

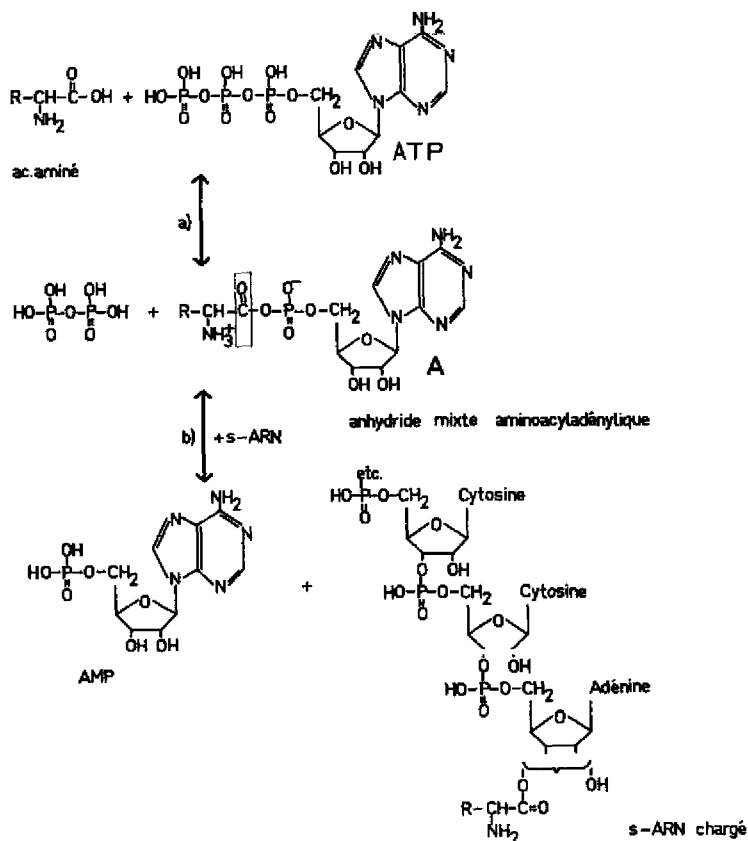
13. Synthèse d'esters adénosine-5'-phosphoriques d'amino-alcools, comme inhibiteurs potentiels de l'activation des acides aminés¹⁾

par Ed. Sandrin et R. A. Boissonnas

(28 IX 65)

La première étape de la biosynthèse des protéines à partir des acides aminés consiste en la formation d'anhydrides mixtes aminoacyladényliques de formule A, à partir de chacun des acides aminés et d'ATP. Cette réaction réversible (a) est catalysée par des enzymes spécifiques, différentes pour chaque acide aminé. Dans une seconde réaction (b), encore plus spécifique que la première, également réversible et catalysée par les mêmes enzymes, chaque acide aminé est transféré du reste AMP sur le reste

Schéma 1. Mécanisme de l'activation des acides aminés pour la synthèse des protéines



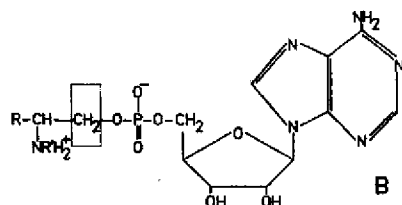
¹⁾ Une communication préliminaire sur une partie de ce travail a été présentée à l'assemblée d'hiver de la Société suisse de chimie, le 10 octobre 1964 à Zürich [1].

adénosine terminal de son s-ARN (= acide ribonucléique soluble ou de transfert) correspondant (schéma 1).

Les anhydrides mixtes aminoacyladényliques (A) intermédiaires étant, de par leur nature, chimiquement peu stables, nous avons pensé que des substances chimiquement stables de structure voisine, qui ne seraient à même, ni de régénérer des acides aminés selon la réaction (a), ni de les transférer selon la réaction (b), devraient constituer des *inhibiteurs spécifiques* potentiels des enzymes catalysant ces deux réactions, et provoquer ainsi éventuellement un ralentissement de la synthèse des protéines dans les cellules.

Nous avons donc synthétisé dans cette intention des esters adénosine-5'-phosphoriques d'aminoalcools (esters aminoalcoyladényliques) de formule B, qui ne diffèrent des anhydrides mixtes aminoacyladényliques naturels correspondants de formule A, que par la présence d'un reste méthylène à la place d'un reste carbonyle (schéma 2).

Schéma 2. Esters adénosine-5'-phosphoriques d'aminoalcools



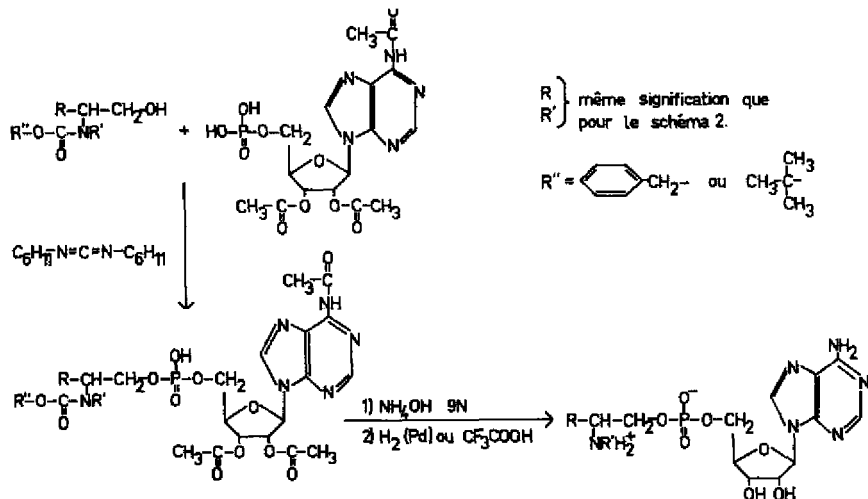
X	R = CH ₂ S-CH ₂ CH ₂ -	R' = H-
XI	R = HO--CH ₂ -	" "
XII	R = -CH ₂ -	" "
XIII	R = (CH ₂) ₂ CH-CH ₂ -	" "
XIV	R = (CH ₂)(C ₂ H ₅)CH-	" "
XV	R = (CH ₂) ₂ CH-	" "
XVI	R = CH ₃ -	" "
XVII	R = H-	" "
XVIII	R-R' =	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Le présent travail décrit la synthèse des esters adénosine-5'-phosphoriques du DL-méthioninol (X), du L-tyrosinol (XI), du L-phénylalaninol (XII), du L-leucinol (XIII), du L-isoleucinol (XIV), du L-valinol (XV), du DL-alaninol (XVI), du glycinol (XVII) et du L-prolinol (XVIII), tandis que l'étude détaillée des propriétés inhibitrices de certains de ces esters fait l'objet d'un travail parallèle [2].

Les dérivés N-benzyloxy-carbonylés des différents aminoalcools (ou N-*t*-butyloxy-carbonylés dans le cas du méthioninol) ont été condensés au moyen du dicyclohexylcarbodiimide dans la pyridine avec le 5'-phosphate de N⁶, O^{2'}, O^{3'}-triacétyladénosine [3], selon une réaction analogue à celle utilisée dans la synthèse des polynucléotides [4]. Les différents groupes acétyle ont été ensuite éloignés simultanément par traitement

à l'ammoniaque 9 N [5]. Le groupe *N*-*t*-butyloxycarbonyl de l'ester adénosine-5'-phosphorique du *N*-*t*-butyloxycarbonyl-DL-méthioninol a été enlevé par traitement à l'acide trifluoroacétique, tandis que le groupe *N*-benzyloxycarbonyl des esters adénosine-5'-phosphoriques des autres aminoalcools protégés a été scindé par hydrogénation catalytique (cf. schéma 3).

Schéma 3. Synthèse des esters adénosine-5'-phosphoriques d' aminoalcools



L'homogénéité des esters adénosine-5'-phosphoriques d' aminoalcools obtenus en fin de synthèse a été vérifiée par électrophorèse sur papier à divers pH, ainsi que par chromatographie sur couche mince dans 6 systèmes différents. Le spectre UV. de ces produits est pratiquement identique à celui de l'AMP²⁾, mais contrairement à ce dernier, ils migrent vers la cathode à pH 5,8, et ils donnent une réaction positive à la ninhydrine. Après hydrolyse, les aminoalcools correspondants sont régénérés.

Les esters adénosine-5'-phosphoriques du méthioninol (X) et du tyrosinol (XI) inhibent, déjà à une concentration de $10^{-7} M$, la réaction d'activation des acides aminés correspondants d'une manière qui semble très spécifique, alors que les esters du glycinol et de l'alaninol sont au contraire des inhibiteurs nettement plus faibles et moins spécifiques [2].

Cette observation est explicable par le fait qu'il suffit que les enzymes d'activation distinguent exactement les acides aminés libres et les s-ARN correspondants pour être spécifiques. Une reconnaissance très précise des anhydrides mixtes aminoacyl-adenyliques intermédiaires n'est pas indispensable à la spécificité de l'ensemble de la réaction, puisque ceux-ci restent au contact de leur enzyme respective entre les réactions (a) et (b). Il n'est donc pas exclu que les esters adénosine-5'-phosphoriques d' aminoalcools ayant une chaîne latérale compacte parviennent quand même à se fixer partiellement à la place d'anhydrides d'acides aminés ayant une chaîne latérale plus encombrante, alors que l'inverse est moins probable.

²⁾ Dans le cas de l'ester du *L*-tyrosinol, le spectre UV. est le même que celui d'un mélange équimolaire de *L*-tyrosinol et d'AMP.

Partie expérimentale³⁾

Les F. sont corrigés (précision $\pm 1^\circ$). Les séchages au vide ont été effectués sous 10^{-2} à 10^{-3} Torr (16 h à 60° pour les analyses).

Les électrophorèses sur papier ont été effectuées dans l'appareil à électrophorèse sous haute tension de WIELAND & PFLEIDERER [6] au pH 1,9 ($E_{1,9}$) dans le mélange acide formique/acide acétique/eau (15:10:75); au pH 5,8 ($E_{5,8}$) dans le mélange pyridine/acide acétique/eau (9:1:90). $E_{1,9} = 0,80$ Try indique qu'à pH 1,9 la substance migre 0,80 fois la distance que migre le tryptophane.

Les chromatographies en couche mince sont effectuées sur silicagel additionné de gypse, ainsi que de fluorescéine pour faciliter l'examen en UV.

Les réactifs de révélation au chlore et à la ninhydrine, ainsi que celui de FOLIN ont été décrits précédemment [7]. Le réactif au molybdate est préparé selon HANES & ISHERWOOD [8] et développé selon BANDURSKI & AXELROD [9].

A. Aminoalcools N-protégés. - *N-t-Butyloxycarbonyl-DL-méthioninol (I)*. On dissout 13,5 g (100 mmoles) de DL-méthioninol et 30 g (210 mmoles) de *t*-butyloxycarbonylazide dans un mélange de 200 ml d'acétate d'éthyle et de 150 ml de pyridine. Après 2 j à 25° , on évapore au vide, dissout dans de l'acétate d'éthyle, refroidit à 0° et lave par HCl 0,5 N, KHCO_3 1 M et NaCl à 30%. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation au vide, on recristallise le résidu dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 19,5 g (83%) de *N-t*-butyloxycarbonyl-DL-méthioninol de F. 40° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NS}$	Calc. C 51,1	H 9,0	N 6,0	O 20,4	S 13,6%
(235,4)	Tr. „ 51,3	„ 9,0	„ 6,3	„ 20,1	„ 13,7%

N,O-Di-benzyloxycarbonyl-L-tyrosinol (II). On dissout 20 g (92 mmoles) de sulfate de L-tyrosinol dans 300 ml d'eau et 93 ml de NaOH 1 N, refroidit à 0° et ajoute lentement sous forte agitation 26,4 ml (186 mmoles) de chlorure de benzyloxycarbonyle et 190 ml de NaOH 1 N, de telle façon que le pH se maintienne entre 8 et 10. On agite encore 1 h à 25° , ajuste le pH à 8, sépare le précipité par filtration, le lave et le sèche. Après plusieurs recristallisations de l'acétate d'éthyle qui éliminent les dernières traces de dérivé monosubstitué, on obtient 14,5 g (36%) de *N,O*-di-benzyloxycarbonyl-L-tyrosinol de F. 152° . $[\alpha]_D^{25} = -30,5^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%), $-29,5^\circ$ ($c = 2$; méthanol), $-42,5^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$ (435,5)	Calc. C 69,0	H 5,8	N 3,2	O 22,0%	Tr. C 69,1	H 5,7	N 3,1	O 22,1%
--	--------------	-------	-------	---------	------------	-------	-------	---------

N-Benzyloxycarbonyl-L-phénylalaninol (III). On dissout 11 g (73 mmoles) de L-phénylalaninol dans 250 ml d'eau et ajoute peu à peu sous forte agitation 11 ml (77 mmoles) de chlorure de benzyloxycarbonyle et 75 ml de NaOH 1 N, de telle façon que le pH se maintienne entre 8 et 10. On agite encore 30 min à 25° , ajuste le pH à 8, sépare le précipité par filtration, le lave à l'eau et le sèche. Après recristallisation d'un mélange éther éthylique/éther de pétrole, on obtient 17,3 g (82%) de *N*-benzyloxycarbonyl-L-phénylalaninol de F. 90° . $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%), -42° ($c = 2$; méthanol), -59° ($c = 2$; diméthylformamide).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (285,3)	Calc. C 71,7	H 6,7	N 4,9	O 16,9%	Tr. C 71,8	H 6,9	N 4,7	O 17,3%
--	--------------	-------	-------	---------	------------	-------	-------	---------

N-Benzyloxycarbonyl-L-leucinol (IV). On dissout 24 g (204 mmoles) de L-leucinol dans 250 ml d'eau et ajoute lentement à 0° sous forte agitation 29,1 ml (205 mmoles) de chlorure de benzyloxycarbonyle et 51 ml de NaOH 4 N, de telle façon que le pH se maintienne entre 8 et 10. On agite encore 30 min à 25° et ajuste le pH à 8. On extrait par 3 fois 100 ml d'éther éthylique, lave les extraits combinés par HCl 0,5 N et NaCl à 30%, sèche sur Na_2SO_4 , évapore au vide et recristallise d'un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole. On obtient 43,5 g (85%) de *N*-benzyloxycarbonyl-L-leucinol de F. 45° . $[\alpha]_D^{25} = -26,5^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%), $-26,5^\circ$ ($c = 2$; méthanol), $-30,5^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (251,3)	Calc. C 67,0	H 8,4	N 5,6	O 19,1%	Tr. C 67,1	H 8,3	N 5,6	O 19,4%
--	--------------	-------	-------	---------	------------	-------	-------	---------

³⁾ La partie expérimentale a été réalisée avec l'assistance technique de Mmc ROSEMARIE JAKOB. Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr. W. SCHOENIGER), les spectres UV. dans notre laboratoire spectroscopique (Dr. K. FRET).

N-Benzyloxycarbonyl-L-isoleucinol (V). En procédant comme ci-dessus pour IV, mais à partir de 24 g (204 mmoles) de L-isoleucinol, on obtient 37,0 g (72%) de *N*-benzyloxycarbonyl-L-isoleucinol de F. 60°. $[\alpha]_D^{25} = -16,0^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%), $-17,3^\circ$ ($c = 2$; méthanol), $-15,1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{14}H_{21}O_3N$ (251,3) Calc. C 67,0 H 8,4 N 5,6 O 19,1% Tr. C 67,0 H 8,4 N 5,8 O 18,9%

N-Benzyloxycarbonyl L-valinol (VI). En procédant comme ci-dessus pour IV, mais à partir de 24 g (216 mmoles) de L-valinol, on obtient 41,0 g (80%) de *N*-benzyloxycarbonyl-L-valinol de F. 55°. $[\alpha]_D^{25} = -18,5^\circ$ ($c = 2$; acide acétique 95%), $-16,5^\circ$ ($c = 2$; méthanol), $-12,1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide).

$C_{13}H_{19}O_3N$ (237,3) Calc. C 65,8 H 8,1 N 5,9 O 20,2% Tr. C 65,8 H 8,0 N 6,1 O 20,3%

N-Benzyloxycarbonyl-DL-alaninol (VII). En procédant comme ci-dessus pour IV, mais à partir de 20 g (266 mmoles) de DL-alaninol, on obtient 43,8 g (79%) de *N*-benzyloxycarbonyl-DL-alaninol de F. 58°.

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,2) Calc. C 63,2 H 7,2 N 6,7 O 22,9% Tr. C 63,5 H 7,3 N 6,7 O 22,6%

N-Benzyloxycarbonyl-glycinol (= *N*-Benzyloxycarbonyl-éthanolamine) (VIII). La préparation est effectuée selon ROSE [10].

N-Benzyloxycarbonyl-L-prolinol (IX). La préparation est effectuée comme pour IV. Huile. Rendement 60%.

B. Synthèse des esters adénosine-5'-phosphoriques d'aminoalcools. – Ester adénosine-5'-phosphorique du DL-méthioninol (X). On dissout 2,84 g (6 mmoles) de N^6, O^2, O^2 -triacétyl-adénosine-5'-phosphate [3] dans 100 ml de pyridine anhydre, ajoute 4,2 g (18 mmoles) de *N*-*t*-butyloxycarbonyl-DL-méthioninol (I) puis 12,4 g (60 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, et agite 5 j à 25°. On filtre de la dicyclohexylurée qui a précipité, lave le précipité avec 30 ml de pyridine et évapore les filtrats réunis au vide. On triture plusieurs fois le résidu avec de l'éther de pétrole, sèche au vide, redissout dans un mélange de 50 ml de pyridine et 50 ml d'eau, abandonne 1 j à 25°, filtre du précipité qui se sépare et évapore le filtrat au vide. On sèche au vide poussé le résidu de l'évaporation et le triture avec de l'éther éthylique. On sèche le résidu au vide et le dissout dans 40 ml de NH_4OH 9N, pour scinder les groupes acétyle. Après 1 j à 25° on filtre d'un insoluble pâteux, lave à l'eau et évapore les filtrats réunis au vide. Le résidu est séché au vide poussé, redissout dans 10 ml de méthanol et précipité à l'éther éthylique. On obtient ainsi 1,2 g (35%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de *N*-*t*-butyloxycarbonyl-DL-méthioninol de F. 140° (déc.). Homogène à la chromatographie en couche mince sur silicagel dans les systèmes méthanol/eau 8:2, 5:5 et 2:8 ainsi qu'acétone/eau 8:2, 5:5 et 2:8 (révélation par molybdate, chlore et UV.).

$C_{26}H_{39}O_9N_9SP$ Calc. C 42,5 H 5,9 N 14,9 S 5,7 P 5,5%
(564,6) Tr. ,, 42,1 ,, 5,9 ,, 14,9 ,, 5,7 ,, 5,5%

On dissout 1,1 g (2 mmoles) d'ester protégé dans 10 ml d'acide trifluoroacétique, laisse 5 min. à 25°, évapore au vide, triture avec de l'éther éthylique, chromatographie sur une colonne de silicagel dans le mélange acétone/eau 8:2, évapore la fraction principale au vide, dissout dans un peu de méthanol et reprécipite par l'éther éthylique. On obtient 0,76 g (82%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de DL-méthioninol de F. 180°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,0} = 0,90$ Trv; $E_{2,0} = 0,50$ Trv) et à la chromatographie sur couche mince dans les systèmes méthanol/eau 8:2, 5:5 et 2:8 ainsi qu'acétone/eau 8:2, 5:5 et 2:8 (révélation par molybdate, chlore, ninhydrine et UV.). Spectre UV.: λ_{max} à 260 nm ($\log \epsilon = 4,12$); λ_{min} à 228,5 nm.

$C_{15}H_{25}O_7N_8SP$ (464,4) Calc. C 38,8 H 5,4% N/P = 2,7 Tr. C 39,0 H 5,6% N/P = 2,9

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-tyrosinol (XI). On procède comme ci-dessus (X) à partir de 7,8 g (18 mmoles) de *N*, *O*-di-benzyloxycarbonyl-L-tyrosinol (II) et obtient 1,53 g (33%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de *N*, *O*-di-benzyloxycarbonyl-L-tyrosinol, homogène en couche mince dans les mêmes conditions. On dissout 1,3 g (1,7 mmole) de cet ester dans 100 ml de méthanol et 2 ml d'acide acétique aqueux 1N et hydrogène en présence de palladium sur charbon. Après 8 h, on ajoute une nouvelle portion de catalyseur et hydrogène encore 24 h. On filtre sur Hyflosupercel, évapore au vide, redissout le résidu dans un peu de méthanol et précipite par adjonction d'éther éthylique. On obtient ainsi 0,61 g (72%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de L-tyrosinol de F.

190°, homogène à l'électrophorèse sur papier: ($E_{1,9} = 0,80$ Try; $E_{5,8} = 0,50$ Try; révélation par FOLIN, molybdate, chlore, ninhydrine et UV.) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} 261 nm ($\log \epsilon = 4,10$); λ_{min} 235,5 nm.

$C_{19}H_{25}O_8N_6P$ (496,4) Calc. C 46,0 H 5,1% N/P = 2,7 Tr. C 45,8 H 5,2% N/P = 2,5

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-phénylalaninol (XII). A partir de 5,1 g (18 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-L-phénylalaninol (III) on obtient 1,29 g (35%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de N-benzyloxycarbonyl-L-phénylalaninol de F. 150° (déc.), homogène sur couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. On hydrogène 1,1 g (1,9 mmole) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,68 g (75%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de L-phénylalaninol de F. 175°, homogène à l'électrophorèse sur papier. ($E_{1,9} = 0,85$ Try et $E_{5,8} = 0,70$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 260 nm; λ_{min} à 228,5 nm.

$C_{19}H_{25}O_7N_6P$ (480,4) Calc. N/P = 2,7 Tr. N/P = 2,9

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-leucinol (XIII). A partir de 4,5 g (18 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-L-leucinol (IV) on obtient 1,18 g (34%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de N-benzyloxycarbonyl-L-leucinol de F. 150° (déc.), homogène sur couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. On hydrogène 0,99 g (1,7 mmole) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,55 g (72%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du L-leucinol de F. 184°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,9} = 0,85$ Try et $E_{5,8} = 0,70$ Try) et à la couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 259 nm ($\log \epsilon = 4,08$); λ_{min} à 227,5 nm.

$C_{18}H_{27}O_7N_6P$ (446,4) Calc. C 43,1 H 6,1% N/P = 2,7 Tr. C 42,9 H 6,3% N/P = 2,7

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-isoleucinol (XIV). A partir de 4,5 g (18 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-L-isoleucinol (V) on obtient 1,14 g (32%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de N-benzyloxycarbonyl-L-isoleucinol de F. 110° (déc.), homogène sur couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. On hydrogène 0,87 g (1,5 mmole) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,50 g (75%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de L-isoleucinol de F. 175°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,9} = 0,95$ Try et $E_{5,9} = 0,60$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 259 nm ($\log \epsilon = 4,09$); λ_{min} à 227 nm.

$C_{18}H_{27}O_7N_6P$ (446,4) Calc. N/P = 2,7 Tr. N/P = 2,8

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-valinol (XV). A partir de 6,65 g (28 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-L-valinol (VI) on obtient 1,5 g (27%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de N-benzyloxycarbonyl-L-valinol de F. 100° (déc.), homogène à la couche mince, dans les mêmes conditions que sous X.

$C_{23}H_{29}O_8N_6P$ (566,5) Calc. C 48,8 H 5,5% N/P = 2,7 Tr. C 48,9 H 5,8% N/P = 2,9

On hydrogène 1,2 g (2,1 mmoles) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,6 g (66%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du L-valinol de F. 150°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,9} = 0,97$ Try et $E_{5,8} = 0,70$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 251 nm ($\log \epsilon = 4,08$); λ_{min} à 227,5 nm.

$C_{15}H_{23}O_7N_6P$ (432,4) Calc. N/P = 2,7 Tr. N/P = 2,8

Ester adénosine-5'-phosphorique du DL-alaninol (XVI). A partir de 7,5 g (36 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-DL-alaninol (VIII) on obtient 2,5 g (45%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du N-benzyloxycarbonyl-DL-alaninol de F. 120° (déc.), homogène en couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. On hydrogène 2,1 g (3,9 mmoles) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,9 g (57%) d'ester adénosine-5'-phosphorique de DL-alaninol de F. 193°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,9} = 0,95$ Try; $E_{5,8} = 0,90$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 259 nm ($\log \epsilon = 4,12$); λ_{min} à 227 nm.

$C_{13}H_{21}O_7N_6P$ (404,3) Calc. C 38,7 H 5,2% N/P = 2,7 Tr. C 38,3 H 5,6% N/P = 2,8

Ester adénosine-5'-phosphorique du glycinol (XVII). A partir de 6 g (30 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-glycinol (IX) on obtient 2,4 g (45%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du N-benzyloxycarbonyl-glycinol de F. 150° (déc.), homogène en couche mince, dans les mêmes conditions que sous X. On hydrogène 1,5 g (2,8 mmoles) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,6 g (55%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du glycinol de F. 185°, homogène à l'électrophorèse sur papier

($E_{1,9} = 1,0$ Try; $E_{5,8} = 0,90$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 258,5 nm ($\log \epsilon = 4,13$); λ_{min} à 226,5 nm.

$C_{14}H_{19}O_7N_6P$ (390,3) Calc. C 36,9 H 4,9% N/P = 2,7 Tr. C 37,1 H 5,4% N/P = 2,6

Ester adénosine-5'-phosphorique du L-prolinol (XVIII). A partir de 4,1 g (17,5 mmoles) de N-benzyloxycarbonyl-L-prolinol (IX) on obtient 1,3 g (35%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du N-benzyloxycarbonyl-L-prolinol de F. 80° (déc.), homogène en couche mince, dans les mêmes conditions que sous X.

$C_{23}H_{29}O_9N_6P$ (564,5) Calc. C 48,9 H 5,2% N/P = 2,7 Tr. C 49,1 H 6,0% N/P = 2,9

On hydrogène 1,2 g (2,1 mmoles) d'ester protégé comme sous XI et obtient 0,7 g (76%) d'ester adénosine-5'-phosphorique du L-prolinol de F. 165°, homogène à l'électrophorèse sur papier ($E_{1,9} = 0,83$ Try; $E_{5,8} = 0,50$ Try) et à la couche mince dans les mêmes conditions que sous X. Spectre UV.: λ_{max} à 259 nm ($\log \epsilon = 4,09$); λ_{min} à 227,5 nm.

$C_{15}H_{23}O_7N_6P$ (430,4) Calc. N/P = 2,7 Tr. N/P = 2,7

SUMMARY

The adenosine-5'-phosphoric esters of DL-methioninol, L-tyrosinol, L-phenylalaninol, L-leucinol, L-isoleucinol, L-valinol, DL-alaninol, glycinol and L-prolinol have been synthesized.

The amino-alkyl adenylic esters represent potential inhibitors of protein biosynthesis, for they are unreactive structural analogues of the amino-acyl adenylic mixed anhydrides, which act as intermediates in the amino-acid activation step of this biosynthesis.

Laboratoires de chimie pharmaceutique
SANDOZ S.A., Bâle

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. A. BOISSONNAS & E. SANDRIN, *Chimia* 18, 404 (1964).
- [2] J.-P. WALLER, T. ERDÖS, DORIS LEBLOND, FRANÇOISE LEMOINE, ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Biochim. biophysica Acta*, sous presse.
- [3] D. H. RAMMLER & H. G. KHORANA, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3112 (1962).
- [4] P. T. GILHAM & H. G. KHORANA, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6212 (1958).
- [5] Y. LAPIDOT & H. G. KHORANA, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3852 (1963).
- [6] TH. WIELAND & G. PFLEIDERER, *Angew. Chem.* 67, 257 (1955).
- [7] ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 43, 200 (1960).
- [8] C. S. HANES & F. A. ISHERWOOD, *Nature* 164, 1107 (1949).
- [9] R. S. BANDURSKI & B. AXELROD, *J. biol. Chemistry* 193, 405 (1951).
- [10] W. G. ROSE, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 1384 (1947).