



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 683**

51 Int. Cl.:

A01N 27/00 (2006.01)

A01N 29/02 (2006.01)

A01N 31/04 (2006.01)

A01N 33/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02715127 .3**

96 Fecha de presentación : **25.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1408751**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54

Título: **Procedimiento para inhibir respuestas de etileno en plantas.**

30

Prioridad: **26.02.2001 US 271530 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2011

73

Titular/es: **Rohm and Haas Company**
100 Independence Mall West
Philadelphia, Pennsylvania 191, US
North Carolina State University

72

Inventor/es: **Jacobson, Richard, Martin;**
Wehmeyer, Fiona, Linette;
Mulvihill, Mark, J.;
Kelly, Martha, Jean;
Carpenter, Clark, Russell y
Sisler, Edward, C.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 349 683 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción

La presente invención se refiere en líneas generales a procedimientos para inhibir las respuestas de etileno en plantas y materiales vegetales, y particularmente se refiere a procedimientos para inhibir diversas respuestas de etileno que incluyen la maduración y la degradación de las plantas, exponiendo las plantas a derivados de ciclopropeno y sus composiciones.

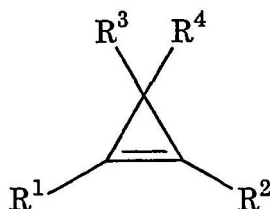
Es bien sabido que el etileno puede causar la muerte prematura de las plantas o partes vegetales que incluyen, por ejemplo, las flores, las hojas, las frutas y las verduras. El etileno también promueve el amarillamiento de las hojas y el crecimiento atrofiado así como los frutos prematuros, la floración y la caída de las hojas. Se entiende que dichas actividades se consiguen a través de la interacción con un receptor específico de etileno en la planta. Muchos compuestos diferentes del etileno interaccionan con este receptor: algunos imitan la acción del etileno; otros evitan que la unión del etileno y por consiguiente contrarrestan esta acción. Para abordar estos efectos inducidos por el etileno, en la actualidad el estudio de los modos de evitar o reducir los efectos nocivos del etileno sobre las plantas está siendo foco de interés de una investigación muy activa e intensa.

Los procedimientos para combatir la respuesta de etileno en las plantas con diazociclopentadieno y sus derivados se dan a conocer en la Patente de EEUU N° 5.100.462, concedida a Sisler y col. La Patente de EEUU N° 5.518.988, concedida a Sisler y col., da a conocer el uso del ciclopropeno y sus derivados, incluido el 1-metilciclopropeno, como agentes bloqueadores eficaces de la unión de etileno. Sin embargo, un problema principal con estos compuestos es que típicamente son gases inestables que presentan peligro de explosión cuando se comprimen.

A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo una necesidad en la técnica de compuestos y composiciones que controlen la maduración y la degradación de las plantas. De preferencia, los nuevos compuestos evitarán los peligros de explosión del 1-metilciclopropeno y, además, proporcionarán un medio alternativo de suministro, tal como a través de formulaciones líquidas o sólidas.

Los autores de la presente invención han descubierto un grupo de derivados de ciclopropeno que proporcionan muchas de las ventajas indicadas anteriormente. Estos compuestos, y sus

composiciones, proporcionan un procedimiento para inhibir una respuesta de etileno en una planta que comprende poner en contacto la planta con una cantidad inhibidora de la respuesta de etileno eficaz de un compuesto de la fórmula:



en la que:

a) de 1 a 4 de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por: monohalometilo, dihalometilo, trihalometilo, monohaloetilo, dihaloetilo, monohalopropilo, monohaloisopropilo, 1-hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-amino-2-hidroxietilo, 1-halo-2-hidroxietilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 2-halo-1-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 1-metoximetilo, 1-etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-amino-1-metiletilo, 2-amino-1-metiletilo, 1,2-diaminoetilo, 1-metilaminometilo, 1-etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, -CH=NOH, -CMe=NOH, -CH₂CH=NOH, -CH=NOMe, -NHNH₂, -NMeNH₂, -NHNHMe, -NEtNH₂, -NHNHEt, -NHNMe₂, -NMeNHMe, -CH₂NHNH₂, -CH₂CH₂NHNH₂, -CH₂NMeNH₂, -CH₂NHNHMe, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -NHCOR, -NHCOMe, -NMeCOH, -CONHMe, -CO₂Me, OCO₂R, -OCOH, -OCOMe, 1-cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, -CH₂CO₂H; nitroalquilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, nitroalquenilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, nitroalquinilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, azidoalquilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, azidoalquenilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido y azidoalquinilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido en los que los sustituyentes son de 1 a 5 y se seleccionan de halo, ciano, nitroso, clorato, bromato, yodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio; y

b) de 0 a 3 de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por: hidrógeno; alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₃), -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(*n*-Pr), -NH(*i*-Pr), -NMe₂, -NMeEt, -CO₂H, o -NO₂; y

sus enantiómeros, estereoisómeros, sales, y sus mezclas;
o una de sus composiciones.

De preferencia, dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno. De más preferencia, R^1 y R^2 son
5 hidrógeno o R^3 y R^4 son hidrógeno. De más preferencia aún, R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno o R^1 , R^2
y R^4 son hidrógeno. De mayor preferencia, R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

De preferencia, R^1 es monohalometilo, dihalometilo, trihalometilo, monohaloetilo, dihaloetilo,
monohalopropilo, monohaloisopropilo, 1-hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-
10 hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-
amino-2-hidroxietilo, 1-halo-2-hidroxietilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 2-halo-1-hidroxietilo, 1,2-
dihidroxietilo, 1-metoximetilo, 1-etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-aminometilo, 1-
aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-amino-1-metiletilo,
2-amino-1-metiletilo, 1,2-diaminoetilo, 1-metilaminometilo, 1-etilaminometilo, 1-metilaminoetil, 2-
15 metilaminoetilo o dimetilaminometilo; y R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para bloquear los receptores de
etileno en las plantas aplicando a las plantas una cantidad de bloqueo del receptor de etileno
eficaz del derivado de ciclopropeno o una composición del mismo.

20 También se dan a conocer procedimientos para inhibir la abscisión en una planta, prolongando
la vida de una flor cortada, e inhibiendo la maduración de una fruta o verdura recogida, que
comprende aplicar a la planta una cantidad eficaz del derivado de ciclopropeno o una de sus
composiciones.

25 Los procedimientos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en una
diversidad de modos, tal como poniendo en contacto la planta con un derivado de ciclopropeno
o una de sus composiciones, ya sea en forma sólida, líquida, o gaseosa, o exponiendo la
planta, flor cortada, fruta recogida o verdura recogida en una atmósfera infundida con el
30 derivado de ciclopropeno o una de sus composiciones. A continuación se analizan en detalle
estos y otros procedimientos adecuados de aplicación. Para los propósitos de esta invención,
“poner en contacto” significa poner el ciclopropeno y una planta en íntima asociación entre sí
de modo que una cantidad suficiente de receptores de etileno se vea afectada por el
ciclopropeno.

35

Las composiciones agrícolas que comprenden los compuestos de esta invención también están incluidas en la invención. De preferencia, las composiciones comprenden del 0,005% al 99%, en peso; de preferencia del 1% al 95%, en peso; de más preferencia del 2% al 90%, en peso; de más preferencia aún del 3% al 80%, en peso; o de mayor preferencia del 4% al 70%, en peso, de los compuestos activos de la presente invención. Estas composiciones pueden comprender uno o más adyuvantes, tales como, por ejemplo, vehículos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos y/o dispersantes, agentes humectantes, agentes de difusión, agentes de dispersión, adherentes, adhesivos, desespumantes, espesantes y agentes emulsivos. Dichos adyuvantes habitualmente usados en la técnica pueden encontrarse en la John W. McCutcheon, Inc. publication Detergents and Emulsifiers, Annual, Allured Publishing Company, Ridgewood, Nueva Jersey, EEUU.

Como se usa en el presente documento, todos los porcentajes son porcentajes en peso y todas las partes son partes en peso, a menos que se especifique de otro modo, y son globales y combinables. Todas las proporciones son en peso y todos los intervalos de proporciones son globales y combinables. Todos los intervalos molares son globales y combinables.

Pueden usarse numerosos disolventes orgánicos como vehículos para los compuestos activos de la presente invención tales como, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, benceno, tolueno, xileno, queroseno, gasóleo, fuel oil y nafta de petróleo, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de amilo y acetato de butilo, éteres, por ejemplo, monometil éter de etilenglicol y monometil éter de dietilenglicol, alcoholes, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, acetato de butil carbitol y glicerina.

También pueden utilizarse mezclas de agua y disolventes orgánicos, en forma de disoluciones o emulsiones, como vehículos inertes para los compuestos activos.

Las formulaciones sólidas, líquidas y gaseosas pueden prepararse por diversos procedimientos convencionales. Por consiguiente, puede revolverse el ingrediente activo, en forma finamente dividida si es un sólido, junto con vehículo sólido finamente dividido. Como alternativa, el ingrediente activo en forma líquida, incluyendo mezclas, disoluciones, dispersiones, emulsiones y suspensiones del mismo puede mezclarse con un vehículo sólido en forma finamente dividida. Además, el ingrediente activo en forma sólida puede mezclarse con un vehículo

líquido para formar una mezcla, disolución, dispersión, emulsión, suspensión o similar.

Los compuestos activos de la presente invención pueden aplicarse a las plantas por diversos medios adecuados. Por ejemplo, un compuesto activo puede aplicarse solo en forma gaseosa, líquida o sólida poniendo en contacto el compuesto con la planta a tratar. Además el compuesto activo puede convertirse en la forma salina, y después aplicarse a la plantas. Como alternativa, pueden formarse composiciones que contienen uno o más compuestos activos de la presente invención. Las composiciones pueden aplicarse en forma gaseosa, líquida o sólida poniendo en contacto la composición con la planta a tratar. Tales composiciones pueden incluir un vehículo inerte. De forma similar, cuando está en forma gaseosa, el compuesto puede dispersarse en un vehículo gaseoso inerte para proporcionar una disolución gaseosa. El compuesto activo también puede suspenderse en una disolución líquida tal como un disolvente orgánico o una disolución acuosa que puede servir como vehículo inerte. Las disoluciones que contienen el compuesto activo pueden ser heterogéneas u homogéneas y pueden ser de diversas formas incluyendo mezclas, dispersiones, emulsiones, suspensiones y similares.

Los ciclopropanos también pueden encapsularse en un agente de encapsulamiento molecular. Los agentes de encapsulamiento de preferencia incluyen ciclodextrinas, éteres corona, polisiloxanos y zeolitas. Los agentes de encapsulamiento de más preferencia incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, y γ -ciclodextrina. El agente de encapsulamiento de mayor preferencia variará dependiendo del tamaño de los sustituyentes R. Sin embargo, como apreciará un experto en la técnica, cualquier ciclodextrina o mezcla de ciclodextrinas, polímero de ciclodextrina así como ciclodextrina modificada también puede utilizarse de acuerdo con la presente invención. Las ciclodextrinas están disponibles de Wacker Biochem Inc., Adrian, MI o Cerestar USA, Hammond, IN, así como otros vendedores. Cuando están encapsulados, las concentraciones de preferencia de los ciclopropanos serán típicamente más bajas que en otras composiciones debido a las limitaciones de capacidad de los agentes de encapsulamiento molecular.

Los compuestos activos y sus composiciones también pueden aplicarse como aerosoles, por ejemplo, dispersándolos en aire usando un gas comprimido tal como, por ejemplo, nitrógeno, dióxido de carbono, diclorodifluorometano, triclorofluorometano u otros halocarbonos.

La cantidad del ciclopropano necesaria para inhibir los efectos del etileno variará dependiendo del ciclopropano particular, del tipo y cantidad de material vegetal presente, de la composición

de ciclopropano usada y del volumen a tratar. Generalmente, una concentración de tratamiento con gas (medida volumen/volumen) del ciclopropano en la cámara tratada de aproximadamente 0,1 partes por billón ("ppb") a 1000 partes por millón ("ppm") proporciona una inhibición de etileno adecuada. Del mismo modo, una concentración de tratamiento de pulverización aplicada (medida peso/peso) del ciclopropano de aproximadamente 0,01 partes por billón ("ppb") a 1000 partes por millón ("ppm") proporciona una inhibición de etileno adecuada.

El término "planta" se usa en un sentido genérico en el presente documento, e incluye, por ejemplo, plantas de tallo leñoso tales como árboles y arbustos; hierbas; verduras, frutas y cultivos agrícolas; y plantas ornamentales. Las plantas a tratar por los procedimientos descritos en el presente documento incluyen plantas completas y cualquier parte de las mismas, tales como cultivos de campo, plantas en macetas, semillas, flores cortadas (tallos y flores) y frutas y verduras recogidas.

Las plantas tratadas con los compuestos y por los procedimientos de la presente invención se tratan de preferencia con una cantidad no fitotóxica del compuesto activo.

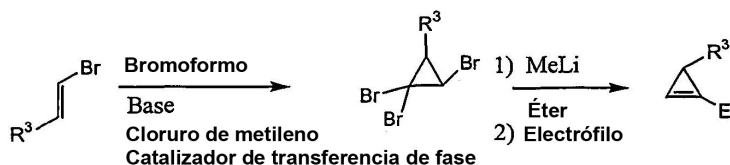
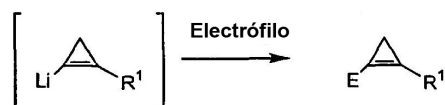
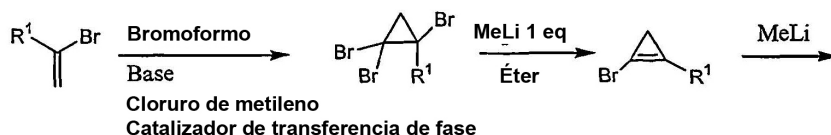
La presente invención puede utilizarse para modificar una diversidad de diferentes respuestas de etileno tales como, por ejemplo, la maduración y/o senescencia de las flores, frutas y verduras; abscisión del follaje, flores y frutas; el acortamiento de la vida de las plantas ornamentales tales como plantas en macetas, flores cortadas, arbustos, semillas y plantas de semillero latentes; en algunas plantas (por ejemplo, guisante) la inhibición del crecimiento, la estimulación del crecimiento (por ejemplo, arroz), actividad de las auxinas, inhibición del crecimiento terminal, control de la dominancia apical, aumento en la ramificación, aumento en la formación de brotes, cambio de la morfología de las plantas, modificación de la susceptibilidad a patógenos vegetales tales como hongos, cambio de las composiciones bioquímicas de las plantas (tales como aumento del área de la hoja con relación al área del tallo), fracaso o inhibición de la floración y desarrollo de semillas, efectos del viento o la lluvia, estimulación de la germinación de las semillas en interrupción de la latencia, y efectos de las hormonas o epinastía.

Los compuestos activos de la presente invención tienen una gran diversidad de grupos sustituyentes unidos al anillo ciclopropano. Como resultado, los compuestos tienen una gran diversidad de propiedades físicas/químicas que pueden usarse de manera ventajosa en la

preparación de formulaciones de los compuestos y que pueden dar como resultado compuestos con potencia variable. Entre otras cosas, los compuestos de la presente invención pueden producir un periodo más largo de insensibilidad al etileno que los compuestos encontrados en la técnica anterior. Este periodo más largo de insensibilidad puede presentarse incluso cuando se aplican los compuestos de la presente invención a una concentración más baja que los compuestos previos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una serie de procedimientos. Para referencias generales véase Closs, G. L. *Advan. Alicyclic Chem.* 1966, 1, 53-127 y Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; y Koza, G. *Russian Journal of Organic Chemistry* 1997, 33, 798-816.

La reacción de una bromo-olefina con dibromocarbeno da un tribromociclopropano, que puede convertirse en el ciclopropeno con metililitio u otros compuestos de organolitio como se muestra (véase Baird, M. S.; Hussain, H. H.; Nethercott, W. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1986, 1845-1854 y Baird, M. S.; Fitton, H. L.; Clegg, W.; McCamley, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 321-326). Si se usa un equivalente de metililitio u otro alquililitio, se obtiene el ciclopropeno mono-bromado. Con dos o más equivalentes del alquililitio, se forma el ciclopropeno litiado. Éste puede inactivarse con agua para dar los ciclopropenos mostrados ($E=H$). Como alternativa, puede hacerse reaccionar el ciclopropenillitio con electrófilos para dar ciclopropenos derivatizados. Los ejemplos de dichos electrófilos incluyen agentes alquilantes, cetonas, aldehídos, ésteres, amidas y nitrilos.

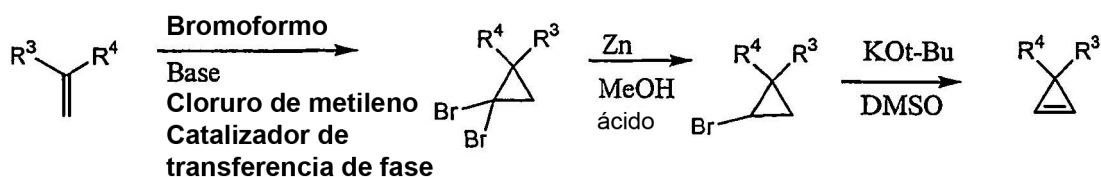


Las bromo-olefinas pueden prepararse por procedimientos convencionales. Pueden usarse cloro-olefinas en lugar de bromo-olefinas.

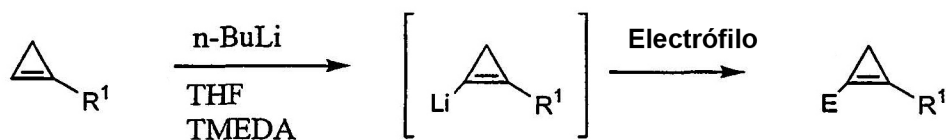
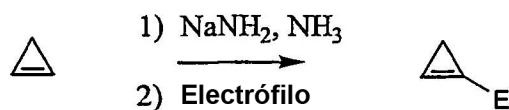
Los ciclopropanos tribromados también pueden convertirse en ciclopropanos mono-bromados con agentes reductores tales como dietilfosfito. También podrían usarse otros agentes reductores.



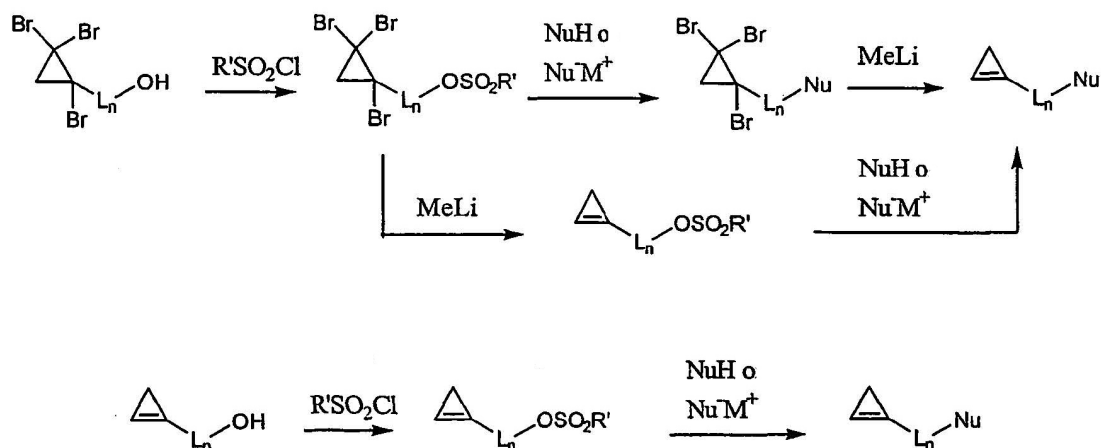
También puede hacerse reaccionar una olefina 1,1-disustituida con dibromocarbano para dar un intermedio dibromado. Éste puede reducirse con cinc al ciclopropano mono-bromado. La eliminación del bromuro con base da el ciclopropeno (referencia Binger, P. Synthesis 1974, 190).



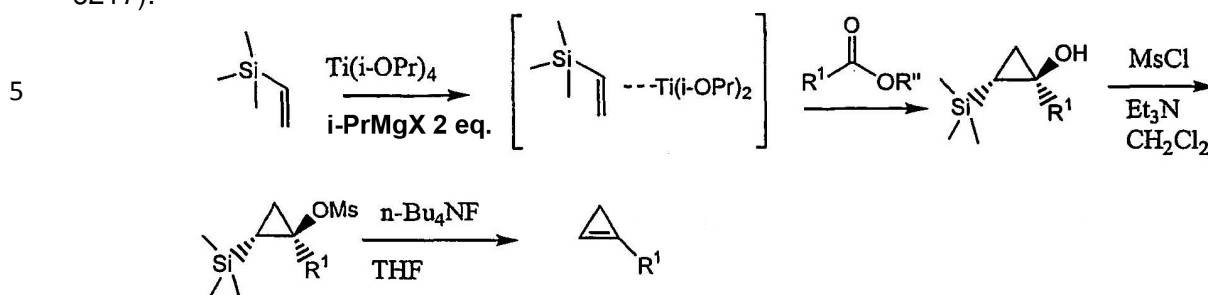
El ciclopropeno puede desprotonarse con una base fuerte tal como amida de sodio en amoníaco líquido y hacerse reaccionar con un haluro de alquilo u otros electrófilos para dar un ciclopropeno sustituido (referencia: Schipperijn, A. J.; Smael, P.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1973, 92, 1159). Los ciclopropenos sustituidos pueden desprotonarse con reactivos de alquililitio y hacerse reaccionar con electrófilos.



Los tribromociclopropanos o ciclopropenos que contienen un alcohol pueden convertirse en un buen grupo saliente tal como un derivado sulfonato. El grupo saliente puede desplazarse con nucleófilos para dar otros ciclopropenos sustituidos.

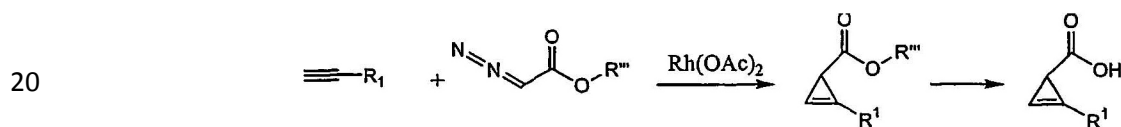


Un 1-trialquilsilil-2-hidroxiciclopropano, generado a partir de viniltrialquilsilano, puede servir como precursor para un ciclopropeno (Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. J. Org. Chem. 2000, 65, 6217).



Los 1-trialquilsilil-2-halociclopropanos también experimentan una eliminación catalizada con fluoruro para dar ciclopropenos (Billups, W. E.; Lee, G-A; Arney, B. E.; Whitmire, K. H. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7980 y Banwell, M. G.; Corbett, M.; Gulbis, J.; Mackay, M. F.; Reum, M. E. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 945).

La adición de un compuesto diazo a un acetileno es otro procedimiento que puede usarse para la síntesis de ciclopropenos (Mueller, P.; Cranisher, C.; Helv. Chim. Acta 1993, 76, 521).



Los ésteres pueden hidrolizarse al ácido carboxílico.

De manera similar, pueden añadirse dihalocarbenos a los acetilenos para dar 1-alkil-3,3-dihaliciclopropenos (Bessard, Y.; Schlosser, M.; Tetrahedron, 1991, 47, 7323).

Pueden encontrarse otros procedimientos para preparar ciclopropanos en las siguientes referencias: Duerr, H., Angew. Chem. 1967, 24, 1104; Closs y col., J. Am. Chem. 1963, 85, 3796; Baird, M. S.; Dale, C. M.; Al Dulayymi, J. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 1373-1374; Köster, R. y col, Liebigs Annalen Chem. 1973, 1219-1235; Closs, G. L.; Closs, L. E., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1003-1004; Stoll, A. T.; Negishi, E., Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5671-5674.

EJEMPLOS:

10 EJEMPLO 1: Preparación de 1-hidroximetilciclopropano (Compuesto 1)

Este compuesto puede prepararse por medio de procedimientos descritos en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Gerrard, M. E.; Koza, G.; Harkins, S. D.; Roberts, E. Tetrahedron, 1996, 52, 3409.

15

EJEMPLO 2: Preparación de 1-(2-hidroxietil)-ciclopropano (Compuesto 2)

a. 2-Bromo-4-(1-etoxi-etoxi)-but-1-eno

Mientras se enfriaba una disolución de 10,38 g (0,0687 mol) de 3-bromo-2-buten-1-ol disponible comercialmente en 20 ml de éter dietílico con 50 mg (0,000263 mol) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en un baño de agua helada, se añadieron lentamente, gota a gota, 19 ml (0,199 mol) de vinil etil éter manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. Tras 1 hora a 0 °C, se añadieron unas pocas gotas de trietilamina. La mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases.

25 La fase orgánica aislada se lavó con salmuera y, a continuación, se secó sobre carbonato de potasio y se filtró. Se eliminó el disolvente del filtrado en vacío dando 14,04 g de 2-bromo-4-(1-etoxi-etoxi)-but-1-eno como un aceite.

30 b. Bromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio y dibromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio (Catalizador de transferencia de fase).

A una disolución agitada de 16,5 g (142 mmol) de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina en 60 g de acetonitrilo se le añadieron 50,1 g (292 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla auto calentada se dejó en agitación durante 2,5 horas, observándose un precipitado pesado. La suspensión se diluyó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó dando 61,8

g del dibromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio deseado, un sólido blanco, p.f.: 230-232 °C.

De una manera análoga, usando N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina se obtuvo bromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetraetiletilendiamonio, un sólido blanco, p.f.: 190-193 °C, que se descompone.

c. 1,1,2-Tribromo-2-[2-(1-etoxi-etoxi)-etil]-ciclopropano

10 A una disolución de 14,02 g (0,0628 mol) de 2-bromo-4-(1-etoxi-etoxi)-but-1-eno en 108 ml de cloruro de metileno con 0,5-0,9 ml de hidróxido de potasio acuoso al 45%, se le añadieron 16,4 ml (0,118 mol) de bromoformo y 2,88 g (0,00628 mol) de bromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio y 28 ml (0,314 mol) de hidróxido de potasio acuoso al 45%. Tras 3 días se vertió la mezcla de reacción en agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. A la fase orgánica aislada se le añadieron 2,88 g (0,00628 mol) de bromuro de N,N'-dibencil-N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio y 28 ml (0,314 mol) de hidróxido de potasio acuoso al 45%. Tras 24 horas, se añadieron hexanos y agua. Esta mezcla se filtró por gravedad a través de papel de filtro cualitativo plegado. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre 20 MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente del filtrado en vacío dando 17,0 g de 1,1,2-tribromo-2-[2-(1-etoxi-etoxi)-etil]-ciclopropano como un aceite.

d. 1,1,2-Tribromo-2-(2-hidroxietil)-ciclopropano

25 A una suspensión de 16,5 g (0,0418 mol) de 1,1,2-tribromo-2-[2-(1-etoxi-etoxi)-etil]-ciclopropano en 145 ml de metanol y 40 ml de agua, se le añadieron 0,306 g (0,00161 mol) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 145 ml de ácido clorhídrico 6M. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción en vacío. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase orgánica aislada se lavó con salmuera y, a continuación, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente del filtrado en vacío dando 11,9 g de 1,1,2-tribromo-2-(2-hidroxietil)-ciclopropano como un aceite.

d. 1-(2-Hidroxietil)-ciclopropeno

Se enfrió una disolución de 1,88 g (5,8 mmol) de 1,1,2-tribromo-2-(2-hidroxietil)-ciclopropano, en 30 ml de éter hasta -78 °C. Se añadió metilitio (1,4 M, 16,6 ml, 23,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 5 °C tras 10 minutos. La reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado. Se añadió más éter y se separaron las fases. La fase de éter se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró dando 140 mg de 1-(2-hidroxietil)-ciclopropeno. RMN: (CDCl₃): 0,94 (d, 2H), 1,75 (sa, 1H), 2,78 (td, 2H), 3,88 (t, 2H), 6,65 (t, 1H).

EJEMPLO 3: Preparación de 1-(hidroximetil)-2-etilciclopropeno (Compuesto 3)

a. 1,1,2-Tribromo-2-etilciclopropano

Se preparó 1,1,2-tribromo-2-etilciclopropano a partir de 2-bromo-1-buteno por el mismo procedimiento usado en el ejemplo 2.

b. 1-(Hidroximetil)-2-etilciclopropeno

Se enfrió una disolución de 3,0 g (10 mmol) de 1,1,2-tribromo-2-etilciclopropano en 50 ml de éter hasta -78 °C. Se añadió metilitio (1,4 M, 21,4 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 5 °C. Se añadió paraformaldehído sólido (1,20 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La reacción se extinguió con agua y se separaron las fases. La fase de éter se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró dando 900 mg de 1-(hidroximetil)-2-etilciclopropeno como un aceite amarillo. RMN: (CDCl₃): 0,99 (s, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,8 (s a, 1H), 2,47 (q, 2H), 4,59 (s, 2H).

EJEMPLO 4: Preparación de 1-(hidroximetil)-2,3,3-trimetilciclopropeno (Compuesto 4)

Se preparó 1-(hidroximetil)-2,3,3-trimetilciclopropeno a partir de 2-bromo-3-metil-2-buteno por el mismo procedimiento de dos etapas usado para preparar el Compuesto 3. RMN: (CDCl₃): 1,11 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,85 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H).

EJEMPLO 5: Preparación de 1-(bromometil)-2-etilciclopropeno (Compuesto 5)

a. 1-(Metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno

A una disolución de 0,70 g (7,13 mmol) de 1-(hidroximetil)-2-etilciclopropeno (Compuesto 3) y 2 ml de trietilamina en 15 ml de éter en un baño de hielo, se le añadieron 0,86 g (7,5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se mantuvo 1,5 horas, a continuación se extinguió con agua. Se separaron las fases. La fase de éter se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró dando 840 mg de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno como un aceite amarillo.

b. 1-(Bromometil)-2-etilciclopropeno

Se añadió bromuro de litio (1,0 g, 11,5 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de 1,0 g (5,7 mmol) de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno. Tras 15 minutos, se añadió éter y agua. Se separaron las fases y la fase de éter se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró dando 600 mg de 1-(bromometil)-2-etilciclopropeno como un aceite marrón. RMN: (CDCl₃): 1,05 (s, 2H), 1,19 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 4,34 (s, 2H).

EJEMPLO 6: Preparación de 1-(N,N-dimetilaminometil)-2-etilciclopropeno (Compuesto 6)

a. 1-(Metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno

Se preparó 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno a partir de 1-(hidroximetil)-2-etilciclopropeno según el mismo procedimiento usado en el ejemplo 5.

b. 1-(N,N-dimetilaminometil)-2-etilciclopropeno

A una disolución de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno (840 mg, 4,77 mmol) en aproximadamente 8 ml de cloruro de metileno se le añadió dimetilamina acuosa al 40% (2,40 ml, 19,1 mmol). Tras agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio y se secó en vacío dando 327 mg (55% del teórico) de 1-(N,N-dimetilaminometil)-2-etilciclopropeno puro al 80% como un aceite. RMN: (CDCl₃): 0,9 (s, 2H), (t, 3H), 2,3 (s, 6H), 2,45 (q, 2H), 3,4 (s, 2H).

Actividad biológica:

Los compuestos que bloquean los receptores de etileno pueden evitar la maduración de los plátanos. El tratamiento de plátanos con 30 nl/l del Compuesto 1 protegió las pieles de los

plátanos de los efectos del etileno. Los plátanos se trataron usando el siguiente procedimiento general:

5 Se colocó una disolución en éter de una cantidad conocida del compuesto activo en papel de filtro en un recipiente de 3 litros. La cantidad de éter usada no tenía efectos cuando se aplicaba solo en un plátano contenido en un recipiente de 3 litros. Se selló el recipiente y se retiró el plátano tras 24 horas de exposición. A continuación se trató el plátano con 333 microlitros por litro de etileno en un recipiente de 3 litros durante 12-15 horas. Posteriormente se examinó la detectar la presencia de maduración. Se determinó la
10 concentración mínima que protegió el plátano.

Prueba de epinastia del tomate

Objetivo: el procedimiento de la prueba está diseñado para determinar la capacidad de un
15 compuesto experimental para bloquear la respuesta de crecimiento epinástico inducida por etileno en plantas de tomate cuando el compuesto experimental se administra como un gas volátil o como un componente de una disolución de pulverización.

Las cámaras de tratamiento son de un tamaño adecuado para las plantas de prueba y son herméticas. Cada una se ajusta con un tabique reutilizable que se utiliza para la inyección de
20 etileno. Las plantas de prueba son plantas de semillero de tomate de la variedad Patio plantadas a razón de dos plantas por maceta de plástico de tres pulgadas cuadradas (19,35 cm²).

El tratamiento con gas volátil implica colocar dos macetas de tomates var. Patio en una cámara
25 de tratamiento de poliestireno de 4,8 l de volumen junto con una mitad (sección superior o inferior) de una placa Petri de 50 x 9 mm de plástico que contiene un lecho de filtro Gelman. Se coloca por medio de pipeta la cantidad adecuada de compuesto experimental, disuelto en 1,0 ml de acetona, sobre el lecho de filtro y se sella inmediatamente la cámara. Cuatro horas más tarde se inyecta una concentración final de etileno gaseoso igual a 10 ppm v/v en la cámara
30 sellada. Dieciséis horas más tarde se abren las cámaras en una campana de escape, se deja airear y se registra visualmente el grado de protección contra la epinastia inducida por etileno de las plantas otorgada por el compuesto experimental en comparación con los controles tratados con etileno y no tratados en una escala de 0 a 10. Un índice de 10 significa protección completa. Un índice de 0 significa sin protección de los efectos del etileno. Las concentraciones
35 de tratamiento con gas son volumen/volumen.

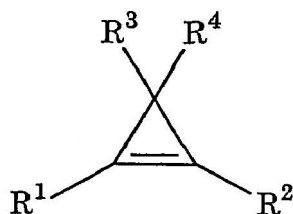
El tratamiento por aplicación con pulverización implica usar un atomizador DeVilbiss para cubrir completamente todo el follaje y los tallo de dos macetas de plantas de tomate var. Patio con la cantidad adecuada de compuesto experimental disuelto en acetona al 10%/agua al 90% con tensioactivo Silwett L-77 al 0,05%. Las plantas se secan al aire en una campana de secado durante cuatro horas, a continuación se transfieren a una cámara de poliestireno de 4,8 l que se sella.

Se inyecta una concentración final de etileno gaseoso igual a 10 ppm v/v en la cámara sellada. Dieciséis horas más tarde se abren las cámaras en una campana de escape, se dejan airear y se registra visualmente el grado de protección contra la epinastia inducida por etileno de las plantas otorgada por el compuesto experimental en comparación con los controles tratados con etileno y no tratados en una escala de 0 a 10. Un índice de 10 significa protección completa. Un índice de 0 significa sin protección de los efectos de etileno. Los resultados de estas pruebas son los siguientes:

Compuesto #	GAS	GAS
	1000 ppm	10 ppm
1	NP	NP
2	10	3
3	10	6
4	0	0
5	10	0
6	5	0
NP: no probado.		

Reivindicaciones

1. Un procedimiento para inhibir una respuesta de etileno en una planta, que comprende poner la planta en contacto con una cantidad inhibidora de la respuesta de etileno eficaz de un compuesto de la fórmula:



en la que:

a) de 1 a 4 de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por: monohalometilo, dihalometilo, trihalometilo, monohaloetilo, dihaloetilo, monohalopropilo, monohaloisopropilo, 1-hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-amino-2-hidroxietilo, 1-halo-2-hidroxietilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 2-halo-1-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 1-metoximetilo, 1-etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-amino-1-metiletilo, 2-amino-1-metiletilo, 1,2-diaminoetilo, 1-metilaminometilo, 1-etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, -CH=NOH, -CMe=NOH, -CH₂CH=NOH, -CH=NOMe, -NHNH₂, -NMeNH₂, -NHNHMe, -NEtNH₂, -NHNHEt, -NHNMe₂, -NMeNHMe, -CH₂NHNH₂, -CH₂CH₂NHNH₂, -CH₂NMeNH₂, -CH₂NHNHMe, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -NHCOR, -NHCOMe, -NMeCOH, -CONHMe, -CO₂Me, OCO₂R, -OCOH, -OCOMe, 1-cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, -CH₂CO₂H; nitroalquilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, nitroalquenilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, nitroalquinilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, azidoalquilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido, azidoalquenilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido y azidoalquinilo (C₁-C₁₂) insustituido o sustituido en los que los sustituyentes son de 1 a 5 y se seleccionan de halo, ciano, nitroso, clorato, bromato, yodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio; y

b) de 0 a 3 de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por: hidrógeno; alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₃), -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(*n*-Pr), -NH(*i*-Pr), -NMe₂, -NMeEt, -CO₂H, o -NO₂; y

sus enantiómeros, estereoisómeros, sales, y sus mezclas;
o una de sus composiciones.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que 2 de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

5

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son hidrógeno o R³ y R⁴ son hidrógeno.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

10

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la respuesta de etileno es una o más de: la maduración o senescencia de las flores, frutas y verduras; la abscisión del follaje, flores y frutas; el acortamiento de la vida de las plantas ornamentales, flores cortadas, arbustos, semillas y plantas de semillero latentes; la inhibición del crecimiento, la estimulación del crecimiento; la actividad de las auxinas; la inhibición del crecimiento terminal; el control de la dominancia apical; el aumento en la ramificación; el aumento en la formación de brotes; el cambio de la morfología de las plantas, la modificación de la susceptibilidad a patógenos vegetales tales como hongos, el cambio de las composiciones bioquímicas; el fracaso o inhibición de la floración y el desarrollo de semillas; los efectos del viento o la lluvia; la estimulación de la germinación de las semillas; la interrupción de la latencia; los efectos de las hormonas; y los efectos de la epinastia.

15

20

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ es monohalometilo, dihalometilo, trihalometilo, monohaloetilo, dihaloetilo, monohalopropilo, monohaloisopropilo, 1-hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 1-amino-2-hidroxietilo, 1-halo-2-hidroxietilo, 2-amino-1-hidroxietilo, 2-halo-1-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 1-metoximetilo, 1-etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-amino-1-metiletilo, 2-amino-1-metiletilo, 1,2-diaminoetilo, 1-metilaminometilo, 1-etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, o dimetilaminometilo; y R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

25

30

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidroximetilo o 2-hidroxietilo.

35