



УДК 547.415.057

## НОВЫЕ ЗАРЯДОДЕФИЦИТНЫЕ АНАЛОГИ АГМАТИНА

© 2005 г. А. Р. Симонян\*, Н. А. Григоренко\*, 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 18.03.2005 г. Принята к печати 11.04.2005 г.

Показано, что трифлат ди-Вос-гуанидина с высоким выходом гуанидинирует *O*-замещенные гидроксиламины. Синтезированы неизвестные ранее изомерные зарядодефицитные аналоги агматина – *N*-(3-аминооксипропил)гуанидин и *N*-(3-аминопропокси)гуанидин. Обсуждаются возможности использования этих соединений для изучения метаболизма полиаминов.

Ключевые слова: агматин, полиамины, *O*-замещенные гидроксиламины.

## ВВЕДЕНИЕ

Агматин является одним из ключевых метаболитов аргинина (схема 1) и широко распространен в бактериях, растениях и беспозвоночных [1].

В середине 1990-х годов агматин был найден и у эукариот, однако содержание его невелико и колеблется от нескольких до десятков миллиграмм на килограмм ткани [2]. Агматин является эф-

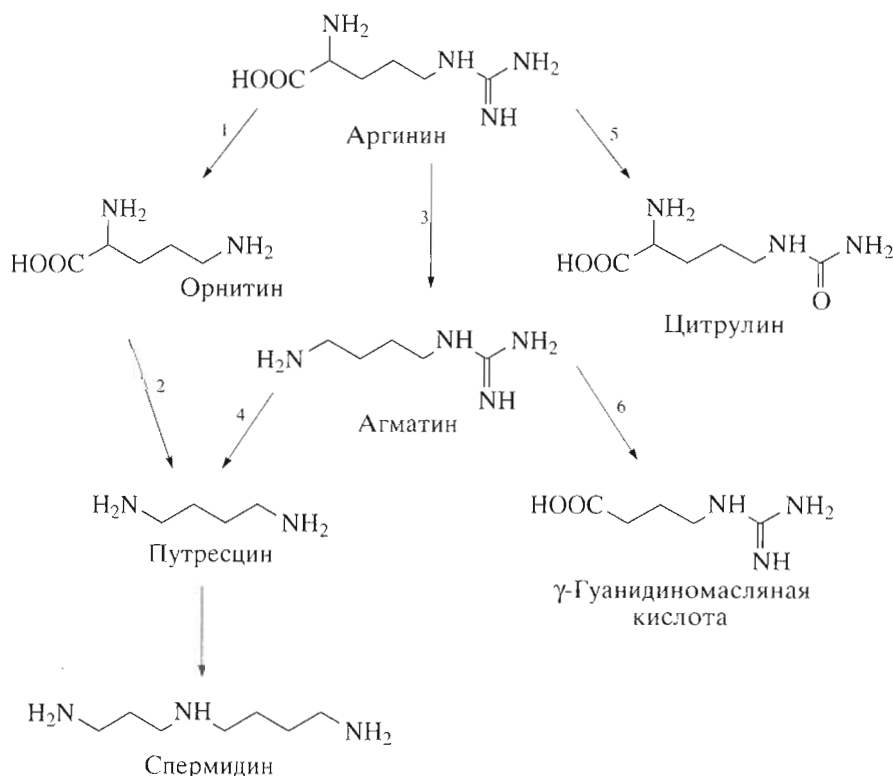
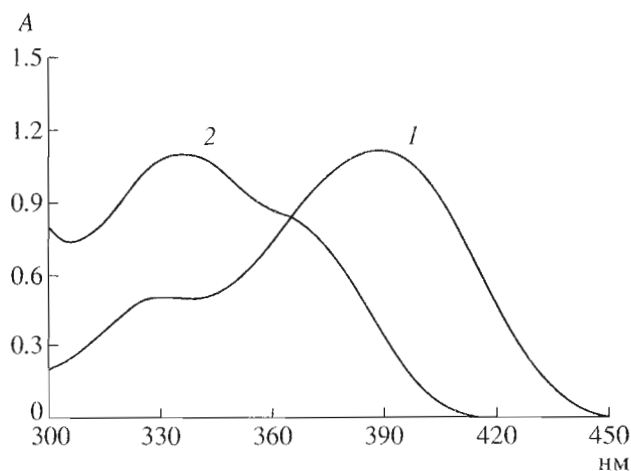


Схема 1. Метаболизм агматина [1]. 1 – Аргиназа (КФ 3.5.3.1); 2 – ODC – орнитин декарбоксилаза (КФ 4.1.1.17); 3 – ArgDC – аргинин декарбоксилаза (КФ 4.1.1.19); 4 – агматиназа (КФ 3.5.3.11); 5 – NO-синтаза (КФ 1.14.13.39); 6 – диаминооксидаза (КФ 1.4.3.6).

Сокращения: Agm – агматин (1-гуанидино-4-аминобутан); АО-Agm – *N*-(3-аминооксипропил)гуанидин; ArgDC – декарбоксилаза аргинина; GAPA – *N*-(3-аминопропокси)гуанидин; ODC – декарбоксилаза орнитина; Put – путресцин (1,4-диаминобутан); Tf – трифлат, трифторметилсульфонат.

#Автор для переписки (тел.: (095) 135-60-65; факс: (095) 135-14-05; эл. почта: alexkhom@genome.eimb.relarn.ru).

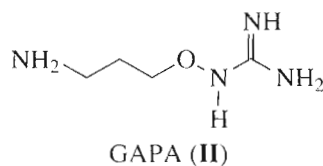
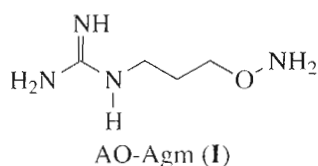


**Рис. 1.** УФ-спектры пиридоксаль-5'-фосфата (кривая 1) и его оксима с АО-Agm (кривая 2). (1) пиридоксаль-5'-фосфат ( $2.28 \times 10^{-4}$  M) в 0.1 M Na-ацетатном буфере, pH 5.0; (2) то же, что для (1), но в присутствии  $5 \times 10^{-4}$  M АО-Agm (через 1 мин после смешения).

фактором NO-синтазы, связывается с имидазолиновыми рецепторами и выполняет функции нейротрансмиттера в мозге (см. обзор [1] и ссылки в нем). Агматин активно переносится в клетки системой транспорта путресцина и влияет на гомеостаз полиаминов. При этом истощение внутриклеточного пула спермина и спермидина резко увеличивает эффективность транспорта агматина в клетки [3].

Превращение агматина в путресцин – начальная стадия биосинтеза полиаминов в бактериях и растениях [1]. В животных клетках путресцин возникает из орнитина, в то же время есть данные, свидетельствующие о возможности биосинтеза путресцина из агматина [3], хотя существование подобного метаболического пути у эукариот и не является общепризнанным [4].

Продуктивным подходом к выяснению роли и функций агматина в клетке является изучение биохимических эффектов его аналогов. В настоящей работе описан синтез неизвестных ранее изостерных зарядодефицитных аналогов агматина – *N*-(3-аминооксипропил)гуанидина и *N*-(3-аминопропокси)гуанидина, на основе 3-аминоокси-1-аминопропана. Обсуждаются возможности использования этих соединений для химического регулирования активности ферментов метаболизма полиаминов.

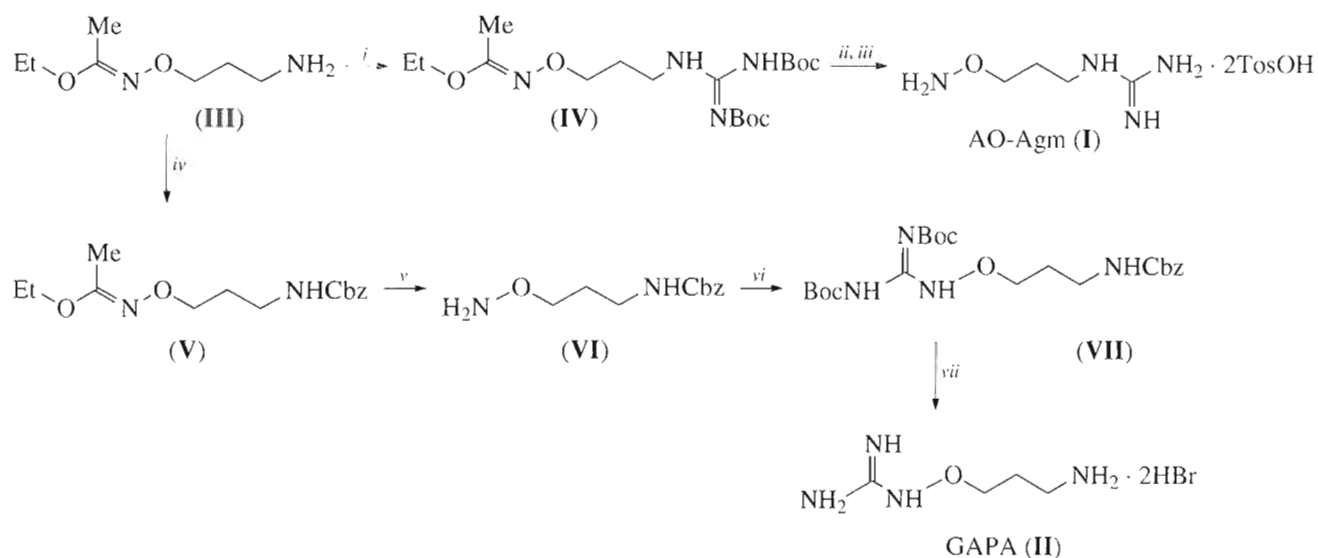


## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

АО-Agm является изостерным зарядодефицитным ( $pK_a$   $H_2NO$ -группы  $\sim 5.0$ ) аналогом агматина и образует, подобно другим *O*-замещенным гидроксиламинам, стабильные оксимы с альдегидами и кетонами, включая пиридоксаль-5'-фосфат (рис. 1), который служит коферментом аргининдекарбоксилазы. Так как аминоксианалоги субстратов пируват- и пиридоксаль-5'-фосфатзависимых ферментов метаболизма аминокислот являются их эффективными ингибиторами (см. обзор [5] и ссылки в нем), то следует ожидать высокой активности АО-Agm (I) по отношению к аргининдекарбоксилазе.

Некоторые гуанидинсодержащие производные диаминов, включая агматин и 1-гуанидино-7-аминогептан (эффективный ингибитор дезоксигипузинсинтазы [6]), активно переносятся в клетки [3]. Соответственно можно ожидать, что GAPA, являющийся дважды протонированным при физиологических pH структурным аналогом агматина ( $pK_a$   $H_2N(NH)CNHO$ -группы GAPA  $\sim 7.0$ – $7.5$ , а  $H_2N$ -группы  $\sim 10.0$ ), будет активно транспортироваться в клетки, используя систему транспорта путресцина. Известны примеры катаболизма алкоксигуанидинов, в частности, аминокислоты канаванина ( $\alpha$ -амино- $\gamma$ -гуанидинооксимаэляная кислота), которые широко распространены в растениях семейства бобовых. На эту аминокислоту приходится 13% всего связанного азота у семян *Dioclea megacarpa* [7]. Личинки зернового жука *Caryedes brasiliensis*, питающиеся семенами этого растения, способны расщеплять канаванин до каналана ( $\gamma$ -аминоокси- $\alpha$ -аминопропионовая кислота) [7]. Соответственно нельзя исключить возможность внутриклеточной деградации соединения (II) до 3-аминоокси-1-аминопропана – одного из наиболее эффективных ингибиторов ODC [8–10]. Таким образом, соединение (II) представляет интерес для изучения особенностей активного транспорта путресцина в клетки и может рассматриваться как активно транспортируемый проингибитор орнитиндекарбоксилазы.

Ключевой стадией синтеза АО-Agm и GAPA являлось гуанидинирование amino- и аминоксигрупп. Из химии аминокислот известно большое число гуанидинирующих реагентов, из которых наиболее часто используют метиловые эфиры мочевины и тиомочевины, их *N*-защищенные производные, а также соответствующие пиразолы [11–13]. Однако скорости реакции в ряде слу-



*i* –  $(\text{BocNH})_2\text{C}=\text{NTf}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *ii* –  $\text{HCl}/\text{Pr}^i\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ; *iii* – AG 1-X8  $\text{TosO}^-$ -форма;  
*iv* –  $\text{Cbz-Cl}/\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ ; *v* –  $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; *vi* –  $(\text{BocNH})_2\text{C}=\text{NTf}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/37^\circ\text{C}$ ;  
*vii* –  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ .

Схема 2. Синтез гидросиламинсодержащих аналогов агматина.

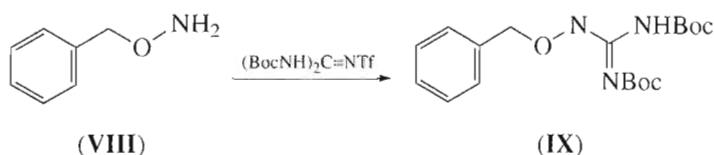


Схема 3. Синтез  $N^1$ -бензилокси- $N^2, N^3$ -ди-*tert*-бутилоксикарбонилгуанидина (IX).

чаев невысоки, а выходы целевых продуктов далеки от количественных [6, 14]. Недавно для гуанидинирования аминов было предложено использовать трифлаты ди-Вос- и ди-Сбз-гуанидина [15], а также трифлат ди-Fmoc-гуанидина [16]. Эти реагенты превращают амины в соответствующие гуанидины за несколько часов при комнатной температуре с выходом, близким к количественному. Поэтому в настоящей работе для гуанидинирования аминогруппы использовали легко доступный трифлат ди-Вос-гуанидина.

АО-Agm (I) был получен (схема 2) исходя из 3-(1'-этоксидэтилиден)аминокси-1-аминопропана (III). Гуанидинирование свободной аминогруппы последнего трифлатом ди-Вос-гуанидина было осуществлено согласно стандартной методике [15], ди-Вос-производное (IV) получено с выходом, близким к количественному. Удаление защитных групп действием  $\text{HCl}/\text{EtOH}$  привело к медленно расплывающемуся на воздухе дигидрохлориду

АО-Agm, который был превращен в хорошо кристаллизующийся тозилат (I).

Синтез GAPA (II) представлял более сложную задачу, поскольку методы гуанидинирования аминоксигруппы практически не развиты. Описанное в работе [17] превращение защищенного производного каналина в канаванин происходит в результате обработки сульфатом *S*-метилизотиомочевины (выход 10%) или кипячением с цианамидом в спирте (выход 70%). В настоящей работе для получения гуанидинооксиалканов впервые был использован трифлат ди-Вос-гуанидина. Исследование взаимодействия последнего с *O*-бензилгидросиламином (VIII) (схема 3) показало, что соответствующее гуанидинопроизводное (IX) образуется с высоким выходом. Однако реакция протекает медленнее (рис. 2), чем в случае более нуклеофильных алифатических аминов. Величина константы скорости реакции второго порядка (мольные соотношения *O*-бензилгидросиламина

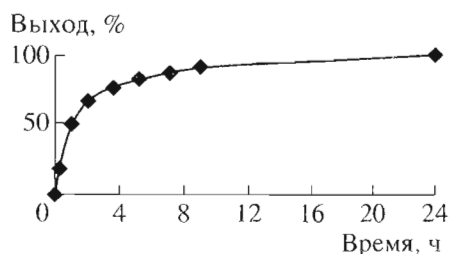


Рис. 2. Кинетика гуанидинирования *O*-бензилгидроксиламина (0.3 М) трифлатом ди-Вос-гуанидина (0.3 М) в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 М) в  $\text{CDCl}_3$  (0.5 мл) при  $37^\circ\text{C}$ .

и трифлата ди-Вос-гуанидина), определенная методом ЯМР по изменению интегралов сигналов  $\text{CH}_2$ -протонов *O*-бензилгидроксиламина (**VIII**) ( $\delta$  4.63 м.д.) и  $\text{CH}_2$ -протонов ди-Вос-защитного бензилоксигуанидина (**IX**) ( $\delta$  5.01 м.д.), составила  $2.66 \times 10^{-2}$  л моль $^{-1}$  мин $^{-1}$  ( $\tau_{1/2}$  75 мин при  $37^\circ\text{C}$ ).

Аналог (**II**) был синтезирован исходя из 3-(1'-этоксипропил)аминоокси-1-аминопропана (**III**) (схема 2), свободную аминогруппу которого сначала бензилоксикарбонилировали, а затем удаляли этоксиэтилиденную защиту действием  $\text{HCl}$  в водном спирте, что приводило к соответствующему гидрохлориду, который переводили в основание (**VI**). Затем полученное соединение (**VI**) гуанидинировали трифлатом ди-Вос-гуанидина в течение 24 ч при  $37^\circ\text{C}$ , что позволило получить с высоким выходом соединение (**VII**). Одновременное удаление Вос- и Сbz-защитных групп действием  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  при комнатной температуре привело к кристаллическому дигидробромиду соединения (**III**).

Таким образом, оказалось, что трифлат ди-Вос-гуанидина эффективно гуанидинирует не только амины, но и существенно менее нуклеофильные *O*-алкилгидроксиламины, что позволило получить новые изостерные зарядодефицитные аналоги агматина – АО-Аgm и ГАРА.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы:  $\text{Cbz-Cl}$ , абс.  $\text{EtOH}$  (Fluka); ионообменную смолу AG 1-X8 200–400 меш (BioRad). 3-(1'-Этоксипропил)аминоокси-1-аминопропан синтезирован как описано в работе [18]; трифлат *N,N'*-ди-Вос-гуанидина синтезирован как описано в работе [15]; основание *O*-бензилгидроксиламина синтезировано как описано в работе [19]. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  (Merck) в системах:  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$ , 4 : 1 (А);  $\text{MeOH}$ – $\text{H}_2\text{O}$ –25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ – $\text{CF}_3\text{COONH}_4$ , 120 : 49 : 30 : 1 (Б);  $\text{CCl}_4$ – $\text{MeOH}$ , 95 : 5 (В); диоксан–25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 7 : 3 (Г). Вещества на хроматограммах обнаруживали по УФ-поглощению и цветной реакции с нингидрином, а аминоксисоединения – в виде флуоресцирующих оксимов пиридоксаль-5'-фосфата. Колоночную хроматографию выпол-

няли на силикагеле Kieselgel (40–63 мкм, Merck) системы для элюции указаны в тексте.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance 500 DRX (Германия) с рабочей частотой 500.1 МГц для  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров и 125.8 МГц для  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектров. Вещества несколько раз соупаривали с  $\text{CD}_3\text{OD}$  и затем растворяли в  $\text{CDCl}_3$ . В качестве внутреннего стандарта использовали  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) и натриевую соль 3-триметилсилил-1-пропансульфонокислоты ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Приведены хим. сдвиги в миллионных долях, а КССВ – в герцах.

**$N^1$ -[3-(1'-Этоксипропил)аминооксипропил]- $N^2,N^3$ -ди-трет-бутилоксикарбонилгуанидин (IV).** К раствору 0.24 г (1.5 ммоль) соединения (**III**) и 0.21 мл (1.5 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 3 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляли раствор 0.53 г (1.35 ммоль) трифлата ди-Вос-гуанидина в 3 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и выдерживали 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли вдвое  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали последовательно 10% лимонной кислотой,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 М  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщ.  $\text{NaCl}$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и получали 0.50 г (91%) соединения (**IV**) в виде густого масла.  $R_f$  0.76 (А).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.00–3.93 (4 H, м,  $\text{CH}_3\text{CH}_2 + \text{NOCH}_2$ ); 3.52 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 1.91 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{NO}$ ); 1.89 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.48 (9 H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.46 (9 H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.24 (3 H, т,  $\text{J}$  7.16,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

**Дитозилат *N*-(3-аминооксипропил)гуанидина (I).** К раствору 0.34 г (0.85 ммоль) соединения (**IV**) в 5 мл  $\text{Pr}^i\text{OH}$  прибавляли 0.5 мл 37%  $\text{HCl}$  и выдерживали 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, масляобразный остаток несколько раз соупаривали с абс.  $\text{Pr}^i\text{OH}$ , высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$  и получали 0.22 г кристаллического дигидрохлорида *N*-(3-аминооксипропил)гуанидина, медленно расплывающегося на воздухе.  $R_f$  0.28 (Б).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.16 (2 H, т,  $\text{J}$  6.0,  $\text{H}_2\text{NOCH}_2$ ); 3.33 (2 H, т,  $\text{J}$  6.8,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 1.99 (2 H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 159.74 (с,  $\text{NH}_2(\text{NH})\text{C}$ ); 75.42 (т,  $\text{H}_2\text{NOCH}_2$ ); 40.63 (т,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 29.43 (т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). Дигидрохлорид переводили в дитозилат на колонке с ионообменной смолой AG 1-X8 в  $\text{Tos}^-$ -форме, перекристаллизовывали из абс.  $\text{EtOH}$ , высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и получали 0.33 г (83%) соединения (**I**). Т. пл.  $195$ – $196^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 45.62, Н 6.03, N 11.87.  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 45.36, Н 5.92, N 11.76.

**3-Аминоокси-1-(*N*-бензилоксикарбонил)аминопропан (VI).** К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1.33 г (8.3 ммоль) соединения (**III**) и 1.6 мл (11 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 15 мл THF при интенсивном перемешивании прибавляли 1.2 мл (8.0 ммоль)  $\text{Cbz-Cl}$  в три приема с интервалом в 15 мин, затем перемешивали 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 3 ч при комнатной температуре. Гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 20 мл  $\text{CHCl}_3$ , охлаждали до  $+4^\circ\text{C}$ , последователь-

но промывали холодными H<sub>2</sub>O, 10% лимонной кислотой, H<sub>2</sub>O, 1 М NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Органический растворитель отгоняли в вакууме и после высушивания остатка в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> получали 2.39 г (92%) 3-(1'-этоксиэтилен)аминокси-1-(N-бензилоксикарбонил)аминопропана (V) в виде густого масла. R<sub>f</sub> 0.58 (B).

К раствору 2.39 г (7.7 ммоль) соединения (V) в 13 мл абс. EtOH прибавляли 1.7 мл 37% HCl и выдерживали 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток перекристаллизовывали из EtOH с EtOAc и получали 1.47 г (73%) гидрохлорида 3-аминокси-1-(N-бензилоксикарбонил)аминопропана: R<sub>f</sub> 0.62 (D). К раствору 0.52 г (2 ммоль) гидрохлорида соединения (VI) в 7 мл H<sub>2</sub>O прибавляли 0.2 мл 10 М NaOH, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> и сушили над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Раствор упаривали в вакууме досуха, твердый остаток высушивали в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и получали 0.38 г (86%) соединения (VI). R<sub>f</sub> 0.51 (A). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7.34–7.30 (5 H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.37 (2 H, с, PhCH<sub>2</sub>); 3.70 (2 H, т, J 5.92, H<sub>2</sub>NOCH<sub>2</sub>); 3.29–3.24 (2 H, м, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 1.79–1.73 (2 H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**N<sup>1</sup>-(3-Бензилоксикарбониламинопропокси)-N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-ди-трет-бутилоксикарбонилгуанидин (VII).** К раствору 0.32 г (1.4 ммоль) соединения (VI) и 0.2 мл (1.4 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли раствор 0.49 г (1.26 ммоль) трифлата ди-Вос-гуанидина в 3 мл CHCl<sub>3</sub> и выдерживали 24 ч при 37°C. Реакционную смесь разбавляли вдвое CHCl<sub>3</sub>, промывали последовательно 10% лимонной кислотой, H<sub>2</sub>O, 1 М NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, нас. NaCl, растворитель отгоняли в вакууме, остаток высушивали в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и получали 0.49 г (88%) соединения (VII) в виде густого масла. R<sub>f</sub> 0.52 (A). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7.31 (5 H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.07 (2 H, с, PhCH<sub>2</sub>); 4.07 (2 H, т, J 5.6, NOCH<sub>2</sub>); 3.28 (2 H, м, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 1.83 (2 H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.46 (9 H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.44 (9 H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**Дигидробромид N-(3-аминопропокси)гуанидина (II).** К раствору 0.49 г (1.1 ммоль) соединения (VII) в 5 мл AcOH прибавляли 3 мл 32% HBr/AcOH и выдерживали 2 ч при комнатной температуре. К полученной суспензии прибавляли 8 мл смеси AcOH–Et<sub>2</sub>O, 1 : 1, осадок отфильтровывали, промывали Et<sub>2</sub>O, высушивали в вакууме над KOH, перекристаллизовывали из абс. EtOH, высушивали в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH и получали 0.26 г (70%) соединения (II). R<sub>f</sub> 0.25 (Г); т. пл. 172–173°C (с разл.). Найдено, %: С 16.48, Н 4.77, N 19.20. С<sub>4</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 16.34, Н 4.80, N 19.06. <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O): 4.06 (2 H, т, J 6.20, HNOCH<sub>2</sub>); 3.14 (2 H, т, J 7.50, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2.08 (2 H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-ЯМР (D<sub>2</sub>O): 161.54 (с, NH<sub>2</sub>(NH)C); 77.07 (т, HNOCH<sub>2</sub>); 39.67 (т, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 28.08 (т, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**N<sup>1</sup>-Бензилокси-N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-ди-трет-бутилоксикарбонилгуанидин (IX).** К раствору 18.8 мг (0.15 ммоль) основания O-бензилгидроксиламина (VIII) и 22 мкл

(0.15 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 0.5 мл CDCl<sub>3</sub> прибавляли 54.3 мг (0.15 ммоль) трифлата ди-Вос-гуанидина, выдерживали 24 ч при 37°C, регистрируя каждый час <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры. Реакционную смесь обрабатывали по стандартной методике (см. синтез соединения (VII)) и получали 35 мг (71%) соединения в виде густого масла. R<sub>f</sub> 0.62 (G). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7.42–7.31 (5 H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.01 (2 H, с, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 (9 H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (9 H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-04-49080) и Академии наук Финляндии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reis D.J., Regunathan S. // Trends Pharmacol. Sci. 2000. V. 21. P. 187–193.
2. Grillo M.A., Colombatto S. // Amino Acids. 2004. V. 26. P. 3–8.
3. Cabella C., Gardini G., Corpillo D., Testore G., Bedino S., Solinas S.P., Cravanzola C., Vargiu C., Grillo M.A., Colombatto S. // Eur. J. Biochem. 2001. V. 268. P. 940–947.
4. Coleman C.S., Hu G., Pegg A.E. // Biochem. J. 2004. V. 379. P. 849–855.
5. Хомутов А.П. // Биохимия. 2002. Т. 67. С. 1403–1412.
6. Lee Y.B., Park M.H., Folk J.E. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 3053–3061.
7. Rosenthal G.A., Jansen D.H., Dahlman D.L. // Science. 1977. V. 196. P. 658–660.
8. Hyvonen T., Alakujala L., Andersson L., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Eloranta T.O. // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. P. 11138–11144.
9. Milovic V., Turchanowa L., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Caspary W.F., Stein J. // Biochem. Pharmacol. 2001. V. 61. P. 199–206.
10. DasGupta R., Krause-Ihle T., Bergmann B., Khomutov A.R., Muller S., Walter R.D., Luersen K. // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. V. 49. P. 2857–2864.
11. Snider B.B., Shi Z. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 3828.
12. Bergeron R.J., McManis J.S. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 1700.
13. Fotsch C.H., Wong C.-H. // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35. P. 3481.
14. Aissaoui A., Martin B., Kan E., Oudrhiri N., Hauchecorne M., Vigneron J.-P., Lehn J.-M., Lehn P. // J. Med. Chem. 2004. V. 47. P. 5210–5223.
15. Feichtinger K., Zapf C., Sings H.L., Goodman M. // J. Org. Chem. 1998. V. 63. P. 3804–3805.
16. Antopolsky M., Azhaye A. // Tetrahedron Lett. 2000. V. 47. P. 9113–9117.
17. Frankel M., Knobler Y., Zvilichovsky G. // J. Chem. Soc. 1963. P. 3127–3130.
18. Khomutov A.R., Vepsalainen J., Shvetsov A.S., Hyvonen T., Keinänen T.A., Pustobaev V.N., Eloranta T.O., Khomutov R.M. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 13751–13766.
19. Хомутов Р.М., Северин Е.С., Гнучев Н.В., Дервянко Т.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1967. № 8. С. 1820–1823.

## New Charge-Deficient Agmatine Analogues

**A. R. Simonyan\***, **N. A. Grigorenko\***, **J. Vepsalainen\*\***, and **A. R. Khomutov\*\***

# Phone: +7 (095) 135-6065; fax: +7 (095) 135-1405; e-mail: alexkhom@genome.eimb.relarn.ru

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

\*\* Department of Chemistry, University of Kuopio, P.O.Box 1627, FIN-70211, Kuopio, Finland

*N,N'*-Di-Boc-*N''*-triflylguanidine was demonstrated to be an efficient guanidinylation reagent for *O*-substituted hydroxylamines. *N*-(3-Aminooxypropyl)- and *N*-(3-aminoproxy)guanidines, previously unknown isosteric and charge-deficient agmatine analogues, have been synthesized. The possibilities of using these compounds in studying polyamine metabolism are discussed. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* agmatine, polyamines, *O*-substituted hydroxylamines