

Първият химичен синтез на един алкалоид: кониина

Евгени Головински

Времето, в което твори Ладенбург, е период на бурно развитие на органичната химия, включително и на химията на природните вещества. Във втората половина на XIX в. засиленият интерес към природните вещества с изразено биологично действие довежда до впечатляващи

постижения в изясняването на химичния строеж, свойствата и на техния химичен синтез. Тези постижения вървят успоредно с интензивното развитие на органичната химия в този период. Особено интересни и основополагащи резултати са постигнати при изучаването на алкалоидите. Химията на алкалоидите се оказва една от най-интересните, но и една от най-трудните области на онова направление в науката, което не след дълго ще се нарече „биоорганична химия“. Алкалоидите, като обширна група органични съединения с разнообразен, понякога особено важен – дори до граматизъм – биологичен ефект, привлякоха вниманието на химици, фармацевти, биолози и медици

Преди 130 години забележителният немски химик Алберт Ладенбург (Albert Ladenburg, 1842 – 1911) публикува в авторитетното научно списание „Съобщения на немското химическо дружество“ (познато като „Берихте“ на всички химици по света издание) статията си „Опити за синтеза на кониина“. Излязлата през 1886 г. статия бележи първия химичен синтез на алкалоид, какъвто е кониинът.

още в зората на 19-то столетие. Действително, тази област на научното дирене се оказва особено важна не само от теоретична, но и от чисто приложна гледна точка за медицината, фармацията и промишлеността. Сред специалистите, истински ентузиастаи, но и личности първопроходци,

които се бяха включили в тази проблематика, ще видим имена, които формират облика на цялата наука от онова време.

Значимостта на този период проличава и от това, че той продължава чак докъм средата на миналото столетие – време, в което се отбелязват впечатляващи върхови постижения в химията на алкалоидите, чиито химични синтези неслучайно са донесли заслужено признание на тяхните автори. Като примери могат да се посочат етапите в изучаването на морфина и стрихнина. Морфинът е изолиран още от Фридрих Сертюрнер (Friedrich Serturmer) в периода 1803 – 1805 г., след което минава дълъг период на доказване на химичната

му структура. Тоталният синтез на алкалоида се осъществява век и половина след това, едва през 1952 г., от Маршал Гейтс мл. (Marshall D. Gates, jr., 1915 – 2003). С химията на стрихнина, изолиран за пръв път от френските фармацевти Пиер Жозеф Пелетие (Pierre Joseph Pelletier) и Жозеф Биенеме Каванту (Joseph Bienaime Caventou) през 1818 г. също се занимават много учени десетки години наред, преди да се осъществи неговият синтез. Синтезът на стрихнина, публикуван през 1959 г., е успех на забележителния английски химик сър Робърт Робинсън (sir Robert Robinson). Робинсън бива удостоен с Нобеловата награда по химия за 1947 г. за „... неговите изследвания върху биологично важни растителни продукти, особено алкалоиди“. Впрочем сред тези важни алкалоиди е и стрихнинът, с чийто строеж се занимава задълбочено също сър Робинсън.

За разлика от споменатите и някои други алкалоиди, времето от изолирането и докладването на химичния строеж до синтеза в лабораторни условия за алкалоида кониин на пръв поглед е значително по-кратко. Интерес към кониина проявяват много специалисти. В частност в този период работят няколко видни учени, които се занимават с продуктите на разграждането и дериватизирането на кониина.

Изследванията върху химията на природните вещества, включително и на алкалоидите, включват няколко последователни етапа. Очевидно събуждането на интереса към природното вещество тръгва от свойствата на източника на конкретния продукт. Конкретно за кониина историята ни отвежда към далечното минало. Още от уроците по история в училище научаваме, че великият древногръцки мислител Сократ е умрял от отравяне с извлек от растението бучиниш, който е бил принуден да изпие след осъждането му на смърт съгласно изискванията на Атинския наказателен кодекс. На всекиго е известна знаменитата картина на френския художник Жак-Луи Давид (Jacques-Louis David, 1748 – 1825),

на която е изобразено как Сократ изпива отровата от поднесената му чаша. Древните гръци са знаели много добре, че бучинишът е много отровен, но естествено не са могли да знаят, че това се дължи на алкалоидите, които се съдържат в него. Това става ясно след много столетия, едва в началото на XIX в. През 1831 г. немският химик и фармацевт Филип Лоренц Гайгер (Philipp Lorenz Geiger, 1785 – 1836) изолира в чист вид алкалоида кониин от извлек на бучиниш. Тъкмо на кониина и на още няколко съпътстващи го алкалоида се дължи високата токсичност на растението. Филип Гайгер е бил известен учен, работил е главно в университет в Хайделберг, и заедно със свои сътрудници е успял да изолира и няколко други алкалоида като атропин, колхицин и хиосциамин.

Отровното растение бучиниш (*Conium maculatum*) е разпространено по бунища, торни и запустели места из цяла Европа. В



Бучинишът (Conium maculatum) е растение, което съдържа няколко пиперидинови алкалоиди, един от които е кониинът

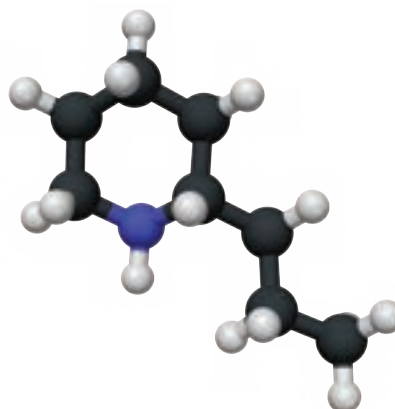
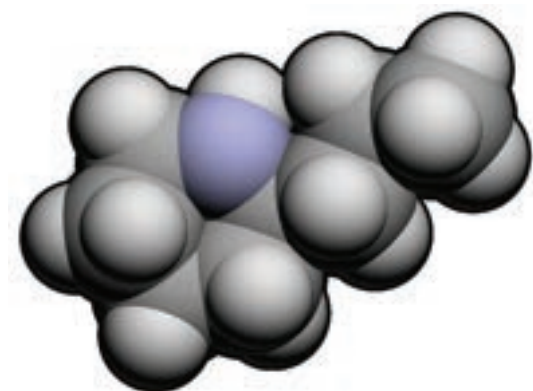
Русия е познато като Болитолов пятнистый, за германците това е Gefleckter Schierling, французите го наричат Grande sigue. Не са малко химиците и фармацевтите, които са се занимавали с химичния състав на извлекците на това популярно растение, навлякло си печална слава. Сега знаем, че бучинишът съдържа няколко пиперидинови алкалоида – не само кониин, но също и гама-коницеин, N-метилкониин, конхигрин, 2-метилпиперидин и други.

За да се стигне до химичния синтез на главната съставка на бучиниша, кониина, е било задължително да се познава химичният строеж на алкалоида. Това се отнася до всички случаи, в които се планира синтезът на каквото да е природно вещество – без да се знае неговият химичен строеж би бил невъзможен някакъв рационален подход за неговото лабораторно получаване. В случая с кониина задължителният предходен етап е бил подготвен от А. Хофман. Големият немски химик Аугуст Вилхелм Хофман (August Wilhelm von Hofmann, 1818 – 1892), известен с основополагащи трудове в областта на органичната химия се е занимавал също и с химичния строеж на кониина. Хофман, който е работил дълги години като професор в университетите в Лондон, Бон и Берлин, публикува през



Алберт Ладенбург е виден немски химик, професор в университета в Кил. През 1886 г. той публикува труда си върху химичния синтез на кониин

1885 г. в „Берихте“ труда си върху химичния строеж на кониина и негови аналози. Тази научна публикация предхожда съобщението на Алберт Ладенбург за синтеза на алкалоида на бучиниша.



Кониинът е (S)-2-пропилпиперидин – алкалоид със силно изразено невротоксично действие

Оригиналният синтез на кониина, описан през 1886 г., получава впоследствие наименованието „Синтез на Ладенбург“. По използваната от Ладенбург схема за изходни вещества се използват алфа-пиколин и паралдехид, които се оставят да взаимодействат при много твърди условия. При това се образува 2-алилпиридин, който след това се подлага на редукция, водеща до крайния продукт – очаквания кониин.

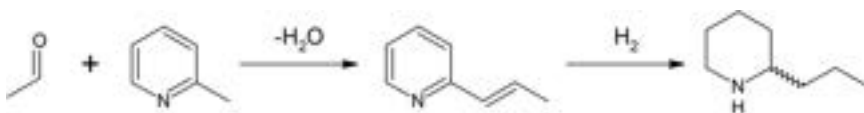
Ладенбург заема достойно място в семейството на именитите немски химици от XIX в. Интелектуалец с разностранни интереси, познавач и ценител на класическата музика, той е имал за учители личности като Кекуле и Бунзен. Избран е за професор по химия в университета в Кил, където работи дълго време както върху синтеза на хетероциклените съединения като пиперидин и пиперазин, така и върху въпроси на теоретичната органична химия и химията на органосилициевите съединения. Установява еквивалентността на водородните атоми в молекулата на бензена, а в дискусия с Кекуле участва в обсъжданията на молекулярния строеж на бензена.

В богатото и разнообразно научно творчество на Ладенбург синтезът на кониина изпъква като водещ негов принос, в който се съчетават способностите му на химик-синтетик и познанията на теоретик. При използваната от него първоначална схема за синтеза на алкалоида кониинът се получава с много малък добив. Това дава повод да се търсят подобрения в провеждането на синтеза. Наистина, по-подходящ ме-



Акад. Евзени Головински е доктор по химия, доктор на биологичните науки и професор по биоорганична химия. Основните му приноси са по създаването на нови методи за синтез на важни групи органични съединения и по изясняването на биохимичните механизми на действие на лекарствени средства.

тог се оказва използването като изходни вещества алфа-пиколин и ацеталдехид, чието взаимодействие се осъществява в присъствието на подходяща база – един важен препаративен метод, наричан „кондензация по Кнъовенагел“. При „синтеза на Ладенбург“ кониинът се получава като рацемат, сиреч смес от двата оптични изомера на веществото. Ладенбург успява да раздели двата оптични изомера и установява, че дясновъртящият, т.е. (+)-кониинът е идентичен с природния алкалоид. Впоследствие с абсолютната конфигурация на енантиомерите на кониина се занимават



На тази схема е представен оригиналният синтез на кониина, публикуван през 1886 г. от Алберт Ладенбург. Като краен продукт се получава рацемична смес от двата оптични изомера на алкалоида. Това представлява първият химичен синтез на един алкалоид



Широко известната картина на френския художник Жак-Луи Давид показва как Сократ поема отровата като осъден на смърт от Атинския съд. Днес знаем, че токсичността на отровния извлек се дължи главно на алкалоидите кониин и гама-коницеин

мнозина химици, включително и до наши дни. Голяма група немски специалисти, при водещото участие на проф. Стефан Бергер (Stefan Berger) наскоро (2016) разказаха за досегашните данни върху структурата и спектралните отнасяния на изомерите на кониина. От тяхната обобщена публикация се вижда, че интересът към химията на кониина далеч не е отслабнал. Впрочем това се отнася до всички алкалоиди, както и до химията, свойствата, приложенията на природните вещества изобщо.

У нас, в България, по разбираеми причини химията на природните вещества събужда

особен интерес у химиците, проявяващи творческото любопитство на изследователя. Значими постижения в тази насока отбелязват видни наши химици – акад. Димитър Иванов, неговите ученици проф. Илия Огнянов, проф. Николай Мареков и други. В Института по органична химия с Център по фитохимия на Българската академия на науките отдавна се провежда сериозна изследователска работа върху химията на природните вещества. За някои резултати от тази област в статията си в бр. 1 разказва чл.-кор. проф. Вася Банкова, която ръководи профилирана секция в института. ■

Съпружеският канибализъм е полезен от еволюционно гледище?

Едно от интересните и загадъчни явления при някои видове животни е явлението, известно като „съпружески канибализъм“. Класически пример за такъв вид канибализъм е например изядането от женския индивид на мъжкия полов партньор по време на копулацията при широко разпространената и добре позната и у нас богомолка (*Mantis religiosa*) от разряда на правокрилите насекоми (Orthoptera). Подобно поведение имат и много други родове и видове богомолки в света. Но женските богомолки не са единствените „кръвожадни съпрузи“ между членестоногите животни. Подобни случаи на съпружески канибализъм са регистрирани и при различни видове паяци, при които мъжките се спасяват от острите челюсти на жестоките си „съпрузи“ само с възможно по-бързо бягство от мястото на тяхната полова среща.

Най-разпространеното обяснение на това странно явление в биологичната литература е, че по този начин женските индивиди, които изядат съпрузите си, имат възможност да осигурят по-богата на белтъчини храна за развитието на техните оплодени яйца, респективно на тяхното бъдеще потомство. А получаването на по-жизнено потомство от даден вид е от важно значение за съществуването на този вид в процеса на биологичната му еволюция.

За да проверят достоверността на това широко прието обяснение, двама американски

учени – д-р Уилям Браун (Dr William Brown) и д-р Катрин Бари (Dr Katherine Barry), извършили интересни изследвания с един вид китайска богомолка – *Tenodera sinensis*. При нея било установено, че само около 20 % от мъжките индивиди били изядани по време на копулацията от техните „съпрузи“. Това позволявало на авторите на изследването да проверят дали и в каква степен оплодените яйца и потомство са по-добре осигурени с храна в случаите при изядането и при неизядането на мъжките индивиди. За целта те събрали от природата мъжки екземпляри от посочения вид, хранили ги с храна, съдържаща изотопи, и тогава ги пускали за копулация с женски богомолки. След това събирали снесените оплодени яйца от женските богомолки и проверявали наличието в тях на дадените преди експеримента изотопи с храната на мъжките. По този начин те успели да установят колко от хранителните вещества от мъжките се предавали в яйцата и евентуално в потомството. Оказало се, че в яйцата на богомолки, които не са успели да изядат своите партньори, се съдържали само около 25 % от изотопите в мъжките им партньори, а в яйцата на женските с успешен съпружески канибализъм се оказали до 88,9 % от изотопите на мъжките.

Чрез това изследване американските експериментатори доказват с по-точни съвременни методи и количествени данни, че наистина съпружеският канибализъм при богомолките е от значение за осигуряване на по-голяма жизненост на потомството им. Нещо повече, те допускат, че в случая може да се говори и за саможертва на мъжките, която е от положително значение за запазването на вида им в процеса на биологичната еволюция. Но дали техните изводи ще се потвърдят и при други видове животни, проявяващи съпружески канибализъм, предстои да узнаем в бъдеще от научните списания.

По Live Science

