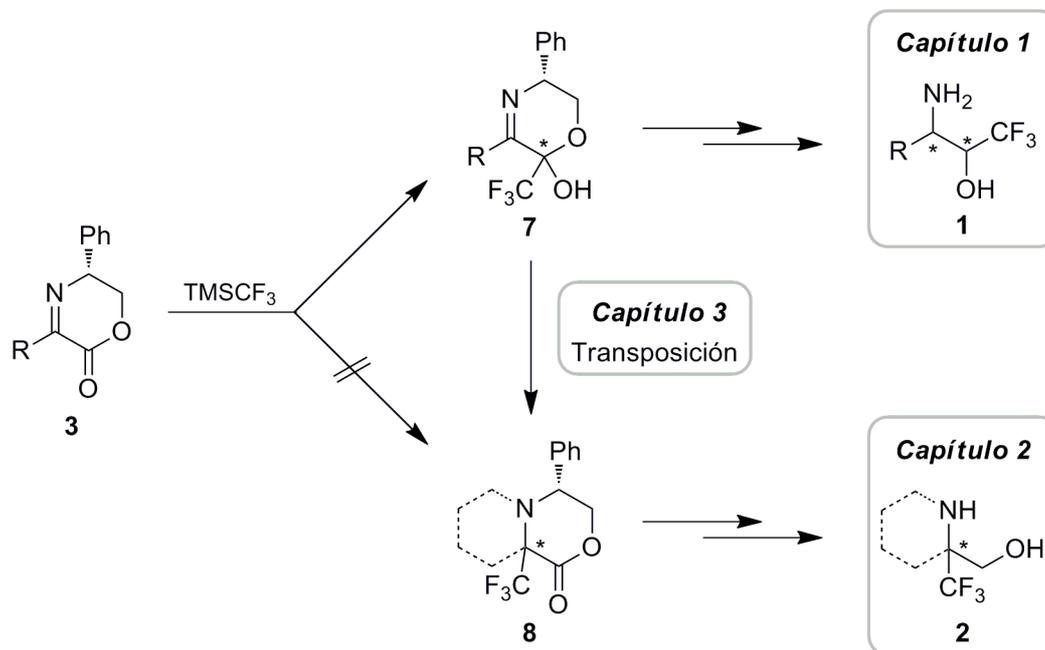


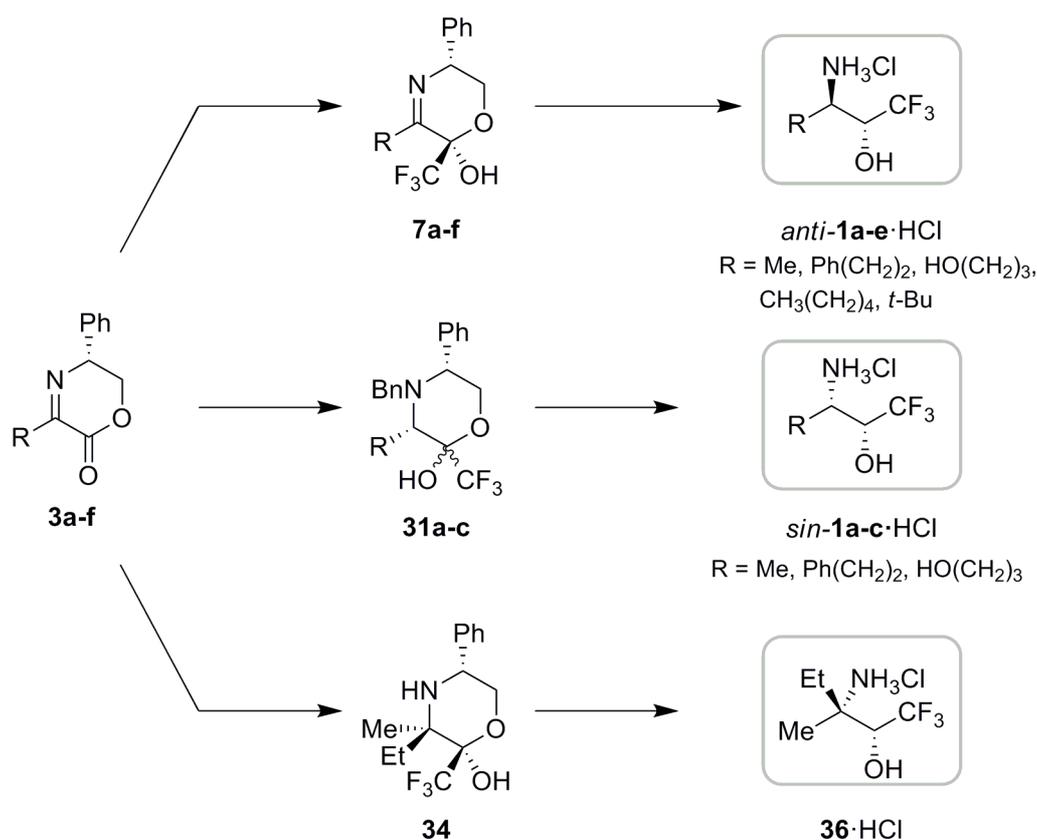
Una de las áreas más importantes dentro de la investigación en química orgánica se encarga de desarrollar nuevas metodologías de síntesis asimétrica que permitan la preparación de moléculas quirales con interesantes propiedades o aplicaciones como los  $\beta$ -aminoalcoholes fluorados. El objetivo de este trabajo doctoral consistió en el desarrollo de una metodología que permitiera acceder a estos compuestos ópticamente puros, tanto acíclicos (**1**) como cíclicos (**2**) ya que estas moléculas resultan unos interesantes *building blocks* para la síntesis de nuevos peptidomiméticos y compuestos bioactivos, además de presentar un elevado potencial como ligandos y auxiliares quirales. Partiendo de este objetivo, las dehidromorfolinonas **3** fueron escogidas como sustratos de partida pues resultan fácilmente sintetizables a partir de fenilglicinol y una gran variedad de sustituyentes pueden ser incorporados en posición R, lo que permite dotar de una buena generalidad a nuestra metodología. Por último, la reacción con  $\text{TMSCF}_3$  permite introducir quimioselectivamente un grupo trifluorometilo sobre el carbonilo de la lactona dejando el grupo imino inalterado.



**Esquema 1**

En el primer capítulo se ha llevado a cabo la síntesis de diversos  $\beta$ -aminoalcoholes  $\alpha$ -(trifluorometilados **1**) ópticamente puros. La reducción de los (trifluorometil)lactoles **7** con  $\text{LiBH}_4$

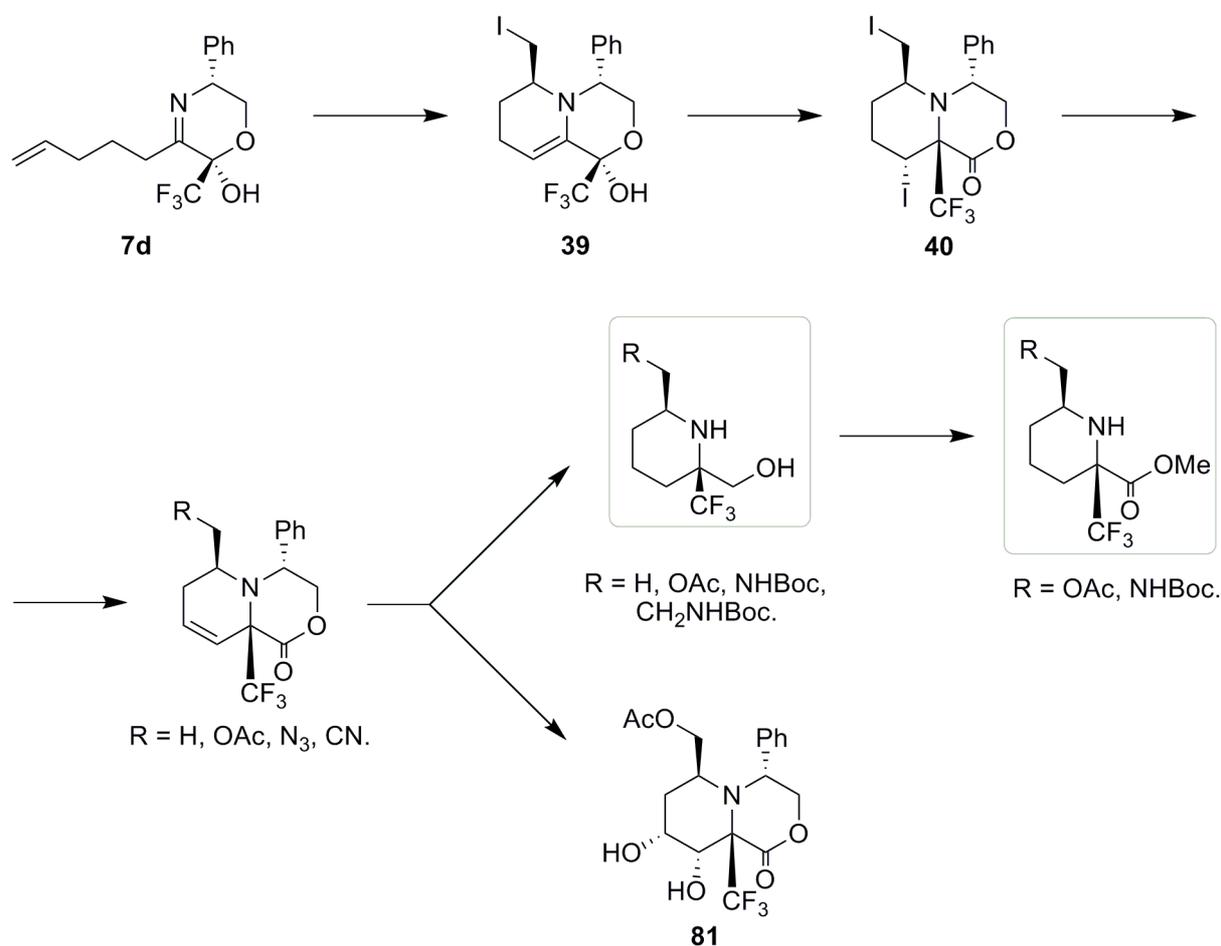
dió lugar de forma altamente diastereoselectiva, a los aminoalcoholes *anti* y el transcurso estereoquímico de esta reacción pudo ser explicado empleando el modelo de quelación de Cram. A continuación, la hidrogenólisis del auxiliar quiral permitió aislar los correspondientes aminoalcoholes libres y su configuración se determinó a través de la preparación y análisis por RMN, de las correspondientes oxazolidinonas. En un segundo apartado, se logró invertir la selectividad de la reducción a través de la introducción de un grupo bencilo en el átomo de nitrógeno. De esta manera, se sintetizaron con excelentes diastereoselectividades diversos *sin*-β-amino-α-(trifluorometil)alcoholes **1a-c**. Finalmente, esta metodología se extendió a la obtención de α-(trifluorometil)aminoalcoholes β,β-disustituidos como el aminoalcohol **36**.



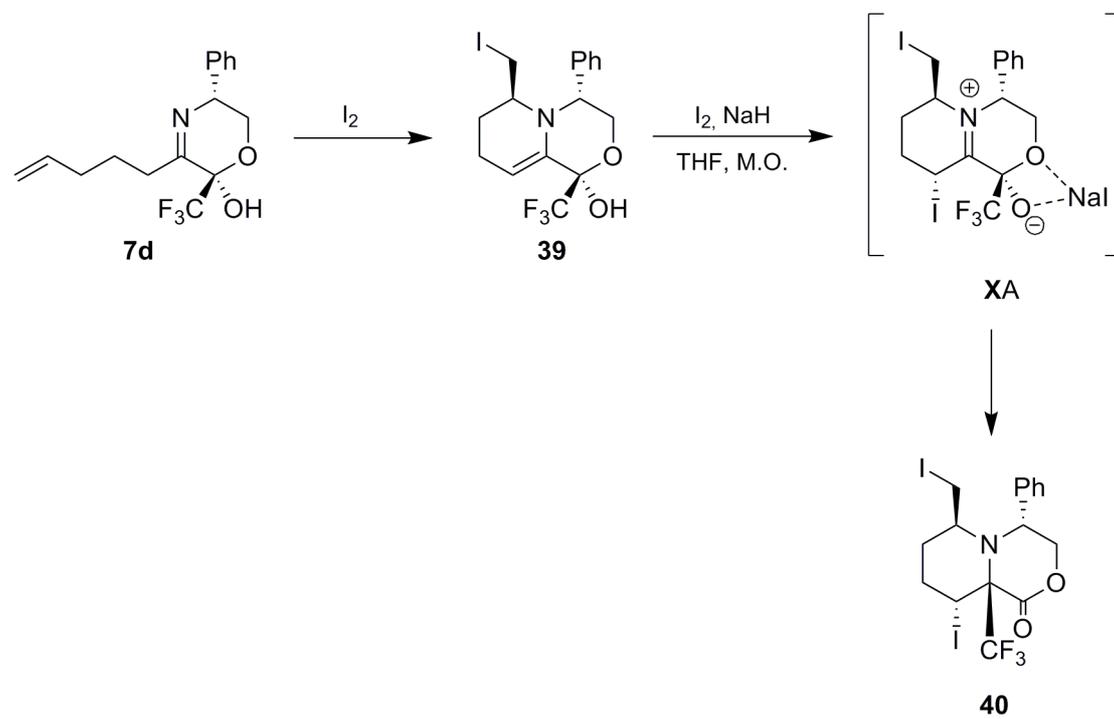
**Esquema 2.**

Tratando de preparar derivados cíclicos de los compuestos descritos en el capítulo 1, se encontraron las condiciones experimentales que producían la *transposición del grupo trifluorometilo* al carbono imínico, lo que constituía una adición formal del TMSCF<sub>3</sub> a esta funcionalidad. Así, en el segundo capítulo se ha desarrollado una metodología que empleando como etapa clave esta reacción de transposición, permite sintetizar diversos *aminoalcoholes cíclicos β-trifluorometilados* (**2**) ópticamente activos, precursores de los igualmente interesantes *aminoácidos fluorados*. La síntesis de estos compuestos se realizó a través de la sustitución nucleofílica de los

átomos de yodo del compuesto **40** por diversas funcionalidades, seguida de hidrogenólisis para eliminar el resto fenilglicinol. Posteriormente la oxidación de los aminoalcoholes así preparados dio lugar a los correspondientes aminoácidos. Además, a través de la preparación del compuesto **81**, se ha demostrado que esta ruta también permite acceder a los análogos quirales de (trifluorometil)azaazúcares 2,3,4,6-polisustituídos.



Finalmente en el último capítulo, se ha realizado una *discusión teórica del mecanismo de reacción* propuesto para la transposición del grupo trifluorometilo que da lugar al compuesto **40** a partir del trifluorometil iminolactol **7d**. Empleando cálculos computacionales, se puso de manifiesto que tras formarse a través de una yodoaminación seguida de tautomerización el bicyclo **39**, en presencia de una mayor cantidad de base y yodo y aplicando calor, tiene lugar la adición de yodo al doble enlace enamínico generándose el catión iminio **X**. A continuación, tiene lugar la transposición del grupo trifluorometilo de manera concertada, lo que permite justificar la completa diastereoselectividad con que ocurre el proceso. Por último, se investigaron experimentalmente las condiciones que permitieran llevar a cabo esta transformación en otros sustratos de partida.



**Esquema 4.**