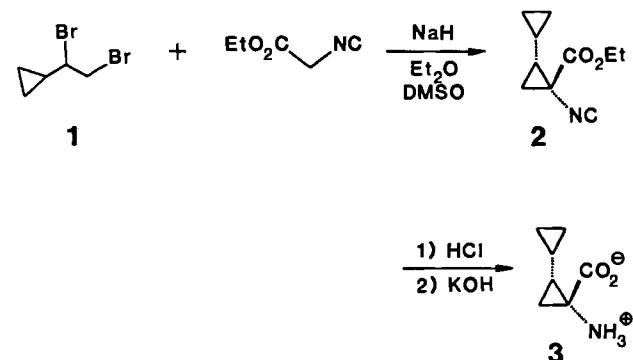


Cyclopropylsubstituierte Aminocyclopropancarbonsäure (Cyclopropyl-ACC) – eine Studie zum Mechanismus der Ethylen-Biosynthese**

Von Michael C. Pirrung* und Gerard M. McGeehan

Wir berichten hier über eine Synthese von 1-Amino-2-cyclopropylcyclopropancarbonsäure (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 Bicycliclopropyl-Derivat 2 in 20–27% Ausbeute. Nach zweistufiger Hydrolyse und Ionenaustausch-Chromatographie wird Cyclopropyl-ACC 3^[4] in 85–95% Ausbeute als Isomergemisch (>7:1) erhalten. Die Formel zeigt das Hauptisomer, dessen Struktur durch einen Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums mit dem von Methyl-ACC geklärt wurde; auch die Bioassay-Befunde sind damit in Einklang.



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 Methanolysen 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*-Chlorperbenzoësäure, CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 83% nach Chromatographie) und Methanolysen (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. Messeguer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1709.
- [6] Die $\pi^* \leftarrow n$ -Bande im UV-Spektrum von 1 zeigt keine signifikante Solvensabhängigkeit.
- [7] R. D. Miller, P. Göltz, J. Janssen, J. Lemmens, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7277.
- [8] T. K. Schaaf, D. L. Bussolotti, M. J. Parry, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6502.
- [9] J. Heathcote, J. Hibbert: *Aflatoxins: Chemical and Biological Aspects*. Elsivier, 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.

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 Inhibition 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.

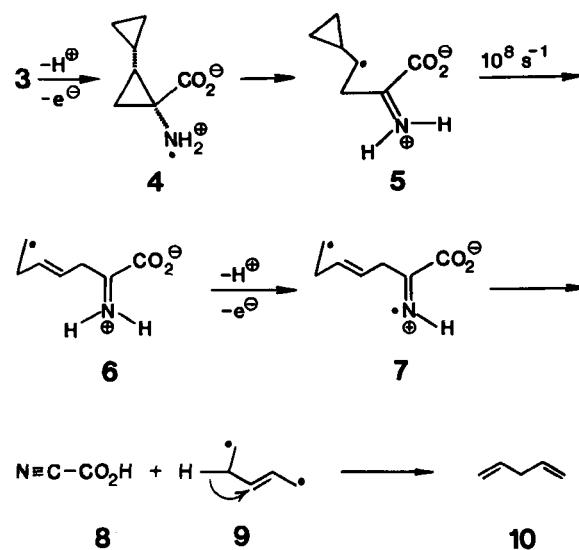
Aufgrund des früher vorgeschlagenen Mechanismus der Ethylen-Biosynthese^[7] erwarteten wir, daß in den ersten Schritten der Metabolisierung von 3 in Pflanzen via 4 das (substituierte) Cyclopropylmethyl-Radikal 5 entsteht; diese Spezies sollte in einer zweiten Ringöffnung weiterreagieren. Von Apfelfruchtfleisch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



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** röhrt also von dessen spezifischem Metabolisierungsmechanismus her.

Die Ergebnisse stützen das Auftreten einer „halboffenen“ Radikalzwischenstufe und des sukzessiven Einelektronentransfers 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

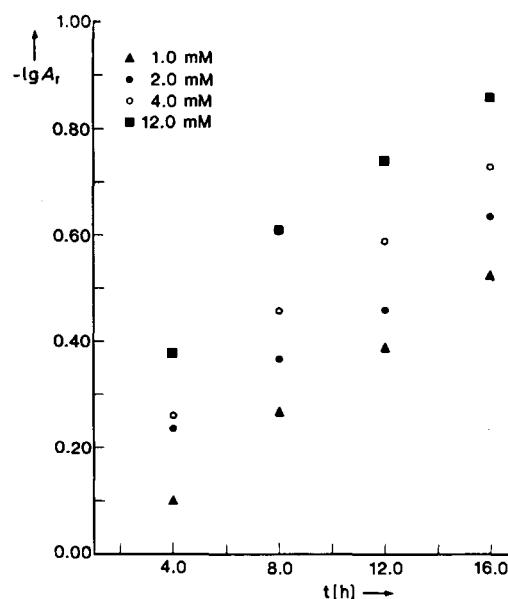


Abb. 1. Inhibition der Ethylen-Biosynthese durch **3**. Auftragung des negativen Logarithmus der Restaktivität ($-\lg A_r$) gegen die Inkubationszeit. Oben links sind die Konzentrationen an **3** angegeben. Siehe auch Text.

3 entstehenden „halboffenen“ Radikals für den geringen Umsatz und für die Suicid-Inhibition 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. Br₂, MeOH, 0°C, 40 min; 2. H₂O, 20 min, Raumtemp.), Reduktion (NaBH₄, MeOH, 0°C, 20 min) (89.6% über beide Stufen) und OH→Br-Austausch (Ph₃P, Br₂, CH₃CN, 2 h). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 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): ν = 3090, 3000, 1430, 1140, 1020, 935, 830 cm⁻¹; korrekte Elementaranalyse.
- [4] Fp = 211 (Zers.); ¹H-NMR (D₂O): δ = 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); ¹³C-NMR (D₂O): δ = 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.