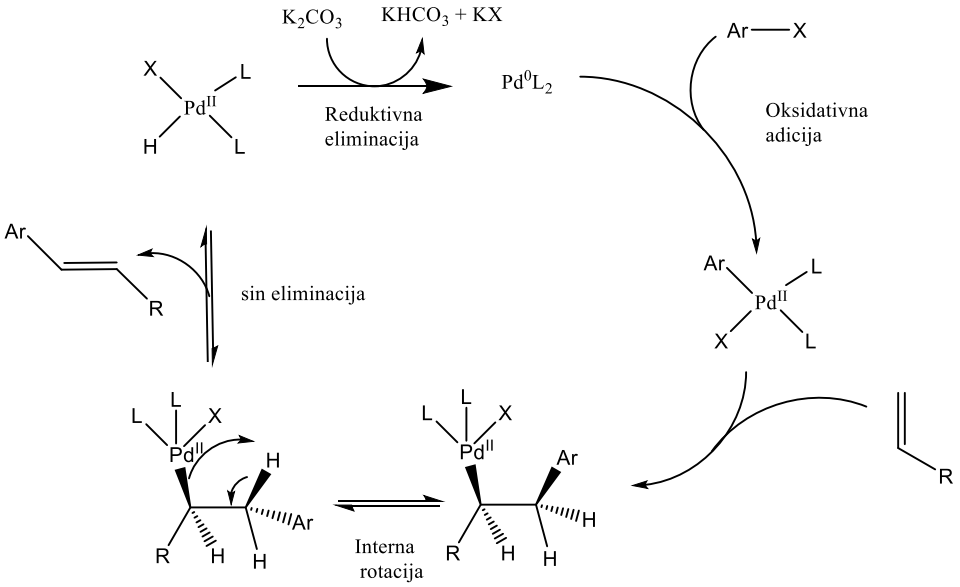
U olefinskoj metatezi[29] (shema 19) dolazi do međusobne zamjene supstituenata na dvije dvostruke veze. U ovoj sintezi terminalni krajevi dvije olefinske skupine daju eten dok krajevi dvostrukih veza vezanih na ostatak molekule zatvaraju šesteročlani prsten. Ova varijanta olefinske metateze poznata je pod nazivom metateza zatvaranja prstena. Pošto je jedan od produkata u reakciji plin (eten), ova transformacija često ima visoko iskorištenje. Najčešće korišteni katalizatori u ovoj reakciji su Grubbsovi katalizatori (rutenijevi karbeni s

dodatnim ligandima). Osim rutenija kao katalizatori mogu poslužiti i kompleksi molibdena i volframa.



Shema 19. Mehanizam olefinske metateze

Heckova reakcija[30] je reakcija aril-halogenida s alkenom katalizirana kompleksom paladija (0). Prvi korak reakcije je oksidativna adicija kompleksa paladija na aril-halogenid. Alken koordinira paladij te u sljedećem koraku dolazi do umetanja alkena u vezu paladija i arila. Nakon β-eliminacije hidrida nastali kompleks paladija i alkena disocira se reduktivnom eliminacijom halogenvodika potpomognutom bazom.

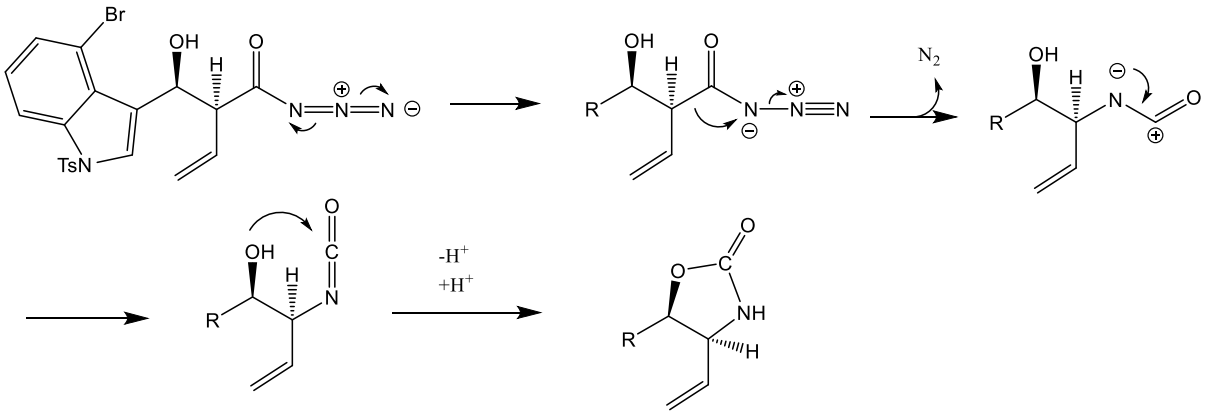


Shema 20. Mehanizam Heckove reakcije

2.9. Fukuyama i suradnici: enantioselektivna sinteza koristeći Evansovu aldolnu reakciju[31]

Fukuyama je kontrolu stereokemije C5 stereogenog središta postigao Evansovom aldolnom reakcijom spoja 2.9.1 (shema 22) s tosilom zaštićenim 4-klorindolom 2.9.2. Reakcija 2.9.3 s hidrazinom dala je odgovarajući hidrazid 2.9.4. Hidrazid 2.9.4 u reakciji s *tert*-butil-nitritom preveden je u acilni azid koji se u reakcijskim uvjetima Curtisovom pregradnjom pregradio u oksazolidinon 2.9.5.

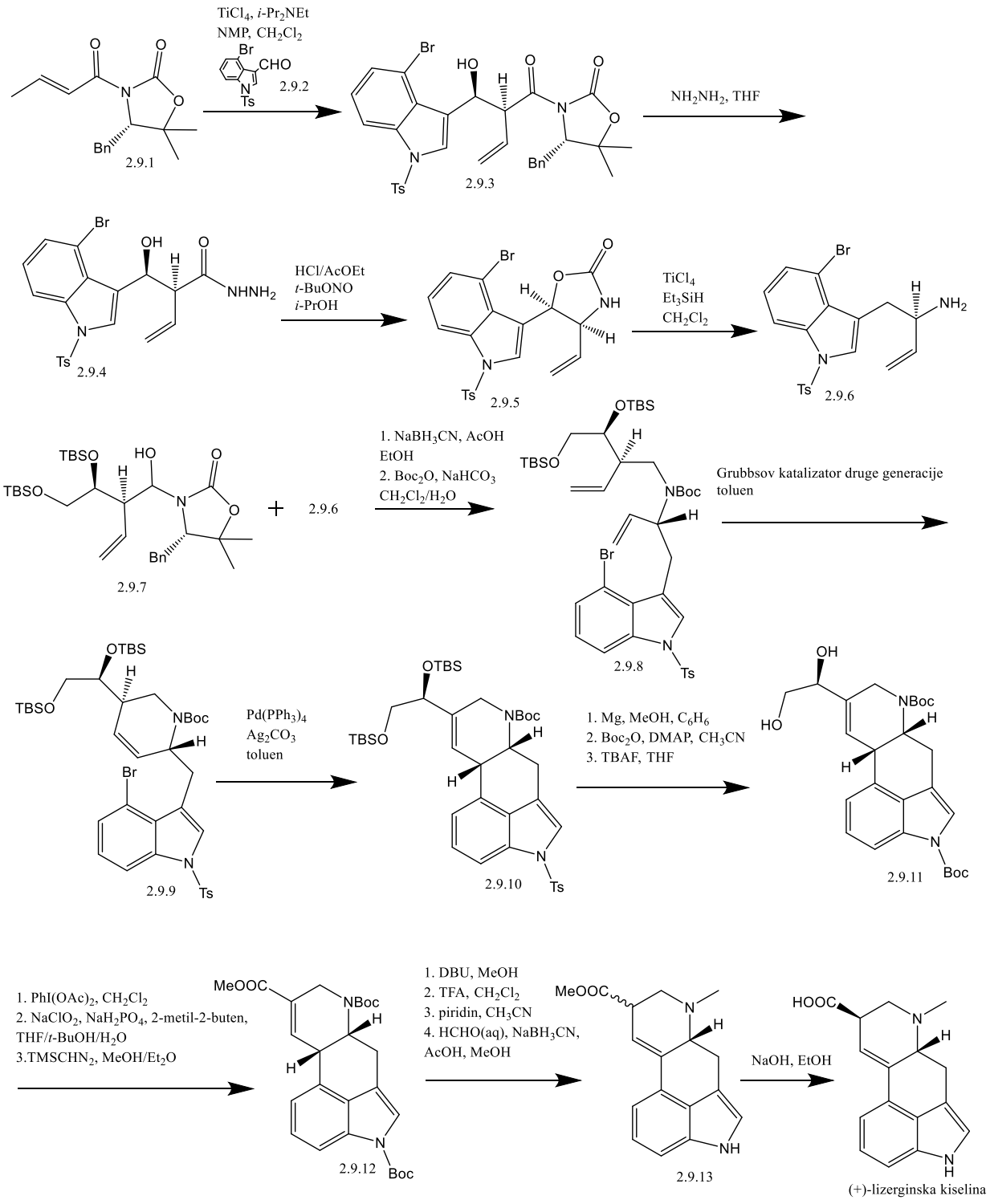
Curtisovom pregradnjom[32] iz acilnog azida nastaje izocijanat koji u intramolekulskoj reakciji s hidroksilnom skupinom daje oksazolidinon (shema 19).



Shema 21. Mehanizam nastanka oksazolidinonskog prstena Curtisovom pregradnjom

Spoj 2.9.5 je deoksigeniran trietilsilanom i titanijevim tetrakloridom. Reduktivna aminacija dobivenog 2.9.6 poluaminalom 2.9.7 uz natrijev cijanoborhidrid praćena uvođenjem Boc zaštitne skupine dala je dien 2.9.8. Poluaminal 2.9.7 dobiven je Evansovom aldolnom reakcijom iz 2.9.1 s *tert*-butildimetilsilil-glikolaldehidom (TBSO-glikolaldehidom), sililiranjem te redukcijom diizobutilaluminij hidridom (DIBAL). Sljedeći ključni korak olefinske metateze proveden je u prisutnosti Grubbsovog katalizatora druge generacije te je u gotovo kvantitativnom iskorištenju dobiven spoj 2.9.9. Heckova reakcija izvedena je u idućem koraku bez komplikacija korištenjem $Pd(PPh)_4$ i srebrova karbonata kao baze dajući spoj 2.9.10. Funkcionalizacija ergolinskog skeleta spoja 2.9.10, nakon uklanjanja zaštitnih skupina s dušika na poziciji 1 i 6, ponovne zaštite Boc-om i desililacije, provedena je oksidativnim cijepanjem geminalnog diola 2.9.11 diacetoksijodbenzenom u aldehid, oksidacijom aldehida u karboksilnu kiselinu te metiliranjem koristeći trimetilsilildiazometan ($TMSCHN_2$). Nastali

2.9.12 je nakon izomerizacije dvostruke veze i deprotekcije dušika na položaju 6 reduktivno metiliran dajući smjesu metil-lizergata i metil-izolizergata 2.9.13. Hidroliza metilnih estera praćena je izomerizacijom u (+)-lizerginsku kiselinu.



Shema 20. Enantioselektivna sinteza lizerginske kiseline korištenjem Evansove aldolne reakcije

Evansova aldolna reakcija korištena u ovoj sintezi danas je najpouzdanija reakcija korištena za kontrolu konfiguracije vicinalnih stereogenih središta te se kao takva jako često koristi u totalnim sintezama prirodnih organskih spojeva.[33] Evansov reagens, kiralni *N*-acil-oksazolidon, nakon generiranja enolata acilnog dijela molekule može poprimiti različite konformacije ovisno o prisutnosti i veličini oksofilnog metala i njegove koordinacije s dva karbonilna kisika. Mnogo je modifikacija ove reakcije opisano u literaturi, koristeći različite Lewisove kiseline i kiralne pomoćne dijelove Evansovog reagensa. Originalno opisana Evansova aldolna reakcija koristi dibutilboril-enolat Evansovog reagensa.

2.10. Zaključak

Mnogo je različitih pristupa totalnoj sintezi lizerginske kiseline. Razvoj novih reakcija kroz godine omogućio je bržu i jednostavniju konstrukciju tetracikličkog ergolinskog skeleta kao i kontrolu stereokemije stereogenih središta. Iako je komercijalna sinteza ovog spoja u interesu farmaceutske industrije, i dalje niti jedan sintetski put nije komercijalno isplativ te se potrebna lizerginska kiselina dobiva izolacijom iz prirodnih izvora.

§ 3. Literaturna vrela

1. J. Mukherjee i M. Menge, *Adv. Biochem. Engin./Biotechnol.*, **68** (2000) 1-20.
2. Uhle i Jacobs, *J. Org. Chem.* **10** (1945) 76–86.
3. Uhle, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 761–766.
4. Kornfield, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1954) 3087-3114.
5. C. Szántay i I. Moldvai, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 5993-6000.
6. K. Teranishi, S. Hayashi, S. Nakatsuka i T. Goto, *Synthesis* **5** (1995) 506-508.
7. A. Stoll i Th. Petrzilka*, Helv. Chim. Acta.* **36** (1953) 1125-1137
8. M. Julia, *Tetrahedron Lett.* **20** (1969) 2569-2572.
9. W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 478-481.
10. Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents*, Wiley, New Jersey, 2009, p.95
11. J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 859-860.
12. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5427-5429.
13. I. Ninomyia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 (1985) 941-948.
14. J. Hendrickson, *Org. Lett.* **6** (2004) 3-5.
15. A. Stoll i A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **26** (1943) 922-928.
16. G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King I T. R. Verhoven, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 8151-8156.
17. R. E. Bowman, D. D. Evans, J. Guyett, J. Weale i A. C. White*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1973) 760-766.
18. O. H. Oldenziel, D. Van Leusen i A. M. Van Leusen, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3114-3118
19. Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents*, Wiley, New Jersey, 2009, p.2237
20. S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii i H. Ohno, *Org. Lett.* **22** (2008) 5239-5242.
21. S. Inuki, A. Iwata, S. Onishi, N. Fujii i H. Ohno, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 2072-2083.
22. R.C. Larok, N. G. Berrios-Pena i C. A. Fried, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2615-2617.
23. B. D. Sherry i F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 15978-15979.
24. Y. Jia i Q. Liu, *Org. Lett.* **13** (2011) 4810-4813.
25. Y. Jia i J. Zhu, *Synlett* **16** (2005) 2469-2472.
26. K. Omura i D. Swern, *Tetrahedron* **34** (1978) 1651-1660
27. E. Prusov i M. E. Maier, *Tetrahedron* **63** (2007) 10486-10496.

28. Q. Yang i W. Xiao, *Org. Lett.* **7** (2005) 871-874.
29. Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents*, Wiley, New Jersey, 2009, p.57
30. *Ibid.* p.1350
31. S. Umezaki, S. Yokoshima i T. Fukuyama, *Org. Lett.* **15** (2013) 4230-4233.
32. Z. Wang, Comprehensive organic name reactions and reagents, Wiley, New Jersey, 2009, p.780
33. *Ibid*. p.1021