



УДК 547.279.3'466.3

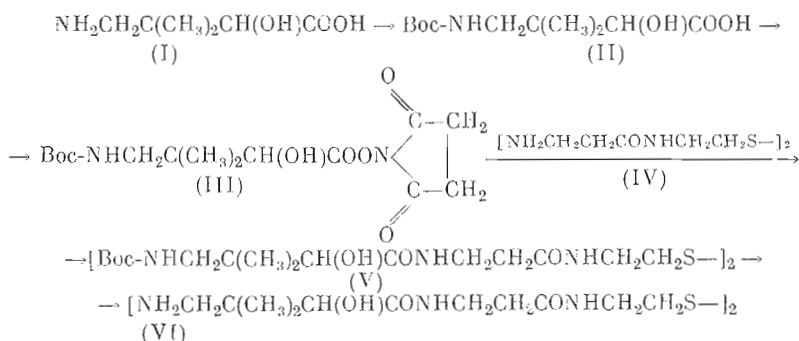
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРЕНОСЧИКОВ  
АЦИЛЬНЫХ ГРУПП.XIV\*. СИНТЕЗ АМИНОАНАЛОГА ПАНТЕТИНА,  
4', 4''-ДИАМИНО-4', 4''-ДИДЕЗОКСИПАНТЕТИНА*Копелевич В. М., Дысенкова А. В., Позднеев В. Ф.,  
Буланова Л. Н., Гунар В. И.**Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва*

Взаимодействием ди-*трет*-бутилпирокарбоната ( $\text{Coc}_2\text{O}$ ) с 4'-амино-4'-дезоксипантосевой кислотой получена *N-трет*-бутилоксикарбонил(Вос)-4'-амино-4'-дезоксипантосевая кислота, которую превращают в ее *N*-оксисульфимидный эфир. Последний конденсируют с алетинном с образованием соответствующего *N*-Вос-производного, обработка которого трифторуксусной кислотой приводит к новому аналогу пантетина, 4',4''-диамино-4',4''-дидезоксипантетину. Аналогично из *N*-Вос- $\beta$ -аланина, полученного реакцией  $\beta$ -аланина с  $\text{Coc}_2\text{O}$ , синтезируют алетин.

В последние годы в литературе описан синтез ряда аналогов пантетина [1—3], составной части  $\text{CoA}$ , изучение которых дало информацию об относительной важности и роли различных участков его молекулы в реакциях биосинтеза  $\text{CoA}$ . Первой стадией биосинтеза  $\text{CoA}$  из пантетина является фосфорилирование первичной гидроксильной группы пантетина под действием пантотенаткиназы [4]. По-видимому, аналоги пантетина, в которых оксигруппа замещена на другую функциональную группировку, не смогут непосредственно фосфорилироваться пантотенаткиназой и, следовательно, превращаться в  $\text{CoA}$ . Хотя аналоги такого типа в литературе не описаны, можно предположить, что благодаря близости к структуре субстрата они могут быть потенциальными ингибиторами пантотенаткиназы и найти применение в изучении механизма ее действия.

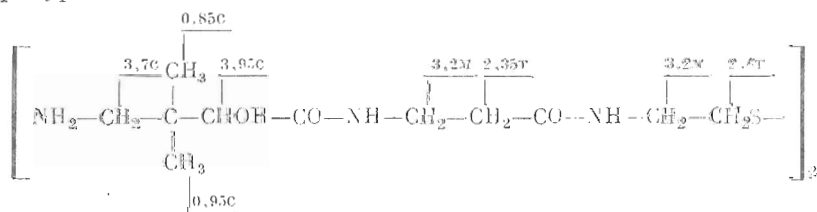
В настоящей статье мы сообщаем о синтезе 4',4''-диамино-4',4''-дидезоксипантетина, 4'-аминопантетина (VI), который отличается от пантетина наличием  $\text{NH}_2$ -группы вместо гидроксильной в положениях 4' и 4''. Прямое превращение оксигруппы в аминогруппу в молекуле пантетина путем замещения на азидную функцию через таллоидное или сульфатное производное с последующим восстановлением осложняется присутствием в пантетине другой — вторичной гидроксильной группы и дисульфидной связи, а также высокой лабильностью амидных группировок. Поэтому для синтеза аналога (VI) мы применили методы пептидного синтеза, используя в качестве исходного соединения 4'-амино-4'-дезоксипантосевую кислоту (I), получение которой в оптически неактивной форме было нами недавно описано [5]. В основу синтеза аналога (VI) было положено получение защищенной аминокислоты (II) и конденсация ее с алетинном (IV).

\* Сообщение XIII см. в «Хим.-фармацевт. ж.» (1978), № 8.



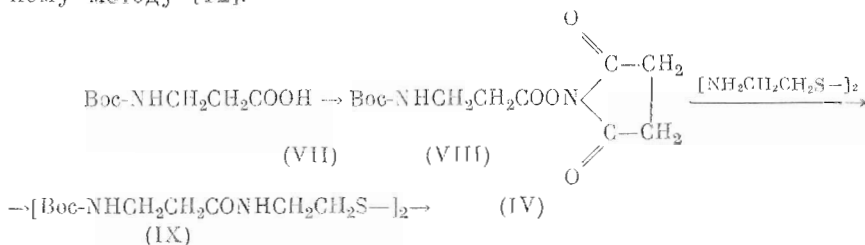
Для получения первого компонента более предпочтительным было использование *tert*-бутилоксикарбонильной (Voc) защиты, которая легко удаляется на последней стадии синтеза без разрыва лабильных амидных связей мягким кислотным гидролизом [6]. Синтез *N*-Voc-4'-амино-4'-дезоксипантеновой кислоты (II) был осуществлен реакцией  $\gamma$ -аминокислоты (I) с ди-*tert*-бутилпирокарбонатом (Voc<sub>2</sub>O) [7]. При проведении реакции в водном изопропиловом спирте (20–40°) она заканчивается в течение 30 мин, и Voc-аминокислоту (II) выделяют по стандартной методике [7] в кристаллической форме с высоким выходом. В отличие от серина и треонина, взаимодействие которых с Voc<sub>2</sub>O сопровождается образованием *O*-Voc-производных в виде примесей, обнаруживаемых хроматографически [7], в реакции Voc<sub>2</sub>O с кислотой (I) мы не обнаружили присутствия *O*-Voc-аминокислоты.

Для конденсации фрагментов (II) и (IV) мы исследовали возможность применения метода активированных *N*-оксисукцинимидных эфиров. С этой целью *N*-Voc-аминокислоту (II) превращали в *N*-оксисукцинимидный эфир (III) с высоким выходом, используя *N,N'*-дициклогексилкарбодимидный метод [8]. Конденсация активированного эфира (III) с дихлоргидратом или дитрифторацетатом (IV) в смеси хлористого метилена и диметилформамида в присутствии органического основания приводит к *N,N'*-ди-Voc-4'-аминопантетину (V). Удаление *N*-Voc-группы в соединении (V) осуществляли обработкой трифторуксусной кислотой при 0–5°. По данным ТСХ, в приведенных условиях полное деблокирование происходило за 1 ч. Более длительное проведение такой обработки или повышение температуры до 15–20° наряду с отщеплением Voc-группы приводило и к частичному гидролизу амидных связей. После деблокирования аналог (VI) выделяют в виде трифторацетата, строение которого подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров. В ИК-спектре соединения (VI) присутствуют полосы поглощения, отражающие структуру этого соединения (см. «Экспер. часть»). В отличие от ИК-спектра пантетина в спектре аналога (VI) в области 1600–1700 см<sup>-1</sup> наблюдается широкая полоса, характерная для NH<sub>3</sub><sup>+</sup>. Данные ПМР-спектра соответствуют результатам, приведенным в литературе для пантетеновой кислоты [9] и пантетина [10]:



Для получения алетина (IV), являющегося важным полупродуктом в синтезе пантетина, ранее было предложено несколько методов, основанных на использовании фталильной [11] и бензилоксикарбонильной защитных групп [12]; для образования пептидной связи применяли хлорангидридный метод [11] или метод смешанных ангидридов [12].

В данной работе синтез алетина (IV) осуществлен новым, более удобным способом, который заключается в конденсации N-оксисукцинимидного эфира (VIII) с цистамином. Удаление N-Вос-группы в соединении (IX) в тех же условиях, что и для соединения (V), приводило к образованию трифторацетата алетина, идентичного с образцом, полученным по известному методу [12].



В настоящее время проводится изучение активности аналога (VI) по отношению к пантотепаткиназе.

### Экспериментальная часть

Строение хроматографически индивидуальных соединений (II)–(IX) подтверждалось данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектров.

ИК-спектры регистрировались на спектрофотометре UR-10 (Carl Zeiss, ГДР) в вазелиновом масле либо в тонком слое. Спектры ЯМР сняты на приборе Hitachi R-20 A (Япония) с рабочей частотой 60 МГц. Спектр соединения (I) снят в  $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$ , а спектры остальных соединений — в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на силуфоле в системах *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 5 : 2 : 3 (А); диоксан — ацетон — 25% аммиак, 9 : 9 : 2 (Б); метанол — ацетон, 7 : 3 (В).

*N*-Вос-4'-амино-4'-дезоксипантотевая кислота (II). К раствору 0,3 г соединения (I) и 0,3 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 2 мл воды добавляли 2 мл изопропилового спирта и 0,5 мл  $\text{Vos}_2\text{O}$ , реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20°, разбавляли водой до 25 мл и экстрагировали 5 мл смеси эфир — петролейный эфир (1 : 1). Водный раствор подкисляли лимонной кислотой, экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Экстракт промывали водой, насыщенным раствором NaCl, высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя в вакууме получали маслообразный остаток, который в течение 1 ч кристаллизуется. Перекристаллизовывали из смеси эфир — гексан (1 : 1), осадок отфильтровывали, промывали гексаном и высушивали в вакууме. Выход 0,44 г (88%). Т. пл. 62–65°.  $R_f$  0,16 (Б), 0,25 (В). ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 0,65 [3H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 0,75 [3H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ]; 1,45 [9H, с,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 3,6 [2H, с,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ], 3,9 [1H, с,  $\text{CH}(\text{OH})$ ]. Найдено, %: С 53,28; Н 8,53; N 5,22.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 53,42; Н 8,56; N 5,67.

*N*-Оксисукцинимидный эфир *N*-Вос-4'-амино-4'-дезоксипантотевой кислоты (III). К раствору 2,5 г соединения (II) и 1,16 г *N*-оксисукцинимиды в 30 мл безводного хлористого метилена прибавляли 2,29 г *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида при 0–5°. Реакционную массу перемешивали 20 ч при 0–5°, дициклогексилмочевину отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, перекристаллизовывали из смеси вода — спирт, 2 : 1. Получали 3,1 г (89,1%) соединения (III). Т. пл. 220–222°.  $R_f$  0,82 (Б), 0,71 (В). ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1820, 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O в сукцинимидной группе). ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,2 [6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ]; 1,56 [9H, с,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 2,16 (4H, с, сукцинимидная группа), 3,8 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,6 [1H, с,  $\text{CH}(\text{OH})$ ]. Найдено, %: С 52,25; Н 7,21; N 8,39.  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 52,31; Н 7,01; N 8,14.

*N,N'*-Ди-Вос-4'-аминопантетин (V). К раствору 1 г соединения (III) в 20 мл безводного хлористого метилена прибавляли по каплям раствор

1,04 г дитрифторацетата алетина в смеси 5 мл диметилформамида и 0,6 мл триэтиламина, перемешивали 20 ч при 20°. Реакционную смесь промывали последовательно 3% лимонной кислотой, 5%  $\text{NaHCO}_3$ , 3%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха в вакууме. Получали 0,72 г (65,9%) соединения (V).  $R_f$  0,54 (Б), 0,71 (В). ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1650 (Амид I), 1570 (Амид II), 3320  $\text{см}^{-1}$  (NH, OH). ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 0,85 [6H, с, 2C(CH<sub>3</sub>)], 0,95 [6H, с, 2C(CH<sub>3</sub>)], 1,5 [18H, с, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2,6 (4H, т, 2CH<sub>2</sub>S), 3,2 (8H, м, NHCH<sub>2</sub>), 3,95 [2H, с, CH(OH)]. Найдено, %: C 51,23; H 7,98; N 11,31.  $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_{10}$ . Вычислено, %: C 51,04; H 8,03; N 11,16.

*Дитрифторацетат 4',4''-диамино-4',4''-дидезоксипантетина (VI)*. К раствору 1,3 г ди-N-Вос-производного (V) в 1 мл хлороформа прибавляли 0,8 мл трифторуксусной кислоты при 0–5°, выдерживали 1 ч при этой температуре, упаривали досуха, растирали с метанолом, фильтровали, фильтрат упаривали досуха. Получали 1,34 г (99,4%) соединения (VI).  $R_f$  0,28 (Б), 0,36 (В). ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1600–1700  $\text{см}^{-1}$  (широкая полоса), 1570 (Амид II), 3200 (OH, NH). Найдено, %: C 40,08; H 6,21; N 10,43; S 8,42.  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$ . Вычислено, %: C 39,99; H 5,94; N 10,76; S 8,21.

*N-Вос- $\beta$ -аланин (VII)*. К раствору 0,45 г  $\beta$ -аланина и 0,7 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 5 мл воды добавляли 5 мл изопропилового спирта и 1,5 г  $\text{Vos}_2\text{O}$ . Перемешивали 30 мин, разбавляли водой до 30 мл, экстрагировали петролевым эфиром, подкисляли лимонной кислотой, насыщали хлористым натрием и экстрагировали этилацетатом (3  $\times$  15 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали сернокислым натрием и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси четыреххлористый углерод — изоктан. Получали 0,7 г (73%) соединения (VII). Т. пл. 75–76°.  $R_f$  0,87 (А), 0,16 (Б), 0,80 (В). Найдено, %: C 50,95; H 7,83; N 7,42.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 50,78; H 7,99; N 7,40.

*N-Оксисукцинимидный эфир-N-Вос- $\beta$ -аланина (VIII)*. К перемешиваемому раствору 3 г N-Вос- $\beta$ -аланина (VII) и 1,82 г N-оксисукцинимиды в 50 мл безводного хлористого метилена при 0–5° добавляли 3,59 г N,N'-дидициклогексилкарбодимиды. Реакционную массу перемешивали 20 ч при 0–5°, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, перекристаллизовывали из смеси изопропилового спирта — эфир, 5 : 1. Выход соединения (VIII) 4,1 г (90,3%). Т. пл. 90–92°,  $R_f$  0,78 (А), 0,74 (Б), 0,85 (В). ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1810, 1720  $\text{см}^{-1}$  (C=O в сукцинимидной группе). ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,46 [9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 2,82 (4H, с, сукцинимидная группа), 2,85 (2H, т, CH<sub>2</sub>COO); 3,57 (2H, т, NHCH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 50,11; H 6,25; N 9,46.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 50,34; H 6,34; N 9,79.

*Ди-(N-Вос- $\beta$ -аланил)цистамин (IX)*. К суспензии 1,08 г дихлоргидрата цистамин и 2,75 г вещества (VIII) в 60 мл безводного хлористого метилена добавляли 1,36 мл триэтиламина, перемешивали 8 ч при 20°. Реакционную смесь промывали последовательно 3% лимонной кислотой, 5%  $\text{NaHCO}_3$ , 3%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха в вакууме. Получали 2,0 г (83,3%) соединения (IX). Т. пл. 132–134° (вода).  $R_f$  0,20 (А), 0,82 (Б), 0,77 (В). ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,52 [18H, с, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1,95 (4H, т, 2CH<sub>2</sub>S), 2,6 (4H, т, 2CH<sub>2</sub>CO), 3,81 (8H, м, 4NHCH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 48,76; H 7,82; N 11,50; S 12,61.  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 48,56; H 7,74; N 11,33; S 12,96.

*Дитрифторацетат алетина (IV)*. 1,3 г ди(N-Вос- $\beta$ -аланил)-цистамин обрабатывали 0,8 мл трифторуксусной кислоты в течение 1 ч при 0–5°, упаривали досуха, высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , получали 1,36 г (98,6%).  $R_f$  0,17 (А), 0,35 (Б). Найдено, %: C 32,31; H 4,48; N 10,55.  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$ . Вычислено, %: C 32,18; H 4,63; N 10,72.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nagase O., Tagawa H., Shimizu M. (1968) Chem. Pharm. Bull., 16, 977–983.
2. Miller T., Rowley J., Stewart C. (1966) J. Amer. Chem. Soc., 88, 2299–2304.
3. Копелевич В. М., Лысенкова А. В., Гунар В. И. (1977) Биоорган. химия, 3, 256–258.

4. Abiko Y. (1974) J. Biochem., 61, 290—299.
5. Копелевич В. М., Буланова Л. Н., Гунар В. И. (1976) Ж. общ. химии, 46, 2632—2633.
6. Шредер Е., Любке К. (1967) Пептиды, т. 1., «Мир», М.
7. Поздnev В. Ф. (1977) Биоорган. химия, 3, 1605—1610.
8. Anderson G., Zimmerman J., Callahan F. (1963) J. Amer. Chem. Soc., 85, 3039—3040.
9. Fritz H., Lowe W. (1962) Angew. Chem., 74, 751—752.
10. Misyal J., Webster L., Siddiqui U. (1974) J. Biol. Chem., 249, 2633—2640.
11. Baddiley J., Thain E. (1952) J. Chem. Soc., 800—806.
12. Walton E., Wilson N., Holly P., Folkers K. (1954) J. Amer. Chem. Soc., 76, 1146—1148.

Поступила в редакцию  
17.VII.1978

#### STUDIES OF ACYL GROUP CARRIERS. XIV. SYNTHESIS OF AMINOANALOG OF PANTETHINE, 4',4"-DIAMINO-4',4"-DIDEOXYPANTETHINE

KOPELEVICH V. M., LISENKOVA A. V., POZDNEV V. F.,  
BULANOVA L. N., GUNAR V. I.

*All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow*

Interaction of di-*tert*-butylpyrocarbonate ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) with 4'-amino-4'-deoxypantoic acid yielded N-*tert*-butyloxycarbonyl(Boc)-4'-amino-4'-deoxypantoic acid, which was converted to N-hydroxysuccinimide ester. The latter condensed with alethine afforded corresponding N-Boc-derivative which was treated with  $\text{CF}_3\text{COOH}$  to give a new analog of pantethine, 4',4"-diamino-4',4"-dideoxypantethine. N-Boc- $\beta$ -alanine, obtained from  $\beta$ -alanine and  $\text{Boc}_2\text{O}$ , was similarly converted into alethine.

---