



УДК 547.963.32.07

## ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

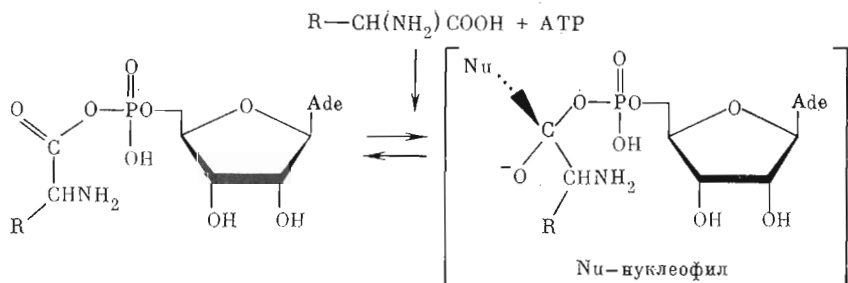
ХИИ\*. ФОСФОНАТНЫЕ АНАЛОГИ АЦЕТИЛ- И АМИНОАЦИЛАДЕНИЛАТОВ КАК ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

*Яковлева Г. М., Тарусова Н. Б., Вироков А. И., Хомутов Р. М.*

*Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва*

Синтезированы новые эффективные ингибиторы ацетил-СоА-синтетазы и валил-тРНК-синтетазы — фосфонатные аналоги 5'-ацетил- и 5'-валиладенилатов. Обсуждаются типы фосфонатных структур и особенности их взаимодействия с ферментами.

Ферментативная активация карбоновых кислот (биосинтез белка, амидных связей, синтез жирных кислот и т. п.) чаще всего протекает через промежуточное образование аденилатов [3—5].



Дальнейшие превращения 5'-ациладенилатов должны включать в себя стадию образования тетраэдрического продукта присоединения, причем в зависимости от механизма действия фермента нуклеофилом может быть соответствующая группа фермента или субстрата. Специфичность фермента на стадии ациладенилата гораздо выше, а средство к ациладенилату часто на порядки больше, чем к субстратам начальной стадии реакции. Говоря о стадиях, соответствующих тетраэдрическому аддукту, можно ожидать еще более строгого соответствия промежуточного соединения активному центру. Так, α-аминофосфоновые кислоты в концентрации 10<sup>-2</sup> М не влияли на активность аминоксил-тРНК-синтетаз, но их смешанные ангидриды с АМР оказались эффективными специфическими ингибиторами этих ферментов в силу постулированной близости строения смешанного ангидрида промежуточному тетраэдрическому соединению [6].

Существенно, что катализирующие одну и ту же реакцию ферменты из разных источников могут заметно различаться по средству к промежуточным соединениям ферментативной реакции [7].

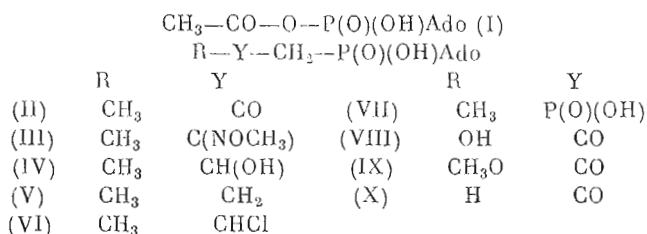
Следовательно, для тонкого и избирательного регулирования ферментов и изучения механизма их действия целесообразным является использование аналогов промежуточных соединений ферментативной реакции, так называемых стадийных [8] или мультисубстратных ингибиторов, или аналогов переходного состояния [9].

Таким образом, целью настоящего исследования являлся синтез аналогов 5'-ациладенилатов и оценка их влияния на реакции, катализируе-

\* Предыдущее сообщение см. [1] и [2]. Принятые сокращения: DCC — N,N'-дихлорогексилкарбодимид, Ру — пиридин.

мые ацетил-СоА- и аминоксил-тРНК-синтетазы, характерными представителями важного класса ферментов, активирующих карбоновые кислоты.

Предложенные нами структуры фосфонатных аналогов 5'-ацетиладенилата (I) можно разделить на две основные группы. К первой группе аналогов принадлежат вещества, в которых сохранена карбонильная группа (соед. II, III, VIII, IX), а лабильная ангидридная связь заменена на устойчивую С-Р-связь.



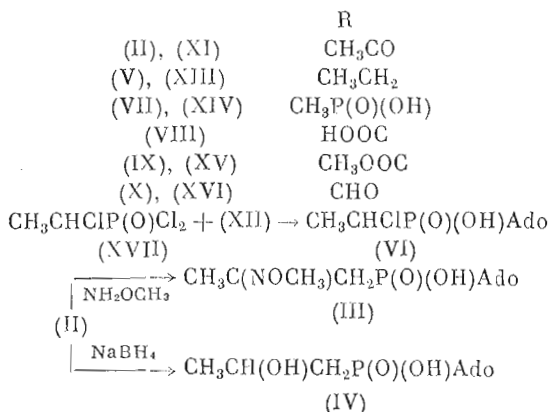
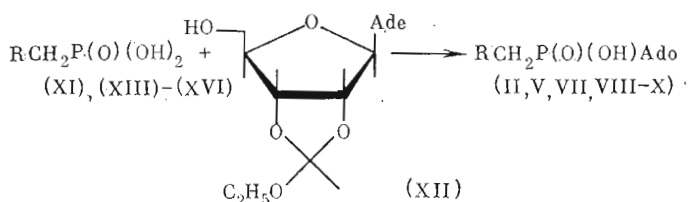
Из многообразия превращений, свойственных подобным структурам, наибольший интерес для ферментативной реакции представляли взаимодействия карбонильной группы с функциями активного центра (образование полуацеталей, карбиноламинов, азометинов), а также с меркаптогруппой СоА с образованием полуацетала, близкого по строению к возможному промежуточному соединению ферментативной реакции.

Для структуры типа (IX) можно было ожидать катализируемого ферментом ацилирования групп активного центра или СоА.

Структуры (IV)–(VII) можно рассматривать как стабильные аналоги промежуточного тетраэдрического соединения ферментативной реакции. Если структура (IV) просто моделирует такое промежуточное соединение, то структура (VI) потенциально способна к алкилированию функциональных групп активного центра или SH-группы СоА.

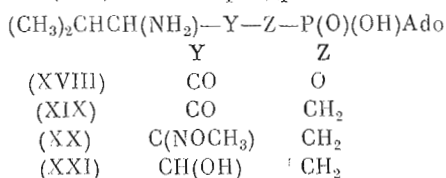
Синтез 5'-(β-кетопропилфосфонил)аденозина (II) был осуществлен конденсацией β-кетопропилфосфоновой кислоты с этоксиметиладенозином (XII) в присутствии дициклогексилкарбодимида и последующим удалением защитной группы (схема 1).

Схема 1

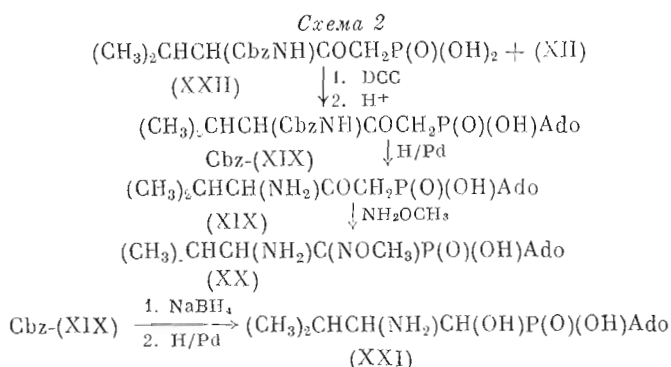


Согласно схеме, из соединения (II) далее были получены О-метилоксим (III) и карбинол (IV) восстановлением (II) при помощи  $\text{NaBH}_4$ . 5'-Пропилфосфониаденозин (V) и 5'-(Р-метил-фосфинометиленфосфонил)аденозин (VII) были синтезированы из соответствующих фосфонозых кислот и соединения (XII). 5'-(β-Хлорпропилфосфонил)аденозин (VI) был приготовлен из хлорангидрида β-хлорпропилфосфоновой кислоты и соединения (XII). Соединения (VIII) и (IX) были получены из эфира фосфонуксусной кислоты и соединения (XII) согласно общей схеме 1. Для синтеза аденозинового эфира фосфонацетальдегида (X) потребовалось сначала разработать препаративный способ получения труднодоступного фосфонацетальдегида [10], что было достигнуто мягким удалением защит с диэтилового эфира диэтилацетала фосфонацетальдегида триметилбромсиланом.

Нами были синтезированы также фосфонатные аналоги 5'-валиладенилата (XVIII). Как и в случае аналогов 5'-ацетиладенилата, они различались структурой β-углеродного фрагмента, который был тригональным в соединениях (XIX) и (XX) или тетраэдрическим в соединении (XXI).



Соединение (XIX) было получено конденсацией β-кето-γ-бензилоксикарбонил-δ-метилвалерилфосфоновой кислоты (XXII) и (XII) в присутствии дициклогексилкарбодимида с последующим удалением защит (схема 2).



Выбранный путь синтеза аналога (XIX) в отличие от ранее описанного [11] дает более стабильные результаты. Соединение (XIX) было пре-

*Таблица 1*

**Ингибирование ( $K_i, \text{M} \cdot 10^5$ ) ацетил-СоА-синтетазы аналогами 5'-ацетиладенилата**  
 $\text{R}-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{Ado}$

$K_m$  5'-ацетиладенилата (I) —  $8,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  [3]

№ соединения	R	Y	Реакция $\text{PP}_i$ -обмена	Реакция ацетилирования СоА *	
				A	B
(II)	CH <sub>3</sub>	CO	3,9	4,9	8,5
(III)	»	C(NOCH <sub>3</sub> )	0,9	3,7	8,9
(IV)	»	CH(OH)	2,7	4,0	8,5
(V)	»	CH <sub>2</sub>	3,3	8,4	7,4
(VI)	»	CHCl	9,2	1,0	9,8
(VII)	»	P(O)(OH)	62,0	64,0	74,0
(VIII)	OH	CO	41,0	—	640,0
(IX)	CH <sub>3</sub> O	CO	3,2	—	4,6
(X)	H	CO	5,3	—	4,3

\* Константы А и В рассчитывали как описано в работах [21] и [3] соответственно.

вращено в О-метилоксим (XX), а при восстановлении  $\text{NaBH}_4$  — в карбинол (XXI). Однако лучшим путем синтеза последнего оказалось восстановление N-защищенного соединения (XIX), Cbz-(XIX) при помощи  $\text{NaBH}_4$  с последующим удалением Cbz-группы. Все полученные аналоги достаточно стабильны, могут быть хорошо очищены, их структура подтверждена ИК-, УФ- и ЯМР-спектрами.

Все полученные аналоги 5'-ацетиладенилата ингибировали реакции  $\text{PP}_1$ -обмена и ацетилирования CoA, катализируемые ацетил-CoA-синтетазой (табл. 1). Торможение было конкурентным по отношению к соединению (I), что подтверждало связывание ингибиторов в активном центре. За исключением веществ (VII) и (VIII), средство испытанных соединений было таким же, как для ацетиладенилата, или даже несколько выше.

Описанные выше соединения получались путем изменения ацетильного фрагмента аденилата в его модели, т. е. в той части молекулы, которая непосредственно участвует в ферментативной реакции, и поэтому должна бы быть максимально комплементарной к активному центру. Модификации были достаточно разнообразными, однако вещества действовали на фермент примерно одинаково, что не позволяло сделать вывод

Таблица 2

**Ингибирование ( $K_i$ , M) валиновой тРНК-синтазы фосфонатными аналогами 5'-валиладенилата**

Соединение	Реакция $\text{PP}_1$ -обмена	Реакция аминокислотного ацилирования тРНК
(XIX)	$6,2 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$
(XX)	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
(XXI)	$4,7 \cdot 10^{-7}$	$7,6 \cdot 10^{-7}$

о предпочтительности тетраэдрического промежуточного соединения как стадии ферментативной реакции, непосредственно предшествующей образованию ацетил-CoA.

В противоположность этому наблюдались явные различия в ингибирующей способности аналогов валиладенилата (табл. 2). Высокая активность оксиметиленового аналога (XXI) хорошо согласовывалась с сильным ингибирующим действием

смешанного ангидрида аминокислотных кислот и АМР [6], а также валино-АМР [12] и свидетельствовала о стабилизации ферментом тетраэдрического аддукта как основного промежуточного соединения ферментативной реакции.

Таким образом, при помощи серии аналогов было показано, что специфичность к отдельным стадиям ферментативной реакции для ферментов, катализирующих столь химически однотипные реакции, может быть различной.

Как отмечалось выше, для некоторых аналогов 5'-ацетиладенилата возможна реакция с меркаптанами и, таким образом, с CoA, и это могло бы привести к практически необратимому торможению фермента, так как такая структура была бы близка к структуре «тройного» комплекса. Однако при инкубации аналогов с ферментом и CoA не было отмечено усиления степени торможения ферментативной реакции соединениями (II), (VI), (IX), (X) по сравнению с другими аналогами. Это исключало химическое взаимодействие аналогов с CoA в активном центре. Достаточно обоснованным казалось предположение о существовании еще одной стадии в реакции ацетилирования CoA — образования ацетилфермента, возможность образования которого показана для фермента из дрожжей [13].

Образование ацетилфермента подразумевало вероятность взаимодействия аналогов (II), (VI), (IX), (X), содержащих реакционноспособные группы, с функциями активного центра. Однако во всех случаях торможение фермента было обратимым и снималось избытком субстратов. Возможно, это было следствием достаточно существенного искажения геометрии молекул и заторможенности конформационных переходов, вызванных заменой ангидридного кислорода на метиленовую группу, как это имело место и в случае аналогов пуклеозидтрифосфатов [14] и пирофосфата [15] по отношению к ряду ферментов.

## Экспериментальная часть

Использованные в синтезах  $\beta$ -кетопропилфосфоновую (XI), пропилфосфоновую (XIII), метилфосфинометиленфосфоновую кислоту (XIV), дихлорангидрид  $\beta$ -хлорпропилфосфоновой кислоты (XVII) синтезировали по методикам [16–19]. Соединение (XXII) получено на основе методик [11, 20].

Для ТСХ использовали силуфол UV<sub>254</sub> (ЧССР), для электрофореза — бумагу FN-18 (ГДР), препаративные разделения проводили на целлюлозе DE-32 (Whatman, Англия). Системы для хроматографии: 1) изопропанол — 25% NH<sub>4</sub>OH — вода, 7:1:2; 2) *n*-бутанол — вода — уксусная кислота; 5:3:2; 3) ацетон — уксусная кислота — вода, 5:3:2; буферы для электрофореза: 1) 0,03 М фосфатный буфер, pH 7,5; 2) 0,05 М AcONa, pH 4,1. Градиент напряжения при электрофорезе 69 В/см.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре Specord UV VIS (ГДР), спектры ПМР сняты в D<sub>2</sub>O на спектрометре XL-100-15 (Varian, США), рабочая частота 100 МГц.

Ацетил-CoA-синтетазу из сердец кроликов выделяли согласно работе [3], активность фермента определяли в соответствии с сообщениями [3, 21]. Выделение валиновой синтетазы из *E. coli* и определение ингибиторной активности синтезированных соединений проводили как описано в работе [6].

Выходы и характеристики соединений (II)–(X) приведены в табл. 3, соединений (XIX)–(XXI) — в табл. 4.

*5'-( $\beta$ -Кетопропилфосфонил)аденозин (II), 5'-пропилфосфониладенозин(V), 5'-(метилфосфинометиленфосфонил)аденозин (VII)\*, метиловый эфир 5'-( $\beta$ -карбоксиметиленфосфонил)аденозина(IX), 5'-P-аденозиновый эфир фосфонацетальдегида (X), 5'-( $\gamma$ -бензилоксикарбониламино- $\beta$ -кето- $\delta$ -метилвалерилфосфонил)аденозин (Cbz-XIX). Общая методика.* К раствору 2 ммоль соответствующей фосфоновой кислоты (XI, XIII, XIV, XV, XVI или XXII) в виде трибутиламмониевой соли в 10 мл абс. пиридина добавляли 2,6 ммоль соединения (XII) в 10 мл Py и 6,2 ммоль DCC, перемешивали 90 ч при 20° С. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат разбавляли водой до 50 мл, экстрагировали эфиром (3×15 мл) и водный раствор упаривали. Остаток растворяли в 50 мл 50% AcOH, нагревали 50 мин при 50° С и упаривали. Очистку продуктов проводили на колонке DE-32 (300 мл, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-форма) в градиенте концентраций NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (1,5 л воды в смесителе, 1,5 л 0,15 М раствора NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в резервуаре). УФ-поглощающие фракции элюата (концентрация буфера 0,08–0,09 М) упаривали, обессоливали упариванием с водой и спиртом.

*Метил оксим 5'-( $\beta$ -кетопропилфосфонил)аденозина (III).* К раствору 0,08 г (0,02 ммоль) соединения (II) в 1 мл воды добавляли 1 мл NH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. Полученный раствор подкисляли до pH 5 0,01 н. HCl, перемешивали 2 ч при 20° С и упаривали при 15 мм рт. ст. Остаток растворяли в 30 мл воды, доводили pH до 7 и хроматографировали на колонке с DE-32 (80 мл, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-форма) в градиенте концентраций NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (500 мл воды в смесителе, 500 мл 0,15 М NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в резервуаре). Фракции, содержащие соединение (III), упаривали в вакууме, остаток обессоливали упариванием с водой и спиртом. Выход соединения (III) 0,07 г (90%).

*5'-( $\beta$ -Окиспропилфосфонил)аденозин (IV).* К раствору 0,16 г (0,4 ммоль) соединения (II) в 5 мл воды добавляли 0,11 г (2,84 ммоль) NaBH<sub>4</sub> (pH реакционной смеси 8). Перемешивали 2 ч, подкисляли HCl до pH 5 при 0° С и упаривали при 15 мм рт. ст. Остаток упаривали с MeOH (5×10 мл), растворяли в воде и пропускали через колонку с дауэксом 50W×8 (H<sup>+</sup>-форма, 4 мл, 200–400 меш), собирали УФ-поглощающие фракции. Дальнейшую очистку проводили на DE-32 аналогично процедуре, описанной в предыдущих методиках.

*5'-( $\beta$ -Хлорпропилфосфонил)аденозин (VI).* К раствору 0,42 г (1,3 ммоль) вещества (XII) в 15 мл абс. диоксана в течение 1 ч добавляли

\* При синтезе (VII) в незначительном количестве образовывался аденозиновый эфир по фосфиновой группе, который отделяли от (VII) рехроматографией на DE-32.

Выходы и характеристики аналогов 5'-ацетиладенилата

Соединение	Выход, %	$R_f$ (система 1)	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д. (J, Гц)					
			$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$H_1^1$ , д	H-2, с	H-8, с	Другие группы
(II)	25	0,50	2,24 с	3,14 д (24)	6,01 (5)	8,16	8,38	—
(III)	90	0,47	1,9 м (2)	2,82 д (20) 3,04 д (22)	6,12 (5)	8,20	8,30	3,65 с ( $\text{CH}_2\text{O}$ )
(IV)	50	0,60	1,17 д (6) 1,18 д (6)	1,76 д (18) 1,82 д (18)	6,08 (5)	8,26	8,48	—
(V)	43	0,56	0,89 д (6)	1,36 м	6,08 (5)	8,13	8,38	—
(VI)	42	0,55	1,38 д (6)	2,09 д (18) 2,03 д (18)	5,95 (5)	7,98	8,30	—
(VII)	29	0,20	1,32 д (13)	2,09 д (18) 1,70 д (18)	5,96 (5)	7,98	8,30	—
(VIII)	82	0,28	—	2,64 д (21)	5,90 (5)	7,90	8,20	—
(IX)	45	0,45	3,54 с	2,80 д (22)	5,90 (5)	7,90	8,20	—
(X)	10	0,50	—	—	6,24 (5)	8,16	8,40	9,64 с ( $\text{CHO}$ )

Таблица 4

Характеристики аналогов 5'-валиладенилата и их производных

Соединение	$R_f$ в системе 1	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д. (J, Гц)					
		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$H_1^1$ , д	H-2, с	H-8, с	Другие группы
(XIX)	0,20	0,85 м 0,95 м	— *	6,08 (5)	8,17	8,42	—
(XX)	0,27	0,98 м	3,52 д (20)	6,13 (5)	8,47	8,66	—
(XXI)	0,15	0,84 м	1,80 м	6,13 (5)	8,27	8,50	—
Cbz-(XIX)	0,40	0,90 м	— *	6,08 (5)	8,17	8,42	7,4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )
Cbz-(XXI)	0,32	0,90 м	1,80 м	6,18 (5)	8,30	8,51	7,4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )

\* Сигналы имеют низкую интенсивность в связи с подвижностью протонов.

0,68 г (3,5 ммоль) соединения (XVII) и 0,3 мл пиридина. Перемешивали 1 ч при 10° С, затем 1 ч при 20° С и упаривали при 15 мм рт. ст. Остаток растворяли в 15 мл воды, выдерживали 1 ч и упаривали. Для удаления защитной группы остаток растворяли в 20 мл 50% водной  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , выдерживали 30 мин при 50° С. Раствор упаривали досуха, очистку соединения (VI) проводили хроматографией на пластинках с силикагелем в системе 2, вещество элюировали с пластинок водой.

5'-( $\beta$ -Карбоксиметилфосфонил)аденозин (VIII). 0,2 г (0,5 ммоль) вещества (IX) растворяли в 20 мл 1 н. NaOH, выдерживали 1 ч, добавляли дауэкс 50W×8 ( $\text{H}^+$ -форма) до pH 3. Смола отделяли, фильтрат нейтрализовали  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 7. Очистку соединения (VIII) проводили на DE-32 аналогично предыдущим методикам.

Фосфонацетальдегид (XVI). К 2,5 г (10 ммоль) диэтилацетата диэтилового эфира фосфонацетальдегида прибавляли 6,2 г (40 ммоль)  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  и выдерживали 24 ч при 20° С. Упаривали при 15 мм рт. ст., к остатку добавляли 30 мл абс. MeOH и оставляли на 1,5 ч, затем упаривали. К остатку добавляли 10 мл абс. ацетона и 4,2 мл дициклогексилamina, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 4,4 г (90%), т. пл. 208–210° С. ИК-спектр в KBr ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1725 (CO). ПМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 1,23–2,11 (м,  $\text{CH}_2$ ), 2,94 (д, J 20 Гц), 9,76 (с, CHO).

5'-( $\beta$ -Кето- $\gamma$ -амино- $\delta$ -метилвалерилфосфонил)аденозин (XIX). 0,14 г (0,25 ммоль) Cbz-(XIX) растворяли в 6 мл 80% AcOH, добавляли Pd-чернь и при интенсивном перемешивании пропускали ток водорода (1,5 ч). Катализатор отделяли, фильтрат упаривали досуха, суспендировали в 3 мл спирта и отфильтровывали. Осадок растворяли в 1 мл MeOH и добавляли 30 мг  $\text{NaClO}_4$  в 0,5 мл MeOH. Соединение (XIX) в форме Na-соли осаждали ацетоном, сушили в вакууме. Выход соединения (XIX) 93 мг (80%).

*Метилосим (XX)*. К 90 мл (0,2 ммоль) соединения (XIX) в 0,5 мл воды добавляли 0,5 мл  $\text{NH}_2\text{OCH}_3$ , раствор подкисляли до pH 5 и перемешивали 5 ч. Остаток упаривали с водой и пиридином и переводили в Na-соль как описано в предыдущей методике. Выход соединения (XX) 81 мг (85%).

*5'-( $\beta$ -Окси- $\gamma$ -амино- $\delta$ -метилвалерилфосфонил)аденозин (XXI)*. К раствору 56 мг (0,1 ммоль)  $\text{Cbz}$ - (XIX) в 2 мл воды при 5° С добавляли 25 мг  $\text{NaBH}_4$ , перемешивали 2 ч и подкисляли  $\text{HCl}$  до pH 5. К раствору добавляли метанол, упаривали, остаток растворяли в 5 мл воды и пропускали через колонку с даэксом 50W $\times$ 8 (10 мл,  $\text{H}^+$ -форма), колонку промывали водой, затем 1% раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ . УФ-поглощающие фракции упаривали,  $\text{Cbz}$ -группу удаляли гидрированием над Pd как описано ранее. Выход соединения (XXI) 40 мг (70%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тарусова Н. Б., Шумянцева В. В., Крылов А. С., Карнейский М. Я., Хомутов Р. М. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 6, с. 838–843.
2. Бирюков А. И., Тарусова Н. Б., Яковлева Г. М., Хомутов Р. М. Тез. Всес. симпозиума «Реализация наследственной информации». Паламга, 1980, с. 87.
3. Webster L. T. J. Biol. Chem., 1963, v. 238, № 11, p. 4010–4015.
4. Midelfort C., Sartori-Miller J. J. Biol. Chem., 1978, v. 253, № 7, p. 2127–2129.
5. Kern D., Lapointe J. Biochemistry, 1980, v. 19, № 13, p. 3060–3068.
6. Biriukov A. I., Ishmuratov B. Kh., Khomutov R. M. FEBS Lett., 1978, v. 19, № 2, p. 249–252.
7. Welder F. C., Horn B. R. J. Biol. Chem., 1976, v. 251, № 23, p. 7530–7538.
8. Хомутов Р. М., Северин Е. С. В кн.: Современные проблемы химии пептидов и белков. М.: Наука, 1969.
9. Wolfenden R. Ann. Rev. Biophys. and Bioeng., 1976, v. 5, p. 271–306.
10. Isbell A. F., Englert L. F. J. Org. Chem., 1969, v. 34, № 3, p. 755–756.
11. Southgate C. C. B., Dixon H. F. B. Biochem. J., 1978, v. 175, № 5, p. 461–465.
12. Cassio D., Lamoine F., Waller H., Saudrin E., Boissonas A. Biochemistry, 1967, v. 6, № 3, p. 827–835.
13. Anke H., Spector L. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1975, v. 67, № 2, p. 767–773.
14. Yount R. J. Advances in Enzymol., 1975, v. 43, p. 1–57.
15. Розовская Т. А., Ченчик А. А., Тарусова Н. Б., Бибилашвили Р. Ш., Хомутов Р. М. Молекулярн. биология, 1981, т. 15, № 6, с. 1205–1223.
16. Арбузов Б. А., Виноградов В. С. Изв. АН СССР. ОХН, 1975, № 1, с. 54–64.
17. Kosolapoff G. J. Amer. Chem. Soc., 1945, v. 67, № 3, p. 1180–1182.
18. Туров А. И., Сизова М. В., Гирель П. О. Докл. АН СССР, 1964, т. 159, № 2, с. 385–388.
19. Новикова З. С., Прищенко А. А., Луценко И. Ф. Ж. орган. химии, 1977, т. 47, № 12, с. 2636–2637.
20. Göring G., Cramer F. Chem. Ber., 1973, v. 106, № 6, p. 2460–2467.
21. Huang K. P. Anal. Biochem., 1970, v. 37, № 1, p. 98–104.

Поступила в редакцию  
26.VII.1983

#### ORGANOPHOSPHOROUS ANALOGUES OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS.

##### XIII. PHOSPHONATE ANALOGUES OF ACETYL- AND AMINOACYLADENYLATES AS INHIBITORS OF ENZYMES. SYNTHESES AND PROPERTIES

YAKOVLEVA G. M., TARUSSOVA N. B., BIRYUKOV A. I., KHOMUTOV R. M.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR,  
Moscow*

Several phosphonate analogues of 5'-acetyl- and 5'-aminoacyladenylates have been synthesized and tested for inhibition of Ac-CoA-synthetase and valyl-tRNA-synthetase. The possible structures and peculiarities of the phosphonate interaction with the enzymes are discussed.