



УДК 547.415.057

## ЗАРЯДОДЕФИЦИТНЫЙ АНАЛОГ СПЕРМИНА С КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

© 2005 г. А. Р. Хомутов<sup>##</sup>, Н. А. Григоренко\*, С. Г. Скуридин\*, А. В. Демин<sup>\*\*</sup>,  
Й. Вепсалайнен<sup>\*\*\*</sup>, Р. А. Касеро<sup>\*\*\*\*</sup>, П. М. Уостер<sup>\*\*\*\*\*</sup>

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

\*\*Институт биологии гена РАН, Москва;

\*\*\*Департамент химии, Университет г. Куопио, Куопио, Финляндия;

\*\*\*\*Раковый центр Сидней Киммель, Медицинский центр Джона Хопкинса,  
Балтимор, Мэриленд, США;

\*\*\*\*\*Департамент фармацевтических наук, Университет Уэйна, Детройт,  
Мичиган, США

Поступила в редакцию 03.06.2004 г. Принята к печати 05.07.2004 г.

Синтезирован новый изостерный зарядодефицитный аналог спермина – 1,12-диамино-3,6,9-триазадодекан, обладающий выраженными комплексообразующими свойствами по отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ . Обсуждаются перспективы использования этого соединения для изучения клеточных функций спермина и ферментов метаболизма полиаминов.

*Ключевые слова:* полиамины, спермин, ДНК.

### ВВЕДЕНИЕ

Биогенные полиамины спермин, спермидин и путресцин присутствуют в значительных количествах в клетках всех типов и являются универсальными низкомолекулярными регуляторами клеточного метаболизма [1]. Биологические эффекты полиаминов и их аналогов определяются геометрией молекул, обеспечивающей необходимое пространственное расположение аминогрупп, степенью их протонирования и способностью образовывать систему водородных связей при взаимодействии со специфическими участками связывания. Большая часть работ по изучению зависимости биологической активности полиаминов от их строения посвящена исследованию структурных аналогов спермина и спермидина, включая производные с различными заместителями при концевых атомах азота, а также соединений с конформационно ограниченными фрагментами в полиаминовой цепи (см. обзоры [2, 3]).

Исследования вклада заряда аминогрупп Spm/Spd в биологические эффекты полиаминов не столь многочисленны. Для снижения основности аминогрупп были синтезированы аналоги спермина с

пиридиниевым циклом, встроенным в его скелет [4], а также 2,2-, 6,6- и 7,7-дифторспермидины [5] и изучена их биологическая активность. Для получения изостерных зарядодефицитных аналогов спермидина [6] и спермина [7] их концевые  $\text{H}_2\text{NCH}_2$ -группы заменяли на аминоксигруппу ( $\text{H}_2\text{NO}-$ ), имеющую  $\text{pK}_a \sim 5$ . Эти соединения оказались эффекторами ферментов метаболизма полиаминов, проникали в клетки различных типов, обладали сравнительно низкой цитотоксичностью и регулируемой катаболической устойчивостью [8–10]. Известны также оксааналог спермидина и диоксааналог спермина, в которых центральный  $\text{HNCH}_2$ -фрагмент заменен на  $\text{HNO}$ -группу [11], однако их биологическая активность практически не исследована.

В настоящей работе описываются принципы создания и синтез нового изостерного аналога спермина с зарядодефицитным центральным фрагментом и обладающего, в отличие от спермина, выраженными комплексообразующими свойствами по отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ .

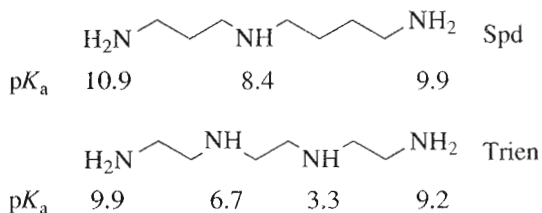
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Триэтилтетрамин (Trien), скелет которого включает три  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  группы, можно рассматривать как изостерный аналог Spd. Сокращение расстояния между атомами азота до двух метиленовых звеньев приводит к сильному понижению

Сокращения: SpmTrien – 1,12-диамино-3,6,9-триазадодекан; Ms – метансульфонил; Spd – спермидин (1,8-диамино-4-азаоктан); Spm – спермин (1,12-диамино-4,9-диазадодекан); Trien – триэтилтетрамин (1,8-диамино-3,6-диазаоктан).

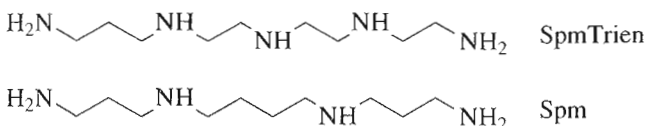
<sup>#</sup>Автор для переписки (тел.: (095) 135-60-65; факс: (095) 135-1405; эл. почта: alexkhom@genome.eimb.relarn.ru).

основности вторичных аминогрупп, в то время как значения  $pK_a$  первичных аминогрупп изменяются не столь существенно [12].



Триэтилететрамин эффективно проникает в клетки, а Spm ингибирует его транспорт [13]. В отличие от Spd, триэтилететрамин образует прочные комплексы с двухзарядными катионами тяжелых металлов. Благодаря высокой устойчивости комплекса с  $\text{Cu}^{2+}$  ( $pK_{\text{дис}} 20.4$  при pH 14 и 14.0 при pH 7 [14]) и низкой токсичности (суточная доза составляет 1.2–1.6 г [15]), триэтилететрамин используется при лечении болезни Вильсона.

Замена спермидинового фрагмента в молекуле Spm на триэтилететраминовый приводит к неизвестному ранее SpmTrien.



SpmTrien можно рассматривать как изостер Spm, однако, в отличие от Spm, его молекула несимметрична. SpmTrien является аналогом Spm, зарядодефицитным по центральному фрагменту, поскольку  $pK_a(N^3, N^6) < 7$ , и лишь три аминогруппы протонированы при физиологическом значении pH. Наличие триэтилететраминового фрагмента обеспечивает хорошие комплексообразующие свойства SpmTrien по отношению к катионам переходных

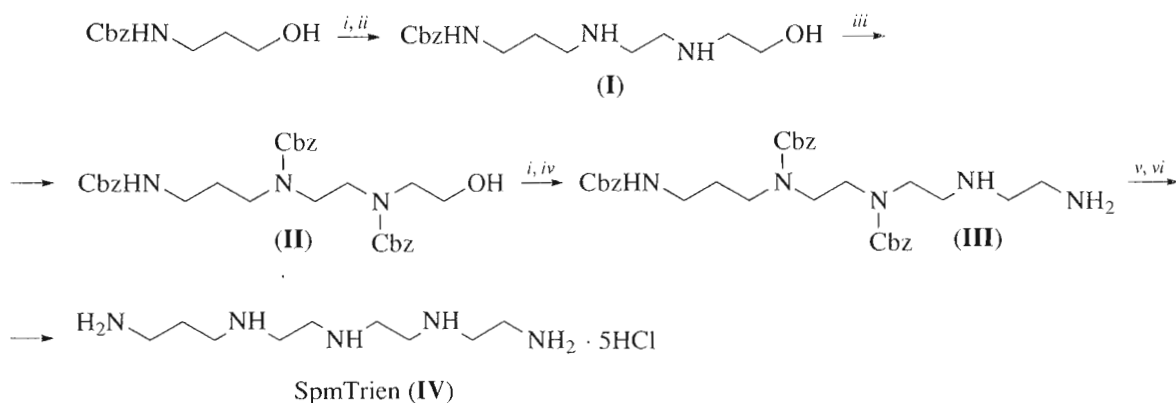
металлов. Следует отметить, что ни Spm, ни его аналоги не обладают подобным спектром свойств.

Таким образом, SpmTrien может быть использован в биохимических исследованиях полиаминов: для изучения особенностей активного транспорта Spm в клетки; в качестве нового химического регулятора ферментов катаболизма Spm; для исследования взаимодействия полиаминов с нуклеиновыми кислотами. При этом совокупность свойств SpmTrien предполагает, что в тех случаях, когда он будет взаимодействовать со специфическими сайтами связывания Spm, наблюдаемые эффекты могут быть, как минимум, pH-зависимыми. Способность или неспособность нового аналога поддерживать рост клеток с истощенным пулом полиаминов может рассматриваться как критерий интегрального биохимического сходства или различия Spm и SpmTrien.

Рациональная стратегия синтеза SpmTrien заключается в последовательном наращивании полиаминной цепи путем алкилирования свободных аминокислотных эфиров соответствующих спиртов. Подобный подход находит применение в синтезе аналогов полиаминов [16, 17] и был успешно использован нами ранее для получения аминоксипроизводного Spm [7], а также  $\alpha$ -метилспермидина [18].

Первый способ получения SpmTrien (схема 1) предусматривает построение полиаминной цепи, начиная с трехуглеродного фрагмента.

Исходным соединением в этом синтезе был 3-Cbz-аминопропанол, который обрабатывали  $\text{MsCl}$ , и получившийся мезилат без выделения вводили в реакцию с избытком  $N$ -(2-аминоэтил)аминоэтанола в THF. Непрореагировавший аминоксипроизводный спирт быстро отгоняли в вакууме масляного насоса,



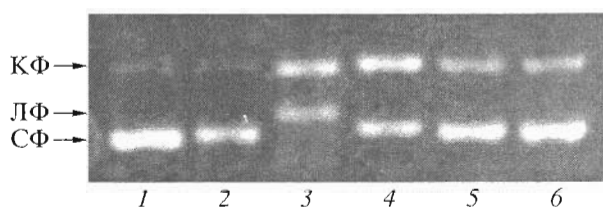
*i* –  $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *ii* –  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{THF}$ ;  
*iii* –  $\text{CbzCl}/\text{NaHCO}_3/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; *iv* –  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2/\text{THF}$ ;  
*v* –  $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{AcOH}/\text{MeOH}$ ; *vi* –  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ .

Схема 1.

остаток после растворения в 1 М NaOH экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали хроматографией на силикагеле. Полученный моно-Cbz-аминоспирт (I) содержал в качестве трудноотделяемой примеси, по-видимому, некоторое количество продукта алкилирования *N*-(2-аминоэтил)аминоэтанола по вторичной аминогруппе. Вторичные аминогруппы в соединении (I) ацилировали Cbz-Cl-группой и, после хроматографии на силикагеле, получали чистый три-Cbz-аминоспирт (II). Его превращали в мезилат, который без выделения вводили в реакцию с избытком этилендиамина в THF. Избыток этилендиамина отгоняли в вакууме, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, что позволило получить амин (III). Защитные группы в соединении (III) удаляли каталитическим гидрированием над Pd-чернью в смеси уксусной кислоты и метанола, и полученный пентаацетат SpmTrien переводили в пентагидрохлорид.

Второй путь синтеза SpmTrien предусматривает построение полиаминной цепи, начиная с двухуглеродного фрагмента (схема 2), что позволяет избежать неоднозначно протекающей стадии алкилирования первичной аминогруппы в присутствии незащищенной вторичной. Методически этот путь аналогичен первому и также представляет собой 5-стадийный процесс. Однако выделение и очистка промежуточных соединений менее трудоемки. Суммарный выход SpmTrien (IV) в обоих случаях составляет ~20%.

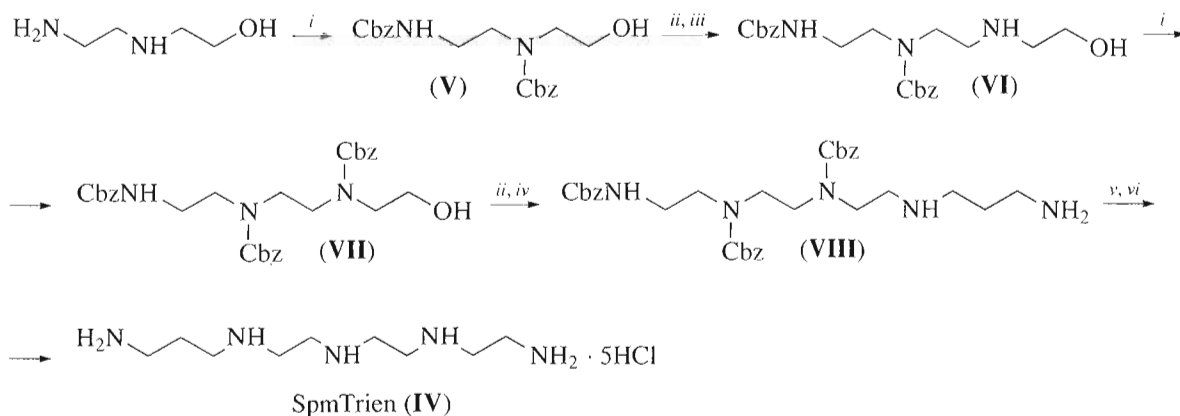
Известно, что Spm и несимметрично алкилированные аналоги полиаминов эффективно защищают ДНК от свободнорадикальных повреждений в условиях реакции Фентона [19]. Было показано, что это свойство Spm обусловлено его непосредственным взаимодействием со свободными радикалами [20]. Описываемый в настоящей работе SpmTrien является изостерным анало-



**Рис. 1.** Гель-электрофорез в 0.7% агарозном геле продуктов деградации суперскрученной ДНК pUC19, образующихся под действием  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$ . Дорожки: (1) pUC19; (2) pUC19 + PBS, 60 мин, 37°C; (3) то же, что (2) + 20 мкМ  $\text{CuCl}_2$  + 30 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 60 мин, 37°C; (4) то же, что (3) + 1 мМ Spm; (5) то же, что (3) + 25 мкМ SpmTrien; (6) то же, что (3) + 50 мкМ SpmTrien. КФ, ЛФ и СФ – кольцевая, линейная и суперскрученная формы ДНК соответственно.

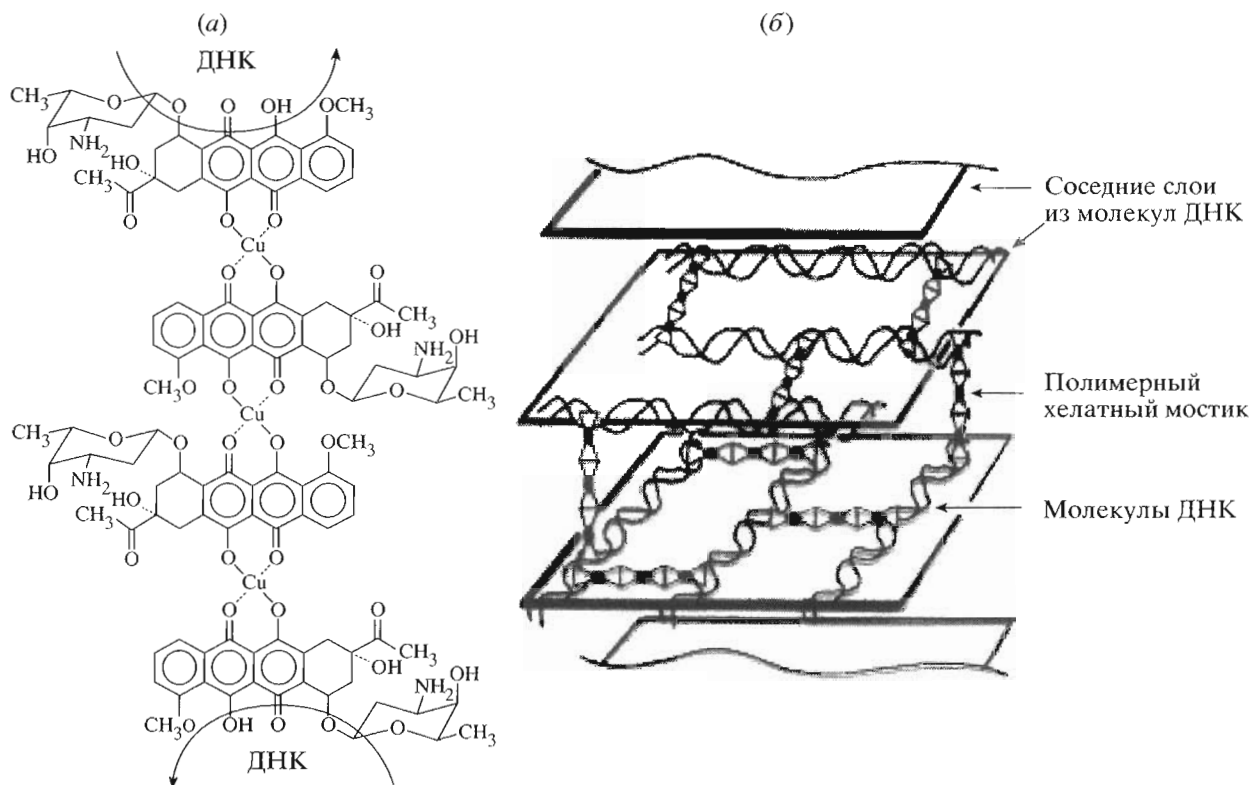
гом Spm, но защищает ДНК от свободнорадикальных повреждений в системе  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$  намного лучше Spm (рис. 1).

Как следует из рис. 1, SpmTrien уже в концентрации 25 мкМ (молярное соотношение SpmTrien- $\text{Cu}^{2+}$  1.25 : 1) эффективно предотвращает деградацию ДНК pUC19 (дорожка 5), а увеличение его концентрации вдвое лишь незначительно улучшает ингибирование (дорожка 6). При концентрации SpmTrien 25 мкМ содержание в реакционной смеси кольцевой формы ДНК заметно меньше, чем в случае 1 мМ Spm (рис. 1, дорожки 4 и 5). Наблюдаемые отличия защитных свойств Spm и SpmTrien, по-видимому, не обусловлены особенностями взаимодействия этих соединений с ДНК или различной реакционной способностью по отношению к свободным радикалам. Наиболее вероятным объяснением является образование устойчивого комплекса между ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и SpmTrien, что влияет на образование свободных радикалов в системе  $\text{Cu}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ .



*i* – CbzCl/NaHCO<sub>3</sub>/THF/H<sub>2</sub>O; *ii* – MsCl/Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *iii* – H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH/THF; *iv* – H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/THF; *v* – H<sub>2</sub>/Pd/AcOH/MeOH; *vi* – HCl/MeOH.

**Схема 2.**



**Рис. 2.** Схематическое изображение строения полимерной хелатной шивки между двумя соседними молекулами ДНК (вид вдоль длинной оси молекулы ДНК) (а) и гипотетическая структура молекулярной конструкции (согласно данным работы [21]), созданной на основе частиц холестерической жидкокристаллической дисперсии ДНК (б).

Высокая комплексообразующая способность SpmTrien по сравнению со Spm была подтверждена также в эксперименте по разрушению сложных трехмерных молекулярных конструкций, сформированных на основе линейных двухцепочечных молекул ДНК, фиксированных в составе частиц холестерической жидкокристаллической дисперсии и «сшитых» плоскими полимерными мостиками, состоящими из чередующихся молекул антрациклинового антибиотика дауномицина и ионов  $\text{Cu}^{2+}$  [21], что схематически представлено на рис. 2.

Согласно данным работы [21], образование таких молекулярных конструкций ДНК сопровождается появлением аномальной полосы в спектре КД, расположенной в области поглощения дауномицина (рис. 3а, кривая 2). Очевидно, что удаление ионов  $\text{Cu}^{2+}$  из состава полимерного хелатного мостика, например, в результате введения в систему более эффективного хелатора ионов  $\text{Cu}^{2+}$ , например SpmTrien (рис. 4), должно приводить к его разрушению и, как следствие этого, к исчезновению аномальной полосы в спектре КД. Поэтому эту полосу можно использовать в качестве критерия, позволяющего сопоставить комплексообразующие свойства SpmTrien и Spm.

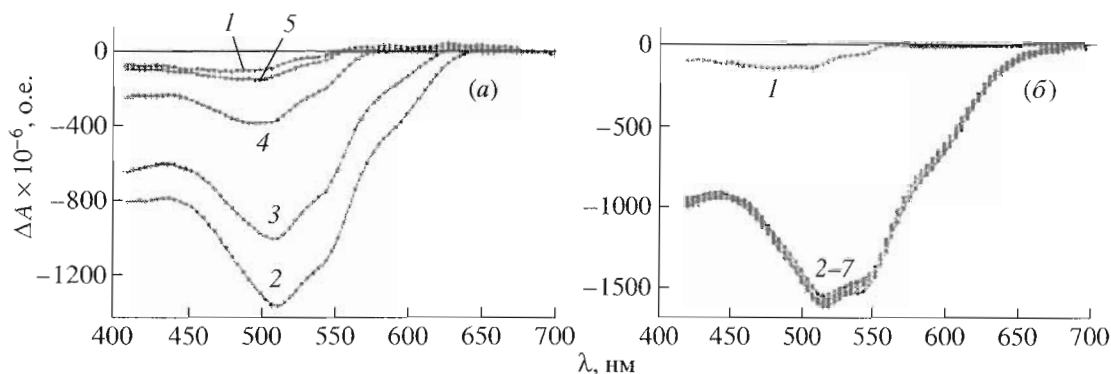
Обработка молекулярной конструкции ДНК SpmTrien-ом в концентрации  $7.3 \times 10^{-6}$  М (моль-

ное соотношение SpmTrien– $\text{Cu}^{2+}$  0.7 : 1) приводит к исчезновению аномальной полосы в спектре КД (рис. 3а, кривая 5). Причиной этого не может быть связывание SpmTrien с ДНК, поскольку Spm в концентрациях  $2.5 \times 10^{-6}$ – $4.9 \times 10^{-5}$  М не вызывает аналогичного эффекта (рис. 3б). Следовательно, наблюдаемые изменения в спектрах КД обусловлены комплексообразующими свойствами SpmTrien по отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ .

Таким образом, наличие в молекуле SpmTrien триэтилтетраминового фрагмента приводит к появлению у этого изостерного аналога Spm принципиально нового для химии и биохимии полиаминов свойства, а именно высокой комплексообразующей способности по отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ . Уникальное сочетание зарядодефицитности центрального фрагмента молекулы нового аналога с комплексообразующими свойствами делает SpmTrien и его производные ценным инструментом исследования клеточных функций полиаминов и изучения ферментов их метаболизма.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реактивы: 3-аминопропанол, этаноламин, этилендиамин, триметилендиамин, N-(2-аминоэтил)аминоэтанол,



**Рис. 3.** Спектры КД молекулярной конструкции ДНК до (кривая 2) и после обработки SpmTrien (а, кривые 3–5) и Spm (б, кривые 3–7). (1) ДНК – 5.6 мкг/мл, дауномицин –  $2.7 \times 10^{-5}$  М, ПЭГ<sub>4000</sub> – 170 мг/мл, NaCl – 0.3 М в 0.01 М Na-фосфатном буфере, pH 7 (спектр КД холестерической жидкокристаллической дисперсии комплекса ДНК–дауномицин); (2) то же, что для (1), но в присутствии  $1 \times 10^{-5}$  М CuCl<sub>2</sub>. а: то же, что для (2), но в присутствии SpmTrien в концентрации  $2.5 \times 10^{-6}$  (3),  $4.9 \times 10^{-6}$  (4) и  $7.3 \times 10^{-6}$  М (5). б: то же, что для (2), но в присутствии Spm в концентрации  $2.5 \times 10^{-6}$  (3),  $4.9 \times 10^{-6}$  (4),  $1.5 \times 10^{-5}$  (5),  $2.4 \times 10^{-5}$  (6),  $4.9 \times 10^{-5}$  М (7).

Cbz-Cl и Ms-Cl (Fluka); полиэтиленгликоль 4000 Да (Ferak); Spm, антрациклиновый антибиотик дауномицин, Трис-основание, этидийбромид, Na<sub>2</sub>-EDTA и агароза (Sigma); остальные реактивы – отечественного производства. 3-Cbz-аминопропанол получали как описано в работе [22].

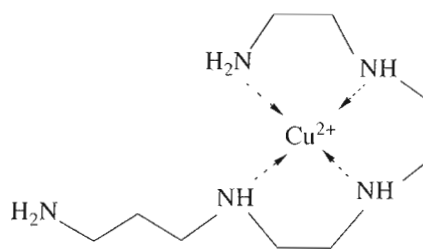
Суперскрученная ДНК pUC19 была выделена из штамма *E. coli* DH5α, трансформированного ДНК pUC19, и очищена в градиенте CsCl как описано в работе [23]. ДНК из эритроцитов цыплят с молекулярной массой  $\sim(0.3\text{--}0.7) \times 10^6$  Да (Reanal) была дополнительно очищена от белковых примесей и низкомолекулярных полисахаридов как описано в работе [24]. Концентрацию ДНК и дауномицина в водно-солевых растворах определяли спектрофотометрически, пользуясь значениями молярного коэффициента поглощения  $\epsilon_{260}$   $6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  [23] и  $\epsilon_{475}$   $12000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  [25] соответственно. Молекулярную конструкцию ДНК формировали в соответствии с методикой, описанной в работах [26, 27].

ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) в системах: CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 9 : 1 (А); диоксан–25% NH<sub>4</sub>OH, 9 : 1 (Б); CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 95 : 5 (В); диоксан–25% NH<sub>4</sub>OH, 95 : 5 (Г); диоксан–25% NH<sub>4</sub>OH, 97 : 3 (Д); *n*-BuOH–AcOH–пиридин–H<sub>2</sub>O, 4 : 2 : 1 : 2 (Е). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Kieselgel 40–63 мкм (Merck), системы для элюирования указаны в тексте. Вещества на хроматограммах обнаруживали по УФ-поглощению и цветной реакцией с нингидрином.

Спектры поглощения регистрировали при помощи спектрофотометра Specord M40 (Германия), а спектры КД – при помощи портативного дихрометра СКД-2 (Институт спектроскопии РАН, г. Троицк), используя кварцевые кюветы с длиной оптического пути 1 см. <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР-спектры регистрировали в CDCl<sub>3</sub> (где не указано особо) на спектрометре Bruker Avance 500 DRX (рабочая

частота 500.1 МГц для <sup>1</sup>H-ЯМР и 125.8 МГц для <sup>13</sup>C-ЯМР), в качестве внутреннего стандарта использовали Me<sub>4</sub>Si (CDCl<sub>3</sub>) и натриевую соль 3-триметилсилилпропансульфонокислоты (D<sub>2</sub>O). Химические сдвиги приведены в миллионных долях, а КССВ – в герцах.

**9-(Бензилоксикарбоновиламино)-3,6-дiazанона-пол (I).** К охлажденному до 0°C раствору 2.09 г (0.01 моль) 3-Cbz-аминопропанола и 2.08 мл (0.015 моль) Et<sub>3</sub>N в 50 мл абс. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли при перемешивании в течение 20 мин раствор 0.87 мл (0.011 моль) Ms-Cl в 10 мл абс. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, перемешивали еще 1 ч при 0°C и 1 ч при 20°C. К реакционной смеси прибавляли 30 мл 1 М NaHCO<sub>3</sub>, органическую фазу отделяли, промывали последовательно H<sub>2</sub>O (10 мл), 0.5 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 × 30 мл), H<sub>2</sub>O (20 мл), 1 М NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 25 мл абс. THF, охлаждали до 0°C и к полученному раствору в один прием прибавляли 20.0 мл (0.2 моль) *N*-(2-аминоэтил)аминоэтанола. Реакционную смесь оставляли на 24 ч при 20°C, растворитель отгоняли при пониженном давлении, а избыток *N*-(2-аминоэтил)аминоэтанола – в вакууме масляного насоса. Остаток растворяли в 20 мл 1 М NaOH и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 мл). Объединенные органические вытяж-



**Рис. 4.** Строение комплекса SpmTrien с ионом Cu<sup>2+</sup>.

ки промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 3$  мл), высушивали над  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 10 мл смеси  $\text{MeOH-Et}_3\text{N}$ , 8 : 2, наносили на колонку с силикагелем (125 г) и элюировали смесью  $\text{MeOH-Et}_3\text{N}$ , 8 : 2. Фракции, содержащие соединение (I) упаривали в вакууме досуха и после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  получали 1.8 г (60%) соединения (I) в виде густого масла;  $R_f$  0.18 (Б).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.35–7.24 (5 H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.70 (1 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.07 (2 H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.62–3.54 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.30–3.20 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{NHCbz}$ ), 2.75–2.62 (6 H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.57–2.47 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.20 (3 H, уш. с,  $\text{NH} + \text{OH}$ ), 1.68–1.58 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**$N^3, N^6, N^9$ -Трис(бензилоксикарбонил)-9-амино-3,6-диазанонанол (II).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1.5 г (5 ммоль) соединения (I) в смеси 10 мл THF, 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.3 мл (3 ммоль) 10 М NaOH и 0.84 г (10 моль)  $\text{NaHCO}_3$  при перемешивании прибавляли в 3 порции с интервалом в 30 мин 1.5 мл (12 ммоль)  $\text{Cbz-Cl}$ . Затем перемешивали еще 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 3 ч при  $20^\circ\text{C}$ , водную фазу отделяли, экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  мл) и объединенные органические вытяжки упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали последовательно 0.5 М HCl ( $3 \times 10$  мл),  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  мл), 0.5 М  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 7 мл смеси  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 95 : 5, наносили на колонку с силикагелем (125 г) и элюировали смесью  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 95 : 5. Выделенное соединение (II) – 2.4 г, дополнительно очищали на такой же колонке, элюируя смесью  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 96 : 4, и, после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , получали 1.9 г (68%) соединения (II) в виде густого масла;  $R_f$  0.45 (В).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.40–7.20 (15 H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.48 (1 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.17–4.98 (6 H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.75–3.53 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.52–2.95 (10 H, м,  $\text{CH}_2\text{NCbz}$ ), 2.36 (1 H, уш. с, OH), 1.61–1.45 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**$N^6, N^9, N^{12}$ -Трис(бензилоксикарбонил)-1,12-диамино-3,6,9-триазадодекан (III).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1.7 г (3 ммоль) соединения (II) и 0.7 мл (5 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 20 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании в течение 10 мин прибавляли раствор 0.25 мл (3.2 ммоль)  $\text{Ms-Cl}$  в 5 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем перемешивали еще 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 1 ч при  $20^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси прибавляли 10 мл 1 М раствора  $\text{NaHCO}_3$ , органическую фазу отделяли, промывали последовательно  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл), 0.5 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $3 \times 7$  мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл), 1 М  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 10 мл абс. THF, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и прибавляли в один прием 4.0 мл (60 ммоль) этилендиамина. Реакционную смесь оставляли на 14 ч при  $20^\circ\text{C}$  и затем отгоняли в вакууме растворитель и избыток этилендиамина. Остаток растворяли в 10 мл смеси  $\text{MeOH-Et}_3\text{N}$ , 8 : 2, разделяли на две части, каждую из которых очищали на колонке с силикагелем

(125 г), элюируя смесью  $\text{MeOH-Et}_3\text{N}$ , 8 : 2, что привело после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  к 1.07 г (59%) соединения (III) в виде густого масла;  $R_f$  0.20 (Г).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.42–7.22 (15 H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.53 (1 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.17–4.97 (6 H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.47–2.93 (10 H, м,  $\text{CH}_2\text{NCbz}$ ), 2.85–2.43 (6 H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.60–1.19 (5 H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{NH} + \text{NH}_2$ ).

**$N^3, N^5$ -Бис(бензилоксикарбонил)-5-амино-3-азапентанол (V).** К охлажденной до  $0^\circ\text{C}$  смеси 5.2 г (0.05 моль)  $N$ -(2-аминоэтил)аминоэтанола, 100 мл THF, 17 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 2.5 мл (0.025 моль) 10 М NaOH и 8.4 г (0.1 моль)  $\text{NaHCO}_3$  при перемешивании прибавляли в 5 порций с интервалом 20 мин 15 мл (0.11 моль)  $\text{Cbz-Cl}$ . Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 3 ч при  $20^\circ\text{C}$ , органическую фазу отделяли и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 100 мл  $\text{EtOAc}$ , последовательно промывали 1 М HCl ( $3 \times 40$  мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 40$  мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 25 мл  $\text{CHCl}_3$ , наносили на колонку с силикагелем (300 г) и элюировали сначала  $\text{CHCl}_3$ , а затем смесью  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 9 : 1, что после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  привело к 13.0 г (70%) соединения (V) в виде густого масла, затвердевающего при хранении;  $R_f$  0.30 (А).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.40–7.20 (10 H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.53 (0.5 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.31 (0.5 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.06 (2 H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.04 (2 H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.71 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.50–3.25 (6 H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.86 (1 H, уш. с, OH).

**$N^6, N^8$ -Бис(бензилоксикарбонил)-8-амино-3,6-диазаоктанол (VI).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 2.65 г (7.1 ммоль) соединения (V) и 1.15 мл (8.3 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 20 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании в течение 10 мин прибавляли раствор 0.61 мл (7.8 ммоль)  $\text{Ms-Cl}$  в 5 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и затем перемешивали еще 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 1 ч при  $20^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси прибавляли 20 мл 1 М раствора  $\text{NaHCO}_3$ , органическую фазу отделяли, промывали последовательно 0.5 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $3 \times 15$  мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), 1 М  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 7 мл абс. THF, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и к полученному раствору в один прием прибавляли 4.2 мл (68 ммоль) этаноламина. Реакционную смесь выдерживали 6 ч при  $0^\circ\text{C}$ , 48 ч при  $20^\circ\text{C}$  и затем THF и избыток этаноламина отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл 2 М NaOH и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 7$  мл). Органические вытяжки промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 2$  мл), высушивали над  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 10 мл смеси диоксан–25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 100 : 0.8, наносили на колонку с силикагелем (130 г) и элюировали смесью диоксан–25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 100 : 0.8, что после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  приводило к 2.05 г (70%) аминспирта (VI);  $R_f$  0.39 (Д).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.34–7.26 (10 H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.70 (1 H, уш. с,  $\text{NHCbz}$ ), 5.10 (2 H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.05 (2 H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.58–3.52 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.43–3.34

(6 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NCbz}$ ), 2.83–2.64 (4 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.25 (2 Н, уш. с,  $\text{NH} + \text{OH}$ ).

**$N^3, N^6, N^8$ -Трис(бензилоксикарбонил)-8-амино-3,6-диазооктанол (VII).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1.95 г (4.7 ммоль) соединения (VI) в смеси 6 мл THF, 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.3 мл (3 ммоль) 10 М NaOH и 0.7 г (8.3 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  при перемешивании прибавляли в 2 приема с интервалом в 20 мин 0.8 мл (5.4 ммоль)  $\text{Cbz-Cl}$  и перемешивали 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и еще 3 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Водную фазу отделяли и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Объединенные органические вытяжки упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в  $\text{CHCl}_3$ , высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 15 мл смеси  $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 99 : 1, наносили на колонку с силикагелем (130 г) и, элюируя этой же смесью, получали после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  2.19 г (85%) спирта (VII);  $R_f$  0.6 (B).  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 7.34–7.23 (15 Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.10–4.98 (6 Н, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.75–3.63 (2 Н, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.54–3.05 (10 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NCbz}$ ), 2.36 (1 Н, уш. с, OH).

**$N^1, N^3, N^6$ -Трис(бензилоксикарбонил)-1,12-диамино-3,6,9-триазадодекан (VIII).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1.95 г (3.5 ммоль) (VII) и 0.55 мл (4 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 20 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляли при перемешивании в течение 10 мин раствор 0.3 мл (3.8 ммоль)  $\text{Ms-Cl}$  в 5 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем перемешивали еще 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 1 ч при  $20^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси прибавляли 5 мл 1 М раствора  $\text{NaHCO}_3$ , органическую фазу отделяли, промывали последовательно 0.5 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $3 \times 4$  мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл), 1 М  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 5 мл абс. THF, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и к полученному раствору в один прием прибавляли 2.5 мл (30 ммоль) 1,3-диаминопропана. Реакционную смесь выдерживали 6 ч при  $0^\circ\text{C}$ , 24 ч при  $20^\circ\text{C}$ , затем растворитель и избыток 1,3-диаминопропана отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл 1 М NaOH и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (20 мл). Органическую фазу промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 3$  мл), высушивали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 10 мл смеси (Д), наносили на колонку с силикагелем (130 г) и, элюируя смесью (Д), получали после высушивания в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  1.50 г (71%) защищенного диамина (VIII);  $R_f$  0.15 (Д).  $^1\text{H-ЯМР}$ : 7.40–7.25 (15 Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.10–4.98 (6 Н, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.49–3.05 (10 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NCbz}$ ), 2.85–2.46 (6 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.72 (3 Н, с, NH), 1.65–1.44 (2 Н, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Пентагидрохлорид 1,12-диамино-3,6,9-триазадодекана (IV).** Метод А. К раствору 0.97 г (1.7 ммоль) соединения (III) в 20 мл смеси  $\text{AcOH-MeOH}$ , 1 : 1, прибавляли ~1 мл суспензии Pd-черни в MeOH и гидрировали при атмосферном давлении до прекращения выделения  $\text{CO}_2$  (около 2.5 ч). Pd-чернь отфильтровывали, промывали MeOH и объединенные фильтраты упаривали в вакууме досуха.

Остаток растворяли в 14 мл горячего MeOH, прибавляли 3.5 мл (17 ммоль) 5 М HCl, 15 мл горячего EtOH и оставляли на ночь при  $0^\circ\text{C}$ . Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодной смесью MeOH-EtOH (1 : 1) и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$ , что приводило к 0.52 г (79%) пентагидрохлорида (IV); т. пл. 265–266 $^\circ\text{C}$ , с разл.;  $R_f$  0.24 (E). Найдено, %: С 27.87, Н 7.97, N 18.10.  $\text{C}_9\text{H}_{30}\text{N}_5\text{Cl}_5$ . Вычислено, %: С 28.03, Н 7.84, N 18.16. Найдено:  $[M + H]^+$  204.05.  $\text{C}_9\text{H}_{25}\text{N}_5$ . Вычислено:  $[M + H]^+$  204.22.  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3.58–3.47 (10 Н, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.42 (2 Н, т,  $J$  6.9,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.26 (2 Н, т,  $J$  8.0,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.13 (2 Н, т,  $J$  7.5,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.14 (2 Н, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-ЯМР}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 48.09, 47.58, 46.85, 46.73, 46.51, 39.44, 38.50, 26.69.

**Метод Б.** К раствору 0.42 г (0.7 ммоль) соединения (VIII) в 10 мл смеси  $\text{AcOH-MeOH}$ , 1 : 1, прибавляли ~0.5 мл суспензии Pd-черни в MeOH и гидрировали при атмосферном давлении до прекращения выделения  $\text{CO}_2$  (около 1.5 ч). Pd-чернь отфильтровывали, промывали MeOH и объединенные фильтраты упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 9 мл MeOH, прибавляли 1.4 мл (7 ммоль) 5 М HCl, 20 мл EtOH и упаривали до половины объема, затем нагревали почти до кипения, прибавляли еще 15 мл горячего EtOH и оставляли на ночь при  $-20^\circ\text{C}$ . Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным EtOH и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$ , что приводило к 0.19 г (70%) пентагидрохлорида (IV), идентичного образцу, полученному согласно методу А.

**Защита суперскрученной ДНК от свободнорадикальных повреждений ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$ -зависимые) при помощи Spm и SpmTrien (IV).** Суперскрученную плазмиду pUC19 (200 нг) инкубировали в течение 60 мин при  $37^\circ\text{C}$  в PBS (pH 7.4), содержащем 30 мкМ  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 20 мкМ  $\text{CuCl}_2$  в суммарном объеме 30 мкл (смесь А). Инкубацию с PBS в отсутствие  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{CuCl}_2$  использовали в качестве контроля. Изучение защитных свойств Spm и SpmTrien проводили, инкубируя смесь А, содержащую 1 мМ Spm или 25 или 50 мкМ SpmTrien, в течение 60 мин при  $37^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь (аликвота 5 мкл) анализировали электрофорезом в 0.7% агарозном геле, содержащем 40 мМ Трис-ацетатный буфер (pH 7.4) и 1 мМ EDTA- $\text{Na}_2$ . Гель прокрашивали бромистым этидием (2 мкг/мл) в течение 10 мин, отмывали в воде и затем фотографировали в УФ-свете. Результаты представлены на рис. 1.

**Взаимодействие SpmTrien (IV) и Spm с молекулярными конструкциями ДНК.** Холестерическую жидкокристаллическую дисперсию ДНК получали в соответствии с методикой, описанной в работах [26, 27], смешивая равные объемы раствора ДНК (11.2 мкг/мл) в 0.01 М Na-фосфатном буфере (pH 7), содержащем 0.3 М NaCl, и раство-

ра ПЭГ<sub>4000</sub> (340 мг/мл) в этом же буфере. К полученному раствору при эффективном перемешивании прибавляли  $4 \times 10^{-3}$  М раствор дауномицина в 0.01 М Na-фосфатном буфере (рН 7), содержащем 0.3 М NaCl, из расчета 13.7 мкл на 2 мл раствора холестерической жидкокристаллической дисперсии ДНК, формируя таким образом холестерическую жидкокристаллическую дисперсию комплекса ДНК–дауномицин. К 2 мл полученной дисперсии при эффективном перемешивании прибавляли 1 мМ раствор  $\text{CuCl}_2$  (20 мкл), что приводило к образованию сложной трехмерной молекулярной конструкции (подробные методики приведены в работах [26, 27]), в которой соседние молекулы ДНК “сшиты” полимерными хелатными мостиками (рис. 2б), и регистрировали ее спектр КД (рис. 3а, кривая 2) в области поглощения хромофора дауномицина. Затем к 2 мл полученного раствора молекулярной конструкции ДНК последовательно прибавляли по 1 мкл 4.9 мМ раствор SpmTrien в  $\text{H}_2\text{O}$  или 4.9 мМ раствор Spm (по 1, 2, 5, 10, 20 мкл) в  $\text{H}_2\text{O}$ , перемешивали и регистрировали спектры КД после прибавления каждой порции. Результаты представлены на рис. 3. Увеличением объема исходного раствора пренебрегали.

Авторы выражают благодарность Dr. H.B.F. Dixon (Department of Biochemistry, University of Cambridge, UK), обратившего наше внимание на триэтилететрамин (Trien), а также за полезное обсуждение.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-04-49080 и 03-04-48212), а также гранта NCI R01 CA 85509.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cohen S.S. A Guide to the Polyamines. New York: Oxford University Press, 1998.
- Casero R.A., Woster P.M. // J. Med. Chem. 2001. V. 44. P. 1–26.
- Frydman B., Valasinas A. // Exp. Opin. Ther. Patents. 1999. V. 9. P. 1055–1068.
- Bergeron R.J., Neims A.H., Mc Manis J.S., Hawthorne T.R., Vinson J.R., Bortell R., Ingeno M.J. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 1183–1190.
- Baillon J., Mamont P.S., Wagner J., Gerhart F., Lux P. // Eur. J. Biochem. 1988. V. 176. P. 237–242.
- Хомутов А.Р., Хомутов Р.М. // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15. С. 698–703.
- Khomutov A.R., Vepsalainen J.J., Shvetsov A.S., Hyyonen T., Keinanen T.A., Pustobaev V.N., Eloranta T.O., Khomutov R.M. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 13751–13766.
- Хомутов А.Р., Швецов А.С., Вепсалайнен Й., Крамер Д.Л., Хивонен Т., Кейнанен Т.А., Элоранта Т.О., Портер К.У., Хомутов Р.М. // Биоорганическая химия. 1996. Т. 22. С. 557–559.
- Hyyonen T., Keinanen T.A., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Eloranta T.O. // Life Sci. 1995. V. 56. P. 349–360.
- Eloranta T.O., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Hyyonen T. // J. Biochem. (Tokyo). 1990. V. 108. P. 593–598.
- Lin P.K.T., Maguire N.M., Brown D.M. // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35. P. 3605–3608.
- Dixon H.B.F. // Orphan Diseases and Orphan Drugs / Ed. Walshe J.M., Scheinberg I.H. Manchester: Manchester University Press, 1986. P. 23–32.
- Tanabe R., Kobayashi M., Sugawara M., Iseki K., Miyazaki K. // J. Pharm. Pharmacol. 1996. V. 48. P. 517–521.
- Schwarzenbach G. // Helv. Chem. Acta. 1950. V. 33. P. 974–985.
- Dixon H.B.F., Gibbs K., Walshe J.M. // Lancet. 1972. i. P. 853–854.
- Renault J., Lebranchu M., Anne Lecat A., Uriac P. // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. P. 6655–6658.
- Edwards M.L., Prakash N.J., Stemerick D.M., Sunkara S.P., Bitonti A.J., Davis G.F., Dumont J.A., Bey P. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 1369–1375.
- Григоренко Н.А., Вепсалайнен Й., Ярвинен А., Кейнанен Т.А., Алхонен Л., Янне Ю., Крищын А.М., Хомутов А.Р. // Биоорганическая химия. 2004. Т. 30. С. 441–445.
- Ha H.C., Yager J.D., Woster P.A., Casero R.A., Jr. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 244. P. 298–303.
- Ha H.C., Sirisoma N.S., Kuppusamy P., Zweier J.L., Woster P.M., Casero R.A., Jr. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 11140–11143.
- Евдокимов Ю.М., Саяннов В.И., Нечипуренко Ю.Д., Скуридин С.Г., Захаров М.А., Спенер Ф., Палумбо М. // Молекулярная биология. 2003. Т. 37. С. 340–355.
- Stark P.A., Abdel-Monem M.M. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 4264–4269.
- Maniatis T., Sambrook J., Fritsch E.F. // Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor, N.Y.; Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. P. 1.33–1.38, P. 1.40–1.44.
- Marmur J. // J. Mol. Biol. 1961. V. 3. P. 208–216.
- Gabbay E.J., Grier D., Fingerle R.E., Reimer R., Levy R., Pearce S.W., Wilson W.D. // Biochemistry. 1976. V. 15. P. 2062–2070.
- Евдокимов Ю.М., Саяннов В.И., Мчедlishvili Б.В., Быков В.А., Спенер Ф., Палумбо М. // Сенсорные системы. 1999. Т. 13. С. 82–91.
- Саяннов В.И., Кац Е.И., Евдокимов Ю.М. // Молекулярная биология. 2000. Т. 34. С. 661–668.



**A Charge-Deficient Analogue of Spermine with Chelating Properties****A. R. Khomutov<sup>#</sup>, N. A. Grigorenko<sup>\*</sup>, S. G. Skuridin<sup>\*</sup>,  
A. V. Demin<sup>\*\*</sup>, J. Vepsalainen<sup>\*\*\*</sup>, R. A. Casero<sup>\*\*\*\*</sup>, and P. M. Woster<sup>\*\*\*\*\*</sup>**<sup>#</sup>Phone: +7 (095) 135-6065; e-mail: alexkhom@genome.eimb.relarn.ru<sup>\*</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia<sup>\*\*</sup>Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 34/5, Moscow, 117984 Russia<sup>\*\*\*</sup>Department of Chemistry, University of Kuopio,  
P.O. Box 1627, Kuopio, FIN-70211 Finland<sup>\*\*\*\*</sup>The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, The Johns Hopkins School of Medicine,  
Baltimore, MD, USA<sup>\*\*\*\*\*</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Wayne State University,  
Detroit, MI, USA

1,12-Diamino-3,6,9-triazadodecane, a new isosteric and charge-deficient analogue of spermine, is synthesized. Unlike spermine, the new analogue is an excellent chelator of Cu<sup>2+</sup> ions. Possible applications of this compound for studying enzymes of polyamine metabolism and cellular functions of spermine are discussed. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* DNA, polyamines, spermine