

УДК 547.92/93+615.224:547.918

СТРОФАНТИДИН-19-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Ю.И.Губин, И.Ф.Макаревич, С.Н.Коваленко, Т.И.Савченко,
С.Ю.Повстенко, Е.М.Безчаснюк

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: x123@kharkov.ua

Ключевые слова: карденолиды; строфантин-19-карбоновая кислота; кардиотоническая, противоопухолевая, противовоспалительная активность

Получено 45 новых производных строфантин-19-карбоновой кислоты: метиловый эфир кислоты, 17 α -строфантин-19-карбоновая кислота, кальциевая, кобальтовая, магниевая соли кислоты, а также соли органических аминов. Изучены продукты термического превращения кислоты и ее солей. Показана противоопухолевая и кардиотропная активность полученных соединений.

STROFANTIDIN-19-CARBOXYLIC ACID AND ITS BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES

Yu.I.Gubin, I.F.Makarevich, S.M.Kovalenko, T.I.Savchenko, S.Yu.Povstenko, O.M.Bezchasnyuk
45 new strofantidin-19-carboxylic acid derivatives have been synthesized. Among them are methyl ester acid, 17 α -strofantidin-19-carboxylic acid, calcium, zinc, magnesium salts of the acid and salts of organic amines. The products of thermal conversion of the acid and its salts have been studied. The antitumor and cardiotropic activities of the compounds synthesized have been shown.

СТРОФАНТИДИН-19-КАРБОНОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ПОХІДНІ

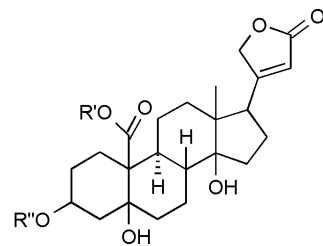
Ю.І.Губін, І.Ф.Макаревич, С.М.Коваленко, Т.І.Савченко, С.Ю.Повстенко, О.М.Безчаснюк
Отримано 45 нових похідних строфантин-19-карбонової кислоти: метиловий ефір кислоти, 17 α -строфантин-19-карбонової кислота, кальцієва, кобальтова, магнієва солі кислоти, а також солі органічних амінів. Вивчено продукти термічного перетворення кислоти та її солей. Показано протипухлинну і кардіотропну активність отриманих сполук.

Строфантин-19-карбоновая кислота (**1**) (схема 1) является природным карденолидом. Содержится в небольшом количестве в строфанте комбе в виде гликозидов [1]. Главным же источником ее получения является синтез на основе природного агликона строфантина [2] путем окисления в последнем альдегидной группы.

По действию на сердце биологическая активность кислоты (**1**) на порядок ниже по сравнению со строфантином [3]. Но все же она достаточно высока, соответствует активности сердечного гликозида узарина [3], для которого LD₁₀₀=4,5 мг/кг веса кошки [2, 3]. Учитывая, что по действию на сердце кислота (**1**) уступает многим карденолидам и особенно карденолид-гликозидам, она не получила применения в качестве лекарственного препарата данного действия, да и не предлагалась как препарат. И все же мы считаем, что отсутствие фармакологических данных по соединению (**1**), кроме LD₁₀₀, это незаслуженно малое внимание с точки зрения возможного практического использования ее и ее производных. Относительно малая токсичность кислоты (**1**) — это безусловно положительный фактор, позволяющий варьировать дозами и исследовать другие виды биологического

действия. Проведенные нами предварительные фармакологические исследования показали, что соединение (**1**) обладает выраженной противоопухолевой активностью, а ее производные — кардиотропным и противовоспалительным действием.

Впервые препаративное получение кислоты (**1**) выполнено Джекобсом [4, 5] путем окисления строфантина перманганатом калия в ацетоне с выходом целевого продукта 25% от расчетного. В процессе нашей работы выяснилось, что в ацетоне после проведения реакции содержится лишь малая часть кислоты (**1**). Основная же масса ее выпадает в осадок в виде калиевой и марганцевой соли. Использованный нами метод Джекобса ос-



R'=R''=H — (1); R'=CH₃; R''=H — (2);
R'=H; R''=Ac — (3)

Схема 1

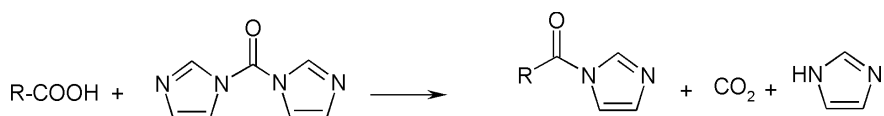


Схема 2

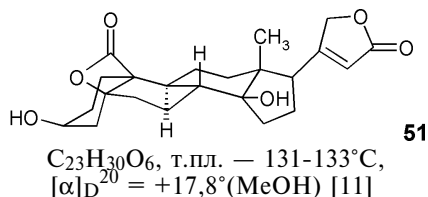
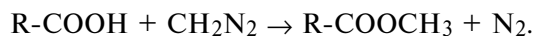


Схема 3

нован на выделении соединения (1) из осадков солей с последующей соответствующей очисткой. При этом выход увеличен в 3 раза.

Метилловый эфир строфантин-19-карбоновой кислоты (2) (схема 1). Получен взаимодействием соединения (1) с диазометаном по реакции:



Биологическая активность эфира (2) высока и составляет по Хатчеру 0,47 мг/кг веса кошки (установлена Н.А.Кистенем). Таким образом, метилирование кислоты (1) приводит к увеличению биологической активности в 7-8 раз.

3-О-Ацетилстрофантин-19-карбоновая кислота (3) (схема 1). Получена ацетилированием кислоты (1) уксусным ангидридом в пиридине.

Соли строфантин-19-карбоновой кислоты (4-42). Соли (4-42) получены прямым взаимодействием расчетных количеств кислоты (1) и соответствующих оснований в растворах с последующей кристаллизацией целевых продуктов. Их свойства (табл. 1) описаны впервые. Из большого набора солей (4-42) фармакологическая активность определена пока лишь для магниевой соли (5), которая оказалась малотоксичной и обладающей выраженным кардиотоническим действием.

Ди-соли строфантин-19-карбоновой кислоты (43-48). Анион строфантин-19-карбоновой кислоты ($Са^-$) способен образовывать соли с двухвалентными органическими катионами, свойства которых приведены в табл. 2.

В последние годы нами проведены исследования [10, 11, 12], позволившие расширить представления о реакционной способности углеродной карбоксильной группы в кардиостероидах.

Так, установлено, что 19-карбоксильная группа в кардиостероидах в сравнительно мягких условиях взаимодействует с N,N'-карбодиимидазолом (CDI). В результате впервые на основе кислоты (1) и ее 17 α -изомера (55) синтезированы строфантин-19-карбонилимидазол (49) и 17 α -строфантин-19-карбонилимидазол (50), свойства которых приведены в табл. 3. Реакция протекает по схеме 2.

Гликозид-производные кислоты (1), например, цимарин-19-карбоновая кислота и эризимин-19-карбоновая кислота также вступают в реакцию с CDI, в результате чего получены соответствующие имидазолилгликозиды [10].

При оценке химического строения вещества (1) можно заметить наличие в ней фрагмента β -гидроксикарбоновой кислоты, имеющего циклоконфигурацию. Такой фрагмент принадлежит углеродной цепи C5-C10-C19 и, как нам представлялось, может быть использован для получения β -лактона с четырехчленным циклом. Получение 5 β -О-19-лактонстрофантин-19-карбоновой кислоты (51), содержащей напряженный четырехчленный цикл, потребовало сильных водоотнимающих агентов. Целевой β -лактон (51) хотя и недостаточно стабилен (при хранении), получен в чистом виде (51) и определены его физико-химические свойства (схема 3).

В работе [12] показано решение любопытной задачи: как можно в органических соединениях заменить альдегидную группу на галоген. Решается эта задача хотя и непрямым, но эффективным способом: превращением альдегидной группы в карбоксильную с последующим декарбоксилированием в присутствии галогеновых солей.

Выше уже было описано, как строфантин, содержащий альдегидную группу, путем окисления перманганатом калия превращают в строфантин-19-карбоновую кислоту. Декарбоксилированием же кислоты (1) с помощью тетраацетата свинца в присутствии NH_4Cl , KCl получили 10-хлор-19-норстрофантин (52) (схема 4) [12].

Аналогичным образом на основе гликозидов, содержащих альдегидную и в последующем карб-

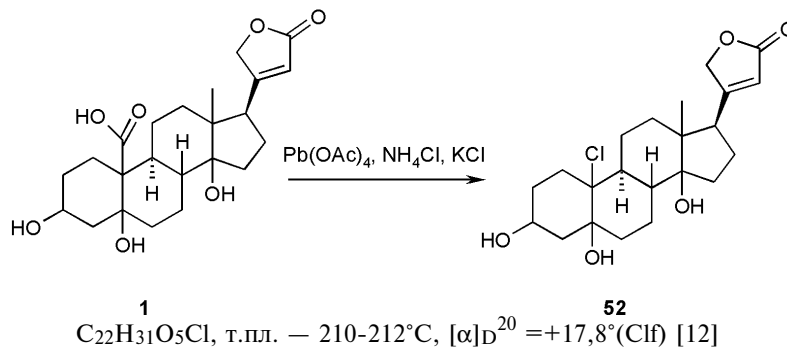
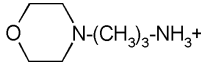
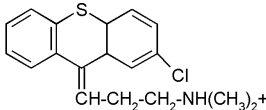
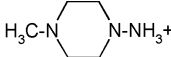
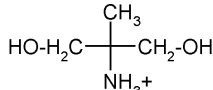
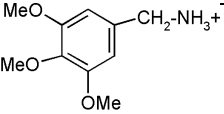
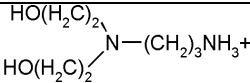
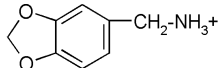
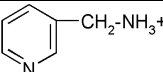
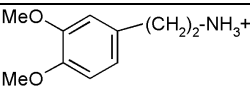
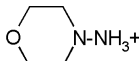
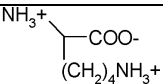
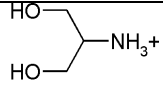
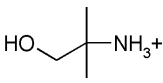
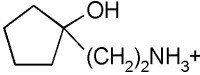
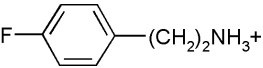


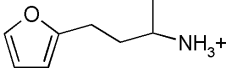
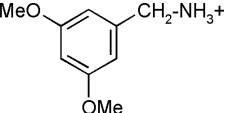
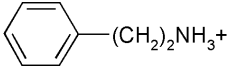
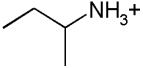
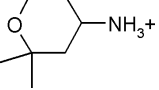
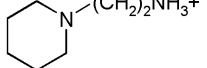
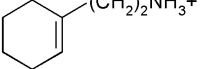
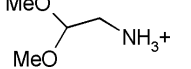
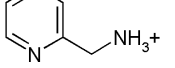
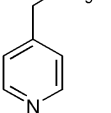
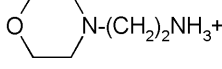
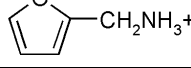
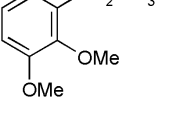
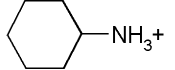
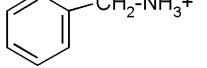
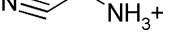
Схема 4

Таблица 1

Соли строфантин-19-карбоновой кислоты (1), R''=H

Вещество	R'	Молекулярная формула	Т.пл., °С	$[\alpha]_D$ в MeOH (об %)
1	2	3	4	5
4	$1/2 \text{Co}^{++}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_7/2 \text{Co}$	186-190/234-239	$+60.0 \pm 2^\circ$ (70%)
5	$1/2 \text{Mg}^{++}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_7/2 \text{Mg}$	>360	$+11.4 \pm 2^\circ$ (70%)
6	$1/2 \text{Ca}^{++}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_7/2 \text{Ca}$	>360	
7	NH_4^+	$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7$	171-174/203-207	$+14.6 \pm 2^\circ$ (100%)
8	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$	$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_8$	135-138/155-158	$+10.2 \pm 2^\circ$ (100%)
9	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_3^+$	$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_8$	172-173/184-185	$+25.0 \pm 3^\circ$ (100%)
10		$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$	137-141	$+12.1 \pm 2^\circ$ (100%)
11		$\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{NSO}_7\text{Cl}$	121-124	$+15.1 \pm 2^\circ$ (100%)
12		$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7$	111-115/123-125	$+33.0 \pm 2^\circ$ (100%)
13		$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_9$	184-187	$+10.8 \pm 2^\circ$ (100%)
14		$\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}$	127- 130	$+13.5 \pm 2^\circ$ (100%)
15		$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9$	102-105	$+13.6 \pm 2^\circ$ (100%)
16		$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_9$	135-139	$+14.7 \pm 2^\circ$ (100%)
17		$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$	147-150/171-175	$+24.1 \pm 2^\circ$ (100%)
18		$\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_9$	125-129/157-160	$+17.1 \pm 2^\circ$ (100%)
19		$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$	114-117/131-133	$+35.4 \pm 2^\circ$ (100%)
20		$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9$	195-198/239-241	$+35.4 \pm 2^\circ$ (100%)
21		$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_9$	130-134/150-153	$+14.7 \pm 2^\circ$ (100%)
22		$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_8$	157-160	$+19.6 \pm 2^\circ$ (100%)
23		$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_8$	175-178/209-212	$+35.0 \pm 2^\circ$ (100%)
24		$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_7\text{F}$	132-135	$+26.7 \pm 2^\circ$ (100%)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
25		$C_{31}H_{45}NO_8$	133-138	+23.3±2° (100%)
26		$C_{32}H_{45}NO_9$	109-112	+45.1±2° (100%)
27		$C_{31}H_{43}NO_7$	120-123/152-154	+25.8±2° (100%)
28		$C_{27}H_{43}NO_7$	173-175	+50.9±2° (100%)
29		$C_{30}H_{47}NO_8$	158-161	+14.9±2° (100%)
30		$C_{30}H_{48}NO_7$	135-139/152-155	+10.7±2° (100%)
31		$C_{31}H_{47}NO_7$	146-149	+22.9±2° (100%)
32		$C_{27}H_{43}NO_9$	150-156	+24.7±2° (100%)
33		$C_{29}H_{40}N_2O_7$	169-171	+26.5±3° (100%)
34		$C_{29}H_{40}N_2O_7$	150-153/171-174	+27.5±2° (100%)
35		$C_{29}H_{46}N_2O_8$	135-138	+15.1±2° (100%)
36		$C_{28}H_{39}NO_8$	143-145/170-174	+18.6±2° (100%)
37		$C_{32}H_{45}NO_9$	135-137	+22.2±2° (100%)
38	$CH_3(CH_2)_9NH_3^+$	$C_{33}H_{55}NO_7$	105-108	+12.6±2° (100%)
39	$CH_3(CH_2)_{11}NH_3^+$	$C_{35}H_{59}NO_7$	102-105	+13.9±3° (100%)
40		$C_{29}H_{45}NO_7$	174-177	+19.5±2° (100%)
41		$C_{30}H_{41}NO_7$	151-153	+23.4±2° (100%)
42		$C_{25}H_{36}N_2O_7$	200-202/224-227	+11.7±3° (100%)

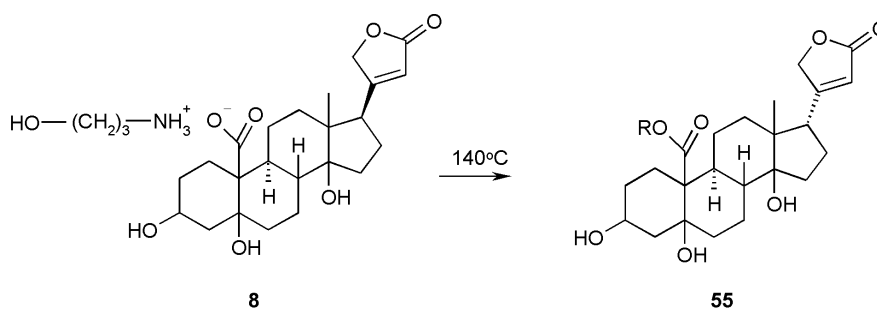


Схема 6

тате этой реакции выделена в чистом виде 17 α -строфантин-19-карбоновая кислота (**55**), ранее не описанная (схема 6). Для ее идентификации проведен встречный синтез: 17 α -строфантин окислили перманганатом калия, получив идентичное соединение (**55**).

На рис. отображена кинетика протекания реакции вещества (**8**) при температуре сухого нагрева 140 и 155 $^{\circ}$ C. Период полуреакции при 140 $^{\circ}$ C составляет 89 мин, а при 155 $^{\circ}$ C — 41 мин.

Мономолекулярные реакции, к которым относятся в частности термопревращения, описываются уравнением реакции первого порядка [11, 12]. Они не зависят от концентраций вещества, а зависят только от температуры. В соответствии с этим константы скорости вычисляли, исходя из формулы (1):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0,693}{K}, \quad (1)$$

где: $t_{1/2}$ — период полуреакции;
 $K_1 = 0,0078 \text{ мин}^{-1}$, $K_2 = 0,0169 \text{ мин}^{-1}$ для реакции при 140 $^{\circ}$ C и 155 $^{\circ}$ C соответственно.

Энергия активации вычислена по формуле (2):

$$E = R \cdot \ln \frac{K_2}{K_1} / \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}, \quad (2)$$

где: R — газовая постоянная 1.987, $\frac{\text{кал}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$;
 $T_{1,2}$ — температура, К.

$$E = 18074,45 \frac{\text{кал}}{\text{моль}} = 75,674 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}}$$

На основе соединения (**55**) получена кобальтовая соль 17 α -строфантин-19-карбоновой кислоты строфантин-19-карбоновой кислоты в присутствии $\text{Co}(\text{OH})_2$.

Расчеты и прогнозирование цитотоксического действия кардиостероидов. Для расчетов цитотоксической активности кислоты (**1**) были использованы ряды буфадиенолидов [14] (80 веществ) с известной цитотоксичностью *in vitro*. Шаблон рассчитан с помощью программы FieldTemplater 2.2.0, исходя из наиболее активных веществ (табл. 4).

Расчеты активности проводили с помощью программы FieldAlign версии 2.1.1, которая была любезно предоставлена нам фирмой “Cresset Bio-Molecular” как пробная версия.

Было показано, что цитотоксичность вещества (**1**) проявляется при концентрации 2,0 мкг/мл, а экспериментальная кардиотоксичность составляет 4,5 мкг/мл, который делает ее и ее соли перспективным веществом для лечения онкологических заболеваний.

Таблица 4

Буфадиенолиды с известной цитотоксичностью *in vitro*, используемые в качестве шаблона для расчета цитотоксической активности кислоты (1)

Наименование	Цитотоксичность, мкг/мл
Геллебригенин	0,00016
3-Оксо-цилларенин	0,00019
Буфалин-3-ацетат	0,0002

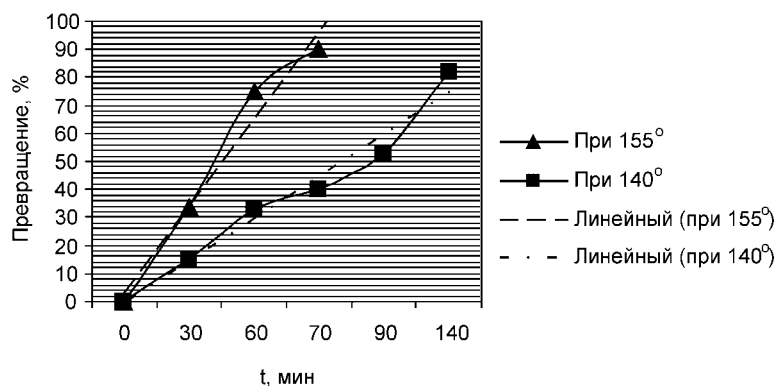


Рис. Кинетика протекания реакции вещества (**8**) при температуре 140 и 155 $^{\circ}$ C.

Экспериментальная часть

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках SilufolUV-254. В качестве элюента применяли смесь: хлороформ-метанол-вода (85:15:0.7). Элементный анализ выполнен на автоматическом С-N-S-анализаторе, модель 1106. Данные анализа всех соединений отвечали вычисленным. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. ИК-спектры сняты на Specord-75 IR (таблетки КВг).

Строфантин-19-карбоновая кислота (1). Строфантин (25 г) растворили в 1000 мл ацетона. 18,8 г перманганата калия измельчили в мелкий порошок. В течение 8 ч при непрерывном перемешивании прибавили небольшими порциями указанное количество перманганата калия. Оставили реакционную массу на ночь в холодильнике.

Выпавший темно-коричневый осадок отделили на воронке Бюхнера под вакуумом, промыли охлажденным ацетоном. Осадок высушили на воздухе. Вес его — 45 г. Перенесли осадок в колбу, прибавили 500 мл смеси хлороформ-этанол (2:1) и 150 мл 15%-ной серной кислоты. Перемешивали 7 мин и раствор профильтровали через складчатый фильтр.

Отделили нижнюю органическую фазу, а верхнюю проэкстрагировали дополнительно смесью хлороформ-этанол (2:1; 150 мл) и “экстракт” присоединили к основному раствору. Спирто-хлороформный раствор промыли 4 раза водой (по 100 мл) и упарили в вакууме. Получили 22,75 г аморфного порошка.

Аморфный порошок растворили в 40 мл метанола. Прибавили 100 мл этилацетата и раствор сконцентрировали на водяной бане до полного удаления метанола. Из этилацетата после выдерживания (17 ч) выпал плотный кристаллический осадок. Кристаллы измельчили и промыли их этилацетатом. Высушили, получив при этом 15,8 г готового продукта. Выход — 60,8% от расчетного. Из маточного раствора после его концентрирования получили дополнительно 3,5 г продукта. Общее количество составило 19,3 г, т.е. 74,2% от расчетного. Готовый продукт (1) хроматографически индивидуален, имеет состав $C_{23}H_{32}O_7$. Т.пл. — 187-191°C; $[\alpha]_D^{20} = +57.1 \pm 2^\circ$ (С 1.2; MeOH).

Метиловый эфир строфантин-19-карбоновой кислоты (2). 1 г вещества (1) растворили в 20 мл диоксана, прибавили 3 мл эфира, насыщенного диазометаном. Через 2 ч раствор упарили в вакууме досуха. Остаток растворили в 5 мл метанола. Прибавили воду до устойчивого помутнения раствора и оставили на ночь на кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отделили, промыли 50%-ным метанолом. Получили 0,7 г продукта (2), имеющего состав $C_{24}H_{34}O_7$. Т.пл. — 144-147°C; $[\alpha]_D^{20} = +50.2 \pm 2^\circ$ (С 1.1; MeOH). Биологическая активность эфира (2) по Хатчеру 0,47 мг/кг веса

кошки была установлена доцентом Н.А.Кистенем, за что авторы выражают ему благодарность.

3-О-Ацетил строфантин-19-карбоновая кислота (3). 1,5 г вещества (1) растворили в 6 мл абсолютного пиридина, прибавили 3 мл уксусного ангидрида. Хроматографический анализ показал, что реакция закончилась через 26 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт (3) осадили *n*-гексаном. Осадок отделили, промыли *n*-гексаном и перекристаллизовали из этилового спирта. Получили 1,3 г индивидуального продукта (3) состава $C_{25}H_{34}O_8$. Т.пл. — 163-165°C; $[\alpha]_D^{20} = +20.96 \pm 2^\circ$ (С 0.7; MeOH).

Кобальтовая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (4). Получена так, как описано ниже для кобальтовой соли 17 α -строфантин-19-карбоновой кислоты. Свойства вещества приведены в табл. 1.

Магниева соль строфантин-19-карбоновой кислоты (5). 1,5 г кислоты (1) растворили в 20 мл метанола. Прибавили 70 мг (расчетное количество) оксида магния и 4 мл воды. Раствор нагревали при непрерывном перемешивании до практически полного перехода осадка MgO в раствор. Слегка опалесцирующий раствор отфильтровали. Сконцентрировали прозрачный фильтрат при нагревании до объема около 5 мл. В процессе концентрирования началась кристаллизация. После выдерживания при комнатной температуре 3 ч кристаллы отделили на воронке Бюхнера, промыли метанолом (4 мл) и высушили. Получили 1,52 г готового продукта (5). Расчетный выход — 1,538 г. Свойства вещества (5) приведены в табл. 1.

Кальциевая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (6). 1,5 г кислоты (1) растворили в 20 мл метанола, прибавили 130 мг (расчетное количество) гидроксида кальция Ca(OH)₂ и 4 мл воды. Смесь нагревали при непрерывном перемешивании до практически полного вступления в реакцию гидроксида кальция, о чем можно судить по превращению первоначально мутного раствора в слегка опалесцирующий. После этого раствор отфильтровали и сконцентрировали до объема около 5 мл, выдержали при комнатной температуре 3 ч и отделили кристаллы на воронке Бюхнера, промыли их метанолом (3 мл) и высушили. Получили 1,59 г готового продукта (6). Свойства вещества приведены в табл. 1.

Аммониевая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (7). Расчетные количества кислоты (1) растворили в 10 мл метанола, прибавили этанол, насыщенный газообразным аммиаком, до щелочной реакции. Раствор отфильтровали и упарили в вакууме. В процессе упаривания происходила кристаллизация целевого продукта (7) состава $C_{23}H_{35}NO_7$. Свойства вещества приведены в табл. 1. Выход близкий к количественному — 1,46 г.

Алкиламмониевые соли строфантин-19-карбоновой кислоты (8-42). Расчетные количества кислоты (1) и соответствующего амина растворяли в

метаноле. Растворы фильтровали и концентрировали. Из сконцентрированных растворов кристаллизовали алкиламмониевые соли строфантинной кислоты. Выход кристаллических продуктов составил 90%, что выше от теоретического.

10βН-19-норпериплогенин (53). 3 г кислоты (1) нагревали при 140±1°C 5 ч. Продукты реакции хроматографировали на колонке из 120 г оксида алюминия III степени активности по Брокману (активирование при 110°C 2 ч). Элюент: хлороформ и хлороформ-метанол нарастающей полярности. Сбор фракций по 5 мл с помощью автоматического коллектора фракций. Фракции 5-17 содержали карденолид, идентичный по данным ТСХ 10βН-19-норкарденолиду (53). Кристаллизовали его из 50%-ного этанола; состав C₂₂H₃₂O₅. Т.пл. — 128-130°C; [α]_D²⁰+32.4±2° (С 1.0; MeOH).

Из фракций 22-33 получена исходная кислота (1). Фракции 18-21 представляли 10βН-19-норкарденолид (53) с примесью более полярного карденолида, который идентифицирован как 10βН-17α-19-норкарденолид (54). Для идентификации последнего провели изомеризацию 10βН-19-норкарденолида традиционным способом — нагревом в растворе абсолютного диметилформамида в присутствии тозилата и ацетата натрия (см. методику в [13]). Полученный при этом продукт (54) и карденолид, содержащийся в смеси в фракциях 18-21, по хроматографическим данным идентичны.

17α-строфантин-19-карбоновая кислота (55). 1,5 г вещества (8) нагревали 3 ч при 140±1°C. Реакционную смесь растворили в воде (25 мл), прибавили 1%-ную серную кислоту (20 мл) и карденолид проэкстрагировали смесью хлороформ-этанол (2:1, 150 мл). Органическую фазу отмыли водой 4 раза по 5 мл и упарили. Продукт кристаллизовали из *изо*-пропанола. Получили 0,6 г кристаллического вещества (55) состав C₂₃H₃₂O₇. Т.пл. — 210-214°C [α]_D²⁰+42.6±2° (С 0.8; MeOH).

Для идентификации полученного вещества (55) и приготовления его дополнительного количества провели встречный синтез: 1,4 г 17α-строфантинина окислили перманганатом калия в ацетоне так, как описано выше при получении кислоты (1). Получили при этом достоверный образец 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты (55) (0,85 г), имеющий состав C₂₃H₃₂O₇. Т.пл. — 211-214°C [α]_D²⁰+42.8±2° (С 1.0; MeOH). Сравнение полученного выше продукта (ТСХ, Т.пл.) с образцом (55) свидетельствует об их идентичности.

Кобальтовая соль 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты. 0,65 г полученной кислоты (55) растворили в 25 мл метанола, прибавили 0,9 г тонко измельченного порошка гидроксида кобальта Со(ОН)₂ и 5 мл воды. Смесь кипятили в колбе с обратным холодильником 1 ч. Раствор отфильтровали, сконцентрировали до объема около 3 мл. При этом наблюдалась быстрая кристаллизация. Кристаллы розового цвета отделили, промыли метанолом (3 мл) и высушили, получив 0,68 г готового продукта. Выход близкий к расчетному.

Полученная таким образом кобальтовая соль 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты исследована (Л.А.Чайка) на противовоспалительное действие на морских свинках. Установлено, что в дозе 10 мг/кг при подкожном введении отек уменьшался на 34%, а при внутривенном введении — на 64% по сравнению с контрольным опытом.

Выводы

Получено 45 новых производных строфантин-19-карбоновой кислоты. Изучены продукты термического превращения кислоты и ее солей. Показана противоопухолевая и кардиотропная активность строфантин-19-карбоновой кислоты, что делает ее и ее соли перспективными веществами для лечения онкологических заболеваний.

Литература

1. Makarevich I.F. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1972. — Vol. 8, №2. — P. 184-190.
2. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В., Горб Ю.Г. *Сердечные гликозиды*. — Х.: Основа, 1996. — 462 с.
3. Baumgarten G. *Die herzwirksamen Glykoside*. — Leipzig: Veb-Leipzig, 1963. — P. 316.
4. Jacobs W.A. // *J. Biol. Chem.* — 1923. — Vol. 57. — P. 553.
5. Jacobs W.A., Heidelberger M.I. // *J. Biol. Chem.* — 1922. — Vol. 54. — P. 253.
6. Makarevich I.F., Pavliy A.I., Kulagina V.S. et al. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1987. — Vol. 23, №3. — P. 269-392.
7. Makarevich I.F., Dikan L.N. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1985. — Vol. 21, №1. — P. 67-71.
8. Березин И.В., Клёсов А.А. *Практический курс химической и ферментативной кинетики*. — М.: Изд-во МГУ, 1976. — 320 с.
9. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. *Курс химической кинетики*. — М.: Высш. шк., 1984. — 263 с.
10. Makarevich I.F., Ulesov A.V. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2008. — Vol. 44, №4. — P. 463-465.
11. Makarevich I.F., Ulesov A.V., Nestertsova I.A. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2009. — Vol. 45, №5. — P. 653-655.
12. Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П. *Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность*. — Тбилиси: Мецниереба, 1984. — 253 с.
13. Katano Y., Kotake A., Hashima H. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 1998. — Vol. 6. — P. 1103-1115.

Надійшла до редакції 13.12.2010 р.