

## 37. Über Pterin-Chemie

87. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Regiospezifische Synthese von (Polyhydroxypropyl)-pterinen: Herstellung von D-Anapterin und L-Primapterin

von Max Viscontini\*

Organisch-chemisches Institut der Universität, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

und René Bosshard

Klinisch-chemisches Laboratorium des Kinderspitals, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich

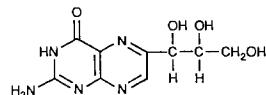
Herrn Prof. Dr. Wolfgang von Philipsborn mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

(7.XII.89)

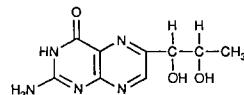
#### Regiospecific Synthesis of (Polyhydroxypropyl)-pterins: Synthesis of D-Anapterin and L-Primapterin

Condensation of 2,5,6-triaminopyrimidin-4-one (**5**) with the semicarbazone of pentoses proceeds regiospecifically with formation of 7-(polyhydroxypropyl)pterins. D-Anapterin (= 7-(D-*erythro*-1',2',3'-trihydroxypropyl)pterin; **D-3**) was obtained in 40% yield, and L-primapterin (= 7-(L-*erythro*-1',2'-dihydroxypropyl)pterin; **L-4**) in 10% yield.

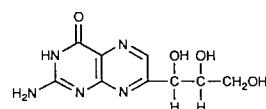
Die Zusammenarbeit unseres Laboratoriums mit verschiedenen Kinderspältern führte zu der interessanten Feststellung, dass im Urin von bestimmten Patienten mit atypischer Phenylketonurie (PKU) neben dem normalen D-Neopterin (**D-1**) und L-Biopterin (**L-2**) zwei neue, an C(7) entsprechend substituierte Pterine, nämlich ein 7-(D- oder L-*erythro*-1',2',3'-Trihydroxypropyl)pterin (**D-3** oder **L-3**) und ein 7-([D- oder L-*erythro*]-1',2'-Dihydroxypropyl)pterin (**D-4** oder **L-4**) nachweisbar sind. Für **3** ist der Name D- oder



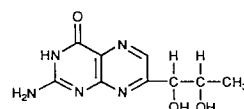
**D-1 = D-Neopterin**



**L-2 = L-Biopterin**



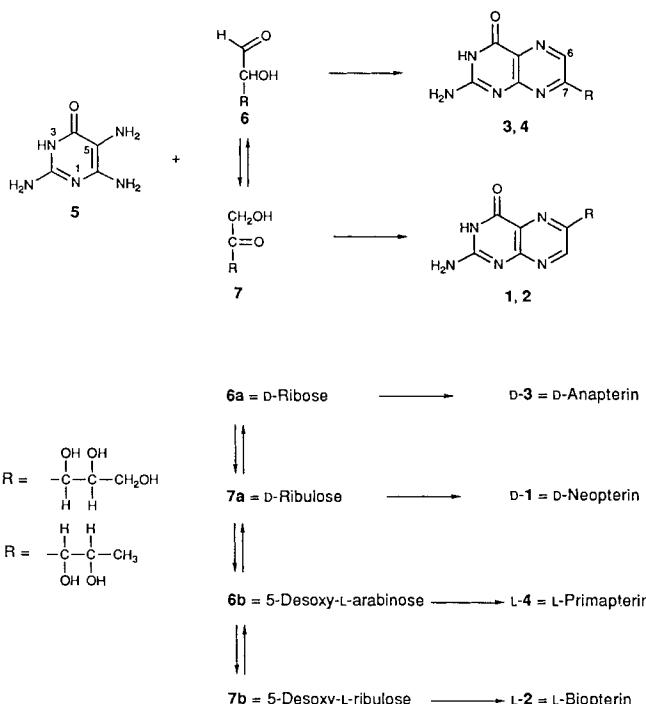
**D-3 = D-Anapterin**



**L-4 = L-Primapterin**

<sup>1)</sup> 86. Mitteilung: [1].

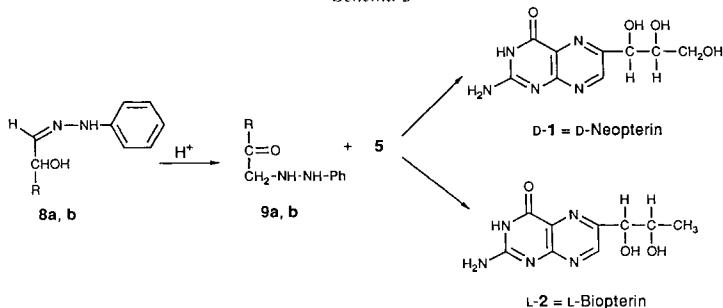
Schema 1



L-Anapterin, für **4** der Name D- oder L-Primapterin vorgeschlagen worden [2]. Eine effiziente Synthese beider Substanzen ist dann notwendig, wenn man ihre biologische Bedeutung weiter studieren will. Die drei Pterine **L-3** sowie D- und L-4 sind bereits mehrmals synthetisiert worden [3], jedoch D-3 wurde unseres Wissens nach noch nicht synthetisiert. Die beschriebenen Methoden sind aber so umständlich, dass die erhaltenen Ausbeuten immer klein geblieben sind. Wir erklären diese Schwierigkeit folgendermassen: kondensiert man 2,5,6-Triamino-3,4-dihydropyrimidin-4-one (**5**) mit einem Zucker **6** bzw. **7**, mit oder ohne Hydrazinzusatz in der Reaktionslösung, so erhält man stets eine Mischung von mehreren Pterinen (*Schema 1*): die einen mit einer 7- die anderen mit einer 6-polyhydroxylierten Seitenkette ( $\rightarrow 1/3 \rightarrow 2/4$ ) [4]. Wahrscheinlich bildet sich eine solche Mischung **1/2/3/4** weil sich der Zucker während der Kondensation im (Al-dose(6) $\rightleftharpoons$ Ketose(7))-Gleichgewicht befindet. Die Oxo-Gruppe beider Substanzen reagiert mit der am stärksten nucleophilen Gruppe von **5**, in diesem Falle mit der 5-Amino-Gruppe. So wird D-3/L-4 aus **6a/6b**, und D-1/L-2 aus **7a/7b** gleichzeitig neben anderen Pterinen gebildet. Die chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften von D-3/L-4 und D-1/L-2 sind sehr ähnlich, was eine saubere Trennung der Substanzen stark erschwert. Die Rohausbeuten variieren zwischen 7 und 70%, die Ausbeuten der reinen Produkte sind bedeutend kleiner.

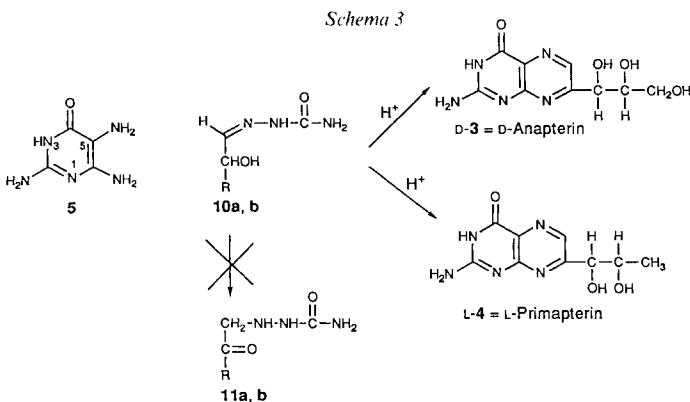
Diese Betrachtungen veranlassten uns nicht mehr die Zucker, sondern deren Phenylhydrazone **8a,b** als Edukte für die Kondensation einzusetzen (*Schema 2*) [5]. Unter schwach sauren Bedingungen gehen die Phenylhydrazone **8a,b** eine Amadori-Umlage-

Schema 2



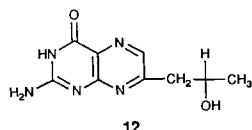
rung **8a,b** mit **9a,b** ein, werden als Ketosen formal fixiert und bilden regiospezifisch **D**-Neopterin (**D-1**) mit **9a** bzw. **L**-Biopterin (**L-2**) mit **9b** [5] [6]. Ähnliche Überlegungen überzeugten uns, dass die Aldose-Struktur **6a,b** fixiert sein sollte, wenn man **D-3/L-4** regiospezifisch gewinnen wollte. Nach verschiedenen negativen Ergebnissen wurde dann ein positives Resultat erreicht, als wir die Aldose-Struktur als Semicarbazone **10a,b** formal fixierten. Man muss annehmen, dass jetzt die *Amadori-Umlagerung* nicht mehr stattfindet und demzufolge kann Typ **1/2** nicht mehr gebildet werden. Die wasserlöslichen Semicarbazone [7] werden nicht isoliert; die Kondensationen werden bei pH 3,5–4,0 (Einstellen mit NaOH oder Acetationen-Zusatz) und unter  $N_2$  ausgeführt. Die besten Ergebnisse werden in wässrigen Lösungen bei 37° nach 6 Tagen bzw. in 50% Dioxan-Lsg. bei 60° nach einer Reaktionszeit von 2½ bis 3 h erhalten.

Schema 3



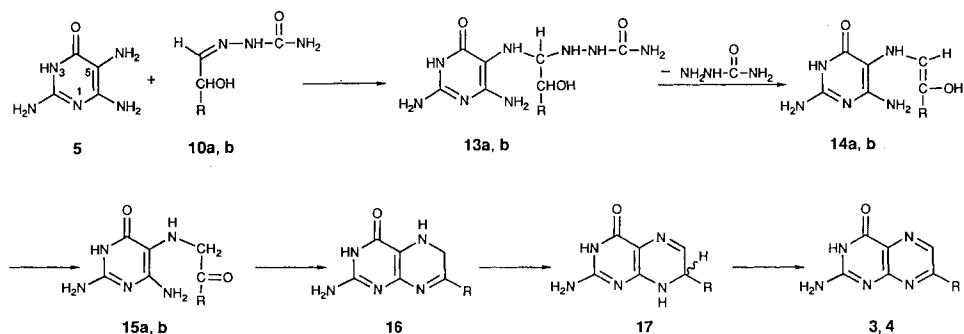
Die Synthesen von **D**-Anapterin (**D-3**) und **L**-Primapterin (**L-4**), obwohl sehr ähnlich mit jenen des **D**-Neopterins (**D-1**) und **L**-Biopterins (**L-2**), weichen von ihnen in folgenden Punkten ab: 1) Die Kondensationen gehen langsamer, weil anscheinend die Semicarbazone **10a,b** beständiger als die Phenylhydrazone **8a,b** sind. 2) Die Pterine, obschon unter  $N_2$  gebildet, liegen am Ende der Reaktion als oxydierte und nicht als hydrierte Substanzen vor, wie dies zu erwarten war. Wir nehmen an, dass das Semicarbazid als Oxydationsmittel während der Reaktion wirkt, analog dem Phenylhydrazin bei der Osazon-Bildung von Zuckern. Eine weitere Oxydation während der Aufarbeitung ist deshalb nicht nötig.

3) Das Spaltprodukt Pterin entsteht nicht bei der L-Primapterin-Bildung. Anscheinend ist die C(7)-Seitenkette dieses Pterins beständiger als jene des L-Biopterins (**L-2**) an C(6). 4) Ein zweites Pterin-Derivat begleitet immer das D-Anapterin (**D-3**) oder das L-Primapterin (**L-4**). Im Falle von **D-3** konnten wir seine Struktur als 1'-Desoxy-D-anapterin ermitteln. Aus Analogiegründen nehmen wir an, dass **L-4** von 1'-Desoxy-L-primapterin **12** begleitet ist. Die Bildung solcher Desoxy-pterine wurde schon von *Weygand* bei der Synthese von (Polyhydroxyalkyl)-pterinen beobachtet [4b].



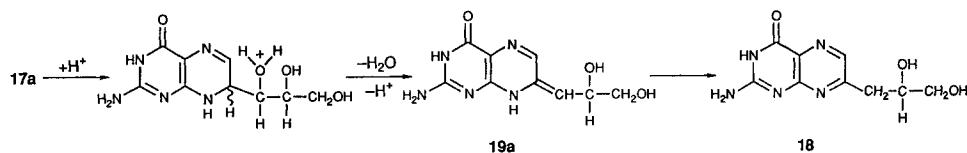
Will man alle diese Tatsachen in Einklang bringen, so kann man einen Mechanismus für die Bildung von **D-3/L-4** vorschlagen, welcher dem Mechanismus für die Bildung des **D-Neopterins (D-1)** [8] und des **L-Biopterins (L-2)** [6] [9] ähnlich ist (*Schema 4*): Erster Schritt der Reaktion ist die Addition des Pyrimidins **5** an das Semicarbazone **10a, b**. Nach der

*Schema 4*

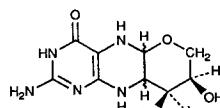


Bildung des unbeständigen Aminals **13** wird das Semicarbazid eliminiert. Das entstandene Enol **14** tautomerisiert zur Ketose **15**. Nach dem Ringschluss **15 → 16** wird das ebenfalls unbeständige 5,6-Dihydropterin **16** gebildet, das sich leicht zu **17** umlagert. Für die Bildung von **18** schlagen wir folgenden Mechanismus vor (*Schema 5*): **16a** tautomerisiert zunächst zu **17a** [10]; es kommt dann zu einer H<sub>2</sub>O-Abspaltung zu **19a**, welches sich schliesslich unter Tautomerisierung zu **18a** stabilisiert.

*Schema 5*



Ob sich während der Entstehung des D-Anapterins (**D-3**) ein N,O-Acetal als tricyclisches Produkt **20** bildet, wie von *Pfleiderer* in anderem Zusammenhang vorgeschlagen wurde [11], konnte nicht nachgewiesen, darf aber nicht ausgeschlossen werden.



20

Das 1'-Desoxy-L-primapterin (**12**) bildet sich leichter auf Kosten des L-Primapterins (**L-4**) als 1'-Desoxy-D-anapterin (**18**) auf Kosten des D-Anapterins (**D-3**), so dass eine rasche Kondensationsreaktion angestrebt werden sollte, am bestens in 50% Dioxan-Lösung. Die Trennung des Gemisches **L-4/12** lässt sich schwer an *Dowex IX4* durchführen, wenn der Anteil an **12** zu gross wird. Die Trennung kleinerer Substanzmengen erweist sich hier als vorteilhaft. Die aufgefangenen Fraktionen werden sorgfältig auf ihren Inhalt mittels DC und HPLC geprüft.

Die Synthese des L-Primapterins **L-4** ist weniger umständlich als jene des D-Biopterins (**D-1**) [6], da seine 7-Seiten-Kette während des Aufarbeitens keiner Spaltung unterliegt. Eine Acetylierung der Hydroxyfunktionen der 5-Desoxy-L-arabinose vor der Kondensation mit **5** ist dadurch nicht nötig. Es darf ferner darauf hingewiesen werden, dass sich Mischungen **D-1/D-3** bzw. **L-2/L-4** in unserem HPLC-System [12] einwandfrei trennen lassen, während DC keine befriedigenden Ergebnisse zeigten (s. *Exper. Teil*); umgekehrt verhalten sich Mischungen **D-3/18** bzw. **L-4/12**, die sich durch DC einwandfrei nebeneinander nachweisen lassen, wogegen das verwendete HPLC-System die 1'-Desoxy-Derivate aufgrund ihrer langen Elutionszeit nicht mehr erfasst.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *H.-C. Curtius*, Direktor des klinisch-chemischen Laboratoriums des Kinderspitals, der uns die Entwicklung der beschriebenen Synthesen vorschlug und einen von uns (*M. V.*) als Gast in seinem Laboratorium aufnahm, bestens, ebenso Frau *L. Kierat* vom gleichen Laboratorium für die HPLC-Aufnahmen. Ferner danken wir folgenden Herren des organisch-chemischen Instituts der Universität Zürich: Dr. *R. Hollenstein* für die Messungen und Interpretation der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, *H. Frohofer* für die Bestimmung der spezifischen optischen Drehungen sowie für die Elementaranalysen, und *P. Uebelhart* für die Aufnahme der CD-Kurven. Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt-Nr. 31-9427-88) unterstützt.

### Experimenteller Teil

1. Allgemeines. DC: Kieselgel, Fertigplatten, *Merck 60 F-254*, Lsg.: i-PrOH/0,3M wässr. B(OH)<sub>3</sub>-Lsg., 4:1. Die absoluten *R<sub>f</sub>*-Werte der verschiedenen Pterine variieren stark mit den verwendeten Platten, jedoch bleiben ihre zueinander relativen Werte konstant. In der Tab. geben wir die *R<sub>f</sub>*-Werte von Pterinen an, die auf eine 10 cm breite

Tabelle. *R<sub>f</sub>*-Werte von Pterinen

	<i>R<sub>f</sub></i>		<i>R<sub>f</sub></i>
L-Biopterin ( <b>L-2</b> )	0,43	1'-Desoxy-L-primapterin ( <b>12</b> )	0,46
L-Monapterin	0,16	D-Anapterin ( <b>D-3</b> )	0,20
D-Neopterin ( <b>D-1</b> )	0,23	1'-Desoxy-D-anapterin ( <b>18</b> )	0,32
L-Primapterin ( <b>L-4</b> )	0,40		

Platte aufgetragen und chromatographiert wurden. Präp. Säulen-Chromatographie: *Dowex IX4*, *Fluka AG*, Buchs. Der mit 0,1M HCOOH oder 0,1M HCl vorbereitete *Dowex*-Brei wurde in die Chromatographiesäulen eingefüllt, mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen, dann mit 0,1M NH<sub>4</sub>OH oder 0,1M NaOH und anschliessend nochmals mit H<sub>2</sub>O behandelt. Die Säulen wurden so verwendet oder mit 0,1M NH<sub>4</sub><sup>+</sup> HCOO<sup>-</sup>-Puffer-Lsg. equilibriert, wenn man die in dieser Puffer-Lsg. gelösten Pterine auftrug. Zum Regenerieren wusch man die Säulen mit 1M HCOOH so lange, bis alle fluoreszierenden bzw. gefärbten Stoffe herausgewaschen wurden. Anschliessend wurde mit H<sub>2</sub>O, 0,1M NH<sub>4</sub>OH oder Puffer-Lsg. reequilibriert. Die Säulen konnten mehrmals benutzt werden. Die optischen Drehungen wurden an einem *LEP-A2-Zeiss*- bzw. *Perkin-Elmer-555*-Gerät gemessen. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (3M DCl) wurden mit einem *Varian-XL200*- und die CD-Kurven mit einem *Jasco-J-500A*-Apparat aufgenommen.

2. *Kondensationen mit und ohne Hydrazin*. Sämtliche Kondensationen, ausgeführt mit äquimolekularen Mengen von 2,5,6-Triamino-3,4-dihydropyrimidin-4-one (**5**), D-Ribose (**6a**) bzw. 5-Desoxy-L-arabinose (**6b**) mit und ohne Hydrazin-Zusatz, unter N<sub>2</sub>, geben Mischungen von D-Neopterin (**D-1**) und D-Anapterin (**D-3**) bzw. L-Biopterin (**L-2**) und L-Primapterin (**L-4**). HPLC-Messungen zeigten 10–15% 6-substituierte gegenüber 85–90% 7-substituierte Derivate in den Mischungen. Alle Versuche, beide Derivate mit chromatographischen Methoden voneinander zu trennen, schlugen fehl.

3. 7-(D-erythro-1',2',3'-Trihydroxypropyl)pterin (D-Anapterin; **D-3**). Eine Lsg. von 750 mg (5 mmol) **6a**, 558 mg (5 mmol) Semicarbazid·HCl in 10 ml H<sub>2</sub>O wurde in einem verschlossenen Gefäß 3–4 h bei RT. stehengelassen. Daraufhin wurde N<sub>2</sub> durch die Lsg. geleitet, 930 mg **5**·2 HCl·H<sub>2</sub>O (4 mmol) zugegeben, und anschliessend 10M NaOH bis pH 3,8–4,0 zugetropft. Das mit N<sub>2</sub> gefüllte Gefäß wurde leicht erwärmt (40–50°), um eine eventuell entstandene Fällung zu lösen und 6 Tage lang bei 37° im Dunkeln stehengelassen. Man beobachtete eine langsame Verfärbung der Lsg. und die Bildung eines braunen Niederschlags. Danach wurden 50 ml H<sub>2</sub>O und 2,5 ml 2M NH<sub>4</sub>OH langsam zugegeben, wobei der grösste Teil des Niederschlags in Lsg. ging. Das Unlösliche wurde abfiltriert und das Filtrat auf eine *Dowex-IX4*-Säule (5 × 4 cm) gebracht. Pterine und braune Begleitstoffe wurden oben gehalten, während die Salze durchliefen. Die Säule wurde mit H<sub>2</sub>O neutralgewaschen und die Pterine mit 0,02M AcOH eluiert (TLC Kontrolle). Das Eluat wurde mit 2M NH<sub>4</sub>OH auf pH 9 gebracht und rechromatographiert (*Dowex-4X1*-Säule, 5 × 15 cm) mit abnehmendem pH-Gradienten 8,4–7,8 (ca. 1,5 l 0,1M NH<sub>4</sub><sup>+</sup> HCOO<sup>-</sup>-Lsg.). Die D-Anapterin- bzw. Desoxy-D-anapterin-Fraktionen (je 12–13 ml) wurden entsalzt, wie in Kap. 5 beschrieben ist: 405 mg **D-3** (40% auf **5** bezogen). Umlkristallisation aus H<sub>2</sub>O (150 mg in 75 ml, 90°): reines, mikrokristallines, fast farbloses **D-3**. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +19,5 (c = 0,4, 0,1N HCl). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> für **L-3** = -13 [3b]. Die UV-Spektren sind mit denjenigen des L-Enantiomers identisch [3b]. Das CD-Spektrum von **D-3** (1,5 mg in 25 ml 0,1N HCl, 5 cm), obwohl leicht bathochrom verschoben, gleicht demjenigen **D-1** sehr (Fig. 1). <sup>1</sup>H-NMR (Fig. 2): 8,87 (s, H—C(6));

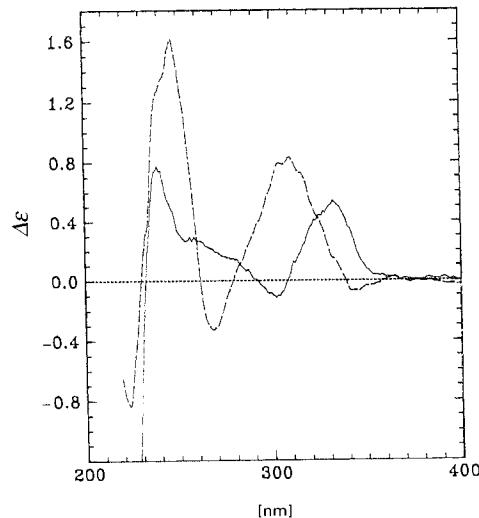
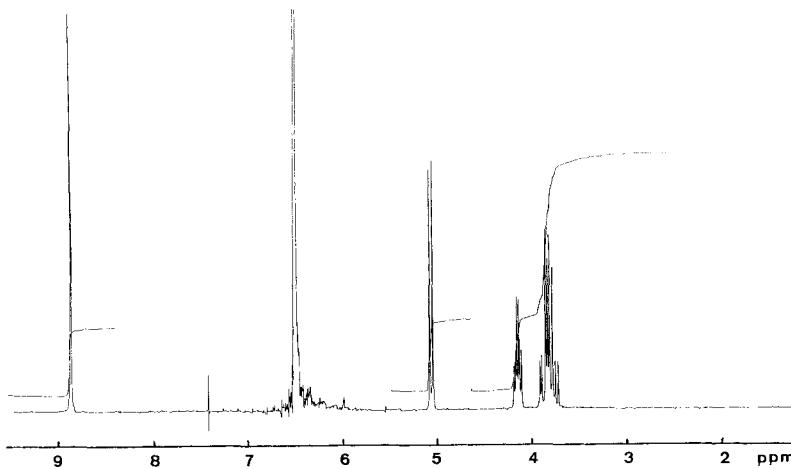
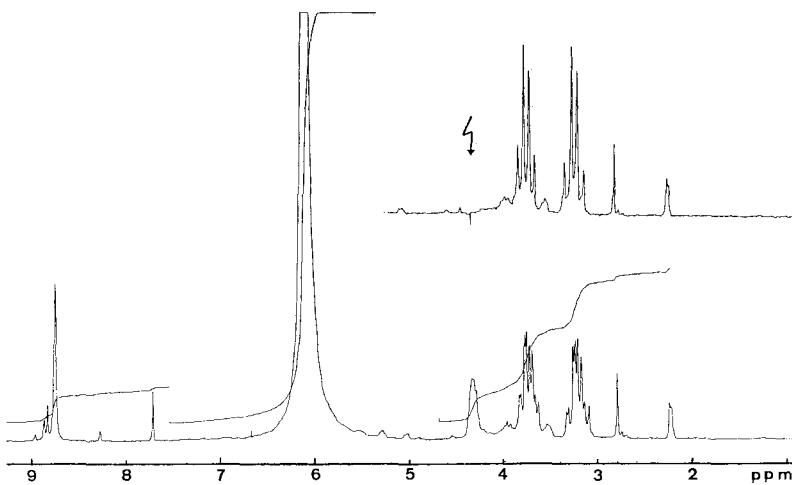


Fig. 1. CD-Spektrum (0,1N HCl) von D-Anapterin (**D-3**; —) und D-Neopterin (**D-1**; ----)

Fig. 2.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (3N DCl) von D-Anapterin (D-3)Fig. 3.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (0,1N DCl) von 1'-Desoxy-D-anapterin (18)

5,07–5,04 (*d*,  $J = 3,3$ , H–C(1')); 4,18–4,10 (*m*, H–C(2')); 3,90–3,71 (*m*, 2 H–C(3')). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$  (253,22): C 42,69, H 4,38, N 27,66; gef.: C 42,62, H 4,46, N 27,48.

4. 7-(D-2',3'-Dihydroxypropyl)pterin (= 1'-Desoxy-D-anapterin; **18**). Die das Pterin **18** enthaltenden Fraktionen, welche bei der Chromatographie von **D-3** gesammelt wurden, wurden analog entsalzt. Man isolierte aus mehreren Ansätzen 18 mg von **18**, deren UV-Spektren mit denjenigen von **D-3** identisch sind.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Fig. 3): 8,75 (*s*, H–C(6)); 4,36–4,25 (*m*, H–C(2')); 3,81–3,61 (*m*, 2 H–C(1')); 3,32–3,08 (*m*, 2 H–C(3')). Die Bestrahlung von H–C(2') ändert *m* von 2 H–C(1') und 2 H–C(3') in *q*. Dieses Experiment beweist, dass die Struktur **18** dem Pterin entspricht, welches D-Anapterin (**D-3**) begleitet.

5. 7-(L-erythro-1',2'-Dihydroxypropyl)pterin (L-Primapterin; L- **4**). In einem 100-ml-Dreihalskolben versehen mit Rückflusskühler,  $\text{N}_2$ -Spülung und Magnetrührer wurde ca. 1,35 g (7 mmol) 5-Desoxy-L-arabinose-tri-

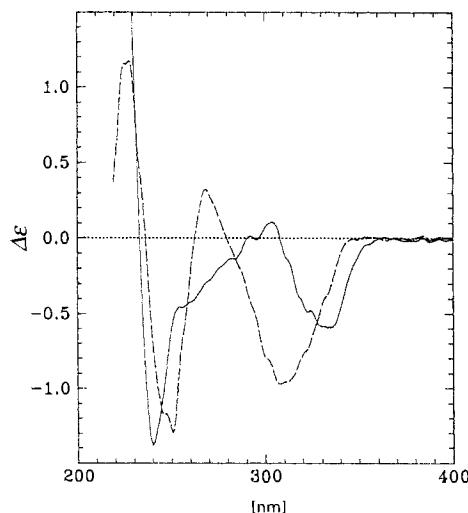


Fig. 4. CD-Spektrum (0,1N HCl) von L-Primapterin (L-4; —) und L-Biopterin (L-2; ----)

hydrat [13] gelöst in 12 ml H<sub>2</sub>O vorgelegt. Nach Zugabe von 16,0 ml Dioxan und 1,6 ml 4M Na<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>-Lsg. (6,4 mmol) wurden 0,74 g Semicarbazid · HCl (6,6 mmol) zugefügt und die Lsg. gerührt (1 h, 22°). Hierauf wurden 1,48 g (6,7 mmol) 5 · 2 HCl · H<sub>2</sub>O zugefügt, gefolgt nach wenigen min von weiteren 2 ml 4M Na<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>-Lsg. (8 mmol) zur entstandenen rötlichen Lsg. Die erst dunkel gewordene Lsg. hellte sich nach ca. ½ h Rühren (N<sub>2</sub>, RT.) auf und wurde dann für 3 h bei 60–70° weiter gerührt. Der abgekühlte, wieder dunkel gewordene Ansatz wurde mit verdünnter NaOH-Lsg. auf pH 6–6,5 eingestellt. Nach Eindampfen der Suspension i. V. unter Zusatz von 3 × 100 ml EtOH wurde der Rückstand mit ca. 100 ml Aceton verrieben und abgenutscht. Nach Waschen mit Aceton und Trocknen (12 Torr, 20°) erhielt man 4,5 g Rohprodukt. Zur Reinigung wurden 1,5 g des Produkts mit 200 ml, 0,1M NH<sub>4</sub><sup>+</sup>HCOO<sup>-</sup>-Pufferlsg. (pH 8,4) und 200 ml H<sub>2</sub>O gut verrührt, die Suspension mit 5N NH<sub>4</sub>OH auf pH 8,4 eingestellt und 15 h bei 4° stehengelassen. Darauf filtrierte man den unlöslichen Anteil über eine mit Celite 535

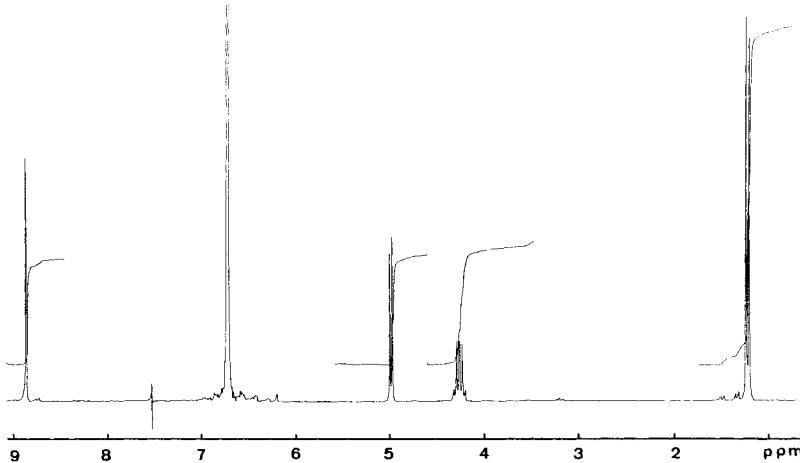


Fig. 5. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (0,1N DCl) von L-Primapterin (L-4)

belegte Glasfritte (*D4*) ab und wusch mit 100 ml 0,1M  $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$ -Pufferlsg. (pH 8,4) nach. Die klare Lsg. wurde auf eine mit gleicher Pufferlsg. äquilibrierte Chromatographie-Säule (*Dowex 1X4*, Formiat-Form, 2,6 × 27 cm) aufgetragen und dann mit linearem pH-Gradienten eluiert: 2,2 l 0,125M  $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$ -Lsg. (pH 8,4)/2,2 l 0,125M  $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$ -Lsg. (pH 7,4) (Fluss 280 ml/h), wobei, nach einem Vorlauf von 1,3 l, Fraktionen von 20 ml gefasst wurden. Die **L-4** enthaltenden Fraktionen (HPLC- und DC-Kontrolle) wurden gesammelt, mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf pH 8–9 gestellt und auf eine identische Säule zwecks Entsalzung gegeben. Nach kurzem Waschen mit 0,1M  $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$ -Lsg. (pH 8,4) wurde das Pterin mit 0,005M AcOH eluiert. Die **L-4** enthaltenden Fraktionen (HPLC, DC) wurden i. V. auf wenige ml eingeengt, wobei **L-4** ausfiel. Abnutschen, Waschen mit wenig  $\text{H}_2\text{O}$  (0°), Aceton und Trocknen (12 Torr, 22°) ergab 37 mg **L-4** (8% auf **5** bezogen). Umkristallisation (60 mg) aus heissem  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml  $\text{H}_2\text{O}$  + 1 Tropfen Eisessig), Erkalten (15 h, 5°), Abnutschen, Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , anschliessend mit Aceton, Trocknen ergab 51 mg reines **L-4**.  $[\alpha]_D^{22} = -37,4$  ( $c = 0,1$ , 1N HCl; [3b]: -18°). Die UV-Spektren stimmen mit den in [3b] beschriebenen überein. Die CD-Kurve (*Fig. 4*) von **L-4** (3 mg in 50 ml 0,1N HCl) gleicht derjenigen **L-2** sehr, obwohl sie ein wenig bathochrom verschoben ist.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (*Fig. 5*): 8,87 (s, H—C(6)); 5,00–4,98 (d,  $J = 2$ , H—C(1')); 4,33–4,21 (m, H—C(2')); 1,23–1,20 (d,  $J = 2$ , 3 H—C(3')). Anal. ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$  (237,22): C 45,57, H 4,67, N 29,52; gef.: C 45,54, H 4,89, N 29,35.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Viscontini, in 'Pteridines and Biogenic Amines', Eds. R. A. Levine, S. Milstien, D. N. Kuhn und H.-C. Curtius, Lakeshore Publishing Company, Grosse Pointe, Michigan, 1989, S. 59.
- [2] H.-C. Curtius, T. Kuster, A. Matasovic, N. Blau, J.-L. Dhondt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *153*, 715.
- [3] a) H. S. Forrest, H. K. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4865; E. L. Pattersem, R. Milstrey, E. L. R. Stokstad, *ibid.* **1956**, *78*, 5868; M. Viscontini, H. Raschid, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 108; b) H. Rembold, H. Metzger, *Z. Physiol. Chem.* **1962**, *329*, 291; *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1395; H. Rembold, L. Buchmann, *ibid.* **1963**, *96*, 1406; H. Rembold, R. Eder, in 'Methods of Enzymology', Academic Press, New York, 1971, Vol. XVIII b, S. 670.
- [4] a) P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden, A. Siegwart, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1031; H. S. Forrest, J. Walker, *Nature (London)* **1948**, *161*, 308; *J. Chem. Soc.* **1949**, 79; P. Karrer, R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 777, 782; b) F. Weygand, A. Wacker, V. Schmied-Kowarzik, *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 25; F. Weygand, H. Simon, K. D. Keil, H. Millauer, *ibid.* **1964**, *97*, 1002.
- [5] M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart, J. Mallevialle, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1202.
- [6] B. Schirks, J.-H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 211; *ibid.* **1985**, *68*, 1963.
- [7] L. Maquenne, O. Goodwin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 1075.
- [8] M. Viscontini, R. Provenzale, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1495.
- [9] M. Viscontini, in 'Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines', Eds. W. Pfleiderer, H. Wachter und H.-C. Curtius, W. de Gruyter, Berlin–New York, 1984, Vol. 3, S. 19.
- [10] P. K. Sengupta, H. A. Breitschmid, J.-H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 922.
- [11] R. Soyka, W. Pfleiderer, in 'Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines', Eds. H. Wachter, H.-C. Curtius und W. Pfleiderer, W. de Gruyter, Berlin–New York, 1985, Vol. 4, S. 33.
- [12] A. Niederwieser, W. Staudenmann, E. Wetzel, *J. Chromatogr.* **1984**, *290*, 237.
- [13] E. C. Taylor, P. A. Jacobi, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6781; *ibid.* **1976**, *98*, 2301.