

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2002.02.25</b>	(73) Titular(es): <b>NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY CAMPUS BOX 7003, 1 HOLLADAY HALL RALEIGH, NC 27695-7003</b> US
(30) Prioridade(s): <b>2001.02.26 US 271530 P</b>	<b>ROHM AND HAAS COMPANY</b> US
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.04.21</b>	(72) Inventor(es): MARTHA JEAN KELLY US RICHARD MARTIN JACOBSON US EDWARD C. SISLER US FIONA LINETTE WEHMEYER US MARK J. MULVIHILL US
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.09.01 220/2010</b>	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA INIBIR RESPOSTAS AO ETILENO NAS PLANTAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO EM GERAL A PROCESSOS DE INIBIR RESPOSTAS AO ETILENO EM PLANTAS E MATERIAIS VEGETAIS E DIZ RESPEITO EM PARTICULAR, A PROCESSO DE INIBIR VÁRIAS RESPOSTAS AO ETILENO INCLUINDO A MATURAÇÃO DA PLANTA E DEGRADAÇÃO POR EXPOSIÇÃO DAS PLANTAS A DERIVADOS DE CICLOPROPENO E SUAS COMPOSIÇÕES.

## Resumo

### **"Processo para inibir respostas ao etileno nas plantas"**

A presente invenção diz respeito em geral a processos de inibir respostas ao etileno em plantas e materiais vegetais e diz respeito em particular, a processo de inibir várias respostas ao etileno incluindo a maturação da planta e degradação por exposição das plantas a derivados de ciclopropeno e suas composições.

## Descrição

### **"Processo para inibir respostas ao etileno nas plantas"**

A presente invenção diz respeito em geral a processos de inibir respostas ao etileno em plantas e materiais vegetais, e diz respeito em particular a processos de inibir várias respostas ao etileno incluindo maturação das plantas e degradação, expondo as plantas a derivados de ciclopropeno e suas composições.

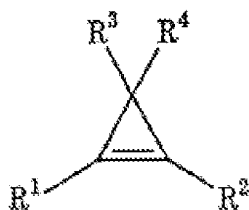
É bem conhecido que o etileno pode provocar a morte prematura de plantas ou partes de plantas incluindo, por exemplo, flores, folhas, frutos e vegetais. O etileno também promove o amarelecimento das folhas e crescimento atrofiado, assim como a queda prematura dos frutos, flores, e folhas. Estas actividades são entendidas serem conseguidas, através da interacção com um receptor específico do etileno na planta. Muitos compostos sem ser o etileno interactuam com este receptor: alguns mimetizam a acção do etileno, outros evitam que o etileno se ligue contrapondo-se deste modo à sua acção. Para tratar estes efeitos induzidos pelo etileno, investigação muito activa e intensa tem presentemente como objectivo a pesquisa de formas de evitar ou reduzir os efeitos prejudiciais do etileno nas plantas.

Processos de combater a resposta ao etileno nas plantas com diazociclopentadieno e seus derivados são revelados na patente de invenção US N° 5,100,462 de Sisler et. al., a patente de invenção US N° 5,518,988 de Sisler et. al. revela a utilização de ciclopropeno e seus derivados, incluindo 1-metilciclopropeno, como agentes de bloqueio eficazes para a ligação ao etileno. Contudo, um grande problema destes compostos é que são tipicamente

gases instáveis que apresentam perigo de explosão, quando comprimidos.

Apesar destes esforços, ainda existe a necessidade no estado da técnica de compostos e composições que vão controlar a maturação da planta e a degradação. Preferencialmente, os novos compostos vão evitar o perigo de explosão do 1-metilciclopropeno e, além disso, disponibilizam meios alternativos de administração, tal como através de formulações líquidas ou sólidas.

Foi constatado que um grupo de derivados de ciclopropeno fornece muitas das vantagens mencionadas acima. Estes compostos, e as suas composições, disponibilizam um processo de inibir uma resposta ao etileno numa planta, compreendendo fazer contactar a planta com uma quantidade eficaz inibidora da resposta ao etileno de um composto de fórmula:



em que:

a) de 1 a 4 de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  cada um é seleccionado independentemente a partir do grupo constituído por: monohalometil, dihalometil, trihaloetil, monohalometil, dihaloetil, monohalopropil, monohaloisopropil, 1-hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-hidróxietil, 1-hidróxipropil, 2-hidróxipropil, 3-hidróxipropil, 1-hidróxi-1-metiletil, 2-hidróxi-1-metiletil, 1-amino-2-hidróxietil, 1-alo-2-hidróxietil, 2-amino-1-hidróxietil, 2-halo-1-hidróxietil, 1,2-dihidróxietil, 1-metóximetil, 1-

etóximetil, 1-metóxietil, 2-metóxietil, 1-aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, 1-amino-propil, 2-aminopropil, 3-aminopropil, 1-amino-1-metiletil, 2-amino-1-metil-etil, 1,2-diaminoetil, 1-metilaminometil, 1-etilaminometil, 1-metilaminoetil, 2-metilaminoetil, dimetilaminometil, -CH=NOH, -CMe=NOH, -CH<sub>2</sub>CH=NOH, -CH=NOMe, -NHNH<sub>2</sub>, -NMeNH<sub>2</sub>, -NHNHMe, -NEtNH<sub>2</sub>, -NHNHEt, -NHNMe<sub>2</sub>, -NMeNHMe, -CH<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NMeNH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHNHMe, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCOR, -NHCOMe, -NMeCOH, -CONHMe, -CO<sub>2</sub>Me, OCO<sub>2</sub>R, -OCOH, -COMe, 1-cianometil, 1-cianoetil, 2-cianoetil, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; nitro-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, nitro-alquenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, nitro-alquinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, azido-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, azido-alquenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, azido-alquinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) substituído, ou não substituído, em que os substituintes são de 1 a 5 seleccionados a partir de halo, ciano, nitroso, clorato, bromato, iodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio; e

b) de 0 a 3 de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> cada um é seleccionado independentemente do grupo constituído por hidrogénio; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C≡CH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH(n-Pr), -NH(i-Pr), -NMe<sub>2</sub>, -NMeEt, -CO<sub>2</sub>H, ou -NO<sub>2</sub>; e os seus enantiómeros, estereoisómeros, sais, e suas misturas; ou uma sua composição.

Preferencialmente, dois dos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio. Mais preferencialmente R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são hidrogénio ou R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio. Mesmo mais preferencialmente, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio, ou R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio. Mais preferencialmente R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio.

Preferencialmente R<sup>1</sup> é monohalometil, dihalometil, triahalometil, monohaloetil, dihaloetil, monohalopropil, monohaloisopropil, 1-hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-

hidróxietil, 1-hidróxipropil, 2-hidróxipropil, 3-hidróxipropil, 1-hidróxi-1-metiletil, 2-hidróxi-1-metiletil, 1-amino-2-hidróxietil, 1-halo-2-hidróxietil, 2-amino-1-hidróxietil, 2-halo-1-hidróxietil, 1,2-dihidróxietil, 1-metóximetil, 1-etóximetil, 1-metóxietil, 2-metóxietil, 1-aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, 1-amino-propil, 2-aminopropil, 3-aminopropil, 1-amino-1-metiletil, 2-amino-1-metiletil, 1,2-diaminoetil, 1-metilaminometil, 1-etil-aminometil, 1-metilaminoetil, 2-metilaminoetil, ou dimetilaminoetil; e  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  são hidrogénio.

Outro aspecto da presente invenção é um processo para bloquear receptores do etileno em plantas aplicando nas plantas uma quantidade eficaz de derivado de ciclopropeno, ou de uma sua composição para bloquear o receptor de etileno.

São também revelados processos de inibir a excisão numa planta, para prolongar a vida de uma flor cortada, e inibir o amadurecimento de um fruto, ou vegetal colhido, compreendendo a aplicação a uma planta de uma quantidade eficaz do derivado do ciclopropeno ou de uma sua composição.

Os processos aqui descritos podem ser efectuados de uma variedade de formas, tais como fazer contactar a planta com um derivado de ciclopropeno, ou uma sua composição, quer seja na forma sólida, líquida, ou gasosa, ou expondo a planta, flor colhida, fruto colhido, ou vegetal colhido numa atmosfera instilada com o derivado de ciclopropeno ou uma sua composição. Estes e outros processos adequados são discutidos detalhadamente abaixo. Para os objectivos desta invenção "contactar" quer dizer fazer contactar intimamente o ciclopropeno e uma planta um com o outro de modo a que um número suficiente de receptores de etileno seja afectado pelo ciclopropeno.

Composições agronómicas compreendendo os compostos desta invenção são também abrangidas pela invenção. Preferencialmente as composições compreendem 0,005% a 99%, em peso; preferencialmente 1% a 95%, em peso; mais preferencialmente 2% a 90%, em peso; e mesmo mais preferencialmente 3% a 80%, em peso; ou mais preferencialmente 4% a 70%, em peso, dos princípios activos da presente invenção. Estas composições podem compreender um ou vários adjuvantes, tais como, por exemplo, veículos, extensores, ligantes, lubrificantes, agentes tensioactivos e/ou dispersantes, agentes molhantes, agentes de disseminação, agentes dispersantes, autocolantes, adesivos, anti-espumantes, espessantes, e emulsionantes. Tais adjuvantes utilizadas habitualmente no estado da técnica podem ser encontrados na publicação de John W. McCutcheon, Inc. Detergents and Emulsifiers, Annual, Allured Publishing Company, Ridgewood, Nova Jersey, EUA.

Quando aqui utilizado, todas as percentagens são percentagens em peso e todas as partes são partes em peso, a não ser quando especificado de outro modo, e são inclusivas e combináveis. Todas as proporções são em peso e todas as gamas das proporções são inclusivas e combináveis. Todas as gamas molares são inclusivas e combináveis.

Podem ser utilizados numerosos solventes orgânicos como veículos para os princípios activos da presente invenção, tal como, por exemplo, hidrocarbonetos como o hexano, benzeno, tolueno, xileno, queroseno, óleo diesel, fuel, nafta, cetonas, tais como acetona, metiletilcetona e ciclohexanona, hidrocarbonetos clorados, tais como diclorometano, ésteres, tais como acetato de etilo, acetato de amilo e acetato de butilo, éteres por ex. éter monometílico do etileno glicol e éter monometílico de dietileno glicol, álcoois, por ex. etanol, metanol,

isopropanol, álcool amílico, etileno glicol, propileno glicol, acetato de butil carbitol e glicerina.

Podem também ser utilizadas misturas de água e solventes orgânicos como soluções ou emulsões como veículos inertes para os princípios activos.

Podem ser preparadas formações sólidas, líquidas e gasosas, através de vários procedimentos convencionais. Assim, o princípio activo numa forma finamente dividida pode ser misturado conjuntamente com um veículo sólido finamente dividido. Alternativamente, o princípio activo na forma líquida, incluindo as suas misturas, soluções dispersões, emulsões e suspensões pode ser misturado com um veículo sólido numa forma finamente dividida. Além disso, o princípio activo na forma sólida pode ser misturado com um veículo líquido para formar uma mistura, solução, dispersão, emulsão, suspensão ou semelhante.

Os princípios activos da presente invenção podem ser aplicados a plantas, através de vários meios adequados. Por exemplo, um princípio activo pode ser aplicado isoladamente na forma gasosa, líquida, ou sólida fazendo contactar o composto com a planta a ser tratada. Além disso, o princípio activo pode ser convertido na sua forma salina e depois aplicado às plantas. Alternativamente, podem ser formadas composições contendo um ou vários princípios activo da presente invenção. As composições podem ser aplicadas na forma gasosa, líquida ou sólida fazendo contactar a composição com a planta a ser tratada. Tais composições podem incluir um veículo inerte. De forma semelhante, quando na forma gasosa, o composto pode ser disperso num veículo gasoso inerte para disponibilizar uma solução gasosa. O princípio activo também pode ser suspenso numa solução líquida, tal como um solvente orgânico, ou uma solução aquosa que pode servir como um veículo inerte. Soluções contendo o princípio activo podem ser heterogéneas

ou homogêneas e podem ter várias formas incluindo misturas, dispersões, emulsões, suspensões e formas semelhantes.

Os ciclopropenos podem ser encapsulados num agente de encapsulação molecular. Agentes de encapsulação molecular preferidos incluem ciclodextrinas, éteres de coroa, polisiloxanos, e zeólitos. Agentes de encapsulação mais preferidos incluem  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, e  $\gamma$ -ciclodextrina. O agente de encapsulação mais preferido vai variar dependendo da dimensão dos substituintes R. Contudo, como um perito no estado da técnica pode avaliar, qualquer ciclodextrina ou mistura de ciclodextrinas, polímeros de ciclodextrina, assim como ciclodextrinas modificadas podem ser também utilizadas praticando a presente invenção. As ciclodextrinas encontram-se disponíveis em Wacker Biochem Inc., Adrian, MI ou Cerestar EUA, Hammond, IN, assim como outros vendedores. Quando encapsuladas, as concentrações preferidas dos ciclopropenos vão ser tipicamente inferiores a outras composições devido às limitações da capacidade dos agentes de encapsulação molecular.

Os princípios activos e suas composições podem também ser aplicadas como aerossóis, por ex. dispersando-os no ar utilizando um gás comprimido tal como, por exemplo, azoto, dióxido de carbono, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou outros halocarbonos.

A quantidade de ciclopropeno necessário para inibir os efeitos do etileno vai variar dependendo do ciclopropeno em particular, do tipo e quantidade de material vegetal presente, a composição de ciclopropeno utilizado e o volume a ser tratado. Geralmente, um tratamento de concentração de gás (volume/volume medido) do ciclopropeno na câmara tratada de cerca de 0.1 partes por bilião ("ppb") para 1000 partes por milhão ("ppm") disponibiliza uma inibição adequada do etileno. De forma semelhante, um tratamento aplicado de concentração por spray (medido em peso/peso) do

ciclopropeno de cerca de 0,01 partes por bilião ("ppb") até 1000 partes por milhão ("ppm") disponibiliza uma inibição adequada do etileno.

O termo "planta" é aqui utilizado num sentido genérico, e inclui, por exemplo, plantas de caule lenhoso, tais como árvores e arbustos; ervas; vegetais, frutos e cultura agrícola; e plantas ornamentais. As plantas a serem tratadas, através dos métodos aqui descritos incluem as plantas completas e quaisquer porções, tais como colheitas em campo, plantas envasadas, sementes, flores cortadas (caules e flores), e frutos colhidos e vegetais.

As plantas tratadas com os compostos e através dos processos da presente invenção são preferencialmente tratadas com uma amostra não-fitotóxica do princípio activo.

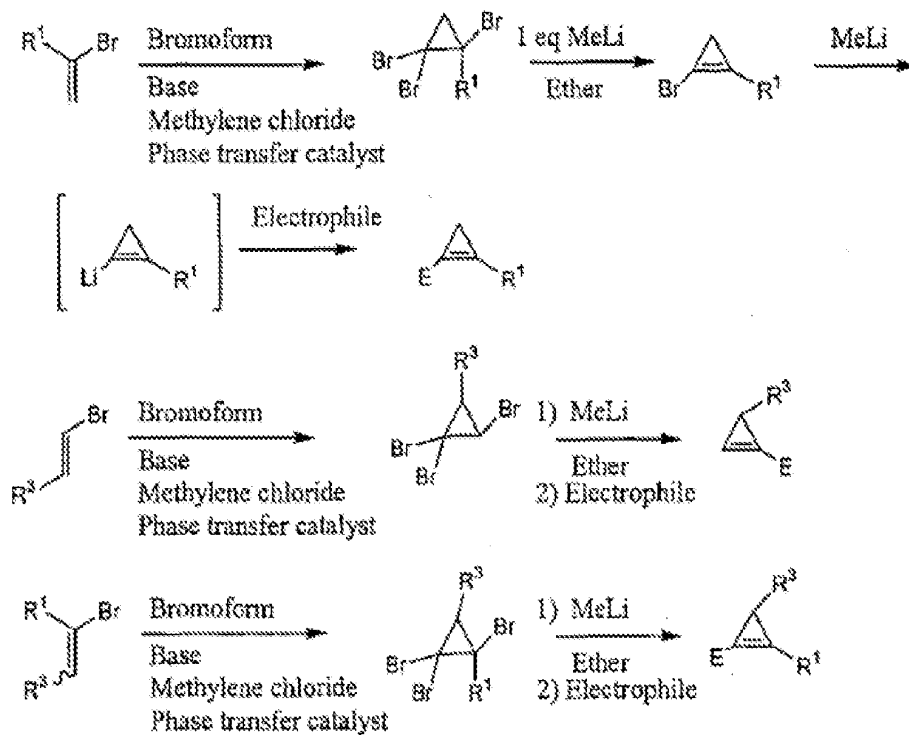
A presente invenção pode ser utilizada para modificar uma variedade de diferentes respostas ao etileno tais como, por exemplo, o amadurecimento e/ou senescência das flores, frutos, e vegetais; corte da folhagem, flores, e frutas; a diminuição do tempo de vida de plantas ornamentais, tais como plantas envasadas, flores colhidas, plantação de arbustos, sementes e sementes em dormência; nalgumas plantas (por ex. a ervilha) a inibição do crescimento, a estimulação do crescimento (por ex. arroz), actividade da auxina, inibição do crescimento terminal, controlo da dominância apical, aumento da ramificação, aumento da formação de rebentos, alteração da morfologia das plantas, modificação da susceptibilidade a patogéneos de plantas tais como fungos, alteração das composições bioquímicas das plantas (tais como o aumento da área das folhas relativas à área do caule), o raquitismo, ou inibição da florescência e desenvolvimento da semente, efeitos de acamamento, estimulação da germinação de sementes e interrupção da dormência, e efeitos de hormonas ou epinastia.

Os princípios activos da presente invenção possuem uma larga variedade de grupos substituintes ligados ao anel de ciclopropeno. Como resultado, os compostos possuem uma grande variedade de propriedades físico-químicas que podem ser utilizadas vantajosamente na preparação de formulações dos compostos e que podem resultar em compostos com potência variável. Entre outras coisas, os compostos da presente invenção podem resultar num período mais longo de insensibilidade ao etileno do que os compostos encontrados no estado da técnica. Este período mais longo de insensibilidade pode ocorrer mesmo, quando os compostos da presente invenção são aplicados a uma concentração mais baixa do que os compostos anteriores.

Os compostos desta invenção podem ser preparados, através de vários processos. Para referências bibliográficas gerais ver Closs, G. L. *Advan. Alicyclic Chem.* 1966, 1, 53-127 e Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; e Koza, G. *Russian Journal of Organic Chemistry* 1997, 33, 798-816.

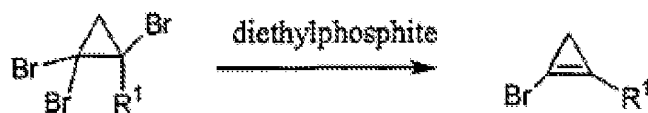
A reacção de uma bromo-olefina com um dibromocarbene dá um tribromociclopropano que pode ser convertido em ciclopropeno com metillítio ou outros compostos organolítio como indicado. (ver Baird, M. S.; Hussain, H. H.; Nethercott, W. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1986, 1845-1854 e Baird, M. S.; Fitton, H. L.; Clegg, W.; McCamley, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 321-326). Se for utilizado um equivalente de metillítio, ou outro alquillítio é obtido o ciclopropano monobromado. Com 2 ou mais equivalentes de alquillítio, é formado o ciclopropeno litiado. Isto pode ser temperado com água para dar os ciclopropenos apresentados (E=H). Alternativamente, o ciclopropenil lítio pode ser feito reagir com electrófilos para dar derivados de ciclopropenos. Exemplos de tais

electrófilos incluem agentes alquilantes, cetonas, aldeídos, ésteres, amidas e nitrilos.



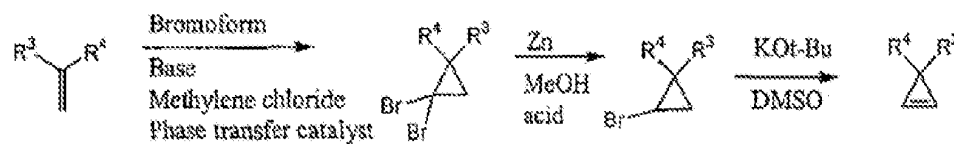
As bromo-olefinas podem ser preparadas por métodos padrão. Podem ser utilizadas cloro olefinas em vez de bromo-olefinas.

Os ciclopropanos tribromados podem também ser convertidos em ciclopropanos mono-bromados com agentes redutores, tais como dietilfosfite. Poderiam ser utilizados outros agentes redutores.

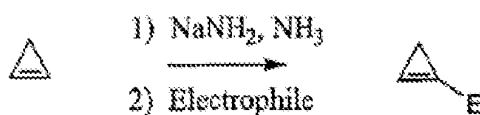


Uma olefina 1,1-disubstituída pode também ser feita reagir com dibromocarbene para dar intermediados dibromados. Estes podem ser reduzidos com zinco para dar o

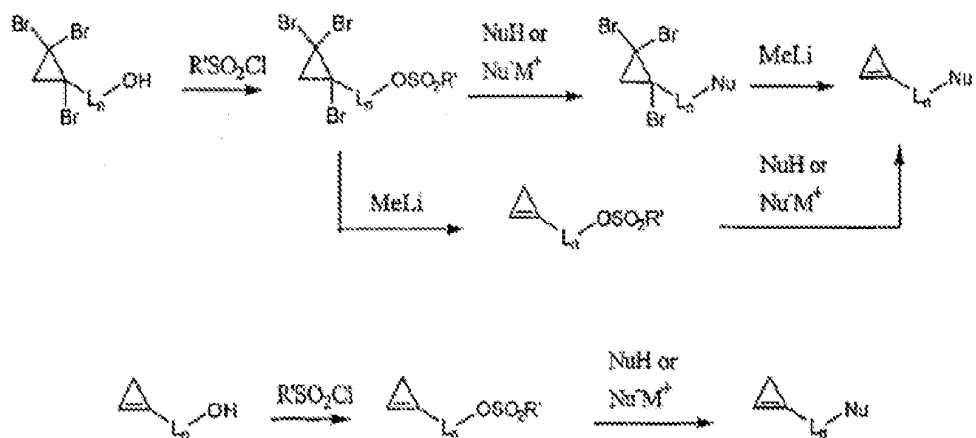
ciclopropano mono-bromado. Eliminação do bromo com base dá origem a ciclopropeno (referência Binger, P. *Synthesis* 1974, 190).



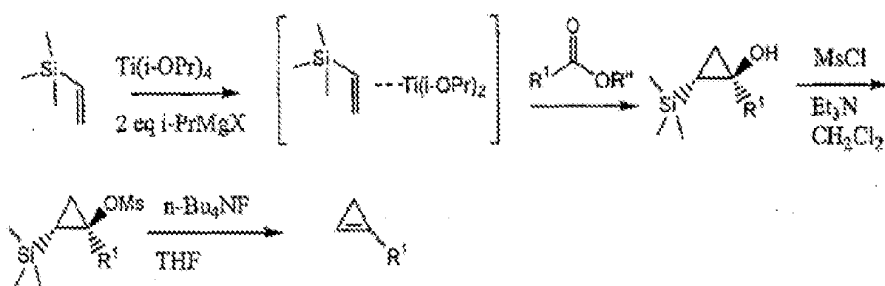
O ciclopropeno pode ser desprotonado com uma base forte, tal como uma amida de sódio em amónia líquida e feita reagir com um halogeneto de alquilo ou outros electrófilos para dar um ciclopropeno substituído (referência: Schipperijn, A. J.; Smael, P.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1973, 92, 1159). Ciclopropenos substituídos podem ser desprotonados com reagentes de alquillítio e feitos reagir com electrófilos.



Tribromociclopropanos ou ciclopropenos contendo um álcool podem ser convertidos num bom grupo rejeitado, tal como um derivado sulfonato. O grupo rejeitado pode ser deslocado com nucleófilos para dar outros ciclopropenos substituídos.



Um 1-trialquil-silil-2-hidróxiciclopropano gerado a partir de viniltrialquil-silano pode servir como um precursor de um ciclopropeno (Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. J. Org. Chem. 2000, 65, 6217).



1-Trialquil-silil-2-halociclopropanos sofrem também uma eliminação catalisada do fluoreto para dar ciclopropenos (Billups, W. E.; Lee, G-A; Arney, B.E.; Whitmire, K. H. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7980. e Banwell, M. G.; Corbett, M.; Gulbis, J.; Mackay, M. F.; Reum, M. E. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 945).

A adição de um composto diazo a um acetileno é outro processo que pode ser utilizado para a síntese de ciclopropenos (Mueller, P.; Cranisher, C; Helv. Chim. Acta 1993, 76, 521).



Os ésteres podem ser hidrolisados para dar ácidos carboxílicos.

De forma semelhante podem ser adicionados dihalocarbenos a acetilenos para dar 1-alkuil-3,3-dihalo-ciclopropenos (Bessard, Y.; Schlosser, M.; Tetrahedron, 1991, 47, 7323).

Outros processos para preparar ciclopropenos podem ser encontrados nas seguintes referências: Duerr, H., Angew. Chem. 1967, 24, 1104; Closs et al., J. Am. Chem. 1963, 85, 3796; Baird, M. S.; Dale, C. M.; Al Dulayymi, J. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 1373-1373-1374; Köster, R. et al., Liebogs 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.

### Exemplos

Exemplo 1: Preparação de 1-hidróximetilciclopropeno (Composto 1)

Este composto pode ser preparado, através de processos descritos na literatura. Ver por exemplo 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.

Exemplo 2: Preparação de 1-(2-hidróxi-etil)-ciclopropeno (Composto 2)

## a. 2-Bromo-4-(1-etóxi-etóxi)-but-1-eno

Enquanto se arrefece uma solução de 10,38 g (0,0687 mol) de 3-bromo-3-buten-1-ol comercialmente disponível em 20 ml de éter dietílico com 50 mg (0,000263 mol) de monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico num banho de gelo, 19 ml (0,199 mol) de éter etil vinílico foi adicionado lentamente gota a gota para manter uma temperatura interna < 10°C. Após 1 hora a 0°C, adicionou-se algumas gotas de trietilamina. A mistura reaccional foi vertida sobre água. A mistura resultante foi transferida para um funil e as fases foram separadas. A camada orgânica isolada foi lavada com salmoura e depois seca sobre carbonato de potássio e filtrada. O solvente foi removido do filtrado sob vácuo para dar 14,04 g de 2-bromo-4-(1-etóxi-etóxi)-but-1-eno como um óleo.

b. dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetrametiletileno de diamónio e dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetraetileno de diamónio (catalisadores de transferência de fase).

A uma solução agitada de 16,5 g (142 mmol) de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina em 60 g de acetonitrilo adicionou-se 50,1 g (292 mmol) de brometo de benzilo. A mistura é auto-aquecida e deixou-se agitar durante 2,5 horas em que se observou a existência de um precipitado pesado. A lama foi diluída com éter dietílico, filtrada, lavada com éter dietílico e seca dando origem a 61,8 g do dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetrametiletileno diamónio desejado, na forma de um sólido branco de pf de 230-232°C.

De forma análoga, utilizando N,N,N',N'-tetraetilenodiamina obtém-se dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetraetilenodiamónio, um sólido branco de pf. 190-193°C que se decompõe.

c. 1,1,2-tribromo-2-[2-(1-etóxi-etóxi)-etil]ciclopropano

A uma solução de 14,02 g (0,0628 mol) de 2-bromo-4-(1-etóxi-etóxi)-but-1-eno em 108 ml de diclorometano com 0,5-0,9 ml 45% de hidróxido de potássio aquoso adicionou-se 16,4 ml (0,118 mol) de bromofórmio e 2,88 g (0,00628 mol) de dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetrametilenodiamónio e 28 ml (0,314 mol) de 45% de hidróxido de potássio aquoso. Após 3 dias a mistura reaccional foi vertida sobre água. A mistura resultante foi transferida para uma ampola de decantação e as fases foram separadas. À fase orgânica isolada foi adicionado 2,88 g (0,00628 mol) de dibrometo de N,N'-dibenzil-N,N,N',N'-tetrametilenodiamónio e 28 ml (0,314 mol) de hidróxido de potássio aquoso a 45%. Após 24 horas, adicionaram-se hexanos e água. Esta mistura foi filtrada por gravidade, através de papel de filtro qualitativamente pregueado. A mistura resultante foi transferida para uma ampola de decantação e as fases foram separadas. A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi removido a partir do filtrado sob vácuo para dar origem a 17,0 g de 1,1,2-tribromo-2-[2-(1-etóxi-etóxi)-etil]-ciclopropano na forma de óleo.

d. 1,1,2-Tribromo-2-(2-hidróxi-etil)-ciclopropano

A uma lama de 16,5 g (0,0418 mol) de 1,1,2-tribromo-2-[2-(1-etóxi-etóxi)-etil]-ciclopropano em 145 ml de metanol e 40 ml de água adicionou-se 0,306 g (0,00161 mol) de

monohidrato de ácido p-tolueno sulfônico e 145 ml de ácido clorídrico 6 M. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, o solvente foi removido da mistura reaccional *sob vácuo*. Ao resíduo foi adicionado acetato de etilo e água. A mistura resultante foi transferida para uma ampola de decantação e as fases foram separadas. A fase orgânica isolada foi lavada com salmoura e depois seca sobre MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi removido do filtrado *sob vácuo* para dar origem a 11.9 g de 1,1,2-tribromo-2-(2-hidróxi-*etil*)-ciclopropano na forma de óleo.

d. 1-(2-hidróxi-*etil*)-ciclopropeno

Foi arrefecida a -78°C uma solução de 1,88 g (5,8 mmol) de 1,1,2-tribromo-2-(2-hidróxi-*etil*)-ciclopropano, em 30 ml de éter. Adicionou-se metilítio (1,4 M, 16,6 ml, 23,2 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 5°C após 10 minutos. A reacção foi parada com cloreto de amónio saturado. Adicionou-se mais éter e as fases foram separadas. A fase etérea foi lavada com água, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e destilada para dar origem a 140 mg de 1-(2-hidróxi-*etil*)-ciclopropeno. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (d, 2H), 1,75 (br.s, 1H), 2,78 (td, 2H), 3,88 (t, 2H), 6,65 (t, 1H).

Exemplo 3: Preparação de 1-(Hidróxi-*etil*)-2-etilciclopropeno (Composto 3)

a. 1,1,2-Tribromo-2-etilciclopropano foi preparado a partir de 2-bromo-1-buteno, através do mesmo processo utilizado no exemplo 2.

b. 1-(Hidróxi-*etil*)-2-etilciclopropeno

Uma solução de 3,0 g (10 mmol) de 1,1,2-tribromo-2-etilciclopropano em 50 ml de éter foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se metillítio (1.4M, 21,4 ml, 30 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a  $5^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se paraformaldeído sólido (1,20 g, 40 mmol), e a mistura reaccional foi agitada a  $5^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, e as fases foram separadas. A fase etérea foi lavada com água, depois aquecida à temperatura ambiente e agitada durante mais uma hora. A reacção foi interrompida com água, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e destilada para dar origem a 900 mg de 1-(hidróximetil)-2-etilciclopropeno sob a forma de um óleo amarelo. RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,99 (s, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,8 (br.s, 1H), 2,47 (q, 2H), 4,59 (s, 2H).

Exemplo 4: Preparação de 1-(Hidróximetil)-2,3,3-trimetilciclopropeno (Composto 4)

1-(Hidróximetil)-2,3,3-trimetilciclopropeno foi preparado a partir de 2-bromo-3-metil-2-buteno, através do mesmo procedimento em dois passos utilizado para preparar o Composto 3. RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,11 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,85 (br.s, 1H), 4,53 (s, 2H).

Exemplo 5: Preparação de 1-(Bromoetil)-2-etilciclopropeno (Composto 5)

a. 1-(Metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno

A uma solução de 0,70 g (7,13 mmol) de 1-(hidróximetil)-2-etilciclopropeno (Composto 3) e 2 ml de trietilamina em 15 ml de éter num banho de gelo, adicionou-se 0,86 g (7,5 mmol) de cloreto de metanosulfonilo. A reacção foi mantida durante 1,5 horas depois interrompida com água. As fases foram separadas. A fase etérea foi lavada com água, lavada

com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e destilada para dar 840 mg de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno na forma de óleo amarelo.

b. 1-(Bromometil)-2-etilciclopropeno

Brometo de lítio (1,0 g, 11,5 mmol) foi adicionado a uma solução à temperatura ambiente de 1,0 g (5,7 mmol) de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno. Após 15 minutos adicionou-se éter e água. As fases foram separadas e a fase etérea foi lavada com água, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e destilada para dar 600 mg de 1-(bromometil)-2-etilciclopropeno na forma de sólido castanho. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, 2H), 1,19 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 4,34 (s, 2H).

Exemplo 6: preparação de 1-(N,N-dimetilaminometil)-2-etilciclopropeno (Composto 6)

a. 1-(Metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno

1-(Metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno foi preparado a partir de 1-(hidróximetil)-2-etilciclopropeno, através do mesmo processo utilizado no exemplo 5.

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

A uma solução de 1-(metanosulfoniloximetil)-2-etilciclopropeno (840 mg, 4,77 mmol) em cerca de 8 ml de diclorometano adicionou-se 40% de dimetilamina aquosa (2,40 ml, 19,1 mmol). Após agitação durante 15 minutos à temperatura ambiente, foi adicionada água e as camadas foram separadas. A camada orgânica isolada foi seca sobre sulfato de magnésio e seca sob vácuo para dar origem a 327

mg (55% teórico) de 1-(N,N-dimetilaminometil)-2-etilciclopropeno com 80% de pureza na forma de óleo. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (s, 2H), 1,2 (t, 3H), 2,3 (s, 6H), 2,45 (q, 2H), 3,4 (s, 2H).

#### Actividade Biológica:

Compostos que bloqueiam os receptores de etileno podem evitar as bananas de amadurecer. O tratamento de bananas com 30 nl/l de composto 1 protegeu cascas de bananas dos efeitos do etileno. As bananas foram tratadas utilizando o procedimento geral seguinte:

Uma solução etérea com uma quantidade conhecida do princípio activo foi colocada sobre papel de filtro num vaso de 3 litros. A quantidade de éter utilizada não teve efeito, quando foi aplicada isoladamente numa banana contida num vaso de 3 litros. O vaso foi selado e a banana foi removida após 24 horas de exposição. A banana foi então tratada com 333 microlitros por litro de etileno num vaso de 3 litros durante um período de 12-15 horas. Foi então observado o seu amadurecimento. Foi determinada a concentração mínima que protegia a banana.

#### Teste da Epinastia do Tomate

Objectivo: o procedimento de teste é desenhado para determinar a capacidade de um composto experimental bloquear a resposta ao crescimento epinástico induzido pelo etileno nas plantas de tomate, quando o composto experimental é administrado como um gás volátil ou como um componente de uma solução de spray.

As câmaras de tratamento são de uma dimensão adequada para as plantas teste e são estanques ao ar. Cada uma está

equipada com um septo reutilizável para ser utilizado na injeção do etileno. As plantas teste são plântulas da variedade de tomate Patio em que se plantou duas plantas por cada vaso de plástico de três centímetros quadrados.

O tratamento com gás volátil acarreta a colocação de dois vasos da var. Patio de tomate numa câmara de tratamento de poliestireno de 4,8 L de volume conjuntamente com metade (secção superior ou inferior) de uma placa de Petri de plástico de 50x9mm contendo um filtro Gelman. A quantidade apropriada de composto experimental, dissolvido em 1,0 ml de acetona é pipetada sobre o filtro e a câmara é imediatamente selada. Quatro horas mais tarde, etileno numa concentração final de 10 ppm v/v é injectado na câmara selada. Dezasseis horas mais tarde, as câmaras são abertas numa hotte, é permitida a entrada de ar e as plantas são avaliadas visualmente, quanto ao grau de protecção contra a epinastia induzida pelo etileno conferida pelo composto experimental, quando comparada com os controlos tratados e não tratados pelo etileno numa escala de 0 a 10. Uma avaliação de 10 significa uma protecção completa. Uma avaliação de 0 significa nenhuma protecção dos efeitos do etileno. As concentrações do tratamento com gás são volume/volume.

O tratamento de aplicação por spray acarreta a utilização do atomizador de DeVilbiss para cobrir completamente todas as folhas e caules de dois vasos com plantas de tomate da var. patio com a quantidade de composto experimental dissolvido em 10% de acetona/90% de água com 0,05% de agente tensioactivo Silwett L-77. As plantas são secas ao ar numa hotte de secagem durante quatro horas e depois transferidas para uma câmara de poliestireno de 4,8 L que se encontra selada.

A concentração final de etileno 10 ppm v/v é injectada na câmara selada. Dezasseis horas mais tarde as câmaras são

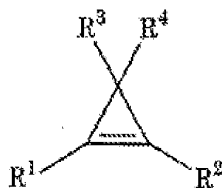
abertas numa hotte, é permitida a entrada de ar e as plantas são avaliadas visualmente, quanto ao grau de protecção contra a epinastia induzida pelo etileno conferida pelo composto experimental, quando comparadas com os controlos tratados e não tratados pelo etileno numa escala de 0 a 10. Uma avaliação de 10 significa uma protecção completa. Uma avaliação de 0 significa nenhuma protecção dos efeitos do etileno. Os resultados destes testes são os seguintes:

<b>Composto #</b>	<b>Gás 1000 ppm</b>	<b>Gás 10 ppm</b>
1	NT	NT
2	10	3
3	10	6
4	0	0
5	10	0
6	5	0
NT significa não testada		

Lisboa, 8 de Novembro de 2010.

## Reivindicações

1. Processo de inibição de uma resposta ao etileno numa planta, compreendendo fazer contactar a planta com uma quantidade eficaz inibidora da resposta ao etileno de fórmula:



em que:

a) de 1 a 4 de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  cada um é seleccionado independentemente do grupo constituído por: monohalometil, dihalometil, trihalometil, monohaloetil, dihaloetil, monohalopropil, monohaloisopropil, 1-hidróximetil, 1-hidróxi-etil, 2-hidróxi-etil, 1-hidróxi-propil, 2-hidróxi-propil, 3-hidróxi-propil, 1-hidróxi-1-metiletil, 2-hidróxi-1-metiletil, 1-amino-2-hidróxi-etil, 1-halo-2-hidróxi-etil, 2-amino-1-hidróxi-etil, 2-halo-1-hidróxi-etil, 1,2-dihidróxi-etil, 1-metóximetil, 1-etóximetil, 1-metóxi-etil, 2-metóxi-etil, 1-aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, 1-amino-propil, 2-aminopropil, 3-aminopropil, 1-amino-1-metiletil, 2-amino-1-metil-etil, 1,2-diaminoetil, 1-metilaminometil, 1-etilaminometil, 1-metilaminoetil, 2-metilaminoetil, dimetilaminometil,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CMe}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOMe}$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NMeNH}_2$ ,  $-\text{NHNHMe}$ ,  $-\text{NEtNH}_2$ ,  $-\text{NHNMe}_2$ ,  $-\text{NMeNHMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMeNH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHNHMe}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCOR}$ ,  $-\text{NHCOMe}$ ,  $-\text{NMeCOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{OCO}_2\text{R}$ ,  $-\text{OCOH}$ ,  $-\text{COMe}$ , 1-cianometil, 1-cianoetil, 2-cianoetil,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; nitro-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) substituído, ou não substituído, nitro-alqueno ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) substituído, ou não substituído, nitro-alquínilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )

substituído, ou não substituído, azido-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)  
substituído, ou não substituído, azido-alquenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)  
substituído, ou não substituído, azido-alquinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)  
substituído, ou não substituído, em que os substituintes  
são de 1 a 5 seleccionados a partir de halo, ciano,  
nitroso, clorato, bromato, iodato, isocianato, isocianido,  
isotiocianato, pentafluorotio; e

b) de 0 a 3 de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> cada um é seleccionado  
independentemente do grupo constituído por hidrogénio;  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo,  
alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C≡CH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -  
NH(n-Pr), -NH(i-Pr), -NMe<sub>2</sub>, -NMeEt, -CO<sub>2</sub>H, ou -NO<sub>2</sub>; e  
os seus enantiómeros, estereoisómeros, sais, e suas  
misturas; ou uma sua composição.

**2.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que 2 dos  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio.

**3.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>  
são hidrogénio ou R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio.

**4.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>  
e R<sup>4</sup> são hidrogénio.

**5.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e  
R<sup>4</sup> são hidrogénio.

**6.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a  
resposta ao etileno é uma ou várias das seguintes:  
maturação, ou senescência das flores, frutos, e vegetais;  
separação da folhagem, flores, e frutas; a diminuição do  
tempo de vida de plantas ornamentais, das flores colhidas,  
de arbustos, das sementes ou das sementes em dormência; a  
inibição do crescimento, a estimulação do crescimento,

actividade auxínica, inibição do crescimento terminal, controlo da dominância apical, aumento da ramificação, aumento da formação de rebentos, alteração da morfologia das plantas, modificação da susceptibilidade a patógenos de plantas tais como fungos, alteração das composições bioquímicas das plantas; raquitismo, ou inibição da florescência ou do desenvolvimento da semente, efeitos de acamamento, estimulação da germinação de sementes; interrupção da dormência; efeitos hormonais; e efeitos de epinastia.

**7.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que  $R^1$  é monohalometil, dihalometil, trihalometil, monohaloetil, dihaloetil, monohalopropil, monohaloisopropil, 1-hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-hidróxietil, 1-hidróxipropil, 2-hidróxipropil, 3-hidróxipropil, 1-hidróxi-1-metiletil, 2-hidróxi-1-metiletil, 1-amino-2-hidróxietil, 1-halo-2-hidróxietil, 2-amino-1-hidróxietil, 2-halo-1-hidróxietil, 1,2-dihidróxietil, 1-metóximetil, 1-etóximetil, 1-metóxietil, 2-metóxietil, 1-aminometil, 1-aminoetil, 2-aminoetil, 1-amino-propil, 2-aminopropil, 3-aminopropil, 1-amino-1-metiletil, 2-amino-1-metiletil, 1,2-diaminoetil, 1-metilaminometil, 1-etil-aminometil, 1-metilaminoetil, 2-metilaminoetil, ou dimetilaminoetil; e  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  são hidrogénio.

**8.** Processo de acordo com a reivindicação 1, em que  $R^1$  é hidróximetil ou 2-hidróxietil.

Lisboa, 8 Novembro de 2010.