

24. Über Pterinchemie

60. vorläufige Mitteilung [1]

Eine neue, regiospezifische Synthese von L-Biopterin

von **Bernhard Schircks, Jost H. Bieri** und **Max Viscontini**

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(30. XI. 76)

A new, regiospecific synthesis of L-biopterine

Summary

Pure L-biopterine (I) is obtained in 35–40% yield by condensation of 5-desoxy-L-arabinose-hydrazone acetate with 2,4,5-triamino-6-hydroxy-pyrimidine, followed by oxidation of the formed tetrahydro-derivative and deacetylation of the L-biopterine diacetate. Catalytic reduction of the L-biopterine gives the expected mixture of two diastereomeric tetrahydro-L-biopterines.

Seit der Isolierung von L-Biopterin (I) vor mehr als 20 Jahren, wurde, wegen seiner Bedeutung als Wachstumsfaktor für *Crithidia fasciculata* und als Coenzym der Phenylalanin-Hydroxylierung, mehrfach versucht, eine brauchbare Synthese für diese Verbindung zu entwickeln. Die bis heute existierenden Herstellungsverfahren stossen auf zwei Arten von Schwierigkeiten: 1) Die am häufigsten verwendete Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin mit 5-Desoxy-L-arabinose verläuft unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht regiospezifisch, sondern führt neben der Bildung von L-Biopterin (I) zu einer Reihe von Begleitstoffen, welche nur mühsam abgetrennt werden können [2]. Die Ausbeuten betragen dabei 10–15%¹⁾; 2) Zur Erlangung von Regiospezifität werden aufwendige Edukte benötigt. Die Synthesen basieren dabei entweder auf der Reaktion von 1-Amino-1-desoxy-L-ribulose mit 2-Amino-4-chloro-5-nitro-6-hydroxy-pyrimidin (Ausbeute: 10–15%) [3] oder auf der Kondensation von 2-Amino-3-benzyloxycarbonyl-5-(L-erythro-1',2'-dihydroxypropyl)-pyrazin-1-oxid mit Guanidin-hydrochlorid und anschliessender Reduktion (Ausbeute: 12%) [4].

Arbeiten in unserem Laboratorium zeigten, dass die Reaktion eines Aldopentose-hydrazons mit 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin regiospezifisch verläuft [5]. Als diese Methode, ausgehend von Benzyl-phenyl-hydrazon der 5-Desoxy-L-arabinose, auf die Darstellung von L-Biopterin (I) angewendet wurde, wurde festgestellt, dass im

¹⁾ Die in diesem Text aufgeführten Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Desoxy-arabinose.

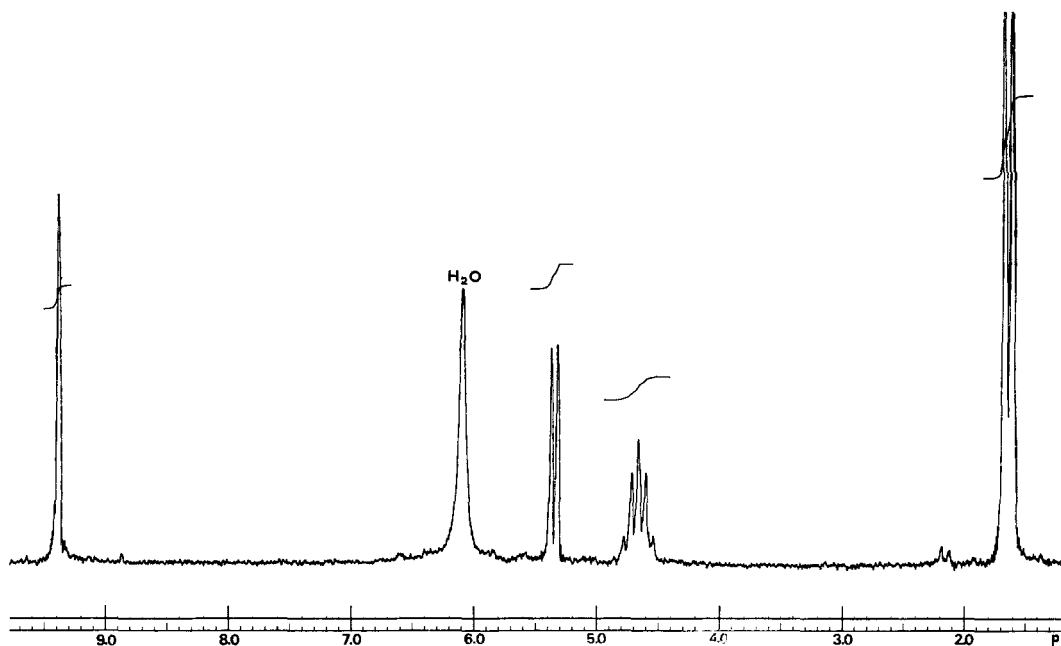


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von L-Biopterin (I) in 3 N DCl

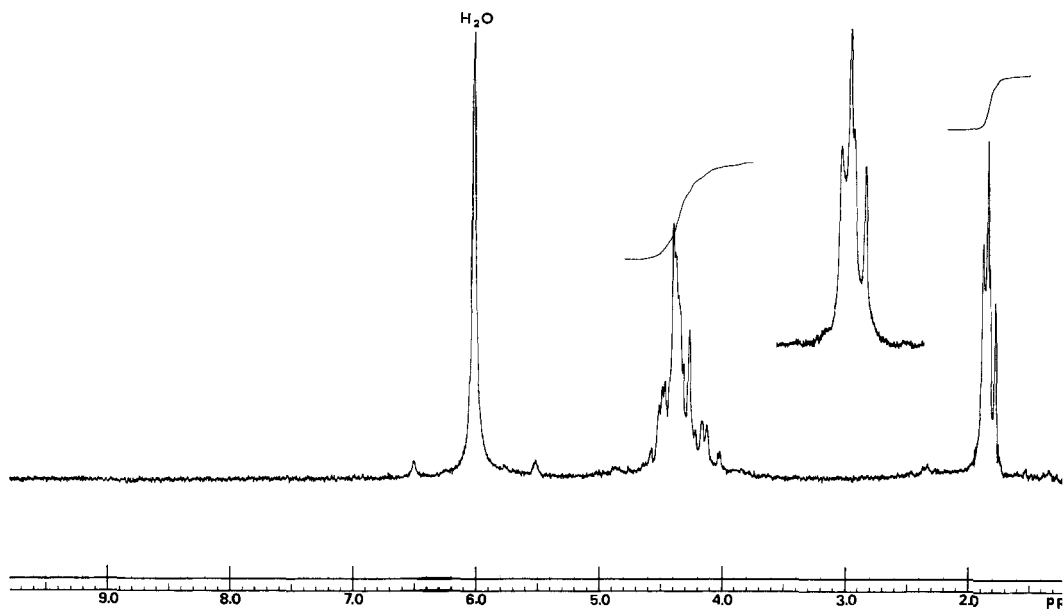


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin in 3 N DCl (die Verdoppelung des Signales der Methyl-Protonen ist auf das Vorhandensein von Diastereomerenpaaren zurückzuführen)

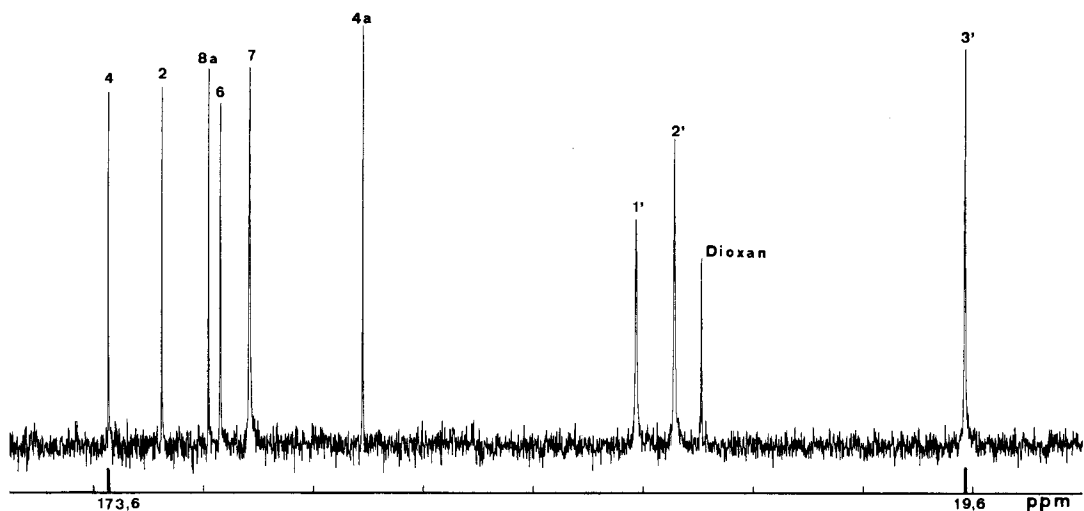


Fig. 3. ^{13}C -NMR.-Spektrum von L-Biopterin (I) in 3 N NaOD

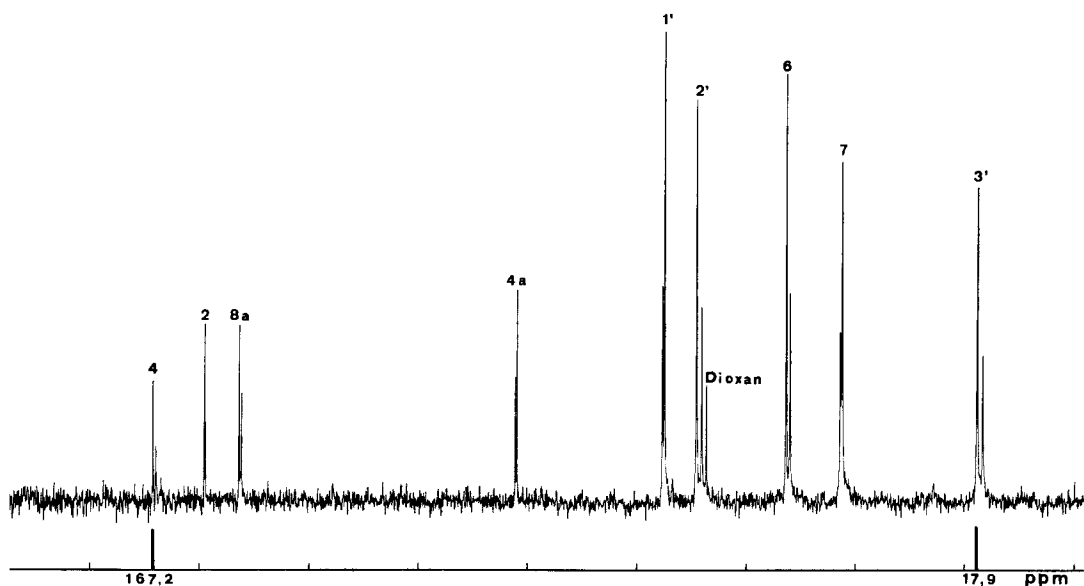
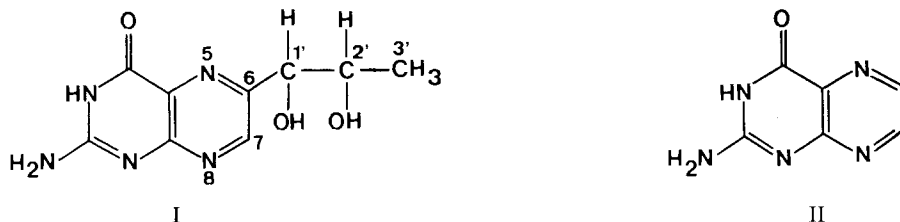


Fig. 4. ^{13}C -NMR.-Spektrum von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin in 3 N NaOD (aufgrund der deutlich verschiedenen Spektren der beiden Diastereomeren kann ihr Mischungsverhältnis von 2 zu 1 abgeschätzt werden)

Verlauf der Oxydation des tetrahydrierten Zwischenproduktes zu L-Biopterin die 6-Dihydroxy-propyl-Kette unter Bildung grosser Mengen an Pterin (II) abgespalten wird. Daraus resultierte eine Ausbeute von 10–15% an L-Biopterin (I) [6]. Analoge Ausbeuten werden erhalten, wenn das Phenylhydrazon anstelle des Benzylphenylhydrazons der 5-Desoxy-L-arabinose verwendet wird [7].



Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Abspaltung der Seitenkette verhindert wird, wenn die dort vorhandenen Hydroxyl-Gruppen geschützt werden [8].

Es war folglich zu erwarten, dass unter Berücksichtigung beider Erkenntnisse (regiospezifische Kondensation mit Hydrazonen und Vermeidung der Seitenketten-Abspaltung) eine gute Synthese für L-Biopterin entwickelt werden konnte. Wird ein acetyliertes Hydrazon der 5-Desoxy-L-arabinose mit 4,5,6-Triamino-6-hydroxypyrimidin kondensiert, so entsteht ein Diacetyl-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin-Derivat, welches durch anschliessende Oxydation in das 1',2'-Diacetyl-L-biopterin überführt wird. Nach der Entacetylierung wird das rohe L-Biopterin (I) neben Spuren von Pterin in 40–50% Ausbeute erhalten. Nach der Reinigung durch Dowex-Chromatographie und Umkristallisation wird reines, kristallines L-Biopterin (I) (35–40%, korrekte Elementaranalysenergebnisse) erhalten, $[\alpha]_{589}^{20} = -65 \pm 3^\circ$ ($c=0,2$; 0,1 N HCl).

L-Biopterin (I) lässt sich mit den in der Pterinchemie üblichen Methoden in die zu erwartende Mischung von zwei 5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin-Diastereomeren katalytisch reduzieren. Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind in den Fig. 1–4 wiedergegeben. Die vier abgebildeten Spektren stehen in guter Übereinstimmung, unter Berücksichtigung des Methylgruppen-Inkrementes, mit denjenigen von L-Neopterin und D-Monapterin bzw. deren 5,6,7,8-Tetrahydro-Derivaten [9].

Eine ausführliche Beschreibung der Synthese von L-Biopterin (I) erfolgt später in dieser Zeitschrift.

Wir danken Herrn Dipl.-Chem. K. Bachmann (Abteilung von Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn) für die Aufnahme der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren, Herrn H. Frohofer, Leiter der mikroanalytischen Abteilung unseres Institutes, für die Elementaranalysen und Frau H. Schiegg für ihre Mitarbeit bei der Herstellung des L-Biopterins.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 59. Mitt.: R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 60, 161 (1977).
- [2] E. L. Patterson, R. Milstrey & E. L. R. Stockstad, *J. Am. chem. Soc.* 78, 5868 (1956); M. Viscontini & H. Raschig, *Helv.* 41, 108 (1958); H. Rembold & H. Metzger, *Chem. Ber.* 96, 1395 (1963); B. Green & H. Rembold, *ibid.* 99, 2162 (1966).
- [3] K. J. M. Andrews, W. E. Barber & B. P. Tong, *Chem. Commun.* 1968, 120.
- [4] E. C. Taylor & P. A. Jacobi, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 6781 (1974); 98, 2301 (1976).
- [5] M. Viscontini & R. Provenzale, *Helv.* 51, 1495 (1968); M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart & J. Mallevialle, *Helv.* 53, 1202 (1970).
- [6] M. Viscontini & R. Provenzale, *Helv.* 52, 1225 (1969).
- [7] T. Sugimoto & S. Matsuura, *Bull. chem. Soc. Japan* 48, 3767 (1975).
- [8] M. Viscontini & W. E. Frei, *Helv.* 55, 574 (1972).
- [9] B. Schircks, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 59, 248 (1976).