



УДК 615.224:543.51

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СТАБИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

XIV. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПИН-МЕЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СТРОФАНТИДИНА *

*Жданов Р. И., Мирсалихова Н. М**., Розанцев Э. Г.*

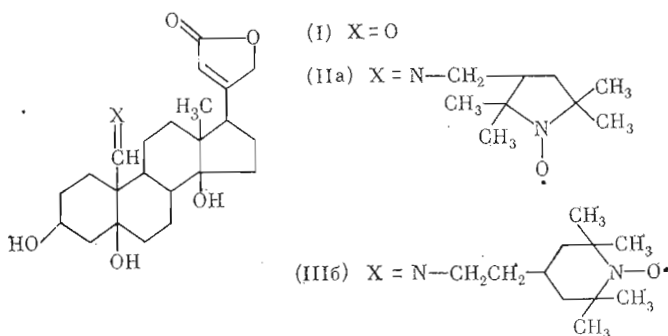
Институт химической физики Академии наук СССР, Москва

Розынов Б. В., Решетова О. С.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва

Синтезированы два спин-меченых производных строфантидина и доказано их строение. Изучение масс-спектров этих радикалов позволяет предположить, что замещение альдегидной группы в положении 19 строфантидина на иминогруппу увеличивает устойчивость молекулы к электронному удару.

Синтезирован ряд производных холестерина [2] и прогестерона [3], имеющих спиновую метку. Однако масс-спектры таких радикалов не изучены. Мы сообщаем результаты исследования масс-спектров спин-зондов на основе сердечного строфантидина (I), синтезированных для исследования механизма ингибирования (Na^+ , K^+)-АТФ-азы.



Спин-меченые производные строфантидина (II а, б) получены реакцией строфантидина [4] с нитроксильными радикалами, содержащими первичную аминогруппу***. Использование различных водоотнимающих реагентов (диметоксипропан, молекулярные сита и др.) существенно не увеличило выход продукта. N-Оксил-2,2,6,6-тетрамтил-4-аминопиперидин [5]

* Сообщение XIII см. [1].

** Институт биохимии АН УзССР, Ташкент.

*** Авторы выражают благодарность проф. Н. К. Абубакирову за предоставленный препарат строфантидина и Л. М. Кедик за помощь в работе.

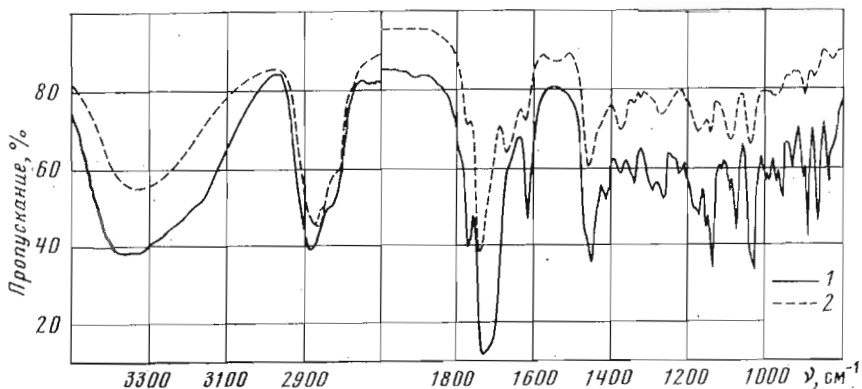


Рис. 1. Инфракрасные спектры строфантинина (1) и 19-(N-оксил-2,2,5,5-тетраметил-3-иминометил)строфантинина (2)

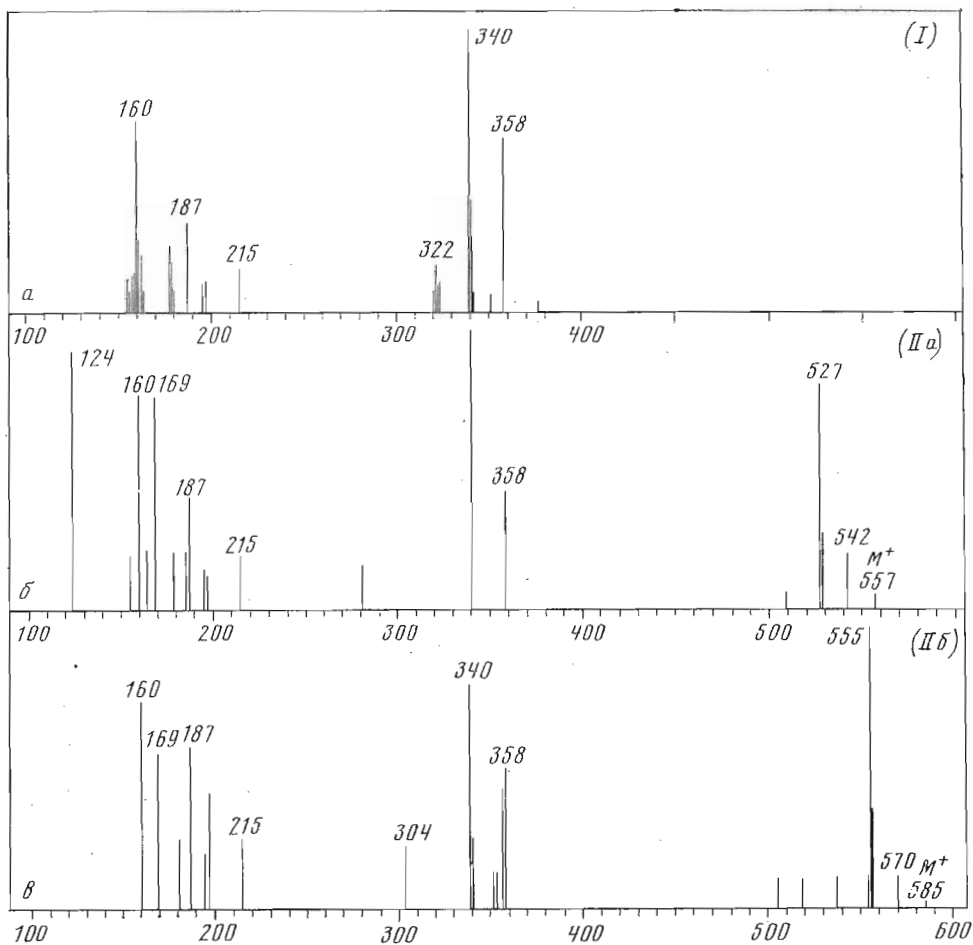
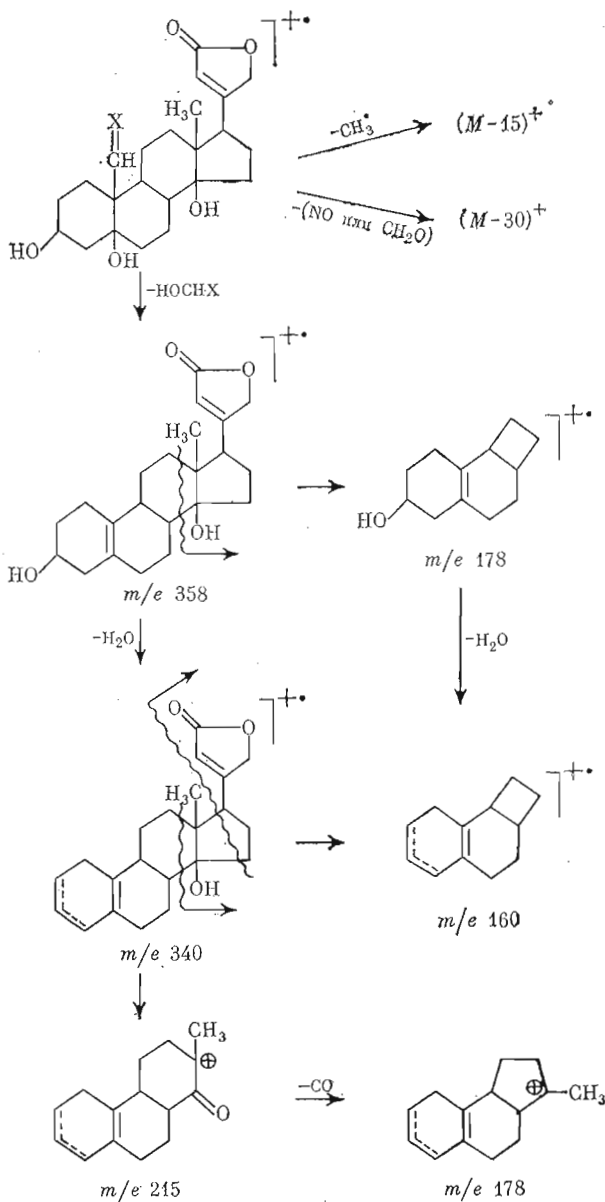


Рис. 2. Масс-спектры соединений (I), (IIa) и (IIб)

и N-оксил-2,2,5,5-тетраметил-3-аминопирролидин [5] в реакцию со строфантинидом не вступали. Производные строфантинина типа (II) с альдегидной группой были известны ранее [6]. Они представляют собой вещества, довольно устойчивые в водных растворах и при хранении.

Тот факт, что строфантинид реагирует с аминорадикалами по альдегидной группе при C_{19} , следует из сравнения ИК-спектров строфантинина



Распад соединений (I) и (IIa, б) при электронном ударе

(I) и продуктов (IIa, б) (рис. 1). Полоса поглощения $-\text{CH}=\text{O}$ -группы при 1710 см^{-1} в спектре радикала (IIa) отсутствует, но присутствуют полосы, соответствующие валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ -группы лактонного цикла (1735 и 1770 см^{-1}). Это же относится и к ИК-спектру радикала (IIa). В отличие от спектра строфантинина (I) в спектрах иминов (IIa, б) появляется полоса при $1655\text{--}1665 \text{ см}^{-1}$, обусловленная валентными колебаниями $\text{C}=\text{N}$ -связи.

В масс-спектре строфантинина (рис. 2a) нет пика молекулярного иона [7], а заряженному фрагменту с наибольшим массовым числом соответствует пик с m/e 358. Максимальной интенсивностью обладает пик с m/e 340. Кроме того, в спектре присутствуют пики фрагментов с m/e 215, 197, 195, 187, 178 и 160.

В спектрах спин-меченых соединений (рис. 2б, в) имеются пики молекулярных ионов M^+ , причем у ими́на (IIб) интенсивность этого пика мала, а у ими́на (IIа) значительно выше. В масс-спектрах спин-меченых производных строфантидина (IIа, б) присутствуют пики ионов $(M - CH_3)^+$ и $(M - 30)^+$. Ион $(M - 30)^+$ может образовываться при элиминировании CH_2O или NO , причем для ими́на (IIа) более вероятно элиминирование NO [8].

В соответствии со схемой, приведенной в работе [9], распад молекулярного иона строфантидина начинается с элиминирования групп $CH=CH$ и OH из положений 10 и 5. В пользу такого элиминирования двух частиц говорит сравнение масс-спектров самого строфантидина (I) и ими́нов (IIа, б) (см. пики ионов с m/e 358 и 340 — схема). Присутствие остатков нитроксильных радикалов в соединениях (IIа, б) следует из наличия пиков заряженных фрагментов с m/e 169 и 155 в масс-спектре ими́на (IIа) и с m/e 197 и 169 в масс-спектре ими́на (IIб).

Распад фрагментов с m/e 169 и 155 приводит к появлению в спектре ими́на (IIа) фрагмента с m/e 124, которому соответствует пик большой интенсивности. Таким образом, замещение альдегидной группы в положении 19 молекулы строфантидина на ими́ногруппу увеличивает устойчивость молекулы к электронному удару.

Экспериментальная часть

Строфантинин получен по работе [4], N-оксил-2,2,6,6-тетраметил-4-(β-аминоэтил)пиперидин синтезировали как в работе [10], N-оксил-2,2,5,5-тетраметил-3-аминометилпирролидин — по [11]. ИК-спектры получали в таблетке с KBr на приборе UR-20, масс-спектры — на приборе ЛКВ 9000 при ионизирующем напряжении 70В и температуре ионного источника 130°С.

Общая методика получения спин-меченых строфантининов. Раствор строфантидина (0,5 ммоль) и нитроксильного радикала с первичной аминогруппой (0,75 ммоль) в 4 мл смеси диметилформамид — бензол (1:1) кипятили 14 ч с азеотропной отгонкой воды (ловушка Дина-Старка). Затем растворители упаривали в вакууме, а из маслообразного остатка после хроматографии на силикагеле L 100/160 (ЧССР) (ацетон) выделяли спин-меченое производное строфантидина (IIа, б) (проба Легала положительна).

19-(N-Оксил-2,2,5,5-тетраметил-3-ими́нометил)строфантинин (IIа) получен с выходом 28%, т. пл. 123–125°С (ацетон — гексан, 1:20). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350–3280 (ОН); 2865, 2815, 1770 и 1735 (СО), 1665 (ими́н), 1620 (двойная связь). ЭПР-спектр (водн. этанол): a_N 15,6 э., $5,4 \pm 0,3 \cdot 10^{23}$ спин/моль. Найдено, %: С 64,50; Н 8,90; N 3,68. $C_{32}H_{49}N_2O_6 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: С 64,73; Н 9,00; N 4,72.

19-(N-Оксил-2,2,6,6-тетраметил-4-ими́ноэтил)строфантинин (IIб) получен с выходом 30%, т. пл. 190–192°С (ацетон — гексан, 1:20). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3360–3300 (ОН), 2875, 2820, 1780 и 1745 (СО), 1655 (ими́н), 1625 (двойная связь). ЭПР-спектр (водн. этанол): a_N 16,7 э., $5,6 \pm 0,3 \cdot 10^{23}$ спин/моль. Найдено, %: С 66,92; Н 8,91. $C_{34}H_{53}N_2O_6 \cdot 1,5H_2O$. Вычислено, %: С 66,63; Н 9,21.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sukhanov V. A., Zdanov R. I., Shvets V. I. (1979) Chem. Phys. Lipids, in press.
2. Метод спинных меток. Теория и приложение. (1979) Под ред. Э. Г. Розанцева, с. 45, «Мир», М.
3. Kamernitzky A. V., Terekhina A. I., Vesela I. V. (1977) Ind. J. Chem., 15B, 99–102.
4. Абубакиров Н. К., Масленников В. А., Горовиц М. Б. (1958) Ж. общ. химии, 28, 2279–2281.
5. Розанцев Э. Г. (1970) Свободные ими́ноксильные радикалы, с. 32, «Химия», М.

6. Küssner W. (1976) *Scientiae Pharmaceuticae-I. Proceedings of the 25 Congress of Pharmocetical Sciences*, p. 219, Prague, Butterworthe, London.
7. Рашкес Я. В., Горовиц М. Б., Макарычев Г. К., Абубакиров Н. К. (1971) *Химия природн. соедин.*, 4, 747—749.
8. Розынов Б. В., Судник М. В., Шапиро А. Б., Садовская В. Л., Богданова И. А., Решетова О. С., Нехамкина Л. Г., Бродский Е. С., Романцев М. Ф., Розанцев Э. Г. (1975) *Изв. АН СССР*, 816—821.
9. Умарова Р. У., Масленникова Н. К., Абубакиров Н. К. (1971) *Химия природн. соедин.*, 4, 762—765.
10. Жданов Р. И., Гордов Э. Л., Розанцев Э. Г. (1975) *Докл. АН СССР*, 224, 593—596.
11. Hsia J. C., Piette L. H. (1969) *Arch. Biochem. and Biophys.*, 129, 296—298.

Поступила в редакцию
1.II.1979

BIOLOGICALLY ACTIVE STABLE RADICALS. XIV. MASS-SPECTROMETRIC STUDY OF SPIN-LABELED STROPHANTHIDINS

ZHDANOV R. I., MIRSA LIKHOVA N. M., ROZANTSEV E. G.,
ROZYNOV B. V., RESHETOVA O. S.

*Institute of Chemical Physics and M. M. Shemyakin Institute of
Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Two spin-labeled strophanthidin derivatives were synthesized and their structure was corroborated. The study of radical mass-spectra suggests that the substitution of aldehyde group in position 19 for the imino-group increases the strophanthidin stability to electron impact.
