

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A01N 27/00

A01N 29/02 A01N 31/04

A01N 33/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02801778.1

[43] 公开日 2003 年 12 月 24 日

[11] 公开号 CN 1463178A

[22] 申请日 2002.2.25 [21] 申请号 02801778.1

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 26 [33] US [31] 60/271,530

[86] 国际申请 PCT/US02/08003 2002.2.25

[87] 国际公布 WO02/067678 英 2002.9.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.21

[71] 申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

共同申请人 北卡罗来纳州大学

[72] 发明人 R·M·雅各布森 M·J·凯利

F·L·韦迈耶 E·C·西斯勒

M·J·马尔维希尔

C·R·卡朋特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 13 页

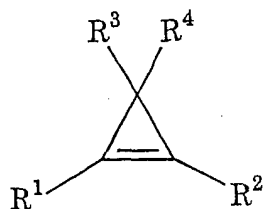
[54] 发明名称 在植物中抑制乙烯反应的方法

[57] 摘要

本发明一般涉及在植物和植物材料中抑制乙烯反应的方法，且特别涉及通过将植物暴露于环丙烯衍生物及其组合物而抑制包括植物成熟和降解的多种乙烯反应的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 在植物中抑制乙烯反应的方法，其包括用有效抑制乙烯反应的量的下式化合物和它的对映体、立体异构体、盐及其混合物或其组合物接触植物：



其中：

a) R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 中的 1 到 4 个分别独立选自下列组：一卤代甲基，二卤代甲基，三卤代甲基，一卤代乙基，二卤代乙基，一卤代丙基，一卤代异丙基，1-羟基甲基，1-羟基乙基，2-羟基乙基，1-羟基丙基，2-羟基丙基，3-羟基丙基，1-羟基-1-甲基乙基，2-羟基-1-甲基乙基，1-氨基-2-羟基乙基，1-卤-2-羟基乙基，2-氨基-1-羟基乙基，2-卤-1-羟基乙基，1,2-二羟基乙基，1-甲氧基甲基，1-乙氧基甲基，1-甲氧基乙基，2-甲氧基乙基，1-氨基甲基，1-氨基乙基，2-氨基乙基，1-氨基-丙基，2-氨基丙基，3-氨基丙基，1-氨基-1-甲基乙基，2-氨基-1-甲基乙基，1,2-二氨基乙基，1-甲基氨基甲基，1-乙基氨基甲基，1-甲基氨基乙基，2-甲基氨基乙基，二甲基氨基甲基， $-\text{CH}=\text{NOH}$ ， $-\text{CMe}=\text{NOH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ ， $-\text{CH}=\text{NOMe}$ ， $-\text{NHNH}_2$ ， $-\text{NMeNH}_2$ ， $-\text{NHNHMe}$ ， $-\text{NEtNH}_2$ ， $-\text{NHNHEt}$ ， $-\text{NHNMe}_2$ ， $-\text{NMeNHMe}$ ， $-\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{NMeNH}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{NHNHMe}$ ， $-\text{CONH}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ， $-\text{NHCOR}$ ， $-\text{NHCOMe}$ ， $-\text{NMeCOH}$ ， $-\text{CONHMe}$ ， $-\text{CO}_2\text{Me}$ ， OCO_2R ， $-\text{OCOH}$ ， $-\text{OCOMe}$ ，1-氰甲基，1-氰乙基，2-氰乙基， $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -烷基，未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) 烯基，未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) 炔基，未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) 烷基，未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -烯基，未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -炔基，其中取代基为 1 到 5 个，且选自卤素、氰基、亚硝基、氯酸根、溴酸根、碘酸根、异氰酸

根合、isocyanido、异硫氰酸根合、五氟硫基；且

b) R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 中 0 到 3 个分别独立选自下列组：氢；(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烯基、(C₁-C₄) 炔基、卤素、(C₁-C₃) 烷氧基，-OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NH₂, -NHMe, -NEt, -NH(n-Pr), -NH(i-Pr), -NMe₂, -NMeEt, -CO₂H, 或 -NO₂。

2. 权利要求 1 的方法，其中 R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 中的两个是氢。

3. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 和 R^2 是氢或者 R^3 和 R^4 是氢。

4. 权利要求 1 的方法，其中 R^2, R^3 , 和 R^4 是氢。

5. 权利要求 1 的方法，其中 R^1, R^2 , 和 R^4 是氢。

6. 权利要求 1 的方法，其中乙烯反应是一或多种：花、果和蔬菜的成熟和/或老化；叶、花和果实的脱落；装饰性植物，插花、灌木丛、种子和休眠幼苗寿命的缩短；抑制生长；刺激生长；生长素活性；抑制顶生枝；控制顶端优势；增加分枝；增加分蘖；改变植物形态，改造植物对如真菌等病原体的易感性，改变生化组成；败育或抑制开花和种子发育；倒伏效应，刺激种子发芽和中断休眠；激素效应；和偏上性效应。

7. 权利要求 1 的方法，其中 R_1 是一卤代甲基，二卤代甲基，三卤代甲基，一卤代乙基，二卤代乙基，一卤代丙基，一卤代异丙基，1-羟基甲基，1-羟基乙基，2-羟基乙基，1-羟基丙基，2-羟基丙基，3-羟基丙基，1-羟基-1-甲基乙基，2-羟基-1-甲基乙基，1-氨基-2-羟基乙基，1-卤-2-羟基乙基，2-氨基-1-羟基乙基，2-卤-1-羟基乙基，1,2-二羟基乙基，1-甲氧基甲基，1-乙氧基甲基，1-甲氧基乙基，2-甲氧基乙基，1-氨基甲基，1-氨基乙基，2-氨基乙基，1-氨基-丙基，2-氨基丙基，3-氨基丙基，1-氨基-1-甲基乙基，2-氨基-1-甲基乙基，1,2-二氨基乙基，1-甲基氨基甲基，1-乙基氨基甲基，1-甲基氨基乙基，2-甲基氨基乙基，或二甲基氨基甲基；而 R^2, R^3 , 和 R^4 是氢。

8. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 是羟基甲基或者 2-羟基乙基。

在植物中抑制乙烯反应的方法

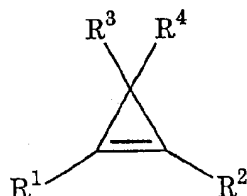
本发明一般涉及在植物和植物材料中抑制乙烯反应的方法，且特别涉及通过将植物暴露于环丙稀衍生物及其组合物而抑制包括植物成熟和降解的多种乙烯反应的方法。

已知乙烯能引起植物或包括，例如花、叶、果实和蔬菜等的植物部分的早熟性死亡。乙烯还促进叶黄和生长抑制以及早熟果实，花和叶的凋落。我们认为这些活动通过与植物中特异的乙烯受体相互作用而实现。除乙烯以外，多种其他化合物与该受体相互作用：其中一些化合物的作用同乙烯相仿；另一些阻止乙烯结合并从而抵制其作用。为说明这些乙烯诱导的作用，活跃而且深入的研究目前涉及调查阻止和减轻乙烯对植物的有害作用的途径。

在植物中用重氮环戊二烯及其衍生物对抗乙烯反应的方法公开于 Sister 等的美国专利第 5,100,462 号。Sister 等的美国专利第 5,518,988 公开了环丙稀及其衍生物，包括 1-甲基环丙稀，作为乙烯结合的有效封阻剂的用途。然而，这些化合物的主要问题是它们都是典型的不稳定气体，其受压缩时存在爆炸危险。

尽管有了这些努力，本领域还需要控制植物成熟和降解的化合物和组合物。优选，该新化合物避免 1-甲基环丙稀的爆炸性危险，并且提供其他运输方式，例如通过液态或固态制剂。

我们发现了提供上述多种优点的环丙稀衍生物。这些化合物，及其组合物，提供在植物中抑制乙烯反应的方法，包括用有效抑制乙烯反应的量的下式的化合物和其对映体、立体异构体、盐及其混合物或其组合物接触植物：



其中:

a) R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 中 1 到 4 个分别独立选自下列组: 一卤代甲基, 二卤代甲基, 三卤代甲基, 一卤代乙基, 二卤代乙基, 一卤代丙基, 一卤代异丙基, 1-羟基甲基, 1-羟基乙基, 2-羟基乙基, 1-羟基丙基, 2-羟基丙基, 3-羟基丙基, 1-羟基-1-甲基乙基, 2-羟基-1-甲基乙基, 1-氨基-2-羟基乙基, 1-卤-2-羟基乙基, 2-氨基-1-羟基乙基, 2-卤-1-羟基乙基, 1,2-二羟基乙基, 1-甲氧基甲基, 1-乙氧基甲基, 1-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基, 1-氨基甲基, 1-氨基乙基, 2-氨基乙基, 1-氨基-丙基, 2-氨基丙基, 3-氨基丙基, 1-氨基-1-甲基乙基, 2-氨基-1-甲基乙基, 1,2-二氨基乙基, 1-甲基氨基甲基, 1-乙基氨基甲基, 1-甲基氨基乙基, 2-甲基氨基乙基, 二甲基氨基甲基, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CMe}=\text{NOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NOMe}$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NMeNH}_2$, $-\text{NHNHMe}$, $-\text{NEtNH}_2$, $-\text{NHNHEt}$, $-\text{NHNMe}_2$, $-\text{NMeNHMe}$, $-\text{CH}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMeNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHNHMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{NMeCOH}$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, OCO_2R , $-\text{OCOH}$, $-\text{OCOMe}$, 1-氟甲基, 1-氟乙基, 2-氟乙基, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; 未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -烷基, 未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) 烯基, 未取代的或取代的硝基 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) 炔基, 未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -烷基, 未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -烯基, 未取代的或取代的叠氮 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) -炔基, 其中取代基为 1 到 5 个, 且选自卤素、氰基、亚硝基、氯酸根、溴酸根、碘酸根、异氰酸根合、isocyanido、异硫氰酸根合、五氟硫基; 且

b) R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 中 0 到 3 个分别独立选自下列组: 氢; ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烯基、($\text{C}_1\text{-C}_4$) 炔基、卤素、($\text{C}_1\text{-C}_3$) 烷氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NH}(\text{n-Pr})$, $-\text{NH}(\text{i-Pr})$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NMeEt}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 或 $-\text{NO}_2$;

优选, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 中的两个是氢。更优选, R^1 和 R^2 是氢或者, R^3 和 R^4 是氢。更优选, R^2, R^3 , 和 R^4 是氢或者 R^1, R^2 , 和 R^4 是氢。更优选 R^2, R^3 , 和 R^4 是氢。

优选, R_1 是一卤代甲基, 二卤代甲基, 三卤代甲基, 一卤代乙基,

二卤代乙基, 一卤代丙基, 一卤代异丙基, 1-羟基甲基, 1-羟基乙基, 2-羟基乙基, 1-羟基丙基, 2-羟基丙基, 3-羟基丙基, 1-羟基-1-甲基乙基, 2-羟基-1-甲基乙基, 1-氨基-2-羟基乙基, 1-卤-2-羟基乙基, 2-氨基-1-羟基乙基, 2-卤-1-羟基乙基, 1,2-二羟基乙基, 1-甲氧基甲基, 1-乙氧基甲基, 1-甲氧基乙基, 2-甲氧基乙基, 1-氨基甲基, 1-氨基乙基, 2-氨基乙基, 1-氨基-丙基, 2-氨基丙基, 3-氨基丙基, 1-氨基-1-甲基乙基, 2-氨基-1-甲基乙基, 1,2-二氨基乙基, 1-甲基氨基甲基, 1-乙基氨基乙基, 1-甲基氨基乙基, 2-甲基氨基乙基, 或二甲基氨基甲基; 而 R^2 , R^3 , 和 R^4 是氢。

本发明的另一方面是通过对植物应用有效封阻乙烯受体量的环丙稀衍生物或其组合物而在植物中封阻乙烯受体的方法。

也公开抑制植物中(叶, 花, 果等)脱落, 延长插花的寿命, 并抑制所摘果实或蔬菜成熟的方法, 其包括对植物应用有效封阻乙烯受体量的环丙稀衍生物或其组合物。

在此所述的方法可以多种途径实施, 如通过用环丙稀衍生物或其组合物以固态、液态或气态的形式接触植物, 或者通过将植物、插花、所摘果实或蔬菜暴露于注有环丙稀衍生物或其组合物的气氛。以下将详述这些及其他适合的应用方法。在本发明中, “接触”意指让环丙稀同植物彼此紧密相关而使得环丙稀作用于足够数量的乙烯受体。

包含本发明化合物的农用组合物也包含于本发明。优选该组合物含 0.005% 到 99% 重量; 优选 1% 到 95% 重量; 更优选 2% 到 90% 重量, 更优选 3% 到 80% 重量, 最优选 4% 到 70% 重量的本发明的活性化合物。这些组合物可以含一或多种辅助剂, 例如, 载体、增量剂、结合剂、润滑剂、表面活性剂和/或分散剂、润湿剂、铺展剂、分散剂、粘合剂、粘附剂、去沫剂、增稠剂和乳化剂。这些常规用于本领域的辅助剂见 John W. McCutcheon, Inc. publication, Detergents and Emulsifiers, Annual, Allured Publishing Company, Ridgewood, New Jersey, U.S.A.

如在此所用, 除非另外说明, 所有的百分比都是重量百分比且所有的部分都是重量部分, 而且是包括端值的和可组合性的。所有的比率都

是重量比且所有的比例范围都是包括端值的和可组合性的。所有的摩尔范围都是包括端值的和可组合性的。

多种有机溶剂可用于本发明活性化合物的载体,例如,烃类如己烷、苯、甲苯、二甲苯、煤油、柴油、燃料油和石脑油,酮类如丙酮、甲基乙基酮和环己酮,氯代烃类如二氯甲烷,酯类如乙酸乙酯,乙酸戊酯和乙酸丁酯,醚,例如亚乙二醇一甲基醚和二甘醇一甲基醚,醇,例如乙醇、甲醇、异丙醇、戊醇、亚乙二醇、丙二醇、丁基卡必醇、乙酸和丙三醇。

水和有机溶剂的混合物,或作为载体或作为乳化剂,也可用作活性化合物的惰性载体。

可通过多种常规步骤制备固态、液态和气态剂型。这样,如果是固体,以精细粉末形式将活性成分与精细粉末化的固体载体搅拌在一起。或者,液态形式的活性成分,包括其混合物、溶液、分散体、乳状液、悬浮液,可以混合精细粉末化形式的固体载体。而且,固体形式的活性成分可以混合液态载体而形成混合物、溶液、分散体、乳状液、悬浮液等。

本发明的活性成分可以多种方式应用于植物。例如,可通过以气、液、固态形式将化合物接触被处理的植物而单独应用该活性化合物。而且可以将该活性化合物转化成其盐形式,再应用于植物。另外,可以形成含一或多种本发明的活性化合物的组合物。可以气、液、固态形式通过将组合物接触被处理的植物而应用该组合物。这些组合物可包括惰性载体。类似的,当为气态形式时,该化合物可分散于惰性气体载体而提供气溶胶。活性成分也可悬浮于溶液如可以作为惰性载体的有机溶剂或水溶液。含活性化合物的溶液可以是异质的或均质的且可以是包括混合物、溶液、分散体、乳状液、悬浮液等的多种形式。

该环丙稀也可包在分子包囊剂(encapsulation agent)中。优选的包囊剂包括环糊精、冠醚、聚硅氧烷,和沸石。更优选的包囊剂包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。最优选的包囊剂将根据R取代基的大小而变化。然而,如本领域技术人员将会意识到的,任何环糊精或环

糊精混合物，环糊精多聚物及修饰过的环糊精可以相应的应用于本发明。环糊精可来自 Wacker Biochem Inc., Adrian, MI or Cerestar USA, Hammond, IN, 和其他供货商。由于分子包囊剂的容量限制，包囊时优选的环丙稀浓度将典型的少于其他组合物。

该活性化合物或其组合物也可作为气雾剂应用，例如，通过用压缩的气体如氮气、二氧化碳、二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或其他卤化碳将它们分散于空气中。

抑制乙烯作用所需的环丙稀的量将依据具体的环丙稀、存在的植物材料的类型和数量、所用的环丙稀组合物，及被处理的体积而变化。一般，处理室中环丙稀的气体处理浓度（以体积/体积测量）约 0.1 ppb（十亿分之一）到 1000 ppm（百万分之一）提供足够的乙烯抑制。类似地，环丙稀的应用喷雾处理浓度约 0.01 ppb（十亿分之一）到 1000 ppm（百万分之一）提供足够的乙烯抑制。

术语“植物”在此用为分类含义，并包括，例如，木本植物如树木和灌木；草本植物；蔬菜，果实和农作物；和观赏植物。由所述方法处理的植物包括整个植株或其任何部分，如田间作物，盆栽植物，种子，插花（茎和花），和收获的果实及蔬菜。

用本发明的化合物和方法处理的植物优选非植物毒性量的活性化合物处理。

本发明可用于修饰多种不同的乙烯反应如，例如，花、果和蔬菜的成熟和/或老化；叶、花和果的脱落；装饰性植物如盆栽植物，插花、灌木丛、种子和休眠幼苗寿命的缩短；在一些植物中，抑制生长、刺激生长（如，水稻）、生长素活性，抑制顶生枝，控制顶端优势，增加分枝，增加分蘖，改变植物形态，改造植物对如真菌等病原体的易感性，改变植物的生化组成（例如增加相对于茎面积的叶面积），败育或抑制开花和种子发育、倒伏效应，刺激种子发芽和中断休眠，和激素或偏上性效应。

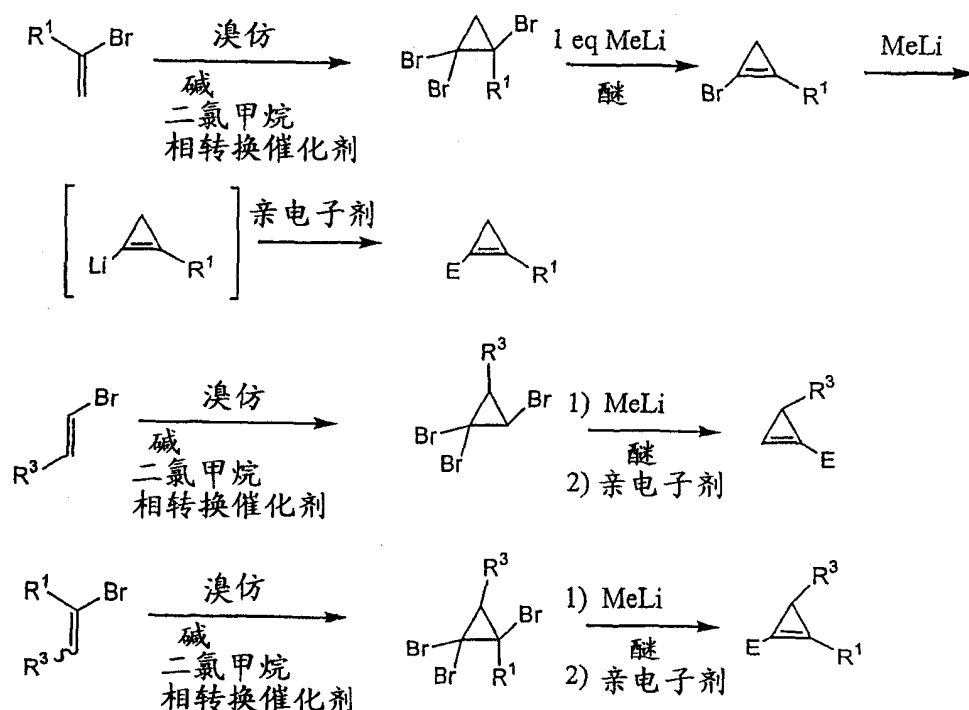
本发明的活性化合物在环丙稀的环上具有广泛种类的取代基。因此，该化合物具有多种物理/化学性质，可有利地应用于制备该化合物的

剂型，且可导致具有多种功能的化合物。在其他方面，本发明的化合物可以比本领域其他化合物导致对乙烯更长时间的不敏感。本发明的化合物甚至以较在先的化合物更低的浓度应用时可以发生更长时间的不敏感。

本发明的化合物可以多种方法制备。一般参考见 Closs, G.L. *Advan. Alicycli Chem.* 1966, 1, 53-127 和 Al Dulayymi, A.R.; Al Dulayymi, J.R.; Baird, M.S.; 和 Koza, G. *Russian Journal of Organic Chemistry* 1997, 33, 798-816.

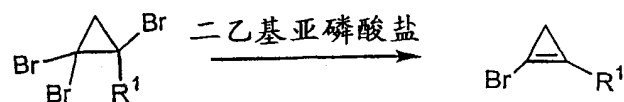
溴代烯烃同二溴卡宾反应得到三溴环丙稀，用甲基锂或其他所示有机锂化合物可将它转变为环丙稀。（见 Baird, M.S.; Hussain, H.H.; Nethercott, W., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1*, 1986, 1845-1854 和 Baird, M.S.; Fitton, H.L.; Clegg, W; McCamley, A. *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1*, 1993, 321-326）。使用一当量的甲基锂或其他烷基锂时，得到一溴代环丙稀。用大于等于 2 当量的烷基锂时，形成锂化的环丙稀。将其用水猝火就得到所示的环丙稀（E=H）。

或者，可用环丙稀锂同亲电子剂反应得到衍生的环丙稀。这些亲电子剂的实例包括烷基化剂、酮、醛、酯类、酰胺类和腈类。

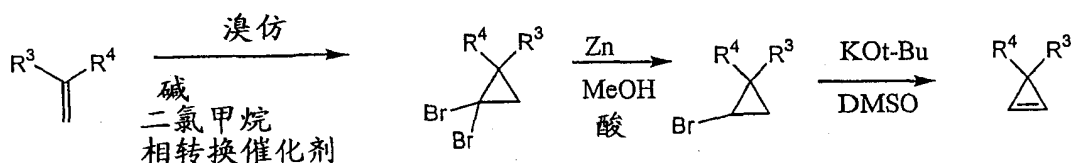


溴代烃类可通过标准方法制备。氯代烃可用于替代溴代烃类。

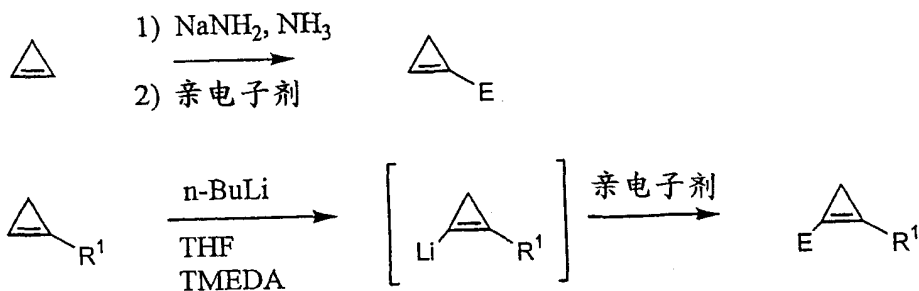
三溴代环丙稀可由如二乙基亚磷酸盐等还原剂转化为一溴代环丙稀。也可用其他的还原剂。



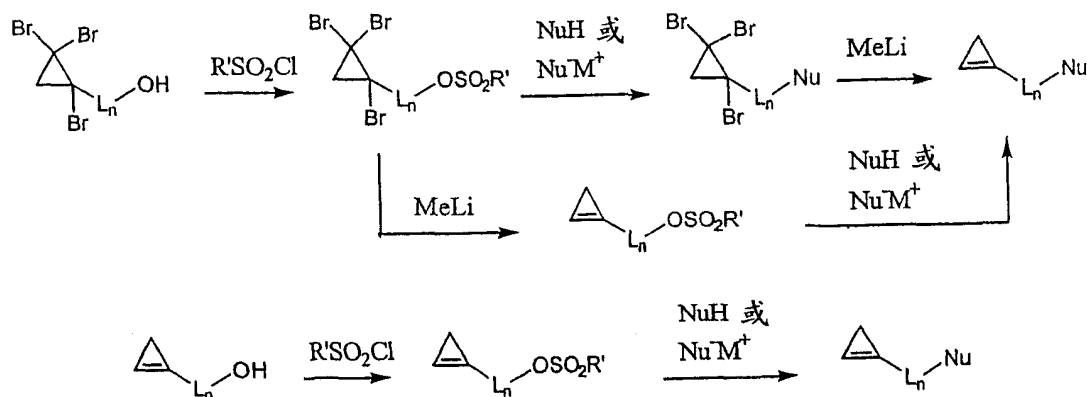
1,1-二取代烃也可同二溴代卡宾反应得到二溴化的中间产物。这还可以用锌还原为一溴代环丙稀。用碱去除溴得到环丙稀(参考 Binger, P. Synthesis 1974, 190)。



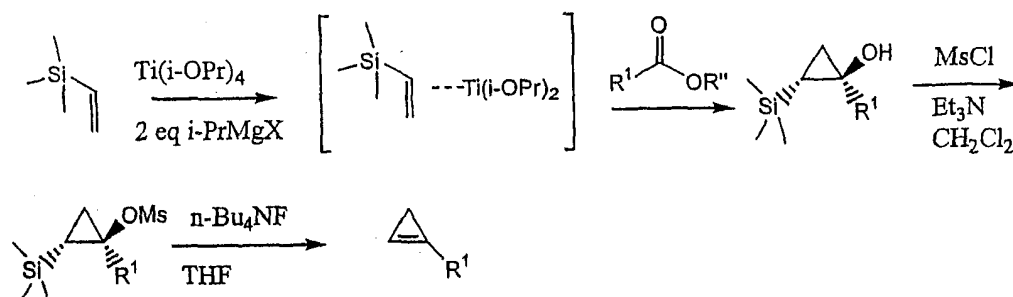
环丙稀可用如液态氨中的氨基化钠去质子化并同烷基卤化物或其他亲电子剂反应得到取代的环丙稀(参考: Schipperijn, A.J.; Smael, P.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1973, 92, 1159)。取代的环丙稀可用烷基锂试剂去质子化并同亲电子剂反应。



三溴环丙稀或含醇的环丙稀可转化为良好的离去基团,例如磺化的衍生物。可用亲核基团取代离去基团而得到其他取代的环丙稀类物质。

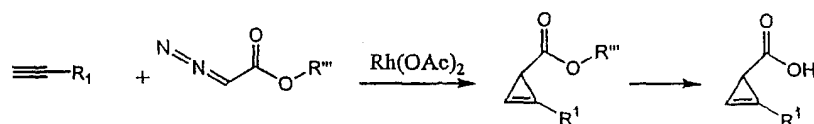


产生自乙烯基三烷基硅烷的 1-三烷基甲硅烷基-2-羟环丙稀可作为环丙稀前体 (Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6217) 。



1-三烷基甲硅烷基-2-卤代环丙稀也经历氟化物催化的去除反应而得到环丙稀 (Billups, W.E.; Lee, G-A; Arney, B.E.; Whitmire, K.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7980. 和 Banwell, M.G.; Corbett, M.; Gulbis, J.; Mackay, M.F.; Reum, M.E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 945) 。

向乙醛中添加叠氮化合物是另一种用于合成环丙稀类物质的方法。(Mueller, P.; Cranisher, C; *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 521) 。



这些酯类可水解为羧酸。

类似的,可向乙醛中添加二卤代卡宾而得到 1-烷基-3,3-二卤代环丙稀类 (Bessard, Y.; Schlosser, M.; *Tetrahedron*, 1991, 47, 7323) 。

其他产生环丙稀类物质的方法见以下参考文献:

- Duerr, H., *Angew. Chem.* 1967, 24, 1104; Closs *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3796; Baird, M. S.; Dale, C. M.; Al Dulayymi, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 1373-1374; Köster, R. *et al.*, *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.

实施例

实施例 1: 制备 1-羟基甲基环丙稀 (化合物 1)

该化合物可以文献所述方法制备。见例如

Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Gerrad,

M. E.; Koza, G.; Harkins, S. D.; Roberts, E. *Tetrahedron*, 1996, 52, 3409.

实施例 2: 制备 1-(2-羟基乙基)-环丙稀 (化合物 2)

a. 2-溴-4-(1-乙氧基-乙氧基)-1-丁烯

将 10.38 克 (0.0687 摩尔) 商品 3-溴-3-烯-1-丁醇溶于含 50mg (0.000263 摩尔) 一水合对甲苯磺酸的 20ml 乙醚中, 用冰水浴冷却该溶液, 并向其中缓慢滴加 19ml (0.199 摩尔) 的乙基乙烯基醚, 保持内部温度小于 10℃。于 0℃ 冷却 1 小时后, 滴加几滴三乙胺。将反应混合物倾入水中。将得到的混合物转入分液漏斗进行相分离。用盐水洗涤分离出的有机层, 然后用碳酸钾干燥并过滤。真空去除滤液中的溶剂, 得到油状产物 14.04 克的 2-溴-4-(1-乙氧基-乙氧基)-1-丁烯。

b. N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四甲基亚乙基二铵二溴化物和 N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四乙基亚乙基二铵二溴化物 (相转化催化剂)。

向 16.5 克 (142 毫摩尔) N,N,N',N'-四甲基亚乙基二胺同 60 克乙腈的均匀混合物中加入 50.1 克 (292 毫摩尔) 苯甲基溴。混合物放热, 并搅拌 2.5 小时, 其上出现沉淀。用乙醚稀释淤浆、并用乙醚过滤、洗涤, 干燥后得到白色固体状目的产物 61.8 克的 N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四甲基亚乙基二铵二溴化物, mp 230-232℃。

在类似的方法中, 用 N,N,N',N'-四乙基亚乙基二胺酮得到 N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四乙基乙烯基二铵二溴化物, 白色固体, mp 190-193℃, 分解。

c. 1,1,2-三溴-2-[2-(1-乙氧基-乙氧基)-乙基]-环丙稀

将 14.02 克 (0.0628 摩尔) 2-溴-4-(1-乙氧基-乙氧基)-1-丁烯溶于含 0.5-0.9ml 45% 氢氧化钾水溶液的 108ml 二氯甲烷中, 并向其中加入 16.4ml (0.118 摩尔) 的溴仿和 2.88 克 (0.00628 摩尔) 的 N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四甲基亚乙基二铵二溴化物和 28ml (0.314 摩尔) 45% 的氢氧化钾水溶液。3 天后将反应混合物倾入水中, 将得到的混合物转入分液漏斗进行相分离。向分出的有机层加入 2.88 克 (0.00628 摩尔) 的 N,N'-二苄基-N,N,N',N'-四甲基亚乙基二铵二溴化物和 28ml (0.314 摩尔) 45

%的氢氧化钾水溶液。24小时后，加入己烷和水。将得到的混合物通过定性凹槽滤纸进行重力过滤。将得到的混合物转入分液漏斗进行相分离。用 MgSO_4 干燥有机层并过滤。真空去除滤液中的溶剂得到油状产物 17.0 克 1,1,2-三溴-2-[2-(1-乙氧基-乙氧基)-乙基]-环丙稀。

d. 1,1,2-三溴-2-(2-羟基乙基)-环丙稀

向 16.5 克 (0.0418 摩尔) 的 1,1,2-三溴-2-[2-(1-乙氧基-乙氧基)-乙基]-环丙稀同 145ml 甲醇和 40ml 水的混合物中加入 0.306 克 (0.00161 摩尔) 一水合对甲苯磺酸和 145ml, 6M 的盐酸。在室温搅拌 1 小时后，真空去除反应混合物的溶剂。向残留物中加入乙酸乙酯和水。得到的混合物转入分液漏斗进行相分离。用盐水洗涤分离的有机层，然后用 MgSO_4 干燥，并过滤。真空去除滤液中的溶剂得到油状产物 11.9 克 1,1,2-三溴-2-(2-羟基乙基)-环丙稀。

e. 1-(2-羟基乙基)-环丙稀

将 1.88 克 (5.8 毫摩尔) 的 1,1,2-三溴-2-(2-羟基乙基)-环丙稀在 30ml 乙醚中的溶液冷却到 -78°C 。加入甲基锂 (1.4M, 16.6ml, 23.2mmol)。10 分钟后将反应混合物加热到 5°C 。用饱和氯化铵终止反应。再加入更多乙醚并进行相分离。用水、盐水洗涤乙醚相，用硫酸镁干燥并汽提得到 140mg 的 1-(2-羟基乙基)-环丙稀。NMR: (CDCl_3):0.94(d, 2H), 1.75(br.s, 1H), 2.78(td, 2H), 3.88(t, 2H), 6.65 (t, 1H)。

实施例 3: 制备 1-(羟基甲基)-2-乙基环丙稀 (化合物 3)

a. 1,1,2-三溴-2-乙基环丙稀

1,1,2-三溴-2-乙基环丙稀由二溴一丁烯制备，方法同实施例 2。

b. 1-(羟基甲基)-2-乙基环丙稀

将 3.0 克 (10mmol) 1,1,2-三溴-2-乙基环丙稀在 50ml 乙醚中的溶液冷却至 -78°C 。加入甲基锂 (1.4M, 21.4ml, 30mmol)。将反应混合物加热到 5°C 。加入固体多聚甲醛 (1.20 克, 40mmol)，并在 5°C 搅拌 1 小时，然后加热到室温再搅拌 1 小时。用水终止反应并进行相分离。用水、盐水洗醚相，用硫酸镁干燥并汽提得到 900mg 黄色油状的 1-(羟基

甲基)-2-乙基环丙稀。NMR(CDCI₃): 0.99(s,2H), 1.19(t,3H),1.8(br.s, 1H),2.47(q, 2H), 4.59(s, 2H)。

实施例 4: 制备 1-(羟基甲基)-2,3,3-三甲基环丙稀 (化合物 4)

以制备化合物 3 所用相同的两个步骤从 2-溴-3-甲基-2-丁烯制备 1-(羟基甲基)-2,3,3-三甲基环丙稀。NMR: (CDCl₃): 1.11(s, 6H), 2.01(s,3H), 2.85(br.s, 1H), 4.53(s, 2H)。

实施例 5: 制备 1-(溴甲基)-2-乙基环丙稀 (化合物 5)

a. 1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀

将 0.70 克 (7.13mmol) 的 1-(羟基甲基)-2-乙基环丙稀 (化合物 3) 和 2ml 三乙基胺溶于 15ml 乙醚, 置于冰浴中, 并向其中加入 0.86 克 (7.5mmol) 的甲磺酰氯。放置反应混合物 1.5 小时, 然后用水终止。进行相分离。用水、盐水洗涤醚相, 用硫酸镁干燥并汽提得到 840mg 黄色油状的 1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀。

b. 1-(溴甲基)-2-乙基环丙稀

将溴化锂 (1.0 克, 11.5mmol) 加入到室温的 1.0 克 (5.7mmol) 的 1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀的溶液中。15 分钟后, 加入醚和水, 进行相分离, 并用水、盐水洗涤醚相, 用硫酸镁干燥并汽提得到 600mg 褐色油状的 1-(溴甲基)-2-乙基环丙稀。NMR(CDCI₃): 1.05(s,2H), 1.19(t,3H), 2.49(q, 2H), 4.34(s, 2H)。

实施例 6: 制备 1-(N,N-二甲基氨基甲基)-2-乙基环丙稀 (化合物 6)

a. 1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀

1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀制备自 1-(羟基甲基)-2-乙基环丙稀, 方法同实施例 5。

b. 1-(N,N-二甲基氨基甲基)-2-乙基环丙稀

向 1-(甲基磺酰氧甲基)-2-乙基环丙稀 (840mg, 4.77mmol) 在约 8ml 的二氯甲烷的溶液中加入 40% 的二甲基胺水溶液 (2.40ml, 19.1mmol)。在室温搅拌 15 分钟以后, 加入水, 并分层。用硫酸镁干燥分出的有机层并真空干燥得到油状产物 327mg (理论产量的 55%), 纯度 80% 的 1-(N,N-二甲基氨基甲基)-2-乙基环丙稀。NMR: (CDCl₃):

0.9(s,2H),1.2(t,3H), 2.3(s, 6H), 2.45(q, 2H), 3.4(s, 2H)。

生物学活性:

封阻乙烯受体的化合物可防止香蕉成熟。用 30nl/l 化合物 1 处理香蕉保护香蕉皮不受乙烯作用。用下述一般步骤处理香蕉:

在 3 升的罐子里, 将已知量的活性化合物的乙醚溶液布在滤纸上。当单独对 3 升罐中的香蕉应用所用量的乙醚时没有效果。将罐子封起, 并在香蕉在其中暴露 24 小时以后取出。然后再用 333 毫升/升的乙烯在 3 升的罐子里处理香蕉 12-15 小时。然后观察是否成熟。确定保护香蕉的最小浓度。

西红柿偏上性测试

目的: 该测试步骤设计来确定当以挥发性气体或喷雾溶液成分使用时, 实验化合物阻止乙烯在西红柿植物中诱导偏上性生长反应的能力。

处理室大小适合所测试的植物并密封。每个都装备可重复使用的隔膜, 用于注入乙烯。所测植物是 Patio 种西红柿苗, 每个 3 平方英寸的塑料盆中种植两株。

挥发气体处理需要在 4.8 升体积的聚苯乙烯处理室中放置两盆 Patio 种西红柿, 其中伴有盛放 Gelman 滤纸沓的半个(上半或下半部分) 50 × 9mm 塑料皮氏培养皿。将溶于 1.0ml 丙酮的实验化合物的适合量吸取到滤纸沓上并立即密封处理室。4 小时后向处理室注入终浓度等于 10ppm v/v 的乙烯气体。16 小时以后在废气通风橱中打开处理室, 通气并通过对比于乙烯处理的和未处理的对照组, 以 0-10 数量阶, 目测评估植物由实验化合物导致的对乙烯诱导的偏上性生长的防护程度。得 10 分表示完全防护, 得 0 分表示没有对乙烯作用的防护。气体处理浓度是体积/体积。

喷雾应用处理需要用 De Vilbiss 喷雾器来使适合量的溶于 10% 丙酮/90% (含有 0.05% Silwett L-77 表面活性剂) 的水中的实验化合物完全覆盖两盆 Patio 种西红柿的叶和茎。在通风橱内晾干植物 4 小时, 然后转入封闭的 4.8 升的聚苯乙烯处理室中。

向密封的处理室注入终浓度等于 10ppm v/v 的乙烯气体。16 小时以后在废气通风橱打开处理室通风并通过对比于乙烯处理的和未处理的对照组，以 0-10 数量阶，目测评估植物由实验化合物导致的对乙烯诱导的偏上性生长的防护程度。得 10 分表示完全防护，得 0 分表示没有对乙烯作用的防护。结果如下：

化合物#	GAS 1000ppm	GAS 10ppm
1	NT	NT
2	10	3
3	10	6
4	0	0
5	10	0
6	5	0

NT 表示未测试。