

COMPUESTOS DE PICOLINAMIDA CON ACTIVIDAD FUNGICIDA

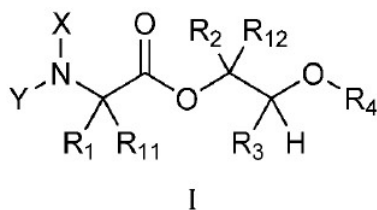
Antecedentes de la invención

Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan para proteger y/o curar las plantas contra los daños causados por hongos de importancia agrícola. Generalmente, ningún fungicida es útil en todas las situaciones. En consecuencia, la investigación está en curso para producir fungicidas que puedan tener un mejor rendimiento, sean más fáciles de usar, y cuesten menos.

Breve descripción de la invención

La descripción actual se refiere a picolinamidas y sus usos como fungicidas. Los compuestos de la descripción actual puede ofrecer protección contra ascomicetos, basidiomicetos, deuteromicetos y oomicetos.

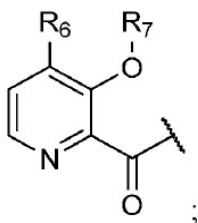
Una modalidad de la descripción actual puede incluir compuestos de la Fórmula I:



X es hidrógeno o C(O)R₅;

Y es hidrógeno, C(O)R₅, o

Q es



R₁ y R₁₁ se eligen independientemente de hidrógeno o alquilo, opcionalmente sustituido con 0, 1 o múltiples R₈;

alternativamente, R₁ y R₁₁ pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 - 6 miembros, opcionalmente sustituido con 0, 1 o múltiples R₈;

R₂ y R₁₂ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, o alquenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1 o múltiples R₈;

R₃ es metilo;

R₄ se elige de alquilo, arilo, o acilo, cada uno

opcionalmente sustituido con 0, 1 o múltiples R_8 ;

R_5 se elige de alcoxi o benciloxi, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, o múltiples R_8 ;

R_6 se elige de hidrógeno, alcoxi, o halo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, o múltiples R_8 ;

R_7 se elige de hidrógeno, $-C(O)R_9$, o $-CH_2OC(O)R_9$;

R_8 se elige de hidrógeno, alquilo, arilo, acilo, halo, alquenilo, alcoxi, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, o múltiples R_{10} ;

R_9 se elige de alquilo, alcoxi, o arilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, o múltiples R_8 ;

R_{10} se elige de hidrógeno, alquilo, arilo, acilo, halo, alquenilo, alcoxi, o heterociclilo.

Otra modalidad de la descripción actual puede incluir una composición fungicida para el control o prevención de ataque por hongos que comprende los compuestos descritos anteriormente y un material portador fitológicamente aceptable.

Aun otra modalidad de la descripción actual puede incluir un método para el control o prevención de ataque por hongos en una planta, el método incluye las etapas de aplicar una cantidad fungicidamente

efectiva de uno o más de los compuestos descritos anteriormente a al menos uno de los hongos, la planta, y el área adyacente a la planta.

Los expertos en la técnica entenderán que los siguientes términos pueden incluir grupos genéricos "R" dentro de sus definiciones, por ejemplo, "el término alcoxi se refiere a un sustituyente -OR". También se entiende que dentro de las definiciones de los siguientes términos, estos grupos "R" se incluyen con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes o limitados por sustituciones sobre la Fórmula I.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de carbono cíclica ramificada, no ramificada o saturada, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de carbono cíclica ramificada, no ramificada, o saturada, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo

terciario, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada, no ramificada o cíclica que contiene uno o más enlaces dobles que incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, isopropenilo, isobutenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada o no ramificada que contiene uno o más enlaces triples que incluyen, pero no se limitan a, propinilo, butinilo, y similares.

Los términos "arilo" y "Ar" se refieren a cualquier anillo aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene 0 heteroátomos.

El término "heterociclilo" se refiere a cualquier anillo aromático o no aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene uno o más heteroátomos.

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente -OR.

El término "aciloxi" se refiere a un sustituyente -OC(O)R.

El término "ciano" se refiere a un sustituyente -
 $C\equiv N$.

El término "hidroxilo" se refiere a un
sustituyente -OH.

El término "amino" se refiere a un sustituyente -
 $N(R)_2$.

El término "arilalcoxi" se refiere a $-O(CH_2)_nAr$
donde n es un entero seleccionado de la lista 1, 2,
3, 4, 5, o 6.

El término "haloalcoxi" se refiere a un
sustituyente-OR-X, en donde X es Cl, F, Br, o I, o
cualquier combinación de los mismos.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo,
que está sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier
combinación de los mismos.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a uno o
más átomos de halógeno, definidos como F, Cl, Br, e
I.

El término "nitro" se refiere a un sustituyente -
 NO_2 .

El término tioalquilo se refiere a un
sustituyente -SR.

A lo largo de la descripción, la referencia a los compuestos de Fórmula I se lee como que incluye también todos los estereoisómeros, por ejemplo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos. En otra modalidad, se lee la Fórmula I que incluye también sales o hidratos de la misma. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, trifluoroacetato, y trifluorometansulfonato.

También se entiende por los expertos en la técnica que se permite la sustitución adicional, a menos que se indique lo contrario, siempre que se cumplan las reglas de enlace químico y energía de deformación y el producto presente todavía actividad fungicida.

Otra modalidad de la presente descripción es el uso de un compuesto de Fórmula I para la protección de una planta contra el ataque de un organismo fitopatógeno o el tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatógeno, que comprende la aplicación de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende el compuesto al suelo, una

planta, una parte de una planta, follaje y/o raíces.

Adicionalmente, otra modalidad de la presente descripción es una composición útil para proteger una planta contra el ataque de un organismo fitopatógeno y/o tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatógeno que comprende un compuesto de Fórmula I y un material portador fitológicamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente descripción pueden aplicarse por cualquiera de una variedad de técnicas conocidas, ya sea como los compuestos o como formulaciones que comprenden a los compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden aplicarse a las raíces o al follaje de las plantas para el control de varios hongos, sin dañar el valor comercial de las plantas. Los materiales pueden aplicarse en la forma de cualquiera de los tipos de formulación generalmente usados, por ejemplo, como soluciones, polvos, polvos humectables, concentrado fluido, o concentrados emulsionables.

Preferiblemente, los compuestos de la presente

descripción se aplican en la forma de una formulación, que comprenden uno o más de los compuestos de la Fórmula I con un portador fisiológicamente aceptable. Las formulaciones concentradas pueden dispersarse en agua, u otros líquidos, para aplicación, o formulaciones puede ser granular o como polvo, el cual puede luego aplicarse sin tratamiento adicional. Las formulaciones pueden prepararse de acuerdo a procedimientos que son convencionales en la técnica químico-agrícola.

La presente descripción contempla todos los vehículos por los que uno o más de los compuestos pueden formularse para el suministro y su uso como un fungicida. Típicamente, las formulaciones se aplican como emulsiones o suspensiones acuosas. Dichas suspensiones o emulsiones pueden producirse de formulaciones emulsionables o suspendibles en agua o solubles en agua que sean sólidas, usualmente conocidas como polvos humectables; o líquidos, conocidos usualmente como concentrados emulsionables, suspensiones acuosas, o concentrados de suspensión. Como se podrá apreciar fácilmente, cualquier material

a los que estos compuestos se agregue puede usarse, dado que produzca la utilidad deseada sin una importante interferencia con la actividad de estos compuestos como agentes antifúngicos.

Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los compuestos de la Fórmula I, un portador inerte y tensoactivos. La concentración del compuesto en el polvo humectable puede ser de alrededor de 10 por ciento hasta alrededor del 90 por ciento en peso en base al peso total del polvo humectable, más preferiblemente alrededor del 25 por ciento peso hasta alrededor del 75 por ciento peso. En la preparación de formulaciones de polvos humectables, los compuestos pueden estar compuestos con cualquier sólido dividido finamente, tal como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de batán, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En dichas operaciones, los tensoactivos y portador finamente dividido se mezclan típicamente con el/los

compuesto(s) y se muelen.

Los concentrados emulsionables de los compuestos de la Fórmula I pueden comprender una concentración conveniente, tal como de alrededor de 1 por ciento peso hasta alrededor de 50 por ciento peso del compuesto, en un líquido adecuado, con base al peso total del concentrado. Los compuestos pueden disolverse en un portador inerte, el cual es un solvente miscible en agua o una mezcla de solventes orgánicos inmiscibles en agua, y emulsionantes. Los concentrados pueden diluirse con agua y aceite para formar mezclas en spray en forma de emulsiones de aceite en agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición del petróleo tal como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos también pueden usarse, por ejemplo, solventes terpénicos, incluyendo derivados de la colofonia, cetonas alifáticas, tal como ciclohexanona, y alcoholes complejos, tal como 2-etoxietanol.

Los emulsionantes que pueden emplearse ventajosamente

en la presente pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica e incluyen varios emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en la preparación de concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de fenoles de alquilo y arilo, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tal como los alquilfenoles etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o polioxialquileno. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de aminas grasas. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilaril sulfónicos, sales solubles en aceite o éteres poliglicólicos sulfatados y sales apropiadas de éter poliglicólico fosfatado.

Los líquidos orgánicos representativos que pueden emplearse en la preparación de los concentrados emulsionables de los compuestos de la presente

descripción son los líquidos aromáticos tal como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones de naftaleno mezcladas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tal como ftalato de dioctilo; kerosene; dialquilamidas de varios ácidos grasos, particularmente las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados de glicol tal como el *n*-butil éter, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, el éter metílico de trietilenglicol, fracciones de petróleo o hidrocarburos tal como aceite mineral, solventes aromáticos, aceites parafínicos, y similares; aceites vegetales tal como aceite de soya, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los anteriores aceites vegetales; y similares. Mezclas de dos o más líquidos orgánicos también pueden emplearse en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos incluyen xileno, y fracciones de propilbenceno, siendo xileno el más preferido en

algunos casos. Los agentes dispersantes tensoactivos se emplean típicamente en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0.1 a 20 por ciento peso con base al peso combinado del agente de dispersión con uno o más de los compuestos. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores de crecimiento de plantas y otros compuestos biológicamente activos usados en la agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más compuestos insolubles en agua de la Fórmula I, dispersos en un vehículo acuoso a una concentración en el rango de alrededor de 1 hasta alrededor de 50 por ciento peso, con base al peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan al moler finamente uno o más de los compuestos, y mezclar vigorosamente el material molido en un vehículo comprendido de agua y tensoactivos elegidos de los mismos tipos discutidos en lo anterior. Otros componentes, tal como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, también pueden agregarse para incrementar la densidad y

viscosidad del vehículo acuoso.

Los compuestos de la Fórmula I también pueden aplicarse como formulaciones granulares, las cuales son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granulares generalmente contienen de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 10 por ciento peso, con base al peso total de la formulación granular del compuesto(s), disperso en un portador inerte el cual consiste completamente o en gran parte de material inerte dividido en partículas gruesas tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia similar barata. Dichas formulaciones se preparan normalmente al disolver los compuestos en un solvente adecuado y aplicándolo a un portador granular que ha sido preformado al tamaño de partícula adecuado, en el rango de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 3 mm. Un solvente adecuado es un solvente en el cual el compuesto es sustancialmente o completamente soluble. Dichas formulaciones también pueden prepararse al hacer una masa o pasta del portador y el compuesto y solvente, y triturando y secando para obtener la partícula granular deseada.

Los polvos que contienen los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse al mezclar íntimamente uno o más de los compuestos en forma de polvo con un portador agrícola polvoriento adecuado, tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente alrededor de 1 hasta alrededor de 10 por ciento peso de los compuestos, con base al peso total del polvo. Las formulaciones pueden contener adicionalmente tensoactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación, y penetración de los compuestos en el cultivo y organismo objetivo. Estos tensoactivos adyuvantes pueden emplearse opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensoactivo adyuvante típicamente variará de 0.01 a 1.0 por ciento en volumen, con base a un volumen de rociado de agua, preferiblemente 0.05 a 0.5 por ciento volumen. Los tensoactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a nonilfenoles etoxilados, alcoholes naturales o sintéticos etoxilados, sales de los ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas

etoxiladas, aminas grasas etoxiladas, mezclas de tensoactivos con aceites minerales o vegetales, concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); etoxilato de nonilfenol; sal de amonio cuaternario de bencil coco alquil dimetilo; mezcla de hidrocarburo de petróleo, ésteres de alquilo, ácido orgánico, y tensoactivo aniónico; alquilpoliglicósido C₉-C₁₁; etoxilato de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol primario natural (C₁₂-C₁₆); copolímero de bloques di-sec-butilfenol EO-PO; tapa de polisiloxano-metil; etoxilato de nonilfenol + nitrato de urea y amonio; aceite de semilla metilado emulsionado; etoxilato de alcohol tridecílico (sintético) (8EO); etoxilato de amina de sebo (15 EO); PEG(400) dioleato-99. Las formulaciones también pueden incluir emulsiones de aceite en agua tal como aquellas descritas en Solicitud de Patente de E.U. No. de Serie 11/495,228, la descripción de la cual se incorpora expresamente por referencia en la presente.

Las formulaciones pueden opcionalmente incluir combinaciones que contienen otros compuestos

plaguicidas. Dichos adicionales compuestos plaguicidas pueden ser fungicidas, insecticidas, herbicidas, nematocidas, acaricidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente descripción en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonista a la actividad de los compuestos presentes. En consecuencia, en dichas modalidades, el otro compuesto pesticida se emplea como un tóxico suplementario para el mismo o diferente uso pesticida. Los compuestos de la Fórmula I y el compuesto pesticida en la combinación puede estar presente generalmente en una relación de peso de 1:100 a 100:1.

Los compuestos de la presente descripción también pueden combinarse con otros fungicidas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción a menudo se aplican en conjunto con uno o más fungicidas para controlar una variedad más amplia de enfermedades no deseables. Cuando se usan en conjunto con otros fungicida(s), los compuestos

reivindicados en la presente pueden formularse con los otros fungicida(s), mezclados con tanques con los otros fungicida(s) o aplicados secuencialmente con los otros fungicida(s). Dichos otros fungicidas pueden incluir 2-(tiocianatometil)- benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametoctradina, amisulbrom, antimicina, Ampelomyces quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, cepa QST713 de Bacillus subtilis, benalaxil, benomil, butirimidazol, butirimidina, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, benzoilindiflupir, bencilaminobencenosulfonato (BABS) sal, bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafen, blastidina-S, carpropamida, carvona, clozafenona, clorona, clorotalonil, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre (tribásico), coumoxistrobina, óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, debacarb, etilenobis-(ditiocarbamato), diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, dicloran,

dietofencarb, difenoconazol, ión de difenzoquato, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, dipmetitrona, ditianona, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre dodina, edifenfos, enestrobin, enestroburina, enoxastrobin, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenaminostrobin, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, fentin, acetato de fentin, hidróxido de fentin, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flufenoxistrobina, flumor, fluopicolida, fluopirma, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol , imazalil, sulfato de imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris iminoctadina (albesilato), iodocarb, ipconazol, ipfenpirazolona,

iprobenfos, iprodiona, iprovalicarbo, isofetamida, isoprotiolano, isopirazam, isotianil, kasugamicina, hidrato de clorhidrato de kasugamicina, cresoxim-metilo, laminarina, mancoceb, mandestrobina, mandipropamida, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronil, meptil-dinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxil, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metásulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixil, oxatiapiprolina, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufen, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picarbutrazox, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de hidroxiquinolina de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de

propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid,
protioconazol, piraclostrobina, pirametostrobin,
piraoxistrobin, piraziflumid, pirazofos, piribencarb,
piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piriofenona,
pirisoxazol, piroquilona, quinoclamina, quinoxifen,
quintozeno, extracto de Reynoutria sachalinensis,
sedaxano, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de
sodio, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido sódico,
espiroxamina, azufre SYP-Z048, aceites de alquitrán,
tebuconazol, tebufloquin, tecnaceno, tetraconazol,
tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram,
tiadinilo, tolclofos-metilo, tolprocarb,
tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazóxido,
triclopiricarb, triciclazol, tridemo h,
trifloxistrobina, triflumizol, triforina,
triticonazol, validamicina, valifenalato, valifenal,
vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida
oleophila, Fusarium oxysporum, Gliocladium spp.,
Phlebiopsis gigantea, Streptomyces griseoviridis,
Trichoderma spp., (i³⁴)-N-(3,5-diclorofenil)-2-
(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano,
hidrato de 1,3-dicloro-1,2,3-tetrafluoroacetona, 1-

cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano,
2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-
tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina,
acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-
metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio,
3-(4-clorofenil)-5-metilrhodanina, 4-(2-nitroprop-1-
enil)fenil tiocianato, ampropilfos, anilazina,
azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394,
benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril,
benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacrilo,
sulfato de bis(metilmercurio), óxido de
bis(tributilestaño), butiobato, sulfato de cromato de
zinc de cadmio-calcio, carbamorfo, CECA,
clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol,
clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de
cobre, cromato de cinc de cobre, cufraneb, sulfato de
hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramida,
cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona,
diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocton,
dinosulfon, dinoterbano, dipiritina, ditalimfos,
dodicina, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem,
etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan,

fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, glicidina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, mebenil, mecarbinzida, metazoxolon, metfuroxam, metilmercurio diciandiamida, metsulfovax, milneb, anhídrido mucocloro, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3- nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifen, protiocarb, hidrocloruro de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol, sulfato de quinacetol, quinazamida, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, titiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifos, triarimol, triazbutil, triclamida, urbacid, zarilamida, y cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden combinarse con otros pesticidas,

incluyendo insecticidas, nematocidas, acaricidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente descripción en el medio seleccionado para su aplicación, y no antagonistas a la actividad de los compuestos presentes para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción pueden aplicarse en conjunto con uno o más pesticidas para controlar una variedad más amplia de plagas indeseables. Cuando se usan en conjunto con otros pesticidas, los compuestos reivindicados en la presente pueden formularse con los otros pesticida(s), mezclarse en tanques con los otros pesticida(s) o aplicarse secuencialmente con los otros pesticida(s). Los típicos insecticidas incluyen, pero no se limitan a: 1,2-dicloropropano, abamectina, acefato, acetamiprid, acticona, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, afidopirropeno, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, aletrina, alosamidina, alilcarbamato, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, alfa-endosulfano, amiditió, Aminocarb,

amiton, oxalato de amiton, amitraz, anabasina, atidation, azadiractin, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, hexafluorosilicato de bario, barrina, bendiocarb, benfuracarbo, bensultap, beta-ciflutrina, betacipermetrina, bifentrina, Bromo-fenol, bromociclo, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezina, butacarbo, butatofós, butocarboximo, butonato, butoxicarboximo, cadusafos, arseniato de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotona, carbosulfán, cartap, clorhidrato de cartap, clorantraniliprol, clorbiciclo, clordano, clordecona, clordimeforma, clorhidrato de clordimeforma, clorotoxifos, clorfenapir, clorofenvinfos, clorofluazurón, clormefós, cloroformo, cloropicrina, cloroximo, clorazofos, clororifos, clororifosmetilo, clorotiofos, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cismetrina, clacifos, cloetocarb, closantel, clotianidina, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafós,

coumitioato, crotamitón, crotoxifos, crufoato,
criolita, cianofenfos, cianofos, ciantoato,
ciantraniliprol, ciclaniliprol, ciclotrina,
cicloprotrina, cihalotrin, cipermetrina, cyifenotrin,
ciromazina, citioato, DDT, decarbofuran,
deltametrina, demefion, demefion-O, demefion-S,
demeton, demeton-metilo, demeton-O, demeton-O-metilo,
demeton-S, Metilo, demeton-S-metilsulfon,
diafenthiuron, dialifos, tierra de diatomeas,
diazinon, dicaptano, diclofentión, diclorvos,
dicloromezotiaz, dicresilo, dicrotofos, diciclanil ,
dieldrina, diflubenzurona, dilor, dimeflutrina,
dimefox, dimetano, dimetoato, dimetrina,
dimetilvinfos, dimetilan, dinex, dinex-diclexina,
dinoprop, dinosam, dinotefurano, diofenolano,
dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatión, disulfotón,
ditirocrofos, d-limoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-
potasio, DNOC-sodio, doramectina, ecdisterona,
emamectina, benzoato de emamectina, EMPC, empentrina,
endosulfán, endotónio, endrina, EPN, epofenonano,
eprinomectina, esdepaletina, esfenvalerato, etafos,
etofenato de etileno, etofenato de etileno, etofenato

de etileno, etofenato de etileno, etofenato de etileno, etofenóxido de etileno, etofenato de etileno, etofenato de etileno, fenpropatrina, fensulfotión, fentiión, fentiiión-etilo, fenvalerato, fipronil, flometoquina, flonicamida, flubendiamida, flucofurón, flúor cloxurón, flucitrinato, flufenerim, flufenoxurón, flufenprox, flufiprol, fluhexafon, flupiradifurona, fluvalinato, fonofos, formetanato, formetanato hidrocioruro, formotano, formparanato, formparanato hidrocioruro, fosmetilan, fosfato, fostietano, furatiocarb, furetrina, gamma-cihalotrina, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptacloro, heptaflutrina, heptenofos, heterofos, hexaflumurón, HHDN, hidrametilnon, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hi-quincarb, imidacloprid, imiprotrina, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofos, isobenzano, isocarbophos, isodrina, isofenfos, isofenfos-metilo, isoprocarbo, isoprotiolano, isotioato, isoxatiión, Jemolin II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, kappa-bifentrina, kappa-teflutrina, kelevan, kinopreno, lambda-cihalotrina, arseniato de plomo,

lepimectina, leptofos, lindano, lirimfos, lufenurón,
litienación, malación, malonoben, mazidox, mecarbam,
mecarfon, menazon, mefosfolan, cloruro mercurioso,
mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos,
metidation, metiocarb, metocrotofos, metomilo,
metopreno, metoxiclor, metoxifenoazida, bromuro de
metilo, metil-isotiocianato, metil-cloroformo,
cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb,
metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbemectina,
milbemicina oxima, mipafox, mirex, Metilfluorotrina,
monocrotofos, monomehipo, monosultap, morfotión,
moxidectina, naftalofos, nalado, naftaleno, nicotina,
nifluridida, nitenpiram, nitiazina, nitrilacarb,
novalurón, noviflumurón, ometoato, oxamil,
oxidemetón-metilo, oxideprofos, oxidisulfotón, para-
diclorobenceno, paration-metil, penfluron,
pentaclorofenol, permetrin, fenkapton, fenothrin,
fentoato, forato, fosalona, fosfolan, fosmet,
fosniclor, fosfamidon, fosfina, foxim, foxim-metilo,
pirimetafos, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-
metilo, arsenita de potasio, Tiocianato de potasio,
pp'-DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II,

precoceno III, primidofos, profenofos, protrófilo, protiofos, protoato, protrifenbute, piflubumida, piraclofos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridabeno, piridil, piridafenti3n, pirifluquinaz3n, pirimidifen, pim-nitostrobina, Pirimitato, piriprol, piriproxifeno, quassia, quinalfos, quinalfos-metilo, quinotonio, rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania, sabadilla, scradan, selamectina, silafluofeno, gel de sílice, arsenito s3dico, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocianato s3dico, spinetoram, spinosad, spiromesifen, spirotetramat, sulcofuron, sulcofuron-sodio, sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzuron, teflutrina, temefos, TEPP, teraletrina, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetrametrina, tetrametilflutrina, tetraniliprole, teta-cipermetrina, tiacloprid, tiametoxam, ticrofos, tiocarboxima, tiociclam, oxalato de tioxiclam, tiodicarb, tiofanox, tiometon, tiosultap, tiosultap-

disodio, tiosultap-monosódico, turingiensina, tioxazafen, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triarateno, triazamato, triazofos, triclorfón, triclormetafós, tioxazafeno, tiofenoxina, tioxazafeno, tioxazafeno, triclormetafos-3, tricloronat, trifenofos, triflumezopirim, triflumuron, trimetacarb, tripreno, vamidotion, vaniliprol, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrina, zolaprofos, y cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente pueden combinarse con herbicidas que sean compatibles con los compuestos de la presente descripción en el medio seleccionado para su aplicación, y no antagonista a la actividad de los compuestos presentes para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción pueden aplicarse en conjunto con uno o más herbicidas para controlar una amplia variedad de plantas indeseables. Cuando se usan en conjunto con los herbicidas, los compuestos reivindicados en la presente pueden formularse con los herbicida(s), mezclarse en tanques

con los herbicida(s) o aplicarse secuencialmente con los herbicida(s). Los herbicidas típicos incluyen, pero no se limitan a: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; acetocloro, acifluorfenó, aclonifeno, acroleína, alacloro, alidocloro, aloxidim, alcohol alílico, alorac, ametridiona, ametrina, amibuzina, amicarbazona, amidosulfurón, aminociclopiraclo, aminopirilida, amiprofos-metilo, amitrol, sulfamato de amonio, anilofos, anisurón, asulam, atrazina, azafenidina, azimsulfurón, aziprotrina, Barban, BCPC, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluralina, benfuresato, bensulfurón, bensulida, bentazona, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobiciclon, benzofenap, benzofluor, benzoilprop, benztiazuron, biciclopirona, bifenox, bilanafos, butirofacino, butenacloro, butidazol, butiuron, butralona, butroxidina, buturona, butilato, ácido cacodílico, cafenstrol, clorato cálcico, cianamida cálcica, cambendicloro, carbasulam, bromobinamida, bromobinamida, carbetamida, carboxazol, clorprocarb,

carfentrazona, CDEA, CEPC, clometoxifen, cloramben,
cloranocril, clorazifop, clorazina, clorobromuro,
chlorobufam, cloroeturon, clorofenac, clorfenprop,
clorflurazol, clorflurenol, cloridazon, clorimuron,
clornitrofen, cloropon, clorotoluron, cloroxuron,
cloroxinil, cloroprofam, clorsulfuron, clortal,
clortiamida, cinidón-etilo, cinmetilina,
cinosulfurón, cisanilida, clorofenona, clorofenona,
clorfenprop, clorofluorazol, clorofurenol,
cloridazona, clorimurón, clornitrofen, cloropon,
clomato de sodio, clomidina, clodina, clodacina,
clomacina, clomocina, cloproxidim, clopiralid,
cloransulam, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC,
credazina, cresol, cumilurón, cianatrilo, cianazina,
cicloato, ciclopirimorato, ciclosulfamurón,
cicloxidim, ciclurón, ciprazina, ciprazol, cipromido,
daimurón, dalapón, dazomet, delaclor, desmedifam,
desmetril, di-alato, dicamba, diclobenilo,
dicloralurea, dicloromato, dicloropropo, dicloroprop-
P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatilo,
difenopenteno, difenoxuron, Difenzoquat,
diflufenican, diflufenzopir, dimefurona,

dimepiperato, dimetacloro, dimetametano,
dimetenamida, dimetenamida-P, dimexano, dimidazon,
dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb,
dinoterb, difenamida, dipropetrina, diquat, disul,
deitiopir, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP,
eglinazina, endotal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb,
etalfluralina, etametsulfuron, etidimurón, etiolato,
etofumesato, etoxifen, etoxisulfurón, etinofen,
etnipromida, etobenzanida, EXD, fenosulam, fenoprop,
fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona,
fenquinotriona, fenteracol, fenthiaaprop,
fentrazamida, fenurón, sulfato ferroso, flamprop,
flampul-M, flazasulfurón, florasulam, fluazifop,
fluazifop-P, fluazolato, flucarbazona,
flucetosulfurón, flucloralina, flufenacet,
flufenican, flufenpir, flumetsulam, flumezin,
flumiclorac, flumioxazina, flumipropin, fluometuron,
fluorodifen, fluoroglicofen, fluoromidina,
fluoronitrofen, fluotiuron, flupoxam, flupropacil,
flupropanato, flupirsulfurón, fluridona,
flurocloridona, fluroxipir, flurtamona, flutiacet,
fomesafén, foramsulfurón, fosamina, furiloxifen,

glufosinato, glufosinato-P, glifosato, halauxifen,
halosafeno, halosulfuron, haloxidina, haloxifop,
haloxifop-P, hexacloroacetona, hexaflurato,
hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic,
imazapir, imazaquin, imazetapir, imazosulfurón,
indanofan, indaziflam, iodobonil, yodometano,
yodosulfurón, iofensulfuron, ioxinil, ipazina,
ipfencarbazona, iprmidam, isocar-bamida, isocil,
isometiozina, isonoruron, isopro-romato, isopropalin,
isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclortol,
isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox,
lactofen, lenacil, linurón, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-
tioetilo, MCPB, Mecoprop, mecoprop-P, medinoterb,
mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfurón,
mesotnona, metam, metamifop, metamitrón, metazacloro,
metazosulfurón, metflurazon, metabenzthiazurón,
metalpropalina, metazol, metiobcarb, metiolamina,
metiurón, metometano, metoprotrino, bromuro de
metilo, isotiocianato, metildimron, metobenzurón,
metobromurón, metolacloro, metosulam, metoxurón,
metribuzina, metsulfurón, molinato, mo Nalida,
monisurón, monocloroacético, monolinurón, monurón,

morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida,
napropamida-M, naptalam, neburona, nicosulfurón,
nipiraclofen, nitralina, nitrofen, nitrofluorfen,
norflurazón, norurón, OCH, orbencarbo, 20-
diclorobenceno, orthosulfamuron, orizalina,
oxadiargilo, oxadiazón, oxapyrazon, oxasulfurón,
oxaziclomefona, oxifluorfen, parafluron, paraquat,
pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina,
penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor,
pentoxazona, perfluidona, petoxamida, fenisofam,
fenmedifam, fenmedifam-etilo, phenobenzuron,
fenilmercurio Acetato, picloram, picolinafen,
pinoxaden, piperophos, arsenito de potasio, azida de
potasio, cianato de potasio, pretilacoloro,
primisulfurón, prociazina, prodiamina, profluazol,
profluralina, profoxidim, proglinazina, prometón,
prometrina, propaclor, propanilo, propaquizafop,
propazina, , Propoxicarbazona, propyrisulfurón,
propilamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurón,
proxano, p r ynachlor, pydanon, piraclonilo,
piraflufeno, pirasulfotol, pirazolinato,
pirazosulfurón, pirazoxifén, piribenzoxim,

piributicarb, pyriclor, piridafol, piridato,
piriftalid, piriminobac, pirimisulfan, piritiobac,
piroxasulfona, piroxsulam, quinclorac, quinmerac,
quinoclamina, quinonamid, quizalofop, quizalofop- P,
rhodethanil, rimsulfuron, saflufenacil, S-
metolachlor, sebuthylazine, secbumeton, setoxidim,
siduron, simazina, simeton, simetryn, SMA, arsenito
sódico, azida sódica, clorato sódico, sulcotriona,
sulfato, sulfentrazone, sulfometurón, sulfosulfurón,
sulglycapin, swep, TCA, tebutam, tebutiurón,
tefuriltriona, tembotrione, tepraloxidim, terbacilo,
terbucarb, terbuclor, terbumeton, terbutilazina,
terbutrina, tetrafluron, tenilcloro, thiazafluron,
tiazopir, tidiazimina, tidiazurón, tiencarbazona-
metilo, tifensulfurón, tiobencarb, tiafenacil,
Tiocarbazil, tioclorim, tolpyralate, topramezona,
tralkoxydim, triafamona, tri-allate, triasulfuron,
triaziflam, tri Benurón, tricambá, triclopir,
tridifano, trietazina, trifloxisulfurón,
trifludimoxazina, trifluralina, triflusulfurón,
trifop, trifopsime, trihidroxitriazina, trimeturón,
tripropindano, tritac, tritosulfurón, vernolato, y

xilaclor.

Otra modalidad de la presente descripción es un método para el control o prevención del ataque fúngico. Este método comprende aplicar a la tierra, planta, raíces, follaje, o locus del hongo, o a un locus en el que la infestación se prevendrá (por ejemplo, aplicar a plantas de uva o cereales), una cantidad fungicidamente efectiva de uno o más de los compuestos de la Fórmula I. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de varias plantas en niveles fungicidas, mientras exhiben baja fitotoxicidad. Los compuestos pueden ser útiles en una manera protectora y/o erradicante.

Se ha encontrado que los compuestos tienen un importante efecto fungicida particularmente para su uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente efectivos para su uso con cultivos agrícolas y plantas hortícolas.

Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que la eficacia del compuesto para los hongos anteriores establece la utilidad general de los compuestos como fungicidas.

Los compuestos tienen amplios rangos de actividad contra patógenos fúngicos. Los patógenos ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a, agente causante de mancha de hoja de trigo (*Zymoseptoria tritici*), roya del marrón del trigo (*Puccinia triticina*), moho de la raya del trigo (*Puccinia striiformis*), costra de la manzana (*Venturia inaequalis*), oídio de la vid (*Uncinula necator*), escaldadura de cebada (*Rhynchosporium secalis*), explosión de arroz (*Pyricularia oryzae*), roya de la soya (*Phakopsora pachyrhizi*), mancha de gluma de trigo (*Leptosphaeria nodorum*), oídio del trigo (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), oídio de la cebada (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), moho pulverulento de cucurbitáceas (*Erysiphe cichoracearum*), antracnosis de cucurbitáceas (*Colletotrichum lagenarium*), mancha de hoja de remolacha (*Cercospora beticola*), tizón temprano del tomate (*Alternaria solani*), y mancha de cebada (*Cochliobolus sativus*). La cantidad exacta del material activo a aplicarse depende no sólo del material activo específico aplicado, sino también en la acción particular deseada, la especie de hongo a

controlarse, y la etapa de crecimiento del mismo, así como la parte de la planta u otro producto a entrar en contacto con el compuesto. Así, todos los compuestos, y formulaciones que contienen a los mismos, pueden no ser igualmente efectivo a concentraciones similares o contra la misma especie de hongos.

Los compuestos son efectivos en su uso con plantas en una cantidad de inhibición de enfermedades y fisiológicamente aceptable. El término "cantidad fisiológicamente aceptable y de inhibición de enfermedades" se refiere a una cantidad de un compuesto que mata o inhibe la enfermedad de la planta para el que el control se desea, pero no es significativamente tóxico para la planta. Esta cantidad generalmente será de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000 ppm (partes por millón), con 1 a 500 ppm siendo preferido. La concentración exacta de compuesto requerido varía con la enfermedad fúngica a controlarse, el tipo de la formulación empleada, el método de aplicación, la especie de planta particular, condiciones climáticas, y similares. Una

relación de aplicación adecuada típicamente se encuentra en el rango de alrededor de 0.10 hasta alrededor de 4 libras/acre (alrededor de 0.01 a 0.45 gramos por metro cuadrado, g/m^2).

Cualquier rango o valor deseado dado en la presente puede extenderse o alterarse sin perder los efectos buscados, como es aparente por el experto en la técnica para un entendimiento de las enseñanzas en la presente.

Los compuestos de la Fórmula I pueden hacerse usando procedimientos químicos bien conocidos. Los intermedios no mencionados específicamente en esta descripción están comercialmente disponibles, pueden hacerse por rutas descritas en la literatura química, o pueden sintetizarse fácilmente de materiales de partida comerciales utilizando procedimientos estándar.

ESQUEMAS DE REACCIÓN GENERALES

Los siguientes esquemas de reacción ilustran enfoques para generar compuestos de picolinamida de Fórmula I. Las siguientes descripciones y ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no deben

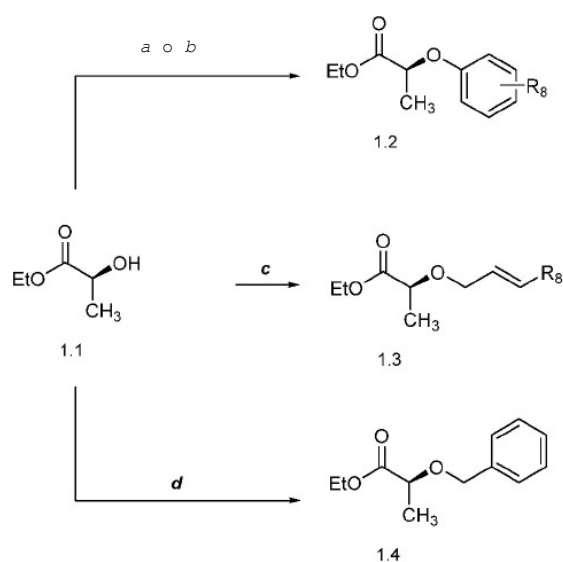
interpretarse como limitantes en términos de sustituyentes o patrones de sustitución.

Los compuestos de Fórmula 1.2, en donde R_8 es como se ha definido originalmente, se pueden preparar por el método mostrado en el Esquema de reacción 1, etapa a. El compuesto de Fórmula 1.1 puede tratarse con una base, tal como N-Ciclohexil-N-metilciclohexanamina, en presencia de acetato de trifenilbismuto (V) y acetato de cobre (II) en un solvente, tal como tolueno a una temperatura de alrededor de 23°C a 40°C para proporcionar compuestos de Fórmula 1.2, en donde R_8 es como se ha definido anteriormente, como se muestra en a. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.2, en donde R_8 es como se ha definido originalmente, se pueden preparar por el método mostrado en el Esquema de reacción 1, etapa b. El compuesto de Fórmula 1.1 se puede tratar con un reactivo de triarilbismuto (III) (preparado de acuerdo con el método presentado en *Synthetic Commun*, 1996, 26 (24), 4569-4575), tal como tris(4-fluoro-2-metilfenil)bismutano, en presencia de un oxidante, tal como ácido peracético,

y un catalizador, tal como acetato de cobre (II), en un solvente, tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 23°C a 40°C para proporcionar compuestos de Fórmula 1.2, en donde R₈ es como se ha definido anteriormente, como se muestra en b. Los compuestos de Fórmula 1.3, en donde R₈ es como se ha definido originalmente, se pueden preparar por el método mostrado en el Esquema de reacción 1, etapa c. El compuesto de Fórmula 1.1 se puede tratar con un catalizador, tal como Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), y un ligando, tal como difenilfosfino ferrocina (dppf), en presencia de un carbonato alílico, tal como carbonato de (E)-tert-butil (4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il), en un solvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente 23°C a 80°C para proporcionar compuestos de Fórmula 1.3, en donde R₈ es como se ha definido anteriormente, como se muestra en c. Los compuestos de Fórmula 1.4, en donde R₈ es como se ha definido originalmente, se pueden preparar por el método mostrado en el Esquema de reacción 1, etapa d. El compuesto de Fórmula 1.1 se puede tratar con

(bromometil)benceno en presencia de óxido de plata (I) y yoduro de potasio en un solvente, tal como diclorometano (DCM), a una temperatura de alrededor de 23°C a reflujo para proporcionar compuestos de Fórmula 1.4, como se muestra en d.

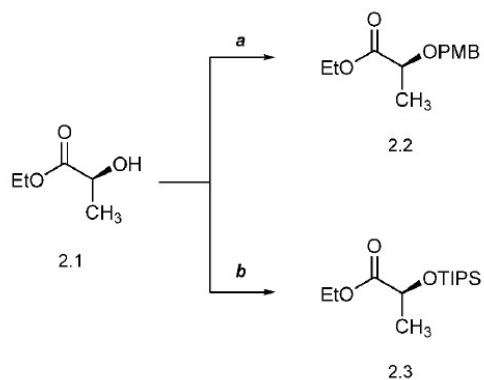
Esquema de reacción 1



Los compuestos de Fórmula 2.2, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 2, etapa a. El compuesto de Fórmula 2.1 puede tratarse con 4-metoxibencil 2,2,2-tricloroacetimidato, en presencia de ácido canforsulfónico (CSA) en un solvente, tal como DCM a una temperatura de alrededor de 23°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 2.2, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula

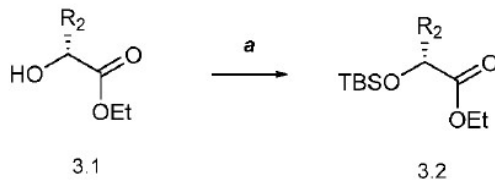
2.3, puede prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 2, etapa b. El compuesto de Fórmula 2.3 puede tratarse con cloruro de triisopropilsililo, en presencia de una base tal como imidazol, en un solvente tal como diclorometano (DCM) a una temperatura de alrededor de 0°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 2.3, como se muestra en b.

Esquema de reacción 2



El compuesto de Fórmula 3.2, en donde R_2 se ha definido previamente, puede prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 3, etapa a. El compuesto de Fórmula 3.1 puede tratarse con cloruro de tert-butildimetilsililo, en presencia de una base tal como imidazol, en un solvente tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura de alrededor de 23°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 3.2, en donde R_2 es como se ha definido previamente, como se muestra en a.

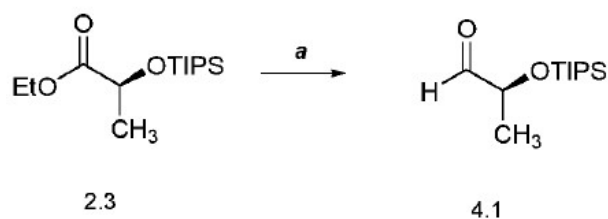
Esquema de reacción 3



Los compuestos de Fórmula 4.1 pueden prepararse

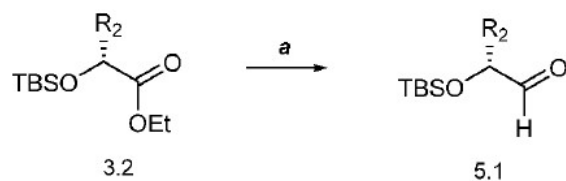
por el método mostrado en el Esquema de reacción 4, etapa a. El compuesto de Fórmula 2.3 puede tratarse con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en un solvente, tal como DCM a una temperatura de alrededor de -78°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 4.1, como se muestra en a.

Esquema de reacción 4



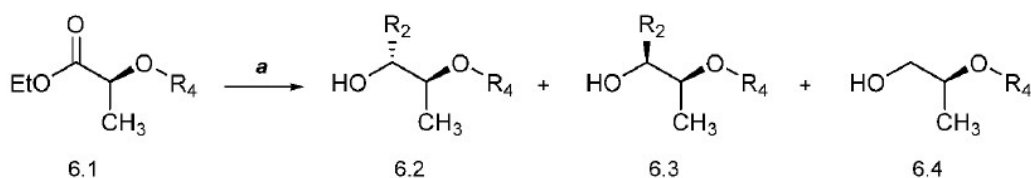
Los compuestos de Fórmula 5.1, en donde R_2 es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 5, etapa a. El compuesto de Fórmula 3.2 puede tratarse con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en un solvente, tal como DCM a una temperatura de alrededor de -78°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 5.1, en donde R_2 es como se ha definido previamente, como se muestra en a.

Esquema de reacción 5



Los compuestos de Fórmula 6.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 4, etapa a. El compuesto de Fórmula 6.1, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un nucleófilo metálico, tal como $\text{R}_2\text{-MgBr}$, y un agente reductor, tal como borohidruro de litio, en un solvente tal como THF a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 6.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, como se muestra en a.

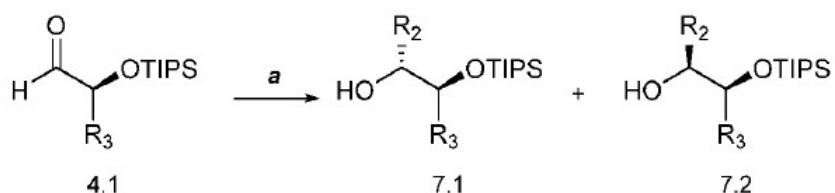
Esquema de reacción 6



Los compuestos de Fórmula 7.1, en donde R_2 y R_3 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 7, etapa a. El compuesto de Fórmula 4.1, en donde R_3 es como se

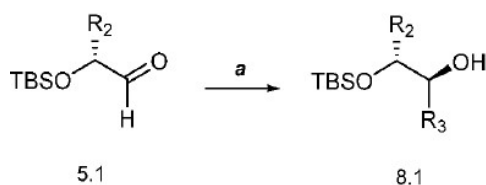
ha definido previamente, puede tratarse con un nucleófilo metálico, tal como $R_2\text{-MgBr}$, en un solvente tal como dietil éter a una temperatura de alrededor de -78°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 7.1, en donde R_2 y R_3 son como se define previamente, como se muestra en a.

Esquema de reacción 7



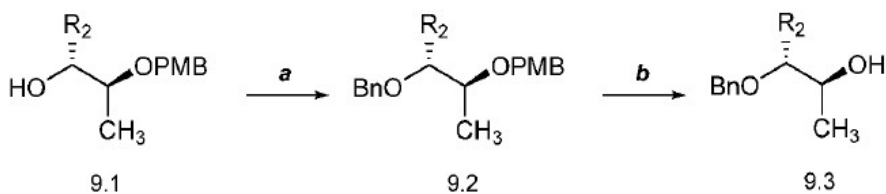
Los compuestos de Fórmula 8.1, en donde R_2 y R_3 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 5, etapa a. El compuesto de Fórmula 5.1, en donde R_2 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un nucleófilo metálico, tal como $R_3\text{-MgBr}$, en un solvente tal como dietil éter a una temperatura de alrededor de -78°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 8.1, en donde R_2 y R_3 son como se define previamente, como se muestra en a.

Esquema de reacción 8



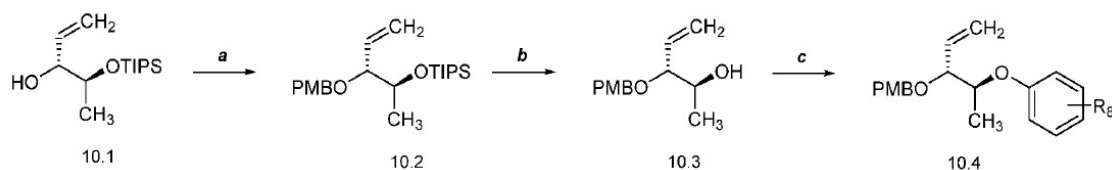
Los compuestos de Fórmula 9.3, en donde R_2 es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 9, etapas a - b. El compuesto de Fórmula 9.1 puede tratarse con una base, tal como hidruro de sodio, y (bromometil)benceno en un solvente, tal como DMF, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 9.2, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 9.2, en donde R_2 es como se ha definido previamente, puede tratarse con nitrato de amonio cérico en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura de alrededor de 0°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 9.3, en donde R_2 es como se ha definido previamente, como se muestra en b.

Esquema de reacción 9



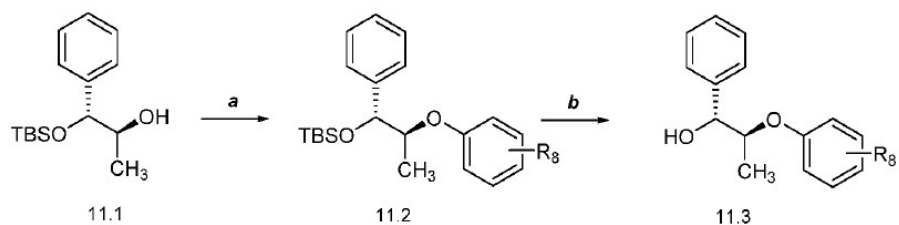
Los compuestos de Fórmula 10.4, en donde R_8 es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 10, etapas a - c. El compuesto de Fórmula 10.1 puede tratarse con una base, tal como hidruro de sodio, y bromuro de 4-metoxibencilo en un solvente, tal como DMF, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 10.2, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 10.2, puede tratarse con fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente tal como THF a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 10.3, como se muestra en b. El compuesto de Fórmula 10.3 puede tratarse con una base, tal como N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina, en presencia de acetato de trifenilbismuto(V) y acetato de cobre(II) en un solvente, tal como tolueno a una temperatura de alrededor de 23°C hasta 40°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 10.4, en donde R_8 es como se ha definido previamente, como se muestra en c.

Esquema de reacción 10



Los compuestos de Fórmula 11.3, en donde R_8 es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 11, etapas a - b. El compuesto de Fórmula 11.1 puede tratarse con una base, tal como tert-butoxido de potasio, en presencia de 1,2,4-trifluorobenceno en un solvente, tal como DMF a una temperatura de alrededor de 23°C hasta 60°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 11.2, en donde R_8 es como se ha definido previamente, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 11.2 puede tratarse con fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente tal como THF a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 11.3, en donde R_8 es como se ha definido previamente, como se muestra en b.

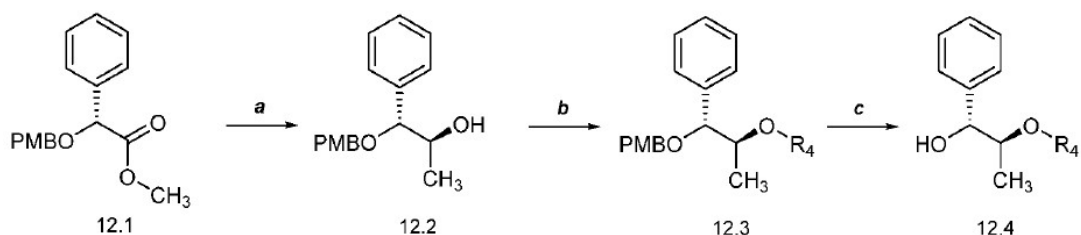
Esquema de reacción 11



Los compuestos de Fórmula 12.4, en donde R₄ es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 12, etapas a - c. El compuesto de Fórmula 12.1 puede tratarse con una base, tal como borohidruro de litio, y un reactivo metilante, tal como metilitio, en un solvente tal como dietil éter a una temperatura de alrededor de -78°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 12.2, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 12.2 puede tratarse con una base, tal como hidruro de sodio, un catalizador, tal como yoduro de tetrabutil amonio (TBAI), y un bromuro de alquilo, tal como R₄-Br en donde R₄ es como se ha definido previamente, en un solvente tal como THF a una temperatura de alrededor de 23°C hasta temperatura de reflujo para proporcionar los compuestos de Fórmula 12.3, como se muestra en b. El compuesto de Fórmula 12.3 puede tratarse con un oxidante, tal como 2,3-dicloro-5,6-

diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), en un solvente tal como DCM a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 12.4, como se muestra en c.

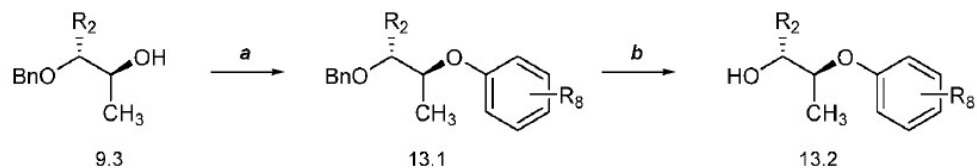
Esquema de reacción 12



Los compuestos de Fórmula 13.2, en donde R_s es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 13, etapas a - b. El compuesto de Fórmula 9.3, en donde R₂ es como se ha definido previamente, puede tratarse con una base, tal como tert-butóxido de potasio, en presencia de 1,2,4-trifluorobenceno en un solvente, tal como DMF a una temperatura de alrededor de 23°C hasta 60°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 13.1, en donde R₂ y R₈ son como se define previamente, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 13.1, en donde R₂ y R₈ son como se define previamente, puede tratarse con un catalizador de

hidrogenación, tal como paladio en carbono, en una mezcla de solvente tal como 1:2 ciclohexeno:etanol a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 70°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 13.2, en donde R₂ y R₈ son como se define previamente, como se muestra en b.

Esquema de reacción 13

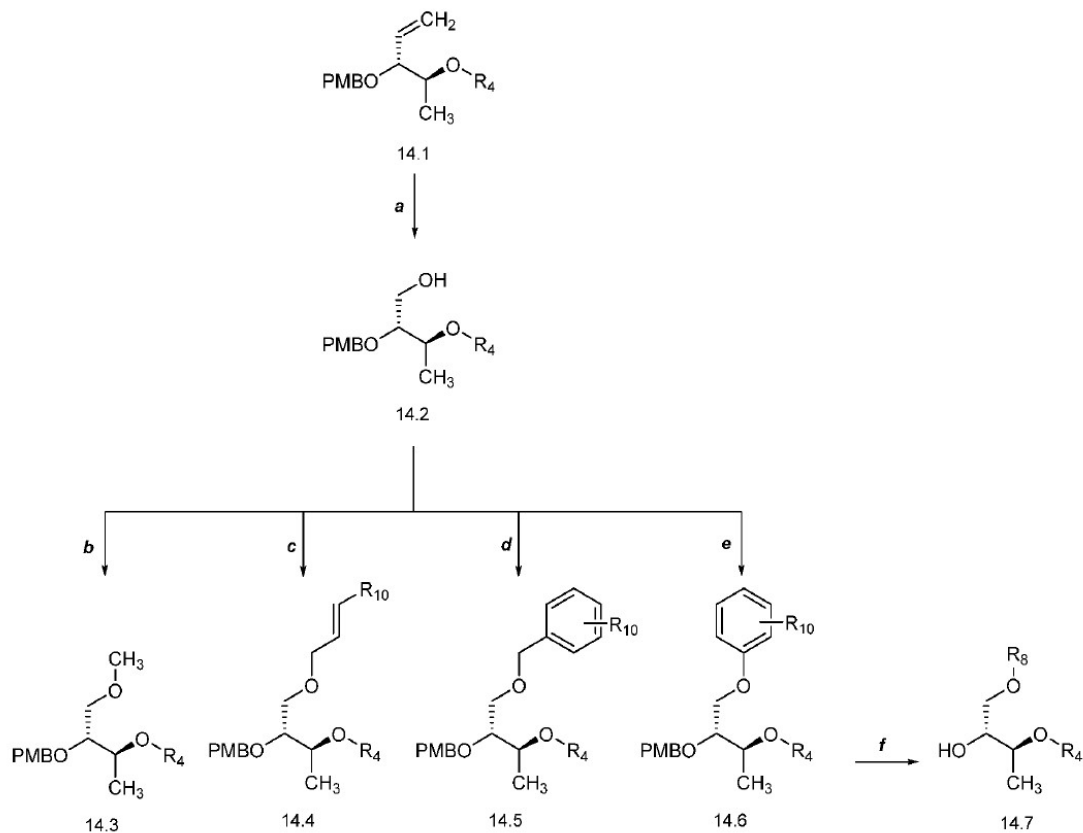


Los compuestos de Fórmula 14.7. en donde R₄ y R₈ son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 14, etapas a -f. El compuesto de Fórmula 14.1, en donde R₄ es como se ha definido previamente, puede tratarse con un oxidante, tal como gas de ozono, en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, seguido por una fuente de hidruro, tal como hidruro de sodio, en una mezcla de solvente de alrededor de 1:32 metanol:diclorometano to1:3 metanol:diclorometano, a una temperatura de alrededor de -78°C hasta temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.2, en donde R₄ es como se ha definido previamente, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 14.2, en donde R₄ es como se ha definido previamente, puede tratarse con un agente metilante, tal como trimetiloxonio tetrafluoroborato, y un depurador de protones, tal como N1,N1,N8,N8-

tetrametilnaftalen-1,8-diamina, en un solvente tal como diclorometano, a una temperatura de alrededor de 23°C, para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.3, en donde R_4 es como se ha definido previamente, como se muestra en b. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 14.2, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un reactivo alilante, tal como bromuro de alilo, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como yoduro de tetrabutilamonio, en un solvente, tal como dimetilformamida, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.4, en donde R_4 y R_{10} son como se define previamente, como se muestra en c. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 14.2, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un reactivo alquilante, tal como bromuro de bencilo, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como yoduro de tetrabutilamonio, en un solvente, tal como dimetilformamida, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente, para proporcionar los

compuestos de Fórmula 14.5, en donde R_4 y R_{10} son como se define previamente, como se muestra en d. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 14.2 puede tratarse con una base, tal como N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina, en presencia de acetato de trifenilbismuto(V) y acetato de cobre(II) en un solvente, tal como tolueno a una temperatura de alrededor de 23°C hasta 40°C para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.6, en donde R_4 y R_{10} son como se ha definido previamente, como se muestra en e. Los compuestos de Fórmula 14.3, 14.4, 14.5 y 14.6, en donde R_4 y R_{10} son como se define previamente, pueden tratarse con un oxidante, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), en un solvente tal como DCM a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.7, en donde R_4 y R_8 son como se define previamente, como se muestra en f.

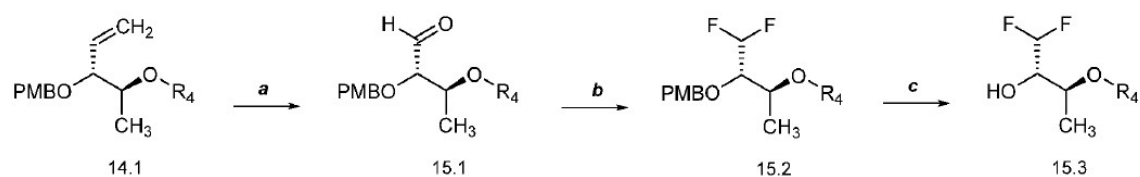
Esquema de reacción 14



Los compuestos de Fórmula 15.3, en donde R_4 es como se ha definido previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 15, etapas a - c. El compuesto de Fórmula 14.1, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un oxidante, tal como gas de ozono, en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, seguido por un reductor, tal como dimetilsulfuro, en una mezcla de solvente tal como 1: 10

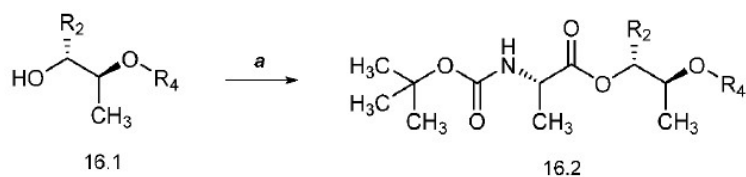
metanol:diclorometano, a una temperatura de alrededor de -78°C , para proporcionar los compuestos de Fórmula 15.1, en donde R_4 es como se ha definido previamente, como se muestra en a. El compuesto de Fórmula 15.1, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un agente fluorante, tal como Deoxofluor®, en presencia de un catalizador tal como metanol, en un solvente tal como diclorometano, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de Fórmula 15.2, en donde R_4 es como se ha definido previamente, como se muestra en b. El compuesto de Fórmula 15.2, en donde R_4 es como se ha definido previamente, puede tratarse con un oxidante, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), en un solvente tal como DCM a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 15.3, en donde R_4 es como se ha definido previamente, como se muestra en c.

Esquema de reacción 15



Los compuestos de Fórmula 16.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 16, etapa a. El compuesto de Fórmula 16.1, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, puede tratarse con (tert-butoxicarbonil)-1-alanina en presencia de un reactivo de acoplamiento péptido, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), y un catalizador, tal como dimetilamino piridina (DMAP), en un solvente, tal como DCM a una temperatura de alrededor de 0°C hasta temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 16.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, como se muestra en a.

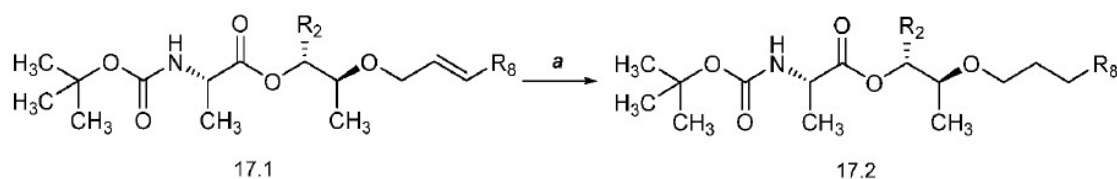
Esquema de reacción 16



Los compuestos de Fórmula 17.2, en donde R_2 y R_8

son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 17, etapa a. El compuesto de Fórmula 17.1, en donde R_2 y R_8 son como se define previamente, puede tratarse con un catalizador de hidrogenación, tal como paladio en carbono, bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente tal como acetato de etilo a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 17.2, en donde R_2 y R_8 son como se define previamente, como se muestra en a.

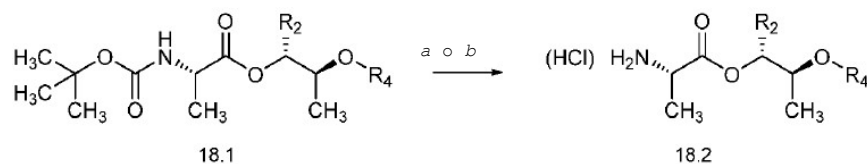
Esquema de reacción 17



Los compuestos de Fórmula 18.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 18, etapa a. El compuesto de Fórmula 18.1, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, puede tratarse con un ácido, tal como HCl 4M en dioxano o ácido trifluoroacético (TFA), en un solvente tal como DCM a

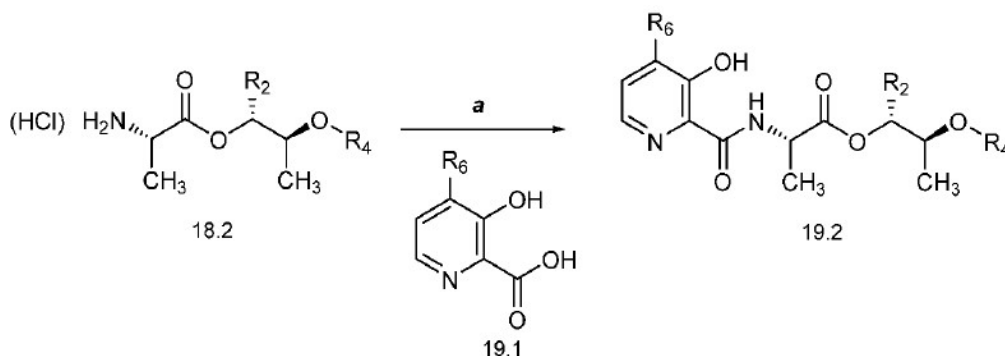
una temperatura de alrededor de temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 18.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, como se muestra en a.

Esquema de reacción 18



Los compuestos de Fórmula 19.2, en donde R_2 , R_4 y R_6 son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 19, etapa a. El compuesto de Fórmula 18.2, en donde R_2 y R_4 son como se define previamente, puede tratarse con los compuestos de Fórmula 19.1, en donde R_6 es como se ha definido previamente, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina (DIPEA), y un eractivo de acoplamiento péptido, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino fosfonio (PyBOP), en un solvente halogenado tal como DCM a una temperatura de alrededor de temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Fórmula 19.2, en donde R_2 , R_4 y R_6 son como se define previamente, como se muestra en a.

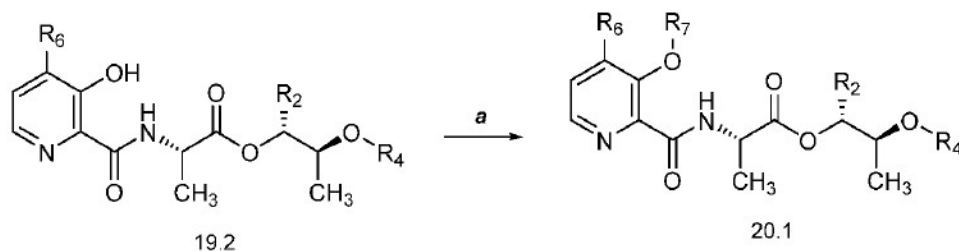
Esquema de reacción 19



Los compuestos de Fórmula 20.1, en donde R₂, R₄, R₆ y R₇ son como se define previamente, pueden prepararse por el método mostrado en el Esquema de reacción 20, etapa a. El compuesto de Fórmula 19.2, en donde R₂, R₄, y 5 son como se define previamente puede tratarse con un haluro de alquilo apropiado con o sin un reactivo tal como yoduro de sodio (NaI) y una base de carbonato alcalino, tal como carbonato de sodio (Na₂CO₃) o carbonato de potasio (K₂CO₃), en un solvente tipo acetona a una temperatura de alrededor de 50°C, o por tratamiento con un haluro de acilo en presencia de una base amina, tal como piridina, trietilamina (Et₃N), DMAP, o mezclas de los mismos, en un solvente aprótico tal como DCM, a una temperatura de alrededor de 23°C, para proporcionar los compuestos de Fórmula 20.1, en donde R₂, R₄, R₅ y

R₇ son como se define previamente, como se muestra en a.

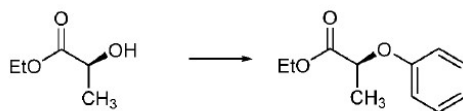
Esquema de reacción 20



EJEMPLOS

La química en los siguientes ejemplos puede conducirse usando cualquier enantiómero de ácido 2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoico (Boc-Ala-OH) o cualquier enantiómero (PMB o Bn) protegido de etil lactato.

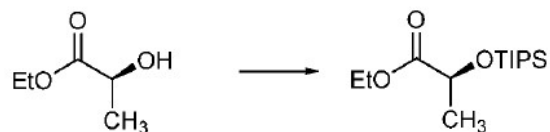
Ejemplo 1A: Preparación de etil (S)-2-fenoxipropanoato.



Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con acetato de trifenilbismuto(V) (9.22 g, 16.51 mmol) y acetato de cobre(II) (0.231 g, 1.270 mmol) y se purga con gas de N₂. El tolueno anhidro (85 mL) se agregó entonces, seguido por (S)-etil 2-hidroxipropanoato

(1.456 mL, 12.70 mmol) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (3.13 mL, 14.60 mmol). La reacción azul/verde resultante se calentó entonces hasta 40°C y se agita durante 96 horas (h). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (ta) y se filtra a través de un tapón de Celite®. La torta filtro se lavó con DCM, y luego se concentra para proporcionar un aceite amarillo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO₂), 0-10% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.43 g, 98%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.23 (m, 2H), 6.96 (tt, J= 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.74 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 4.21 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 1.61 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J= 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.24, 157.64, 129.51, 121.55, 115.16, 72.66, 61.23, 18.57, 14.12; IR (película delgada) 2986, 1753, 1733, 1494, 1239, 1134, 752 cm⁻¹.

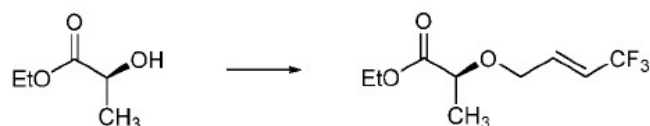
Ejemplo 1B: Preparación de (S)-etil 2-((triisopropilsilil)oxi)propanoato.



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, el (S)-etil 2-hidroxipropanoato (9.71 mL, 85 mmol) e imidazol (13.83 g, 203 mmol) se disolvieron en DCM (220 mL) bajo N₂ y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo/agua. El clorotriisopropilsilano (21.74 mL, 102 mmol) se agregó entonces por medio de una jeringa durante 30 minutos (min). La mezcla de reacción se permitió entibiar hasta ta y se agitó durante la noche. Después de 18 h, la CCD indica el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vació en un embudo de separación y se lava con H₂O (100 mL), NaHCO₃ acuso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), HCl 1M (100 mL), y luego finalmente salmuera (100 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fase y se concentra para proporcionar un aceite incoloro, transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO₂), 0→10% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (21.68 g, 93%)

como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17-0.97 (m, 21H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 174.23, 68.55, 60.66, 21.80, 17.85, 14.22, 12.16.

Ejemplo 1C: Preparación de etil (S,E)-2-((4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)oxi)propanoato.



El etil (S)-2-hidroxipropanoato (0.971 mL, 8.47 mmol) se disolvió en THF seco (42.3 mL). El $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.194 g, 0.212 mmol) y dppf (0.235 g, 0.423 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó hasta reflujo. El (E)-tert-butyl (4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)carbonato (2.87 g, 12.70 mmol) se agregó entonces y la reacción se vigiló hasta completar por CCD. La reacción se enfrió hasta ta y cuidadosamente se concentra para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO_2), 0→10% MTBE en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.59 g, 79%)

como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47-6.37 (m, 1H), 6.03-5.91 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 3H), 4.11-3.97 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172.67, 135.95 (q, $J = 6.4$ Hz), 123.01 (q, $J = 269.2$ Hz), 118.98 (q, $J = 34.1$ Hz), 75.01, 67.71, 61.08, 18.53, 14.20; IR (película delgada) 2988, 1742, 1686, 1302, 1264, 1202, 1112, 1087, 1018, 959 cm^{-1} .

Ejemplo 1D: Preparación de metil etil (S)-2-((4-metoxibencil)oxi)propanoato.



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, una solución de (S)-etil 2-hidroxipropanoato (10.15 mL, 89 mmol) se preparó en DCM (89 mL). A esta solución se agregó 4-metoxibencil 2,2,2-tricloroacetimidato (28.9 g, 102 mmol) seguido por ácido canforsulfónico (2.065 g, 8.89 mmol), y la reacción de color anaranjado/café resultante se agitó a rt durante 72 h. Los hexanos (100 mL) se agregaron, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Los sólidos

precipitados se filtraron, y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. El aceite se diluyó de nuevo con 200 mL DCM/Hexanos (1:1). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuso saturado (100 mL), seguido por salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para proporcionar un aceite café. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO₂), 0→10% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compeusto del título (11.96 g, 56%) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.24 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.62 (d, J= 11.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 4.03 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.29 (t, J= 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173.41, 159.37, 129.68, 113.83, 73.74, 71.66, 60.84, 55.31, 18.76, 14.28; IR (película delgada) 2984, 1730, 1513, 1247, 1198, 1031, 822 cm⁻¹.

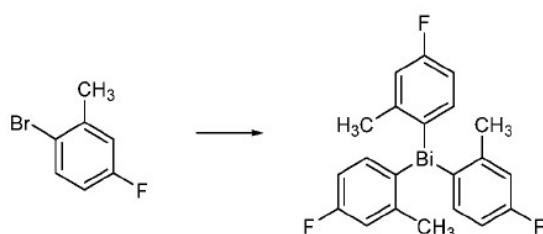
Ejemplo 1E: Preparación de etil (S)-2-(benciloxi)propanoato.



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, una solución de (S)-etil 2-hidroxipropanoato (11.65 mL, 102 mmol) se preparó en DCM anhidro (203 mL). A esta solución se agregó (bromometil)benceno (18.12 mL, 152 mmol) seguido por óxido de plata(I) (24.72 g, 107 mmol) y yoduro de potasio (1.686 g, 10.16 mmol). La mezcla de reacción negra resultante se calentó hasta reflujo y se agita durante la noche. Después de 24 h, la CCD indica el consumo casi completo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se moja con DCM, y se concentra hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO₂), 0→5% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11.93 g, 56%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.14 (m, 5H), 4.69 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 4.05 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.29 (t, J= 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)

δ 173.27, 137.63, 128.43, 127.98, 127.84, 74.09, 72.00, 60.85, 18.74, 14.27; IR (película delgada) 2984, 1743, 1454, 1196, 1140, 1064, 1024, 736, 697 cm^{-1} .

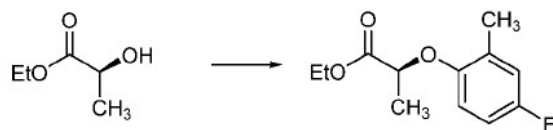
Ejemplo 1F, Etapa 1: Preparación de tris(4-fluoro-2-metilfenil)bismutano.



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metilbenceno (5.24 mL, 42.3 mmol) se preparó en THF (171 mL) y se enfría hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Después de ~10 min, el butillitio (2.5 M en hexanos, 17.8 mL, 44.4 mmol) se agregó gota a gota por medio de una jeringa, y la reacción incolora, transparente resultante se agitó durante 1 hr. Después de 1 hr, el triclorobismutano (4.30 g, 13.63 mmol) se agregó como una solución en THF (71 mL) por medio de una jeringa, y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hr, y luego se entibia hasta ta y se agita durante la noche.

Después de 18 h, la reacción se concentró y el residuo restante se extrajo con tolueno (200 mL) y un sólido amarillento-blanco se removió por medio de filtración. El filtrado se concentró entonces hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (7.25 g, 99%) como un sólido blanco opaco el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 3H), 7.04 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 3H), 6.78 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 3H), 2.41 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -113.91.

Ejemplo 1F, Etapa 2: Preparación de etil (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)propanoato.

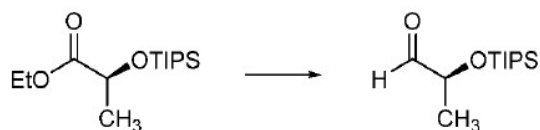


Una solución de tris(4-fluoro-2-metilfenil)bismutano (3.41 g, 6.35 mmol) se preparó en DCM (21.16 mL) a temperatura ambiente, y el ácido peracético (1.225 mL, 7.20 mmol) se agregó entonces por medio de una jeringa lentamente durante 5 min. Se observó burbujeo, y la reacción se vuelve de un color anaranjado ligero. La reacción resultante se permitió

reposar a t_a durante 30 min. Después de 30 min, el etil (S)-2-hidroxiopropanoato (0.485 mL, 4.23 mmol) y acetato de cobre(II) (0.154 g, 0.847 mmol) se agregaron, el matraz se equipó con un condensador a reflujo, y la mezcla de reacción azul/verde opaca se calentó hasta 45°C y se agita durante la noche. Después de 20 h, la CCD indica ~75% de consumo del material de partida y conversión a varios puntos R_f más altos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtra a través de un tapón de celite, filtrando con DCM (2 x 10 mL), y luego se concentra para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO_2), 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (318.8 mg, 33%) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -123.28; ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.18, 157.40 (d,

J= 239.0 Hz), 152.11 (d, J= 2.3 Hz), 129.75 (d, J= 7.7 Hz), 117.58 (d, J= 22.8 Hz), 113.42 (d, J= 8.5 Hz), 112.37 (d, J= 22.8 Hz), 73.81, 61.19, 18.64, 16.40 (d, J= 1.3 Hz), 14.12; IR (película delgada) 3350, 2987, 1750, 1496, 1191, 1134, 718 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FO}_3]^+$, 227.1078; encontrado, 227.1089.

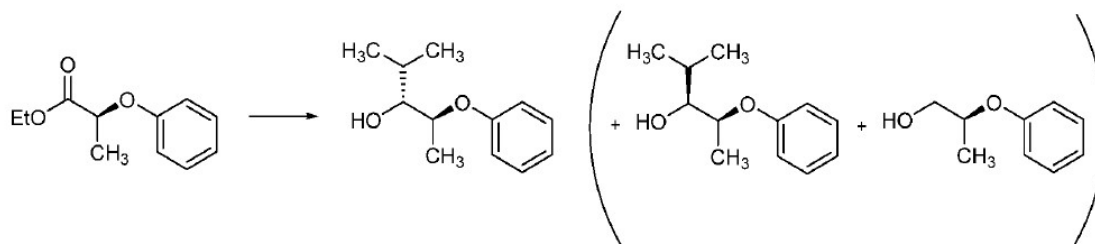
Ejemplo 2: Preparación de (S)-2-((triisopropilsilil)oxi)propanal.



En un matraz de fondo redondo de 1 L, el (S)-etil 2-((triisopropilsilil)oxi)propanoato (21.68 g, 79 mmol) se disolvió en DCM (395 mL) bajo N_2 y se enfría hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. El hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos, 158 mL, 158 mmol) se agregó por medio de una jeringa durante 4 h. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos adicionales. Después de 30 min, el acetato de etilo (75 mL) se agregó para apagar la reacción, y la mezcla de reacción se entibió hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Una solución de tartrato de potasio

sódico acuoso saturado (-200 mL) se agregó, y la reacción se agitó vigorosamente durante la noche, lentamente entibiando hasta que conforme se va fundiendo el baño de hielo. Después de 18 h, la mezcla bifásica se vació en un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar un aceite incoloro, transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice (SiO₂), 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (15.85 g, 87%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 4.18 (qd, J= 6.8, 1.7 Hz, 1H), 1.31 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.01 (m, 21H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 204.54, 73.83, 18.95, 17.89, 12.14.

Ejemplo 3A: Preparación de (3R,4S)-2-metil-4-fenoxipentan-3-ol.

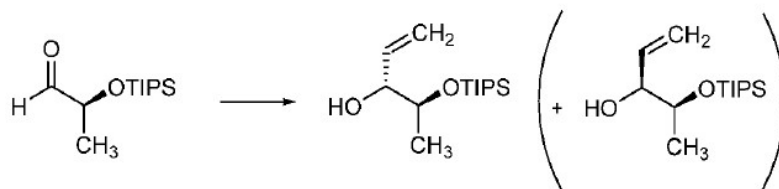


En un matraz de 250 mL, una solución de bromuro de isopropilmagnesio (2M en Et₂O, 9.01 mL, 18.02 mmol) y borohidruro de litio (2M en THF, 5.86 mL, 11.71 mmol) se preparó en THF (33 mL). La reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Después de ~10 min, el etil (S)-2-fenoxipropanoato (1.75 g, 9.01 mmol) se agregó gota a gota por medio de una jeringa como una solución en THF (9 mL c/ 2 x 1.5 mL lavados) durante 3 h por medio de una bomba de jeringa. La mezcla de reacción transparente amarillo pálido resultante se agitó durante la noche, lentamente entibiando hasta ta conforme se va fundiendo el baño de hielo. La reacción se apagó con agua (100 mL, precaución EVOLUCIÓN DE GAS) y se diluye con Et₂O (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para proporcionar un aceite. El aceite se

purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (849 mg, 49%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 2H), 6.95 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.48 (qd, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.79 (dp, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157.39, 129.58, 121.08, 116.04, 78.00, 74.79, 29.87, 18.89, 18.71, 13.11; IR (película delgada) 3425, 2955, 1598, 1493, 1240, 1055, 752 cm^{-1} . También se aísla (3*S*,4*S*)-2-metil-4-fenoxipentan-3-ol (216 mg, 1.11 mmol, 12% de rendimiento) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.21 (m, 2H), 7.00 6.86 (m, 3H), 4.38 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.87 (pd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.04-0.95 (m, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157.73, 129.58, 121.18, 116.15, 79.40, 75.37, 30.07, 20.00, 16.60, 16.04; IR (película delgada) 3434, 2955, 1598, 1494, 1240,

1051, 752 cm^{-1} . También se aísla (S)-2-fenoxipropan-1-ol (44.4 mg, 0.292 mmol, 3.2% de rendimiento) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 3H), 4.50 (pd, $J=6.3$, 3.8 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.27 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157.73, 129.58, 121.22, 116.18, 74.77, 66.27, 15.84; IR (película delgada) 3381, 2932, 1598, 1493, 1240, 1051, 752 cm^{-1} .

Ejemplo 3B: Preparación de (3R,4,S)-4-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-en-3-ol.

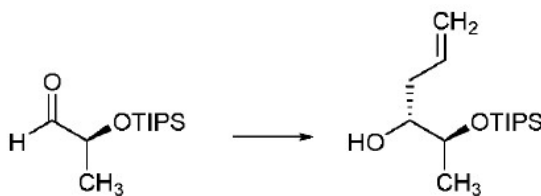


Una solución de (S)-2-((triisopropilsilil)oxi)propanal (5.0 g, 21.70 mmol) en Et_2O (108 mL) se preparó en un matraz de fondo redondo de 250 mL y se enfría hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de N_2 . El bromuro de vinilmagnesio (1.0 M en THF, 23.87 mL, 23.87 mmol) se agregó entonces por medio de una

jeringa durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, y luego se permitió entibiar lentamente hasta ta durante 2 h. La reacción se vació sobre NH_4Cl acuso saturado (200 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4.30 g, 77%, d.r. ~ 6:1) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddd, $J=$ 17.0, 10.6, 6.0 Hz, 1H), 5.31 (dt, $J=$ 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dt, $J=$ 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (dddt, $J=$ 6.4, 4.8, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (qd, $J=$ 6.4, 3.5 Hz, 1H), 2.45 (d, $J=$ 3.3 Hz, 1H), 1.12 (d, $J=$ 6.4 Hz, 3H), 1.08 (s, 21H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 136.42, 116.31, 71.40, 60.35, 21.00, 18.02, 14.17, 12.38; IR (puro) 3483, 2943, 2866, 1463, 676 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Si}]^+$, 281.1907; encontrado, 281.1920.

Ejemplo 3C: Preparación de (2S,3R)-2-

((triisopropilsilil)oxi)hex-5-en-3-ol.



Un matraz de fondo redondo de 500 mL se cargó con (+)-Ipc2-alilborano (1M en pentano, 25.0 mL, 25.00 mmol) bajo N₂ y se diluye con Et₂O (100 mL). La solución incolora, transparente resultante se enfrió hasta -78°C en un baño de acetona/hielo seco. El (S)-2-((triisopropilsilil)oxi)propanal (4.61 g, 20.01 mmol) se agregó como una solución en Et₂O anhidro (60 mL) por medio de una jeringa durante 1.5 h. La reacción incolora, transparente se enfrió por 1.5 h adición a -78°C, después de lo cual la CCD indica el consumo del material de partida. El MeOH (50 mL) se agregó entonces, y la reacción se agitó durante 5 min a -78°C. Una solución amortiguadora pH 7 (70 mL) se agregó, y la reacción se entibió hasta 0°C en un baño de hielo/agua. El H₂O₂ (30%, 60 mL) se agregó entonces, y la mezcla de reacción bifásica resultante se agitó vigorosamente a 0°C durante 2.5 h, y luego se entibia hasta temperatura ambiente conforme se

funde el hielo y se agita durante 30 h. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). La capa acuosa se apagó cuidadosamente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado en hielo hasta que el papel reactivo KI-almidón indica la desaparición del H₂O₂ residual. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran hasta un aceite transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→15% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5.00 g, 92%) como un aceite de color rosa ligero, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (ddt, J= 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.22 - 4.97 (m, 2H), 3.93 (qd, J= 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (ddt, J= 8.3, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 2H), 1.14 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 21H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 134.91, 117.07, 74.48, 70.77, 36.72, 18.06, 16.59, 12.37; IR (puro) 3480, 2943, 2866, 1463, 1067, 881 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₁₅H₃₃O₂Si]⁺, 274.2270; encontrado, 274.2274.

Ejemplo 4A: Preparación de 1-(((2S,3R)-3-

(benciloxi)-4-metilpentan-2-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno.

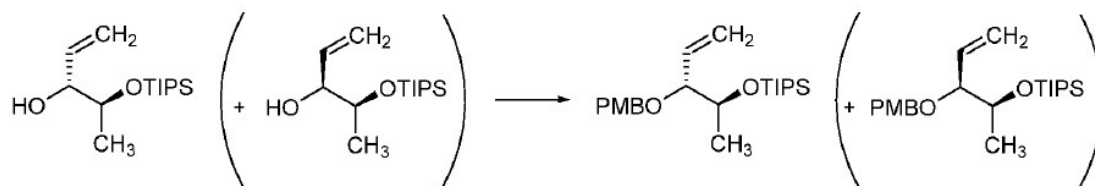


En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una suspensión de hidruro de sodio (0.329 g, 13.72 mmol) se preparó en DMF (42.7 mL) bajo una atmósfera de N₂ y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Después de 5 min, (2S,3R)-2-((4-metoxibencil)oxi)-4-metilpentan-3-ol (1.868 g, 7.84 mmol) se agregó por medio de una jeringa como una solución en DMF (10 mL con 2 x 5 mL lavados). La mezcla de reacción amarillo brillante resultante se llevó hasta ta y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y (bromometil)benceno (1.617 mL, 14.89 mmol) se agregó en una porción, seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0.290 g, 0.784 mmol). La mezcla de reacción se entibió hasta 40°C y se agita durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C y dietilamina (2.433 mL, 23.51 mmol) se agregó por medio de una jeringa durante 15 segundos. La reacción amarillo

pálido se entibió hasta ta y se agitó durante 1 h, en cuyo punto la reacción se vuelve una solución amarilla, transparente. Después de 1 h, la reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.73 g, 67%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.29 (m, 4H), 7.29–7.22 (m, 3H), 6.90–6.84 (m, 2H), 4.80 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (qd, J = 6.3, 4.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 6.2, 4.4 Hz, 1H), 1.88 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.08, 139.27, 131.04, 129.09, 128.21, 127.81, 127.31, 113.77, 86.75, 76.06, 74.59, 70.33, 55.29, 30.11, 20.03, 18.44, 15.04; IR (película

delgada) 2959, 2871, 1513, 1247, 1099, 1066, 1036 cm^{-1} .

Ejemplo 4B: Preparación de triisopropil(((2S,3R)-3-((4-metoxibencil)oxi)pent-4-en-2-il)oxi)silano.

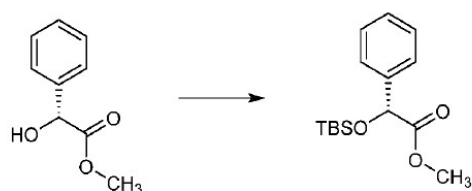


En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una suspensión de hidruro de sodio (1.165 g, 29.1 mmol) se preparó en DMF (93 mL) bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Después de 5 min, (3R,4S)-4-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-en-3-ol (4.301 g, 16.64 mmol, d.r. ~6:1) se agregó por medio de una jeringa como una solución en DMF (20 mL con 2 x 10 mL lavados). La mezcla de reacción amarillo brillante resultante se llevó hasta ta y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y bromuro de 4-metoxibencilo (4.61 mL, 31.6 mmol) se agregó en una porción, seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0.615 g, 1.664 mmol), después de lo cual la reacción experimenta un cambio de color distinto a anaranjado ligero. La mezcla de reacción

se entibió hasta ta y se agitó durante la noche. Después de 20 h, la CCD indica el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta 0°C y dietilamina (5.16 mL, 49.9 mmol) se agregó por medio de una jeringa durante 15 segundos. La reacción amarillo pálido se entibió hasta ta y se agitó durante 1 h, en cuyo punto la reacción se vuelve una solución amarilla, transparente. Después de 1 h, la reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (150 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→15% MTBE en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4.063 g, 65%, d.r. ~6:1) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.19 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 5.84 (ddd, J= 17.1, 10.5, 7.4 Hz, 1H), 5.43-5.08 (m, 2H), 4.55 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 3.98 (qd, J= 6.3, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (ddt, J= 7.5, 4.4, 1.0 Hz, 1H), 1.19 (d, J=

6.2 Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 21H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.96, 136.47, 131.02, 129.29, 118.19, 113.62, 85.07, 71.35, 70.35, 55.26, 19.87, 18.15, 12.55; IR (puro) 2942, 2865, 1513, 1246, 1039, 677 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}]^+$, 401.24824; encontrado, 401.24711.

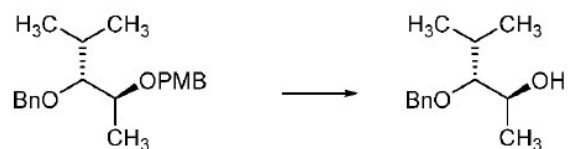
Ejemplo 4C: Preparación de metil (R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-fenilacetato.



Una solución de etil (R)-2-hidroxi-2-fenilacetato (5.00 g, 30.1 mmol), TBSCl (6.80 g, 45.1 mmol), e imidazol (4.10 g, 60.2 mmol) se preparó en DMF (31.7 mL) y se agita durante la noche a ta. Después de 20 h, la solución se diluyó con Et₂O y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→5% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7.53 g, 85%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ

7.42-7.31 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172.61, 139.11, 128.33, 128.09, 126.33, 74.39, 52.18, 25.71, 18.35, -5.09, -5.16; IR (película delgada) 2952, 2929, 2886, 2857, 1758, 1737, 1472, 1253, 1207, 1191, 1170, 1125, 861, 836, 778, 725, 696 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}]^+$, 281.1567; encontrado, 281.1578.

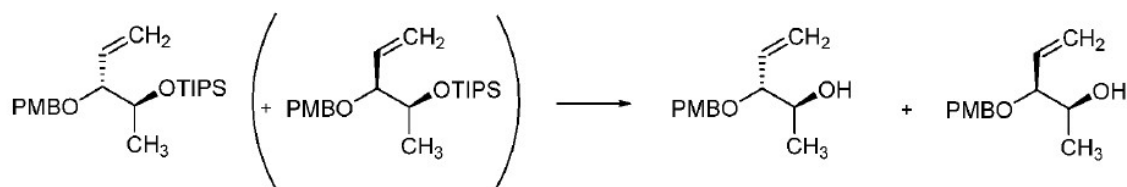
Ejemplo 5A: Preparación de (2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-ol



En un matraz de 250 mL, 1-(((2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno (1.7255 g, 5.25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (96 mL) y H_2O (9.55 mL) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Después de ~5 min, nitrato de amonio cérico (14.40 g, 26.3 mmol) se agregó, y la mezcla de reacción anaranjada se agitó a 0°C durante 3 h. Después de 3 h, la mezcla se apagó con NaHCO_3 acuso saturado (100 mL), y luego se extrajo con DCM

(3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se vaciaron a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar un aceite incoloro, transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→50% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (401 mg, 37%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.22 (m, 5H), 4.66 (d, J= 0.9 Hz, 2H), 3.93 (qd, J= 6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J= 6.4, 4.2 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.86 (dq, J= 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.9 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 138.91, 128.40, 127.60, 127.58, 88.50, 74.84, 68.43, 30.07, 19.94, 18.66, 18.08; IR (película delgada) 3406, 2962, 1454, 1093, 1063, 734, 697 cm⁻¹.

Ejemplo 5B: Preparación de (2S,3R)-3-((4-metoxibencil)oxi)pent-4-en-2-ol.

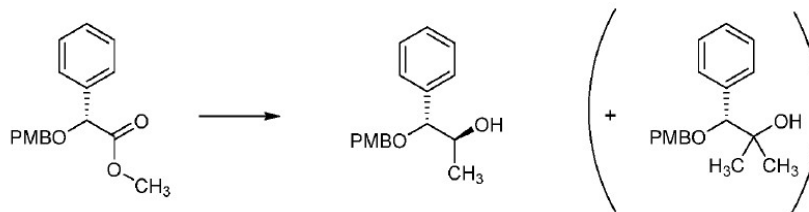


Una solución de triisopropil(((2,S,3R)-3-((4-

metoxibencil)oxi)pent-4-en-2-il)oxi)silano (4.06 g, 10.7 mmol, d.r. ~6:1) se preparó en un matraz de fondo redondo de 250 mL en THF (53.7 mL) bajo N₂ y se enfrió hasta 0°C. Después de 5 min, TBAF (12.88 mL, 12.88 mmol) se agregó gota a gota por medio de una jeringa durante 2 min. La mezcla de reacción se permitió entibiar hasta t_a y se agita durante 4 h. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite incoloro, transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.272 g, 53%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 5.82 (ddd, J= 17.4, 10.4, 8.1 Hz, 1H), 5.40 (ddd, J= 10.4, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J= 17.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.21 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J= 6.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (101

MHz, CDCl_3) δ 159.19, 134.66, 130.34, 129.39, 120.20, 113.80, 83.96, 69.95, 69.27, 55.27, 17.94; IR (película delgada) 3447, 2976, 2868, 1612, 1513, 1545, 1033, 819 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3]^+$, 245.11482; encontrado, 245.1134. También se aísla (2S,3S)-3-((4-metoxibencil)oxi)pent-4-en-2-ol (325 mg, 1.46 mmol, 14% de rendimiento) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.21 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.79-5.62 (m, 1H), 5.45-5.15 (m, 1H), 4.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); IR (película delgada) 3455, 2869, 1513, 1247, 1069, 1034, 820 cm^{-1} .

Ejemplo 5C: Preparación de (1R,2S)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1-fenilpropan-2-ol.

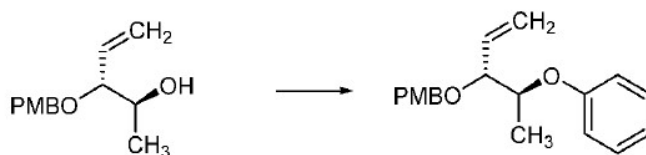


Una solución de borohidruro de litio (2M en THF,

3.93 mL, 7.86 mmol) y metilitio (1.6M en THF, 3.93 mL, 6.29 mmol) se preparó en Et₂O (29.1 mL) y se enfría hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Después de ~5 min, una solución de metil (R)-2-((4-metoxibencil)oxi)-2-fenil acetato (1.5 g, 5.24 mmol) disuelta en Et₂O (9 mL) se agregó lentamente por medio de un embudo de adición. La reacción se permitió entibiar hasta ta lentamente durante la noche. Después de 20 h, la reacción se apagó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtran, y concentran. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→15% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (744 mg, 50%) como un aceite espeso: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.29 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.48 (d, J= 11.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J= 11.3 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.11 (d, J= 6.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.24, 138.27, 130.20, 129.45, 128.42, 128.02, 127.84, 113.82, 84.63, 70.82,

70.46, 55.28, 18.15; IR (película delgada) 3440, 2867, 2835, 1611, 1512, 1492, 1452, 1301, 1244, 1172, 1134, 1060, 1030, 952, 818, 755, 701 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}]^+$, 295.1305; encontrado, 295.1300. También se aísla (R)-1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metil-1-fenil propan-2-ol (353 mg, 1.17 mmol, 22% de rendimiento) como un aceite espeso: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.45 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.23, 138.13, 130.19, 129.47, 128.36, 128.03, 127.86, 113.79, 87.70, 72.85, 70.65, 55.28, 26.17, 24.38; IR (película delgada) 3418, 2973, 2933, 2866, 2835, 1611, 1512, 1452, 1370, 1351, 1244, 1170, 1085, 1062, 1028, 819, 742, 702 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}]^+$, 309.1461; encontrado, 309.1462.

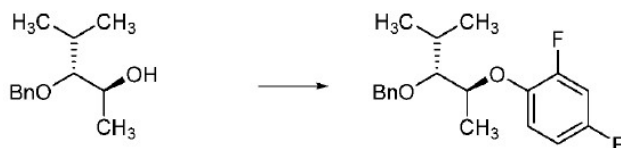
Ejemplo 6A: Preparación de 1-metoxi-4-((((3R,4S)-4-fenoxipent-1-en-3-il)oxi)metil)benceno.



Una solución de (2S,3R)-3-((4-metoxibencil)oxi)pent-4-en-2-ol (1.272 g, 5.72 mmol), acetato de trifenilbismuto(V) (4.15 g, 7.44 mmol) y acetato de cobre(II) (0.104 g, 0.572 mmol) se preparó en el tolueno anhidro (38.1 mL) en un matraz de 100 mL bajo una atmósfera de N₂. N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (1.410 mL, 6.58 mmol) se agregó entonces por medio de una jeringa en una porción. La reacción azul/verde resultante se calentó hasta 40°C proporcionando una mezcla de reacción azul/verde pálida. La mezcla se agitó a temperatura durante 96 h. La reacción se enfrió hasta ta y se filtró a través de un tapón de Celite®, lavando con DCM, y luego se concentra para proporcionar un aceite amarillo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.43 g, 84%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

7.31-7.20 (m, 4H), 6.96-6.81 (m, 5H), 5.87 (ddd, J= 17.5, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.35 (dt, J= 2.6, 1.7 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.60 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.91 (ddt, J= 7.4, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.07, 157.93, 135.53, 130.48, 129.40, 129.32, 120.78, 118.99, 116.15, 113.69, 81.88, 76.17, 70.34, 55.25, 15.69; IR (película delgada) 2934, 1598, 1512, 1493, 1242, 1068, 753 cm^{-1} .

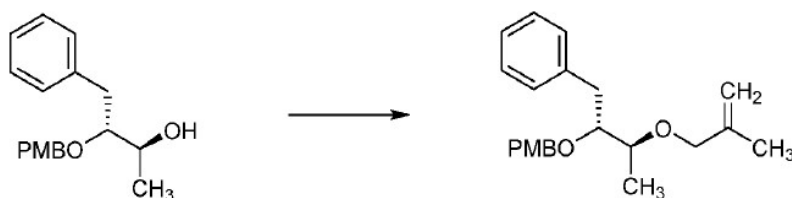
Ejemplo 6B: Preparación de 1-(((2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-il)oxi)-2,4-difluorobenceno.



Una solución de (2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-ol (91.5 mg, 0.439 mmol) se preparó en DMF (1.76 mL) a ta en un vial pequeño. A esta solución se agregó tert-butóxido de potasio (71.5 mg, 0.637 mmol) seguido por 1,2,4-trifluorobenceno (138 μL , 1.318 mmol). La mezcla se agitó at 60°C durante 72 h. La reacción se apagó con AcOH (72 μL) y luego se diluye con hexanos (1.76 mL). La mezcla se

purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (122.6 mg, 87%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.01 (ddd, J = 10.7, 8.9, 5.4 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J= 9.8, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.58 (ddt, J= 8.9, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 4.51 (qd, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J= 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.89 (h, J= 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 158.73 (dd, J= 242.0, 2.5 Hz), 149.83 (dd, J= 241.2, 3.2 Hz), 146.37 (dd, J= 12.5, 10.4 Hz), 138.86, 128.29, 127.99, 127.52, 116.51 (dd, J= 21.2, 10.3 Hz), 106.87 (dd, J= 23.9, 7.0 Hz), 104.17 (dd, J= 27.0, 2.1 Hz), 86.00, 77.45, 74.87, 30.42, 19.66, 18.78, 14.46; ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -116.80 (d, J= 15.0 Hz), -138.81 (d, J= 15.0 Hz); IR (película delgada) 2963, 1624, 1510, 1205, 1150, 1099, 698 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₁₉H₂₆F₂NO₂]⁺, 338.1926; encontrado, 338.192.

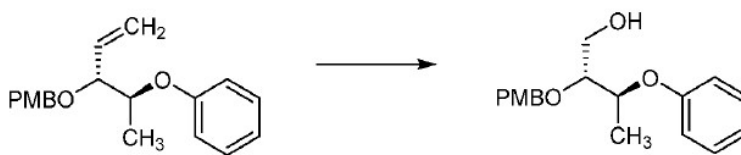
Ejemplo 6C: Preparación de 1-metoxi-4-(((2R,3S)-3-((2-metilalil)oxi)-1-fenilbutan-2-il)oxi)metil)benceno.



Una solución de (2S,3R)-3-((4-metoxibencil)oxi)-4-fenilbutan-2-ol (0.145 g, 0.506 mmol) se preparó en THF (1.688 mL). El hidruro de sodio (0.030 g, 0.760 mmol) y TBAI (0.019 g, 0.051 mmol) se agregaron entonces. El 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0.153 mL, 1.519 mmol) se agregó en una porción y la reacción se permitió ir a reflujo. La reacción se apagó entonces con agua y se extrajo con Et₂O (2x), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra hasta un aceite. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→10% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (144.1 mg, 79%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (m, 5H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H),

4.26 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.89 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.46 (qd, $J = 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.74 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.00, 142.65, 139.42, 130.77, 129.57, 129.49, 128.19, 126.01, 113.59, 111.73, 82.70, 76.66, 72.84, 72.64, 55.26, 37.96, 19.68, 15.29; IR (película delgada) 3027, 2932, 1612, 1512, 1495, 1453, 1301, 1246, 1172, 1081, 1035, 898, 820, 743, 699 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3]^+$, 341.2111; encontrado, 341.2095.

Ejemplo 7: Preparación de (2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutan-1-ol.

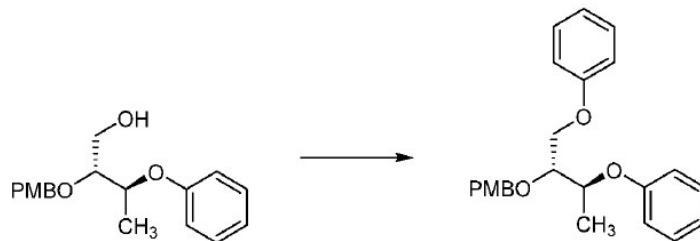


En un matraz de 100 mL, 1-metoxi-4-((((3R,4S)-4-fenoxipent-1-en-3-il)oxi)metil)benceno (0.908 g, 3.04 mmol) y bicarbonato de sodio (0.026 g, 0.304 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (29.5 mL) y MeOH anhidro (0.928 mL). A esta solución se agregó 5 gotas de una

solución DCM al 1% de indicador sudan III, produciendo una solución rosa ligera. La reacción se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Después de ~5 min, O_3 se burbujeó a través de la reacción hasta que el color rosa desaparece. La reacción se purgó entonces con gas de N_2 , y MeOH adicional (9.28 mL) se agregó seguido por borohidruro de sodio sólido (0.345 g, 9.13 mmol) en una porción. La solución se permitió entibiar hasta ta por medio de la remoción del baño de hielo seco/acetona, y la reacción se agitó durante la noche. Después de 18 h, la CCD indica conversión a un punto R_f inferior sencillo. La reacción se apagó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar un aceite incoloro. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (893.7 mg, 97%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.22 (m, 5H), 6.99 - 6.84 (m, 5H), 4.70 (d, J = 11.2

Hz, 1H), 4.60 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 4.56 -4.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dt, J= 6.0, 4.6 Hz, 2H), 3.65 (td, J= 5.0, 4.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.41, 157.49, 130.15, 129.67, 129.59, 121.14, 115.99, 113.93, 81.20, 73.81, 72.66, 61.49, 55.29, 16.09; IR (película delgada) 3427, 2934, 1612, 1585, 1512, 1493, 1240, 1067, 1031, 752, 692 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_4]^+$, 325.1410; encontrado, 325.1396.

Ejemplo 8A: Preparación de (((2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)butan-1,3-diil)bis(oxi))dibenceno.

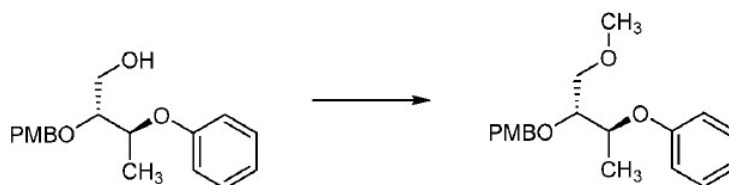


Una solución de (2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutan-1-ol (180 mg, 0.595 mmol), acetato de trifenilbismuto(V) (499 mg, 0.893 mmol) y acetato de cobre(II) (16.22 mg, 0.089 mmol) se preparó en el tolueno anhidro (3.97 mL) en un vial de 20 mL bajo una atmósfera de N_2 . La N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (166 μL , 0.774 mmol) se agregó

entonces por medio de una jeringa en una porción. La reacción azul/verde resultante se calentó hasta 40°C proporcionando una mezcla de reacción azul/verde pálida y se agita durante 48 h. Después de 48 h, la CCD indica el consumo del material de partida y la conversión a un punto Rf superior sencillo. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un tapón de Celite® con DCM, y los orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite amarillo oscuro. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (208.5 mg, 93%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 6H), 6.98 - 6.82 (m, 8H), 4.71 (s, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J= 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (q, J= 5.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (d, J= 6.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 159.31, 158.67, 157.61, 130.42, 129.66, 129.53, 129.45, 120.95, 120.92, 115.92, 114.62, 113.80, 78.80, 73.70, 73.03, 67.81, 55.26, 15.52; IR (película delgada) 2933, 1598, 1492, 1237,

1081, 1032, 751, 691 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NaO}_4]^+$, 401.1723; encontrado, 401.1725.

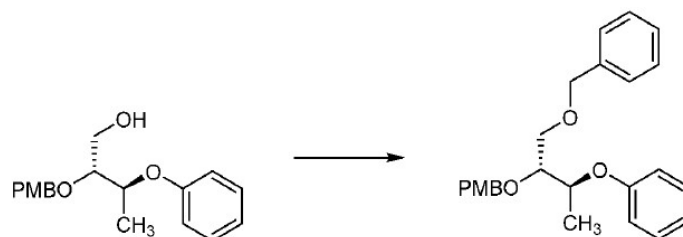
Ejemplo 8B: Preparación de 1-metoxi-4-(((2R,3S)-1-metoxi-3-fenoxibutan-2-il)oxi)metil)benceno.



En un vial pequeño, (2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutan-1-ol (150 mg, 0.496 mmol) se disolvió en DCM (2.48 mL) bajo una atmósfera de N_2 . La N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftalen-1,8-diamina (319 mg, 1.488 mmol) se agregó en una porción, seguido por trimetiloxonio tetrafluoroborato (110 mg, 0.744 mmol). La solución incolora, transparente resultante se agitó a ta durante la noche. Después de 20 h, la CCD indica el consumo completo del material de partida. La reacción se apagó cuidadosamente con NaHCO_3 acuso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (2 x 20 mL) seguido por salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se filtraron a través de un

separador de fase y se concentran para proporcionar un aceite amarillo pálido. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (117.5 mg, 75%) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.22 (m, 4H), 6.97 - 6.81 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (qd, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.20, 157.78, 130.71, 129.50, 129.48, 120.79, 115.91, 113.73, 79.30, 73.71, 72.64, 72.32, 59.22, 55.26, 15.44; IR (película delgada) 2894, 1598, 1513, 1493, 1240, 1083, 1034, 752, 692 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_4]^+$, 339.1567; encontrado, 339.1569.

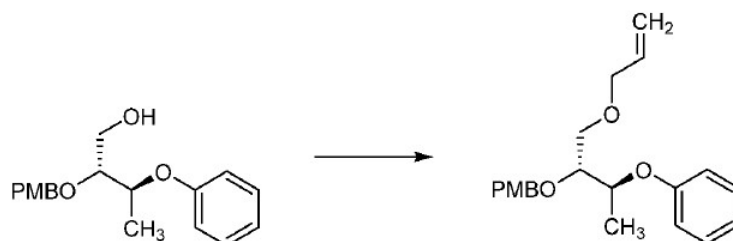
Ejemplo 8C: Preparación de 1-(((2R,3S)-1-(benciloxi)-3-fenoxibutan-2-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno.



En un vial de 20 mL, una solución de (2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutan-1-ol (145 mg, 0.480 mmol) se preparó en DMF (3.84 mL) y se enfrió hasta 0°C en un baño de agua con hielo. Después de ~5 min, el hidruro de sodio (33.6 mg, 0.839 mmol) se agregó, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h, lentamente entibiando hasta ta. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta 0°C, y el (bromometil)benceno (99 µL, 0.911 mmol) se agregó en una porción por medio de una jeringa, seguido por yoduro de tetrabutilamonio (17.71 mg, 0.048 mmol). La reacción se permitió reposar durante la noche, lentamente entibiando hasta ta conforme se va fundiendo el baño de hielo. Después de 18 h, la CCD indica el consumo completo del material de partida. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL),

se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite amarillo. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (148.4 mg, 79%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.20 (m, 9H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.51 (d, J= 2.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 1.34 (d, J= 6.3 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 159.19, 157.76, 138.25, 130.69, 129.51, 129.48, 128.32, 127.58, 127.54, 120.75, 115.86, 113.72, 79.41, 73.65, 73.37, 72.67, 69.77, 55.25, 15.40; IR (película delgada) 3029, 2862, 1597, 1512, 1493, 1240, 1086, 1033, 751, 693 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₂₅H₂₈NaO₄]⁺, 415.1880; encontrado, 415.1876.

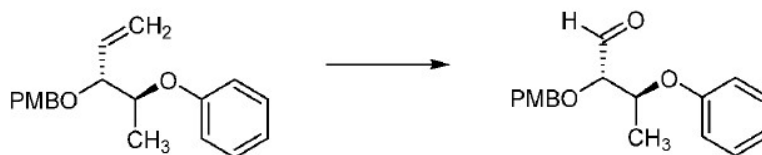
Ejemplo 8D: Preparación de 1-((((2R,3S)-1-(aliloxi)-3-fenoxibutan-2-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno.



En un vial de 20 mL, una solución de (2R,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutan-1-ol (145.4 mg, 0.481 mmol) se preparó en DMF (3.85 mL) y se enfrió hasta 0°C en un baño de agua con hielo. Después de ~5 min, el hidruro de sodio (33.7 mg, 0.842 mmol) se agregó, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h mientras se entibia lentamente hasta ta. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta 0°C, y el bromuro de alilo (79 µL, 0.914 mmol) se agregó en una porción por medio de una jeringa, seguido por yoduro de tetrabutilamonio (17.76 mg, 0.048 mmol). La reacción se permitió reposar durante la noche, lentamente entibiando hasta ta conforme se va fundiendo el baño de hielo. Después de 20 h, la CCD indica el consumo del material de partida. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado acuoso (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secan

sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite amarillo. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (145.4 mg, 88%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.20 (m, 4H), 6.96 - 6.82 (m, 5H), 5.87 (ddt, J = 17.1, 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.25 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (qd, J = 6.2, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 159.20, 157.78, 134.75, 130.74, 129.52, 129.47, 120.76, 116.81, 115.91, 113.73, 79.35, 73.77, 72.72, 72.30, 69.84, 55.26, 15.37; IR (película delgada) 2865, 1598, 1513, 1493, 1240, 1084, 1034, 752 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_4]^+$, 365.1723; encontrado, 365.1731.

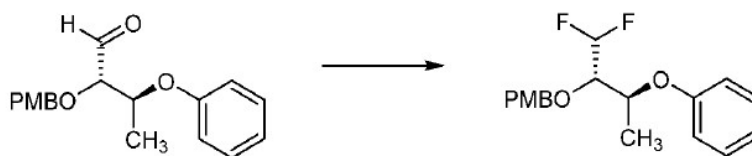
Ejemplo 9, Etapa 1: Preparación de (2S,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutanol.



En un matraz de 100 mL, 1-metoxi-4-(((3R,4S)-4-fenoxipent-1-en-3-il)oxi)metil)benceno (0.500 g, 1.676 mmol) y bicarbonato de sodio (0.014 g, 0.168 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (15.23 mL) y MeOH anhidro (1.523 mL). A esta solución se agregó 5 gotas de una solución DCM al 1% de indicador sudan III, produciendo una solución rosa ligera. La reacción se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Después de ~5 min, O_3 se burbujeó a través de la reacción hasta que el color rosa desaparece. La reacción se purgó entonces con gas de nitrógeno por ~5 min, y luego el dimetilsulfuro (1.231 mL, 16.76 mmol) se agregó en una porción por medio de una jeringa. La solución resultante se permitió entibiar hasta ta por medio de la remoción del baño de hielo seco/acetona, y la reacción se agitó durante la noche. Después de 18 h, la CCD indica el consumo del material de partida y conversión a un producto Rf inferior principal. La reacción se apagó con H_2O (50

mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar un aceite incoloro. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (385.2 mg, 77%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.00 - 6.81 (m, 5H), 4.81 - 4.55 (m, 3H), 4.00 (dd, J= 3.9, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.36 (d, J= 6.3 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 202.57, 159.62, 157.03, 129.86, 129.63, 129.20, 121.50, 116.02, 113.97, 84.11, 74.29, 73.09, 55.29, 15.70; IR (película delgada) 2934, 2836, 1731, 1513, 1491, 1232, 1087, 1031, 752 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₁₈H₂₄NO₄]⁺, 318.1700; encontrado, 318.1703.

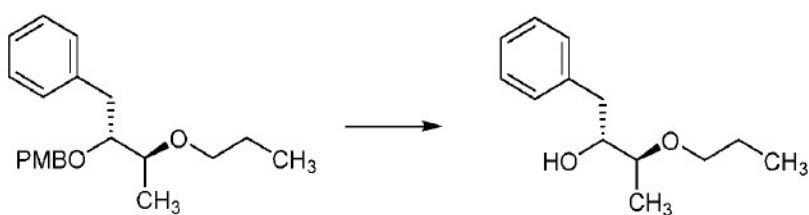
Ejemplo 9, Etapa 2: Preparación de 1-((((2S,3S)-1,1-difluoro-3-fenoxibutan-2-il)oxi)metil)-4-metoxibenceno.



Una solución de (2S,3S)-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-fenoxibutanal (0.361 g, 1.202 mmol) se preparó en DCM (12.02 mL) y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Después de ~5 min, el Deoxofluor (~50% en tolueno, 2.66 g, 6.01 mmol) se agregó en una porción seguido por 1 gota de MeOH. La solución se agitó durante la noche, lentamente entibiendo hasta ta conforme se funde el hielo. Después de 18 h, la CCD indica el consumo del material de partida, y la mezcla se concentró para proporcionar un aceite anaranjado. El aceite crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (342.1 mg, 88%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 4H), 5.91 (td, J= 55.0, 3.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 4.56 (p, J= 6.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 1.37 (d, J= 6.3 Hz,

3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -127.71 (dd, J = 290.8, 2.1 Hz), -130.30 (dd, J = 290.8, 4.0 Hz); IR (película delgada) 2937, 1598, 1514, 1494, 1241, 1074, 1035, 754 cm^{-1} .

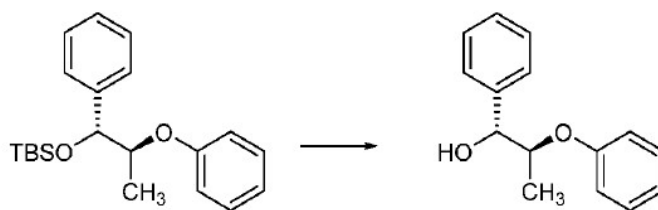
Ejemplo 10A: Preparación de (2R,3S)-1-fenil-3-propoxibutan-2-ol.



A una mezcla agitada magnéticamente de 1-metoxi-4-(((2R,3S)-1-fenil-3-propoxibutan-2-il)oxi)metil)benceno (90 mg, 0.274 mmol) en DCM (2466 μL) y agua (274 μL) se agregó DDQ (65.3 mg, 0.288 mmol), y la reacción se agitó a 0°C en un baño de hielo. La reacción se permitió entibiar gradualmente hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con NaOH (1N) se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y luego se concentran. El material crudo se purificó cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→10% acetato de etilo en hexanos).

El producto se coeluye con un subproducto de p-anisaldehído indeseado. El material se diluyó con DCM (2 mL), y PS-TsNHNH₂ (300 mg, soporte sólido) se agregó y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (51.2 mg, 85%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 3.92 (dq, J= 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.48 (dt, J= 9.1, 6.6 Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.80 (dd, J= 13.9, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, J= 13.9, 8.7 Hz, 1H), 2.01 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.20 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 138.74, 129.24, 128.49, 126.32, 77.44, 74.26, 70.62, 38.86, 23.30, 13.98, 10.67; IR (película delgada) 3441, 2962, 2933, 2875, 1604, 1495, 1453, 1381, 1330, 1253, 1133, 1091, 1031, 984, 745, 699 cm⁻¹.

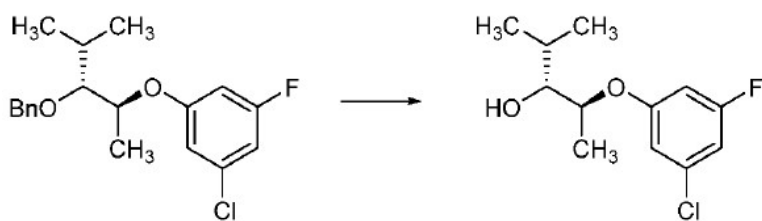
Ejemplo 10B: Preparación de (1R,2S)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol.



Una solución de tert-butildimetil((1R,2S)-2-fenoxi-1-fenilpropoxi)silano (359.8 mg, 1.050 mmol) se preparó en un vial de 20 mL en THF (5.25 mL) bajo N₂ y se enfrió hasta 0°C. Después de 5 min, TBAF (1.05 mL, 1.050 mmol) se agregó gota a gota por medio de una jeringa durante 2 min. La mezcla de reacción se permitió entibiar hasta ta y se agitó durante 4 h. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran para proporcionar un aceite incoloro transparente. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (96.0 mg, 40%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.27 (td, J= 7.1, 2.0 Hz, 3H), 7.00–6.88 (m, 3H), 5.02 (t, J= 3.3 Hz, 1H), 4.55

(qd, $J = 6.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 157.44, 140.15, 129.65, 128.34, 127.64, 126.39, 121.37, 116.31, 77.93, 75.12, 13.01; IR (película delgada) 3443, 2985, 1598, 1493, 1239, 1063, 752, 701 cm^{-1} .

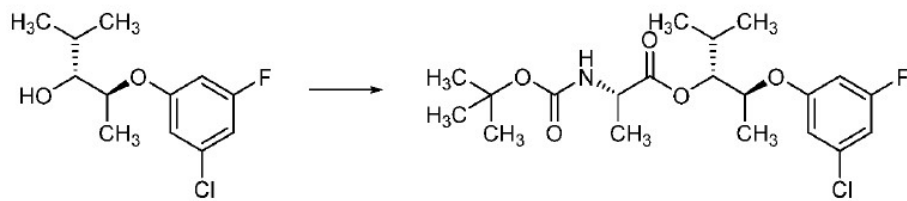
Ejemplo 10C: Preparación de 1-(((2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-il)oxi)-3-cloro-5-fluorobenceno.



En un vial pequeño, 1-(((2S,3R)-3-(benciloxi)-4-metilpentan-2-il)oxi)-3-cloro-5-fluorobenceno (160.0 mg, 0.475 mmol) se disolvió en etanol (1.58 mL) y ciclohexeno (0.79 mL). A esta solución se agregó paladio en carbono (5 % en peso, 50.6 mg, 0.024 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 70°C y se agita durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, se filtra a través de un tapón de Celite® eluyendo con acetato de etilo, y se

concentra hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→50% acetona en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (114.0 mg, 97%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dp, J = 4.2, 2.0 Hz, 2H), 6.51 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (qd, J = 6.2, 4.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.80 (dq, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163.45 (d, J = 248.0 Hz), 159.06 (d, J = 12.1 Hz), 135.54 (d, J = 13.5 Hz), 112.29 (d, J = 3.3 Hz), 108.95 (d, J = 25.2 Hz), 102.10 (d, J = 24.8 Hz), 77.96, 75.72, 29.85, 18.95, 18.38, 13.13; ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -109.95; IR (película delgada) 3464, 2963, 1606, 1452, 1140, 1044, 917, 833 cm^{-1} .

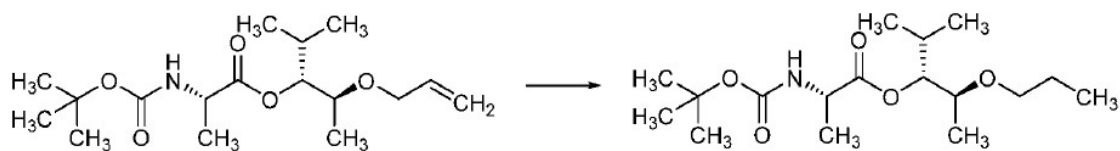
Ejemplo 11: Preparación de (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato.



En un vial pequeño, (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-ol (114 mg, 0.462 mmol), (tert-butoxicarbonil)-1-alanina (109 mg, 0.578 mmol) y DMAP (5.65 mg, 0.046 mmol) se disolvieron en DCM (2.31 mL) bajo N₂ y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo/agua. Después de ~5 min, EDCI (143 mg, 0.924 mmol) se agregó en una porción, y la reacción amarillo pálido resultante se agitó durante la noche, lentamente entibiando hasta que conforme se funde el hielo. La reacción se concentró para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→30% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (171.0 mg, 89%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72-6.63 (m, 2H), 6.49 (dt, J= 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 5.00 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 4.45 (p, J= 6.1 Hz, 1H), 4.35 (p, J= 7.5 Hz, 1H), 2.05 (dq, J= 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J= 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J= 6.7 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.97, 163.41 (d, J= 248.0 Hz), 159.01 (d, J= 12.3 Hz),

155.12, 135.49 (d, $J = 13.4$ Hz), 112.14 (d, $J = 3.2$ Hz), 109.04 (d, $J = 25.3$ Hz), 102.09 (d, $J = 24.8$ Hz), 79.89, 79.28, 73.49, 49.56, 28.78, 28.35, 19.22, 18.65, 17.34, 15.01; ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ - 110.00; IR (película delgada) 3373, 2974, 1713, 1605, 1140, 1063 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClFNNaO}_5]^+$, 440.1611; encontrado, 440.1611.

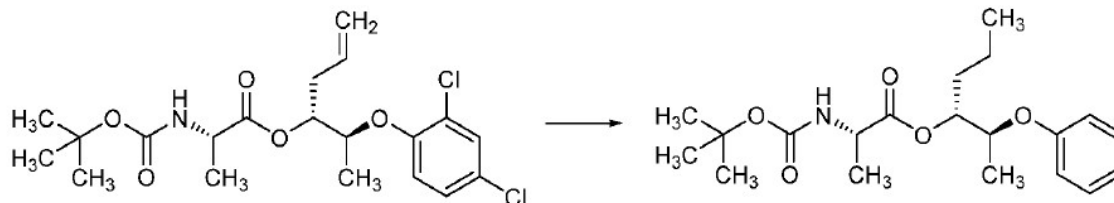
Ejemplo 12A: Preparación de (3R,4S)-2-metil-4-propoxipentan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato.



En un vial que contiene (2S,3R)-2-(aliloxi)-4-metilpentan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato (0.1 g, 0.304 mmol) y paladio en carbono al 5% (0.097 g, 0.046 mmol) se agregó EtOAc (1.52 mL) bajo a N_2 . La atmósfera se reemplazó entonces con hidrógeno por medio de un globo, y la reacción se dejó reposar durante la noche. Después de 20 h, la reacción se filtró entonces a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró entonces y el crudo se analizó por medio de RMN para confirmar la

conversión completa. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (92.2 mg, 87%) como un aceite incoloro, transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 1H), 3.49 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.03 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 9H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172.97, 155.07, 79.86, 79.65, 74.27, 70.63, 49.53, 28.57, 28.33, 23.22, 19.34, 18.98, 17.32, 15.34, 10.66; IR (película delgada) 3359, 2967, 2936, 2877, 1716, 1502, 1455, 1366, 1340, 1248, 1167, 1107, 1066, 1021 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Na}]^+$, 354.2251; encontrado, 354.2251.

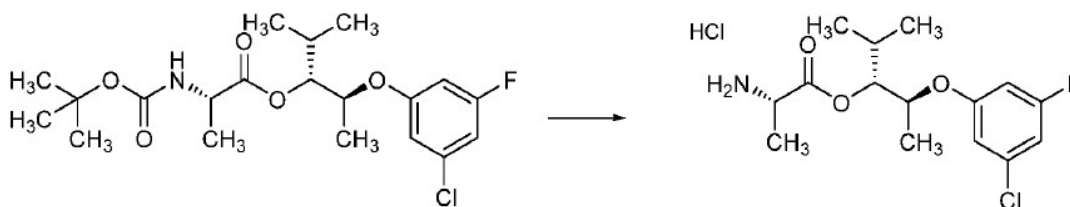
Ejemplo 12B: Preparación de (2S,3R)-2-fenoxihexan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato.



A un vial de 20 mL que contiene (S)-(2S,3R)-2-(2,4-diclorofenoxi)hex-5-en-3-il 2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato (166.7 mg, 0.386 mmol) y paladio (5% en peso en carbono, base seca, 82 mg, 0.039 mmol) se agregó acetato de etilo (3.86 mL). La mezcla de reacción negra se mojó con gas de H₂ por medio de un globo. La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h, la CCD y UPLC indican el consumo del material de partida. La reacción se filtró a través de un tapón de celite, eluyendo con EtOAc (2 x 10 mL). La solución resultante se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→40% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (108.7 mg, 77%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.19 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 5.09 (dt, J= 8.7, 4.2 Hz, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.45 (qd, J= 6.3, 4.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.53-1.16 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J= 6.3

Hz, 3H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.96, 157.80, 155.05, 129.51, 121.19, 116.26, 115.59, 79.71, 76.45, 74.82, 49.49, 31.85, 28.32, 18.66, 15.64, 13.91; IR (película delgada) 3368, 2963, 1712, 1493, 1239, 1163, 1057, 752 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NaO}_5]^+$, 388.2097; encontrado, 388.2077.

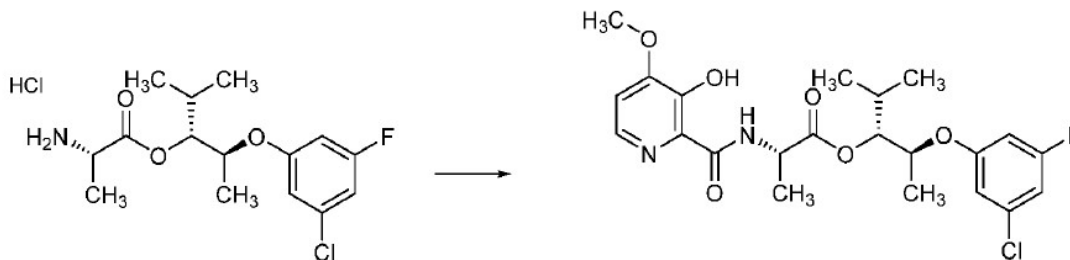
Ejemplo 13A, Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-il L-alaninato.



En un vial pequeño, el (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato (171.0 mg, 0.409 mmol) se disolvió en DCM (2 mL). El cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 1.534 mL, 6.14 mmol) se agregó en una porción por medio de una jeringa. La reacción incolora, transparente resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de 3 h, la CCD indica el consumo completo del material de partida y conversión a un producto de valor de referencia. La reacción se concentró bajo una corriente de N₂ y se seca en un horno al vacío para proporcionar el compuesto del título (145 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro, transparente que se usó directamente en la siguiente etapa: ESIMS

m/z 318.2 [(M+H)+].

Ejemplo 13A, Etapa 2: Preparación de (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-il (3-hidroxi-4-metoxipicolinoil)-1-alaninato.

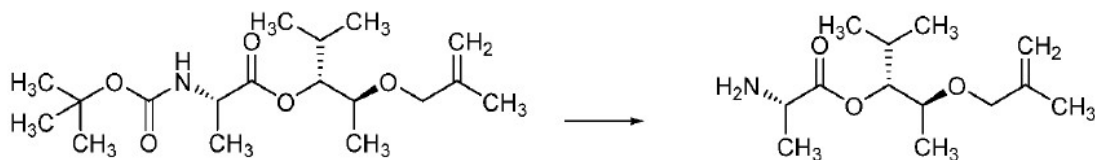


A un vial que contiene clorhidrato de (2S,3R)-2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-metilpentan-3-il L-alaninato (145 mg, 0.409 mmol) se agregó ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico (90 mg, 0.532 mmol) y ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio hexafluorofosfato(V) (277 mg, 0.532 mmol). El DCM (8.18 mL) se agregó seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (428 µL, 2.454 mmol) gota a gota durante 45 segundos. Después de 10 min, la mayoría de los sólidos se solubilizan y la reacción de color rosa pálido resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró entonces bajo presión reducida para proporcionar un aceite anaranjado. El aceite se purificó por cromatografía

de columna instantánea (SiO₂, 0→50% acetona en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (174.9 mg, 91% sobre dos etapas) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 8.49 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.74-6.59 (m, 2H), 6.48 (dt, J= 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.04 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 4.77 (p, J= 7.3 Hz, 1H), 4.47 (p, J= 6.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.07 (dq, J= 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J= 6.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 6.7 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.71, 168.87, 163.40 (d, J= 248.1 Hz), 158.95 (d, J= 12.2 Hz), 155.44, 148.84, 140.54, 135.51 (d, J= 13.5 Hz), 130.46, 112.15 (d, J= 3.2 Hz), 109.55, 109.10 (d, J = 25.2 Hz), 102.06 (d, J= 24.7 Hz), 79.77, 73.50, 56.09, 48.11, 28.76, 19.26, 18.31, 17.30, 15.05; ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -109.89 ; IR (película delgada) 3370, 2968, 1743, 1605, 1527, 1438, 1139, 730 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₂₂H₂₇ClFN₂O₆]⁺, 469.1536; encontrado, 469.1531.

Ejemplo 13B, Etapa 1: Preparación de (3R,4S)-2-metil-

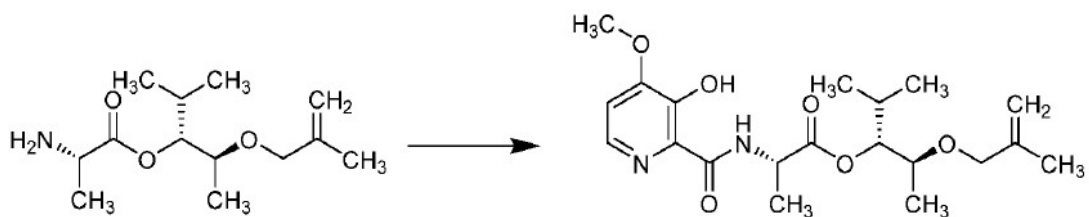
4-((2-metilalil)oxi)pentan-3-il L-alaninato.



El (3R,4S)-2-metil-4-((2-metilalil)oxi)pentan-3-il (tert-butoxicarbonil)-1-alaninato (0.155 g, 0.451 mmol) se disolvió en DCM (2.26 mL) y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. Después de ~5 min, el TFA (0.522 mL, 6.77 mmol) se agregó gota a gota por medio de una jeringa durante 30 segundos. La reacción se llevó hasta ta por medio de la remoción del baño de agua con hielo y se permite reposar a ta durante 2 h. Después de 2 h, la CCD indica el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con DCM y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite espeso el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: IR (película delgada) 3361, 2969, 1735,

1677, 1456, 1374, 1179, 1126, 1101, 907, 721 cm^{-1} ;
 HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_3]^+$, 244.1907;
 encontrado, 244.1910.

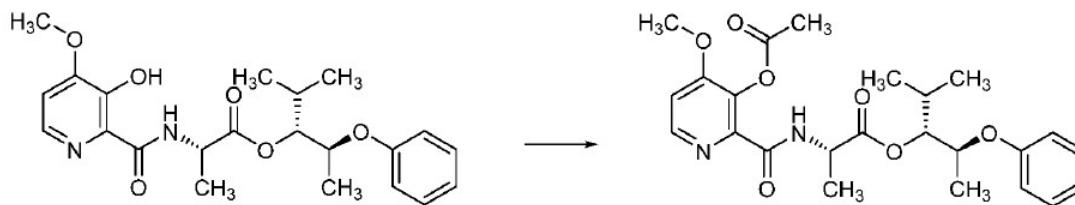
Ejemplo 13B, Etapa 2: Preparación de (3R,4S)-2-metil-4-((2-metilalil)oxi)pentan-3-il (3-hidroxi-4-metoxipicolinoil)-1-alaninato.



El (3R,4S)-2-metil-4-((2-metilalil)oxi)pentan-3-il L-alaninato crudo se disolvió en DCM anhidro (4.4 mL). El ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico (0.084 g, 0.496 mmol), PyBOP (0.258 g, 0.496 mmol), y etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.260 mL, 1.489 mmol) se agregaron. La reacción se agitó entonces a ta durante 2 h. Después de 2 h, el material se concentró hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO_2 , 0→30% acetona en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (74.4 mg, 42% sobre 2 etapas) como un aceite incoloro espeso: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 12.18 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 7.99 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 2H), 4.88-.83 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.04 (dq, J= 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.72 (t, J= 1.1 Hz, 3H), 1.60-1.57 (m, 3H), 1.14 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 3.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J= 3.7 Hz, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 171.83, 168.69, 155.34, 148.73, 142.32, 140.46, 130.54, 112.11, 109.40, 80.21, 73.54, 72.68, 56.07, 48.13, 28.62, 19.59, 19.34, 18.53, 17.56, 15.09; IR (película delgada) 3370, 2968, 2939, 1739, 1649, 1576, 1527, 1481, 1438, 1366, 1330, 1280, 1263, 1212, 1182, 1150, 1101, 1060, 943, 849, 800 cm^{-1} ; ESIMS m/z 395.3 [(M+H)+].

Ejemplo 14A: Preparación de (3R,4S)-2-metil-4-fenoxipentan-3-il (3-acetoxi-4-metoxipicolinoil)-1-alaninato.

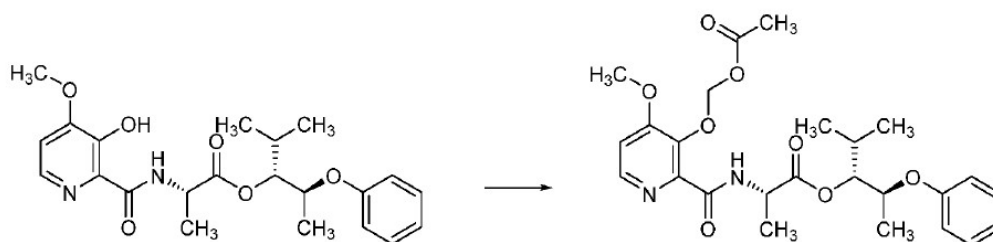


A un vial pequeño que contiene (3R,4S)-2-metil-4-

fenoxipentan-3-il (3-hidroxi-4-metoxipicolinoil)-1-alaninato (83.8 mg, 0.201 mmol) se agregó piridina (0.976 mL, 12.1 mmol) seguido por anhídrido acético (0.951 mL, 10.1 mmol) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción transparente e incolora resultante se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró, se diluye con 5 mL tolueno, y se vuelve a concentrar para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→50% acetona en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (78.1 mg, 85%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.00 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 6.93 (tt, J= 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.06 (dd, J= 6.3, 5.3 Hz, 1H), 4.76 (p, J= 7.3 Hz, 1H), 4.50 (p, J= 6.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.56 (d, J= 7.1 Hz, 3H), 1.28 (d, J= 6.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J= 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.24, 168.88, 162.49, 159.50, 157.43, 146.68, 141.58, 137.55, 129.53, 121.09, 115.92, 109.79, 80.11, 72.60, 56.29, 48.28, 28.71,

20.73, 19.37, 18.72, 17.01, 15.52; IR (película delgada) 3383, 2967, 1771, 1677, 1507, 1198, 1174 cm^{-1} ; HRMS-ESI (m/z) calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7]^+$, 459.2126; encontrado, 459.2096.

Ejemplo 14B: Preparación de (3R,4S)-2-metil-4-fenoxipentan-3-il (3-(acetoximetoxi)-4-metoxipicolinoil)-1-alaninato.



En un vial pequeño, el (S)-(3R,4S)-2-metil-4-fenoxipentan-3-il 2-(3-hidroxi-4-metoxipicolinamido)propanoato (81.9 mg, 0.197 mmol) se disolvió en acetona (1.5 mL). A esta solución se agregó carbonato de potasio (54.4 mg, 0.393 mmol) en una porción, seguido por bromometil acetato (0.039 mL, 0.393 mmol) en una porción por medio de una jeringa. La solución blanca turbia resultante se agitó a 50°C durante 2 h. Después de 2 h, la CCD indica el consumo completo del material de partida. La reacción se concentró entonces hasta un aceite

blanco bajo una corriente de N₂. El aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (SiO₂, 0→50% acetona en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (77.4 mg, 81%) como un aceite incoloro, transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.99-6.84 (m, 4H), 5.80-5.71 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 6.4, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.39, 170.27, 163.07, 160.32, 157.45, 145.73, 144.05, 142.58, 129.56, 121.11, 115.93, 109.61, 89.62, 80.12, 72.63, 56.20, 48.43, 28.72, 20.88, 19.42, 18.69, 16.98, 15.63; IR (película delgada) 3389, 2968, 1753, 1678, 1496, 1239, 1203, 1004 cm⁻¹; HRMS-ESI (m/z) calculado para [C₂₅H₃₃N₂O₈]⁺, 489.2231; encontrado, 489.2212.

Ejemplo A: Evaluación de Actividad Fungicida: Mancha de Hoja de Trigo (*Zymoseptoria tritici*; código Bayer SEPTTR):

Grados técnicos de materiales se disolvieron en acetona, los cuales luego se mezclaron con nueve volúmenes de agua (H_2O) que contenían 110 ppm Triton X-100. Las soluciones fungicidas se aplicaron en plántulas de trigo usando un rociador de cabina automatizado para escurrir. Todas las plantas rociadas se dejaron secar con aire antes de su manejo posterior. Todos los fungicidas se evaluaron usando el método mencionado en lo anterior por su actividad contra todas las enfermedades objetivo, a menos que se establezca lo contrario. También se evaluó la actividad de roya parda y manchas en hojas de trigo usando aplicaciones de rociado por rieles, en cuyo caso los fungicidas se formularon como formulaciones EC, que contenían 0.1% Trycol 5941 en las soluciones de rociado.

Plantas de trigo (variedad Yuma) se cultivaron a partir de semillas en un invernadero en 50% de tierra mineral/50%) Metro-Mix sin tierra hasta que la primer hoja emergiera completamente, con 7-10 plántulas por maceta. Estas plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Zymoseptoria tritici*

antes o después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación, las plantas se mantuvieron en 100% de humedad relativa (un día en una cámara oscura de rocío seguido por dos o tres días en una cámara de rocío iluminada a 20 °C) para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a un invernadero fijado a 20 °C para el desarrollo de la enfermedad. Cuando los síntomas de la enfermedad se expresaron completamente en las 1^{ras} hojas de plantas no tratadas, los niveles de infección se evaluaron en una escala de 0 a 100 por ciento de gravedad de la enfermedad. El porcentaje de control de la enfermedad se calculó usando la relación de gravedad de la enfermedad en plantas tratadas en relación a plantas no tratadas.

Ejemplo B: Evaluación de Actividad Fungicida: Roya Parda de Trigo (*Puccinia triticina*; código Bayer PUCCRT):

Plantas de trigo (variedad Yuma) se cultivaron a partir de semillas en un invernadero en 50% de tierra mineral/50% de Metro-Mix sin tierra hasta que la

primer hoja emergió completamente, con 7-10 plántulas por maceta. Estas plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia triticina* antes o después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en una cámara de rocío obscura a 22 °C con 100%) humedad relativa durante la noche para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a un invernadero fijado a 24 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación del fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo C: Evaluación de Actividad Fungicida: Mancha de Gluma de Trigo (*Leptosphaeria nodorum*; código Bayer LEPTNO):

Plantas de trigo (variedad Yuma) se cultivaron a partir de semillas en un invernadero en 50% de tierra mineral/50%) de Metro-Mix sin tierra hasta que la primer hoja emergió completamente, con 7-10 plántulas por maceta. Estas plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*

24 h después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en 100% de humedad relativa (un día en una cámara de rocío oscura seguido por dos días en una cámara de rocío iluminada a 20 °C) para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a un invernadero fijado a 20 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo D: Evaluación de Actividad Fungicida: Sarna de Manzana (*Venturia inaequalis*; código Bayer VENTIN):

Plántulas de manzana (variedad McIntosh) se cultivaron en Metro-Mix sin tierra, con una planta por maceta. Plántulas con dos hojas jóvenes en expansión en la cima (hojas más viejas al fondo de las plantas se recortaron) se usaron en la prueba. Las plantas se inocularon con una suspensión de esporas de *Venturia inaequalis* 24 h después del tratamiento fungicida y se mantuvo en una cámara de

rocío a 22 °C con 100% de humedad relativa por 48 h, y luego se movió a un invernadero fijado a 20 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo E: Evaluación de Actividad Fungicida: Mancha de Hojas de Betabel (*Cercospora beticola*; código Bayer CERCBE):

Plantas de betabel (variedad HH88) se cultivaron en Metro-Mix sin tierra y se recortaron regularmente para mantener un tamaño de planta uniforme antes de la prueba. Las plantas se inocularon con una suspensión de esporas 24 h después de los tratamientos fungicidas. Las plantas inoculadas se mantuvieron en una cámara de rocío a 22 °C por 48 h luego se incubaron en un invernadero fijado a 24 °C bajo una cubierta de plástico transparente con ventilación inferior hasta que los síntomas de la enfermedad se expresaron completamente. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los

procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo F: Evaluación de Actividad Fungicida: Moya de Soya Asiática (*Phakopsora pachyrhizi*; código Bayer PHAKPA):

Grados técnicos de materiales se disolvieron en acetona, los cuales luego se mezclaron con nueve volúmenes de H₂O que contenían 0.011% de Tween 20. Las soluciones fungicidas se aplicaron en plántulas de soya usando un rociador de cabina automatizado para escurrir. Todas las plantas rociadas se dejaron secar en aire antes de su manejo posterior.

Plantas de soya (variedad Williams 82) se cultivaron en Metro-Mix sin tierra, con una planta por maceta. Plántulas de dos semanas de edad se usaron para las pruebas. Las plantas se inocularon ya sea 3 días antes de o 1 día después de los tratamientos fungicidas. Las plantas se incubaron por 24 h en una cámara de rocío obscura a 22 °C y 100% de humedad relativa, luego se transfirieron a una cámara de crecimiento a 23 °C para que la enfermedad se desarrollara. La gravedad de la enfermedad se evaluó en las hojas rociadas.

Ejemplo G: Evaluación de Actividad Fungicida:
Escaldadura de Cebada (*Rhynchosporium secalis*; código
Bayer RHYNSE):

Plántulas de cebada (variedad Harrington) se propagaron en Metro-Mix sin tierra, con cada maceta conteniendo 8 a 12 plantas, y se usaron en la prueba cuando la primera hoja emergió completamente. Las plantas de prueba se inocularon por una suspensión acuosa de esporas de *Rhynchosporium secalis* 24 h después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en una cámara de rocío a 22°C con 100% de humedad relativa por 48 h. Las plantas luego se transfirieron a un invernadero fijado a 20 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo H: Evaluación de Actividad Fungicida:
Explosión de Arroz (*Pyricularia oryzae*; código Bayer
PYRIOR):

Plántulas de arroz (variedad Japonica) se

propagaron en de Metro-Mix sin tierra, con cada maceta conteniendo 8 a 14 plantas, y usadas en la prueba cuando tenían 12 a 14 días de edad. Las plantas de prueba se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Pyricularia oryzae* 24 h después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en una cámara de rocío a 22 °C con 100% de humedad relativa por 48 h para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a un invernadero fijado a 24 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo I: Evaluación de Actividad Fungicida: Tizón Temprano de Tomate (*Alternaria solani*; código Bayer ALTESO):

Plantas de tomate (variedad Outdoor Girl) se propagaron en Metro-Mix sin tierra, con cada maceta conteniendo una planta, y usada cuando tenía 12 a 14 días de edad. Las plantas de prueba se inocularon con

una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria solani* 24 h después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron a 22 °C en 100% de humedad relativa por 48 h para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a una cámara de crecimiento a 22 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.

Ejemplo J: Evaluación de Actividad Fungicida: Antracnosis de Pepino (*Colletotrichum lagenarium*; código Bayer COLLLA):

Plántulas de pepino (variedad Bush Pickle) se propagaron en Metro-Mix sin tierra, con cada maceta conteniendo una planta, y usada en la prueba cuando tenía 12 a 14 días de edad. Las plantas de prueba se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Colletotrichum lagenarium* 24 hr después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en una cámara de rocío a

22 °C con 100% de humedad relativa por 48 hr para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas luego se transfirieron a una cámara de crecimiento fijada en 22 °C para que la enfermedad se desarrollara. La formulación fungicida, aplicación y evaluación de la enfermedad en las hojas rociadas siguieron los procedimientos como se describe en el Ejemplo A.