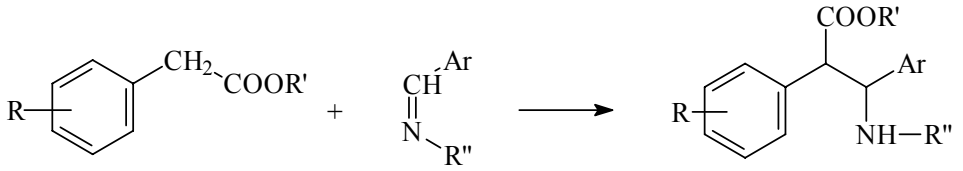
ПЛОВДИВСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПАИСИЙ ХИЛЕНДАРСКИ“ – БЪЛГАРИЯ
НАУЧНИ ТРУДОВЕ, ТОМ 34, КН. 5, 2006 – ХИМИЯ
UNIVERSITY OF PLOVDIV „PAISII HILENDARSKI“ – BULGARIA
SCIENTIFIC PAPERS, VOL. 34, BOOK 5, 2006 – CHEMISTRY

ХИМИЯ НА ПРИРОДНИ И СИНТЕТИЧНИ ИЗОХИНОЛИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ

ОБЗОР

проф. д.х.н. Никола Моллов

Химията на природните и синтетични изохолини се развива непрекъснато като област на научно изследване. Постоянният интерес към нея се определя от широкото разпространение на изохинолинови вещества в природата, важната им роля като молекули с биологична активност и като съединения, намерили широко практическо приложение в медицината и много други области на практиката. Сред тях са голяма група алкалоиди, наречени изохинолинови алкалоиди, разпространени най-вече в растенията. Обзорът ни е насочен към представяне на изследователските резултати на група химици от катедрите по органична химия на СУ "Климент Охридски" и ПУ "Паисий Хилендарски", както и на Института по органична химия на БАН, дейността на които беше свързана с горната проблематика. Около 1950 година в катедрата по органична химия на СУ „Климент Охридски” възникна група, оглавена от Богдан Куртев, тогава доцент, наскоро завърнал се от аспирантура в Москва. Дисертационната проблематика на аспирантската му теза беше разработване на синтетичен метод за получаване на 3-аминопропанови киселини от малонова киселина и азометинови съединения. У нас, Куртев и Моллов създадоха нов синтетичен метод за получаване на естери на 2,3-диарил-3-аминопропанови киселини състоящ се във взаимодействие на естери на арилоцетни киселини и Шифови бази в присъствието на безводен алуминиев хлорид: /1-12/



Синтетичните продукти от тези изследвания съдържаха 2-фенилетиламинов фрагмент в структурата си, която стои в основата на широко известните реакции за синтеза на изохинолини на Бишлер-Напиралски и на

Пикте-Шпенглер. Още тогава, беше обърнато внимание на тази възможност и затова се потърси по-широка информация върху химията на природните и синтетични изохинолини.

През 1960 г. към БАН се изгради Институт по органична химия, един от най-старите институти към това научно учреждение. За директор на този институт беше назначен проф. Богдан Куртев, който остана като такъв в продължение на много години. Към института се създаде секция по "Химия на природните органични вещества", а към тази секция се организира група по "Химия на алкалоидите". Към последната преминах и аз, като ст. н. сътрудник. По-късно със субсидия на ПРООН към ИОХ се изгради Центъра по фитохимия. Името на института са промени в Институт по органична химия с Център по фитохимия /ИОХ-ЦФ/ и към него се създаде лаборатория по "Химия на алкалоидите", чиито главен научен проблем стана химията на изохинолиновите алкалоиди. Освен мен към проблема се включиха да работят Хедвина Дучевска, Васил Георгиев, Орлин Петров, Стефан Филипов и Васил Огнянов. В дейността на лабораторията участваха и някой аспиранти и специализанти, от страната и чужбина. Постиженията на изследователския колектив са отразени в десетки публикации и няколко дисертации "Кандидат на химическите науки" и една на „Доктор на химическите науки”.

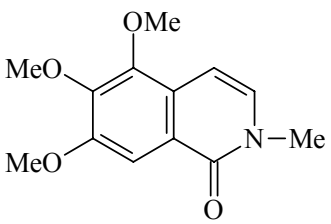
Поредица растения растящи в страната бяха изследвани за алкалоиди, но най-важни са резултатите получени за растенията от рода Таликтрум /Обичниче/ и Фумария /Росопас/, богати на изохинолинови алкалоиди. Проучванията на разпространените в страната представители доведоха до откриването на около 20 неописани алкалоиди и още толкова познати за науката, но за първи път установени в наши растения. При проучването на химичните свойства на алкалоидите бяха използувани актуални за времето си методи и резултатите се споделяха от учени от целия свят. Много от резултатите бяха представени на световни научни форуми и най-вече на Международния симпозиум по химия на природните вещества на ЮПАК, който през 1978 година беше организиран от ИОХ-ЦФ във Варна – „Златните пясъци”. Написана е и монография "Таликтрум алкалоиди", с автори Н. Моллов, Х. Дучевска и В. Георгиев, издадена от Издателството на Унгарската академия на науките.

Родът Таликтрум от сем. Ранункулацее обединява многогодишни тревисти растения, разпространени предимно в умерените географски области на северното полукълбо. Най-често тези растения са алкалоидоносни, съдържащи от следи до 2% алкалоиди. Изследвани са растения от този род в САЩ, Япония и СССР. У нас най-разпространен е Т. минус, вероятно в няколко вариации, но по онова време родът не беше разработен ботанически. Други спонтанно растящи видове бяха Т. фетидум, Т. симплекс, Т. аквилегифолиум и Т. луцидум. Последният съдържаше само следи от алкалоиди и не беше подложен на проучване. Детайлни изследвания бяха направени на няколко представители на Т. минус в страната, главно на надземни части на растенията и на един от тях, този намерен край Сливен, и корените и цветовете.

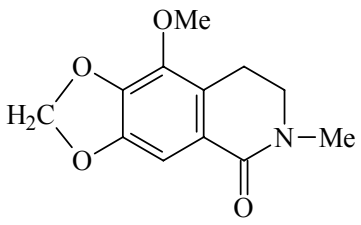
Изследваните растения съдържаха около 27 алкалоида, от които 14 се оказаха новоописани, а останалите се описваха за първи път за нашите растения. Новите алкалоиди бяха структурно проучени с помощта на съвременни спектрални методи, химически трансформации, някои насрещни синтези и в много случаи, чрез сравнения с познати вещества. Всички изолирани и идентифицирани алкалоиди се оказаха от групата на изохинолините, няколко просто построени изохинолини, няколко примера на бензилизохинолини и апорфини. По-голям беше броят на бисбензилизохинолините, главно, със свързване на двете бензилизохинолинови части с два етерни моста. Най-важни, обаче, се оказаха бензилизохинолин-апорфиновите алкалоиди, една сравнително нова група за химията на алкалоидите. Изохинолините, бензилизохинолините и апорфините може да са изходни вещества в биохимичното изграждане на по-сложните бисструктури, а може да са и тяхни разпадни продукти. Това все още не е уточнено, но по-важно е откритието им и структурното проучване. По-долу се описват резултатите за изследваните от нас растения от рода Таликтрум, без да са реферирани по-нови химични данни.

Алкалоидите, които са изградени само от изохинолинова пръстенна система, съответно заместена, се означават като прости изохинолинови алкалоиди. В изследваните от нас растения бяха намерени талактамин /I/ в надземните части на Т. минус, събран край Балчик. Структурата му се изясни с химически и спектрални изследвания и чрез насрещната му синтеза /13,14/. От надземните части на Т. минус намерен в Лозенска планина, край София, беше изолиран талфлавин /II/, открит и от други автори. Третият алкалоид, намерен от нас в Т. минус от находище край Сливен, се оказа добре известния нор-оксохидрастинин /III/.

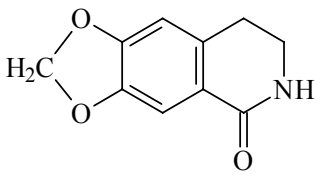
Броят на бензилизохинолиновите алкалоиди в растенията от рода Таликтрум е силно ограничен. Такъв алкалоид беше намерен само в корените на Т. минус от Сливен. Той се оказа новоизолиран и наречен ТАЛМЕЛИН /IV/, а структурата му е потвърдена и чрез синтез на рацемата. Тя е посочена по-долу /15-16/:



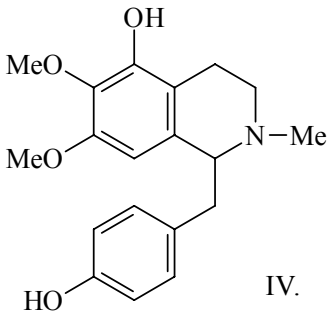
I.



II.

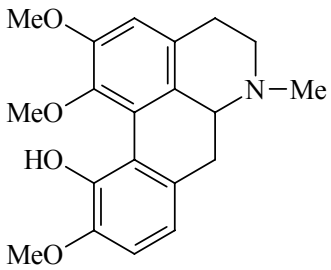


III.

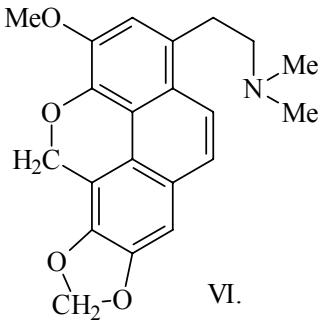


IV.

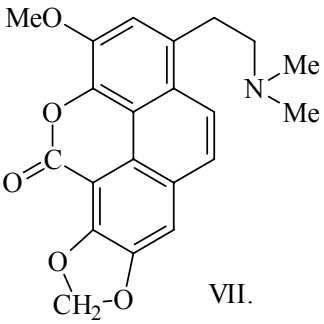
Апорфинови алкалоиди също са срещани рядко сред Таликтрум - растенията. Ние намерихме само ИЗОКОРИДИН /V/ в Т. аквилегафолиум. При изследването, обаче, на алкалоидната смес на Т. ругозум култивиран в градината на Ботаническия институт при БАН, бяха открити новите алкалоиди ТАЛИГЛУЦИН /VI/ и ТАЛИГЛУЦИНОН /VII/. Ние ги отнесохме към групата на апорфините, тъй като могат да се разглеждат, че са получени от съответните апорфини в резултат на биохимичен или фотохимичен процес, подобен на Хофмановото разпадане на апорфинови алкалоиди /17, 18/:



V.

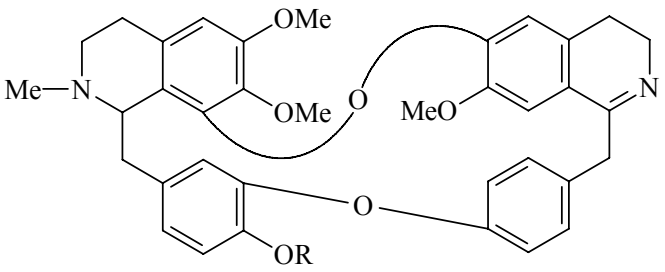


VI.

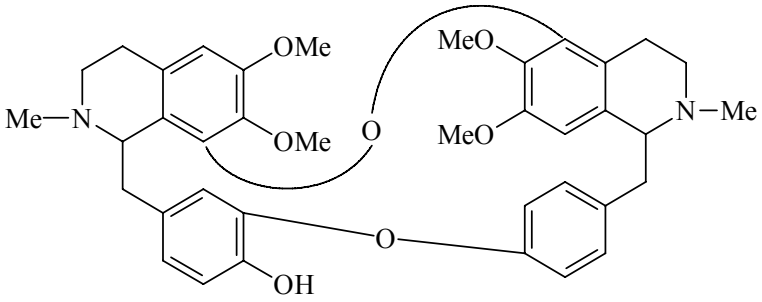


VII.

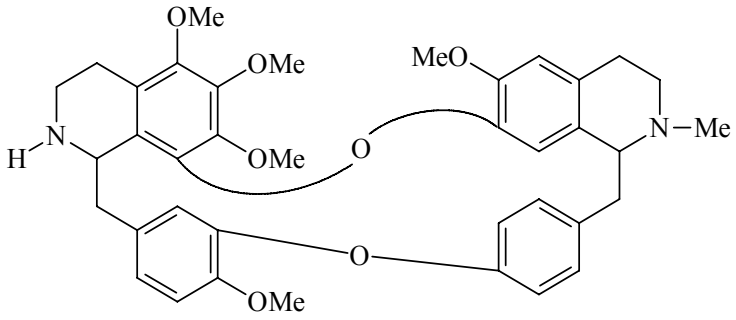
Най-широко са представени бисбензилизохинолиновите алкалоиди в растенията от рода Таликтрум. Изолирани и идентифицирани в изследваните от нас растения са познатите бербамин, изотетрандрин, хернандезин, талсимин, талидезин, таликберин и О-метилталикберин. Освен посочените, бяха открити и четири нови алкалоида, два от които от сравнително новата група с въглерод-азот двойна връзка в едната част на бисбензилизохолиновата молекула, наречени от нас ТАЛМЕТИН /VIII/ и О-МЕТИЛТАЛМЕТИН /IX/. Те се различават по това, че първият съдържа фенолна хидроксилна група, която може да се метилира и превърне във втория. Тези алкалоиди бяха открити във формата на Т. минус, разпространена в Лозенска планина /19/. От Т. фетидум намерен в Родопите, над Бачковския манастир, беше изолиран друг нов бисбензилизохинолинов алкалоид, наречен ТАЛФЕТИДИН /X/ /20, 21/, а от Т. симплекс, намерен в Рила, алкалоида ТАЛИСАМИН /XI/ /21/:



VIII. R=H
IX. R=Me



X.

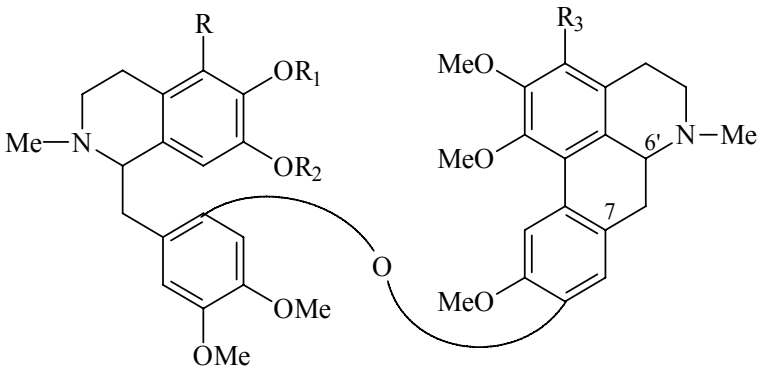


XI.

Апорфин-бензилизохинолините са нова група алкалоиди. Първият алкалоид от групата беше изолиран от разпространения в САЩ Т. дасикарпум, наречен Таликарпин /XII/. Той беше широко изследван за антитуморните му качества, но до медицинско приложение не се стигна. Ние изолирахме таликарпин от надземните части на растението, намерено край Сливен. Превърнат в хлороводородна сол, таликарпинът беше подложен на широки лабораторни фармакологични изследвания и у нас. По-късно интересът към него се загуби.

Растението Т. минус, разпространено край Сливен се оказа богато на апорфин-бензилизохинолини, някои от които в хода на изследването му бяха изолирани и химически проучени. Нов за групата се оказа и втория по количество алкалоид ТАЛМЕЛАТИН /XIII/. В по-малки количества бяха открити новите ДЕХИДРОТАЛИКАРПИН /XIV/ и ДЕХИДРОТАЛМЕЛАТИН /XV/ /24-28/. От корените на растението изолирахме О-ДЕЗМЕТИЛАДИАНТИФОЛИН /XVI/ и ТАЛМЕЛАТИДИН /XVII/ с

посочените по-долу структури, както и познатия АДИАНТИФОЛИН /XVIII/ /29/:



XII. $R=R_3=H$
$R_1=R_2=Me$

XIII. $R=R_2=R_3=H$
$R_1=Me$

XIV. $R=R_3=H$
$R_1=R_2=Me$
6',7 – двойна връзка

XV. $R=R_3=H$
$R_1=Me$
$R_2=H$
6',7 – двойна връзка

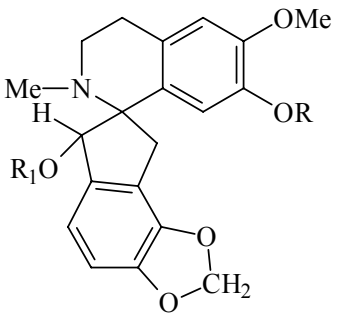
XVI. $R=H$
$R_1=R_2=Me$
$R_3=OMe$

XVII. $R=R_3=OMe$
$R_1+R_2=CH_2$

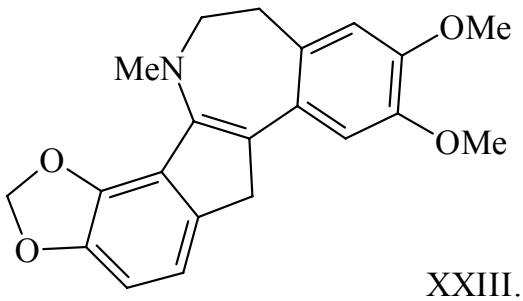
XVIII. $R=R_2=H$
$R_1=Me$
$R_3=OMe$

Върху алкалоидите на рода ТАЛИКТРУМ беше написана от Моллов, Дучевска и Георгиев монография, публикувана от издателството на Унгарската академия на науките /30/.

Около 1970 г., растенията от рода ФУМАРИЯ на сем. Fumariaceae предизвикаха интереса на няколко химически групи по света със съдържанието си на нови спиробензилизохинолинови алкалоиди. Техните структури, химични и спектрални отнасяния бяха оскъдно проучени. Нашият задочен аспирант Георги Якимов от ВМИ-Варна беше натоварен със задача да изследва алкалоидите на разпространените у нас Ф. официналис /росопас/, Ф. ростелата и събираната от „Билкокооп" смес от фумарии, като дрога за билколечение. Открити бяха няколко нови спиробензилизохинолинови алкалоиди, чиито структури бяха изяснени във взаимодействие с две изследователски групи, от Канада и САЩ. Намереният от нас ФУМАРОФИЦИН се оказа със структура XIX, О-МЕТИЛФУМАРОФИЦИН – с XX. а ФУМАРИТРИН и ФУМАРИТРИДИН – с XXI и XXII, съответно. Наред с тези спиробензилизохинолини беше открит още БУЛГАРАМИН /XXIII/, вероятно получен от термичната прегрупировка на спиробензилизохинолините в растението /31-37/.

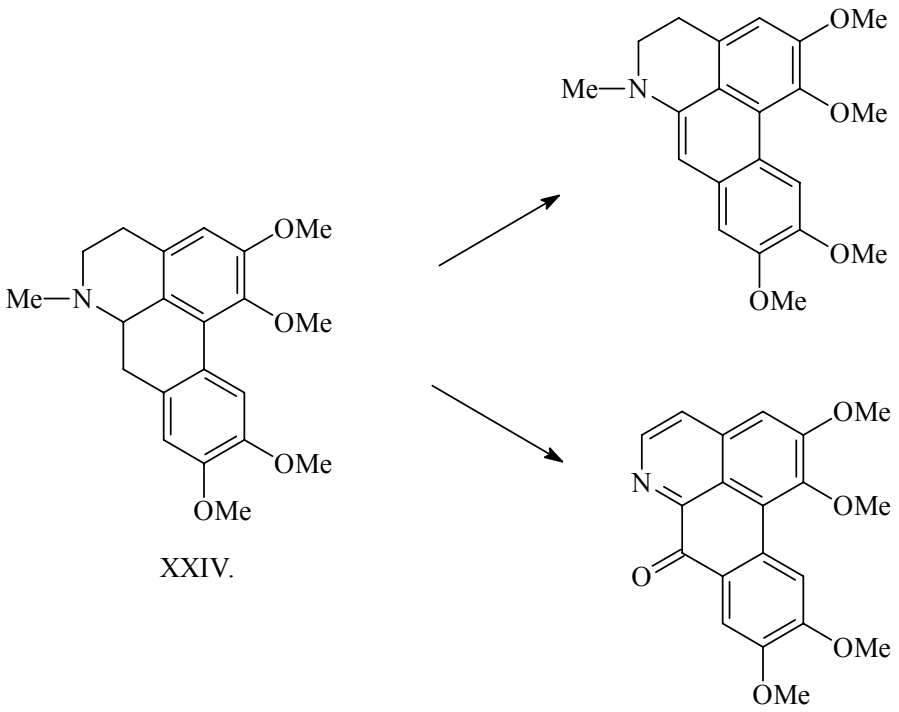


XIX.	R=H
	R_1=Ac
XX.	R=Me
	R_1=Ac
XXI.	R=R_1=H
XXII.	R=H
	R_1=Me



XXIII.

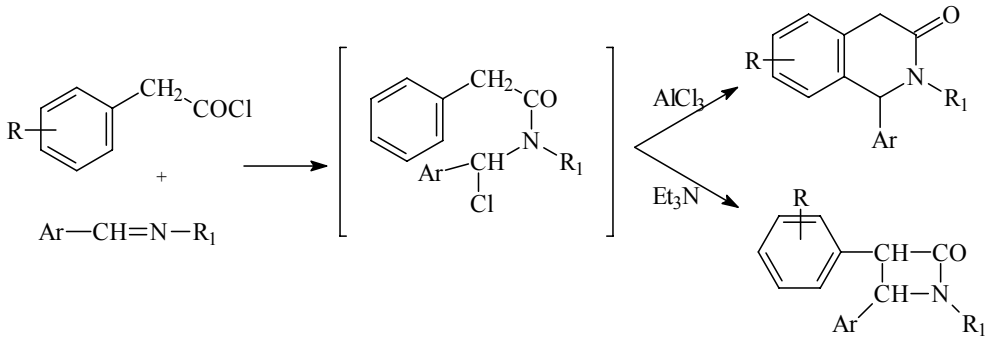
Накрая трябва да отбележа и нашите изследвания на разпространения в страната Глауциум флавум /жълт мак/. Известно е, че той съдържа като главен алкалоид ГЛАУЦИН /XXIV/, използуван за получаването на противокашлячните препарати глаувент и глаутерпин. Глауцинът е сравнително стабилно съединение във вид на хлороводородна сол, но като база е нетраен и се променя на въздух и светлина. Нетрайни са и разтворите на базата в алкохол и хлороформ. За да се изяснят причините и продуктите на разпадане на глауцин в разтвори се проведе проучване на фотохимичното му отнасяне при облъчване с ултравиолетова светлина. Изследванията се извършиха от доц. Виолета Червенкова, член на катедрата по органична химия на Пловдивския университет в сътрудничество с проф. Стефан Пашич, от Познанския университет в Полша. Откриха се няколко, повече или по-малко, окислени производни на глауцин, някои от които със структури, предполагащи цвят на химическата молекула /38/.



XXIV.

Синтетични химически изследвания върху изохинолинови алкалоиди бяха предприети във връзка със структурното им проучване като се използуваха познати методики /14,16,40/. През 1974 г., след преминаването ми като ръководител на катедрата по органична химия на ПУ „Паисий Хилендарски", започнахме системно търсене на нови синтетични способи за добиване на разнообразни изохинолини, включително и на природни такива. Вниманието ни се насочи към синтетичното приложение на N-ацилиминиеви реагенти в реакции на амидоалкилиране на ароматни съединения и особено на вътрешномолекулно амидоалкилиране. В колектива взеха участие доц. Атанас Венков, по-късно професор и ръководител на катедрата до неговата смърт. Участваха още и преподавателите Людмил Луканов, Илиян Иванов и Стела Статкова, както и химичката Магдалена Николова и много студенти, дипломанти и кръжочници.

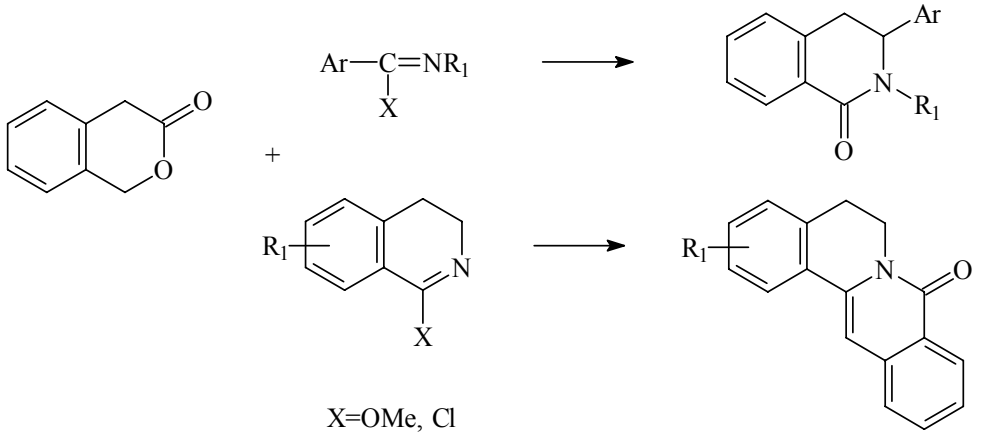
N-ацилиминиеви реагенти се получават лесно и с добри добиви от азометинови съединения и киселинни халогениди. Те се оказаха с добра реактивоспособност в реакции на електрофилно заместване на ароматни молекули. В първото направление на посочената схема, реакцията може да се ускори с безводен алуминиев хлорид. При вътрешномолекулното амидоалкилиране продуктите са изохинолинови съединения. Когато СН-киселинността на алфа-въглеродните атоми на киселинният халогенид е по-голяма, протичат електрофилни заместявания при този въглерод с получаване на бета-лактами, както е посочено в схемата:



Второто направление също може да се използува за получаване на β-лактами, особено в присъствие на основен катализатор /40-44/.

По-късно се развиха още варианти, например с използуването на киселини, вместо ацилхалогениди, в реакционна среда тионилхлорид или фосфореноксихлорид /45,46/. Когато Шифовата база е образувана от 2-фенетиламин и алдехид, при горните условия с карбоксилна киселина се получава N-ацилтетрахидроизохинолин, чиято структура може да се моделира до природен алкалоид /47,48/. Показано е и получаването на тетрахидроизохинолини от амиди на фенилетиламин, например формамид и фосфореноксихлорид.

В катедрата по органична химия на СУ "Климент Охридски" беше разработена дисертационната работа на научния сътрудник от групата по алкалоиди при ИОХЦФ-БАН Васил Огнянов, под ръководството на професорите Мариета Хаимова и Н. Моллов. В нея се изследваха системно реактивоспособността на хомофталови анхидриди и различни ациклични и циклични съединения, с двойна C,N-връзка. Ацикличните имини продуцираха в реакционните условия 1(2H)-изохинолинони, а цикличните – бербин-8-они /49,50/.



X=OMe, Cl

На базата на всички гореописани изследвания бяха защитени голям брой дипломни работи, три дисертации за получаване на старата научна степен "Доктор на химичните науки" и четиринадесет дисертации от типа "Кандидат на химическите науки".

Изказвам дълбока благодарност на всички споменати и не споменати мои сътрудници, специализанти и дипломанти. Мнозина от тях израснаха в научното поприще и работят успешно до днес. Други се пенсионираха. Да са живи и здрави! Някои ни напуснаха за винаги, но ние ще съхраним спомена за тях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Й. Куртев, Н. М. Моллов, ДАН СССР, 101, №6, 1069 (1955).
2. Н. М. Моллов, Б. И. Куртев, ДАН СССР, 102, №2, 287 (1955).
3. Б. Й. Куртев, Н. М. Моллов, CR. Acad. Bulg. Sci, 8, №4, 21 (1955).
4. Н. М. Моллов, ДАН СССР, 106, №3, 482 (1956).
5. Н. М. Моллов, М. А. Митева, CR. Acad. Bulg. Sci, 9, №1, 31 (1956).
6. Н. М. Моллов, Н. Х. Спасовска, CR. Acad. Bulg. Sci, 9, №4, 45 (1956).
7. Б. Куртев, Н. Моллов, Изв. БАН, ОГГХН, IV, 411, (1956).
8. B. J. Kurtev, N. Mollov, Acta Chim. Hung., 18, 429, (1959).
9. Н. М. Моллов, Н. Х. Спасовска, П. Ч. Петрова, CR. Acad. Bulg. Sci, 13, №4, 419 (1960).
10. Н. М. Моллов, М. В. Божилова, В. И. Баева, CR. Acad. Bulg. Sci, 13, №3, 307 (1960).
11. Н. М. Моллов, Годишник Соф. Университет, 54, 189, (1959/60).
12. Н. М. Моллов, П. Ч. Петрова, Изв. БАН, ОХН, т.1, кн. 1, 51, (1968).
13. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, Tetrahedron Let., №24, 1951, (1968).
14. H. B. Dutschewska, N. M. Mollov, Commun. Bulg. Acad. Sci., Vol. VIII, №1, 134, (1975).
15. N. M. Mollov, P. P. Panov, Le Nyat Thuan, L. N. Panova, CR. Acad. Bulg. Sci, 23, №10, 1243 (1970).
16. V. St. Georgiev, N. M. Mollov, Commun. Dept. Chem., Vol. III, №4, 775, (1970).
17. N. M. Mollov, P. P. Panov, Le Nyat Thuan, L. N. Panova, CR. Acad. Bulg. Sci, 23, №2, 181 (1970).
18. N. M. Mollov, Le Nyat Thuan, P. P. Panov, CR. Acad. Bulg. Sci, 24, №28, 1043 (1971).
19. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, H. G. Kirjakov, Chem. and Ind., 1595, (1965).
20. N. M. Mollov, V. St. Georgiev, Chem. and Ind., 1178, (1966).
21. N. M. Mollov, V. St. Georgiev, CR. Acad. Bulg. Sci, 20, №4, 329 (1967).
22. V. St. Georgiev, N. M. Mollov, Phytochemistry, 10, 2161, (1971).
23. N. M. Mollov, V. St. Georgiev, D. Jordanov, P. Panov, CR. Acad. Bulg. Sci, 19, №6, 491 (1961).
24. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, P. Panov, CR. Acad. Bulg. Sci, 17, 709, (1964).
25. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, Tetrahedron Let., №8, 853, (1966).
26. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, CR. Acad. Bulg. Sci, 19, №6, 495, (1966).
27. H. B. Dutschewska, N. M. Mollov, Chem. and Ind., 770, (1966).

28. H. B. Dutschewska, N. M. Mollov, Chem. Ber., 100, 3135 (1967).
29. N. M. Mollov, Le Nyat Thuan, CR. Acad. Bulg. Sci, 24, №5, 601, (1975).
30. N. M. Mollov, H. B. Dutschewska, V. St. Georgiev, Thlictrum Alcaloids, Recent Development in the Chemistry of Natural Carbon Compound (монография). Academiai Kiado, Budapest, Vol. 4, 192, (1971).
31. N. M. Mollov, G. I. Jakimov, P. Panov, CR. Acad. Bulg. Sci, 20, №6, 557, (1967).
32. N. M. Mollov, G. I. Jakimov, CR. Acad. Bulg. Sci, 24, №7, 1325, (1971).
33. N. M. Mollov, G. I. Jakimov, CR. Acad. Bulg. Sci, 25, №1, 59, (1972).
34. N. M. Mollov, H. G. Kirjakov, G. I. Jakimov, Phytochemistry, 11, 2331, (1972).
35. M. Castillo, J. K. Sanders, D. B. Mac Lean, N. Mollov, G. Jakimov, Canad J. Chem., 49, №1, 139, (1971).
36. B. Gözver, M. Shamma, H. G. Kirjakov, G. I. Jakimov, N. M. Mollov, J. Natural Prod., 46, №3, 433, (1983).
37. G. I. Jakimov, N. M. Mollov, J. E. Leet, H. Guinandeau, A. J. Freyer, M. Shama, J. Natural Prod., 47, №6, 1048, (1984).
38. V. Chervenkova, N. M. Mollov, S. Paszyc, Phytochemistry, 20, №9, 2285 (1981).
39. N. M. Mollov, A. P. Venkov, S. Nikolova, CR. Acad. Bulg. Sci, 30, №2, 253, (1977).
40. N. M. Mollov, A. P. Venkov, CR. Acad. Bulg. Sci, 28, №8, 1055, (1975).
41. N. M. Mollov, A. P. Venkov, Commun. Dept. Chem., 10, 616, (1977).
42. N. M. Mollov, A. P. Venkov, Acta Chim. Hung., 98, 315, (1978).
43. A. P. Venkov, N. M. Mollov, CR. Acad. Bulg. Sci, 32, №37, 895, (1979).
44. A. P. Venkov, N. M. Mollov, CR. Acad. Bulg. Sci, 34, №10, 1405, (1981).
45. A. P. Venkov, N. M. Mollov, Synthesis, №3, 216, (1982).
46. A. P. Venkov, L. K. Lukanov, N. M. Mollov, Synthesis, №2, 204, (1987).
47. N. M. Mollov, A. P. Venkov, Synthesis, №1, 62, (1978).
48. L. K. Lukanov, A. P. Venkov, N. M. Mollov, Synthesis, №11, 1031, (1987).
49. V. I. Ognyanov, M. A. Haimova, N. M. Mollov, Heterocycles, 19, №4, 1069, (1982).
50. M. A. Haimova, V. I. Ognyanov, N. M. Mollov, Synthesis, №10, 845, (1980).