

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE AMINOALCOHOLES Y
AMINOÁCIDOS FLUORADOS.

LAIA ALBERT MOCHOLÍ

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 21 de juny de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Jose Ramón Pedro Llinares
- Dr. Gerald B. Hammond
- Dra. Belén Cid de la Plata
- Dr. Josep Bonjoch Sesé
- Dr. Carlos Saá Rodríguez

Va ser dirigida per:

Dr. Santos Fustero Lardiés

Dr. José Luis Aceña Bonilla

©Copyright: Servei de Publicacions
Laia Albert Mocholí

Dipòsit legal: V-2049-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7909-7

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

FACULTAT DE QUÍMICA

Departament de Química Orgànica



**Síntesis asimétrica de
aminoalcoholes y aminoácidos
fluorados.**

Tesis Doctoral

Laia Albert Mocholí

València, 2010

D. Santos Fustero Lardiés, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, **D. José Luis Aceña Bonilla**, investigador Ramón y Cajal del Centro de Investigación Príncipe Felipe.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “*Síntesis asimétrica de aminoalcoholes y aminoácidos fluorados*” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por la licenciada en Química **D^a. Laia Albert Mocholí** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia Abril 2010

Fdo. Santos Fustero Lardiés

Fdo. José Luis Aceña Bonilla

Agradecimientos

La tesis doctoral es mucho más que la presente memoria que recoge los resultados más relevantes obtenidos a lo largo de estos años. Es también el crecimiento a nivel personal y científico que he experimentado, así como el aprendizaje real del término “investigación científica”. Por tanto, no debo agradecer únicamente al Dr. Santos Fustero la oportunidad de realizar el presente trabajo doctoral en su grupo de investigación, sino también todo esto.

Gracias al Dr. José Luis Aceña su apoyo e interés durante todo estos años. Su valía profesional, afán perfeccionista y disponibilidad educativa, que han convertido esta tesis en un trabajo en equipo.

Me gustaría agradecer especialmente al Dr. Francisco Javier González de la Universidad de Oviedo, su atención durante mi estancia en su grupo y posteriormente, atendiendo las dudas que han ido surgiendo. Gracias por introducirme en los cálculos teóricos y ayudarme a satisfacer esta curiosidad personal.

También debo agradecer a la Universidad de Valencia su apoyo económico a través de la beca pre-doctoral “V Segles” y a mis compañeros de grupo de Burjassot, a las personas que he conocido debido a esta tesis y sobretodo a mis compañeros del CIPF, los momentos y favores compartidos. Gracias por todo lo que me he reído (que no ha sido poco), por la comprensión mutua, por todo lo que me ha aportado conocerlos y por marcar una diferencia tan importante en lo que ha sido mi experiencia doctoral. Espero que sigáis formando parte de mi vida.

Finalmente, necesito agradecer a mi gente más cercana haber compartido estos años conmigo, haberme apoyado y respetado en esta decisión personal cumplida, que también me ha robado tiempo a su lado. Siento el orgullo y la alegría de seguir teniendo conmigo (y en mí) a todas estas personas a las que ya dediqué mi tesina pues son las personas que realmente amo y que enriquecen mi existencia por encima de todo lo superfluo. Porque poder amaros es lo mejor que tengo en esta vida, lo que más valoro y disfruto, porque me llena y define como ser humano. Os quiero y me da paz sentir dentro de mí que no necesitáis leer estas líneas para saberlo.

***A mis padres y a mi abuelo,
por hacerme ser.***

Índice General.

Introducción General.

0.1. Los β -aminoalcoholes.....	3
0.2. La química del flúor: aspectos generales y aplicaciones.....	8
0.3. Introducción de flúor en moléculas orgánicas.....	16
0.3.- 1. Métodos generales de fluoración.....	16
0.3.- 2. El reactivo de Ruppert-Prakash.....	19
0.4. Iminolactonas cíclicas quirales: unos interesantes sustratos de partida.....	25
0.5. Objetivos Generales.....	28

Capítulo 1. Síntesis de anti- y sin- α -(trifluorometil)- β -aminoalcoholes.

1.1. Introducción y Antecedentes.....	33
1.1.- 1. Usos de los aminoalcoholes β -fluorados.....	33
1.1.- 1.1. Aplicaciones como compuestos bioactivos.....	33
1.1.- 1.2. Aplicaciones como ligandos y auxiliares quirales.....	36
1.1.- 2. Métodos de obtención de (trifluorometil)aminoalcoholes acíclicos.....	38
1.1.- 2.1. Adición de grupos (trifluorometil) o a derivados de aminoácidos.....	39
a.- Adición nucleofílica a β -aminoaldehídos.....	40
b.- Alternativas a los β -aminoaldehídos.....	42
1.1.- 2.2. Adición de heteroátomos a sistemas trifluorometilados.....	43
a.- Condensación diastereoselectiva de tres componentes.....	44
b.- Reacciones de apertura nucleofílica de heterociclos.....	45
b.1.- Apertura nucleofílica de (trifluorometil)epoxiéteres o (trifluorometil)oxiranos.....	45

b.2.- Apertura nucleofílica de sulfatos cíclicos.....	48
b.3.- Apertura nucleofílica de aziridinas.....	49
1.1.- 2.3. Reacciones de Condensación.....	50
a.- Reacciones de adición a aldehídos trifluorometilados.....	51
a.1.- Reacciones aldólicas.....	51
a.2.- Acilación de reactivos α -aminoalquilíticos.....	53
b.- Reacciones de adición a iminas trifluorometiladas.....	54
1.2. Objetivos.....	55
1.3. Resultados y discusión.....	56
1.3.- 1. Síntesis de 5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-onas.....	56
1.3.- 2. Síntesis de los <i>anti</i> - β -amino- α -(trifluorometil)alcoholes.....	58
1.3.- 2.1. Adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las iminolactonas 3	58
1.3.- 2.2. Reducción de los (trifluorometil)iminolactoles 7	64
1.3.- 2.3. Síntesis de los aminoalcoholes libres <i>anti</i> - 1	68
1.3.- 2.4. Explicación del transcurso estereoquímico de la etapa de reducción de los (trifluorometil)iminolactoles 7	69
1.3.- 3. Síntesis de los <i>sin</i> - β -amino- α -(trifluorometil)alcoholes.....	73
1.3.- 3.1. Adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las bencilaminolactonas 30	75
1.3.- 3.2. Reducción de los (trifluorometil)aminolactoles 31	77
1.3.- 3.3. Síntesis de los aminoalcoholes libres <i>sin</i> - 1	79
1.3.- 4.- Síntesis de las oxazolidinonas <i>cis</i> - 33 y <i>trans</i> - 33	79
1.3.- 5. Síntesis de aminoalcoholes fluorados β -disustituídos.....	81
1.3.- 6. Evaluación biológica. Actividad frente a Staphylococcus Aureus.....	84
1.3.- 6.1. El Staphylococcus Aureus.....	84
1.3.- 6.2. Evaluación biológica.....	87
1.3.- 7. Conclusiones.....	89
1.4. Parte experimental.....	91
 Capítulo 2. Síntesis de derivados del ácido α-(trifluorometil)pipecólico.	
2.1. Introducción y Antecedentes.....	137
2.1.- 1. Incorporación de aminoácidos fluorados en péptidos y proteínas.....	138

2.1.- 2. Antecedentes sintéticos para la preparación de aminoácidos α -fluoroalquilfluorados.....	141
2.1.- 3. Incorporación de ácido piperídico en péptidos y proteínas.....	144
2.1.- 4. Síntesis de aminoácidos N-heterocíclicos trifluorometilados.....	148
2.1.- 4.1. Antecedentes sintéticos para la preparación de (trifluorometil)prolinas.....	148
2.1.- 4.2. Antecedentes sintéticos para la preparación de derivados del ácido (trifluorometil)pipecólico.....	152
2.2.- Objetivos.....	157
2.3.- Resultados y discusión.....	159
2.3.- 1. Yodoaminación del (trifluorometil)iminolactol 7d	159
2.3.- 2. Síntesis de derivados del ácido 2-(trifluorometil)pipecólico.....	164
2.3.- 2.1. Eliminación del auxiliar quiral.....	165
2.3.- 2.2. Sustituciones nucleofílicas del compuesto 41	172
a.- Síntesis del aminoalcohol 68	173
b.- Síntesis del aminoéster 76	175
c.- Síntesis del aminoéster 80	177
2.3.- 3. Síntesis de (trifluorometil)iminoazucars.....	178
2.3.- 4. Conclusiones.....	181
2.4.- Parte experimental.....	183

Capítulo 3. Estudio teórico de la reacción de transposición del grupo trifluorometilo.

3.1. Introducción y Antecedentes.....	223
3.1.- 1. Metodología teórica.....	224
3.1.- 1.1. Introducción a la química teórica: Química cuántica y computacional.....	224
3.1.- 1.2. El principio Variacional.....	228
3.1.- 1.3. El Método Hartree-Fock.....	229
3.1.- 1.4. La correlación electrónica. Métodos post- Hartree-Fock.....	234
3.1.- 1.5. Teoría del funcional de la densidad electrónica.....	235
3.1.- 1.6. Mecanismos de reacción. Superficie de energía potencial.....	239

3.2. Objetivos.....	245
3.3. Resultados y Discusión.....	247
3.3.- 1. Estudio teórico del mecanismo de yodoaminación y transposición del grupo trifluorometilo.....	247
3.3.- 1.1. Reacción de yodoaminación seguida de tautomerización.....	248
3.3.- 1.2. Adición de yodo y transposición de trifluorometilo.....	254
3.3.- 2. Estudio de la aplicación sintética de la transposición del grupo trifluorometilo.....	267
3.3.- 2.1. Epoxidación de la enamina 39	268
3.3.- 2.2. Síntesis de α -(trifluorometil)aminolactonas monocíclicas.....	270
3.3.- 3. Conclusiones.....	275
3.4. Parte Experimental.....	276

Lista de abreviaturas.

[α]	rotación específica	dppa	difenilfosfino azida
Å	angstrom	EDC,EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
Ac	acetilo	EDTA	ácido etilendiaminotetracético.
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo	EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	equiv	equivalentes
BMSCI	complejo monocloroborano-sulfuro de metilo	g	gramos
Bn	bencilo	h	horas
B3LYP	funcional híbrido de intercambio de Becke y de correlación de Lee-Yang-Parr.	HOESY	<i>heteronuclear overhauser effect spectroscopy</i> .
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	HOMO	<i>highest unoccupied molecular orbital</i>
c	cuadruplete	HOBt	hidroxibenzotriazol
CAN	nitrate de cerio (IV) y amonio	Hz	hertzios
Cbz	benciloxicarbonilo	<i>J</i>	constante de acoplamiento
cod	ciclooctadienilo	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
COSY	espectroscopía de correlación	LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
d	doblete	L-selectride	tris- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
δ	desplazamiento químico en p.p.m.	m	multiplete
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno	M.O.	microondas
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida	M.S.	tamiz molecular
DCE	1,2-dicloroetano	Ms	mesilo
DEAD	azodicarboxilato de dietilo	μ	micro
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio	NFSI	<i>N</i> -fluorobencenosulfonimida
dis	disolución	Noe	<i>nuclear overhauser effect</i>
DIP	diisopinocampenilo	PCC	clorocromato de piridinio
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina)	p.f	punto de fusión

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	4-PPNO	<i>N</i> -óxido de 4-fenilpiridina
PTSA	ácido <i>para</i> -toluensulfónico		
q	quintuplete		
RMN	resonancia magnética nuclear		
Red-Al	hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio		
s	singulete		
sa	singulete ancho		
sext	sextuplete		
t	triplete		
t.a.	temperatura ambiente		
TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio		
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio		
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio		
TBAT	difluorotrifenilsilicato de tetrabutil amonio		
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo		
TDAE	tetrametil diamonio etileno		
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-oxil-piridina		
THF	tetrahidrofurano		
TFA	Ácido trifluoroacético		
TFAA	anhídrido trifluoroacético		
TMAF	fluoruro de tetrametilamonio		
TMS	trimetilsililo		
Ts	tosilo		

Introducción General

Introducción general

Los fármacos son sustancias químicas que a través de su interacción con el organismo, permiten prevenir, tratar, curar o diagnosticar una enfermedad o proceso fisiológico no deseado. Muchas de las moléculas que constituyen los seres vivos son de naturaleza quiral, por lo que la estereoselectividad juega un papel fundamental en su actividad y metabolismo. Así, las propiedades terapéuticas de muchos fármacos quirales resultan propias de cada enantiómero y múltiples beneficios médicos en términos de seguridad y eficacia, pueden derivarse de la administración de un compuesto en forma ópticamente pura. Este hecho, unido a la promoción de las agencias regulatorias y a los beneficios económicos generados por la venta de estos medicamentos y por la prolongación de patentes de productos ya comercializados como racematos, ha provocado que en las últimas décadas los compuestos quirales hayan experimentado un gran crecimiento dentro de la industria farmacéutica.¹ En consecuencia, se ha generado la necesidad de investigar nuevas metodologías de síntesis asimétricas que permitan evaluar la actividad y propiedades de ambos isómeros por separado, además de producir el enantiómero deseado a escala industrial.

0.1. Los β -aminoalcoholes.

Los β -aminoalcoholes son unas estructuras químicas con importantes propiedades y aplicaciones.² En la naturaleza, estos compuestos forman parte de una gran variedad de sustancias bioactivas tales como los aminoácidos serina y treonina, compuestos lipídicos derivados de la esfingosina³ (Figura 0.1a) o productos naturales de una considerable

¹ (a) Carner, H.; Groner, E.; Levy, L. *Drug Discovery Today* **2004**, *3*, 105-110. (b) Baxendale, I. R.; Hayward, S. V.; Tranmer, G. K. *ChemMedChem*. **2007**, *2*, 768-788.

² (a) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576. (b) Skucas, E.; Zbieg, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5054-5055. (c) Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3245-3248.

³ (a) Hannun, Y. A.; Linaudic, C. M. *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, *1154*, 223-236. (b) Aiello, A.; Fattorusso,

diversidad estructural.⁴ Por ejemplo, el aminoazúcar elsamicina A⁵ (Figura 0.1b) o la anisomicina⁶ (Figura 0.1c) aislada de extractos del *Streptomyces sp.* son objeto de actual estudio debido a sus propiedades antitumorales. En consecuencia, muchos fármacos sintéticos que tratan de mimetizar o bloquear la acción de los compuestos naturales poseen así mismo agrupaciones 1,2-aminoalcohol,⁷ como la molécula de la Figura 0.1d, que estimula el crecimiento de la masa ósea y está siendo investigada para el tratamiento de la osteoporosis.⁸

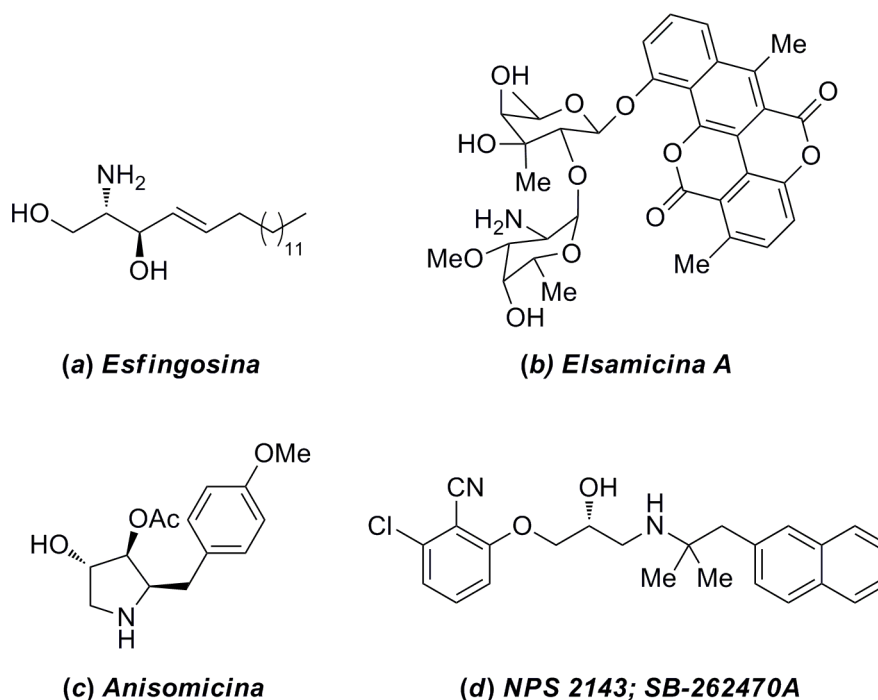


Figura 0.1.

Sin embargo, la principal aplicación biológica de esta clase estructural de compuestos la encontramos en el campo de los peptidomiméticos. Los péptidos juegan un papel fundamental en un elevado número de procesos fisiológicos y pueden ser utilizados como fármacos en diversas enfermedades en las que están implicados. Frente al uso de pequeñas moléculas orgánicas presentan las ventajas de tener una alta especificidad y eficacia, menor

E.; Giordano, A.; Menna, M.; Navarrete, C.; Muñoz, E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4384-4388.

⁴ (a) Baun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24-37. (b) Natori, T.; Morita, M.; Akimoto, K.; Koezuka, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2771-2784. (c) Lee, H.-S.; Kang, S. H. *Synlett* **2004**, 1673-1685.

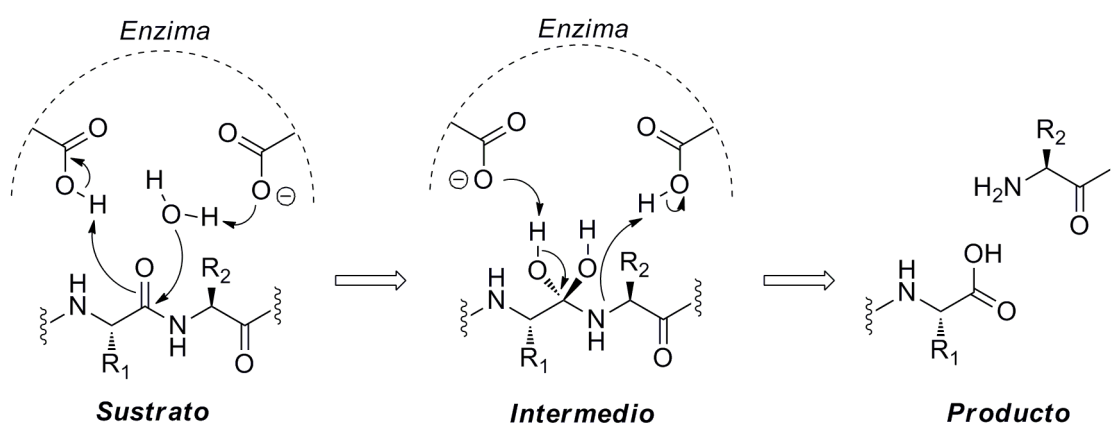
⁵ Sugawara, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Kagawuchi, H.; Krishnan, B.; Cun-heng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 996-1001.

⁶ (a) Schäfer, J. P.; Wheatly, P. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 166-169. (b) He, A.-W. R.; Cory, J. G. *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 421-428.

⁷ Jordan, D. B.; Mertens, J. A.; Braker, J. D. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1794*, 144-158.

⁸ Marquis, R. W.; Lago, A. M.; Callahan, J. F.; Lee Trout, R. E.; Gowen, M.; DelMar, E. G.; Van Wagenen, B. C.; Logan, S.; Fox, J.; Shimizu, S.; Nemeth, E. F.; Yang, Z.; Roethke, E. G.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Lee, J.; Keenan, R. M.; Bhatnagar, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3982-3993.

toxicidad, mayor solubilidad y una síntesis e identificación más sencilla. Sin embargo también conllevan una serie de aspectos negativos como son su baja estabilidad metabólica, pobre biodisponibilidad y una dificultad para conferir y/o mantener su estructura secundaria bioactiva, que constituyen los retos a superar a la hora de abordar el diseño y síntesis de este tipo de fármacos. En este contexto, los peptidomiméticos son moléculas cuya estructura química les permite superar estos inconvenientes, a la vez que imitan o mimetizan la función biológica de un péptido en su interacción con un receptor o enzima.⁹ La introducción de modificaciones químicas en la secuencia peptídica original es una de las principales estrategias que se ha seguido para acceder a estos compuestos,¹⁰ siendo una de las más habituales la sustitución del grupo amida del enlace peptídico por un grupo hidroxietileno (CHOHCH₂).¹¹ Así, se imita el intermedio tetraédrico que se forma durante la hidrólisis peptídica y aumenta su estabilidad metabólica (Esquema 0.1).



Esquema 0.1. Mecanismo de proteólisis de una aspartil proteasa.

Este grupo de compuestos recibe el nombre de carbapéptidos y en él encontramos fármacos como el KMI-538 (Figura 0.2a), norestatina inhibidora de BACE1, uno de los enzimas implicados en la enfermedad de Alzheimer,¹² medicamentos antihipertensivos¹³ o agentes retrovirales anti-VIH¹⁴ como el *Saquinavir*¹⁵ (Figura 0.2b). Otra clase de

⁹ (a) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-765. (b) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1244-1267.

¹⁰ Loffet, A. *J. Peptide Sci.* **2002**, *8*, 1-7.

¹¹ Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1720.

¹² Ziora, Z.; Kasai, S.; Hidaka, K.; Nagamine, A.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1629-1633.

¹³ (a) Chan, M. F.; Hsiao, C. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3567-3570. (b) Baker, W. R.; Condon, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3277-3284.

¹⁴ Kempf, D. J.; Sowin, T. J.; Doherty, E. M.; Hannick, S. M.; Codavoci, L.; Henry, R. F.; Green, B. E.; Spanton, S. G.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5692-5700.

¹⁵ Ohta, Y.; Shinkai, I. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 465-466.

peptidomiméticos que se sintetiza fácilmente a partir de los correspondientes aminoalcoholes son los oligocarbamatos (Figura 0.2c). Estos pseudo-biopolímeros son capaces de mimetizar estructuras secundarias de proteínas y han sido empleados como vehículos transportadores de moléculas bioactivas, ya que al atravesar de manera más eficiente las barreras del organismo, incrementan la biodisponibilidad del activo farmacéutico en los puntos enfermos reduciendo el riesgo de los efectos secundarios y la toxicidad inherente al fármaco.¹⁶

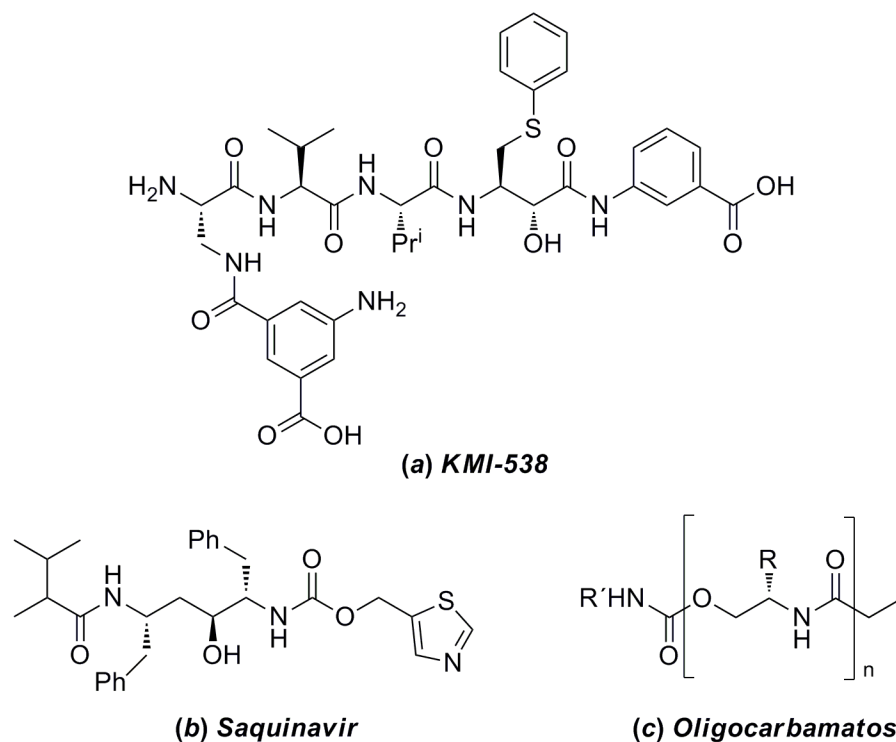


Figura 0.2.

Además de sus propiedades terapéuticas, los β -aminoalcoholes también han sido muy utilizados en síntesis asimétrica. Al prepararse a partir de los correspondientes aminoácidos resultan fácilmente accesibles a un coste razonable y la presencia de dos heteroátomos en posiciones vecinas les permiten enlazarse de manera separada o simultánea, con ácidos de Lewis, metales de transición o sustratos de partida aquirales dando lugar a una considerable versatilidad y eficacia química.¹⁷ Así, dentro de esta familia encontramos auxiliares quirales como el fenilglicinol (Figura 0.3a), empleado con éxito en la síntesis de una gran variedad de

¹⁶ (a) Cho, Y. C.; Moran, J. E.; Cherry, S. R.; Stephans, J. C.; Fodor, S. P. A.; Adams, C. L.; Sundaram, A.; Jacobs, J. W.; Schultz, P. G. *Science* **1993**, *261*, 1303-1305. (b) Wender, P. A.; Rothbard, J. B.; Jessop, T. C.; Kreider, E. L.; Wylie, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13382-13383. (c) Tong, R.; Cheng, J. *Polymer Rev.* **2007**, *47*, 345-381.

¹⁷ (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-876. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2232.

compuestos de interés biológico,¹⁸ o la oxazolidinona de Evans (Figura 0.3b), aplicable en un amplio rango de transformaciones que van desde condensaciones aldólicas hasta reacciones Diels-Alder.¹⁹ Por otra parte, la efedrina²⁰ (Figura 0.3c) y derivados del prolinol como el que aparece en la figura 0.3d,²¹ han demostrado su utilidad en la resolución de mezclas racémicas, como auxiliares y ligandos quirales y en organocatálisis por lo que resultan unos claros ejemplos de la versatilidad química anteriormente citada.

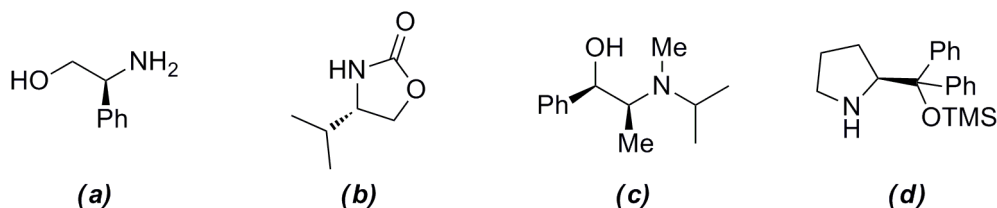


Figura 0.3.

Como conclusión podemos afirmar que los β -aminoalcoholes son unas moléculas realmente interesantes desde un punto de vista químico y biológico por lo que en relación con el interés de nuestro grupo en la preparación de nuevos compuestos organofluorados²² y la mejoras que pueden derivarse de la incorporación de este halógeno, el objetivo de esta tesis consiste en el desarrollo de una metodología que permita acceder a alcoholes β -aminofluoroalquílicos ópticamente puros, tanto acíclicos (**1**) como cíclicos (**2**) (Figura 0.4).



Figura 0.4.

¹⁸ (a) Fustero, S.; Mateu, N.; Albert, L.; Aceña, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4429-4432. (b) Takashi, S.; Togo, H. *Synthesis* **2009**, 2329-2332. (c) Husain, S. M.; Frölich, R.; Schepmann, D.; Wunsch, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2788-2793.

¹⁹ (a) Ager, D. J., Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3-12. (b) Lam, Y.-H.; Ha-Yeom, P.; Blasco, J. M.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947-1957.

²⁰ (a) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Rossi, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2928-2931. (b) El-Shehaw, A. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11754-11762. (c) Ruck, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 433-435.

²¹ (a) Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (b) Kanath, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1993**, *51*, 165-176.

²² (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Asensio, A.; Fernández, B.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3414-3423. (b) Fustero, S.; García-Ruano, J. L.; Aleman, J.; Catalan, S.; Marcos, V.; Monteagudo, S.; Parra, A. del Pozo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941-7944. (c) Fustero, S.; Sanchez-Roselló, M.; Rodrigo, V.; García-Sancho, A.; Catalán, S.; del Pozo, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5617-5620.

0.2. La química del flúor: aspectos generales y aplicaciones.

La química de los compuestos organofluorados constituye un importante campo de investigación debido a las numerosas aplicaciones científicas e industriales que presentan estos derivados.²³ La introducción de flúor en las moléculas orgánicas generalmente promueve interesantes cambios en sus propiedades físico-químicas que pueden explicarse en base a las características de este átomo. El flúor es el elemento más electronegativo del sistema periódico (escala de Pauling: F = 4.0; O = 3.4; C = 2.6; H = 2.1) por lo que el enlace C-F se encuentra muy polarizado ($C^{\delta+}-F^{\delta-}$). Esto afecta a la distribución electrónica de la molécula, modificando la acidez y basicidad de los grupos funcionales vecinos, los momentos dipolares y su reactividad general,²⁴ la cual depende en gran medida del grado de fluoración introducido en la molécula: mientras que los compuestos altamente fluorados resultan muy estables,²⁵ lo que ha permitido su uso a nivel industrial como refrigerantes o disolventes y en la preparación de aerosoles, lubricantes, polímeros y productos extintores,²⁶ en los compuestos con bajo grado de fluoración estos cambios suelen traducirse en una mejora de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas,²⁷ lo que ha sido ampliamente utilizado para mejorar la seguridad y eficacia de moléculas bioactivas²⁸ (Esquema 0.2).

²³ (a) “*Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*”; Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T.; Eds. ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., 1996. (b) “*Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*”; Filler, R.; Kobayashi, Y.; Eds.; Kodansha LTD; Tokyo, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam- New York- Oxford, 1982. (c) “*Fluorine in Bioorganic Chemistry*”; Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S.; Eds. John Wiley & Sons: New York, 1991. (d) “*Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*”. Yamamoto, H.; Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, pp 167-182.

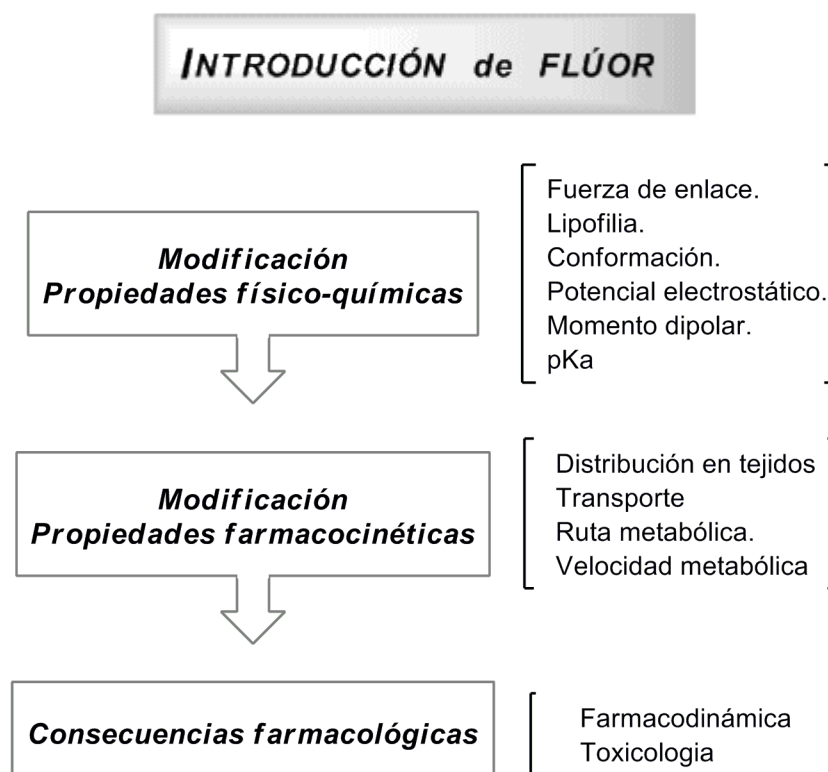
²⁴ “*Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*”; Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; Eds. Plenum Press, New York, 1994.

²⁵ (a) Gerstenberger, M.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 647-667. (b) Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *69*, 1-11.

²⁶ Hird, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2070-2095.

²⁷ Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443-470.

²⁸ (a) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendel, S.; Kausy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643. (b) Swallow, S.; Purser, S.; Moore, P. R.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330. (c) Haggmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.



Esquema 0.2.

La manera en que la introducción de flúor altera la velocidad y ruta metabólica resulta dependiente de la posición de fluoración con respecto a los sitios de ataque enzimático. Mientras que la sustitución en posiciones susceptibles de ser atacadas da lugar a una mayor estabilidad debido a la elevada fuerza del enlace C-F ($456\text{-}486\text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), la sustitución en posiciones adyacentes puede aumentar o disminuir la velocidad de biotransformación en función de si el ataque metabólico es nucleofílico o electrofílico, de si los efectos inductivos o resonantes del átomo de flúor predominan en la reacción o de si el flúor tiene que actuar como grupo saliente.²⁹ Por otra parte, la presencia de este elemento reduce la polarizabilidad de la molécula aumentando su lipofilia,³⁰ lo que provoca una mejora de los valores de absorción a través de las membranas y del transporte *in vivo*³¹ e incluso una mayor eficacia si la fluoración se realiza en las zonas de la molécula que interaccionan con las regiones hidrofóbicas de enzimas o receptores.³²

²⁹ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.

³⁰ Amone, A.; Bernardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809-2818.

³¹ Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, X.; Fishcher, H.; Frenzel, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676-684.

³² (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11. (b) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496-1513. (c) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, **2002**; p 268.

El establecimiento de nuevas interacciones tipo C-F \cdots H-X (X = O, N, S) pero también C-F \cdots C=O o C-F \cdots C $_a$, la modificación de la capacidad para formar puentes de hidrógeno de los grupos funcionales vecinos al flúor y/o la tendencia de los sustituyentes fluorados a orientarse hacia regiones con baja densidad electrónica, pueden cambiar la conformación adoptada por la molécula posibilitando una mayor selectividad o una actividad farmacológica no observada en el análogo no fluorado.³³ Durante mucho tiempo se ha asociado al flúor la capacidad de formar puentes de hidrógeno gracias a sus pares electrónicos no enlazantes.³⁴ Sin embargo, este tema ha sido objeto de discusión y existe una gran variedad de trabajos en los que se destaca o desestima este tipo de contribución. Estudios de la CSD (*Cambridge Structural Database*) y cálculos energéticos han definido al flúor como un muy débil aceptor de puentes de hidrógeno, asociando un carácter multipolar a las interacciones anteriormente citadas.³⁵

Otro tema controvertido lo constituye la demanda estérica que originan los grupos fluorocarbonados. El radio de Van der Waals del flúor (1.47 Å) es muy parecido al del oxígeno (1.57 Å) y el segundo más pequeño de la tabla periódica después del hidrógeno (1.2 Å). Por eso el flúor se ha utilizado habitualmente en química orgánica como mimético del C=O o del grupo hidroxilo,³⁶ aunque también se ha definido la sustitución de átomos de hidrógeno por flúor como isóstera. Por otra parte, la demanda estérica de las agrupaciones fluoradas parece aumentar de manera no proporcional con el grado de sustitución. Por ejemplo, el grupo trifluorometilo, una de las agrupaciones fluoradas más interesantes debido a su baja toxicidad y mayor estabilidad que los grupos CH₂F o CF₂H, se describe habitualmente tan voluminoso como un grupo isopropilo^{32a} aunque también se le han atribuido volúmenes molares comparables al metilo, fenilo o *terc*-butilo.³⁷ Los datos del tamaño exacto difieren en la bibliografía según el método experimental empleado en la medida, ya que existe una dificultad para distinguir entre la contribución de los efectos estéricos y electrónicos.

El conocimiento de los efectos que produce la incorporación de flúor o agrupaciones fluoradas en moléculas bioactivas ha proporcionado a los químicos médicos una importante herramienta para optimizar o modular sus propiedades farmacológicas.²⁸ Por ejemplo, durante

³³ (a) Bauer, K.; Carmeliet, P.; Schulz, M.; Baes, M.; Deneff, C. *Endocrinology* **1990**, *127*, 1244-1233. (b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.

³⁴ (a) Crucianelli, M. *Chim. Ind.* **2001**, 1-5. (b) Berkowitz, D. B.; Bose, M.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 13-33. (b) Cantacuzene, D.; Kirk, K. L.; McCulloh, D. H.; Creveling, C. R. *Science* **1979**, *204*, 1217-1219.

³⁵ (a) Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89-98. (b) Paulini, R.; Müller, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788-1805.

³⁶ Klöpffer, A. E.; Engels, J. W. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 707-716.

³⁷ Leroux, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644-649.

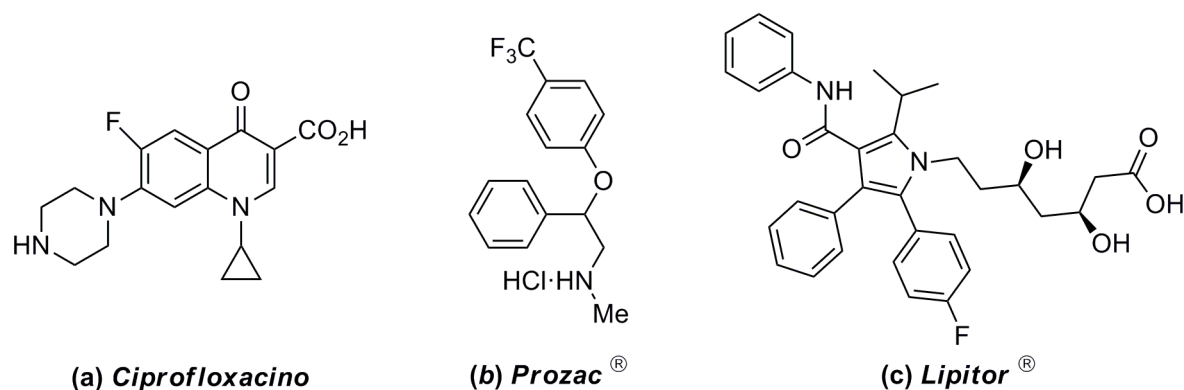


Figura 0.6.

En la industria agroquímica, la fluoración también juega un importante papel en la búsqueda de nuevos productos los cuales deben resultar óptimos en términos de eficacia, respeto por el medio ambiente, seguridad para el agricultor y viabilidad económica.⁴⁴ Por ejemplo, la modificación del *Mefenacet*, herbicida del grupo de las oxiacetamidas utilizado en arrozales (Figura 0.7), permitió obtener el *Flufenacet*, compuesto que presenta un excelente espectro de control y al ser activo en campos no inundados pudo comercializarse para otras clases de cultivos.⁴⁵

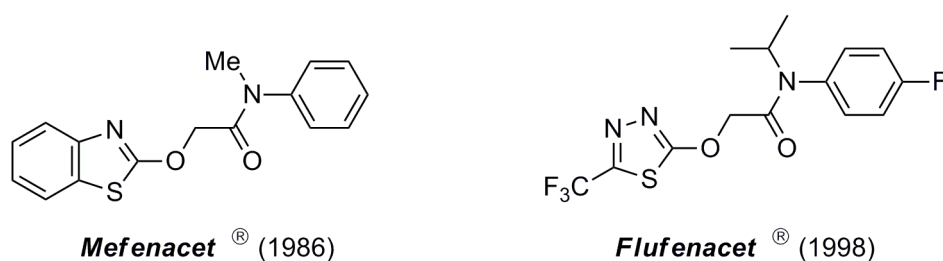


Figura 0.7.

Otro campo de importante aplicación es el diseño de compuestos peptídicos y peptidomiméticos, en el que la incorporación específica de *building blocks* no naturales constituye una estrategia habitual para conferir racionalmente las propiedades deseadas.⁴⁶ Las agrupaciones fluoradas, además de las modificaciones implícitas a la presencia de este elemento, introducen en el péptido diversas restricciones conformacionales que reducen su flexibilidad, estabilizando sus motivos estructurales secundarios e incrementando su afinidad

⁴⁴ Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570-589.

⁴⁵ Fedtke, C. *Weed Res.* **1987**, 27, 221-228.

⁴⁶ Dougherty, D. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 645-652.

por la diana farmacéutica.⁴⁷ El grado en que las propiedades son alteradas depende enormemente de la posición y número de átomos de flúor introducidos,⁴⁸ lo que ha dado lugar a la existencia de dos tipologías generales de *building blocks* peptídicos fluorados: una, en la que el grupo perfluoroalquílico se encuentra directamente unido al carbono α ^{47,49} y otra formada por aminoácidos en cuya cadena lateral se ha sustituido átomos de hidrógeno por flúor⁵⁰ (Figura 0.8).



Figura 0.8.

Con respecto a la primera categoría, los aminoácidos fluorados así como los pequeños péptidos en los que han sido incorporados, han dado lugar a una amplia variedad de aplicaciones en enzimología, química médica y agroquímica ya que además de presentar actividad biológica por sí mismos,^{40e} estos residuos constituyen unos efectivos moduladores farmacocinéticos. Por ejemplo, la introducción de α -(trifluorometil)-alaninas en diferentes péptidos incrementó su estabilidad frente al enzima proteolítico α -quimiotripsina a la vez que se observaron nuevas interacciones específicas con enzimas o receptores que no se producían en sus análogos no fluorados.⁴⁷ Con respecto a la segunda categoría, en la que se encuentran aminoácidos perfluorados como la 4,4,4-trifluorovalina,⁵¹ D-5,5,5-trifluorovalina,⁵² 5,5,5-trifluoroleucina^{50a-b,53} o hexafluoro-leucina,⁵⁴ se han desarrollado diversos sistemas modelo para investigar de manera sistemática los efectos producidos debido a la sustitución con estos residuos.^{50c} Los péptidos modificados presentaron una mayor estabilidad y afinidad de membrana, un plegamiento más rápido y una velocidad de desnaturalización más lenta, que globalmente mejoró su actividad biológica.

⁴⁷ Kokschi, B.; Sewald, N.; Hofmann, H.-J.; Burger, K.; Jakubke, H.-D. *J. Peptide Sci.* **1997**, *3*, 157-167.

⁴⁸ (a) Jäckel, C.; Kokschi, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4483-4503. (b) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335-341.

⁴⁹ (a) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Kokschi, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727-1739. (b) Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *ChemMedChem.* **2007**, *2*, 1693-1700.

⁵⁰ (a) Bilgiçer, B.; Fichera, A.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4393-4399. (b) Tang, Y.; Ghirlanda, G.; Vaidehi, N.; Kua, J.; Mainz, D. T.; Goddard III, W. A.; DeGrado, W. F.; Tirrell, D. A. *Biochemistry* **2001**, *40*, 2790-2796. (c) Jäckel, C.; Seufert, W.; Thust, S.; Kokschi, B. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 717-720.

⁵¹ Horng, J.-C.; Raleigh, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *125*, 9286-9287.

⁵² Ojima, I.; Kato, K.; Jameison, F. A.; Conway, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 219-222.

⁵³ Niemz, A.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7407-7413.

⁵⁴ Tang, Y.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11089-11090.

Por otra parte, el grupo de Zanda ha descrito una nueva clase de peptidomiméticos fluorados en los que el enlace peptídico ha sido sustituido por diversas agrupaciones fluoradas como trifluoroetilaminas^{49b,55} o trifluorometilestatinas.⁵⁶ Estas últimas se emplearon para sintetizar el análogo fluorado de la pepstatina A (Figura 0.9) que resultó un adecuado inhibidor de diversas aspartil proteasas como la plamepsina II, diana para el tratamiento de la malaria, o la catepsina D humana.

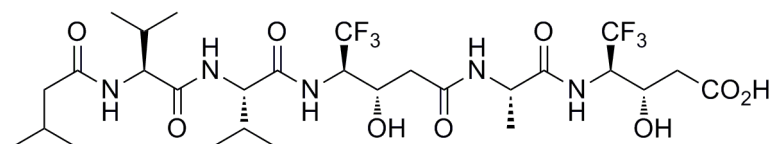


Figura 0.9.

Además de sus aplicaciones fármaco-industriales, los compuestos fluorados constituyen una útil herramienta de investigación en diversas áreas científicas. Por ejemplo, la fluoración de posiciones clave de moléculas bioactivas ha sido aplicada con efectividad para determinar detalles mecanísticos de procesos enzimáticos⁵⁷ y se han desarrollado diversas técnicas instrumentales como la espectroscopía de ¹⁹F RMN o la tomografía de emisión de positrones (PET) de ¹⁸F, que constituyen unos potentes y sensibles métodos para el análisis estructural de proteínas fluoradas,⁵⁸ de interacciones enzima-sustrato⁵⁹ o determinación de farmacocinéticas *in vivo*.⁶⁰ Dentro de nuestra área de trabajo, la química orgánica, el flúor permite determinar la diastereoselectividad y el resultado de cada etapa sintética por RMN de ¹⁹F y también purificar los productos de una reacción de una manera rápida y simple, mediante la química fluorosa. Esta técnica consiste en unir el sustrato o reactivo a cadenas alquílicas con un elevado número de átomos de flúor denominadas etiquetas fluorosas, de forma que resultan fácilmente separables del resto de especies no fluorosas por extracción líquido-líquido o sólido-líquido.⁶¹

⁵⁵ (a) Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1401-1411. (b) Moldeni, M.; Presenti, C.; Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1735-143.

⁵⁶ Presenti, C.; Arnone, A.; Aubertin, A. M.; Bravo, P.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7239-7243.

⁵⁷ Welch, J. T.; Eswarakrishan, S. en ref. 23c, pp 7-65.

⁵⁸ (a) Bai, P.; Luo, L.; Peng, Z. Y. *Biochemistry* **2000**, 39, 372-380. (b) Luchette, P. A.; Prosser, R. S.; Sanders, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1778-1781.

⁵⁹ Gerig, J. T. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, 26, 293-370.

⁶⁰ (a) Scarfe, G. A.; Wright, B.; Clayton, E.; Taylor, S.; Wilson, I. D. *Xenobiotica* **1999**, 29, 77-91. (b) Bravo, P.; Resnati, G.; Angeli, P.; Frigerio, M.; Viani, F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3102-3110. (c) Aigbirhio, F. I.; Carr, R. M.; Pike, V. W.; Steel, C. J. Sutherland, D. R. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **1997**, 39, 567-584.

⁶¹ (a) Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4475-4489. (b) "Handbook of Fluorous Chemistry"; Gladysz, J. A., Curran, D. P., Horváth, I. T., Eds.; Wiley-VCH; Germany, **2004**. (c) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2531-2556. (d) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 794-795.

0.3. Introducción de flúor en moléculas orgánicas.

0.3.- 1. Métodos generales de fluoración.⁶⁶

En general, existen tres procedimientos que permiten la síntesis de moléculas orgánicas fluoradas:

1.- *Introducción directa* en una molécula mediante la utilización de reactivos capaces de sustituir ciertos grupos funcionales por átomos de flúor. Este método suele presentar problemas de regio- y estereoselectividad, ya que otros grupos presentes en la molécula pueden ser también susceptibles de transformación. Además, la mayoría de los agentes de fluoración son caros y tóxicos. A continuación se enumeran algunos de estos reactivos:

a) Agentes de fluoración electrofílicos: proporcionan “iones fluoronio (F^+)”, si bien estos iones no han sido aislados como tales. Como ejemplos representativos podemos citar el SelectflúorTM (F-TEDA- BF_4)⁶⁷ y NFSI (*N*-fluorobencenosulfonimida)⁶⁸ (Figura 0.11).

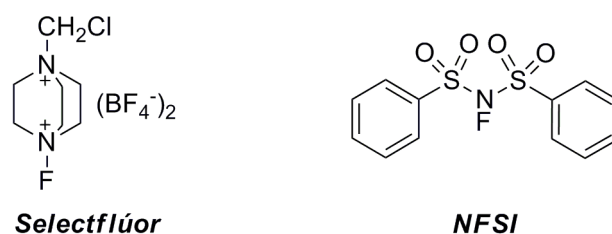


Figura 0.11.

b) Agentes de fluoración nucleofílicos: proporcionan “iones fluoruro (F^-)”; entre ellos hay que destacar los dialquildiaminotri fluorosulfuranos, como DAST (dietilaminotri fluorosulfurano)⁶⁹ y DeoxoflúorTM (dimetoxietilaminotri fluorosulfurano)⁷⁰ y el

⁶⁶ (a) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305-321. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231.

⁶⁷ (a) Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1-17. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31-44. (c) Nyffeler, P. T.; González, S.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.

⁶⁸ (a) Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187-189. (b) Konas, D. W.; Coward J. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2105-2107.

⁶⁹ Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883-2887.

⁷⁰ (a) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215-216. (b)

BrF₃, el cual permite realizar interesantes transformaciones⁷¹ (Figura 0.12).

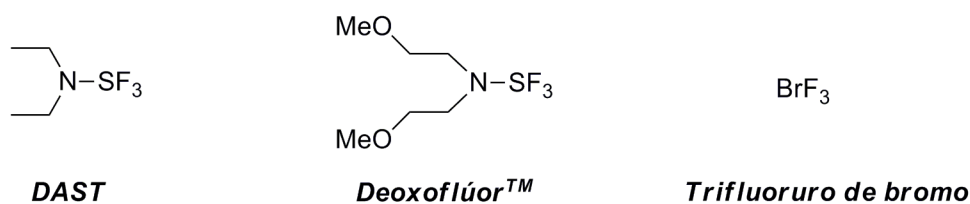


Figura 0.12.

2.- Utilización de "building blocks", es decir, moléculas de pequeño tamaño convenientemente funcionalizadas, como sustratos de partida fluorados. Este método ha adquirido una importancia creciente debido a la variedad de sintones que han sido desarrollados y que permiten el acceso a moléculas de gran complejidad. Sin embargo, todavía existen muy pocos compuestos de este tipo quirales y la presencia de flúor desde las primeras etapas de la síntesis total de una molécula puede complicarla debido a su inusual reactividad. Entre los *building blocks* fluorados utilizados en nuestro grupo de investigación⁷² destacan los haluros de imidoilo⁷³ (Figura 0.13a), acetilenos⁷⁴ (Figura 0.13b), nitrilos⁶⁹ (Figura 0.13c) e iminas⁷⁵ (Figura 0.13d).

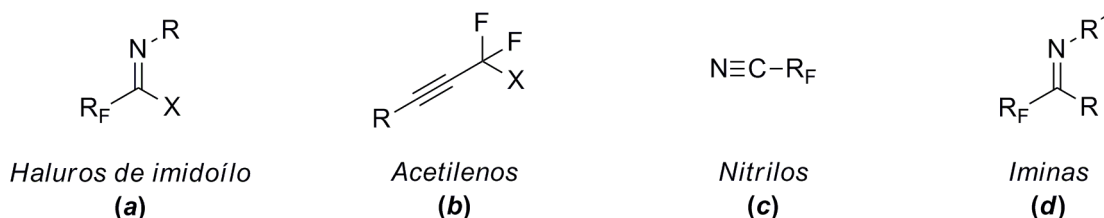


Figura 0.13. Building blocks fluorados

3.- *Introducción directa de agrupaciones fluoradas.* Como los métodos preexistentes basados en compuestos organometálicos presentaban serias limitaciones,⁷⁶ en la década de los 90 se desarrollaron diversos procedimientos para incorporar de manera sencilla y segura agrupaciones perfluoroalquiladas, como por ejemplo los grupos trifluorometilo (CF₃) y

Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.

⁷¹ Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 803-812.

⁷² Fustero, S.; Sanz-Cervera, J.-F.; Aceña, J. L.; Sánchez-Roselló, M. *Synlett* **2009**, 525-549.

⁷³ (a) Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32-35. (b) Uneyama, K. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *11*, 47-53.

⁷⁴ Hammond, G. B. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 476-489.

⁷⁵ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B.; Legros, J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 562-572.

⁷⁶ Mc Clinton, M. A. M.; Mc Clinton, D. A. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555-6666.

difluorometilo (CF_2).⁷⁷ Debido lógicamente a la elevada electronegatividad del flúor, la mayoría de estos reactivos producen la adición nucleofílica del resto fluorado, como los reactivos organosilícicos⁷⁸ (Figura 0.14a), los complejos TDAE/ $\text{R}_\text{F}\text{I}$ ⁷⁹ (Figura 0.14b), los compuestos sulfurados feniltrifluoro-⁸⁰ o difluorometilados⁸¹ (Figura 0.14c) o las sulfinamidas desarrolladas por el grupo de *Billard*⁸² (Figura 0.14d). Sin embargo, el grupo CF_3 también puede actuar como electrófilo cuando se encuentra polarizado positivamente por acción de grupos electronegativos, tal como sucede en el caso del reactivo de *Togni*⁸³ (Figura 0.14e) o con las sales trifluorometilcalcógenas⁸⁴ (Figura 0.14f). Finalmente, una última categoría de reactivos en la que se encuentra el yodo-trifluorometano (CF_3I)⁸⁵ y el cloruro de trifluorometanosulfonilo ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)⁸⁶ produce trifluorometilaciones a través de mecanismos de tipo radicalario (Figura 0.14g).

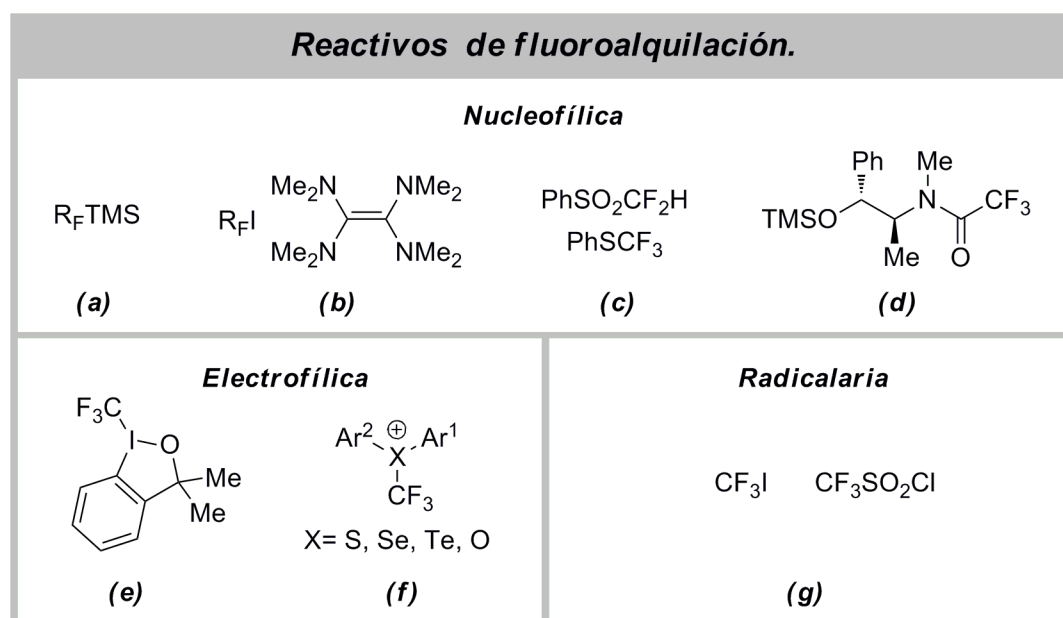


Figura 0.14.

⁷⁷ Ma, J.-A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996.

⁷⁸ Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.

⁷⁹ Pooput, C.; Dolbier, W. R. Jr.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564-3568.

⁸⁰ (a) Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett* **1997**, 907-908. (b) Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3433-3446. (c) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253-3256.

⁸¹ Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921-930.

⁸² Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133-3136.

⁸³ Eisenberg, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.

⁸⁴ (a) Umenoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1777. (b) Magnier, E.; Blazejewski, J. C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279-1282.

⁸⁵ (a) Petrik, V.; Cahard, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3327-3330. (b) Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649-651.

⁸⁶ Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627-633.

Dentro de la industria farmacéutica, resulta cada vez más evidente y prometedora la presencia de moléculas con átomos de flúor o agrupaciones fluoradas situadas en carbonos estereogénicos, como por ejemplo el *efavirenz* (*Sustiva*®)⁸⁷ que inhibe la transcriptasa inversa del virus del SIDA o la *befloxatona*⁸⁸ (Figura 0.15). Los métodos para acceder a estos compuestos son limitados por lo que la fluoración asimétrica constituye un tema en actual desarrollo.⁸⁹ Así, se han empezado a investigar variantes quirales de los reactivos anteriormente comentados⁹⁰ y/o nuevos enfoques basados en procesos catalíticos que emplean tanto complejos de transición metálicos como organocatalisis.⁹¹

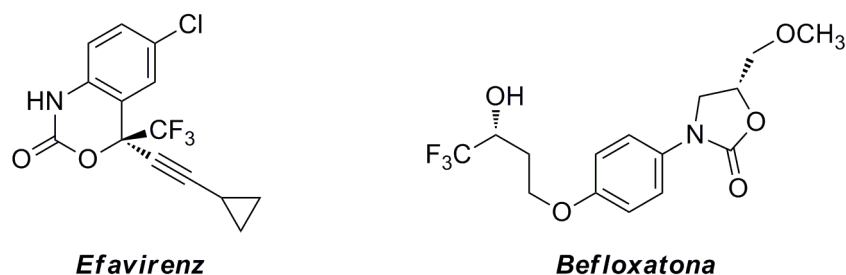


Figura 0.15.

0.3.- 2. El reactivo de Ruppert-Prakash.

Desde que fue sintetizado por *Ruppert* en 1984 a través de la reacción del TMSCl con CF_3Br ,⁹² el uso del trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF_3) ha experimentado un gran crecimiento a manos del grupo de *Prakash*, que lo ha convertido en un reactivo comercial de

⁸⁷ (a) Pierce, M. E.; Parsons, R. L., Jr.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. M.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corely, E. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543. (b) Patel, M.; Ko, S. S.; McHugh, R. J.; Markwalder, J. A.; Srivastava, A. S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2805-2810.

⁸⁸ Wouters, J.; Moureau, F.; Evrard, G.; Koenig, J. J.; Jegham, S.; George, P.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1683-1693.

⁸⁹ (a) Billard, T.; Langlois, B. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891-897. (b) Shibata, N.; Satoshi, M.; Hiroyuki, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, *19*, 2633-2644.

⁹⁰ (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119-6146. (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1-PR43.

⁹¹ (a) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Synlett* **2006**, 1467-1478. (b) Bobbio, C.; Gouverneur, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2065-2075. (c) Brunet, V. A.; O'Hagan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1179-1182. (d) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærnsaad, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706. (e) Prakash, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172-2174. (f) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875-10877.

⁹² Ruppert, I.; Schilich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.

precio asequible, baja toxicidad y fácil manejo, capaz de fluorar una variedad cada vez más amplia de moléculas orgánicas.⁹³ Así, se ha utilizado para introducir unidades trifluorometiladas en todo tipo de grupos carbonílicos,⁹⁴ haluros alílicos, vinílicos y arílicos,⁹⁵ electrófilos con azufre⁹⁶ y selenio⁹⁷ y diversos compuestos orgánicos nitrogenados^{76,98} (Esquema 0.3). Además, también permite realizar adiciones 1,4 a sistemas α,β -insaturados de tipo perfluoroalquil-cromomas⁹⁹ y la sustitución aromática nucleofílica de haloarenos.¹⁰⁰ Habitualmente, al llevar a cabo estas reacciones se requiere para cada sustrato en concreto una optimización del disolvente, iniciador y de la etapa de hidrólisis, lo que ha dado lugar a la existencia de una gran variedad de protocolos experimentales.

⁹³ (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632.

⁹⁴ (a) Ramaiah, P.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 232-240. (b) Skiles, J. W.; Fuchs, V.; Mui, P. W.; Matteo, M.; Rosenthal, A. S.; Weldon S. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 641-662. (c) Nelson, D. W.; O'Reilly, N. J.; Speier, J.; Gassman, P. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8157-8171. (d) Lefebvre, O.; Brigaud, T.; Portella, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5938-5948. (e) Song, J. J.; Tan, Z.; Xu, J.; Reeves, J. T.; Yee, N. K.; Ramdas, R.; Gallou, F.; Kuzmich, K.; DeLattre, Lee, H.; Feng, X.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 292-294. (f) Bansal, R. C.; Dean, B.; Hakamori, S. I.; Toyokuni, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 796-798. (g) Lavaire, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 213-226. (h) Krishnamurti, R.; Bellew, D. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984-998.

⁹⁵ Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91-94.

⁹⁶ Kolomeitsev, A. A.; Movchum, V. N.; Kondratenko, N. V.; Yagupolski, Y. L. *Synthesis* **1990**, 1151-1152.

⁹⁷ Ramaiah, P.; Prakash, G. K. S. *Synlett* **1991**, 643-644.

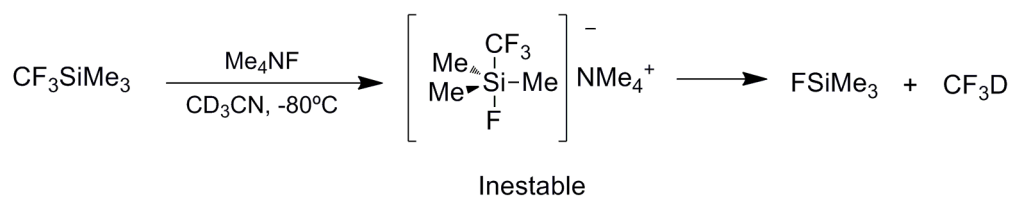
⁹⁸ (a) Singh, R. P.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3241-3243. (b) Nelson, D. W.; Owens, J.; Hiraldo, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2572-2582. (c) Li, G.; Chen, Y.; Missert, J. R.; Rungta, A.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 1785-1787. (d) Tamiaki, H.; Kotegawa, Y.; Nitta, S.-I.; Sasaki, S.-I.; Mizutani, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 628-637.

⁹⁹ (a) Cleve, A.; Klar, U.; Schwede, W. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 217-220. (b) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sevenard, D. V.; Rösenthaller, G.-V. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 779-784. (c) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sevenard, D. V.; Rösenthaller, G.-V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7747-7754.

¹⁰⁰ (a) Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327-330. (b) Cottet, F.; Schlosser, M.; Farull, M.; Lefebvre, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559-1568.

reacción a través de la utilización de activadores que no aporten iones fluoruro al medio¹⁰⁶ o la formación de cationes iminio mucho más electrofílicos.¹⁰⁷ Recientemente, el empleo de condiciones ácidas ha permitido trifluorometilar una amplia variedad de aldiminas y lo que resulta más relevante, algunos ejemplos de cetiminas.^{107a}

La reactividad del TMSCF_3 se fundamenta en la susceptibilidad del átomo de silicio de sufrir ataque nucleofílico unida a la relativa debilidad del enlace Si-CF_3 frente al Si-CH_3 . Esta característica que puede explicarse en base a la repulsión existente entre el átomo de silicio y el carbono electropositivo del CF_3 , permite que la transferencia del grupo fluorado al electrófilo se produzca de una forma esencialmente intramolecular, superándose así los inconvenientes implícitos a la utilización del altamente reactivo anión trifluorometilo.¹⁰⁸ En ausencia de dicho electrófilo, la abstracción de protón puede prevalecer lo que provoca la descomposición de la especie reactiva. Este proceso fue observado mediante un experimento de RMN, en el que se preparó una disolución de TMSCF_3 y fluoruro de tetrametilamonio en acetonitrilo deuterado y se detectó la formación de CF_3D ¹⁰⁹ (Esquema 0.4).



Esquema 0.4.

En el esquema 0.5 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de trifluorometilación de aldehídos y cetonas.⁷⁸ El proceso comienza con la reacción entre el TMSCF_3 y el iniciador, en este caso un ión fluoruro, para formar el compuesto gaseoso Me_3SiF y el correspondiente alcóxido (I), que se encuentra estabilizado por el contraión del iniciador y se incorpora al ciclo catalítico. Tal como puede observarse, sólo se requiere una cantidad

Org. Lett. **2001**, 1, 77-78. (d) Prakash, G. K.; Mogi, R.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 16, 3589-3596. (e) Kirij, N. V.; Babadzhanova, L. A.; Movchun, V. A.; Yagupolskii, Y. L.; Tyrra, W.; Naumann, D.; Fischer, H. T. M.; Scherer, H. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 14-21.

¹⁰⁶ (a) Matsukawa, S.; Saijo, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4655-4657. (b) Kawano, Y.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 422-423.

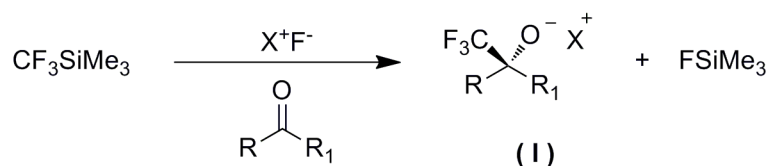
¹⁰⁷ (a) Levin, V. V.; Arkhipov, D. E.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Korlyukov, A. A.; Struchkova, M. I.; Taratakovsky, V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8604-8607. (b) Levin, V. V.; Arkhipov, D. E.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Korlyukov, A. A.; Struchkova, M. I.; Taratakovsky, V. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5643-5646. (c) Levin, V. V.; Kozlov, M. A.; Song, Y.-H.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Taratakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3108-3111.

¹⁰⁸ (a) Beckers, H.; Bürger, H.; Pujen, R.; Rempfer, B.; Oberhammer, H. *J. Mol. Struct.* **1986**, 140, 281-301. (b) Kolomeitsev, A.; Bissky, G.; Lork, E.; Movchun, V.; Rusanov, E.; Kirsch, P.; Rösenthaler, G.-V. *Chem. Commun.* **1999**, 1017-1018.

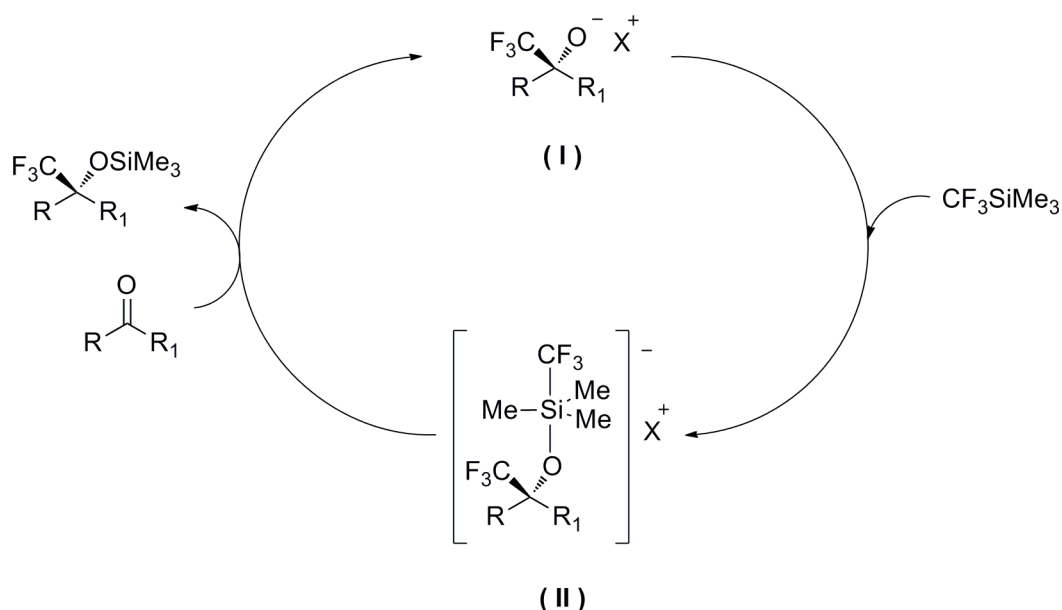
¹⁰⁹ Christe, K. O.; Wilson, W. W.; Wilson, R. D.; Bau, R.; Feng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7619-7625.

catalítica de iniciador ya que el ciclo se mantiene por sí mismo; de hecho, podría hablarse de un proceso “auto catalítico” en referencia a la continua regeneración de la especie aniónica, en este caso el alcóxido (I), que lleva a cabo la reacción. Siguiendo con la explicación del ciclo catalítico, a continuación se produce la reacción entre el oxígeno del alcóxido (I) y el silicio del reactivo de Ruppert-Prakash para generar la especie pentavalente (II), altamente reactiva y que permite la transferencia del grupo trifluorometilo a una nueva molécula de sustrato de partida. Aunque este mecanismo ha sido ampliamente aceptado, todos los intentos por detectar el intermedio pentavalente (II) han fallado hasta el momento.

Reacción de iniciación:



Ciclo catalítico:



Esquema 0.5.

Así pues, para que el reactivo de Ruppert-Prakash resulte eficaz necesita ser “activado” por algún iniciador tipo base de Lewis, el cual acaba ejerciendo una enorme influencia en el resultado de la trifluorometilación. Sin lugar a dudas, los más empleados han sido aquellos que proporcionan iones fluoruro al medio como el TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio),^{94h} TMAF (fluoruro de tetrametilamonio),^{105a,b} TBAT (silicato de trifenildifluorotetrabutilamonio) o CsF,¹⁰¹ aunque también se han estudiado otro tipo de

compuestos como aminas,¹¹⁰ fosfinas,¹¹¹ tamices moleculares,¹¹² carbenos,¹¹³ *N*-óxido de trimetilamina,¹¹⁴ acetato de litio,¹¹⁵ carbonato potásico¹¹⁰ y diversos alcóxidos,^{94d,116b} así como complejos metálicos^{94h,116} y ácidos de Lewis.¹¹⁷ Esta búsqueda de nuevos iniciadores ha sido en parte motivada por el interés en desarrollar una metodología eficiente que permita la adición enantioselectiva de TMSCF₃.⁸⁹ Hasta el momento, la estrategia más empleada y efectiva para obtener un carbono estereogénico trifluorometilado consiste en utilizar sustratos de partida quirales.¹¹⁸ Los activadores basados en sales de amonio cuaternarias ópticamente activas¹¹⁹ necesitan ser perfeccionados pues, aunque se han descrito ejemplos con buenos excesos enantioméricos,¹²⁰ éstos resultan dependientes del sustrato de la reacción por lo que carecen de la generalidad necesaria. El hecho de que la adición del reactivo de Ruppert-Prakash transcurra a través de un mecanismo autocatalítico ha impedido el desarrollo de catalizadores quirales, los cuales podrían actuar de manera mucho más efectiva que las sales de amonio, al encontrarse más próximos y más implicados en la transferencia del grupo trifluorometilo. Aunque numerosos aspectos químicos todavía deben ser mejorados, los iniciadores oxigenados que hemos nombrado anteriormente han recibido una especial atención ya que, bajo ciertas condiciones, han llegado a comportarse como auténticos catalizadores. En estos casos, el contraión y el disolvente juegan un papel decisivo para que la adición transcurra a través de un mecanismo catalítico o autocatalítico (Esquema 0.6): utilizando como contraión Li, Na o K y DMF o DMSO como disolvente, la coordinación entre ambos permite que el alcóxido trifluorometilado (VI) se encuentre más “disponible”, es decir, sea más nucleofílico y ataque el átomo de silicio. Así, se regenera el catalizador (III) que puede comenzar un nuevo ciclo.

¹¹⁰ Hagiwara, T.; Mochizuki, H.; Fuchikami, T. *Synlett* **1997**, 587-588.

¹¹¹ (a) Hagiwara, T.; Kobayashi, T.; Fuchikami, T. *Main Group Chem.* **1997**, *2*, 13-15. (b) Mizuta, S.; Shibata, N.; Sato, T.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Synlett* **2006**, 267-270.

¹¹² Iwana, K.; Oriyama, T. *Synlett* **2006**, 112-114.

¹¹³ Song, J. J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Gallou, F.; Yee, N. K. Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193-2196.

¹¹⁴ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Panja, C.; Vaghoo, H.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806-6813. (b) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Panja, C.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 61-63.

¹¹⁵ Kawano, Y.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 422-423.

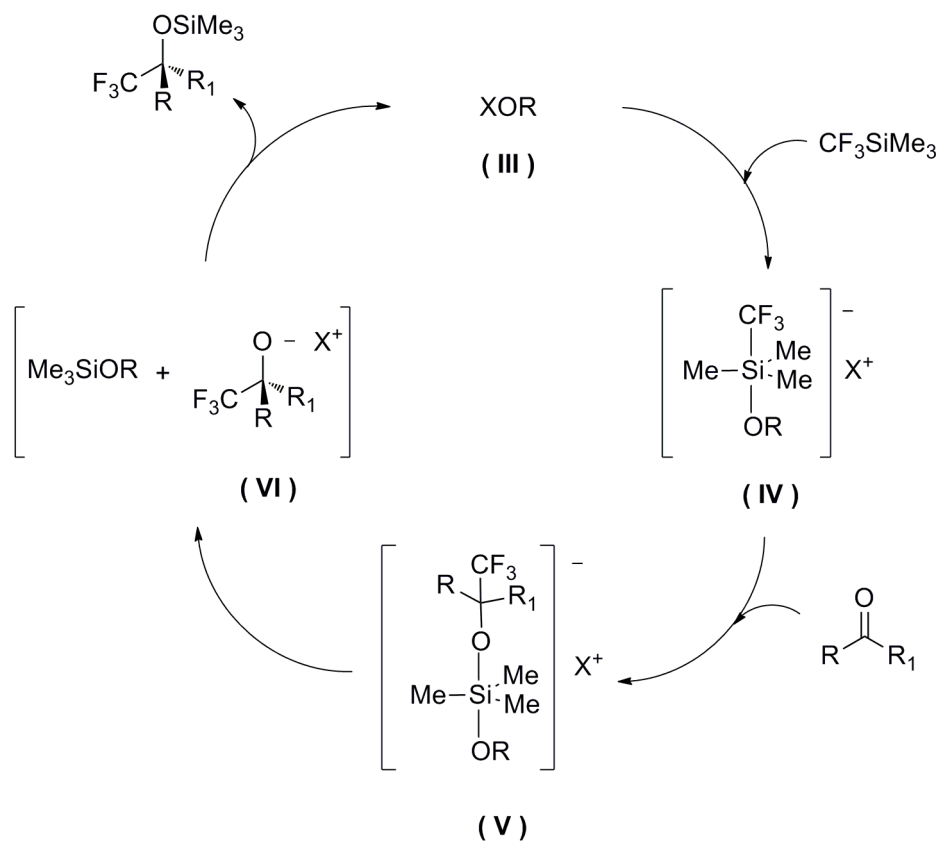
¹¹⁶ (a) Saleur, D.; Brigaud, T.; Bouillon, J.-P.; Portella, C. *Synlett* **1999**, 432-434. (b) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.

¹¹⁷ (a) Mizuta, S.; Shibata, N.; Ogawa, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575-2577. (b) Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Y.; Kolomeitsev, A. A.; Königsmann, M. H.; Rösenthaller, G.-V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623-7627.

¹¹⁸ Nonnenmacher, J.; Massicot, F.; Grellepois, F.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7990-7995.

¹¹⁹ (a) Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137-3138 (b) Kuroki, Y.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8231-8234.

¹²⁰ (a) Caron, S.; Do, N. M.; Arpin, A.; Lariveé, A. *Synthesis* **2003**, 1693-1698. (b) Kawai, H.; Kusuda, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1-5.



Esquema 0.6.

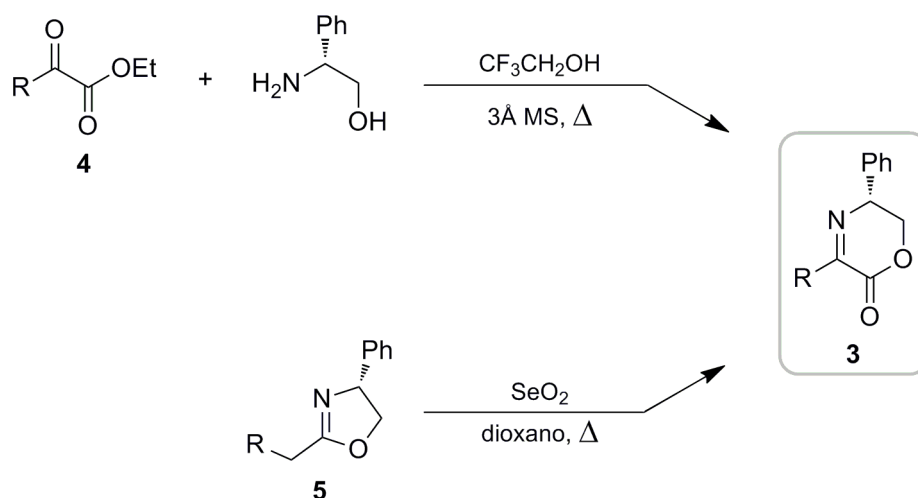
0.4. Iminolactonas cíclicas quirales: unos interesantes sustratos de partida.

Actualmente, la principal fuente de la que se obtiene la quiralidad de los fármacos comerciales sigue siendo el *chiral pool* ya que en comparación con los métodos catalíticos, presenta una serie de ventajas decisivas como son su mejor disponibilidad y precio al estar menos cubiertos por patentes, menor sensibilidad a las modificaciones originadas por las impurezas presentes en disolventes y reactivos, una mayor robustez a gran escala y una purificación en general más sencilla al ser el compuesto mayoritario diastereoisómero de los subproductos de reacción.¹²¹

Entre los *building blocks* que se generan a partir de auxiliares quirales, las 5,6-dihidro-

¹²¹ Farina, V.; Reeves, T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793.

2*H*-1,4-oxazin-2-onas **3** (Esquema 0.7) son unos eficaces sustratos de partida que han sido empleados en la síntesis asimétrica de diversos aminoácidos¹²² y productos naturales.¹²³ Así mismo, también se ha descrito la obtención de la dehidromorfolinona **3** con R = H, que constituye un interesante equivalente electrófilo de glicina.¹²⁴ De los diversos métodos que existen en la bibliografía para acceder a estos compuestos,^{122a,125} el más sencillo y eficiente ha sido el desarrollado por el grupo de *Harwood*^{122a} que consiste en calentar a reflujo durante 5 horas una mezcla de (*R*)-fenilglicinol y el correspondiente α -cetoéster **4** en presencia de tamices moleculares y trifluoroetanol como disolvente. Esta condensación directa presenta algunas limitaciones ya que el rendimiento de la misma resulta dependiente del volumen estérico del grupo R llegando a anularse cuando los α -cetoésteres de partida poseen algún sustituyente en posición β . Además, la iminolactona **3** con R= Ph se obtiene con muy bajo rendimiento debido a la formación del producto secundario de transposición [1,3] de hidrógeno. Sin embargo, estas iminolactonas **3** con sustituyentes aromáticos y restos alquílicos cuaternarios pueden prepararse empleando la oxidación con SeO₂ y transposición *in situ* de las oxazolinas **5** descrita por *Shafer* y *Molinski*.¹²⁶



Esquema 0.7.

¹²² (a) Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, G. B. *Synlett* **1996**, 1051-1053. (b) Tyler, S. M. G.; Anslow, A. S.; MacGilp, I. D.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4007-4010. (c) Harwood, L. M.; Tyler, S. N. G.; Drew, G. B.; Jahans, A. *Arkivoc* **2000**, *5*, 820-831. (d) Harwood, L. M.; Mountford, S. J.; Yan, R. *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 1-4.

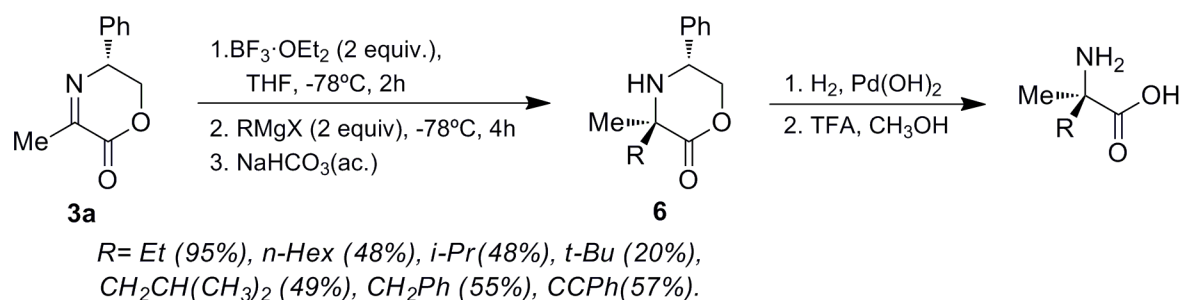
¹²³ Liu, C.; Masuno, M. N.; MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5951-5954.

¹²⁴ (a) Boa, A. N.; Guest, A.L.; Jenkins, P. R.; Fawcett, J.; Russell, D. R.; Waterson, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 478-481. (b) Ager, D.; Cooper, N.; Cox, G. G.; Garro-Helion, F.; Harwood, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2563-2566. (c) Chen, X.; Chen, J.; Zhu, J. *Synthesis* **2006**, 4081-4086.

¹²⁵ (a) Cooper, N.; Cox, G. C.; Ager, D.; Garro-Helion, F.; Harwood, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1669-1672. (b) Agani, C.; Couty, F.; Mathieu, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4001-4002.

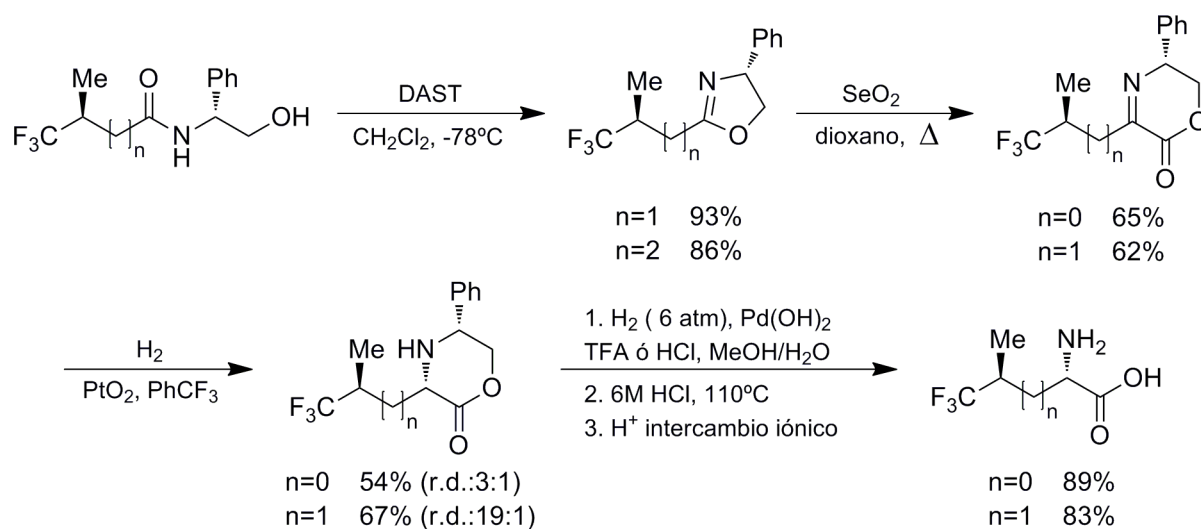
¹²⁶ (a) Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2044-2050. (b) Shafer, C. M.; Morse, D. I.; Molinski, T. F. *Tetrahedron* **1996**, *46*, 14475-14486.

La adición de nucleófilos a estas sistemas se produce preferentemente sobre el carbonilo lactónico, aunque *Harwood* consiguió invertir esta quimioselectividad coordinando con trifluoruro de boro el nitrógeno de la imina **3a** (R= Me), previamente a la adición de reactivos de Grignard ^{122a} (Esquema 0.8). Tras realizar la hidrogenólisis del sistema morfolinónico de las aminas **6** con hidróxido de paladio a 5 atmósferas, se obtuvieron diversos α -metilaminoácidos en forma enantioméricamente pura. También existen antecedentes en los que la adición de restos alquilo al grupo imino de estas moléculas ha sido realizado a través de procesos radicalarios con trietilborano y trifluoruro de boro.¹²⁷



Esquema 0.8.

En 2009, el grupo de Molinski ha llevado a cabo el único ejemplo en que estos sustratos han sido utilizados para obtener compuestos fluorados.¹²⁸ Empleando la metodología sintética habitual, prepararon con buenos rendimientos y diastereoselectividades (trifluorometil)valina y (trifluorometil)leucina a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos fluorados (Esquema 0.9).



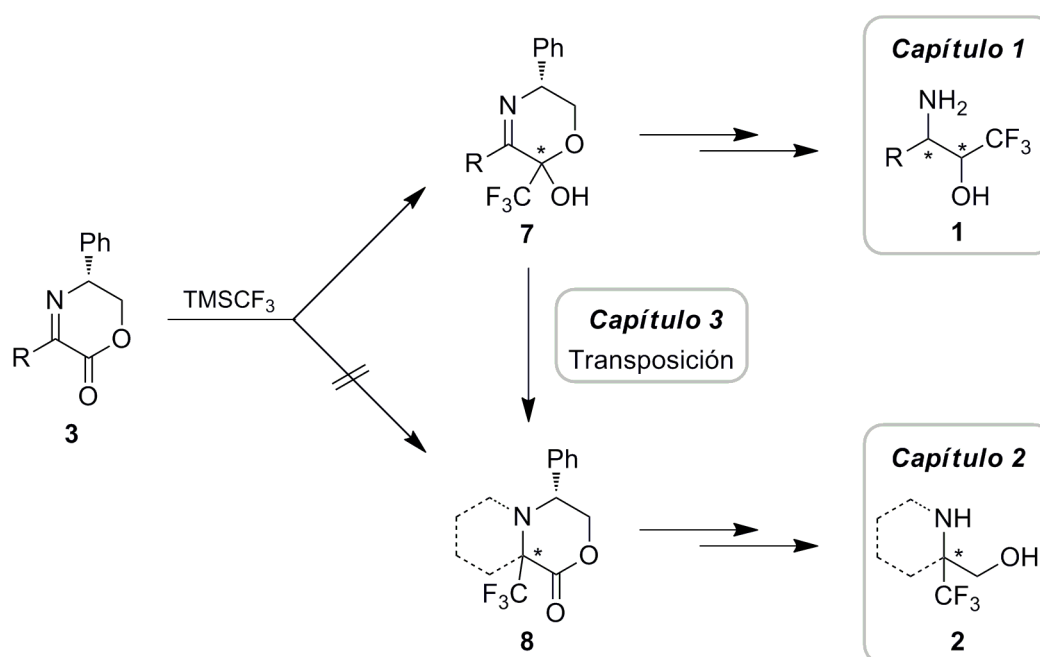
Esquema 0.9.

¹²⁷ (a) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324-3327. (b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099-2106.

¹²⁸ Pigza, J. A.; Quach, T.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5510-5515.

0.5. Objetivos generales.

Como hemos comentado anteriormente, el objetivo de esta tesis consiste en el desarrollo de una metodología sintética que permita acceder a alcoholes β -aminofluoroalquílicos ópticamente puros (Esquema 0.10), ya que estos compuestos presentan un elevado potencial como ligandos y auxiliares quirales y/o en la síntesis de compuestos bioactivos. A nuestro parecer, las 5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-2-onas **3** constituyen unos excelentes sustratos de partida ya que contienen un grupo imino y una lactona en posiciones vecinas y resultan fácilmente sintetizables a partir de fenilglicinol, auxiliar quiral comercial de precio razonable, disponible en ambas configuraciones. Así mismo, una gran variedad de sustituyentes pueden ser incorporados en posición R, lo que permite dotar de una buena generalidad a nuestra metodología y la rigidez que otorga el ciclo promete unas buenas diastereoselectividades en las adiciones nucleofílicas a estos sistemas. Por último, la introducción de flúor puede realizarse a través de la reacción con TMSCF_3 .



Esquema 0.10.

En base a este planteamiento, el presente trabajo doctoral se ha estructurado en los siguientes capítulos:

Capítulo 1.

El objetivo de este capítulo consiste en sintetizar diversos β -amino- α -(trifluorometil)alcoholes acíclicos (**1**) ópticamente puros. La mayor reactividad de la lactona de las dehidromorfolinonas de partida **3**, provoca que la adición del reactivo de Ruppert-Prakash ocurra de manera quimioselectiva sobre este grupo dejando la imina inalterada. Posteriormente, cada uno de los posibles diastereoisómeros resulta accesible a través del control de la diastereoselectividad en la etapa de reducción de los (trifluorometil)lactoles **7**.

Capítulo 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 constituye una adición formal del TMSCF_3 a esta funcionalidad. Así, el objetivo de este segundo capítulo ha consistido en el desarrollo de una metodología que empleando como etapa clave esta reacción de transposición, permita sintetizar diversos *aminoalcoholes cíclicos β -trifluorometilados* (**2**) ópticamente activos, precursores de los igualmente interesantes *aminoácidos fluorados*.

Capítulo 3.

Finalmente, en este último capítulo se realiza una *discusión teórica del mecanismo de reacción* propuesto para la transposición del grupo trifluorometilo, además de investigar experimentalmente las condiciones que permiten llevar a cabo esta transformación en otros sustratos de partida.

Capítulo 1

*Síntesis de anti y sin-
 α -(trifluorometil)- β -aminoalcoholes.*

1.1. Introducción y Antecedentes.

Una de las áreas más activas y relevantes dentro de la química orgánica se ocupa de desarrollar metodologías sintéticas que permitan la preparación de nuevas entidades químicas. Debido a sus aplicaciones en síntesis asimétrica y en el descubrimiento de fármacos, los aminoalcoholes β -fluorados quirales constituyen unos compuestos realmente interesantes ya que la presencia de flúor en estas moléculas puede originar una nueva actividad biológica o un comportamiento químico diferente al de sus análogos no fluorados. Así, el objetivo de este capítulo consiste en el desarrollo de una metodología eficiente y versátil que dé lugar a diversos aminoalcoholes trifluorometilados **1** ópticamente puros (Figura 1.1).

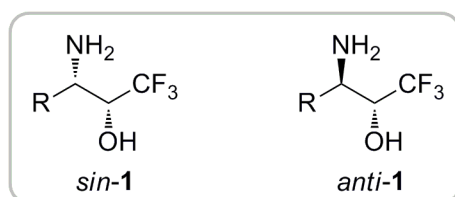


Figura 1.1.

1.1.- 1. Usos de los aminoalcoholes β -fluorados.

1.1.- 1.1. Aplicaciones como compuestos bioactivos.

En química médica, estas moléculas han sido utilizadas en el diseño de peptidomiméticos¹²⁹ y como precursores de diversos fármacos, en especial de peptidil

¹²⁹ (a) Presenti, C.; Arnone, A; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Venturini, R.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6511-6522. (b) Reguchi, T.; Shiratake, R.; Sato, F.; Fujitani, B.; Handa, Y.; Kiyoshu, A.; Notake, M.; Showell, G. A.; Boyle, R. G. Clair, S. S. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 2002018378 A1 200220307. (c) Sikorski, J. A.; Durlley, R. C.; Mischke, D. A.; Reinhard, E. J.; Fobian, Y. M.; Tollefson, M. B.; Wang, L.; Grapperhaus, M. L.; Hickory, B. S.; Massa, M. A. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2002** US2002120011 A1 20020829.

fluoroalquil cetonas que constituyen una importante clase de inhibidores enzimáticos.¹³⁰ Estos compuestos resultan entre 4 y 5 órdenes de magnitud más activos que sus análogos no fluorados, hecho que ha sido explicado en base a su mecanismo de acción: el grupo trifluorometilo aumenta por efecto inductivo la electrofilia del grupo carbonilo lo que favorece la adición de grupos hidroxilo o tiol presentes en el centro activo del enzima. Esta reacción conduce a la formación de un hemiacetal o hemitiocetal estabilizado por la agrupación fluorada, que detiene la actividad enzimática.

Las (trifluorometil)cetonas se administran en el tratamiento de diversas enfermedades ya que inhiben una gran variedad de enzimas proteolíticos como serin-¹³¹ (quimotripsina,¹³² elastasa,¹³³ tripsina,¹³⁴ y trombina¹³⁵), cistein-¹³⁶ y aspartil-proteasas,¹³⁷ además de otro tipo de enzimas proteolíticos como la acetilcolinesterasa,¹³⁸ la fosfolipasa A₂¹³⁹ o las β-lactamasas de clase C,¹⁴⁰ que son las responsables de la resistencia a los antibióticos β-lactámicos. Por ejemplo, el compuesto mostrado en la Figura 1.2a es un inhibidor de renina humana.^{137a,c} Así mismo, también se ha descrito la eficacia de las (trifluorometil)cetonas frente a diversas proteasas víricas como la 3CL del virus SARS-CoV,¹⁴¹ encargada de proveer proteínas esenciales para la replicación y transcripción viral, o la proteasa NS3-4A del virus de la

¹³⁰ Jiang, Z.-X.; Liu, X.-P.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 499-505.

¹³¹ (a) LaPlante, S. R.; Bonneau, P. R.; Aubry, N.; Cameron, D. R.; Déziel, R.; Grand-Maitre, C.; Kawai, S. H.; Tong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2974-2986. (b) Garrett, G. S.; McPhail, S. J.; Tornheim, K.; Correa, P. E.; McIver, J. M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 301-306. (c) Damewood, J. R.; Edwards, P. D.; Feeney, S.; Gomes, B. C.; Steelman, G. B.; Tuthill, P. A.; Williams, J. C.; Warner, P.; Woolson, S. A.; Veale, C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3303-3312. (d) Bernstein, P. R.; Andisik, D.; Bradley, P. K.; Bryant, C. B.; Ceccarelli, C.; Damewood, J. R.; Earley, R.; Edwards, P. D.; Feeney, S.; Veale, C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3313-3326.

¹³² Pearson, D.; Alexander, N.; Abell, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7358-7365.

¹³³ (a) Imperiali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry*, **1986**, *25*, 3760-3767. (b) Inoue, Y.; Omodani, T.; Shiratake, R.; Okazaki, H.; Kuromiya, A.; Kubo, T.; Sato, F. *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7477-7486. (c) Veale, C. A.; Damewood, J. R.; Steelman, G. B.; Bryant, C.; Williams, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 86-97. (d) Warner, P.; Green, R. C.; Gomes, B.; Strimpler, A. M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3090-3099.

¹³⁴ Ueda, T.; Kam, C. M.; Powers, J. C. *Biochem. J.* **1990**, *265*, 539-545.

¹³⁵ Neises, B.; Ganzhorn, A. *Eur. Pat. Appl.* EP 503,203, **1992**; *Chem. Abstract* **1993**, *118*, 148063y.

¹³⁶ (a) Peet, N. P.; Burkhart, J. P.; Angelastro, M. R.; Giroux, E. L.; Mehdi, S.; Bey, P.; Kolb, M.; Neises, B.; Schirlin, D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 394-407. (b) Smith, R. A.; Copp, L. J.; Donnelly, S. L.; Spencer, R. W.; Krantz, A. *Biochemistry* **1988**, *27*, 6568-6573.

¹³⁷ (a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4665-4668. (b) Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kati, W. M.; Turner, S. R.; Thomasco, L. M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2082-2087. (c) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Smith, S. A.; Pertillo, E. W. Jr. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2431-2447. (d) Bernstein, P. R.; Comes, B. C.; Kosmider, B. J.; Vacek, E. P.; Williams, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 212-215.

¹³⁸ Gelb, M. H.; Svaren, J. P.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1985**, *24*, 4665-4668.

¹³⁹ Gelb, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3146-3147.

¹⁴⁰ Walter, M. W.; Felici, A.; Galleen, M.; Paul, R.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Gololov, M.; Schofield, C. *J. Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2455-2458.

¹⁴¹ (a) Sydnese, M. O.; Hayashi, Y.; Sharma, V. K.; Hamada, T.; Bacha, U.; Barrila, J.; Freire, E.; Kiso, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8601-8609. (b) Shao, Y.-M.; Yang, W.-B.; Kuo, T. H.; Tsai, K. C.; Lin, C.-H.; Yang, A.-S.; Liang, P.-H.; Wong, C.-H. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 4652-4660.

hepatitis C, que resulta inhibida por el peptidomimético de la Figura 1.2b.¹⁴² En estos casos, aunque suele ser unas 20 veces menos activo que la cetona, el correspondiente aminoalcohol también presenta actividad ya que mimetiza adecuadamente el estado de transición formado durante la hidrólisis peptídica.

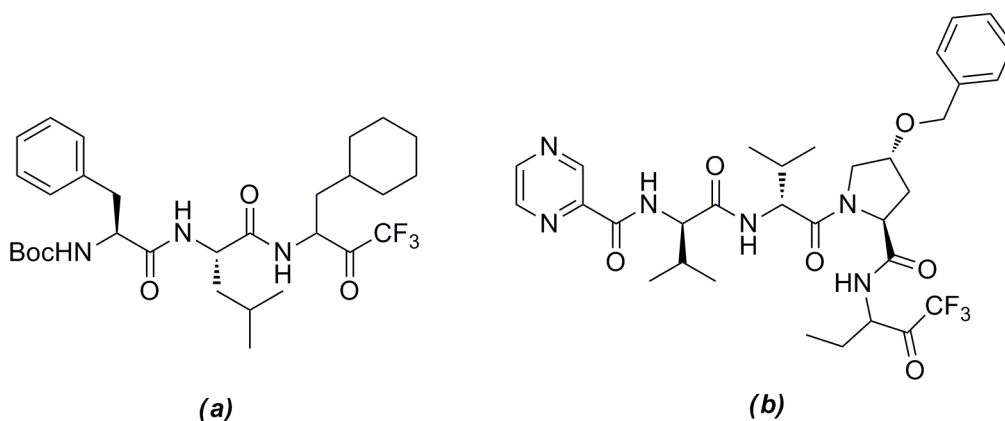


Figura 1.2.

Además, diversos aminoalcoholes β -trifluorometilados muestran actividad farmacológica por sí mismos^{131c,143} y han sido empleados en el diseño de otras clases de peptidomiméticos.¹⁴⁰ Por ejemplo, el compuesto de la Figura 1.3 es un agonista del receptor de glucocorticoide que impide la expresión de las citoquinas inflamatorias.¹⁴⁴ En consecuencia, presenta potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresivas que lo convierten en una interesante alternativa al tratamiento con esteroides, ya que no produce los efectos secundarios asociados al uso prolongado de estos fármacos.¹⁴⁵

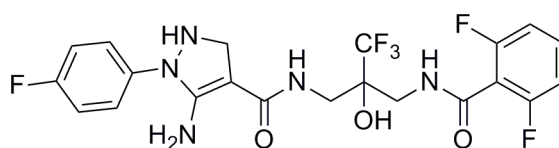


Figura 1.3.

¹⁴² Perni, R. B.; Pitlik, J.; Britt, J. P.; Court, J. J.; Cortney, L. F.; Deininger, D. D.; Gates, C. A.; Harbeson, S. L.; Levin, R. B.; Lin, C.; Lin, K.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Van Drie, J. H.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1441-1446.

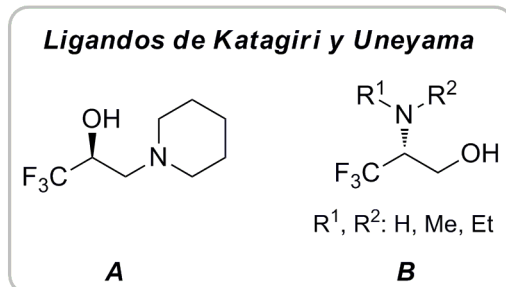
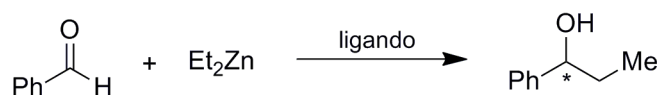
¹⁴³ Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Fischer, N.; Amour, A.; Reboud, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1099-1110.

¹⁴⁴ (a) Clackers, M.; Coe, D. M.; Demaine, D. A.; Hardy, G. W.; Humphreys, D.; Inglis, G. G. A.; Jhonston, M. J.; Jones, H. T.; House, D.; Loiseau, R.; Minick, D. J.; Skone, P. A. Uings, I.; McLay, I. M.; McDonald, S. J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4737-4745. (b) Barnett, H. A.; Coe, D. M.; Cooper, T. W. J.; Jones, H. T.; Macdonald, S. J. F.; McLay, I. M.; Rayner, N.; Woolven, J. M.; Weingarten, G. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 158-162.

¹⁴⁵ (a) McMaster, A.; Ray, D. W.; *Nat. Clin. Prac. End. Met.* **2008**, *4*, 91-101. (b) Schäcke, H.; Berger, M.; Hansson, T. G.; McKerrecher, D.; Rehwinkel, H. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 339-352.

1.1.-1.2. Aplicaciones como ligandos y auxiliares quirales.

El desarrollo de nuevos ligandos quirales constituye uno de los mayores objetos de investigación dentro del campo de la catálisis asimétrica, ya que en esta estrategia para la obtención de compuestos ópticamente activos, la quiralidad se introduce a través de procesos catalíticos en los que los ligandos confieren su asimetría al catalizador y éste, al producto final. En este sentido, los β -aminoalcoholes fluorados han empezado a estudiarse recientemente debido a su gran potencial, pues permiten aprovechar de manera simultánea las cualidades de los 1,2-aminoalcoholes como ligandos y auxiliares quirales además de las características únicas que aportan los átomos de flúor. Este hecho ha sido puesto de manifiesto por el grupo de *Uneyama* y *Katagiri* mediante un estudio comparativo de los aminoalcoholes fluorados que se muestran en el esquema 1.1 con respecto a sus análogos no fluorados, en la reacción de alquilación del benzaldehído con dietilzinc.¹⁴⁶

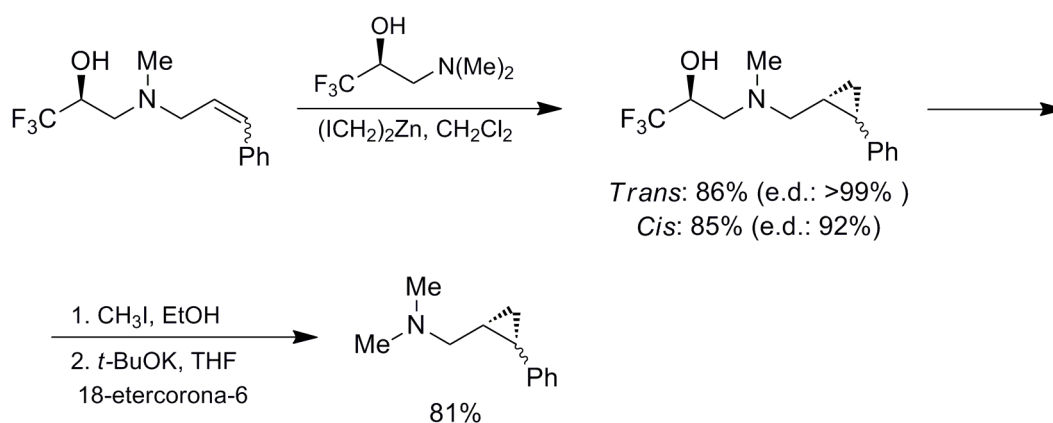


Esquema 1.1.

Mientras que los excesos enantioméricos a los que dieron lugar los aminoalcoholes no fluorados resultaron independientes de la concentración de los mismos, en el caso de los ligandos fluorados se observó una correlación entre ambas magnitudes: la pureza óptica de los productos obtenidos mejoró al aumentar la concentración del aminoalcohol cíclico *A* y disminuyó con el *B*. Además, para una cantidad de ligando dada, se produjeron mejores resultados enantioméricos en reacciones concentradas que en diluidas. Estas observaciones experimentales fueron explicadas en base a la elevada electronegatividad del flúor que promovía la asociación entre especies organozínicas dando lugar a la formación de

¹⁴⁶ Katagiri, T.; Yasuyuki, F.; Takahashi, S. Ozaki, N.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2002**, 986-987.

agregados más eficientes que los monómeros que habitualmente llevan a cabo la adición. Posteriormente, la sustitución en el ligando *A* del hidrógeno situado en posición α al CF_3 por un grupo isopropilo, permitió mejorar la inducción asimétrica de la reacción como resultado del aumento del volumen estérico y de la carga negativa sobre el grupo trifluorometilo.¹⁴⁷ Por otra parte, estos ligandos también han sido empleados en la reacción de Reformatsky, obteniéndose los correspondientes β -hidroxiésteres con un exceso enantiomérico del 81%,¹⁴⁸ y como auxiliares quirales, en la ciclopropanación de Simmons-Smith de aminas alílicas¹⁴⁹ (Esquema 1.2). En esta última, la presencia del grupo trifluorometilo disminuyó las reacciones laterales, aceleró la reacción gracias a su efecto electrón-atractor, y mejoró su diastereoselectividad. Además, una vez ejercida su acción pudo ser fácilmente eliminado mediante un tratamiento con *t*-BuOK en presencia de éter corona.



Esquema 1.2.

En 2008, el grupo de *Qing* sintetizó una serie de nuevos ligandos con estructura de (trifluorometil)aminoalcoholes α -sustituidos (Esquema 1.3), pues pensaron que la introducción de un estereocentro adicional en la posición C3 de los ligandos de *Katagiri* y *Uneyama* podría mejorar las enantioselectividades de las adiciones nucleofílicas.¹⁵⁰ Tras prepararlos, se estudió su aplicación en diversas transformaciones: al emplear el ligando *C* ($\text{R} = \text{Et}$) en la reacción de Reformatsky, consiguieron mejorar los ligeramente los resultados obtenidos por *Uneyama* (de un e.e.=81% obtenido con el ligando *B* ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$) pasaron a un e.e.=86%) y en la adición de dietilzinc a *N*-(difenílfosfinoil)imina con el ligando *D* ($\text{R} = s\text{-Bu}$), las correspondientes aminas quirales se aislaron con un exceso enantiomérico del 95% y

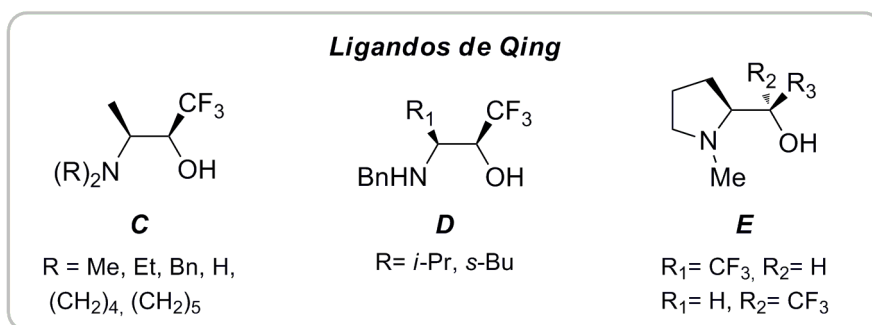
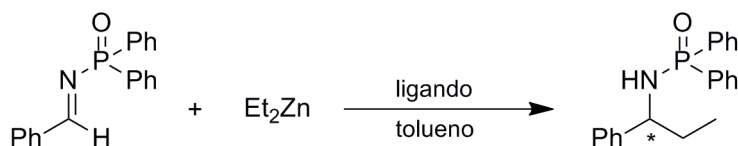
¹⁴⁷ Harada, A.; Fujiwara, Y.; Katagiri, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1210-1214.

¹⁴⁸ Katagiri, T.; Fujiwara, Y.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161-6163.

¹⁴⁹ Katagiri, T.; Iguchi, N.; Kawate, T.; Takahashi, S.; Uneyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1157-1160.

¹⁵⁰ Xu, X.-H.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7353-7361.

un rendimiento del 92%.



Esquema 1.3.

Por último, los aminoalcoholes fluorados también han sido empleados en el desarrollo de nuevos catalizadores polimerizadores basados en complejos metálicos de Zr con el ligando tetradentado que aparece en la figura 1.4. En este caso, la presencia de flúor jugó un papel esencial en la regio- y diastereoselectividad del proceso de polimerización del 1-hexeno, que ocurrió con actividades superiores a 4500 Kg·PH·mol⁻¹·Zr⁻¹·h⁻¹ dando lugar a polímeros enriquecidos isotácticamente con pesos moleculares de bajos a moderados.¹⁵¹

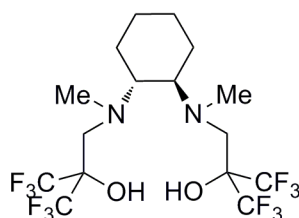


Figura 1.4.

1.1.-2. Métodos de obtención de (trifluorometil)aminoalcoholes acíclicos.

En la bibliografía existen diversas metodologías que permiten acceder a estos compuestos. Sin embargo, debido a la importancia de las trifluorometilcetonas como

¹⁵¹ Kirillov, E.; Lavanant, L.; Thomas, C.; Roisnel, T.; Chi, Y.; Carpentier, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 923-935.

inhibidores enzimáticos, habitualmente el objetivo final de la síntesis lo constituyen estas últimas siendo los (trifluorometil)aminoalcoholes intermedios a oxidar.^{131b, 132a, 133c,d} Tan sólo en los últimos años en los que esta clase de moléculas han empezado a ser utilizadas como auxiliares quirales o activos farmacéuticos, se han desarrollado síntesis asimétricas de las mismas. En muchos de estos ejemplos, contrariamente a lo que acabamos de comentar, los aminoalcoholes finales son preparados a través de una reducción diastereoselectiva de las correspondientes cetonas. Aún así, las principales estrategias que desarrollaremos con mayor atención en los siguientes apartados no han sido establecidas en base a estas consideraciones sino a las posibles desconexiones retrosintéticas que se muestran en la figura 1.5:

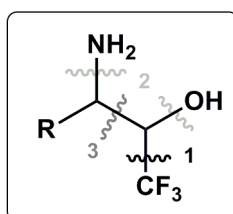
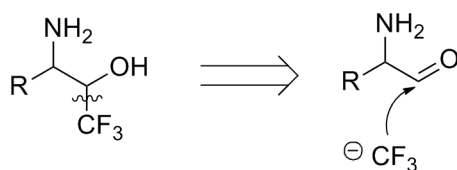


Figura 1.5.

1.1.- 2.1. Adición de grupos trifluorometilo a derivados de aminoácidos.

Los aminoácidos naturales son uno de los sustratos de partida más habituales para la síntesis de β -aminoalcoholes.¹⁵² En la preparación de sus análogos trifluorometilados, la estrategia empleada ha consistido en reducir los aminoácidos a los correspondientes aldehídos para a continuación adicionarles el grupo CF_3 (Esquema 1.4). No obstante, y a pesar de que la facilidad con que epimerizan estos β -aminoaldehídos ha dado lugar a unos resultados estereoselectivos poco satisfactorios, tan sólo se han descrito un par de ejemplos que no utilicen estos sustratos de partida y que comentaremos al final de este apartado.

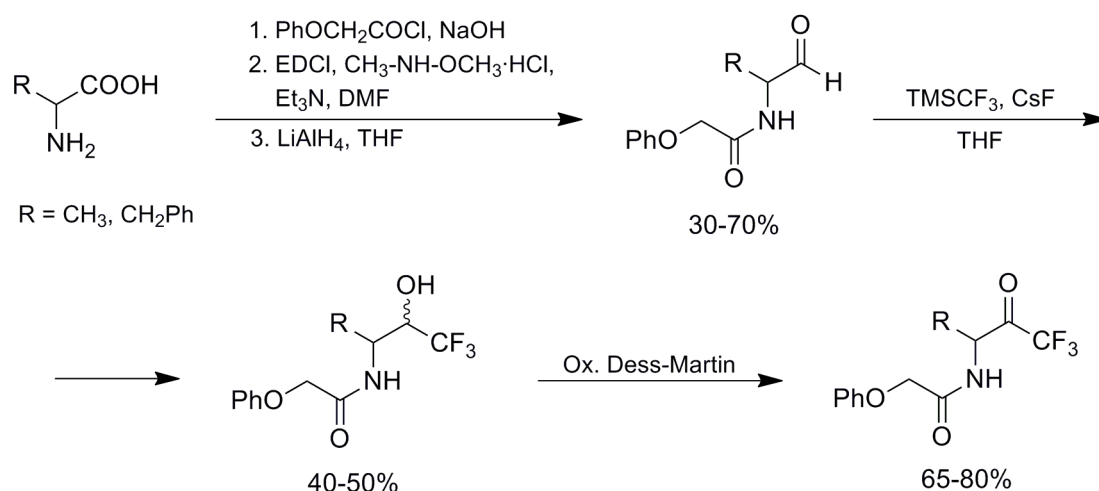


Esquema 1.4.

¹⁵² (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149-164. (b) Tramontini, M. *Synthesis* **1982**, 605-644. (c) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576.

a.- Adición nucleofílica a β -aminoaldehídos.

En 1992 el grupo de *Edwards* describió la síntesis de peptidiltrifluorometilcetonas inhibidoras de la HLE (*human leukocyte elastase*) a través de la oxidación de los aminoalcoholes obtenidos por adición de $\text{CF}_3\text{I}/\text{Zn}$ a aldehídos peptídicos.¹⁵³ El rendimiento de esta reacción fue del 50% y los resultados estereoquímicos más bien pobres. En consecuencia, la adición a α -aminoaldehídos de agrupaciones CF_3 no quedó confirmada como método eficaz para la obtención de (trifluorometil)aminoalcoholes hasta la popularización del reactivo de Ruppert-Prakash. En el esquema 1.5 se muestra el primer ejemplo en el que se empleó el TMSCF_3 para la obtención racémica de (trifluorometil)aminoalcoholes y cetonas, que resultaron activos frente a metalo β -lactamasas de diversas bacterias.¹⁵⁴



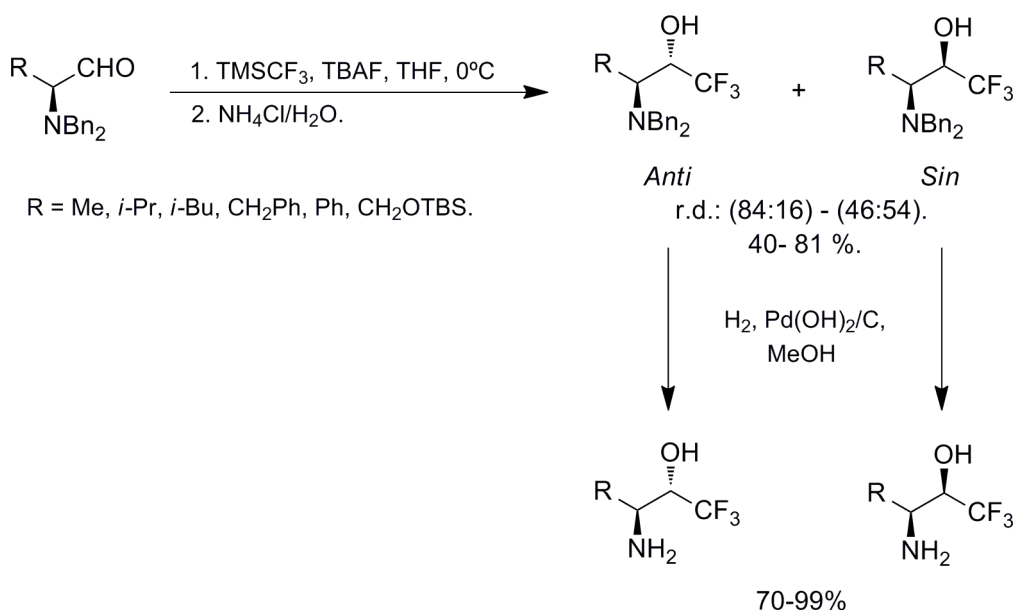
Esquema 1.5.

Posteriormente, *Pedrosa* y col. emplearon este mismo esquema sintético para preparar diastereoselectivamente diversos (trifluorometil)aminoalcoholes¹⁵⁵ (Esquema 1.6). Separando cromatográficamente la mezcla resultante de adicionar el reactivo de Ruppert-Prakash a dibencilaminoaldehídos ópticamente puros, consiguieron aislar el diastereoisómero mayoritario *anti* (exceptuando el compuesto con $\text{R} = \text{Ph}$, para el cual se invirtió la diastereoselectividad). La estereoquímica de los compuestos finales se determinó a través de la síntesis de las correspondientes oxazolidinonas y posterior análisis de sus espectros de RMN de ^1H .

¹⁵³ Edwards, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4279-4282.

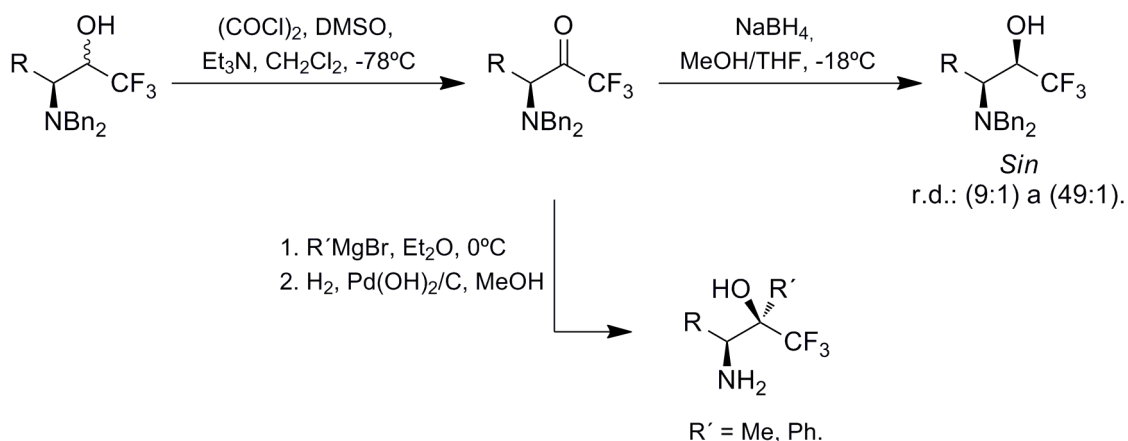
¹⁵⁴ Walter, M. W.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Chuhan, J.; Schofield, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7761-7764.

¹⁵⁵ Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558-1566.



Esquema 1.6.

Para sintetizar selectivamente los diastereoisómeros *sin*, Pedrosa & col. oxidaron la mezcla de aminoalcoholes obtenida tras la adición del TMSCF₃ y a continuación, la redujeron con NaBH₄ (Esquema 1.7). Por otra parte, la adición de bromuro de metilmagnesio a las cetonas producto de esta oxidación permitió acceder diastereoselectivamente al correspondiente aminocarbino terciario. Sin embargo, el Grignard de fenilo dio lugar a una mezcla de diastereoisómeros (72:28).

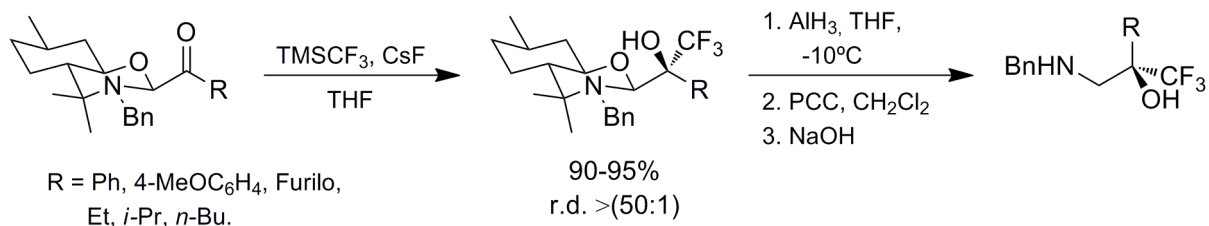


Esquema 1.7.

En un artículo posterior, el resultado estereoquímico de este procedimiento se mejoró empleando (-)-8-bencilaminomentol como auxiliar quiral,¹⁵⁶ ya que los correspondientes

¹⁵⁶ Pedrosa, R.; Sayalero, S.; Vicente, M.; Maestro, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2177-2180.

(trifluorometil)-aminoalcoholes se obtuvieron con una excelente pureza óptica (Esquema 1.8).

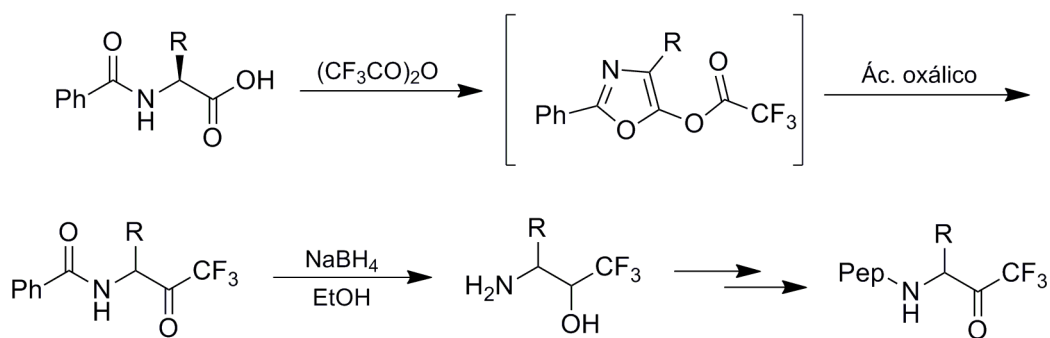


Esquema 1.8.

Recientemente, la adición del reactivo de Ruppert-Prakash a β -aminoaldehídos ha permitido sintetizar diversos aminoalcoholes trifluorometilados que han sido utilizados como ligandos quirales¹⁵⁰ y como inhibidores de la proteasa NS3-4A del virus de la hepatitis C.¹⁴²

b.- Alternativas a los β -aminoaldehídos.

En 1986, el grupo de *Kolb* llevó a cabo una de las primeras síntesis de aminoalcoholes trifluorometilados a través de una modificación de la reacción de Darkin-West¹⁵⁷ (Esquema 1.9). Los compuestos obtenidos fueron acoplados con tripéptidos y a continuación reoxidados de nuevo a las correspondientes cetonas, las cuales resultaron mucho más potentes que sus análogos no fluorados en ensayos de inhibición frente a diversas elastasas y catepsina G.^{136a}

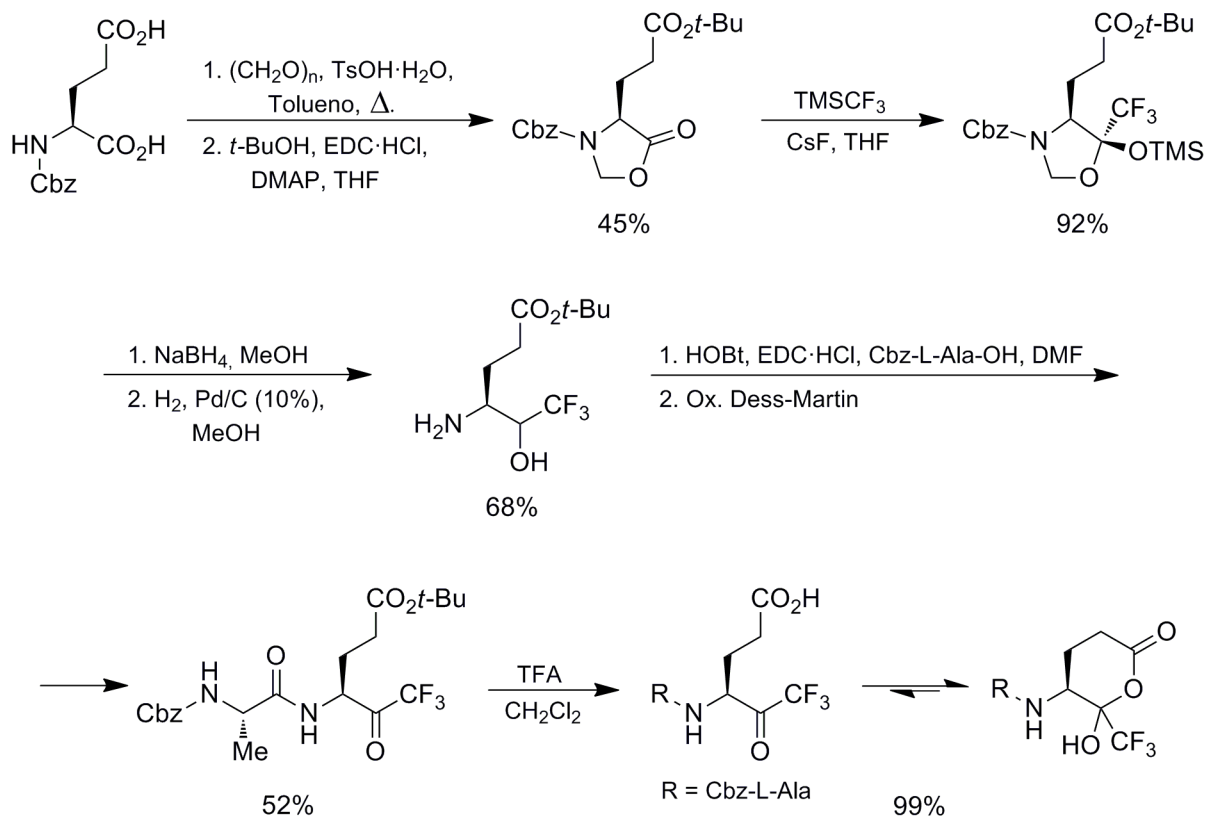


Esquema 1.9.

Por otra parte, las oxazolidinonas constituyen una interesante alternativa a los β -aminoaldehídos ya que se preparan con facilidad y el reactivo de Ruppert-Prakash se adiciona con buenos resultados a este tipo de sistemas.¹⁵⁴ *Kiso et al.* emplearon esta estrategia para

¹⁵⁷ (a) Kolb, M.; Neises, B.; Barth, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1579-1582. (b) Kolb, M.; Neises, B.; Barth, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4437-4440.

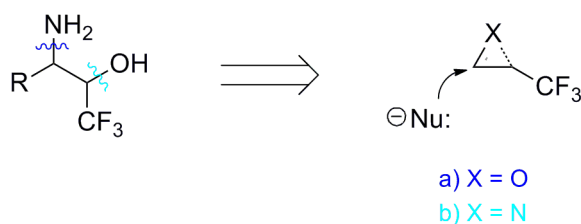
obtener a partir de ácido glutámico, el correspondiente aminoalcohol que sirvió para sintetizar peptidil-(trifluorometil)cetonas inhibidoras de la proteasa 3CL^{pro} del virus SARS-CoV (Esquema 1.10).^{141a}



Esquema 1.10.

1.1.- 2.2. Adición de heteroátomos a sistemas trifluorometilados.

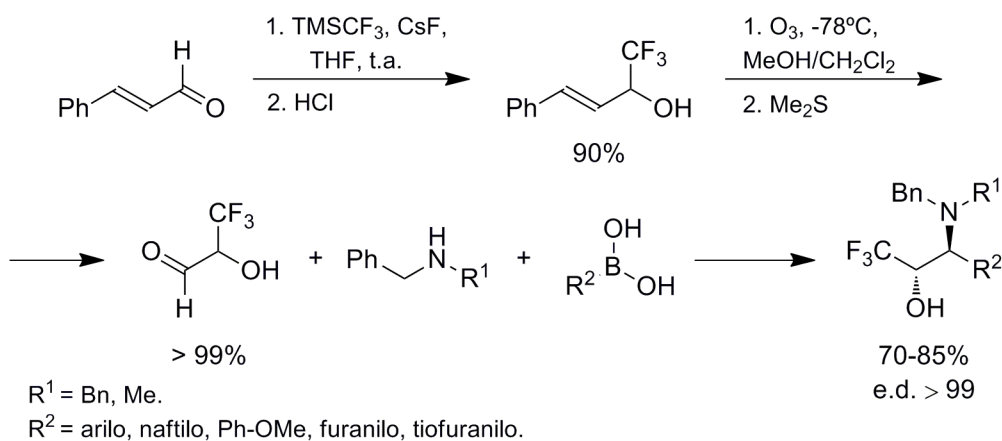
En este apartado se describen los ejemplos en los que se adicionó un resto nitrogenado sobre un sistema que contenía la agrupación fluorada y un oxígeno, o viceversa (Esquema 1.11).



Esquema 1.11.

a.- Condensación diastereoselectiva de tres componentes.

Prakash & col. aplicaron esta reacción que ya había sido previamente utilizada en la síntesis de aminoalcoholes *anti*,¹⁵⁸ para obtener los compuestos análogos trifluorometilados¹⁵⁹ (Esquema 1.12). Así, hicieron reaccionar en un solo paso y con excelentes rendimientos y excesos diastereoisoméricos, un ácido alquenil- o arilborónico, una amina y el aldehído 3,3,3-trifluoroláctico, que había sido preparado por adición de TMSCF₃ al cinamaldehído seguido de ozonólisis.

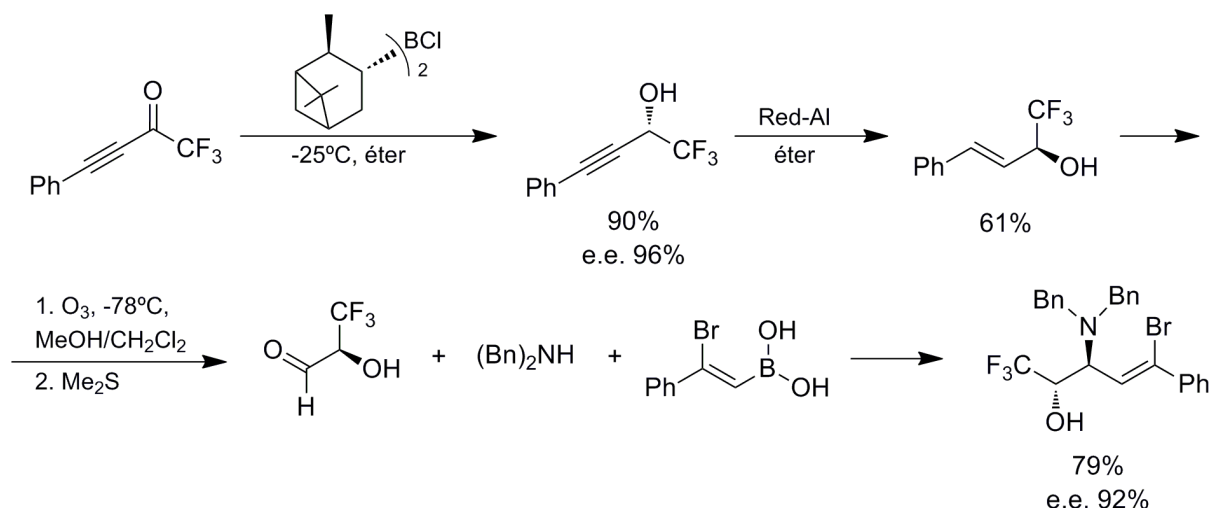


Esquema 1.12.

Por otro lado, la utilización del aldehído 3,3,3-trifluoroláctico quiral permitió obtener enantioselectivamente el aminoalcohol (*S, S*) mostrado en el esquema 1.13 y posteriormente, siguiendo un esquema sintético análogo, el diastereoisómero (*R, R*) con un 85% de e.e. La síntesis de este aldehído no fue sencilla, ya que este compuesto racemizaba al ser purificado por columna cromatográfica. En consecuencia, el crudo de la reacción de ozonólisis fue empleado para realizar la reacción multicomponente.

¹⁵⁸ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.

¹⁵⁹ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176.



Esquema 1.13.

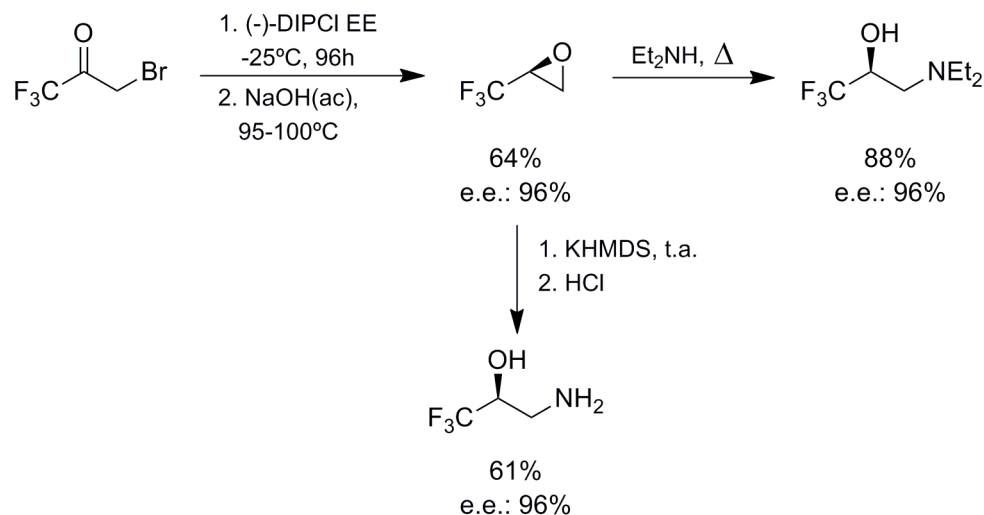
b.- Reacciones de apertura nucleofílica de heterociclos.

La apertura nucleofílica de epóxidos, aziridinas y sulfatos cíclicos fluorados ha sido la estrategia más empleada a la hora de sintetizar aminoalcoholes fluorados, pues permite obtener preferentemente uno u otro de los posibles diastereoisómeros en función de la estereoquímica del sustrato de partida o del nucleófilo utilizado. Los principales problemas que se derivan de esta opción consisten en la dificultad para preparar heterociclos sustituidos y el modo de controlar la regioselectividad de la adición cuando entre los carbonos susceptibles de ser atacados, no existe una diferencia notable respecto al impedimento estérico.

b.1.- Apertura nucleofílica de (trifluorometil)epoxiéteres o (trifluorometil)oxiranos.

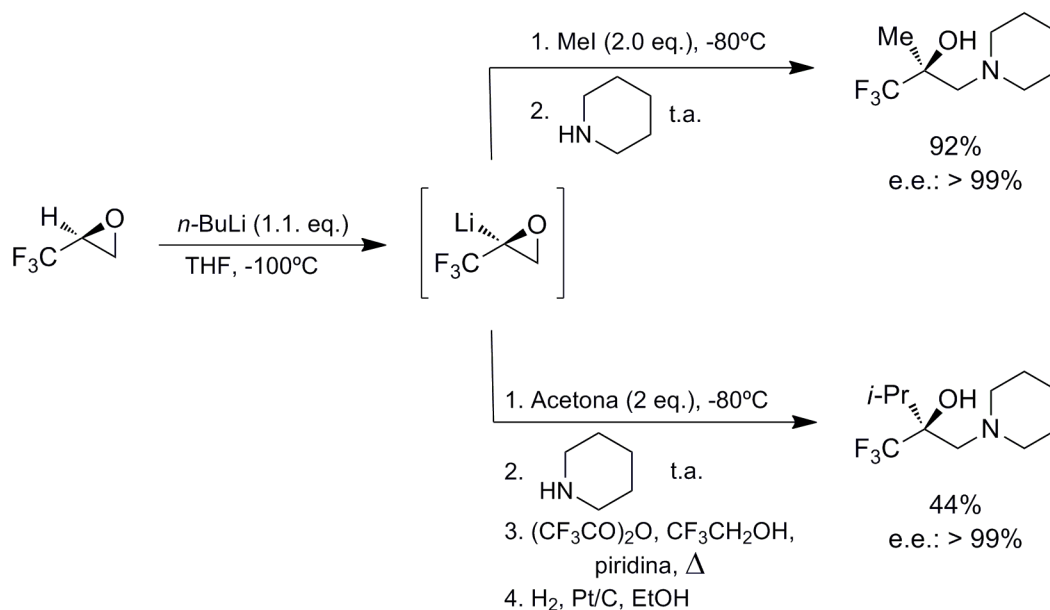
En principio, la apertura de epóxidos con nucleófilos nitrogenados debería dar lugar directamente a los productos finales. Sin embargo, a través de este procedimiento únicamente se ha accedido a (trifluorometil)aminoalcoholes no sustituidos en posición β ya que las (trifluorometil)olefinas sustituidas resultan difíciles de epoxidar. En un ejemplo publicado en

1995, la reducción asimétrica de la ω -bromopropil-(trifluorometil)cetona con B-clorodiisopinocanfenilborano (DIPCI) dio lugar al oxirano de partida cuya apertura nucleofílica con KHMDS, azida sódica o dialquilaminas permitió sintetizar 1-amino-3,3,3-trifluoropropanoles con el nitrógeno libre o protegido¹⁶⁰ (Esquema 1.14).



Esquema 1.14.

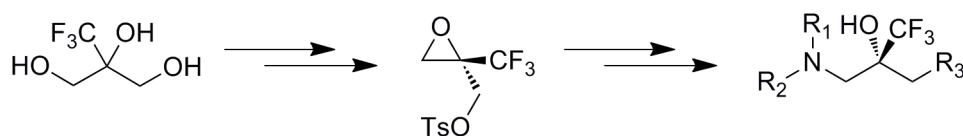
Para preparar aminoalcoholes α,α -disustituídos, el grupo de *Katagiri* realizó la litiación del (trifluorometil)oxirano seguido de reacción con diversos electrófilos, previamente a la apertura nucleofílica¹⁴⁷ (Esquema 1.15).



Esquema 1.15.

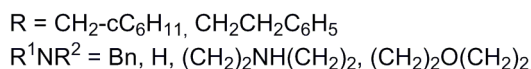
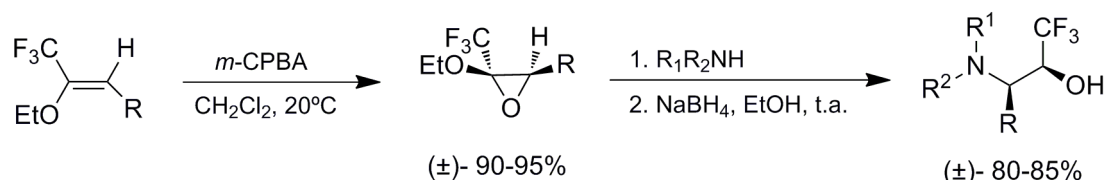
¹⁶⁰ Ramachandran, P. V.; Gong, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 41-46.

El α -(trifluorometil)- α -tosiloximetilepóxido es otro posible sustrato de partida que ha sido empleado en la síntesis de una nueva generación de moléculas agonistas del receptor de glucocorticoide¹⁴⁴ (Esquema 1.16). Este *building block* se aisló enantioméricamente puro mediante HPLC quiral y/o a través de una desimetrización enzimática de la mezcla obtenida al ciclar el correspondiente triol tosilado.



Esquema 1.16.

No obstante, la limitación implícita a los (trifluorometil)oxiranos que no permitía preparar aminoalcoholes β -sustituidos, fue superada por *Begué y col.* al utilizar (trifluorometil)epoxiéteres.¹⁶¹ Tal como se muestra en el esquema 1.17, la epoxidación con *m*-CPBA de *Z*-enol éteres dio lugar a los correspondientes *Z*-epoxiéteres racémicos cuya apertura con aminas secundarias tuvo lugar regioselectivamente. Al reducir las α -(trifluorometil)- β -aminocetonas así obtenidas con NaBH₄, se formaron mayoritariamente los diastereoisómeros *sin*, mientras que los aminoalcoholes *anti* fueron sintetizados protegiendo el nitrógeno de la cetona con un grupo Boc previamente a la etapa de reducción.¹⁶²



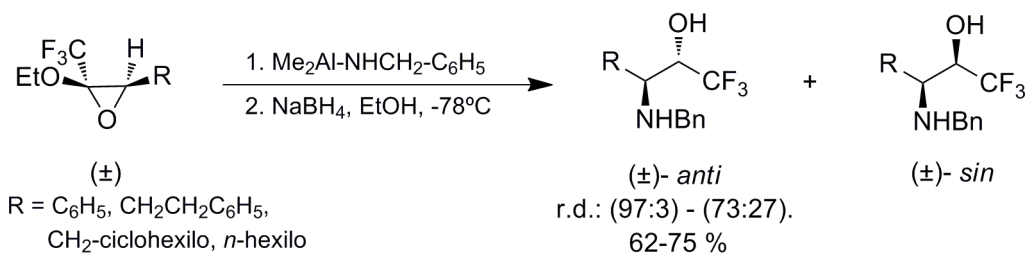
Esquema 1.17.

En un artículo posterior, describieron cómo la utilización de aluminioaminas como nucleófilos en la apertura del epoxiéter, daba lugar por control quelado, a los isómeros *anti*¹⁶³ (Esquema 1.18).

¹⁶¹ Bégué, J.-P.; Mesureur, D. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *39*, 271-282.

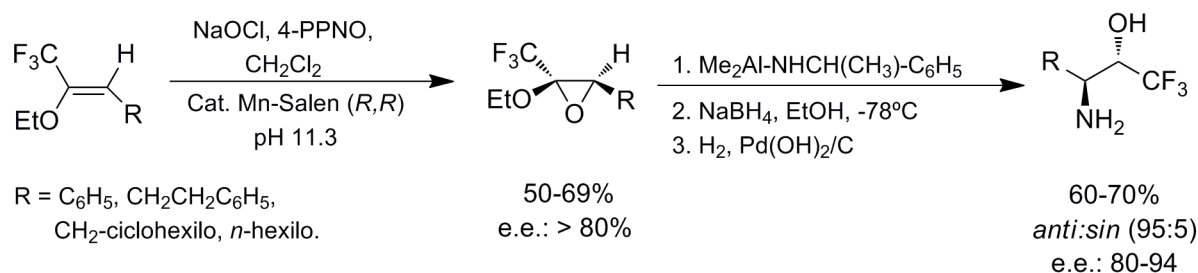
¹⁶² Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Sdassi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1879-1882.

¹⁶³ Abouabdellah, A.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Kornilov, A.; Rodríguez, I.; Richard, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6529-6534.



Esquema 1.18.

Finalmente, la síntesis enantioselectiva de estos compuestos se llevó a cabo empleando sales de Mn-Salen durante la formación del epoxiéter.¹⁶⁴ Según el enantiómero de dicha sal adicionado se obtuvo selectivamente el epoxiéter (*R, S*) o el (*S, R*) (Esquema 1.19), por lo que tras adicionar las aluminioaminas y realizar la reducción y desprotección, se aislaron con buenas enantio- y diastereoselectividades, cada uno de los aminoalcoholes *anti*. Sin embargo, la configuración absoluta de los mismos no pudo asignarse.



Esquema 1.19.

b.2.- Apertura nucleofílica de sulfatos cíclicos.

Una alternativa a los epóxidos la constituyen los sulfatos cíclicos trifluorometilados.¹⁶⁵ Estos *building blocks* quirales, que aparecen en un recuadro en el Esquema 1.20, fueron empleados por el grupo de *Qing* para la síntesis de ambos enantiómeros de los siguientes aminoácidos trifluorometilados: la *anti*-4,4,4-trifluorotreonina y ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico, la *sin*-4,4,4-trifluoro-isotreonina¹⁶⁶ y ambos diastereoisómeros de la *sin*-3-(trifluorometil)-cisteína.¹⁶⁷ A través de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless se

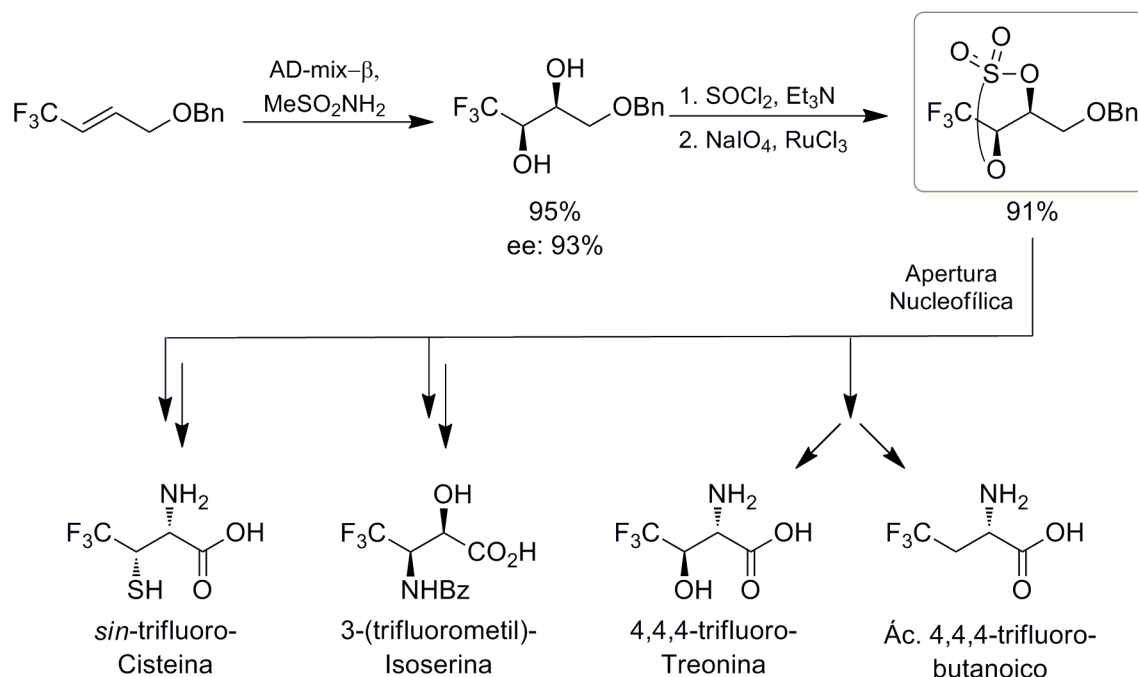
¹⁶⁴ (a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064. (b) Brandies, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378-4380. (c) Katsuki, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 940-951.

¹⁶⁵ Jiang, Z.-X.; Qin, Y.-Y.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7544-7547.

¹⁶⁶ Jiang, Z.-X.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5486-5489.

¹⁶⁷ Jiang, Z.-X.; Liu, X. -P.; Qiu, X. -L.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 499-505.

obtuvieron enantioselectivamente los dioles vecinales que fueron empleados como sustratos de partida en la síntesis de los sulfatos cíclicos fluorados, la cual tuvo lugar con excelentes rendimientos (93-96%) y estereoselectividades (e.e.: 93-99.4 %). La apertura nucleofílica de estos compuestos ocurrió de manera regioselectiva sobre el C2 y en función del nucleófilo adicionado y las transformaciones posteriores, se accedió a cada uno de los aminoácidos finales.



Esquema 1.20.

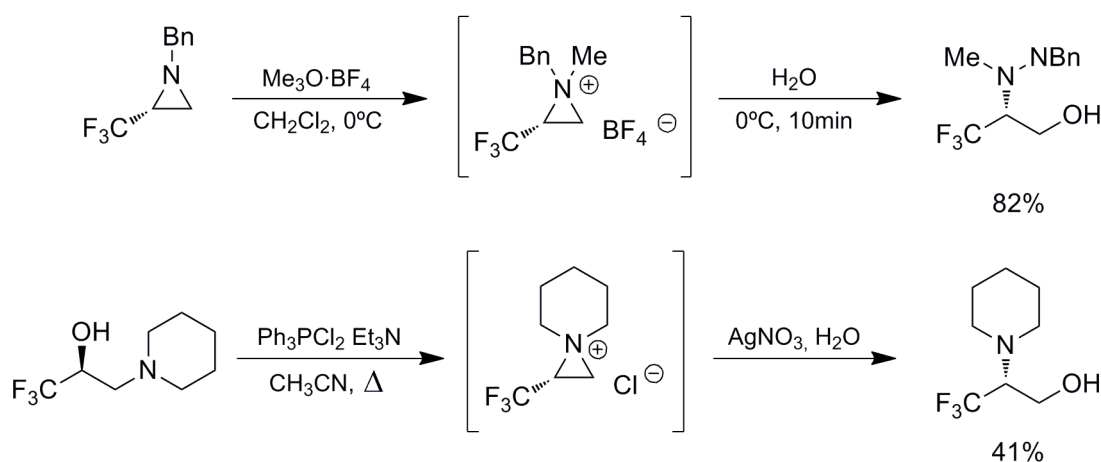
b.3.- Apertura nucleofílica de aziridinas.

Las aziridinas han sido ampliamente utilizadas en la preparación de compuestos nitrogenados biológicamente activos.¹⁶⁸ Sin embargo, los análogos fluorados de estos sistemas habían recibido una considerable menor atención debido a las dificultades que implicaba su síntesis y su limitada reactividad. El grupo de *Katagiri* y *Uneyama* obtuvieron con excelentes resultados la (*R*)-1-bencil-2-(trifluorometil)aziridina a través de una S_N2 intramolecular del correspondiente aminotrifluoroetanol¹⁶⁹ y a continuación, procedieron a estudiar su

¹⁶⁸ (a) Dureault, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *54*, 5324-5335. (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619. (c) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683-4687.

¹⁶⁹ Katagiri, T.; Ihara, H.; Takahashi, M.; Kashino, S.; Furuhashi, K.; Uneyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2933-2937.

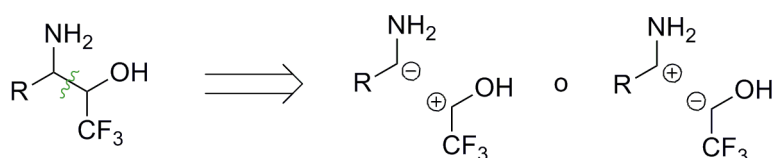
reactividad.¹⁷⁰ La formación de la sal de aziridinio con un ácido de Lewis o dialquilando el nitrógeno bencílico de este compuesto, permitió que la apertura del anillo que únicamente tenía lugar bajo condiciones ácidas con nucleófilos oxigenados, halogenados o de azufre, se produjera en condiciones suaves con los nucleófilos anteriores y con otros de tipo alquílico o nitrogenado, ampliándose así, el número de productos a los que este método daba lugar. En el esquema 1.21, se muestra la síntesis de dos aminoalcoholes que posteriormente fueron utilizados como ligandos quirales.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹



Esquema 1.21.

1.1.- 2.3. Reacciones de Condensación.

Finalmente, en este último apartado se describen los ejemplos que emplean como etapa clave, la formación de un enlace carbono-carbono entre dos moléculas que poseen respectivamente, un átomo de nitrógeno y un oxígeno en posición alfa (Esquema 1.22).



Esquema 1.22.

En función de qué parte de la molécula actúa como electrófilo fluorado hemos

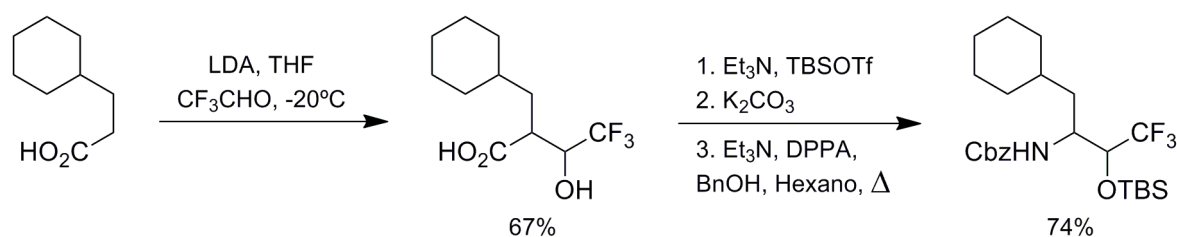
¹⁷⁰ Katagiri, T.; Ihara, H.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323-7329.

dividido esta sección en dos subapartados: primeramente se comentarán los casos de adición a (trifluorometil)aldehídos y a continuación, los de (trifluorometil)iminas.

a.- Reacciones de adición a aldehídos trifluorometilados.

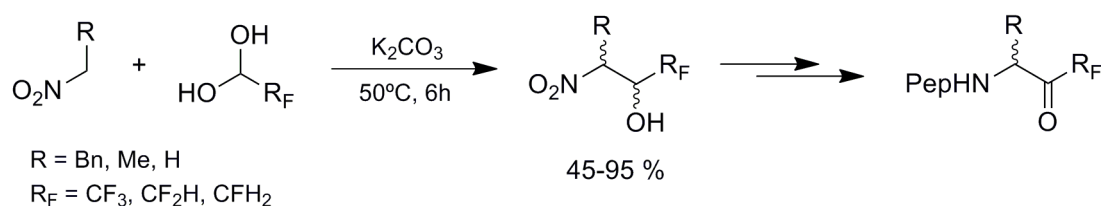
a.1.- Reacciones aldólicas.

En uno de los primeros ejemplos en los que se utilizó esta aproximación sintética, el grupo de *Patel* llevó a cabo la condensación del dianión del ácido 3-(ciclohexenil)propiónico con el trifluoroacetaldehído generado *in situ* a partir de su forma hemiacetálica^{137a} (Esquema 1.23). La mezcla racémica de β -hidroxiácidos *treo* y *eritro* que se obtuvo, se sometió tras proteger el grupo hidroxilo con TBS, a una transposición de Curtius en presencia de alcohol bencílico para dar lugar al aminoalcohol protegido. Posteriormente, este compuesto se condensó con un resto peptídico para aumentar su estabilidad proteolítica y la cetona preparada por oxidación de este aminoalcohol fue empleada en la síntesis de un peptidomimético inhibidor de la renina humana^{137a,c} (Figura 1.1a).



Esquema 1.23.

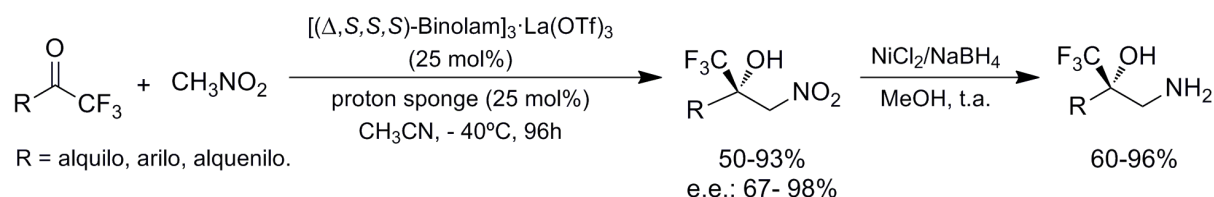
Por otra parte, la reacción de Henry es una variante de la condensación aldólica que también permite preparar aminoalcoholes fluorados^{141b} (Esquema 1.24). En este ejemplo, el objetivo de la síntesis era la preparación de (trifluorometil)ketonas por lo que la sustitución del nitroalcano definía el primer aminoácido de la secuencia peptídica.¹⁷¹



Esquema 1.24.

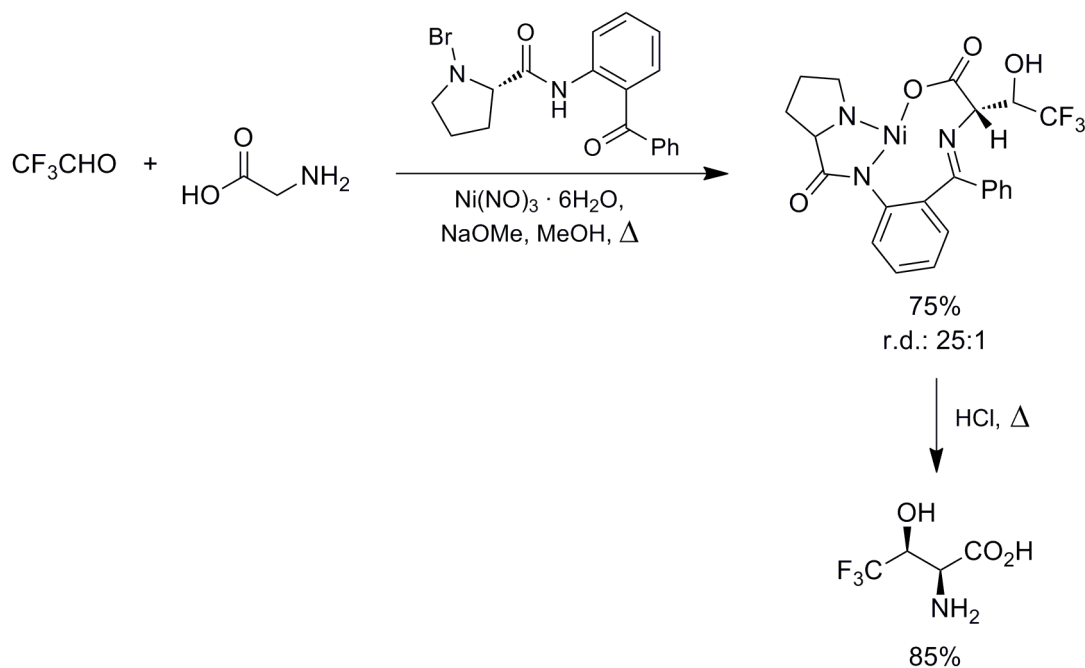
¹⁷¹ Imperiali, B.; Abeles, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 135-138.

Así mismo, la adición de nitrometano sobre una cetona en lugar de un aldehído da lugar a β -aminoalcoholes con un carbono cuaternario en posición α . En 2007, el grupo de Saá llevó a cabo este procedimiento de manera enantioselectiva,¹⁷² al utilizar en la reacción de Henry un catalizador quiral de lantano¹⁷³ (Esquema 1.25). Los rendimientos y excesos enantioméricos entre moderados y excelentes, resultaron dependientes del sustituyente de la cetona, siendo mejores para restos alquilo y alquenoilos que para arilos. Los compuestos finales se aislaron tras reducir el grupo nitro con NiCl₂-NaBH₄.



Esquema 1.25.

Por último, diversos β -hidroxi- α -aminoácidos fluorados quirales han sido sintetizados a través de la adición de un complejo de níquel de la base de Schiff a aldehídos fluorados¹⁷⁴ (Esquema 1.26).



Esquema 1.26.

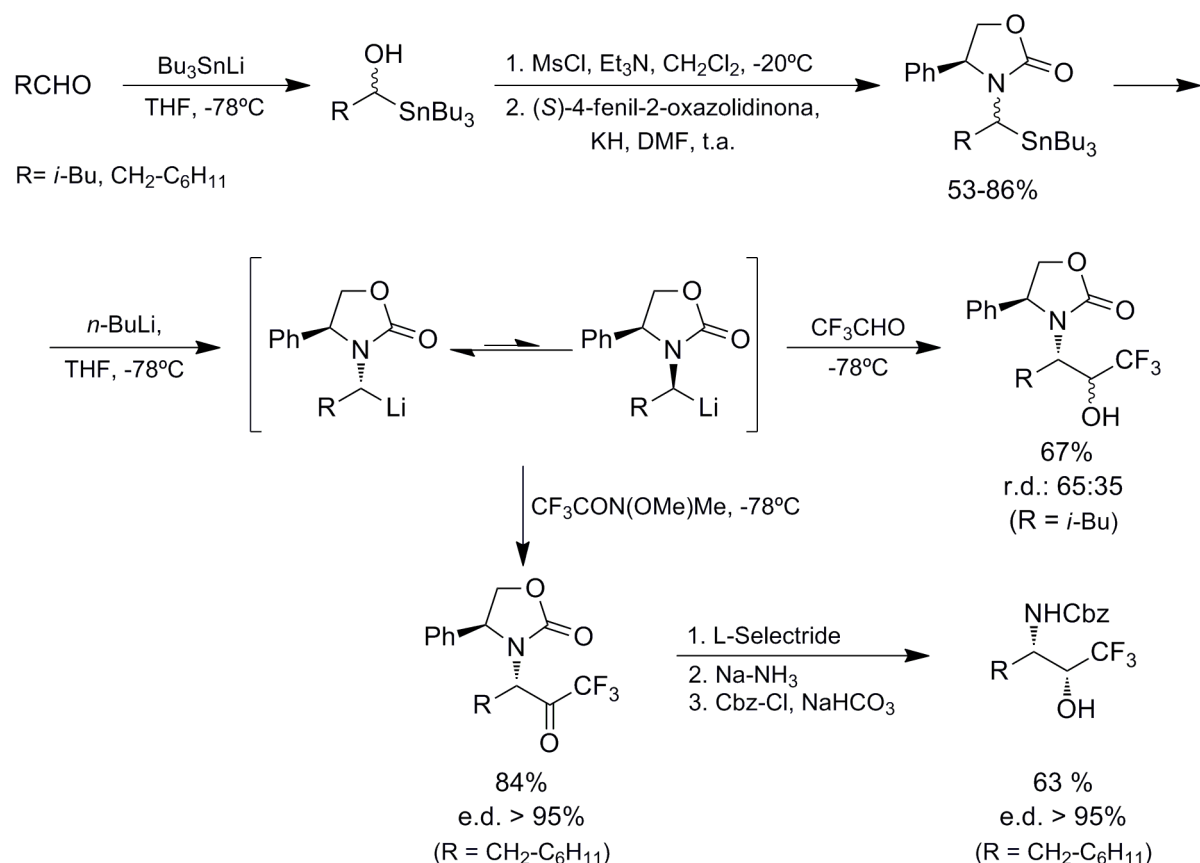
¹⁷² Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *24*, 5079-5082.

¹⁷³ (a) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143-3146.
(b) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849-3862.

¹⁷⁴ (a) Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P.; Salushko, S. V.; Svistinova, N. Y.; Avilov, D. V.; Kuzimina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Y. T.; Pysarevsky, A. P.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3143-3155. (b) Kitamoto, T.; Marubayashi, S.; Yamazaki, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1888-1894.

a.2.- Acilación de reactivos α -aminoalquilíticos.

Uno de los principales inconvenientes asociados al empleo de reactivos α -amino organolíticos era la dificultad para conservar su estabilidad configuracional. Esta desventaja pudo ser superada con el protocolo desarrollado por el grupo de *Pearson* en el que al transmetalarse con litio la mezcla α -racémica del correspondiente aminoorganoestánico, el equilibrio entre los posibles diastereoisómeros se desplazaba predominantemente hacia el compuesto con ambos sustituyentes oxazolidínicos en *anti*.¹⁷⁵ En 1998, *Nakai y col.* mejoraron este protocolo al simplificar notablemente la obtención del organoestánico y lo emplearon en la síntesis de diversos aminoalcoholes (Esquema 1.27).¹⁷⁶ No obstante, la reacción con trifluoroacetaldehído se produjo con baja diastereoselectividad por lo que en su lugar, adicionaron (trifluorometil)acetamida y redujeron posteriormente el grupo carbonilo con *L*-selectride. Finalmente, el auxiliar quiral oxazolidinónico se sustituyó por un grupo Cbz.



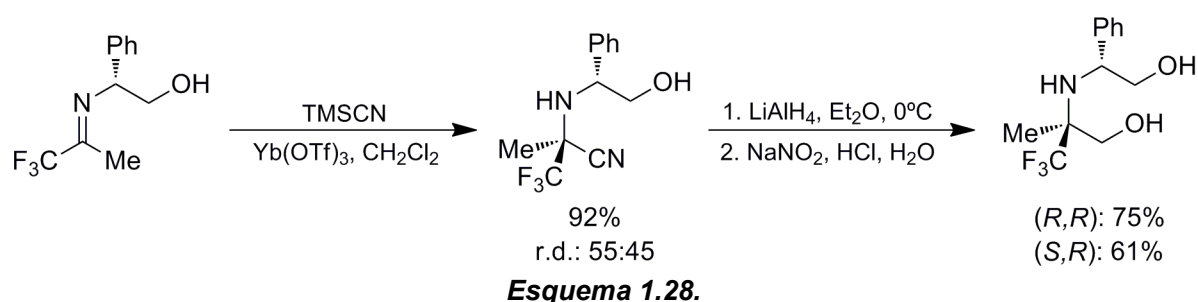
Esquema 1.27.

¹⁷⁵ (a) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622-2636. (b) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546-8548.

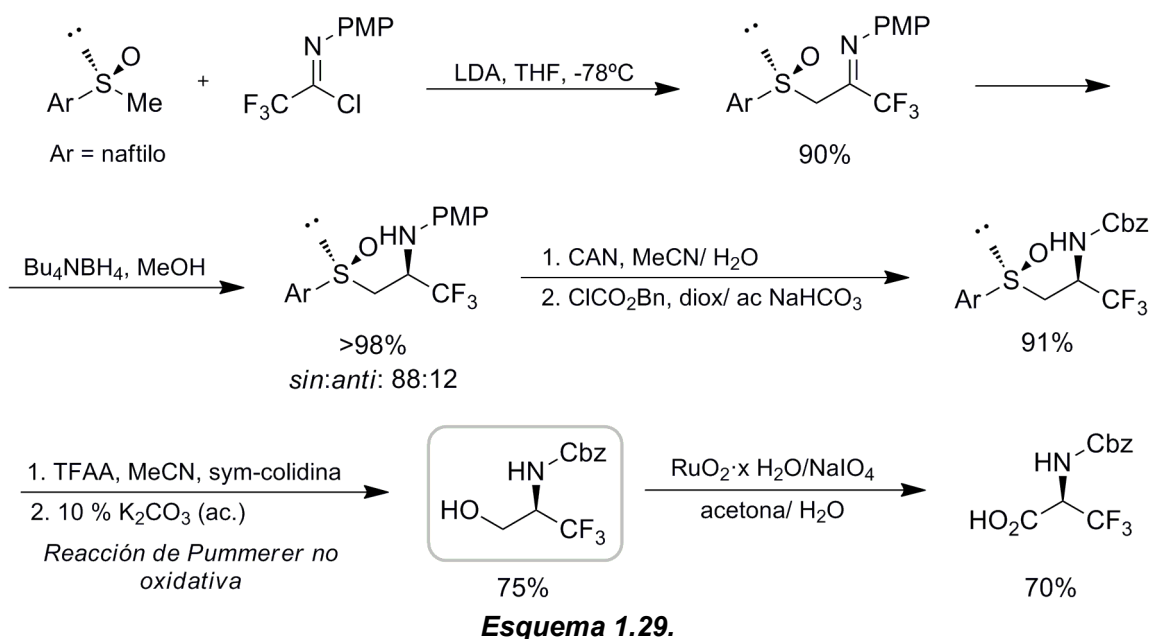
¹⁷⁶ Tomoyasu, T.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Synlett* **1998**, 1147-1149.

b.- Reacciones de adición a iminas trifluorometiladas.

El grupo de *Brigaud* ha descrito la síntesis de diversos compuestos nitrogenados fluorados quirales empleando como sustratos de partida, (trifluorometil)-aminonitrilos.¹⁷⁷ Estos compuestos fueron preparados realizando una reacción de Strecker sobre (trifluorometil)iminas quirales y aunque esta adición no ocurrió con buenas diastereoselectividades, la mezcla de diastereoisómeros pudo ser separada por columna cromatográfica. En el esquema 1.28 aparece plasmada la síntesis del único β -(trifluorometil)aminoalcohol que se obtuvo aplicando este método.



En nuestro grupo también existen antecedentes en los que, con el objetivo de sintetizar aminoácidos α -trifluorados quirales,¹⁷⁸ se aisló el (*R*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropanol en forma enantioméricamente pura, través de la reducción diastereoselectiva de β -arilsulfoniliminas con Bu_4NBH_4 (Esquema 1.29).



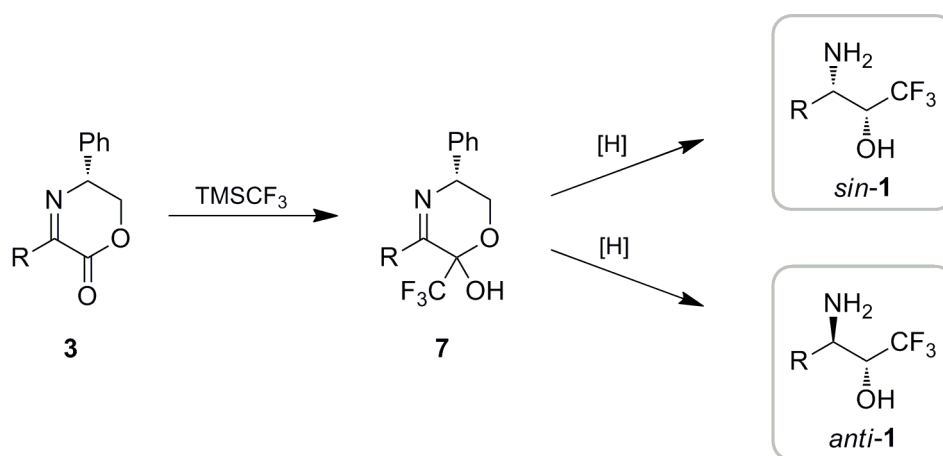
¹⁷⁷ Brigaud, T.; Huguenot, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075-7078.

¹⁷⁸ Fustero, S.; Navarro, A.; Pina, B.; Soler, J.; Bartolomé, A.; Asensio, A.; Fronza, G.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Bravo, P. *Org. Lett.* **2001**, *17*, 2621-2624 y bibliografía allí citada.

1.2. Objetivos.

La revisión bibliográfica que acabamos de comentar ha puesto de manifiesto la falta de una metodología eficiente que permita acceder con buenas diastereoselectividades a β -amino- α -(trifluorometil)alcoholes α,β -disustituídos. En general, para preparar los compuestos *anti* y *sin** deben aplicarse rutas sintéticas muy diferentes y la sustitución de los aminoalcoholes finales se encuentra muy limitada debido a los sustratos de partida elegidos.

Así, con el objetivo de acceder a diversos aminoalcoholes trifluorometilados **1** ópticamente puros, se ha diseñado la siguiente estrategia sintética que utiliza como sustratos de partida las versátiles 5,6-dehidromorfolinonas **3** y consta de dos etapas clave (Esquema 1.30). En la primera de ellas, se lleva a cabo la introducción del grupo trifluorometilo empleando TMSCF_3 . Los antecedentes bibliográficos nos permiten esperar que esta adición ocurra de manera completamente quimioselectiva sobre el carbonilo de la lactona, mucho más reactivo que el de la imina. Seguidamente, se tratará de obtener selectivamente los diastereoisómeros *sin-1* y *anti-1* optimizando la etapa de reducción de los (trifluorometil)lactoles **7**. De esta manera, podremos acceder a los compuestos finales **1** tras eliminar el auxiliar quiral por hidrogenólisis.



Esquema 1.30.

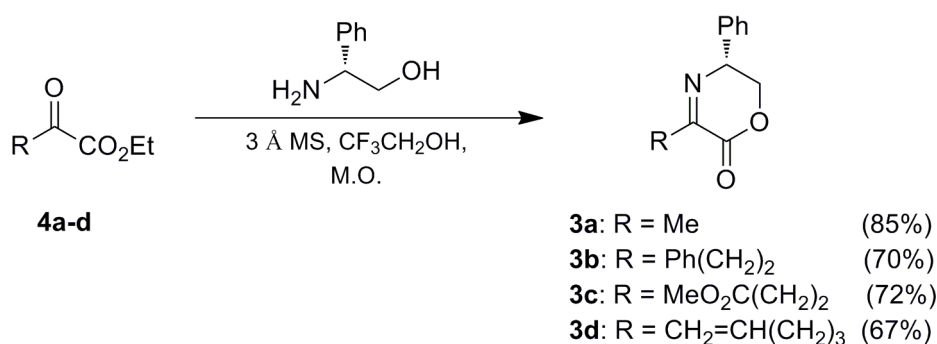
* Esta nomenclatura ha sido establecida en base a la posición relativa de los grupos amino e hidroxilo, situando el resto de sustituyentes en un mismo plano, tal como se muestra en el esquema 1.30.

1.3. Resultados y discusión.

A continuación, se describe el procedimiento sintético para la obtención de *anti* y *sin* β-amino-α-(trifluorometil)alcoholes ópticamente puros y las pruebas biológicas que se llevaron a cabo sobre algunos de los compuestos preparados.

1.3.- 1. Síntesis de 5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-onas.

Al comienzo de nuestro trabajo, la síntesis de los sustratos de partida **3** se realizó siguiendo la metodología descrita por *Harwood* que consistía en calentar a reflujo durante 5 horas, una mezcla de (*R*)-fenilglicinol y el correspondiente α-cetoéster **4**, en presencia de tamices moleculares.^{122a} No obstante, al sustituir el calentamiento convencional por irradiación con microondas, conseguimos reducir de manera notable el tiempo de reacción (45 minutos) y mejorar los rendimientos descritos (Esquema 1.31).

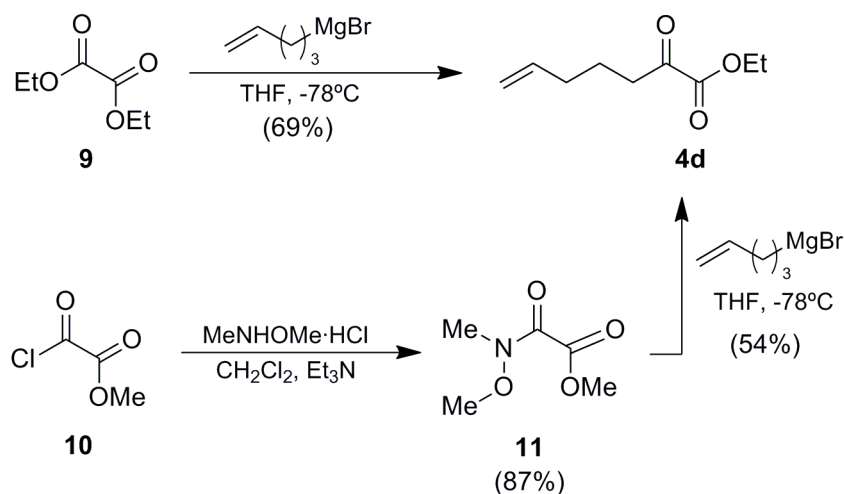


Esquema 1.31.

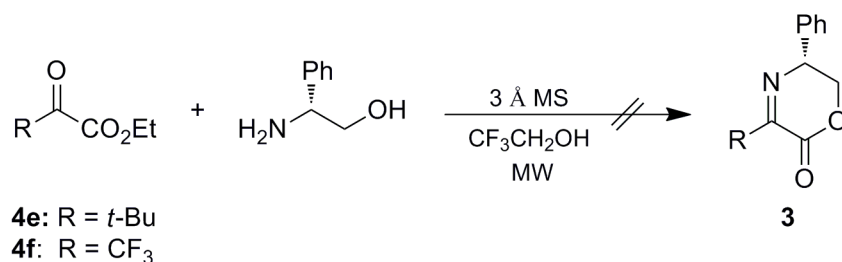
Los α-cetoésteres de partida **4a-c** son productos comerciales mientras que el 2-oxohept-6-enoato de etilo (**4d**) se sintetizó haciendo reaccionar el correspondiente Grignard con oxalato de dietilo **9**¹⁷⁹ (Esquema 1.32). Puesto que la adición de una segunda molécula de

¹⁷⁹ Macritchie, J. A.; Silcock, A.; Willis, C. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3895-3902.

magnesiano al compuesto **4d** limitaba el rendimiento del proceso, se intentó mejorar el resultado de la síntesis llevando a cabo la adición del bromuro de 4-pentenilmagnesio sobre la amida de Weinreb **11**.¹⁸⁰ Sin embargo, la formación de otro tipo de subproductos, no permitió mejorar el rendimiento (54%), por lo que se decidió utilizar el método directo, más eficaz.



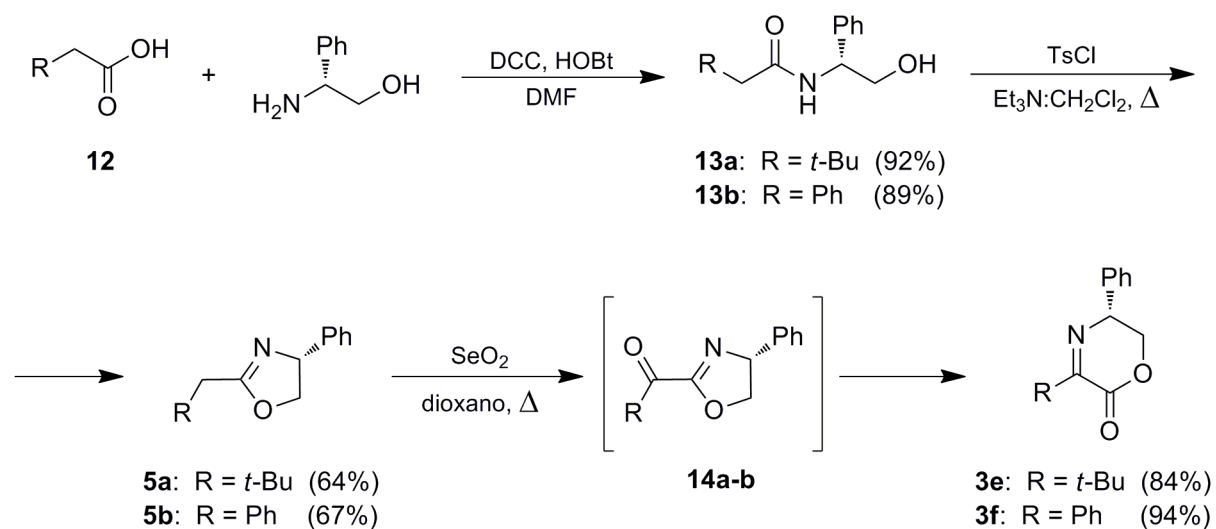
Con el objetivo de dotar de una mayor diversidad estructural a nuestro método de obtención de aminoalcoholes, se trató de condensar bajo las condiciones habituales el (*R*)-fenilglicinol con 3,3-dimetil-2-oxobutirato de etilo (**4e**) y con 3,3,3-trifluoropiruvato de etilo (**4f**), pero ninguna de las dos reacciones tuvo lugar (Esquema 1.33).



Por el contrario, las iminolactonas con sustituyentes aromáticos y restos alquílicos cuaternarios pudieron ser preparadas empleando la transposición de ceto-oxazolinas **14** con SeO₂ descrita por Schafer y Molinski¹²⁶ (Esquema 1.34). La condensación de los ácidos comerciales **12** con (*R*)-fenilglicinol condujo a las correspondientes amidas **13** que seguidamente, fueron transformadas en las oxazolinas quirales **5** por reacción con TsCl.

¹⁸⁰ (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818. (b) Balasubramaniam, S.; Aidhem, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707-3738.

Finalmente, la oxidación con SeO_2 seguida de transposición *in situ* dio lugar a las iminolactonas **3e** y **3f** con buenos rendimientos.



Esquema 1.34.

1.3.- 2. Síntesis de los anti-β-amino-α-(trifluorometil)-alcoholes.

1.3.- 2.1. Adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las iminolactonas 3.

Tal como hemos comentado en la introducción general, cuando se pretende utilizar el reactivo de Ruppert-Prakash (TMSCF_3) las condiciones de reacción deben ser optimizadas, ya que éstas suelen depender en gran medida del compuesto a trifluorometilar. Así, empleando como sustrato modelo la iminolactona **3a** (R = Me) se llevó a cabo un estudio de diversos activadores y condiciones de reacción (Tabla 1.1). En una primera aproximación, la adición de TMSCF_3 se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Shreeve *et al.* para la

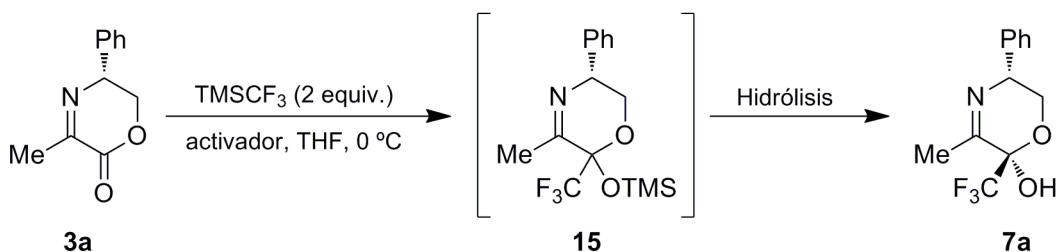
trifluorometilación de α -cetoamidas,¹⁸¹ que empleaba como iniciador 0.5 equivalentes de TBAF y al cabo de 1.5 horas añadía una disolución de HCl 6M dejando agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta etapa de hidrólisis resultaba necesaria ya que el nuevo grupo hidroxilo quedaba parcialmente sililado. Sin embargo, al realizar este procedimiento experimental con nuestro sustrato, el tratamiento ácido hubo de ser modificado ya que produjo la hidrólisis parcial del ciclo dando lugar a una mezcla compleja de productos. Por tanto, se probó un procedimiento alternativo de hidrólisis más suave consistente en la adición de agua seguida de agitación durante una hora, el cual no resultó del todo eficiente ya que en el espectro de ^{19}F de RMN se identificó una mezcla del producto final **7a** y los silil lactoles **15**. Finalmente, la adición de la mezcla de reacción sobre una disolución de cloruro amónico saturada seguida de agitación durante 3 horas permitió obtener el compuesto **7a** como único diastereoisómero, con un rendimiento del 56% (Entrada 1). Sin embargo, al realizar varias veces esta reacción se observó que la calidad de la disolución de TBAF influía enormemente en su reproducibilidad y aunque la solubilidad de esta sal en disolventes orgánicos parecía constituir *a priori* una clara ventaja frente a otro tipo de iniciadores, su elevada higroscopicidad llegó en ocasiones a impedir que la adición ocurriera. En un intento por contrarrestar este efecto, se agitó la disolución de TBAF con tamices moleculares durante dos horas antes de ser utilizada, pero la adición tampoco tuvo lugar y se decidió buscar otras condiciones de reacción.

De forma paralela se había comprobado que tanto la disminución de la temperatura, como el orden de adición o el disolvente empleado, no producían cambios aparentes en el rendimiento, por lo que el proceso de optimización se restringió a la búsqueda del mejor activador. Al emplear TBAT (Entrada 2), el iminolactol **7a** se aisló sin necesidad de realizar ningún procedimiento adicional de hidrólisis. Sin embargo, el rendimiento fue moderado debido a que los subproductos del TBAT resultaban difícilmente separables del producto final por columna cromatográfica. Con CsF, la adición se completaba con un equivalente del mismo y a continuación, debía añadirse un exceso de TBAF para eliminar el resto trimetilsililo (Entrada 3). Como el rendimiento no mejoró, se decidió probar también iniciadores que no aportaran iones fluoruro como *tert*-butóxido potásico^{94c,d} (Entrada 4) y carbonato potásico¹¹⁰ (Entrada 5). En este último caso, tras llevar a cabo una hidrólisis con una disolución saturada de NH_4Cl durante cuatro horas, junto al producto final **7a** todavía se obtuvo un 12% del producto sililado **15** y al aumentar el tiempo de hidrólisis a 15 horas, se

¹⁸¹ Singh, R. P.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2579-2581.

produjo la descomposición de la mezcla de reacción. Afortunadamente, el TASF dio lugar únicamente al iminolactol desprotegido con un rendimiento del 74% (Entrada 6), por lo que tras realizar una segunda optimización del número de equivalentes que permitió reducir a 0.3 la cantidad de TASF necesaria (Entrada 7), las condiciones experimentales para la adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las iminolactonas **3** quedaron establecidas.

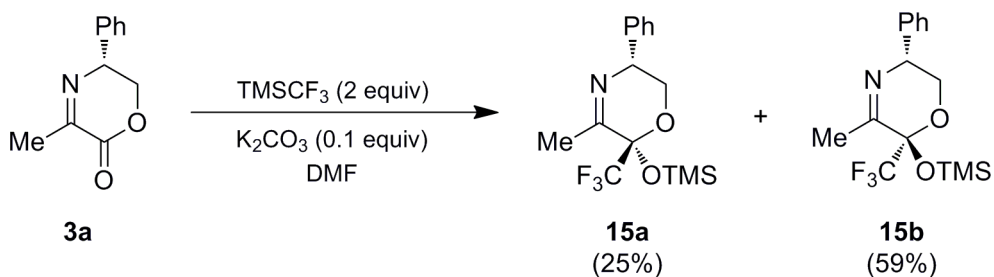
Tabla 1.1. Adición de TMSCF_3 a la iminolactona **3a.**



Entrada	Activador (equiv.)	Hidrólisis	Rdto (%)
1	TBAF (0.5)	Dis. ac. NH_4Cl	56
2	TBAT (0.5)	-	54
3	CsF (1)	10 equiv. dis. 1.0 M de TBAF	55
4	KO- <i>t</i> Bu (0.5)	Dis. ac. NH_4Cl	38
5 ^a	K_2CO_3 (0.1)	Dis. ac. NH_4Cl	65
6	TASF (0.5)	-	74
7	TASF (0.3)	-	72

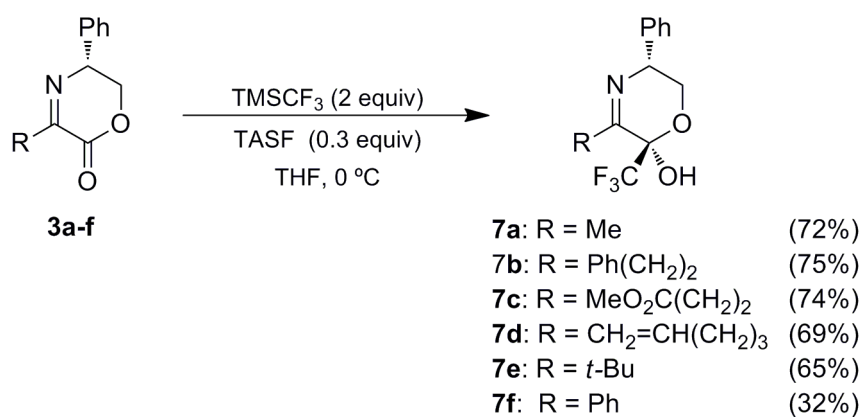
^a La reacción se realizó empleando DMF como disolvente a t.a.

Resulta interesante destacar que el empleo de las condiciones de la entrada 5 reduciendo al mínimo el tiempo de hidrólisis dio lugar con buen rendimiento a los silil lactoles **15a** y **15b** en una proporción 1:2, los cuales pudieron ser separados mediante columna cromatográfica (Esquema 1.35). Este resultado contrasta con la obtención de un único lactol **7a** cuando se lleva a cabo la hidrólisis del grupo TMS.



Esquema 1.35.

A continuación, se procedió a trifluorometilar el resto de iminolactonas **3** sintetizadas en el apartado anterior, utilizando 0.3 equivalentes de TASF como iniciador (Esquema 1.36). En todos los casos la adición se produjo de manera quimio- y diastereoselectiva, resultando los rendimientos ligeramente dependientes del volumen estérico del resto R. La iminolactona **3f** (R = Ph) fue la única que dio lugar a un bajo rendimiento y para poder obtener unos resultados reproducibles, tanto las condiciones de reacción como el progreso de la misma debían ser controladas con detalle. En el caso de la iminolactona **3c** [R = (MeO₂C(CH₂)₂)], únicamente se observó adición sobre el carbonilo de la lactona quedando el de la cadena lateral inalterado.



Esquema 1.36.

La identificación estructural de cada uno de los iminolactoles **7** se realizó mediante el estudio de sus datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹⁹F. Al comparar los espectros de RMN de ¹H de los compuestos de partida y los productos de adición, únicamente se produjo un ligero desapantallamiento de las señales correspondientes al sistema cíclico debido al efecto electrón-atractor del CF₃, cuya presencia quedó confirmada al observarse un único singlete en los espectros de RMN de ¹⁹F. Los cambios más evidentes tuvieron lugar en los espectros de RMN de ¹³C ya que la señal correspondiente al grupo carbonilo de la lactona desapareció y se identificaron dos nuevos cuadrupletes originados por el acoplamiento con los tres átomos de flúor. A modo de ejemplo, en el compuesto **7a** la señal correspondiente al CF₃ apareció a δ 123.7 ppm y presentaba una constante de acoplamiento de 285.4 Hz, mientras que la constante del otro cuadruplete (90.7 ppm) tenía un valor consistente con una distancia de dos átomos respecto a los átomos de flúor (²J_{CF} = 32.4 Hz) y aparecía bastante desapantallado al estar unido a dos átomos de oxígeno (Figura 1.6).

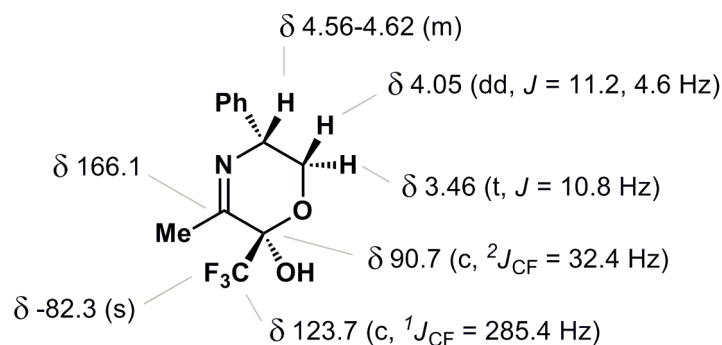


Figura 1.6. Datos de RMN 1H , ^{13}C y ^{19}F del compuesto **7a**.

En un primer momento no se pudo asignar con total seguridad la estereoquímica del nuevo centro quiral en los productos de adición **7**. Sin embargo, no ocurrió lo mismo con el par de diastereoisómeros sililados **15a** y **15b** cuya configuración se elucidó por medio de experimentos 1H - ^{19}F HOESY (Figura 1.7). En los dos espectros se observó un pico de cruce entre la señal de ^{19}F RMN del grupo trifluorometilo y la señal de 1H correspondiente al metilo. Sin embargo, la clave de la asignación vino dada por el efecto nOe que se produjo en el compuesto **15b** con la señal del protón del CH_2 en posición pseudoaxial, lo que indicaba que ambos restos se encontraban situados en la misma cara de la molécula. La orientación pseudoecuatorial en la que se encuentra el grupo CF_3 en el compuesto **15a**, provoca que éste se encuentre muy alejado del resto de protones cíclicos y no se observe ningún efecto nOe adicional. Así, esta asignación estereoquímica se fundamenta además en la conformación tipo semi-silla adoptada por la molécula. En ésta, el grupo fenilo se dispone con orientación pseudoecuatorial, tal como se deduce de la existencia de un acoplamiento *trans*-diaxial entre el protón bencílico H_a y el protón adyacente H_c ($J_{H_a-H_c} = 10.9$ y 12.0 Hz para **15a** y **15b**, respectivamente).

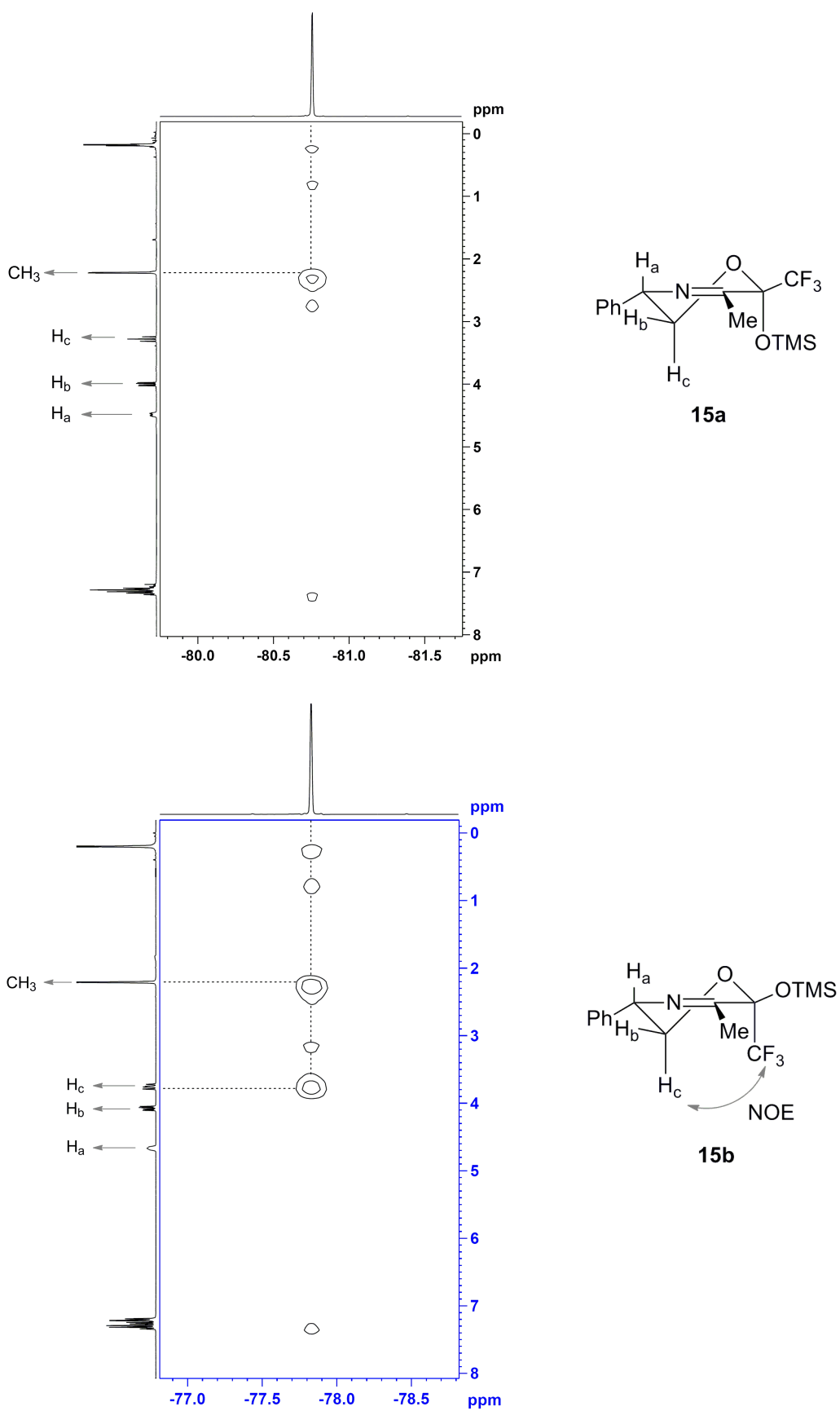
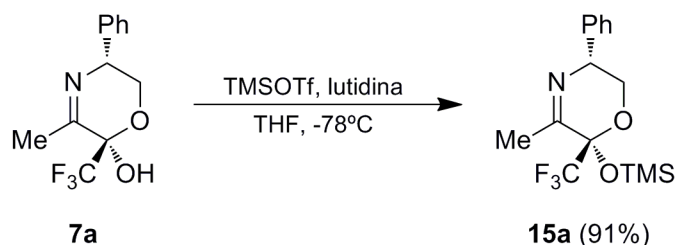


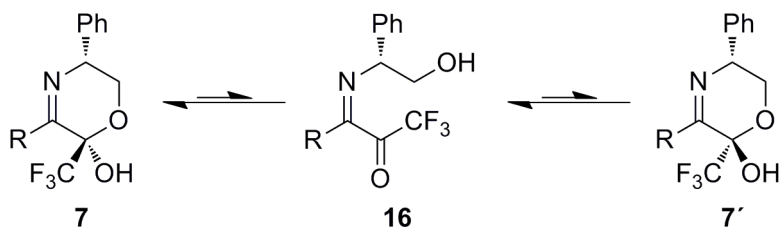
Figura 1.7. Espectros de ^1H - ^{19}F HOESY de los compuestos **15a** y **15b**.

Finalmente, la estereoquímica de los compuestos de adición **7a-f** pudo determinarse de manera inequívoca protegiendo el alcohol del compuesto **7a** con un grupo TMS (Esquema 1.37) y comparando posteriormente los datos espectroscópicos del producto así obtenido con los de **15a** y **15b**. Al coincidir completamente con los del primero, la configuración de los (trifluorometil)iminolactoles **7** se asignó como (3*S*,5*R*).



Esquema 1.37.

De los resultados obtenidos cabe deducir que la adición de TMSCF_3 a las iminolactonas de partida **3a-f** transcurre con baja diastereoselectividad. Sin embargo, al hidrolizar el grupo TMS, los dos lactoles diastereoisoméricos **7** y **7'** equilibran a través de la (trifluorometil)iminocetona **16** (Esquema 1.38), dando lugar a la formación exclusiva del isómero **7** con el grupo hidroxilo en disposición pseudoaxial.



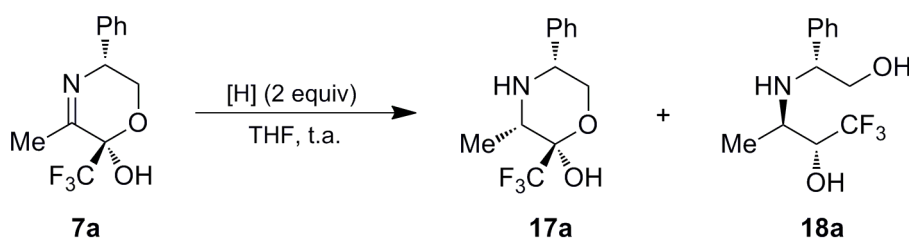
Esquema 1.38.

1.3.- 2.2. Reducción de los (trifluorometil)iminolactoles **7**.

Siguiendo nuestro esquema sintético, a continuación se llevó a cabo la reducción de los (trifluorometil)iminolactoles **7a-f**. Para obtener los mejores rendimientos y diastereoselectividades, se evaluaron diversos agentes reductores sobre el iminolactol **7a** empleando THF como disolvente y dos equivalentes de reactivo (Tabla 1.2). Con Dibal-H, tanto a -78°C como a temperatura ambiente no se produjo reacción y se recuperó el sustrato de partida (Entrada 1). Al utilizar Red-Al, en el espectro de RMN de ^{19}F del crudo de reacción se

observó la formación del diol **18a** en muy baja proporción y pobre diastereoselectividad. Este reactivo produjo mayoritariamente la reducción del grupo imino dando lugar a una mezcla 75:25 del aminolactol **17a** y su correspondiente epímero (Entrada 2). Esta reducción parcial también se observó al emplear NaBH_3CN pero en este caso, la proporción de aminolactoles fue de 90:10 lo que permitió aislar y caracterizar el compuesto mayoritario **17a** con un rendimiento del 39% (Entrada 3). La reducción se completó por primera vez con LiAlH_4 pues en el crudo de reacción no se detectó la presencia de sustrato de partida **7a** ni de los correspondientes aminolactoles. Sin embargo, una alta presencia de impurezas impidió determinar la diastereoselectividad del proceso (Entrada 4). Con NaBH_4 , el ensayo se llevó a cabo en una mezcla de THF/ H_2O (10:1), obteniéndose una mezcla de dioles en una proporción 48:32:11:8 (Entrada 5). Finalmente, el LiBH_4 dio lugar a los mejores resultados ya que la reacción se completó en dos horas y se observó la formación muy predominante de uno de los posibles diastereoisómeros (Entrada 6).

Tabla 1.2. Reducción del iminolactol 7a.



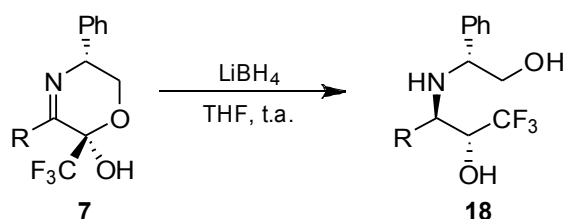
Entrada	Agente Reductor	Conversión 7a:17a:18a	r.d. 17a ^a	r.d. 18a ^a	Rdto. Global (%)
1	Dibal-H	100:0:0	–	–	–
2	Red-Al	0:92:8	75:25	62:27:8:3	53
3	NaBH_3CN	0:65:35	90:10	68:23:8:0	60
4	LiAlH_4	0:0:100	–	–	–
5	NaBH_4	0:0:100	–	48:32:11:8	69
6	LiBH_4	0:0:100	–	96:2:2:0	74

^a La proporción diastereoisomérica se determinó por integración de las señales del espectro de RMN de ¹⁹F.

Determinado el agente reductor óptimo, se sintetizaron a continuación el resto de aminoalcoholes **18** con buenas selectividades (Tabla 1.3). Durante la reacción con el compuesto **7c** ($\text{R} = \text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$), el éster de la cadena lateral se redujo parcialmente dando

lugar a una mezcla de productos. Adicionando 4 equivalentes de LiBH_4 , la reducción de ambos grupos se completó obteniéndose el rendimiento y la proporción diastereoisómerica indicados en la tabla (Entrada 3). Tal como puede observarse, las peores diastereoselectividades se produjeron al reducir los compuestos con sustituyentes R ramificados (Entradas 5 y 6). De hecho, como la reducción del compuesto **7f** (R = Ph) dio lugar en el mejor de los casos a una mezcla inseparable de dioles, se desestimó seguir trabajando con este compuesto.

Tabla 1.3. Reducción de los iminolactoles 7.



Entrada	7	R	18	r.d. ^a	Rdto global (%)
1	7a	Me	18a	96:2:2:0	74
2	7b	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	18b	85:12:2:1	88
3	7c	$\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$	18c^b	91:5:4:0	68
4	7d	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$	18d	89:5:3:3	74
5	7e	<i>t</i> -Bu	18e	73:18:6:3	75
6	7f	Ph	18f	55:34:9:2	55

^a La proporción diastereoisómerica se determinó por integración de las señales del espectro de RMN de ^{19}F .

^b Se produjo también la reducción del grupo éster (R= $\text{HO}(\text{CH}_2)_3$).

La estructura de los aminodíoles **18** fue elucidada a partir de sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{19}F y ^{13}C y de su análisis por espectroscopía de masas de alta resolución. En la figura 1.8 se muestran las señales de RMN más relevantes del producto **18a** a través de las cuales se confirmó que la doble reducción había tenido lugar. El acoplamiento entre la agrupación trifluorometilada y el nuevo hidrógeno metínico situado en posición alfa, dio lugar a la aparición en el espectro de ^{19}F de un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 7.9$ Hz. Por otra parte, en el espectro de RMN de ^{13}C se identificó con ayuda de un experimento DEPT, la aparición de dos nuevos carbonos tipo CH; el que aparecía a un mayor desplazamiento químico se encontraba acoplado con los átomos de flúor, lo que

resultaba congruente con el hecho de estar unido al oxígeno, átomo más electronegativo que el nitrógeno. Por último, en el espectro de RMN de ^1H , las señales correspondientes al fenilglicinol se desplazaron a campos más altos y aparecieron las señales de los dos nuevos hidrógenos metínicos.

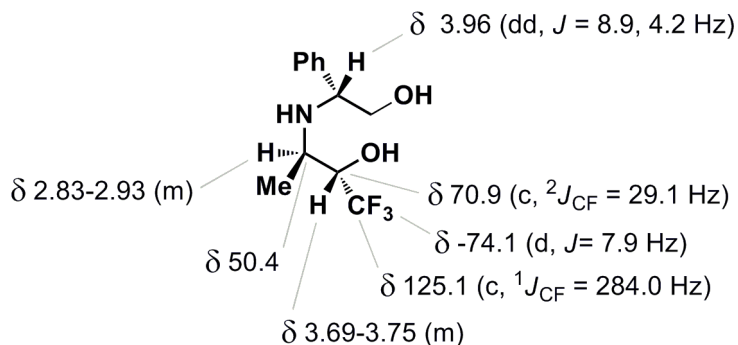
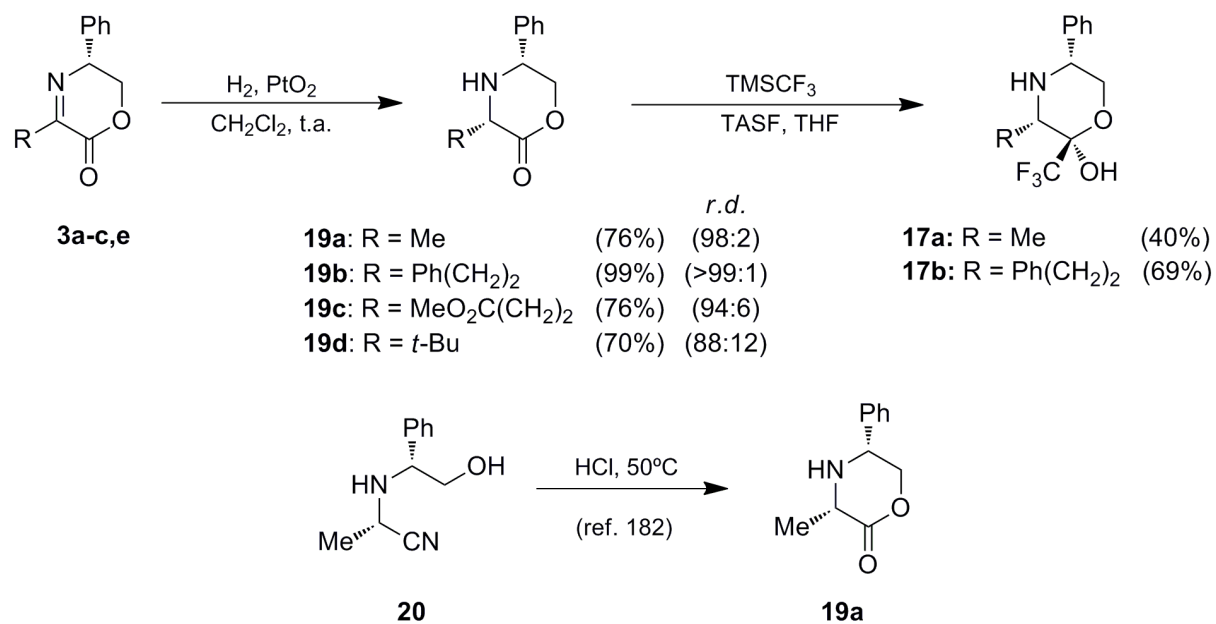


Figura 1.8. Datos de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F del compuesto **18a**.

La configuración *anti* de los diastereoisómeros mayoritarios **18** se estableció posteriormente tras la eliminación del auxiliar quiral y síntesis de las correspondientes oxazolidinonas, compuestos descritos en la bibliografía.¹⁵⁵

En el caso del aminolactol **17a** resultante de la reducción del grupo imino de **7a** (Tabla 1.2), su estereoquímica se determinó llevando a cabo la preparación de este mismo compuesto a través de una ruta de síntesis alternativa. Así, la hidrogenación de las iminolactonas de partida **3a** y **3b** en presencia de PtO_2 ,^{122b} dio lugar a las aminolactonas *cis* **19a** y **19b** como únicos diastereoisómeros (Esquema 1.39). Previamente, en la bibliografía se habían descrito los productos de hidrogenación de las imininolactonas **3c** y **3e**.^{122c,126a} Así mismo, se había observado que la selectividad disminuía según aumentaba el volumen estérico del grupo R. Por otro lado, la configuración del compuesto **19a** era conocida ya que había sido previamente sintetizado a través de la hidrólisis del nitrilo **20**.¹⁸² A continuación, la adición de TMSCF_3 sobre **19a** condujo al aminolactol **17a** cuyos datos espectroscópicos de RMN coincidieron con los del diastereoisómero mayoritario de la reducción de **7a**. De manera análoga se obtuvo también el aminolactol **17b** a partir de **19b**.

¹⁸² Inaba, T.; Kozono, I.; Fujita, M.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2359-2365.

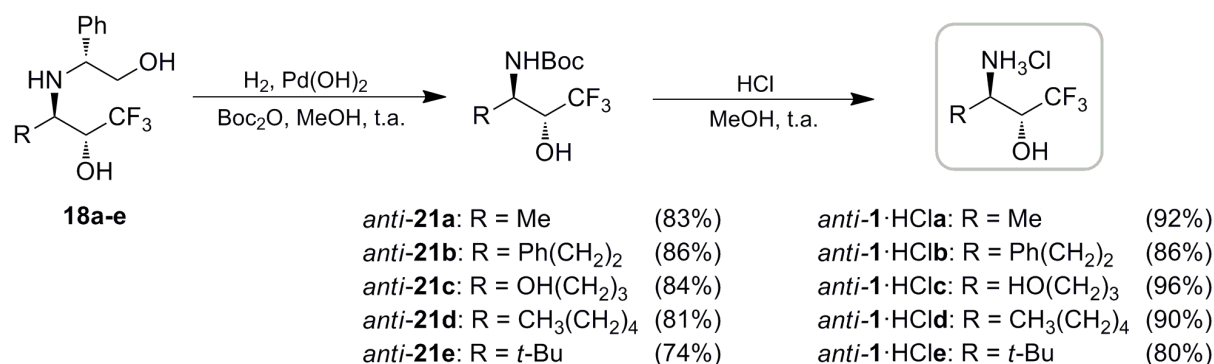


Esquema 1.39.

1.3.- 2.3. Síntesis de los aminoalcoholes libres anti-1.

En esta última etapa se procedió a eliminar el auxiliar quiral para obtener los (trifluorometil)aminoalcoholes *anti* libres en forma de clorhidrato.

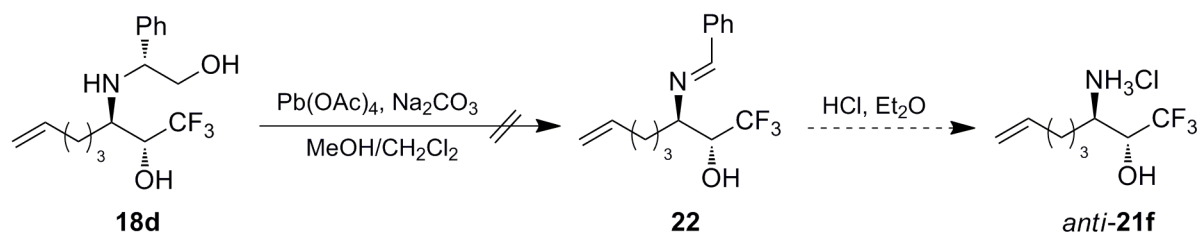
La hidrogenólisis del auxiliar quiral se llevó a cabo en presencia de 2 equivalentes de Boc₂O para poder purificar con mayor facilidad los compuestos finales. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 1 atm de presión de hidrógeno y los aminoalcoholes *N*-Boc protegidos *anti*-1 fueron aislados por cromatografía en columna flash en gel de sílice (Esquema 1.40). A continuación, mediante un tratamiento con una disolución comercial de HCl anhidro, se eliminó el grupo Boc de los compuestos *anti*-21 y así se obtuvieron los aminoalcoholes libres *anti*-1·HCl con excelentes rendimientos.



Esquema 1.40.

Al someter el compuesto **18e** a hidrogenólisis, por RMN de ¹⁹F se observó la presencia de dos señales doblete a $\delta -76.91$ y $\delta -76.97$ ppm, en una proporción 5.4:1. Esta supuesta mezcla no pudo ser separada por columna cromatográfica ni mediante un análisis por GC-MS. Sin embargo, al llevar a cabo la formación del clorhidrato se obtuvo de nuevo un único compuesto por lo que se concluyó que dicha mezcla debía estar constituida por algún tipo de isómeros conformacionales.

Por otra parte, la eliminación del fenilglicinol del compuesto **18d** produjo así mismo la hidrogenación del doble enlace situado en la cadena lateral, por lo que tratando de mantener dicha funcionalidad se intentó en vano desproteger **18d** a través de una oxidación con Pb(OAc)₄ (Esquema 1.41).



Esquema 1.41.

1.3.- 2.4. Explicación del transcurso estereoquímico de la etapa de reducción de los (trifluorometil)iminolactoles 7.

El LiBH₄ es un agente reductor que actúa por transferencia nucleofílica de hidruro al grupo a reducir. Habitualmente, éste se encuentra activado por coordinación con el catión litio y el ataque del reductor ocurre mayoritariamente por la cara menos impedida. En

consecuencia, el resultado estereoquímico del proceso suele explicarse mediante consideraciones estéricas (Figura 1.9).

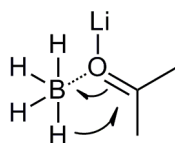
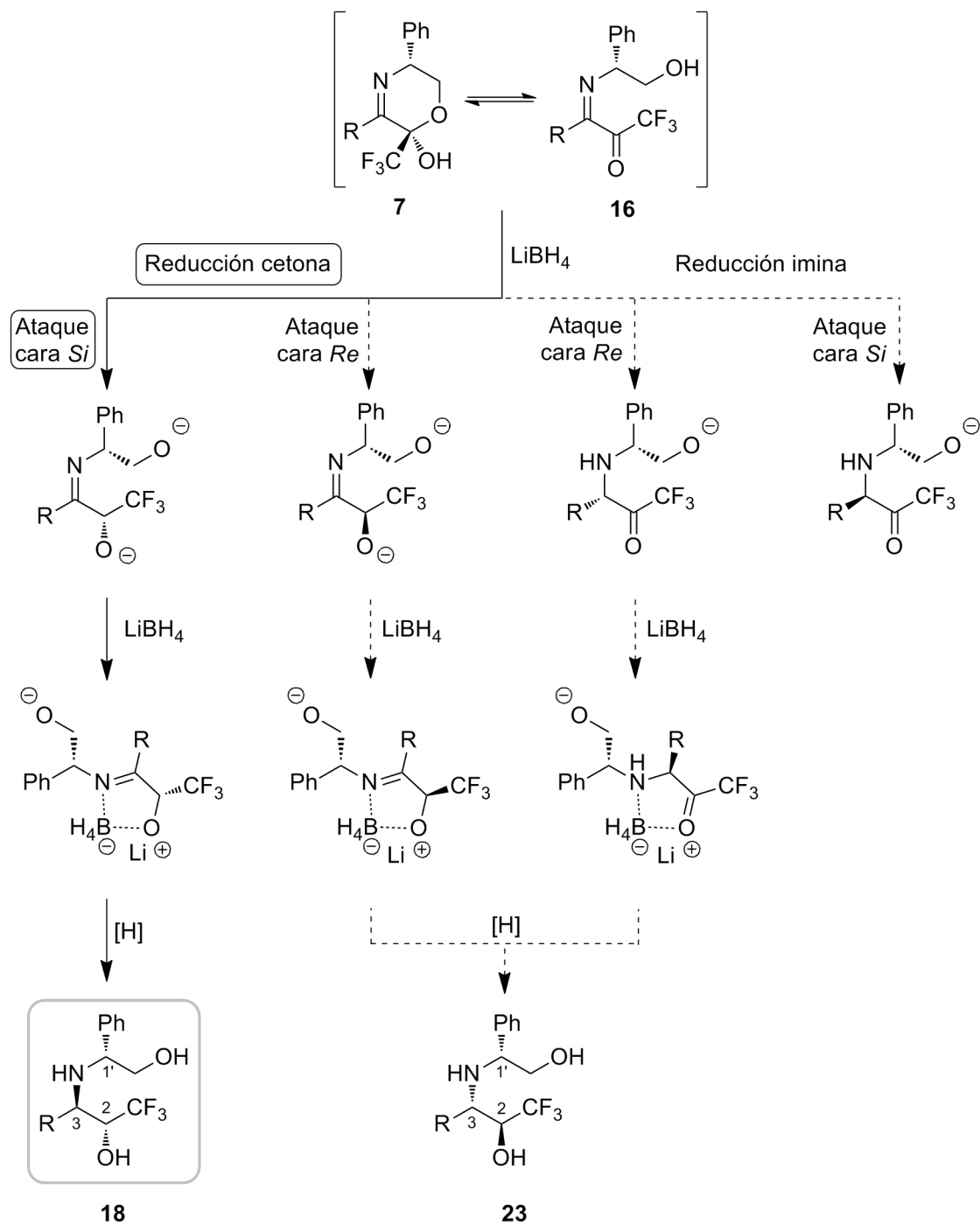


Figura 1.9.

La reducción de los (trifluorometil)iminolactoles **7** dio lugar mayoritariamente al diastereoisómero *anti*-(2*R*,3*R*,1'*R*) **18**, aunque también se detectaron como productos minoritarios, el diastereoisómero *anti*-(2*S*,3*S*,1'*R*) y los correspondientes diastereoisómeros *sin* (Tabla 1.3). Tal como veremos a continuación, mientras que la obtención mayoritaria de los aminoalcoholes *anti* puede explicarse a través del modelo de quelación de Cram, el transcurso estereoquímico de la reacción depende de que grupo se reduce en primer lugar (Esquema 1.42). En nuestro caso, la formación preferente de **18** indica que el grupo carbonilo de la iminocetona **16** (en equilibrio con el lactol **7**) se reduce antes que el grupo imino.¹⁸³ Además, al encontrarse la cara *Re* de la cetona muy impedida por el fenilglicinol (aproximación a, Figura 1.10), la adición del hidruro ocurre mayoritariamente por la cara *Si* (aproximación b, Figura 1.10). En este ataque preferente b, el agente reductor se acerca por la parte inferior de la molécula en la que se encuentra situado el resto R lo que permite explicar por qué el incremento de volumen del grupo R conduce a un descenso de la diastereoselectividad: al aumentar las repulsiones estéricas durante la adición de hidruro se produce en mayor medida la reducción previa del grupo imino y/o el ataque por la cara *Re* de la cetona dando lugar ambas opciones al diastereoisómero *anti*-(2*S*,3*S*,1'*R*) **23**. Finalmente, la segunda reducción transcurre a través de un sistema quelado el cual resulta posible al presentar nuestros sustratos de partida **7**, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno en posiciones contiguas y con pares de electrones libres capaces de coordinarse con el átomo de boro.¹⁸⁴ El quelato determina la cara menos impedida por la que sucede el ataque al grupo imino que es la contraria al grupo CF₃, y que da lugar al diastereoisómero mayoritario **18**. Por su parte, la formación de los isómeros minoritarios *sin* se justifica a partir de la reducción por la cara más impedida en los quelatos intermedios.

¹⁸³ (a) Alcaide, B.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Mardomingo, R.; Pérez-Ossorio, R. Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1981**, 3234-3238. (b) Alcaide, B.; Domínguez, G.; López-Mardomingo, R.; Pérez-Ossorio, R.; Plumet, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 99-103.

¹⁸⁴ (a) Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2653-2656. (b) McGarvey, G. J. Kimura, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5420-5422.



Esquema 1.42.

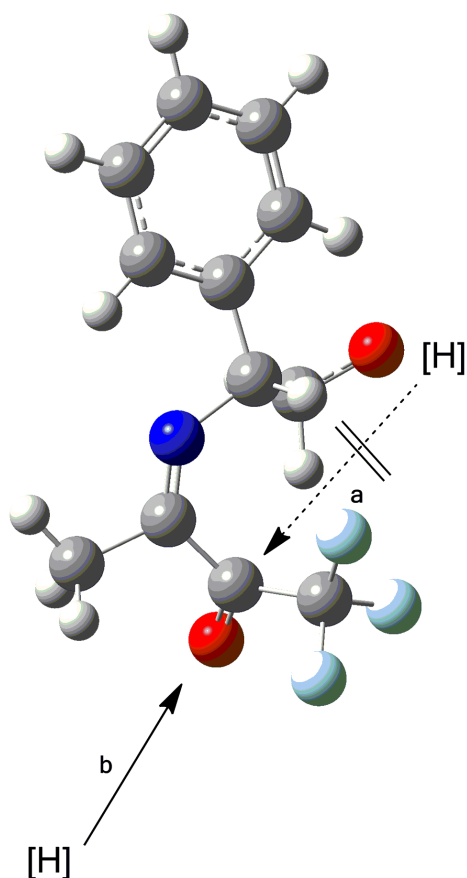
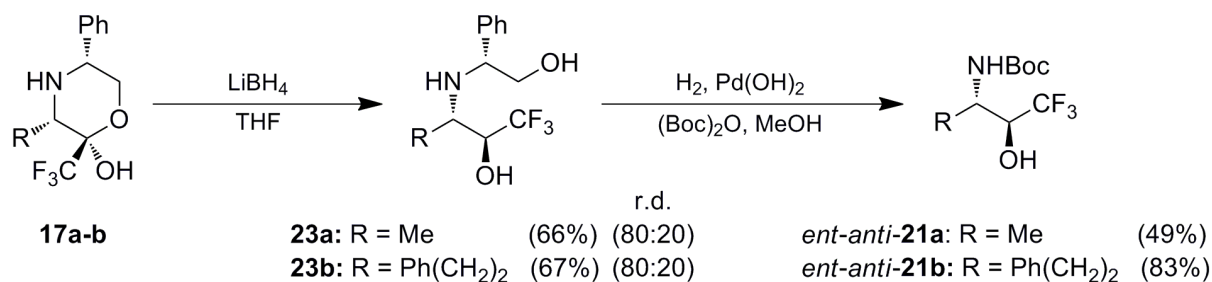


Figura 1.10.

La reducción inicial del grupo imino quedó descartada pues ésta conduciría preferentemente a la configuración (*S*) en el grupo amino resultante (tal como se observó al reducir parcialmente el iminolactol **7a** con NaBH₃CN (Tabla 1.2)), dando lugar finalmente al aminodiol *anti*-(2*S*,3*S*,1'*R*) **23**. Esto se comprobó experimentalmente al reducir con LiBH₄ los aminolactoles **17a-b** obtenidos por medio de la ruta sintética del Esquema 1.39. Esta reacción condujo a una mezcla de diastereoisómeros 80:20 de los aminodiolos **23a-b**, cuya estereoquímica se confirmó posteriormente al transformarlos en los *N*-Boc aminoalcoholes *ent-anti*-**21a-b** (Esquema 1.43). Los espectros de RMN de estos compuestos resultaron idénticos a los compuestos *anti*-**21a-b** (Esquema 1.40), mientras que las medidas de la rotación óptica fueron de signo contrario (Tabla 1.4). De esta forma, la preparación de ambos enantiómeros de los aminoalcoholes *anti* es factible a partir de la misma configuración en el auxiliar quiral.



Esquema 1.43.

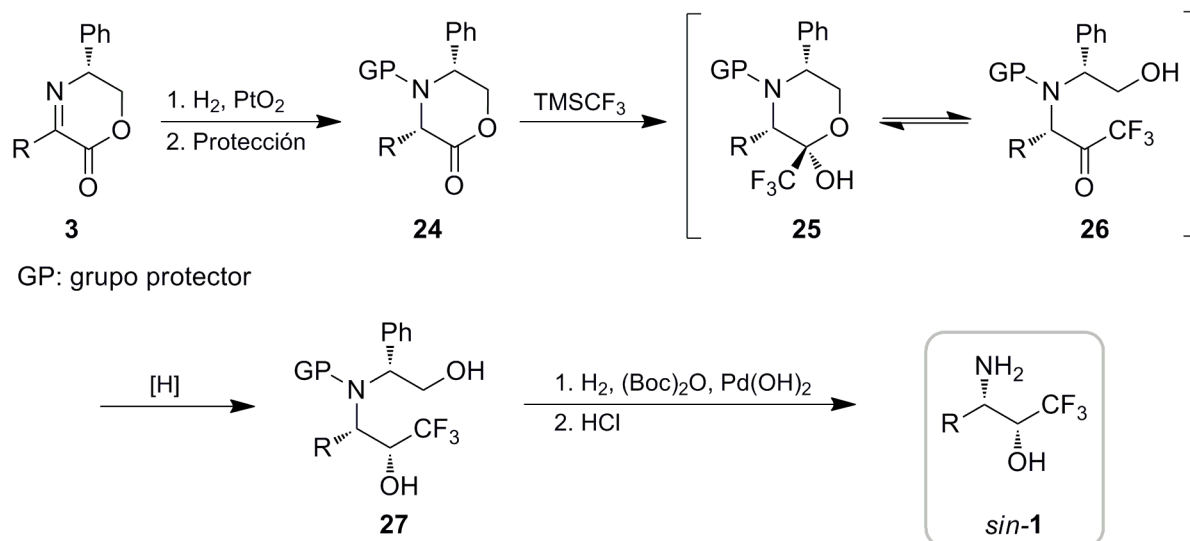
Tabla 1.4. Medida de la rotación específica de los aminoalcoholes N-Boc-protectados anti-21a-b y ent-anti-21a-b.

Compuesto	$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (CHCl ₃)	Compuesto	$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (CHCl ₃)
anti-21a	+18.9 (c 0.8)	ent-anti-21a	-23.9 (c 0.8)
anti-21b	-19.9 (c 0.7)	ent-anti-21b	+20.4 (c 1.0)

1.3.- 3. Síntesis de los *sin-β-amino-α*-(trifluorometil)alcoholes.

De acuerdo con los objetivos planteados, a continuación se procedió a preparar los aminoalcoholes *sin-1*. Para la obtención de estos compuestos se pensó en emplear como etapa clave la reducción de los aminolactoles *N*-protectados **25** (en equilibrio con las cetonas **26**) ya que al no disponer el átomo de nitrógeno de pares de electrones libres con los que formar el sistema quelado, la diastereoselectividad de la reducción se regiría por el modelo de Felkin-Ahn.¹⁸⁵ Los compuestos **25** podrían ser sintetizados a través de la hidrogenación de las iminolactonas de partida **3** llevando a cabo la introducción del grupo protector previamente a la adición del reactivo de Ruppert-Prakash, pues de esta manera se evitarían problemas de selectividad con el grupo hidroxilo del lactol (Esquema 1.44). En los siguientes apartados se describirá el desarrollo de esta secuencia sintética.

¹⁸⁵ Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.



Esquema 1.44.

El modelo de Felkin-Anh predice la formación mayoritaria del producto de adición por la cara menos impedida de la conformación preferente del estado de transición,¹⁸⁶ que es aquella en la que el sustituyente más voluminoso del carbono adyacente al grupo carbonilo se encuentra situado de forma perpendicular al plano formado por éste. Por tanto, la cara menos impedida resulta ser la contraria a este grupo (Figura 1.11). Este modelo se fundamenta en una combinación de efectos estéricos y electrónicos. Con respecto a estos últimos, cuando el agente reductor ataca, se produce una interacción entre el ion hidruro y el LUMO del grupo carbonilo que recibe los electrones del nucleófilo. Este orbital resulta estabilizado y en consecuencia facilita la reacción, cuando el grupo mas voluminoso (L) se encuentra perpendicular al plano del carbonilo, ya que se posibilita el establecimiento de una interacción favorable entre el orbital σ asociado al incipiente enlace C-H y el orbital antienlazante σ^* del enlace C-L.

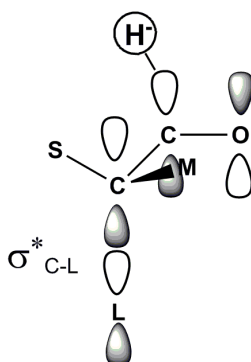


Figura 1.11.

¹⁸⁶ (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2205-2208. (b) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *5*, 383-386.

En la figura 1.12 se muestra la conformación preferente que cabe esperar para nuestros sistemas y que favorece la adición por la cara *Si* de la cetona. Así, la adición del hidruro se produciría mayoritariamente por la cara menos impedida del carbonilo opuesta al grupo R, dando lugar a los aminoalcoholes *sin* (*2S,3R*).

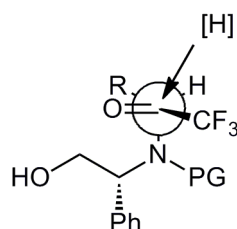
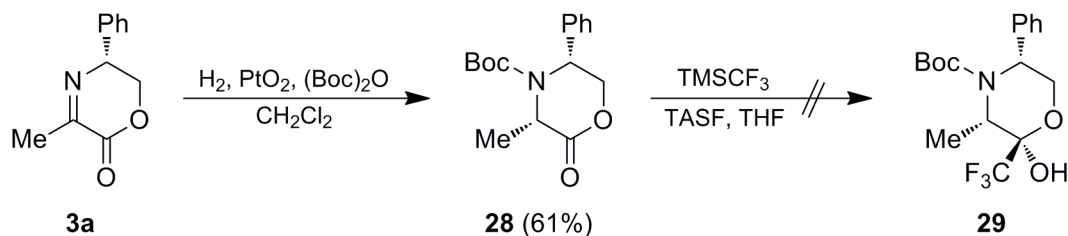


Figura 1.12.

1.3.- 3.1. Adición del reactivo de Ruppert-Prakash a las bencilaminolactonas 30.

En una primera aproximación, se eligió el Boc como grupo protector debido a los buenos resultados que éste había dado en la síntesis de los aminoalcoholes *anti*. Para incorporarlo en nuestras moléculas, se realizó la hidrogenación de la dehidromorfolinona de partida **3a** en presencia de anhídrido de Boc. Tras purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna *flash*, el compuesto **28** fue aislado con un rendimiento del 61% y seguidamente, se le adicionó el reactivo de Ruppert-Prakash bajo las condiciones establecidas anteriormente (Esquema 1.45). Sin embargo, esta reacción dio lugar a una mezcla compleja y el producto esperado **29** no pudo obtenerse.

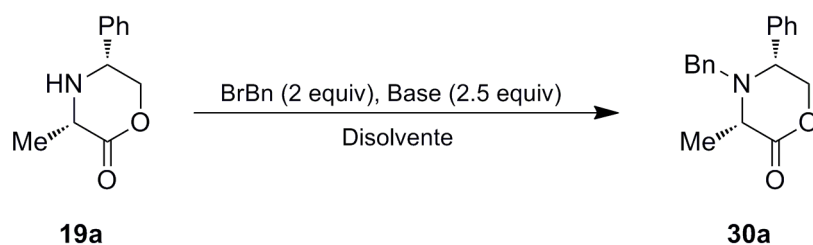


Esquema 1.45.

A continuación, se intentó proteger la aminolactona **19a** con un resto bencilo, que es uno de los grupo protectores más utilizados cuando se pretende evitar la formación de

quelatos en reducciones de α -aminocetonas.¹⁸⁵ No obstante, la adición de BnBr en presencia de NaH como base y una cantidad catalítica de TBAI condujo a una mezcla compleja de productos (Tabla 1.5, Entrada 1). Empleando DMF como disolvente se obtuvo un resultado similar (Entrada 2), por lo que se decidió probar bases más suaves. Así, el empleo de Et₃N permitió aislar por primera vez el producto deseado **30a** aunque con un bajo rendimiento (Entrada 3), que no mejoró con K₂CO₃ en DMF a reflujo (Entrada 4). Sin embargo, la recuperación de sustrato de partida sin reaccionar nos hizo pensar que el rendimiento de **30a** podría ser mejorado aplicando microondas como fuente de calor. Al aislarse con un 82% el producto final, las condiciones óptimas quedaron establecidas (Entrada 5).

Tabla 1.5. Bencilación de la aminolactona 19a.



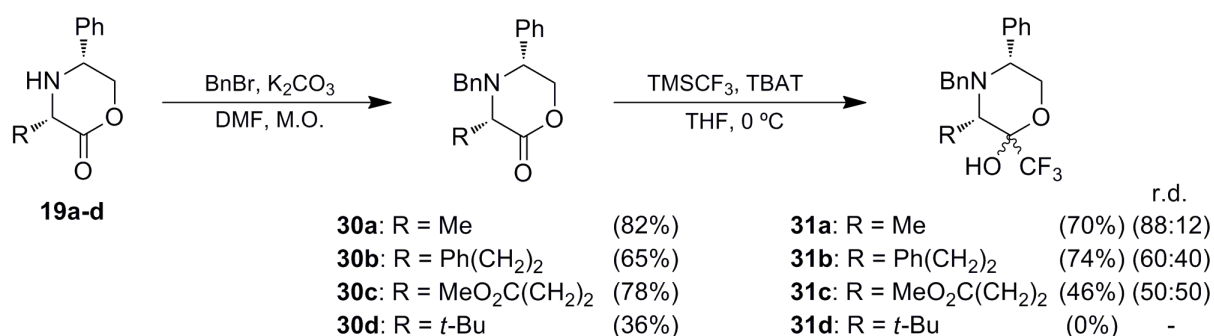
Entrada	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Resultado
1	NaH ^a	THF	25	24	Mezcla compleja
2	NaH ^a	DMF	25	1	Mezcla compleja
3	Et ₃ N	MeCN	100 (MW)	1	39%
4	K ₂ CO ₃	DMF	153	48	42% ^b
5	K ₂ CO ₃	DMF	100 (MW)	1	82%

^a Se emplearon 0.5 equiv de TBAI como aditivo.

^b Se recuperó un 39% de sustrato de partida.

Seguidamente, se procedió a sintetizar el resto de aminolactonas benciladas **30b-d** de forma análoga (Esquema 1.46). Los rendimientos de la bencilación de las morfolinonas hidrogenadas **19b-d** resultaron inversamente proporcionales al volumen estérico del resto R. Así, el compuesto **30d** se obtuvo con un rendimiento de tan sólo un 36% aunque el sustrato de partida podía recuperarse en un 42%. Al llevar a cabo la adición del reactivo de Ruppert-Prakash, las condiciones establecidas debieron ser revisadas pues la reacción con **30b** y **30c** no tuvo lugar. Afortunadamente, el empleo de TBAT como activador permitió sintetizar los lactoles **31a** y **31b** con buenos resultados aunque en el caso de **31c**, la trifluorometilación no

se completó y la aminolactona **30c** se recuperaba en un 14%. Finalmente, la adición de TMSCF_3 a **30d** no tuvo lugar por lo que se desistió preparar aminoalcoholes *sin* con sustituyentes α -ramificados. A diferencia de la adición sobre las iminolactonas **3**, en este caso se obtuvo una mezcla de lactoles más o menos inseparables por columna cromatográfica. Sin embargo, éstas se utilizaron como sustratos de partida en el siguiente paso de la secuencia sintética, la reducción, puesto que al transcurrir a través de una única cetona, la diastereoselectividad de la misma no debería verse afectada.

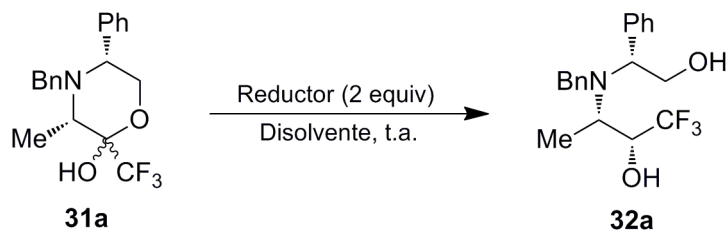


Esquema 1.46.

1.3.- 3.2. Reducción de los (trifluorometil)aminolactoles 31.

Al igual que en la trifluorometilación, las condiciones de reducción previamente optimizadas no dieron lugar a unos buenos resultados al ser empleadas con los compuestos *N*-protegidos **31a-c**. Por tanto, el agente reductor y el disolvente tuvieron que ser reevaluados (Tabla 1.6). La Entrada 1 muestra el resultado que se obtuvo al utilizar las condiciones descritas en el apartado anterior, bajo las cuales la reducción del aminolactol **31a** no se completó ni siquiera aumentando el tiempo de reacción a 24 horas. No obstante, la diastereoselectividad resultó excelente. Al cambiar de disolvente, el rendimiento no mejoró y en todos los casos, el sustrato de partida se recuperó mayoritariamente tras purificar la mezcla de reacción por columna cromatográfica en gel de sílice (Entradas 2 y 3). En consecuencia, se decidió cambiar de agente reductor: el NaBH_4 en una mezcla 9:1 de THF:MeOH (Entrada 4), dio lugar a un ligero incremento del rendimiento por lo que se probó en otros disolventes. Utilizando únicamente metanol (Entrada 5) la reacción se completó, pero los mejores resultados se obtuvieron con una mezcla 10:1 de MeOH: H_2O , aislándose **32a** como único producto (Entrada 6).

Tabla 1.6. Reducción del aminolactol 31a.



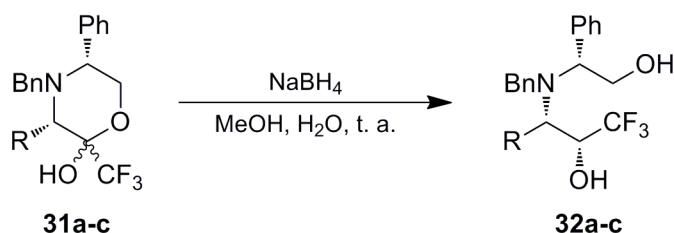
Entrada	Reductor	Disolvente	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^a	r.d. ^b
1	LiBH ₄	THF	24	22 (73)	95:5
2	LiBH ₄	MeOH	16	39 (71)	97:3
3	LiBH ₄	DMF	16	15 (54)	96:4
4	NaBH ₄	THF:MeOH (9:2)	10	46 (77)	96:4
5	NaBH ₄	MeOH	6	70	97:3
6	NaBH ₄	MeOH :H ₂ O (10:1)	4	77	99:1

^a El rendimiento corresponde a la mezcla de aminodiolos diastereoisoméricos. Entre paréntesis se indica el rendimiento basado en el sustrato de partida recuperado.

^b La proporción diastereoisomérica se determinó por integración en el espectro de RMN de ¹⁹F.

Las reducciones de las mezclas de aminolactoles **31b** y **31c** también tuvieron lugar con unos rendimientos y diastereoselectividades excelentes y el diastereoisómero mayoritario se aisló por columna cromatográfica (Tabla 1.7). Al igual que en el caso de los isómeros *anti*, su configuración absoluta y relativa se determinó tras eliminar el auxiliar quiral y sintetizar las correspondientes oxazolidinonas.

Tabla 1.7. Reducción de los aminolactoles N-bencilados 31.



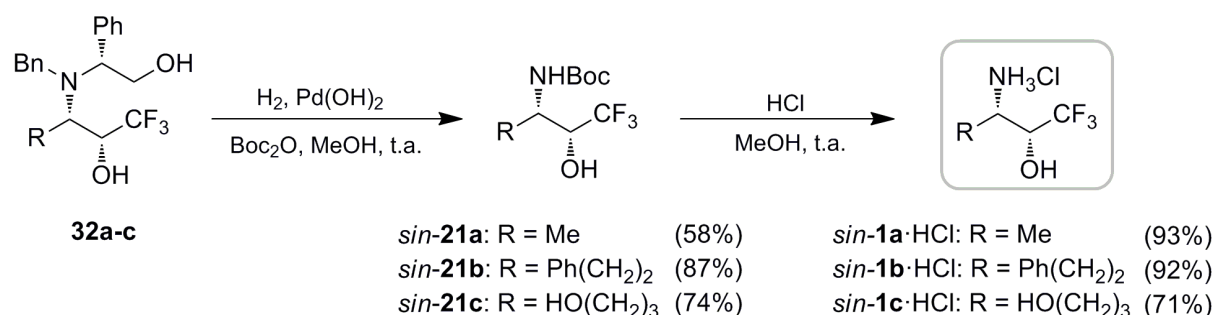
Entrada	31	R	32	Rdto. (%)	r.d. ^a
1	31a	Me	32a	77	99:1
2	31b	Ph(CH ₂) ₂	32b	91	97:3
3	31c	MeO ₂ C(CH ₂) ₂	32c^b	80	98:2

^a La proporción diastereoisomérica se determinó por integración de las señales del espectro de RMN de ¹⁹F.

^b Se produjo también la reducción del grupo éster (R= HO(CH₂)₃).

1.3.- 3.3. Síntesis de los aminoalcoholes libres *sin-1*.

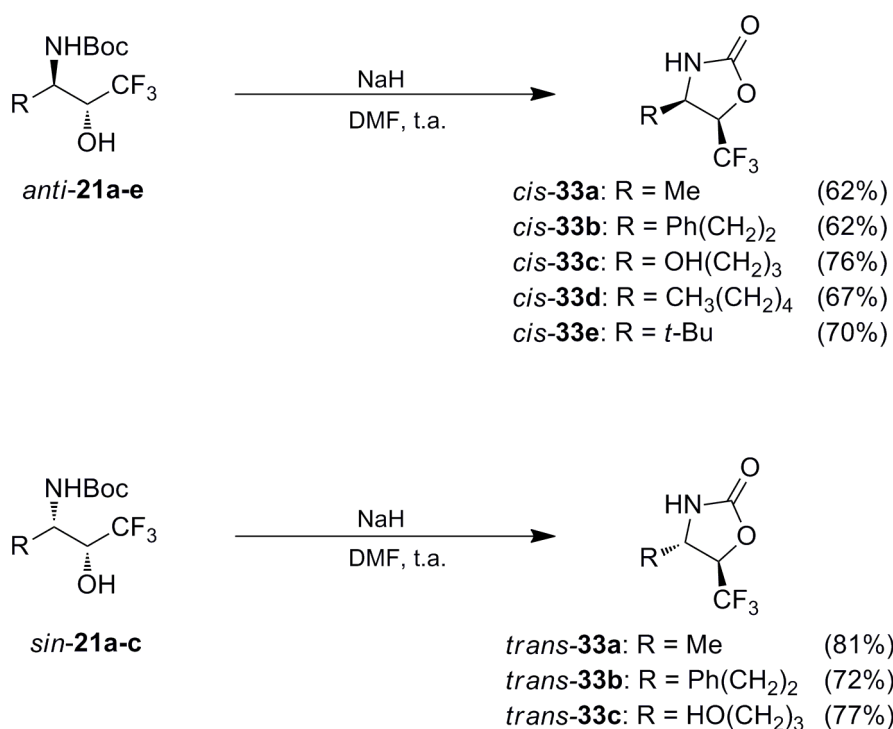
Para obtener los aminoalcoholes libres *sin-1* se siguió el mismo procedimiento experimental que en el caso de los diastereoisómeros *anti*. Los compuestos **32a-c** fueron hidrogenados en presencia de anhídrido de Boc con el doble objetivo de desproteger completamente el átomo de nitrógeno, al eliminar el auxiliar quiral y el resto bencilo, para a continuación protegerlo de nuevo con un grupo Boc. Bajo una 1 atmósfera de presión de hidrógeno la reacción se completó en 48 horas pero aplicando 5 atmósferas sólo tardó 16 horas, por lo que se prefirió esta segunda opción. Tras purificar la mezcla de reacción por columna cromatográfica, los aminoalcoholes *N*-Boc protegidos *sin-21a-c* se aislaron con buenos rendimientos (Esquema 1.47) y seguidamente, se transformaron en los correspondientes clorhidratos *sin-1a-c*·HCl mediante un tratamiento con HCl anhidro.



Esquema 1.47.

1.3.- 4.- Síntesis de las oxazolidinonas *cis-33* y *trans-33*.

Finalmente, con el objetivo de determinar la configuración relativa y absoluta de los aminoalcoholes sintetizados, se prepararon las oxazolidinonas *cis-33a-e* y *trans-33a-c* agitando a temperatura ambiente durante 3 horas una disolución en DMF de los compuestos *anti-21a-e* y *sin-21a-c*, con 2 equivalentes de NaH (Esquema 1.48).



Esquema 1.48.

La estereoquímica relativa de las oxazolidinonas *cis-33a-d* y *trans-33a-c* se elucidó a partir del análisis de las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales del anillo (Tabla 1.8 y Tabla 1.9). Así, tal como se había estudiado previamente en compuestos análogos,¹⁵⁵ los isómeros *cis-33* presentaban constantes de acoplamiento de mayor magnitud (7-9 Hz) que las de los compuestos isómeros *trans-33* (4-5 Hz). Por otro lado, también se pudo observar que estas señales aparecían a campos menores en las oxazolidinonas *cis-33* y la diferencia de desplazamientos químicos entre ambos protones era mayor.

Tabla 1.8. Datos espectroscópicos de las oxazolidinonas *cis-33*.

<i>R</i>	<i>cis-33</i>	J_{H-H} (<i>cis</i>)	δ CHNH <i>cis</i>	δ CHOH <i>cis</i>	$\Delta \delta$
Me	33a	8.4	4.36	4.80	0.44
Ph(CH ₂) ₂	33b	9.1	4.14	4.84	0.70
HO(CH ₂) ₃	33c	8.9	4.24	5.13	0.89
CH ₃ (CH ₂) ₄	33d	9.0	4.11	4.80	0.69
<i>t</i> -Bu	33e	7.4	3.95	4.74	0.79

Tabla 1.9. Datos espectroscópicos de las oxazolidinonas *trans*-33.

<i>R</i>	<i>trans</i> -33	J_{H-H} (<i>trans</i>)	δ CHNH <i>trans</i>	δ CHOH <i>trans</i>	$\Delta \delta$
Me	33a	5.1	4.05	4.39	0.34
Ph(CH ₂) ₂	33b	4.9	3.84	4.40	0.56
HO(CH ₂) ₃	33c	4.8	3.89	4.37	0.48

Finalmente, la configuración absoluta se estableció por comparación de los datos de rotación específica de *cis*-33a y *trans*-33a (R = Me) con los de los mismos compuestos que habían sido preparados con anterioridad por *Pedrosa y col.*¹⁵⁵ En el caso del isómero *trans* la rotación óptica coincidió en signo, mientras que el isómero *cis* mostraba signo opuesto al del producto descrito (Tabla 1.10). Así, la configuración absoluta de este último se confirmó como (4*R*,5*R*) y la de *trans*-33a como (4*S*,5*R*). El resto de oxazolidinonas se asignó por analogía con *cis*-33a y *trans*-33a.

Tabla 1.10. Medida de la rotación específica de las oxazolidinonas *cis* y *trans*-33a.

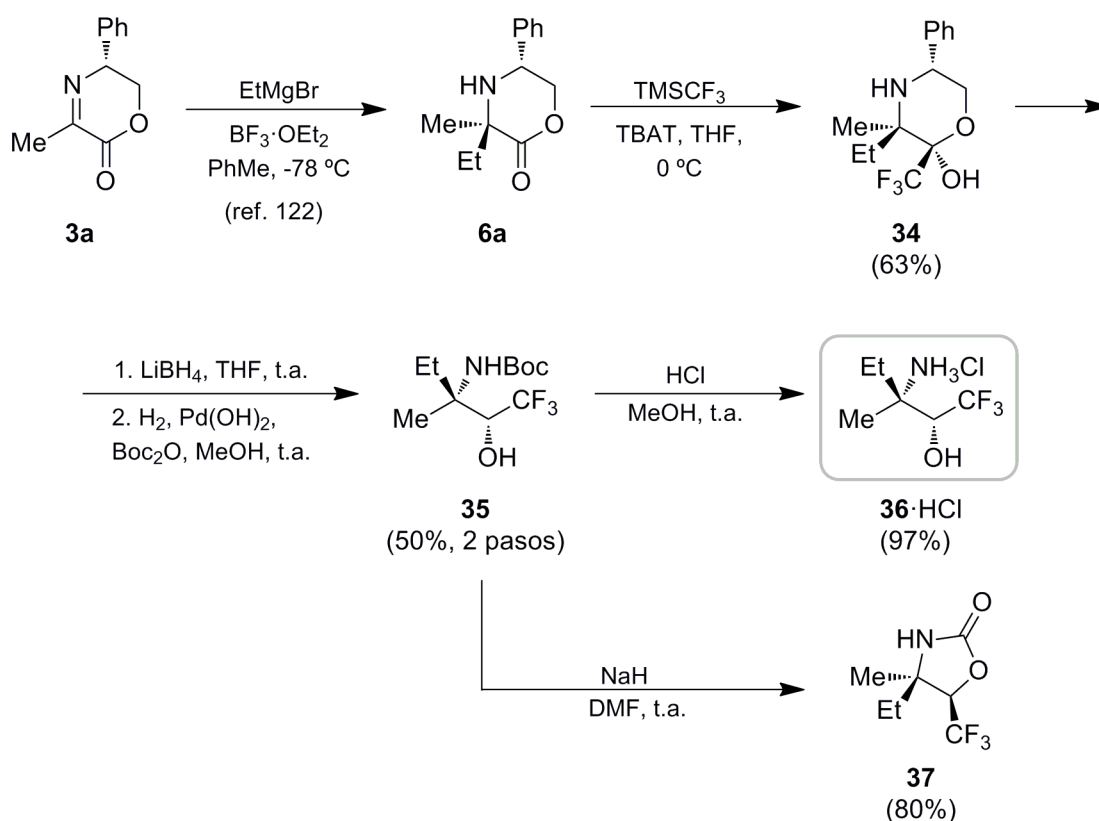
Compuesto	$[\alpha]^{25}_D$ (CHCl ₃)	$[\alpha]^{25}_D$ (CHCl ₃) (Ref. 155)
<i>cis</i> -33a	-17.2 (<i>c</i> 0.60)	+24.0 (<i>c</i> 0.45) ^a
<i>trans</i> -33a	-28.7 (<i>c</i> 0.94)	-32.0 (<i>c</i> 1.00)

^a Corresponde al enantiómero de *cis*-33a.

1.3.- 5. Síntesis de aminoalcoholes fluorados β-disustituídos.

Como ya hemos comentado anteriormente, en 1996 el grupo de *Harwood* desarrolló una ruta estereoselectiva que permitía la obtención de α-aminoácidos quirales empleando 5,6-dihidromorfolinonas como sustratos de partida.^{122a-c} La adición de reactivos de Grignard en presencia de BF₃·OEt₂ se producía de manera quimio- y diastereoselectiva sobre el grupo imino. Con el objetivo de ampliar la diversidad estructural de nuestro método, se procedió a

sintetizar aminoalcoholes trifluorometilados con un centro cuaternario en posición beta, empleando como sustrato de partida la morfolinona 3,3-disustituida **6a** obtenida por alquilación de la iminolactona **3a** con EtMgBr en presencia de BF₃·OEt₂ (Esquema 1.49). A continuación, se trifluorometiló el producto obtenido empleando TMSCF₃ y TBAT como iniciador. En comparación con los aminoalcoholes no cuaternarios, la reducción del lactol **34** con LiBH₄ dio lugar a peores resultados ya que se recuperó un 14% del sustrato de partida y se obtuvo una mezcla inseparable de dioles en una proporción diastereoisomérica de 84:16. Sin embargo, tras someter a hidrogenólisis esta mezcla, los productos resultantes sí que pudieron ser separados fácilmente por columna cromatográfica, obteniéndose el diastereoisómero mayoritario **35** con un rendimiento del 50% correspondiente a los dos pasos. Finalmente, la eliminación del grupo Boc de **35** con HCl anhidro dio lugar al aminoalcohol libre **36** en forma de sal mientras que la ciclación con NaH condujo a la oxazolidinona **37**.



Esquema 1.49.

La configuración del nuevo centro quiral formado en la etapa de reducción se determinó a través de experimentos nOe en la oxazolidinona **37** (Figura 1.13). El pico de cruce que se observó entre el protón metínico situado en posición α con respecto al grupo CF₃ y la señal correspondiente a los tres hidrógenos del grupo metilo, nos indicó una proximidad

espacial entre ambos. Además, la ausencia de efecto nOe de dicho protón con ninguna de las señales del grupo etilo, nos permitió asegurar que dicho hidrógeno se encontraba situado en *cis* al metilo y en *anti* al etilo (Figura 1.14).

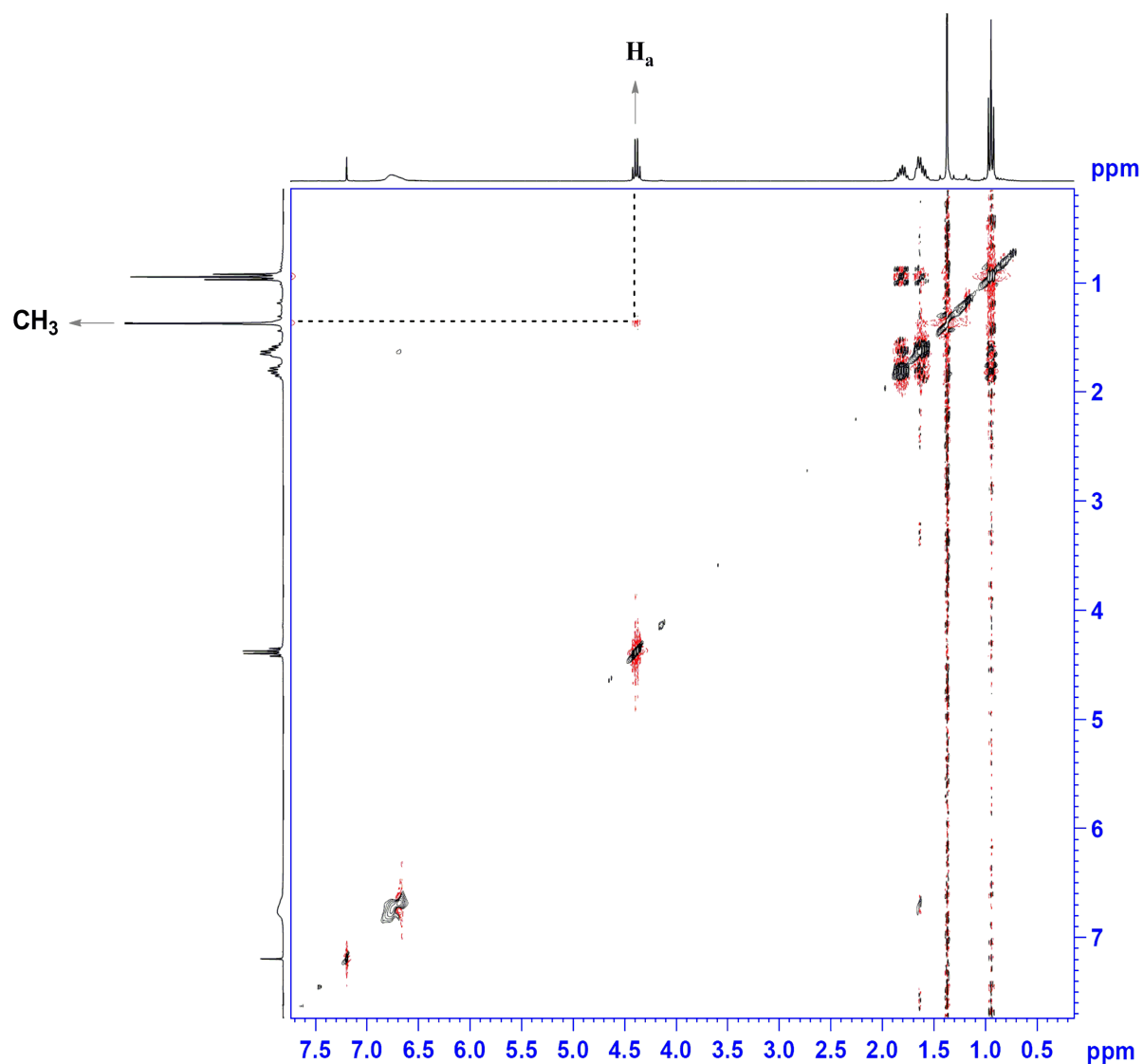


Figura 1.13. Espectro NOESY del compuesto 37 en $CDCl_3$.

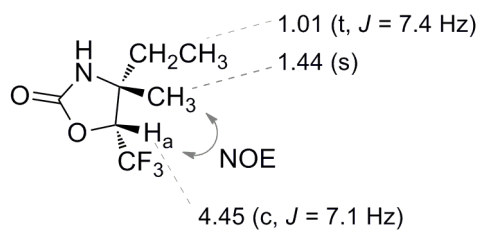


Figura 1.14.

1.3.- 6. Evaluación biológica. Actividad frente a *Staphylococcus Aureus*.

Gracias a una colaboración con el grupo del Dr. Michael Cynamon, profesor de la SUNY Upstate Medical University (Syracuse, NY, U.S.A.), se realizaron pruebas de actividad biológica con algunas de las moléculas sintetizados en este capítulo. El objetivo final de estos ensayos consistía en la determinación de la actividad bactericida de estos compuestos frente al microorganismo *Staphylococcus aureus*.

1.3.- 6.1. El *Staphylococcus Aureus*.

El *Staphylococcus aureus* es un microorganismo patógeno presente en la piel y las mucosas de mamíferos y aves aunque crece con facilidad en cualquier medio bacteriológico.¹⁸⁷ Es un coco de 0.8 a 1 micrómetro de diámetro, que se divide en tres planos para formar agrupaciones irregulares de células semejantes a racimos de uvas (de ahí su raíz "Staphylo") (Figura 1.15). Estos racimos irregulares son característicos de extendidos tomados de cultivos que se han desarrollado en medios sólidos, aunque en otros cultivos también resultan frecuentes las formas de diplococos y cadenas cortas.

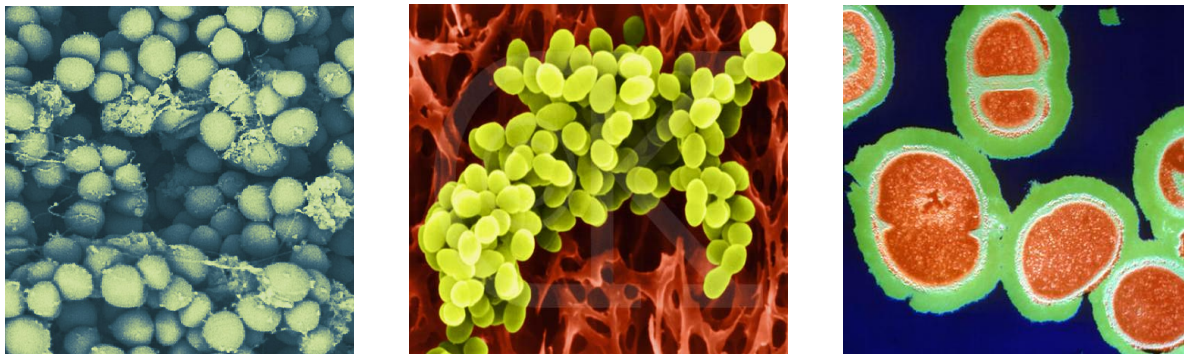


Figura 1.15.

Es un microorganismo aerobio y anaerobio facultativo, es decir, puede crecer tanto en atmósfera de oxígeno como en su ausencia, aunque su máxima velocidad de crecimiento se

¹⁸⁷ a) Ryan, K. J.; Ray, C. G. (editors) **2004**, *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.) McGraw Hill; b) Holt, J. G. (editor) **1994**, *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (9th ed.) Williams & Wilkins.

produce en condiciones aeróbicas dentro del intervalo de temperaturas de 5 a 25°C. El *S. aureus* es gram-positivo, es decir, responde positivamente a la tinción de Gram aunque las células viejas y los microorganismos fagocitados se tiñen como gram-negativos. Produce la fermentación láctica y es catalasa y coagulasa positivo.¹⁸⁷

En su faceta como agente patógeno actúa como microorganismo saprófito, es decir, aunque se encuentra en la piel del individuo sano, causa enfermedad cuando las defensas caen. En consecuencia, el principal grupo de riesgo lo constituyen pacientes hospitalizados o inmunocomprometidos en los que la bacteria penetra en el cuerpo a través de una cortadura, úlcera, catéter o tubo de respiración. En estas situaciones, la infección puede ser leve causando infecciones menores de la piel como forúnculos, ampollas, vejigas y/o abscesos cutáneos, o puede ser más seria llegando a provocar enfermedades capaces de poner en peligro la vida del individuo como la neumonía, meningitis, endocarditis (infección de las válvulas cardíacas), síndrome del choque tóxico (SST) y asepsia.¹⁸⁸ Por otra parte, es un agente corriente de toxiinfecciones alimentarias ya que produce una enterotoxina termoestable que se mantiene en los alimentos cocinados. Entre 2 y 12 horas después de su ingestión da lugar a cuadros médicos de gastroenteritis (náuseas, vómitos incontrolados, diarrea y dolor abdominal) que desaparecen al cabo de 24 horas.

Las infecciones de estafilococos se tratan normalmente con antibióticos no β -lactámicos, ya que más del 90% de las cepas son resistentes a la penicilina. Esta resistencia se produce gracias al enzima penicilinasas capaz de romper el anillo β -lactámico presente en la molécula del antibiótico y que se encuentra codificado en un plásmido. Aunque la resistencia a la penicilina en *S. aureus* era casi desconocida cuando ésta se introdujo en 1943 (de hecho las placas petri originales en las que Alexander Fleming observó la actividad antibacteriana del hongo *Penicillium* eran cultivos de *S. aureus*), en 1950, el 40% de los *S. aureus* aislados en hospitales eran resistentes a la penicilina; y en 1960, el porcentaje se elevó al 80%.¹⁸⁹ Actualmente también se está identificando un número cada vez mayor de cepas que han desarrollado un alto grado de tolerancia frente a penicilinas resistentes a penicilinasas como la oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucoxacilina o incluso la metilcilina, también conocida como penicilina de cuarta generación (Figura 1.16).

¹⁸⁸ Lowy, F. D. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339, 520-523.

¹⁸⁹ Chambers, H. F. *Emerg. Infect. Dis.* **2001**, 7, 178-182.

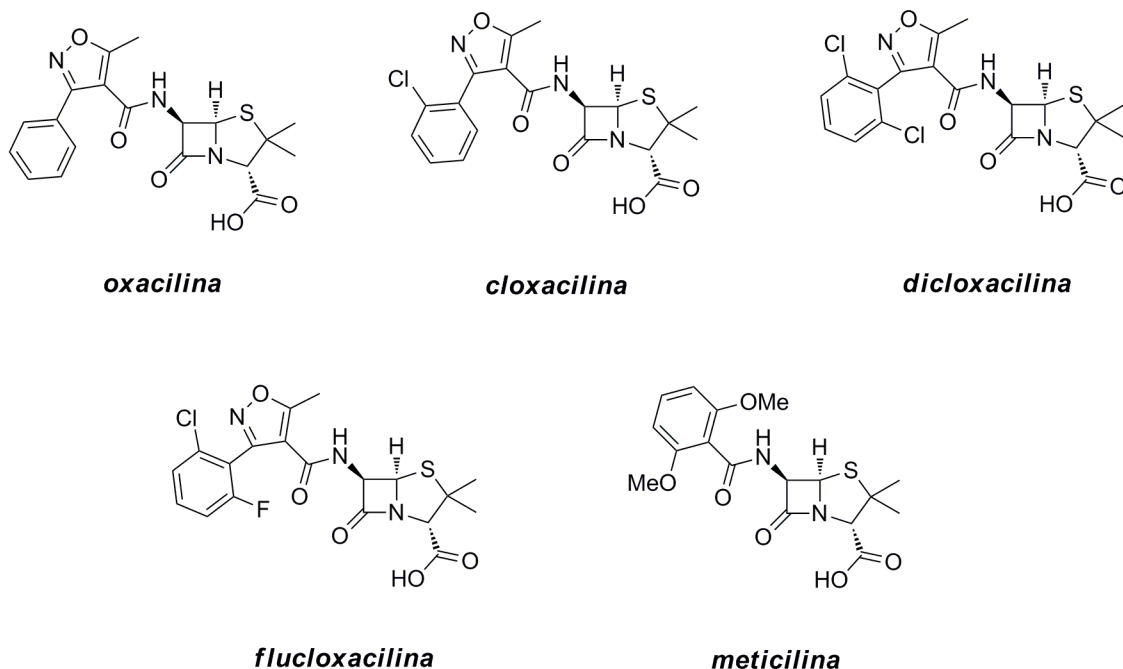


Figura 1.16.

El *Staphylococcus aureus* resistente a la metilcilina o SARM, es una cepa de la bacteria que se ha vuelto resistente a varios antibióticos. Fue descubierto originalmente en el Reino Unido en 1961 y actualmente se encuentra muy propagado. Este patógeno ha sido portada de periódicos en países desarrollados, ya que ha provocado una gran cantidad de problemas sanitarios. Como dato orientativo, en 2005 el SARM causó la muerte de unos 19.000 estadounidenses, la mayoría de ellos en hospitales.¹⁹⁰ Las infecciones que origina esta bacteria se agrupan en dos tipos:

1) Infecciones por SARM asociadas con cuidados médicos o infecciones nosocomiales, (HA-SARM, por sus siglas en inglés) que se presentan en personas que están o han sido hospitalizadas recientemente.

2) Infecciones por SARM extrahospitalarias (CA-SARM) que ocurren en personas por lo demás sanas, que no han estado recientemente en el hospital y cuyo número de casos se está incrementando.

Las infecciones de SARM en hospitales se tratan normalmente con antibióticos no β -lactámicos como la clindamicina y el cotrimoxazol (también conocido como trimetoprim / sulfametoxazol). Sin embargo, al seguir produciéndose resistencias el tratamiento de primera

¹⁹⁰ Siegel J.D.; Rhinehart, E.; Jackson, M.; Chiarello, L.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multi-drug resistant organisms in healthcare settings, 2006. US Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 25, 2008.

línea para infecciones invasivas serias consiste en la administración vía intravenosa de antibióticos glicopeptídicos (vancomicina y teicoplanina), aunque existen numerosos problemas con estos antibióticos ya que presentan una elevada toxicidad y hay que monitorizar los niveles de fármaco mediante pruebas sanguíneas. Además, esta clase de antibióticos no penetran muy bien en los tejidos infectados lo que resulta de especial importancia en endocarditis e infecciones del cerebro y las meninges.¹⁹¹ A pesar de todos los esfuerzos, en 1996 se detectó el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina;¹⁹² las infecciones por SARM se están volviendo cada vez más difíciles de tratar debido a la facilidad con que se generan resistencias a antibióticos. Por todo esto resulta de gran importancia la búsqueda de nuevas moléculas capaces de combatir esta bacteria cuya repercusión es y será cada vez más importante.

1.3.- 6.2. Evaluación biológica.

El procedimiento empleado para determinar la actividad bactericida de nuestros compuestos fue el test de difusión en disco que consiste en colocar sobre una superficie de agar en la cual se ha cultivado el microorganismo, un reservorio (disco de papel) que contiene una cantidad dada de nuestros compuestos (Figura 1.17). Inmediatamente después de aplicar los discos, las placas se incuban entre 16 y 18 horas a 35°C, aunque las placas con estafilococos resistentes a oxacilina, metilcilina y nafcilina, deben ser incubadas de 6 a 8 h adicionales hasta un total de 24 h. Tal como puede observarse en la figura 1.17, mediante este procedimiento se forma por difusión, un gradiente de concentración del antimicrobiano y la sensibilidad del microorganismo queda indicada por el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del reservorio. El diámetro obtenido depende de la sensibilidad del microorganismo, de la carga del reservorio, del espesor, pH y composición de la capa de agar, de la capacidad de difusión de la droga en ese medio, la temperatura, la velocidad de duplicación bacteriana y del tamaño y fase de crecimiento del inóculo,¹⁹³ por lo que todas estas variables deben ser controladas y estandarizadas. La ausencia de crecimiento indica que dicha molécula presenta actividad antimicrobiana mientras que la presencia de grandes

¹⁹¹ Blot, S. I.; Vandewoude, K. H.; Hoste, E. A.; Colardyn, F. A. *Arch. Intern. Med.* **2002**, *162*, 2229-2235.

¹⁹² Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. C.; *J. Antimicrob. Chemother* **1997**, *40*, 135-136.

¹⁹³ Malbrán, C. G. "Manual de procedimientos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en bacterias aisladas en humanos". INEI, Buenos Aires, **2001**.

colonias creciendo dentro de la zona de inhibición puede significar falta de actividad o una mezcla de cultivos o variantes resistentes. La repetición de las pruebas confirma los resultados en uno u otro sentido.

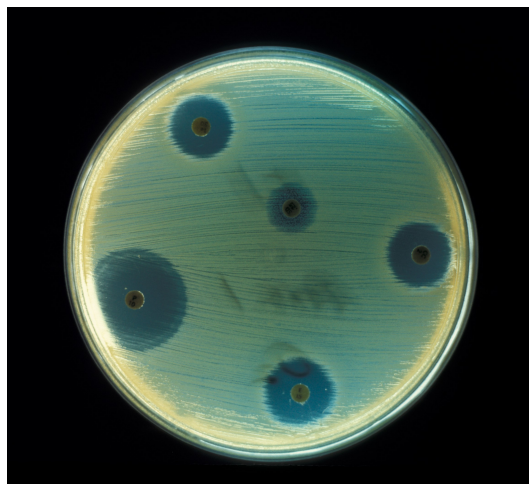


Figura 1.17. Test por difusión en disco.

En un primer ensayo se evaluaron los compuestos que aparecen en la figura 1.18. Éstos se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y se cargaron en discos de papel de 6 mm de diámetro con distintas cantidades de compuesto: 50, 25 y 5 μg . Los discos empleados llevaban agar Mueller-Hilton y la densidad MacFarland del inóculo fue de 0.5. Para poder evaluar la selectividad y toxicidad a la vez que otras posibles actividades, se llevaron a cabo ensayos frente a *S. aureus* ATCC 29213 resistente a metilcilina, *E. coli* ATCC 25922 (bacteria gram negativa), *M. smegmatis* ATCC 19420 (micobacteria), *C. albicans* ATCC 14053 (hongo) y *M. luteus* ATCC 49732 (especie bacteriana muy sensible). La oxazolidinona *cis*-33d fue el único compuesto que presentó actividad resultando selectivo para *S. aureus*; éste dio lugar a una zona de inhibición de 14 mm con una carga de 50 μg , de 10 mm con 20 μg y con 5 μg no se observó ningún halo de inhibición. Así mismo, se midió su efectividad frente a otra cepa de *S. Aureus*, la ATCC 33591, dando lugar a un halo de 14 mm para 50 μg y con 20 μg , cierta inhibición no medible.

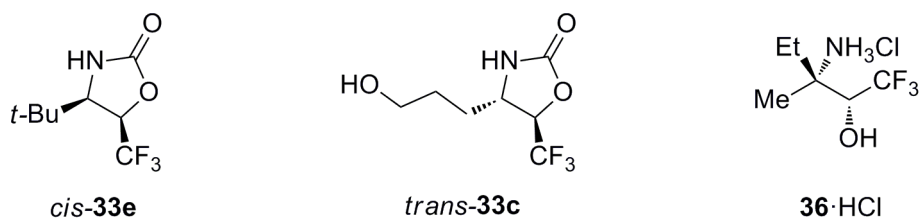


Figura 1.18.

En consecuencia, se testaron el resto de oxazolidinonas sintetizadas en este capítulo, así como el enantiómero del compuesto *cis*-**33d** que se preparó a partir del diastereoisómero minoritario obtenido en la reducción con LiBH₄ (Figura 1.19). Sin embargo ninguno de estos compuestos demostró ningún tipo de actividad. Actualmente, se siguen realizando estudios con el compuesto *cis*-**33d**.

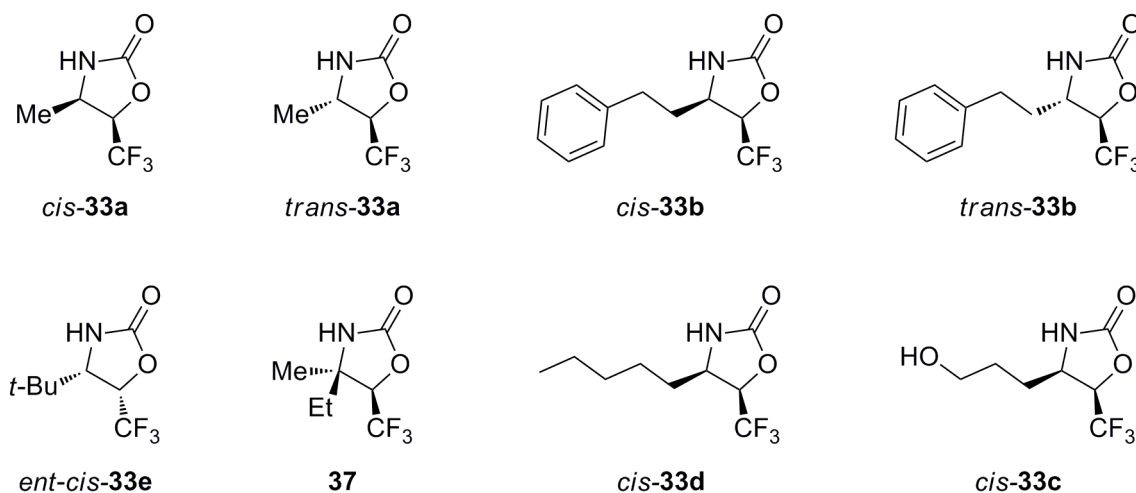
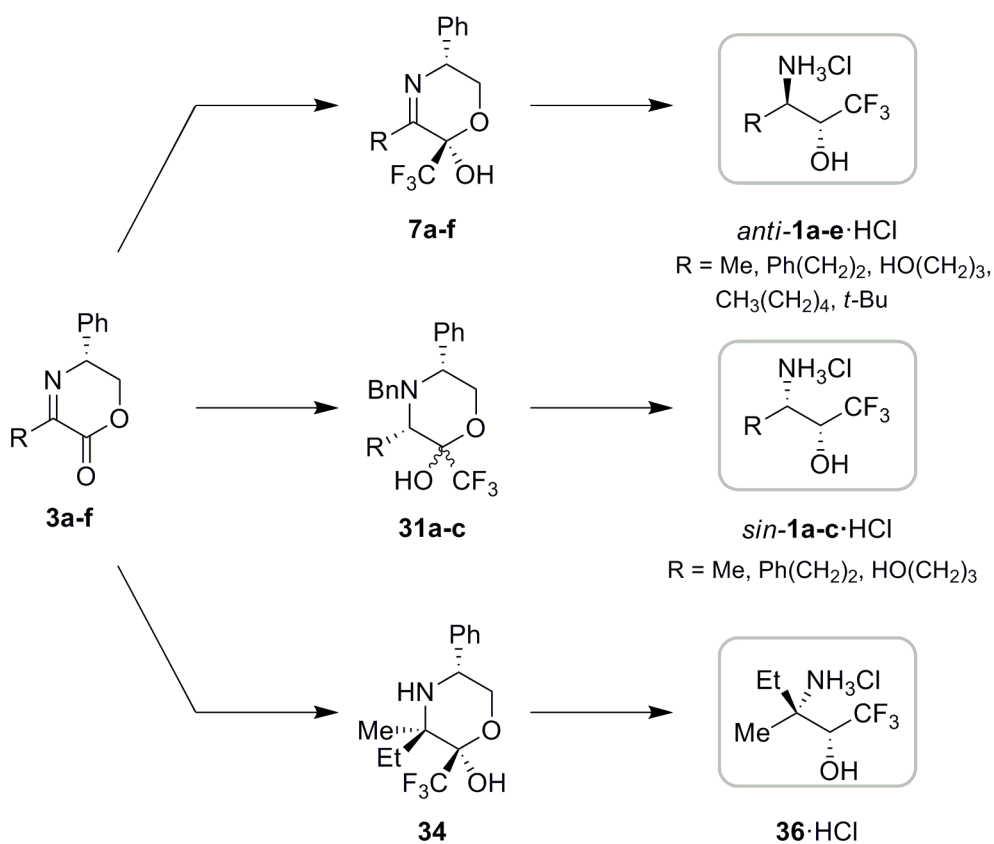


Figura 1.19.

1.3.- 7. Conclusiones.

1. Se ha llevado a cabo la optimización de la adición del reactivo de Ruppert-Prakash a 5,6-dihidro-oxazinonas **3a-f**, dando lugar a la trifluorometilación de estos sustratos de manera completamente quimio- y diastereoselectiva y con buenos rendimientos.
2. Se han establecido las condiciones de reducción de los iminolactoles **7a-f** que permiten preparar *anti*-β-amino-α-(trifluorometil)alcoholes de forma altamente diastereoselectiva.

- Se ha logrado invertir la selectividad de la reducción a través de la introducción de un grupo bencilo en el átomo de nitrógeno. De esta manera, se han sintetizado con excelentes diastereoselectividades los *sin*- β -amino- α -(trifluorometil)alcoholes **1a-c**.
- Se ha explicado la diastereoselectividad de la etapa de reducción a través de la formación o ausencia de un sistema quelado.
- Esta metodología se ha extendido a la obtención de α -(trifluorometil)aminoalcoholes β,β -disustituidos.
- Se ha encontrado un nuevo compuesto (*cis*-**33e**) con actividad bactericida frente al microorganismo *Staphilococcus aureus* resistente a metilcilina.



Esquema 1.51.

1.4. Parte experimental.

1.4.- 1. Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con un espectrómetro *Brüker* 300 a unas frecuencias de 300 MHz, 282.4 MHz y 75.5 MHz para cada tipo de espectro respectivamente, utilizando deuterocloroformo (CDCl_3), metanol deuterado (MeOD) o acetona deuterada (CD_3COCD_3), como disolventes. Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón, triclorofluorometano (0.00 ppm) para los espectros de flúor y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal intermedia del quintuplete (3.31 ppm) y los espectros de ^{13}C con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm). Los espectros de ^1H realizados en acetona se referenciaron con la señal quintuplete (2.05 ppm) y en los de ^{13}C se escogió el singulete (205.87 ppm) para tal fin. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de RMN ^{19}F y ^1H .

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros de FAB fue de 30000 V.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato “Büchi Melting point P-450”.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

La evolución de todas las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF),

las cuales se llevaron a cabo en sílica gel activa al UV (Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio) y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda. En determinados casos, se emplearon reactivos reveladores (Ce(SO₄)₂, KMnO₄ o vainillina).

Las cromatografías de columna *flash* se llevaron a cabo utilizando sílica gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*.

Las reacciones que han requerido calentamiento por irradiación con microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo *Biotage* modelo “Initiator”. Para cada experimento se ha definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

1.4.- 2. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁹⁴

El CH₂Cl₂ y el tolueno se secaron con una máquina de disolventes *Pure Solv* de la casa comercial *Innovative Technology Inc.*

El THF se secó sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno.

Los reactivos utilizados en todas las reacciones, proceden de fuentes comerciales (*Aldrich*, *Fluka* o *FluoroChem*) y no se sometieron a una purificación previa.

1.4.- 3. Procedimientos generales.

Procedimiento general A:

En un vial de microondas se añadieron tamices moleculares previamente molturados (0.5 g/mmol) y (*R*)-fenilglicinol (1 equivalente). Tras someter a vacío y romper con una

¹⁹⁴ “*Purification of Laboratory Chemicals*” 2ª edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

corriente de nitrógeno, se adicionaron 3 mL/mmol de trifluoroetanol (0.3 M) y se agitó la mezcla hasta observar la disolución de la amina. A continuación, se añadió el correspondiente α -cetoéster **4** (1 equivalente) y se calentó la mezcla por irradiación con microondas a 125° C durante 45 minutos. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita, lavando con AcOEt, y por último, se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía *flash* en SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Procedimiento general B:

En un matraz colocado en un baño con hielo bajo condiciones inertes se añadieron en el siguiente orden la correspondiente lactona (1 equivalente), 10 mL/mmol de THF, TMSCF₃ (2 equivalentes) y TASF (0.3 equivalentes). La mezcla así obtenida se agitó a 0 °C durante 3 horas. Concluida la reacción, se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt. Tras reunir las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Procedimiento general C:

A una disolución del correspondiente lactol (1 equivalente) en THF (10 mL/mmol) se le añadió LiBH₄ (2 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt.

Procedimiento general D:

A una disolución de la correspondiente imina **3** (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), se añadió PtO₂ (0.2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 horas y a continuación, se filtró la disolución sobre celita y se concentró a presión reducida.

Procedimiento general E:

A una disolución del correspondiente aminodiol (1 equivalente) en metanol (10 mL/mmol), se añadió Pd(OH)₂-C (20%) (1 equivalente) y Boc₂O (2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno a la presión indicada en cada caso durante 16 horas, y a continuación se filtró y se concentró la disolución a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt.

Procedimiento general F:

A una disolución del correspondiente carbamato (1 equivalente) en metanol (10 mL/mmol) se le adicionó una disolución comercial anhidra de HCl 1.25 M en metanol (10 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince horas. Finalmente, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo sólido obtenido se lavó tres veces con Et₂O.

Procedimiento general G:

A una disolución de la correspondiente amina **19** (1 equivalente) en DMF (10 mL/mmol) se adicionó K₂CO₃ (2.5 equivalentes) y BnBr (2 equivalentes) y se calentó la mezcla 60 minutos a 100°C en el reactor de microondas. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO₂, empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt.

Procedimiento general H:

A una disolución de la correspondiente lactona (1 equivalente) en THF (2 mL/mmol) enfriada en un baño con hielo, se adicionó TMSCF₃ (2 equivalentes) y TBAT (1 equivalente). La mezcla así obtenida se agitó a 0 °C durante 3 horas. Concluida la reacción, se hidrolizó con

una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt . Tras reunir las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano: AcOEt .

Procedimiento general I:

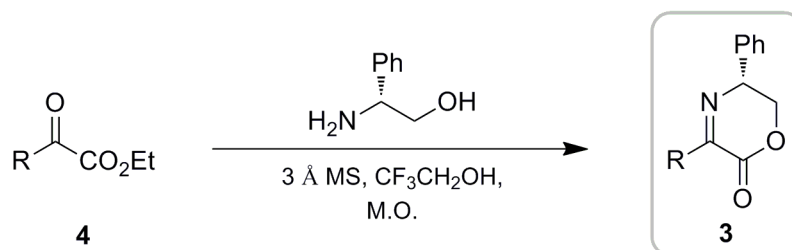
A una disolución de la correspondiente mezcla de morfolinolos **35** (1 equivalente) en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10:1) (10 mL/mmol), se le añadió NaBH_4 (2 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. A continuación se hidrolizó la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía de columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano: AcOEt .

Procedimiento general J:

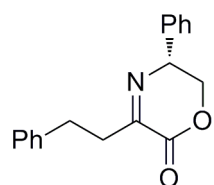
A una disolución del correspondiente carbamato (1 equivalente) en DMF (10 mL/mmol) se adicionó NaH (1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano: AcOEt .

1.4.- 4. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

1.4.- 4.1. Síntesis de las iminolactonas 3.



Síntesis de (-)-(R)-3-fenil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (**3b**).



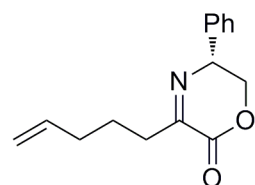
Seguendo el procedimiento general A, a partir de 0.341 mL (1.793 mmol) de 4-fenil-2-oxobutirato de etilo (**4b**) se obtuvieron 350 mg de **3b** (1.255 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 70%. **R_f:** 0.22 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 91-92. **Rotación específica** [α]_D²⁵: -124.7 (*c* 1.0; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 2.85-3.14 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.92 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.34 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.64-4.74 (m, 1H, CHPh), 7.01-7.31 (m, 10H, 2 x Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 31.9, 35.8, 59.6, 71.3, 126.1, 127.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.7, 136.7, 140.4, 155.1, 162.2.

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₈H₁₇NO₂ [M]⁺: 279.1259. Experimental: 279.1254.

Síntesis de (-)-(R)-5-fenil-3-(pent-4-enil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (**3d**).



Seguendo el procedimiento general A, a partir de 220 mg (1.293 mmol) de 2-oxohept-6-enoato de etilo (**4d**)¹⁷⁹ se obtuvieron 211 mg de **3d**

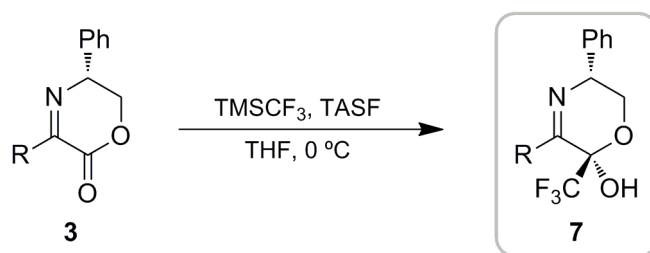
(0.866 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 67%. **R_f:** 0.07 (Hexano:AcOEt) (20:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -174.2 (*c* 0.9; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.82 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.13-2.22 (m, 2H, N=CCH₂), 2.73-2.79 (m, 2H, CH₂CH₂CH=CH₂), 4.19 (dd, *J* = 11.5, 10.9 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.55 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.81-4.89 (m, 1H, CHPh), 4.97-5.10 (m, 2H, CH=CH₂), 5.76-5.90 (m, 1H, CH=CH₂), 7.31-7.44 (m, 5H, Ph).

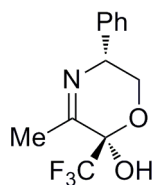
¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 25.2, 33.2, 33.8, 59.5, 71.3, 115.2, 127.0, 128.2, 128.8, 137.0, 137.9, 155.3, 163.0.

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₅H₁₇NO₂ [M]⁺: 243.1259. Experimental: 243.1230.

1.4.- 4.2. Síntesis de los (trifluorometil)iminolactoles 7.



Síntesis de (-)-(2*R*,5*R*)-5-fenil-3-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-2-ol (7a).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 268 mg de **3a**^{122a} (1.418 mmol) se obtuvieron 265 mg de **7a** (0.102 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 72%. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (7:1). **Punto de fusión (°C):** 138-139. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -40.5 (*c* 1.0; MeOH).

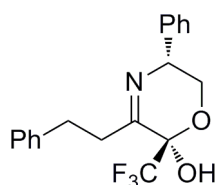
¹H-RMN (CD₃COCD₃) δ: 2.20-2.24 (m, 3H, CH₃), 3.46 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.05 (dd, *J* = 11.2, 4.6 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.56-4.62 (m, 1H, CHPhCH₂), 7.03 (sa, 1H, OH), 7.27-7.38 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CD_3OD) δ : 22.5 (c, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 61.1, 65.2, 90.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 123.7 (c, $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ Hz), 128.5, 129.0, 129.8, 140.1, 166.1.

^{19}F -RMN (CD_3COCD_3) δ : -82.3 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 259.0820. Experimental: 259.0765.

Síntesis de (-)-(2R,5R)-3-fenil-5-fenil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ol (7b).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 107 mg de **3b** (0.383 mmol) se obtuvieron 101 mg de **7b** (0.288 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento**: 75%. **R_f**: 0.12 (Hexano:AcOEt) (7:1). **Punto de fusión (°C)**: 131-133. **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -51.1 (c 1.4; AcOEt).

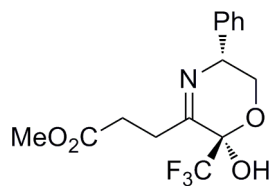
^1H -RMN (CD_3COCD_3) δ : 2.92-3.13 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.41 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.07 (dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.61-4.71 (m, 1H, CHPh), 7.08 (sa, 1H, OH), 7.14-7.40 (m, 10H, 2 x Ph).

^{13}C -RMN (CD_3COCD_3) δ : 33.3 (c, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 37.3, 61.0, 66.0, 91.1 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 124.4 (c, $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ Hz), 127.6, 129.1, 129.1, 130.2, 130.2, 141.4, 143.7, 165.7.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -82.2 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 349.1290. Experimental: 349.1281 .

Síntesis de (-)-3-((2R,5R)-5-fenil-3-(2-metoxicarboniletíl)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ol (7c).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 512 mg de **3c**^{122c} (2.073 mmol) se obtuvieron 515 mg de **7c** (1.555 mmol) como

sólido blanco. **Rendimiento:** 74%. **R_f:** 0.40 (Hexano:AcOEt) (7:1). **Punto de fusión (°C):** 95-97. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -53.4 (*c* 1.1; CHCl₃).

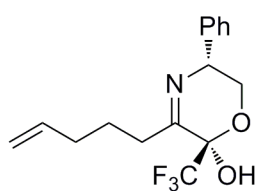
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.48-2.64 (m, 1H, CH₂CH₂C=N), 2.64-2.77 (m, 1H, CH₂CH₂C=N), 3.00-3.23 (m, 2H, CH₂CH₂C=N), 3.42 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.04 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.63 (dt, *J* = 9.9, 8.4 Hz, 1H, CHPh), 6.02 (s, 1H, OH), 7.14-7.19 (m, 2H, Ph). 7.29-7.40 (m, 3H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 27.8, 31.2, 52.4, 59.3, 64.0, 89.3 (*c*, ²*J*_{CF} = 33.2 Hz), 121.9 (*c*, ¹*J*_{CF} = 286.8 Hz), 126.9, 127.7, 128.6, 138.7, 164.1, 176.0.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -81.5 (s, 3F)

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₅H₁₆F₃NO₄ [M]⁺: 331.1031. Experimental: 331.1034.

Síntesis de (-)-(2*R*,5*R*)-5-fenil-3-(pent-4-enil)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-2-ol (7*d*).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 294 mg de **3d** (1.209 mmol) se obtuvieron 261 mg de **7d** (0.834 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 69%. **R_f:** 0.24 (Hexano:AcOEt) (15:1). **Punto de fusión (°C):** 164-166. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -26.7 (*c* 0.5; CHCl₃).

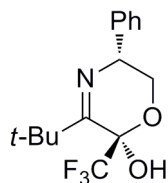
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.87 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH=CH₂), 2.17 (*c*, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.43-2.56 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH=), 2.62-2.74 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH=), 3.09 (sa, 1H, NH), 3.40 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.03 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.59-4.67 (m, 1H, CHPh), 4.99 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.05 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.77-5.92 (m, 1H, CH=CH₂), 7.28-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CD₃COCD₃) δ: 26.8, 35.0, 60.9, 66.0, 91.1 (*c*, ²*J*_{CF} = 32.3 Hz), 116.1, 124.4 (*c*, ¹*J*_{CF} = 285.4 Hz), 129.0, 129.1, 130.2, 140.5, 141.5, 166.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -82.1 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₈F₃NO₂ [M]⁺: 313.1290. Experimental: 313.1254.

Síntesis de (-)-(2R,5R)-3-terc-butil-5-fenil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ol (7e).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 64 mg de **3e**^{126a} (0.277 mmol) se obtuvieron 54 mg de **7e** (0.180 mmol). **Rendimiento:** 65%. **R_f:** 0.24 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 113-115. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -65.5 (*c* 1.0; CHCl₃).

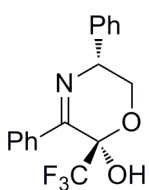
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.87 (sa, 1H, OH), 3.07 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.96 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H, CHPh), 4.54 (dd, *J* = 10.4, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 7.11-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 30.1, 41.6, 59.7, 65.1, 90.4 (*c*, ²*J*_{CF} = 34.2 Hz), 122.1 (*c*, ¹*J*_{CF} = 290.5 Hz), 127.1, 127.6, 128.6, 139.2, 170.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -80.6 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₅H₁₈F₃NO₂ [M]⁺: 301.1290. Experimental: 301.1299.

Síntesis de (-)-(2R,5R)-3,5-difenil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ol (7f).



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 74 mg de **3f**^{126a} (0.295 mmol) se obtuvieron 30 mg de **7f** (0.094 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 32%. **R_f:** 0.24 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica [α]_D²⁵:** -140.6 (*c* 0.5; CHCl₃).

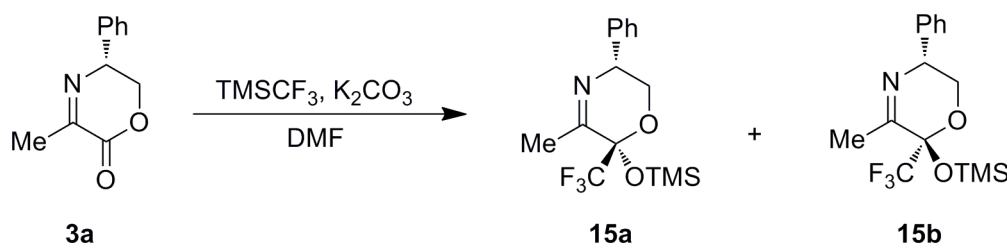
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3.41 (sa, 1H, OH), 3.65 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.07 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.79 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H, CHPh), 7.21-7.44 (m, 8H, 2 x Ph), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 60.4, 64.3, 89.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 32.8 Hz), 121.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 286.3 Hz), 127.3, 127.8, 127.8, 128.7, 128.7, 129.9, 137.0, 138.4, 161.0.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -81.3 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₇H₁₄F₃NO₂ [M]⁺: 321.0977. Experimental: 321.0976.

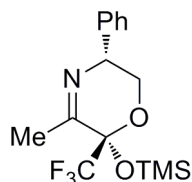
1.4.- 4.3. Síntesis de 3-fenil-5-metil-6-(trifluorometil)-6-(trimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina (15a y 15b).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 390 mg de la iminolactona **3a**^{122a} (2.062 mmol) en 7.2 mL de DMF se le añadió 0.610 mL de TMSCF_3 (4.125 mmol) y 29 mg de K_2CO_3 (0.206 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt . Tras reunir las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de Hexano: AcOEt obtenéndose 171 mg de **15a** (0.516 mmol) como aceite incoloro (Rendimiento: 25%) y 403 mg de **15b** (1.217 mmol) como aceite incoloro (Rendimiento: 59%).

(-)-(3R,6S)-3-fenil-5-metil-6-(trifluorometil)-6-(trimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina (15a).



R_f : 0.30 (Hexano: AcOEt) (10:1).

Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$: -56.1 (c 1.2; CHCl_3).

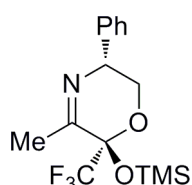
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.20-2.23 (m, 3H, CH_3), 3.28 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.00 (dd, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.44-4.53 (m, 1H, CHPh), 7.18-7.37 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 1.1, 22.5 (c, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 59.3, 65.4, 89.9 (c, $^2J_{\text{CF}} = 33.5$ Hz), 121.8 (c, $^1J_{\text{CF}} = 289.2$ Hz), 127.1, 127.7, 128.7, 138.8, 164.6 (c, $^3J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz).

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -80.8 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 331.1215. Experimental: 331.1221.

(-)-(3*R*,6*R*)-3-fenil-5-metil-6-(trifluorometil)-6-(trimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazina (15*b*).



R_f : 0.24 (Hexano:AcOEt) (10:1).

Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$: -52.0 (c 1.07; CHCl_3).

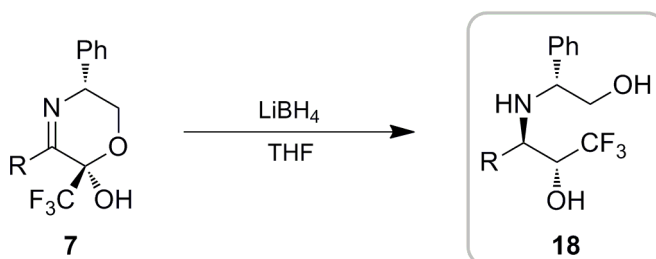
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.20 (s, 3H, CH_3), 3.70-3.80 (m, 1H, CH_2CHPh), 4.07 (ddd, $J = 12.0, 4.9, 0.6$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 4.62-4.72 (m, 1H, CHPh), 7.18-7.36 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 1.1, 22.1 (c, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 58.8, 66.4 (c, $^4J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz), 90.1 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 122.3 (c, $^1J_{\text{CF}} = 291.9$ Hz), 127.1, 127.7, 128.6, 138.8, 163.5 (c, $^3J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz).

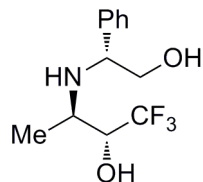
^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -77.8 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 331.1215. Experimental: 331.1220.

1.4.- 4.4. Reducción de los iminolactoles 7.



Síntesis de (-)-((2R,3R)-3-((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (18a).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 20 mg de **7a** (0.077 mmol) se obtuvieron 15 mg de **18a** (0.057 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 74%. **R_f:** 0.07 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Punto de fusión (°C):** 77-79. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -38.7 (*c* 0.7; CHCl₃).

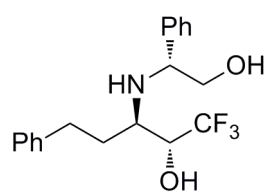
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (sa, 3H, 2 x OH + NH), 2.83-2.93 (m, 1H, NHCHCH₃), 3.63 (dd, *J* = 10.4, 9.2 Hz, 1H, CH₂CHPh), 3.69-3.78 (m, 2H, CHOHCF₃ + CH₂CHPh), 3.96 (dd, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 1H, CHPh), 7.24-7.41 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 14.3, 50.4, 61.9, 67.2, 70.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 29.1 Hz), 125.1 (*c*, ¹*J*_{CF} = 284.0 Hz), 127.6, 128.2, 128.9, 139.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -74.1 (d, *J* = 7.9 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₂H₁₇F₃NO₂ [M+H]⁺: 264.1211. Experimental: 264.1201.

Síntesis de (-)-((2R,3R)-5-fenil-3-((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (18b).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 19 mg de **7b** (0.054 mmol) se obtuvieron 15 mg de **18b** (0.043 mmol) como sólido blanco (78%) y 2 mg de sus diastereoisómeros (10%).

Rendimiento: 88%. **R_f:** 0.17 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 147-149.

Rotación específica [α]_D²⁵: -69.5 (*c* 1.2; CHCl₃).

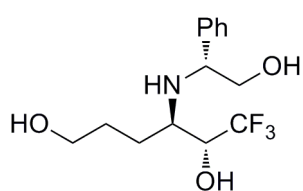
¹H-RMN (CD₃COCD₃) δ: 2.07 (*c*, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.47 (sa, 1H, NH), 2.85-3.00 (m, 3H, CH₂CH₂Ph + NHCHCH₂CH₂), 3.63 (td, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, CH₂CHPh), 3.75 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.10 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 2H, CHPh + CHOHCF₃), 4.27 (sa, 1H, OH), 5.22 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 7.25-7.50 (m, 10H, 2 x Ph).

^{13}C -RMN (CD_3COCD_3) δ : 32.5, 33.2, 56.3, 64.9, 68.7, 72.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$ Hz), 127.6 (c, $^1J_{\text{CF}} = 283.6$ Hz), 127.6, 129.4, 129.4, 129.5, 129.8, 130.2, 143.0, 144.3.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -73.7 (d, $J = 7.7$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.1681. Experimental: 354.1697.

Síntesis de $(-)$ -(4*R*,5*R*)-4-((*R*)-1-fenil-2-hidroxi-etil-amino)-6,6,6-trifluoro-hexano-1,5-diol (18c**).**



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 19 mg de **7c** (0.057 mmol) se obtuvieron 12 mg de **18c** (0.039 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 68%. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (1:7). **Punto de fusión (°C):** 80-82. **Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:** -65.2 (c 1.0; CHCl_3).

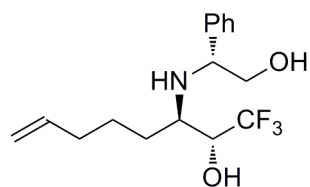
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.58-1.86 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.78-5.86 (m, 1H, NHCHCH_2), 3.01 (sa, 4H, $\text{NH} + 3 \times \text{OH}$), 3.58-3.68 (m, 3H, $\text{CHPhCH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.72 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.78 (cd, $J = 7.9$, 4.2 Hz, 1H, CF_3CHOH), 3.91 (dd, $J = 8.7$, 4.1 Hz, 1H, CHPhCH_2), 7.23-7.40 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 25.8, 28.7, 55.7, 62.6, 63.1, 66.9, 69.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 28.8$ Hz), 125.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 284.3$ Hz), 127.5, 128.3, 128.9, 139.7.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -74.3 (d, $J = 7.8$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1474. Experimental: 308.1482.

Síntesis de (-)-(2R,3R)-3-((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-1,1,1-trifluorooct-7-en-2-ol (18d).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 108 mg de **7d** (0.341 mmol) se obtuvieron 66 mg de **18e** (0.208 mmol) como sólido blanco (64%) y 14 mg de sus diastereoisómeros (10%).

Rendimiento: 74%. **R_f:** 0.28 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Punto de fusión** (°C): 68-70. **Rotación específica** [α]_D²⁵: -48.8 (*c* 0.5; CHCl₃).

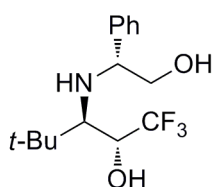
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.37-2.01 (m, 6H, NH + 2xOH + CH₂CH₂CH=), 2.07 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, NHCHCH₂), 2.69-2.79 (m, 1H, NHCHCH₂), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 9.9 Hz, 1H, CHPhCH₂OH), 3.68-3.73 (m, 1H, CHCF₃), 3.75 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H, CHPhCH₂OH), 3.92 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H, CHPh), 4.95-4.99 (m, 1H, CH=CH₂), 5.02 (ddd, *J* = 12.7, 3.4, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.70-5.86 (m, 1H, CH=CH₂), 7.27-7.40 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 25.6, 29.2, 34.0, 56.2, 63.2, 67.5, 69.4 (c, ¹*J*_{CF} = 28.7 Hz), 115.5, 125.8 (c, ¹*J*_{CF} = 284.0 Hz), 128.0, 128.7, 129.3, 138.4, 140.0.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -73.7 (d, *J* = 7.9 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₂₃F₃NO₂ [M+H]⁺: 318.1681. Experimental: 318.1683.

Síntesis de (-)-(2R,3R)-3-((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-4,4-dimetil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (18e).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 67 mg de **7e** (0.218 mmol) se obtuvieron 38 mg de **18e** (0.124 mmol) como sólido blanco (57%) y 12 mg de sus diastereoisómeros (18%). **Rendimiento:**

75%. **R_f:** 0.09 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Punto de fusión** (°C): 109-110.

Rotación específica [α]_D²⁵: -32.5 (*c* 1.0; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0.86 (s, 9H, CHC(CH₃)₃), 2.77 (sa, 1H, NHCH), 3.60 (dd, *J* = 9.9, 8.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.72 (dd, *J* = 10.8, 3.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.83 (dd, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 4.03-4.16 (m, 1H, CHOHCF₃),

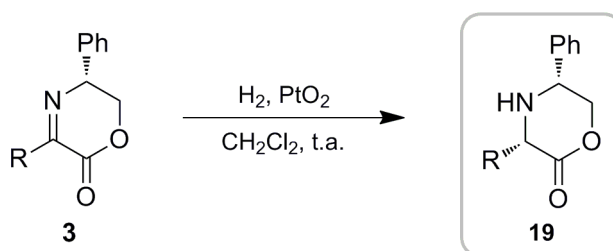
7.09-7.34 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 27.5, 35.3, 65.5, 67.7, 69.4, 71.2 (c, $^2J_{\text{CF}} = 28.7$ Hz), 125.5 (c, $^1J_{\text{CF}} = 283.6$ Hz), 127.2, 127.8, 128.7, 141.3.

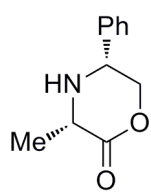
^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -71.5 (d, $J = 7.7$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1681. Experimental: 306.1690.

1.4.- 4.5. Hidrogenación de las iminolactonas 3.



Síntesis de (-)-(3S,5R)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (19a).



Siguiendo el procedimiento general D, a partir de 335 mg de **3a**^{122a} (1.772 mmol) se obtuvieron 256 mg de **19a** (1.341 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 76%. **R_f:** 0.17 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 72-73. **Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:** -81.2 (c 1.0; CHCl_3). [Datos descritos en la

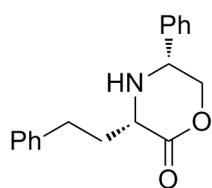
bibliografía: Punto de fusión (°C): 79. Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -95.4 (c 1.0; CHCl_3).¹⁸²

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.35 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.25 (sa, 1H, NH), 3.66 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCH_3), 4.03-4.17 (m, 3H, CHPhCH_2), 7.07-7.34 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 18.0, 54.4, 57.0, 74.5, 126.6, 128.0, 128.3, 137.4, 170.1.

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 191.0946. Experimental: 191.0948.

Síntesis de (-)-(3S,5R)-3-fenetil-5-fenilmorfolin-2-ona (19b).



Seguendo el procedimiento general D, a partir de 300 mg de **3b** (1.074 mmol) se obtuvieron 300 mg de **19b** (1.066 mmol) como sólido blanco.

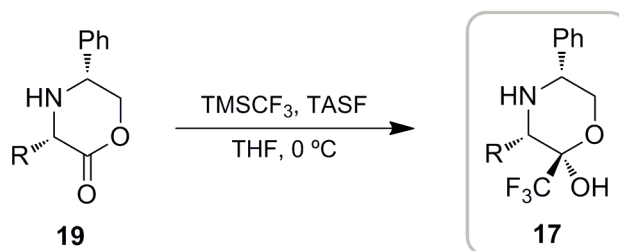
Rendimiento: 99%. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 55-58. **Rotación específica [α]_D²⁵:** - 69.5 (*c* 1.4; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.05-2.31 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.65-2.87 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 3,75 (dd, *J* = 7,0, 4.4 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.13-4.22 (m, 2H, CH₂CHPh), 4,25 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, CH₂CHPh), 7.09-7.37 (m, 10H, 2 x Ph).

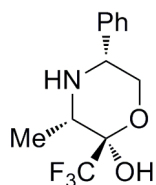
¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 31.7, 34.7, 57.2, 58.2, 74.6, 126.1, 127.0, 128.5, 128.7, 128.9, 137.7, 141.0, 169.8.

EMAR (m/z): Calculada para C₁₈H₁₉NO₂ [M]⁺: 281.1416. Experimental: 281.1427.

1.4.- 4.6. Síntesis de los (trifluorometil)iminolactoles 17.



Síntesis de (-)-(2R,3S,5R)-5-fenil-3-metil-2-(trifluorometil)morfolin-2-ol (17a).



Seguendo el procedimiento general B, a partir de 22 mg de **19a** (0.119 mmol) se obtuvieron 12 mg de **17a** (0.045 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 40%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 157-158. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -18.4 (*c* 0.9; CHCl₃).

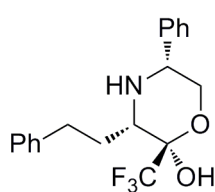
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (dc, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.67 (sa, 1H, OH), 3.37 (c, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHCH_3), 3.78 (s, 1H, CHPhCH_2), 3.81 (s, 1H, CHPhCH_2), 4.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_2CHPh), 7.30-7.39 (m, 5H, **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 16.7 (c, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 54.1, 60.3, 66.3, 93.3 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$ Hz), 122.5 (c, $^1J_{\text{CF}} = 283.1$ Hz), 126.9, 128.4, 128.8, 138.4.

$^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3) δ : -81.5 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.1055. Experimental: 262.1064.

Síntesis de *(-)-(2R,3S,5R)-3-fenil-5-fenil-2-(trifluorometil)morfolin-2-ol (17b)*.



Seguendo el procedimiento general B, a partir de 100 mg de **19b** (0.355 mmol) se obtuvieron 86 mg de **17b** (0.245 mmol) como sólido blanco.

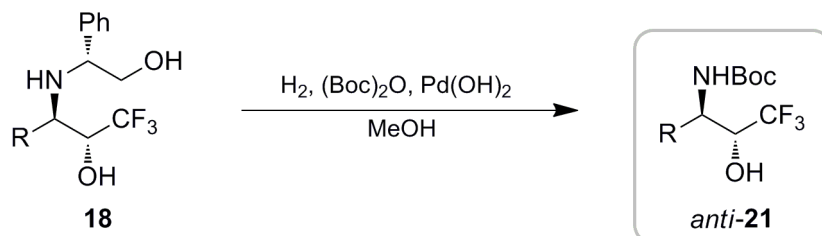
Rendimiento: 69%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (8:1). **Punto de fusión** ($^{\circ}\text{C}$): 131-133. **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -50.1 (c 1.1; MeOH).

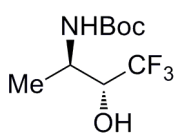
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.81 (m, 2H, $\text{NH} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.01-2.16 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.49-2.61 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.66-2.78 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.15 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H, NHCHCH_2), 3.73 (s, 1H, CHPhCH_2), 3.75 (s, 1H, CHPhCH_2), 3.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHPh), 4.10 (sa, 1H, OH), 7.07-7.34 (m, 10H, 2 x **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 31.3, 31.7, 58.2, 59.8, 66.3, 93.2 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.9$ Hz), 122.5 (c, $^1J_{\text{CF}} = 285.3$ Hz), 126.2, 126.8, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 138.4, 140.8.

$^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3) δ : -81.3 (d, $J = 6.2$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.1524. Experimental: 352.1534.

1.4.- 4.7. Síntesis de los aminoalcoholes N-Boc protegidos anti-21.

Síntesis de (+)-(2R,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1,1,1-triflorobutan-2-ol (anti-21a).

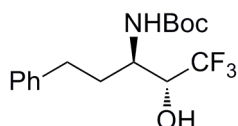

 Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 103 mg de **18a** (0.393 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 79 mg de *anti-21a* (0.324 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 83%. **R_f:** 0.28 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 106-108. **Rotación específica [α]_D²⁵:** +19.0 (*c* 0.8; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.94-4.14 (m, 2H, CHNH + OH), 4.51 (sa, 1H, NH), 4.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 15.3, 28.2, 47.5, 72.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 29.2 Hz), 80.6, 124.5 (*c*, ¹*J*_{CF} = 283.5 Hz), 156.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -75.5 (d, *J* = 6.5 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₉H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 244.1161. Experimental: 244.1155.

Síntesis de (-)-(2R,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (anti-21b).


Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 52 mg de **18b** (0.146 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 42 mg de *anti-21b*

(0.126 mmol). **Rendimiento:** 86%. **R_f:** 0.26 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 124-126. **Rotación específica [α]_D²⁵:** – 19.9 (c 0.7; CHCl₃).

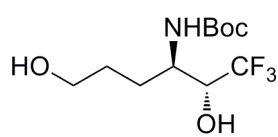
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.84-2.07 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.58-2.87 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.82-3.95 (m, 1H, CHNH), 4.06 (q, *J* = 6.4 Hz 1H, CH₂CHNH), 4.42 (d, *J* = 6.8 Hz 1H, CHOHCF₃), 4.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHOHCF₃), 7.09-7.39 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 28.2, 31.7, 32.6, 52.5, 73.6 (c, ²*J*_{CF} = 28.7 Hz), 81.0, 117.3 (c, ¹*J*_{CF} = 334.6 Hz), 126.3, 128.3, 128.6, 140.5, 157.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: –75.1 (d, *J* = 6.8 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₂₂F₃NO₃ [M]⁺: 333.1552. Experimental: 333.1559.

Síntesis de (+)-(2*R*,3*R*)-(terc-butoxicarbonilamino)-6,6,6-trifluorohexan-1,5-diol (*anti*-21*c*).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 153 mg de **18c** (0.497 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 120 mg de *anti*-21*c* (0.417 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 84%. **R_f:** 0.30 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 155-156. **Rotación específica [α]_D²⁵:** +18.7 (c 2.6; MeOH).

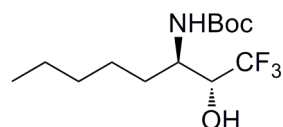
¹H-RMN (MeOD) δ: 1.44-1.60 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.60-1.75 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂OH), 1.78-1.93 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂OH), 3.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 3.78 (ddd, *J* = 10.0, 6.3, 3.3 Hz, 1H, CHNH), 3.91 (cd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 1H, CHOH).

¹³C-RMN (MeOD) δ: 27.2, 28.8, 29.9, 51.7, 62.7, 72.9 (c, ²*J*_{CF} = 28.5 Hz), 80.3, 126.6 (c, ¹*J*_{CF} = 283.2 Hz), 157.9.

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: –76.9 (d, *J* = 7.4 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₁H₂₁F₃NO₄ [M+H]⁺: 288.1422. Experimental: 288.1414.

Síntesis de (+)-(2R,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1,1,1-trifluorooctan-2-ol (anti-21d).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 55 mg de **18d** (0.176 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 43 mg de *anti-21d* (0.143 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 81%. **R_f:** 0.13 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 110-112. **Rotación específica [α]_D²⁵:** +35.9 (*c* 1.0; CHCl₃).

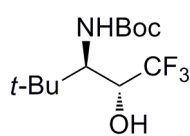
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.85-0.93 (m, 3H, CH₃), 1.21-1.69 (m, 8H, CH₂CH₂ CH₂CH₂), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.82-3.92 (sa, 1H, NH), 4.03 (dc, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H, CH₂CHNH), 4.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHOHCFCF₃), 4.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHOHCFCF₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 13.2, 22.4, 26.1, 28.2, 30.1, 31.3, 53.1, 73.4 (*c*, ²*J*_{CF} = 28.8 Hz), 80.8, 124.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 284.1 Hz), 157.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -74.9 (d, *J* = 6.9 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₃H₂₅F₃NO₃ [M+H]⁺: 300.1787. Experimental: 300.1778.

Síntesis de (-)-(2R,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (anti-21e).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 48 mg de **18e** (0.457 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 33 mg de *anti-21e* (0.148 mmol). **Rendimiento:** 74%. **R_f:** 0.29 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica [α]_D²⁵:** -10.8 (*c* 1.6; CHCl₃).

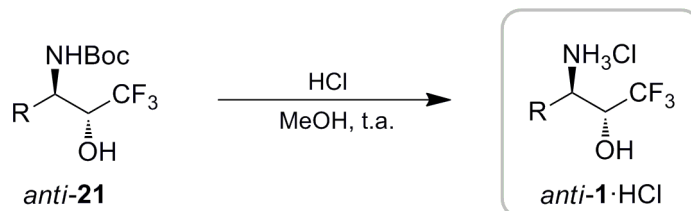
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.01 (s, 9H, CHC(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 3.71-3.80 (m, 1H, CH(CH₃)₃), 3.96-4.16 (m, 1H, CHOHCFCF₃), 4.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHOHCFCF₃), 4.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NHCH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 27.0, 28.2, 34.1, 62.2, 71.0 (*c*, ²*J*_{CF} = 28.6 Hz), 80.6, 124.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 283.5 Hz), 157.2.

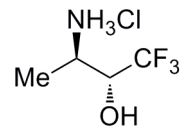
¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.7 (d, *J* = 6.9 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₂H₂₃F₃NO₃ [M+H]⁺: 286.1630. Experimental: 286.1628.

1.4.- 4.8. Desprotección del grupo Boc. Síntesis de los aminoalcoholes anti-1.



Síntesis de clorhidrato de (+)-(2R,3R)-3-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (*anti-1a*·HCl).


 Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 37 mg de *anti-21a* (0.152 mmol) se obtuvieron 25 mg de *anti-1a*·HCl (0.139 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 92%. **Punto de fusión (°C):** 177-179. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 3.8 (*c* 1.2; MeOH).

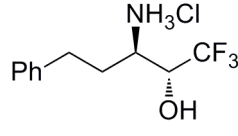
¹H-RMN (MeOD) δ : 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 3.66 (cd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1H, CHNH₃), 4.32 (cd, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 12.7, 48.5, 70.0 (*c*, ²*J*_{CF} = 31.0 Hz), 125.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 282.7 Hz).

¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -77.1 (d, *J* = 7.3 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₄H₉F₃NO [M - Cl]⁺: 144.0636. Experimental: 144.0642.

Síntesis de clorhidrato de (+)-(2R,3R)-3-amino-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (*anti-1b*·HCl).


 Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 15 mg de *anti-21b* (0.044 mmol) se obtuvieron 10 mg de *anti-1b*·HCl (0.038 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 86%. **Punto de fusión (°C):** 132-134. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 0.4 (*c* 0.5; MeOH).

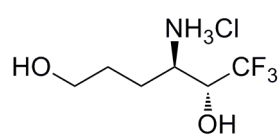
$^1\text{H-RMN (MeOD)} \delta$: 1.95-2.18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.62-2.77 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.77-2.91 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.57 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H, NH_3CHCH_2), 4.36 (cd, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 1H, CHOHCF_3), 7.18-7.34 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C-RMN (MeOD)} \delta$: 30.8, 32.5, 52.8, 69.9 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.8$ Hz), 125.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 283.2$ Hz), 127.6, 129.3, 129.8, 141.6.

$^{19}\text{F-RMN (MeOD)} \delta$: -76.2 (d, $J = 7.4$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO} [\text{M}-\text{H}-\text{Cl}]^+$: 233.1027. Experimental: 233.1026.

Síntesis de clorhidrato de (+)-(4R,5R)-4-amino-6,6,6-trifluorohexano-1,5-diol (anti-1c·HCl).



Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 16 mg de *anti-21c* (0.057 mmol) se obtuvieron 12 mg de *anti-1c*·HCl (0.055 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 96%. **Punto de fusión (°C):** 186-187. **Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$:** + 11.5 (c 0.7; MeOH).

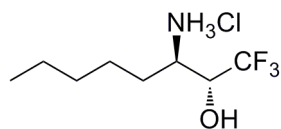
$^1\text{H-RMN (MeOD)} \delta$: 1.62-2.04 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.55-3.62 (m, 1H, NH_3CHCH_2), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.38 (cd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 1H, CHOHCF_3).

$^{13}\text{C-RMN (MeOD)} \delta$: 25.8, 29.4, 53.5, 62.3, 70.2 (c, $^2J_{\text{CF}} = 31.7$ Hz), 125.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 282.9$ Hz).

$^{19}\text{F-RMN (MeOD)} \delta$: -76.3 (d, $J = 7.4$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2 [\text{M}-\text{Cl}]^+$: 188.0898. Experimental: 188.0902.

Síntesis de clorhidrato de (+)-(2R,3R)-3-amino-1,1,1-trifluorooctan-2-ol (anti-1d·HCl).



Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 22 mg de *anti-21d* (0.074 mmol) se obtuvieron 16 mg de *anti-1d*·HCl (0.066

mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 90%. **Punto de fusión (°C):** 194-196. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 9.3 (*c* 0.8; MeOH).

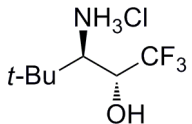
¹H-RMN (MeOD) δ : 0.88-1.00 (m, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.24-1.59 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂), 1.69-1.83 (m, 2H, NH₃ CHCH₂CH₂), 3.46-3.55 (m, 1H, NH₃CHCH₂), 4.27-4.39 (m, 1H, CHOHC₂F₅).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 14.3, 23.4, 26.1, 28.3, 32.7, 53.2, 69.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 30.7 Hz), 125.9 (*c*, ¹*J*_{CF} = 283.0 Hz).

¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -76.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₈H₁₇F₃NO [M-Cl]⁺: 200.1262. Experimental: 200.1269.

Síntesis de clorhidrato de (+)-(2*R*,3*R*)-3-amino-4,4-dimetil-1,1,1-trifluoropentano-2-ol (*anti*-1*e*·HCl).

 Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 24 mg de *anti*-21*e* (0.084 mmol) se obtuvieron 15 mg de *anti*-1*e*·HCl (0.067 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 80%. **Punto de fusión (°C):** 156-158.

Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$: +7.5 (*c* 1.2; MeOH).

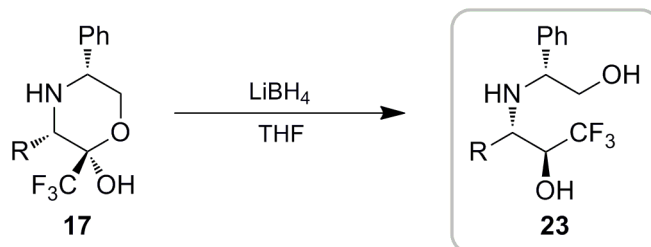
¹H-RMN (MeOD) δ : 1.16 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.31-3.35 (m, 1H, CHNH₃), 3.35 (bs, 1H, OH), 4.39 (cd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H, CHOHC₂F₅).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 27.4, 34.2, 62.8, 69.2 (*c*, ²*J*_{CF} = 31.1 Hz), 126.2 (*c*, ¹*J*_{CF} = 281.0 Hz).

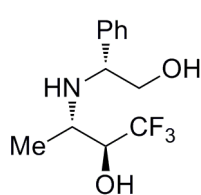
¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -74.4 (d, *J* = 7.8 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₇H₁₅F₃NO [M-Cl]⁺: 186.1106. Experimental: 186.1101.

1.4.- 4.9. Reducción de los aminolactoles 17.

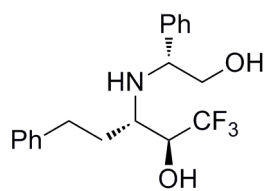


Síntesis de (2S,3S)-3-(((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (23a).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 63 mg de **17a** (0.241 mmol) se obtuvieron 42 mg de **23a** (0.159 mmol) como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (80:20). **Rendimiento:** 66%. **R_f:** 0.11 (Hexano:AcOEt) (2:1).

Síntesis de (-)-(2S,3S)-3-(((R)-1-fenil-2-hidroxiethylamino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (23b).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 84 mg de **17b** (0.239 mmol) se obtuvieron 46 mg de **23b** (0.131 mmol) como sólido blanco (55%) junto con 10 mg de su diastereoisómero (0.029 mmol) (12%). **Rendimiento:** 67%. **R_f:** 0.15 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -33.8 (*c* 1.8; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.70-1.94 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.40-2.78 (m, 5H, 2 x OH, NH, CH₂CH₂Ph), 2.82-2.92 (m, 1H, NHCHCH₂), 3.66 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.70-3.82 (m, 2H, CHPh + CHPhCH₂), 4.15

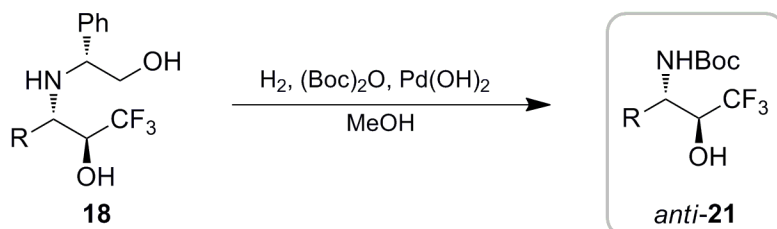
(ddd, $J = 15.8, 7.9, 3.3$ Hz, 1H, CHOHC F_3), 6.89-7.47 (m, 10H, 2 x Ph).

^{13}C -RMN (CDCl $_3$) δ : 31.5, 32.3, 55.2, 62.5, 66.9, 69.4 (c, $^2J_{CF} = 28.8$ Hz), 125.2 (c, $^1J_{CF} = 283.7$ Hz), 125.9, 127.4, 128.1, 128.2, 128.4, 128.9, 140.2, 141.3.

^{19}F -RMN (CDCl $_3$) δ : -74.3 (d, $J = 7.7$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C $_{19}$ H $_{23}$ F $_3$ NO $_2$ [M+H] $^+$: 354.1681. Experimental: 354.1691.

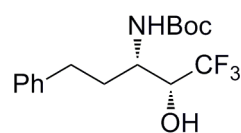
1.4.- 4.10. Síntesis de los aminoalcoholes N-Boc protegidos ent-anti-21.



Síntesis de (-)-(2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (ent-anti-21a).

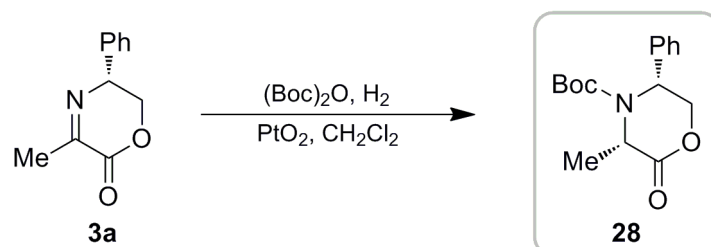
Seguendo el procedimiento general E a 1 atm de presión de H $_2$, a partir de 42 mg de la mezcla de diastereoisómeros **23a** (0.160 mmol) a 1 atm de presión de H $_2$ se obtuvieron 17 mg de **ent-anti-21a** (0.068 mmol) como sólido blanco (43%) junto con 2 mg de su diastereoisómero (0.010 mmol) (6%). **Rendimiento:** 49%. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -23.9 (c 0.8; CHCl $_3$). Sus datos espectroscópicos de RMN coincidieron con los de su enantiómero **anti-21a**.

Síntesis de (+)-(2S,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (ent-anti-21b).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 46 mg de **23b** (0.131 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 36 mg de *ent-anti-21b* como sólido blanco (0.109 mmol). **Rendimiento:** 83%. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 20.4 (*c* 1.0; CHCl₃). Sus datos espectroscópicos de RMN coincidieron con los de su enantiómero *anti-21b*.

1.4.- 4.11. Síntesis de (+)-(3S,5R)-4-(terc-butoxicarbonil)-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (28).



Procedimiento Experimental.

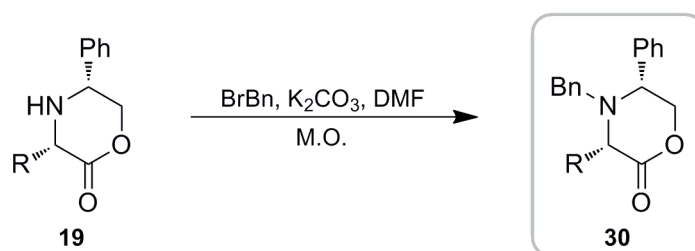
A una disolución de 205 mg de la imina **3a** (1.08 mmol) en 11 mL de CH₂Cl₂, se añadieron 473 mg de (Boc)₂O (2.17 mmol) y 49 mg de PtO₂ (0.217 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas y a continuación, se filtró y se concentró la disolución a presión reducida. El producto final se purificó por cromatografía *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt, obteniéndose 192 mg de **28** (0.659 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 61%. **Punto de fusión (°C):** 95-97. **R_f:** 0.17 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 22.1 (*c* 0.8; CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 4.20-4.43 (m, 2H, $\text{CHPhCH}_2 + \text{CHPh}$), 4.88 (c, 1H, $J = 7.3$ Hz, CHCH_3), 4.93-5.03 (m, 1H, CHPh), 7.17-7.31 (m, 5H, **Ph**).

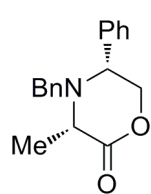
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 19.1, 26.8, 50.2, 67.7, 80.1, 125.1, 126.8, 127.7, 137.1, 152.7, 169.

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 291.1471. Experimental: 291.1474.

1.4.- 4.11. Bencilación de las aminolactonas 19.



Síntesis de (-)-(3*S*,5*R*)-4-bencil-5-fenil-3-metilmorfolin-2-ona (30a).



Seguendo el procedimiento general G, a partir de 216 mg de **19a** (1.130 mmol) se obtuvieron 260 mg de **30a** (0.926 mmol) como aceite incoloro.

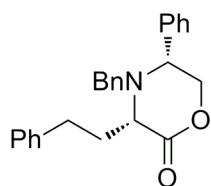
Rendimiento: 82%. **R_f:** 0.35 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -7.3 (c 0.9; CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.66 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHCH_3), 3.83 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.96 (dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.20 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 1H, CHPh), 4.29 (dd, $J = 11.3, 10.6$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 7.15-7.57 (m, 10H, 2 x **Ph**).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 21.8, 57.8, 57.8, 62.8, 71.3, 127.5, 128.0, 128.3, 128.5, 128.9, 129.2, 137.3, 138.0, 172.3.

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 281.1416. Experimental: 281.1416.

Síntesis de (+)-(3S,5R)-4-bencil-3-fenetil-5-fenilmorfolin-2-ona (30b).



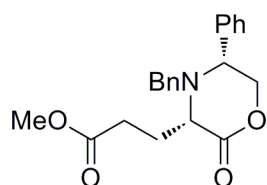
Siguiendo el procedimiento general G, a partir de 21 mg de **19b** (0.075 mmol) se obtuvieron 18 mg de **30b** (0.048 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 65%. **R_f:** 0.13 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: +18.3 (*c* 0.7; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.86-2.02 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂Ph), 2.43-2.53 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.58-2.68 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 3.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.62 (dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂Ph), 3.73 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.92 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.12 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.22 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, CHPh), 6.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3 x Ph), 7.04-7.39 (m, 11H, 3 x Ph), 7.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, 3 x Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 31.7, 37.7, 58.1, 61.6, 62.4, 71.1, 126.0, 127.7, 128.0, 128.4, 128.6, 129.0, 129.5, 136.8, 137.9, 141.1, 171.5.

EMAR (m/z): Calculada para C₂₅H₂₅NO₂ [M]⁺: 371.1885. Experimental: 371.1889.

Síntesis de (+)-((3S,5R)-4-bencil-5-fenil-3-(2-metoxycarboniletíl)morfolin-2-ona (30c).



Siguiendo el procedimiento general G, a partir de 100 mg de **19c**^{122c} (0.380 mmol) se obtuvieron 105 mg de **30c** (0.297 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 78%. **R_f:** 0.25 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: + 4.2 (*c* 1.7; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.00-2.08 (m, 2H, CH₂CH₂CHNH), 2.29-2.35 (m, 2H, CH₂CH₂CHNH), 3.51 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH₂CHNH), 3.72 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.92 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.11 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 4.21 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 7.06-7.10 (m, 2H, 2 x Ph), 7.19-7.44 (m, 8H, 2 x Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 29.8, 29.9, 51.6, 57.0, 60.5, 61.8, 71.0, 127.7, 128.0, 128.4, 128.6,

129.0, 129.6, 136.0, 137.6, 171.0, 173.1.

EMAR (*m/z*): Calculada para C₂₁H₂₃NO₄ [M]⁺: 353.1627. Experimental: 353.1636.

Síntesis de (-)-(3*S*,5*R*)-4-bencil-3-(terc-butil)-5-fenilmorfolin-2-ona (**30d**).

Siguiendo el procedimiento general G, a partir de 198 mg de **19d**^{126a} (0.849 mmol) se obtuvieron 99 mg de **30d** (0.306 mmol) como sólido blanco junto con 83 mg de sustrato de partida sin reaccionar (42%). **Rendimiento:** 36%. **R_f:** 0.32 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 141-143.

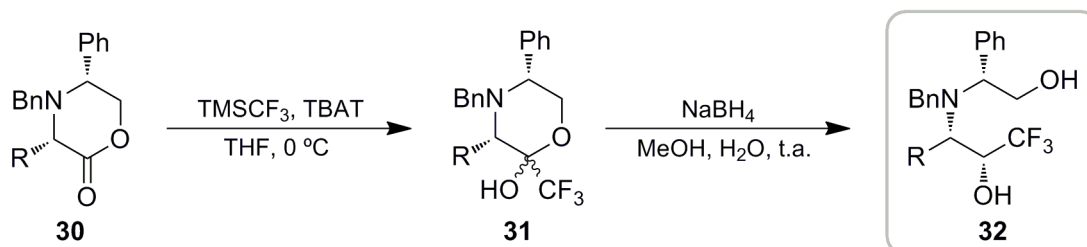
Rotación específica [α]_D²⁵: -20.4 (*c* 0.7; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.13 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.70 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.77 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.78 (s, 1H, CHN), 3.95-4.04 (m, 2H, CHPh + CHPhCH₂), 4.16-4.28 (m, 1H, CHPhCH₂), 6.98-7.01 (m, 2H, 2 x Ph), 7.20-7.43 (m, 8H, 2 x Ph).

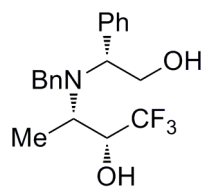
¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 28.0, 38.1, 58.2, 59.2, 70.8, 70.9, 127.6, 127.9, 128.3, 128.5, 128.9, 129.7, 135.6, 138.0, 170.0.

EMAR (*m/z*): Calculada para C₂₁H₂₅NO₂ [M]⁺: 323.1885. Experimental: 323.1885.

1.4.- 4.13. Adición de TMSCF₃ a **30**. Reducción de los compuestos *N*-bencilados **31**.



Síntesis de (+)-(2R,3S)-3-(bencil-((R)-1-fenil-2-hidroxi-etil)amino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (32a).



Siguiendo el procedimiento general H, a partir de 142 mg de **30a** (0.505 mmol) se obtuvieron 124 mg de los (trifluorometil)lactoles **31a** (mezcla diastereoisomérica 88:12, determinada por RMN de ^{19}F) como aceite incoloro (Rendimiento: 70%). La mezcla de lactoles **31a** (53 mg, 0.151 mmol) se puso a reaccionar siguiendo el procedimiento general I obteniéndose 41 mg de **32a** (0.116 mmol) como aceite incoloro (Rendimiento: 77%). **Rendimiento:** 54% (2 pasos). **R_f:** 0.37 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 34.4 (*c* 2.3; CHCl_3).

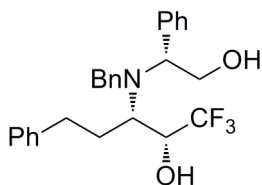
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.75 (sa, 1H, OH), 3.15-3.30 (m, 2H, $\text{CHCH}_3 + \text{CHCF}_3$), 3.54 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.88-4.03 (m, 2H, $\text{CHPhCH}_2 + \text{CHPh}$), 4.10 (dd, $J = 9.4, 7.6$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.82 (sa, 1H, OH), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ph), 7.25-7.47 (m, 8H, 2 x Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 14.2, 48.9, 55.8, 61.8, 67.3, 71.5 (*c*, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 125.1 (*c*, $^1J_{\text{CF}} = 281.5$ Hz), 127.7, 128.0, 128.1, 128.7, 128.8, 129.2, 138.1, 139.0.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -75.9 (d, $J = 5.4$ Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.1681. Experimental: 354.1681.

Síntesis de (-)-(2R,3S)-3-(bencil-((R)-1-fenil-2-hidroxi-etil)amino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (32b).



Siguiendo el procedimiento general H, a partir de 95 mg de **30b** (0.256 mmol) se obtuvieron 84 mg de los (trifluorometil)lactoles **31b** (mezcla diastereoisomérica 60:40, determinada por ^{19}F RMN) como aceite incoloro (Rendimiento: 74%). La mezcla de lactoles **31b** (328 mg, 0.719 mmol) se puso a reaccionar siguiendo el procedimiento general I, obteniéndose 300 mg de **32b** como sólido blanco (0.677 mmol) (Rendimiento: 91 %). **Rendimiento:** 67% (2 pasos). **R_f:** 0.31 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión:** 112-114 °C. **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: - 7.9 (*c* 1.2; CHCl_3).

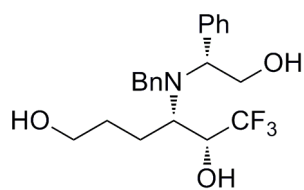
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.24 (ddd, $J = 13.7, 11.8, 5.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.38 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.64 (sa, 1H, OH), 3.07-3.17 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.24 (dc, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H, CHCF_3), 3.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.73 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 3.93-4.02 (m, 2H, $\text{CHPhCH}_2 + \text{CHPh}$), 4.03 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.40 (sa, 1H, OH), 6.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Ph), 7.08-7.39 (m, 13H, 3 x Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 31.0 (c, $^4J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz), 33.9, 48.4, 62.2, 62.4, 70.4, 71.8 (c, $^2J_{\text{CF}} = 28.7$ Hz), 125.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz), 126.0, 127.5, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 138.1, 139.6, 141.4.

$^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3) δ : -75.2 (d, $J = 6.9$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444.2150. Experimental: 444.2155.

Síntesis de (-)-(2R,3S)-3-(bencil-((R)-1-fenil-2-hidroxietil)amino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (32c).



Siguiendo el procedimiento general H, a partir de 72 mg de **30c** (0.204 mmol) se obtuvieron 40 mg de los (trifluorometil)lactoles **31c** (mezcla diastereoisomérica 50:50, determinada por ^{19}F RMN) como aceite incoloro (Rendimiento: 46%), junto con 8 mg de sustrato de partida **30c** (Rendimiento: 11%). La mezcla de lactoles **31c** (40 mg, 0.094 mmol) se puso a reaccionar siguiendo el procedimiento general I, obteniéndose 30 mg de **32c** (0.075 mmol) como aceite incoloro (Rendimiento: 80%). Rendimiento: 37% (2 pasos). R_f : 0.15 (Hexano:AcOEt) (1:2). Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$: -3.8 (c 1.2; CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.42-1.49 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.70-1.83 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.57 (sa, 1H, OH), 3.06 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 4.5$ Hz, 1H, NHCHCH_2), 3.30 (dc, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H, CF_3CHOH), 3.40-3.55 (m, 2H, CH_2OH), 3.66 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.88 (dd, $J = 10.6, 4.6$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 3.99 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.05 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H,

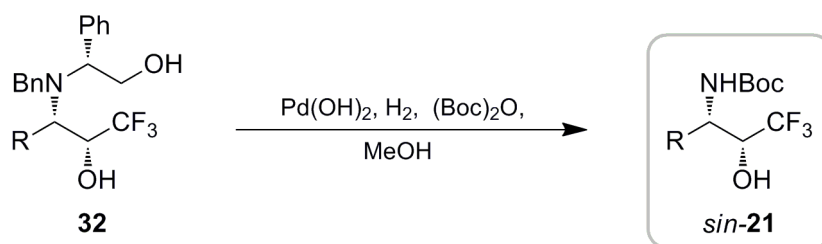
NCH₂Ph), 4.09 (dd, $J = 10.5, 9.2$ Hz, 1H, CHPh), 5.03 (sa, 1H, OH), 7.10-7.14 (m, 2H, Ph), 7.18-7.36 (m, 8H, 2 x Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 25.7, 30.6, 49.6, 60.8, 62.5, 62.8, 68.6, 71.9 (c, $^2J_{CF} = 29.0$ Hz), 125.3 (c, $^1J_{CF} = 282.0$ Hz), 127.6, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.1, 138.7, 139.7.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -75.0 (d, $J = 6.8$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₂₁H₂₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 398.1943. Experimental: 398.1932.

1.4.- 4.14. Síntesis de los aminoalcoholes N-Boc protegidos *sin*-21.



Síntesis de (+)-(2S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (*sin*-21a).

Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 176 mg de **32a** (0.498 mmol) a 5 atm de presión de H₂ se obtuvieron 70 mg de *sin*-**21a** (0.287 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 58%. **R_f:** 0.26 (Hexano:AcOEt)

(5:1). **Punto de fusión (°C):** 86-87. **Rotación específica** [α]_D²⁵: +1.7 (c 0.8; CHCl₃).

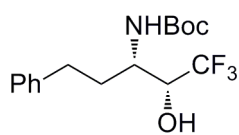
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.79-3.89 (m, 1H, CHNH), 3.89-4.01 (m, 1H, OH), 4.79 (sa, 1H, NH), 5.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 17.5, 28.2, 46.3 (c, $^2J_{CF} = 1.4$ Hz), 73.0 (c, $^2J_{CF} = 29.2$ Hz), 80.6, 124.5 (c, $^1J_{CF} = 283.3$ Hz), 156.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -77.3 (d, $J = 5.3$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₉H₁₆F₃NO₃ [M]⁺: 243.1083. Experimental: 243.1085.

Síntesis de (-)-(2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (sin-21b).



Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 104 mg de **32b** (0.234 mmol) a 5 atm de presión de H₂ se obtuvieron 68 mg de *sin-21b* (0.203 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 87%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 91-93. **Rotación específica [α]_D²⁵:** - 15.1 (*c* 1.2; CHCl₃).

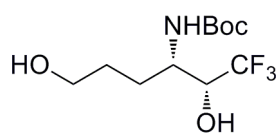
¹H-RMN (MeOD) δ: 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.81-1.93 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.55-2.77 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.83-4.00 (m, 2H, CH₂CHNH + CHOHCF₃), 7.10-7.43 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 28.2, 32.2, 32.9, 50.3, 72.0 (*c*, ²J_{CF} = 29.2 Hz), 80.6, 124.7 (*c*, ¹J_{CF} = 283.7 Hz), 126.2, 128.3, 128.5, 140.9, 156.8.

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: -75.5 (d, *J* = 7.2 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₂₃F₃NO₃ [M+H]⁺: 334.1630. Experimental: 334.1616.

Síntesis de (-)-(2R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-6,6,6-trifluorohexan-1,5-diol (sin-21c).



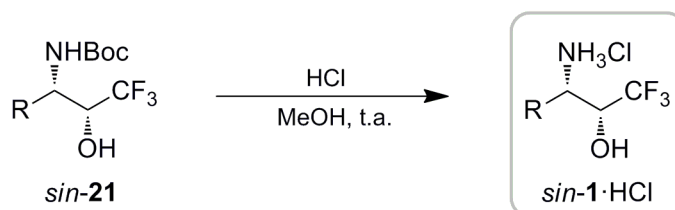
Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 15 mg de **32c** (0.038 mmol) a 5 atm de presión de H₂ se obtuvieron 8 mg de *sin-21c* (0.028 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 74%. **R_f:** 0.32 (Hexano:AcOEt) (1:2). **Rotación específica [α]_D²⁵:** - 13.3 (*c* 0.8; CHCl₃).

¹H-RMN (MeOD) δ: 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.45-1.60 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OH), 3.49-3.53 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 3.78-3.85 (m, 1H, CHNH), 3.86 (cd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 1H, CHOH).

¹³C-RMN (MeOD) δ: 28.8, 29.8, 30.0, 50.8 (*c*, ³J_{CF} = 1.5 Hz), 62.5, 71.7 (*c*, ²J_{CF} = 29.5 Hz), 80.4, 126.5 (*c*, ¹J_{CF} = 280.8 Hz), 158.0.

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: -75.6 (d, *J* = 6.3 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₁H₂₁F₃NO₄ [M+H]⁺: 288.1423. Experimental: 288.1419.

1.4.- 4.15. Síntesis del clorhidrato de los aminoalcoholes *sin-1*.

Síntesis de clorhidrato de (+)-(2*R*,3*S*)-3-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (*sin-1a*·HCl).

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 22 mg de *sin-21a* (0.091 mmol) se obtuvieron 15 mg de *sin-1a* (0.85 mmol) como sólido blanco.
 Rendimiento: 93%. Punto de fusión (°C): 188-190. Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +8.2 (*c* 0.8; MeOH).

¹H-RMN (MeOD) δ : 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 3.59 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CHNH₃), 4.11 (cd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 16.3 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 1.3 Hz), 48.0 (*c*, ³*J*_{CF} = 1.8 Hz), 71.1 (*c*, ²*J*_{CF} = 30.7 Hz), 125.9 (*c*, ¹*J*_{CF} = 282.3 Hz).

¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -78.3 (d, *J* = 7.0 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₄H₉F₃NO [M - Cl]⁺: 144.0636. Experimental: 144.0640.

Síntesis de clorhidrato de (-)-(2*R*,3*S*)-3-amino-5-fenil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (*sin-1b*·HCl).

Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 24 mg de *sin-21b* (0.072 mmol) se obtuvieron 17 mg de *sin-1b* (0.062 mmol) como

sólido blanco. **Rendimiento:** 86%. **Punto de fusión (°C):** 104-106. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -1.1 (*c* 0.7; MeOH).

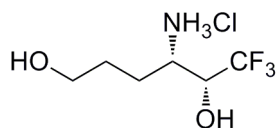
¹H-RMN (MeOD) δ : 1.95-2.20 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.50 (ddd, *J* = 7.1, 6.3, 3.0 Hz, 1H, NH₃CH), 4.30 (cd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H, CHOHCF₃), 7.19-7.34 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 32.1, 33.5, 51.4, 68.8 (c, ²*J*_{CF} = 31.0 Hz), 126.0 (c, ¹*J*_{CF} = 280.6 Hz), 127.6, 129.4, 129.8, 141.2.

¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -76.2 (d, *J* = 7.4 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₁H₁₅F₃NO [M-Cl]⁺: 234.1106. Experimental: 234.1103.

Síntesis de clorhidrato de (-)-(4*S*,5*R*)-4-amino-6,6,6-trifluorohexano-1,5-diol (*sin*-1*c*·HCl).



Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 20 mg de *sin*-21*c* (0.070 mmol) se obtuvieron 15 mg de *sin*-1*c*·HCl (0.067 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 96%. **Punto de fusión (°C):** 186-187. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -2.2 (*c* 0.6; MeOH).

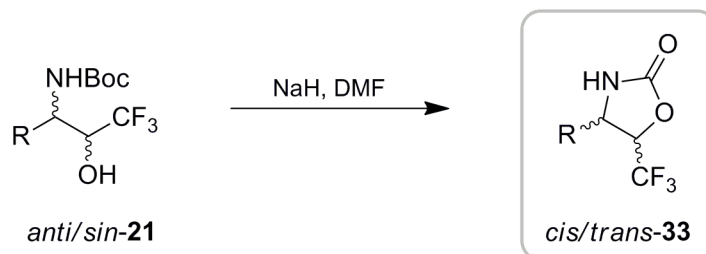
¹H-RMN (MeOD) δ : 1.54-1.66 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 1.69-1.95 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OH), 3.45 (td, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H, NH₃CHCH₂), 3.50-3.62 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 4.14 (cd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (MeOD) δ : 29.0, 29.1, 51.9, 62.1, 69.2 (c, ²*J*_{CF} = 30.0 Hz), 126.0 (c, ¹*J*_{CF} = 282.2 Hz).

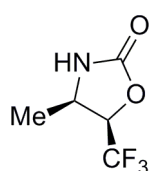
¹⁹F-RMN (MeOD) δ : -78.7 (d, *J* = 7.3 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₆H₁₃F₃NO₂ [M-Cl]⁺: 188.0898. Experimental: 188.0890.

1.4.- 4.16. Síntesis de las oxazolidinonas *cis*-33 y *trans*-33.



Síntesis de (-)-(4*R*,5*R*)-4-metil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*cis*-33a).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 34 mg de *anti*-21a (0.140 mmol) se obtuvieron 16 mg de *cis*-33a (0.087 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 62%. **R_f:** 0.14 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Punto de fusión (°C):** 104-106. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -17.2 (*c* 0.6; CHCl₃).

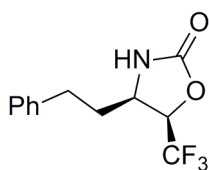
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.42 (dc, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 3H, CH₃), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH₃), 4.80 (dc, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H, CHOHCF₃), 5.98 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 15.4, 49.0, 74.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 33.3 Hz), 122.5 (*c*, ¹*J*_{CF} = 281.8 Hz), 156.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.8 (d, *J* = 6.2 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₅H₆F₃NO₂ [M]⁺: 169.0351. Experimental: 169.0350.

Síntesis de (-)-(4*R*,5*R*)-4-fenetil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*cis*-33b).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 29 mg de *anti*-21b (0.087 mmol) se obtuvieron 14 mg de *cis*-33b (0.054 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 62%. **R_f:** 0.17 (Hexano: AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 138-140. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -21.9 (*c* 0.6; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.02-2.22 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.64-2.76 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.83-2.95 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 4.14 (td, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H, CHNH),

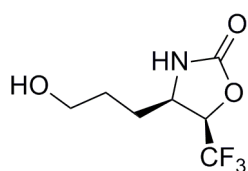
4.84 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, CHOHCF_3), 6.78 (sa, 1H, NH), 7.16-7.46 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 30.7, 32.7, 53.0, 74.9 (c, $^2J_{\text{CF}} = 33.2$ Hz), 122.6 (c, $^1J_{\text{CF}} = 282.3$ Hz), 126.7, 128.4, 128.9, 139.3, 157.4.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -73.6 (d, $J = 6.8$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 259.0820. Experimental: 259.0814.

Síntesis de (+)-(4R,5R)-4-(3-hidroxipropil)-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (cis-33c).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 42 mg de *anti*-**21c** (0.156 mmol) se obtuvieron 25 mg de *cis*-**33c** (0.119 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 76%. **R_f:** 0.11 (Hexano:AcOEt) (1:5).

Punto de fusión (°C): 68-70. **Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:** $+3.2$ (c 0.9; MeOH).

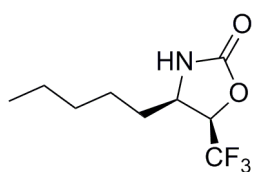
^1H -RMN (MeOD) δ : 1.48-1.98 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.24 (td, $J = 8.9, 3.5$ Hz, 1H, CHNH), 5.13 (dc, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H, CHOHCF_3).

^{13}C -RMN (MeOD) δ : 27.4 (c, $^3J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz), 30.9 (c, $^4J_{\text{CF}} = 1.0$ Hz), 55.2, 62.2, 76.1 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$ Hz), 124.7 (c, $^1J_{\text{CF}} = 282.7$ Hz), 159.4.

^{19}F -RMN (MeOD) δ : -74.8 (d, $J = 7.5$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.0691. Experimental: 214.0703.

Síntesis de (+)-(4R,5R)-4-pentil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (cis-33d).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 19 mg de *anti*-**21d** (0.079 mmol) se obtuvieron 12 mg de *cis*-**33d** (0.053 mmol) como

sólido blanco. **Rendimiento:** 67%. **R_f:** 0.22 (Hexano: AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 94-97. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 8.6 (*c* 0.7; CHCl₃).

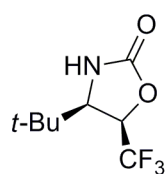
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.86-0.94 (m, 3H, CH₃), 1.26-1.49 (m, 6H, CH₂CH₂ CH₂CH₂CH₃), 1.59-1.79 (m, 2H, NHCHCH₂), 4.11 (dt, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H, CHNH), 4.80 (dc, *J* = 7.2, 8.3 Hz, 1H, CHOHCF₃), 6.37-6.60 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 13.9, 22.3, 26.6, 29.1, 31.3, 54.1, 75.0 (*c*, ²*J*_{CF} = 33.2 Hz), 122.6 (*c*, ¹*J*_{CF} = 282.1 Hz), 157.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.7 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₉H₁₄F₃NO₂ [M]⁺: 225.0977. Experimental: 225.0966.

Síntesis de (+)-(4*R*,5*R*)-4-terc-butil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*cis*-33e).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 31 mg de *anti*-21e (0.109 mmol) se obtuvieron 16 mg de *cis*-33e (0.075 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 70%. **R_f:** 0.26 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 108-109. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 54.0 (*c* 0.8; CHCl₃).

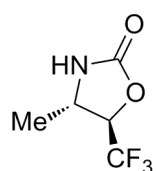
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.07 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.95 (dd, *J* = 7.4, 0.4 Hz, 1H, CHNH), 4.74 (q, *J* = 7.4, 1H, CHOHCF₃), 6.81 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 26.3 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 1.9 Hz), 32.5, 65.3, 75.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 34.6 Hz), 122.7 (*c*, ¹*J*_{CF} = 281.7 Hz), 158.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -71.0 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₈H₁₃F₃NO₂ [M+H]⁺: 212.0898. Experimental: 212.0898.

Síntesis de (-)-(4*S*,5*R*)-4-metil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*trans*-33a).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 24 mg de *sin*-21a (0.099 mmol) se obtuvieron 14 mg de *trans*-33a (0.080 mmol) como aceite

incoloro. **Rendimiento:** 81%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -32.0 (*c* 1.0; CHCl₃).

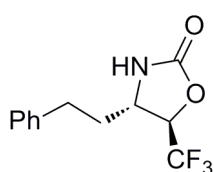
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 4.00-4.09 (m, 1H, CHCH₃), 4.39 (cd, *J* = 6.1, 5.1 Hz, 1H, CHOHCF₃), 6.05 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 21.5, 48.3, 78.8 (*c*, ²*J*_{CF} = 34.5 Hz), 122.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 280.1 Hz), 156.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -80.4 (d, *J* = 6.1 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₅H₇F₃NO₂ [M+H]⁺: 170.0429. Experimental: 170.0426.

Síntesis de (-)-(4*S*,5*R*)-4-fenetil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*trans*-33*b*).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 16 mg de *anti*-**21b** (0.048 mmol) se obtuvieron 9 mg de *trans*-**33b** (0.035 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 72%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 36-38. **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -47.8 (*c* 0.6; CHCl₃).

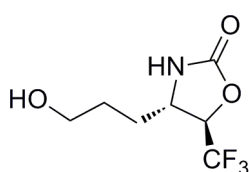
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.94 (dt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.84 (*c*, *J* = 4.8 Hz, 1H, CHNH), 4.40 (cd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H, CHOHCF₃), 6.33 (sa, 1H, NH), 7.04-7.30 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 31.2, 37.3, 52.2 (*c*, ³*J*_{CF} = 1.7 Hz), 77.3 (*c*, ²*J*_{CF} = 34.5 Hz), 122.7 (*c*, ¹*J*_{CF} = 280.2 Hz), 126.7, 128.2, 128.9, 139.3, 157.0.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -80.4 (d, *J* = 6.1 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₂H₁₂F₃NO₂ [M]⁺: 259.0820. Experimental: 259.0825.

Síntesis de (-)-(4*S*,5*R*)-4-(3-hidroxipropil)-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (*trans*-33*c*).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 14 mg de *sin*-**21c** (0.049 mmol) se obtuvieron 8 mg de *trans*-**33c** (0.038 mmol) como

sólido blanco. **Rendimiento:** 77%. **R_f:** 0.22 (Hexano: AcOEt) (1:5). **Punto de fusión (°C):** 75-76. **Rotación específica [α]_D²⁵:** - 42.4 (*c* 0.5; CHCl₃).

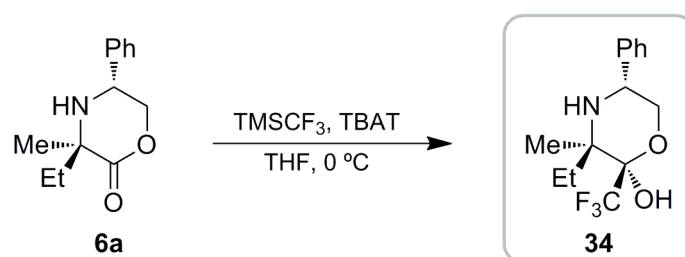
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.54-1.90 (m, 5H, CH₂CH₂CH₂OH + OH), 3.61-3.63 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 3.89 (dt, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H, CHNH), 4.37 (cd, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 1H, CHOHCF₃), 6.61 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 28.0, 33.4, 52.7, 62.0, 77.6 (*c*, ²*J*_{CF} = 34.2 Hz), 122.9 (*c*, ¹*J*_{CF} = 280.0 Hz), 156.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -79.9 (d, *J* = 6.2 Hz, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₇H₁₁F₃NO₃ [M]⁺: 214.0691. Experimental: 214.0700.

1.4.- 4.17. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-etil-5-fenil-3-metil-2-(trifluorometil)morfolin-2-ol (34).



Seguendo el procedimiento general H, a partir de 153 mg de **6a**^{122a} (0.698 mmol), se obtuvieron 127 mg de **34** (0.439 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 63%. **R_f:** 0.28 (CH₂Cl₂:Hexano) (8:1). **Rotación específica [α]_D²⁵:** - 0.3 (*c* 2.1; CHCl₃).

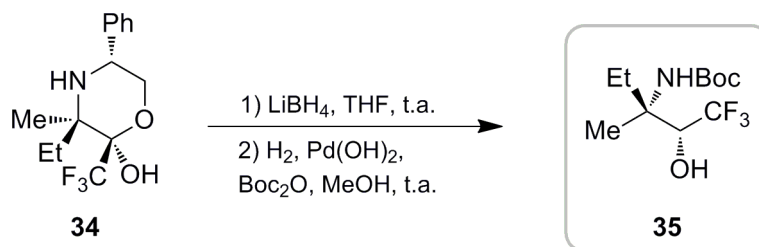
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.44-1.59 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.67 (sa, 1H, OH), 2.50 (sext, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂CH₃), 3.80 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.88 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.11 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H, CHPh), 4.81 (sa, 1H, NH), 7.25-7.47 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 6.5, 22.0, 23.0, 53.3, 58.2, 65.7, 95.5 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.8$ Hz), 122.9 (c, $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ Hz), 127.0, 128.4, 128.8, 138.7.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -78.2 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 289.1290. Experimental: 289.1299.

1.4.- 4.17. Síntesis de (+)-(2R,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (**35**).



Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 36 mg del aminolactol **34** (0.164 mmol) se obtuvieron 23 mg de una mezcla inseparable de los correspondientes dioles (84:16 medido por RMN de ^{19}F) (Rendimiento: 63%) junto con 5 mg de sustrato de partida **34** sin reaccionar (Rendimiento: 14%). Siguiendo el procedimiento general E, a partir de 16 mg de la mezcla de dioles (0.072 mmol) a 1 atm de presión de H₂ se obtuvieron 10 mg de **35** (0.037 mmol) como sólido blanco (Rendimiento: 67%) junto con 2 mg de su epímero en el C2 (0.007 mmol) (Rendimiento: 13%). **Rendimiento:** 50% (2 pasos). **R_f:** 0.22 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 88-90. **Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$:** +16.7 (c 1.3; CHCl₃).

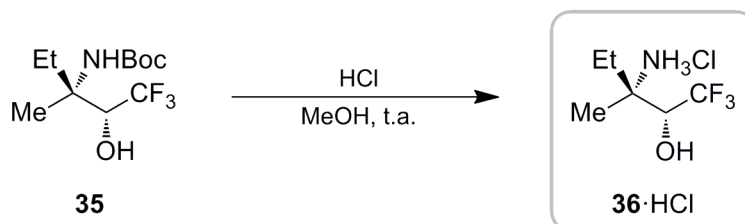
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.43 (s, 12H, CCH₃ + (CH₃)₃), 1.62-1.82 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.93 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H, CHOHCF₃), 4.62 (s, 1H, OH), 6.15 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 8.0, 20.7, 28.2, 31.0, 57.2, 74.9 (c, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 81.0, 125.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 285.2$ Hz), 157.3.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -73.4 (d, $J = 6.7$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.1474. Experimental: 272.1469.

1.4.- 4.18. Síntesis de clorhidrato de (-)-(2R,3R)-3-amino-3-metil-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (36·HCl).



Siguiendo el procedimiento general F, a partir de 39 mg de **35** (0.144 mmol) se obtuvieron 29 mg de **36·HCl** (0.140 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 97%. **Punto de fusión (°C):** 224-226. **Rotación específica** $[\alpha]_{25}^D$: - 1.2 (c 1.1; MeOH).

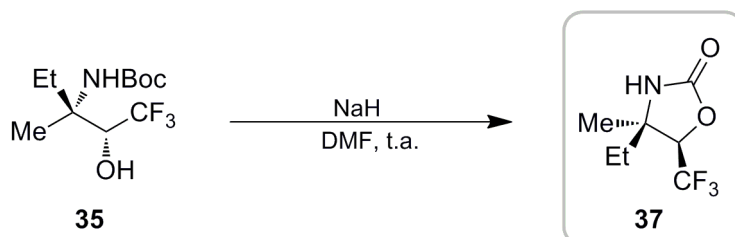
¹H-RMN (MeOD) δ: 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.45 (s, 3H, CCH₃), 1.70-1.84 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.89-2.02 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.14 (c, $J = 7.8$ Hz, 1H, CHOHCF₃).

¹³C-RMN (MeOD) δ: 7.7, 21.5 (c, $^4J_{CF} = 1.9$ Hz), 28.2 (c, $^3J_{CF} = 2.1$ Hz), 59.6, 72.7 (c, $^2J_{CF} = 29.9$ Hz), 126.2 (c, $^1J_{CF} = 283.3$).

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: -73.5 (d, $J = 6.6$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₆H₁₃F₃NO [M-Cl]⁺: 172.0949. Experimental: 172.0947.

1.4.- 4.19. Síntesis de (-)-(4R,5R)-4-etil-4-metil-5-(trifluorometil)oxazolidin-2-ona (37).



Siguiendo el procedimiento general J, a partir de 24 mg de **35** (0.088 mmol) se obtuvieron 14 mg de **37** (0.071 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 80%. **R_f:** 0.15 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{25}^D$: -16.2 (c 0.8; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.44 (s, 3H, CCH₃), 1.62-1.76 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.82-1.94 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.45 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHOHCF₃), 6.76 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 8.1 (c, $^4J_{CF} = 1.0$ Hz), 25.4, 27.4 (c, $^3J_{CF} = 2.5$ Hz), 60.1, 81.6 (c, $^2J_{CF} = 32.9$ Hz), 122.5 (c, $^1J_{CF} = 281.6$ Hz), 156.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.1 (d, $J = 7.1$ Hz, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₇H₁₁F₃NO₂ [M]⁺: 198.0742. Experimental: 198.0733.

Capítulo 2

*Síntesis de derivados del
ácido α -(trifluorometil)pipeecólico*

2.1. Introducción y Antecedentes.

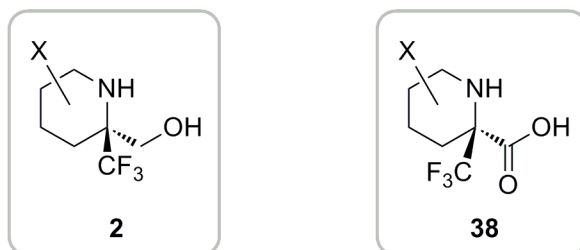
En la última década, el descubrimiento en el organismo de péptidos con importante actividad biológica así como su implicación en diversas enfermedades, ha provocado un interés creciente por estos compuestos dentro de diversas áreas científicas como son la química médica,¹⁹⁵ la industria farmacéutica¹⁹⁶ o la ingeniería proteica, que trata de diseñar y construir estructuras peptídicas con funciones predeterminadas a través de un diseño racional de las mismas.¹⁹⁷ Además de presentar una estructura bioactiva, la clave para controlar la funcionalidad biológica y eficacia terapéutica de un péptido reside en tener una composición de aminoácidos adecuada. Sin embargo, limitarse a los 20 aminoácidos proteinogénicos conlleva una serie de desventajas como son su baja estabilidad metabólica, pobre biodisponibilidad, etc... que acaban truncando su enorme potencial como agentes terapéuticos. La incorporación de aminoácidos no naturales en posiciones clave de la secuencia peptídica constituye una herramienta eficaz para superar estas deficiencias al permitir modular su potencia, selectividad y metabolismo, además de posibilitar un aumento o variación del repertorio de funciones realizadas por la proteína.¹⁰ A la hora de diseñar y acceder a estos aminoácidos modificados, diversas aproximaciones han sido desarrolladas como por ejemplo, la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cuyas características más generales han sido comentadas en la introducción general, o la incorporación de elementos de rigidez a través de ciclaciones o carbonos α cuaternarios. En esta última categoría, la restricción de la libertad conformacional que provocan estos residuos permite fijar la estructura tridimensional del péptido y su actividad biológica puede resultar mejorada. Así, resulta fácil entender por qué dentro de esta área de investigación se demanda a la química orgánica la preparación de nuevos *building blocks* que ofrezcan una mayor versatilidad y eficacia al diseño de

¹⁹⁵ (a) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267. (b) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bös, M.; Cook, C. M.; Sepinwall, J.; Voss, M. E.; Hatada, M.; Kahn, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3049. (c) Cruz, M.; Tusell, J. M.; Grillo-Bosch, D.; Albericio, F.; Serratos, J.; Rabanal, F.; Giralt, E. *J. Pept. Res.* **2004**, *63*, 324-328. (d) Soto, C. *J. Mol. Med.* **1999**, *77*, 412-418.

¹⁹⁶ (a) Baliestrieri, M. L.; Napoli, C. *Eur. J. Cancer* **2007**, *43*, 1242-1250. (b) Kukowska-Kaszuba, M.; Dziersbicka, K. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 3079-3104.

¹⁹⁷ (a) Carter, P. J. *Nature Rev.* **2006**, *6*, 343-357. (b) Evanko, D. *Nature Meth.* **2006**, *5*, 343-357. (c) Woodley, J. M. *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, *34*, 301-303.

compuestos peptídicos. En base a estas consideraciones, el objetivo de este segundo capítulo ha consistido en la preparación de *aminoalcoholes* y *aminoácidos trifluorometilados cíclicos ópticamente activos* (Figura 2.1), moléculas que podrán ser utilizadas en la síntesis de productos naturales y fármacos fluorados quirales así como en el diseño de péptidos biológicamente activos con una elevada estabilidad metabólica y estructura secundaria bien definida.



X = OH, NH₂, Alquilo.

Figura 2.1.

2.1.-1. Incorporación de aminoácidos fluorados en péptidos y proteínas.

Los aminoácidos fluorados constituyen una interesante opción para modificar péptidos bioactivos ya que permiten aprovechar las especiales características físicas, químicas y biológicas que aporta este elemento. Por ejemplo, su pequeño volumen estérico posibilita que su introducción a la secuencia peptídica se lleve a cabo a través de los métodos habituales de síntesis peptídica o química combinatoria, y los péptidos o proteínas resultantes han encontrado una gran variedad de aplicaciones farmacéuticas como inhibidores enzimáticos o miméticos de péptidos naturales.^{47, 55} En este aspecto, los péptidos antimicrobianos naturales (AMP's) constituyen un interesante ejemplo. Estos compuestos son producidos por diversos organismos para luchar contra las infecciones y debido a su naturaleza anfipática, su modo principal de acción consiste en desintegrar la membrana bacteriana aunque también se unen

específicamente a diversas dianas del microorganismo y activan el propio sistema inmune¹⁹⁸ (Figura 2.2). A pesar del amplio espectro antibiótico que presentan, su utilidad como fármacos resultaba limitada por su baja estabilidad proteolítica. Así, la incorporación de aminoácidos fluorados permitió aumentar su hidrofobicidad y su resistencia a la hidrólisis enzimática y a la desnaturalización térmica y química¹⁹⁹ por lo que al resultar mejorada su actividad farmacológica, estos AMP's modificados se convirtieron en unos excelentes candidatos para combatir la aparición de cepas resistentes.

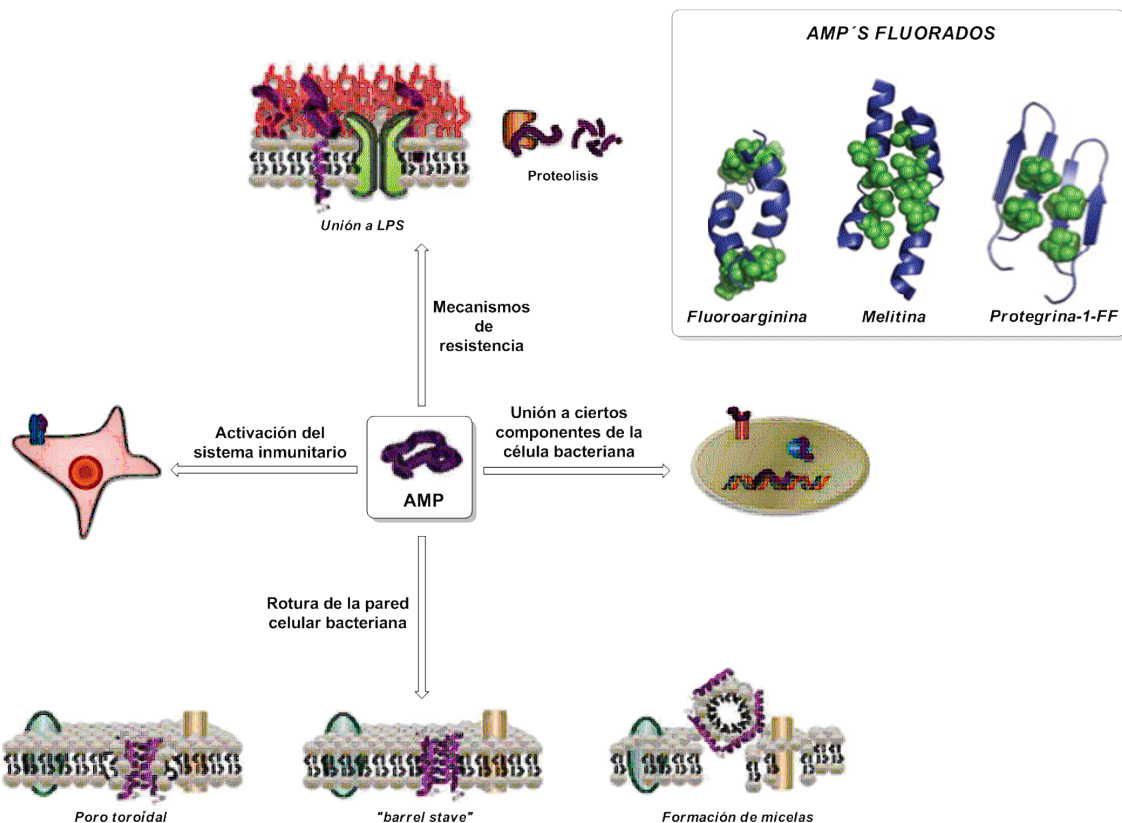


Figura 2.2.

Además de retrasar la degradación enzimática,²⁰⁰ la presencia de grupos fluorados también modifica otras propiedades del péptido. Por ejemplo, el aumento de lipofilia que experimenta la molécula se traduce en una mayor permeabilidad o unión a través de

¹⁹⁸ (a) Zasloff, M. *Nature* **2002**, *415*, 389-395. (b) Rotem, S.; Mor, A. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, 1582-1592.

¹⁹⁹ (a) Meng, H.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15615-15622. (b) Gottler, L. M.; Lee, H.-Y.; Shelburne, C. E.; Ramamoorthy, A.; Marsh, E. N. G. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 370-373. (c) Marsh, E. N. G.; Buer, B. C.; Ramamoorthy, A. *Mol. BioSyst.* **2009**, *5*, 1143-1147.

²⁰⁰ (a) Bilgiçer, B.; Fichera, A.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4393-4399. (b) Lee, H.-Y.; Lee, K.-H.; Al-Hashimi, H. M.; Marsh, E. N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 337-343. (c) Meng, H.; Krishnaji, S. T.; Beinborn, M.; Kumar, K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7303-7307.

membrana,²⁰¹ que favorece la afinidad por las regiones hidrofóbicas de receptores y enzimas y mejora las velocidades de transporte y absorción *in vivo*.²⁰² Así mismo, el establecimiento de nuevas interacciones multipolares o la disminución de la libertad conformacional puede dar lugar a una velocidad de desnaturalización más lenta y, en ciertas ocasiones, cuando el aminoácido sustituido es hidrofóbico²⁰³ o la estructura secundaria una hoja beta,²⁰⁴ a una estabilización de la estructura secundaria. Sin embargo, estas interacciones pueden provocar el efecto contrario y favorecer el desplegamiento,²⁰⁵ al igual que la alteración por efecto electrón-atractor de la capacidad de los grupos vecinos para formar puentes de hidrógeno. En consecuencia, a día de hoy todavía resulta difícil predecir el impacto que la fluoración tendrá en la actividad y estructura de una proteína, ya que los efectos que acabamos de describir resultan enormemente dependientes de múltiples factores como son el pH, la posición en la que se introduce el flúor, etc.

Por otra parte, cuando la incorporación de estos aminoácidos no afecta a la estructura nativa o función del péptido y se cumplen ciertos requisitos como que el grupo fluorado ocupe una posición bien definida y el compuesto resultante sea estable bajo las condiciones de estudio, dicho residuo puede actuar como etiqueta fluorada y la síntesis, equilibrio conformacional y metabolismo de la proteína en cuestión pueden analizarse por espectroscopía de ¹⁹F RMN.²⁰⁶ Esta técnica es capaz de detectar pequeños cambios conformacionales debidos al disolvente, la interacción con algún ligando o la movilidad local de alguna región, por lo que además constituye una herramienta complementaria a la cristalografía de Rayos X, de especial utilidad cuando la proteína se encuentra en estado “*molten globule*”²⁰⁷ o en la elucidación estructural de proteínas insertadas en membranas, muy insolubles en agua y por tanto, difíciles de cristalizar.²⁰⁸

²⁰¹ Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, H.; Fishcher, A.; Frentzel, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676-684.

²⁰² (a) Carosati, E.; Scaciola, S.; Cruciani, G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5114-5125. (b) Jäckel, C.; Salwiczek, M.; Kokschi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 4305-4309.

²⁰³ (a) Gottler, L. M.; De la Salud-Bea, R.; Marsh, E. N. G. *Biochem.* **2008**, *47*, 4484-4490. (b) Chiu, H.-P.; Kokona, B.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13192-13193. (c) Lee, H.-Y.; Lee, K.-H.; Al-Hashimi, H. M.; Marsh, E. N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 337-343.

²⁰⁴ Chiu, H.-P.; Kokona, B.; Fairman, R.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *37*, 13192-13193.

²⁰⁵ Horng, J.-C.; Raleigh, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *31*, 9286-9287.

²⁰⁶ (a) Gerig, J. T. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, *26*, 293-370. (b) Kitevski-LeBlanc, J. L.; Sameer, M.; Wahid, A.-A.; Prosser, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2054-2055. (c) Papeo, G.; Giordano, P.; Brasca, M. G.; Buzzo, F.; Caronni, D.; Ciprandi, F.; Mongelli, N.; Veronesi, M.; Vulpetti, A.; Dalvit, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5665-5672.

²⁰⁷ Bai, P.; Luo, L.; Peng, Z. Y. *Biochemistry* **2000**, *39*, 372-380.

²⁰⁸ (a) Luchette, P. A.; Prosser, R. S.; Sanders, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1778-1781. (b) Ulrich, A. S.; Wadhvani, P.; Dürr, U. H. N.; Afonin, S.; Glaser, R. W.; Stransberg, P.; Tremouilhac, C.; Sasche, M.; Berditchevskaia, S. “Solid state ¹⁹F-nuclear magnetic resonance analysis of membrane-active peptides” *NMR spectroscopy of biological solids*. A. Rammamoorthy, CRC, Boca Raton, FL, **2006**, 215-236.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar que algunos aminoácidos fluorados presentan actividad farmacológica por sí mismos.²⁰⁹ Por ejemplo, la *eflornitina* (Figura 2.3a) es un inhibidor de la descarboxilasa de ornitina empleado en el tratamiento de infecciones por *Trypanosoma gambiense*, la β,β -difluoroasparagina tiene propiedades cancerostáticas (Figura 2.3b) y los α -aminoácidos- α -trifluorados (Figura 2.3c) permiten regular el nivel de noradrenalina.

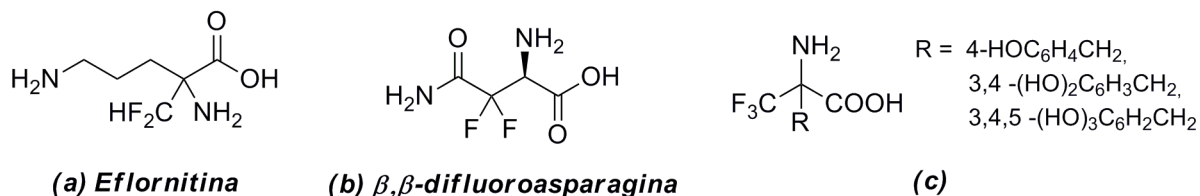


Figura 2.3.

2.1.- 2. Antecedentes sintéticos para la preparación de aminoácidos α -fluoroalquilfluorados.

Debido a las aplicaciones específicas que acabamos de comentar y dada la naturaleza ubicua de los aminoácidos en los compuestos biológicamente activos, no sorprende el elevado número de artículos que describen la preparación en forma racémica y quiral de α -(difluorometil)- y α -(trifluorometil)aminoácidos.²¹⁰ Dejando fuera de esta revisión la obtención de aminoácidos en cuya cadena lateral se han sustituido hidrógenos por átomos de flúor, en la figura 2.4 se muestra las posibles desconexiones sintéticas y los sustratos de partida que han sido empleados en la preparación de α -(fluoroalquil)-aminoácidos. La mayoría de métodos publicados se basan en la utilización de *building blocks* fluorados, fundamentalmente trifluoropiruvatos e iminas altamente funcionalizadas, que permiten llegar a los compuestos finales en pocos pasos y con una considerable versatilidad química. Como

²⁰⁹ (a) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-3197. (b) Bey, P.; Vevert, J. P.; Dorsselaer, V. V.; Kolb, M. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 2732-2742. (c) Gilman, T. M.; Paulson, Y. J.; Boylen, C. T.; Heseltine, P. N. R.; Sharma, O. P. *J. Am. Med. Assoc.* **1986**, *256*, 2197-2198. (d) Bacchi, C. J.; Goldberg, B.; Garofalo-Hannau, J.; Rattendi, D.; Lyte, P.; Yarlett, N. *Biochem. J.* **1995**, *309*, 737-743. (e) Kollonisch, J.; Patchett, A. A.; Marburg, S.; Maycock, A. L.; Perkins, L. M. *Nature* **1978**, *274*, 906-908.

²¹⁰ (a) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711-6745. (b) Jáckel, C.; Koksich, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4483-4503. (c) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Koksich, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727-1739.

los reactivos capaces de introducir directamente átomos de flúor suelen hacer necesarias etapas adicionales de protección-desprotección y la mayoría de reactivos capaces de introducir grupos CF₃ no reaccionan eficientemente con iminas, de momento, la utilización de sustratos de partida no fluorados (Desconexión 1) sólo ha servido para sintetizar (difluorometil)aminoácidos.²¹¹ La introducción del grupo carboxílico (Desconexión 2), ha sido realizada mediante alcoxycarbonilaciones²¹² o reacciones de Strecker²¹³ sobre aldehídos o cetonas fluoradas, y la formación de enlaces carbono-nitrógeno por condensación de la correspondiente amina con un grupo carbonilo²¹⁴ (Desconexión 3). Posteriormente, a los productos así obtenidos se les realizó una reducción diastereoselectiva²¹⁵ o la adición de un nucleófilo alquílico²¹⁶ (Desconexión 4), por lo que en realidad, la diferencia entre las posibles desconexiones sintéticas reside más en el orden de las transformaciones que en el tipo de reacción empleada.

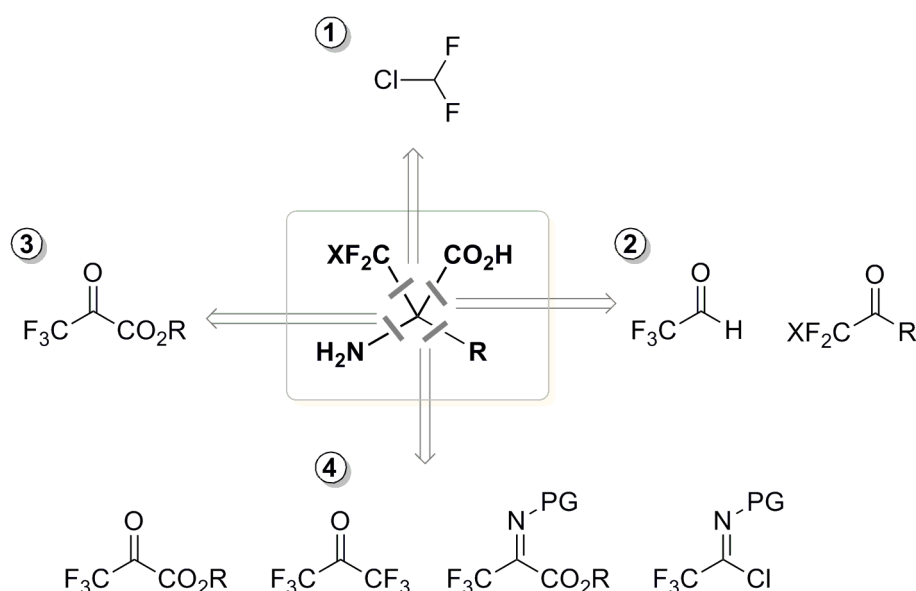


Figura 2.4.

²¹¹ (a) Tsushima, T.; Kawada, K.; Ishihara, S.; Uchida, N.; Shiratori, O.; Higaki, J.; Hirata, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5375-5378. (b) Gerus, I. I.; Kolomeitsev, A. A.; Kolycheva, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 31-33.

²¹² (a) Watanabe, H.; Hashizume, Y.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4333-4336. (b) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Kageyama, K.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3404-3408.

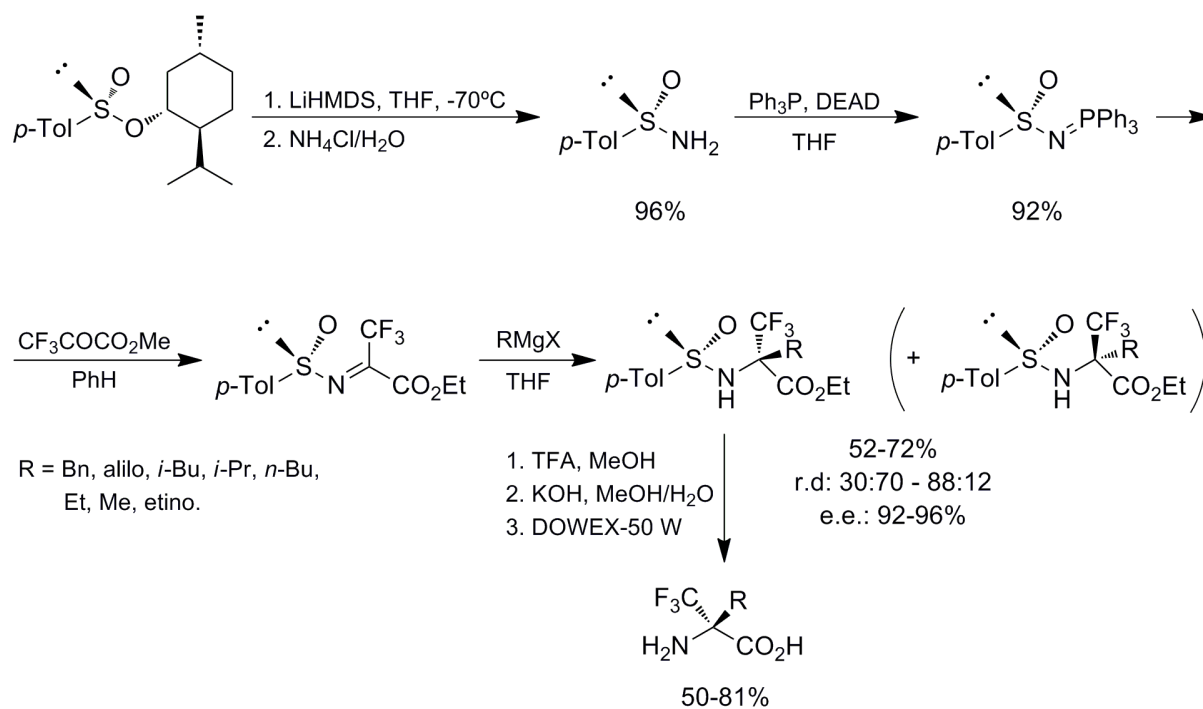
²¹³ (a) Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075-7078. (b) Wang, H.; Zhao, X.; Li, Y.; Lu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1379-1381.

²¹⁴ (a) Soloshonok, V. A.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8307-8310. (b) Demir, A. S.; Sesenoglu, Ö.; Gerçek-Arkin, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2309-2313.

²¹⁵ Bravo, P.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M.; Markovskiy, A. L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Synlett* **1996**, 887-889.

²¹⁶ (a) Shchetnikov, G. T.; Peregudov, A. S.; Osipov, S. N. *Synlett* **2007**, 136-140. (b) Moroni, M.; Kokschi, B.; Osipov, S. N.; Crucianelli, M.; Frigerio, M.; Bravo, P.; Burger, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 130-133. (c) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741-3743.

La síntesis asimétrica de aminoácidos cuaternarios fluorados ha atraído una especial atención debido a las propiedades que presentan estos compuestos como inhibidores enzimáticos²¹⁷ y en el diseño de péptidos modificados.²¹⁸ El procedimiento más habitual consiste en adicionar nucleófilos alquílicos a iminas quirales provenientes del trifluoropiruvato.²¹⁹ Así, la separación por columna cromatográfica de la mezcla diastereoisomérica obtenida permite acceder al aminoácido fluorado α,α -disustituido ópticamente puro. Por ejemplo, el grupo de Zanda sintetizó diversos aminoácidos a escala multigramo, utilizando como auxiliar quiral las altamente electrofílicas sulfiniminas, que aumentaban la reactividad del grupo imino y podían recuperarse al final de la síntesis²²⁰ (Esquema 2.1).



Esquema 2.1.

²¹⁷ (a) Horikawa, M.; Shigeri, Y.; Yumoto, N.; Yoshikawa, S.; Nakajima, T.; Ohfuné, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2027-2032. (b) Balaram, P. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845-851. (c) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127-5143.

²¹⁸ (a) Mazaleyrat, M.; Wakselman, M.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6245-6248. (b) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15.

²¹⁹ (a) Lazzaro, F.; Gissot, A.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Lazzaro, L.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 889-893. (b) Chaume, G.; Severen, M.-C. V.; Marinkovic, S.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123-6126. (c) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Jimenez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *56*, 5721-5724.

²²⁰ (a) Fustero, S.; Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; García-Soler, J.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449-1458. (b) Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7771-7774. (c) Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Lazzaro, F.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 573-577. (d) Lazzaro, F.; Gissot, A.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Bruché, L.; Zanda, M. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 235-237.

2.1.- 3. Incorporación de ácido pipercolico en péptidos y proteínas.

La estructura secundaria de un péptido está constituida por los plegamientos de la cadena polipeptídica que se originan al formarse enlaces por puente de hidrógeno entre sus residuos. Estos motivos estructurales son parte fundamental de la proteína y a menudo, resultan críticos para el desarrollo de su actividad biológica. En consecuencia, la incorporación de elementos de rigidez capaces de mimetizar dichas estructuras o la conformación que adoptan los ligandos endógenos al unirse al receptor de interés, constituye otra interesante modificación peptídica que permite incrementar su actividad farmacológica pues los compuestos resultantes presentan una mayor selectividad y biodisponibilidad, además de una menor velocidad de degradación.²²¹

La construcción de sistemas rígidos puede conseguirse a través de distintas aproximaciones²²² como por ejemplo, la introducción de aminoácidos α,α -disustituidos en los que la presencia de un sustituyente adicional en el carbono α elimina la libre rotación de la cadena lateral,²²³ o la incorporación de sistemas cíclicos como los α -aminoácidos *N*-heterocíclicos. El ácido pipercolico, análogo de prolina que contiene un anillo de 6 miembros, ha sido ampliamente empleado como sustituto de este aminoácido en la síntesis de diversos peptidomiméticos anti-VIH,²²⁴ inhibidores de trombina²²⁵ o fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide.²²⁶ En este último caso, además de mejorar su estabilidad frente a diversos enzimas proteolíticos, la presencia del ácido pipercolico provocó que las cadenas peptídicas quedaran orientadas en un ángulo que mimetizaba la conformación adoptada por un ligando endógeno. Así mismo, esta sustitución también ha sido realizada en diversos péptidos modelo para estudiar el efecto del tamaño de anillo y/o la isomerización *cis/trans* del enlace peptídico,

²²¹ (a) Veber, D. F.; Freidinger, R. M. *Trends Neurosci.* **1985**, 392-396. (b) Rizo, J.; Gierasch, L. M. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, 61, 387-416.

²²² Andrews, M. J. I.; Tabor, A. B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11711-11743.

²²³ (a) Toniolo, C.; Formaggio, M.; Crisma, G.; Bonora, S.; Schoemaker, Q.; Broxterman, B.; Kamphuis, J. *Peptide Res.* **1991**, 6, 521-527. (b) Horikawa, M.; Shigeri, Y.; Yumoto, N.; Yoshikawa, S.; Nakajima, T.; Ohfune, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2027-2032. (c) Ohfune, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127-5143.

²²⁴ Copeland, T. D.; Wondrak, E. M.; Tozser, J.; Roberts, M. M.; Oroszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 169, 310-340.

²²⁵ (a) Tsuda, Y.; Cygler, M.; Gibbs, B. F.; Pedyczak, A.; Fethiere, J.; Yue, S. H.; Konishi, Y. *Biochemistry* **1994**, 33, 14443-14451. (b) Shuman, R. T.; Rothenberger, R. B.; Campbell, C. S.; Smith, G. F.; Gifford-Moore, D. S.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4446-4453.

²²⁶ Hanson, G. J.; Vuletich, J. L.; Bedell, L. J.; Bono, C. P.; Howard, S. C.; Welply, J. K.; Woulfe, S. L.; Zacheis, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1931-1936.

en su estructura y función (Figura 2.5a).²²⁷ El isómero mayoritario *cis* del ácido piperécólico²²⁸ resulta un buen mimético del motivo estructural giro β que desempeña un papel fundamental en diversos procesos de plegamiento y reconocimiento molecular²²⁹ (Figura 2.5b). Por otra parte, la incorporación de sustituyentes en el ciclo piperidínico permite inducir selectivamente el predominio de cada uno de los isómeros,²³⁰ lo que constituye una interesante herramienta para fijar una conformación bioactiva al controlar la orientación espacial adoptada por las cadenas peptídicas.

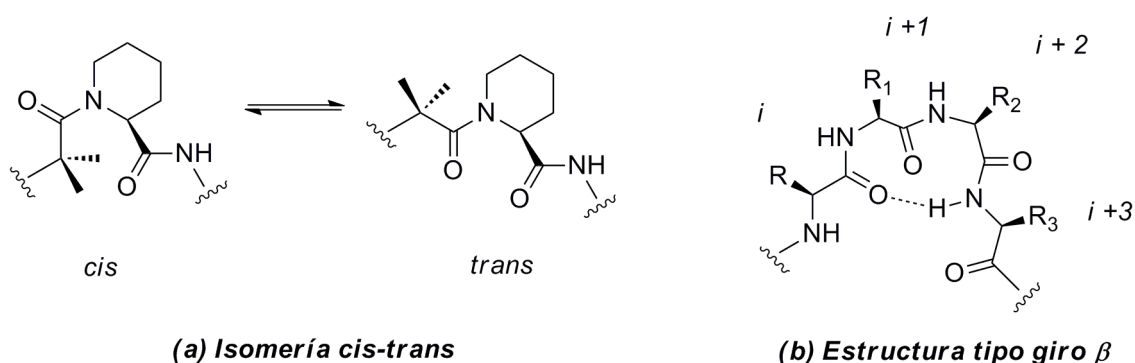


Figura 2.5.

A nivel farmacológico, el ácido 2-piperidincarboxílico también constituye un interesante compuesto ya que forma parte de numerosos productos naturales bioactivos²³¹ como los peptidomacrólidos inmunosupresores FK506^{23c} (Figura 2.6a) o rapamicina,^{195a,232} y de fármacos sintéticos como el compuesto **2.5.b**, que se administra en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o neuropáticas relacionadas con el receptor vanilloide (asma, artritis o incontinencia urinaria).²³³ Derivados del ácido piperécólico más sencillos estructuralmente también han encontrado aplicaciones farmacéuticas como el inhibidor del enzima γ -secretasa **2.5c** administrado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas²³⁴

²²⁷ Zhao, Z.; Liu, X.; Shi, Z.; Danley, L.; Huang, B.; Jinag, R.-T.; Tsai, M.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3535-3536.

²²⁸ Wu, W.-J.; Raleigh, A. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6689-6698.

²²⁹ Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 860-866.

²³⁰ Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1867-1871.

²³¹ (a) Sehgal, S. N.; Baker, H.; Eng, C. P.; Singh, K.; Vézina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726. (b) Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Goto, T.; Hashimoto, M.; Taga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157-1159. (c) Emmer, G.; Grassberger, M. A.; Meingassner, J. G.; Schulz, G.; Schaudé, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1908-1917.

²³² Rosen, M. K.; Standaert, R. F.; Galat, A.; Nakatsuka, M.; Schreiber, S. L. *Science* **1990**, *248*, 863-866.

²³³ Bo, Y.; Chakrabarti, P. P.; Chen, N.; Liao, H.; Norman, M. H.; Stec, M.; Tamayo, N.; Wang, X. U.S. Pat. Int. Appl. 2006 US2006183745 A1 20060817.

²³⁴ (a) Pissarnitski, D. A.; Josien, H. B.; Smith, E. M.; Clader, J. W.; Asberon, T.; Guo, T.; Hobbs, D. W. U.S. Pat. Int. Appl. 2005 US2005085506 A1 20050421. (b) Pissarnitski, D. A.; Josien, H. B.; Smith, E. M.; Clader,

o el compuesto d (figura 2.6), que forma parte de una nueva medicación para el cáncer consistente en un pre-tratamiento con un agente antimitótico seguido de este inhibidor de aurora kinasa.²³⁵

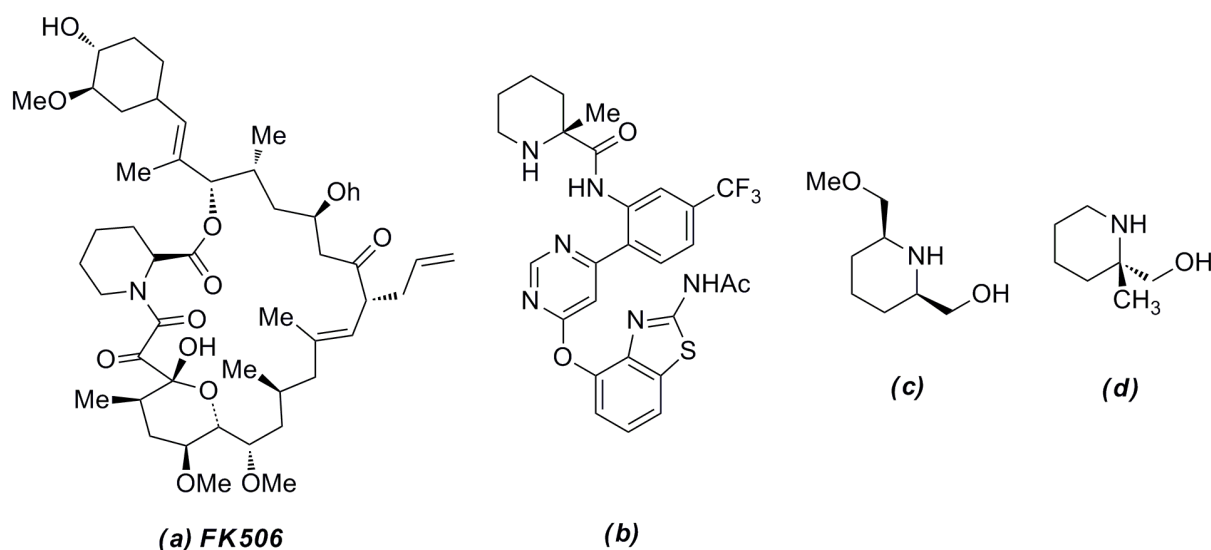


Figura 2.6.

Por otra parte, los anillos de piperidina son unos elementos estructurales presentes en muchos alcaloides.²³⁶ Esta clase de productos naturales está constituida por metabolitos secundarios que se forman generalmente a partir de aminoácidos y tanto su diversidad estructural como sus efectos fisiológicos, resultan muy variados. Por ejemplo, la *solenopsina A*, (Figura 2.7a), uno de los ingredientes activos del veneno de las hormigas de fuego, presenta propiedades citotóxicas, insecticidas, antibacterianas y antifúngicas, por lo que su aplicabilidad como anti-VIH o inhibidor de la NO-sintasa neuronal está siendo investigada.²³⁷ Otro ejemplo de alcaloide es el ácido pinaico (Figura 2.7b), aislado de la esponja marina *Halichondria okadae* que inhibe efectivamente la expresión de la VCAM-1 (*Vascular cell*

J. W.; Asberon, T.; Guo, T.; Hobbs, D. W. U.S. Pat. Int. Appl. 2004 US2004171614 A1 20040902. (c) Pissarnitski, D. A.; Josien, H. B.; Smith, E. M.; Clader, J. W.; Asberon, T.; Guo, T.; Hobbs, D. W. U.S. Pat. Int. Appl. 2003 WO2003066592 A1 20030814.

²³⁵ Basso, A. U.S. Pat. Int. Appl. 2009 WO2009017701 A2 20090205.

²³⁶ (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 911-914. (b) Williams, D. E.; Craig, K. S.; Patrick, B.; McHardy, L. M.; Van Soest, R.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 245-258. (c) Laursen, B.; Denieul, M.-P.; Skyrydstруп, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2231-2238. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *2*, 520-542.

²³⁷ (a) Leclercq, S.; Braekman, J. C.; Dalozе, D.; Pasteels, J. M. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2000**, *79*, 115-229 (b) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Darro, F.; Kiss, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2062-2070. (c) Yi, G. B.; McClendon, D.; Desaiyah, D.; Goddard, J.; Lister, A.; Moffit, J.; VanderMeer, R. K.; DeSaezo, R.; Lee, K. S.; Rockhold, R. W. *Int. J. Toxicol.* **2003**, *22*, 81-86.

adhesion molecule-1)²³⁸ y por esta razón, resulta un excelente candidato para el tratamiento de la arterioesclerosis y otras enfermedades coronarias e inflamatorias. Lógicamente, esta gran variedad de actividades biológicas ha dado lugar a una importante investigación farmacéutica de estos compuestos: en los últimos diez años, alrededor de 12000 moléculas cuya estructura contenía al menos un ciclo piperidínico han estado presentes en estudios clínicos y preclínicos,²³⁹ convirtiéndose algunas de ellos en productos comerciales como el *Preclamol* (Figura 2.7c), que se receta a pacientes afectados por enfermedades relacionadas con el SNC como la esquizofrenia, la adicción a las drogas o la enfermedad de Parkinson. Así mismo, la especial interacción que presenta esta clase de sustancias con el sistema nervioso ha provocado su utilización en la investigación del mismo. Por ejemplo, el compuesto d (Figura 2.7) ha sido empleado en el estudio del receptor histamínico H₃, asociado a diversos trastornos como el déficit de atención, hiperactividad, alzheimer, esquizofrenia u obesidad, aplicando técnicas como el PET, el *ligand-based* ¹⁹F RMN *binding screening* o el etiquetaje con ¹⁸F.²⁴⁰

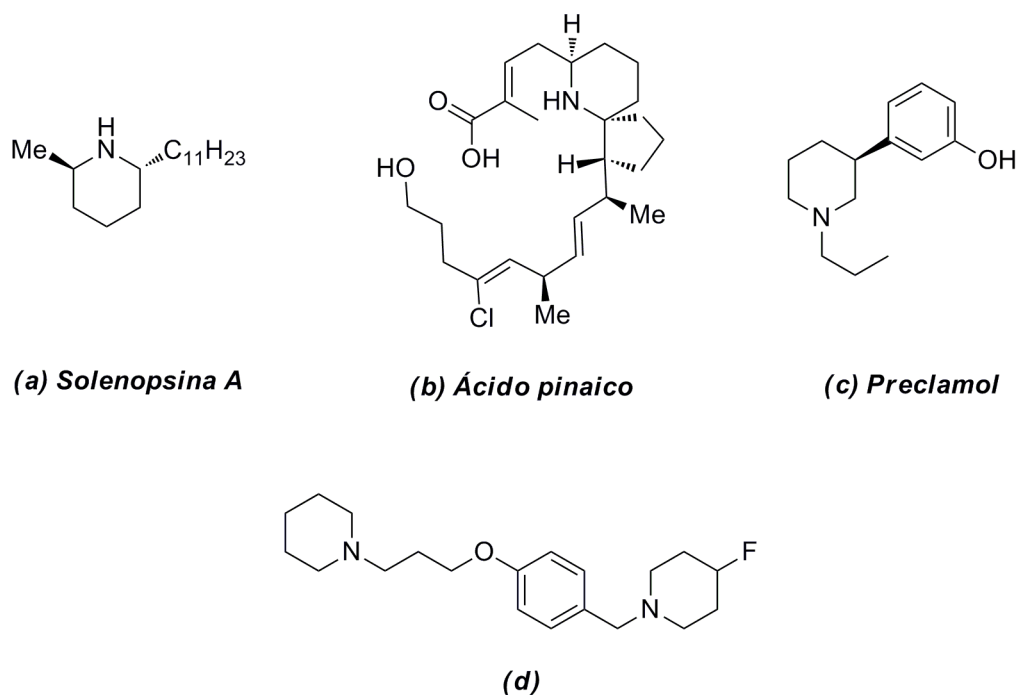


Figura 2.7.

²³⁸ Arimoto, H.; Kuramoto, M.; Hayakawa, I.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 861-862.

²³⁹ (a) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681. (b) Guo, Z.; Zheng, X.; Thompson, W.; Dugdale, M.; Gollamudi, R.; Gollamudi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1041-1058.

²⁴⁰ Isensee, K.; Amon, M.; Galaparti, A.; Ligneau, X.; Camelin, J.-C.; Capet, M.; Schwartz, J.-C.; Stark, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2172-2175.

2.1.- 4. Síntesis de aminoácidos N-heterocíclicos trifluorometilados.

Mientras que la síntesis de piperidinas²⁴¹ y aminoácidos N-heterocíclicos cuaternarios²⁴² ha sido ampliamente descrita en la literatura a través de múltiples aproximaciones, la obtención de sus análogos fluorados ha recibido una considerable menor atención. En la siguiente revisión bibliográfica se comentan los pocos antecedentes que existen referentes a la síntesis de aminoácidos N-heterocíclicos trifluorometilados dejando fuera del alcance de este trabajo la preparación de aminoácidos cíclicos mono- y difluorados.²⁴³

2.1.- 4.1. Antecedentes sintéticos para la preparación de (trifluorometil)prolinas.

Los sistemas de 5 eslabones, es decir, las (trifluorometil)prolinas, han sido más estudiados que los ciclos de 6 debido a sus aplicaciones en organocatálisis y en la modificación de péptidos bioactivos.²⁴⁴ Aunque las estrategias retrosintéticas para la preparación de aminoácidos acíclicos resultan también aplicables a la obtención de los derivados cíclicos, la formación del anillo pasa a tener la clave de la síntesis. En la mayoría de procedimientos se ha optado por la utilización de prolina o algún derivado de ésta como sustrato de partida. Por ejemplo, *Goodman y Del Valle* sintetizaron de manera estereoselectiva

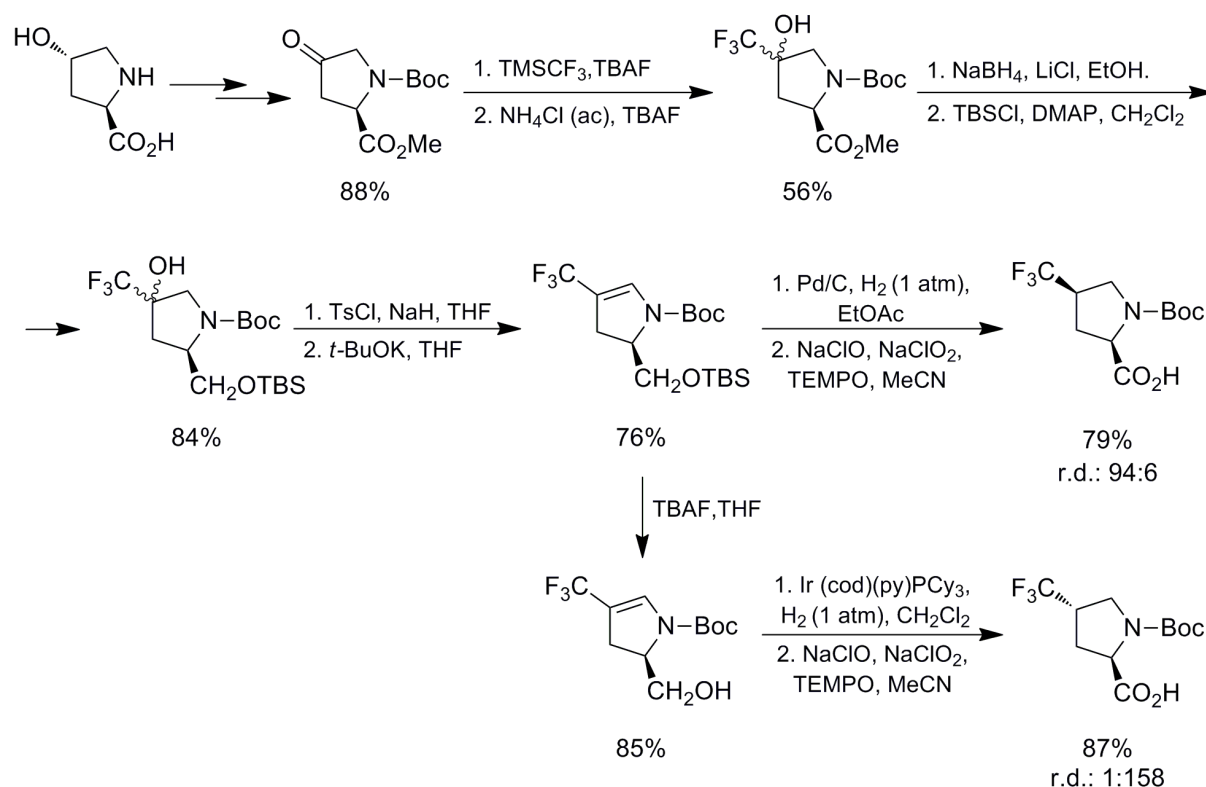
²⁴¹ (a) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953-2989. (b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892. (c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813.

²⁴² (a) Zabriskie, T. M.; Kelly, W. L.; Liang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6446-6447. (b) Pave, G.; Leger, J.-M.; Jarry, C.; Viaud-Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1401-1408. (c) Hou, D.-R.; Hung, S.-Y.; Hu, C.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3858-3864.

²⁴³ (a) Fustero, S.; Rodrigo, V.; Sanchez-Roselló, M.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J.-F.; Simon, A.; Ramirez de Arellano, C. *Org. Lett.* **2006**, *18*, 4129-4132. (b) Fustero, S.; Rodrigo, V.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J.-F.; Simon, A.; Piera, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *23*, 7019-7029. (c) Chorghade, M. S.; Mohapatra, D. K.; Sahoo, G.; Gurjar, M. K.; Mandlecha, M. V.; Bhoite, N.; Moghe, S.; Raines, R. T. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 781-784. (d) Nakazato, A.; Kumagai, T.; Sakagami, K.; Yoshikawa, R.; Suzuki, Y.; Chaki, S.; Ito, H.; Okuyama, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4893-4909. (e) Pedregal, C.; Prowse, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *2*, 433-436. (e) De Matteis, V., VanDelft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1166-1176.

²⁴⁴ Holmgren, S. K.; Taylor, K. M.; Raines, R. T. *Nature* **1998**, *392*, 666-667.

la *cis* y *trans*-4-(trifluorometil)prolina a partir de *trans*-hidroxiprolina²⁴⁵ (Esquema 2.2). Tras oxidar el hidroxilo de esta molécula a cetona, se adicionó el reactivo de Ruppert-Prakash dando lugar a la formación exclusiva de un único diastereoisomero, presumiblemente el (2*S*,4*S*) pues su estereoquímica no fue confirmada. A continuación, se redujo el grupo éster con NaBH₄ y el alcohol resultante se protegió con un resto TBS antes de preparar por deshidratación, la correspondiente pirrolidina. La hidrogenación asimétrica del doble enlace permitió obtener selectivamente los diastereoisómeros *cis* y *trans*, y finalmente el ácido carboxílico se regeneró para dar lugar a los aminoácidos finales.



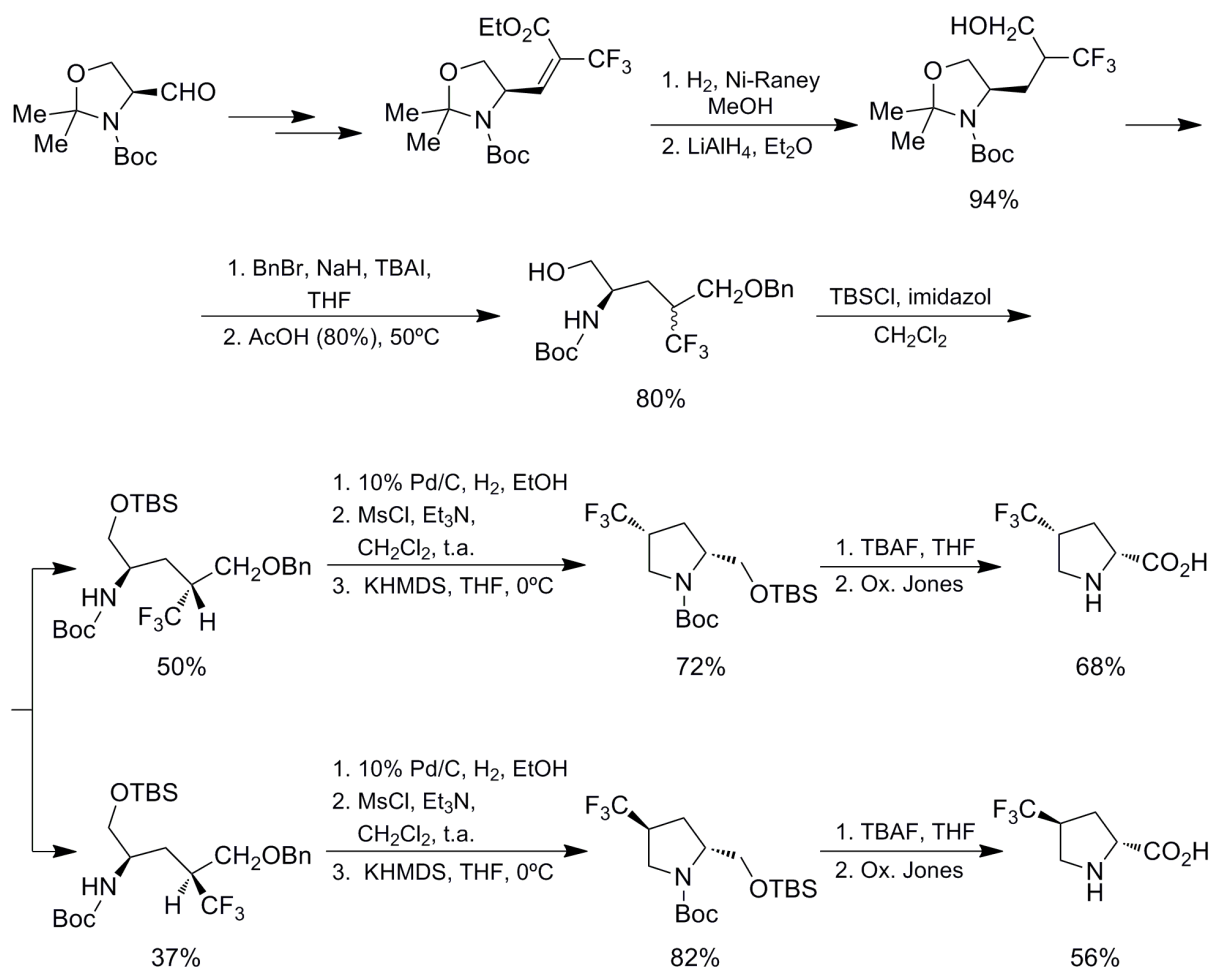
Esquema 2.2.

El mismo año, el grupo de *Qing* y *Qiu* prepararon estos mismos compuestos a partir de un derivado trifluorometilado del aldehído de Garner²⁴⁶ (Esquema 2.3). La hidrogenación seguida de reducción con LiAlH₄ de este compuesto dio lugar al alcohol que fue protegido con un resto bencilo y posteriormente hidrolizado al correspondiente hemiaminal. Tras proteger el nuevo hidroxilo con un grupo TBS, los diastereoisómeros resultantes fueron separados por columna cromatográfica y ciclados por separado a las correspondientes 4-

²⁴⁵ Del Valle, J. R.; Goodman, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1600-1602.

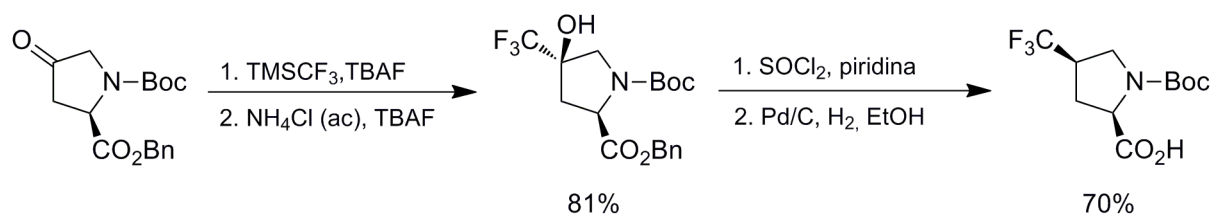
²⁴⁶ Zhang, X.; Qing, F.-L.; Yang, Y.; Yu, J.; Fu, X.-K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2953-2955.

(trifluorometil)prolinas *cis* y *trans*.



Esquema 2.3.

Este mismo grupo publicó una metodología muy similar a la desarrollada por *Goodman* y *Del Valle*, que permitía sintetizar *cis*-*N*-Boc-4-(trifluorometil)prolinas y sus análogos difluorometilados. Variando las condiciones experimentales de la reacción de deshidratación del alcohol terciario trifluorometilado, mejoraron el rendimiento obtenido²⁴⁷ (Esquema 2.4).



Esquema 2.4.

²⁴⁷ Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7162-7164.

Los sistemas bicíclicos que se muestran en la figura 2.8, han sido empleados como etiquetas fluoradas en el estudio estructural de diversos péptidos por RMN de ^{19}F . Así, la sustitución de las prolinas de la secuencia peptídica por estos compuestos permitió estudiar las particulares regiones en las que se presenta este aminoácido como son los giros, hélices y posiciones terminales. Su síntesis se llevó a cabo a través de la (trifluorometil)ciclopropanación de las correspondientes dihidroprolinas con CF_3CHN_2 en presencia de CuOTf o CuCl .²⁴⁸

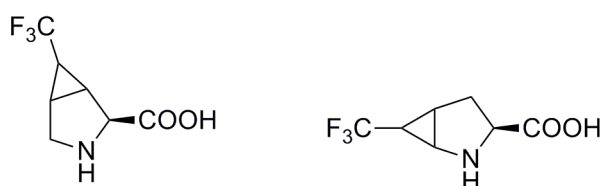
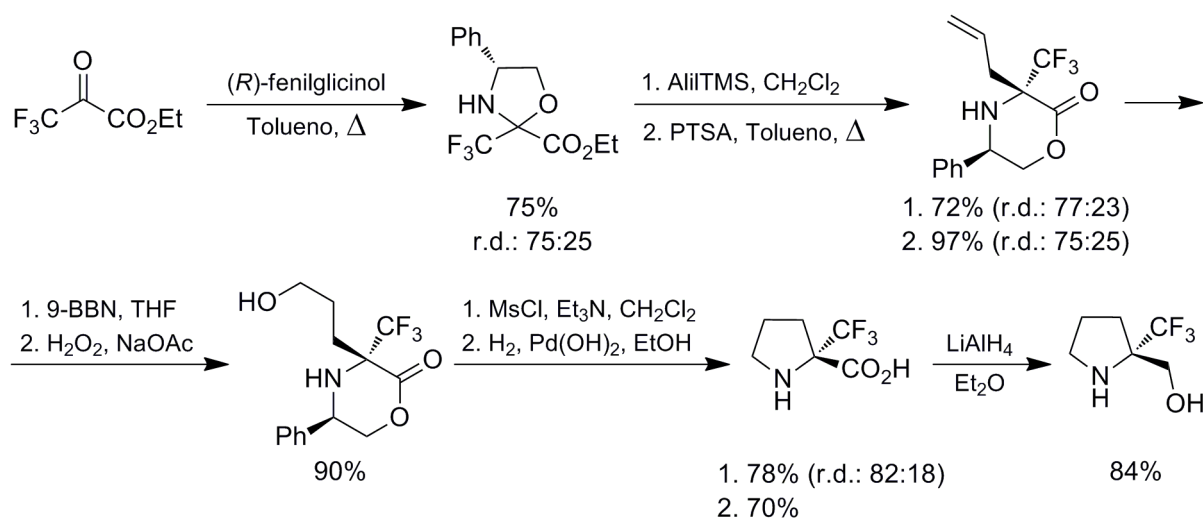


Figura 2.8.

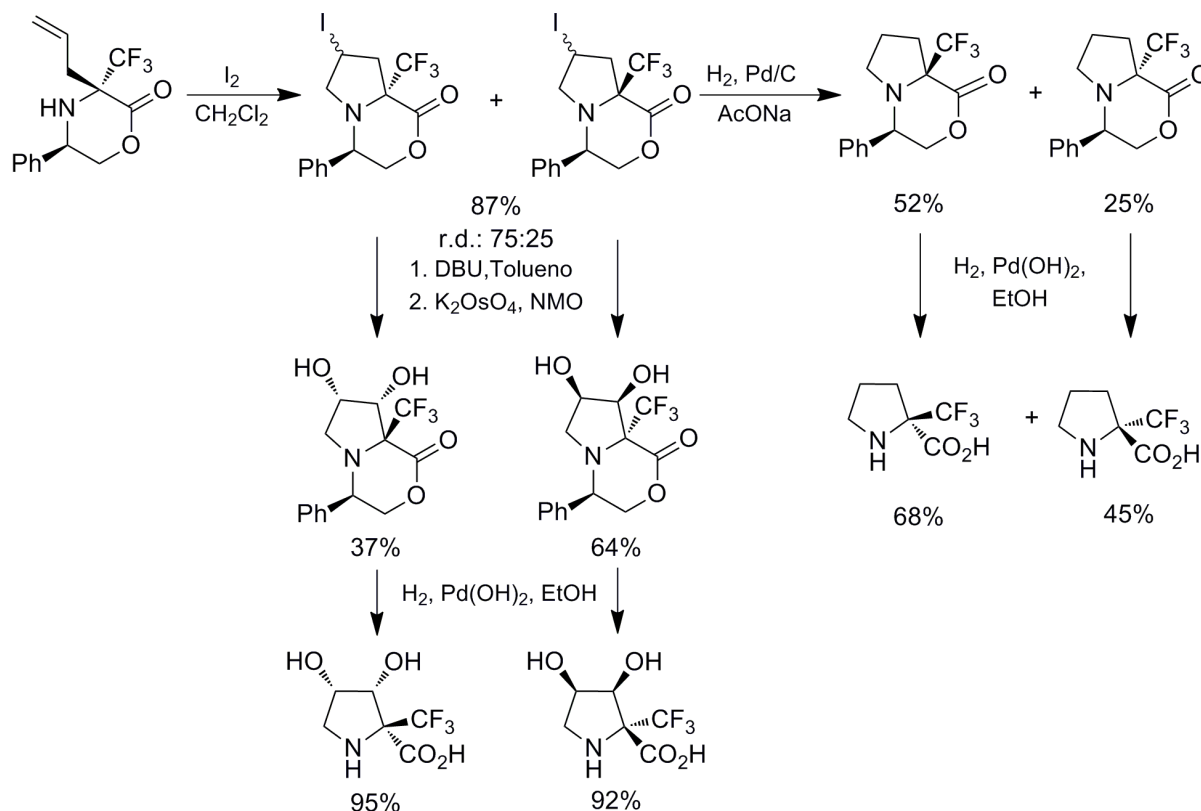
El grupo de *Brigaud* ha descrito el único método que en lugar de prolinas emplea como sustrato de partida (trifluorometil)lactonas alílicas sintetizadas a partir de trifluoropiruvato de etilo y (*R*)-fenilglicinol^{219b} (Esquema 2.5). En este caso, el anillo *N*-heterocíclico se formó a través de la hidroboración con 9-BBN seguida de oxidación con H_2O_2 y posterior ciclación del alcohol resultante que tuvo lugar con buenos excesos diastereoisoméricos. La purificación mediante columna cromatográfica de la mezcla obtenida permitió aislar el (*S*) y (*R*)-(trifluorometil)prolinol ópticamente puros, tras reducir el grupo ácido a alcohol.



Esquema 2.5.

²⁴⁸ Mykhailiuk, P. K.; Afonin, S.; Palarmarchuk, G. V.; Shishkin, O. V. Gennady, V.; Ulrich, A. S.; Komarov, I. V.; Oleg, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5765-5767.

Como la ruta anterior no resultaba adecuada para escala multi-gramo, en 2009 se modificó este procedimiento y la formación del anillo de prolina se llevó a cabo mediante una yodociclación.²⁴⁹ La optimización de esta reacción dio lugar a una mezcla diastereoisomérica 75:25 de los correspondientes diastereoisómeros cuya separación y posterior funcionalización, permitió preparar diversas prolinas y dihidroxiprolinas ópticamente activas (Esquema 2.6).



Esquema 2.6.

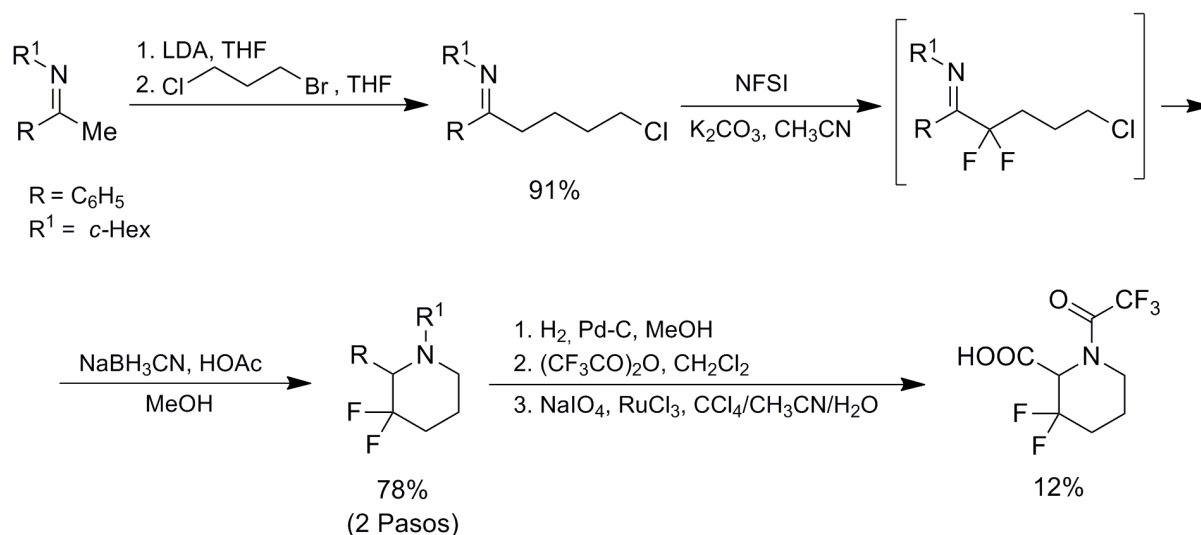
2.1.- 4.2. Antecedentes sintéticos para la preparación de derivados del ácido (trifluorometil)pipecólico.

A pesar de sus interesantes aplicaciones farmacológicas, existen muy pocos antecedentes que describan la preparación de piperidinas²⁵⁰ y aminoácidos *N*-heterocíclicos de 6 eslabones trifluorometilados. Para esta clase de moléculas, los derivados difluorados

²⁴⁹ Caupène, C.; Chaume, G.; Ricard, L.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 209-212.

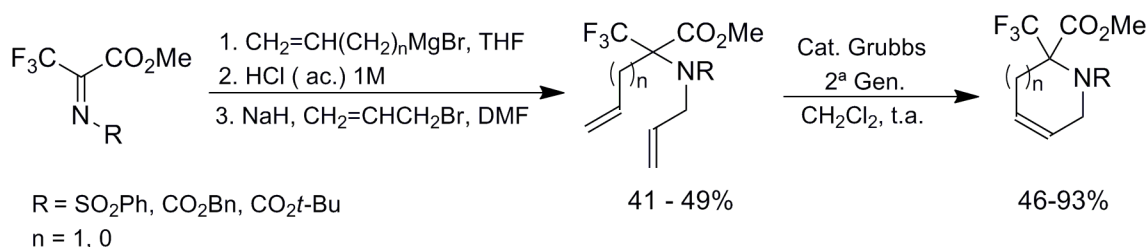
²⁵⁰ (a) Gille, S.; Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8932-8935. (b) Magueur, G.; Legros, J.; Meyer, F.; Ourévitich, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258-1265. (c) Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7187-7212. (d) Spanelda, M. V.; Ourévitich, M.; Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5023-5025. (e) Kim, G.; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 423-425.

resultan más fácilmente accesibles por fluorohidroxilación o fluorodeoxigenación con DAST de los correspondientes ácidos pipercolicos 4,4-²⁵¹ y 5,5-disustituidos.²⁵² Únicamente los sistemas 3,3-difluorados han sido sintetizados a partir de compuestos acíclicos (δ -cloro- α,α -difluoroiminas) a través de una ciclación reductiva con NaCNBH_3 ²⁵³ (Esquema 2.7). La hidrogenólisis seguida de tratamiento con anhídrido trifluoroacético permitió generar el grupo carboxílico, dando lugar al aminoácido final.



Esquema 2.7.

En 1998, el grupo de *Osipov* describió por primera vez la síntesis racémica del ácido α -(trifluorometil)pipercolico empleando como etapa clave una reacción de metátesis con cierre de anillo²⁵⁴ (Esquema 2.8). Ésta resultó mucho más efectiva para la formación de ciclos de 6 que de 5 y el sustrato de partida se preparó a partir de un iminoéster trifluorometilado, por adición del correspondiente organomagnesiano seguida de *N*-alilación.



Esquema 2.8.

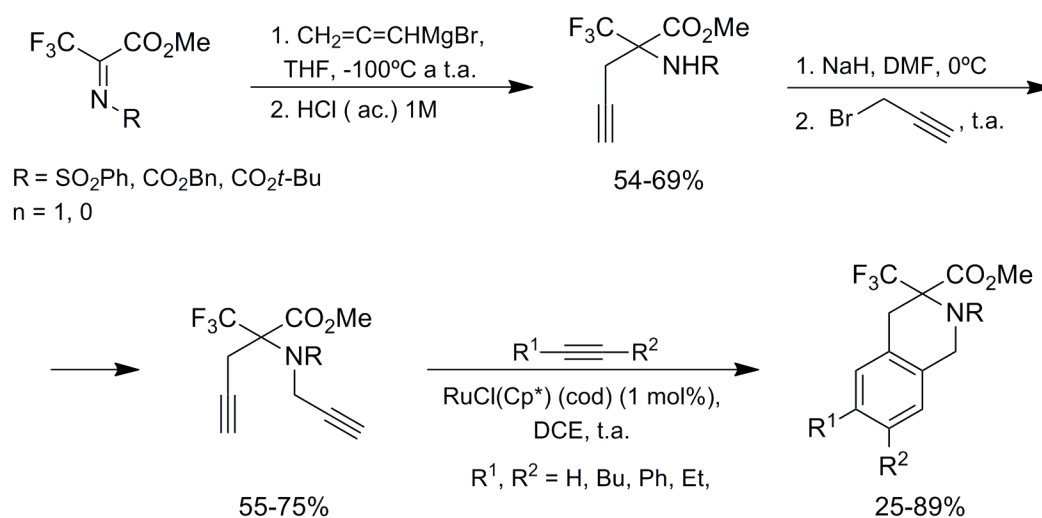
²⁵¹ Golubev, A. S.; Schedel, H.; Radics, G.; Sieler, J.; Thust, M.; Burger, K. *Tetrahedron* **2001**, *42*, 7941-7944.

²⁵² Golubev, A. S.; Schedel, H.; Radics, G.; Fiorini, M.; Thust, M.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1445-1447.

²⁵³ Verniest, G.; Surmont, R.; Van Hende, E.; Deweweire, A.; Deroose, F.; Thurning, J. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5458-5461.

²⁵⁴ Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. *Chem. Commun.* **1998**, 2053-2054.

Posteriormente, esta misma ruta sintética se utilizó para preparar otros compuestos como los ciclos de cinco²⁵⁵ y siete eslabones, los análogos α -aminofosfonados,²⁵⁶ así como los bicíclicos trifluorometilados con un anillo alquénil-ciclopropánico fusionado²⁵⁷ y los correspondientes derivados del ácido 3-tetrahidroisoquinolinoico y de la benzoprolina.²⁵⁸ Para acceder a éstos últimos, se llevó a cabo una ciclotrimerización catalizada por rutenio de los productos obtenidos al adicionar secuencialmente al iminoéster trifluorometilado de partida, bromuro de alenilmagnesio y bromuro de propargilo (Esquema 2.9). Los rendimientos de la ciclotrimerización fueron buenos excepto cuando R¹ y R² eran fenilo o etilo.



Esquema 2.9.

Por otra parte, también han sido investigados otros derivados trifluorometilados del ácido piperólico, en los que la agrupación fluorada no se encuentra directamente enlazada al carbono α del aminoácido. Por ejemplo, la preparación del ácido α' -(trifluorometil)piperólico ha sido descrito recientemente a través de dos procedimientos distintos. En el primero de ellos, la formación del heterociclo se llevó a cabo mediante una reacción de Mannich intramolecular que ya había sido utilizada por el mismo grupo anteriormente para sintetizar diversas (trifluorometil)piperidinas y alcaloides racémicos.²⁵⁹ En este caso, se emplearon como sustratos de partida los aminoacetales trifluorometilados quirales desarrollados por

²⁵⁵ Sémeril, D.; LeNotre, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Kolomiets, A. F.; Osipov, S. N. *New J. Chem.* **2001**, 25, 16-18.

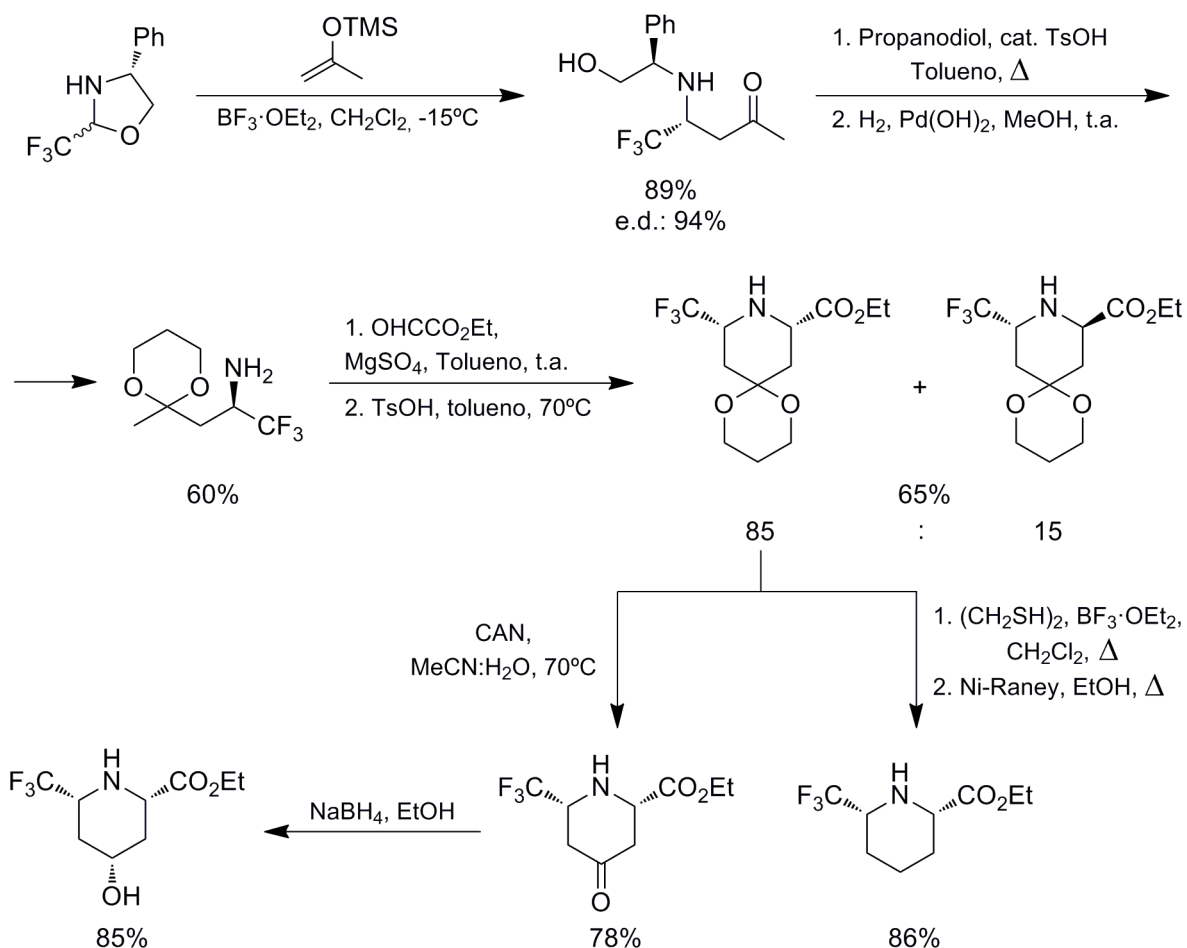
²⁵⁶ Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3891-3897.

²⁵⁷ Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, 17, 3741-3743.

²⁵⁸ Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2008**, 578-582.

²⁵⁹ (a) Bariau, A.; Roblin, J.-P.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2005**, 1731-1733. (b) Bariau, A.; Jatoi, W. B.; Calinaud, P.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3421-3433.

Brigaud²⁶⁰ y la ciclación dio lugar a una mezcla 85:15 de los pipercolatos *cis:trans* separable por columna cromatográfica²⁶¹ (Esquema 2.10). Así, tras realizar al compuesto mayoritario las transformaciones pertinentes, se aislaron diversos derivados quirales del ácido α' -(trifluorometil)pípecólico.



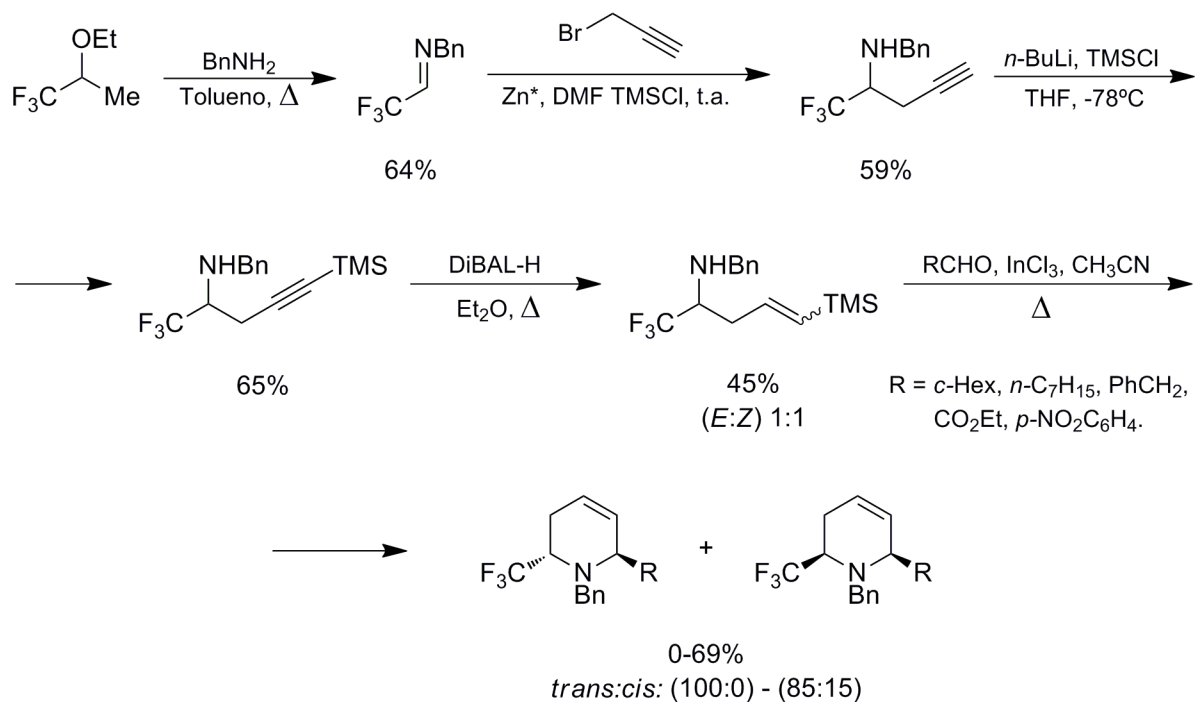
Esquema 2.10.

En el segundo procedimiento, el anillo piperidínico se formó mediante una reacción de aza-silil-Prins.²⁶² Los rendimientos de la misma resultaron enormemente dependientes del aldehído utilizado. Así, mientras que con 4-nitrobenzaldehído la ciclación no tuvo lugar, los aldehídos alquílico y ciclohexílico reaccionaron con pobres rendimientos (43 y 25 %, respectivamente) pero de manera diastereoselectiva. Con fenilacetaldehído y glioxilato se obtuvo una mezcla 85:15, a partir de la cual se llegó al correspondiente ácido 6-(trifluorometil)pípecólico racémico (Esquema 2.11).

²⁶⁰ Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159-2162.

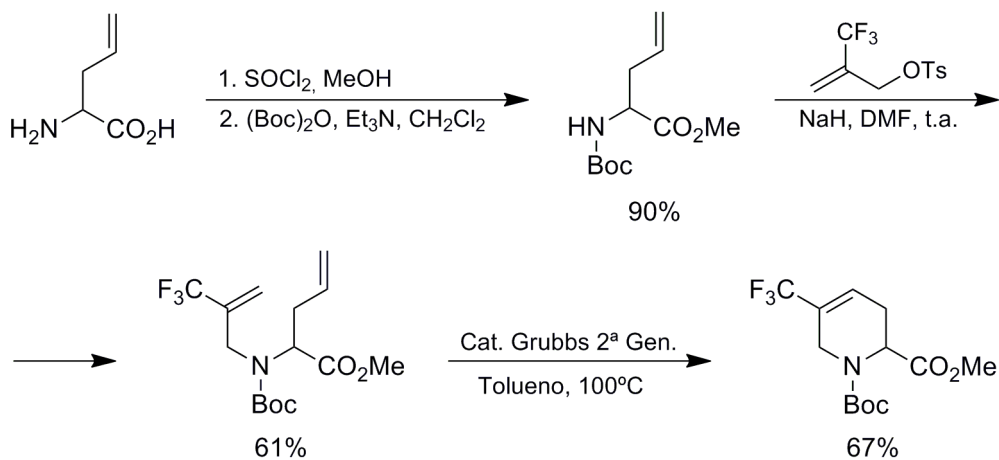
²⁶¹ Jatoi, W. B.; Bariau, A.; Esparcieux, C.; Figueredo, G.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2008**, 1305-1308.

²⁶² Dobbs, A. P.; Parker, R. J.; Skidmore, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 827-831.



Esquema 2.11.

Finalmente, la preparación del ácido 4-(trifluorometil)pipecólico también ha sido descrita a través de un esquema sintético similar al desarrollado por el grupo de *Osipov*, que emplea como etapa clave del proceso una reacción de metátesis con cierre de anillo²⁶³ (Esquema 2.12). Para introducir el grupo trifluorometilo en esta posición, el nitrógeno de la *N*-Boc-alilglicina fue alquilado con una (trifluorometil)olefina disustituida que había sido previamente sintetizada mediante una reacción *retro*-Diels-Alder.



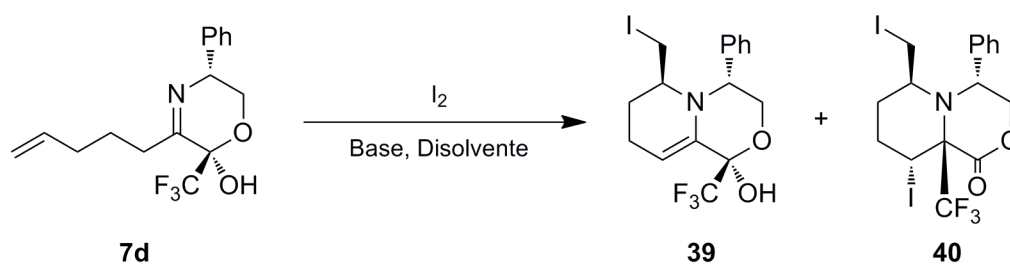
Esquema 2.12.

²⁶³ De Matteis, V.; Van Delft, F. L.; Jakobi, H.; Lindell, S.; Tiebes, J.; Rutjes, P. J. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7527-7532.

2.2. Objetivos.

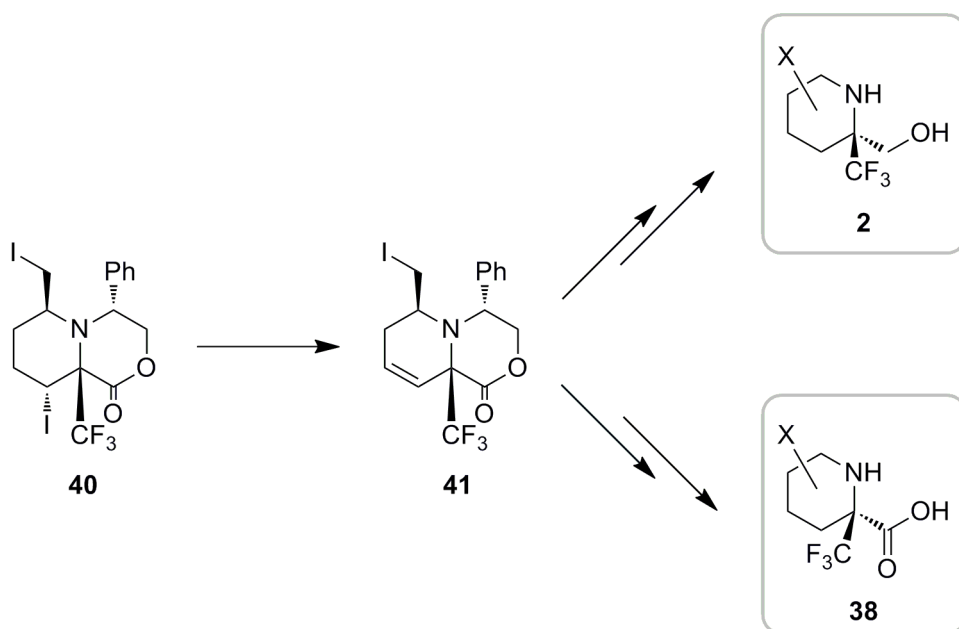
La fluoración de anillos *N*-heterocíclicos resulta una interesante área de investigación ya que estos sistemas constituyen el esqueleto en el que se basan numerosos compuestos bioactivos. Así, la incorporación de átomos de flúor en su estructura podría dar lugar a una mejora de su actividad farmacológica además de posibilitar la aparición de un nuevo abanico de propiedades y/o aplicaciones científicas. Por otra parte, tal como ha sido puesto de manifiesto en el apartado anterior, actualmente existe una pobre accesibilidad a este tipo de moléculas pues la mayoría de las síntesis publicadas son aquirales y al emplear *building blocks* trifluorometilados como sustratos de partida, la sustitución de los productos finales resulta bastante limitada.

En base a estas consideraciones, el objetivo inicial de este capítulo consistía en sintetizar derivados cíclicos de los aminoalcoholes trifluorometilados quirales del Capítulo 1 a partir del iminolactol **7d**. Al poseer este compuesto un resto alquílico con un doble enlace terminal podría ser ciclado a través de la correspondiente haloaminación (Esquema 2.13). De las diversas estrategias que existen para la creación de sistemas *N*-heterocíclicos, esta reacción presentaba las ventajas de formar el ciclo con una diastereoselectividad definida e incorporar simultáneamente átomos de yodo cuyas excelentes propiedades como grupo saliente unidas a la relativa debilidad del enlace C-I, aseguraban una buena diversidad química en los productos finales. Sin embargo, la ciclación de **7d** dio lugar a una mezcla del producto esperado **39** y del producto de transposición del grupo CF₃ **40**.



Esquema 2.13.

El diyoduro **40** constituía un sustrato de partida idóneo para la síntesis de los (trifluorometil)aminoalcoholes cíclicos **2** precursores a su vez de los aminoácidos **38**, por lo que se estableció como nuevo objetivo la preparación de estos compuestos (Esquema 2.14). A partir del compuesto **41** puesto que la eliminación del yoduro secundario en **40** resulta muy favorecida frente a otras posibles transformaciones, se llevará a cabo la sustitución del yoduro primario por un grupo oxigenado, nitrogenado o alquílico así como la dihidroxilación de su doble enlace para acceder a los análogos trifluorometilados de los correspondientes aza-azúcares. Finalmente, la desprotección del auxiliar quiral permitirá aislar como productos finales, diversos derivados quirales del ácido α -(trifluorometil)pipecólico.



X = OH, NH₂, Alquilo.

Esquema 2.14.

2.3. Resultados y Discusión.

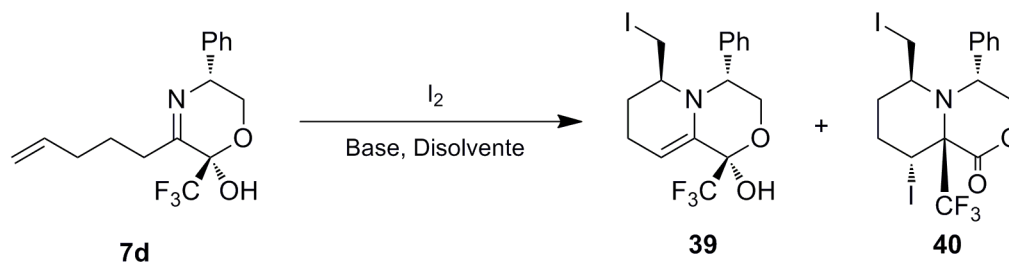
2.3.- 1. Yodoaminación del (trifluorometil)iminolactol 7d.

Con el objetivo de llevar a cabo la yodoaminación de **7d**, en un primer ensayo se trató este iminolactol con yodo y un exceso de NaHCO₃ en una mezcla bifásica CH₂Cl₂/H₂O. Después de 15 horas de reacción a temperatura ambiente se observó la formación de una mezcla de dos nuevos compuestos en proporción 5:1, que pudieron ser aislados mediante columna cromatográfica y posteriormente caracterizados como **39** y **40**. (Tabla 2.1) (Entrada 1). Mientras que el monoyoduro **39** era el compuesto esperado de yodoaminación a través de un proceso 6-*exo-trig*, el diyoduro **40** resultó de la introducción de un segundo átomo de yodo y migración del grupo CF₃ al carbono imínico produciéndose la regeneración de la funcionalidad lactona. Es de destacar que ambos productos se obtuvieron como un único diastereoisómero.

A continuación, se procedió a optimizar las condiciones experimentales que permitieran acceder selectivamente a cada uno de los dos biciclos. Eliminando el agua del medio de reacción, la reacción del compuesto **7d** con 2 equivalentes de trietilamina y 1.5 de yodo dio lugar a una mayor proporción del monoyoduro **39** frente al diyoduro **40** (Entrada 2) y al llevar a cabo la transformación en ausencia de base, se inhibió por completo el proceso de transposición aislándose **39** como único producto, con un rendimiento del 83% (Entrada 3). Así, las condiciones para la síntesis de este compuesto quedaron establecidas.

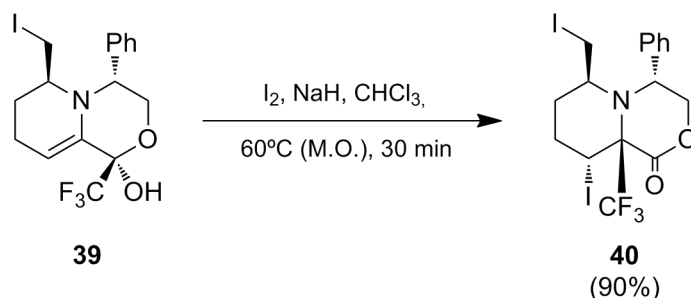
Puesto que era lógico suponer que la formación de **40** tenía lugar a partir de **39**, el empleo de un mayor exceso de yodo podría favorecer la transposición. En consecuencia, se adicionó el doble de equivalentes de yodo y el rendimiento de **40** aumentó a la vez que se redujo la proporción de **39** (Entrada 4). No obstante, el compuesto **40** se obtuvo por primera vez como producto mayoritario al cambiar la base Et₃N por NaH (Entrada 5). Este ensayo había tardado 60 horas en completarse por lo que para acortar el tiempo de reacción, se

Tabla 2.1. Síntesis de los compuestos **39** y **40**.



Entrada	I_2 (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento	
						39 (%)	40 (%)
1	2.0	NaHCO ₃ (exceso)	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O	25	15	46	9
2	1.5	Et ₃ N (2.0)	CHCl ₃	25	24	50	5
3	1.5	-	CHCl ₃	25	3	83	-
4	3.0	Et ₃ N (2.0)	CHCl ₃	25	48	40	18
5	4.0	NaH (2.0)	CHCl ₃	25	60	25	39
6	5.0	NaH (2.5)	CHCl ₃	60 (M.O.)	0.5	-	60
7	5.0	NaH (2.5)	CHCl ₃	90 (M.O.)	0.25	-	49
8	5.0	NaH (2.5)	THF	60 (M.O.)	0.5	-	80
9	5.0	-	THF	60-90 (M.O.)	2	62	-

calentó por irradiación con microondas a 60°C durante 30 minutos (Entrada 6). De esta manera, el bicyclo **40** se formó exclusivamente y al aumentar la temperatura a 90°C, la reacción se completó en sólo 15 minutos aunque la presencia de una mayor cantidad de impurezas hizo que el rendimiento disminuyera al 49% (Entrada 7). Finalmente, el empleo de THF como disolvente permitió llegar a un satisfactorio rendimiento del 80% (Entrada 8). Por otro lado, se comprobó que la presencia de base resultaba imprescindible para que la transposición tuviera lugar ya que calentando una disolución de **7d** en THF con 5 equivalentes de yodo durante 30 minutos a 60°C y luego 90 minutos a 90°C, únicamente se obtuvo el monoyoduro **39** (Entrada 9). También se confirmó experimentalmente que la formación de **40** transcurría a partir de **39**, calentando por irradiación con microondas una disolución de **39** con 2 equivalentes de NaH y 5 de I₂, pues se aisló **40** con un rendimiento del 90% (Esquema 2.15). El mecanismo que explica la transformación de **7d** en **39** y **40** se discutirá con detalle en el Capítulo 3 de esta Memoria.



Esquema 2.15.

La identificación estructural de ambos productos se llevó a cabo mediante el estudio de sus datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C , con la ayuda de diversos experimentos bidimensionales (COSY, NOESY, HOESY). Al sintetizar el monoyoduro **39**, en su espectro de RMN de ^1H (Figura 2.9) se produjo la desaparición de las señales del doble enlace terminal así como la presencia de nuevas señales correspondientes a la agrupación CH_2I y al nuevo protón vinílico. Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C mostró las señales correspondientes al doble enlace enamínico y permitió determinar el tamaño del ciclo al comprobar que el átomo de yodo estaba enlazado a un carbono CH_2 que aparecía a δ 5.3 ppm.

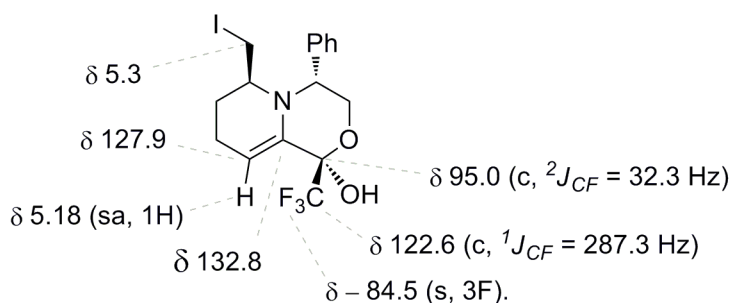


Figura 2.9.

En el caso del diyoduro **40**, las señales del doble enlace desaparecieron en los espectros de ^1H y ^{13}C , mientras que la introducción del nuevo átomo de yodo se corroboró por observación de una señal muy desapantallada (δ 5.20 ppm) correspondiente al protón de la agrupación CHI , cuyo átomo de carbono aparecía muy apantallado (δ 1.4 ppm) (Figura 2.10). Sin embargo, la clave de la asignación la encontramos en el espectro de RMN de ^{19}F , ya que el singulete correspondiente al grupo CF_3 se desplazó de forma importante a campo más bajo (δ -62.6 ppm) y en el espectro de RMN de ^{13}C , la señal del carbono cuaternario en posición α al

CF₃ apareció mucho más apantallada (δ 72.2 ppm). Por otro lado, se identificó una nueva señal correspondiente al carbonilo de la lactona.

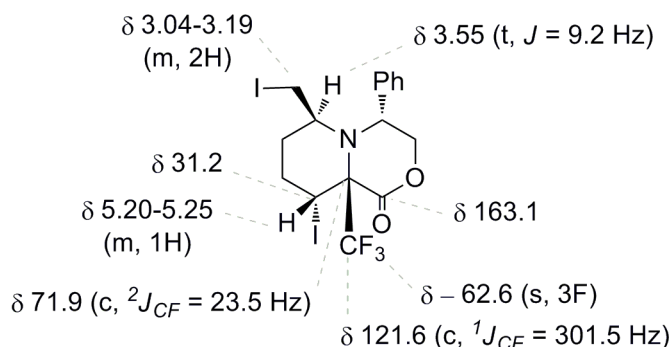


Figura 2.10.

Para determinar la configuración de los nuevos estereocentros se realizó en primer lugar un análisis de las constantes de acoplamiento en el compuesto **40**, que mostraron una conformación de silla en el anillo de lactona. En esta conformación, el protón bencílico se encuentra situado en una disposición axial, tal como se deduce de la existencia de una constante de acoplamiento *trans*-diaxial con el protón H_b del grupo metileno contiguo ($J_{H_b-H_c} = 9.7$ Hz) (Figura 2.11). A continuación, se llevó a cabo un experimento ¹H-¹H NOESY en el cual se observó un pico de cruce entre el protón bencílico y los protones de la agrupación CH₂I (Figura 2.12), que indicaba que ambos grupos se hallaban situados en la misma cara del biciclo y aunque no se comprobó experimentalmente, cabe deducir que la estereoquímica de este grupo CH₂I en el compuesto precursor **39** era la misma que en **40**.

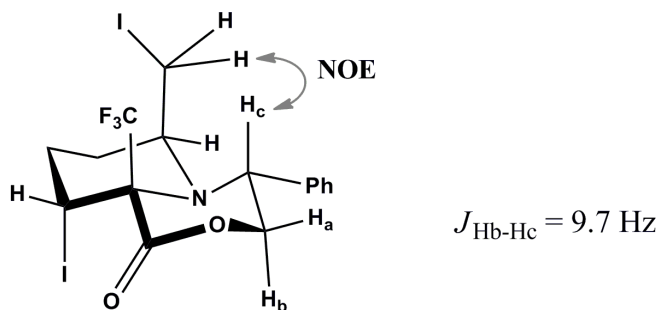


Figura 2.11.

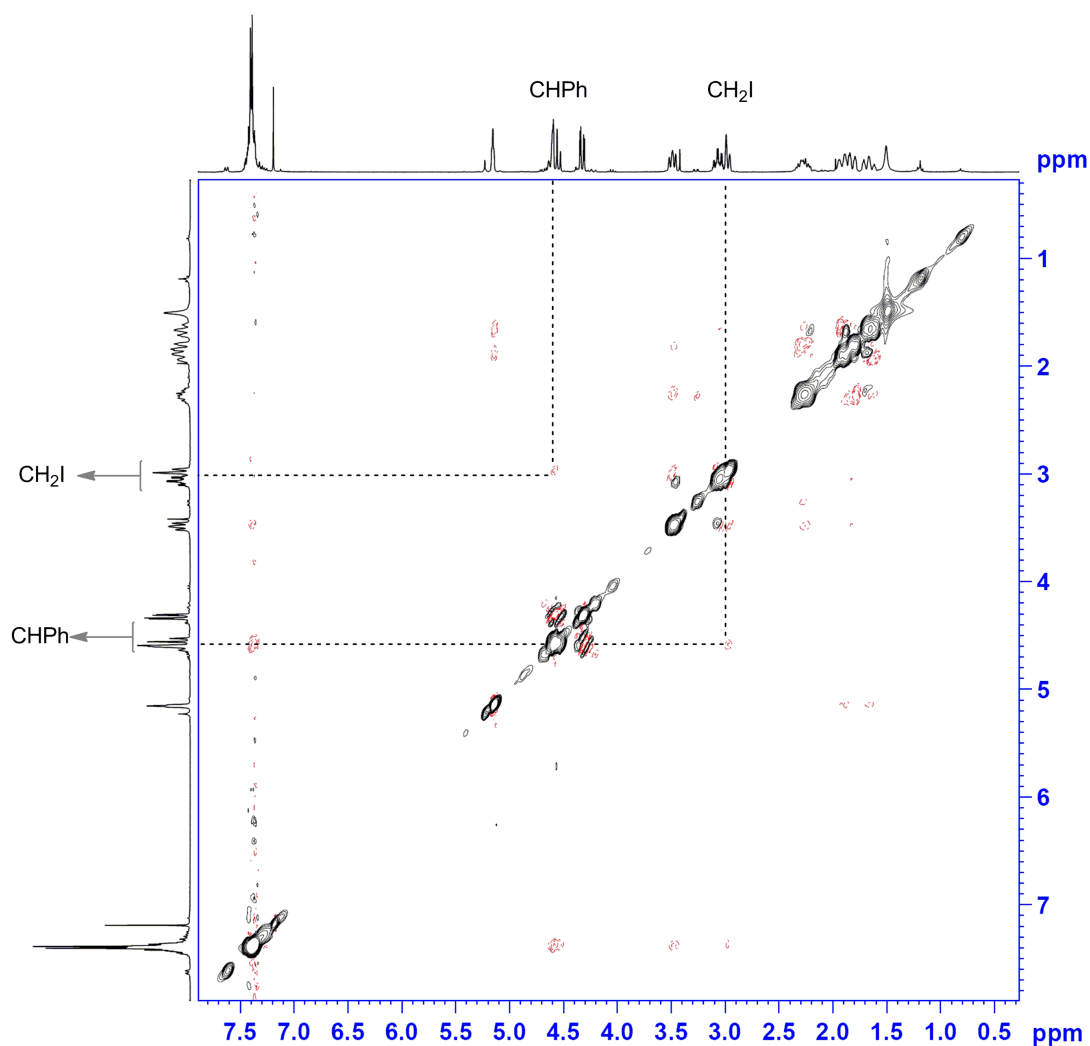


Figura 2.12. Espectro NOESY del compuesto **40** en CDCl_3 .

Finalmente, el efecto NOE que se observó en el espectro ^1H - ^{19}F HOESY (Figura 2.13) entre el grupo trifluorometilo y los protones de los grupos CHI y CH_2I así como con el protón bencílico, permitió deducir que tanto el grupo CF_3 como el yoduro secundario se disponían con configuración axial en caras opuestas del biciclo.

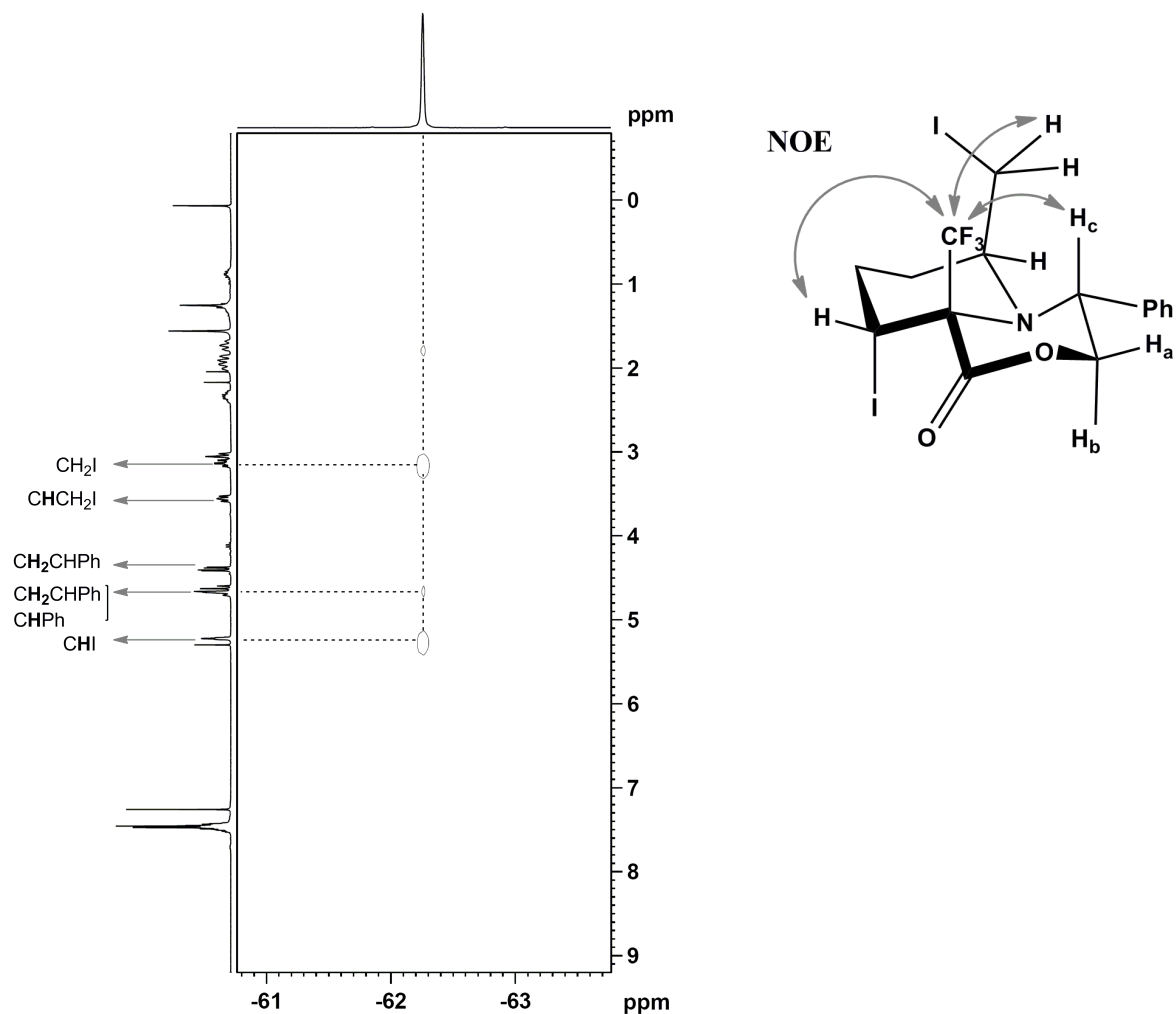
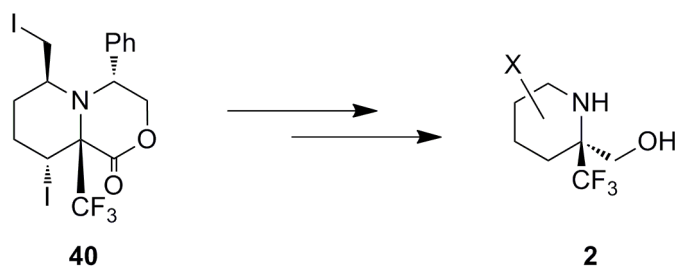


Figura 2.13. Espectro ^1H - ^{19}F HOESY del compuesto **40** en CDCl_3 .

2.3.- 2. Síntesis de derivados del ácido 2-(trifluorometil)pipecólico.

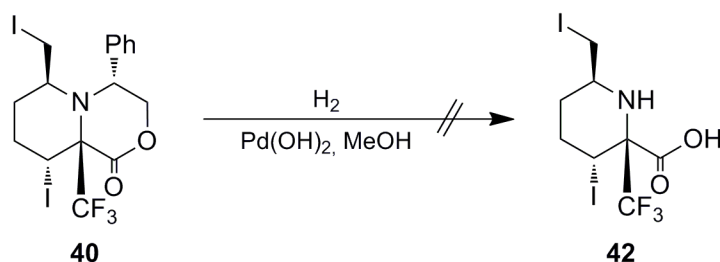
El diyoduro **40** resultaba un sustrato de partida idóneo para la síntesis de los (trifluorometil)aminoalcoholes cíclicos **2** por lo que a continuación, se procedió a preparar estas compuestos (Esquema 2.16). Tratando de que nuestro esquema sintético tuviera la mayor convergencia posible, en una primera aproximación se intentó eliminar el auxiliar quiral en **40** previamente a la sustitución de los átomos de yodo.



Esquema 2.16.

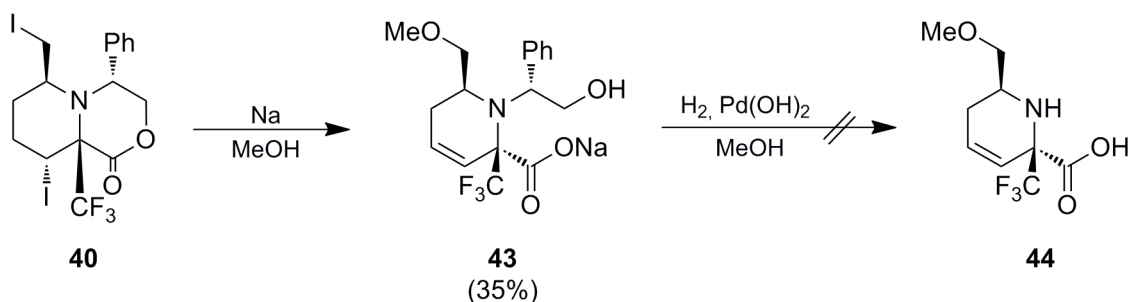
2.3.- 2.1. Eliminación del auxiliar quiral.

En diversos artículos había sido descrito que los sistemas dihidromorfolinónicos derivados del fenilglicinol, se hidrogenolizaban con mayor o menor facilidad para dar lugar a los correspondientes aminoácidos.¹²² Sin embargo, siguiendo las condiciones experimentales que aparecían en la bibliografía las cuales consistían en emplear 1 equivalente de Pd(OH)₂ como catalizador y MeOH como disolvente, no pudo eliminarse el auxiliar quiral ni siquiera aplicando 50 atmósferas de presión de hidrógeno (Esquema 2.17). En todos los ensayos, el sustrato de partida **40** se recuperó inalterado y al utilizar 1 equivalente de TFA como aditivo, se observó la formación de una mezcla compleja.



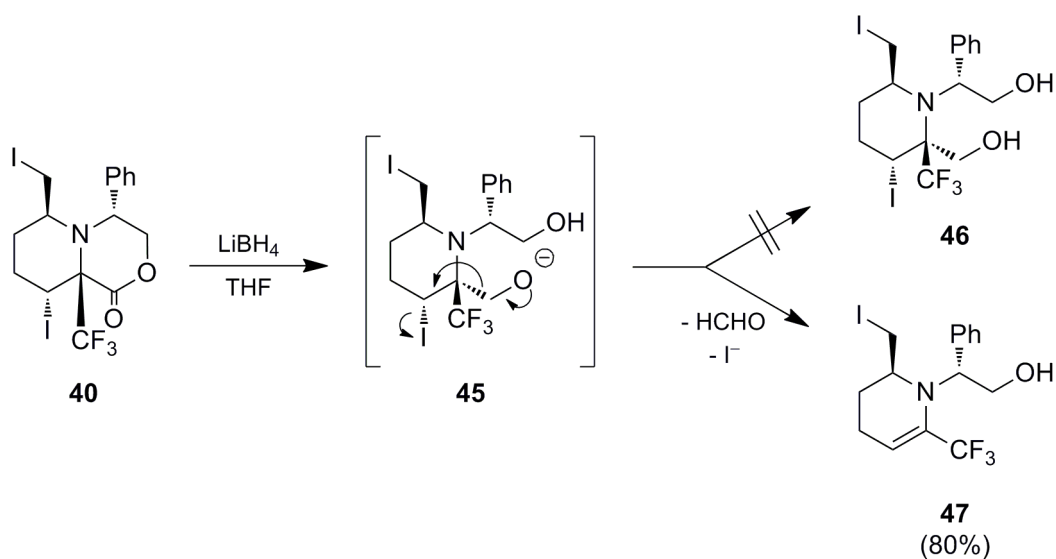
Esquema 2.17.

Como la apertura de la lactona al correspondiente carboxilato podía facilitar la eliminación del auxiliar quiral, el compuesto **40** se trató con 3 equivalentes de Na en MeOH. De esta manera, se produjo la eliminación del yoduro secundario y el yoduro primario se substituyó por un grupo metoxilo, aislándose el carboxilato **43** con un rendimiento moderado (Esquema 2.18). Sin embargo, la hidrogenólisis del fenilglicinol en **43** tampoco tuvo lugar.



Esquema 2.18.

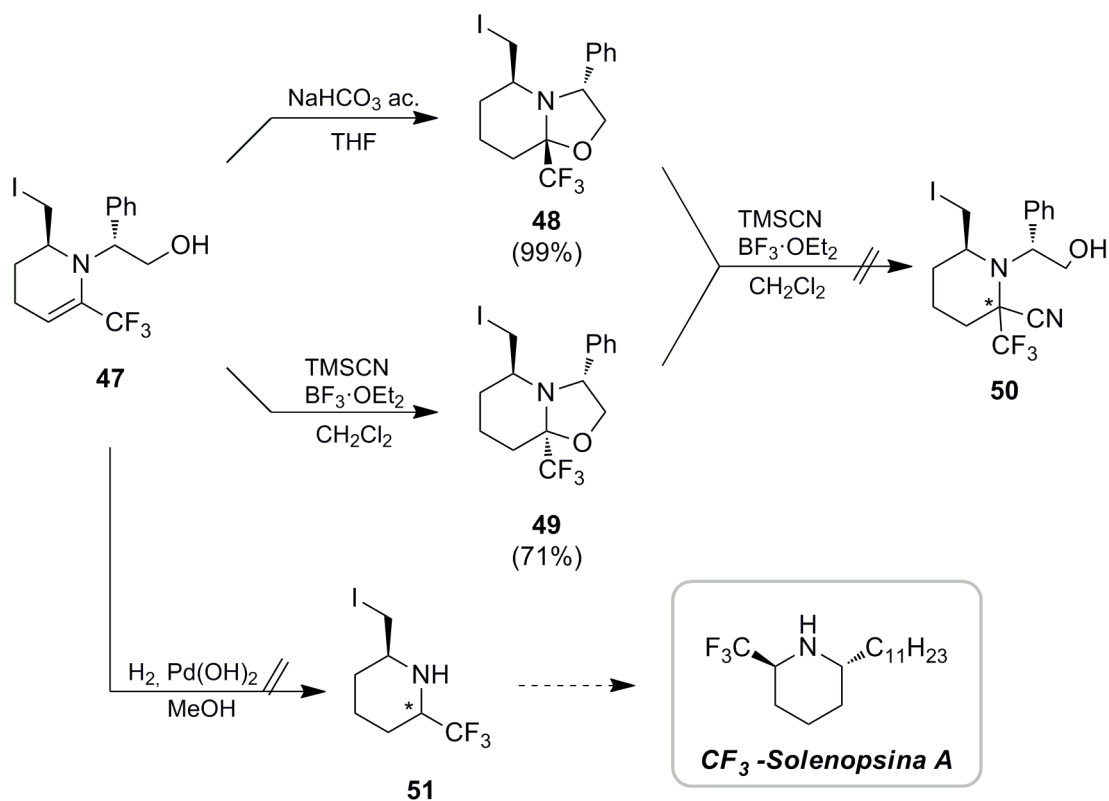
En consecuencia, decidió emplearse el mismo procedimiento de desprotección que había permitido sintetizar los β-aminoalcoholes libres en el Capítulo 1 y que consistía en reducir la lactona al correspondiente diol previamente a la hidrogenación. Sorprendentemente, al llevar a cabo la reacción del bicyclo **40** con 2.5 equivalentes de LiBH₄ en lugar del esperado diol **46** se obtuvo el compuesto **47** (Esquema 2.19). Probablemente, la formación de esta dihidropiridina tuvo lugar por eliminación de una molécula de formaldehído y del átomo de yodo secundario en el intermedio **45**.



Esquema 2.19.

Aunque en principio la pérdida del carbono cuaternario en **47** restaba utilidad a esta transformación, la ciclación diastereoselectiva de este compuesto a la oxazolidina **48** resultó muy favorecida e incluso almacenándola bajo atmósfera inerte a 4°C, al cabo de dos días se observaba una conversión total (Esquema 2.20). De forma práctica, el compuesto **48** pudo prepararse directamente a partir de **47** por tratamiento con NaHCO₃ acuoso, o bien a partir del

diyoduro **40**, adicionando una vez completada su reducción, una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y agitando la mezcla de reacción durante media hora antes de proceder a su extracción. Así, con vistas a regenerar el grupo carboxilo perdido en la reducción, se intentó realizar una reacción de Strecker sobre **47** que condujo selectivamente a la oxazolidina **49**, epímera de la anteriormente aislada **48**. A pesar de que sobre ambos compuestos se ensayaron nuevamente distintas condiciones de Strecker, en ningún caso se llegó al producto esperado de adición **50**. Por otro lado, la eliminación del auxiliar quiral en **47** permitiría obtener la piperidina **51**, que constituía un interesante precursor para la síntesis de un análogo fluorado de la solenopsina A.^{237, 264} Sin embargo, al llevar a cabo esta reacción se produjo únicamente la ciclación hacia **48** que tampoco resultó sensible a la hidrogenólisis.



Esquema 2.20.

La estereoquímica de las oxazolidinas **48** y **49** fue determinada por medio de un experimento ^1H - ^{19}F HOESY en el compuesto **49**, en el cual se observó efecto NOE entre las señales correspondientes al grupo CF_3 y los protones situados en la cara α del biciclo (Figura 2.14).

²⁶⁴ Jiang, J.; De Vita, R.; Doss, G. A.; Goulet, M. T.; Wyvratt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 593-594.

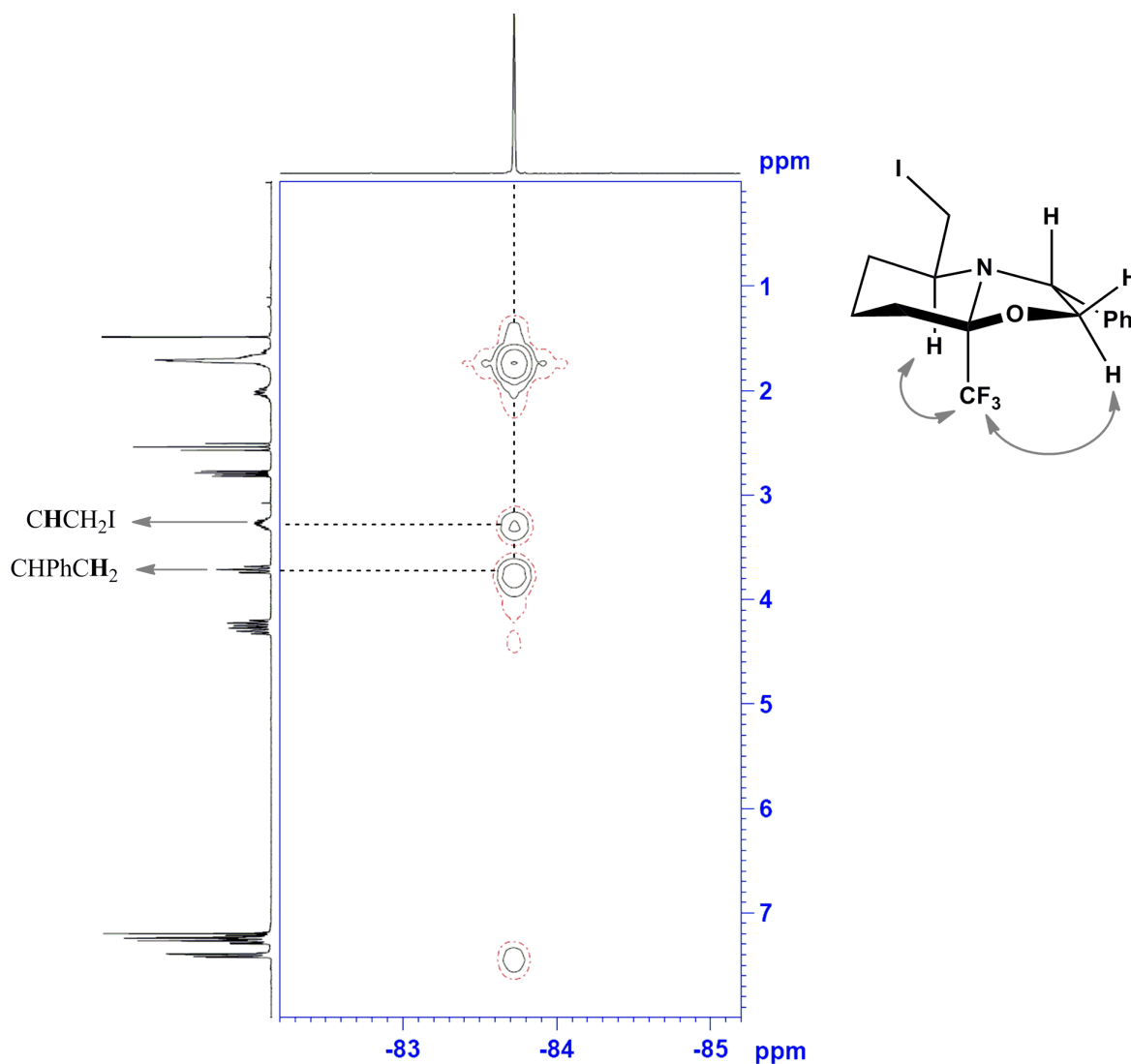
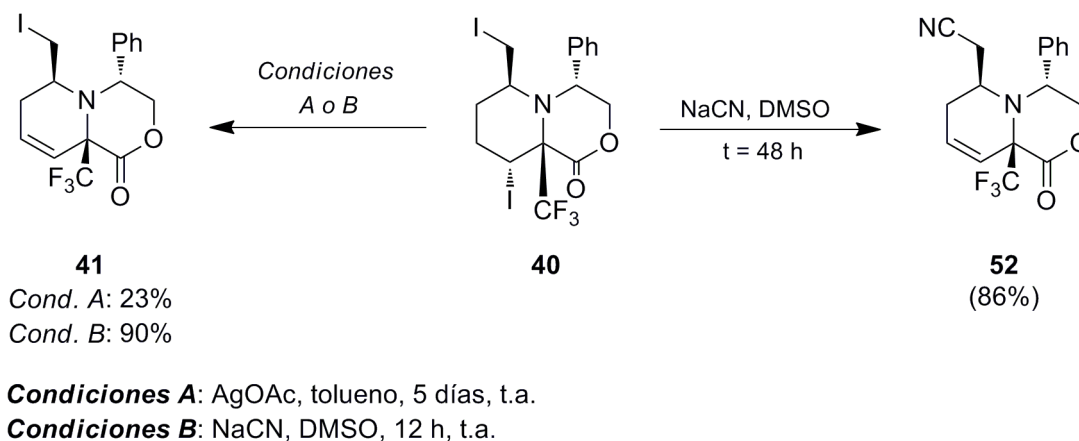


Figura 2.14. Espectro ^1H - ^{19}F HOESY del compuesto **49** en CDCl_3 .

Los intentos de desprotección del compuesto **40** habían puesto de manifiesto la necesidad de sustituir el átomo de yodo secundario previamente a la reducción del anillo de lactona por lo que con este objetivo, se llevaron a cabo varios ensayos con reactivos nucleofílicos o radicalarios aunque ninguno de ellos dio lugar a un resultado completamente satisfactorio. Entre las condiciones evaluadas sin éxito, pues se recuperó el sustrato de partida intacto o se produjo la descomposición del mismo, se encuentra el tratamiento con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN, con alúmina y con $m\text{-CPBA}$. Los intentos de sustitución nucleofílica con AgOAc y NaCN condujeron a la formación del compuesto de eliminación **41** (Esquema 2.21). Mientras que en el primer caso tras 5 días de reacción a temperatura ambiente, se recuperó

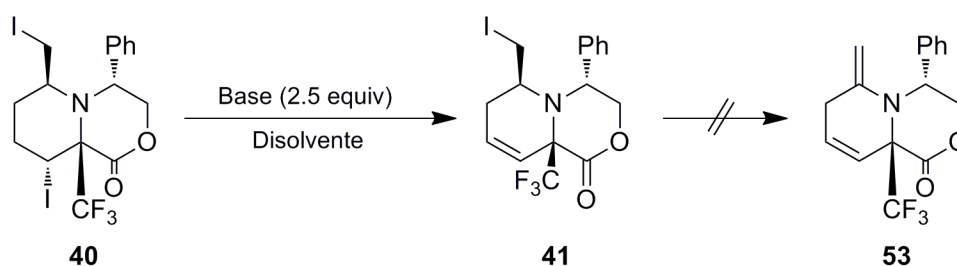
mayoritariamente el compuesto **40** (71%), con NaCN la eliminación se completó en tan sólo 12 horas y con excelentes rendimientos. Además, al aumentar el tiempo de reacción se produjo la sustitución del otro átomo de yodo dando lugar al nitrilo **52**.



Esquema 2.21.

Dado que el yoduro secundario presente en **40** eliminaba con relativa facilidad, decidió utilizarse el biciclo **41** como sustrato de partida para posteriores etapas de la secuencia sintética. No obstante, la reproducibilidad de la reacción de **40** con NaCN empeoró al aumentar su escala obteniéndose mezclas de **41**, **40** y producto de sustitución **52**. En consecuencia, tuvo que realizarse una optimización de la reacción de eliminación (Tabla 2.2). Empleando Et₃N como base, tanto en THF (Entrada 1) como en DMSO (Entrada 2), no se produjo ninguna transformación y el sustrato de partida **40** se recuperó íntegramente. Así, se probaron otros reactivos básicos: con NaH, el compuesto **41** se aisló con un rendimiento moderado (Entrada 3) que mejoró al adicionar DBU (Entrada 4) por lo que a continuación, con el objetivo de reducir el tiempo de reacción, se calentó a reflujo de tolueno durante cuatro horas (Entrada 5). De esta manera, aunque la reacción se completó por primera vez, el rendimiento resultó inferior. Paralelamente, con la idea de producir también la eliminación del yoduro primario y sintetizar el compuesto **53**, se llevó a cabo un ensayo en el que el tiempo de reflujo fue aumentado hasta 48 horas. Sin embargo, el sustrato de partida descompuso en una mezcla compleja (Entrada 6). Volviendo a nuestro objetivo inicial, el calentamiento por irradiación con microondas durante 30 minutos a 90 °C empleando de nuevo DMSO como disolvente, dio lugar a un bajo rendimiento de **41** al formarse distintas impurezas (Entrada 7), pero calentando una hora a 60 °C las condiciones óptimas para su preparación quedaron establecidas (Entrada 8).

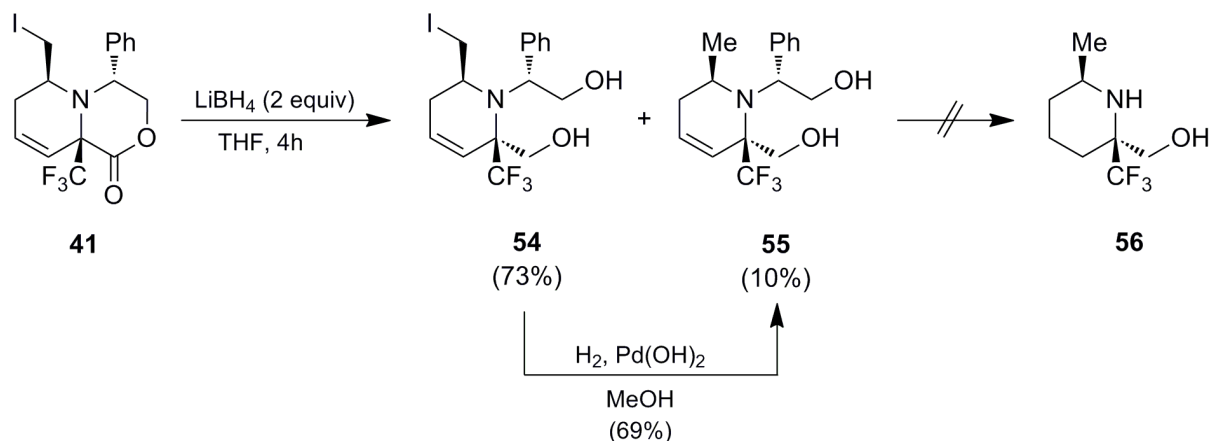
Tabla 2.2. Optimización de la reacción de eliminación.



Entrada	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rdto. 41 (%)
1	Et ₃ N	THF	25	12	-
2	Et ₃ N	DMSO	25	12	-
3	NaH	DMSO	25	12	65
4	DBU	DMSO	25	12	85 ^a
5	DBU	Tolueno	110	4	70
6	DBU	Tolueno	110	48	Mezcla compleja
7	DBU	DMSO	90 (MW)	0.5	65
8	DBU	DMSO	60 (MW)	1	92

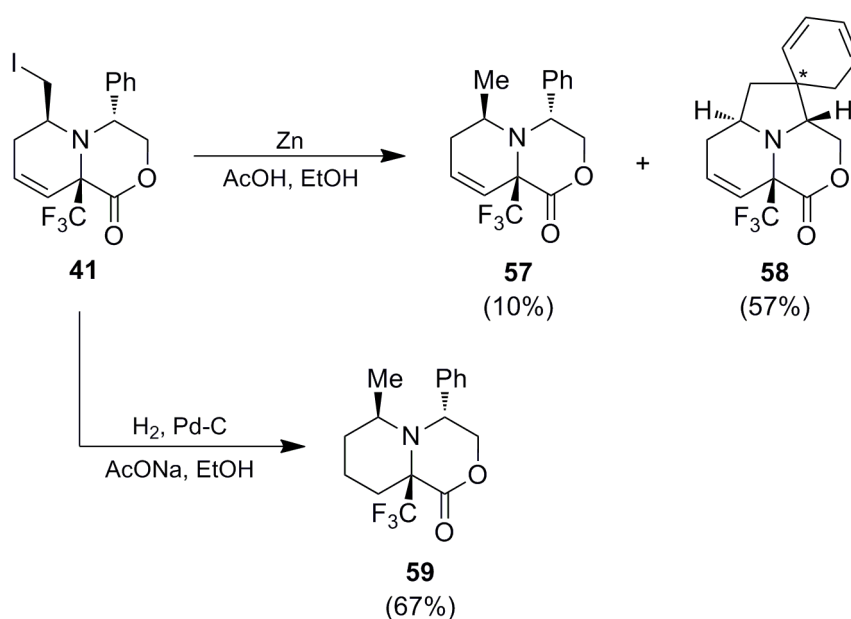
^a Se recuperó un 10% del sustrato de partida **39**.

A continuación, se intentó eliminar el auxiliar quiral del compuesto **41** a través de la reducción y posterior hidrogenólisis del resto fenilglicinol. Empleando nuevamente LiBH₄ como agente reductor, se obtuvo mayoritariamente el diol **54** junto con una pequeña cantidad del producto de deshalogenación **55** y seguidamente, se procedió a hidrogenar el compuesto **54** (Esquema 2.22). No obstante, la eliminación del resto fenilglicinol no tuvo lugar bajo ninguna de las condiciones ensayadas en las cuales se modificó el catalizador, el disolvente o la presión de hidrógeno. En todos los casos, el único producto resultante fue el compuesto deshalogenado **55** que tampoco evolucionó hacia el compuesto desprotegido **56**. Estos resultados junto con los anteriormente expuestos, nos dieron a entender que la presencia de átomos de yodo en el sustrato de partida inhibía la eliminación del auxiliar quiral así como la hidrogenación del doble enlace. La sustitución del átomo de yodo en **41** previamente a la etapa de desprotección nos permitiría acceder a los compuestos finales.



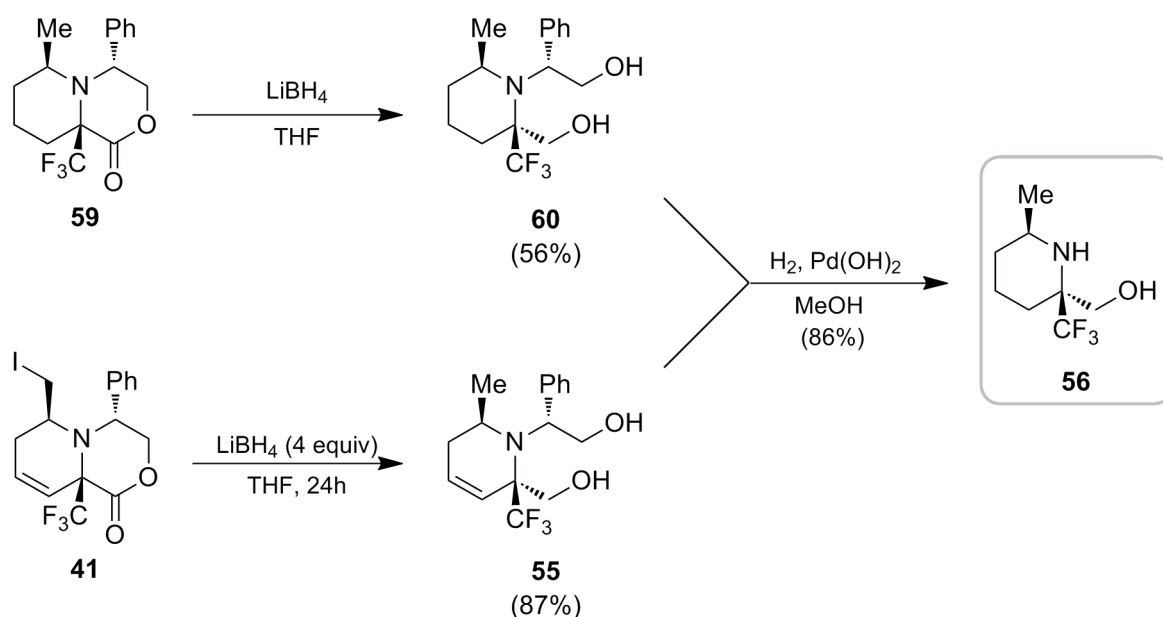
Esquema 2.22.

Paralelamente, se había trabajado en la sustitución del yoduro primario de **41** por hidrógeno a través de otros procedimientos. La deshalogenación radicalaria empleando $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ no había tenido lugar y aunque el tratamiento con Zn/AcOH permitió obtener el derivado deshalogenado **57**, el producto mayoritario de esta reacción fue el tetraciclo **58** cuya formación se explicó por adición sobre el anillo de benceno con pérdida de la aromaticidad (Esquema 2.23). A pesar de que en el proceso se formó un único diastereoisómero, la estereoquímica del nuevo centro cuaternario creado no fue determinada. Finalmente, el biciclo **59** pudo prepararse través de una eliminación reductiva de yoduro en presencia de AcONa .²⁴⁹ Cabe destacar que bajo estas condiciones el doble enlace sí se hidrogenó.



Esquema 2.23.

A continuación, el diol **60** fue sintetizado por reducción con LiBH_4 del biciclo saturado **59** y la hidrogenación de este compuesto dio lugar al aminoalcohol **56**, que constituía el primero de nuestros objetivos sintéticos (Esquema 2.24). En ese momento y con el objetivo de mejorar los rendimientos de la síntesis, la preparación de este compuesto a través de la reducción del yoduro **41** fue reevaluada. Aumentando la cantidad de agente reductor a 4 equivalentes y prolongando el tiempo de reacción hasta 24 horas, el diol **55** se obtuvo como producto mayoritario con un rendimiento del 87% y al eliminar posteriormente el auxiliar quiral, se accedió al compuesto **56** por una ruta más corta y eficaz que la anterior.



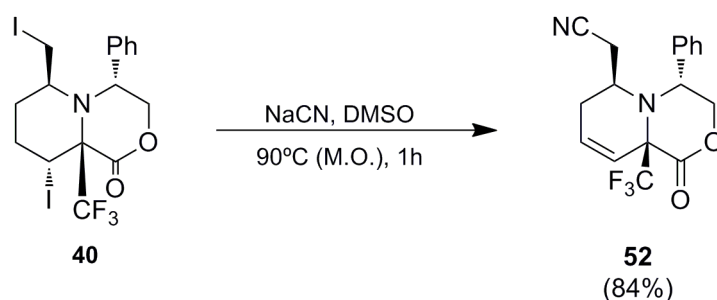
Esquema 2.24.

2.3.- 2.2. Sustituciones nucleofílicas del compuesto 41.

A continuación, para ampliar la diversidad química de los aminoalcoholes a los que nuestro método daba lugar se llevó a cabo la sustitución del átomo de yodo del biciclo **41** por otras funcionalidades. Así mismo, se intentó de nuevo preparar los correspondientes aminoácidos.

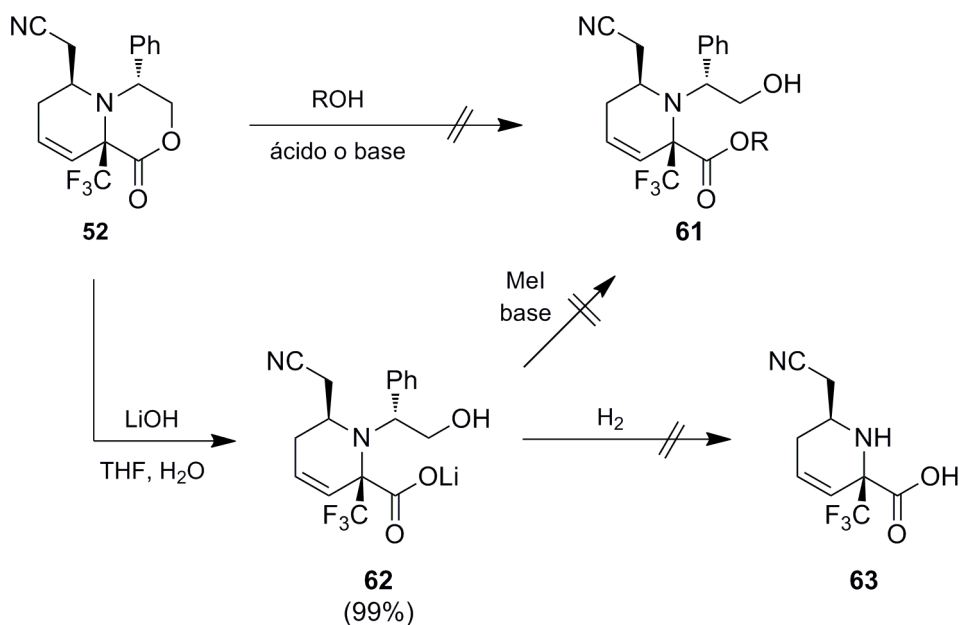
a.- Síntesis del aminoalcohol 68.

Tal como ha sido descrito en el apartado anterior, la adición de NaCN sobre el diyoduro **40** (Esquema 2.21) había dado lugar al nitrilo **52**, compuesto que constituía un intermedio apropiado para la preparación de nuestros compuestos finales. En una primera aproximación, se trató de reducir el tiempo de reacción necesario para su preparación (48 horas) calentando por irradiación con microondas a 90°C. De esta manera, en tan sólo una hora, se llegó al compuesto **52** con un 84% de rendimiento (Esquema 2.25).



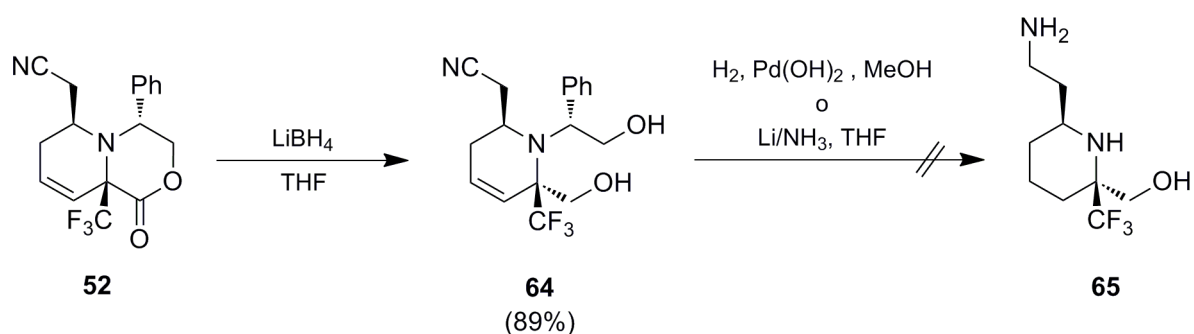
Esquema 2.25.

A continuación, con el propósito de obtener directamente el correspondiente aminoácido o aminoéster se procedió a eliminar el auxiliar quiral de **52** evitando la reducción al correspondiente diol. Al resultar ineficaz la hidrogenación directa del anillo de lactona, se ensayaron diversos procedimientos de transesterificación con catálisis tanto ácida como básica, en presencia de diversos alcoholes primarios (MeOH, BnOH, TMSEOH). Sin embargo, en todos los casos en lugar del hidroxiéster **61** se recuperó el sustrato de partida inalterado (Esquema 2.26). Por otro lado, el tratamiento con LiOH dio lugar al carboxilato **62** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. No obstante, al hidrogenar este compuesto la reacción revirtió hacia la lactona de partida **52** por lo que se intentó sin éxito preparar el hidroxiéster **61** (R = Me) a través de una alquilación con MeI.



Esquema 2.26.

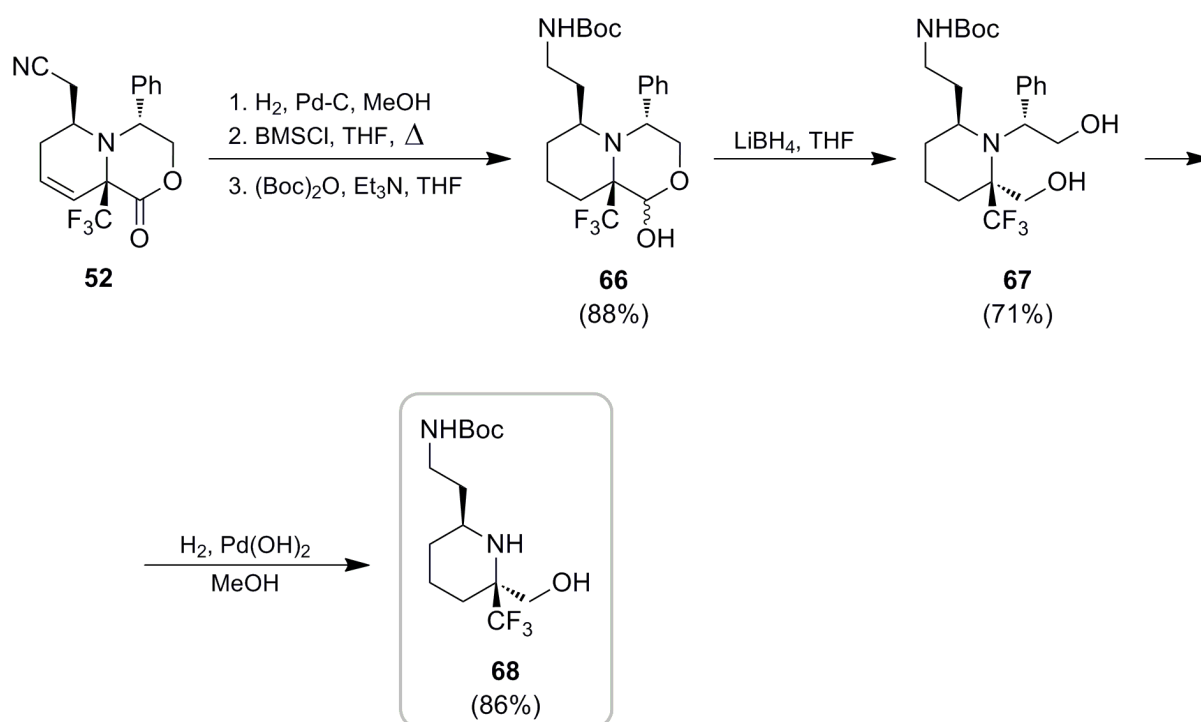
Así, al concluir que para eliminar el resto fenilglicinol debía producirse la reducción del anillo de lactona, se sintetizó el diol **64** con excelentes rendimientos (Esquema 2.27). Sin embargo, la posterior hidrogenación de este compuesto tanto a 1 como a 5 atmósferas, provocó su descomposición en una mezcla compleja en la cual no pudo detectarse la presencia del aminoalcohol **65**. En este caso, también se probó un método alternativo de desprotección consistente en un tratamiento con Li/NH₃ que únicamente condujo a la recuperación del diol **64**.



Esquema 2.27.

La transformación del nitrilo en un grupo amino previamente a la etapa de desprotección por hidrogenólisis, permitió completar la ruta sintética a partir de **52**. Después de varios intentos destinados a reducir el nitrilo, los mejores resultados se consiguieron

empleando BMSCl como agente reductor (complejo monocloroborano-sulfuro de metilo).²⁶⁵ Tras hidrogenar en presencia de Pd-C el doble enlace de **52** con el objetivo de evitar la hidrobioración del mismo, el producto aislado se redujo con BMSCl en THF a reflujo y la amina resultante se protegió con un grupo Boc para facilitar su purificación. De esta manera, se llegó con buen rendimiento a una mezcla inseparable de dos productos en proporción 1:1.9, cuyo análisis por espectroscopía de RMN permitió identificar como a los lactoles **66** (Esquema 2.28). La clave en esta asignación resultó ser la presencia en el espectro de RMN de ¹³C de una agrupación CH a 102.8 ppm. A continuación, se procedió a reducir esta mezcla de lactoles con LiBH₄ y tras 24 horas de reacción, se obtuvo el diol **67** con un rendimiento del 71%, recuperándose un 18% de sustrato de partida sin reaccionar. Finalmente, la hidrogenación de **67** condujo al diaminoalcohol **68** con buen resultado.



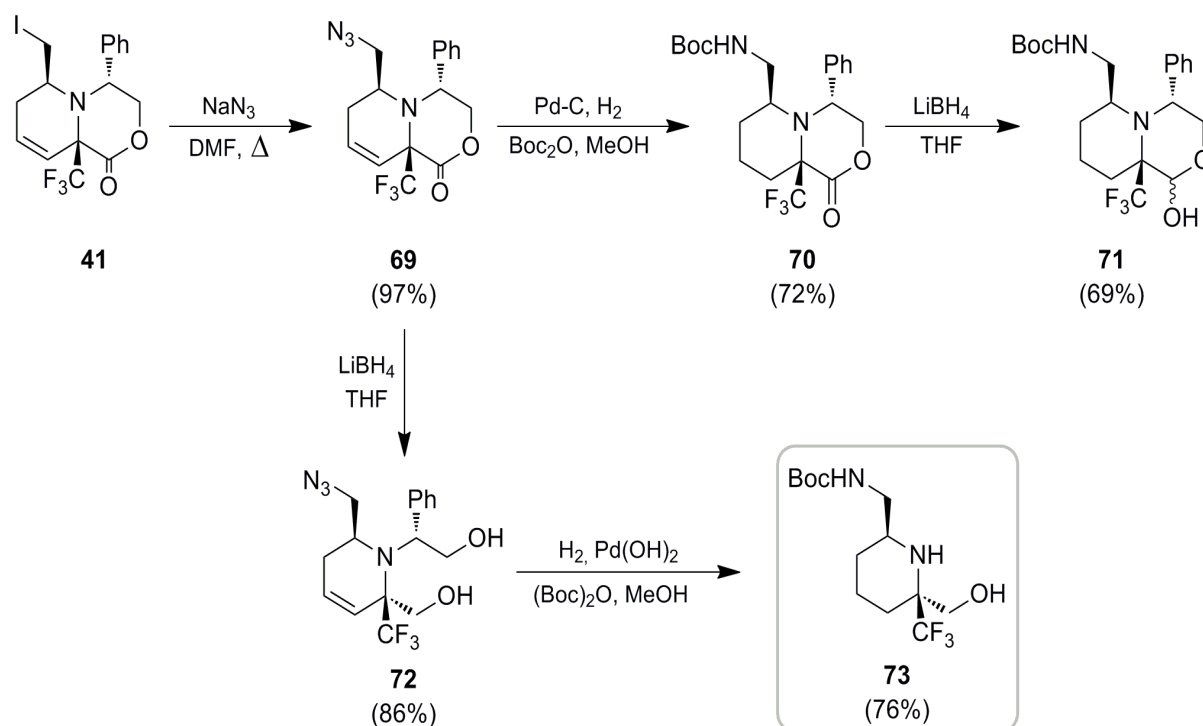
Esquema 2.28.

b.- Síntesis del aminoéster 76.

La sustitución del yoduro del compuesto **41** por un grupo nitrogenado permitiría preparar el aminoalcohol análogo de **68** con un carbono menos en la cadena lateral. Así, se

²⁶⁵ Kumar, P.; Kumar Upadhyay, R.; Pandey, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3955-3959.

llevó a cabo la adición de NaN_3 sobre **41** que tuvo lugar con excelente rendimiento, y el producto **69** fue hidrogenado en presencia de Boc_2O (Esquema 2.29). No obstante, la reducción de **70** con LiBH_4 no condujo al resultado esperado pues se formaban mezclas de los dos isómeros lactoles **71** y el correspondiente diol, en una proporción y rendimiento que variaban según los equivalentes de LiBH_4 adicionados y el tiempo de reacción. En el mejor de los casos, se aisló una mezcla de los lactoles **71** en proporción 3:1 por lo que decidió buscarse una ruta más eficiente. La reducción con LiBH_4 del anillo de lactona de **69** seguida de hidrogenación, permitió preparar el aminoalcohol **73** con buenos rendimientos.

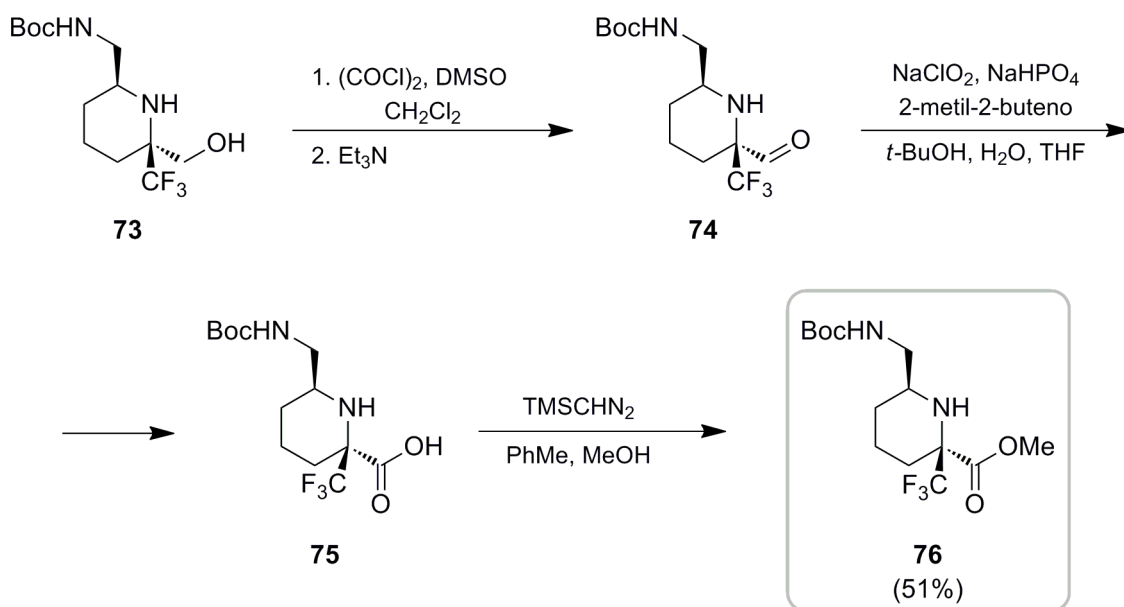


Esquema 2.29.

A continuación, se intentó sintetizar el correspondiente (trifluorometil)aminoácido esta vez por oxidación del aminoalcohol **73**. El tratamiento con exceso de NaIO_4 en presencia de 0.05 equivalentes de RuCl_3 como catalizador, dio lugar a la formación de mezclas complejas de productos por lo que decidió realizarse la oxidación del grupo hidroxilo en dos etapas consecutivas: utilizando la oxidación de Swern se preparó el aldehído **74** que fue transformado posteriormente, en el aminoácido **75** mediante una oxidación de Pinnick.²⁶⁶ En

²⁶⁶ (a) Balkrishna, S.; Bal, W. E.; Chlidiers, Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096. (b) Mohamed, M. A.; Yamada, K. Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3436-3438.

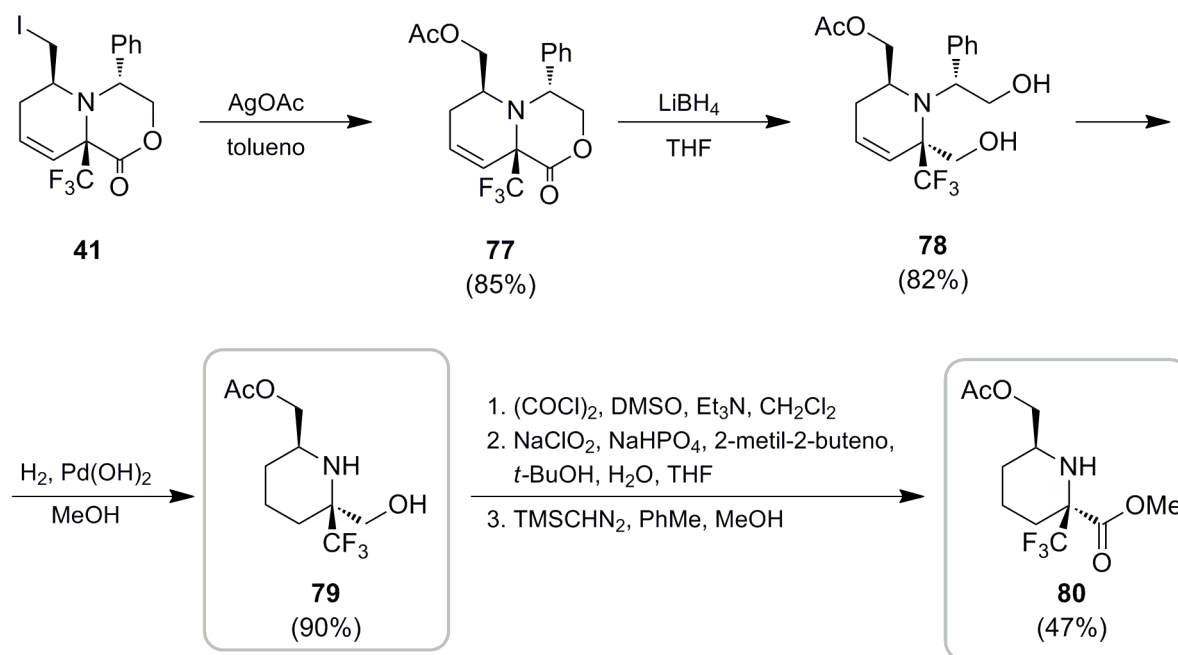
esta última, el 2-metil-2-buteno resultó un *scavenger* más efectivo que el H₂O₂ pues se obtenían reacciones más limpias. Aún así para facilitar la purificación y caracterización del producto final **75**, se sintetizó el correspondiente aminoéster metílico por reacción con (trimetilsilil)diazometano, aislándose el compuesto **76** con un rendimiento global moderado correspondiente a los tres pasos de reacción.



Esquema 2.30.

c.- Síntesis del aminoéster **80**.

Otra posible sustitución en los compuestos finales podía conseguirse introduciendo un nucleófilo oxigenado en el yoduro **41**. Con este propósito, se preparó el acetato **77** por reacción con un exceso de AgOAc y se redujo al diol **78** con buenos rendimientos (Esquema 2.31). No obstante, la hidrogenólisis del auxiliar quiral produjo también en un 20%, la desprotección del grupo hidroxilo acetilado por lo que hubo que revisar las condiciones de reacción ya que interesaba mantener este resto con vistas a realizar posteriormente la oxidación al correspondiente aminoácido. Aumentando la presión de hidrógeno a 5 atmósferas y reduciendo a medio equivalente la cantidad de catalizador empleada, se logró obtener únicamente el aminoalcohol **79** y seguidamente, se sintetizó el aminoéster **80** aplicando el mismo procedimiento que en el ejemplo anterior.



Esquema 2.31.

2.3.- 3. Síntesis de (trifluorometil)iminoazúcares.

Los aza-azúcares o iminoazúcares son análogos de carbohidratos en los que el átomo de oxígeno del anillo de un azúcar ha sido sustituido por un nitrógeno. Gracias a su similitud estructural, son capaces de interactuar con enzimas y receptores de carbohidratos pero la presencia del átomo de nitrógeno impide que sean posteriormente transformados. En consecuencia, estas moléculas presentan numerosas propiedades farmacológicas como inhibidores de una gran variedad de enzimas,²⁶⁷ especialmente frente a diversas glicosidasas²⁶⁸

²⁶⁷ (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541-560. (b) Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Torres Candela, M. P.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733-744.

²⁶⁸ (a) Wicki, J.; Williams, S.-J.; Withers, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1350-4351. (b) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553. (c) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Pickering, L.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8689-8692. (d) Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, H.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930-1938.

implicadas en importantes enfermedades como la diabetes²⁶⁹ o la metástasis tumoral.²⁷⁰ Por esta razón, los iminoazúcares han sido objeto de un considerable interés sintético²⁶⁷ aunque la mayoría de métodos desarrollados llevan a cabo la formación del ciclo a través de la aminación reductiva de ω -aminoaldehídos sintetizados a partir de los correspondientes carbohidratos.²⁷¹ En consecuencia, la estereoquímica de los productos finales viene determinada por la de los sustratos de partida y a menudo, los requerimientos para la protección selectiva de grupos hidroxilo hacen laboriosa e ineficiente la preparación de ciertos análogos con un patrón de sustitución más complejo. Por otro lado, aunque la síntesis de iminoazúcares fluorados ha sido bastante investigada,²⁷² no se ha descrito de momento la obtención de ningún derivado que contenga grupos CF_3 por lo que la funcionalización del doble enlace piperidínico del compuesto **77** permitiría acceder a estos compuestos, ofreciendo una alternativa sintética a su preparación.

Con este objetivo, se intentó epoxidar el doble enlace de **77** empleando un procedimiento desarrollado por el grupo de Yang que genera *in situ* metil(trifluorometil)dioxirano.²⁷³ Sin embargo, al obtenerse una mezcla compleja de productos se llevó a cabo una dihidroxilación con OsO_4 que dio lugar con un rendimiento del 89%, al diol **81** como único producto (Esquema 2.32). Probablemente, la excelente diastereoselectividad de esta reacción resulta del impedimento estérico que genera la presencia en disposición axial de los grupos CF_3 y CH_2OAc . No obstante, en un primer momento no fue posible comprobar la estereoquímica del diol **81** ya que en su espectro de RMN de ^1H , las señales correspondientes a los protones en posición α a los grupos hidroxilo aparecían solapadas con otras señales. Por tanto, se preparó el derivado triacetilado **82**, cuyos datos de RMN resultaron más fáciles de interpretar.

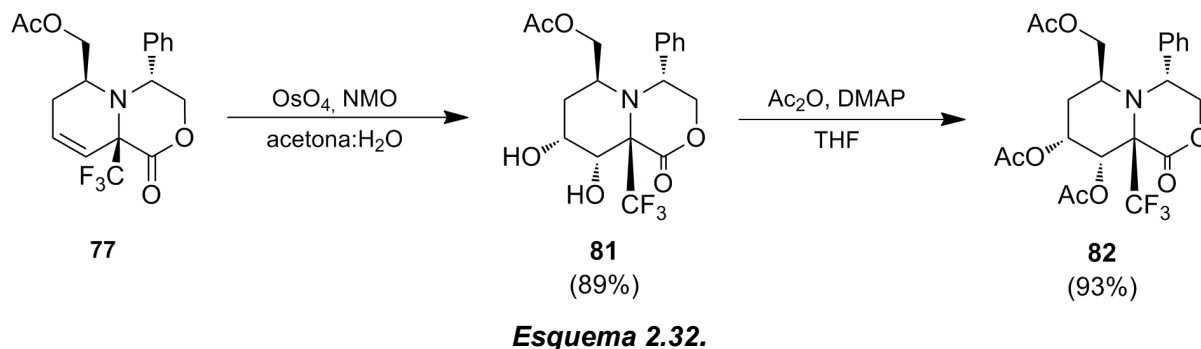
²⁶⁹ (a) Nojima, H.; Kimura, I.; Fu-Jin, C.; Sugiura, Y.; Haruno, M.; Kato, A.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 397-400. (b) Taniguchi, S.; Asano, N.; Tomino, F.; Miwa, I. *Horm. Metab. Res.* **1998**, *30*, 679-683.

²⁷⁰ (a) Zhang, L.; Sun, F.; Li, Y.; Sun, X.; Liu, X.; Huang, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-H.; Xiao, J. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1594-1597. (b) Zhang, L.; Sun, F.; Qilong, W.; Zhou, J.; Zhang, X.-L.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-H. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 756-760.

²⁷¹ (a) Schuster, M.; He, W.-F.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2289-2291. (b) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2071-2078.

²⁷² (a) Wang, R.-W.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2189-2192. (b) Wang, R.-W.; Qiu, X.-L.; Bols, M.; Ortega-Caballero, F.; Qing, F.-L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2989-2997. (c) Csuk, R.; Prell, E.; Korb, C.; Kluge, R.; Ströhl, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 467-472.

²⁷³ Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 3887-3890.



Tal como se ha representado en la Figura 2.15, se dedujo que el anillo de lactona de **82** presentaba una conformación tipo semi-bote al no observarse ningún acoplamiento *trans*-diaxial entre las señales correspondientes al anillo de lactona. Además, en el espectro ^1H - ^{19}F Hoesy se produjo efecto NOE entre el grupo CF_3 y el protón metilénico en disposición *trans* respecto al fenilo. Por su parte, los picos de cruce con las señales del anillo de piperidina permitieron corroborar la estereoquímica asignada. Así, la adición al doble enlace de **81** se había producido selectivamente por la cara *Si* del mismo.

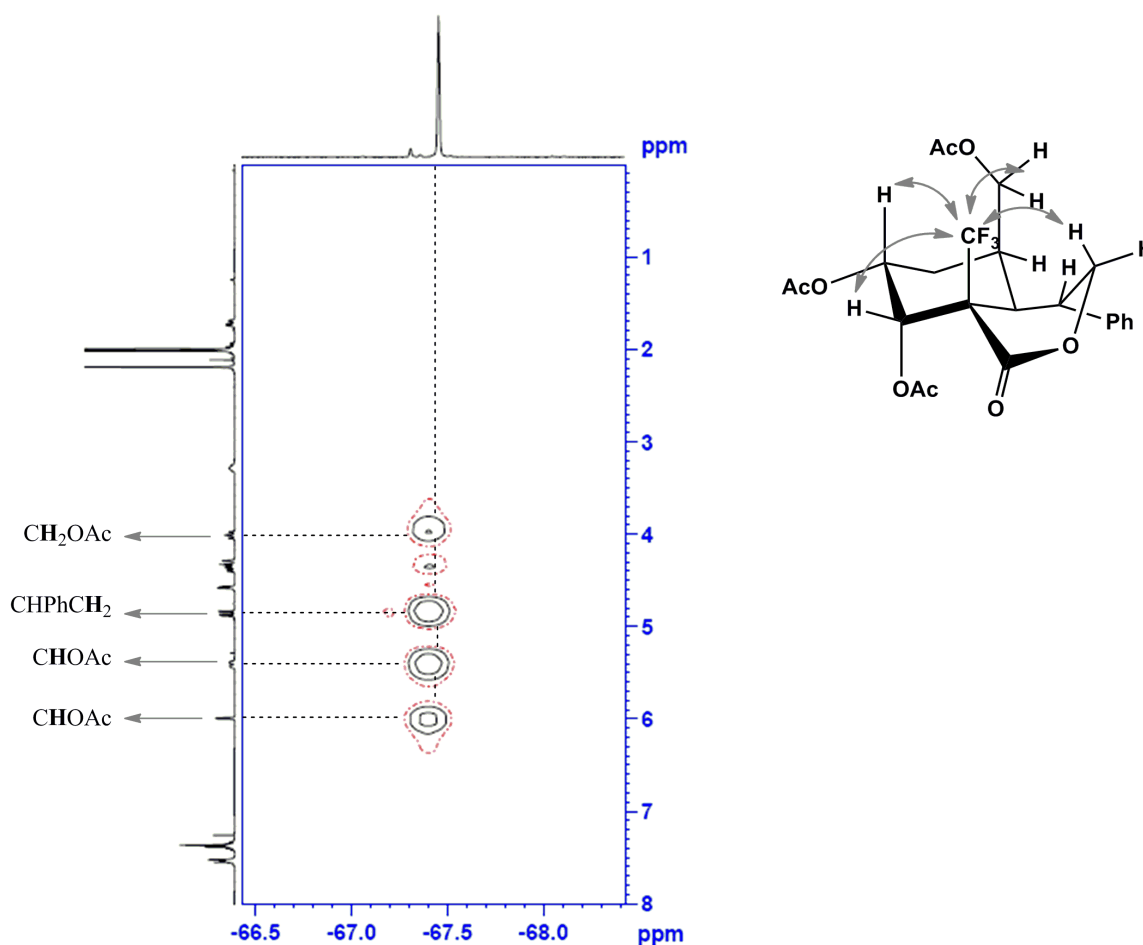
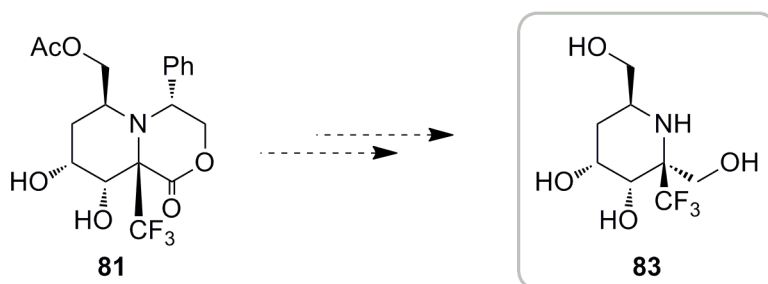


Figura 2.15. Espectro ^1H - ^{19}F HOESY del compuesto **82** en CDCl_3 .

Actualmente se continúa trabajando en la eliminación del auxiliar quiral del diol **81**, para acceder al (trifluorometil)iminoazúcar **83** (Esquema 2.33).



Esquema 2.33.

2.3.- 4. Conclusiones.

1. Se ha llevado a cabo la ciclación diastereoselectiva del iminolactol trifluorometilado **7d**. En el transcurso de la misma, se ha observado la transposición de una agrupación trifluorometilada, lo que constituye una adición formal de CF_3 a una cetimina no activada. Además, las condiciones experimentales han sido optimizadas para sintetizar selectivamente y con buenos rendimientos, los compuestos bicíclicos **39** y **40** (Esquema 2.34).
2. A partir del diyoduro transpuesto **40** se ha desarrollado una ruta sintética que permite preparar (trifluorometil)aminoalcoholes y aminoácidos cuaternarios 2,6- disustituidos ópticamente puros.
3. Se ha demostrado que esta ruta también permitiría acceder a los análogos quirales de (trifluorometil)azaazúcares 2,3,4,6-polisustituidos.

2.4.- Parte Experimental.

2.4.- 1. Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con un espectrómetro *Brüker* 300 a unas frecuencias de 300 MHz, 282.4 MHz y 75.5 MHz para cada tipo de espectro respectivamente, utilizando deuterocloroformo (CDCl_3) o metanol deuterado (MeOD). Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón, triclorofluorometano (0.00 ppm) para los espectros de flúor y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Cuando el espectro se realizó en metanol, los espectros de ^1H fueron referenciados con la señal intermedia del quintuplete (3.31 ppm) y los espectros de ^{13}C , con la señal intermedia del quintuplete (49.86 ppm). Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros de FAB fue de 30000 V.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato “Büchi Melting point P-450”.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

La evolución de todas las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), las cuales se llevaron a cabo en sílica gel activa al UV (Kieselgel 60 F_{254} sobre aluminio) y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda. En determinados casos, se emplearon reactivos reveladores ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, KMnO_4 o vainillina).

Las cromatografías de columna flash se llevaron a cabo utilizando sílica gel Kiesel gel

60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*.

Las reacciones que han requerido calentamiento por irradiación con microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo *Biotage* modelo “Initiator”. Para cada experimento se ha definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

2.4.- 2. Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁹⁴

El CH₂Cl₂ y el tolueno se secaron con una máquina de disolventes *Pure Solv* de la casa comercial *Innovative Technology Inc*.

El THF se secó sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno.

Los reactivos utilizados en todas las reacciones, proceden de fuentes comerciales (*Aldrich*, *Fluka* o *FluoroChem*) y no se sometieron a una purificación previa, excepto el trifluoruro de boro, que fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno.

2.4.- 3. Procedimientos generales.

Procedimiento general A:

A una disolución de la correspondiente lactona (1 equivalente) en THF (10 mL/mmol) se le añadió LiBH₄ (3 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt.

Procedimiento general B:

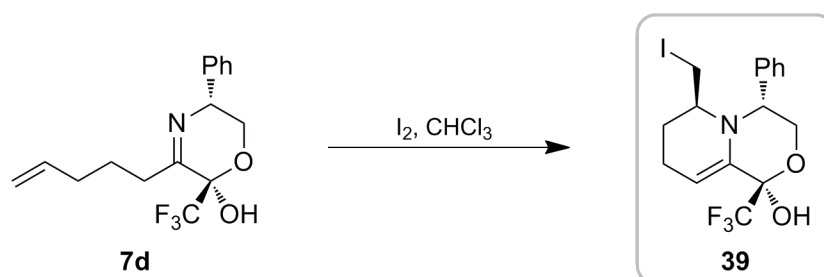
A una disolución del correspondiente aminodiol (1 equivalente) en metanol (10 mL/mmol) se añadió Pd(OH)₂-C (20%) (0.7 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (5 atm) durante el tiempo indicado en cada caso, y a continuación se filtró y se concentró la disolución a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt.

Procedimiento general C:

A una disolución de cloruro de oxalilo (3 equivalentes) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) enfriada a -78°C se adicionó gota a gota DMSO (6 equivalentes) y se agitó durante 5 minutos a -78°C. A continuación, se adicionó una disolución del correspondiente aminoalcohol (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (20 mL/mmol) y se agitó a -78°C durante 5 minutos. Seguidamente se adicionó Et₃N (9 equivalentes) y tras agitar 10 minutos a -78°C, se dejó evolucionar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt. El producto obtenido se redisolvió en una mezcla 1:1:0.5 de *t*-BuOH:H₂O:THF (1 mL/mmol) y se adicionaron 2-metil-2-buteno (30 equivalentes) y una mezcla de NaClO₂ (10 equivalentes) y NaH₂PO₄ (10 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación se hidrolizó la reacción con agua (2.5 mL/mmol) y se extrajo tres veces con AcOEt. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida. La mezcla se redisolvió en una mezcla 2.5:1 de tolueno/metanol y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (disolución 2M en hexano) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación se adicionaron unas gotas de AcOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt.

2.4.- 4. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

2.4.- 4.1. Síntesis de (-)-(1R,4R,6S)-4-fenil-1-(trifluorometil)-6-(yodometil)-1,3,4,6,7,8-hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1-ol (39).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 40 mg de **7d** (0.128 mmol) en 1.3 mL de $CHCl_3$, se le añadió 49 mg de I_2 (0.192 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 47 mg de **39** (0.107 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 83%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -75.4 (c 2.3; $CHCl_3$).

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1.43-1.59 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.83-1.95 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.96-2.21 (m, 2H, CH_2CH_2), 3.01 (dd, $J = 12.1, 10.5$ Hz, 1H, CH_2I), 3.17-3.26 (m, 2H, $CHCH_2I + CH_2I$), 3.31 (sa, 1H, OH), 4.00 (m, 2H, $CHPhCH_2$), 4.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $CHPhCH_2$), 5.18 (sa, 1H, $CH=$), 7.27-7.41 (m, 5H, Ph).

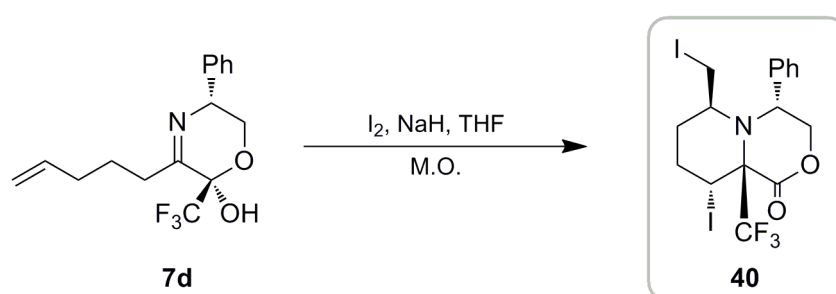
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ : 5.3, 17.8, 24.0, 54.0, 61.3, 66.1, 94.7 (c, $^2J_{CF} = 32.4$ Hz), 101.9, 122.2 (c, $^1J_{CF} = 287.3$ Hz), 127.9, 128.7, 128.9, 132.5, 137.0.

^{19}F -RMN ($CDCl_3$) δ : -84.5 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $C_{16}H_{17}F_3INO_2$ $[M]^+$: 439.0256. Experimental: 439.0248.

2.4.- 4.2. Síntesis de (+)-(4R,6S,9R,9aS)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-9-yodo-6-(yodometil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(6H)-ona (**40**).

Método A.

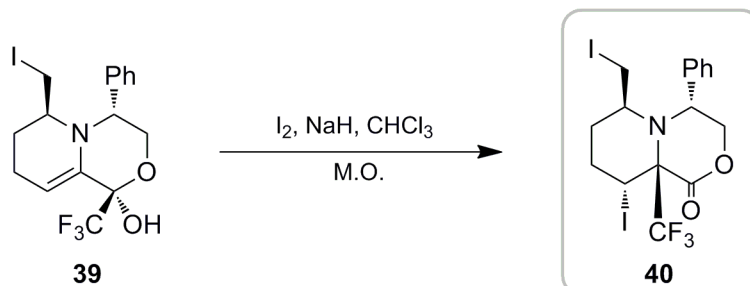


Procedimiento Experimental.

A una disolución de 30 mg de **7d** (0.096 mmol) en 1 mL de THF, se le añadió 122 mg de I₂ (0.481 mmol) y 10 mg de NaH (0.240 mmol) y la mezcla se calentó con microondas durante 30 minutos a 60°C. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 43 mg de **40** (0.077 mmol) como un sólido blanco.

Rendimiento: 80%.

Método B.



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 30 mg de **39** (0.027 mmol) en 0.3 mL de CHCl₃, se le añadió 34 mg de I₂ (0.135 mmol) y 2 mg de NaH (0.054 mmol) y la mezcla se calentó con microondas durante 30 minutos a 60°C. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 17 mg de **40** (0.024 mmol) como un sólido blanco. **Rendimiento:** 90%. **R_f:** 0.16 (Hexano:AcOEt) (15:1). **Punto de fusión (°C):** 114-116. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 31.1 (*c* 1.1; CHCl₃).

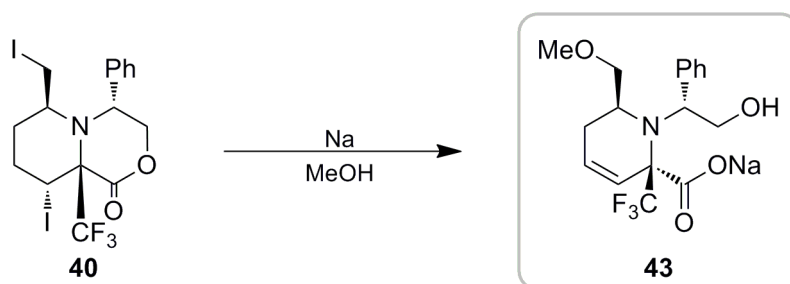
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.66-1.80 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.84-2.04 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.27-2.43 (m, 1H, CH₂CH₂), 3.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH₂I), 3.14 (tc, *J* = 9.9, 2.8 Hz 1H, CH₂I), 3.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH₂I), 4.40 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.63 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.67-4.72 (m, 1H, CHPhCH₂), 5.22 (t, *J* = 2.8 Hz 1H, CHI), 7.41-7.54 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 9.0 (*c*, ³*J*_{CF} = 9.9 Hz), 22.5, 26.3, 31.2, 55.0, 56.2, 71.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 23.5 Hz), 72.1, 121.6 (*c*, ¹*J*_{CF} = 301.5 Hz), 129.2, 129.5, 129.6, 134.3, 163.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -62.6 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₆F₃I₂NO₂ [M]⁺: 564.9223. Experimental: 564.9250.

2.4.- 4.3. Síntesis de (2S,6S)-1-[(R)-1-fenil-2-hidroxi-etil]-6-(metoximetil)-2-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de sodio (43).



Procedimiento experimental.

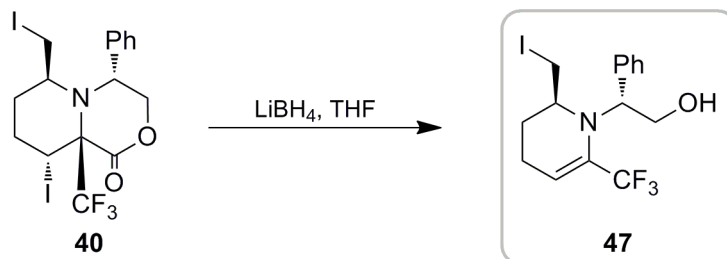
A una disolución de 24 mg de **40** (0.035 mmol) en 1 mL de MeOH se le añadió 2 mg de Na (0.105 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. A continuación, se adicionaron dos gotas de agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo sólido obtenido se purificó lavando tres veces con Et₂O, obteniéndose 5 mg de **43** (0.012 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 35%.

¹H-RMN (MeOD) δ: 2.28 (ddd, $J = 16.6, 9.7, 1.2$ Hz, 1H, CH₂CH=), 2.86-2.87 (m, 1H, CH₂CH=), 2.94-3.00 (m, 1H, CH₂OMe), 3.08-3.17 (m, 1H, CH₂OMe), 3.14 (s, 3H, CH₃), 3.49 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.69-3.77 (m, 1H, CHCH₂OMe), 4.15 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.27 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H, CHPh), 5.84-5.91 (m, 1H, CH=), 5.98-6.06 (m, 1H, CH=), 7.21-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (MeOD) δ: 28.5, 59.9, 63.5, 67.3, 73.3 (c, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 77.2, 122.5 (c, $^1J_{CF} = 298.7$ Hz), 126.0, 129.3, 129.8, 130.0, 130.5, 142.4, 176.0.

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: -70.0 (s, 3F).

2.4.- 4.4. Síntesis de (-)-(2S)-1-[(R)-1-fenil-2-hidroxi-etil]-6-(trifluorometil)-2-(yodometil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 98 mg de **40** (0.142 mmol) después de 2 horas se obtuvieron 47 mg de **47** (0.114 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 80%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Punto de fusión (°C):** 51-53. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -114.9 (*c* 0.7; CHCl₃).

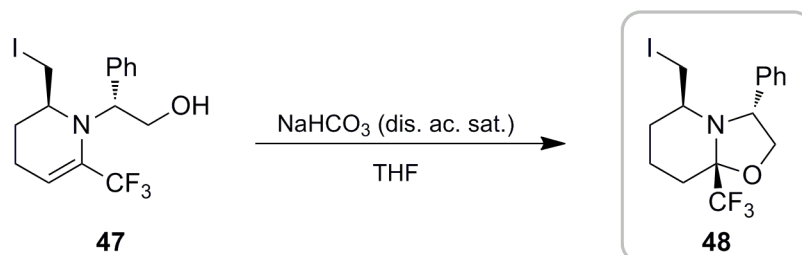
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.49-1.63 (m, 1H, CH₂), 1.86-2.05 (m, 1H, CH₂), 2.07-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.29-2.39 (m, 1H, CH₂), 2.39-2.46 (m, 1H, CH₂I), 2.71-2.80 (m, 1H, CH₂I), 3.33-3.43 (m, 1H, CHCH₂I), 4.03-4.22 (m, 2H, CHPh + CHPhCH₂), 4.70 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, CHPhCH₂), 5.22-5.71 (sa, 1H, CH=), 7.30-7.47 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 5.9, 16.9, 22.1, 50.9 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 5.7 Hz), 61.0, 61.7, 106.5 (*c*, ³*J*_{CF} = 5.4 Hz), 122.2 (*c*, ¹*J*_{CF} = 274.7 Hz), 128.2, 128.4, 128.7, 132.0 (*c*, ²*J*_{CF} = 29.6 Hz), 137.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -63.0 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₅H₁₇F₃INO [M]⁺: 411.0307. Experimental: 411.0303.

2.4.- 4.5. Síntesis de (+)-(3R,5S,8aS)-3-fenil-8a-(trifluorometil)-5-(yodometil)hexahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (48).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 48 mg de **47** (0.117 mmol) en 1.2 mL de THF se le añadió 1 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 47 mg de **48** (0.114 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 99%. **R_f:** 0.14 (Hexano:AcOEt) (30:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: + 57.9 (*c* 0.8; CHCl₃).

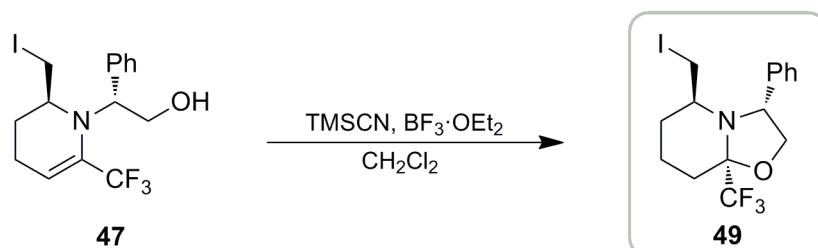
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44-1.59 (m, 3H, CH₂), 1.62-1.85 (m, 2H, CH₂), 2.18-2.30 (m, 1H, CH₂), 2.90-3.00 (m, 1H, CHCH₂I), 3.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH₂I), 3.29 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H, CH₂I), 3.96-4.03 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.43-4.51 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.65 (dd, *J* = 2.8, 7.9 Hz, 1H, CHPh), 7.29-7.43 (m, 5H, Ph)

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 11.4, 16.8, 26.8, 30.0, 53.5, 64.6, 73.7, 90.8 (*c*, ²*J*_{CF} = 29.7 Hz), 126.0 (*c*, ¹*J*_{CF} = 294.6 Hz), 128.4, 128.6, 128.8, 129.3, 140.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -80.4 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₅H₁₇F₃INO [M]⁺: 411.0307. Experimental: 411.0305.

2.4.- 4.6. Síntesis de (-)-(3R,5S,8aR)-3-fenil-8a-(trifluorometil)-5-(yodometil)hexahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (49).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 48 mg de **47** (0.117 mmol) en 1.2 mL de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C , se le adicionaron 0.022 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.176 mmol) y 0.022 mL de TMSCN (0.176 mmol), y la mezcla se agitó durante 36 horas dejando que evolucionara a temperatura ambiente. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 34 mg de **49** (0.083 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 71%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (25:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -93.0 (*c* 1.1; CHCl_3).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.67-1.83 (m, 6H, 3 x CH_2), 2.02-2.15 (m, 1H, CHCH_2I), 2.60 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, CH_2I), 2.86 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H, CH_2I), 3.74-3.81 (m, 1H, CHPhCH_2), 4.29 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.38 (dd, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H, CHPh), 7.24-7.36 (m, 3H, **Ph**). 7.44-7.49 (m, 2H, **Ph**).

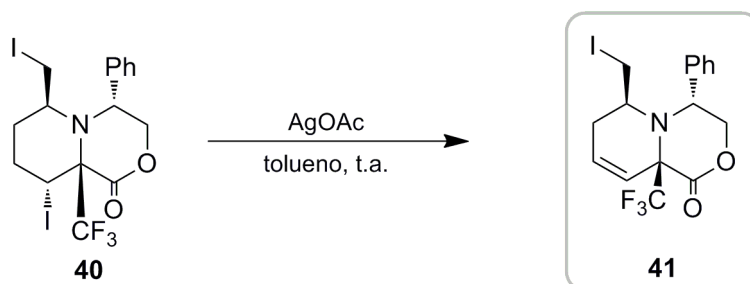
^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 8.4, 13.8, 22.4, 24.6, 56.2 (c, $^4J_{\text{CF}} = 0.9$ Hz), 62.1, 74.9 (c, $^4J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz), 96.1 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 125.1 (c, $^1J_{\text{CF}} = 288.3$ Hz), 127.3, 128.2, 128.7, 140.3.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -84.2 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}$ $[\text{M}]^+$: 411.0307. Experimental: 411.0309.

2.4.- 4.7. Síntesis de (-) -(4R,6S,9aS)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-6-(yodometil)-3,4,6,7-tetrahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(9aH)-ona (41).

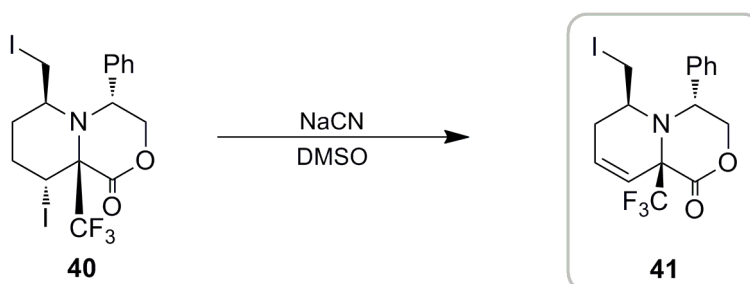
Método A.



Procedimiento experimental.

A una disolución de 21 mg de **40** (0.030 mmol) en 0.45 mL de tolueno, se le adicionó 51 mg de AgOAc (0.304 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A continuación, se filtró la reacción sobre celite eluyendo con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt obteniéndose 3 mg de **41** (0.007 mmol) como aceite incoloro, junto con 15 mg de sustrato de partida **40** (0.022 mmol). **Rendimiento:** 23%.

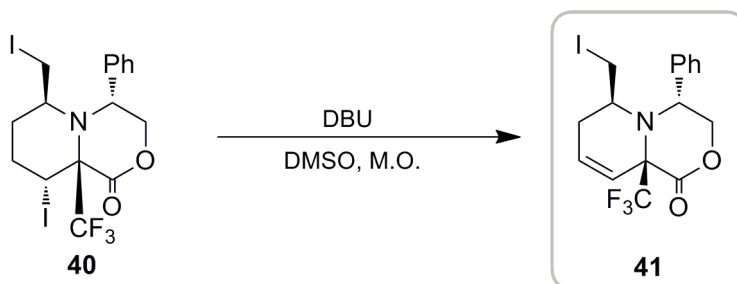
Método B.



Procedimiento experimental.

A una disolución de 28 mg de **40** (0.040 mmol) en 0.4 mL de DMSO, se le adicionó 8 mg de NaCN (0.159 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa de NaCl (sat.) y se extrajo tres veces con AcOEt. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (10:1), obteniéndose 16 mg de **41** (0.036 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 90%.

Método C.



Procedimiento experimental.

A una disolución de 524 mg de **40** (0.758 mmol) en 3.8 mL de DMSO, se le adicionó 0.226 mL de DBU (1.516 mmol) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas durante 60 minutos a 65°C. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (15:1), obteniéndose 305 mg de **41** (0.697 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 92%. **R_f:** 0.17 (Hexano:AcOEt) (15:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -73.8 (*c* 0.2; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 2.21-2.29 (m, 2H, =CHCH₂), 3.00-3.09 (m, 1H, CHCH₂I), 3.16-3.24 (m, 1H, CH₂I), 3.29 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 1H, CH₂I), 4.35-4.41 (m,

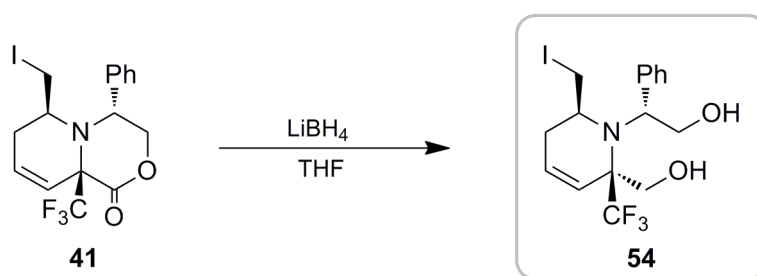
1H, CHPhCH₂), 4.57 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.05 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H, CHPhCH₂), 6.23-6.31 (m, 1H, =CHCH₂), 6.52 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CCH=CH), 7.11-7.16 (m, 2H, Ph), 7.30-7.40 (m, 3H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 11.1 (c, ³*J*_{CF} = 3.1 Hz), 26.8, 53.8, 59.7, 65.1 (c, ²*J*_{CF} = 28.4 Hz), 71.1 (c, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz), 122.1 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.0 Hz), 124.2 (c, ¹*J*_{CF} = 290.1 Hz), 127.1, 128.5, 129.1, 129.6, 138.4, 165.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -72.8 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₅F₃NIO₂ [M]⁺: 437.0100. Experimental: 437.0096.

2.4.- 4.8. Síntesis de (+)-(2*S*,6*S*)-1-((*R*)-1-fenil-2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-6-(yodometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (**54**).



Procedimiento Experimental.

Seguendo el procedimiento general A, a partir de 35 mg de **41** (0.080 mmol) después de 8 horas se obtuvieron 26 mg de **54** (0.058 mmol) como sólido blanco, junto con 3 mg de **55** (0.008 mmol). **Rendimiento:** 73 %. **Punto de fusión (°C):** 162-163. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 65.4 (c 0.8; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.10-2.18 (m, 1H, CH₂I), 2.33-2.45 (m, 1H, =CHCH₂), 2.72 (ddd, *J* =

16.8, 6.9, 1.1 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.95-3.05 (m, 1H, CH₂I), 3.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.66 (dd, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H, CHCH₂I), 3.80-3.86 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 4.25 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.52 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 5.68 (dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H, =CHCH₂), 6.20-6.30 (m, 1H, CCH=CH), 7.25-7.45 (m, 5H, Ph).

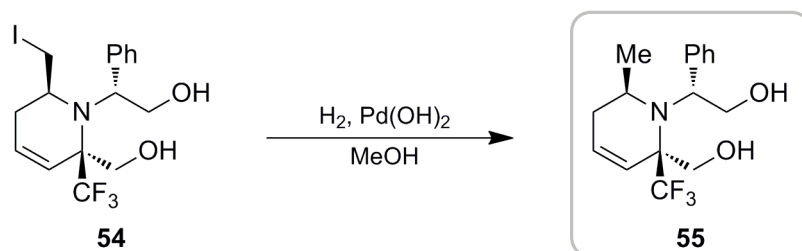
¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 11.6 (c, ³*J*_{CF} = 4.0 Hz), 27.2, 50.8, 60.5, 60.5, 62.2, 65.2 (c, ²*J*_{CF} = 23.6 Hz), 123.5 (c, ³*J*_{CF} = 2.7 Hz), 125.6 (c, ¹*J*_{CF} = 291.1 Hz), 127.8 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.4 Hz), 128.3, 129.0, 130.8, 138.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -72.5 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₂₀F₃NIO₂ [M+H]⁺: 442.0491. Experimental: 442.0483.

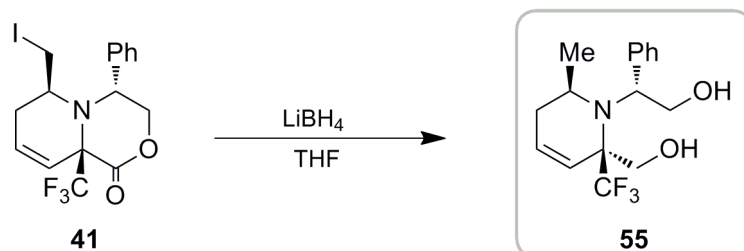
2.4.- 4.9. Síntesis de (-)-(2*S*,6*R*)-1-((*R*)-1-fenil-2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (55).

Método A:



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 21 mg de **54** (0.048 mmol) después de 24 horas se obtuvieron 10 mg de **55** (0.033 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 69 %.

Método B:*Procedimiento experimental.*

Seguendo el procedimiento general A, a partir de 226 mg de **41** (0.517 mmol) después de 36 h se obtuvieron 137 mg de **55** (0.434 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 84%. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (1:1). **Punto de fusión (°C):** 130-133. **Rotación específica [α]_D²⁵:** – 34.7 (*c* 0.8; MeOH).

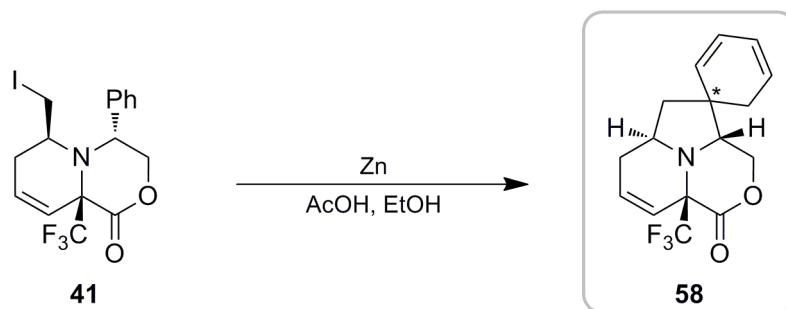
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.54-0.60 (m, 3H, CH₃), 1.91 (ddd, *J* = 16.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.39-2.51 (m, 1H, =CHCH₂), 3.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂OH), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.70-3.81 (m, 1H, CHCH₃), 4.15 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂OH), 4.25 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.52 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 5.67 (dd, *J* = 10.2, 3.1 Hz, 1H, =CHCH₂), 6.24-6.32 (m, 1H, CCH=CH), 7.27-7.38 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 20.4 (*c*, ⁵*J*_{CF} = 3.3 Hz), 32.9, 43.1, 60.5, 60.5, 69.9, 65.2 (*c*, ²*J*_{CF} = 23.5 Hz), 123.2 (*c*, ³*J*_{CF} = 0.5 Hz), 126.1 (*c*, ¹*J*_{CF} = 291.7 Hz), 127.6, 128.3, 128.6, 131.9, 139.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: –71.6 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₂₀F₃NO₂Na [M+Na]⁺: 338.1344. Experimental: 338.1345.

2.4.-4.10. Síntesis de (-)-(3aR,6aS,9aS)-9a-(trifluorometil)-3,3a,6,6a,7,9a-hexahidro-1H-espiro[[1,4]oxazino[3,4,5-cd]indolizino-5,1'-ciclohexa[2,4]dien]-1-ona (58).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 40 mg de **41** (0.092 mmol) en 1.8 mL de una mezcla 1:6 de AcOH:EtOH, se añadió 60 mg de Zn activado (0.920 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, se adicionaron 5 mL de AcOEt y se lavó con una disolución de NaHCO₃ (sat) y seguidamente con NaCl (sat). Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 16 mg de **58** (0.052 mmol) como aceite incoloro junto con 3 mg de **57** (0.009 mmol). **Rendimiento:** 57%. **R_f:** 0.26 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: - 56.2 (*c* 0.3; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.66 (dd, *J* = 13.1, 9.6 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CH=), 1.99 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CH=), 2.03-2.11 (m, 1H, CH₂CHCH₂CH=), 2.29 (ddd, *J* = 16.4, 6.6, 2.9 Hz, 1H, CH₂CHCH₂CH=), 2.62-2.66 (m, 2H, CH₂C), 3.17-3.29 (m, 1H, CHCH₂C), 3.61-3.69 (m, 1H, CHCH₂O), 4.38 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz 1H, CHCH₂O), 4.68-4.77 (m, 1H, CHCH₂O), 5.49 (dc, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H, CH=CHCH=CH), 5.67-5.74 (m, 1H, CH=CHCH=CH), 5.81 (dc, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H, CH=CHCH=CH), 5.89 (ddt, *J* = 10.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H,

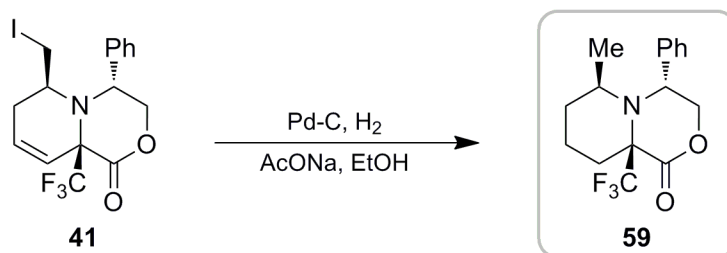
CH=CHCH=CH), 6.00 (dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H, CF₃CCH=CH), 6.25 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 1.8$ Hz, 1H, CF₃CCH=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 26.0, 30.7, 42.4, 45.6, 54.8, 61.8 (c, $^5J_{CF} = 1.6$ Hz), 65.8 (c, $^2J_{CF} = 27.3$ Hz), 66.9, 121.4 (c, $^3J_{CF} = 2.2$ Hz), 122.0, 124.0 (c, $^1J_{CF} = 285.6$ Hz), 126.5, 127.1, 132.8, 133.3, 165.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -73.2 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₆H₁₆F₃NO₂ [M]⁺: 311.1133. Experimental: 311.1143.

2.4.- 4.11. Síntesis de (-)-(4R,6R,9aS)-4-fenil-6-metil-9a-(trifluorometil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(6H)-ona (59).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 13 mg de **41** (0.029 mmol) en 0.6 mL de EtOH, se le añadieron 16 mg de Pd-C (10%) (0.015 mmol) y 2 mg de AcONa (0.029 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. A continuación, se filtró sobre celite, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt obteniéndose 6 mg de **59** (0.019 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 67%. **R_f:** 0.23 (Hexano:AcOEt) (15:1).

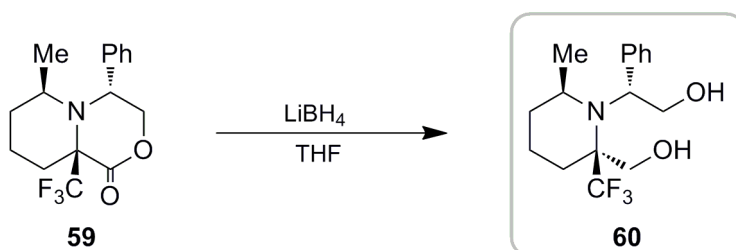
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.11 (dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.39-1.76 (m, 3H, CH₂CH₂), 1.82-2.16 (m, 2H, CH₂), 2.46-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.91-3.04 (m, 1H, CHCH₃), 4.24-4.31 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H,

CHPhCH₂), 4.89 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 7.24-7.40 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 15.7 (c, $^5J_{CF} = 2.0$ Hz), 15.9 (c, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz), 29.5, 30.6 (c, $^4J_{CF} = 3.7$ Hz), 48.6, 57.6, 64.8 (c, $^2J_{CF} = 26.4$ Hz), 70.0 (c, $^5J_{CF} = 3.4$ Hz), 126.4 (c, $^1J_{CF} = 295.1$ Hz), 126.5, 128.1, 128.9, 142.0, 167.9 (c, $^3J_{CF} = 10.7$ Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -66.2 (s, 3F).

2.4.- 4.12. Síntesis de (+)-(2S,6R)-1-((R)-1-fenil-2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-6-metil-2-(trifluorometil)piperidina (60).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 10 mg de **59** (0.032 mmol) después de 24 horas se obtuvieron 6 mg de **60** (0.018 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 56%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: +20.8 (c 0.5; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0.66-0.72 (m, 3H, CH₃), 1.49-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.70-2.10 (m, 5H, CH₂), 3.56-3.66 (m, 2H, CHCH₃ + CHPhCH₂), 3.67 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.79-4.15 (sa, 1H, OH), 4.20 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH₂OH), 4.27 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH₂OH), 4.53 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H, CHPh), 7.27-7.34 (m, 5H, Ph).

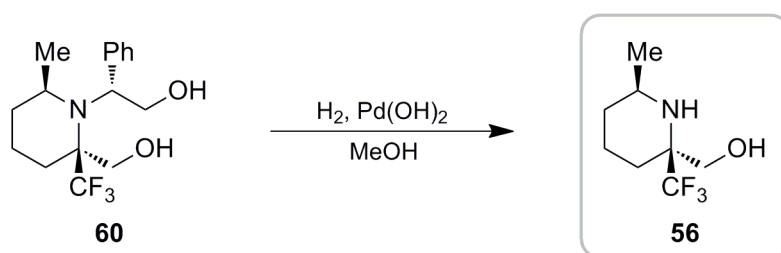
¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 15.1, 21.6 (c, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz), 26.4, 30.7, 44.4, 60.7, 62.3, 62.7 (c, $^4J_{CF} =$

2.4 Hz), 63.3 (c, $^2J_{CF} = 22.9$ Hz), 124.3 (c, $J_{CF} = 285.8$ Hz), 127.5, 128.2, 128.9, 139.4.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -72.8 (s, 3F).

2.4.- 4.13. Síntesis de (+)-(2S,6R)-(2-hidroximetil)-6-metil-2-(trifluorometil)piperidina (56).

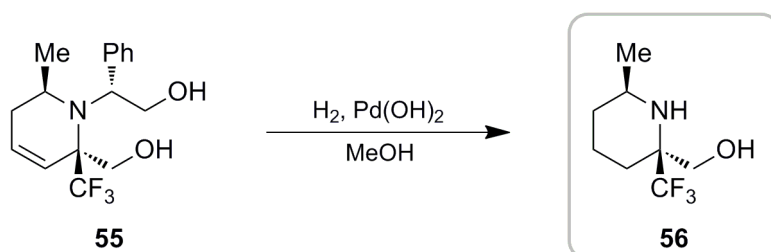
Método A.



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 11 mg de **60**, (0.033 mmol), después de 6 horas se obtuvieron 6 mg de **56** (0.028 mmol) como sólido blanco. El producto se purificó por lavado con Et_2O . **Rendimiento:** 85 %.

Método B



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 125 mg de **55**, (0.397 mmol), después de 24 horas se obtuvieron 67 mg de **56** (0.341 mmol) como sólido blanco. El producto se purificó por lavado con Et₂O. **Rendimiento:** 86 %. **Punto de fusión (°C):** 197-201. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 12.0 (*c* 0.2; MeOH).

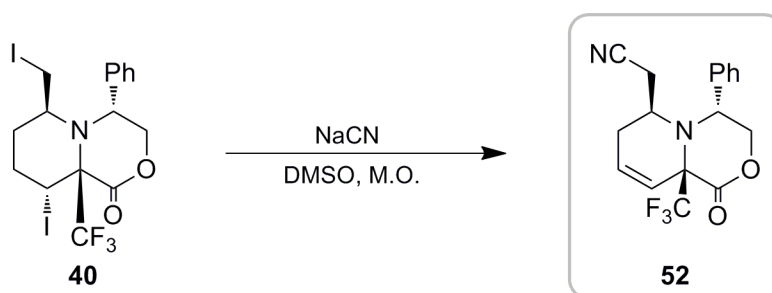
¹H-RMN (MeOD) δ: 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 1.46-1.65 (m, 1H, CH₂), 1.75-2.01 (m, 5H, CH₂CH₂CH₂), 3.49-3.64 (m, 1H, CHCH₃), 3.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂OH), 4.11-4.20 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂OH).

¹³C-RMN (MeOD) δ: 18.9 (*c*, ⁵*J*_{CF} = 2.2 Hz), 23.6 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 2.1 Hz), 30.4, 51.6, 57.0 (*c*, ⁵*J*_{CF} = 0.9 Hz), 64.7 (*c*, ²*J*_{CF} = 26.3 Hz), 126.2 (*c*, ¹*J*_{CF} = 283.2 Hz).

¹⁹F-RMN (MeOD) δ: -78.3 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₈H₁₅F₃NO [M+1]⁺: 198.1106. Experimental: 198.1111.

2.4.- 4.14. Síntesis de (-)-(4R,6S,9aS)-6-(cianometil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-3,4,6,7-tetrahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(9aH)-ona (52).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 301 mg de **40** (0.436 mmol) en 2.2 mL de DMSO, se le adicionó 86 mg de NaCN (1.74 mmol) y la mezcla se agitó calentando con microondas durante 60

minutos a 90°C. A continuación, se hidrolizó la reacción con NaCl (sat) y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt obteniéndose 123 mg de **43** (0.366 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 84%. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -171.4 (*c* 1.0; CHCl₃).

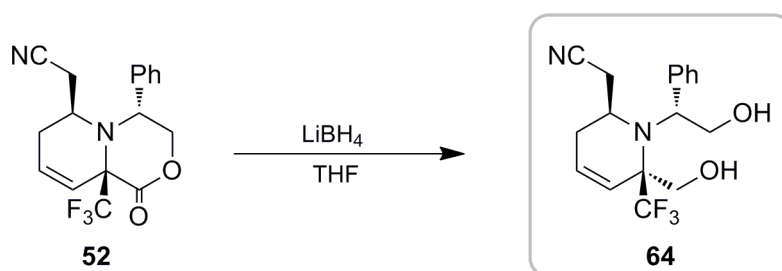
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.97-2.08 (m, 1H, =CHCH₂), 2.21-2.33 (m, 1H, =CHCH₂), 2.43 (ddc, *J* = 16.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H, CH₂CN), 2.61 (dd, *J* = 16.8, 7.3 Hz, 1H, CH₂CN), 3.38 (dc, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H, CHCH₂CN), 4.36-4.42 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.63 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.06 (dd, *J* = 11.6, 3.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 6.25 (ddd, *J* = 10.4, 5.3, 3.5 Hz, 1H, =CHCH₂), 6.44 (ddt, *J* = 10.3, 2.3, 0.5 Hz, 1H, CCH=CH), 7.13-7.18 (m, 2H, Ph), 7.34-7.42 (m, 3H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 24.1 (*c*, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 26.9, 49.8, 60.3, 64.6 (*c*, ²*J*_{CF} = 28.5 Hz), 71.0 (*c*, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz), 117.7, 122.4 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 1.1 Hz), 124.2 (*c*, ¹*J*_{CF} = 291.4 Hz), 127.1, 128.4, 128.8, 129.2, 138.2, 164.7 (*c*, ⁴*J*_{CF} = 1.3 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -72.9 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₇H₁₅F₃N₂O₂ [M]⁺: 336.1086. Experimental: 336.1092.

2.4.- 4.15. Síntesis de (+)-(2*S*,6*S*)-6-(cianometil)-1-((*R*)-1-fenil-2-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (**64**).



Procedimiento experimental.

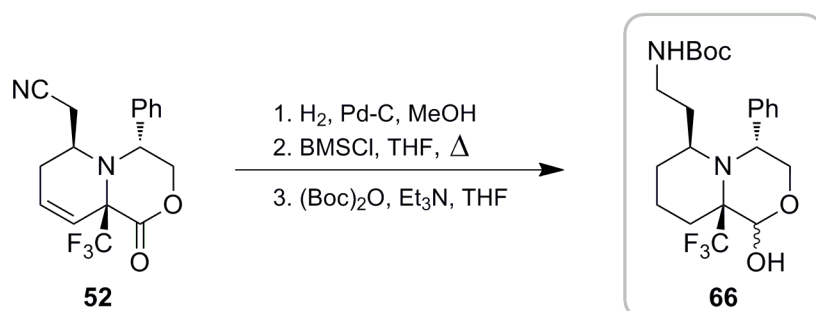
Seguendo el procedimiento general A, a partir de 58 mg de **52** (0.173 mmol) después de 3 horas se obtuvieron 52 mg de **64** (0.154 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 89%. **R_f:** 0.34 (Hexano:AcOEt) (1:4). **Punto de fusión (°C):** 114-116. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 33.7 (*c* 0.9; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.33 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.21-2.39 (m, 2H, =CHCH₂ + CH₂CN), 2.45-2.58 (m, 1H, CH₂CN), 3.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.81 (sa, 1H, OH), 3.88-3.97 (m, 1H, CHCH₂CN), 4.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂OH), 4.26 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.56 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, CHPh), 4.77 (sa, 1H, OH), 5.71 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 6.21-6.29 (m, 1H, CCH=CH), 7.31-7.49 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 22.1 (c, ³*J*_{CF} = 4.4 Hz), 29.2, 46.4, 60.2, 60.4 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.4 Hz), 62.3, 64.9 (c, ²*J*_{CF} = 23.3 Hz), 118.9 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.3 Hz), 123.9 (c, ³*J*_{CF} = 2.7 Hz), 125.8 (c, ¹*J*_{CF} = 289.1 Hz), 128.0 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.4 Hz), 128.5, 129.1, 129.8, 137.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -72.0 (s, 3F).

2.4.- 4.16. Síntesis de (4R,6S,9aS)-6-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)octahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1-ol (66).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 29 mg de **52** (0.087 mmol) en 0.9 mL de MeOH, se le añadió 46 mg de Pd-C (10%) (0.044 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. A continuación, se filtró sobre celite y se concentró la disolución a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en 1.7 mL de THF y se calentó hasta observar ebullición, entonces se añadieron a lo largo de 10 minutos, 0.027 mL de BMSCl (0.261 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente, antes de añadir 0.695 mL de una disolución 1.25 M de HCl en MeOH (0.869 mmol). Tras concentrar la disolución a presión reducida, se añadió 10 mL de etanol y se volvió a concentrar a presión reducida tres veces consecutivas hasta eliminar los boratos residuales. El sólido así obtenido se disolvió en 1.7 mL de THF y se le añadieron 0.018 mL de Et₃N (0.130 mmol) y 0.030 mL de Boc₂O (0.130 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la disolución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt obteniéndose 34 mg de la mezcla de lactoles **66** (0.077 mmol) en proporción 1.9:1 como aceite incoloro. **Rendimiento:** 88%. **R_f:** 0.23 (Hexano:AcOEt) (5:1).

Datos lactol mayoritario

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.46-1.86 (m, 7H, CH₂), 2.42-2.59 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.67-2.91 (m, 2H, CH₂NHBoc + CH₂CHCH₂), 3.65 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.84-3.94 (m, 1H, CH₂NHBoc), 4.01 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, OH), 4.61-4.71 (m, 1H, CHPh), 5.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CHOH), 7.29-7.43 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 15.5 (c, ³*J*_{CF} = 8.4 Hz), 25.4, 27.2, 27.3, 28.3, 38.4, 49.0, 57.6 (c, ⁴*J*_{CF} = 2.6 Hz), 61.6 (c, ²*J*_{CF} = 21.2 Hz), 63.8, 90.9 (c, ³*J*_{CF} = 3.9 Hz), 128.7 (c, ¹*J*_{CF} = 297.4 Hz), 128.1, 128.7, 128.9, 129.1, 138.3 (c, ⁵*J*_{CF} = 0.9 Hz), 155.6.

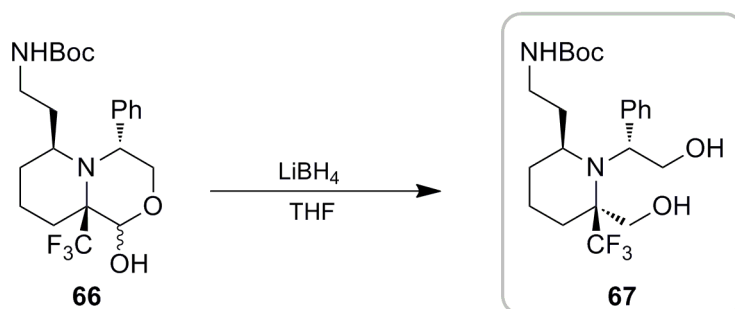
¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -64.1 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₂₂H₃₁F₃N₂O₄ [M]⁺: 444.2236. Experimental: 444.2208.

Datos lactol minoritario

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -59.5 (s, 3F).

2.4.- 4.17. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-1-((R)-1-fenil-2-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)piperidina (67).



Procedimiento experimental.

Seguendo el procedimiento general A, a partir de 144 mg de la mezcla de lactoles **66** (0.311 mmol) después de 36 horas se obtuvieron 99 mg de **67** (0.221 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 71%. **Punto de fusión (°C):** 50-54. **R_f:** 0.14 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: + 2.4 (*c* 0.9; CHCl_3).

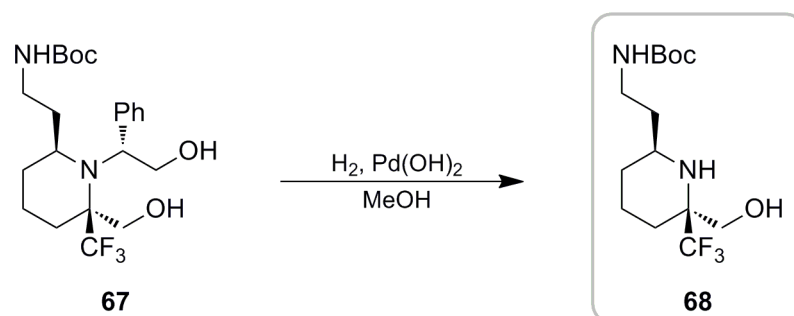
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.62-0.79 (m, 1H, CHCH₂), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.47-2.07 (m, 7H, CHCH₂CH₂CH₂ + OH + (CH₂)₃CHCH₂), 2.65-2.93 (m, 2H, NH + CH₂NHBoc), 3.11-3.26 (m, 1H, (CH₂)₃CHCH₂), 3.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.70 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H, CHCH₂Ph), 3.94-4.06 (m, 1H, CH₂NHBoc), 4.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂OH), 4.23 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.55 (dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 1H, CHPh), 7.22-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 15.0, 26.0, 26.4, 28.4, 35.3, 38.7, 47.2, 60.4, 61.7, 62.7, 63.3 (*c*, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz), 79.2, 127.3 (*c*, ¹*J*_{CF} = 291.4 Hz), 127.6, 128.2, 128.6, 139.8, 155.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.3 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₂₂H₃₃F₃N₂O₄ [M]⁺: 446.2392. Experimental: 446.2404.

2.4.- 4.18. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)piperidina (68).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general B, a partir de 84 mg de **67** (0.188 mmol) después de 6 horas se obtuvieron 53 mg de **68** (0.162 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 86%. **R_f:** 0.34 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Punto de fusión (°C):** 120-121. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 8.1 (c 0.9; CHCl₃).

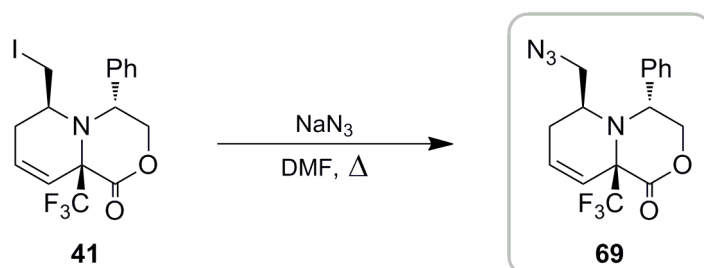
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.03-1.19 (m, 1H, CCH₂), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.40-1.75 (m, 5H, (CH₂)₃), 2.36 (sa, 1H, OH), 2.66-2.76 (m, 1H, CHCH₂), 2.95-3.08 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.30-3.48 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂OH), 3.74 (sa, 1H, OH), 3.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂OH), 4.99 (sa, 1H, NHBoc).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 19.9, 24.7, 28.3, 31.7, 36.4, 38.5, 46.6, 58.5, 59.9 (c, ²*J*_{CF} = 23.9 Hz), 79.8, 126.9 (c, ¹*J*_{CF} = 282.9 Hz), 157.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -79.9 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₄H₂₆F₃N₂O₃ [M+H]⁺: 327.1896. Experimental: 327.1907.

2.4.- 4.19. Síntesis de (-)-(4R,6S,9aS)-6-(azidometil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-3,4,6,7-tetrahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(9aH)-ona (69).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 169 mg de **41** (0.385 mmol) en 1.9 mL de DMF, se le adicionaron 50 mg de NaN₃ (0.771 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 horas a 65 °C. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 131 mg de **69** (0.373 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 97%. **R_f:** 0.27 (Hexano:AcOEt) (15:1). **Punto de fusión (°C):** 46-49. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -137.2 (*c* 1.5; CHCl₃).

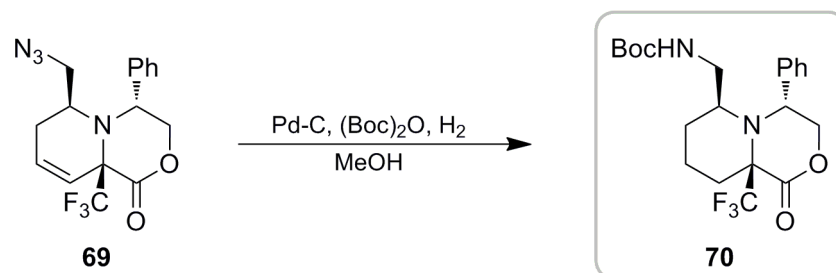
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.98-2.26 (m, 2H, =CHCH₂), 3.07 (dc, *J* = 6.7, 4.4 Hz, 1H, CHCH₂N₃), 3.22 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.34 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H, CH₂N₃), 4.37-4.45 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.63 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.03 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H, CHPhCH₂), 6.22-6.31 (m, 1H, =CHCH₂), 6.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CCH=CH), 7.12-7.22 (m, 2H, Ph), 7.28-7.45 (m, 3H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 25.1, 51.9, 54.6 (*c*, ³*J*_{CF} = 2.8 Hz), 60.2, 64.9 (*c*, ²*J*_{CF} = 28.5 Hz), 71.2 (*c*, ³*J*_{CF} = 3.2 Hz), 122.2, 124.1 (*c*, ¹*J*_{CF} = 291.8 Hz), 127.2, 128.5, 129.0, 129.5, 138.5, 165.0 (*c*, ³*J*_{CF} = 1.1 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.3 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺: 353.1225. Experimental: 353.1232.

2.4.- 4.20. Síntesis de (-)-(4R,6S,9aS)-6-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)hexahidropirido [2,1-c][1,4]oxazin-1(6H)-ona (70).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 78 mg de **69** (0.222 mmol) en 3.3 mL de MeOH, se añadieron 49 mg de Boc₂O (0.666 mmol) y 142 mg de Pd-C (10%) (0.133 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 6 horas, y a continuación se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* en SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniendo 69 mg de **70** (0.160 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 72%. **R_f:** 0.27 (Hexano:AcOEt) (7:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -109.7 (*c* 0.9; CHCl₃).

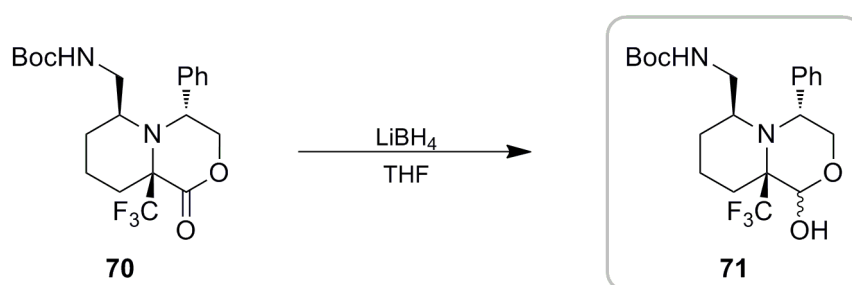
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.45-1.74 (m, 3H, (CH₂)₃), 1.75-1.94 (m, 1H, (CH₂)₃), 2.01-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.51 (dt, *J* = 14.7, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 2.80-2.89 (m, 1H, CHCH₂), 3.18-3.28 (m, 2H, CH₂NHBoc), 4.31 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂CHPh), 4.47-4.54 (m, 1H, CHPh), 4.55-4.65 (m, 1H, NH), 4.96 (dd, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1H, CH₂CHPh), 7.24-7.35 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 15.6 (c, ⁵*J*_{CF} = 1.8 Hz), 24.7, 28.3, 29.8, 41.9, 54.1, 58.8, 64.5 (c, ²*J*_{CF} = 26.8 Hz), 70.2 (c, ³*J*_{CF} = 3.7 Hz), 79.5, 125.7 (c, ¹*J*_{CF} = 294.9 Hz), 126.9, 128.3, 128.9, 141.1, 155.8, 167.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -69.5 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₂₁H₂₆F₃N₂O₄ [M-H]⁺: 427.1844. Experimental: 427.1856.

2.4.- 4.21. Síntesis de (4R,6S,9aS)-6-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)octahidropirido [2,1-c][1,4]oxazin-1-ol (71).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 70 mg de **70** (0.164 mmol), después de 1.5 horas se obtuvo 49 mg de la mezcla de lactoles **71** en proporción 6:1 (0.113 mmol), junto con 8 mg de **70** (0.019 mmol). **Rendimiento:** 69%. **R_f:** 0.37 (Hexano:AcOEt) (5:1).

Datos lactol mayoritario

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 9H, (CH₃)₃), 1.47-1.75 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.81-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.84 (m, 1H, OH), 2.92-3.25 (m, 1H, CHCH₂NHBoc), 3.36-3.51 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.64 (ddd, $J = 12.1, 5.5, 2.4$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.92-4.01 (m, 1H, CH₂NHBoc), 4.04 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.68-4.78 (m, 1H, CHPh), 5.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHOH), 7.29-7.43 (m, 5H, Ph).

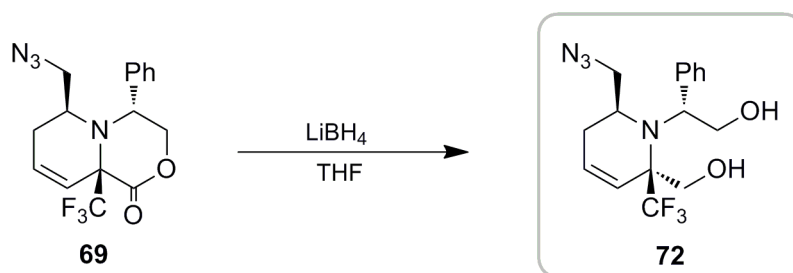
¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -64.8 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₂₁H₃₁F₃N₂O₄ [M+H]⁺: 431.2157. Experimental: 431.2154.

Datos lactol minoritario

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -60.2 (s, 3F).

2.4.- 4.22. Síntesis de (-)-(2S,6S)-6-(azidometil)-1-((R)-1-fenil-2-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (72).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 100 mg de **69** (0.284 mmol), después de 4 horas se obtuvieron 87 mg de **72** (0.244 mmol) como sólido blanco.

Rendimiento: 86%. **Punto de fusión (°C):** 169-170. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (3:1).

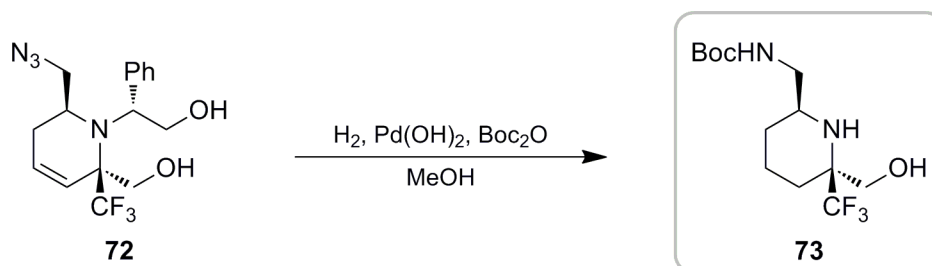
Rotación específica [α]_D²⁵: - 15.5 (*c* 1.2; CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.21-2.42 (m, 3H, =CHCH₂ + CHCH₂N₃), 2.92 (dt, *J* = 11.9, 1.0 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.48-3.54 (m, 1H, CHCH₂N₃), 3.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.69 (dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 4.26 (t, *J* = 10.9 Hz 1H, CHPhCH₂), 4.54 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1H, CHPh), 4.84 (sa, 1H, OH), 5.67 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H, =CHCH₂), 6.16-6.25 (m, 1H, CCH=CH), 7.28-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 27.3, 47.7, 53.2 (c, ³*J*_{CF} = 4.1 Hz), 60.2 (c, ⁵*J*_{CF} = 1.3 Hz), 60.3, 62.3, 65.0 (c, ²*J*_{CF} = 23.4 Hz), 123.7 (c, ³*J*_{CF} = 2.6 Hz), 125.7 (c, ¹*J*_{CF} = 290.3 Hz), 128.2 (c, ⁴*J*_{CF} = 1.3 Hz), 128.2, 128.8, 130.5, 138.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -72.7 (s, 3F).

2.4.- 4.23. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(terc-butoxicarbonilaminometil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)piperidina (73).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general B en presencia de 1.5 equiv de Boc_2O , a partir de 69 mg de **72** (0.193 mmol) después de 6 horas se obtuvieron 46 mg de **73** (0.147 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 76%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (3:1). **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +17.8 (*c* 1.2; CHCl_3).

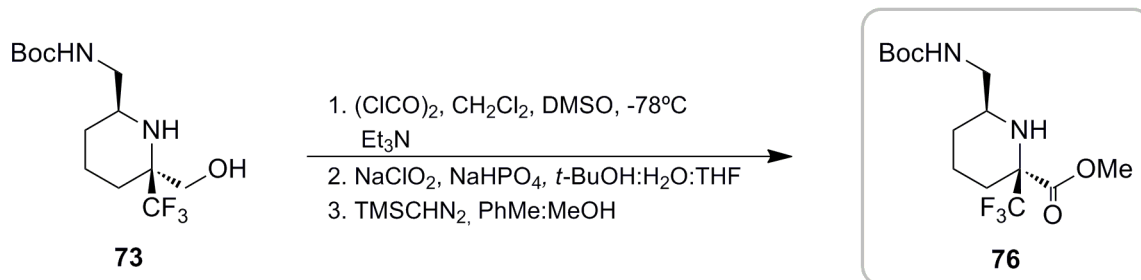
¹H-RMN (CDCl_3) δ : 1.09 (dc, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H, CH_2CH_2), 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.44-1.54 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.62 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 1.66-1.80 (m, 1H, CH_2CH_2), 2.38 (sa, 1H, OH), 2.82-2.93 (m, 1H, CH_2NHBoc), 2.98-3.17 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{NHBoc} + \text{CH}_2\text{NHBoc}$), 3.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2OH), 5.04 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl_3) δ : 19.3, 24.2 (c, $^3J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz), 28.2, 28.3, 46.5, 49.5, 58.2, 59.5 (c, $^2J_{\text{CF}} = 23.9$ Hz), 79.6, 127.0 (c, $^1J_{\text{CF}} = 282.6$ Hz), 156.5.

¹⁹F-RMN (CDCl_3) δ : -80.4 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.1739. Experimental: 313.1738.

2.4.- 4.24. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(terc-butoxicarbonilaminometil)-2-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)piperidina (76).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 25 mg de **73** (0.080 mmol) se obtuvieron 14 mg de **76** (0.041 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 51%. **Punto de fusión (°C):** 52-54. **R_f:** 0.21 (Hexano:AcOEt) (5:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: + 6.9 (*c* 0.3; CHCl₃).

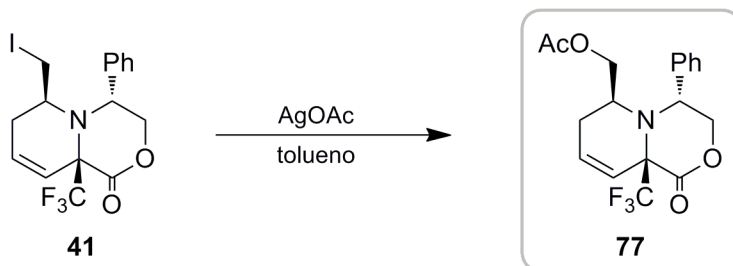
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.06-1.36 (m, 2H, CH₂), 1.66 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.45-1.61 (m, 1H, CH₂), 1.66 (dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 1.75-1.87 (m, 1H, CCH₂), 2.11 (sa, 1H, NH), 2.34 (ddt, *J* = 12.9, 3.5, 1.7 Hz, 1H, CCH₂), 2.64-2.84 (m, 1H, CHCH₂NHBoc), 3.00-3.22 (m, 2H, CHCH₂NHBoc), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (sa, 1H, NHBoc).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 20.4, 25.9, 27.6, 28.3, 46.2, 52.0, 53.2, 66.7 (*c*, ²*J*_{CF} = 26.5 Hz), 79.4, 124.2 (*c*, ¹*J*_{CF} = 282.6 Hz), 156.1, 169.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -78.8 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₄H₂₃F₃N₂O₄ [M+H]⁺: 341.1688. Experimental: 341.1695.

2.4.- 4.25. Síntesis de (-)-(4R,6S,9aS)-6-(acetoximetil)-4-fenil-9a-(trifluorometil)-3,4,6,7-tetrahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(9aH)-ona (77).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 47 mg de **41** (0.107 mmol) en 1.6 mL de tolueno, se le adicionó 178 mg de AgOAc (1.068 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se filtró la reacción sobre celite eluyendo con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt obteniéndose 35 mg de **77** (0.095 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 89%. **R_f:** 0.19 (Hexano:AcOEt) (15:1).

Punto de fusión (°C): 55-57. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -134.8 (*c* 0.7; CHCl₃).

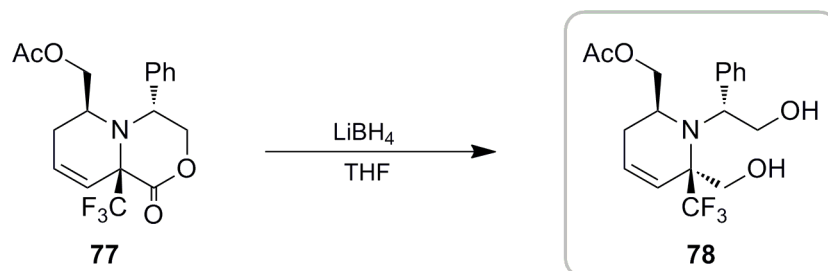
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.14-2.22 (m, 2H, =CHCH₂), 3.05-3.18 (m, 1H, CHCH₂OAc), 3.90 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.23 (dd, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.35-4.42 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.67-4.72 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.99 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H, CHPhCH₂), 6.25-6.33 (m, 1H, =CHCH₂), 6.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CCH=CH), 7.13-7.17 (m, 2H, Ph), 7.29-7.40 (m, 3H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 20.8, 25.0 (*c*, ⁵*J*_{CF} = 0.9 Hz), 51.2, 59.2, 64.9 (*c*, ³*J*_{CF} = 2.4 Hz), 65.0 (*c*, ²*J*_{CF} = 28.2 Hz), 71.4 (*c*, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 123.0, 124.5 (*c*, ¹*J*_{CF} = 289.4 Hz), 127.3, 128.2, 129.0, 130.1, 138.6, 165.3, 170.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.6 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₈H₁₈F₃NO₄ [M]⁺: 369.1188. Experimental: 369.1196.

2.4.- 4.26. Síntesis de (-)-(2S,6S)-6-(acetoximetil)-1-((R)-1-fenil-2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (78).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de 116 mg de **77** (0.315 mmol), después de 3 horas se obtuvieron 96 mg de **78** (0.258 mmol) como aceite incoloro.

Rendimiento: 82%. **R_f:** 0.29 (Hexano:AcOEt) (1:1). **Rotación específica** $[\alpha]_D^{25}$: -21.8 (c 0.6; CHCl₃).

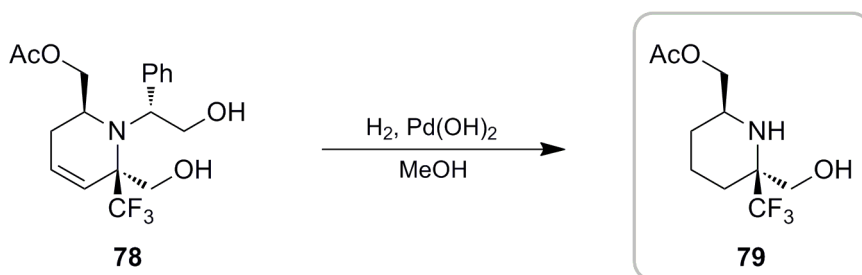
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.17 (ddd, *J* = 16.7, 6.9, 1.3 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.31-2.42 (m, 1H, =CHCH₂), 3.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CHCH₂OAc), 3.48 (sa, 2H, 2 x OH), 3.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.68 (dd, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.70-3.76 (m, 1H, CH₂OAc), 3.84 (dt, *J* = 10.6, 1.0 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 4.25 (t, *J* = 10.8, 1H, CHPhCH₂), 4.52 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 5.69 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H, CH=CHCH₂), 6.17-6.26 (m, 1H, CCH=CH), 7.28-7.38 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 20.9, 27.1, 46.4, 60.1, 60.6, 62.3, 64.8, 65.0 (c, ²*J*_{CF} = 23.6 Hz), 123.8, 125.6 (c, ¹*J*_{CF} = 290.0 Hz), 128.1, 128.2, 128.6, 130.7, 138.6, 170.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -73.2 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₈H₂₂F₃NO₄ [M]⁺: 373.1501. Experimental: 373.1503.

2.4.- 4.27. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(acetoximetil)-2-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)piperidina (79).



Procedimiento experimental.

Seguendo el procedimiento general B (empleando 0.5 equiv de Pd(OH)₂), a partir de 91 mg de **78** (0.244 mmol) después de 6 horas se obtuvieron 56 mg de **79** (0.220 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 90%. **R_f:** 0.25 (Hexano:AcOEt) (1:1). **Punto de fusión (°C):** 57-59. **Rotación específica [α]_D²⁵:** + 32.8 (c 0.4; CHCl₃).

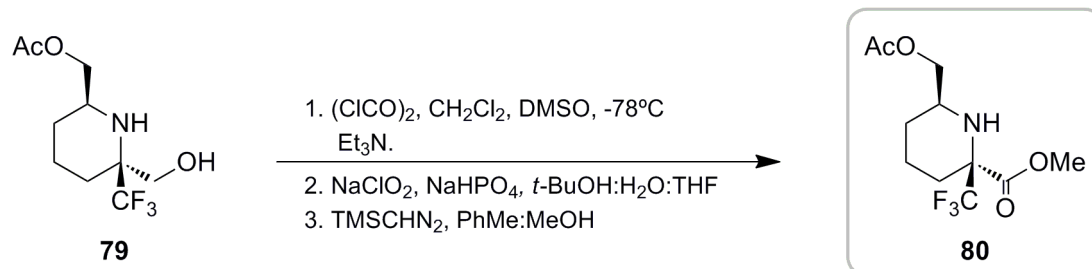
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.14 (ddd, *J* = 24.4, 12.6, 4.1 Hz, 1H, CCH₂), 1.41-1.85 (m, 5H, CCH₂CH₂CH₂), 1.99 (sa, 1H, NH), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.33 (sa, 1H, OH), 2.94-3.05 (m, 1H, CHCH₂OAc), 3.73-3.81 (m, 1H, CH₂OH), 3.81-3.87 (m, 1H, CH₂OH), 3.85 (dd, *J* = 10.9, 7.9 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.12 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H, CH₂OAc).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 19.1, 20.8, 24.2 (c, ³*J*_{CF} = 2.0 Hz), 27.1, 48.9, 58.5, 59.3 (c, ²*J*_{CF} = 24.0 Hz), 68.6 (c, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 127.1 (c, ¹*J*_{CF} = 282.6 Hz), 170.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -80.5 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para C₁₀H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 256.1161. Experimental: 256.1164.

2.4.- 4.28. Síntesis de (+)-(2S,6S)-6-(acetoximetil)-(2-metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)piperidina (80).



Procedimiento experimental.

Siguiendo el procedimiento general C, a partir de 41 mg de **79** (0.160 mmol) se obtuvieron 21 mg de **80** (0.075 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 47%. **R_f:** 0.26 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: + 7.1 (*c* 0.2; CHCl₃).

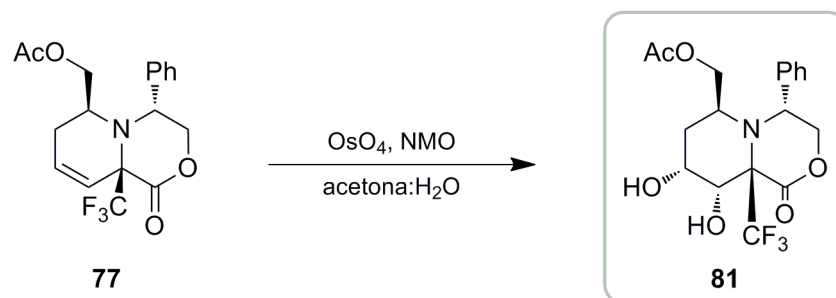
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.04-1.38 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.62 (m, 1H, CH₂CH), 1.69 (dt, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 1H, CH₂CH), 1.77-1.89 (m, 1H, CCH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.32-2.42 (m, 1H, CCH₂), 2.76 (sa, 1H, NH), 2.79-2.91 (m, 1H, CH), 3.77 (dd, *J* = 10.9, 8.7 Hz, 1H, CH₂OAc), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H, CH₂OAc).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 20.2, 20.8, 26.0 (*c*, ⁵*J*_{CF} = 1.6 Hz), 26.6, 51.3, 53.2, 66.3 (*c*, ²*J*_{CF} = 26.4 Hz), 68.4, 124.1 (*c*, ¹*J*_{CF} = 282.0 Hz), 169.5, 170.8.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -78.8 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₁H₁₆F₃NO₅ [M+1]⁺: 284.1110. Experimental: 284.1111.

2.4.- 4.29. Síntesis de (-)-(4R,6S,8R,9S,9aS)-6-(acetoximetil)-8,9-dihidroxi-4-fenil-9a-(trifluorometil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(6H)-ona (81).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 67 mg de **77** (0.181 mmol) en 1.8 mL de una mezcla 8:1 de acetona:H₂O se le añadieron 43 mg de NMO (0.362 mmol) y 0.284 mL de una disolución al 2% de OsO₄ en 2-metilpropanol (0.018 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. A continuación, se hidrolizó la reacción con unas gotas de una disolución acuosa al 10% de NaHSO₃ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en MeOH y se filtró sobre SiO₂ eluyendo con MeOH. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ obteniéndose 65 mg de **81** (0.161 mmol) como sólido blanco. **Rendimiento:** 89%. **R_f:** 0.20 (Hexano:AcOEt) (2:1). **Punto de fusión (°C):** 51-53. **Rotación específica [α]_D²⁵:** -153.0 (*c* 1.5; CHCl₃).

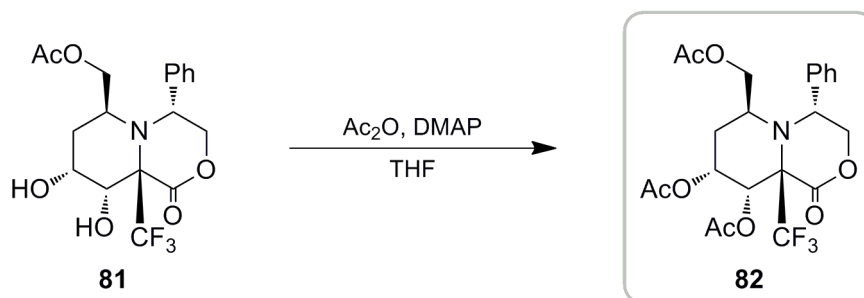
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.74 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H, CHOHC₂), 1.84-1.95 (m, 1H, CHOHC₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CHOHC₂), 3.14-3.25 (m, 1H, CHCH₂OAc), 3.57 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOH), 3.93-4.04 (m, 1H, CH₂OAc), 4.11-4.24 (m, 1H, CHOHC₂), 4.24-4.34 (m, 2H, CHPhCH₂ + CH₂OAc), 4.59 (m, 1H, CHPh), 4.90 (dd, *J* = 13.0, 4.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 7.27-7.39 (m, 3H, Ph), 7.50-7.56 (m, 2H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 20.8, 27.4, 53.8, 57.4, 63.3 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 63.9 (c, $^3J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz), 68.2, 70.6 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 71.3 (c, $^2J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz), 124.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 293.9$ Hz), 126.8, 128.3, 128.9, 140.8, 166.1 (c, $^3J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 170.7.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -67.8 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.1321. Experimental: 404.1324.

2.4.- 4.30.- Síntesis de (-)-(4R,6S,8R,9S,9aS)-6-(acetoximetil)-8,9-(diacetoxi)-4-fenil-9a-(trifluorometil)hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1(6H)-ona (82).



Procedimiento experimental.

A una disolución de 35 mg de **81** (0.086 mmol) en 1.8 mL de CH_2Cl_2 se le añadieron 11 mg de DMAP (0.086 mmol), 0.035 mL de piridina (0.430 mmol) y 0.041 mL de Ac_2O (0.430 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* en SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano: AcOEt , obteniéndose 39 mg de **82** (0.080 mmol) como un sólido blanco. **Rendimiento:** 93%. **R_f:** 0.24 (Hexano: AcOEt) (5:1). **Punto de fusión (°C):** 47-50. **Rotación específica** $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -81.5 (c 1.0; CHCl_3).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.68-1.76 (m, 1H, CHCH₂CH), 1.92-2.00 (m, 1H, CHCH₂CH), 2.00 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, OCH₃), 3.24-3.33 (m, 1H, CHCH₂OAc), 3.97-4.05 (m, 1H, CH₂OAc), 4.28-4.34 (m, 1H, CHPhCH₂), 4.38 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CHPh), 4.86 (dd, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.37-5.46 (m, 1H, CHOAc), 5.99 (dd, *J* = 2.6, 0.9 Hz, 1H, CHOAc), 7.41-7.43 (m, 3H, Ph), 7.49-7.58 (m, 2H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 20.7, 20.8, 20.8, 24.5, 53.4, 57.2, 63.8, (c, ⁵*J*_{CF} = 5.9 Hz), 64.8 (c, ⁴*J*_{CF} = 3.4 Hz), 66.7 (c, ⁵*J*_{CF} = 1.0 Hz), 69.9 (c, ²*J*_{CF} = 27.2 Hz), 70.0 (c, ⁵*J*_{CF} = 3.5 Hz), 123.6 (c, ¹*J*_{CF} = 295.4 Hz), 126.9, 128.5, 128.9, 140.7, 163.3 (c, ⁵*J*_{CF} = 2.1 Hz), 168.6, 169.9, 170.5.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -67.4 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₂₂H₂₄F₃NO₈ [M+Na]⁺: 510.1352. Experimental: 510.1347.

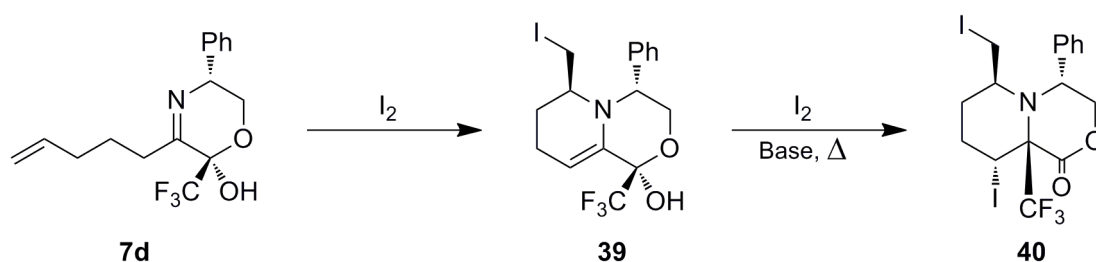
Capítulo 3

*Estudio teórico de la reacción de
transposición del grupo
trifluorometilo.*

3.1. Introducción y Antecedentes.

En la actualidad, la investigación científica necesita cada vez más de una colaboración-formación multidisciplinar que permita aprovechar con un objetivo común, las distintas herramientas que ofrece cada área científica. En este sentido, la química computacional se encuentra estrechamente relacionada con la síntesis orgánica ya que permite establecer puntos de partida para trabajos sintéticos, determinar estructuras moleculares y mecanismos de reacción, estudiar especies muy reactivas que no pueden ser aisladas, interpretar y predecir datos experimentales, así como identificar correlaciones entre estructura química y propiedades. La química computacional se encarga de incorporar la química teórica a un software informático con el objeto de calcular las estructuras y propiedades de moléculas y cuerpos sólidos, ya sea empleando la mecánica molecular o las teorías estructurales electrónicas basadas en la mecánica cuántica.

En este capítulo se ha tratado de estudiar teóricamente el mecanismo de la transposición del grupo trifluorometilo que fue descrita en el capítulo anterior y que tuvo lugar al llevar a cabo la yodoaminación del compuesto **7d** (Esquema 3.1).



Esquema 3.1.

A continuación, se presenta una breve descripción de los métodos de cálculo que han sido empleados ya que en esta área científica, el conocimiento de las distintas metodologías teóricas representa la clave para que los resultados y las conclusiones que se derivan de éstos, sean más o menos correctos y/o completos.

3.1.- 1. Metodología teórica.

A pesar del marcado carácter experimental de la química, su perfeccionamiento como ciencia ha implicado el desarrollo en un grado progresivamente mayor, de modelos matemáticos capaces de predecir y explicar los fenómenos químicos. En la actualidad, las teorías básicas en las que se fundamenta la química teórica son la mecánica cuántica y la mecánica estadística, ya que permiten relacionar las propiedades moleculares y macroscópicas con el movimiento y las interacciones de núcleos y electrones. Sin embargo, la capacidad de predicción de esta teoría ha sido limitada por la complejidad de las ecuaciones a las que da lugar. Así, diversas aproximaciones han tenido que incorporarse con el objetivo de simplificar su formalismo matemático, y su utilización a nivel práctico sólo ha sido posible con el desarrollo de ordenadores modernos y supercomputadoras capaces de solucionar en un tiempo razonable, dichos algoritmos matemáticos.

3.1.- 1.1. Introducción a la química teórica: Química cuántica y computacional.²⁷⁴

A principios del siglo XX, se puso de manifiesto que diversas observaciones experimentales como el efecto fotoeléctrico, los espectros de absorción atómica, etc... no podían ser explicados empleando la física clásica, ya que ciertas consideraciones que realizaba esta teoría como la no existencia de límite en la cantidad y exactitud con que podían determinarse simultáneamente dos o más variables o la interpretación de la energía como una magnitud continua que podía adoptar cualquier valor, no se ajustaban al comportamiento de las partículas microscópicas. En este contexto, la mecánica cuántica surgió como una nueva teoría que introducía la cuantización de la energía y extendía el carácter ondulatorio de la luz a la materia. La química cuántica constituye la aplicación de la mecánica cuántica a los sistemas químicos. Al considerar que toda partícula presenta simultáneamente características de onda y partícula, la función de onda asociada a la misma viene descrita por la ecuación de Schrödinger (1).

²⁷⁴ “*Química Cuántica*”; Levine, I. N. (5º Edición). Eds. Pearson educación S.A.; España 2001.

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + \hat{V} \right\} \psi(\vec{r}, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\partial \psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (1)$$

Donde:

∇^2 : es el operador nabra. Un operador es un conjunto de operaciones matemáticas que se realizan a la función que le sigue. En este caso, aplicar el operador nabra equivale a derivar parcialmente la función con respecto a las componentes x,y,z (2).

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \vec{i} + \frac{\partial}{\partial y} \vec{j} + \frac{\partial}{\partial z} \vec{k} \quad (2)$$

\hat{V} : es el operador que describe el campo de energía potencial en el que se encuentra la partícula.

ψ : es la función de onda de la partícula que describe su estado tan completamente como es posible y depende de las coordenadas de todas las partículas que integran el sistema y del tiempo.

Al considerar los sistemas químicos como conservativos (su energía potencial no depende del tiempo), la ecuación de Schrödinger (1) puede simplificarse mediante el método de separación de variables. Éste permite dividir la función de onda del sistema en dos términos (3), uno que depende únicamente de las coordenadas del sistema y otro del tiempo:

$$\psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r}) \cdot \tau(t) \quad (3)$$

Así mismo, al aplicar (3) en (1), la ecuación de Schrödinger se descompone en dos ecuaciones, una que depende únicamente del tiempo y otra de las coordenadas de todas las partículas que integran el sistema. Esta última es la Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (4) y aunque no tiene en cuenta los efectos relativistas, por lo que no describe adecuadamente el núcleo ni los electrones del *core* de átomos grandes, nos permite obtener información de interés en los sistemas químicos que habitualmente constituyen el objeto de nuestro estudio.

$$\hat{H} \cdot \Psi(x, y, z) = E \cdot \Psi(x, y, z) \quad (4)$$

Donde:

E : es la energía del sistema.

\hat{H} : es el operador hamiltoniano (5), asociado a la energía del sistema y que contempla la contribución de la energía cinética (\hat{T}) y potencial (\hat{V}) de toda partícula

perteneciente al sistema.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + \hat{V} \quad (5)$$

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo es una ecuación de valores propios, lo que significa que al aplicar un operador (en este caso, el hamiltoniano) a la función que le sigue (la función de onda ψ) se obtiene de nuevo esta función multiplicada por una constante que es la Energía correspondiente al estado descrito por ψ . Así, el objetivo de la mayoría de métodos mecanocuánticos consiste en resolver de manera aproximada esta ecuación para obtener la energía y la función de onda, pues conocer la ψ supone conocer todas las propiedades de interés del sistema en un estado. Esta última afirmación constituye el Primer Postulado de la mecánica cuántica no relativista, el cual dice:

El estado de un sistema mecanocuántico viene descrito tan completamente como es posible por una función que depende de las coordenadas de todas las partículas que integran el sistema y que se conoce como función de onda o estado. El producto de ψ con su conjugado, ψ^* a menudo representado como $|\psi|^2$, se interpreta como la distribución de probabilidad de la partícula o densidad de probabilidad y nos da la probabilidad de encontrar la partícula en un diferencial de volumen ($d\tau$) en momento dado. Esta interpretación permite sustituir el concepto clásico de trayectoria ya que en el mundo microscópico se pone de manifiesto el principio de incertidumbre de Heisenberg y resulta imposible conocer con exactitud y de manera simultánea, la posición y la energía de una partícula.

Por otra parte, para que este primer postulado y el principio de exclusión de Pauli se cumplan, se generan una serie de requisitos de aceptabilidad como por ejemplo, la normalización o la antisimetría respecto al intercambio de coordenadas, que provocan que la ψ tenga una forma matemática dada. Es decir, de las infinitas soluciones matemáticas que tiene la ecuación de Schrödinger [ψ_i, E_i], sólo ciertas funciones resultan aceptables y en consecuencia, sólo unos valores para la energía son posibles. De esta manera se cumple e incorpora la cuantización de la energía observada experimentalmente.

Cuando estudiamos moléculas poliatómicas, el operador hamiltoniano asociado a este sistema de M núcleos y N electrones (6), contempla la energía cinética de los núcleos (\hat{T}_N) y los electrones (\hat{T}_e), la energía potencial atractiva entre ambas partículas (\hat{V}_{N-e}) y la energía potencial repulsiva de los núcleos y electrones entre sí, (\hat{V}_{N-N} y \hat{V}_{e-e} ,

respectivamente).

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{N-e} + \hat{V}_{N-N} + \hat{V}_{e-e} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

Siendo

M_A : la masa del núcleo A .

Z_A : el número atómico del núcleo A .

∇_i^2 : el laplaciano del electrón i -ésimo.

∇_A^2 : el laplaciano del núcleo A -ésimo.

r_{iA} : distancia electrón-núcleo.

r_{ij} : distancia electrón-electrón.

R_{AB} : distancia entre núcleos.

E_i : energía del estado descrito por la función de onda Ψ_i .

Aunque el término que contempla la repulsión electrónica (\hat{V}_{e-e}) impide que la correspondiente ecuación de Schrödinger pueda resolverse de manera exacta, se ha podido llegar a soluciones de utilidad práctica gracias al desarrollo de diversas aproximaciones y a la automatización mediante una implementación computacional, de los métodos matemáticos que se derivan de éstas. Así, en función del tipo de aproximación realizada, los distintos métodos mecanocuánticos de cálculo se clasifican en:

- 1) Métodos *ab initio*, que son aquellos en los que durante su desarrollo sólo se hace uso de aproximaciones teóricas como por ejemplo, el método Hartree-Fock que explicaremos con un poco más de detenimiento en el siguiente apartado.
- 2) Métodos semiempíricos, en los que algunas cantidades necesarias para el cálculo escogido son aproximadas o estimadas a partir de magnitudes empíricas.
- 3) Métodos del funcional de la densidad electrónica (DFT), que aunque están más próximos en su concepción a los *ab initio*, no pueden ser considerados como tales, pues en esta teoría la energía total se expresa en términos de densidad electrónica pero no se conoce la forma exacta de la ecuación que las relaciona. Los métodos DFT dan

lugar a resultados bastante precisos a un bajo coste computacional pero a diferencia de los métodos *ab initio*, no existe una manera sistemática de mejorarlos.

A la hora de estudiar un problema, las características del sistema determinan el consenso entre tiempo de cálculo y precisión dando lugar a la elección de un método en concreto, ya que normalmente una mejora de la precisión implica un incremento del coste computacional o lo que es lo mismo, del tiempo que tarda un sistema de ordenadores dado en resolver un cálculo. Así mismo, el coste también aumenta de manera considerable a medida que el tamaño del sistema crece, por lo que aunque existen métodos de alta precisión sólo resultan apropiados para pequeños sistemas. Con grandes sistemas es preferible emplear métodos aproximados que den lugar a un resultado en un tiempo razonable.

3.1.- 1.2. El principio Variacional.

Como hemos comentado anteriormente, el objetivo de la mayoría de métodos teóricos empleados en química computacional consiste en determinar la función de onda Ψ_i de un sistema, ya que una vez conocida y aplicando el operador apropiado, todas las propiedades del sistema podrían calcularse. Para resolver la ecuación de Schrödinger de manera aproximada se puede hacer uso del Principio Variacional, el cual establece que la energía del estado fundamental para una función prueba Ψ_{prueba} normalizada y dependiente de las coordenadas del electrón, siempre será mayor o igual a la energía del estado fundamental (7).

$$\langle \Psi_{prueba} | \hat{H} | \Psi_{prueba} \rangle = E_{prueba} \geq E_i = \langle \psi_i | \hat{H} | \psi_i \rangle \quad (7)$$

Así este principio define la estrategia a seguir para encontrar la mejor función de onda aproximada ψ_{prueba} que será aquella que de lugar a la energía más pequeña (Esquema 3.2): tras construir una función prueba que dependa de las coordenadas intrínsecas del problema (q_i) y de un conjunto de parámetros libres α_i , al resolver la correspondiente ecuación de Schrödinger (8), el valor de la energía que se obtenga (E_{prueba}) dependerá así mismo de $\{q_i\}$ y de $\{\alpha_i\}$ por lo que minimizando su valor a fin de encontrar el conjunto de $\{q\}$ y $\{\alpha\}$ que hagan mínima dicha ecuación, construiremos la mejor función de onda N -electrónica.

$$\psi_{prueba} = f(q_i, \alpha_i) \Rightarrow \langle \psi_{prueba} | \hat{H} | \psi_{prueba} \rangle \quad (8) \Rightarrow E_{prueba} = g(q_i, \alpha_i)$$

$$\frac{d g(q_i, \alpha_i)}{d \alpha_i} = 0 \Rightarrow \{q\} \text{ y } \{\alpha\} \text{ óptimos} \Rightarrow \psi_{\text{óptima}}$$

Esquema 3.2.

Tal como veremos en los siguientes apartados, en base a este principio se han desarrollado diversos métodos para construir la ψ_{prueba} intentando que sea una aproximación física razonable al sistema real y de lugar a un problema matemáticamente soluble.

3.1.- 1.3. El Método Hartree-Fock.²⁷⁵

El método de Hartree-Fock es una extensión de la teoría de orbitales moleculares, que permite calcular de manera aproximada la energía y función de onda de sistemas polielectrónicos. Para ello, realiza la siguiente aproximación, conocida como *Aproximación del Campo Central*, que consiste en describir el sistema atómico admitiendo que cada electrón se encuentra en un campo estacionario generado por el núcleo y los demás electrones. Así, la repulsión electrónica se trata de manera promedio y la función de onda que describe el sistema se descompone en una combinación de orbitales moléculares (O.M.), normalizados y ortonormales, cada uno de los cuales depende únicamente de las coordenadas espaciales y de espín de cada electrón. La manera más sencilla de describir el estado de un sistema de N electrones como una combinación de O.M. consiste en emplear un determinante de Slater (9), pues cumple el Principio de exclusión de Pauli ya que cambia de signo ante la permutación de cualquier par de electrones (lo que equivale a intercambiar la posición de dos filas del determinante) y representa adecuadamente la deslocalización cuántica al no especificar la posición de cada electrón de manera individual sino colectiva, ya que cada fila del determinante muestra todas las posibles asignaciones para el electrón i .

²⁷⁵ (a) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, 24, 89-110. (b) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, 24, 111-132. (c) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, 24, 426-437. (d) Fock, V. A. *Z. Phys.* **1930**, 62, 795-805.

$$|\Psi_{SL}\rangle = \langle N! \rangle^{-1/2} \begin{vmatrix} \phi_i(\vec{x}_1) & \phi_j(\vec{x}_1) & \dots & \phi_k(\vec{x}_1) \\ \phi_i(\vec{x}_2) & \phi_j(\vec{x}_2) & \dots & \phi_k(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \phi_i(\vec{x}_N) & \phi_j(\vec{x}_N) & \dots & \phi_k(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (9)$$

Donde $\phi(x)$ son las funciones espín-orbitales, que describen tanto la distribución espacial del electrón como su espín y están formadas por el producto de una función que depende únicamente de las coordenadas espaciales del electrón $\Psi(r)$ y otra de las posibles coordenadas de espín, $\alpha(\omega)$ o $\beta(\omega)$.

$$\phi(\vec{x}) = \psi(\vec{r}) \cdot \alpha(\omega) \quad (10)$$

$$\phi(\vec{x}) = \psi(\vec{r}) \cdot \beta(\omega) \quad (11)$$

La mayoría de métodos derivados de este planteamiento usan orbitales doblemente ocupados por dos electrones de espín contrario y se denominan métodos Hartree-Fock restringidos (RHF) (*Restricted Closed shell Hartree-Fock*), pues se obliga a cada pareja de electrones α y β a compartir la misma función espacial. Sin embargo, también puede considerarse que cada electrón α y β posee una función espacial diferente (método UHF *Unrestricted Open-Shell Hartree-Fock*) o tratar de manera no restringida únicamente los electrones desapareados (métodos ROSHF, *Restricted Open Shell Hartree-Fock*).

Así pues, establecida la función de prueba (9), el Principio variacional nos dice que el mejor determinante de Slater será aquel que minimize la energía electrónica, es decir, aquel que al resolver la ecuación (12) de lugar a la energía más baja.

$$E_{HF} = \langle \psi_{SL} | \hat{H}_e | \psi_{prueba} \rangle = \sum_{i=1}^N h_{ii} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (12)$$

Para conocer la forma de los espín-orbitales $\phi(x)$ y construir el correspondiente Determinante, se lleva a cabo la resolución de las denominas ecuaciones de Hartree-Fock (13):

$$\hat{f} \phi_i = E_i \phi_i \quad (13)$$

Donde ϵ_i es el correspondiente valor propio y \hat{f} un operador monoelectrónico efectivo, llamado operador de Fock, que presenta la siguiente forma:

$$\hat{f} = \hat{h}_i + \hat{v}_1^{HF} = \hat{h}_i + \sum_j [\hat{J}_j(\vec{r}_1) - \hat{K}_j(\vec{r}_1)] \quad (14)$$

\hat{h}_i , el hamiltoniano monoeléctrico, contempla la energía cinética del electrón y su energía potencial debido a la atracción con el núcleo, mientras que \hat{v}_1^{HF} describe el potencial efectivo monoeléctrico, llamado potencial de Hartree-Fock. Éste considera la repulsión interelectrónica como un campo que depende de los espinorbitales de los otros electrones y está formado por la diferencia entre los operadores de Coulomb \hat{J}_j y de intercambio \hat{K}_j . El primero de ellos, \hat{J}_j , depende únicamente del valor de $\phi_j(\mathbf{x}_1)$ en \mathbf{r}_1 y representa el potencial que experimenta un electrón en esta posición debido a la distribución carga-promedio generada por los demás electrones. El operador de intercambio tiene su origen en la antisimetría del determinante de Slater, por lo que carece de interpretación clásica. Es un requerimiento físico asociado al hecho de que los electrones sean fermiones. Además, debido a la ortonormalidad de las funciones de espín, la contribución de intercambio únicamente existe para electrones de igual espín, anulándose cuando los espines son antiparalelos.

Por tanto, como el operador de Fock depende de los espinorbitales, que son a su vez las funciones que queremos conocer, para obtener la energía y el determinante de Slater debemos resolver un problema de variación funcional. Este tipo de minimización condicionada (ya que los espinorbitales deben permanecer en todo momento ortonormales entre sí) se soluciona con el método del campo auto-consistente (SCF). Éste consiste en suponer las fórmulas iniciales de los espinorbitales y utilizarlas en la definición de los operadores de Coulomb e Intercambio. Así, tras resolver las ecuaciones de Hartree-Fock y obtener como solución unos nuevos espín-orbitales, éstos se emplean para construir de nuevo los operadores y repetir todos los cálculos. Este proceso se repite sucesivamente hasta que los valores de las energías y los espín-orbitales no varíen de un ciclo a otro de cálculo dentro de unos criterios elegidos. En este momento se dice que se ha alcanzado la autoconsistencia del campo (SCF), de ahí su nombre.

La aproximación de Roothaan-Hall.²⁷⁶

Como acabamos de ver, el método de Hartree-Fock conduce a una ecuación integrodiferencial no lineal que en principio, sólo puede resolverse por métodos numéricos

²⁷⁶ “Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory” Szabo, A.; Ostlund, N. S. Eds. McGraw Hill.; New York, 1989.

para sistemas sencillos. La aproximación de Roothaan-Hall permite transformar la ecuación de Hartree-Fock, en un conjunto de ecuaciones algebraicas que pueden solucionarse de manera mucho más sencilla mediante métodos matriciales. Esta aproximación consiste en expresar cada espín orbital ϕ_i como una combinación lineal de funciones monoeléctricas conocidas y que se denominan funciones base χ_u (15).

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} \chi_u \quad (15)$$

El uso de esta combinación lineal conduce a un sistema de ecuaciones que puede expresarse en forma matricial y que se conoce como ecuaciones de Roothaan-Hall, en las que los coeficientes c_i se optimizan a través de métodos iterativos hasta llegar a la SCF.

Una vez se obtiene la función de onda aproximada, se lleva a cabo un análisis de población el cual nos indica cómo se distribuye la densidad electrónica en los átomos y regiones intermedias que constituyen los enlaces, y nos permite extraer información relevante como son las cargas atómicas, los momentos dipolares, etc... Debido al hecho de que estas magnitudes no son observables mecanocuánticos, existe cierta arbitrariedad en su diseño lo que ha dado lugar a la existencia de diversos métodos para realizar este análisis.

Funciones base.

En el método de HF-Roothaan-Hall, la elección de la función base constituye una tarea delicada ya que determina en gran parte la fiabilidad de los resultados. La base ideal debe ser lo más precisa y eficiente posible en el sentido de que la expansión (15) requiera el menor número de términos, pero al mismo tiempo debe dar lugar a una representación adecuada del espín-orbital. Así, en base a estos dos criterios fundamentales se han desarrollado las funciones STO (*Slater-type orbitals*) que constituyen una buena representación de la función de onda exacta, y las funciones GTO (*Gaussian type orbitals*) que facilitan el cálculo de las ecuaciones por lo que han sido mucho más empleadas. Sin embargo, el mejor consenso entre ambas opciones ha consistido en utilizar como función base, una gaussiana contraída que es una combinación lineal de gaussianas (g_u) que se ajusta al comportamiento de un orbital atómico de tipo Slater a través de la optimización de los coeficientes ($d_{\mu p}$) (16). Por ejemplo,

cada base mínima STO- n G es una combinación lineal de n GTO's primitivas.

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} \chi_{\mu} = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} (d_{\mu p} g_{\mu}) \quad (16)$$

Según el número y tipo de gaussianas primitivas (g_u) empleadas en esta combinación lineal se han establecido diferentes funciones base: las *bases mínimas* contienen el número mínimo de funciones necesarias para representar la estructura del átomo aislado hasta la capa de valencia. Éstas presentan una escasa flexibilidad que puede ser mejorada aumentando el número de funciones base utilizadas. Así, las *bases doble zeta* emplean el doble de funciones que las que se requiere en una descripción de base mínima y las *triple zeta*, el triple. Las *bases split-valance* son un caso particular de las doble zeta, en las que únicamente se duplica el número de funciones correspondientes a la capa de valencia al considerar que las regiones atómicas más internas (*core*) permanecen prácticamente inalteradas durante la formación del enlace químico. Ejemplos de *split balance* son las bases 3-21G, 6-31G, 6-311G, etc.... Por otra parte, para simular adecuadamente las deformaciones que se producen en las distribuciones de carga alrededor de los núcleos cuando éstos se encuentran formando parte de un entramado molecular, resulta necesario aumentar aún más el conjunto de funciones de base, incluyendo funciones GTO de momento angular elevado. La presencia de estas funciones que reciben el nombre de *funciones de base polarizada*, se indica con uno o más asteriscos, según el tipo de función añadida (por ejemplo, 6-31G*) y permiten mejorar la descripción de compuestos hipervalentes, las predicciones de energías relativas así como diversas propiedades moleculares. En el estudio de sistemas que contienen una parte de la densidad electrónica alejada del núcleo y débilmente enlazada, como especies aniónicas, sistemas que contienen pares de electrones libres de especial trascendencia, moléculas en estado excitado o al describir enlaces polares en sistemas neutros, se emplean *bases con funciones difusas*, que son funciones con una elevada extensión espacial. Éstas se indican a través de un signo "+", si se usa un conjunto de funciones difusas sólo en átomos pesados o a través de dos, "++" si además se incorpora otro conjunto de funciones difusas para los átomos de hidrógeno. Finalmente, los *potenciales efectivos de core* o *pseudopotenciales*, se emplean para describir átomos pesados pues permiten incorporar efectos relativistas y simplifican de manera notable el cálculo al reducir el número de electrones considerado. Un ejemplo perteneciente a esta categoría es la base y pseudopotencial LANL2DZ.

3.1.- 1.4. La correlación electrónica. Métodos post- Hartree-Fock.²⁷⁷

En un sistema molecular, el movimiento de los electrones se encuentra correlacionado debido a la interacción electrostática y entre espines que tiene lugar entre estas partículas. Intuitivamente, podemos pensar que los electrones se mueven intentando minimizar las interacciones partícula a partícula. Así, en los alrededores de un electrón existe una zona de probabilidad dada de encontrar un electrón del mismo espín, denominada “Hueco de Fermi” y otra zona de probabilidad de encontrar un electrón de espín opuesto que recibe el nombre de “Hueco de Coloumb”.

El método de HF realiza un tratamiento inadecuado de la correlación pues aunque el determinante de Slater incorpore cierto grado de correlación (ya que la probabilidad de encontrar dos electrones en el mismo espínorbital es cero) existe una probabilidad finita de encontrar dos electrones de espín opuesto en el mismo punto del espacio. En consecuencia, aunque se incremente el tamaño de la base, la energía y función de onda calculadas tienden a un límite conocido como el “límite de Hartree-Fock”, que viene plasmado en el concepto de “Energía de correlación”. Ésta se define como la diferencia de energía que existe entre el valor que se obtiene empleando el método HF y la energía exacta no relativista (17).

$$E_{corr} = E_0 - E_{HF} \quad (17)$$

Se suele distinguir entre dos tipos de contribuciones a esta energía:

1. Energía de correlación dinámica: que es causada por la repulsión electrostática cuasi instantánea que tiene lugar entre electrones. En la aproximación de Hartree-Fock, esta interacción es considerada de manera promedio pues cada electrón siente a los demás como una nube de carga. En consecuencia, los electrones se acercan demasiado entre sí con mucha frecuencia lo que provoca que el término correspondiente a la repulsión electrón-electrón sea en realidad más grande, contribuyendo a que la E_{HF} sea mayor que la E_0 .
2. Energía de correlación no dinámica: cuyo origen se asocia al hecho de que en ciertas circunstancias, la representación como un único determinante de Slater correspondiente al estado fundamental no describe adecuadamente la función de onda

²⁷⁷ “Introduction to Computational Chemistry” Jensen, F.; Ed. Jhon Wiley & Sons (New York, 2002). p.98-148.

real, pues existen otros determinantes de Slater correspondientes a estados excitados que presentan energías comparables.

Aunque la energía de correlación representa una fracción muy pequeña de la energía total de un sistema molecular, es del mismo orden de magnitud que las diferencias energéticas que interesan en reactividad química, por lo que hay que estimarla si se quieren obtener resultados cuantitativos válidos. Con el objetivo de tratar de recuperar la mayor cantidad posible de esta energía, se han desarrollado diferentes esquemas teóricos que han dado lugar a los denominados métodos “post-Hartree-Fock”. Dentro de esta categoría encontramos los métodos de interacción de configuraciones,²⁷⁸ de Moller-Plesset²⁷⁹ o del coupled cluster.²⁸⁰

3.1.- 1.5. Teoría del funcional de la densidad electrónica.

La Teoría del funcional de la densidad (DFT, *Density Functional Theory*) representa una forma alternativa a los métodos *ab initio* convencionales de introducir los efectos de la correlación electrónica. La base fundamental de esta teoría consiste en emplear la densidad electrónica ($\rho(\vec{r})$) en lugar de la función de onda, como magnitud principal en los cálculos de la estructura y energía electrónica y otras propiedades de interés, pues tal como dice el primer teorema de Hohenberg-Kohn que supuso el nacimiento de la DFT: “Cualquier observable de un estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado de forma exacta a partir de la densidad electrónica del estado fundamental”. Sin embargo, al no conocerse la fórmula matemática que relaciona la energía con la densidad electrónica, resulta necesario recurrir a expresiones aproximadas. Otro inconveniente de estos métodos reside en el hecho de que cuando se obtienen malos resultados, no existe ninguna forma sistemática de mejorarlos. Aún así, los métodos basados en DFT se han popularizado notablemente en los últimos años ya que generalmente proporcionan resultados de calidad comparable o superior a la que ofrece MP2, con un coste computacional más reducido.

²⁷⁸ Meckler, A. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1750-1762.

²⁷⁹ Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618-622.

²⁸⁰ (a) Čížek, J. *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256-4266. (b) Čížek, J. *Int. J. Quantum. Chem.* **1971**, *5*, 359-379. (c) Čížek, J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, *14*, 35-89. (d) Čížek, J.; Paldus, J. *Physica Scripta* **1980**, *21*, 251-254.

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn establece que el funcional de la densidad electrónica se minimiza exclusivamente cuando se utiliza la verdadera densidad electrónica del estado fundamental. Así, aunque nos ofrece el criterio de búsqueda de los resultados adecuados, pues podemos obtener la energía del estado fundamental variando la densidad electrónica (18), al no cumplirse el principio variacional el valor de la energía calculado puede ser mayor o menor que el exacto.

$$\partial \left\{ E[\rho] - \mu \int \rho_{pr}(\vec{r}) d\vec{r} \right\} = 0 \quad (18)$$

La densidad electrónica de un sistema de N electrones descrito por la función de onda ψ , se define mediante la expresión 19 y determina la probabilidad de encontrar cualquiera de los N electrones en un volumen espacial elemental con un espín aleatorio, independientemente de las posición y espín de los otros $N-1$ electrones:

$$\rho(\vec{r}) = N \int |\psi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{s}_1, \dots, \vec{s}_N)|^2 d\vec{x}_1, d\vec{x}_2, \dots, d\vec{x}_N \quad (19)$$

La densidad electrónica presenta las siguientes propiedades de interés:

a) Es una magnitud definida positiva (20):

$$\rho(\vec{r}) \geq 0 \quad (20)$$

b) El valor de la integral sobre todo el espacio es igual al número total de electrones N que forman el sistema:

$$\int_N \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (21)$$

c) En cualquier posición atómica exhibe un máximo con un valor finito; no obstante, en estos puntos su gradiente presenta una discontinuidad y produce una cúspide cuyas propiedades se encuentran íntimamente relacionadas con la carga nuclear Z_A .

$$\lim_{\vec{r}_{iA} \rightarrow 0} \left[\frac{\partial}{\partial r} + 2Z_A \right] \bar{\rho}(\vec{r}) = 0 \quad (22)$$

Siendo $\bar{\rho}(\vec{r})$ el modulo de $\rho(\vec{r})$.

d) En las regiones alejadas de todos los núcleos, la densidad electrónica decae de manera exponencial de acuerdo con la expresión 23, anulándose en el infinito:

$$\rho(\vec{r}) \propto \exp[-2\sqrt{2I}|\vec{r}|] \quad (23)$$

Siendo I el valor de la primera energía de ionización del sistema.

e) A diferencia de la función de onda, la densidad electrónica puede medirse experimentalmente, por ejemplo, haciendo uso de la difracción de Rayos-X.

Al poder relacionarse con el número de electrones, el radio nuclear y la carga atómica, la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ contiene toda la información que contiene la función de onda. Además, mientras que la función de onda para un sistema de N partículas depende de $3N$ coordenadas, el funcional de la densidad electrónica depende únicamente de 3 variables, independientemente del número de partículas que integren el sistema.

Tal como hemos comentado al principio de este apartado, el primer teorema de Hohenberg-Kohn dice que es posible calcular todas las propiedades del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental pero como no proporciona la fórmula exacta que relaciona la energía con la densidad electrónica, resulta necesario recurrir a expresiones aproximadas. Así, la energía como función de la densidad electrónica se divide en varios funcionales (24), algunos de los cuales se conocen de forma exacta y otros deben ser aproximados. Los funcionales son ecuaciones que permiten calcular cada energía a partir de la densidad electrónica, su gradiente y/o una serie de parámetros elegidos para que reproduzcan adecuadamente las características del sistema.

$$E(\rho) = E^T(\rho) + E^V(\rho) + E^J(\rho) + E^{XC}(\rho) \quad (24)$$

Donde:

$E^T(\rho)$: funcional de la energía cinética asociada al movimiento de los electrones.

$E^V(\rho)$: funcional de la energía potencial del núcleo con los electrones y de los núcleos entre sí, este último es el único término que no depende de la densidad electrónica.

$E^J(\rho)$: funcional de la energía potencial de repulsión entre electrones.

$E^{XC}(\rho)$: funcional de la energía de correlación e intercambio, que contiene todas las interacciones inter-electrónicas no contempladas en los términos anteriores.

Ecuaciones de Kohn-Sham.

Kohn y Sham presentaron una forma aproximada de calcular la densidad electrónica mapeando el problema en un sistema de ecuaciones monoeléctricas. Para esto, introdujeron

el concepto de orbital de Khon-Sham que no tiene significación física directa pues no es un orbital molecular propiamente dicho sino sólo una función que sirve para realizar los cálculos pertinentes y determinar finalmente la densidad electrónica de acuerdo con la fórmula 25:

$$\rho = \sum |\theta_i^{KS}|^2 \quad (25)$$

La resolución del cálculo se lleva a cabo siguiendo la directriz del segundo teorema de Hohenberg-Kohn, de manera similar a la del método del campo auto-consistente. Así, un conjunto de orbitales moleculares prueba (orbitales de Khon-Sham, θ_i^{KS}) se emplea para solucionar las correspondientes ecuaciones de valores propios (26) y obtener unos nuevos orbitales con los que repetir el ciclo hasta llegar a la convergencia.

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (26)$$

Donde

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(\vec{r}) \quad (27)$$

y

$$v_{eff}(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{1-2}} + \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} + v_{xc}(\vec{r}) \quad (28)$$

De acuerdo con la expresión (28), el potencial efectivo está compuesto por la repulsión coloumbiana entre electrones, la interacción entre núcleos y electrones, y el potencial de correlación-intercambio (v_{xc}), cuya forma no es conocida y debe ser aproximada mediante la ecuación 29. En consecuencia, la resolución de las ecuaciones de Kohn-Sham que en principio podría dar lugar a resultados exactos, sólo permite llegar a una solución aproximada.

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\partial E_{xc}}{\partial \rho} \quad (29)$$

Las diferencias entre los distintos funcionales que han sido desarrollados se basan en cómo aproximan v_{xc} . Por ejemplo, en las aproximaciones de la densidad local (LDA) la parte de correlación y de intercambio se tratan de manera separada pues se considera que sus efectos son locales y dependen únicamente del valor de la densidad electrónica en cada punto.²⁸¹ Ejemplos de funcionales que siguen este modelo son VWM y PW2. Este enfoque funciona adecuadamente en sistemas en los que la densidad se mantiene constante, pero no da buenos resultados con sistemas que presentan enlaces débiles ni en la realización de predicciones termodinámicas. Las correcciones de gradiente generalizado a la energía de

²⁸¹ Vosko, S. H.; wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.

correlación e intercambio (GGA) introducen gradientes de la densidad electrónica para describir este fenómeno, lo que permite tener en cuenta cómo varía alrededor de cada punto y obtener unas mejores geometrías, frecuencias y densidades de carga. Las correcciones de Becke,²⁸² Perdew²⁸³ y Lee, Yang y Parr,²⁸⁴ y los funcionales SVWN, PWP y BLYP pertenecen a esta categoría. Actualmente, se siguen investigando nuevas aproximaciones en especial, dentro de los métodos DFT-Híbridos cuyos ejemplos más representativos son B3LYP y B3PW9. Éstos combinan diferentes funcionales que incluyen un término de intercambio mezcla HF-DFT e introducen parámetros ajustables mediante métodos iterativos que regulan la participación a la energía de intercambio-correlación de diversos funcionales o combinaciones de los mismos.

3.1.- 1.6. Mecanismos de reacción. Superficie de energía potencial.

El estudio teórico de un mecanismo de reacción química consiste en especificar por medio de una secuencia de pasos elementales, el proceso mediante el cual tiene lugar una transformación química es decir, que enlaces se rompen, en que orden y en cuantas etapas. Así, con este objetivo se realizan los cálculos mecanocuánticos del potencial de interacción del sistema de partículas constituido por todas las moléculas de reactivos y sustratos de partida, que recibe el nombre de supermolécula. El Hamiltoniano que describe esta supermolécula formada por M núcleos y N electrones tiene la forma del hamiltoniano poliatómico (6) por lo que tal como hemos comentado anteriormente, resulta necesario aplicar diversas aproximaciones para poder resolver la correspondiente ecuación de Schrödinger.

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{N-e} + \hat{V}_{N-N} + \hat{V}_{e-e} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

La distribución electrónica de una molécula se ve afectada principalmente por la posición de los núcleos y no por su velocidad, pues durante el tiempo correspondiente a un

²⁸² Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100.

²⁸³ Perdew, J. P.; *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822-8824.

²⁸⁴ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 785-789.

ciclo del movimiento electrónico, la configuración nuclear prácticamente no varía. En base a sus muy diferentes masas, la *aproximación de Born-Oppenheimer*²⁸⁵ considera los núcleos como si estuvieran estáticos lo que permite separar su movimiento del de los electrones. En consecuencia, el problema se simplifica notablemente ya que únicamente debe resolverse la función de onda electrónica (ψ_{elec}) (30).

$$\hat{H}_{elec} \psi_{elec} = E_{elec} \psi_{elec} \quad (30)$$

Donde:

$$\hat{H}_{elec} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (31)$$

y la ψ_{elec} describe el comportamiento de los electrones en el campo creado por núcleos fijos.

Así pues, esta aproximación permite evaluar la energía del sistema como función de la geometría molecular, entendida como el número y tipo de átomos y la distancia entre ellos, ya que si a la energía electrónica (E_{elec}) le sumamos la energía de repulsión internuclear (V_{N-N}) que pasa a tratarse como una constante al depender únicamente de la posición de los núcleos, se obtiene la energía total correspondiente a una configuración fija ($V(R)$) (32).

$$V(R) = E_{elec} + V_{N-N} \quad (32)$$

Donde R es el conjunto de coordenadas de los M núcleos que forman nuestro sistema (r_1, r_2, \dots, r_A).

Repetiendo este cálculo para distintas geometrías puede representarse la energía en función de las coordenadas nucleares, lo que se conoce como Superficie de Energía Potencial (SEP) (Figura 3.1). En ésta se encuentra toda la información referente al sistema reactivo, ya que $V(R)$ nos permite conocer cuáles son las fuerzas que actúan sobre los átomos de nuestras moléculas cuando éstas reaccionan y cambian su estructura (33).

$$\vec{F} = - \frac{\partial V(R)}{\partial \vec{R}_i} \quad (33)$$

Por esta razón, al estudiar el mecanismo de una reacción química debemos determinar sobre la superficie de energía potencial todos los puntos de interés químico así como la conexión entre ellos, ya que una reacción puede ocurrir a través de una única reacción elemental (mecanismo concertado) o a través de varias reacciones elementales (mecanismo

²⁸⁵ Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann. Physik.* **1927**, *84*, 457-484.

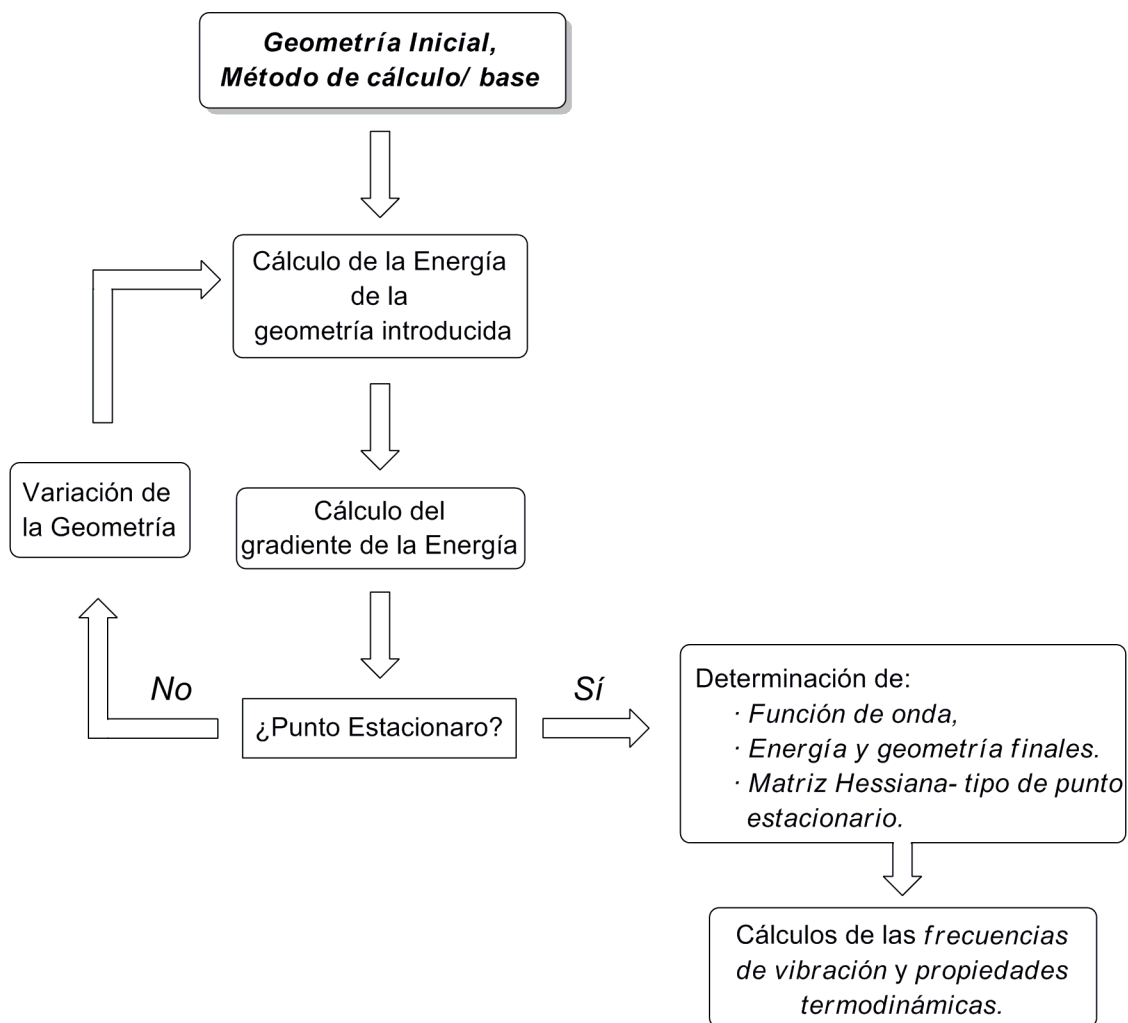
por pasos). Los métodos para encontrar estos puntos críticos se basan en el uso de las derivadas primera y segunda de la Energía respecto a las coordenadas nucleares ya que estos puntos críticos son aquellos en los que se anula su gradiente y por tanto, también la fuerza que actúa sobre los núcleos (34).

$$\vec{F} = -\frac{\partial E}{\partial \vec{r}_i} = -\frac{\partial V(R)}{\partial \vec{r}_i} = -\left(\frac{\partial E}{\partial \vec{r}_1}, \frac{\partial E}{\partial \vec{r}_2}, \dots, \frac{\partial E}{\partial \vec{r}_A}\right) = 0 \quad (34)$$

Computacionalmente, la localización de estos mínimos y/o estados de transición, se lleva a cabo a través de un proceso de optimización de la geometría molecular. El proceso se inicia con la introducción de una estructura aproximada del mínimo o del estado de transición para la cual se calcula su energía empleando alguno de los métodos *ab initio* o semiempíricos que hemos comentado en el apartado anterior. Una vez conocida, se determina generalmente de manera aproximada, el gradiente y la matriz hessiana que es la matriz de las derivadas segundas de la energía con respecto a las coordenadas nucleares. Empleando estas derivadas, la superficie de energía potencial se aproxima a una función cuadrática pues la función de energía potencial puede expresarse como una serie de Taylor alrededor del punto R_0 , que representa la estructura de partida (35).

$$V(R) = V(R_0) + (R - R_0) \frac{\partial V}{\partial R_0} + \frac{1}{2} (R - R_0)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial R_0^2} + \dots \quad (35)$$

La idea de los procesos de minimización energética consiste en conseguir que el gradiente negativo de la energía potencial se dirija siempre paso a paso hacia un descenso en $V(R)$, por lo que con esta función se llega a una nueva geometría que se utiliza como punto de partida en un nuevo ciclo de cálculo (Esquema 3.3). Este proceso se repite hasta que se cumplen unos criterios de convergencia que nos indican que la variación de la geometría y la energía entre los dos últimos puntos localizados es menor de un determinado valor fijado al inicio del proceso. Finalmente, se determinan las características y propiedades del punto estacionario localizado.



Esquema 3.3.

La matriz hessiana permite determinar la naturaleza de estos puntos críticos, ya que sus valores propios o autovalores, los cuales se obtienen por diagonalización de la misma, se encuentran relacionadas con las frecuencias de vibración del sistema. En la figura 3.1, se muestra una SEP con los siguientes puntos indicados:

a) *Mínimos locales de Energía o Puntos estacionarios*: son aquellos puntos en los que todos los autovalores son positivos por lo que todas sus frecuencias vibracionales son reales o positivas. Así pues, corresponden con estructuras estables (sustratos, productos e intermedios de reacción) y cualquier desplazamiento sobre la SEP, lo que equivale a una modificación de su geometría, conduce a un incremento de la energía del sistema.

b) *Máximos locales de la SEP*: tienen todos sus autovalores negativos por lo que carecen de ningún interés práctico.

c) *Puntos de silla de primer orden*, son aquellos que presentan un único autovalor negativo, por lo que son mínimos en todas direcciones menos en una en la cual son un máximo. Esta estructura puede corresponder al estado de transición si es el punto más alto en energía del camino de reacción de mínima energía (IRC) o coordenada de reacción, que corresponde a la línea sobre la SEP que conecta 2 mínimos locales y que es constantemente ortogonal a los contornos de energía potencial en la dirección del vector gradiente. Esto quiere decir que de los diversos caminos que hacen que los reactivos se transformen en productos, el IRC es aquel con el punto de silla de menor energía (línea marcada sobre la SEP en la figura 3.1). El autovector asociado a este único autovalor negativo corresponde al modo de vibración de la frecuencia vibracional imaginaria, en la que ciertos enlaces se alargan o contraen para dar lugar a la transformación de un mínimo local en otro, pues en ella no hay fuerza recuperadora y cualquier movimiento hace que la molécula se transforme en los reactivos o productos.

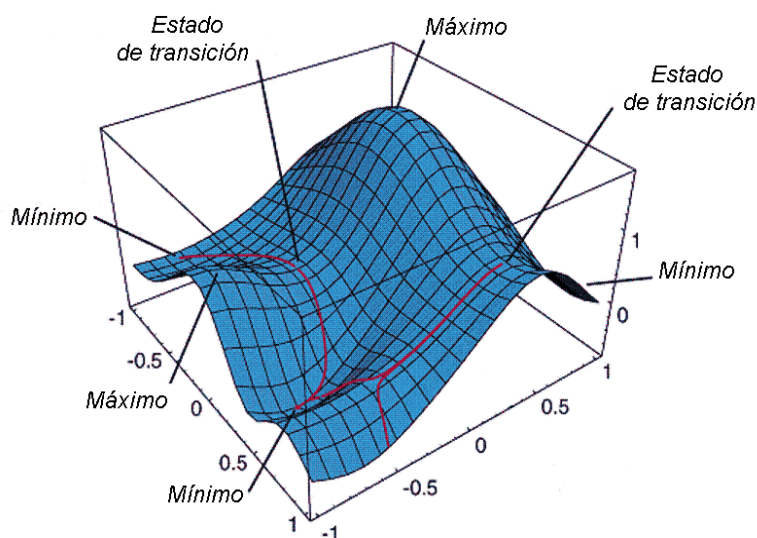


Figura 3.1.

En un sistema de N núcleos, su posición se define con $3N$ coordenadas, pero la energía potencial es función de $3N-6$ variables independientes ($3N-5$ si el sistema es lineal), ya que ni la traslación ni la rotación afectan a la energía potencial y el sistema puede definirse empleando coordenadas internas-centro de masas. Sin embargo, cuando se estudian supermoléculas formadas por muchos átomos, la energía potencial depende de más de 3 variables por lo que no pueden ser representadas de manera simultánea. Además, como el trabajo de localización suele centrarse en los puntos de interés ya que resultaría muy costoso calcular todos los puntos de la SEP, normalmente suele representarse el camino de reacción o coordenada de reacción (Figura 3.2):

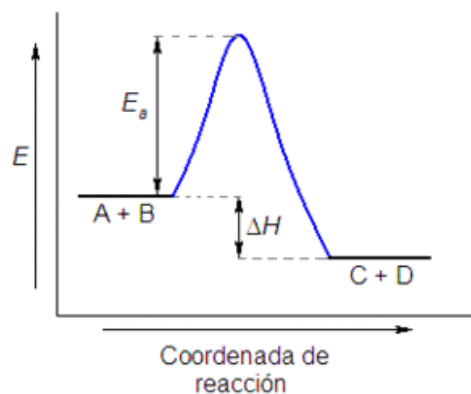


Figura 3.2.

Conocido este camino de reacción, se puede conocer la evolución geométrica, electrónica y energética del sistema molecular a lo largo de la reacción. Por tanto, el estudio de la SEP, nos informa de:

- 1)Cuál es la estructura estable de las especies implicadas en la transformación.
- 2)Cuál es la energía mínima necesaria para producir la reacción.
- 3)La diferencia de energía que determina el equilibrio entre dos compuestos o lo que es lo mismo, la población de cada uno de ellos que existirá en el equilibrio.
- 4)La energía de activación, que es la mínima energía necesaria para que la transformación química tenga lugar y que determinará la velocidad con la que ocurre el proceso químico.

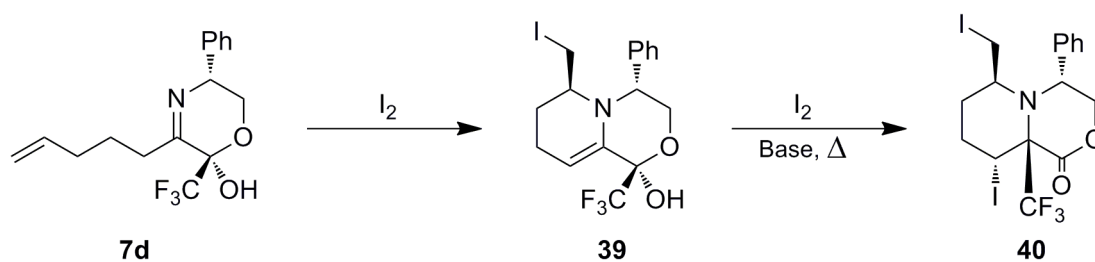
Además, aplicando la termodinámica estadística a los resultados cuánticos obtenidos, este tipo de cálculos también ofrece predicciones de magnitudes termodinámicas como son la entropía, la energía interna, la entalpía, etc...

3.2. Objetivos.

Actualmente, existen pocas metodologías que permitan de una manera sencilla introducir grupos fluorados en posición α a un nitrógeno. Por esta razón, la transposición del grupo trifluorometilo resulta una transformación de especial interés ya que constituye una adición formal de grupos trifluorometilo a cetiminas. Con el objetivo de obtener una visión más detallada de esta reacción, este último capítulo se ha estructurado en dos apartados:

1.- Estudio teórico del mecanismo de reacción de la transposición del grupo trifluorometilo.

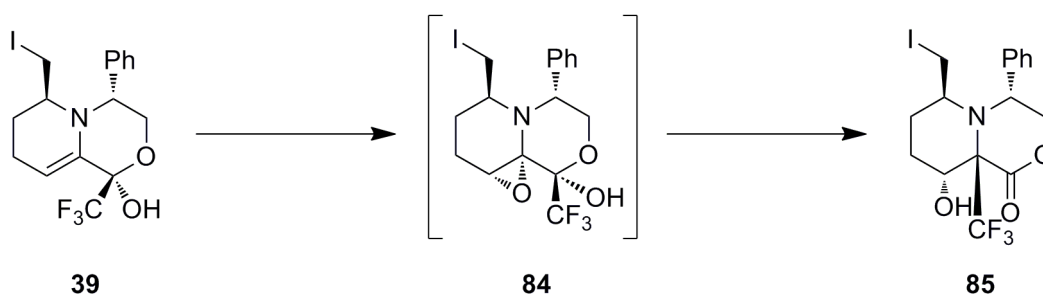
En el primero de ellos se pretende realizar una propuesta mecanística que explique la formación del compuesto **40** y que permita obtener un mayor conocimiento de los factores que gobiernan su curso. Este mecanismo será estudiado a nivel teórico mediante cálculos computacionales, lo que equivale a especificar la posición de cada átomo y la energía del sistema en cada punto del proceso. Así mismo, trataremos de discutir si este mecanismo resulta congruente con los hechos observados experimentalmente.



Esquema 3.4.

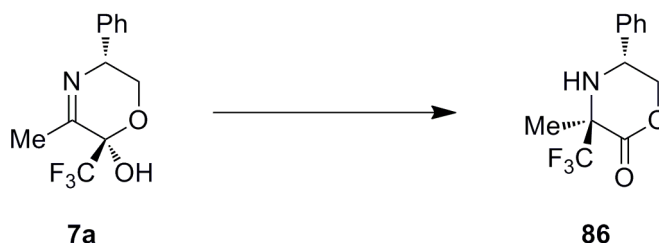
2.- Estudio de la aplicación sintética de la transposición del grupo trifluorometilo.

A continuación, se realizarán diversos ensayos de tipo experimental con el objetivo de aumentar la versatilidad sintética de la transposición de trifluorometilo. Así, se abrirán dos líneas de investigación que intentarán, por una parte, producir la transposición a través de la formación de un epóxido en lugar del catión yodonio, lo que permitiría funcionalizar diastereoselectivamente el carbono vecino al carbono cuaternario, así como establecer si otro tipo de adiciones al doble enlace enamínico dan lugar a la transposición de CF_3 (Esquema 3.5).



Esquema 3.5.

Y por otra parte, encontrar las condiciones experimentales que permitan reproducir esta transformación en sustratos de partida monocíclicos como el iminolactol trifluorometilado **7a**, ya que así se podría preparar una mayor variedad de compuestos fluorados ópticamente activos (Esquema 3.6).

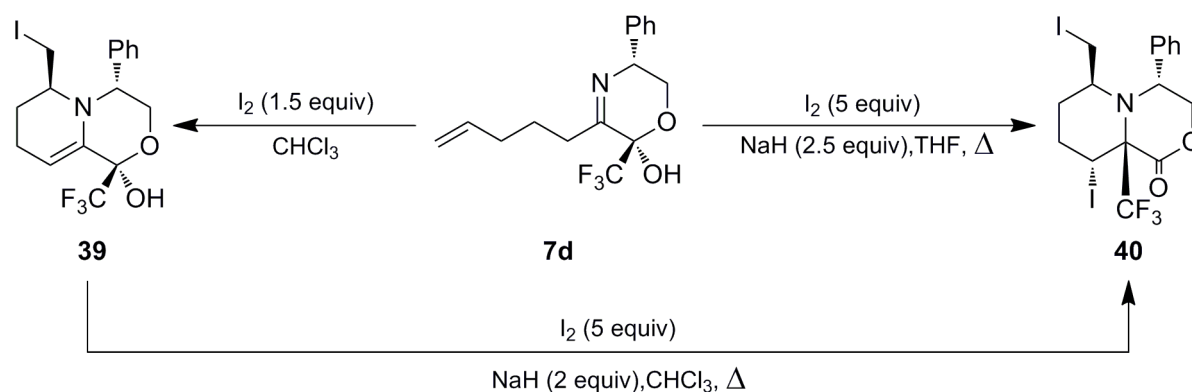


Esquema 3.6.

3.3. Resultados y discusión.

3.3.- 1. Estudio teórico del mecanismo de yodoaminación y transposición del grupo trifluorometilo.

Tal como se describió en el capítulo anterior, al llevar a cabo la yodoaminación del compuesto **7d** con el objetivo de preparar el correspondiente aminolactol bicíclico **39**, se produjo también la transposición del grupo trifluorometilo dando lugar al diyoduro **40** (Esquema 3.7). Las condiciones experimentales para la síntesis de ambos biciclos fueron optimizadas y al tratar el compuesto **39** con un exceso de base y yodo éste se transformó en el producto **40**.

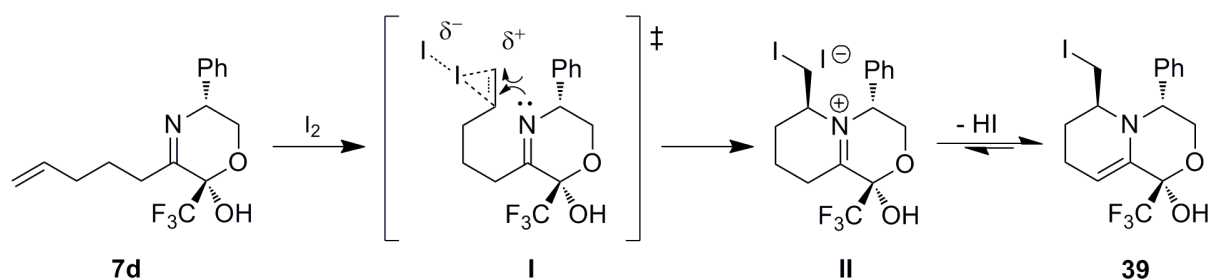


Esquema 3.7.

En los siguientes dos subapartados se comenta la propuesta mecanística que ha sido realizada para la formación de los compuestos **39** y **40**, así como el estudio a nivel teórico de la misma. La numeración romana en las estructuras representadas ha sido empleada para marcar la diferencia entre cálculo teórico y compuesto preparado experimentalmente.

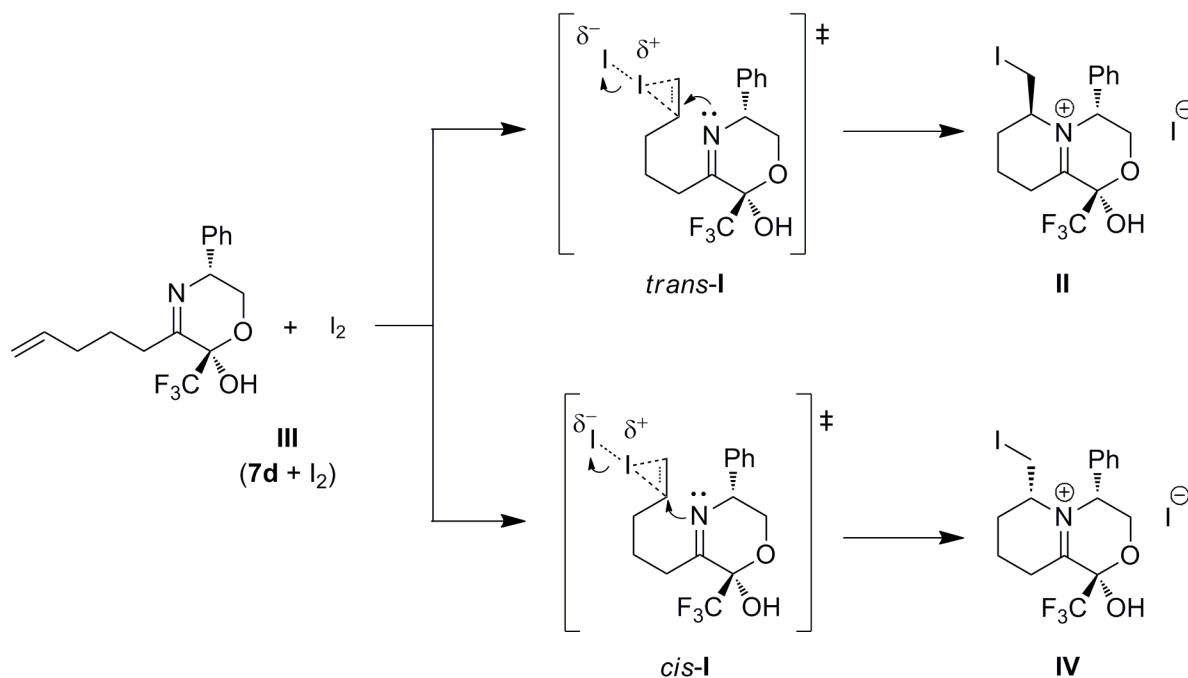
3.3.- 1.1. Reacción de yodoaminación seguida de tautomerización.

La obtención del biciclo monoyodado **39** a partir del iminolactol **7d** pudo explicarse a través del mecanismo de yodoaminación, seguido de tautomerización mostrado en el Esquema 3.8: la interacción entre el doble enlace y la molécula de yodo da lugar al correspondiente catión yodonio que es atacado por el nitrógeno imínico (**I**). Tras formarse de esta manera el intermedio **II**, la tautomería imina-enamina con eliminación de ácido yodhídrico conduce al compuesto **39**, presumiblemente más estable.



Esquema 3.8.

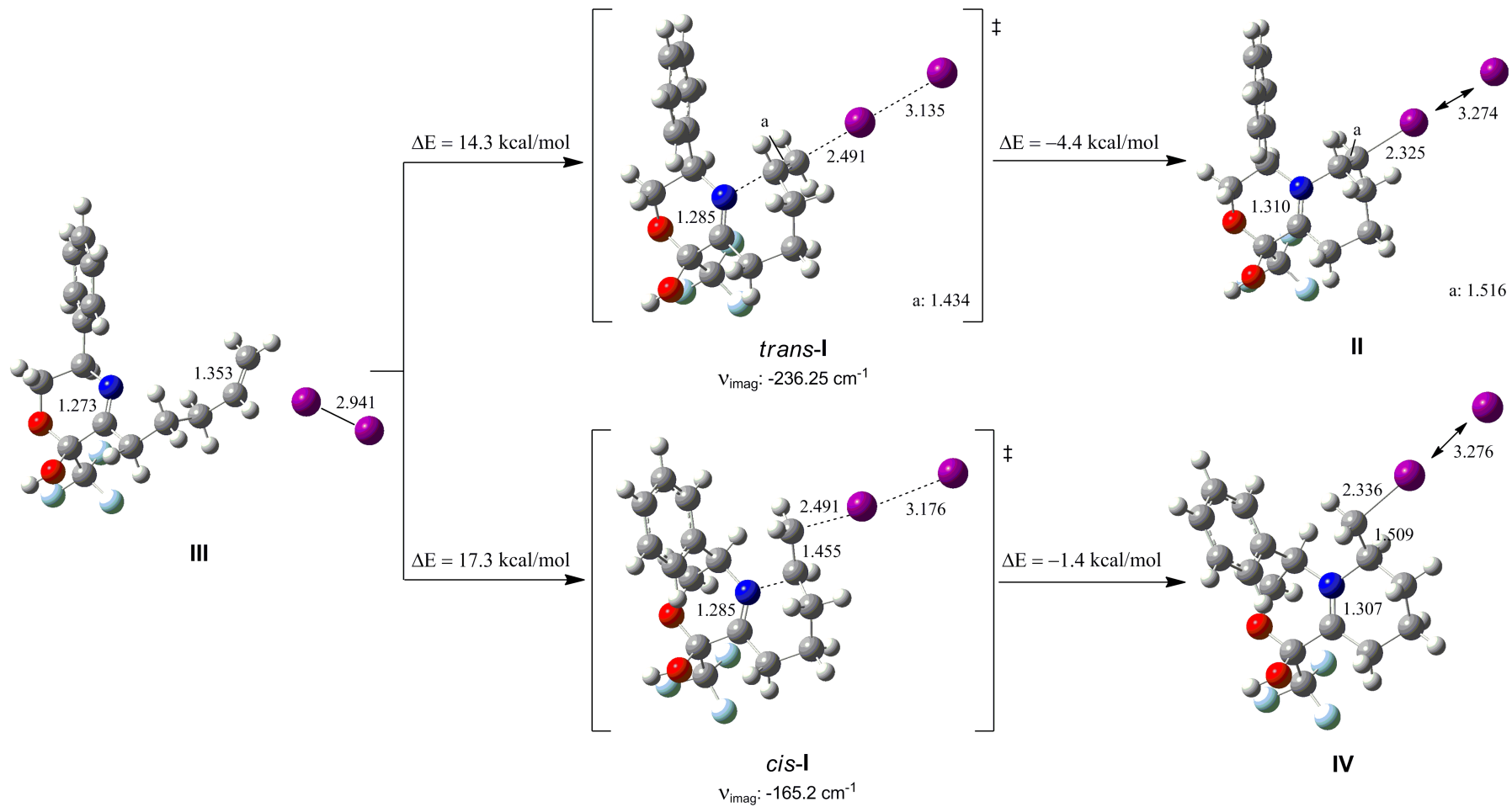
Con el objetivo de justificar la completa diastereoselectividad observada experimentalmente y que dio lugar a la formación exclusiva del biciclo *trans* **39** (aquel con los grupos fenilo y CH_2I situados en caras opuestas), se realizó un estudio de la superficie de energía potencial de los dos posibles caminos de reacción, es decir, aquellos correspondientes a la coordinación del yodo por la cara *Si* o *Re* del doble enlace que dan lugar, respectivamente, a los cationes iminio **II** y **IV** (Esquema 3.9). Estos cálculos fueron realizados empleando el método de la densidad electrónica (funcional Becke3LYP) y la base 6-31G* para los átomos de C, H, N, O, y F, y el pseudopotencial LANL2DZ para el átomo de yodo.



En el esquema 3.10, se muestran las geometrías de los puntos estacionarios y estados de transición localizados para esta transformación. Conforme avanza la reacción el doble enlace de la cadena insaturada aumenta su longitud de 1.35 Å a 1.52 Å, al transformarse en un enlace simple. Al mismo tiempo, se observa la formación de los nuevos enlaces C-N y C-I, además de la rotura de la molécula de yodo. El doble enlace del iminolactol de partida **I** presenta cierta interacción con la molécula de yodo, ya que la longitud de enlace I-I (2.94 Å) resulta ligeramente superior a los 2.86 Å que se miden en la molécula de yodo aislada calculada a nivel B3LYP/LANL2DZ. El modo normal de vibración corresponde a la formación de los enlaces C-N y C-I, observándose el cambio de hibridación de los carbonos del doble enlace de sp^2 a sp^3 .

Las energías relativas con respecto al sustrato de partida **III**, de los estados de transición **I** y los productos de reacción **II** y **IV** se recogen en la Figura 3.3. A este nivel de cálculo, la diferencia entre las energías de activación a través de los estados de transición *trans* o *cis* es de 3 kcal·mol⁻¹, cantidad suficiente como para aplicando el principio de Curtin-Hammett,²⁸⁶ predecir la formación superior al 99% del diastereoisómero *trans* de acuerdo con lo observado experimentalmente. A la vista de la geometría de los estados de transición

²⁸⁶ "Modern Physical Organic Chemistry". Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. Ed. University Science Book; U.S.A, 2006, pág. 378.



Esquema 3.10. Puntos estacionarios para la reacción de yodoaminación del compuesto 7d .(Distancias en Å).

trans-I y *cis*-I, esta diferencia energética parece tener un origen fundamentalmente estérico debido a la repulsión entre el grupo fenilo y el nuevo resto CH₂I que queda mucho más patente en la elevada energía del producto final IV. Por otro lado, la yodoaminación es endotérmica siendo el producto II 9.9 kcal·mol⁻¹ menos estable que los reactivos.

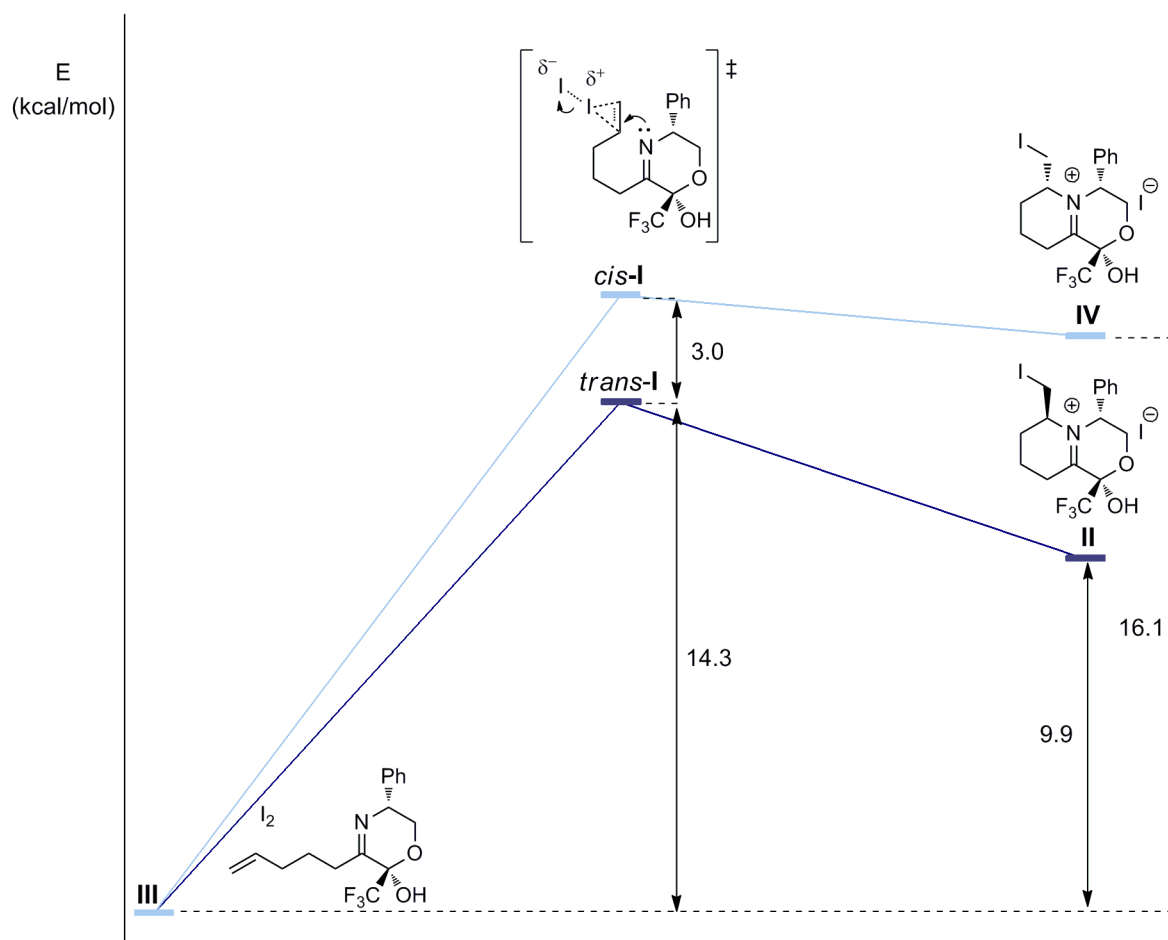
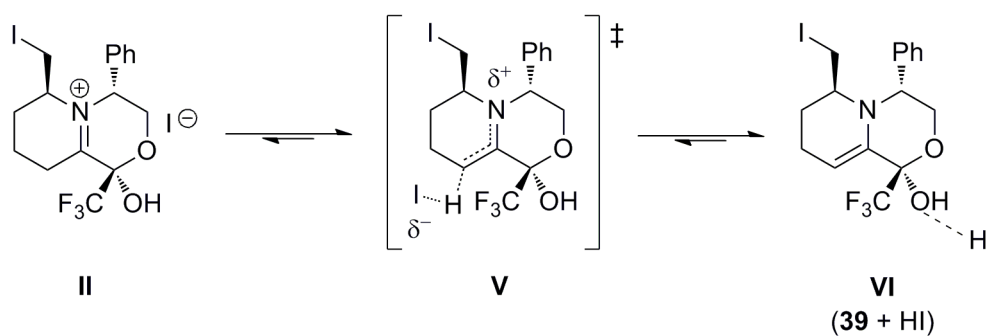


Figura 3.3. Caminos de reacción para la yodoaminación del iminolactol 7d.

En un segundo paso, se produce la tautomerización de II para dar lugar al compuesto enamínico 39 (VI) (Esquema 3.11).



Esquema 3.11.

Al observar las geometrías de los puntos estacionarios y el estado de transición localizados para esta reacción de tautomerización (Esquema 3.12), podemos ver como a la vez que el yoduro abstrae el hidrógeno del carbono situado en α al grupo imino, el enlace C-C se acorta (de 1.51 Å pasa a 1.35 Å) y el enlace C-N se alarga ligeramente (0.09 Å) ya que existe cierta deslocalización electrónica. La conformación del biciclo no resulta casi afectada pues el carbono del enlace de fusión continúa presentando hibridación sp^2 y los sustituyentes de este enlace siguen situados más o menos en el mismo plano. El modo normal de vibración imaginario del estado de transición corresponde a la ruptura del enlace C-H junto con la formación del ácido yodhídrico.

En la figura 3.4 se muestra la superficie de energía potencial de la reacción completa de formación del biciclo **39** (**VI**) a partir del sustrato de partida **7d** (**III**). La etapa limitante de la reacción es la yodoaminación y aunque la formación de la enamina **VI** se encuentra favorecida por ser 3.1 kcal/mol más estable que su tautómero el catión iminio **II**, la reacción global sigue siendo endotérmica (6.8 kcal·mol⁻¹).

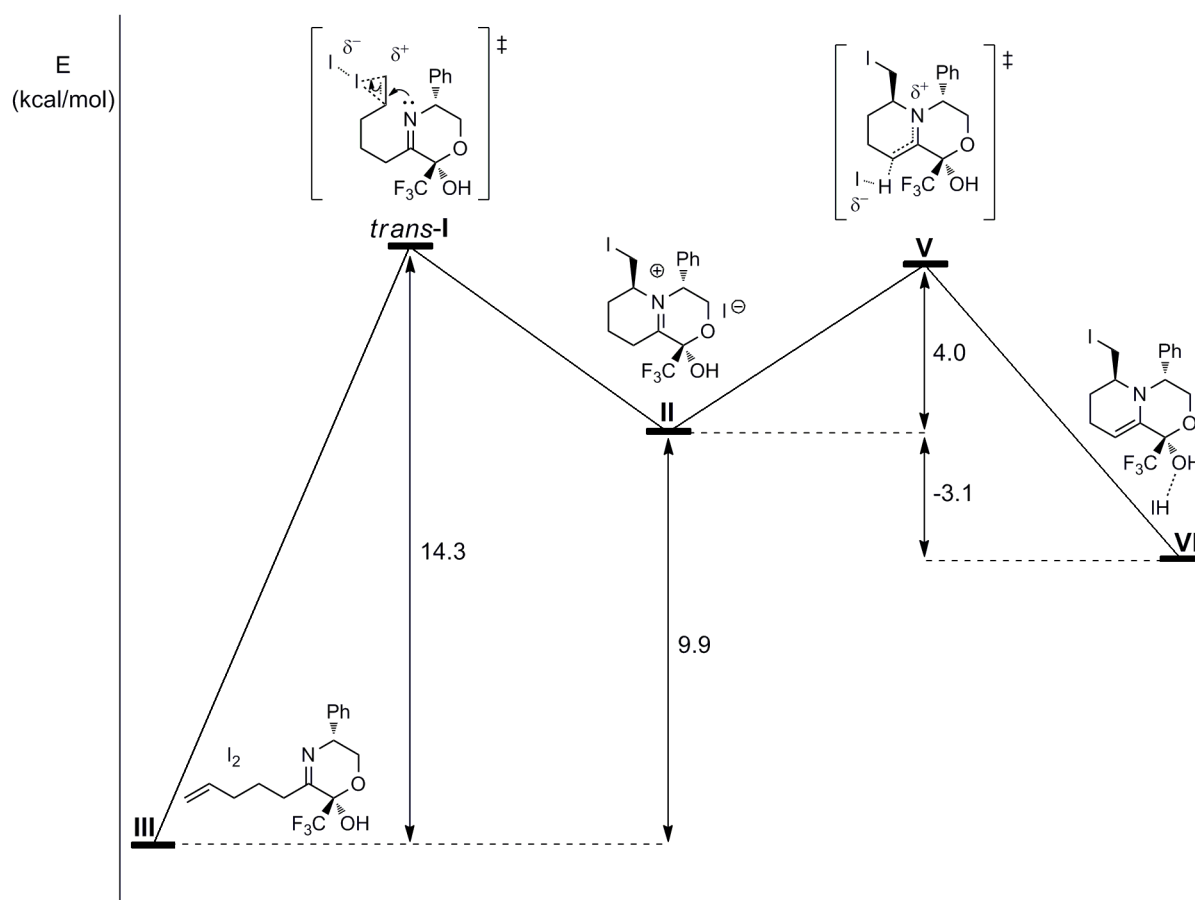
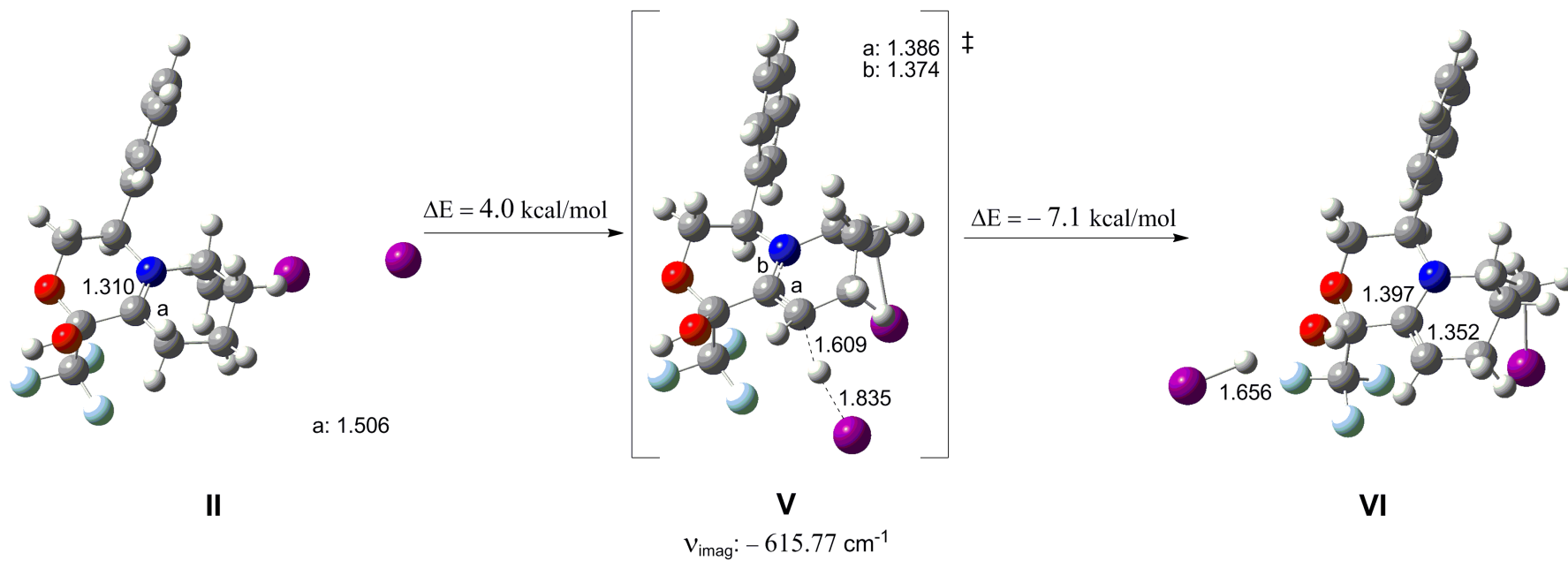


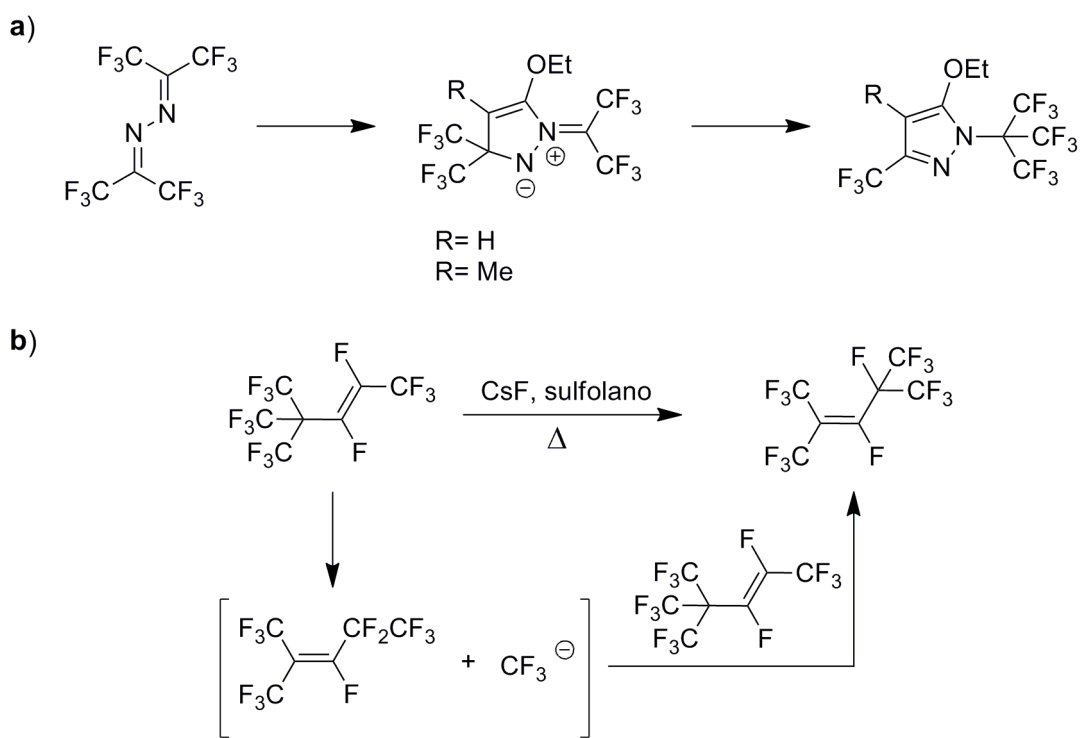
Figura 3.4.



**Esquema 3.12. Puntos estacionarios para la reacción de tautomerización del intermedio II . Nivel de cálculo B3LYP/6-31G* -LANL2DZ.
 (Distancias en Å).**

3.3.- 1.2. Adición de yodo y transposición de trifluorometilo.

En la bibliografía únicamente existen un par de casos en los que se ha descrito la transposición de agrupaciones trifluorometilo en compuestos orgánicos. En el primero de ellos, dicha agrupación migraba a un grupo imínico fuertemente activado situado a 4 carbonos de distancia²⁸⁷ (Esquema 3.13a), mientras que en el segundo ejemplo, la transposición se produjo al calentar perfluoro-4,4-dimetilpent-2-eno con fluoruro de cesio²⁸⁸ (Esquema 3.13b). En este último experimento se comprobó que el mecanismo ocurría a través de la formación de aniones trifluorometilo mediante un experimento de *trapping* con tetrafluoropirimidina el cual dió lugar a una mezcla de distintas trifluoropirimidinas.



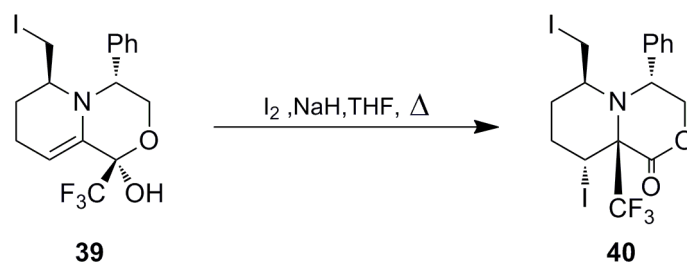
Esquema 3.13.

Por otra parte, la adición de yodo a enaminas tampoco constituye una transformación muy habitual y sólo se han descrito un par de ejemplos en los que se utilizó *N*-yodosuccinimida como reactivo.²⁸⁹ Sin embargo, ningún cálculo teórico ha sido realizado en referencia a este tipo de reacciones, por lo que en este segundo apartado se describe el estudio computacional del mecanismo que da lugar al biciclo **40** (Esquema 3.14).

²⁸⁷ Hein, F.; Burger, K.; Firl, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 792-793.

²⁸⁸ Chambers, R. D.; Cherburkov, Y. A.; Tanabe, T.; Vaughan, J. F. *S. J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 227-228.

²⁸⁹ (a) Martín, M. J.; Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4235-4238. (b) Martín, M. J.; Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7705-7708.



Esquema 3.14.

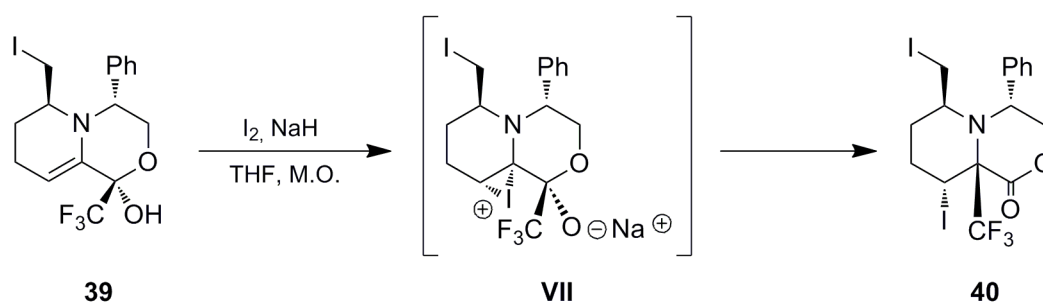
Para poder establecer nuestra propuesta mecanística, se recopiló y analizó la información experimental obtenida durante la optimización de la síntesis de este compuesto, que ha sido descrita en el capítulo anterior:

1. El bicyclo diyodado **40** se forma a partir de la enamina **39**.
2. Para que se produzca la transposición de CF₃, debemos aplicar calor y adicionar un exceso de yodo y base.
3. La transposición es más rápida en presencia de una base lo suficientemente fuerte como para desprotonar el grupo hidroxilo del lactol.
4. Únicamente se ha observado la formación de un diastereoisómero.

También se consideró si las dos transformaciones que tienen lugar, es decir, la adición de yodo y la transposición de CF₃, ocurren en un solo paso o en dos etapas consecutivas. Mediante cálculos teóricos con modelos simplificados, no pudo encontrarse el estado de transición correspondiente a un mecanismo concertado por lo que nos decantamos por el mecanismo en dos pasos.

Por otra parte, la reacción sucede en un medio fuertemente básico debido a los 2,5 equivalentes de NaH que se adicionan. En consecuencia y debido a la mayor rapidez de las reacciones ácido-base en comparación a otras transformaciones, en todos los cálculos el hidroxilo del lactol se encuentra desprotonado en forma de alcóxido. Así mismo, tampoco se pudo encontrar un estado de transición en el que la transposición ocurriera con este grupo protonado, lo que justifica la necesidad experimental de utilizar una base fuerte como el NaH. El catión Na⁺ también fue incorporado en los cálculos formando un par iónico con los oxígenos del ciclo morfolinónico.

En base a estas consideraciones y cálculos preliminares, el mecanismo inicialmente propuesto fue el siguiente: el doble enlace enamínico del biclo monoyodado **39**, en presencia de una mayor cantidad de yodo y una base fuerte capaz de desprotonar el grupo hidroxilo, reacciona con una segunda molécula de yodo formándose el catión yodonio **VII**, fuertemente electrófilo, sobre el que se adiciona el resto trifluorometilo a través de una transposición concertada, la cual permitiría justificar la diastereoselectividad observada (Esquema 3.15).



Esquema 3.15.

A continuación, se analizó computacionalmente cada una de las etapas de este mecanismo por separado, utilizando el funcional Becke3LYP y la base 6-31G* para los átomos de C, H, N, Na, O, y F y el pseudopotencial LANL2DZ para el átomo de yodo.

a) Reacción de adición de yodo al doble enlace enamínico.

Los conformeros de una molécula pueden tener diferentes propiedades, incluyendo estabilidad y reactividad química. En consecuencia, se realizó un análisis conformacional de nuestras moléculas en el que únicamente fueron considerados los conformeros resultantes de la disposición axial o ecuatorial de los sustituyentes del biclo. Aunque los anillos no presentan una conformación de silla “perfecta” debido a la presencia de doble enlaces y heteroátomos, se ha atribuido el nombre de axial o ecuatorial a la disposición relativa de estos grupos. A modo de ejemplo, en la figura 3.5 se muestran los distintos conformeros del sustrato de partida **39** que corresponde al cálculo **VIII** en el que se ha incluido la molécula de yodo y el catión sodio. Así, la figura 3.5A es el conformero con los grupos CH₂I, fenilo y trifluorometilo en posición axial, aunque los sustituyentes presentes en el anillo de morfolina

se encuentran ligeramente enfocados hacia el exterior y no están completamente perpendiculares al ciclo. En el conformero B (Figura 3.5B), el fenilo y trifluorometilo siguen en posición axial pero el CH₂I ha pasado a una posición ecuatorial. Por último, la figura 3.5C tiene el fenilo y trifluorometilo en posición ecuatorial mientras que el CH₂I queda en una disposición pseudo-axial. El conformero restante no pudo ser localizado pues probablemente, la presencia del enlace imino con todos sus sustituyentes situados casi en un mismo plano resulta incompatible con la colocación simultánea del grupo fenilo en ecuatorial y el CH₂I en axial.

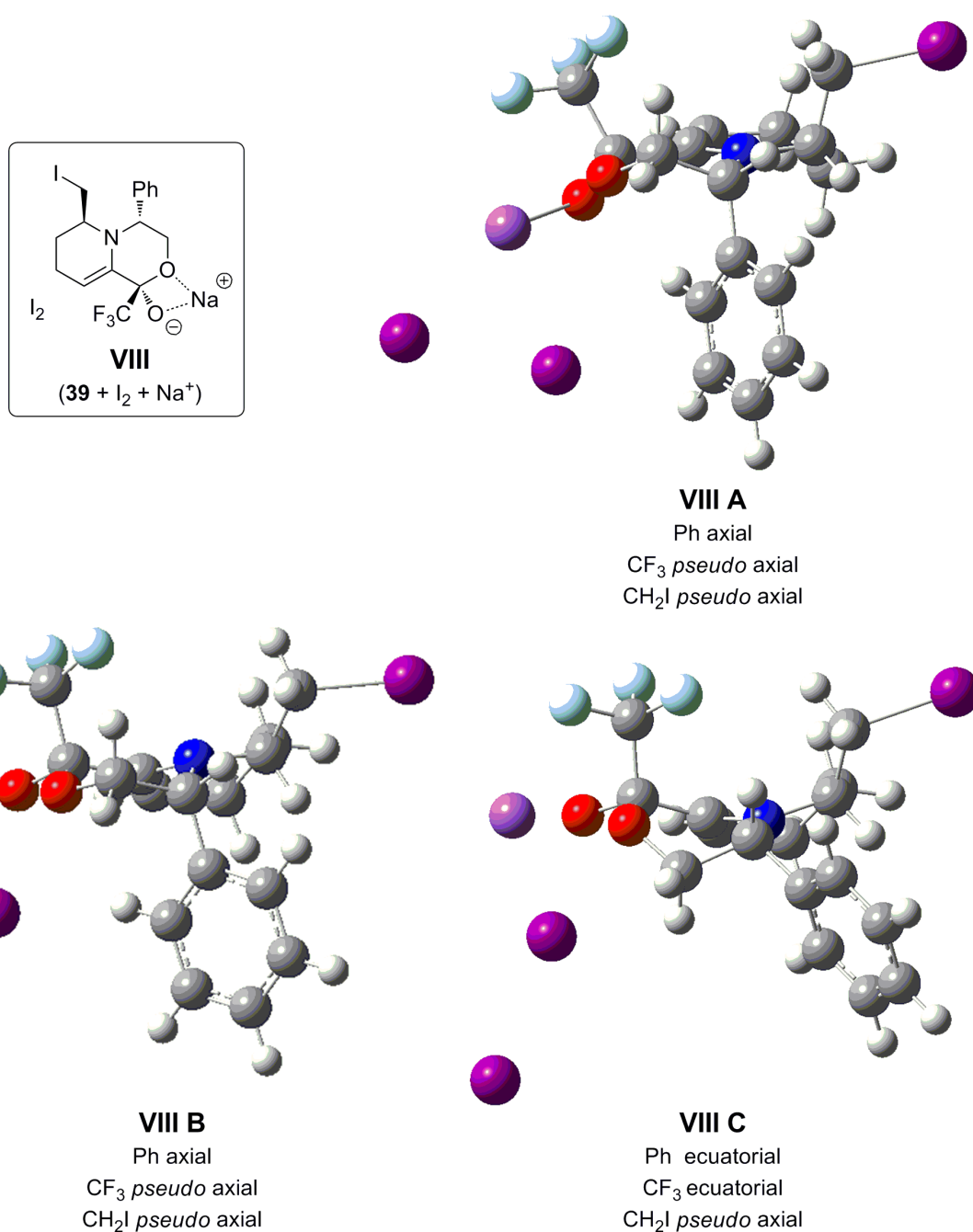
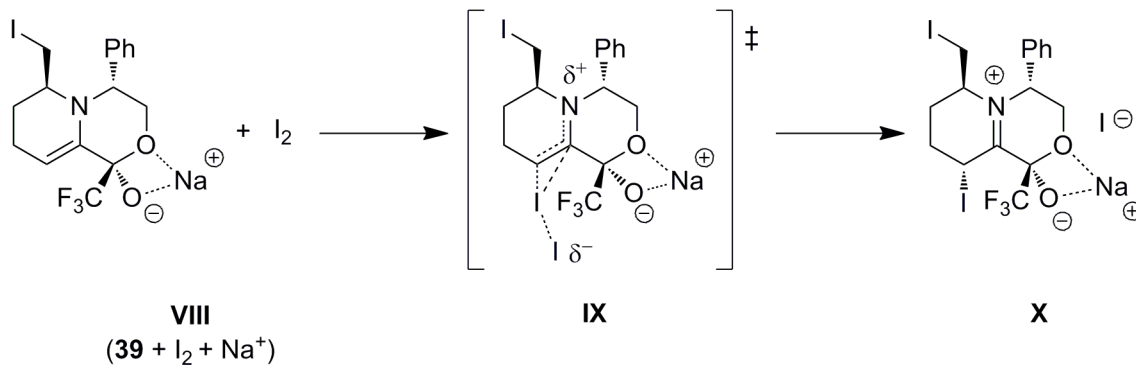


Figura 3.5. Conformaciones de la enamina VIII optimizadas a B3LYP/6-31G*, LANL2DZ.

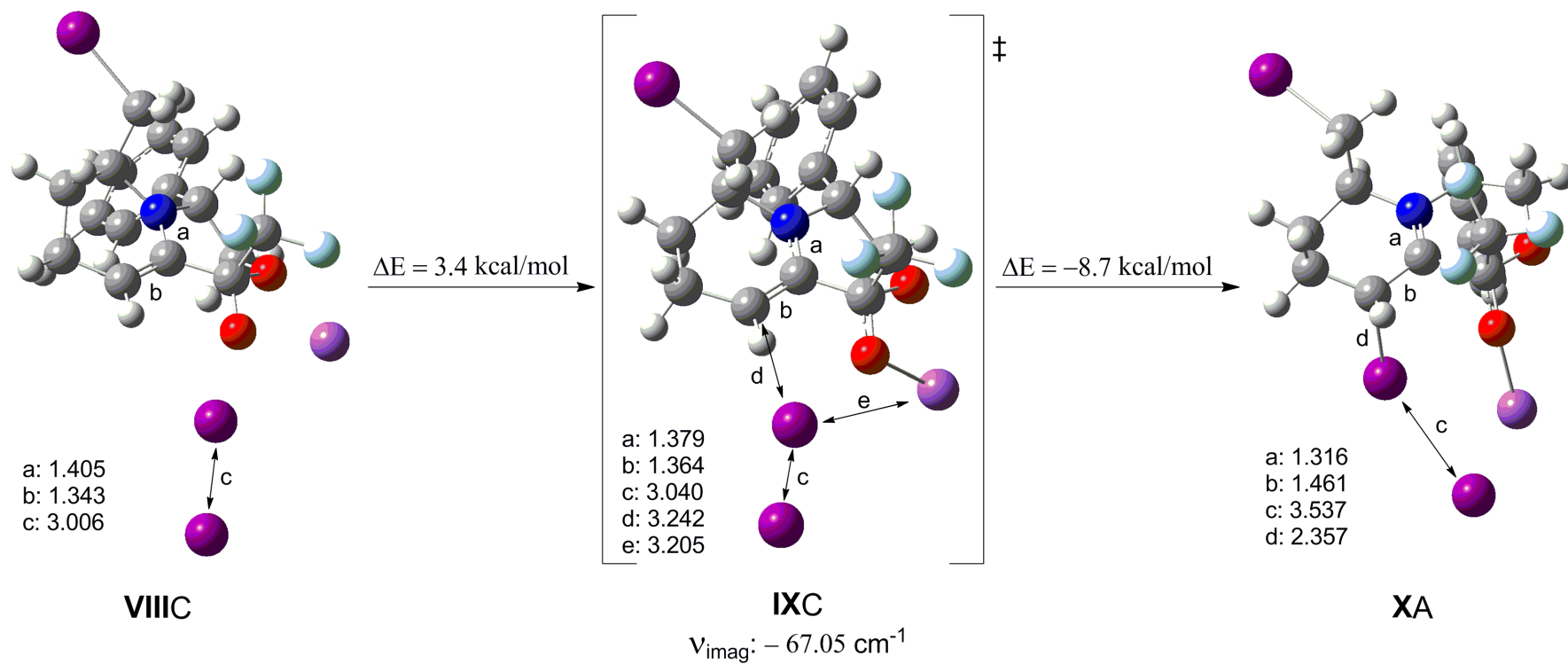
Todos los puntos estacionarios y los estados de transición para la reacción de adición de yodo a la enamina **39** (Esquema 3.16) fueron localizados sobre la superficie de energía potencial.



Esquema 3.16.

En el esquema 3.17 se muestran las geometrías de la reacción global construida con los conformeros de menor energía. Tal como puede observarse, durante el transcurso de la reacción la distancia del enlace C-N disminuye lo que resulta consistente con el hecho de pasar de amina a imina, mientras que el enlace C-C enamínico se alarga de 1.34 a 1.46 Å. También puede observarse el cambio de hibridación del carbono sobre el que se adiciona el yodo ya que de tener una geometría plana pasa a una tetraédrica. Además, la disposición del biciclo es decir, el ángulo que forman ambos anillos entre sí, también varía al volverse doble el enlace fusionado. Al quedar todos los sustituyentes de este enlace situados casi en un mismo plano, el sistema se rigidifica y se vuelve más plano. En el estado de transición, el catión sodio se encuentra parcialmente coordinado al yodo y actúa direccionando la molécula de I₂ hacia el doble enlace, lo que unido al impedimento estérico que genera el grupo trifluorometilo en la otra cara del biciclo, permite explicar la diastereoselectividad del proceso. El modo normal imaginario corresponde a la formación del enlace C-I y tiene un valor bastante pequeño para tratarse de un proceso que implica rotura y formación de enlaces. Si observamos el producto final **X**, en lugar del esperado catión yodonio **VII** que habíamos dibujado en el esquema 3.13, la geometría de esta molécula corresponde a un catión iminio en el que el átomo de yodo se encuentra unido exclusivamente a uno de los carbonos que presenta hibridación sp³.

Las energías relativas de los puntos estacionarios y estados de transición aparecen representadas en la figura 3.6. La energía de activación es bastante pequeña y puede que la estructura **VIIIC** no sea el verdadero sustrato de partida sino el resultado de una coordinación



Esquema 3.17. Puntos estacionarios para la adición de yodo a la enamina 39. Nivel de cálculo B3LYP/6-31G* -LANL2DZ. (Distancias en Å).

previa de la molécula de yodo con la enamina. Una posible evidencia a esta hipótesis consistiría en la distancia yodo-yodo de 3.06 Å. Por otra parte, la diferente estabilidad de los conforméromos puede justificarse en base a consideraciones estéricas. Así, en el sustrato de partida y el estado de transición, el conforméromos C cuyos grupos trifluorometilo y fenilo se encuentran dispuestos en ecuatorial, son los más estables. La energía necesaria para que se produzca el ataque a través de **IXB** resulta más elevada porque en esta conformación el fenilo está situado de manera que impide la cara del biciclo por donde sucede la adición del yodo. Por último, la conformación más estable del producto final es **XA**, en el que debido al doble enlace de la imina, el fenilo se encuentra en una posición pseudo-ecuatorial y genera poco impedimento estérico. Al contrario, en el conforméromos **XC** el resto trifluorometilo se encuentra casi en perpendicular al plano formado por los anillos. En consecuencia, los sustituyentes del biciclo quedan orientados de una manera más próxima en el espacio, produciéndose una mayor repulsión estérica entre ellos.

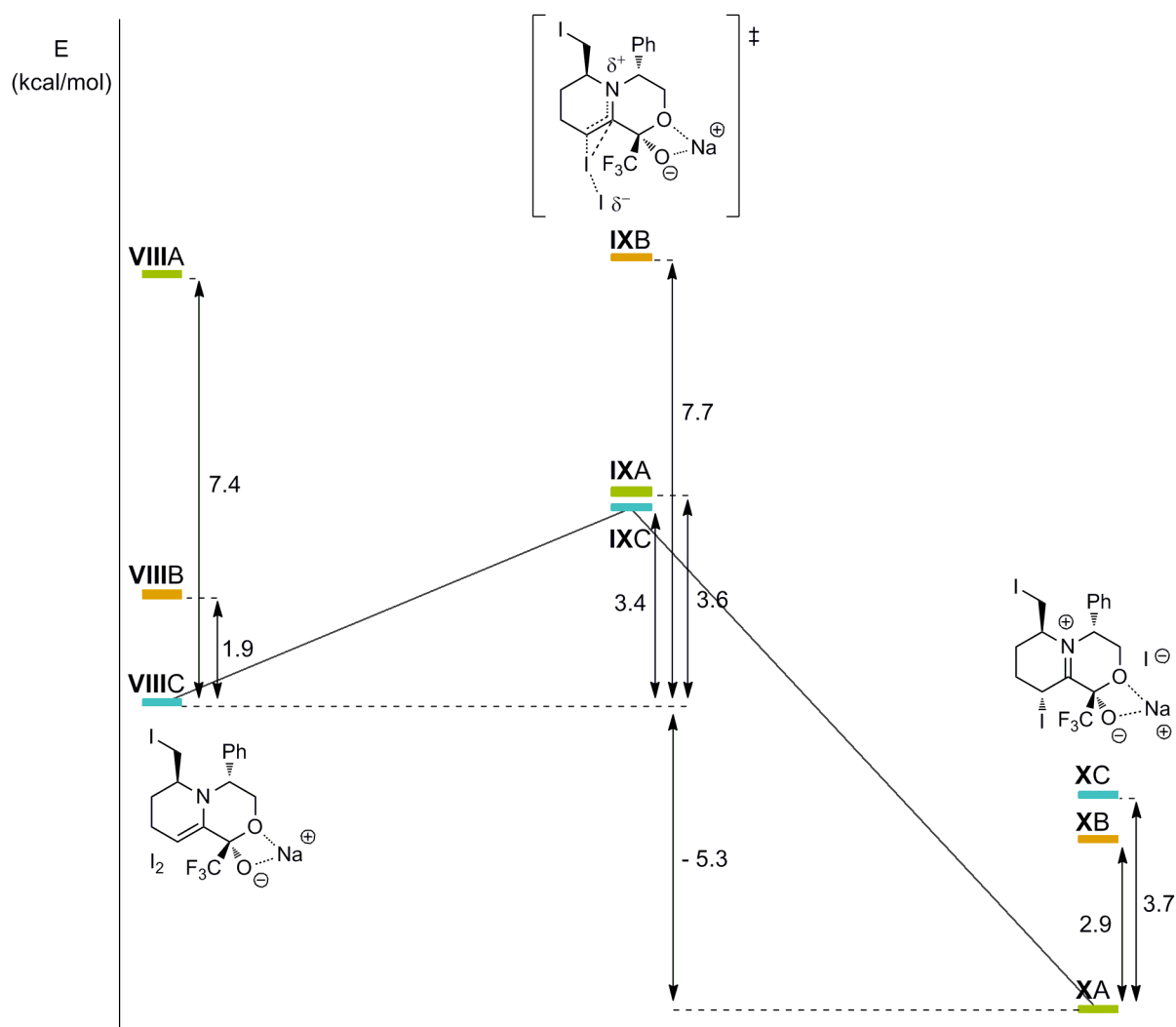
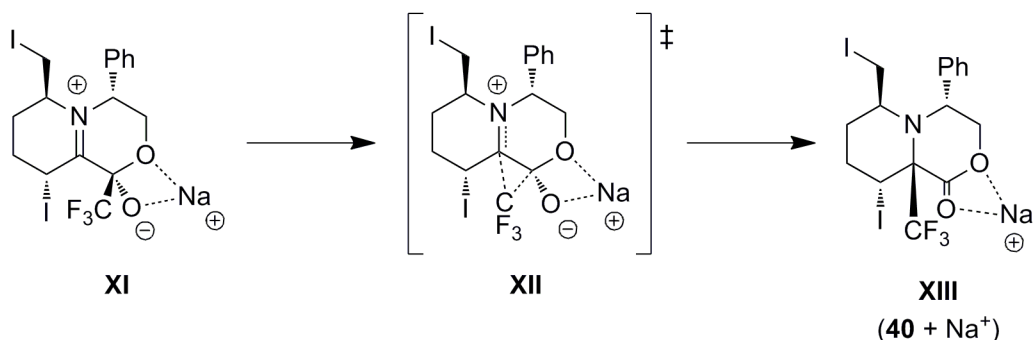


Figura 3.6.

b) Reacción de transposición del grupo trifluorometilo.

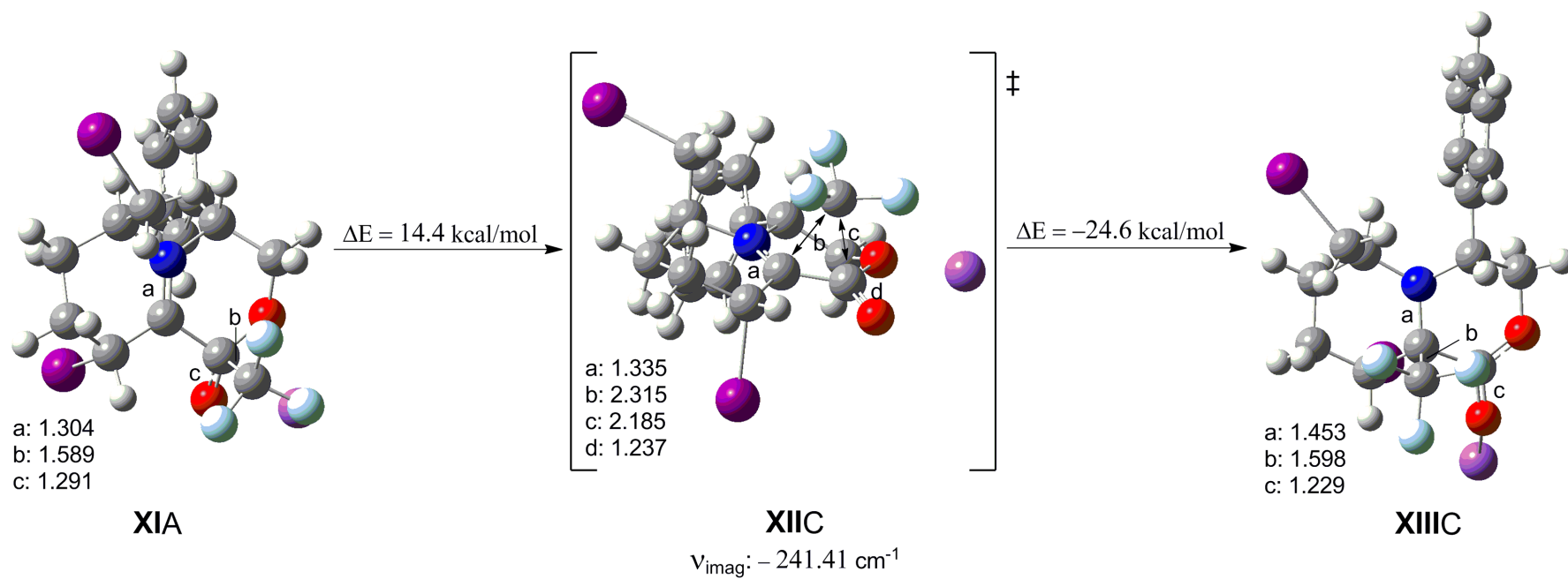
Al igual que en la reacción de adición de yodo a la enamina **39** (**VIII**), se estudiaron los posibles conformeros con respecto a la disposición de los sustituyentes del biciclo y en base a los mínimos se estableció la reacción general (Esquema 3.18). Para simplificar los cálculos, inicialmente se eliminó el anión yoduro del catión iminio **X** dando lugar a **XI**:



Esquema 3.18.

Al observar la geometría del estado de transición que aparece en el esquema 3.19, los átomos N-C-C-O se encuentran en un mismo plano perpendicular al grupo trifluorometilo que está situado ligeramente más cerca del grupo carbonilo que de la imina. El modo normal imaginario corresponde claramente al proceso de transposición. Conforme avanza la reacción, aparte de formarse y romperse los respectivos enlaces C-CF₃, la distancia C-O disminuye (de 1.52 a 1.20 Å) mientras que la distancia C-N aumenta (de 1.29 a 1.44 Å), lo que resulta consistente con la transformación del doble enlace en simple y viceversa. Además los ángulos y la conformación del biciclo también resultan modificados al variar la hibridación de los carbonos implicados en la transposición.

Como ya hemos comentado anteriormente, **XIA** con todos sus sustituyentes en posición axial es el conformero más estable del sustrato de partida (Figura 3.7). Sin embargo, el conformero C da lugar al estado de transición de menor energía ya que en esta conformación, el grupo imino y carbonilo se encuentran casi en un mismo plano, lo que puede favorecer la transferencia del grupo trifluorometilo. Además, en las otras estructuras se produce un mayor número de repulsiones estéricas, especialmente en **XIIB** en el que el CH₂I axial interacciona con el trifluorometilo. Por último, la conformación más estable del producto final **XIIIC** (40 + Na⁺) es aquella con el fenilo en ecuatorial, predicción que coincide con lo observado experimentalmente en su espectro de RMN de ¹H, en el que se



Esquema 3.19. Puntos estacionarios para la transposición del grupo trifluorometilo. Nivel de cálculo B3LYP/6-31G* -LANL2DZ (Distancias en Å)

producen acoplamientos *trans*-diaxiales entre las señales de los protones del resto fenilglicinol.

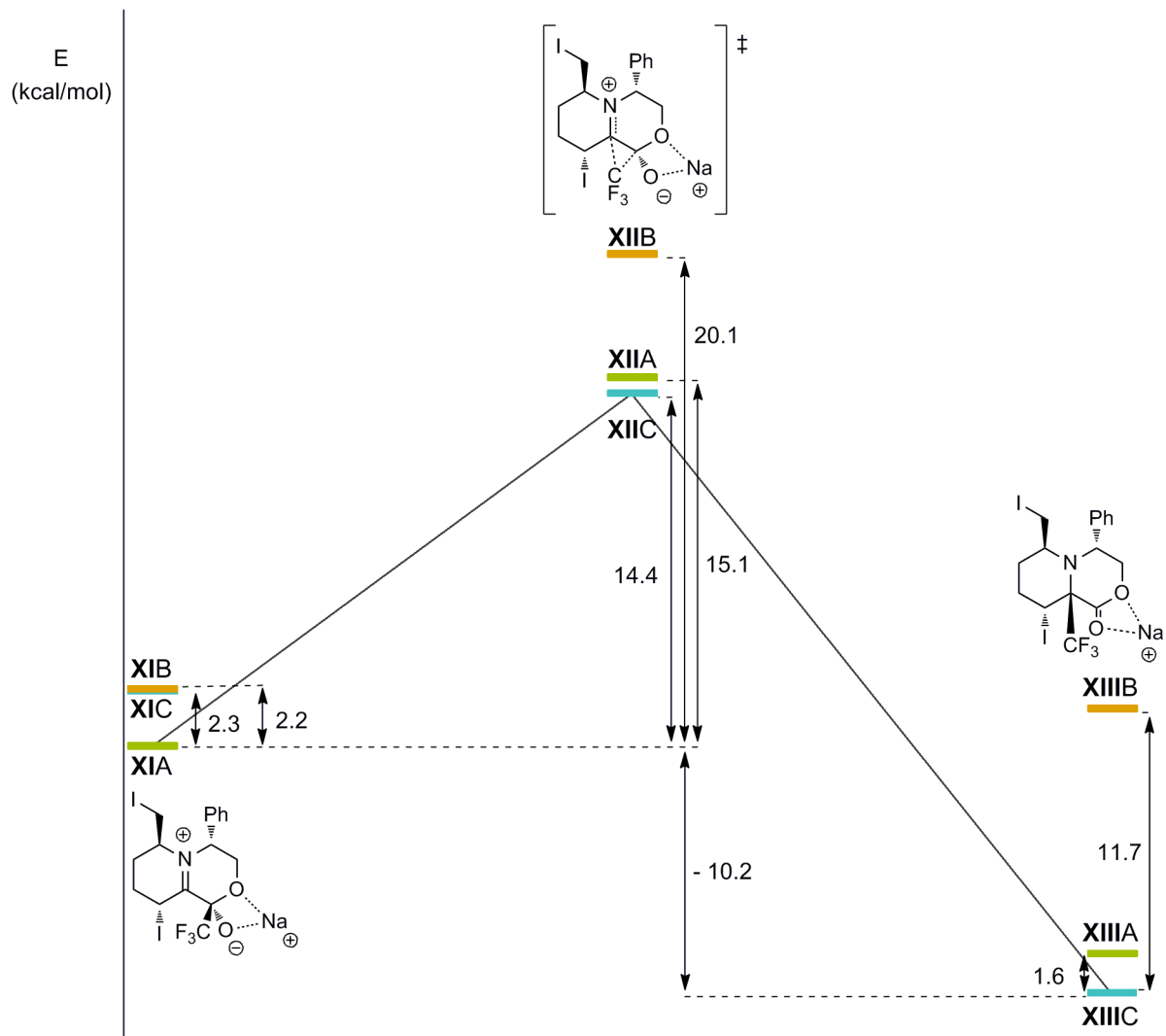
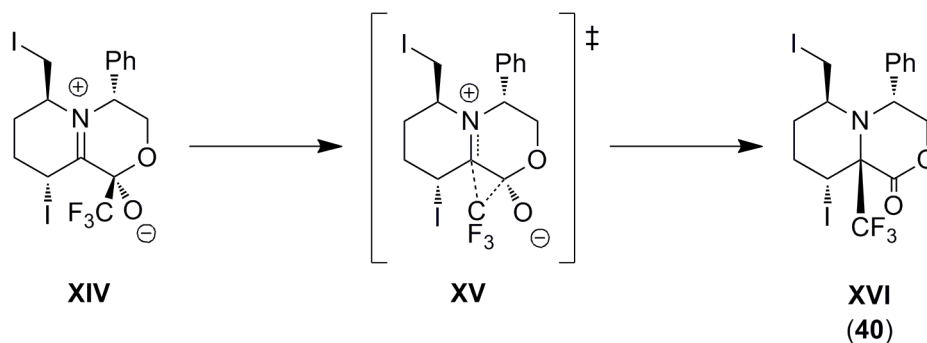


Figura 3.7.

A diferencia de la adición de yodo a la enamina, la energía de activación no depende de la presencia del catión sodio pues aunque al producirse la transposición se rompe el par iónico que forman el alcóxido y el sodio, lo que supone un coste energético adicional, éste debe compensarse con la interacción estabilizante entre el grupo trifluorometilo y el catión sodio. Esto se comprobó al localizar al mismo nivel que los cálculos anteriores, los puntos estacionarios y estados de transición para la transposición de trifluorometilo en ausencia de Na⁺ (Esquema 3.20).



Esquema 3.20.

Al comparar el perfil energético de esta transformación (Figura 3.8) con el de la transposición en presencia de sodio (Figura 3.8), la energía de activación presenta un valor similar. En este caso, la reacción es mucho más exotérmica, ya que al ser el producto final **XVI** una especie neutra sin separación de carga resulta mucho más estable que el sustrato de partida **XIV**.

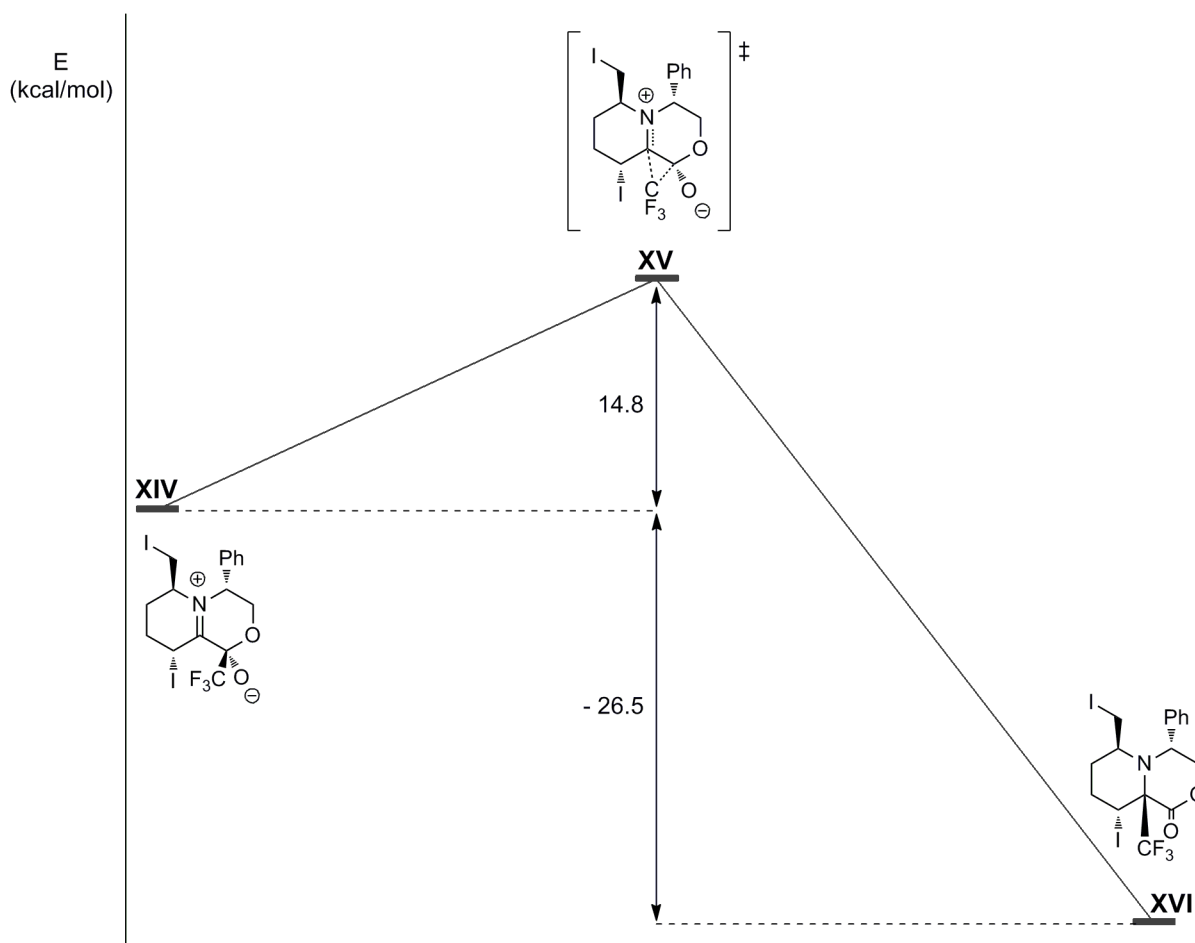
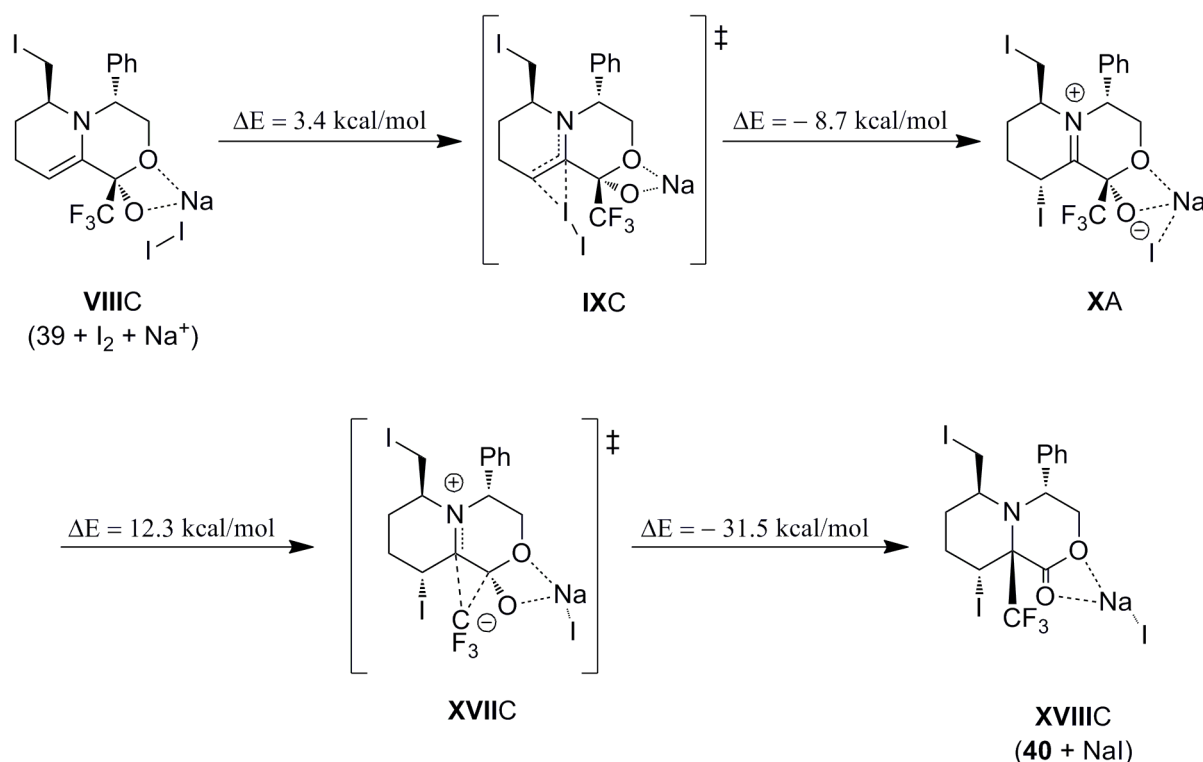


Figura 3.8.

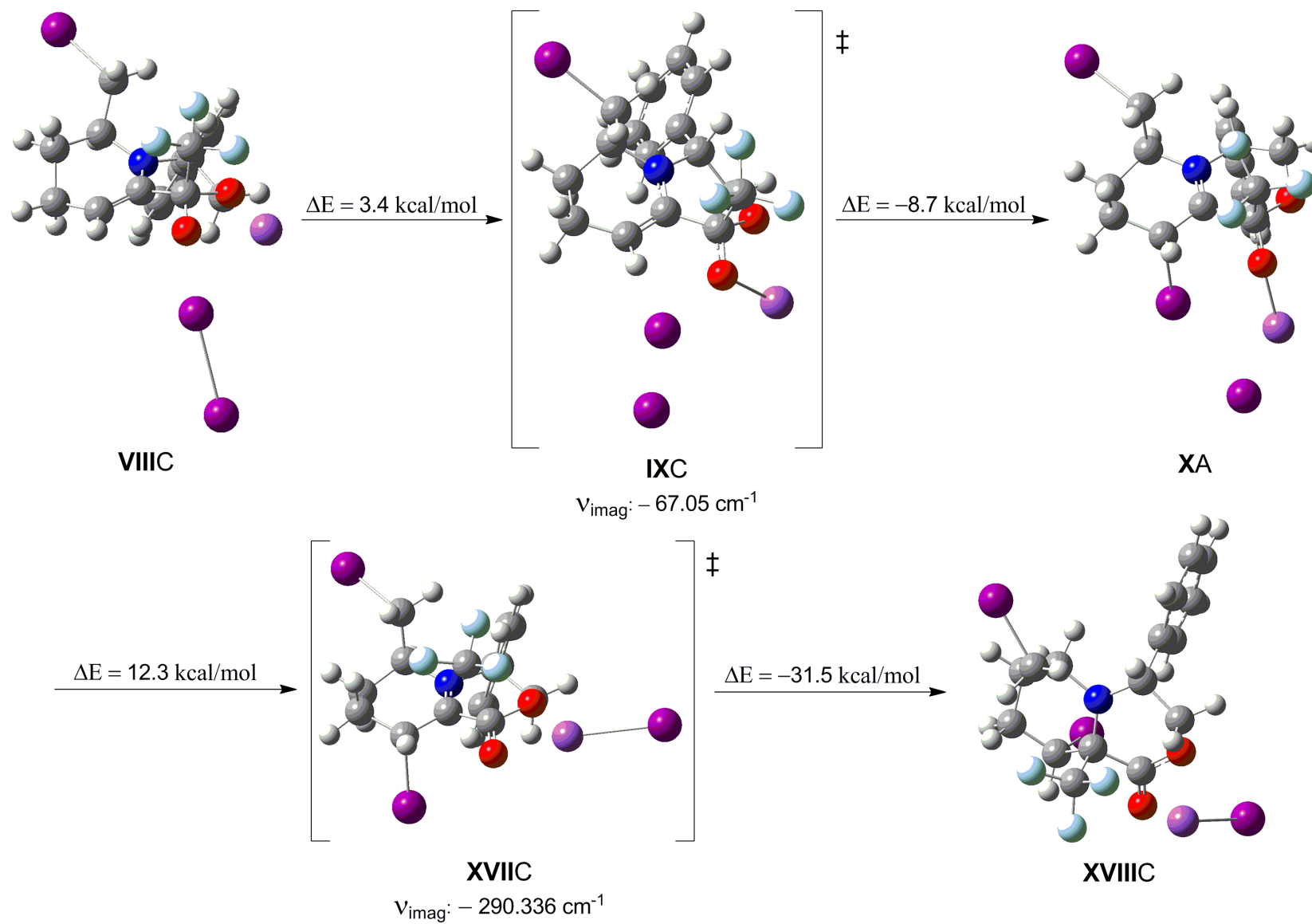
c) Reacción completa.

Finalmente, para estudiar la transformación completa del producto **39** en **40** se añadió un anión yoduro al estado de transición de la transposición de trifluorometilo **XII** y al producto final **XIII** (dando lugar a **XVII** y a **XVIII**, respectivamente) y se optimizaron estas estructuras (Esquema 3.21). Las geometrías de los puntos estacionarios localizados se muestran en el esquema 3.22.



Esquema 3.21.

La transposición del grupo trifluorometilo constituye la etapa limitante del proceso, aunque como resultado de la presencia del anión yoduro, la energía de activación de esta etapa se reduce notablemente al formar el sodio un par iónico con el yoduro y no con el oxígeno cargado (Figura 3.9). Aun así, queda justificada la necesidad de aplicar calor para que ocurra la formación de **40** (XVIII), ya que la eliminación de yodo en **X** para dar lugar a la enamina de partida **VIII** tiene una energía de activación menor que la correspondiente a la transposición.



Esquema 3.22. Puntos estacionarios para la transformación de 38 en 39. Nivel de cálculo B3LYP/6-31G*,LANL2DZ (Distancias en Å).

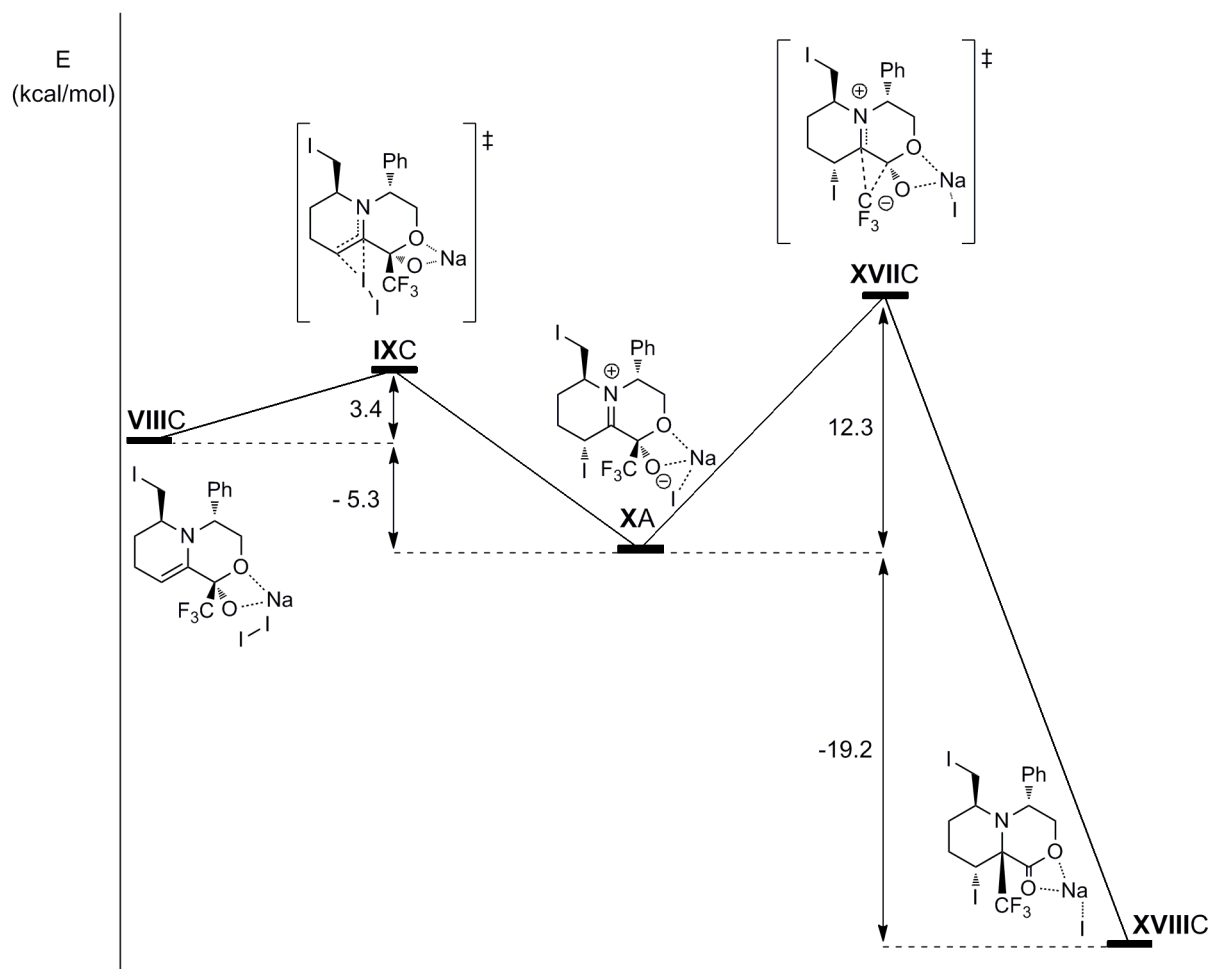


Figura 3.9.

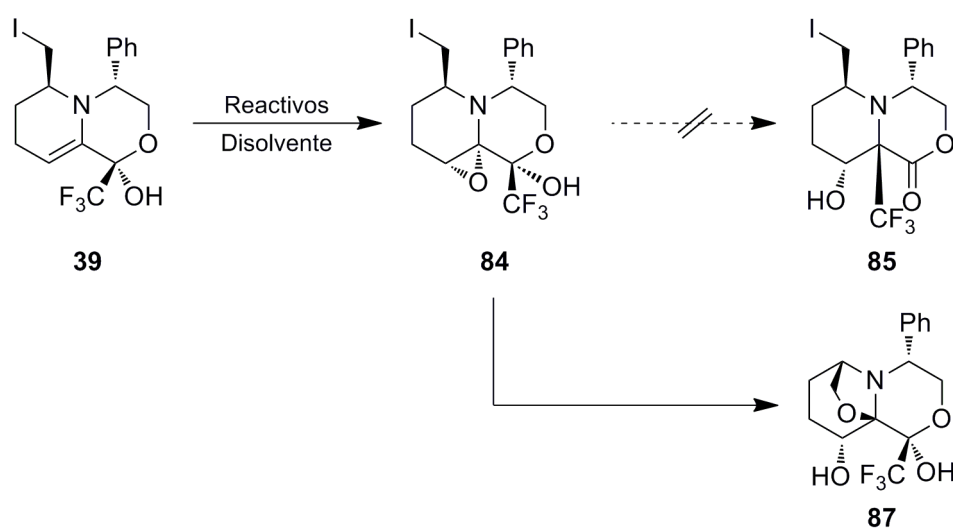
3.3.- 2. Estudio de la aplicación sintética de la transposición del grupo trifluorometilo.

En este segundo apartado se ha seguido investigando a nivel experimental la reacción de transposición con el objetivo de producir esta migración en otros sustratos y aumentar de esta manera, su versatilidad sintética.

3.3.- 2.1. Epoxidación de la enamina 39.

La formación del epóxido **84** en lugar del catión yodonio podría favorecer también la transposición del grupo CF₃ dando lugar al compuesto **85**. Así, empleando como sustrato de partida el biciclo **39** se procedió a epoxidar su doble enlace enamínico (Tabla 3.1). El *t*-BuOOH y el *m*-CPBA condujeron a la formación de una mezcla compleja (Entradas 1 y 2), por lo que decidió aplicarse el procedimiento desarrollado por el grupo de Yang que permite generar *in situ* metil-(trifluorometil)dioxirano²⁷³ (Entrada 3). Éste dio lugar como único diastereoisómero y con buen rendimiento, al triciclo **87** cuya estructura fue determinada mediante un análisis por difracción de Rayos X (Figura 3.10).

Tabla 3.1. Epoxidación de la enamina 39.



Entrada	Reactivos	Disolvente	Resultado
1	<i>t</i> -BuOOH, VO(acac) ₂ .	Tolueno	mezcla compleja
2	<i>m</i> -CPBA.	CH ₂ Cl ₂	mezcla compleja
3	CF ₃ COCH ₃ , Na ₂ EDTA, NaHCO ₃ , Oxona.	MeCN, H ₂ O.	74%

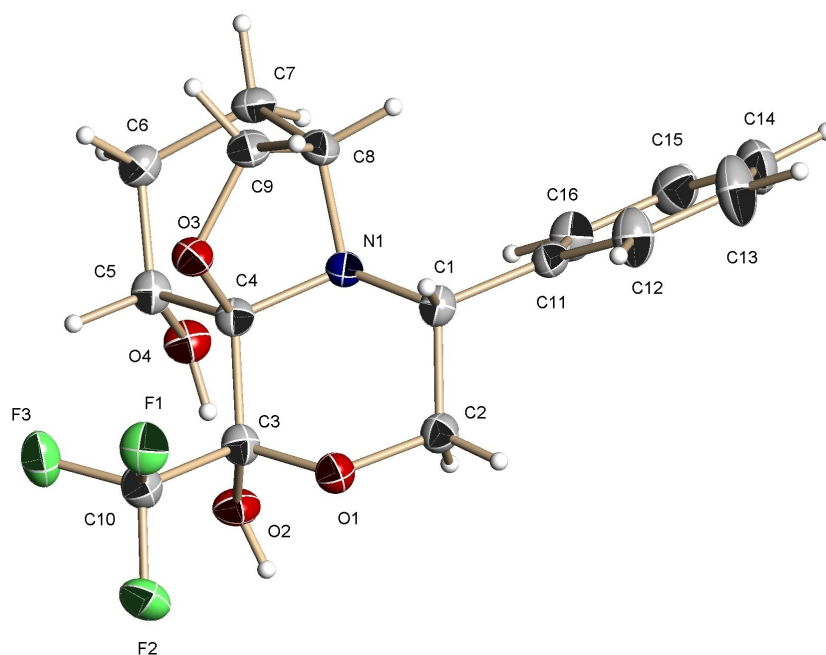
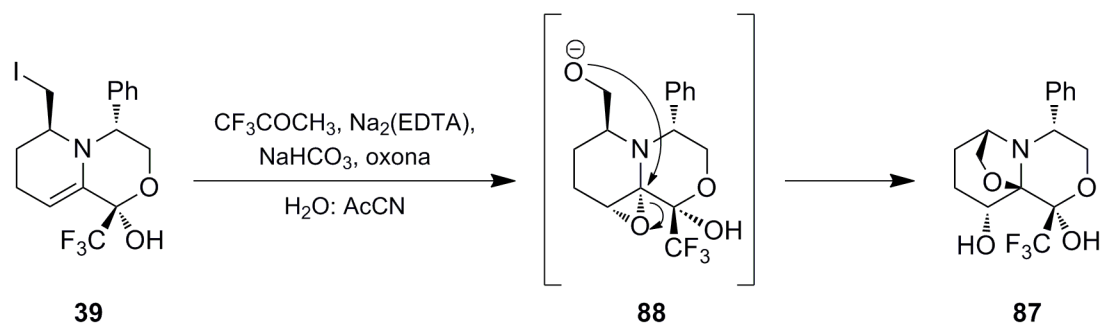


Figura 3.10.

La formación del compuesto **87** pudo explicarse por adición selectiva de metil-(trifluorometil)dioxirano por la cara *Re* de la enamina **39** seguida de sustitución del yoduro primario por oxígeno, que al atacar al carbono más electrofílico del epóxido intermedio **88** produjo su apertura (Esquema 3.23).

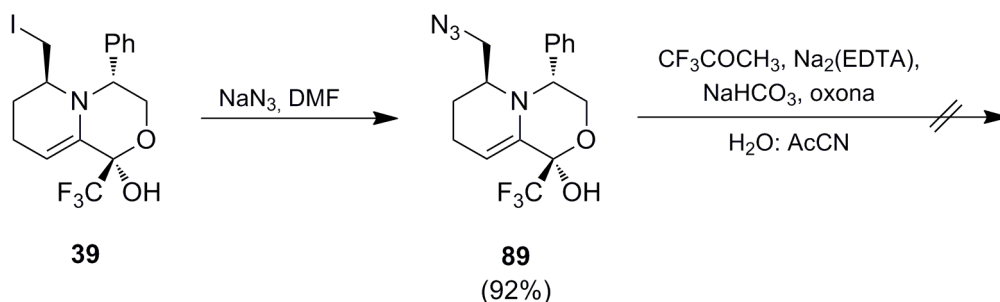


Esquema 3.23.

Seguidamente, se intentó promover la transposición de CF_3 calentando por irradiación con microondas una disolución en THF del compuesto **87** con 2 equivalentes de NaH pero el sustrato de partida se recuperó mayoritariamente. La presencia del éter en la misma cara que el grupo trifluorometilo podía impedir estéricamente que la transposición tuviera lugar o bien el carbono en alfa al átomo de nitrógeno no se encontraba suficientemente activado en este sistema. En consecuencia, basándonos en el estudio teórico del mecanismo de reacción, el cual indicaba que la transposición sucedía a través de un catión iminio, se pensó formar el

correspondiente catión a partir de **87**, mediante un tratamiento con TFA a baja temperatura. Sin embargo, tampoco se observó la migración del resto trifluorometilo.

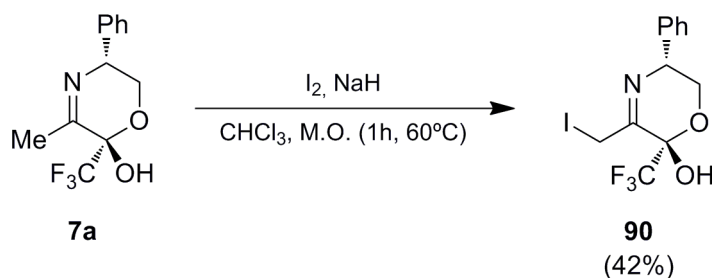
Por otro lado, se llevó a cabo la sustitución del átomo de yodo de la enamina **39** por un grupo azida previamente a la reacción con el metil(trifluorometil)dioxirano (Esquema 3.24). Con esta transformación se pretendía evitar la apertura intramolecular del epóxido **87**. No obstante, al epoxidar el compuesto **89** se obtuvo una mezcla compleja de productos.



Esquema 3.24.

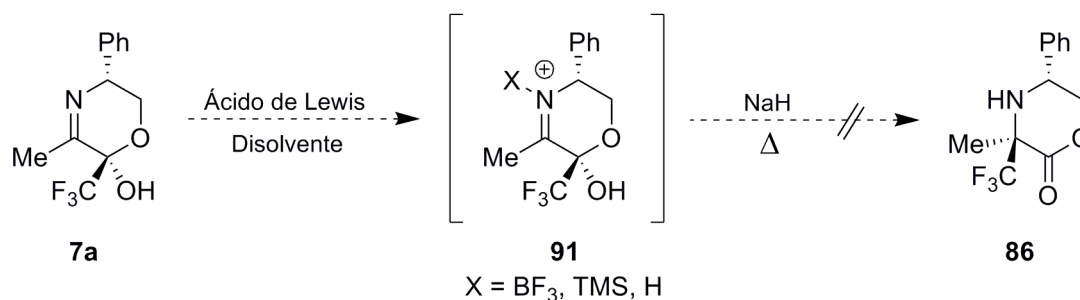
3.3.- 2.2. Síntesis de α -(trifluorometil)aminolactonas monocíclicas.

Para preparar otras clases de compuestos resultaba también interesante poder repetir la transposición en un sistema que no implicara la existencia de un biciclo. Con este objetivo, se eligió como sustrato de partida el iminolactol **7a** cuya preparación ha sido descrita en el capítulo 1, y en una primera aproximación, se sometió a las condiciones optimizadas de yodación-transposición (Esquema 3.25). Éstas produjeron la adición de yodo pero no la migración del grupo trifluorometilo por lo que se aisló con un rendimiento del 42%, el iminolactol monoyodado **90** que no pudo caracterizarse de manera completa ya que descomponía con facilidad.



Esquema 3.25.

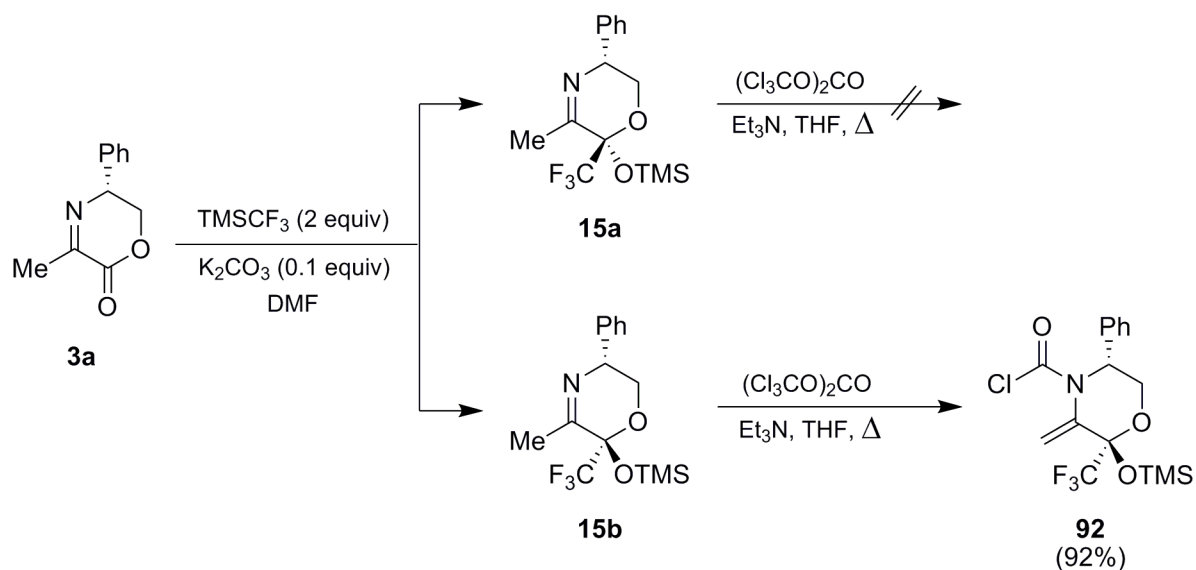
De acuerdo con nuestro estudio teórico, la formación del catión iminio en **7a** previa al calentamiento en presencia de base, podía constituir la clave para obtener el resultado deseado. Por tanto, se agitó una disolución de este compuesto con distintos ácidos de Brønsted o de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf o CF_3COOH) y seguidamente, se adicionó NaH y se aplicó calor (Esquema 3.26). Aunque distintas condiciones de temperatura fueron evaluadas, en todos los ensayos se recuperó el sustrato de partida **7a** o se produjo la descomposición del mismo.



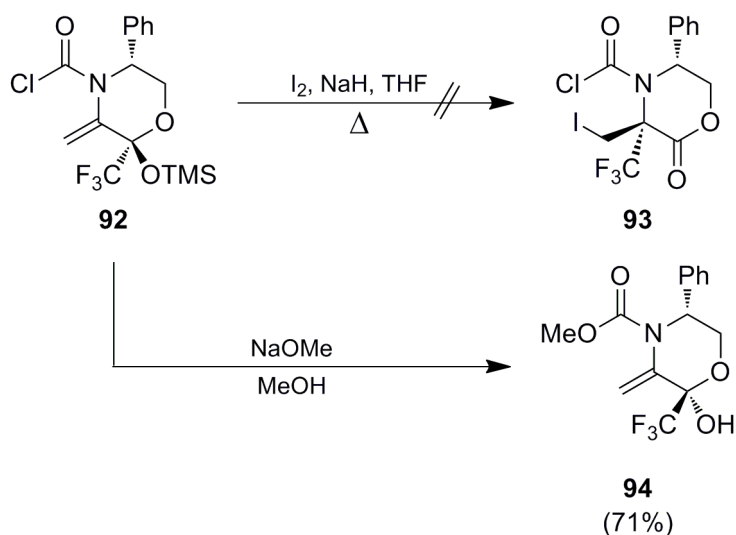
Esquema 3.26.

El catión iminio también podría prepararse a través de la acilación del átomo de nitrógeno por lo que decidió emplearse con este fin, un procedimiento experimental para la síntesis de *N*-vinilcarbamoilos que había sido desarrollado en nuestro grupo de investigación y que consistía en la reacción de cetiminas con trifosgeno.²⁹⁰ Para evitar que el grupo hidroxilo del compuesto **7a** reaccionara con el $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, se utilizaron como sustratos de partida los correspondientes aminolactoles TMS-prottegidos **15a** y **15b**, cuya preparación ha sido descrita en el capítulo 1 (Esquema 3.27). Cada uno de estos compuestos por separado, se disolvió en THF, se le adicionó 1 equivalente de trifosgeno, 1.1 equivalentes de Et_3N y se calentó a reflujo durante 1 hora. Sorprendentemente, mientras que el diastereoisómero **15b** se transformó con excelentes rendimientos en el producto esperado **92**, **15a** no reaccionó y al aumentar el tiempo de calentamiento se obtuvo una mezcla compleja en la que se identificó el producto de adición en muy baja proporción.

²⁹⁰ García de la Torre, M. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, 2001.



En consecuencia, se siguió trabajando únicamente con el producto **92** que fue sometido a las condiciones habituales de yodación-transposición (Esquema 3.27). Al formarse una mezcla compleja, se llevó a cabo la sustitución del átomo de cloro por un grupo metoxi con el objetivo de descartar la posibilidad de que hubiera dado lugar a reacciones secundarias. El tratamiento de **92** con 2 equivalentes de MeONa provocó además la eliminación del grupo trimetilsililo, aislándose el compuesto **94** con un rendimiento del 71% (Esquema 3.28).



Anteriormente había sido observado que la desprotección del grupo hidroxilo en los compuestos **15a** y **15b** producía la equilibración de los posibles lactoles diastereoisómeros a

su forma más estable. En el compuesto **92**, esta epimerización conduciría a la inversión de la configuración del carbono en α al grupo trifluorometilo por lo que para comprobar si había sucedido y al mismo tiempo confirmar la configuración del compuesto **94**, se llevó a cabo un experimento ^1H - ^{19}F Hoesy (Figura 3.11). Sin embargo, únicamente se observó efecto nOe con el protón del grupo hidroxilo debido a la disposición ecuatorial del CF_3 . Por tanto, aunque un efecto nOe negativo no resulta una prueba concluyente, el otro diastereoisómero **94'** probablemente hubiera generado un pico de cruce adicional con el protón axial del CH_2 del fenilglicinol.

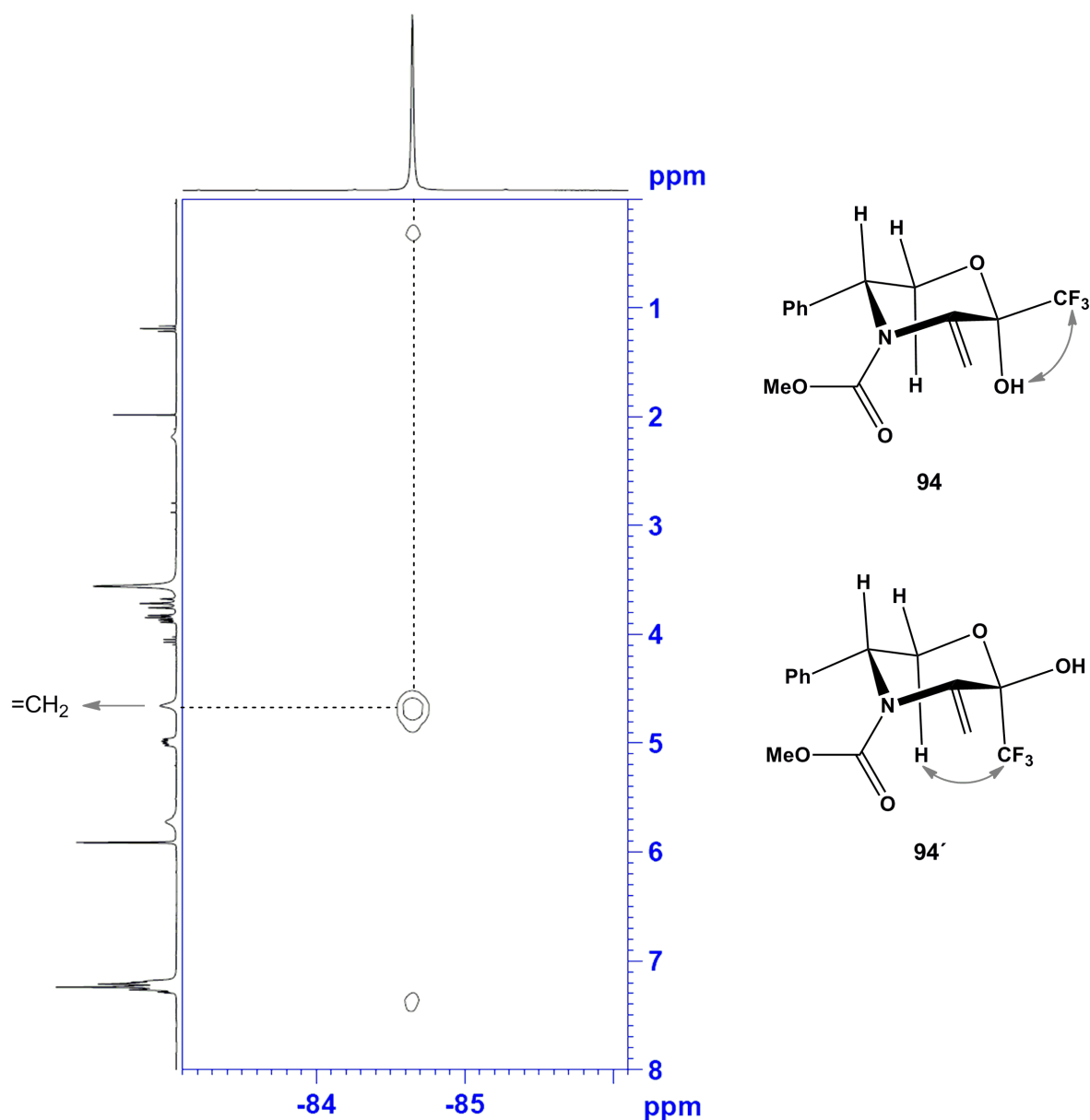
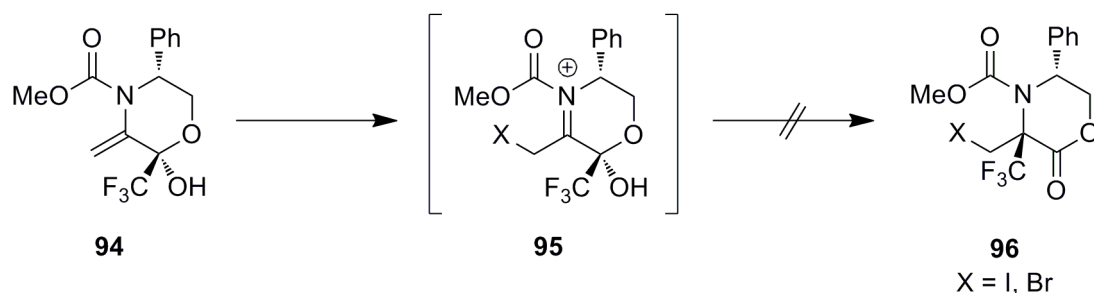


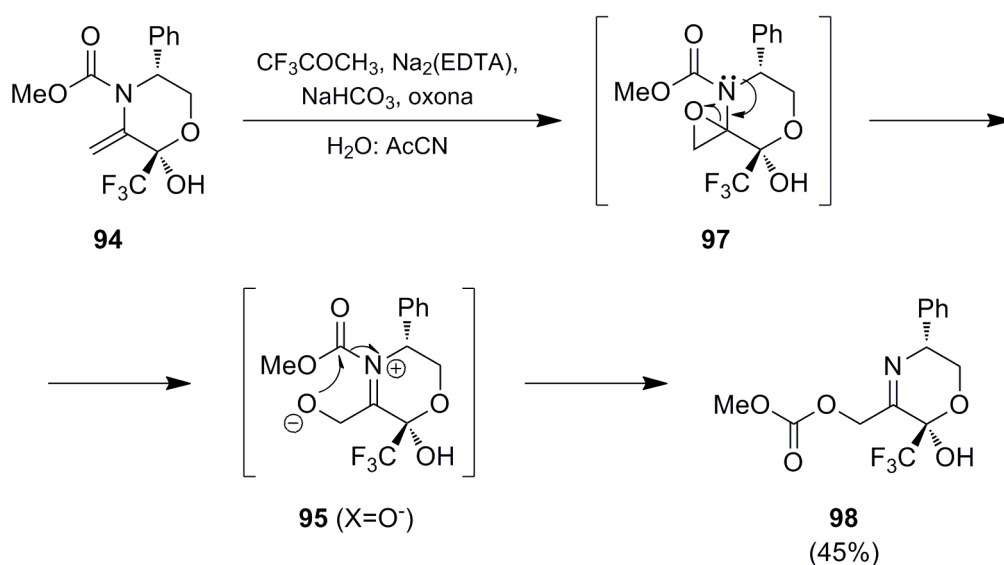
Figura 3.11. Espectro ^1H - ^{19}F HOESY del compuesto **94** en CDCl_3 .

Finalmente, se llevó a cabo la yodación del doble enlace del compuesto **94** con el objetivo de formar el catión iminio **95** y producir la transposición. Sin embargo, tanto bajo las condiciones habituales como empleando ICl^{291} se recuperó el sustrato de partida. Por otro lado, otros tipos de adición como la bromación con NBS,²⁹² provocaron su descomposición en una mezcla compleja (Esquema 3.29).



Esquema 3.29.

La dihidroxilación con OsO_4 y las epoxidaciones empleando *m*-CPBA o *t*-BuOOH en presencia de $\text{VO}(\text{acac})_2$ tampoco permitieron obtener los productos deseados. Únicamente con metil-(trifluorometil)dioxirano²⁷² pudo funcionalizarse el doble enlace de **94**. Sin embargo, al generarse el catión iminio **95** por apertura del epóxido **97**, en lugar de la transposición del grupo CF_3 ocurrió la migración del resto metoxycarbonilo tal como se dedujo al aislar e identificar el producto mayoritario **98** (Esquema 3.30). En consecuencia, se concluyó que estas moléculas no resultaban unos sustratos adecuados para reproducir la transposición del grupo fluorado.



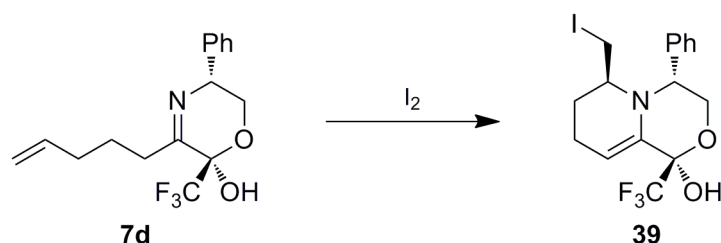
Esquema 3.30.

²⁹¹ Wen, S.-G.; Liu, M. W.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4342-4344.

²⁹² Hurley, P. B.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4131-4138.

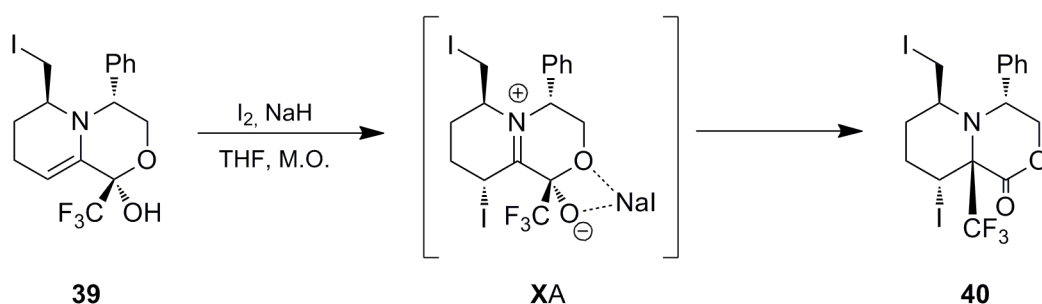
3.3.- 4. Conclusiones.

1. Se ha explicado mediante cálculos computacionales la ciclación del iminolactol trifluorometilado **7d** para dar lugar al compuesto **39** (Esquema 3.31). La completa diastereoselectividad con que se produce esta reacción ha sido atribuida al impedimento estérico que origina el grupo fenilo del auxiliar quiral.



Esquema 3.31.

2. Se ha propuesto un mecanismo para la reacción de transposición del grupo trifluorometilo que ha sido estudiado computacionalmente (Esquema 3.32). Los cálculos teóricos han puesto de manifiesto que se trata de un proceso exotérmico constituido por dos etapas. En la primera de ellas se produce la adición de yodo al doble enlace enamínico en **39** para dar lugar a un catión iminio y en la segunda, que es la etapa limitante de la transformación, se produce la transposición del grupo trifluorometilo de manera concertada.



Esquema 3.32.

3. Se ha investigado la aplicabilidad de la transposición de CF₃ en otro tipo de sustratos y bajo otro tipo de condiciones experimentales.

3.4. Parte experimental.

3.4.- 1. Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{19}F y ^{13}C se obtuvieron con un espectrómetro *Brüker* 300 a unas frecuencias de 300 MHz, 282.4 MHz y 75.5 MHz para cada tipo de espectro respectivamente, utilizando deuterocloroformo (CDCl_3) como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón, triclorofluorometano (0.00 ppm) para los espectros de flúor y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (*micromass*). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros de FAB fue de 30000 V.

El análisis por difracción de rayos X fue realizado en el SIDI (Servicio Interdepartamental de Investigación) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Büchi Melting point P-450".

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-1020.

La evolución de todas las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), las cuales se llevaron a cabo en sílica gel activa al UV (Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio) y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda. En determinados casos, se emplearon reactivos reveladores ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, KMnO_4 o vainillina).

Las cromatografías de columna *flash* se llevaron a cabo utilizando sílica gel Kiesel gel

60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*.

Las reacciones que han requerido calentamiento por irradiación con microondas se han llevado a cabo en un reactor monomodo *Biotage* modelo "Initiator". Para cada experimento se ha definido los parámetros de tiempo y temperatura siendo la potencia variable y controlada por el aparato.

3.4.- 2. Disolventes y reactivos.

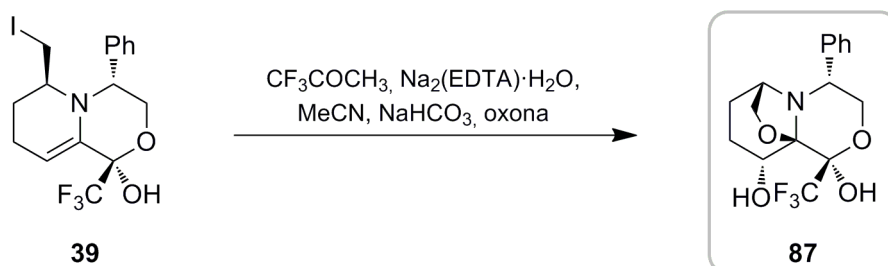
Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y destilaron previamente a su uso.¹⁹⁴

El THF se secó sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno.

Los reactivos utilizados en todas las reacciones, proceden de fuentes comerciales (*Aldrich*, *Fluka* o *FluoroChem*) y no se sometieron a una purificación previa.

3.4.- 3. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

3.4.- 3.1. Síntesis de (-)-(1*R*,2*R*,5*R*,7*S*,10*R*)-5-fenil-2-(trifluorometil)-6-aza-3,11-dioxatriciclo[5.3.2.0^{1,6}]dodecano-2,10-diol (87).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 188 mg de **39** (0.428 mmol) en 4.3 mL de MeCN, se le añadió 1.712 mL de una disolución $4 \cdot 10^{-4}$ M de Na_2EDTA y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se adicionó 0.514 mL de trifluoroacetona (5.735 mmol) y una mezcla de 557 mg de NaHCO_3 (6.634 mmol) y 1.314 g de oxona (2.140 mmol). La disolución así obtenida se agitó durante 6 horas a 0°C y se filtró. Tras extraer con CH_2Cl_2 tres veces la fase acuosa de la reacción, las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 147 mg de **87** (0.339 mmol) como un sólido blanco. **Rendimiento:** 79%. **R_f:** 0.25 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Punto de fusión ($^\circ\text{C}$):** 76-78. **Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$:** -58.4 (c 1.4; CHCl_3).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.44-1.53 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.67-1.77 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.78-1.91 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.94-2.09 (m, 1H, CH_2CH_2), 3.27-3.33 (m, 1H, NCHCH_2), 3.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OH), 3.65-3.76 (m, 2H, $\text{CHPh} + \text{CHPhCH}_2$), 3.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NCHCH_2O), 3.95-4.06 (m, 1H, CHPhCH_2), 4.12-4.21 (m, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{O} + \text{CHOH}$), 7.31-7.42 (m, 5H, Ph), 7.64 (s, 1H, OH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 25.1, 25.3, 58.9, 59.9, 63.3 (c , $^3J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 69.1, 69.4 (c , $^3J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz), 92.9, 94.3 (c , $^2J_{\text{CF}} = 30.8$ Hz), 122.5 (c , $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ Hz), 127.6, 128.6, 129.0, 137.6.

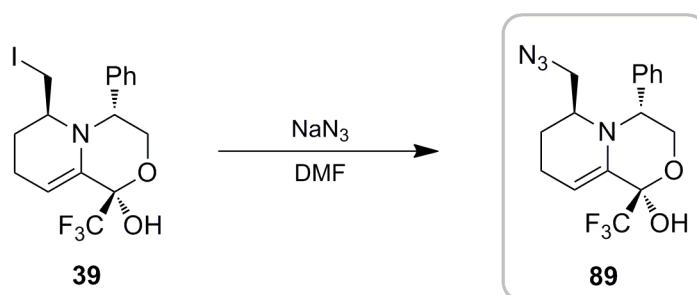
^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -80.4 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 345.1188. Experimental: 345.1180.

Determinación estructural de 87 por difracción de rayos X de monocristal.

Tableta incolora de dimensiones 0.20 x 0.08 x 0.04 mm crecida por evaporación de una disolución CH_2Cl_2 /hexano. Celdilla unidad: $a = 8.7692$ (17) Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 18.630$ (4) Å, $\beta = 90^\circ$, $c = 18.824$ (4) Å, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3075.1$ (10) Å³, sistema cristalino ortorrómbico, grupo espacial $P2(1)2(1)2(1)$, $Z = 8$, $d_{\text{calc}} = 1.492$ mg/m³, coeficiente de absorción: 1.127 mm⁻¹, $F(000) = 1440$. Reflexiones medidas: 18392, de las cuales son independientes: 5453 [$R_{\text{int}} = 0.0402$].

3.4.- 3.2. Síntesis de (-)-(1R,4R,6S)-6-(azidometil)-4-fenil-1-(trifluorometil)-1,3,4,6,7,8-hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1-ol (89).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 40 mg de **39** (0.091 mmol) en 1 mL de DMF, se le adicionaron 12 mg de NaN₃ (0.183 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 30 mg de **89** (0.084 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 92%. **R_f:** 0.27 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -123.8 (*c* 0.8; CHCl₃).

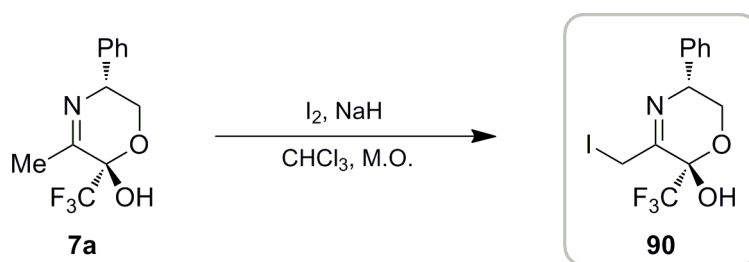
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.45-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.95-2.13 (m, 1H, =CHCH₂), 2.15-2.29 (m, 1H, =CHCH₂), 2.99-3.16 (m, 2H, CHCH₂N₃), 3.19-3.39 (m, 1H, OH), 3.39 (dd, *J* = 11.4, 7.6 Hz, 1H, CHCH₂N₃), 4.02 (s, 1H, CHPhCH₂), 3.99 (s, 1H, CHPhCH₂), 4.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHPh), 5.11-5.22 (m, 1H, C=CH), 7.26-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 18.6, 22.8, 50.8, 52.3, 61.6, 66.2, 94.7 (*c*, ²*J*_{CF} = 32.2 Hz), 101.7, 122.3 (*c*, ¹*J*_{CF} = 285.2 Hz), 128.0, 128.7, 128.9, 137.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -84.7 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₇F₃N₄O₂ [M]⁺: 354.1304. Experimental: 354.1295.

3.4.- 3.3. Síntesis de (2S,5R)-5-fenil-2-(trifluorometil)-3-(yodometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ol (**90**).



Procedimiento Experimental.

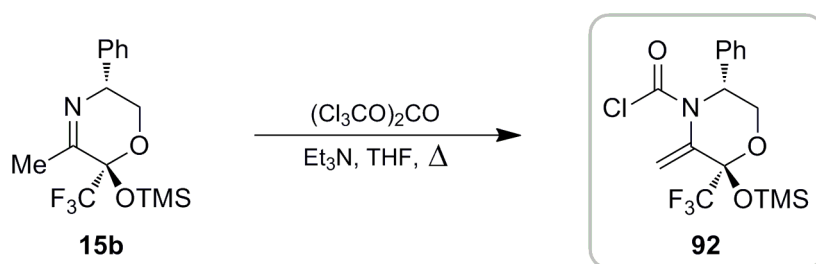
A una disolución de 28 mg de **7a** (0.108 mmol) en 1.1 mL de $CHCl_3$, se le añadió 82 mg de I_2 (0.324 mmol) y 11 mg de NaH (0.270 mmol) y la mezcla se calentó con microondas durante 60 minutos a $60^\circ C$. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Tras secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 16 mg de **90** (0.042 mmol) como un aceite incoloro. **Rendimiento:** 42%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (5:1).

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 3.37-3.52 (m, 2H, $CHPhCH_2 + OH$), 3.99-4.07 (m, 1H, $CHPhCH_2$), 4.26-4.35 (m, 2H, CH_2I), 4.72-4.80 (m, 1H, $CHPh$), 7.27-7.45 (m, 5H, **Ph**).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ : 10.0, 60.3, 64.8, 80.9 (c, $^2J_{CF} = 33.3$ Hz), 121.6 (c, $^1J_{CF} = 287.8$ Hz), 127.1, 128.0, 128.8, 138.0, 161.0.

^{19}F -RMN ($CDCl_3$) δ : -81.6 (s, 3F).

3.4.- 3.4. Síntesis de (-)-(2R,5R)-4-(clorocarbonil)-5-fenil-3-metilen-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)morfolina (92).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 133 mg de **15b** (0.401 mmol) en 4 mL de THF, se le añadió 0.061 mL de Et₃N (0.441 mmol) y 119 mg de trifosgeno (0.401 mmol). La disolución así obtenida se agitó a 60°C durante 1 hora y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 145 mg de **92** (0.368 mmol) como un aceite incoloro. **Rendimiento:** 92%. **R_f:** 0.18 (Hexano:AcOEt) (10:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -140.3 (*c* 0.4; CHCl₃).

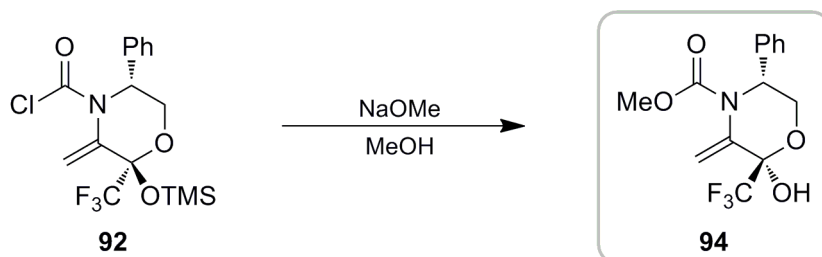
¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0.26 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.80 (dd, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 1H, CHPhCH₂), 4.14 (dd, *J* = 12.8, 5.8 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.21 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H, CHPh), 5.70-5.77 (m, 1H, =CH₂), 5.97-5.60 (m, 1H, =CH₂), 7.29-7.45 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 1.4, 62.8, 65.9, 97.1 (*c*, ²*J*_{CF} = 32.6 Hz), 120.0, 122.0 (*c*, ¹*J*_{CF} = 289.2 Hz), 126.5, 128.5, 128.7, 128.9, 136.6, 147.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ : -80.3 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₆H₁₉ClF₃NO₃Si [M]⁺: 393.0775. Experimental: 393.0783.

3.4.- 3.5. Síntesis de (-)-(2R,5R)-5-fenil-3-metilen-4-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)morfolin-2-ol (94).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 107 mg de **92** (0.273 mmol) en 1.4 mL de MeOH, se le añadió 0.540 mL de MeONa (disolución 1M en MeOH, 0.546 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y media. A continuación, se hidrolizó la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt. Tras reunir las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO₂ empleando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt obteniéndose 62 mg de **94** (0.194 mmol) como aceite incoloro. **Rendimiento:** 71%. **R_f:** 0.14 (Hexano:AcOEt) (4:1). **Rotación específica** [α]_D²⁵: -90.2 (*c* 1.0; CHCl₃).

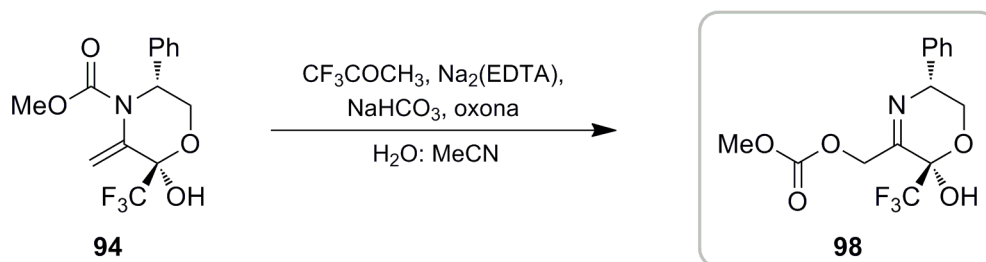
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3.52 (sa, 1H, OH), 3.64 (s, 3H, CH₃), 3.81 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, CHPhCH₂), 3.97 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H, CHPhCH₂), 5.07 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H, CHPh), 5.81 (sa, 1H, =CH₂), 5.98 (s, 1H, =CH₂), 7.22-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 53.2, 60.0, 64.6, 95.6 (*c*, ²*J*_{CF} = 32.9 Hz), 119.3, 121.8 (*c*, ¹*J*_{CF} = 287.1 Hz), 126.1, 128.2, 128.8, 134.3, 138.4, 154.9.

¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ: -84.8 (s, 3F).

EMAR (*m/z*): Calculada para C₁₄H₁₄F₃NO₄ [M]⁺: 317.0875. Experimental: 317.0883.

3.4.- 3.6. Síntesis de (-)-(2R,5R)-5-fenil-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-3-il)metil carbonato de metilo (98).



Procedimiento Experimental.

A una disolución de 37 mg de **94** (0.117 mmol) en 1.2 mL de MeCN, se le añadió 0.9 mL de una disolución $4 \cdot 10^{-4}$ M de Na_2EDTA ($4.68 \cdot 10^{-4}$ mmol) y la mezcló se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se adicionó 0.208 mL de trifluoroacetona (2.340 mmol) y una mezcla de 118 mg de NaHCO_3 (1.404 mmol) y 287 mg de oxona (0.468 mmol). La disolución así obtenida se agitó durante 16 horas dejando que evolucionara hasta temperatura ambiente y se filtró. Tras extraer con CH_2Cl_2 tres veces la fase acuosa de la reacción, las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna *flash* de SiO_2 empleando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt, obteniéndose 18 mg de **98** (0.053 mmol) como un aceite incoloro. **Rendimiento:** 45%. **R_f:** 0.22 (Hexano:AcOEt) (3:1).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3.42 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.03 (dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, 1H, CHPhCH_2), 4.60-4.68 (m, 1H, CHPh), 4.74 (dd, $J = 15.4, 3.3$ Hz, 1H, CH_2O), 4.77 (sa, 1H, OH), 5.10 (dd, $J = 15.4, 1.6$ Hz, 1H, CH_2O), 7.14-7.34 (m, 5H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 55.4, 59.5, 64.4, 65.4 (c, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 88.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz), 121.6 (c, $^1J_{\text{CF}} = 287.2$ Hz), 127.0, 127.9, 128.6, 138.0, 156.2, 159.2.

^{19}F -RMN (CDCl_3) δ : -81.9 (s, 3F).

EMAR (m/z): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$: 333.0824. Experimental: 333.0837.

3.4.- 4. Cálculos teóricos.

3.4.- 4.1. Métodos computacionales.

Las superficies de energía potencial de todos los cálculos comentados en este capítulo han sido realizados con el programa *Gaussian 98*,²⁹³ empleando el método de la densidad electrónica (funcional Becke3LYP) y la base 6-31G* para los átomos de C, H, N, O, Na y F, y el pseudopotencial LANL2DZ para el átomo de yodo. Todos los parámetros geométricos fueron completamente optimizados y los puntos estacionarios localizados se caracterizaron como mínimos o puntos de silla a través del correspondiente análisis vibracional.

3.4.- 4.2. Geometrías y energías de los puntos estacionarios localizados.

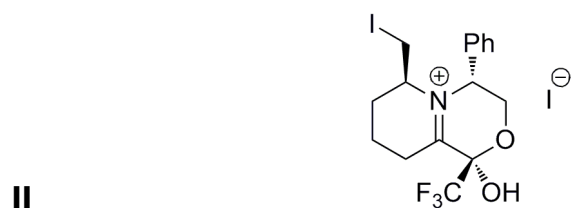
Trans-I				Cis-I			
C	-1.185352	-1.916236	2.028958	C	-4.337768	-0.749101	0.139034
C	-0.345373	-0.634582	2.013816	C	-3.622946	0.601038	-1.697832
H	-0.881498	-2.581511	1.212489	C	-2.269633	0.870741	-1.045290
C	-2.689073	-1.624802	1.929318	H	-3.567542	-0.243259	-2.394091
H	-1.001402	-2.464283	2.958820	H	-3.971462	1.484068	-2.234513
H	0.707284	-0.871903	2.202210	H	-1.501658	0.871843	-1.825848
H	-0.672416	0.030712	2.822544	C	-2.829086	-1.013860	0.380339
C	-3.059412	-0.700201	0.793362	C	-2.483011	-2.115873	1.345003
N	-2.275694	0.259127	0.450866	C	-1.011564	-2.528811	1.341471
C	-0.406477	0.114916	0.697264	H	-0.801377	-3.143564	0.456876
C	-2.692804	1.283468	-0.537971	H	-0.824844	-3.163193	2.213820

²⁹³ Gaussian 98, Revision A.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998. <http://www.gaussian.com/>

C	-4.217926	1.366095	-0.519133
H	-0.230708	1.182308	0.794973
H	-2.380288	0.936408	-1.528271
H	-4.575218	1.733706	0.451586
O	-4.768550	0.083489	-0.807264
H	-4.578519	2.033029	-1.303802
C	-4.402161	-0.933611	0.081520
H	-3.265245	-2.546422	1.856546
C	-2.065533	2.633930	-0.247143
C	-1.415893	3.335572	-1.269486
C	-2.173979	3.220930	1.022412
C	-0.878728	4.601390	-1.029076
H	-1.323125	2.888749	-2.256577
C	-1.633074	4.483589	1.263825
H	-2.668086	2.684171	1.828932
C	-0.985554	5.176512	0.237881
H	-0.369303	5.130985	-1.828688
H	-1.715027	4.925494	2.252757
H	-0.561145	6.158032	0.427884
C	0.108587	-0.458423	-0.511946
H	0.038460	0.155158	-1.405666
H	-0.081064	-1.512763	-0.696018
I	2.585390	-0.407827	-0.248905
H	-3.033477	-1.126159	2.848362
I	5.714474	-0.464379	-0.068583
O	-5.352475	-1.135929	1.086305
H	-6.209147	-1.288340	0.649099
C	-4.313794	-2.184506	-0.844465
F	-5.500567	-2.369659	-1.450583
F	-3.365992	-2.014715	-1.778776
F	-4.028495	-3.306634	-0.159917

E: -1147.96175994 H

$$V_{\text{imag}} = -236.3 i \text{ cm}^{-1}$$

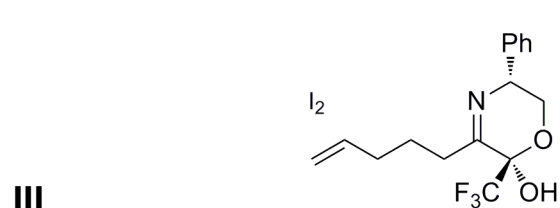


C	-1.043906	-1.798187	2.168027
C	-0.372316	-0.430591	2.068967
H	-0.609938	-2.488374	1.435847
C	-2.550484	-1.654605	1.928534
H	-0.876605	-2.242044	3.154159
H	0.707164	-0.505678	2.219529
H	-0.765314	0.235252	2.849227
C	-2.909126	-0.734312	0.792297
N	-2.107314	0.220801	0.390374
C	-0.607503	0.215877	0.703544
C	-2.592775	1.288163	-0.557674
C	-4.113552	1.337115	-0.460285

C	-0.180561	-0.493409	0.088899
C	-0.082547	-1.317806	1.356860
H	0.959733	-1.641208	1.440488
H	-0.284115	-0.678987	2.226903
O	-4.596140	0.354700	-0.678801
N	-1.931029	-0.267545	-0.156939
C	-2.228993	2.214019	-0.323937
C	-1.674680	3.311379	-0.997051
C	-2.793715	2.405504	0.942605
C	-1.679360	4.577902	-0.415063
H	-1.225585	3.174308	-1.978263
C	-2.791198	3.673682	1.527129
H	-3.243072	1.576610	1.479903
C	-2.235032	4.761411	0.852812
H	-1.238619	5.416104	-0.946735
H	-3.225361	3.808717	2.513769
H	-2.230287	5.744965	1.313487
H	-3.135916	-2.970701	1.159658
C	0.548548	0.765158	0.057983
H	0.490787	1.333916	-0.864491
H	0.450697	1.390315	0.942430
I	2.917749	0.165707	-0.026745
H	-0.026721	-1.095437	-0.811194
I	6.003714	-0.575691	-0.155905
H	-2.782632	-1.738894	2.334801
C	-5.067786	-1.971033	-0.515309
F	-6.331007	-1.619889	-0.796786
F	-4.452243	-2.335473	-1.659837
F	-5.118922	-3.047313	0.287955
O	-4.881773	-0.514371	1.400534
H	-5.783519	-0.167842	1.270265

E : -1147.957018384 H

$$V_{\text{imag}} = -165.2 i \text{ cm}^{-1}$$

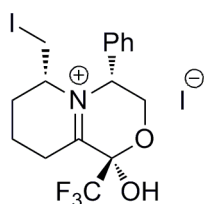


C	-1.244774	-0.449304	2.506898
C	-0.034616	-0.221090	1.574121
H	-0.885089	-0.793144	3.485578
C	-2.240337	-1.488367	1.977633
H	-1.758672	0.503818	2.669605
H	0.464553	-1.185477	1.403012
C	-3.077061	-1.034327	0.797419
H	-2.943767	-1.770020	2.772128
N	-2.997143	0.162390	0.370133
C	-3.295705	-3.059144	-0.745986
F	-2.724572	-2.411082	-1.775458
C	-3.899230	0.608367	-0.695575

H	-0.324809	1.266241	0.750717
H	-2.325276	0.966886	-1.567917
H	-4.439040	1.663627	0.535539
O	-4.649304	0.058071	-0.772447
H	-4.512214	2.027572	-1.204690
C	-4.253275	-0.962537	0.099049
H	-3.037272	-2.618975	1.781794
C	-1.981156	2.645148	-0.269940
C	-1.258491	3.302711	-1.272738
C	-2.171876	3.281870	0.966652
C	-0.730856	4.574865	-1.045807
H	-1.100812	2.817214	-2.232611
C	-1.639890	4.550312	1.193930
H	-2.720821	2.782949	1.761908
C	-0.919954	5.199403	0.187464
H	-0.164930	5.070153	-1.828927
H	-1.785336	5.030965	2.156964
H	-0.502811	6.185741	0.367712
C	0.063728	-0.432771	-0.490588
H	-0.090767	0.133852	-1.408352
H	-0.242286	-1.468484	-0.643799
I	2.375099	-0.437417	-0.272102
H	-3.035016	-1.218567	2.817837
I	5.641400	-0.474480	-0.052630
O	-5.187526	-1.191740	1.112422
H	-6.042825	-1.374655	0.683960
C	-4.165384	-2.201978	-0.850630
F	-5.356229	-2.378954	-1.449857
F	-3.225407	-2.008548	-1.787719
F	-3.871562	-3.333863	-0.188572

E: -1147.968788830 H

IV

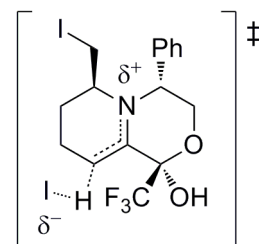


C	4.247300	-0.632282	-0.158482
C	3.465736	0.624457	1.705385
C	2.105425	0.852645	1.054407
H	3.457131	-0.248689	2.368177
H	3.762772	1.504402	2.276590
H	1.334933	0.828255	1.832193
C	2.771414	-1.048018	-0.333314
C	2.497483	-2.265139	-1.169006
C	1.116719	-2.863884	-0.909568
H	1.094086	-3.333194	0.082465
H	0.918920	-3.653394	-1.641038
C	0.291883	-0.644075	0.010443
C	0.073190	-1.761444	-1.009081
H	-0.936506	-2.145337	-0.845827

C	-5.238171	-0.115591	-0.546558
H	-3.463721	0.311040	-1.659484
H	-5.699763	0.149150	0.414849
O	-5.032644	-1.526394	-0.639626
H	-5.931154	0.133010	-1.352860
C	-4.043290	-2.074572	0.193966
O	-4.611669	-2.791527	1.256454
F	-4.168348	-3.962630	-1.238574
F	-2.331030	-3.745097	-0.103358
C	-4.083611	2.115597	-0.678221
C	-4.366999	2.794077	-1.870531
C	-4.035974	2.840743	0.517987
C	-4.601205	4.169678	-1.869223
H	-4.396819	2.242888	-2.808554
C	-4.268173	4.217193	0.521427
H	-3.797538	2.323341	1.442082
C	-4.553442	4.885298	-0.670987
H	-4.813285	4.682361	-2.803624
H	-4.223735	4.768715	1.456978
H	-4.731864	5.957191	-0.667774
C	0.945688	0.741886	2.175711
H	1.404984	0.440093	3.118119
C	1.248549	1.961427	1.674575
H	0.787534	2.325129	0.759793
H	1.901988	2.648485	2.203749
H	-5.264778	-3.399177	0.866848
H	-1.722387	-2.418430	1.716654
H	-0.381058	0.150455	0.605535
I	6.001761	-0.336349	-0.907272
I	3.570592	0.563807	0.487128

E: -1147.984545597 H

V



C	-0.831348	-0.650670	2.365381
C	0.618231	-1.124688	2.472619
H	-1.448071	-1.426905	1.899287
C	-0.923370	0.644198	1.577171
H	-1.243991	-0.498553	3.369173
H	0.668936	-2.159347	2.830056
H	1.145512	-0.506727	3.210490
C	0.145211	1.063837	0.800888
N	1.270249	0.313762	0.558283
C	1.412219	-1.023535	1.158336
C	2.397902	0.905292	-0.214549
C	2.480420	2.383943	0.168578
H	2.464254	-1.114659	1.448719
H	2.152621	0.853949	-1.281579

H	0.083001	-1.330188	-2.018716
O	4.440908	0.474866	0.673835
N	1.809724	-0.329745	0.182543
C	2.048994	2.201612	0.344759
C	1.512500	3.286824	1.051548
C	2.575709	2.412856	-0.934417
C	1.493961	4.561776	0.487494
H	1.091228	3.133980	2.043080
C	2.549347	3.689148	-1.499685
H	3.009231	1.593363	-1.497894
C	2.009886	4.765325	-0.793568
H	1.065087	5.389861	1.043996
H	2.951207	3.839624	-2.497675
H	1.986471	5.754844	-1.240511
H	3.293092	-2.993868	-1.014978
C	-0.495895	0.596494	-0.330282
H	-0.386424	1.408933	0.379774
H	-0.306788	0.950802	-1.343964
I	-2.777714	0.138341	-0.159248
H	0.021715	-0.993876	1.016361
I	-5.956712	-0.542634	0.241110
H	2.592217	-1.951341	-2.220794
C	5.130628	-1.780921	0.448751
F	6.343024	-1.285392	0.733729
F	4.575214	-2.254912	1.584024
F	5.311543	-2.815109	-0.390213
O	4.709085	-0.332927	-1.439856
H	5.591471	0.072535	-1.349713

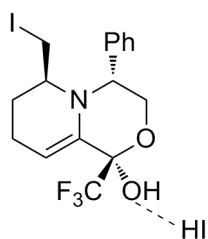
E: -1147.95883931 H

H	2.674610	2.487740	1.245094
O	1.291415	3.059105	-0.192995
H	3.284004	2.877411	-0.383033
C	0.059490	2.452183	0.138422
H	-2.273639	0.305342	0.770572
C	3.751006	0.243712	-0.011668
C	4.370435	-0.392178	-1.095643
C	4.445311	0.320956	1.207376
C	5.646682	-0.945094	-0.968564
H	3.850820	-0.448102	-2.049352
C	5.719061	-0.232571	1.336889
H	3.988226	0.808329	2.064859
C	6.323651	-0.867065	0.248735
H	6.109259	-1.433757	-1.821388
H	6.240523	-0.165695	2.287648
H	7.316436	-1.296143	0.350479
C	1.265719	-2.179894	0.157629
H	1.352007	-3.131331	0.684809
H	2.048583	-2.124417	-0.597785
I	-0.584738	-2.330955	-1.013895
H	-1.514121	1.459634	1.981262
I	-4.005047	-0.203996	0.438491
O	-0.662206	3.285323	0.993356
H	-0.769125	4.137077	0.534587
C	-0.673893	2.393295	-1.237633
F	-0.724630	3.645071	-1.752307
F	-0.012248	1.609103	-2.111194
F	-1.924679	1.948769	-1.134512

E : -1147.96241864 H

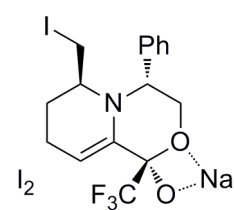
$$V_{\text{imag}} = -615.77 i \text{ cm}^{-1}$$

VI



C	1.403201	-1.140910	2.630784
C	2.512709	-0.114468	2.364413
H	1.781914	-2.162566	2.493979
C	0.228127	-0.927135	1.723135
H	1.094670	-1.074505	3.683174
H	3.466789	-0.451665	2.785157
H	2.257137	0.823773	2.871365
C	0.289591	-0.162516	0.609785
N	1.432286	0.549083	0.235750
C	2.709668	0.230984	0.874307
C	1.425563	1.560169	-0.830558
C	-0.024418	1.916942	-1.160079
H	3.287838	1.165759	0.863865
H	1.871476	1.138269	-1.745125

VIIIA



C	-0.141446	1.769319	0.415593
C	-0.343764	0.372056	-1.683843
C	-1.308998	-0.592522	-0.990463
H	-0.918937	1.111080	-2.255841
H	0.303876	-0.178096	-2.373622
H	-2.017690	-0.935776	-1.755550
C	-1.530618	1.176895	0.766766
C	-2.160989	1.684260	1.856466
C	-3.461001	1.142880	2.370174
H	-4.304089	1.793629	2.084969
H	-3.458769	1.141908	3.467791
C	-3.411789	-0.383536	0.344453
H	-3.420060	-1.440374	0.056735
C	-3.682584	-0.283759	1.851612

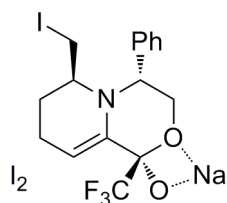
H	-0.489634	2.476934	-0.339740
O	-0.757174	0.731027	-1.424168
H	-0.069588	2.521800	-2.067366
C	-0.956880	-0.040179	-0.284676
H	-3.974731	0.325396	0.182184
C	2.182415	2.834159	-0.473485
C	3.104834	3.377065	-1.375496
C	1.921050	3.522177	0.721408
C	3.753083	4.582238	-1.095505
H	3.315734	2.853795	-2.305730
C	2.570812	4.722863	1.005655
H	1.212009	3.108211	1.434117
C	3.487849	5.257437	0.096416
H	4.466504	4.989318	-1.806787
H	2.359883	5.243343	1.935954
H	3.993073	6.193371	0.318155
C	3.628140	-0.694095	0.063546
H	4.608432	-0.751470	0.539159
H	3.748563	-0.324159	-0.954492
I	3.064917	-2.812621	-0.241673
H	-0.660713	-1.520314	1.902241
I	-5.630023	0.344850	0.218219
O	-2.030497	0.511781	0.472212
H	-1.794674	0.426510	1.412701
C	-1.435985	-1.402531	-0.861285
F	-2.444033	-1.207594	-1.725501
F	-0.442370	-2.033541	-1.503045
F	-1.896626	-2.215444	0.112482

E: -1147.97367928 H

H	-4.696484	-0.634721	2.063138
H	-2.987160	-0.963621	2.357377
O	0.695297	1.778781	1.413905
O	0.494968	0.993377	-0.733149
C	-0.273571	3.198934	-0.205844
F	-0.712174	4.106395	0.680616
F	-1.090328	3.262601	-1.285914
F	0.961072	3.624518	-0.622582
N	-2.079595	0.146943	0.009716
H	-1.669269	2.487703	2.389764
C	-0.620587	-1.827155	-0.409418
C	-0.745317	-3.061252	-1.056968
C	0.145067	-1.758717	0.765847
C	-0.115302	-4.209702	-0.560765
H	-1.339578	-3.131471	-1.965938
C	0.781124	-2.911158	1.263293
H	0.243739	-0.820016	1.303497
C	0.651466	-4.138891	0.598103
H	-0.229932	-5.154709	-1.084351
H	1.320699	-2.854302	2.204830
H	1.137443	-5.026292	0.992744
C	-4.406748	0.376258	-0.545817
H	-4.137378	0.303471	-1.598610
H	-4.499682	1.424563	-0.265935
I	-6.469177	-0.434277	-0.468843
Na	2.499122	1.616035	0.208779
I	3.477410	-1.472155	0.265984
I	5.624620	0.578690	-0.383101

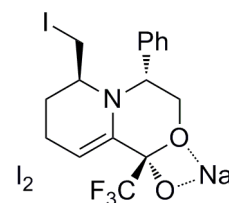
E: -1320.53794499 H

VIII B



C	-0.131291	1.828982	0.311153
C	0.817694	0.794057	2.374760
C	1.655379	-0.186025	1.540979
H	1.450247	1.628920	2.693290
H	0.425897	0.287882	3.260572
H	2.617626	-0.235539	2.063501
C	0.786672	0.907935	-0.479023
C	0.549871	0.685822	-1.780297
C	1.502795	-0.146065	-2.591207
H	1.456246	0.133153	-3.649772
H	1.231198	-1.211127	-2.540677
C	3.019966	-0.206100	-0.545678
H	2.992438	-1.292775	-0.385034
C	2.922650	0.070852	-2.053701
H	3.214095	1.111466	-2.247301
H	3.647495	-0.566340	-2.568448
O	-1.346145	2.074907	-0.213781
O	-0.330137	1.300165	1.677757

VIII C



C	-1.209276	-0.404386	-2.764893
C	-2.645623	-0.483470	-2.215963
H	-1.155011	-0.879925	-3.749314
H	-0.923633	0.649974	-2.906166
H	-2.931252	-1.541034	-2.156786
H	-3.358941	0.000315	-2.889539
C	-0.488433	-0.820206	-0.476746
N	-1.506333	0.051312	-0.054976
C	-0.499262	-2.769534	1.147300
C	-2.771421	0.157399	-0.817684
F	-1.687975	-2.418395	1.671450
C	-1.377941	0.739618	1.229853
C	0.084627	0.631328	1.672504
H	-2.997485	1.223615	-0.928803
H	-1.981852	0.244988	2.006651
H	0.736358	1.155376	0.963011
O	0.486866	-0.735370	1.797581
H	0.208485	1.077762	2.661845

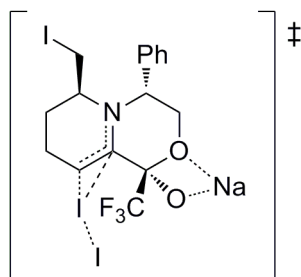
C	0.498457	3.255113	0.494226
F	0.583732	3.915971	-0.659053
F	1.713487	3.268511	1.071378
F	-0.322597	3.998731	1.328554
N	1.918922	0.424407	0.218173
H	-0.299614	1.171369	-2.245174
C	1.116309	-1.614152	1.498358
C	1.921678	-2.658773	1.974701
C	-0.157241	-1.926461	0.999261
C	1.472603	-3.981016	1.956900
H	2.912860	-2.436682	2.366182
C	-0.608530	-3.246586	0.980891
H	-0.802368	-1.141612	0.624712
C	0.203820	-4.277937	1.458825
H	2.114980	-4.774528	2.329376
H	-1.599260	-3.466219	0.592414
H	-0.150749	-5.304962	1.442019
C	4.321025	0.363793	0.039312
H	4.374573	0.280738	1.122656
I	6.137033	-0.715117	-0.634987
H	4.473828	1.401415	-0.256726
Na	-2.262073	2.561288	1.726726
I	-3.165978	0.442439	-0.475002
I	-5.618633	-1.281290	-0.542450

E : -1320.54669681 H

C	0.315160	-1.561207	0.583320
O	1.497568	-2.072796	0.184640
F	0.217255	-3.353821	2.179362
F	-0.707911	-3.718135	0.235824
C	-1.778939	2.209439	1.179428
C	-2.615388	2.741346	2.167528
C	-1.275698	3.063171	0.187100
C	-2.943019	4.098894	2.170313
H	-3.015150	2.087879	2.940499
C	-1.603066	4.418894	0.186563
H	-0.635564	2.658395	-0.592730
C	-2.437013	4.940694	1.179128
H	-3.597502	4.494946	2.941991
H	-1.207832	5.068305	-0.589802
H	-2.694164	5.996313	1.175916
C	-3.882943	-0.490710	0.017297
H	-3.976470	-0.040693	1.003664
H	-3.748199	-1.568127	0.110455
I	-5.911336	-0.217984	-0.840157
Na	2.307027	-2.102086	2.239200
I	3.349608	-0.556246	-0.339322
I	5.811802	1.140892	-0.646442
C	-0.292184	-1.073607	-1.781100
H	0.446063	-1.804909	-2.084644

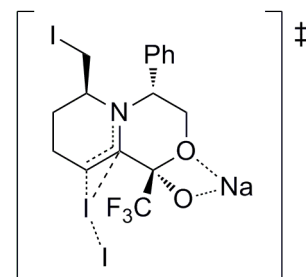
E: -1320.54968880 H

IXA



C	0.159160	2.340874	0.260213
C	1.171290	1.774198	2.459282
C	1.627511	0.377329	1.999987
H	1.983788	2.495904	2.336230
H	0.898881	1.739307	3.517105
H	2.675236	0.284222	2.317295
C	0.773581	1.030775	-0.270857
C	0.519974	0.701943	-1.571266
C	1.075496	-0.534026	-2.213164
H	1.862081	-0.252742	-2.931613
H	0.301165	-1.031889	-2.810454
C	2.432021	-0.774064	-0.075285
H	2.671360	-1.485549	0.720652
C	1.627809	-1.505786	-1.162334
H	2.251787	-2.274474	-1.627113
H	0.797987	-2.019408	-0.664436
O	-1.014090	2.652083	-0.237730
O	0.016476	2.207233	1.749053
C	1.155027	3.527902	-0.010525

IXB



C	0.078838	2.271454	0.543869
C	1.163953	1.245022	2.542945
C	1.665278	0.021526	1.749308
H	1.957775	1.995327	2.595980
H	0.909559	0.936018	3.560280
H	2.706423	-0.107788	2.063004
C	0.674930	1.095583	-0.258287
C	0.231359	0.894883	-1.533087
C	0.781373	-0.260827	-2.317832
H	0.604553	-0.129991	-3.389716
H	0.283698	-1.198126	-2.029652
C	2.598944	-0.479083	-0.531679
H	2.502105	-1.526827	-0.219997
C	2.287592	-0.357982	-2.035164
H	2.773672	0.542758	-2.430036
H	2.735220	-1.212270	-2.551155
O	-1.107566	2.664350	0.162273
O	-0.010240	1.816336	1.979369
C	1.054235	3.502035	0.500224

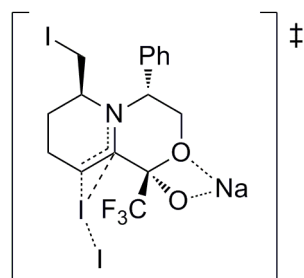
Capítulo 3: Parte Experimental.

F	1.095141	3.904901	-1.294556
F	2.457256	3.206226	0.242359
F	0.856689	4.590763	0.758027
N	1.616108	0.294145	0.535411
H	0.003983	1.433731	-2.180834
Na	-2.259801	2.300398	1.467437
I	-2.572989	0.281367	-0.934390
I	-5.121870	-1.368561	-0.838851
C	0.847454	-0.743968	2.686322
C	1.329555	-1.262194	3.896331
C	-0.359570	-1.238292	2.176155
C	0.616480	-2.240563	4.590392
H	2.273805	-0.899773	4.299170
C	-1.073301	-2.221073	2.867249
C	-0.739298	-0.872757	1.228154
C	-0.590200	-2.721876	4.077794
H	1.008783	-2.633438	5.524579
H	-2.003202	-2.599100	2.450772
H	-1.143714	-3.489208	4.611815
C	3.728906	-0.105121	-0.550837
H	4.217006	0.435285	0.259139
H	3.566126	0.570930	-1.389020
I	5.260355	-1.542849	-1.244701

E : -1320.54389635 H

$V_{\text{imag}} = -58.0 i \text{ cm}^{-1}$

IXC



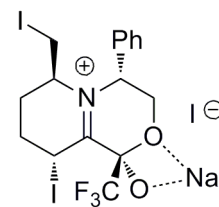
C	0.147384	-1.902158	1.100909
C	0.092321	0.264283	2.374948
C	-1.304527	0.542707	1.801224
H	0.118675	0.580571	3.421826
H	0.828121	0.855869	1.812689
H	-2.037485	0.002712	2.414948
C	-0.474648	-0.979934	0.039421
C	-0.255319	-1.295423	-1.269375
C	-0.903350	-0.547502	-2.396114
H	-1.597687	-1.227607	-2.914825
H	-0.156184	-0.269840	-3.151170
C	-2.336089	0.482984	-0.552810
H	-2.734778	1.434231	-0.196336
C	-1.644902	0.708379	-1.910186
H	-2.377959	1.037094	-2.652267
H	-0.931088	1.528594	-1.775283
O	1.212509	-2.557646	0.701129
O	0.448213	-1.116555	2.356475

F	1.007973	4.085115	-0.705906
F	2.360948	3.180446	0.727314
F	0.709623	4.412862	1.427047
N	1.667187	0.319815	0.306960
H	-0.353924	1.673283	-2.005102
Na	-2.289067	1.969372	1.803363
I	-2.755083	0.341009	-0.829846
I	-5.373003	-1.200716	-0.740530
C	0.937006	-1.272446	2.116825
C	1.382743	-1.995824	3.233030
C	-0.173510	-1.745913	1.410095
C	0.724317	-3.154445	3.644685
H	2.256884	-1.651822	3.783599
C	-0.833772	-2.908157	1.818460
H	-0.526441	-1.214287	0.534494
C	-0.389885	-3.613613	2.937779
H	1.087600	-3.703447	4.509334
H	-1.694399	-3.258970	1.255410
H	-0.901452	-4.519071	3.252125
C	4.022042	0.015281	-0.225679
H	4.268986	-0.007435	0.833298
H	4.187857	1.018197	-0.619115
I	5.594391	-1.254135	-1.125297

E: -1320.53746480 H

$V_{\text{imag}} = -44.7 i \text{ cm}^{-1}$

XA



C	-0.369411	1.900947	1.232480
C	0.899861	0.690997	2.934094
C	1.4619	-0.345047	1.950818
H	1.632289	1.492150	3.087175
H	0.725331	0.202923	3.896217
H	2.532112	-0.448478	2.155508
C	0.444768	1.036380	0.168867
C	0.172983	1.304199	-1.241340
C	1.224564	0.872363	-2.243017
H	2.004663	1.647513	-2.283126
H	0.798606	0.817271	-3.248435
C	2.362400	-0.430334	-0.402022
H	2.530282	-1.448284	-0.041838
C	1.822744	-0.475500	-1.834154
H	2.632491	-0.769882	-2.507580
H	1.052733	-1.251838	-1.894865
O	-1.575794	2.202954	0.891142
O	-0.347330	1.198291	2.503415

C	-0.922393	-2.929996	1.597141
F	-1.289629	-3.758912	0.605688
F	-2.057977	-2.343215	2.061978
F	-0.422958	-3.674755	2.602068
N	-1.325534	0.035863	0.422331
H	0.296116	-2.203588	-1.477623
Na	2.608005	-1.972682	2.186647
I	2.827975	-0.505393	-0.654105
I	5.383531	1.112275	-0.955637
C	-1.593984	2.033080	1.901069
C	-2.593360	2.490827	2.768006
C	-0.840998	2.972769	1.179746
C	-2.838841	3.857647	2.915544
H	-3.185113	1.771663	3.329943
C	-1.087202	4.337994	1.323493
H	-0.066650	2.634407	0.495913
C	-2.086239	4.784104	2.192913
H	-3.620961	4.195618	3.589743
H	-0.498482	5.053673	0.756295
H	-2.278406	5.847821	2.302316
C	-3.466394	-0.555727	-0.547766
H	-3.877919	-0.689092	0.451400
H	-3.155134	-1.522392	-0.941902
I	-5.208370	0.038780	-1.776532

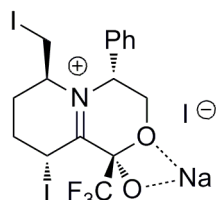
E : -1320.54432594 H

$V_{\text{imag}} = -67.1 \text{ i cm}^{-1}$

C	0.495631	3.229827	1.384789
F	0.262684	4.064996	0.355887
F	1.851393	3.004629	1.386990
F	0.197990	3.864028	2.521616
N	1.362134	0.170351	0.543242
C	0.832547	-1.727231	2.040723
C	1.644361	-2.835431	2.319375
C	-0.546923	-1.918075	1.870513
C	1.090935	-4.112962	2.426658
H	2.714799	-2.699880	2.462422
C	-1.098320	-3.194720	1.973818
H	-1.189375	-1.069848	1.664143
C	-0.281416	-4.294192	2.250701
H	1.732474	-4.962039	2.645192
H	-2.166941	-3.327275	1.832051
H	-0.714149	-5.287661	2.327533
C	3.650268	0.392978	-0.236012
H	3.916754	0.540364	0.809308
H	3.588243	1.364476	-0.724277
I	5.404369	-0.604159	-1.109902
H	-0.238202	2.299907	-1.380621
I	-1.807744	0.063009	-1.546899
Na	-3.517476	1.351796	0.719452
I	-5.118507	-0.767145	-0.619238

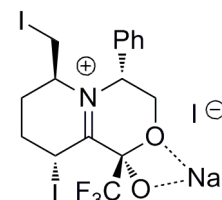
E: -1320.55810547 H

XB



C	-1.034134	1.731066	0.913512
C	-0.805648	-0.017921	2.601388
C	0.290284	-0.741335	1.810539
H	-0.358615	0.659020	3.340315
H	-1.415576	-0.757092	3.124821
H	1.012494	-1.127856	2.535792
C	0.463456	1.407240	0.656857
C	1.264549	2.423429	-0.089385
C	2.642322	2.529289	0.559575
H	2.472692	2.947214	1.561410
H	3.257843	3.251733	0.018715
C	2.405170	-0.047276	0.448428
H	2.252385	-0.195242	-0.624003
C	3.347719	1.162788	0.668560
H	3.826548	1.070068	1.649416
H	4.140326	1.083139	-0.078513
O	-1.565528	1.795197	-0.273155
O	-1.661242	0.679787	1.719163
C	-1.221254	3.027677	1.771184

XC



C	-1.228108	-1.929408	-2.018523
C	-2.443179	-1.599454	-1.151976
H	-1.366255	-2.871427	-2.556479
C	-0.010693	-2.029317	-1.108369
H	-1.096528	-1.145665	-2.771065
H	-2.584842	-2.373228	-0.385606
H	-3.351545	-1.571878	-1.758256
C	-0.020951	-1.127968	0.062827
N	-0.919925	-0.184814	0.210413
C	-0.031234	-2.315612	2.226514
C	-2.272830	-0.239028	-0.468255
F	-1.101458	-1.586356	2.655852
C	-0.607937	0.961434	1.139148
C	0.893689	0.919755	1.448525
H	-2.299673	0.571785	-1.201900
H	-1.161438	0.794754	2.066121
H	1.482685	1.134689	0.546082
O	1.285070	-0.317493	2.023993
H	1.124629	1.696409	2.180298

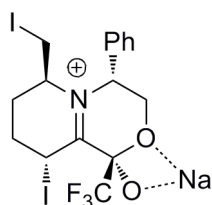
F	-0.876803	4.144609	1.095613
F	-0.448363	2.996860	2.894681
F	-2.499840	3.157415	2.140568
N	1.026182	0.273886	0.992964
H	0.731231	3.365880	-0.109023
C	-0.232996	-1.890798	0.961738
C	-0.191034	-3.186295	1.497510
C	-0.826741	-1.683316	-0.290380
C	-0.750566	-4.256565	0.799193
H	0.268141	-3.358434	2.469558
C	-1.392543	-2.756020	-0.982647
H	-0.873992	-0.686934	-0.721167
C	-1.355640	-4.041366	-0.440378
H	-0.718307	-5.254412	1.227057
H	-1.884858	-2.578880	-1.933161
H	-1.807164	-4.869473	-0.978002
C	2.967986	-1.338552	1.039099
H	2.298738	-2.185018	0.911871
I	4.797416	-1.967284	-0.006330
H	3.265199	-1.233595	2.083113
Na	-3.449845	0.605186	-0.005505
I	1.429548	1.998560	-2.285201
I	-5.451274	-1.260077	-0.720978

E : -1320.55348187 H

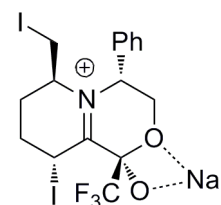
C	0.947785	-1.519365	1.251273
O	1.956056	-2.250851	0.939357
F	0.635363	-2.721583	3.303147
F	-0.543472	-3.404864	1.603162
C	-0.986614	2.298060	0.526620
C	-1.759353	3.203693	1.265526
C	-0.505538	2.680638	-0.734680
C	-2.056768	4.466475	0.750914
H	-2.119064	2.925990	2.254194
C	-0.808875	3.940530	-1.250706
H	0.117573	2.001668	-1.311499
C	-1.585645	4.834703	-0.510128
H	-2.654371	5.159663	1.335728
H	-0.427274	4.226745	-2.226312
H	-1.816721	5.816835	-0.912258
C	-3.337377	0.005458	0.610182
H	-3.226614	0.971883	1.091632
H	-3.347922	-0.792825	1.351983
I	-5.369187	0.099996	-0.224405
Na	3.678678	-0.930391	1.272882
H	0.263911	-3.036017	-0.802200
I	1.844866	-1.339030	-2.176428
I	4.778591	1.478223	0.205084

E: -1320.5522264 H

XIA



XIB

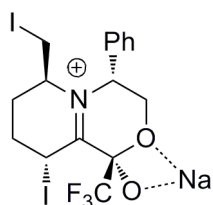


C	-2.019869	-0.898774	-0.923196
C	-0.751714	0.345883	-2.675453
C	0.203741	0.936542	-1.637965
H	-0.302176	-0.534177	-3.146131
H	-0.941873	1.094349	-3.447660
H	1.206855	0.912515	-2.070533
C	-0.774736	-0.629843	-0.009893
C	-0.805989	-1.273746	1.334577
C	0.558846	-1.511313	1.959063
H	0.996957	-2.395750	1.474472
H	0.454126	-1.761355	3.017210
C	1.596347	0.076542	0.291968
H	1.942588	1.107728	0.188855
C	1.453771	-0.285084	1.771736
H	2.450964	-0.462111	2.182905
H	1.032134	0.567045	2.313772
O	-3.166105	-0.830464	-0.332225
O	-2.007648	0.026230	-2.086848
C	-1.819444	-2.341725	-1.557151
F	-1.979663	-3.309294	-0.645698
F	-0.620145	-2.540165	-2.151892
F	-2.779214	-2.514114	-2.508881

C	-2.603825	0.142895	-0.405696
C	-1.620458	1.918615	-1.792895
C	-0.237717	1.695924	-1.175392
H	-1.732882	1.337304	-2.715132
H	-1.753454	2.976774	-2.028486
H	0.508415	1.884926	-1.951482
C	-1.183427	-0.469006	-0.570559
C	-1.028812	-1.936781	-0.342219
C	-0.053260	-2.499024	-1.375887
H	-0.557289	-2.404789	-2.347261
H	0.094698	-3.567449	-1.204443
C	1.254134	-0.383667	-0.661817
H	1.343274	-0.557014	0.414503
C	1.290418	-1.744504	-1.399692
H	1.607526	-1.584142	-2.435518
H	2.070219	-2.339786	-0.920145
O	-2.881062	0.057277	0.866492
O	-2.611843	1.564659	-0.843888
C	-3.662526	-0.524692	-1.341538
F	-3.961133	-1.778327	-0.957538
F	-3.203087	-0.588810	-2.619222
F	-4.795155	0.187428	-1.327868

N	0.261552	0.044699	-0.423076
C	-0.093710	2.364465	-1.209157
C	0.845547	3.363844	-1.500255
C	-1.290859	2.711878	-0.563930
C	0.590380	4.694579	-1.165258
H	1.776183	3.106210	-2.001465
C	-1.539334	4.042226	-0.226372
H	-2.027998	1.953128	-0.321313
C	-0.602777	5.034932	-0.526713
H	1.323643	5.459883	-1.400906
H	-2.465638	4.303200	0.277068
H	-0.801520	6.068626	-0.259905
C	2.526532	-0.866259	-0.493990
H	2.475073	-0.705981	-1.570141
H	2.317584	-1.915389	-0.286125
I	4.632164	-0.553787	0.012277
H	-1.450911	-2.148125	1.316260
I	-2.002433	0.127957	2.624104
Na	-4.350161	-0.479323	-2.102749

E : -1308.93293605 H

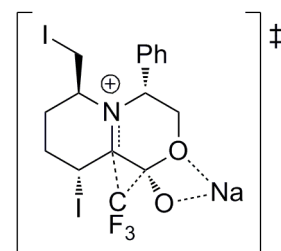


XIC

C	0.357252	-0.836327	-2.463740
C	-0.864659	-1.326361	-1.687935
H	0.619707	-1.524730	-3.271292
H	0.128577	0.128227	-2.925777
H	-0.663990	-2.303177	-1.227488
H	-1.713234	-1.458061	-2.362858
C	1.165299	-0.358483	-0.102875
N	-0.040920	0.027153	0.232321
C	1.764206	-2.113198	1.547183
C	-1.265258	-0.324163	-0.600849
F	0.513536	-2.139175	2.054298
C	-0.225329	0.802680	1.513228
C	1.157521	1.258467	1.990766
H	-1.626143	0.607695	-1.044521
H	-0.641092	0.117640	2.256013
H	1.588977	1.963360	1.266316
O	2.027646	0.156528	2.194262
H	1.045936	1.769792	2.949030
C	2.234231	-0.697659	0.990729
O	3.462622	-0.754355	0.613268
F	2.612386	-2.455679	2.557596
F	1.842587	-3.062328	0.604907
C	-1.138529	2.001570	1.326079
C	-2.174880	2.224091	2.242946
C	-0.912221	2.937932	0.305589

N	-0.119351	0.250423	-0.823251
C	0.024499	2.611912	0.016278
C	0.533968	3.894032	-0.231530
C	-0.282575	2.242686	1.335892
C	0.715667	4.801005	0.814360
H	0.791260	4.190238	-1.246376
C	-0.092675	3.152020	2.382982
H	-0.655774	1.246270	1.557865
C	0.399953	4.433818	2.124311
H	1.114054	5.789180	0.605295
H	-0.305106	2.845845	3.404098
H	0.554585	5.134119	2.939464
C	2.379482	0.554268	-1.094712
H	2.329001	1.525664	-0.608799
I	4.336351	-0.227027	-0.485552
H	2.441978	0.669690	-2.177480
H	-1.997876	-2.420598	-0.377817
I	-0.398388	-2.423373	1.750401
Na	-3.377151	2.117899	1.280637

E: -1308.92922305 H



XIIA

C	-2.018538	-0.893990	-0.854806
C	-0.749924	-0.001749	-2.712113
C	0.065849	0.852035	-1.738315
H	-0.181226	-0.885925	-3.011287
H	-1.012448	0.579424	-3.596085
H	1.082400	0.866164	-2.141951
C	-0.857757	-0.595615	0.008447
C	-0.955081	-1.025253	1.436351
C	0.393093	-1.123532	2.130872
H	0.871576	-2.047542	1.774961
H	0.256413	-1.239691	3.208418
C	1.455027	0.286288	0.309813
H	1.774754	1.313052	0.111709
C	1.258556	0.099207	1.818938
H	2.241057	0.007887	2.288708
H	0.788401	0.996720	2.233200
O	-3.103883	-1.317227	-0.433817
O	-2.005599	-0.440099	-2.146384
C	-0.788056	-2.724044	-1.038545
F	-0.753203	-3.590464	-0.015643
F	0.420339	-2.723841	-1.637242
F	-1.662688	-3.300492	-1.978002
N	0.156687	0.138765	-0.428718
C	-0.380847	2.295593	-1.568634
C	0.5542	3.315502	-1.795010

Capítulo 3: Parte Experimental.

C	-2.978413	3.360394	2.138719
H	-2.351453	1.512089	3.046474
C	-1.722196	4.068733	0.197976
H	-0.105582	2.787871	-0.408775
C	-2.755537	4.281654	1.113920
H	-3.778435	3.521760	2.854774
H	-1.543285	4.785188	-0.598149
H	-3.383780	5.163102	1.028834
C	-2.327642	-0.890865	0.352221
H	-2.607858	-0.184074	1.126973
H	-2.005450	-1.833570	0.795476
I	-4.222481	-1.298580	-0.668831
C	1.526276	-0.718115	-1.492662
H	2.224409	-1.552644	-1.497471
I	2.862678	0.996284	-2.080072
Na	4.317205	-0.544885	2.585348

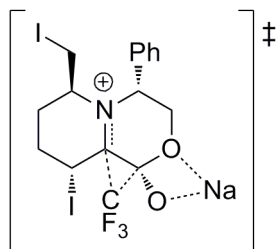
E : -1308.92936458 H

C	-1.691503	2.640443	-1.204462
C	0.191163	4.656608	-1.660442
H	1.571177	3.063720	-2.088754
C	-2.052549	3.980657	-1.071562
H	-2.4392	1.874523	-1.026765
C	-1.113589	4.990593	-1.297125
H	0.926124	5.434991	-1.841837
H	-3.069931	4.236090	-0.790618
H	-1.399808	6.032713	-1.191281
C	2.466303	-0.690590	-0.315148
H	2.468671	-0.645412	-1.403415
I	4.529879	-0.227073	0.260123
H	2.292167	-1.720989	-0.009692
H	-1.561078	-1.920931	1.522987
I	-2.262901	0.500822	2.448214
Na	-3.788903	-2.473274	-2.177193

E: -1308.90887889 H

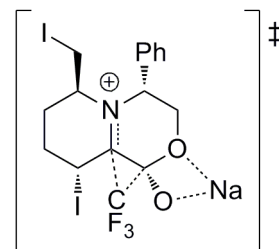
$V_{\text{imag}} = -208.8 i \text{ cm}^{-1}$

XIIB



C	-2.542961	0.308031	-0.287201
C	-1.492996	1.633751	-1.986320
C	-0.131258	1.457349	-1.304379
H	-1.598977	0.933879	-2.819656
H	-1.594082	2.655638	-2.351120
H	0.583728	1.381946	-2.127205
C	-1.241919	-0.364373	-0.118469
C	-1.217656	-1.582732	0.741277
C	-0.221924	-2.658678	0.278162
H	-0.799022	-3.421274	-0.255776
H	0.219695	-3.152295	1.145703
C	1.169220	-0.617761	-0.370449
H	1.413272	-0.470807	0.687732
C	0.870281	-2.097760	-0.651493
H	0.556958	-2.179477	-1.698700
H	1.789648	-2.675897	-0.540144
O	-3.542123	0.080461	0.408581
O	-2.587694	1.431441	-1.070617
C	-2.628653	-1.277582	-1.849759
F	-3.010629	-2.488758	-1.414728
F	-1.756256	-1.444438	-2.862905
F	-3.784284	-0.726818	-2.443659
N	-0.117195	0.1430	-0.608404
C	0.283667	2.623816	-0.418738
C	1.182837	3.565262	-0.940775
C	-0.241592	2.820394	0.865266

XIIC



C	0.447966	-1.576899	-1.853816
C	-0.722679	-0.596848	-1.911621
H	0.167113	-2.492475	-1.315306
C	1.623484	-0.968919	-1.109870
H	0.752751	-1.886739	-2.856070
H	-1.584992	-1.054037	-2.402462
H	-0.443325	0.277383	-2.508848
C	1.247776	-0.237331	0.140425
N	0.047562	0.330994	0.279815
C	1.363107	-1.875295	1.772539
C	-1.149723	-0.131789	-0.514946
F	0.215865	-1.688474	2.450633
C	-0.221629	1.244477	1.432216
C	1.099985	1.797251	1.960779
H	-1.781422	0.751590	-0.612549
H	-0.680222	0.644636	2.224267
H	1.540883	2.511199	1.257877
O	2.062279	0.746336	2.212123
H	0.936259	2.295685	2.915704
C	2.338360	-0.034698	1.113449
O	3.513680	-0.379310	0.937209
F	2.333066	-2.131666	2.744109
F	1.262684	-3.006506	1.060259
H	2.430204	-1.667388	-0.909514
I	2.670013	0.569746	-2.381671
C	-1.143174	2.397114	1.074922

C	1.548132	4.687290	-0.196319
H	1.598223	3.425702	-1.937166
C	0.128134	3.941221	1.610180
H	-0.927426	2.102644	1.303959
C	1.020812	4.876253	1.082193
H	2.246810	5.406608	-0.612777
H	-0.280928	4.080745	2.606359
H	1.308016	5.745059	1.666753
C	2.318746	-0.061236	-1.210730
H	2.460503	1.006919	-1.063730
I	4.242642	-0.917268	-0.601250
H	2.218792	-0.293752	-2.272088
H	-2.227635	-1.958698	0.861974
I	-0.792400	-0.859162	2.829408
Na	-5.075289	0.626212	-1.099493

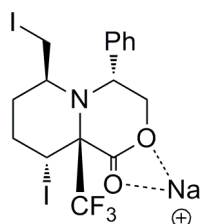
E : -1308.90087066 H

$\nu_{\text{imag}} = -194.9 i \text{ cm}^{-1}$

C	-2.291518	2.626634	1.842485
C	-0.832134	3.272009	0.021865
C	-3.118006	3.717436	1.566149
H	-2.541942	1.953818	2.659670
C	-1.662668	4.356634	-0.256834
H	0.049935	3.100615	-0.591079
C	-2.804621	4.582593	0.516908
H	-4.006478	3.885934	2.167028
H	-1.417844	5.026296	-1.075827
H	-3.448872	5.429189	0.299556
C	-1.907937	-1.186980	0.306629
H	-2.120286	-0.842447	1.316178
H	-1.388054	-2.141806	0.359454
I	-3.886579	-1.630819	-0.531894
Na	4.106326	-0.698204	3.039532

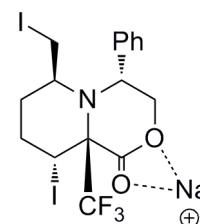
E: -1308.91000840 H

$\nu_{\text{imag}} = -241.4 i \text{ cm}^{-1}$



XIII A

C	2.161055	-0.136153	1.482762
C	0.592687	1.187640	2.715622
C	-0.431178	1.156952	1.579469
H	0.373227	0.461823	3.497159
H	0.655619	2.182159	3.152801
H	-1.389862	0.961608	2.083353
C	0.960915	-0.841889	0.784458
C	1.414274	-1.450239	-0.581388
C	0.251290	-1.874049	-1.470113
H	-0.204932	-2.754106	-1.003014
H	0.630550	-2.207687	-2.439628
C	-1.280594	-0.210767	-0.297668
H	-1.713131	0.775008	-0.489570
C	-0.780339	-0.758510	-1.640710
H	-1.631764	-1.124585	-2.221465
H	-0.338470	0.064769	-2.211803
O	3.308552	-0.530741	1.318532
O	1.943689	0.907830	2.247510
C	0.682779	-2.099118	1.732067
F	1.814392	-2.793511	1.953441
F	-0.218412	-2.955624	1.227337
F	0.214034	-1.683610	2.923825
N	-0.151835	0.063481	0.629104
C	-0.562414	2.515826	0.891513
C	-1.674539	3.317712	1.176227
C	0.423080	3.006477	0.024249
C	-1.800134	4.588984	0.611581



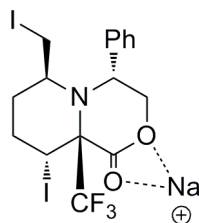
XIII B

C	-2.622289	0.135988	-0.743308
C	-1.356775	1.478900	-2.277080
C	-0.043026	1.140503	-1.578475
H	-1.546029	0.847288	-3.143084
H	-1.377267	2.527222	-2.567438
H	0.658393	1.020792	-2.416774
C	-1.415936	-0.822408	-0.687300
C	-1.498133	-1.645257	0.630274
C	-0.366153	-2.659859	0.724677
H	-0.669038	-3.525777	0.123183
H	-0.292198	-3.022012	1.751564
C	1.061305	-0.625051	-0.121217
H	1.148204	-0.050291	0.809094
C	0.990688	-2.131747	0.209801
H	1.272042	-2.690997	-0.686735
H	1.766878	-2.328639	0.950989
O	-3.702859	-0.117947	-0.232173
O	-2.500845	1.312561	-1.373589
C	-1.706013	-1.859448	-1.876287
F	-2.604235	-2.795207	-1.529898
F	-0.590252	-2.465984	-2.280116
F	-2.226828	-1.207415	-2.952623
N	-0.148707	-0.143337	-0.863667
C	0.456244	2.340835	-0.766083
C	1.384308	3.205187	-1.365296
C	-0.027694	2.652222	0.509146
C	1.819470	4.355733	-0.706160

Capítulo 3: Parte Experimental.

H	-2.453074	2.947353	1.840086
C	0.298645	4.275441	-0.540876
H	1.284007	2.393169	-0.222367
C	-0.812288	5.070715	-0.247502
H	-2.671808	5.195825	0.837903
H	1.067969	4.643821	-1.213764
H	-0.908734	6.057191	-0.691291
C	-2.375664	-1.073862	0.360793
H	-2.562917	-0.777917	1.392831
H	-2.171712	-2.140387	0.330255
I	-4.325565	-0.847813	-0.636721
H	2.122650	-2.256577	-0.407043
I	2.704197	-0.048098	-1.843363
Na	5.108564	-0.323230	0.168512

E : -1308.94658471 H

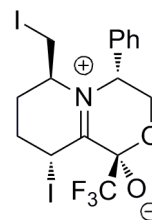


XIIIc

C	0.924651	-2.289068	-0.045137
C	-0.243690	-1.769165	-0.880745
H	0.571477	-2.661887	0.926482
C	1.933968	-1.194561	0.251248
H	1.418204	-3.132948	-0.534976
H	-0.980310	-2.563080	-1.031088
H	0.122970	-1.487884	-1.873568
C	1.288810	0.072316	0.877157
N	0.064272	0.455715	0.196252
C	1.135912	-0.223631	2.439979
C	-0.940200	-0.558259	-0.243530
F	0.873585	0.930091	3.092484
C	-0.413934	1.827306	0.517771
C	0.670255	2.805789	0.085298
H	-1.496022	-0.057835	-1.035337
H	-0.572058	1.936452	1.597355
H	0.745477	2.863823	-1.001538
O	2.006795	2.442783	0.551885
H	0.497778	3.802331	0.493549
C	2.337511	1.221079	0.875080
O	3.497471	0.983627	1.205396
F	2.257143	-0.741744	2.970923
F	0.138023	-1.076580	2.705783
H	2.754934	-1.535563	0.874065
I	3.062306	-0.722549	-1.676697
C	-1.701788	2.262984	-0.169166
C	-2.781342	2.685432	0.617390
C	-1.814409	2.332518	-1.567525
C	-3.952976	3.158954	0.024078
H	-2.705516	2.649326	1.701813
C	-2.986888	2.799390	-2.160528

H	1.776318	2.977031	-2.355164
C	0.410411	3.800480	1.172760
H	-0.724945	1.984519	1.001889
C	1.332575	4.656160	0.567184
H	2.544501	5.008701	-1.182973
H	0.037975	4.020034	2.169558
H	1.677127	5.544833	1.087529
C	2.315041	-0.353372	-0.968970
H	2.436091	0.695731	-1.219799
I	4.190825	-0.792098	0.090955
H	2.331736	-0.964600	-1.872710
H	-2.472972	-2.118372	0.688934
I	-1.558147	-0.377392	2.473135
Na	-4.821861	1.791654	-0.511031

E: -1308.93056611 H



XIV

C	-2.477481	1.081019	-0.323943
C	-1.155338	2.565111	-1.561597
C	0.143165	1.951051	-1.027113
H	-1.417481	2.103000	-2.523289
H	-1.038996	3.641058	-1.698318
H	0.847087	2.020160	-1.866696
C	-1.380357	0.080754	-0.384086
C	-1.634397	-1.399105	-0.656155
C	-0.712105	-1.910577	-1.750120
H	-0.959716	-1.334346	-2.652849
H	-0.928880	-2.958689	-1.974109
C	1.013907	-0.441739	-0.551303
H	1.016326	-0.712836	0.511537
C	0.771212	-1.719341	-1.402911
H	1.350508	-1.664974	-2.332054
H	1.141767	-2.585507	-0.848299
O	-1.963599	0.584822	0.885531
O	-2.238351	2.402780	-0.644152
C	-3.952950	0.789025	-0.600860
F	-4.355206	-0.390388	-0.092401
F	-4.160993	0.756178	-1.936763
F	-4.731099	1.746010	-0.078122
N	-0.100267	0.519987	-0.790377
C	0.740488	2.775379	0.119410
C	1.638093	3.802576	-0.211363
C	0.412099	2.577439	1.466090
C	2.191327	4.619556	0.774534
H	1.911840	3.963027	-1.253340
C	0.971422	3.391526	2.454010
H	-0.290695	1.798955	1.738054
C	1.859008	4.413625	2.114957

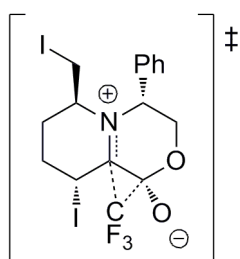
H	-0.991765	2.009173	-2.201139
C	-4.058132	3.215080	-1.365835
H	-4.780673	3.480888	0.648761
H	-3.063252	2.839809	-3.243036
H	-4.969792	3.580028	-1.829219
C	-1.974317	-0.944638	0.833429
H	-2.322756	-0.078953	1.393080
H	-1.641591	-1.715521	1.521150
I	-3.808830	-1.773264	-0.069036
Na	5.321390	0.666694	0.111726

E : -1308.94914802 H

H	2.885885	5.407823	0.496636
H	0.706642	3.224279	3.494642
H	2.291811	5.042401	2.888251
C	2.369812	0.190149	-0.865080
H	2.566597	1.088554	-0.287009
H	2.509533	0.382444	-1.929239
I	4.041873	-1.145132	-0.328492
H	-2.678505	-1.577414	-0.886129
I	-1.422212	-2.647011	1.198729

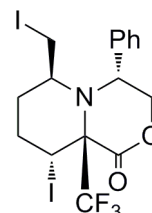
E: -1146.75386851 H

XV



C	0.637198	-1.669179	-1.631191
C	-0.436669	-0.598107	-1.825904
H	0.215079	-2.557392	-1.140280
C	1.744673	-1.166444	-0.726769
H	1.039303	-2.002815	-2.590956
H	-1.266053	-0.983098	-2.425045
H	-0.010454	0.249918	-2.373068
C	1.299904	-0.365379	0.440732
N	0.136672	0.281943	0.433453
C	1.152407	-1.926165	2.195607
C	-0.987075	-0.091209	-0.486785
F	-0.112757	-1.612756	2.592068
C	-0.141675	1.293415	1.492991
C	1.189398	1.640334	2.176815
H	-1.545576	0.830131	-0.658096
H	-0.786727	0.822994	2.241657
H	1.833822	2.191422	1.476218
O	1.845248	0.486896	2.659155
H	0.990525	2.284228	3.036516
C	2.230146	-0.407506	1.623604
O	3.399695	-0.775146	1.534528
F	1.833520	-2.306353	3.272423
F	1.050709	-3.010741	1.377276
H	2.462444	-1.915531	-0.407603
I	3.116393	0.252742	-1.854495
C	-0.816802	2.536805	0.945783
C	-1.986235	3.016464	1.548303
C	-0.256063	3.255754	-0.121340
C	-2.585884	4.194190	1.098190
H	-2.428839	2.467141	2.376258
C	-0.859151	4.428312	-0.575682
H	0.648617	2.892624	-0.602850
C	-2.023990	4.901340	0.034382

XVI



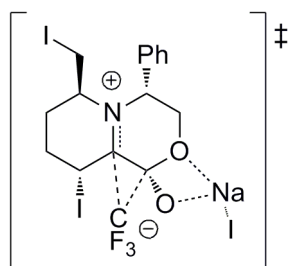
C	1.232528	-2.228439	-0.567945
C	-0.020684	-1.594901	-1.176857
H	0.972945	-2.861692	0.290279
C	2.214958	-1.173484	-0.081177
H	1.718913	-2.881447	-1.298495
H	-0.757365	-2.368696	-1.412836
H	0.257896	-1.125862	-2.125059
C	1.561931	-0.178454	0.905119
N	0.313691	0.349072	0.367557
C	1.391852	-0.908103	2.303184
C	-0.690418	-0.528540	-0.286550
F	1.079527	0.003109	3.255601
C	-0.129806	1.636131	0.945493
C	1.007905	2.641209	0.768249
H	-1.241150	0.131650	-0.956445
H	-0.332573	1.533517	2.021236
H	1.168861	2.847795	-0.293633
O	2.257713	2.201433	1.322893
H	0.779032	3.575730	1.284766
C	2.624070	0.916360	1.268538
O	3.739465	0.586044	1.583135
F	2.498018	-1.552688	2.698215
F	0.396561	-1.822008	2.307911
H	3.112190	-1.590780	0.367237
I	3.081321	-0.092552	-1.855219
C	-1.368824	2.246187	0.304662
C	-2.472036	2.563338	1.106523
C	-1.409434	2.581306	-1.058599
C	-3.594473	3.192491	0.564174
H	-2.451346	2.319383	2.166348
C	-2.531244	3.205765	-1.602786
H	-0.565544	2.341168	-1.700407
C	-3.626731	3.514291	-0.792532

Capítulo 3: Parte Experimental.

H	-3.493106	4.553697	1.575489
H	-0.417872	4.974273	-1.404806
H	-2.491961	5.815442	-0.319982
C	-1.897044	-1.084595	0.251451
H	-2.200564	-0.712637	1.226934
H	-1.450540	-2.069227	0.371719
I	-3.805760	-1.420446	-0.801784

E : -1146.73028952 H

$\nu_{\text{imag}} = -290.7 i \text{ cm}^{-1}$

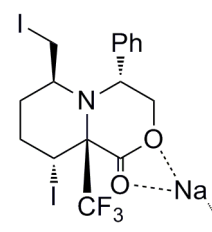


XVII

C	-2.124094	2.191570	-1.216708
C	-2.980646	1.379722	-0.244491
H	-2.139228	1.741676	-2.218739
C	-0.673160	2.213893	-0.772653
H	-2.507769	3.208982	-1.324453
H	-4.011995	1.314122	-0.600412
H	-3.008305	1.881515	0.728733
C	-0.154237	0.905353	-0.280994
N	-0.967978	-0.008596	0.256385
C	0.754375	-0.084542	-2.171587
C	-2.437635	-0.041617	-0.052066
F	0.228373	-1.322963	-2.058678
C	-0.400024	-1.181965	0.987108
C	1.050510	-0.875575	1.366436
H	-2.905816	-0.483195	0.828554
H	-0.393503	-2.030507	0.296048
H	1.094134	-0.111695	2.152053
O	1.799174	-0.435196	0.229592
H	1.540384	-1.779536	1.728228
C	1.307392	0.727648	-0.352935
O	2.118208	1.625172	-0.621930
F	2.007031	-0.211999	-2.648995
F	0.040338	0.589556	-3.101548
H	0.013797	2.640015	-1.497462
I	-0.391779	3.626352	0.970361
C	-1.200058	-1.541921	2.226059
C	-1.612368	-2.865240	2.422434
C	-1.479919	-0.583181	3.212283
C	-2.290922	-3.229639	3.586864
H	-1.397803	-3.615794	1.665148
C	-2.165320	-0.946569	4.370990
H	-1.171150	0.449977	3.070972
C	-2.569204	-2.270763	4.561653
H	-2.603573	-4.260056	3.728019

H	-4.441585	3.427126	1.202484
H	-2.549279	3.451780	-2.660837
H	-4.500006	4.000537	-1.218065
C	-1.741898	-1.111986	0.682614
H	-2.073781	-0.382304	1.418830
H	-1.445369	-2.030600	1.175237
I	-3.614873	-1.670191	-0.373648

E: -1146.79607732 H



XVIII

C	-1.436659	-2.779350	-0.481864
C	-2.173759	-1.631150	-1.172405
H	-1.991255	-3.124182	0.400856
C	-0.044912	-2.349713	-0.031270
H	-1.355006	-3.638131	-1.154104
H	-3.189857	-1.934308	-1.440981
H	-1.653953	-1.396420	-2.105830
C	-0.103537	-1.096261	0.886696
N	-0.928605	-0.045308	0.301088
C	-0.552473	-1.551487	2.339412
C	-2.245606	-0.352174	-0.322322
F	-0.329135	-0.540245	3.220577
C	-0.698809	1.315260	0.836480
C	0.763573	1.681577	0.589792
H	-2.422834	0.474127	-1.010081
H	-0.884559	1.345871	1.918719
H	0.976463	1.812082	-0.472370
O	1.683193	0.664411	1.075296
H	1.036747	2.587056	1.134085
C	1.352212	-0.641552	1.160136
O	2.223035	-1.403218	1.510734
F	0.119503	-2.622843	2.776229
F	-1.862637	-1.850181	2.418087
H	0.495089	-3.140267	0.483460
I	1.251196	-1.975924	-1.802119
C	-1.531587	2.425594	0.207012
C	-2.336749	3.225000	1.027895
C	-1.450152	2.730261	-1.161472
C	-3.053394	4.299725	0.498110
H	-2.399887	3.008924	2.092126
C	-2.168746	3.800912	-1.692157
H	-0.832061	2.124940	-1.819506
C	-2.971372	4.589029	-0.863819
H	-3.673959	4.907148	1.150597

H	-2.379976	-0.196793	5.127008
H	-3.099725	-2.552422	5.466603
C	-2.667329	-0.979418	-1.248079
H	-2.184195	-1.943628	-1.110972
H	-2.346373	-0.554287	-2.196929
I	-4.793449	-1.482264	-1.513082
Na	4.014858	0.308202	-0.709507
I	6.244636	-1.294203	-0.113443

E : -1320.53850946 H

$v_{\text{imag}} = -290.3 \text{ i cm}^{-1}$

H	-2.098057	4.020668	-2.753489
H	-3.528467	5.423810	-1.279303
C	-3.428142	-0.342440	0.670832
H	-3.362962	0.478258	1.382641
H	-3.585443	-1.278078	1.195271
I	-5.362487	0.013267	-0.352938
Na	3.996813	0.103875	1.169695
I	6.203491	1.181402	-0.185791

E: -1320.58862303 H