

DIE SYNTHESE VON TRANS-DIMEREN URACILEN*¹⁾

G.Dörhöfer¹⁾ und E.Fahr

Institut für Organische Chemie der Universität

Würzburg

(Received 4 July 1966)

Bei der Einwirkung von UV-Strahlung auf Nukleinsäuren und auf gefrorene wäßrige Lösungen von Pyrimidinen (z.B. Thymin, Uracil) entstehen u. a. dimere Pyrimidine²⁾. Die Bildung dieser Verbindungen wird als Hauptursache des UV-Strahlenschadens von Mikroorganismen diskutiert³⁾.

Die Struktur I (cis-(5-5/6-6)-Thymin/Thymin)⁴⁾ des bei der UV-Bestrahlung von Thymin entstehenden Produkts wurde von R.Anet⁵⁾ durch NMR-spektroskopische Untersuchung und von G.M.Blackburn und R.J.H.Davies⁶⁾ durch Abbau bewiesen. Das Vorliegen der cis-(5-5/6-6)-Struktur IIc in dem durch UV-Bestrahlung entstehenden dimeren Uracil konnte von uns⁷⁾ nachgewiesen werden. Die Existenz von vier isomeren dimeren Thyminen wurde kürzlich von D.Weinblum und H.E.Johns⁸⁾ beschrieben. Im folgenden berichten wir über die "rein chemische" Synthese von trans-dimeren Uracilen, die von uns ausgeführt wurde, um das Vorliegen eines Cyclobutan-Systems auch synthetisch zu beweisen, und um zu überprüfen, ob und in welcher Weise die trans-Verknüpfung der Pyrimidinringe -

verglichen mit dem photochemisch entstehenden cis-dimeren Uracil - die Eigenschaften verändert.

Zur Darstellung wurde Fumarsäure-dimethylester photochemisch zum trans-Cyclobutan-tetracarbonsäureester III dimerisiert, dessen trans-Struktur von G.W.Griffin, A.F.Velluro und K.Furukawa⁹⁾ bewiesen worden ist. III wurde in die Tetracarbonsäure IV und durch Behandlung mit Acetanhydrid in das Anhydrid V (Schmp. 300°) überführt. V geht beim Erwärmen mit Ammoniak in das erwartete Produkt der Zusammensetzung $C_8H_{10}N_2O_6$ (Schmp. > 300°) über (Dimethylester $C_{10}H_{14}N_2O_6$, Schmp. > 300°, dargestellt durch Methylieren mit Diazomethan), für das Struktur VIa und VIb in Betracht gezogen werden müssen.

Die Frage, ob dem von uns erhaltenen Produkt die Struktur VIa oder VIb zukommt, oder ob ein Gemisch von VIa und VIb vorliegt, konnte nicht eindeutig geklärt werden¹⁰⁾. Vermutlich liegt ein Gemisch von VIa und VIb vor. Dementsprechend muß angenommen werden, daß die aus VIa/b entstehende Substanz ein Gemisch der Amino-carbonsäuren VIIa und VIIb ist. Wir nehmen deshalb auch an, daß das von uns erhaltene dimere Produkt, obwohl es chromatographisch einheitlich ist¹¹⁾, ein Gemisch der beiden trans-Dimeren IIa und IIb darstellt.

VIa/b liefert beim Hofmannschen Abbau vermutlich das Gemisch der Diamino-cyclobutan-dicarbonsäuren VIIa/b, das beim Tosylieren ein Tosylat vom Schmp. 226-228° gibt. Das sehr hygroskopische Produkt VIIa/b geht beim Kochen mit Kaliumcyanat in IIa/b über.

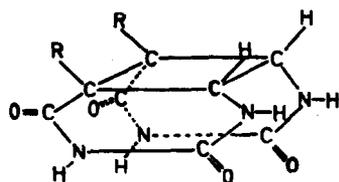
Das bei der Kaliumcyanat-Reaktion erhaltene Produkt ist thermisch wesentlich instabiler als das photochemisch dargestellte Dimere IIc. Es läßt sich z.B. - im Gegensatz zu IIc - nicht unzersetzt aus Wasser umkristallisieren. Bei der Bestrahlung mit kurzwelligem UV-Licht geht es wie IIc in Uracil über. Papier- und dünnschicht-chromatographisch ist es einheitlich. Es zeigt im Papierchromatogramm (n-Propanol/Wasser 7:3) jedoch den gleichen Rf-Wert wie IIc; ein Befund, der beweist, daß sich die Einheitlichkeit des dimeren Bestrahlungsproduktes des Uracils papierchromatographisch nicht nachweisen läßt. Die Trennung gelingt jedoch durch Dünnschicht-Chromatographie an Kieselgel (n-Propanol/Wasser 7:3); IIc: Rf: 0.50-0.53; von uns erhaltenes dimeres Produkt: Rf: 0.60-0.63). Der alkalische Abbau mit 10n Natronlauge (60 Stdn. auf 50°) führt wieder zu den Diamino-dicarbonensäuren VIIa/b, die über das Tosylat identifiziert wurden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die großzügige Förderung dieser Untersuchungen.

*) VII. Mitteilung in der Reihe "Die Einwirkung von Strahlung auf Nukleinsäure-Bestandteile".

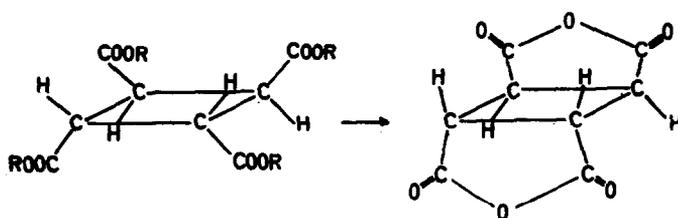
VI. Mitteilung: E.Fahr, H.Gattner, G.Dörhöfer, R.Kleber, K.H.Dönges, B.Lösche, H.Popp und E.Boebinger, Ber. Phys. Med. Ges., Würzburg, im Druck.

V. Mitteilung: E.Fahr, R.Kleber und E.Boebinger, Z. Naturforsch. 21b, 219 (1966)



I : R = CH₃

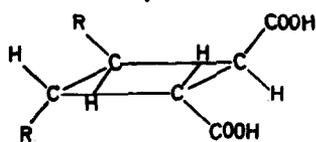
IIc : R = H



III: R = CH₃

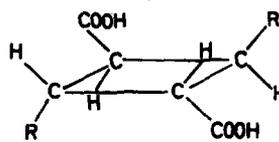
IV: R = H

V



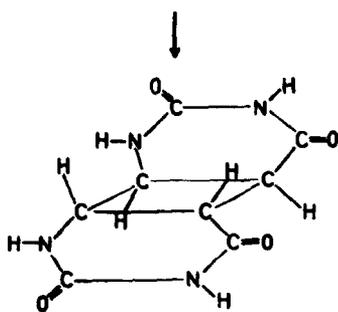
VIa: R = CONH₂

VIIa: R = NH₂

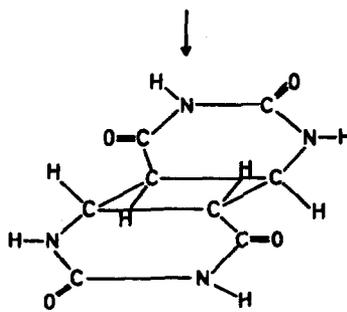


VIb: R = CONH₂

VIIb: R = NH₂



IIa



IIb

- 1) Teil der in Arbeit befindlichen Dissertation, Universität Würzburg.
- 2) R.Beukers und W.Berends, Biochim. et Biophys. Acta **41**, 551 (1960).
- 3) Siehe dazu die Zusammenfassung von
 - a) D.Shugar in "The Nucleic Acids", Bd.3, Academic Press Inc. New York 1960.
 - b) A.Wacker in J.N.Davidson und W.E.Cohn, "Progress In Nucleic Acid Research", Bd.1, Academic Press Inc. New York 1963.
- 4) Da eine systematische Nomenklatur dieser neuartigen Substanzklasse nur umständlich möglich ist, schlagen wir, besonders im Hinblick auf die chemische Bearbeitung dieser Verbindungen, folgende Bezeichnungswiese vor: Die Stellung der Pyrimidin-Ringe zum Cyclobutan-Ringsystem wird durch cis bzw. trans, die Bindung der Pyrimidin-Ringe durch Angabe der sich verknüpfenden C-Atome (5-5/6-6) bzw. (5-6/6-5) angegeben (z.B. IIc: cis-(5-5/6-6)-Uracil/Uracil; IIb: trans-(5-6/6-5)-Uracil/Uracil). Diese Bezeichnungswiese erlaubt auch eine eindeutige Beschreibung der sogenannten Mischdimeren z.B.: cis-(5-5/6-6)-Thymin/Uracil.
- 5) R.Anet, Tetrahedron Letters **1965**, 3713.
- 6) G.M.Blackburn und R.J.H.Davies, Chem.Comm. **1965**, 215.
- 7) K.H.Dönges und E.Fahr, Z.Naturf. **21b**, 87 (1966)
- 8) D.Weinblum und H.E.Johns, Biochim. et Biophys. Acta, **114**, 450 (1966).
- 9) G.W.Griffin, A.F.Velluro und K.Furukawa, J.Amer.chem. Soc. **83**, 2725 (1961).

- 10) Eine Auftrennung gelang nicht.
- 11) Wie erwähnt lassen sich das photochemisch erhaltene cis-Dimere IIc und das von uns synthetisierte trans-dimere Produkt IIa/b nicht papierchromatographisch voneinander trennen, obwohl hier der Unterschied in der sterischen Anordnung der Atome optimal ist. Es muß deshalb angenommen werden, daß die beiden trans-Dimeren IIa und IIb, die sich nur mehr wenig unterscheiden, nicht ohne weiteres zu trennen sind.