

**I. SYNTHESSEN IM  
SIDERAMINGEBIET**

**II. SYNTHESE VON  $\delta$ -N-HYDROXY-  
L-ARGININ**

**ABHANDLUNG  
zur Erlangung**

**des Titels eines Doktors der technischen Wissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE ZÜRICH**

**vorgelegt von  
JOERG WIDMER  
dipl. Chem. ETH  
geboren am 8. Juli 1944  
von Bern**

**Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. V. Prelog, Referent  
Prof. Dr. W. Keller-Schierlein, Korreferent**

**aku-Fotodruck  
Zürich  
1974**

## Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Aus  $\delta$ -Nitro-l-norvalin wurde über den Dipeptidmethylester die Diketopiperazinverbindung erhalten. Katalytische Hydrierung in Eisessig mit Pd-Bariumsulfat oder Pd-Aluminiumoxid als Katalysator ergab die Dihydroxylaminverbindung, die nach N-Acetylierung in guter Ausbeute Rhodotorulasäure ergab, die in ihren chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften mit natürlicher Rhodotorulasäure übereinstimmt.
2. Wittig-Reaktion zwischen l-(Tetrahydro-2-pyranoxy)-butanon-(3) und Triphenyl-methoxycarbonylmethylen-phosphoran führte zum cis-trans-Isomerengemisch der O-(Tetrahydro-2-pyranyl)- $\Delta^2$ -anhydromevalonsäure-methylester. Abspaltung der Tetrahydro-2-pyranylschutzgruppe mit Säure führte zu  $\Delta^2$ -Anhydromevalolakton und trans- $\Delta^2$ -Anhydromevalonsäure-methylester, der mit dem aus dem Abbau des Ferrirubins erhaltenen Ester übereinstimmt.
3. Reformatsky-Reaktion zwischen Bromessigsäure-tert.-butylester und l-Acetoxy-butan-on-(3), gefolgt von Wasserabspaltung ergab 3-Methyl-pentadiensäure-tert.-butylester und ein Gemisch isomeren O-Acetyl-anhydromevalonsäure-tert.-butylester. Das Isomerengemisch konnte durch Craig-Verteilung bzw. präparative Gaschromatographie in die cis- und trans- $\Delta^2$ -O-Acetyl-anhydromevalonsäure-tert.-butylester bzw. die entsprechenden  $\Delta^{3,6}$ - und  $\Delta^3$ -Isomeren aufgetrennt werden. Aus den cis- und trans- $\Delta^2$ -Isomeren konnten kristalline cis- und trans-Anhydromevalonsäure erhalten werden. Aus dem trans- $\Delta^2$ -isomeren Ester wurden mit 2,4-Dinitrophenol bzw. N-Hydroxysuccinimid die beiden aktiven Ester hergestellt.
4. Umsatz der Dihydroxylaminverbindung (siehe 1.) mit den zwei aktiven Estern ergab Diacetyl-dimerumsäure, die in ihren chem

schen und physikalischen Eigenschaften mit dem aus dem Naturstoff hergestellten Präparat übereinstimmte. Di-desacetylierung von authentischer Diacetyl-dimerumsäure führte zu Dimerumsäure, die im Vergleich mit dem Naturstoff keinen Unterschied zeigte.

5. Aus L-Ornithin wurde in fünf Reaktionsschritten  $\alpha$ -N-Boc- $\delta$ -N-(p-methoxy-benzyliden)-L-ornithin-tert.-butylester hergestellt. Das mit m-Chlor-perbenzoesäure aus letzterem erhaltene Oxaziridin wurde mit Dowex 50 X-2 ( $H^+$ ) sehr rasch vollständig gespalten. Es entstanden der entsprechende Hydroxylaminokörper und das Nitron (Verhältnis ca. 1:1). Umsatz der Hydroxylaminoverbindung mit S-Aethyl-isothioharnstoff lieferte nach Abspaltung der Schutzgruppen  $\delta$ -N-Hydroxy-L-arginin, welches in allen seinen Eigenschaften mit dem authentischen Präparat übereinstimmte.

6. Die Spaltung von 3-p-Anisyl-oxaziridinen erfolgte ungefähr tausendmal rascher als jene von trans-3-Phenyl-oxaziridinen. Für die rasche Spaltung von 3-p-Anisyl-oxaziridinen wurde ein Mechanismus vorgeschlagen. Spaltung der C-O Bindung des Oxaziridinringes führt zum Nitron und Spaltung der C-N Bindung zu Hydroxylaminokörper und Aldehyd.

7.  $\alpha$ -N-Boc- $\delta$ -N-hydroxy-L-ornithin-tert.-butylester reagierte mit dem aktiven Ester der trans-Säure (siehe 3.) zum geschützten trans-Fusarinin. Abspaltung der drei Schutzgruppen führte zu einheitlichem trans-Fusarinin.

8. Die saure Hydrolyse des Nitrons (siehe 5.) führte zu  $\delta$ -N-Hydroxy-L-ornithin, dessen 2-Nitro-indandionsalz mit jenem aus der authentischen Aminosäure übereinstimmte.