

Előző OTKA pályázatunk (T 031753) keretén belül három alternatív utat dolgoztunk ki ergolinváz felépítésére. Az egyik út (kulcslépés: ciklizáció megvalósítása intramolekuláris aldol-kondenzációval) további vizsgálatával sikerült előállítanunk a lizergsav egyik kulcs-intermedierjét, a (±)-8-oxo-ergolént. A szintézist N-pivaloil- és az indol-nitrogénon helyettesítetlen 5-bróm-Uhle-ketonból kiindulva valósítottuk meg: a brómvegyülettel mindezideig sikertelennek bizonyuló alkilezést hajtottunk végre szubsztrátként metilaminoaceton etilénketálját alkalmazva, majd a védőcsoport(ok) eltávolítását végeztük el metilaminnal, illetve vizes sósavval. Az így nyert diketon intramolekuláris aldol-kondenzációja a (±)-8-oxo-ergolénhez vezetett, melynek rezolválását O,O-dibenzoil-borkósavval valósítottuk meg. A fent idézett OTKA zárójelentésében leírtuk, hogy félszintetikus úton előállított (+)-8-oxo-ergolén (+)-lizergsavvá történő átalakítását kidolgoztuk. A többlépéses eljárás továbbfejlesztésével az össztermelést 5%-ról 21%-ra sikerült megjavítanunk. A (+)-lizergsav  $\alpha$ -ergokriptinné történő átalakítására korábban eljárást dolgoztunk ki. A (+)-8-oxo-ergolén új közvetlen totálszintézise tehát a (+)-lizergsav és az  $\alpha$ -ergokriptin totálszintézisét is jelentette egyben. A kutatási eredményeket 2004-ben publikáltuk (J. Org. Chem.) (+2 cikk a Magy. Kém. Folyóiratban, 2006), az eljárásra szabadalmi bejelentést (2005) tettünk. A későbbiekben a szintézis egyes lépéseire javított eljárást dolgoztunk ki (OPPI beküldés alatt).

A 8-oxo-ergolénből kiindulva három új ergolinváz alkaloid [(+)-szetoklavin, (+)-izoszetoklavin és (-)-9,10-dihidroizoszetoklavin] totálszintézisét valósítottuk meg; a harmadiknak korábban mások által tévesen publikált szerkezetét (és helytelen elnevezését) korrigáltuk (Heterocycles, 2006). A közlemény megjelenését követően a fenti természetes anyagok szintézise mellett a (+)-szetoklavin katalitikus hidrogénezésével a (-)-dihidroszetoklavint is előállítottuk.

A lizergsav-származékok epimerizációjának vizsgálata során egy eddig nem tapasztalt dimerizációt figyeltünk meg. A lizergsav észterekből előállított két dimer szerkezetét és térszerkezetét NMR mérésekkel és finn együttműködés keretében krisztallográfiai vizsgálatokkal tisztáztuk. A dimerizáció további vizsgálata során a reakció-mechanizmus részleteinek felderítése érdekében kvantumkémiai számításokat is felhasználtunk, továbbá kimutattuk a folyamat során szuper-oxid-gyökion jelenlétét. Ezen adatok alapján plauzibilis magyarázatot adtunk a dimerizáció mechanizmusára (Heterocycles, 2007).

Korábbi lizergsav szintézisünk sikeres szintézisútjának analógiájára kísérleteket végeztünk D-gyűrűben 7-tagú analogonok (D-homo-ergolin-vázak vegyületek) előállítására. A 4-bróm-Uhle-ketonnak a megfelelő aminoketállal (metilamino-etil-metilketon ketálja) történő sikeres reakciója olyan triciklusos intermediert szolgáltatott, amelynek aldol kondenzációval végrehajtandó ciklizációja terveink szerint D-homo-9-oxo-ergolént eredményezne. Ennek az intermediernek megkísérelt ciklizációja első próbálkozásunkra a várt 7-tagú analogon helyett egy új 5-tagú vegyület, a 8-acetil-D-nor-ergolén keletkezéséhez és izolálásához vezetett. A D-homo származékok előállításának alternatív vizsgálata folyamatban van.

A 8-oxo-ergolén sikeres szintézise alapján kísérleteket végeztünk D-nor-ergolinvázak vegyületek szintézisére, melynek során a lizergsav D gyűrűben öttagú analogonjainak származékait (8-as helyzetben észterek, nitril, hidroximetil és metil helyettesítőkkel) előállítottuk. Ez utóbbi intermedier sikeres ciklopropanálási reakciója segítségével előállítottuk az eddigi egyetlen elő nem állított klavin alkaloidot, a (±)-cikloklavint (Tetrahedron, 2008).