



УДК 547.415.057

АМИНООКСИАНАЛОГИ СПЕРМИНА И ИХ МОНОАЦЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

© 2006 г. А. Р. Симонян*, Й. Вепсалайнен**, А. Р. Хомутов*#

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, ГСП-1, ул. Вавилова, 32;

**Департамент химии, Университет г. Куопио, Финляндия

Поступила в редакцию 07.04.2006 г. Принята к печати 20.04.2006 г.

Предложены удобные методы синтеза 1-аминоокси-3,8-диаза-11-аминоундекана, его неизвестных ранее N^1 - и N^{11} -ацетильных производных, а также 1,10-бис(аминоокси)-3,8-диазадекана. Показано, что при помощи гидросульфатов удается избирательно удалять кислотолабильную этоксиэтилиденную защиту аминооксигруппы в присутствии *N*-трет-бутилоксикарбонильной группы.

Ключевые слова: спермин, N^1 -ацетилспермин, *O*-замещенные гидроксиламины, аналоги полиаминов.

ВВЕДЕНИЕ

Полиамины спермин и спермидин присутствуют в клетках различных типов и жизненно необходимы для их нормального роста [1]. Высокое внутриклеточное содержание спермина и спермидина определяет разнообразие их клеточных функций, многие из которых остаются все еще малоизученными, что обеспечивает поступательное развитие биохимии полиаминов.

Одними из основных инструментов исследования функций спермина и спермидина являются их аналоги, а также ингибиторы и индукторы соответствующих ферментов метаболизма полиаминов [2, 3]. Использование таких веществ, в том числе и производных гидроксилamina, позволяет избирательно регулировать внутриклеточное содержание полиаминов. Так, *S*-(5'-дезоксис-5'-аденозил)метилтиоэтилгидроксиламин и 1-аминоокси-3-аминопропан, а также структурно родственные им соединения, являются одними из самых эффективных необратимых ингибиторов ключевых ферментов биосинтеза спермина и спермидина – пируватзависимой декарбоксилазы *S*-аденозилметионина [4–9] и пиридоксаль-5'-фосфатзависимой декарбоксилазы орнитина [10–13]. Изостерные и зарядодефицитные аминооксианалоги спермина и спермидина [14, 15] оказались эффекторами ферментов метаболизма полиаминов [16]. Они проникали в клетки, обладали низкой цитотоксичностью и регулируемой каталитической устойчивостью, а активность аналогов определялась не только их структурой, но и ти-

пом клеток [17–19]. Недавно для ингибирования флавинзависимой оксидазы спермина было предложено использовать оксааналоги спермина [20], а для осуществления активной доставки проингибиторов декарбоксилазы орнитина были сконструированы и получены оригинальные гуанидинсодержащие производные 1-аминоокси-3-аминопропана [21]. Таким образом, впервые в рамках одного класса химических соединений, производных гидроксилamina, получены эффективные регуляторы и ингибиторы всех ферментов метаболизма полиаминов за исключением *CoA*-зависимой спермин/спермидин- N^1 -ацетилтрансферазы (SSAT) – важнейшего фермента катаболизма спермина и спермидина.

Индукция SSAT служит основным и наиболее эффективным способом истощения внутриклеточного пула полиаминов, поэтому процессы биосинтеза этого фермента и механизмы его действия являются предметом интенсивных исследований [22]. Поскольку аминооксиспермин, в отличие от спермина, представляет собой асимметричную молекулу, а особенность H_2NO - и H_2NCH_2 -групп отличается почти на пять порядков, то использование этого соединения может дать новую информацию об особенностях организации активного центра различных изоформ SSAT. Возможные продукты ацетилирования аминооксиспермина – его N^1 - и N^{11} -моноацетильные производные до настоящего времени были неизвестны. Поэтому в данной работе описан синтез этих соединений, а также представлены удобные методы синтеза аминооксиспермина и бис(аминоокси)спермина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения функционально замещенных эфиров гидроксилamina обычно используются два подхода. Первый из них предусматривает получе-

Сокращения: AOSpm – аминооксиспермин (1-аминоокси-3,8-диаза-11-аминоундекан); BAOSpm – бис(аминоокси)спермин [1,10-бис(аминоокси)-3,8-диазадекан]; Ns – 2-нитробензолсульфонил; SSAT – спермин/спермидин N^1 -ацетилтрансфераза (КФ 2.3.1.57).

Автор для связи (тел.: (495) 135-60-65; факс: (495) 135-14-05; эл. почта: alexkhom@list.ru).

ние целевой молекулы с атомом галоида на месте аминоксигруппы и последующее алкилирование защищенных производных гидроксилamina – *N*-гидроксифтальмида, ацетоноксида, “оксииминоэфира”, гидроксамовых кислот. В рамках этой схемы оправданным является использование не функционально замещенного алкилгалогенида, а более доступного соответствующего спирта, который в условиях реакции Мицунобу гладко взаимодействует с *N*-гидроксифтальмидом [23].

Второй подход предусматривает введение в исходные соединения на одной из первых стадий защищенного производного гидроксилamina и проведение в радикале соответствующих трансформаций, не затрагивающих C=N- и N–O-связей, что после удаления защитных групп приводит к целевым *O*-замещенным гидроксилaminaм. В этом случае оптимальным предшественником гидроксилamina является этиловый эфир ацетгидроксимовой кислоты (“оксииминоэфир”) [24], который легко алкилируется и присоединяется к активированным кратным связям, а алкоксильный радикал может претерпевать достаточно широкий спектр трансформаций [14, 15, 25–27 и ссылки в них]. Существенным преимуществом этоксиэтилиденной защиты является возможность ее удаления с высоким выходом мягким кислотным гидролизом [24].

Для получения 1-аминокси-3,8-диаза-11-аминоундекана (AOSpm) (IV) был выбран именно второй путь синтеза, а ключевым соединением, как и в работе [15], являлся 7-(1-этоксиэтилиден)аминокси-5-азагептан-1-ол (I). Его аминоксигруппу защищали Вос-группой, а образовавшееся производное (II) затем превращали в соответствующий мезилат (схема 1). Использование вместо эфира *n*-толуолсульфоноксидной кислоты метансульфоноксидной, образующегося с практически количественным выходом, позволило без дальнейшей очистки ввести его в реакцию с избытком 1,3-диаминопропана и получить диамин (III). Одновременное удаление на последней стадии кислотолabile защитных групп, этоксиэтилиденной и *трет*-бутилоксикарбонильной, приводит к целевому AOSpm (IV) с суммарным выходом 52%, считая на аминоксигруппу (I), что в три раза выше выхода описанного ранее синтеза [15].

Первоначально мы предполагали, что исходным веществом в синтезе 11-(*N*-ацетил)аминокси-4,9-диаза-1-аминоундекана (XIV) может служить соединение (VIII), аминоксигруппы которого защищены *трет*-бутилоксикарбонильными группами. Для получения производного (VIII) необходимо было избирательно удалить этоксиэтилиденную защиту аминоксигруппы в соединении (III) в присутствии кислотолabile защитных Вос-защитных групп, что оказалось возможным осуществить в водном спирте при помощи KHSO_4 , который даже в гете-

рогенных условиях оказался весьма эффективным. Однако это превращение удобнее проводить в гомогенных условиях, обрабатывая в водном спирте этоксиэтилиденное производное H_2SO_4 в соотношении 1 : 0.5 моль/моль. Через несколько минут при комнатной температуре образуется искомым Вос-защищенный сульфат аминоксиспермина с практически количественным выходом, который переводили в основание и, не выделяя, ацетилювали, что привело к соединению (IX).

Избирательное удаление Вос-защитных групп соединения (IX) в присутствии ацетилюванной аминоксигруппы, априори, представлялось вполне реальным. Однако выяснилось, что реакция проходит неоднозначно при использовании как HCl/MeOH при 20°C (25% избыток), так и эквивалентных количеств TsOH при 0°C; в обоих случаях наблюдалось образование значительных количеств AOSpm (IV). Поэтому исходным веществом для последующих превращений послужило соединение (XI) с Cbz-защитными группами вместо производного (III) с Вос-защитными группами. То есть предшественником *N*-Ac-AOSpm (XIV) служило трис-Cbz-производное (XIII) (схема 1). Следует отметить, что каталитическое гидрирование *O*-замещенных гидроксилamina над Pd-чернью приводит к восстановлению N–O-связи, что использовалось для количественного превращения канала в гомосерин [28]. Однако в случае этоксиэтилиденных производных это превращение не столь выражено и в соединении (XIII) удается отщепить *N*-Cbz-группы гидрированием над Pd-чернью, практически не затрагивая N–O-связи в этоксиэтилиденном фрагменте. Целевое соединение (XIV) получено с хорошим выходом.

Синтез N^1 -моноацетильного производного (VII) проводили исходя из соединения (III) (схема 1). Первичную аминоксигруппу в нем превращали в соответствующее салицилиденное производное, а вторичную защищали, используя Вос₂O (схема 1). Далее салицилиденная защита была удалена действием основания *O*-метилгидроксилamina, что количественно приводило к соответствующему амину (V) и *O*-метилоксиму салицилового альдегида. Однозначность протекания этих трех реакций позволяет проводить все превращения без очистки на промежуточных стадиях и выделять уже искомое соединение (V). Его аминоксигруппу ацетилювали избытком уксусного ангидрида в пиридине, а моноацетат (VI) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Одновременное удаление кислотолabile защитных аминоксигрупп и аминоксигрупп действием HCl в водном спирте позволило получить целевое моноацетильное производное спермина (VII) с выходом 60%, считая на соединение (III).

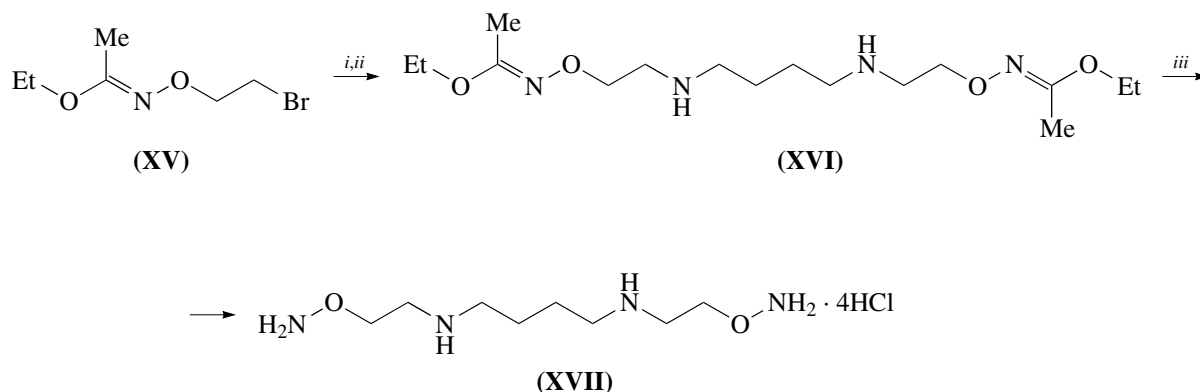


Схема 2. *i* – $\text{NsNH}(\text{CH}_2)_4\text{NHNs}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$; *ii* – $\text{PhSH}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$; *iii* – $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$.

До настоящего времени образование 1,10-бис(аминоокси)-3,8-дизадекана (**XVII**) (BAOSpm) было описано с выходом 2% лишь в качестве побочного продукта в реакции аминоксипермина путресцина [15]. Для получения BAOSpm использовали аминоксипермина с последующим “one-pot”-удалением Ns-защитных групп тиофенолом (схема 2), подобно описанному ранее алкилированию бис-Ns-путресцина *N*-Cbz-производным 3-амино-1-бромбутана [29]. Промежуточное соединение (**XVI**) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, этоксиэтилиденные защитные группы удаляли действием HCl в водном спирте и получили целевой BAOSpm (**XVII**) с суммарным выходом 63%, считая на бис-Ns-путресцин.

Таким образом, были получены неизвестные ранее N^1 - и N^{11} -моноацетил-аминоксипермина (**VII**) и (**XIV**), предложены удобные методы синтеза аминоксипермина (AOSpm, **IV**) и бис(аминоокси)пермина (BAOSpm, **XVII**). Показано, что кислотолабильная этоксиэтилиденная защита аминоксигрупп может быть избирательно удалена в присутствии *N*-Boc-группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали: Boc_2O , CbzCl , MsCl , PhSH , Ac_2O , AcCl , 1,3-диаминопропан (Fluka), абс. EtOH (Merck), салициловый альдегид, гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (Aldrich). 2-(1-Этоксиперметил)аминоокси-1-бромэтан (**XV**) и 7-(1-этоксиперметил)аминоокси-5-азагептан-1-ол (**I**) синтезированы как описано в работе [15]; *N,N*-бис(2-нитрофенилсульфонил)-1,4-диаминобутан синтезирован как описано в работе [29]. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck) в системах: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 95 : 5 (А); диоксан–25% NH_4OH , 4 : 1 (Б); *n*-BuOH–AcOH– $\text{Py-H}_2\text{O}$, 4 : 2 : 1 : 2 (В); $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 7 : 3 (Г); $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 100 : 1 (Д); EtOAc (Е); диоксан–25% NH_4OH , 95 : 5 (Ж); диоксан–25% NH_4OH , 97 : 3 (З). Вещества на хромато-

граммах обнаруживали по УФ-поглощению и цветной реакции с нингидрином, а аминоксисоединения – в виде флуоресцирующих оксимов пиридоксаль-5'-фосфата. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Kieselgel (40–63 мкм, Merck), системы для элюции указаны в тексте.

Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance 500 DRX (Германия) с рабочей частотой 500.1 МГц для ^1H -ЯМР-спектров и 125.8 МГц для ^{13}C -ЯМР-спектров. В качестве внутреннего стандарта использовали Me_4Si (CDCl_3 , CD_3OD) и натриевую соль 3-триметилсилил-1-пропансульфокислоты (D_2O). Химические сдвиги приведены в миллионных долях, а КССВ – в герцах.

7-(1-Этоксиперметил)аминоокси-5-(*N*-трет-бутилоксикарбонил)азагептан-1-ол (II). Раствор 4.32 г (19.8 ммоль) соединения (**I**) и 4.75 г (21.8 ммоль) Boc_2O в 40 мл диоксана выдерживали ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 50 мл CHCl_3 и промывали H_2O и насыщ. NaCl . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 3.71 г (86%) соединения (**II**) в виде густого масла; R_f 0.52 (А). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 3.97 (4 H, м, $\text{NOCH}_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.62 (2 H, м, CH_2OH); 3.38 (2 H, м, NOCH_2CH_2); 3.23 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{N}(\text{Boc})\text{CH}_2$); 1.89 (3 H, с, CH_3C); 1.54–1.47 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.36 (9 H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.24 (3 H, т, J 7.0, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

11-(1-Этоксиперметил)аминоокси-9-(*N*-трет-бутилоксикарбонил)-4,9-диза-1-аминоундекан (III). К раствору 3.27 г (15 ммоль) соединения (**II**) в 10 мл абс. CH_2Cl_2 , содержащему 3.1 мл (22.5 ммоль) Et_3N , при интенсивном перемешивании прибавляли при 0°C раствор 1.3 мл (16.8 ммоль) MsCl в 5 мл абс. CH_2Cl_2 . Затем перемешивали еще 30 мин при 0°C и 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, фильтрат промывали последовательно 1 М NaHCO_3 , H_2O , 10% лимонной кислотой, H_2O , 1 М NaHCO_3 , H_2O , насыщ. NaCl и высушивали над $\text{MgSO}_4/\text{NaHCO}_3$. Растворитель отгоняли в вакууме,

остаток растворяли в 10 мл THF, охлаждали до 0°C и прибавляли раствор 6.25 мл (75 ммоль) 1,3-диаминопропана в 5 мл THF. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 0°C и еще 12 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме, остаток растворяли в CHCl₃ и промывали насыщ. NaCl. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл смеси диоксан–25% NH₄OH, 85 : 15, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (120 г), элюируя этой же смесью, высушивали в вакууме над P₂O₅ и получали 3.51 г (62.6%) соединения (III) в виде густого масла; R_f 0.53 (Б). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4.03–3.98 (4 Н, м, CH₃CH₂O + NOCH₂); 3.42 (2 Н, м, NOCH₂CH₂); 3.23 (2 Н, м, N(Вос)CH₂CH₂CH₂); 2.76 (2 Н, т, J 6.85, CH₂CH₂CH₂CH₂NH); 2.66 (2 Н, т, J 7.00, CH₂CH₂CH₂NH₂); 2.61 (2 Н, т, J 7.17, CH₂NH₂); 1.91 (3 Н, с, CH₃C = NO); 1.62 (2 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂NH); 1.56 (2 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂NH); 1.30 (2 Н, м, CH₂CH₂NH₂); 1.45 (9 Н, с, C(CH₃)₃); 1.26 (3 Н, т, J 7.16, CH₂CH₃); 1.17 (3 Н, м, NH + NH₂).

Тетрагидрохлорид 11-аминоокси-4,9-диаза-1-аминоундекана (IV). К раствору 1.1 г (3 ммоль) соединения (III) в 10 мл абс. *i*-PrOH прибавляли 6 мл 37% HCl и выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали абс. *i*-PrOH и абс. Et₂O, высушивали в вакууме над P₂O₅/KOH, перекристаллизовывали из H₂O–MeOH–EtOH, высушивали в вакууме над P₂O₅ и получали 1.01 г (96%) соединения (IV); R_f 0.25 (В); т. пл. 218–220°C (с разл.) (лит. [15]: т. пл. 221–223°C (с разл.)). ¹H-ЯМР (D₂O): 4.32 (2 Н, т, J 4.82, OCH₂); 3.42 (2 Н, т, J 4.82, OCH₂CH₂); 3.18–3.09 (8 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂); 2.09 (2 Н, м, NCH₂CH₂CH₂N); 2.09 (4 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C-ЯМР (D₂O): 75.40 (OCH₂); 52.61 (OCH₂CH₂); 52.52 (OCH₂CH₂NHCH₂); 50.95 (CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 50.07 (NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 42.08 (NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 29.27 (NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 28.28 (CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 28.15 (CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂).

11-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-4,9-[N,N'-бис(трет-бутилоксикарбонил)]диаза-1-аминоундекан (V). К раствору 0.65 г (1.75 ммоль) соединения (III) в 2 мл диоксана прибавляли 0.21 г (1.75 ммоль) салицилового альдегида и выдерживали 30 мин при комнатной температуре, затем прибавляли раствор 0.39 г (1.8 ммоль) Вос₂O в 2 мл диоксана и выдерживали ночь при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляли 0.9 мл (17.5 ммоль) H₂NOCH₃-основание и выдерживали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 5 мл CHCl₃ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя последовательно CHCl₃–MeOH, 9 : 1, CHCl₃–MeOH, 1 : 1, высушивали в вакууме над P₂O₅ и получали 0.78 г (94%) соединения (V); R_f 0.30 (Г). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4.03–3.98 (4 Н, м, NOCH₂ + OCH₂CH₃); 3.41 (2 Н, м,

OCH₂CH₂N(Вос)); 3.24 (4 Н, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂N); 3.16 (2 Н, м, CH₂CH₂CH₂NH₂); 2.71 (2 Н, м, CH₂NH₂); 1.91 (3 Н, с, =CCH₃); 1.66 (2 Н, м, CH₂CH₂NHAc); 1.49 (4 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.44 (18 Н, с, 2C(CH₃)₃); 1.27 (3 Н, т, J 7.0, OCH₂CH₃).

11-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-4,9-[N,N'-бис(трет-бутилоксикарбонил)]диаза-1-(N-ацетил)аминоундекан (VI). К раствору 0.78 г (1.6 ммоль) соединения (V) в 7 мл Py прибавляли 1.5 мл (16.6 ммоль) Ac₂O и выдерживали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 6 мл CHCl₃ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя CHCl₃, высушивали в вакууме над P₂O₅ и получали 0.71 г (86%) соединения (VI); R_f 0.33 (А). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4.02–3.97 (4 Н, м, NOCH₂ + OCH₂CH₃); 3.41 (2 Н, м, OCH₂CH₂N(Вос)); 3.33–3.18 (6 Н, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂N(Вос)CH₂); 3.14 (2 Н, м, CH₂NHAc); 1.98 (3 Н, с, C(O)CH₃); 1.91 (3 Н, с, =CCH₃); 1.65 (2 Н, м, CH₂CH₂NHAc); 1.49 (4 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.45 (18 Н, с, 2C(CH₃)₃); 1.27 (3 Н, т, J 7.0, OCH₂CH₃).

Тригидрохлорид 11-аминоокси-4,9-диаза-1-(N-ацетил)аминоундекана (VII). К раствору 0.71 г (1.37 ммоль) соединения (VI) в 5 мл EtOH прибавляли 2.5 мл 37% HCl и выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 5 мл EtOH и высаживали Et₂O. После перекристаллизации из водного EtOH высушивали в вакууме над P₂O₅/KOH и получали 0.37 г (77%) соединения (VII); R_f 0.32 (В). ¹H-ЯМР (D₂O): 4.22 (2 Н, м, OCH₂); 3.39 (2 Н, м, OCH₂CH₂); 3.27 (2 Н, т, J 6.54, CH₂NHAc); 3.14 (2 Н, м, OCH₂CH₂NCH₂); 3.09–3.03 (4 Н, м, CH₂NHCH₂CH₂CH₂NHAc); 1.99 (3 Н, с, C(O)CH₃); 1.91–1.85 (2 Н, м, CH₂CH₂NHAc); 1.78 (4 Н, м, CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C-ЯМР (D₂O): 177.69 (C=O); 72.80 (NOCH₂); 49.98 (OCH₂CH₂); 49.81 (OCH₂CH₂NHCH₂); 48.5 (CH₂NHCH₂CH₂CH₂NHAc); 47.99 (CH₂CH₂CH₂NHAc); 38.96 (CH₂NHAc); 28.57 (CH₂CH₂NHAc); 25.74 (CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NHAc); 25.60 (CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NHAc); 24.75 (C(O)CH₃).

11-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-4,9-[N,N'-бис(трет-бутилоксикарбонил)]диаза-1-(N-трет-бутилоксикарбонил)аминоундекан (VIII). Раствор 1.2 г (3.2 ммоль) соединения (III) и 1.53 г (7.04 ммоль) Вос₂O в 7 мл диоксана выдерживали ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 8 мл CHCl₃ и промывали H₂O и насыщ. NaCl. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток высушивали в вакууме над P₂O₅ и получали 1.72 г (93%) соединения (VIII) в виде густого масла; R_f 0.22 (Д). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4.03–3.97 (4 Н, м, NOCH₂ + CH₃CH₂O); 3.42 (2 Н, м, NOCH₂CH₂); 3.24 (4 Н, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂N); 3.15–3.07 (4 Н, м, NCH₂CH₂CH₂N); 1.91 (3 Н, с, N=CCH₃); 1.65 (2 Н, м, NCH₂CH₂CH₂N); 1.48 (4 Н, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂N);

1.45 (18 H, c, $2C(CH_3)_3$); 1.43 (9 H, c, $C(CH_3)_3$); 1.27 (3 H, т, J 7.0, CH_3CH_2O).

11-(*N*-Ацетил)аминоокси-4,9-[*N,N'*-бис(*трет*-бутилоксикарбонил)]диаза-1-(*N*-*трет*-бутилоксикарбонил)аминоундекан (IX). К раствору 1.5 г (2.6 ммоль) соединения (VIII) в 18 мл EtOH прибавляли 6.7 мл 0.2 М H_2SO_4 в 60% EtOH и выдерживали 5 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляли 1 мл 25% NH_4OH , упаривали в вакууме, остаток растворяли в $CHCl_3$ и промывали H_2O и насыщ. NaCl. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 1.2 г (91%) основания 11-аминоокси-4,9-[*N,N'*-бис(*трет*-бутилоксикарбонил)]диаза-1-(*N*-*трет*-бутилоксикарбонил)аминоундекана; R_f 0.31 (А).

К охлажденному до $0^\circ C$ раствору 1.2 г (2.3 ммоль) полученного трис-Вос-производного в 3 мл THF прибавляли раствор 0.07 мл (1.1 ммоль) $AcCl$ в 1 мл THF и выдерживали 12 ч при $0^\circ C$. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 6 мл смеси $CHCl_3$ -MeOH, 100 : 1 и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя той же смесью, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.52 г (86%) соединения (IX), считая на $AcCl$; R_f 0.27 (А). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 4.09 (2 H, м, $NOCH_2$); 3.47 (2 H, м, OCH_2CH_2); 3.27–3.07 (8 H, м, $NCH_2CH_2CH_2CH_2N + NCH_2CH_2CH_2N$); 2.37 (3 H, с, $C(O)CH_3$); 1.64 (2 H, м, $NCH_2CH_2CH_2N$); 1.48 (4 H, м, $NCH_2CH_2CH_2CH_2N$); 1.44 (18 H, с, $2C(CH_3)_3$); 1.42 (9 H, с, $C(CH_3)_3$).

7-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-5-(*N*-бензилоксикарбонил)аза-1-гептанол (X). К охлажденному до $0^\circ C$ раствору 0.75 г (3.4 ммоль) соединения (I) в 4 мл THF, содержащему 0.32 г (3.8 ммоль) $NaHCO_3$ и 1.4 мл 2 М Na_2CO_3 , при эффективном перемешивании прибавляли порциями в течение 30 мин 0.5 мл (3.4 ммоль) $CbzCl$, затем перемешивали еще 1 ч при $0^\circ C$ и 4 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 6 мл $CHCl_3$, промывали последовательно 10% лимонной кислотой, H_2O , 1 М $NaHCO_3$, H_2O , насыщ. NaCl и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя последовательно $CHCl_3$, $CHCl_3$ -MeOH, 95 : 5, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 1.04 г (86%) соединения (X); R_f 0.21 (Д). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 7.35–7.20 (5 H, м, C_6H_5); 5.12 (2 H, с, $CH_2C_6H_5$); 3.99 (4 H, м, $NOCH_2 + OCH_2CH_3$); 3.70–3.45 (4 H, м, $CH_2N(Cbz)CH_2$); 3.34 (2 H, м, CH_2OH); 1.88 (3 H, с, $C=CH_3$); 1.70–1.45 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1.25 (3 H, т, J 7.0, OCH_2CH_3).

11-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-9-(*N*-бензилоксикарбонил)-4,9-диаза-1-аминоундекан (XI). К раствору 1.04 г (2.9 ммоль) соединения (X) в 2 мл абс. CH_2Cl_2 , содержащему 0.61 мл (4.4 ммоль) Et_3N , прибавляли при $0^\circ C$ раствор 0.26 мл (3.3 ммоль) $MsCl$ в 1 мл CH_2Cl_2 и перемешивали

при этой температуре еще 30 мин и 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, фильтрат промывали последовательно 1 М $NaHCO_3$, H_2O , 10% лимонной кислотой, H_2O , 1 М $NaHCO_3$, H_2O , насыщ. NaCl и высушивали над $MgSO_4/NaHCO_3$. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 2 мл THF, охлаждали до $0^\circ C$ и прибавляли раствор 1.2 мл (14.7 ммоль) 1,3-диаминопропана в 1 мл THF. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при $0^\circ C$ и еще 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в $CHCl_3$ и промывали насыщ. NaCl. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 6 мл смеси диоксан–25% NH_4OH , 9 : 1, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя этой же смесью, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.94 г (79%) соединения (XI); R_f 0.5 (Б). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 7.41–7.26 (5 H, м, C_6H_5); 5.11 (2 H, с, $CH_2C_6H_5$); 4.11–3.97 (4 H, м, $NOCH_2 + OCH_2CH_3$); 3.53 (2 H, м, $OCH_2CH_2N(Cbz)$); 3.32 (2 H, м, $N(Cbz)CH_2CH_2CH_2CH_2$); 2.77 (2 H, м, $CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 2.72–2.53 (4 H, м, $CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 1.90 (3 H, с, $=CCH_3$); 1.71–1.40 (6 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2$); 1.26 (3 H, т, J 7.0, OCH_2CH_3).

11-(1-Этоксипропилиден)аминоокси-4,9-[*N,N'*-бис(бензилоксикарбонил)]диаза-1-(*N*-бензилоксикарбонил)аминоундекан (XII). К охлажденному до $0^\circ C$ раствору 0.94 г (2.3 ммоль) соединения (XI) в 20 мл THF, содержащему 0.8 мл (5.8 ммоль) Et_3N , при эффективном перемешивании прибавляли порциями в течение 1 ч раствор 0.78 мл (5.0 ммоль) $CbzCl$ в 6 мл THF. Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при $0^\circ C$ и 3 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывали, а фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в $CHCl_3$, промывали 1 М $NaHCO_3$, H_2O и сушили $MgSO_4$. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 6 мл $CHCl_3$ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя последовательно $CHCl_3$, $CHCl_3$ -MeOH, 100 : 1, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 1.30 г (83%) соединения (XII); R_f 0.55 (Е). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 7.29–7.25 (15 H, м, $3C_6H_5$); 5.10 (6 H, с, $3CH_2C_6H_5$); 3.97 (4 H, м, $NOCH_2 + OCH_2CH_3$); 3.47 (2 H, м, $OCH_2CH_2N(Cbz)$); 3.28–3.13 (8 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2N(Cbz)CH_2CH_2CH_2NHCBz$); 1.86 (3 H, с, $=CCH_3$); 1.65 (2 H, м, CH_2CH_2NHCBz); 1.50 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1.24 (3 H, т, J 7.16, OCH_2CH_3).

11-(*N*-Ацетил)аминоокси-4,9-[*N,N'*-бис(бензилоксикарбонил)]диаза-1-(*N*-бензилоксикарбонил)аминоундекан (XIII). К раствору 1.3 г (1.9 ммоль) соединения (XII) в 10 мл MeOH прибавляли 0.5 мл 37% HCl и выдерживали 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, несколько раз соупаривали с MeOH, высушивали в вакууме над P_2O_5/KOH и получали 1.15 г (95%) гидрохлорида 11-аминоокси-4,9-[*N,N'*-

бис(бензилоксикарбонил)диаза-1-(*N*-бензилоксикарбонил)аминоундекана, который суспендировали в 2 мл H_2O , прибавляли 4 мл 1 М $NaHCO_3$ и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты сушили над K_2CO_3 , растворитель отгоняли в вакууме, остаток высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.99 г (91%) 11-аминоокси-4,9-[*N,N*-бис(бензилоксикарбонил)диаза-1-(*N*-бензилоксикарбонил)аминоундекана; R_f 0.52 (Ж).

Его раствор в 2 мл THF охлаждали до $0^\circ C$ и прибавляли к нему раствор 0.05 мл (0.74 ммоль) $AcCl$ в 1 мл THF, выдерживали 12 ч при той же температуре. Растворитель упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 6 мл $CHCl_3$ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60 г), элюируя последовательно $CHCl_3$, $CHCl_3$ -MeOH, 98 : 2, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.43 г (92%) соединения (XIII), считая на $AcCl$; R_f 0.4 (А). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 7.33–7.26 (15 H, м, $3C_6H_5$); 5.12 (2 H, с, $CH_2C_6H_5$); 5.09 (2 H, с, $CH_2C_6H_5$); 5.06 (2 H, с, $CH_2C_6H_5$); 3.92 (2 H, м, $NOCH_2$); 3.46 (2 H, м, $OCH_2CH_2N(Cbz)$); 3.26–3.13 (8 H, м, $NCH_2CH_2CH_2CH_2N(Cbz)CH_2CH_2CH_2NHCBz$); 1.90 (3 H, с, $CH_3C=O$); 1.65 (2 H, м, CH_2CH_2NHCBz); 1.50–1.45 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$).

Тригидрохлорид 11-(*N*-ацетил)аминоокси-4,9-диаза-1-аминоундекана (XIV). Раствор 0.43 г (0.66 ммоль) соединения (XIII) в 5 мл $AcOH$ -MeOH, 1 : 1 гидрировали при атмосферном давлении над Pd-чернью. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, остаток растворяли в MeOH и прибавляли 2.5 мл смеси 37% HCl -MeOH, 1 : 3. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток перекристаллизовывали из H_2O -MeOH-EtOH, высушивали в вакууме над P_2O_5/KOH и получали 0.18 г (79%) соединения (XIV); R_f 0.28 (В). 1H -ЯМР (D_2O): 4.17 (2 H, м, $NOCH_2$); 3.34 (2 H, м, OCH_2CH_2); 3.19–3.09 (8 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2$); 2.13–2.06 (2 H, м, $NCH_2CH_2CH_2N$); 1.96 (3 H, с, $C(O)CH_3$); 1.81 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$). ^{13}C -ЯМР (D_2O): 174.93 ($C=O$); 74.26 ($NOCH_2$); 49.92 (OCH_2CH_2); 49.80 ($OCH_2CH_2NHCH_2$); 48.36 ($CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 47.45 ($CH_2CH_2CH_2NH_2$); 39.47 (CH_2NH_2); 26.65 ($CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 25.72 ($CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 25.65 ($CH_2CH_2NH_2$); 21.47 ($C(O)CH_3$).

1,10-Бис(1-этоксиэтилиден)аминоокси-3,8-диазадекан (XV). Смесь 0.924 г (4.4 ммоль) соединения (XV), 0.916 г (2.0 ммоль) *N,N*-бис(*o*-нитрофенилсульфонил)-1,4-диаминобутана и 1.90 г (14 ммоль) K_2CO_3 в 14 мл DMF перемешивали 48 ч при температуре $45^\circ C$. К реакционной смеси прибавляли 0.72 г (6.6 ммоль) $PhSH$ и 1.37 г (9.9 ммоль) K_2CO_3 и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отделяли, растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 6 мл смеси диоксан-25% NH_4OH , 97 : 3, очищали колоночной хрома-

тографией на силикагеле (60 г), элюируя той же смесью, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.47 г (69%) соединения (XVI) в виде вязкой жидкости; R_f 0.38 (З). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 3.99 (8 H, м, $2CH_3CH_2 + 2NOCH_2$); 2.84 (4 H, т, J 5.30, $2OCH_2CH_2N$); 2.63 (4 H, м, $2OCH_2CH_2NHCH_2$); 1.91 (6 H, с, $2CCH_3$); 1.52 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1.25 (6 H, т, J 7.16, $2CH_2CH_3$).

Тетрагидрохлорид 1,10-диаминоокси-3,8-диазадекана (XVII). К раствору 0.47 г (1.37 ммоль) соединения (XVI) в 8 мл *i*-PrOH прибавляли 1.0 мл 37% HCl и выдерживали 10 мин при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали абс. *i*-PrOH и абс. EtOH, высушивали в вакууме над P_2O_5/KOH , перекристаллизовывали из H_2O -MeOH-EtOH, высушивали в вакууме над P_2O_5 и получали 0.40 г (85%) соединения (XVII); R_f 0.32 (В); т. пл. 208 – $209^\circ C$ (с разл.); (лит. [15]: т. пл. 210 – $211^\circ C$ (с разл.)). 1H -ЯМР (D_2O): 4.35 (4 H, т, J 4.82, $2NOCH_2$); 3.41 (4 H, т, J 4.82, $2OCH_2CH_2$); 3.12 (4 H, м, $2OCH_2CH_2NHCH_2$); 1.77 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2$). ^{13}C -ЯМР (D_2O): 72.59 ($2H_2NOCH_2$); 49.77 ($2H_2NOCH_2CH_2$); 47.92 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$); 25.21 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 06-04-49638) и Академии наук Финляндии (грант № 117436).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen S.S. A Guide to the Polyamines. New York: Oxford Univ. Press, 1998.
2. Seiler N. // Curr. Drug Targets. 2003. V. 4. P. 537–564.
3. Wallace H.M., Fraser A.V., Hughes A. // Biochem. J. 2003. V. 376. P. 1–14.
4. Хомутов Р.М., Завалова Л.Л., Сырку В.И., Артамонова Е.Ю., Хомутов А.Р. // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. С. 130–131.
5. Kramer D.L., Khomutov R.M., Bukin Yu.V., Khomutov A.R., Porter C.W. // Biochem. J. 1989. V. 259. P. 325–331.
6. Wetkamp E.L.C., Dixon H.B.F., Khomutov A.R., Khomutov R.M. // Biochem. J. 1991. V. 277. P. 643–645.
7. Milovic V., Turchanova L., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Caspary W.F., Stein J. // Biochem. Pharm. 2001. V. 61. P. 199–206.
8. Pegg A.E., Jones D.B., Secrist III, J.A. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 1408–1415.
9. Guo J., Wu Y.Q., Rattendi D., Bacchi C.J., Woster P.M. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 1770–1777.
10. Хомутов Р.М., Денисова Г.Ф., Хомутов А.Р., Белостоцкая К.М., Шлосман Р.Б., Артамонова Е.Ю. // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. С. 1574–1576.
11. Huvonen T., Alakuijala L., Andersson L., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Eloranta T.O. // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. P. 11138–11144.

12. Stanek J., Frei J., Mett H., Schneider P., Regenass U. // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 1339–1344.
13. Das Gupta R., Krause-Ihle T., Bergmann B., Muller I.B., Khomutov A.R., Muller S., Walter R.D., Luersen K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. V. 49. P. 2857–2864.
14. Хомутов А.Р., Хомутов Р.М. // *Биоорган. химия.* 1989. Т. 15. С. 698–703.
15. Khomutov A.R., Vepsalainen J., Shvetsov A.S., Hyvonen T., Keinanen T.A., Pustobaev V.N., Eloranta T.O., Khomutov R.M. // *Tetrahedron.* 1996. V. 52. P. 13751–13766.
16. Eloranta T.O., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Hyvonen T. // *J. Biochem. (Tokyo).* 1990. V. 108. P. 593–598.
17. Hyvonen T., Keinanen T.A., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Eloranta T.O. // *Life Sciences.* 1995. V. 56. P. 349–360.
18. Khomutov A.R., Shvetsov A.S., Vepsalainen J., Kramer D.L., Hyvonen T., Keinanen T., Eloranta T.O., Porter C.W., Khomutov R.M. // *Russian J. of Bioorganic Chemistry.* 1996. V. 22. P. 476–477. (Хомутов А.Р., Швецов А.С., Вепсалайнен Й., Крамер Д.Л., Хивонен Т., Кейнанен Т.А., Элоранта Т.О., Портер С.В., Хомутов Р.М. // *Биоорган. химия.* 1996. Т. 22. С. 557–559).
19. Turchanowa L., Shvetsov A.S., Demin A.V., Khomutov A.R., Wallace H.M., Stein J., Milovic V. // *Biochem. Pharm.* 2002. V. 64. P. 649–655.
20. Khomutov A.R., Simonyan A.R., Vepsalainen J., Keinanen T.A., Alhonen L., Janne J. // *Russian J. of Bioorganic Chemistry.* 2005. V. 31. P. 189–195. (Хомутов А.Р., Симонян А.Р., Вепсалайнен Й., Кейнанен Т.А., Алхонен Л., Янне Ю. // *Биоорган. химия.* 2005. Т. 31. С. 206–212).
21. Simonyan A.R., Grigorenko N.A., Vepsalainen J., Khomutov A.R. // *Russian J. of Bioorganic Chemistry.* 2005. V. 31. P. 583–587. (Симонян А.Р., Григоренко Н.А., Вепсалайнен Й., Хомутов А.Р. // *Биоорган. химия.* 2005. Т. 31. С. 645–650).
22. Casero R.A., Woster P.M. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 1–26.
23. Hughes D.L. // *Organic Reactions / Eds Paquette L.A. et al. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, Inc., 1992. V. 42. P. 337–656.*
24. Хомутов Р.М. // *Журн. общ. хим.* 1961. Т. 31. С. 1992–1995.
25. Хомутов А.Р., Хурс Е.Н., Хомутов Р.М. // *Биоорган. химия.* 1988. Т. 14. С. 385–391.
26. Хомутов А.Р., Хомутов Р.М. // *Биоорган. химия.* 1986. Т. 12. С. 1662–1674.
27. Хомутов А.Р., Хомутов Р.М. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. № 5. С. 1202–1204.
28. Rosenthal G.A., Thomas D. // *Anal. Biochem.* 1984. V. 140. P. 246–249.
29. Grigorenko N.A., Vepsalainen J., Jarvinen A., Keinanen T.A., Alhonen L., Janne J., Khomutov A.R. // *Russian J. of Bioorganic Chemistry.* 2005. V. 31. P. 189–195. (Григоренко Н.А., Вепсалайнен Й., Ярвинен А., Кейнанен Т.А., Алхонен Л., Янне Ю., Хомутов А.Р. // *Биоорган. химия.* 2005. Т. 31. С. 206–212).

Aminoxy Analogues of Spermine and Their Monoacetyl Derivatives

A. R. Simonyan^a, J. Vepsalainen^b, and A. R. Khomutov^{a#}

[#]Phone: +7 (495) 135-6065; fax: +7 (495) 135-1405; e-mail: alexkhom@list.ru

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

^b Department of Chemistry, University of Kuopio, P.O. Box 1627, FIN-70211, Kuopio, Finland

Convenient methods of synthesis of 1-aminoxy-3,8-diaza-11-aminoundecane, its earlier unknown *N*¹- and *N*¹¹-acetyl derivatives, and also 1,10-bis(aminoxy)-3,8-diazadecane are suggested. It is shown a possibility to selectively delete the acid-labile ethoxyethylidene protection of aminoxy group by hydrosulfates in the presence of *N*-tert-butyloxycarbonyl group. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2006, vol. 32, no. 6; see also <http://www.maik.ru>

Key words: *N*¹-acetylspermine, polyamine analogues, spermine, 1-substituted hydroxylamine