



СИНТЕЗ 2-МЕТИЛИДЕН-СПЕРМИДИНА И ЕГО N^1 -АЦЕТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО

© 2022 г. М. А. Хомутов*, #, А. Р. Хомутов*

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 07.06.2022 г.

Принята к публикации 17.06.2022 г.

Предложены простые и удобные методы синтеза неизвестных ранее 2-метилиденовых производных спермидина (1,8-диамино-2-метилиден-4-азаоктан, 2-Met-Spd) и N^1 -Ac-спермидина (N^1 -Ac-1,8-диамино-2-метилиден-4-азаоктан, N^1 -Ac-2-Met-Spd), исходя из коммерчески доступного 2-хлорметил-3-хлорпропена-1. Целевые соединения были получены в семь стадий с высоким суммарным выходом. Обсуждаются перспективы их использования для ингибирования FAD-зависимой N^1 -ацетилполиаминоксидазы.

Ключевые слова: полiamины, аналоги спермидина, ацетилполиаминоксидаза

DOI: 10.31857/S0132342322060148

ВВЕДЕНИЕ

Биогенные полiamины спермин (Spm) и спермидин (Spd), представляющие собой низкомолекулярные поликатионы, присутствуют в клетках эукариот в микро- и миллиомолярных концентрациях, что определяет множественность и жизненную важность их клеточных функций [1, 2]. Нарушение гомеостаза полiamинов не только связано с возникновением злокачественных трансформаций (опухолевые клетки имеют повышенное содержание полiamинов, а соединения, снижающие их уровень, обладают противоопухолевой активностью [3, 4] и используются в период ремиссии [5]), но и ассоциировано с развитием некоторых типов панкреатита, синдрома Шнайдер–Робинсона, болезней Альцгеймера и Паркинсона, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, воспалительных процессов и заболеваний, связанных со снижением иммунного ответа [6–13].

Сокращения: AdoMetDC – декарбоксилаза *S*-аденозил-L-метионина; ODC – орнитиндекарбоксилаза; PAOX – N^1 -ацетилполиаминоксидаза; 2-Met-Spd – 1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктан; N^1 -Ac-2-Met-Spd – N^1 -(ацетил)-1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктан; Spd – спермидин (1,8-диамино-4-азаоктан); Spm – спермин (1,12-диамино-4,9-диазадодекан); SMOX – сперминоксидаза; SSAT – спермидин/спермин N^1 -ацетилтрансфераза; N^1 -Ac-Spd – N^1 -(ацетил)-1,8-диамино-4-азаоктан; N^1 -Ac-Spm – N^1 -(ацетил)-1,12-диамино-4,9-диазадодекан.

Автор для связи: (тел.: +7 (499) 135-60-65; эл. почта: makhomutov@mail.ru).

Соответственно, уровень полiamинов в клетке необходимо поддерживать на заданном уровне, что достигается согласованной работой ферментов синтеза и деградации полiamинов, а также системой их транспорта в клетки. Биосинтез, активность и деградация скорость-определяющих ферментов синтеза (декарбоксилазы орнитина и *S*-аденозил-L-метионина – dcAdoMet, рис. 1) и катаболизма (спермидин/спермин- N^1 -ацетилтрансфераза – SSAT и сперминоксидаза – SMOX, рис. 1) полiamинов тонко регулируются в ответ на изменения внутриклеточной концентрации полiamинов. Считается, что FAD-зависимая N^1 -ацетилполиаминоксидаза (PAOX, рис. 1) конститутивно экспрессируется в большинстве клеток, и ее активность зависит от активности SSAT, которая синтезирует ацетилированный субстрат. Однако в клетках опухоли молочной железы экспрессия PAOX вариативна, что предполагает существование регуляторных путей, не характерных для других типов клеток [14].

N^1,N^4 -бис(2,3-Бутадиенил)-1,4-диаминобутан (MDL-72527, рис. 2) необратимо ингибирует изолированную PAOX ($K_i = 0.09$ мкМ, $\tau_{1/2} = 2.2$ мин [15]) и проявляет высокую активность в экспериментах в культуре клеток и *in vivo*. По данным рентгеноструктурного анализа, движущей силой необратимого торможения PAOX под действием MDL-72527 оказывается присоединение FAD к алленовой системе ингибитора с образованием ковалентного аддукта [16]. Вместе с тем MDL-72527 достаточно активен и в отношении близкородственной FAD-зависимой SMOX ($K_i = 63$ мкМ

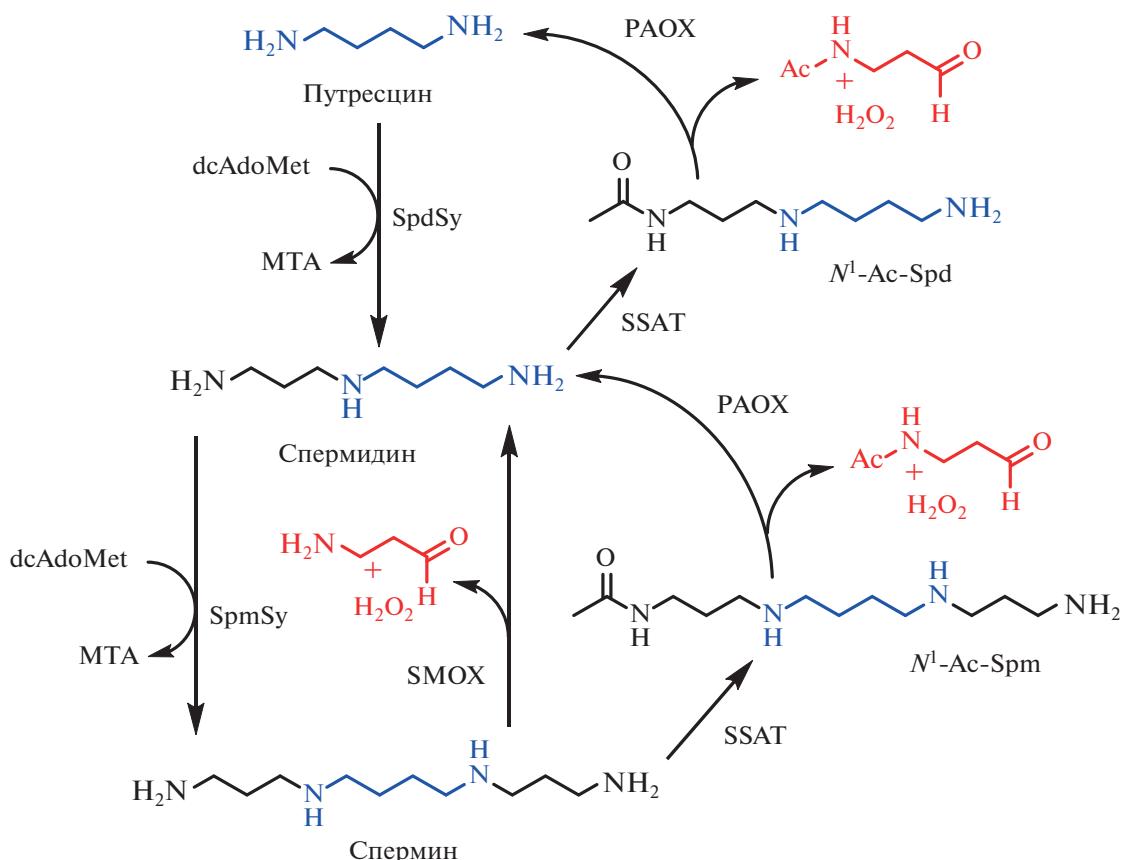


Рис. 1. Катаболизм и взаимопревращения полиаминов. PAOX – N^1 -акетилполиаминоксидаза, SSAT – спермидин/спермин- N^1 -акетилтрансфераза, SMOX – сперминоксидаза, SpdSy – спермидинсинтаза, SpmSy – сперминсинтаза.

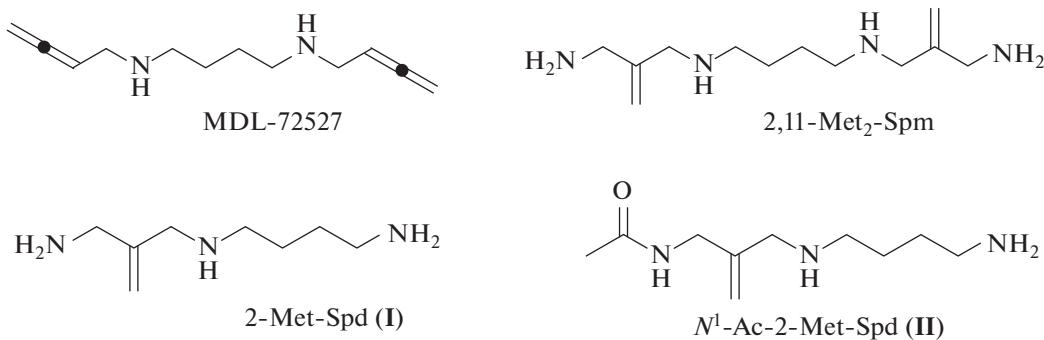


Рис. 2. Структуры MDL-72527, 2,11-Met₂-Spm, 2-Met-Spd (I) и N^1 -Ac-2-Met-Spd (II).

[17]), что в ряде случаев приводит к одновременному ингибированию PAOX и SMOX в культуре клеток и *in vivo*. Это затрудняет оценку вклада каждого из ферментов в интегральный биологический эффект или развитие полиамин-ассоциированного заболевания. Ряд других ингибиторов PAOX, созданных на основе α,ω -диаминоалканов и их производных, обладал худшей активностью по сравнению с MDL-72527. При этом фермент-активируемые ингибиторы (suicide inhibi-

tors) PAOX, созданные на основе скелета Spd, до настоящего времени не известны.

Недавно мы сообщали об использовании для ингибирования SMOX 2,11-бис(метилен)-1,12-диамино-4,9-диазадодекана (2,11-Met₂-Spm, рис. 2), активность которого в отношении SMOX была близка к активности MDL-72527 [18]. В настоящей работе мы используем этот алгоритм для получения нового ингибитора FAD-зависимой

PAOX и описываем простой и удобный способ синтеза не известных ранее 1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктана (*N*¹-Met-Spd (I), рис. 2) и *N*¹-Ac-1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктана (*N*¹-Ac-2-Met-Spd (II), рис. 2), которые представляют интерес для изучения особенностей PAOX-реакции, а также обладают определенным потенциалом для ингибирования фермента в культуре клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы исследовали взаимодействие *N*¹-Аc-производных *C*-метилированных аналогов Spd (рис. 3) с PAOX и показали, что продуктивность взаимодействия этих соединений с ферментом можно регулировать, перемещая метильную группу по скелету Spd. Так, *N*¹-Ac-3-MeSpd не расщепляется PAOX, по-видимому, из-за стерических эффектов метильной группы, а *N*¹-Ac-2-MeSpd и *N*¹-Ac-1-MeSpd оказались субстратами фермента [19]. Таким образом, метильный заместитель во втором положении Spd, как минимум, не препятствует его окислительному расщеплению под действием PAOX.

Мы предположили, что *N*¹-Ac-2-Met-Spd (II) должен связываться в активном центре PAOX и,

возможно, претерпевать субстратоподобные превращения, которые приведут к промежуточному образованию основания Шиффа, сопряженного с двойной связью ингибитора (рис. 4). По данным рентгеноструктурного анализа фермент-кофермент-субстратного комплекса, остаток Tyr430 находится на расстоянии 3.4 Å от расщепляемой связи [16], и нельзя исключить возможность присоединения фенольного гидроксила Tyr430 по активированной кратной связи. Наконец, если окислительное расщепление *N*¹-Ac-2-Met-Spd (II) все же приведет к образованию путресцина, то вторым продуктом реакции будет 2-(ацетиламино-метилен)акриловый альдегид, который также способен присоединять нуклеофильную группу боковой цепи одной из аминокислот, формирующих активный центр PAOX (рис. 4).

Синтезированный в настоящей работе 2-Met-Spd (I) (рис. 2) представляет самостоятельный интерес. Исследование взаимодействия *C*-метилированных аналогов Spd (рис. 3) с SSAT и активности соединений в культуре клеток показало, что субстратные свойства таких аналогов Spd можно регулировать, перемещая метильную группу по скелету Spd [20]. Так, 1-MeSpd и 3-MeSpd не были субстратами SSAT, тогда как 2-MeSpd достаточно эффективно превращается в *N*¹-Ac-2-MeSpd. В то же время все три аналога проникают в клетки

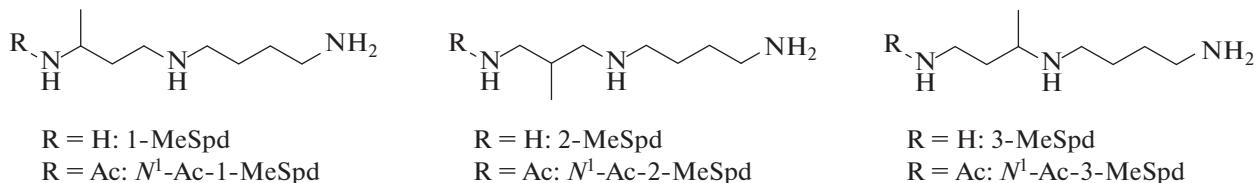


Рис. 3. *C*-Метилированные аналоги Spd и их *N*¹-Аc-производные.

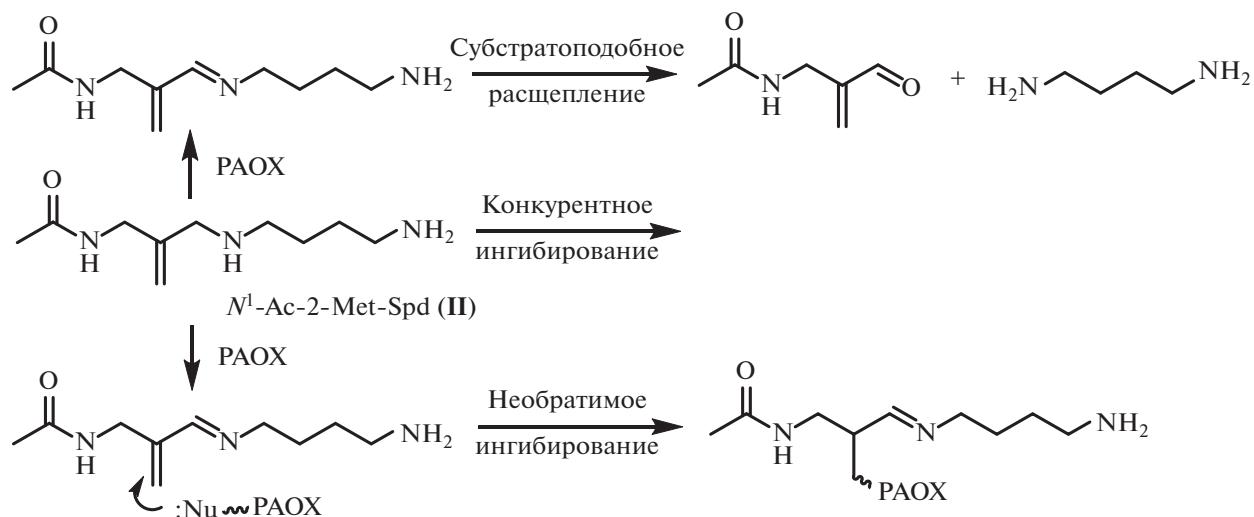


Рис. 4. Предполагаемый механизм взаимодействия PAOX с *N*¹-Ac-2-Met-Spd (II).

DU145, используя систему транспорта полиаминов, и поддерживают рост клеток с истощенным пулом Spd [20]. Соответственно, следует ожидать, что и 2-Met-Spd (**I**) будет проникать в клетки, и, если он окажется субстратом SSAT, то этот аналог Spd будет представлять собой проингибитор PAOX.

Одной из ключевых стадий синтеза аналогов и производных полиаминов служит создание связей *C–N* в “скелете” полиаминов, и для этих целей используются разнообразные методы [21]. В настоящей работе в качестве исходного соединения для получения целевых 2-Met-Spd (**I**) и *N¹*-Ac-2-Met-Spd (**II**) использовали коммерчески доступный *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-1,4-диаминобутан (**III**), который превращали в нозильное производное (**IV**) и затем алкилировали 1-фталимило-2-метилиден-3-хлорпропаном в DMF при 55°C в течение 8 ч в присутствии K₂CO₃ (схема 1). Затем Ns-защитную группу удаляли “one-pot” действием PhSH/K₂CO₃ в DMF, и Вос-Pht-триамин (**V**) выделяли колоночной хромато-

графией на силикагеле (алкилирование избытка 1,4-диаминобутана 1-фталимило-2-метилиден-3-хлорпропаном в THF при комнатной температуре проходило неоднозначно и приводило к набору трудноразделяемых продуктов). Дальнейшие превращения включали введение Вос-защитной группы по вторичной аминогруппе соединения (**V**), что привело к получению тризащищенного триамина (**VI**), и удаление фтаильной защитной группы гидразинолизом, что позволило получить ди-Вос-триамин (**VII**), который выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. После удаления Вос-защитных групп действием HCl/EtOH был получен целевой тригидрохлорид 2-Met-Spd (**I**) с суммарным выходом 41%, в расчете на Вос-диамин (**III**). Для получения *N¹*-Ac-2-Met-Spd (**II**) (схема 1) свободную аминогруппу ди-Вос-триамина (**VII**) ацетилировали AcCl и затем удаляли Вос-защитные группы действием HCl/EtOH, что привело к получению целевого дигидрохлорида *N¹*-Ac-2-Met-Spd (**II**) с суммарным выходом 45%, считая на Вос-диамин (**III**).

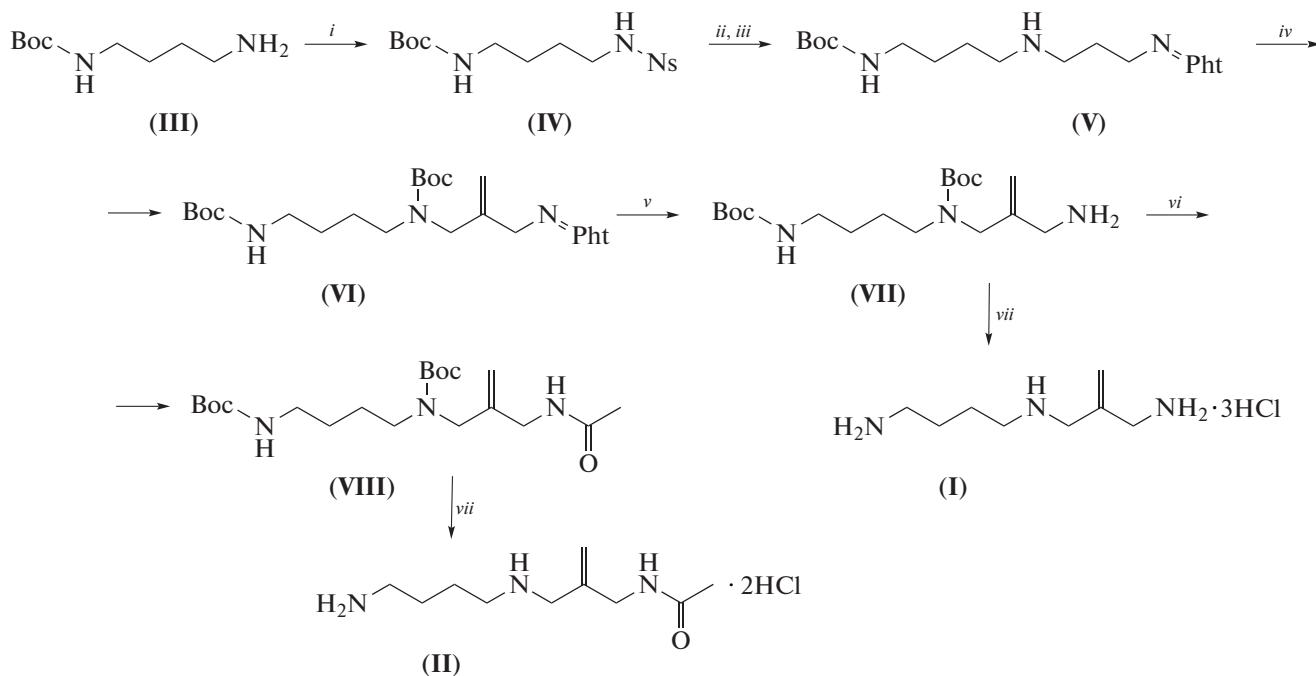


Схема 1. Синтез 2-Met-Spd (**I**) и *N¹*-Ac-2-Met-Spd (**II**). *i* – NsCl/CH₂Cl₂/Et₃N; *ii* – Pht=NCH₂C(CH₃)CH₂Cl/DMF/K₂CO₃/50°C; *iii* – PhSH/DMF/K₂CO₃; *iv* – Вос₂O/диоксан; *v* – H₂NNH₂·H₂O/EtOH/Δ; *vi* – AcCl/Et₃N/CH₂Cl₂; *vii* – HCl/EtOH.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

При выполнении работы использовали следующие реагенты: *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-1,4-диаминобутан (Вос-Put), тиофенол (PhSH),

хлорангидрид 2-нитробензолсульфокислоты (NsCl), триэтиламин (Et₃N), Вос₂O и безводный K₂CO₃ – все реагенты фирмы Aldrich (США). Синтез 1-фталимило-2-метилиден-3-хлорпропана был

осуществлен исходя из 2-хлорметил-3-хлорпропена-1 и фталимида калия согласно методу, описанному ранее [22].

Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Kieselgel (40–63 мкм; Merck, Германия), системы для элюции указаны в тексте. ТСХ проводили на пластинах Kieselgel 60 F₂₅₄ Plates (Merck, Германия) в следующих системах: EtOAc–гексан, 1 : 2 (А); CH₂Cl₂–MeOH–NH₄OH (25%), 100 : 5 : 0.5 (Б); диоксан–NH₄OH (25%), 100 : 1 (В); CH₂Cl₂–MeOH, 95 : 5 (Г); диоксан–NH₄OH (25%), 7 : 3 (Д). Соединения на хроматограммах визуализировали по УФ-поглощению, Вос-производные – при помощи бромфенолового синего, а соединения со свободной аминогруппой – с использованием цветной реакции с нингидрином.

Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР регистрировали на спектрометре AM-300 (Bruker, Германия) в CDCl₃ и D₂O, внутренние стандарты – Me₄Si (CDCl₃) и натриевая соль 3-триметилсилилпропан-сульфокислоты (D₂O). Химические сдвиги приведены в миллионных долях, КССВ – в герцах. Температуру плавления определяли в открытом капилляре на приборе Mel-Temp 1202D (Electrotermals, Великобритания).

N¹-(2-Нитрофенилсульфонил)-N⁴-(*трем*-бутилоксикарбонил)-1,4-диаминобутан (IV). К охлажденному до 4°C раствору 4.85 г (25.8 ммоль) N¹-(*трем*-бутилоксикарбонил)-1,4-диаминобутана (III) в смеси 4.5 мл (33.2 ммоль) Et₃N и 50 мл абс. CH₂Cl₂ добавляли при перемешивании в течение 60 мин раствор 5.21 г (23.5 ммоль) NsCl в 30 мл абс. CH₂Cl₂, перемешивали в течение 3 ч при 4°C и еще 4 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, фильтрат промывали последовательно 1 M NaHCO₃ (4 × 25 мл), H₂O (15 мл), 10%-ной лимонной кислотой (5 × 25 мл), H₂O (15 мл), 5 M NaCl (2 × 25 мл) и высушивали над MgSO₄. Растворитель отгоняли в вакууме. Получили 8.24 г (94%) соединения (IV) в виде густого масла, R_f 0.15 (А).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.17–8.09 (1H, м, Ns), 7.89–7.82 (1H, м, Ns), 7.79–7.69 (2H, м, Ns), 5.36 (1H, уш.с., NHNs), 4.53 (1H, уш.с., BocNH), 3.16–3.02 (2H, м, CH₂NHNS), 1.61–1.46 (2H, м, CH₂NHBoc + (CH₂)₂CH₂NH), 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ: 156.1, 148.3, 133.9, 133.7, 132.9, 131.2, 125.5, 79.4, 43.6, 40.0, 28.5 (3C), 27.3, 27.0.

N¹-(Фталоил)-N⁸-(*трем*-бутилоксикарбонил)-1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктан (V). Смесь 7.84 г (21.0 ммоль) соединения (IV), 5.94 г (25.2 ммоль) 1-фталимидо-2-метилиден-3-хлорпропана и 11.6 г (84.1 ммоль) безводного K₂CO₃ в 50 мл абс. DMF перемешивали в течение 8 ч при 55°C, затем добавляли 4.2 мл (37.5 ммоль) PhSH и 3.15 г (22.5 ммоль) безводного K₂CO₃, перемеши-

вали еще 3 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха при 0.5 мм Hg, остаток растворяли в абс. CH₂Cl₂, последовательно промывали H₂O (25 мл) и 5 M NaCl (2 × 25 мл), высушивали над MgSO₄. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (160 г), элюируя CH₂Cl₂–MeOH–NH₄OH (25%), 100 : 3 : 0.3. Фракции, содержащие соединение (V), объединяли, упаривали в вакууме досуха, высушивали в вакууме над P₂O₅/KOH. Получили 6.97 г (86%) соединения (V), R_f 0.33 (Б).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7.88–7.81 (2H, м, Pht), 7.75–7.67 (2H, м, Pht), 5.09–5.04 (1H, м, C=CH₂), 5.01–4.96 (1H, м, C=CH₂), 4.76 (1H, уш. с., =CCH₂NH), 4.30 (2H, с, CH₂N=Pht), 3.25 (2H, с, =CCH₂NH), 3.16–3.04 (2H, м, NHCH₂CH₂), 2.61–2.53 (2H, м, CH₂NHBoc), 1.54–1.45 (5H, м, NH + + CH₂CH₂CH₂NHBoc), 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ: 168.3, 156.1, 142.0, 134.1, 132.2, 123.5, 113.4, 79.1, 53.1, 48.8, 40.9, 40.6, 28.6, 27.9, 27.4.

N⁴,N⁸-ди-(*трем*-Бутилоксикарбонил)-1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктан (VII). К раствору 6 г (15.5 ммоль) соединения (V) в 50 мл диоксана добавляли 3.7 г (17 ммоль) Boc₂O и перемешивали в течение 4 ч при 20°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 5 мл CH₂Cl₂ и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (60 г), элюируя CH₂Cl₂, а затем CH₂Cl₂–MeOH, 100 : 2. Фракции, содержащие соединение (VI), объединяли, упаривали в вакууме досуха, к остатку добавляли раствор 0.6 мл (12 ммоль) N₂H₄ · H₂O в 35 мл EtOH и кипятили при перемешивании 5 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (130 г), элюируя смесью диоксан–NH₄OH (25%), 100 : 0.5. Фракции, содержащие соединение (VII), объединяли, упаривали в вакууме досуха. После высушивания в вакууме над P₂O₅/KOH получили 2.1 г (63%, в расчете на соединение (V)) соединения (VII) в виде густого масла, R_f 0.46 (В).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5.04–4.99 (1H, м, C=CH₂), 4.89–4.83 (1H, м, C=CH₂), 4.56 (1H, уш.с., NHBoc), 3.86 (2H, с, BocNCH₂C=), 3.25–3.03 (6H, м, BocNHC₂CH₂ + NH₂CH₂C= + + BocNCH₂CH₂), 1.59–1.35 (24H, м, NH₂ + + N(C(O)O(CH₃)₃)CH₂CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ: 156.1, 147.3, 110.9, 110.3, 79.8, 79.2, 50.1, 49.5, 46.0, 44.9, 40.4, 28.6, 27.6, 25.5.

N¹-Ацетил-N⁴,N⁸-ди-(*трем*-бутилоксикарбонил)-1,8-диамино-2-(метилиден)-4-азаоктан (VIII). К раствору 1 г (2.8 ммоль) соединения (VII) и 0.73 мл (5.25 ммоль) Et₃N в 6 мл абс. CH₂Cl₂ при 4°C добав-

ляли при перемешивании в течение 20 мин раствор 0.25 мл (3.5 ммоль) AcCl в 3 мл абс. CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, добавляли 1 мл абс. MeOH, перемешивали при комнатной температуре еще 20 мин, разбавляли вдвое CH_2Cl_2 и затем последовательно промывали 1 М NaHCO₃ (3×5 мл), H₂O (5 мл), 10%-ной лимонной кислотой (3×10 мл), H₂O (5 мл), 5 М NaCl (2×10 мл), высушивали над MgSO₄ и упаривали в вакууме досуха. Получили 1.1 г (98%) соединения (VIII) в виде густого масла, R_f 0.33 (Г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6.56 (1H, уш.с., NHAc), 5.12–5.02 (1H, м, C=CH₂), 4.98–4.91 (1H, м, C=CH₂), 4.61 (1H, уш.с., NHBoc), 3.87–3.74 (4H, м, AcNHCH₂C= + BocNCH₂C=), 3.20–3.04 (4H, м, BocNHC₂CH₂ + BocNCH₂CH₂), 1.99 (3H, с, CH₃C(O)NH), 1.57–1.36 (22H, м, N(C(O)O(CH₃)₃)CH₂CH₂CH₂NHC(O)O(CH₃)₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ: 170.1, 156.2, 142.1, 114.5, 112.0, 80.1, 79.3, 49.7, 46.3, 42.00, 40.3, 28.5, 27.6, 25.4, 23.4.

Тригидрохлорид 1,8-диамино-2-(метилен)-4-азаоктана (VIII). К раствору 0.49 г (1.36 ммоль) соединения (VII) в 3 мл абс. EtOH добавляли 2 мл 10 М HCl/EtOH, через 4 ч при 20°C реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток соупаривали с абс. EtOH (3×10 мл). Остаток растирали со смесью EtOH/Et₂O (1 : 3), осадок отделяли центрифугированием. После высушивания в вакууме над P₂O₅/KOH получили 287 мг (79%) соединения (VIII), R_f 0.28 (Д). Аналитический образец перекристаллизовывали из MeOH/EtOH, т. пл. 178–179°C.

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 5.61–5.57 (1H, м, C=CH₂), 5.56–5.52 (1H, м, C=CH₂), 3.77 (2H, с, =CCH₂NH₂), 3.72 (2H, с, =CCH₂NH), 3.20–3.10 (2H, м, CH₂CH₂NH₂), 3.09–2.99 (2H, м, NHCH₂CH₂), 1.88–1.69 (4H, м, CH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-ЯМР (D₂O) δ: 132.7, 120.4, 49.4, 47.2, 41.4, 38.9, 24.0, 22.7.

HRESIMS: m/z вычислено для C₈H₁₉N₃ [M + H]⁺: 158.1657. Найдено: 158.1661.

Дигидрохлорид N¹-ацетил-1,8-диамино-2-(метилен)-4-азаоктана (II). К раствору 1.1 г (2.8 ммоль) соединения (VIII) в 7 мл абс. EtOH добавляли 3 мл 10 М HCl/EtOH, через 4 ч при 20°C реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток соупаривали с абс. EtOH (3×10 мл). Остаток растирали со смесью EtOH/Et₂O (1 : 3), осадок отделяли центрифугированием. После высушивания в вакууме над P₂O₅/KOH получили 0.66 г (88%) соединения (II), R_f 0.54 (Д). Аналитический образец перекристаллизовывали из MeOH/EtOH, т. пл. 154–155°C.

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 5.35–5.30 (1H, м, C=CH₂), 5.29–5.24 (1H, м, C=CH₂), 3.82 (2H, с, =CCH₂NH₂), 3.63 (2H, с, =CCH₂NH), 3.14–2.96 (4H, м, CH₂CH₂NH₂ + NHCH₂CH₂), 2.01 (3H, с, CH₃C(O)NH), 1.84–1.65 (4H, м, NHCH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C-ЯМР (D₂O) δ: 174.7, 136.2, 118.0, 49.3, 46.8, 42.0, 38.9, 24.0, 22.7, 21.8.

HRESIMS: m/z вычислено для C₁₀H₂₁N₃O [M + H]⁺: 200.1763. Найдено: 200.1762.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен и реализован удобный семистадийный способ синтеза неизвестных ранее 2-метиленовых производных спермидина 2-Met-Spd и N¹-Ac-2-Met-Spd, позволяющий получать данные целевые вещества с высокими суммарными выходами. Полученные соединения могут служить полезными инструментами в исследовании метаболизма полиаминов, а именно представляют интерес для изучения особенностей PAOX-реакции, а также обладают определенным потенциалом для ингибиования фермента в культуре клеток.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность А.О. Чижову (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН) за регистрацию масс-спектров.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-74-20049).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Miller-Fleming L., Olin-Sandoval V., Campbell K., Ralser M. // J. Mol. Biol. 2015. V. 427. P. 3389–3406. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.06.020>
- Pegg A.E. // J. Biol. Chem. 2016. V. 291. P. 14904–14912. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.731661>
- Casero R.A., Murray Stewart T., Pegg A.E. // Nature Rev. Cancer. 2018. V. 18. P. 681–695. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0050-3>

4. Holbert C.E., Cullen M.T., Casero R.A., Jr., Murray Stewart T. // Nature Rev. Cancer. 2022. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00473-2
5. Gerner E.W., Bruckheimer E., Cohen A. // J. Biol. Chem. 2018. V. 293. P. 18770–18778. https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.003343
6. Alhonen L., Parkkinen J.J., Keinanen T., Sinervoirta R., Herzig K.H., Janne J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 8290–8295. https://doi.org/10.1073/pnas.140122097
7. Murray-Stewart T., Dunworth M., Foley J.R., Schwartz C.E., Casero R.A. // Med. Sci. (Basel). 2018. V. 6. P. E112. https://doi.org/10.3390/medsci6040112
8. Inoue K., Tsutsui H., Akatsu H., Hashizume Y., Matsukawa N., Yamamoto T., Toyo'oka T. // Sci. Rep. 2013. V. 3. P. 2364. https://doi.org/10.1038/srep02364
9. Lewandowski N.M., Ju S., Verbitsky M., Ross B., Geddie M.L., Rockenstein E., Adame A., Muhammad A., Vonsattel J.P., Ringe D., Cote L., Lindquist S., Masliah E., Petsko G.A., Marder K., Clark L.N., Small S.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 16970–16975. https://doi.org/10.1073/pnas.1011751107
10. Guerra G.P., Rubin M.A., Mello C.F. // Pharmacol. Res. 2016. V. 112. P. 99–118. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.023
11. Eisenberg T., Abdellatif M., Schoeder S., Primessnig U., Stekovic S., Pendl T., Harger A., Schipke J., Zimmermann A., Schmidt A., Tong M., Ruckenstuhl Ch., Dambrueck Ch., Gross A.S., Herbst V., Magnes Ch., Trausinger G., Narath S., Meinitzer A., Hu Z., Kirsch A., Eller K., Carmona-Gutierrez D., Büttner S., Pietrocola F., Knittelfelder O., Schrepfer E., Rockenfeller P., Simonini C., Rahn A., Horsch M., Moreth K., Beckers J., Fuchs H., Gailus-Durner V., Neff F., Janik D., Rathkolb B., Rozman J., Hrabe de Angelis M., Moustafa T., Haemmerle G., Mayr M., Willeit P., von Frielin-Salewsky M., Pieske B., Scorrano L., Pieber T., Pechlaner R., Willeit J., Sigrist S.J., Linke W.A., Mühlfeld Ch., Sadoshima J., Dengel J., Kiechl S., Kroemer G., Sedej S., Madeo F. // Nature Med. 2016. V. 22. P. 1428–1438. https://doi.org/10.1038/nm.4222
12. Igarashi K., Kashiwagi K. // Mol. Nutr. Food Res. 2011. V. 55. P. 1332–1341. https://doi.org/10.1002/mnfr.201100068
13. Ramani D., De Bandt J.P., Cynober L. // Clin. Nutr. 2014. V. 33. P. 14–22. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.019
14. Wallace H.M., Duthie J., Evans D.M., Lamond S., Nicoll K.M., Heys S.D. // Clin. Cancer Res. 2000. V. 6. P. 3657–3661.
15. Bey P., Bolkenius F.N., Seiler N., Casara P. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1–2. https://doi.org/10.1021/jm00379a001
16. Sjorgen T., Wassvik C.M., Snijder A., Aagaard A., Kumanomidou T., Barlind L., Kaminksi T.P., Kasima T.P., Yokota T., Fjellstrom O. // Biochemistry. 2017. V. 56. P. 458–467. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b01140
17. Bianchi M., Politicelli F., Ascenzi P., Botta M., Federico R., Mariottini P., Cona A. // FEBS J. 2006. V. 273. P. 1115–1123. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05137.x
18. Dunston T.T., Khomutov M.A., Gabelli S.B., Stewart T.M., Foley J.R., Kochetkov S.N., Khomutov A.R., Casero R.A., Jr. // Acta Naturae. 2020. V. 12. P. 140–144. https://doi.org/10.32607/actanaturae.10992
19. Khomutov M.A., Hyvönen M.T., Simonian A.R., Weisell J., Vepsäläinen J., Alhonen L., Kochetkov S.N., Keinänen T.A., Khomutov A.R. // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. P. 479–481. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.09.008
20. Hyvönen M.T., Keinänen T.A., Khomutov M., Simonian A., Weisell J., Kochetkov S.N., Vepsäläinen J., Alhonen L., Khomutov A.R. // J. Med. Chem. 2011. V. 54. P. 4611–4618. https://doi.org/10.1021/jm200293r
21. Хомутов М.А., Михура И.В., Кочетков С.Н., Хомутов А.Р. // Биоорг. химия. 2019. Т. 45. С. 588–614. [Khomutov M.A., Mikhura I.V., Kochetkov S.N., Khomutov A.R. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 463–487.] https://doi.org/10.1134/S013234231906023X
22. Григоренко Н.А., Хомутов М.А., Симонян А.Р., Кочетков С.Н., Хомутов А.Р. // Биоорг. химия. 2016. Т. 42. С. 469–474. [Grigorenko N.A., Khomutov M.A., Simonian A.R., Kochetkov S.N., Khomutov A.R. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2016. V. 42. P. 423–427.] https://doi.org/10.7868/S0132342316030088

Synthesis of 2-Methylidene Spermidine and Its N^1 -Acetylated Derivative

M. A. Khomutov*, # and A. R. Khomutov*

*Phone: +7(499) 135-60-65; e-mail: makhomutov@mail.ru

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

Simple and practical synthetic protocols are developed for the preparation of earlier unknown 2-methylidene derivatives of spermidine and N^1 -Ac-spermidine, i.e., 1,8-diamino-2-methylidene-4-azaoctane (2-Met-Spd) and N^1 -(acetyl)-1,8-diamino-2-methylidene-4-azaoctane (N^1 -Ac-2-Met-Spd), respectively. Target compounds were obtained each in seven steps with high overall yields starting from the commercially available 2-chloromethyl-3-chloropropene-1. Possible application of newly synthesized spermidine analogues for the inhibition of FAD-dependent N^1 -acetyl polyamine oxidase is discussed.

Keywords: polyamines, spermidine analogs, acetylpolyamine oxidase