

Vier Synthesewege zu (2-Pyrimidinylamino)-n-alkansäuren

Foe-Siong Tjoeng, Ekkehard Kraas, Erwin Stark, Eberhard Breitmaier und Günther Jung*

Chemisches Institut der Universität Tübingen,
D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

Eingegangen am 2. August 1974

Nucleotid-analoge Aminosäuren mit verschieden substituierten 2-Pyrimidinyl-Seitenketten sind auf vier Wegen zugänglich: Die Cyclokondensation von 2-Alkyl-3-aminoacroleinen (**4**) mit Aminosäuren mit Guanidinfunktion (**5b**) führt zu N^{δ} -(5-Alkyl-2-pyrimidinyl)ornithin-Derivaten (**7**). Cyclokondensationen von 1,3-Diketonen (**9**) mit C-(Guanidino)amino-säuren bzw. N-(Amidino)amino-säuren (**5a–d**) liefern (4,6-Dialkyl-2-pyrimidinylamino)-n-alkansäuren (**10**). Durch Cyclokondensationen von Acetessigester (**12**) mit **5a–c** sind (4-Alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)-n-alkansäuren (**13**) darstellbar. Aus 2-Äthylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidinen (**14**, **17**) lassen sich durch nucleophile Substitution mit Mono- und Diaminosäuren (**15**) (5-Alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)- sowie (4-Alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)-n-alkansäuren (**16**, **18**) erhalten.

Four Routes for the Synthesis of (2-Pyrimidinylamino)-n-alkanoic Acids

Nucleotide analogues of amino acids with variously substituted 2-pyrimidinyl side chains are available by four synthetic routes. 1) The cyclocondensation of 2-alkyl-3-aminoacroleins (**4**) with amino acids containing guanidino functions (**5b**) gives N^{δ} -(5-alkyl-2-pyrimidinyl)ornithine derivatives (**7**). 2) Cyclocondensations of 1,3-diketones (**9**) with C-(guanidino)amino acids or N-(amidino)amino acids (**5a–d**) yield (4,6-dialkyl-2-pyrimidinylamino)-n-alkanoic acids (**10**). 3) (4-Alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)-n-alkanoic acids (**13**) are obtained by way of cyclocondensation of ethyl acetoacetate (**12**) with **5a–c**. 4) The nucleophilic substitution of 2-ethylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidines (**14**, **17**) by mono- and diamino acids (**15**) yields (5-alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)- and (4-alkyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)-n-alkanoic acids (**16**, **18**).

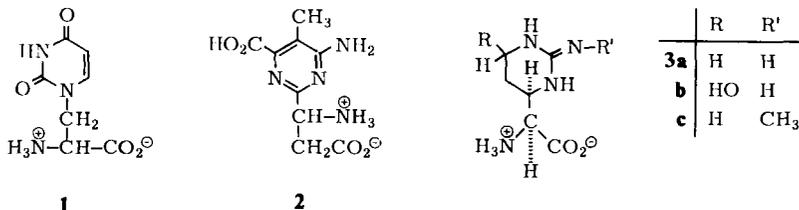
α -Aminosäuren mit kovalent gebundenen Nucleotidbasen in der Seitenkette erregten in jüngster Zeit für biochemische und physikalisch-chemische Studien besonderes Interesse. Sie stellen als Monomere, Polymere oder Sequenzpolymere u. a. Modelle zum Studium der Wechselwirkungen zwischen Nucleinsäuren und Aminosäuren dar. Außerdem sind sie allein oder modifiziert wegen ihrer potentiell antimetabolischen, cytostatischen oder antibiotischen Wirkung von Interesse. Einige natürlich vorkommende Aminosäuren haben in der Seitenkette Pyrimidine oder dem Pyrimidin verwandte Strukturelemente. Eine dieser ungewöhnlichen Aminosäuren ist das 3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-pyrimidinyl)alanin, Willardiin (**1**), aus dem Samen von *Acacia willardiana*^{1–3}). Das Peptidantibiotikum Bleomycin, ein DNA-Synthesehemmer,

1) R. Gmelin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **316**, 164 (1959).

2) A. Kjaer, A. Knudsen und P. O. Larsen, Acta Chem. Scand. **15**, 1193 (1961).

3) G. Shaw und J. H. Dewar, J. Chem. Soc. **1962**, 583.

enthält als Strukturelement u. a. 3-(4-Amino-6-carboxy-5-methyl-2-pyrimidinyl)- β -alanin (**2**)⁴). Capreomycinid ist ein Tuberkulostatikum mit der Struktur des 2-(2-Iminohexahydro-4-pyrimidinyl)glycins (**3a**). Die strukturanalogen Aminosäuren **3b** und **c** sind in den ebenfalls tuberkulostatisch wirksamen Peptidantibiotika Viomycin⁵), Tuberactinomycin⁶) bzw. im Peptidantibiotikum Stendomycin⁷) enthalten.



Biologische Aktivität zeigen auch verschiedene synthetische Konjugate, bei denen Aminosäuren mit Nucleotiden und Nucleosiden verknüpft sind⁸). Mehrere Wege zur Synthese einer Reihe von Pyrimidinyl-n-alkansäuren wurden beschrieben^{9,10}), doch sind von diesen Analoga bis auf 3-(2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrimidinyl)alanin¹¹) bislang keine biologischen Aktivitäten bekannt. Andererseits sollen Aminosäuren mit anderen Nucleotidbasen in der Seitenkette, wie z. B. 3-(1-Äthyl-5-methyl-2-mercapto-6-oxo-1,6-dihydro-4-pyrimidinyl)alanin und ihre Dipeptide mit Glycin bzw. Phenylalanin als Proteinbiosynthese-Inhibitoren wirken^{12,13}).

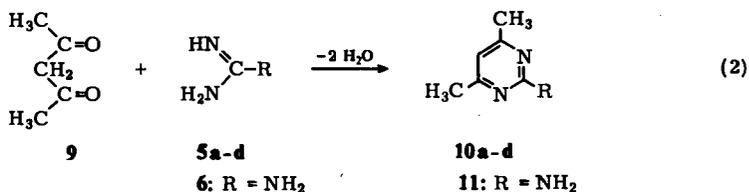
Unser Interesse an möglichst variabel im Heterocyclus substituierbaren 2-Pyrimidinyl)-n-alkansäuren führte zu den im folgenden beschriebenen Synthesewegen (1)–(4). Anders als bei den meisten bisher beschriebenen Synthesen^{14–17}) gehen wir prinzipiell von leicht erhältlichen α -Aminosäuren aus und führen verschieden substituierte Pyrimidinreste durch die Cyclokondensationen (1)–(3) bzw. eine nucleophile Substitution (4) ein.

1. Cyclokondensation einer Guanidinoaminosäure (Arginin, **5b**) mit 2-Alkyl-3-aminoacroleinen (4)

Einen problemlosen Zugang zu heterocyclisch substituierten Aminosäuren, die einen in 5-Stellung substituierten 2-Pyrimidinylrest (7) tragen, sollte die Umsetzung

- 4) T. Yoshioka, Y. Muraoka, T. Takita, K. Maeda und H. Umezawa, *J. Antibiot.* **25**, 625 (1972).
- 5) B. W. Bycroft, *J. C. S. Chem. Commun.* **1972**, 660.
- 6) R. Izumi, T. Noda, T. Ando, T. Take und A. Nagata, *J. Antibiot.* **25**, 201 (1972).
- 7) M. Bodanszky, J. Izdebski und I. Muramatsu, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 2351 (1969).
- 8) S. M. Beiser und B. F. Erlanger, *Cancer Res.* **26**, 2012 (1966).
- 9) T. Udea und J. J. Fox, *J. Med. Chem.* **6**, 697 (1963).
- 10) S. Hoffmann, H. Schubert und K. Nitsche, *Z. Chem.* **12**, 21 (1972).
- 11) O. E. Schultz und O. Wassermann, *Arzneim.-Forsch.* **15**, 1365 (1965).
- 12) V. G. Skulason, C. Piantadosi, B. F. Zambrana und J. L. Irvin, *J. Med. Chem.* **8**, 292 (1965).
- 13) Chung Il Hong, C. Piantadosi und J. L. Irvin, *J. Med. Chem.* **11**, 588 (1968).
- 14) H. Ballweg, *Liebigs Ann. Chem.* **673**, 153 (1963).
- 15) A. J. H. Nolle und U. K. Pandit, *Tetrahedron* **25**, 5989 (1969).
- 16) H. De Koning und U. K. Pandit, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **90**, 874 (1971); **91**, 1069 (1971).
- 17) Yu. P. Shvachkin und M. K. Beretsenko, *Vestn. Mosk. Univ. Ser. II, Kim.* **19** (2), 72 (1964) [*C. A.* **61**, 3105 b (1964)]; Yu. P. Shvachkin, M. K. Beretsenko und G. P. Mischyn, ebenda **20** (4), 89 (1965) [*C. A.* **63**, 16453 g (1965)]; Yu. P. Shvachkin, M. K. Beretsenko und E. J. Boltjanskaja, ebenda **20** (4), 92 (1965) [*C. A.* **63**, 16453 b (1965)].

gestellten Poly-L-homoarginins²²⁾ durchführen. Viele Argininpeptide oder durch Guanylierung in solche bzw. Homoargininpeptide übergeführte Ornithin- bzw. Lysinpeptide sind unter den Kondensationsbedingungen (Erhitzen in H₂O/C₂H₅OH) stabil. Somit ist eine gewisse Anwendungsbreite bei der Darstellung von (2-Pyrimidinylamino)-n-alkansäuren (10) und deren Peptiden gegeben, die auch bei der Synthese von Analoga von Peptidhormonen oder Peptidantibiotika sowie Enzyminhibitoren von Nutzen ist. Die mit Ausbeuten von durchschnittlich 60% darstellbaren Produkte sind durch Kristallisation oder Ionenaustauschchromatographie bequem isolierbar.

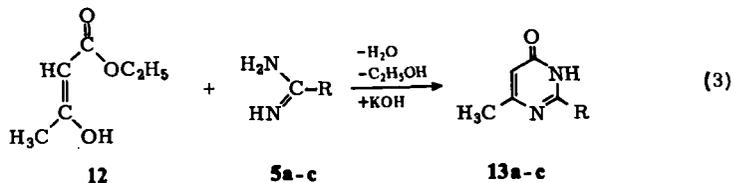


5,10	R
a	NHCH ₂ CO ₂ H
b	NH-[CH ₂] ₃ -CH($\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$)CO ₂ [⊖]
c	NH-[CH ₂] ₄ -CH($\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$)CO ₂ [⊖]
d	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H

3. Cyclokondensation von C-(Guanidino)- bzw.

N-(Amidino)aminosäuren (5a–c) mit Acetessigester (12)

Die Säuren **13** können in Ausbeuten von 23–40% durch Stehenlassen von **5a–c** in Kalilauge mit Acetessigester (**12**) dargestellt werden. Eine analoge Reaktion wurde zur Darstellung von 2-(Äthylthio)pyrimidin benutzt²³⁾.



5,13	R
a	NHCH ₂ CO ₂ H
b	NH-[CH ₂] ₃ -CH($\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$)CO ₂ [⊖]
c	NH-[CH ₂] ₄ -CH($\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$)CO ₂ [⊖]

Die so erhaltenen heterocyclischen Aminosäuren **13** sind identisch mit den Produkten (**18a, c**) aus der Substitution von 2-Äthylthio-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin. Diese Cyclokondensation mit Acetessigester und verwandten Verbindungen geht jedoch von einfacher erhältlichen Reaktanden aus und verläuft mit besseren Ausbeuten. Die Produkte lassen sich wesentlich leichter rein erhalten. Ähnliche Reaktionen wur-

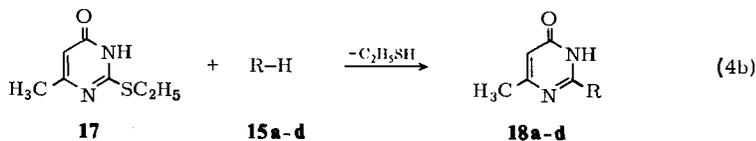
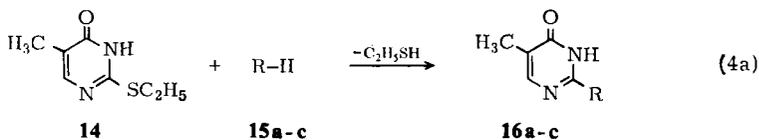
²²⁾ F. S. Tjoeng und G. Jung, unveröffentlicht.

²³⁾ H. L. Wheeler und H. F. Merriam, J. Amer. Chem. Soc. **29**, 478 (1908).

den mit Malonester, β -Ketoester und Cyanessigester durchgeführt¹⁷⁾. Ebenso wie *Pandit et al.*¹⁶⁾ haben auch wir ohne Erfolg versucht, 2-Amino-6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1-pyrimidinyl)hexansäure nach einer von *Shvachkin et al.*²⁴⁾ beschriebenen Kondensation von Citrullin mit dem Na-Salz von Formylessigsäure-äthylester darzustellen.

4. Nucleophile Substitution von 2-Äthylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidinen (14, 17) mit Aminosäuren (15)

Die leichte Substituierbarkeit von Alkylthiogruppen in 2-Stellung des Pyrimidins durch Aminogruppen^{10, 25)} läßt sich ebenfalls zur Darstellung von (2-Pyrimidinyl-amino)-*n*-alkansäuren (16, 18) heranziehen. Die einfachen Monoaminosäuren 15a, b, d reagieren z. B. mit den 2-Äthylthio-6-oxo-1,6-dihydropyrimidinen 14, 17 in schwach sodaalkalischem Medium in Ausbeuten von rund 20% zu den Carbonsäuren 16a, b und 18a, b, d. Bei der Diaminosäure Lysin (15c) wird mit 14, 17 der Pyrimidinrest an die etwas stärker basische 6-Aminogruppe geknüpft (16c, 18c).



15, 16, 18	R
a	NHCH ₂ CO ₂ H
b	NH-[CH ₂] ₅ -CO ₂ H
c	NH-[CH ₂] ₄ -CH(NH ₃ ⁺)CO ₂ ⁻
d	NHCH(CH ₃)CO ₂ H

Die durchgeführten Synthesebeispiele sind in Tab. 1, die ¹³C-NMR-Daten in Tab. 2 und die UV- und IR-Daten in Tab. 3 zusammengefaßt. Die vollständig zugeordneten ¹³C-NMR-Daten beweisen ebenfalls die angegebene Struktur dieser bis auf drei Ausnahmen erstmals synthetisierten Aminosäuren. Die Zuordnung der breitbandentkoppelten ¹³C-NMR-Spektren erfolgte durch Vergleich mit vorliegenden ¹³C-NMR-Spektren vergleichbarer Aminosäuren²⁶⁾ und Heterocyclen sowie durch „off-resonance“-¹³C{¹H}Spektren (Abb.).

24) *Yu. P. Shvachkin und M. T. Azarova*, J. Gen. Chem. USSR **34**, 2179, russ. 2167 (1964) [C. A. **61**, 9576c (1964)].

25) *J. K. Feldmann und Chung-Chi Chih*, J. Allg. Chem. USSR **30**, 3882, russ. 3832 (1960) [C. A. **55**, 21136i (1961)].

26) *W. Voelter, G. Jung, E. Breitmaier und E. Bayer*, Z. Naturforsch. **26 B**, 213 (1971).

Erwartungsgemäß ändern sich die ^{13}C -NMR-Signale der Carboxylgruppe und von C_α bis C_δ des Aminosäureteils in **7a–d** nicht bei einer Verlängerung der 5-Alkylgruppe im Pyrimidinylrest. Beim Übergang von **7a** zu **7b** erfährt das die Alkylgruppe tragende C-5 eine Tieffeldverschiebung um 4.5 ppm, beim Übergang zu **7c** nochmals um weitere 0.5 ppm, beim Übergang zu **7d** wird jedoch keine weitere Verschiebung beobachtet. Andererseits erfahren die Ringkohlenstoffe C-4 sowie C-6 beim Wechsel vom n-Butyl- zum n-Pentylrest eine deutliche Hochfeldverschiebung (+0.9 ppm).

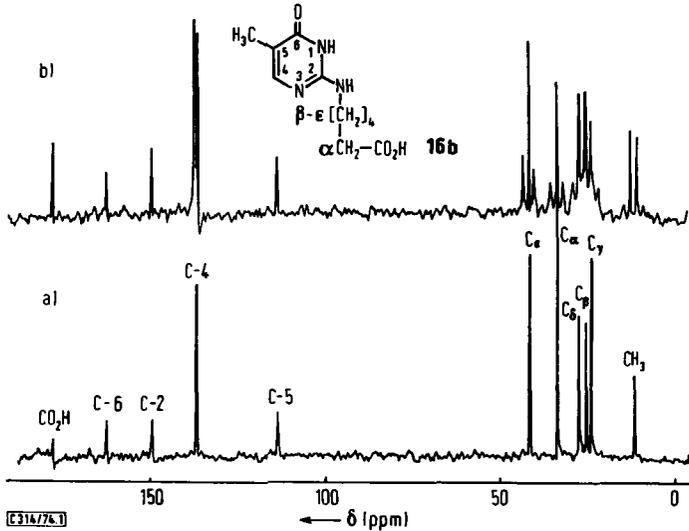


Abb. 22.63-MHz-PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von 6-(5-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)hexansäure (**16b**) in 1 N HCl; a) ^1H -breitbandentkoppelt, b) ^1H -„off-resonance“-entkoppelt

Dies ist durch eine Wechselwirkung des längeren Alkylrestes mit dem Heterocyclus zu erklären unter der Annahme, daß der hydrophobe Alkylrest sich eher dem Heterocyclus als dem polaren Lösungsmittel Wasser zuwendet. Der Vergleich der Spektren der heterocyclischen Aminosäuren **7a–d**, **10b**, **13b** mit dem ^{13}C -Spektrum von Arginin (**5b**) ($\delta[\text{ppm}]$ bei pH 0.6: C_α –52.7; C_β –27.0; C_γ –23.8; C_δ –40.5; $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ –156.8; CO_2H –171.8) ergibt die gleiche chemische Verschiebung für C-4 im Pyrimidinylrest und für den Kohlenstoff in der protonierten Guanidinogruppe des Arginins. Da auch alle übrigen ^{13}C -NMR-Signale gegenüber Arginin kaum verschoben sind, kann man annehmen, daß der Aminosäureteil von der Einführung der Pyrimidinylreste in **7a–d** elektronisch kaum beeinflusst wird. Andererseits scheint die in saurer Lösung protonierte α -Aminogruppe den Heterocyclus zumindest bei **7d** beeinflussen zu können. Die Einführung einer weiteren Methylgruppe wie in **10b** oder einer Hydroxylgruppe wie in **13b** führt jedoch auch im Aminosäureteil zu kleineren Verschiebungen.

Die Einführung der Norvalinkette in die 2-Aminogruppe in **8** führt zu **7a**. Dies hat eine Entschirmung der Ringkohlenstoffe C-4, C-6 ($\Delta = -0.9$ ppm) und eine etwas stärkere Abschirmung an C-2 ($\Delta = +0.4$ ppm) zur Folge. Die Ursache könnte

Tab. 1. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der Pyrimidinylverbindungen

Produkt	Ausb. %	Schmp. (°C)	M ⁺ -Peak im Massenspektrum (m/e)	DC: R _F (c)	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	Darstellungsmethode
<i>N</i> ^δ -(5-Methyl-2-pyrimidinyl)ornithin (7a)	34	238	224 (3%)	0.20	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ (224.2)	Ber. 53.57 7.14 25.00 Gef. 53.32 7.14 24.78	B
<i>N</i> ^δ -(5-Propyl-2-pyrimidinyl)ornithin (7b)	29	227	252 (4%)	0.33	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ (252.2)	Ber. 57.14 7.93 22.22 Gef. 56.96 7.65 21.87	B
<i>N</i> ^δ -(5-Butyl-2-pyrimidinyl)ornithin (7c)	19	228	266 (6%)	0.39	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ (266.2)	Ber. 58.64 8.27 21.05 Gef. 58.36 8.24 20.85	B
<i>N</i> ^δ -(5-Pentyl-2-pyrimidinyl)ornithin (7d)	21	227	280 (4%)	0.39	C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ (280.2)	Ber. 60.00 8.57 20.00 Gef. 59.84 8.61 19.78	B
2-Amino-5-methylpyrimidin (8)	40	196		0.50	C ₅ H ₇ N ₃ (109.1)	Ber. 55.05 6.42 38.53 Gef. 54.96 6.40 38.41	A
<i>N</i> -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)glycin (10a)	55	257	195 ^a (45%)	0.26	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ (181.1)	Ber. 53.04 6.07 23.20 Gef. 52.96 6.12 23.11	F
<i>N</i> ^δ -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)ornithin (10b)	64	266 (265 ²⁰)	348 ^b (14.3%)	0.07	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ (238.2)	Ber. 55.46 7.56 23.53 Gef. 55.36 7.53 23.28	F
<i>N</i> ^ε -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)lysin (10c)	46	268	362 ^b (11%)	0.07	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ (252.2)	Ber. 57.14 7.93 19.00 Gef. 56.88 7.99 18.93	F
<i>N</i> -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)sarcosin (10d)	64	223	209 ^a (22%)	0.42	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (195.1)	Ber. 55.38 6.66 21.55 Gef. 55.10 6.41 21.36	F
2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (11)	72	152		0.40	C ₆ H ₉ N ₃ (123.1)	Ber. 58.53 7.31 34.16 Gef. 58.29 7.42 34.05	F
<i>N</i> -(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-glycin (13a)	40	250	183 (19%)	0.26	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ (183.1)	Ber. 45.90 4.91 22.95 Gef. 45.61 4.81 22.61	C

Tab. 1. (Fortsetzung)

Produkt	Ausb. %	Schmp. (°C)	M ⁺ -Peak im Massen- Spektrum (m/e)	DC: R _F ^{c)}	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N	Darstellungs- methode
N ^δ -(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)ornithin (10b)	32	285	240 (27%)	0.09	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ (240.2)	Ber. 50.00 6.66 23.33 Gef. 49.82 6.81 22.91	C
N ^ε -(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)lysin (13c)	23	282	254 (30%)	0.09	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ (254.2)	Ber. 51.97 7.08 22.04 Gef. 51.74 7.19 21.83	C
N-(5-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-glycin (16a)	23	265	183 (29%)	0.28	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ (183.1)	Ber. 45.90 4.91 22.95 Gef. 45.85 4.81 22.94	D
6-(5-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-amino)hexansäure (16b)	16	200	239 (22%)	0.56	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239.2)	Ber. 55.23 7.11 17.57 Gef. 54.94 7.04 17.31	D
N ^ε -(5-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)lysin (16c)	24	278	254 (39%)	0.11	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ (254.2)	Ber. 51.97 7.08 22.04 Gef. 51.57 7.22 21.82	E
N-(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-glycin (18a)	31	252	183 (18%)	0.26	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ (183.1)	Ber. 45.90 4.91 22.95 Gef. 46.18 4.98 22.65	D
6-(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-amino)hexansäure (18b)	20	196	239 (15%)	0.55	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (239.2)	Ber. 55.23 7.11 17.57 Gef. 55.19 7.17 17.28	D
N ^ε -(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)lysin (18c)	16	264	254 (23%)	0.09	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ (254.2)	Ber. 51.97 7.08 22.04 Gef. 51.64 7.19 21.83	E
N-(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinyl)-alanin (18d)	16	209	197 (10%)	0.38	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ (197.1)	Ber. 48.73 5.58 21.23 Gef. 49.03 5.63 21.09	D

a) Methyl ester.

b) N-(Trifluoracetyl)amino)äure-methylester.

c) System n-Butanol/Eisessig/Wasser (3:1:1).

Tab. 2. ¹³C-Chemische Verschiebungen der Pyrimidinyverbindungen gegen Tetramethylsilan (δ -Werte in ppm)

Verb.	CO ₂ H	C _{α}	Aminosäureteil C _{β}	C _{γ}	C _{δ}	C _{ϵ}	C-2	Pyrimidinyteil C-4	C-5	C-6	C'-1	Alkylteil C'-2	C'-3	C'-4	CH ₃ /SCH ₃
7a	-173.17	-53.52	-27.30	-23.74	-40.68		-153.00	-156.45	-119.98	-156.45					-13.49
7b	-172.09	-52.76	-27.19	-23.85	-40.68		-153.00	-156.40	-124.51	-156.40		-22.88			-12.67
7c	-171.66	-52.54	-26.97	-23.74	-40.68		-152.89	-156.77	-124.72	-156.77		-27.73	-21.25		-13.06
7d	-171.55	-52.44	-26.87	-23.63	-40.57		-152.89	-155.91	-124.73	-155.91		-29.03	-27.95	-21.69	-13.27
8							-153.44	-155.60	-119.82	-155.60					-14.22
10a	-174.31	-43.10					-157.32	-165.05	-107.32	-165.05					-20.68
10d	-173.70	-51.72					-156.03	-164.22	-106.46	-164.22					-20.86
10b	-170.60	-50.72	-25.49	-22.10	-39.01		-151.73	-170.60	-108.38	-170.60		-34.74 (NCH ₃)			-20.68
10c	-171.12	-53.53	-27.58	-21.55	-29.74	-40.51	-151.90	-171.12	-108.79	-171.12					-20.25
11							-154.65	-165.00	-108.10	-165.00					-20.25
13a	-171.23	-43.16					-155.58	-152.13	-102.61	-164.65					-18.56
13b	-171.55	-52.54	-26.97	-23.84	-41.43		-155.04	-151.05	-102.71	-163.13					-18.18
16a	-170.80	-42.95					-150.95	-137.24	-114.91	-164.77					-11.44
16b	-178.57	-33.56	-25.25	-23.74	-27.19	-41.65	-150.08	-137.24	-113.94	-163.25					-11.33
16c	-171.99	-52.76	-27.19	-21.58	-29.35	-41.54	-150.08	-137.35	-114.26	-163.46					-11.55
14							-160.97	-137.56	-120.30	-163.02		-25.35 (SCH ₃)			-10.79; -11.87
18a	-171.12	-42.95					-155.45	-152.03	-102.41	-164.55					-18.45
18d	-173.71	-50.82	-17.05				-155.80	-151.37	-102.28	-161.19					-18.77
18b	-178.68	-33.67	-25.36	-23.96	-27.30	-41.97	-154.94	-150.84	-102.61	-163.03					-18.67
18c	-166.26	-52.70	-25.25	-21.47	-29.67	-41.54	-153.0	-152.13	-102.07	-161.16					-18.56

einmal die durch die Alkylsubstitution erhöhte Basizität der 2-Aminogruppe sein, zum andern eine elektrostatische Wechselwirkung der positiv geladenen α -Ammoniumgruppe mit C-4 und C-6 in **7a**. Dieser Effekt wird in **7d** durch den Einfluß des lipophileren Pentylrestes etwas aufgehoben. In saurer wäßriger Lösung könnte somit **7d** in einer kompakten Konformation vorliegen, bei der zur einen Seite des Pyrimidinrings hin die Alkylgruppe und zur anderen die geladene α -Aminosäuregruppierung orientiert ist. Diese Annahme wird durch die UV-Spektren von **7a**, **d** und **8** gestützt (Tab. 3). Durch die Einführung des Norvalinrestes in **8** erfährt **7a** eine Bathochromie

Tab. 3. UV- und IR-Spektren der Pyrimidinylverbindungen

Verb.	UV-Spektren		IR-Spektren																																																																																																																												
	λ_{\max} (nm)	ϵ_{\max}	Ammoniumbande (cm^{-1})	Pyrimidinbande (cm^{-1})																																																																																																																											
7a	324	3877	2900; 2500; 2105	1600																																																																																																																											
	233	21150			7b	325	3522	2900; 2550; 2090	1605	234	20762	7c	325	3627	2910; 2570; 2095	1605	234	21159	7d	326	3185	2910; 2600; 2090	1605	235	18865	8	307	3747			230	18726	10a	297	3493	3050	1580	235	12500	10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050
7b	325	3522	2900; 2550; 2090	1605																																																																																																																											
	234	20762			7c	325	3627	2910; 2570; 2095	1605	234	21159	7d	326	3185	2910; 2600; 2090	1605	235	18865	8	307	3747			230	18726	10a	297	3493	3050	1580	235	12500	10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006				
7c	325	3627	2910; 2570; 2095	1605																																																																																																																											
	234	21159			7d	326	3185	2910; 2600; 2090	1605	235	18865	8	307	3747			230	18726	10a	297	3493	3050	1580	235	12500	10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006											
7d	326	3185	2910; 2600; 2090	1605																																																																																																																											
	235	18865			8	307	3747			230	18726	10a	297	3493	3050	1580	235	12500	10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																		
8	307	3747																																																																																																																													
	230	18726			10a	297	3493	3050	1580	235	12500	10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																									
10a	297	3493	3050	1580																																																																																																																											
	235	12500			10d	305	2460	3000	1580	243	12300	10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																
10d	305	2460	3000	1580																																																																																																																											
	243	12300			10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570	237	16357	10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																							
10b	300	3990	3000; 2670; 2130	1570																																																																																																																											
	237	16357			10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580	232	13608	11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																														
10c	306	4536	2950; 2650; 2130	1580																																																																																																																											
	232	13608			11	290	4446			225	7852	13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																					
11	290	4446																																																																																																																													
	225	7852			13a	260	4849	2850	1650	221	6826	13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																												
13a	260	4849	2850	1650																																																																																																																											
	221	6826			13b	260	5116	2990; 2050	1640	221	7642	16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																			
13b	260	5116	2990; 2050	1640																																																																																																																											
	221	7642			16a	261	6900	2850	1630	224	10513	16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																										
16a	261	6900	2850	1630																																																																																																																											
	224	10513			16b	263	5350	2900	1650	223	9150	16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																	
16b	263	5350	2900	1650																																																																																																																											
	223	9150			16c	263	6858	2950; 2050	1630	222	10907	18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																								
16c	263	6858	2950; 2050	1630																																																																																																																											
	222	10907			18a	260	4840	2850	1650	221	6790	18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																															
18a	260	4840	2850	1650																																																																																																																											
	221	6790			18d	261	5789	2900	1630	222	8986	18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																																						
18d	261	5789	2900	1630																																																																																																																											
	222	8986			18b	264	5560	2950	1620	223	9072	18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																																													
18b	264	5560	2950	1620																																																																																																																											
	223	9072			18c	261	6279	2950; 2050	1640	224	11006																																																																																																																				
18c	261	6279	2950; 2050	1640																																																																																																																											
	224	11006																																																																																																																													

um 17 nm und eine Extinktionserhöhung der langwelligen $n\text{-}\pi^*$ -Absorptionsbande (vgl. auch **11** mit **10b** u. **10c**, Tab. 3). Die gegenüber **7a** und **8** wesentlich geringere Extinktion von **7d** könnte ihre Ursache in der oben angedeuteten bifacial-unsymmetrischen Störung des π -Elektronensystems haben, die sich auch etwas in der Extinktion des kürzerwelligen $\pi\text{-}\pi^*$ -Übergangs äußert. Wenn die längeren Alkylgruppen tatsächlich eine dem Pyrimidinring zugewandte Konformation einnehmen, so sollten auch relativ große Overhauser-Effekte (≈ 2) und kleine T_1 -Werte zu messen sein. Dies äußert sich in intensiven Alkylsignalen. Der Effekt trifft offensichtlich auch für die 6-(2,4-Dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8-yl)hexansäure zu, die sehr intensive Alkylsignale zeigt (vgl. Abb. 1 in l. c.¹⁹⁾).

Die *N*-Methylierung der α -Aminogruppe des Glycinderivates **10a** zu **10d** führt neben der starken Tieffeldverschiebung von C_α um -8.6 ppm (vgl. auch Glycin mit Sarcosin, $\Delta = -12$ ppm, und Valin mit *N*-Methylvalin, $\Delta = -5$ ppm) auch zu einer Abschirmung (Hochfeldverschiebung) aller Kohlenstoffe des Pyrimidinringes. Verglichen mit der (5-Methyl-2-pyrimidinylamino)alkansäure **7a** sind die Signale der Ringkohlenstoffe C-4, C-6 der (4,6-Dimethyl-2-pyrimidinylamino)alkansäure **10b** nach wesentlich tieferem Feld um 14.2 ppm verschoben, während C-5 eine kräftige Hochfeldverschiebung um 11.5 ppm erfährt. Erwartungsgemäß führt auch in dieser Reihe die Anknüpfung einer Norvalin- bzw. Norleucinkette in die 2-Aminogruppe von **11** zu einer Tieffeldverschiebung an C-4 und C-6 (-5.6 bzw. -6.1 ppm) bei **10b** und **c**. Ein solcher Effekt wird bei **10a** und **d** nicht beobachtet.

Betrachtet man schließlich die chemischen Verschiebungen der 4-Methyl-2-pyrimidinylamino-Verbindungen **13b** und **18b**, so zeigt sich im Pyrimidinylteil keinerlei Unterschied. Vergleicht man die ^{13}C -Signale von **13b** und **18b** jedoch mit denen von **18c**, so sieht man, daß in **18c** offensichtlich die polaren Gruppen des Lysins in die Nähe der 2-Amino- und 6-Oxogruppen des Rings kommen können. Dies könnte die Ursache der beobachteten Hochfeldverschiebung an C-2 und C-6 sein. Interessanterweise zeigt **16b** gegenüber **16c** wie **18b** gegenüber **13b** jedoch keine größere Differenz der Ringsignale, so daß hier keine intramolekularen Wechselwirkungen zumindest der α -Ammoniumgruppen mit dem Heterocyclenteil in **13b** und **16c** vorliegen dürften. Auch die UV-Spektren lassen eine solche Wechselwirkung nicht ableiten.

Für die finanzielle Unterstützung dieses Programms sind wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* zu großem Dank verpflichtet. Für die Durchführung der biologischen Tests sind wir Herrn Doz. Dr. J. Sander vom Hygiene-Institut und Herrn Univ.-Doz. Dr. H. Probst vom Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle dargestellten Verbindungen wurden durch Dünnschichtchromatographie auf Einheitlichkeit geprüft (Trägermaterial Kieselgel F₂₅₄, Fa. E. Merck, Laufmittel n-Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:1). Die in Tab. 1 angegebenen R_F -Werte wurden bei Raumtemp. bestimmt und sind nicht standardisiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf die analysenreinen Produkte nach deren Umkristallisation. Die Schmelzpunkte wurden in einer Kapillare mit einem Schmelzpunktsapparat nach Dr. Totolli gemessen und sind nicht korrigiert. Die C,H,N-

Elementaranalysen (Einfachbestimmungen) wurden im mikroanalytischen Labor des Chemischen Instituts der Universität mit einem Perkin-Elmer Model 240 Elementar Analyzer-Instrument durchgeführt.

Aufnahme der Spektren: UV-Spektren: in 1 N HCl ($c \approx 10^{-3}$ M), Cary 15 Spektrophotometer; IR-Spektren: Perkin-Elmer (1.5 mg Substanz/300 mg Kaliumbromid); Massenspektren: LKB 9000 GC-Massen-Spektrometer. Die meisten Pyrimidinylalkansäuren wurden ohne Derivatisierung über den Direkteinlaß eingegeben. **10a** und **d** wurden als Methylester (Veresterung mit HCl/Methanol), **10b** und **c** nach Veresterung und Trifluoracetylierung mit Trifluoressigsäure über eine GC-Säule (OV-17) eingegeben. 22.63 MHz PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren: Bruker HFX-90-18"-Multikern-NMR-Spektrometer bei 25°C. Die Akkumulation der ^{13}C -Impulsinterferogramme (Impulsbreite 5 μs , 0.4 s/scan) erfolgte in einem Fabritek 1074 Rechner. Die Fourier-Transformation und Phasenkorrektur wurde mit einem Digital PDP-8-I-Rechner durchgeführt. Zur Messung wurden die Proben in 1 N DCl/D₂O gelöst. Als externer Standard diente reines Dioxan. Die erhaltenen Verschiebungen wurden auf Tetramethylsilan umgerechnet.

2-Amino-5-methylpyrimidin 8 (Methode A): Ein Gemisch aus 0.2 mol 3-Amino-2-methylacrolein (**4a**) und 0.24 mol Guanidin-hydrochlorid (**6**·HCl) wurde in Gegenwart von 0.48 mol Natriummethylat in 200 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt (14–20 h). Das Reaktionsgemisch wurde siedend heiß durch eine vorgeheizte Fritte (G-3) abgesaugt. Im Kühlschrank kristallisierte aus dem Filtrat nach einiger Zeit das Produkt in farblosen glänzenden Kristallen aus. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert.

N^δ-(5-Alkyl-2-pyrimidinyl)ornithin-Derivate 7 (Methode B): 0.2 mol L-Arginin (**5b**) und 0.2 mol 2-Alkyl-3-aminoacrolein (**4**) wurden in 200 ml Äthanol in Gegenwart von 0.4 mol Natriummethylat 16–20 h unter Rückfluß gekocht. Dabei entwickelte sich Ammoniak. Danach wurde heiß durch eine vorgeheizte G-3-Fritte abgesaugt und das abgekühlte Filtrat mit Ameisensäure auf pH 5 angesäuert. Im Kühlschrank kristallisierte über Nacht das Produkt aus. Es wurde aus wenig Wasser umkristallisiert, bei den höheren 5-Alkyl-Derivaten jedoch zuvor noch mit heißem Essigester extrahiert.

(4-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)alkansäuren 13 (Methode C): 0.1 mol Aminosäure (**5a–c**) wurde in 50 ml kalter 30proz. Kalilauge gelöst. Nach Zufügen von 0.15 mol Acetessigester (**12**) wurde einige Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und in Wasser gelöst. Diese Lösung wurde mit Ameisensäure auf pH 5 gebracht. Im Kühlschrank fiel nach Zugabe von Äthanol das Produkt aus. Aus der obigen alkalischen Reaktionslösung konnte nach Ansäuern mit Ameisensäure weiteres Produkt erhalten werden. Es wurde aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, wobei man feine, farblose Kristalle erhielt.

(6-Oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)-n-alkansäuren 16a,b und **18a,b,d** (Methode D): Ein Gemisch aus 0.04 mol Aminosäure (**15a,b,d**), 0.02 mol 2-Äthylthio-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**14, 17**) und 0.02 mol Natriumcarbonat in 50 ml Wasser wurde 14 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen säuerte man mit Ameisensäure bis pH 5 an. Im Kühlschrank fiel das Produkt aus. Es wurde aus Wasser umkristallisiert.

2-Amino-6-(6-oxo-1,6-dihydro-2-pyrimidinylamino)hexansäuren 16c, 18c (Methode E): 0.01 mol **14** bzw. **17** und 0.03 mol L-Lysin (**15c**) in 50 ml wassergesättigtem n-Butanol wurden über Nacht gekocht. Dabei entwickelte sich Methanthiol. Nach Eindampfen im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Ameisensäure auf pH 5 gebracht. Nach Einengen fiel das Produkt aus. Die Umkristallisation erfolgte aus

Wasser. **18c** wurde zuvor über eine Dowex-50-XH-Säule (50 cm × 5 cm) chromatographiert: 1.5 g **18c** wurden in 1.5 ml Pyridinacetatpuffer (pH 2.3) gelöst und auf die mit 0.1 M Pyridinacetat (pH 2.3) äquilibrierte Säule aufgetragen; man eluierte mit einem pH-Gradienten (pH 2.3–6.8).

2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (11) bzw. (4,6-Dimethyl-2-pyrimidinylamino)-n-alkansäuren 10 (Methode F): Zur Lösung von 70 mmol Guanidin-hydrochlorid ($6 \cdot \text{HCl}$) bzw. Aminosäure **5** und 12 g Natriumhydrogencarbonat in 120 ml Wasser wurden 200 ml Acetylaceton (**9**) und 200 ml Äthanol gegeben. Nach 10stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 400 ml Wasser versetzt und das sich abscheidende Nebenprodukt 2-Acetyl-3,5-dimethylphenol durch zweimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt. Die wäbr. Phase wurde mit 2 N HCl auf pH 5 angesäuert und i. Vak. eingengt. Das Produkt fiel im Kühlschrank kristallin aus. **10a,d**, **11** wurden aus Äthanol und **10b,c** aus Wasser/Äthanol (1:1) umkristallisiert.

Testergebnisse: Die Produkte **7a,b**, **10a–d**, **13a,b**, **16a–c** und **18a,b** wurden gegen Colibakterien, Pseudomonasbakterien, Staphylokokken, Klebsiella, Sproßpilze und Sporenbildner getestet. Eine Hemmwirkung ließ sich beim Agardiffusionstest (Blutagar) nicht nachweisen. Ferner wurden alle Substanzen in Ehrlich-Ascites-Tumorzellkulturen auf ihre Einwirkung auf die Proteinbiosynthese (^3H Leucineinbau) und Nucleinsäurebiosynthese (Einbau von ^3H Thymidin und ^3H Uridin) getestet. In Konzentrationen $< 10^{-4}$ M waren keine signifikanten Effekte zu beobachten.

Über Synthesen und biochemische Untersuchungen an Peptiden aus den beschriebenen Bausteinen sowie über Ergebnisse aus Tests zur *in vivo*-Antitumorwirkung an Mäusen wird gesondert berichtet. Die Substanzen werden auch auf ihre mögliche Wirkung als Inhibitoren von Enzymen untersucht.

[314/74]