

enthält das Homothromboxan-Gerüst^[8]. Um einen Zugang zu den höher oxidierten Ringsystemen der Aflatoxine^[9] und Caryoptine^[10] zu eröffnen, synthetisierten wir aus **5** das Cyanhydrin **7**; dessen Bestrahlung führte in 51% Ausbeute zu einem Gemisch von Cyaniden wie **8**.

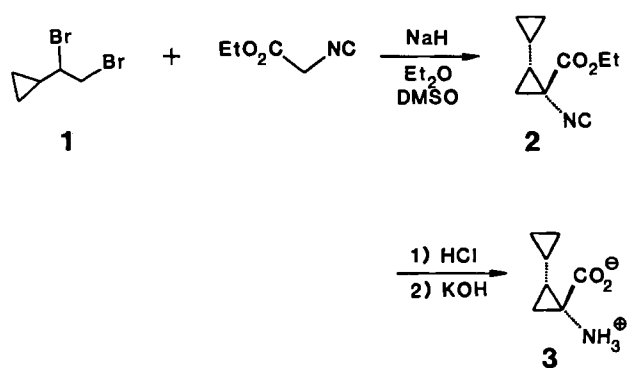
Eingegangen am 5. August 1985 [Z 1418]

- [1] D. Morton, N. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3947; *Adv. Photochem.* **9** (1974) 197.
- [2] W. D. Stohrer, G. Wiech, G. Quinkert, *Angew. Chem.* **86** (1974) 200; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 200 und drei dort direkt vorangegangene Zuschriften.
- [3] M. Ikeda, M. Takahashi, T. Uchino, K. Ohno, Y. Tamura, M. Kido, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 4241. Die Herstellung von **1** nach dem Verfahren von Ikeda et al. erfordert als letzten Schritt die Methanolyse eines tricyclischen Lactons. Unter den Reaktionsbedingungen epimerisiert jedoch das *trans*-2,4-disubstituierte Cyclobutanon (von Versuch zu Versuch unterschiedlich stark). Folgende Variante hat sich besser bewährt: Hydrolyse mit einem Äquivalent NaOH in THF und Methylierung mit CH_2N_2 .
- [4] Umsetzung des Enons mit 3-Buten-1-ol (*p*-TsOH, Benzol, Rückfluß, 67%; Produkt-Kp = 70°C/0.5 Torr), gefolgt von einer intramolekularen [2+2]-Photocycloaddition (Aceton, 450W-Hanovialampe, Pyrex, 16 h, 92%) ergab ausschließlich den gewünschten Tricyclus. Baeyer-Villiger-Oxidation (*m*-Chlorperbenzoesäure, CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 83% nach Chromatographie) und Methanolyse (oder Hydrolyse und Methylierung) führten zu **5** (93%). Oxidation mit Pyridiniumdichromat (2 Äquiv., CH_2Cl_2 , Aufarbeitung mit 2 Äquiv. NEt_3 ; 54%) und Umsetzung mit KCN/AcOH lieferten **7** in quantitativer Ausbeute. – Alle neuen Verbindungen ergaben passende NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten.
- [5] F. Camps, J. Coll, A. Cortel, A. Messegueur, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1709.
- [6] Die $\pi^* \leftarrow n$ -Bande im UV-Spektrum von **1** zeigt keine signifikante Solvensabhängigkeit.
- [7] R. D. Miller, P. Göllitz, J. Janssen, J. Lemmens, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 7277.
- [8] T. K. Schaaf, D. L. Bussolotti, M. J. Parray, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6502.
- [9] J. Heathcote, J. Hibbert: *Aflatoxins: Chemical and Biological Aspects*, Elsevier, Oxford 1978.
- [10] P. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi, D. Eider, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 1975; S. Hosozawa, N. Kato, K. Munakata, *Phytochemistry* **13** (1974) 308; N. Kato, M. Shibayama, K. Munakata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 712.

Cyclopropylsubstituierte Aminocyclopropanecarbonsäure (Cyclopropyl-ACC) – eine Studie zum Mechanismus der Ethylen-Biosynthese**

Von Michael C. Pirrung* und Gerard M. McGeehan

Wir berichten hier über eine Synthese von 1-Amino-2-cyclopropylcyclopropanecarbonsäure (Cyclopropyl-ACC) **3** sowie über deren Verwendung bei der Untersuchung des Mechanismus der Ethylen-Biosynthese in Pflanzen. Bei der Synthese von ACC-Derivaten hat sich die Umsetzung von 1,2-Dibromiden mit Isocyanessigsäureethylester nach Schöllkopf et al.^[1] bewährt^[2]. So reagiert auch 1',2'-Dibromethylcyclopropan **1**^[3] mit Isocyanethylacetat in Gegenwart von NaH in Ether/Dimethylsulfoxid (DMSO) zum Bicyclopropyl-Derivat **2** in 20–27% Ausbeute. Nach zweistufiger Hydrolyse und Ionenaustausch-Chromatographie wird Cyclopropyl-ACC **3**^[4] in 85–95% Ausbeute als Isomerenmisch (> 7:1) erhalten. Die Formel zeigt das Hauptisomer, dessen Struktur durch einen Vergleich des ^{13}C -NMR-Spektrums mit dem von Methyl-ACC geklärt wurde; auch die Bioassay-Befunde sind damit in Einklang.



Yang et al. fanden, daß in Alkyl-ACC-Derivaten die Alkyl- und die Carboxygruppe *trans*-ständig angeordnet sein müssen, wenn diese Verbindungen von pflanzlichem Gewebe metabolisiert werden sollen^[5]. *trans*-Methyl-ACC ist ein guter Inhibitor der Ethylen-Biosynthese ($K_1 = 0.5 \text{ mM}$) und wird von Mungobohnen-Hypokotylsegmenten zu Propylen umgesetzt^[2]. Eine Dixon-Analyse der Inhibierung der Ethylen-Biosynthese in Mungobohnen durch Cyclopropyl-ACC **3** ergab einen K_1 -Wert von 1.5 mM ^[6]. Die im Vergleich zur Methyl- größere Cyclopropylgruppe erschwert bei **3** dessen Annäherung an das aktive Zentrum.

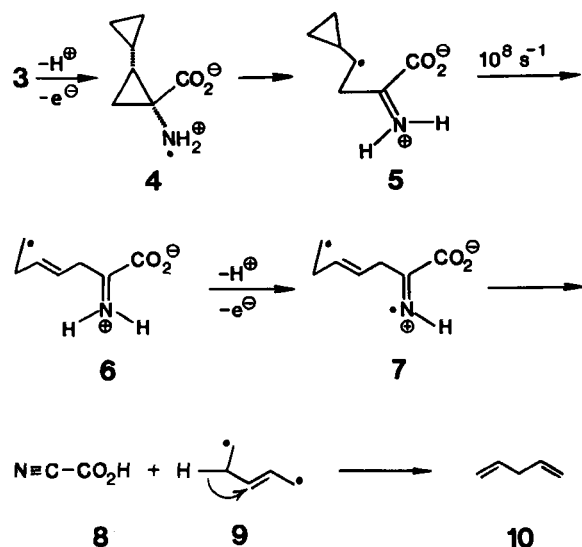
Aufgrund des früher vorgeschlagenen Mechanismus der Ethylen-Biosynthese^[7] erwarteten wir, daß in den ersten Schritten der Metabolisierung von **3** in Pflanzen via **4** das (substituierte) Cyclopropylmethyl-Radikal **5** entsteht; diese Spezies sollte in einer zweiten Ringöffnung weiterreagieren. Von Apfelfruchtfleisch wird aus **3** langsam 1,4-Pentadien **10** freigesetzt (durch GC/MS identifiziert). Mit NaOCl, das ACC in einer konzentrierten Reaktion in Ethylen umwandelt^[8], reagiert **3** nur zu Vinylcyclopropan.

Da **3** zwar ein guter Inhibitor der Ethylen-Biosynthese ist, 1,4-Pentadien **10** aber nur langsam entsteht, schien es wahrscheinlich, daß eine der Radikalzwischenstufen auch

[*] Prof. Dr. M. C. Pirrung, Dipl.-Chem. G. M. McGeehan
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305 (USA)

[**] Ethylen-Biosynthese, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom US-Israel Binational Agricultural Research and Development Fund unterstützt. – 3. Mitteilung: M. C. Pirrung, *Bioorg. Chem.* **13** (1985) 219.

noch anders weiterreagiert, eventuell sogar den Ethylen-Biosyntheseapparat angreift. Um die zeitabhängige Inaktivierung zu untersuchen, wurden Mungobohnen-Hypokotylsegmente mit 3 in verschiedenen Konzentrationen inkubi-



Schema 1.

biert; nach bestimmten Zeiten wurden Proben entnommen und mit ACC im Überschuß inkubiert. Es zeigte sich, daß die Ethylen-Biosynthese im Laufe der Zeit schwächer wird^[5] (Abb. 1). Zwar ist der Prozeß nicht genau erster Ordnung, doch konnte für die Inaktivierung eine Geschwindigkeitskonstante von $1.7 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ bestimmt werden. Mit einem Überschuß an ACC läßt sich der Biosyntheseapparat vor dieser Inaktivierung schützen, aber es ist unmöglich, den Anteil der beiden Reaktionswege von 3 (Bildung von 10 und Inaktivierung des Biosyntheseapparats) zu ermitteln, da die Ausbeute an 1,4-Pentadien sehr niedrig ist. Die Inaktivierung der Ethylen-Biosynthese in Pflanzen durch 3 rührt also von dessen spezifischem Metabolisierungsmechanismus her.

Die Ergebnisse stützten das Auftreten einer „halboffenen“ Radikalzwischenstufe und des sukzessiven Eielektronentransfers bei der Ethylen-Biosynthese. Die Entstehung von 1,4-Pentadien 10 läßt sich mit einem Mechanismus erklären, wie er in Schema 1 formuliert ist, dessen letzter Schritt in einer 1,2-Wasserstoffverschiebung in einem Radikal wie 9 besteht. Es ist wahrscheinlich, daß die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten des aus ACC und

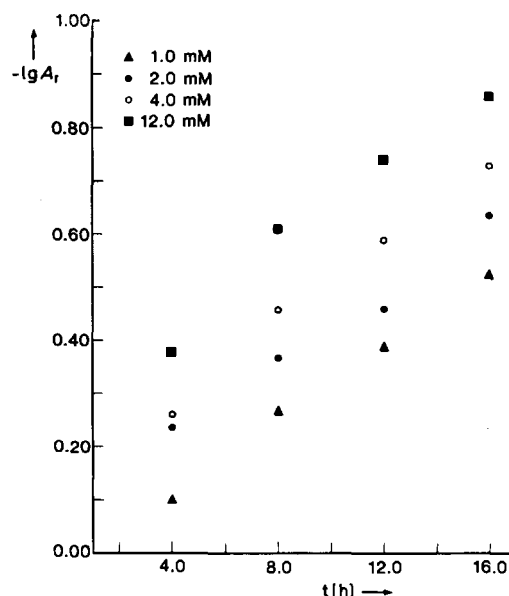


Abb. 1. Inhibition der Ethylen-Biosynthese durch 3. Auftragung des negativen Logarithmus der Restaktivität ($-\lg A_t$) gegen die Inkubationszeit. Oben links sind die Konzentrationen an 3 angegeben. Siehe auch Text.

3 entstehenden „halboffenen“ Radikals für den geringen Umsatz und für die Suicid-Inhibierung verantwortlich sind.

Eingegangen am 5. August 1985 [Z 1419]

- [1] U. Schöllkopf, R. Harms, D. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1973, 611.
- [2] M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [3] Hergestellt in 59% Gesamtausbeute aus Cyclopropylmethylketon durch Bromierung (1. Br_2 , MeOH , 0°C , 40 min; 2. H_2O , 20 min, Raumtemp.), Reduktion (NaBH_4 , MeOH , 0°C , 20 min) (89.6% über beide Stufen) und $\text{OH} \rightarrow \text{Br}$ -Austausch (Ph_3P , Br_2 , CH_3CN , 2 h). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.41$ (1 H, m), 0.68 (1 H, m), 0.77 (1 H, m), 0.96 (1 H, m), 1.30 (1 H, m), 3.64 (1 H, ddd, $J = 12.3, 8.1, 5.4$ Hz), 3.83 (1 H, dd, $J = 10.4, 8.1$ Hz), 3.89 (1 H, dd, $J = 10.4, 5.4$ Hz); IR (Film): $\nu = 3090, 3000, 1430, 1140, 1020, 935, 830 \text{ cm}^{-1}$; korrekte Elementaranalyse.
- [4] $\text{Fp} = 211$ (Zers.); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 0.14$ (2 H, m), 0.44 (2 H, m), 0.55 (1 H, m), 0.79 (1 H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.22 (1 H, dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz), 1.38 (1 H, ddd, $J = 9.8, 6.5, 5.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3.55, 3.98, 7.35, 16.82, 27.17, 39.83, 175.68$; korrekte Elementaranalyse.
- [5] N. Hoffman, S. Yang, A. Ichihara, S. Sakamura, *Plant Physiol.* 70 (1982) 195.
- [6] S. Yang, Y.-B. Yu, *Plant Physiol.* 64 (1979) 1074.
- [7] M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7207.
- [8] R. Adlington, J. Baldwin, B. Rawlings, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 290.